

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт белка
Российской академии наук

ПРИНЯТО Ученым советом ИБ РАН

Протокол № 5 от 08.06.2023 г.

Зам. директора ИБ РАН



д. х. н. А. Д. Никулин

Специальность 1.5.3. – Молекулярная биология

Рабочая программа по дисциплине

«ФИЗИКА БЕЛКА»

Составитель курса:

доктор физико-математических наук, профессор, член-корреспондент РАН

А. В. Финкельштейн

Пущино 2023

1. Цели и задачи изучения дисциплины

Курс "Физика белка" является составной частью образовательной программы аспирантуры по специальности 1.5.3. «Молекулярная биология». Курс рассчитан на аспирантов, специализирующихся в области молекулярной биологии, и научных сотрудников, начинающих работать в этой области.

Данный курс посвящен физике белка, т.е. самым общим проблемам структуры, самоорганизации и функционирования белковых молекул. Изложены те физические идеи и, в частности, те элементы статистической физики и квантовой механики, которые необходимы для понимания строения и функционирования белков.

В курсе рассмотрены, преимущественно, теории и физические проблемы — и лишь необходимый минимум экспериментальных данных. Поэтому этот курс никак не заменяет обычные биофизические и биохимические "белковые" курсы. Говоря о конкретных белках, даются лишь важнейшие примеры.

Цели. В результате освоения дисциплины обучающийся должен знать общие проблемы структуры, самоорганизации и функционирования белковых молекул; элементы статистической физики и квантовой механики, которые необходимы для понимания строения и функционирования белков.

Задачи. Получение теоретических знаний по проблемам структуры, самоорганизации и функционирования белковых молекул.

Дисциплина является обязательной.

Курс "Физика белка" связан с рядом других курсов программы послевузовского профессионального образования по молекулярной биологии:

"Принципы структурной организации белков и нуклеиновых кислот";

"Физические методы в молекулярной биологии";

"Методы химии белка";

"Компьютерные методы исследования макромолекул"

и должен проводиться параллельно с ними.

Общая трудоемкость курса – 2 ЗЕТ, из них лекции – 36 часов.

2. Содержание дисциплины (модуля)

1. ВВЕДЕНИЕ

Основные функции белков. Глобулярные, фибриллярные и мембранные белки. Первичная, вторичная, третичная, четвертичная структура белка. Биосинтез белка; сворачивание белка *in vivo* и *in vitro*. Пост-трансляционные модификации.

2. ЭЛЕМЕНТАРНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В БЕЛКАХ И ВОКРУГ НИХ

Стереохимия аминокислотных остатков. L- и D-аминокислотные остатки. Валентные связи и углы между ними. Вращение вокруг валентных связей (примеры). Пептидная группа. Транс- и цис-пролины.

Вандерваальсово взаимодействие: притяжение на больших расстояниях, отталкивание на малых. Разрешенные конформации аминокислотного остатка (карты Рамачандрана для глицина, аланина, валина, пролина).

Водородные связи. Их электрическая природа. Их энергия и геометрия в кристаллах. Разболтанность водородных связей в воде (как это показано на опыте?). Водородные связи в водном окружении имеют энтропийную природу.

Гидрофобные взаимодействия (в чем их особенность проявляется на опыте?). Их связь с необходимостью насыщения водородных связей в воде. Энергия, энтропия, свободная энергия и химический потенциал. Гидрофобность и доступная воде неполярная поверхность. Гидрофобность аминокислот.

Влияние водного окружения на электростатические взаимодействия. Электрическое поле у поверхности и внутри белка. Измерение электрических полей в белках при помощи белковой инженерии. Дисульфидные связи. Координационные связи.

Связь температуры с изменением энергии и энтропии. Вероятности состояний с различной энергией (распределение Больцмана-Гиббса).

Конформационные превращения. Понятие о фазовом переходе первого рода (переходе "все-или-ничего") и о не-фазовых переходах.

Кинетика преодоления свободно-энергетического барьера при конформационных превращениях. Понятие о теории абсолютных скоростей реакций. Диффузия.

