

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:**

**Механизмы ферментативных реакций**

**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 курса** - представить знания об основных этапах развития энзимологии, принципах и особенностях механизма действия ферментов, методах исследования ферментов, в том числе об использовании методов молекулярного моделирования и биоинформатики в энзимологии, очертить круг фундаментальных и прикладных задач, которые можно решать при помощи полученных знаний

## **Задачи курса**

Научить студентов исследовать принципы и особенности механизма действия ферментов, критически осмысливать и анализировать литературные данные, возможности и ограничения конкретных методов исследования, привить навыки использования методов исследования ферментов, в том числе методов биоинформатики и молекулярного моделирования, для решения научных и научно-прикладных задач

**1.** Место дисциплины «Механизмы ферментативных реакций» в структуре ОПОП ВО – вариативная часть, профессиональный цикл, курс IV – семестр 7.

**2.** Входные требования для освоения дисциплины, предварительные условия (если есть): освоение дисциплин «Аналитическая химия», «Физическая химия», «Органическая химия», «Математическая статистика», «Химические основы биологических процессов», «Кинетика ферментативных реакций», «Практическая биоинформатика (нуклеиновые кислоты)», «Практическая биоинформатика (эволюция)».

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

Знать: основные принципы и особенности ферментативного катализа, понимать причины эффективности действия ферментов, достоинства и недостатки методов исследования механизма действия ферментов, возможности и ограничения использования методов биоинформатики и молекулярного моделирования в энзимологии

Уметь: критически осмысливать и анализировать литературные данные по изучению ферментов, оценивать возможности и ограничения конкретных методов исследования механизма действия ферментов, решать фундаментальные и прикладные задачи при помощи полученных знаний

Владеть: методами биоинформатики для решения фундаментальных и прикладных задач энзимологии, предсказания функциональных свойств ферментов, основываясь на их аминокислотной последовательности и структуре, разработки путей регуляции каталитической активности и поиска селективных ингибиторов

**4.** Формат обучения: лекционные и семинарские занятия

**5.** Объем дисциплины составляет 3 з.е., в том числе 42 академических часа, отведенных на контактную работу обучающихся с преподавателем, 66 академических часов на самостоятельную работу обучающихся.

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

В курсе рассматривается предмет и задачи энзимологии, основные этапы развития, методические особенности исследования ферментативных реакций, пути систематизации знаний о ферментах и механизмах их действия, методы классификации, включая псевдоферменты и орфаные ферменты. Обсуждаются основные стадии катализа ферментами, структурная организация ферментов, их активных центров, пути связывания субстратов и кофакторов, эволюция теоретических концепций ферментативного катализа («ключ-замок», «ключ-замок-замочная скважина», индуцированное соответствие, конформационная селекция), роль динамики молекулы белка в ферментативном катализе, специфичности действия ферментов, взаимосвязь химического и ферментативного катализа, интерпретация в рамках теории активированного комплекса, развитие представлений о причинах ускорения реакций под действием ферментов, преорганизация активного центра как основной фактор ускорения в ферментативном катализе, стабилизация переходных состояний, множественность и разносторонность каталитической, регуляторной и структурной функций ферментов, полиферментных и супрамолекулярных комплексов, использование физических, химических методов и молекулярного моделирования, а также методов биоинформатики для изучения механизмов действия ферментов, поиск функционально значимых аминокислотных остатков в структуре фермента, общность и особенности механизмов действия ферментов в суперсемействах, семействах и подсемействах,

аннотация ферментов с неизвестной функцией, эволюция и реконструкция предковых ферментов, регуляция ферментативной активности, множественность участков связывания потенциальных лигандов, отличных от активного центра, в структуре ферментов, их взаимосвязь и возможная функциональная роль, аллостерия как явление характерное для регуляции активности большинства белков/ферментов, миметики переходного состояния, скрытые участки связывания ингибиторов, дизайн селективных ингибиторов, базы данных о ферментативных реакциях, структуре и функциональных свойствах ферментов, их активных центрах, механизмах действия

