

БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

УТВЕРЖДАЮ

Ректор Белорусского
Государственного университета

А.Д.Король

27 июня 2025 г.

Регистрационный № УД-14085/уч.



ПРИКЛАДНЫЕ АСПЕКТЫ КОМПЬЮТЕРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

Учебная программа учреждения образования по учебной дисциплине для
специальности:

1-31 03 04 Информатика

УД-матеріалы-навчальн.-методичн.
(2025.06.25 г. 11 Ф. пакета)

2025 г.

Учебная программа составлена на основе на основе ОСВО 1-31 03 04-2021 и учебного плана № G-31-1-213/уч. от 22.03.2022.

СОСТАВИТЕЛЬ:

А.М.Андреанов, профессор кафедры биомедицинской информатики факультета прикладной математики и информатики Белорусского государственного университета, доктор химических наук, профессор

РЕЦЕНЗЕНТ:

А.В.Конюх, доцент кафедры высшей математики факультета цифровой экономики УО «Белорусский государственный экономический университет», кандидат физико-математических наук, доцент

РЕКОМЕНДОВАНА К УТВЕРЖДЕНИЮ:

Кафедрой биомедицинской информатики БГУ
(протокол № 12 от 12.06.2025);

Научно-методическим советом БГУ
(протокол № 11 от 26.06.2025)

Заведующий кафедрой



В.И.Белько



Т.В. Себриева

ПОЯСНИТЕЛЬНАЯ ЗАПИСКА

Цели и задачи учебной дисциплины

Для формирования у студентов понимания принципов компьютерного моделирования биомолекул, основанного на закономерностях структурной организации белков, их конформационных свойствах, методах гомологического моделирования, виртуальном скрининге, молекулярном докинге и разработке лекарств, необходимо понимание теории и методов моделирования пространственных структур биомолекул, владение основами дизайна потенциальных лекарств, воздействующих на определенные белковые биомишени.

Цели учебной дисциплины – формирование у студентов системного представления о компьютерном моделировании биомолекул, базирующегося на знаниях принципов структурной организации белков, их конформационных свойств, методов моделирования белков по гомологии, процедурах оптимизации и уточнения моделей, молекулярной динамики, виртуального скрининга, молекулярного докинга и рациональной разработки потенциальных лекарственных препаратов.

Задачи учебной дисциплины:

1. Формирование у студентов системного представления о связи компьютерных наук с биофизикой, структурной биологией, биоинформатикой, биоорганической химией, биомедициной и смежными дисциплинами.

2. Знакомство с основными методами компьютерного моделирования пространственной структуры белковых молекул и подходами к их решению.

3. Знакомство с основными методами виртуального скрининга баз данных химических соединений.

4. Знакомство с основными методами компьютерного моделирования структурных комплексов белков с потенциальными лекарствами.

5. Изучение ряда наиболее часто используемых алгоритмов молекулярного докинга и молекулярной динамики.

6. Развитие навыков эффективного использования алгоритмов компьютерного конструирования лекарств.

7. Формирование мотивации к самостоятельным исследованиям в области компьютерного моделирования биомолекул.

Место учебной дисциплины в системе подготовки специалиста с высшим образованием.

Учебная дисциплина относится к дисциплинам специализации модуля «Программное обеспечение систем автоматизации» компонента учреждения высшего образования.

Программа составлена с учетом межпредметных связей с учебными дисциплинами. Основой для изучения учебной дисциплины являются дисциплины компонента учреждения высшего образования «Методы и

алгоритмы анализа данных», «Теория вероятностей и математическая статистика», «Введение в биоинформатику». Знания, полученные в учебной дисциплине, могут быть использованы при выполнении студентами курсовой и выпускной квалификационной работ, и являются необходимыми для успешной работы в сфере прикладной математики и информатики, а также для иной профессиональной деятельности по данной специальности.

Требования к компетенциям

Освоение учебной дисциплины «Прикладные аспекты компьютерного моделирования» должно обеспечить формирование следующей компетенции:

Универсальные компетенции:

Решать стандартные задачи профессиональной деятельности на основе применения информационно - коммуникационных технологий.

