

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего  
профессионального образования  
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова  
*Факультет биоинженерии и биоинформатики*

**УТВЕРЖДАЮ**

Декан  
факультета биоинженерии  
и биоинформатики,  
академик

\_\_\_\_\_/В.П. Скулачев /

« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

**РАБОЧАЯ ПРОГРАММА ДИСЦИПЛИНЫ**

**Наименование дисциплины:**

**Белковая инженерия**

**Уровень высшего образования:**

**специалитет**

**Направление подготовки (специальность):**

**06.05.01 Биоинженерия и биоинформатика**

**Форма обучения:**

**очная**

Рабочая программа рассмотрена и одобрена

*Ученым советом факультета*

(протокол № \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_)

Москва 20\_\_

Рабочая программа дисциплины разработана в соответствии с самостоятельно установленным МГУ образовательным стандартом (ОС МГУ) для реализуемых основных профессиональных образовательных программ высшего образования по специальности 06.05.01 «Биоинженерия и биоинформатика» (программы специалитета) в редакции приказа МГУ от 30 декабря 2016 г.

Год (годы) приема на обучение – 2016, 2017, 2018, 2019.

© Факультет биоинженерии и биоинформатики МГУ имени М.В. Ломоносова

*Программа не может быть использована другими подразделениями университета и другими вузами без разрешения факультета.*

## Цель и задачи дисциплины

**Цель** дисциплины: научить студентов применять методы и подходы белковой инженерии для решения фундаментальных и прикладных задач.

### Задачи дисциплины:

- дать представление о белковой инженерии, в том числе об используемых в этой области методах и получаемых продуктах
- ознакомить с основными направлениями развития и применения методов белковой инженерии в энзимологии, белковой химии, молекулярной биологии и биотехнологии
- привить навыки анализа и критической оценки научных и методических работ в области белковой инженерии

**1.** Место дисциплины в структуре ОПОП ВО – вариативная часть профессиональный цикл, курс V – семестр 9.

**2.** Входные требования для освоения дисциплины, предварительные условия:

знать дисциплины «Аналитическая химия», «Органическая химия», «Физическая химия», «Биохимия», «Биоинформатика», «Генная инженерия», «Основы молекулярной биологии», уметь пользоваться биологической литературой и современными интернет-ресурсами; владеть базовыми навыками работы с компьютерными программами.

**3.** Планируемые результаты обучения по дисциплине:

**Знать:** фундаментальный и практический аспекты белковой инженерии как науки; основные методы и подходы к белковой инженерии и направленному изменению свойств белков;

**Уметь:** пользоваться современными базами биологической литературы и критически оценивать научные работы в области белковой инженерии, предлагать свои решения конкретных научных и практически значимых задач белковой инженерии;

**Владеть:** представлениями о тенденциях развития стратегий белковой инженерии в современной биологии, преимуществами и недостатками существующих подходов; представлениями об основных способах обработки данных о 3D-структурах и последовательностях белков и их особенностях применительно к решению задач белковой инженерии; представлениями о доступных программных решениях (в том числе, публично-доступных сервисов в сети интернет), а также существующих аппаратных комплексов (суперкомпьютеров) для решения задач белковой инженерии;

**Иметь опыт:** работы с литературой по теме курса, в том числе, критического анализа результатов, понимать преимущества и недостатки различных стратегий белковой инженерии, описанных в публикациях.

**4.** Формат обучения - лекционные занятия.

**5.** Объем дисциплины составляет 3 з.е., в том числе 28 академических часов, отведенных на контактную работу обучающихся с преподавателем, 80 академических часов на самостоятельную работу обучающихся.

### **6. Краткое содержание дисциплины (аннотация):**

Белковая инженерия — активно развивающееся междисциплинарное направление в науке, расположенное на стыке биотехнологии, биоинформатики (вычислительных методов в биологии), биохимии, генной инженерии и др. Белки/ферменты, которые встречаются в природе, оптимизированы эволюцией для выполнения своих функций в физиологических условиях живого организма. Многие природные биополимеры могут быть полезны и вне клетки, например, как эффективные катализаторы для экологически более чистого и безопасного (по сравнению с химическим синтезом) производства антибиотиков в промышленных условиях. Однако возможности белков «дикого типа» очень ограничены с точки зрения их эффективного использования на практике в производстве — они характеризуются низкой стабильностью, недостаточно высокой активностью, узкой субстратной специфичностью и т.д. Целью белковой инженерии является разработка/улучшение полезных/ценных белков, например, за счет внесения точечных мутаций в их структуру. Такие препараты, практически ценные функции которых