Наименование и краткое содержание разделов и тем дисциплины,  Форма промежуточной аттестации по дисциплине	Всего (часы)	В том числе			Самостоятельная работа обучающегося, часы (виды самостоятельной работы – эссе, реферат, контрольная работа и пр. – указываются при необходимости)
		Контактная работа (работа во взаимодействии с преподавателем) Виды контактной работы, часы			
		Занятия лекционного типа	Занятия семинарского типа	Всего	
ПРЕДМЕТ ЭНЗИМОЛОГИИ, ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ, ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ФЕРМЕНТАТИВНОГО КАТАЛИЗА	25	7	2	9	16
Предмет и задачи энзимологии, основные этапы развития, энзимология в МГУ. Методические особенности исследования ферментативных реакций. Систематизация знаний о ферментах, методы классификации, примеры. Псевдоферменты. Малоизученные (орфанные) ферменты. Основные стадии катализа ферментами, структурная организация ферментов. Активный центр ферментов, связывание субстратов и кофакторов, траектории доставки, роль ворот и туннелей. Продуктивное, предпродуктивное и непродуктивное связывание. Анализ					<i>подготовка рефератов и докладов группами студентов (4-6 человек) по актуальным проблемам энзимологии</i>

<p>конкретных примеров.</p> <p>Теоретические концепции специфичности «ключ-замок», «ключ-замок-замочная скважина». Конформационная подвижность ферментов, роль динамики молекулы белка в ферментативном катализе, в специфичности действия ферментов.</p> <p>Теория индуцированного соответствия.</p> <p>Теория напряжения. Характеристические времена конформационной подвижности элементов структуры ферментов, взаимосвязь со скоростью-лимитирующими стадиями ферментативного катализа.</p> <p>Примеры.</p> <p>Теория конформационной селекции, взаимосвязь с представлением об индуцированном соответствии.</p>					
<b>КАТАЛИТИЧЕСКИЕ СТАДИИ В МЕХАНИЗМЕ ДЕЙСТВИЯ ФЕРМЕНТОВ</b>	17	5	2	7	10
<p>Взаимосвязь химического и ферментативного катализа.</p> <p>Биомиметический катализ. Понятие о конформационном состоянии комплекса фермента с субстратом, предшествующем каталитическому превращению (NAC – near-to-attack-conformation), значение и роль соответствующих критериев.</p> <p>Развитие представлений о причинах ускорения реакций под действием ферментов, особенности биокатализа, интерпретация в рамках теории активированного комплекса.</p> <p>Трансмиссионный коэффициент, туннельный эффект в ферментативных реакциях.</p> <p>Преорганизация активного центра как основной фактор ускорения в ферментативном катализе, стабилизация переходных состояний.</p> <p>Дискуссия о роли динамики белка и преорганизации активного центра в ферментативном катализе. Роль молекул воды в механизме действия ферментов.</p> <p>Примеры полного каталитического цикла.</p>					<i>контрольная работа</i>
<b>РЕГУЛЯЦИЯ ДЕЙСТВИЯ ФЕРМЕНТОВ</b>	14	4	2	6	8
<p>Множественность участков связывания потенциальных лигандов, отличных от активного центра, в структуре ферментов, их взаимосвязь и возможная функциональная роль. Аллостерия как явление характерное для большинства белков/ферментов.</p> <p>Аллостерическая регуляция ферментов.</p> <p>Множественность и разносторонность каталитической, регуляторной и структурной</p>					<i>подготовка рефератов и докладов группами студентов (4-6 человек) по актуальным проблемам энзимологии</i>

<p>функций ферментов. Примеры. Роль псевдоферментов в аллостерической регуляции активности канонических ферментов. Энзимология полифункциональных ферментов, полиферментных и супрамолекулярных комплексов: преимущества объединения различных активных центров, общие принципы дизайна и функционирования. Примеры пируватдегидрогеназного комплекса, апоптосомы, сборки ферментов как скорость-лимитирующей стадии, использования направленного движения с затратой энергии для ускорения ферментативной реакции.</p>					
<p><b>МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ МЕХАНИЗМОВ ДЕЙСТВИЯ ФЕРМЕНТОВ</b></p>	36	8	6	14	22
<p>Примеры использования физических, химических методов и молекулярного моделирования, а также методов биоинформатики для изучения механизмов действия ферментов и их эволюции. Базы данных о ферментативных реакциях, структуре и функциональных свойствах ферментов, их активных центрах, механизмах действия. Поиск функционально значимых аминокислотных остатков в структуре фермента. Консервативные аминокислотные остатки в суперсемействах, семействах и подсемействах ферментов, их функциональная роль. Козволюционирующие остатки, цепочки взаимодействующих остатков в структуре. Сравнительный анализ структурной организации ферментов, их активных центров и участков связывания регуляторных лигандов. Взаимодействие между участками. Общность и особенности механизмов действия ферментов в суперсемействах, семействах и подсемействах. Эволюция функциональных свойств ферментов. Аннотация ферментов с неизвестной функцией, анализ структур и последовательностей, реконструкция предковых ферментов. Доступные программы и веб-сайты для аннотации, изучения структурной организации и механизма действия ферментов. Рассмотрение и анализ примеров.</p>					<p><i>подготовка рефератов и докладов группами студентов (4-6 человек) по анализу литературы, биоинформатическому анализу выбранного семейства ферментов</i></p>
<p><b>ФЕРМЕНТЫ КАК МИШЕНИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ</b></p>	14	4	2	6	8
<p>Ингибирование ферментативной активности - путь лечения патогенных состояний. Направленный дизайн биологически</p>					<p><i>контрольная работа</i></p>