В результате освоения учебной дисциплины студент должен:

знать: основные понятия компьютерного моделирования биомолекул, структурной биологии, биофизики, биоорганической химии, биомедицины и смежных дисциплин; основные типы задач структурной биологии, биофизики, биоорганической химии и биомедицины, решаемых методами компьютерного молекулярного моделирования; алгоритмические подходы, применяемые в компьютерном моделировании биомолекул, и их характеристики; ряд методов компьютерного моделирования биомолекул для решения конкретных практических задач; основные базы данных химических соединений и биоинформационные ресурсы; ряд методов виртуального скрининга молекулярных библиотек для обнаружения химических соединений с заданными структурно-функциональными свойствами.

уметь: пользоваться основными пакетами программ для построения пространственной структуры белков и визуального представления их структуры; пользоваться основными пакетами программ для исследования динамических характеристик белков методами молекулярной динамики; пользоваться основными пакетами программ молекулярного докинга для построения и анализа структурных комплексов белков с потенциальными лекарствами; пользоваться основными биоинформационными серверами для компьютерного скрининга баз данных химических соединений.

владеть: научной терминологией данного раздела науки; устойчивыми навыками рационального использования методов компьютерного моделирования биологических молекул; базовыми навыками и умениями применения адекватного математического аппарата для решения задач компьютерного молекулярного моделирования.

Структура учебной дисциплины

Дисциплина изучается в 7-м семестре. В соответствии с учебным планом всего на изучение учебной дисциплины «Прикладные аспекты компьютерного моделирования» отведено для очной формы получения высшего образования – 200 часов, в том числе 72 аудиторных часа. **Из них:**

Лекции – 36 часов, лабораторные занятия – 30 часов, управляемая самостоятельная работа (УСР) – 6 часов.

Трудоемкость учебной дисциплины составляет 6 зачетных единиц.

Форма промежуточной аттестации – зачет.

СОДЕРЖАНИЕ УЧЕБНОГО МАТЕРИАЛА

Раздел 1. Принципы структурной организации белков

Тема 1.1. Белки – “молекулярные машины”.

Основные функции белков. Аминокислотная последовательность определяет пространственную структуру, пространственная структура – функцию. Глобулярные, фибриллярные и мембранные белки. Первичная, вторичная, третичная, четвертичная структура белка. Вторичная структура полипептидов. Антипараллельная и параллельная β -структур. β -изгибы. Методы экспериментального обнаружения вторичной структуры. Биосинтез белка; сворачивание белка *in vivo* и *in vitro*. Пост-трансляционные модификации. Стереохимия L-аминокислотных остатков. Валентные связи и углы между ними. Их колебания. Вращение вокруг валентных связей. Пептидная группа. Транс- и цис-пролины. Экспериментальные методы определения пространственной структуры белков. Банк данных белков.

Тема 1.2. Силы, стабилизирующие пространственную структуру белков.

Ван-дер-ваальсовы взаимодействия: притяжение на больших расстояниях, отталкивание – на малых. Разрешенные конформации аминокислотного остатка (карты Рамачандрана для глицина, аланина, валина, пролина). Влияние водного окружения. Водородные связи. Электрическая природа и энергия водородных связей. Геометрия водородных связей в кристаллах. Понятие об энтропии и свободной энергии. Энтропийная природа водородных связей. Электростатические взаимодействия. Влияние водного окружения на электростатические взаимодействия. Электрическое поле у поверхности и внутри белка. Диэлектрическая проницаемость. Экранировка зарядов в солевых растворах. Измерение электрических полей в белках при помощи белковой инженерии. Дисульфидные связи. Координационные связи.

Тема 1.3. Элементы термодинамики.

Свободная энергия и химический потенциал. Гидрофобные взаимодействия. Их связь с необходимостью насыщения водородных связей в воде. Доступная воде неполярная поверхность аминокислот и их гидрофобность.

Раздел 2. Методы компьютерного моделирования белков

Тема 2.1. Метод эмпирического силового поля в моделировании биомолекул.

