




МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Дальневосточный федеральный университет»
(ДФУ)

ШКОЛА ЕСТЕСТВЕННЫХ НАУК

«СОГЛАСОВАНО»
Руководитель ОП


М. С. Васильева
«15» 09 2017 г.

«УТВЕРЖДАЮ»
Заведующий кафедрой органической химии


М.Е. Жидков
«16» 09 2017 г.



РАБОЧАЯ ПРОГРАММА УЧЕБНОЙ ДИСЦИПЛИНЫ

Медицинская химия с элементами комбинаторики

Направление подготовки 04.04.01 Химия

магистерская программа «Органическая, элементоорганическая и биоорганическая химия»

Форма подготовки очная

курс 2 семестр 3
лекции 4 час.
практические занятия ___ час.
лабораторные работы 38 час.
в том числе с использованием МАО лек.4 /лаб. 0 час.
в том числе в электронной форме лек. ___/пр. ___/лаб. ___ час.
всего часов аудиторной нагрузки 93 час.
в том числе с использованием МАО 4 час.
в том числе контролируемая самостоятельная работа 51 час.
в том числе в электронной форме ___ час.
самостоятельная работа 87 час.
в том числе на подготовку к экзамену 36 час.
курсовая работа / курсовой проект _____ семестр
зачет _____ семестр
экзамен 3 семестр

Рабочая программа составлена в соответствии с требованиями образовательного стандарта, самостоятельно устанавливаемого ДВФУ, утвержденного приказом ректора ДВФУ № 12-13-592 от 04.04.2016.

Рабочая программа обсуждена на заседании кафедры органической химии, протокол № 724(13/17) от «15» сентября 2017г.

Заведующий кафедрой органической химии Жидков М.Е.
Составитель: к.х.н. Жидков М.Е.

Оборотная сторона титульного листа РПУД

I. Рабочая программа пересмотрена на заседании кафедры:

Протокол от « _____ » _____ 20__ г. № _____

Заведующий кафедрой _____
(подпись) (И.О. Фамилия)

II. Рабочая программа пересмотрена на заседании кафедры:

Протокол от « _____ » _____ 20__ г. № _____

Заведующий кафедрой _____
(подпись) (И.О. Фамилия)

ABSTRACT

Master's degree in 04.04.01 Chemistry.

Master's Program "Organic, organoelemental and bioorganic chemistry".

Course title: Medicinal chemistry with elements of combinatorics.

Variable part of Block, 5 credits.

Instructor: Maxim E. Zhidkov, PhD, Assistant professor.

At the beginning of the course a student should be able to have the following preliminary competences:

- ability to use the acquired knowledge of theoretical bases of fundamental chemistry during professional activities;
- possession of skills in chemical experiment, the main synthetic and analytical methods of production and investigation of chemical substances and reactions;
 - ability to use the basic laws of natural sciences in professional activities;
 - ability to perform common operations of the proposed methods;
 - knowledge of fundamental chemical concepts;
 - ability to apply basic laws of natural science and the laws of development of the chemical sciences in the analysis of the results;
- possession of methods for the safe handling of chemical materials, taking into account their physical and chemical properties.

Learning outcomes:

GPC-2. usage of modern computer technologies in planning studies, receiving and processing results of scientific experiments, collecting, processing, storage, presentation and transmission of scientific information.

SPC-2. possession of theory and practical skills in the chosen field of chemistry.

Course description:

Course description: The **goal** of the study of this discipline is to form students' professional competencies needed to carry out researches in the field of elaboration of new medicines. The **tasks** of this discipline are:

- to master the theoretical foundations and methodologies of combinatorial synthesis as the method of identifying novel biologically active substances;

- to generate basic knowledge about the principles and algorithms of computer modeling of the interaction of small molecules with therapeutic targets, facilitating the optimization of biologically active substances, as well as to assess the contribution of individual structural fragments of molecules in the formation of their biological activities.

- to learn mathematical apparatus of QSAR, allowing the establishment of structure - biological activity relationship in a series of tested substances for creation of the most active compounds.

Main course literature:

1. Holtje H.-D., Sippl W., Rognan D., Folkers G. Molecular Modeling Basic Principles and Applications.- M.: BINOM, 2015.- 318 p (rus), Access: <http://lib.dvfu.ru:8080/lib/item?id=chamo:288823&theme=FEFU>

2. Frenkel D., Smith B. Prinsipi komputernogo modelirovania molekularnich sismem. Ot algoritmov k prilogeniaym [Principles of computer simulation of molecular systems. From algorithms to applications]- M: Nauchnii mir, 2013.- 559 p., Access: <http://lib.dvfu.ru:8080/lib/item?id=chamo:703930&theme=FEFU>

3. The Practice of Medicinal Chemistry / ed. by Camille G. Wermuth .- San Diego, California San Francisco, California New York : Academic Press, 2013.- 968 c. <http://lib.dvfu.ru:8080/lib/item?id=chamo:102376&theme=FEFU>

Form of final knowledge control: **an exam.**

Аннотация к рабочей программе дисциплины «Медицинская химия с элементами комбинаторики»

Дисциплина «Медицинская химия с элементами комбинаторики» разработана для студентов 2-го курса по направлению подготовки 04.04.01 «Химия», магистерская программа «Органическая, элементоорганическая и биоорганическая химия».

Дисциплина «Медицинская химия с элементами комбинаторики» входит в дисциплины по выбору вариативной части учебного плана ОПОП. Общая трудоемкость освоения дисциплины составляет 5 зачетных единиц, 180 часов. Учебным планом предусмотрены лекционные (4 час.) и лабораторные (38 часов) занятия, самостоятельная работа (87 часов из которых 36 часов отводится на экзамен). Дисциплина реализуется на 2 курсе в 3 семестре.

В рамках данной дисциплины рассматриваются основные методы направленного создания новых лекарственных препаратов, включая комбинаторную химию, математический аппарат QSAR (количественная зависимость структура – активность), а также основы методов молекулярного моделирования для предсказания биологической активности органических соединений. Данный курс неразрывно связан со следующими дисциплинами направления подготовки бакалавров 04.03.01 «Химия», профиль «Фундаментальная химия»: «Математика», «Органическая химия», «Химические основы биологических процессов», «Основные классы природных соединений», «Механизмы реакций и стереохимия», «Методы выделения и установления строения органических молекул».

Цель изучения данной дисциплины заключается в формировании у обучающихся профессиональных компетенций, необходимых для проведения исследований в области создания новых лекарственных препаратов.

Задачи:

- Освоить теоретические основы и методологию комбинаторного синтеза как способа выявления новых биологически активных веществ (БАВ).

- Сформировать фундаментальные знания о принципах и алгоритмах компьютерного моделирования взаимодействия низкомолекулярных соединений с терапевтическими мишенями, облегчающего оптимизацию БАВ, а также позволяющие оценить вклад отдельных структурных фрагментов молекулы в формирование ее биологической активности.

- Изучить математический аппарат QSAR, позволяющий установление функциональной зависимости структура - биологическая активность в ряду исследуемых веществ для создания наиболее активных соединений.

Для успешного изучения дисциплины «Медицинская химия с элементами комбинаторики» у обучающихся должны быть сформированы следующие предварительные компетенции:

- способностью использовать полученные знания теоретических основ фундаментальных разделов химии при решении профессиональных задач.
- владением навыками химического эксперимента, основными синтетическими и аналитическими методами получения и исследования химических веществ и реакций.
- Способностью использовать основные законы естественнонаучных дисциплин в профессиональной деятельности.
- способностью выполнять стандартные операции по предлагаемым методикам.
- владением системой фундаментальных химических понятий.
- способностью применять основные естественнонаучные законы и закономерности развития химической науки при анализе полученных результатов.
- владением методами безопасного обращения с химическими материалами с учетом их физических и химических свойств

В результате изучения данной дисциплины у обучающихся формируются следующие общекультурные/ общепрофессиональные/ профессиональные компетенции (элементы компетенций).

