

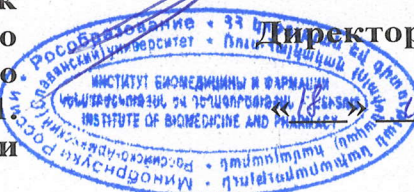
ГОУ ВПО РОССИЙСКО-АРМЯНСКИЙ (СЛАВЯНСКИЙ) УНИВЕРСИТЕТ

Составлен в соответствии с государственными требованиями к минимуму содержания и уровню подготовки выпускников по указанному направлению 06.05.01 Биотехнологии и биоинформатика и Положением «Об УМКД РАУ».

УТВЕРЖДАЮ:

Директор А.А. Аракелян

2023г.



Институт: Биомедицины и Фармации

Кафедра: Биотехнологии, биоинформатики и молекулярной биологии

Специальность: 06.05.01. Биотехнологии и биоинформатика

АВТОР: к.б.н. Аракелов Грогор Галустович

**УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКИЙ КОМПЛЕКС**

Дисциплина: Драгдизайн

ЕРЕВАН

### **1. Аннотация:**

Драг-дизайн представляет собой набор методов молекулярного моделирования для направленного конструирования и получения новых биологически активных соединений с заранее определенными биологическими свойствами. В данной дисциплине рассматриваются предмет, задачи и практическое применение драг-дизайна органических соединений, с заданной биологической активностью. Дисциплина основана на практических и теоретических аспектах драг-дизайна, что дает возможность студентам использовать приобретенные навыки в собственных экспериментах. Курс рассчитан на формирование у студентов пятого курса необходимых теоретических и практических знаний, которые необходимы для их дальнейшего становления специалистами в области биоинженерии и биоинформатики.

### **2. Требования к исходным уровням знаний и умений студентов:**

Для изучения данной дисциплины необходимы знания в области: структурной аннотации биополимеров; функциональной аннотации биополимеров; молекулярного моделирования; молекулярной биологии; биофизики; химии и физики белков и нуклеиновых кислот; биохимии; органической и физической химии; математической статистики; теории вероятности; информатики.

### **3. Цель и задачи дисциплины:**

Основная цель предмета - получение студентами знаний и навыков о современных методах, возможностях и прикладных программных пакетах драг-дизайна физиологически активных соединений с прогнозируемыми видами биологической активности.

### **4. Требования к уровню освоения содержания дисциплины**

После прохождения дисциплины студент должен:

#### **• *знать***

1. основные методы, понятия, подходы и определения, используемые в *in silico* дизайне новых молекулярных структур, обладающих потенциальным лекарственным действием
2. возможности и технические ограничения драг-дизайна
3. алгоритмы конструирования и создания лекарственных препаратов с использованием молекулярного докинга и виртуального скрининга

#### **• *уметь***

1. излагать основные теоретические аспекты методов драг-дизайна
2. осуществлять молекулярный докинг и виртуальный скрининг библиотеки химических соединений с помощью подходов хемо- и биоинформатики
3. выявлять и отсеивать на ранних этапах *in silico* экспериментов соединения, потенциально обладающие нежелательными ADME характеристиками и токсичностью;

#### **• *владеть***

1. методами молекулярного докинга и виртуального скрининга, основанного как на информации о структуре мишени, так и на информации о структуре лиганда
2. методами фармакофорного поиска и *de novo* дизайна потенциальных лекарственных препаратов
3. навыками работы с прикладными программными пакетами: ICM, Rosetta, VMD.

### 5. Объем дисциплины и виды учебной работы по рабочему учебному плану

Виды учебной работы	Всего часов	Количество часов по семестрам							
		— сем. 3	— сем. 4	— сем. 5	— сем. 6	— сем. 7	— сем. 8	9 сем. 9	— сем. 10
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1. Общая трудоемкость изучения дисциплины по семестрам, в т. ч.:	<b>144</b>							<b>144</b>	
1.1. Аудиторные занятия, в т. ч.:	<b>68</b>							<b>68</b>	
1.1.1. Лекции	<b>34</b>							<b>34</b>	
1.1.2. Практические занятия тренингового типа, в т. ч.	<b>34</b>							<b>34</b>	
1.1.2.1. Обсуждение прикладных проектов (с защитой тезисов)									
1.1.2.2. Кейсы (анализ практич. ситуаций)									
1.1.2.3. Деловые игры, тренинги (а также ролевые игры, имитация ситуаций)									
1.1.3. Семинары (а также групповые обсуждения)									
1.1.4. Лабораторные работы (практич. эксперименты, демонстрац. опыты)									
1.1.5. Другие виды аудиторных занятий: Моделирование игрового взаимодействия (компьютерный тренажер)									
1.2. Самостоятельная работа	<b>76</b>							<b>76</b>	
2. Консультации									
3. Письменные домашние задания									
4. Контрольные работы									
5. Курсовые работы									
6. Эссе и рефераты									
7. Расчетно-графические работы									
8. Другие методы и формы занятий **									
9. Форма текущего контроля: Устный опрос на семинаре и тестирование умений									
10. Форма промежуточного контроля: 3 письменных контрольных по темам									
11. Форма итогового контроля:	<b>Зачет</b>							<b>Зачет</b>	

