

МИНОБРНАУКИ РОССИИ

**Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования "Пермский
государственный национальный исследовательский
университет"**

Кафедра фармакологии и фармации

Авторы-составители: **Андреев Александр Игоревич
Мащенко Петр Сергеевич**

Рабочая программа дисциплины

**FUNDAMENTALS OF COMPUTER MODELING AND DESIGN OF MEDICINAL
PRODUCTS**

Код УМК 93079

Утверждено
Протокол №6
от «23» марта 2020 г.

Пермь, 2020

1. Наименование дисциплины

Fundamentals of computer modeling and design of medicinal products

2. Место дисциплины в структуре образовательной программы

Дисциплина входит в Блок « С.1 » образовательной программы по направлениям подготовки (специальностям):

Специальность: **33.05.01** Фармация

направленность Программа широкого профиля (для иностранных граждан)

3. Планируемые результаты обучения по дисциплине

В результате освоения дисциплины **Fundamentals of computer modeling and design of medicinal products** у обучающегося должны быть сформированы следующие компетенции:

33.05.01 Фармация (направленность : Программа широкого профиля (для иностранных граждан))

ОПК.2 владеть современными методами естественнонаучных исследований, анализа данных, проектирования

ПК.20 готовность к участию во внедрении новых методов и методик в сфере разработки, производства и обращения лекарственных средств

ПК.21 способность к анализу и публичному представлению научной фармацевтической информации

4. Объем и содержание дисциплины

Направления подготовки	33.05.01 Фармация (направленность: Программа широкого профиля (для иностранных граждан))
форма обучения	очная
№№ триместров, выделенных для изучения дисциплины	11
Объем дисциплины (з.е.)	2
Объем дисциплины (ак.час.)	72
Контактная работа с преподавателем (ак.час.), в том числе:	28
Проведение лекционных занятий	14
Проведение практических занятий, семинаров	14
Самостоятельная работа (ак.час.)	44
Формы текущего контроля	Защищаемое контрольное мероприятие (2) Итоговое контрольное мероприятие (1)
Формы промежуточной аттестации	Зачет (11 триместр)

5. Аннотированное описание содержания разделов и тем дисциплины

Classic QSAR.

The Gantch method. The concept of substituent constants - Gammet constants, Taft constants, lyophilicity (s, p, Es), steric parameters, molecular refraction. The concept of QSAR based on index approaches. Indicator variables and the Free-Wilson method.

Lipophilicity of organic compounds. The role of lipophilicity in the manifestation of bioactivity. The distribution coefficient in the n-octanol-water system as a characteristic of lipophilicity, logP. Basic methods for calculating logP for the n-octanol-water system, their principles. The Leo-Gantch method. The Recker method and its modifications, additional parameterization of the Recker scheme.

Substructural approaches to the calculation of lipophilicity. Computer programs for calculating lipophilicity (CLOGP, SANALOGP, KLOGP, PROLOGP, KOWWIN, etc.), the basic principles of their work, the methods used; comparison of the accuracy of calculating logP using various programs.

3D approaches to the calculation of lipophilicity. Local lipophilicity, lipophilic potential. Accounting for dissociation in the calculation of lipophilicity, pKa, logD. The ratio of lipophilicity and biological activity.

General concept of molecular structure descriptors.

The concept of molecular graphs and invariants of molecular graphs. Types of descriptors.

The concept of topological indexes. Wiener and Randich indices, Kier-Hall molecular connectivity indices, Kier molecular shape indices, an idea of other existing topological indices. QSAR using topological indexes.

Interpretation of topological indexes.

Indices based on physical and chemical characteristics - atomic electronegativities, charges, characteristics of donors and acceptors of hydrogen bonds, inductive constants, etc.

The concept of quantum chemical descriptors: HOMO, LUMO, reactivity indices. QSAR involving quantum chemical descriptors.

Substructural methods in QSAR, their capabilities and limitations.

Additive schemes. Computer programs that use substructural approaches. QSAR using substructural methods.