активных соединений, селективное ингибирование ключевых ферментов патогенных микроорганизмов. Обратимые и необратимые ингибиторы. Избирательность подавления активности с учетом особенностей механизма катализа. Скрытые участки связывания ингибиторов. Ингибиторы – миметики переходного состояния.					
Промежуточная аттестация: экзамен					2 (количество часов, отведенных на промежуточную аттестацию)
<b>Итого</b>	108	28	14	42	66

## 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. Как развивались наши знания о ферментах? Какие основные этапы вам представляются наиболее важными?
2. Какие биомакромолекулы обладают каталитическими свойствами?
3. Перечислите основные факторы, от которых зависит каталитическая активность ферментов
4. Сколько классов включает международная классификация (номенклатура) ферментов по типу катализируемых реакций?
5. Какие силы определяют взаимодействие ферментов с низкомолекулярными лигандами?
6. Какие типы фермент-субстратных комплексов вы знаете?
7. Какую роль играют ворота и туннели в механизме действия ферментов?
8. Как формулировалась первая теоретическая концепция о механизме действия ферментов, что она объясняла?
9. Зависит ли каталитическая активность фермента от структуры субстрата?
10. Зависит ли стереоспецифичность действия фермента от структуры субстрата?
11. Что объясняет теория индуцированного соответствия в ферментативном катализе?
12. Опишите принцип теории напряжения в ферментативном катализе.
13. Опишите характеристические времена конформационной подвижности элементов структуры ферментов, их взаимосвязь со скоростью-лимитирующими стадиями ферментативного катализа.
14. Объясните принцип работы конформационного переключателя в механизме действия ферментов.
15. Что представляет переходное состояние реакции, приведите характеристики его структуры.
16. Что такое биомиметический катализ?
17. Каким образом можно интерпретировать ферментативную реакцию в рамках теории активированного комплекса?
18. В чем заключается туннельный эффект в ферментативных реакциях?
19. Что такое стабилизация переходного состояния и какую роль она играет в ферментативном катализе?
20. Какую роль играет динамика белка в ферментативном катализе?
21. Каковы, по вашему мнению, преимущества и недостатки метода ЯМР при использовании его для исследования механизмов действия ферментов?
22. Каковы, по вашему мнению, преимущества и недостатки метода рентгеноструктурного анализа при исследовании механизмов работы ферментов?

23. Какие особенности механизма действия ферментов позволяют изучать методы молекулярного моделирования и теоретической химии? В чем заключаются сложности изучения этих вопросов другими методами?

24. Общие принципы ферментативного катализа на примере сериновых протеаз.

25. Что такое аллостерическая регуляция ферментов? Насколько общим является такой тип регуляции в ферментативном катализе?

26. Какую роль играют псевдоферменты в регуляции активности канонических ферментов?

27. Что собой представляют мало изученные (орфанные) ферменты?

28. Может ли являться сборка полиферментных и супрамолекулярных комплексов скоростью-лимитирующей стадией биокаталитической реакции?

29. Приведите примеры использования направленного движения с затратой энергии для ускорения ферментативной реакции.

30. Какие базы данных о ферментативных реакциях, структуре и функциональных свойствах ферментов, их активных центрах, механизмах действия вы знаете?

31. Что такое консервативные аминокислотные остатки в суперсемействах, семействах и подсемействах ферментов, какова их функциональная роль?

32. Как можно проводить сравнительный анализ активных центров ферментов и участков связывания регуляторных лигандов?

33. Какие доступные программы и веб-сайты для аннотации, изучения структурной организации и механизма действия ферментов вы знаете?

