

INTRACELLULAR CONTROL OF PROTEIN FOLDING INTO THE NATIVE THREE-DIMENSIONAL STRUCTURE

N. K. NAGRADOVA

The folding of each newly synthesized protein into the three-dimensional structure that determines its biological activity is assisted in a cell by factors which accelerate the folding and make it highly efficient. They also ensure the formation of the native three-dimensional structure of proteins at the sites of their permanent location and functioning.

Сворачивание каждого вновь синтезированного белка в трехмерную структуру, которая определяет его биологическую активность, происходит в клетке при участии механизмов, ускоряющих этот процесс и делающих его высоко эффективным. Они также обеспечивают образование трехмерной структуры белков непосредственно в местах их постоянной локализации и функционирования.

ВНУТРИКЛЕТОЧНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ФОРМИРОВАНИЯ НАТИВНОЙ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ СТРУКТУРЫ БЕЛКОВ

Н. К. НАГРАДОВА

Московский государственный университет
им. М.В. Ломоносова

ВВЕДЕНИЕ

Синтезируемые в клетке полипептидные цепи, образованные в результате последовательного соединения аминокислотных остатков, представляют собой как бы полностью развернутые белковые молекулы. Для того, чтобы белок приобрел присущие ему функциональные свойства, цепь должна определенным образом свернуться в пространстве, сформировав функционально активную (“нативную”) структуру. Несмотря на громадное число теоретически возможных для отдельной аминокислотной последовательности пространственных структур, сворачивание каждого белка приводит к образованию единственной нативной конформации. Таким образом, должен существовать код, определяющий взаимосвязь между аминокислотной последовательностью полипептидной цепи и типом пространственной структуры, которую она образует. Выяснение этой взаимосвязи – нерешенная проблема, важность которой трудно переоценить. Действительно, в настоящее время уже понятно, каким образом закодированы аминокислотные последовательности в структуре ДНК, однако принципы, определяющие формирование нативной конформации белка, все еще остаются “секретом жизни”.

Работы по изучению сворачивания белка были начаты около полувека назад. Накопленная информация (главным образом основанная на результатах исследований, проведенных с растворами отдельных очищенных белков) позволила заключить, что образование пространственной структуры – процесс спонтанный, не требующий ни дополнительной информации, ни источника энергии. Предполагалось, что эти положения применимы также и для сворачивания белков внутри клетки. Однако, как это часто случается в биологии, последующие открытия заставили отказаться от такой логики; они показали, что в действительности дело обстоит значительно сложнее.

Оказалось, что процесс сворачивания белка *in vivo* не может считаться ни спонтанным, ни энергонезависимым. Благодаря существующей внутри клетки

высоко координированной системе регуляции, полипептидная цепочка с самого момента своего “рождения”, сходя с рибосомы, попадает под контроль факторов, которые, не изменяя специфического пути сворачивания (определяемого генетическим кодом), обеспечивают оптимальные условия для реализации быстрого и эффективного образования нативной пространственной структуры.

ОБРАЗОВАНИЕ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ СТРУКТУРЫ БЕЛКА – ПРОЦЕСС МНОГОСТАДИЙНЫЙ

Как показали результаты рентгеноструктурного анализа белковых кристаллов, пространственная (третичная) структура каждого белка характеризуется сочетанием элементов вторичной структуры (α -спиралей, β -тяжей), а также гибких участков полипептидной цепи, называемых петлями. Способность того или иного участка полипептидной цепи образовывать элемент вторичной структуры (например, свернуться в α -спираль) зависит от характера аминокислотной последовательности данного отрезка цепи. Таким образом, число и расположение α -спиралей, β -тяжей и петель по ходу полипептидной цепи различно у разных белков и определяется генетическим кодом. Этим объясняется потенциальная способность любой полипептидной цепи к спонтанному сворачиванию в уникальную третичную структуру.

Согласно современным представлениям, процесс сворачивания имеет иерархическую природу (рис. 1): вначале очень быстро (за миллисекунды) формируются элементы вторичной структуры, служащие как бы “затравками” для образования более сложных архитектурных мотивов (стадия 1). Второй стадией (также происходящей очень быстро) является специфическая ассоциация некоторых элементов вторичной структуры с образованием супервторичной структуры (это могут быть сочетания нескольких α -спиралей, нескольких β -цепей либо смешанные ассоциаты данных элементов) (рис. 1, 2). Следующим этапом, играющим важнейшую роль для формирования уникальной “архитектуры” белка, является образование специфических контактов между участками, значительно удаленными один от другого в аминокислотной последовательности, но оказывающимися сближенными в третичной структуре. Полагают, что это главным образом гидрофобные взаимодействия, обусловленные сближением неполярных групп и вытеснением молекул воды, расположенных между ними. Для формирования уникальной пространственной структуры каждого белка необходимо, чтобы образовалось определенное (оптимальное в каждом случае) число таких специфических контактов. На пути к достижению оптимального варианта возможны ошибки, образование “неправильных” контактов; в этом случае происходит перебор разных вариантов структуры до

тех пор, пока не будет достигнут тот единственный вариант, который соответствует функционально активному состоянию данного белка.

