

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
**«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА»**
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России)

СОГЛАСОВАНО

Декан факультета подготовки
кадров высшей квалификации
ФГАОУ ВО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова Минздрава России

_____ М.В. Хорева

«23» июня 2022 г.

**РАБОЧАЯ ПРОГРАММА ДИСЦИПЛИНЫ (МОДУЛЯ)
«КОНСТРУИРОВАНИЕ ОРГАНИЧЕСКИХ МОЛЕКУЛ»**

Научная специальность
1.4.16 Медицинская химия

Москва, 2022 г.

Рабочая программа дисциплины (модуля) «Конструирование органических молекул» разработана в соответствии с Федеральными государственными требованиями, утверждёнными приказом Министерства науки и высшего образования Российской Федерации от 20.10.2021 № 951, педагогическими работниками кафедры химии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ

№	Фамилия, имя, отчество	Ученая степень, звание	Занимаемая должность в Университете, кафедра
1	Негребецкий Вадим Витальевич	д.х.н., доцент	Заведующий кафедрой химии лечебного факультета
2	Бауков Юрий Иванович	д.х.н., профессор	Профессор кафедры химии лечебного факультета
3	Белавин Иван Юрьевич	к.х.н., доцент	Профессор кафедры химии лечебного факультета

Рабочая программа дисциплины (модуля) «Конструирование органических молекул» рассмотрена и одобрена на заседании кафедры химии лечебного факультета

протокол № 6 от «29» марта 2022г.

Заведующий кафедрой химии лечебного факультета _____/Негребецкий В.В./

ОГЛАВЛЕНИЕ

1. Цель и задачи изучения дисциплины (модуля)	4
2. Объем дисциплины (модуля) по видам учебной работы.....	4
3. Содержание дисциплины (модуля).....	4
4. Учебно-тематический план дисциплины (модуля)	10
5. Учебно-методическое обеспечение самостоятельной работы обучающихся	11
6. Оценочные средства для проведения текущего контроля успеваемости и промежуточной аттестации обучающихся	12
7. Учебно-методическое и информационное обеспечение дисциплины (модуля)	14
8. Материально-техническое обеспечение дисциплины (модуля)	16
9. Методические указания для обучающихся по изучению дисциплины (модуля)	17
10. Методические рекомендации преподавателю по организации учебного процесса по дисциплине (модулю).....	17

1. Цель и задачи изучения дисциплины (модуля)

Цель изучения дисциплины (модуля)

Подготовка научных и научно-педагогических кадров высшей квалификации по научной специальности 1.4.16 Медицинская химия для дальнейшей самостоятельной работы в научно-исследовательских учреждениях, связанной с конструированием и разработкой методов синтеза потенциальных физиологически активных соединений и преподавания в медицинских образовательных учреждениях.

Задачи дисциплины (модуля)

1. Формирование углубленных фундаментальных знаний о современной органической химии и ее месте в синтезе биологически активных веществ.
2. Формирование теоретических основ медицинской химии – дизайна лекарств, включая теоретические проблемы взаимосвязи химической структуры лекарства и его биологической мишени, методы синтеза химических веществ с потенциальной физиологической активностью и их идентификации, методы компьютерного молекулярного моделирования и QSAR как основы для предсказания структур с заданной активностью.
3. Формирование навыков теоретического анализа результатов экспериментальных исследований в области медицинской химии, методам планирования эксперимента и обработки результатов, систематизирования и обобщения как уже имеющейся в литературе, так и самостоятельно полученной в ходе исследований информации.
4. Формирование умений и навыков самостоятельной научной (научно-исследовательской) деятельности по научной специальности 1.4.16 «Медицинская химия».

2. Объем дисциплины (модуля) по видам учебной работы

Таблица 1

Виды учебной работы		Всего, час.	Объем по полугодиям							
			1	2	3	4	5	6	7	8
Контактная работа обучающегося с преподавателем по видам учебных занятий (Контакт. раб.):		36	-	-	-	36	-	-	-	-
Лекционное занятие (Л)		18	-	-	-	18	-	-	-	-
Семинарское/практическое занятие (СПЗ)		18	-	-	-	18	-	-	-	-
Самостоятельная работа обучающегося, в том числе подготовка к промежуточной аттестации (СР)		36	-	-	-	36	-	-	-	-
Вид промежуточной аттестации: Зачет (З), Зачет с оценкой (ЗО), Экзамен (Э), Кандидатский экзамен (КЭ)		<i>Зачет</i>	-	-	-	3	-	-	-	-
Общий объем	в часах	72	-	-	-	72	-	-	-	-
	в зачетных единицах	2	-	-	-	2	-	-	-	-

3. Содержание дисциплины (модуля)

Раздел 1. Рациональный дизайн молекул – прогресс комбинаторной химии

Тема 1.1 Лиганд и Белок-мишень. Строение и свойства

Основные понятия и термины. Взаимосвязь химических структур лекарства и его биологической мишени. Основные этапы конструирования лекарственных препаратов (и лекарственных форм). Соединение-лидер и стратегии его поиска. Понятия: *me-toodrug*, *through-putscreening*, *hitcompound*, комбинаторные библиотеки, *buildingblock*, *scaffold*, *de novo* дизайн физиологически активных веществ (ФАВ).

