

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Научно-образовательный центр физико-математических наук и цифровых технологий

**ФОНД ОЦЕНОЧНЫХ МАТЕРИАЛОВ ПО ДИСЦИПЛИНЕ  
«Б1.В.08 КОМПЬЮТЕРНЫЙ ДИЗАЙН МОЛЕКУЛ»**

Уровень высшего образования: магистратура

Направление подготовки: 04.04.01 Химия

Направленность (профиль) подготовки: Медицинская химия и дизайн молекул

Квалификация (степень) выпускника: магистр

Форма обучения: очная

Год набора (приема на обучение): 2024

Срок получения образования: 2 года

Объем: в зачетных единицах: 6 з.е.  
в академических часах: 216 ак.ч.

2024

**Разработчики:**

Доцент, кафедра научно-образовательный центр физико-математических наук и цифровых технологий, кандидат биологических наук Бабенко А. Ю.

Директор научно-образовательного центра, кафедра научно-образовательный центр физико-математических наук и цифровых технологий, кандидат химических наук Панов М. С.

Фонд оценочных материалов по дисциплине составлен в соответствии с требованиями ФГОС ВО по направлению подготовки Направление подготовки: 04.04.01 Химия, утвержденного приказом Минобрнауки России от 13.07.2017 №655, с учетом трудовых функций профессиональных стандартов: "Специалист по научно-исследовательским и опытно-конструкторским разработкам", утвержден приказом Минтруда России от 04.03.2014 № 121н.

**Согласование и утверждение**

№	Подразделение или коллегиальный орган	Ответственное лицо	ФИО	Виза	Дата, протокол (при наличии)
1	Методическая комиссия УГСН 04.00.00	Председатель методической комиссии/совета	Алексеева Г. М.	Согласовано	28.05.2024, № 5
2		Ответственный за образовательную программу	Федорова Е. В.	Согласовано	28.05.2024

**Согласование и утверждение образовательной программы**

№	Подразделение или коллегиальный орган	Ответственное лицо	ФИО	Виза	Дата, протокол (при наличии)
1	факультет промышленной технологии лекарств	Декан, Руководитель подразделения	Куваева Е. В.	Согласовано	28.05.2024, № 8

## 1. Планируемые результаты обучения, соотнесенные с планируемыми результатами освоения образовательной программы

ПК-2 Способен проводить научные исследования по определению связи структуры и активности органических веществ с заданной биологической активностью

ПК-2.1 Применяет методы молекулярного моделирования для анализа взаимодействия лиганда с молекулярной мишенью

*Знать:*

ПК-2.1/Зн1 Знать принципы связи структуры и активности органических веществ с заданной биологической активностью.

*Уметь:*

ПК-2.1/Ум1 Уметь применять методы молекулярного моделирования для анализа взаимодействия лиганда с молекулярной мишенью

ПК-2.2 Применяет методы QSAR-моделирования для количественного анализа связи структуры и биологической активности

*Знать:*

ПК-2.2/Зн1 Знать методы QSAR-моделирования для количественного анализа связи структуры органического вещества и биологической активности

*Уметь:*

ПК-2.2/Ум1 Уметь проводить научные исследования по определению связи структуры и активности органических веществ, базируясь на данных QSAR-моделирования

## 2. Шкала оценивания

### 2.1. Уровни овладения

**Компетенция: ПК-2 Способен проводить научные исследования по определению связи структуры и активности органических веществ с заданной биологической активностью.**

*Индикатор достижения компетенции: ПК-2.1 Применяет методы молекулярного моделирования для анализа взаимодействия лиганда с молекулярной мишенью.*

Уровень	Характеристика
Повышенный	Знает принципы связи структуры и активности органических веществ с заданной биологической активностью. Умеет применять методы молекулярного моделирования для анализа взаимодействия лиганда с молекулярной мишенью.
Базовый	Знает основные принципы связи структуры и активности органических веществ с заданной биологической активностью. Умеет применять основные методы молекулярного моделирования для анализа взаимодействия лиганда с молекулярной мишенью.
Пороговый	Знает принципы связи структуры и активности органических веществ с заданной биологической активностью. Умеет применять методы молекулярного моделирования для анализа взаимодействия лиганда с молекулярной мишенью, допускает ошибки, но исправляет при указании на них.
Ниже порогового	Не знает принципы связи структуры и активности органических веществ с заданной биологической активностью. Не умеет применять методы молекулярного моделирования для анализа взаимодействия лиганда с молекулярной мишенью.

*Индикатор достижения компетенции: ПК-2.2 Применяет методы QSAR-моделирования для количественного анализа связи структуры и биологической активности*

Уровень	Характеристика
Повышенный	Знает методы QSAR-моделирования для количественного анализа связи структуры органического вещества и биологической активности. Умеет проводить научные исследования по определению связи структуры и активности органических веществ, базируясь на данных QSAR-моделирования.
Базовый	Знает основные методы QSAR-моделирования для количественного

	анализа связи структуры органического вещества и биологической активности. Умеет проводить базовые научные исследования по определению связи структуры и активности органических веществ, базируясь на данных QSAR-моделирования.
Пороговый	Знает методы QSAR-моделирования для количественного анализа связи структуры органического вещества и биологической активности. Умеет проводить научные исследования по определению связи структуры и активности органических веществ, базируясь на данных QSAR-моделирования, допускает ошибки, но исправляет при указании на них.
Ниже порогового	Не знает методы QSAR-моделирования для количественного анализа связи структуры органического вещества и биологической активности. Не умеет проводить научные исследования по определению связи структуры и активности органических веществ, базируясь на данных QSAR-моделирования.

### 3. Контрольные мероприятия по дисциплине

Вид контроля	Форма контроля/Оценочное средство
Текущий контроль	Кейс-задача Собеседование Тест
Промежуточная аттестация	Экзамен

№ п/п	Наименование раздела	Контролируемые ИДК	Вид контроля/ используемые оценочные материалы	
			Текущий	Промежут. аттестация
1	Основы молекулярного моделирования.	ПК-2.1 ПК-2.2	Кейс-задача Собеседование	Экзамен
2	Введение, основные подходы к компьютерному дизайну молекул	ПК-2.1 ПК-2.2	Собеседование	Экзамен
3	Основы QSAR-моделирования.	ПК-2.1 ПК-2.2	Кейс-задача Тест Собеседование	Экзамен

### 4. Оценочные материалы текущего контроля

#### Раздел 1. Основы молекулярного моделирования.

Контролируемые ИДК: ПК-2.1 ПК-2.2

Тема 1.1. Структурная организация белковых молекул (мишеней).

Форма контроля/оценочное средство: Собеседование

Вопросы/Задания:

1. Ответить на вопрос преподавателя в ходе лабораторного занятия.

Для оценки знаний по теме "Структурная организация белковых молекул (мишеней)" используется комплект заданий и вопросов, полнотекстовые версии которых размещены в ЭИОС: <http://edu.spcpu.ru/course/view.php?id=3491>.

Перечень примерных вопросов по теме "Структурная организация белковых молекул (мишеней)":

1. Перечислите структуры белковых молекул. Как по ним можно классифицировать белковые молекулы?
2. На чем основан выбор структуры белка-мишени для моделирования?

Оценивание на практическом занятии проводится путем индивидуального устного опроса студентов по теме практического занятия.

Критериями оценивания являются:

- степень освоения понятий и категорий по теме;
- грамотность и связность изложения ответов на вопросы.

По результатам собеседования выставляется оценка “ не зачтено”, “зачтено”. Уровень качества ответа студента определяется по следующим критериям. Оценка “зачтено” выставляется, если для всех элементов компетенций превышен (достигнут) пороговый уровень освоения компетенции на данном этапе (см. раздел 2.1) Оценка “не зачтено”, если уровень освоения компетенций ниже порогового (см. раздел 2.1)

*Тема 1.2. Специализированные базы данных и ПО, основные форматы файлов (PDB, MOL, SDF).*

Форма контроля/оценочное средство: Собеседование

Вопросы/Задания:

1. Ответить на вопрос преподавателя в ходе лабораторного занятия.

