

Белорусский государственный университет



Проректор по учебной работе

А.Л. Толстик

06 2016

регистрационный № УД- 3144 /уч.

## **ОСНОВЫ МОЛЕКУЛЯРНОЙ БИОФИЗИКИ**

**Учебная программа учреждения высшего образования  
по учебной дисциплине для специальности  
1-31 04 07 Физика наноматериалов и нанотехнологий**

Минск 2016

Учебная программа составлена на основе ОСВО 1-31 04 07-2013 и учебных планов УВО №G31-143/уч. и №G31и-179/уч. от 30.05.2013 г.

**СОСТАВИТЕЛЬ:**

**Е.И. Коваленко** – доцент кафедры биофизики Белорусского государственного университета, кандидат биологических наук, доцент.

**РЕКОМЕНДОВАНА К УТВЕРЖДЕНИЮ:**

Кафедрой биофизики физического факультета Белорусского государственного университета (протокол № 12 от 31.05. 2016 г.);

Советом физического факультета Белорусского государственного университета (протокол № 11 от 27.06. 2016 г.).

## ПОЯСНИТЕЛЬНАЯ ЗАПИСКА

Программа учебной дисциплины «Основы молекулярной биофизики» разработана для специальности 1-31 04 07 Физика наноматериалов и нанотехнологий (специализация «Нанобиоматериалы и нанобиотехнологии») и рассчитана на студентов 3-го курса.

*Цель учебной дисциплины* — освоение студентами знаний в области физики ключевых биологических молекул – белков и нуклеиновых кислот, изучение основ передачи информации в биосистемах на молекулярном уровне.

Знание физических свойств и особенностей формирования пространственной структуры белков и нуклеиновых кислот, физических процессов, обуславливающих функционирование биополимеров, необходимо для понимания основ функционирования любых биологических систем. Интерес к изучению свойств биологически важных молекул неуклонно растет в связи с открывающимися перспективами использования таких знаний в биотехнологии, практической геномной инженерии, микроэлектронике и нанотехнологии, наномедицине. Программа дисциплины «Основы молекулярной биофизики» включает изучение общих основ статистики и термодинамики полимерных молекул, применение этих знаний к анализу структуры и свойств полипептидов и полинуклеотидов, рассмотрение основных математических моделей молекулярной биофизики. В курсе лекций рассматриваются физические основы функционирования различных типов белков и нуклеиновых кислот, базовые принципы рецепции, передачи и хранения информации на молекулярном уровне, модели функционирования ферментов.

*Материал дисциплины основан* на знаниях и представлениях, заложенных при изучении общих физических и математических дисциплин на предшествующих курсах обучения на физическом факультете БГУ. Читанию данного курса предшествует изучение спецкурса «Основы биохимии. Клеточная физиология», знание которого способствует изложению материала по основам молекулярной биофизики. Курс «Основы молекулярной биофизики» углубляется при изучении последующих спецкурсов, в частности, «Спектральные методы исследования нанобиоматериалов».

*В результате изучения дисциплины студент должен:*

**знать:**

- основные физические свойства белков и нуклеиновых кислот и физические методы их исследования;
- структурные особенности белков и нуклеиновых кислот, иерархию формирования пространственной структуры биополимеров,
- базовые механизмы синтеза и функционирования белков и нуклеиновых кислот;
- основные математические модели для описания формирования и предсказания пространственной структуры биополимеров, матема-

тические модели для описания функционирования биополимеров и их взаимодействия с лигандами;

- основы рецепции и передачи информации в биосистемах на молекулярном уровне;

**уметь:**

- применять теоретические знания и математические модели для анализа структуры и свойств биополимеров;

**владеть:**

- базовыми методическими подходами к анализу свойств биомолекул.

Освоение дисциплины направлено на формирование следующих компетенций.

*Академические компетенции:*

1. Уметь применять базовые научно-теоретические знания для решения практических задач.
2. Владеть системным и сравнительным анализом.
3. Владеть исследовательскими навыками.
4. Уметь работать самостоятельно.
5. Быть способным порождать новые идеи (обладать креативностью).
6. Владеть междисциплинарным подходом при решении проблем.
7. Иметь навыки, связанные с использованием технических устройств, управлением информацией и работой с компьютером.
8. Обладать навыками устной и письменной коммуникации.
9. Уметь учиться, повышать свою квалификацию в течение всей жизни.

