

МИНОБРНАУКИ РОССИИ
Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова

Институт фундаментальной и прикладной химии

УТВЕРЖДАЮ

Декан факультета биологии и экологии



О.А. Маракаев
«21» мая 2024 г.

Рабочая программа
«Основы компьютерного моделирования молекулярных систем и взаимодействия
лекарства с мишенью»

Направление подготовки
04.04.01 Химия

Направленность (профиль)
«Физико-органическая и фармацевтическая химия»

Форма обучения
очная

Программа одобрена
на заседании института
протокол № 9 от «18» апреля 2024 года

Программа одобрена
НМК факультета биологии и экологии
протокол № 6 от «29» апреля 2024 года

Ярославль

1. Цели освоения дисциплины

Целью освоения дисциплины является формирование у студентов знаний и умений, позволяющих проводить целенаправленный поиск и компьютерное моделирование молекулярных структур новых биологически активных соединений с прогнозируемыми видами фармакологической активности.

В рамках данного курса студенты получают представления:

- о порядке разработки лекарственных средств и проведении виртуального скрининга;
- отбора соединения с заданными свойствами в зависимости от его химической структуры;
- о критериях выбора биологической лекарственной мишени и определения соединения-кандидата на роль лекарственного средства (опытного соединения);
- об основных приемах и методах компьютерного молекулярного моделирования и конструирования с целью поиска новых лекарственных препаратов;
- о роли компьютерного молекулярного моделирования и конструирования лекарственных препаратов для поиска новых биологически активных веществ, его значимости для современной медицинской химии и фармакологии;
- о современных инструментальных программных средствах компьютерного молекулярного моделирования и конструирования лекарственных препаратов.

2. Место дисциплины в структуре образовательной программы

Дисциплина «Основы компьютерного моделирования молекулярных систем и взаимодействия лекарства с мишенью» относится к части, формируемой участниками образовательных отношений блока 1, является дисциплиной по выбору (Б1.В.ДВ.01.01).

В рамках освоения дисциплины проводится как теоретическое изучение указанных аспектов моделирования соединений, обладающих фармакологической активностью, так и их практическое освоение на лабораторных занятиях с использованием персональных компьютеров и специализированного программного обеспечения.

Результатом освоения дисциплины является приобретение необходимых профессиональных знаний и навыков, позволяющих выполнять задачи по моделированию лекарственных средств и проведению виртуального скрининга соединений.

Для обеспечения контроля успеваемости студентов в процессе обучения предусмотрена защита лабораторных и проведение контрольных работ. Итоговой формой контроля по дисциплине является зачет.

Исходные требования, предъявляемые к студентам:

- владение основами работы на компьютере в программах Microsoft Word, Microsoft Excel, MOPAC2012, Jmol, Avogadro, EMBOSS.

3. Планируемые результаты обучения по дисциплине, соотнесенные с планируемыми результатами освоения образовательной программы

Процесс изучения дисциплины направлен на формирование следующих элементов компетенций в соответствии с ФГОС ВО, ООП ВО и приобретения следующих знаний, умений, навыков и (или) опыта деятельности:

Формируемая компетенция (код и формулировка)	Индикатор достижения компетенции (код и формулировка)	Перечень планируемых результатов обучения
Профессиональные компетенции		
<p>ПК-5-н Способен выдвигать концепции направленной структурной модификации соединения-лидера в зависимости от наличия информации о его молекулярной мишени действия в организме</p>	<p>ПК-5-н.1 Использует базовые принципы дизайна структур лекарственных веществ на основе гетероциклических систем для направленной модификации соединений-лидеров с учетом специфики поведения различных гетероциклических веществ в организме.</p>	<p>Знать: – основные этапы компьютерного молекулярного моделирования и конструирования лекарственных препаратов. Уметь: – назвать критерии выбора биологической лекарственной мишени и определения соединения-кандидата на роль лекарственного средства (опытного соединения). Владеть навыками: – расчета молекулярных дескрипторов и фармакофоров молекулы ЛС, определения типа взаимодействия «лекарство-мишень», молекулярного дизайна лекарственных соединений.</p>
	<p>ПК-5-н.2 Применяет на практике принципы конструирования структур веществ с заранее заданной физиологической активностью и их оптимизации, в том числе, с целью улучшения фармакокинетических характеристик.</p>	<p>Знать: – взаимосвязь между строением химических соединений и их свойствами; – воздействие химических веществ на биологические молекулярные системы, роль химических соединений в живых организмах, их метаболизм. Уметь: – прогнозировать и анализировать свойства химических соединений в сопоставлении с их строением; – классифицировать химические вещества и химические реакции; – строить математические модели зависимости биологической активности соединений от параметров их структуры. Владеть навыками: – обращения с химическими веществами.</p>
	<p>ПК-5-н.3 Применяет методы математической химии (компьютерное молекулярное моделирование и QSAR) для решения задач, связанных с прогнозированием возможности взаимодействия химических соединений с биологической мишенью.</p>	<p>Знать: – основные приемы и методы компьютерного молекулярного моделирования и конструирования с целью поиска новых лекарственных препаратов. Уметь: – использовать специальные программные средства для проведения компьютерного моделирования лекарственных препаратов. Владеть навыками: – проведения расчетов для определения физико-химических и биологических свойств лекарственных средств, и параметров взаимодействия «лекарство-мишень».</p>

4. Структура и содержание дисциплины

Общая трудоемкость дисциплины составляет 3 зачетные единицы, 108 акад.ч.

