

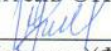


МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования  
«Дальневосточный федеральный университет»  
(ДВФУ)

**ШКОЛА БИМЕДИЦИНЫ**

«СОГЛАСОВАНО»

Школа биомедицины  
Руководитель ОП

 Усов В.В.  
(подпись) (Ф.И.О. рук. ОП)

«17» сентября 2018 г



«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Департамента  
клинической медицины

 Гельцер Б.И.  
(подпись)

«17» сентября 2018 г

**РАБОЧАЯ ПРОГРАММА УЧЕБНОЙ ДИСЦИПЛИНЫ**

Молекулярно-генетические технологии в медицине

**31.05.01 «Лечебное дело»**

**Форма подготовки очная**

Курс 5

лекции 18 час.

практические занятия 36 часов.

лабораторные работы не предусмотрены

всего часов аудиторной нагрузки 54 часов.

самостоятельная работа 18 часов.

реферативные работы (1)

контрольные работы ( )

зачет 5 курс (10 семестр).

Экзамен не предусмотрен

Рабочая программа составлена в соответствии с требованиями федерального государственного образовательного стандарта высшего образования (уровень подготовки специалитет), утвержденного приказом Министерства образования и науки РФ от 09.02.2016 № 95.

Рабочая программа дисциплины обсуждена на заседании Департамента клинической медицины. Протокол № \_\_ от «\_» \_\_\_\_\_ 2018 г.

Составитель: д.м.н., профессор Серебряная Н.Б., к.б.н., доцент Кумейко В.В.

**Оборотная сторона титульного листа РПУД**

**I. Рабочая программа пересмотрена на заседании кафедры:**

Протокол от «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ г. № \_\_\_\_\_

Заведующий кафедрой \_\_\_\_\_  
(подпись) (И.О. Фамилия)

**II. Рабочая программа пересмотрена на заседании кафедры:**

Протокол от «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ г. № \_\_\_\_\_

Заведующий кафедрой \_\_\_\_\_  
(подпись) (И.О. Фамилия)

## АННОТАЦИЯ

Дисциплина «Молекулярно-генетические технологии в медицине» предназначена для студентов, обучающихся по образовательной программе высшего образования 31.05.01 «Лечебное дело», входит в вариативную часть учебного плана дисциплиной по выбору, реализуется на 5 курсе в 10 семестре. Общая трудоемкость дисциплины составляет 72 часа, 2 зачетных единицы.

При разработке рабочей программы учебной дисциплины использован Федеральный государственный образовательный стандарт высшего образования по специальности 31.05.01 «Лечебное дело» (уровень подготовки специалист).

Программа курса опирается на базовые врачебные знания, полученные специалистами.

Дисциплина логически и содержательно связана с такими курсами, как «Биология», «Информатика, медицинская информатика», «Биология», «Биохимия», «Гистология, эмбриология, цитология», «Фармакология», «Клиническая биохимия биологических жидкостей», «Биохимия патологических процессов», «Клиническая и лабораторная диагностика», «Иммунология».

**Цель** освоения дисциплины: подготовка студентов к научно-исследовательской деятельности, связанной с моделированием биомолекул, а также сложных молекулярных систем: комплексов, растворов, поверхностей раздела фаз

### **Задачи:**

- 1) ознакомление с современными достижениями в области компьютерного моделирования динамики биомолекулярных объектов и систем;

- 2) Обучение работе с современными базами данных, пакетами программ по молекулярному моделированию и молекулярной динамике с использованием высокопроизводительных вычислительных систем
- 3) овладение современными методами молекулярного моделирования биоструктур.
- 4) готовность к профессиональной эксплуатации современного исследовательского оборудования и приборов.

«Молекулярно-генетические технологии в медицине» является важной дисциплиной для подготовки студентов направления 31.05.01 «Лечебное дело». Она призвана расширить методологический арсенал студента и научить его пользоваться современными инструментами, появившимися в области современной биологии и медицины. В связи со стремительным развитием методов проведения экспериментов *in silico*, необходимо развить умение применять эти методы для эффективного проведения биохимических, фармакологических и медицинских исследований.

Для успешного изучения дисциплины «Молекулярно-генетические технологии в медицине» у обучающихся должны быть сформированы следующие предварительные компетенции:

ОПК-7 - готовность к использованию основных физико-химических, математических и иных естественнонаучных понятий, и методов при решении профессиональных задач;

ПК-20 - готовность к анализу и публичному представлению медицинской информации на основе доказательной медицины;

ПК-21 - способностью к участию в проведении научных исследований;

ПК-22 - готовностью к участию во внедрении новых методов и методик, направленных на охрану здоровья граждан.

В результате изучения данной дисциплины у студентов формируются следующие общекультурные и профессиональные компетенции:

Код и формулировка компетенции	Этапы формирования компетенции	
ОПК-7 - готовность к использованию основных физико-химических, математических и иных естественнонаучных понятий, и методов при решении профессиональных задач;	Знает	<ul style="list-style-type: none"> <li>– место и роль молекулярного моделирования в медицине;</li> <li>– основные понятия, определения, методы и подходы, используемые молекулярно-генетических исследованиях в медицине;</li> <li>– области использования молекулярно-генетических технологий в фармакологии и клинической медицине;</li> <li>– биомедицинские задачи, решаемые подходами молекулярно-генетического моделирования</li> </ul>
	Умеет	– Формулировать задачи молекулярно-генетических исследований в медицине
	Владеет	Понятийным аппаратом, и основами организации молекулярно-генетических исследований в медицине
ПК-2 - способность и готовностью к проведению профилактических медицинских осмотров, диспансеризации и осуществлению диспансерного наблюдения	Знает	Основа организации медицинских осмотров с целью проведения генетических исследований
	Умеет	Организовать медицинские осмотры с целью проведения генетических исследований
	Владеет	Навыком организации медицинских осмотров с целью проведения генетических исследований
ПК-21 - способность к участию в проведении научных исследований	Знает	Приемы постановки и использования технологий для проведения молекулярно-генетических исследований в медицине
	Умеет	Планировать молекулярно-генетических исследований в медицине;
	Владеет	Навыком планирования молекулярно-генетических исследований в медицине;

Для формирования вышеуказанных компетенций в рамках дисциплины «Молекулярно-генетические технологии в медицине» применяются следующие методы активного/интерактивного обучения: лекция-визуализация (2 час.), круглый стол (6 час.).

# **I. I. СТРУКТУРА И СОДЕРЖАНИЕ ТЕОРЕТИЧЕСКОЙ ЧАСТИ КУРСА (18 ЧАСОВ)**

## **МОДУЛЬ 1. Основы компьютерного моделирования биомолекул (6 час.)**

### **Раздел 1. Применение компьютерных технологий в биоорганической химии и биотехнологии, и молекулярной фармакологии.**

**Тема 1.** Основы представления структуры биомолекул на компьютере и история визуализации молекул (2 час.).

Введение в дисциплину. Предмет курса. Основные понятия молекулярного моделирования. Единицы измерения в "молекулярном мире". Характерные единицы массы, энергии, времени. О числе частиц в моделируемой молекулярной системе. Эффективный учет растворителя. Периодические граничные условия. Основные представления о силовых полях. Функциональный вид взаимодействий. Невалентные взаимодействия: ван-дер-ваальсовы и кулоновские силы. Радиус обрезания. Комбинационные правила. Экранирование кулоновского потенциала. Алгоритмы вычисления невалентных взаимодействий. Эффективные алгоритмы, использующие конечный радиус взаимодействия. Наиболее распространенные силовые поля.

