

**КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА**

Інститут високих технологій

Кафедра молекулярної біотехнології та біоінформатики



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Заступник директора
з науково-педагогічної роботи
Галина ГРАБЧУК

« 03 » 2021 року
протокол 09

РОБОЧА ПРОГРАМА НАВЧАЛЬНОЇ ДИСЦИПЛІНИ

Computational Drug Discovery and Development

(повна назва дисципліни)

для студентів

галузь знань	09 Біологія <i>(шифр і назва)</i>
спеціальність	091 Біологія <i>(шифр і назва спеціальності)</i>
освітній рівень	магістр <i>(молодший бакалавр, бакалавр, магістр)</i>
освітня програма	Біоінформатика та структурна біологія <i>(назва освітньої програми)</i>
вид дисципліни	<u>вибіркова</u>

Форма навчання	денна
Навчальний рік	2021/2022
Семестр	3
Кількість кредитів ECTS	4.0
Мова викладання, навчання та оцінювання	українська
Форма заключного контролю	іспит

Викладач: Нипорко Олексій Юрійович, к.б.н., завідувач кафедри молекулярної біології та біоінформатики

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

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

КИЇВ – 2021

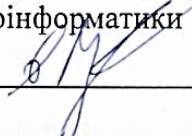
Розробники:

Нипорко Олексій Юрійович, к.б.н., завідувач кафедри молекулярної біології та біоінформатики

Старосила Сергій Анатолійович, к.б.н., технічний директор компанії «Рецептор AI»

«ЗАТВЕРДЖЕНО»

Завідувач кафедри молекулярної біотехнології та біоінформатики

 Олексій НИПОРКО


Протокол № 4 від «05» лютого 2021р.

Схвалено науково - методичною комісією

«Інституту високих технологій»

Київського національного університету імені Тараса Шевченка

Протокол від «05» 03 2021 року № 3

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

«05» 03 2021 року

ВСТУП

1. Мета дисципліни – ознайомлення студентів з комп'ютерними методами розробки ліків та навчання базовим навичками використання сучасних типових алгоритмів та програмних середовищ у цій галузі.

2. Попередні вимоги до опанування або вибору навчальної дисципліни (за наявності):

1. Мати базові знання з молекулярної біології та біохімії.
2. Мати базові знання з вищої математики та математичного аналізу.
3. Володіти елементарними навичками складання алгоритмів та програмування на поширених мовах програмування.

3. Анотація навчальної дисципліни:

Предметом навчальної дисципліни є комп'ютерні методи розробки ліків, що використовуються в сучасній медичній хімії для ідентифікації молекулярної мішені, розробки біологічно активних хімічних сполук щодо неї та оптимізації цих сполук до кандидатів у ліки.

В курсі робиться короткий огляд основних алгоритмів роботи з низькомолекулярними хімічними сполуками та макромолекулами (молекулярні мішені) для розробки ліків, а також детально розглядаються найбільш поширені підходи ліганд- і рецепторно-орієнтованого моделювання, зокрема молекулярний докінг, фармакофорне моделювання і машинне навчання.

4. Завдання (навчальні цілі):

Навчання дисципліні має на меті розвинути у студентів такі компетентності:

ЗК2. Здатність генерувати нові ідеї (креативність).

СК1. Здатність до поглиблення теоретичних та методологічних знань у галузі біологічних наук і на межі предметних галузей.

СК2. Здатність застосовувати знання у професійній діяльності з урахуванням новітніх досягнень, у т.ч. для дослідницької роботи.

СК3. Здатність використовувати знання й практичні навички в галузі біологічних наук та на межі предметних галузей для виконання професійних завдань, у т.ч. для дослідження різних рівнів організації живих організмів, біологічних явищ і процесів

СК4. Навички аргументованого ведення дискусії та спілкування в галузі біологічних наук і на межі предметних галузей.

СК11. Вміння формулювати задачі моделювання, створювати моделі об'єктів і процесів у живих організмах та їхніх компонентах із використанням математичних методів й інформаційних технологій.

