

**МИНОБРНАУКИ РОССИИ**

**Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего образования  
«Астраханский государственный университет имени В. Н. Татищева»  
(Астраханский государственный университет им. В. Н. Татищева)**

**СОГЛАСОВАНО**  
Руководитель ОПОП

\_\_\_\_\_ А.В. Великородов

«31» августа 2023 г.

**УТВЕРЖДАЮ**  
Заведующий кафедрой химии

\_\_\_\_\_ Л.А. Джигола

«31» августа 2023 г.

**РАБОЧАЯ ПРОГРАММА ДИСЦИПЛИНЫ**

**«КОМПЬЮТЕРНЫЕ МЕТОДЫ ИДЕНТИФИКАЦИИ ОРГАНИЧЕСКИХ  
СОЕДИНЕНИЙ»**

Составитель	<b>Носачев С.Б., доцент, к.х.н., доцент</b>
Направление подготовки	<b>04.03.01 Химия</b>
Направленность (профиль) ОПОП	<b>Медицинская и фармацевтическая химия</b>
Квалификация (степень)	<b>бакалавр</b>
Форма обучения	<b>очно-заочная</b>
Год приёма	<b>2020</b>
Курс	<b>4</b>
Семестр	<b>7</b>

## 1. ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ ОСВОЕНИЯ ДИСЦИПЛИНЫ

**1.1. Цель освоения дисциплины** – формирование у студентов знаний и умений, позволяющих проводить целенаправленный поиск молекулярных структур новых физиологически активных соединений с прогнозируемыми видами биологической активности.

### 1.2. Задачи освоения дисциплины:

- ознакомление с программными средствами компьютерного молекулярного моделирования и конструирования лекарственных препаратов;
- раскрытие роли компьютерного молекулярного моделирования и конструирования лекарственных препаратов для поиска новых биологически активных веществ, его значимость для современной медицинской химии и фармакологии;
- изучение основ компьютерного молекулярного моделирования и конструирования лекарственных препаратов, его классификаций, сфер применения;
- освоение основных приемов и методов компьютерного молекулярного моделирования и конструирования с целью поиска новых лекарственных препаратов.

## 2. МЕСТО ДИСЦИПЛИНЫ В СТРУКТУРЕ ОПОП

**2.1. Учебная дисциплина «Компьютерные методы идентификации органических соединений»** относится к элективным дисциплинам и осваивается в 7 семестре. Дисциплина встраивается в структуру ОПОП ВО как с точки зрения преемственности содержания, так и с точки зрения непрерывности процесса формирования компетенций выпускника.

**2.2. Для изучения данной учебной дисциплины необходимы следующие знания, умения, навыки, формируемые предшествующими учебными дисциплинами:** учебный курс логически связан с теоретическими основами и практическими навыками, полученными при изучении курсов дисциплин: «Неорганическая химия», «Аналитическая химия», «Математика», «Информатика», «Физика», «Органическая химия», «Квантовая химия». Следовательно, «входные» знания и умения обучающегося связаны со знанием теоретических основ вышеперечисленных дисциплин.

**Знания:** место квантовой химии в ряду других естественных дисциплин, ее значение для современного научного сообщества и жизнедеятельности людей. Основные модели и методы описания органических, металлоорганических, неорганических и биохимических соединений, изучение электронного строения, физических и химических свойств. Данная область исследования тесно связана с моделированием лекарственных препаратов и других физиологически активных веществ, поэтому результаты полученных знаний могут быть применимы в медицине и пищевой промышленности (получение красителей).

**Умения:** осуществлять постановку вычислительного эксперимента, анализировать современные модели, методы и теории квантовой механики, проводить расчет электронного строения молекул, вычислять термодинамические и кинетические параметры на примере простейших химических реакций, осуществлять интерпретацию полученных результатов и составлять различные модели описания химических процессов. Данная компетенция находит практическое применение в медицине и научно-исследовательских институтах при моделировании статистики и динамики биохимических процессов, исследовании электронных переходов в сложных биосистемах.

**Навыки:** должен владеть основами работы на компьютере в операционных системах семейства Windows, в программах Microsoft Word, Microsoft Excel (для составления графиков и диаграмм), Adobe Photoshop (для создания рисунков), HyperChem, ISIS/Draw, ChemOffice, Discovery Studio ViewerPro, PASS (для создания молекулярных структур и расчетов их свойств, структурных химических формул). Построение 3D-моделей молекул, постановка

задачи исследования на основе сведений (предварительного) эксперимента, молекулярное моделирование с применением вычислительных программ – составление молекулярных диаграмм, расчет индексов реакционной способности молекулы, вычисление энергии молекулярных орбиталей молекулы, катиона, аниона, построение энергетического профиля реакции, вычисление барьеров внутреннего вращения, расчет термодинамических параметров системы (изменение энтальпии, изменение энтропии, изменение изобарно-изотермического потенциала), расчет кинетических параметров (константы реакции, скорости реакции, изменение энтальпии, изменение энтропии, изменение изобарно-изотермического потенциала), регистрация, обработка и интерпретация результатов вычислительного эксперимента. Практическая реализация – дескрипторный анализ лекарственных препаратов, биологических компонентов, ферментов и/или новых синтезированных органических соединений.

**2.3. Последующие учебные дисциплины и практики, для которых необходимы знания, умения, навыки, формируемые данной учебной дисциплиной:**

- Основы органической химии лекарственных средств;
- Спектральные методы исследования лекарственных веществ.

### 3. ПЛАНИРУЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОБУЧЕНИЯ ПО ДИСЦИПЛИНЕ

Процесс освоения дисциплины направлен на формирование элементов следующих компетенций в соответствии с ФГОС ВО и ОПОП ВО по данному направлению подготовки:

**а) универсальных (УК):**

**УК-6.** Способен управлять своим временем, выстраивать и реализовывать траекторию саморазвития на основе принципов образования в течение всей жизни.

**Таблица 1 – Декомпозиция результатов обучения**

Код и наименование компетенции	Планируемые результаты обучения по дисциплине		
	Знать (1)	Уметь (2)	Владеть (3)
<b>УК-6.</b> Способен управлять своим временем, выстраивать и реализовывать траекторию саморазвития на основе принципов образования в течение всей жизни.	Основные модели и методы описания органических, металлорганических, неорганических и биохимических соединений, изучение электронного строения, физических и химических свойств	Осуществлять постановку вычислительного эксперимента, анализировать современные модели	Основами работы на компьютере в операционных системах семейства Windows, в программах Microsoft Word, Microsoft Excel (для составления графиков и диаграмм), Adobe Photo-shop (для создания рисунков), HyperChem, ISIS/Draw, ChemOffice, Discovery Studio ViewerPro

Код и наименование компетенции	Планируемые результаты обучения по дисциплине (модулю)		
	Знать (1)	Уметь (2)	Владеть (3)
<b>УК-6.</b> Способен управлять своим временем, выстраивать и реализовывать траекторию	<i>ИУК-6.1.1 Приоритеты собственной деятельности, личностного</i>	<i>ИУК-6.2.1 Использовать инструменты и методы управления временем при выполнении</i>	<i>ИУК-6.3.1 Оценкой требований рынка труда и предложения образовательных услуг для</i>

саморазвития на основе принципов образования в течение всей жизни	развития и профессионального роста	конкретных задач, проектов, при достижении поставленных целей  ИУК-6.2.2 Строить профессиональную карьеру и определять стратегию профессионального развития	выстраивания траектории собственного профессионального роста
---	------------------------------------	--	--

#### 4. СТРУКТУРА И СОДЕРЖАНИЕ ДИСЦИПЛИНЫ

Объем дисциплины составляет 2 зачетные единицы, в том числе 14 часов, выделенных на контактную работу обучающихся с преподавателем (из них 14 часов – практические, семинарские занятия), и 58 часов – на самостоятельную работу обучающихся.

