

МИНОБРНАУКИ РОССИИ

**Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования "Пермский
государственный национальный исследовательский
университет"**

Кафедра фармакологии и фармации

Авторы-составители: **Мащенко Петр Сергеевич
Андреев Александр Игоревич**

Рабочая программа дисциплины

**ОСНОВЫ КОМПЬЮТЕРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ И КОНСТРУИРОВАНИЯ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ**

Код УМК 88494

Утверждено
Протокол №6
от «23» марта 2020 г.

Пермь, 2020

1. Наименование дисциплины

Основы компьютерного моделирования и конструирования лекарственных препаратов

2. Место дисциплины в структуре образовательной программы

Дисциплина входит в Блок « С.1 » образовательной программы по направлениям подготовки (специальностям):

Специальность: **33.05.01** Фармация
направленность Программа широкого профиля

3. Планируемые результаты обучения по дисциплине

В результате освоения дисциплины **Основы компьютерного моделирования и конструирования лекарственных препаратов** у обучающегося должны быть сформированы следующие компетенции:

33.05.01 Фармация (направленность : Программа широкого профиля)

ОПК.2 владеть современными методами естественнонаучных исследований, анализа данных, проектирования

ПК.20 готовность к участию во внедрении новых методов и методик в сфере разработки, производства и обращения лекарственных средств

ПК.21 способность к анализу и публичному представлению научной фармацевтической информации

4. Объем и содержание дисциплины

Направления подготовки	33.05.01 Фармация (направленность: Программа широкого профиля)
форма обучения	очная
№№ триместров, выделенных для изучения дисциплины	11
Объем дисциплины (з.е.)	2
Объем дисциплины (ак.час.)	72
Контактная работа с преподавателем (ак.час.), в том числе:	28
Проведение лекционных занятий	14
Проведение практических занятий, семинаров	14
Самостоятельная работа (ак.час.)	44
Формы текущего контроля	Защищаемое контрольное мероприятие (3)
Формы промежуточной аттестации	Зачет (11 триместр)

5. Аннотированное описание содержания разделов и тем дисциплины

Классический QSAR.

Метод Ганча. Понятие о константах заместителей - константы Гаммета, Тафта, липофильность (s , ρ , E_s), стерические параметры, молекулярная рефракция. Понятие о QSAR, основанном на индексных подходах. Индикаторные переменные и метод Фри-Вильсона.

Липофильность органических соединений. Роль липофильности в проявлении биоактивности.

Коэффициент распределения в системе n -октанол-вода как характеристика липофильности, $\log P$.

Основные методы расчета $\log P$ для системы n -октанол-вода, их принципы. Метод Лео-Ганча. Метод Реккера и его модификации, дополнительная параметризация схемы Реккера.

Подструктурные подходы к расчету липофильности. Компьютерные программы для расчета липофильности (CLOGP, SANALOGP, KLOGP, PROLOGP, KOWWIN и др.), основные принципы их работы, используемые методы; сравнение точности расчета $\log P$ с помощью различных программ.

3D-подходы к расчету липофильности. Локальная липофильность, липофильный потенциал. Учет диссоциации при расчете липофильности, pK_a , $\log D$. Соотношение липофильности и биологической активности.

Общее понятие о дескрипторах молекулярной структуры.

Понятие о молекулярных графах и инвариантах молекулярных графов. Типы дескрипторов.

Понятие о топологических индексах. Индексы Винера, Рандича, индексы молекулярной связности Кира-Холла, индексы молекулярной формы Кира, представление о других существующих топологических индексах. QSAR с использованием топологических индексов. Интерпретация топологических индексов.

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

Понятие о квантово-химических дескрипторах: HOMO, LUMO, индексы реакционной способности. QSAR с участием квантово-химических дескрипторов.

Подструктурные методы в QSAR, их возможности и ограничения.

Аддитивные схемы. Компьютерные программы, использующие подструктурные подходы. QSAR с применением подструктурных методов. Надструктурные подходы в QSAR. Метод Дюбуа DARC / PELCO, позиционный анализ (Маги), метод анализа топологии молекулярного поля. Проблема топологического совмещения структур. Примеры применения надструктурных подходов в QSAR.

Понятие о статистических методах, применяемых в QSAR.