*Используемые активные и интерактивные методы: проблемная лекция, лекция визуализация (2 час.).*

### **Тема 2. Современные базы данных по структуре биомолекул (4 час.)**

Понятие о поверхности потенциальной энергии. Минимум, переходное состояние и интермедиат. Гессиант и его использование для характеристики точек. Глобальная и локальная минимизация геометрии. Алгоритмы локальной минимизации. Понятие о порядке минимизатора. Минимизаторы нулевого, первого и второго порядка. Метод симплексов и биекций. Метод

следования градиенту, метод сопряженных градиентов. Метод Ньютона и Ньютона-Рафсона. Алгоритмы глобальной минимизации геометрии. Метод Монте-Карло.

Критерий Метрополиса. Общие представления о генетическом алгоритме минимизации.

*активные и интерактивные методы: проблемная лекция, лекция визуализация (3 час.).*

## **МОДУЛЬ II. Особенности моделирования структуры белков (6 час.)**

**Раздел 1. Особенности структуры и классификации белков. Базы данных по 3D-структуре белков.**

**Тема 1.** Предсказание пространственной структуры белка по аминокислотной последовательности методом сравнительного моделирования. Современные интернет-серверы для моделирования 3D-структуры белков (5 часов).

Динамика молекулярных систем. Уравнения движения: Ньютона, Лагранжа, Гамильтона. Молекулярная динамика. Численное интегрирование уравнений движения. Алгоритм Верле (простейшая разностная аппроксимация). Алгоритм с перескоками (leap-frog алгоритм). Скоростной алгоритм Верле.

*Используемые активные и интерактивные методы: проблемная лекция, лекция визуализация (4 час.).*

**Тема 2.** Оптимизация 3D-структуры биомолекул методом молекулярной динамики (2 час.)

Динамика сложных систем. Взаимодействие с окружением. Типы молекулярных ансамблей. Учет влияния внешней среды. Термостаты. Температура. Мгновенная температура. Уравнения движения молекулярной системы, учитывающие наличие термостата. Изотермическая молекулярная динамика (метод масштабирования). Термостат Берендсена. Термостат Нозе-

Гувера. Стохастическое воздействие окружающей среды. Броуновская динамика.

*Используемые активные и интерактивные методы: проблемная лекция, лекция визуализация (2 час.).*

**МОДУЛЬ III. Изучение 3D-структуры комплексов биомолекул и применение моделирования для решения задач биотехнологии и молекулярной фармакологии (6 час.)**

**Раздел 1. Моделирование комплексов белок-лиганд и белок-белок**

**Тема 1.** Молекулярный докинг с «жестким» и «подвижным» лигандом (2 час.)

Методы анализа данных молекулярного моделирования. Функции радиального распределения. Характеристики и представление молекулярно-динамических траекторий. Колебания молекул. Термодинамические характеристики.

*Используемые активные и интерактивные методы: проблемная лекция, лекция визуализация (2 час.).*

**Тема 2.** Применение молекулярного моделирования к моделированию биологических макромолекул, наноструктур, молекул в растворе. Молекулярный докинг для поиска ингибиторов вирусных белков (2 час.)

Использование молекулярного моделирования в генерировании структуры белков.

*Используемые активные и интерактивные методы: проблемная лекция, лекция визуализация (2 час.).*

**Тема 3.** Моделирование олигомерных белковых комплексов. Молекулярный докинг для поиска ингибиторов ионных каналов (2 час.).

Генерирование структуры белков с использованием средств молекулярной механики и динамики.

*Используемые активные и интерактивные методы: проблемная лекция, лекция визуализация (2 час.).*



## **II. СТРУКТУРА И СОДЕРЖАНИЕ ПРАКТИЧЕСКОЙ ЧАСТИ (36 ЧАСОВ)**

**Занятие 1.** Примеры использования методов компьютерного моделирования в биоорганической химии. Знакомство и обучение работе с молекулярными редакторами (RASMOL, VEGA ZZ, SPDBV) для визуализации структуры молекул (6 час.).

1. Знакомство с форматами файлов для описания структуры молекул, способами визуализации структуры молекул и расчетом физико-химических свойств молекул.
2. Интернет серверы для моделирования структуры молекул и базы данных по структуре низкомолекулярных

**Занятие 2.** Работа с современными базами данных по структуре молекул: NCBI, PDB, PubChem, CCDC (6 час.)

**Занятие 3.** Основы метода сравнительного моделирования структуры белков по их аминокислотной последовательности. Моделирование структуры вирусных белков и ионных каналов (6 час.)

**Занятие 4.** Молекулярный докинг белок-лиганд и белок-белок. Докинг вирусных белков-мишеней с низкомолекулярными лигандами для поиска потенциальных ингибиторов (6 час.)

**Занятие 5.** Молекулярный докинг белок-белок и докинг ионных каналов с пептидами для поиска потенциальных модуляторов (6 час.).

**Занятие 6.** Оптимизация и анализ структуры комплексов с использованием высокопроизводительных вычислений (6 час.).

### **III. УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ОБУЧАЮЩИХСЯ**

Учебно-методическое обеспечение самостоятельной работы обучающихся по дисциплине «Молекулярно-генетические технологии в медицине» представлено в Приложении 1 и включает в себя:

- план-график выполнения самостоятельной работы по дисциплине, в том числе примерные нормы времени на выполнение по каждому заданию;
- характеристика заданий для самостоятельной работы студентов и методические рекомендации по их выполнению;
- требования к представлению и оформлению результатов самостоятельной работы;
- критерии оценки выполнения самостоятельной работы.

#### IV. КОНТРОЛЬ ДОСТИЖЕНИЯ ЦЕЛЕЙ КУРСА

№ п/п	Контролируемые модули/ разделы / темы дисциплины	Коды и этапы формирования компетенций	Оценочные средства - наименование		
			текущий контроль	промежуточная аттестация	
	<b>МОДУЛЬ 1.</b> Основы компьютерного моделирования биомолекул <b>МОДУЛЬ II.</b> Особенности моделирования структуры белков	ОПК-7 - готовность к использованию основных физико-химических, математических и иных естественнонаучных понятий, и методов при решении профессиональных задач;	Знает	УО-1 Собеседование	Вопросы зачета 1 семестр -1-10
			Умеет	ПР-1 Тест	ПР-1 Тест
			Владеет	УО-3 Доклад, сообщение	УО-2 Коллоквиум
	<b>МОДУЛЬ III.</b> Изучение 3D-структуры комплексов биомолекул и применение моделирования для решения задач биотехнологии и молекулярной фармакологии	ПК-2 - способность и готовностью к проведению профилактических медицинских осмотров, диспансеризации и осуществлению диспансерного наблюдения	Знает	УО-1 Собеседование	Вопросы зачета 1 семестр -11-36
			Умеет	ПР-1 Тест	ПР-1 Тест
			Владеет	УО-3 Доклад, сообщение	УО-2 Коллоквиум
	<b>МОДУЛЬ 1.</b> Основы компьютерного моделирования биомолекул <b>МОДУЛЬ II.</b> Особенности моделирования структуры белков <b>МОДУЛЬ III.</b> Изучение 3D-структуры комплексов биомолекул и применение моделирования для решения задач биотехнологии и молекулярной фармакологии	ПК-21 - способность к участию в проведении научных исследований	Знает	УО-1 Собеседование	Вопросы зачета 1 семестр -1-36
			Умеет	ПР-1 Тест	ПР-1 Тест
			Владеет	УО-3 Доклад, сообщение	УО-2 Коллоквиум

Контрольные и методические материалы, а также критерии и показатели, необходимые для оценки знаний, умений, навыков и

характеризующие этапы формирования компетенций в процессе освоения образовательной программы представлены в Приложении 2.

