

# Supramolekul Oligomer (Struktur Multimer Sitokrom *c* (Cyt *c*))

Wahyu Fitriana<sup>1\*</sup>, Ratika Rahmasari<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Farmasi, Universitas Indonesia, Kampus Depok, Jawa Barat 16424

\*Email korespondensi: w.fitriana2000@gmail.com

## ABSTRAK

Kimia supramolekul saat ini sedang berkembang pesat pada berbagai fungsi sistematis. Protein memainkan peranan penting pada organisme hidup, mencakup 50% bobot sel kering. Protein heme bertanggung jawab pada banyak aktivitas biologis esensial. *Domain swapping* menjadi salah satu mekanisme terbentuknya struktur multimer. Sitokrom *c* (Cyt *c*), suatu protein transfer elektron, dapat mengalami *domain swapping* membentuk struktur dimer, trimer, dan kuarternern yang memiliki kemampuan oksidasi dan apoptosis yang lebih tinggi dibandingkan monomer. Metionin80 menstabilkan monomer Cyt *c* dengan koordinasinya terhadap heme. Namun, disosiasi Met80 dari heme, tidak berpengaruh pada terbentuknya struktur multimer. Struktur multimer Cyt *c* akan tetap terbentuk tanpa disosiasi Met80.

**Kata Kunci:** *domain swapping, sitokrom c, supramolekul*

## Oligomer Supramolecules (Multimer Structure of Cytochrome *c* (Cyt *c*))

### ABSTRACT

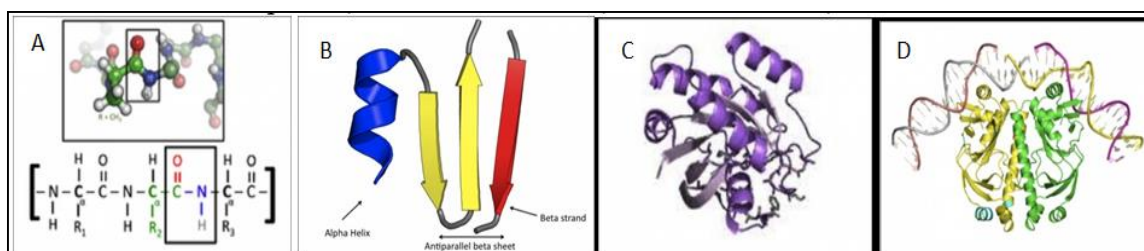
Supramolecule chemistry is developing remarkably for cooperative and systematic functions. Protein plays an important role in a living organism, encompassing almost 50% of dried cell mass. Heme protein is responsible for essential biological activities. Domain swapping is likely one of the mechanisms of the forming of multimer structure. Cytochrome *c* (Cyt *c*), as electron transfer protein, reported being dimer, trimer, or tetramer by domain swapping phenomenon. The multimer structure has the ability as an oxidizing agent and apoptotic agent higher than monomer structure. Methionin80 residue stabilises the monomer Cyt *c* through their coordination through heme prosthetic groups. However, dissociation of Met80 from Cyt *c* independent in forming multimer structure. Cyt *c* multimer still could be formed without dissociation of Met80.

**Keywords:** *cytochrome c, domain swapping, supramolecules*

## PENDAHULUAN

Saat ini, kimia supramolekul yang memfokuskan pada telaah kompleksitas molekul berstruktur besar sedang berkembang pesat (Wang, 2016). Protein supramolekul memiliki peranan strategis dalam pemanfaatan biomolekul fungsional dalam aktivitas biologis, seperti elektron transfer dan oksidasi substrat. Namun, selain kebermanfaatannya yang luas, juga memiliki potensi menjadi patogen pada penyakit neurodegeneratif (Poulos, 2014; Bewley *et al.*, 2013; Dobson, 1999).

Protein berperan pada hampir seluruh fungsi biologis, dengan proporsi separuh (50%) dari massa sel kering dalam organisme hidup. Setiap jenis dari puluhan ribu protein yang terlibat dalam aktivitas intra dan ekstraseluler memiliki struktur dan fungsi yang spesifik, namun keseluruhannya tersusun dari 20 jenis asam amino yang sama. Pembentukan ikatan peptida antara gugus amino dan karboksil dari dua asam amino yang berbeda menjadi dasar dari terbentuknya rantai polipeptida yang lebih besar dan kompleks (Janke, 2019).