Современное состояние проблемы. Возникновение и развитие эмпирических силовых полей. Параметризация силовых полей. Методы расчета потенциальной энергии молекулярных систем. Ограничения и приближения, современные силовые поля, перспективы развития.

Тема 2.2 Метод молекулярной механики.

Приближения, используемые в методах эмпирических силовых полей (периодические граничные условия, функции обрезания потенциала, зарядовые группы, наложенные ограничения и т.д.). Алгоритмы минимизации энергии молекулярных систем. Примеры использования молекулярной механики в расчетах биомолекул, программы.

Тема 2.3. Метод молекулярной динамики.

Формулировка задачи, алгоритмы интегрирования уравнений движения, задание начальных условий. Концепции температуры и давления в задачах молекулярной динамики. Статистические ансамбли, протоколы молекулярной динамики. Примеры использования молекулярной динамики в расчетах биомолекул, программы.

Тема 2.4. Метод Монте-Карло в моделировании биомолекул.

Принцип метода, критерий Метрополиса. Типичные алгоритмы реализации метода Монте-Карло (моделирование равновесных состояний, конформационный поиск, взаимодействия белок-лиганд). Сравнительные характеристики методов Монте-Карло и молекулярной динамики. Примеры использования методов Монте-Карло в расчетах биомолекул, программы.

Тема 2.5. Сопоставительное (гомологичное) моделирование

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

Раздел 3. Виртуальный скрининг и молекулярный докинг

Тема 3.1. Подготовка системы.

Подготовка библиотеки соединений. Предсказание структуры белков и лигандов. Гибкость белка. Гибкость лиганда. Критерии, налагаемые на физико-химические свойства потенциальных лекарственных препаратов (“правило пяти” Липинского). Построение моделей фармакофора. Виртуальный скрининг баз данных химических соединений по структурно-функциональным свойствам лигандов.

Тема 3.2. Алгоритмы докинга.

Методы постепенного конструирования. Генетические алгоритмы. Табу поиск. Моделирование отжига и метод Монте-Карло. Методы подгонки формы. Другие методы. Оценочные функции. Эмпирические оценочные функции. Оценочные функции, основанные на силовых полях. Оценочные функции, основанные на знаниях.

Тема 3.3. Фильтрование результатов виртуального скрининга.

Фильтрование по топологическим свойствам. Фильтрование с помощью консенсусных подходов. Фильтрование с помощью комбинированных

вычислительных процедур. Фильтрование по химическому разнообразию. Визуальное фильтрование. Сравнение различных методов докинга и оценки. Примеры успешного выполнения виртуального скрининга. Перспективы. Области применения и ограничения молекулярного докинга. Докинг в полярные центры связывания, содержащие молекулы воды. Докинг в центры связывания, содержащие кофакторы. Влияние таутомерии на результаты докинга.

Раздел 4. Методы компьютерного конструирования лекарств

Тема 4.1. Описание пространства лигандов и мишеней.

Пространство лигандов. Пространство мишеней. Пространство лиганд-белковых взаимодействий.

Тема 4.2. Методы хемогеномики, основанные на информации о лигандах.

Аннотирование библиотек лигандов. Привилегированные структуры. Скрининг *in silico* с использованием данных о лигандах.

Тема 4.3. Методы хемогеномики, основанные на информации о мишенях.

Сравнение аминокислотных последовательностей. Сравнение белковых структур. Сравнение молекулярных полей. Сравнение пространственных структур.

УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКАЯ КАРТА УЧЕБНОЙ ДИСЦИПЛИНЫ

Очная (дневная) форма получения высшего образования с применением дистанционных образовательных технологий
(ДОТ)

Номер раздела, темы	Название раздела, темы	Количество аудиторных часов					Форма контроля знаний	
		Лекции	Практические занятия	Семинарские занятия	Лабораторные занятия	Иное		
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	Принципы структурной организации белков							
1.1	Белки – “молекулярные машины”	4						Устный опрос
1.2	Силы, стабилизирующие пространственную структуру белков	4			2			Устный опрос Отчет о лабораторной работе
1.3	Элементы термодинамики	4			2			Устная защита проекта
2	Методы компьютерного моделирования белков							
2.1	Метод эмпирического силового поля в моделировании биомолекул	2						Устный опрос
2.2	Метод молекулярной механики	2						Устный опрос
2.3	Метод молекулярной динамики	2			6			Устная защита проекта
2.4	Метод Монте-Карло в моделировании биомолекул	2						

