

**КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА**

Навчально науковий інститут високих технологій

кафедра супрамолекулярної хімії

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Заступник директора
з навчальної роботи
Гребчук Г.Г.
« » 2022 року



РОБОЧА ПРОГРАМА НАВЧАЛЬНОЇ ДИСЦИПЛІНИ

Комбінаторна хімія та технологія пошуку біологічно активних речовин

(повна назва навчальної дисципліни)

для студентів
галузь знань **10 Природничі науки**
спеціальність **102 Хімія**
освітній рівень **магістр**
освітня програма **Високі технології (Хемоінформатика)**
вид дисципліни **вибіркова**

Форма навчання	<u>денна</u>
Навчальний рік	<u>2022/2023</u>
Семестр	<u>четвертий</u>
Кількість кредитів ECTS	<u>5</u>
Мова викладання, навчання та оцінювання	<u>українська</u>
Форма заключного контролю	<u>екзамен</u>

Викладач: д.х.н., проф. Рябухін С. В.

Пролонговано: на 20__/20__ н.р. _____ (_____) «__» 20__ р.
(підпис, ПІБ, дата)

на 20__/20__ н.р. _____ (_____) «__» 20__ р.
(підпис, ПІБ, дата)

КИЇВ – 2022

Розробники: д.х.н., проф. Рябухін С.В.

ЗАТВЕРДЖЕНО:

Зав. кафедри супрамолекулярної хімії


_____ (Рябухін С.В.)

Протокол №7 від «19» серпня 2022 року

Схвалено науково - методичною комісією Інституту високих технологій

Протокол №1 від «9» вересня 2022 року

Голова науково-методичної комісії _____  (Русінчук Н. М.)

ВСТУП

1. Мета дисципліни :

Ознайомлення студентів з сучасним хімічним інструментарієм економічно та ресурсно ефективного синтезу великих та надвеликих бібліотек хімічних сполук, що є ключовою складовою раних етапів відкриття нових лікарських засобів та інших речовин з корисною дією. Створення у студентів теоретичної бази для розуміння передумов виникнення та можливостей методів комбінаторної хімії щодо вирішення синтетичних задач, що пов'язані з синтезом великих кількостей сполук, оптимізацією реакційних умов, пошуком нових реагентів та каталізаторів, тощо. Введення в синтетичну хімію на полімерній підложці. Розуміння еволюції дисципліни і її сучасної ролі в процесах пошуку речовин з корисними властивостями. Визначення зв'язків з іншими, суміжними дисциплінами. Ознайомлення з загальними підходами організації роботи лабораторій та наукових груп, що займаються комбінаторною хімією.

2. Попередні вимоги до опанування або вибору навчальної дисципліни:

Студент повинен знати:

фундаментальні основи загальної та органічної хімії, фізики, хімії високомолекулярних сполук, нанофізики, фізичної хімії, методів розробки лікарських засобів (drug development), молекулярного дизайну, медичної хімії, а також основ фізичних методів дослідження.

Студент повинен вміти:

Користуватися сучасними електронними базами даних в галузі хімії і біології, іншими Інтернет-ресурсами.

3. Анотація навчальної дисципліни

В курсі спочатку розповідається про передумови виникнення комбінаторної хімії та причини її відокремлення в окремий напрям. Пояснюється відмінність між звичайним хімічним синтезом і комбінаторним, обговорюються технологічні переваги та недоліки його застосування. Визначається місце комбінаторної хімії, як інструменту дослідження, в сучасному ланцюгу пошуку речовин з корисними властивостями (на прикладі лікарських засобів). Пояснюються концептуальні розбіжності між комбінаторним та звичайним синтезом, а також принципи взаємозв'язку між ними. Далі більш детально розглядаються методи комбінаторної хімії: твердофазовий синтез, рідиннофазовий синтез, комбінаторний синтез у розчині, використання комбінаторних допоміжних реагентів (так званих скавенджерів) та каталізаторів привитих на полімерну основу. Розбираються переваги і недоліки кожного методу. Пояснюються основні принципи побудови сучасної групи комбінаторної хімії, її відмінності від звичайної синтетичної групи. Детально розглядаються особливості контролю процесу синтезу та контролю якості фінальних сполук. Окремим елементом курсу є розгляд сучасного місця комбінаторної хімії в хімічній науці та пошуку лікарських засобів, а також виникненню на її основі нових напрямків (динамічна комбінаторна хімія, днк-кодовані бібліотеки, тощо).