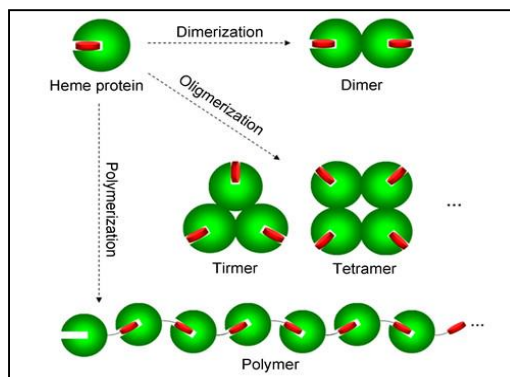
**Gambar 1.** Struktur Dasar Protein. A. Struktur Primer B. Struktur Sekunder C. Struktur Tersier D. Struktur Kuarternern (The European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI, 2010))

Kompleks molekul dengan massa relatif yang cukup besar dan tersusun dari unit-unit molekul bermassa relatif lebih rendah (monomer) ini dikenal sebagai oligomer. Proses perubahan dari monomer atau gabungan monomer menjadi suatu oligomer disebut oligomerisasi (Jenkins *et al.*, 1996).

**Struktur Dasar Protein.** Pengklasifikasian suatu jenis protein didasarkan pada struktur primer (Gambar 1A), struktur sekunder (Gambar 1B), struktur tersier (Gambar 1C), dan struktur kuarterner (Gambar 1D). Struktur primer adalah rangkaian linear asam amino. Struktur sekunder tersusun dari regio-regio yang distabilkan oleh ikatan hidrogen antar atom-atom pada rantai utama peptida (*peptide backbone*). Struktur tersier adalah bentuk tiga dimensi dari protein yang ditentukan oleh regio-regio yang distabilkan oleh interaksi antar rantai samping (*peptide side*

*chains*). Struktur tersier inilah yang umum disebut sebagai monomer, yaitu suatu molekul yang kemudian dapat mengalami polimerisasi yang memberikan kontribusi fungsional pada struktur makromolekul hasil polimerisasi (Jenkins *et al.*, 1996). Struktur kuarterner adalah penggabungan antara dua atau lebih polipeptida, namun tidak seluruh protein memiliki struktur kuarterner (Kappel *et al.*, 2019; Banach *et al.*, 2019).

**Struktur Multimer Protein.** Kompleks struktur protein kuarterner disebut juga sebagai multimer (Gambar 2), yang memiliki peran penting dalam suatu sel. Struktur kuarterner dibagi menjadi lima kategori, yaitu monomer, dimer, trimer, tetramer, dan oligomer tingkat tinggi (*higher-order*). Tiap kategori memiliki perbedaan sekuens asam amino, entropi termodinamika, dan area permukaan terakses (*accessible surface area*) (Huang *et al.*, 2018).



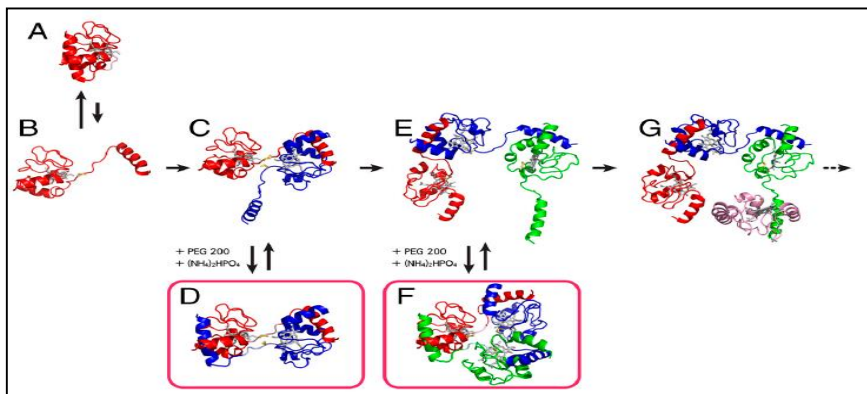
Gambar 2. Ilustrasi struktur multimer protein (Yingwu, 2014)

Struktur multimer dari proses polimerisasi monomer dibutuhkan pada banyak proses pensinyalan intraseluler. Namun demikian, sebagian protein dapat berfungsi pada tingkat monomernya, seperti enzim. Enzim berikatan dengan substrat untuk kemudian kompleks enzim-substrat dapat membentuk kombinasi dengan subunit lainnya atau dapat meningkatkan reaktivitasnya (Dmitriev *et al.*, 1999).

