

О ВОЗМОЖНОЙ РОЛИ ФОТОМОДИФИКАЦИИ ТРИПТОФАНА В РЕГУЛЯЦИИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ALPHA_{2b} -ИНТЕРФЕРОНА ЧЕЛОВЕКА

У.В. Рожковская, В.Г. Артюхов, М.А. Борщевская, Е.А. Гончарова, И.А. Колтаков

Воронежский государственный университет

Поступила в редакцию 10.09.2024 г.

Аннотация. Пандемия COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, выявила острую проблему роста вирусной нагрузки в весенне-летний период. Увеличение длины светового дня и повышение температуры окружающего воздуха вызывают увеличение площади открытых кожных покровов человека и, как следствие, рост естественной его инсоляции. Небольшая глубина залегания капилляров в коже делает возможным осуществление фотомодификации как иммунокомпетентных клеток, так и гуморальных факторов крови. Одним из важнейших гуморальных факторов крови, осуществляющих не только иммунорегуляторное действие, но и контролирующую естественную противовирусную защиту, являются альфа-интерфероны. Постоянное их присутствие в плазме крови способствует возможности осуществления их фотомодификации естественным УФ-излучением, проникающим в глубинные слои кожи. Это может отражаться на их способности взаимодействовать с клеточными рецепторами и формировании противовирусной защиты организма человека.

В связи с этим большой практический интерес вызывает изучение роли фотоиндуцированных конформационных перестроек интерферонов крови человека и молекулярно-химических процессов их протекания в ослаблении естественной противовирусной защиты организма человека.

Методами компьютерной химии были изучены особенности организации пространственной структуры, наличие пор, туннелей и полостей в молекуле интерферона alpha_{2b} человека и роль аминокислотных остатков триптофана в формировании полос поглощения электронного спектра белка в диапазоне длин волн 150 – 400 нм. Показано, что в области спектра электромагнитных излучений 260 – 300 нм существенный вклад в поглощение энергии квантов света вносит остаток триптофана Trp 140, потенциально способствуя нарушению процесса взаимодействия с IFN α I, снижая уровень естественной противовирусной резистентности человека.

Ключевые слова: alpha_{2b} -интерферон, SARS-CoV-2, Триптофан, Электронные спектры поглощения

В современной медицине довольно часто и эффективно применяются естественные и генно-инженерные препараты интерферонов не только для лечения и профилактики вирусных заболеваний, аутоиммунных и онкологических патологий, но и как иммуномодуляторы широкого спектра действия [1–5]. В организме абсолютно здорового человека экспрессия генов, кодирующих эти защитные белки, запускается только после его контакта с вирусными частицами [1]. Однако детальные и тщательные исследования системы интерферонов показали, что из-за постоянного контакта с вирусами и носительством некоторых

из них (вирус герпеса, везикулярного стоматита и других) в крови могут постоянно поддерживаться небольшие концентрации интерферонов [3].

Наличие такой мощной вспомогательной защиты должно было позволять людям защищаться от небольших количеств патогенов, однако, пандемия COVID-19, вызванная распространением коронавируса SARS-CoV-2 в 2019 – 2023 годах, стала одним из самых значительных вызовов для мирового здравоохранения и экономики за несколько десятилетий, показавшей наличие скрытых проблем в иммунном статусе всей человеческой популяции [6–9]. Она подняла довольно острый и сложный вопрос о причинах роста заболеваемости вирусными патологиями несмотря на

наличие естественного интерфероновоего противовирусного барьера, особенно в летний период.

Проблема заключается в том, что из-за не глубокого залегания капилляров и более низкой скорости течения крови по ним, высокий уровень естественной УФ-инсоляции может приводить к фотомодификации не только иммунокомпетентных клеток крови, но и компонентов ее плазмы, одним из которых являются эндогенные интерфероны.

