

МОДЕЛЮВАННЯ БІОХІМІЧНИХ ПРОЦЕСІВ

УДК 577.152.3.612.014

КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ СТРУКТУРЫ ЦИТОХРОМА P-450 2E1

И. М. ДАНКО, К. А. ОДЫНЕЦ, В. О. КИТАМ, Н. А. ЧАЩИН

Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины, Киев;
e-mail: chaschin@imbg.org.ua, irinad45@mail.ru

Построена компьютерная модель пространственной структуры и активного центра цитохрома P-450 2E1 (CYP2E1) человека по двум белковым матрицам с известными трехмерными структурами цитохромов P-450 2C5 (CYP2C5) и P-450 2C9 (CYP2C9). С помощью методов компьютерного моделирования показана высокая степень гомологии вторичной структуры CYP2E1 человека, мыши, крысы и кролика. Установлена локализация гема и α -спиралей, участвующих в его фиксировании. Активные центры CYP2E1, CYP2C5 и CYP2C9 отличаются как по объему полости, так и по составу образующих их аминокислотных остатков. Представлены ключевые аминокислотные остатки, участвующие в образовании канала и полости активного центра. Рассчитаны площадь поверхности и объем активных центров CYP2E1, CYP2C5 и CYP2C9.

Ключевые слова: цитохром P-450 2E1 (CYP2E1) человека, компьютерное моделирование трехмерной структуры, вторичная структура, модель структуры активного центра.

Моноксигеназная цитохром P-450-зависимая система гемсодержащих ферментов, ассоциированных с мембранами эндоплазматического ретикула, участвует в окислительной и восстановительной биотрансформации широкого ряда гидрофобных соединений и контролирует их превращение в неактивные и растворимые метаболиты.

Цитохром P-450 2E1 (CYP2E1) принимает участие в окислительном метаболизме более 80 экзогенных и эндогенных низкомолекулярных гидрофобных соединений, в том числе ряда лекарственных препаратов [1]. В процессе окислительного превращения ксенобиотиков с участием CYP2E1 может происходить не только их детоксикация, но и активация, приводящая к образованию более токсичных, мутагенных и канцерогенных соединений. Субстратами цитохрома CYP2E1 являются анилин, бензол, парацетамол, хлорзоксазон, диметилнитрозамин, нитрозопирролидин, некоторые алканы и алкены, а также лауриновая и арахидоновая жирные кислоты [1]. Синтез и активность CYP2E1 эффективно индуцируются различными по химической структуре

соединениями, а также при некоторых патофизиологических состояниях. Так, этанол вызывает значительное повышение (в 10–20 раз) содержания и активности CYP2E1 [2].

Особо следует отметить, что при функционировании CYP2E1 генерируются свободные радикалы, избыток которых приводит к интенсификации пероксидного окисления липидов, окислительной модификации белков и нуклеиновых кислот и к формированию состояния окислительного стресса [3]. Специфическими ингибиторами синтеза и активности CYP2E1 являются хлорметиазол, 4-метилпиразол, диаллилсульфид, диэтилдитиокарбамат и дисульфiram.

Поскольку трехмерная структура определяет биологическую функцию белков и эффективность процессов, в которых они участвуют, для изучения структурно-функциональных свойств CYP2E1 важной является информация о его пространственной структуре. С помощью рентгеноструктурного анализа и ЯМР-спектроскопии изучена пространственная структура многих водорастворимых белков. К сожалению, имеются лишь немногочисленные данные о трехмерной структуре мембраносвя-

занных белков. Наличие в структуре цитохрома *P*-450 2E1 гидрофобного N-концевого участка (мембранного якоря) и гидрофобных фрагментов на поверхности белковой молекулы приводит к агрегации молекул в водных растворах и затрудняет определение трехмерной структуры методом рентгеноструктурного анализа.

Для изучения пространственной структуры белков, трудно растворимых в водных растворах, широко используется компьютерное моделирование по гомологии. Метод включает поиск белков с известной трехмерной структурой, имеющих высокую степень гомологии аминокислотной последовательности с исследуемым белком, и использование их в качестве матрицы при построении пространственной структуры. Для предсказания возможной трехмерной структуры и каталитических свойств ферментов семейства цитохрома *P*-450 млекопитающих ранее в качестве матриц широко использовались кристаллографические структуры водорастворимых бактериальных цитохромов: *P*-450_{cam} (СУР101) [4], ВМ-3 (СУР102) [5] и *P*-450_{терп} (СУР108) [6]. Однако низкая гомология аминокислотных последовательностей (<25%) и значительные отличия каталитических свойств бактериальных белков от ферментов млекопитающих ограничивают их использование в качестве белков-шаблонов.

Более точные модели пространственных структур отдельных изоформ цитохрома *P*-450 млекопитающих построены по кристаллической структуре цитохрома *P*-450 2C5 (СУР2С5), полученной методом рентгеноструктурного анализа [7]. Аминокислотная последовательность СУР2С5 имеет высокую степень гомологии (42–78%) с ферментами семейства 2 цитохрома *P*-450. Используя кристаллографические координаты СУР2С5 в качестве матрицы, построены компьютерные модели трехмерной структуры СУР2В1, СУР2В4 и СУР2В5 [8], СУР2В6 [9], СУР2А6, СУР2С8, СУР2С9, СУР2С19, СУР2Д6 [10] и СУР2С9 [11]. В последнее время с помощью рентгеноструктурного анализа исследованы также кристаллические структуры цитохромов СУР2С9 [12], СУР2В4 [13], СУР2С8 [14], СУР3А4 [15] и СУР2А6 [16]. Кристаллы всех этих ферментов получены после удаления гидрофобного N-концевого участка и замены некоторых гидрофобных аминокислотных остатков (а.о.) на поверхности белковой молекулы гидрофильными. Указанные модификации не нарушали трехмерной структуры ферментов, активного центра и не влияли на их активность.