Для оценки знаний по теме "Специализированные базы данных и ПО, основные форматы файлов (PDB, MOL, SDF)" используется комплект заданий и вопросов, полнотекстовые версии которых размещены в ЭИОС: <http://edu.spcpu.ru/course/view.php?id=3491>.

Перечень примерных вопросов по теме "Специализированные базы данных и ПО, основные форматы файлов (PDB, MOL, SDF)" :

1. Какие базы данных для получения информации о белковых мишенях вы знаете? В каких форматах хранятся эти данные?

2. Какие базы данных для получения информации о малых молекулах вы знаете? В каких форматах хранятся эти данные?

Оценивание на практическом занятии проводится путем индивидуального устного опроса студентов по теме практического занятия.

Критериями оценивания являются:

- степень освоения понятий и категорий по теме;
- грамотность и связность изложения ответов на вопросы.

По результатам собеседования выставляется оценка “ не зачтено”, “зачтено”. Уровень качества ответа студента определяется по следующим критериям. Оценка “зачтено” выставляется, если для всех элементов компетенций превышен (достигнут) пороговый уровень освоения компетенции на данном этапе (см. раздел 2.1)

Оценка “не зачтено”, если уровень освоения компетенций ниже порогового (см. раздел 2.1)

*Тема 1.3. Визуализация и анализ структур белковых молекул и малых молекул (лигандов).*

Форма контроля/оценочное средство: Собеседование

Вопросы/Задания:

1. Ответить на вопрос преподавателя в ходе лабораторного занятия.

Для оценки знаний по теме "Визуализация и анализ структур белковых молекул и малых молекул (лигандов)" используется комплект заданий и вопросов, полнотекстовые версии которых размещены в ЭИОС: <http://edu.spcpu.ru/course/view.php?id=3491>.

Перечень примерных вопросов по теме "Визуализация и анализ структур белковых молекул и малых молекул (лигандов)" :

1. Перечислите элементы вторичной структуры белковых молекул?

2. Какие типы межмолекулярных взаимодействий влияют на структуру белка-мишени?

3. Что требуется для того, чтобы изобразить структуру белковых молекул на компьютере?

Оценивание на практическом занятии проводится путем индивидуального устного опроса студентов по теме практического занятия.

Критериями оценивания являются:

- степень освоения понятий и категорий по теме;
- грамотность и связность изложения ответов на вопросы.

По результатам собеседования выставляется оценка “ не зачтено”, “зачтено”. Уровень качества ответа студента определяется по следующим критериям. Оценка “зачтено” выставляется, если для всех элементов компетенций превышен

(достигнут) пороговый уровень освоения компетенции на данном этапе (см. раздел 2.1)  
Оценка “не зачтено”, если уровень освоения компетенций ниже порогового (см. раздел 2.1)

#### *Тема 1.4. Выравнивание белковых молекул.*

Форма контроля/оценочное средство: Собеседование

Вопросы/Задания:

1. Ответить на вопрос преподавателя в ходе лабораторного занятия.

Для оценки знаний по теме "Выравнивание белковых молекул" используется комплект заданий и вопросов, полнотекстовые версии которых размещены в ЭИОС: <http://edu.spcpu.ru/course/view.php?id=3491>.

Перечень примерных вопросов по теме "Выравнивание белковых молекул":

1. Для чего используется парное выравнивание ДНК последовательностей?
2. Приведите примеры алгоритмов выравнивания белковых молекул?
3. В чем заключаются основные преимущества парного выравнивания белковых последовательностей?

Оценивание на практическом занятии проводится путем индивидуального устного опроса студентов по теме практического занятия.

Критериями оценивания являются:

- степень освоения понятий и категорий по теме;
- грамотность и связность изложения ответов на вопросы.

По результатам собеседования выставляется оценка “ не зачтено”, “зачтено”. Уровень качества ответа студента определяется по следующим критериям. Оценка “зачтено” выставляется, если для всех элементов компетенций превышен (достигнут) пороговый уровень освоения компетенции на данном этапе (см. раздел 2.1)  
Оценка “не зачтено”, если уровень освоения компетенций ниже порогового (см. раздел 2.1)

#### *Тема 1.5. Моделирование по гомологии.*

Форма контроля/оценочное средство: Собеседование

Вопросы/Задания:

1. Ответить на вопрос преподавателя в ходе лабораторного занятия.

Для оценки знаний по теме "Моделирование по гомологии" используется комплект заданий и вопросов, полнотекстовые версии которых размещены в ЭИОС: <http://edu.spcpu.ru/course/view.php?id=3491>.

Перечень примерных вопросов по теме "Моделирование по гомологии":

1. Понятие моделирования по гомологии. Как выбирается шаблон для моделирования?
2. Чем вызваны основные неточности в моделировании гомологии?
3. На какие последовательные этапы можно разбить процедуру моделирования гомологии?

Оценивание на практическом занятии проводится путем индивидуального устного опроса студентов по теме практического занятия.

Критериями оценивания являются:

- степень освоения понятий и категорий по теме;
- грамотность и связность изложения ответов на вопросы.

По результатам собеседования выставляется оценка “ не зачтено”, “зачтено”. Уровень качества ответа студента определяется по следующим критериям. Оценка “зачтено” выставляется, если для всех элементов компетенций превышен (достигнут) пороговый уровень освоения компетенции на данном этапе (см. раздел 2.1)  
Оценка “не зачтено”, если уровень освоения компетенций ниже порогового (см. раздел 2.1)

#### *Тема 1.6. Молекулярный докинг.*

Форма контроля/оценочное средство: Собеседование

Вопросы/Задания:

1. Ответить на вопрос преподавателя в ходе лабораторного занятия.

Для оценки знаний по теме "Молекулярный докинг" используется комплект заданий и вопросов, полнотекстовые версии которых размещены в ЭИОС: <http://edu.spcpu.ru/course/view.php?id=3491>.

Перечень примерных вопросов по теме "Молекулярный докинг":

1. Что такое молекулярный докинг?
2. Что такое виртуальный скрининг?
3. Роль силовых полей в молекулярном докинге?

Оценивание на практическом занятии проводится путем индивидуального устного опроса студентов по теме практического занятия.

Критериями оценивания являются:

- степень освоения понятий и категорий по теме;
- грамотность и связность изложения ответов на вопросы.

По результатам собеседования выставляется оценка "не зачтено", "зачтено". Уровень качества ответа студента определяется по следующим критериям. Оценка "зачтено" выставляется, если для всех элементов компетенций превышен (достигнут) пороговый уровень освоения компетенции на данном этапе (см. раздел 2.1)

Оценка "не зачтено", если уровень освоения компетенций ниже порогового (см. раздел 2.1)

### *Тема 1.7. Молекулярная динамика.*

Форма контроля/оценочное средство: Собеседование

Вопросы/Задания:

1. Ответить на вопрос преподавателя в ходе лабораторного занятия.

Для оценки знаний по теме "Молекулярная динамика" используется комплект заданий и вопросов, полнотекстовые версии которых размещены в ЭИОС: <http://edu.spcpu.ru/course/view.php?id=3491>.

Перечень примерных вопросов по теме "Молекулярная динамика":

1. Определение молекулярной динамики. Какие параметры используются для оценки траектории молекулярной динамики?
2. Какие программы могут быть использованы для молекулярной динамики?
3. Перечислите основные этапы общего алгоритма молекулярной динамики?

Оценивание на практическом занятии проводится путем индивидуального устного опроса студентов по теме практического занятия.

Критериями оценивания являются:

- степень усвоения понятий и категорий по теме;
- грамотность и связность изложения ответов на вопросы.

По результатам собеседования выставляется оценка "не зачтено", "зачтено". Уровень качества ответа студента определяется по следующим критериям..

