

Документ подписан простой электронной подписью  
Информация о владельце:  
ФИО: Лужанин Владимир Геннадьевич  
Должность: исполняющий обязанности ректора  
Дата подписания: 30.01.2023 15:26:40  
Уникальный программный ключ:  
4f6042f92f26818253a667205646475b93807ac6

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**  
**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования**  
**«Пермская государственная фармацевтическая академия»**  
**Министерства здравоохранения Российской Федерации**

---

Кафедра фармацевтической химии

УТВЕРЖДЕНЫ  
решением кафедры  
Протокол от «07» июня 2022 г. № 60

**МЕТОДИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ ПО ДИСЦИПЛИНЕ**

Б1.Б.29 Молекулярный дизайн биологически активных соединений

**Направление подготовки:** 18.03.01 Химическая технология  
**Профиль программы:** Химическая технология лекарственных средств

**Год набора:** 2023

Пермь, 2022 г.

**Авторы–составители:**

Профессор кафедры фармацевтической химии д-р фармацевт. наук, доцент К.В. Андрюков

Заведующий кафедрой фармацевтической химии д-р хим. наук, профессор

Т.М. Замараева

## СОДЕРЖАНИЕ

1.	СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	4
2.	ПЕРЕЧЕНЬ ОБОРУДОВАНИЯ И КОМПЬЮТЕРНЫХ ПРОГРАММ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ЗАНЯТИЙ В РАМКАХ: «МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДИЗАЙН БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ».....	5
3.	ЛЕКЦИОННЫЕ ЗАНЯТИЯ .....	6
4.	ТЕМЫ И ПЛАНЫ ЛЕКЦИЙ .....	7
5.	ПРАКТИЧЕСКИЕ ЗАНЯТИЯ .....	9
	Раздел 1. Основные направления молекулярного дизайна биологически активных соединений (БАС)	
5.1.	Тема занятия 1.1. Основные понятия и цели молекулярного дизайна БАС. Подходы к выбору кандидатов в соединения лидеры .....	10
5.2.	Тема занятия 1.2. Оценка биологической активности программой PASS online (виртуальный скрининг) .....	11
5.3.	Тема занятия 1.3. Квантово-химические расчёты в моделировании молекул БАС....	12
5.4.	Тема занятия 1.4. Множественный регрессионный анализ в моделировании структур БАС .....	14
5.5.	Тема занятия 1.5. Количественные соотношения «структура-свойство». Методы построения моделей и оценка .....	15
5.6.	Тема занятия 1.6. Теоретический расчёт констант липофильности и ионизации с использованием компьютерных моделей и программ .....	17
5.7.	Тема занятия 1.7. Построение структур БАС с заданными свойствами. Правило Липински .....	18
5.8.	Тема занятия 1.8. Молекулярный докинг. Докинг «родного» лиганда по ЦОГ1 и 2 и гидролаза E.Coli (S.Aureus). .....	19
5.9.	Тема занятия 1.9. Молекулярный докинг программой АК_QSAR (Молекулярный докинг ЦОГ1 и 2). Анализ результатов докинга .....	22
5.10.	Тема занятия 1.10. Молекулярный докинг программой АК_QSAR (Молекулярный докинг гидролаза E.Coli(S.Aureus)). Анализ результатов докинга .....	23
	Раздел 2. Практические аспекты молекулярного дизайна БАС.	
5.11.	Тема занятия 2.1. Модели качественного поиска БАВ. Способы создания, оценка и валидация .....	26
5.12.	Тема занятия 2.2. Поиск количественных соотношений структура-активность. Методы построения моделей, оценка и валидация .....	28
5.13.	Тема занятия 2.3. Способ поиска БАС методом молекулярного докинга (виртуальный скрининг).....	29
5.14.	Тема занятия 2.4. Количественное прогнозирование биологической активности БАС с использованием уравнений множественной регрессии и компьютерных программ ..	31
5.15.	Зачетное занятие дисциплины по выбору «молекулярный дизайн биологически активных соединений».....	34
6.	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	36
7.	ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОПРОВЕРКИ .....	38

## СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

БАС – биологически активные соединения;  
ЛП – лекарственный(ые) препарат(ы);  
ЛС – лекарственное(ые) средство(а);  
 $\log P$  – константа липофильности;  
 $pK_a$  – константа кислотности;  
 $pK_b$  – константа основности;  
ФГ – функциональная группа;  
ЦОГ – циклооксигеназа;  
ПВА – противовоспалительная активность;  
АА – анальгетическая активность;  
ПМА – противомикробная активность.

**ПЕРЕЧЕНЬ ОБОРУДОВАНИЯ И КОМПЬЮТЕРНЫХ ПРОГРАММ ДЛЯ  
ПРОВЕДЕНИЯ  
ЗАНЯТИЙ В РАМКАХ: «МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДИЗАЙН БИОЛОГИЧЕСКИ  
АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ»**

Мультимедийное оборудование:

- Компьютеры с операционной системой Windows XP и выше, имеющие выход в интернет.
- Проекционное оборудование.
- Динамики, микрофон.

Компьютерные программы:

- Программа рисования химических структур ChemAxon (или аналог).
- Программы для выполнения регрессионного анализа и построения уравнений регрессии: MS Excel и Statistica.
- Программа для подготовки структур макромолекул к вычислительному эксперименту BuildModel, ChemAxon (или аналог).
- Программа для квантово-химических расчётов ChemOffice 2005 (или аналог).
- Программа для молекулярного докинга AutoDock (или аналог).
- Программа для визуального анализа результатов докинга VMD (или аналог).

Программы созданные на кафедре фармацевтической химии ФОО :

- Программа для прогнозирования физико-химических дескрипторов и фармакокинетических параметров АК\_QSAR (logP pKa pKb).
- Программы молекулярного докинга: АК\_QSAR (Молекулярный докинг ЦОГ1 и 2) и АК\_QSAR (Молекулярный докинг гидролаза E.Coli(S.Aureus)).
- Программы качественного и количественного прогноза биологической активности: АК\_QSAR (противовоспалительная активность), АК\_QSAR (Анальгетическая активность) и АК\_QSAR (противомикробная активность).

## ***ЛЕКЦИОННЫЕ ЗАНЯТИЯ***

### ***1. Рекомендации по подготовке к лекционным занятиям.***

Изучение дисциплины требует систематического и последовательного накопления знаний, следовательно, пропуски отдельных тем не позволяют глубоко освоить предмет. Именно поэтому контроль над систематической работой обучающихся всегда находится в центре внимания кафедры.

Обучающимся необходимо:

- перед каждой лекцией просматривать рабочую программу дисциплины, что позволит сэкономить время на записывание темы лекции, ее основных вопросов, рекомендуемой литературы;

- перед очередной лекцией необходимо просмотреть по конспекту материал предыдущей лекции; при затруднениях в восприятии материала следует обратиться к основным литературным источникам; если разобраться в материале не удастся, то необходимо обратиться к преподавателю на семинарских занятиях.

## **ТЕМЫ И ПЛАН ЛЕКЦИЙ**

### **Тема лекции №1: «Основные понятия и цели молекулярного дизайна биологически активных соединений (БАС). Методы поиска и отбора перспективных БАС»**

#### **План лекции:**

1. Молекулярный дизайн биологически активных соединений (БАС), понятие, направление и цели.
2. Виды молекулярного дизайна:
  - 2.1. Структурно-ориентированный дизайн.
  - 2.2. Функционально-ориентированный дизайн.
3. Методы отбора и поиска перспективных БАС.

### **Тема лекции № 2: «Вычислительные и информационные методы конструирования новых биологически активных соединений»**

#### **План лекции:**

1. Методология изыскания новых БАС.
2. Эмпирическое Конструирование.
3. Молекулярная Генетика.
4. Рациональное компьютерное конструирование БАС.
5. Построение структур с заданными свойствами. Правило Липински.

### **Тема лекции № 3: «Квантово-химическое моделирование молекул БАС»**

#### **План лекции:**

1. Практические аспекты прикладной квантовой химии в моделировании молекул БАС.
2. Квантово-химическое моделирование как метод исследования.
3. Проблемы осуществления квантово-химических расчетов.
4. Программы для проведения квантово-химических расчётов.

### **Тема лекции № 4: «Методы «структура – свойство» в дизайне веществ с заданными свойствами»**

#### **План лекции:**

1. Обоснование моделирования БАС для направленного синтеза:
  - 1.1. Задачи моделирования.
  - 1.2. Информационные технологии.
  - 1.3. Подходы к моделированию веществ с заданными свойствами, их ограничения и упрощения.
2. Молекулярные дескрипторы, классификация и способы расчёта.
3. Прогнозирование физико-химических дескрипторов с использованием моделей «структура-свойство».

### **Тема лекции № 5: «Прогнозирование параметров фармакокинетики БАС»**

#### **План лекции:**

1. Абсорбция и биодоступность.
2. Проницаемость гематоэнцефалического барьера.
3. Печеночный метаболизм.
4. Компьютерные модели в прогнозировании фармакокинетики.

## **Тема лекции № 6: «Органический синтез как способ создания новых БАС»**

### **План лекции:**

1. Цели и задачи органического синтеза:
  - 1.1. Постановка проблемы и цели.
  - 1.2. Синтез как поиск.
  - 1.3. Синтез как инструмент для исследования.
  - 1.4. Основные задачи органического синтеза.
2. Разработка стратегии и тактики синтеза:
  - 2.1. Планирование синтеза и рекомендации по разработке стратегии синтеза.
  - 2.2. Компьютер как гид и помощник в ретросинтетическом анализе.

