

**Тематический план занятий семинарского типа
по дисциплине «Биофизика белка»
для обучающихся по образовательной программе
специалитета по специальности 30.05.01 Медицинская биохимия,
направленность (профиль) Медицинская биохимия,
форма обучения очная
на 2023-2024 учебный год**

№	Тематические блоки	Часы (академ.)
1	Введение в биофизику белка ¹ . Основные функции белков. Основные понятия в физике белка: аминокислотная последовательность, пространственная структура, глобулярные, фибриллярные, мембранные белки, первичная, вторичная, третичная, четвертичная структура белка. Модель свободно-сочлененной цепи. Размер клубка. Размеры клубка в цепях с фиксированным валентным углом. Радиус корреляции. Энергия взаимодействия звеньев. Зависимость энергии клубка и глобулы от плотности звеньев. Условия существования глобулы и клубка. Набухание макромолекул. Регулярные структуры полипептидной цепи ² .	2
2	Элементарные взаимодействия в белках: валентные связи и углы между ними, Ван-дер-Ваальсово взаимодействие, водородные связи ¹ . Вращение вокруг валентных связей. Пептидная группа. Транс- и цис-пролины. Ван-дер-Ваальсовы взаимодействия. Разрешенные конформации аминокислотного остатка (карты Рамачандрана для глицина, аланина, валина и пролина). Водородные связи: электрическая природа, энергия, геометрия. Особенности образования в воде. Формирование водородных связей в белковой цепи ² .	2
3	Элементарные взаимодействия в белках: гидрофобные взаимодействия, электростатические взаимодействия ¹ . Гидрофобность аминокислот и формирование третичной структуры полипептида. Электрическое поле у поверхности и внутри белка. Диэлектрическая проницаемость. Экранировка зарядов солевых растворах. Измерение диэлектрических полей в белках при помощи белковой инженерии. Дисульфидные связи. Координационные связи ² .	2
4	Вторичная структура полипептидов ¹ . Спирали: 2, 7, 3, 10, α , ρ , poly(Pro) II. Антипараллельная и параллельная бета-структура. Бета-изгибы. Методы экспериментального обнаружения вторичной структуры. Элементы статистической физики. Связь температуры с изменением энергии и энтропии. Вероятности состояний с различной энергией (распределение Больцмана-Гиббса). Статистическая сумма и ее связь со свободной энергией. Конформационные превращения. Понятие о фазовом переходе первого рода (переходе "все-или-ничего") и о нефазовых переходах. Кинетика преодоления свободно-энергетического барьера при конформационных превращениях. Понятие о теории абсолютных скоростей реакций ² .	2
5	Переходы спираль-клубок ¹ . Скорости образования вторичных структур. Свойства боковых групп аминокислотных остатков. Свободная энергия инициации и элонгации α -спирали. Теорема Ландау и не-фазовость перехода спираль-клубок/Стабильность α -спирали и β -структуры в воде. Кинетика образования α -спирали в растворе. Скорость образования β -структуры. Представление о клубке: особенности структуры. Модели Клубка. Свойства боковых групп аминокислотных остатков. Включение аминокислотных остатков во вторичную структуру. Аланин, глицин, пролин, валин. неполярные, короткие полярные и длинные полярные боковые группы. Заряженные боковые группы. Гидрофобные поверхности на вторичных структурах в белках ² .	2
6	Фибриллярные белки, их функции и их периодичные и вторичные структуры ¹ . Мембранные белки, особенности их строения и функции. Упаковка длинных α -спиралей и обширных β -листов. Белки, образующие матрикс: эластин. Генетические дефекты белков и болезни. Амилоиды. Мембранные белки,	2

