

**Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования
«Московский физико-технический институт
(национальный исследовательский университет)»**

УТВЕРЖДЕНО

**Директор физтех-школы
прикладной математики и
информатики**

А.М. Райгородский

	Рабочая программа дисциплины (модуля)
по дисциплине:	Математическое моделирование при разработке лекарственных препаратов
по направлению:	Информатика и вычислительная техника
профиль подготовки:	Прикладная математика и информатика Физтех-школа Прикладной Математики и Информатики кафедра вычислительных технологий и моделирования в геофизике и биоматематике
курс:	1
квалификация:	магистр

Семестр, формы промежуточной аттестации: 2 (весенний) - Дифференцированный зачет

Аудиторных часов: 30 всего, в том числе:

лекции: 15 час.

семинары: 15 час.

лабораторные занятия: 0 час.

Самостоятельная работа: 60 час.

Всего часов: 90, всего зач. ед.: 2

Программу составил: Ф.С. Орехов, phd (канд. биол. наук)

Программа обсуждена на заседании кафедры вычислительных технологий и моделирования в геофизике и биоматематике 15.03.2024

Аннотация

При создании новых лекарств математическое моделирование и компьютерная симуляция также обладают рядом преимуществ по сравнению с традиционными методами исследования. Они позволяют теоретически оценить и количественно измерить воздействие вещества на весь организм в целом, даже на те органы и системы, на которые оно напрямую не влияет, но которые могут быть затронуты косвенно из-за сложных и длительных взаимодействий, присущих биологическим системам. В некоторых случаях компьютерный эксперимент, основанный на реальных данных, позволяет предсказать побочные эффекты вещества, которые проявятся только в будущем, хотя и не отменяет этапа доклинических исследований кандидатных лекарств на экспериментальных животных и проведения цикла клинических исследований при его регистрации.

1. Цели и задачи

Цель дисциплины

- цель курса – ознакомить слушателей с основными концепциями и подходами в области рационального дизайна лекарственных препаратов, включая получение навыков работы с распространенными базами данных и форматами представления информации и структуре химических соединений, представлений о молекулярном моделировании, докинге и прочих подходах виртуального скрининга, вычислительных подходах для предсказания свойств химических соединений и их биологической активности.

Задачи дисциплины

- моделирование структуры и динамики молекулярных соединений и белков;
- биоинформатические подходы для поиска перспективных мишеней лекарственных препаратов. Молекулярный докинг;
- высокопроизводительный виртуальный скрининг потенциальных лекарственных препаратов. Построение QSAR моделей;
- применение нейронных сетей для задач молекулярной фармакологии.

2. Перечень формируемых компетенций

Освоение дисциплины направлено на формирование следующих компетенций:

Код и наименование компетенции	Индикаторы достижения компетенции
ОПК-5 Способен и готов к профессиональному росту и руководству коллективом в области информатики и вычислительной техники, толерантно воспринимая социальные, этнические, конфессиональные и культурные различия	ОПК-5.1 Способен работать в коллективе, толерантно воспринимая социальные, этнические, конфессиональные и культурные различия
	ОПК-5.2 Владеет навыком руководства малым коллективом в сфере своей профессиональной деятельности
	ОПК-5.3 Стремится к получению новых знаний, профессиональному и личностному росту
	ОПК-5.4 Способен осуществлять эффективное управление разработкой программных средств и проектов
ПК-2 Понимает и способен применить в научно-исследовательской и прикладной деятельности основные законы естествознания, современный математический аппарат и алгоритмы, современные информационно-коммуникационные технологии	ПК-2.1 Знает основы научно-исследовательской деятельности в области информационных технологий, владеет знанием основ философии и методологии науки; знанием методов научных исследований и навыками их проведения
	ПК-2.2 Умеет применять полученные знания в области фундаментальных научных основ теории информации и решать стандартные задачи в собственной научно-исследовательской деятельности
	ПК-2.3 Имеет практический опыт научно-исследовательской деятельности в области информационно-коммуникационных технологий

