

РАБОЧАЯ ПРОГРАММА ДИСЦИПЛИНЫ  
**"Молекулярный дизайн  
биологически активных соединений"  
«Computer aided drug design»**

НАПРАВЛЕНИЕ ПОДГОТОВКИ 06.04.01 «ХИМИЧЕСКИЕ НАУКИ»

Квалификация (степень) выпускника  
специалист

Форма обучения очная

Москва  
2015

Молекулярный дизайн биологически активных соединений как самостоятельный раздел химической науки возникла во второй половине XX века, когда стала очевидной необходимость в направленном получении органических соединений с заранее определенными биологическими свойствами. В настоящее время, молекулярный дизайн биологически активных соединений является одной из наиболее бурно развивающихся областей химии, и его достижения определяют возможности развития таких важных направлений, как разработка инновационных таргетных лекарственных препаратов и других биологически активных веществ, используемых в народном хозяйстве (пестицидов, гербицитов и т.д.). Потребность в специалистах, владеющими навыками создания новых органических соединений, с заданной биологической активностью отражает необходимость инновационного экономического развития.

Программа дисциплины «**Молекулярный дизайн биологически активных соединений**» составлена в соответствии с требованиями ФГОС ВПО к структуре и результатам освоения основных образовательных программ магистратуры по профессиональному циклу по направлению подготовки «Химия». Программа составлена совместно Кафедрой фундаментальных проблем химии химического факультета МГУ им М.В.Ломоносова, Высшим химическим колледжем РАН при РХТУ им Д.И.Менделеева и Институтом органической химии им.Н.Д.Зелинского РАН в рамках программы сотрудничества МГУ, РХТУ и РАН. Учебная программа рассчитана на изучение курса в течение 1 семестра, 68 часов

автор и лектор – **к.х.н., н.с. Ф.Н.Новиков** (Институт органической химии им. Н.Д.Зелинского РАН).

Английское название:

«**Computer aided drug design**»

## 1. Цели и задачи освоения дисциплины.

Цель освоения дисциплины – надстройка знаний, полученных в общем курсе биохимии, органической и физической химии, в направлении специализации в области вычислительной химии, биохимии, химической энзимологии, специального органического синтеза, методов направленного поиска соединений с заданными свойствами.

## 2. Место дисциплины в структуре образовательной программы

1. Обязательная часть блока профессиональных дисциплин, дисциплина (модуль) "Спецкурсы и спецсеминары".
  2. Курс является логической надстройкой над базовыми курсами биохимии, физической химии, информатики и органической химии. То, что в базовом курсе биохимии рассмотрено на понятийном уровне, без детализации, здесь приобретает логическую основу, требует от студента понимания структуры вещества, основных механизмов биологической активности, дополняет фактографический материал новыми знаниями и, в конечном счете, помогает студенту в анализе связи биологической активности вещества с его структурой и переходе на его следующую ступень – направленному синтезу практически важных органических соединений, обладающих заданной биологической активностью.
- 2.1. Курс основан на информации, полученной в базовых курсах 020100 (бакалавр) и 020201 (специалист): «Биохимия», «Органическая химия», «Основы общей и физической химии» (для группы 109), Информатика (базовый для 109 группы), части «Квантовая химия» курса «Физическая химия».
  - 2.2. Курс необходим для проведения научных исследований при выполнении дипломной магистерской работы по специализации «Фундаментальные проблемы химии» химического факультета МГУ им. М.В.Ломоносова.

## 3. Требования к результатам освоения содержания дисциплины.

### 3.1. Компетенции, необходимые для освоения дисциплины.

#### 3.1.1. Общие компетенции:

**Английский не ниже intermediate.**

#### 3.1.2. Специализированные компетенции:

Способность на основе фундаментальных химических знаний охватывать полную схему межпредметных и междисциплинарных взаимодействий при планировании и проведении научного эксперимента, на практике используя информационные и вычислительные технологии, современные методы и оборудование для синтеза и анализа (С-СПК-1);

Способность к поиску, критическому анализу, обобщению и систематизации научной информации, к постановке целей исследования и выбору оптимальных путей и методов их достижения (М-СК-2);

Способность определять и анализировать проблемы, планировать стратегию их решения (М-СК-4);

Обладание представлениями о наиболее актуальных направлениях исследований в современной теоретической и экспериментальной химии (М-ПК-1);

способность к постановке и формулированию задач, а также планирования стратегии фундаментального научного исследования, в том числе направленного синтеза на основе прогнозируемых или заданных конечных результатов (С-СПК-2);

