

Программа утверждена на заседании
Ученого Совета химического факультета
МГУ имени М.В.Ломоносова
Протокол № 3 от 24 апреля 2015 г.

Рабочая программа дисциплины (модуля)

1. Наименование дисциплины (модуля): **Приемы молекулярного дизайна лекарственных веществ**

Цели освоения дисциплины: Формирование углубленных представлений о возможных путях рационального дизайна структур физиологически активных и лекарственных веществ.

Задачи освоения дисциплины:

- 1) Формирование представлений о базовых принципах дизайна структур лекарственных веществ на основе теоретических положений о взаимосвязи структуры лекарства и его биологической мишени.
- 2) Формирование представлений о подходах к созданию оптимизированных аналогов структурных прототипов лекарственных веществ с целью увеличения их активности и селективности, улучшения фармакокинетических характеристик, а также уменьшения токсичности.

2. Уровень высшего образования аспирантура.

3. Направление подготовки: 04.06.01 Химические науки, направленность (профиль) 02.00.16 Медицинская химия.

4. Место дисциплины (модуля) в структуре ООП: вариативная часть ООП, блок «Дисциплины (модули)»

5. Планируемые результаты обучения по дисциплине (модулю), соотнесенные с планируемыми результатами освоения образовательной программы (компетенциями выпускников)

Формируемые компетенции (код компетенции)	Планируемые результаты обучения по дисциплине (модулю)
УК-1 способность к критическому анализу и оценке современных научных достижений, генерированию новых идей при решении исследова-	31 (УК-1) ЗНАТЬ: методы критического анализа и оценки современных научных достижений, а также методы генерирования новых идей при решении исследовательских и практических задач, в том числе в междисциплинарных областях.

<p>довательских и практических задач, в том числе в междисциплинарных областях</p>	<p>В2 (УК-1) ВЛАДЕТЬ: навыками критического анализа и оценки современных научных достижений и результатов деятельности по решению исследовательских и практических задач, в том числе в междисциплинарных областях.</p>
<p>УК-2 способность проектировать и осуществлять комплексные исследования, в том числе междисциплинарные, на основе целостного системного научного мировоззрения с использованием знаний в области истории и философии науки</p>	<p>31(УК-2) ЗНАТЬ: методы научно-исследовательской деятельности.</p>
<p>ОПК-1 способность самостоятельно осуществлять научно-исследовательскую деятельность в соответствующей профессиональной области с использованием современных методов исследования и информационно-коммуникационных технологий</p>	<p>У1 (ОПК-1) УМЕТЬ: выбирать и применять в профессиональной деятельности экспериментальные и расчетно- теоретические методы исследования.</p>
<p>ПК-14 способность к самостоятельному проведению научно-исследовательской работы и получению научных результатов, удовлетворяющих установленным требованиям к содержанию диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук по направленности (научной специальности) 02.00.16 Медицинская химия</p>	<p>37 (ПК-14) Знать: основные биологические мишени действия лекарств; принципы конструирования структур соединений-лидеров и их оптимизации, в том числе с целью улучшения фармакокинетических характеристик; основные подходы к аналоговому синтезу (в том числе стереоселективному и комбинаторному) физиологически активных веществ, включая пептидомиметики, пролекарства и двойные лекарства; У5 (ПК-14) Уметь выдвигать концепции направленной структурной модификации соединения-лидера в зависимости от наличия информации о его молекулярной мишени действия в организме; анализировать закономерности «структура – активность» в рядах аналогов соединения-лидера; разрабатывать стратегии получения аналогов соединения-лидера комбинаторными методами и на основе эмпирической структурной аналогии, а также разрабатывать стратегии создания пролекарств, пептидомиметиков и двойных лекарств; В5 (ПК-14) Владеть теоретическими основами базовых методов определения физиологической активности веществ in vivo и in vitro и навыками интерпретации результатов биотестирования; теоретическими приемами, касающимися создания аналогов структурных прототипов лекарственных веществ.</p>

6. Объем дисциплины (модуля) в зачетных единицах с указанием количества академических или астрономических часов, выделенных на контактную работу обучающихся с преподавателем (по видам учебных занятий) и на самостоятельную работу обучающихся:

Объем дисциплины (модуля) составляет 5 зачетных единиц, всего 180 часов, из которых 140 часов составляет контактная работа студента с преподавателем (68 часов занятия лекционного типа, 36 часов занятия семинарского типа, 6 часов групповых и индивидуальных консультаций, 10 часов - мероприятий текущего контроля успеваемости и промежуточной аттестации), 40 часов составляет самостоятельная работа учащегося.

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

Для того чтобы формирование данной компетенции было возможно, обучающийся должен

Знать: общий курс органической химии, общий курс аналитической химии, общий курс физической химии;

Уметь: реализовывать простейшие схемы синтеза органических соединений, проводить простейшие операции по очистке и выделению веществ из реакционных смесей;

Владеть: навыками чтения научной литературы на английском языке, начальными представлениями о химических основах биологических процессов.

8. Содержание дисциплины (модуля), структурированное по темам.

Наименование и краткое содержание разделов и тем дисциплины (модуля),	Всего (часы)	В том числе	
		Контактная работа (работа во взаимодействии с преподавателем), часы из них	Самостоятельная работа обучающегося, часы из них

форма промежуточной аттестации по дисциплине (модулю)		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.п.	Всего
Понятие о структурном прототипе лекарственного вещества и его поиске (нозологическим группам)	6	4	0				4			2
Взаимосвязь структуры лекарства и структуры его биологической мишени. Некоторые подходы к созданию структур лекарств	30	18	2			2	22			8
Характеристики физиологической активности. Изменение фармакокинетических характеристик вещества как результат модификации его структуры	8	4	0				4			4
Конкретные примеры приемов дизайна лекарственных веществ	34	16	12	2			30			4
Базовые приемы медицинской химии для оптимизации соединения-лидера	22	8	6			4	18			4

Приемы медицинской химии для оптимизации фармакокинетических характеристик лекарства	20	8	6				14			6
Конкретные примеры дизайна лекарственных веществ: от структурного прототипа к лекарству	40	10	10	2	2	4	28			12
Промежуточная аттестация, зачет	20					4	4			16
Итого	180	68	36	4	2	14	124			56

8. Образовательные технологии.