Статистические критерии: коэффициент корреляции R , стандартное отклонение s , критерий Фишера F . Множественная линейная регрессия, пошаговая регрессия, переборные варианты пошаговой регрессии, методы группового учета аргументов, генетические алгоритмы, методы отбора дескрипторов, ортогональные дескрипторы, методы скользящего контроля (cross - validation), разбиение выборки на обучающую и контрольную, методы bootstrap, проблема формирования обучающей выборки.

Факторный анализ. Понятие о главных компонентах, факторный анализ, PLS (метод наименьших квадратов), кластерный анализ, SIMCA.

Дискриминантный анализ и методы распознавания образов в QSAR. Искусственные нейронные сети.

Использование нейронных сетей в QSAR. Понятие об архитектуре сети, обучение нейросетей, методы предотвращения переучивания сети.

Понятие о молекулярном моделировании.

Молекулярная механика. Понятие о силовых полях, проблема учета электростатических взаимодействий, проблема множества локальных минимумов, методы исследования конформационного

пространства: молекулярная динамика, simulated annealing, дистанционная геометрия. Проблема учета растворителя.

Понятие о квантовохимических методах расчета (метод Хюккеля, AM 1, PM 3, расчеты ab initio и DFT). 3D QSAR и построение фармакофорной модели. Подходы к молекулярному дизайну. Методы учета и описания пространственного строения молекул. 3D QSAR при неизвестном строении биологической мишени. Метод сравнительного анализа молекулярного поля (CoMFA). Проблема пространственного совмещения структур (alignment). Deskрипторы, применяемые в методе CoMFA. Применение метода CoMFA в анализе связи структура-активность, его достоинства и недостатки. Другие методы 3D QSAR. 3D QSAR при известном строении биологической мишени. Проблемы моделирования взаимодействия молекулы с биологической мишенью, понятие о молекулярном докинге. Взаимодействия фермент-ингибитор, рецептор-лиганд, интеркаляция в ДНК. Deskрипторы, описывающие взаимодействие молекулы с биологической мишенью и их использование в QSAR.

2D и 3D фармакофоры. Достоинства и недостатки концепции фармакофоров. Методы поиска фармакофоров. Использование фармакофоров для поиска новых классов биологически активных соединений. QSAR с применением deskрипторов, описывающих атомы фармакофора.

Методы поиска новых «соединений-лидеров»: методы de novo и реализующие их компьютерные программы. Молекулярный дизайн на основе известного фармакофора. Методы дизайна при известном строении биологической мишени (наращивание молекулы, соединение микрофрагментов).

Обратная задача и генераторы химических структур. Понятие об обратной задаче в QSAR.

Реконструкция структур по топологическим индексам, решение задачи на примере индекса Рандича.

6. Методические указания для обучающихся по освоению дисциплины

Освоение дисциплины требует систематического изучения всех тем в той последовательности, в какой они указаны в рабочей программе.

Основными видами учебной работы являются аудиторские занятия. Их цель - расширить базовые знания обучающихся по осваиваемой дисциплине и систему теоретических ориентиров для последующего более глубокого освоения программного материала в ходе самостоятельной работы. Обучающемуся важно помнить, что контактная работа с преподавателем эффективно помогает ему овладеть программным материалом благодаря расстановке необходимых акцентов и удержанию внимания интонационными модуляциями голоса, а также подключением аудио-визуального механизма восприятия информации.

Самостоятельная работа преследует следующие цели:

- закрепление и совершенствование теоретических знаний, полученных на лекционных занятиях;
- формирование навыков подготовки текстовой составляющей информации учебного и научного назначения для размещения в различных информационных системах;
- совершенствование навыков поиска научных публикаций и образовательных ресурсов, размещенных в сети Интернет;
- самоконтроль освоения программного материала.

Обучающемуся необходимо помнить, что результаты самостоятельной работы контролируются преподавателем во время проведения мероприятий текущего контроля и учитываются при промежуточной аттестации.

Обучающимся с ОВЗ и инвалидов предоставляется возможность выбора форм проведения мероприятий текущего контроля, альтернативных формам, предусмотренным рабочей программой дисциплины. Предусматривается возможность увеличения в пределах 1 академического часа времени, отводимого на выполнение контрольных мероприятий.

