

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)**

**Основные аспекты 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.

<b>Компетенция</b>	<b>Индикаторы достижения</b>	<b>Планируемые результаты обучения по дисциплине (модулю)</b>
<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	<b>СПК-3.М.1</b> Грамотно устанавливает корреляции «структура – активность» лекарственных препаратов	<b>Знать:</b> основные приемы анализа закономерностей «структура – активность» в рядах аналогов соединения-лидера <b>Уметь:</b> ориентироваться в многообразии биологических мишеней <b>Уметь:</b> устанавливать взаимосвязь между химической структурой лекарственного препарата и его биологической мишенью <b>Владеть:</b> основными теоретическими положениями о взаимосвязи структуры лекарства и его биологической мишени
<b>СПК-4.М</b> Способен к поиску и анализу научной информации по медицинской химии, анализу и обобщению отечественного и зарубежного опыта по тематике исследования	<b>СПК-4.М.1</b> Собирает, систематизирует и проводит первичный анализ информации в области медицинской химии	<b>Уметь:</b> собирать, обрабатывать информацию и представлять результаты исследований в сфере медицинской химии
	<b>СПК-4.М.2</b> Представляет результаты научных исследований в сфере медицинской химии в соответствии с принятыми нормами и правилами	<b>Знать:</b> основные принципы представления научных результатов в сфере медицинской химии <b>Владеть:</b> основными навыками анализа и представления научной информации в сфере медицинской химии <b>Владеть:</b> основными навыками представления полученных результатов исследования в виде отчетов и научных публикаций в сфере медицинской химии

3. Объем дисциплины (модуля) составляет **4** зачетных единиц, всего **144** часа, из которых **52** часа составляет контактная работа студента с преподавателем (**38** часов - занятия лекционного типа, **8** часов – индивидуальные консультации, **2** часа – групповые консультации, **4** часов – текущий контроль успеваемости), **92** часа составляет 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 теоретических знаниях в области органической химии, неорганической химии и аналитической химии, а также на практических навыках в области аналитической и органической химии
- **уметь** пользоваться химической 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),  форма промежуточной аттестации по дисциплине (модулю)	Всего (часы)	В том числе								
		Контактная работа (работа во взаимодействии с преподавателем), часы из них						Самостоятельная работа обучающегося, часы 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.		8			2		<b>10</b>			<b>14</b>
Раздел 2.		10			2	(*)	<b>12</b>			<b>16</b>
Раздел 3.		10			2		<b>12</b>			<b>16</b>
Раздел 4.		10			2	(*)	<b>12</b>			<b>16</b>
Промежуточная аттестация <u>экза-</u>	<b>36</b>			2		4	<b>6</b>			<b>30</b>

<i>мен</i>										
<b>Итого</b>	<b>144</b>	<b>38</b>		<b>2</b>	<b>8</b>	<b>4</b>		<b>52</b>	<b>80</b>	<b>22</b> <b>92</b>

(\*) текущий контроль в лекционное время

Содержание разделов:

**Раздел 1. Основные понятия и термины медицинской химии. Стратегии поиска и генерирования соединений-лидеров.**

1. Основные стратегии поиска лекарственных веществ в современном мире. Некоторые понятия и термины медицинской химии.
2. Стратегии поиска соединения-лидера. Оценка качества соединения-лидера.

**Раздел 2. Биологические мишени действия лекарств и принципы создания структур лигандов этих мишеней.**

1. Мишени действия лекарственных веществ в организме. Основные теоретические положения о взаимосвязи структуры лекарства и его биологической мишени.
2. Подходы к созданию структур веществ, нарушающих целостность клеточных мембран.
3. Белки как мишени действия лекарственных веществ. Понятие фармакофора.
4. Подходы к созданию структур ингибиторов ферментов.
5. Подходы к созданию структур агонистов и антагонистов рецепторных белков.
6. Структурный дизайн лигандов ДНК и РНК.
7. Контрольная работа.

**Раздел 3. Вариации структур лекарственных веществ для улучшения фармакокинетических характеристик. Количественная характеристика биологической активности.**

1. Методы модификации структур химических веществ для улучшения их фармакокинетических параметров.
2. Количественные характеристики биологической активности. Представление о способах биотестирования лекарственных веществ *in vitro* и *in vivo*.
3. Контрольная работа.

