

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
Федеральное государственное автономное учреждение  
высшего профессионального образования  
"Казанский (Приволжский) федеральный университет"  
Химический институт им. А.М. Бутлерова



подписано электронно-цифровой подписью

**Программа дисциплины**  
Дизайн лекарственных препаратов М2.ДВ.2

Направление подготовки: 020100.68 - Химия

Профиль подготовки: Хемоинформатика и молекулярное моделирование

Квалификация выпускника: магистр

Форма обучения: очное

Язык обучения: русский

**Автор(ы):**

Маджидов Т.И.

**Рецензент(ы):**

Антигин И.С.

**СОГЛАСОВАНО:**

Заведующий(ая) кафедрой: Антигин И. С.

Протокол заседания кафедры № \_\_\_\_ от " \_\_\_\_ " 201 \_\_\_\_ г

Учебно-методическая комиссия Химического института им. А.М. Бутлерова:

Протокол заседания УМК № \_\_\_\_ от " \_\_\_\_ " 201 \_\_\_\_ г

Регистрационный № 716214

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) научный сотрудник, к.н. Маджидов Т.И. НИЛ Хемоинформатика и молекулярное моделирование Химический институт им. А.М. Бутлерова , Timur.Madzhidov@kpfu.ru

## 1. Цели освоения дисциплины

Целью освоения дисциплины "Дизайн лекарственных препаратов" является подготовка студентов к научно-исследовательской деятельности, связанной с созданием лекарственных препаратов в академических институтах и промышленных предприятиях, в первую очередь, с использованием средств хемо- и биоинформатики, молекулярного моделирования. В результате освоения данной дисциплины должны быть сформированы представления о том, каким образом происходит дизайн лекарственных препаратов, какие идеи лежат в основе технологии создания новых препаратов, какие требования предъявляются к современным лекарственным препаратам, какие теоретические подходы и как используются для создания новых лекарственных препаратов, каков типичный алгоритм виртуального скрининга при создании лекарственных препаратов.

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

Данная учебная дисциплина включена в раздел " М2.ДВ.2 Профессиональный" основной образовательной программы 020100.68 Химия и относится к дисциплинам по выбору. Осваивается на 2 курсе, 3 семестр.

Дисциплина "Дизайн лекарственных препаратов " включена в раздел М2.ДВ2. "Профессиональный цикл. Вариативная часть" по направлению подготовки 020100 "Химия", профиль подготовки "Хемоинформатика и молекулярное моделирование" и является дисциплиной по выбору учащихся. Осваивается на втором курсе магистратуры. Форма обучения - очная.

Данная дисциплина использует знания студентов, сформированные (и формирующиеся) в рамках курсов "Хемоинформатика", "Молекулярное моделирование", "Интеллектуальный анализ данных в химии".

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

В результате освоения дисциплины формируются следующие компетенции:

Шифр компетенции	Расшифровка приобретаемой компетенции
ОК-6 (общекультурные компетенции)	Понимание принципов работы и умением работать на современной научной аппаратуре при проведении научных исследований
ПК-2 (профессиональные компетенции)	Знание основных этапов и закономерностей развития химической науки, пониманием объективной необходимости возникновения новых направлений, наличием представлений о системе фундаментальных химических понятий и методологических аспектов химии, форм и методов научного познания, их роли в общеобразовательной профессиональной подготовки химиков
ПК-5 (профессиональные компетенции)	способность анализировать полученные результаты, делать необходимые выводы и формулировать предложения

В результате освоения дисциплины студент:

**1. должен знать:**

- главные принципы дизайна новых молекулярных структур, обладающих потенциальным лекарственным действием;
- основные требования, которым должны удовлетворять лекарственные препараты, для того, чтобы выйти на рынок;
- основные идеи и подходы, используемые при создания новых лекарственных препаратов;
- основы медицинской химии;
- типичный алгоритм создания лекарственного препарата с использованием виртуального скрининга;
- основные причины отклонения кандидатов в лекарственные препараты от использования;

**2. должен уметь:**

- использовать технологию виртуального скрининга в создании лекарственного препарата, обладающего заданными биологическими свойствами с использованием различных подходов хемо- и биоинформатики;
- отсеивать на ранних этапах соединения, потенциально обладающие нежелательными характеристиками адсорбции, метаболизма, распределения, выведения (ADME характеристики), а также потенциально токсичные соединения;
- валидировать метод докинга и ранжировать соединения в соответствии с скоринг-функцией в них;
- проводить виртуальных скрининг без использования знаний о структуре биологической мишени;

**3. должен владеть:**

- методами виртуального скрининга с использованием информации о структуре биологической мишени;
- подходами для отсеивания соединений, не удовлетворяющих требованиям "лекарствоподобия", "лидероподобия" и другим характеристикам;
- основными программами, использующимися для проведения докинга и фармакофорного поиска;
- программами биоизостерного замещения для создания пептидомиметиков, "обхода" запатентованных соединений;
- методами *de novo* дизайна лекарственных препаратов.