Таблица 2 – Структура и содержание дисциплины

Раздел, тема дисциплины (модуля)	Семестр	Контактная работа (в часах)			Самост. работа		Форма текущего контроля успеваемости, форма промежуточной аттестации	
		Л	ПЗ	ЛР	КР	СР		
Тема 1. Малые молекулы. Пример моделирования малых молекул: антагонисты дофаминового рецептора подтипа D <sub>3</sub>	7		2			14	Контрольная работа	
Тема 2. Моделирование белков			4			14	Контрольная работа	
Тема 3. Виртуальный скрининг и докинг. Области применения и ограничения молекулярного докинга				4			14	Контрольная работа
Тема 4. Рациональная разработка лекарственных веществ методами Хемогеномики. Пример моделирования белков: ядерный рецептор CAR и его лиганд-рецепторные комплексы				4			16	Контрольная работа
<b>Итого</b>			<b>14</b>			<b>58</b>	<b>Зачет</b>	

Примечание: Л – лекция; ПЗ – практическое занятие, семинар; ЛР – лабораторная работа; КР – курсовая работа; СР – самостоятельная работа.

**Таблица 3 – Матрица соотнесения разделов, тем учебной дисциплины (модуля) и формируемых компетенций**

Раздел, тема дисциплины (модуля)	Кол-во часов	Код компетенции	Общее количество компетенций
		УК-6	
Тема 1. Малые молекулы. Пример моделирования малых молекул: антагонисты дофаминового рецептора подтипа D <sub>3</sub>	16	+	1
Тема 2. Моделирование белков	18	+	1
Тема 3. Виртуальный скрининг и докинг. Области применения и ограничения молекулярного докинга	18	+	1
Тема 4. Рациональная разработка лекарственных веществ методами Хемогеномики. Пример моделирования белков: ядерный рецептор CAR и его лиганд-рецепторные комплексы	20	+	1
<b>Итого</b>	<b>72</b>		

### Краткое содержание каждой темы дисциплины

#### **Тема 1. Малые молекулы. Пример моделирования малых молекул: антагонисты дофаминового рецептора подтипа D<sub>3</sub>.**

Генерация трехмерных координат. Рентгеноструктурные данные. Библиотеки фрагментов. Преобразование двумерных структур в трехмерные.

Вычислительные методы оптимизации геометрии. Силовые поля. Оптимизация геометрии. Методы минимизации энергии. Метод скорейшего спуска. Метод сопряженных градиентов. Метод Ньютона-Рафсона. Влияние зарядов и растворителя. Растворитель как статистический континуум. Квантово-механические методы. Неэмпирические (*ab initio*) методы. Полуэмпирические методы молекулярных орбиталей. Комбинированные методы квантовой и молекулярной механики.

Конформационный анализ. Конформационный анализ методом систематического поиска. Конформационный анализ методом Монте-Карло. Конформационный анализ методами молекулярной динамики. Какой метод выбрать?

Потенциалы молекулярных взаимодействий. Молекулярный электростатический потенциал. Методы расчета частичных атомных зарядов. Методы расчета МЭП. Поля молекулярного взаимодействия. Вычисление полей с помощью программы GRID. Гидрофобные взаимодействия. Отображение свойств на молекулярную поверхность.

Фармакофорный поиск. Совмещение молекул. Совмещение «атом-на-атом». Совмещение молекулярных полей.

Методы 3D-QSAR. Метод CoMFA. Биологические данные, используемые в 3D-QSAR. Построение модели CoMFA. Статистическое качество моделей CoMFA. Интерпретация результатов. Другие методы, подобные CoMFA. CoMSIA. GRID и GOLPE. Методы, не зависящие от выравнивания. Другие методы 3D-QSAR. 3D-QSAR, основанный на рецепторе. Надежность моделей 3D-QSAR.

Модель фармакофора антагонистов D<sub>3</sub>-рецептора. Основно-ароматический фрагмент. Спейсер. Амидно-ароматический фрагмент. Конечная модель фармакофора. Поля молекулярных взаимодействий. Анализ 3D-QSAR. Уменьшение числа переменных и регрессия частичных наименьших квадратов. Валидация модели. Прогноз для внешней выборки лигандов.

## **Тема 2. Моделирование белков.**

Где и как получить информацию о белках.

Принципы организации структуры белков. Терминология. Конформационные свойства белков. Элементы вторичной структуры белков.  $\alpha$ -Спираль.  $\beta$ -Лист. Петли. Гомологичные белки.

Моделирование белков по гомологии. Методы выравнивания последовательностей. Идентификация и моделирование консервативных областей. Конструирование переменных областей. Моделирование боковых цепей. Метод дистанционной геометрии. Предсказание вторичной структуры. Методы протягивания.

Процедуры оптимизации. Уточнение модели. Молекулярная динамика. Силовые поля при моделировании белков. Оптимизация геометрии. Использование молекулярной динамики для уточнения модели. Обработка сольватированных систем. Комплексы лигандов и центров связывания.

Валидация моделей белков. Стереохимическая корректность. Качество упаковки. Анализ достоверности укладки. Свойства белков. Электростатический потенциал. Потенциалы взаимодействия. Гидрофобность.

## **Тема 3. Виртуальный скрининг и докинг. Области применения и ограничения молекулярного докинга.**

Подготовка системы. Подготовка библиотеки соединений. Представление белков и лигандов. Гибкость белка. Гибкость лиганда.

Алгоритмы докинга. Методы постепенного конструирования. Генетические алгоритмы. Табу-поиск. Моделирование отжига и метод Монте-Карло. Методы подгонки формы. Другие методы.

Оценочные функции. Эмпирические оценочные функции. Оценочные функции, основанные на силовых полях. Оценочные функции, основанные на знаниях. Критический обзор быстрых оценочных функций.

Фильтрация результатов виртуального скрининга. Фильтрация по топологическим свойствам. Фильтрация с помощью консенсусных подходов. Фильтрация с помощью комбинированных вычислительных процедур. Фильтрация по химическому разнообразию. Визуальное фильтрование.

Сравнение различных методов докинга и оценки.

Примеры успешного применения виртуального скрининга.

Перспективы.

Докинг в полярные центры связывания, содержащие молекулы воды.

Докинг в центры связывания, содержащие кофактор.

Влияние таутомерии на результаты докинга.

## **Тема 4. Рациональная разработка лекарственных веществ методами Хемогеномики. Пример моделирования белков: ядерный рецептор CAR и его лиганд-рецепторные комплексы.**

Описание пространства лигандов и мишеней. Пространство лигандов. Пространство мишеней. Пространство лиганд-белковых взаимодействий.

Методы хемогеномики, основанные на информации о лигандах. Аннотирование библиотек лигандов. Привилегированные структуры. Скрининг *in silico* с использованием данных о лигандах.

Методы хемогеномики, основанные на информации о мишенях. Сравнение аминокислотных последовательностей. Сравнение белковых структур. Сравнение молекулярных полей. Сравнение пространственных структур.

Методы хемогеномики, основанные на информации о мишенях и лигандах. Химическое аннотирование центров связывания мишени. Двумерный поиск. Трехмерный поиск.

Биохимическое и фармакологическое описание проблемы. Суперсемейство ядерных рецепторов. Молекулярная архитектура и механизмы активации ядерных рецепторов. Конститутивно-активный андростановый рецептор человека. Лиганды рецептора CAR.

Моделирование рецептора CAR человека по гомологии. Выбор шаблонного белка для моделирования. Моделирование рецептора CAR по гомологии. Настройка системы для моделирования молекулярной динамики.

Анализ моделей, полученных в результате моделирования молекулярной динамики. Флуктуации атомов. Взаимодействия домена AF-2. Структурные основы конститутивной активности рецептора CAR человека. Связывание коактиватора.

Анализ мутантных вариантов рецептора CAR. Определение аминокислот, значимых для активации рецептора CAR. Молекулярная динамика отдельных мутантных вариантов рецептора CAR.

Моделирование комплексов рецептора CAR с лигандами.

Кристаллическая структура рецептора CAR. Насколько точно построенная модель рецептора CAR? Молекулярный докинг с использованием кристаллической структуры CAR. Еще раз о конститутивной активности.

Виртуальный скрининг новых активаторов CAR.

