

Документ подписан простой электронной подписью  
Информация о владельце:  
ФИО: Лужанин Владимир Геннадьевич  
Должность: исполняющий обязанности ректора  
Дата подписания: 18.11.2022 12:10:48  
Уникальный программный ключ:  
4f6042f92f26818253a667205646475073807ac6

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

Кафедра фармацевтической химии ФОО  
*Полное наименование кафедры*

УТВЕРЖДЕНЫ  
решением кафедры  
Протокол от «01» июня 2021 г. № 50

**МЕТОДИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ ПО ДИСЦИПЛИНЕ**

Б1.В.ДВ.02.02 Молекулярный дизайн биологически активных веществ  
*(индекс, наименование дисциплины (модуля), в соответствии с учебным планом)*

Б1.В.ДВ.02.02 МДБАВ  
*(индекс, краткое наименование дисциплины)*

33.05.01 Фармация  
*(код, наименование направления подготовки (специальности))*

Провизор  
*(квалификация)*

Очная  
*(форма(ы) обучения)*

5 лет  
*(нормативный срок обучения)*

Год набора - 2022

Пермь, 2021 г.

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

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 веществ (БАВ). Методы поиска и отбора перспективных БАВ»**

#### **План лекции:**

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

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

#### **План лекции:**

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

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

#### **План лекции:**

1. Практические аспекты прикладной квантовой химии в моделировании молекул БАВ.
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 БАВ 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 БАВ»**

#### **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 БАВ»

### 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.

## 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 веществ (БАВ)**

### **Занятие № 1**

**Тема занятия 1.1:** «Основные понятия и цели молекулярного дизайна БАВ»

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

**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 ФОО.**

**Цель работы:** проанализировать банк данных кафедры фармацевтической химии ФОО, 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 БАВ.

**Вопросы для самоконтроля:**

1. Дайте определение понятию «молекулярный дизайн БАВ».
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 БАВ?
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 БАВ в программе Marvin Sketch.

**Содержание работы:**

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

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

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

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

**Содержание работы:**

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

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

**Вопросы для самоконтроля:**

1. В чём заключается виртуальный скрининг?
2. Что представляет собой спектр биологической активности БАВ?
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 1.4:** «Множественный регрессионный анализ в моделировании структур БАВ. Методы построения моделей и валидация»

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

**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 БАВ в программе MS Excel и Statistica для подготовки к регрессионному анализу.

**Содержание работы:**

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

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

*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 БАВ.

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

### **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 №4

### Тема занятия 1.5: «Построение структур БАВ с заданными свойствами. Правило Липински»

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

**Задачи:** Освоить построение структур БАВ 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 БАВ?

#### 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 БАВ.

#### Содержание работы:

1. Составление таблиц по исследуемым БАВ 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 БАВ.

**Практическая работа № 2. Построение структур БАВ с заданными свойствами согласно правилу Липински. Расчёт свойств ( $\log P$   $pK_a$   $pK_b$ ) с использованием программ ChemOffice 2005 и АК\_QSAR ( $\log P$   $pK_a$   $pK_b$ ).**

**Цель работы:** построить структуры БАВ 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 АК\_QSAR ( $\log P$   $pK_a$   $pK_b$ ).
4. Оценка вероятности проявления биологической активности БАВ в соответствии с правилом Липински.

**Результат работы:** таблицы по исследуемым БАВ с прогнозируемыми значениями logP, pKa и pKв.

#### **Вопросы для самоконтроля:**

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

#### **Литература:**

Основная: 1, 2.

Дополнительная: 3, 4, 5, 6, 8.

#### **Занятие № 5**

**Тема занятия 1.6:** «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 БАВ 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 БАВ по отношению к ферменту?

### **Литература:**

Основная: 1, 2.

Дополнительная: 3, 4, 5, 6, 8.

### **Занятие №6**

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

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

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

### **Вопросы для подготовки к зачёту:**

1. Молекулярный дизайн БАВ:
  - 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 БАВ.
3. Органический синтез как способ создания новых БАВ.
4. Фармакофорные группы и их связь с биологической активностью БАВ. Методы изучения биологической активности.
5. Вычислительные и информационные методы конструирования новых БАВ.
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 БАВ. Определение и сущность.
- 8. Комбинаторная химия и высокопроизводительный скрининг.
- 9. Квантово- химические расчёты в моделировании молекул БАВ:
  - 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 БАВ?
  - 9.6. Термодинамическая функция.
  - 9.7. Факторы, влияющие на скорость квантово-химических расчётов.
- 10. Регрессионный анализ в моделировании БАВ:
  - 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 БАВ. Понятие. Отличие от количественного поиска БАВ. Возможности и ограничения. Валидация и оценка составленной модели.
- 13. Правило Липински. Требования к молекуле БАВ 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 БАВ 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. Луцкеина 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. Стюпер 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 понятия и цели молекулярного дизайна БАВ.

Вопросы для самопроверки по теме 1.1: Основные понятия и цели молекулярного дизайна БАВ.

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 БАВ».
7. Опишите принцип отбора соединений в ряды.
8. Какие преимущества даёт дизайн БАВ 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 БАВ?

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 БАВ?
4. Как определить вероятность проявления биологической активности? В чём её смысл?
5. В чем заключается виртуальный скрининг?
6. Что представляет собой спектр биологической активности БАВ?
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 БАВ 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 БАВ.

1. Назовите методы квантово-химического расчёта структур.
2. В чём заключается цель квантово-химического моделирования в анализе БАВ?
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 БАВ?
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 БАВ. Методы построения моделей и валидация.

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: Построение структур БАВ 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 БАВ?
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 БАВ проявляющей биологическую активность?
8. В каком случае БАВ будет иметь низкую биодоступность в организме?
9. Влияние фармакофоров в структуре БАВ на их биодоступность?
10. Влияние структурных факторов на константу липофильности?

11. С какой целью используется правило Липински в дизайне БАВ?
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 БАВ влияют на липофильность?
15. С помощью, какой программы можно проверить соответствие соединения правилу Липински?

Вопросы для самопроверки по теме 1.6: Молекулярный докинг программой АК\_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 БАВ 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?