


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

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

Составитель курса:

доктор химических наук

А. В. Ефимов

Пушино 2023

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 и биофизики.

Биологическая функция белков и нуклеиновых кислот самым тесным образом связана с их пространственной структурой. Высокая эффективность и строгая избирательность биологических процессов также определяется 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 биофизики, биохимии и молекулярной биологии в значительной степени определяется уровнем знаний в данной области.

Цели. В результате освоения дисциплины обучающийся должен получить знания обо всех уровнях структурной организации белков и нуклеиновых кислот – о первичной, вторичной, третичной и четвертичной структурах. научиться использовать их на практике при исследованиях взаимосвязей между структурой и функцией биологических молекул.

Задачи. Одна из основных задач курса - научить обучающихся пользоваться полученными знаниями на практике при исследованиях взаимосвязей между структурой и функцией биологических молекул.

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 трудоемкость 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 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, заслоненные и заторможенные конформации. Конформационный анализ простых молекул. L- и D-аминокислоты. Торсионные углы ϕ , ψ , ω , χ_1 , χ_2 , χ_3 . Карты Рамачандрана. Стерические и потенциальные карты дипептидов. Основные области разрешенных и запрещенных конформаций полипептидной цепи. Особые свойства глицина и пролина.
3. Регулярные структуры полипептидной цепи. α -Спираль, спираль 3_{10} , спираль 2_7 , π -спираль, полипролиновая спираль, параллельная и антипараллельная β -структура. Основные характеристики спиральных структур: шаг спирали, число остатков на виток, тип водородных связей, углы ϕ , ψ , форма сечения, хиральность. Отклонения от идеальных параметров в реальных α -спиралях и β -структурах белков. Изогнутость и скрученность β -слоев 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 трех, четырех, пяти и шести аминокислотных остатков. Нерегулярные структуры на концах α -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. Основные геометрические параметры водородных связей. Зависимость энергии водородных связей от геометрических 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 плотноупакованных гидрофобных ядер и полярных оболочек. α -Спирали и (или) β -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 α -спиралей и(или) β -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 α -спиральных, β -структурных и нерегулярных участков белков.
8. Структурная классификация белков: α -белки, β -белки, α/β -белки ($\alpha+\beta$)-белки, нерегулярные белки. Структурные подклассы белков. Двухслойные, трехслойные и четырехслойные белки. Белки с ортогональной и продольной упаковкой слоёв. Классификация белков на основе типа супервторичной структуры (структурного мотива), который встречается в белках соответствующего класса. Современные системы классификации белков: SCOP, CATH, DALI и др.
9. Структурные мотивы и структурные деревья глобулярных белков. Укладки по Россманну. β - α - β -Единицы. Пяти- и семисегментные α/β -мотивы. α/β -Бочонки. α -Спиральные и β -структурные шпильки. Трехспиральные и четырехспиральные пучки. Двухслойные суперспирали из α -спиралей или β -тяжей. α - α -Уголки. abcd-Единицы. 3β -Уголки. S-образные и Z-образные β -листы. abCd-Единицы. ϕ -Мотивы. ψ -Мотивы. Корневые структурные мотивы. Правила построения структурных деревьев. Построение и анализ структурных деревьев.
10. Механизмы сворачивания белков. Самоорганизация белковых молекул как процесс, определяемый только первичной структурой белков. 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.

II. Структура нуклеиновых кислот.

1. Первичная структура нуклеиновых кислот. Строение сахаров, оснований. Нуклеозидов, нуклеотидов. Природа межнуклеотидной связи в нуклеиновых кислот. Полярность полинуклеотидной цепи. Нуклеотидный состав нуклеиновых кислот, правила Чаргаффа. Типы нуклеиновых кислот: ДНК, РНК.
2. Стереохимические свойства полинуклеотидов. Конформации сахаров, нуклеозидов, 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. Структура ДНК. Двойная спираль Уотсона-Крика. Предпосылки ее открытия: биологическая роль ДНК, химическая структура ДНК, рентгенограммы ориентированных образцов ДНК и др. Построение и анализ двойной спирали ДНК. Уотсон-Криковский тип спаривания оснований. Принцип комплементарности и его биологическое значение. Механизм репликации ДНК.
4. A-, B- и Z-формы ДНК. Параметры спиралей: шаг спирали, число пар оснований на виток, конформация сахаров, син- и анти-конформации нуклеотидов. Сходство и различия и анализ двойных спиралей. Структура ДНК в нуклеосомах.
5. A- и A'-формы РНК. Пространственная структура РНК. Пространственная структура РНК в вирусах, рибосомах, рибозимах. Основные закономерности укладки макромолекулярной РНК.
6. Природа сил, стабилизирующих пространственную структуру нуклеиновых кислот. Влияние ионной силы и рН раствора на устойчивость нуклеиновых кислот. Денатурация нуклеиновых кислот. Взаимосвязь устойчивости нуклеиновых кислот и их нуклеотидного состава.

