

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

УТВЕРЖДАЮ
Председатель Методического Совета
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

_____ профессор А.И. Яременко

«_____» _____ 2023 г.

РАБОЧАЯ ПРОГРАММА ДИСЦИПЛИНЫ

МЕДИЦИНСКАЯ ХИМИЯ

Направленность подготовки – научная специальность 1.4.16 «Медицинская химия»

Форма обучения — очная 4 года

Санкт-Петербург
2023

Рабочая программа составлена в соответствии с федеральными государственными требованиями (ФГТ) к структуре программ подготовки научных и научно-педагогических кадров в аспирантуре, условиям их реализации, срокам освоения этих программ с учётом различных форм обучения, образовательных технологий и особенностей отдельных категорий аспирантов (утв. Пр. Минобрнауки России от 20.10.2021 г. № 951; учебным планом по научной специальности 1.4.16 «Медицинская химия»; с учётом программы кандидатского экзамена по научной специальности 1.4.16 «Медицинская химия» и паспорта научной специальности 1.4.16 «Медицинская химия», разработанного экспертным советом ВАК.

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 _____

Рабочая программа одобрена
на заседании Учёного совета лечебного факультета
протокол № ____ от _____ 2022 года.

Председатель Учёного совета лечебного факультета
профессор Т. Д. Власов _____

СОГЛАСОВАНО:

Проректор по послевузовскому образованию К. С. Клюковкин _____

Декан факультета послевузовского образования Н. Л. Шапорова _____

СОДЕРЖАНИЕ

	стр.
1. ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ ОСВОЕНИЯ ДИСЦИПЛИНЫ	4
2. МЕСТО ДИСЦИПЛИНЫ В СТРУКТУРЕ ООП	4
3. СТРУКТУРА И СОДЕРЖАНИЕ ДИСЦИПЛИНЫ 3.1. Объем дисциплины и виды учебной работы 3.2. Тематический план дисциплины 3.3. Содержание разделов дисциплины 3.4. Лекции 3.5. Практические занятия (семинары) 3.6. Самостоятельная работа	4
4. ТРЕБОВАНИЯ К РЕЗУЛЬТАТАМ ОСВОЕНИЯ ДИСЦИПЛИНЫ 4.1. Текущий контроль успеваемости и промежуточная аттестация по результатам освоения дисциплины 4.2. Критерии оценки качества знаний аспирантов 4.3. Типовые контрольные задания или иные материалы, необходимые для оценки знаний, умений, навыков и опыта деятельности, характеризующих этапы формирования знаний, умений, навыков и опыта деятельности	16
5. ИНФОРМАЦИОННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ОБУЧЕНИЯ Литература для самоподготовки	20

1. ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ ОСВОЕНИЯ ДИСЦИПЛИНЫ

Цель: формирование у аспиранта углубленных знаний в области медицинской химии, необходимых для подготовки диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, и профессиональной научной и научно-педагогической деятельности.

Задачи:

- 1) знать фундаментальные основы медицинской химии, актуальные направления современных исследований в области медицинской химии;
- 2) владеть глубокими знаниями в различных областях медицинской химии в рамках программы кандидатского минимума по специальности;
- 3) иметь навык анализа научной и учебной литературы, касающейся различных научно-образовательных проблем современной медицинской химии, включая также междисциплинарные задачи;
- 4) уметь письменно и устно представлять результаты экспериментальной/расчётной и теоретической работы научного исследования.

2. МЕСТО ДИСЦИПЛИНЫ В СТРУКТУРЕ ООП

Дисциплина «Медицинская химия» относится к обязательным дисциплинам образовательного компонента ООП, в том числе направленной на подготовку к сдаче кандидатского экзамена.

Требования к предварительной подготовке:

дисциплина базируется на знаниях, умениях и компетенциях, полученных обучающимся в процессе обучения в высшем учебном заведении, в соответствии с федеральными государственными образовательными стандартами высшего образования по программам специалитета и магистратуры химического и медико-биологического профиля.