На пути, ведущем от образования элементов супервторичной структуры к окончательному сворачиванию цепи в компактную глобулу, имеется промежуточная стадия (рис. 1, 3), связанная с формированием основных элементов третичной структуры (специфического сочетания α -спиралей, β -тяжей, соединяющих петель) и образованием гидрофобного ядра молекулы. Молекула приобретает пространственную структуру, близкую к структуре нативного белка. Вместе с тем, она еще не обладает присущей данному белку функциональной активностью. Это состояние, получившее название “расплавленная глобула”, отличается от нативного меньшей степенью упорядоченности структуры; на рис. 2 схематично показано, что неполярные группы, формирующие гидрофобное ядро молекулы, “упакованы” недостаточно плотно. Отсутствие ряда специфических взаимодействий приводит к изменению ориентации подвижных петель; в целом молекула более лабильна и склонна к “слипанию” с другими такими же молекулами с образованием агрегатов. Таким образом, неспецифическая агрегация (стадия 5 на рис. 1) может уменьшать число молекул белка, находящихся на правильном пути сворачивания (стадия 4 на рис. 1), то есть снижать эффективность этого процесса. Как показали модельные эксперименты, проведенные *in vitro*, образование “расплавленной глобулы” происходит значительно быстрее, чем ее переход в нативную структуру; реакция 4 (связанная с перебором разных конформаций) является, таким образом, самой медленной стадией процесса сворачивания.

Вероятность агрегации сильно возрастает при повышении температуры и концентрации белка, поэтому эффективное спонтанное сворачивание полипептидной цепи происходит в разбавленных растворах и при низких температурах. Обращаясь к ситуации, имеющей место *in vivo*, мы должны признать, что условия, существующие в клетке, сильно отличаются по этим параметрам. И вместе с тем, в физиологических условиях вновь синтезируемые полипептидные цепи сворачиваются достаточно быстро и эффективно. Следовательно, в клетке должны существовать специальные механизмы регуляции процесса сворачивания.

Прежде чем перейти к рассмотрению этих механизмов, отметим, что изображенная на рис. 1 схема описывает стадии сворачивания полипептидной цепи, кодируемой одним геном. Многие белки, однако, возникли в процессе эволюции в результате слияния разных генов; участки полипептидных цепей таких белков, кодируемые разными генами, сворачиваются независимо друг от друга, по разным путям и с разными скоростями, образуя после сворачивания глобулярные структуры, называемые