Достигающее поверхности Земли солнечное излучение, содержит не только видимый и ИК- диапазон электромагнитного спектра, но и высокоэнергетическую УФ-составляющую. Полоса пропускания земной атмосферы для УФ-излучения, ограниченная окном 293 (280 нм) – 400 нм, делает возможным прохождение квантов света как UVA (315–400 нм), так и UVB (280–315 нм) диапазона. Точные пропорции и дозы ультрафиолетового излучения UVB и UVA, а также общая доза облучения в окружающей среде зависят от широты, сезона, времени суток, облачного покрова, загрязнения воздуха и отражения от поверхности, а также от площади облучаемого участка тела.

Проводимые ранее исследования показали, что фотомодификация интерферонов может существенно влиять на экспрессию компонентов Т-клеточного рецептора для антигенов, которое находит отражение в изменении эффективности реализации защитных иммунных процессов организма [10–13] и делает проводимое исследование довольно актуальным.

Поскольку интерфероны являются простыми белками, то в качестве хромофоров могут выступать, в первую очередь, ароматические аминокислоты, среди которых наибольшей фоточувствительностью обладает триптофан. В связи с этим мы поставили перед собой задачу выявить возможность участия аминокислотных остатков триптофана в инициации фотоиндуцированных превращений в молекулах α_2 интерферона человека, которые могут препятствовать реализации его превентивной функциональной иммунной защиты.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

В качестве объекта исследования нами была выбрана модель комплекса интерферона α_2 с рецептором I типа [14]. Для понимания сути возможных процессов в результате проведения фотомодификации мы провели *in silico* исследование с использованием программных пакетов Jaguar для Maestro Schrodinger для картирования локализации исследуемых аминокислот и расчета их электронных спектров поглощения [15] и Mole 2.5 для определения

локальных дефектов в структуре молекулы исследуемого белка.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

На первом этапе исследования для понимания возможных механизмов формирования устойчивости или лабильности к фотохимическому воздействию, нами были проанализированы особенности пространственной структуры молекулы интерферона. Для этого с сайта базы данных структур PDB <https://www.rcsb.org/structure/> была скачана модель пространственной структуры интерферона человека 2HYM. В программе Maestro Schrodinger для последующего анализа была извлечена часть массива данных, принадлежавшая исследуемому белку, уделены молекулы растворителей и проведена проверка ее структуры на наличие ошибок и потерянных связей. После этого были проведены оптимизация пространственной структуры исследуемого белка для снижения уровня полной энергии системы в силовом поле OPLS4 и изучение дефектов укладки полипептидной цепи белка.

Анализ пространственной структуры исследуемого цитокина проводили в программе Mole 2.5. В ходе проведения исследования было установлено, что в составе молекулы интерферона человека присутствуют 2 вида дефектов пространственной полипептидной цепи: одна внутренняя полость и 5 туннелей. Такая организация третичной структуры белка делает белковую глобулу потенциально более устойчивой к различным физико-химическим воздействиям, но, в то же время, она становится более чувствительной к протеканию свободно-радикальных процессов вследствие облегченного доступа активных форм кислорода внутрь молекулы.

В качестве модельной точки потенциального фотохимического воздействия нами были выбраны остатки триптофана, поскольку он является одним из ключевых хромофоров простых белков в области высокоэнергетической составляющей УФ-части спектра (180 – 350 нм). Было установлено, что оба остатка триптофана TRP 76 и TRP 140 расположены внутри белковой глобулы (Рис. 1), однако, их положение таково, что они принимают участие в образовании внутренней полости и двух туннелей. Это делает их доступными для фотомодификации, несмотря на нахождение внутри молекулы исследуемого белка.