With supra-structural approaches in QSAR. Dubois DARC / PELCO method, positional analysis (Magi), a method for analyzing the topology of a molecular field. The problem of topological alignment of structures.

Examples of applying superstructural approaches in QSAR.

The concept of statistical methods used in QSAR.

Statistical criteria: correlation coefficient R, standard deviation s, Fisher criterion F. Multiple linear regression, step-by-step regression, iterative variants of step-by-step regression, methods of group accounting for arguments, genetic algorithms, methods of selecting descriptors, orthogonal descriptors, methods of sliding control (cross-validation), splitting the sample into training and control, bootstrap methods, the problem of forming a training sample.

Factor analysis. The concept of principal components, factor analysis, PLS (least squares method), cluster analysis, SIMCA.

Discriminant analysis and pattern recognition methods in QSAR. Artificial neural networks.

The use of neural networks in QSAR. The concept of network architecture, neural network training, methods for preventing network retraining.

The concept of molecular modeling.

Molecular mechanics. The concept of force fields, the problem of accounting for electrostatic interactions, the problem of the set of local minima, methods for studying the conformational space: molecular dynamics, simulated annealing, distance geometry. The problem of accounting for the solvent.

The concept of quantum chemical calculation methods (Huckel method, AM 1, PM 3, ab initio and DFT calculations).

3D QSAR and building a pharmacophore model. Approaches to molecular design. Methods for accounting and describing the spatial structure of molecules. 3D QSAR with an unknown structure of a biological target. The method of comparative analysis of the molecular field (CoMFA). The problem of spatial alignment of structures (alignment). The descriptors used in the CoMFA method. Application of the CoMFA method in the analysis of the structure-activity relationship, its advantages and disadvantages. Other 3D QSAR methods.

3D QSAR with a known structure of the biological target. Problems of modeling the interaction of a molecule with a biological target, the concept of molecular docking. The interaction of the enzyme-inhibitor, receptor-ligand intercalation into DNA. Descriptors describing the interaction of a molecule with a biological target and their use in QSAR.

2D and 3D pharmacophores. Advantages and disadvantages of the pharmacophore concept. Methods for searching for pharmacophores. Use of pharmacophores to search for new classes of biologically active compounds. With the use of QSAR descriptors describing the atoms pharmacophore.

Methods for finding new "leader connections": de novo methods and computer programs that implement them. Molecular design based on a well-known pharmacophore. Design methods with a known structure of a biological target (building up a molecule, connecting microfragments).

Inverse problem and generators of chemical structures. The concept of the inverse problem in QSAR. Reconstruction of structures by topological indexes, solving the problem by the example of the Randich index.

6. Методические указания для обучающихся по освоению дисциплины

Освоение дисциплины требует систематического изучения всех тем в той последовательности, в какой они указаны в рабочей программе.

Основными видами учебной работы являются аудиторские занятия. Их цель - расширить базовые знания обучающихся по осваиваемой дисциплине и систему теоретических ориентиров для последующего более глубокого освоения программного материала в ходе самостоятельной работы. Обучающемуся важно помнить, что контактная работа с преподавателем эффективно помогает ему овладеть программным материалом благодаря расстановке необходимых акцентов и удержанию внимания интонационными модуляциями голоса, а также подключением аудио-визуального механизма восприятия информации.

Самостоятельная работа преследует следующие цели:

- закрепление и совершенствование теоретических знаний, полученных на лекционных занятиях;
- формирование навыков подготовки текстовой составляющей информации учебного и научного назначения для размещения в различных информационных системах;
- совершенствование навыков поиска научных публикаций и образовательных ресурсов, размещенных в сети Интернет;
- самоконтроль освоения программного материала.

Обучающемуся необходимо помнить, что результаты самостоятельной работы контролируются преподавателем во время проведения мероприятий текущего контроля и учитываются при промежуточной аттестации.

Обучающимся с ОВЗ и инвалидов предоставляется возможность выбора форм проведения мероприятий текущего контроля, альтернативных формам, предусмотренным рабочей программой дисциплины. Предусматривается возможность увеличения в пределах 1 академического часа времени, отводимого на выполнение контрольных мероприятий.

