

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова  
Химический факультет

УТВЕРЖДАЮ

И.о.декана химического факультета,  
Чл.-корр. РАН, профессор



/С.Н. Калмыков/

«30» августа 2019 г.

**РАБОЧАЯ ПРОГРАММА ДИСЦИПЛИНЫ (МОДУЛЯ)**

**Методы скрининга в медицинской химии**

**Уровень высшего образования:**

Магистратура

---

**Направление подготовки (специальность):**

04.04.01 Химия

**Направленность (профиль) ОПОП:**

Медицинская химия

**Форма обучения:**

очная

---

Рабочая программа рассмотрена и одобрена  
Учебно-методической комиссией факультета  
(протокол №3 от 13.05.2019)

Москва 2019

Рабочая программа дисциплины (модуля) разработана в соответствии с самостоятельно установленным МГУ образовательным стандартом (ОС МГУ) для реализуемых основных профессиональных образовательных программ высшего образования по направлению подготовки 04.04.01 «Химия» (программа магистратуры) в редакции приказа МГУ от 30 августа 2019 г., №1033.

Год (годы) приема на обучение 2019/2020, 2020/2021

1. Место дисциплины (модуля) в структуре ООП: вариативная часть ООП, блок В-ПД

2. Планируемые результаты обучения по практике, соотнесенные с планируемыми результатами освоения образовательной программы (компетенциями выпускников). Соответствие результатов обучения по данному элементу ОПОП результатам освоения ОПОП (в форме компетенция – индикатор достижения - ЗУВ) указано в Общей характеристике ОПОП.

| Компетенция  | Индикаторы достижения  | Планируемые результаты обучения по дисциплине (модулю)  |
|--|--|---|
| <p><b>СПК-2.М</b> Способен выдвигать концепции направленной структурной модификации соединения-лидера в зависимости от наличия информации о его молекулярной мишени действия в организме</p>                                   | <p><b>СПК-2.М.2</b> Предлагает способы структурной модификации соединения-лидера для получения физиологически активных веществ</p> | <p><b>Знать:</b> понятия “биомишени химических соединений”, “скрининг биологической активности соединений”, мишень-направленный химический синтез”<br/> <b>Знать:</b> современную стратегию мишень-направленного поиска и тестирования прототипов лекарственных соединений и ее принципиальное отличие от традиционного поиска лекарственных средств.<br/> <b>Уметь:</b> выдвигать концепции направленной структурной модификации соединения-лидера на основе знаний о взаимодействии химических соединений с конкретными биомишенями.<br/> <b>Владеть:</b> методами оценки эффективности соединений-лидеров в биологических испытаниях на клеточных моделях и in vivo.</p> |
| <p><b>СПК-3.М</b> Способен выбирать обоснованные подходы к анализу связи структуры и активности и конструированию структур с заданной физиологической активностью с учетом доступной информации об их действии в организме</p> | <p><b>СПК-3.М.1</b> Грамотно устанавливает корреляции «структура – активность» лекарственных препаратов</p>                        | <p><b>Знать:</b> основные методы тестирования биологической активности серий химических соединений, оценивать результаты этих испытаний совместно с биологами и намечать пути оптимизации соединений-лидеров.<br/> <b>Уметь:</b> устанавливать взаимосвязь между химической структурой лекарственного препарата и его биологической мишенью<br/> <b>Владеть:</b> основными теоретическими положениями о взаимосвязи структуры лекарства и его биологической мишени</p>  |

3. Объем дисциплины (модуля) составляет 2 зачетных единицы, всего **72** часа, из которых **40** часов составляет контактная работа студента с преподавателем (**19** часов - занятия лекционного типа, **19** часов – занятия семинарского типа, **2** часа – промежуточный контроль успеваемости), **32** часа - самостоятельная работа учащегося

**4. Входные требования для освоения дисциплины (модуля), предварительные условия.**

Обучающийся должен

**Знать:** основные естественнонаучные дисциплины в рамках образовательной программы бакалавра; изучение дисциплин данного модуля опирается, главным образом, на теоретические знания в области органической химии, общей биологии и биохимии.