Анализ структуры молекулы интерферона в программе Mole показал, что внутренняя полость имеет объем 170 Å³ и образована десятью аминокислотными остатками: LEU 18, MET 21, ARG 22,

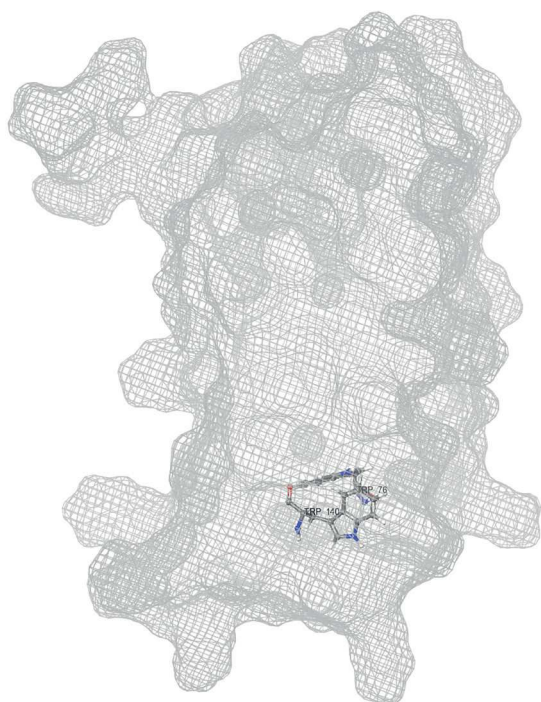


Рис. 1. Локализация остатков триптофана TRP 76 и TRP 140 в составе молекулы α_{2b} интерферона человека

LEU 66, PHE 67, SER 72, TRP 76, TRP 140, VAL 143, ARG 144 (Рис 2).

Но не только наличие внутренней полости представляет существенный интерес. Молекула интерферона человека пронизана пятью туннелями. Первые 3 выявленные нами туннеля, расположенные напротив рецептор-связывающего домена и имеют 1 общий вход. Длина первого туннеля составила 12,53 Å, второго – 19,35 Å, а третьего – 22,59 Å (Табл. 1). Такая их локализация – напротив сайта связывания цитокина с соответствующим интерфероновым рецептором, делает молекулу более устойчивой, поскольку в случае возникновения серии конформационных возмущений в элементах вторичной и третичной структуры белка они могут быть быстро скомпенсированы за счет изменения геометрических размеров этих туннелей. Туннели

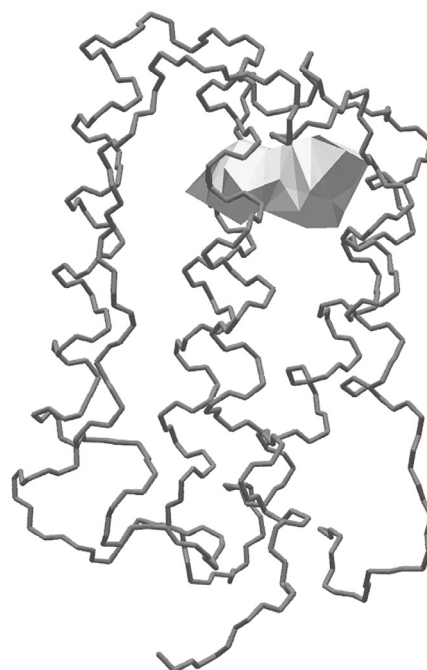


Рис 2. Локализация внутренней полости в молекуле α_{2b} интерферона человека

№ 4 и 5 (Рис. 3) локализованы в противоположной части молекулы интерферона относительно туннелей 1-3. Особенностью этих двух туннелей является то, что индольные кольца остатков TRP 76 и TRP 140 принимают участие в формировании их стенок, что автоматически делает данные аминокислотные остатки доступными для протекания процесса их фотомодификации при воздействии УФ-излучения.

Однако на спектральные свойства исследуемых аминокислотных остатков может оказывать существенное влияние их локальное микроокружение[16] – то есть как непосредственно связанные с ними соседние аминокислотные остатки, так и те аминокислоты, которые являются удаленными в рамках первичной структуры на значительные расстояния, но в силу особенностей пространственной укладки элементов вторичной и надвторичной структуры пространственно могут быть близкора-