Оценка "зачтено" выставляется, если для всех элементов компетенций превышен (достигнут) пороговый уровень освоения компетенции на данном этапе (см. раздел 2.1)

Оценка "не зачтено", если уровень освоения компетенций ниже порогового (см. раздел 2.1)

### *Тема 1.8. Структура и функции белка-мишени.*

Форма контроля/оценочное средство: Кейс-задача

Вопросы/Задания:

1. Проанализируйте комплекс «белок-лиганд», выданный из списка, и подготовьте отчет, ответив на вопросы и прикрепив иллюстрации.

Представляет собой задачу по анализу комплекса «белок-лиганд», выданного из списка.

Список кейс-задач (ситуационных задач):

PDB ID Название комплекса

1DB1 «Crystal structure of the nuclear receptor for vitamin D complexed to vitamin D»

2ZNP «Human PPAR delta ligand binding domain in complex with a synthetic agonist TIPP204»

6WWB «Crystal Structure of the second bromodomain of human BRD2 in complex with the

compound 3b»

7APT «The Fk1 domain of FKBP51 in complex with ((1S,5S,6R)-10-((3,5-dichlorophenyl)sulfonyl)-2-oxo-5-vinyl-3,10-diazabicyclo[4.3.1]decan-3-yl)acetic acid»

7N03 «Crystal structure of MTH1 in complex with compound 31».

Выполняется студентом индивидуально. Необходимо выполнить последовательно:

1. Загрузите структуру белка-мишени в PyMOL или Maestro. 2. Визуализируйте вторичную структуру белка (cartoon). 3. Изучите элементы вторичной структуры и подберите цвета для каждого из них – к какому классу относится этот белок? Каким методом была получена кристаллическая структура белка? Какие компоненты есть в PDB-файле? Какие функции выполняет данный белок? 4. Приведите его классификацию согласно базе CATH. 5. Постройте карту Рамачандрана – какие выводы можно сделать? 6. Визуализируйте лиганд (ballsandsticks). Выясните механизм связывания этого лиганда с белком, изучив статью, прикрепленную к записи о данной структуре в PDB.

Критериями оценивания являются:

- наличие/отсутствие ошибок в ходе выполнения задачи;
- достижение цели выполнения задачи.

По результатам выполнения кейс-задачи выставляется оценка “ не зачтено”, “зачтено”.

Уровень качества ответа студента определяется по следующим критериям.

Оценка “зачтено” выставляется, если для всех элементов компетенций превышен (достигнут) пороговый уровень освоения компетенции на данном этапе (см. раздел 2.1)

Оценка “не зачтено”, если уровень освоения компетенций ниже порогового (см. раздел 2.1)

*Тема 1.9. Исследование взаимодействия «лиганд-мишень» с помощью молекулярного докинга.*

Форма контроля/оценочное средство: Кейс-задача

Вопросы/Задания:

1. Выполните молекулярный докинг и подготовьте отчет, ответив на вопросы и прикрепив иллюстрации.

Представляет собой задачу по анализу комплекса «белок-лиганд», выданного из списка.

Список кейс-задач (ситуационных задач):

PDB ID Название комплекса

1DB1 «Crystal structure of the nuclear receptor for vitamin D complexed to vitamin D»

2ZNP «Human PPAR delta ligand binding domain in complex with a synthetic agonist TIPP204»

6WWB «Crystal Structure of the second bromodomain of human BRD2 in complex with the compound 3b»

7APT «The Fk1 domain of FKBP51 in complex with ((1S,5S,6R)-10-((3,5-dichlorophenyl)sulfonyl)-2-oxo-5-vinyl-3,10-diazabicyclo[4.3.1]decan-3-yl)acetic acid»

7N03 «Crystal structure of MTH1 in complex with compound 31»

Выполняется студентом индивидуально в ходе практического занятия. Необходимо выполнить последовательно:

1. Для заданного комплекса «белок-лиганд» проведите подготовку структуры на предмет недостающих атомов водорода, исследуйте пропущенные участки. Затрагивают ли они сайт связывания? 2. Проведите процедуру редокинга, чтобы валидировать модель. 3. Проведите докинг ранее найденных структурных аналогов в активный сайт данного белка. 4. Объясните результаты – опишите конформации и возможный механизм взаимодействия.

Критериями оценивания являются:

- наличие/отсутствие ошибок в ходе выполнения задачи;
- достижение цели выполнения задачи

По результатам выполнения кейс-задачи выставляется оценка “ не зачтено”, “зачтено”.

Уровень качества ответа студента определяется по следующим критериям..

Оценка “зачтено” выставляется, если для всех элементов компетенций превышен (достигнут) пороговый уровень освоения компетенции на данном этапе (см. раздел 2.1)

Оценка “не зачтено”, если уровень освоения компетенций ниже порогового (см. раздел 2.1)

## **Раздел 2. Введение, основные подходы к компьютерному дизайну молекул**

*Контролируемые ИДК: ПК-2.1 ПК-2.2*

*Тема 2.1. Введение в предмет, основные понятия. Обзор основных методов, используемых в компьютерном дизайне молекул.*

Форма контроля/оценочное средство: Собеседование

Вопросы/Задания:

1. Ответить на вопрос преподавателя в ходе лабораторного занятия.

Для оценки знаний по теме "Введение в предмет, основные понятия. Обзор основных методов, используемых в компьютерном дизайне молекул" используется комплект заданий и вопросов, полнотекстовые версии которых размещены в ЭИОС: <http://edu.spcsu.ru/course/view.php?id=3491>.

Перечень примерных вопросов по теме "Введение в предмет, основные понятия. Обзор основных методов, используемых в компьютерном дизайне молекул":

1. Какие стадии разработки лекарств вы знаете? На какой стадии(-ях) разработки лекарств применяются методы компьютерного моделирования?
2. В чем состоит основная цель компьютерного моделирования в разработке лекарственных средств?
3. Назовите основные подходы к компьютерному дизайну молекул?
4. Приведите примеры методов дизайна, основанного на структуре мишени?
5. Приведите примеры методов дизайна, основанного на структуре лиганда?
6. Определение хемоинформатики, что она изучает, с помощью каких методов?
7. Определение биоинформатики, что она изучает, с помощью каких методов?

Оценивание на практическом занятии проводится путем индивидуального устного опроса студентов по теме практического занятия.

Критериями оценивания являются:

- степень освоения понятий и категорий по теме;
- грамотность и связность изложения ответов на вопросы.

По результатам собеседования выставляется оценка “ не зачтено”, “зачтено”. Уровень качества ответа студента определяется по следующим критериям. Оценка “зачтено” выставляется, если для всех элементов компетенций превышен (достигнут) пороговый уровень освоения компетенции на данном этапе (см. раздел 2.1)

Оценка “не зачтено”, если уровень освоения компетенций ниже порогового (см. раздел 2.1)

## **Раздел 3. Основы QSAR-моделирования.**

*Контролируемые ИДК: ПК-2.1 ПК-2.2*

*Тема 3.1. Компьютерное представление химических соединений.*

Форма контроля/оценочное средство: Собеседование

Вопросы/Задания:

1. Ответить на вопросы преподавателя в ходе лабораторного занятия.

Для оценки знаний по теме "Компьютерное представление химических соединений" используется комплект заданий и вопросов, полнотекстовые версии которых размещены в ЭИОС: <http://edu.spcsu.ru/course/view.php?id=3491>.

Перечень примерных вопросов по теме "Компьютерное представление химических соединений":

1. Какие способы компьютерного представления химических соединений вы знаете?
2. Приведите примеры программного обеспечения для работы с базами данных химических структур?
3. Какие виды поиска, характерные для химической информации, обеспечивает управление базами данных по химии?

Оценивание на практическом занятии проводится путем индивидуального устного опроса

студентов по теме практического занятия.

Критериями оценивания являются:

- степень освоения понятий и категорий по теме;
- грамотность и связность изложения ответов на вопросы.