*Социально-личностные компетенции:*

1. Быть способным к социальному взаимодействию.
2. Обладать способностью к межличностным коммуникациям.
3. Быть способным к критике и самокритике (критическое мышление).
4. Уметь работать в команде.

*Профессиональные компетенции:*

1. Применять знания теоретических и экспериментальных основ физики, современных технологий и материалов, методы исследования физических объектов, методы измерения физических величин.
2. Использовать новейшие открытия в естествознании, методы научного анализа, информационные образовательные технологии, физические основы современных технологических процессов, научное оборудование и аппаратуру.
3. Пользоваться глобальными информационными ресурсами, компьютерными методами сбора, хранения и обработки информации, системами

автоматизированного программирования, научно-технической и патентной литературой.

4. Осуществлять поиск, систематизацию и анализ информации по перспективным направлениям развития отрасли, инновационным технологиям, проектам и решениям.

5. Применять полученные знания фундаментальных положений физики, экспериментальных, теоретических и компьютерных методов исследования, планирования, организации и ведения научно-исследовательской работы.

Общее количество часов, отводимое на изучение учебной дисциплины — 106, из них количество аудиторных часов — 48.

Форма получения высшего образования — очная, дневная,

Аудиторные занятия проводятся в виде лекций и аудиторных УСП. На проведение лекционных занятий отводится 40 часов, на аудиторный контроль УСП — 8 часов.

Занятия проводятся на 3-м курсе в 6-м семестре.

Формы промежуточной отчетности — письменные контрольные работы и реферат, текущей аттестации по всей учебной дисциплине — экзамен.

## СОДЕРЖАНИЕ УЧЕБНОГО МАТЕРИАЛА

### Раздел 1. Введение

Молекулярная биофизика: характеристика объектов, задачи исследований, связь с другими научными дисциплинами, место молекулярной биофизики в структуре биофизических знаний. Методы изучения макромолекул.

### Раздел 2. Элементы физики полимеров

*Тема 2.1. Типы полимеров. Степень полимеризации и масса полимера.* Распределения по степеням полимеризации и массам в смеси полимеров. Разновидности молекулярных масс полимеров (среднечисленная, средневесовая, средневязкозиметрическая, z-средняя массы). Методы их определения (вязкозиметрия, осмометрия, светорассеяние, седиментационный анализ). Фракционирование полимеров.

*Тема 2.2. Сворачивание полимера в клубок, торсионные углы, конформация полимера. Свободно-сочлененная модель.* Применение распределения Гаусса для расчета размера клубка в свободно-сочлененной модели. Энтропия клубка. Энтропийный характер процессов растяжения-сжатия клубка. Упругие свойства полимеров: растяжение полимера – аналог расширения газа. Конфигурация молекулы. Валентные углы и ограничение свободы вращения, размер клубка с учетом валентных углов.

*Тема 2.3. Нековалентные взаимодействия между элементами полимера, ротамеры.* Ограничение вращения вследствие вандерваальсовых взаимодействий, потенциалы Леннарда-Джонса и Букингема, Китайгородского и т.д. Расчет тормозящих потенциалов для полимера. Ротамеры этана и бутана, функция зависимости энергии нековалентных взаимодействий от торсионных углов, устойчивые конформации. Заселенность уровней энергии различных конформаций при различных температурах. Средний косинус вращения. Формула Ока. Повороттно-изомерная теория. Статистический характер конформации полимера. Вычисление термодинамических потенциалов через статистическую сумму. Термодинамическая и кинетическая гибкость цепи.

*Тема 2.4. Жесткие полимеры.* Примеры жестких биополимеров. Сворачивание жестких макромолекул, модель упругого скручивающегося стержня. Расчет косинуса угла между звеньями. Персистентная длина. Размер клубка жесткого полимера с учетом персистентной длины. Эффективная длина Куна, переход к свободно-сочлененной модели.

*Тема 2.5. Объемные эффекты.* Плотность звеньев, флуктуации плотности в клубке и глобуле. Переходы глобула-клубок при изменении температуры и при растворении. Изменение энергии клубка и глобулы, термодинамика переходов «глобула-клубок». Кооперативность конформационных превращений.

