

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное автономное учреждение
высшего профессионального образования
"Казанский (Приволжский) федеральный университет"
Институт фундаментальной медицины и биологии



УТВЕРЖДАЮ

Проректор
по образовательной деятельности КФУ
Проф. Минзарипов Р.Г.

"__" _____ 20__ г.

Программа дисциплины

Дизайн лекарственных препаратов М0.ДВ.1

Направление подготовки: 020400.68 - Биология

Профиль подготовки: Биоинформатика

Квалификация выпускника: магистр

Форма обучения: очное

Язык обучения: русский

Автор(ы):

Акберова Н.И.

Рецензент(ы):

Фаттахова А.Н.

СОГЛАСОВАНО:

Заведующий(ая) кафедрой:

Протокол заседания кафедры No ___ от "___" _____ 201__ г

Учебно-методическая комиссия Института фундаментальной медицины и биологии:

Протокол заседания УМК No _____ от "___" _____ 201__ г

Регистрационный No

Казань
2014

Содержание

1. Цели освоения дисциплины
2. Место дисциплины в структуре основной образовательной программы
3. Компетенции обучающегося, формируемые в результате освоения дисциплины /модуля
4. Структура и содержание дисциплины/ модуля
5. Образовательные технологии, включая интерактивные формы обучения
6. Оценочные средства для текущего контроля успеваемости, промежуточной аттестации по итогам освоения дисциплины и учебно-методическое обеспечение самостоятельной работы студентов
7. Литература
8. Интернет-ресурсы
9. Материально-техническое обеспечение дисциплины/модуля согласно утвержденному учебному плану

Программу дисциплины разработал(а)(и) доцент, к.н. (доцент) Акберова Н.И. кафедра биохимии ИФМиБ отделение фундаментальной медицины , Natasha.Akberova@kpfu.ru

1. Цели освоения дисциплины

Ознакомить магистрантов основам дизайна биологически активных веществ (базовым терминам, понятиям, принципам и, в целом, методологии конструирования и создания лекарственных препаратов)

2. Место дисциплины в структуре основной образовательной программы высшего профессионального образования

Данная учебная дисциплина включена в раздел " М0.ДВ.1 Гуманитарный, социальный и экономический" основной образовательной программы 020400.68 Биология и относится к дисциплинам по выбору. Осваивается на 2 курсе, 3 семестр.

Для успешного изучения дисциплины "Дизайн лекарственных препаратов " необходимо знание основ генетики, биохимии, информатики. Дисциплина связана с курсами магистерской программы: "Компьютерные технологии и в биологии. Программирование и математическое моделирование", "Молекулярная динамика биологических макромолекул", "Системная биология". " Вычислительная геномика и протеомика" и др.

3. Компетенции обучающегося, формируемые в результате освоения дисциплины /модуля

В результате освоения дисциплины формируются следующие компетенции:

Шифр компетенции	Расшифровка приобретаемой компетенции
ОК-1 (общекультурные компетенции)	способен к творчеству (креативность) и системному мышлению
ОК-2 (общекультурные компетенции)	способен к инновационной деятельности
ОК-4 (общекультурные компетенции)	понимает пути развития и перспективы сохранения цивилизации, связь геополитических и биосферных процессов, проявляет активную жизненную позицию, используя профессиональные знания
ОК-5 (общекультурные компетенции)	проявляет инициативу, в том числе в ситуациях риска, способен брать на себя всю полноту ответственности, способен к поиску решений в нестандартных ситуациях
ПК-11 (профессиональные компетенции)	умеет планировать и реализовывать профессиональные мероприятия (в соответствии с целями магистерской программы)
ПК-13 (профессиональные компетенции)	самостоятельно использует современные компьютерные технологии для решения научно-исследовательских и производственно-технологических задач профессиональной деятельности, для сбора и анализа биологической информации

В результате освоения дисциплины студент:

1. должен знать:

основы компьютерного дизайна лекарственных препаратов

2. должен уметь:

пользоваться молекулярными редакторами и банками данных о структуре и свойствах лекарственных препаратов

3. должен владеть:

основными понятиями и методами компьютерной разработки лекарств

анализировать зависимость биологической активности органических молекул от их строения, раскрыть сущность основных концепций в стратегии синтеза новых веществ и предсказания потенциальной активности молекулярных структур.