### 3.2. Компетенции, формируемые в результате освоения дисциплины.

Способность к самостоятельному обучению и разработке новых методов исследования, к изменению научного и научно-производственного профиля деятельности; к инновационной научно-образовательной деятельности (М-СК-3);

Владение теорией и навыками практической работы в избранной области химии (в соответствии с темой выпускной квалификационной работы (магистерской диссертации)) (М-ПК-3);

### 3.3. Требования к результатам освоения содержания дисциплины

В результате освоения дисциплины студент должен:

знать основные методы направленного дизайна биологически активных веществ и подходы к поиску органических соединений с заданной биологической активностью

уметь анализировать возможные паттерны (шаблоны) связывания органических соединений с их белками-мишенями, выделять взаимодействия, критичные для образования комплекса белок-лиганд, предлагать возможные модификации структур органических соединений для повышения/понижения прочности указанных комплексов.

уметь анализировать возможные биологические активности органических соединений на основе данных по их взаимодействию с известными терапевтическими мишенями

иметь опыт деятельности по выполнению реальных научных задач в научной лаборатории, опыт по профессиональному описанию эксперимента в области компьютерного дизайна биологически активных веществ

#### 4. Содержание и структура дисциплины.

##### 4.1. Структура дисциплины:

Общая трудоемкость дисциплины составляет 1.9 зачетных единицы (68 часов), из них — «Молекулярный дизайн биологически активных соединений» 1 (36 часов), самостоятельная работа по подготовке к зачету и экзамену – 0,9 (32 часа)

Вид работы	Всего час.
<b>Общая трудоёмкость, акад. часов</b>	68
<b>Аудиторная работа:</b>	36
Лекции, акад. часов	26
Семинары, акад. часов	10
Контрольные мероприятия	
<b>Самостоятельная работа</b>	32
<b>Вид итогового контроля (зачёт, зачёт с оценкой, экзамен)</b>	Зачет

##### 4.2. Содержание разделов дисциплины

№ разд	Наименование раздела	Количество часов				Самостоятельная работа	Форма текущего контроля
		Всего	Аудиторная работа				
			Лекции	Семинары	Прочее		
1	Общие вопросы	28	12	2	14	ДЗ, РС	
2	Практические аспекты	40	14	8	18	ДЗ, РС, РК, К	

##### 4.2.1. Лекции.

Распределение теоретического материала по лекциям

№ п/п	Тема лекции	Основные вопросы, рассматриваемые на лекции
1	2	3
1	Введение	Введение. Общие принципы дизайна органических веществ с заданной биологической активностью. Основные тенденции развития <b>молекулярного дизайна биологически активных соединений</b> . Практическая направленность и фундаментальное значение. Принципиальная схема разработки новых лекарственных средств. Понятие неудовлетворенной медицинской потребности. Понятие терапевтической мишени. Связь терапевтической мишени и биологической активности.
2	Силовые поля и модельные потенциалы	Мишень направленный поиск лекарственных средств. Белки как терапевтические мишени. Методы оценки прочности комплексов белок-лиганд. Использование модельных молекулярно-механических потенциалов для описания энергии образования комплекса. Основные силовые поля, используемые в молекулярном моделировании.
3	Подготовка структуры белка к вычислительному эксперименту	Белки как терапевтические мишени. Особенности белковых молекул как терапевтических мишеней. Методы анализа конформационной подвижности белка. Понятие активного центра. Конформационная подвижность остатков активного центра. Подготовка структуры белка к вычислительному эксперименту.
5	Оценка биологической активности методами молекулярного докинга	Молекулярный докинг и виртуальный скрининг. Основные задачи метода. Схема вычислительного эксперимента. Анализ результатов и повышение точности молекулярного докинга. Методы выделения важнейших взаимодействий и структурная фильтрация. Фрагментный докинг. Виртуальный скрининг библиотек химических соединений. Основные ограничения метода молекулярного докинга.