По результатам собеседования выставляется оценка “не зачтено”, “зачтено”. Уровень качества ответа студента определяется по следующим критериям.

Оценка “зачтено” выставляется, если для всех элементов компетенций превышен (достигнут) пороговый уровень освоения компетенции на данном этапе (см. раздел 2.1)

Оценка “не зачтено”, если уровень освоения компетенций ниже порогового (см. раздел 2.1)

### *Тема 3.2. Понятие дескриптора, их виды.*

Форма контроля/оценочное средство: Собеседование

Вопросы/Задания:

1. Ответить на вопросы преподавателя в ходе лабораторного занятия.

Для оценки знаний по теме "Понятие дескриптора, их виды" используется комплект заданий и вопросов, полнотекстовые версии которых размещены в ЭИОС: <http://edu.spcpu.ru/course/view.php?id=3491>.

Перечень примерных вопросов по теме "Понятие дескриптора, их виды":

1. Какие способы компьютерного представления химических соединений вы знаете?
2. Понятие молекулярного дескриптора. Приведите примеры.
3. Какие библиотеки для работы с химическими данными вы знаете? Примеры задач, которые можно выполнять с их помощью.

Оценивание на практическом занятии проводится путем индивидуального устного опроса студентов по теме практического занятия.

Критериями оценивания являются:

- степень освоения понятий и категорий по теме;
- грамотность и связность изложения ответов на вопросы.

По результатам собеседования выставляется оценка “не зачтено”, “зачтено”. Уровень качества ответа студента определяется по следующим критериям.

Оценка “зачтено” выставляется, если для всех элементов компетенций превышен (достигнут) пороговый уровень освоения компетенции на данном этапе (см. раздел 2.1)

Оценка “не зачтено”, если уровень освоения компетенций ниже порогового (см. раздел 2.1)

### *Тема 3.3. Визуализация данных на Python и библиотеки для работы с химическими данными.*

Форма контроля/оценочное средство: Собеседование

Вопросы/Задания:

1. Ответить на вопросы преподавателя в ходе лабораторного занятия.

Для оценки знаний по теме "Визуализация данных на Python и библиотеки для работы с химическими данными" используется комплект заданий и вопросов, полнотекстовые версии которых размещены в ЭИОС: <http://edu.spcpu.ru/course/view.php?id=3491>.

Перечень примерных вопросов по теме "Визуализация данных на Python и библиотеки для работы с химическими данными":

1. В чем основное преимущество Python в сфере Data Science?
2. Какие задачи можно наиболее эффективно решать с помощью Biopython?
3. Какие библиотеки для работы с химическими данными вы знаете? Примеры задач, которые можно выполнять с их помощью.

Оценивание на практическом занятии проводится путем индивидуального устного опроса студентов по теме практического занятия.

Критериями оценивания являются:

- степень освоения понятий и категорий по теме;
- грамотность и связность изложения ответов на вопросы.

По результатам собеседования выставляется оценка “ не зачтено”, “зачтено”. Уровень качества ответа студента определяется по следующим критериям..

Оценка “зачтено” выставляется, если для всех элементов компетенций превышен (достигнут) пороговый уровень освоения компетенции на данном этапе (см. раздел 2.1)

Оценка “не зачтено”, если уровень освоения компетенций ниже порогового (см. раздел 2.1)

#### *Тема 3.4. SAR/QSAR/QSPR.*

Форма контроля/оценочное средство: Собеседование

Вопросы/Задания:

1. Ответить на вопросы преподавателя в ходе лабораторного занятия.

Для оценки знаний по теме "SAR/QSAR/QSPR" используется комплект заданий и вопросов, полнотекстовые версии которых размещены в ЭИОС: <http://edu.spcpu.ru/course/view.php?id=3491>.

Перечень примерных вопросов по теме "SAR/QSAR/QSPR":

1. Что такое QSAR анализ?

2. Чем отличается моделирование свойств при векторном и не векторном описании химических соединений?

3. Понятия SAR / QSAR / QSPR, в чем различия между ними?

Оценивание на практическом занятии проводится путем индивидуального устного опроса студентов по теме практического занятия.

Критериями оценивания являются:

- степень освоения понятий и категорий по теме;

- грамотность и связность изложения ответов на вопросы.

По результатам собеседования выставляется оценка “ не зачтено”, “зачтено”. Уровень качества ответа студента определяется по следующим критериям..

Оценка “зачтено” выставляется, если для всех элементов компетенций превышен (достигнут) пороговый уровень освоения компетенции на данном этапе (см. раздел 2.1)

Оценка “не зачтено”, если уровень освоения компетенций ниже порогового (см. раздел 2.1)

#### *Тема 3.5. Основы машинного обучения.*

Форма контроля/оценочное средство: Собеседование

Вопросы/Задания:

1. Ответить на вопросы преподавателя в ходе лабораторного занятия.

Для оценки знаний по теме "Основы машинного обучения" используется комплект заданий и вопросов, полнотекстовые версии которых размещены в ЭИОС: <http://edu.spcpu.ru/course/view.php?id=3491>.

Перечень примерных вопросов по теме "Основы машинного обучения":

1. Для чего используются скоринг-функции в молекулярном докинге и что это такое?

2. Понятие молекулярного дескриптора. Приведите примеры.

3. Какие основные методы классического машинного обучения вы знаете? Отличия задачи классификации от задачи регрессии. Приведите примеры вопросов в поиске веществ с заданными свойствами, которые можно решать с помощью каждой из задач.

Оценивание на практическом занятии проводится путем индивидуального устного опроса студентов по теме практического занятия.

Критериями оценивания являются:

- степень освоения понятий и категорий по теме;

- грамотность и связность изложения ответов на вопросы.

По результатам собеседования выставляется оценка “ не зачтено”, “зачтено”. Уровень качества ответа студента определяется по следующим критериям.

Оценка “зачтено” выставляется, если для всех элементов компетенций превышен

(достигнут) пороговый уровень освоения компетенции на данном этапе (см. раздел 2.1)  
Оценка “не зачтено”, если уровень освоения компетенций ниже порогового (см. раздел 2.1)

### Тема 3.6. Поиск веществ с заданными свойствами.

Форма контроля/оценочное средство: Кейс-задача

Вопросы/Задания:

1. Осуществите поиск структурных аналогов лиганда из выданного вам комплекса «белок-лиганд», предскажите их свойства и тип активности, и подготовьте отчет, ответив на вопросы и прикрепив иллюстрации.

Представляет собой задачу по анализу комплекса «белок-лиганд», выданного из списка.

Список кейс-задач (ситуационных задач):

PDB ID Название комплекса

1DB1 «Crystal structure of the nuclear receptor for vitamin D complexed to vitamin D»

2ZNP «Human PPAR delta ligand binding domain in complex with a synthetic agonist TIPP204»

6WWB «Crystal Structure of the second bromodomain of human BRD2 in complex with the compound 3b»

7APT «The Fk1 domain of FKBP51 in complex with ((1S,5S,6R)-10-((3,5-dichlorophenyl)sulfonyl)-2-oxo-5-vinyl-3,10-diazabicyclo[4.3.1]decan-3-yl)acetic acid»

7N03 «Crystal structure of MTH1 in complex with compound 31»

Выполняется студентом индивидуально в ходе практического занятия. Необходимо последовательно выполнить:

1. Найдите лиганд в базе данных PubChem, проведите поиск по подобию и по подструктуре, скачайте топ-10 поисковой выдачи. Есть ли данные об активности для этих лигандов в базе ChEMBL? 2. Исследуйте зависимость между активностью и физико-химическими свойствами лиганда с помощью scatter-plots. 3. Подумайте, какие еще дескрипторы можно использовать (например, число определенных функциональных групп), и исследуйте также зависимость активности от них. Удалось ли вам найти свойства, по которым можно построить регрессионную модель для предсказания активности? 4. Предскажите возможные типы активности в PASSOnline.

