

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



Направление подготовки 06.06.01 – Биологические науки

Рабочая программа по дисциплине

«ФИЗИКА БЕЛКА»

Составитель курса:

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

А. В. Финкельштейн

Пущино 2023

1. Цель изучения дисциплины

Цель преподавания дисциплины "Физика белка" состоит в содействии формированию следующих компетенций:

Общепрофессиональными компетенциями:

- способностью самостоятельно осуществлять научно-исследовательскую деятельность в соответствующей профессиональной области с использованием современных методов исследования и информационно-коммуникационных технологий (ОПК-1).

Профессиональными компетенциями:

- готовность к организации и проведению на современном уровне научных исследований в профессиональной области (ПК-1);
- способность выбирать наиболее перспективные направления исследования в области молекулярной (ПК-5);

Универсальными компетенциями:

- готовность участвовать в работе российских и международных исследовательских коллективов по решению научных и научно-образовательных задач (УК-3);
- готовность использовать современные методы и технологии научной коммуникации на государственном и иностранном языках (УК-4).

2. Основные задачи курса

Курс "Физика белка" является составной частью образовательной программы аспирантуры по направлению подготовки 06.06.01 «Биологические науки». 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.

3. Перечень планируемых результатов обучения по дисциплине

В результате освоения дисциплины "Физика белка" аспирант должен:

Знать:

- современные актуальные направления и арсенал методов и подходов в избранной профессиональной области и смежных областях биологических наук;
- исчерпывающую характеристику объектов и методов по теме исследования;
- методы критического анализа и оценки современных научных достижений, а также методы генерирования новых идей при решении исследовательских и практических задач, в том числе в междисциплинарных областях;
- особенности представления результатов научной деятельности в устной и письменной форме при работе в российских и международных исследовательских коллективах.

Уметь:

- критически анализировать и оценивать основные концепции и синтезировать новые идеи в избранной профессиональной области и междисциплинарных направлениях;

- обсуждать полученные собственные результаты в профессиональной и междисциплинарной аудитории, в том числе международной;
- следовать нормам, принятым в научном общении при работе в российских и международных исследовательских коллективах с целью решения научных и научно-образовательных задач;
- осуществлять личностный выбор в процессе работы в российских и международных исследовательских коллективах, оценивать последствия принятого решения и нести за него ответственность перед собой, коллегами и обществом;
- критически анализировать и оценивать основные концепции и синтезировать новые идеи в избранной профессиональной области и междисциплинарных направлениях;
- обсуждать полученные собственные результаты в профессиональной и междисциплинарной аудитории, в том числе международной.

Владеть:

- навыками анализа методологических проблем, возникающих при решении исследовательских и практических задач, в том числе в междисциплинарных областях;
- навыками критического анализа и оценки современных научных достижений и результатов деятельности по решению исследовательских и практических задач, в том числе в междисциплинарных областях;
- навыками анализа основных мировоззренческих и методологических проблем, в т.ч. междисциплинарного характера, возникающих при работе по решению научных и научно-образовательных задач в российских или международных исследовательских коллективах;
- технологиями планирования в профессиональной деятельности в сфере научных исследований;
- технологиями планирования деятельности в рамках работы в российских и международных коллективах по решению научных и научно-образовательных задач
- системным пониманием актуальных проблем методологического арсенала биологических наук;
- системным пониманием перспектив развития и социального значения избранной профессиональной области.

4. Место дисциплины в структуре образовательной программы

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.

5. Объем дисциплины

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

ПРОГРАММА

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: α , β , poly(Pro) II. Антипараллельная и параллельная β -структур. 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 -структур в воде. Скорость образования β -структуры (шпилек и листов) и α -спиралей.

4. ПРОСТРАНСТВЕННОЕ СТРОЕНИЕ БЕЛКОВ

Фибриллярные белки, их функции и их периодичные первичные и вторичные структуры; α -кератин, β -фибронин 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 β -белков: β -слои, их продольная и перпендикулярная упаковка. Правопропеллерная скрученность β -листов. Примеры. Строение α -белков. Пучки и слои спиралей. Примеры. Плотная упаковка при контакте α -спиралей.

Строение α/β -белков: параллельный β -слой, прикрытый α -спиралями (укладка Россманна) и α/β -цилиндр. Примеры. Топология β - α - β 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, иммуноглобулины. Ферменты и катализ. Каталитический и субстрат-связывающий центры. Ингибиция. 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 регулировка функции белка. Гемоглобин и миоглобин. Кинезин. Понятие о механизме мышечного сокращения.