**Уметь:** пользоваться химической и биологической литературой и современными интернет-ресурсами.

**Владеть:** базовыми навыками работы с компьютерными программами.

**5. Содержание дисциплины (модуля), структурированное по темам.**

| Наименование и краткое содержание разделов и тем дисциплины (модуля),<br><br>форма промежуточной аттестации по дисциплине (модулю) | Всего (часы) | В том числе   |                           |                        |                             |   |   |                             |                              |       |
|--|--------------|---|---------------------------|------------------------|-----------------------------|---|---|-----------------------------|------------------------------|-------|
|  |              | Контактная работа (работа во взаимодействии с преподавателем), часы<br>из них |                           |                        |                             |   | Самостоятельная работа обучающегося, часы<br>из них |                             |                              |       |
|  |              | Занятия лекционного типа  | Занятия семинарского типа | Групповые консультации | Индивидуальные консультации | Учебные занятия, направленные на проведение текущего контроля успеваемости, промежуточной аттестации* | Всего   | Выполнение домашних заданий | Подготовка рефератов и т.п.. | Всего |
|  |              |   |                           |                        |                             |   |   |                             |                              |       |

|                                   |           |           |           |  |  |          |           |   |   |           |
|-----------------------------------|-----------|-----------|-----------|--|--|----------|-----------|---|---|-----------|
| Раздел 1.                         |           | 2         | 1         |  |  |          | 3         |   |   |           |
| Раздел 2.                         |           | 5         | 4         |  |  |          | 9         | 2 |   | 2         |
| Раздел 3.                         |           | 4         | 5         |  |  | (*)      | 9         |   | 2 | 2         |
| Раздел 4.                         |           | 4         | 4         |  |  |          | 8         | 2 |   | 2         |
| Раздел 5.                         |           | 4         | 5         |  |  | (*)      | 9         |   | 2 | 2         |
| Промежуточная аттестация<br>зачет |           |           |           |  |  | 2        | 2         |   |   | 4         |
| <b>Итого</b>                      | <b>72</b> | <b>19</b> | <b>19</b> |  |  | <b>2</b> | <b>40</b> |   |   | <b>32</b> |

\* Текущий контроль проводится в рамках лекционных занятий

Раздел 1. Основные понятия: скрининг, биологические системы, методы в экспериментальной биологии. Связь с органической и неорганической медицинской химией, биохимией, цитологией, фармакологией.

1. Этапы развития знаний о действии химических соединений на биологические объекты. Понятия и термины.
2. Совершенствование объектов скрининга в связи с развитием смежных дисциплин – биохимии, учении о строении клетки, фармакологии.

Раздел 2. Системы, используемые в биологическом скрининге: линии животных клеток, первичные культуры, лабораторные животные. Принципы подбора адекватных моделей в зависимости от терапевтической направленности испытуемых химических соединений.

1. Понятие о культурах клеток млекопитающих. Линии клеток как важнейшие системы для скрининга. Понятия о трансформации клеток, скорости роста культур, условиях использования линий в скрининге. Лабораторные животные, этические требования и законодательная база для работы с этими системами.
2. Подбор моделей как основное условие адекватности скрининга. Конкретные модели для скрининга отдельных терапевтических групп соединений.

Раздел 3.

1. Понятие о внутриклеточных мишенях действия химических соединений. Уникальность и множественность мишеней. Специфичность соединений к мишени и подходы к оптимизации взаимодействия “соединение-мишень”.
2. Виды скрининга в зависимости от знаний о мишени. Эвристический и мишень-направленный скрининг – использование обоих видов для взаимного дополнения.