Критериями оценивания являются:

- наличие/отсутствие ошибок в ходе выполнения задачи;
- достижение цели выполнения задачи

По результатам выполнения кейс-задачи выставляется оценка “ не зачтено”, “зачтено”.

Уровень качества ответа студента определяется по следующим критериям..

Оценка “зачтено” выставляется, если для всех элементов компетенций превышен (достигнут) пороговый уровень освоения компетенции на данном этапе (см. раздел 2.1)

Оценка “не зачтено”, если уровень освоения компетенций ниже порогового (см. раздел 2.1)

Форма контроля/оценочное средство: Тест

Тестирование проводится в электронной информационно-образовательной среде СПХФУ. Тестирование проводится с ограничением по времени не более 1 минуты на одно тестовое задание закрытого типа и не более 3 минут на тестовое задание открытого типа. Студенту для получения положительного результата предоставляется 1 попытка для прохождения тестирования.

Оценивание осуществляется следующим образом:

60% и более правильных ответов - "зачтено"

менее 60% правильных ответов - "не зачтено"

Вопросы/Задания:

1. Ответить на вопросы тестовых заданий.

Вопросы теста 1-10 формируют ПК-2.1, вопросы теста 11-20 формируют ПК-2.2. Критерии

оценки: 1 балл - совпадение с верным ответом, 0 баллов - все остальные случаи.

Вопрос 1. База данных для получения информации о трехмерной структуре белковых мишеней?

варианты ответов:

1. PDB (верный ответ)
2. Uniprot
3. Scopus
4. Hyperchem
5. Unicond

Вопрос 2. В каких форматах хранятся данные о аминокислотной последовательности белковых мишеней?

варианты ответов:

1. fasta (верный ответ)
2. pdb
3. mol2
4. txt
5. doc

Вопрос 3. pdb — формат для сохранения структуры?

варианты ответов:

1. Белка
2. Лиганда
3. И белка, и лиганда (верный ответ)
4. Ни одного из перечисленного
5. Липидной мембраны

Вопрос 4. mol2 — формат для сохранения структуры?

варианты ответов:

1. Белка
2. Лиганда (верный ответ)
3. И белка, и лиганда
4. Ни одного из них
5. Липосомы

Вопрос 5. Какая из следующих баз данных не может использоваться для записи 3D-структур?

варианты ответов:

1. SMILES (верный ответ)
2. Alchemy
3. Sybyl
4. Chem3D
5. Chemlab

Вопрос 6. Что из следующего не указывается в файле со структурой белка в формате PDB, но необходимо для проведения докинга?

варианты ответов:

1. Все ковалентные связи в белке (верный ответ)
2. Все аминокислотные остатки в белке
3. Все водороды белка
4. Все –COOH-концы белка
5. Все водородные связи

Вопрос 7. Какая величина, характеризующая энергию связи лиганда с белком-мишенью, выписывается в качестве конечного результата программами докинга?

варианты ответов:

1.  $\Delta G$  (верный ответ)
2.  $\Delta H$
3.  $\Delta A$
4.  $\Delta G/\Delta H$
5.  $\Delta S$

Вопрос 8. Какое из следующих утверждений об аминокислотах верно?

варианты ответов:

1. Аминокислоты классифицируются в соответствии со структурой и свойствами их боковых цепей. (верный ответ)
2. Все аминокислоты не заряжены при нейтральном pH.
3. Все аминокислоты в белках находятся преимущественно в D-конфигурации.
4. В процессе биосинтеза белка в полипептидную цепь включаются 24  $\alpha$ -аминокислоты, кодируемых генетическим кодом.
5. Все аминокислоты являются хиральными молекулами.

Вопрос 9. Какой тип связей отвечает за вторичную структуру белков?

варианты ответов:

1. Дисульфидные мостики между остатками цистеина.
2. Водородная связь между группами C=O и N-H пептидных связей. (верный ответ)
3. Пептидные связи между аминокислотами.
4. Солевые мостики между заряженными боковыми цепями аминокислот.
5. Межнуклонное взаимодействие.

Вопрос 10. Значение pKa аминокислоты GLU в белке равно?

варианты ответов:

1. 3.5
2. 4.9
3. 7.0
4. Зависит от локального окружения аминокислоты в белке. (верный ответ)
5. Зависит от происхождения белка.

Вопрос 11. Аминокислотную замену в белке можно отследить с помощью?

варианты ответов:

1. Выравнивания последовательности с помощью BLAST.
2. Выравнивания последовательности с помощью CLUSTAL W.
3. Выравнивания последовательности с помощью BoxShade.
4. Всего перечисленного. (верный ответ)
5. Ничего из перечисленного.

Вопрос 12. Если структура рецептора неизвестна, все же можно осуществить процедуру докинга для рецептора и лиганда. Утверждение верно, ЕСЛИ

варианты ответов:

1. Последовательность белка известна. (верный ответ)
2. Последовательность белка неизвестна.
3. Биологическая активность белка известна.
4. Утверждение не может быть верным.
5. Молекулярная масса белка меньше 100000 Да.

Вопрос 13. Моделирование структуры белка по гомологии требует?

варианты ответов:

1. Наличие белка-шаблона с высоким процентом сходства аминокислотных последовательностей по отношению к искомому белку. (верный ответ)
2. Наличие белка-шаблона с низким процентом сходства аминокислотных последовательностей по отношению к искомому белку
3. Наличие белка-шаблона с таким же сайтом связывания с лигандом.
4. Наличие разрешения на использование специализированного программного обеспечения.
5. Наличие решимости осуществить моделирование.

Вопрос 14. Методы моделирования по гомологии?

варианты ответов:

1. Учитывают наличие молекул воды в полостях белка.
2. Не учитывают наличие молекул воды в полостях белка. (верный ответ)
3. Никогда не дают правильных результатов.
4. Работают только для белков животного происхождения.
5. Разработаны в середине XIX века.

Вопрос 15. Проведение моделирования молекулярной динамики требует выбора исходной структуры. Какое из следующих утверждений неверно?

варианты ответов:

1. При достаточно длительном моделировании средние свойства, полученные в результате моделирования, не будут зависеть от выбора начальной структуры.
2. Исходную структуру обязательно необходимо выбрать так, чтобы она соответствовала минимуму на поверхности потенциальной энергии. (верный ответ)
3. Во многих случаях неправильный выбор начальной структуры приведет к неверным результатам.
4. Влияние выбора начальной структуры будет различаться в зависимости от природы системы: системы, которые быстро достигают равновесия, например простые жидкости, будут менее чувствительны к начальной структуре, чем другие системы.
5. Исходную структуру обязательно необходимо выбрать так, чтобы она соответствовала максимуму на поверхности потенциальной энергии.

Вопрос 16. Что из перечисленного не является названием силового поля?

варианты ответов:

1. CHARMM
2. TIP3P
3. GROMOS
4. AMBER
5. AM1 (верный ответ)

Вопрос 17. Какое из следующих утверждений верно?

варианты ответов:

1. Моделировать белки сложнее, чем моделировать более простые системы, такие как жидкая вода, поскольку обычный метод молекулярной динамики нельзя применить к биомолекулам.
2. Моделировать можно только небольшие белки, учитывая огромное количество атомов растворителя и белка, присутствующих в более крупных белках.
3. Используя современные коды и компьютеры, можно моделировать системы, содержащие несколько миллионов атомов. (верный ответ)
4. Белки моделируются с использованием специальных силовых полей, описывающих элементы вторичной структуры, такие как  $\alpha$ -спирали, а не атомы, составляющие белок.
5. Моделировать белки невозможно.

