

Программа утверждена на заседании
Ученого Совета химического факультета
Протокол № 4 от 29 мая 2014 г.

Рабочая программа дисциплины (модуля)

1. Наименование дисциплины (модуля): **Молекулярное моделирование в медицинской химии**

Цели освоения дисциплины: формирование углубленных представлений об использовании компьютерных методов в дизайне структур физиологически активных и лекарственных веществ.

Задачи освоения дисциплины:

- 1) Формирование представлений об основных подходах к компьютерному молекулярному моделированию и анализу связи структуры и биологической активности потенциальных лекарственных и физиологически активных веществ.
- 2) Формирование представлений о базовых приемах мишень-ориентированного компьютерного дизайна лекарственных.

2. Уровень высшего образования аспирантура.

3. Направление подготовки: 04.06.01 Химические науки, направленность (профиль) 02.00.16 Медицинская химия.

4. Место дисциплины (модуля) в структуре ООП: вариативная часть ООП, блок «Дисциплины (модули)»

5. Планируемые результаты обучения по дисциплине (модулю), соотнесенные с планируемыми результатами освоения образовательной программы (компетенциями выпускников)

Формируемые компетенции (код компетенции)	Планируемые результаты обучения по дисциплине (модулю)
УК-1 способность к критическому анализу и оценке современных научных достижений, генерированию новых идей при решении исследовательских и практических задач, в том числе в междисциплинарных областях	З1 (УК-1) ЗНАТЬ: методы критического анализа и оценки современных научных достижений, а также методы генерирования новых идей при решении исследовательских и практических задач, в том числе в междисциплинарных областях. В2 (УК-1) ВЛАДЕТЬ: навыками критического анализа и оценки современных научных достижений и результатов деятельности по решению исследовательских и практических задач, в том числе в междисциплинарных областях.

УК-2 способность проектировать и осуществлять комплексные исследования, в том числе междисциплинарные, на основе целостного системного научного мировоззрения с использованием знаний в области истории и философии науки	З1(УК-2) ЗНАТЬ: методы научно-исследовательской деятельности.
ОПК-1 способность самостоятельно осуществлять научно-исследовательскую деятельность в соответствующей профессиональной области с использованием современных методов исследования и информационно-коммуникационных технологий	У1 (ОПК-1) УМЕТЬ: выбирать и применять в профессиональной деятельности экспериментальные и расчетно- теоретические методы исследования.
ПК-14 способность к самостоятельному проведению научно-исследовательской работы и получению научных результатов, удовлетворяющих установленным требованиям к содержанию диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук по направленности (научной специальности) 02.00.16 Медицинская химия	<p>З2 (ПК-14) Знать основные методы компьютерного молекулярного моделирования и исследования связи «структура-активность», применяемые при разработке новых лекарственных веществ, методы молекулярного дизайна и оптимизации структур потенциальных лекарственных веществ</p> <p>У2 (ПК-14) Уметь пользоваться базовыми компьютерными программами для моделирования пространственной структуры молекул потенциальных лекарственных веществ, их докинга в структуру биомолекул и виртуального скрининга, а также моделирования связи «структура-активность», искать и анализировать информацию о структуре биомолекул и способах взаимодействия лекарственных веществ с ними</p> <p>В2 (ПК-14) Владеть навыками применения методов компьютерного моделирования, молекулярного дизайна и оптимизации структур лекарственных веществ</p>

6. Объем дисциплины (модуля) в зачетных единицах с указанием количества академических или астрономических часов, выделенных на контактную работу обучающихся с преподавателем (по видам учебных занятий) и на самостоятельную работу обучающихся:

Объем дисциплины (модуля) составляет 3 зачетных единицы, всего 108 часов, из которых 68 часов составляет контактная работа студента с преподавателем (36 часов занятия лекционного типа, 18 часов занятия семинарского типа, 10 часов групповых и индивидуальных консультаций, 4 часа мероприятий текущего контроля успеваемости и промежуточной аттестации), 40 часов составляет самостоятельная работа учащегося.

7. Входные требования для освоения дисциплины (модуля), предварительные условия.

Для того, чтобы формирование данной компетенции было возможно, обучающийся должен

Знать: общие курсы органической химии, физической химии, строения молекул, математического анализа, линейной алгебры, теории вероятностей и математической статистики, информатики

Уметь: применять компьютерные, информационные и телекоммуникационные технологии для решения практических учебных и исследовательских задач

8. Содержание дисциплины (модуля), структурированное по темам.