## **5. МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ ПО ПРЕПОДАВАНИЮ И ОСВОЕНИЮ ДИСЦИПЛИНЫ**

### **5.1. Указания для преподавателей по организации и проведению учебных занятий по дисциплине**

Семинарские/практические занятия проводятся по расписанию, составленному и утвержденному отделом управления расписанием АГУ. По окончании изучения каждой темы студенты выполняют письменные работы и сдают по ним отчет. Также, по дисциплине, предусмотрено решение ситуационных и расчетных задач.

### **5.2. Указания для обучающихся по освоению дисциплины**

Перечень учебно-методического обеспечения для обучающихся по дисциплине:

**1.** Хельтзе, Х. -Д. Молекулярное моделирование : теория и практика / Хельтзе Х. -Д. , Зипль В. , Роньян Д. , Фолькерс Г. ; пер. с англ. - 5-е изд. - Москва : Лаборатория знаний, 2020. - 322 с. Систем. требования: Adobe Reader XI ; экран 10". - ISBN 978-5-00101-724-0. - Текст : электронный // ЭБС "Консультант студента" : [сайт]. - URL : <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785001017240.html> (ЭБС «Консультант студента»)

**2.** Юрчук, С. Ю. Компьютерное моделирование нанотехнологий, наноматериалов и наноструктур : моделирование наносистем методами молекулярной динамики / С. Ю. Юрчук - Москва : МИСиС, 2013. - 47 с. - ISBN 978-5-87623-663-0. - Текст : электронный // ЭБС "Консультант студента" : [сайт]. - URL : <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785876236630.html> (ЭБС «Консультант студента»)

**3.** Цирельсон, В. Г. Квантовая химия. Молекулы, молекулярные системы и твердые тела : учебное пособие для вузов / В. Г. Цирельсон - Москва : Лаборатория знаний, 2017. - 522 с. (Учебник для высшей школы) - ISBN 978-5-00101-502-4. - Текст : электронный // ЭБС "Консультант студента" : [сайт]. - URL : <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785001015024.html> (ЭБС «Консультант студента»)

### **Перечень вопросов для самоподготовки**

- 1.** Генерация трехмерных координат. Рентгеноструктурные данные. Библиотеки фрагментов. Преобразование двумерных структур в трехмерные.

2. Вычислительные методы оптимизации геометрии. Силовые поля. Оптимизация геометрии. Методы минимизации энергии. Метод скорейшего спуска. Метод сопряженных градиентов. Метод Ньютона-Рафсона.
3. Влияние зарядов и растворителя. Растворитель как статистический континуум. Квантово-механические методы. Неэмпирические (*ab initio*) методы. Полуэмпирические методы молекулярных орбиталей.
4. Комбинированные методы квантовой и молекулярной механики.
5. Конформационный анализ. Конформационный анализ методом систематического поиска. Конформационный анализ методом Монте-Карло. Конформационный анализ методами молекулярной динамики. Какой метод выбрать?
6. Потенциалы молекулярных взаимодействий. Молекулярный электростатический потенциал.
7. Методы расчета частичных атомных зарядов. Методы расчета МЭП. Поля молекулярного взаимодействия.
8. Вычисление полей с помощью программы GRID.
9. Гидрофобные взаимодействия.
10. Отображение свойств на молекулярную поверхность.
11. Фармакофорный поиск. Совмещение молекул. Совмещение «атом-на-атом». Совмещение молекулярных полей.
12. Методы 3D-QSAR. Метод CoMFA. Биологические данные, используемые в 3D-QSAR. Построение модели CoMFA.
13. Статистическое качество моделей CoMFA. Интерпретация результатов.
14. Другие методы, подобные CoMFA. CoMSIA. GRID и GOLPE.
15. Методы, не зависящие от выравнивания.
16. Другие методы 3D-QSAR. 3D-QSAR, основанный на рецепторе.
17. Надежность моделей 3D-QSAR.
18. Модель фармакофора антагонистов D<sub>3</sub>-рецептора. Основно-ароматический фрагмент. Спейсер. Амидно-ароматический фрагмент. Конечная модель фармакофора.
19. Поля молекулярных взаимодействий. Анализ 3D-QSAR. Уменьшение числа переменных и регрессия частичных наименьших квадратов.
20. Валидация модели.
21. Прогноз для внешней выборки лигандов.
22. Где и как получить информацию о белках.
23. Принципы организации структуры белков. Терминология. Конформационные свойства белков. Элементы вторичной структуры белков.
24.  $\alpha$ -Спираль.  $\beta$ -Лист. Петли. Гомологичные белки.
25. Моделирование белков по гомологии.
26. Методы выравнивания последовательностей.
27. Идентификация и моделирование консервативных областей. Конструирование переменных областей. Моделирование боковых цепей.
28. Метод дистанционной геометрии.
29. Предсказание вторичной структуры. Методы протягивания.
30. Процедуры оптимизации. Уточнение модели. Молекулярная динамика. Силовые поля при моделировании белков. Оптимизация геометрии.
31. Использование молекулярной динамики для уточнения модели.
32. Обработка сольватированных систем. Комплексы лигандов и центров связывания.
33. Валидация моделей белков. Стереохимическая корректность. Качество упаковки. Анализ достоверности укладки. Свойства белков. Электростатический потенциал. Потенциалы взаимодействия. Гидрофобность.
34. Подготовка системы. Подготовка библиотеки соединений. Представление белков и лигандов. Гибкость белка. Гибкость лиганда.
35. Алгоритмы докинга. Методы постепенного конструирования.

36. Генетические алгоритмы. Табу-поиск. Моделирование отжига и метод Монте-Карло. Методы подгонки формы. Другие методы.
37. Оценочные функции. Эмпирические оценочные функции. Оценочные функции, основанные на силовых полях.
38. Оценочные функции, основанные на знаниях.
39. Критический обзор быстрых оценочных функций.
40. Фильтрация результатов виртуального скрининга. Фильтрация по топологическим свойствам.
41. Фильтрация с помощью консенсусных подходов.
42. Фильтрация с помощью комбинированных вычислительных процедур.
43. Фильтрация по химическому разнообразию. Визуальное фильтрация.
44. Сравнение различных методов докинга и оценки.
45. Примеры успешного применения виртуального скрининга.
46. Перспективы.
47. Докинг в полярные центры связывания, содержащие молекулы воды.
48. Докинг в центры связывания, содержащие кофактор.
49. Влияние таутомерии на результаты докинга.
50. Описание пространства лигандов и мишеней. Пространство лигандов. Пространство мишеней. Пространство лиганд-белковых взаимодействий.
51. Методы хемогеномики, основанные на информации о лигандах. Аннотирование библиотек лигандов. Привилегированные структуры. Скрининг *in silico* с использованием данных о лигандах.
52. Методы хемогеномики, основанные на информации о мишенях. Сравнение аминокислотных последовательностей. Сравнение белковых структур. Сравнение молекулярных полей. Сравнение пространственных структур.
53. Методы хемогеномики, основанные на информации о мишенях и лигандах. Химическое аннотирование центров связывания мишени. Двумерный поиск. Трехмерный поиск.
54. Биохимическое и фармакологическое описание проблемы. Суперсемейство ядерных рецепторов. Молекулярная архитектура и механизмы активации ядерных рецепторов. Конститутивно-активный андростановый рецептор человека. Лиганды рецептора CAR.
55. Моделирование рецептора CAR человека по гомологии. Выбор шаблонного белка для моделирования. Моделирование рецептора CAR по гомологии. Настройка системы для моделирования молекулярной динамики.
56. Анализ моделей, полученных в результате моделирования молекулярной динамики. Флуктуации атомов. Взаимодействия домена AF-2. Структурные основы конститутивной активности рецептора CAR человека. Связывание коактиватора.
57. Анализ мутантных вариантов рецептора CAR. Определение аминокислот, значимых для активации рецептора CAR. Молекулярная динамика отдельных мутантных вариантов рецептора CAR.
58. Моделирование комплексов рецептора CAR с лигандами.
59. Кристаллическая структура рецептора CAR. Насколько точна построенная модель рецептора CAR? Молекулярный докинг с использованием кристаллической структуры CAR. Еще раз о конститутивной активности.
60. Виртуальный скрининг новых активаторов CAR.