5. Результати навчання за дисципліною:

Результат навчання (1. знати; 2. вміти; 3. комунікація; 4. автономність та відповідальність)		Форми (та/або методи і технології) викладання і навчання	Методи оцінювання та пороговий критерій оцінювання (за необхідності)	Відсоток у підсумковій оцінці з дисципліни
Код	Результат навчання			
1.1	Знати основні комп'ютерні методи розробки ліків та етапи розробки ліків.	Лекції	Модульна контрольна робота: 1 запитання	5%
1.2	Знати основні рецепторно-орієнтовані алгоритми, розуміти межі їх застосовності, точність.	Лекції	Модульна контрольна робота: 2-3 запитання	10%
1.3	Знати основні ліганд-орієнтовані алгоритми, розуміти межі їх застосовності, точність.	Лекції	Модульна контрольна робота: 4-5 запитання	10%
1.4	Знати перелік задач сучасної медичної хімії, до розв'язання яких застосовуються комп'ютерні методи розробки ліків	Самостійна робота студента	Доповідь під час інтерактивних лекцій: зміст	7%

2.1	Вміти застосовувати спеціальне програмне забезпечення для розв'язання задач медичної хімії	Практичні роботи	Семестрова робота студента: опис результатів	32%
3.1	Вміти донести інформацію про постановку задач сучасної медичної хімії та методи їх розв'язання до аудиторії.	Самостійна робота студента	Доповідь під час інтерактивних лекцій: якість представлення	5%
4.1	Прийняти і обґрунтувати рішення щодо вибору методу.	Інтерактивні лекції, практичні заняття, самостійна робота студента	Семестрова робота студента: обґрунтування методів Розв'язання задачі на модульній контрольній роботі	16% 15%

6. Співвідношення результатів навчання дисципліни із програмними результатами навчання

Результати навчання дисципліни	1.1	1.2	1.3	1.4	2.1	3.1	4.1
Програмні результати навчання							
ПРН2. Використовувати бібліотеки, інформаційні бази даних, інтернет ресурси для пошуку необхідної інформації.				+	+	+	+
ПРН4. Представляти результати наукової роботи письмово (у вигляді звіту, наукових публікацій тощо) та усно (у формі доповідей та захисту звіту) з використанням сучасних технологій, коректно вести дискусію.	+	+	+		+		
ПРН6. Знати основні правила біологічної етики, біобезпеки, біозахисту, основні підходи до оцінки ризиків за умов застосування новітніх біологічних, біотехнологічних і медико-біологічних методів та технологій.					+		+
ПРН11. Вміти проводити статистичну обробку, аналіз та узагальнення отриманих експериментальних даних із використанням програмних засобів та сучасних інформаційних технологій, що використовують в галузі біології.					+		+
ПРН12. Знати і аналізувати принципи структурно-функціональної організації, механізмів регуляції та адаптації організмів.	+	+	+	+	+		+
ПРН16. Застосовувати педагогічні технології на рівні достатньому для реалізації розроблених програм навчальних дисциплін за спеціалізацією у вищих навчальних закладах.	+	+	+	+	+	+	+

7. Схема формування оцінки.

7.1 Форми оцінювання студентів:

- семестрове оцінювання:

1. Самостійна семестрова робота: РН 2.1. - 48 балів/32 бали.

2. Доповідь під час лекції: РН 1.4,3.1 - 12 балів/6 балів.

- підсумкове оцінювання: іспит – 40 балів.

Усього: 100 балів/60 балів.

Оцінювання	Min	Max
Семестрове оцінювання	36	60
Іспит	24	40
Всього	60	100

7.2 Організація оцінювання:

На початку семестру студенти отримують теми для підготовки коротких (3-5 хвилин) доповідей під час проведення лекцій. Починаючи з 2 лекційного заняття студенти роблять свої доповіді із використанням будь-яких методів та форм представлення інформації: зміст доповіді оцінюється з точки зору її новизни, актуальності, науковості (використання наукових джерел інформації) та повноти викладення у 7 балів, а якість донесення інформації до аудиторії – у 5 балів. Мінімум за дане завдання – 6 балів – може бути отримано за умови підготовки доповіді у текстовому форматі з презентацією без усної доповіді під час лекції.

Після другого семінару студенти отримують індивідуальні завдання до семестрової роботи. Кожне завдання складається з 8 частин. Кожна окрема частина присвячена темі окремого семінару з другого по дев'яте. Кожна частина оцінюється в 6 балів: 4 бали за правильність розв'язку та 2 бали за обґрунтування методів розв'язку, викладене у звіті. У випадку помилок у розв'язку завдання студенту дозволяється їх виправити після перевірки. Мінімальну кількість балів студент може отримати у випадку правильного розв'язання усіх завдань без представлення їх письмового обґрунтування.