Биологические мишени действия ФАВ (структуры липидов, белков, нуклеиновых кислот). Принципы создания структур их лигандов. Особенности химической структуры и механизм действия ионофоров и каналобразующих соединений. Синтетические аналоги природных ионофоров. Структура ферментов и их активных центров. Химические эффекторы ферментов (субстраты, ингибиторы и модифицирующие агенты). Обратимое ингибирование, кинетические типы (примеры). Связь эффективности ингибирования и IC_{50} . Особенности химического строения конкурентных ингибиторов как отражение особенностей строения активных центров ферментов. Понятие фармакофора. Необратимое ингибирование, структурные особенности ингибиторов (на примере ОВ нервнопаралитического действия и др.). Аналоги переходного состояния, принцип их конструирования. Суицидные субстраты, особенности их структуры и механизма; ограничения их клинического использования (понятие «*moleculartool*»). Аллостерическое ингибирование. Особенности структуры аллостерических ингибиторов в системах с контролем по принципу обратной связи.

Химические основы возникновения и проведения нервных импульсов, понятие нейромедиатора и рецептора. Общая классификация рецепторов (механизмы передачи сигнала). Структуры вторичных мессенджеров. Агонисты и антагонисты: определения и общие подходы к созданию их структур. Понятия эутомер, дистомер, изостер, биоизостер, *umbrella*-эффект. Аллостерические агонисты и антагонисты. Понятия сродства соединения к рецептору и его внутренней активности. Частичные агонисты.

Ацетилхолиновые рецепторы. Классификация и механизм передачи сигнала. Природные и синтетические агонисты и антагонисты. Особенности структур и принципы создания лигандацетилхолиновых рецепторов, их возможное терапевтическое применение.

Синтез серотонина в организме и основная реакция его метаболизма. Серотониновые рецепторы, их классификация и механизм передачи сигнала. Примеры конструирования агонистов и антагонистов серотониновых рецепторов первого, второго и третьего подтипов, их использование в клинической практике (буспирон, суматриптан, ондансетрон и новые лиганды др.).

Рецепторы глутаминовой кислоты. Классификация, механизм передачи сигнала, сайты связывания лигандов. Ионотропные рецепторы: принципы конструирования агонистов и антагонистов различных подтипов и сайтов (D - AP 5(7), производные кинуреновой кислоты, МК-801, мемантин и др.). Структуры агонистов и антагонистов первой группы метаботропных глутаматных рецепторов (AIDA). Терапевтическое применение лигандов глутаматных рецепторов и проблемы в их создании.

Синтез дофамина и адреналина в организме. Классификация, механизм действия и лиганды дофаминовых рецепторов, их терапевтическое применение. Классификация адреналиновых рецепторов. Структурные особенности, подходы к конструированию и

клиническое применение лигандов, взаимодействующих с различными подтипами адренорецепторов (примеры).

Гистамин, его функция в организме, классификация его рецепторов. Антагонисты различных подтипов гистаминовых рецепторов, принципы конструирования, клиническое использование. Побочные эффекты первого поколения антигистаминовых препаратов и пути преодоления этих эффектов с помощью структурных модификаций.

Опиатные рецепторы: классификация, особенности механизма действия, эндогенные лиганды. Морфин и основные соотношения «структура-свойство» для его аналогов. Возможные пути устранения наркотических свойств лигандов опиатных рецепторов. Структуры соединений, селективных к определенным подтипам опиатных рецепторов. Налоксон, его клиническое применение и попытки объяснения активности с помощью метода компьютерного молекулярного моделирования.

Рецепторы γ -аминомасляной кислоты - классификация и механизм передачи сигнала. Особенности строения и связывания с рецептором лигандов различных подтипов. Объяснение активности баклофена с помощью метода компьютерного молекулярного моделирования. Гормональные рецепторы, общий механизм гормональной регуляции. Строение лигандов тиреоидных гормонов и их аналогов. Особенности механизма действия рецепторов стероидных гормонов. Примеры конструирования агонистов и антагонистов эстрогеновых и андрогеновых рецепторов.

Рациональные подходы к созданию структур, взаимодействующих с ДНК: примеры интеркаляторов и алкилирующих агентов. Механизм действия 8-метоксипсораленов. Соединения, действующие на РНК: примеры структур и принцип действия.

Тема 1.2 Направленная модификация структуры соединения-лидера на основе эмпирической структурной аналогии

Модификация структур с целью улучшения фармакокинетических свойств. Понятие биодоступности. Основные фармакокинетические характеристики. Примеры изменения структуры ФАВ с целью улучшения фармакокинетических характеристик и других нежелательных свойств лекарств. Попытки предсказания возможности «доведения» активного соединения до лекарства; правила Липинского.

Гематоэнцефалический барьер и способы его «преодоления» химическими веществами. Мембранотропность препаратов, придание и регуляция мембранотропности введением якорной группы (гидрофобизацией, гликозилированием). Основные метаболические реакции и способы «защиты» от них с помощью структурных модификаций. Понятия soft - drug, hard - drug, пролекарство.

Носители и формы лекарственных препаратов. Комплексы типа «гость» – «хозяин», супрамолекулярные формы, нанокapsулы и наногранулы.

Понятие о фармакодинамике. Структурные особенности мутагенов. Явления, возникающие при повторном введении лекарственных препаратов. Количественная характеристика биологической активности.

Уравнение Скетчарда. Графическое определение сродства лиганда к рецептору. Понятие и определение (графическое или др.) величин EC₅₀, IC₅₀, ED₅₀, LD₅₀. Терапевтический индекс. Тестирование *in vivo*: трансгенные животные; поведенческие модели. Клинические испытания — понятия *orphan drug*; плацебо; двойной слепой метод.