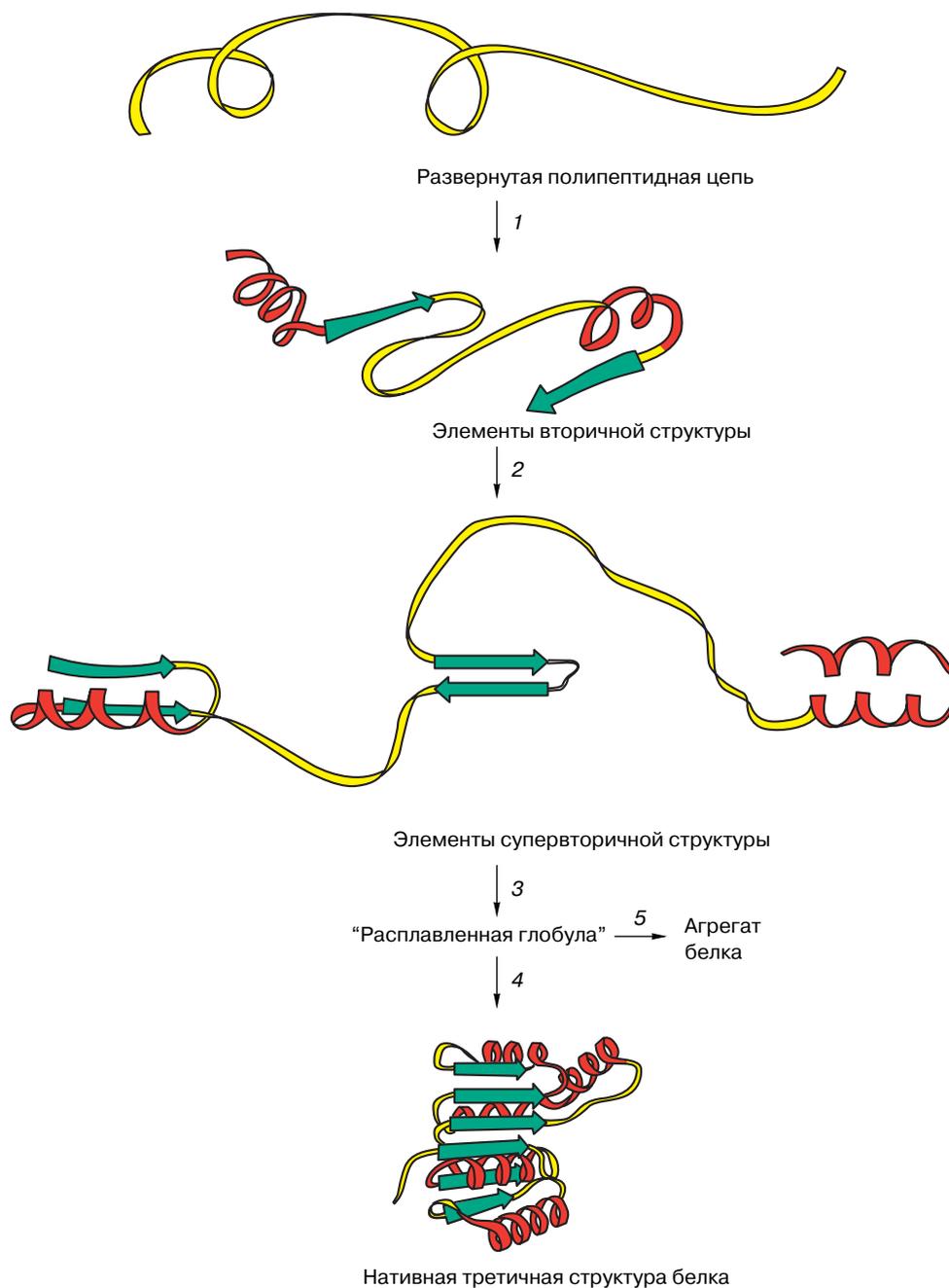


Рис. 1. Стадии сворачивания полипептидной цепи в нативную конформацию (1 – 4). 4 – Переход от состояния “расплавленной глобулы” к нативной пространственной структуре белка, 5 – неспецифическая агрегация белка. Рисунок показывает схему сворачивания белка, состоящего из одного домена (см. текст). Стрелки изображают β -тяжи.

доменами. Формирование нативной структуры белков, состоящих из двух или более доменов, усложняется за счет дополнительной стадии – установления специфических контактов между доменами. Ситуация еще более усложняется, когда функционально активна олигомерная форма белка (то есть состоящая из нескольких полипептидных цепей,

каждая из которых после сворачивания образует так называемую субъединицу). В этих случаях добавляется еще одна стадия – установление контактов между субъединицами.

Хотя формирование междоменных и межсубъединичных контактов может оказать определенное влияние на скорость и эффективность сворачивания

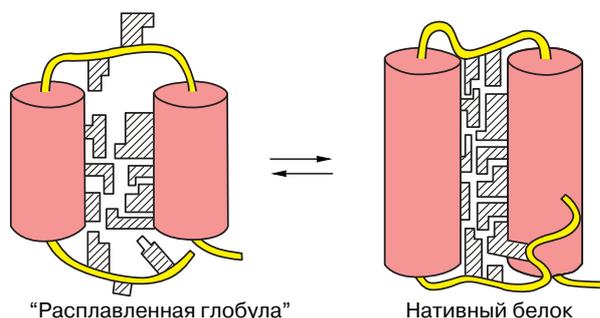


Рис. 2. Схематическое изображение структуры “расплавленной глобулы” по сравнению со структурой нативного белка. Элементы вторичной структуры представлены двумя спиральными участками (цилиндры). Заштрихованные фигуры изображают неполярные группы аминокислотных остатков.

полипептидной цепи, этот аспект проблемы мы рассматривать не будем, сосредоточив внимание на простом случае сворачивания отдельного домена.

МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ПРОЦЕССА СВОРАЧИВАНИЯ ПОЛИПЕПТИДНОЙ ЦЕПИ ВНУТРИ КЛЕТКИ

Согласно современным представлениям, клетка располагает по крайней мере двумя типами таких механизмов: 1) основанным на регуляции скорости превращения “расплавленной глобулы” в нативную структуру (реакция 4 на рис. 1) и 2) обеспечивающим защиту частично свернутого белка от неспецифической агрегации, обозначенной на рис. 1 как реакция 5.

Ферменты, ускоряющие процесс сворачивания

Как уже отмечалось, стадия превращения “расплавленной глобулы” в нативный белок является самой медленной, ограничивающей скорость всего процесса. Это обусловлено тем, что установление “оптимального набора” специфических взаимодействий, стабилизирующих нативную конформацию, связано с необходимостью структурных перестроек, происходящих относительно медленно. К их числу относится цис-транс-изомеризация пептидной связи, предшествующей остатку пролина (рис. 3). Поскольку транс-конформация более стабильна, она преобладает во вновь синтезированной полипептидной цепи. Однако для образования нативной структуры белка необходимо, чтобы около 7% связей, образованных остатками пролина, изомеризовались в цис-конформацию. Эта реакция, приводящая к повороту цепи на 180° вокруг C–N связи, идет чрезвычайно медленно. *In vivo* она ускоряется благодаря действию специального фермента – пептидил-пролил-цис/транс-изомеразы.