Таблица 1

Аминокислотные последовательности туннелей в молекуле α -2b интерферона человека

№ туннеля	Длина, Å	Аминокислотная последовательность
1	12.57	LEU 56, LEU 95, THR 155, ILE 60, GLN 91, SER 11, GLY 10, SER 11, ASP 94, SER 8,
2	19.44	LEU 56, LEU 95, THR 155, ILE 60, GLN 91, SER 11 B, SER 11, GLY 10, ASP 94, SER 8, ASP 2, GLN 158, GLU 159, GLN 5, ARG 12, HIS 7
3	22.63	LEU 56, LEU 95, THR 155, ILE 60, GLN 91, SER 11, GLY 10, ASP 94, SER 8, ASP 2, GLN 158, ILE 53, ALA 50, LYS 49, GLN 5, LEU 3, PRO 4
4	10.11	LEU 66, LEU 130, TRP 140, THR 69, TYR 135, THR 127, ASN 65
5	5,6	LYS 23, ALA 75, TRP 76 B, TRP 140 B, PRO 137

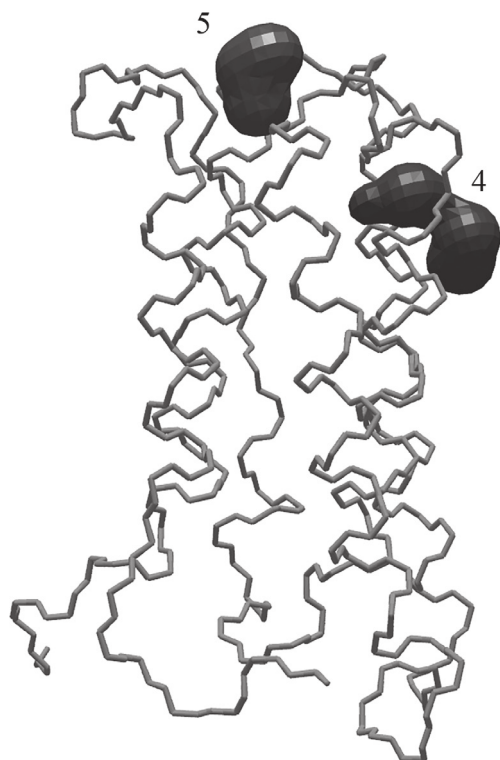


Рис. 3. Локализация туннелей №4 и №5 в составе молекулы α_{2B} интерферона человека

сположенными друг к другу. Поэтому мы решили изучить роль каждого из этих остатков триптофана в инициации процессов фотомодификации молекулы интерферона. Для этого в программе Maestro Schrodinger мы выделили эти 2 аминокислотных остатка и включили в анализируемый атомный массив ближайшие соседние аминокислоты.

В первичной последовательности интерферона человека слева от остатков TRP 76 и TRP 140 расположен остаток аланина а справа – аспарагиновая и глутаминовая кислоты соответственно. Расчет электронных спектров поглощения был проведен в программном модуле Jaguar пакета Maestro Schrodinger (Рис 4) в рамках теории TDDFT. Анализ полученных данных показал, что замена аспарагиновой аминокислоты на глутаминовую приводит к значительным изменениям в спектральных характеристиках триптофана. Нами был выявлен гипсохромный сдвиг полос поглощения в области длин волн 216,92 – 222,52; 257,86 и 290,28 нм и батохромные сдвиги полос в области 228,78; 240 – 249 нм и 299,31 нм при изменении локального микроокружения аспарагиновой аминокислоты на глутаминовую и появление ряда достаточно хорошо разрешенных полос в области 262 – 285 нм.

