

Міністерство освіти і науки України

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

Кафедра прикладної хімії
Кафедра хімічного матеріалознавства

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Декан хімічного факультету



Калугін О.М.

“ 31 ” серпня 2023 р.

Робоча програма навчальної дисципліни

Молекулярний дизайн нових біологічно активних речовин

(назва навчальної дисципліни)

рівень вищої освіти	<u>Магістр</u>
галузь знань	<u>10 Природничі науки</u>
спеціальність	<u>102 хімія</u>
освітня програма	<u>освітньо-професійна програма «Хімія»</u>
спеціалізація	<u></u>
вид дисципліни	<u>за вибором</u>
факультет	<u>Хімічний</u>

2023 / 2024 навчальний рік

Програму рекомендовано до затвердження вченою радою хімічного факультету

“30” серпня 2023 року, протокол № 8

РОЗРОБНИКИ ПРОГРАМИ: **Іванов Володимир Венедиктович**, д. х. н., професор, професор кафедри хімічного матеріалознавства, **Ткаченко Володимир Володимирович**, к.х.н., доцент, доцент кафедри прикладної хімії.

Програму схвалено на засіданні кафедри хімічного матеріалознавства

Протокол від “29” серпня 2023 року № 1

Завідувач кафедри хімічного матеріалознавства

(підпис)

Олександр КОРОБОВ

(прізвище та ініціали)

Програму схвалено на засіданні кафедри прикладної хімії

Протокол від “29” серпня 2023 року, протокол № 1

Завідувач кафедри прикладної хімії

(підпис)

Валентин ЧЕБАНОВ

(прізвище та ініціали)

Програму погоджено з гарантом освітньо-професійної програми “Фармацевтична хімія”

Гарант освітньо-професійної програми “Фармацевтична хімія”

(підпис)

Сергій КОВАЛЕНКО

(прізвище та ініціали)

Програму погоджено методичною комісією

хімічного факультету

назва факультету, для здобувачів вищої освіти якого викладається навчальна дисципліна

Протокол від “29” серпня 2023 року, протокол № 1

Голова методичної комісії хімічного факультету

(підпис)

Павло ЄФІМОВ

(прізвище та ініціали)

ВСТУП

Програма навчальної дисципліни «**Молекулярний дизайн нових біологічно активних речовин**» складена відповідно до освітньо-професійної програми підготовки

«магістр»

(назва рівня вищої освіти, освітньо-кваліфікаційного рівня)

спеціальності (напрямку) 102 Хімія

спеціалізації фармацевтична хімія

1. Опис навчальної дисципліни

1.1. Мета викладання навчальної дисципліни.

Надання студентам знань з використання статистичних, хемометричних, та інших математичних (комп'ютерних) методів обробки масивів хімічних (експериментальних) і теоретичних даних. Зокрема надати студентам знання щодо вирішенні задач по встановленню зв'язку структура – біологічна властивість (QSAR).

1.2. Основні завдання вивчення дисципліни:

Основними завданнями вивчення дисципліни є знайомство студентів із комп'ютерними технологіями для розв'язання типових навчальних та наукових задач QSAR; оволодіння доступними програмними засобами для розв'язання прикладних задач по виявленню зв'язку молекулярної структури із біологічною дією; оцінка біоактивності існуючих систем.

1.3. Кількість кредитів: 9

1.4. Загальна кількість годин: 270

1.5. Характеристика навчальної дисципліни	
За вибором	
Денна форма навчання	Заочна (дистанційна) форма навчання
Рік підготовки	
1-й	1-й
Семестр	
2-й	2-й
Лекції	
32 год.	12 год.
Практичні, семінарські заняття	
непередбачені	
Лабораторні заняття	
64 год.	12 год.
Самостійна робота	
174 год.	246 год.
Індивідуальні завдання	
не передбачені	

1.6. Заплановані результати навчання.

Загальні компетентності:

1. Знання та розуміння предметної області та розуміння професійної діяльності.
2. Здатність вчитися і оволодівати сучасними знаннями.
3. Здатність до абстрактного мислення, аналізу та синтезу.
4. Здатність застосовувати знання у практичних ситуаціях.
5. Здатність до адаптації та дії в новій ситуації.
6. Здатність генерувати нові ідеї (креативність).
7. Здатність використовувати інформаційні та комунікаційні технології.
8. Здатність оцінювати та забезпечувати якість виконуваних робіт.
9. Здатність спілкуватися з представниками інших професійних груп різного рівня (з експертами з інших галузей знань/видів економічної діяльності).
10. Здатність спілкуватися англійською та (за можливості) іншою іноземною мовою, як усно, так і письмово.
11. Здатність діяти на основі етичних міркувань (мотивів).
12. Здатність працювати автономно.
13. Здатність до активного збереження довкілля.
14. Здатність до пошуку, критичного аналізу та обробки інформації з різних джерел.