существенно улучшены по сравнению с белками «дикого типа», активно применяются во многих биокаталитических и биомедицинских промышленных процессах. Однако многие проблемы остаются нерешенными, а новые задачи, диктуемые временем, становятся все более сложными. Исторически важную роль в этой области играли стохастические методы (например, т.н. «направленная эволюция», за разработку которой в 2018 году была присуждена Нобелевская премия по химии) и методы эмпирического (экспертного) рационального дизайна. Спустя десятилетия после начала применения этих подходов на практике не осталось сомнений в их невысокой эффективности. Отказ от неэффективных стохастических и эмпирических подходов и стремление к большему пониманию механизмов действия белков/ферментов как необходимому условию развития методов белковой инженерии стало ключевой тенденцией в последние 10 лет. Активно развиваются систематические подходы к решению задач белковой инженерии, основанные на анализе всей доступной информации о последовательностях и 3D-структурах белков в рамках функционально разнообразных суперсемейств, методах молекулярного моделирования и теоретической химии, что стало возможным благодаря развитию компьютерных технологий и накоплению информации о белках в публичных базах данных. Таким образом, несмотря на выраженный прикладной (практический) аспект белковой инженерии, ее фундаментальная значимость не вызывает сомнений. Цели и задачи белковой инженерии являются площадкой для эффективного взаимодействия фундаментальной и коммерческой науки, стимулом для все более активного изучения структурно-функциональных взаимосвязей в белках, а предлагаемые решения – систематически отобранные конкретные изменения (мутации) в структурах белков, направленные на улучшение полезных свойств – являются важнейшим способом проверки нашего понимания механизмов действия природных биополимеров.

Наименование и краткое содержание разделов и тем дисциплины,  Форма промежуточной аттестации по дисциплине	Всего (часы)	В том числе			
		Контактная работа (работа во взаимодействии с преподавателем) Виды контактной работы, часы			Самостоятельная работа обучающегося, часы (виды самостоятельной работы – эссе, реферат, контрольная работа и пр. – указываются при необходимости)
		Занятия лекционного типа	Занятия семинарского типа	Всего	
Тема 1. Цели и задачи белковой инженерии. Белковая инженерия как способ оценки нашего понимания фундаментальных молекулярных механизмов функционирования живых систем. Отказ от неэффективных	7	2	0	2	5 (контрольная работа; эссе с кратким описанием результатов анализа)

стохастических и эмпирических подходов и стремление к большему пониманию структурно-функциональных взаимосвязей в белках как одна из важнейших тенденций белковой инженерии. Практическое использование белковых препаратов, ограниченность функциональных и потребительских свойств белков «дикого» типа. Рынки белковых препаратов и тенденции их развития.					литературы индивидуально и в группах)
---	--	--	--	--	---------------------------------------

Тема 2. Стохастические ненаправленные подходы к решению задач белковой инженерии. Предпосылки к появлению стохастических подходов, развитие подходов от экспериментов на полноклеточных культурах к скринированию миллионов мутантов. Ключевые преимущества и фундаментальные недостатки стохастических подходов. Роль направленной эволюции в фундаментальной и коммерческой науке, применение в повседневной лабораторной практике, тенденции в долгосрочной перспективе.	7	2	0	2	5 (контрольная работа; эссе с кратким описанием результатов анализа литературы индивидуально и в группах)
Тема 3. Стохастические направленные (сфокусированные) подходы к решению задач белковой инженерии. Предпосылки к появлению. Идеология, наследование ключевых преимуществ ненаправленных подходов. Принципы выбора мутантов для получения сфокусированных библиотек. Взаимосвязь между расположением (локализацией) аминокислотных остатков в структуре белков/ферментов и их влиянием на различные свойства. Роль методов биоинформатики, статистики и структурного анализа в повышении	11	3	0	3	8 (контрольная работа; эссе с кратким описанием результатов анализа литературы индивидуально и в группах)

