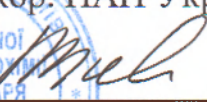


**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ  
ІНСТИТУТ БІООРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ ТА НАФТОХІМІЇ  
ім. В.П. КУХАРЯ**

ЗАТВЕРДЖЕНО  
Вченою радою  
Інституту біоорганічної хімії та  
нафтохімії ім. В.П. Кухаря  
НАН України  
протокол № 13  
від «27» жовтня 2022 року

Голова Вченої ради  
Інституту біоорганічної хімії та  
нафтохімії ім. В.П. Кухаря  
НАН України  
чл.-кор. НАН України



  
Андрій БОБК

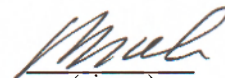
**ПРОГРАМА**  
**навчальної дисципліни**  
**«МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ**  
**В БІООРГАНІЧНІЙ ХІМІЇ»**

<b>ГАЛУЗЬ ЗНАНЬ</b>	<b>10 – ПРИРОДНИЧІ НАУКИ</b>
<b>СПЕЦІАЛЬНІСТЬ</b>	<b>102 – ХІМІЯ</b>
<b>СПЕЦІАЛІЗАЦІЯ</b>	<b>БІООРГАНІЧНА ХІМІЯ</b>
<b>РІВЕНЬ ОСВІТИ</b>	<b>ТРЕТІЙ (ОСВІТНЬО-НАУКОВИЙ)</b>

Київ - 2022 р.

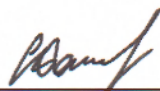
РОЗРОБНИК ПРОГРАМИ:

член-кореспондент НАН України, доктор хімічних наук,  
професор Андрій **ВОВК**

  
(підпис)

Програму затверджено на засіданні Вченої ради  
Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України  
протокол № 13  
від «27» жовтня 2022 року

Вчений секретар

  
\_\_\_\_\_

Сергій ПОПІЛЬНІЧЕНКО

## ВСТУП

Програму обов'язкової навчальної дисципліни **«Молекулярні механізми в біоорганічній хімії»** складено відповідно до освітньо-професійної програми підготовки **«доктор філософії»** в галузі природничих наук за спеціальністю **102 - «Хімія»**.

**Предметом** вивчення навчальної дисципліни є основи механізмів біоорганічних процесів в модельних хімічних і біохімічних системах, механізми каталізу в хімії та ензимології, взаємозв'язок структура-активність і принципи пошуку та створення нових синтетичних біоактивних сполук.

**Міждисциплінарні зв'язки:** Дисципліна «Молекулярні механізми в біоорганічній хімії» належить до переліку вибіркових навчальних дисциплін, що пропонуються в рамках циклу професійної підготовки аспірантів зі спеціальності «Хімія» на другому році навчання. Вона забезпечує загальний та професійний розвиток аспіранта і спрямована на отримання поглиблених знань з біоорганічної хімії, що стосуються механізмів біоорганічних процесів за участю природних і синтетичних біологічно активних сполук в модельних хімічних і біологічних системах. Міждисциплінарні зв'язки в першу чергу стосуються органічної хімії, фізичної хімії, біохімії і фармакології.

Матеріал курсу є теоретичною основою для формування вміння та досвіду в експериментальних і теоретичних дослідженнях, ознайомлення зі станом і тенденціями розвитку сучасних напрямів біоорганічної хімії, що стосуються структури і активності органічних сполук, а також для виконання наукових досліджень за дисертаційною темою.

## 1. МЕТА ТА ЗАВДАННЯ НАВЧАЛЬНОЇ ДИСЦИПЛІНИ

**Метою навчальної дисципліни** є формування у аспірантів цілісних уявлень про біоорганічні механізми, здобуття базових знань, що стосуються фізико-хімічних основ біохімічних процесів, механізмів біоорганічних реакцій, механізмів біоактивності органічних сполук і підходів до конструювання біоактивних сполук.

### 1.2. Основні завдання навчальної дисципліни:

- формування знань про основи біоорганічної хімії, молекулярні механізми біоорганічних перетворень, будову і функції біологічно активних сполук;

- формування уявлень про закономірності каталізу в ензимології і закономірності дії природних і синтетичних інгібіторів ферментів та інших білкових молекул;

- розуміння принципів створення біологічно активних сполук, вибору потенційних біологічних мішеней для синтетичних гетероциклічних і елементоорганічних молекул;

- застосування комп'ютерних технологій для пошуку і створення біоактивних сполук, спрямованих на потенційні біомішені;

- ознайомлення з експериментальними підходами до оцінки біоактивності, уявлення щодо характеристики біодоступності та аналізу зв'язку між структурою і активністю;

- сприяння розширенню сучасного професійного світогляду, підвищення загальної освіченості та фахової культури хіміка-біоорганіка.