2.5	Сопоставительное (гомологичное) моделирование	2					
3	Виртуальный скрининг и молекулярный докинг						
3.1	Подготовка системы	4			6		Отчет о лабораторной работе Контрольная работа
3.2	Алгоритмы докинга	2			4		Устный опрос Отчет о лабораторной работе
3.3	Фильтрование результатов виртуального скрининг	2			4	2	Устный опрос
4	Методы компьютерного конструирования лекарств						
4.1	Описание пространства лигандов и мишеней.	2			2		Устная защита проекта
4.2	Методы хемогеномики, основанные на информации о лигандах.	2			2	2	Устный опрос Контрольная работа
4.3	Методы хемогеномики, основанные на информации о мишенях.	2			2	2	Отчет о лабораторной работе
		36			30	6	

ИНФОРМАЦИОННО-МЕТОДИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Основная литература

1. Голубева, Н. В. Математическое моделирование систем и процессов: учебное пособие / Н. В. Голубева. - 4-е изд., испр. и доп. - Санкт-Петербург; Москва; Краснодар: Лань, 2024. - 243 с. - URL: <https://e.lanbook.com/book/179611>.
2. Юмагулов, М. Г. Введение в нелинейную динамику: теория, приложения, модели: Учебное пособие для вузов. - Санкт-Петербург: Лань, 2024. - 368 с. - URL: <https://e.lanbook.com/book/382073>.
3. Горлач, Б. А. Математическое моделирование. Построение моделей и численная реализация : учебное пособие для студентов вузов, / Б. А. Горлач, В. Г. Шахов. - Изд. 5-е, стер. - Санкт-Петербург ; Москва ; Краснодар : Лань, 2023. - 291 с. - URL: <https://e.lanbook.com/book/305219>.

Дополнительная литература

1. Хельтье Х.-Д., Зиппль В., Роньян Д., Фолькерс Г. “Молекулярное моделирование. Теория и практика”. – Москва: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2010. – 318 с.
2. Андрианов А.М. “Конформационный анализ белков. Теория и приложения”. – Минск: Издательский дом “Беларусская наука”. – 2013. – 518 с.
3. Шульц Г., Ширмер Р. “Принципы структурной организации белков”. – Москва: Мир, 1982. – 349 с.
4. Финкельштейн А.В., Птицын О.Б. “Физика белка. Курс лекций”. – Москва: Университет, 2002. – 365 с.
5. Шайтан К. В., Сарайкин С. С. Метод молекулярной динамики. (www.moldyn.ru/library/md/DEFAULT.HTM).
6. Шайтан К. В. Молекулярная динамика пептидов. (www.moldyn.ru/bioinzhenerija/doc/stat/moldyn.htm).
7. Материалы 1-й Национальной конференции «Информационно-вычислительные технологии в решении фундаментальных научных проблем и прикладных задач химии, биологии, фармацевтики и медицины» (www.ivtn.ru).
8. Ю. Б. Филиппович. Основы биохимии. — М.: Агар, 1999.
9. Новые технологии в биомедицине: биоинформатика. Арчаков А. И., Поройков В. В., Белкина Н. В., Гусев С. А., Дубанов А. В., Иванов А. С., Лагунин А. А., Лисица А. В., Скворцов В. С., Соболев Б. Н. НИИ биомедицинской химии РАМН, 1983 (www.ibmh.msk.su/bioinformatics/i/i01-poster-rus.htm).

Перечень рекомендуемых средств диагностики и методика формирования итоговой отметки

Для аттестации обучающихся на соответствие их персональных достижений поэтапным и конечным требованиям образовательной программы создаются фонды оценочных средств, включающие типовые задания, контрольные работы и тесты. Оценочными средствами предусматривается оценка способности обучающихся к творческой деятельности, их готовность вести поиск решения новых задач, связанных с недостаточностью конкретных специальных знаний и отсутствием общепринятых алгоритмов.

