



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

«СОГЛАСОВАНО»

Руководитель ОП


(подпись)

Красицкая С.Г.

«УТВЕРЖДАЮ»

Заведующий кафедрой Общей, неорганической и
элементоорганической химии

Капустина А.А.



(подпись)

« 05 » января 2021 г.

РАБОЧАЯ ПРОГРАММА ДИСЦИПЛИНЫ
Медицинская химия с элементами комбинаторики
Направление подготовки 04.04.01 «Химия»
Фундаментальная химия (совместно с ИХ ДВО РАН и ТИБОХ ДВО РАН)
Форма подготовки очная

курс 2 семестр 3

лекции 14 час.

практические занятия 00 час.

лабораторные работы 36 час.

в том числе с использованием

всего часов аудиторной нагрузки 50 час.

самостоятельная работа 130 час.

в том числе на подготовку к экзамену 25 час

контрольные работы (количество) не предусмотрены

курсовая работа / курсовой проект не предусмотрены

зачет не предусмотрен

экзамен 3 семестр

Рабочая программа составлена в соответствии с требованиями Федерального государственного образовательного стандарта по направлению подготовки **04.04.01 «Химия»** утвержденного приказом Министерства образования и науки РФ от 13 июля 2017 г. № 655

Рабочая программа обсуждена на заседании кафедры общей и неорганической химии Школы естественных наук, протокол № 5 от «05» января 2021 г.

Заведующий кафедрой Капустина А.А.

Составитель (ли): к.х.н., доцент Жидков Максим Евгеньевич

Владивосток
2021

Оборотная сторона титульного листа РПД

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)

III. Рабочая программа пересмотрена на заседании *кафедры*:

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

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

IV. Рабочая программа пересмотрена на заседании *кафедры*:

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

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

1. Цели и задачи освоения дисциплины:

Цель: формирование 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.

Профессиональные компетенции выпускников и индикаторы их достижения:

Тип задач	Код и наименование профессиональной компетенции (результат освоения)	Код и наименование индикатора достижения компетенции
Научно-исследовательский	ПК-3 Способен на основе критического анализа результатов НИР и НИОКР оценивать перспективы их практического применения и продолжения работ в выбранной области химии, химической технологии или смежных с химией науках	ПК - 3.1 Систематизирует информацию, полученную в ходе НИР и НИОКР, анализирует ее и сопоставляет с литературными данными
		ПК - 3.2 Определяет возможные направления развития работ и перспективы практического применения полученных результатов

Код и наименование индикатора достижения компетенции	Наименование показателя оценивания (результата обучения по дисциплине)
ПК -3.1 Систематизирует информацию, полученную в ходе НИР и НИОКР, анализирует ее и	Знает правила проведения первичного поиска информации по заданной тематике научного исследования (в т.ч., с использованием патентных баз данных)

Код и наименование индикатора достижения компетенции	Наименование показателя оценивания (результата обучения по дисциплине)
сопоставляет с литературными данными	Умеет проводить первичный поиск информации по заданной тематике научного исследования (в т.ч., с использованием патентных баз данных)
	Владеет навыками проведения первичного поиска информации по заданной тематике научного исследования (в т.ч., с использованием патентных баз данных)
ПК -3.2 Определяет возможные направления развития работ и перспективы практического применения полученных результатов	Знает правила составления обзора литературных источников по заданной теме научного исследования в области целенаправленного синтеза, оформления отчетов о выполненной работе по заданной форме и методы статистической обработки результатов
	Умеет составлять обзор литературных источников по заданной теме научного исследования в области целенаправленного синтеза, оформлять отчеты о патентном поиске по заданной форме, проводить статистическую обработку полученных результатов
	Владеет навыками составления аналитического обзора литературных источников по заданной теме научного исследования в области целенаправленного синтеза, оформления отчетов по заданной форме, проведения статистической обработки результатов

2. Трудоёмкость дисциплины и видов учебных занятий по дисциплине

Общая трудоёмкость дисциплины составляет 6 зачётных единицы (216 академических часа).