## **Тема лекции № 7: «Фармакофорные группы и их связь с биологической активностью БАС. Методы изучения биологической активности»**

### **План лекции:**

1. Фармакофорные группы и их связь с биологической активностью БАС.
2. Методы их изучения биологической активности по группам, соединения обладающие:
  - 1.1. Анальгетической активностью.
  - 1.2. Противовоспалительной активностью.
  - 1.3. Противомикробной активностью.
3. Оценка влияния фармакофорных групп на биологическую активность БАС на примере лекарственных средств.

## **Тема лекции № 8: «Виртуальный скрининг. Комбинаторная химия и высокопроизводительный скрининг»**

### **План лекции:**

1. Методы виртуального скрининга.
2. Комбинаторная химия.
3. Высокопроизводительный скрининг.

## **Тема лекции № 9: «Изучение связи «структура – активность» и ее использование для создания и поиска БАС»**

### **План лекции:**

1. История процесса поиска БАС.
2. Количественные соотношения структура-активность (Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR)) и их классификация.
3. Использование QSAR в поиске БАС.
4. Поиск и конструирование БАС.

## **Тема лекции № 10: «Молекулярный докинг в дизайне БАС»**

### **План лекции:**

1. Молекулярный докинг, описание и характеристика.
2. Характеристика молекулярно докинга.
3. Использование молекулярного докинга в виртуальном скрининге.



## **ПРАКТИЧЕСКИЕ ЗАНЯТИЯ**

### ***Рекомендации по подготовке к практическим занятиям.***

Обучающимся следует:

- приносить с собой рекомендованную преподавателем литературу к конкретному занятию;
- до очередного практического занятия по рекомендованным литературным источникам проработать теоретический материал соответствующей темы занятия и отработать задания, определённые для подготовки к лабораторному занятию;
- при подготовке к лабораторным занятиям следует использовать не только лекции, но и учебную литературу;
- в начале занятий задать преподавателю вопросы по материалу, вызвавшему затруднения в его понимании.

## Раздел 1. Основные направления молекулярного дизайна биологически активных соединений (БАС)

### Занятие № 1

**Тема занятия 1.1:** «Основные понятия и цели молекулярного дизайна БАС. Подходы к выбору кандидатов в соединения лидеры»

**Цель:** Изучение теоретических основ молекулярного дизайна БАС.

**Задачи:** Освоение использования подходов к выбору кандидатов в терапевтические мишени.

#### Основные понятия:

- молекулярный дизайн;
- направления молекулярного дизайна;
- структурно-ориентированный дизайн;
- функционально-ориентированный дизайн;
- эмпирический скрининг;
- фармакологический скрининг;
- терапевтическая мишень.

#### Вопросы к занятию:

1. Что лежит в основе молекулярного дизайна? Объясните цели молекулярного дизайна.
2. Приведите классификацию направлений молекулярного дизайна.
3. Что такое структурно-ориентированный дизайн?
4. Дайте определение функционально-ориентированного дизайна?
5. Какие требования предъявляются к терапевтической мишени?

### Практические работы

**Практическая работа № 1. Анализ банка данных кафедры фармацевтической химии.**

**Цель работы:** проанализировать банк данных кафедры фармацевтической химии, составить ряды по противовоспалительной, анальгетической и противомикробной активностям.

#### Содержание работы:

1. Анализ банка данных кафедры, распределение структур по рядам.
2. Формирование рядов в зависимости от биологической активности: противовоспалительной, анальгетической и противомикробной активностям.

**Результат работы:** ряды по трём видам биологической активности.

**Практическая работа № 2. Выбор кандидатов на исследование взаимодействия с терапевтическими мишенями.**

**Цель работы:** отобрать кандидаты на исследование взаимодействия с терапевтическими мишенями.

#### Содержание работы:

1. Построить диаграмму распределения наблюдаемых значений с помощью программ Statistica и MS Excel по каждому виду биологической активности: противовоспалительной, анальгетической и противомикробной.
2. Составить ряды по выбранным видам активности, чтобы они подчинялись нормальному распределению визуальным методом. Каждый ряд должен содержать не менее 20 соединений.

**Результат работы:** Освоение использования подходов к выбору кандидатов в терапевтические мишени БАС.

**Вопросы для самоконтроля:**

1. Дайте определение понятию «молекулярный дизайн БАС».
2. Опишите принцип отбора соединений в ряды.
3. Какие вы знаете направления молекулярного дизайна?
4. В чем состоит цель нормального распределения визуальным методом наблюдаемых результатов биологической активности по соединениям?
5. С помощью, каких компьютерных программ можно проверить нормальность распределения?

**Литература:**

Основная: 1, 2.

Дополнительная: 3, 19.

**Занятие № 2**

**Тема занятия 1.2:** «Оценка биологической активности программой PASS online (виртуальный скрининг)»

**Цель:** провести виртуальный скрининг биологической активности программой PASS online.

**Задачи:** освоение путей использования онлайн сервиса PASS online в поиске биологически активных соединений (БАС).

**Основные понятия:**

- виртуальный скрининг;
- терапевтическая мишень;
- спектр биологической активности;
- биологически активные соединения;
- профиль биологической активности;
- вероятность проявления биологической активности.

**Вопросы к занятию:**

1. Дайте определение понятию «виртуальный скрининг»?
2. Что представляет собой терапевтическая мишень в онлайн сервисе PASS online ?

3. С использованием, каких компьютерных программ и онлайн ресурсов проводят прогноз спектра биологической активности БАС?
4. Как определить вероятность проявления биологической активности? В чём её смысл?

### **Практические работы**

#### ***Практическая работа № 1. Построение 45 структур исследуемых рядов в программе Marvin Sketch.***

**Цель работы:** построить структуры исследуемых БАС в программе Marvin Sketch.

**Содержание работы:**

1. Построение структур исследуемых БАС в программе Marvin Sketch и их сохранение в формате pdb.

**Результат работы:** структуры БАС в формате Marvin Sketch и pdb.

#### ***Практическая работа № 2. Исследование спектра биологической активности программой PASS online.***

**Цель работы:** изучить спектр биологической активности БАС.

**Содержание работы:**

1. Ввод структур в формате Marvin Sketch и прогнозирование спектра биологической активности по каждому БАС.
2. Обсуждение прогноза.

**Результат работы:** спектр биологической активности исследуемых рядов производных.

**Вопросы для самоконтроля:**

1. В чем заключается виртуальный скрининг?
2. Что представляет собой спектр биологической активности БАС?
3. К терапевтическим мишеням в программе PASS online относятся?
4. Что представляет собой формат pdb?

### **Литература:**

Основная: 1, 2.

Дополнительная: 12, 13, 18, 19.

### **Занятие № 3**

**Тема занятия 1.3:** «Квантово-химические расчёты в моделировании молекул БАС»

**Цель:** Изучение теоретических основ методов расчёта квантово-химических дескрипторов молекул БАС.

**Задачи:** Освоить методики расчёта квантово-химических дескрипторов с использованием программного комплекса ChemOffice 2005.

**Основные понятия:**

- геометрия молекулы;
- термодинамический дескриптор;

- частичный заряд атома;
- дипольный момент;
- полуэмпирический метод AM1;

#### **Вопросы к занятию:**

1. Назовите методы квантово-химического расчёта структур.
2. В чём заключается цель квантово-химического моделирования в анализе БАС?
3. Что такое термодинамическая функция?
4. Какие программы используют при проведении квантово-химических расчётов?

#### **Практические работы**

*Практическая работа № 1. Построение структур исследуемых соединений в программе ChemOffice 2005.*

**Цель работы:** построить структуры исследуемых БАС в программе ChemOffice 2005.

**Содержание работы:**

1. Построение структур исследуемых БАС в программе ChemOffice 2005.

**Результат работы:** структуры БАС в формате программы ChemOffice 2005.

*Практическая работа № 2. Проведение оптимизации структур и расчёт квантово-химических дескрипторов.*

**Цель работы:** оптимизация построенных структур и проведение квантово-химических расчётов.

**Содержание работы:**

1. Оптимизация структур БАС методом молекулярной механики MM2 в составе программного комплекса ChemOffice 2005.

2. Расчёт квантово-химических дескрипторов БАС программой Морас.

3. Обработка результатов расчёта с использованием программы MS Excel.

**Результат работы:** квантово-химические дескрипторы исследуемых соединений.

#### **Вопросы для самоконтроля:**

1. Какие методы квантово-химических расчётов вы знаете?
2. Чем отличаются методы молекулярной механики от полуэмпирических?
3. Какие программы можно использовать для проведения квантово-химических расчётов?
4. Для чего нужно проводить оптимизацию молекул перед проведением квантово-химических расчётов?
5. Какие факторы влияют на скорость квантово-химических расчётов структур БАС?

#### **Литература:**

Основная: 1, 2.