### Раздел 3. Физика белка

*Тема 3.1. Задачи физики белка. Первичная структура белка.* Белок как упорядоченный самоорганизующийся аperiодический кристалл. Иерархия

«архитектуры» белка. Связь структуры и функции белка. Полимерная цепь белка. Конформация и конфигурация полипептидной цепи, характеристика пептидной связи.

*Тема 3.2. Вторичная структура белка.* Взаимодействия, определяющие формирование вторичной структуры. Характеристика периодических элементов вторичной структуры белков (спиралей,  $\beta$ -складчатых форм), шпильек. Способность различных аминокислот к формированию определенных форм вторичной структуры белка. Стерические карты для различных аминокислот и их соответствие вторичным периодическим структурам. Физические особенности различных видов вторичных структур белка.

*Тема 3.3. Третичная структура белка.* Взаимодействия, определяющие формирование третичной структуры. Домены, их классификация, примеры различных типов доменов. Электронные базы данных доменов белков и других биополимеров. Свойства и функции доменов.

*Тема 3.4. Четвертичная структура белка.* Подразделение белков на глобулярные и фибриллярные. Строение фибриллярных белков (фиброин, коллаген, кератин) и их использование в биотехнологиях. Строение и функционирование гемсодержащих белков. Особенности строения и функций мембранных белков.

*Тема 3.4. Физико-химические свойства белков.* Динамичность и деформируемость белков, типы движения в белках. Связь характеристик конформационной подвижности белков с их функциональными свойствами. Факторы стабилизации белковой глобулы. Ренатурация и денатурация белков, переходы «глобула-клубок» и «спираль-клубок», кооперативный характер переходов. Тепловая денатурация белков. Статистическое термодинамическое описание переходов «спираль-клубок», теория Зимма-Брегга, матричный метод модели Изинга Экспериментальные методы исследования динамики белков.

#### **Раздел 4. Физика ферментов**

*Тема 4.1. Физика фермент-субстратного взаимодействия.* Общая характеристика функционирования ферментов, виды ферментов. Термодинамика ферментативного катализа. Формулы Аррениуса и Эйринга. Понятие гомогенного и гетерогенного катализа. Факторы, ответственные за действие ферментов по Браунштейну. Конформационные свойства ферментов, модели Фишера и Кошланда. Модель упругих напряжений и колебаний в активном центре фермента. Электронно-конформационные взаимодействия, конформон.

*Тема 4.2. Кинетика простых ферментативных реакций.* Уравнение Михаэлиса-Ментен. Способы регуляции активности ферментов. Кинетика ферментативного катализа при действии различных типов ингибиторов ферментов. Аллостерическая регуляция ферментов.

#### **Раздел 5. Физика нуклеиновых кислот**

*Тема 5.1. Характеристика полинуклеотидной цепи.* Конформации ДНК и РНК. Первичная структура нуклеиновых кислот. Полиморфизм вторичной структуры ДНК (A, B, C, Z-формы). Роль стэкинг-взаимодействий и

водородных связей в стабилизации пространственной структуры нуклеиновых кислот. Топология ДНК прокариот. Сверхспиральные структуры ДНК.

*Тема 5.2. Третичная и надмолекулярная структура ДНК.* Ядерные дезоксирибонуклеопротеиды (ДНП) как основа структуры хроматина. Гистоны и негистоновые белки. Конформация ДНК и белков в ДНП. Хроматин. Состав нуклеосомы. Гистоны и негистоновые белки. Наднуклеосомная организация хроматина. Хромосомы. Современные представления о нуклеосомной и наднуклеосомной организации хроматиновой фибриллы.

*Тема 5.3. Различные виды РНК, их структура и функции.* Особенности вторичной и третичной структуры т-РНК. Вирусная и рибосомальная РНК. Регуляторные РНК.