<p>эффективности стохастических подходов. Примеры подходов, применение в повседневной лабораторной практике, фундаментальные проблемы подходов, тенденции в долгосрочной перспективе: в том числе метод «консенсуса», «возврат к предку», CASTing, B-fitter, и др.</p>					
--	--	--	--	--	--

<p>Тема 4. Итеративность как ключевая характеристика многих подходов белковой инженерии: причины и предпосылки к появлению, ключевые положения и недостатки. Аддитивный эффект внесения точечных мутаций и влияние на свойства белка/фермента, распространенность аддитивного эффекта. Применение итеративности в стохастических подходах для получения препаратов белков/ферментов с улучшенными свойствами. Ключевые положения метода ProSAR. Метод CASTing как альтернатива итеративному улучшению свойств белков в рамках применения стохастических подходов</p>	3	1	0	1	2 (контрольная работа; эссе с кратким описанием результатов анализа литературы индивидуально и в группах)
<p>Тема 5. Эмпирический рациональный дизайн для решения задач белковой инженерии. Предпосылки к появлению и причины его широкого применения в повседневной лабораторной практике. Ключевые отличия эмпирического рационального дизайна от стохастических подходов. Экспертный анализ отдельных структур белков для дизайна стабильности и субстратной специфичности, эмпирические правила для дизайна более стабильных белков, примеры применения. Экспертный сравнительный анализ структур и последовательностей</p>	7	2	0	2	5 (контрольная работа; эссе с кратким описанием результатов анализа литературы индивидуально и в группах)

родственных белков: идеология, примеры применения и ограничения похода, сравнение с методом консенсуса. Успехи и проблемы использования эмпирических подходов на примере суперсемейства альфа/бета-гидролаз. Пролиновая теория: теоретическое обоснование, примеры применения, ключевые недостатки.					
---	--	--	--	--	--

Тема 6. Развитие публичных баз данных и биоинформатических методов сравнительного анализа белков как предпосылка к появлению более эффективных подходов белковой инженерии. Анализ аминокислотной последовательности и 3D-структуры белков в белковой инженерии. Вторичные базы данных, отражающие многообразие структурно-функциональных взаимосвязей в белках, в белковой инженерии. Возрастающее накопление примеров разнородности ферментов (promiscuity). Тенденции развития классификаций белков/ферментов – от EC к Structure-Function Linkage Database . Интерес к сравнительному анализу эволюционно близких, а также удаленных гомологов в белковой инженерии. Применение биоинформатического анализа на уровне семейств и суперсемейств белков в белковой инженерии	7	2	0	2	5 (контрольная работа; эссе с кратким описанием результатов анализа литературы индивидуально и в группах)
Тема 7. Систематический рациональный дизайн для решения задач белковой инженерии. Предпосылки к появлению. Ключевые положения. Классификация позиций в суперсемействах ферментов и их роль в структуре и функции белков: консервативные, специфические и ко-эволюционирующие	14	4	0	4	10 (контрольная работа; эссе с кратким описанием результатов анализа литературы индивидуально и в группах)

позиции. Специфические позиции как структурный фактор функционального разнообразия гомологов на примере ферментов суперсемейств альфа/бета-гидролаз, PLP-зависимых белков, Ntn-гидролаз. Корреляция/ко-эволюция позиций в структуре белка как индикатор компенсаторных замен, примеры применения в белковой инженерии					
---	--	--	--	--	--

Тема 8. Дизайн полноразмерных глобул (создание химерных белков) в белковой инженерии. Эмпирические подходы, основанные на экспертной оценке: сравнительный анализ подвижных петель в структурах гомологов, проблемы понимания механизма действия гибридных белков, примеры применения в лабораторной практике. Систематические стратегии дизайна полноразмерных глобул: ключевые положения, преимущества и недостатки подхода SCHEMA.	4	1	0	1	3 (контрольная работа; эссе с кратким описанием результатов анализа литературы индивидуально и в группах)
Тема 9. Подходы QSAR (Quantitative structure–activity relationship) в белковой инженерии. Ключевые положения подходов QSAR, примеры дескрипторов. Проблема описания структуры и функции белков/ферментов набором дескрипторов	3	1	0	1	2 (контрольная работа)
Тема 10. Стабильность как фундаментальное свойство белков, его связь с функцией и эволюцией. Структурная устойчивость белка для поддержания его функциональной конформации в неблагоприятных условиях окружающей среды. Подходы к улучшению температурной и pH стабильности, в том числе, Rosetta/FoldX, систематический рациональный дизайн, гибридные подходы (на примере FRESCO).	7	2	0	2	5 (контрольная работа; эссе с кратким описанием результатов анализа литературы индивидуально и в группах)



