

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»

Химический факультет

УТВЕРЖДАЮ

Декан химического факультета, академик РАН,

профессор



С.Н.Калмыков

«30» августа 2022 г.

РАБОЧАЯ ПРОГРАММА ДИСЦИПЛИНЫ (МОДУЛЯ)

Молекулярное моделирование в медицинской химии

Molecular modeling in medicinal chemistry

Уровень высшего образования:

Программа подготовки научных и научно-педагогических кадров в аспирантуре

Медицинская химия (104-01-00-1416-хн)

Москва 2022

1. Краткая аннотация

Название дисциплины – Молекулярное моделирование в медицинской химии (Molecular modeling in medicinal chemistry).

Цель изучения дисциплины – Формирование углубленных представлений об использовании компьютерных методов в дизайне структур физиологически активных и лекарственных веществ, включая основные подходы к компьютерному молекулярному моделированию и анализу связи структуры и биологической активности потенциальных лекарственных и физиологически активных веществ, а также базовые приемы мишень-ориентированного компьютерного дизайна лекарственных веществ. Содержание курса охватывает общие принципы компьютерного конструирования лекарств, молекулярное моделирование структуры лекарственных веществ, биомишеней и их взаимодействия, подходы к представлению и количественному описанию структуры соединений, методы построения моделей связи структуры соединений с их свойствами и биологической активностью, подходы к прогнозированию фармакокинетических свойств и токсичности потенциальных лекарственных веществ и ксенобиотиков, методы конструирования и поиска потенциально активных структур.

2. Уровень высшего образования – подготовка кадров высшей квалификации

3. Научная специальность: 1.4.16 Медицинская химия, область науки: 1. Естественные науки.

4. Место дисциплины (модуля) в структуре Программы аспирантуры: Обязательные дисциплины (модули) – Обязательная дисциплина по выбору

5. Объем дисциплины (модуля) составляет 2 зачетные единицы, всего 72 часа, из которых 56 часов составляет контактная работа аспиранта с преподавателем (30 часов занятий лекционного типа, 10 часов – семинарского типа, 2 часа – групповые консультации, 4 часа – индивидуальные консультации, 10 часов мероприятия текущего контроля успеваемости и промежуточной аттестации.), 16 часов составляет самостоятельная работа аспиранта.

6. Входные требования для освоения дисциплины (модуля), предварительные условия. На предыдущих уровнях высшего образования должны быть освоены общие курсы:

1. Органическая химия
2. Физическая химия
3. Медицинская химия
4. Математический анализ
5. Линейная алгебра
6. Теория вероятностей и математическая статистика
7. Информатика

7. 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					Самостоятельная работа обучающегося, часы		
		из них					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 к коллоквиумам	Всего	
Тема 1. Цели, задачи и общая методология компьютерного конструирования лекарств	4	2					2		2
Тема 2. Молекулярное моделирование структуры лекарственных веществ, биомиметиков и их взаимодействия	16	8	4			2	2		2
Тема 3. Представление и количественное описание структуры соединений	13	8	2		1		2		2
Тема 4. Методы построения моделей связи структуры соединений с их свойствами и биологической активностью	11	4	2		1	2	2		2

Тема 5. Прогнозирование фармакокинетических свойств и токсичности потенциальных лекарственных веществ и ксенобиотиков	7	4			1		5	2		2
Тема 6. Методы конструирования и поиска потенциально активных структур	11	4	2		1	2	9	2		2
Промежуточная аттестация <u>зачет</u>	10			2		4	6	4		4
Итого	72	30	10	2	4	10	56	16		16

Содержание тем:

Тема 1. Цели, задачи и общая методология компьютерного конструирования лекарств

Роль компьютерных методов в медицинской химии. Принципы направленного дизайна потенциальных лекарственных веществ. Базовые принципы и концепции анализа связи структуры и биологической активности. Классический QSAR. Метод Хэнча. Константы заместителей. Метод Фри-Уилсона.

Тема 2. Молекулярное моделирование структуры лекарственных веществ, биомишеней и их взаимодействия

Значение пространственной структуры и взаимодействий биологической мишени и активного вещества на молекулярном уровне для понимания механизма действия и направленного конструирования лекарств. Индуцированное соответствие лиганда и мишени. Молекулярное моделирование. Молекулярная механика. Силовые поля и основные их компоненты. Конформационное пространство, оптимальная и биологически активная конформация. Молекулярная динамика как метод исследования конформационного пространства и моделирования процессов на микроуровне. Анализ связи пространственной структуры молекул и биоактивности (3D QSAR). Метод сравнительного анализа молекулярных полей CoMFA. Фармакофорные модели. Структура и функционирование белковых биомишеней биологически активных веществ. Моделирование пространственной структуры белков. Метод моделирования структуры белков по гомологии. Моделирование взаимодействия лиганда и биомишени. Молекулярный докинг.

