

Геометрический подход к анализу банка данных по пространственным структурам белков (PDB)

Е. А. ВИЛКУЛ

*Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова
e-mail: elena.tuzhilina@mail.ru*

А. О. ИВАНОВ

*Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова
e-mail: aoiva@mech.math.msu.su*

А. С. МИЩЕНКО

*Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова
e-mail: asmish.profi@gmail.com*

Ф. Ю. ПОПЕЛЕНСКИЙ

*Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова
e-mail: popelens@mech.math.msu.su*

А. А. ТУЖИЛИН

*Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова
e-mail: tuz@mech.math.msu.su*

К. В. ШАЙТАН

*Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова
e-mail: shaytan49@yandex.ru*

УДК 514.8+51-76+57.087

Ключевые слова: математическая модель полипептида, конформация, трёхмерная структура полипептида, геометрический анализ данных, пептидная группа, приложения теории графов.

Аннотация

В данной статье предлагается геометрический подход к анализу базы данных, содержащей информацию о пространственных структурах белков. В результате анализа были выявлены некоторые закономерности, касающиеся конформаций, а также получен список полипептидов, строение которых существенно отклоняется от типичного представления о трёхмерной структуре белка. Данные отклонения могут свидетельствовать как о возможных ошибках и дефектах интерпретационных моделей, так и о наличии неизвестных закономерностей.

Abstract

E. A. Vilkul, A. O. Ivanov, A. S. Mishchenko, Th. Yu. Popelenskii, A. A. Tuzhilin, K. V. Shaytan, Analyzing the data bank of proteins' space structures (PDB): a geometrical approach, Fundamentalnaya i prikladnaya matematika, vol. 20 (2015), no. 3, pp. 33–46.

A geometrical approach to the analysis of a data bank containing information on space structures of proteins is suggested. As a result of the analysis, several relationships concerning possible conformations are found, and also there is obtained a list of polypeptides whose structures differ essentially from typical concepts of the 3D-structure of proteins. Those deviations could indicate possible errors and gaps of the interpreting models in use, as well as some new unknown relations and rules.

1. Введение

В данной работе мы продемонстрируем возможности геометрического подхода к тестированию и анализу информации о пространственной структуре белков. Исследование пространственной структуры биополимеров является сегодня одним из важнейших направлений развития биологии. Современные экспериментальные методы, такие как рентгеноструктурный анализ [9], ядерный магнитный резонанс [14], криоэлектронная микроскопия [7], позволили изучить и описать пространственную структуру десятков тысяч белков. Эта информация собирается, систематизируется и хранится в электронных информационных банках, самым известным из которых является PDB (Protein Data Bank). Ещё в середине 90-х годов прошлого века количество структур, представленных в PDB, превысило 5000, и уже тогда стали подниматься вопросы идентификации файлов, содержащих ошибки и неточности того или иного происхождения, а также оценки значимости этих ошибок для дальнейшего использования конкретных структур [8, 10]. Отметим, впрочем, что данная проблема не получила широкого и всеобщего обсуждения: существует ряд публикаций (см. [8, 10]), касающихся анализа ошибок, содержащихся в PDB, в которых сообщается о наличии разных ошибок и говорится о необходимости более строгого отбора данных. Тем не менее в этих статьях приведено лишь краткое описание работы, проделанной авторами, и данная проблематика до сих пор остаётся не замеченной рядом ведущих специалистов. Как следствие, текущая версия PDB является непригодной для непосредственного использования. Типичной является ситуация, когда специалистам для получения более достоверной информации о трёхмерной структуре белков приходится предварительно обрабатывать данные из PDB с помощью специальных программ, основанных на аппарате молекулярной динамики.

Необходимо отметить, что сегодня существует целый ряд тестов, которые должен пройти файл, прежде чем попасть в PDB. Несмотря на это, многие файлы PDB и сегодня содержат информацию, противоречащую общепринятым представлениям о структуре белков и аминокислот. В наших предыдущих работах на эту тему [2, 3, 11] мы уже применяли простые геометрические модели