**Раздел 4. Принципы конструирования структур отдельных типов лекарственных препаратов.**

1. Подходы к созданию структур веществ, обладающих антибактериальной активностью.
2. Подходы к созданию структур веществ, обладающих противоопухолевой активностью.
3. Подходы к созданию структур веществ, обладающих антивирусной активностью.
4. Подходы к созданию структур веществ, обладающих анальгетической активностью.

5. Подходы к созданию структур гормоноподобных веществ.
6. Подходы к созданию структур веществ, обладающих другими типами активности.
7. Литературная конференция с дискуссией.

#### **6. 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.

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

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

#### **Примерный перечень видов работ, проводимых самостоятельно:**

- Работа с лекционным материалом по теме: «Основные стратегии поиска лекарственных веществ в современном мире. Стратегии поиска соединения-лидера».
- Работа с лекционным материалом по темам: «Методы модификации структур химических веществ для улучшения их фармакокинетических параметров и Количественные характеристики биологической активности».
- Работа с лекционным материалом по теме: «Принципы конструирования структур некоторых типов лекарственных препаратов».
- Подготовка к контрольным работам.
- Подготовка к Литературной конференции с дискуссией (доклад о статье из Journal of Medicinal Chemistry).
- Подготовка к экзамену.

#### **8. Ресурсное обеспечение:**

- Перечень основной и вспомогательной учебной литературы ко всему курсу

#### **Основная литература**

1. G. Patrick. An introduction to medicinal chemistry. 5<sup>th</sup> edition, Oxford, Oxford University Press, 2013, 789 pp.
2. О.Н. Зефирова. Основные понятия и термины медицинской химии (под ред. акад. Н.С. Зефирова). Методическое пособие. М., Цифровичок, 2013, 40 с.

3. K. Stromgaard, P. Krogsgaard-Larsen, U. Madsen. Textbook of Drug Design and Discovery, 4<sup>th</sup> edition, US: Boca Raton, FL, CRC Press/Taylor & Francis. 2010, 476 pp.

#### **Дополнительная литература**

1. Th.L. Lemke, D.A. Williams. Foye's Principles of Medicinal Chemistry. 6<sup>th</sup> edition, 2007, US: Lippincott, Williams & Wilkins, 1400 pp. Е.В. Румянцев, Е.В. Антина, Ю.В. Чистяков. Химические основы жизни. М.: Химия, КолосС, 2007. 560 с.
2. О.Н. Зефирова, Н.С. Зефиров. Физиологически активные соединения, взаимодействующие с глутаматными рецепторами. *Журнал Органической Химии*. 2000, Т. 36, вып.9, С. 1273–1300.
3. О.Н. Зефирова, Н.С. Зефиров. Физиологически активные соединения, взаимодействующие с серотониновыми (5-гидрокситриптаминавыми) рецепторами. *Успехи химии*. 2001, т. 70, № 4, С. 382–407.
4. С. Д. Варфоломеев, К. Г. Гуревич. Биокинетика. М.: ФАИР-ПРЕСС, 1999. 720 с.
5. М. Дж. Нил. Наглядная фармакология: пер. с англ. под ред. Р.Н. Аляутдина. М., ГЭОТАР–Медиа. 2008. 104 с.

#### **Периодическая литература**

1. Journal of Medicinal Chemistry
2. Journal of Medicinal Chemistry Letters
3. Bioorganic and Medicinal Chemistry
4. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters

#### **Интернет-ресурсы**

Сайт с презентациями лекций и семинаров ведущих ученых «Henry Stewart Talks Online Collections». Раздел «Drug discovery»:  
[http://hstalks.com/main/browse\\_series.php?j=763&c=252](http://hstalks.com/main/browse_series.php?j=763&c=252)

9. Язык преподавания – русский

10. Преподаватели: доцент, д.х.н. Зефирова О.Н., м.н.с. Зефиров Н.А.