Код и формулировка компетенции	Этапы формирования компетенции	
ОПК-2 - владение современными компьютерными технологиями при планировании исследований, получении и обработке результатов научных экспериментов, сборе, обработке, хранении, представлении и передаче научной информации	Знает	-основные алгоритмы, применяемые в информатике для нахождения экстремума функций большого числа переменных, -современные статистические методы и основы функционирования нейронных сетей
	Умеет	-пользоваться интерфейсом программного обеспечения для конструирования и визуализации моделей молекул, проведения молекулярного докинга и расчетов QSAR
	Владеет	-навыком самостоятельной работы в среде программного обеспечения для конструирования и визуализации моделей молекул, проведения молекулярного докинга и расчетов QSAR
ПК-2 - владение теорией и навыками практической работы в избранной области химии	Знает	-теоретические основы комбинаторного синтеза, молекулярного докинга и QSAR
	Умеет	-определять целевую терапевтическую мишень в отношении исследуемых соединений, -проводить молекулярный докинг исследуемых соединений с терапевтической мишенью, -выявлять зависимость структура-активность в ряду соединений с известной биологической активностью, -проводить параллельный синтез библиотек соединений
	Владеет	-навыком оптимизации структуры исследуемого соединения с использованием направленных методов увеличения сродства к терапевтической мишени

Для формирования вышеуказанных компетенций в рамках дисциплины «Медицинская химия с элементами комбинаторики» применяются следующие методы активного/ интерактивного обучения: лекции-беседы в объеме 4 ч.

I. СТРУКТУРА И СОДЕРЖАНИЕ ТЕОРЕТИЧЕСКОЙ ЧАСТИ КУРСА

Раздел I. Теоретические основы комбинаторной химии (1 час.) МАО.

Метод: лекция-беседа (1 ч).

Тема 1. Введение в комбинаторную химию. Основные понятия и определения (0,2 час.)

Объективные предпосылки возникновения комбинаторного синтеза. Основные концепции комбинаторной химии. Определение понятий скрининг, фокусированные библиотеки и способы их формирования, “темплат”, “scaffold” и др.

Тема 2. Твердофазный и жидкофазный параллельный синтез как методологическая основа комбинаторной химии. Оптимизация жидкофазного синтеза для нужд комбинаторной химии. (0,4 час.)

Ограничения классического органического синтеза: коллапс выхода и несоизмеримость затрат на выделение. Методология синтеза пептидов по Меррифилду. Обобщение концепции, подложка, линкер, метки, кодировочные таблицы. Достоинства и ограничения метода.

Реализация методологии твердофазного синтеза в жидкофазном синтезе: твердофазные катализаторы, «scavengers» и т.п.

Тема 3. Мультикомпонентные реакции. Примеры 3-, 4-, 5-, 6- и 7-мультикомпонентных реакций (0,4 час.)

Механизм и методика проведения реакций Уги, Ганча, Штреккера, Бигинелли, Манниха, Пассерини, Бухерера.

Раздел II. Молекулярное моделирование и докинг (1,5 час.) МАО.

Метод: лекция-беседа (1,5 ч).

Тема 1. Молекулярная механика (0,5 час.)

Определение ММ как способа описания объектов микромира законами классической физики. Функции, применяемые для выражения длин связей, валентных углов, торсионных напряжений, электрических явлений и сил Ван-дер-Ваальса. Силовые поля. Минимизация модели, метод градиентного спуска и метод Ньютона.

Тема 2. Молекулярная динамика (0,5 час.)

Определение МД как способа моделирования поведения системы частиц – материальных точек. Учет влияния внутренних сил, действующих на

частицы. Оценка взаимодействия со средой, температура и термостаты. Второй закон Ньютона в дифференциальной форме и методы численного интегрирования.

Тема 3. Моделирования взаимодействия рецептор-лиганд (0,2 час.)

Получение пространственной структуры рецептора. Основные виды взаимодействий между лигандом и терапевтической мишенью и их моделирование.

Тема 4. Современные алгоритмы поиска экстремума нелинейных функций нескольких переменных (0,3 час.)

Статистические методы минимизации (метод Монте-Карло, «simulated annealing»). Методы направленного поиска глобального минимума (генетический алгоритм, метод постепенного конструирования, табу-поиск).

Раздел III. Математический аппарат установления зависимости структура-биологическая активность (1,5 час.) МАО. Метод: лекция-беседа (1,5 ч).

Тема 1. Классический QSAR. (0,5 час.)

Основные этапы становления и развития. Понятие о константах заместителей, индикаторные переменные и метод Фри-Вильсона. Метод Ганча.

Тема 2. Дескрипторы молекулярной структуры (0,5 час.)

Понятие о молекулярном графе, топологических индексах, индексах, основанные на физико-химических и квантово-химических характеристиках. Подструктурные методы в QSAR. 3D QSAR (метод CoMFA): возможности и ограничения.

Тема 3. Статистические методы, применяемые в QSAR (0,4 час.)

Коэффициент корреляции R , стандартное отклонение s , разбиение выборки на обучающую и контрольную, множественная линейная регрессия и метод главных компонент (PLS).

Тема 4. Нейронные сети и их применение для нужд QSAR (0,1 ч.)

Общие принципы функционирования нейрона и их математическое моделирование. Понятие о персептронах. Теорема Розенблата и ограничения Минкина. Программирование персептронов и их применение для нужд QSAR.

II. СТРУКТУРА И СОДЕРЖАНИЕ ПРАКТИЧЕСКОЙ ЧАСТИ КУРСА

Лабораторные работы (38 час.)

Лабораторная работа № 1. Освоение различных методик твердофазного синтеза с использованием полимерного носителя (4 час.)

Лабораторная работа № 2. Проведение параллельного синтеза комбинаторной библиотеки в специализированном реакторе (4 час.)

Лабораторная работа № 3. Проведение параллельного синтеза с использованием гетерогенного катализатора (5 час.)

Лабораторная работа № 4. Применение «скавенжеров» для очистки продуктов параллельного синтеза (5 час.)

Лабораторная работа № 5. Практическое проведение многокомпонентных реакций для получения комбинаторных библиотек (5 час.)

Лабораторная работа № 6. Подготовка моделей рецептора и лиганда. Проведение молекулярного докинга (5 час.)

Лабораторная работа № 7. Изучение вклада отдельных структурных фрагментов в формирование сродства лиганда к терапевтической мишени (5 час.)

Лабораторная работа № 8. Построение функциональных зависимостей структура-биологическая активность. Выявление фармакофора (5 час.)

III. УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ОБУЧАЮЩИХСЯ

Учебно-методическое обеспечение самостоятельной работы обучающихся по дисциплине «Медицинская химия с элементами комбинаторики» представлено в Приложении 1 и включает в себя:

план-график выполнения самостоятельной работы по дисциплине, в том числе примерные нормы времени на выполнение по каждому заданию;

характеристика заданий для самостоятельной работы обучающихся и методические рекомендации по их выполнению;

требования к представлению и оформлению результатов самостоятельной работы;

критерии оценки выполнения самостоятельной работы.