при анализе геометрии макромолекул. Нами были протестированы данные, хранящиеся в PDB, полученные методом ядерного магнитного резонанса (около 10 000 файлов). Результатом проделанного отбора (возможно, иногда излишне строгого) стал более короткий, но более надёжный банк данных (около 3 000 файлов) (см. детали в разделе 3). Отметим, что аналогичная работа проделана и для той части PDB, которая получена методами рентгеноструктурного анализа [1]. Цель данной работы — исследовать отклонения от известного «закона плоскости» для пар соседних аминокислот в белках из нашей короткой базы файлов, полученных методом ядерного магнитного резонанса. Напомним (см. детали в разделе 4), что согласно этому закону для каждой пары последовательных аминокислот определённые шесть атомов (три из первой аминокислоты и три из второй) лежат в одной плоскости. Мы изучаем отклонения от этого закона с помощью простого геометрического теста, основанного на вычислении объёмов выпуклых оболочек соответствующих атомов. Оказалось, что даже среди отобранных файлов отклонения от закона плоскости могут быть весьма существенными. Анализ найденных отклонений показал, что чаще всего такие отклонения возникают на переходе от одного типичного элемента вторичной структуры белка (так называемые спирали и листы) к другому.

В дальнейшем интересно было бы также проанализировать возможные связи между отклонениями от закона плоскости и расположением фрагментов активного центра белка.

2. Модели молекулы белка

Молекула белка может быть описана как пространственный геометрический граф, вершины которого соответствуют центрам атомов, а рёбра, реализуемые прямолинейными отрезками, — ковалентным связям.

Молекула белка представляет собой цепочку *остатков аминокислот* специального вида, причём последние могут быть модифицированы. Кроме того, к таким цепочкам могут добавляться компоненты неаминокислотной природы. В настоящей статье мы не будем рассматривать ни модификации аминокислот, ни другие добавки, а ограничимся «блоками», каждый из которых относится к одному из 20 типов так называемых стандартных аминокислот. На рис. 1 приведены названия и структурные формулы этих аминокислот.

Каждая аминокислота устроена следующим образом. «В центре» расположен атом углерода C, который обычно называется *альфа-углеродом* (т. е. первым или основным углеродом) и обозначается через C_α или CA; к нему крепится *карбоксильная группа* COOH, *аминогруппа* H_2N и атом водорода H. Остальная часть аминокислоты — её *радикал* или *боковая цепь* — является «лицом» аминокислоты. Радикал крепится единственной ковалентной связью к атому C_α (см. рис. 1). Исключением является пролин, у которого есть ещё одна связь $N - C_\delta$, в результате чего образуется цикл. Отметим, что пролин, строго говоря, относится к иминокислотам.

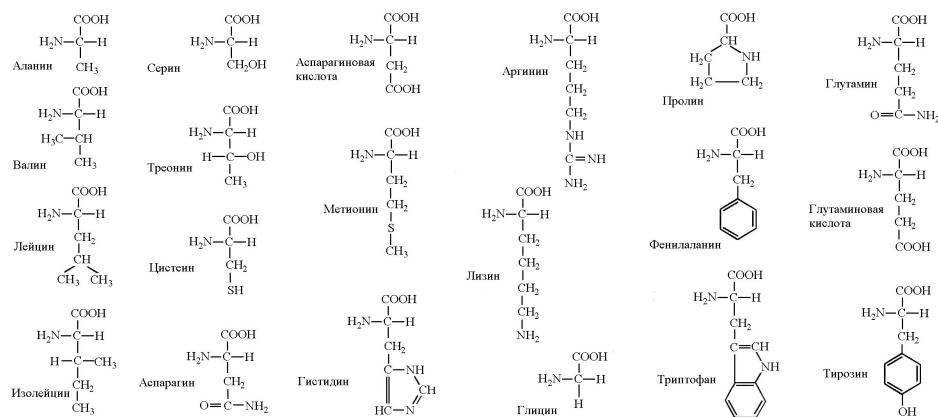


Рис. 1. Структурные формулы двадцати стандартных аминокислот

При образовании белка аминокислоты соединяются друг с другом в цепочку по следующему правилу: карбоксильная группа предыдущей аминокислоты взаимодействует с пептидной группой последующей аминокислоты с выделением молекулы воды H_2O (рис. 2). В результате атом углерода карбоксильной группы соединяется с атомом азота аминогруппы. Образованная связь называется *пеп-*