Наименование и краткое содержание разделов и тем дисциплины (модуля), форма промежуточной аттестации по дисциплине (модулю)	Всего (часы)	В том числе								
		Контактная работа (работа во взаимодействии с преподавателем), часы из них						Самостоятельная работа обучающегося, часы из них		
		Занятия лекционного типа	Занятия семинарского типа	Групповые консультации	Индивидуальные консультации	Учебные занятия, направленные на проведение текущего контроля успеваемости, промежуточной аттестации	Всего	Выполнение домашних заданий	Подготовка рефератов.п.	Всего
Цели, задачи и общая методология компьютерного конструирования лекарств	4	2	0							2

Молекулярное моделирование структуры лекарственных веществ, биомолекул и их взаимодействия	22	10	6							6
Количественное описание структуры соединений	18	8	4							6
Методы построения моделей связи структуры и активности	16	8	4							4
Методы конструирования и поиска потенциально активных структур	16	8	4							4
Промежуточная аттестация, зачет	22					4				18
Итого	108	36	18	4	6	4	68			40

8. Образовательные технологии.

Занятия проводятся как с помощью традиционных образовательных технологий, так и с применением современных компьютерных программ.

9. Учебно-методические материалы для самостоятельной работы по дисциплине (модулю): презентации к лекционным занятиям.

10. Ресурсное обеспечение:

- Перечень основной и вспомогательной учебной литературы ко всему курсу

Основная литература

- Конспект лекций
- Roy K., Kar S., Das R.N. Understanding the Basics of QSAR for Applications in Pharmaceutical Sciences and Risk Assessment, Elsevier, 2015

3. Cherkasov A., Muratov E.N., Fourches D., Varnek A., Baskin I.I., Cronin M., Dearden J., Gramatica P., Martin Y.C., Todeschini R., Consonni V., Kuz'min V.E., Cramer R., Benigni R., Yang C., Rathman J., Terflloth L., Gasteiger J., Richard A., Tropsha A., QSAR modeling: Where have you been? Where are you going to?, *J. Med. Chem.*, 2014, 57(12), 4977–5010.
4. Хельтье Х.-Д., Зипль В., Роньян Д., Фолькерс Г. Молекулярное моделирование. Теория и практика. М.: Бином, 2013. [Holtje H.-D., Sippl W., Rognan D., Folkers G. *Molecular Modeling*, Wiley, 2008]
5. Glossary of terms used in medicinal chemistry (IUPAC Recommendations 1998) // *Pure Appl. Chem.*, 1998, 70 (5), 1129–1143.
6. Glossary of terms used in medicinal chemistry. Part II (IUPAC Recommendations 2013) // *Pure Appl. Chem.*, 2013, 85, (8), 1725–1758.

Дополнительная литература

1. Bajorath J. *Cheminformatics for Drug Discovery*, Wiley, 2013.
2. *In Silico Drug Discovery and Design: Theory, Methods, Challenges, and Applications* / Ed. by C.N. Cavasotto, CRC, 2015.
3. *Virtual Screening: Principles, Challenges, and Practical Guidelines* / Ed. by C. Sottriffer, Wiley, 2011
4. *Химические приложения топологии и теории графов* / Ред. Кинг Р. – М.: Мир, 1987.
5. Станкевич М.И., Станкевич И.В., Зефиоров Н.С. Топологические индексы в органической химии // *Усп. хим.*, 1988, 57, (3), 337–366.

Периодическая литература

1. *Journal of Medicinal Chemistry*
2. *ACS Medicinal Chemistry Letters*
3. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*
4. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*
5. *Journal of Chemical Information and Modeling*
6. *ChemMedChem*
7. *Molecular Informatics*
8. *SAR and QSAR in Environmental Research*
9. *Journal of Cheminformatics*
10. *Химико-фармацевтический журнал*

Для всех перечисленных изданий открыт доступ с сервера химического факультета МГУ

- Перечень используемых информационных технологий, используемых при осуществлении образовательного процесса, включая программное обеспечение, информационные справочные системы (при необходимости):

Интернет-ресурсы

Сайт с презентациями лекций и семинаров ведущих ученых «Henry Stewart Talks Online Collections». Серия «Introduction to Cheminformatics»: <https://hstalks.com/playlist/582/introduction-to-cheminformatics/>

- Описание материально-технической базы.