№ п/п	Темы (разделы) дисциплины, их содержание	Семестр	Виды учебной работы, включая самостоятельную работу студентов и трудоемкость (в часах)					самостоятельная работа	Формы текущего контроля успеваемости Форма промежуточной аттестации (по семестрам) Формы ЭО и ДОТ (при наличии)
			Контактная работа						
			лекции	практические	лабораторные	консультации	аттестационные испытания		
1	Вводная лекция. Порядок разработки лекарственных средств	3	1		2			8	Опрос. Отчет о выполнении лабораторной работы
2	Выбор лекарственной мишени	3	1		2			8	Опрос. Отчет о выполнении лабораторной работы
3	Определение опытного соединения	3	2		2			8	Опрос. Контрольная работа. Отчет о выполнении лабораторной работы
4	Классический QSAR. Основные понятия и цели	3	1		2			8	Опрос. Отчет о выполнении лабораторной работы
5	Топологические индексы	3	1		2			8	Опрос. Отчет о выполнении лабораторной работы
6	Понятие о квантово-химических дескрипторах	3	1		2			8	Опрос. Контрольная работа. Отчет о выполнении лабораторной работы
7	Понятие о молекулярном моделировании	3	1		2			8	Опрос. Отчет о выполнении лабораторной работы
8	Квантово-химические методы расчета. 3D QSAR.	3	0,5		1			8	Опрос. Отчет о выполнении лабораторной работы
9	Молекулярный докинг. Моделирование взаимодействия «лекарство-мишень»	3	0,5		1			8	Опрос. Контрольная работа. Реферат. Отчет о выполнении лабораторной работы
							0,3	9,7	Зачет
	ИТОГО		8		16	2	0,3	81,7	

4.1 Информация о реализации дисциплины в форме практической подготовки

Информация о разделах дисциплины и видах учебных занятий, реализуемых в форме практической подготовки

№ п/п	Темы (разделы) дисциплины, их содержание	Семестр	Виды учебных занятий, включая самостоятельную работу студентов, и их трудоемкость (в академических часах)						Место проведения занятий в форме практической подготовки
			Контактная работа						
			лекции	практические	лабораторные	консультации	аттестационные испытания	самостоятельная работа	
1	Вводная лекция. Порядок разработки лекарственных средств	3			2				Факультет биологии и экологии ЯрГУ
2	Выбор лекарственной мишени	3			2				Факультет биологии и экологии ЯрГУ
3	Определение опытного соединения	3			2				Факультет биологии и экологии ЯрГУ
4	Классический QSAR. Основные понятия и цели	3			2				Факультет биологии и экологии ЯрГУ
5	Топологические индексы	3			2				Факультет биологии и экологии ЯрГУ
6	Понятие о квантово-химических дескрипторах	3			2				Факультет биологии и экологии ЯрГУ
7	Понятие о молекулярном моделировании	3			2				Факультет биологии и экологии ЯрГУ
8	Квантово-химические методы расчета. 3D QSAR	3			1				Факультет биологии и экологии ЯрГУ
9	Молекулярный докинг. Моделирование взаимодействия «лекарство-мишень»	3			1				Факультет биологии и экологии ЯрГУ
	ИТОГО				16				

Содержание разделов дисциплины

1. Вводная лекция. Порядок разработки лекарственных средств

- 1.1. Основные стадии испытаний лекарственных средств.
- 1.2. Поиск и оптимизация опытного соединения. Отбор прототипа с заданными свойствами. Химическая оптимизация
- 1.3. Высокопроизводительный скрининг. Понятие, определение, виды. Комбинаторный скрининг и виртуальный скрининг. Значимость виртуального скрининга в разработке новых ЛС.
- 1.4. Анализ связи структуры соединения и его биологической активности. Зависимость активности от выбора лекарственной мишени.
- 1.5. Фармакологическое тестирование. Стадии доклинических и клинических испытаний лекарственных средств

1.6. Подача заявки на регистрацию, регистрация лекарственного средства. Выпуск нового препарата.

2. Выбор лекарственной мишени

2.1. Понятие лекарственной мишени. Взаимодействие молекулы лекарственного средства с мишенью.

2.2. Классификация мишеней по типу биологического объекта. Ферменты, рецепторы, ионные каналы.

2.3. Классификация мишеней по типу воздействия ЛС. Эндогенные и экзогенные мишени. Положительная и отрицательная модуляция.

2.4. Выбор, опознавание и утверждение мишени. Мишень как причинный фактор заболевания.

2.5. Воздействие на мишень как основа терапевтического эффекта лекарственного препарата.

2.6. Признаки лекарственной мишени для мишени-субстрата и мишени-фермента.

3. Определение опытного соединения

3.1. Разработка лекарств, взаимодействующих с мишенью. Понятие о молекуле-снаряде - активном компоненте лекарственного средства. Задача поиска опытного соединения.

3.2. Требования к молекуле-снаряду. Модуляционная активность, растворимость, проницаемость клеточных мембран, метаболическая устойчивость, биологическая усвояемость, низкая токсичность.

3.3. Стратегии поиска опытных соединений. Массовый скрининг и компьютерный скрининг. Базы данных химических веществ.

3.4. Оптимизация опытного соединения. Понятие о «комбинаторном взрыве». Молекулярная основа - скаффолд, и ее возможная модификация.

3.5. Использование QSAR - анализа связи «структура-активность» для компьютерного моделирования и оптимизации опытного соединения

3.6. Основы моделирования взаимодействия лекарств с мишенью. Понятие о фармакоинформатике.

4. Классический QSAR. Основные понятия и цели.

4.1. Понятие о QSAR, Виды QSAR, основные понятия. Цели QSAR. Индексный подход при построении QSAR-модели.

4.2. Липофильность органических соединений как один из базовых индексов QSAR/ Роль липофильности в проявлении биоактивности молекулы-снаряда.

4.3. Коэффициент распределения в системе октанол-вода как характеристика липофильности, $\log P$. Основные методы расчета $\log P$ для системы октанол-вода, их принципы.