**Таблица 4 – Содержание самостоятельной работы обучающихся**

Вопросы, выносимые на самостоятельное изучение	Кол-во часов	Форма работы
<p><b>Тема 1. Малые молекулы. Пример моделирования малых молекул: антагонисты дофаминового рецептора подтипа D<sub>3</sub></b>                      Методы 3D-QSAR. Метод CoMFA. Биологические данные, используемые в 3D-QSAR. Построение модели CoMFA. Статистическое качество моделей CoMFA. Интерпретация результатов. Другие методы, подобные CoMFA. CoMSIA. GRID и GOLPE. Методы, не зависящие от выравнивания. Другие методы 3D-QSAR. 3D-QSAR, основанный на рецепторе. Надежность моделей 3D-QSAR. Модель фармакофора антагонистов D<sub>3</sub>-рецептора. Основно-ароматический фрагмент. Спейсер. Амидно-ароматический фрагмент. Конечная модель фармакофора. Поля молекулярных взаимодействий. Анализ 3D-QSAR. Уменьшение числа переменных и регрессия частичных наименьших квадратов. Валидация модели. Прогноз для внешней выборки лигандов</p>	<b>14</b>	<i>Реферат</i>
<p><b>Тема 2. Моделирование белков</b>                      Процедуры оптимизации. Уточнение модели. Молекулярная динамика. Силовые поля при моделировании белков. Оптимизация геометрии. Использование молекулярной динамики для уточнения модели. Обработка сольватированных систем. Комплексы лигандов и центров связывания. Валидация моделей белков. Стереохимическая корректность. Качество упаковки. Анализ достоверности укладки. Свойства белков. Электростатический потенциал. Потенциалы взаимодействия. Гидрофобность</p>	<b>14</b>	<i>Реферат</i>
<p><b>Тема 3. Виртуальный скрининг и докинг. Области применения и ограничения молекулярного докинга</b>                      Сравнение различных методов докинга и оценки. Примеры успешного применения виртуального скрининга. Перспективы. Докинг в полярные центры связывания, содержащие молекулы воды. Докинг в центры связывания, содержащие кофактор. Влияние таутомерии на результаты докинга.</p>	<b>14</b>	<i>Реферат</i>
<p><b>Тема 4. Рациональная разработка лекарственных веществ методами Хемогеномики. Пример моделирования белков: ядерный рецептор CAR и его лиганд-рецепторные комплексы</b>                      Анализ моделей, полученных в результате моделирования молекулярной динамики. Флуктуации атомов. Взаимодействия домена AF-2. Структурные основы конститутивной активности рецептора CAR человека. Связывание коактиватора. Анализ мутантных вариантов рецептора CAR. Определение аминокислот, значимых для активации рецептора CAR. Молекулярная динамика отдельных мутантных вариантов рецептора CAR. Моделирование комплексов рецептора CAR с лигандами. Кристаллическая структура рецептора CAR. Насколько точна построенная модель рецептора CAR? Молекулярный докинг с использованием кристаллической структуры CAR. Еще раз о конститутивной активности. Виртуальный скрининг новых активаторов CAR.</p>	<b>16</b>	<i>Реферат</i>

### 5.3. Виды и формы письменных работ, предусмотренных при освоении дисциплины, выполняемые обучающимися самостоятельно

Темы рефератов по дисциплине «Компьютерные методы идентификации органических соединений» выбираются студентами в течение сентября месяца и обсуждаются с преподавателем. Сдача и защита рефератов осуществляется в декабре.

#### Требования к оформлению рефератов:

Реферат должен быть представлен в форме печатной работы (электронная версия обязательна) объемом *от 20 до 40 страниц*, созданный в редакторе Microsoft Word (Windows), и сохранен в формате doc (docx), шрифт – Times New Roman; кегль – 14; межстрочный интервал – 1,0; абзац – 1,25; выравнивание по ширине, отступы: слева и справа – 2,5 см, сверху и снизу – 2,5 см, ориентация – книжная.

#### Оформление списка литературы к реферату:

1. Аршанский, Е.Я. Методика обучения химии в классах гуманитарного профиля [Текст] / Е.Я. Аршанский. – М.: Вентана-Граф, 2003. – 176 с.
2. Береснева, Е.В. Использование технологии критического мышления при изучении органической химии в средней школе [Текст] / Е.В. Береснева, Е.Н. Загвоздкина // Химия в школе. – 2008. – № 8. – С. 17–22.
3. Левитес, Д.Г. Школа для профессионалов или семь уроков для тех, кто учит / Д.Г. Левитес. – Воронеж: Издательство НПО «МОДЭК». – 2001. – 256 с.
4. Новые педагогические и информационные технологии в системе образования [Текст] / Е.С. Полат, М.Ю. Бухаркина, М.В. Моисеева, А.Е. Петров; под ред. Е.С. Пولات. – М.: Издательский центр «Академия», 2008. – 272 с.
5. Храпов, С.А. Технологии CDIO в сфере социализации студентов (опыт Астраханского государственного университета) [Электронный ресурс]. / С.А. Храпов. – Режим доступа: [http://portal.tpu.ru/f\\_dite/conf/2013/4/khrapov.pdf](http://portal.tpu.ru/f_dite/conf/2013/4/khrapov.pdf)

Допускается самостоятельный выбор студентом темы реферата. Примерные темы рефератов:

1. Методы 3D-QSAR. Метод CoMFA. Биологические данные, используемые в 3D-QSAR. Построение модели CoMFA.
2. Процедуры оптимизации. Уточнение модели. Молекулярная динамика. Силовые поля при моделировании белков.
3. Сравнение различных методов докинга и оценки. Примеры успешного применения виртуального скрининга. Перспективы.
4. Докинг в полярные центры связывания, содержащие молекулы воды.
5. Докинг в центры связывания, содержащие кофактор. Влияние таутомерии на результаты докинга.
6. Анализ моделей, полученных в результате моделирования молекулярной динамики. Флуктуации атомов. Взаимодействия домена AF-2.
7. Структурные основы конститутивной активности рецептора CAR человека.
8. Связывание коактиватора. Анализ мутантных вариантов рецептора CAR. Определение аминокислот, значимых для активации рецептора CAR. Молекулярная динамика отдельных мутантных вариантов рецептора CAR. Моделирование комплексов рецептора CAR с лигандами.
9. Виртуальный скрининг новых активаторов CAR.

## 6. ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ И ИНФОРМАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Возможно применение электронного обучения и дистанционных образовательных технологий. В соответствии с требованиями ФГОС ВО по направлению подготовки реализация компетентностного подхода предусматривает использование в учебном процессе

активных и интерактивных форм проведения занятий в сочетании с внеаудиторной работой с целью формирования и развития требуемых компетенций обучающихся. В рамках учебного курса предусмотрены встречи с представителями российских и зарубежных компаний, государственных и общественных организаций, мастер-классы экспертов и специалистов.

### 6.1. Образовательные технологии

**Таблица 5 – Образовательные технологии, используемые при реализации учебных занятий**

Раздел, тема дисциплины	Форма учебного занятия		
	Лекция	Практическое занятие, семинар	Лабораторная работа
Тема 1. Малые молекулы. Пример моделирования малых молекул: антагонисты дофаминового рецептора подтипа D <sub>3</sub>	Не предусмотрено	Выполнение практических заданий	Не предусмотрено
Тема 2. Моделирование белков	Не предусмотрено	Выполнение практических заданий	Не предусмотрено
Тема 3. Виртуальный скрининг и докинг. Области применения и ограничения молекулярного докинга	Не предусмотрено	Выполнение практических заданий	Не предусмотрено
Тема 4. Рациональная разработка лекарственных веществ методами Хемогеномики. Пример моделирования белков: ядерный рецептор CAR и его лиганд-рецепторные комплексы	Не предусмотрено	Выполнение практических заданий	Не предусмотрено

Учебные занятия по дисциплине могут проводиться с применением информационно-телекоммуникационных сетей при опосредованном (на расстоянии) интерактивном взаимодействии обучающихся и преподавателя в режимах on-line и/или off-line в формах: видеолекций, лекций-презентаций, видеоконференции, собеседования в режиме чат, форума, чата, выполнения виртуальных практических и/или лабораторных работ и др.