(1 зачетная единица соответствует 36 академическим часам)

Видами учебных занятий и работы обучающегося по дисциплине могут являться:

Обозначение	Виды учебных занятий и работы обучающегося
Лек	Лекции
Лаб	Лабораторные работы
Пр	Практические занятия
ОК	Онлайн курс
СР	Самостоятельная работа обучающегося в период теоретического обучения
Контроль	Самостоятельная работа обучающегося и контактная работа обучающегося с преподавателем в период промежуточной аттестации

Структура дисциплины:

Форма обучения – очная.

№	Наименование раздела дисциплины	Семестр	Количество часов по видам учебных занятий и работы обучающегося						Формы промежуточной аттестации
			Лек	Лаб	Пр	ОК	СР	Контроль	
1	Теоретические основы комбинаторной химии	3	4	18			38	12	УО-1 Экзамен
2	Молекулярное моделирование и докинг	3	4	12			88	12	
3	Математический аппарат установления зависимости структура-биологическая активность	3	6	6			4	12	
	Итого:		14	36	0	0	130	36	

3. СТРУКТУРА И СОДЕРЖАНИЕ ТЕОРЕТИЧЕСКОЙ ЧАСТИ КУРСА

Раздел I. Теоретические основы комбинаторной химии (4 час.)

Тема 1. Введение в комбинаторную химию. Основные понятия и определения (1 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. (3 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 (2 час., для самостоятельного изучения)

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

Раздел II. Молекулярное моделирование и докинг (4 час.)

Тема 1. Молекулярная механика (2 час., для самостоятельного изучения)

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 (2 час., для самостоятельного изучения)

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 (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 (2 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 (6 час.)

Тема 1. Классический QSAR (1 час., на самостоятельное изучение)

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

Тема 2. Дескрипторы молекулярной структуры (2 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 (2 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 (2 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.

4. СТРУКТУРА И СОДЕРЖАНИЕ ПРАКТИЧЕСКОЙ ЧАСТИ КУРСА

Лабораторные работы (36 час.)

Лабораторная работа № 1. Освоение различных методик твердофазного синтеза с использованием полимерного носителя (3 час.)

Лабораторная работа № 2. Проведение параллельного синтеза комбинаторной библиотеки в специализированном реакторе (3 час.)

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

Лабораторная работа № 4. Применение «скавенжеров» для очистки продуктов параллельного синтеза (3 час.)

Лабораторная работа № 5. Практическое проведение многокомпонентных реакций для получения комбинаторных библиотек (6 час.)

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

Лабораторная работа № 7. Изучение вклада отдельных структурных фрагментов в формирование сродства лиганда к терапевтической мишени (6 час.)

Лабораторная работа № 8. Построение функциональных зависимостей структура-биологическая активность. Выявление фармакофора (6 час.)

5. СТРУКТУРА, СОДЕРЖАНИЕ, УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ОБУЧАЮЩИХСЯ

Рекомендации по самостоятельной работе студентов

План-график выполнения самостоятельной работы по дисциплине

№ п/п	Вид самостоятельной работы	Дата/сроки выполнения	Примерные нормы времени на выполнение	Форма контроля
1	Изучение методических указаний к Лабораторной работе № 1	1-я неделя	1 час	Сдача допуска для выполнения Лабораторной работы № 1 (УО-1)
2	Подготовка отчета по Лабораторной работе № 1	до 3 недели включительно	2 час	Сдача отчета о выполнении Лабораторной работы № 1 (ПР-6)
3	Изучение методических указаний к Лабораторной работе № 2	2-я неделя	2 час	Сдача допуска для выполнения Лабораторной работы № 2 (УО-1)
4	Подготовка отчета по Лабораторной работе № 2	до 5 недели включительно	2 час	Сдача отчета о выполнении Лабораторной работы № 2 (ПР-6)
5	Изучение методических указаний к Лабораторной работе № 3	5-я неделя	2 час	Сдача допуска для выполнения Лабораторной работы № 3 (УО-1)
6	Подготовка отчета по Лабораторной работе № 3	до 8 недели	2 час	Сдача отчета о выполнении Лабораторной работы № 3 (ПР-6)
7	Изучение методических указаний к Лабораторной работе № 4	6-я неделя	2 час	Сдача допуска для выполнения Лабораторной работы № 4 (УО-1)
8	Подготовка отчета по Лабораторной работе № 4	до 8 недели	2 час	Сдача отчета о выполнении Лабораторной работы № 4 (ПР-6)
9	Изучение методических указаний к Лабораторной работе № 5	7-я неделя	2 час	Сдача допуска для выполнения Лабораторной работы № 5 (УО-1)
10	Подготовка отчета по Лабораторной работе № 5	до 8 недели включительно	2 час	Сдача отчета о выполнении Лабораторной работы № 5 (ПР-6)
11	Аналитический обзор литературы для определения целевой терапевтической мишени для докинга с исследуемым соединением	С 4 недели до 8 недели включительно	40 час	Сдача реферата с обоснованием выбора терапевтической мишени для дальнейшего изучения (ПР-4)
12	Подготовка отчета по Лабораторной работе № 6	До 10 недели	2 час	Сдача отчета о выполнении Лабораторной работы № 6 (ПР-6)
13	Подготовка отчета по Лабораторной работе № 7	До 10 недели	2 час	Сдача отчета о выполнении Лабораторной работы № 7 (ПР-6)

