

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра органической химии

**ФОНД ОЦЕНОЧНЫХ МАТЕРИАЛОВ ПО ДИСЦИПЛИНЕ
«Б1.В.09 МЕДИЦИНСКАЯ ХИМИЯ»**

Уровень высшего образования: магистратура

Направление подготовки: 04.04.01 Химия

Направленность (профиль) подготовки: Медицинская химия и дизайн молекул

Квалификация (степень) выпускника: магистр

Форма обучения: очная

Год набора (приема на обучение): 2024

Срок получения образования: 2 года

Объем: в зачетных единицах: 6 з.е.
в академических часах: 216 ак.ч.

2024

Разработчики:

Доцент, кафедра органической химии, кандидат фармацевтических наук Куваева Е. В.

Доцент, кафедра органической химии, кандидат химических наук Чернов Н. М.

Фонд оценочных материалов по дисциплине составлен в соответствии с требованиями ФГОС ВО по направлению подготовки Направление подготовки: 04.04.01 Химия, утвержденного приказом Минобрнауки России от 13.07.2017 №655, с учетом трудовых функций профессиональных стандартов: "Специалист по научно-исследовательским и опытно-конструкторским разработкам", утвержден приказом Минтруда России от 04.03.2014 № 121н.

Согласование и утверждение

№	Подразделение или коллегиальный орган	Ответственное лицо	ФИО	Виза	Дата, протокол (при наличии)
1	Методическая комиссия УГСН 04.00.00	Председатель методической комиссии/совета	Алексеева Г. М.	Согласовано	28.05.2024, № 5
2		Ответственный за образовательную программу	Федорова Е. В.	Согласовано	28.05.2024

Согласование и утверждение образовательной программы

№	Подразделение или коллегиальный орган	Ответственное лицо	ФИО	Виза	Дата, протокол (при наличии)
1	факультет промышленной технологии лекарств	Декан, Руководитель подразделения	Куваева Е. В.	Согласовано	28.05.2024, № 8

1. Планируемые результаты обучения, соотнесенные с планируемыми результатами освоения образовательной программы

УК-6 Способен определять и реализовывать приоритеты собственной деятельности и способы ее совершенствования на основе самооценки

УК-6.1 Оценивает и оптимально использует свои ресурсы (личностные, ситуативные, временные) для успешного выполнения заданий.

Знать:

УК-6.1/Зн1 Знать основные методы самооценки личных ресурсов и их влияния на выполнение задач.

УК-6.1/Зн2 Осведомлён о принципах тайм-менеджмента и их применении в профессиональной деятельности.

УК-6.1/Зн3 Понимать важность ситуативного анализа при планировании и выполнении заданий.

Уметь:

УК-6.1/Ум1 Уметь анализировать свои личные ресурсы (время, энергия, навыки) и определять их оптимальное распределение для достижения целей.

УК-6.1/Ум2 Способен разрабатывать планы действий с учётом временных ограничений и доступных ресурсов.

УК-6.1/Ум3 Уметь адаптироваться к изменяющимся условиям и эффективно использовать имеющиеся ресурсы в различных ситуациях.

Владеть:

УК-6.1/Нв1 Владеть навыками самоорганизации и планирования, что позволяет успешно справляться с поставленными задачами.

УК-6.1/Нв2 Уверенно применять методы оценки и оптимизации своих ресурсов в процессе выполнения заданий.

УК-6.1/Нв3 Обладать способностью к рефлексии, что помогает выявлять сильные и слабые стороны в использовании личных и ситуативных ресурсов.

УК-6.2 Определяет приоритеты профессионального роста и способы совершенствования собственной деятельности на основе самооценки по выбранным критериям.

Знать:

УК-6.2/Зн1 Осознаёт основные подходы и методы самооценки профессиональных навыков и компетенций.

УК-6.2/Зн2 Знать критерии, по которым можно оценивать собственную деятельность и профессиональный рост.

УК-6.2/Зн3 Осведомлён о возможностях и ресурсах для повышения квалификации и профессионального роста.

Уметь:

УК-6.2/Ум1 Уметь проводить анализ своих профессиональных навыков и выявлять области для улучшения.

УК-6.2/Ум2 Способен определять приоритетные направления для собственного профессионального роста на основе полученной самооценки.

УК-6.2/Ум3 Уметь разрабатывать конкретный план действий для совершенствования своей деятельности, включая выбор методов обучения и развития.

Владеть:

УК-6.2/Нв1 Уверенно применяет методы самооценки в своей профессиональной деятельности для определения направлений роста.

УК-6.2/Нв2 Владеть навыками адаптации своего плана профессионального роста в зависимости от изменений в личной оценке и внешних условиях.

УК-6.2/Нв3 Уметь оценивать эффективность предпринятых действий по совершенствованию своей деятельности и корректировать их при необходимости.

УК-6.3 Выстраивает гибкую профессиональную траекторию, используя инструменты непрерывного образования, с учетом накопленного опыта профессиональной деятельности и динамично изменяющихся требований рынка труда.

Знать:

УК-6.3/Зн1 Знать гибкие профессиональные траектории, с учетом накопленного опыта профессиональной деятельности.

Уметь:

УК-6.3/Ум1 Уметь выстраивать гибкую профессиональную траекторию, используя инструменты непрерывного образования.

Владеть:

УК-6.3/Нв1 Владеть навыками выстраивания гибкой профессиональной траектории, используя инструменты непрерывного образования

ПК-1 Способен проводить научные исследования в области установления механизма взаимодействия биологически активного вещества с молекулярной мишенью

ПК-1.3 Использует сведения о механизме действия лекарственных препаратов для анализа взаимодействия биологически активных веществ с молекулярными мишенями

Знать:

ПК-1.3/Зн1 Знать теоретические основы взаимодействия лекарств с мишенью

ПК-1.3/Зн2 Знать основные классы мишеней и механизмы передачи биологического сигнала

Уметь:

ПК-1.3/Ум1 Уметь проводить анализ сведений о механизме действия лекарственных препаратов для анализа взаимодействия биологически активных веществ с молекулярными мишенями

ПК-1.4 Анализирует механизм взаимодействия биологически активных веществ с молекулярными мишенями

Знать:

ПК-1.4/Зн1 Знать механизмы взаимодействия биологически активных веществ с потенциальными молекулярными мишенями

Уметь:

ПК-1.4/Ум2 Уметь определять тип ингибирования фермента лигандом

ПК-2 Способен проводить научные исследования по определению связи структуры и активности органических веществ с заданной биологической активностью

ПК-2.3 Использует данные компьютерного моделирования для установления связи структуры и биологической активности

Знать:

ПК-2.3/Зн2 Знать основные понятия в ранней разработке лекарственных веществ

ПК-2.3/Зн3 Знать основные пути получения потенциальных хитов

Уметь:

ПК-2.3/Ум1 Уметь применять данные компьютерного моделирования для установления взаимосвязи структуры и биологической активности

ПК-3 Способен выдвигать концепции направленной структурной модификации соединения-лидера, опираясь на информацию о его строении и действия на молекулярную мишень

ПК-3.1 Использует базовые принципы дизайна структур биологически активных веществ для направленной модификации соединений-лидеров

Знать:

ПК-3.1/Зн1 Знать основные процессы метаболизма ксенобиотиков

ПК-3.1/Зн2 Знать основные структурные особенности, влияющие на фармакокинетические свойства молекулы

ПК-3.1/Зн3 Знать основные группы биоизостеров

ПК-3.1/Зн4 Знать основные токсикофорные фрагменты

ПК-3.2 Применяет на практике принципы конструирования и оптимизации структур веществ с заранее заданной биологической активностью

Знать:

ПК-3.2/Зн1 Знать базовые принципы конструирования структур веществ с заранее заданной биологической активностью

Уметь:

ПК-3.2/Ум2 Уметь предлагать обоснованные структурные модификации вещества

с целью оптимизации скорости всасывания

ПК-3.2/Ум3 Уметь предлагать обоснованные структурные модификации вещества

с целью оптимизации метаболизма

ПК-3.2/Ум4 Уметь предлагать обоснованные структурные модификации вещества

с целью снижения токсичности

ПК-3.2/Ум5 Уметь осуществлять поиск по электронным базам данных биологически активных веществ

2. Шкала оценивания

2.1. Уровни овладения

Компетенция: УК-6 Способен определять и реализовывать приоритеты собственной деятельности и способы ее совершенствования на основе самооценки

Индикатор достижения компетенции: УК-6.1 Оценивает и оптимально использует свои ресурсы (личностные, ситуативные, временные) для успешного выполнения заданий.

Уровень	Характеристика
Повышенный	Умеет оценивать и оптимально использует свои ресурсы (личностные, ситуативные, временные) для успешного выполнения заданий.
Базовый	Умеет частично оценивать и оптимально использует свои ресурсы (личностные, ситуативные, временные) для успешного выполнения заданий.
Пороговый	Умеет оценивать и оптимально использует свои ресурсы (личностные, ситуативные, временные) для успешного выполнения заданий, допускает ошибки, но исправляет при указании на них.
Ниже порогового	Не умеет оценивать и оптимально использует свои ресурсы (личностные, ситуативные, временные) для успешного выполнения заданий.

Индикатор достижения компетенции УК-6.2 Определяет приоритеты профессионального роста и способы совершенствования собственной деятельности на основе самооценки по выбранным критериям.

Уровень	Характеристика
Повышенный	Умеет определять приоритеты профессионального роста и способы совершенствования собственной деятельности на основе самооценки по выбранным критериям.
Базовый	Умеет частично определять приоритеты профессионального роста и способы совершенствования собственной деятельности на основе самооценки по выбранным критериям.
Пороговый	Умеет определять приоритеты профессионального роста и способы совершенствования собственной деятельности на основе самооценки по выбранным критериям, допускает ошибки, но исправляет при указании на них.
Ниже порогового	Не умеет определять приоритеты профессионального роста и способы совершенствования собственной деятельности на основе самооценки по выбранным критериям.

Индикатор достижения компетенции: УК-6.3 Выстраивает гибкую профессиональную траекторию, используя инструменты непрерывного образования, с учетом накопленного опыта профессиональной деятельности и динамично изменяющихся требований рынка труда.

Уровень	Характеристика
Повышенный	Умеет выстраивать гибкую профессиональную траекторию, используя инструменты непрерывного образования, с учетом накопленного опыта профессиональной деятельности и динамично изменяющихся требований рынка труда.