3. ВТОРИЧНЫЕ СТРУКТУРЫ ПОЛИПЕПТИДНЫХ ЦЕПЕЙ

Вторичная структура полипептидов. Спирали: 2_7 , 3_{10} , α , poly(Pro) II. Антипараллельная и параллельная β -структура. β -изгибы. Методы экспериментального обнаружения вторичной структуры. Что такое "клубок"?

Теорема Ландау и не-фазовость перехода спираль-клубок. Размер кооперативного участка при переходе спираль-клубок.

Стабильность α -спирали и β -структуры в воде. Скорость образования β -структуры (шпилек и листов) и β -спиралей.

4. ПРОСТРАНСТВЕННОЕ СТРОЕНИЕ БЕЛКОВ

Фибриллярные белки, их функции и их периодичные первичные и вторичные структуры; α -кератин, β -фиброин шелка, коллаген. Упаковка длинных α -спиралей и обширных β -листов. Белки, образующие матрикс; эластин. Амилоиды.

Мембранные белки, особенности их строения и функции. Бактериородопсин, порин, фотосинтетический центр. Селективная проницаемость мембранных пор. Работа фотосинтетического центра. Понятие о туннельном эффекте.

Глобулярные белки. Упрощенное представление структур белковых глобул; структурные классы. Аминокислотная последовательность определяет пространственную структуру, пространственная структура — функцию. Обратное — неверно.

Строение α -белков: α -слои, их продольная и перпендикулярная упаковка. Правопропеллерная скрученность β -листов. Примеры. Строение β -белков. Пучки и слои спиралей. Примеры. Плотная упаковка при контакте α -спиралей.

Строение α/β -белков: параллельный β -слой, прикрытый α -спиралями (укладка Россмана) и α/β -цилиндр. Примеры. Топология α - β - α субъединиц. Строение $\alpha+\beta$ белков. Примеры.

Классификация структур белков. "Стандартные" третичные структуры (примеры). Отсутствие прямой связи архитектуры белка с его функцией (примеры). Есть ли эволюция белковых структур? Дупликация гена и специализация. Эволюция путем перемешивания доменов.

Основные закономерности, наблюдаемые в структурах белковых глобул: наличие отдельно α - и отдельно β -слоев; редкость перекрывания петель; редкость параллельности соседних по цепи структурных сегментов; редкость левых β - α - β суперспиралей. Физические причины этих феноменов.

Связь частоты встречаемости разнообразных структурных элементов в нативных глобулярных белках с собственной свободной энергией этих элементов. Примеры.

5. КООПЕРАТИВНЫЕ ПЕРЕХОДЫ В БЕЛКОВЫХ МОЛЕКУЛАХ

Кооперативные переходы. Обратимость денатурации белков. Денатурация глобулярного белка — переход типа “все-или-ничего”. Критерий Вант-Гоффа для перехода “все-или-ничего”.

Тепловая и холодовая денатурация, денатурация растворителем. Диаграмма фазовых состояний белковой молекулы. Как выглядит денатурированный белок? Клубок и расплавленная глобула.

Почему денатурация глобулярного белка — переход типа “все-или-ничего”? Распад плотной упаковки ядра белка и раскрепощение боковых групп.

Самоорганизация белка *in vivo* и *in vitro*. Вспомогательные механизмы при самоорганизации *in vivo*: ко-трансляционное сворачивание, шапероны, и т.д. Спонтанная самоорганизация возможна *in vitro*. Понятие о “парадоксе Левинталя”.

Опыты по сворачиванию белка “*in vitro*”. Обнаружение метастабильных (накапливающихся) интермедиатов сворачивания многих белков. Расплавленная глобула — обычно (но не обязательно) наблюдаемый интермедиат сворачивания белка в нативных условиях.

Одностадийное сворачивание малых белков. Теория переходных состояний. Ядро сворачивания нативной структуры белка. Его экспериментальное обнаружение *in vitro* методами белковой инженерии.

Решение “парадокса Левинталя”: к стабильной структуре цепи автоматически ведет сеть быстрых путей сворачивания. Оценка времени сворачивания белка.

6. ПРЕДСКАЗАНИЕ И ДИЗАЙН БЕЛКОВЫХ СТРУКТУР

Опознавание сходства пространственных структур белков по сходству их аминокислотных последовательностей. Попытки предсказания пространственных структур белков их аминокислотным последовательностям *ab initio*.