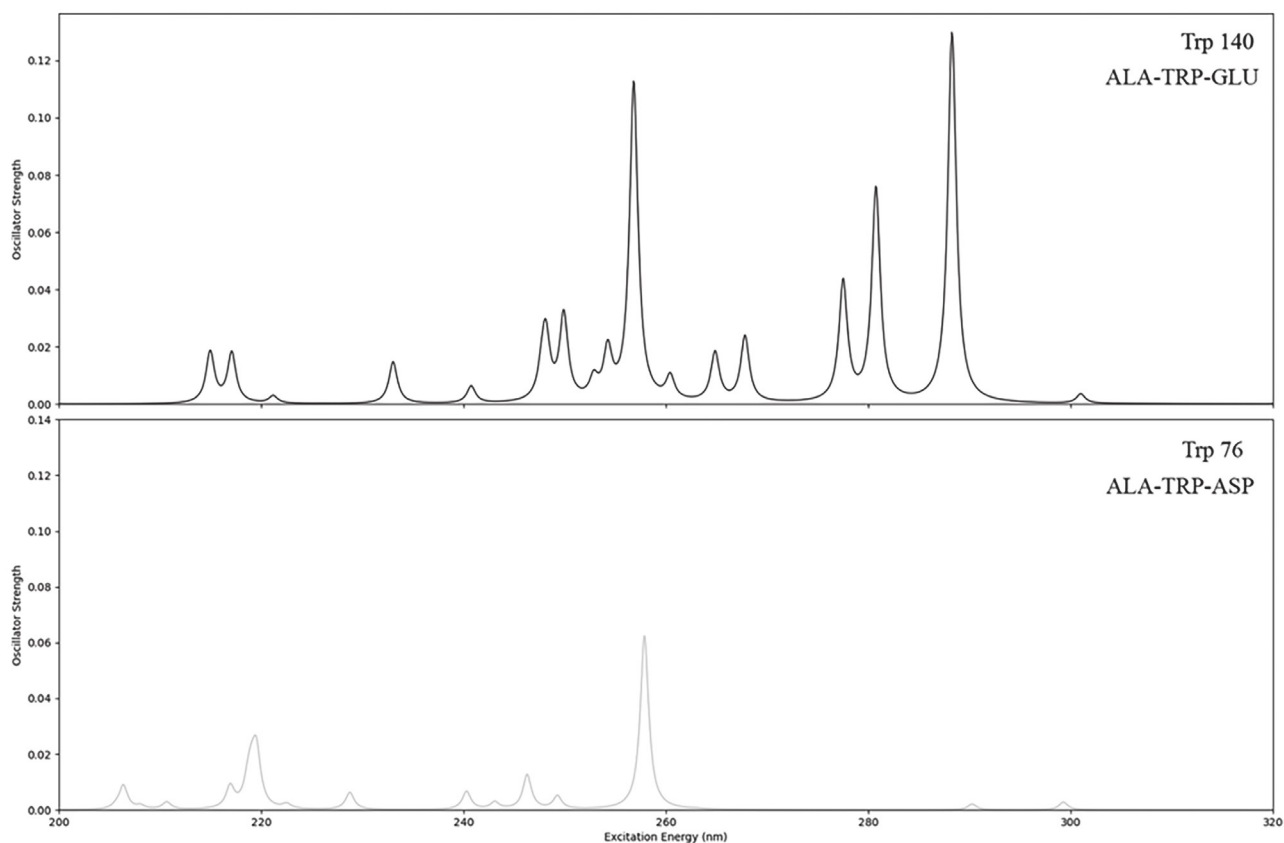


Рис. 4. Электронные спектры поглощения триптофана в условиях различного микроокружения в составе молекулы человеческого α_{2B} интерферона