Для диагностики компетенций в рамках учебной дисциплины рекомендуется использовать следующие формы:

1. Устная форма: опросы, устная защита лабораторных работ, устная защита проекта.

2. Письменная форма: отчеты по лабораторным работам, две контрольные работы.

Формой промежуточной аттестации по дисциплине «Прикладные аспекты компьютерного моделирования» учебным планом предусмотрен зачёт.

Примерный перечень тем контрольных работ

1. Виртуальный скрининг потенциальных лекарственных препаратов в базах данных химических соединений
2. Компьютерное моделирование структурных комплексов низкомолекулярных химических соединений с биологическими мишенями методом молекулярного докинга
3. Вторичная структура белков и методы ее определения
4. Нековалентные взаимодействия в белках
5. Термодинамика белковых структур
6. Молекулярная механика и силовые поля
7. Метод Монте-Карло и гомологичное моделирование
8. Комплексное применение методов молекулярного моделирования

Описание инновационных подходов и методов к преподаванию учебной дисциплины

При организации образовательного процесса большинства практических занятий используется *практико-ориентированный подход*, который предполагает:

- освоение содержания образования через решения практических задач;

- приобретение навыков эффективного выполнения разных видов профессиональной деятельности.

Также при организации образовательного процесса используются *методы группового обучения, проектного обучения и учебной дискуссии*. Студентам предлагается выполнить часть домашних заданий в форме проекта в группах до 4 человек. Задания предполагают предварительное обсуждение в форме мозгового штурма.

Выполнение проекта предусматривает самостоятельную работу с научными и техническими источниками по теме курса, самостоятельный поиск и выбор способа решения задачи, составление плана и разделение задач между участниками группы.

В конце курса предусмотрена устная защита проекта с критическим анализом идей, сгенерированных в ходе мозгового штурма, и ретроспективой выполненной работы.

Комбинация методов предполагает

- ориентацию на генерирование идей, реализацию групповых студенческих проектов, развитие предпринимательской культуры;
- способ организации учебной деятельности студентов, развивающий актуальные для учебной и профессиональной деятельности навыки планирования, самоорганизации, сотрудничества и предполагающий создание собственного продукта;
- приобретение навыков для решения исследовательских, творческих, социальных, предпринимательских и коммуникационных задач.
- появление нового уровня понимания изучаемой темы, применение знаний (теорий, концепций) при решении проблем, определение способов их решения.

Методические рекомендации по организации самостоятельной работы обучающихся

Для организации самостоятельной работы студентов по учебной дисциплине следует использовать современные информационные технологии: разместить в сетевом доступе комплекс учебных и учебно-методических материалов (учебно-программные материалы, учебное издание для теоретического изучения дисциплины, презентации лекций, методические указания к практическим занятиям, электронные версии домашних заданий, материалы текущего контроля и промежуточной аттестации, позволяющие определить соответствие учебной деятельности обучающихся требованиям образовательного стандарта высшего образования и учебно-программной документации, в том числе вопросы для подготовки к зачету, задания, вопросы для самоконтроля, список рекомендуемой литературы, информационных ресурсов и др.).

Управляемая самостоятельная работа (консультационно-методическая поддержка и контроль) дисциплины обеспечивается средствами образовательного портала БГУ LMS Moodle.