Вопрос 18. Подходы молекулярной динамики используют классическую механику в форме законов движения Ньютона, потому что:

варианты ответов:

1. Квантовая механика применима только к легким частицам, таким как электроны.
2. Ученые пока не разработали методов, способных описать движение атомов с помощью квантовой механики.
3. Частоты колебаний белков настолько малы, что было бы опасно пытаться дать их квантовомеханическое описание.
4. Учитывая относительно большую массу атомов, часто приемлемо пренебрегать квантово-механическими эффектами при описании их движения. (верный ответ)
5. Ученые преклоняются перед авторитетом Исаака Ньютона.

Вопрос 19. Метод Монте-Карло — это альтернативный подход к молекулярной динамике для моделирования поведения больших наборов атомов. Какое из следующих утверждений верно?  
варианты ответов:

1. Переход к структуре с более высокой потенциальной энергией невозможен при использовании метода Монте-Карло, поэтому они имеют тенденцию отбирать только области с низкой энергией.
2. Метод Монте-Карло всегда предпочтительнее, поскольку случайность используемых движений важна для моделирования сложного движения атомов.
3. Преимущество метода Монте-Карло заключается в том, что он обычно не требует расчет градиентов энергии. (верный ответ)
4. В своей первоначальной форме алгоритм Монте-Карло требовал использования колеса рулетки для генерации случайных ходов.
5. Только метод Монте-Карло позволяет проводить квантово-механические расчеты.

Вопрос 20. Молекулярно-динамическое моделирование выполнено для системы, содержащей воду в качестве растворителя и белок, который имеет на своей поверхности, среди других групп, остаток изолейцина (содержащий боковую цепь  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) и остаток лизина (содержащий боковую цепь  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_3^+$ ). ). Какое из следующих утверждений верно?

варианты ответов:

1. Молекулы воды будут стремиться сильнее приближаться к остаткам изолейцина из-за гидрофобных взаимодействий.
2. Водородная связь приведет к частым наблюдениям коротких расстояний между атомом N в группе  $\text{NH}_3^+$  и атомами O молекул воды. (верный ответ)
3. Заряженная группа остатка лизина будет стремиться «зарыться» в поверхность белка, чтобы избежать контакта с молекулами воды.
4. Изолейцин — это аминокислота, а аминокислоты растворимы в воде, поэтому моделирование покажет, что этот остаток отделяется от белка и переходит в растворитель.
5. Изолейцин и лизин вступят в химическую реакцию.

Вопросы теста 1-20 формируют ПК-2.1, вопросы теста 21-30 формируют ПК-2.2. Критерии оценки: 1 балл - ответ совпадает с эталонным по содержанию, 0 баллов - остальные случаи.

Вопрос 1. Что такое моделирование?

Верный ответ: Моделирование - это исследование объектов познания на их моделях; построение и изучение моделей реально существующих объектов, процессов или явлений с целью их объяснения и предсказания.

Вопрос 2. Какие три элемента включает процесс моделирования?

Верный ответ: Субъект (исследователь), объект исследования, модель.

Вопрос 3. Что как правило является макромолекулой в молекулярном докинге?

Верный ответ: Белок.

Вопрос 4. С чем ассоциируется наилучшее положение лиганда в заданном сайте белка?

Верный ответ: Энергия взаимодействия макромолекулы и лиганда.

Вопрос 5. Как называется процедура вычислительного или параметрического анализа объектов с целью отбора или профилирования их по заданным свойствам?

Верный ответ: Скрининг.

Вопрос 6. Как называется процедура, позволяющая оценить степень комплементарности молекулярной структуры в соответствующей активной полости молекулярной мишени, отвечающей за те или иные функции?

Верный ответ: Докинг.

Вопрос 7. Как в молекулярном докинге называется процесс проверки правильности использования протокола на известных результатах?

Верный ответ: Валидация результатов докинга.

Вопрос 8. Какое приближение используется для расчетов больших молекулярных структур?

Верный ответ: Приближение Борна-Оппенгеймера.

Вопрос 9. Как называется набор параметров, описываемых уравнениями, характеризующий те или иные взаимодействия как внутри молекул, так и между ними?

Верный ответ: Силовое поле.

Вопрос 10. Согласно классификации, к каким силовым полям относятся поля, которым характерны большое количество параметров, ограниченная применимость, высокая точность?

Верный ответ: Специфические.

Вопрос 11. Вся энергия системы является суммой вкладов (потенциалов) различных типов взаимодействий, их пять, сколько из них относятся к несвязанным атомам?

Верный ответ: Два.

Вопрос 12. На основании какого закона рассчитывается энергия электростатического взаимодействия?

Верный ответ: Закон Кулона.

Вопрос 13. Чем обозначаются несвязанные взаимодействия, которые не являются электростатическими?

Верный ответ: Ван-дер-Ваальсовы взаимодействия.

Вопрос 14. Самые распространённые процедуры, которые доступны при наличии силового поля: минимизация энергии, молекулярная динамика, конформационный анализ, молекулярный докинг, генерация фармакофоров. От чего будет зависеть точность вывода этих методов?

Верный ответ: Параметризация силового поля.

Вопрос 15. Для проведения какой процедуры требуются структура мишени, которая участвует в процессах регулирования жизнедеятельности организмов; литературные данные, доказывающие актуальность исследуемой мишени; программное обеспечение, позволяющие реализовать процедуру подготовки соединений, докинга, вывести результаты расчётов?

Верный ответ: Виртуальный скрининг.

Вопрос 16. Как называется активная область белковой структуры?

Верный ответ: Сайт связывания.

Вопрос 17. Где можно получить информацию о структуре биологических мишеней, используемых для разработки лекарственных препаратов с помощью методов молекулярного моделирования?

Верный ответ: Единая база данных (RCSB PDB).

Вопрос 18. Структуры маленьких молекул (лигандов) созданных на начальном этапе подготовки к докингу являются двухмерными. Какую конверсию необходимо с ними произвести перед началом запуска процедуры докинга?

Верный ответ: Конверсия в трёхмерное пространство.

Вопрос 19. Что можно повысить за счёт потоковой приоритезации решений докинга по признакам, описанным в условиях ограничений?

Верный ответ: Точность докинга.

Вопрос 20. После завершения расчёта (докинга), получается результирующий набор структур с набором численных показателей, описывающих их сродство к активной полости белка. Все эти показатели являются параметрами какой функции?

Верный ответ: Скоринг-функция или функция соответствия.

Вопрос 21. Функции соответствия на основе чисто физических расчётов включают в себя расчёт нековалентных взаимодействий на основе силового поля, с поправкой на формирование водородных связей, которые также играют немаловажную роль в процессах молекулярного распознавания. Что не учитывают такие скоринг-функции?

Верный ответ: Растворитель.

Вопрос 22. Как называются скоринг-функции, которые относятся ко второй категории и которые являют собой сумму инкрементов различных типов взаимодействий при лиганд-белковом взаимодействии?

Верный ответ: Регрессионные или эмпирические.

Вопрос 23. К какой категории относятся дескрипторные скоринг-функции или скоринг-функции, основанные на машинной логике?

Верный ответ: Четвертая.

Вопрос 24. Как называется метод, который работает с скоринг-функциями четвертой категории, принцип которого заключается в использовании количественного соотношения структура-активность для анализа лиганд-белковых комплексов и демонстрации ключевых параметров аффинитета с параметризацией в виде дескрипторов?

Верный ответ: Quantitative Structure-Activity Relationship, QSAR.

Вопрос 25. Методы машинного обучения, применяемые в QSAR-анализе, могут быть использованы для создания моделей, определяющих показатель скоринг-функции, характеризующий потенциальное сродство лиганда к мишени. Как одним словом можно назвать такие модели?

Верный ответ: Статистические.

Вопрос 26. После того, как стала ясна суть скоринг-функций, что необходимо сделать с полученными решениями докинга?

Верный ответ: Категорирование (ранжирование) полученных результатов.

Вопрос 27. Как называется метод, который дополняет результаты молекулярного докинга, учитывает влияние растворителя, позволяет получить информацию о стабильности/подвижности лиганда в активном центре?

Верный ответ: Метод молекулярной динамики.