Фахові компетентності спеціальності:

1. Здатність використовувати закони, теорії та концепції хімії у поєднанні із відповідними математичними інструментами для опису природних явищ.
2. Здатність будувати адекватні моделі хімічних явищ, досліджувати їх для отримання нових висновків та поглиблення розуміння природи, в тому числі з використанням методів молекулярного, математичного і комп'ютерного моделювання.
3. Здатність організувати, планувати та реалізовувати хімічний експеримент.
4. Здатність інтерпретувати, об'єктивно оцінювати і презентувати результати свого дослідження.
5. Здатність застосовувати методи комп'ютерного моделювання для вирішення наукових, хіміко-технологічних проблем та проблем хімічного матеріалознавства..
6. Здатність здобувати нові знання в галузі хімії та інтегрувати їх із уже наявними.
7. Здатність дотримуватися етичних стандартів досліджень і професійної діяльності в галузі хімії (академічна доброчесність, ризики для людей і довкілля тощо).
17. Здатність проводити хімічний аналіз і контролю якості об'єктів довкілля.

Програмні результати навчання:

- P1. Знати та розуміти наукові концепції та сучасні теорії хімії, а також фундаментальні основи суміжних наук.
- P2. Глибоко розуміти основні факти, концепції, принципи і теорії, щостосуються предметної області, опанованої у ході магістерської програми, використовувати їх для розв'язання складних задач і проблем, а також проведення досліджень з відповідного напрямку хімії.
- P3. Застосовувати отримані знання і розуміння для вирішення нових якісних та кількісних задач хімії.
- P4. Синтезувати хімічні сполуки із заданими властивостями, аналізувати їх і оцінювати відповідність заданим вимогам.
- P5. Володіти методами комп'ютерного моделювання структури, параметрів і динаміки хімічних систем.
- P6. Знати методологію та організації наукового дослідження.
- P7. Вільно спілкуватися англійською та (за можливості) іншою іноземною мовою з професійних питань, усно і письмово презентувати результати досліджень з хімії іноземною мовою, брати участь в обговоренні проблем хімії.

- P8. Вміти ясно і однозначно донести результати власного дослідження до фахової аудиторії та/або нефхівців.
- P9. Збирати, оцінювати та аналізувати дані, необхідні для розв'язання складних задач хімії, використовуючи відповідні методи та інструменти роботи з даними.
- P10. Планувати, організовувати та здійснювати експериментальні дослідження з хімії з використанням сучасного обладнання, грамотно обробляти їх результати та робити обґрунтовані висновки.
- P13. Аналізувати наукові проблеми та пропонувати їх вирішення на абстрактному рівні шляхом декомпозиції їх на складові, які можна дослідити окремо.
- P14. Інтерпретувати експериментально отримані дані та співвідносити їх з відповідними теоріями в хімії.

2. Тематичний план навчальної дисципліни

Розділ 1. Теоретичний матеріал (частина 1)

Комп'ютерні методи представлення та обробки хімічної інформації

Тема 1. Комп'ютерне зображення молекулярних систем. Представлення двовимірних структур. Проблема з формулами. Лінійна нотація. Кодування молекулярного графа. Проблеми представлення структури.

Тема 2. Представлення та обробка стереохімічних даних. Формати файлів. Використання стереохімії у комп'ютерних програмах. Представлення тривимірних структур. Створення 3D структур. Конформаційний аналіз і пошук. Аналіз молекулярної форми. Візуалізація даних.

Тема 3. Представлення хімічних реакцій, бази даних реакцій. Класифікація реакцій. Формати файлів. Хімічні дані. Типи даних. Стандарти форматів обміну спектральними даними. XML і його застосування в хімії.

Тема 4. Хімічні бази даних та системи пошуку. Огляд баз даних і джерел даних. Бібліографічні бази даних. Баз даних хімічних структур. Бази даних хімічних реакцій. Бази даних в біохімії і молекулярної біології. Системи управління лабораторною інформацією. Пошук по двовимірним структурам. Пошук за подібністю.

Тема 5. Високопродуктивна хімія *in silico*. Створення бібліотек. Віртуальний високопродуктивний скринінг.

