

**КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА**

**Навчально науковий інститут високих технологій**

**кафедра супрамолекулярної хімії**

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**  
Заступник директора  
з навчальної роботи  
Грабчук Г.П.  
«\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 року



**РОБОЧА ПРОГРАМА НАВЧАЛЬНОЇ ДИСЦИПЛІНИ**

**Бібліотеки хімічних сполук для біологічного скринінгу**

для студентів

галузь знань 10 Природничі науки  
спеціальність **102 Хімія**  
освітній рівень **магістр**  
освітня програма **Високі технології (Хемоінформатика)**  
вид дисципліни **вибіркова**

Форма навчання	<u>денна</u>
Навчальний рік	<u>2022/2023</u>
Семестр	<u>третій</u>
Кількість кредитів ECTS	<u>5</u>
Мова викладання, навчання та оцінювання	<u>українська</u>
Форма заключного контролю	<u>залік</u>

**Викладач:** д.х.н., проф. Волочнюк Д.М.

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

на 20\_\_/20\_\_ н.р. \_\_\_\_\_ (\_\_\_\_\_) «\_\_» 20\_\_ р.  
(підпис, ПІБ, дата)

**КИЇВ – 2022**

**Розробник:** д.х.н., проф. Волочнюк Д.М.

**ЗАТВЕРДЖЕНО:**

Зав. кафедри супрамолекулярної хімії

  
\_\_\_\_\_ (Рябухін С.В.)

**Протокол №7 від «19» серпня 2022 року**

Схвалено науково - методичною комісією Інституту високих технологій

**Протокол №1 від «9» вересня 2022 року**

Голова науково-методичної комісії \_\_\_\_\_  (Русінчук Н. М.)

## ВСТУП

### 1. Мета дисципліни :

Метою дисципліни є ознайомлення студентів з практичними аспектами дизайну бібліотек для їх використання у різноманітних методах HTS. Цей курс був спеціально розроблений для хіміків, які планують продовжувати роботу в областях, пов'язаних із відкриттям/розробкою ліків в академії, промисловості або контрактних дослідницьких організаціях. Також цей курс є логічним продовженням частини курсу "Вибрані розділи хімії та біології", де було пояснено суть методу HTS та навіщо ці бібліотеки. Крім того у даному курсі будуть практично використовуватись навички набуті студентами у курсі «Хемоінформатика».

### 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

Курс ділиться на дві частини. Перша частина розпочинається з історії виникнення HTS, появи «ранніх» джерел сполук, які в ньому використовувалися та історичним передумовам концепцій дизайну відповідних бібліотек. Далі студентів ознайомлять з досить новим розділом науки та інженерії як "Compound management" та комерційною доступністю наявних скринінгових колекцій. Друга частина присвячується саме принципам дизайну скринінгових бібліотек, в яких особливу увагу буде приділено структурним критеріям, фізикохімічним критеріям з відповідними дескрипторами та принципам хімічного різноманіття. Окремим чином буде розглянуто дизайн віртуальних бібліотек, що базується на наявному хімічному просторі будівельних блоків та наявних хімічних реакцій. В цьому розрізі буде також розглянута концепція tangible chemical space на прикладі комерційних продуктів ENAMINE'S REAL DATABASE та ENAMINE'S REAL SPACE.

### 4. Завдання (навчальні цілі)

Навчання дисципліни має на меті розвивати у студентів такі компетентності:

ЗК1. Знання та розуміння предметної області та розуміння професійної діяльності.

ЗК2. Здатність вчитися і оволодівати сучасними знаннями.

ЗК3. Здатність до абстрактного мислення, аналізу та синтезу.

ЗК4. Здатність застосовувати знання у практичних ситуаціях.

ЗК6. Здатність генерувати нові ідеї (креативність).

ЗК7. Здатність використовувати інформаційні та комунікаційні технології.

ЗК12. Здатність працювати автономно.

ЗК14. Здатність до пошуку, критичного аналізу та обробки інформації з різних джерел.

ФК2. 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.

ФК4. Здатність інтерпретувати, об'єктивно оцінювати і презентувати результати свого дослідження.

