

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
Федеральное государственное автономное учреждение  
высшего профессионального образования  
"Казанский (Приволжский) федеральный университет"  
Институт фундаментальной медицины и биологии



**УТВЕРЖДАЮ**

Проректор  
по образовательной деятельности КФУ  
Проф. Минзарипов Р.Г.

"\_\_" \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

**Программа дисциплины**

Введение в моделирование биологических макромолекул М1.В.1.1

Направление подготовки: 020400.68 - Биология

Профиль подготовки: Биохимия и молекулярная биология

Квалификация выпускника: магистр

Форма обучения: очное

Язык обучения: русский

**Автор(ы):**

Акберова Н.И.

**Рецензент(ы):**

Темников Д.А.

**СОГЛАСОВАНО:**

Заведующий(ая) кафедрой:

Протокол заседания кафедры No \_\_\_ от "\_\_\_" \_\_\_\_\_ 201\_\_ г

Учебно-методическая комиссия Института фундаментальной медицины и биологии:

Протокол заседания УМК No \_\_\_ от "\_\_\_" \_\_\_\_\_ 201\_\_ г

Регистрационный No

Казань  
2014

## Содержание

1. Цели освоения дисциплины
2. Место дисциплины в структуре основной образовательной программы
3. Компетенции обучающегося, формируемые в результате освоения дисциплины /модуля
4. Структура и содержание дисциплины/ модуля
5. Образовательные технологии, включая интерактивные формы обучения
6. Оценочные средства для текущего контроля успеваемости, промежуточной аттестации по итогам освоения дисциплины и учебно-методическое обеспечение самостоятельной работы студентов
7. Литература
8. Интернет-ресурсы
9. Материально-техническое обеспечение дисциплины/модуля согласно утвержденному учебному плану

Программу дисциплины разработал(а)(и) доцент, к.н. (доцент) Акберова Н.И. кафедра биохимии ИФМиБ отделение фундаментальной медицины, Natasha.Akberova@kpfu.ru

### 1. Цели освоения дисциплины

1) ознакомление с современными достижениями в области компьютерного моделирования динамики биомолекулярных объектов и систем; 2) обучение владению современными методами молекулярного моделирования биоструктур.

### 2. Место дисциплины в структуре основной образовательной программы высшего профессионального образования

Данная учебная дисциплина включена в раздел " М1.В.1 Общенаучный" основной образовательной программы 020400.68 Биология и относится к вариативной части. Осваивается на 1 курсе, 1 семестр.

Общенаучный цикл М.1.Б1. Проводится на 1 курсе 2 семестре. В начале курса студент должен иметь достаточные знания в области клеточной биологии, биохимии, биофизики, молекулярной биологии в объеме программы бакалавриата биологии.

### 3. Компетенции обучающегося, формируемые в результате освоения дисциплины /модуля

В результате освоения дисциплины формируются следующие компетенции:

Шифр компетенции	Расшифровка приобретаемой компетенции
ПК-6 (профессиональные компетенции)	творчески применяет современные компьютерные технологии при сборе, обработке, анализе и передаче биологической информации;
ОК-6 (общекультурные компетенции)	способен самостоятельно приобретать информацию с помощью информационных технологий и использовать в практической деятельности новые знания и умения, в том числе в новых областях знаний, непосредственно не связанных со сферой деятельности.
ПК-3 (профессиональные компетенции)	самостоятельно анализирует имеющуюся информацию, выявляет фундаментальные проблемы, ставит задачу и выполняет полевые, лабораторные биологические исследования для решения конкретных задач по специализации с использованием современной аппаратуры и вычислительных средств, демонстрирует ответственность за качество работ и научную достоверность результатов

В результате освоения дисциплины студент:

#### 1. должен знать:

представления, лежащие в основе моделирования молекулярной динамики; возможности компьютерной реализации; базовые алгоритмы для нахождения межмолекулярных взаимодействий и численного интегрирования уравнений движения молекулярной системы; примеры постановок и использованных технологий при проведения вычислительных экспериментов с биоструктурами; примеры вычислительных экспериментов с белками; место и роль молекулярного моделирования биоструктур в биологии.