6. Фонд оценочных средств для проведения текущего контроля успеваемости и промежуточной аттестации обучающихся по дисциплине

Контроль успеваемости и качества подготовки обучающихся подразделяется на текущий контроль и промежуточную аттестацию.

Текущий контроль предназначен для проверки хода и качества усвоения учебного материала, стимулирования учебной работы обучающихся и совершенствования методики проведения занятий. Он проводится в ходе всех видов учебных занятий в форме, избранной преподавателем и/или предусмотренной рабочей программой дисциплины

Показатели и критерии оценивания компетенций на этапе изучения дисциплины, описание шкал оценивания

Этапы формирования компетенций:	Контролируемые разделы	Код контролируемой компетенции	Наименование оценочного средства	Уровни сформированности компетенции в баллах	
1 этап	Модуль I. Введение: основные функции белков, глобулярные, фибриллярные и мембранные белки. Первичная, вторичная, третичная, четвертичная структура белка. Элементарные взаимодействия в белках и вокруг них. Вторичные структуры полипептидных цепей.	ОПК-1; ПК-1; ПК-5; УК-1; УК-3	Задания для самостоятельных работ	не аттестован низкий средний высокий	2 и менее 3 4 5
		ОПК-1; ПК-1; ПК-5; УК-1; УК-3	Зачет	не аттестован низкий средний высокий	2 и менее 3 4 5
2 этап	Модуль II. Пространственное строение белков. Предсказание и дизайн белковых структур. Кооперативные переходы в белковых молекулах. Функционирование белков.	ОПК-1; ПК-1; ПК-5; УК-1; УК-3	Задания для практических работ	не аттестован низкий средний высокий	2 и менее 3 4 5
		ОПК-1; ПК-1; ПК-5; УК-1; УК-3	Зачет	не аттестован низкий средний высокий	2 и менее 3 4 5
макс:					5

Формы, уровни и критерии оценивания

Форма оценивания	Уровни оценивания	Критерии оценивания
Практические работы	Не аттестован (Не удовлетворительно)	Аспирант имеет отдельные представления об изученном материале; не может полно и правильно ответить на поставленные вопросы, при ответах допускает грубые ошибки; практические работы не выполнены или выполнены с ошибками, влияющими на качество выполненной работы. Практически не посещает занятия.
	Низкий (Удовлетворительно)	Аспирант знает лишь основной материал; на заданные вопросы отвечает недостаточно четко и полно, что требует дополнительных и уточняющих вопросов преподавателя; практические, лабораторные и курсовые работы выполняет с ошибками, не отражающимися на качестве выполненной работы. Посещает занятия, но не системно.
	Средний (Хорошо)	Аспирант твердо знает учебный материал; отвечает без наводящих вопросов и не допускает при ответе серьезных ошибок; умеет применять полученные знания на практике; практические работы выполняет правильно, без ошибок. Посещает занятия, но не в полном объеме.
	Высокий (Отлично)	Аспирант глубоко изучил учебный материал; последовательно и исчерпывающе отвечает на поставленные вопросы; свободно применяет полученные знания на практике; практические работы (задания) выполняет правильно, без ошибок, в установленное нормативом время. Посещает занятия практически полностью.
Самостоятельная работа	Не аттестован (Не удовлетворительно)	Аспирант неполно изложил задание; при изложении были допущены существенные ошибки; результаты выполнения работы не удовлетворяют требованиям, установленным преподавателем к данному виду работы.
	Низкий (Удовлетворительно)	Аспирант неполно, но правильно изложил задание; при изложении была допущена 1 существенная ошибка; знает и понимает основные положения данной темы, но допускает неточности в формулировке понятий; излагает выполнение задания недостаточно логично и последовательно; затрудняется при ответах на вопросы преподавателя; материал оформлен неаккуратно или не в соответствии с требованиями.
	Средний (Хорошо)	Аспирант неполно, но правильно изложил задание; при изложении были допущены 1-2 несущественные ошибки, которые он исправляет после замечания преподавателя; дает правильные формулировки, точные определения, понятия терминов; может обосновать свой ответ, привести необходимые примеры; правильно отвечает на дополнительные вопросы преподавателя, имеющие целью выяснить степень понимания аспирантом данного материала; материал оформлен недостаточно аккуратно и в соответствии с требованиями.
	Высокий (Отлично)	Аспирант обстоятельно, с достаточной полнотой излагает соответствующую тему; дает правильные