ФК5. Здатність застосовувати методи комп'ютерного моделювання для вирішення наукових, хіміко-технологічних проблем та проблем хімічного матеріалознавства.

ФК6. Здатність здобувати нові знання в галузі хімії та інтегрувати їх із уже наявними.

ФК8. Здатність формулювати нові гіпотези та наукові задачі в галузі хімії, вибирати напрями та відповідні методи для їх розв'язання на основі розуміння сучасної проблематики досліджень в галузі хімії та беручи до уваги наявні ресурси.

ФК9. Здатність обирати оптимальні методи та методики дослідження.

### 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.	<b>Знати:</b> Основні структурні та фізико-хімічні критерії та підходи до оцінки хімічного різноманіття для дизайну бібліотек сполук для біологічного скринінгу.	Лекції	Контрольні роботи	30%
2.	<b>Вміти:</b> - з наявного існуючого хімічного простору обирати бібліотеки сполук для різноманітних методів скринінгу - з наявного простору будівельних блоків та реакцій генерувати необхідний для скринінгу хімічний простір та оперувати з ним	Практичні заняття	Контрольні роботи	50%
3.	<b>Комунікація:</b> 3.1. Працювати в групі на семінарах та практичних роботах.	Практичні заняття	Звіти	10%
4.	<b>Автономність та Відповідальність:</b> 4.1. Самостійно працювати з науковою та навчально-методичною літературою, здійснювати пошук та узагальнення науково-технічної інформації.	Самостійна робота	Контрольна робота	10%

### 6. Співвідношення результатів навчання дисципліни із програмними результатами навчання

Результати навчання дисципліни	Програмні результати навчання			
	1	2	3	4
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, що стосуються предметної області, опанованої у ході магістерської програми, використовувати їх для розв'язання складних задач і проблем, а також проведення досліджень з відповідного напрямку хімії.	+	+	+	+
P5. Володіти методами комп'ютерного моделювання структури, параметрів і динаміки хімічних систем.	+	+	+	
P6. Знати методологію та організації наукового дослідження.	+	+	+	+
P8. Вміти ясно і однозначно донести результати власного дослідження до фахової аудиторії та/або нефахівців.			+	+
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.	+	+	+	+
P11. Скласти технічне завдання до проекту, розподіляти час, організувати свою роботу і роботу колективу, скласти звіт.		+	+	+
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.	+	+	+	+
P15. Володіння загальною методологією здійснення наукового дослідження.	+	+	+	+

## 7. Схема формування оцінки.

### 7.1 Форми оцінювання:

#### - семестрове оцінювання:

1. Модульна контрольна робота 1 – РН 2. – 12 балів
2. Модульна контрольна робота 2 – РН 2. – 12 балів
3. Модульна контрольна робота 3 – РН 2. – 12 балів
4. Підсумкова контрольна робота – РН 1. – 12 балів
5. Практичний звіт – РН 3. – 6 балів
6. Домашня контрольна робота. – РН 4. – 6 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 36 балів.

### 7.2 Організація оцінювання:

Модульні контрольні роботи проводяться після завершення лекцій з відповідних розділів. Проміжне тестування проводиться упродовж лекційного курсу. Оцінювання роботи студента з рішення задач проводиться на практичних заняттях у формі контрольної роботи.

### 7.3 Шкала відповідності оцінок

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

## 8. Структура навчальної дисципліни.

### Тематичний план лекцій та лабораторних занять

№ п/п	Номер і назва теми*	Кількість годин		
		лекції	практичні заняття	самостійна робота
1	<i>Тема 1. Історія виникнення та сучасний стан ринку сполук для HTS. Scouting management.</i>	2		
	<i>Практична робота 1.</i> Порівняння комерційно доступних скринінгових колекцій від двох різних вендорів.		2	
	<i>Самостійна робота 1.</i> Аналіз наявного хімічного простору для скринінгу академічного центру (наприклад університету Стенфорду)			10
2	<i>Тема 2. Структурні фактори для дизайну бібліотек високої якості.</i> Токсикофори та PAINS	2		
	<i>Практична робота 2.</i> Порівняння фільтрів розроблених в компаніях Vertex, Elli Lilly's, та Astra Zeneca.		2	
	<i>Самостійна робота 2.</i> Фільтрування комерційно доступної колекції щодо фільтрів PAINS.			10
3	<i>Тема 3. Фізико-хімічні критерії та відповідні молекулярні дескриптори. Концепції «likeness».</i> Правила Ліпінського та Вебера, еволюція концепції “lead-like”.	4		
	<i>Практична робота 2.</i> “Ligand efficiency” metrics		2	
	<i>Самостійна робота 3.</i> Фільтрування комерційно доступної колекції щодо різних “lead-like” та аналіз отриманих даних.			10
4	<i>Тема 4. Різноманіття хімічних бібліотек.</i> Молекулярні дескриптори, що використовуються для оцінки різноманіття.	2		