Знания и навыки, полученные аспирантами при изучении данной дисциплины, необходимы для подготовки и защиты диссертации по научной специальности 1.4.16 «Медицинская химия»; при подготовке к преподавательской деятельности по дисциплине «Медицинская химия».

3. СТРУКТУРА И СОДЕРЖАНИЕ ДИСЦИПЛИНЫ

3.1 Объем дисциплины и виды учебной работы

По учебному плану подготовки аспирантов трудоёмкость учебной нагрузки обучающегося при освоении данной дисциплины составляет:

Всего - 4 зет/144 часа, в том числе:

аудиторная/самостоятельная - 25%/75%

обязательная аудиторная учебная нагрузка аспиранта - 1 зет/36 часов;

самостоятельная работа аспиранта - 3 зет/108 часов.

<i>Вид учебной работы</i>	<i>Трудоёмкость</i>
---------------------------	---------------------

	<i>зет</i>	<i>часов</i>
Аудиторная учебная нагрузка (Ауд) в том числе:	1	36
Лекции (Л)		6
Семинары		30
Внеаудиторная самостоятельная работа (СР)	3	108
Форма контроля - кандидатский экзамен		

3.2. Тематический план дисциплины

<i>Наименование разделов и тем дисциплины</i>	<i>Всего, часов</i>	<i>Аудиторная работа</i>		<i>Внеаудиторная работа (СР)</i>
		<i>Л</i>	<i>Семинары</i>	
Раздел 1				
Тема 1.1. Основные понятия и термины медицинской химии		2	10	36
Раздел 2				
Тема 2.1. Основы компьютерного молекулярного моделирования и QSAR		2	10	36
Раздел 3				
Тема 3.1. Синтетические подходы к получению лекарственных веществ		2	10	36
ИТОГО:	144	6	30	108

3.3 Содержание разделов дисциплины

<i>Наименование раздела дисциплины</i>	<i>Содержание раздела</i>	<i>Формы текущего контроля успеваемости</i>
Раздел 1		зачёт
Тема 1.1 Основные понятия и термины медицинской химии	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	

	<p>соединений. Синтетические аналоги природных ионофоров.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.).</p>	
--	--	--

	<p>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.</p> <p>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).</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Гормональные рецепторы, общий механизм гормональной регуляции. Строение лигандов</p>	
--	--	--

	<p>тиреоидных гормонов и их аналогов. Особенности механизма действия рецепторов стероидных гормонов. Примеры конструирования агонистов и антагонистов эстрогеновых и андрогеновых рецепторов.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Гематоэнцефалический барьер и способы его «преодоления» химическими веществами. Мембранотропность препаратов, придание и регуляция мембранотропности введением якорной группы (гидрофобизацией и гликозилированием).</p> <p>Основные метаболические реакции и способы «защиты» от них с помощью структурных модификаций. Понятия soft drug, hard drug, пролекарство.</p> <p>Носители и формы лекарственных препаратов. Комплексы типа «гость» – «хозяин», супрамолекулярные формы, нанокапсулы и наногранулы.</p> <p>Понятие о фармакодинамике. Структурные особенности мутагенов. Явления, возникающие при повторном введении лекарственных препаратов.</p> <p>Уравнение Скэтчарда. Графическое определение сродства лиганда к рецептору. Понятие и определение (графическое или др.) величин EC_{50}, IC_{50}, ED_{50}, LD_{50}.</p> <p>Терапевтический индекс. Тестирование <i>in vivo</i>: трансгенные животные; поведенческие модели (примеры). Клинические испытания – понятия orphan drug; плацебо; двойной слепой метод.</p> <p>Принципы создания антибактериальных препаратов. Структуры и мишени действия сульфамидов, фторхинолонов, нитрофуранов, пенициллинов; модификации с целью оптимизации их физиологической активности. Особенности</p>	
--	---	--

