

ПРОГРАММА

«Физика биополимеров. Принципы строения и моделирования
трехмерной структуры» - 26 часа

каф. Информационной биологии

Ю.Н. Воробьев

Раздел 1

Физическая теория биополимеров

1.1 Геометрия и энергетика

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.

Лекция 2

Приближение атомов в молекуле. Энергия макромолекулы как энергия взаимодействия атомов и деформации валентной структуры.

Составляющие потенциальной энергии. Деформация валентных связей и углов.

Энергия внутреннего вращения.

Невалентные, ван дер Ваальсовы взаимодействия.

Три характерные области потенциальной энергии взаимодействия пары атомов.

Взаимодействия на больших расстояниях. Дисперсионный ряд. Формула Лондона.

Взаимодействия атомов на малых расстояниях. Представление в виде суммы короткодействующих и далекодействующих взаимодействий. Характерные параметры потенциалов для атомов и простых молекул. Модельные выражения для парных потенциалов.

Лекция 3

Электростатические взаимодействия валентно не связанных атомов макромолекулы. Аппроксимация мультипольными взаимодействиями. Определение атомных мультиполей. Монопольное приближение. Оптимальные атомные заряды. Эффекты поляризуемости. Водородная связь. Основные параметры. Природа.

Лекция 4

Модели конформационной энергии макромолекул. Силовое поле. Трансферабельность параметров силового поля. Способы расчета и оптимизации параметров силового поля. Примеры силовых полей: AMBER94, OPLS, CHARMM, GROMOS96.

Лекция 5

Взаимодействие макромолекулы с водным раствором. Растворимость. Термодинамические характеристики. Гидрофобность. Гидрофильность. Представления растворителя – явное молекулярное и в виде физических моделей. Молекулярные модели для описания жидкой воды. Статистико-механическое описание действия раствора на макромолекулу. Приближенные модели водного раствора. Поверхность макромолекулы доступная для растворителя. Поверхность полости вытесненного растворителя. Модель гидратных оболочек. Поляризация водного раствора. Обобщенная борновская модель. Модель непрерывных диэлектрических сред. Уравнение Пуассона-Больцмана. Согласованная модель расчета энергии сольватации. Свободная энергия макромолекулы в водном растворе.

II . Принципы моделирования структуры биополимеров

Лекция 6

Метод молекулярной механики. Методы определения оптимальных конформаций макромолекулы. Методы локальной и глобальной оптимизации функции многих переменных. Метод наискорейшего спуска. Метод сопряженных направлений. Генетический алгоритм оптимизации. Метод Монте Карло генерации микроканонического ансамбля конформаций. Оптимизация методом моделирования «отжига» системы.

Лекция 7

Метод молекулярной динамики.

Реализация метода молекулярной динамики.

Проблема моделирования макромолекулы в водном растворе. Основные модели.

Конечные системы - водная капля. Модель бесконечной конденсированной системы – периодические граничные условия. Влияние водного раствора на конформационную динамику макромолекулы. Расчет термических и динамических характеристик макромолекулы методом молекулярной динамики.

Термодинамическая стабильность. Существенные конформационные движения.

Области применения методов статистического моделирования в биоинформатике.

1.2 Строение белков

Лекция 8

Строение полипептидов. Уровни организации структуры белка. Первичная структура. Конформации пептидной единицы. Карта Рамачандрана.

Типы вторичных структур полипептидной цепи. Типы спиралей. Вета-цепи.

Реверсивные повороты. Неупорядоченное состояние. Относительное содержание разных типов вторичных структур.

Сверхвторичные структуры. Вета-листы. Вета-баррели. Суперспирали.

Структурные домены. Свойства доменов. Типы доменов. Предпочтительность доменной организации белковой молекулы. Понятие о пространственном фолде.

Примеры фолдов. Топологические ограничения при формировании фолдов.

Конечность числа фолдов. Банк данных трехмерных пространственных структур молекул белков.

