

Лекция – 1

Геометрия и энергетика многоатомных молекул.

Внутренние координаты, геометрические параметры. Конформация молекулы. Поверхность потенциальной энергии (ППЭ) молекулы.

Свойства ППЭ. Оптимальные конформации. Пути конформационных переходов. Свободная энергия и тепловые флуктуации. Заселенность конформеров.

Пространственная структура многоатомной молекулы

Пространственная структура многоатомной молекулы определяется списком типов атомов и их пространственных (декартовых) координат $\{\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_N\}$.

Связанность атомов посредством валентных связей определяется матрицей связанности \mathbf{M}

$\mathbf{M} = \{m_{ij}\}$, $m_{ij} = k$, ($k=0,1,2,3,\dots$) – кратность связи

Стандартная форма хранения информации о 3Д структуре является файл PDB ProteinDataBank <http://www.rcsb.org/pdb/>

PDB ProteinDataBank

Каждый файл имеет свой идентификатор или код : 1ea1

Title: Cytochrome P450 14 α -Sterol Demethylase (Cyp51) From Mycobacterium Tuberculosis In Complex With Fluconazole

Compound: **Mol_Id:** 1; **Molecule:** Cytochrome P450 51-Like Rv0764C; **Chain:** A;
Synonym: Cyp51, 14 α -Sterol Demethylase; **Engineered:** Yes; **Mutation:** Yes;
Other_Details: Cys 394 Binds Heme Iron. Fluconazole Is Bound In The Active Site Coordinating Heme Iron As A Sixth Ligand

№ат ИмяА

ИмяОст

ИмяЦепи

НомерОстатка

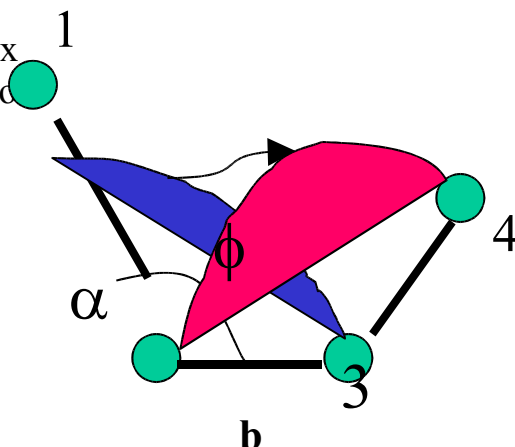
					<i>X</i>	<i>Y</i>	<i>Z</i>	<i>occ</i>	<i>B-factor</i>	
АТОМ	1	N	ALA	A	3	-14.763	-13.683	100.347	1.00	49.82
АТОМ	2	CA	ALA	A	3	-14.759	-13.806	98.856	1.00	50.45
АТОМ	3	C	ALA	A	3	-13.343	-14.025	98.327	1.00	49.54
АТОМ	4	O	ALA	A	3	-12.509	-13.118	98.350	1.00	48.65
АТОМ	5	CB	ALA	A	3	-15.371	-12.553	98.227	1.00	51.16
АТОМ	6	N	VAL	A	4	-13.088	-15.237	97.845	1.00	49.20
АТОМ	7	CA	VAL	A	4	-11.781	-15.620	97.314	1.00	48.77
АТОМ	8	C	VAL	A	4	-11.248	-14.700	96.215	1.00	46.92

.....
.....

Внутренние координаты

- набор всех длин связей, валентных углов, торсионных (двугранных) углов вращения

$\{b_{ij}, \alpha_{ijk}, \phi_{ijkl}\}$



Зная **декартовы** координаты

Можно рассчитать **внутренние** координаты и наоборот.

Число декартовых координат = $3N$

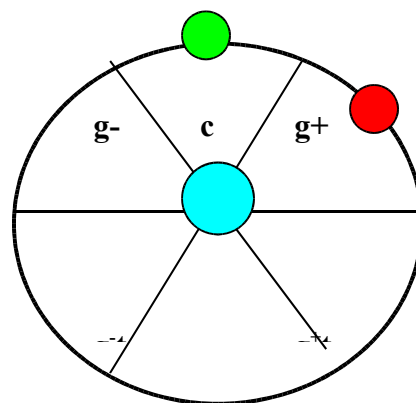
Число внутренних координат = $3N - 6$

декартовы координаты \rightarrow **внутренние** координаты \rightarrow **декартовы** координаты

незначительные погрешности во внутренних координатах ведут к большим погрешностям в декартовых координатах для макромолекул.