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. Водородные связи в белках и нуклеиновых кислотах и их параметры.
2. Гидрофобные взаимодействия и их природа.
3. Стэкинг-взаимодействия.
4. Стерические взаимодействия в белках и нуклеиновых кислотах и их структурная роль.
5. Способы описания структуры белков и нуклеиновых кислот. Номенклатура.
6. Методы исследования структуры белков и нуклеиновых кислот.
7. Уровни структурной организации белков и нуклеиновых кислот.
8. Регулярные структуры белков.
9. Нерегулярные структуры белков.
10. Структурная классификация белков.
11. Основные закономерности строения белковых молекул.
12. Сходство и различия в строении глобулярных и мембранных белков.
13. Структурные мотивы в белках.
14. Механизмы сворачивания белков.
15. Двойные, тройные спирали и квадруплеты нуклеиновых кислот.
16. Основные взаимодействия, стабилизирующие структуру нуклеиновых кислот.
Денатурация нуклеиновых кислот.
17. Денатурация и ренатурация белков.
18. Аллостерические эффекты в белках.
19. Мутагенез белков.
20. Взаимодействия белков с кофакторами и лигандами.

Образцы вопросов контрольных работ:

1. Классификация боковых цепей полипептидов и белков.
2. Какие точечные замены (мутации) будут приводить к дестабилизации белка?
3. Могут ли остатки пролина находиться во внутренних витках α -спиралей?
4. Каковы причины отклонения от идеальных параметров в реальных α -спиралях в белках?
5. Какие аминокислотные остатки чаще других встречаются в нерегулярных участках белков.
6. Какие аминокислотные последовательности образуют α -спирали?
7. Какие условия должны быть выполнены в последовательностях β -участков?
8. Хиральность структурных мотивов в белках.
9. Структурные деревья белков.
10. Что такое парадокс Левинталя?
11. Доменная организация белковых молекул.
12. Нарисовать структурные формулы Уотсон-Криковских пар.
13. Что такое спаривание по Хугстину?
14. Какие типы спаривания наблюдаются в тройных спиральных нуклеиновых кислот?
15. В какой форме ДНК наблюдаются син-конформации нуклеотидов?
16. Что такое нуклеосома?
17. Почему во многих сферических вирусах не удается определить структуру нуклеиновых кислот?
18. Почему в полимерных РНК шпильки образуются преимущественно между соседними по цепи участками?
19. Может ли РНК свернуться в уникальную структуру сама по себе, т. е. без помощи белков?
20. Чем отличаются гидрофобные и стэкинг-взаимодействия?
21. Какова роль Ван-дер-Ваальсовых взаимодействий в формировании вторичной структуры в белках и нуклеиновых кислотах?

Примерные темы докладов:

1. Структурные мотивы в глобулярных белках.
2. Предпосылки открытия двойной спирали ДНК.
3. Карта Рамачандрана и ее роль в изучении структуры белков.
4. Уровни структурной организации ДНК в хромосомах.

Типовые вопросы для проведения промежуточной аттестации:

1. Спиральные структуры полипептидной цепи. Карта Рамачандрана.
2. Водородные связи в белках и нуклеиновых кислотах. Основные геометрические параметры.
3. Регулярные структуры полипептидной цепи.
4. Структура нуклеиновых кислот в рибосомах, нуклеосомах, вирусах.
5. Хиральность вторичных и супервторичных структур в белках.
6. Двойная спираль ДНК. Предпосылки ее открытия.
7. Закономерности строения глобулярных белков.
8. Конформационные возможности сахаров, нуклеотидов.
9. Природа сил, стабилизирующих пространственную структуру белков. Нерегулярные структуры в глобулярных белках.
10. Конформационные возможности полинуклеидов в РНК и ДНК.

11. Слоистые структуры в глобулярных белках.
12. Сравнение А, В и Z- форм ДНК.
13. Самоорганизация белковых молекул. Механизмы самоорганизации (сворачивания) белков.
14. Конформационные возможности полипептидной цепи. Карта Рамачандрана.
15. Принцип комплементарности в нуклеиновых кислотах и его биологическое значение.
16. Стереохимическая теория вторичной структуры белков (взаимосвязь между вторичной и первичной структурой белков).
17. Основные типы взаимодействий в нуклеиновых кислотах. Зависимость стабильности ДНК от нуклеотидного состава.
18. А- и В- формы ДНК (сходство и различия).
19. Конформационные возможности полипептидной цепи. Карта Рамачандрана.
20. Супервторичные структуры глобулярных белков.
21. Пространственная структура тРНК.
22. Структурная классификация белков.
23. Предпосылки открытия двойной спирали ДНК.
24. Вторичная и супервторичная структура в глобулярных белках.
25. Предпосылки открытия двойной спирали ДНК. Принцип комплементарности.
26. Структурные мотивы в глобулярных белках.
- 27-40. Предсказать вторичную структуру участка цепи:
(вариант в каждом билете)

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 : Наука, 2005.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ДЛЯ УГЛУБЛЕННОГО ИЗУЧЕНИЯ ПРЕДМЕТА

1. Branden C., Tooze J. Introduction to Protein Structure. New York, London: Garland Publ., Inc., 1991.
2. Creighton T.E. Proteins, 2-nd ed. NY: W.H. Freeman & Co., 1991.
3. Perutz M.F. Protein structure. NY: W.H. Freeman & Co., 1992.

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/>