Процедура оценивания результатов обучения инвалидов и лиц с ограниченными возможностями здоровья по дисциплине предусматривает предоставление информации в формах, адаптированных к ограничениям их здоровья и восприятия информации.

При проведении текущего контроля применяются оценочные средства, обеспечивающие передачу информации, от обучающегося к преподавателю, с учетом психофизиологических особенностей здоровья обучающихся.

7. Перечень учебно-методического обеспечения для самостоятельной работы обучающихся по дисциплине

При самостоятельной работе обучающимся следует использовать:

- конспекты лекций;
- литературу из перечня основной и дополнительной учебной литературы, необходимой для освоения дисциплины (модуля);
- текст лекций на электронных носителях;
- ресурсы информационно-телекоммуникационной сети "Интернет", необходимые для освоения дисциплины;
- лицензионное и свободно распространяемое программное обеспечение из перечня информационных технологий, используемых при осуществлении образовательного процесса по дисциплине;
- методические указания для обучающихся по освоению дисциплины.

8. Перечень основной и дополнительной учебной литературы

Основная:

1. Seetharama D. Satyanarayanajois. Drug Design and Discovery / Seetharama D. Satyanarayanajois // Publisher Name: Humana Press. — 2011. — 284 p. — ISBN 978-1-61779-012-6. — [Электронный ресурс].
<https://link.springer.com/book/10.1007/978-1-61779-012-6>

Дополнительная:

1. Nicholas A. Meanwell. Tactics in Contemporary Drug Design / Nicholas A. Meanwell // Publisher Name: Springer, Berlin, Heidelberg. — 2015. — 394 p. — ISBN 978-3-642-55041-6. — [Электронный ресурс].
<https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-642-55041-6>

2. Padma V. Devarajan. Targeted Drug Delivery : Concepts and Design / Padma V. Devarajan, Sanyog Jain // Publisher Name: Springer, Cham. — 2015. — 790 p. — ISBN 978-3-319-11355-5. — [Электронный ресурс].
<https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-319-11355-5>

3. Jaroslav Kořánek. Structural Bioinformatics Tools for Drug Design / Jaroslav Kořánek, Radka Svobodová; Vašek, Lukáš; Pravda, Karel Berka, Stanislav Geidl, David Sehnal, Michal Otyepka // Publisher Name: Springer, Cham. — 2016. — 144 p. — ISBN 978-3-319-47388-8. — [Электронный ресурс]. <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-319-47388-8>

4. Kunal Roy. A Primer on QSAR/QSPR Modeling / Kunal Roy, Supratik Kar, Rudra Narayan Das // Publisher Name: Springer, Cham. — 2015. — 121 p. — ISBN 978-3-319-17281-1. — [Электронный ресурс].
<https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-319-17281-1>

9. Перечень ресурсов сети Интернет, необходимых для освоения дисциплины

При освоении дисциплины использование ресурсов сети Интернет не предусмотрено.

10. Перечень информационных технологий, используемых при осуществлении образовательного процесса по дисциплине

Образовательный процесс по дисциплине **Fundamentals of computer modeling and design of medicinal products** предполагает использование следующего программного обеспечения и информационных справочных систем:

- 1) presentation materials (slides on the topics of lectures and practical classes);
 - 2) on-line access to the Electronic Library System (ELS)
 - 3) access to the electronic information and educational environment of the university.
 - 4) testing
 - 5) Internet services and electronic resources (search engines, e-mail, professional thematic chats and forums, audio and video conference systems, online encyclopedias, etc.
 - 6) programs R CRAN 3.6.0; Python 3.6; Open3D-QSAR; AutoDock Vina (freely available)
- 1) presentation materials (slides on the topics of lectures and practical classes);
 - 2) online access to the Electronic Library System (ELS)
 - 3) access to the electronic information and educational environment of the university.
 - 4) testing
 - 5) Internet services and electronic resources (search engines, e-mail, professional thematic chats and forums, audio and video conferencing systems, online encyclopedias, etc.
 - 6) programs R CRAN 3.6.0; Python 3.6; Open3D-QSAR; AutoDock Vina (freely available)

При освоении материала и выполнении заданий по дисциплине рекомендуется использование материалов, размещенных в Личных кабинетах обучающихся ЕТИС ПГНИУ (**student.psu.ru**).