ПК-2.4 Владеет методами и алгоритмами решения задач цифровой обработки сигналов, использования сети Интернет, аннотирования, реферирования, библиографического поиска, опыт работы с научными источниками	
ПК-3 Владеет навыками участия в научных дискуссиях, выступления с сообщениями и докладами устного, письменного и виртуального (размещение в информационных сетях) характера, представления материалов собственных исследований	ПК-3.1 Знает основы ведения научной дискуссии и формы устного научного высказывания
	ПК-3.2 Умеет вести корректную дискуссию в области информационных технологий задавать вопросы и отвечать на поставленные вопросы по теме научной работы
	ПК-3.3 Имеет практический опыт участия в научных студенческих конференциях, очных, виртуальных, заочных обсуждениях научных проблем в области информационных технологий

3. Перечень планируемых результатов обучения по дисциплине (модулю)

В результате освоения дисциплины обучающиеся должны

знать:

- методику извлечения и анализа интересующей научно-технической информации по компьютерному дизайну лекарственных соединений, компьютерному поиску и моделированию мишеней лекарственных соединений;
- основные термины и понятия из области рационального компьютерного дизайна лекарственных соединений и молекулярного моделирования;
- основные методы и подходы для поиска перспективных мишеней лекарственных соединений, рационального компьютерного дизайна таких соединений, а также оценки их физико-химических и ADME профилей компьютерными методами.

уметь:

- самостоятельно осуществлять поиск специальной литературы и выбирать эффективные методы решения согласно поставленным прикладным задачам;
- использовать основные методы компьютерного молекулярного моделирования, компьютерного дизайна, высокопроизводительного компьютерного скрининга для поиска новых лекарственных соединений;
- использовать компьютерные методы для оценки физико-химических и ADME профилей химических соединений.

владеть:

- теоретическим материалом для постановки и решения различных задач рационального компьютерного дизайна лекарственных соединений и необходимого для самостоятельной работы;
- методами компьютерного моделирования для решения прикладных задач рационального компьютерного дизайна лекарственных соединений;
- навыками сбора, обработки и анализа необходимой информации для решения поставленной задачи;
- основными методами представления полученных результатов в виде научной статьи, доклада, презентации или лекции.

4. Содержание дисциплины (модуля), структурированное по темам (разделам) с указанием отведенного на них количества академических часов и видов учебных занятий

4.1. Разделы дисциплины (модуля) и трудоемкости по видам учебных занятий

№	Тема (раздел) дисциплины	Трудоемкость по видам учебных занятий, включая самостоятельную работу, час.			
		Лекции	Семинары	Лаборат. работы	Самост. работа

1	Компьютерное представление структур молекул и методы оптимизации их геометрии, химические базы данных. Моделирование структуры и динамики белков.	5	5		15
2	Биоинформатические подходы для поиска перспективных мишеней лекарственных препаратов Молекулярный докинг.	4	4		15
3	Скрининг веществ на основе информации о лиганде: фармакофорный поиск Высокопроизводительный виртуальный скрининг потенциальных лекарственных препаратов.	3	3		15
4	Построение QSAR моделей. Применение нейронных сетей для задач молекулярной фармакологии.	3	3		15
Итого часов		15	15		60
Подготовка к экзамену		0 час.			
Общая трудоёмкость		90 час., 2 зач.ед.			

4.2. Содержание дисциплины (модуля), структурированное по темам (разделам)

Семестр: 2 (Весенний)

1. Компьютерное представление структур молекул и методы оптимизации их геометрии, химические базы данных. Моделирование структуры и динамики белков.

Источники информации о пространственной структуре молекул. Подходы к моделированию молекул на основе классической и квантовой механики. Силовые поля. Оптимизация геометрии молекул, анализ конформационного пространства.

Источники информации о структуре белков и белковых комплексов. Построение молекулярных моделей белков de novo и по гомологии. Общие представления о методе молекулярной динамики.

2. Биоинформатические подходы для поиска перспективных мишеней лекарственных препаратов Молекулярный докинг.

Анализ омиксных данных для поиска перспективных белковых мишеней для лекарственных препаратов. Анализ дифференциальной экспрессии генов и сигнальных путей.

Сущность метода молекулярного докинга и его проблемы. Алгоритмы молекулярного докинга. Оценочные функции.