Kompleks protein dijelaskan dengan satuan subunit. Suatu kompleks protein yang tersusun dari dua subunit disebut dimer (Gambar 3C dan 3D), contohnya adalah faktor transkripsi yang terlibat dalam regulasi gen,

reseptor sel, dan protein sitoskeleton (Toledo-Ortiz *et al.*, 2003).

Struktur trimer (Gambar 3E dan 3F) tersusun dari tiga subunit, ditemukan pada kolagenglikoprotein yang terasosiasi pada kapsid virus HIV, dan hemagglutinin (Gustchina *et al.*, 2010). Protein globulin, hemoglobin, dan avidin memiliki struktur kuarterner (Gambar 3G) yang tersusun dari empat subunit (Gascoigne *et al.*, 1987). Demikian juga pada insulin (heksamer), albumin serum cacing - hemeritrin - (oktamer), dan beberapa protein dalam kompleks oligomer tingkat tinggi lainnya (Ciszak & Smith, 1994).



Gambar 3. Ringkasan skematik polimerisasi Cyt c. A. Struktur kristal monomer (PDB ID: 1HRC); B. Model Cyt c monomer dalam larutan; C. Model Cyt c dimer dalam larutan; D. Struktur kristal dimer yang diisolasi; E. Model Cyt c trimer dalam larutan; F. Struktur kristal trimer yang diisolasi; G. Model Cyt c tetramer dalam larutan (Hirota, 2010)

Enzim atau protein umumnya ditemukan dalam bentuk oligomer untuk dapat menjalankan fungsi biologisnya secara aktif. Pembentukan protein oligomer secara alamiah ataupun artifisial (buatan) terjadi dengan ikatan kovalen ataupun penggabungan ikatan lemah dari beberapa monomer. Protein oligomer yang terbentuk dari ikatan kovalen (ikatan disulfida) memiliki ciri adanya elemen atau gugus tambahan, seperti antibodi immunoglobulin M (IgM) dan immunoglobulin A (IgA) dengan terbentuknya elemen rantai J pada struktur pentamer (Mattuet *et al.*, 1998). Sedangkan oligomer dari penggabungan ikatan lemah tidak melibatkan terbentuknya gugus atau elemen baru. Ikatan lemah dan gaya-gaya interaksi yang dapat balik (*reversible forces*) pada protein, seperti ikatan hidrogen, gaya hidrofobik, gaya van der Waals, dan koordinasi logam-ligan adalah kunci utama untuk memahami proses biologis dan sistem perakitan diri (*self-assembly*).

**Domain Swapping (DS).** Suatu proses oligomerisasi yang melibatkan penggabungan ikatan lemah, yang telah menjadi bahan kajian oleh banyak peneliti adalah *domain swapping* (DS), atau yang lebih sering disebut sebagai 3D-DS. Pada 3D (tiga-dimensi) *domain swapping*, elemen struktural dari suatu monomer digantikan oleh elemen yang sama dari subunit atau rantai monomer yang lainnya, yaitu ditemukannya pertukaran domain atau elemen struktur sekunder antar molekul sejenis. Penyebutan 3D digunakan untuk memperjelas bahwa domain pada protein tidak tertukar secara genetik, namun sebatas struktur model tiga-dimensi. Crestfield *et al.* (1962) telah menemukan konsep interkonversi pada pembentukan dimer *bovine pancreatic ribonuclease* (RNase) A yang bertukaran pada domain N-terminal. Istilah *domain swapping* ini pertama kali diperkenalkan oleh Eisenberg dan tim pada protein toksin difteri di tahun 1994 yang membandingkan antara struktur tiga dimensi dari monomer dan dimer (Bennett *et al.*, 1994).

