

Физика белка

Лектор — А.В.Финкельштейн

Программа курса:

Основные функции белков. Аминокислотная последовательность определяет пространственную структуру, пространственная структура — функцию. Обратное — неверно.

Глобулярные, фибриллярные и мембранные белки. Первичная, вторичная, третичная, четвертичная структура белка. Биосинтез белка; сворачивание белка *in vivo* и *in vitro*. Посттрансляционные модификации.

Стереохимия аминокислотных остатков. Валентные связи и углы между ними. Их колебания. Вращение вокруг валентных связей. Пептидная группа. Транс- и цис-пролины. Дисульфидные связи.

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. Их 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. Гидрофобность аминокислот.

Влияние водного окружения на электростатические взаимодействия. Электрическое поле у поверхности и внутри белка. Измерение электрических полей в белках при помощи белковой инженерии. Координационные связи.

Вторичная структура полипептидов. Спирали: 2_7 , 3_{10} , α , π , poly(Pro) II. Антипараллельная и параллельная β -структура. β -изгибы. Методы экспериментального обнаружения вторичной структуры. Что такое "клубок"?

Теорема Ландау и нефазовость перехода спираль-клубок. Размер кооперативного участка при переходе спираль-клубок. Стабильность α -спирали и β -структуры в воде. Скорость образования β -структуры и α -спирали.

Свойства аминокислотных остатков. 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.

Фибриллярные белки, их функции и их периодичные первичные и вторичные структуры; α -кератин, β -фиброин шелка, коллаген. Упаковка длинных α -спиралей и обширных β -листов. Белки, образующие матрикс; эластин.

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: β -слои, их продольная и перпендикулярная упаковка.. Правопропеллерная скрученность β -листов. Примеры.

Строение α -белков. Пучки и слои спиралей. Плотная упаковка при контакте α -спиралей. Строение α/β -белков: параллельный β -слой, прикрытый α -спиралями (укладка Россмана) и α/β -цилиндр. Топология β - α - β субъединиц. Строение $\alpha+\beta$ белков. Примеры.

Классификация структур белков. “Стандартные” третичные структуры. Отсутствие прямой связи архитектуры белка с его функцией. Есть ли эволюция белковых структур? Дупликация гена и специализация. Эволюция путем перемешивания доменов.

Типичность “квазислучайного” чередования аминокислот в первичных структурах глобулярных белков, контраст с периодическими первичными структурами фибриллярных белков и блочными — мембранных белков. Физические принципы строения белковой глобулы.

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.

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.

Энергетическая щель между нативной укладкой белковой цепи и прочими ее глобулярными укладками: основное физическое отличие белковой цепи от случайного сополимера. Различия в плавлении “отобранного” гетерополимера (с энергетической щелью) и случайного сополимера.

Самоорганизация белка *in vivo* и *in vitro*. Вспомогательные механизмы при самоорганизации *in vivo*: котрансляционное сворачивание, шапероны, и т.д. Спонтанная самоорганизация возможна *in vitro*. “Парадокс Левинтала”.

Опыты по сворачиванию белка “in vitro”. Стадийный механизм самоорганизации белков. 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 Левинтала": к стабильной структуре цепи автоматически ведет сеть быстрых путей сворачивания. Оценка времени сворачивания белка. “Опознавание” белковых структур и функций по гомологии последовательностей. Ключевые районы и функциональные сайты белковых структур. “Шаблоны” белковых структур. Представление о подходах к предсказанию вторичных и пространственных структур белков по их аминокислотным последовательностям.

Биоинформатика. Базы данных по структурам белков. Структурная геномика и протеомика. 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. Каталитический и субстратсвязывающий центры. 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. Аллостерическая регуляция функции белка. Гемоглобин и миоглобин. Механизм мышечного сокращения.