Компьютерные модели пространственной структуры СУР2Е1 человека в настоящее вре-

мя построены лишь на матрицах СУР102 [17] и СУР2С5 [18, 19].

Целью данной работы является построение компьютерной модели пространственной структуры цитохрома *P*-450 2E1 человека, используя в качестве матриц кристаллографические координаты СУР2С9 и СУР2С5, а также определение ключевых аминокислотных остатков, ответственных за каталитическую активность фермента.

Материалы и методы

Аминокислотные последовательности изоформ цитохрома *P*-450 взяты из банков данных: СУР102 бациллы (*Bacillus megaterium*, GenPept код P14779), СУР2С5 кролика (*Oryctolagus cuniculus*, P00179, Swiss-Prot код P08682), СУР2С9 и СУР2Е1 человека (*Homo sapiens*, NP000762 и NP000764.1 соответственно), мыши (*Mus musculus*, NP 067257.1) и крысы (*Rattus norvegicus*, NP 113731.1).

Множественное выравнивание аминокислотных последовательностей проводили с помощью программ веб-серверов CLUSTAL W и ESPript 2.2. Идентификацию элементов вторичной структуры проводили с помощью веб-серверов программ PSIPRED и NPS@. Координатные файлы взяты из банка данных Protein Data Bank (PDB).

Для построения модели пространственной структуры цитохрома *P*-450 2E1 использовали программы веб-серверов ESyPred3D и SWISS-MODEL. Модель пространственной структуры активного центра СУР2Е1 построена с помощью программы Swiss – PDB Viewer. Площадь поверхности макромолекул и объем активного центра рассчитаны с помощью программ веб-серверов GETAREA 1.1 и CASTp.

Результаты и обсуждение

Функциональная активность цитохрома *P*-450 2E1 значительно (до 50 раз) варьирует в микросомах печени отдельных индивидов, что, по-видимому, обуславливает существенные изменения уровня метаболизма ксенобиотиков, в том числе лекарственных препаратов [20]. Информация о его пространственной структуре важна для выяснения молекулярных механизмов взаимодействия фермента с субстратами и поиска его эффективных ингибиторов.

Для сравнительного анализа аминокислотных последовательностей и определения структурно-консервативных участков цитохромов бактерий и цитохрома *P*-450 2E1 млекопитающих в качестве белка-шаблона выбран цитохром *P*-450 ВМ-3 (СУР102) ввиду его более высокой, по сравнению с другими

исследованными бактериальными белками, гомологии с семейством 2 цитохрома *P*-450 млекопитающих. К тому же, СYP102 катализирует окисление субстратов, специфичных и для СYP2E1 человека – фенола, бензола, лауриновой и арахидоновой жирных кислот [21]. Результаты сопоставления аминокислотных последовательностей СYP102 и цитохрома СYP 2E1 свидетельствуют о низкой степени их гомологии (18,6%), что согласуется с данными других авторов [22]. В аминокислотной последовательности СYP2E1 по сравнению с СYP102 обнаружен ряд делеций и вставок (10 и 14 соответственно) (рис. 1). Определение структурно-консервативных участков для аминокислотных последовательностей СYP102 и СYP2E1 выявило несколько регионов, содержащих 1–4 а.о. и расположенных преимущественно в α -спиралях С-концевой части полипептидной цепи. Основные структурные различия белков, связанные с их функциональной активностью, по-видимому, сконцентрированы в участках нерегулярной конформации белковой молекулы.

Поскольку низкая степень гомологии бактериального белка СYP102 и СYP2E1 вызывает определенные сложности при моделировании отдельных участков исследуемого белка, мы построили и сравнили модели пространственной структуры СYP2E1 по двум матрицам – СYP2C5 и СYP2C9. Так как трехмерная структура СYP2C5 определена для укороченного белка, у которого с N-конца удалены первые 29 а.о., то множественное выравнивание проведено, начиная с 30-го аминокислотного остатка [7].

Для характеристики белков-матриц были сопоставлены их аминокислотные последовательности. Результаты выравнивания аминокислотных последовательностей СYP2C5 и СYP2C9 представлены на рис. 1. Степень гомологии и сходства между СYP2C5 и СYP2C9 составила соответственно 77 и 83%. Следует указать, что в аминокислотной последовательности СYP2C9, по сравнению с СYP2C5, содержатся три дополнительных аминокислотных остатка (Asn277, Gly278, Pro279), локализованные между α -спиралями H и I.

