

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Институт белка  
Российской академии наук



ПРИНЯТО Ученым советом ИБ РАН

Протокол № 4 от 09.06.2025 г.

Зам. директора ИБ РАН

д. х. н. А. Д. Никулин

*Специальность 1.5.3. – Молекулярная биология*

Рабочая программа по дисциплине

**«ПРИНЦИПЫ СТРУКТУРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ БЕЛКОВ И НУКЛЕИНОВЫХ  
КИСЛОТ»**

**Составитель курса:**

**кандидат биологических наук**

**А. М. Каргатов**

**Пушино 2025**

## 1. Цели и задачи изучения дисциплины

Курс «Принципы структурной организации белков и нуклеиновых кислот» 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.

Знания о пространственной структуре белков и нуклеиновых кислот необходимы специалистам, работающим практически в любой области молекулярной биологии, биохимии, биофизики и биоинформатики.

Биологическая функция белков и нуклеиновых кислот самым тесным образом связана с их пространственной структурой. Высокая эффективность и строгая избирательность биологических процессов так же определяются пространственной структурой участвующих в них белков и нуклеиновых кислот. В связи с этим решение многих биологических задач непосредственно связано с необходимостью изучения трехмерных структур белков и нуклеиновых кислот, и развитие молекулярной биологии, биофизики, биохимии и биоинформатики в значительной степени определяется уровнем знаний в данной области.

Цели. Цель курса – дать учащимся знания обо всех уровнях структурной организации белков и нуклеиновых кислот, о влиянии внутри- и межмолекулярных взаимодействий, а также о процессах сворачивания полипептидной и полинуклеотидной цепи в нативную структуру.

Задачи. В задачи курса входит рассмотрение следующих вопросов:

1. Первичная, вторичная, третичная и четвертичная структуры белков и нуклеиновых кислот и их влияние друг на друга.
2. Физические и стереохимические свойства различных укладок полипептидной и полинуклеотидной цепи.
3. Механизм пошагового сворачивания белков через образование зародышевой структуры.
4. Взаимосвязь между структурой и функцией биологических макромолекул.
5. Исторические сведения о научных работах, связанных со структурой белков и нуклеиновых кислот.

Дисциплина является обязательной.

Курс «Принципы структурной организации белков и нуклеиновых кислот» непосредственно связан с рядом других курсов программы послевузовского профессионального образования по молекулярной биологии:

- «Физика белка»;

- «Методы химии белка»;
- «Физические методы в молекулярной биологии»;
- «Компьютерные методы исследования макромолекул»

и должен проводиться параллельно с ними.

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

## 2. Содержание дисциплины (модуля)

### I. Пространственная структура белков

1. Основные понятия и терминология. Белок как линейный гетерополимер. Полипептидная цепь: основная цепь, боковые цепи, аминокислотный остаток, пептидная единица, пептидная группа. Номенклатура аминокислотных остатков. Классификация аминокислотных остатков на основе свойств боковых цепей. Уровни структурной организации белков: первичная, вторичная, супервторичная, третичная, четвертичная структура. Домены, глобулы. Глобулярные и фибриллярные белки. Классификация белков, основанная на их биологической функции: ферменты, трансферные белки, структурные белки, запасные белки, сократительные белки, защитные белки, гормоны, токсины, ингибиторы и др.
2. Стереохимические свойства полипептидной цепи. Основные понятия стереохимии: длины связей, валентные углы, торсионные углы, Ван-дер-Ваальсовы радиусы, стереоизомерия, конфигурация, конформация, заслонённые и заторможенные конформации. Конформационный анализ простых молекул. L- и D-аминокислоты. Торсионные углы  $\phi$ ,  $\psi$ ,  $\omega$ ,  $\chi_1$ ,  $\chi_2$ ,  $\chi_3$ . Карта Рамачандрана. Стерические и потенциальные карты дипептидов. Основные области разрешённых и запрещённых конформаций полипептидной цепи. Особые свойства глицина и пролина.
3. Регулярные структуры полипептидной цепи.  $\alpha$ -Спираль, спираль  $3_{10}$ , спираль  $2_7$ ,  $\pi$ -спираль, полипролиновая спираль, параллельная и антипараллельная  $\beta$ -структура. Основные характеристики спиральных структур: шаг спирали, число остатков на виток, тип водородных связей, углы  $\phi$  и  $\psi$ , форма сечения, хиральность. Отклонения от идеальных параметров в  $\alpha$ -спиралях и  $\beta$ -структуре реальных белков. Изогнутость и скрученность  $\beta$ -слоёв в глобулярных белках (правопропеллерность).
4. Нерегулярные структуры в глобулярных белках. Способы описания конформации нерегулярных структур. Классификация нерегулярных структур. Повороты и полуповороты полипептидной цепи. Стандартные нерегулярные структуры из трёх, четырёх, пяти и шести аминокислотных остатков. Нерегулярные структуры на концах  $\alpha$ -спиралей. Структура межспиральных перетяжек. Длинные нерегулярные петли в белках как комбинации небольших стандартных структур.