<p>Эволюционный аспект стабильности белков. Буферизация стабилизирующих мутаций в структуре белка для эволюции новых функций: эксперименты с цитохромами P450, применение принципа «стабильность способствует развитию» в белковой инженерии.</p>					
---	--	--	--	--	--

<p>Тема 11. Дисульфидные связи – фактор структурной стабильности белков и эволюционный механизм формирования функционального разнообразия. Геометрия дисульфидных связей. Теоретическое обоснование роли дисульфидных связей в термодинамической стабильности белковой глобулы. Эмпирический дизайн дисульфидов на примере рибонуклеазы Н. Набор эмпирических правил для рационального дизайна термостабильности на основе введения искусственных дисульфидов в структуру белка. Установление участков в структурах белков с повышенной мобильностью. Подходы «Disulfide by Design» и «MODIP» для решения задач белковой инженерии, их преимущества и недостатки на примере дизайна термостабильной CALB. Инженерия дисульфидных связей в структуре белка на основе биоинформатического анализа суперсемейства. Проблема «жестких» геометрических моделей для анализа дисульфидных связей, и их альтернатива в виде подходов на основе 3D-мотивов. Генерация ансамбля конформеров структуры белка и биоинформатический анализ гомологов для учета конформационной пластичности при белковой инженерии дисульфидных связей.</p>	7	2	0	2	5 (контрольная работа; эссе с кратким описанием результатов анализа литературы индивидуально и в группах)
--	---	---	---	---	--

<p>Тема 12. Конформационная пластичность структуры белков/ферментов как фундаментальный фактор, влияющий на их функциональные свойства, и влияние на развитие подходов белковой инженерии. Проблема использования единственной (статической/кристаллографической) структуры белка в различных подходах белковой инженерии. Понятие о структуре белка как наборе конформационных состояний (конформационном ансамбле). Развитие компьютерных технологий как предпосылка к все более активному изучению конформационной пластичности в контексте методов белковой инженерии. Подходы, не требующие значительных вычислительных ресурсов (PDBFlex, NMA, 3D-motifs) – область применения и ограничения. Молекулярная динамика – универсальный подход к оценке структурной пластичности белков. Преимущества длинных траекторий молекулярной динамики для изучения структурной вариабельности белков. Анализ структурной вариабельности белков для решения задач белковой инженерии: экспертный анализ молекулярно-динамических траекторий, генерация конформационных ансамблей структур белков, стремление к большей систематичности (на примере оценки скоррелированного движения аминокислотных остатков в структуре ретро-альдолазы).</p>	7	2	0	2	5 (контрольная работа; эссе с кратким описанием результатов анализа литературы индивидуально и в группах)
--	---	---	---	---	--

Тема 13. Основные функции и классификация шаперонов. Использование шаперонов для получения правильно свернутых белков. Влияние неправильно свернутых белков (“misfolded proteins”) на функционирование шаперонов. Сходства и различия бактериального шаперонина GroEL и цитоплазматического TriC эукариот. Участие системы шаперонов в возникновении и развитии нейродегенеративных заболеваний. Использование шаперонов в качестве лекарственных средств.	14	4	0	4	10 (контрольная работа; эссе с кратким описанием результатов анализа литературы индивидуально и в группах)
Промежуточная аттестация - экзамен					10 (количество часов, отведенных на промежуточную аттестацию)
<b>Итого</b>	108	28			80

7. Фонд оценочных средств (ФОС) для оценивания результатов обучения по дисциплине

7.1. Типовые контрольные задания или иные материалы для проведения текущего контроля успеваемости.