Занятия проводятся в учебной аудитории, оборудованной доской, компьютером, проектором. Домашние задания выполняются с использованием персональных компьютеров студентов.

11. Язык преподавания – русский

12. Преподаватели:

Кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник Палюлин Владимир Александрович, кафедра медицинской химии и тонкого органического синтеза Химического факультета МГУ, e-mail: var@qsar.chem.msu.ru, телефон (495) 939-3969; кандидат химических наук, старший научный сотрудник Радченко Евгений Валерьевич, кафедра медицинской химии и тонкого органического синтеза Химического факультета МГУ, e-mail: genie@qsar.chem.msu.ru, телефон (495) 939-3557

Фонды оценочных средств, необходимые для оценки результатов обучения

1. Планируемые результаты обучения для формирования компетенций п.5 и соответствующие им критерии оценивания приведены в Приложении 1.
2. Материалы к текущей (контрольные работы, вопросы к коллоквиумам и пр.), промежуточной аттестации (вопросы к зачету)

1. Образцы заданий к семинарским занятиям по разделу «Молекулярное моделирование структуры лекарственных веществ, биомолекул и их взаимодействия».

1. Проведите анализ структуры метаболитного глутаматного рецептора и его взаимодействия с лигандами.
2. Проведите анализ структуры киназы GSK-3 β и ее взаимодействия с лигандами.
3. Проведите анализ структуры ацетилхолинэстеразы и ее взаимодействия с лигандами.

2. Образец контрольной работы по разделу «Количественное описание структуры соединений».

- 1) Рассчитать индекс связности χ_{pc}^4 для 1,1,3-триметилциклопентана
- 2) Рассчитать индекс Винера W для 1,1-диметилциклобутана
- 3) Рассчитать индекс Рандича χ^1 для 1,1,2-триметилциклобутана
- 4) Рассчитать индекс связности χ^v для γ -аминомасляной кислоты
- 5) Определить структуру по коду SMILES и рассчитать липофильность методом Реккера: NC(=O)Cc1ccc(Br)cc1
- 6) Определить виды и число фрагментов p1-p3 (учитываются типы атомов, число водородов и типы связей, например, Br-CH=CH) в структуре 3-метоксифурана
- 7) Построить молекулярный суперграф для 3-фториндола, 5-метоксииндола и 3-метил-5-этилиндола

3. Образцы заданий к семинарским занятиям по разделу «Методы построения моделей связи структуры и активности».

1. Построение модели связи структуры и активности для лигандов киназы GSK-3 β .
2. Построение модели связи структуры и активности для лигандов серотонинового рецептора 5HT2A.
3. Построение модели связи структуры и активности для лигандов хемокинового рецептора CCR3.

4. Образцы заданий к семинарским занятиям по разделу «Методы конструирования и поиска потенциально активных структур».

1. Ионотропные глутаматные рецепторы: функции, структура, основные лиганды, подходы к дизайну действующих на них лекарств.
2. Рецепторы γ -аминомасляной кислоты: функции, структура, основные лиганды, подходы к дизайну действующих на них лекарств.
3. Мелатониновые рецепторы: функции, структура, основные лиганды, подходы к дизайну действующих на них лекарств.
4. Киназы: функции, структура, основные лиганды, подходы к дизайну действующих на них лекарств.
5. Сериновые эстеразы: функции, структура, основные лиганды, подходы к дизайну действующих на них лекарств.

5. Вопросы для зачета.

1. Классический QSAR. Метод Хэнча. Константы заместителей.
2. Роль липофильности в проявлении биоактивности. Прогнозирование коэффициента распределения по методу Реккера.
3. Понятие о молекулярном моделировании. Молекулярная механика.
4. Молекулярная динамика как метод исследования конформационного пространства и моделирования процессов на микроуровне.
5. Особенности и методы моделирования структуры белков.
6. Моделирование взаимодействия молекулы с мишенью. Молекулярный докинг.