	<p>структуры клавулановой кислоты. Новые мишени действия антибактериальных агентов, примеры структур их лигандов. Разработка ингибиторов компонентов токсина сибирской язвы. Антибактериальные ферменты.</p> <p>Принципы создания противовирусных препаратов (на примере вирусов: ВИЧ, гриппа и простого герпеса). Структурные особенности лигандов различных биологических мишеней (ацикловир, вирацепт, ТИВО, циклическая мочевины и др.). Дизайн противовирусных пептидометиков.</p> <p>Анальгетики ненаркотического действия: механизм действия и примеры структур (в том числе, полученных в результате современных исследований). Эпибатидин и его аналоги.</p> <p>Биологические мишени и принципы создания противоопухолевых препаратов. Структурные аналоги таксола, колхицина, монастрола, ингибиторов теломеразы, фарнезилтрансферазы, клеточных киназ.</p>	
Раздел 2		зачёт
<p>Тема 2.1. Основы компьютерного молекулярного моделирования и QSAR</p>	<p>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.</p> <p>Липофильность (гидрофобность) органических соединений. Роль липофильности в проявлении биоактивности. Коэффициент распределения в системе <i>n</i>-октанол-вода как характеристика липофильности, $\lg P$. Основные методы расчета $\lg P$ для системы <i>n</i>-октанол-вода, их принципы. Метод Лео-Ганча. Метод Реккера и его модификации, дополнительная параметризация схемы Реккера.</p> <p>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 $\lg P$ с помощью различных программ.</p> <p>3D-подходы к расчёту липофильности. Локальная липофильность, липофильный потенциал. Учёт диссоциации при расчёте липофильности, pK_a, $\lg D$.</p>	

	<p>Соотношение липофильности и биологической активности.</p> <p>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.</p> <p>Индексы, основанные на физико-химических характеристиках, — атомных электроотрицательностях, зарядах, характеристиках доноров и акцепторов водородных связей, индуктивных константах и др.</p> <p>Понятие о квантово-химических дескрипторах: HOMO, LUMO, индексы реакционной способности. QSAR с участием квантово-химических дескрипторов.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Факторный анализ. Понятие о главных компонентах, факторный анализ, PLS (метод наименьших квадратов), кластерный анализ, SIMCA.</p> <p>Использование нейронных сетей в QSAR. Понятие об архитектуре сети, обучение нейросетей, методы предотвращения переучивания сети.</p>	
--	---	--

	<p><i>Молекулярная механика.</i> 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.</p> <p>Понятие о квантово-химических методах расчёта (метод Хюккеля, AM 1, PM 3, расчёты <i>ab initio</i> 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 (<i>alignment</i>). Deskрипторы, применяемые в методе CoMFA. Применение метода CoMFA в анализе связи структура-активность, его достоинства и недостатки. Другие методы 3D QSAR.</p> <p>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. Deskрипторы, описывающие взаимодействие молекулы с биологической мишенью и их использование в QSAR.</p> <p>2D- и 3D-фармакофоры. Достоинства и недостатки концепции фармакофоров. Методы поиска фармакофоров. Использование фармакофоров для поиска новых классов биологически активных соединений. QSAR с применением deskрипторов, описывающих атомы фармакофора.</p> <p>Методы поиска новых «соединений-лидеров»: методы <i>de novo</i> и реализующие их компьютерные программы. Молекулярный дизайн на основе известного фармакофора. Методы дизайна при известном строении биологической мишени (наращивание молекулы, соединение микрофрагментов).</p> <p>Реконструкция структур по топологическим индексам, решение задачи на примере индекса Рандича.</p>	
--	--	--

	Генерация структур из фрагментов для целей QSAR. Роль структурных ограничений в генерации, понятие о комбинаторном взрыве.	
Раздел 3		зачёт
Тема 3.1. Синтетические подходы к получению лекарственных веществ	<p>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.</p> <p>Методы ограничения конформационной подвижности молекулы (примеры). Конформационные ограничения, стерические затруднения, гидрофобный коллапс.</p> <p>Эмпирические правила биоизостерической замены. Классический и неклассический биоизостеризм. Биоизостеры галогенов, гидроксила, карбоксильной группы и др. Темплаты. Подходы в определении подобия темплатов.</p> <p>Стратегии создания и синтеза пептидомиметиков. Пептоиды.</p> <p>Пролекарства и биопредшественники. Цели и принципы создания пролекарств. Группировки-носители в пролекарствах и их направленная модификация (примеры модификации по гидрокси-, карбокси-, карбалкокси-, амино-, имино- и амидной группам). Циклизация биопредшественников в активное вещество. Подход Бодор. Направленность действия лекарственных препаратов (адресность доставки к мишени).</p> <p>Двойные лекарства (twin drugs). Цели и пути создания, особенности строения биомишеней. Идентичные и неидентичные двойные лекарства. Примеры гибридных физиологически активных соединений.</p> <p>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</p>	