	Різноманіття за 3D формою молекул. Метрика Танімото. Скаффолдне різноманіття.			
	<b>Практична робота 4.</b> Графічні методи представлення різноманіття хімічних бібліотек.		2	
	<b>Самостійна робота 4.</b> Аналіз комерційно доступної колекції щодо обраного критерія різноманіття.			10
5	<b>Тема 5. Compound Collection Enhancement.</b> «Решейпінг» існуючого хімічного простору додаванням різних типів бібліотек: направлених на різноманіття, фокусних/таргетних, бібліотек на поліпшення фізико-хімічних характеристик хімічного простору. .	4		
	<b>Практична робота 4.</b> Розгляд стратегії CSE проектів великих фармацевтичних компаній (GSK, AZ та інших), що були опубліковані у відкритих джерелах		4	
	<b>Самостійна робота 5.</b> На прикладі комерційної бібліотеки сполук запропонувати стратегію її CSE та створити міні-бібліотеку в рамках цієї стратегії..			10
6	<b>Тема 6. Бібліотеки сполук з валідованою біологічною активністю.</b> Методологія дата майнінгу для створення бібліотек сполук з валідованою біологічною активністю. Область застосування таких бібліотек. Комерційна доступність таких бібліотек.	4		
	<b>Практичне заняття 6.</b> Аналіз наявних інформаційних ресурсів для створення бібліотек сполук з валідованою біологічною активністю		2	
	<b>Самостійна робота 6.</b> Пошук комерційно доступних референсних сполук для проведення скринінгової кампанії щодо заданої мішені			10
7	<b>Тема 7. Бібліотеки сполук для фрагментного скринінгу.</b> Методологія FBDD. Інструментальні підходи до виконання FBDD. Фізико-хімічні критерії до бібліотек сполук, що використовуються у FBDD.	2		
	<b>Практичне заняття 7.</b> Специфіка дизайну бібліотек для фрагментного скринінгу методом <sup>19</sup> F ЯМР.		2	
	<b>Самостійна робота 7.</b> Дизайн коктейлю сполук для <sup>19</sup> F ЯМР скринінгу.			10
8	<b>Тема 8. Концепція tangible chemical space.</b> Принципи генерування хімічного простору з існуючого простору будівельних блоків та наявних реакцій. Принципи навігації у хімічному просторі без його нумерації.	4		
	<b>Практичне заняття 8.</b> Аналіз існуючих tangible chemical space. REAL Space, GalaXi, CHEMriya.		4	
	<b>Самостійна робота 8.</b> Аналіз літератури щодо концепції tangible chemical space.			10
9	<b>Тема 9. Використання tangible chemical space.</b> Бібліотеки сполук для використання щодо специфічних цілей на прикладі антибіотиків.	4		
	<b>Практичне заняття 9.</b> Специфічні дескриптори для пріоритизації сполук для скринінгу перспективних антибіотиків.		4	
	<b>Самостійна робота 9.</b> Обрання бібліотеки для скринінгу перспективних антибіотиків з REAL Space.			20

**Загальний обсяг 150 год., в тому числі:**

**Лекції – 28 год.**

**Практичні – 22 год.**

**Самостійна робота - 100 год.**

## 9. Рекомендовані літературні джерела:

### Основна:

1. Rydzewski, R. Real World Drug Discovery. A Chemist's Guide to Biotech and Pharmaceutical Research. Elsevier Science 2008. ISBN: 9780080466170.
2. Mark Wigglesworth, Terry Wood Management of Chemical and Biological Samples for Screening Applications. Wiley, 2012, DOI:10.1002/9783527645251
3. Hüser, J (Ed.); Mannhold. R. (Series Ed.); Kubinyi, H (Series Ed); Folkers, G. (Series Ed.) High-Throughput Screening in Drug Discovery. Wiley 2006. ISBN: 978-3-527-60936-9.