34. В чем заключаются преимущества и недостатки использования обратимых и необратимых ингибиторов для подавления ферментативной активности?

35. Что такое скрытые участки связывания ингибиторов в структуре ферментов?

36. Какое действие на активность фермента оказывают миметики переходного состояния?

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

1. Какие открытия в энзимологии сыграли наиболее важную роль при дальнейшем изучении ферментов? Почему?

2. Как можно охарактеризовать эффективность биокатализа?

3. Перечислите основные методические сложности работы с ферментами.

4. Сколько классов включает международная классификация (номенклатура) ферментов по типу катализируемых реакций? Какое (приблизительно) количество ферментов она включает?

5. Что плохо учитывает международная классификация ферментов по типу катализируемых реакций?

6. Какие принципы классификации ферментов вы знаете?

7. Опишите основные стадии катализа ферментами.

8. В чем заключаются особенности доставки субстратов и кофакторов в активный центр ферментов? Каким образом регулируются эти процессы?

9. Можно ли препятствовать протеканию ферментативной реакции, добавляя внешние лиганды? На какие стадии механизма действия фермента и каким образом можно повлиять?

10. Что такое субстратная специфичность, стерео- и регио-специфичность ферментативного катализа?

11. В чем заключается основной смысл теоретической концепции «ключ-замок-замочная скважина» в ферментативном катализе?

12. Как можно количественно характеризовать субстратную специфичность действия фермента? Какие количественные показатели ферментативной реакции нужно для этого определить?

13. Как можно измерить стереоселективность действия фермента? Какие количественные показатели ферментативной реакции нужно определить, чтобы характеризовать стереоселективность?

14. Какую роль играет конформационная подвижность белковой глобулы в механизме действия ферментов?



15. Каковы основные принципы теории конформационной селекции в ферментативном катализе, ее взаимосвязь с представлением об индуцированном соответствии?
16. Какими параметрами можно описать конформационное состояние комплекса фермента с субстратом, предшествующее каталитическому превращению (NAC – near-to-attack-conformation)?
17. В чем заключается взаимосвязь химического и ферментативного катализа?
18. Какие основные представления существуют в литературе о причинах ускорения реакций под действием ферментов?
19. Что такое преорганизация активного центра и какую роль она играет в ферментативном катализе?
20. Почему стабилизация переходного состояния важна в механизме действия ферментов и какие практические задачи можно решать понимая строение переходного состояния?
21. Какую роль выполняют молекулы воды в механизме действия ферментов?
22. Какими физическими методами и методами молекулярного моделирования можно изучать фермент-субстратные и фермент-ингибиторные взаимодействия? Какие практические задачи можно решать таким путем?
23. Общие принципы ферментативного катализа ферментами, действующими с промежуточным образованием ацилфермента (на примере сериновых или цистеиновых гидролаз).
24. Субстратная специфичность протеаз, роль природы аминокислотных остатков субстрата, предшествующих и следующих за расщепляемой связью в субстрате.
25. Что вам известно о множественности участков связывания потенциальных лигандов, отличных от активного центра, в структуре ферментов, их взаимосвязи и возможной функциональной роли?
26. Что такое множественность (moonlighting) и разносторонность (promiscuity) каталитической, регуляторной и структурной функций ферментов?
27. Что такое псевдоферменты, как проводится их аннотация и классификация?
28. Что собой представляют мало изученные (орфанные) ферменты?
29. Очертите основные особенности действия полифункциональных ферментов, полиферментных и супрамолекулярных комплексов: преимущества объединения различных активных центров, общие принципы дизайна и функционирования.
30. Какие роли может играть динамика в больших многосубъединичных ферментных комплексах?
31. Какие методы биоинформатического анализа используются в энзимологии?
32. Каким образом можно вести поиск функционально значимых аминокислотных остатков в структуре фермента?
33. Каким образом можно определить коэволюционирующие остатки, цепочки взаимодействующих остатков в структуре фермента?
34. Каким образом можно проводить аннотацию ферментов с неизвестной функцией?
35. На основе каких принципов можно осуществить селективное ингибирование отдельных представителей семейства ферментов?
36. Что такое скрытые участки связывания ингибиторов в структуре ферментов?