4. Завдання (навчальні цілі)

Навчання дисципліни має на меті розвивати у студентів такі компетентності:

ЗК1. Знання та розуміння предметної області та розуміння професійної діяльності.

ЗК2. Здатність вчитися і оволодівати сучасними знаннями.

ЗК3. Здатність до абстрактного мислення, аналізу та синтезу.

ЗК4. Здатність застосовувати знання у практичних ситуаціях.

ЗК5. Здатність до адаптації та дії в новій ситуації.

ЗК6. Здатність генерувати нові ідеї (креативність).

ЗК7. Здатність використовувати інформаційні та комунікаційні технології.

ЗК 8. Здатність оцінювати та забезпечувати якість виконуваних робіт.

ЗК9. Здатність спілкуватися з представниками інших професійних груп різного рівня (з експертами з інших галузей знань/видів економічної діяльності).

- ЗК10. Здатність спілкуватися англійською та (за можливості) іншою іноземною мовою, як усно, так і письмово.
- ЗК11. Здатність діяти на основі етичних міркувань (мотивів).
- ЗК12. Здатність працювати автономно.
- ЗК13. Здатність до активного збереження довкілля.
- ЗК14. Здатність до пошуку, критичного аналізу та обробки інформації з різних джерел.
- ФК1. Здатність використовувати закони, теорії та концепції хімії у поєднанні із відповідними математичними інструментами для опису природних явищ.
- ФК2. Здатність будувати адекватні моделі хімічних явищ, досліджувати їх для отримання нових висновків та поглиблення розуміння природи, в тому числі з використанням методів молекулярного, математичного і комп'ютерного моделювання.
- ФК3. Здатність організувати, планувати та реалізовувати хімічний експеримент.
- ФК4. Здатність інтерпретувати, об'єктивно оцінювати і презентувати результати свого дослідження.
- ФК5. Здатність застосовувати методи комп'ютерного моделювання для вирішення наукових, хіміко-технологічних проблем та проблем хімічного матеріалознавства.
- ФК6. Здатність здобувати нові знання в галузі хімії та інтегрувати їх із уже наявними.
- ФК7. Здатність дотримуватися етичних стандартів досліджень і професійної діяльності в галузі хімії (академічна доброчесність, ризики для людей і довкілля тощо).
- ФК8. Здатність формулювати нові гіпотези та наукові задачі в галузі хімії, вибирати напрями та відповідні методи для їх розв'язання на основі розуміння сучасної проблематики досліджень в галузі хімії та беручи до уваги наявні ресурси.
- ФК9. Здатність обирати оптимальні методи та методики дослідження.

5. Результати навчання за дисципліною:

Результат навчання (1. знати; 2. вміти; 3. комунікація; 4. автономність та відповідальність)		Форми (та/або методи і технології) викладання і навчання	Методи оцінювання та пороговий критерій оцінювання	Відсоток у підсумковій оцінці з дисципліни
Код	Результат навчання			
1.	Знати: 1.1. основні поняття комбінаторної хімії, галузі та межі застосування паралельного синтезу, його складові, а також переваги і недоліки.	Лекції	Контрольні роботи	20%
	1.2. новітні концепції, що утворилися як результат еволюції комбінаторної хімії, галузі, межі та принципи їх застосування.	Лекції	Контрольні роботи	20%
2.	Вміти: 2.1. розв'язувати проблемні задачі з застосування методів комбінаторного (паралельного) синтезу та планувати шляхи синтезу та модифікації відповідних реагентів.	Практичні заняття	Контрольні роботи	20%
	2.2. розв'язувати проблемні задачі з застосування сучасних концепцій DCC, DEL, DOS, TOS, LOS в комбінаторному варіанті для вирішення задач пошуку речовин з корисними властивостями.	Лабораторні роботи	Звіти	20%
3.	Комунікація: 3.1. Працювати в групі на семінарах та практичних роботах.	Практичні заняття	Доповіді	10%
4.	Автономність та Відповідальність: 4.1. Самостійно працювати з науковою та навчально-методичною літературою, здійснювати пошук та узагальнення науково-технічної інформації для вирішення поставлених завдань.	Самостійна робота	Контрольна робота	10%

6. Співвідношення результатів навчання дисципліни із програмними результатами навчання