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

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

#### **Промежуточный контроль успеваемости (вопросы к экзамену)**

## 1. Основные понятия и термины медицинской химии

Медицинская химия: определения и цели. Основные этапы конструирования лекарственных препаратов. Соединение-лидер и стратегии его поиска. Оценка качества соединения-лидера. Понятия: me-too drug, through-put screening, hit compound, комбинаторные библиотеки, building block, scaffold, de novo дизайн физиологически активных веществ (ФАВ).

## 2. Биологические мишени действия ФАВ (липиды, белки, нуклеиновые кислоты) и принципы создания структур их лигандов.

**2а.** Особенности химической структуры и механизм действия ионофоров и каналобразующих соединений (Амфотерицин В, Грамицидин, Валиномицин). Синтетические аналоги природных ионофоров. Подходы к созданию синтетических аналогов природных каналобразующих соединений. Представления о дизайне местных анестетиков и детергентоподобных веществ.

**2б.** Рациональные подходы к созданию ингибиторов ферментов. Понятие фармакофора. Подходы к конструированию структур (с примерами):

- конкурентных ингибиторов;
- необратимых (псевдо-необратимых) ингибиторов;
- аналогов переходного состояния;
- суицидных субстратов (понятие "molecular tool");
- аллостерических ингибиторов в системах с контролем по принципу обратной связи.

**2в.** Понятие о нейромедиаторах и рецепторах. Различие рецепторов по механизмам передачи сигнала. Вторичные мессенджеры. Агонисты и антагонисты; понятия сродства соединения к рецептору и его внутренней активности. Частичные агонисты. Общие подходы к созданию структур агонистов – ограничение конформационной подвижности, изостерическая и биоизостерическая замена и др. (примеры). Общие подходы к созданию структур антагонистов – ограничение конформационной подвижности, изостерическая и биоизостерическая замена, гомологизация, umbrella-эффект (примеры). Представление о необходимости учета оптической активности в дизайне структур агонистов и антагонистов.

Классификация ацетилхолиновых рецепторов, их природные и синтетические агонисты и антагонисты (примеры). Особенности структур и принципы создания структур лигандов ацетилхолиновых рецепторов (примеры), их возможное терапевтическое применение.

Классификация серотониновых рецепторов. Примеры конструирования агонистов и антагонистов серотониновых рецепторов первого (A, B, D), второго, третьего и шестого подтипов (подходы к созданию селективных лигандов), их использование в клинической практике.

Рецепторы глутаминовой кислоты. Классификация, механизм передачи сигнала, области связывания лигандов. Ионотропные рецепторы: принципы конструирования агонистов, антагонистов и модуляторов различных подтипов и сайтов (примеры структур лигандов для трех сайтов связывания). АМПАкины. Структуры агонистов и антагонистов первой группы метабо-

тропных глутаматных рецепторов (примеры дизайна). Терапевтическое применение лигандов глутаматных рецепторов и проблемы в их создании.

Классификация дофаминовых и адреналиновых рецепторов. Структурные особенности, подходы к конструированию и клиническое применение лигандов, взаимодействующих с различными подтипами дофаминовых и адренорецепторов (примеры).

Классификация гистаминовых рецепторов. Антагонисты различных подтипов гистаминовых рецепторов, принципы конструирования, клиническое использование (примеры на каждый подтип). Побочные эффекты первого поколения антигистаминовых препаратов и пути преодоления этих эффектов с помощью структурных модификаций.

Опиоидные рецепторы: классификация, особенности механизма действия, эндогенные лиганды. Морфин и основные соотношения «структура – свойство» для его аналогов. Возможные пути устранения наркотических свойств лигандов опиоидных рецепторов. Принципы дизайна структур соединений, селективных к определенным подтипам ОР.

Рецепторы  $\gamma$ -аминомасляной кислоты – классификация и механизм передачи сигнала. Особенности строения и примеры создания структур лигандов различных подтипов этих рецепторов.

**2г.** Общий механизм гормональной регуляции, особенности механизма действия гормональных рецепторов. Строение лигандов тиреоидных гормонов и их аналогов. Примеры конструирования агонистов и антагонистов эстрогеновых и андрогенных рецепторов.