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

Результаты обучения	«Неудовлетворительно»	«Удовлетворительно»	«Хорошо»	«Отлично»
Знания: основных принципов и особенностей ферментативного катализа, причин эффективности действия ферментов, достоинства и	Знания отсутствуют	Фрагментарные знания	Общие, но не структурированные знания	Сформированные систематические знания

недостатки методов исследования механизма действия ферментов, возможности и ограничения использования методов биоинформатики и молекулярного моделирования в энзимологии				
Умения: критически осмысливать и анализировать литературные данные по изучению ферментов, оценивать возможности и ограничения конкретных методов исследования механизма действия ферментов, решать фундаментальные и прикладные задачи при помощи полученных знаний	Умения отсутствуют	В целом успешное, но не систематическое умение	В целом успешное, но содержащее отдельные пробелы умение (допускает неточности непринципиального характера)	Успешное и систематическое умение
Владения: методами биоинформатики для решения фундаментальных и прикладных задач энзимологии, предсказания функциональных свойств ферментов, основываясь на их аминокислотной последовательности и структуре, разработки путей регуляции каталитической активности и поиска селективных ингибиторов	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

### 8. Ресурсное обеспечение:

- Перечень основной и дополнительной литературы.

## Основная литература:

1. С.Д. Варфоломеев. Химическая энзимология. - Москва: Научный мир, 2016
2. А. Леск. Введение в биоинформатику, перевод с английского. - БИНОМ Лаборатория знаний, 2009
3. A. Gora, J. Brezovsky, J. Damborsky, Gates of Enzymes, Chemical Reviews, 2013, 113, 5871–5923. Doi:10.1021/cr300384w
4. L.J. Kingsley, M.A. Lill, Substrate tunnels in enzymes: Structure–function relationships and computational methodology, Proteins, 2015; 83:599–611. DOI:10.1002/prot.24772
5. Novikov F.N., Stroganov O.V., Khaliullin I.G., Panin N.V., Shapovalova I.V., Chilov G.G., Švedas V.R. Molecular modeling of different substrate binding modes and their role in penicillin acylase catalysis, FEBS Journal, 2013, 280, 115-126. DOI:10.1111/febs.12054
6. D.K. Nilov, I.G. Shabalin, V.O. Popov, V.K. Švedas, Molecular modeling of formate dehydrogenase: the formation of the Michaelis complex, J. Biomolec. Struct.&Dynamics 2012, 30 (2), 170–179. Doi:10.1080/07391102.2012.677768
7. Johnson K.A. (2008) Role of induced fit in enzyme specificity: A molecular forward/reverse switch. Journal of Biological Chemistry, 283(39), 26297–26301. Doi:10.1074/jbc.R800034200
8. Michel D. (2016) Conformational selection or induced fit? New insights from old principles. Biochimie, 128, 48–54. Doi:10.1016/j.biochi.2016.06.012
9. Henzler-Wildman K.A., Lei M., Thai V., Kerns S.J., Karplus M., & Kern, D. (2007) A hierarchy of timescales in protein dynamics is linked to enzyme catalysis. Nature, 450(7171), 913–916. Doi:10.1038/nature06407
10. Klinman J.P. (2015) Dynamically achieved active site precision in enzyme catalysis. Accounts of Chemical Research, 48(2), 449–456. Doi:10.1021/ar5003347
11. Schramm V.L. (2011) Enzymatic transition states, transition-state analogs, dynamics, thermodynamics, and lifetimes. Annual review of biochemistry, 80, 703-732. Doi:10.1146/annurev-biochem-061809-10074211
12. Warshel A., Sharma P.K., Kato M., Xiang Y., Liu H., Olsson M.H.M. (2006) Electrostatic basis for enzyme catalysis. Chemical Reviews, 106(8), 3210–3235. Doi:10.1021/cr0503106
13. Warshel A., Bora R.P. (2016) Perspective: Defining and quantifying the role of dynamics in enzyme catalysis. The Journal of chemical physics, 144(18), 180901. Doi:10.1063/1.4947037
14. Nashine V.C., Hammes-Schiffer S., Benkovic S.J. (2010) Coupled motions in enzyme catalysis. Current opinion in chemical biology, 14(5), 644-651. Doi:10.1016/j.cbpa.2010.07.020
15. Narayanan C., Bernard D.N., Doucet N. (2016) Role of conformational motions in enzyme function: selected methodologies and case studies. Catalysts, 6(6), 81. Doi:10.3390/catal6060081
16. Kohen A. (2014) Role of dynamics in enzyme catalysis: substantial versus semantic controversies. Accounts of chemical research, 48(2), 466-473. Doi:10.1021/ar500322s
17. Schramm V.L., Schwartz S.D. (2016) Promoting Vibrations and the Function of Enzymes. Emerging Theoretical and Experimental Convergence. Biochemistry. Doi:10.1021/acs.biochem.8b00201
18. Zhou Z.H., Liao W., Cheng R.H., Lawson J.E., McCarthy D.B., Reed L.J., Stoops J.K. (2001) Direct evidence for the size and conformational variability of the pyruvate dehydrogenase complex revealed by three-dimensional electron microscopy The “breathing” core and its functional relationship to protein dynamics. Journal of Biological Chemistry, 276(24), 21704-21713. Doi:10.1074/jbc.M101765200
19. Суплатов Д.А., Шведас В.К. Изучение функциональных и аллостерических сайтов в суперсемействах белков, Acta Naturae, 2015, 7(4), 39-52
20. Pazos F., Sánchez-Pulido L. Protein Superfamilies. eLS. Doi:10.1002/9780470015902.a0025587
21. Kabsch, W. A solution for the best rotation to relate two sets of vectors. Acta Crystallographica Section A: Crystal Physics, Diffraction, Theoretical and General Crystallography 32.5 (1976): 922-923
22. Z. Yang, J. Skolnick. Scoring function for automated assessment of protein structure template quality. Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics 57.4 (2004): 702-710