Сравнительный анализ аминокислотных последовательностей показал, что длина полипептидной цепи СYP2E1, СYP2C5 и СYP2C9 составляет 493, 487 и 490 а.о. соответственно. В первичной структуре цитохрома *P*-450 2E1, по сравнению с СYP2C5 и СYP2C9, не обнаружены длинные вставки или делеции. В СYP2E1 выявлена только одна делеция в поло-

жении 106, а в СYP2C5 – делеция из трех а.о. в области 277-279 полипептидной цепи. В аминокислотных последовательностях СYP2C5 и СYP2C9, по сравнению с СYP2E1, выявлено соответственно 55 и 59% идентичных, а также 73 и 76% сходных участков. Из этого следует, что СYP2C9 является более предпочтительной структурной матрицей для моделирования по гомологии пространственной структуры СYP2E1. Более того, достаточно высокая степень гомологии между СYP2E1 и СYP2C9 позволяет перенести на модель пространственной структуры СYP2E1 элементы вторичной структуры СYP2C9, определенные с помощью рентгеноструктурного анализа (рис. 1).

Множественное выравнивание аминокислотных последовательностей СYP2E1, выделенных из печени человека, мыши, крысы и кролика, показало высокую степень гомологии и сходства этих белковых молекул (рис. 2). В первичной структуре указанных белков обнаружен ряд структурно консервативных участков, локализованных по всей длине полипептидной цепи и включающих от 1 до 19 а.о. Степень гомологии аминокислотных остатков цитохрома СYP2E1 человека с СYP2E1 мыши, крысы и кролика составляет 80,8, 80,3 и 79,0%, а сходства – 90,0, 92,0 и 90,0% соответственно.

Анализ вторичной структуры СYP2E1, рассчитанной по кристаллографическим координатам СYP2C9 и аминокислотной последовательности с помощью веб-серверов программ PSIPRED и NPS@, показал, что в белковой молекуле содержатся все основные элементы, встречающиеся в структуре других изученных изоформ цитохрома *P*-450 (рис. 3). Номенклатура элементов вторичной структуры представлена по С. А. Hasemann [23]. Исходя из построенной модели трехмерной структуры большая часть молекулы СYP2E1 (63,7%) имеет регулярную структуру – 52,5% аминокислотной последовательности представлено α -спиралями различной длины (от 3 до 33 а.о.), β -тяжи составляют 11,2%. Согласно полученным нами данным по предсказанию вторичной структуры только по аминокислотной последовательности, полученным с помощью программы NPS@, α -спирали и β -тяжи составляют 44,2% и 8,3% соответственно. Распределение элементов вторичной структуры в полипептидной цепи СYP2E1 человека, мыши, крысы и кролика аналогично. Таким образом, вторичная структура, рассчитанная по данным рентгеноструктурного анализа СYP2C9, принципиально сходна со структурой, предсказанной только по аминокислотной пос-