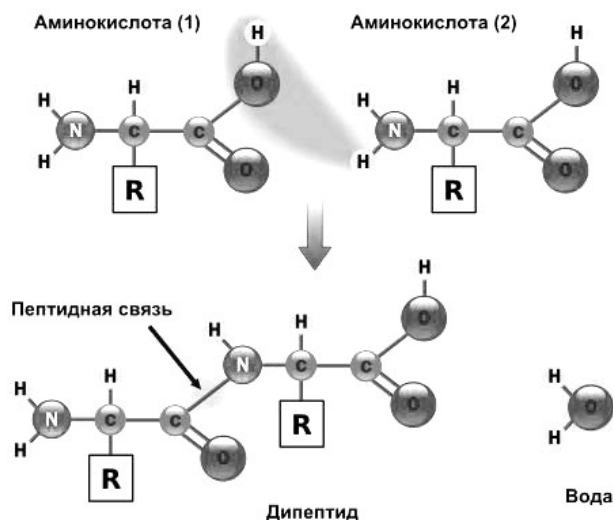
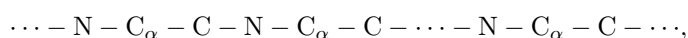


Рис. 2. Образование полипептидной цепи

тидной. Таким образом, если разрезать граф белка по всем пептидным связям, то он распадётся на блоки — *аминокислотные остатки*. Концевой аминокислотный остаток, содержащий аминогруппу, называется *N-концевым*, в отличие от второго концевого остатка, который содержит карбоксильную группу и называется *C-концевым*. Остальные аминокислотные остатки называются *внутренними*.

Если отбросить все радикалы, то останется *углеродно-азотный остов*. Его можно представить как пространственную ломаную вида



к которой в соответствующих местах прикреплены атомы кислорода и водорода.

Пространственная структура белка называется его *конформацией*. Она не может быть произвольной. Считается, что все ковалентные связи достаточно жёсткие, т. е. их длины не могут существенно отклоняться от некоторых характерных значений, зависящих от типа связи. То же верно и для углов между смежными ковалентными связями, называемых *ковалентными углами*. Далее, считается, что связи, смежные с пептидной, образуют достаточно плоскую конфигурацию (мы называем это утверждение *законом плоскости*). Наконец, атомы C_{α} , инцидентные атомам пептидной связи, должны, как правило, находиться «по разные стороны» от прямой, проходящей через пептидную связь (в предположении, что выполняется закон плоскости). В этом случае говорят, что аминокислотные остатки находятся в *транс-конфигурации*. Иногда встречается и второе возможное расположение — *цис-конфигурация*.

Таким образом, при определении конечной конформации граф белковой молекулы можно представить как шарнирный механизм, собранный из достаточно упругих прямолинейных стержней, у которого углы между смежными стержнями могут изменяться достаточно мало. На конфигурационном пространстве всевозможных положений этого шарнирного механизма задают функционал энергии, учитывающий разнообразные нековалентные взаимодействия. В качестве итоговых конформаций рассматривают те, которые соответствуют минимумам этого функционала. При большой размерности конфигурационного пространства функционал может иметь очень много локальных минимумов [4, 5]. Тем не менее, как следует из разнообразных экспериментов, обычно имеется очень небольшое (часто сводящееся к одному) число «глубоких» минимумов, соответствующих устойчивым пространственным структурам белка. Задача об определении «основной» конформации по последовательности аминокислот, образующих рассматриваемую пептидную цепь, имеет первостепенное значение для биологии и медицины. Её экспериментальное решение является дорогим, трудоёмким и требующим много времени, поэтому адекватное компьютерное моделирование могло бы оказаться здесь чрезвычайно полезным.

3. Предварительный отбор файлов

Файлы с информацией о пространственной структуре белков, хранящиеся в Protein Data Bank [12], содержат запись о всех значимых типах атомов, их пространственные координаты и некоторую дополнительную информацию. По этим координатам однозначно восстанавливается пространственный граф белка. По ним также несложно вычислить такие геометрические характеристики, как длины рёбер, соответствующих ковалентным связям, углы между ковалентными связями и т. п.

Мы выбрали для изучения файлы, содержащие информацию о структурах, полученных методом ядерного магнитного резонанса (эти файлы содержат также координаты атомов водорода). Количество этих файлов изначально равнялось примерно 10 000. Оказалось, что химические описания одноимённых внутренних аминокислот в этих файлах не всегда одинаковы. Так, например, глицин появляется в базе примерно 59 000 раз, из которых 55 500 раз его атомный состав описывается как N, CA, C, O, H, HA2, HA3, но 870 раз он выглядит следующим образом: N, CA, C, O, H1, H2, H3, HA2, HA3. В результате были отобраны файлы, в которых описание аминокислот имеет наиболее распространённый вид. Таких оказалось около 3 000. Подобная фильтрация обусловлена тем, что для статистических исследований геометрических свойств графов, соответствующих полипептидам, необходимо, чтобы все записи аминокислот были стандартизированы.