1. Почему случайный мутагенез в целом малоэффективен при получении препаратов ферментов с улучшенными свойствами?
2. Как может измениться эффективность подхода PROSAR если снизить долю случайного мутагенеза (вклад случайно сгенерированных мутантов) при формировании первичной библиотеки и увеличить вклад более рациональных стратегий к выбору мутаций?
3. Насколько распространен метод B-fitter в повседневной научной практике?
4. Пересекаются ли стохастические подходы и подходы эмпирического рационального дизайна?
5. Какие основные причины широкой распространенности и популярности Метода «консенсуса» («back-to-consensus»)?
6. В чем заключаются ключевые положения Метода «консенсуса» («back-to-consensus»)?
7. Какие основные причины широкой распространенности и популярности стохастических методологий?
8. Какие ключевые предпосылки к возникновению Метода CASTing?
9. В чем заключается фундаментальный аспект «Белковой инженерии» как науки?
10. В чем заключается проблема «Пролинового правила»?
11. Какие основные причины широкой распространенности и популярности подходов эмпирического рационального дизайна?
12. В каком случае экспертный сравнительный анализ последовательностей и структур родственных белков наиболее эффективен?
13. В чем заключаются проблемы подходов эмпирического рационального дизайна?
14. В чем заключается интерес к методам биоинформатики изучения белков на уровне суперсемейств в контексте белковой инженерии?

15. Какие типы паттернов аминокислотных замен в колонке множественного выравнивания функционально однородной (по конкретному свойству) группы белков имеет смысл рассматривать в качестве потенциальных «горячих точек замен» для введения мутаций с целью изменения этой функции, улучшения стабильности, активности, расширения субстратной специфичности?
16. Какие типы паттернов аминокислотных замен в колонке множественного выравнивания суперсемейства белков имеет смысл рассматривать в качестве потенциальных горячих точек замен для введения мутаций с целью изменения их функции, улучшения стабильности, активности, расширения субстратной специфичности?
17. В чем заключается суть (главная предпосылка) класса «систематических» подходов к использованию биоинформатического анализа суперсемейств для белковой инженерии?
18. Как можно интерпретировать (в контексте белковой инженерии) корреляцию (коэволюцию) двух остатков в колонках множественного выравнивания цепи А некоего белка, при условии, что эти остатки разделены в пространстве, т.е. физически не контактируют друг с другом?

## 7.2. Типовые контрольные задания или иные материалы для проведения промежуточной аттестации.

1. Белковая инженерия. Определение. Актуальность. Области практического применения. Фундаментальный и прикладной аспекты белковой инженерии.
2. Методы белковой инженерии и тенденции их развития. Отказ от неэффективных стохастических и эмпирических подходов и стремление к большему пониманию механизмов действия белков/ферментов как ключевая тенденция развития методов белковой инженерии.
3. Развитие публичных баз данных как предпосылка к формированию более эффективных подходов белковой инженерии. Информация об аминокислотной последовательности и пространственной структуре белков и принципы ее использования в широкой лабораторной практике в рамках стохастических, эмпирических и систематических подходов белковой инженерии. Вторичные базы данных, отражающие многообразие структурно-функциональных взаимосвязей в белках, и интерес к ним в белковой инженерии. Возрастающее накопление примеров разнородности ферментов (promiscuity). Тенденции развития классификаций белков/ферментов – от EC к SFLD.
4. Интерес к сравнительному анализу эволюционно близких, а также удаленных гомологов в белковой инженерии, примеры использования в широкой лабораторной практике в рамках эмпирических и систематических подходов белковой инженерии.
5. Стохастические ненаправленные подходы для решения задач белковой инженерии: предпосылки, ключевые преимущества и фундаментальные недостатки стохастических подходов. Роль направленной эволюции в фундаментальной и коммерческой науке, применение в повседневной лабораторной практике, тенденции в долгосрочной перспективе.
6. Стохастические направленные (сфокусированные) подходы для решения задач белковой инженерии. Предпосылки к появлению и идеология направленных (сфокусированных) стохастических подходов, наследование ключевых преимуществ ненаправленных подходов.

