Міністерство освіти і науки України

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

Кафедра молекулярної і медичної біофізики

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Проректор з науково-педагогічної роботи

_____ Антон ПАНТЕЛЕЙМОНОВ

"___" січня 2021 р.

Робоча програма навчальної дисципліни

Комп'ютерний аналіз біомолекул

(назва навчальної дисципліни)

рівень вищої освіти другий (магістерський)

галузь знань 15 Автоматизація та приладобудування

(шифр і назва)

спеціальність 153 Мікро- та наносистемна техніка

(шифр і назва)

освітня програма Фізична та біомедична електроніка

(шифр і назва)

спеціалізація _____

(шифр і назва)

вид дисципліни за вибором

(обов'язкова / за вибором)

факультет Радіофізики, біомедичної електроніки та комп'ютерних систем

2020 / 2021 навчальний рік

Програму рекомендовано до затвердження вченою радою факультету радіофізики, біомедичної електроніки та комп'ютерних систем

«_22_» ___січня__ 2021 року, протокол №_1

РОЗРОБНИКИ ПРОГРАМИ: Шестопалова Ганна Вікторівна, доктор фізико-математичних наук, професор, професор кафедри молекулярної і медичної біофізики

Програму схвалено на засіданні кафедри молекулярної і медичної біофізики
Протокол від "19" січня 2021 року № 1.

Завідувач кафедри _____ Володимир БЕРЕСТ

Програму погоджено з гарантом освітньо-професійної програми «Фізична та біомедична електроніка»

Гарант освітньо-професійної програми «Фізична та біомедична електроніка»

_____Микола МУСТЕЦОВ

Програму погоджено методичною комісією факультету радіофізики, біомедичної електроніки та комп'ютерних систем

Протокол від «20» січня 2021 року № 1

Голова методичної комісії факультету радіофізики, біомедичної електроніки та комп'ютерних систем

_____Леонід ЧОРНОГОР

ВСТУП

Програма навчальної дисципліни «Комп'ютерний аналіз біомолекул»
складена відповідно до освітньо-професійної програми підготовки магістра
«Фізична та біомедична електроніка»
Спеціальності 153 Мікро- та наносистемна техніка

1. Опис навчальної дисципліни

1.1. Метою викладання навчальної дисципліни "Комп'ютерний аналіз біомолекул" є освоєння теоретичної бази методів комп'ютерного моделювання структури біологічних молекул, до яких відносяться методи обчислювання електронної структури молекул – методи квантової хімії; методи молекулярної механіки або методи силових полів, що дозволяють проводити конформаційний аналіз просторової структури біополімерів та їх компонентів; методи Монте Карло, молекулярного докінгу та молекулярної динаміки; методи аналізу співвідносин структура – біологічна активність та сучасного програмного забезпечення реалізації перелікованих методів за допомогою сучасних комп'ютерних технологій.

1.2. Основними завданнями вивчення дисципліни є дати необхідний обсяг знань в області комп'ютерного моделювання у галузі молекулярної біофізики з метою їх застосування при дослідженні структури біологічних макромолекул та взаємодій між ними на атомно-молекулярному рівні та сформувати у здобувачів вищої освіти наступні загальні та фахові компетентності:

Загальні компетентності

1. Здатність до абстрактного мислення, аналізу та синтезу. (ЗК-1)
2. Здатність спілкуватися державною мовою як усно, так і письмово. (ЗК-2)
3. Здатність до пошуку, оброблення та аналізу інформації з різних джерел. (ЗК-5)

Фахові компетентності

1. Здатність аргументувати вибір методів розв'язання складних задач і проблем мікро- та наносистемної техніки, критично оцінювати отримані результати та аргументувати прийняті рішення. (СК-5)
2. Здатність користуватися сучасними системами пошуку та аналізу науково-технічної інформації, проводити патентний пошук і дослідження та здійснювати захист інтелектуальної власності. (СК-6)
3. Здатність розробляти і реалізовувати наукові та/або інноваційні проекти у сфері мікро- та наносистемної техніки, а також дотичні до неї міждисциплінарні проекти. (СК-7)

1.3. Кількість кредитів 5

1.4. Загальна кількість годин 150

1.5. Характеристика навчальної дисципліни
Нормативна / за вибором
Денна форма навчання
Рік підготовки
2-й
Семестр
3-й
Лекції
36 год.
Практичні, семінарські заняття

12 год.
Лабораторні заняття
- год.
Самостійна робота
102 год.
Індивідуальні завдання
- год.