**4. должен демонстрировать способность и готовность:**

использовать инструменты виртуального скрининга, основанного на структуре биомишени и на структуре лиганда для биомишени, для разработки биологически активных веществ

**4. Структура и содержание дисциплины/ модуля**

Общая трудоемкость дисциплины составляет 2 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. Введение в дисциплину.	3	1	2	0	0	
2.	Тема 2. Алгоритм создания лекарственного препарата	3	2	2	2	0	устный опрос
3.	Тема 3. Высокопроизводительный скрининг и его использование в создании лекарственных препаратов	3	3	2	2	0	контрольная работа
4.	Тема 4. Алгоритм виртуального скрининга химических соединений	3	4	2	2	0	
5.	Тема 5. Виртуальный скрининг, основанный на структуре биомолекулы.	3	5	2	2	0	домашнее задание
6.	Тема 6. Метод докинга.	3	6	2	4	0	домашнее задание
7.	Тема 7. Использование обратного QSAR для создания соединений	3	7-8	2	2	0	
	Тема . Итоговая форма контроля	3		0	0	0	зачет
	Итого			14	14	0	

**4.2 Содержание дисциплины****Тема 1. Введение в дисциплину.****лекционное занятие (2 часа(ов)):**

Введение в дисциплину. Предмет курса. Основные понятия, используемые при создании лекарственного препарата. Основные этапы разработки, испытания и внедрения лекарственного препарата. Требования к лекарствам. Типичные причины отклонения лекарственных препаратов на различных этапах разработки и испытаний.

**Тема 2. Алгоритм создания лекарственного препарата****лекционное занятие (2 часа(ов)):**

Алгоритм создания лекарственного препарата. Практические и теоретические создание лекарственных препаратов. Использование подхода ?золотой пули? - целевого воздействия на данную биологическую мишень. Достоинства и недостатки подхода. Использование информации о биологическом профайлинге соединений для уменьшения числа и силы побочных явлений. Системная биология. Метаболические пути. Взаимодействие протеин-протеин и лекарство-лекарство. Способы осуществления данных взаимодействий. Использование информации системной биологии для создания лекарственных веществ. Понятие хабов биологических взаимодействий и их использование.

**практическое занятие (2 часа(ов)):**

Проблемно-ориентированная дискуссия по мировому опыту создания лекарственных препаратов

**Тема 3. Высокопроизводительный скрининг и его использование в создании лекарственных препаратов**

**лекционное занятие (2 часа(ов)):**

Высокопроизводительный скрининг и его использование в создании лекарственных препаратов. Основы метода. Основные понятия и подходы. Использование библиотек соединений. Основы комбинаторной химии. Отбор библиотек. Разбросанные и сфокусированные библиотеки. Способы отбора соединений для проведения скрининга.

**практическое занятие (2 часа(ов)):**

Дизайн сфокусированных и диверсифицированных библиотек химических соединений

**Тема 4. Алгоритм виртуального скрининга химических соединений**

**лекционное занятие (2 часа(ов)):**

Алгоритм виртуального скрининга химических соединений. Типичные фильтры: "лекарствоподобия", "лидероподобия", структурные фильтры, фармакофорные фильтры. Многообразие фильтров. Виртуальный скрининг, основанный на структуре лигандов. Скрининг, основанных на схожести. Использование SAR/QSAR. Фармакофорный поиск с использованием структуры лиганда. Способы определения фармакофора.

**практическое занятие (2 часа(ов)):**

Формирование библиотек химических соединений для виртуального скрининга с использованием типичных фильтров лекарствоподобия, лидероподобия, QSAR-моделей.

**Тема 5. Виртуальный скрининг, основанный на структуре биомолекулы.**

**лекционное занятие (2 часа(ов)):**

Виртуальный скрининг, основанный на структуре биомолекулы. Основные подходы, используемые при таком типе скрининга. Трехмерные фармакофоры и их использование для скрининга. Фармакофорный поиск с использованием структуры. Способы формулирования фармакофора. Основные программы и подходы, используемые для виртуального скрининга с использованием фармакофоров.