Базовый	Умеет частично выстраивать гибкую профессиональную траекторию, используя инструменты непрерывного образования, с учетом накопленного опыта профессиональной деятельности и динамично изменявшихся требований рынка труда.
Пороговый	Умеет выстраивать гибкую профессиональную траекторию, используя инструменты непрерывного образования, с учетом накопленного опыта профессиональной деятельности и динамично изменявшихся требований рынка труда, допускает ошибки, но исправляет при указании на них.
Ниже порогового	Не умеет выстраивать гибкую профессиональную траекторию, используя инструменты непрерывного образования, с учетом накопленного опыта профессиональной деятельности и динамично изменявшихся требований рынка труда

Компетенция: ПК-1 Способен проводить научные исследования в области установления механизма взаимодействия биологически активного вещества с молекулярной мишенью
Индикатор достижения компетенции: ПК-1.3 Использует сведения о механизме действия лекарственных препаратов для анализа взаимодействия биологически активных веществ с молекулярными мишенями.

Уровень	Характеристика
Повышенный	Знает теоретические основы взаимодействия лекарств с мишенью, основные классы мишеней и механизмы передачи биологического сигнала. Умеет проводить анализ сведений о механизме действия лекарственных препаратов для анализа взаимодействия биологически активных веществ с молекулярными мишенями.
Базовый	Знает основные теоретические основы взаимодействия лекарств с мишенью, основные классы мишеней и механизмы передачи биологического сигнала. Умеет проводить частичный анализ сведений о механизме действия лекарственных препаратов для анализа взаимодействия биологически активных веществ с молекулярными мишенями.
Пороговый	Знает теоретические основы взаимодействия лекарств с мишенью, основные классы мишеней и механизмы передачи биологического сигнала. Умеет проводить анализ сведений о механизме действия лекарственных препаратов для анализа взаимодействия биологически активных веществ с молекулярными мишенями, допускает ошибки, но исправляет при указании на них.
Ниже порогового	Не знает теоретические основы взаимодействия лекарств с мишенью, основные классы мишеней и механизмы передачи биологического сигнала. Не умеет проводить анализ сведений о механизме действия лекарственных препаратов для анализа взаимодействия биологически активных веществ с молекулярными мишенями.

Индикатор достижения компетенции: ПК-1.4 Анализирует механизм взаимодействия биологически активных веществ с молекулярными мишенями.

Уровень	Характеристика
Повышенный	Знает механизмы взаимодействия биологически активных веществ с потенциальными молекулярными мишенями. Умеет определять тип ингибирования фермента лигандом.
Базовый	Знает основные механизмы взаимодействия биологически активных веществ с потенциальными молекулярными мишенями. Умеет определять основные типы ингибирования фермента лигандом.
Пороговый	Знает механизмы взаимодействия биологически активных веществ с потенциальными молекулярными мишенями. Умеет определять тип ингибирования фермента лигандом, допускает ошибки, но исправляет при указании на них.
Ниже порогового	Не знает механизмы взаимодействия биологически активных веществ с потенциальными молекулярными мишенями. Не умеет определять тип

	ингибирования фермента лигандом.
--	----------------------------------

Компетенция: ПК-2 Способен проводить научные исследования по определению связи структуры и активности органических веществ с заданной биологической активностью

Индикатор достижения компетенции: ПК-2.3 Использует данные компьютерного моделирования для установления связи структуры и биологической активности.

Уровень	Характеристика
Повышенный	Знает основные понятия в ранней разработке лекарственных веществ, основные пути получения потенциальных хитов. Умеет применять данные компьютерного моделирования для установления взаимосвязи структуры и биологической активности.
Базовый	Знает основные понятия в ранней разработке лекарственных веществ, основные пути получения потенциальных хитов, ошибки исправляет самостоятельно. Умеет применять данные компьютерного моделирования для установления основных взаимосвязей структуры и биологической активности.
Пороговый	Знает основные понятия в ранней разработке лекарственных веществ, основные пути получения потенциальных хитов. Умеет применять данные компьютерного моделирования для установления взаимосвязи структуры и биологической активности, допускает ошибки, но исправляет при указании на них.
Ниже порогового	Не знает основные понятия в ранней разработке лекарственных веществ, основные пути получения потенциальных хитов. Не умеет применять данные компьютерного моделирования для установления взаимосвязи структуры и биологической активности.

Компетенция: ПК-3 Способен выдвигать концепции направленной структурной модификации соединения-лидера, опираясь на информацию о его строении и действия на молекулярную мишень.

Индикатор достижения компетенции: ПК-3.1 Использует базовые принципы дизайна структур биологически активных веществ для направленной модификации соединений-лидеров.

Уровень	Характеристика
Повышенный	Знает основные процессы метаболизма ксенобиотиков, основные структурные особенности, влияющие на фармакокинетические свойства молекулы, основные группы биоизостеров, основные токсикофорные фрагменты.
Базовый	Знает основные процессы метаболизма ксенобиотиков, основные структурные особенности, влияющие на фармакокинетические свойства молекулы, основные группы биоизостеров, основные токсикофорные фрагменты, ошибки исправляет самостоятельно.
Пороговый	Знает основные процессы метаболизма ксенобиотиков, основные структурные особенности, влияющие на фармакокинетические свойства молекулы, основные группы биоизостеров, основные токсикофорные фрагменты, допускает ошибки, но исправляет при указании на них.
Ниже порогового	Не знает основные процессы метаболизма ксенобиотиков, основные структурные особенности, влияющие на фармакокинетические свойства молекулы, основные группы биоизостеров, основные токсикофорные фрагменты.

Индикатор достижения компетенции: ПК-3.2 Применяет на практике принципы конструирования и оптимизации структур веществ с заранее заданной биологической активностью.

Уровень	Характеристика
Повышенный	Знает базовые принципы конструирования структур веществ с заранее заданной биологической активностью. Умеет предлагать обоснованные структурные модификации вещества с целью оптимизации скорости всасывания, оптимизации метаболизма, с целью

	снижения токсичности, осуществлять поиск по электронным базам данных биологически активных веществ.
Базовый	Знает базовые принципы конструирования структур веществ с заранее заданной биологической активностью. Умеет предлагать обоснованные структурные модификации вещества с целью оптимизации скорости всасывания, оптимизации метаболизма, с целью снижения токсичности, осуществлять поиск по электронным базам данных биологически активных веществ, ошибки исправляет самостоятельно.
Пороговый	Знает базовые принципы конструирования структур веществ с заранее заданной биологической активностью. Умеет предлагать обоснованные структурные модификации вещества с целью оптимизации скорости всасывания, оптимизации метаболизма, с целью снижения токсичности, осуществлять поиск по электронным базам данных биологически активных веществ, допускает ошибки, но исправляет при указании на них.
Ниже порогового	Не знает базовые принципы конструирования структур веществ с заранее заданной биологической активностью. Не умеет предлагать обоснованные структурные модификации вещества с целью оптимизации скорости всасывания, оптимизации метаболизма, с целью снижения токсичности, осуществлять поиск по электронным базам данных биологически активных веществ.

3. Контрольные мероприятия по дисциплине

Вид контроля	Форма контроля/Оценочное средство
Текущий контроль	Кейс-задача Контрольная работа Собеседование Тест
Промежуточная аттестация	Экзамен

№ п/п	Наименование раздела	Контролируемые ИДК	Вид контроля/ используемые оценочные материалы	
			Текущий	Промежут. аттестация
1	Введение, предмет и задачи медицинской химии.	УК-6.1 УК-6.2 УК-6.3 ПК-1.3 ПК-1.4 ПК-2.3 ПК-3.1 ПК-3.2	Собеседование	Экзамен
2	Биологические мишени действия лекарств.	УК-6.1 УК-6.2 УК-6.3 ПК-1.3 ПК-1.4 ПК-2.3 ПК-3.1 ПК-3.2	Контрольная работа Собеседование	Экзамен
3	Этапы и методы создания лекарственного вещества.	УК-6.1 УК-6.2 УК-6.3 ПК-1.3 ПК-1.4 ПК-2.3 ПК-3.1 ПК-3.2	Кейс-задача Контрольная работа Тест Собеседование	Экзамен

4. Оценочные материалы текущего контроля

Раздел 1. Введение, предмет и задачи медицинской химии.

Контролируемые ИДК: УК-6.1 УК-6.2 УК-6.3 ПК-3.1 ПК-3.2 ПК-1.3 ПК-2.3 ПК-1.4

Тема 1.1. Введение в предмет, основные понятия. Этапы создания лекарства.

Форма контроля/оценочное средство: Собеседование

Вопросы/Задания:

1. Ответить на вопросы преподавателя в ходе практического занятия.

Для оценки знаний по теме "Введение в предмет, основные понятия. Этапы создания лекарства" используется комплект заданий и вопросов, полнотекстовые версии которых

размещены в ЭИОС: <http://edu.spcpu.ru/course/view.php?id=3492>.

Перечень примерных вопросов по теме "Введение в предмет, основные понятия. Этапы создания лекарства":

1. В чем состоят основные задачи ранней разработки лекарств?
2. Чем определяется биологическая активность веществ?
3. Какие пути поиска лекарств применялись исторически?
4. Что такое лекарственное вещество?
5. Что такое лекарственное средство?
6. Что такое лекарственный препарат?
7. Какие основные требования применяются к лекарственному веществу?
8. Чем заканчивается успешный путь создания лекарства.
9. В чем отличие медицинской химии от фармацевтической и биохимии?

Оценивание на практическом занятии проводится путем индивидуального устного опроса студентов по теме практического занятия.

Критериями оценивания являются:

- степень усвоения понятий и категорий по теме;
- грамотность и связность изложения ответов на вопросы.

По результатам собеседования выставляется оценка "не зачтено", "зачтено". Уровень качества ответа студента определяется по следующим критериям.

1. Оценка "зачтено" выставляется, если для всех элементов компетенций превышен (достигнут) пороговый уровень освоения компетенции на данном этапе (см. раздел 2.1)
2. Оценка "не зачтено", если уровень освоения компетенций ниже порогового (см. раздел 2.1)

Раздел 2. Биологические мишени действия лекарств.

Контролируемые ИДК: УК-6.1 УК-6.2 УК-6.3 ПК-3.1 ПК-3.2 ПК-1.3 ПК-2.3 ПК-1.4

Тема 2.1. Основные классы биоорганических соединений. Белковые мишени, ферменты, ферментативная кинетика и типы ингибирования.

Форма контроля/оценочное средство: Собеседование

Вопросы/Задания:

1. Ответить на вопросы преподавателя в ходе практического занятия.

Для оценки знаний по теме "Основные классы биоорганических соединений. Белковые мишени, ферменты, ферментативная кинетика и типы ингибирования" используется комплект заданий и вопросов, полнотекстовые версии которых размещены в ЭИОС: <http://edu.spcpu.ru/course/view.php?id=3492>.