### 6.2. Информационные технологии

Информационные технологии, используемые при реализации различных видов учебной и внеучебной работы:

- использование возможностей Интернета в учебном процессе (использование информационного сайта преподавателя (рассылка заданий, предоставление выполненных работ, ответы на вопросы, ознакомление учащихся с оценками и т.д.));
- использование электронных учебников и различных сайтов (например, электронные библиотеки, журналы и т.д.) как источников информации;
- использование возможностей электронной почты преподавателя ([sbn86chem@yandex.ru](mailto:sbn86chem@yandex.ru));

- использование средств представления учебной информации (электронных учебных пособий и практикумов, применение новых технологий для проведения очных (традиционных) лекций и семинаров с использованием презентаций и т.д.);
- использование интегрированных образовательных сред, где главной составляющей являются не только применяемые технологии, но и содержательная часть, т.е. информационные ресурсы (доступ к мировым информационным ресурсам, на базе которых строится учебный процесс);
- использование виртуальной обучающей среды (LMS Moodle «Электронное образование» <https://moodle.asu.edu.ru/>) или иных информационных систем, сервисов и мессенджеров.

### 6.3. Программное обеспечение, современные профессиональные базы данных и информационные справочные системы

#### 6.3.1. Программное обеспечение

Наименование программного обеспечения	Назначение
Adobe Reader	Программа для просмотра электронных документов
Платформа дистанционного обучения LMS Moodle	Виртуальная обучающая среда
Mozilla FireFox	Браузер
Microsoft Office 2013, Microsoft Office Project 2013, Microsoft Office Visio 2013	Пакет офисных программ
7-zip	Архиватор
Microsoft Windows 7 Professional	Операционная система
Kaspersky Endpoint Security	Средство антивирусной защиты
Google Chrome	Браузер
Notepad++	Текстовый редактор
OpenOffice	Пакет офисных программ
Opera	Браузер
Paint .NET	Растровый графический редактор

#### 6.3.2. Современные профессиональные базы данных и информационные справочные системы

Наименование современных профессиональных баз данных, информационных справочных систем
Универсальная справочно-информационная полнотекстовая база данных периодических изданий ООО «ИВИС» <a href="http://dlib.eastview.com">http://dlib.eastview.com</a>
Электронные версии периодических изданий, размещённые на сайте информационных ресурсов <a href="http://www.polpred.com">www.polpred.com</a>
Электронный каталог Научной библиотеки АГУ на базе MARK SQL НПО «Информ-систем» <a href="https://library.asu.edu.ru/catalog/">https://library.asu.edu.ru/catalog/</a>
Электронный каталог «Научные журналы АГУ» <a href="https://journal.asu.edu.ru/">https://journal.asu.edu.ru/</a>
Корпоративный проект Ассоциации региональных библиотечных консорциумов

<p>(АРБИКОН) «Межрегиональная аналитическая роспись статей» (МАРС) – сводная база данных, содержащая полную аналитическую роспись 1800 названий журналов по разным отраслям знаний. Участники проекта предоставляют друг другу электронные копии отсканированных статей из книг, сборников, журналов, содержащихся в фондах их библиотек.</p> <p><a href="http://mars.arbicon.ru">http://mars.arbicon.ru</a></p>
<p>Справочная правовая система КонсультантПлюс.</p> <p>Содержится огромный массив справочной правовой информации, российское и региональное законодательство, судебную практику, финансовые и кадровые консультации, консультации для бюджетных организаций, комментарии законодательства, формы документов, проекты нормативных правовых актов, международные правовые акты, правовые акты, технические нормы и правила.</p> <p><a href="http://www.consultant.ru">http://www.consultant.ru</a></p>

<b>Перечень электронно-библиотечных систем (ЭБС)</b>
<p><b>Электронная библиотечная система IPRbooks</b></p> <p><a href="http://www.iprbookshop.ru">www.iprbookshop.ru</a></p>
<p><b>Электронно-библиотечная система BOOK.ru</b></p> <p><a href="https://book.ru">https://book.ru</a></p>
<p><b>Электронная библиотечная система издательства ЮРАЙТ, раздел «Легендарные книги».</b></p> <p><a href="http://www.biblio-online.ru">www.biblio-online.ru</a>, <a href="https://urait.ru/">https://urait.ru/</a></p>
<p><b>Электронная библиотека «Астраханский государственный университет» собственной генерации на платформе ЭБС «Электронный Читальный зал – БиблиоТех»</b></p> <p><a href="https://biblio.asu.edu.ru">https://biblio.asu.edu.ru</a></p> <p><i>Учётная запись образовательного портала АГУ</i></p>
<p><b>Электронно-библиотечная система (ЭБС) ООО «Политехресурс» «Консультант студента»</b></p> <p>Многопрофильный образовательный ресурс «Консультант студента» является электронной библиотечной системой, предоставляющей доступ через Интернет к учебной литературе и дополнительным материалам, приобретённым на основании прямых договоров с правообладателями. Каталог содержит более 15 000 наименований изданий.</p> <p><a href="http://www.studentlibrary.ru">www.studentlibrary.ru</a></p> <p><i>Регистрация с компьютеров АГУ</i></p>
<p><b>Электронно-библиотечная система (ЭБС) ООО «Политехресурс» «Консультант студента»</b></p> <p>Для кафедры восточных языков факультета иностранных языков. Многопрофильный образовательный ресурс «Консультант студента» является электронной библиотечной системой, предоставляющей доступ через Интернет к учебной литературе и дополнительным материалам, приобретённым на основании прямых договоров с правообладателями по направлению «Восточные языки»</p> <p><a href="http://www.studentlibrary.ru">www.studentlibrary.ru</a></p> <p><i>Регистрация с компьютеров АГУ</i></p>
<p><b>Электронно-образовательный ресурс для иностранных студентов «РУССКИЙ ЯЗЫК КАК ИНОСТРАННЫЙ»</b></p> <p><a href="http://www.ros-edu.ru">www.ros-edu.ru</a></p>

## 7. ФОНД ОЦЕНОЧНЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ТЕКУЩЕГО КОНТРОЛЯ И ПРОМЕЖУТОЧНОЙ АТТЕСТАЦИИ ПО ДИСЦИПЛИНЕ

### 7.1. Паспорт фонда оценочных средств

При проведении текущего контроля и промежуточной аттестации по дисциплине «Компьютерные методы идентификации органических соединений» проверяется сформированность у обучающихся компетенций, указанных в разделе 3 настоящей программы. Этапность формирования данных компетенций в процессе освоения образовательной программы определяется последовательным освоением дисциплин и прохождением практик, а в процессе освоения дисциплины – последовательным достижением результатов освоения содержательно связанных между собой разделов, тем.

**Таблица 6 – Соответствие разделов, тем дисциплины, результатов обучения по дисциплине и оценочных средств**

Контролируемый раздел, тема дисциплины	Код контролируемой компетенции	Наименование оценочного средства
Тема 1. Малые молекулы. Пример моделирования малых молекул: антагонисты дофаминового рецептора подтипа D <sub>3</sub>	УК-6	Контрольная работа
Тема 2. Моделирование белков	УК-6	Контрольная работа
Тема 3. Виртуальный скрининг и докинг. Области применения и ограничения молекулярного докинга	УК-6	Контрольная работа
Тема 4. Рациональная разработка лекарственных веществ методами Хемогеномики. Пример моделирования белков: ядерный рецептор CAR и его лиганд-рецепторные комплексы	УК-6	Контрольная работа

### 7.2. Описание показателей и критериев оценивания компетенций, описание шкал оценивания

**Таблица 7 – Показатели оценивания результатов обучения в виде знаний**

Шкала оценивания	Критерии оценивания
5 «отлично»	демонстрирует глубокое знание теоретического материала, умение обоснованно излагать свои мысли по обсуждаемым вопросам, способность полно, правильно и аргументированно отвечать на вопросы, приводить примеры
4 «хорошо»	демонстрирует знание теоретического материала, его последовательное изложение, способность приводить примеры, допускает единичные ошибки, исправляемые после замечания преподавателя
3 «удовлетворительно»	демонстрирует неполное, фрагментарное знание теоретического материала, требующее наводящих вопросов преподавателя, допускает существенные ошибки в его изложении, затрудняется в приведении примеров и формулировке выводов
2 «неудовлетворительно»	демонстрирует существенные пробелы в знании теоретического материала, не способен его изложить и ответить на наводящие вопросы преподавателя, не может привести примеры