Тема 3. Представление и количественное описание структуры соединений

Молекулярные графы. Представление структуры соединений. Типы дескрипторов молекулярной структуры. Инварианты молекулярных графов и топологические дескрипторы. Физико-химические дескрипторы, отражающие стерические и электронные характеристики молекул. Липофильность, ее роль в проявлении биологической активности и методы прогнозирования. Подструктурные (фрагментные) дескрипторы. Оценка структурного подобия. Надструктурные методы в QSAR. Метод анализа топологии молекулярного поля (MFTA).

Тема 4. Методы построения моделей связи структуры соединений с их свойствами и биологической активностью

Принципы статистического анализа связи «структура-активность» и машинного обучения. Качество моделей: точность описания обучающей выборки и предсказательная способность. Внешний и внутренний контроль предсказательной способности моделей. Метод перекрестного контроля. Графический анализ соответствия экспериментальных и прогнозируемых значений. Зависимость точности описания и предсказательной способности от сложности моделей, выбор оптимальной модели. Множественная линейная регрессия, метод наименьших квадратов. Отбор дескрипторов. Проекция на скрытые переменные: анализ главных компонент, регрессия частичных наименьших квадратов. Химическое пространство. Методы классификации и распознавания образов. Виды классификационных задач. Кластерный анализ. Многоклассовая классификация: линейный дискриминантный анализ, деревья решений, метод мягкого независимого моделирования аналогии в классах (SIMCA). Понятие об одноклассовой классификации. Характеристики качества классификации. Моделирование нелинейных зависимостей. Искусственные нейронные сети как гибкий общий метод моделирования нелинейных зависимостей. Метод опорных векторов.

Тема 5. Прогнозирование фармакокинетических свойств и токсичности потенциальных лекарственных веществ и ксенобиотиков

Значение фармакокинетических свойств и токсичности органических соединений для разработки потенциальных лекарственных веществ и оценки ксенобиотиков. Особенности их прогнозирования. Основные подходы к прогнозированию ADMET-свойств: моделирование на основе механизма процессов, оценка по подобию, предсказательные модели связи «структура–свойство» и «структура–активность». Примеры прогнозирования ключевых ADMET-параметров. Доступные инструменты и ресурсы для прогнозирования фармакокинетических свойств и токсичности.

Тема 6. Методы конструирования и поиска потенциально активных структур

Направленное конструирование активных структур на основе информации о мишени или известных лигандах: дизайн de novo, использование QSAR-моделей, обратная задача в QSAR. Виртуальный скрининг активных соединений. Этапы виртуального скрининга. Источники библиотек структур: интуиция исследователя, базы данных доступных соединений, базы данных возможных соединений, генерация структур. Предварительный отбор структур без учета информации о целевой активности. Исключение токсифорных и других нежелательных групп. Отбор соединений, подобных лекарствам, правила Липински. Подготовка библиотек структур. Многоуровневая специфическая фильтрация с использованием информации о структуре известных лигандов (прогнозирование активности с помощью моделей связи «структура– активность», оценка соответствия фармакофорным моделям) и структуре биомишени (молекулярный докинг, моделирование взаимодействия лиганда и мишени). Учет прогнозируемых фармакокинетических свойств и токсичности лекарственных веществ. Фокусированные библиотеки перспективных структур. Вероятностный характер виртуального скрининга. Ошибки классификации. Валидация и характеристики качества процедуры скрининга, подходы к ее оптимизации. Обогащение библиотеки и эффективность скрининга.

8. Образовательные технологии.

Лекции проводятся с использованием мультимедийной техники: чтение лекций сопровождается демонстрацией слайдов и других визуальных материалов, а также демонстрацией использования соответствующих компьютерных программ.

9. Учебно-методические материалы для самостоятельной работы по дисциплине (модулю): аспирантам предоставляется программа курса, план занятий, перечень домашних заданий и лекционные материалы. По теме каждой лекции указывается материал в источниках из списков основной и вспомогательной литературы.

10. Ресурсное обеспечение:

Основная литература:

1. Конспект лекций
2. Хёльтге Х.-Д., Зиппль 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]
3. Roy K., Kar S., Das R.N. Understanding the Basics of QSAR for Applications in Pharmaceutical Sciences and Risk Assessment, Elsevier, 2015
4. Специальный выпуск «Количественные соотношения "структура-активность" и молекулярное моделирование», Российский Химический Журнал, 2006, Т. 50, № 2 (11 обзорных статей).
5. 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., Terfloth 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.
6. Зефирова О.Н., Балакин К.В., Красавин М.Ю., Палюлин В.А., Поройков В.В., Радченко Е.В., Салахутдинов Н.Ф., Спасов А.А., Фисенко В.П., Бачурин С.О., Глоссарий русскоязычных терминов в медицинской химии, Известия Академии наук. Серия химическая, 2019, № 12, 2381–2395.