Перечень примерных вопросов по теме "Основные классы биоорганических соединений. Белковые мишени, ферменты, ферментативная кинетика и типы ингибирования":

1. В чем различие рецептора и фермента как терапевтической мишени?
2. Что такое каталитическая триада гидролаз?
3. На чем основан дизайн конкурентных ингибиторов?
4. На чем основан дизайн ковалентных ингибиторов?
5. Как различить конкурентный и неконкурентный тип ингибирования?
6. Как различить ковалентный и нековалентный тип ингибирования?
7. Почему нуклеиновые кислоты – особенная мишень?
8. Как работает сигнальный каскад в клетке?
9. К какому семейству относится адренорецептор?
10. Каковы два основных варианта развития сигнального каскада GPCR?
11. К какому семейству относится рецептор эпидермального фактора роста?
12. Что является конечной точкой приложения сигнального пути рецепторов стероидных гормонов?

Оценивание на практическом занятии проводится путем индивидуального устного опроса студентов по теме практического занятия.

Критериями оценивания являются:

- степень усвоения понятий и категорий по теме;
- грамотность и связность изложения ответов на вопросы.

По результатам собеседования выставляется оценка "не зачтено", "зачтено". Уровень

качества ответа студента определяется по следующим критериям.

1. Оценка “зачтено” выставляется, если для всех элементов компетенций превышен (достигнут) пороговый уровень освоения компетенции на данном этапе (см. раздел 2.1)
2. Оценка “не зачтено”, если уровень освоения компетенций ниже порогового (см. раздел 2.1)

Тема 2.2. Рецепторы, классификация, типы взаимодействия. Ионные каналы. Методы оценки взаимодействия рецептора с лигандом.

Форма контроля/оценочное средство: Собеседование

Вопросы/Задания:

1. Ответить на вопросы преподавателя в ходе практического занятия.

Для оценки знаний по теме "Рецепторы, классификация, типы взаимодействия. Ионные каналы. Методы оценки взаимодействия рецептора с лигандом" используется комплект заданий и вопросов, полнотекстовые версии которых размещены в ЭИОС: <http://edu.spcpu.ru/course/view.php?id=3492>.

Перечень примерных вопросов по теме "Рецепторы, классификация, типы взаимодействия. Ионные каналы. Методы оценки взаимодействия рецептора с лигандом":

1. Что такое рецепторы и какова их функция?
2. В чём заключается функция мессенджера?
3. Какие основные четыре типа рецепторов существуют?
4. Сколько трансмембранных доменов присуще GPCR белкам?
5. Что такое аллостерическая модуляция?
6. Из скольких белковых субъединиц состоят лиганд-зависимые ионные каналы?
7. Регулирование работы ионного канала осуществляется посредством каких факторов?
8. В чём состоит отличие сенсibilизации от десенсibilизации?
9. Что такое концентрация полумаксимального ингибирования?

Оценивание на практическом занятии проводится путем индивидуального устного опроса студентов по теме практического занятия.

Критериями оценивания являются:

- степень усвоения понятий и категорий по теме;
- грамотность и связность изложения ответов на вопросы.

По результатам собеседования выставляется оценка “ не зачтено”, “зачтено”. Уровень качества ответа студента определяется по следующим критериям.

1. Оценка “зачтено” выставляется, если для всех элементов компетенций превышен (достигнут) пороговый уровень освоения компетенции на данном этапе (см. раздел 2.1)
2. Оценка “не зачтено”, если уровень освоения компетенций ниже порогового (см. раздел 2.1)

Тема 2.3. Основные рецепторные семейства, сигнальные каскады.

Форма контроля/оценочное средство: Собеседование

Вопросы/Задания:

1. Ответить на вопросы преподавателя в ходе практического занятия.

Для оценки знаний по теме "Основные рецепторные семейства, сигнальные каскады" используется комплект заданий и вопросов, полнотекстовые версии которых размещены в ЭИОС: <http://edu.spcpu.ru/course/view.php?id=3492>.

Перечень примерных вопросов по теме "Основные рецепторные семейства, сигнальные каскады":

1. Какие рецепторы играют роль и рецептора, и фермента?
2. Назовите виды мембранных рецепторов.
3. Для какого вида рецепторов характерна ди- и тетрамеризация?
4. Что такое трансдукция сигнала?
5. Сколько сигнальных путей реализуется в результате расщепления различных G-белков?

Оценивание на практическом занятии проводится путем индивидуального устного опроса студентов по теме практического занятия.

Критериями оценивания являются:

- степень усвоения понятий и категорий по теме;
- грамотность и связность изложения ответов на вопросы.

По результатам собеседования выставляется оценка “не зачтено”, “зачтено”. Уровень качества ответа студента определяется по следующим критериям.

1. Оценка “зачтено” выставляется, если для всех элементов компетенций превышен (достигнут) пороговый уровень освоения компетенции на данном этапе (см. раздел 2.1)
2. Оценка “не зачтено”, если уровень освоения компетенций ниже порогового (см. раздел 2.1)

Тема 2.4. Неферментативные и рецепторные мишени. Нуклеиновые кислоты как мишени.

Форма контроля/оценочное средство: Собеседование

Вопросы/Задания:

1. Ответить на вопросы преподавателя в ходе практического занятия.

Для оценки знаний по теме "Неферментативные и рецепторные мишени. Нуклеиновые кислоты как мишени" используется комплект заданий и вопросов, полнотекстовые версии которых размещены в ЭИОС: <http://edu.spcru.ru/course/view.php?id=3492>.

Перечень примерных вопросов по теме "Неферментативные и рецепторные мишени. Нуклеиновые кислоты как мишени":

1. К какому эффекту приводят “туннелирующие” молекулы?
2. Каков механизм действия ионных переносчиков?
3. Что такое интеркалятор?
4. В чем заключается механизм действия препаратов алкилирующего типа?
5. Каков механизм действия ложных субстратов?
6. Назовите основные группы препаратов, воздействующих на ДНК.

Оценивание на практическом занятии проводится путем индивидуального устного опроса студентов по теме практического занятия.

Критериями оценивания являются:

- степень усвоения понятий и категорий по теме;
- грамотность и связность изложения ответов на вопросы.

По результатам собеседования выставляется оценка “не зачтено”, “зачтено”. Уровень качества ответа студента определяется по следующим критериям.

1. Оценка “зачтено” выставляется, если для всех элементов компетенций превышен (достигнут) пороговый уровень освоения компетенции на данном этапе (см. раздел 2.1)
2. Оценка “не зачтено”, если уровень освоения компетенций ниже порогового (см. раздел 2.1)

Тема 2.5. Биологические мишени действия лекарств.

Форма контроля/оценочное средство: Контрольная работа

Вопросы/Задания:

1. Подготовить письменный и устный ответ на вопросы билета, составленного из списка вопросов.

Контрольная работа 1 содержит 2 теоретических вопроса (категории 1 и 2) по соответствующему разделу дисциплины.

Список теоретических вопросов контрольной работы 1:

Вопросы категории 1:

1. Понятие мишени для лекарственного вещества. Виды, примеры.
2. Ферментативные мишени, механизм действия гидролаз, кинетические исследования.
3. Дизайн ингибиторов ферментов. Типы ингибирования, кинетические исследования.
4. Рецепторные мишени. Понятие о сигнальном каскаде.
5. Дизайн антагонистов рецепторов, типы антагонистов.
6. Дизайн агонистов рецепторов, типы агонистов.
7. Фармакологическое воздействие на нуклеиновые кислоты. Особенности и ограничения.

Вопросы категории 2:

1. Ион-канальные системы, примеры, регуляция.
2. Рецепторы семейства GPCR, структура и механизм функционирования. Аденилат-циклазный сигнальный каскад.

3. Структура и механизм функционирования рецепторов семейства GPCR. Фосфолипазный каскад.

4. Рецепторные тирозинкиназы, структура и механизм функционирования, сигнальный каскад.

5. Структура и механизм функционирования рецепторов стероидных гормонов.

На написание контрольной работы отводится 2 часа. Защита контрольной работы проходит в устной форме с использованием письменного ответа студента. На защите студент кратко излагает основные тезисы, дает исчерпывающие ответы на замечания и вопросы.

Критерии оценивания контрольной работы:

- степень усвоения понятий и категорий по теме;
- умение работать с предоставленными спектральными данными;
- грамотность и связность изложения материала;
- самостоятельность работы, наличие собственной обоснованной позиции.

Каждое из заданий билета оценивается по пятибалльной шкале. Оценка за контрольную работу рассчитывается как среднее арифметическое оценок за каждое из заданий билета в соответствии с критериями. Итоговая оценка за контрольную работу определяется путем обратного перевода:

Менее 3,0 баллов – оценка «неудовлетворительно»;

3,0 – 3,5 балла – оценка «удовлетворительно»;

более 3,5 – 4,5 баллов – оценка «хорошо»;

более 4,5 – 5,00 баллов – оценка «отлично».

Раздел 3. Этапы и методы создания лекарственного вещества.

Контролируемые ИДК: УК-6.1 УК-6.2 УК-6.3 ПК-3.1 ПК-3.2 ПК-1.3 ПК-2.3 ПК-1.4

Тема 3.1. Понятие хита и лида. Источники хитов. Высокопроизводительный скрининг, QSAR, фармакофор.

Форма контроля/оценочное средство: Собеседование

Вопросы/Задания:

1. Ответить на вопросы преподавателя в ходе практического занятия.

Для оценки знаний по теме "Понятие хита и лида. Источники хитов. Высокопроизводительный скрининг, QSAR, фармакофор" используется комплект заданий и вопросов, полнотекстовые версии которых размещены в ЭИОС: <http://edu.spcpu.ru/course/view.php?id=3492>.

Перечень примерных вопросов по теме "Понятие хита и лида. Источники хитов. Высокопроизводительный скрининг, QSAR, фармакофор":

1. Сколько времени занимает в среднем доклиническая разработка лекарства?
2. Когда применяется de novo дизайн?
3. Каковы необходимые стартовые условия для проведения структурно-ориентированного дизайна?
4. В чем заключается отличие хита от соединения-лидера?
5. Как расшифровывается аббревиатура QSAR?
6. Дайте определение понятию фармакофор.

Оценивание на практическом занятии проводится путем индивидуального устного опроса студентов по теме практического занятия.

Критериями оценивания являются:

- степень усвоения понятий и категорий по теме;
- грамотность и связность изложения ответов на вопросы.

По результатам собеседования выставляется оценка “ не зачтено”, “зачтено”. Уровень качества ответа студента определяется по следующим критериям.

