|  |
| --- |
| МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  федеральное государственное АВТОНОМНОЕ образовательное учреждение высшего образования  «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» |
| **Обнинский институт атомной энергетики –**  филиал федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»  **(ИАТЭ НИЯУ МИФИ)** |

**ОТДЕЛЕНИЕ БИОТЕХНОЛОГИЙ**

Одобрено на заседании

УМС ИАТЭ НИЯУ МИФИ

Протокол № 3-8/2022 от 30.08.2022г.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

**по освоению учебной дисциплины**

|  |
| --- |
| **Бережливое производство** |
| *название дисциплины* |
|  |
| для студентов специальности/направления подготовки |
|  |
| **04.04.02 – Химия, физика и механика материалов** |
| *Шифр, название специальности/направления подготовки* |
|  |
|  |
| специализации/профиля |
| *Фармацевтическое и радиофармацевтическое материаловедение* |
| *Шифр, название специализации/профиля* |
|  |
|  |
| Форма обучения: **очная** |

**1. Перечень тем для подготовки к клиническим практическим (лабораторным) занятиям**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| № | Наименование раздела /темы дисциплины | | Содержание |
|  | | Биохимические каскады | Гликолиз, декарбоксилирование пирувата и цикл Кребса как пример биохимического каскада. Ферменты, активный центр, нативная конформация. Аллостерическая регуляция. Фосфорилирование - дефосфорилирование как основной механизм временной активации или дезактивации ферментов. Уравнение Михаэлиса. Линеаризация кинетических кривых для разных случаев (конкурентного, неконкурентного) ингибирования ферментов. |
|  | | Механизмы ферментативных реакций | Коферменты как реагенты в ферментативных реакциях. Боковые цепи аминокислот и их роль в каталитических функциях. Функции боковых цепей в поддержании активной конформации. Механизм действия сериновой протеазы, металлопротеазы и холинэстеразы как пример работы активного центра фермента. Субстратная специфичность ферментов. |
|  | | **Рецепторы и их функции** | Системы обмена информацией в многоклеточных организмах – эндокринная, паракринная, межклеточная. Химические информационные агенты. Устройство плазматической мембраны, трансмембранные белки, ионные каналы, двойной электрический слой. Типы рецепторов – ионные каналы, G-белки, транскрипционные факторы. Функционирование рецепторного каскада на примере адренорецептора. Вторичные посредники – АМФ, кальций, инозитолдифосфат, окись азота. «Трехмерная» картина взаимной активации и ингибирования ферментов в клетке в зависимости от относительных концентраций вторичных посредников. Транскрипционные факторы, их обычный механизм действия, проникновение в клетку и ядро. |
|  | | Физиологическая активность веществ | Типы нековалентных взаимодействий в биологических системах. Активная конформация фермента (рецептора) и малой молекулы. Идеальное и индуцированное соответствие. Конкурентные, неконкурентные, аллостерические ингибиторы ферментов. Суицидные субстраты.  Лиганды для рецепторов – агонисты, антагонисты, обратные агонисты, частичные агонисты. IC50 и EC50. Молярный диапазон концентраций, приемлемый для лекарственных средств.  Компьютерное моделирование лиганд-рецепторного взаимодействия. Молекулярная кинетика и молекулярная динамика. Метод ЯМР для определения активной конформации белков. Карты распределения электронной плотности в молекуле. Недостатки моделирования in silico. |
|  | | Метаболизм физиологически активных веществ | Биологическая среда как агрессивное окружение для органических молекул. Усвоение и распределение ФАВ по тканям организма. Основные пути нейтрализации ксенобиотиков - гидроксилирование (цитохромы), гликозилирование и гидролиз. Экскреция через почки и кишечник. Гидрофильно-липофильный баланс. Гематоэнцефалический барьер. Проникновение через клеточные мембраны – диффузия, эндоцитоз, активный транспорт. Фармакокинетика. Правила Липинского и другие статистические «правила» быстрой оценки перспективности молекулы для лекарственных целей. |
|  | | **Ферменты как мишени для лекарственных препаратов** | Фермент-субстратная специфичность. Структура конкурентного ингибитора. Специфичность и селективность лигандов по различным изоформам одного и того же класса ферментов, либо одного фермента (в разных организмах). Кофермент-подобные лиганды и лиганды – модели переходного состояния. Активный внутриклеточный транспорт как дополнительный фактор селективности ингибиторов ферментов. Молекулярные модели как основной способ генерации структур. |
|  | | Рецепторы как мишени для лекарственных препаратов | Различия между лигандами рецепторов и ферментов. Различные пути инактивации рецепторов. Распределение по тканям как дополнительный фактор селективности к различным рецепторам одного типа. Множественные лиганды. Передача сигнала в клетку. Нативные и искусственные лиганды рецепторов, агонисты и антагонисты. Проблема толерантности и лекарственной зависимости при длительном ингибировании или возбуждении рецепторов. Механизм синдрома отмены. Обезболивающие средства. |
|  | | Нуклеиновые кислоты как мишени для лекарственных препаратов | Малые интерферирующие РНК. Гистоновые белки и доступность участков ДНК для копирования. Свободнорадикальная деструкция нуклеиновых кислот. Димеризация ДНК и другие методы блокировки транскрипции. |
|  | | Фармакокинетика, методы коррекции | Растворимость ФС в воде и жирах. Солеобразование, заряд молекулы, проницаемость мембран. Использование активного транспорта в интересах абсорбции ЛС. Повышение стойкости ЛС к различным типам ферментативной дезактивации. Пролекарства. Активация ЛС метаболическими системами организма. Понижение стойкости ЛС в необходимых случаях. Межлекарственное взаимодействие как следствие перекрестного ингибирования метаболизирующих ферментов. |
|  | | Оптимизация взаимодействия ЛС с мишенью | Закрепление активной конформации молекулы ЛС. Организация дополнительных водородных связей и липофильных взаимодействий. Манипуляции с константами кислотности (основности) в целях увеличения или уменьшения электростатических взаимодействий. Манипуляции с заместителями, их длиной и разветвлением. Ковалентные взаимодействия с функциональными группами мишени. Другие методы увеличения (уменьшения) константы связывания и селективности ЛС в случаях сходства целевых макромолекул. |
|  | | Этапы разработки лекарственных средств | Исследование механизма развития и поддержания патологического состояния. Выбор биологической мишени. Разработка молекулы-лидера. Оптимизация фармакодинамических показателей. Доклинические испытания. Исследование токсичности, оптимизация фармакокинетики. Клинические испытания, 1 фаза. Оптимизация и верификация производственного цикла. Клинические испытания, 2 фаза. Завершающая фаза клинических испытаний и регистрация ЛС, |
|  | | Антибактериальные средства | Исследование биохимии возбудителей болезней. Отбор жизненно важных биохимических каскадов с максимально отличными от ферментов млекопитающих участниками. Бактериостатики и бактерициды. Источники начальных структур для поиска эффективных ЛС. Разработка фторхинолонов. |
|  | | Противовирусные средства | Исследования жизненного цикла вируса. РНК- и ДНК- вирусы. Обратная транскрипция в жизненном цикле ДНК-вируса на примере гепатита В. Выбор биологической мишени. Отличия противовирусной терапии от антибактериальной. Разработка ингибиторов обратных транскриптаз. |
|  | | Противораковые средства | Отличия биохимии раковой клетки от нормальной. Наиболее часто используемые мишени для противораковых средств. Особенности химиотерапии и химиотерапевтических агентов. Разработка иматиниба. |