Дополнительная литература:

1. Bajorath J. Chemoinformatics 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. Sotriffer, Wiley, 2011
4. Livingstone D., A Practical Guide to Scientific Data Analysis, Wiley, 2009
5. Химические приложения топологии и теории графов / Ред. Кинг Р. – М.: Мир, 1987.
6. Станкевич М.И., Станкевич И.В., Зефилов 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. Molecules
11. International Journal of Molecular Sciences

12. Химико-фармацевтический журнал
13. Биомедицинская химия

Информационные справочные системы:

1. База данных Национальной медицинской библиотеки США по публикациям в области биомедицинских исследований PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
2. База данных Национальной медицинской библиотеки США по свойствам и биологической активности химических соединений PubChem: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
3. База данных Европейского института биоинформатики по свойствам и биологической активности химических соединений ChEMBL: <https://www.ebi.ac.uk/chembl/>
4. База данных Protein Data Bank по структурам биомолекул и их комплексов с лигандами <https://www.rcsb.org/>
5. Онлайн-платформа Исследовательского центра им. Гельмгольца (Мюнхен, Германия) для моделирования связи структуры со свойствами и биоактивностью соединений OCHEM: <http://ochem.eu/>

Материально-техническая база:

Занятия проводятся в аудитории, оснащенной мультимедийным экраном и ноутбуком.

11. Язык преподавания – русский

12. Преподаватели:

к.х.н., в.н.с. Палюлин Владимир Александрович, vap@qsar.chem.msu.ru;

к.х.н., доц. Радченко Евгений Валерьевич, genie@qsar.chem.msu.ru

Фонды оценочных средств, необходимые для оценки результатов обучения

Образцы домашних заданий:

1. Проведите анализ структуры метаботропного 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.

Вопросы для промежуточной аттестации – зачета:

1. Принципы направленного дизайна потенциальных лекарственных веществ.
2. Понятие о молекулярном моделировании. Молекулярная механика. Силовые поля и основные их компоненты. Конформационное пространство, оптимальная и биологически активная конформация.
3. Молекулярная динамика как метод исследования конформационного пространства и моделирования процессов на микроуровне.
4. Структура и функционирование белковых биомолекул биологически активных веществ. Особенности и методы моделирования пространственной структуры белков. Моделирование структуры белков по гомологии.
5. Моделирование взаимодействия лиганда и биомолекулы. Молекулярный докинг.
6. Анализ связи пространственной структуры молекул и биоактивности (3D QSAR). Метод сравнительного анализа молекулярных полей CoMFA.
7. Фармакофорные модели. Двумерные и трехмерные фармакофоры. Фармакофорные центры, учет формы молекул.
8. Классический QSAR. Метод Хэнча. Константы заместителей.

9. Липофильность, ее роль в проявлении биологической активности и методы прогнозирования.
10. Молекулярные графы и топологические дескрипторы. Индексы Винера, Рандича, Кира-Холла.
11. Дескрипторы молекулярной структуры, основанные на физико-химических характеристиках.
12. Подструктурные (фрагментные) дескрипторы и их применение. Оценка структурного подобия.
13. Надструктурные подходы в QSAR. Метод анализа топологии молекулярного поля (MFTA).
14. Принципы статистического анализа связи «структура-активность» и машинного обучения. Оценка качества моделей.
15. Зависимость точности описания и предсказательной способности от сложности моделей, выбор оптимальной модели.
16. Множественная линейная регрессия, метод наименьших квадратов. Отбор дескрипторов в множественной линейной регрессии.
17. Проекция на скрытые переменные: анализ главных компонент, регрессия частичных наименьших квадратов.
18. Классификационные методы.
19. Искусственные нейронные сети как гибкий общий метод моделирования нелинейных зависимостей.
20. Прогнозирование фармакокинетических свойств и токсичности потенциальных лекарственных веществ и ксенобиотиков.
21. Направленное конструирование активных структур на основе информации о мишени или известных лигандах: дизайн de novo, использование QSAR-моделей, обратная задача в QSAR.
22. Виртуальный скрининг активных соединений. Молекулярные базы данных и генерация библиотек структур. Подготовка и предварительный отбор структур.
23. Виртуальный скрининг с использованием информации о структуре известных лигандов и структуре биомишени. Фильтрация перспективных соединений. Вероятностный характер виртуального скрининга, валидация и характеристики качества процедуры скрининга.

**Методические материалы
для проведения процедур оценивания результатов обучения**

Зачет проходит по билетам, включающим два вопроса. Уровень знаний аспиранта по каждому вопросу оценивается как «отлично», «хорошо», «удовлетворительно» и «неудовлетворительно». В случае, если на все вопросы дан ответ, оцененный не ниже, чем «удовлетворительно», аспирант получает общую оценку «зачтено».

ШКАЛА И КРИТЕРИИ ОЦЕНИВАНИЯ РЕЗУЛЬТАТА ОБУЧЕНИЯ по дисциплине (модулю)				
Оценка Результат	Незачёт (2)	Зачёт (3)	Зачёт (4)	Зачёт (5)
Знания	Отсутствие базовых знаний	Общие, но неглубокие знания, содержащие пробелы	Общие, но не структурированные знания	Сформированные систематические знания

Умения	Отсутствие умений	В целом успешное, но не систематическое умение	В целом успешное, но содержащее отдельные пробелы умение (допускает неточности непринципиального характера)	Успешное и систематическое умение
Навыки (владения)	Отсутствие навыков	Наличие навыков, не всегда верно используемых	В целом, сформированные навыки, но не в активной форме	Сформированные навыки, применяемые при решении поставленных задач