## **V. СПИСОК УЧЕБНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ И ИНФОРМАЦИОННО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ДИСЦИПЛИНЫ**

### **Основная литература**

*(электронные и печатные издания)*

1. Клиническая генетика. Геномика и протеомика наследственной патологии [Электронный ресурс] : учебное пособие / Мутовин Г.Р. - 3-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010.  
<http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970411520.html>
2. Романовский, И.В. Биоорганическая химия / И.В. Романовский, В.В. Болтроменюк, Л.Г. Гидранович, О.Н. Ринейская; под обз.ред. И.В. Романовского. – Мнск.: Новое знание, 2015. – 504с.  
[http://e.lanbook.com/books/element.php?pl1\\_id=64890](http://e.lanbook.com/books/element.php?pl1_id=64890)

### **Дополнительная литература**

*(электронные и печатные издания)*

1. Фармацевтическая биотехнология [Электронный ресурс] / Орехов С.Н. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.  
<http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970424995.html>

### **Перечень ресурсов информационно-телекоммуникационной сети**

#### **«Интернет»**

1. Информационный проект «MolBiol» по классической и молекулярной биологии: <http://www.molbiol.ru/>
2. Портал по биоинформатике, программированию и анализу данных: <http://www.bioinformatics.ru/>
3. Сайт Европейского Биоинформатического Института (The European Bioinformatics Institute, EMBL-EBI): <http://www.ebi.ac.uk/>

4. BLAST: Сайт компьютерных программ, служащих для поиска гомологов белков или нуклеиновых кислот: <http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>
5. GenBank: База данных аннотированных нуклеотидных последовательностей ДНК и РНК: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>
6. UniProt: База данных аннотированных аминокислотных последовательностей белков: <http://www.uniprot.org/>
7. PDB: Банк данных пространственных структур белков и нуклеиновых кислот: <http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>
8. SCOPUS: Библиографическая и реферативная база данных научных статей: <http://www.scopus.com/>
9. Web of Science: поисковая платформа, объединяющая реферативные базы данных публикаций в научных журналах и патентов: <https://apps.webofknowledge.com/>
10. PubMed: реферативная база данных медицинских и биологических публикаций Национального центра биотехнологической информации США (NCBI): <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

#### **Перечень информационных технологий и программного обеспечения**

1. Использование программного обеспечения MS Office (Power Point, Word, Excel), Gimp, Adobe Reader, MEGA, Clustal, NJplot, GROMACS, PyMol, VMD, SPDBV, Discovery Studio Visualizer, UCSF Chimera.
2. Использование видеоматериалов портала <http://www.youtube.com>
3. Использование и работа со свободной энциклопедией «Википедия» <https://ru.wikipedia.org/>
4. Использование информационных материалов Научной библиотеки ДВФУ и связанных ресурсов.
5. Использование перечисленных выше и иных ресурсов информационно-телекоммуникационной сети «Интернет».



## VI. МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ ПО ОСВОЕНИЮ ДИСЦИПЛИНЫ

Основным источником информации и структурирующим знания компонентом по дисциплине «Молекулярно-генетические технологии в медицине» является цикл лекций. Методика работы с лекционным материалом.

1. Обязательным условием является посещение всех лекций и конспектирование излагаемого материала.

2. Усвоение и закрепление материалов лекции необходимо проводить в первые дни после её прослушивания, так как это потребует наименьших затрат времени на изучение данной темы.

3. Вначале необходимо изучить конспект лекции, схемы и рисунки, приведённые в нём. При необходимости следует обратиться к рекомендованной литературе и дополнить лекционные сведения.

4. В заключение мысленно проработать ответы на вопросы плана лекции.

5. В случае пропуска лекции изучение материала по теме лекции проводить по рекомендованной литературе. При этом значительно увеличивается время самоподготовки.

6. Повторно возвратиться к материалам лекции необходимо: при подготовке к итоговому занятию; при подготовке к итоговому контролю (при этом необходимо обратить внимание на объём контрольных вопросов).

Работа с учебной и научной литературой является главной формой самостоятельной работы и необходима при подготовке к устному опросу, контрольным работам, зачету. Она включает проработку лекционного материала, изучение рекомендованных источников и литературы по тематике лекций.

Конспект лекции должен содержать реферативную запись основных вопросов лекции, предложенных преподавателем схем (при их демонстрации), основных источников и литературы по темам, выводы по



каждому вопросу. Конспект должен быть выполнен в отдельной тетради по предмету. Он должен быть аккуратным, хорошо читаемым, не содержать не относящуюся к теме информацию или рисунки. Конспекты научной литературы при самостоятельной подготовке к занятиям должны быть выполнены также аккуратно, содержать ответы на каждый поставленный в теме вопрос, иметь ссылку на источник информации с обязательным указанием автора, названия и года издания используемой научной литературы. Конспект может быть опорным (содержать лишь основные ключевые позиции), но при этом позволяющим дать полный ответ по вопросу, может быть подробным. Объем конспекта определяется самим студентом. В процессе работы с учебной и научной литературой студент может:

- делать записи по ходу чтения в виде простого или развернутого плана (создавать перечень основных вопросов, рассмотренных в источнике);
- составлять тезисы (цитирование наиболее важных мест статьи или монографии, короткое изложение основных мыслей автора);
- готовить аннотации (краткое обобщение основных вопросов работы);
- создавать конспекты (развернутые тезисы, которые).

Выбрав нужный источник, следует найти интересующий раздел по оглавлению или алфавитному указателю, а также одноименный раздел конспекта лекций или учебного пособия. В случае возникших затруднений в понимании учебного материала следует обратиться к другим источникам, где изложение может оказаться более доступным.

Необходимо отметить, что работа с литературой не только полезна как средство более глубокого изучения любой дисциплины, но и является неотъемлемой частью профессиональной деятельности будущего выпускника.

Одной из форм самостоятельной работы с научной литературой является выполнение творческих заданий - написании научно-популярных статей, подробно разобранные и представленные в Приложении 1.

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

Для лекционных и практических занятий необходима аудитория (компьютерный класс) с учебной доской и мультимедийным оборудованием (персональный компьютер или ноутбук, проектор с экраном или монитор) для проведения презентаций. Для практических занятий необходима аудитория (компьютерный класс) с персональными компьютерами для каждого студента для выполнения практических упражнений и контрольных работ.



МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования  
«Дальневосточный федеральный университет»  
(ДВФУ)

---

**ШКОЛА БИОМЕДИЦИНЫ**

**УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ  
РАБОТЫ ОБУЧАЮЩИХСЯ**

«Молекулярно-генетические технологии в медицине»  
**31.05.01 «Лечебное дело» Форма подготовки очная**

**Владивосток  
2016**

Самостоятельная работа включает:

1. библиотечную и домашнюю работу с учебной литературой и конспектом лекций,
  2. подготовку к практическим занятиям,
  3. выполнение индивидуального задания
  4. подготовку реферата
- 3) подготовку к тестированию и контрольному собеседованию (зачету)

Порядок выполнения самостоятельной работы студентами определен планом-графиком выполнения самостоятельной работы по дисциплине.

### **План-график выполнения самостоятельной работы по дисциплине**

<b>№ п/п</b>	<b>Дата/сроки выполнения</b>	<b>Вид самостоятельной работы</b>	<b>Примерные нормы времени на выполнение (час)</b>	<b>Форма контроля</b>
<b>1 год обучения</b>				
1	1 неделя	Реферат Индивидуальное задание	2 часа	УО-3-Доклад, сообщение
2	1-16 неделя	Презентация по теме реферата Представление результатов индивидуального задания	12 часов	ПУО-3-Доклад, сообщение
3	17-18 неделя	Подготовка к зачету	4 часа	УО-1- Собеседование ПР-1 - Тест

## Темы докладов и рефератов

По дисциплине 18 часов самостоятельной работы, в рамках этих часов выполняется 1 реферат по предложенным темам.