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в ходе проведения исследования мы установили, что остатки триптофана TRP 76 и TRP 140 в составе молекулы α_{2b} интерферона являются оптически активными аминокислотными остатками и проявляют неодинаковую способность в поглощении света в диапазоне длин волн 260-300 нм, несмотря на локализацию внутри белковой глобулы. Это делает остаток TRP 140 одним из ключевых хромофоров, выступающих в качестве причин возникновения фотоиндуцированных конформационных превращений. Особенность локализации исследуемых аминокислот в зоне туннелей в трехмерной структуре белка делает их, кроме того, доступными для воздействия активных форм кислорода, появляющихся не только вследствие протекания биохимических метаболических процессов в плазме крови, но и в результате инициации фотолиза воды при усилении естественной УФ-инсоляции в летнее время. Из-за этого свободно циркулирующие в крови человека молекулы интерферона могут претерпевать серьезные изменения пространственной структуры и, в частности, рецептор-связывающего сайта, которые способны нарушить работу их защитных сигнальных путей, что делает организм человека менее устойчивым к развитию вирусных патологий различного генеза, в том числе и вызванных вирусом SARS-CoV-2.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ершов Ф. И. Теоретические и прикладные аспекты системы интерферонов: к 60-летию открытия интерферонов / Ф. И. Ершов, Наровлянский // Вопросы вирусологии. – 2018. – Т. 63. – № 1. – С. 10-18.
2. White D. O. Medical Virology / D. O. White, F. J. Fenner. – 3rd ed. – Saint Louis : Elsevier Science, 2016. – 360 p.
3. Ершов Ф. И. Система интерферона в норме и при патологии / Ф. И. Ершов. – Москва : Медицина, 1996. – 239 с.
4. Вавиленкова Ю. А. Современные представления о системе интерферона / Ю. А. Вавиленкова // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2012. – № 2. – С. 74-82.
5. Virus interference. I. The interferon // Proceedings of the Royal Society of London. Series B - Biological Sciences. – 1957. – Vol. 147. – № 927. – P. 258-267.
6. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China / Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention // Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. – 2020. – Vol. 41. – № 2. – С. 145-151.
7. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia / Q. Li, X. Guan, P. Wu, X. Wang, L. Zhou, Y. Tong, R. Ren, Z. Feng // New England Journal of Medicine. – 2020. – Vol. 382. – № 13. – P. 1199-1207.
8. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1 / N. Van Doremalen, T. Bushmaker, D. H. Morris, M. G. Holbrook, A. Gamble, B.N. Williamson, A. Tamin, J. L. Harcourt, N. J. Thornburg, S. I. Gerber, J. O. Lloyd-Smith, E. de Wit, V. J. Munster // New England Journal of Medicine. – 2020. – Vol. 382. – № 16. – P. 1564-1567.
9. Smirnov V. S. Innate immunity in coronavirus infection / V. S. Smirnov, A. A. Totolyan // Russian Journal of Infection and Immunity. – 2020. – Т. 10. – № 2. – С. 259-268.
10. Колтаков И. А. Фотомодификация человеческого лейкоцитарного интерферона УФ-излучением (240-390 нм) в дозах 151-1359 Дж/м² оказывает регуляторное воздействие на антигенраспознающую способность Т-хелперов крови человека / И. А. Колтаков, В. Г. Артюхов, О. В. Путинцева // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2018. – № 4. – С. 73-81.
11. Экспрессия CD 4 маркеров на поверхности мембран Т-лимфоцитов крови человека, модифицированных УФ-светом, альфа-интерфероном и их совместным воздействием / И. А. Колтаков, О. В. Путинцева, В. Г. Артюхов, В. А. Вдовина // Сборник материалов международной научно-практической конференции «Новые технологии в экспериментальной биологии и медицине». – 2007. – С. 120-122.
12. Влияние УФ-облученного а-интерферона на экспрессию CD3 комплексов нативных Т-лимфоцитов крови человека / О. В. Путинцева, В. Г. Артюхов, И. А. Колтаков, В. А. Вдовина // Материалы IV Съезда биофизиков России. – 2005. – С. 165-166.
13. О коррекции а-интерфероном негативного действия больших доз УФ-света на Т-лимфоциты крови человека / И. А. Колтаков, В. Г. Артюхов, О. В. Путинцева, В. А. Вдовина // Владикавказский медико-биологический вестник. – 2007. – Т. 7. – № 13. – С. 266-268.

14. Determination of the human type I interferon receptor binding site on human interferon- α 2 by cross saturation and an NMR-based model of the complex / S. R. Quadt-Akabayov, J. H. Chill, R. Levy, N. Kessler, J. Anglister // *Protein Science*. – 2006. – Vol. 15. – № 11. – P. 2656-2668.