1. Оценка “зачтено” выставляется, если для всех элементов компетенций превышен (достигнут) пороговый уровень освоения компетенции на данном этапе (см. раздел 2.1)
2. Оценка “не зачтено”, если уровень освоения компетенций ниже порогового (см. раздел 2.1)

Тема 3.2. Фармакокинетическая оптимизация лида (ADME свойства). Физико-химические свойства, всасывание, распределение.

Форма контроля/оценочное средство: Собеседование

Вопросы/Задания:

1. Ответить на вопросы преподавателя в ходе практического занятия.

Для оценки знаний по теме "Фармакокинетическая оптимизация лида (ADME свойства). Физико-химические свойства, всасывание, распределение" используется комплект заданий и вопросов, полнотекстовые версии которых размещены в ЭИОС: <http://edu.spcpu.ru/course/view.php?id=3492>.

Перечень примерных вопросов по теме "Фармакокинетическая оптимизация лида (ADME свойства). Физико-химические свойства, всасывание, распределение":

1. Как расшифровывается аббревиатура ADME?
 2. Чем обеспечивается эффективное всасывание из ЖКТ пассивной диффузией?
 3. Для каких способов введения характерна пресистемная элиминация?
 4. Какие группы чаще всего выступают донорами водородных связей в лекарствах?
 5. Какова биодоступность лекарственного вещества при внутривенном введении?
6. Дайте определение правила Липински.
 7. Что такое кажущийся объем распределения?
 8. За счёт чего гематоэнцефалический барьер препятствует распределению гидрофильных полярных веществ?

Оценивание на практическом занятии проводится путем индивидуального устного опроса студентов по теме практического занятия.

Критериями оценивания являются:

- степень усвоения понятий и категорий по теме;
- грамотность и связность изложения ответов на вопросы.

По результатам собеседования выставляется оценка "не зачтено", "зачтено". Уровень качества ответа студента определяется по следующим критериям.

1. Оценка "зачтено" выставляется, если для всех элементов компетенций превышен (достигнут) пороговый уровень освоения компетенции на данном этапе (см. раздел 2.1)
2. Оценка "не зачтено", если уровень освоения компетенций ниже порогового (см. раздел 2.1)

Тема 3.3. Метаболизм и экскреция.

Форма контроля/оценочное средство: Собеседование

Вопросы/Задания:

1. Ответить на вопросы преподавателя в ходе практического занятия.

Для оценки знаний по теме "Метаболизм и экскреция" используется комплект заданий и вопросов, полнотекстовые версии которых размещены в ЭИОС: <http://edu.spcpu.ru/course/view.php?id=3492>.

Перечень примерных вопросов по теме "Метаболизм и экскреция":

1. Что такое метаболизм?
2. Какие трансформации характерны для второй фазы метаболизма?
3. До каких функциональных производных метаболизируются "открытые" SP^3 гибридные атомы углерода?
4. Ароматические кольца с какими заместителями подвергаются эпоксицированию быстрее?
5. Под действием какого фермента происходит окисление спиртовой группы до альдегидной?
6. На что в конечном итоге направлен метаболизм?

Оценивание на практическом занятии проводится путем индивидуального устного опроса студентов по теме практического занятия.

Критериями оценивания являются:

- степень усвоения понятий и категорий по теме;
- грамотность и связность изложения ответов на вопросы.

По результатам собеседования выставляется оценка "не зачтено", "зачтено". Уровень качества ответа студента определяется по следующим критериям.

1. Оценка "зачтено" выставляется, если для всех элементов компетенций превышен (достигнут) пороговый уровень освоения компетенции на данном этапе (см. раздел 2.1)
2. Оценка "не зачтено", если уровень освоения компетенций ниже порогового (см. раздел 2.1)

Тема 3.4. Биоизостерия.

Форма контроля/оценочное средство: Собеседование

Вопросы/Задания:

1. Ответить на вопросы преподавателя в ходе практического занятия.

Для оценки знаний по теме "Биоизостерия" используется комплект заданий и вопросов, полнотекстовые версии которых размещены в ЭИОС: <http://edu.spcpu.ru/course/view.php?id=3492>.

Перечень примерных вопросов по теме "Биоизостерия":

1. Что такое биоизостеризм и биоизостер?
2. В чем заключается отличие классических биоизостеров от неклассических?
3. Приведите примеры биоизостерных замен аминогруппы.
4. Приведите примеры биоизостерных замен гидроксигруппы.
5. Приведите примеры биоизостерных замен карбоксигруппы.
6. Зачем в структуру вводят хиральные центры?

Оценивание на практическом занятии проводится путем индивидуального устного опроса студентов по теме практического занятия.

Критериями оценивания являются:

- степень усвоения понятий и категорий по теме;
- грамотность и связность изложения ответов на вопросы.

По результатам собеседования выставляется оценка "не зачтено", "зачтено". Уровень качества ответа студента определяется по следующим критериям.

1. Оценка "зачтено" выставляется, если для всех элементов компетенций превышен (достигнут) пороговый уровень освоения компетенции на данном этапе (см. раздел 2.1)
2. Оценка "не зачтено", если уровень освоения компетенций ниже порогового (см. раздел 2.1)

Тема 3.5. Смена хемотипа, пролекарства. Пептидомиметики.

Форма контроля/оценочное средство: Собеседование

Вопросы/Задания:

1. Ответить на вопросы преподавателя в ходе практического занятия.

Для оценки знаний по теме "Смена хемотипа, пролекарства. Пептидомиметики" используется комплект заданий и вопросов, полнотекстовые версии которых размещены в ЭИОС: <http://edu.spcpu.ru/course/view.php?id=3492>.

Перечень примерных вопросов по теме "Смена хемотипа, пролекарства. Пептидомиметики":

1. На что направлена смена хемотипа?
2. Дайте определение понятию пролекарство.
3. С какой целью создаются пролекарства?
4. На какие классы делятся пептидомиметики?
5. Для имитации какого фрагмента в пептидомиметиках используются азотсодержащие гетероциклы?

Оценивание на практическом занятии проводится путем индивидуального устного опроса студентов по теме практического занятия.

Критериями оценивания являются:

- степень усвоения понятий и категорий по теме;
- грамотность и связность изложения ответов на вопросы.

По результатам собеседования выставляется оценка "не зачтено", "зачтено". Уровень качества ответа студента определяется по следующим критериям.

1. Оценка "зачтено" выставляется, если для всех элементов компетенций превышен (достигнут) пороговый уровень освоения компетенции на данном этапе (см. раздел 2.1)
2. Оценка "не зачтено", если уровень освоения компетенций ниже порогового (см. раздел 2.1)

Тема 3.6. Структурные фрагменты, ассоциированные с токсичностью.

Форма контроля/оценочное средство: Собеседование

Вопросы/Задания:

1. Ответить на вопросы преподавателя в ходе практического занятия.

Для оценки знаний по теме "Структурные фрагменты, ассоциированные с токсичностью" используется комплект заданий и вопросов, полнотекстовые версии которых размещены в ЭИОС: <http://edu.spcru.ru/course/view.php?id=3492>.

Перечень примерных вопросов по теме "Структурные фрагменты, ассоциированные с токсичностью":

1. Каким образом хиральность может быть связана с токсичностью?
2. Какие галогенсодержащие фрагменты могут нести наибольшую опасность для организма?
3. Что необходимо учитывать при предварительной оценке токсичности?
4. Перечислите основные способы выражения токсичности.
5. Каким образом можно понизить токсичность веществ, содержащих акриловый фрагмент?
6. Для лечения каких заболеваний создаются лекарственные вещества с повышенной цитотоксичностью?

Оценивание на практическом занятии проводится путем индивидуального устного опроса студентов по теме практического занятия.

Критериями оценивания являются:

- степень усвоения понятий и категорий по теме;
- грамотность и связность изложения ответов на вопросы.

По результатам собеседования выставляется оценка "не зачтено", "зачтено". Уровень качества ответа студента определяется по следующим критериям.

1. Оценка "зачтено" выставляется, если для всех элементов компетенций превышен (достигнут) пороговый уровень освоения компетенции на данном этапе (см. раздел 2.1)
2. Оценка "не зачтено", если уровень освоения компетенций ниже порогового (см. раздел 2.1)

Тема 3.7. Современные методы и проблемы медицинской химии.

Форма контроля/оценочное средство: Собеседование

Вопросы/Задания:

1. Ответить на вопросы преподавателя в ходе практического занятия.

Для оценки знаний по теме "Современные методы и проблемы медицинской химии" используется комплект заданий и вопросов, полнотекстовые версии которых размещены в ЭИОС: <http://edu.spcru.ru/course/view.php?id=3492>.

Перечень примерных вопросов по теме "Современные методы и проблемы медицинской химии":

1. Перечислите основные этапы оптимизации соединения-лидера.
2. С какой целью проводится повторный ретросинтетический анализ?
3. С какой проблемой сталкиваются исследователи перед началом проведения доклинических исследований?
4. В чем заключается особенность виртуального скрининга?
5. Какая стадия является лимитирующей в процессе тотального скрининга?

Оценивание на практическом занятии проводится путем индивидуального устного опроса студентов по теме практического занятия.

Критериями оценивания являются:

- степень усвоения понятий и категорий по теме;
- грамотность и связность изложения ответов на вопросы.

По результатам собеседования выставляется оценка “ не зачтено”, “зачтено”. Уровень качества ответа студента определяется по следующим критериям.

1. Оценка “зачтено” выставляется, если для всех элементов компетенций превышен (достигнут) пороговый уровень освоения компетенции на данном этапе (см. раздел 2.1)
2. Оценка “не зачтено”, если уровень освоения компетенций ниже порогового (см. раздел 2.1)

Тема 3.8. Методы оптимизации структур соединений с учетом заданных свойств.

Форма контроля/оценочное средство: Контрольная работа

Вопросы/Задания:

1. Подготовить письменный и устный ответ на вопросы билета, составленного из списка вопросов.

Контрольная работа содержит 2 теоретических вопроса (категории 1 и 2) по соответствующему разделу дисциплины.

Список теоретических вопросов контрольной работы 2:.

Вопросы категории 1:

1. Путь создания лекарства от идеи до регистрации
2. Источники хитов. Виртуальный скрининг в разработке лекарств. Связь с методами комбинаторного синтеза и биологического скрининга.
3. Базы данных химической и биологической информации, примеры, особенности, проблемные аспекты.
4. Построение фармакофорных моделей, применение в скрининге.
5. Методы моделирования взаимодействия лигандов и рецепторов.
6. Понятие о QSAR-моделировании, 2D, 3D.
7. Молекулярные скэффолды с точки зрения медицинской химии.