Принципы конструирования соединений с определенными типами физиологической активности. Принципы создания антибактериальных препаратов. Структуры и мишени

действия сульфамидов, фторхинолонов, нитрофуранов, пенициллинов; модификации с целью оптимизации их физиологической активности. Особенности структуры клавулановой кислоты. Новые мишени действия антибактериальных агентов, примеры структур их лигандов. Разработка ингибиторов компонентов токсина сибирской язвы. Антибактериальные ферменты. Принципы создания противовирусных препаратов (на примере вирусов СПИДа, гриппа и простого герпеса). Структурные особенности лигандов различных биологических мишеней (ацикловир, вирацепт, ТИВО, циклические мочевины и др.). Дизайн противовирусных пептидомиметиков.

Анальгетики ненаркотического действия: механизм действия и примеры структур (в том числе, полученных в результате современных исследований). Эпибатидин и его аналоги. Биологические мишени и принципы создания противораковых препаратов. Структурные аналоги таксола, колхицина, монастрола, ингибиторов теломеразы, фарнезилтрансферазы, клеточных киназ.

Тема 1.3 Общие подходы к созданию аналогов соединения – лидера. Особые случаи создания его аналогов

Основы компьютерного молекулярного моделирования и QSAR как основных методов предсказания физиологической активности. Классический QSAR.

Метод Ганча (Hansch). Понятие о константах заместителей – константы Гаммета, Тафта, липофильность (s , ρ , E_s), стерические параметры, молекулярная рефракция. Понятие о QSAR, основанном на индексных подходах. Индикаторные переменные и метод Фри-Вильсона.

Липофильность (гидрофобность) органических соединений. Роль липофильности в проявлении биоактивности. Коэффициент распределения в системе n -октанол-вода как характеристика липофильности, $\log P$. Основные методы расчета $\log P$ для системы n -октанол-вода, их принципы. Метод Лео-Ганча. Метод Реккера и его модификации, дополнительная параметризация схемы Реккера.

Подструктурные подходы к расчету липофильности. Компьютерные программы для расчета липофильности (CLOGP, SANALOGP, KLOGP, PROLOGP, KOWWIN и др.), основные принципы их работы, используемые методы; сравнение точности расчета $\log P$ с помощью различных программ. 3D-подходы к расчету липофильности. Локальная липофильность, липофильный потенциал. Учет диссоциации при расчете липофильности, pK_a , $\log D$. Соотношение липофильности и биологической активности.

Общее понятие о дескрипторах молекулярной структуры. Понятие о молекулярных графах и инвариантах молекулярных графов. Типы дескрипторов.

Понятие о топологических индексах. Индексы Винера, Рандича, индексы молекулярной связности Кира-Холла, индексы молекулярной формы Кира, представление о других существующих топологических индексах. QSAR с использованием топологических индексов. Интерпретация топологических индексов. Индексы, основанные на физико-химических характеристиках - атомных электроотрицательностях, зарядах, характеристиках доноров и акцепторов водородных связей, индуктивных константах и др.

Понятие о квантово-химических дескрипторах: HOMO, LUMO, индексы реакционной способности. QSAR с участием квантово-химических дескрипторов. Подструктурные методы в QSAR, их возможности и ограничения.

Аддитивные схемы. Компьютерные программы, использующие подструктурные подходы. QSAR с применением подструктурных методов. Надструктурные подходы в QSAR. Метод Дюбуа DARC / PELCO, позиционный анализ (Маги), метод анализа топологии молекулярного поля. Проблема топологического совмещения структур. Примеры применения надструктурных подходов в QSAR. Понятие о статистических методах, применяемых в QSAR.

Статистические критерии: коэффициент корреляции R, стандартное отклонение s, критерий Фишера F. Множественная линейная регрессия, пошаговая регрессия, переборные варианты пошаговой регрессии, методы группового учета аргументов, генетические алгоритмы, методы отбора дескрипторов, ортогональные дескрипторы, методы скользящего контроля (cross - validation), разбиение выборки на обучающую и контрольную, методы bootstrap, проблема формирования обучающей выборки.

Факторный анализ. Понятие о главных компонентах, факторный анализ, PLS (метод наименьших квадратов), кластерный анализ, SIMCA. Дискриминантный анализ и методы распознавания образов в QSAR. Искусственные нейронные сети.

Использование нейронных сетей в QSAR. Понятие об архитектуре сети, обучение нейросетей, методы предотвращения переучивания сети.

Понятие о молекулярном моделировании. Молекулярная механика. Понятие о силовых полях, проблема учета электростатических взаимодействий, проблема множества локальных минимумов, методы исследования конформационного пространства: молекулярная динамика, simulated annealing, дистанционная геометрия. Проблема учета растворителя. Понятие о квантовохимических методах расчета (метод Хюккеля, AM 1, PM 3, расчеты ab initio и DFT). 3D QSAR и построение фармакофорной модели. Подходы к молекулярному дизайну. Методы учета и описания пространственного строения молекул. 3D QSAR при неизвестном строении биологической мишени. Метод сравнительного анализа молекулярного поля (CoMFA). Проблема пространственного совмещения структур (alignment). Дескрипторы, применяемые в методе CoMFA. Применение метода CoMFA в анализе связи структура-активность, его достоинства и недостатки. Другие методы 3D QSAR. 3D QSAR при известном строении биологической мишени. Проблемы моделирования взаимодействия молекулы с биологической мишенью, понятие о молекулярном докинге. Взаимодействия фермент-ингибитор, рецептор-лиганд, интеркаляция в ДНК. Дескрипторы, описывающие взаимодействие молекулы с биологической мишенью и их использование в QSAR. 2D и 3D фармакофоры. Достоинства и недостатки концепции фармакофоров. Методы поиска фармакофоров. Использование фармакофоров для поиска новых классов биологически активных соединений. QSAR с применением дескрипторов, описывающих атомы фармакофора.