IV. КОНТРОЛЬ ДОСТИЖЕНИЯ ЦЕЛЕЙ КУРСА

№ п/п	Контролируемые разделы / темы дисциплины	Коды и этапы формирования компетенций		Оценочные средства	
				текущий контроль	промежуточная аттестация
1	Раздел I. Теоретические основы комбинаторной химии	ПК-2	знает	Лабораторные работы (ПР-6) 1-5	Экзамен, вопросы 2-4
			умеет	Лабораторные работы (ПР-6) 1-5	-
			владеет -	-	-
		ПК-2	знает	Лабораторные работы (ПР-6) 1-5	Экзамен, вопросы 2-4
			умеет	Лабораторные работы (ПР-6) 1-5	Экзамен, вопросы 2-4
			владеет -	Лабораторные работы (ПР-6) 1-5	Экзамен, вопросы 2-4
		ОПК-2	знает	Лабораторные работы (ПР-6) 1-5	Экзамен, вопросы 2-4
			умеет	Лабораторные работы (ПР-6) 1-5	Экзамен, вопросы 2-4
			владеет	Лабораторные работы (ПР-6) 1-5е	Экзамен, вопросы 2-4
2	Раздел II. Молекулярное моделирование и докинг	ПК-2	знает	-	Экзамен, вопросы 5-8
			умеет	Реферат (ПР-4). Лабораторные работы (ПР-6) 6 и 7	-
			владеет	Отчет о результатах исследований (ПР-9)	-
		ОПК-2	знает	Реферат(ПР-4) и Отчет о собственных	Экзамен, вопросы 5-8

				исследованиях (ПР-9)	
			умеет	Реферат(ПР-4) и Отчет о собственных исследованиях (ПР-9)	Экзамен, вопросы 5-8
			владеет	Отчет о собственных исследованиях (ПР-9)	-
		ОПК-2	знает	-	Экзамен, вопросы 7 и 8
			умеет	Лабораторные работы (ПР-6) 6 и 7	-
			владеет	Отчет о собственных исследованиях (ПР-9)	-
		ПК-2	знает	Реферат (ПР-4) и Лабораторные работы (ПР-6) 6 и 7	Экзамен, вопросы 5-8
			умеет	Реферат (ПР-4) и Лабораторные работы (ПР-6) 6 и 7	Экзамен, вопросы 5-8
			владеет	Реферат (ПР-4) и Лабораторные работы (ПР-6) 6 и 7	т Экзамен, вопросы 5-8 оже
		ОПК-2	знает	Реферат (ПР-9)	-
			умеет	Отчет о собственных исследованиях (ПР-9)	-
			владеет	Отчет о собственных исследованиях (ПР-9)	-
3	Раздел III. Математический аппарат установлен	ПК-2	знает	-	Экзамен, вопросы 9-13
			умеет	Лабораторная работа (ПР-6) 8	-
			Владеет -	-	-

ия зависимос ти структура- биологиче ская активность	ОПК -2	знает	Лабораторная работа (ПР-6) 8	Экзамен, вопросы 9-13
		умеет	Лабораторная работа (ПР-6) 8	Экзамен, вопросы 9-13
		владеет -	-	-
	ОПК -2	знает	-	Экзамен, вопросы 9-13
		умеет	Лабораторная работа (ПР-6) 8	-
		владеет -	-	-
	ПК-2	знает	Лабораторная работа (ПР-6) 8	Экзамен, вопросы 9-13
		умеет	Лабораторная работа (ПР-6) 8	Экзамен, вопросы 9-13
		владеет	Лабораторная работа (ПР-6) 8	Экзамен, вопросы 9-13

Типовые контрольные задания, методические материалы, определяющие процедуры оценивания знаний, умений и навыков и (или) опыта деятельности, а также критерии и показатели, необходимые для оценки знаний, умений, навыков и характеризующие этапы формирования компетенций в процессе освоения образовательной программы, представлены в Приложении 2.

V. СПИСОК УЧЕБНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ И ИНФОРМАЦИОННО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ДИСЦИПЛИНЫ

Основная литература

(электронные и печатные издания)

1. Хельтье, Х.-Д. Молекулярное моделирование : теория и практика / Х.-Д. Хельтье, В. Зиппль, Д. Роньян.- М : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2009.- 318 с <http://lib.dvfu.ru:8080/lib/item?id=chamo:288823&theme=FEFU>
2. Френкель, Д. Принципы компьютерного моделирования молекулярных систем. От алгоритмов к приложениям / Д. Френкель, Б. Смит.- М: Научный мир, 2013.- 559 с.
<http://lib.dvfu.ru:8080/lib/item?id=chamo:703930&theme=FEFU>

3. The Practice of Medicinal Chemistry / ed. by Camille G. Wermuth .- San Diego, California San Francisco, California New York : Academic Press, 2013.- 968 с. <http://lib.dvfu.ru:8080/lib/item?id=chamo:102376&theme=FEFU>

Дополнительная литература

(печатные и электронные издания)

1. Computational Pharmaceutics: Application of Molecular Modeling in Drug Delivery / D. Ouyang, et al. – New York : John Wiley & Sons, 2015.- 340 p. <http://eu.wiley.com/WileyCDA/WileyTitle/productCd-1118573994,subjectCd-CHD0.html>
2. Molecular Diversity and Combinatorial Chemistry Principles and Applications / M. Pirrung – Amsterdam : Elsevier, 2004.- 188 p. <http://store.elsevier.com/product.jsp?isbn=9780080444932>
3. Neural Computing: Theory and Practice / Ph. D. Wasserman – New York : Van Nostrand Reinhold Company, 1989.- 230 p. <http://pdf-esmanual.com/48746.html>

Перечень ресурсов информационно-телекоммуникационной сети

«Интернет»

1. QSAR World [Web source] / Developer : Strand Life Sciences. – Access mode: <http://www.strandls.com/sarchitect/index.html>, free. – the title on the screen
2. Software for molecular modeling [Web source] / Developer : Agile Molecule. – Access mode: <http://www.biomolecular-modeling.com/>, free. – the title on the screen
3. VEGA ZZ Molecular Modeling Toolkit [Web source] / Developer : Drug Design Laboratory. – Access mode: <http://www.vegazz.net/>, free. – the title on the screen

Перечень информационных технологий и программного обеспечения

Для проведения Лабораторных работ № 6 и 7 используется специальное программное обеспечение Vega ZZ, Autodock Vina, Autodock 4 и MGL Tools актуальных версий.

VI. МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ ПО ОСВОЕНИЮ ДИСЦИПЛИНЫ

А) Подготовка к сдаче допуска к Лабораторной работе.

Студенту перед изучением методических указаний к лабораторной работе целесообразно повторить конспект лекции, посвященной рассматриваемому методу, а также изучить соответствующие разделы в рекомендованной литературе. Задача студента состоит в том, чтобы соотнести совокупность операций в работе с основами метода, что позволит сформировать в памяти логичную последовательность действий и соотнести ее с ранее полученным опытом проведения химического эксперимента.

Б) Выполнение лабораторных работ

Лабораторные работы должны выполняться в соответствии с предложенными Методическими указаниями с обязательным соблюдением мер и правил техники безопасности, нормированных в разделе 14 ПОТ РО 14000-005-98 «Положение. Работы с повышенной опасностью. Организация проведения».

В) Подготовка отчета по Лабораторной работе

Все данные для оформления отчета вносятся студентом во время выполнения работы. Описание хода проводимого процесса должно быть не пересказом методики из руководства, а хорошо продуманным и подробно изложенным описанием опыта. Записываются все без исключения последовательные операции, отмечаются все происходящие изменения (цвета, температуры, консистенции реакционной смеси). Если были допущены отступления от используемой методики, то обязательно указывают на последствия этих отступлений. Отмечают продолжительность отдельных операций и стадию, на которой работа была прервана до следующего дня (занятия). В отчет включаются и описания неудач с указанием причин. Отчет должен быть написан так, чтобы его можно было использовать для воспроизведения работы.