Згідно з вимогами освітньо-професійної програми аспіранти після засвоєння навчальної дисципліни повинні:

#### ***Знати:***

- становлення біоорганічної хімії як науки, механістичні основи перетворень в модельних хімічних і біологічних системах, механізми каталізу в хімії та ензимології, будову і властивості природних і

синтетичних біологічно активних сполук, принципи пошуку і створення нових біологічно активних сполук, можливості застосування комп'ютерних технологій для створення біоактивних сполук;

- фізико-хімічні основи біохімічних процесів, основи моделювання біохімічних процесів, закономірності ліганд-білкових взаємодій;
- механістичне підґрунтя перебігу модельних процесів, біоорганічні основи ферментативного каталізу, механізми кислотно-основних стадій, механізми нуклеофільного каталізу, приклади каталізу окремими ферментами;
- основні положення хімічної кінетики, уявлення про порядок реакції і константи швидкості, практичне застосування кінетичних підходів;
- основи кінетики ферментативного каталізу, принцип стаціонарності в ферментативній кінетиці, інтерпретацію каталітичних параметрів, приклади механізмів каталізу і кінетичні характеристики деяких ферментів;
- основи кінетики інгібування ферментативних реакцій, оборотні і необоротні інгібітори, типи інгібувальної здатності, термодинамічні основи процесу інгібування і практичні аспекти вивчення інгібувальної здатності синтетичних сполук;
- загальну інформацію про терапевтичні мішені і біоактивні сполуки, в тому числі мішені для ліків, ферменти різних класів як терапевтичні мішені, структуру, активність *in vitro* та активність *in vivo* мішень-спрямованих біоактивних молекул і приклади інгібіторів ферментів;
- результати біоорганічних досліджень окремих гетероциклічних і елементоорганічних сполук з протипухлинною активністю, дослідження антиракової активності синтетичних гетероциклічних і елементоорганічних сполук, лікарських препаратів – інгібіторів протеїнкіназ, механізми інгібування протеїнкіназ і протеїнтирозинфосфатаз;

- результати наукових досліджень щодо створення нових сполук з противірусною активністю, структури і властивостей синтетичних антимікробних агентів та синтезу нових речовин з антибактеріальною активністю;
- принципи пошуку і конструювання потенційно біоактивних сполук, зв'язок між структурою і активністю органічних сполук, біоізостеризм, використання і формування баз даних, методи комп'ютерного моделювання активності, підходи молекулярного докінг, QSAR. параметри ADME;

***вміти:***

- добирати інформаційні джерела наукових досліджень, що стосуються вивчення біоактивності органічних сполук і дотичні до області наукових інтересів аспіранта;
- аналізувати літературні дані у розрізі поставлених синтетичних або інших завдань; використовувати результати кінетичних досліджень для кількісної оцінки активності;
- обґрунтовувати наукову проблему з урахуванням напрямів можливих досліджень біоактивності синтетичних сполук;
- розробляти плани наукових досліджень на основі результатів прогнозування біоактивності *in silico*;
- вирізняти структурні особливості сполук, які визначають її біологічні властивості, оцінювати структури за критеріями формування відповідних баз даних і сполук-лідерів;
- пропонувати напрями структурної оптимізації структур на основі результатів моделювання біоактивності *in silico* та *in vitro*;
- застосовувати отримані фундаментальні знання для вирішення наукових і практичних завдань в галузі біоорганічної хімії.

В рамках даної дисципліни поглиблюються і розвиваються такі компетенції.

### ***Універсальні компетенції:***

- здатність проєктувати і здійснювати комплексні дослідження, в тому числі міждисциплінарні, на основі цілісного системного наукового світогляду з використанням знань в області молекулярних механізмів природних і модельних перетворень.

### ***Загальнопрофесійні компетенції:***

- здатність самостійно здійснювати науково-дослідницьку діяльність в області біоорганічної хімії з використанням сучасних методів дослідження та інформаційно-комунікаційних технологій.

### ***Професійні компетенції:***

- здатність організувати експерименти і випробування, проводити їх обробку, аналізувати результати та узагальнювати у вигляді наукових статей для профільних журналів; обізнаність з навчально-методичною документацією для проведення навчального процесу.

## **2. СТРУКТУРА НАВЧАЛЬНОЇ ДИСЦИПЛІНИ**

На вивчення навчальної дисципліни відводиться 120 годин/4 кредити ECTS.