Процедура оценивания результатов обучения инвалидов и лиц с ограниченными возможностями здоровья по дисциплине предусматривает предоставление информации в формах, адаптированных к ограничениям их здоровья и восприятия информации.

При проведении текущего контроля применяются оценочные средства, обеспечивающие передачу информации, от обучающегося к преподавателю, с учетом психофизиологических особенностей здоровья обучающихся.

7. Перечень учебно-методического обеспечения для самостоятельной работы обучающихся по дисциплине

При самостоятельной работе обучающимся следует использовать:

- конспекты лекций;
- литературу из перечня основной и дополнительной учебной литературы, необходимой для освоения дисциплины (модуля);
- текст лекций на электронных носителях;
- ресурсы информационно-телекоммуникационной сети "Интернет", необходимые для освоения дисциплины;
- лицензионное и свободно распространяемое программное обеспечение из перечня информационных технологий, используемых при осуществлении образовательного процесса по дисциплине;
- методические указания для обучающихся по освоению дисциплины.

8. Перечень основной и дополнительной учебной литературы

Основная:

1. Тупик, Н. В. Компьютерное моделирование : учебное пособие / Н. В. Тупик. — 2-е изд. — Саратов : Вузовское образование, 2019. — 230 с. — ISBN 978-5-4487-0392-8. — Текст : электронный // Электронно-библиотечная система IPR BOOKS : [сайт]. <http://www.iprbookshop.ru/79639.html>

Дополнительная:

1. Андрианов, А. М. Конформационный анализ белков : теория и приложения / А. М. Андрианов. — Минск : Белорусская наука, 2013. — 531 с. — ISBN 978-985-08-1529-3. — Текст : электронный // Электронно-библиотечная система IPR BOOKS : [сайт]. <http://www.iprbookshop.ru/29465>

9. Перечень ресурсов сети Интернет, необходимых для освоения дисциплины

<http://elibrary.ru/>. Электронно-библиотечная система Elibrary

<http://www.iprbookshop.ru/> Электронно-библиотечная система IPRbooks

10. Перечень информационных технологий, используемых при осуществлении образовательного процесса по дисциплине

Образовательный процесс по дисциплине **Основы компьютерного моделирования и конструирования лекарственных препаратов** предполагает использование следующего программного обеспечения и информационных справочных систем:

- 1) презентационные материалы (слайды по темам лекционных и практических занятий);
- 2) доступ в режиме on-line в Электронную библиотечную систему (ЭБС)
- 3) доступ в электронную информационно-образовательную среду университета.
- 4) тестирование
- 5) Интернет-сервисы и электронные ресурсы (поисковые системы, электронная почта, профессиональные тематические чаты и форумы, системы аудио и видео конференций, онлайн энциклопедии и т.д)
- 6) программы R CRAN 3.6.0; Python 3.6; Open3D-QSAR; AutoDock Vina (в свободной доступе)

При освоении материала и выполнении заданий по дисциплине рекомендуется использование материалов, размещенных в Личных кабинетах обучающихся ЕТИС ПГНИУ (student.psu.ru).

При организации дистанционной работы и проведении занятий в режиме онлайн могут использоваться:

система видеоконференцсвязи на основе платформы BigBlueButton (<https://bigbluebutton.org/>).

система LMS Moodle (<http://e-learn.psu.ru/>), которая поддерживает возможность использования текстовых материалов и презентаций, аудио- и видеоконтент, а так же тесты, проверяемые задания, задания для совместной работы.

система тестирования Indigo (<https://indigotech.ru/>).

11. Описание материально-технической базы, необходимой для осуществления образовательного процесса по дисциплине

Для лекционных занятий: Аудитория, оснащенная презентационной техникой (проектор, экран, компьютер/ноутбук) с соответствующим программным обеспечением, меловой (и) или маркерной доской.

Для практических занятий: Аудитория, оснащенная презентационной техникой (проектор, экран, компьютер/ноутбук) с соответствующим программным обеспечением, меловой (и) или маркерной доской.

Для занятий самоподготовки: Аудитория для самостоятельной работы, оснащенная компьютерной техникой с возможностью подключения к сети «Интернет», обеспеченная доступом в электронную информационно-образовательную среду университета.

