

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА

Інститут високих технологій

кафедра супрамолекулярної хімії

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Заступник директора

з навчальної роботи

Грабчук Г.П.

«___» _____ 2021__ року

РОБОЧА ПРОГРАМА НАВЧАЛЬНОЇ ДИСЦИПЛІНИ

Дизайн лікарських засобів на основі біологічної мішені

(повна назва навчальної дисципліни)

галузь знань

10 Природничі науки

15(шифр і назва)

спеціальність

102 Хімія

2016 152 (шифр і назва спеціальності)

освітній рівень

магістр

вр, бакалавр, магістр)

освітня програма

хемоінформатика

152 (назва освітньої програми)

спеціалізація

високі технології

(за наявності)

(назва спеціалізації)

вид дисципліни **вибіркова**

Форма навчання

денна

Навчальний рік

2020/2021

Семестр

другий

Кількість кредитів ECTS

3

Мова викладання, навчання
та оцінювання

українська

Форма заключного контролю

екзамен

Викладач: д.х.н., проф. Комаров І.В

(Науково-педагогічні працівники, які забезпечують викладання даної дисципліни у відповідному навчальному році)

Пролонговано: на 20__/20__ н.р. _____ (_____) «__» 20__ р.
(підпис, ПІБ, дата)

на 20__/20__ н.р. _____ (_____) «__» 20__ р.
(підпис, ПІБ, дата)

КИЇВ – 2021

Розробник: д.х.н., проф. Комаров І.В.

ЗАТВЕРДЖЕНО:

Зав. кафедри Рябухін С.В.

_____ (_____)
(підпис) (прізвище та ініціали)

Протокол № _від «___» ___2021 року

Схвалено науково - методичною комісією Інституту високих технологій

Протокол від «___» _____ 2021 року

Голова науково-методичної комісії _____ (_____)
(підпис) (прізвище та ініціали)

ВСТУП

1. Мета дисципліни :

Ознайомлення студентів з основними прийомами структурно-орієнтованого дизайну лікарських засобів.

2. Попередні вимоги до опанування або вибору навчальної дисципліни :

Студент повинен знати:

фундаментальні основи загальної, неорганічної та органічної хімії, біохімії, молекулярної біології, фізичної хімії та супрамолекулярної хімії, а також основ фізичних методів дослідження.

Студент повинен вміти:

Користуватися сучасними електронними базами даних в галузі хімії і біології, іншими Інтернет-ресурсами.

3. Анотація навчальної дисципліни

Основний леймотив курсу – сучасний раціональний пошук лікарських засобів з використанням даних про будову потенційних біологічних мішеней. На початку курсу студенти повторюють знайомі їм та вивчають нові методи дослідження будови біологічних мішеней – пептидів, нуклеїнових кислот (ядерний магнітний резонанс, мас-спектрометрія, рентгеноструктурний аналіз, мікроскопія). Далі відбувається знайомство та практичні роботи з основними електронними депозитаріями структур та іншої інформації про біологічні мішені (PDB, ChEMBL, Zinc, GPCR.db та інші). На наступному етапі викладаються основи віртуального скринінгу, докінг, скорінг, молекулярна динаміка. Впродовж усього курсу під час самостійної роботи, практичних занять і лекцій студенти знайомляться з реальними прикладами дизайну лікарських засобів з актуальних літературних джерел.

4. Завдання (навчальні цілі)

Сформувані у студентів ґрунтовні знання з методів дослідження біологічних мішеней, підходів до використання структурної інформації про мішені в медичній хімії та навчити їх користуватися сучасними програмними продуктами для докінгу ф молекулярної динаміки.

5. Результати навчання за дисципліною:

Результат навчання (1. знати; 2. вміти; 3. комунікація; 4. автономність та відповідальність)		Форми (та/або методи і технології) викладання і навчання	Методи оцінювання та пороговий критерій оцінювання	Відсоток у підсумковій оцінці з дисципліни
Код	Результат навчання			
1.	<i>Знати:</i> - основні методи дослідження будови біомолекул	<i>Лекції</i>	<i>Контрольні роботи</i>	35%

	основні прийоми сучасного раціонального пошуку лікарських засобів, що базуються на знаннях про будову біологічних мішеней.			
2.	Вміти: - користуватися сучасними комп'ютерними програмами для докунгу та молекулярної динаміки, проводити віртуальний скринінг бібліотек хімічних сполук	<i>Практичні заняття</i>	<i>Контрольні роботи</i>	30%
		<i>Практичні заняття</i>	<i>Контрольні роботи</i>	15%
3.	<i>Вміти працювати в групі на семінарах та практичних роботах</i>	<i>Практичні заняття</i>	<i>Звіти</i>	10%
4.	<i>Вміти самостійно працювати з науковою та навчально-методичною літературою, здійснювати пошук та узагальнення науково-технічної інформації.</i>	<i>Самостійна робота</i>	<i>Контрольна робота</i>	10%

7. Схема формування оцінки.