Дополнительная: 3, 4, 8

## Занятие № 4

### Тема занятия 1.4: «Множественный регрессионный анализ в моделировании структур БАС»

**Цель:** Изучение возможностей применения множественного линейного регрессионного анализа в моделировании структур БАС.

**Задачи:** Освоение методик проведения регрессионного анализа, составление уравнений множественной линейной регрессии.

#### Основные понятия:

- регрессионный анализ
- множественный регрессионный анализ
- коэффициент корреляции
- коэффициент множественной регрессии
- критерий Фишера
- среднеквадратичная ошибка

#### Вопросы к занятию:

1. Дайте определение регрессионного анализа.
2. В чем отличие множественного регрессионного анализа от простого?
3. Что такое коэффициент корреляции (R)?
4. Дайте определение критерию Фишера (F) и для чего он нужен?
5. В чем смысл среднеквадратичной ошибки (S)?

## Практические работы

**Практическая работа № 1. Составление таблиц в программе MS Excel и Statistica для подготовки к регрессионному анализу.**

**Цель работы:** составить таблицы по БАС в программе MS Excel и Statistica для подготовки к регрессионному анализу.

#### Содержание работы:

1. Составление таблиц по исследуемым БАС программам MS Excel и Statistica.

**Результат работы:** таблицы по исследуемым БАС.

**Практическая работа № 2. Проведение множественного регрессионного анализа.**

**Цель работы:** провести множественный линейный регрессионный анализ.

#### Содержание работы:

1. Провести множественный линейный регрессионный анализ в программах MS Excel и Statistica.
2. Составить уравнения множественной линейной регрессии по анализируемым БАС.

**Результат работы:** уравнения множественной линейной регрессии по анализируемым БАС.

### **Вопросы для самоконтроля:**

1. Что такое множественный линейный регрессионный анализ?
2. В чем отличие простых регрессионных уравнений от множественной?
3. Какие параметры позволяют оценить качество полученных регрессионных моделей?
4. Применение уравнений множественной регрессии на практике?.

### **Литература:**

Основная: 1, 2.

Дополнительная: 3, 4, 8.

### **Занятие № 5**

**Тема занятия 1.5:** «Количественные соотношения «структура-свойство». Методы построения моделей и оценка»

**Цель:** Изучение количественных соотношений «структура-свойство»

**Задачи:** Освоение методик исследования количественных соотношений «структура-свойство», проведение их оценки и валидации.

#### **Основные понятия:**

- зависимость структура-свойство
- структурные дескрипторы
- моделирование
- множественный регрессионный анализ
- критерий Фишера (F)
- коэффициент корреляции (R)

#### **Вопросы к занятию:**

1. Что означает зависимость «структура-свойство»?
2. Какие дескрипторы можно использовать для описания структуры?
3. Способы расчёта структурных дескрипторов.
4. Какие программы можно использовать для построения моделей?
5. Типы регрессионных зависимостей в исследованиях «структура-свойство».

#### **Практические работы**

**Практическая работа № 1.** Составление таблиц в программе MS Excel и Statistica для подготовки к множественному линейному регрессионному анализу.

**Цель работы:** составить таблицы по БАС в программе MS Excel и Statistica для подготовки к множественному регрессионному анализу.

#### **Содержание работы:**

1. Составление таблиц по исследуемым БАС программам MS Excel и Statistica.

**Результат работы:** таблицы по исследуемым БАС.

**Практическая работа № 2. Проведение множественного линейного регрессионного анализа для исследования количественных соотношений «структура-свойство».**

**Цель работы:** провести множественный линейный регрессионный анализ.

**Содержание работы:**

1. Провести множественный линейный регрессионный анализ в программах MS Excel и Statistica.
2. Составить уравнения множественной линейной регрессии по анализируемым БАС количественных соотношений «структура-свойство».

**Результат работы:** уравнения множественной линейной регрессии по анализируемым БАС зависимости «структура-свойство».

**Практическая работа № 3. Оценка и валидация моделей «структура-свойство».**

**Цель работы:** провести оценку и валидацию уравнений зависимости «структура-свойство».

**Содержание работы:**

1. Провести оценку уравнений множественной линейной регрессии в программах MS Excel и Statistica.
2. Выполнить валидацию полученных моделей.

**Результат работы:** оценка и валидация уравнений множественной линейной регрессии по анализируемым БАС зависимости «структура-свойство».

**Вопросы для самоконтроля:**

1. Что понимают под исследованиями «структура-свойство»?
2. Какие дескрипторы можно отнести к структурным?
3. Как проводят оценку моделей «структура-свойство»?
4. В чём заключается валидация моделей «структура-свойство»?

**Литература:**

Основная: 1, 2.

Дополнительная: 3, 4, 8.



## Занятие №6

**Тема занятия 1.6:** «Теоретический расчёт констант липофильности и ионизации с использованием компьютерных моделей и программ»

**Цель:** Теоретически рассчитать константы липофильности и ионизации с использованием компьютерных моделей и программ.

**Задачи:** Освоить проведение расчёта констант липофильности и ионизации с использованием компьютерных моделей и программ.

### Основные понятия:

- структурные дескрипторы
- константа липофильности
- константы ионизации
- константа кислотности и основности

### Вопросы к занятию:

1. К физико-химическим дескрипторам относятся ?
2. От чего зависит константа липофильности ?
3. Влияние структурных фрагментов на константу липофильности ?
4. Могут ли оказывать влияние константы липофильности и ионизации на биологическую активность БАС?

### Практические работы

**Практическая работа № 1. Прогнозирование констант липофильности БАС программой ChemOffice 2005.**

**Цель работы:** выполнить прогноз констант липофильности БАС.

**Содержание работы:**

1. Составление таблиц по исследуемым БАС программе MS Excel.
2. Построение структур в программе ChemDraw (*ChemOffice 2005*) и прогнозирование констант липофильности ( $\log P$ )

**Результат работы:** таблицы по исследуемым БАС с прогнозируемыми значениями  $\log P$ .

**Практическая работа № 2. Теоретический расчёт программой AK\_QSAR ( $\log P$   $pK_a$   $pK_b$ ) констант липофильности и ионизации производных антраиловой кислоты.**

**Цель работы:** выполнить прогноз констант липофильности и ионизации БАВ.

**Содержание работы:**

1. Составление таблиц по исследуемым БАС программе MS Excel.
2. Построение структур в программе AK\_QSAR ( $\log P$   $pK_a$   $pK_b$ ) с использованием структурных фрагментов.
3. Прогнозирование констант липофильности и ионизации.

**Результат работы:** таблицы по исследуемым БАС с прогнозируемыми значениями  $\log P$ ,  $pK_a$  и  $pK_b$ .

### Вопросы для самоконтроля:

1. Какие программы можно использовать для прогнозирования констант липофильности?
2. С помощью какой программы можно провести моделирование констант ионизации ?
3. Как влияет структура на значение константы липофильности?
4. Какие функциональные группы (ФГ) в структуре БАС влияют на ионизацию?

### Литература:

Основная: 1, 2.

Дополнительная: 3, 4, 5, 6, 8.

### Занятие №7

**Тема занятия 1.7:** «Построение структур БАС с заданными свойствами. Правило Липински»

**Цель:** Изучение способа построения структур с заданными свойствами.

**Задачи:** Освоить построение структур БАС с заданными свойствами и оценить в соответствии с правилом Липински.

#### Основные понятия:

- структурные дескрипторы
- константа липофильности
- молекулярная масса
- константа кислотности и основности
- доноры водородной связи
- акцепторы водородной связи

#### Вопросы к занятию:

1. К структурным дескрипторам относятся ?
2. От чего зависит константа ионизации ?
3. Влияние структурных фрагментов на константу липофильности ?
4. Могут ли оказывать влияние константы липофильности и ионизации на биологическую активность БАС?

#### Практические работы

**Практическая работа № 1.** Создание качественной модели прогнозирования свойств ( $\log P$ ,  $pK_a$ ,  $pK_b$ ) использованием таблиц в которых приведены структуры и физико-химические дескрипторы ( $\log P$ ,  $pK_a$ ,  $pK_b$ ).

**Цель работы:** построить качественную модель прогнозирования свойств БАС.

#### Содержание работы:

1. Составление таблиц по исследуемым БАС программе MS Word, в которых приведены структура и физико-химические дескрипторы ( $\log P$ ,  $pK_a$ ,  $pK_b$ ).
2. Создание качественной модели в виде таблицы прогнозирования свойств ( $\log P$ ,  $pK_a$ ,  $pK_b$ ).

**Результат работы:** таблица по качественной модели прогнозирования свойств БАС.

**Практическая работа № 2. Построение структур БАС с заданными свойствами согласно правилу Липински. Расчёт свойств ( $\log P$   $pKa$   $pKb$ ) с использованием программ *ChemOffice 2005* и *AK\_QSAR* ( $\log P$   $pKa$   $pKb$ ).**

**Цель работы:** построить структуры БАС с заданными свойствами.

**Содержание работы:**

1. Построение структур в программе ChemDraw (*ChemOffice 2005*) и прогнозирование констант липофильности ( $\log P$ )
3. Прогнозирование констант липофильности и ионизации программой *AK\_QSAR* ( $\log P$   $pKa$   $pKb$ ).
4. Оценка вероятности проявления биологической активности БАС в соответствии с правилом Липински.

**Результат работы:** таблицы по исследуемым БАС с прогнозируемыми значениями  $\log P$ ,  $pKa$  и  $pKb$ .

#### **Вопросы для самоконтроля:**

1. Какие программы можно использовать для прогнозирования констант липофильности?
2. Значение константы липофильности в соответствии с правилом Липински при котором БАС будет проявлять оральную активность?
3. Требования к молекуле БАС проявляющей биологическую активность?
4. В каком случае БАС будет иметь низкую биодоступность в организме?