*Тема 5.4. Физические свойства и модели ДНК, механизмы взаимодействия ДНК с лигандами.* Упругость ДНК, физические модели скручивания, укладки ДНК. Вязкость и молекулярная масса ДНК. Стабильность вторичной структуры ДНК и переходы «спираль-клубок». Взаимодействие ДНК с растворителем. Денатурация и ренатурация ДНК, факторы денатурации. Качественные и количественные характеристики денатурации. Структура и стабильность одноцепочечных нуклеиновых кислот. Равновесие между одно- и двухцепочечными структурами. Температура плавления и стабильность. Влияние рН на структуру полинуклеотидов. Гидродинамические исследования плавления двойной спирали. Влияние ионной силы на термостабильность двойной спирали и на плавление полинуклеотидов. Связывание нуклеиновых кислот с лигандами. Основные механизмы связывания. Использование ДНК и РНК в нанотехнологиях.

*Тема 5.5. Процессы функционирования НК: транскрипция, процессинг, трансляция, редупликация.* Пути передачи генетической информации. Механизм репликации ДНК. Синтез РНК и рибосом. Молекулярные механизмы синтеза белка в клетках.

## **Раздел 6. Регуляторная функция белков и РНК: участие в генерации, рецепции, передаче и хранении информации в клетках**

*6.1. Рецепция, передача, обработка информации в клетках.* Эффекторные белки, рецепторы, первичные и вторичные мессенджеры. Агонисты и антагонисты рецепторов, аффинность связывания лиганда с рецептором. Системы цитоплазматической передачи информации и транскрипционно-трансляционная. Сигнальные каскады.

*6.2. Регуляция клеточного цикла. РНК-интерференция. Фолдинг белка, его регуляция, прионы. Рецепция антигенов и регуляция синтеза антител.*

## **Раздел 7. Математическое моделирование в молекулярной биофизике**

Методы расчета пространственной структуры биополимеров. Моделирование структуры белка на основе структуры близкого гомолога (анализ гомологичных последовательностей), электронные базы данных структурных шаблонов. Моделирование структуры РНК, ДНК на основании знаний о комплементарных взаимодействиях. Методы молекулярной механики, расчет тормозящих потенциалов. Методы молекулярной дина-

мики, анализ временной эволюции системы взаимодействующих атомов, силовые поля. Уравнение Ланжевена, поверхность конформационной энергии, уравнение Фоккера-Планка. Численное моделирование, корреляционные функции и их применение к изучению динамики. Моделирование *Ab initio* folding. Сравнение различных методов моделирования. Методы молекулярного докинга (стыковки). Жесткий, гибкий, фрагментарный, решетчатый докинг, программы докинга. Оценочные функции: молекулярно-механическое поле сил, потенциал средних сил, эмпирические оценочные функции. Алгоритмы конформационного поиска: тотальные переборы вариантов, Монте-Карло, генетические алгоритмы. Молекулярные и фрагментарные дескрипторы, физико-химические дескрипторы. Фармакофоры. Компьютерные программы для математического моделирования биополимеров. Инженерия белков. Использование докинга для поиска новых лигандов к мишени. Молекулярная биофизика, моделирование и нанотехнологии.

## УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКАЯ КАРТА ДИСЦИПЛИНЫ

Номер раздела,	Название раздела, темы	Количество аудиторных часов					Количество часов УСР	Литература	Формы контроля знаний
		Лекции	Практические занятия	Семинарские занятия	Лабораторные занятия	Иное			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>1</b>	<b>Введение</b>	<b>2</b>						[1-3]	
<b>2</b>	<b>Элементы физики полимеров</b>	<b>10</b>					<b>1</b>		
2.1	Типы полимеров. Степень полимеризации и масса полимера	2						[1, 2,4]	
2.2	Сворачивание полимера в клубок, торсионные углы, конформация полимера. Свободно-сочлененная модель	2						[1, 2,4]	
2.3	Нековалентные взаимодействия между элементами полимера, ротамеры	2						[1, 2,4]	
2.4	Жесткие полимеры	2						[1, 2,4]	
2.5	Объемные эффекты	2						[1, 2,4]	
2.6	Контроль УСР по разделу 2						1		контрольная работа
<b>3</b>	<b>Физика белка</b>	<b>10</b>					<b>1</b>		
3.1	Задачи физики белка. Первичная структура белка	2						[1, 2,4, 6]	
3.2	Вторичная структура белка	2						[1, 2,6]	
3.3	Третичная структура белка	2						[1, 2,6]	
3.4	Четвертичная структура белка	2						[1, 2,6]	
3.5	Физико-химические свойства белков	2						[1, 2,4-6]	
3.6	Контроль УСР по разделу 3						1		контрольная работа
<b>4</b>	<b>Физика ферментов</b>	<b>4</b>					<b>1</b>		
4.1	Физика фермент-субстратного взаимодействия	2						[1, 2, 4-6]	
4.2	Кинетика простых ферментативных реакций. Способы регуляции	2						[1, 2, 4-6]	