При организации дистанционной работы и проведении занятий в режиме онлайн могут использоваться:

система видеоконференцсвязи на основе платформы BigBlueButton (<https://bigbluebutton.org/>).

система LMS Moodle (<http://e-learn.psu.ru/>), которая поддерживает возможность использования текстовых материалов и презентаций, аудио- и видеоконтент, а так же тесты, проверяемые задания, задания для совместной работы.

система тестирования Indigo (<https://indigotech.ru/>).

11. Описание материально-технической базы, необходимой для осуществления образовательного процесса по дисциплине

For lectures: An auditorium equipped with presentation equipment (projector, screen, computer / laptop) with appropriate software, chalk or marker board.

For practical training: An auditorium equipped with presentation equipment (projector, screen, computer / laptop) with appropriate software, chalk or marker board.

For self-study: An auditorium for independent work, equipped with computers with the ability to connect to the Internet, provided with access to the electronic information and educational environment of the university.

Premises of the Scientific Library of Perm State National Research University

For monitoring: Auditorium equipped with presentation equipment (projector, screen, computer / laptop) with appropriate software, chalk or marker board.

For group consultations: An auditorium equipped with presentation equipment (projector, screen, computer / laptop) with appropriate software, chalk or marker board.

Помещения научной библиотеки ПГНИУ для обеспечения самостоятельной работы обучающихся:

1. Научно-библиографический отдел, корп.1, ауд. 142. Оборудован 3 персональными компьютерами с доступом к локальной и глобальной компьютерным сетям.

2. Читальный зал гуманитарной литературы, корп. 2, ауд. 418. Оборудован 7 персональными компьютерами с доступом к локальной и глобальной компьютерным сетям.

3. Читальный зал естественной литературы, корп.6, ауд. 107а. Оборудован 5 персональными компьютерами с доступом к локальной и глобальной компьютерным сетям.

4. Отдел иностранной литературы, корп.2 ауд. 207. Оборудован 1 персональным компьютером с доступом к локальной и глобальной компьютерным сетям.

5. Библиотека юридического факультета, корп.9, ауд. 4. Оборудована 11 персональными компьютерами с доступом к локальной и глобальной компьютерным сетям.

6. Читальный зал географического факультета, корп.8, ауд. 419. Оборудован 6 персональными компьютерами с доступом к локальной и глобальной компьютерным сетям.

Все компьютеры, установленные в помещениях научной библиотеки, оснащены следующим программным обеспечением:

Операционная система ALT Linux;

Офисный пакет Libreoffice.

Справочно-правовая система «КонсультантПлюс»

**Фонды оценочных средств для аттестации по дисциплине
Fundamentals of computer modeling and design of medicinal products**

**Планируемые результаты обучения по дисциплине для формирования компетенции и
критерии их оценивания**

Компетенция	Планируемые результаты обучения	Критерии оценивания результатов обучения
<p>ОПК.2 владеть современными методами естественнонаучных исследований, анализа данных, проектирования</p>	<p>To know the basics of computer modeling and design of medicines using a personal computer. To be able to predict the biological activity of a compound using a personal computer, depending on the structure of the compound. To possess methods for predicting the biological activity of a substance depending on its structure</p>	<p style="text-align: center;">Неудовлетворител The student is not able to use a personal computer to predict the biological activity of a substance depending on the structure of the compound</p> <p style="text-align: center;">Удовлетворительн The student is able to use a personal computer to predict the biological activity of a substance depending on the structure of the compound, but there are significant difficulties when using the program</p> <p style="text-align: center;">Хорошо The student is able to use a personal computer to predict the biological activity of a substance depending on the structure of the compound, but there are minor difficulties when using the program</p> <p style="text-align: center;">Отлично The student is able to use a personal computer to predict the biological activity of a substance depending on the structure of the compound</p>
<p>ПК.21 способность к анализу и публичному представлению научной фармацевтической информации</p>	<p>To know the general principles of presentation of pharmaceutical information. To be able to use a personal computer to consistently present the logic and results of a computational experiment. To possess the term-logical apparatus of the subject area (drug development).</p>	<p style="text-align: center;">Неудовлетворител The student does not know the general principles of pharmaceutical information presentation. Does not know the term-logical apparatus of the subject area (drug development).</p> <p style="text-align: center;">Удовлетворительн The student knows the general principles of presenting pharmaceutical information. He is able to consistently state the logic of the results of a computational experiment using a personal computer. There are serious difficulties with processing the results of a computational experiment. He has a poor command of the term-logical apparatus of the subject area (drug development).</p>