14	Проведение самостоятельных исследований по оптимизации структуры исследуемого соединения для увеличения его биологической активности	До зачетной недели	40 час	Отчет о результатах оптимизации структуры исследуемого соединения (ПР-6)
15	Подготовка отчета по Лабораторной работе № 8	До 12 недели	2 час	Сдача отчета о выполнении Лабораторной работы № 8 (ПР-6)
16	Подготовка к экзамену	до 18 недели включительно	25 час	(УО-1) Экзамен

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. Студенту следует 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 (ПР-6)

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 (ПР-6)

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 (ПР-4)

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

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.

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 dlq 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.

6. КОНТРОЛЬ ДОСТИЖЕНИЯ ЦЕЛЕЙ КУРСА

№ п/п	Контролируемые разделы / темы дисциплины	Код и наименование индикатора достижения компетенции	Результаты обучения	Оценочные средства	
				текущий контроль	промежуточная аттестация
1	Раздел I. Теоретические основы комбинаторной химии	ПК - 3.1 Систематизирует информацию, полученную в ходе НИР и НИОКР, анализирует ее и сопоставляет с литературными данными	знает теоретические основы комбинаторного синтеза	Допуски для выполнения лабораторных работ 1-5	Вопросы 2-4
			умеет проводить параллельный синтез библиотек соединений	Отчет по Лабораторным работам 1-5 (ПР-6)	-
			владеет -	-	-
2	Раздел II. Молекулярное моделирование и докинг	ПК - 3.1 Систематизирует информацию, полученную в ходе НИР и НИОКР, анализирует ее и сопоставляет с литературными данными	знает теоретические основы молекулярного докинга	-	Вопросы 5-8
			умеет 1) определять целевую терапевтическую мишень для исследуемых соединений, 2) проводить молекулярный докинг исследуемых соединений с терапевтической мишенью	Реферат (ПР-4) - выбор терапевтической мишени для докинга. Лабораторные работы 6 и 7	-
			владеет навыком оптимизации структуры соединений методом молекулярного докинга	Отчет о собственных исследованиях по оптимизации структуры соединения (ПР-9)	-
		ПК - 3.2 Определяет возможные направления развития работ и перспективы практического применения полученных результатов	знает основные алгоритмы, применяемые в информатике для нахождения экстремума функций большого числа переменных	-	Вопросы 7 и 8
		умеет пользоваться интерфейсом программного обеспечения для	Лабораторные работы 6 и 7	-	

			конструирования и визуализации моделей молекул, проведения молекулярного докинга		
			владеет навыком самостоятельной работы в среде программного обеспечения для конструирования и визуализации моделей молекул и проведения молекулярного докинга	Отчет о собственных исследованиях по оптимизации структуры соединения (ПР-9)	-
3	Раздел III. Математический аппарат установления зависимости структура-биологическая активность	ПК - 3.1 Систематизирует информацию, полученную в ходе НИР и НИОКР, анализирует ее и сопоставляет с литературными данными	знает теоретические основы QSAR	-	Вопросы 9-13
			умеет выявлять зависимость структура-активность в ряду соединений с известной биологической активностью	Отчет по Лабораторной работе 8 (ПР-6)	-
			Владеет -	-	-
		ПК - 3.2 Определяет возможные направления развития работ и перспективы практического применения полученных результатов	знает современные статистические методы и основы функционирования нейронных сетей	-	Вопросы 9-13
			умеет пользоваться интерфейсом программного обеспечения для расчетов QSAR	Отчет по Лабораторной работе 8 (ПР-6)	-
			владеет -	-	-