**Таблица 8 – Показатели оценивания результатов обучения в виде умений и владений**

Шкала оценивания	Критерии оценивания
5 «отлично»	демонстрирует способность применять знание теоретического материала при выполнении заданий, последовательно и правильно выполняет задания, умеет обоснованно излагать свои мысли и делать необходимые выводы
4 «хорошо»	демонстрирует способность применять знание теоретического материала при выполнении заданий, последовательно и правильно выполняет задания, умеет обоснованно излагать свои мысли и делать необходимые выводы, допускает единичные ошибки, исправляемые после замечания преподавателя
3 «удовлетворительно»	демонстрирует отдельные, несистематизированные навыки, испытывает затруднения и допускает ошибки при выполнении заданий, выполняет задание по подсказке преподавателя, затрудняется в формулировке выводов
2 «неудовлетворительно»	не способен правильно выполнить задания

### **7.3. Контрольные задания и иные материалы, необходимые для оценки результатов обучения по дисциплине**

#### **Тема 1. Малые молекулы. Пример моделирования малых молекул: антагонисты дофаминового рецептора подтипа D<sub>3</sub>**

##### **Перечень вопросов для контрольной работы**

1. Генерация трехмерных координат. Рентгеноструктурные данные. Библиотеки фрагментов. Преобразование двумерных структур в трехмерные.
2. Вычислительные методы оптимизации геометрии. Силовые поля. Оптимизация геометрии. Методы минимизации энергии. Метод скорейшего спуска. Метод сопряженных градиентов. Метод Ньютона-Рафсона. Влияние зарядов и растворителя. Растворитель как статистический континуум. Квантово-механические методы. Неэмпирические (*ab initio*) методы. Полуэмпирические методы молекулярных орбиталей. Комбинированные методы квантовой и молекулярной механики.
3. Конформационный анализ. Конформационный анализ методом систематического поиска. Конформационный анализ методом Монте-Карло. Конформационный анализ методами молекулярной динамики. Какой метод выбрать?
4. Потенциалы молекулярных взаимодействий. Молекулярный электростатический потенциал. Методы расчета частичных атомных зарядов. Методы расчета МЭП. Поля молекулярного взаимодействия. Вычисление полей с помощью программы GRID. Гидрофобные взаимодействия. Отображение свойств на молекулярную поверхность.
5. Фармакофорный поиск. Совмещение молекул. Совмещение «атом-на-атом». Совмещение молекулярных полей.
6. Методы 3D-QSAR. Метод CoMFA. Биологические данные, используемые в 3D-QSAR. Построение модели CoMFA. Статистическое качество моделей CoMFA. Интерпретация результатов. Другие методы, подобные CoMFA. CoMSIA. GRID и GOLPE. Методы, не зависящие от выравнивания. Другие методы 3D-QSAR. 3D-QSAR, основанный на рецепторе. Надежность моделей 3D-QSAR.
7. Модель фармакофора антагонистов D<sub>3</sub>-рецептора. Основно-ароматический фрагмент. Спейсер. Амидно-ароматический фрагмент. Конечная модель фармакофора. Поля молекулярных взаимодействий. Анализ 3D-QSAR. Уменьшение числа переменных и регрессия частичных наименьших квадратов. Валидация модели. Прогноз для внешней выборки лигандов.

## **Тема 2. Моделирование белков**

### **Перечень вопросов для контрольной работы**

1. Где и как получить информацию о белках.
2. Принципы организации структуры белков. Терминология. Конформационные свойства белков. Элементы вторичной структуры белков.
3.  $\alpha$ -Спираль.  $\beta$ -Лист. Петли. Гомологичные белки.
4. Моделирование белков по гомологии. Методы выравнивания последовательностей. Идентификация и моделирование консервативных областей. Конструирование переменных областей. Моделирование боковых цепей. Метод дистанционной геометрии. Предсказание вторичной структуры. Методы протягивания.
5. Процедуры оптимизации. Уточнение модели. Молекулярная динамика. Силовые поля при моделировании белков. Оптимизация геометрии. Использование молекулярной динамики для уточнения модели. Обработка сольватированных систем. Комплексы лигандов и центров связывания.
6. Валидация моделей белков. Стереохимическая корректность. Качество упаковки. Анализ достоверности укладки. Свойства белков. Электростатический потенциал. Потенциалы взаимодействия. Гидрофобность.

## **Тема 3. Виртуальный скрининг и докинг. Области применения и ограничения молекулярного докинга**

### **Перечень вопросов для контрольной работы**

1. Подготовка системы. Подготовка библиотеки соединений. Представление белков и лигандов. Гибкость белка. Гибкость лиганда.
2. Алгоритмы докинга. Методы постепенного конструирования. Генетические алгоритмы. Табу-поиск. Моделирование отжига и метод Монте-Карло. Методы подгонки формы. Другие методы.
3. Оценочные функции. Эмпирические оценочные функции. Оценочные функции, основанные на силовых полях. Оценочные функции, основанные на знаниях. Критический обзор быстрых оценочных функций.
4. Фильтрация результатов виртуального скрининга. Фильтрация по топологическим свойствам. Фильтрация с помощью консенсусных подходов. Фильтрация с помощью комбинированных вычислительных процедур. Фильтрация по химическому разнообразию. Визуальное фильтрование.
5. Сравнение различных методов докинга и оценки.
6. Примеры успешного применения виртуального скрининга.
7. Докинг в полярные центры связывания, содержащие молекулы воды.
8. Докинг в центры связывания, содержащие кофактор.
9. Влияние таутомерии на результаты докинга.

## **Тема 4. Рациональная разработка лекарственных веществ методами Хемогеномики. Пример моделирования белков: ядерный рецептор CAR и его лиганд-рецепторные комплексы**

### **Перечень вопросов для контрольной работы**

1. Описание пространства лигандов и мишеней. Пространство лигандов. Пространство мишеней. Пространство лиганд-белковых взаимодействий.

2. Методы хемогеномики, основанные на информации о лигандах. Аннотирование библиотек лигандов. Привилегированные структуры. Скрининг *in silico* с использованием данных о лигандах.
3. Методы хемогеномики, основанные на информации о мишенях. Сравнение аминокислотных последовательностей. Сравнение белковых структур. Сравнение молекулярных полей. Сравнение пространственных структур.
4. Методы хемогеномики, основанные на информации о мишенях и лигандах. Химическое аннотирование центров связывания мишени. Двумерный поиск. Трехмерный поиск.
5. Биохимическое и фармакологическое описание проблемы. Суперсемейство ядерных рецепторов. Молекулярная архитектура и механизмы активации ядерных рецепторов. Конститутивно-активный андростановый рецептор человека. Лиганды рецептора CAR.
6. Моделирование рецептора CAR человека по гомологии. Выбор шаблонного белка для моделирования. Моделирование рецептора CAR по гомологии. Настройка системы для моделирования молекулярной динамики.
7. Анализ моделей, полученных в результате моделирования молекулярной динамики. Флуктуации атомов. Взаимодействия домена AF-2. Структурные основы конститутивной активности рецептора CAR человека. Связывание коактиватора.
8. Анализ мутантных вариантов рецептора CAR. Определение аминокислот, значимых для активации рецептора CAR. Молекулярная динамика отдельных мутантных вариантов рецептора CAR.
9. Моделирование комплексов рецептора CAR с лигандами.
10. Кристаллическая структура рецептора CAR. Насколько точна построенная модель рецептора CAR? Молекулярный докинг с использованием кристаллической структуры CAR. Еще раз о конститутивной активности.
11. Виртуальный скрининг новых активаторов CAR.