6	Примеры практической оценки биологической активности соединений	Понятие гипотезы в вычислительном эксперименте. Анализ связывания органических соединений в активных центрах киназ, на основе литературных данных по связи структура свойство. Объяснение биологической активности на основе данных молекулярного докинга. Разбор наиболее характерных ошибок молекулярного докинга.
9	Примеры практической оценки биологической активности соединений	Анализ связывания органических соединений в активных центрах протеаз (тромбин, бета-секретазы и т.д.). Объяснение биологической активности на основе данных молекулярного моделирования. Разбор наиболее характерных ошибок молекулярного докинга, характерных для докинга в протеазы.
10	Основные классы терапевтически мишеней. Понятие селективности.	Основные классы терапевтических мишеней. Характерные особенности активных центров киназ, протеаз, фосфодиэстераз. Понятие селективности, связь токсичности и селективности. Важность создание селективных ингибиторов для разработки безопасных лекарственных препаратов. Подходы к моделированию селективности органических соединений.
12	Методы предсказания трехмерной структуры белка.	Трансмембранные белки как терапевтические мишени. Транспортёры, ионные каналы, GPCR. Связывание органических соединений в активных центрах GPCR. Понятие агонистов, антагонистов, обратных агонистов. Особенности предсказания связывания органических соединений в активных центрах GPCR. Подходы к предсказанию трехмерной структуры белка.
13	Предсказание биологической активности методами молекулярной динамики	Молекулярная динамика. Основные задачи метода. Схема вычислительного эксперимента. Анализ результатов и повышение точности предсказаний методами молекулярной динамики. Метод возмущения свободной энергии. Основные ограничения метода молекулярной динамики и возмущения свободной энергии. Потенциал средней силы.
14	Предсказание биологической активности методами QSAR	Дизайн биологически активных веществ на основе структуры лиганда. Поиск количественных соотношений структура-свойство. Молекулярные дескрипторы. Методы построения моделей структура-свойство. Достоинства и недостатки метода.
15	Предсказание фармакокинетических параметров органических соединений	Основные фармакокинетические характеристики биологически активных веществ. Понятие ADME. Подходы к предсказанию адсорбции и метаболизма биологически активных веществ. Моделирование связывания органических соединений с белками плазмы крови, цитохромами, глюкуронилтрансферазами, белками множественной лекарственной устойчивости. Построение QSAR моделей для предсказания ADME.
16	Подходы к выбору лекарственного кандидата	Основные характеристики лекарственного кандидата с точки зрения эффективности, фармакокинетики и токсичности. Подходы к выбору лекарственного кандидата. Анализ литературных примеров по выбору лекарственного кандидата. Разбор наиболее характерных ошибок.

#### 4.2.2. Семинары (практические занятия)

№ п/п	№ Занятия	Тема
1	2	3
1	4	Семинар 1. Подготовка структуры белка к вычислительному эксперименту. Оценка конформационной подвижности белка. Определение ионизационного состояния остатков белка.
2	7	Семинар 2. Молекулярный докинг. Докинг «родного» лиганда. Кросдокинг. Виртуальный скрининг библиотек химических соединений.
3	8	Семинар 3. Анализ результатов докинга и виртуального скрининга. Расчет параметров обогащения. Подготовка структурных фильтров и структурная фильтрация.
4	11	Семинар 11. Разбор зачетных заданий. Рейтинговая контрольная работа

#### 4.2.3. Самостоятельное изучение разделов дисциплин:

После усвоения материала соответствующей лекции студентам будет предложено выбрать один из вопросов и применить полученные знания для решения выбранного теоретического или практического вопроса.

№ лекции	№ вопроса	Вопросы, для самостоятельного изучения	Кол-во часов
1	2	3	4
1	1	Провести анализ неудовлетворенной медицинской потребности для одного из предложенных заболеваний.	2
	2	Провести анализ и выделить неудовлетворенную медицинскую потребность потенциально связанную с воздействием на одну из предложенных терапевтических мишеней	2
	3	Провести анализ патентной чистоты и выделить основные литературные источники	2
2	1	Провести анализ и предложить перечень основных взаимодействий приводящих к стабилизации комплексов белок лиганд. Структуры комплексов предлагает преподаватель или студент по согласованию с преподавателем.	1
	2	Провести качественное сравнение прочности комплексов выбранного белка и двух или более лигандов. Структуры комплексов предлагает преподаватель или студент по согласованию с преподавателем.	1,5
	3	Предложить структурные модификации лиганда, предположительно приводящие к повышению прочности комплексов белок лиганд. Структуры комплексов предлагает преподаватель или студент по согласованию с преподавателем.	2
3	1	На основе данных литературных источников подготовить сравнительный анализ скорости и точности двух программ для расчета ионизационного состояния остатков белка.	1
	2	На основе данных литературных источников подготовить сравнительный анализ силовых полей двух программ для расчета ионизационного состояния остатков белка.	1,5
	3	На основе данных литературных источников подготовить сравнительный алгоритмических решений двух программ для расчета ионизационного состояния остатков белка.	2