Компетенция	Планируемые результаты обучения	Критерии оценивания результатов обучения
		<p style="text-align: center;">Хорошо</p> <p>The student knows the general principles of presenting pharmaceutical information. He is able to use a personal computer to consistently present the logic and results of a computational experiment. Owns the term-logical apparatus of the subject area (drug development). The difficulties that arise are eliminated after leading questions from the teacher.</p> <p style="text-align: center;">Отлично</p> <p>The student knows the general principles of presenting pharmaceutical information. Able to fully use a personal computer to consistently present the logic and results of a computational experiment. Owns the term-logical apparatus of the subject area (drug development).</p>
<p>ПК.20 готовность к участию во внедрении новых методов и методик в сфере разработки, производства и обращения лекарственных средств</p>	<p>To know: methodological basis in the field of drug development. To be able to: perform a comparison of the effectiveness of techniques. To possess: hardware and software tools for the introduction of new methods and techniques in real cycles of drug development.</p>	<p style="text-align: center;">Неудовлетворител</p> <p>The student does not know the methodological basis in the field of drug development. Does not have the hardware and software tools to implement new methods and techniques in real drug development cycles.</p> <p style="text-align: center;">Удовлетворительн</p> <p>The student knows the methodological basis in the field of drug development. He has little knowledge of the hardware and software tools for implementing new methods and techniques in real drug development cycles. There are serious difficulties in performing a comparison of the effectiveness of the methods.</p> <p style="text-align: center;">Хорошо</p> <p>The student knows the methodological basis in the field of drug development. Has a hardware and software tool base for the introduction of new methods and techniques in real cycles of drug development. Any difficulties in performing a comparison of the effectiveness of the methods are eliminated after leading questions from the teacher.</p> <p style="text-align: center;">Отлично</p> <p>The student knows the methodological basis in the field of drug development. Has a hardware and software tool base for the introduction of new methods and techniques in real cycles of drug development. Fully capable of performing</p>

Компетенция	Планируемые результаты обучения	Критерии оценивания результатов обучения
		Отлично a comparison of the effectiveness of the methods.

Оценочные средства текущего контроля и промежуточной аттестации

Схема доставки : Базовая

Вид мероприятия промежуточной аттестации : Зачет

Способ проведения мероприятия промежуточной аттестации : Оценка по дисциплине в рамках промежуточной аттестации определяется на основе баллов, набранных обучающимся на контрольных мероприятиях, проводимых в течение учебного периода.