Второй фермент, ускоряющий процесс сворачивания, катализирует образование и изомеризацию дисульфидных связей. Он локализуется в просвете эндоплазматического ретикулума и способствует сворачиванию секретируемых клетками белков, содержащих дисульфидные мостики (например, инсулин, рибонуклеаза, иммуноглобулины). Рис. 3 поясняет роль этого фермента в образовании дисульфидных связей, стабилизирующих нативную структуру белка, и в расщеплении “неправильных” S–S-мостиков.

Характерная особенность обоих ферментов состоит в том, что они не способны связываться с нативными белками; их субстраты имеют частично развернутую структуру, близкую к состоянию “расплавленной глобулы”. Ускоряя стадии, лимитирующие скорость сворачивания, ферменты способствуют удержанию белка на правильном пути приобретения нативной структуры, снижая риск протеолитической деградации и агрегации лабильных промежуточных форм.

Специальные белки, увеличивающие эффективность сворачивания полипептидной цепи в нативную конформацию

В середине 80-х годов началась новая эра в исследовании механизмов регуляции сворачивания белков *in vivo*. Было обнаружено, что в клетке существует особая категория белков, основной функцией которых является обеспечение правильного характера сворачивания полипептидных цепей в нативную структуру. Эти белки, связываясь с развернутой или частично развернутой конформацией полипептидной цепи, не дают ей “запутаться”, образовать неправильные структуры. Они удерживают частично развернутый белок, способствуют его переносу в разные субклеточные образования, а также создают условия для его эффективного сворачивания. Эти белки получили название “молекулярные шапероны”, образно отражающее их функцию (английское слово *chaperone* близко по смыслу к слову “гувернантка”).

К настоящему времени описано несколько классов шаперонов, различающихся по структуре и специфическим функциям. Все шапероны являются так называемыми “белками теплового шока”, синтез которых резко увеличивается в стрессовых для клетки ситуациях. Поэтому сокращенное название этих белков – hsp (heat shock proteins). Однако и в нормальных условиях каждая клетка содержит определенный набор шаперонов, необходимых для ее жизнедеятельности. Классификация шаперонов основана на величине молекулярной массы составляющих их полипептидных цепей (субъединиц), которая варьирует от 10 кДа (килодальтонов) (для белка hsp10) до 90 кДа (для белка hsp90) и выше. По характеру выполняемых этими белками функций их можно разделить на два больших семейства –