1	2	3	4
4	1	Провести подготовку структуры HIV протеазы (полученной методами РСА) к вычислительному эксперименту.	0,5
	2	Провести подготовку структуры HIV протеазы (полученной методами РСА) к вычислительному эксперименту. Обосновать протонирование остатков аспарагиновой кислоты в активном центре фермента.	1,5
5	1	На основе данных литературных источников подготовить сравнительный анализ скорости и точности двух докинговых программ.	1
	2	На основе данных литературных источников подготовить сравнительный анализ силовых полей, используемых в двух докинговых программах.	2
	3	На основе данных литературных источников подготовить сравнительный анализ алгоритмических решений для двух докинговых программ.	2
6	1	Подготовить краткий обзор основных методов докинга и докинговых програм.	2
	2	Подготовить краткий обзор основных докинговых для подготовки структур белка.	2
7	1	Используя методы молекулярного докинга предложить структуру комплекса белок-лиганд и описать основные взаимодействия.	1
	2	Используя методы молекулярного докинга предложить структуру комплексов белок-лиганд и описать основные взаимодействия. Сравнить прочность образования двух (или более) комплексов	2
	3	Провести вычислительный эксперимент по виртуальному скринингу. Рассчитать основные параметры обогащения	2
8	1	На основании результатов докинга выделить активные ингибиторы киназы лиганд из предложенного набора соединений.	2
9	1	На основании результатов докинга выделить активные ингибиторы протеазы из предложенного набора соединений.	2
10	1	Провести оценку селективности для предложенных киназных ингибиторов.	2
12	1	На основе данных литературных источников подготовить сравнительный анализ скорости и точности двух программ для моделирования по гомологии.	2
	2	На основе данных литературных источников подготовить сравнительный анализ силовых полей, используемых в двух программах для моделирования по гомологии.	2
	3	На основе данных литературных источников подготовить сравнительный анализ алгоритмических решений для двух программ для моделирования по гомологии.	2
13	1	На основе данных литературных источников подготовить сравнительный анализ скорости и точности двух программ для молекулярной динамики	2
	2	На основе данных литературных источников подготовить сравнительный анализ силовых полей, используемых в двух программах для молекулярной динамики	2
	3	На основе данных литературных источников подготовить сравнительный анализ алгоритмических решений для двух программ для молекулярной динамики	2
14-16	1	На основании предложенных преподавателем статей и патентных заявок, а также данных самостоятельно проведенного моделирования предложить структуры новых патентно чистых ингибиторов выбранного фермента	15

## 5. Образовательные технологии

- Включение студентов в научно-исследовательскую деятельность: дизайн новых биологически активных веществ в собственной научно-исследовательской работе студента в лаборатории, где он выполняет исследовательскую деятельность.
- Дискуссии о планировании вычислительного эксперимента в области дизайна биологически активных веществ: необходимость использования интуиции вычислительного химика для корректного формулирования гипотез о вкладе тех или иных взаимодействий в прочность комплекса белок лиганд.
- преподавание дисциплин проводится в форме авторских курсов и авторских учебников [Литература, 1] по программам, составленным на основе результатов исследований научных школ МГУ, ИОХ РАН и ИНЭОС РАН,

## 6. Контрольные вопросы к зачету

1. Понятие неудовлетворенной медицинской потребности. Понятие терапевтической мишени. Типы терапевтических мишеней, возможные виды воздействия на терапевтическую мишень.
2. Понятие лекарственного средства (ЛС). Понятие мишени ЛС, побочные мишени. Основные стадии разработки ЛС. Оценка активности ЛС *in vitro* и *in vivo*. Токсичность ЛС: возможные причины токсичности ЛС. Связь токсичности и селективности.
3. Белок как терапевтическая мишень (ТМ). Особенности подготовки структуры белка к вычислительному эксперименту. Протонирование белка.
4. Значение конформационной подвижности для определения состояний ионизации остатков белка. Оценка подвижности боковых радикалов.
5. Молекулярный докинг и виртуальный скрининг. Основные задачи метода. Схема вычислительного эксперимента. Анализ результатов и повышение точности молекулярного докинга.
6. Методы выделения важнейших взаимодействий и структурная фильтрация. Фрагментный докинг. Виртуальный скрининг библиотек химических соединений. Основные ограничения метода молекулярного докинга.
7. Модельные молекулярно-механические потенциалы. Основные виды взаимодействий и их относительные энергии.
8. Основные классы терапевтических мишеней. Киназы как терапевтические мишени.
9. Основные классы терапевтических мишеней. Протеазы как терапевтические мишени.
10. Основные классы терапевтических мишеней. Трансмембранные белки как терапевтические мишени.
11. Основные классы терапевтических мишеней. Мишени вирусов гриппа и HIV, их достоинства и недостатки. Известные ингибиторы мишеней вирусов гриппа и HIV.
12. Подходы к предсказанию структуры белка. Моделирование по гомологии.
13. Молекулярная динамика. Основные задачи метода. Схема вычислительного эксперимента. Анализ результатов и повышение точности предсказаний методами молекулярной динамики.
14. Метод возмущения свободной энергии. Основные ограничения метода молекулярной динамики и возмущения свободной энергии. Потенциал средней силы.
15. Дизайн биологически активных веществ на основе структуры лиганда. Поиск количественных соотношений структура-свойство. Молекулярные дескрипторы. Методы построения моделей структура-свойство. Достоинства и недостатки метода.
16. Основные фармакокинетические характеристики биологически активных веществ. Понятие ADME. Подходы к предсказанию адсорбции и метаболизма биологически активных веществ.
17. Моделирование связывания органических соединений с белками плазмы крови, цитохромами, глюкуронилтрансферазами, белками множественной лекарственной устойчивости. Построение QSAR моделей для предсказания ADME.