**2д.** Рациональные подходы к созданию структур, взаимодействующих с ДНК. Примеры дизайна интеркаляторов в двойную и тройную спирали ДНК. Механизм действия 8-метоксипсораленов. Принципы создания структур алкилирующих агентов (механизм алкилирования). Примеры комбинированных соединений. Примеры соединений, связывающихся с G-квадруплексом. Соединения, действующие на РНК. Примеры новых подходов к созданию лигандов РНК.

### **3. Модификация структуры соединения-лидера, направленная на улучшение фармакокинетических и фармакодинамических характеристик.**

Понятие биодоступности. Основные фармакокинетические характеристики. Примеры изменения структуры ФАВ с целью улучшения его фармакокинетических характеристик: блокировка центров, «чувствительных» к метаболизму; изменение баланса липофильности – гидрофильности и др. Структурные вариации с целью преодоления фосфолипидоза. Попытки предсказания возможности «доведения» активного соединения до лекарства; правила Липински. Гематоэнцефалический барьер и способы его «преодоления» химическими веществами. Основные метаболические реакции и способы «защиты» от них с помощью структурных модификаций. Понятия soft-drug, hard-drug, пролекарство. Структурные фрагменты, «придающие токсичность». Основные структурные шаблоны, относящиеся к «лекарственному типу».

### **4. Представление о количественных характеристиках биологической активности.**

Уравнение Скэтчарда. Графическое определение сродства лиганда к рецептору. Понятие и методы определения величин  $EC_{50}$ ,  $IC_{50}$ ,  $ED_{50}$ ,  $LD_{50}$ . Терапевтический индекс. Тестирование in vivo: трансгенные животные; поведенческие модели (примеры).

Клинические испытания – понятия orphan drug; плацебо; двойной слепой метод. Примеры соединений, «дающих неправильные результаты» в ходе биотестирования.

### 5. Принципы конструирования некоторых типов лекарственных препаратов.

Принципы создания антибактериальных препаратов. Мишени действия сульфамидов, фторхинолонов, нитрофуранов, пенициллинов и примеры модификации их структур с целью оптимизации их физиологической активности. Особенности структуры клавулановой кислоты. Новые подходы к созданию структур антибактериальных препаратов. Новые мишени действия антибактериальных агентов (сортазы, компоненты токсина сибирской язвы и др.) и примеры структур их лигандов.

Принципы создания противовирусных препаратов. Структурные особенности лигандов различных биологических мишеней на примере жизненного цикла вируса СПИДа (примеры структур для каждой мишени). Дизайн пептидомиметиков.

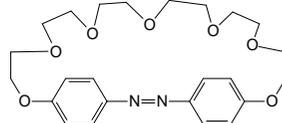
Примеры клинически используемых анальгетиков ненаркотического действия, их молекулярная мишень и примеры аналогов, полученных в ходе современных исследований. Новые мишени для создания анальгетиков, примеры структур их лигандов.

Биологические мишени и основные принципы создания структур противораковых препаратов. Примеры структурных модификаций веществ, нарушающих динамику микротрубочек. Примеры создания структур ингибиторов теломеразы, фарнезилтрансферазы, клеточных киназ и др.

## Текущий контроль успеваемости

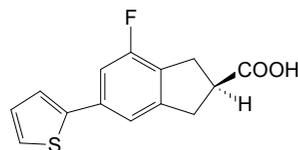
**1. Образец контрольной работы** по темам: «Основные понятия и термины медицинской химии. Стратегии поиска и генерирования соединений-лидеров. Биологические мишени действия лекарств и принципы создания структур лигандов этих мишеней».

**Задание 1.** Может ли изображенное соединение проявлять ионофорную активность?

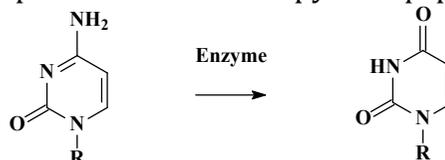


Ответ обязательно поясните.

**Задание 2.** Изображенный на рисунке ингибитор фермента теряет активность в случае мутации в активном центре фермента-мишени с заменой аминокислотного остатка лизина  $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$  аспарагином  $-(\text{CH}_2)\text{COOH}$ . Предложите структурную модификацию, позволяющую сделать ингибитор мутированного фермента.