Protein monomer yang berfungsi secara biologis terdapat dalam suatu bentuk atau ikatan yang stabil. Oligomer terbentuk dari beberapa subunit atau rantai polipeptida, baik berupa protein homo-oligomerik (rantai polipeptida sama) ataupun protein hetero-oligomerik (rantai polipeptida berbeda). Sebagian besar oligomer adalah homo-oligomer dengan ciri simetris siklik, dihedral, ataupun kubus. Berdasarkan laporan Goodsell & Olson (2000), 35% dari keseluruhan protein selular ada pada bentuk oligomer dengan bentuk tetramer (Goodsell & Olson, 2000). Deposit

struktur protein oligomer di Protein Data Bank (PDB) terdapat dalam jumlah yang masih sedikit dibandingkan determinasi protein monomer (Jones & Thornton, 1996). Struktur supramolekul dapat terbentuk dari salah satu mekanisme ikatan disulfida atau DS, atau penggabungan dari kedua mekanisme tersebut (Liu, 2015).

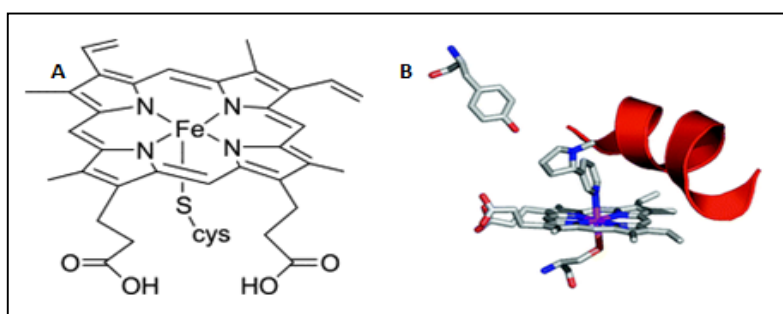
Oligomerisasi terbentuk ketika protein yang stabil tersebut terbuka ikatannya (*unfold*), yang menyediakan antar muka terpapar (*exposed interface*) sebagai awalan proses terbentuknya interaksi penggabungan. Interkonversi suatu monomer ke bentuk polimer sudah ditemukan sejak tahun 1962 pada fraksi kromatogram Cyt c yang diisolasi dari hati kuda oleh Morgaliash dan Lustgarten (Margoliash & Lustgarten, 1962).

**Protein Heme.** Protein heme merupakan metaloprotein dalam jumlah terbanyak, kelompok yang memiliki keragaman struktur dan struktur yang luas. Beberapa contoh dari protein heme yang saat ini banyak dijadikan fokus penelitian pada bidang biologi struktural adalah mioglobin, sitokrom c, sitoglobin, sitokrom b<sub>5</sub>, sitokrom b<sub>562</sub>, nitrit reduktase, sensor berbasis heme, dan protein transport heme. Mioglobin dan hemoglobin, dua prototipe dari hemoprotein, merupakan protein yang strukturnya pertama kali terelucidasi secara lengkap pada resolusi 2Å di tahun 1960 (Perutz, 1960).

Protein heme berperan pada beragam proses seluler seperti transpor oksigen; pendeteksi molekul atau ligan diatomik kecil seperti dioksigen (O<sub>2</sub>), karbon monoksida (CO), oksida nitrat (nitrogen monoksida, NO); aktivasi ikatan C-H selektif; reduksi nitrit; dan transfer elektron (Anderson & Chapman, 2005). Ciri utama dari protein heme adalah adanya gugus heme sebagai gugus prostetik.

Heme merupakan tetrapirrol siklik yang berikatan kompleks dengan ion logam besi pada beberapa protein esensial, seperti katalase dan sitokrom. Interaksi ligan-protein pada metaloprotein adalah penting. Heme merupakan gugus prostetik, terdapat dalam bentuk-bentuk yang berbeda. Hingga saat ini, terdapat beberapa macam heme, dengan kelompok terbesarnya adalah heme b dan heme c yang merupakan kelompok heme yang paling banyak ditemukan berasosiasi dengan protein (Reedy *et al.*, 2008).

Gugus heme menjadi penentu utama aktivitas dari suatu protein heme (Gambar 4A). Selain sebagai gugus prostetik, gugus heme juga menentukan struktur protein yang mengelilinginya serta menentukan dinamika dari situs aktif protein (Lin *et al.*, 2013).



Gambar 4. A. Gugus prostetik heme; B. Koordinasi Histidin18 dan Methionin80 pada protein heme (Lin *et al.*, 2013)

**Struktur Multimer pada Sitokrom c (Cyt c).** Cyt c merupakan protein heme globular yang larut dalam air. Cyt c berfungsi sebagai elektron transfer pada rantai oksidasi mitokondria dari kompleks sitokrom *bc<sub>1</sub>* ke sitokrom *c* oksidase (Spierings, 2005). Selain itu, Cyt c berperan pada apoptosis dengan adanya permeabilitas membran luar mitokondria (Li *et al.*, 1997).