#### 2. должен уметь:

проводить расчеты для модельных молекулярных систем с использованием различных программных средств; проводить обработку результатов молекулярно-динамических расчетов.

#### 3. должен владеть:

методами и основными программными средствами для молекулярного моделирования биоструктур.

навыки использования вычислительных методов и уметь использовать эти методы в планировании и осуществлении вычислительных экспериментов.

#### 4. Структура и содержание дисциплины/ модуля

Общая трудоемкость дисциплины составляет зачетных(ые) единиц(ы) 108 часа(ов).

Форма промежуточного контроля дисциплины экзамен в 1 семестре.

Суммарно по дисциплине можно получить 100 баллов, из них текущая работа оценивается в 50 баллов, итоговая форма контроля - в 50 баллов. Минимальное количество для допуска к зачету 28 баллов.

86 баллов и более - "отлично" (отл.);

71-85 баллов - "хорошо" (хор.);

55-70 баллов - "удовлетворительно" (удов.);

54 балла и менее - "неудовлетворительно" (неуд.).

#### 4.1 Структура и содержание аудиторной работы по дисциплине/ модулю

##### Тематический план дисциплины/модуля

N	Раздел Дисциплины/ Модуля	Семестр	Неделя семестра	Виды и часы аудиторной работы, их трудоемкость (в часах)			Текущие формы контроля
				Лекции	Практические занятия	Лабораторные работы	
1.	Тема 1. Основы моделирования молекулярной динамики	1	1-3	2	4	0	устный опрос
2.	Тема 2. Алгоритмы учета термодинамических характеристик среды	1	4-5	2	6	0	устный опрос
3.	Тема 3. Технологии постановки и проведения вычислительных экспериментов с различными биомолекулярными системами	1	6-8	4	6	0	контрольная работа
4.	Тема 4. Программное обеспечение молекулярного моделирования биоструктур	1	9-11	0	6	0	контрольная точка

N	Раздел Дисциплины/ Модуля	Семестр	Неделя семестра	Виды и часы аудиторной работы, их трудоемкость (в часах)			Текущие формы контроля
				Лекции	Практические занятия	Лабораторные работы	
5.	Тема 5. Проведение НИР ?Моделирование молекулярной динамики гидратированной макромолекулярной системы?	1	12-13	0	6	0	курсовая работа по дисциплине
6.	Тема 6. Аттестация	1	13	0	0	0	
	Тема . Итоговая форма контроля	1		0	0	0	экзамен
	Итого			8	28	0	

## 4.2 Содержание дисциплины

### Тема 1. Основы моделирования молекулярной динамики

#### **лекционное занятие (2 часа(ов)):**

Моделирование молекулярной динамики. Предмет курса. Краткая история численного моделирования молекулярной динамики. Вычислительный эксперимент, его роль и место в биологии. Пространственные и временные масштабы. Единицы измерения в "молекулярном мире". Характерные единицы массы, энергии, времени. О числе частиц в моделируемой молекулярной системе. Эффективный учет растворителя.

#### **практическое занятие (4 часа(ов)):**

Семинар: " Принципы моделирования молекулярной динамики "

### Тема 2. Алгоритмы учета термодинамических характеристик среды

#### **лекционное занятие (2 часа(ов)):**

Периодические граничные условия. Функциональный вид и физическая природа потенциалов молекулярного взаимодействия. Молекулярная система представляется в виде совокупности взаимодействующих материальных частиц. Энергия молекулярной системы складывается из энергий валентных связей, валентных углов, торсионных углов, плоских групп, ван-дер-ваальсовых и кулоновских взаимодействий. Функциональный вид этих взаимодействий, то есть формулы, по которым вычисляется энергия взаимодействующих атомов, если известны их координаты, и таблицы параметров (значений коэффициентов, зависящих от типов атомов) задают силовое поле. Невалентные взаимодействия: ван-дер-ваальсовы и кулоновские силы. Радиус обрезания. Комбинационные правила. Экранирование кулоновского потенциала. Алгоритмы вычисления невалентных взаимодействий. Оценка числа невалентных взаимодействий. Эффективные алгоритмы, использующие конечный радиус взаимодействия. Алгоритм Верле (= метод составления списков). Оценка его быстродействия. Численное интегрирование уравнений движения. Алгоритм Верле (простейшая разностная аппроксимация). Алгоритм с перескоками (leap-frog алгоритм). Скоростной алгоритм Верле. Алгоритмы учета термодинамических характеристик среды