Свойства аминокислотных остатков (примеры: аланин, глицин, пролин, валин). Неполярные и полярные боковые группы. Заряженные боковые группы. Включение аминокислотных остатков во вторичную структуру. Гидрофобные поверхности на вторичных структурах в белках.

Белковая инженерия (с примерами) и дизайн (с примерами). Подтверждение теории переходного состояния в катализе методами белковой инженерии. Абзимы.

7. ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ БЕЛКОВ

Элементарные функции белков. Связывающие белки: ДНК-связывающие белки, иммуноглобины. Ферменты и катализ. Каталитический и субстрат-связывающий центры. Ингибирование. Кофакторы.

Механизм ферментативного катализа. Пример: сериновые протеазы. Теория переходного состояния в катализе. Почему твердость белка важна для элементарной ферментативной функции?

Сопряжение элементарных функций белка и гибкость его структуры. Индуцированное соответствие. Подвижность доменов белка. Доменная структура: киназы, дегидрогеназы.

Когда белку нужна (и когда не нужна) гибкость? Аллостерическая регуляция функции белка. Гемоглобин и миоглобин. Кинезин. Понятие о механизме мышечного сокращения.

3. Перечень учебно-методического обеспечения для самостоятельной работы аспирантов по дисциплине (модулю)

Типовые вопросы для текущего контроля успеваемости

Образцы вопросов устного опроса и домашних заданий:

1. Первичная, вторичная, третичная, четвертичная структура белка
2. Пост-трансляционные модификации белка.
3. Валентные связи и углы между ними. Вращение вокруг валентных связей.
4. Карты Рамачандрана для глицина.
5. Карты Рамачандрана для аланина.
6. Карты Рамачандрана для валина.
7. Карты Рамачандрана для пролина.
8. Гидрофобность и доступная воде неполярная поверхность аминокислот.
9. Измерение электрических полей в белках при помощи белковой инженерии.
10. . Спирали: 2_7 , 3_{10} , \square , poly(Pro) II.
11. Антипараллельная и параллельная \square -структура. \square -изгибы.
12. Теорема Ландау и не-фазовость перехода спираль-клубок.
13. Что такое "клубок"?
14. Что такое "нативно-развернутые" белки?
15. Неполярные и полярные боковые группы.
16. Аминокислотные остатки во вторичной и третичной структуре белка.
17. Фибриллярные белки: \square -кератин, \square -фиброин шелка, коллаген.
18. Мембранные белки, особенности их строения и функции.
19. Упрощенное представление структур белковых глобул; структурные классы.
20. Диаграмма фазовых состояний белковой молекулы.
21. Почему денатурация глобулярного белка — переход типа "все-или-ничего"?
22. Опыты по сворачиванию белка "*in vitro*".
23. Теория переходных состояний.
24. Опознавание сходства пространственных структур белков по сходству их аминокислотных последовательностей.
25. Попытки предсказания пространственных структур белков их аминокислотным последовательностям *ab initio*.
26. Подтверждение теории переходного состояния в катализе методами белковой инженерии.
27. Связывающие белки: ДНК-связывающие белки, иммуноглобины.
28. Доменная структура: киназы, дегидрогеназы.

29. Аллостерия: взаимодействие активных центров.

Образцы вопросов контрольных работ:

1 Аминокислоты бывают «левыми» и «правыми». Бывает ли «левая» и «правая» вода? А этиловый спирт $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$? Почему?

2 Тепловые, имеющие энергию kT колебания имеют частоту $\nu_T \approx 7 \times 10^{12} \text{ с}^{-1}$ при 27°C . Какова частота тепловых колебаний при -200°C ? При $+2700^\circ\text{C}$?

3 Оценить квантовую неопределенность координаты частицы, испытывающей тепловые колебания. Молекулярный вес частицы: (а) – 1 дальтон; (б) – 18 дальтон (молекула воды); (в) – 100 дальтон (аминокислотный остаток).

4 От каких электронов атома, внешних или внутренних, зависит Ван-дер-Ваальсово взаимодействие?