7. Анализ связи трехмерной структуры соединений с биоактивностью (3D QSAR). Метод сравнительного анализа молекулярного поля (CoMFA).
8. Фармакофорные модели.
9. Понятие о молекулярных графах и топологических индексах. Индексы Винера, Рандича, Кира-Холла.
10. Дескрипторы молекулярной структуры, основанные на физико-химических характеристиках.
11. Подструктурные методы в QSAR, фрагментный подход. Оценка структурного подобия.
12. Надструктурные подходы в QSAR. Метод анализа топологии молекулярного поля (MFTA).
13. Множественная линейная регрессия, пошаговая регрессия.
14. Характеристики качества описания и предсказательной способности модели.
15. Проекция на скрытые переменные, анализ главных компонент, регрессия частичных наименьших квадратов.
16. Классификационные методы.
17. Искусственные нейронные сети как общий метод выявления нелинейных зависимостей.
18. Направленное конструирование активных структур. Дизайн de novo, использование QSAR-моделей.
19. Виртуальный скрининг. Молекулярные базы данных и генерация библиотек структур. Подготовка и предварительный отбор структур.
20. Виртуальный скрининг. Фильтрация перспективных соединений. Валидация виртуального скрининга.

Методические материалы для проведения процедур оценивания результатов обучения

Зачет проводится по билетам. В ходе сдачи зачета проверяется, в первую очередь, формирование «знаниевой» компоненты компетенций, перечисленных в п.5, а также сформированность перечисленных в п.5 умений. Уровень знаний аспиранта по каждому вопросу оценивается на «отлично», «хорошо», «удовлетворительно», «неудовлетворительно». В случае, если на все вопросы был дан ответ, оцененный не ниже чем «удовлетворительно», аспирант получает общую оценку «зачтено». Ведомость приема зачета подписывается членами комиссии.

Приложение 1.

Оценочные средства для промежуточной аттестации по дисциплине «Молекулярное моделирование в медицинской химии» на основе карт компетенций выпускников

РЕЗУЛЬТАТ ОБУ- ЧЕНИЯ по дисциплине (модулю)	КРИТЕРИИ ОЦЕНИВАНИЯ РЕЗУЛЬТАТА ОБУЧЕНИЯ по дисциплине (модулю) и ШКАЛА оценивания					ПРОЦЕДУРЫ ОЦЕНИВА- НИЯ*
	1	2	3	4	5	
31 (УК-1) ЗНАТЬ: методы критическо- го анализа и оценки современных науч- ных достижений, а также методы гене- рирования новых идей при решении исследовательских и практических задач, в том числе в меж- дисциплинарных областях	Отсутствие зна- ний	Фрагментар- ные знания ме- тодов критиче- ского анализа и оценки совре- менных науч- ных достиже- ний, а также методов гене- рирования но- вых идей при решении ис- следователь- ских и практи- ческих задач	Общие, но не структурирован- ные знания мето- дов критического анализа и оценки современных научных дости- жений, а также методов генери- рования новых идей при решении исследователь- ских и практиче- ских задач	Сформированные, но содержащие отдельные пробле- мы знания основ- ных методов кри- тического анализа и оценки совре- менных научных достижений, а также методов ге- нерирования но- вых идей при ре- шении исследова- тельских и прак- тических задач, в том числе меж- дисциплинарных	Сформирован- ные системати- ческие знания методов крити- ческого анализа и оценки со- временных научных дости- жений, а также методов генери- рования новых идей при реше- нии исследова- тельских и прак- тических задач, в том числе меж- дисциплинарных	Зачет в форме индивиду- ального собе- седования

<p>В2 (УК-1) ВЛАДЕТЬ: навыками критического анализа и оценки современных научных достижений и результатов деятельности по решению исследовательских и практических задач, в том числе в междисциплинарных областях</p>	<p>Отсутствие навыков</p>	<p>Фрагментарные навыки критического анализа и оценки современных научных достижений и результатов деятельности по решению исследовательских и практических задач, в том числе в междисциплинарных областях.</p>	<p>Неполные навыки критического анализа и оценки современных научных достижений и результатов деятельности по решению исследовательских и практических задач, в том числе в междисциплинарных областях.</p>	<p>Сформированные, но содержащие отдельные пробелы навыки критического анализа и оценки современных научных достижений и результатов деятельности по решению исследовательских и практических задач, в том числе в междисциплинарных областях.</p>	<p>Сформированные устойчивые навыки критического анализа и оценки современных научных достижений и результатов деятельности по решению исследовательских и практических задач, в том числе в междисциплинарных областях.</p>	<p>Зачет в форме индивидуального собеседования</p>
<p>31(УК-2) ЗНАТЬ: методы научно-исследовательской деятельности.</p>	<p>Отсутствие знаний о методах научно-исследовательской деятельности.</p>	<p>Фрагментарные знания о методах научно-исследовательской деятельности.</p>	<p>Неполные знания о методах научно-исследовательской деятельности.</p>	<p>Сформированные, но содержащие отдельные пробелы знания о методах научно-исследовательской деятельности.</p>	<p>Сформированные систематические знания о методах научно-исследовательской деятельности.</p>	<p>Зачет в форме индивидуального собеседования</p>