## 6. Методика формирования итоговой оценки

Распределение весов по формам контроля и оценки академической успеваемости

	Вес формы текущего контроля в результирующей оценке текущего контроля			Вес формы промежуточного контроля в итоговой оценке промежуточного контроля			Вес итоговых оценок промежуточных контролей в результирующей оценке промежуточного контроля	Вес оценки посещаемости, результирующей оценки промежуточ. контролей и оценки итог. контроля в результирующей оценке итогового контроля
	M1 <sup>1</sup>	M2	M3	M1	M2	M3		
<b>Вид учебной работы/контроля</b>								
Контрольная работа				0	0.5	0.5		
Тест								
Курсовая работа								
Лабораторные работы								
Письменные домашние задания								
Эссе (реферативного типа)								
Устный опрос (семинарс.)	0	0.5	0.5					
Реферат								
Вес результирующей оценки текущего контроля в итоговых оценках промежуточ. контролей				0	0.5	0.5		
Вес итоговой оценки 1-го промежуточного контроля в результирующей оценке промежуточ. контролей							0	
Вес итоговой оценки 2-го промежуточного контроля в результирующей оценке промежуточ. контролей							0.5	
Вес итоговой оценки 3-го промежуточного контроля в результирующей оценке промежуточ. контролей т.д.							0.5	
Вес результирующей оценки промежуточных контролей в результир. оценке итогов. контроля								0,4
<b>Экзамен/зачет (оценка итогового контроля)</b>								0,6
	$\Sigma = 1$	$\Sigma = 1$	$\Sigma = 1$	$\Sigma = 1$	$\Sigma = 1$	$\Sigma = 1$	$\Sigma = 1$	$\Sigma = 1$

<sup>1</sup> Учебный Модуль

## 7. Содержание дисциплины:

### 7.1. Тематический план (Разделы дисциплины и виды занятий) по учебному плану:

Разделы и темы дисциплины	Всего часов	Лекции, часов	Практ. занятия, часов	Семинары, часов	Лабор., часов	Другие виды занятий, часов
<b>Введение.</b>	<b>1</b>	<b>1</b>				
<b>Раздел 1. Вычислительные методы оптимизации геометрии малых молекул.</b>						
Тема 1.1. Генерация трехмерных координат.	2	1	1			
Тема 1.2. Оптимизации геометрии малых молекул.	2	1	1			
<b>Тема 1.3. Конформационный анализ.</b>						
Тема 1.4. Базы данных и форматы.	4	2	2			
Тема 1.5. Фармакофорный поиск.	5	2	3			
<b>Раздел 2. Виртуальный скрининг и докинг.</b>						
Тема 2.1. Подготовка системы.	2	1	1			
Тема 2.2. Алгоритмы докинга.	6	3	3			
Тема 2.3. Оценочные функции.	6	3	3			
Тема 2.4. Фильтрация результатов виртуального скрининга.	4	2	2			
<b>Раздел 3. Рациональная разработка лекарственных веществ методами хемогеномики.</b>						
Тема 3.1. Описание пространства лигандов и мишеней.	6	3	3			
Тема 3.2. Методы хемогеномики, основанные на информации о лигандах.	6	3	3			
Тема 3.3. Методы хемогеномики, основанные на информации о мишенях.	6	3	3			
Тема 3.4. Методы хемогеномики, основанные на информации о мишенях и лигандах.	6	3	3			
<b>Раздел 4. Предсказание активности лигандов.</b>						
Тема 4.1. Предсказание биологической активности методами QSAR.	6	3	3			
Тема 4.2. Предсказание фармакокинетических параметров органических соединений.	6	3	3			
<b>ИТОГО</b>	<b>68</b>	<b>34</b>	<b>34</b>			

### **7.2. Содержание разделов и тем дисциплины:**

#### **Введение**

Этапы развития драг-дизайна. Основные понятия драг-дизайна. Области применения драг-дизайна. Роль вычислительной техники и прикладных программных пакетов в драг-дизайне. Литература по драг-дизайну.

#### **Раздел 1. Вычислительные методы оптимизации геометрии малых молекул**

##### **Тема 1.1. Генерация трехмерных координат**

Рентгеноструктурные данные. Библиотеки фрагментов. Преобразование двумерных структур в трехмерные.