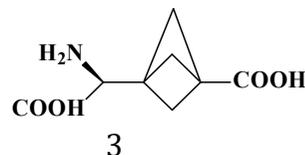
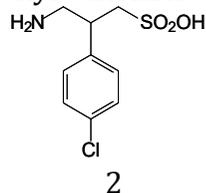
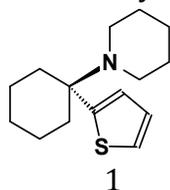
**Задание 3.** Превращение цитидина в уридин в организме катализируется ферментом цитидиндезаминазой.



Предложите структуру ингибитора этого процесса, действующего как аналог переходного состояния.

**Задание 4.** Во введении к одной из статей в «Journal of Medicinal Chemistry» о механизме действия глицинового рецептора говорится следующее: «modulation of Cl<sup>-</sup> influx». Приведите подробное объяснение того, что это означает (на молекулярном уровне). Какой еще рецептор имеет такой механизм действия?

**Задание 5.** Какую физиологическую активность Вы можете предположить для соединений 1–3?

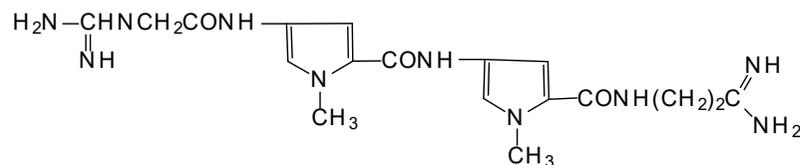


Обязательно поясните Ваш ответ.

**Задание 6.** Что означают понятия: а) «фармакофор»? б) «комбинаторная библиотека»?

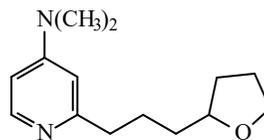
**2. Образец контрольной работы** по темам: «Вариации структур лекарственных веществ для улучшения фармакокинетических характеристик. Принципы конструирования структур отдельных классов лекарственных препаратов».

**Задание 1.** Какие фармакокинетические свойства соединения **1** можно ожидать на основании анализа его структуры?



соединение 1

**Задание 2.** Известно, что соединение 2 активно *in vitro*, но неактивно *in vivo*. С чем может быть связана низкая биодоступность этого вещества? Предложите модификации структуры соединения 2 с целью улучшения биодоступности.



соединение 2

**Задание 3.** Что такое  $IC_{50}$ ? Как определяется эта величина?

**Задание 4.** Приведите пример структуры аналога нуклеозида – ингибитора обратной транскриптазы вируса, вызывающего СПИД. В чем заключается принцип создания таких структур?

### 3. Образец домашнего задания

Выполнение домашнего задания состоит из двух этапов. Во-первых, требуется найти статью по созданию потенциального лекарственного вещества в ведущих мировых журналах по медицинской химии, внимательно прочитать ее и досконально разобраться в ее содержании. Во-вторых, необходимо подготовить презентацию и краткий доклад по теме данной статьи для представления на Литературной конференции (описание терапевтической задачи, медхимической цели работы, используемого соединения-лидера, особенностей его оптимизации, биотестирования и полученных авторами результатов).

### 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 непринципиального 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>
Знать: основные приемы анализа закономерностей «структура – активность» в рядах аналогов соединения-лидера Знать: основные принципы представления научных результатов в сфере медицинской химии	мероприятия текущего контроля успеваемости, устный опрос на экзамене
Уметь: ориентироваться в многообразии биологических мишеней Уметь: устанавливать взаимосвязь между химической структурой лекарственного препарата и его биологической мишенью Уметь: собирать, обрабатывать информацию и представлять результаты исследований в сфере медицинской химии	мероприятия текущего контроля успеваемости, устный опрос на экзамене
Владеть: основными теоретическими положениями о взаимосвязи структуры лекарства и его биологической мишени Владеть: основными навыками анализа и представления научной информации в сфере медицинской химии Владеть: основными навыками представления полученных результатов исследования в виде отчетов и научных публикаций в сфере медицинской химии	мероприятия текущего контроля успеваемости, устный опрос на экзамене