У кінці семестру після завершення вивчення тем проводиться іспит. Іспит спрямований на визначення рівня знань студентами матеріалів лекцій за весь семестр та вміння застосовувати отримані знання до розв'язання задач. Результати іспиту студенти дізнаються у той самий день. Іспит вважається складеним, якщо студент надав хоча короткі відповіді на 60 % запитань. У цьому випадку він отримує мінімально можливу оцінку за іспит – 24 бали.

Вважається курс пройденим лише за умови успішного виконання кожного з трьох оцінювань хоча б на мінімально можливий бал: підготовку доповіді, розв'язання семестрової роботи та складання іспиту.

7.3 Шкала відповідності оцінок

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

8. Структура навчальної дисципліни. Тематичний план лекцій і лабораторних занять

№ п/п	Назва теми	Кількість годин		
		лекції	семінари	самостійна робота
Частина 1 Теоретичне навчання				
1	Вступ. Тема 1 Вступ. Основні методології, що використовувалися для розробки ліків. Короткий історичний огляд. Предмет медичної хімії. Раціональний дизайн ліків. Проблеми термінології медичної хімії. Поняття хіт-сполуки, сполуки-лідера, кандидату в ліки, ліків; їх основні параметри. Процедури розробки ліків в Україні, США та Європі. Джерела нових ліків для українських фармацевтичних компаній. Роль маркетингових досліджень у розробці ліків. Програмне забезпечення для дизайну ліків.	2		6
2	Тема 2. Шляхи пошуку сполуки-лідера: природні джерела, <i>de novo</i> підхід, високопродуктивний скринінг, біотехнологія. Біологічні препарати і «хімічні ліки». Випадково відкриті ліки. Вивчення ліків-клонів. Пептидоміметики. Проліки і м'які ліки. Хіральний підхід до розробки ліків. Комбінаторна хімія. Віртуальний скринінг. Віртуальний дизайн лігандів на основі просторової структури біомолекули-мішені. Дизайн лігандів з допомогою комп'ютерів. Фрагментно-орієнтований дизайн лігандів. Комбінаторний дизайн лігандів.	2	1	6
3	Тема 3. Загальні принципи раціонального дизайну. Два основні типи раціонального дизайну: ліганд-орієнтований і рецепторно-орієнтований. Поняття «молекулярна мішень». Біологічні молекули, які використовуються як молекулярні мішені. Основні ознаки <i>drugable</i> -мішені. Різні варіанти блокування і активування молекулярних мішеней. Етапи розробки ліків і застосування комп'ютерного моделювання на кожному з них. Попередній етап розробки ліків (<i>Pre-discovery</i>). Ідентифікація і валідація мішені. Винайдення ліків (<i>Drug Discovery</i>): ідентифікація сполук-хітів, оптимізація хітів до сполук-лідерів, оптимізація лідерних сполук. Доклінічні та клінічні випробування препарату.	2	1	6
4	Тема 4. Бази даних, потрібні для комп'ютерного дизайну ліків. <i>Protein Data Bank</i> . <i>ChEMBL</i> . Реальні і віртуальні хімічні колекції сполук. <i>ZINC</i> . <i>Epatine Real Database</i> . Методи генерування віртуальних сполук – комбінаторний підхід на основі реагентів і хімічних реакцій, генеративні штучні нейронні мережі. Методи фільтрування і підготовки сполук для віртуального скринінгу. Ультравеликі бази хімічних сполук та підходи до їх швидкого скринінгу. Фокусовані бібліотеки сполук.	2	1	5
5	Тема 5. Дизайн ліків на основі структури мішені (рецепторно-орієнтований підхід). Підготовка структури молекулярної мішені. Гомологічне моделювання. <i>AlphaFold</i> . Оптимізація та оцінка гомологічної моделі. Бази даних гомологічних моделей. Виявлення сайту зв'язування у молекулярній мішені: геометричний метод, методи на основі молекулярної динаміки, енергетичні підходи. Порівняння сайтів зв'язування. Представлення малих молекул і мішені для молекулярного докінгу.	2		5
6	Тема 6. Молекулярний докінг: гнучкий, напівгнучкий, жорсткий. Алгоритми докінгу: систематичні методи, молекулярно-динамічні методи, метод Монте-Карло, генетичні алгоритми, врахування рухливості мішені при докінгу. Оціночні функції для комплексів лігандів з білками та особливості їх застосування: силове поле або скоринг на основі молекулярної динаміки, емпіричні скорингові функції, скорингова функція на основі консенсусу.	2	1	6
7	Тема 7. Високопродуктивний віртуальний скринінг на основі структури мішені. Атомно-деталізований докінг з високою роздільною здатністю Охарактеризування сайту зв'язування. <i>de</i>	2		6