№	Розділ дисципліни	Кількість кредитів ECTS	Обсяг навчальної роботи, год					Самостійна робота	Вид підсумкового контролю
			Загальний обсяг	Всього аудиторних	Лекції	Практичні	Семінарські		
1	Предмет біоорганічної хімії. Фізико-хімічні основи біохімічних процесів				2			10	
2	Хімічні моделі ферментативного каталізу				3		2	10	
3	Принципи хімічної кінетики				2			10	
4	Кінетика ферментативного каталізу				3			10	
5	Інгібування ферментативних реакцій				2		2	10	

6	Терапевтичні мішені і біоактивні сполуки				3		2	10	
7	Гетероциклічні і елементоорганічні сполуки з протипухлинною активністю				2			10	
8	Стратегії створення нових сполук з противірусною і антибактеріальною активністю.				3			10	
9	Принципи пошуку і конструювання потенційно біоактивних сполук				2		2	10	
	<b>Разом</b>	<b>4</b>	<b>120</b>	<b>30</b>	<b>22</b>		<b>8</b>	<b>90</b>	<b>екзамен</b>

### **Зміст дисципліни**

**Тема 1. Предмет біоорганічної хімії. Фізико-хімічні основи біохімічних процесів.** Моделювання біохімічних процесів. Механізми біоорганічних реакцій. Внутрішньомолекулярні реакції в органічній хімії і ефекти наближення. Мікрогетерогенність білкового оточення. Ліганд-білкові і білок-білкові взаємодії. Енергія ліганд-білкових взаємодій. Механізми ліганд-білкових взаємодій. Ковалентні і нековалентні взаємодії. Водневі зв'язки, електростатичні взаємодії, гідрофобні взаємодії, донорно-акцепторні взаємодії і комплекси з переносом заряду.

**Тема 2. Хімічні моделі ферментативного каталізу.** Загальний кислотно-основний каталіз. Співвідношення між загальним і специфічним каталізом. Загальні кислоти і основи в активних центрах ферментів. Ферментативний перенос протону. Кисотно-основні стадії в механізмах ферментативного каталізу. Ковалентний електрофільний і нуклеофільний каталіз. Порівняння загального основного і нуклеофільного каталізу. Імідазол і солі тіазолію як нуклеофільні агенти. Каталіз нуклеофілами ферментативної природи. Механізми каталізу сериновими і цистеїновими гідролазами. Лужні фосфатази і протеїнофосфатази. Піруватдекарбоксілаза і піруватдегідрогеназний комплекс.

**Тема 3. Принципи хімічної кінетики.** Порядок реакції. Константи швидкості. Оборотні реакції. Паралельні і послідовні реакції. Константи



швидкості псевдопершого порядку. Нелінійна залежність константи швидкості, що спостерігається, від концентрації іншого реагенту. Рівняння стаціонарної швидкості і його використання. Вплив рН та іонізація реагентів. Термодинамічні активаційні параметри. Використання констант швидкості псевдопершого порядку при дослідженні ферментів.

**Тема 4. Кінетика ферментативного каталізу.** Активність ферментів. Комплементарність між ферментом і субстратом. Ферментативна кінетика. Принцип стаціонарності. Константа Міхаеліса, максимальна швидкість і каталітична константа. Інтерпретація каталітичних параметрів. Графічне представлення даних кінетики Міхаеліса-Ментен. рН-Залежність швидкості ферментативної реакції. Кооперативне зв'язування лігандів і кількісний аналіз кооперативності. Приклади механізмів каталізу і кінетичні характеристики: дигідрофолатредуктаза, простатична кисла фосфатаза, глутатіон-S-трансфераза.

**Тема 5. Інгібування ферментативних реакцій.** Оборотні і необоротні інгібітори. Типи інгібування: конкурентний, неконкурентний, змішаний, безконкурентний та інші. Константа інгібування. Графічне представлення кінетичних досліджень інгібування ферментів. Аналіз і значення кінетичних параметрів. Зв'язок між константою інгібування та енергією зв'язування інгібітора. Значення параметру  $IC_{50}$  для конкурентних і неконкурентних інгібіторів. Практичні аспекти експериментального вивчення інгібувальної здатності синтетичних сполук.

**Тема 6. Терапевтичні мішені і біоактивні сполуки.** Мішені для ліків: ферменти, субстрати, метаболіти, рецептори, іонні канали, транспортні білки, ДНК, РНК. Розподіл білкових молекул по відношенню до лікарських препаратів. Ферменти різних класів як терапевтичні мішені. Структура, активність *in vitro* та активність *in vivo* мішень-спрямованих біоактивних молекул. Гібридні біоактивні сполуки. Приклади інгібіторів циклооксигеназ, ацетилхолінестерази, ксантинооксидази.