1.6. Заплановані результати навчання

Згідно з вимогами освітньо-професійної (освітньо-наукової) програми, студенти мають досягти таких результатів навчання:

Програмні результати навчання

1. Визначати напрями, розробляти і реалізовувати проекти модернізації виробництва мікро- та наносистемної техніки з урахуванням технічних, економічних, правових, соціальних та екологічних аспектів. (Р-2)
2. Оптимізувати конструкції систем, пристроїв та компонентів мікро- та наносистемної техніки, а також технології їх виготовлення. (Р-3)
3. Застосовувати спеціалізовані концептуальні знання, що включають сучасні наукові здобутки, а також критичне осмислення сучасних проблем у сфері мікро- та наноелектроніки, для розв'язування складних задач професійної діяльності. (Р-4)
4. Вільно спілкуватися державною та іноземною мовами усно і письмово для обговорення професійних проблем і результатів діяльності у сфері мікро- та наноелектроніки, презентації результатів досліджень та інноваційних проектів. (Р-5)
5. Розробляти вироби та компоненти мікро- та наносистемної техніки, враховуючі вимоги до їх характеристик, технологічні та ресурсні обмеження; використовувати сучасні інструменти автоматизації проектування. (Р-6)
6. Розв'язувати задачі синтезу та аналізу приладів та пристроїв мікро- та наносистемної техніки (Р-7)
7. Збирати необхідну інформацію, використовуючи науково-технічну літературу, бази даних та інші джерела, аналізувати і оцінювати її. (Р-8)
8. Забезпечувати якість виробництва; обирати технології, що гарантують отримання необхідних характеристик твердотільних пристроїв; застосовувати сучасні методи контролю мікро- та наносистемної техніки (Р-9)
9. Досліджувати процеси у мікро- та наноелектронних системах, приладах й компонентах з використанням сучасних експериментальних методів та обладнання, здійснювати статистичну обробку та аналіз результатів експериментів (Р-11)
10. Будувати і досліджувати фізичні, математичні і комп'ютерні моделі об'єктів та процесів мікро- та наноелектроніки (Р-12)
11. Координувати роботу колективів виконавців для проведення наукових досліджень, проектування, розроблення, аналізу, розрахунку, моделювання, виробництва та тестування мікро- та наносистемної техніки (Р-14)

У результаті вивчення навчальної дисципліни студент повинен

знати: основні принципи структурної організації біологічних макромолекул; основні фізичні принципи методів комп'ютерного моделювання; сучасне програмне забезпечення для реалізації методів комп'ютерного моделювання;

вміти: виконувати розрахунки електронної структури компонентів біологічних молекул методами квантової хімії; проводити конформаційний аналіз фрагментів білків та нуклеїнових кислот; виконувати моделювання систем біомолекула-розчинник методами Монте-Карло та молекулярної динаміки з використанням програмного пакет HyperChem 8.0.10.

2. Тематичний план навчальної дисципліни

Розділ 1. **Квантово-хімічні методи аналізу біомолекул.**
Тема 1. Вступ. Комп'ютерний експеримент та сучасна молекулярна біофізика.
Тема 2. Сучасні уявлення про структуру білків та нуклеїнових кислот.

Розділ 2. **Квантово-хімічні методи аналізу структури біомолекул.**
Тема 3. Неемпіричні та напівемпіричні методи квантової хімії.
Теоретичні основи методів квантової хімії. Неемпірічні методи квантової хімії. Базисні функції та базисні набори. Напівемпірічні методи квантової хімії.
Тема 4. Метод функціоналу густини.
Основні теореми теорії функціоналу густини. Функціонали обмінної і кореляційної енергії. Методи аналізу «Атоми в молекулах», AIM.

Розділ 3. **Методи комп'ютерного експерименту.**
Тема 5. Методи молекулярної механіки.
Основи теорії міжмолекулярних взаємодій. Класифікація сил міжмолекулярних взаємодій та їх опис у рамках квантовомеханічних і напівкласичних уявлень. Теоретичні основи методів молекулярної механіки. Поняття валентного силового поля. Отримання мінімуму функції стеричної енергії молекул. Сучасні силові поля, що використовуються при моделюванні структури біомолекул, та їх загальні характеристики.
Тема 6. Методи комп'ютерного експерименту.
Метод Монте-Карло. Теоретичні основи методу. Ланцюги Маркова. Алгоритм Метрополіса. Метод молекулярного докінгу. Теоретичні основи методу. Генетичні алгоритми. Розрахунки енергії взаємодії в методі молекулярного докінгу.
Тема 7. Метод молекулярної динаміки.
Теоретичні основи методу молекулярної динаміки. Алгоритми реалізації методу. Розрахунки енергії взаємодії. Основні етапи виконання розрахунків.