#### **практическое занятие (6 часа(ов)):**

практическая работа по созданию структур биологических молекул, работа в ChemCraft

### Тема 3. Технологии постановки и проведения вычислительных экспериментов с различными биомолекулярными системами

#### **лекционное занятие (4 часа(ов)):**

Учет влияния внешней среды. Термостаты. Температура. Мгновенная температура. Уравнения движения молекулярной системы, учитывающие наличие термостата. Изотермическая молекулярная динамика (метод масштабирования). Термостат Берендсена. Термостат Ноэ-Гувера. Стохастическое воздействие оружающей среды. Броуновская динамика. Вычисление давления в малых молекулярных системах. Баростат Берендсена. Определение давления в малой молекулярной системе. Давление на стенку. Частицы между двумя стенками. Периодические граничные условия. Вывод формул для давления. Баростат Берендсена. Технологии постановки и проведения вычислительных экспериментов с различными биомолекулярными системами Моделирование биологических мембран. Описание технологи приготовления биологической мембраны, включающее приготовление фосфолипидного бислоя, его релаксацию, выращивания цилиндрической полости, пронизывающей бислоем, заключение каналаобразующего пептида в такой же цилиндр, совмещение двух подсистем, релаксацию образованной биомембраны и, наконец, получение продуктивной траектории. Освоение программного обеспечения для молекулярного моделирования биоструктур

**практическое занятие (6 часа(ов)):**

Практическая работа по созданию input-файла для проведения молекулярной динамики

**Тема 4. Программное обеспечение молекулярного моделирования биоструктур**

**практическое занятие (6 часа(ов)):**

Практическая работа по расчету молекулярной динамики в программе NAMD с визуализацией в VMD

**Тема 5. Проведение НИР ?Моделирование молекулярной динамики гидратированной макромолекулярной системы?**

**практическое занятие (6 часа(ов)):**

Каждый студент индивидуально осуществляет научно-исследовательскую работу, включающую: - выбор из имеющегося списка или определить самостоятельно моделируемый объект исследования (pdb-файл небольшой макромолекулы); - создать расчетную ячейку с гидратированной ячейкой; - создать структурный файл (модуль Predmd); - провести вычислительный эксперимент с записью траектории молекулярной динамики при заданных термодинамических параметрах; - имея траекторию найти представляющие интерес характеристики макромолекулы с помощью доступного программного обеспечения; - подготовить отчет по результатам проведенного исследования.

**Тема 6. Аттестация**

**4.3 Структура и содержание самостоятельной работы дисциплины (модуля)**

N	Раздел Дисциплины	Семестр	Неделя семестра	Виды самостоятельной работы студентов	Трудоемкость (в часах)	Формы контроля самостоятельной работы
1.	Тема 1. Основы моделирования молекулярной динамики	1	1-3	Подготовка к опросу и контрольной работе	0	Устный опрос Контрольная работа
				подготовка к устному опросу	2	устный опрос
2.	Тема 2. Алгоритмы учета термодинамических характеристик среды	1	4-5	подготовка к устному опросу	2	устный опрос

N	Раздел Дисциплины	Семестр	Неделя семестра	Виды самостоятельной работы студентов	Трудоемкость (в часах)	Формы контроля самостоятельной работы
3.	Тема 3. Технологии постановки и проведения вычислительных экспериментов с различными биомолекулярными системами	1	6-8	подготовка к контрольной работе	2	контрольная работа по созданию структур биологических молекул, работа в ChemCraft
4.	Тема 4. Программное обеспечение молекулярного моделирования биоструктур	1	9-11	подготовка к контрольной работе	4	контрольная работа
5.	Тема 5. Проведение НИР ?Моделирование молекулярной динамики гидратированной макромолекулярной системы?	1	12-13	подготовка к курсовой работе по дисциплине	8	курсовая работа по дисциплине, презентация, отчет
	Итого				18	

## 5. Образовательные технологии, включая интерактивные формы обучения

При освоении дисциплины предусматривается широкое использование активных и интерактивных форм приобретения новых знаний. В обязательном порядке должен быть обеспечен доступ студентов в Интернет. В курсе запланирована активная работа в компьютерном классе. Желательно также, чтобы студентам была предоставлена возможность удаленного доступа к ресурсам на вычислительном кластере.