Далее отобранные файлы тестировались на выполнение следующих простых геометрических свойств:

- 1) ковалентные связи между одними и теми же парами атомов в одноимённых аминокислотах имеют близкие длины;
- 2) углы между смежными ковалентными связями в одноимённых внутренних аминокислотах также близки;
- 3) все последовательные пары внутренних аминокислот находятся в транс-конфигурации.

Например, оценка отклонений длин ковалентных связей в данном наборе полипептидов проводилась следующим образом: во всех структурных файлах выбирались внутренние аминокислоты некоторого фиксированного типа, например все глицины; затем по координатам соответствующих атомов вычислялись средние значения длин каждой ковалентной связи; для каждого полипептида, содержащего аминокислоту выбранного типа, для каждой ковалентной связи в этой аминокислоте (например, для связи N – H) вычислялось максимальное относительное отклонение от среднего значения (в процентах). Оказалось, что, несмотря на все предварительные тесты банка PDB, в нём встречаются файлы с огромными отклонениями некоторых длин связей от среднего или стандартного значения. Самое большое отклонение было обнаружено у аланина для связи N – H (705,819 %, файл 2PDE.pdb [13]). На рис. 3 изображены некоторые «аминокислоты» с дефектной структурой из этого файла.

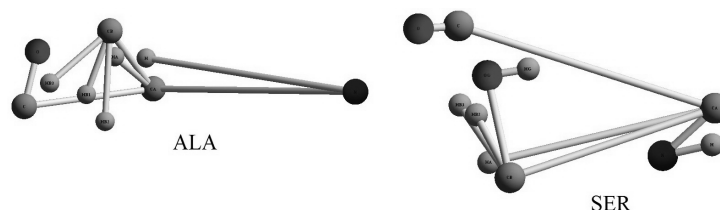


Рис. 3. Примеры некоторых дефектных «аминокислот» из файла 2PDE.pdb

Статистический анализ длин связей по всем 20 остаткам в отобранных 2 862 белковых структурах показал, что для основной массы остатков отклонения длин связей не превышают 5 %. Тем не менее для каждой аминокислоты нашлись файлы, в которых отклонения выходят за пятипроцентный интервал. Количество таких файлов для разных аминокислот оказалось неодинаковым (максимальным (183) для триптофана, минимальным (15) для метионина):

GLY: 28; ALA: 26; SER: 47; CYS: 10; PRO: 157; VAL: 37;
 THR: 43; ILE: 31; LEU: 38; ASP: 29; ASN: 33; GLU: 41;
 GLN: 30; MET: 15; LYS: 53; ARG: 48; HIS: 122; PHE: 26;
 TYR: 42; TRP: 183.

Общее число файлов с отклонениями больше чем на 5 % равно 442 из 2 862, т. е. более 15 % от общего количества (отметим, что в некоторых таких файлах большие отклонения наблюдаются сразу в нескольких аминокислотах). На рис. 4 показаны функции распределения максимальных отклонений по всем связям, по связи $C_{\alpha} - C$ и по связи $C - N$.

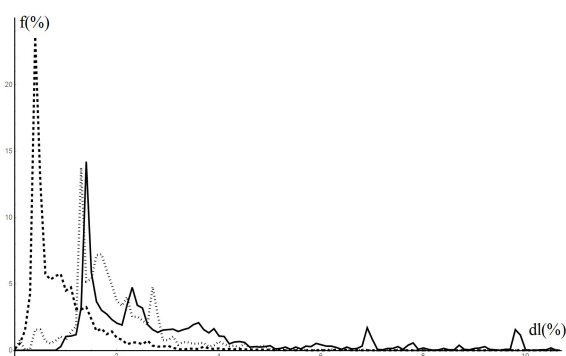


Рис. 4. Количество файлов (в процентах от общего числа рассмотренных, по вертикали), в которых максимальное отклонение от среднего значения длины ковалентной связи лежит в заданных пределах (в процентах, по горизонтали).
 Пунктир — все связи, сплошная линия — связь $C_{\alpha} - C$, точки — связь $C - N$

Аналогичный анализ был проведён для значений валентных углов. В результате фильтрации по критерию отклонения от среднего значения ковалентных связей и углов мы отобрали около 2 500 файлов, для которых проверялся закон плоскости.

4. Закон плоскости

Напомним, что согласно закону плоскости атомы пептидного остова, а именно атомы C_α , C, O одного аминокислотного остатка и C_α , N, H следующего (в случае когда вторая аминокислота — пролин, вместо водорода следует брать атом углерода C_δ), для большинства конфигураций полипептидной цепи лежат примерно в одной плоскости [6].