3. Скрининг веществ на основе информации о лиганде: фармакофорный поиск
Высокопроизводительный виртуальный скрининг потенциальных лекарственных препаратов.

Понятие фармакофора. Методы совмещения молекул.

Подготовка библиотек соединений для виртуального скрининга. Фильтрация результатов виртуального скрининга.

4. Построение QSAR моделей. Применение нейронных сетей для задач молекулярной фармакологии.

Сущность QSAR. Прямая и обратная задачи. Молекулярные дескрипторы. Надежность QSAR моделей.

Общий обзор методов машинного обучения и искусственного интеллекта. Подходы к представлению структуры молекул, фингерпринты. Применение нейронных сетей для предсказания физико-химических и ADME свойств молекул. Примеры применения генеративных сетей (GAN) для генерации новых соединений с заданными свойствами.

5. Описание материально-технической базы, необходимой для осуществления образовательного процесса по дисциплине (модулю)

Аудитория с проектором.

Обеспечение самостоятельной работы.

Открытые базы данных, научные журналы по подписке ИВМ РАН, специализированная библиотека ИВМ РАН по физике атмосферы и океана, электронные курсы лекций и электронная библиотека ИВМ РАН.

6. Перечень рекомендуемой литературы

Основная литература

1. Х.-Д. Хельте [и др.] Молекулярное моделирование: теория и практика Molecular Model-ing : Basic Principles and Applications; пер. с англ. А. А. Олиференко [и др.] ; под ред. В. А. Палюлина, Е. В. Радченко. — 2-е изд. — [Научное изд.] .— М. : БИНОМ. Лаб. знаний, 2013. — 318 с. : ил.-Библиогр.: с.310-313. - 1000 экз. - ISBN 5-9963-1070-8 (в пер.)

Дополнительная литература

1. Шайтан К.В., Терешкина К.Б. Молекулярная динамика белков и пептидов. Методическое пособие // Ойкос Москва, 2004, 103 с, ISBN: 5-902657-03-2, <https://istina.msu.ru/publications/book/10136512/>
2. Young, D.C. Computational drug design: a guide for computational and medicinal chemists / D.C. Young. – N.Y. : Wiley, 2009. – 344 p.

7. Перечень ресурсов информационно-телекоммуникационной сети "Интернет", необходимых для освоения дисциплины (модуля)

1. http://openbabel.org/wiki/Main_Page
2. <http://www.wwpdb.org/>

8. Перечень информационных технологий, используемых при осуществлении образовательного процесса по дисциплине (модулю), включая перечень необходимого программного обеспечения и информационных справочных систем (при необходимости)

1. http://openbabel.org/wiki/Main_Page
2. <http://www.wwpdb.org/>

9. Методические указания для обучающихся по освоению дисциплины (модуля)

Студент, изучающий дисциплину, должен с одной стороны, овладеть общим понятийным аппаратом, а с другой стороны, должен научиться применять теоретические знания на практике. В результате изучения дисциплины студент должен знать основные определения, понятия, аксиомы, алгоритмы.

Успешное освоение курса требует напряжённой самостоятельной работы студента. В программе курса приведено минимально необходимое время для работы студента над темой. Самостоятельная работа включает в себя:

- чтение и конспектирование рекомендованной литературы;
- проработку учебного материала (по конспектам лекций, учебной и научной литературе), подготовку ответов на вопросы, предназначенных для самостоятельного изучения, доказательство отдельных утверждений, свойств;

– подготовку к дифференцированному зачету.

Руководство и контроль за самостоятельной работой студента осуществляется в форме индивидуальных консультаций.

Важно добиться понимания изучаемого материала, а не механического его запоминания. При затруднении изучения отдельных тем, вопросов, следует обращаться за консультациями к лектору.