#### **Литература:**

Основная: 1, 2.

Дополнительная: 3, 4, 5, 6, 8.

#### **Занятие №8**

**Тема занятия 1.8:** «Молекулярный докинг. Докинг «родного» лиганда по ЦОГ1 и 2 и гидролаза *E.Coli*(*S.Aureus*)»

**Цель:** Изучение способа проведения молекулярного докинга с использованием «родного» лиганда.

**Задачи:** Освоить молекулярный докинг БАС программой *AutoDock 4* на примере докинга «родного» лиганда.

#### **Основные понятия:**

- терапевтическая мишень
- молекулярный докинг
- конформация
- скоринговые функции
- энергия связывания
- межмолекулярная энергия
- константа ингибирования

## Вопросы к занятию:

1. Что такое молекулярный докинг?
2. Виды молекулярного докинга?
3. В чём отличие докинга «родного лиганда» от других видов докинга?
4. С какой целью в молекулярном докинге используют фермент?

## Практические работы

### *Практическая работа № 1. Молекулярный докинг нимесулида по ферменту циклооксигеназа 1.*

**Цель работы:** выполнить молекулярный докинг нимесулида по ферменту циклооксигеназа 1.

#### **Содержание работы:**

1. Найти с использованием интернета информацию из базы данных RCSB Protein Data Bank о структуре PDB ID code: 3N8X. Структура 3N8X представляет собой комплекс в формате pdb нимесулида с циклооксигеназой (ЦОГ) 1 и скачать в папку Tutorial на диске «С» компьютера.

2. Выполнить молекулярный докинг программой AutoDock 4 «родного» лиганда с активным участком фермента.

3. Выполнить анализ проведенного докинга нимесулида с использованием инструментов программы MGL Tools.

**Результат работы:** анализ полученных конформаций, межмолекулярных водородных связей и скоринговых функций.

### *Практическая работа № 2. Молекулярный докинг диклофенака по ферменту циклооксигеназа 2.*

**Цель работы:** выполнить молекулярный докинг диклофенака по ферменту циклооксигеназа 2.

#### **Содержание работы:**

1. Найти с использованием интернета информацию из базы данных RCSB Protein Data Bank о структуре PDB ID code: 1PXX. Структура 1PXX представляет собой комплекс в формате pdb диклофенака с ЦОГ2 и скачать в папку Tutorial на диске «С» компьютера.

2. Выполнить молекулярный докинг программой AutoDock 4 «родного» лиганда с активным участком фермента.

3. Выполнить анализ проведенного докинга диклофенака с использованием инструментов программы MGL Tools.

**Результат работы:** анализ полученных конформаций, межмолекулярных водородных связей и скоринговых функций.

### *Практическая работа № 3. Молекулярный докинг актиноина по ферменту гидролаза E.Coli.*

**Цель работы:** выполнить молекулярный докинг актиноина по ферменту гидролаза E.Coli.

#### **Содержание работы:**

1. Найти с использованием интернета информацию из базы данных RCSB Protein Data Bank о структуре PDB ID code: 1LRU. Структура 1LRU представляет собой комплекс в

формате pdb актиноина с гидролазой E.Coli и скачать в папку Tutorial на диске «С» компьютера.

2. Выполнить молекулярный докинг программой AutoDock 4 «родного» лиганда с активным участком фермента.

3. Выполнить анализ проведенного докинга актиноина с использованием инструментов программы MGL Tools.

**Результат работы:** анализ полученных конформаций, межмолекулярных водородных связей и скоринговых функций.

**Практическая работа № 4. Молекулярный докинг актиноина по ферменту гидролаза S.Aureus.**

**Цель работы:** выполнить молекулярный докинг актиноина по ферменту гидролаза S.Aureus.

**Содержание работы:**

1. Найти с использованием интернета информацию из базы данных RCSB Protein Data Bank о структуре PDB ID code: 1Q1Y. Структура 1Q1Y представляет собой комплекс в формате pdb актиноина с гидролазой E.Coli и скачать в папку Tutorial на диске «С» компьютера.

2. Выполнить молекулярный докинг программой AutoDock 4 «родного» лиганда с активным участком фермента.

3. Выполнить анализ проведенного докинга актиноина с использованием инструментов программы MGL Tools.

**Результат работы:** анализ полученных конформаций, межмолекулярных водородных связей и скоринговых функций.

**Вопросы для самоконтроля:**

1. Возможности и ограничения молекулярного докинга?
2. Дайте определение понятия «участок связывания»?
3. Что такое скоринговые функции?
4. Что позволяют оценить скоринговые функции?
5. Как определить селективность БАС по отношению к ферменту?

**Литература:**

Основная: 1, 2.

Дополнительная: 3, 4, 5, 6, 8.

## Занятие № 9

**Тема занятия 1.9:** «Молекулярный докинг программой АК\_QSAR (Молекулярный докинг ЦОГ1 и 2). Анализ результатов докинга»

**Цель:** Изучение способа проведения молекулярного докинга с использованием программ АК\_QSAR (Молекулярный докинг ЦОГ1 и 2).

**Задачи:** Освоить молекулярный докинг БАС программой АК\_QSAR (Молекулярный докинг ЦОГ1 и 2). Изучить особенности анализа результатов докинга в предлагаемом расчётном методе.

### Основные понятия:

- фрагментарные дескрипторы
- молекулярный докинг
- скоринговые функции
- энергия связывания
- межмолекулярная энергия
- константа ингибирования

### Вопросы к занятию:

1. Что такое молекулярный докинг?
2. Виды молекулярного докинга?
3. С какой целью в молекулярном докинге используют фермент?
4. Для чего используется молекулярный докинг?
5. Что такое терапевтическая мишень?

### Практические работы

**Практическая работа № 1. Молекулярный докинг программой АК\_QSAR (Молекулярный докинг ЦОГ1 и 2) 15 соединений.**

**Цель работы:** выполнить молекулярный докинг программой АК\_QSAR (Молекулярный докинг ЦОГ1 и 2) 15 соединений по ферментам циклооксигеназа 1 и 2.

#### Содержание работы:

1. В модуле «структура» программы построить анализируемые соединения.
2. Рассчитать физико-химические дескрипторы в модуле «физико-химические свойства».
3. Выполнить молекулярный докинг в модуле «QSAR» для соответствующего ряда производных.
4. Заполнить таблицу в формате MS Excel по результатам молекулярного докинга по ЦОГ 1 и 2.

**Результат работы:** анализ полученных скоринговых функций и оценка взаимодействия с ферментом (терапевтической мишенью).

### Вопросы для самоконтроля:

1. Возможности и ограничения молекулярного докинга?
2. Дайте определение понятия межмолекулярное взаимодействие.
3. Что такое скоринговые функции?
4. Что позволяют оценить скоринговые функции?

5. Как определить селективность БАС по отношению к ферменту?

### Литература:

Основная: 1, 2.

Дополнительная: 3, 4, 5, 6, 8.

### Занятие № 10

**Тема занятия 1.10:** «Молекулярный докинг программой AK\_QSAR (Молекулярный докинг гидролаза E.Coli(S.Aureus)). Анализ результатов докинга»

**Цель:** Изучение способа проведения молекулярного докинга с использованием программы AK\_QSAR (Молекулярный докинг гидролаза E.Coli(S.Aureus)).

**Задачи:** Освоить молекулярный докинг БАС программой AK\_QSAR (Молекулярный докинг гидролаза E.Coli(S.Aureus)). Изучить особенности анализа результатов докинга в предлагаемом расчётном методе.

#### Основные понятия:

- фрагментарные дескрипторы
- молекулярный докинг
- скоринговые функции
- энергия связывания
- межмолекулярная энергия
- константа ингибирования

#### Вопросы к занятию:

1. Что такое молекулярный докинг?
2. Виды молекулярного докинга?
3. С какой целью в молекулярном докинге используют фермент?
4. Для чего используется молекулярный докинг?
5. Что такое терапевтическая мишень?

#### Практические работы

**Практическая работа № 1. Молекулярный докинг программой AK\_QSAR (Молекулярный докинг гидролаза E.Coli(S.Aureus)) 15 соединений.**

**Цель работы:** выполнить молекулярный докинг программой AK\_QSAR (Молекулярный докинг гидролаза E.Coli(S.Aureus)) 15 соединений по ферментам гидролаза E.Coli и гидролаза S.Aureus.

#### Содержание работы:

1. В модуле «структура» программы построить анализируемые соединения.
2. Рассчитать физико-химические дескрипторы в модуле «физико-химические свойства».
3. Выполнить молекулярный докинг в модуле «QSAR» для соответствующего ряда производных.
4. Заполнить таблицу в формате MS Excel по результатам молекулярного докинга по гидролаза E.Coli и гидролаза S.Aureus.

**Результат работы:** анализ полученных скоринговых функций и оценка взаимодействия с ферментом (терапевтической мишенью).

**Вопросы для самоконтроля:**

1. Возможности и ограничения молекулярного докинга?
2. Дайте определение понятия межмолекулярное взаимодействие.
3. Что такое скоринговые функции?
4. Что позволяют оценить скоринговые функции?
5. Как определить селективность БАС по отношению к ферменту?