Тема 6. Фармакофори у пошуку ЛЗ. Створення фармакофорів. Бази даних: підготовка з урахуванням конформерів. Обмеження концепції фармакофорів. Молекулярний докінг. Представлення високомолекулярних рецепторів. Обробка ліганда. Стратегії пошуку у конфігураційному та конформаційному просторі. Скорингові функції. Відбір та оптимізація сполук-лідерів.

Тема 7. Використання віртуального скринінгу для пошуку нових речовин зі смаково-ароматичними властивостями. Віртуальний дизайн смаково-ароматичних речовин та прогнозування їх ольфакторних властивостей.

Розділ 2. Теоретичний матеріал (частина 2)

Квантовохімічні та статистичні методи побудови прогностичних моделей біологічної активності.

Тема 8. Історичний огляд досліджень зв'язку біологічної активності та структури молекул. Методи QSAR (*Quantity Structure-Activity Relationships*). Розрахунки біологічної активності (БА) хімічних речовин як частина проблематики QSAR. Основні етапи оцінки БА. Загальний тезаурус типів БА.

Тема 9. Проблема розробки математичних моделей, що описують зв'язок структури речовини із її властивостями. Основні підходи. Квантова хімія як метод прогнозу та цілеспрямованого створення систем із заданими властивостями.

Тема 10. Систематика квантовохімічних методів. Напівемпіричні методи квантової хімії. Всевалентні наближення – CNDO, MNDO, MINDO, AM1, PM3, RM1, PM6. Їх параметризація. Знайомство з програмними пакетами HyperChem та MOPAC. Розрахунки електронної будови та геометрії біологічно активних сполук.

Тема 11. Логіко-комбінаторний метод у конструюванні лікарських препаратів. Байєсові оцінки ймовірності.

Тема 12. Дескрипторний метод представлення будови молекул (програми DRAGON, ACDLabs, PAdel-DESCRIPTORS, та інші). Характеризація молекулярних систем за допомогою дескрипторів і “відбитків пальців”. Топологічні індекси. Тривимірні (геометричні) дескриптори. Представлення молекулярної хіральності.

Тема 13. Аналіз багатовимірних даних. Генетичні алгоритми. Метод головних компонент. Факторний аналіз багатоваріантних даних. Обертання факторів. Регресія на головних компонентах (*Principal Component Regression, PCR*), Неповний метод найменших квадратів (*Partial Least Squares, PLS*). Порівнювальний аналіз молекулярних полей (CoMFA).

Тема 14. L_1 - та L_2 – регуляризація статистичних розрахунків. Скорочення предикторного (дескрипторного) набору. Метод LASSO (*Least absolute selection and shrinkage operator*).

Тема 15. Метод програмованих нейронних мереж. Типи нейронних мереж. Застосування до проблем класифікації та кластеризації молекулярних систем за біоактивністю. Дискримінаційний аналіз та логістична регресія в проблемі побудови прогностичних моделей біологічної активності.

Розділ 3. Лабораторні заняття (частина 1)

Тема 16. Ознайомлення з форматами хімічних даних. Застосування програм для запису та конверсії хімічних даних.

Тема 17. Представлення та створення тривимірних структур молекул та їх конформерів.

Тема 18. Робота з базами хімічних даних.

Тема 19. Формування бібліотек сполук для скринінгу з використанням типових фільтрів.

Тема 20. Підготовлення фармакофорної моделі на основі структури фермента з лігандом.

Тема 21. Скринінг баз даних з використанням фармакофорних моделей.

Тема 22. Відбір сполук-лідерів та формування списків «хітів».

Розділ 4. Лабораторні заняття (частина 2)

Тема 23. Знайомство з програмним пакетом MOPAC. Оптимізація геометрії молекул всевалентними методами. Порівняння розрахованих даних із експериментальними.

Тема 24. Розрахунок та аналіз дескрипторного набору навчаючої вибірки. Факторний аналіз даних.

Тема 25. Побудова прогностичних моделей біоактивності на основі факторного аналізу.

Тема 26. Регресійна модель біоактивності. Кореляційний аналіз. Кореляційні рівняння в хімії. Крос-валідація як засіб оцінки адекватності та верифікації моделей. Метод найменших квадратів та метод найменших модулів.

Тема 27. Методи PCR та PLS в побудові прогностичних моделей. Метод CoMFA.

Тема 28. Кластерний і дискримінантний аналіз. Логістична регресія. Класифікація органічних молекул (наявність/відсутність певного типу активності).