1. ДНК-технологии в медицинской генетике.
2. Достижения транскриптомики и протеомики в медицинской генетике.
3. Генетические базы данных. Базы данных по медицинской генетике.
3. Картирование и клонирование генов наследственных болезней. Анализ сцепления и генетическое картирование Генетический полиморфизм.
4. Современные алгоритмы пренатальной диагностики наследственных болезней.
5. Клонирование в исследовании и лечении заболеваний человека
6. Экспериментальные модели в иммуногенетике
7. Применение ИТ в молекулярной генетике»
8. Основы клеточных биотехнологий
9. Инсулин и медицинские биотехнологии: диабет, биосинтез, продукция, новые типы инсулина.
10. Гормон роста и другие гормоны и медицинские биотехнологии: человеческий гормон роста, соматотропин животных, ферментация и восстановление, другие рекомбинантные гормоны.
11. Медицинские биотехнологии и гемоглобин, сывороточный альбумин и лактоферрин.
12. Медицинские биотехнологии и гемофилия.
13. Медицинские биотехнологии и антикоагулянты и тромболитические агенты: гепарин, гирудин, тканевой активатор плазминогена.
14. Медицинские биотехнологии и ингибиторы ферментов: апротинин,  $\alpha$ 1-антитрипсин, глюкобай, липстатин.
15. Медицинские биотехнологии и реконструкция тканей: традиционные подходы, матричная тканевая регенерация (англ. scaffold-guided tissue regeneration), 3D-клеточные культуры, стволовые клетки.

16. Медицинские биотехнологии и интерфероны и интерлейкины: свойства и использование, клонирование и экспрессия, производство.
17. Медицинские биотехнологии и эритропоэтин: производство.
18. Медицинские биотехнологии и фактор некроза опухолей.
19. Медицинские биотехнологии и ДНКаза I.
20. Медицинские биотехнологии и глюкоцереброзидаза.
21. Медицинские биотехнологии и вакцины: рекомбинантные вакцины, ДНК вакцины.
22. Медицинские биотехнологии и антитела: структура, биосинтез, риски, использование, моноклональные антитела, технология гибридом, производство моноклональных антител, использование, рекомбинантные и каталитические антитела.
23. Медицинские биотехнологии и иммуноанализ: методы.
24. Медицинские биотехнологии и биосенсоры: электрохимические биосенсоры, оптические биосенсоры, природные биосенсоры.
25. Стволовые клетки и медицинские биотехнологии
26. Базовые методы клеточной биотехнологии
27. Клеточные биотехнологии в онкологии
28. Клеточные биотехнологии в эндокринологии
29. Клеточные биотехнологии в иммунопатологии

### **Методические рекомендации по написанию и оформлению реферата**

Реферат – творческая деятельность студента, которая воспроизводит в своей структуре научно–исследовательскую деятельность по решению теоретических и прикладных проблем в определённой отрасли научного знания.

Реферат, являясь моделью научного исследования, представляет собой самостоятельную работу, в которой студент решает проблему теоретического или практического характера, применяя научные принципы и методы данной отрасли научного знания. Результат данного научного поиска может

обладать не только субъективной, но и объективной научной новизной, и поэтому может быть представлен для обсуждения научной общественности в виде научного доклада или сообщения на научно-практической конференции, а также в виде научной статьи.

Реферат выполняется под руководством научного руководителя и предполагает приобретение навыков построения делового сотрудничества, основанного на этических нормах осуществления научной деятельности. Целеустремлённость, инициативность, бескорыстный познавательный интерес, ответственность за результаты своих действий, добросовестность, компетентность – качества личности, характеризующие субъекта научно-исследовательской деятельности, соответствующей идеалам и нормам современной науки.

Реферат – это самостоятельная учебная и научно-исследовательская деятельность студента. Научный руководитель оказывает помощь консультативного характера и оценивает процесс и результаты деятельности. Он предоставляет примерную тематику реферативных работ, уточняет совместно с ординатором проблему и тему исследования, помогает спланировать и организовать научно-исследовательскую деятельность, назначает время и минимальное количество консультаций. Научный руководитель принимает текст реферата на проверку не менее чем за десять дней до защиты.

Традиционно сложилась определенная структура реферата, основными элементами которой в порядке их расположения являются следующие:

1. Титульный лист.
2. Задание.
3. Оглавление.
4. Перечень условных обозначений, символов и терминов (если в этом есть необходимость).
5. Введение.
6. Основная часть.

7. Заключение.

8. Библиографический список.

9. Приложения.

На титульном листе указываются: учебное заведение, выпускающая кафедра, автор, научный руководитель, тема исследования, место и год выполнения реферата.

Название реферата должно быть по возможности кратким и полностью соответствовать ее содержанию.

В оглавлении (содержании) отражаются названия структурных частей реферата и страницы, на которых они находятся. Оглавление целесообразно разместить в начале работы на одной странице.

Наличие развернутого введения – обязательное требование к реферату. Несмотря на небольшой объем этой структурной части, его написание вызывает значительные затруднения. Однако именно качественно выполненное введение является ключом к пониманию всей работы, свидетельствует о профессионализме автора.

Таким образом, введение – очень ответственная часть реферата. Начинаться должно введение с обоснования актуальности выбранной темы. В применении к реферату понятие «актуальность» имеет одну особенность. От того, как автор реферата умеет выбрать тему и насколько правильно он эту тему понимает и оценивает с точки зрения современности и социальной значимости, характеризует его научную зрелость и профессиональную подготовленность.

Кроме этого во введении необходимо вычленить методологическую базу реферата, назвать авторов, труды которых составили теоретическую основу исследования. Обзор литературы по теме должен показать основательное знакомство автора со специальной литературой, его умение систематизировать источники, критически их рассматривать, выделять существенное, определять главное в современном состоянии изученности темы.



Во введении отражаются значение и актуальность избранной темы, определяются объект и предмет, цель и задачи, хронологические рамки исследования.

Завершается введение изложением общих выводов о научной и практической значимости темы, степени ее изученности и обеспеченности источниками, выдвижением гипотезы.

В основной части излагается суть проблемы, раскрывается тема, определяется авторская позиция, в качестве аргумента и для иллюстраций выдвигаемых положений приводится фактический материал. Автору необходимо проявить умение последовательного изложения материала при одновременном его анализе. Предпочтение при этом отдается главным фактам, а не мелким деталям.

Реферат заканчивается заключительной частью, которая так и называется «заключение». Как и всякое заключение, эта часть реферата выполняет роль вывода, обусловленного логикой проведения исследования, который носит форму синтеза накопленной в основной части научной информации. Этот синтез – последовательное, логически стройное изложение полученных итогов и их соотношение с общей целью и конкретными задачами, поставленными и сформулированными во введении. Именно здесь содержится так называемое «выводное» знание, которое является новым по отношению к исходному знанию. Заключение может включать предложения практического характера, тем самым, повышая ценность теоретических материалов.

Итак, в заключении реферата должны быть: а) представлены выводы по итогам исследования; б) теоретическая и практическая значимость, новизна реферата; в) указана возможность применения результатов исследования.

После заключения принято помещать библиографический список использованной литературы. Этот список составляет одну из существенных частей реферата и отражает самостоятельную творческую работу автора реферата.

Список использованных источников помещается в конце работы. Он оформляется или в алфавитном порядке (по фамилии автора или названия книги), или в порядке появления ссылок в тексте письменной работы. Во всех случаях указываются полное название работы, фамилии авторов или редактора издания, если в написании книги участвовал коллектив авторов, данные о числе томов, название города и издательства, в котором вышла работа, год издания, количество страниц.

### **Критерии оценки реферата.**

Изложенное понимание реферата как целостного авторского текста определяет критерии его оценки: новизна текста; обоснованность выбора источника; степень раскрытия сущности вопроса; соблюдения требований к оформлению.

**Новизна текста:** а) актуальность темы исследования; б) новизна и самостоятельность в постановке проблемы, формулирование нового аспекта известной проблемы в установлении новых связей (межпредметных, внутрипредметных, интеграционных); в) умение работать с исследованиями, критической литературой, систематизировать и структурировать материал; г) явленность авторской позиции, самостоятельность оценок и суждений; д) стилевое единство текста, единство жанровых черт.