Методы поиска новых «соединений-лидеров»: методы de novo и реализующие их компьютерные программы. Молекулярный дизайн на основе известного фармакофора. Методы дизайна при известном строении биологической мишени (наращивание молекулы, соединение микрофрагментов). Обратная задача и генераторы химических структур. Понятие об обратной задаче в QSAR.

Реконструкция структур по топологическим индексам, решение задачи на примере индекса Рандича.

Генераторы химических структур. Генерация структур из фрагментов для целей QSAR. Роль структурных ограничений в генерации, понятие о комбинаторном взрыве.

Тема 1.4 Синтетические подходы к получению лекарственных веществ. Аналоговый синтез

Методы ограничения конформационной подвижности молекулы. Понятие о конформации молекулы. Вращение вокруг связей: величины и симметрия потенциальных барьеров. Факторы, определяющие энергию конформеров. Влияние эффектов сопряжения на стабильность конформеров. Угловое напряжение и другие типы напряжения в циклических системах. Средние циклы и трансаннулярные взаимодействия. Инверсия циклов и азотсодержащих соединений.

Методы ограничения конформационной подвижности молекулы. Конформационные ограничения, стерические затруднения, гидрофобный коллапс.

Биоизостерическая замена. Эмпирические правила биоизостерической замены. Классический и неклассический биоизостеризм. Биоизостеры галогенов, гидроксила, карбоксильной группы и др. Темплаты. Подходы в определении подобия темплатов.

Необычные случаи создания аналогов. Стратегии создания и синтеза пептидомиметиков. Пептоиды.

Пролекарства и биопредшественники. Цели и принципы создания пролекарств. Группировки-носители в пролекарствах и их направленная модификация (примеры модификации по гидроксигруппе, карбоксигруппе, карбамбоксигруппе, аминогруппе, имино- и амидной группам). Циклизация биопредшественников в активное вещество. Подход Бодор. Направленность действия лекарственных препаратов (адресность доставки к мишени).

Двойные лекарства (twin - drugs). Цели и пути создания, особенности строения биомишеней. Идентичные и неидентичные двойные лекарства. Примеры гибридных физиологически активных соединений.

Направленная модификация структуры лидирующего соединения на основе эмпирической структурной аналогии:

Гомологические серии. Моноалкилирование. Циклополиметилирование. Сдваивание биологически-активных центров - фармакофоров метиленовыми и открытыми полиметиленовыми цепочками (симметричные и несимметричные соединения). Биологическая активность в гомологических сериях. Серии винилогов и бензологов. Винилология как ретранслятор химических свойств модифицируемых функциональных групп ($C=C$ и $C=N$ - связи, ароматические кольца, ароматические гетероциклические кольца). Синтетические методы введения групп-винилогов.

Трансформация колец. Циклические и «открытые» аналоги. Реорганизация циклических систем (расширение и сужение циклов). Подходы к синтезу циклических систем.

Комбинаторные методы синтеза аналогов соединения-лидера. Комбинаторные библиотеки, принципы их формирования. Разнообразие и подобие структур. Стратегия создания фокусированных библиотек. Твердофазный параллельный синтез, его особенности, достоинства и недостатки. Полимерные носители (примеры). Методы, используемые в твердофазном синтезе («mixandsplit» и другие). Жидкофазный параллельный синтез, его особенности, достоинства и недостатки. Использование полимерных реагентов, ловушек и «очистителей» в жидкофазном параллельном синтезе.

Принципы современного синтеза органических молекул с потенциальной биологической активностью и установление их строения.

Выбор оптимального пути синтеза. Основные понятия ретросинтетического анализа. Линейные и конвергентные схемы синтеза. Синтоны и синтетические эквиваленты.

Защита функциональных групп. Методы введения и удаления защитных групп. Основные пути построения углеродного скелета. Методы введения важнейших функциональных групп и пути перехода от одних функций к другим.

Использование химических и физико-химических методов для установления структуры соединений. Спектроскопия ЯМР, ЭПР, колебательная и электронная спектроскопия, масс- и хромато-масс-спектрометрия. Газожидкостная и жидкостная хроматография, ионообменная и геляпроницающая хроматография, электрофорез. Рентгеноструктурный анализ и электронография. Рефрактометрия.

Методы синтеза ароматических гетероциклических соединений, как базовых структурных фрагментов большинства лекарственных веществ.

Подходы к синтезу и характерные химические реакции:

- пятичленных гетероароматических соединений с одним гетероатомом (пирролы, тиофены, фураны);
- конденсированных систем на основе пятичленных гетероароматических соединений с одним гетероатомом (индолы, изоиндолы, индолизины, бензофураны, бензотиофены);
- азолов (пиразолы, изоксазолы, изотиазолы, имидазолы, оксазолы, тиазолы);
- шестичленных гетероциклов с одним гетероатомом (пиридины, пираны);
- конденсированных шестичленных гетероциклов (хинолины, изохинолины);
- шестичленных гетероциклов с двумя гетероатомами (пиримидины) и конденсированных систем на их основе (пурины).