*Критерии оценивания/текущий контроль:*

Оценка «**отлично**» выставляется студенту, который:

1. Свободно владеет материалом по всем разделам дисциплины, излагает его на высоком научнометодическом уровне, используя материалы обязательной и дополнительной литературы.
2. Четко представляет взаимосвязи патологических процессов, развивающихся на различных участках организма человека, способен произвести анализ патологического процесса на уровне целостного органа.
3. Умеет творчески иллюстрировать теоретические положения соответствующими примерами, демонстрирующими практическую значимость полученных знаний.
4. Умеет правильно решать типовые задачи, владеет практическими навыками (в пределах программы).
5. В ответе может допустить одну, две неточности при освещении второстепенных вопросов, которые легко исправляет после замечаний преподавателя.

Оценка «**хорошо**» – выставляется студенту, который:

1. Свободно владеет материалом по всем разделам дисциплины, при этом полностью раскрывает содержание материала в объёме, предусмотренном программой, используя материалы обязательной литературы по предмету.
2. Излагает материал грамотным языком, владеет терминологией и символикой.
3. Четко представляет взаимосвязи патогенеза болезни с клиникой.
4. Умеет правильно решать типовые задачи, интерпретировать данные физикального и инструментального обследования.
5. В изложении материала допускаются небольшие пробелы, которые исправляет самостоятельно после дополнительных вопросов.