**Степень раскрытия сущности вопроса:** а) соответствие плана теме реферата; б) соответствие содержания теме и плану реферата; в) полнота и глубина знаний по теме; г) обоснованность способов и методов работы с материалом; е) умение обобщать, делать выводы, сопоставлять различные точки зрения по одному вопросу (проблеме).

**Обоснованность выбора источников:** а) оценка использованной литературы: привлечены ли наиболее известные работы по теме исследования (в т.ч. журнальные публикации последних лет, последние статистические данные, сводки, справки и т.д.).

**Соблюдение требований к оформлению:** а) насколько верно оформлены ссылки на используемую литературу, список литературы; б) оценка грамотности и культуры изложения (в т.ч. орфографической, пунктуационной, стилистической культуры), владение терминологией; в) соблюдение требований к объёму реферата.

**Рецензент должен четко сформулировать** замечание и вопросы, желательно со ссылками на работу (можно на конкретные страницы работы), на исследования и фактические данные, которые не учёл автор.

**Рецензент может также указать:** обращался ли студент к теме ранее (рефераты, письменные работы, творческие работы, олимпиадные работы и пр.) и есть ли какие-либо предварительные результаты; как выпускник вёл работу (план, промежуточные этапы, консультация, доработка и переработка написанного или отсутствие чёткого плана, отказ от рекомендаций руководителя).

**Студент** представляет реферат на рецензию не позднее чем за неделю до защиты. Рецензентом является научный руководитель. Опыт показывает, что целесообразно ознакомить студента с рецензией за несколько дней до защиты. Оппонентов назначает преподаватель из числа студентов. Для устного выступления студенту достаточно 10-20 минут (примерно столько времени отвечает по билетам на экзамене).

**Оценка 5 ставится**, если выполнены все требования к написанию и защите реферата: обозначена проблема и обоснована ее актуальность, сделан краткий анализ различных точек зрения на рассматриваемую проблему и логично изложена собственная позиция, сформулированы выводы, тема раскрыта полностью, выдержан объём, соблюдены требования к внешнему оформлению, даны правильные ответы на дополнительные вопросы.

**Оценка 4** – основные требования к реферату и его защите выполнены, но при этом допущены недочеты. В частности, имеются неточности в изложении материала; отсутствует логическая последовательность в

суждениях; не выдержан объём реферата; имеются упущения в оформлении; на дополнительные вопросы при защите даны неполные ответы.

**Оценка 3** – имеются существенные отступления от требований к реферированию. В частности, тема освещена лишь частично; допущены фактические ошибки в содержании реферата или при ответе на дополнительные вопросы; во время защиты отсутствует вывод.

**Оценка 2** – тема реферата не раскрыта, обнаруживается существенное непонимание проблемы.

**Оценка 1** – реферат студентом не представлен.



МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования  
«Дальневосточный федеральный университет»  
(ДВФУ)

---

**ШКОЛА БИОМЕДИЦИНЫ**

**ФОНД ОЦЕНОЧНЫХ СРЕДСТВ**  
«Молекулярно-генетические технологии в медицине»  
**31.05.01 «Лечебное дело» Форма подготовки очная**

**Владивосток**  
**2016**

## Паспорт ФОС

Заполняется в соответствии с Положением о фондах оценочных средств образовательных программ высшего образования – программ бакалавриата, специалитета, магистратуры ДВФУ, утвержденным приказом ректора от 12.05.2015 №12-13-850.

Код и формулировка компетенции	Этапы формирования компетенции	
ОПК-7 - готовность к использованию основных физико-химических, математических и иных естественнонаучных понятий, и методов при решении профессиональных задач;	Знает	– место и роль молекулярного моделирования в медицине; – основные понятия, определения, методы и подходы, используемые молекулярно-генетических исследованиях в медицине; – области использования молекулярно-генетических технологий в фармакологии и клинической медицине; – биомедицинские задачи, решаемые подходами молекулярно-генетического моделирования
	Умеет	– Формулировать задачи молекулярно-генетических исследований в медицине
	Владеет	Понятийным аппаратом, и основами организации молекулярно-генетических исследований в медицине
ПК-2 - способность и готовностью к проведению профилактических медицинских осмотров, диспансеризации и осуществлению диспансерного наблюдения	Знает	Основы организации медицинских осмотров с целью проведения генетических исследований
	Умеет	Организовать медицинские осмотры с целью проведения генетических исследований
	Владеет	Навыком организации медицинских осмотров с целью проведения генетических исследований
ПК-21 - способность к участию в проведении научных исследований	Знает	Приемы постановки и использования технологий для проведения молекулярно-генетических исследований в медицине
	Умеет	Планировать молекулярно-генетических исследований в медицине;
	Владеет	Навыком планирования молекулярно-генетических исследований в медицине;

## Контроль достижения целей курса

№ п/п	Контролируемые модули/ разделы / темы дисциплины	Коды и этапы формирования компетенций	Оценочные средства - наименование		
			текущий контроль	промежуточная аттестация	
	<b>МОДУЛЬ 1.</b> Основы компьютерного моделирования биомолекул <b>МОДУЛЬ II.</b> Особенности моделирования структуры белков	ОПК-7 - готовность к использованию основных физико-химических, математических и иных естественнонаучных понятий, и методов при решении профессиональных задач;	Знает	УО-1 Собеседование	Вопросы зачета 1 семестр -1-10
		Умеет	ПР-1 Тест	ПР-1 Тест	
		Владеет	УО-3 Доклад, сообщение	УО-2 Коллоквиум	

<p><b>МОДУЛЬ III.</b> Изучение 3D-структуры комплексов биомолекул и применение моделирования для решения задач биотехнологии и молекулярной фармакологии</p>	<p>ПК-2 - способность и готовностью к проведению профилактических медицинских осмотров, диспансеризации и осуществлению диспансерного наблюдения</p>	Знает	УО-1 Собеседование	Вопросы зачета 1 семестр -11-36
		Умеет	ПР-1 Тест	ПР-1 Тест
		Владеет	УО-3 Доклад, сообщение	УО-2 Коллоквиум
<p><b>МОДУЛЬ I.</b> Основы компьютерного моделирования биомолекул <b>МОДУЛЬ II.</b> Особенности моделирования структуры белков <b>МОДУЛЬ III.</b> Изучение 3D-структуры комплексов биомолекул и применение моделирования для решения задач биотехнологии и молекулярной фармакологии</p>	<p>ПК-21 - способность к участию в проведении научных исследований</p>	Знает	УО-1 Собеседование	Вопросы зачета 1 семестр -1-36
		Умеет	ПР-1 Тест	ПР-1 Тест
		Владеет	УО-3 Доклад, сообщение	УО-2 Коллоквиум

## ШКАЛА ОЦЕНКИ СФОРМИРОВАННОСТИ КОМПЕТЕНЦИЙ

Код и формулировка компетенции	Этапы формирования компетенции	критерии	показатели	баллы	
ОПК-7 - готовность к использованию основных физико-химических, математических и иных естественнонаучных понятий, и методов при решении профессиональных задач;	знает (пороговый уровень)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• место и роль молекулярного моделирования в медицине;</li> <li>• основные понятия, определения, методы и подходы, используемые молекулярно-генетических исследованиях в медицине;</li> <li>• области использования молекулярно-генетических технологий в</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• знание места и роли молекулярного моделирования в медицине;</li> <li>• основных понятий, определений, методов и подходов, используемых в молекулярно-генетических исследованиях в медицине;</li> <li>• области использования</li> </ul>	Сформированное структурированное систематическое знание места и роли молекулярного моделирования в медицине;	65-71