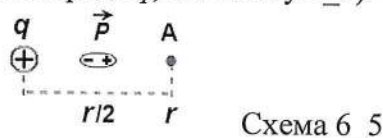
5 Вспомните карты разрешенных состояний для L-аланина и глицина.

Как выглядят карты разрешенных состояний для D-стереоизомеров тех же аминокислот?

6 Каково характерное расстояние между ионами H^+ (точнее, H_3O^+) при pH? при pH0?

7 Известно, что повышенная (по сравнению с вакуумом) диэлектрическая проницаемость среды создается ориентирующимися по электрическому полю диполями — молекулами этой среды. Известно также, что диэлектрическая проницаемость $\epsilon > 1$ ослабляет создаваемый зарядом потенциал согласно формуле $\varphi = q/\epsilon r$, где r – расстояние от заряда q до точки, где этот потенциал измеряется.

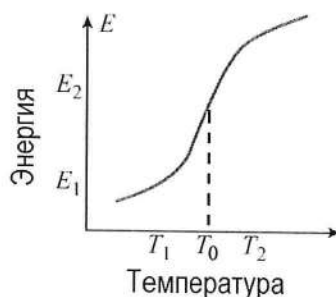
Предположим, что «среда» состоит из одного-единственного диполя, расположенного на полпути между зарядом q и точкой А, где измеряется потенциал поля (и что этот диполь, естественно, сориентирован по полю заряда q ; см. схему 6_5).



Усилит или ослабит этот диполь тот потенциал, что был в точке А в отсутствие диполя?

8 Во сколько раз замедляет процесс наличие на его пути энергетического барьера высотой в 10 ккал/моль при 0°C ? при 50°C ? при 100°C ?

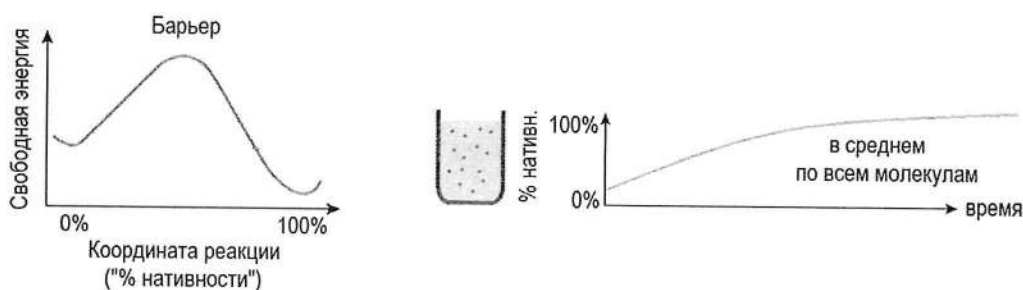
9 Зависимость средней энергии молекулы (средней — по большому ансамблю одинаковых и не взаимодействующих молекул) от температуры изображена на рисунке.



Известно, что молекулы переходят из состояния, соответствующего температуре T_1 , в состояние, соответствующее температуре T_2 , фазовым переходом «всё-или-ничего».

Как выглядит распределение молекул по энергиям $w(E)$ при температуре T_1 ? при температуре T_2 ? при средней (между T_1 и T_2) температуре T_0 ?

10 Зависимость полученной в кинетическом исследовании «средней (по пробирке) нативности» молекул белка от времени изображена на рисунке.



Как зависят от времени «нативности» отдельных молекул, если переход от 0% к 100% нативности происходит как переход "всё-или-ничего", т.е. через свободно-энергетический барьер?

11 Какова константа равновесия K (спираль/клубок) между спиральным и клубковым состоянием цепи в куске из $n = 23$ звеньев, если фактор элонгации спирали $s = 1.1$, фактор инициации спирали $\sigma = 0.001$, а рассматриваемый кусок окружен в своей цепи:

- (а) клубковыми участками и с N-, и с C-конца;
- (б) клубковым участком с N-, и спиральным участком с C-конца;
- (в) спиральным участком с N-, и клубковым участком с C-конца;
- (г) спиральными участками и с N-, и с C-конца.

Для случая (а) оценить также минимальную длину стабильной спирали, положение концов которой в полипептидной цепи не флуктуирует.