4. Структура и содержание дисциплины/ модуля

Общая трудоемкость дисциплины составляет зачетных(ые) единиц(ы) 72 часа(ов).

Форма промежуточного контроля дисциплины зачет в 3 семестре.

Суммарно по дисциплине можно получить 100 баллов, из них текущая работа оценивается в 50 баллов, итоговая форма контроля - в 50 баллов. Минимальное количество для допуска к зачету 28 баллов.

86 баллов и более - "отлично" (отл.);

71-85 баллов - "хорошо" (хор.);

55-70 баллов - "удовлетворительно" (удов.);

54 балла и менее - "неудовлетворительно" (неуд.).

4.1 Структура и содержание аудиторной работы по дисциплине/ модулю

Тематический план дисциплины/модуля

N	Раздел Дисциплины/ Модуля	Семестр	Неделя семестра	Виды и часы аудиторной работы, их трудоемкость (в часах)			Текущие формы контроля
				Лекции	Практические занятия	Лабораторные работы	
1.	Тема 1. Принципы эмпирического конструирования новых лекарственных препаратов	3		1	2	0	реферат
2.	Тема 2. Основы современного компьютерного дизайна лекарственных препаратов	3		1	2	0	контрольная работа
3.	Тема 3. Моделирование взаимодействия лекарств с биомолекулами	3		2	4	0	контрольная работа
4.	Тема 4. Молекулярное моделирование докинга лекарственных препаратов с ферментами	3		2	4	0	отчет

N	Раздел Дисциплины/ Модуля	Семестр	Неделя семестра	Виды и часы аудиторной работы, их трудоемкость (в часах)			Текущие формы контроля
				Лекции	Практические занятия	Лабораторные работы	
	Тема . Итоговая форма контроля	3		0	0	0	зачет
	Итого			6	12	0	

4.2 Содержание дисциплины

Тема 1. Принципы эмпирического конструирования новых лекарственных препаратов лекционное занятие (1 часа(ов)):

Принцип пролекарств. Эмпирические основы их дизайна. Принцип антиметаболитов в умозрительном дизайне ЛП. Определение активной группы в семействе подобных ЛП ? принцип фармакофора. Умозрительный и эмпирический дизайн опиоидных анальгетиков на основе лидера-морфина. Структурные мотивы известных ЛП в дизайне новых ЛВ. Привилегированные структуры. Биоизостеры в конструировании новых ЛП. Пример пиретроидных инсектицидов. Значение фармакокинетики для дизайна ЛВ. Качественная зависимость ?строение ? биоактивность (ZAC, SAR). Принцип АРМЭТ и правила Липинского. Роль фармакодинамики для дизайна ЛВ. Дизайн библиотек веществ комбинаторной химией. Сплошной высокопроизводительный биоскрининг и отбор лекарствовподобных веществ.

практическое занятие (2 часа(ов)):

Работа с молекулярными редакторами

Тема 2. Основы современного компьютерного дизайна лекарственных препаратов лекционное занятие (1 часа(ов)):

Основы современного компьютерного дизайна ЛП Подготовка тематической библиотеки веществ к компьютерному скринингу. Машинное предсказание вида биоактивности и вероятности её проявления на основе знания строения множества лекарственных веществ, фармакофорных групп и других типов дескрипторов соединений, подвергаемых кластерному статистическому анализу. Виртуальный скрининг на основе знания строения биомишени. Принцип докинга ЛП к биомишени. Количественная зависимость ?строение ? биоактивность? (QSAR). Учёт стерических эффектов. Построение модели комплекса ЛП с биомишенью алгоритмами постепенного конструирования ручной постадийный метод), генетики, табу-поиска, ?отжига? , метода Монте-Карло и подгонки. Оценка свободной энергии связывания ЛП с биомишенью. Фильтрация смоделированной библиотеки виртуальных хитов для отбора оптимальных из них с целью проведения экспериментального биоскрининга. Дизайн фармакофора. Принцип совмещения молекулярных структур и силовых полей. ГАМКподобные нейротропные ЛП. Дизайн потенциальных ЛП, основанный на знании трёхмерного строения биомишени. Компьютерные методы оценки взаимодействия ЛП с мишенью-рецептором. Методы трёхмернопространственного соотношения ?строение ? биоактивность? (3D QSAR).