5. Природа сил, стабилизирующих третичную структуру белков. Гидрофобные взаимодействия. Водородные связи и их основные геометрические параметры, зависимость энергии водородных связей от этих параметров. Солевые мостики и ионные пары в белках. Ван-дер-Ваальсовы взаимодействия. S-S-мостики. Взаимодействия с кофакторами. Стабильность белковых молекул. Устойчивость белков к действию денатурирующих агентов и повышенной температуры.
6. Основные закономерности строения глобулярных белков. Компактность формы. Наличие плотноупакованного гидрофобного ядра и полярной оболочки.  $\alpha$ -Спираль и  $\beta$ -структура – основные «строительные блоки» белков. Слоистость структуры белков. Три типа слоистых структур:  $\alpha\alpha$ ,  $\alpha\beta$  и  $\beta\beta$ . Принцип плотной упаковки и дискретность взаимной ориентации плотноупакованных  $\alpha$ -спиралей и  $\beta$ -тяжей. Запрет дегидратации свободных полярных групп. Запрет пересечения перетяжек. Стерические запреты. Хиральность вторичных и супервторичных структур. Особенности строения мембранных и фибриллярных белков.
7. Вторичная структура белков. Связь вторичной структуры с аминокислотной последовательностью. Основные положения стереохимической теории вторичной структуры. Методы предсказания  $\alpha$ -спиральных,  $\beta$ -структурных и нерегулярных участков белков.
8. Структурная классификация белков.  $\alpha$ -,  $\beta$ -, ( $\alpha+\beta$ )- и  $\alpha/\beta$ -белки, нерегулярные белки. Структурные подклассы белков. Двухслойные, трехслойные и четырехслойные белки. Белки с продольной и перпендикулярной упаковкой слоёв. Классификация белков по типу супервторичной структуры (структурного мотива), выступающей в качестве зародыша сворачивания. Современные системы классификации белков: SCOP, CATH, FSSP и др.
9. Структурные мотивы и структурные деревья глобулярных белков. Мотивы  $\alpha$ -белков:  $\alpha$ -шпилька,  $\alpha\alpha$ -уголок,  $\alpha$ -L- $\alpha$ -мотив, трёх- и четырёхспиральный пучок. Мотивы  $\beta$ -белков: скрученная  $\beta$ -шпилька, S- и Z-образный  $\beta$ -лист,  $3\beta$ -уголок,  $\phi$ - и  $\psi$ -мотив, abcd-единица. Мотивы  $\alpha/\beta$ -белков: укладка по Россманну,  $\beta\alpha\beta$ -единица, пятисегментный и семисегментный  $\alpha/\beta$ -мотив, abCd-единица,  $\alpha/\beta$ -бочонок,  $\psi\beta\alpha\beta$ -мотив. Соленоидные укладки (суперспирали из  $\alpha$ -спиралей и/или  $\beta$ -тяжей). Правила построения и анализ структурных деревьев.
10. Механизмы сворачивания белков. Самоорганизация белковых молекул как процесс, определяемый только аминокислотной последовательностью. Опыты по ренатурации белков. Парадокс Левинтала. Модель гидрофобной капли. Блочный механизм сворачивания белков. Расплавленная глобула. Механизм типа «образование зародыша – его рост». Современное состояние проблемы.
11. Взаимосвязь структуры и функции. Динамика белковых молекул. Взаимодействие белков с субстратами. Аллостерические эффекты.

12. Предсказание вторичной и третичной структуры белка по аминокислотной последовательности. Современное состояние проблемы. Предсказание, основанное на знаниях (*ab initio*), и предсказание по гомологии. Методы предсказания, использующие искусственный интеллект: AlphaFold, Rosetta и др.