7.1 Форми оцінювання:

- семестрове оцінювання:

1. Модульна контрольна робота 1 – РН 1.– 20 балів/ 12 балів
2. Практичні та семінари– РН 2., 3.– 12 балів/ 7 балів
3. Проміжне тестування РН 4. – 8 балів/ 5 балів

- підсумкове оцінювання: у формі іспиту

Формою проведення іспиту є тестова контрольна робота та співбесіда на основі неї. Результатами навчання, які оцінюються в тестовій контрольній роботі, є РН 1. Максимальна кількість балів, які можуть бути отримані студентом, становить 40 балів.

- умови допуску до підсумкового іспиту:

Студент допускається до іспиту за умови виконання всіх передбачених планом практичних робіт. Студент не допускається до іспиту, якщо під час семестру набрав менше, ніж 20 балів

7.2 Організація оцінювання:

Модульна контрольна робота проводиться після завершення лекцій. Проміжне тестування проводиться упродовж лекційного курсу. Оцінювання роботи студента з рішення задач проводиться на практичних заняттях у формі опитування.

7.3 Шкала відповідності оцінок

Відмінно / Excellent	90-100
Добре / Good	75-89
Задовільно / Satisfactory	60-74
Незадовільно / Fail	0-59
Зараховано / Passed	60-100
Не зараховано / Fail	0-59

8. Структура навчальної дисципліни.

Тематичний план лекцій та практичних занять II семестр

№ п/п	Номер і назва теми*	Кількість годин		
		лекції	практичні заняття	Самостійна робота
1	Тема 1. Рентгеноструктурний аналіз біомолекул (Рентгеноструктурний аналіз - основний метод сучасної структурної біології. Основні фізичні принципи рентгеноструктурного аналізу, закон Брега. Роздільна здатність рентгеноструктурного аналізу, способи генерації рентгенівських променів, отримання даних, детекція відображень, аналіз даних. Вирощування кристалів протеїнів. Метод «висячої краплі». Рентгеноструктурний аналіз мембранних протеїнів. Основні недоліки рентгеноструктурного аналізу біомолекул.)	4		
2				
3				
	Самостійна робота. Робота над матеріалами наукової літератури, попередньо розісланої викладачем.			2

4	<p>Тема 2. Ядерний магнітний резонанс і мас-спектрометрія протеїнів. (Проблеми, що виникають при дослідження протеїнів методом ЯМР та мас-спектрометрії. Визначення амінокислотної послідовності протеїні за допомогою мас-спектрометрії, основні принципи. Приготування зразків протеїнів для дослідження їх методом ЯМР. Використання двовимірних методик COSY, TOCSY, NOESY для визначення будови протеїнів, основні принципи. Тривимірні методики ЯМР у дослідженні будови протеїнів. ЯМР-мітки. Дослідження будови протеїнів за допомогою мічення їх молекул ізотопами ¹⁵N, ¹³C, ²H. Мічення протеїнів фторовмісними амінокислотами з метою дослідження методом ¹⁹F-ЯМР)</p>	4		
	<p>Практичне заняття 1. Доповідь на тему розробки нових лікарських засобів за матеріалами наукової літератури, попередньо розісланої викладачем.</p>		2	
	<p>Самостійна робота. Робота над матеріалами наукової літератури, попередньо розісланої викладачем.</p>			2
	<p>Тема 3. Електронні бази даних, що містять структурну та іншу інформацію про протеїни як мішені лікарських засобів. (Електронна база PDB, історія її створення, сучасний стан. Формат структурних даних про протеїни, що використовується в базі даних PDB (на прикладах). База даних ChEMBL, основні її компоненти. Спеціалізовані бази даних протеїнів (на прикладі бази GPCR.db)</p>	4		
	<p>Самостійна робота. Робота над матеріалами наукової літератури, попередньо розісланої викладачем.</p>			2
	<p>Тема 4. Загальні принципи дизайну лікарських засобів. (Біозостерична заміна, визначення. «Класичні» біозостеричні групи, приклади. «Некласичні»</p>	4		