## 6. Оценочные средства для текущего контроля успеваемости, промежуточной аттестации по итогам освоения дисциплины и учебно-методическое обеспечение самостоятельной работы студентов

### Тема 1. Основы моделирования молекулярной динамики

устный опрос , примерные вопросы:

Устный опрос Контрольная работа , примерные вопросы:

Устный опрос и контрольная работа по теме"Основы моделирования МД"

### Тема 2. Алгоритмы учета термодинамических характеристик среды

устный опрос , примерные вопросы:

### Тема 3. Технологии постановки и проведения вычислительных экспериментов с различными биомолекулярными системами

контрольная работа по созданию структур биологических молекул, работа в ChemCraft , примерные вопросы:

### Тема 4. Программное обеспечение молекулярного моделирования биоструктур

контрольная работа , примерные вопросы:

### Тема 5. Проведение НИР ?Моделирование молекулярной динамики гидратированной макромолекулярной системы?

курсовая работа по дисциплине, презентация, отчет , примерные вопросы:

## Тема 6. Аттестация

### Тема . Итоговая форма контроля

Примерные вопросы к экзамену:

Примерный перечень вопросов проведения текущего контроля и промежуточной аттестации по итогам освоения дисциплины

1. Моделирование молекулярной динамики, идейные основы и возможности компьютерной реализации.
2. Функциональный вид и физическая природа потенциалов молекулярных взаимодействий.
3. Уравнения движения молекулярной системы. Их разностная аппроксимация (алгоритмы: Верле, leap-frog Верле, скоростной Верле).
4. Моделирование динамики конденсированных систем. Периодические граничные условия.
5. Алгоритм Верле (составление списка соседей) для вычисления невалентных взаимодействий. Оценка быстродействия.
6. Алгоритм сканирования для нахождения ван-дер-ваальсовых взаимодействий. Оценка быстродействия.
7. Температура. Термостатирование молекулярной системы (масштабирование скоростей; термостат Берендсена; термостат Нозе-Гувера; стохастическая динамика; столкновительный термостат).
8. Учет растворителя. Броуновская динамика. Столкновительная молекулярная динамика.
9. Вычисление давления в малых молекулярных системах. Баростат Берендсена.
10. Моделирование макромолекулы в гидродинамическом потоке.
11. Общая схема молекулярно-динамического вычислительного эксперимента.
12. Молекулярная динамика белков. Примеры постановка вычислительных экспериментов.
13. Обработка траекторий молекулярной динамики. Временные автокорреляционные функции. Коэффициенты переноса.
14. Методика проведения молекулярно-динамических расчетов с биомембранами.
15. Моделирование силового разворачивания белковой глобулы.
16. Постановка молекулярно-динамических расчетов с дендримерами

Вопросы и упражнения текущего контроля теоретической подготовки:

1. Какие представления лежат в основе моделирования тепловой подвижности атомарных систем методом молекулярной динамики? Когда и для каких молекулярных систем были проведены первые вычислительные эксперименты с применением метода молекулярной динамики?
2. Дайте схематическое описание постановки и проведения молекулярно-динамического вычислительного эксперимента.
3. Какие программные комплексы для моделирования молекулярной динамики биомолекулярных систем наиболее распространены в настоящее время?
4. 1 кг воды при нормальных условиях занимает объем 1 литр. Найдите объем, приходящийся в среднем на одну молекулу воды. Оцените расстояние между кислородами соседних молекул воды, предположив, к примеру, что молекулы воды расположены в узлах простой кубической решетки.
5. Приведите характерные величины пространственных, временных и энергетических масштабов, возникающих при описании молекулярных систем. Какие методы их оценки можете Вы предложить?
6. 1000 атомов заполняют куб и располагаются в узлах простой кубической решетки. Найдите число атомов (а) лежащих на поверхности куба и (б) лежащих в приповерхностном слое. Какую долю от всех атомов составляют атомы этих двух слоев?
7. Дать определение расчетной ячейки с периодическими граничными условиями. Аргументируйте полезность введения периодических граничных условий при моделировании конденсированного состояния вещества.