Помещения Научной библиотеки ПГНИУ

Для текущего контроля: Аудитория, оснащенная презентационной техникой (проектор, экран, компьютер/ноутбук) с соответствующим программным обеспечением, меловой (и) или маркерной доской.

Для групповых консультаций: Аудитория, оснащенная презентационной техникой (проектор, экран, компьютер/ноутбук) с соответствующим программным обеспечением, меловой (и) или маркерной доской.

Помещения научной библиотеки ПГНИУ для обеспечения самостоятельной работы обучающихся:

1. Научно-библиографический отдел, корп.1, ауд. 142. Оборудован 3 персональными компьютерами с доступом к локальной и глобальной компьютерным сетям.

2. Читальный зал гуманитарной литературы, корп. 2, ауд. 418. Оборудован 7 персональными компьютерами с доступом к локальной и глобальной компьютерным сетям.

3. Читальный зал естественной литературы, корп.6, ауд. 107а. Оборудован 5 персональными компьютерами с доступом к локальной и глобальной компьютерным сетям.

4. Отдел иностранной литературы, корп.2 ауд. 207. Оборудован 1 персональным компьютером с доступом к локальной и глобальной компьютерным сетям.

5. Библиотека юридического факультета, корп.9, ауд. 4. Оборудована 11 персональными компьютерами с доступом к локальной и глобальной компьютерным сетям.

6. Читальный зал географического факультета, корп.8, ауд. 419. Оборудован 6 персональными компьютерами с доступом к локальной и глобальной компьютерным сетям.

Все компьютеры, установленные в помещениях научной библиотеки, оснащены следующим программным обеспечением:

Операционная система ALT Linux;

Офисный пакет Libreoffice.

Справочно-правовая система «КонсультантПлюс»

**Фонды оценочных средств для аттестации по дисциплине
Основы компьютерного моделирования и конструирования лекарственных препаратов**

**Планируемые результаты обучения по дисциплине для формирования компетенции и
критерии их оценивания**

Компетенция	Планируемые результаты обучения	Критерии оценивания результатов обучения
<p>ОПК.2 владеть современными методами естественнонаучных исследований, анализа данных, проектирования</p>	<p>Знать основы компьютерного моделирования и конструирования лекарственных препаратов с помощью персонального компьютера. Уметь с помощью персонального компьютера спрогнозировать биологическую активность в зависимости от структуры соединения. Владеть методами прогноза биологической активности вещества в зависимости от его структуры</p>	<p align="center">Неудовлетворител Студент не способен с помощью персонального компьютера спрогнозировать биологическую активность вещества в зависимости от структуры соединения</p> <p align="center">Удовлетворительн Студент способен с помощью персонального компьютера спрогнозировать биологическую активность вещества в зависимости от структуры соединения, но возникают значительные трудности при пользовании программы</p> <p align="center">Хорошо Студент способен с помощью персонального компьютера спрогнозировать биологическую активность вещества в зависимости от структуры соединения, но возникают незначительные трудности при пользовании программы</p> <p align="center">Отлично Студент способен с помощью персонального компьютера спрогнозировать биологическую активность вещества в зависимости от структуры соединения</p>
<p>ПК.21 способность к анализу и публичному представлению научной фармацевтической информации</p>	<p>Знать общие принципы представления фармацевтической информации. Уметь с помощью персонального компьютера последовательно излагать логику и результаты вычислительного эксперимента. Владеть термино-логическим аппаратом предметной области (разработки лекарственных средств).</p>	<p align="center">Неудовлетворител Студент не знает общие принципы представления фармацевтической информации. Не владеет терминологическим аппаратом предметной области (разработки лекарственных средств).</p> <p align="center">Удовлетворительн Студент знает общие принципы представления фармацевтической информации. Способен с помощью персонального компьютера последовательно излагать логику результатов вычислительного эксперимента. Возникают</p>