**Литература:**

Основная: 1, 2.

Дополнительная: 3, 4, 5, 6, 8.



## Раздел 2. Практические аспекты молекулярного дизайна БАС

### Занятие № 11

**Тема занятия 2.1:** «Модели качественного поиска БАС. Способы создания, оценка и валидация»

**Цель:** Изучение качественного способа поиска БАС.

**Задачи:** Освоение способа качественного поиска БАС, его оценка и валидация.

#### Основные понятия:

- качественный поиск
- фрагментарные дескрипторы
- молекулярный докинг
- скоринговые функции
- энергия связывания
- межмолекулярная энергия
- константа ингибирования
- биологическая активность
- противовоспалительная активность
- анальгетическая активность
- противомикробная активность

#### Вопросы к занятию:

1. Что такое качественный поиск?
2. В чем отличие качественного поиска от количественного?
3. Для чего используется молекулярный докинг?
4. Что такое терапевтическая мишень?

#### Практические работы

**Практическая работа № 1. Построение модели качественного поиска БАС (15 соединений) с ПВА.**

**Цель работы:** построить модель качественного поиска БАС с ПВА.

**Содержание работы:**

1. В работе используются результаты молекулярного докинга программой АК\_QSAR (Молекулярный докинг ЦОГ1 и 2) 15 соединений и результаты ПВА. Составляем таблицу в Word.
2. Выбираем интервалы скоринговых функций для активных БАС с ПВА.
3. Выполняем проверку составленной качественной модели на выборке из 15 соединений, которую использовали для составления модели качественного поиска.
4. Проводим валидацию модели качественного поиска с использованием внешней выборки из пяти соединений с рассчитанными скоринговыми функциями и экспериментальными результатами ПВА.

**Результат работы:** модель качественного поиска БАС с ПВА.

**Практическая работа № 2. Построение модели качественного поиска БАС (15 соединений) с АА.**

**Цель работы:** построить модель качественного поиска БАС с АА.

**Содержание работы:**

1. В работе используются результаты молекулярного докинга программой АК\_QSAR (Молекулярный докинг ЦОГ1 и 2) 15 соединений и результаты АА. Составляем таблицу в Word.

2. Выбираем интервалы скоринговых функций для активных БАС с АА.

3. Выполняем проверку составленной качественной модели на выборке из 15 соединений, которую использовали для составления модели качественного поиска.

4. Проводим валидацию модели качественного поиска с использованием внешней выборки из пяти соединений с рассчитанными скоринговыми функциями и экспериментальными результатами АА.

**Результат работы:** модель качественного поиска БАС с АА.

***Практическая работа № 3. Построение модели качественного поиска БАС (15 соединений) с ПМА.***

**Цель работы:** построить модель качественного поиска БАС с ПМА.

**Содержание работы:**

1. В работе используются результаты молекулярного докинга программой АК\_QSAR (Молекулярный докинг гидролаза E.Coli(S.Aureus)) 15 соединений и результаты ПМА. Составляем таблицу в Word.

2. Выбираем интервалы скоринговых функций для активных БАС с ПМА.

3. Выполняем проверку составленной качественной модели на выборке из 15 соединений, которую использовали для составления модели качественного поиска.

4. Проводим валидацию модели качественного поиска с использованием внешней выборки из пяти соединений с рассчитанными скоринговыми функциями и экспериментальными результатами ПМА.

**Результат работы:** модель качественного поиска БАС с ПМА.

**Вопросы для самоконтроля:**

1. Возможности и ограничения качественного поиска?
2. Дайте определение понятия межмолекулярное взаимодействие.
3. Что такое качественный поиск БАС с определенным видом биологической активности?
4. Что позволяют оценить скоринговые функции?
5. Как провести валидацию модели качественного поиска БАС с определенным видом биологической активности?

**Литература:**

Основная: 1, 2.

Дополнительная: 3, 4, 5, 6, 8.

## Занятие №12

**Тема занятия 2.2:** «Поиск количественных соотношений структура-активность. Методы построения моделей, оценка и валидация»

**Цель:** Изучение количественных соотношений «структура-активность»

**Задачи:** Освоение методик исследования количественных соотношений «структура-активность», проведение их оценки и валидации.

### **Основные понятия:**

- зависимость структура-активность
- биологическая активность
- структурные дескрипторы
- моделирование
- множественный регрессионный анализ
- критерий Фишера (F)
- коэффициент корреляции (R)

### **Вопросы к занятию:**

1. Что означает зависимость «структура-активность»?
2. Какие дескрипторы можно использовать для описания структуры?
3. Способы расчёта структурных дескрипторов.
4. Какие программы можно использовать для построения моделей?
5. Типы регрессионных зависимостей в исследованиях «структура-активность».

### **Практические работы**

**Практическая работа № 1. Составление таблиц в программе MS Excel и Statistica для подготовки к множественному линейному регрессионному анализу.**

**Цель работы:** составить таблицы по БАС в программе MS Excel и Statistica для подготовки к множественному регрессионному анализу.

#### **Содержание работы:**

1. Составление таблиц по исследуемым БАС программам MS Excel и Statistica.

**Результат работы:** таблицы по исследуемым БАС.

**Практическая работа № 2. Проведение множественного линейного регрессионного анализа для исследования количественных соотношений «структура-активность».**

**Цель работы:** провести множественный линейный регрессионный анализ.

#### **Содержание работы:**

1. Провести множественный линейный регрессионный анализ в программах MS Excel и Statistica.

2. Составить уравнения множественной линейной регрессии по анализируемым БАС количественных соотношений «структура-активность».

**Результат работы:** уравнения множественной линейной регрессии по анализируемым БАС зависимости «структура-активность».

**Практическая работа № 3. Оценка и валидация моделей «структура-активность».**

**Цель работы:** провести оценку и валидацию уравнений зависимости «структура-активность».

**Содержание работы:**

1. Провести оценку уравнений множественной линейной регрессии в программах MS Excel и Statistica.

2. Выполнить валидацию полученных моделей.

**Результат работы:** оценка и валидация уравнений множественной линейной регрессии по анализируемым БАС зависимости «структура-активность».

**Вопросы для самоконтроля:**

1. Что понимают под исследованиями «структура-активность»?
2. Какие дескрипторы можно отнести к структурным?
3. Как проводят оценку моделей «структура-активность»?
4. В чём заключается валидация?

**Литература:**

Основная: 1, 2.

Дополнительная: 3, 4, 8.

**Занятие №13**

**Тема занятия 2.3:** «Способ поиска БАС методом молекулярного докинга (виртуальный скрининг)»

**Цель:** Изучение метода поиска БАС методом молекулярного докинга.

**Задачи:** Освоение способа поиска БАС методом молекулярного докинга.

**Основные понятия:**

- фрагментарные дескрипторы
- биологическая активность
- противовоспалительная активность
- анальгетическая активность
- противомикробная активность
- молекулярный докинг
- скоринговые функции
- энергия связывания
- межмолекулярная энергия
- константа ингибирования
- константы ионизации
- константа липофильности

**Вопросы к занятию:**

1. Что такое биологическая активность?
2. Дайте определение виртуального скрининга.
3. Какая основная цель использования виртуального скрининга?
4. Для чего используется молекулярный докинг?
4. С какой целью в молекулярном докинге используют фермент?

### Практические работы

**Практическая работа № 1. Исследование способа поиска БАС с ПВА (15 соединений) методом молекулярного докинга по ЦОГ 1 и 2 (виртуальный скрининг).**

**Цель работы:** выполнить молекулярный докинг программой АК\_QSAR (Молекулярный докинг ЦОГ1 и 2) 15 соединений по ферментам циклооксигеназа 1 и 2.

**Содержание работы:**

1. В модуле «структура» программы построить анализируемые соединения.
2. Рассчитать физико-химические дескрипторы в модуле «физико-химические свойства».
3. Выполнить молекулярный докинг в модуле «QSAR» для соответствующего ряда производных.
4. Провести поиск БАС с ПВА в исследуемом ряду из 15 соединений
4. Заполнить таблицу в формате MS Excel по результатам поиска БАС с ПВА по ЦОГ 1 и 2.

**Результат работы:** анализ результата поиска БАС с ПВА по докингу с ЦОГ 1 и 2.

**Практическая работа № 2. Исследование способа поиска БАС с АА (15 соединений) методом молекулярного докинга по ЦОГ 1 и 2 (виртуальный скрининг).**

**Цель работы:** выполнить молекулярный докинг программой АК\_QSAR (Молекулярный докинг ЦОГ1 и 2) 15 соединений по ферментам циклооксигеназа 1 и 2.

**Содержание работы:**

1. В модуле «структура» программы построить анализируемые соединения.
2. Рассчитать физико-химические дескрипторы в модуле «физико-химические свойства».
3. Выполнить молекулярный докинг в модуле «QSAR» для соответствующего ряда производных.
4. Провести поиск БАС с АА в исследуемом ряду из 15 соединений
4. Заполнить таблицу в формате MS Excel по результатам поиска БАС с АА по ЦОГ 1 и 2.