**Тема 7. Гетероциклічні і елементоорганічні сполуки з протипухлинною активністю.** Дослідження антиракової активності синтетичних гетероциклічних і елементоорганічних сполук. Лікарські препарати – інгібітори протеїнкіназ. Механізми інгібувального впливу органічних сполук на протеїнкінази. Конструювання інгібіторів протеїнтирозинфосфатаз. Приклади дослідницьких робіт зі створення синтетичних інгібіторів PPARs, CYP450, BRD4, COX-2, фосфодіестерази, карбоангідрази, фарнезилтрансферази, гістондеацетилази.

**Тема 8. Стратегії створення нових сполук з противірусною і антимікробною активністю.** Противірусні препарати, які безпосередньо націлені на віруси. Противірусні агенти для лікування COVID-19. Синтез і дослідження азотовмісних гетероциклічних сполук як нових противірусних засобів. Структура і активність нових синтетичних антимікробних агентів. Пошук і створення нових сполук з антибактеріальною активністю.

**Тема 9. Принципи пошуку і створення потенційно біоактивних сполук.** Структура і активність органічних сполук. Спрямований біоорганічний синтез. Концепція біоізостерних груп. Створення нових біоактивних речовин шляхом молекулярної модифікації природних і синтетичних сполук. Робота з базами даних. Методи комп'ютерного моделювання активності. Молекулярний докінг. Метод QSAR. Фізико-хімічна характеристика молекул потенційно біоактивних сполук. Параметри ADME.

### **3. РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА**

#### **Базова:**

1. Дюга Г., Пенни К. Биоорганическая химия. Химические подходы к механизму действия ферментов. Перевод с английского - М.: Мир, 1983. - 512 с.
2. Брюс Т., Бенкович С. Механизмы биоорганических реакций— М.: Мир, 1970. — 392 с.
3. Бендер М., Бергерон Р., Комияма М. Биоорганическая химия ферментативного катализа. М.: Мир, 1987. — 352 с.

4. Дженкс В. Катализ в химии и энзимологии. М.: Мир, 1972. – 468 с.
5. Березин И. В. и Мартинек К. Основы физической химии ферментативного катализа. М., «Высш. школа», 1977. 280 с.
6. Овчинников Ю.А. Биоорганическая химия. М.: Просвещение. 1986. – 815 с.
7. Фершт, Э. (1980). Структура и механизм действия ферментов: пер. с англ. Мир.

#### **Допоміжна:**

1. Страйер, Л. (1985). Биохимия. В 3-х томах.
2. Диксон, М., & Уэбб, Э. С. (1982). Ферменты./Изд. Мир.
3. Imming, P., Sinning, C., & Meyer, A. (2006). Drugs, their targets and the nature and number of drug targets. *Nature reviews Drug discovery*, 5(10), 821-834.
4. Robertson, J. G. (2007). Enzymes as a special class of therapeutic target: clinical drugs and modes of action. *Current opinion in structural biology*, 17(6), 674-679.
5. Poulter, C. D. (2009). Bioorganic chemistry. A natural reunion of the physical and life sciences. *The Journal of organic chemistry*, 74(7), 2631-2645.
6. McCORMICK, D. B. (2007). Bioorganic mechanisms important to coenzyme functions. *Handbook of Vitamins*, 4th ed.; Zempleni, J., Rucker, RB, McCormick, DB, Suttie, JW, Eds.
7. Arunan, E., Desiraju, G. R., Klein, R. A., Sadlej, J., Scheiner, S., Alkorta, I., ... & Kjaergaard, H. G. (2011). Definition of the hydrogen bond (IUPAC Recommendations 2011). *Pure and applied chemistry*, 83(8), 1637-1641.

#### **4. ФОРМА ПІДСУМКОВОГО КОНТРОЛЮ УСПІШНОСТІ**

**НАВЧАННЯ:** Екзамен.

#### **5. ЗАСОБИ ДІАГНОСТИКИ УСПІШНОСТІ НАВЧАННЯ:**

Діагностика успішності навчання аспірантів під час проведення лекційних занять:

- усні питання та аналіз засвоєння матеріалу за темою лекційного курсу.
- усні питання та можливість застосування отриманих знань.

Діагностика успішності навчання аспірантів під час проведення практичних та індивідуальних занять:

- підготовка презентацій за темою курсу та пов'язаними з ними власними дослідженнями і літературними даними;
- усне опитування;
- участь в обговоренні дискусійних питань.