Cyt c tersusun dari tiga  $\alpha$ -helix, dimana gugus heme-nya tertambat pada polipeptida N-terminal  $\alpha$ -helix. Gugus heme ini juga membentuk ikatan kovalen dengan atom sulfur dari dua residu sistein. Pada keadaan alamiahnya, Histidin (His18) dan Metionin (Met80) dari polipeptida tersebut terkoordinasikan dengan besi heme Cyt c (Gambar 4B) (Banci *et al.*, 1997; Bushnell *et al.*, 1990). Disosiasi Met80 menginduksi aktivitas peroksidase, menyebabkan terjadinya oksidasi kardiolipin, yang kemudian memicu dilepaskannya faktor apoptosis (Kagan, 2005).

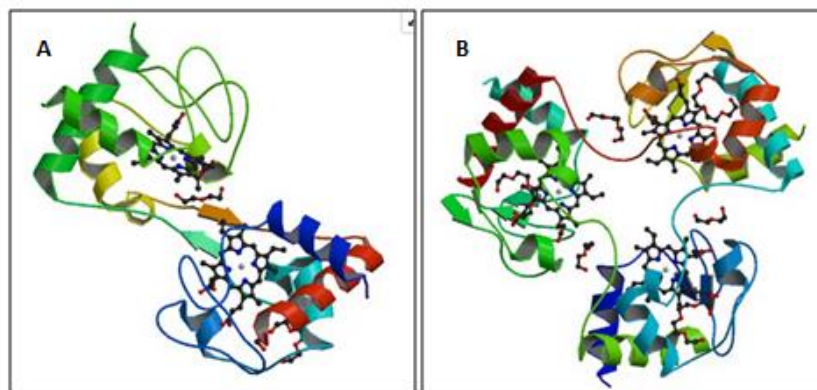
Cyt c telah dilaporkan mengalami polimerisasi sejak setengah abad yang lalu. Struktur  $\alpha$ -helix dari area C-terminal diketahui mengalami pertukaran intermolekuler diantara molekul dalam struktur dimer (PDB ID: 3NBS) dan trimer (PDB ID: 3NBT). Regio C-terminal pada monomer memiliki struktur yang sama dengan regio C-terminal pada struktur dimer dan trimer (Gambar 5). Kesamaan struktur pelipatan juga terjadi pada keseluruhan bagian protein, termasuk *hinge loop*. *Hinge loop* pada protein merupakan

sutau regio yang memiliki fleksibilitas tinggi untuk mengalami beragam pola pelipatan protein (Hirota *et al.*, 2010).

Pada dimer dan trimer, posisi Metionin terdisosiasi dari besi heme yang menyebabkan perubahan aktivitas peroksidase (oksidasi substrat dengan hidrogen peroksida). Perubahan ini menghasilkan kemampuan oksidasi dari struktur dimer lebih tinggi dibandingkan monomer. Sehingga berpengaruh pada kemampuan apoptosis yang lebih baik dengan adanya *domain swapping*.

Hal ini dikarenakan Cyt c yang dilepaskan ke sitosol terdapat dalam jumlah yang lebih besar, yang kemudian akan membentuk kompleks Cyt c - Cardiolipin yang menyebabkan perubahan struktur membran (Kagan *et al.*, 2005; Kagan *et al.*, 2004).

Mekanisme pembentukan multimer pada Cyt c melalui mekanisme *domain swapping*, menyebabkan perubahan struktur yang besar dengan adanya perubahan entalpi dengan proses eksotermik. Perubahan panas yang besar inilah yang mendukung terjadinya re-aransemen atau penyusunan ulang pada disosiasi dimer DS. Terbentuknya dimer tidak dipengaruhi oleh disosiasi Metionin80 dari heme, sebagaimana yang dijelaskan dari nilai entalpinya. Hal ini menyebabkan DS pada Cyt c akan tetap bisa terjadi meskipun mutasi pada Metionin80 (ketiadaan koordinasi Met80 dengan heme protein). Namun, struktur monomer dari Cyt c harus distabilkan oleh adanya koordinasi Met80 dengan heme (McClelland, 2016).