Результати навчання дисципліни	Програмні результати навчання	1	2	3	4
P1. Знати та розуміти наукові концепції та сучасні теорії хімії, а також фундаментальні основи суміжних наук.		+	+	+	+
P2. Глибоко розуміти основні факти, концепції, принципи і теорії, що стосуються предметної області, опанованої у ході магістерської програми, використовувати їх для розв'язання складних задач і проблем, а також проведення досліджень з відповідного напрямку хімії.		+	+	+	
P3. Застосовувати отримані знання і розуміння для вирішення нових якісних та кількісних задач хімії.		+	+	+	
P4. Синтезувати хімічні сполуки із заданими властивостями, аналізувати їх і оцінювати відповідність заданим вимогам.			+	+	+
P5. Володіти методами комп'ютерного моделювання структури, параметрів і динаміки хімічних систем.			+	+	
P6. Знати методологію та організації наукового дослідження.		+	+	+	+
P7. Вільно спілкуватися англійською та (за можливості) іншою іноземною мовою з професійних питань, усно і письмово презентувати результати досліджень з хімії іноземною мовою, брати участь в обговоренні проблем хімії.		+	+	+	+
P8. Вміти ясно і однозначно донести результати власного дослідження до фахової аудиторії та/або нефакхівців.			+	+	
P9. Збирати, оцінювати та аналізувати дані, необхідні для розв'язання складних задач хімії, використовуючи відповідні методи та інструменти роботи з даними.			+	+	+
P11. Складати технічне завдання до проекту, розподіляти час, організувати свою роботу і роботу колективу, складати звіт.		+	+	+	+
P12. Оцінювати ризики у професійній діяльності та здійснювати запобіжні дії.		+	+	+	
P13. Аналізувати наукові проблеми та пропонувати їх вирішення на абстрактному рівні шляхом декомпозиції їх на складові, які можна дослідити окремо.		+	+	+	+
P14. Інтерпретувати експериментально отримані дані та співвідносити їх з відповідними теоріями в хімії.		+	+	+	+
P15. Володіння загальною методологією здійснення наукового дослідження.		+	+	+	+

7. Схема формування оцінки.

7.1 Форми оцінювання:

- семестрове оцінювання:

1. Модульна контрольна робота 1 – РН 1-2. – 24 балів
2. Модульна контрольна робота 2 – РН 1-2. – 24 балів
3. Домашня контрольна робота. – РН 3-4. – 12 балів

- підсумкове оцінювання: у формі іспиту

Формою проведення іспиту є тестова контрольна робота та співбесіда на основі неї. Результатами навчання, які оцінюються в тестовій контрольній роботі, є РН 1-2. Максимальна кількість балів, які можуть бути отримані студентом, становить 40 балів.

- умови допуску до підсумкового іспиту:

Студент допускається до іспиту за умови виконання всіх передбачених планом практичних робіт. Студент не допускається до іспиту, якщо під час семестру набрав менше, ніж 36 балів.

7.2 Організація оцінювання:

Модульні контрольні роботи проводяться після завершення лекцій з відповідних розділів. Домашня контрольна робота проводиться у вигляді підготовки плану вирішення конкретного комбінаторного завдання. Підготовка до контрольних робіт та їх аналіз проводяться на практичних заняттях у формі вирішення задач та обговорення практичних питань.

7.3 Шкала відповідності оцінок

Відмінно / Excellent	90-100
Добре / Good	75-89
Задовільно / Satisfactory	60-74
Незадовільно / Fail	0-59

8. Структура навчальної дисципліни.

Тематичний Іплан лекцій та лабораторних занять

№ п/п	Номер і назва теми*	Кількість годин		
		лекції	Практичні / лабораторні заняття	самостійна робота
1	Тема 1. Комбінаторна хімія від зародження до сьогодення. Вступ до предмету. Місце серед інших хімічних напрямків і зв'язок з ними. Методи та стратегії. Ключові положення комбінаторної хімії.	4		
	Самостійна робота. Реальні історії виникнення комбінаторних підрозділів на хімічних виробництвах і в наукових установах. Передумови їх виникнення.			10
2	Тема 2. Твердофазний комбінаторний синтез (Solid Phase Synthesis – SPS). Історія виникнення. Основні положення. Поняття про полімерну підложку. Структура полімерної підложки – лінкер, спейсер, функціональна група. Природа полімерної підложки та її вплив на властивості. Переваги та недоліки твердофазного синтезу порівняно зі звичайним.	4		
	Практичне заняття 1. Розгляд прикладів застосування твердофазного синтезу взагалі і в комбінаторному варіанті зокрема. Вирішення задач по плануванню твердофазного синтезу бібліотек сполук.		2	
	Самостійна робота. Твердофазний синтез для вирішення реальних синтетичних завдань.			10
3	Тема 3. Полімери для твердофазного синтезу. (Що таке полістірен? Поняття про пористість полімеру. Мікро- та Макропористі резини. Поняття крослінкеру. Гібридні полімери.	2		