	<p>функциональных групп (C=C- и C=N-связи, ароматические кольца, ароматические гетероциклические кольца). Синтетические методы введения групп-винилогов.</p> <p>Трансформация колец. Циклические и «открытые» аналоги. Реорганизация циклических систем (расширение и сужение циклов). Подходы к синтезу циклических систем.</p> <p>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 др.). Жидкофазный параллельный синтез, его особенности, достоинства и недостатки. Использование полимерных реагентов, ловушек и «очистителей» в жидкофазном параллельном синтезе. 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.</p> <p>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 гельпроникающая хроматография, электрофорез. Рентгеноструктурный анализ и электронография. Рефрактометрия.</p> <p>Подходы к синтезу и характерные химические реакции:</p> <ul style="list-style-type: none"> — пятичленных гетероароматических соединений с одним гетероатомом (пирролы, тиофены, фураны); — конденсированных систем на основе пятичленных гетероароматических соединений с одним гетероатомом (индолы, изоиндолы, индолизины, бензофураны, бензотиофены); 	
--	---	--

	<p>— азолов (пиразолы, изоксазолы, изотиазолы, имидазолы, оксазолы, тиазолы, 1,2,3-триазолы, 1,2,4-триазолы, тетразолы);</p> <p>— шестичленных гетероциклов с одним гетероатомом (пиридины, пираны);</p> <p>— конденсированных шестичленных гетероциклов (хинолины, изохинолины);</p> <p>— шестичленных гетероциклов с двумя гетероатомами (пиримидины) и конденсированных систем на их основе (пурины);</p> <p>— шестичленных гетероциклов с тремя гетероатомами (1,2,3-триазины, 1,2,4-триазины, 1,3,5-триазины).</p> <p>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.</p>	
--	---	--

3.4. Лекции

<i>Номер раздела и темы</i>	<i>Тема лекции</i>	<i>Объем часов</i>
Раздел 1. Тема 1.1	Основные понятия и термины медицинской химии. Взаимосвязь химического строения лекарства и его биологической мишени.	2
Раздел 2. Тема 2.1	Основы компьютерного молекулярного моделирования и QSAR как основных методов предсказания физиологической активности	2
Раздел 3. Тема 3.1	Синтетические подходы к получению лекарственных веществ. Аналоговый синтез	2
ИТОГО:		6

3.5. Семинары

Тема 1.1	Основные понятия и термины медицинской химии	2
	Модификация структур с целью улучшения фармакокинетических свойств	1
	Количественная характеристика биологической активности	1

	Принципы конструирования соединений с определёнными типами физиологической активности	1
Тема 2.1	Классический QSAR	2
	Общее понятие о дескрипторах молекулярной структуры	2
	Подструктурные методы в QSAR, их возможности и ограничения	1
	Понятие о статистических методах, применяемых в QSAR	1
	<i>Дискриминантный анализ и методы распознавания образов в QSAR</i>	
	Искусственные нейронные сети	2
	Понятие о молекулярном моделировании	2
	Обратная задача и генераторы химических структур. Понятие об обратной задаче в QSAR	2
	Генераторы химических структур	1
Тема 3.1	Методы ограничения конформационной подвижности молекулы	1
	Биоизостерическая замена	2
	Нетривиальные случаи создания аналогов лекарств	1
	Направленная модификация структуры лидирующего соединения на основе эмпирической структурной аналогии	1
	Комбинаторные методы синтеза аналогов соединения-лидера	2
	Принципы современного синтеза органических молекул с потенциальной биологической активностью и установление их строения	2
	Методы синтеза ароматических гетероциклических соединений как базовых структурных фрагментов большинства лекарственных веществ	2
	Стереохимические аспекты в синтезе лекарств	1
ИТОГО	30	

3.6. Самостоятельная работа

Самостоятельная работа предполагает самостоятельную проработку учебного материала. Аспирант занимается конспектированием и реферированием первоисточников и научно-исследовательской литературы по тематическим блокам.