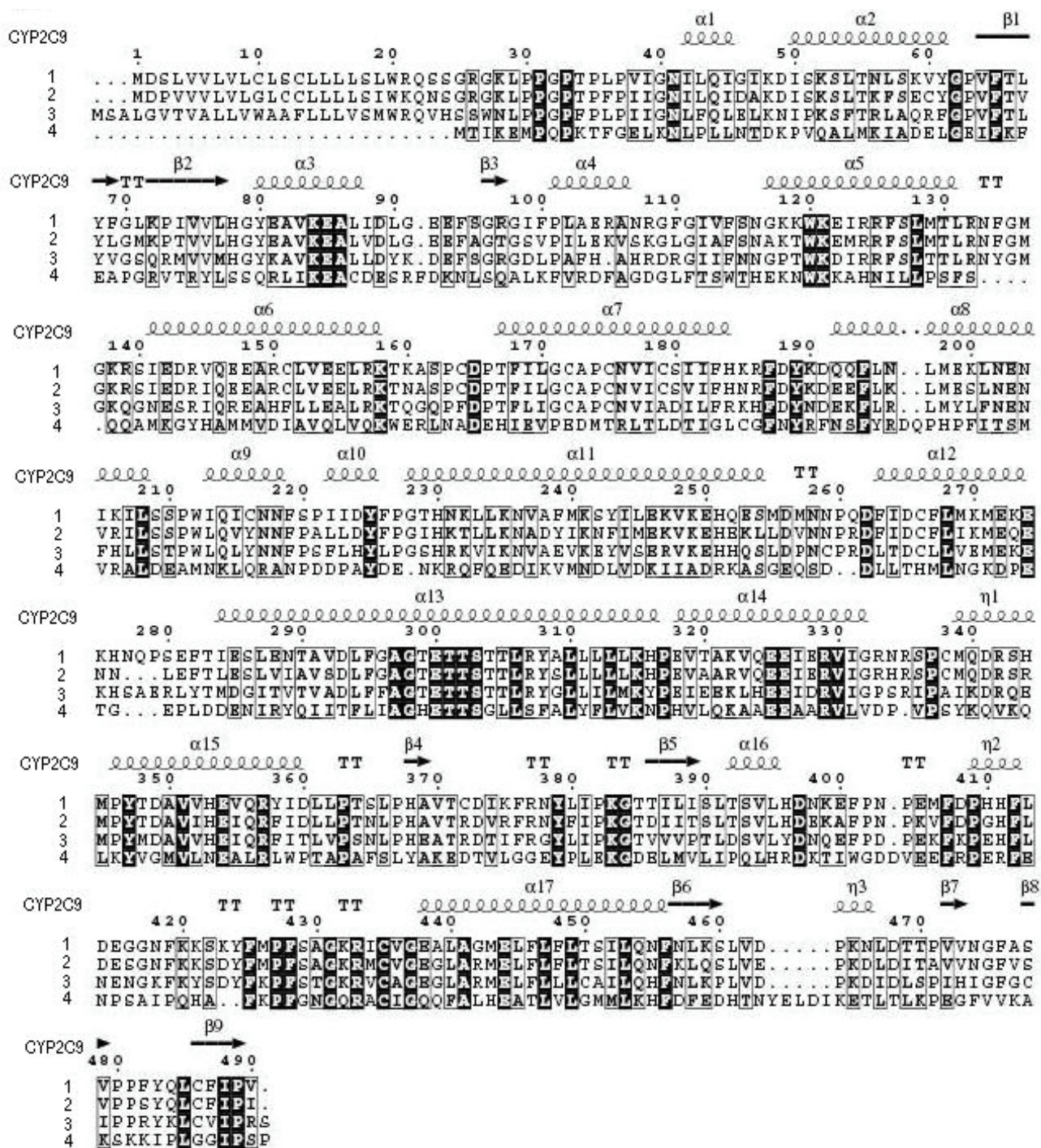


Рис. 1. Сопоставление аминокислотных последовательностей CYP2C9 (*Homo sapiens*, GenPept код NP 000762) – 1, CYP2C5 (*Oryctolagus cuniculus*, P00179) – 2, CYP2E1 (*Homo sapiens*, NP 00764.1) – 3 и CYP102 (*Bacillus megaterium*, P14779) – 4. Вторичная структура и нумерация структурных элементов представлена по данным рентгеноструктурного анализа CYP2C9 (Protein Data Bank код 1OG5, цепь А). α-Спирали представлены витками, β-тяжи – стрелками, повороты – буквами Т. Выравнивание аминокислотных последовательностей проведено с укороченной формой белка CYP102 (удален участок от 490 до 1049 а. о.). Инвертированным шрифтом выделены аминокислотные остатки, идентичные во всех четырех последовательностях. Рисунок выполнен с использованием веб-сервера программы ESPript 2.2.

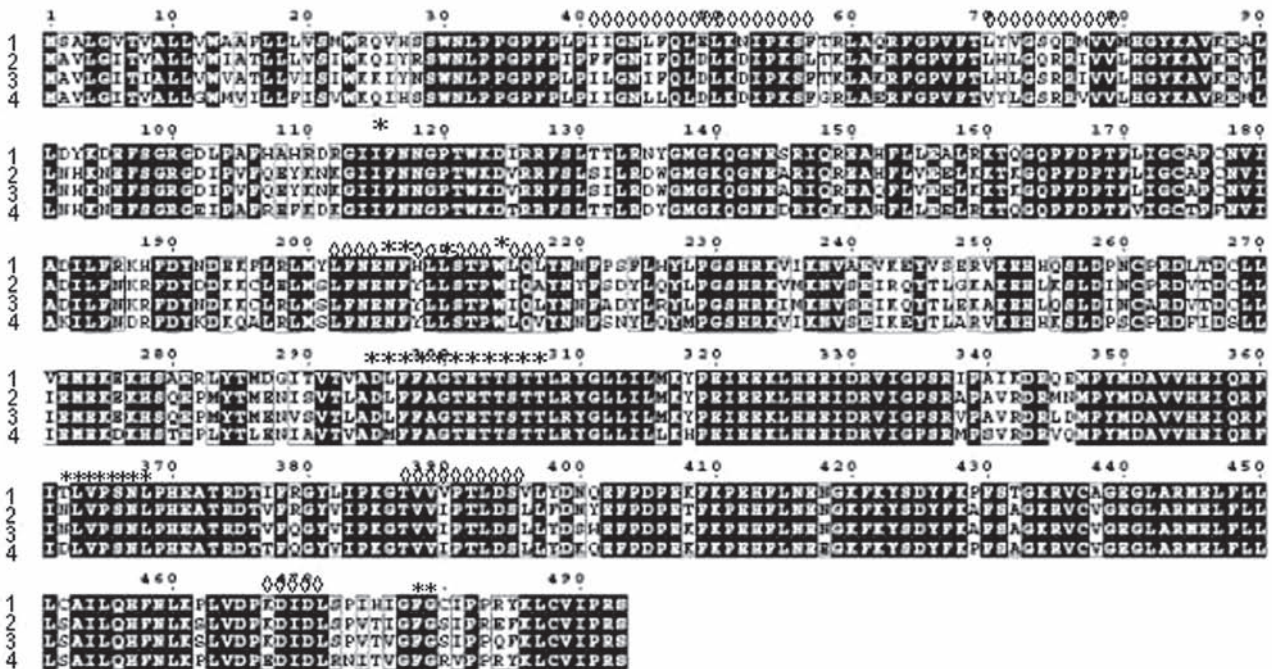


Рис. 2. Сопоставление аминокислотных последовательностей CYP2E1 человека (*Homo sapiens*, GenPept код NP 00764.1) – 1, мыши (*Mus musculus*, NP 67257.1) – 2, крысы (*Rattus norvegicus*, NP 13731.1) – 3 и кролика (*Oryctolagus cuniculus*, Swiss-Prot код P08682) – 4. Аминокислотные остатки, участвующие в образовании полости и канала активного центра, обозначены соответственно * и ◊. Остальные обозначения те же, что и на рис. 1.