4.4. Компьютерные программы для расчета липофильности (CLOGP, SANALOGP, KLOGP, PROLOGP, KOWWIN и др.), основные принципы их работы, используемые методы

4.5. Сравнение точности расчета $\log P$ с помощью различных программ. 3D-подходы к расчету липофильности. Локальная липофильность, липофильный потенциал. Учет диссоциации при расчете липофильности

4.6. Соотношение липофильности и биологической активности лекарственного вещества. Общее понятие о дескрипторах молекулярной структуры

5. Топологические индексы.

5.1. Понятие о топологических индексах. Определение, свойства, задачи применения.

5.2. Молекулярный граф и топологические индексы. Сопоставление структуры молекулы и топологических индексов.

5.3. Интегральные и дифференциальные (локальные) топологические индексы. Характеристика свойств отдельных атомов.

5.4. Виды топологических индексов. Индексы Винера, Рандича, индексы молекулярной формы Кира, индексы молекулярной связности Кира-Холла.

5.5. Виды топологических индексов. Индексы, основанные на физико-химических характеристиках - атомных электроотрицательностях, зарядах, характеристиках доноров и акцепторов водородных связей, индуктивных константах и др.

5.6. Интерпретация топологических индексов. Построение QSAR-модели с использованием топологических индексов.

6. Понятие о квантово-химических дескрипторах

6.1. Понятие о квантово-химических дескрипторах, их возможности и ограничения. QSAR с участием квантово-химических дескрипторов.

6.2. Виды квантово-химических дескрипторов. HOMO, LUMO, индексы реакционной способности.

6.3. QSAR с применением подструктурных методов. Компьютерные программы, использующие подструктурные подходы.

6.4. Надструктурные подходы в QSAR. Метод Дюбуа DARC / PELCO, позиционный анализ (Маги), метод анализа топологии молекулярного поля

6.5. Примеры применения надструктурных подходов QSAR. Понятие о статистических методах, применяемых в QSAR.

6.6. Применение дескрипторов при анализе взаимодействия «снаряд-мишень». Проблема топологического совмещения структур снаряда и мишени.

7. Понятие о молекулярном моделировании

7.1. Молекулярная механика. Основы моделирования молекулярных систем методами ММ. Атомистический уровень описания структур.

7.2. Понятие о силовых полях. Проблема учета электростатических взаимодействий.

7.3. Расчет химических соединений методами молекулярной механики. Проблема множества локальных минимумов

7.4. Методы исследования конформационного пространства: молекулярная динамика, simulated annealing, дистанционная геометрия.

7.5. Учет растворителя при моделировании. Континуальная и дискретная сольватационные модели.

7.6. Применение методов молекулярной механики для моделирования биологических молекул мишеней.

8. Квантово-химические методы расчета. 3D QSAR

8.1. Основные квантово-химические методы моделирования. Метод Хюккеля, AM1, PM3, расчеты ab initio и DFT.

8.2. 3D QSAR и понятие о фармакофоре. Подходы к молекулярному дизайну. Методы учета и описания пространственного строения молекул.

8.3. 3D QSAR при неизвестном строении биологической мишени. Метод сравнительного анализа молекулярного поля (CoMFA).

8.4. Проблема пространственного совмещения структур. Дескрипторы, применяемые в методе CoMFA.

8.5. Применение метода CoMFA в анализе связи структура-активность, его достоинства и недостатки.

8.6. 3D QSAR при известном строении биологической мишени.

9. Молекулярный докинг. Моделирование взаимодействия «лекарство-мишень»

9.1. Проблемы моделирования взаимодействия молекулы с биологической мишенью, понятие о молекулярном докинге. Взаимодействия фермент-ингибитор, рецептор-лиганд, интеркалляция в ДНК.

9.2. Дескрипторы, описывающие взаимодействие молекулы с биологической мишенью и их использование в QSAR. 2D и 3D фармакофоры. Достоинства и недостатки концепции фармакофоров.

9.3. Методы поиска фармакофоров. Использование фармакофоров для поиска новых классов биологически активных соединений.

- 9.4. QSAR с применением дескрипторов, описывающих атомы фармакофора. Методы поиска новых "лидеров": методы *de novo* и реализующие их компьютерные программы.
- 9.5. Молекулярный дизайн на основе известного фармакофора. Методы дизайна при известном строении биологической мишени (наращивание молекулы, соединение микрофрагментов).
- 9.6. Генерация структур лекарственного вещества из фрагментов для целей QSAR. Роль структурных ограничений в генерации.

5. Образовательные технологии, в том числе технологии электронного обучения и дистанционные образовательные технологии, используемые при осуществлении образовательного процесса по дисциплине

В процессе обучения используются следующие образовательные технологии:

Вводная лекция – предназначена для начального ознакомления студентов с изучаемой дисциплиной, целями и задачами курса. На этой лекции высказываются методические и организационные особенности работы в рамках изучения данной дисциплины, а также предлагается обзор рекомендуемой учебно-методической литературы.

Академическая лекция (лекция общего курса) – последовательное изложение учебного материала в соответствии с темой занятия. Как правило, проводится в виде доклада, сопровождаемого иллюстрированной презентацией, содержащей информативную часть, примеры и пояснения к изучаемому материалу.

Лабораторное занятие – занятие, посвященное практическому освоению методов компьютерного моделирования молекул биологически активных соединений и взаимодействий вида «лекарство-мишень», а также выступлению студентов с докладами по выбранным темам в формате мультимедийной презентации. Проводится в аудитории, оборудованной для проведения лекций и консультаций (компьютер, мультимедиа-проектор), а также в компьютерном классе ЯрГУ, оснащенный персональными компьютерами с программно-инструментальным ПО, используемым в компьютерной химии (MOPAC2012, Jmol, Avogadro, EMBOSS).