8. Пусть конденсированная молекулярная система имеет трансляционную симметрию по трем координатным направлениям с периодами  $a_x$ ,  $a_y$ ,  $a_z$  соответственно. Определим расчетную ячейку как прямоугольный параллелепипед, совпадающий с ячейкой периодичности и расположенный в начале координат. Для произвольной частицы, имеющей координаты  $(x, y, z)$ , выпишите формулы (указать алгоритм) для нахождения координат ее образа в расчетной ячейке.

9. Полимерная молекула в разбавленном растворе имеет состояние клубка. Для моделирования ее поведения была предложена модель, в которой полимер был представлен цепочкой из 100 шаров диаметра 1, соединенных валентными связями длины 1, а растворитель - простыми шарами диаметра 1. Расчетная ячейка была взята в форме куба с периодическими граничными условиями. Оцените общее число шаров, которое необходимо поместить в расчетную ячейку для того, чтобы в процессе тепловых флуктуаций полимерного клубка сохранялись условия разбавленного раствора, то есть, чтобы полимер не имел контактов с образами полимера в соседних ячейках.

10. Взаимодействие атомов нейтральных газов хорошо описывает потенциал Леннард-Джонса. Приведите его вид. Укажите параметры потенциала и их физический смысл. Выведите формулы для сил межмолекулярного взаимодействия, задаваемых потенциалами Леннард-Джонса.

11. Сформулировать, в чем состоит алгоритм Верле (простейшая разностная аппроксимация) для численного интегрирования классических уравнений Ньютона для системы взаимодействующих материальных частиц. С какой точностью на шаге находятся координаты атомов? Доказать! Как можно находить скорости частиц при использовании этого метода? Указать точность, с которой находятся при этом скорости.

12. Дать описание алгоритма с перескоками (или leap-frog алгоритма) для численного интегрирования классических уравнений движения взаимодействующих атомов. Вывести расчетные формулы. Привести оценки точности, с которой вычисляются координаты и скорости.

13. Привести формулы для скоростного алгоритма Верле для численного интегрирования классических уравнений движения молекулярной системы. Показать, что траектория, получаемая с применением этого метода, в точности совпадает с траекториями, которые дает применение простого алгоритма Верле и алгоритма с перескоками. В чем преимущество скоростного алгоритма Верле?

14. Описать возможные способы приведения моделируемой молекулярной системы к состоянию, отвечающему заданной температуре. Модификация уравнений движения для эффективного учета термостатирующего воздействия внешней среды.

15. Что такое "изотермическая молекулярная динамика"? Выписать уравнения движения, являющиеся аналогом уравнений Ньютона, но для которых интегралом уравнений движения является не полная энергия, а кинетическая энергия системы.

16. Дать описание "термостата Берендсена". Выписать уравнения движения для этого случая. Отметить известные недостатки применения этого метода для термостатирования молекулярной системы.

17. Привести уравнения движения молекулярной системы, использующие термостат Нозе-Гувера. Опишите, в чем состоит его применение.

18. Опишите постановку молекулярно-динамического вычислительного эксперимента по созданию цилиндрической полости, заданного радиуса, в фосфолипидном бислое.

19. Опишите постановку молекулярно-динамического вычислительного эксперимента по заключению (сжатию) макромолекулы в цилиндрическую полость, заданного радиуса.

20. Опишите возможные этапы по приготовлению и проведению молекулярно-динамических вычислительных экспериментов гидратированного фосфолипидного бислоя с включением в него каналобразующего пептида грамицидина А.