	Основні комерційні полімери. Методи модифікації полімерної підложки. Підходи до вибору лінкерів та спейсерів.			
	<i>Лабораторна робота 1.</i> Синтез амінокислоти, що привита на поверхню полімера.		4	
	<i>Самостійна робота.</i> Вивчення типових полімерів для синтезу та методів їх модифікації.			10
4	Тема 4. Комбінаторний (паралельний) синтез у розчині (SPPS Solution Phase Parallel Synthesis). Передумови виникнення. Основні поняття. Переваги і недоліки порівняно з твердофазним синтезом. Реальні галузі застосування. Критерії придатності реакцій для використання в SPPS. Типи приданих реакцій. Створення сучасних валідованих баз даних реакцій для SPPS.	4		
	<i>Практичне заняття 2.</i> Розгляд прикладів застосування SPPS. Вирішення задач по плануванню синтезу бібліотек сполук методом SPPS. Вирішення задач по формуванню валідованих методологій для використання в SPPS.		2	
	<i>Самостійна робота.</i> Аналіз реакцій для SPPS. Планування синтезу бібліотек сполук методом SPPS.			15
5	Тема 5. Реагенти на полімерній підложці в комбінаторному (паралельному) синтезі у розчині (SSPS - Solid Support Parallel Synthesis). Реагенти на полімерній підложці, принципи одержання, методології та умови використання. Типи реагентів. Синтез реагентів. Придатні реакції. Концепція полімерної очистки (скавенджинг). Каталізатори на полімерній підложці. Реальні розробки в галузі.	2		
	<i>Практичне заняття 3.</i> Модульна контрольна робота 1 за темами 1-5.		2	
	<i>Лабораторна робота 2.</i> Синтез амідів за допомогою привитого на поверхні реагенту.		4	
	<i>Самостійна робота.</i> Аналіз меж використання полімерних реагентів. Типи реагентів і особливості їх синтезу.			15
6	Тема 6. Динамічна комбінаторна хімія. Передумови виникнення. Основні концепції. Темплатний синтез. Цикл Гудвіна. Динамічні реакції. Приклади практичного застосування.	4		
	<i>Практичне заняття 4.</i> Вирішення практичних задач з застосування динамічної комбінаторної хімії та методу DEL до пошуку нових лікарських засобів.		2	
	<i>Самостійна робота.</i> Аналіз прикладів застосування підходу до вирішення реальних задач.			15
7	Тема 7. ДНК-кодовані бібліотеки (DNA-encoded libraries – DEL) як метод пошуку нових лікарських засобів. ДНК-кодовані бібліотеки – результат еволюції комбінаторних методів. Передумови виникнення. Основні концепції. Критерії придатності реакцій щодо використання в DEL. Синтез спеціальних реагентів для DEL та вимоги до їх структури. Приклади практичного застосування.	4		
	<i>Практичне заняття 5.</i> Вирішення практичних задач з застосування динамічної комбінаторної хімії та методу DEL до пошуку нових лікарських засобів.		2	
	<i>Лабораторна робота 3.</i> Розділення суміші сполук за допомогою полімерних скаведжерів.		4	

	<i>Самостійна робота.</i> Аналіз прикладів застосування підходу до вирішення реальних задач.			15
8	<i>Тема 8. Методи DOS, TOS та LOS в комбінаторній хімії.</i> Пригадаємо що таке DOS, TOS та LOS. Зв'язок підходів з комбінаторною хімією. Використання для вирішення реальних задач.	2		
	<i>Практичне заняття 6.</i> Модульна контрольна робота 2 за темами 6-8.		2	
	<i>Самостійна робота.</i> Аналіз прикладів застосування підходу до вирішення реальних задач.			10

Загальний обсяг 150 год., в тому числі:

Лекції – 26 год.

Практичні – 12 год.

Лабораторні – 12 год.

Самостійна робота - 100 год.