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 результаты обучения, представлены в Приложении

7. 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 : Лаборатория знаний, 2015.- 322 с
<https://e.lanbook.com/book/66153#authors>
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>

Дополнительная литература

(печатные и электронные 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. 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>

Перечень ресурсов информационно-телекоммуникационной сети

«Интернет»

3. QSAR World [Web source] / Developer : Strand Life Sciences. – Access mode: <http://www.strandls.com/sarchitect/index.html>, free . – the title on the screen
4. Software for molecular modeling [Web source] / Developer : Agile Molecule. – Access mode: <http://www.biomolecular-modeling.com/> , free. – the title on the screen

5. 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.

8.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.

9. МАТЕРИАЛЬНО-ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ДИСЦИПЛИНЫ

Учебные занятия по дисциплине могут проводиться в следующих помещениях, оснащенных соответствующим оборудованием и программным обеспечением, расположенных по адресу 690022, г. Владивосток, о. Русский, п. Аякс, 10:

Перечень материально-технического и программного обеспечения дисциплины приведен в таблице.

Наименование специальных помещений и помещений для самостоятельной работы ²	Оснащенность специальных помещений и помещений для проведения учебных занятий, для самостоятельной работы	Перечень лицензионного программного обеспечения. Реквизиты подтверждающего документа
Учебные аудитории для проведения учебных занятий:		
<p>690922, Приморский край, г. Владивосток, остров Русский, полуостров Саперный, поселок Аякс, 10, корпус L, ауд. L 502.</p> <p>Учебная аудитория для проведения занятий лекционного типа, групповых и индивидуальных консультаций, текущего контроля и промежуточной аттестации.</p>	<p>Мультимедийное оборудование: ЖК-панель 47", Full HD, LG M4716 CCBA - 1 шт. Парты и стулья</p>	<p>Microsoft Office - лицензия Standard Enrollment № 62820593. Дата окончания 2020-06-30.</p>
<p>690922, Приморский край, г. Владивосток, остров Русский, полуостров Саперный, поселок Аякс, 10, корпус L, ауд. L 914</p> <p>Лаборатория выпускных и квалификационных работ</p>	<p>Шкаф сухожаровой 53 л, до 300 0С, Standart, естественная вентиляция, ED 53, Sta, роторный испаритель Buchi Rotavator R-215, шкаф для безопасного хранения ЛВЖ Justrite, модель 8923201, шкаф вытяжной для мытья посуды, столешница - TRESPA, 2 чаши размером 430*380*285, шкаф вытяжной для работы с ЛВЖ, столешница - FRIDURIT 20 (в комплекте) ЛАБ-PRO Ш, магнитная мешалка MR 30001 (Heidolph, Германия) с подогревом до 300 С, 4 шкафа вытяжных для работы с ЛВЖ, столешница - FRIDURIT 20 (в комплекте) ЛАБ-PRO Ш, перчаточный бокс Basic 818-GB/EXP, Роторный испаритель Laborota 4001 с принадлежностями</p>	
Помещения для самостоятельной работы:		