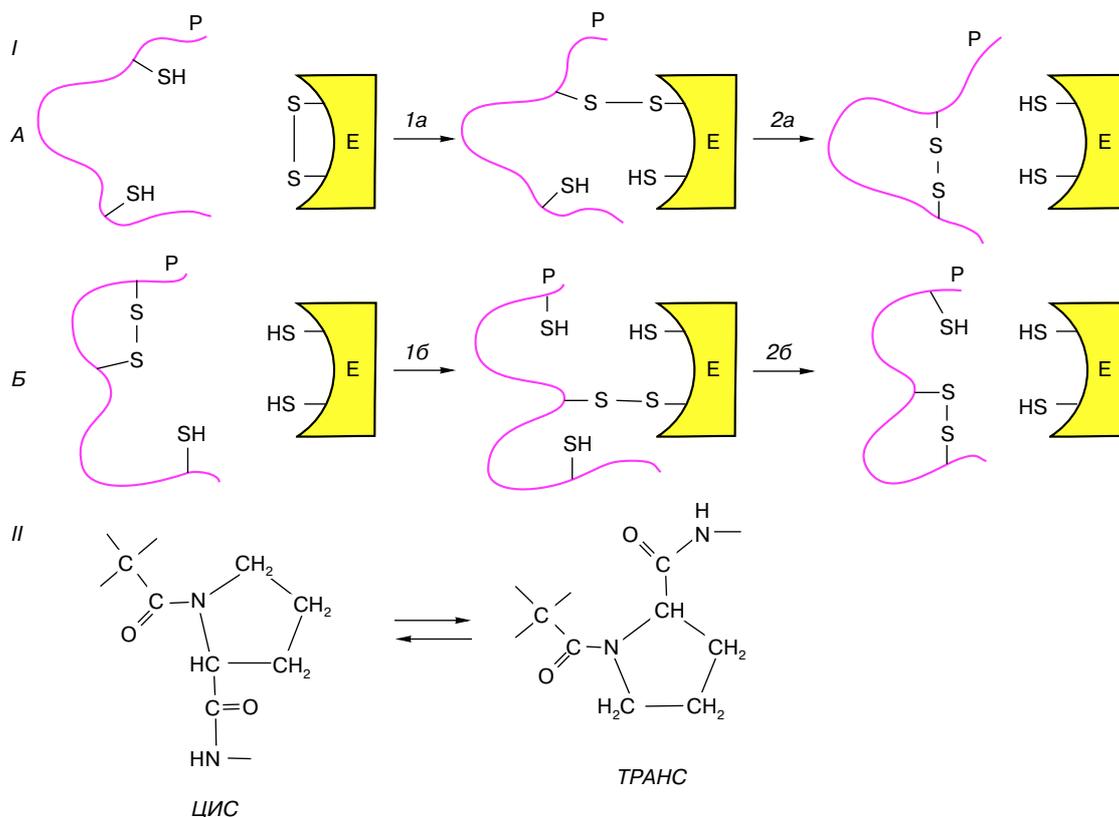


Рис. 3. Реакции, катализируемые ферментами, ускоряющими процесс сворачивания белка.
 I. Схема действия протеиндисульфидизомеразы. P – Сворачивающийся белок, E – протеиндисульфидизомераза.
 A – Окисление SH-групп белка дисульфидной группой активного центра фермента: 1a – образование смешанного дисульфида, 2a – образование дисульфидного мостика в молекуле белка и восстановленной формы фермента.
 Б – Изомеризация дисульфидной группы в молекуле белка: 1б – образование смешанного дисульфида, 2б – образование нового дисульфидного мостика в молекуле белка. II. Реакция, катализируемая пептидил-пролил-цис/транс-изомеразой.

шапероны, или hsp70, и шаперонины, к которым относятся hsp60 и hsp10.

Шапероны, удерживающие белки в развернутом состоянии

Взаимодействие шаперонов с синтезируемым белком начинается еще до схождения полипептидной цепи с рибосомы. Связываясь с отдельными участками “опекаемой” ими полипептидной цепи, молекулы hsp70 образуют прочные комплексы, удерживающие цепь в развернутом состоянии. Взаимодействие не является специфическим (шапероны не различают белки по их аминокислотной последовательности) и в основном реализуется благодаря силам гидрофобного характера. Прочно фиксированная на шаперонах полипептидная цепь не способна к сворачиванию в нативную структуру, так как не обладает необходимой для этого подвижностью. Главная функция hsp70 состоит в удержании вновь синтезируемых белков от неспецифической агрегации и в их передаче другому “белку-помощнику”,

шаперонину, роль которого — обеспечить оптимальные условия для эффективного сворачивания.

В клетках эукариот шапероны выполняют также важную роль в транспорте белков через мембраны митохондрий, хлоропластов и эндоплазматического ретикулума. Такой транспорт необходим, так как многие белки клеточных органелл синтезируются в цитоплазме, а окончательно сворачиваются в месте своей постоянной локализации. Роль hsp70, “подносящего” к мембране частично развернутый белок, становится понятной, если учесть, что разворачивание — обязательное условие проникновения белковой молекулы через мембрану. Интересно, что митохондриальный матрикс содержит собственные шапероны, “подхватывающие” пересекающий мембрану белок и способствующие его “втягиванию” в митохондрию. Аналогичный механизм реализуется и при проникновении синтезированных в цитоплазме белков в просвет эндоплазматического ретикулума. Описанные функции шаперонов hsp70 иллюстрируются схемой на рис. 4.

Возникает вопрос: от чего же зависит прочность связывания шаперона с полипептидной цепью? Каков механизм, позволяющий развернутому белку освободиться от hsp70 и перейти на шаперонин (hsp60)? Детальные исследования, проведенные на системах белков, выделенных из клеток бактерий, показали, что главным фактором является способность шаперона связывать АТФ, в определенных условиях осуществлять его гидролиз и изменять прочность взаимодействия с полипептидной цепью в зависимости от природы связанного нуклеотида (АТФ или АДФ). Согласно предложенной схеме

(которая, вероятно, применима и для описания действия шаперонов в цитоплазме эукариотической клетки, а также в матриксе митохондрий), происходит следующее (рис. 5). Шаперон, содержащий связанную АТФ, присоединяет (в присутствии специального “белка-помощника”) развернутую полипептидную цепь. Это сопровождается гидролизом АТФ и образованием прочного комплекса шаперона (в связи с АДФ), полипептидной цепи и “белка-помощника”.

Для того, чтобы произошло освобождение развернутой цепи, необходимо участие еще одного