Г) Подготовка аналитического обзора литературы для определения целевой терапевтической мишени для молекулярного докинга

На начальном этапе студент должен по данным обзора литературы, посвященной исследуемому им соединению, сделать вывод, имеются ли сведения о проявлении им биологической активности. В большинстве случаев имеющиеся сведения касаются изучения общих аспектов биологического действия соединения, например, его способности подавлять рост микроорганизмов без привязки к конкретному механизму действия или терапевтической мишени. Данная ситуация эквивалентна полному отсутствию сведений о биологической активности исследуемого соединения и определяет необходимость привлечения баз данных, индексирующие биологические свойства соединений и оснащенные алгоритмами подбора близких структур, основанных на молекулярных графах или иных методиках. К таким ресурсам относятся программы PASS и Reaxys. После анализа полученных результатов или опираясь на уже известные данные необходимо изучить доступность кристаллических структур для выявленных рецепторов во всемирном банке данных PDB. После обобщения найденной информации необходимо выбрать наиболее перспективную целевую терапевтическую мишень для проведения докинга.

Д) Проведение самостоятельных исследований по оптимизации структуры исследуемого соединения

На первом этапе исследований необходимо скачать с сайта всемирного банка данных PDB файл, содержащий кристаллическую структуру выбранной терапевтической мишени. После подготовки полученную структуру, описанной в Лабораторной работе №6, рабочую модель можно использовать для проведения докинга. Далее необходимо осуществить докинг исследуемого соединения с терапевтической мишенью с использованием методических указаний к Лабораторной работе № 6 и 7. В полученном расчетном комплексе необходимо проанализировать молекулярные контакты в программе Autodock Tools. На основании анализа молекулярных контактов и синтетических возможностей по введению в базовую структуру различных заместителей, сконструировать серию производных и аналогов исследуемого соединения. Провести докинг с набором полученных моделей. Проанализировать результаты и выбрать наиболее перспективные соединения для дальнейших исследований.

VII. МАТЕРИАЛЬНО-ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ДИСЦИПЛИНЫ

Для проведения лабораторных работ по комбинаторному синтезу необходимо наличие помещения площадью не менее 40 м², оборудованного

приточно-вытяжной вентиляцией с механическим побуждением, обеспечивающей скорость потока выводимого воздуха через расчетный проем вытяжного шкафа площадью 0,2 м² на каждый метр длины рабочей зоны, равный не менее 1 м/с (рециркуляция воздуха не допускается, объем притока должен составлять 90 % от объема выводимого воздуха), однофазной сетью переменного тока напряжением 220 В, частотой 50 Гц, мощностью не менее 10 кВт, отделка помещений должна соответствовать СНиП для химических лабораторий, обязательно наличие холодного и горячего водоснабжения. Для проведения данных работ требуется наличие специального оборудования (реактор параллельного синтеза), а также широкого ассортимента общелабораторного оборудования (весы, шейкер, обратные холодильники, электрические плитки) и лабораторной посуды. Кроме того, необходим широкий ассортимент исходных реактивов для химических превращений в количествах, достаточных для их проведения в нескольких последовательностях.

Для проведения работ по изучению биологической активности с использованием методов компьютерного моделирования и QSAR необходимо наличие персональных компьютеров (ноутбуков), оснащенных современными двухядерными процессорами с объемом оперативной памяти не менее 4 Гб, а также доступа к скоростному каналу доступа в сеть Internet.

Для проведения лекционных занятий по дисциплине необходимо наличие медиа оборудования (проектор, экран).



МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Дальневосточный федеральный университет»
(ДВФУ)

ШКОЛА ЕСТЕСТВЕННЫХ НАУК

**УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ
РАБОТЫ ОБУЧАЮЩИХСЯ**

по дисциплине «Медицинская химия с элементами комбинаторики»

Направление подготовки 04.04.01 Химия

магистерская программа «Органическая, элементоорганическая и
биоорганическая химия»

Форма подготовки очная

Владивосток

2017

План-график выполнения самостоятельной работы по дисциплине

№ п/п	Дата/сроки выполнения	Вид самостоятельной работы	Примерные нормы времени на выполнение	Форма контроля
1	1-я неделя	Изучение методических указаний к Лабораторной работе № 1	2 часа	Сдача допуска для выполнения Лабораторной работы № 1
2	до 3 недели включительно	Подготовка отчета по Лабораторной работе № 1	2 часа	Сдача отчета о выполнении Лабораторной работы № 1
3	2-я неделя	Изучение методических указаний к Лабораторной работе № 2	2 часа	Сдача допуска для выполнения Лабораторной работы № 2
4	до 5 недели включительно	Подготовка отчета по Лабораторной работе № 2	2 часа	Сдача отчета о выполнении Лабораторной работы № 2
5	5-я неделя	Изучение методических указаний к Лабораторной работе № 3	2 часа	Сдача допуска для выполнения Лабораторной работы № 3
6	до 8 недели	Подготовка отчета по Лабораторной работе № 3	2 часа	Сдача отчета о выполнении Лабораторной работы № 3
7	6-я неделя	Изучение методических указаний к	2 часа	Сдача допуска для выполнения Лабораторной

		Лабораторной работе № 4		работы № 4
8	до 8 недели	Подготовка отчета по Лабораторной работе № 4	2 часа	Сдача отчета о выполнении Лабораторной работы № 4
9	7-я неделя	Изучение методических указаний к Лабораторной работе № 5	2 часа	Сдача допуска для выполнения Лабораторной работы № 5
10	до 8 недели включительно	Подготовка отчета по Лабораторной работе № 5	2 часа	Сдача отчета о выполнении Лабораторной работы № 5
11	С 4 недели до 8 недели включительно	Аналитический обзор литературы для определения целевой терапевтической мишени для докинга с исследуемым соединением	6 часов	Сдача реферата с обоснованием выбора терапевтической мишени для дальнейшего изучения.
12	До 10 недели	Подготовка отчета по Лабораторной работе № 6	2 часа	Сдача отчета о выполнении Лабораторной работы № 6
13	До 10 недели	Подготовка отчета по Лабораторной работе № 7	2 часа	Сдача отчета о выполнении Лабораторной работы № 7
14	До зачетной недели	Проведение самостоятельных исследований по	8 часов	Отчет о результатах оптимизации

		оптимизации структуры исследуемого соединения для увеличения его биологической активности		структуры исследуемого соединения
15	До 12 недели	Подготовка отчета по Лабораторной работе № 8	2 часа	Сдача отчета о выполнении Лабораторной работы № 8

Характеристика заданий для самостоятельной работы обучающихся и методические рекомендации по их выполнению

А) Изучение методических указаний к Лабораторной работе

Студент в течение недели, предшествующей лабораторной работе, получает методические указания по ее выполнению. Перед их изучением целесообразно повторить конспект лекции, посвященной рассматриваемому методу, а также изучить соответствующие разделы рекомендованной литературы. Студент соотнести совокупность операций в работе с основами метода, что позволит сформировать в памяти логичную последовательность действий и соотнести ее с ранее полученным опытом проведения химического эксперимента. Контролем выполнения самостоятельной работы является допуск к проведению лабораторной работы.

Б) Подготовка отчета по Лабораторной работе

Все данные для оформления отчета вносятся студентом во время выполнения работы. Описание хода проводимого процесса должно быть не пересказом методики из руководства, а хорошо продуманным и подробно изложенным описанием опыта. Записываются все без исключения последовательные операции, отмечаются все происходящие изменения (цвета, температуры, консистенции реакционной смеси). Если были допущены отступления от используемой методики, то обязательно указывают на последствия этих отступлений. Отмечают продолжительность отдельных операций и стадию, на которой работа была прервана до следующего дня (занятия). В отчет включаются и описания неудач с

указанием причин. Отчет должен быть написан так, чтобы его можно было использовать для воспроизведения работы.