12 Вклад аминокислотного остатка в контурную длину цепи составляет около 3.5 \AA , а длина Куновского сегмента (т.е. расстояние, на котором цепь «помнит» свое направление) — 35 \AA . Каково расстояние между концами клубкообразной цепи (т.е., примерно, диаметр клубка) из 150 аминокислотных остатков?

13 Средний молекулярный вес аминокислотного остатка — 110 дальтон.

(а) Оценить средний объем аминокислотного остатка, считая, что плотность белка равна 1.3 г/см^3 .

(б) Каков диаметр глобулы из 150 аминокислотных остатков?

14 Оценить соотношение концентраций (в моль/литр) ионов H^+ при pH7 и заряженных аминокислотных остатков в растворе, в котором, как в клетке, белок составляет $\sim 10\%$ по весу.

15 Какая из нижеприведенных последовательностей может кодировать фибриллу из перевитых α -спиралей, какая — фибриллу коллагена, какая — β -структурный фибриллярный белок:

- (а) -Gly-Ala-Gly-Thr-Gly-Ala-Gly-Thr-Gly-Ala-
- (б) -Gly-Ala-Pro-Gly-Pro-Pro-Gly-Thr-Pro-Gly-Ala-Pro-Gly-Pro-Pro-
- (в) -Gly-Ala-Glu-Ser-Leu-Gly-Asn-Gly-Ala-Glu-Ser-Leu-Gly-Asn-Gly-Ala-

16 (а) Почему типичный спиральный белок выглядит либо как пучок α -спиралей, идущий от одного края мембраны до другого, либо как β -цилиндр, также идущий от одного края мембраны до другого?

(б) Может ли внутри мембраны лежать не β -цилиндр, а β -лист?

17 Может ли внутри мембранного белка, в самой середине его пространственной структуры, лежать большой нерегулярный участок?

18 Предположим, электрон, совершающий 10^{15} колебаний в секунду, проникает через барьер шириной L за 0.001 секунды. За какое время он проникнет через вдвое более широкий барьер той же высоты?

19 Последовательность участков вторичной структуры (α и β) выглядит как в $\alpha\beta\alpha\beta\alpha\beta\alpha\beta$ в одном домене, и как $\beta\beta\beta\alpha\beta\beta\beta\alpha\alpha\alpha$ — в другом. Какой из них принадлежит к классу α/β белков, а какой — к классу $\alpha+\beta$ белков?

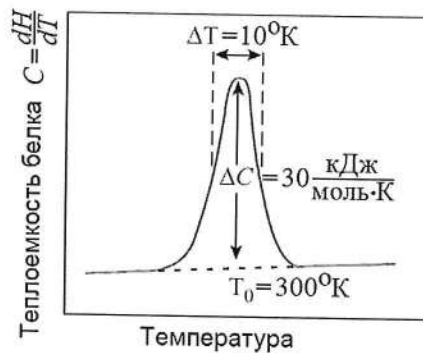
20 В плавающих в воде олигопептидах пролин постоянно переходит из *cis*-формы в *trans*- и обратно. Переход происходит в секундном диапазоне времен, а экспериментально измеренное соотношение *cis*- и *trans*- форм составляет 1:10. В белковых глобулах перехода из *cis*-формы в *trans*- (и из *trans*- в *cis*-) не наблюдается: здесь *cis*-пролины занимают одни положения в цепи белка, а *trans*-пролины — другие. Оцените, какое соотношение между *cis*- и *trans*- формами пролина должно наблюдаться в белковых глобулах?

21 Белок плавится (по типу «все-или-ничего») при температуре $T^* = 350$ К, причем ширина области плавления $\Delta T = 7^\circ$.

(а) Какова разность энтальпий ΔH нативного и денатурированного состояний белка в точке плавления? Какова разность энтропий ΔS нативного и денатурированного состояний белка в точке плавления?

(б) Какова разность свободных энергий ΔG нативного и денатурированного состояний белка при

22 На рисунке показан результат микрокалориметрического исследования плавления белка.



Вопрос: плавится ли этот белок переходом "всё-или-ничего"?

Для справки:

1) Результаты опыта даны с точностью до второго знака, так что и вычисления делаются с точностью до второго знака.