## II. Структура нуклеиновых кислот

1. Первичная структура нуклеиновых кислот. Строение сахаров, оснований, нуклеозидов и нуклеотидов. Природа межнуклеотидной связи в нуклеиновых кислотах. Полярность полинуклеотидной цепи. Нуклеотидный состав нуклеиновых кислот, правила Чаргаффа. Типы нуклеиновых кислот: ДНК, РНК.
2. Стереохимические свойства полинуклеотидов. Конформации сахаров, нуклеозидов и нуклеотидов. Способы описания конформации нуклеиновых кислот. Водородные связи и гидрофобные взаимодействия между азотистыми основаниями. Ароматическая природа оснований. Таутомерия. «Стопкообразование» в полинуклеотидах. Электростатические взаимодействия в нуклеиновых кислотах.
3. Общая структура ДНК. Двойная спираль Уотсона-Крика и предпосылки её открытия: биологическая роль, химическая структура, рентгенограммы ориентированных образцов и др. Построение и анализ двойной спирали ДНК. Уотсон-Криковский тип спаривания оснований. Принцип комплементарности и его биологическое значение. Механизм редупликации ДНК.
4. Строение различных форм ДНК. Основные двухцепочечные формы (A, B и Z), трёхцепочечные (H) и четырёхцепочечные (G-квадруплексы). Параметры: шаг спирали, число пар оснований на виток, конформация сахаров, син- и анти-конформация нуклеотидов. Условия образования. Спаривание по Хугстину. Структура ДНК в нуклеосомах.
5. Строение различных форм РНК. Двухцепочечные формы (A и A'). Параметры: шаг спирали, число пар оснований на виток, конформация сахаров, син- и анти-конформация нуклеотидов. Условия образования. Вторичная и третичная структура тРНК. Закономерности укладки макромолекулярной РНК. Структура РНК в вирусах, рибосомах и рибозимах.
6. Природа сил, стабилизирующих пространственную структуру нуклеиновых кислот. Влияние ионной силы и pH раствора на стабильность ДНК и РНК. Денатурация нуклеиновых кислот. Взаимосвязь между их стабильностью и нуклеотидным составом.
7. Предсказание вторичной структуры РНК по нуклеотидной последовательности. Предсказание, основанное на знаниях (*ab initio*), и предсказание по гомологии. Алгоритмы на основе динамического программирования (метод Цукера, ансамбль Больцмана и др.). Методы на основе искусственного интеллекта.

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

#### Образцы вопросов устного опроса и домашних заданий:

1. Параметры водородных связей в белках и нуклеиновых кислотах.
2. Гидрофобные взаимодействия и их природа.
3. Стэкинг-взаимодействия.
4. Электростатические взаимодействия в белках.
5. Разные точки зрения на определение белкового домена.
6. Стерические взаимодействия в белках и нуклеиновых кислотах и их структурная роль.
7. Номенклатура аминокислот.
8. Методы определения структуры белков и нуклеиновых кислот.
9. Уровни структурной организации белков и нуклеиновых кислот.
10. Регулярные структуры белков.
11. Нерегулярные структуры белков.
12. Структурная классификация белков.
13. Сходство и различия в строении глобулярных и мембранных белков.
14. Структура и свойства  $\beta\alpha\beta$ -единицы.
15. Структура и свойства  $\alpha\alpha$ -уголка.
16. Структура и свойства  $abc_d$ -единицы.
17. Принципы стереохимического метода сворачивания белков.
18. Упаковка тройных спиралей ДНК.
19. Денатурация нуклеиновых кислот.
20. Денатурация и ренатурация белков.
21. Аллостерические эффекты в белках.
22. Мутагенез белков.
23. Взаимодействия белков с кофакторами и лигандами.
24. Достоинства и недостатки современных методов предсказания пространственной структуры белка.
25. Зависимость стабильности ДНК от нуклеотидного состава.

#### Образцы вопросов контрольных работ:

1. Классификация боковых цепей белков и полипептидов.
2. Какие точечные мутации будут приводить к дестабилизации белка?
3. Могут ли остатки пролина находиться во внутренних витках  $\alpha$ -спиралей?
4. Каковы причины отклонения от идеальных параметров в реальных  $\alpha$ -спиралях в белках?
5. Какие аминокислотные остатки встречаются преимущественно в нерегулярных участках белков.
6. Какие аминокислотные последовательности свернутся в  $\alpha$ -спираль?
7. Какие аминокислотные последовательности характерны для  $\beta$ -структуры?
8. Какие условия должны быть выполнены в последовательностях  $\beta$ -участков?
9. Хиральность структурных мотивов в белках.