3. Структура навчальної дисципліни

Назви розділів і тем	Кількість годин			
	Усього	у тому числі		
		л	п	с.р.
Розділ 1. Комп'ютерний експеримент у фізиці та молекулярної біофізиці				
Тема 1. Вступ. Загальні уявлення про комп'ютерний експеримент.	4	2	1	6
Тема 2. Загальні уявлення про структуру білків та нуклеїнових кислот.	4	4	1	10
Разом за розділом 1	24	6	2	16
Розділ 2. Квантово-хімічні методи аналізу структури біомолекул.				
Тема 3. Неемпіричні та напівемпіричні методи квантової хімії.	8	4	2	12
Тема 4. Аналіз спектрів у УФ області та коливальних спектрів.		2	2	12
Тема 4. Метод функціоналу електронної густини.	4	4	-	12
Разом за розділом 2	50	10	4	36
Розділ 3. Методи комп'ютерного експерименту.				
Тема 5. Метод молекулярної механіки.	8	6	2	12
Тема 6. Метод Монте Карло.	10	6	2	12
Тема 7. Метод молекулярного докінгу.	10	2	-	12
Тема 8. Метод молекулярної динаміки.		6	2	14

Разом за розділом 3	76	20	6	50
Усього годин	150	36	12	102

4. Теми практичних занять

№ з/п	Назва теми	Кількість годин
1	Програмний пакет HyperChem 8.0.10. Основні можливості пакету. Створення та редагування простих молекулярних структур. Плоскостні (2D) та просторові (3D) молекулярні структури. Просторові моделі біологічних макромолекул та їх компонентів.	2
2	Квантово-хімічні розрахунки в пакеті HyperChem 7.5. Оптимізація молекулярних структур компонентів біологічних молекул за допомогою неемпірічних і напівемпірічних методів квантової хімії. Розрахунки УФ- та ІЧ-спектрів компонентів біомолекул.	4
3	Отримання оптимізованих структур компонентів біологічних молекул за допомогою методу молекулярної механіки. Застосування різних моделей силових полів при дослідженні міжмолекулярних комплексів компонентів біологічних молекул.	2
4	Проведення розрахунків енергетичних та структурних характеристик систем: біомолекули – молекули розчинника – іони за допомогою методів Монте Карло та молекулярної динаміки.	4
	Разом	12

5. Завдання для самостійної роботи

№ з/п	Назва теми	Кількість годин
1	Експериментальні методи аналізу структури біомолекул	6
2	Сучасні уявлення про структуру біомолекул	10
2	Можливості сучасних методів квантової хімії при вивченні структури компонентів біомолекул.	12
3	Застосування результатів квантово-хімічних розрахунків для аналізу УФ- та ІЧ-спектрів.	12
4	Розрахунки міжмолекулярних взаємодій за допомогою методів квантової хімії	12
5	Результати конформаційного аналізу структури поліпептидів та полінуклеотидів.	12
6	Результати застосування методів Монте Карло та молекулярної динаміки при вивчені просторової структури біомолекул та процесів їх взаємодії.	26
7	Особливості використання методу молекулярного докінгу для розрахунків комплексів НК з білками та малими молекулами	12
	Разом	102

6. Методи навчання

Лекція, практичні заняття, самостійна робота студентів.

7. Методи контролю

Самоконтроль здійснюється студентами при виконанні завдань для самопідготовки та самоконтролю по кожному розділу курсу.

Поточний контроль. Контроль знань студентів включає поточне експрес-опитування, розв'язання ситуаційних задач, тестові завдання, семестрова контрольна робота:

- **усне опитування:** здійснюється під час лекції з метою контролю засвоєння теоретичних положень та під час проведення практичних занять з метою контролю за виконанням завдань;
- **контрольна робота:** передбачає перевірку засвоєння теоретичних положень та практичних навиків за темами лекційного курсу та практичних занять.

Підсумковий семестровий контроль здійснюється у формі заліку і передбачає письмову відповідь на теоретичні питання.