9. Рекомендовані літературні джерела:

Основна:

1. Handbook of Combinatorial Chemistry: Drugs, Catalysts, Materials / K. C. Nicolaou, R. Hanco, W. Hartwig – Print ISBN:9783527305094, Online ISBN:9783527603039 DOI:10.1002/3527603034, Copyright © 2002 Wiley-VCH Verlag GmbH.
2. Combinatorial Chemistry A Practical Approach 1st Edition by W. Bannwarth and E. Felder (Editor). ISBN: 978-3-527-30186-7, Copyright © 2000 Wiley-VCH, Weinheim GmbH.
3. Combinatorial Chemistry: A Practical Approach (Practical Approach Series, 233) 1st Edition by H. Fenniri (Editor). ASIN:0199637547, ISBN-10:9780199637546, ISBN-13:978-0199637546, Copyright © 2000 Oxford University Press.

Додаткова:

4. P. T. Corbett, J. Leclaire, L. Vial, K. R. West, J.-L. Wietor, J. K. M. Sanders, S. Otto Dynamic Combinatorial Chemistry, Chem. Rev. 2006, 106, 9, 3652–3711. DOI:10.1021/cr020452p
5. A. Gironda-Martínez, E. J. Donckele, F. Samain*, D. Neri DNA-Encoded Chemical Libraries: A Comprehensive Review with Successful Stories and Future Challenges, ACS Pharmacol. Transl. Sci. 2021, 4, 4, 1265–1279. DOI:10.1021/acspsci.1c00118

10. Додаткові джерела та інформація:

Приклади контрольних запитань до курсу:

1. Що таке комбінаторна хімія?
2. Передумови виникнення комбінаторної хімії.
3. Винахід Мерепілда.
4. Еволюція твердофазного синтезу (SPS – Solid Phase Synthesis) бібліотек сполук.
5. Pin strategy в твердофазному синтезі.
6. Tea bag strategy в твердофазному синтезі.
7. Split-and-pool strategy в твердофазному синтезі.
8. Multi-pin technology в твердофазному синтезі.
9. Рідиннофазний синтез (LPS – Liquid Phase Synthesis).
10. Синтези на фторовмісній підложці (FTM – Fluorous Tags Method).
11. Сучасне застосування комбінаторної хімії.
12. Наведіть ключові положення комбінаторної хімії.
13. Принцип дії твердофазного комбінаторного синтезу.
14. Особливості твердофазного комбінаторного синтезу.
15. Переваги та недоліки твердофазного комбінаторного синтезу в порівнянні з класичним синтезом у розчині.

16. Поняття про лінкер, спейсер та функціональну групу, як модифікатори полімерної підложки.
17. Вибір розчинника у твердофазному синтезі.
18. Природа полімеру для створення підложки. Що таке полістирен?
19. Основні характеристики полімерів.
20. Мікро- та макропористі резини.
21. Гібридні резини.
22. Поняття про крослінкер. Основні типи крослінкерів.
23. Комерційні полімерні резини. Властивості та межі застосування.
24. Методи модифікації комерційних резин.
25. Типи лінкерів і приклади використання.
26. Паралельний комбінаторний синтез у розчині (SPPS)
27. Основні концепції SPPS.
28. Критерії придатності реакцій до використання в SPPS.
29. Переваги та недоліки SPPS порівняно з SPS.
30. Типи та приклади реакцій, що використовуються в SPPS.
31. Реагенти на полімерній підложці в паралельному синтезі (SSPS).
32. Основні концепції SSPS та шляхи застосування.
33. Критерії придатності реакцій до використання в SSPS.
34. Переваги та недоліки SSPS порівняно з SPS.
35. Типи та приклади реакцій, що використовуються в SSPS.
36. Поняття про скавенджер.
37. Принципи і особливості використання скавенджерів.
38. Відмінності полімерів для скавенджування та синтезу.
39. Поняття про динамічну комбінаторну хімію.
40. Поняття про темплатний синтез.
41. Шляхи вибору специфічних членів динамічної комбінаторної бібліотеки.
42. Типи динамічних реакцій.
43. Приклади застосування динамічної комбінаторної хімії для вирішення реальних задач.
44. Поняття про DEL.
45. Основні концепції DEL.
46. Критерії придатності реакцій щодо використання в DEL.
47. Синтез спеціальних реагентів для DEL та вимоги до їх структури.
48. Приклади застосування DEL для вирішення реальних задач.
49. Зв'язок підходів DOS, TOS та LOS з комбінаторною хімією.
50. Приклади застосування комбінаторних підходів DOS для вирішення реальних задач.
51. Приклади застосування комбінаторних підходів TOS для вирішення реальних задач.
52. Приклади застосування комбінаторних підходів LOS для вирішення реальних задач.