Вопросы для самоподготовки

Тема 1.1. Основные понятия и термины медицинской химии.

1. Примеры бимолекулярных взаимодействий в медицинской химии.
2. Механизмы действия ферментов и особенности регуляции их активности.
3. Классификация рецепторов по механизму действия.
4. Системы внутриклеточной передачи сигнала и вторичные мессенджеры.
5. Выбор стратегии исследований при создании новых лекарственных средств и критерии оценки качества структуры лидера.

Тема 2.1. Основы компьютерного молекулярного моделирования и QSAR.

1. Количественные соотношения структура - активность.
2. Понятие о дескрипторах молекулярной структуры.
3. Принцип «структура-свойство» для идентификации нового соединения-лидера.
4. Соотношение липофильности и биологической активности потенциальных лекарств.
5. Использование молекулярного докинга для выявления соединений-лидеров.

Тема 3.1. Синтетические подходы к получению лекарственных веществ.

1. Существующие лекарства как основа для создания новых лекарств.
2. Этапы создания лекарственных средств.
3. Научные основы выбора оптимальной стратегии синтеза новых лекарств.
4. Физико-химические методы идентификации биологически активных соединений.
5. Использование полиазотистых гетероциклов при разработке лекарств.

4. ТРЕБОВАНИЯ К РЕЗУЛЬТАТАМ ОСВОЕНИЯ ДИСЦИПЛИНЫ**4.1. Текущий контроль успеваемости и промежуточная аттестация по результатам освоения дисциплины**

Текущий контроль успеваемости постоянно осуществляет научный руководитель аспиранта.

По мере освоения программы дисциплины «Медицинская химия» аспирант должен сдать 3 зачёта, после чего получает допуск к сдаче кандидатского экзамена по дисциплине «Медицинская химия».

Зачёт 1 состоит из тестового контроля (по 30 тестов) по всем разделам программы (входной уровень знаний), после прохождения тестового контроля аспирант сдаёт зачёт по соответствующему разделу программы в виде собеседования (по определённому перечню вопросов).

Зачёты 2 и 3 включают собеседование (по определённому перечню вопросов).

Зачёты по освоенным разделам дисциплины входят в содержание промежуточной аттестации по итогам I, III и IV семестров, фиксируются в зачётном листе аспиранта.

Контроль	Время проведения	Содержание	Оценка
Зачёт 1	1-й семестр	Раздел 1	зачтено/незачтено
Зачёт 2	3-й семестр	Раздел 2	зачтено/незачтено
Зачёт 3	4-й семестр	Раздел 3	зачтено/незачтено, допуск к кандидатскому экзамену
Кандидатский экзамен	4-й семестр	Основная программа КЭ Дополнительная программа КЭ	пятибалльная система

По мере совершенствования знаний по дисциплине «Медицинская химия» аспирант должен:

Результаты освоения дисциплины	Оценка освоения дисциплины
<p>ЗНАТЬ:</p> <p>— фундаментальные основы разделов медицинской химии, актуальные направления исследований в области медицинской химии;</p> <p>— методы критического анализа и оценки современных научных достижений, методы генерирования новых идей при решении исследовательских и практических задач, в том числе в междисциплинарных областях;</p> <p>— методы научно-исследовательской деятельности;</p> <p>— содержание категорий этики, принципов и правил биоэтики.</p>	<p>текущий контроль знаний (опрос, обсуждение)</p> <p>зачёт 1 – тест, собеседование</p>
<p>УМЕТЬ:</p> <p>— применять в профессиональной практике принципы биоэтики;</p> <p>— критически оценивать научную информацию о методах исследования в медицинской химии, отвечающих поставленным задачам;</p> <p>— применять результаты фундаментальных исследований в области медицинской химии, значимые для совершенствования диагностики, лечения и профилактики заболеваний;</p> <p>— критически анализировать и оценивать современные научные достижения, в том числе в междисциплинарных областях;</p> <p>— представлять результаты экспериментальной/расчётной и теоретической частей научно-исследовательской работы.</p>	<p>текущий контроль знаний (опрос, обсуждение)</p> <p>зачёт 2 – собеседование</p> <p>зачёт 3 – собеседование</p>
	Кандидатский экзамен