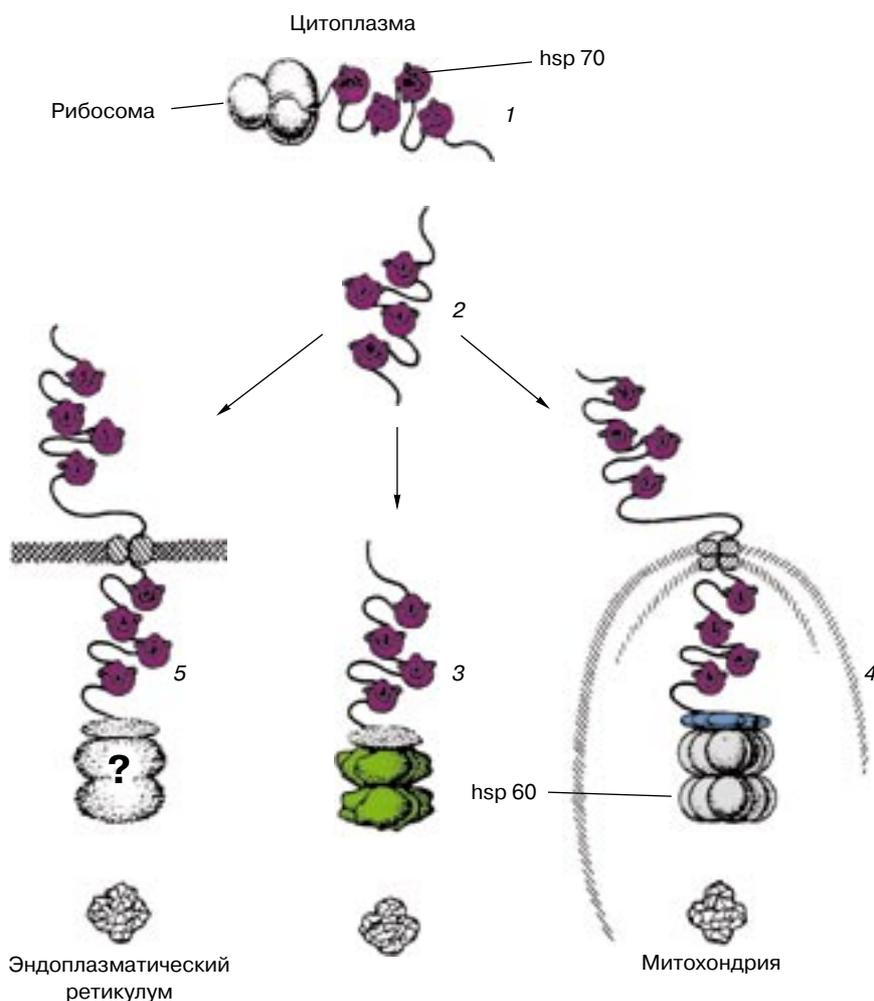
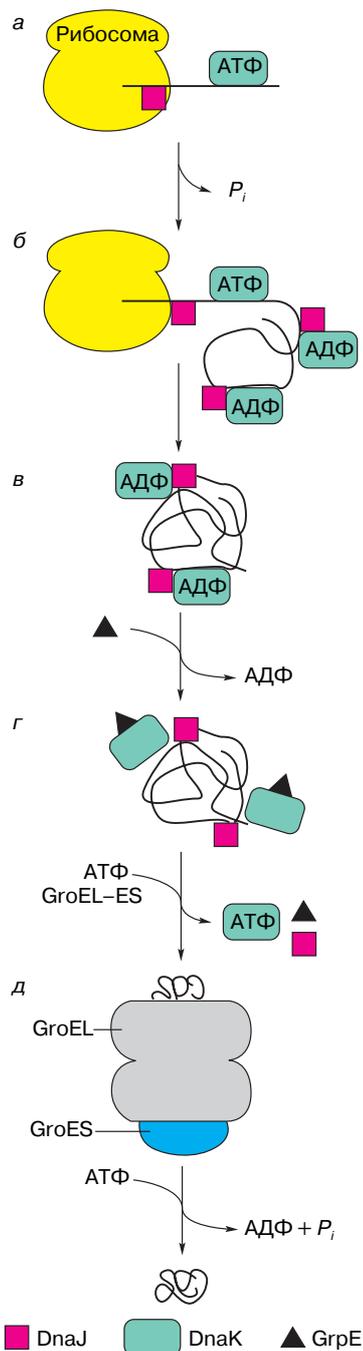


Рис. 4. Схема, показывающая участие шаперонов и шаперонинов в сворачивании белка в клетке эукариот. 1 – Сходящая с рибосомы полипептидная цепь, связанная с шаперонами hsp70 цитоплазмы; 2 – шапероны hsp70 экранируют гидрофобные области полипептида, предотвращая его агрегацию; 3 – белки, сворачивающиеся в цитоплазме, передаются с шаперона hsp70 на цитоплазматический шаперонин, где и происходит сворачивание; 4 – белки, сворачивающиеся в митохондриях. Цитоплазматический шаперон hsp70 “подносит” развернутый белок к внешней мембране митохондрии. Митохондриальный шаперон hsp70, прочно связываясь с пересекающим мембрану белком, способствует его “втягиванию” внутрь митохондрии, а затем передает его на митохондриальный шаперонин, где и происходит сворачивание; 5 – белки, сворачивающиеся в эндоплазматическом ретикулуме. Цитоплазматический шаперон hsp70, с одной стороны, и шаперон hsp70 просвета эндоплазматического ретикулума, с другой, обеспечивают проникновение развернутого белка через мембрану. Детали сворачивания таких белков пока не выяснены.



белка-помощника, который вызывает отщепление АДФ. На место АДФ садится АТФ, и полипептидная цепь освобождается. Таким образом, фактором, обеспечивающим сопряженное функционирование шаперона hsp70 и шаперонина, является обмен аденозин-нуклеотидов, зависящий от системы специфических взаимодействий между hsp70 и белками-помощниками.