23. Kuhn H.W. The Hungarian method for the assignment problem. *Naval research logistics quarterly* 2.1-2 (1955): 83-97
24. Das S. et al. Functional classification of CATH superfamilies: a domain-based approach for protein function annotation. *Bioinformatics* 31.21 (2015): 3460-3467
25. Gerlt J.A. et al. Divergent evolution in enolase superfamily: strategies for assigning functions. *Journal of Biological Chemistry* 287.1 (2012): 29-34
26. Valdar W.S.J. Scoring residue conservation. *Proteins: structure, function, and bioinformatics* 48.2 (2002): 227-241
27. Merkl R., Sterner R. Ancestral protein reconstruction: techniques and applications. *Biological chemistry* 397.1 (2016): 1-21.
28. Devamani T. et al. Catalytic promiscuity of ancestral esterases and hydroxynitrile lyases. *Journal of the American Chemical Society* 138.3 (2016): 1046-1056
29. Morgat A., Lombardot T., Coudert E., Axelsen K., Neto T.B., Gehant S., Bansal P., Bolleman J., Gasteiger E., de Castro E., Baratin D., Pozzato M., Xenarios I., Poux S., Redaschi N., Bridge A.; UniProt Consortium. Enzyme annotation in UniProtKB using Rhea, *Bioinformatics*. 2019 doi:10.1093/bioinformatics/btz817
30. The UniProt Consortium. UniProt: the universal protein knowledgebase. *Nucleic Acids Research*, 2017, 45(D1), D58-D169. doi:10.1093/nar/gkw1099
31. Bairoch A. The ENZYME database in 2000. *Nucleic Acids Research*, 2000, 28(1): 304–305. doi:10.1093/nar/28.1.304
32. Hastings J., Owen G., Dekker A., Ennis M., Kale N., Muthukrishnan V., ... Steinbeck C. ChEBI in 2016: Improved services and an expanding collection of metabolites. *Nucleic Acids Research*, 2016, 44(D1), D1214-1219
33. Gaulton, A., et al. // The ChEMBL database in 2016 // *Nucleic Acids Research*, 2017, 45(D1), D945-954. doi:10.1093/nar/gkw1074
34. Alcántara R., Axelsen K.B., Morgat A., et al. Rhea--a manually curated resource of biochemical reactions. *Nucleic Acids Research*. 2012;40(Database issue):D754–D760. doi:10.1093/nar/gkr1126
35. Zaru R., Magrane M., Orchard S.; UniProt Consortium. Challenges in the annotation of pseudoenzymes in databases: the UniProtKB approach. *FEBS J*. 2015, doi:10.1111/febs.15100
36. A.J.M. Ribeiro, G.L. Holliday, N. Furnham, J.D. Tyzack, K. Ferris, J.M. Thornton, Mechanism and Catalytic Site Atlas (M-CSA): a database of enzyme reaction mechanisms and active sites *Nucleic Acids Research*, 2015, 46 (D1), D618–D623, doi:10.1093/nar/gkx1012
37. Suplatov D., Kirilin E., Švedas V. Bioinformatic analysis of protein families to select function-related variable positions. In: Svendsen A., ed. *Understanding Enzymes*. Pan Stanford Publishing, Singapore, 2016. 375-410
38. Suplatov D.A., Kopylov K.E., Popova N.N., Voevodin V.V., Švedas V.K. (2014) Mustguseal: a server for multiple structure-guided sequence alignment of protein families. *Bioinformatics* 34(9):1583-1585
39. Shegay M.V., Suplatov D.A., Popova N.N., Švedas V.K., Voevodin V.V. (2015) parMATT: parallel multiple alignment of protein 3D-structures with translations and twists for distributed-memory systems. *Bioinformatics* 35(21):4456–4458
40. Suplatov D., Shalaeva D., Kirilin E., Arzhanik V., Švedas V. Bioinformatic analysis of protein families for identification of variable amino acid residues responsible for functional diversity. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 2014, 32(1):75-87. Doi:10.1080/07391102.2012.750249
41. Suplatov, D., Kirilin, E., Takhaveev, V., and Švedas, V. Zebra: a web server for bioinformatic analysis of diverse protein families. *J. Biomol. Struct. Dyn.*, 2014, 32(11), 1752-1758
42. Suplatov, D., Kirilin, E., Arbatsky, M., Takhaveev, V., and Švedas, V. pocketZebra: a web-server for automated selection and classification of subfamily-specific binding sites by bioinformatic analysis of diverse protein families. *Nucleic Acids Res.*, 2014, 42(W1), W344W349
43. Suplatov D, Sharapova Y, Timonina D, Kopylov K, Švedas V (2015) The visualCMAT: A web-server to select and interpret correlated mutations/co-evolving residues in protein families. *J Bioinform Comput Biol*, 16(02):1840005