**Результат работы:** анализ результата поиска БАС с АА по докингу с ЦОГ 1 и 2.

**Практическая работа № 3. Исследование способа поиска БАС с АА (15 соединений) методом молекулярного докинга по гидролазе E.Coli(S.Aureus) (виртуальный скрининг).**

**Цель работы:** выполнить молекулярный докинг программой АК\_QSAR (Молекулярный докинг ЦОГ1 и 2) 15 соединений по ферментам по гидролаза E.Coli(S.Aureus).

**Содержание работы:**

1. В модуле «структура» программы построить анализируемые соединения.

2. Рассчитать физико-химические дескрипторы в модуле «физико-химические свойства».

3. Выполнить молекулярный докинг в модуле «QSAR» для соответствующего ряда производных.

4. Провести поиск БАС с ПМА в исследуемом ряду из 15 соединений

4. Заполнить таблицу в формате MS Excel по результатам поиска БАС с ПМА по гидролаза E.Coli(S.Aureus).

**Результат работы:** анализ результата поиска БАС с ПМА по докингу с гидролаза E.Coli(S.Aureus).

#### **Вопросы для самоконтроля:**

1. Возможности и ограничения виртуального скрининга?
2. Дайте определение понятия межмолекулярное взаимодействие.
3. Что такое поиск БАС с определенным видом биологической активности?
4. Что позволяют оценить скоринговые функции?
5. Как провести валидацию модели поиска БАС с определенным видом биологической активности?

#### **Литература:**

Основная: 1, 2.

Дополнительная: 3, 4, 5, 6, 8.

#### **Занятие № 14**

**Тема занятия 2.4:** «Количественное прогнозирование биологической активности БАС с использованием уравнений множественной регрессии и компьютерных программ»

**Цель:** Изучение метода количественного прогнозирования биологической активности БАС с использованием уравнений множественной регрессии и компьютерных программ.

**Задачи:** Освоение способа количественного прогнозирования биологической активности БАС с использованием уравнений множественной регрессии и компьютерных программ.

#### **Основные понятия:**

- структурные дескрипторы
- биологическая активность
- противовоспалительная активность
- анальгетическая активность
- противомикробная активность
- молекулярный докинг
- скоринговые функции
- энергия связывания

- межмолекулярная энергия
- константа ингибирования
- константы ионизации
- константа липофильности

### Вопросы к занятию:

1. Что такое биологическая активность?
2. Дайте определение количественного прогноза биологической активности.
3. Какая основная цель использования виртуального скрининга?
4. Для чего используется молекулярный докинг?
5. С какой целью в молекулярном докинге используют фермент?

### Практические работы

**Практическая работа № 1. Исследование способа количественного прогнозирования ПВА (15 соединений) с использованием уравнений множественной регрессии и компьютерных программ.**

**Цель работы:** выполнить количественный прогноз ПВА (15 соединений) с использованием уравнений множественной регрессии и компьютерных программ.

**Содержание работы:**

1. В модуле «структура» программы построить анализируемые соединения.
2. Рассчитать физико-химические дескрипторы в модуле «физико-химические свойства».
3. Выполнить молекулярный докинг в модуле «QSAR» для соответствующего ряда производных.
4. Провести поиск БАС с ПВА в исследуемом ряду из 15 соединений с использованием составленных уравнений множественной регрессии «структура-противовоспалительная активность» и компьютерной программы АК\_QSAR (противовоспалительная активность).
4. Составить сравнительную таблицу в формате MS Word по результатам количественного прогноза ПВА по ЦОГ 1 и 2.

**Результат работы:** анализ результата количественного прогноза ПВА по уравнениям и компьютерной программе.

**Практическая работа № 2. Исследование способа количественного прогнозирования АА (15 соединений) с использованием уравнений множественной регрессии и компьютерных программ.**

**Цель работы:** выполнить количественный прогноз АА (15 соединений) с использованием уравнений множественной регрессии и компьютерных программ.

**Содержание работы:**

1. В модуле «структура» программы построить анализируемые соединения.
2. Рассчитать физико-химические дескрипторы в модуле «физико-химические свойства».
3. Выполнить молекулярный докинг в модуле «QSAR» для соответствующего ряда производных.

4. Провести поиск БАС с АА в исследуемом ряду из 15 соединений с использованием составленных уравнений множественной регрессии «структура-анальгетическая активность» и компьютерной программы АК\_QSAR (анальгетическая активность).

4. Составить сравнительную таблицу в формате MS Word по результатам количественного прогноза АА по ЦОГ 1 и 2.

**Результат работы:** анализ результата количественного прогноза АА по уравнениям и компьютерной программе.

**Практическая работа № 3. Исследование способа количественного прогнозирования ПМА (15 соединений) с использованием уравнений множественной регрессии и компьютерных программ.**

**Цель работы:** выполнить количественный прогноз ПМА (15 соединений) с использованием уравнений множественной регрессии и компьютерных программ.

**Содержание работы:**

1. В модуле «структура» программы построить анализируемые соединения.  
2. Рассчитать физико-химические дескрипторы в модуле «физико-химические свойства».

3. Выполнить молекулярный докинг в модуле «QSAR» для соответствующего ряда производных.

4. Провести поиск БАС с ПМА в исследуемом ряду из 15 соединений с использованием составленных уравнений множественной регрессии «структура-противомикробная активность» и компьютерной программы АК\_QSAR (противомикробная активность).

4. Составить сравнительную таблицу в формате MS Word по результатам количественного прогноза ПМА по ЦОГ 1 и 2.

**Результат работы:** анализ результата количественного прогноза ПМА по уравнениям и компьютерной программе.

#### **Вопросы для самоконтроля:**

1. Возможности и ограничения количественного прогнозирования биологической активности?
2. Дайте определение понятия межмолекулярное взаимодействие.
3. Что такое поиск БАС с определенным видом биологической активности?
4. Что позволяют оценить скоринговые функции?
5. Как провести валидацию модели количественного прогнозирования биологической активности?

#### **Литература:**

Основная: 1, 2.

Дополнительная: 3, 4, 5, 6, 8.



## Занятие №15

**Тема: Зачетное занятие дисциплины по выбору «молекулярный дизайн биологически активных соединений»**

**Цель:** Изучение теоретического материала по молекулярному дизайну биологически активных соединений.

**Задачи:** Осуществление контроля уровня усвоения обучающимися теоретического материала дисциплины по выбору «Молекулярный дизайн биологически активных соединений».

### Вопросы для подготовки к зачёту:

1. Молекулярный дизайн БАС:
  - 1.1. Понятие и цели.
  - 1.2. Классификация и характеристика направлений молекулярного дизайна:
    - 1.2.1. Структурно-ориентированный дизайн.
    - 1.2.2. Функционально-ориентированный дизайн.
2. Методы поиска и отбора перспективных БАС.
3. Органический синтез как способ создания новых БАС.
4. Фармакофорные группы и их связь с биологической активностью БАС. Методы изучения биологической активности.
5. Вычислительные и информационные методы конструирования новых БАС.
6. Терапевтическая мишень:
  - 6.1. Определение, требования к терапевтической мишени.
  - 6.2. Виды терапевтических мишеней.
7. Виртуальный скрининг.
  - 7.1. Онлайн ресурсы и компьютерные программы для проведения виртуального скрининга.
  - 7.2. Вероятность проявления биологической активности БАС. Определение и сущность.
8. Комбинаторная химия и высокопроизводительный скрининг.
9. Квантово- химические расчёты в моделировании молекул БАС:
  - 9.1. Форматы представления структур химических соединений.
  - 9.2. Программы для проведения квантово- химических расчётов.
  - 9.3. Методы проведения квантово- химических расчётов.
  - 9.4. Отличие полуэмпирических методов расчёта структур от методов молекулярной механики.
- 9.5. С какой целью проводят оптимизацию структуры молекулы БАС?
- 9.6. Термодинамическая функция.
- 9.7. Факторы, влияющие на скорость квантово-химических расчётов.
10. Регрессионный анализ в моделировании БАС:
  - 10.1. Определение, виды регрессионного анализа, практическое применение.
  - 10.2. Коэффициент корреляции (R), критерий Фишера (F), среднеквадратичная ошибка (S).
  - 10.3. Критерии оценки и валидация регрессионных моделей.
11. Модели количественных зависимостей «структура-свойство» и «структура-активность»:
  - 11.1. Определение, пути практического использования.
  - 11.2. Квантово-химические и физико-химические дескрипторы, используемые для описания структуры:

- 11.3. Константа липофильности ( $\log P$ ) и ионизации (кислотности ( $pK_a$ ) и основности ( $pK_b$ )):
  - 11.3.1. Влияние структуры и функциональных групп на величину констант  $\log P$ ,  $pK_a$ ,  $pK_b$ .
  - 11.3.2. Какие программы можно использовать для прогнозирования  $\log P$ ,  $pK_a$  и  $pK_b$ ?
- 11.3. Типы регрессионных уравнений в моделях.
- 11.4. Оценка и валидация моделей.
- 12. Качественный поиск БАС. Понятие. Отличие от количественного поиска БАС.

Возможности и ограничения. Валидация и оценка составленной модели.

13. Правило Липински. Требования к молекуле БАС проявляющей биологическую активность.

14. Молекулярный докинг:

14.1. Виды молекулярного докинга.

14.2. Отличие докинга «родного лиганда» от других видов докинга.

14.3. Понятие «участок связывания».

14.4. Скоринговые функции. Определение.

14.5. Определение селективности БАС по отношению к ферменту.

14.6. Возможности и ограничения метода молекулярного докинга.