Консультации – групповые занятия, являющиеся одной из форм контроля самостоятельной работы студентов.

В процессе обучения используются следующие технологии электронного обучения и дистанционные образовательные технологии:

Электронный учебный курс «Современные представления о структуре лекарственных веществ» в LMS Электронный университет Moodle ЯрГУ, в котором:

- представлены задания для самостоятельной работы обучающихся по темам дисциплины;
- представлены тексты лекций по отдельным темам дисциплины;
- представлен список учебной литературы, рекомендуемой для освоения дисциплины;
- посредством форума осуществляется синхронное и (или) асинхронное взаимодействие между обучающимися и преподавателем в рамках изучения дисциплины.

6. Перечень лицензионного и (или) свободно распространяемого программного обеспечения, используемого при осуществлении образовательного процесса по дисциплине

При осуществлении образовательного процесса используются:

- программы Microsoft Office;
- браузеры Mozilla Firefox, Google Chrome;
- MOPAC2012 (академическое некоммерческое использование бесплатно), Jmol (GPL), Avogadro (Open Source), EMBOSS (GNU GPL);

7. Перечень современных профессиональных баз данных и информационных справочных систем, используемых при осуществлении образовательного процесса по дисциплине (при необходимости)

При осуществлении образовательного процесса по дисциплине используются:
- автоматизированная библиотечно-информационная система «БУКИ-NEXT»
http://www.lib.uniyar.ac.ru/opac/bk_cat_find.php

8. Перечень основной и дополнительной учебной литературы, ресурсов информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» (при необходимости), рекомендуемых для освоения дисциплины

а) основная литература

1. Цирельсон В.Г. Квантовая химия. Молекулы, молекулярные системы и твердые тела: учеб. пособие для вузов. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2010. – 495 с.
http://www.lib.uniyar.ac.ru/opac/bk_cat_card.php?rec_id=1274957&cat_cd=YARSU
2. Барановский В.И. Квантовая механика и квантовая химия: учеб. пособие для вузов. – М.: Академия, 2008. – 383 с.
http://www.lib.uniyar.ac.ru/opac/bk_cat_card.php?rec_id=1219858&cat_cd=YARSU
3. Фармакология: учебник и практикум для вузов / Е.В. Коноплева; УМО высш. образования. – М.: Юрайт, 2017. – 446 с. <https://urait.ru/book/farmakologiya-413257>

б) дополнительная литература

1. Филимонов Д.А., Поройков В.В., Прогноз спектра биологической активности органических соединений. // Российский Химический Журнал. – 2006. – Том L, № 2. – С. 66-75. <http://www.chem.msu.su/rus/jvho/2006-2/66.pdf>

в) ресурсы сети «Интернет»

1. Поиск системы библиографической информации:
Научная электронная библиотека – <http://www.elibrary.ru>
Поиск библиографии – <http://www.sciencedirect.com/>
2. Научные и научно-практические журналы:
Фармацевтическая промышленность - <http://www.arfp.ru/site/39>
Работа в медицине и фармацевтике - <http://www.pharm-med.ru>
3. Сайты крупных органов научной информации и библиотек России:
Библиотека по естественным наукам РАН – <http://www.benran.ru>
Библиотека Российской академии наук – <http://www.rasl.ru/>
Уральское отделение РАН, центральная научная библиотека <http://cnb.uran.ru/>
Государственная Публичная Научно-техническая библиотека России – <http://www.gpntb.ru>
Российская государственная библиотека – <http://www.rsl.ru>
Российская национальная библиотека – <http://www.nlr.ru>

9. Материально-техническая база, необходимая для осуществления образовательного процесса по дисциплине

Материально-техническая база, необходимая для осуществления образовательного процесса по дисциплине включает в свой состав специальные помещения:

- учебные аудитории для проведения занятий лекционного типа;
- учебные аудитории для проведения лабораторных работ;
- учебные аудитории для проведения групповых и индивидуальных консультаций;
- учебные аудитории для проведения текущего контроля и промежуточной аттестации;
- помещения для самостоятельной работы;
- помещения для хранения и профилактического обслуживания технических средств обучения.

Специальные помещения укомплектованы средствами обучения, служащими для представления учебной информации большой аудитории.

Для проведения занятий лекционного типа предлагаются наборы демонстрационного оборудования и учебно-наглядных пособий, хранящиеся на электронных носителях и обеспечивающие тематические иллюстрации, соответствующие рабочей программе дисциплины.

Помещения для самостоятельной работы обучающихся оснащены компьютерной техникой с возможностью подключения к сети «Интернет» и обеспечением доступа в электронную информационно-образовательную среду организации.

Число посадочных мест в лекционной аудитории больше либо равно списочному составу потока, а в аудитории для лабораторных работ – списочному составу группы обучающихся.

Автор:

Профессор института
фундаментальной и прикладной химии, д.х.н.


_____ В.Ю. Орлов

**Приложение №1 к рабочей программе дисциплины
«Основы компьютерного моделирования молекулярных систем и
взаимодействия лекарства с мишенью»**

**Фонд оценочных средств
для проведения текущего контроля успеваемости
и промежуточной аттестации студентов
по дисциплине**

**1. Типовые контрольные задания и иные материалы,
используемые в процессе текущего контроля успеваемости**

Задания для самостоятельной работы

Подготовка реферата по одной из указанных тем:

1. Методы молекулярного моделирования в дизайне лекарственных препаратов.
2. Использование химических баз данных в дизайне лекарственных препаратов.
3. Двумерный и трехмерный субструктурный поиск в дизайне лекарственных препаратов.
4. Молекулярные дескрипторы в дизайне лекарственных препаратов.
5. Методы поиска трехмерных фармакофоров.
6. Молекулярный докинг в дизайне лекарственных препаратов.
7. Количественные соотношения структура–активность в дизайне лекарственных препаратов.
8. Методы поиска новых соединений-«лидеров» в дизайне лекарственных препаратов.