Компетенция	Планируемые результаты обучения	Критерии оценивания результатов обучения
		<p style="text-align: center;">Удовлетворительн</p> <p>серьезные затруднения с обработкой результатов вычислительного эксперимента. Слабо владеет термино-логическим аппаратом предметной области (разработки лекарственных средств).</p> <p style="text-align: center;">Хорошо</p> <p>Студент знает общие принципы представления фармацевтической информации. Способен с помощью персонального компьютера последовательно излагать логику и результаты вычислительного эксперимента. Владеет термино-логическим аппаратом предметной области (разработки лекарственных средств). Возникающие трудности устраняются после наводящих вопросов преподавателя.</p> <p style="text-align: center;">Отлично</p> <p>Студент знает общие принципы представления фармацевтической информации. Способен в полной мере с помощью персонального компьютера последовательно излагать логику и результаты вычислительного эксперимента. Владеет термино-логическим аппаратом предметной области (разработки лекарственных средств).</p>
<p>ПК.20 готовность к участию во внедрении новых методов и методик в сфере разработки, производства и обращения лекарственных средств</p>	<p>Знать: методический базис в сфере разработки лекарственных средств. Уметь: выполнять сравнение эффективности методик. Владеть: аппаратной и программной инструментальной базой для внедрения новых методов и методик в реальные циклы разработки лекарственных средств.</p>	<p style="text-align: center;">Неудовлетворител</p> <p>Студент не знает методический базис в сфере разработки лекарственных средств. Не владеет аппаратной и программной инструментальной базой для внедрения новых методов и методик в реальные циклы разработки лекарственных средств.</p> <p style="text-align: center;">Удовлетворительн</p> <p>Студент знает методический базис в сфере разработки лекарственных средств. Слабо владеет аппаратной и программной инструментальной базой для внедрения новых методов и методик в реальные циклы разработки лекарственных средств. Возникают серьезные затруднения в выполнении сравнения эффективности методик.</p> <p style="text-align: center;">Хорошо</p>

Компетенция	Планируемые результаты обучения	Критерии оценивания результатов обучения
		<p style="text-align: center;">Хорошо</p> <p>Студент знает методический базис в сфере разработки лекарственных средств. Владеет аппаратной и программной инструментальной базой для внедрения новых методов и методик в реальные циклы разработки лекарственных средств. Возникающие затруднения в выполнении сравнения эффективности методик устраняются после наводящих вопросов преподавателя.</p> <p style="text-align: center;">Отлично</p> <p>Студент знает методический базис в сфере разработки лекарственных средств. Владеет аппаратной и программной инструментальной базой для внедрения новых методов и методик в реальные циклы разработки лекарственных средств. В полной мере способен выполнять сравнение эффективности методик.</p>

Оценочные средства текущего контроля и промежуточной аттестации

Схема доставки : Базовая

Вид мероприятия промежуточной аттестации : Зачет

Способ проведения мероприятия промежуточной аттестации : Оценка по дисциплине в рамках промежуточной аттестации определяется на основе баллов, набранных обучающимся на контрольных мероприятиях, проводимых в течение учебного периода.

Максимальное количество баллов : 100

Конвертация баллов в отметки

«отлично» - от 81 до 100

«хорошо» - от 61 до 80

«удовлетворительно» - от 50 до 60

«неудовлетворительно» / «незачтено» менее 50 балла

Компетенция	Мероприятие текущего контроля	Контролируемые элементы результатов обучения
<p>ОПК.2 владеть современными методами естественнонаучных исследований, анализа данных, проектирования</p>	<p>Общее понятие о дескрипторах молекулярной структуры. Защищаемое контрольное мероприятие</p>	<p>Метод Ганча. Понятие о константах заместителей - константы Гаммета, Тафта, ли-пофильность (s, p, Es), стерические параметры, молекулярная рефракция. Понятие о QSAR, основанном на индексных подходах. Индикаторные переменные и метод Фри-Вильсона. Липофильность органических соединений. Молекулярные графы и инварианты молекулярных графов. Типы дескрипторов. Топологические индексы.</p>
<p>ОПК.2 владеть современными методами естественнонаучных исследований, анализа данных, проектирования ПК.20 готовность к участию во внедрении новых методов и методик в сфере разработки, производства и обращения лекарственных средств ПК.21 способность к анализу и публичному представлению научной фармацевтической информации</p>	<p>Понятие о молекулярном моделировании. Защищаемое контрольное мероприятие</p>	<p>Аддитивные схемы. Компьютерные программы, использующие подструктурные подходы. QSAR с применением подструктурных методов. Статистические критерии: коэффициент корреляции R, стандартное отклонение s, критерий Фишера F. Факторный анализ. Использование нейронных сетей в QSAR. Молекулярная механика.</p>