4.2. Критерии оценки качества знаний аспирантов

Зачёт по соответствующему разделу программы включает 2 вопроса:

зачтено

- знание определений, физических понятий, формулировок и доказательств утверждений
- знание фактического материала;
- владение необходимым математическим аппаратом;
- критическое и самостоятельное изложение материала
- способность отвечать на дополнительные вопросы по программе.

незачтено

- не дан ответ на поставленные вопросы билета
- не даны ответы ни на один дополнительный вопрос
- продемонстрирована недостаточность знаний в рамках программы экзамена

- использование математического аппарата содержит грубые ошибки
- поставленные задачи не решены.

4.3. Типовые контрольные задания или иные материалы, необходимые для оценки знаний, умений, навыков и опыта деятельности, характеризующих этапы формирования знаний, умений, навыков и опыта деятельности

Зачёт 1

Примеры тестовых вопросов

- 1) *Всасывание соединений – слабых органических кислот наиболее быстро происходит в*
 - а. ротовой полости
 - б. желудке
 - в. тонком кишечнике
 - г. толстом кишечнике
- 2) *Для ингибиторов обратного захвата серотонина, использующихся в клинике характерно*
 - а. медленное выведение с желчью
 - б. интенсивное связывание с белками крови
 - в. способность эффективно проникать через гематоэнцефалический барьер
 - г. высокая стабильность в желудочно-кишечном тракте
- 3) *Концепция пролекарств основывается на*
 - а. высвобождении действующего вещества в результате метаболического изменения введенной молекулы
 - б. контролируемом высвобождении действующего вещества из полимерного носителя
 - в. открытии хит-соединений с помощью фармакофорного скрининга
 - г. направленной протеосомной деградации терапевтической мишени
- 4) *Эквиваленты оригинальных препаратов с истекшим периодом действия патента являются*
 - а. пролекарствами
 - б. дженериковыми препаратами
 - в. двойными лекарствами
 - г. терапевтическими копиями
- 5) *Для какого пути введения препаратов характерна 100% биодоступность*
 - а. пероральный
 - б. внутривенный
 - в. сублингвальный
 - г. ректальный
- 6) *Для II фазы метаболизма лекарственных препаратов характерны реакции*
 - а. конъюгации
 - б. гидролиза
 - в. окисления
 - г. нейтрализации
- 7) *Ионные каналы осуществляют*
 - а. катализ биохимических превращений
 - б. транспорт ионов по градиенту концентрации
 - в. транспорт ионов против градиента концентрации
 - г. транспорт ксенобиотиков из цитоплазмы в межклеточное пространство

8) *Киназы катализируют реакцию*

- а. гидролиза сложных эфиров
- б. фосфорилирования белковых субстратов
- в. репликации ДНК
- г. убиквитинирования белковых субстратов

9) *Нейтральным антагонистом рецептора называют соединение, которое:*

- а. вызывает частичную активацию рецептора
- б. не вызывает активацию рецептора и не снижает внутреннюю конституциональную активность рецептора
- в. не вызывает активацию рецептора и снижает внутреннюю конституциональную активность рецептора
- г. вызывает полную активацию рецептора

10) *К особенностям высокопроизводительного скрининга относится*

- а. использование животных моделей заболеваний
- б. роботизация процесса тестирования соединений
- в. использование молекулярных фрагментов с MW 150-300 Da.
- г. изучение активности одобренных препаратов в отношении новых мишеней