В) Аналитический обзор литературы для определения целевой терапевтической мишени для докинга

На начальном этапе студент должен исходя из данных обзора литературы, посвященной исследуемому им соединению, сделать вывод, имеются ли сведения о проявлении им биологической активности. В большинстве случаев имеющиеся сведения касаются изучения общих аспектов биологического действия соединения, например, его способности подавлять рост микроорганизмов без привязки к конкретному механизму действия или терапевтической мишени. Данная ситуация фактически эквивалентна полному отсутствию сведений о биологической активности исследуемого соединения и определяет необходимость привлечения баз данных, индексирующие биологические свойства соединений и оснащенные алгоритмами подбора близких структур, основанных на молекулярных графах или иных методиках. К таким ресурсам относятся программы PASS и Reaxys. После анализа полученных результатов или опираясь на уже известные данные необходимо изучить доступность кристаллических структур для выявленных рецепторов во всемирном банке данных PDB. После обобщения найденной информации необходимо выбрать наиболее перспективную целевую терапевтическую мишень для проведения докинга.

Г) Проведение самостоятельных исследований по оптимизации структуры исследуемого соединения

На первом этапе исследований необходимо скачать с сайта всемирного банка данных PDB файл, содержащий кристаллическую структуру выбранной терапевтической мишени. После подготовки полученную структуру, описанной в Лабораторной работе №6, рабочую модель можно использовать для проведения докинга. Далее необходимо осуществить докинг исследуемого соединения с терапевтической мишенью с использованием методических указаний к Лабораторной работе № 6 и 7. В полученном расчетном комплексе необходимо проанализировать молекулярные контакты в программе Autodock Tools. На основании анализа молекулярных контактов и синтетических возможностей по введению в базовую структуру различных заместителей, сконструировать серию производных и аналогов исследуемого соединения. Провести докинг с набором полученных моделей. Проанализировать результаты и выбрать наиболее перспективные соединения для дальнейших исследований.

Требования к представлению и оформлению результатов самостоятельной работы

А) Отчет по лабораторной работе

Все работы, выполняемые в лаборатории, описываются в специальной тетради - рабочем (лабораторном) журнале. Для него лучше использовать общую тетрадь в 24 листа или тетрадь, имеющую размер листа А 4. Записи в журнале делают только на правой странице через линию (если тетрадь в клетку), оставляя левую для вспомогательных вычислений, замечаний преподавателя. Ведение черновиков не допускается. Отчет должен содержать следующую информацию:

1. Дату, порядковый номер работы и название синтеза.
2. Уравнение основной реакции (по которой производится расчет), а также уравнения промежуточных и побочных реакций, если они есть.
3. Расчет количеств исходных веществ для синтеза в разделе «Реактивы», указав количество исходных веществ в граммах и молях.
5. Рисунок схемы используемого оборудования.
6. Подробное описание проделанной работы.
7. Расчет теоретического и практического (в процентах) выхода целевого продукта, описание внешнего вида полученного вещества, его экспериментальные и литературные константы.

Б) Реферат

Реферат и Отчет о результатах собственных исследований оформляются по *правилам оформления письменных работ студентами ДВФУ*¹. Работы представляются в печатной или электронной форме, подготовленные как текстовые документы в редакторе MSWord.

Структурно работа оформляется по следующей схеме:

- *Титульный лист* – *обязательная* компонента, первая страница (титульный лист должен размещаться в общем файле, где представлен текст работы);

¹ Требования к оформлению письменных работ, выполняемых студентами Института химии и прикладной экологии ДВГУ / В. А. Реутов. – Владивосток: Изд-во Дальневост. ун-та, 2010. – 59 с.

- *Основная часть* – материалы выполнения заданий, разбивается по рубрикам, соответствующих заданиям работы, с иерархической структурой: пункты – подпункты и т. д.

Рекомендуется в основной части заголовки рубрик (подрубрик) давать исходя из формулировок заданий, в форме отглагольных существительных;

- *Выводы* – обязательная компонента реферата, содержит обобщающие выводы по работе;

- *Список литературы* – обязательная компонента реферата, с новой страницы, содержит список источников, использованных при выполнении работы, включая электронные источники (список нумерованный, в соответствии с правилами описания библиографии).

Набор текста осуществляется на компьютере, в соответствии со следующими требованиями:

- печать – на одной стороне листа белой бумаги формата А4 (размер 210 на 297 мм.);
- интервал межстрочный – полуторный;
- шрифт – Times New Roman;
- размер шрифта - 14 пт., в том числе в заголовках (в таблицах допускается 10-12 пт.);
- выравнивание текста – «по ширине»;
- поля страницы - левое – 25-30 мм, правое – 10 мм, верхнее и нижнее – 20 мм;
- нумерация страниц – в правом нижнем углу страницы (для страниц с книжной ориентацией), сквозная, от титульного листа до последней страницы, арабскими цифрами (первой страницей считается титульный лист, на котором номер не ставится, на следующей странице проставляется цифра «2» и т. д.);
- режим автоматического переноса слов, за исключением титульного листа и заголовков всех уровней (перенос слов для отдельного абзаца блокируется средствами MSWord с помощью команды «Формат» –

абзац при выборе опции «запретить автоматический перенос слов»).

- Результаты докинга исследуемых соединений должны быть представлены в виде таблицы и подтверждены иллюстрациями, отражающими строение расчетных комплексов.
- В разделе Экспериментальная часть должна быть представлена методика проведения докинга, при этом итоговые файлы в формате pdbqt и dlg должны быть сохранены и представлены с электронной версией работы.

Если рисунок или таблица размещены на листе формата больше А4, их следует учитывать как одну страницу. Номер страницы в этих случаях допускается не проставлять.

Список литературы и все *приложения* включаются в общую сквозную нумерацию страниц работы.

Критерии оценки выполнения самостоятельной работы

Сдача допуска для выполнения лабораторной работы

Оценка отлично выставляется, если обучаемый в ходе устной беседы с преподавателем продемонстрировал 1) знание последовательности и содержания экспериментальных операций, которые предстоит выполнить в ходе лабораторной работы и мер безопасности, которые следует соблюдать при их проведении, 2) понимание назначения каждой операции в рамках реализуемого метода, 3) глубокое понимание физико-химических процессов (механизмов), протекающих при выполнении каждой операции.

Оценка хорошо выставляется, если обучаемый в ходе устной беседы с преподавателем продемонстрировал знание последовательности и содержания экспериментальных операций, которые предстоит выполнить в ходе лабораторной работы и мер безопасности, которые следует соблюдать при их проведении, а также понимание назначения каждой операции в рамках реализуемого метода.

Оценка удовлетворительно выставляется, если обучаемый в ходе устной беседы с преподавателем продемонстрировал только знание последовательности и содержания экспериментальных операций, которые

предстоит выполнить в ходе лабораторной работы и мер безопасности, которые следует соблюдать при их проведении.

Оценка неудовлетворительно выставляется студенту в случае, если обучаемый в ходе устной беседы с преподавателем не продемонстрировал знание последовательности и содержания экспериментальных операций, которые предстоит выполнить в ходе лабораторной работы и (или) мер безопасности, которые следует соблюдать при их проведении.

Отчет по лабораторной работе

Оценка отлично выставляется обучаемому, если представленная работа оформлена без ошибок, содержит основные разделы, представленные в Требованиях к оформлению, эксперимент описан грамотно, приведены все необходимые расчеты и сделан обоснованный вывод

Оценка хорошо выставляется обучаемому, если представленная работа оформлена с незначительными ошибками, содержит основные разделы, представленные в Требованиях к оформлению, описание эксперимента выполнено с недостатками, но позволяет его воспроизведение, расчеты приведены не полностью, но сделан обоснованный вывод.

Оценка удовлетворительно выставляется обучаемому, если представленная работа содержит значительные ошибки, некоторые из необходимых разделов отсутствуют, описание эксперимента выполнено с недостатками, но позволяет его воспроизведение, расчеты приведены не полностью, вывод сформулирован недостаточно точно.

Оценка неудовлетворительно выставляется студенту в случае, если представленная работа не содержит основных разделов, исключает возможность ее воспроизведения, отсутствует вывод или он сформулирован неправильно.