<p>біоізостери, приклади. Приклади використання біоізостеричної заміни в дизайні сучасних лікарських засобів. Конформаційні утруднення в лігандах біомішеней, способи створення їх у молекулах лігандів. Позитивні та негативні наслідки конформаційного утруднення лігандів з огляду на їх фармакодинамічні та фармакокінетичні параметри. Ентальпійно-ентропійна компенсація. Приклади успішного застосування конформаційного утруднення в дизайні лікарських засобів.)</p>			
<p>Самостійна робота. <i>Робота над матеріалами наукової літератури, попередньо розісланої викладачем.</i></p>			4
<p>Тема 5. Структурне різноманіття. (Якісна та кількісна оцінка структурного різноманіття хімічних сполук. Підходи в медичній хімії до дизайну лікарських засобів, що фокусуються на структурному різноманітті. Синтез органічних сполук, що націлений на структурне різноманіття (Diversity-oriented synthesis, DOS). Використання багатокомпонентних реакцій в DOS. Використання багатофункціональних скафолдів, «доміно»-реакцій в DOS. Бібліотеки стереоізомерів в DOS. Використання природних сполук для отримання бібліотек структурно різноманітних сполук для біологічного скринінгу.</p>	4		
<p>Практичне заняття 2. <i>Доповідь на тему розробки нових лікарських засобів за матеріалами наукової літератури, попередньо розісланої викладачем.</i></p>		2	
<p>Самостійна робота. <i>Робота над матеріалами наукової літератури, попередньо розісланої викладачем.</i></p>			4
<p>Тема 6. Хіральність в дизайні лікарських засобів. (Біологічна активність енантіомерів. Основні терміни – ютомер, дистомер, юдисмічний коефіцієнт\індекс.</p>	4		

«Трьохточкова» модель взаємодії ліганд-рецептор для пояснення відмінності в біологічній активності енантіомерів, приклади. Бібліотеки стереоізомерів в пошуку оптимального ліганду для зв'язування з мішенню, приклади. Проблеми дизайну та розробки хіральних лікарських засобів.)			
Самостійна робота. <i>Робота над матеріалами наукової літератури, попередньо розіслані викладачем.</i>			2
Тема 7. Приклад дизайну лікарських засобів на основі структури біологічної мішені. (На основі актуальних наукових публікацій в галузі медичної хімії.)	2		
Практичне заняття 3. <i>Доповідь на тему розробки нових лікарських засобів за матеріалами наукової літератури, попередньо розіслані викладачем.</i>		2	
Самостійна робота. <i>Робота над матеріалами наукової літератури, попередньо розіслані викладачем.</i>			4
Тема 8. Приклад дизайну лікарських засобів на основі структури біологічної мішені. (На основі актуальних наукових публікацій в галузі медичної хімії.)	2		
Самостійна робота. <i>Робота над матеріалами наукової літератури, попередньо розіслані викладачем.</i>			2
Тема 9. Приклад дизайну лікарських засобів на основі структури біологічної мішені. (На основі актуальних наукових публікацій в галузі медичної хімії.)	2		
Практичне заняття 4. <i>Доповідь на тему розробки нових лікарських засобів за матеріалами наукової літератури, попередньо розіслані викладачем.</i>		2	
Самостійна робота. <i>Робота над матеріалами наукової літератури, попередньо розіслані викладачем.</i>			4
Тема 10. Приклад дизайну лікарських засобів на основі структури біологічної мішені. (На основі актуальних наукових публікацій в галузі медичної хімії.)	2		

<i>Практичне заняття 5. Молекулярний докінг, основні поняття, методологія, програмне забезпечення.</i>		2	
<i>Практичне заняття 6. Молекулярний докінг, скорінг-функція.</i>		2	
<i>Практичне заняття 7. Аналіз результатів докінгу.</i>		2	
<i>Практичне заняття 8. Молекулярна динаміка, основні принципи.</i>		2	
<i>Практичне заняття 9. Молекулярна динаміка – програмне забезпечення, підготовка сеансу, проведення розрахунку, аналіз результатів (на прикладі).</i>		2	
<i>Самостійна робота. Самостійне проведення докінгу бібліотеки хімічних сполук по відношенню до мішені, обраної на вибір з запропонованих викладачем. Аналіз результатів і доповідь на практичному занятті (останньому в курсі) про отримані результати</i>			24

Загальний обсяг 108 год., в тому числі:

Лекції – 34 год

Практичні – 17 год.

Консультації - 4 год.

Самостійна робота - 57 год.

9. Рекомендовані літературні джерела:

Основна:

- [1] Т.И. Маджидов, И.И. Баскин, А.А. Варнек. Хемоинформатика (в 6-ти томах). Изд. Казанского университета, 2015.

Додаткова:

- [1] G. L. Patrick. Medicinal Chemistry. Oxford University Press, N.-Y., 2005.
- [2] Practice of Medicinal Chemistry (2nd Edition) Editor: Wermuth, C G. Elsevier, London, 2003.