Вопросы категории 2:

1. Понятие "лид-хоппинга", смена ядра в структуре соединений-лидеров.
2. Биоизостеризм. Классические биоизостерные замены.
3. Биоизостеризм. Неклассические биоизостерные замены.
4. Методы ригидификации и деригидификации структур веществ.
5. Хит-ту-лидоптимизация, принципы получения валидированных соединений-лидеров.
6. Ключевые ADME-параметры, подлежащие оценке и оптимизации на ранних этапах разработки лекарств.
7. Метаболизм лекарств, роль в дизайне.
8. Токсичность лекарств, оптимизация соединений для повышения безопасности.

На написание контрольной работы отводится 2 часа. Защита контрольной работы проходит в устной форме с использованием письменного ответа студента. На защите студент кратко излагает основные тезисы, дает исчерпывающие ответы на замечания и вопросы.

Критерии оценивания контрольной работы:

- степень усвоения понятий и категорий по теме;
- умение работать с предоставленными спектральными данными;
- грамотность и связность изложения материала;
- самостоятельность работы, наличие собственной обоснованной позиции.

Каждое из заданий билета оценивается по пятибалльной шкале. Оценка за контрольную работу рассчитывается как среднее арифметическое оценок за каждое из заданий билета в соответствии с критериями. Итоговая оценка за контрольную работу определяется путем обратного перевода:

Менее 3,0 баллов – оценка «неудовлетворительно»;

3,0 – 3,5 балла – оценка «удовлетворительно»;

более 3,5 – 4,5 баллов – оценка «хорошо»;

более 4,5 – 5,00 баллов – оценка «отлично».

Тема 3.9. Медико-химический анализ связи структуры и активности соединений.

Форма контроля/оценочное средство: Кейс-задача

Вопросы/Задания:

1. Для предложенной из списка структуры выполните задания в письменном виде.

Выполняется студентом индивидуально в ходе практического занятия. Необходимо последовательно выполнить:

1. указать фармакологический класс,
2. охарактеризовать мишень, молекулярный механизм,
3. определить фрагменты, которые могут участвовать в связывании с мишенью, и типы связи. Какие возможны метаболиты? Как сказывается изменение структуры на фармакологических свойствах?

Список кейс-задач (ситуационных задач): <http://edu.spcpu.ru/course/view.php?id=3492>.

Форма контроля/оценочное средство: Тест

Тестирование проводится в электронной информационно-образовательной среде СПХФУ. Тестирование проводится с ограничением по времени не более 1 минуты на одно тестовое задание закрытого типа и не более 3 минут на тестовое задание открытого типа. Студенту для получения положительного результата предоставляется 1 попытка для прохождения тестирования.

Оценивание осуществляется следующим образом:

60% и более правильных ответов - "зачтено"

менее 60% правильных ответов - "не зачтено"

Вопросы/Задания:

1. Выполните тест

Вопросы теста 1-10 формируют ПК-1.3, вопросы теста 11-25 формируют ПК-1.4, вопросы теста 26-50 формируют ПК-2.3, вопросы теста 51-65 формируют ПК-3.1, вопросы теста с 66-81 формируют ПК-3.2, вопросы теста с 82-91 формируют УК-6.1, вопросы теста с 92-101 формируют УК-6.2, вопросы теста с 102-111 формируют УК-6.3.

1. Чем отличается антагонист от ингибитора?

Ответ: Антагонист блокирует рецептор, а ингибитор снижает активность фермента.

2. Как работают суицидальные субстраты?

Ответ: Суицидальные субстраты вступают в ферментативную реакцию, но в процессе превращения происходит образование высокорепреактивной частицы, которая связывается с ферментом и инактивирует его.

3. Что произойдет при увеличении концентрации субстрата фермента, активность которого подавляется конкурентным ингибитором?

Ответ: При увеличении концентрации субстрата конкурентный ингибитор может быть вытеснен, активность фермента увеличится.

4. Что произойдет при увеличении концентрации субстрата фермента, активность которого подавляется ковалентным ингибитором?

Ответ: При увеличении концентрации субстрата ковалентный ингибитор не может быть вытеснен, поэтому активность фермента не изменится.

5. Расшифруйте аббревиатуру ADME

Ответ: Absorption (всасывание), Distribution (распределение), Metabolism (метаболизм), Excretion (выведение)

6. В какой момент концентрация препарата в крови максимальна при пероральном способе введения?

Ответ: При пероральном введении максимальная концентрация препарата в крови достигается момент, когда скорость абсорбции равна скорости элиминации.

7. Чему равна биодоступность при внутривенном способе введения?

Ответ: Биодоступность при внутривенном введении равна 100%

8. При каких видах введения препарата можно ожидать пресистемную элиминацию/пресистемный метаболизм/firstpasseffect?

Ответ: Пресистемную элиминацию (firstpasseffect) можно ожидать при пероральном и ректальном способах введения препарата (энтеральный/желудочно-кишечный путь).

9. Препараты с каким значением r_{Ka} способны всасываться в желудке

а) 2

б) 6

в) 10

Ответ: 2

10. Дайте определение объему кажущегося объема распределения?

Ответ: Кажущийся объем распределения (V_d) — это гипотетический объем, в котором мог бы быть растворен препарат для достижения наблюдаемой в крови концентрации.

11. Как меняются физико-химические свойства соединения в ходе метаболических реакций?

а) метаболиты имеют большую полярность

б) метаболиты имеют меньшую полярность

в) метаболиты становятся более липофильными

г) метаболиты становятся менее липофильными

Ответ: метаболиты становятся менее липофильными и метаболиты имеют большую полярность

12. Какую функцию выполняет P-gr?

Ответ: P-gr (P-гликопротеин) выполняет функцию транспортера, выкачивает ксенобиотики из клеток.

13. Методом какого подхода является докинг?

Ответ: Докинг является методом структурно-основанного дизайна лекарств (Structure-BasedDrugDesign, SBDD).

14. В каких случаях мы можем использовать LBDD и SBDD?

Ответ: LBDD (Ligand-BasedDrugDesign) используется при известной структуре лиганда

SBDD (Structure-BasedDrugDesign) используется при известной структуре мишени

15. Методом какого подхода является поиск на основе фармакофорной модели?

а) SBDD

б) LBDD

в) FBDD

г) de novo drug design

Ответ: LBDD

16. В какой момент времени концентрация препарата в крови максимальна при внутривенном способе введения?

Ответ: Сразу после введения в момент T_0

17. Чему равен AUC?

Ответ: Площади под фармакокинетической кривой.

18. Чему равна биодоступность при пероральном способе введения?

Ответ: Отношению площадей под фармакокинетическими кривыми при пероральном приеме и внутривенном.

$$F = 100 \cdot \frac{AUC_{po} \cdot D_{iv}}{AUC_{iv} \cdot D_{po}}$$

F = биодоступность

AUC_{po} = ППК для откорректированной дозы вещества, введенного перорально

D_{iv} = доза, введенная внутривенно

AUC_{iv} = ППК после внутривенного введения

D_{po} = доза, введенная перорально

19. Назовите не менее двух физиологических барьеров между кровью и другими тканями

организма

Ответ:

гематоэнцефалический

гематоофтальмический

гематотестикулярный

гематоплацентарный

20. Как меняются физико-химические свойства соединения в ходе метаболических реакций?

Ответ: Соединения становятся более полярными. Такие соединения с большей вероятностью будут подвержены почечной экскреции.

21. Какие соединения с большей вероятностью будут реабсорбированы при прохождении через нефрон почек?

Ответ: С большей вероятностью будут реабсорбированы соединения липофильной природы, способные проникать через клеточные мембраны

22. Какой циклический интермедиат образуется при окислении кратных связей?

Ответ: В ходе окисления кратных связей могут образовываться эпокисиды/оксираны/трехчленные кислородсодержащие циклы

23. Какую роль выполняет пиридиновый атом азота в образовании водородной связи

Ответ: Атом азота пиридинового типа содержит свободную пару электронов и поэтому способен выступать в качестве акцептора водородной связи.

Акцептор водородной связи/НВА

24. Какую в образовании водородной связи может иметь метокси-группа (OMe)

Ответ: Кислород метокси-группы содержит свободную пару электронов, поэтому кислород метокси-группы может выполнять роль акцептора водородной связи (НВА).

25. Какую в образовании водородной связи может иметь гидроксигруппа (OH)

Ответ: Гидроксигруппа способна выполнять роль и акцептора (НВА), и донора водородных связей (НВД), поскольку содержит и пару электронов, и атом водорода, связанный с электроотрицательным атомом кислорода.

26. Как повлияет на липофильность молекулы введение в структуру атома хлора?

Ответ: Хлор имеет положительную константу гидрофобности заместителя. Таким образом, хлор сделает молекулу более липофильной

27. С каким физико-химическим свойством коррелирует F_{sp3} ?

Ответ: F_{sp3} коррелирует с растворимостью/температурой плавления.

28. Как вычисляется параметр LipE/LLE?

Ответ: LipE равен разности pIC_{50} и $\log P$ / pIC_{50} и $\log D$ / pEC_{50} и $\log P$ / pEC_{50} и $\log D$

29. Назовите положения правила пяти Липински?

Ответ: Молекулярная масса (M) ≤ 500

$clogP \leq 5$

Акцепторы водородных связей (НВА) ≤ 10

Доноры водородных связей (НВД) ≤ 5

30. Какую реакцию осуществляют киназы?

Ответ: Перенос фосфатного остатка

31. Какую реакцию осуществляет гидролаза?

Ответ: Реакцию гидролиза

32. Как меняется сродство к CYP450 при увеличении липофильности?

Ответ: При увеличении липофильности соединения сродство к CYP450 возрастает

33. Как на фармакокинетической кривой выглядит фаза распределения?

Ответ: Фазу распределения можно увидеть на фармакокинетической кривой при внутривенном способе введения, она будет характеризоваться резким снижением концентрации препарата в крови.

34. Почему при увеличении липофильности молекулы, увеличивается ее неспецифическое сродство к сайтам связывания белков?

Ответ: Потому что карман связывания имеет более гидрофобную/липофильную природу, чем поверхность белка

35. Как называется белок, имеющий 7 трансмембранных областей?

Ответ: GPCR

36. Какое свойство отражает параметр $\log P$

Ответ: липофильность

37. В чем разница между двумя коэффициентами распределения P и D

Ответ: P – коэффициент распределения нейтрального соединения

D – коэффициент распределения при заданном значении pH

38. Дайте определение SAR

Ответ: SAR (structure–activityrelationship) – это связь между химической структурой молекулы и ее биологической активностью

39. Как определяется константа гидрофобности (π_X) для заместителя X?