Варианты контрольной работы №1 по разделам 1-3:

Вариант 1

1. Основные стадии испытаний лекарственных средств.
2. Понятие лекарственной мишени. Взаимодействие молекулы лекарственного средства с мишенью.
3. Разработка лекарств, взаимодействующих с мишенью. Понятие о молекуле-снаряде - активном компоненте лекарственного средства. Задача поиска оптимального соединения.

Вариант 2

1. Поиск и оптимизация оптимального соединения. Отбор прототипа с заданными свойствами. Химическая оптимизация
2. Классификация мишеней по типу биологического объекта. Ферменты, рецепторы, ионные каналы.
3. Требования к молекуле-снаряду. Модуляционная активность, растворимость, проницаемость клеточных мембран, метаболическая устойчивость, биологическая усвояемость, низкая токсичность.

Вариант 3

1. Высокопроизводительный скрининг. Понятие, определение, виды. Комбинаторный скрининг и виртуальный скрининг. Значимость виртуального скрининга в разработке новых ЛС.
2. Классификация мишеней по типу воздействия ЛС. Эндогенные и экзогенные мишени. Положительная и отрицательная модуляция.
3. Стратегии поиска оптимальных соединений. Массовый скрининг и компьютерный скрининг. Базы данных химических веществ.

Вариант 4

1. Анализ связи структуры соединения и его биологической активности. Зависимость активности от выбора лекарственной мишени.

2. Выбор, опознавание и утверждение мишени. Мишень как причинный фактор заболевания.
3. Оптимизация опытного соединения. Понятие о «комбинаторном взрыве». Молекулярная основа - скаффолд, и ее возможная модификация.

Вариант 5

1. Фармакологическое тестирование. Стадии доклинических и клинических испытаний лекарственных средств
2. Воздействие на мишень как основа терапевтического эффекта лекарственного препарата.
3. Использование QSAR - анализа связи «структура-активность» для компьютерного моделирования и оптимизации опытного соединения

Вариант 6

1. Подача заявки на регистрацию, регистрация лекарственного средства. Выпуск нового препарата.
2. Признаки лекарственной мишени для мишени-субстрата и мишени-фермента.
3. Основы моделирования взаимодействия лекарств с мишенью. Понятие о фармакоинформатике.

Варианты контрольной работы №2 по разделам 4-6:

Вариант 1

1. Понятие о QSAR, Виды QSAR, основные понятия. Цели QSAR. Индексный подход при построении QSAR-модели.
2. Понятие о топологических индексах. Определение, свойства, задачи применения.
3. Понятие о квантово-химических дескрипторах, их возможности и ограничения. QSAR с участием квантово-химических дескрипторов.

Вариант 2

1. Липофильность органических соединений как один из базовых индексов QSAR/ Роль липофильности в проявлении биоактивности молекулы-снаряда.
2. Молекулярный граф и топологические индексы. Сопоставление структуры молекулы и топологических индексов.
3. Виды квантово-химических дескрипторов. HOMO, LUMO, индексы реакционной способности.

Вариант 3

1. Коэффициент распределения в системе октанол-вода как характеристика липофильности, $\log P$. Основные методы расчета $\log P$ для системы октанол-вода, их принципы.
2. Интегральные и дифференциальные (локальные) топологические индексы. Характеристика свойств отдельных атомов.
3. QSAR с применением подструктурных методов. Компьютерные программы, использующие подструктурные подходы.

Вариант 4

1. Компьютерные программы для расчета липофильности (CLOGP, SANALOGP, KLOGP, PROLOGP, KOWWIN и др.), основные принципы их работы, используемые методы
2. Виды топологических индексов. Индексы Винера, Рандича, индексы молекулярной формы Кира, индексы молекулярной связности Кира-Холла.
3. Надструктурные подходы в QSAR. Метод Дюбуа DARC / PELCO, позиционный анализ (Маги), метод анализа топологии молекулярного поля

Вариант 5

1. Сравнение точности расчета $\log P$ с помощью различных программ. 3D-подходы к расчету липофильности. Локальная липофильность, липофильный потенциал. Учет диссоциации при расчете липофильности

2. Виды топологических индексов. Индексы, основанные на физико-химических характеристиках - атомных электроотрицательностях, зарядах, характеристиках доноров и акцепторов водородных связей, индуктивных константах и др.
3. Примеры применения надструктурных подходов QSAR. Понятие о статистических методах, применяемых в QSAR.

Вариант 6

1. Соотношение липофильности и биологической активности лекарственного вещества. Общее понятие о дескрипторах молекулярной структуры
2. Интерпретация топологических индексов. Построение QSAR-модели с использованием топологических индексов.
3. Применение дескрипторов при анализе взаимодействия «снаряд-мишень». Проблема топологического совмещения структур снаряда и мишени.

Варианты контрольной работы №3 по разделам 7-9:

Вариант 1

1. Молекулярная механика. Основы моделирования молекулярных систем методами ММ. Атомистический уровень описания структур.
2. Основные квантово-химические методы моделирования. Метод Хюккеля, AM1, PM3, расчеты ab initio и DFT.
3. Проблемы моделирования взаимодействия молекулы с биологической мишенью, понятие о молекулярном докинге. Взаимодействия фермент-ингибитор, рецептор-лиганд, интеркаляция в ДНК.