7. Метод консенсуса («возврат к консенсусу») как один из наиболее распространенных подходов белковой инженерии. Метод «возврата к предку».
8. Методы CASTing и B-fitter, предложенные М. Ритцом – символы эпохи сфокусированных стохастических подходов.
9. Итеративность как ключевая характеристика многих подходов белковой инженерии: причины и предпосылки к появлению, ключевые положения и недостатки. Аддитивный эффект внесения точечных мутаций. Ключевые положения метода ProSAR.
10. Методы эмпирического рационального дизайна для решения задач белковой инженерии. Предпосылки к появлению эмпирического рационального дизайна и причины его широкого применения в повседневной лабораторной практике. Экспертный анализ отдельных структур белков. Экспертный сравнительный анализ структур и последовательностей родственных белков. Пролиновая теория.
11. Представители суперсемейства альфа/бета-гидролаз как объекты в белковой инженерии.
12. Систематический рациональный дизайн для решения задач белковой инженерии. Понятие суперсемейства и семейства белков. Обоснование интереса к изучению общих и отличительных черт родственных белков в рамках общей структурной организации для понимания механизмов их действия и получения препаратов улучшенных белков. Ключевые положения подходов систематического рационального дизайна. Классификация позиций в суперсемействах ферментов и их роль в структуре и функции белков: консервативные, специфические и ко-эволюционирующие позиции. Специфические позиции как структурный фактор функционального разнообразия гомологов. Корреляция/ко-эволюция позиций в структуре белка как индикатор компенсаторных замен, примеры применения в белковой инженерии.
13. Дизайн полноразмерных глобул (создание химерных белков) в белковой инженерии. Эмпирические подходы, систематические стратегии (SCHEMA).
14. Подходы QSAR (Quantitative structure–activity relationship) в белковой инженерии. Ключевые положения подходов QSAR, примеры дескрипторов. Проблема описания структуры и функции белков/ферментов набором дескрипторов.
15. Стабильность как фундаментальное свойство белков, его связь с функцией и эволюцией, важность для решения задач белковой инженерии. Структурная устойчивость белка для поддержания его функциональной конформации в неблагоприятных условиях окружающей среды. Методы получения препаратов ферментов с улучшенной температурной и pH стабильностью: стохастические подходы, эмпирические правила, предсказания с использованием Rosetta/FoldX, систематический рациональный дизайн. FRESCO: пример сочетания различных компьютерных алгоритмов и стратегий для дизайна препаратов ферментов с улучшенной стабильностью.
16. Эволюционный аспект стабильности белков. Влияние функционально полезных мутаций на стабильность белка. Накопление стабилизирующих мутаций в структуре белка в процессе эволюции для компенсации дестабилизирующего эффекта функционально важных мутаций как фактор «приспособляемости»/«выживаемости». Экспериментальное подтверждение гипотезы «стабильность способствует развитию» на примере цитохромов P450. Применение принципа «стабильность способствует развитию» в белковой инженерии: поиск компенсаторных мутаций, использование термостабильных белков как основы для дизайна новых свойств.

17. Дисульфидные связи – фактор структурной стабильности белков. Геометрия дисульфидных связей. Теоретическое обоснование роли дисульфидных связей в термодинамической стабильности белковой глобулы. Эмпирический дизайн дисульфидов на примере рибонуклеазы Н. Набор эмпирических правил для рационального дизайна термостабильности на основе введения искусственных дисульфидов в структуру белка. Установление участков в структурах белков с повышенной мобильностью. Подходы «Disulfide by Design» и «MODIP» для предсказания горячих точек замен для введения искусственных дисульфидов на основе систематического анализа единственной структуры белка. Преимущества и недостатки подходов «Disulfide by Design» и «MODIP» на примере дизайна термостабильной CALB.
18. Дисульфидные связи –эволюционный механизм формирования функционального разнообразия. Дизайн новых дисульфидных связей в структуре белка на основе биоинформатического анализа суперсемейства. Проблема «жестких» геометрических моделей, разработанных на основе анализа ковалентно связанных цистеинов, для предсказания горячих точек замен введения новых дисульфидов на основе анализа единственной структуры белка. Генерация ансамбля конформеров структуры белка и биоинформатический анализ гомологов для учета конформационной пластичности и повышения точности дизайна новых дисульфидных связей.
19. Конформационная пластичность структуры белков/ферментов как фундаментальный фактор, влияющий на их функциональные свойства, и изучение/учет в современной белковой инженерии. Проблема использования единственной (статической/кристаллографической) структуры белка в различных подходах белковой инженерии. Понятие о структуре белка как наборе конформационных состояний (конформационном ансамбле).
20. Изучение структурной вариабельности белков в белковой инженерии: экспертный анализ молекулярно-динамических траекторий, генерация конформационных ансамблей структур белков, стремление к большей систематичности (на примере оценки скоррелированного движения аминокислотных остатков в структуре ретроальдолазы).
21. Основные функции и классификация шаперонов. Использование шаперонов для получения правильно свернутых белков. Влияние неправильно свернутых белков (“misfolded proteins”) на функционирование шаперонов.
22. Сходства и различия бактериального шаперонина GroEL и цитоплазматического TriC эукариот. Участие системы шаперонов в возникновении и развитии нейродегенеративных заболеваний. Использование шаперонов в качестве лекарственных средств.

