



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

ИНСТИТУТ НАУКОЕМКИХ ТЕХНОЛОГИЙ И ПЕРЕДОВЫХ МАТЕРИАЛОВ

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
2023

Содержание

I. Перечень форм оценивания, применяемых на различных этапах формирования компетенций в ходе освоения дисциплины «Медицинская химия с элементами комбинаторики»	4
II. Текущая аттестация по дисциплине «Медицинская химия с элементами комбинаторики»	5
III. Промежуточная аттестация по дисциплине «Медицинская химия с элементами комбинаторики»	8

I. Перечень форм оценивания, применяемых на различных этапах формирования компетенций в ходе освоения дисциплины «Медицинская химия с элементами комбинаторики»

№ 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-б)	-
			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 конструирования и визуализации моделей молекул, проведения молекулярного докинга	Лабораторные работы 6 и 7	-
			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 -	-	-

II. Текущая аттестация по дисциплине «Медицинская химия с элементами комбинаторики»

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

Текущая аттестация по дисциплине «Медицинская химия с элементами комбинаторики» проводится в форме контрольных мероприятий (отчеты по Лабораторным работам, отчет о собственных исследованиях по оптимизации структуры соединения) по оцениванию фактических результатов обучения студентов и осуществляется ведущим преподавателем.

По каждому объекту дается характеристика процедур оценивания в привязке к используемым оценочным средствам.

1. Комплект типовых заданий для контрольной работы

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 «биллборда».

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Требования к представлению и оцениванию материалов (результатов):

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.

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.

2. Кейс-задачи

Задание: Выполнить прогноз биологической активности выбранного химического соединения в отношении целевой биологической активности, а также осуществить модификацию его структуры с целью улучшения средства к терапевтической мишени.

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.

Далее 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 оцениванию материалов (результатов):

Отчет о результатах собственных исследований оформляется 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;

- *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).

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.

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 в сквозную нумерацию страниц работы.

III. Промежуточная аттестация по дисциплине «Медицинская химия с элементами комбинаторики»

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

Оценочные средства для промежуточного контроля (экзамен / зачет)

Список вопросов для экзамена

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.