15. Jaguar: A high-performance quantum chemistry software program with strengths in life and ma-

terials sciences / A. D. Bochevarov, E. Harder, T. F. Hughes, J. R. Greenwood, D. A. Braden, D. M. Philipp, D. Rinaldo, M. D. Halls, J. Zhang, R. A. Friesner // *International Journal of Quantum Chemistry*. – 2013. – Vol. 113. – № 18. – P. 2110-2142.

16. Demchenko A. P. *Ultraviolet Spectroscopy of Proteins* / A. P. Demchenko. – Berlin, Heidelberg : Springer Berlin, Heidelberg, 1986. – 312 p.

*Воронежский государственный университет
Рожковская Ульяна Васильевна, студент ка-
федры биофизики и биотехнологии*

*Артюхов Валерий Григорьевич, доктор биоло-
гических наук, профессор, зав.кафедрой биофизи-
ки и биотехнологии*

E-mail: artyukhov@bio.vsu.ru

*Борщевская Маргарита Александровна, сту-
дент кафедры биофизики и биотехнологии*

*Гончарова Елизавета Анатольевна, студент
кафедры биофизики и биотехнологии*

*Колтаков Игорь Александрович, кандидат
биологических наук, доцент, кафедра биофизики
и биотехнологии*

E-mail: koltakov@bio.vsu.ru

*Voronezh State University
Rozhkovskaya Ulyana V., student of the
Department of Biophysics and Biotechnology*

*Artyukhov Valery G., PhD., DSci., Full
Professor, Head of the Department of Biophysics and
Biotechnology*

E-mail: artyukhov@bio.vsu.ru

*Borshchevskaya Margarita A., student of the
Department of Biophysics and Biotechnology*

*Goncharova Elizaveta A., student of the
Department of Biophysics and Biotechnology*

*Koltakov Igor A., PhD., Associate Professor,
Department of Biophysics and Biotechnology*

E-mail: koltakov@bio.vsu.ru

ON THE POSSIBLE ROLE OF PHOTOMODIFICATION OF TRYPTOPHAN IN REGULATION THERAPEUTIC PROPERTIES OF ALPHA_{2B}-HUMAN INTERFERON

U.V. Rozhkovskaya, V.G. Artyukhov, M.A. Borshchevskaya, E.A. Goncharova, I.A. Koltakov

Voronezh State University

Abstract. The COVID-19 pandemic, caused by the SARS-CoV-2 virus, has revealed an acute problem with increasing viral load during the spring and summer periods. An increase in daylight hours and ambient temperature leads to an increase in exposed human skin area and, consequently, an increase in natural insolation. The shallow depth of capillaries on the skin allows for photomodification of immunocompetent cells as well as humoral blood components. Alpha-interferons, one of the major humoral components, not only regulate the immune response but also contribute to natural antiviral immunity. Their continuous presence in blood plasma allows them to be modified by natural UV rays penetrating deeper into the skin. This can affect their interaction with cellular receptors, forming antiviral defenses in the body.

In this context, studying the role of photomodified human blood interferon and its molecular and chemical mechanisms in weakening natural antiviral defenses is of significant practical interest. Computational chemistry methods were used to investigate the spatial structural organization, pore, tunnel, and cavity features of human alpha_{2b} molecules, as well as the role of tryptophan amino acid residues in forming absorption bands in the

protein's electronic spectrum in the 150-400 nanometer wavelength range. It was found that the tryptophan 140 residue significantly contributes to light energy absorption in the 260-300 nanometers range, potentially disrupting interaction with IFNRI and reducing natural human antiviral resilience.

Keywords: Alpha2b-Interferon, SARS-CoV2, Tryptophane, Electronic Absorption Spectra.