8. Розподіл балів, які отримують студенти

Максимальна кількість балів, які може набрати здобувач вищої освіти за виконання програми курсу «Комп'ютерні методи аналізу структури біомолекул» складає 100 балів. Максимальна кількість балів, які може набрати здобувач вищої освіти за виконання контрольної роботи складає 20 балів, за виконання тестового завдання складає 20 балів, за виконання практичних завдань – від 10 до 20 балів, виконання завдань підсумкового семестрового контролю – 40 балів.

<table>
<tr><td colspan="4">Поточний контроль</td><td rowspan="2"></td><td rowspan="2">Залік</td><td rowspan="2">Сума</td></tr>
<tr><td>Розділ 1</td><td>Розділ 2</td><td>Розділ 3</td><td>Контрольна робота, передбачена навчальним планом</td></tr>
<tr><td>Т2</td><td>Т3,Т4</td><td>Т5, Т6-Т8</td><td rowspan="2">Т1÷Т4 (Розділи 1,2) – 20</td><td rowspan="2"></td><td rowspan="2"></td><td rowspan="2"></td></tr>
<tr><td>10</td><td>20</td><td>20</td></tr>
<tr><td colspan="4"></td><td>70</td><td>30</td><td>100</td></tr>
</table>

До підсумкового семестрового контролю студент отримує допуск за умови, якщо загальна кількість балів за всіма видами семестрового контролю - не менше 40.

Схема нарахування балів за контрольну роботу

Контрольна робота оцінюється за шкалою від 0 до 20 балів.

Студент дає відповідь на 3 запитання за теоретичною частиною програми навчальної дисципліни, відповіді оцінюється від 5 (2 запитання) до 10 (1 запитання) балів:

10 (5) балів: дана повна відповідь на запитання;

9 – 6 (4 – 3) бали: відповіді правильні, але є неточності і/або помилки в формулюванні положень та висновків;

5 – 3 (2) бали: студент обмежується лише визначенням загальних понять і формул, які не завжди правильні;

2 − 1 (1) бал – відповіді містять лише поодинокі елементи правильної інформації;

0 балів – відповіді відсутні.

Схема нарахування балів за практичне завдання.

Підготовка та виконання практичних завдань оцінюється в 10 балів.

Студент виконує розрахунки за допомогою програмного забезпечення та демонструє результати виконання завдань кожного практичного заняття з візуалізацією отриманих даних.

10 – 9 балів: виконано всі завдання, можливі деякі несуттєві помилки;

8 – 6 балів: виконано всі завдання, але повнота демонстрації результатів та їх аналіз недостатні або частково помилкові;

5 – 1 бали: більша частина завдань не виконано або результати містять суттєві помилки;

0 балів: завдання не виконані.

Критерії оцінки успішності студентів при семестровому контролі та виконанні письмових робіт

Оцінку «відмінно» (5 балів – за завдання; 90-100 балів за курс у цілому) отримує студент, якщо він:

- чітко розуміє зміст і вільно володіє спеціальною термінологією; встановлює взаємозв'язок основних понять;
- вільно використовує набуті теоретичні знання для аналізу практичного матеріалу;
- міцно засвоїв зміст навчальної дисципліни і рекомендованої літератури;
- вміє повністю, глибоко і всебічно розкрити зміст матеріалу, поставленого завдання чи проблеми; комплексно вирішувати поставлені завдання чи проблему; правильно застосовує одержані знання з різних дисциплін для вирішення завдань чи проблем; послідовно і логічно викладає матеріал.

Допускається декілька неточностей у викладенні матеріалу, які не приводять до помилкових висновків і рішень.

Оцінку «добре» (4 бали – за завдання; 70-89 балів за курс у цілому) отримує студент, якщо він:

- добре засвоїв основний зміст навчальної дисципліни і рекомендованої літератури;
- точно використовує термінологію;
- має практичні навички з аналізу матеріалу.

Допускається декілька неточностей у використанні спеціальної термінології, похибок при викладі теоретичного змісту, несуттєвих помилок у висновках та узагальненнях, що не впливають на конкретний

зміст відповіді. Наявні неточності та помилки враховуються при визначенні оцінки за 100-бальною шкалою та відповідної літери B або C.

Оцінку «задовільно» (3 бали – за завдання; 50-69 балів за курс у цілому) студент отримує, якщо:

- у відповіді суть запитання в цілому розкрита, але зміст питання викладено частково; студент невпевнено орієнтується у змісті рекомендованої літератури;
- при викладенні матеріалу та поясненні термінології зроблені суттєві помилки.