**практическое занятие (2 часа(ов)):**

Проведение виртуального скрининга химических соединений с использованием фармакофорного поиска, основанного на структуре биомолекулы и лиганда.

**Тема 6. Метод докинга.**

**лекционное занятие (2 часа(ов)):**

Метод докинга. Основные алгоритмические подходы, используемые для докинга. Скоринг. Типы скоринг функций. Наиболее популярные программы докинга.

**практическое занятие (4 часа(ов)):**

Проведение докинга: подготовка биомишиени, валидация метода (редокинг и кросс-докинг), виртуальный скрининг.

**Тема 7. Использование обратного QSAR для создания соединений**

**лекционное занятие (2 часа(ов)):**

Использование обратного QSAR для создания соединений. De novo дизайн лекарственных препаратов. Основные методы de novo дизайна. Использование биоизостеризма химических групп для создания лекарственных препаратов. Основные биоизостерные группы. Алгоритмы биоизостерного замещения. Программы, используемые для создания лекарственных препаратов с использованием биоизостерного замещения.

**практическое занятие (2 часа(ов)):**

Использование биоизостерного замещения в создании лекарственных препаратов

**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
2.	Тема 2. Алгоритм создания лекарственного препарата	3	2	подготовка к устному опросу	6	устный опрос
3.	Тема 3. Высокопроизводительный скрининг и его использование в создании лекарственных препаратах	3	3	подготовка к контрольной работе	14	контрольная работа
5.	Тема 5. Виртуальный скрининг, основанный на структуре биомолекулы.	3	5	подготовка домашнего задания	12	домашнее задание
6.	Тема 6. Метод докинга.	3	6	подготовка домашнего задания	12	домашнее задание
Итого					44	

**5. Образовательные технологии, включая интерактивные формы обучения**

Преподавание дисциплины "Дизайн лекарственных препаратов" сопровождается:

- демонстрацией слайдов с применением мультимедийной техники,
- использованием интернет-ресурсов и интернет-баз данных для поиска информации о лекарственных препаратах, а также данных для создания моделей,
- обучение использованию классических программ для молекулярного моделирования,
- в качестве финального задания студенты должны выполнить небольшое самостоятельное исследование по заданному преподавателем направлению, подготовить доклад, выступить перед другими магистрантами, принять участие в обсуждении.

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

**Тема 1. Введение в дисциплину.**

**Тема 2. Алгоритм создания лекарственного препарата**

устный опрос , примерные вопросы:

Устный опрос проводится в форме проблемно-исследовательской беседы, в ходе которой обсуждаются следующие вопросы: Типичный алгоритм создания лекарственных препаратов, Требования к лекарственным препаратам, Цели оптимизации структуры и способы оптимизации структуры

**Тема 3. Высокопроизводительный скрининг и его использование в создании лекарственных препаратов**

контрольная работа , примерные вопросы:

Контрольная работа включает письменные ответы на вопросы по различным аспектам экспериментального создания лекарственного препарата: обнаружение и оптимизации соединения-лидера, требования к лекарственным препаратам

**Тема 4. Алгоритм виртуального скрининга химических соединений**

**Тема 5. Виртуальный скрининг, основанный на структуре биомолекулы.**

домашнее задание , примерные вопросы:

Домашняя работа подразумевает самостоятельное создание фармахофора с использованием структуры биомишины, его валидации и оптимизации, проведения виртуального скрининга созданной библиотеки соединений и обнаружении потенциальных соединений-хитов.

**Тема 6. Метод докинга.**

домашнее задание , примерные вопросы:

Домашняя работа подразумевает самостоятельный поиск соединения-хита с использованием средств докинга: валидации и оптимизации метода, проведения виртуального скрининга созданной библиотеки соединений и обнаружении потенциальных соединений-хитов.