REFERENCES

1. Ershov F. I. Teoreticheskie i prikladnye aspekty sistemy interferonov: k 60-letiyu otkrytiya interferonov / F. I. Ershov, Narovlyanskij // *Voprosy virusologii*. – 2018. – T. 63. – № 1. – S. 10-18.
2. White D. O. Medical Virology / D. O. White, F. J. Fenner. – 3rd ed. – Saint Louis : Elsevier Science, 2016. – 360 p.
3. Ershov F. I. Sistema interferona v norme i pri patologii / F. I. Ershov. – Moskva : Medicina, 1996. – 239 s.
4. Vavilenkova YU. A. Sovremennye predstavleniya o sisteme interferona / YU. A. Vavilenkova // *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. – 2012. – № 2. – S. 74-82.
5. Virus interference. I. The interferon // *Proceedings of the Royal Society of London. Series B - Biological Sciences*. – 1957. – Vol. 147. – № 927. – P. 258-267.
6. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China / Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention // *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. – 2020. – T. 41. – № 2. – S. 145-151.
7. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia / Q. Li, X. Guan, P. Wu, X. Wang, L. Zhou, Y. Tong, R. Ren, Z. Feng // *New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 382. – № 13. – P. 1199-1207.
8. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1 / N. Van Doremalen, T. Bushmaker, D. H. Morris, M. G. Holbrook, A. Gamble, B.N. Williamson, A. Tamin, J. L. Harcourt, N. J. Thornburg, S. I. Gerber, J. O. Lloyd-Smith, E. de Wit, V. J. Munster // *New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 382. – № 16. – P. 1564-1567.
9. Smirnov V. S. Innate immunity in coronavirus infection / V. S. Smirnov, A. A. Totolyan // *Russian Journal of Infection and Immunity*. – 2020. – T. 10. – № 2. – S. 259-268.
10. Koltakov I. A. Fotomodifikaciya chelovecheskogo lejkocitarnogo interferona UF-izlucheniem (240-390 nm) v dozah 151-1359 Dzh/m² okazyvaet reguljatornoe vozdejstvie na antigenraspoznayushchuyu sposobnost' T-helperov krovi cheloveka / I. A. Koltakov, V. G. Artyuhov, O. V. Putinceva // *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Himiya. Biologiya. Farmaciya*. – 2018. – № 4. – S. 73-81.
11. Ekspressiya CD 4 markerov na poverhnosti membran T-limfocitov krovi cheloveka, modifitsirovannyh UF-svetom, al'fa-interferonom i ih sovmestnym vozdejstviem / I. A. Koltakov, O. V. Putinceva, V. G. Artyuhov, V. A. Vdovina // *Sbornik materialov mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii «Novye tekhnologii v eksperimental'noj biologii i medicine»*. – 2007. – S. 120-122.
12. Vliyanie UF-obluchennogo a-interferona na ekspressiyu CD3 kompleksov nativnyh T-limfocitov krovi cheloveka / O. V. Putinceva, V. G. Artyuhov, I. A. Koltakov, V. A. Vdovina // *Materialy IV S"ezda biofizikov Rossii*. – 2005. – S. 165-166.
13. O korrekcii a-interferonom negativnogo dejstviya bol'shih doz UF-sveta na T-limfocity krovi cheloveka / I. A. Koltakov, V. G. Artyuhov, O. V. Putinceva, V. A. Vdovina // *Vladikavkazskij mediko-biologicheskij vestnik*. – 2007. – T. 7. – № 13. – S. 266-268.
14. Determination of the human type I interferon receptor binding site on human interferon- $\alpha 2$ by cross saturation and an NMR-based model of the complex / S. R. Quadri-Akabayov, J. H. Chill, R. Levy, N. Kessler, J. Anglister // *Protein Science*. – 2006. – Vol. 15. – № 11. – P. 2656-2668.
15. Jaguar: A high-performance quantum chemistry software program with strengths in life and materials sciences / A. D. Bochevarov, E. Harder, T. F. Hughes, J. R. Greenwood, D. A. Braden, D. M. Philipp, D. Rinaldo, M. D. Halls, J. Zhang, R. A. Friesner // *International Journal of Quantum Chemistry*. – 2013. – Vol. 113. – № 18. – P. 2110-2142.
16. Demchenko A. P. Ultraviolet Spectroscopy of Proteins / A. P. Demchenko. – Berlin, Heidelberg : Springer Berlin, Heidelberg, 1986. – 312 p.