ОЦЕНОЧНЫЕ МАТЕРИАЛЫ ПО ДИСЦИПЛИНЕ (МОДУЛЮ)

по направлению:	Информатика и вычислительная техника
профиль подготовки:	Прикладная математика и информатика Физтех-школа Прикладной Математики и Информатики кафедра вычислительных технологий и моделирования в геофизике и биоматематике
курс:	<u>1</u>
квалификация:	магистр
Семестр, формы промежуточной аттестации: 2 (весенний) - Дифференцированный зачет	
Разработчик:	Ф.С. Орехов, phd (канд. биол. наук)

1. Компетенции, формируемые в процессе изучения дисциплины

Код и наименование компетенции	Индикаторы достижения компетенции
ОПК-5 Способен и готов к профессиональному росту и руководству коллективом в области информатики и вычислительной техники, толерантно воспринимая социальные, этнические, конфессиональные и культурные различия	ОПК-5.1 Способен работать в коллективе, толерантно воспринимая социальные, этнические, конфессиональные и культурные различия
	ОПК-5.2 Владеет навыком руководства малым коллективом в сфере своей профессиональной деятельности
	ОПК-5.3 Стремится к получению новых знаний, профессиональному и личностному росту
	ОПК-5.4 Способен осуществлять эффективное управление разработкой программных средств и проектов
ПК-2 Понимает и способен применить в научно-исследовательской и прикладной деятельности основные законы естествознания, современный математический аппарат и алгоритмы, современные информационно-коммуникационные технологии	ПК-2.1 Знает основы научно-исследовательской деятельности в области информационных технологий, владеет знанием основ философии и методологии науки; знанием методов научных исследований и навыками их проведения
	ПК-2.2 Умеет применять полученные знания в области фундаментальных научных основ теории информации и решать стандартные задачи в собственной научно-исследовательской деятельности
	ПК-2.3 Имеет практический опыт научно-исследовательской деятельности в области информационно-коммуникационных технологий
	ПК-2.4 Владеет методами и алгоритмами решения задач цифровой обработки сигналов, использования сети Интернет, аннотирования, реферирования, библиографического поиска, опыт работы с научными источниками
ПК-3 Владеет навыками участия в научных дискуссиях, выступления с сообщениями и докладами устного, письменного и виртуального (размещение в информационных сетях) характера, представления материалов собственных исследований	ПК-3.1 Знает основы ведения научной дискуссии и формы устного научного высказывания
	ПК-3.2 Умеет вести корректную дискуссию в области информационных технологий задавать вопросы и отвечать на поставленные вопросы по теме научной работы
	ПК-3.3 Имеет практический опыт участия в научных студенческих конференциях, очных, виртуальных, заочных обсуждениях научных проблем в области информационных технологий

2. Показатели оценивания компетенций

В результате изучения дисциплины «Математическое моделирование при разработке лекарственных препаратов» обучающийся должен:

знать:

- методику извлечения и анализа интересующей научно-технической информации по компьютерному дизайну лекарственных соединений, компьютерному поиску и моделированию мишеней лекарственных соединений;
- основные термины и понятия из области рационального компьютерного дизайна лекарственных соединений и молекулярного моделирования;
- основные методы и подходы для поиска перспективных мишеней лекарственных соединений, рационального компьютерного дизайна таких соединений, а также оценки их физико-химических и ADME профилей компьютерными методами.

уметь:

- самостоятельно осуществлять поиск специальной литературы и выбирать эффективные методы решения согласно поставленным прикладным задачам;
- использовать основные методы компьютерного молекулярного моделирования, компьютерного дизайна, высокопроизводительного компьютерного скрининга для поиска новых лекарственных соединений;
- использовать компьютерные методы для оценки физико-химических и ADME профилей химических соединений.

владеть:

- теоретическим материалом для постановки и решения различных задач рационального компьютерного дизайна лекарственных соединений и необходимого для самостоятельной работы;
- методами компьютерного моделирования для решения прикладных задач рационального компьютерного дизайна лекарственных соединений;
- навыками сбора, обработки и анализа необходимой информации для решения поставленной задачи;
- основными методами представления полученных результатов в виде научной статьи, доклада, презентации или лекции.

3. Перечень типовых (примерных) вопросов, заданий, тем для подготовки к текущему контролю

С целью контроля освоения обучающимися учебного материала проводится устный опрос в начале занятия по теме прошлой лекции или в конце занятия по пройденной теме.