		фармакологии и клинической медицине; • биомедицинские задачи, решаемые подходами молекулярно-генетического моделирования	молекулярно-генетических технологий в фармакологии и клинической медицине; • биомедицинских задач, решаемых подходами молекулярно-генетического моделирования	• области использования молекулярно-генетических технологий в фармакологии и клинической медицине; биомедицинских задач, решаемых подходами молекулярно-генетического моделирования	
	умеет (продвинутой)	Формулировать задачи молекулярно-генетических исследований в медицине	Умение формулировать задачи молекулярно-генетических исследований в медицине	Готов и умеет формулировать задачи молекулярно-генетических исследований в медицине	71-84
	Владеет (высокий)	Понятийным аппаратом, основами организации молекулярно-генетических исследований в медицине	и Навыки использования понятийного аппарата, и основ организации молекулярно-генетических исследований в медицине	Систематическое применение понятийного аппарата, и основ организации молекулярно-генетических исследований в медицине	85-100
ПК-2 - способность и готовностью к проведению профилактических медицинских осмотров, диспансеризации и осуществлению диспансерного наблюдения	знает (пороговый уровень)	Основы организации медицинских осмотров с целью проведения генетических исследований	Знание основ организации медицинских осмотров с целью проведения генетических исследований	Сформированное структурированное систематическое знание организации медицинских осмотров с целью проведения генетических исследований	65-71
	умеет (продвинутой)	Организовать медицинские осмотры с целью проведения генетических исследований	Умение организовать медицинские осмотры с целью проведения генетических исследований	Готов и умеет организовать медицинские осмотры с целью проведения генетических исследований	71-84
	владеет (высокий)	Навыком организации медицинских осмотров с целью проведения генетических исследований	Навыки организации медицинских осмотров с целью проведения генетических исследований	Способность организовать медицинские осмотры с целью проведения генетических исследований	85-100
ПК-21 - способность к участию в проведении научных исследований	знает (пороговый уровень)	Приемы постановки и использования технологий для проведения молекулярно-генетических исследований в медицине	и Знание приемов постановки и использования технологий для проведения молекулярно-генетических исследований в	Сформированное структурированное систематическое знание приемов постановки и использования технологий для проведения	65-71



			медицине	молекулярно-генетических исследований в медицине	
	умеет (продвинутой)	Планировать молекулярно-генетических исследований в медицине;	Умение планировать молекулярно-генетических исследований в медицине	Готов и умеет планировать молекулярно-генетических исследований в медицине	71-84
	владеет (высокий)	Навыком планирования молекулярно-генетических исследований в медицине;	Навыки планирования молекулярно-генетических исследований в медицине	Способность уверенно планировать молекулярно-генетических исследований в медицине	85-100

### **Методические рекомендации, определяющие процедуры оценивания результатов освоения дисциплины**

**Текущая аттестация студентов.** Текущая аттестация студентов по дисциплине «Молекулярно-генетические технологии в медицине»

проводится в соответствии с локальными нормативными актами ДВФУ и является обязательной.

Текущая аттестация по дисциплине «Молекулярно-генетические технологии в медицине»

проводится в форме контрольных мероприятий (устного ответа, контрольной работы, творческого задания) по оцениванию фактических результатов обучения студентов и осуществляется ведущим преподавателем.

Объектами оценивания выступают:

- учебная дисциплина (активность на занятиях, своевременность выполнения различных видов заданий, посещаемость всех видов занятий по аттестуемой дисциплине);
- степень усвоения теоретических знаний;
- уровень овладения практическими умениями и навыками по всем видам учебной работы;
- результаты самостоятельной работы.

**Промежуточная аттестация студентов.** Промежуточная аттестация студентов по дисциплине «Молекулярно-генетические технологии в медицине»

проводится в соответствии с локальными нормативными актами ДВФУ и является обязательной.

По дисциплине предусмотрен зачет в 6 семестре, проводимый в устной форме по вопросам к зачету, представленным ниже.

### **Оценочные средства для текущей аттестации**

#### **Вариант творческого задания:**

Необходимо провести моделирование молекулы диаланина:

1. Нарисуйте различные конформации молекулы диаланина (различные виды  $\alpha$ -спирали,  $\beta$ -складчатого листа, спирали коллагена) в соответствии с приведенными значениями углов  $\phi$ ,  $\psi$  и  $\omega$ .

2. Рассчитайте энергию каждого конформера молекулы в данной точке (без оптимизации Calculate>AMMP>Minimization, выбрать Single point). Энергию записать в таблицу ниже – в графу Etot (исх). Проведите минимизацию энергии с использованием алгоритма Quasi-Newton в программе VegaZZ, энергию запишите в графу Etot (конеч).

3. Проведите анализ результатов. Ответьте на следующие вопросы:

- какой из исходных конформер наиболее устойчив?

В каком порядке изменяется стабильность конформеров?

- какой из конечных конформеров наиболее устойчив? В каком порядке изменяется стабильность полученных конформеров?

- сильно ли изменяется геометрия при оптимизации?

- можно ли сделать вывод относительно того, как зависит энергия от величин углов и гош-транс ориентации групп в конформерах?

Устный опрос студентов подразумевает дискуссию на следующую тему:

Какие методы моделирования используются для решения различных научных и практических задач.

В чем преимущество и ограничение различных методов молекулярного моделирования силовыми полями.

**Вариант творческого задания:**

Изучите статью Roland H. Stote, Martin Karplus "Zinc binding in proteins and solution: A simple but accurate nonbonded representation" (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/prot.340230104/abstract>). Обратите внимание на цель исследования, использованный метод расчета и результаты исследования, использованный метод расчета и результаты исследования. Обобщите и кратко изложите содержание статьи для других обучающихся.

**Вариант творческого задания:**

Плюроники - это полимеры, состоящие из блоков, содержащих полиэтиленоксидные и полипропиленоксидные фрагменты. Блок, состоящий только из полиэтиленоксидных фрагментов считается гидрофильным, блок из полипропиленоксидных фрагментов - гидрофобным. Сочетанием этих блоков получают амфифильные молекулы, выступающие в роли ПАВ. С использованием молекулярного моделирования полимеров, состоящих (а) только из полиэтиленоксидных блоков, (б) только из полипропиленоксидных блоков и (в) блок-сополимеры, состоящего из 100 полиэтиленоксидных-100 полипропиленоксидных-100 полиэтиленоксидных блоков, в водной среде, объясните:

- почему столь малая вариация структуры мономера приводит к радикальному изменению гидрофильности полимера?

- какую структуру образуют указанные три полимера в воде?

Конечный контроль знаний проводится в виде устной сдачи зачета, примерные вопросы к зачету перечислены ниже.

Вопросы для текущего контроля опроса:

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  $(x, y, z)$ , выписать 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?

### **Примеры задач для творческих заданий**

**Задача № 1.** Моделирование на основании гомологии пространственной структуры трансмембранного домена потенциал-зависимого калиевого канала (порообразующего участка).

Введение. Потенциал-зависимый калиевый канал - гомотетрамер, каждая субъединица которого содержит сенсор электрического потенциала (S1-S4 трансмембранные тяжи) и составляющий центральную пору и фильтр участок (S5-S6). Бактериальный гомолог KcsA состоит только из двух трансмембранных доменов, формирующих центральную пору. 127 Молекулярное моделирование нано- и биоструктур Цель работы. Трансмембранные участки канала подчеркнуты, потенциал-чувствительный сегмент выделен курсивом. Дана последовательность двух трансмембранных  $\alpha$ -спиралей и P-петли рецептора HERG (см. таблицу). Для фрагмента последовательности канала R534- A671 необходимо найти структурные шаблоны, построить модель пространственной структуры белка.