		формулировки, точные определения, понятия терминов; может обосновать свой ответ, привести необходимые примеры; правильно отвечает на дополнительные вопросы преподавателя, имеющие целью выяснить степень понимания аспирантом данного материала. Материал оформлен аккуратно в соответствии с требованиями.
Тестирование	Не аттестован (Не удовлетворительно)	Аспирант выполнил работу не полностью или объем выполненной части работы не позволяет сделать правильные выводы.
	Низкий (Удовлетворительно)	Аспирант выполнил работу не полностью, но объем выполненной части таков, что позволяет получить правильные результаты и выводы; в ходе проведения работы были допущены ошибки.
	Средний (Хорошо)	Аспирант выполнил работу в полном объеме с соблюдением необходимой последовательности действий, но допустил 2-3 ошибки.
	Высокий (Отлично)	Аспирант выполнил работу в полном объеме с соблюдением необходимой последовательности действий; в ответе правильно и аккуратно выполняет все записи, таблицы, рисунки, чертежи, графики, вычисления;/или правильно и аккуратно выполнил все задания; правильно выполняет анализ ошибок.

Показатели и критерии оценивания компетенций на этапе сдачи зачета с оценкой по дисциплине, описание шкалы оценивания

По результатам текущего контроля успеваемости за 2 модуля аспирант до экзамена может набрать от 0 до 10 баллов.

Выполнение учебных заданий по дисциплине оценивается от 0 до 10 баллов (до 20 в каждом из 2-х текущего контроля успеваемости).

Код контролируемой компетенции	Наименование оценочного средства	Критерии оценивания (Уровни сформированности компетенции)		
ОПК-1; ПК-1; ПК-5; УК-1; УК-3	Выполнение промежуточных заданий	– не аттестован	0 – 5	
макс: 20 баллов				

Критерии итогового оценивания сформированности компетенций

Формы оценивания	Уровни оценивания	Критерии оценивания
Ответы (устные или письменные) на вопросы билетов	– не аттестован – низкий – средний – высокий	50% и менее 51% – 65 % 66 % – 84% 85% – 100%

До итогового зачета с оценкой допускается аспирант, набравший сумму в пределах от 5 до 20 баллов (включая оценку по успеваемости и посещаемости). Аспирант, набравший 5 баллов и менее до зачета допускается, но должен добрать недостающие баллы, либо до или во время зачета. Положительную оценку на зачете успешно выполнившие все тестовые задачи и правильно ответившие на контрольные вопросы.

Методические материалы, определяющие процедуры оценивания знаний, умений, навыков и (или) опыта деятельности, характеризующие этапы формирования компетенций

№ п/п	Наименование оценочного средства	Краткая характеристика оценочного средства	Представление оценочного средства в фонде
1.	Задания для самостоятельных работ	Самостоятельная работа – это вид учебной деятельности, выполняемый Аспирантами без непосредственного контакта с преподавателем или управляемый преподавателем опосредованно через специальные учебные материалы.	Вопросы, задания, темы рефератов для самостоятельных работ
2.	Вопросы к зачету / экзамену	Перечень вопросов для зачета / экзамена	Перечень вопросов к зачету / экзамену

Материально-техническая база для осуществления образовательного процесса по дисциплине

Для групповых лекционных и семинарских занятий, самостоятельной работы студентов, консультаций, текущего контроля и промежуточной аттестации используется аудитория № 305 (биотехнологический корпус ИБ РАН). Она оборудована стационарным компьютером с выходом в Интернет и принтером, проектором и стационарным экраном, доской для маркеров, имеет 15 посадочных мест (с возможностью организации дополнительных), 5 столов, и отдельный стол со стулом для преподавателя. В аудитории имеется беспроводной доступ к локальной сети и к сети Интернет.

**ЛИТЕРАТУРА
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. Лениндже 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.

Типовые вопросы для проведения промежуточной аттестации:

Основные функции белков. Глобулярные, фибриллярные и мембранные белки. Первичная, вторичная, третичная, четвертичная структура белка и его посттрансляционные 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: 2₇, 3₁₀, 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-структур 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-фибронин 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 β-белков. Правопропеллерная скрученность β-листов. Топология β-белков.

Строение α-белков. Пучки и слои спиралей. Плотная упаковка при контакте α-спиралей. Строение α/β-белков. Топология β-α-β субъединиц. Строение α+β 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 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*. "Парадокс 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, иммуноглобулины. 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.