Ответ: Константа гидрофобности (π_X) для заместителя X определяется разностью экспериментальных значений соединений с заместителем и без него

$$\pi_X = \log P_X - \log P_H$$

40. Дайте определение PAINS

Ответ: PAINS — это химические соединения, которые часто дают ложноположительные результаты при высокопроизводительных скринингах.

41. Что такое мишень?

Ответ: Мишень – это биологическая макромолекула, на которую воздействует лекарство и воздействие на которую имеет терапевтический эффект.

42. Каким образом в белке располагаются аминокислоты, содержащие полярный остаток?

Ответ: Аминокислоты с полярными остатками предпочтительно располагаются на внешней поверхности белка.

43. Что такое кофакторы?

Ответ: Кофакторы — это ионы металлов или небольшие органические молекулы (коферменты), которые необходимы ферментам для осуществления реакции.

44. Что такое ингибитор?

Ответ: Ингибитор – это вещество, которое замедляет или полностью подавляет протекание ферментативной реакции.

45. Назовите основные типы ингибиторов?

Ответ: Обратимые ингибиторы, необратимые ингибиторы, аллостерические ингибиторы, аналоги переходного состояния, суицидальные субстраты.

46. Какой механизм действия необратимых ингибиторов?

Ответ: Необратимые ингибиторы связываются с активным центром белка и образуют с одной из аминокислот кармана связывания ковалентную связь.

47. Что происходит, когда ингибитор связывается с аллостерическим сайтом?

Ответ: Когда ингибитор связывается с аллостерическим сайтом, происходит конформационное изменение фермента и неблагоприятная деформация его активного центра.

48. Что из себя представляет ингибитор аналога переходного состояния?

Ответ: Ингибитор аналога переходного состояния представляет собой стабильное соединение, структура которого имитирует структуру предполагаемого переходного состояния или полупродукта.

49. Что такое суицидальные субстраты?

Ответ: Суицидальные субстраты – это соединения, имитирующие структуру субстрата и вступающие в катализируемую ферментом реакцию.

50. Что такое химические мессенджеры?

Ответ: Химические мессенджеры – это внутриклеточные сигнальные молекулы, высвобождаемые в ответ на стимуляцию рецепторов и вызывающие активацию первичных эффекторных белков.

51. Биохимический смысл тирозинкиназ?

Ответ: Тирозинкиназы фосфорилируют фенольную группу остатков тирозина в субстратах различных ферментов.

52. Механизм действия обратных агонистов?

Ответ: Обратные агонисты связываются с неактивной формой белка, предотвращая конституционную активность и не давая нормальному мессенджеру связаться с рецептором.

53. Механизм действия «туннелирующих» молекул.

Ответ: «Туннелирующие» молекулы образуют поры в клеточной мембране, что приводит к неконтролируемому движению ионов через клеточную мембрану и гибели клетки.

54. Что такое интеркалирующие агенты?

Ответ: Интеркаляторные агенты – соединения, способные встраиваться между двумя парами комплементарных оснований в двуспиральной ДНК или РНК.

55. Механизм действия макролидных препаратов?

Ответ: Макролиды ингибируют синтез белка, связываясь с бактериальными рибосомами, участвующими в процессе трансляции.

56. Чем обусловлен механизм действия противоопухолевых препаратов алкилирующего типа?

Ответ: Механизм действия обусловлен взаимодействием алкилирующих групп с азотистыми основаниями ДНК, в результате чего происходит изменение их структуры с последующей модификацией ДНК.

57. Что такое всасывание?

Ответ: Всасывание – процесс, в результате которого вещество поступает с места введения в кровь или лимфатическую систему.

58. За счет чего обеспечивается эффективное всасывание веществ из ЖКТ путём пассивной диффузии?

Ответ: эффективное всасывание веществ из ЖКТ путём пассивной диффузии обеспечивается балансом растворимости в воде и жире.

59. Что такое биодоступность?

Ответ: Биодоступность – часть введённой дозы лекарственного вещества, которая в неизменном виде достигает системного кровотока.

60. Как определяется биодоступность?

Ответ: Биодоступность определяется через соотношение площадей под кривой при введении препарата перорально и внутривенно.

61. Что такое распределение?

Ответ: Распределение – процесс распространения лекарственного средства по органам и тканям.

62. Что такое кажущийся объём распределения?

Ответ: Кажущийся объём распределения – это гипотетический объём жидкости организма, в котором лекарственное вещество распределено равномерно и при этом находится в концентрации, равной концентрации этого вещества в плазме крови.

63. Что такое метаболизм?

Ответ: Метаболизм – процесс изменения химической структуры лекарственных веществ под воздействием ферментов организма.

64. При помощи чего полярные лекарственные молекулы могут проникать сквозь гематоэнцефалический барьер?

Ответ: Полярные лекарственные молекулы могут проникать сквозь гематоэнцефалический барьер при помощи белков переносчиков или пиноцитоза.

65. Чему подвержены препараты, принимаемые перорально?

Ответ: Препараты, принимаемые перорально, подвержены эффекту первого прохождения.

66. Что такое эффект первого прохождения?

Ответ: Эффект первого прохождения – это процесс биотрансформации лекарства, который приводит к его инаktivации еще до того, как лекарство попадет в системный кровоток.

67. Какой модификации подвержены препараты, проходящие метаболическую реакцию фазы I?

Ответ: Препараты, прошедшие метаболическую реакцию первой фазы, подвергаются добавлению полярной функциональной группы или трансформации уже имеющийся.

68. Что в себя включают метаболические реакции фазы II?

Ответ: Метаболические реакции фазы II включают добавление высокополярного фрагмента к функциональной группе.

69. На что в конечном итоге направлен метаболизм?

Ответ: Метаболизм направлен на то, чтобы препарат легче выводился почками.

70. За счёт чего возможно обратное всасывание веществ в кровь в ходе почечной элиминации?

Ответ: Обратное всасывание веществ в кровь возможно при достаточной гидрофобности и низкой молекулярной массе.

71. Что отражает период полувыведения?

Ответ: Период полувыведения отражает время, необходимое для снижения концентрации вещества в плазме крови на 50%.

72. Мерой чего является общий клиренс?

Ответ: Общий клиренс является мерой способности всего организма выводить лекарство.

73. От чего зависит распределения препарата в организме?

Ответ: Распределение препарата в организме зависит от физико-химических свойств препарата и его химической структуры.

74. Чем определяется характер распределения низкомолекулярных препаратов?

Ответ: Характер распределения низкомолекулярных препаратов определяется способностью растворяться в воде и липидах, то есть относительной гидрофильностью или гидрофобностью.

75. Что такое биоизостеризм?

Ответ: Биоизостеризм – это это подход в медицинской химии, при котором для улучшения биологических или физико-химических свойств соединения заменяют один атом или группу атомов на другой.

76. Для чего используется биоизостеризм?

Ответ: Биоизостеризм используется при разработке лекарственных средств с целью снижения токсичности, изменения биодоступности или модификации активности соединений.

77. Какая из приведенных аминокислот легче всего вступает в ковалентное связывание с необратимыми ингибиторами?

1. Цистеин
2. Аланин
- 3.Пролин
4. Лизин
5. Валин

Ответ: 1

78. Выберите наиболее распространенный тип взаимодействия белка с лигандом.

1. Образование солевых мостиков
2. Пи-стаккинг
3. Вандервальсовы взаимодействия
4. Образование водородных связей
5. Катионный пи-стеккинг.

Ответ: 3

79. Мессенджером каких рецепторов является кортизол?

1. Холинергические рецепторы
2. ГАМК рецепторы
3. Опиоидные рецепторы
4. Адренергические рецепторы
5. Глюкокортикоидные рецепторы

Ответ: 5

80. Сколько трансмембранных доменов присутствует у GPCR белков?

1. 8
2. 7
3. 6
4. 5
5. 4

Ответ: 2

81. С какими белками плазмы крови связываются зачастую связываются лекарственные вещества?

1. Гаптоглобин
2. Фибриноген
3. Альбумин
4. Глобулин
5. Гемоглобин

Ответ: 3

82. В ковалентном связывании белка мишени с лекарственной молекулой может участвовать:

1. Серин (правильный ответ)
2. Аланин
3. Глицин
4. Фенилаланин

83. В кислотно-основном ферментативном катализе может участвовать:

1. Аланин
2. Гистидин (правильный ответ)
3. Метионин
4. Валин

84. Биоизостеры это:

1. Молекулы, имеющие одинаковый элементный состав, но разную структуру
2. Группы атомов или фрагменты, обладающие сходными физико-химическими свойствами и способные заменять друг друга без потери биологической активности (правильный ответ)
3. Соединения, которые являются зеркальными изомерами и обладают противоположной фармакологической активностью
4. Вещества, ускоряющие метаболизм лекарств в печени

85. К трём основным типам мембраносвязанных рецепторов (по механизму передачи сигнала) НЕ относятся:

1. Ионотропные рецепторы
2. Метаботропные рецепторы
3. Каталитические рецепторы
4. Ядерные рецепторы (правильный ответ)

86. Что лежит в основе механизма действия интеркалирующих агентов (например, доксорубин, актиномицин D) в противоопухолевой терапии?

1. Необратимое ингибирование тирозинкиназ
2. Встраивание между парами оснований ДНК с нарушением репликации и транскрипции (правильный ответ)
3. Блокирование тубулина и нарушение митоза
4. Ингибирование синтеза фолиевой кислоты

87. Какой тип ингибиторов характеризуется ковалентным связыванием с активным центром фермента?

1. Конкурентные
2. Неконкурентные
3. Бесконкурентные
4. Необратимые (правильный ответ)

88. Сколько трансмембранных доменов есть у рецепторов, связанных с GPCR белком?

1. 5
2. 6
3. 7 (правильный ответ)
4. 8

89. Какое из перечисленных положений НЕ входит в классическое «правило пяти» Липински?

1. Молекулярная масса не более 500 дальтон
2. Количество доноров водородных связей не более 5
3. Количество акцепторов водородных связей не более 10 (правильный ответ)
4. Коэффициент распределения ($\log P$) не более 5

90. Какую химическую реакцию катализируют ферменты класса гидролаз?

1. Перенос функциональных групп от одного субстрата к другому

2. Расщепление химических связей с участием воды (правильный ответ)
3. Окислительно-восстановительные реакции с переносом электронов
4. Изомеризацию органических соединений

91. Как обычно изменяется сродство субстрата к изоформам цитохрома P450 (CYP) при увеличении его липофильности?

1. Сродство снижается из-за нарушения ориентации молекулы в активном центре
2. Сродство не изменяется, так как липофильность не влияет на взаимодействие с гемом железа
3. Сродство повышается благодаря усилению гидрофобных взаимодействий с аминокислотными остатками активного центра (правильный ответ)
4. Нет правильного ответа

92. Как обычно изменяются физико-химические свойства ксенобиотика (лекарственного средства) в ходе реакций I и II фазы метаболизма?