ледовательности CYP2E1, однако содержит меньшее число разрывов в α-спиралях (рис. 1 и 3). В молекуле CYP2E1, как и у всех изоформ цитохрома P-450, имеется два домена – трансмембранный и цитозольный. Согласно данным, полученным с помощью веб-сервера PSIPRED, N-концевой гидрофобный участок имеет конформацию α-спирали.

Построение компьютерной модели пространственной структуры по гомологии основано на наличии общих фрагментов в полипептидной цепи CYP2E1, CYP2C5 и CYP2C9. Нами проведено совмещение моделей пространственных структур CYP2E1 и двух матриц по положению C_α атомов их полипептидных остовов (рис. 4). Суммарная площадь поверхности молекул CYP2C9, CYP2E1 и CYP2C5, определенная с помощью программы GETAREA 1.1, составляет соответственно 39358, 21537 и 20831 Å². Обнаруженные различия обусловлены составом аминокислотных остатков, экспонированных на поверхности молекул белков. По величине площади полярных и неполярных участков поверхности CYP2C5 и CYP2C9 отличаются незначительно. Величина отношения площади гидрофобных участков к гидрофильным составляет 1,8. Отношение площади

общей поверхности к площади гидрофобных участков у этих белков также одинаково (1,5). В то же время, для CYP2E1 величина отношения гидрофобных к гидрофильным участкам составляет 1,7, а отношение общей площади поверхности белка к площади гидрофобной поверхности – 1,6. Это означает, что на поверхности CYP2E1 находится меньше гидрофобных а.о., чем на поверхности CYP2C5 и CYP2C9. Молекула CYP2E1 имеет пирамидальную форму, характерную для всех исследованных ранее изоформ цитохрома P-450, и упаковка элементов вторичной структуры в молекуле довольно плотная, за исключением ряда поверхностных петель (рис. 4).

CYP2E1 – гемопrotein, содержащий в качестве простетической группы гем, расположение которого в трехмерной структуре представляет значительный интерес (рис. 5). Согласно модели пространственной структуры активного центра CYP2E1 человека, построенной с помощью программы Swiss-PDB Viewer с использованием кристаллографических координат белков-матриц, гем локализован в глубине белковой глобулы и в его фиксировании участвуют α-спирали I и L. Из этой модели следует, что α-спираль I – самая протяженная