Проверка этой закономерности осуществлялась следующим образом. Для каждой пары последовательных внутренних аминокислот была построена выпуклая оболочка указанных атомов пептидных групп (т. е. наименьший выпуклый многогранник, содержащий эти атомы) и был вычислен её объём. Если конфигурация близка к плоской, то, очевидно, объём должен быть близок к нулю. Компьютерный эксперимент показал, что для объёмов порядка 1Å^3 и более соответствующая конфигурация уже не выглядит плоской. Вычисление указанных выше объёмов были проведены для всех пар последовательных внутренних аминокислот, встречающихся во всех файлах, полученных методом ядерного магнитного резонанса. Для подавляющего большинства пептидных связей закон плоскости выполняется, тем не менее имеются и достаточно большие отклонения. На рис. 5 представлены максимальные отклонения объёмов для всех пар аминокислотных остатков.

Отметим, что в данном случае переход к рассмотрению всех файлов, полученных методом ядерного магнитного резонанса, требует более внимательного анализа ввиду возможной корреляции объёмов с отклонениями длин связей и углов от средних значений.

Если основывать анализ на упоминавшейся выборке объёмом 2 836 файлов, то пары с рассматриваемым объёмом более 1Å^3 встречаются в 475 структурных файлах (16,7 % файлов). С другой стороны, в этих файлах содержится 190 185 последовательных пар внутренних аминокислотных остатков. Количество пар, в которых выпуклые оболочки пептидных групп имеют объём меньше $0,575$, составляет 95 % от их общего количества. В этом смысле закон плоскости представляется вполне надёжным. Ещё раз подчеркнём, однако, что нарушения этой закономерности встречаются не так уж редко. Соответствующие максимальные значения отклонений показаны на рис. 6. Различие диаграмм на рис. 5 и 6, характеризующих количество пар аминокислот выбранного типа, имеющих большой объём соответствующих выпуклых оболочек, означает, что после фильтрации файлов по длинам ковалентных связей и углам разброс в объёмах выпуклых оболочек существенным образом сократился.

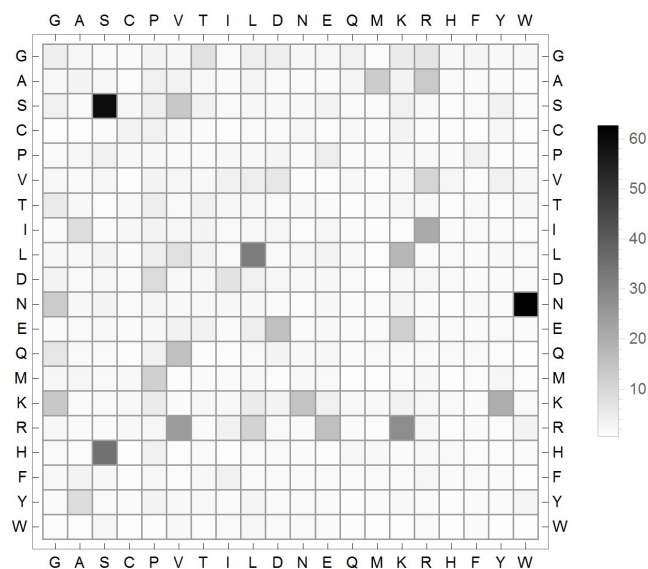


Рис. 5. Максимальные объёмы выпуклых оболочек пептидных групп на парах последовательных аминокислот (первая — по столбцу, вторая — по строке) для всех файлов, полученных методом ядерного магнитного резонанса

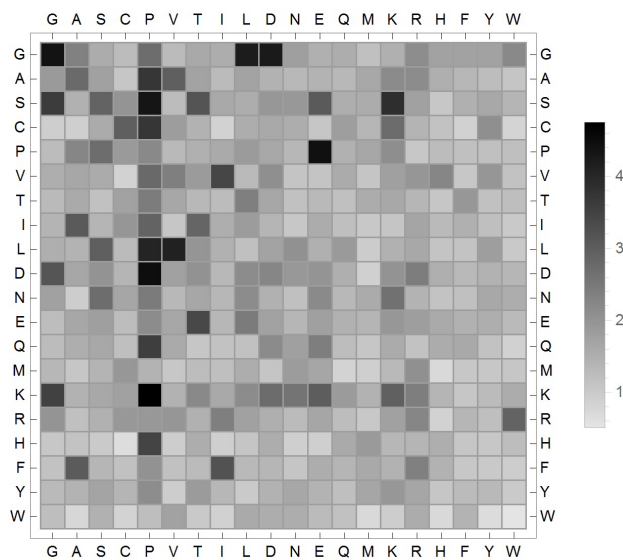


Рис. 6. Максимальные объёмы выпуклых оболочек пептидных групп на парах последовательных аминокислот (первая — по столбцу, вторая — по строке) для отобранных 2836 файлов, полученных методом ядерного магнитного резонанса