практическое занятие (2 часа(ов)):

Работа в DrugBank

Тема 3. Моделирование взаимодействия лекарств с биомишенями лекционное занятие (2 часа(ов)):

Специфичность связывания ферментов с субстратами (активные сайты) и каталитические функции. Ингибиторы и активаторы ферментов. Мутация ферментов патогенных микроорганизмов. Протеом. Функциональная протеомика. Дизайн межмолекулярных взаимодействий субстратов и лигандов (ЛП) с ферментами при кооперативном учёте энергий слабых сил - ионных (электростатических) связей, ион-дипольных, диполь-дипольных (постоянных и индуктивных), ван-дер-ваальсовых (дисперсионных), гидрофобных, акцепторно-донорных водородных связей. Моделирование молекулярного электростатического потенциала. Его контурные карты на примере нифедипина ? блокатора кальциевых каналов. Определение типов кооперативных взаимодействий при образовании комплексов ЛП-фермент.

практическое занятие (4 часа(ов)):

Моделирование молекулярной динамики ингибиторов с ферментами

Тема 4. Молекулярное моделирование докинга лекарственных препаратов с ферментами

лекционное занятие (2 часа(ов)):

Жёсткий и мягкий докинги ЛП с активными сайтами ферментов. Взаимодействие азидотимидина и ацикловира и их аналогов с тимидинкиназой и гуанинкиназой. Конкурентное обратимое ингибирование ферментов. Антигипертензивные ЛП каптоприл и эналаприм. Открытие лидеров и механизм биодействия. Статины. Рациональный дизайн ЛП ритонавира. Необратимое ингибирование ферментов пенициллинами, цефалоспорины, аспирином и 5-фторурацилом.

практическое занятие (4 часа(ов)):

Работа с программой AutoDock

4.3 Структура и содержание самостоятельной работы дисциплины (модуля)

N	Раздел Дисциплины	Семестр	Неделя семестра	Виды самостоятельной работы студентов	Трудоемкость (в часах)	Формы контроля самостоятельной работы
1.	Тема 1. Принципы эмпирического конструирования новых лекарственных препаратов	3		подготовка к реферату	10	реферат
2.	Тема 2. Основы современного компьютерного дизайна лекарственных препаратов	3		подготовка к контрольной работе	12	контрольная работа
3.	Тема 3. Моделирование взаимодействия лекарств с биомолекулами	3		подготовка к контрольной работе	12	контрольная работа
4.	Тема 4. Молекулярное моделирование докинга лекарственных препаратов с ферментами	3		подготовка к отчету	20	отчет
	Итого				54	

5. Образовательные технологии, включая интерактивные формы обучения

Активные и интерактивные формы проведения занятий составляют более 60% аудиторной нагрузки при изучении дисциплины "Дизайн лекарственных препаратов": на практических занятиях магистранты работают с биоинформационными базами данных структур лекарственных препаратов и белков в онлайн режиме, используют компьютерные программы моделирования структурного взаимодействия лекарственных препаратов с биологическими мишенями

6. Оценочные средства для текущего контроля успеваемости, промежуточной аттестации по итогам освоения дисциплины и учебно-методическое обеспечение самостоятельной работы студентов

Тема 1. Принципы эмпирического конструирования новых лекарственных препаратов

реферат, примерные темы:

Презентации по подготовленным магистрантами рефератам обсуждаются на практических занятиях

Тема 2. Основы современного компьютерного дизайна лекарственных препаратов

контрольная работа, примерные вопросы:

Контрольная работа проводится на компьютере с использованием молекулярных редакторов, баз структурной информации, программ-визуализаторов, по предсказанию биологических свойств по структуре лиганда

Тема 3. Моделирование взаимодействия лекарств с биомишенями

контрольная работа, примерные вопросы:

Контрольная работа проводится на компьютере с использованием баз структурной информации, компьютерных программ по моделированию молекулярных структур, программ-визуализаторов

Тема 4. Молекулярное моделирование докинга лекарственных препаратов с ферментами

отчет, примерные вопросы:

Составляется научный отчет о моделировании докинга определенных лигандов в активной полости ферментов

Тема. Итоговая форма контроля

Примерные вопросы к зачету:

Примерные темы рефератов:

Основы современного компьютерного дизайна лекарственных препаратов

Виртуальный скрининг на основе знания строения биомишени.