Вопрос 28. В решении каких классических уравнений заключается метод молекулярной динамики?

Верный ответ: Уравнения движения Ньютона.

Вопрос 29. Что представляет собой зависимость координат от времени в методе молекулярной динамики?

Верный ответ: Траектория системы.

Вопрос 30. Как называется метод молекулярного моделирования, в котором интересующая часть белка рассчитывается более затратными методами квантовой механики, а большую часть рассматривают в классическом подходе?

Верный ответ: Метод молекулярной и квантовой механики (QM/MM).

## 5. Оценочные материалы промежуточной аттестации

*Второй семестр, Экзамен*

*Контролируемые ИДК: ПК-2.1 ПК-2.2*

Вопросы/Задания:

1. Подготовить письменный ответ на вопрос категории 1 о методах молекулярного моделирования и ответить на уточняющие устные вопросы преподавателя по данному вопросу.

Вопросы категории 1:

Вопрос 1. Методы молекулярного моделирования – классификация и примеры.

Ответ: Методы молекулярного моделирования — собирательное название методов исследования структуры и свойств молекул вычислительными методами с последующей визуализацией результатов.

Классификация методов молекулярного моделирования:

Молекулярная механика. Подход, использующий классическую механику для описания физических основ модели. Атомы представляются точечными массами с соответствующими зарядами. Взаимодействия между соседними атомами включают упругие взаимодействия (соответствующие химическим связям) и силы Ван-дер-Ваальса.

Методы минимизации энергии. Используются для поиска локального минимума потенциальной энергии (например, метод наискорейшего спуска и метод сопряжённых градиентов).

Методы молекулярной динамики. Применяются для изучения эволюции систем во времени.

Вопрос 2. Методы молекулярного моделирования, основанные на структуре мишени.

Ответ: Моделирование на основании гомологии. Метод используется, когда экспериментальная структура мишени недоступна. Построенная модель обладает высоким качеством, если гомология между структурным шаблоном и моделируемым белком не ниже

40%.

Молекулярный докинг. Компьютерное моделирование взаимодействия лиганда с белком. В качестве стартовой информации используется трёхмерная структура белка и структура лиганда, конформационная подвижность и взаиморасположение которых моделируется в процессе докинга.

Построение лигандов de novo. Если есть структура мишени, можно построить лиганды, используя общие принципы межмолекулярного взаимодействия. При этом подходе в сайт связывания лиганда помещается один или несколько базовых молекулярных фрагментов, и лиганд последовательно «наращивается» в сайте связывания, подвергаясь оптимизации на каждом шаге алгоритма.

Вопрос 3. Методы молекулярного моделирования, основанные на структуре мишени лиганда.

Ответ: Молекулярный докинг. Позволяет предсказать наиболее выгодную для образования устойчивого комплекса ориентацию и конформацию одной молекулы (лиганда) в сайте связывания другой (рецептора). Для этого необходима трёхмерная структура молекулярной мишени, которая может быть определена экспериментально (например, с помощью рентгеновской кристаллографии или ЯМР) или получена с помощью вычислительных методов (например, моделирования гомологии).

Метод количественного соотношения структура-активность (QSAR). Позволяет анализировать лиганд-белковые комплексы и демонстрировать ключевые параметры аффинитета. Для этого свойства лиганда и белка, а также их параметры взаимодействия кодируют с помощью набора дескрипторов. Затем применяют методы машинного обучения для создания статистических моделей, определяющих показатель скоринг-функции, характеризующий потенциальное сродство лиганда к мишени.

Молекулярная динамика. С её помощью можно оценить стабильность, уточнить и повторно определить позы стыковки. Примерами программ для молекулярной динамики могут быть GROMACS, CHARMM, AMBER и другие.

Вопрос 4. Базы данных для поиска химической и биологической информации. Примеры использования в молекулярном моделировании. Форматы файлов.

Ответ: Базы данных для поиска химической и биологической информации:

PubChem. База данных Национального института здравоохранения США, источник химических данных, представленных в двух измерениях.

Всемирный банк данных о белках (wwPDB). Источник трёхмерных данных о молекулярных координатах белков и нуклеиновых кислот, представленных в формате Protein Data Bank (PDB).

eMolecules. Коммерческая база данных молекулярных данных, включающая двумерную структурную диаграмму и строку smiles для каждого соединения. Поддерживает быстрый поиск субструктуры на основе частей молекулярной структуры.

Форматы файлов:

Chemical Markup Language (CML). Открытый стандарт для представления молекулярных и других химических данных. Файлы данных CML принимаются многими инструментами, включая JChemPaint, Jmol, XDrawChem и MarvinView.

GROMACS. Семейство файловых форматов, разработанное для хранения результатов моделирования молекулярной динамики. Обеспечивает дополнительную точность расчётов и сохраняет информацию о скорости частиц, а также о положении в заданной точке траектории моделирования. Типичное расширение файла GROMACS — .gro.

Вопрос 5. Структура белковых молекул. Классификация на основе вторичной структуры.

Ответ: Структура белковых молекул включает четыре уровня организации: первичную, вторичную, третичную и четвертичную.

Первичная структура — это последовательность аминокислот в полипептидной цепи. Она неповторима и специфична для каждого вида белка, кодируется на генетическом уровне и приспособлена для выполнения определённых биологических функций.

Вторичная структура определяет пространственное расположение полипептидной цепи белковой молекулы. Она контролируется водородными связями между пептидными группами внутри полипептидной цепи и между отдельными полипептидными цепями, а также

полисульфидными связями между остатками цистеина.

Классификация белковых молекул на основе вторичной структуры:

$\alpha$ -спираль. Стабилизирована внутримолекулярными водородными связями между NH-группой и CO-группой. Характерна либо для всей молекулы белка ( $\alpha$ -кератин волос, миозин мышц), либо для отдельных участков полипептидной цепи.

$\beta$ -складчатый лист. Структура полипептидной цепи, вытянутой вдоль оси в виде зигзага. Стабилизирована за счёт межмолекулярных водородных связей между разными полипептидными цепями. Данная структура характерна для фиброина шёлка, для белков, содержащих много аланина и глицина.

Вопрос 6. Алгоритмы выравнивания белковых молекул.

Ответ: Алгоритм Нидлмана-Вунша (глобальное выравнивание). Выравнивает всю длину последовательности.

Алгоритм Смита-Ватермана (локальное выравнивание). Ищет похожие участки.

Прогрессивные методы (Clustal Omega, MUSCLE, MAFFT, T-Coffee). Используются для множественного выравнивания, когда сравниваются три и более последовательности.

Итеративные методы. Работают подобно прогрессивным, но при добавлении новых последовательностей в растущее множественное выравнивание исходные выравнивания могут неоднократно перестраиваться. Примеры: PRRN/PRRP, MUSCLE, CHAOS+DIALIGN.

Также существует пространственное выравнивание белковых молекул, которое позволяет сравнивать две и более молекулы, для которых известны трёхмерные структуры. Для него не требуется никаких предварительных данных, кроме координат атомов. Примеры методов: DALI, комбинаторное расширение, SSAP.

Вопрос 7. Моделирование по гомологии (определение, цель, описание процедуры, анализ результатов)

Ответ: Моделирование по гомологии — это процесс получения 3D-структуры белка с помощью различных алгоритмов на основе уже известных гомологичных структур — родственных белков.

Цель моделирования по гомологии — предоставить полезные структурные модели для выработки гипотез о функции белка и направления дальнейшей экспериментальной работы.

Процедура моделирования по гомологии включает четыре последовательных этапа:

Выбор шаблона. Идентифицируют одну или несколько известных белковых структур, которые, вероятно, напоминают структуру последовательности запроса.

Согласование целевого шаблона с шаблоном. Получают выравнивание последовательности, которое сопоставляет остатки в последовательности запроса с остатками в последовательности шаблона.

Построение модели. Выравнивание последовательностей и структура матрицы используются для создания структурной модели мишени.