Тема 29. Метод програмованих нейронних мереж в задачах QSAR.

3. Структура навчальної дисципліни

Назви розділів	Кількість годин											
	денна форма						заочна форма					
	усього	у тому числі					усього	у тому числі				
		л	п	лаб.	інд.	с. р.		л	п	лаб.	інд.	с. р.
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Розділ 1. Теоретичний матеріал (частина 1)												
Тема 1	9	2				7		1				10
Тема 2	9	2				7		1				10
Тема 3	9	2				7		1				10
Тема 4	9	2				7		0.5				10
Тема 5	9	2				7		0.5				10
Тема 6	13	6				7		2				10
Тема 7	4	0				4		0				4
Разом за розділом 1	62	16				46	70	6				64
Розділ 2. Теоретичний матеріал (частина 2)												
Тема 8	7	2				5		0.5				8
Тема 9	7	2				5		0.5				8
Тема 10	8	2				6		0.5				8
Тема 11	8	2				6		0.5				8
Тема 12	8	2				6		1				8
Тема 13	8	2				6		1				8
Тема 14	8	2				6		1				8
Тема 15	8	2				6		1				8
Разом за розділом 2	62	16				46	70	6				64
Розділ 3. Лабораторні заняття (частина 1)												
Тема 16	9			4		5				1		7
Тема 17	10			4		6				1		7
Тема 18	10			4		6				1		7
Тема 19	10			4		6				0		7
Тема 20	10			4		6				0		7
Тема 21	10			4		6				0		7
Тема 22	14			8		6				3		17
Разом за розділом 3	73	-		32		41	65			6		59
Розділ 4. Лабораторні заняття (частина 2)												
Тема 23	9			4		5				1		7
Тема 24	11			6		5				0		7
Тема 25	9			4		5				1		7
Тема 26	11			6		5				1		8
Тема 27	9			4		5				1		7
Тема 28	9			4		5				0		7
Тема 29	15			4		11				2		16
Разом за розділом 4	73	-		32		41	65			6		59
Усього годин	270	32		64		174	270	12		12		246

4. Теми семінарських (практичних, лабораторних) занять

№ з/п	Назва теми	Кількість годин
16	Ознайомлення з форматами хімічних даних. Застосування програм для запису та конверсії хімічних даних	4
17	Представлення та створення тривимірних структур молекул та їх конформерів	4
18	Робота з базами хімічних даних	4
19	Формування бібліотек сполук для скринінгу з використанням типових фільтрів	4
20	Підготовлення фармакофорної моделі на основі структури фермента з лігандом	4
21	Скринінг баз даних з використанням фармакофорних моделей	4
22	Відбір сполук-лідерів та формування списків «хітів»	8
23	Знайомство з програмним пакетом MORAC. Оптимізація геометрії молекул всевалентними методами. Порівняння розрахованих даних із експериментальними	4
24	Розрахунок та аналіз дескрипторного набору навчаючої вибірки Факторний аналіз даних.	6
25	Побудова прогностичних моделей біоактивності на основі факторного аналізу.	4
26	Регресійна модель біоактивності. Кореляційний аналіз. Кореляційні рівняння в хімії. Крос-валідація як засіб оцінки адекватності та верифікації моделей. Метод найменших квадратів та метод найменших модулів	6
27	Методи PCR та PLS в побудові прогностичних моделей. Метод CoMFA	4
28	Кластерний і дискримінантний аналіз. Логістична регресія. Класифікація органічних молекул (наявність/відсутність певного типу активності)	4
29	Метод програмованих нейронних мереж в задачах QSAR	4
	Разом	64

5. Завдання для самостійної роботи

Види, зміст самостійної роботи	Кількість годин	
	денне	заочне
Тема 1. Алгоритми пошуку ЛЗ. Планування серії досліджень. Основні засоби хімічної інформатики.	11	16
Тема 2. Створення реакційних файлів для автоматичної побудови набору сполук.	11	16
Тема 3. Застосування OpenVabel та модулів язика Python для обробки експериментальних даних .	11	16
Тема 4. Створення та управління бібліографічними базами даних. Підготовка бази даних сполук для пошуку ЛЗ.	11	16