#### **Тема 1.2. Оптимизации геометрии малых молекул**

Силовые поля. Оптимизация геометрии. Методы минимизации энергии. Влияние зарядов и растворителя.

#### **Тема 1.3. Конформационный анализ**

Конформационный анализ с помощью методов систематического поиска. Конформационный анализ методом Монте-Карло. Конформационный анализ методами молекулярной динамики.

#### **Тема 1.4. Базы данных и форматы**

PubChem. ChEMBL. DrugBank. ChemSpider. Molcart. SMILE. MOL. MOL2. SDF.

#### **Тема 1.4. Фармакофорный поиск**

Совмещение молекул. Совмещение «атом-на-атом». Совмещение молекулярных полей.

### **Раздел 2. Виртуальный скрининг и докинг**

#### **Тема 2.1. Подготовка системы**

Подготовка библиотеки соединений. Представление белков и лигандов. Гибкость белка. Гибкость лиганда.

#### **Тема 2.2 Алгоритмы докинга**

Методы постепенного конструирования. Генетические алгоритмы. Табу-поиск. Моделирование отжига и метод Монте-Карло. Методы подгонки формы.

#### **Тема 2.3. Оценочные функции**

Эмпирические оценочные функции. Оценочные функции, основанные на силовых полях. Оценочные функции, основанные на имеющихся данных. Критический обзор быстрых оценочных функций.

#### **Тема 2.4. Фильтрация результатов виртуального скрининга**

Фильтрация по топологическим свойствам. Фильтрация с помощью консенсусных подходов. Фильтрация с помощью комбинированных вычислительных процедур. Фильтрация по химическому разнообразию. Визуальное фильтрация.

### **Раздел 3 Рациональная разработка лекарственных веществ методами хемогеномики**

#### **Тема 3.1. Описание пространства лигандов и мишеней**

Пространство лигандов. Пространство мишеней. Пространство лиганд-белковых взаимодействий.

#### **Тема 3.2. Методы хемогеномики, основанные на информации о лигандах**

Аннотирование библиотек лигандов. Привилегированные структуры. Скрининг *in silico* использованием данных о лигандах.

#### **Тема 3.3. Методы хемогеномики, основанные на информации о мишенях**

Сравнение аминокислотных последовательностей. Сравнение белковых структур. Сравнение молекулярных полей. Сравнение пространственных структур.

#### **Тема 3.4. Методы хемогеномики, основанные на информации о мишенях и лигандах**

Химическое аннотирование центров связывания мишени. Двумерный поиск. Трехмерный поиск.

### **Раздел 4. Предсказание активности лигандов**

#### **Тема 4.1. Предсказание биологической активности методами QSAR**

Основные фармакокинетические характеристики биологически активных веществ. Понятие ADME. Подходы к предсказанию адсорбции и метаболизма биологически

активных веществ. Методы 3D-QSAR. Построение QSAR моделей для предсказания ADME.

#### **Тема 4.2. Предсказание фармакокинети ческих параметров органических соединений**

Основные характеристики лекарственного кандидата с точки зрения эффективности, фармакокинетики и токсичности. Подходы к выбору лекарственного кандидата.

### 8. Учебно-методическое обеспечение дисциплины

#### **8.1. Рекомендуемая литература:**

##### **а) Базовый учебник (учебно-практические пособия)**

1. Хельтзе, Х. Д. "Молекулярное моделирование: теория и практика: пер. с англ.—2-е изд." М.: Бинوم. Лаборатория знаний (2013).
2. Merz Jr, Kenneth M., Dagmar Ringe, and Charles H. Reynolds, eds. Drug design: structure- and ligand-based approaches. Cambridge University Press, 2010.
3. Cavasotto, Claudio N., ed. In silico drug discovery and design: theory, methods, challenges, and applications. CRC Press, 2015.

##### **б) Дополнительная литература**

1. Alvarez, Juan, and Brian Shoichet, eds. Virtual screening in drug discovery. CRC press, 2005.
2. Gasteiger, Johann, and Thomas Engel, eds. Chemoinformatics: a textbook. John Wiley & Sons, 2006.
3. Liljefors, Tommy, Povl Krosggaard-Larsen, and Ulf Madsen, eds. Textbook of drug design and discovery. CRC Press, 2002.
4. Mannhold, Raimund, Hugo Kubinyi, and Gerd Folkers. Pharmacophores and pharmacophore searches. Vol. 32. John Wiley & Sons, 2006.

### 8.2. Материально-техническое обеспечение дисциплины

Компьютерный класс биоинформатики Института молекулярной биологии НАН РА.  
Серверы Лаборатории компьютерного моделирования биологических процессов  
Института молекулярной биологии НАН РА.