Стереохимические аспекты в синтезе лекарств.

Энантиомерия. Асимметрия и хиральность. Эквивалентные, энантиотопные и диастереотопные группы; их проявление в химическом поведении молекул в хиральных и ахиральных средах и спектрах ЯМР. Неуглеродные атомы как центры хиральности.

Способы получения и разделения энантиомеров. Оптическая чистота и методы ее определения. Определение абсолютной и относительной конфигурации. Понятие о дисперсии оптического вращения и круговом дихроизме. Оптическая изомерия и физиологическая активность. Правило Пфайффера.

4. Учебно-тематический план дисциплины (модуля)

Таблица 2

Номер раздела, темы	Наименование разделов, тем	Количество часов					Форма контроля
		Всего	Конт. акт. раб.	Л	СПЗ	СР	
	Полугодие 4	72	36	18	18	36	Зачет
Раздел 1	Рациональный дизайн молекул – прогресс комбинаторной химии	72	36	18	18	36	Реферат
Тема 1.1	Лиганд и Белок-мишень. Строение и свойства.	16	8	4	4	8	
Тема 1.2	Направленная модификация структуры соединения-лидера на основе эмпирической структурной аналогии	16	8	4	4	8	
Тема 1.3	Общие подходы к созданию аналогов соединения – лидера. Особые случаи создания его аналогов	24	12	6	6	12	
Тема 1.4	Синтетические подходы к получению лекарственных веществ. Аналоговый синтез	16	8	4	4	8	

	Общий объем	72	36	18	18	36	
--	--------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	--

5. Учебно-методическое обеспечение самостоятельной работы обучающихся

Цель самостоятельной работы обучающихся заключается в глубоком, полном усвоении учебного материала и в развитии навыков самообразования. Самостоятельная работа может включать: работу с текстами, литературой, учебно-методическими пособиями, нормативными материалами, в том числе материалами сети интернет, а также проработку конспектов лекций, написание докладов, рефератов, участие в работе семинаров, научных конференциях и пр.

Задания для самостоятельной работы

Таблица 3

Номер раздела	Наименование раздела	Вопросы для самостоятельной работы
Раздел 1	Рациональный дизайн молекул – прогресс комбинаторной химии	1. Метод молекулярной механики – описание структуры и взаимодействия молекул с помощью аппарата классической механики. 2. Силовые поля как математическая модель зависимости потенциальной энергии системы от координат атомов. 3. Понятие о гибридных методах квантовой и молекулярной механики (QM/MM). 4. Применение методов квантовой и молекулярной механики для описания ферментативных процессов и других химических реакций с участием биомакромолекул. 5. Поверхность потенциальной энергии, определение оптимальной по энергии конформации. Локальные и глобальные минимумы. 6. Биологически активная конформация. Генерация пространственных структур органических соединений: использование шаблонов конформаций, семплирование торсионных углов по связям со свободным вращением, локальная минимизация. Конформационные библиотеки. 7. Необходимость моделирования пространственной структуры белков и его отличия от моделирования структуры малых молекул. 8. Характеристики качества виртуального скрининга. 9. Вероятностный характер процесса классификации активных и неактивных структур, истинные и ложные положительные и отрицательные результаты, ошибки 1-го и 2-го рода. 10. Распределение активных и неактивных соединений по величине оценок, подходы к выбору пороговых значений, баланс ошибок.
Тема 1.1	Лиганд и Белок-мишень. Строение и свойства.	
Тема 1.2	Направленная модификация структуры соединения-лидера на основе эмпирической структурной аналогии	
Тема 1.3	Общие подходы к созданию аналогов соединения – лидера. Особые случаи создания его аналогов	
Тема 1.4	Синтетические подходы к получению лекарственных веществ. Аналоговый синтез	

Контроль самостоятельной работы осуществляется на семинарских (практических) занятиях.

6. Оценочные средства для проведения текущего контроля успеваемости и промежуточной аттестации обучающихся

Примерные варианты оценочных заданий для текущего контроля успеваемости

Таблица 4

Раздел, тема	Наименование разделов, тем	Форма контроля	Оценочное задание
	Полугодие 4		
Раздел 1	Рациональный дизайн молекул – прогресс комбинаторной химии	Реферат	Темы рефератов: 1. Моделирование белков и рецепторов. 2. Методы компьютерного поиска новых структур потенциальных биологически активных веществ («lead-generation») 3. Молекулярный дизайн лекарственных средств. 4. Основные направления компьютерного поиска новых лекарственных соединений: QSAR, молекулярное моделирование, виртуальный скрининг, направленное конструирование. 5. Молекулярный докинг. 6. Молекулярные дескрипторы 7. Молекулярная динамика пептидов. 8. Структурно-ориентированный молекулярный дизайн. 9. Методы молекулярной динамики в исследовании полимеров. 10. Методы молекулярной динамики в исследовании наноструктур.
Тема 1.1	Лиганд и Белок-мишень. Строение и свойства.		
Тема 1.2	Направленная модификация структуры соединения-лидера на основе эмпирической структурной аналогии		
Тема 1.3	Общие подходы к созданию аналогов соединения - лидера		
Тема 1.4	Синтетические подходы к получению лекарственных веществ		

Вопросы для подготовки к промежуточной аттестации

Перечень вопросов к зачету

1. Современное молекулярное моделирование, задачи и возможности.
2. Современное молекулярное моделирование, общая характеристика вычислительных методов и задач компьютерной химии.
3. Модели представления молекул, возможности визуализации пространственной структуры.
4. Химические базы данных и поиск молекулярных структур.
5. Генерация трехмерных координат. Рентгеноструктурные данные.
6. Генерация трехмерных координат, библиотеки фрагментов.
7. Генерация трехмерных координат, преобразование двумерных структур в трехмерные.
8. Поиск количественных соотношений структура-свойство (QSPR): задачи, принципы, методы.
9. Поиск количественных соотношений структура-свойство: молекулярные дескрипторы.
10. Исследование молекулярных систем методами классической механики: теоретические основы, задачи.
11. Метод молекулярной механики: основы метода и его возможности.
12. Стерическая энергия, ее составляющие.
13. Понятие силового поля в молекулярной механике.