21. Сконструируйте потенциальную функцию, описывающую взаимодействие атомов с непроницаемым сфероцилиндром. Как может выглядеть вычислительный эксперимент по выращиванию полости в форме сфероцилиндра в уже имеющейся модельной молекулярной системе?

### 7.1. Основная литература:

Леск А. Введение в биоинформатику М.: БИНОМ.Лаборатория знаний, 2009. - 318с. 1 экз  
Акберова, Наталья Ивановна. Метилирование генов-супрессоров при раке простаты: учебное пособие по курсу "Биоинформатика" / Н. И. Акберова, И. И. Ибрагимова; Казан. гос. ун-т.Казань: Изд-во Казан. гос. ун-та, 2008.33 с.: ил.; 21.Библиогр.: с. 32-33 (12 назв.), 100.

### 7.2. Дополнительная литература:

Фролова, Людмила Леонидовна. Базы данных нуклеотидных последовательностей Genbank/EMBL/DDBJ. Аннотация гена arcA E.coli K12: учебное пособие по курсу "Биоинформатика" / Л. Л. Фролова, А. Я. Хидиятуллина, А. С. Кузьмина; Казан. гос. ун-т.Казань: Изд-во Казан. гос. ун-та, 2007.45 с.: ил.; 21.Библиогр.: с. 44, 50.

### 7.3. Интернет-ресурсы:

Entrez cross-database search page - <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

Биологические банки и базы данных - <http://www.nsu.ru/education/i4biol/noframes/reviewdb.html>

лист программ для молекулярной динамики - <http://www.moldyn.ru/links.htm>

Портал биоинформационных ресурсов для геномики и протеомики - <http://www.expasy.org>

форум по молекулярной биологии -

<http://www.molecularstation.com/ru/bioinformatics/biological-databases/>

## 8. Материально-техническое обеспечение дисциплины/модуля согласно утвержденному учебному плану

Освоение дисциплины "Введение в моделирование биологических макромолекул" предполагает использование следующего материально-технического обеспечения:

Мультимедийная аудитория, вместимостью более 60 человек. Мультимедийная аудитория состоит из интегрированных инженерных систем с единой системой управления, оснащенная современными средствами воспроизведения и визуализации любой видео и аудио информации, получения и передачи электронных документов. Типовая комплектация мультимедийной аудитории состоит из: мультимедийного проектора, автоматизированного проекционного экрана, акустической системы, а также интерактивной трибуны преподавателя, включающей тач-скрин монитор с диагональю не менее 22 дюймов, персональный компьютер (с техническими характеристиками не ниже Intel Core i3-2100, DDR3 4096Mb, 500Gb), конференц-микрофон, беспроводной микрофон, блок управления оборудованием, интерфейсы подключения: USB, audio, HDMI. Интерактивная трибуна преподавателя является ключевым элементом управления, объединяющим все устройства в единую систему, и служит полноценным рабочим местом преподавателя. Преподаватель имеет возможность легко управлять всей системой, не отходя от трибуны, что позволяет проводить лекции, практические занятия, презентации, вебинары, конференции и другие виды аудиторной нагрузки обучающихся в удобной и доступной для них форме с применением современных интерактивных средств обучения, в том числе с использованием в процессе обучения всех корпоративных ресурсов. Мультимедийная аудитория также оснащена широкополосным доступом в сеть интернет. Компьютерное оборудование имеет соответствующее лицензионное программное обеспечение.

Компьютерный класс, представляющий собой рабочее место преподавателя и не менее 15 рабочих мест студентов, включающих компьютерный стол, стул, персональный компьютер, лицензионное программное обеспечение. Каждый компьютер имеет широкополосный доступ в сеть Интернет. Все компьютеры подключены к корпоративной компьютерной сети КФУ и находятся в едином домене.

Программа составлена в соответствии с требованиями ФГОС ВПО и учебным планом по направлению 020400.68 "Биология" и магистерской программе Биохимия и молекулярная биология .

Автор(ы):

Акберова Н.И. \_\_\_\_\_

"\_\_" \_\_\_\_\_ 201\_\_ г.

Рецензент(ы):

Темников Д.А. \_\_\_\_\_

"\_\_" \_\_\_\_\_ 201\_\_ г.