	активности ферментов								
4.3	Контроль УСР по разделу 4						1		контрольная работа
<b>5</b>	<b>Физика нуклеиновых кислот</b>	<b>8</b>					<b>1</b>		
5.1	Характеристика полинуклеотидной цепи	2						[1, 2, 4-6]	
5.2	Третичная и надмолекулярная структура ДНК	2						[1, 2, 4-6]	
5.3	Различные виды РНК, их структура и функции	2						[1, 2, 4-6]	
5.4	Физические свойства и модели ДНК, механизмы взаимодействия ДНК с лигандами	2						[1, 2, 4-6]	
5.5	Процессы функционирования НК: транскрипция, процессинг, трансляция, редупликация.	2						[1, 2, 4-6]	
5.6	Контроль УСР по разделу 5						1		контрольная работа
<b>6</b>	<b>Регуляторная функция белков и РНК: участие в генерации, рецепции, передаче и хранении информации в клетках</b>	<b>4</b>							
6.1	Рецепция, передача, обработка информации в клетках.							[1, 2, 4-6]	устный опрос
6.2	Регуляция клеточного цикла. РНК-интерференция. Фолдинг белка, его регуляция, прионы. Рецепция антигенов и регуляция синтеза антител							[1, 2, 4-6]	устный опрос
<b>7</b>	<b>Математическое моделирование в молекулярной биофизике</b>	<b>2</b>					<b>4</b>		
7.1	Методы расчета пространственной структуры биополимеров. Методы молекулярного докинга (стыковки).	2						[1,5,6]	
7.2	Контроль УСР по разделу 7. Защита реферативных работ						4		презентация и защита рефератов
	<b>Всего часов</b>	<b>40</b>					<b>8</b>		<b>экзамен</b>

## ИНФОРМАЦИОННО-МЕТОДИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

### Рекомендуемая литература

#### *Основная*

1. Рубин А.Б. Биофизика. В 2-х книгах. Кн.1. Теоретическая биофизика. М.: Высшая шк. 1999.– 443 с.
2. Волькенштейн М.В. Биофизика. М.Наука, 1988.-593 с.
3. Фрайфелдер Д. Физическая биохимия. Применение физико-химических методов в биохимии и молекулярной биологии. М.: Мир, 1980. - 580 с.
4. Кантор Ч., Шиммел П. Биофизическая химия: В 3-х т. Т.1. Конформация биологических молекул. М.: Мир, 1984 – 336 с.
5. Кантор Ч., Шиммел П. Биофизическая химия: В 3-х т. Т.3. Поведение биологических молекул. М.: Мир, 1985 – 537 с.
6. Финкельштейн А.В., Птицын О.Б. Физика белка. Университет, М., 2002.

#### *Дополнительная*

1. Кантор Ч., Шиммел П. Биофизическая химия: В 3-х т. Т.2. Методы исследования структуры и функции биополимеров М.: Мир, 1985 – 497 с.
2. Диксон М., Уэбб Э. Ферменты: В 3-х т. М.: Мир, 1982.
3. Степанов М. Молекулярная биология. Структура и функции белков. ВШ, М., 1996. – 335 с.
4. Молекулярная биология: структура и биосинтез нуклеиновых кислот / В.И. Агол, А.А. Богданов, В.А. Гвоздев и др. - М.: Высшая школа, 1990. - 352 с.
5. Аскадский А., Кондращенко В. Компьютерное материаловедение полимеров. Т.1 Атомно-молекулярный уровень. М.: Научный мир, 1999 – 544 с.
6. Компьютерный анализ структуры, функции и эволюции генетических макромолекул. Проблемы интеллектуализации / Сб. научн.трудов, ред. Колчанов Н. Новосибирск, 1989 – 178 с.
7. Leach A.R. Molecular modeling. Principles and applications. 2001.- 396 p.
8. Hinchliffe A. Modelling molecular structures. 2000. - 177 p.