#### **Перечень вопросов и заданий, выносимых на зачет**

1. Потенциалы молекулярных взаимодействий. Молекулярный электростатический потенциал. Методы расчета частичных атомных зарядов. Методы расчета МЭП. Поля молекулярного взаимодействия. Вычисление полей с помощью программы GRID. Гидрофобные взаимодействия. Отображение свойств на молекулярную поверхность.
2. Фармакофорный поиск. Совмещение молекул. Совмещение «атом-на-атом». Совмещение молекулярных полей.
3. Методы 3D-QSAR. Метод CoMFA. Биологические данные, используемые в 3D-QSAR. Построение модели CoMFA. Статистическое качество моделей CoMFA. Интерпретация результатов. Другие методы, подобные CoMFA. CoMSIA. GRID и GOLPE. Методы, не зависящие от выравнивания. Другие методы 3D-QSAR. 3D-QSAR, основанный на рецепторе. Надежность моделей 3D-QSAR.
4. Модель фармакофора антагонистов D3-рецептора. Основно-ароматический фрагмент. Спейсер. Амидно-ароматический фрагмент. Конечная модель фармакофора. Поля молекулярных взаимодействий. Анализ 3D-QSAR. Уменьшение числа переменных и регрессия частичных наименьших квадратов. Валидация модели. Прогноз для внешней выборки лигандов.
5. Моделирование белков по гомологии. Методы выравнивания последовательностей. Идентификация и моделирование консервативных областей. Конструирование переменных областей. Моделирование боковых цепей. Метод дистанционной геометрии. Предсказание вторичной структуры. Методы протягивания.
6. Процедуры оптимизации. Уточнение модели. Молекулярная динамика. Силовые поля при моделировании белков. Оптимизация геометрии. Использование молекулярной

- динамики для уточнения модели. Обработка сольватированных систем. Комплексы лигандов и центров связывания.
7. Валидация моделей белков. Стереохимическая корректность. Качество упаковки. Анализ достоверности укладки. Свойства белков. Электростатический потенциал. Потенциалы взаимодействия. Гидрофобность.
  8. Фильтрация результатов виртуального скрининга. Фильтрация по топологическим свойствам. Фильтрация с помощью консенсусных подходов. Фильтрация с помощью комбинированных вычислительных процедур. Фильтрация по химическому разнообразию. Визуальное фильтрация.
  9. Сравнение различных методов докинга и оценки.
  10. Примеры успешного применения виртуального скрининга.
  11. Докинг в полярные центры связывания, содержащие молекулы воды.
  12. Докинг в центры связывания, содержащие кофактор.
  13. Влияние таутомерии на результаты докинга.
  14. Биохимическое и фармакологическое описание проблемы. Суперсемейство ядерных рецепторов. Молекулярная архитектура и механизмы активации ядерных рецепторов. Конститутивно-активный андростановый рецептор человека. Лиганды рецептора CAR.
  15. Моделирование рецептора CAR человека по гомологии. Выбор шаблонного белка для моделирования. Моделирование рецептора CAR по гомологии. Настройка системы для моделирования молекулярной динамики.
  16. Анализ моделей, полученных в результате моделирования молекулярной динамики. Флуктуации атомов. Взаимодействия домена AF-2. Структурные основы конститутивной активности рецептора CAR человека. Связывание коактиватора.
  17. Анализ мутантных вариантов рецептора CAR. Определение аминокислот, значимых для активации рецептора CAR. Молекулярная динамика отдельных мутантных вариантов рецептора CAR.
  18. Моделирование комплексов рецептора CAR с лигандами.
  19. Кристаллическая структура рецептора CAR. Насколько точна построенная модель рецептора CAR? Молекулярный докинг с использованием кристаллической структуры CAR. Еще раз о конститутивной активности.
  20. Виртуальный скрининг новых активаторов CAR.

**Таблица 9 – Примеры оценочных средств с ключами правильных ответов**

№ п/п	Тип задания	Формулировка задания	Правильный ответ	Время выполнения (в минутах)
<b>УК-6.</b> Способен управлять своим временем, выстраивать и реализовывать траекторию саморазвития на основе принципов образования в течение всей жизни				
1.	Задание закрытого типа	Для получения пространственных (трехмерных, 3D) координат молекулярных структур в основном используются: А. базы рентгеноструктурных данных Б. поиск стандартных геометрий в библиотеках фрагментов В. построение трехмерных структур из двумерных с	Г	2 мин

№ п/п	Тип задания	Формулировка задания	Правильный ответ	Время выполнения (в минутах)
		помощью различного программного обеспечения Г. все вышеперечисленное		
2.		Какого формата файлов представления молекул не существует: А. Molfile Б. Mol2-формат В. PDB Г. Profile	Г	1 мин
3.		Деформации валентных углов в основном описываются простым гармоническим представлением, имеющим вид: А. $E_{str} = \frac{1}{2} k_b (b - b_0)^2$ Б. $E_{bend} = \frac{1}{2} k_\theta (\theta - \theta_0)^2$ В. $E_{tors} = \frac{1}{2} k_\phi [1 + \cos(n\phi - \phi_0)]$ Г. $E_{elec} = \frac{1}{\epsilon} \cdot \frac{Q_1 Q_2}{r}$	Б	2 мин
4.		Какой должна быть волновая функция частицы, чтобы при измерении ее импульса с единичной вероятностью получить некоторое заданное значение $p_0$ ?  А. эта функция должна быть собственной функцией оператора импульса, отвечающей собственному значению $p_0$ Б. эта функция должна быть собственной функцией оператора координаты, отвечающей собственному значению $\hbar/p_0$ В. $\cos\left\{\frac{p_0 x}{\hbar}\right\}$ Г. $\sin\left\{\frac{p_0 x}{\hbar}\right\}$	А	2 мин
5.		Физическая величина А имеет в состоянии с волновой функцией $\Psi(x,t)$ определенное значение,	Б	2 мин

№ п/п	Тип задания	Формулировка задания	Правильный ответ	Время выполнения (в минутах)
		<p>если:</p> <p>А. <math>\Psi</math> не зависит от времени</p> <p>Б. <math>\Psi(x,t)</math> совпадает с одной из собственных функций оператора этой физической величины <math>\hat{A}</math></p> <p>В. <math>\Psi(x,t)</math> является собственной функцией оператора Гамильтона системы</p> <p>Г. <math>\Psi</math> не зависит от координат</p>		
6.	Задание открытого типа	В чем суть метода сопряженных градиентов?	<p>В методе сопряженных градиентов происходит накопление информации о минимизируемой функции в ходе пошаговой процедуры, от итерации к итерации. Таким образом удается избежать осцилляций из-за обращения результата, достигнутого в итоге предыдущих итераций. На каждой стадии минимизации вычисляется градиент, который далее в качестве дополнительной информации для расчета нового вектора направления минимизации, и так каждая последующая стадия уточняет направление к минимуму. Метод сопряженных градиентов рекомендуют применять к большим системам, хотя для него затраты на вычисления и требования к памяти выше, чем для метода наискорейшего спуска, поскольку при этом сложность вычислений и большее время,</p>	7 мин

№ п/п	Тип задания	Формулировка задания	Правильный ответ	Время выполнения (в минутах)
			затрачиваемое на одну итерацию, с лихвой компенсируются более эффективной сходимостью метода в целом.	
7.		На чем основываются полуэмпирические методы молекулярных орбиталей?	Полуэмпирические методы молекулярных орбиталей сочетают в себе элементы молекулярной механики и неэмпирических расчетов. Являясь по своей природе квантово-механическими, они отличаются от методов <i>ab initio</i> прежде всего использованием эмпирических величин для уменьшения временных издержек, необходимых для оценки всех интегралов. В частности, одноцентровые интегралы межэлектронного отталкивания и резонансные интегралы замещаются параметрами, которые подгоняются под известные экспериментальные данные с наибольшей возможной точностью. Вторая основная идея полуэмпирического подхода состоит в том, что большинство представляющих интерес свойств молекулы определяется в наибольшей степени именно валентными электронами соответствующих атомов. Исходя из этого в расчеты вовлекаются	5 мин