2) газовая постоянная $R \approx 8.3 \text{ Дж}/(\text{моль}\cdot\text{K})$, так что $RT_0 \approx 8.3 \text{ Дж}/(\text{моль}\cdot\text{K}) \times 300 \text{ K} \approx 2.5 \text{ кДж}/\text{моль}$.

23 Опыты по денатурации единичных белковых молекул делаются так. Один конец молекулы химически пришивается к подложке, другой — к щупу атомного силового микроскопа, и к этому щупу прикладывается некая сила, разворачивающая белок.

Оценить силу, потребную для разворачивания белка из 100 аминокислотных остатков, стабильность нативного состояния которого, по сравнению с клубком, составляет 10 ккал/моль, если время наблюдения не ограничено.

24 Вопрос о том, какое число сортов звеньев дает возможность цепи однозначно определять пространственную структуру, можно переформулировать в виде следующей задачи:

Предположим, что цепь из N звеньев имеет M укладок, одинаковых по такому свойству, как возможность быть оптимальной структурой для какой-то последовательности звеньев (что предполагает также одинаковость по этим укладкам по таким общим свойствам, как компактность, содержание вторичной структуры и т.д.).

Какое число сортов звеньев K может обеспечить существование у каждой последовательности звеньев только одной укладки с минимальной для этой последовательности энергией?

25 Предположим, что в некоем белке мутация одного аминокислотного остатка дала тот сдвиг шевронного графика мутанта относительно шевронного графика белка «дикого типа» (д.т.), что показан на Схеме 20_1а, а мутация другого — тот, что показан на Схеме 20_1б.

Что мы можем сказать о вовлеченности этих остатков в ядро сворачивания белка?

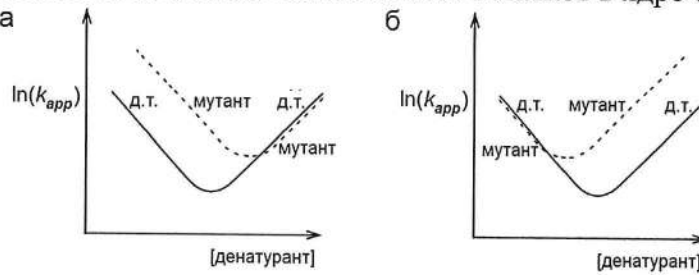


Схема 15-2

26 Предположим, что реакция самопроизвольного (некатализируемого) превращения субстрата в продукт происходит по механизму $S \leftrightarrow S^* \rightarrow P$ (где S^* — переходное состояние субстрата), с активационной свободной энергией ΔF_0^\ddagger , а реакция превращения субстрата в продукт на ферменте происходит по тому же механизму $ES \leftrightarrow ES^* \rightarrow EP$, но с более низкой (из-за взаимодействия переходного состояния субстрата с ферментом) активационной свободной энергией $\Delta F_{cat}^\ddagger = \Delta F_0^\ddagger - \delta$.

Как относится каталитическая константа скорости на ферменте к скорости самопроизвольного превращения субстрата в продукт?

27 Константа диссоциации АТФ в воде, $K_{diss} = \frac{[АДФ][\Phi]}{[АТФ]_{eq}} = 5 \cdot 10^5$ моль/литр, где значком

eq помечена та концентрация АТФ, при которой он, при данных концентрациях АДФ и фосфата Φ , находится в равновесии с ними.

(а) Какова свободная энергия гидролиза одной молекула АТФ при физиологических концентрациях $[АТФ]_\phi \approx 10^{-3}$ моль/литр, $[АДФ]_\phi \approx 10^{-5}$ моль/литр, $[\Phi]_\phi \approx 10^{-3}$ моль/литр?

(б) При какой концентрации АТФ (и при всё тех же $[АДФ]_\phi$ и $[\Phi]_\phi$) распад АТФ сменится его синтезом?

7.4. Примерные темы докладов:

1. Глобулярные, фибриллярные и мембранные белки.
2. Стереохимия аминокислотных остатков.
3. Водородные связи и их электрическая природа.
4. Методы экспериментального обнаружения вторичной структуры.
5. Фибриллярные белки, их функции и их периодичные первичные и вторичные структуры.
6. Мембранные белки, особенности их строения и функции.
7. Белковая инженерия и дизайн.
8. Элементарные функции белков.