## Дополнительная литература

1. Pomerantz R.T., O'Donnell M. (2007) Replisome mechanics: insights into a twin DNA polymerase machine. *Trends in microbiology*, 15(4), 156-164. Doi:10.1016/j.tim.2007.02.007
2. Bloom L.B. (2006) Dynamics of loading the Escherichia coli DNA polymerase processivity clamp. *Critical reviews in biochemistry and molecular biology*, 41(3), 179-208. Doi:10.1080/10409230600648751
3. Yuan S., Akey C.W. (2013) Apoptosome structure, assembly, and procaspase activation. *Structure*, 21(4), 501-515. Doi:10.1016/j.str.2013.02.024
4. Li Y., Zhou M., Hu Q., Bai X.C., Huang W., Scheres S.H., Shi Y. (2015) Mechanistic insights into caspase-9 activation by the structure of the apoptosome holoenzyme. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(7), 1542-1547. Doi:10.1073/pnas.1620626114
5. S.M.Marques, L.Daniel, T.Buryska, Z.Prokop, J.Brezovsky, J.Damborsky, *Enzyme Tunnels and Gates As Relevant Targets in Drug Design*, Medicinal Research Reviews, 2015, No.0, 1–45. doi:10.1002/med
6. Wolfenden R. (2011) Benchmark reaction rates, the stability of biological molecules in water, and the evolution of catalytic power in enzymes. *Annual Review of Biochemistry*, 80, 645–667. Doi:10.1146/annurev-biochem-060409-093051
7. Doshi U., McGowan L.C., Ladani S.T., Hamelberg D. (2012) Resolving the complex role of enzyme conformational dynamics in catalytic function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(15), 5699-5704. Doi:10.1073/pnas.1117060109
8. Olsson M.H., Parson W.W., Warshel A. (2006) Dynamical contributions to enzyme catalysis: critical tests of a popular hypothesis. *Chemical Reviews*, 106(5), 1737-1756. Doi:10.1021/cr040427e
9. Kamerlin S.C., Warshel A. (2010) At the dawn of the 21st century: Is dynamics the missing link for understanding enzyme catalysis? *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, 78(6), 1339-1375. Doi:10.1002/prot.22654
10. Bhabha G., Biel J.T., Fraser J.S. (2015) Keep on moving: Discovering and perturbing the conformational dynamics of enzymes. *Accounts of Chemical Research*, 48(2), 423–430. Doi:10.1021/ar5003158
11. Hanoian P., Liu C.T., Hammes-Schiffer S., Benkovic S. (2015) Perspectives on electrostatics and conformational motions in enzyme catalysis. *Accounts of Chemical Research*, 48(2), 482–489. Doi:10.1021/ar500390e
12. Gagné D., French R.L., Narayanan C., Simonović M., Agarwal P.K., Doucet N. (2015) Perturbation of the conformational dynamics of an active-site loop alters enzyme activity. *Structure*, 23(12), 2256-2266. Doi:10.1016/j.str.2015.10.011
13. Moliner V., Tunon I. (2016) Simulating Enzyme Catalysis. *Biofisica*, 6, 1–11
14. Fried S.D., Boxer S.G. (2013) Thermodynamic framework for identifying free energy inventories of enzyme catalytic cycles. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(30), 12271–6. Doi:10.1073/pnas.1310964110
15. Rajagopalan P.T., Benkovic S.J. (2002) Preorganization and protein dynamics in enzyme catalysis. *Chem. Rec.*, 2(1), 24–36. doi:10.1002/tcr.10009
16. Cavanagh J., Venters R.A. (2001) Protein dynamic studies move to a new time slot. *Nature Structural Biology*, 8(11), 11–13. Doi:10.1038/nsb1101-912
17. Schwartz S.D., Schramm V.L. (2009) Enzymatic transition states and dynamic motion in barrier crossing. *Nature chemical biology*, 5(8), 551. Doi:10.1038/nchembio.202
18. Singh P., Sen A., Francis K., Kohen A. (2014) Extension and limits of the network of coupled motions correlated to hydride transfer in dihydrofolate reductase. *Journal of the American Chemical Society*, 136(6), 2575-2582. Doi:10.1021/ja411998h
19. Fraser J.S., Clarkson M.W., Degan S.C., Erion R., Kern D., Alber T. (2009) Hidden alternative structures of proline isomerase essential for catalysis. *Nature*, 462(7273), 669. Doi:10.1038/nature08615
20. Klinman J., Hammes-Schiffer S. (2013) *Dynamics in Enzyme Catalysis* (Vol. 337). Springer.