14. Поверхность потенциальной энергии молекулярных систем.
15. Средства вычисления потенциальной энергии.
16. Оптимизация равновесной геометрии молекулы. Критерии окончания поиска.
17. Оптимизация равновесной геометрии молекулы. Выбор метода оптимизации.
18. Роль влияния растворителя на геометрию молекул.
19. Конформационный анализ.
20. Методы молекулярной динамики: основы и возможности.
21. Поля молекулярного взаимодействия, гидрофобные взаимодействия.

Описание критериев и шкал оценивания

В ходе текущего контроля успеваемости (устный или письменный опрос, подготовка и защита реферата, доклад, презентация, тестирование и пр.) при ответах на учебных занятиях, а также промежуточной аттестации в форме кандидатского экзамена обучающиеся оцениваются по четырёхбалльной шкале: «отлично», «хорошо», «удовлетворительно», «неудовлетворительно».

Оценка «отлично» – выставляется аспиранту, если он глубоко усвоил программный материал, исчерпывающе, последовательно, четко и логически стройно его излагает, умеет связывать теорию с практикой, свободно справляется с задачами и вопросами, не затрудняется с ответами при видоизменении заданий, умеет принять правильное решение и грамотно его обосновывать, владеет разносторонними навыками и приемами выполнения практических задач, комплексной оценкой предложенной ситуации.

Оценка «хорошо» – выставляется аспиранту, если он твердо знает программный материал, грамотно и по существу излагает его, не допуская существенных неточностей при ответе на вопрос, но недостаточно полно раскрывает междисциплинарные связи, правильно применяет теоретические положения при решении практических вопросов и задач, владеет необходимыми навыками и приемами их выполнения, комплексной оценкой предложенной ситуации.

Оценка «удовлетворительно» – выставляется аспиранту, если он имеет поверхностные знания программного материала, не усвоил его деталей, допускает неточности, оперирует недостаточно правильными формулировками, нарушает логическую последовательность в изложении программного материала, испытывает затруднения при выполнении практических задач, испытывает затруднения с комплексной оценкой предложенной ситуации, не полностью отвечает на вопросы, в том числе при помощи наводящих вопросов преподавателя.

Оценка «неудовлетворительно» – выставляется аспиранту, который не знает значительной части программного материала, допускает грубые ошибки, неуверенно, с большими затруднениями решает практические задачи или не справляется с ними самостоятельно, не владеет комплексной оценкой ситуации, неверно выбирает тактику действий.

В ходе текущего контроля успеваемости (устный или письменный опрос, подготовка и защита реферата, доклад, презентация, тестирование и пр.) при ответах на учебных

занятиях, а также промежуточной аттестации в форме зачета обучающиеся оцениваются по двухбалльной шкале:

Оценка «зачтено» – выставляется аспиранту, если он продемонстрировал знания программного материала, подробно ответил на теоретические вопросы, справился с выполнением заданий и (или) ситуационных задач, предусмотренных рабочей программой дисциплины (модуля).

Оценка «не зачтено» – выставляется аспиранту, если он имеет пробелы в знаниях программного материала, не владеет теоретическим материалом и допускает грубые, принципиальные ошибки в выполнении заданий и (или) ситуационных задач, предусмотренных рабочей программой дисциплины (модуля).

Шкала оценивания (четырехбалльная или двухбалльная), используемая в рамках текущего контроля успеваемости определяется преподавателем, исходя из целесообразности применения той или иной шкалы.

Если текущий контроль успеваемости и (или) промежуточная аттестация, предусматривает тестовые задания, то перевод результатов тестирования в четырехбалльную шкалу осуществляется по схеме:

Оценка «Отлично» – 90-100% правильных ответов;

Оценка «Хорошо» – 80-89% правильных ответов;

Оценка «Удовлетворительно» – 71-79% правильных ответов;

Оценка «Неудовлетворительно» – 70% и менее правильных ответов.

Перевод результатов тестирования в двухбалльную шкалу:

Оценка «Зачтено» – 71-100% правильных ответов;

Оценка «Не зачтено» – 70% и менее правильных ответов.