**Шкала и критерии оценивания результатов обучения по дисциплине.**

Результаты обучения	«Неудовлетворительно»	«Удовлетворительно»	«Хорошо»	«Отлично»
Знания: фундаментальных и практических аспектов белковой инженерии как науки; основных методов и подходов	Знания отсутствуют	Фрагментарные знания	Общие, но не структурированные знания	Сформированные систематические знания

к белковой инженерии и направленному изменению свойств белков				
Умения: пользоваться современными базами биологической литературы и критически оценивать научные работы в области белковой инженерии, предлагать свои решения конкретных научных и практически значимых задач белковой инженерии	Умения отсутствуют	В целом успешное, но не систематическое умение	В целом успешное, но содержащее отдельные пробелы умение (допускает неточности не принципиального характера)	Успешное и систематическое умение
Владения: представлениями о тенденциях развития стратегий белковой инженерии в современной биологии, преимуществами и недостатками существующих подходов; представлениями об основных способах обработки данных о 3D-структурах и последовательностях белков и их особенностях применительно к решению задач белковой инженерии; представлениями о доступных программных решениях (в том	Навыки владения отсутствуют	Наличие отдельных навыков (наличие фрагментарного опыта)	В целом, сформированные навыки (владения), но используемые не в активной форме	Сформированные навыки (владения), применяемые при решении задач

числе, публично-доступных сервисов в сети интернет), а также существующих аппаратных комплексов (суперкомпьютеров) для решения задач белковой инженерии				
---	--	--	--	--

## 8. Ресурсное обеспечение:

- Перечень основной и дополнительной литературы
  1. Arnold F.H. Design by directed evolution. - Accounts of Chemical Research, т. 31, pp.125-131, 1998
  2. Bornscheuer U, Huisman G, Kazlauskas R, Lutz S, Moore J, Robins K, Engineering the thirdwave of biocatalysis, Nature 485(7397):185, 2012
  3. Cuff A.L., Sillitoe I., Lewis T., Redfern O.C., Garratt R., Thornton J., & Orengo, C.A.. The CATH classification revisited—architectures reviewed and new ways to characterize structural divergence in superfamilies. - Nucleic Acids Research, т. 37, № suppl 1, D310-D314, 2009
  4. Fesko K, Suplatov D, Švedas V. (2018) Bioinformatic analysis of the fold type I PLP-dependent enzymes reveals determinants of reaction specificity in l-threonine aldolase from Aeromonas jandaei. FEBS Open Bio, 8(6), 1013-1028
  5. Muronetz VI, Sholukh M, Korpela T.. Use of protein-protein interactions in affinity chromatography. - Journal of Biochemical and Biophysical Methods, т. 49, № 1-3,29-47, 2001
  6. Muronetz VI, Korpela T.. Isolation of antigens and antibodies by affinity chromatography. - Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in Biomedical & Life Sciences, т. 790, № 1,53-60, 2003
  7. Murzin A.G., Brenner S.E., Hubbard T., & Chothia C.. SCOP: a structural classification of proteins database for the investigation of sequences and structures. - Journal of Molecular Biology, т. 247, № 4,536-540, 1995
  8. Reetz M, Directed Evolution of Selective Enzymes: Catalysts for Organic Chemistry and Biotechnology, Wiley-VCH Verlag GmbH and Co. KGaA, Weinheim, Germany, 2016.
  9. Stemmer W.P.. Rapid evolution of a protein in vitro by DNA shuffling. - Nature, т. 370, № 6488, pp. 389-391, 1994
  10. Суплатов Д.А., Попова Н.Н., Копылов К.Е., Шегай М.В., Воеводин Вл.В., Швядас В.К. (2017) Гибридные вычислительные кластеры для изучения структуры, функции и регуляции белков. Суперкомпьютерные дни в России: Труды международной конференции (25-26 сентября 2017 г., г. Москва), Изд-во МГУ, стр. 544-556
  11. Suplatov D.A., Timonina D.S., Sharapova Y.A., Švedas V.K. (2016) Yosshi: a web-server for disulfide engineering by bioinformatic analysis of diverse protein families. Nucleic Acids Res., 47(W1), W308–W314