10. Структурные деревья белков и принципы их построения.
11. Что такое парадокс Левинтала?
12. Нарисовать структурные формулы Уотсон-Криковских пар.
13. Что такое спаривание по Хугстину, и встречается ли оно в природе?
14. Какие типы спаривания наблюдаются в тройных спиралях нуклеиновых кислот?
15. В какой форме ДНК наблюдаются син-конформации нуклеотидов?
16. Строение нуклеосомы.
17. Почему в сферических вирусах трудно определить структуру ДНК и РНК?
18. Почему РНК не может существовать в В-форме?
19. Почему в РНК большинство шпилек образуется между участками, близко расположенными по цепи?
20. Может ли РНК свернуться в уникальную структуру сама по себе, без помощи белков?
21. Чем отличаются гидрофобные и стэкинг-взаимодействия?
22. Можно ли назвать гидрофобное взаимодействие "гидрофобной связью" и почему?
23. Какова роль Ван-дер-Ваальсовых взаимодействий в формировании вторичной структуры белков и нуклеиновых кислот?
24. В чём причина правозакрученности  $\beta$ -листа?
25. Какие взаимодействия стабилизируют структуру белков и нуклеиновых кислот?

**Примерные темы докладов:**

1. Структурные мотивы в глобулярных белках.
2. Предпосылки открытия двойной спирали ДНК.
3. Карта Рамачандрана и её роль в изучении структуры белков.
4. Уровни структурной организации ДНК в хромосомах.
5. Современные методы предсказания пространственной структуры белка.

**Типовые вопросы для проведения промежуточной аттестации:**

1. Спиральные структуры полипептидной цепи: виды и характеристики.
2. Водородные связи в белках и нуклеиновых кислотах. Основные геометрические параметры.
3. Классификация аминокислотных остатков.
4. Регулярные структуры в глобулярных белках.
5. Структура нуклеиновых кислот в рибосомах, нуклеосомах и вирусах.
6. Хиральность вторичных и супервторичных структур в белках.
7. Строение двойной спирали ДНК. Принцип комплементарности.
8. Закономерности строения глобулярных белков.
9. Природа сил, стабилизирующих пространственную структуру белков.
10. Нерегулярные структуры в глобулярных белках.
11. Конформационные возможности сахаров и нуклеотидов в ДНК и РНК.
12. Слоистые структуры в глобулярных белках.
13. Сходства и различия А, В и Z-формы ДНК.
14. Сходства и различия А и А'-формы РНК.
15. Самоорганизация белковых молекул. Механизмы сворачивания белков.

16. Конформационные возможности полипептидной цепи. Карта Рамачандрана: нормальное и экстремальное приближение.
17. Принцип комплементарности в нуклеиновых кислотах и его биологическое значение.
18. Стереохимическая теория вторичной структуры белков (взаимосвязь между первичной и вторичной структурой).
19. Основные типы взаимодействий в нуклеиновых кислотах.
20. Структурные мотивы, характерные для разных классов глобулярных белков.
21. Вторичная и третичная структуры тРНК.
22. Структурная классификация белков.
23. Структурные мотивы  $\alpha$ -белков.
24. Структурные мотивы  $\beta$ -белков.
25. Структурные мотивы  $\alpha/\beta$ -белков.
26. Вторичная и супервторичная структура в глобулярных белках.
27. Предпосылки открытия двойной спирали ДНК.
28. Модели упаковки  $\alpha$ -спиралей в белках.

#### **4. Перечень основной и дополнительной учебной литературы, необходимой для освоения дисциплины (модуля)**

##### **ОСНОВНАЯ**

1. Шульц Г., Ширмер Р. Принципы структурной организации белков. М.: Мир, 1982.
2. Кантор Ч., Шиммель П. Биофизическая химия, в 3-х тт. М.: Мир, 1984.
3. Зенгер В. Принципы структурной организации нуклеиновых кислот. М.: Мир, 1987.

##### **ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ**

1. Шабарова З.А., Богданов А.А. Химия нуклеиновых кислот и их компонентов. М.: Химия, 1978.
2. Агол В.И., Богданов А.А., Гвоздев В.А. и др. Молекулярная биология: Структура и биосинтез нуклеиновых кислот. Под ред. А.С. Спирина. М.: Высшая школа, 1990.
3. Степанов В.М. Молекулярная биология. Структура и функции белков. М.: Изд-во Московского университета, 2005.

##### **РЕКОМЕНДУЕМАЯ ДЛЯ УГЛУБЛЁННОГО ИЗУЧЕНИЯ ПРЕДМЕТА**

1. Branden C., Tooze J. Introduction to Protein Structure. New York, London: Garland Publ., Inc., 1991.
2. Creighton T.E. The Biophysical Chemistry of Nucleic Acids & Proteins. Helvetian Press, 2010.
3. Perutz M.F. Protein structure. NY: W.H. Freeman & Co., 1992.

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

Зарубежные журналы и библиографические базы данных, доступные через Интернет:

1. <http://www.chem.msu.ru/rus/library/licenced.html>
2. <https://scifinder.cas.org>
3. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>