**Gambar 5.** A. Struktur dimer sitokrom c (Cyt c); B. Struktur trimer sitokrom c (Cyt c) (Protein Data Bank, 2019)

## DAFTAR PUSTAKA

- Anderson, J.L.R., & Chapman, S.K. (2005). Ligand probes for heme protein. *Dalton Transaction*, 1, 13-24.
- Banach, M., Konieczny, L., & Roterman, I. (2019). Secondary and Supersecondary Structure of Proteins in Light of the Structure of Hydrophobic Cores. *Methods Mol. Biol*, 1958, 347-378.
- Banci, L., Bertini I., Gray, H.B., Luchinant, C., Reddig, T., Rosato A., & Turano, P. (1997) Solution structure of oxidized horse heart cytochrome c. *Biochemistry*, 36, 9867-9877.
- Bennett, M.J., Choe, S., & Eisenberg, D. (1994). Domain swapping: entangling alliances between proteins. *Proc Natl Acad*, 91(8), 3127-3131.
- Bewley, K.D., Ellis, K.E., Firer-Sherwood, M.A., & Elliott, S.J. (2013). Multi-heme proteins: Nature's electronic multi-purpose tool. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics*, 1827(8-9), 938-948.
- Bushnell, G.W., Louie, G.V., & Brayer, G.D. (1990). High-resolution three-dimensional structure of horse heart cytochrome c. *J Mol Biol*, 214, 585-595.
- Ciszak, E. & Smith, G.D. (1994). Crystallographic evidence for dual coordination around zinc in the T3R3 human insulin hexamer. *Biochemistry*, 33, 1512-1517.
- Crestfield, A.M., Stein, W.H., & Moore, S. (1962). On the aggregation of bovine pancreatic ribonuclease. *Arch Biochem Biophys*, 1, 217-221.
- Dmitriev, O.Y., Jones, P.C., & Fillingame, R.H. (1999). Structure of the subunit c oligomer in the F1Fo ATP synthase: Model derived from solution structure of the monomer and cross-linking in the native enzyme. *Proc. Natl. Acad. Sci*, 96, 7785-7790.
- Dobson, C.M. (1999). Protein misfolding, evolution and disease. *Trends Biochem Sci*, 24, 329-332