12. Suplatov,D., Kirilin,E., and Švedas,V. (2016). Bioinformatic Analysis of Protein Families to Select Function-Related Variable Positions. In Svendsen, A. (ed.) Understanding Enzymes, Pan Stanford, pp. 351-385.
  13. Suplatov,D., Voevodin,V., and Švedas,V. (2015). Robust enzyme design: Bioinformatic tools for improved protein stability. *Biotechnology J.*, 10(3), 344-355.
  14. Суплатов Д. А., Швядас В. К. (2015) Изучение функциональных и аллостерических сайтов в суперсемействах белков. *Acta Naturae*, 7 (4), 39–52.
  15. Suplatov,D., Kirilin,E., Arbatsky,M., Takhaveev,V., and Švedas,V. (2014). pocketZebra: a web-server for automated selection and classification of subfamily-specific binding sites by bioinformatic analysis of diverse protein families. *Nucleic Acids Res.*, 42(W1), W344-W349
  16. Suplatov,D., Kirilin,E., Takhaveev,V., and Švedas,V. (2014). Zebra: a web server for bioinformatic analysis of diverse protein families. *J. Biomol. Struct. Dyn.*, 32(11), 1752-1758
  17. Suplatov,D., Panin,N., Kirilin,E., Shcherbakova,T., Kudryavtsev,P., and Švedas,V. (2014). Computational design of a pH stable enzyme: understanding molecular mechanism of penicillin acylase's adaptation to alkaline conditions. *PLoS one*, 9(6), e100643.
  18. Suplatov,D.A., Besenmatter,W., Švedas,V.K., and Svendsen,A. (2012). Bioinformatic analysis of  $\alpha/\beta$ -hydrolase fold enzymes reveals subfamily-specific positions responsible for discrimination of amidase and lipase activities. *Protein Eng. Des. Sel.*, 25(11), 689-697.
- Перечень лицензионного программного обеспечения (при необходимости)  
нет
  - Перечень профессиональных баз данных и информационных справочных систем  
Междисциплинарный информационный центр Группы биоинформатики и структурной биологии Отдела биоинетики НИИ ФХБ МГУ: <https://biokinet.belozersky.msu.ru/>;  
Он-лайн репозитории информации о последовательностях и 3D-структурах белков: <https://www.rcsb.org/>, <https://www.uniprot.org/>;  
Биоинформатические классификации белков по версии CATH, SCOP, MACiE, SFLD: <https://www.cathdb.info/>, <http://scop.mrc-lmb.cam.ac.uk/scop/>, <http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/MACiE/>, <http://sfld.rbvi.ucsf.edu>;  
Специализированная поисковая система PubMed по базе данных научной литературы MEDLINE: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>;
  - Перечень ресурсов информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» (при необходимости)  
Страница дисциплины «Белковая инженерия» в сети «Интернет», включающая материалы (презентации) лекций, материалы для подготовки к занятиям и контролю успеваемости, иная информация для студентов в рамках курса: <https://biokinet.belozersky.msu.ru/lectures-protein-engineering>;  
Открытая он-лайн платформа Mustguseal, включающая публично-доступные методы для решения задач белковой инженерии: <https://biokinet.belozersky.msu.ru/m-platform>;  
Специализированная поисковая система Google Scholar по научной литературе, доступной в сети «Интернет»: <https://scholar.google.com/>  
Неспециализированные поисковые системы: <https://www.google.com/>; <https://yandex.ru/>

- Описание материально-технического обеспечения.

Для проведения лекционных занятий необходима аудитория, оснащенная компьютером с доступом в сеть Интернет для презентации слайдов, экраном и проектором, с возможностью затемнения в случае высокого уровня освещенности дневным светом через окна.

Для подготовки материалов и контрольных заданий необходим компьютер и принтер.

Обучающимся для самостоятельной работы необходим компьютер с доступом в сеть Интернет и доступ к базам данных Web of Science и Scopus