Оценка модели. Качество модели зависит от качества выравнивания последовательностей и шаблонной структуры.

Анализ результатов моделирования по гомологии позволяет, например, точно построить сайт связывания с лигандом или оценить свойства, определяемые третичной структурой белка.

2. Подготовить письменный ответ на вопрос категории 2 о QSAR-моделировании и работе с химической информацией и ответить на уточняющие устные вопросы преподавателя по данному вопросу.

Вопросы категории 2:

Вопрос 1. Компьютерное представление химических соединений, примеры.

Ответ: Для насыщенных углеводородов (органических соединений, состоящих только из атомов углерода и водорода и не содержащих кратных связей) удобно использовать графы, в которых вершины соответствуют атомам углерода, а рёбра — связям между ними.

Для произвольных низкомолекулярных органических соединений (например, молекул большинства лекарственных препаратов, а также исходных реагентов и полупродуктов для их синтеза) для идентификации также подходят графы, но с мечеными вершинами и рёбрами. Метками вершин в этом случае служат обозначения химических элементов, а метками рёбер

— порядки связей.

Для эффективной организации поиска структур в базах данных и их сравнения между собой наибольшей популярностью пользуются специальные битовые строки, называемые «молекулярными отпечатками пальцев» (фингерпринтами).

Для построения моделей, связывающих структуры соединений с их свойствами, в качестве представлений используются вектора признаков, называемых в хемоинформатике «молекулярными дескрипторами».

Для обмена информацией между программами и для «внешнего» представления химических структур наибольшей популярностью пользуются текстовые строки, называемые SMILES.

Вопрос 2. Молекулярные дескрипторы, примеры.

Ответ: Молекулярные дескрипторы — это численные величины, характеризующие молекулу (или химический объект).

Некоторые примеры молекулярных дескрипторов:

Фрагментные дескрипторы. Отражают факт наличия фрагмента в молекулярном графе (бинарные) или число вхождений фрагмента (целочисленные).

Физико-химические дескрипторы. Соответствуют измеряемым физико-химическим величинам (липофильность (LogP), молярная рефракция (MR), молекулярный вес (MW), молекулярные объёмы и площади поверхностей).

Квантово-химические дескрипторы. Величины, получаемые в результате квантово-химических расчётов (энергии граничных орбиталей, частичные заряды на атомах, порядки связей).

Дескрипторы молекулярных полей. Величины, аппроксимирующие значения молекулярных полей путём вычисления энергии взаимодействия пробного атома, помещённого в узел решётки, с рассматриваемой молекулой.

Также к примерам молекулярных дескрипторов можно отнести молекулярную массу, объём молекулы, число ОН-групп.

Вопрос 3. Библиотеки для работы с химическими данными, примеры использования.

Ответ: CGRtools. Библиотека на Python, которая позволяет работать с любыми типами химических объектов, в том числе стандартизировать данные, удалять дубликаты и находить по подструктуре фрагменты. Например, инструмент поддерживает конденсированный граф реакции, что упрощает работу с реакциями.

Chemistry Development Kit (CDK). Java-библиотека, которая содержит классы для представления структур, расчёта нескольких типов «молекулярных отпечатков» и поддерживает множество химических форматов файлов. Например, с её помощью можно нарезать молекулу на фрагменты.

Chemicals-Extraction. Библиотека предназначена для извлечения названий химических структур из текстов на русском и английском языках, преобразования и сохранения их в MOL формате, а также стандартизации этого формата. Например, с её помощью можно проводить научные исследования в области химии и извлекать информацию из текстов, разрабатывать специализированные поисковые машины и системы агрегации данных из больших массивов текстов в области химии и смежных с ней областей.

Вопрос 4. SAR(определение, цель, виды, описание процедуры, анализ результатов).

Ответ: Анализ зависимости структура-активность (SAR). Это использование информации о молекулярной структуре химических веществ для прогнозирования важных характеристик, связанных со стойкостью, распределением, поглощением и абсорбцией, а также токсичностью.

Цель SAR — выявить потенциально опасные химические вещества, чтобы помочь промышленности и правительствам в определении приоритетности веществ для дальнейшей оценки или для принятия решений на ранней стадии в отношении новых химических веществ.

Процедура SAR включает идентификацию химической структуры, идентификацию структурно-аналогичных веществ, поиск в базах данных и литературе информации о структурных аналогах, анализ токсичности и другие данные о структурных аналогах.

Вопрос 5. Машинное обучение: суть задачи, примеры простейших задач (классификация, регрессия).

Ответ: Машинное обучение — это область искусственного интеллекта, которая занимается разработкой алгоритмов, позволяющих компьютерам обучаться на данных и делать

предсказания или принимать решения без явного программирования.

Суть задач машинного обучения заключается в том, что на основании признаков объектов требуется распределить их по заданным категориям или предсказать числовые значения на основе данных.

Примеры простейших задач машинного обучения:

Классификация. Определение того, является ли электронное письмо спамом. В этом случае модель обучается на основе примеров уже размеченных писем и в дальнейшем может автоматически определять, относить письмо к спаму или нет.

Регрессия. Определение цены на недвижимость на основе её характеристик, таких как количество комнат, площадь, местоположение и т.д. В этом случае модель обучается на основе примеров, содержащих информацию о проданных объектах, и в дальнейшем может автоматически предсказывать цену на новые объекты.

Вопрос 6. Молекулярный докинг (определение, цель, описание процедуры, анализ результатов).

Ответ: Молекулярный докинг — это метод молекулярного моделирования, позволяющий предсказать наиболее выгодную для образования устойчивого комплекса ориентацию и конформацию одной молекулы (лиганда) в сайте связывания другой (рецептора).

Цель молекулярного докинга — предсказать, как лиганд связывается с активным участком рецептора, соответствующие физико-химические молекулярные взаимодействия, а также оценить аффинность (силу связывания) и стабильность образовавшегося комплекса.

Процедура молекулярного докинга включает описание белка с помощью его молекулярной поверхности и лиганда с помощью различных геометрических дескрипторов. В ходе докинга проверяется простое соответствие геометрии лиганда и формы сайта связывания. В более развитых вариантах учитывается подвижность лиганда и оценивается энергия связывания белок-лиганд.

Анализ результатов молекулярного докинга включает количественную оценку качества заполнения активного сайта, энергии сродства к данному сайту, категорирование ключевых фрагментов молекулярной структуры, отвечающих за молекулярное распознавание сайта связывания.

Вопрос 7. Молекулярная динамика (определение, цель, описание процедуры, анализ результатов).

Ответ: Молекулярная динамика (МД) — это метод компьютерного моделирования для анализа физических движений атомов и молекул.

Цель метода — изучить вращательное и поступательное (трансляционное) движение молекул, а также внутримолекулярные движения: колебания атомов и атомных групп, конформационные перестройки, вращения отдельных молекулярных фрагментов и т. п.

Процедура МД заключается в следующем: в начале выбирается модель системы, состоящей из  $N$  частиц, и производится решение уравнений движения Ньютона до тех пор, пока характеристики системы не перестанут изменяться с течением времени (то есть система перейдёт в равновесное состояние). После уравнивания происходит измерение.

Анализ результатов МД позволяет, например, понять механизм образования кристаллических дефектов под воздействием ионизирующих излучений, термического и механического нагружения. Этот метод используют для изучения аморфных металлов, стёкол, полимеров, белковых молекул, для объяснения адсорбционного понижения прочности (эффекта Ребиндера).

Оценка «удовлетворительно», «хорошо» или «отлично» означает успешное прохождение промежуточной аттестации и приравнивается к уровням овладения компетенций - пороговый, базовый, повышенный соответственно (см. раздел 2.1).

Если по итогам проведенной промежуточной аттестации, результаты обучающегося не соответствуют критерию сформированности компетенции (ниже порогового), обучающемуся выставляется оценка «неудовлетворительно».