Компетенция	Мероприятие текущего контроля	Контролируемые элементы результатов обучения
<p>ОПК.2 владеть современными методами естественнонаучных исследований, анализа данных, проектирования</p> <p>ПК.20 готовность к участию во внедрении новых методов и методик в сфере разработки, производства и обращения лекарственных средств</p> <p>ПК.21 способность к анализу и публичному представлению научной фармацевтической информации</p>	<p>Обратная задача и генераторы химических структур. Понятие об обратной задаче в QSAR.</p> <p>Защищаемое контрольное мероприятие</p>	<p>Классический QSAR. Дескрипторы молекулярной структуры. Подструктурный методы QSAR. Компьютерные программы, использующие подструктурные подходы. Статистические методы, применяемые в QSAR. Понятие о молекулярном моделировании. Обратная задача в QSAR.</p>

Спецификация мероприятий текущего контроля

Общее понятие о дескрипторах молекулярной структуры.

Продолжительность проведения мероприятия промежуточной аттестации: **2 часа**

Условия проведения мероприятия: **в часы самостоятельной работы**

Максимальный балл, выставляемый за мероприятие промежуточной аттестации: **30**

Проходной балл: **15**

Показатели оценивания	Баллы
Знание понятия о молекулярных графах и инвариантах молекулярных графов	4
Знание понятия о квантово-химических дескрипторах, их характеристика	4
Знание подструктурных подходов к расчету липофильности	4
Знание индексов, основанных на физико-химических характеристиках - атомных электроотрицательностях, зарядах, характеристиках доноров и акцепторов водородных связей, индуктивных константах и др.	4
Знание метода Ганча, понятия о константах заместителей - константы Гаммета, Тафта, липофильности (s , ρ , E_s), стерических параметрах, молекулярной рефракции	4
Знание роли липофильности в проявлении биоактивности, метода Лео-Ганча, метода Реккера и его модификации, дополнительной параметризации схемы Реккера	4
Знание компьютерных программ для расчета липофильности, основных принципов их работы, используемых методов	3
Знание типов дескрипторов, понятия о топологических индексах	3

Понятие о молекулярном моделировании.

Продолжительность проведения мероприятия промежуточной аттестации: **2 часа**

Условия проведения мероприятия: **в часы самостоятельной работы**

Максимальный балл, выставляемый за мероприятие промежуточной аттестации: **30**

Проходной балл: **15**

Показатели оценивания	Баллы
Знание 2D и 3D фармакофоров, достоинств и недостатков концепции фармакофоров	3
Знание 3D QSAR при известном строении биологической мишени	3
Знание 3D QSAR и построения фармакофорной модели	3
Знание методов отбора дескрипторов, ортогональных дескрипторов, методов скользящего контроля	3
Знание факторного анализа	2
Знание методов дизайна при известном строении биологической мишени	2
Знание архитектуры нейронной сети, обучения нейросетей, методов предотвращения переучивания сети	2
Знание понятия о квантовохимических методах расчета	2
Знание множественной линейной регрессии, пошаговой регрессии, переборных вариантов пошаговой регрессии, методов группового учета аргументов, генетических алгоритмов	2
Знание статистических критериев	2
Знание метода Дюбуа DARC / PELCO, позиционный анализ (Маги), метода анализа топологии молекулярного поля	2
Знание аддитивные схем, проблемы топологического совмещения структур	2
Знание нейронных сетей в QSAR	2

Обратная задача и генераторы химических структур. Понятие об обратной задаче в QSAR.

Продолжительность проведения мероприятия промежуточной аттестации: **4 часа**

Условия проведения мероприятия: **в часы самостоятельной работы**

Максимальный балл, выставляемый за мероприятие промежуточной аттестации: **40**

Проходной балл: **20**

Показатели оценивания	Баллы
Полный ответ на первый вопрос билета	10
Ответ на дополнительные вопросы второго вопроса билета	10
Полный ответ на второй вопрос билета	10
Ответ на дополнительные вопросы первого вопроса билета	10