Вариант 2

1. Понятие о силовых полях. Проблема учета электростатических взаимодействий.
2. 3D QSAR и понятие о фармакофоре. Подходы к молекулярному дизайну. Методы учета и описания пространственного строения молекул.
3. Дескрипторы, описывающие взаимодействие молекулы с биологической мишенью и их использование в QSAR. 2D и 3D фармакофоры. Достоинства и недостатки концепции фармакофоров.

Вариант 3

1. Расчет химических соединений методами молекулярной механики. Проблема множества локальных минимумов
2. 3D QSAR при неизвестном строении биологической мишени. Метод сравнительного анализа молекулярного поля (CoMFA).
3. Методы поиска фармакофоров. Использование фармакофоров для поиска новых классов биологически активных соединений.

Вариант 4

1. Методы исследования конформационного пространства: молекулярная динамика, simulated annealing, дистанционная геометрия.
2. Проблема пространственного совмещения структур. Дескрипторы, применяемые в методе CoMFA.
3. QSAR с применением дескрипторов, описывающих атомы фармакофора. Методы поиска новых "лидеров": методы de novo и реализующие их компьютерные программы.

Вариант 5

1. Учет растворителя при моделировании. Континуальная и дискретная сольватационные модели.
2. Применение метода CoMFA в анализе связи структура-активность, его достоинства и недостатки.
3. Молекулярный дизайн на основе известного фармакофора. Методы дизайна при известном строении биологической мишени (наращивание молекулы, соединение микрофрагментов).

Вариант 6

1. Применение методов молекулярной механики для моделирования биологических молекул мишеней.
2. 3D QSAR при известном строении биологической мишени.
3. Генерация структур лекарственного вещества из фрагментов для целей QSAR. Роль структурных ограничений в генерации.

Критерии оценивания результатов текущего контроля успеваемости

Форма текущего контроля успеваемости	Правила выставления оценки
Контрольная работа	<p>- <i>Отлично</i> выставляется, если обучающийся выполнил работу (общий процент выполнения заданий не менее 90%), демонстрирует знания теоретического и практического материала по теме работы, даёт правильный алгоритм решения.</p> <p>- <i>Хорошо</i> выставляется, если обучающийся выполнил работу с небольшими недочетами (общий процент выполнения заданий не менее 70%), демонстрирует знания теоретического и практического материала по теме работы, допуская незначительные неточности при их применении и выборе алгоритма решения.</p> <p>- <i>Удовлетворительно</i> выставляется, если обучающийся в целом выполнил работу (общий процент выполнения заданий не менее 50%), допуская существенные недочеты, в том числе при выборе алгоритма решения.</p> <p>- <i>Неудовлетворительно</i> выставляется, если обучающийся не справился с выполнением задания (общий процент выполнения заданий менее 50%), не смог выбрать алгоритм его решения, продемонстрировав существенные пробелы в знаниях основного учебного материала.</p>
Лабораторная работа	<p>- <i>Отлично</i> выставляется, если обучающийся имеет глубокие знания учебного материала по теме лабораторной работы, показывает усвоение взаимосвязи основных понятий используемых в работе, смог ответить на все уточняющие и дополнительные вопросы, демонстрирует знания теоретического и практического материала по теме лабораторной работы, определяет взаимосвязи между показателями задачи, даёт правильный алгоритм решения, определяет междисциплинарные связи по условию задания.</p> <p>- <i>Хорошо</i> выставляется, если обучающийся показал знание учебного материала, усвоил основную литературу, смог ответить почти полно на все заданные дополнительные и уточняющие вопросы. Обучающийся демонстрирует знания теоретического и практического материала по теме лабораторной работы, допуская незначительные неточности при решении задач, имея неполное понимание междисциплинарных связей при правильном выборе алгоритма решения задания.</p> <p>- <i>Удовлетворительно</i> выставляется, если обучающийся в целом освоил материал лабораторной работы, ответил не на все уточняющие и дополнительные вопросы, обучающийся затрудняется с правильной оценкой предложенной задачи, даёт неполный ответ, требующий наводящих вопросов преподавателя,</p>

	<p>выбор алгоритма решения задачи возможен при наводящих вопросах преподавателя.</p> <p>- <i>Неудовлетворительно</i> выставляется обучающемуся, если он имеет существенные пробелы в знаниях основного учебного материала лабораторной работы, который полностью не раскрыл</p>
Реферат	<p>- <i>Отлично</i> выставляется, если реферат оформлен с учётом всех требований, подготовлен кратко, научно, логично, в дискуссии по реферату обучающийся может ответить на все вопросы оппонентов.</p> <p>- <i>Хорошо</i> выставляется, если реферат оформлен с учётом всех требований, имеются замечания по подготовке доклада к реферату, в дискуссии по реферату обучающийся ответил на часть вопросов оппонентов.</p> <p>- <i>Удовлетворительно</i> выставляется, если реферат оформлен с замечаниями по требованиям, имеются замечания по подготовке доклада к реферату, в дискуссии по реферату обучающийся не ответил на вопросы оппонентов.</p> <p>- <i>Неудовлетворительно</i> выставляется, если реферат оформлен с замечаниями по требованиям, имеются замечания по подготовке доклада к реферату, либо доклад отсутствует, в дискуссии по реферату обучающийся не ответил на вопросы оппонентов, либо отказался участвовать в дискуссии, реферат отсутствует.</p>

Фонды оценочных средств по дисциплине предусматривают проверку индикаторов достижения компетенций.