Оценка «**удовлетворительно**» выставляется студенту, который:

1. Владеет материалом в объёме учебной литературы, обладает достаточными для продолжения обучения и предстоящей практической деятельности знаниями.
2. Овладел методическими вопросами, рассматриваемыми по курсу дисциплины.
3. Умеет в целом правильно решать типовые задачи, интерпретировать результаты инструментального обследования больного.
4. Материал излагает логически непоследовательно, в ответе допускает ряд неточностей и ошибок, в исправлении которых испытывает затруднения после дополнительных наводящих вопросов.

Оценка «**неудовлетворительно**» – выставляется студенту, который:

1. Обнаруживает пробелы в знаниях основного учебного программного материала, допускает принципиальные ошибки в ответе и при выполнении предусмотренных программой заданий.
2. Не владеет методологическими вопросами, рассматриваемыми в рамках курса дисциплины.
3. Плохо знает специальную терминологию.
4. Не умеет правильно оценить результаты лабораторных исследований.

4.**Типовые контрольные задания или иные материалы, необходимые для оценки знаний, умений, навыков**

***4.1.1*** **Коллоквиум**

а) типовые задания (вопросы):

1. Изложить основные этапы разработки ЛС в 40-е годы 20-го века
2. Описать все имеющиеся стратегии генерации структур ЛС
3. Описать преимущества и недостатки различных подходов к разработке ЛС
4. Влияние посторонних факторов (не относящихся к биологии) на процесс создания ЛС
5. Изложить историю разработки омепразола
6. Изложить историю разработки циметидина
7. Показать на примере иматиниба процесс генерации структуры ЛС из результатов компьютерного моделирования
8. Изложить историю разработки первых блокаторов АПФ (каптоприл)
9. На основе заданного фрагмента (каптоприл) сгенерировать фокусированную библиотеку соединений для скрининга (виртуально)
10. Продемонстрировать применение компьютерного моделирования в оптимизации структуры ЛС на примере аторвастатина
11. Изложить эволюцию структур ингибиторов дипептидилпептидазы 4 (антидиабетические средства)
12. Изложить эволюцию структур антигистаминных средств
13. На примере паклитаксела и рифампицина продемонстрировать процесс оптимизации структуры ЛС на основе биомолекул
14. Изложить историю разработки ривастигмина
15. Изложить различия в целеполагании для разработки ЛС, конкурентно ингибирующих какой-либо биохимический каскад в организме человека, и другими случаями
16. На примере антигистаминов и бисфосфонатов показать возможности модификации действия ЛС путем изменения тропности к тканям
17. Описать различия между противовирусными и противораковыми средствами
18. Описать различия между антипаразитарными и антибактериальными средствами
19. Селективность к гомологичным рецепторам на примере виагры и бисопролола
20. Методы ограничения побочных действий стероидных (антибактериальных, антипаразитарных) препаратов

Рассказать историю открытия и последующего клинического применения следующих лекарственных средств:

- аспирин

- сальварсан

- парацетамол

- стрептоцид

- пенициллин

б) критерии оценивания компетенций (результатов):

Коллоквиум проходит в форме развернутой беседы – творческой дискуссии, основанной на подготовке всей группы по объявленной заранее теме при максимальном участии в обсуждении студентов группы. Как правило, один студент раскрывает один вопрос темы, давая наиболее полный ответ. Остальные делают дополнения, высказывают различные суждения и аргументацию, могут задавать вопросы друг другу и преподавателю. Преподаватель направляет ход дискуссии, обращая внимание на существующие научные проблемы обсуждаемой темы, предлагая студентам найти собственное их решение.

в) описание шкалы оценивания:

Максимальная оценка за устное выступление и работу на семинарском занятии – 10 балла.

**8-10 баллов** – студент дает полный ответ на поставленный вопрос, речь его свободна и грамотна, конспект не зачитывается, а используется лишь как опорный, студент делает важные дополнения по существу других вопросов, значительно проясняющие отдельные аспекты, которые не являются повторами, хорошо разбирается в обсуждаемом материале, демонстрирует знание источников, библиографии, различных точек зрения по изучаемой теме, умеет анализировать тексты, приходит к самостоятельным аргументированным выводам и отстаивает свою точку зрения, соблюдает нормы литературной речи.

**5-7 баллов** – студент хорошо разбирается в обсуждаемом материале, демонстрирует умение критически анализировать источники и различные точки зрения по обсуждаемой проблеме, приходит к самостоятельным аргументированным выводам, не проявляет активность в работе группы на семинаре (готовится и отвечает только на один вопрос семинарского занятия).