Согласованность структуры белков по ближним взаимодействиям. Характеристика аминокислотных остатков – объем, степени свободы, гидрофильность, гидрофобность, зависимость свойств от pH. Взаимодействия определяющие структуру молекул белков. Энергетика локальных структурных фрагментов.

Плотность упаковки атомов в молекулах белков. Согласованность локальных и дальних по цепи, короткодействующих и далекодействующих взаимодействий.

Лекция 9

Самоорганизация полипептидной цепи. Термодинамические аспекты.

Энтальпийно-энтропийная компенсация. Кинетические аспекты. Основные

гипотезы и модели самоорганизации молекулы белка. Энергетический

конформационный спектр. Способность к самоорганизации и аминокислотный состав белковой молекулы. Решеточные модели полипептидов. Связь между

энергетическим конформационным спектром и способностью последовательности к самоорганизации в уникальную структуру.

1.2 Строение нуклеиновых кислот

Лекция 10

Структурные единицы нуклеиновых кислот. Степени свободы. Конформационные возможности рибозного цикла, фосфатной группы, нуклеинового основания. Конформации нуклеотида, корреляция степеней свободы. Согласованность взаимодействий в полинуклеотидах.

Лекция 11

Межнуклеотидные взаимодействия.

Взаимодействие оснований нуклеиновых кислот: копланарные, стопочные.

Конформации одноцепочечных полинуклеотидов. Регулярные структуры.

Двухцепочечные структуры полинуклеотидов. Двойная спираль. Степени свободы, спиральные параметры. Регулярные формы двойной спирали: A, B, Z. Структурные особенности. Условия существования различных форм. Стабильность форм. Зависимость стабильности и детальной конформации двойной спирали от контекстного состава.

Конформационная подвижность ДНК.

Лекция 12

Пространственная структура одноцепочечных тРНК. Вторичная структура.

Третичная структура. Пространственное строение.

Принципы пространственного строения одноцепочечных РНК, основные энергетические детерминанты структуры.

Условия существования третичной структуры.

Взаимодействие нуклеиновых кислот с водой и противоионами. Гидрофильные группы ДНК. Особенности гидратации разных форм ДНК. Дегидратационная природа перехода A – B и разрушения регулярной структуры ДНК.

Распределение электростатического потенциала вокруг ДНК.

Лекция 13

Белково-нуклеиновые взаимодействия. Принципы.

Основные типы. Протамины. Спираль-поворот-спираль.

Цинковый палец. Лейциновый замок-молния. Спираль-петля-спираль.

Строение нуклеогистона.

Список основной и дополнительной литературы

1. В.Г. Дашевский. Конформационный анализ органических молекул. 1982, М., Химия
2. Р.В.Полозов Метод силового поля в конформационном анализе биополимеров. 1981, М., Наука
3. Г. Шульц, Р.Шиммер Принципы структурной организации белков. М.. Мир 1982
4. Р.Е.Диккерсон. Спираль ДНК. «В мире науки», 1984, №2, с.34-48
5. В. Зенгер Принципы структурной организации нуклеиновых кислот. М., Мир 1987
6. A.P.Leach. Molecular modeling. Principles and Applications. Longman, 1996
7. Tamar Schlick. Molecular modeling and simulation. Springer, 2002
8. W.D.Cornell et.al. A second generation force field for the simulation of proteins, nucleic acids and organic molecules. 1995. *J.Amer.Chem.Soc.* v.117, p.5179-5197
9. Y.N.Vorobjev, J.C.Almagro and J.Hermans Discrimination between native and misfolded conformation of proteins: ES/IS, a new method for calculating conformational free energy that uses both dynamics simulations with an explicit solvent and implicit solvent continuum model. 1998. *Proteins*, v.32, p.399-413
10. Y.N. Vorobjev and J.Hermans. Free energies of protein decoys provide insight into determinants of protein stability. 2001. *Protein Sci.* v.10, p.2498-2506
11. N. B. Leontis, J. Stombaugh and E.Westhoff. The non-Watson- Crick base pairs. *Nucl.Acid.Res.* 2002, v.30, 16, p. 3497-3591