2. Список вопросов и (или) заданий для проведения промежуточной аттестации

Список вопросов на зачет

1. Основные стадии испытаний лекарственных средств.
2. Поиск и оптимизация опытного соединения. Отбор прототипа с заданными свойствами. Химическая оптимизация
3. Высокопроизводительный скрининг. Понятие, определение, виды. Комбинаторный скрининг и виртуальный скрининг. Значимость виртуального скрининга в разработке новых ЛС.
4. Анализ связи структуры соединения и его биологической активности. Зависимость активности от выбора лекарственной мишени.
5. Фармакологическое тестирование. Стадии доклинических и клинических испытаний лекарственных средств
6. Подача заявки на регистрацию, регистрация лекарственного средства. Выпуск нового препарата.
7. Понятие лекарственной мишени. Взаимодействие молекулы лекарственного средства с мишенью.
8. Классификация мишеней по типу биологического объекта. Ферменты, рецепторы, ионные каналы.
9. Классификация мишеней по типу воздействия ЛС. Эндогенные и экзогенные мишени. Положительная и отрицательная модуляция.
10. Выбор, опознавание и утверждение мишени. Мишень как причинный фактор заболевания.

11. Воздействие на мишень как основа терапевтического эффекта лекарственного препарата.
12. Признаки лекарственной мишени для мишени-субстрата и мишени-фермента.
13. Разработка лекарств, взаимодействующих с мишенью. Понятие о молекуле-снаряде - активном компоненте лекарственного средства. Задача поиска опытного соединения.
14. Требования к молекуле-снаряду. Модуляционная активность, растворимость, проницаемость клеточных мембран, метаболическая устойчивость, биологическая усвояемость, низкая токсичность.
15. Стратегии поиска опытных соединений. Массовый скрининг и компьютерный скрининг. Базы данных химических веществ.
16. Оптимизация опытного соединения. Понятие о «комбинаторном взрыве». Молекулярная основа - скаффолд, и ее возможная модификация.
17. Использование QSAR - анализа связи «структура-активность» для компьютерного моделирования и оптимизации опытного соединения
18. Основы моделирования взаимодействия лекарств с мишенью. Понятие о фармакоинформатике.
19. Понятие о QSAR, Виды QSAR, основные понятия. Цели QSAR. Индексный подход при построении QSAR-модели.
20. Липофильность органических соединений как один из базовых индексов QSAR/ Роль липофильности в проявлении биоактивности молекулы-снаряда.
21. Коэффициент распределения в системе октанол-вода как характеристика липофильности, $\log P$. Основные методы расчета $\log P$ для системы октанол-вода, их принципы.
22. Компьютерные программы для расчета липофильности (CLOGP, SANALOGP, KLOGP, PROLOGP, KOWWIN и др.), основные принципы их работы, используемые методы
23. Сравнение точности расчета $\log P$ с помощью различных программ. 3D-подходы к расчету липофильности. Локальная липофильность, липофильный потенциал. Учет диссоциации при расчете липофильности
24. Соотношение липофильности и биологической активности лекарственного вещества. Общее понятие о дескрипторах молекулярной структуры
25. Понятие о топологических индексах. Определение, свойства, задачи применения.
26. Молекулярный граф и топологические индексы. Сопоставление структуры молекулы и топологических индексов.
27. Интегральные и дифференциальные (локальные) топологические индексы. Характеристика свойств отдельных атомов.
28. Виды топологических индексов. Индексы Винера, Рандича, индексы молекулярной формы Кира, индексы молекулярной связности Кира-Холла.
29. Виды топологических индексов. Индексы, основанные на физико-химических характеристиках - атомных электроотрицательностях, зарядах, характеристиках доноров и акцепторов водородных связей, индуктивных константах и др.
30. Интерпретация топологических индексов. Построение QSAR-модели с использованием топологических индексов.
31. Понятие о квантово-химических дескрипторах, их возможности и ограничения. QSAR с участием квантово-химических дескрипторов.
32. Виды квантово-химических дескрипторов. HOMO, LUMO, индексы реакционной способности.
33. QSAR с применением подструктурных методов. Компьютерные программы, использующие подструктурные подходы.
34. Надструктурные подходы в QSAR. Метод Дюбуа DARC / PELCO, позиционный анализ (Маги), метод анализа топологии молекулярного поля
35. Примеры применения надструктурных подходов QSAR. Понятие о статистических методах, применяемых в QSAR.

36. Применение дескрипторов при анализе взаимодействия «снаряд-мишень». Проблема топологического совмещения структур снаряда и мишени.
37. Молекулярная механика. Основы моделирования молекулярных систем методами ММ. Атомистический уровень описания структур.
38. Понятие о силовых полях. Проблема учета электростатических взаимодействий.
39. Расчет химических соединений методами молекулярной механики. Проблема множества локальных минимумов
40. Методы исследования конформационного пространства: молекулярная динамика, *simulated annealing*, дистанционная геометрия.
41. Учет растворителя при моделировании. Континуальная и дискретная сольватационные модели.
42. Применение методов молекулярной механики для моделирования биологических молекул мишеней.
43. Основные квантово-химические методы моделирования. Метод Хюккеля, AM1, PM3, расчеты *ab initio* и DFT.
44. 3D QSAR и понятие о фармакофоре. Подходы к молекулярному дизайну. Методы учета и описания пространственного строения молекул.
45. 3D QSAR при неизвестном строении биологической мишени. Метод сравнительного анализа молекулярного поля (CoMFA).
46. Проблема пространственного совмещения структур. Дескрипторы, применяемые в методе CoMFA.
47. Применение метода CoMFA в анализе связи структура-активность, его достоинства и недостатки.
48. 3D QSAR при известном строении биологической мишени.
49. Проблемы моделирования взаимодействия молекулы с биологической мишенью, понятие о молекулярном докинге. Взаимодействия фермент-ингибитор, рецептор-лиганд, интеркалляция в ДНК.
50. Дескрипторы, описывающие взаимодействие молекулы с биологической мишенью и их использование в QSAR. 2D и 3D фармакофоры. Достоинства и недостатки концепции фармакофоров.
51. Методы поиска фармакофоров. Использование фармакофоров для поиска новых классов биологически активных соединений.
52. QSAR с применением дескрипторов, описывающих атомы фармакофора. Методы поиска новых "лидеров": методы *de novo* и реализующие их компьютерные программы.
53. Молекулярный дизайн на основе известного фармакофора. Методы дизайна при известном строении биологической мишени (наращивание молекулы, соединение микрофрагментов).
54. Генерация структур лекарственного вещества из фрагментов для целей QSAR. Роль структурных ограничений в генерации.