Раздел 4. Методы скрининга в культурах клеток и на моделях лабораторных животных. Критерии оценки результатов. Статистическая оценка и возможности интерпретации результатов. Лидерные химические соединения. Высокопроизводительный скрининг.

Раздел 5. Особенности скрининга важнейших терапевтических групп соединений: противоопухолевых, противомикробных, сердечно-сосудистых.

1. Задачи скрининга противоопухолевых соединений и методы оценки лекарственных кандидатов.
2. Антимикробные соединения – скрининг и интерпретация.
3. Соединения-кандидаты в лекарства для терапии внутренних болезней: гипо- и гипертензивные, контроль глюкозы.
4. Литературная конференция с дискуссией.

#### **9. Образовательные технологии:**

- применение компьютерных симуляторов, обработка данных на компьютерах, использование компьютерных программ, управляющих приборами;
- использование средств дистанционного сопровождения учебного процесса;
- преподавание дисциплин в форме авторских курсов по программам, составленным на основе результатов исследований научных школ МГУ.

#### **10. Учебно-методические материалы для самостоятельной работы по дисциплине (модулю):**

Самостоятельная работа студентов состоит в освоении лекционного материала, подготовке к контрольным работам, лекционному докладу и экзамену.

1. И. Бертини, Г. Грей, Э. Стифель, Дж. Валентине. Биологическая неорганическая химия: структура и реакционная способность: в 2 т.; пер. с англ. – М.: Бином. Лаборатория знаний, 2013. 1057 с.

#### **11. Ресурсное обеспечение:**

- Перечень основной и вспомогательной учебной литературы ко всему курсу

### *Основная литература*

1. Вергейчик Т. Х. Токсикологическая химия. Под редакцией проф. Е. Н. Вергейчика. Москва, "МЕДпресс-информ" 2012. 3-е изд., переработанное и дополненное.
2. Гаврилов А.С. Фармацевтическая технология: изготовление лекарственных препаратов: учебник. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 618 с.
3. Аллен Л.В., Гаврилов А. С. Изготовление лекарственных препаратов: учеб. пособие. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 512 с.
4. Галкина И. В. Основы химии биологически активных веществ: учебное пособие. Изд-во Казанского государственного университета, 2009. - 151 с.
5. Коваленко Л. В. Биохимические основы химии биологически активных веществ. М., "Бином. Лаборатория знаний", 2010. 228 с.
6. Миронов А.Н., Бунатян Н.Д. и др. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Москва, 2012.

### *Дополнительная литература*

Альбертс Б. и др. Молекулярная биология клетки. В 3 т. Пер. с англ. М., 2013.

Введение в молекулярную биологию. От клеток к атомам. Пер.с англ.под ред. Ю.С. Лазуркина и В.А.Ткачука. М., 2002

Афанасьев Ю.И., Юрина Н.А., Котовский Е.Ф. Гистология, цитология и эмбриология. М., 2002.

*Oxford Textbook of Oncology*. Eds.: D. Kerr, D. Haller, C. J. H. van de Velde, M. Baumann. 3d edition; 2016.

Biotechnology of Bioactive Compounds: Sources and Applications. [V. K. Gupta](#), [M. G. Tuohy](#), [A. O'Donovan](#), [M.Lohani](#). 2015, Wiley-Blackwell, 736 p.

Bioactive natural products. Detection, isolation and structural determination. Colegate S.M., Molyneus R.J., Eds. 2008, CRC Press.

