

**СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ БЕЛКОВ (БФ, ПФ)**  
**Химия и физика нуклеиновых кислот и белков (ББФ)**

*Программа 2014 г.*

Раздел I. Введение

Раздел II. Элементарные взаимодействия в белках и вокруг

Раздел III. Вторичные структуры полипептидных цепей

Раздел IV. Строение белков

Раздел V. Кооперативные переходы в белковых молекулах

Раздел VI. Предсказание и дизайн белковых структур

Раздел VII. Физические основы функционирования белков

**Раздел I. ВВЕДЕНИЕ**

**Тема 1.** 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*.

**Раздел II. ЭЛЕМЕНТАРНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В БЕЛКАХ И ВОКРУГ**

**Тема 1.** Стереохимия аминокислотных остатков. Валентные связи и углы между ними. Вращение вокруг валентных связей. Пептидная группа. Транс- и цис-пролины.

**Тема 2.** Ван-дер-Ваальсово взаимодействие: притяжение на больших расстояниях, отталкивание на малых. Разрешенные конформации аминокислотного остатка (карты Рамачандрана для глицина, аланина, валина, пролина).

**Тема 3.** Водородные связи. Их электрическая природа. Их энергия и геометрия в кристаллах. Разболтанность водородных связей в воде. Водородные связи в водном окружении имеют энтропийную природу.

**Тема 4.** Гидрофобные взаимодействия. Их связь с необходимостью насыщения водородных связей в воде. Гидрофобность и доступная воде неполярная поверхность аминокислот.

**Тема 5.** 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.

**Раздел III. ВТОРИЧНЫЕ СТРУКТУРЫ ПОЛИПЕПТИДНЫХ ЦЕПЕЙ**

**Тема 1.** Вторичная структура полипептидов. Спирали:  $2_7$ ,  $3_{10}$ ,  $\alpha$ , poly(Pro) II. Антипараллельная и параллельная  $\beta$ -структура.  $\beta$ -изгибы. Методы экспериментального обнаружения вторичной структуры.

**Тема 2.** Элементы статистической механики и кинетики. Теорема Ландау и нефазовость перехода спираль-клубок. Размер кооперативного участка при переходе спираль-клубок. Характерные времена диффузионных процессов в воде.

**Тема 3.** Стабильность  $\alpha$ - и  $\beta$ -структуры в воде и скорость их образования. Что такое "клубок"? Что такое "нативно-развернутые" белки?

**Тема 4.** Свойства аминокислотных остатков. Неполярные и полярные боковые группы. Заряженные боковые группы. Аминокислотные остатки во вторичной и третичной структуре белка.

**Раздел IV. СТРОЕНИЕ БЕЛКОВ**

**Тема 1.** Фибриллярные белки, их функции и их периодичные первичные и вторичные структуры;  $\alpha$ -кератин,  $\beta$ -фиброин шелка, коллаген. Упаковка длинных  $\alpha$ -спиралей и обширных  $\beta$ -листов. Белки, образующие матрикс; эластин. Амилоиды.

**Тема 2.** Мембранные белки, особенности их строения и функции. Бактериородопсин, порин, фотосинтетический центр. Селективная проницаемость мембранных пор. Работа фотосинтетического центра. Понятие о туннельном эффекте.

**Тема 3.** Глобулярные белки. Упрощенное представление структур белковых глобул; структурные классы. Строение  $\beta$ -белков. Правопропеллерная скрученность  $\beta$ -листов. Топология  $\beta$ -белков.

**Тема 4.** Строение  $\alpha$ -белков. Пучки и слои спиралей. Плотная упаковка при контакте  $\alpha$ -спиралей. Строение  $\alpha/\beta$ -белков. Топология  $\beta$ - $\alpha$ - $\beta$  субъединиц. Строение  $\alpha+\beta$  белков.

**Тема 5.** Классификация структур белков. “Стандартные” третичные структуры. Отсутствие прямой связи архитектуры белка с его функцией. Наблюдается ли эволюция белковых структур? Дупликация гена и специализация.

**Тема 6.** “Принцип множественности”. Связь частоты встречаемости разнообразных структурных элементов в нативных глобулярных белках с собственной свободной энергией этих элементов.

#### **Раздел V. КООПЕРАТИВНЫЕ ПЕРЕХОДЫ В БЕЛКОВЫХ МОЛЕКУЛАХ**

**Тема 1.** Кооперативные переходы. Обратимость денатурации белков. Денатурация глобулярного белка — переход типа “все-или-ничего”. Критерий Вант-Гоффа для перехода “все-или-ничего”.

**Тема 2.** Тепловая и холодная денатурация, денатурация растворителем. Диаграмма фазовых состояний белковой молекулы. Как выглядит денатурированный белок? Клубок и расплавленная глобула.