Рис. 5. Схематическое изображение пути сворачивания белка в цитозоле бактериальной клетки. а – Шаперон DnaK в комплексе с АТФ, а также “белок-помощник” DnaJ, связываются с полипептидной цепью в момент ее схождения с рибосомы; б – DnaJ присоединяется к DnaK; это вызывает гидролиз АТФ и стабилизирует DnaK в комплексе с АДФ; в – образуется прочный тройной комплекс, состоящий из DnaJ, DnaK (в связи с АДФ) и развернутой полипептидной цепи; г – второй “белок-помощник”, GrpE, присоединяясь к DnaK, вызывает отщепление АДФ; д – DnaK связывает АТФ, что приводит к освобождению развернутого белка, получающего возможность перейти на шаперонин hsp60 (который у бактерий называется GroEL). GroES – это бактериальный шаперонин hsp10.

Шаперонины, обеспечивающие эффективное сворачивание белков

В отличие от довольно просто построенных шаперонов (состоящих из одной-двух полипептидных цепей – субъединиц), шаперонины представляют собой сложные олигомерные структуры (рис. 6). Наиболее изученные hsp60 митохондрий, а также клеток *E. coli*, построены из 14 субъединиц, организованных в два семичленных кольца, лежащих одно под другим. В центре построенного таким образом цилиндра имеется полость – канал (диаметром 45 ангстрем), в котором и происходит сворачивание полипептидной цепи, перешедшей на шаперонин с шаперона hsp70. На рисунке также показана структура hsp10, маленького белка, также образующего олигомерную структуру – кольцо из семи субъединиц, способное, как “шапочка”, прикрывать вход в канал молекулы шаперонина после того, как туда попадает полипептидная цепь.

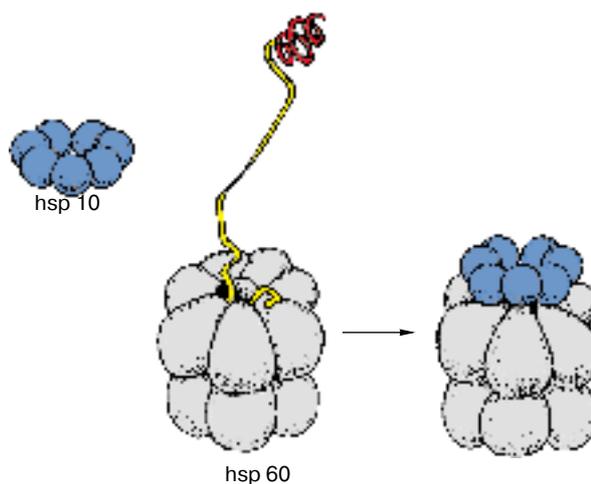


Рис. 6. Структура шаперонина hsp60 и его кофактора – hsp10. На схеме показано проникновение полипептидной цепи в центральный канал молекулы hsp60, сопровождающееся присоединением hsp10 и закрытием входа в канал.

Создав шаперонины, природа нашла элегантный способ обеспечить сворачивание белка в условиях, исключающих его агрегацию с другими белками внутри клетки. Действительно, попадая в центральный канал молекулы шаперонина, единичная полипептидная цепь оказывается полностью изолированной и получает возможность реализовывать медленные стадии сворачивания с очень высоким выходом нативного белка. Как и в случае hsp70, связывание развернутого белка с шаперонином и его отщепление регулируются АТФ-азной активностью шаперонина. В связывании сворачивающегося белка (находящегося в состоянии “расплавленной глобулы”) может принимать участие каждая из 14 субъединиц олигомерной молекулы шаперонина. Количество мест связывания зависит от стадии сворачивания: чем ближе структура к нативной, тем меньше участков, “распознаваемых” шаперонином. Роль маленького шаперонина hsp10, называемого ко-шаперонином, закрывающего вход в центральный канал, состоит в том, чтобы предотвращать “преждевременный” выход во внешнюю среду белка, не завершившего окончательное сворачивание в нативную структуру.

На рис. 7 показан принцип функционирования такой системы. Данная модель дает лишь самое общее представление о механизмах функционирования шаперонинов. Она основана на изучении этих белков, изолированных из митохондрий или бактериальных клеток. Между тем, недавно было выяснено, что цитоплазматический шаперонин клеток эукариот весьма существенно отличается по своим свойствам: он построен из неодинаковых субъединиц и, по-видимому, не взаимодействует с ко-шаперонином. Вероятно, что общие принципы функционирования, установленные для hsp60, распространяются и на этот шаперонин, однако конкретные механизмы, вовлеченные в регуляцию

эффективности сворачивания белков в разных компартментах клетки, могут существенно различаться.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Успехи, достигнутые в понимании общих принципов организации полипептидной цепи в уникальную пространственную структуру, а также внутриклеточных механизмов контроля за процессом сворачивания белка, привели к формированию особой области исследований, объединяющей усилия биохимиков, молекулярных биологов и клеточных биологов. Главными проблемами, которые предстоит решить, остаются расшифровка второй половины генетического кода (понимание структурных основ, определяющих путь сворачивания полипептидной цепи), с одной стороны, и выяснение молекулярных механизмов регуляции скорости и эффективности этого процесса, — с другой.