Контрольные вопросы:

- 1) Как повлияет отсутствие S1-S4 трансмембранных  $\alpha$ -спиралей на стабильность белка?
- 2) Какие приближения были сделаны при построении модели, как они могут повлиять на полученные результаты?
- 3) с помощью каких экспериментов можно подтвердить или опровергнуть итоговую модель

**ЗАДАЧА № 2** Моделирование на основании гомологии пространственной структуры трансмембранного домена рецептора мелатонина мыши (ML1A\_MOUSE). Введение Мембранные белки – очень важные биологические объекты, но определение их пространственной структуры с помощью экспериментальных методов является чрезвычайно сложной задачей. Это связано с тем, что они часто не могут быть выделены в достаточных для изучения количествах и плохо поддаются кристаллизации. Одна из основных функций мембранных белков – рецепторная: они

опосредуют трансмембранную передачу сигнала посредством образования белок-лигандных комплексов. Большая часть мембранных белков относится к семейству G-белок сопряженных рецепторов (GPCR). Они имеют общий тип укладки полипептидной цепи: 7 трансмембранных доменов, образующих «пучок» спиралей, соединенных петлевыми участками. При этом N-конец белковой цепи находится во внеклеточной области, а C-конец – внутри клетки. Спектр лигандов для белков этого семейства чрезвычайно широк: это ионы металлов, нуклеотиды, нуклеозиды, пептиды, низкомолекулярные соединения и даже свет. Для рационального конструирования лигандов, селективно и эффективно действующих на белки семейства GPCR, необходимо наличие моделей их пространственной структуры. Несмотря на ценность такой информации, на сегодняшний день известна структура только двух белков этого семейства: зрительного родопсина и адренергического рецептора B2A. Эти модели широко используются в качестве шаблонов при компьютерном моделировании GPCR-рецепторов на основании гомологии. Именно такой подход предлагается использовать для построения модели трехмерной структуры мембраносвязанного домена рецептора мелатонина – интегрального мембранного белка из семейства GPCR.

Цель работы: Построение модели пространственной структуры трансмембранного домена рецептора мелатонина мыши на основании гомологии с бычьим родопсином. Сравнение полученной модели с существующей моделью рецептора мелатонина человека. Описание: в процессе выполнения задачи необходимо выполнить следующие этапы:

1. Найти в Интернет-базе данных Swiss-Prot (<http://www.expasy.org/sprot/>) запись об аминокислотной последовательности моделируемого белка. Извлечь интересную информацию о последовательности (дату секвенирования, таксономию вида, библиографические ссылки на объект, функции, данные о доменной организации). Эта информация должна быть представлена в отчете. Сохранить последовательность моделируемого белка в FASTA-формате.



2. В базе FASTA (<http://www.ebi.ac.uk/fasta33/>) найти гомологи моделируемого белка. Сохранить последовательности некоторых из них в FASTA-формат

3. Для всех сохраненных последовательностей построить множественное выравнивание и филогенетическое дерево с помощью инструмента CLUSTALW (<http://www.ebi.ac.uk/clustalw/>). На основании этих данных сделать вывод о родственных отношениях в семействе белков. 4. Предсказать положение трансмембранных (ТМ) участков в моделируемом белке различными методами; сравнить результаты. Методы (найти в Интернет): HMMTOP, TMHMM, TMPRED, TOP- PRED2. 5. Построить бинарное (парное) выравнивание последовательности моделируемого белка с последовательностью бычьего родопсина (opsd\_ bovin в Swiss-Prot). Обсудить выравнивание с преподавателем. Уточнить выравнивание. Проверить, совпадают ли на выравнивании предсказанные ТМ области моделируемого белка и экспериментально определенные – родопсина. 6. Создание файла с инструкциями для построения модели. Построение моделей с помощью программы MODELLER на основании полученного ранее выравнивания. Выбор лучшей модели на основании анализа пространственных нарушений. 7. Оптимизация полученной модели в молекулярной оболочке InsightII: • Добавление атомов водорода для физиологического рН; • «Ступенчатая» минимизация энергии полученной модели: 1) только атомов водорода; 2) только боковых цепей; 3) всей молекулы, кроме C $\alpha$  атомов; 4) полная минимизация энергии; • Удаление петлевых участков модели и кэпирование полученной структуры. 8. Сравнить полученную модель с построенной ранее моделью ML1A\_HUMAN. 9. По результатам проделанной работы написать отчет.

Контрольные вопросы:

1. Есть ли какие-нибудь закономерности в расположении консервативных и переменных (в семействе рецепторов мелатонина) аминокислотных остатков трансмембранного домена?

2. Как можно в дальнейшем уточнить и использовать построенную модель для рационального конструирования новых лигандов – аналогов мелатонина?

3. Назовите источники возможных ошибок, допущенных при создании модели и способных повлиять на ее качество

**Контрольные тесты** предназначены для студентов, изучающих курс «Молекулярно-генетические технологии в медицине»

Тесты необходимы как для контроля знаний в процессе текущей промежуточной аттестации, так и для оценки знаний, результатом которой может быть выставление зачета.

При работе с тестами студенту предлагается выбрать один вариант или комбинацию ответов ответа из предложенных. В то же время тесты по своей сложности неодинаковы. Среди предложенных имеются тесты, которые содержат несколько вариантов правильных ответов. Студенту необходимо указать все правильные ответы.

Тесты рассчитаны как на индивидуальное, так и на коллективное их решение. Они могут быть использованы в процессе и аудиторных занятий, и самостоятельной работы. Отбор тестов, необходимых для контроля знаний в процессе промежуточной аттестации производится каждым преподавателем индивидуально.

Результаты выполнения тестовых заданий оцениваются преподавателем по пятибалльной шкале для выставления аттестации или по системе «зачет» – «не зачет». Оценка «отлично» выставляется при правильном ответе на более чем 90% предложенных преподавателем тестов. Оценка «хорошо» – при правильном ответе на более чем 70% тестов. Оценка «удовлетворительно» – при правильном ответе на 50% предложенных студенту тестов.

## **Варианты тест-опроса (контрольная работа)**

### **Вариант 1**

#### **ОТМЕТИТЬ ВСЕ ВЕРНЫЕ УТВЕРЖДЕНИЯ**

1. Что изучает фармакодинамика:
  - механизмы действия лекарственных средств;
  - превращения, связанные с биотрансформацией лекарственных веществ, например, их окислением;
  - механизмы всасывания и выведения лекарственных средств;

- закономерности перераспределение лекарственных средств в организме.
2. Классический метод Фри-Уилсона предполагает:
    - определение вкладов биологической активности заместителей;
    - расчет конформаций исследуемых соединений;
    - поиск регрессионных зависимостей структуры от физико-химических свойств;
    - расчет индексов молекулярной связуемости.
  3. Препараты, оказывающие выраженное и специфическое биологическое действие:
    - действуют в малых концентрациях;
    - имеют константы диссоциации в диапазоне  $10^{-1} \div 10^{-4}$  М;
    - имеют константы диссоциации в диапазоне  $10^{-5} \div 10^{-9}$  М;
    - имеют константы диссоциации в диапазоне  $10^{-9} \div 10^{-12}$  М;
  4. Равновесная константа диссоциации определяется как:
    - $K_d = [R][L]/[RL]$ ;
    - $K_d = [RL]/[R][L]$ ;
    - $K_d = k_{diss}/k_{ass}$  - частное от деления констант скорости диссоциации и ассоциации;
    - $K_D = k_{diss} k_{ass}$  - произведение констант скорости диссоциации и ассоциации.
  5. Явление таутомерии:
    - связано с миграцией подвижной группы или кратной связи;
    - происходит без разрыва валентной связи;
    - является обратимым процессом;
    - связано с изменением конформации, но не химической структуры.
  6. Высокая комплементарность лигандов рецепторам предполагает:
    - пространственно-конформационное соответствие молекул;
    - электростатическую взаимодополняемость;
    - соответствие гидрофобных/гидрофильных группировок лиганда рецептору;
    - высокую степень зависимости активности от оптической стереоизомерии.
  7. Энтальпия связывания двух молекул определяется:
    - соотношением сил межмолекулярного притяжения/отталкивания;
    - изменениями степени внутримолекулярной подвижности взаимодействующих молекул;
    - потерями трансляционной или вращательной свободы молекул, образующих комплекс;
    - высвобождением молекул воды и ионов.
  8. Индексы молекулярной связуемости:

- отражают топологические различия характера соединения атомов в молекуле;
  - описывают конформацию молекул, связывающихся друг с другом;
  - характеризуют физико-химические свойства вещества;
  - используются для поиска зависимостей структура-активность.
9. Дисперсионные взаимодействия определяются:
- процессами переноса заряда между молекулами;
  - взаимодействием ионизированных фрагментов;
  - взаимными корреляциями флуктуаций электронной плотности;
  - взаимодействием постоянных диполей.
10. Белковые молекулы, находящиеся в биологической среде:
- находятся, как правило, в единственной предпочтительной конформации;
  - могут иметь несколько конформаций, отличающихся более чем на 10 ккал/моль;
  - могут иметь множество конформаций, переходящих друг в друг друга;
  - могут изменять свое состояние при связывании с элементами окружения.
11. Возникновение водородной связи:
- может быть связано с процессами переноса протона;
  - протекает только по донорному механизму;
  - протекает по донорно-акцепторному механизму;
  - является ключевым фактором возникновения гидрофобных взаимодействий.

## **Вариант 2**

1. Что изучают в фармакокинетике:
- механизмы действия лекарственных средств;
  - зависимости время– концентрация вещества в тест-ткани;
  - зависимости доза – эффект;
  - механизмы всасывания, распределения, биотрансформации и выведения лекарственных средств.
2. Классический метод Ханша предполагает:
- использование теории распознавания образов;
  - учет величин физико-химических констант заместителей;
  - определение инкрементов биологической активности заместителей;
  - расчет конформаций исследуемых соединений.
3. Величина константы диссоциации зависит от:
- одной только константы скорости диссоциации;
  - соотношения констант скорости ассоциации и диссоциации;
  - свободной энергии связывания лиганда с рецептором;
  - одной только энтальпийной составляющей энергии связывания.

4. Высокая степень сродства лиганда к рецептору, как правило, характеризуется:
  - значениями константы диссоциации менее  $10^{-10}$  М;
  - значениями константы диссоциации более  $10^{-6}$  М;
  - взаимодействием гидрофобных поверхностей лиганда и рецептора;
  - взаимодействием гидрофильных поверхностей лиганда и рецептора;
5. Энтропия связывания молекул определяется:
  - эффектами сольватации/десольватации взаимодействующих молекул;
  - силами электростатического взаимодействия;
  - изменением трансляционной, вращательной и колебательной свободы молекул;
  - степенью конформационной подвижности взаимодействующих молекул.
6. Оккупационная теория рецепторов Кларка предполагает, что:
  - интенсивность фармакологического ответа пропорциональна числу занятых рецепторов;
  - связывание первой молекулы лекарства влияет на присоединение последующих молекул;
  - связывание лекарств с рецептором носит обратимый характер;
  - связывание лекарств с рецептором носит нековалентный характер.
7. Теория двух состояний рецептора предполагает, что:
  - рецепторы связывают лиганды только если находятся в невозбужденном состоянии;
  - рецепторы могут переходить из основного состояния в возбужденное только при наличии агониста;
  - существуют соединения, имеющие отрицательную внутреннюю активность;
  - помимо обычных антагонистов существует инверсные агонисты.
8. Фармакокинетика изучает:
  - кинетику рецепторного связывания лекарств;
  - процессы биотрансформации лекарственных веществ;
  - всасывание и распределение лекарств;
  - выведение лекарственных средств.
9. Степень всасывание лекарственных средств из желудочно-кишечного тракта определяется:
  - степенью ионизации препаратов, зависящей от рН среды;
  - площадью поверхности всасывания;
  - связыванием препаратов с различными веществами, присутствующими в биофазе;
  - физико-химическими свойствами препарата.
10. Наиболее часто встречающимся способом проникновения лекарственных средств является:
  - пассивная диффузия через липидную фазу мембран;

- облегченный транспорт;
- активный транспорт;
- фильтрация и пиноцитоз.

11. Средняя кинетическая энергия на одну степень свободы при нормальных условиях близка:

- 0,3 ккал/моль;
- 3,0 ккал/моль;
- 6,0 ккал/моль;
- 9,0 ккал/моль.

12. Энергия  $\pi$ -катионных взаимодействий близка величинам:

- 0,1 ккал/моль;
- 1,0 ккал/моль;
- 10,0 ккал/моль;
- 100,0 ккал/моль.

## ВОПРОСЫ К ЗАЧЕТУ

1. Развитие идеологии компьютерного эксперимента; понятие *in silico*. Примеры использования компьютерных методов в биологии.
2. Концепция иерархической организации макромолекул. Последовательность → Структура → Динамика → Функция. Методы ММ, используемые на каждом из перечисленных этапов (привести примеры).
3. Основные задачи и понятия биоинформатики. Примеры существующих биоинформационных Интернет-ресурсов.
4. Квантово-механический и «классический» подходы к описанию молекулярных систем. Методы, основанные на использовании эмпирических силовых полей (дать краткую характеристику).
5. Понятие конформационного пространства многоатомной молекулярной системы. Функция потенциальной энергии молекулы. Методы минимизации потенциальной энергии – привести примеры использования для решения задач физико-химической биологии.
6. Основы метода молекулярной динамики (МД). Достоинства и недостатки. Понятие траектории МД. Примеры использования при изучении биомолекулярных систем.

7. Использование периодических граничных условий в МД: суть метода, чем обусловлена необходимость его применения?
8. Метод Монте-Карло. Решение проблемы конформационного поиска с помощью стохастических методов.
9. Основы метода молекулярного докинга. Алгоритмы поиска и оценки конформаций комплекса белок-лиганд. Характер решаемых с помощью докинга задач.
10. Возможности и ограничения современных экспериментальных и компьютерных методов определения трехмерной структуры макромолекул.
11. Моделирование на основе гомологии. Принцип метода. Выбор структурного шаблона. Оценка качества полученных моделей.
12. Моделирование на основании гомологии. Пример практического использования метода.
13. От теории к практике: комплексное использование методов ММ для поиска новых лигандов белка с неизвестной трехмерной структурой. Молекулярная динамика, ее механические и идейные основы.
14. Физическая природа потенциалов молекулярных взаимодействий и их функциональный вид.
15. Уравнения движения молекулярной системы. Их разностная аппроксимация.
16. Моделирование динамики конденсированных систем. Типы ансамблей. Периодические граничные условия.
17. Алгоритм Верле (составление списка соседей) для вычисления невалентных взаимодействий.
18. Температура. Способы оценки и вычисления. Термостатирование молекулярной системы.
19. Учет растворителя. Явный и неявный учет растворителя.
20. Вычисление давления в малых молекулярных системах. Баростат Берендсена.



21. Моделирование биологических макромолекул. Основы подхода. Назначение
22. моделирования.
23. Общая схема молекулярно-динамического вычислительного эксперимента.
24. Обработка траекторий молекулярной динамики. Временные и пространственные автокорреляционные функции.
25. Белок как терапевтическая мишень (ТМ). Особенности подготовки структуры белка к вычислительному эксперименту. Протонирование белка.
26. Значение конформационной подвижности для определения состояний ионизации остатков белка. Оценка подвижности боковых радикалов.
27. Молекулярный докинг и виртуальный скрининг. Основные задачи метода. Схема вычислительного эксперимента. Анализ результатов и повышение точности молекулярного докинга.
28. Методы выделения важнейших взаимодействий и структурная фильтрация. Фрагментный докинг. Виртуальный скрининг библиотек химических соединений. Основные ограничения метода молекулярного докинга.
29. Модельные молекулярно-механические потенциалы. Основные виды взаимодействий и их относительные энергии.