### **Перечень используемых средств диагностики результатов учебной деятельности**

1. Письменные контрольные работы по разделам дисциплины.
2. Защита реферативных работ.
3. Устные опросы.

### **Примерный перечень мероприятий для контроля качества усвоения знаний по учебной дисциплине**

#### *Рекомендуемые разделы для составления контрольных заданий*

1. Элементы физики полимеров
2. Физика белка
3. Физика ферментов
4. Физика нуклеиновых кислот

*Примерная тематика реферативных работ*

Моделирование в молекулярной биофизике. Различные теоретические модели. Различные программные пакеты для молекулярного моделирования и их возможности. Использование моделирования в области биотехнологий.

**Рекомендации по контролю качества усвоения знаний  
и проведению аттестации**

Для текущего контроля качества усвоения знаний по дисциплине рекомендуется использовать письменные контрольные работы по разделам дисциплины, защиту реферативных работ, устные опросы. Контрольные мероприятия проводятся в соответствии с учебно-методической картой дисциплины. В случае неявки на контрольное мероприятие по уважительной причине студент вправе по согласованию с преподавателем выполнить его в дополнительное время. Для студентов, получивших неудовлетворительные оценки за контрольные мероприятия, либо не явившихся по неуважительной причине, по согласованию с преподавателем и с разрешения заведующего кафедрой мероприятие может быть проведено повторно.

Контрольная работа выполняется студентом в письменной форме, на самостоятельную подготовку к каждому контрольному мероприятию отводится не менее чем по 6 ч, на аудиторный контроль – не менее, чем по 0,5 ч по каждому разделу. Оценка каждой из контрольных работ проводится по десятибалльной шкале. Реферат должен быть представлен в виде презентации, на подготовку отводится 12 ч самостоятельной работы, защита реферативных работ проводится в устной форме. Рефераты оцениваются по десятибалльной шкале.

**Промежуточный контроль** (П, максимум 10 баллов) = 4 промежуточные письменные контрольные работы по различным разделам дисциплины (К1, К2, К3, К4, максимум 10 баллов по каждой) + реферат (Р, максимум 10 баллов).

Оценка текущего контроля: 
$$П = \frac{К1 + К2 + К3 + К4 + Р}{5}$$

Текущая аттестация по учебной дисциплине проводится в форме экзамена в устной форме только после выполнения студентом всех контрольных работ и защиты реферата.

**Текущий контроль** (Т, максимум 10 баллов) – устный экзамен.

Коэффициент промежуточного контроля  $K_{п}=0,3$

Коэффициент текущего контроля  $K_{т}=0,7$

**Рейтинговая оценка**  $T_{р} = П \cdot K_{п} + Т \cdot K_{т}$

## ПРОТОКОЛ СОГЛАСОВАНИЯ УЧЕБНОЙ ПРОГРАММЫ УВО

Название учебной дисциплины, с которой требуется согласование	Название кафедры	Предложения об изменениях в содержании учебной программы учреждения высшего образования по учебной дисциплине	Решение, принятое кафедрой, разработавшей учебную программу (с указанием даты и номера протокола)
Основы биохимии. Клеточная физиология	Кафедра биофизики	нет	Изменение не требуется протокол № 12 от 31.05.2016
Спектральные методы исследования нанобиоматериалов	Кафедра биофизики	нет	Изменение не требуется протокол № 12 от 31.05.2016

**ДОПОЛНЕНИЯ И ИЗМЕНЕНИЯ К УЧЕБНОЙ ПРОГРАММЕ УВО**  
на \_\_\_\_ / \_\_\_\_ учебный год

№№ пп	Дополнения и изменения	Основание

Учебная программа пересмотрена и одобрена на заседании кафедры  
(протокол № \_\_\_\_ от \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.)

Заведующий кафедрой  
биофизики  
академик, профессор  
С.Н.Черенкевич

\_\_\_\_\_

**УТВЕРЖДАЮ**

Декан физического факультета  
д.ф.-м.н., профессор

\_\_\_\_\_ В.М. Анищик