1. Липофильность увеличивается, молекулярная масса уменьшается
2. Липофильность уменьшается, полярность и гидрофильность возрастают (правильный ответ)
3. Кислотность снижается, а основность повышается
4. Электроотрицательность атомов уменьшается, объём молекулы не изменяется

93. При каких видах введения лекарственного препарата можно ожидать пресистемную элиминацию (эффект первого прохождения)?

1. Внутривенное
2. Внутримышечное
3. Пероральное (правильный ответ)
4. Сублингвальное

94. Какая группа гетероциклических соединений НЕ относится к классическим биоизостерам бензольного кольца при разработке лекарственных средств?

1. Пиридин
2. Пиримидин
3. Тиофен
4. Морфолин (правильный ответ)

95. Что представляет собой π -стэкинг в случае π - π -взаимодействия?

1. Ковалентная связь между ароматическими кольцами и ионами металлов
2. Нековалентное взаимодействие между ароматическими системами за счет перекрывания π -электронных облаков (правильный ответ)
3. Ионное взаимодействие между положительно и отрицательно заряженными группами
4. Водородная связь между ароматическим кольцом и гидроксильной группой

96. С какой целью при разработке лекарственной молекулы могут проводить замену атома водорода на фтор в ароматических фрагментах?

1. Для увеличения основности молекулы и улучшения связывания с кислыми остатками рецептора
2. Для повышения липофильности, метаболической стабильности и модуляции электронных свойств ароматического кольца (правильный ответ)
3. Для снижения молекулярной массы и улучшения пассивной диффузии через гематоэнцефалический барьер
4. Для введения хирального центра и получения оптически активного изомера

97. Какие положения в фенокси (C_6H_5O-) с точки зрения электронного строения подвержены окислению в первую очередь?

1. Орто- и пара- (правильный ответ)
2. Орто- и мета-
3. Только мета-

4. Только пара-

98. Чем обусловлен механизм действия противоопухолевых препаратов алкилирующего типа?

1. Интеркаляцией между парами оснований ДНК с ингибированием топоизомеразы II
2. Образованием ковалентных связей с нуклеофильными центрами ДНК, приводящим к сшивкам и разрывам ДНК (правильный ответ)
3. Ингибированием синтеза микротрубочек и нарушением митотического веретена деления
4. Блокированием фермента дигидрофолатредуктазы и нарушением синтеза тимидилата

99. Что отражает период полувыведения лекарственного препарата?

1. Время, за которое концентрация препарата в плазме крови достигает максимума
2. Время, за которое концентрация препарата в плазме крови уменьшается ровно в два раза (правильный ответ)
3. Время, необходимое для полного выведения препарата из организма
4. Время, за которое 50% дозы препарата всасывается из желудочно-кишечного тракта

100. Методом какого подхода в медицинской химии является молекулярный докинг?

1. Экспериментальный скрининг библиотек соединений
2. Компьютерное моделирование для прогнозирования связывания лиганда с мишенью (правильный ответ)
3. Квантово-химический расчёт электронной структуры молекул
4. Биоаналитический метод количественного определения концентрации

101. Какие соединения с большей вероятностью будут подвергаться пассивной реабсорбции при прохождении через нефрон почек?

1. Полярные, хорошо растворимые в воде, ионизированные при pH мочи
2. Неполярные (липофильные), неионизированные при pH мочи (правильный ответ)
3. Высокомолекулярные соединения с молекулярной массой более 500 Да
4. Соединения, активно секретируемые транспортерами ОАТ и ОСТ в просвет канальца

102. Какую роль НЕ выполняет пиридиновый атом азота в образовании водородной связи в биологических системах?

1. Акцептор водородной связи
2. Участие в ион-дипольных взаимодействиях
3. Донор водородной связи (правильный ответ)
4. Координационная связь с ионами металлов

103. Чему равна площадь под фармакокинетической кривой после однократного введения препарата?

1. Максимальной концентрации препарата в плазме крови
2. Времени достижения максимальной концентрации
3. Общему воздействию препарата на организм (интегральной экспозиции) за весь период наблюдения (правильный ответ)
4. Периоду полувыведения препарата

104. Препараты с каким значением pKa способны эффективно всасываться в желудке?

1. pKa 10-12
2. pKa 3-5 (правильный ответ)
3. pKa 7-9
4. pKa 1

105. Какую функцию НЕ выполняют ферменты семейства цитохрома P450 (CYP) в организме человека?

1. Окисление ксенобиотиков с целью повышения их гидрофильности
2. Метаболизм эндогенных субстратов
3. Восстановление окисленных форм различных соединений (правильный ответ)

4. Биоактивация пролекарств в активные метаболиты

106. Что такое пролекарство в медицинской химии?

1. Лекарственное вещество, которое активно в исходной форме и не требует биотрансформации
2. Неактивное или малоактивное соединение, которое превращается в активный фармакологический агент в результате ферментативного или химического превращения в организме (правильный ответ)
3. Лекарственное средство, которое выводится из организма в неизменённом виде
4. Комбинация двух активных веществ

107. Какой циклический интермедиат образуется при окислении кратных связей под действием ферментов цитохрома P450 или других оксигеназ?

1. Оксазирин
2. Эпоксид (правильный ответ)
3. Азирин
4. Лактон

108. Какой эффект на клетки организма могут оказывать метаболиты, имеющие в своем строении эпоксидный цикл?

1. Повышение активности антиоксидантных ферментов
2. Алкилирование ДНК и белков, что может приводить к мутагенному, канцерогенному или цитотоксическому действию (правильный ответ)
3. Увеличение скорости пролиферации клеток и стимуляция регенерации тканей
4. Снижение проницаемости клеточных мембран и замедление метаболизма

109. С каким физико-химическим свойством лекарственной молекулы коррелирует параметр F_{sp^3} ?

1. С молекулярной массой и количеством ароматических колец
2. С растворимостью в воде и метаболической стабильностью (правильный ответ)
3. С количеством доноров водородных связей
4. С величиной $\log P$

110. Какие функции выполняют кофакторы ферментов в организме?

1. Являются субстратами ферментативных реакций и выводятся в неизменном виде
2. Обеспечивают каталитическую активность ферментов, участвуя в переносе электронов, функциональных групп или стабилизации переходного состояния (правильный ответ)
3. Выполняют исключительно структурную функцию, поддерживая третичную структуру белка
4. Ингибируют активность ферментов при избытке субстрата по механизму обратной связи

111. Что такое физиологические барьеры в фармакокинетике?

1. Искусственные мембраны, используемые в лабораторных экспериментах для изучения проницаемости лекарств
2. Структуры организма, ограничивающие распределение лекарственных веществ между кровью и определёнными органами (правильный ответ)
3. Белки плазмы крови, связывающие лекарства и снижающие их свободную концентрацию
4. Ферменты кишечной стенки, метаболизирующие препараты до их поступления в системный кровоток

5. Оценочные материалы промежуточной аттестации

Третий семестр, Экзамен

Контролируемые ИДК: УК-6.1 УК-6.2 УК-6.3 ПК-3.1 ПК-3.2 ПК-1.3 ПК-2.3 ПК-1.4

Вопросы/Задания:

1. Подготовить письменный ответ на вопросы билета и ответить на уточняющие устные вопросы преподавателя.

Билет включает в себя задачу и 2 теоретических вопроса, направленных на формирование компетенций УК-6, ПК-1, ПК-2 и ПК-3.

1. Вопрос категории 1 представляет собой теоретический вопрос о молекулярных основах действия лекарств.

2. Вопрос категории 2 представляет собой теоретический вопрос о принципах дизайна лекарств и связи между их структурой и активностью.

3. Задача категории 3 представляет собой задание по обоснованию структурных модификаций биологически активной молекулы с целью улучшения ее фармакологических свойств.

Вопросы категории 1

Вопрос 1. Биомишень для действия лекарства. Общие понятия. Примеры.

Ответ: Мишень – это биологическая макромолекула, на которую воздействует лекарство, давая терапевтический эффект. Мишени могут быть как белковые (рецепторы, ферменты, транспортные белки, тубулины) так и небелковые (нуклеиновые кислоты (ДНК, РНК), липиды клеточной мембраны).

Вопрос 2. Ферменты как биомишени. Особенности действия.

Ответ: Ферменты наравне с рецепторами являются одними из самых важных биологических мишеней при разработке лекарств. Являются эндогенными катализаторами всевозможных биохимических процессов. Основными точками приложения являются активные каталитические сайты (ортостерические) или некаталитические (аллостерические). Препараты, связывающиеся с этими сайтами, называются ингибиторы или индукторы.

Вопрос 3. Принципы дизайна антагонистов ферментов. Типы антагонистов.

Ответ: У фермента зачастую присутствует не только каталитический сайт связывания, но и аллостерический, при связывании с которым происходит сильное изменение конфигурации белка. Такая модуляция может привести к полному закрытию активного сайта или наоборот, его открытию, ускоряя протекание биохимических трансформаций.

Вопрос 4. Рецепторы как биомишени. Особенности действия.

Ответ: Рецепторы наравне с ферментами являются одними из самых важных биологических мишеней при разработке лекарств. За счёт связывания с различными химическими мессенджерами осуществляют передачу сигнала сквозь клеточную и ядерную мембраны, инициируя дальнейшие биохимические сигнальные каскады. В общем случае разработка лекарств направлена на создание веществ, похожих на эндогенные мессенджеры (миметики или же агонисты) или наоборот, веществ, которые будут препятствовать передаче сигнала (антагонисты)

Вопрос 5. Принципы дизайна антагонистов рецепторов. Типы антагонистов.

Ответ: По механизму реализации эффекта различают конкурентные, неконкурентные и бесконкурентные. По степени обратимости различают обратимые и необратимые. Также существуют понятия обратного и частичного агонизма, и нейтрального (молчаливого) антагонизма. Исходя из представленной классификации, видно, что разработка антагонистов индивидуальна и зависит от конкретной задачи.

Вопрос 6. Принципы дизайна агонистов рецепторов. Типы агонистов.

Ответ: По силе и характеру разделяют супер, полные, частичные и обратные агонисты. По характеру связывания различают обратимые и необратимые (постоянные) агонисты. Также важна селективность, то есть связывание с одним конкретным сайтом конкретной мишени. В обратном случае агонист называется неселективным.

Вопрос 7. Нуклеиновые кислоты как биомишени. Особенности и ограничения.

