

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА И. П. ПАВЛОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ

УТВЕРЖДАЮ

Председатель Учёного Совета
факультета послевузовского образования
_____ К. С. Ключовкин
Протокол № ____ от _____ 2022 г.

**ПРОГРАММА КАНДИДАТСКОГО ЭКЗАМЕНА ПО
ДИСЦИПЛИНЕ «МЕДИЦИНСКАЯ ХИМИЯ»**

специальность 1.4.16 Медицинская химия

Санкт-Петербург

2022

Программа кандидатского экзамена в аспирантуру по научной специальности 1.4.16. Медицинская химия составлена кафедрой общей и биоорганической химии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России в соответствии с федеральными государственными требованиями к структуре программ подготовки научных и научно-педагогических кадров в аспирантуре.

Составители: д. х. н., доцент, зав. кафедрой общей и биоорганической химии К. Н. Семёнов; д. б. н., доцент, профессор кафедры общей и биоорганической химии В. В. Шаройко, д. х. н., профессор кафедры общей и биоорганической химии Е. А. Попова.

Рабочая программа обсуждена и одобрена на заседании кафедры общей и биоорганической химии «21» сентября 2022 года, протокол № 2.

Заведующий кафедрой, д. х. н., доцент _____ К. Н. Семёнов

СОГЛАСОВАНО:

Проректор по учебной работе _____ А. И. Ярёмченко

Декан факультета послевузовского образования _____ Н. Л. Шапорова

1. ЦЕЛЬ КАНДИДАТСКОГО ЭКЗАМЕНА

Цель кандидатского экзамена по дисциплине «Медицинская химия» — оценка уровня фундаментальной подготовки по современным направлениям медицинской химии, углублённой подготовки по выбранной научной специальности, необходимых для эффективной научной и педагогической деятельности научно-педагогических кадров высшей квалификации по специальности 1.4.16. Медицинская химия.

2. МЕСТО ЭКЗАМЕНА В СТРУКТУРЕ

Кандидатский экзамен «Медицинская химия» является формой промежуточной аттестации при освоении обязательной дисциплины вариативной части **ООП Б1.В.ОД1** «Медицинская химия».

3. СТРУКТУРА И ФОРМА ПРОВЕДЕНИЯ КАНДИДАТСКОГО ЭКЗАМЕНА

3.1. Объём учебной нагрузки

По учебному плану подготовки аспирантов трудоёмкость учебной нагрузки обучающегося при прохождении промежуточной аттестации (сдаче кандидатского экзамена) составляет 36 часов.

Условия допуска к сдаче кандидатского экзамена

Для допуска к сдаче кандидатского экзамена аспирант должен сдать зачёты по дисциплине «Медицинская химия».

3.2. Форма проведения кандидатского экзамена

Кандидатский экзамен по специальности 1.4.16. Медицинская химия состоит из двух частей: 1-я часть — основная программа, 2-я часть — по дополнительной программе.

1-я часть экзамена проводится в форме беседы по вопросам билета, которые включают:

1. Вопрос из общей части программы.
2. Вопрос из специальной части программы.
3. Вопрос из специальной части программы.

2-я часть кандидатского экзамена по специальности 1.4.16. Медицинская химия проводится в форме беседы по дополнительной программе (два вопроса) и теме кандидатской диссертации.

4. СОДЕРЖАНИЕ КАНДИДАТСКОГО ЭКЗАМЕНА

4.1. ОСНОВНАЯ ПРОГРАММА

Раздел 1. Общая часть

I. Основные понятия и термины медицинской химии. Взаимосвязь химических структур лекарства и его биологической мишени.

Медицинская химия: определения и цели. Основные этапы конструирования лекарственных препаратов (и лекарственных форм). Соединение-лидер и стратегии его поиска. Понятия: *me-too drug*, *throughput screening*, *hit compound*, комбинаторные библиотеки, *building block*, *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 нервно-паралитического действия и др.). Аналоги переходного состояния, принцип их конструирования (примеры). Суицидные субстраты, особенности их структуры и механизма; ограничения их клинического использования (понятие «*molecular tool*»). 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 (примеры). Понятия эутомер, дистомер, изостер, биоизостер, *umbrella*-эффект. Аллостерические агонисты и антагонисты. Понятия средства 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 лигандов ацетилхолиновых 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.

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, нанокапсулы и наногранулы.

Понятие о фармакодинамике. Структурные особенности мутагенов. Явления, возникающие при повторном введении лекарственных препаратов.