**Тема 3.** Почему денатурация глобулярного белка — переход типа “все-или-ничего”? Распад плотной упаковки ядра белка и раскрепощение боковых групп.

**Тема 4.** 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”.

**Тема 5.** Опыты по сворачиванию белка “*in vitro*”. Расплавленная глобула — обычно (но не обязательно) наблюдаемый интермедиат сворачивания белка в нативных условиях.

**Тема 6.** Одностадийное сворачивание малых белков. Теория переходных состояний. Ядро сворачивания нативной структуры белка. Его экспериментальное обнаружение *in vitro* методами белковой инженерии.

**Тема 7.** Решение “парадокса Левинталя”: к стабильной структуре цепи автоматически ведет сеть быстрых путей сворачивания. Оценка времени сворачивания белка.

#### **Раздел VI. ПРЕДСКАЗАНИЕ И ДИЗАЙН БЕЛКОВЫХ СТРУКТУР**

**Тема 1.** Оpozнание сходства пространственных структур белков по сходству их аминокислотных последовательностей. Биоинформатика. Попытки предсказания пространственных структур белков их аминокислотным последовательностям *ab initio*.

**Тема 2.** Белковая инженерия и дизайн. Подтверждение теории переходного состояния в катализе методами белковой инженерии. Абзимы.

#### **Раздел VII. ФИЗИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ БЕЛКОВ**

**Тема 1.** 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?

**Тема 2.** Сопряжение элементарных энзиматических функций белка и гибкость его структуры. Индуцированное соответствие. Подвижность доменов белка. Доменная структура: киназы, дегидрогеназы.

**Тема 3.** Аллостерия: взаимодействие активных центров. Гемоглобин и миоглобин. Механохимический цикл. Понятие о механизме мышечного сокращения, о движении кинезина и о роторной  $H^+$ -турбине.

## ЛИТЕРАТУРА

### ОСНОВНАЯ

1. Финкельштейн А. В., Птицын О. Б. Физика белка. М: Книжный дом "Университет", 2012 или 2005 (или 2002).
2. Branden C., Tooze J. Introduction to Protein Structure. New York, London: Garland Publ., Inc., 1991, 1999..
3. Фершт Э. Структура и механизм действия ферментов, гл. 1,8-12. М: Мир, 1980.  
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. Fersht A. — Structure and mechanism in protein science: A guide to enzyme catalysis and protein folding. — NY: W.H.Freeman & Co., 1999.

7	Финкельштейн А.В.	Введение в физику белка. 1.Лекции (рус.) <a href="http://phys.protres.ru/lectures/protein_physics/">http://phys.protres.ru/lectures/protein_physics/</a>	2000
		2. Слайды к лекциям (англ.) <a href="http://phys.protres.ru/lectures/slides/slides.html">http://phys.protres.ru/lectures/slides/slides.html</a>	2006
		3. Задачи к лекциям (рус.) <a href="http://phys.protres.ru/lectures/tasks/task.htm">http://phys.protres.ru/lectures/tasks/task.htm</a>	2008

### 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.: Высшая школа, 1996.
3. Creighton T.E. Proteins, 2-nd ed., NY: W.H.Freeman & Co., 1991.
4. Leninger A.L., Nelson D.L., Cox M.X. Principles of biochemistry, 2nd ed., chapters 5-8., NY: Worth Publ. Inc., 1993.
5. Эмануэль Н. М., Кнорре Д. Г. Курс химический кинетики. 4-е изд. — М: Высшая Школа, 1984.
6. Howard J. Mechanics of motor proteins and the cytoskeleton. — Sunderland, Massachusetts: Sinauer Associates, Inc., 2001. Part III.
9. Сердюк И.Н., Заккаи Н., Заккаи Дж. Методы в молекулярной биофизике. Структура. функция. динамика. В двух томах. — М.: Книжный дом «Университет», 2010

### Экзаменационные билеты 2013 г.

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:  $2_7$ ,  $3_{10}$ ,  $\alpha$ , poly(Pro) II. Антипараллельная и параллельная  $\beta$ -структура.  $\beta$ -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  $\alpha$ - и  $\beta$ -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;  $\alpha$ -кератин,  $\beta$ -фиброин шелка, коллаген. Упаковка длинных  $\alpha$ -спиралей и обширных  $\beta$ -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  $\beta$ -белков. Правопропеллерная скрученность  $\beta$ -листов. Топология  $\beta$ -белков.

Строение  $\alpha$ -белков. Пучки и слои спиралей. Плотная упаковка при контакте  $\alpha$ -спиралей. Строение  $\alpha/\beta$ -белков. Топология  $\beta$ - $\alpha$ - $\beta$  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 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, 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.