



МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Дальневосточный федеральный университет»
(ДФУ)
ИНСТИТУТ НАУКОЕМКИХ ТЕХНОЛОГИЙ И ПЕРЕДОВЫХ МАТЕРИАЛОВ (ШКОЛА)

СОГЛАСОВАНО
Руководитель ОП

(подпись)

Красицкая С.Г.
(ФИО)



УТВЕРЖДАЮ

Директор Департамента химии и материалов

(подпись)

Капустина А.А.
(И.О. Фамилия)

«22» февраля 2023 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

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

Директор Департамента
химии и материалов

Капустина А.А.

Составитель (ли):

к.х.н., доцент Жидков Максим Евгеньевич

Владивосток
2023

Оборотная сторона титульного листа РПД

1. Рабочая программа утверждена на заседании Департамента химии и материалов, протокол от «22» февраля_2023 г. № 08.
2. Рабочая программа пересмотрена на заседании Департамента химии и материалов и утверждена на заседании Департамента химии и материалов, протокол от «_»_____20__г. №
3. Рабочая программа пересмотрена на заседании Департамента химии и материалов и утверждена на заседании Департамента химии и материалов, протокол от «_»_____20__г. №
4. Рабочая программа пересмотрена на заседании Департамента химии и материалов и утверждена на заседании Департамента химии и материалов, протокол от «_»_20__г. №
5. Рабочая программа пересмотрена на заседании Департамента химии и материалов и утверждена на заседании Департамента химии и материалов, протокол от «_»_____20__г. №

Аннотация дисциплины
«Медицинская химия с элементами комбинаторики»

Общая трудоемкость дисциплины составляет 4 зачётных единицы / 144 академических часа. Является дисциплиной обязательной части ОП, изучается на 2 курсе и завершается экзаменом. Учебным планом предусмотрено проведение лекционных занятий в объеме 14 часов, лабораторных 36 часов, а также выделены часы на самостоятельную работу студента – 58 часов.

Язык реализации: русский.

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.

Для успешного изучения дисциплины у обучающихся должны быть сформированы следующие предварительные компетенции: ОПК-1.1; ОПК-1.2; ОПК-1.3; ОПК-2.1; ОПК-2.2; ОПК-2.3; ОПК-2.4, полученные в результате изучения дисциплин «Органическая химия», «Проект по синтезу органических соединений», «Механизмы реакций и стереохимия», обучающийся должен быть готов к изучению таких дисциплин, как

«Супрамолекулярная химия», формирующих компетенции ПК-1.1; ПК-1.2.

Планируемые результаты обучения по дисциплине, соотнесенные с планируемыми результатами освоения образовательной программы, характеризуют формирование следующих компетенций, индикаторов достижения компетенций:

Наименование категории и (группы) компетенций	Код и наименование компетенции (результат освоения)	Код и наименование индикатора достижения компетенции	Наименование показателя оценивания (результата обучения по дисциплине)
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	Знает правила проведения первичного поиска информации по заданной тематике научного исследования (в т.ч., с использованием патентных баз данных) 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,

			<p>оформлять отчеты о патентном поиске по заданной форме, проводить статистическую обработку полученных результатов</p> <p>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</p>
--	--	--	---

Для формирования вышеуказанных компетенций в рамках дисциплины «Медицинская химия с элементами комбинаторики» применяются следующие дистанционные образовательные технологии и методы активного / интерактивного обучения: работа в малых группах.