Количественная характеристика биологической активности.

Уравнение Скэтчарда. Графическое определение сродства лиганда к рецептору. Понятие и определение (графическое или др.) величин EC_{50} , IC_{50} , ED_{50} , LD_{50} . Терапевтический индекс.

Тестирование *in vivo*: трансгенные животные; поведенческие модели (примеры).

Клинические испытания – понятия *orphan drug*; плацебо; двойной слепой метод.

Принципы конструирования соединений с определёнными 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, ТПВО, циклические мочевины и др.). Дизайн противовирусных пептидометиков.

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.

Раздел 2. Специальная часть

II. 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, $\lg P$. Основные методы расчета $\lg P$ для системы *n*-октанол-вода, их принципы. Метод Лео-Ганча. Метод Реккера и его модификации, дополнительная параметризация схемы Реккера.

Подструктурные подходы к расчёту липофильности. Компьютерные программы для расчёта липофильности (CLOGP, SANALOGP, KLOGP, PROLOGP, KOWWIN и др.), основные принципы их работы, используемые методы; сравнение точности расчёта $\log P$ с помощью различных программ.

3D-подходы к расчёту липофильности. Локальная липофильность, липофильный потенциал. Учёт диссоциации при расчёте липофильности, pK_a , $\lg D$. 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 учёта 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 учёта электростатических взаимодействий, проблема множества локальных минимумов, методы исследования конформационного пространства: молекулярная динамика, simulated annealing, дистанционная геометрия. Проблема учёта растворителя.

Понятие о квантово-химических методах расчёта (метод Хюккеля, AM 1, PM 3, расчёты *ab initio* и DFT).

3D QSAR и построение фармакофорной модели. Подходы к молекулярному дизайну. Методы учёта 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.

III. 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 (примеры). 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.

Нетривиальные случаи создания аналогов лекарств.

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 гидрокси-, карбокси-, карбалкокси-, amino-, 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 биомиметиков. Идентичные и неидентичные двойные лекарства. Примеры гибридных физиологически активных соединений.

Направленная модификация структуры лидирующего соединения на основе эмпирической структурной аналогии.

Гомологические серии. Моноалкилирование. Циклополиметилирование. Сдвигание 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 («mix and split» 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 гелепроникающая 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, 1,2,3-триазолы, 1,2,4-триазолы, тетразолы);
- 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);
- шестичленных гетероциклов с тремя гетероатомами (1,2,3-триазины, 1,2,4-триазины, 1,3,5-триазины).

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 её определения. Определение абсолютной и относительной конфигурации. Понятие о дисперсии оптического вращения и круговом дихроизме.

Оптическая изомерия и физиологическая активность. Правило Пфайффера.

Образец билета для сдачи вступительного экзамена (1 часть)

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ	
Кафедра общей и биоорганической химии	
Вступительный экзамен (аспирантура)	Дисциплина « Медицинская химия »
Экзаменационный билет № 1	
1. Структура ферментов и их активных центров. Химические эффекторы ферментов (субстраты, ингибиторы и модифицирующие агенты). Обратимое ингибирование, кинетические типы (примеры). Особенности химического строения конкурентных ингибиторов как отражение особенностей строения активных центров ферментов. Понятие фармакофора. Аналоги переходного состояния, принцип их конструирования (примеры). Аллостерическое ингибирование. Особенности структуры аллостерических ингибиторов в системах с контролем по принципу обратной связи.	

2. 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.

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

Утверждено на заседании кафедры общей и биоорганической химии
«21» сентября 2022 года, протокол № 2

Зав. кафедрой _____ К. Н. Семёнов

4.2. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ПРОГРАММА

Классификация и номенклатура пяти- и шестичленных гетероциклов, содержащих два и более атомов азота в цикле. Строение и общая характеристика реакционной способности полиазотистых гетероциклов. Связь между строением данных гетероциклов и их биологической активностью. Применение полиазотистых гетероциклов в медицинской химии.

Классификация наночастиц, их свойства и поведение в биологических системах. Наномедицинские носители: липидные наночастицы, полимерные наночастицы, наночастицы на основе белков, дендримеры, неорганические наночастицы, наноструктуры углерода, наночастицы на основе кремния, квантовые точки, феррофлюиды.

Применение наномедицинских препаратов: системы доставки, наноразмерные лекарственные вещества, системы диагностики *in vivo* и *in vitro*, гипертермия (новые методы терапии), биоматериалы и имплантаты, тераностики.