## 10. Додаткові джерела та інформація:

Контрольні запитання до курсу:

1. Сформулюйте принципові різниці у підходах розробки лікарських засобів у еру класичної фармакології та у еру після появи HTS.
2. Що таке HTS? В чому його переваги та недоліки? Які етапи скринінгової компанії?
3. Що таке assay? Які типи assay ви знаєте?
4. Концепція хімічного простору.
5. Що таке дескриптор хімічної сполуки? Які типи дескрипторів Ви знаєте?
6. Особливості математичного комп'ютерного відображення молекул.
7. Подібність молекул за Танімото.
8. Структурні критерії виявлення небажаних сполук для використання у HTS.
9. Фізикохімічні критерії виявлення небажаних сполук для використання у HTS.
10. Критерії drug-like
11. Критерії lead-like
12. Ligand efficiency index, ligand lipophilic efficiency та property forecast index.
13. "Quantitative estimate of drug-likeness" (QED).
14. Скаффолд за Бемісом Мурком
15. Cumulative scaffold frequency plot для бібліотеки хімічних сполук.
16. Principal moment of inertia plot для бібліотеки хімічних сполук.
17. Координатні та некоординатні шляхи навігації у хімічному просторі.
18. Методи пониження розмірності простору.
19. Методи візуалізації хімічного простору.
20. Порівняйте різноманіття бібліотек синтетичних сполук та природних продуктів.
21. Опишіть принципову проблематику розробки лікарських засобів на основі природних сполук. Діло Muriad Genetics. Нагойський протокол.
22. Типові етапи розробки нового лікарського засобу на основі природної сполуки або природного екстракту.
23. Методологія встановлення механізму дії природної сполуки.
24. Методологія розробки промислового отримання природної сполуки.
25. Модифікація природних сполук як метод удосконалення її властивостей.
26. DOS концепція органічного синтезу.
27. Методи досягнення скаффолдного різноманіття у DOS концепції
28. Приклади використання DOS бібліотек у біомедичних дослідженнях.
29. ДНК кодовані бібліотеки.
30. Переваги та недоліки використання ДНК кодованих бібліотек.
31. Приклади використання ДНК кодованих бібліотек у біомедичних дослідженнях.
32. Критерії до хімічних реакцій що можна використовувати для синтезу ДНК кодованих бібліотек.
33. Критерії до будівельних блоків що можна використовувати для синтезу ДНК кодованих бібліотек.
34. DTS концепція органічного синтезу.

35. Приклади використання DTS концепції при розробці лікарських засобів.
36. BIOS концепція органічного синтезу.
37. Protein Structure Similarity Clustering (PSSC)
38. Structural Classification of Natural Products (SCONP)
39. Приклади використання BIOS концепції при розробці лікарських засобів.
40. Опис і послідовність етапів докінгу.
41. Приклади і порівняння scoring function.
42. Порівняйте методи побудови фармакофору ligand-based та structure-based. Перерахуйте основні типи фармакофорів.
43. Сформулюйте правила Липинського. Чи обов'язково враховувати їх, щоб вибрати потенційні ліки за допомогою віртуального скринінгу?
44. Опишіть в чому полягає підхід у використанні фармакофорів. Які є переваги і недоліки у фармакофорних моделях?
45. LOS концепція органічного синтезу.
46. Проблематика дизайну та синтезу LOS-бібліотек.
47. Структурні та фізикохімічні критерії щодо будівельних блоків для потреб медичної хімії.
48. Основи методології дизайну будівельних блоків для потреб медичної хімії.
49. Синтетичні труднощі при отриманні будівельних блоків для потреб медичної хімії.
50. Fragment based drug design (FBDD). Критерії, що висуваються для бібліотек сполук для FBDD.