I. Цели и задачи освоения дисциплины:

Цель: формирования 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:

Наименование категории и (группы) компетенций	Код и наименование компетенции (результат освоения)	Код и наименование индикатора достижения компетенции	Наименование показателя оценивания (результата обучения по дисциплине)
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	Знает правила проведения первичного поиска информации по заданной тематике научного исследования (в т.ч., с использованием патентных баз данных) 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

II. Трудоемкость дисциплины и видов учебных занятий по дисциплине

Общая трудоемкость дисциплины составляет 4 зачётных единицы (144 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			27	12	Экзаменационные билеты
2	Молекулярное моделирование и докинг	3	4	12			27	12	
3	Математический аппарат установления зависимости структура-биологическая активность	3	6	6			4	12	
Итого:			14	36	0	0	58	36	

III. 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.

IV. 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.)

V. 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 -	-	-

VI. 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	2 час	Сдача допуска для выполнения Лабораторной работы № 1
2	Подготовка отчета по Лабораторной работе № 1	до 3 недели включительно	2 час	Сдача отчета о выполнении Лабораторной работы № 1
3	Изучение методических указаний к Лабораторной работе № 2	2-я неделя	2 час	Сдача допуска для выполнения Лабораторной работы № 2
4	Подготовка отчета по Лабораторной работе № 2	до 5 недели включительно	2 час	Сдача отчета о выполнении Лабораторной работы № 2
5	Изучение методических указаний к Лабораторной работе № 3	5-я неделя	2 час	Сдача допуска для выполнения Лабораторной работы № 3
6	Подготовка отчета по Лабораторной работе № 3	до 8 недели	2 час	Сдача отчета о выполнении Лабораторной работы № 3
7	Изучение методических указаний к Лабораторной работе № 4	6-я неделя	2 час	Сдача допуска для выполнения Лабораторной работы № 4
8	Подготовка отчета по Лабораторной работе № 4	до 8 недели	2 час	Сдача отчета о выполнении Лабораторной работы № 4
9	Изучение методических указаний к Лабораторной работе № 5	7-я неделя	2 час	Сдача допуска для выполнения Лабораторной работы № 5
10	Подготовка отчета по Лабораторной работе № 5	до 8 недели включительно	2 час	Сдача отчета о выполнении Лабораторной работы № 5
11	Аналитический обзор литературы для определения целевой терапевтической мишени для докинга с исследуемым соединением	С 4 недели до 8 недели включительно	10 час	Сдача реферата с обоснованием выбора терапевтической мишени для дальнейшего изучения.
12	Подготовка отчета по Лабораторной работе № 6	До 10 недели	2 час	Сдача отчета о выполнении Лабораторной работы № 6
13	Подготовка отчета по Лабораторной работе № 7	До 10 недели	2 час	Сдача отчета о выполнении Лабораторной работы № 7
14	Проведение самостоятельных исследований по оптимизации структуры	До зачетной недели	12 час	Отчет о результатах оптимизации структуры исследуемого соединения

	исследуемого соединения для увеличения его биологической активности			
15	Подготовка отчета по Лабораторной работе № 8	До 12 недели	2 час	Сдача отчета о выполнении Лабораторной работы № 8
16	Подготовка к экзамену	до 18 недели включительно	10 час	

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

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) Отчет о результатах собственных исследований

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.

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

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.

- *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

VII. 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, 2020.- 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, 2018.- 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»

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.

VIII. 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 банке данных PDB файл, содержащий кристаллическую структуру выбранной терапевтической мишени. После подготовки полученную структуры, 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.

IX. 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:		
690922, Приморский край, г. Владивосток, остров Русский, полуостров Саперный, поселок Аякс, 10, корпус L, ауд. L 502. Учебная аудитория для проведения занятий лекционного типа, групповых и индивидуальных консультаций, текущего контроля и промежуточной аттестации.	Мультимедийное оборудование: ЖК-панель 47", Full HD, LG M4716 CCBA - 1 шт. Парты и стулья	Microsoft Office - лицензия Standard Enrollment № 62820593. Дата окончания 2020-06-30.
690922, Приморский край, г. Владивосток, остров Русский, полуостров Саперный, поселок Аякс, 10, корпус L, ауд. L 914 Лаборатория выпускных и	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	

² В соответствии с п.4.3. ФГОС

квалификационных работ	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	
Помещения для самостоятельной работы:		
A1042 аудитория для самостоятельной работы студентов	<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 Мемо 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 Мемо 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 , .ppt.; - 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>