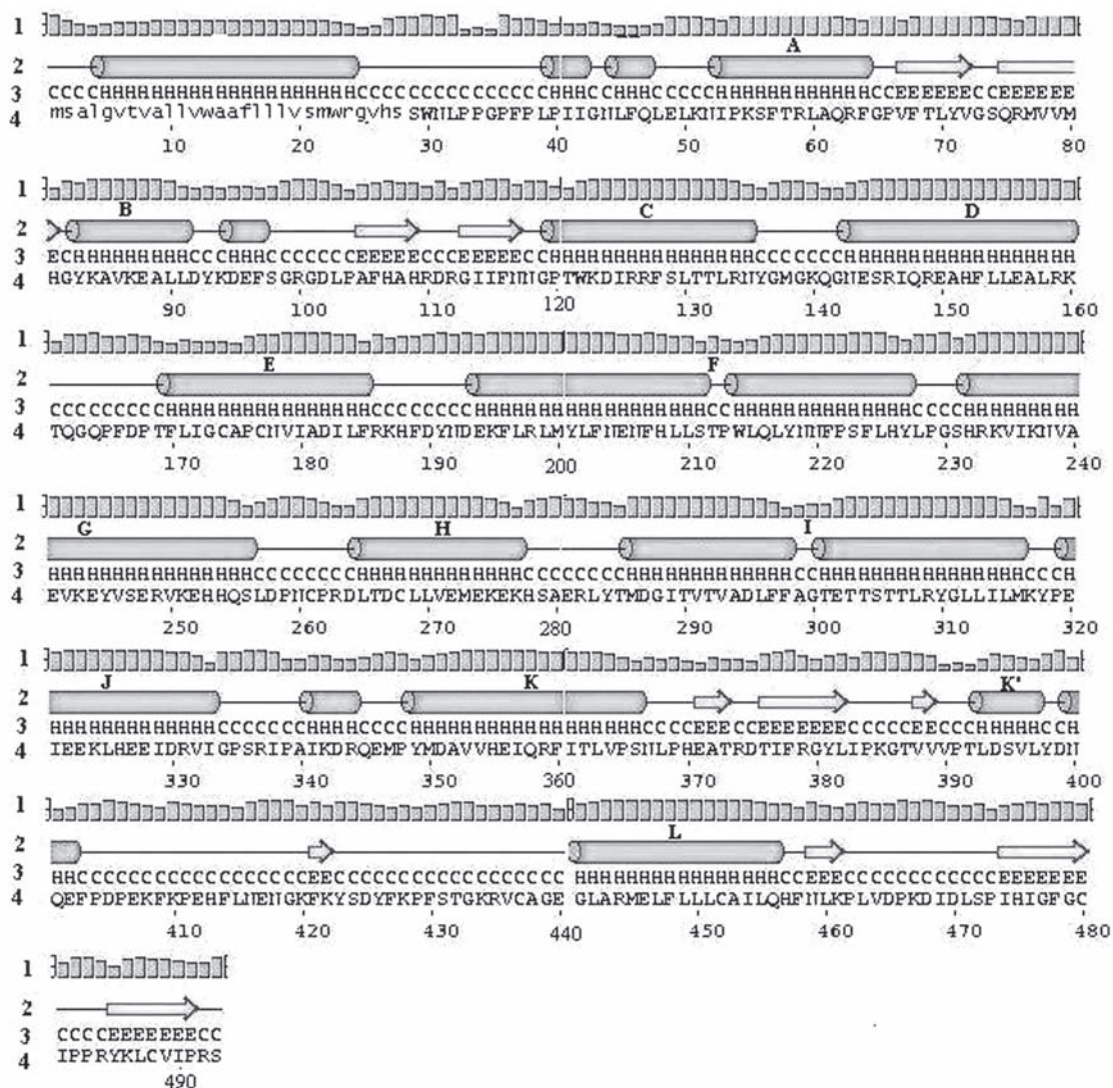


Рис. 3. Вторичная структура CYP2E1 человека, рассчитанная по аминокислотной последовательности. Указаны: 1 – надежность предсказания; 2 и 3 – предсказанные элементы вторичной структуры (α -спирали представлены цилиндрами; β -тяжи – стрелками; нерегулярные структуры – прямыми линиями); 4 – аминокислотная последовательность. Буквенные обозначения спиралей представлены по С. А. Hasetann [23]. Рисунок выполнен с использованием веб-сервера программы PSIPRED.

в структуре CYP2E1 и локализована на участке 284-316. Атом железа гема связан координационной связью Fe-S с остатком цистеина в положении 437 (Cys437). Следует отметить, что локализация гема и участки, отвечающие за его связывание, идентичны у всех изученных изоформ семейства 2 цитохрома P-450 [23]. В то же время, структура участков активного центра, взаимодействующих с субстратом, уникальна у отдельных изоформ и определяет их субстратную специфичность.

Согласно нашей модели активный центр цитохрома P-450 2E1 расположен прямо над атомом железа, карман активного центра открыт над пиррольными кольцами А и D гема

и закрыт над кольцами В и С, что согласуется с данными литературы [24]. Активные центры CYP2E1, CYP2C5 и CYP2C9 отличаются как по объему полости, так и по составу образующих его аминокислотных остатков. Объемы активных центров CYP2C5, CYP2E1 и CYP2C9 составляют соответственно 5422,8, 4717,0 и 3756,9 Å³. Количество аминокислотных остатков, участвующих во взаимодействии с субстратами, также отличается: в CYP2C5 – 25, в CYP2E1 – 21 и в CYP2C9 – 17 а.о. Отличия в объемах активного центра отдельных изоферментов цитохрома P-450 связаны с размером и конформацией субстратов, окисление которых катализируют эти ферменты. Чем больше

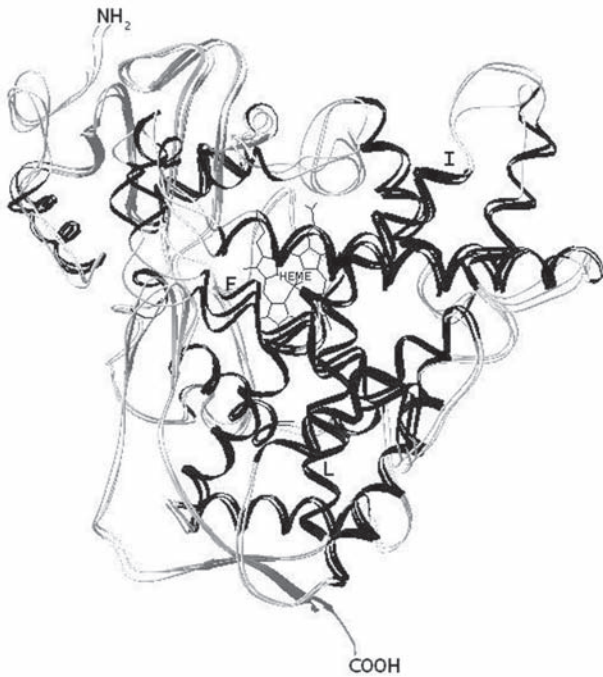


Рис. 4. Совмещение пространственной структуры модели CYP2E1 со структурами белков-шаблонов CYP2C5 и CYP2C9 по положению C_α атомов их полипептидных остовов. α-Спирали выделены черным цветом, β-тяжи – темно-серым, нерегулярные участки полипептидной цепи – серым. Буквами обозначены α-спирали, участвующие в формировании активного центра. Модель трехмерной структуры CYP2E1 человека построена с использованием веб-серверов ESyPred3D и Swiss-Model. Рисунок выполнен с использованием программы Swiss-PDB Viewer 3.7.