Номенклатура углов вращения

cis : -30,+30
g+ : 30, 90
g+t : 90, 150
trans: 150, 210
g-t : 210, 270
g- : 270, 330



Конформация молекулы

Вращение вокруг связей, изменение величин валентных углов и длин связей приводят к различным пространственным структурам молекулы – общее свойство этих структур – сохранение структуры валентных связей или матрицы связанности. Множество пространственных структур молекулы при постоянной матрице связанности – составляет множество конформаций молекулы.

Предмет конформационного анализа – исследование множества стабильных пространственных структур молекулы.

Ансамбль молекул при заданных термодинамических условиях T, P среды представляет собой тот или иной равновесный состав пространственных структур – конформеров.

Определение стабильных конформаций, путей переходов между ними, определение характеристик физико-химических - это предмет конформационного анализа.

Для больших молекул со множеством связей, вокруг которых возможно внутреннее вращение, практически любое физико-химическое свойство связано с ее пространственной структурой, т.е. **конформацией**.

Потенциальная (внутренняя) энергия конформации молекулы -
важнейшая характеристика конформации молекулы.

Стабильные конформации – конформации соответствующие локальным
минимумам потенциальной энергии

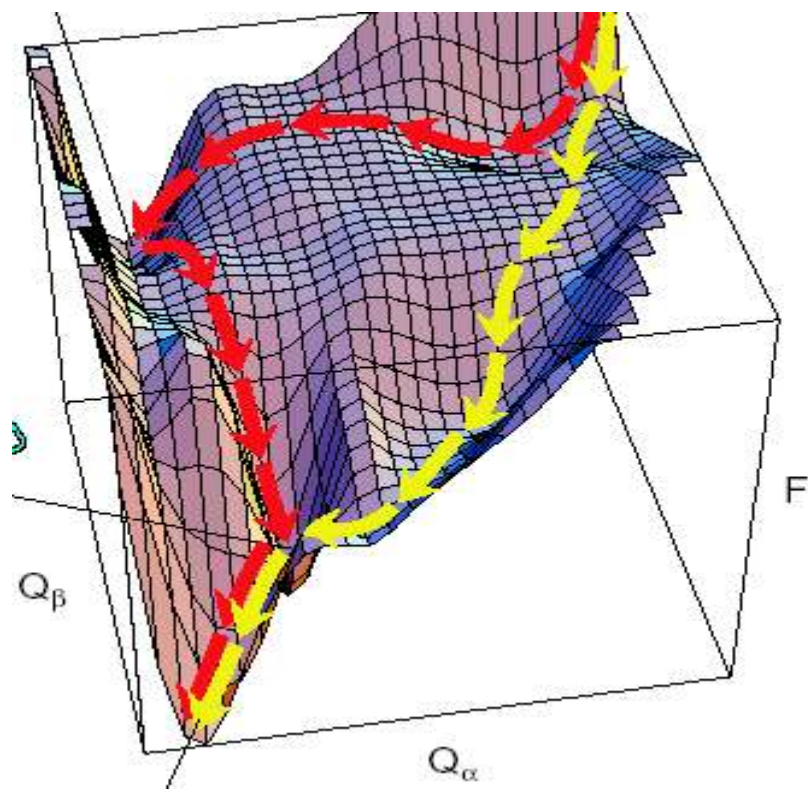
$U = U(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N)$ - в пространстве координат атомов
или в пространстве внутренних координат молекулы - $\{\mathbf{b}, \alpha, \varphi\}$

Поверхность потенциальной энергии

$U = U(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N)$ - функция в многомерном пространстве –

Описывает поверхность в пространстве $\{U; (\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N)\}$

Рис. 1-1 Поверхность потенциальной энергии



Свойства ППЭ

- 1. Точка глобального минимума**
- 2. Точки локальных минимумов**
- 3. Форма в окрестности локального минимума**
- 4. Пути переходов между локальными минимумами**

Метод статистической механики

Рассмотрим ансамбль макромолекул в гипотетической среде – термостате, в котором макромолекулы не взаимодействуют между собой, но находятся в термодинамическом равновесии со средой при температуре T .