Примерный перечень вопросов к зачету

1. Экспериментальные методы определения третичной структуры белков. Рентгеноструктурный анализ. Спектроскопия ЯМР. Криоэлектронная микроскопия.
2. Оптическая изомерия α -аминокислот. Пептидная связь и ее свойства.
3. Методы эмпирических силовых полей.
4. Лиганды агонисты и антагонисты. Аффинность связывания.
5. Методы компьютерного конструирования лекарств.
6. Силовое поле молекулярной механики.
7. Проблемы теоретических подходов к предсказанию трехмерной структуры белков. Программа Rosetta.
8. Нерегулярные вторичные структуры белков.
9. Метод молекулярной статики. Потенциальная функция энергии.
10. Белки и их классификация.
11. Методы *de novo* моделирования белков.
12. Структурная организация белков. Регулярные вторичные структуры.
13. Метод сопоставительного моделирования белков.
14. Карта Рамачандрана.
15. Метод молекулярной динамики.
16. Фолдинг белка. Парадокс Левинталя.
17. Молекулярный докинг.
18. Взаимодействия, стабилизирующие структуру белков.
19. Оценочные функции докинга.
20. Взаимодействия Ван-дер-Ваальса.
21. Межмолекулярные взаимодействия в приближении методов эмпирического силового поля.
22. Энергия Гиббса, энталпия, энтропия.
23. Рентгеноструктурный анализ белков. Банк данных белков.
24. Нерегулярные участки белков. β -изгибы и петли. Роль нерегулярных участков белков в формировании третичной структуры.
25. Основные функции белков.
26. Метод молекулярной динамики.
27. Глобулярные и фибриллярные белки.
28. Методы предсказания структуры белков *de novo*.
29. Потенциальная энергия молекулярных систем в приближении

классической механики.

30. Водородные связи. Природа водородных связей. Геометрия водородных связей в кристаллах.
31. Предсказание структуры белков с помощью программы Rosetta.
32. Понятие энтропии и свободной энергии.
33. Метод молекулярной динамики. Формулировка задачи. Уравнения движения. Приближения метода.
34. Нерегулярные участки белков. β -изгибы и петли. Роль нерегулярных участков в формировании третичной структуры белков.
35. Метод молекулярного докинга. Преимущества и недостатки.
36. Свободная энергия молекулы.
37. Рентгеноструктурный анализ белков. Ограничения метода.
38. Гидрофобные взаимодействия.
39. Метод спектроскопии ЯМР. Преимущества и недостатки метода.
40. Эмпирическое силовое поле. Параметризация силовых полей.
41. Криоэлектронная спектроскопия белков.
42. Приближения метода эмпирических силовых полей.
43. Построение моделей фармакофора. Виртуальный скрининг баз данных химических соединений по структурно-функциональным свойствам лигандов.
44. Метод молекулярной статики. Потенциальная функция энергии.
45. Регулярные вторичные структуры белков.
46. Степень сродства лиганда к рецептору (аффинность связывания). Константа диссоциации.
47. Потенциал Леннард-Джонса.
48. Проблемы теоретических подходов к предсказанию трехмерной структуры белков.
49. Валентные и невалентные взаимодействия.
50. Критерии, налагаемые на физико-химические свойства потенциальных лекарственных препаратов (“правило пяти” Липинского).
51. Взаимодействия, стабилизирующие структуру белков.
52. Оценочные функции докинга.
53. Нерегулярные участки белков. β -изгибы и петли. Роль нерегулярных участков белков в формировании третичной структуры.
54. Активный центр белка.
55. Методы молекулярной механики.
56. Лиганды: агонисты.
57. Методы эмпирических силовых полей.
58. Методы *de novo* моделирования белков.
59. Оптическая изомерия α -аминокислот. Пептидная связь и ее свойства.

ПРОТОКОЛ СОГЛАСОВАНИЯ УЧЕБНОЙ ПРОГРАММЫ УО

Название учебной дисциплины, с которой требуется согласование	Название кафедры	Предложения об изменениях в содержании учебной программы учреждения высшего образования по учебной дисциплине	Решение, принятое кафедрой, разработавшей учебную программу (с указанием даты и номера протокола)
Учебная дисциплина не требует согласования			

Заведующий кафедрой биомедицинской
информатики
кандидат физико-математических наук, доцент



В.И.Белько

12.06.2025

ДОПОЛНЕНИЯ И ИЗМЕНЕНИЯ К УЧЕБНОЙ ПРОГРАММЕ УО
на _____ / _____ учебный год

№ п/п	Дополнения и изменения	Основание

Учебная программа пересмотрена и одобрена на заседании кафедры
(протокол № _____ от _____ 202_ г.)

Заведующий кафедрой

УТВЕРЖДАЮ
Декан факультета