<p>У1 (ОПК-1) УМЕТЬ: выбирать и применять в профессиональной деятельности экспериментальные и расчетно-теоретические методы исследования.</p>	<p>Отсутствие умений</p>	<p>Частично освоенное умение в выборе и применении экспериментальных и расчетно-теоретических методов исследования</p>	<p>В целом успешное, но не систематическое умение в выборе и применении экспериментальных и расчетно-теоретических методов исследования</p>	<p>В целом успешное, но содержащее отдельные пробелы умение в выборе и применении экспериментальных и расчетно-теоретических методов исследования</p>	<p>Успешное и систематическое умение в выборе и применении экспериментальных и расчетно-теоретических методов исследования</p>	<p>Письменное решение задач</p>
<p>32 (ПК-14) ЗНАТЬ: основные методы компьютерного молекулярного моделирования и исследования связи «структура-активность», применяемые при разработке новых лекарственных веществ, методы молекулярного дизайна и оптимизации структур потенциальных лекарственных веществ</p>	<p>Отсутствие знаний</p>	<p>Фрагментарные знания об основных методах компьютерного молекулярного моделирования и исследования связи «структура-активность»</p>	<p>Неполные знания об основных методах компьютерного молекулярного моделирования и исследования связи «структура-активность»</p>	<p>Сформированные, но содержащие отдельные пробелы знания об основных методах компьютерного молекулярного моделирования и исследования связи «структура-активность»</p>	<p>Сформированные систематические знания об основных методах компьютерного молекулярного моделирования и исследования связи «структура-активность»</p>	<p>Зачет в форме индивидуального собеседования</p>

<p>У2 (ПК-14) УМЕТЬ: Уметь пользоваться базовыми компьютерными программами для моделирования пространственной структуры молекул потенциальных лекарственных веществ, их докинга в структуру биомиметической и виртуального скрининга, а также моделирования связи «структура-активность», искать и анализировать информацию о структуре биомиметической и способах взаимодействия лекарственных веществ с ними</p>	<p>Отсутствие умений</p>	<p>Частично освоенное умение пользоваться компьютерными программами, искать и анализировать информацию</p>	<p>В целом успешное, но не систематическое умение пользоваться компьютерными программами, искать и анализировать информацию</p>	<p>В целом успешное, но содержащее отдельные пробелы умение пользоваться компьютерными программами, искать и анализировать информацию</p>	<p>Успешное и систематическое умение пользоваться компьютерными программами, искать и анализировать информацию</p>	<p>Семинарские занятия и контрольные работы</p>
--	--------------------------	--	---	---	--	---

<p>B2 (ПК-14) ВЛАДЕТЬ: Владеть навыками применения методов компьютерного моделирования, молекулярного дизайна и оптимизации структур лекарственных веществ</p>	<p>Отсутствие навыков</p>	<p>Фрагментарные навыки применения методов компьютерного моделирования, молекулярного дизайна и оптимизации структур лекарственных веществ.</p>	<p>Неполные навыки применения методов компьютерного моделирования, молекулярного дизайна и оптимизации структур лекарственных веществ.</p>	<p>Сформированные, но содержащие отдельные пробелы навыки применения методов компьютерного моделирования, молекулярного дизайна и оптимизации структур лекарственных веществ.</p>	<p>Сформированные устойчивые навыки применения методов компьютерного моделирования, молекулярного дизайна и оптимизации структур лекарственных веществ.</p>	<p>Семинарские занятия и контрольные работы</p>
--	---------------------------	---	--	---	---	---