² В соответствии с п.4.3. ФГОС

<p>A1042 аудитория для самостоятельной работы студентов</p>	<p>Моноблок Lenovo C360G-i34164G500UDK – 115 шт.; Интегрированный сенсорный дисплей Polymedia FlipBox; Копир-принтер-цветной сканер в e-mail с 4 лотками Xerox WorkCentre 5330 (WC5330C; Полноцветный копир-принтер-сканер Xerox WorkCentre 7530 (WC7530CPS Оборудование для инвалидов и лиц с ограниченными возможностями здоровья: Дисплей Брайля Focus-40 Blue – 3 шт.; Дисплей Брайля Focus-80 Blue; Рабочая станция Lenovo ThinkCentre E73z – 3 шт.; Видео увеличитель ONYX Swing-Arm PC edition; Маркер-диктофон Touch Memo цифровой; Устройство портативное для чтения плоскочечатных текстов PEarl; Сканирующая и читающая машина для незрячих и слабовидящих пользователей SARA; Принтер Брайля Emprint SpotDot - 2 шт.; Принтер Брайля Everest - D V4; Видео увеличитель ONYX Swing-Arm PC edition; Видео увеличитель Topaz 24" XL стационарный электронный; Обучающая система для детей тактильно-речевая, либо для людей с ограниченными возможностями здоровья; Увеличитель ручной видео RUBY портативный – 2 шт.; Экран Samsung S23C200B; Маркер-диктофон Touch Memo цифровой.</p>	<p>Microsoft Windows 7 Pro MAGic 12.0 Pro, Jaws for Windows 15.0 Pro, Open book 9.0, Duxbury BrailleTranslator, Dolphin Guide (контракт № А238-14/2); Неисключительные права на использование ПО Microsoft рабочих станций пользователей (контракт ЭА-261-18 от 02.08.2018): - лицензия на клиентскую операционную систему; - лицензия на пакет офисных продуктов для работы с документами включая формат.docx , .xlsx , .vsd , .ptt.; - лицензия па право подключения пользователя к серверным операционным системам , используемым в ДВФУ : Microsoft Windows Server 2008/2012; - лицензия на право подключения к серверу Microsoft Exchange Server Enterprise; - лицензия па право подключения к внутренней информационной системе документооборота и порталу с возможностью поиска информации во множестве удаленных и локальных хранилищах, ресурсах, библиотеках информации, включая порталные хранилища, используемой в ДВФУ: Microsoft SharePoint; - лицензия на право подключения к системе централизованного управления рабочими станциями, используемой в ДВФУ: Microsoft System Center.</p>
---	--	---

X. ФОНДЫ ОЦЕНОЧНЫХ СРЕДСТВ

Фонды оценочных средств представлены в приложении.



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

ФОНД ОЦЕНОЧНЫХ СРЕДСТВ

по дисциплине

Медицинская химия с элементами комбинаторики

Направление подготовки 04.04.01 «Химия»

Фундаментальная химия (совместно с ИХ ДВО РАН и ТИБОХ ДВО РАН)

Форма подготовки очная

Владивосток
2021

Перечень форм оценивания, применяемых на различных этапах формирования компетенций в ходе освоения дисциплины / модуля

№ п/п	Контролируемые разделы / темы дисциплины	Код и наименование индикатора достижения компетенции	Результаты обучения	Оценочные средства	
				текущий контроль	промежуточная аттестация
1	Раздел I. Теоретические основы комбинаторной химии	ПК - 3.1 Систематизирует информацию, полученную в ходе НИР и НИОКР, анализирует ее и сопоставляет с литературными данными	знает теоретические основы комбинаторного синтеза	Допуски для выполнения лабораторных работ 1-5	Вопросы 2-4
			умеет проводить параллельный синтез библиотек соединений	Отчет по Лабораторным работам 1-5 (ПР-6)	-
			владеет -	-	-
2	Раздел II. Молекулярное моделирование и докинг	ПК - 3.1 Систематизирует информацию, полученную в ходе НИР и НИОКР, анализирует ее и сопоставляет с литературными данными	знает теоретические основы молекулярного докинга	-	Вопросы 5-8
			умеет 1) определять целевую терапевтическую мишень для исследуемых соединений, 2) проводить молекулярный докинг исследуемых соединений с терапевтической мишенью	Реферат (ПР-4) - выбор терапевтической мишени для докинга. Лабораторные работы 6 и 7	-
			владеет навыком оптимизации структуры соединений методом молекулярного докинга	Отчет о собственных исследованиях по оптимизации структуры соединения (ПР-9)	-
		ПК - 3.2 Определяет возможные направления развития работ и перспективы практического применения полученных результатов	знает основные алгоритмы, применяемые в информатике для нахождения экстремума функций большого числа переменных	-	Вопросы 7 и 8
		умеет пользоваться интерфейсом программного обеспечения для	Лабораторные работы 6 и 7	-	