Каждая макромолекула является изолированной подсистемой, которая может принимать разные состояния. Ансамбль макромолекул состоит из макромолекул находящихся в разных состояниях в соответствии со **статистическим весом** этого состояния

Состояние макромолекулы однозначно определяется заданием всех координат и импульсов атомов

$$\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N; \mathbf{p}_1, \dots, \mathbf{p}_N$$

Статистическая термодинамика определяет вероятность этого состояния

$$dw(\mathbf{r}, \mathbf{p}) = \frac{1}{Z_{conf}} \exp\left(-\frac{U(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N)}{kT}\right) d^3 \mathbf{R} * \frac{1}{Z_{kin}} \exp\left(-\frac{K(\mathbf{p}_1, \dots, \mathbf{p}_N)}{kT}\right) d^3 \mathbf{P} \quad (1)$$

вероятность найти макромолекулу с заданными координатам
при любых значениях скоростей атомов, найдем интегрируя по всем
возможным скоростям атомов

$$dw(\mathbf{r}) = \int_{\mathbf{P}} dw(\mathbf{r}, \mathbf{p}) d^3 \mathbf{p}_1 \dots d^3 \mathbf{p}_N \quad (2)$$

$$dw(\mathbf{r}) = \frac{1}{Z_{conf}} \exp\left(-\frac{U(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N)}{kT}\right) d^3 \mathbf{r}_1 \dots d^3 \mathbf{r}_N \quad (3)$$

$$Z_{conf} = \int_{\mathbf{R}} \exp\left(-\frac{U(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N)}{kT}\right) d^3 \mathbf{r}_1 \dots d^3 \mathbf{r}_N \quad (4)$$

IIIЭ

1. локальные минимумы $U(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N)$ - метастабильные состояния
2. глобальный (наиболее глубокий минимум) $U(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N)$ – основное состояние

точка локального минимума –

$$\frac{\partial U(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N)}{\partial \mathbf{r}_i} = 0$$
$$\frac{\partial^2 U(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N)}{\partial \mathbf{r}_i \partial \mathbf{r}_j} = H_{ij}, \det H > 0 \quad (5)$$

H - гессиан - матрица из вторых производных энергии по координатам
есть положительно определенная

седловая точка – или точка перевала,

если существует главный минор \mathbf{H}_m матрицы \mathbf{H} , такой что

$$\det \mathbf{H}_m < 0 \quad -$$

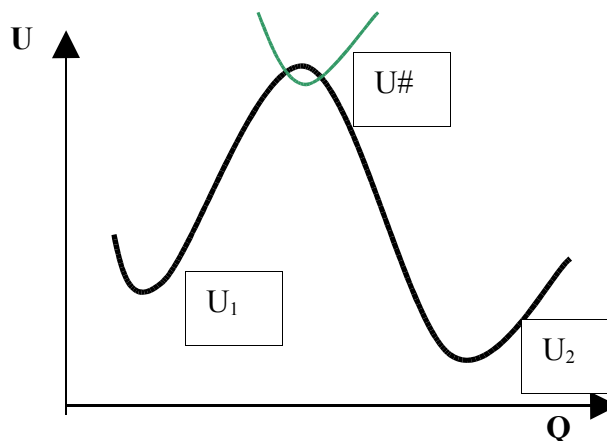
гессиан не положительно определен – некоторые собственные значения квадратичной формы

$$\mathbf{R} \cdot \mathbf{H} \cdot \mathbf{R}^t$$

являются отрицательными –

седловые точки - барьеры между соседними метастабильными состояниями

в нормальных координатах, вдоль нормальной координаты, соответствующей отрицательному собственному значению имеем профиль энергии с **максимумом**



Статистический вес наблюдаемой конформации

наблюдаемая (макроскопическая) конформация \mathbf{R}_α есть ансамбль микросостояний,
вероятность наблюдения такой конформации

$$\begin{aligned}w(\mathbf{R}_\alpha) &= \int_{\mathbf{R}_\alpha - \Delta}^{\mathbf{R}_\alpha + \Delta} dw(\mathbf{r}) \\ &= \frac{1}{Z_{conf}} \int_{\mathbf{R}_\alpha - \Delta}^{\mathbf{R}_\alpha + \Delta} \exp\left(-\frac{U(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N)}{kT}\right) d^3 \mathbf{r}_1 \dots d^3 \mathbf{r}_N \quad (6) \\ &\approx \exp\left(-\frac{U(\mathbf{R}_\alpha)}{kT}\right) \frac{\Delta \Gamma}{Z_{conf}}\end{aligned}$$

Свободная энергия конформационного состояния \mathbf{R}_α

$$\begin{aligned} F(\mathbf{R}_\alpha) &= -kT \cdot \ln[w(\mathbf{R}_\alpha) Z_{conf}] \\ &\approx U(\mathbf{R}_\alpha) - kT \cdot \ln(\Delta\Gamma_\alpha) \\ &= U_\alpha - TS_\alpha \end{aligned} \tag{7}$$

$$S_\alpha \approx k \cdot \ln(\Delta\Gamma_\alpha)$$

$\Delta\Gamma_\alpha$ - область доступного фазового пространства при данной T определяется термическими флуктуациями и свойствами ППЭ в окрестности минимума