4. Перечень типовых (примерных) вопросов и тем для проведения промежуточной аттестации обучающихся

1. Какую величину (величины), как правило, используют для количественного описания взаимодействия между биологической мишенью и лигандом?
2. Что из нижеперечисленного относится к ключевым межмолекулярным взаимодействиям, отвечающим за формирования белок-лигандных комплексов?
 - водородные связи;
 - ковалентные связи;
 - силы Ван-дер-Ваальса;
 - ионные связи.
3. Выберите две основных стратегии компьютерного дизайна лекарств.
4. Расскажите, что такое молекулярный докинг и фармакофорный поиск?
5. Понятие виртуальный скрининг и QSAR, чем отличаются?
6. Для какого типа молекулярных взаимодействий характерны наибольшие энергии?
7. Какие типы молекулярных взаимодействий зависят от взаимной ориентации атомов, участвующих в этих взаимодействиях?
8. Критическое изложение материала научных публикаций по моделированию при разработке лекарственных препаратов (в том числе с помощью презентаций и с использованием данных расчетов программных комплексов).
9. Какие типы молекулярных взаимодействий зависят от взаимной ориентации атомов, участвующих в этих взаимодействиях?
10. Для какого типа молекулярных взаимодействий характерны наибольшие энергии?

Критерии оценивания

Оценка отлично 10 баллов - выставляется студенту, показавшему всесторонние, систематизированные, глубокие знания учебной программы дисциплины, проявляющему интерес к данной предметной области, продемонстрировавшему умение уверенно и творчески применять их на практике при решении конкретных задач, свободное и правильное обоснование принятых решений.

Оценка отлично 9 баллов - выставляется студенту, показавшему всесторонние, систематизированные, глубокие знания учебной программы дисциплины и умение уверенно применять их на практике при решении конкретных задач, свободное и правильное обоснование принятых решений.

Оценка отлично 8 баллов - выставляется студенту, показавшему всесторонние, систематизированные, глубокие знания учебной программы дисциплины и умение уверенно применять их на практике при решении конкретных задач, правильное обоснование принятых решений, с некоторыми недочетами.

Оценка хорошо 7 баллов - выставляется студенту, если он твердо знает материал, грамотно и по существу излагает его, умеет применять полученные знания на практике, но недостаточно грамотно обосновывает полученные результаты.

Оценка хорошо 6 баллов - выставляется студенту, если он твердо знает материал, грамотно и по существу излагает его, умеет применять полученные знания на практике, но допускает в ответе или в решении задач некоторые неточности.

Оценка хорошо 5 баллов - выставляется студенту, если он в основном знает материал, грамотно и по существу излагает его, умеет применять полученные знания на практике, но допускает в ответе или в решении задач достаточно большое количество неточностей.

Оценка удовлетворительно 4 балла - выставляется студенту, показавшему фрагментарный, разрозненный характер знаний, недостаточно правильные формулировки базовых понятий, нарушения логической последовательности в изложении программного материала, но при этом он освоил основные разделы учебной программы, необходимые для дальнейшего обучения, и может применять полученные знания по образцу в стандартной ситуации.

Оценка удовлетворительно 3 балла - выставляется студенту, показавшему фрагментарный, разрозненный характер знаний, допускающему ошибки в формулировках базовых понятий, нарушения логической последовательности в изложении программного материала, слабо владеет основными разделами учебной программы, необходимыми для дальнейшего обучения и с трудом применяет полученные знания даже в стандартной ситуации.

Оценка неудовлетворительно 2 балла - выставляется студенту, который не знает большей части основного содержания учебной программы дисциплины, допускает грубые ошибки в формулировках основных принципов и не умеет использовать полученные знания при решении типовых задач.

Оценка неудовлетворительно 1 балл - выставляется студенту, который не знает основного содержания учебной программы дисциплины, допускает грубейшие ошибки в формулировках базовых понятий дисциплины и вообще не имеет навыков решения типовых практических задач.

5. Методические материалы, определяющие процедуры оценивания знаний, умений, навыков и (или) опыта деятельности

Во время проведения дифференцированного зачёта обучающиеся могут пользоваться программой дисциплины, а также справочной литературой, вычислительной техникой, конспектами лекций.

Дифференцированный зачёт проводится путем организации специального опроса, проводимого в устной форме.