**Тема 7. Использование обратного QSAR для создания соединений**

**Тема . Итоговая форма контроля**

Примерные вопросы к зачету:

**ВОПРОСЫ К ЗАЧЕТУ**

1. Основные этапы разработки, испытания и внедрения лекарственного препарата.
2. Требования к лекарствам. Типичные причины отклонения лекарственных препаратов на различных этапах разработки и испытаний.
3. Алгоритм создания лекарственного препарата. Практические и теоретические создание лекарственных препаратов.
4. Метод "золотой пули". Достоинства и недостатки подхода.
5. Биологический профайлинг соединений и его использование для создания лекарственных веществ.
6. Взаимодействие протеин-протеин и лекарство-лекарство. Способы осуществления данных взаимодействий.
7. Высокопроизводительный скрининг и его использование в создании лекарственных препаратов.
8. Комбинаторная химия. Отбор библиотек. Разбросанные и сфокусированные библиотеки. Способы отбора соединений для проведения скрининга.
9. Типичные фильтры в виртуальном скрининге.
10. Виртуальный скрининг, основанный на структуре лигандов.
11. Фармахофорный поиск с использованием структуры лиганда. Способы определения фармахофора.
12. Виртуальный скрининг, основанный на структуре биомолекулы. Основные подходы, используемые при таком типе скрининга.
13. Трехмерные фармахофоры и их использование для скрининга.
14. Докинг. Основные алгоритмы докинга.
15. Скоринг. Типы скоринг функций.
16. De novo дизайн лекарственных препаратов. Основные методы de novo дизайна.

## 17. Использование биоизостеризма химических групп для создания лекарственных препаратов.

### 7.1. Основная литература:

1. Хельтье Х.-Д. и др. Молекулярное моделирование: теория и практика: под ред. В. А. Палюлина и Е. В. Радченко; пер. с англ. - М: Бином. Лаборатория знаний, 2009.-318 с.
2. Гаврилов, А.С. Фармацевтическая технология: изготовление лекарственных препаратов: учебник для студентов учреждений высшего профессионального образования, обучающихся по специальности 060108 "Фармация" по дисциплине "Фармацевтическая технология" / А. С. Гаврилов. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010.-618 с.:
3. Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм : учебник / И. И. Краснюк, Г. В. Михайлова, Т. В. Денисова, В. И. Скляренко ; под ред. И. И. Краснюка, Г. В. Михайловой. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 656 с. : ил. // <http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970418055.html>
4. Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов: учеб. пособие / Лойд В. Аллен, А. С. Гаврилов. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 512 с. : ил. // <http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970427811.html>
5. Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов : учебник / А. С. Гаврилов. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 624 с. : ил. // <http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970414255.html>

### 7.2. Дополнительная литература:

1. Вайнштейн В. А., Каухова И. Е. Двухфазная экстракция в получении лекарственных и косметических средств. [Санкт-Петербург] Проспект Науки, 2010. 98 с.
2. Галкина И. В. Основы химии биологически активных веществ: учебное пособие для вузов: для студентов, обучающихся по специальности 020101.65 - Химия. Казань Казанский государственный университет, 2009. 151 с.
3. Методы компьютерного моделирования для исследования полимеров и биополимеров: [сборник]/под ред. Иванова В. А. Москва URSS [ЛИБРОКОМ, 2009. 662 с.

### 7.3. Интернет-ресурсы:

Online chemical modeling environment - <http://ochem.eu/home/show.do>

Virtual Computational Chemistry Laboratory - <http://www.vcclab.org>

База данных PDB - <http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>

База данных ZINC - <http://zinc.docking.org/>

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

Электронный образовательный ресурс ?Хемоинформатика и молекулярное моделирование? площадки - <http://zilant.kfu-elearning.ru/course/view.php?id=376>

## 8. Материально-техническое обеспечение дисциплины(модуля)

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.

Учебно-методическая литература для данной дисциплины имеется в наличии в электронно-библиотечной системе "Консультант студента", доступ к которой предоставлен студентам. Электронная библиотечная система "Консультант студента" предоставляет полнотекстовый доступ к современной учебной литературе по основным дисциплинам, изучаемым в медицинских вузах (представлены издания как чисто медицинского профиля, так и по естественным, точным и общественным наукам). ЭБС предоставляет вузу наиболее полные комплекты необходимой литературы в соответствии с требованиями государственных образовательных стандартов с соблюдением авторских и смежных прав.

Компьютеры с предустановленным программным обеспечением

Программа составлена в соответствии с требованиями ФГОС ВПО и учебным планом по направлению 020100.68 "Химия" и магистерской программе Хемоинформатика и молекулярное моделирование .

Автор(ы):

Маджидов Т.И. \_\_\_\_\_  
"\_\_\_" 201 \_\_\_ г.

Рецензент(ы):

Антипов И.С. \_\_\_\_\_  
"\_\_\_" 201 \_\_\_ г.