			конструирования и визуализации моделей молекул, проведения молекулярного докинга		
			владеет навыком самостоятельной работы в среде программного обеспечения для конструирования и визуализации моделей молекул и проведения молекулярного докинга	Отчет о собственных исследованиях по оптимизации структуры соединения (ПР-9)	-
3	Раздел III. Математический аппарат установления зависимости структура-биологическая активность	ПК - 3.1 Систематизирует информацию, полученную в ходе НИР и НИОКР, анализирует ее и сопоставляет с литературными данными	знает теоретические основы QSAR	-	Вопросы 9-13
			умеет выявлять зависимость структура-активность в ряду соединений с известной биологической активностью	Отчет по Лабораторной работе 8 (ПР-6)	-
			Владеет -	-	-
		ПК - 3.2 Определяет возможные направления развития работ и перспективы практического применения полученных результатов	знает современные статистические методы и основы функционирования нейронных сетей	-	Вопросы 9-13
			умеет пользоваться интерфейсом программного обеспечения для расчетов QSAR	Отчет по Лабораторной работе 8 (ПР-6)	-
			владеет -	-	-

Оценочные средства для текущего контроля Комплект лабораторных заданий

по дисциплине «Медицинская химия с элементами комбинаторики»

(наименование дисциплины)

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 средства 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.

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 несущественны.

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 незначительны.

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.

Оценочные средства для промежуточной аттестации

Код и наименование индикатора достижения компетенции	Результаты обучения	Шкала оценивания промежуточной аттестации			
		Неудовлетворительн о	Удовлетворительн о	Хорошо	Отлично
ПК -3.1 Систематизирует информацию, полученную в ходе НИР и НИОКР, анализирует ее и сопоставляет с литературными данными	Знает правила проведения первичного поиска информации по заданной тематике научного исследования (в т.ч., с использованием патентных баз данных)	Выставляется студенту, если он 1) не знает значительной части материала, допускает существенные ошибки; 2) не освоил практическую часть курса и не может продолжить обучение без дополнительных занятий.	Знает основные принципы комбинаторной химии, но не способен привести примеры	Знает основные принципы комбинаторной химии и способен привести примеры	Знает методологию проведения реакций методом комбинаторной химии
	Умеет проводить первичный поиск информации по заданной тематике научного исследования (в т.ч., с использованием патентных баз данных)	Аналогично выше	Способен воспроизвести предложенную методику проведения реакции в области комбинаторной химии	Способен масштабировать предложенную методику проведения реакции в области комбинаторной химии	Способен адаптировать предложенную методику проведения реакции в области комбинаторной химии
	Владеет навыками проведения первичного поиска информации по заданной тематике научного исследования (в т.ч., с использованием патентных баз данных)	Аналогично выше	Способен осуществить поиск научной литературы в области	Способен осуществить анализ научной литературы в области комбинаторной химии для	Способен осуществить подбор условий для проведения целевой реакции в области

			комбинаторной химии	предложенного соединения	комбинаторной химии по заданию
ПК -3.2 Определяет возможные направления развития работ и перспективы практического применения полученных результатов	Знает правила составления обзора литературных источников по заданной теме научного исследования в области целенаправленного синтеза, оформления отчетов о выполненной работе по заданной форме и методы статистической обработки результатов	Аналогично выше	Знает основные методологии компьютерного моделирования и QSAR, но не способен пояснить их смысл	Знает основные методологии компьютерного моделирования и QSAR и способен пояснить принцип организации этих алгоритмов	Способен оценить целесообразность применения методологии компьютерного моделирования и QSAR применительно к поставленной задаче
	Умеет составлять обзор литературных источников по заданной теме научного исследования в области целенаправленного синтеза, оформлять отчеты о патентном поиске по заданной форме, проводить статистическую обработку полученных результатов	Аналогично выше	Способен воспроизвести предложенную методику проведения компьютерного моделирования и QSAR	Способен воспроизвести предложенную методику проведения компьютерного моделирования и QSAR для разных лигандов	Способен воспроизвести предложенную методику проведения компьютерного моделирования и QSAR для разных мишеней и лигандов
	Владеет навыками составления аналитического обзора литературных источников по заданной теме научного исследования в области целенаправленного синтеза, оформления отчетов по заданной форме, проведения	Аналогично выше	Способен осуществить поиск научной литературы в области компьютерного моделирования и QSAR	Способен осуществить анализ научной литературы в области компьютерного моделирования и QSAR	Способен осуществить подбор условий для проведения компьютерного моделирования и QSAR основании анализа данных

	статистической обработки результатов				научной литературы
--	---	--	--	--	-----------------------

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.