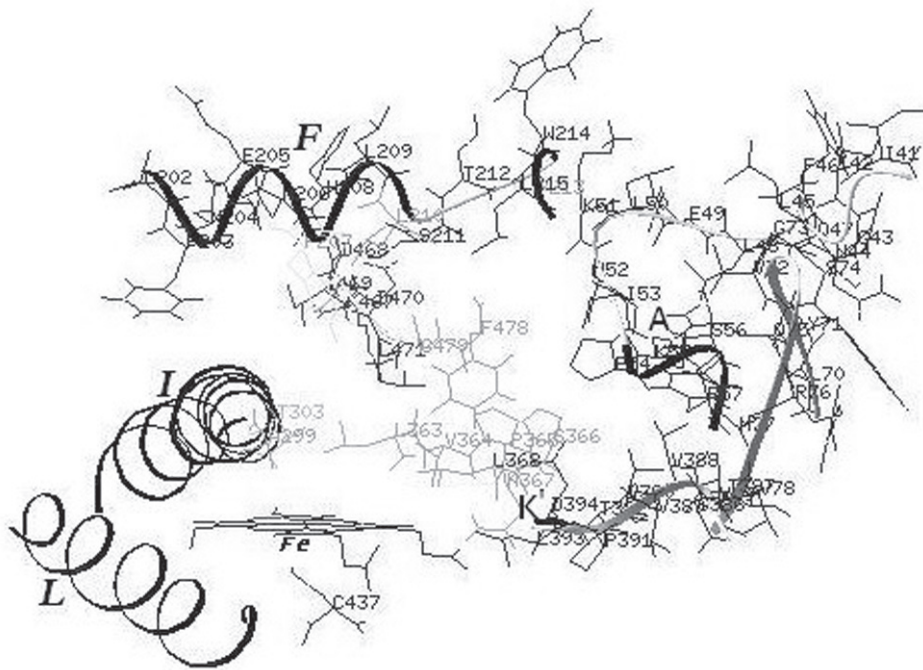


Рис. 5. Модель пространственной структуры активного центра CYP2E1. Обозначены α-спирали, участвующие в стабилизации гема (I и L) и в формировании канала активного центра (A, F и K'). Аминокислотные остатки, образующие полость и канал активного центра, выделены соответственно темно-серым и черным цветом. C437 – образующий координатную связь с атомом железа гема Cys437. Рисунок выполнен с использованием программы Swiss-PDB Viewer 3.7.

полость активного центра, тем более высокомолекулярные субстраты могут подвергаться биотрансформации. Участки связывания субстратов локализованы на дистальной стороне

гема, где происходит их окисление. С помощью модели трехмерной структуры CYP2E1 определены ключевые аминокислотные остатки, ответственные за связывание субстрата – Ile115,

Asn206, Phe207, Leu210, Pro213, Phe298, Ala299, Thr303, Leu363, Val364, Pro365, Ser366, Asn367, Leu368, Phe478 и Glu479 (рис. 2). Из 21 а.о., участвующих во взаимодействии с субстратами CYP2E1, более 66% составляют гидрофобные остатки. Эти данные согласуются с опубликованными ранее результатами, полученными на матрице 2C5 [19]. Полного сравнения нашей модели трехмерной структуры CYP2E1 человека с моделями других авторов провести не удалось ввиду отсутствия пространственных координат этих моделей в базе данных PDB [18, 19].

Большое значение в окислительном метаболизме субстратов имеют также аминокислотные остатки, формирующие канал для прохождения субстрата в полость активного центра (рис. 5). На рис. 2 указано пять участков полипептидной цепи, формирующих канал и локализованных в α -спиралях А, F, K и K'.

Таким образом, используя белки-шаблоны CYP2C5 и CYP2C9, построена компьютерная модель пространственной структуры CYP2E1 человека и определены ключевые аминокислотные остатки, принимающие участие в формировании канала и полости его активного центра. С помощью специальных программ рассчитаны площадь поверхности и объем активного центра модели исследуемого белка CYP2E1 и проведено их сравнение с CYP2C5 и CYP2C9.

В заключение следует указать, что P-450 2E1 (CYP2E1) – высокоиндуцибельный фермент, который значительно активируется специфическими субстратами. Известно, что поступление различных по химической структуре ксенобиотиков в организм человека приводит к повышению уровней экспрессии и активности фермента, а также к образованию и накоплению реактивных метаболитов, вызывающих повреждения макромолекул и клеток. Знание трехмерной структуры белка и состава аминокислотных остатков, участвующих в образовании активного центра CYP2E1, поможет в поиске веществ, способных подавлять его активность. Возможность коррекции каталитической активности CYP2E1 с помощью специфических ингибиторов показана при некоторых патологических состояниях – диабете и ожирении [25]. Исходя из вышеизложенного, выяснение молекулярных механизмов взаимодействия цитохрома P-450 2E1 (CYP2E1) с субстратами и ингибиторами имеет первостепенное значение.

КОМП'ЮТЕРНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ПРОСТОРОВОЇ СТРУКТУРИ ЦИТОХРОМУ P-450 2E1

І. М. Данко, К. О. Одинець, В. О. Китам, М. О. Чащин

Інститут молекулярної біології і генетики
НАН України, Київ, Україна;
e-mail: chaschin@imbg.org.ua, irinad45@mail.ru

Побудовано комп'ютерну модель просторової структури і активного центру цитохрому P-450 2E1 (CYP2E1) людини за двома білковими матрицями з відомою тривимірною структурою – CYP2C5 і CYP2C9. За допомогою методів комп'ютерного моделювання показано високий ступінь гомології вторинної структури CYP2E1 у людини, миші, щура і кролика. Встановлено локалізацію гема і α -спіралей, що беруть участь у його фіксації. Активні центри CYP2E1, CYP2C5 і CYP2C9 відрізняються як за об'ємом карману, так і за складом амінокислотних залишків, що їх утворюють. Наведено ключові амінокислотні залишки, які беруть участь в утворенні каналу і карману активного центру. Розраховано площу поверхні та об'єм активного центру CYP2E1, CYP2C5 і CYP2C9.