Принципы создания конъюгатов (биоконъюгаты, липосомы, мицеллы, углеродные наночастицы, кремнезёмы, полиаминокислоты и др.) для адресной доставки при лечении онкологических и сердечно сосудистых заболеваний. Векторы для адресной доставки лекарств: аптамеры, антитела, фолиевая кислота, биотин. Химиотерапевтические препараты, созданные с применением нанотехнологических подходов.

Реакции хемиселективного легирования для модификации биомолекул, живых клеток и манипулирования микроокружением опухоли.

Методы исследования биосовместимости: гемосовместимость, связывание с транспортными белками крови и ДНК, методы изучения антиоксидантной активности, цито- и генотоксичности.

Экспериментальные методы изучения молекулярных и клеточных механизмов действия ФАВ: ПЦР, обратная транскрипция, иммуноблоттинг, ИФА, флуоресцентная микроскопия, транскриптомика, протеомика, проточная цитометрия.

Физико-химические методы выделения и исследования биологически активных соединений.

Электрофоретические методы. Электрофорез в гелях. Электрофорез в присутствии ДДС- Na . Изоэлектрическое фокусирование. Двумерный электрофорез. Использование электрофоретических методов для анализа чистоты и изучения физико-химических характеристик биомолекул.

Хроматографические методы. Элементы теории хроматографии. Высокоэффективная жидкостная хроматография. Адсорбционная хроматография. Распределительная хроматография. Обратнофазовая хроматография. Ионообменная хроматография. Хроматофокусирование. Гель-фильтрация. Аффинная хроматография.

Масс-спектрометрия. Принципиальная блок-схема масс-спектрометра. Ионные источники. Методы ионизации: электронный удар, электронный захват, фотоионизация, полевая ионизация, химическая ионизация, матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация (МАЛДИ), электрораспыление. Общая характеристика и сравнение этих методов.

Оптическая спектроскопия. Молярный коэффициент поглощения. Типы электронных переходов, встречающиеся в природных соединениях. Природа ДОВ и КД принципиальная схема дихрографа. Молярная эллиптичность. Понятие хиральности. Люминисценция: флуоресценция и фосфоресценция. Флуоресценция и тушение флуоресценции. Анизотропия флуоресценции. Фурье ИК спектроскопия и КР спектроскопия (физические основы методов).

Рентгеноструктурный анализ. Физические основы метода рентгеноструктурного анализа. Природа, свойства, получение рентгеновских лучей. Кристаллическая решетка. Дифракция рентгеновских лучей на кристаллической решетке. Закон Вульфа-Брегга. Методы решения фазовой проблемы. Преобразование Фурье. Методы измерения интенсивности дифракционных отражений. Расчет фаз и анализ карт электронной плотности.

Электронная микроскопия. Основные методы визуализации биологических объектов в электронной микроскопии. Интерпретация изображений.

Спектроскопия ЭПР. Способы введения стабильных иминоксильных радикалов (спиновых меток) в биомолекулы. Исследование пространственной структуры и динамики

биомолекул методом спиновых меток. Исследование межмолекулярных взаимодействий методом спиновых меток•

Спектроскопия ЯМР. Основные параметры спектров ЯМР и их связь с химической и пространственной структурой биомолекул. Двумерная спектроскопия ЯМР, основные двумерные эксперименты COSY, TOCSY, NOESY. Релаксация ядерной намагниченности. Времена релаксации, функция спектральной плотности. Проявление динамических процессов в спектрах ЯМР. Химический (конформационный) обмен и его регистрация в спектрах ЯМР.

5. КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ РЕЗУЛЬТАТОВ КАНДИДАТСКОГО ЭКЗАМЕНА

Уровень знаний оценивается экзаменационной комиссией по пятибалльной системе. Ответ оценивается на **«отлично»**, если аспирант (соискатель) даёт полные, исчерпывающие и аргументированные ответы на все основные и дополнительные экзаменационные вопросы; демонстрирует знание источников (нормативно-правовых актов, литературы, понятийного аппарата) и умение ими пользоваться при ответе; ответы отличаются логической последовательностью, чёткостью в выражении мыслей и обоснованностью выводов.

Ответ оценивается на **«хорошо»**, если аспирант (соискатель) даёт полные, исчерпывающие и аргументированные ответы на все основные и дополнительные экзаменационные вопросы; ответы отличаются логичностью, чёткостью, знанием понятийного аппарата и литературы по теме вопроса при незначительных упущениях при ответах.