5. Закономерности в нарушении закона плоскости

Описанная выше методика изучения отклонения от закона плоскости требует определённой коррекции для пар последовательных аминокислот, вторая из которых является пролином. Дело в том, что у пролина, стоящего вторым, в соответствующей тройке вместо атома Н выбирается атом C_δ , что приводит к разным масштабам. Причина этого — разная средняя длина связей $N-H$ и $N-C_\delta$. Одно из решений этой проблемы — замена положения дельта-углерода пролина на точку, которая лежит на луче $N-C_\delta$ на расстоянии от N , равном средней длине связи $N-H$. Другой метод — рассмотрение вместо описанной выше шестёрки атомов пятёрки, полученной выкидыванием H для всех вторых аминокислот, отличных от пролина, и C_δ , в случае когда вторая аминокислота — пролин. Именно такая модификация оценки планарности пептидной конфигурации обсуждается в настоящем разделе. Отметим, что теперь максимальное значение объёма для «очищенной базы» равно $0,893\text{Å}^3$. При значениях, превышающих 0,5, отчётливо видны большие отклонения от закона плоскости; при значениях 0,4 и ниже закон плоскости визуально выполняется.

Выясним, как локализованы по отношению к типичным элементам вторичной структуры белков, таким как спирали и листы, пары последовательных аминокислот, для которых закон плоскости существенно нарушается. Отметим, что информацию о расположении спиралей и листов в белке можно извлечь из самого PDB-файла (строки, начинающиеся со слов HELIX и SHEET соответственно).

Чтобы составить представление о распределении отклонений от закона плоскости внутри данного белка, построим следующие графики. По оси абсцисс

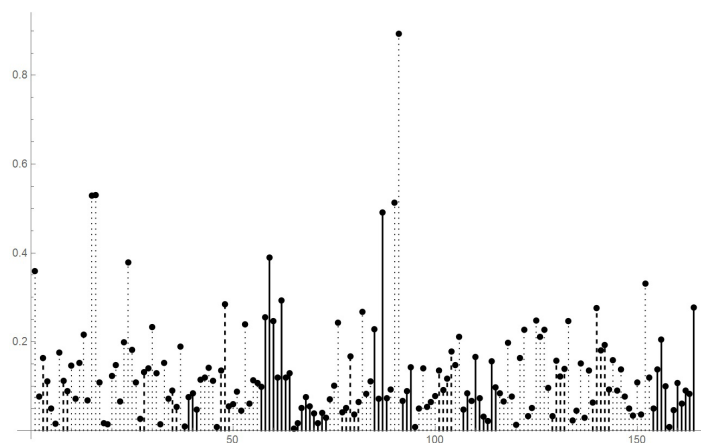


Рис. 7. График объёмов для последовательных пар аминокислот полипептида 2JSY с выделенными отрезками спиралей и листов

мы отложим номер пептидной связи, начиная со второй (напомним, что мы не рассматриваем концевые аминокислоты). По оси ординат будем откладывать объёмы выпуклых оболочек описанных выше пятёрок атомов, соответствующих данным пептидным связям. Значение объёма будем отмечать жирной точкой, соединённой вертикальной линией с осью абсцисс. Если пептидная связь соединяет такие атомы, что по крайней мере один из них не лежит ни в спирали, ни в листе, то вертикальная линия будет точечной. Если же оба атома принадлежат спирали, то линия будет сплошной, а если они принадлежат листу, то линия будет пунктирной. На рис. 7 изображён пример, построенный для файла, содержащего пептидную связь с максимальным отклонением объёма от нуля. Отметим, что этот полипептид имеет восемь спиралей и девять листов. Кроме того, заметим, что большие отклонения от закона плоскости оказались расположенными вне спиралей и листов. Проверим, всегда ли выполняется эта закономерность. Для этого рассмотрим все файлы, в которых отклонение от закона плоскости не меньше 0,5, и изучим, в каких из них такие отклонения попадают в листы и спирали.