Ключові слова: цитохром P-450 2E1 (CYP2E1) людини, комп'ютерне моделювання тривимірної структури, вторинна структура, модель структури активного центру.

COMPUTER MODELING OF CYTOCHROME P450 2E1 THREE-DIMENSIONAL STRUCTURE

I. M. Danko, K. A. Odynets, V. O. Kitam, N. A. Chaschin

Institute of Molecular Biology and Genetics,
National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv;
e-mail: chaschin@imbg.org.ua, irinad45@mail.ru

Summary

A computer model of human cytochrome P450 2E1 (CYP2E1) three-dimensional structure and active site was constructed based on homology with crystallographic coordinates of CYP2C5 and CYP2C9. A high degree of secondary structure homology for human, mouse, rat and rabbit CYP2E1 was demonstrated. The location of heme and the supporting α -helices was established. CYP2E1, CYP2C5 and CYP2C9 active sites are distinguished by pocket size and their amino acid residues com-

position. Key amino acid residues forming the active site channel and substrate-binding cavity are presented. Active site surface area and volume for CYP2E1, CYP2C5 and CYP2C9 were calculated.

Key words: human cytochrome P450 2E1 (CYP2E1), computer modeling of three-dimensional structure, secondary structure, active site structure model.

1. Tanaka E., Terada M., Misawa S. // J. Clin. Pharm. Ther. – 2000. – **25**, N 3. – P. 165–175.
2. Ingelman-Sundberg M., Ronis M.J.J., Lindros K. O. et al. // Alcohol. Alcoholism. – 1994. – Suppl. 2. – P. 447–452.
3. Guengerich F. P. // Chem. Res. Toxicol. – 2001. – **14**, N 6. – P. 611–650.
4. Poulos T. L., Finzel B. C., Howard A. J. // J. Mol. Biol. – 1987. – **195**, N 3. – P. 687–700.
5. Ravichandran K. G., Boddupalli S. S., Hasemann C. A. et al. // Science. – 1993. – **261**, N 5122. – P. 731–736.
6. Hasemann C. A., Ravichandran K. G., Peterson J. A., Deisenhofer J. // J. Mol. Biol. – 1994. – **236**, N 4. – P. 1169–1185.
7. Williams P. A., Cosme J., Sridhar V. et al. // Mol. Cell. – 2000. – **5**, N 1. – P. 121–131.
8. Spatzenegger M., Wang Q., He Y. Q. et al. // Mol. Pharmacol. – 2001. – **59**, N 3. – P. 475–484.
9. Wang Q., Halpert J. R. // Drug Metab. Dispos. – 2002. – **30**, N 1. – P. 86–95.
10. Lewis D. F. // Xenobiotica. – 2002. – **32**, N 4. – P. 305–323.
11. Afzelius L., Zamora I., Ridderstrom M. et al. // Mol. Pharmacol. – 2001. – **59**, N 4. – P. 909–919.
12. Williams P. A., Cosme J., Ward A. et al. // Nature. – 2003. – **424**, N 6947. – P. 464–468.
13. Scott E. E., White M. A., He Y. A. et al. // J. Biol. Chem. – 2004. – **279**, N 26. – P. 27294–27301.
14. Schoch G. A., Yano J. K., Wester M. R. et al. // Ibid. – 2004. – **279**, N 10. – P. 9497–9503.
15. Yano J. K., Wester M. R., Schoch G. A. et al. // Ibid. – N 37. – P. 38091–38094.
16. Yano J. K., Hsu M. H., Griffin K. J. et al. // Nat. Struct. Mol. Biol. – 2005. – **12**, N 9. – P. 822–823.
17. Lewis D. F., Bird M. G., Dickins M. et al. // Xenobiotica. – 2000. – **30**, N 1. – P. 1–25.
18. Park J. Y., Harris D. // J. Med. Chem. – 2003. – **46**, N 9. – P. 1645–1660.
19. Lewis D. F., Lake B. G., Bird M. G. et al. // Toxicol. in Vitro. – 2003. – **17**, N 1. – P. 93–105.
20. Kim R. B., O'Shea D. // Clin. Pharmacol. Ther. – 1995. – **57**, N 6. – P. 645–655.
21. Davis S. C., Sui Z., Peterson J. A., Ortiz de Montellano P. R. // Arch. Biochem. Biophys. – 1996. – **328**, N 1. – P. 35–42.
22. Tan Y., White S. P., Paranawithana S. R., Yang C. S. // Xenobiotica. – 1997. – **27**, N 3. – P. 287–299.
23. Hasemann C. A., Kurumbail R. G., Boddupalli S. S. et al. // Structure. – 1995. – **3**, N 1. – P. 41–62.
24. Mackman R., Guo Z., Guengerich F. P., Ortiz de Montellano P. R. // Chem. Res. Toxicol. – 1996. – **9**, N 1. – P. 223–226.
25. Woodcroft K. J., Hafner M. S., Novak R. F. // Hepatology. – 2002. – **35**, N 2. – P. 263–273.

Получено 07.02.2006