Жесткий и мягкий докинги потенциальных лекарств с активными сайтами ферментов.

Докинг с активным сайтом рецептора.

Классические подходы к выявлению количественных соотношений структура - активность (QSAR)

понятие о дескрипторах молекулярной структуры

7.1. Основная литература:

Биохимические основы химии биологически активных веществ: учебное пособие Автор: Коваленко Л.В. Издательство: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2010 г. 229 с/
<http://www.knigafund.ru/books/48613>

М.Дж. Нил. Наглядная фармакология: пер. с англ. (под ред. Р.Н. Аляутдина. М., ГЭОТАР-Медиа. 2008. 104 с.

7.2. Дополнительная литература:

G.A. Patani, E.J. LaVoie. Bioisosterism: A rational approach in drug design. Chemical Reviews. 1996, Vol. 96, ♦ 8, P. 3147-3176

7.3. Интернет-ресурсы:

AutoDock - <http://autodock.scripps.edu/>

DrugBank - www.drugbank.ca/

NAMD - Scalable Molecular Dynamics - www.ks.uiuc.edu/Research/namd/

Биохимические основы химии биологически активных веществ: учебное пособие - <http://www.knigafund.ru/books/48613>

Драг-дизайн: как в современном мире создаются новые лекарства - <http://biomolecula.ru/content/15/>

8. Материально-техническое обеспечение дисциплины/модуля согласно утвержденному учебному плану

Освоение дисциплины "Дизайн лекарственных препаратов" предполагает использование следующего материально-технического обеспечения:

Мультимедийная аудитория, вместимостью более 60 человек. Мультимедийная аудитория состоит из интегрированных инженерных систем с единой системой управления, оснащенная современными средствами воспроизведения и визуализации любой видео и аудио информации, получения и передачи электронных документов. Типовая комплектация мультимедийной аудитории состоит из: мультимедийного проектора, автоматизированного проекционного экрана, акустической системы, а также интерактивной трибуны преподавателя, включающей тач-скрин монитор с диагональю не менее 22 дюймов, персональный компьютер (с техническими характеристиками не ниже Intel Core i3-2100, DDR3 4096Mb, 500Gb), конференц-микрофон, беспроводной микрофон, блок управления оборудованием, интерфейсы подключения: USB, audio, HDMI. Интерактивная трибуна преподавателя является ключевым элементом управления, объединяющим все устройства в единую систему, и служит полноценным рабочим местом преподавателя. Преподаватель имеет возможность легко управлять всей системой, не отходя от трибуны, что позволяет проводить лекции, практические занятия, презентации, вебинары, конференции и другие виды аудиторной нагрузки обучающихся в удобной и доступной для них форме с применением современных интерактивных средств обучения, в том числе с использованием в процессе обучения всех корпоративных ресурсов. Мультимедийная аудитория также оснащена широкополосным доступом в сеть интернет. Компьютерное оборудование имеет соответствующее лицензионное программное обеспечение.

Компьютерный класс, представляющий собой рабочее место преподавателя и не менее 15 рабочих мест студентов, включающих компьютерный стол, стул, персональный компьютер, лицензионное программное обеспечение. Каждый компьютер имеет широкополосный доступ в сеть Интернет. Все компьютеры подключены к корпоративной компьютерной сети КФУ и находятся в едином домене.

Программа составлена в соответствии с требованиями ФГОС ВПО и учебным планом по направлению 020400.68 "Биология" и магистерской программе Биоинформатика .

Автор(ы):

Акберова Н.И. _____

"__" _____ 201__ г.

Рецензент(ы):

Фаттахова А.Н. _____

"__" _____ 201__ г.