Реферат

Оценка отлично выставляется обучаемому, если студент на основании аналитического обзора литературы самостоятельно осуществил обоснованный выбор теоретической мишени (или предложил несколько равнозначных мишеней) для проведения докинга с исследуемым соединением путем сопоставления знаний о практической значимости рассмотренных рецепторов для создания новых лекарственных препаратов, наличием для них данных рентгеноструктурного анализа в базе данных PDB и возможности их применения для проведения докинга, степени схожести

исследуемого соединения с известными лигандами данных рецепторов. Фактических ошибок и замечаний к оформлению работы нет или они незначительны.

Оценка хорошо выставляется обучаемому, если студент осуществил поиск и систематизацию литературных данных о биологической активности исследуемого вещества и родственных ему соединений, однако не смог без помощи преподавателя осуществить выбор терапевтической мишени для дальнейших исследований. Студент знает и умеет пользоваться современными базами данных для поиска литературы, однако не владеет в достаточной степени методами и приемами анализа результатов теоретических исследований, в частности не способен сопоставить степень структурной близости исследуемого соединения с лигандами рассматриваемых рецепторов. Фактических ошибок нет. Допущены одна-две ошибки в оформлении работы.

Оценка удовлетворительно выставляется обучаемому, если студент осуществил поиск необходимой литературы, но предоставил полностью переписанный исходный текст публикации без комментариев и анализа по рассматриваемой тематике. Студент умеет пользоваться современными базами данных, прочитал найденный материал, но не понял его содержание. Работа оформлена небрежно: допущено более трех существенных ошибок в ее оформлении.

Оценка неудовлетворительно выставляется обучаемому, если студент предоставил литературу, не относящуюся к рассматриваемому предмету, предоставил полностью переписанный исходный текст публикации без комментариев и анализа по рассматриваемой тематике. Студент не умеет пользоваться современными базами данных, не изучил и не ориентируется в предоставленном материале. Работа оформлена крайне небрежно: допущено более пяти существенных ошибок в ее оформлении.

Отчет о результатах собственных исследований

Оценка отлично выставляется обучаемому, если студент, опираясь на методические указания из Практической части курса, самостоятельно осуществил моделирование серии производных и аналогов исследуемого соединения, докинг полученных моделей с выбранной терапевтической мишенью и сделал аргументированный выбор наиболее перспективных соединений для непосредственного получения, продемонстрировав тем самым владение навыком самостоятельной исследовательской работы;

методами и приемами анализа теоретических и практических аспектов молекулярного докинга. Фактических ошибок и замечаний к оформлению работы нет или они несущественны.

Оценка хорошо выставляется обучаемому, если студент с минимальным привлечением преподавателя осуществил моделирование серии производных и аналогов исследуемого соединения, докинг полученных моделей с выбранной терапевтической мишенью, но не смог без помощи преподавателя сделать аргументированный выбор наиболее перспективных соединений для непосредственного получения. Допущены одна-две ошибки в оформлении отчета.

Оценка удовлетворительно выставляется обучаемому, если студент осуществил моделирование серии производных и аналогов исследуемого соединения и докинг полученных моделей с выбранной терапевтической мишенью исключительно с помощью преподавателя, а также не смог сделать аргументированный выбор наиболее перспективных соединений для непосредственного получения. Работа оформлена небрежно: допущено более трех существенных ошибок в ее оформлении.

Оценка неудовлетворительно выставляется обучаемому, если студент не смог построить модель исследуемого соединения и серии его производных и аналогов; не предоставил результаты докинга полученных моделей с выбранной терапевтической мишенью, а также не смог сделать аргументированный выбор наиболее перспективных соединений для непосредственного получения. Работа оформлена крайне небрежно: допущено более пяти существенных ошибок в ее оформлении.



МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Дальневосточный федеральный университет»
(ДВФУ)

ШКОЛА ЕСТЕСТВЕННЫХ НАУК

ФОНД ОЦЕНОЧНЫХ СРЕДСТВ
по дисциплине **«Медицинская химия с элементами комбинаторики»**
Направление подготовки 04.04.01 Химия
магистерская программа **«Органическая, элементоорганическая и
биоорганическая химия»**
Форма подготовки очная

Владивосток
2017

Паспорт

фонда оценочных средств

по дисциплине «Медицинская химия с элементами комбинаторики»

Код и формулировка компетенции		Этапы формирования компетенции			
ОПК-2 - владение современными компьютерными технологиями при планировании исследований, получении и обработке результатов научных экспериментов, сборе, обработке, хранении, представлении и передаче научной информации	Знает	-основные алгоритмы, применяемые в информатике для нахождения экстремума функций большого числа переменных, -современные статистические методы и основы функционирования нейронных сетей			
	Умеет	-пользоваться интерфейсом программного обеспечения для конструирования и визуализации моделей молекул, проведения молекулярного докинга и расчетов QSAR			
	Владеет	-навыком самостоятельной работы в среде программного обеспечения для конструирования и визуализации моделей молекул, проведения молекулярного докинга и расчетов QSAR			
ПК-2 - владение теорией и навыками практической работы в избранной области химии	Знает	-теоретические основы комбинаторного синтеза, молекулярного докинга и QSAR			
	Умеет	-определять целевую терапевтическую мишень в отношении исследуемых соединений, -проводить молекулярный докинг исследуемых соединений с терапевтической мишенью, -выявлять зависимость структура-активность в ряду соединений с известной биологической активностью, -проводить параллельный синтез библиотек соединений			
	Владеет	-навыком оптимизации структуры исследуемого соединения с использованием направленных методов увеличения сродства к терапевтической мишени			
№ п/п	Контролируемые разделы / темы дисциплины	Коды и этапы формирования компетенций		Оценочные средства	
				текущий контроль	промежуточная аттестация
1	Раздел I. Теоретические основы комбинаторной	ПК-2	знает	Лабораторные работы (ПР-6) 1-5	Экзамен, вопросы 2-4
			умеет	Лабораторные работы (ПР-6) 1-5	-

	ХИМИИ		владеет -	-	-	
		ПК-2	знает	Лабораторные работы (ПР-6) 1-5	Экзамен, вопросы 2-4	
			умеет	Лабораторные работы (ПР-6) 1-5	Экзамен, вопросы 2-4	
			владеет -	Лабораторные работы (ПР-6) 1-5	Экзамен, вопросы 2-4	
		ОПК-2	знает	Лабораторные работы (ПР-6) 1-5	Экзамен, вопросы 2-4	
			умеет	Лабораторные работы (ПР-6) 1-5	Экзамен, вопросы 2-4	
			владеет	Лабораторные работы (ПР-6) 1-5е	Экзамен, вопросы 2-4	
2		Раздел II. Молекулярное моделирование и докинг	ПК-2	знает	-	Экзамен, вопросы 5-8
				умеет	Реферат (ПР-4). Лабораторные работы (ПР-6) 6 и 7	-
	владеет			Отчет о результатах исследований (ПР-9)	-	
	ОПК-2		знает	Реферат(ПР-4) и Отчет о собственных исследованиях (ПР-9)	Экзамен, вопросы 5-8	
			умеет	Реферат(ПР-4) и Отчет о собственных исследованиях (ПР-9)	Экзамен, вопросы 5-8	
			владеет	Отчет о собственных исследованиях (ПР-9)	-	
	ОПК-2		знает	-	Экзамен, вопросы 7 и 8	
			умеет	Лабораторные работы (ПР-6) 6 и 7	-	
			владеет	Отчет о	-	