### *Периодическая литература*

1. Nature Reviews in Cancer
2. Science Translational Medicine
3. Journal of Medicinal Chemistry
4. Bioorganic and Medicinal Chemistry
5. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters
6. European Journal of Medicinal Chemistry

7. Journal of Organometallic Chemistry
8. Organometallics
9. Oncogene
10. Oncotarget
11. Acta Naturae

*Интернет-ресурсы*

Potential Drug Target Database <http://www.dddc.ac.cn/pdtd/>

Therapeutic Target Database [https://en.wikipedia.org/wiki/Therapeutic\\_Targets\\_Database](https://en.wikipedia.org/wiki/Therapeutic_Targets_Database)

ChEMBL database <http://nar.oxfordjournals.org/content/40/D1/D1100.long>

**12. Язык преподавания** – русский

**13. Преподаватель:** д.м.н. Штиль Александр Альбертович

### **Фонды оценочных средств, необходимые для оценки результатов обучения**

Образцы оценочных средств для текущего контроля усвоения материала и промежуточной аттестации - зачета. На зачете проверяется достижение промежуточных индикаторов компетенций, перечисленных в п.2.

#### **Оценочные средства для текущего контроля успеваемости и промежуточной аттестации**

**1. Образец лекционной контрольной 1 работы** по теме: «Системы, используемые в биологическом скрининге: линии животных клеток, первичные культуры, лабораторные животные. Принципы подбора адекватных моделей в зависимости от терапевтической направленности испытуемых химических соединений».

**Задание 1.** Приведите примеры линий клеток разного тканевого происхождения, используемые для скрининга химических соединений-кандидатов в противоопухолевые лекарства.



**Задание 2.** Приведите примеры различий эффекта одного и того же химического соединения для опухолевых и неопухолевых клеток. Каковы возможные молекулярные механизмы причины таких различий?

**Задание 3.** Дайте примеры линий лабораторных мышей, используемых для скрининга. Укажите не менее двух условий этического обращения с экспериментальными животными.

**2.Образец лекционной контрольной работы 2** по теме: “Понятие о биологической мишени химических соединений. Многообразие мишеней. Специфичность мишеней и подходы к ее повышению. Эвристический и мишень-направленный скрининг”.

**Задание 1.** Дайте определение внутриклеточной мишени действия испытуемого химического соединения (по выбору). Что такое аффинность соединения к мишени?

**Задание 2.** Приведите примеры высокой специфичности соединения к мишени и “вырожденности” (множественности) мишеней.

**Задание 3.** Укажите сходства и различия эвристического скрининга и мишень-направленного подхода?

1. **Образец лекционной контрольной работы 3** по теме: “Методы биологического скрининга. Понятия об эффекте биологического действия и терапевтическом “окне” эффекта. Воспроизводимость результатов и погрешность при скрининге”.

**Задание 1.** Приведите примеры использования отдельных методов скрининга в зависимости от физико-химических свойств испытуемого соединения.

**Задание 2.** Дайте определение понятия терапевтическое окно и приведите примеры, на основании которых проводится отбор соединения, пригодного для дальнейшего скрининга.

**Задание 3.** Приведите пример расчета цитотоксичности испытуемого соединения по результатам колориметрического теста.

- **Образец лекционной контрольной работы 4** “Особенности скрининга важнейших терапевтических групп соединений: противоопухолевых, противомикробных, сердечно-сосудистых”.
- **Задание 1.** Опишите экспериментальную систему для скрининга одной из групп соединений (по выбору): противоопухолевые, противомикробные, сердечно-сосудистые.
- **Задание 2.** Оцените терапевтическое “окно” эффекта для противомикробного соединения в сравнении с противоопухолевым.

- **Задание 3.** Приведите пример эксперимента In vivo по оценке влияния испытуемого соединения на артериальное давление.

### **Оценочные средства для промежуточной аттестации по дисциплине**

Для аттестации по итогам освоения дисциплины «Методы скрининга в медицинской химии» предусмотрен зачет. Зачет проводится устно и включает в себя ответы на **вопросы** из перечня:

#### **Вопросы для зачета:**

1. Цель биологического скрининга. Основные виды скрининга: эвристический, мишень-направленный. Высокопроизводительный скрининг, его особенности.
2. Понятие о биологическом эффекте химических соединений. Экспериментальные системы для оценки этих эффектов. Понятие о линиях опухолевых клеток и первичных культурах неопухолевых клеток. Примеры линий клеток разного тканевого происхождения для скрининга противоопухолевых соединений.
3. Лабораторные животные. Этические требования и законодательная база для работы с экспериментальными животными. Скрининг ин виво: результаты и интерпретация. Примеры моделей животных для скрининга соединений отдельных терапевтических групп.
4. Понятие о терапевтическом “окне” биологического эффекта химических соединений. Примеры различий эффекта одного и того же химического соединения для опухолевых и неопухолевых клеток.
5. Понятие о внутриклеточных мишенях действия химических соединений. Уникальность и множественность мишеней.
6. Специфичность химических соединений к внутриклеточной мишени и подходы к оптимизации взаимодействия “соединение-мишень”.
7. Методы скрининга в культурах клеток. Критерии оценки результатов. Статистическая оценка и возможности интерпретации результатов.
8. Алгоритм продвижения химического соединения от первичного скрининга к доклиническим испытаниям. Лидерные химические соединения.
9. Экспериментальные модели для скрининга противоопухолевых и противомикробных соединений: сходства и отличия требований, интерпретация результатов.
10. Экспериментальные модели для скрининга соединений-кандидатов в препараты для терапии сердечно-сосудистых болезней и диабета. Интерпретация результатов тестирования.

**Методические материалы для проведения процедур оценивания результатов обучения**

Шкала оценивания знаний, умений и навыков является единой для всех дисциплин (приведена в таблице ниже)

| <b>ШКАЛА И КРИТЕРИИ ОЦЕНИВАНИЯ РЕЗУЛЬТАТА ОБУЧЕНИЯ по дисциплине (модулю)</b> |                    |  |  |  |
|---|--------------------|--|--|--|
| Оценка \ Результат  | 2                  | 3  | 4  | 5  |
| Знания  | Отсутствие знаний  | Фрагментарные знания                           | Общие, но не структурированные знания  | Сформированные систематические знания                |
| Умения  | Отсутствие умений  | В целом успешное, но не систематическое умение | В целом успешное, но содержащее отдельные пробелы умение (допускает неточности неприципиального характера) | Успешное и систематическое умение                    |
| Навыки (владения)   | Отсутствие навыков | Наличие отдельных навыков                      | В целом, сформированные навыки, но не в активной форме   | Сформированные навыки, применяемые при решении задач |

| <b>РЕЗУЛЬТАТ ОБУЧЕНИЯ по дисциплине (модулю)</b>   | <b>ФОРМА ОЦЕНИВАНИЯ</b>   |
|--|---|
| <p>Знать: понятия “биомишени химических соединений”, “скрининг биологической активности соединений”, мишень-направленный химический синтез”</p> <p>Знать: современную стратегию мишень-направленного поиска и тестирования прототипов лекарственных соединений и ее принципиальное отличие от традиционного поиска лекарственных средств.</p> <p>Знать: основные методы тестирования биологической активности серий химических соединений, оценивать результаты этих испытаний совместно с биологами и намечать пути оптимизации соединений-лидеров.</p> | <p>мероприятия текущего контроля успеваемости, устный опрос на зачете</p> |
| <p>Уметь: выдвигать концепции направленной структурной модификации соединения-лидера</p>   | <p>мероприятия текущего контроля</p>                                      |

|   |   |
|---|---|
| <p>на основе знаний о взаимодействии химических соединений с конкретными биомишенями.<br/>         Уметь: устанавливать взаимосвязь между химической структурой лекарственного препарата и его биологической мишенью</p>                            | <p>успеваемости, устный опрос на зачете</p>                               |
| <p>Владеть: методами оценки эффективности соединений-лидеров в биологических испытаниях на клеточных моделях и ин виво.<br/>         Владеть: основными теоретическими положениями о взаимосвязи структуры лекарства и его биологической мишени</p> | <p>мероприятия текущего контроля успеваемости, устный опрос на зачете</p> |