Оказалось, что количество файлов с максимальным отклонением от закона плоскости, превышающим пороговое значение 0,5, равно 45. Из них файлов, в которых максимальные отклонения попали в спирали, всего четыре, а тех, в которых максимальные отклонения попали в листы, — восемь. При этом полученные два множества файлов не пересекаются.

Максимальное отклонение, попавшее в листы, может быть большим: например, у полипептида 2H0P оно равно 0,88, а у 2NNT — 0,77 (рис. 8). В пяти файлах из восьми, соответствующих листам, максимальное отклонение больше 0,62.

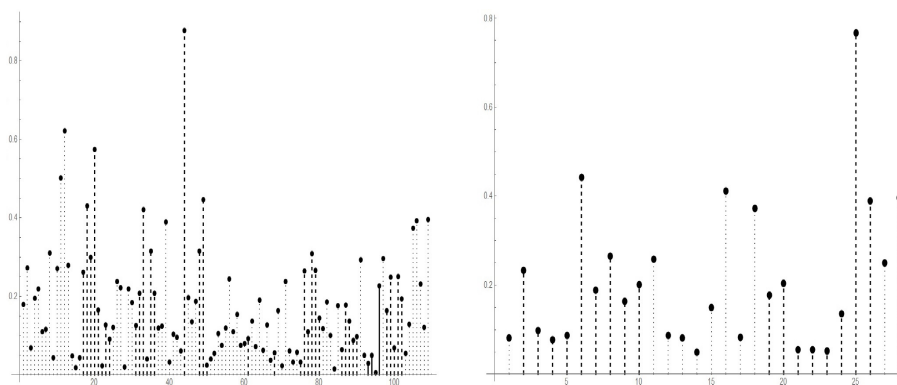


Рис. 8. График объёмов для последовательных пар аминокислот полипептидов 2H0P и 2NNT: максимальные отклонения от закона плоскости попали в листы

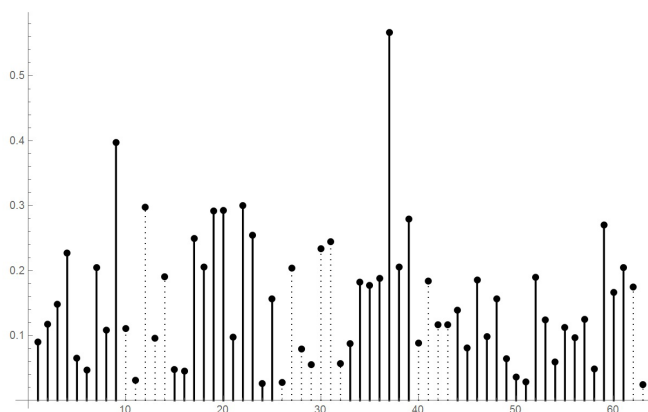


Рис. 9. График объёмов для последовательных пар аминокислот полипептида 1C5A: максимальное отклонение от закона плоскости попало в спираль

Что касается спиралей, здесь ситуация иная: максимальное отклонение не превосходит 0,57. На рис. 9 приведён пример с максимальным отклонением, равным 0.567. Отметим, что в приведённом примере пара с максимальным отклонением находится внутри спирали. В оставшихся трёх файлах связи с максимальным отклонением расположены на границах спиралей (рис. 10).

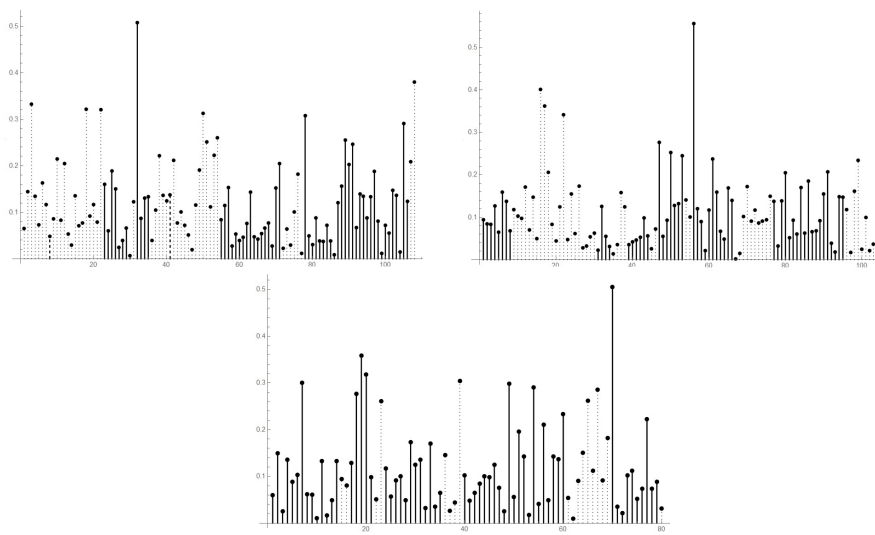


Рис. 10. График объёмов для последовательных пар аминокислот полипептидов 1XYJ, 2L4D и 2LQL: максимальное отклонение от закона плоскости попало на границу спирали