Теоретический зачёт по модулю содержит тестовые задания с одним правильным ответом.

### **Литература:**

Основная: 1, 2.

Дополнительная: 1 – 20.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

### Основная литература

1. Биорганическая химия: Учебник, 4-е изд., стер., илл. Тюкавкина Н.А. [и др.]/ Н.А. Тюкавкина, Ю.Н. Бауков. М.: Дрофа, 2005.
2. Органическая химия: Учебник для студентов вузов. – 5-е изд. Грандберг И.И. М.: Дрофа, 2002.

### Дополнительная литература

1. Невоструев, Валерьян Антонович. Теоретические основы спектральных методов в химии: учеб. пособие / В.А.Невоструев.-2006. - 70 с.
2. Невоструев, Валериан Антонович. Теоретические основы спектральных методов в химии : учеб. пособие / В. А. Невоструев ; Кемеровский гос. ун-т, Кафедра аналитической химии .- Кемерово , 2006 .- 1 эл. гиб. диск : рис., табл.
3. Луцкекина С.В., Варфоломеев С.Д., Балабаев Н.К. Методы компьютерного моделирования для исследования полимеров и биополимеров. Издательство: ЛИБРОКОМ, 2009. – 581с.
4. Хельтье Х.-Д., Зиппль В., Роньян Д., Фолькерс Г. Молекулярное моделирование: теория и практика / - М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2010. – 318с.
5. Гаевый М.Д., Петров В.И., Гаевая Л.М. Фармакология: Учебник для вузов/ Под ред. проф. В.И.Петрова – М.: ИКЦ «МарТ», 2008. – 560 с.
6. Leach A.R. Molecular modeling: principles and applications. 2nd edition. 2001. Pearson Education Limited.
7. Seydel J.K., Wiese M. Drug-membrane interactions: analysis, drug distribution, modeling. 2002. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
8. Стьюпер Э. Машинный анализ связи химической структуры и биологической активности. М.: Мир, 1986.
9. Раевский О.А. // Рос. хим. журн. 1995. № 39. С. 109–120.
10. Раевский О.А. // Успехи химии. 1999. Т. 68. № 6. С. 555–575.
11. Раевский О.А. // Успехи химии. 1988. Т. LVII. № 9. С. 1565–1585.
12. Раевский О.А., Авидон В.В., Новиков В.П. //Хим.-фарм. журнал. 1982. Т. 16. С. 968–971.
13. Раевский О.А., Новиков В.П. // Хим.-фарм. журнал. 1982. Т. 16. С. 583– 586.
14. Набавич В.М., Дмитриков В.П. // Успехи химии. 1993. Т. 62. Вып. 1. С. 27–39.
15. Станкевич М.И., Станкевич И.В., Зефирова Н.С. // Успехи химии. 1988. Т. 57. Вып. 3. С. 337–365.
16. Круглов В.В., Борисов В.В. Искусственные нейронные сети. Теория и практика. М.: Горячая линия — Телеком, 2001.
17. Poroikov V., Filimonov D. 2001. Computer-aided prediction of biological activity spectra. Application for finding and optimization of new leads // Rational Approaches to Drug Design, Eds. H.-D. Holtje, W.Sippl, Prous Science. Barcelona. P.403–407.
18. Поройков В.В., Филимонов Д.А. 2001. Компьютерный прогноз биологической активности химических соединений как основа для поиска и оптимизации базовых структур новых лекарств // Азотистые гетероциклы и алкалоиды. М.: Иридиум-пресс. Т. 1. С. 123–129.

19. Поройков В.В. Компьютерное предсказание биологической активности веществ: пределы возможного. Химия в России. 1999. № 2. С. 8–12.

20. Глориозова Т.А., Филимонов Д.А., Лагунин А.А., Поройков В.В. Тестирование компьютерной системы для предсказания биологической активности PASS на выборке новых химических соединений. Хим.-фарм. журнал. 1998. 32 (12). С. 32–39.

## ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОПРОВЕРКИ

Раздел 1. Основные направления молекулярного дизайна биологически активных соединений (БАС).

Вопросы для самопроверки по теме 1.1: Основные понятия и цели молекулярного дизайна БАС. Подходы к выбору кандидатов в соединения лидеры.

1. Что лежит в основе молекулярного дизайна?
2. Приведите классификацию направлений молекулярного дизайна.
3. Что такое структурно-ориентированный дизайн?
4. Дайте определение функционально-ориентированного дизайна?
5. Что такое соединение лидер?
6. Дайте определение понятию «молекулярный дизайн БАС».
7. Опишите принцип отбора соединений в ряды.
8. Какие преимущества даёт дизайн БАС с использованием гомологических рядов?
9. Какие вы знаете направления молекулярного дизайна?
10. В чем состоит цель распределения соединений в гомологические ряды?
11. С какой целью проводят исследования оценки влияния изменения заместителей в структуре молекулы?
12. В чём отличие структурно-ориентированного дизайна от функционально-ориентированного дизайна?
13. Как можно использовать функционально-ориентированный дизайн в поиске соединения-лидера?
14. Объясните цели молекулярного дизайна.
15. В чём заключается основной смысл использования соединений-лидеров в поиске БАС?

Вопросы для самопроверки по теме 1.2: Оценка биологической активности программой PASS online (виртуальный скрининг).

1. Дайте определение понятию «виртуальный скрининг»?
2. Что представляет собой терапевтическая мишень в онлайн сервисе PASS online ?
3. С использованием, каких компьютерных программ и онлайн ресурсов проводят прогноз спектра биологической активности БАС?
4. Как определить вероятность проявления биологической активности? В чём её смысл?
5. В чем заключается виртуальный скрининг?
6. Что представляет собой спектр биологической активности БАС?
7. К терапевтическим мишеням в программе PASS online относятся?
8. Что представляет собой формат pdb?
9. Как происходит прогнозирование биологической активности программой PASS?
10. Способ оценки вероятности проявления биологической активности.
11. Можно ли спрогнозировать количественно биологическую активность программой PASS?
12. Как можно использовать прогноз программой PASS в поиске соединения-лидера?
13. Какие преимущества имеет дизайн БАС с использованием PASS?
14. С использованием, какого параметра проводится оценка вероятности проявления биологической активности?
15. В чем заключается принцип проведения виртуального скрининга программой PASS?

Вопросы для самопроверки по теме 1.3: Квантово-химические расчёты в моделировании молекул БАС.

1. Назовите методы квантово-химического расчёта структур.
2. В чём заключается цель квантово-химического моделирования в анализе БАС?
3. Что такое термодинамическая функция?
4. Какие программы используют при проведении квантово-химических расчётов?
5. Какие методы квантово-химических расчётов вы знаете?
6. Чем отличаются методы молекулярной механики от полуэмпирических?
7. Какие программы можно использовать для проведения квантово-химических расчётов?
8. Для чего нужно проводить оптимизацию молекул перед проведением квантово-химических расчётов?
9. Какие факторы влияют на скорость квантово-химических расчётов структур БАС?
10. Какие полуэмпирические методы расчёта вы знаете?
11. С какой целью проводится оптимизация геометрии молекулы?
12. Как называются заряды, рассчитанные с использованием квантово-химических расчётов?
13. В каких средах можно проводить квантово-химические расчёты?
14. Как способ используется для построения структуры программы Gaussian?
15. Какие преимущества имеют полуэмпирические методы расчёты перед неэмпирическими?

Вопросы для самопроверки по теме 1.4: Множественный регрессионный анализ в моделировании структур БАС.

1. Дайте определение регрессионного анализа.
2. В чём отличие множественного регрессионного анализа от простого?
3. Что такое коэффициент корреляции (R)?
4. Дайте определение критерию Фишера (F) и для чего он нужен?
5. В чём смысл среднеквадратичной ошибки (S)?
6. Что такое множественный линейный регрессионный анализ?
7. В чём отличие простых регрессионных уравнений от множественной?
8. Какие параметры позволяют оценить качество полученных регрессионных моделей?
9. Применение уравнений множественной регрессии на практике?
10. Какие задачи позволяет решить корреляционный анализ?
11. По каким параметрам проводят оценку регрессионных уравнений?
12. Какими методами проводят оценку уравнений регрессии?
13. С помощью каких программ можно провести корреляционный анализ?
14. В чём состоит роль свободного члена в уравнении линейной регрессии, полученном программой Excel?
15. Чем отличается множественный регрессионный анализ от простого?

Вопросы для самопроверки по теме 1.5: Количественные соотношения «структура-свойство». Методы построения моделей и оценка.

1. Что означает зависимость «структура-свойство»?
2. Какие дескрипторы можно использовать для описания структуры?
3. Способы расчёта структурных дескрипторов.
4. Какие программы можно использовать для построения моделей?
5. Типы регрессионных зависимостей в исследованиях «структура-свойство».
6. Что понимают под исследованиями «структура-свойство»?
7. Какие дескрипторы можно отнести к структурным?
8. Как проводят оценку моделей «структура-свойство»?
9. В чём заключается валидация моделей «структура-свойство»?
10. Какие свойства можно прогнозировать с использованием моделей «структура-свойство»?
11. С помощью, каких программ можно провести регрессионный анализ?