## **7. Учебно-методическое обеспечение дисциплины**

### 7.1 Основная литература

1. Tari, Leslie W. Structure-Based Drug Discovery, Springer 2012
2. Kenneth M. Merz, Jr, Dagmar Ringe, Charles H. Reynolds, Drug Design: Structure- and Ligand-Based Approaches, Cambridge University Press, 2010
3. Х.Д. Хельтье, В. Зиппль, Д. Роньяню Г. Фолькерс Молекулярное моделирование теория и практика, Бинوم. Лаборатория знаний, 2010
4. А.Леск, Введение в биоинформатику, Бинوم. Лаборатория знаний, 2009
5. О.А. Раевский Моделирование соотношений структура свойство. Добросвет. Издательство КДУ, 2015

### 7.2 Интернет-ресурсы

1. Электронный каталог печатной подписки ИОХ РАН
- 2.[http://www.ioc.ac.ru/lib\\_journals/index.html](http://www.ioc.ac.ru/lib_journals/index.html)
- 3.Проект Научная электронная библиотека ([www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)).
- 4.Доступ к полным текстам журналов через электронную библиотеку РФФИ, через НЕИКОН. Возможность полнотекстового поиска на сайтах издательств. Поиск по специальным полям — ISSN. DOI
- 5.Каталоги БЕН РАН и ВИНТИ РАН.
- 6.Поиск с использованием Google Scholar (<http://scholar.google.com/>).
- 7.Сайт с перечислением журналов по естественным наукам и издателям этих журналов (Chem-Port CAS)
- 8.Поиск конкретных работ (статей из научных журналов) с использованием системы CrossRef (DOI)
- 9.STN International - крупнейший источник библиографических баз данных по научно-техническим дисциплинам ([www.cas.org](http://www.cas.org)).
- 10.SCOPUS
- 11.Web of Science на платформе Web of Knowledge. \
12. Информационные ресурсы издательства Chemical Abstracts Service (CAS).
- 13.<http://www.cas.org/>
- 14.Структурно-химическая база данных CASREACT.
- 15.SciFinder/SciFinderShcolar – информационно-поисковая система производства CAS. <http://www.cas.org/expertise/cascontent/ataglance/>
- 16.REAXYS
- 17.Доступ к полным текстам патентов. <http://ep.espacenet.com/>
- 18.Европейское патентное ведомство <http://www.uspto.gov/main/sitesearch.htm>
- 19.Американское патентное ведомство [http://www.ipdl.inpit.go.jp/homepg\\_e.ipdl](http://www.ipdl.inpit.go.jp/homepg_e.ipdl)
- 20.Японское патентное ведомство (с автоматическим переводом текста патентов с японского на русский)
- 21.Российская библиографическая патентная база данных ([www.fips.ru](http://www.fips.ru)).
- 22.Патентные БД в STN International.
- 23.Патентная БД Questel Orbit [www.qpat.com](http://www.qpat.com)

### 7.3 Программное обеспечение современных информационных компьютерных технологий

1. Программы рисования химических структур ChemSketch (или аналог).
2. Программа для подготовки структур макромолекул к вычислительному эксперименту BuildModel (или аналог).
3. Программа для молекулярного докинга Lead Finder (или аналог).
4. Программа для визуального анализа результатов докинга VMD (или аналог).

### **8. Материально-техническое обеспечение**

В соответствии с требованиями п.7.19 образовательного стандарта МГУ по направлению подготовки «Химия».

Компьютеры, имеющие выход в Интернет– 15, проекционное оборудование, микрофоны, усилители.

#### **Обеспечение дисциплины расходными материалами**

Расходных материалов для освоения курса не требуется