Правила выставления оценки на зачете:

Устный ответ студента на зачете оценивается по 2-х балльной системе.

Отметка «зачтено» ставится, если:

- знания отличаются глубиной и содержательностью, дается полный исчерпывающий ответ, как на основные вопросы к зачету, так и на дополнительные;
- студент свободно владеет научной терминологией;
- ответ студента структурирован, содержит анализ существующих теорий, научных школ, направлений и их авторов;
- ответ студента логично и доказательно раскрывает проблему, предложенную для решения;

- ответ студента характеризуется глубиной, полнотой и не содержит фактических ошибок;
- ответ студента иллюстрируется примерами, в том числе из собственной научно-исследовательской деятельности;
- студент демонстрирует умение аргументировано вести диалог и научную дискуссию;
- студент демонстрирует навыки поиска и обработки научной информации и экспериментальных данных.

Отметка «незачтено» ставится, если:

- ответ студента обнаружил незнание или непонимание сущностной части дисциплины;
- содержание вопросов не раскрыто, допускаются существенные фактические ошибки, которые студент не может исправить самостоятельно;
- на большую часть дополнительных вопросов по содержанию зачета студент затрудняется дать ответ или не дает верных ответов;
- студент не демонстрирует навыки поиска и обработки научной информации и экспериментальных данных.

**Приложение №2 к рабочей программе дисциплины
«Основы компьютерного моделирования молекулярных систем и
взаимодействия лекарства с мишенью»**

Методические указания для студентов по освоению дисциплины

В рамках изучения курса «Основы компьютерного моделирования молекулярных систем и взаимодействия лекарства с мишенью» предусмотрены лекционные занятия, а также лабораторные занятия по проведению компьютерного моделирования молекул лекарственных соединений и их взаимодействий.

Магистранты специальности «Физико-органическая и фармацевтическая химия», обучающиеся по данной дисциплине, осваивают основные приемы и методы компьютерного молекулярного моделирования и конструирования биологически активных соединений с целью поиска новых лекарственных препаратов, а также выполняют лабораторные работы по моделированию взаимодействий «лекарство-мишень» с использованием компьютерной техники и прикладного программного обеспечения.

Для успешного и полного освоения курса обязательным является посещение всех лекций. Выполнение практических задач на лабораторных работах служит для закрепления изученного лекционного материала и усвоения рассматриваемых тем и разделов.

Самостоятельная работа студентов предполагает подготовку реферата и выступление с докладом по выбранной теме. Это позволит каждому из обучающихся выступить в качестве докладчика и отработать навыки предоставления материала перед аудиторией.

Для контроля усвоения теоретического материала в течение семестра проводятся мероприятия текущей аттестации в виде трех контрольных работ по разделам дисциплины. Контроль практических навыков осуществляется при защите лабораторных работ. При необходимости проводятся консультации по вопросам, вызывающим затруднения при изучении материала.

Итоговой формой контроля по данной дисциплине является зачет. Для эффективной подготовки студентам рекомендуется использовать материалы лекций, а также учебную литературу, указанную в разделе «Учебно-методическое обеспечение». Также студентам рекомендуется пользоваться приведенными интернет-сайтами: электронными библиотеками, информационными системами и каталогами образовательных ресурсов.

Учебно-методическое обеспечение самостоятельной работы студентов по дисциплине

В качестве учебно-методического обеспечения рекомендуется использовать литературу, указанную в разделе 8 данной рабочей программы.

Также для подбора литературы рекомендуется использовать ряд интернет-ресурсов, таких как:

Электронная библиотека учебных материалов ЯрГУ (http://www.lib.uni-yar.ac.ru/opac/bk_cat_find.php). Содержит более 2500 полных текстов учебных и учебно-методических материалов по основным изучаемым дисциплинам, изданных в университете. Доступ в сети университета, либо по логину/паролю.

Личный кабинет электронной библиотеки учебных материалов ЯрГУ (http://lib.uni-yar.ac.ru/opac/bk_login.php). дает возможность получения on-line доступа к списку выданной в автоматизированном режиме литературы, просмотра и копирования электронных версий изданий сотрудников университета (учеб. и метод. пособия, тексты лекций и т.д.) Для работы в «Личном кабинете» необходимо зайти на сайт Научной

библиотеки ЯрГУ с любой точки, имеющей доступ в Internet, в пункт меню «Электронный каталог»; пройти процедуру авторизации, выбрав вкладку «Авторизация», и заполнить представленные поля информации.

Картотека «Книгообеспеченность» электронной библиотеки учебных материалов ЯрГУ (http://www.lib.uniyar.ac.ru/opac/bk_bookreq_find.php): раскрывает учебный фонд научной библиотеки ЯрГУ, предоставляет оперативную информацию о состоянии книгообеспеченности дисциплин основной и дополнительной литературой, а также цикла дисциплин и специальностей. Электронная картотека «Книгообеспеченность» доступна в сети университета и через Личный кабинет.

Электронно-библиотечные системы мультидисциплинарных ресурсов учебной, научной и художественной литературы и периодики:

– «Юрайт» (<https://www.urait.ru>);

– «Лань» (<http://e.lanbook.com>).