7.5. Типовые вопросы для проведения промежуточной аттестации:

Основные функции белков. Глобулярные, фибриллярные и мембранные белки. Первичная, вторичная, третичная, четвертичная структура белка и его пост-трансляционные модификации. Биосинтез белка, его сворачивании *in vivo* и *in vitro*.

Стереохимия аминокислотных остатков. Валентные связи и углы между ними. Вращение вокруг валентных связей. Пептидная группа. Транс- и цис-пролины.

Вандерваальсово взаимодействие: притяжение на больших расстояниях, отталкивание на малых. Разрешенные конформации аминокислотного остатка (карты Рамачандрана для глицина, аланина, валина, пролина).

Водородные связи. Их электрическая природа. Их энергия и геометрия в кристаллах. Разболтанность водородных связей в воде. Водородные связи в водном окружении имеют энтропийную природу.

Гидрофобные взаимодействия. Их связь с необходимостью насыщения водородных связей в воде. Гидрофобность и доступная воде неполярная поверхность аминокислот.

Влияние водного окружения на электростатические взаимодействия. Электрическое поле у поверхности и внутри белка. Измерение электрических полей в белках при помощи белковой инженерии. Дисульфидные связи. Координационные связи.

Вторичная структура полипептидов. Спирали: 2_7 , 3_{10} , α , poly(Pro) II. Антипараллельная и параллельная β -структура. β -изгибы. Методы экспериментального обнаружения вторичной структуры.

Элементы статистической механики и кинетики. Теорема Ландау и не-фазовость перехода спираль-клубок. Размер кооперативного участка при переходе спираль-клубок. Характерные времена диффузионных процессов в воде.

Стабильность α - и β -структуры в воде и скорость их образования. Что такое "клубок"? Что такое "нативно-развернутые" белки?

Свойства аминокислотных остатков. неполярные и полярные боковые группы. Заряженные боковые группы. Аминокислотные остатки во вторичной и третичной структуре белка.

Фибриллярные белки, их функции и их периодичные первичные и вторичные структуры; α -кератин, β -фиброин шелка, коллаген. Упаковка длинных α -спиралей и обширных β -листов. Белки, образующие матрикс; эластин. Амилоиды.

Мембранные белки, особенности их строения и функции. Бактериородопсин, порин, фотосинтетический центр. Селективная проницаемость мембранных пор. Работа фотосинтетического центра. Понятие о туннельном эффекте.

Глобулярные белки. Упрощенное представление структур белковых глобул; структурные классы. Строение α -белков. Правопропеллерная скрученность β -листов. Топология α -белков.

Строение α -белков. Пучки и слои спиралей. Плотная упаковка при контакте α -спиралей. Строение β/α -белков. Топология α - β - β субъединиц. Строение $\alpha+\beta$ белков.

Классификация структур белков. "Стандартные" третичные структуры. Отсутствие прямой связи архитектуры белка с его функцией. Наблюдается ли эволюция белковых структур?

Дупликация гена и специализация.

"Принцип множественности". Связь частоты встречаемости разнообразных структурных элементов в нативных глобулярных белках с собственной свободной энергией этих элементов.

Кооперативные переходы. Обратимость денатурации белков. Денатурация глобулярного белка — переход типа "все-или-ничего". Критерий Вант-Гоффа для перехода "все-или-ничего".

Тепловая и холодная денатурация, денатурация растворителем. Диаграмма фазовых состояний белковой молекулы. Как выглядит денатурированный белок? Клубок и расплавленная глобула.

Почему денатурация глобулярного белка — переход типа "все-или-ничего"? Распад плотной упаковки ядра белка и раскрепощение боковых групп.

Самоорганизация белка *in vivo* и *in vitro*. Вспомогательные механизмы при самоорганизации *in vivo*: ко-трансляционное сворачивание, шапероны, и т.д. Спонтанная самоорганизация возможна *in vitro*. "Парадоксе Левинталя".

Опыты по сворачиванию белка "*in vitro*". Расплавленная глобула — обычно (но не обязательно) наблюдаемый интермедиат сворачивания белка в нативных условиях.