№ п/п	Тип задания	Формулировка задания	Правильный ответ	Время выполнения (в минутах)
			только валентные электроны, что ведет к дальнейшему сокращению расчетного времени.	
8.		Что в себя включает традиционное моделирование белковых молекул по гомологии?	Традиционное моделирование по гомологии включает следующие шаги: <b>1.</b> поиск белков, родственных изучаемому белку; <b>2.</b> идентификация консервативных и переменных областей; <b>3.</b> выравнивание последовательностей исследуемого белка и шаблонного белка (белков) в консервативных областях; <b>4.</b> конструирование консервативных областей белка-мишени с использованием координат шаблонных структур; <b>5.</b> конструирование структурно переменных областей; <b>6.</b> моделирование боковых цепей; <b>7.</b> оптимизация структуры с помощью методов минимизации энергии и молекулярной динамики.	6 мин
9.		В чем суть метода дистанционной геометрии белков?	В традиционном процессе моделирования по гомологии для построения одной модели часто используется несколько шаблонных структур, однако для конструирования	7 мин

№ п/п	Тип задания	Формулировка задания	Правильный ответ	Время выполнения (в минутах)
			<p>консервативной области может быть использован только один набор координат. Метод дистанционной геометрии в моделировании по гомологии дает возможность одновременного исследования структурных особенностей всех шаблонных белков, которые могут быть использованы для построения конформаций, учитывающих эти особенности. При этом определяются консервативные области и строится выравнивание последовательности белка-мишени с последовательностями известных белков. В случае моделирования белковых молекул метод дистанционной геометрии включает в себя правила, согласно которым из множественного выравнивания могут быть выведены определенные ограничения на расстояния и конфигурацию хиральных центров, которые затем используются в расчете.</p>	
10.		<p>На какие типы делят дальнедействующие электростатические силы?</p>	<p>Эти силы можно разделить на три типа: собственно электростатические, и индуктивные</p>	7 мин

№ п/п	Тип задания	Формулировка задания	Правильный ответ	Время выполнения (в минутах)
			дисперсионные. Первый тип взаимодействия возникает между полярными молекулами, обладающими зарядом или постоянным дипольным моментом. Второй тип обнаруживается при взаимодействии полярной и неполярной молекул. В этом случае диполь полярной молекулы порождает электрическое поле, которое изменяет распределение электронной плотности в неполярной молекуле, индуцируя таким образом дипольный момент. Наконец, в третьем случае, если обе молекулы неполярны и гидрофобны, то непрерывные флуктуации электронного распределения в одной молекуле могут индуцировать мгновенный дипольный момент в соседней молекуле.	

Полный комплект оценочных материалов по дисциплине (фонд оценочных средств) хранится в электронном виде на кафедре, утверждающей рабочую программу дисциплины, и в Отделе электронного образования и мониторинга качества обучения.

#### **7.4. Методические материалы, определяющие процедуры оценивания результатов обучения по дисциплине**

Методические материалы составляют систему текущего контроля успеваемости, промежуточной аттестации по итогам освоения дисциплины, закрепляют виды и формы текущего контроля, сроки проведения, а также виды промежуточной аттестации по дисциплине, ее сроки и формы проведения. В системе контроля указывается процедура оценивания результатов обучения по данной дисциплине при использовании балльно-рейтинговой системы, показывается механизм получения оценки, основные положения

БАРС, указывается система бонусов и штрафов, примерный набор дополнительных показателей.

**Таблица 10 – Технологическая карта рейтинговых баллов по дисциплине**

№ п/п	Контролируемые мероприятия	Максимальное количество баллов	Срок предоставления
<b>Основной блок</b>			
<b>1</b>	Тема 1. Малые молекулы. Пример моделирования малых молекул: антагонисты дофаминового рецептора подтипа D <sub>3</sub>	23	по расписанию
<b>2</b>	Тема 2. Моделирование белков	23	по расписанию
<b>3</b>	Тема 3. Виртуальный скрининг и докинг. Области применения и ограничения молекулярного докинга	23	по расписанию
<b>4</b>	Тема 4. Рациональная разработка лекарственных веществ методами Хемогеномики. Пример моделирования белков: ядерный рецептор CAR и его лиганд-рецепторные комплексы	23	по расписанию
<b>Всего</b>		<b>92</b>	
<b>Блок бонусов</b>			
<b>5</b>	Посещение занятий	3	
<b>6</b>	Активность на занятии	3	
<b>7</b>	Своевременная сдача письменных работ	2	
<b>Всего</b>		<b>10</b>	
<b>ИТОГО</b>		<b>100</b>	

**Таблица 11 – Система штрафов (для одного занятия)**

Показатель	Балл
<i>Опоздание на занятие</i>	-1
<i>Нарушение учебной дисциплины</i>	-1
<i>Неготовность к занятию</i>	-2
<i>Пропуск занятия без уважительной причины</i>	-2

**Таблица 12 – Шкала перевода рейтинговых баллов в итоговую оценку за семестр по дисциплине**

Сумма баллов	Оценка по 4-балльной шкале	
90–100	5 (отлично)	Зачтено
85–89	4 (хорошо)	
75–84		
70–74		
65–69	3 (удовлетворительно)	
60–64		
Ниже 60	2 (неудовлетворительно)	Не зачтено

При реализации дисциплины в зависимости от уровня подготовленности обучающихся могут быть использованы иные формы, методы контроля и оценочные средства, исходя из конкретной ситуации.

## **8. УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ И ИНФОРМАЦИОННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ДИСЦИПЛИНЫ**

### **8.1. Основная литература**

1. Хельтье, Х. -Д. Молекулярное моделирование : теория и практика / Хельтье Х. -Д. , Зипшль В. , Роньян Д. , Фолькерс Г. ; пер. с англ. - 5-е изд. - Москва : Лаборатория знаний, 2020. - 322 с. Систем. требования: Adobe Reader XI ; экран 10". - ISBN 978-5-00101-724-0. - Текст : электронный // ЭБС "Консультант студента" : [сайт]. - URL : <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785001017240.html> (ЭБС «Консультант студента»).

### **8.2. Дополнительная литература**

1. Юрчук, С. Ю. Компьютерное моделирование нанотехнологий, наноматериалов и наноструктур : моделирование наносистем методами молекулярной динамики / С. Ю. Юрчук - Москва : МИСиС, 2013. - 47 с. - ISBN 978-5-87623-663-0. - Текст : электронный // ЭБС "Консультант студента" : [сайт]. - URL : <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785876236630.html> (ЭБС «Консультант студента»).

2. Цирельсон, В. Г. Квантовая химия. Молекулы, молекулярные системы и твердые тела : учебное пособие для вузов / В. Г. Цирельсон - Москва : Лаборатория знаний, 2017. - 522 с. (Учебник для высшей школы) - ISBN 978-5-00101-502-4. - Текст : электронный // ЭБС "Консультант студента" : [сайт]. - URL : <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785001015024.html> (ЭБС «Консультант студента»).

### **8.3. Интернет-ресурсы, необходимые для освоения дисциплины**

Электронно-библиотечная система (ЭБС) ООО «Политехресурс» «Консультант студента». Многопрофильный образовательный ресурс «Консультант студента» является электронной библиотечной системой, предоставляющей доступ через сеть Интернет к учебной литературе и дополнительным материалам, приобретенным на основании прямых договоров с правообладателями. Каталог в настоящее время содержит около 15000 наименований. [www.studentlibrary.ru](http://www.studentlibrary.ru). *Регистрация с компьютеров АГУ.*

## **9. МАТЕРИАЛЬНО-ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ДИСЦИПЛИНЫ**

Материально-техническое обеспечение учебной дисциплины включает в себя учебные аудитории для проведения лекционных и семинарских/практических занятий. Аудитория обеспечена доской (1 шт.), проектором (1 шт.), экраном проектора (1 шт.), компьютерами (9 шт.).

Рабочая программа дисциплины при необходимости может быть адаптирована для обучения (в том числе с применением дистанционных образовательных технологий) лиц с ограниченными возможностями здоровья, инвалидов. Для этого требуется заявление обучающихся, являющихся лицами с ограниченными возможностями здоровья, инвалидами, или их законных представителей и рекомендации психолого-медико-педагогической комиссии. Для инвалидов содержание рабочей программы дисциплины может определяться также в соответствии с индивидуальной программой реабилитации инвалида (при наличии).