	<i>ново дизайн лігандів. Застосування гібридних методів, що є комбінаціями кількох методів, для покращення ефективності дизайну ліків. Способи оцінки комп'ютерних методів дизайну ліків.</i>			
8	Тема 8. Молекулярна динаміка. Квантово-хімічні обчислення.	2	1	6
9	Тема 9. Дизайн ліків на основі структури ліганду (ліганд-орієнтований підхід). Молекулярні дескриптори, їх особливості: функціональні групи, передбачення фізико-хімічних властивостей, перетворення властивостей у дескриптори. Вибір оптимальних дескрипторів. Молекулярний фінггерпринт і пошуки схожості. Пошуки схожості в комп'ютерному дизайні ліків на основі структури ліганду. Кількісні моделі «структура – функція» (QSAR). 3D, 4D та 5D дескриптори.	2	1	6
10	Тема 10. Фармакофорне рецепторно- і ліганд-орієнтоване моделювання. Фармакофорна модель. Поняття фармакофорної точки. Ваги фармакофорних точок. Віртуальний скринінг з допомогою фармакофорної моделі. Розробка інгібіторів, що діють на кілька молекулярних мішеней, на основі фармакофорних моделей.	2	1	6
11	Тема 11. Використання штучного інтелекту та машинного навчання для розробки ліків. Методи машинного навчання. Збір, аналіз, нормалізація і класифікація даних. Баланс класів даних у навчальній вибірці. Аугментація. Обчислення і вибір дескрипторів. Розробка моделей машинного навчання, оцінка їх якості та віртуальний скринінг ними.	2		6
12	Тема 12. Штучні нейронні мережі, їх типи. Застосування нейромереж для віртуального скринінгу, для генерування нових молекул та для розпізнавання і класифікації біологічних чи медичних зображень. Машинне навчання з підкріпленням (Reinforcement learning).	2	1	6
13	Тема 13. Передбачення та оптимізація фармакодинамічних і фармакокінетичних (ADME/Tox – всмоктування (absorption), розподілення (distribution), метаболізм (metabolism), виділення (excretion) і токсичність (toxicological)) властивостей потенційних ліків. Удосконалення сполуки-лідера. Біоізоостеричне заміщення. Передбачення поліфармакологічної дії та небажаного зв'язування з іншими молекулярними мішенями. Комп'ютерні програми й алгоритми для передбачення ADME/Tox.	2	1	6
14	Тема 14. Передбачення успіху клінічних випробовувань. Передбачення лікувальних доз. Ліки-генерики. Моделювання генериків. Моделювання in vitro - in vivo кореляції. Перепрофілювання ліків. Розробка нових ліків за рахунок оптимізації побічної дії існуючих ліків. Використання «поганих» сполук-лідерів.	2		6
15	Модульна контрольна робота		1	
	ВСЬОГО	28	10	82

Загальний обсяг 120 год., в тому числі:

Лекцій – **28 год.**

Семінари - **10 год.**

Самостійна робота - **82 год.**

9. Рекомендовані джерела:

Основна:

1. Kubinyi H. In Search for New Leads. – EFMC – Yearbook, 2003. – P. 14-28.
2. Sliwoski G., Kothiwale S., Meiler J., Lowe E.W. Jr. Computational Methods in Drug Discovery // Pharmacol Rev. – 2014. – 66. – P. 334-395.
3. Graham L. Patrick. An Introduction to Medicinal Chemistry. – Oxford University Press, 2013. – 788 p.

Додаткова:

1. Golub A.G., Yakovenko O.Y., Bdzhola V.G., Sapelkin V.M., Zien P., Yarmoluk S.M. Evaluation of 3-Carboxy-4(1H)-quinolones as Inhibitors of Human Protein Kinase CK2 // J Med Chem. – 2006. – 49(22). – P. 6443-6450.
2. Starosyla S.A., Volynets G.P., Bdzhola V.G., Golub A.G., Protopopov M.V., Yarmoluk S.M. ASK1 pharmacophore model derived from diverse classes of inhibitors // Bioorg Med Chem Lett. – 2014. – 24(18). – P. 4418-4423.
3. Marwin H. S. Segler, Thierry Kogej, Christian Tyrchan, and Mark P. Waller. Generating Focused Molecule Libraries for Drug Discovery with Recurrent Neural Networks // ACS Cent. Sci. – 2018. – 4. – P. 120-131

10. Додаткові ресурси:

1. <https://www.python.org/>
2. <https://scikit-learn.org/stable/index.html>