21. Kumar G.S., Clarkson M.W., Kunze M.B., Granata D., Wand A.J., Lindorff-Larsen K., ... & Peti W. (2018) Dynamic activation and regulation of the mitogen-activated protein kinase p38. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115(18), 4655-4660. Doi:10.1073/pnas.1721441115
22. Bugg T.D.H. The development of mechanistic enzymology in the 20th century. *Natural product reports* 18.5 (2001): 465-493
23. Devamani T. et al. Catalytic promiscuity of ancestral esterases and hydroxynitrile lyases. *Journal of the American Chemical Society* 138.3 (2016): 1046-1056
24. Kong Y., Ming D., Wu Y., Stoops J.K., Zhou Z.H., Ma J. (2003) Conformational flexibility of pyruvate dehydrogenase complexes: a computational analysis by quantized elastic deformational model. *Journal of Molecular Biology*, 330(1), 129-135. Doi:10.1016/S0022-2836(03)00555-2

- **Перечень лицензионного программного обеспечения (при необходимости)**
- **Перечень профессиональных баз данных, программ и информационных справочных систем**

Базы данных нуклеотидных и аминокислотных последовательностей, пространственных структур белков, доменов и семейств белков, классификации ферментов, биохимических реакций, атлас каталитических центров, каталитических механизмов, экспериментальных данных о ферментах и ферментативных реакциях: UniProt, GenBank; Prosite; Pfam; Enzyme; MACiE CATH; SCOP; CSA; BRENDA; ChEBI; Rhea; ChEBI; ChEMBL; MoonProt; MoonDB; MultitaskProtDB; DSSP; HSSP;

- **Перечень ресурсов информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»**  
Общедоступная он-лайн платформа Mustguseal для биоинформатического анализа суперсемейств, семейств и подсемейств белков/ферментов, включающая веб-серверы Mustguseal (для автоматического сбора и выравнивания аминокислотных последовательностей и пространственных структур гомологичных белков/ферментов), Zebra (для определения аминокислотных остатков в структуре белка/фермента, вариация которых в суперсемействе обеспечивает разнообразие функциональных свойств), rocketZebra (для идентификации участков связывания субстратов и модуляторов в структуре белков/ферментов, предсказания их значимости для функционирования ферментов), visualCMAT (для выявления коррелирующих аминокислотных остатков в ходе эволюции белков/ферментов);

- **Описание материально-технического обеспечения.**

А. Помещения: лекционная аудитория, помещение для семинарских занятий.

Б. Оборудование: персональный компьютер, проектор, экран, указка.

В. Иные материалы: Литературные источники, дополнительные базы данных.