7. Учебно-методическое и информационное обеспечение дисциплины (модуля)

Таблица 5

№ п/п	Автор, название, место издания, издательство, год издания учебной и учебно-методической литературы	Количество экземпляров
1.	Органическая химия: учебник для студентов вузов, обучающихся по специальности "Фармация": в 2 кн. Кн.1: Основной курс / В. Л. Белобородов, С. Э. Зурабян, А. П. Лузин, Н. А. Тюкавкина. - 4-е изд., стер. - М.: Дрофа, 2008.	5
2.	Органическая химия: учебник для студентов вузов, обучающихся по специальности "Фармация": в 2 кн. Кн.2: Специальный курс / Н. А. Тюкавкина, С. Э. Зурабян, В. Л. Белобородов и др. - 4-е изд., стер. - М.: Дрофа, 2008.	5
3.	Органическая химия [Текст]: учеб. для студентов вузов, обучающихся по агр. спец. / И. И. Грандберг, Н. Л. Нам. - 7-е изд., перераб. и доп. - Москва: Дрофа, 2009.	5
4.	Биоорганическая химия [Текст]: учеб. для мед. вузов / Н. А. Тюкавкина, Ю. И. Бауков, С. Э. Зурабян. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.	17
5.	Биоорганическая химия [Электронный ресурс]: учебник / Н. А. Тюкавкина, Ю. И. Бауков, С. Э. Зурабян. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 412 с. Режим доступа: http://marc.rsmu.ru:8020/marcweb2/Default.asp	Удаленный доступ

6.	Нанобиотехнологии [Текст]: практикум / [А. М. Абатурова, Д. В. Багров, А. А. Байжуманов и др.]; под ред. А. Б. Рубина. - Москва: БИНОМ. Лаб. знаний, 2012. - 384 с.	10
7.	Нанобиотехнологии [Электронный ресурс]: практикум / под ред. А. Б. Рубина. – 2-е изд. (эл.). – Москва: БИНОМ. Лаб. знаний, 2013. – 401 с. Режим доступа: http://marc.rsmu.ru:8020/marcweb2/Default.asp	Удаленный доступ.
8.	Руководство к лабораторным занятиям по органической химии: учеб. пособие для студентов фармацевт. вузов / Н. Н. Артемьева др.; под ред. Н. А. Тюкавкиной. - 4-е изд., стер. - М.: Дрофа, 2009. - 383 с.: ил.	5
9.	Биоорганическая химия [Электронный ресурс] : рук. к практ. занятиям/ под ред. Н. А. Тюкавкиной. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 168 с. Режим доступа: http://marc.rsmu.ru:8020/marcweb2/Default.asp	Удаленный доступ
10.	Биометаллоорганическая химия [Текст] / ред.: Ж. Жауэн; пер. с англ. В. П. Дядченко, К. В. Зайцева; под ред. Е. Р. Милаевой. - Москва: БИНОМ. Лаб. знаний, 2009. - 494 с.: ил.- (Медицинская химия). - Библиогр. в конце ст. - Пер. изд.: Bioorganometallics : Biomolecules, Labeling, Medicine / ed. by G. Jaouen (Wilye-VCH).	1
11.	Наноструктуры в биомедицине [Электронный ресурс]: пер. с англ. / под ред. К. Гонсалвес [и др.]. – 2-е изд. (эл.). – Москва: БИНОМ. Лаб. знаний, 2013. – 536 с. Режим доступа: http://marc.rsmu.ru:8020/marcweb2/Default.asp	Удаленный доступ
12.	Биомедицинские нанотехнологии, [Электронный ресурс] / Будкевич Е.В., Будкевич Р. — Издательство "Лань" ЭБС ЛАНЬ. 2020. Режим доступа: http://e.lanbook.com	Удаленный доступ
13.	Наномолекулярные углеродные и графитовые лекарственные средства, обладающие дермотропным и противоопухолевым действием [Текст] / Новицкий Ю. А. - Москва; Рязань: [б. и.], 2010. - 673 с.	1
14.	Металлсвязывающие белки: структура, свойства, функции [Текст] / Пермяков Е. А. - Москва: Научный мир, 2012. - 541 с.	1
15.	Fundamentals of bioorganic chemistry [Электронный ресурс]: textbook for med. Students / S. E. Zurabyan. – Moscow: GEOTAR-Media, 2012. – 303 p. Режим доступа: http://marc.rsmu.ru:8020/marcweb2/Default.asp .	Удаленный доступ
16.	NGS высокопроизводительное секвенирование [Электронный ресурс] / Д. В. Ребриков, Д. О. Коростин. – 2-е изд. – Москва: БИНОМ. Лаб. знаний, 2015. - 232 с. Режим доступа: http://marc.rsmu.ru:8020/marcweb2/Default.asp .	Удаленный доступ
17.	Методы выделения и идентификации нуклеиновых кислот [Электронный ресурс]: учебно-методическое пособие / под ред. О. О. Фаворовой ; авт. : О. О. Фаворова, Д. С. Михайленко, А. В. Скамров [и др.]; РНИМУ им. Н. И. Пирогова, каф. молекул. биологии и мед. биотехнологии мед.-биолог. фак. - Электрон. текст. дан. - Москва, 2020. Режим доступа: http://marc.rsmu.ru:8020/marcweb2/Default.asp .	Удаленный доступ

Перечень ресурсов информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»

1. Официальный сайт РНИМУ: адрес ресурса – <https://rsmu.ru.ru/>, на котором содержатся сведения об образовательной организации и ее подразделениях, локальные нормативные акты, сведения о реализуемых образовательных программах, их учебно-методическом и материально-техническом обеспечении, а также справочная, оперативная и иная информация. Через официальный сайт обеспечивается доступ всех участников образовательного процесса к различным сервисам и ссылкам, в том числе к Автоматизированной системе подготовки кадров высшей квалификации (далее –

АСПКВК);

2. ЭБС РНИМУ им. Н.И. Пирогова – Электронная библиотечная система;
3. ЭБС IPRbooks – Электронно-библиотечная система;
4. ЭБС Айбукс – Электронно-библиотечная система;
5. ЭБС Букап – Электронно-библиотечная система;
6. ЭБС Лань – Электронно-библиотечная система;
7. ЭБС Юрайт – Электронно-библиотечная система.