11) *К особенностям G-белок связанных рецепторов относится:*

- а. активация при помощи белков-шаперонов
- б. наличие неорганического кофактора
- в. наличие семи трансмембранных доменов
- г. транслокация в ядро клетки в результате активации

12) *Для обратимых конкурентных ингибиторов фермента характерно:*

- а. способность связываться с аллостерическим центром фермента
- б. структурное сходство с субстратом фермента или переходным состоянием субстрат-продукт
- в. низкое сродство к ферменту в отсутствие субстрата
- г. наличие реакционноспособной функциональной группы

13) *Низкое значение константы ингибирования свидетельствует о:*

- а. высокой эффективности ингибитора фермента
- б. низкой эффективности ингибитора фермента
- в. высокой скорости диссоциации комплекса фермент-ингибитор
- г. высокой скорости ферментативной реакции

14) *Соединение, способное встраиваться между двумя парами комплементарных оснований в двуспиральной ДНК относится к:*

- а. антиметаболитам
- б. интеркаляторам
- в. вазодилаторам
- г. иммуномодуляторам

15) *Связывание препарата с белками крови*

- а. способствует ускоренному метаболизму действующего вещества
- б. способствует ускоренному выведению действующего вещества
- в. повышает кажущийся объем распределения действующего вещества
- г. способствует ускоренному всасыванию действующего вещества

Примеры вопросов для собеседования

1. Современный процесс разработки лекарственного препарата. Основные этапы.
2. Правило Липинского. Понятие lead-likeness и drug-likeness.
3. Суть фрагментного подхода к поиску лекарственных препаратов. Эффективность лиганда.
4. Классы биологических мишеней для лекарственных препаратов. Типы функционального воздействия лиганда на рецептор.
5. Классы биологических мишеней для лекарственных препаратов. Ингибиторы киназ.

Зачёт 2

Примеры вопросов для собеседования

1. Необходимость контроля числа ароматических колец в структуре будущего лекарственного препарата.
2. Дизайн фокусированных библиотек: фармакофорное моделирование, докинг, поиск по сходству.
3. Рациональные подходы к отбору соединений на скрининг – фокусирование структуры гетероциклических соединений на выбранную биологическую мишень.
4. Создание стартовых позиций для поиска новых препаратов: принципы скрининга и комбинаторной химии.
5. Дизайн лиганда при известном строении биологической мишени (наращивание молекулы, соединение микрофрагментов).

Зачёт 3

Примеры вопросов для собеседования

1. Принцип дизайна ковалентных лекарств на основе реакционноспособных групп. Примеры используемых в лекарствах реакционноспособных групп.
2. Синтез, ориентированный на разнообразие в сравнении с подходами традиционной комбинаторной химии.
3. Суть фрагментного подхода к поиску лекарственных препаратов. Подходы к эволюции (оптимизации) фрагментного хита.
4. «Хорошие» и «плохие» молекулы – современные подходы к дизайну органических соединений для биомедицинских исследований.
5. Принцип биоизостеризма. Scaffold-hopping – инструмент медицинско-химической оптимизации и обеспечения патентоспособности.

5. ИНФОРМАЦИОННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ОБУЧЕНИЯ

Учебная, учебно-методическая и иные библиотечно-информационные ресурсы обеспечивают учебный процесс и гарантируют возможность качественного освоения аспирантом образовательной программы. Кафедры располагают обширной библиотекой, включающей научно-медицинскую литературу по медицинской химии, научные журналы и труды конференций.

Литература, рекомендуемая для самоподготовки.

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., Кохс 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. Мушкамбаров 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., Hu L., Siahaan T. J. Drug Delivery - Principles and Applications. John Wiley & Sons 2016.
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., Бенеке 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.

Интернет-ресурсы:

1. ЭБС «Консультант студента»
2. «Консультант врача. Электронная медицинская библиотека»
3. База данных рефератов и цитирования SCOPUS
4. Электронный информационный ресурс ClinicalKey
5. <http://elibrary.ru> eLibrary – Научная электронная библиотека

6. <http://library.lspbgmu.ru> – Фундаментальная библиотека ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.