Тема 5. Застосування генетичних алгоритмів для автоматизованої оптимізації процесу пошуку ЛЗ.	11	16
Тема 6. QSAR та методики цілеспрямованого синтезу.	11	16
Тема 7. Кластерний аналіз хімічних баз даних.	10	16
Тема 8. Критерії відбору смаково-ароматичних речовин. Прогнозування їх фізико-хімічних властивостей за допомогою Perfumery Radar 2.0	11	16
Тема 9. Проблема розробки математичних моделей, що пов'язують структуру речовини із її властивостями. Основні підходи. Квантова хімія як метод прогнозу та цілеспрямованого створення систем із заданими властивостями.	10	14
Тема 10. Систематика квантовохімічних методів. Напівемпіричні та неемпіричні (<i>ab initio</i>) методи. Метод Гюккеля та ППП. Параметризація ППП. Метод Гартрі-Фока. Всевалентні наближення – CNDO, MNDO, MINDO, AM1, PM3, RM1, PM6. Молекулярна механіка. Знайомство з програмними пакетами HyperChem. MOPAC.	12	14
Тема 11. Пакети прикладних програм орієнтовані на проблематику QSAR: Avogadro, HYPERCHEM, DRAGON, ACDLabs, PASS, тощо. Програми візуалізації. Візуалізація біомолекул. Jmol, Rymol, MGLTOOLS	10	14
Тема 12. Метод програмованих нейронних мереж. Генетичні алгоритми. Застосування до проблем класифікації та кластеризації.	12	17
Тема 13. Використання нейронних мереж для прогнозу біоактивності	12	14
Тема 14. Факторний аналіз даних.	11	14
Тема 15. Методи PCR і PLS.	10	14
Тема 16. Скорочення предикторного набору за допомогою методу LASSO. Компактна регресійна модель біоактивності.	10	17
Разом	174	246

6. Індивідуальні завдання

Не передбачено навчальним планом.

7. Методи контролю

Поточний контроль знань (контрольна робота, письмові звіти за результатами лабораторних робіт). Семестровий екзамен (письмова робота).

8. Розподіл балів, які отримують студенти

Поточний контроль, самостійна робота, індивідуальні завдання															Підсумковий семестровий контроль (екзамен)	Сума		
Розділ 1	Розділ 2	Розділ 3						Розділ 4										
Теми 1-7	Теми 8-15	Т 16	Т 17	Т 18	Т 19	Т 20	Т 21	Т 22	Т 23	Т 24	Т 25	Т 26	Т 27	Т 28	Т 29	Т 30	40	100
К/Р 10 балів	Поточний контроль								Поточний контроль									
	3	3	3	3	3	3	4	6	3	3	3	3	3	3	3	4		
	Разом: 25								Разом: 25									

1. Студент допускається до підсумкового семестрового контролю (екзамену) за умови виконання та оформлення всіх лабораторних робіт.
2. Якщо студент без поважних причин несвоєчасно виконав та оформив лабораторну роботу чи модульну контрольну роботу, оцінка за роботу знижується на 25%. Терміни оформлення лабораторних і виконання модульних контрольних робіт визначаються викладачами, які ведуть лабораторні заняття.
3. Студент допускається до семестрового підсумкового контролю за умови, якщо за результатами поточного контролю та виконання модульних контрольних робіт він набрав не менше 30 балів.
4. Екзамен вважається зданим, якщо студент одержав за нього оцінку не меншу 10 балів.

Шкала оцінювання

Сума балів за всі види навчальної діяльності протягом семестру	Оцінка
	Для чотирирівневої шкали оцінювання
90 – 100	відмінно
70-89	добре
50-69	задовільно
1-49	незадовільно

9. Рекомендована література

1. Young D.C. Computational Chemistry, Wiley Interscience, New York, 2001.– 370 p.
2. Орлов В. Д. Ліпсон В.В., Іванов В.В. Медична хімія. Харків: “Фоліо”, 2018.– 552 с.
3. В. В. Іванов, Л. А. Слета. Квантова хімія. Харків: “Фоліо”, 2007.– 443 с.
4. G. Turrel. *Mathematics for Chemistry and Physics.*- Elsevier, 2002.– 424 p.
5. Neural Networks in QSAR and Drug Design, ed. J.Devillers, Academic Press, NY, 1996.– 284 p.
6. Recent Advances in QSAR Studies. Methods and Applications, *Edited by* T. Puzyn and J. Leszczynski, Springer, 2010.– 423 p.

10. Посилання на інформаційні ресурси в Інтернеті, відео-лекції, інше методичне забезпечення

1. <http://www.click2drug.org/>
2. <http://autodock.scripps.edu/>
3. <https://www.chemcomp.com/Products.htm>
4. <https://www.schrodinger.com/science>