Таким образом, можно высказать гипотезу, что спирали и листы, будучи более «жесткими» фрагментами белков, меньше подвержены искажению, отражающемуся в виде нарушения закона плоскости. При этом устойчивость спиралей выше, в них нарушение закона плоскости меньше.

6. Выводы и благодарности

Проведённый анализ геометрических характеристик аминокислотных остатков позволил высказать гипотезу, что существенные отклонения от закона плоскости связаны с особенностями вторичной структуры белка. А именно, отклонения от закона плоскости более характерны для участков белка, не входящих в такие типичные элементы вторичной структуры, как спирали и листы. При этом спирали явно устойчивее листов, в них нарушение закона плоскости меньше. Вместе с тем наш подход существенно лучше работает на файлах, прошедших более жесткое тестирование на правдоподобность, чем это обычно делается при депонировании структуры в PDB. Наш анализ показывает, что в ряде случаев файлы PDB, вероятно, нуждаются в коррекции. Возможно, необходим более детальный анализ применяемых процедур минимизации достаточно сложно устроенных функционалов, к которым прибегают при восстановлении пространственной структуры, исходя из набора экспериментальных параметров, определённых с конечной точностью.

Авторы благодарят М. Кирпичникова и А. Фоменко за внимание к работе и А. Арсеньева, В. Голо и К. Вютриха за полезные обсуждения. Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда, соглашение № 14-50-00029.

Литература

- [1] Вилкул Е. А., Тужилин А. А. Геометрия аминокислот и полипептидов: случай рентгеноструктурного анализа // Наноструктуры. Матем. физ. и моделирование. — 2014. — Т. 11, № 2. — С. 5—27.
- [2] Иванов А. О., Мищенко А. С., Тужилин А. А. Геометрия аминокислот и полипептидов // Наноструктуры. Матем. физ. и моделирование. — 2014. — Т. 10, № 1. — С. 39—47.
- [3] Иванов А. О., Мищенко А. С., Тужилин А. А. Геометрия ломаных и полипептидов // Наноструктуры. Матем. физ. и моделирование. — 2014. — Т. 10, № 1. — С. 49—76.
- [4] Шайтан К. В. Релаксационная модель идеального фолдинга в однородно вязкой среде // Биофизика. — 2015. — Т. 60, № 5. — С. 843—852.
- [5] Шайтан К. В., Оршанский И. В. Молекулярная динамика самоорганизации и реологическая модель суперспиральной структуры протофибриллы волокна паутины // Биофизика. — 2015. — Т. 60, № 4. — С. 656—660.
- [6] Шульц Г., Ширмер Р. Принципы структурной организации белков. — М.: Мир, 1982.

- [7] Amunts A., Brown A., Toots J., Scheres S. H. W., Ramakrishnan V. The structure of the human mitochondrial ribosome // *Science*. — 2015. — Vol. 348. — P. 95–98.
- [8] Branden C. I., Jones T. Between objectivity and subjectivity // *Nature*. — 1990. — Vol. 343. — P. 687–689.
- [9] Hammond C. *The Basics of Crystallography and Diffraction*. — Oxford: Oxford Univ. Press, 2009.
- [10] Hooft R. W. W., Vriend G., Sander C., Abola E. E. Errors in protein structures // *Nature*. — 1996. — Vol. 381. — P. 272–272.
- [11] Ivanov A. O., Mishchenko A. S., Tuzhilin A. A. Critical analysis of amino acids and polypeptides geometry // *Continuous and Distributed Systems: Theory and Applications*. Vol. 2 / V. A. Sadovnichiy, M. Z. Zgurovsky, eds. — Berlin: Springer, 2015. — P. 29–74.
- [12] Protein Data Bank. An Information Portal. — <http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>
- [13] Protein Data Bank. An Information Portal. 2PDE. — <http://www.rcsb.org/pdb/explore.do?structureId=2pde>.
- [14] Wüthrich K. Protein recognition by NMR // *Nature Struct. Biol.* — 2000. — Vol. 7. — P. 188–189.