- Gascoigne, N., Goodnow, C.C., Dudzik, K.I., Oi, V.T., & Davis, M.M. (1987). Secretion of a chimeric T-cell receptor-immunoglobulin protein. *Proc. Natl. Acad. Sci*, 84, 2936–2940.
- Goodsell, D.S. & Olson, A.J. (2000). Structural Symmetry and Protein Function. *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct*, 29, 105–153.
- Gustchina, E., Li, M., Louis, J.M., Anderson, D.E., Lloyd, J., Frisch, C., Bewley, C.A., Gustchina, A., Wlodawer, A., & Clore, G.M. (2010). Structural basis of HIV-1 neutralization by affinity matured Fabs directed against the internal trimeric coiled-coil of gp41. *PLoS Pathog*, 6(11), 1-19.
- Hirota, S., Hattori, Y., Nagao, S., Taketa, M., Komori, H., Kamikubo, *et al.*, (2010). Cytochrome *c* polymerization by successive domain swapping at the C-terminal helix. *Proc. Natl. Acad. Sci*, 12854–12859.
- Huang, C.C., Chang, C.C., Chen, C.W., Shao-yu Ho, Chang, H.P., & Chu, Y.W. (2018). PClass: Protein Quaternary Structure Classification by Using Bootstrapping Strategy as Model Selection. *Genes*, 9(2), 91
- Janke, U., Kulke, M., Buchholz, I., Geist, N., Langel, W., & Delcea, M. (2019). Drug-induced activation of integrin alpha IIb beta 3 leads to minor localized structural changes. *PLoS ONE*, 14(4), 1-12.
- Jenkins, A.D., Kratochvíl, P., Stepto, R.F.T., & Suter, U.W. (1996). Glossary of basic terms in polymer science (IUPAC Recommendations). *Pure and Applied Chemistry*, 68(12), 2287–2311.
- Jones, S. & Thornton, J. M. (1996). Principles of protein-protein interactions. *Proc. Natl. Acad. Sci*, 93, 13–20.
- Kagan, V.E., Borisenko, G.G., Tyurina, Y.Y., Tyurin, V.A., Jiang, J., Potapovich, A.I., Kini, V., Amoscato, A.A., & Fujii, Y. (2004). Oxidative lipidomics of apoptosis: redox catalytic interactions of cytochrome *c* with cardiolipin and phosphatidylserine. *Free Radical Biology and Medicine*, 37(12), 1963–1985.
- Kagan, V.E., Tyurin, V.A., Jiang, J., Tyurina, Y.Y., Ritov, V.B., Amoscato, A.A., Osipov, A.N., Belikova, N.A., Kapralov, A.A., Kini, V., Vlasova, I.I., Zhao, Q., Zou, M., Di, P., & Svistunenko, D.A. (2005) Cytochrome *c* acts as a cardiolipin oxygenase required for release of proapoptotic factors. *Nat Chem Biol*, 1, 223–232.
- Kappel, K., Jarmoskaite, I., Vaidyanathan. P.P., Greenleaf, W.J., Herschlag, D., & Das, R. (2019). Blind tests of RNA-protein binding affinity prediction. *Proc. Natl. Acad. Sci*, 23:116(17), 8336-8341.
- Li P., Nijhawan, D., Budihardjo I., Srinivasula, S.M., Ahmad, M, Alnemri, E., S, & Wang, X. (1997). Cytochrome *c* and dATP-dependent formation of Apaf-1/caspase-9 complex initiates an apoptotic protease cascade. *Cell*, 91, 479–489.
- Lin, Y.W., Sawyer, E.B., & Wang, J. (2013). Ligand probes for heme proteins, Rational heme protein design: all roads lead to Rome. *Chem Asian J*, 8(11), 2534-44.
- Liu, S. (2015). A Review on Protein Oligomerization Process. *International Journal of Precision Engineering and Manufacturing*, 16(13), 2731-2760.
- Margoliash, J.E. & Lustgarten, J. (1962). Interconversion of Horse Heart Cytochrome *c* Monomer and Polymers. *J. Biol. Chem*, 237, 3397.
- Mattu, T. S., Pleass, R. J., Willis, A. C., Kilian, M., Wormald, M. R., Lellouch, A. C., *et al.* (1998). The Glycosylation and Structure of Human Serum IgA1, Fab, and Fc Regions and the Role of NGlycosylation on Fc  $\alpha$  Receptor Interactions. *Journal of Biological Chemistry*, 273(4), 2260-2272.
- McClelland, L. J., Steele, H. B. B., Whitby, F. G., Mou, T., Holley, D., Ross, J. B. A., Sprang, S. R., & Bowler, B. E. (2016). Cytochrome C can form a well-defined binding pocket for hydrocarbons, *J. Am. Chem. Soc.*, 138(51), 16770-16778.
- Perutz, M., (1960). Structure of Hemoglobin. *Brookhaven Symp. Biol.*, 13, 165-183.
- Poulos, T.M. (2014). Heme Enzyme Structure and Function. *Chemical Reviews*, 114(7), 3919-3962.
- Protein Data Bank, (2019) <https://www.rcsb.org/structure/3nbt>; <https://www.rcsb.org/structure/3nbs>
- Reedy, C.J., Elvekrog, M.M., & Gibney, B.R. (2008). Development of a heme protein structure-electrochemical function database. *Nucleic acids research*, 36, 307-313.
- Spierings D, McStay G., Saleh M., Bender C., Chipuk J., Maurer U., & Green DR. (2005) Connected to death: The (unexpurgated) mitochondrial pathway of apoptosis. *Science*, 310, 66–67.
- The European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI). (2010). Levels protein structure. <https://www.ebi.ac.uk/training/online/course/biomacromolecular-structures-introduction-ebi-reso/proteins/levels-protein-structure>
- Toledo-Ortiz, G., Huq, E., & Quail, P.H. (2003). The Arabidopsis basic/helix-loop-helix transcription factor family. *Plant Cell Online*, 15, 1749–1770.
- Wang, M.X. (2016). Supramolecular chemistry: defined. *Supramolecular Chemistry*, 28(1-2), 1-3.
- Yingwu, L. (2014). Dimerization, Oligomerization and Polymerization of Heme Proteins. *Progress in Chemistry*, 26(6), 987-995.