Максимальное количество баллов : 100

Конвертация баллов в отметки

«отлично» - от 81 до 100

«хорошо» - от 61 до 80

«удовлетворительно» - от 50 до 60

«неудовлетворительно» / «незачтено» менее 50 балла

Компетенция	Мероприятие текущего контроля	Контролируемые элементы результатов обучения
<p>ОПК.2 владеть современными методами естественнонаучных исследований, анализа данных, проектирования</p>	<p>General concept of molecular structure descriptors. Защищаемое контрольное мероприятие</p>	<p>The Gantch method. The concept of substituent constants - Gammet constants, Taft constants, lyophilicity (s, p, Es), steric parameters, molecular refraction. The concept of QSAR based on index approaches. Indicator variables and the Free-Wilson method. Lipophilicity of organic compounds. Molecular graphs and invariants of molecular graphs. Types of descriptors. Topological indexes.</p>
<p>ПК.21 способность к анализу и публичному представлению научной фармацевтической информации</p>	<p>The concept of molecular modeling. Защищаемое контрольное мероприятие</p>	<p>Additive schemes. Computer programs that use substructural approaches. QSAR using substructural methods. Statistical criteria: correlation coefficient R, standard deviation s, Fisher criterion F. Factor analysis. The use of neural networks in QSAR. Molecular mechanics.</p>
<p>ПК.20 готовность к участию во внедрении новых методов и методик в сфере разработки, производства и обращения лекарственных средств</p>	<p>Inverse problem and generators of chemical structures. The concept of the inverse problem in QSAR. Итоговое контрольное мероприятие</p>	<p>Classic QSAR. Descriptors of the molecular structure. Substructural QSAR methods. Computer programs that use substructural approaches. Statistical methods used in QSAR. The concept of molecular modeling. The inverse problem in QSAR.</p>

Спецификация мероприятий текущего контроля

General concept of molecular structure descriptors.

Продолжительность проведения мероприятия промежуточной аттестации: **2 часа**

Условия проведения мероприятия: **в часы самостоятельной работы**

Максимальный балл, выставляемый за мероприятие промежуточной аттестации: **30**

Проходной балл: **15**

Показатели оценивания	Баллы
Knowledge of indices based on physical and chemical characteristics - atomic electronegatives, charges, characteristics of donors and acceptors of hydrogen bonds, inductive constants, etc.	4
Knowledge of the Gantch method, concepts of substituent constants-Gammet, Taft constants, lipophilicity (s, p, Es), steric parameters, molecular refraction	4
Knowledge of substructural approaches to the calculation of lipophilicity	4
Knowledge of the concept of quantum chemical descriptors, their characteristics	4
Knowledge of the role of lipophilicity in the manifestation of bioactivity, the Leo-Ganch method, the Recker method and its modification, additional parameterization of the Recker scheme	4
Knowledge of the concept of molecular graphs and invariants of molecular graphs	4
Knowledge of computer programs for calculating lipophilicity, the basic principles of their work, the methods used	3
Knowledge of the types of descriptors, the concept of topological indices	3

The concept of molecular modeling.

Продолжительность проведения мероприятия промежуточной аттестации: **2 часа**

Условия проведения мероприятия: **в часы самостоятельной работы**

Максимальный балл, выставляемый за мероприятие промежуточной аттестации: **30**

Проходной балл: **15**

Показатели оценивания	Баллы
Knowledge of the methods for the selection of descriptors of orthogonal descriptors, methods of cross-validation	3
Knowledge of 3D QSAR with a known structure of a biological target	3
Knowledge of 3D QSAR and pharmacophore model construction	3
Knowledge of 2D and 3D pharmacophores, advantages and disadvantages of the pharmacophore concept	3
Knowledge of multiple linear regression, step-by-step regression, iterative variants of step-by-step regression, methods of group accounting of arguments, genetic algorithms	2
Knowledge of design methods with a known structure of a biological target	2
Knowledge of the DARC / PELCO Dubois method, positional analysis (Magi), molecular field topology analysis method	2
Knowledge of neural network architecture, neural network training, methods for preventing network over-training	2
Knowledge of neural networks in QSAR	2
Knowledge of additive schemes, problems of topological alignment of structures	2

Inverse problem and generators of chemical structures. The concept of the inverse problem in

QSAR.

Продолжительность проведения мероприятия промежуточной аттестации: **4 часа**

Условия проведения мероприятия: **в часы самостоятельной работы**

Максимальный балл, выставляемый за мероприятие промежуточной аттестации: **40**

Проходной балл: **20**

Показатели оценивания	Баллы
Answer to the additional questions of the second ticket question	10
Full answer to the first question of the ticket	10
Full answer to the second question of the ticket	10
Answer to the additional questions of the first question of the ticket	10