12. Можно ли с использованием модели «структура-свойство» провести прогноз констант липофильности?
13. Как используются квантово-химические расчёты в моделировании «структура-свойство»?
14. Какие программы используются для проведения квантово-химических расчётов?
15. Методы, используемые для построения моделей «структура-свойство»?

Вопросы для самопроверки по теме 1.6: Теоретический расчёт констант липофильности и ионизации с использованием компьютерных моделей и программ.

1. К физико-химическим дескрипторам относятся ?
2. От чего зависит константа липофильности ?
3. Влияние структурных фрагментов на константу липофильности ?
4. Могут ли оказывать влияние константы липофильности и ионизации на биологическую активность БАС?
5. Какие программы можно использовать для прогнозирования констант липофильности?
6. С помощью какой программы можно провести моделирование констант ионизации ?
7. Как влияет структура на значение константы липофильности?
8. Какие функциональные группы (ФГ) в структуре БАС влияют на ионизацию?
9. Дайте определение константа липофильности это?
10. Каким образом оказывают влияние на биологическую активность константы липофильности?
11. Какие константы определяют потенциометрическим методом?
12. У каких соединений больше значения констант кислотности (pKa)?
13. Влияние структурных фрагментов на константу ионизации ?
14. В чём преимущество компьютерного прогнозирования констант ионизации?
15. Какие программы можно использовать для прогнозирования констант ионизации?

Вопросы для самопроверки по теме 1.7: Построение структур БАС с заданными свойствами.

Правило Липински.

1. К структурным дескрипторам относятся ?
2. От чего зависит константа ионизации ?
3. Влияние структурных фрагментов на константу липофильности ?
4. Могут ли оказывать влияние константы липофильности и ионизации на биологическую активность БАС?
5. Какие программы можно использовать для прогнозирования констант липофильности?
6. Значение константы липофильности в соответствии с правилом Липински при котором БАВ будет проявлять оральную активность?
7. Требования к молекуле БАС проявляющей биологическую активность?
8. В каком случае БАС будет иметь низкую биодоступность в организме?
9. Влияние фармакофоров в структуре БАС на их биодоступность?
10. Влияние структурных факторов на константу липофильности?
11. С какой целью используется правило Липински в дизайне БАС?
12. Какие дескрипторы используются в правиле Липински?
13. В случае, когда молекулярная масса равна 600 и константа липофильности 6, будет ли соединение соответствовать правилу Липински?
14. Какие функциональные группы (ФГ) в структуре БАС влияют на липофильность?
15. С помощью, какой программы можно проверить соответствие соединения правилу Липински?

Вопросы для самопроверки по теме 1.8: Молекулярный докинг. Докинг «родного» лиганда по ЦОГ1 и 2 и гидролаза E.Coli(S.Aureus).

1. Что такое молекулярный докинг?
2. Виды молекулярного докинга?
3. В чём отличие докинга «родного лиганда» от других видов докинга?
4. С какой целью в молекулярном докинге используют фермент?

5. Возможности и ограничения молекулярного докинга?
6. Дайте определение понятия «участок связывания»?
7. Что такое скоринговые функции?
8. Что позволяют оценить скоринговые функции?
9. Как определить селективность БАС по отношению к ферменту?
10. Дайте определение энергии связывания?
11. Какие программы можно использовать для молекулярного докинга?
12. Дайте определение, что такое константа ингибирования?
13. Что характеризует межмолекулярная энергия при взаимодействии лиганда с рецептором?
14. Какой формат используется для построения структур при проведении молекулярного докинга?
15. В чём отличие энергии связывания от межмолекулярной энергии?

Вопросы для самопроверки по теме 1.9: Молекулярный докинг программой AK\_QSAR (Молекулярный докинг ЦОГ1 и 2). Анализ результатов докинга.

1. Что такое молекулярный докинг?
2. Виды молекулярного докинга?
3. С какой целью в молекулярном докинге используют фермент?
4. Для чего используется молекулярный докинг?
5. Что такое терапевтическая мишень?
6. Возможности и ограничения молекулярного докинга?
7. Дайте определение понятия межмолекулярное взаимодействие.
8. Что такое скоринговые функции?
9. Что позволяют оценить скоринговые функции?
10. Как определить селективность БАС по отношению к ферменту?
11. Что характеризует межмолекулярная энергия при взаимодействии лиганда с рецептором?
12. Дайте определение энергии связывания?
13. Возможности и ограничения молекулярного докинга?
14. Какие программы можно использовать для молекулярного докинга?
15. В каком формате проводят конструирование соединений для проведения молекулярного докинга?

Вопросы для самопроверки по теме 1.10: Молекулярный докинг программой AK\_QSAR (Молекулярный докинг гидролаза E.Coli(S.Aureus)). Анализ результатов докинга

1. Для чего используется молекулярный докинг?
2. Что такое терапевтическая мишень?
3. Возможности и ограничения молекулярного докинга?
4. Дайте определение понятия межмолекулярное взаимодействие.
5. Что такое скоринговые функции?
6. Что позволяют оценить скоринговые функции?
7. Как определить селективность БАС по отношению к ферменту?
8. Что такое молекулярный докинг?
9. Виды молекулярного докинга?
10. В чём отличие докинга «родного лиганда» от других видов докинга?
11. С какой целью в молекулярном докинге используют фермент?
12. Дайте определение понятия «участок связывания»?
14. Что характеризует межмолекулярная энергия при взаимодействии лиганда с рецептором?
15. Какой формат используется для построения структур при проведении молекулярного докинга?
16. В чём отличие энергии связывания от межмолекулярной энергии?



## Раздел 2. Практические аспекты молекулярного дизайна БАС.

Вопросы для самопроверки по теме 2.1: Модели качественного поиска БАС. Способы создания, оценка и валидация.

1. Что такое качественный поиск?
2. В чем отличие качественного поиска от количественного?
3. Для чего используется молекулярный докинг?
4. Что такое терапевтическая мишень?
5. Возможности и ограничения качественного поиска?
6. Дайте определение понятия межмолекулярное взаимодействие.
7. Что такое качественный поиск БАС с определенным видом биологической активности?
8. Что позволяют оценить скоринговые функции?
9. Как провести валидацию модели качественного поиска БАС с определенным видом биологической активности?
10. Что такое скоринговые функции?
11. Что позволяют оценить скоринговые функции?
12. Как определить селективность БАС по отношению к ферменту?
13. Что такое молекулярный докинг?
14. Виды молекулярного докинга?
15. Какие программы можно использовать для молекулярного докинга?

Вопросы для самопроверки по теме 2.2: Поиск количественных соотношений структура-активность. Методы построения моделей, оценка и валидация.

1. Что означает зависимость «структура-активность»?
2. Какие дескрипторы можно использовать для описания структуры?
3. Способы расчёта структурных дескрипторов.
4. Какие программы можно использовать для построения моделей?
5. Типы регрессионных зависимостей в исследованиях «структура-активность».
6. Что понимают под исследованиями «структура-активность»?
7. Какие дескрипторы можно отнести к структурным?
8. Как проводят оценку моделей «структура-активность»?
9. В чём заключается валидация моделей «структура-активность»?
10. Могут ли оказывать влияние константы липофильности и ионизации на биологическую активность БАС?
11. Какие программы можно использовать для прогнозирования констант липофильности?
12. Значение константы липофильности в соответствии с правилом Липински при котором БАС будет проявлять оральную активность?
13. Требования к молекуле БАС проявляющей биологическую активность?
14. В каком случае БАС будет иметь низкую биодоступность в организме?
15. Влияние фармакофоров в структуре БАС на их биодоступность?

Вопросы для самопроверки по теме 2.3: Способ поиска БАС методом молекулярного докинга (виртуальный скрининг)

1. Что такое биологическая активность?
2. Дайте определение виртуального скрининга.
2. Какая основная цель использования виртуального скрининга?
3. Для чего используется молекулярный докинг?
4. С какой целью в молекулярном докинге используют фермент?
5. Возможности и ограничения виртуального скрининга?
6. Дайте определение понятия межмолекулярное взаимодействие.
7. Что такое поиск БАС с определенным видом биологической активности?
8. Что позволяют оценить скоринговые функции?

9. Как провести валидацию модели поиска БАС с определенным видом биологической активности?
11. Что такое молекулярный докинг?
12. Виды молекулярного докинга?
13. В чём отличие докинга «родного лиганда» от других видов докинга?
14. С какой целью в молекулярном докинге используют фермент?
15. Дайте определение понятия «участок связывания»?

Вопросы для самопроверки по теме 2.4: Количественное прогнозирование биологической активности БАС с использованием уравнений множественной регрессии и компьютерных программ

1. Что такое биологическая активность?
2. Дайте определение количественного прогноза биологической активности.
3. Какая основная цель использования виртуального скрининга?
4. Для чего используется молекулярный докинг?
5. С какой целью в молекулярном докинге используют фермент?
6. Возможности и ограничения количественного прогнозирования биологической активности?
7. Дайте определение понятия межмолекулярное взаимодействие.
8. Что такое поиск БАС с определенным видом биологической активности?
9. Что позволяют оценить скоринговые функции?
10. Как провести валидацию модели количественного прогнозирования биологической активности?
11. Способы расчёта структурных дескрипторов.
12. Какие программы можно использовать для построения моделей?
13. Типы регрессионных зависимостей в исследованиях «структура-активность».
14. Что понимают под исследованиями «структура-активность»?
15. Какие дескрипторы можно отнести к структурным?