Накопленная к настоящему времени информация позволяет заключить, что определяющую роль в такой регуляции играют белок-белковые взаимодействия. Они реализуются, во-первых, между выставленными на поверхность участками полипептидной цепи и специальными белками, имеющими две функции: 1) предотвращать неспецифическую агрегацию вновь синтезируемых белков и 2) обеспечивать транспорт этих белков в те внутриклеточные компартменты, где они постоянно локализируются и функционируют. Такая, образно выражаясь, диспетчерская роль шаперонов дополняется их участием в проникновении белков через мембраны. Способность шаперонов (и шаперонинов) распознавать ненативные участки структуры белков лежит также в основе элегантного механизма, обеспечивающего чрезвычайно высокую эффективность сворачивания (рис. 7).

Второй уровень белок-белковых взаимодействий, вовлеченных в регуляцию сворачивания белка

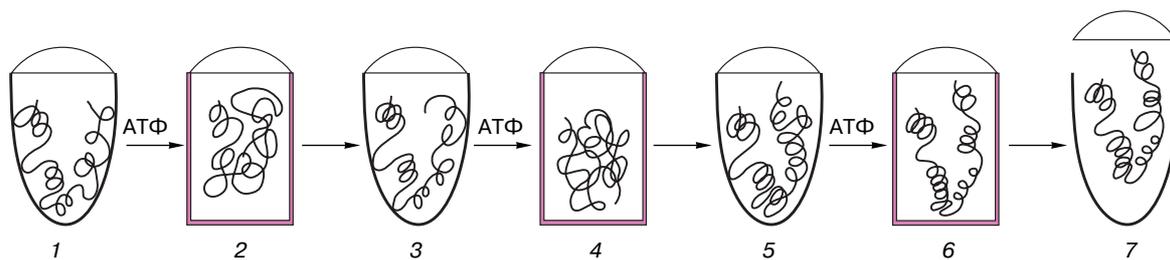


Рис. 7. Модель сворачивания белка с участием шаперонинов. Овальная фигура обозначает структурное состояние шаперонина hsp60 с сильным сродством к развернутому белку, прямоугольная фигура – состояние, в котором шаперонин такой белок не связывает. Вверху показан hsp10, который диссоциирует по окончании сворачивания. 1 – Белок в состоянии “расплавленной глобулы” связан с гидрофобными участками “стенок” центрального канала молекулы шаперонина. Это взаимодействие стимулирует присоединение АТФ, в результате которого структура шаперонина меняется (гидрофобные участки “стенок” экранируются), и белок освобождается, переходя в центральный канал (2). Спонтанное сворачивание белка продолжается до тех пор, пока не произойдет гидролиз АТФ и переход шаперонина в состояние, способное связывать частично развернутый белок (3). Стадии 1, 3 и 5 различаются количеством “развернутых” участков структуры белка, взаимодействующих со “стенками” центрального канала. Стадия 7: нативный белок, не способный связываться с шаперонином, выходит наружу.

in vivo – это взаимодействия между субъединицами в сложных молекулах шаперонинов, обеспечивающие согласованное изменение их конформации в каждом цикле сворачивания. Эта очень интересная область остается пока почти не разработанной.

Не подлежит сомнению, что важнейшую роль в регуляции сворачивания белков *in vivo* играют белок-белковые взаимодействия третьего уровня, возникающие между отдельными белками-шаперонами. Скорее всего, клетка располагает высокоорганизованными ансамблями белков, действующих согласованно. В состав таких ансамблей, вероятно, образующихся в цитозоле эукариотической клетки, входят, помимо hsp70, шапероны других типов (например, hsp90 и связанные с ним низкомолекулярные шапероны, не требующие АТФ для своего функционирования), ферменты, ускоряющие процесс сворачивания, а также ряд других белков, роль которых пока остается неясной. Расшифровка молекулярных механизмов функционирования таких “машин сворачивания” – одна из актуальных проблем современной науки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шульц Г., Ширмер Р. Принципы структурной организации белков. М.: Мир, 1982. 354 с.
2. Наградова Н.К., Муронец В.И. Мультидоменная организация ферментов / Итоги науки и техники. Сер. биологическая химия. М., 1991. Т. 38. 162 с.
3. Борисов В.В. Каждый белок – свой сюжет // Химия и жизнь. 1990. № 2. С. 41 – 51.
4. Pitsyn O.B. In: Protein Folding / Creighton, T.E., ed., 1992. P. 243 – 300, W.H. Freeman.
5. Agard D.A. To fold or not to fold... // Science. 1993. V. 260. P. 1903 – 1904.
6. Hartl F.-U., Hlodan R., Langer T. Molecular chaperones in protein folding: the art of avoiding sticky situations. // Trends in Bioch.Sci. 1994. V. 19. P. 20 – 25.

* * *

Наталья Константиновна Наградова, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник Института физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского МГУ, лауреат Государственной премии. Область научных интересов – энзимология. Автор трех монографий и более 150 статей.