Перечень профессиональных баз данных и информационных справочных систем

1. <http://www.consultant.ru> - Консультант студента, компьютерная справочная правовая система в РФ;
2. <https://www.garant.ru> - Гарант.ру, справочно-правовая система по законодательству Российской Федерации;
3. <http://femb.ru> - сайт Федеральная электронная медицинская библиотека;
4. <http://www.medexplorer.com> – информационный медицинский портал MedExplorer;
5. <http://www.nlr.ru> – сайт Российской национальной библиотеки;
6. <http://www.rsl.ru> – сайт Российской государственной библиотеки.

8. Материально-техническое обеспечение дисциплины (модуля)

Таблица 6

№ п/п	Наименование оборудованных учебных аудиторий	Перечень специализированной мебели, технических средств обучения
1	Учебные аудитории для проведения занятий лекционного и семинарского типов, групповых и индивидуальных консультаций, текущего контроля успеваемости и промежуточной аттестации	Учебные столы, стулья Компьютеры, ноутбуки Мультимедийный проектор Проекционный экран Учебно-наглядные пособия
2	Помещения для самостоятельной работы (Библиотека, в том числе читальный зал)	Компьютерная техника с возможностью подключения к сети "Интернет" и обеспечением доступа к электронной информационно-образовательной среде РНИМУ.
3	Лаборатории для проведения лабораторно-практических занятий и выполнения экспериментальных работ	Кондуктометры, колориметры, pH-метры, УФ-спектрофотометры, ИК- спектрофотометры, оборудование для тонкослойной хроматографии, титраторы, рефрактометры, поляриметры, калориметры, аналитические весы, наборы реактивов и химической посуды.

Программное обеспечение

- MICROSOFT WINDOWS 7, 10;
- OFFICE 2010, 2013;
- Антивирус Касперского (Kaspersky Endpoint Security);
- ADOBE CC;
- Photoshop;
- Консультант плюс (справочно-правовая система);
- iSpring;
- Adobe Reader;

- Adobe Flash Player;
- Google Chrom, Mozilla Firefox, Mozilla Public License;
- 7-Zip;
- FastStone Image Viewer.

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

Преподавание дисциплины (модуля) осуществляется в соответствии с Федеральными государственными требованиями.

Основными формами получения и закрепления знаний по данной дисциплине (модулю) являются занятия лекционного и семинарского типа, самостоятельная работа обучающегося, в том числе под руководством преподавателя, прохождение контроля.

Учебный материал по дисциплине (модулю) разделен на разделы:

Раздел 1. Рациональный дизайн молекул – прогресс комбинаторной химии.

Изучение дисциплины (модуля) согласно учебному плану предполагает самостоятельную работу обучающихся. Самостоятельная работа включает в себя изучение литературы, её конспектирование, подготовку к семинарским (практическим) занятиям, текущему контролю успеваемости и промежуточной аттестации.

Текущий контроль успеваемости по дисциплине (модулю) и промежуточная аттестация осуществляются в соответствии с Порядком организации и проведения текущего контроля успеваемости и Порядком проведения промежуточной аттестации обучающихся, устанавливающим формы проведения промежуточной аттестации, ее периодичность и систему оценок.

Наличие в Университете электронной информационно-образовательной среды, а также электронных образовательных ресурсов позволяет изучать дисциплину (модуль) инвалидам и лицам с ОВЗ.

Особенности изучения дисциплины (модуля) инвалидами и лицами с ОВЗ определены в Положении об организации получения образования для инвалидов и лиц с ограниченными возможностями здоровья.

10. Методические рекомендации преподавателю по организации учебного процесса по дисциплине (модулю)

Преподавание дисциплины (модуля) осуществляется в соответствии с Федеральными государственными требованиями.

При изучении дисциплины (модуля) рекомендуется использовать следующий набор средств и способов обучения:

- рекомендуемую литературу;
- задания для подготовки к семинарам (практическим занятиям) – вопросы для обсуждения и др.;
- задания для текущего контроля успеваемости (задания для самостоятельной работы обучающихся);
- вопросы и задания для подготовки к промежуточной аттестации по итогам изучения дисциплины (модуля).

При проведении занятий лекционного и семинарского типа, в том числе в форме вебинаров и on-line курсов необходимо строго придерживаться учебно-тематического

плана дисциплины (модуля), приведенного в разделе 4 данного документа. Необходимо уделить внимание рассмотрению вопросов и заданий, включенных в оценочные задания, при необходимости, решить аналогичные задачи с объяснением алгоритма решения.

Следует обратить внимание обучающихся на то, что для успешной подготовки к текущему контролю успеваемости и промежуточной аттестации нужно изучить литературу, список которой приведен в разделе 7 данной рабочей программы дисциплины (модуля) и иные источники, рекомендованные в подразделах «Перечень ресурсов информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» и «Перечень профессиональных баз данных и информационных справочных систем», необходимых для изучения дисциплины (модуля).

Текущий контроль успеваемости и промежуточная аттестация осуществляются в соответствии с Порядком организации и проведения текущего контроля успеваемости и Порядком проведения промежуточной аттестации обучающихся, устанавливающим формы проведения промежуточной аттестации, ее периодичность и систему оценок, с которыми необходимо ознакомить обучающихся на первом занятии.