**0-5 балла** – студент неполно владеет материалом, при изложении фактического материала допускает отдельные неточности, знает различные точки зрения по обсуждаемой проблеме, но возникают трудности с их анализом, умеет излагать собственную позицию, но не все выводы носят доказательный характер, при ответе активно пользуется конспектом вплоть до его зачитывания.

*4.1.2 Зачет*

а) типовые вопросы:

* 1. 1. Ферментативные реакции, кинетика и виды активации и ингибирования.
  2. Примеры модификации структуры АФС для снижения метаболической токсичности
  3. Основные этапы разработки лекарственных средств.
  4. Приемы модификации структуры для создания короткодействующих и пролонгированных АФС
  5. Рецепторы – функции, химическая сущность действия, биохимические каскады.
  6. Примеры модификации структуры АФС для корректировки распределения по органам
  7. Антагонисты, агонисты и лиганды рецепторов.
  8. Орган-специфичные АФС – примеры успешной разработки
  9. Достоинства и ограничения компьютерного моделирования лиганд-рецепторного взаимодействия
  10. Антибактериальные средства - особенности конструирования и оптимизации структуры.
  11. Хемогеномика – определение, цели, перспективы их достижения
  12. Противовирусные средства - особенности конструирования и оптимизации структуры
  13. Фармакологический профиль соединения. Методы коррекции
  14. Противораковые средства - особенности конструирования и оптимизации структуры
  15. Биоизостеризм – определение, примеры, ограничения
  16. Полусинтетические АФС – особенности оптимизации структуры
  17. Селективность лигандов к различным и гомологичным рецепторам. Следствия для медицинского применения
  18. Основные химические пути выведения АФС из организма
  19. Правила Липинского и подобные ему, обоснование и ограничения
  20. Генотоксичность – структурные фрагменты с потенциальным риском
  21. Получение стартовых структур методами рационального дизайна, сплошного биоскрининга, фокусированных библиотек и из природных источников. Сравнение достоинств и недостатков
  22. Тесты «первой линии» на мутагенность метаболитов АФС
  23. Оптимизация структуры действующей АФС – цели и методы
  24. Цитохром Р450-лабильные положения в структурах АФС
  25. Различия в стратегии и тактике бизнес- и пациент-ориентированной разработки АФС
  26. МАО-лабильные положения в структурах АФС
  27. Стереохимические аспекты активности АФС
  28. Влияние интеллектуальной собственности на оптимизацию структуры АФС
  29. Прямая и метаболическая токсичность
  30. Привилегированные структуры в медицинской химии

б) критерии оценивания компетенций (результатов):

Ответ оценивается по следующим критериям:

- правильность, полнота и логичность построения ответа;

- умение оперировать специальными терминами;

- использование в ответе дополнительного материала;

- умение иллюстрировать теоретические положения практическим материалом;

в) описание шкалы оценивания:

Допуск к экзамену по дисциплине осуществляется при количестве баллов более 35.

За семестр студент может набрать от 35 до 60 баллов.

Минимальный балл за ответ на экзамене – 20, максимальный – 40.

Общая оценка в случае дифференцировки выглядит следующим образом:

• 60-74 баллов – «удовлетворительно»;

• 75-89 баллов – «хорошо»;

• 90-100 баллов – «отлично».

Оценка «отлично» на экзамене ставится при:

- правильном, полном и логично построенном ответе;

- умении оперировать специальными терминами;

- использовании в ответе дополнительного материала;

- умении иллюстрировать теоретические положения практическим материалом.

Оценка «хорошо» на экзамене ставится при:

- правильном, полном и логично построенном ответе, но имеются негрубые ошибки или неточности;

- умении оперировать специальными терминами, но возможны затруднения в использовании практического материала;

- использовании в ответе дополнительного материала;

- умении иллюстрировать теоретические положения практическим материалом, но делаются не вполне законченные выводы или обобщения.

Оценка «удовлетворительно» на экзамене ставится при:

- схематичном неполном ответе;

- неумении оперировать специальными терминами или их незнании;

- с одной грубой ошибкой;

- неумении приводить примеры практического использования научных знаний;

Оценка «неудовлетворительно» на экзамене ставится при:

- ответе на все вопросы билета с грубыми ошибками;

- неумении оперировать специальной терминологией;

- неумении приводить примеры практического использования научных знаний.