				собственных исследованиях (ПР-9)	
		ПК-2	знает	Реферат (ПР-4) и Лабораторные работы (ПР-6) 6 и 7	Экзамен, вопросы 5-8
			умеет	Реферат (ПР-4) и Лабораторные работы (ПР-6) 6 и 7	Экзамен, вопросы 5-8
			владеет	Реферат (ПР-4) и Лабораторные работы (ПР-6) 6 и 7	т Экзамен, вопросы 5-8 же
		ОПК-2	знает	Реферат (ПР-9)	-
			умеет	Отчет о собственных исследованиях (ПР-9)	-
			владеет	Отчет о собственных исследованиях (ПР-9)	-
3	Раздел III. Математический аппарат установления зависимости структур-биологическая активность	ПК-2	знает	-	Экзамен, вопросы 9-13
			умеет	Лабораторная работа (ПР-6) 8	-
			Владеет -	-	-
		ОПК-2	знает	Лабораторная работа (ПР-6) 8	Экзамен, вопросы 9-13
			умеет	Лабораторная работа (ПР-6) 8	Экзамен, вопросы 9-13
			владеет -	-	-
		ОПК-2	знает	-	Экзамен, вопросы 9-13
			умеет	Лабораторная работа (ПР-6) 8	-
			владеет -	-	-
		ПК-2	знает	Лабораторная работа (ПР-6) 8	Экзамен, вопросы 9-13
			умеет	Лабораторная работа (ПР-6) 8	Экзамен, вопросы 9-13
			владеет	Лабораторная работа (ПР-6) 8	Экзамен, вопросы 9-13

Шкала оценивания уровня сформированности компетенций

Код и формулировка компетенции	Этапы формирования компетенции		критерии	показатели
ОПК-2 - владение современными компьютерными технологиями при планировании исследований, получении и обработке результатов научных экспериментов, сборе, обработке, хранении, представлении и передаче научной информации	Знает (пороговый уровень)	- основные алгоритмы, применяемые в информатике для нахождения экстремума функции большого числа переменных, -современные статистические методы и основы функционирования нейронных сетей	Знание норм и правил техники безопасности при работе с опасными химическими соединениями	Знание правил работы с пожароопасными и ядовитыми веществами, а также рисков работы с электронагревательным оборудованием
	Умеет (продвинутой)	- пользоваться интерфейсом программного обеспечения для конструирования и визуализации моделей молекул, проведения молекулярного докинга и расчетов QSAR	Умение применять меры по ликвидации последствий нештатных ситуаций	Оценивается способность принять меры по ликвидации последствий пожара, отравления токсичными соединениями и поражения электротоком
	Владет (высокий)	- навыком самостоятельной работы в среде программного обеспечения для конструирования и визуализации моделей молекул, проведения молекулярного докинга и расчетов QSAR		
ПК-2 - владение теорией и навыками практической работы в избранной области химии	Знает (пороговый уровень)	- теоретические основы комбинаторного синтеза, молекулярного докинга и QSAR	Знание фундаментальных основ и методической базы медицинской химии	Оценка теоретических основ комбинаторного синтеза, молекулярного докинга и QSAR
	Умеет (продвинутой)	- определять целевую терапевтическую мишень в отношении исследуемых соединений, -проводить молекулярный	Умение на практике применить теоретические знания фундаментальных основ и методов	Оценивается умение определять терапевтическую мишень в выбранного соединения, проводить молекулярный докинг исследуемых соединений, -выявлять зависимость

		докинг исследуемых соединений с терапевтической мишенью, -выявлять зависимость структура- активность в ряду соединений с известной биологической активностью, -проводить параллельный синтез библиотек соединений	медицинской химии	структура-активность в ряду соединений с известной биологической активностью, проводить параллельный синтез библиотек соединений
	Владеет (высокой)	- навыком оптимизации структуры исследуемого соединения с использованием направленных методов увеличения средства к терапевтической мишени	Владение навыком оптимизации структуры исследуемого соединения с использованием направленных методов увеличения средства к терапевтической мишени	Оцениваются результаты оптимизации структуры исследуемого соединения с точки зрения правильности выбора рецептора, качества проведения докинга и анализа его результатов

**Методических рекомендаций, определяющих процедуры оценивания
результатов освоения дисциплины «Медицинская химия с элементами
комбинаторики»**

Оценочные средства для промежуточной аттестации студентов.

Промежуточная аттестация студентов по дисциплине «Медицинская химия с элементами комбинаторики» проводится в соответствии с локальными нормативными актами ДВФУ и является обязательной.

Промежуточная аттестация по дисциплине «Медицинская химия с элементами комбинаторики» проводится в виде экзамена в форме ответов на вопросы экзаменационных билетов.

Процедура промежуточной аттестации предполагает случайный выбор студентом экзаменационного билета, после чего обучаемый получает возможность в течение академического часа подготовиться к ответу, при

этом пользоваться сторонними материалами (конспектами лекций, учебниками, Internet-ресурсами и проч.) не разрешается. При ответе студент может использовать черновиком ответа, написанным в ходе его подготовки. После ответа по основному вопросу преподаватель вправе задать несколько дополнительных вопросов для более точной оценки степени усвоения студентом материала дисциплины. Также на экзамене для оценивания уровня владения практическими умениями и навыками могут быть привлечены результаты проведения лабораторных работ, а также собственные исследования в области оптимизации структуры исследованных соединений методами компьютерного моделирования.

Комплект вопросов для экзамена

по дисциплине «Медицинская химия с элементами комбинаторики»

(наименование дисциплины)

1. Медицинская химия: определение, объект и предмет изучения, цели и задачи. Методология медицинской химии (общий обзор).

Комбинаторная химия

2. Стратегия комбинаторного синтеза: центроиды и подпорки (scaffolds), “discrete library”, “pool library”; сравнительная характеристика параллельного и различных вариантов комбинаторного синтеза.

3. Твердофазный синтез – практическая реализация концепции комбинаторного синтеза (пептидный синтез Меррифилда, строение полимерного носителя, методы закрепления и снятия вещества с подложки, определение активного соединения в смеси введением метки, с помощью кодировочных таблиц). Границы применимости твердофазного синтеза.

4. Оптимизация классического органического синтеза для нужд комбинаторной химии: применение полимеров как реагентов, как катализаторов, для очистки и выделения продуктов реакции. Мультикомпонентные реакции (синтезы Уги, Ганча, Штреккера, Бигинелли, Манниха, Пассерини, Бухерера).

Математическое моделирование

5. Физические основы взаимодействия рецептор-лиганд и их моделирование (силы Ван-дер-Ваальса, электростатическое взаимодействие, образование водородных связей, гидрофобные взаимодействия).

6. Моделирование строения рецептора и лиганда (методы молекулярной механики, основные квантово-механические методы расчёта строения молекул органических соединений).

7. Методы докинга 1: геометрический докинг, статистические методы (метод Монте-Карло, «simulated annealing»).

8. Методы докинга 2: методы направленного поиска глобального минимума функции (метод градиентного спуска, генетический алгоритм).

QSAR

9. Проблема нахождения зависимости строение – свойство (исторический очерк). Понятие о константах заместителей. Индикаторные переменные и метод Фри–Вильсона. Уравнение Ганча.

10. Математическое описание структуры соединения – дескрипторы: понятие о молекулярных графах, топологические индексы (индексы Винера, Рандича, Кира–Холла, индексы, основанные на физико-химических характеристиках, QSAR с использованием топологических индексов).

11. Методы статистического QSAR: математические основы статистической обработки данных, разбиение выборки на обучающую и контрольную, коэффициент корреляции R , стандартное отклонение s . Множественная линейная регрессия.

12. Последние достижения в области QSAR: надструктурные методы описания строения веществ (метод Дюбуа DARC/PELCO, позиционный анализ Маги, метод анализа топологии молекулярного поля); 3D QSAR (метод CoMFA).

13. Искусственные нейронные сети и их применение для установления зависимости строение – биологическая активность.

Критерии оценки:

Оценка отлично выставляется студенту, если он глубоко и прочно усвоил материал, исчерпывающе, последовательно, четко и логически стройно его излагает; в ходе дополнительных вопросов не затрудняется с ответом, способен увязывать теорию с проделанными лабораторными работами; свободно характеризует результаты собственных исследований в области расчета биологической активности исследуемого соединения, демонстрируя владение разносторонними навыками и приемами выполнения практических задач в рассматриваемой области.