Ответ: Нуклеиновые кислоты могут выступать в качестве мишени в разработке препаратов (цитостатиков), замедляющих или полностью останавливающих процесс деления клетки. Основными представителями являются препараты алкилирующего типа и интеркалирующие агенты. При разработке таких агрессивных агентов стоит обращать

внимание на селективность, поскольку есть риск повреждения здоровых клеток.

Вопрос 8. Структура и механизм функционирования ион-канальной рецепторной системы.

Ответ: Структура ион-канальной рецепторной системы включает каналные белки, состоящие из субъединиц и образующие структуру со сложной пространственной конфигурацией. Ионные каналы могут иметь несколько сайтов для связывания с управляющими веществами. Механизм функционирования ион-канальной рецепторной системы заключается во взаимодействии с медиатором, что инициирует конформационное изменение субъединиц рецептора и открытие канала.

Вопрос 9. Структура и механизм функционирования рецепторов семейства GPCR. Аденилат-циклазный каскад.

Ответ: С неактивным рецептором связывается лиганд, вследствие чего рецептор меняет свою конформацию и превращается в активный рецептор, что приводит к взаимодействию с белками (G-белки), расположенными на внутренней стороне мембраны, которые инициируют передачу сигнала с помощью одного из внутриклеточных сигнальных путей. Аденилатциклазный путь — сигнальный каскад, который запускается активацией лигандом-агонистом трансмембранного G-белок связанного метаболитического рецептора. Особенность - сигнал на большинстве этапов усиливается.

Вопрос 10. Структура и механизм функционирования рецепторов семейства GPCR. Липазный каскад.

Ответ: С неактивным рецептором связывается лиганд, вследствие чего рецептор меняет свою конформацию и превращается в активный рецептор, что приводит к взаимодействию с белками (G-белки), расположенных на внутренней стороне мембраны, которые, инициируют передачу сигнала с помощью одного из внутриклеточных сигнальных путей. Липолитический каскад — это процесс активации гормоночувствительной липазы (триглицеридлипазы) в жировой ткани.

Вопрос 11. Структура и механизм функционирования рецепторных тирозинкиназ.

Ответ: Большинство РТК являются рецепторами, состоящими из одной субъединицы, но некоторые существуют в виде мультимерных комплексов. С помощью различных средств внеклеточное связывание лиганда обычно вызывается димеризация рецептора. Это позволяет трансфосфорилировать тирозин в цитоплазматической части каждого мономера рецептора его партнёрским рецептором, распространяя сигнал через плазматическую мембрану.

Вопрос 12. Структура и механизм функционирования рецепторов стероидных гормонов

Ответ: Структура внутриклеточных рецепторов стероидных гормонов включает четыре функционально гомологичных домена: Вариабельные, ДНК-связывающий домен и центральный высококонсервативный ДНК-связывающие домен (DBD). Когда свободные стероиды попадают в цитоплазму клетки и связываются с рецептором, белок теплового шока диссоциирует, и активированный комплекс рецептор-лиганд перемещается в ядро. В ядре комплекс действует как фактор транскрипции, усиливая или подавляя транскрипцию определённых генов за счёт своего действия на ДНК.

Вопросы категории 2

Вопрос 1. Этапы создания лекарства от идеи до регистрации

Ответ: В общей сложности выделяют следующие этапы создания лекарственного препарата: Поиск мишени или разработка лиганда для заданной мишени (*in silico*), доклинические исследования (*in vivo* и *in vitro*), клинические исследования, регистрация препарата и одобрение регулирующих органов, промышленное производство, продажа и маркетинг.

Вопрос 2. Базы данных химической и биологической информации, примеры, особенности, проблемные аспекты.

Ответ: Банк данных PDB (информация о трехмерных структурах белков, комплексов и нуклеиновых кислот); CAS (платформа содержащая информацию о химических веществах и связанных с ними химических структурах); PubChem (база данных химических соединений и смесей); NCBI databases (информацию по генетике и биомедицине).

Вопрос 3. Построение фармакофорных моделей.

Ответ: Построение фармакофорных моделей — это метод отбора биологически активных

химических соединений на первом этапе компьютерного поиска лекарственных веществ. Далее выбирают и подготавливают структуру белка-мишени, прогнозируют сайт связывания и выявляют комплементарные химические особенности аминокислот сайта связывания и их расположение.

Вопрос 4. Моделирование взаимодействия лигандов и рецепторов.

Ответ: Моделирование взаимодействия лигандов и рецепторов позволяет изучить, как лекарства и другие вещества взаимодействуют со своими мишенями в организме. Основные методы это молекулярная динамика (определяется энергия комплекса белок-лиганд) и молекулярный докинг (определяются наиболее вероятные места и возможные позы расположения лигандов в комплексе).

Вопрос 5. Понятие о QSAR-моделировании.

Ответ: QSAR-моделирование — это математический аппарат, позволяющий проводить корреляции между структурами химических соединений и их биологической активностью. Задача QSAR заключается в идентификации и количественном выражении структурных параметров или физико-химических свойств молекул с целью выявления влияния каждого из них на биологическую активность.

Вопрос 6. Классические биоизостерные замены.

Ответ: Классическая биоизостерная замена предполагает замещение подобного на подобное, принимая во внимание количество атомов, валентность, степень ненасыщенности и ароматичности, при этом сохраняется биологическая активность.

Вопрос 7. Неклассические биоизостерные замены.

Ответ: Неклассические биоизостерные замены предполагают замену атомов или групп соединения-лидера на другие, сильно отличающиеся по размеру, электронным и другим характеристикам, но с сохранением активности к заданной молекулярной мишени.

Вопрос 8. Ключевые ADME-параметры, подлежащие оценке и оптимизации на ранних этапах разработки лекарств.

Ответ: Всасывание (абсорбция) - способность препарата попадать из желудочно-кишечного тракта в кровоток после перорального приёма. Распределение препарата в разных тканях организма. На этот процесс влияют скорость регионального кровотока, размер молекул, полярность и связывание с белками сыворотки. Метаболизм - превращение исходного препарата в метаболиты под действием ферментов. Выведение – то, как препарат выводится из организма.

Вопрос 9. Токсичность лекарств, методы ее оценки и дизайна соединений с оптимизированным профилем токсичности.

Ответ: Для оценки токсичности лекарств используются различные методы. Подход на основе машинного обучения, который оценивает токсичность и синтетическую доступность небольших органических соединений. Метод случайного леса и метод опорных векторов, а также компьютерное моделирование с использованием искусственных нейронных сетей. Для дизайна соединений с оптимизированным профилем токсичности нужно использовать стратегию тестирования. Она состоит из: оценки изучаемой субстанции на основе существующих данных и знаний, батареи тестов *in vitro* для определения рисков, моделировании целевой системы *in vitro* и, при необходимости, тестах на животных.

Вопросы категории 3

Вопрос 1. Для приведенной структуры (N-ацетил-пара-аминофенол) предположите фармакологический класс, охарактеризуйте мишень, молекулярный механизм. Определите фрагменты, которые могут участвовать в связывании с мишенью, и типы связи. Какие возможны метаболиты?

Ответ: Класс - анальгетик - антипиретик, ингибитор циклооксигиназы 1 и 2. Обратимо связывается с ортостерическим сайтом ЦОГ-1,2, снижая его каталитическую активность и как следствие синтез простагландинов (медиаторов воспаления, боли и повышения температуры).

Вопрос 2. Определите фрагменты, которые могут участвовать в связывании с мишенью, и типы связи.

Фенольный гидроксил образует водородные связи с полярными остатками аминокислот кармана; бензольное кольцо координируется на ароматических фрагментах аминокислот за счёт пи-стеккинга; ацетамидный фрагмент также образует водородные связи с окружающими

полярными фрагментами аминокислот.

Вопрос 3. Какие возможны метаболиты для данной структуры?

Метаболиты: N-ацетил-пара-бензохиоимин; конъюгаты второй фазы метаболизма (O-сульфатированные и O-глюкоронидизированные метаболиты)

Вопрос 4. Как изменится фармакокинетика у N-изобутирил производного?

В данном случае из-за увеличения F-SP3 можно ожидать увеличение липофильности и как следствия – биодоступности. Также возможно и увеличение растворимости, так как показатель F-SP3 коррелирует с растворимостью веществ в воде.

Вопрос 5. Как изменится активность у орто-изомера?

Скорее всего активность упадёт, так как не будут задействованы весь карман связывания, или вовсе молекула не скоординируется должным образом, что приведёт к вытеснению парацетамола эндогенным лигандом.

Вопрос 6. Предложите пролекарства, которые увеличивают стабильность и биодоступность вещества

Наилучшим решением будет временное закрытие основного сайта метаболизма (Фенольный гидроксил), например вторым ацетильным фрагментом, который позволит молекуле пройти первую фазу метаболизма без значительных изменений. Также такая модификация увеличит липофильность структуры в целом, что благоприятно скажется на её всасывании в ткани из кровотока.

Вопрос 7. Какие изменения в активности можно ожидать при насыщении бензольного кольца?

При насыщении ароматической системы станет невозможным пи-стеккинг, играющий важную роль в связывании ингибитора в сайте фермента. Также из-за появления двух псевдоасимметрических центров может измениться сила связывания и других фрагментов структуры с сайтом.

Вопрос 8. Какие изменения в активности можно ожидать при замене фенольных гидроксидов на атомы хлора?

В результате такой замены исчезнет возможность образования водородных связей с полярными фрагментами аминокислот. Так как фенольный гидроксил является и донором и акцептором водородной связи, удаление его из молекулы может привести к значительному снижению активности ингибитора.

Вопрос 9. Какие изменения в активности можно ожидать при ацилировании данного соединения валином?

При ацилировании фенольного гидроксила валином, вероятно, увеличится биодоступность и узнаваемость лиганда. Также увеличится устойчивость структуры к процессам метаболизма. Однако такая модификация может негативно сказаться на удерживании лекарства в кровотоке и быстрой элиминации с мочой в нефронах.

Вопрос 10. Как может измениться биодоступность препарата у O-ацетильного производного?

В данном случае из-за увеличения F-SP3 можно ожидать увеличение липофильности и как следствия – биодоступности. За счёт замены также увеличится скорость всасывания в кишечнике, поскольку кислый протон фенольного гидроксила, способствующий ионизации при pH кишечника (7,5-8) будет замещен на углеводородный фрагмент.

Оценка «удовлетворительно», «хорошо» или «отлично» означает успешное прохождение промежуточной аттестации и приравнивается к уровням овладения компетенций - пороговый, базовый, повышенный соответственно (см. раздел 2.1).

Если по итогам проведенной промежуточной аттестации, результаты обучающегося не соответствуют критерию сформированности компетенции (ниже порогового), обучающемуся выставляется оценка «неудовлетворительно».