Оцінку «незадовільно» (менше 50 балів) студент отримує, якщо:

- основний зміст завдання не розкрито; студент майже не орієнтується у рекомендованій літературі; не знає загальних визначень та фактів;
- допущені суттєві помилки у висновках;
- студент не володіє спеціальною термінологією;
- наукове мислення та практичні навички майже не сформовані.

Сума балів за всі види навчальної діяльності протягом семестру	Оцінка	
	для чотирирівневої шкали оцінювання	для дворівневої шкали оцінювання
90 – 100	відмінно	зараховано
70-89	добре	
50-69	задовільно	
49-	незадовільно	не зараховано

9. Рекомендована література

Основна література

1. Кларк Т. Компьютерная химия, М., Мир, 1990
2. Минкин В.И., Симкин Б.Я., Миняев Р.М. Теория строения молекул. Высшая школа, Москва, 1979
3. Иванов В.В. Квантовая химия. Учебное пособие для студентов высших учебных заведений. Харьков, Фолио, 2007
4. Хобза Р., Заградник Г. Межмолекулярные комплексы. М.,Мир, 1989
5. Буркет У., Эллинджер Н. Молекулярная механика. М., Мир, 1986
6. Дашевский В.Г. Конформационный анализ макромолекул. М.,Наука,1987
7. В.М.Замалин, Г.Э.Норман, В.С.Филинов. Метод Монте Карло в статистической термодинамике, Наука, М., 1977
8. Tamar Schlick. Molecular Modeling and Simulation. An Interdisciplinary Guide. 2nd edition. Springer Science+Business Media, LLC 2010, 723 p. - http://ebookee.org/Molecular-Modeling-and-Simulation-An-Interdisciplinary-Guide-2-Edition_832412.html

Допоміжна література

1. Зенгер В. Принципы структурной организации нуклеиновых кислот, М., Мир, 1987
2. Шульц, Штимлер Принципы структурной организации белков, М., Мир, 1982

3. Теория межмолекулярных взаимодействий: от двухатомных молекул до биополимеров, под ред. А. и Б. Пульман, М.,Мир, 1979
4. Полозов Р.В. Метод полуэмпирического силового поля в конформационном анализе биополимеров. М., Наука, 1981
5. Методы Монте Карло в статистической физике. Под ред. Биндера К., М.,Мир, 1982
6. Хохлов А.Р., Рабинович А.Л., Иванов В.А. Методы компьютерного моделирования для исследования полимеров и биополимеров. 2009. 696 с.

10. Посиланная на інформаційні ресурси в Інтернеті, відео-лекції, інше методичне забезпечення

Шайтан К.В., Сарайкин С.С. Молекулярная динамика, 1999
http://www.library.biophys.msu.ru/MolDyn/

Frenkel Daan, Smit Berend. Understanding Molecular Simulation: From Algorithms to Applications. ACADEMIC PRESS: Copyright ¸ 2002, 1996 by ACADEMIC PRESS.
http://www.coffor.com/physics-of-molecules/library/books/frenkel-smit.djvu

Статті Соросовського журналу
http://www.pereplet.ru/cgi/soros/readdb.cgi?f=SEJ_STR
http://web.archive.org/web/20070817212231/http://journal.issep.rssi.ru/?id=2010

1. *Витковская Н.М.* **Метод молекулярных орбиталей: основные идеи и важные следствия** // СОЖ, 1996, № 6, с. 58–64.
2. *Степанов Н.Ф.* **Водородная связь: как ее понимать** // СОЖ, 2001, № 2, с. 28–34.
3. *Москва В.В.* **Водородная связь в органической химии** // СОЖ, 1999, № 2, с. 58–64.
4. *Немухин А.В.* **Компьютерное моделирование в химии** // СОЖ, 1998, № 6, с. 48–52.
5. *Халатур П.Г.*, *Хохлов А.Р.* **Компьютерное моделирование полимеров** // СОЖ, 2001, № 8, с. 37–43.
6. *Бирштейн Т.М.* **Конформация макромолекул** // СОЖ, 1996, № 11, с. 26–29.
7. *Белащенко Д.К.* **Компьютерное моделирование некристаллических веществ методом молекулярной динамики** // СОЖ, 2001, № 8, с. 44–50.

Сучасні силові поля:
http://www.amber.ucsf.edu/amber/amber7.ffparms.tar.gz;
http://www.scripps.edu/brooks/charmm docs/oplsaa-toppar.tar
https://rxsecure.umaryland.edu/research/amackere/research.html
http://www.gromacs.org/download/index.php