

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.  
Биоинженерия и биоинформатика и  
Положением «Об УМКД РАУ».

УТВЕРЖДАЮ:

Директор А.А. Аракелян

06 2021 г.

протокол № 5

Институт: Биомедицины и Фармации

Кафедра: Биоинженерии, биоинформатики и молекулярной биологии

Специальность: 06.05.01. Биоинженерия 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 |      |      |      |      |      |      |      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|
|                                                                                                      |             | 9 сем.                        | сем. | сем. | сем. | сем. | сем. | сем. | сем. |
| 1                                                                                                    | 2           | 3                             | 4    | 5    | 6    | 7    | 8    | 9    | 10   |
| I. Общая трудоемкость изучения дисциплины по семестрам, в т. ч.:                                     | 108         | 108                           |      |      |      |      |      |      |      |
| 1.1. Аудиторные занятия, в т. ч.:                                                                    | 72          | 72                            |      |      |      |      |      |      |      |
| 1.1.1. Лекции                                                                                        | 36          | 36                            |      |      |      |      |      |      |      |
| 1.1.2. Практические занятия тренингового типа, в т. ч.                                               |             |                               |      |      |      |      |      |      |      |
| 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)                                | 36          | 36                            |      |      |      |      |      |      |      |
| 1.1.5. Другие виды аудиторных занятий: Моделирование игрового взаимодействия (компьютерный тренажер) |             |                               |      |      |      |      |      |      |      |
| 1.2. Самостоятельная работа                                                                          | 9           | 9                             |      |      |      |      |      |      |      |
| 2. Консультации                                                                                      |             |                               |      |      |      |      |      |      |      |
| 3. Письменные домашние задания                                                                       |             |                               |      |      |      |      |      |      |      |
| 4. Контрольные работы                                                                                | 27          | 27                            |      |      |      |      |      |      |      |
| 5. Курсовые работы                                                                                   |             |                               |      |      |      |      |      |      |      |
| 6. Эссе и рефераты                                                                                   |             |                               |      |      |      |      |      |      |      |
| 7. Расчетно-графические работы                                                                       |             |                               |      |      |      |      |      |      |      |
| 8. Другие методы и формы занятий                                                                     |             |                               |      |      |      |      |      |      |      |
| 9. Форма текущего контроля: нет                                                                      |             |                               |      |      |      |      |      |      |      |
| 10. Форма промежуточного контроля: контрольная работа                                                |             |                               |      |      |      |      |      |      |      |
| 11. Форма итогового контроля: экзамен                                                                | 27          | 27                            |      |      |      |      |      |      |      |

#### 6. Методика формирования итоговой оценки

Распределение весов по формам контроля и оценки академической успеваемости

|  | Вес формы текущего контроля в результирующей | Вес формы промежуточного контроля в итоговой оценке | Вес итоговых оценок промежуточных контролей в | Вес оценки посещаемости, результирующую |
|--|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------|
|--|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------|

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

## 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 |
|----------------------------------------------------------------------|-------------|---------------|-----------------------|-----------------|---------------|----------------------------|
| Введение.                                                            | 1           | 1             |                       |                 |               |                            |
| Раздел 1. Вычислительные методы оптимизации геометрии малых молекул. | 0           |               |                       |                 |               |                            |
| Тема 1.1. Генерация трехмерных координат.                            | 2           | 1             |                       |                 | 1             |                            |

|                                                                                   |           |           |  |  |           |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------|--|--|-----------|--|
| Тема 1.2. Оптимизации геометрии малых молекул.                                    | 2         | 1         |  |  | 1         |  |
| Тема 1.3. Конформационный анализ.                                                 | 0         |           |  |  |           |  |
| Тема 1.4. Базы данных и форматы.                                                  | 4         | 2         |  |  | 2         |  |
| Тема 1.5. Фармакофорный поиск.                                                    | 4         | 1         |  |  | 3         |  |
| Раздел 2. Виртуальный скрининг и докинг.                                          | 0         |           |  |  |           |  |
| Тема 2.1. Подготовка системы.                                                     | 4         | 3         |  |  | 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         | 3         |  |  | 1         |  |
| Раздел 3. Рациональная разработка лекарственных веществ методами хемоинформатики. | 0         |           |  |  |           |  |
| Тема 3.1. Описание пространства лигандов и мишеней.                               | 6         | 3         |  |  | 3         |  |
| Тема 3.2. Методы хемоинформатики, основанные на информации о лигандах.            | 7         | 3         |  |  | 4         |  |
| Тема 3.3. Методы хемоинформатики, основанные на информации о мишенях.             | 7         | 3         |  |  | 4         |  |
| Тема 3.4. Методы хемоинформатики, основанные на информации о мишенях и лигандах.  | 7         | 3         |  |  | 4         |  |
| Раздел 4. Предсказание активности лигандов.                                       | 0         |           |  |  |           |  |
| 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>72</b> | <b>36</b> |  |  | <b>36</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. Оптимизация геометрии малых молекул

Силловые 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 фильтрование.

### **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 фармакокинетических 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. Хельтге, Х. Д. "Молекулярное моделирование: теория и практика: пер. с англ.–2-е изд." М.: Бином. Лаборатория знаний (2013).
3. Merz Jr, Kenneth M., Dagmar Ringe, and Charles H. Reynolds, eds. Drug design: structure-and ligand-based approaches. Cambridge University Press, 2010.
4. 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.