Ответ оценивается на **«удовлетворительно»**, если аспирант (соискатель) даёт неполные и слабо аргументированные ответы на вопросы, демонстрирующие общее представление и элементарное понимание существа поставленных вопросов, понятийного аппарата и обязательной литературы.

Ответ оценивается **«неудовлетворительно»** при незнании и непонимании аспирантом (соискателем) существа экзаменационных вопросов.

6. УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ И ИНФОРМАЦИОННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ДИСЦИПЛИНЫ

1. Граник В. Г. Основы медицинской химии. М.: Вузовская книга, 2006.
2. Альбертс Б., Брей Д., Хопкин К., Джонсон А., Льюис Дж., Рэфф М., Робертс К., Уолтер П. Основы молекулярной биологии клетки. 2015, М.: «Бином».
3. Нельсон Д., Кокс М. Основы биохимии Ленинджера. 1–3 том, 2017, М.: «Бином».
4. Уолкер Дж. Принципы и методы биохимии и молекулярной биологии. М., Бином, 2015.

5. Кнорре Д. Г., Годовикова Т. С., Мызина С. Д., Фёдорова О. С. Биоорганическая химия. Новосибирск, РИЦ НГУ, 2011.
6. Тюкавкина Н. А., Бауков Ю. И. Биоорганическая химия. М., Дрофа, 2010 г.
7. Физическая химия биопроцессов / Рос. акад. наук, Московский гос. ун-т им. М.В. Ломоносова. М.: URSS, 2014.
8. Реутов О. А., Курц А. Л., Бутин К. П. Органическая химия. Том 1–4. Лаборатория знаний, 2022 г.
9. Наноструктуры в биомедицине [Электронный ресурс]: пер. с англ. / под ред. К. Гонсалвес – 2-е изд. (эл.). – Москва: БИНОМ. Лаб. знаний, 2013.
10. Биомедицинские нанотехнологии, [Электронный ресурс] / Будкевич Е.В., Будкевич Р. — Издательство "Лань" ЭБС ЛАНЬ. 2020. Режим доступа: <http://e.lanbook.com>
11. Пентин Ю. А., Вилков Л. В. Физические методы исследования в химии М.: Мир, 2006.
12. Мушкхамбаров Н. Н., Кузнецов С. Л.. Молекулярная биология. М., Медицинское информационное агентство. 2016.
13. Северин Е. С., Алейникова Т. Л., Осипов Е. В. Биохимия. М., ГЭОТАР-Медиа, 2011.
14. Кольман Я., Рем К. Г. Наглядная биохимия. М., Бином, 2011.
15. Wang B., Siahaan T. Teguna, Soltero R.. Drug Delivery - Principles and Applications. John Wiley & Sons 2005.
16. Шмид Р. Наглядная биотехнология и генетическая инженерия / Шмид Р.; Виноградова А.А. и Синюшин А.А. (пер. с нем.); Мосолова Т.П. и Синюшин А.А. (ред.). М.: БИНОМ. Лаб. знаний, 2014.
17. Наномолекулярные углеродные и графитовые лекарственные средства, обладающие дермотропным и противоопухолевым действием [Текст] / Новицкий Ю. А. - Москва; Рязань:, 2010.
18. Аппель Б., Бенке Б.-И., Бененсон Я. Нуклеиновые кислоты от А до Я, под ред. С. Мюллер, М.: «Бином. Лаборатория знаний», 2012.
19. Орецкая Т. С., Метелев В. Г., Романова Е. А., Готтих М. Б. Синтетические нуклеиновые кислоты. Получение и перспективы терапевтического применения. М.: МГУ, 2015.
20. Лебедев А. Т., Артеменко, К. А., Самгина Т. Ю. Основы масс-спектрометрии белков и пептидов. М.: Техносфера. 2012.
21. Принципы и методы биохимии и молекулярной биологии (под ред. К. Уилсона и Дж. Уолкера). М.: Бином. Лаборатория знаний. 2013.
22. Нолтинг Б. Новейшие методы исследования биосистем. М.: Техносфера. 2005.

23. Raj G. M., Raveendran R. Introduction to Basics of Pharmacology and Toxicology Volume 1: General and Molecular Pharmacology: Principles of Drug Action. <https://doi.org/10.1007/978-981-32-9779-1>.
24. Wermuth C., Aldous D., Raboisson P., Rognan D. The Practice of Medicinal Chemistry, 4th Edition - 2015.