	особенности их строения и функции. Фотосинтетический центр. Понятие о туннельном эффекте Понятие об электронно-конформационном взаимодействии. Селективность проницаемости мембранных пор ² .	
7	Глобулярные белки ¹ . Строение α -белков, β -белков, α + β -белков. Упрощенное представление структур белковых глобул; структурные классы. Строение β -белков: β -слои, их продольная и перпендикулярная упаковка. Преимущественная антипараллельность β -структуры в β -белках. Правопропеллерная скрученность β -листов. Топология β -белков. Строение α -белков. Пучки и слои спиралей. Модель квазисферической глобулы из α -спиралей. Плотная упаковка при контакте α -спиралей. Строение α/β -белков. Топология β - α - β субъединиц. Строение $\alpha+\beta$ белков ² .	2
8	Классификация структур белков ¹ . Эволюция укладок белковых структур. "Стандартные" третичные структуры. Типичность "квазислучайного" чередования аминокислот в первичных структурах глобулярных белков. Физические принципы строения белковой глобулы. Основные закономерности, наблюдаемые в структурах белковых глобул. Статистика мелких деталей белковых структур. «Энергетические» и «энтропийные» дефекты. «Принцип множественности» ² .	2
9	Пространственные укладки случайных и квазислучайных аминокислотных последовательностей ¹ . Вторичная структура случайных и квазислучайных аминокислотных последовательностей. Доменное строение стабильных пространственных структур длинных квазислучайных последовательностей. Квази-Больцмановская статистика мелких деталей белковых структур. Влияние стабильности структурного элемента на строгость отбора первичных структур. Влияние «энтропийного» эффектана стабильность нативной структуры белка. Связь «энтропийных» дефектов с «энергетическими». Слоевая структура глобулы. Отбор «белковоподобных» случайных последовательностей в белковой инженерии ² .	2
10	Контроль знаний и умений по Модулю 1 «Элементарные взаимодействия в полипептидах. Вторичная структура белка».	2
11	Процесс денатурации белка ¹ . Основное отличие белковой цепи от случайного сополимера. Образование структуры белка <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> . Денатурация белка. Нативно-развернутые белки. Кооперативные переходы в белковых молекулах. Обратимость денатурации белков. Переход типа «все-или-ничего». Критерий Вант-Гоффа. Тепловая и холододовая денатурация. Фазовая диаграмма состояния белковой молекулы. Клубок и расплавленная глобула. Особенности набухания полимеров. Денатурация глобулярного белка как фазовый переход I рода. Участие растворителя в денатурации белка. Энергетическая щель между нативной укладкой белковой цепи и прочими ее глобулярными укладками. Различия в плавлении «отобранного» гетерополимера и случайного сополимера. Образование структуры белка <i>in vivo</i> и <i>in vitro</i> ² .	2
12	«Парадокс Левенталя» ¹ . Стадийный механизм самоорганизации белков. Одностадийное сворачивание белков. Сворачивание белка в бесклеточных системах. Стадийный механизм сворачивания белка. Обнаружение метастабильных интермедиатов. Одностадийное сворачивание белков. Самоорганизация мембранных белков. Теория переходных состояний. Ядро сворачивания нативной структуры белка. Нуклеационный механизм. Решение парадокса «Левенталя». Аномально медленное образование стабильной структуры в некоторых белках. «Энергетические ландшафты» белковых цепей. Белковые структуры: физика самоорганизации и естественный отбор самоорганизующихся цепей ² .	2
13	Методы исследования свойств биополимеров ¹ . Основные биофизические методы. Позволяющие исследовать структуру и функции биополимеров. Методы спектроскопии КД для экспериментального обнаружения вторичной структуры. Калориметрические методы исследования термодинамических характеристик биомакромолекул. Критерий Вант-Гоффа для перехода "все-или-ничего".	2

	Экспериментальные подходы к определению ядер сворачивания белков. Шевроновский график ² .	
14	Вычислительные методы изучения молекулярной динамики биомолекул ¹ . Расчет ньютоновских траекторий движения. Метод нормальных мод. Методы ускорения расчетов молекулярной динамики. Учет влияния среды в молекулярной динамике. Периодические граничные условия. Термостаты в молекулярной динамике. Методы докинга лигандов в активных центрах белков. Метод Монте-Карло. Метод Монте-Карло с критерием Метрополиса. Глобальная оптимизация в пространстве последовательностей аминокислот. Локальная и глобальная минимизация потенциальной энергии биомолекул. Туннельный алгоритм. Методы интервального анализа ²	2
15	Предсказание и дизайн белковых структур ¹ . Представление о подходах к предсказанию вторичных и пространственных структур белков по их аминокислотным последовательностям. "Опознавание" белковых структур по гомологии последовательностей. Ключевые районы и функциональные сайты белковых структур. Выделение стабильных структур белковой цепи. "Шаблоны" белковых структур. Взаимодействия стабилизирующие и разрушающие вторичную структуру полипептидов. Расчет вторичной структуры неглобулярных полипептидов. Предсказание вторичной структуры белков. Базы данных по структурам белков. Структурная геомика и протеомика. Биоинформатика. Белковая инженерия и дизайн ² .	2
16	Физические основы функционирования белков ¹ . Функция белка и его структура. Элементарные функции. ДНК-связывающие белки. Иммуноглобины. Ферменты. Активный центр — «дефект» глобулярной структуры. Каталитический и субстрат-связывающий центры. Ингибирование. Кофакторы. Многовалентные ионы. Механизм ферментативного катализа. Сериновые протеазы. Теория переходного состояния в катализе и ее подтверждение методами белковой инженерии. Узнавание "ключ-замок". Сочетание функций. "Двойное сито" повышает специфичность. Влияние ферментативной активности на структуру белка. Взаимосвязь структуры белка и внешнего окружения. Гибкость. Индуцированное соответствие. Доменная структура: киназы, дегидрогеназы. Аллостерия — взаимодействие активных центров. Аллостерическая регуляция функций белка. Аллостерия и четвертичная структура белка. Гемоглобин и миоглобин. Механизм мышечного сокращения. Шагающий кинезин ¹ .	2
17	Промежуточная аттестация (зачет)	2
Итого		34

¹ - тема

² - сущностное содержание

Рассмотрено на заседании кафедры теоретической биохимии с курсом клинической биохимии «10» мая 2023 г., протокол № 16

Зав. кафедрой теоретической биохимии с курсом клинической биохимии, д.м.н, профессор



О.В. Островский