Оценка хорошо выставляется студенту, если он твердо знает материал, грамотно и по существу излагает его, не допуская существенных неточностей в ответе на вопрос, способен соотнести обсуждаемые теоретические положения с проведенными лабораторными работами, но в ходе

дополнительных вопросов путается и затрудняется с ответом. В результатах собственных исследований ориентируется с трудом.

Оценка удовлетворительно выставляется студенту, если он имеет знания только основного материала, но не усвоил его деталей, допускает неточности, недостаточно правильные формулировки, нарушения логической последовательности в изложении материала, не способен соотнести обсуждаемые теоретические положения с проведенными лабораторными работами.

Оценка неудовлетворительно выставляется студенту, если он не знает значительной части материала, допускает существенные ошибки. Выставляется студентам, которые не освоили практическую часть курса и (или) не выполнили предусмотренную планом самостоятельную работу и не могут продолжить обучение без дополнительных занятий по соответствующей дисциплине.

Оценочные средства для текущей аттестации

Текущая аттестация студентов по дисциплине «Медицинская химия с элементами комбинаторики» проводится в соответствии с локальными нормативными актами ДВФУ и является обязательной.

Текущая аттестация по дисциплине «Медицинская химия с элементами комбинаторики» проводится в форме приемки допусков для выполнения Лабораторных работ, а также сдачи отчетов по итогам их выполнения; защиты реферата, посвященного аналитическому обзору литературы по биологической активности соединений, исследуемых студентом в рамках подготовки ВКР; защиты отчета о результатах собственных исследований по оптимизации структуры исследуемых соединений методами компьютерного моделирования, направленных на оценивание фактических результатов обучения студентов и осуществляется ведущим преподавателем.

Объектами оценивания выступают:

- учебная дисциплина, при этом оцениваются активность на лекционных занятиях, своевременность сдачи допусков и отчетов о выполнении лабораторных работ, посещаемость всех видов занятий по аттестуемой дисциплине);

- степень усвоения теоретических знаний;

- уровень овладения практическими умениями и навыками по всем видам учебной работы;

- результаты самостоятельной работы.

Оценивание учебной дисциплины проводится путем заполнения преподавателем календарного журнала посещений, сдачи допусков и отчетов. Активность на лекционных занятиях оценивается путем постановки перед аудиторией проблемных вопросов и их коллективного обсуждения. Степень усвоения теоретических знаний определяется по результатам сдачи допусков к лабораторным занятиям, а уровень использования практических умений и навыков оценивается качеством выполнения лабораторных работ и ведения отчетов. Уровень овладения практическими умениями и навыками в области изучения биологической активности исследуемых соединений методами компьютерного моделирования определяется результатами защиты отчета о собственных исследованиях. Контроль результатов самостоятельной работы студентов достигается комплексным применением всех обозначенных выше оценочных средств.

Комплект лабораторных заданий по дисциплине «Медицинская химия с элементами комбинаторики»

Лабораторная работа №1. Освоение различных методик твердофазного синтеза с использованием полимерного носителя.

Задание: Получение серии производных выбранного темплата, иммобилизованного на смоле Ванга или Меррифилда, с использованием метода «чайных пакетиков» и «билл-борда».

Лабораторная работа № 2. Проведение параллельного синтеза комбинаторной библиотеки в специализированном реакторе.

Задание: Проведение реакции восстановительного аминирования в условиях параллельного синтеза между серией альдегидов и аминов

Лабораторная работа № 3. Проведение параллельного синтеза с использованием гетерогенного катализатора.

Задание: Использование монтмориллонита в качестве гетерогенного кислотного катализатора реакций конденсации.

Лабораторная работа № 4. Применение «скавенжеров» для очистки продуктов параллельного синтеза

Задание: Применение ионообменных смол для удаления избытка альдегидов и очистки продуктов реакции восстановительного аминирования.

Лабораторная работа № 5. Практическое проведение многокомпонентных реакций для получения комбинаторных библиотек.

Задание: Проведение многокомпонентной реакции Уги между изоцианидом, фталилглицином и серии алифатических кетонов и бензиламинов.

Лабораторная работа № 6. Подготовка моделей рецептора и лиганда. Проведение молекулярного докинга.

Задание: Моделирование биологической активности серии селективных ингибиторов циклинзависимой киназы 4 в среде программного пакета Vega ZZ.

Лабораторная работа № 7. Изучение вклада отдельных структурных фрагментов в формирование сродства лиганда к терапевтической мишени.

Задание: Изучение природы активности серии селективных ингибиторов циклинзависимой киназы 4 в среде программного пакета MGL Tools / Autodock 4

Лабораторная работа № 8. Построение функциональных зависимостей структура-биологическая активность. Выявление фармакофора

Задание: Изучение структурно-функциональной зависимости биологической активности серии известных селективных ингибиторов циклинзависимой киназы 4.

Критерии оценки (складывается из трех составляющих: сдачи допуска к работе, проведения экспериментальной работы и качества отчета):

Оценка отлично выставляется студенту, если обучаемый в ходе устной беседы с преподавателем продемонстрировал 1) знание последовательности и содержания экспериментальных операций, которые предстоит выполнить в ходе лабораторной работы и мер безопасности, которые следует соблюдать при их проведении, 2) понимание назначения каждой операции в рамках реализуемого метода, 3) глубокое понимание физико-химических процессов (механизмов), протекающих при выполнении каждой операции. Экспериментальная работа была выполнена в соответствии с методическими указаниями, с соблюдением техники безопасности, аккуратно, с высоким уровнем самостоятельности. Отходы после проведения опытов были безопасно утилизированы, использованная посуда тщательно вымыта, рабочее место приведено в порядок. Отчет оформлен без ошибок, содержит

основные разделы, представленные в Требованиях к оформлению, эксперимент описан грамотно, приведены все необходимые расчеты и сделан обоснованный вывод.

Оценка хорошо выставляется студенту, если обучаемый в ходе устной беседы с преподавателем продемонстрировал знание последовательности и содержания экспериментальных операций, которые предстоит выполнить в ходе лабораторной работы и мер безопасности, которые следует соблюдать при их проведении, а также понимание назначения каждой операции в рамках реализуемого метода. Экспериментальная работа была выполнена в соответствии с методическими указаниями, с соблюдением техники безопасности, аккуратно. Отходы после проведения опытов были безопасно утилизированы, использованная посуда тщательно вымыта, рабочее место приведено в порядок. Отчет оформлен с незначительными ошибками, содержит основные разделы, представленные в Требованиях к оформлению, описание эксперимента выполнено с недостатками, но позволяет его воспроизведение, расчеты приведены не полностью, но сделан обоснованный вывод.

Оценка удовлетворительно выставляется студенту, если обучаемый в ходе устной беседы с преподавателем продемонстрировал только знание последовательности и содержания экспериментальных операций, которые предстоит выполнить в ходе лабораторной работы и мер безопасности, которые следует соблюдать при их проведении. Экспериментальная работа была выполнена неаккуратно, был нарушен порядок проведения эксперимента, что потребовало его переделки, при этом основные правила техники безопасности были соблюдены. Отчет содержит значительные ошибки, некоторые из необходимых разделов отсутствуют, описание эксперимента выполнено с недостатками, но позволяет его воспроизведение, расчеты приведены не полностью, вывод сформулирован недостаточно точно.

Оценка неудовлетворительно выставляется студенту в случае, если он не получил допуск для выполнения работы; в ходе проведения экспериментальной работы были существенно нарушены методические указания и техника безопасности, что создало потенциальную угрозу для жизни и здоровья обучаемого и окружающих; не был предоставлен отчет по проделанной работе.