Одностадийное сворачивание малых белков. Теория переходных состояний. Ядро сворачивания нативной структуры белка. Его экспериментальное обнаружение *in vitro* методами белковой инженерии.

Решение "парадокса Левинталя": к стабильной структуре цепи автоматически ведет сеть быстрых путей сворачивания. Оценка времени сворачивания белка.

Опознавание сходства пространственных структур белков по сходству их аминокислотных последовательностей. Биоинформатика. Попытки предсказания пространственных структур белков их аминокислотным последовательностям *ab initio*.

Белковая инженерия и дизайн. Подтверждение теории переходного состояния в катализе методами белковой инженерии. Абзимы.

Элементарные функции белков. Связывающие белки: ДНК-связывающие белки, иммуноглобины. Ферменты и катализ (на примере сериновых протеаз). Каталитический и субстрат-связывающий центры. Ингибиторы. Почему твердость белка важна для элементарной ферментативной функции?

Сопряжение элементарных энзиматических функций белка и гибкость его структуры. Индуцированное соответствие. Подвижность доменов белка. Доменная структура: киназы, дегидрогеназы.

Аллостерия: взаимодействие активных центров. Гемоглобин и миоглобин. Механохимический цикл. Понятие о механизме мышечного сокращения, о движении кинезина и о роторной H^+ -турбине.

3. Перечень основной и дополнительной учебной литературы, необходимой для освоения дисциплины (модуля)

ОСНОВНАЯ

1. Финкельштейн А. В., Птицын О. Б. Физика белка. М: Книжный дом "Университет", 2002, 2005.
2. Фершт Э. Структура и механизм действия ферментов, гл. 1,8-12. М: Мир, 1980.
3. Шульц Г. Е., Ширмер Р. Х. Принципы структурной организации белков. М: Мир, 1982.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ

1. Рубин А. Б. Биофизика. т. 1, гл. 7-14. М: Книжный дом "Университет", 1999.
2. Волькенштейн М.В. Биофизика, гл.4,6. М: Наука, 1981.
3. Кантор Ч., Шиммель П. Биофизическая химия, т. 1, гл. 2,5; т.3, гл. 17,20,21. М: Мир, 1982.
4. Ленинджер А. Основы биохимии, в 3-х тт., гл. 4-8, 23,29. М: Мир, 1985.
5. Страйер Л. Биохимия, в 3-х тт., гл. 1-9, 27, 33-34. М: Мир, 1984 (т.1) - 1985 (тт. 2-3).
6. Branden C., Tooze J. Introduction to Protein Structure. New York, London: Garland Publ., Inc., 1991, 1999.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ДЛЯ УГЛУБЛЕННОГО ИЗУЧЕНИЯ ПРЕДМЕТА

1. Полинг Л. Общая химия, гл. 1-6, 9-13, 16, 24. М: Мир, 1974.
2. Степанов В.М. Молекулярная биология. Структура и функции белков. М.: Изд-во Московского университета : Наука, 2005.
3. Creighton T.E. Proteins, 2-nd ed., NY: W.H.Freeman & Co., 1991.
4. Perutz M.F. Protein structure. NY: W.H.Freeman & Co., 1992.
5. Leninger A.L., Nelson D.L., Cox M.X. Principles of biochemistry, 2nd ed., chapters 5-8., NY: Worth Publ. Inc., 1993.
6. Fersht A. — Structure and mechanism in protein science: A guide to enzyme catalysis and protein folding. — NY: W.H.Freeman & Co., 1999.
7. Эмануэль Н. М., Кнорре Д. Г. *Курс химической кинетики*. 4-е изд. — М: Высшая Школа, 1984.
8. Howard J. *Mechanics of motor proteins and the cytoskeleton*. — Sunderland, Massachusetts: Sinauer Associates, Inc., 2001. Part III.

5.Перечень ресурсов информационно-телекоммуникационной сети Интернет, необходимых для освоения дисциплины (модуля)

Интернет-ресурсы

Зарубежные журналы и библиографические базы данных, доступные через Интернет
<http://www.chem.msu.ru/rus/library/licenced.html>
<https://scifinder.cas.org>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>