Занятия проводятся как с помощью традиционных образовательных технологий, так и с применением современных компьютерных программ.

9. Учебно-методические материалы для самостоятельной работы по дисциплине (модулю): презентации к лекционным занятиям.

Основная литература

1. Конспект лекций.
2. О.Н. Зефирова. Основные понятия и термины медицинской химии (под ред. акад. Н.С. Зефирова). Методическое пособие. М.: Цифровичок, 2013.
3. The practice of medicinal chemistry (ed. C.G. Wermuth). L., Elsevier (2nd ed 2003), 768 с.
4. G.A. Patani, E.J. LaVoie. Bioisosterism: A rational approach in drug design. Chemical Reviews. 1996, vol. 96, N 8, P. 3147–3176.
5. G. Patrick. An introduction to medicinal chemistry. Oxford, Oxford University Press, 1 st ed. 1995, 336 с.; 3 rd ed. 2004.

Дополнительная литература

1. О.Н. Зефирова. Об истории возникновения и развития концепции изостеризма. Вестник Моск. Ун-та. 2002, т. 43, № 4. С 251–256.

Периодическая литература

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

10. Ресурсное обеспечение:

Для рекомендуемых периодических изданий открыт доступ с сервера химического факультета МГУ

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

Занятия проводятся в учебной аудитории, оборудованной доской, компьютером, проектором. Домашние задания выполняются с использованием персональных компьютеров студентов.

11. Язык преподавания – русский

12. Преподаватели:

1. Лекции: Доктор химических наук, доцент Зефирова Ольга Николаевна, кафедра медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова, e-mail: olgaz@org.chem.msu.ru, телефоны (495)-939-48-78, (495)-939-12-43

2. Семинары: м.н.с. Зефиров Николай Алексеевич, кафедра медицинской химии и тонкого органического синтеза МГУ имени М.В.Ломоносова, e-mail: kolaz92@med.chem.msu.ru, телефон (495)-939-12-43

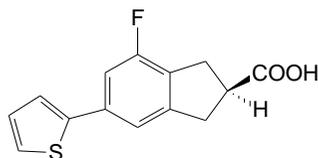
Фонды оценочных средств, необходимые для оценки результатов обучения

1. Планируемые результаты обучения для формирования компетенций п.5 и соответствующие им критерии оценивания приведены в Приложении 1.

2. Материалы к текущей (контрольные работы, вопросы к коллоквиумам и пр.), промежуточной аттестации (вопросы к зачету)

1. Образец лекционной контрольной работы.

Задание 1. Во введении к одной из статей в «Journal of Medicinal Chemistry» о механизме действия глицинового рецептора говорится следующее: «modulation of Cl⁻ influx». Приведите подробное объяснение того, что это означает (на молекулярном уровне). Какой еще рецептор имеет такой механизм действия?



Задание 2. Изображенный на рисунке ингибитор фермента теряет активность в случае мутации в активном центре фермента-мишени с заменой аминокислотного остатка лизина (-(CH₂)₄NH₂) аспарагином (-CH₂COOH). Предложите структурную модификацию, позволяющую сделать ингибитор мутированного фермента.

Задание 3. (Преподавателем индивидуально составляется список из десяти структур для каждого аспиранта). Для всех соединений из предложенного списка предположите возможный тип физиологической активности, максимально подробно указав его возможную молекулярную мишень в организме.

2. Образец домашнего задания по разделу «Конкретные примеры приемов дизайна лекарственных веществ».

Аспирант готовит и представляет на семинаре сообщение о статье из ведущего мирового журнала по медицинской химии за последние пять лет. В докладе требуется описать: 1) молекулярную мишень действия создаваемого вещества, 2) происхождение структуры прототипа, 3) конкретный прием его оптимизации, 4) результаты биотестирования. Необходимо дать собственную оценку проведенному исследованию.

3. Образец домашнего задания по разделу «Конкретные примеры дизайна лекарственных веществ: от структурного прототипа к лекарству».

Аспирант готовит и представляет на семинаре доклад о создании конкретного лекарственного препарата, выпущенного на рынок в последние 20 лет. В докладе особый акцент делается на рациональности использованных приемов поиска и оптимизации структурного прототипа.

4. Вопросы для зачета по итогам III семестра.

1. Основные этапы конструирования лекарственных препаратов. Соединение-лидер и стратегии его поиска.
2. Фармакофор и фармакофорная модель.
3. Рациональные подходы к созданию лекарственных веществ, действующих как ингибиторы ферментов.
4. Понятие об агонистах и антагонистах рецепторных белков и общие подходы к созданию их структур.
5. Примеры модификации структуры любого нейромедиатора с целью создания структуры агониста или антагониста соответствующих рецепторов.
6. Особенности химической структуры и механизм действия ионофоров и каналобразующих соединений. Синтетические аналоги природных ионофоров.
7. Рациональные подходы к созданию структур лекарственных веществ, взаимодействующих с ДНК: интеркаляторы и алкилирующие агенты.
8. Примеры изменения структуры разрабатываемого вещества с целью улучшения его фармакокинетических характеристик.
9. Количественная характеристика биологической активности *in vivo* и *in vitro*. Терапевтический индекс.
10. Принципы создания структур веществ с противовирусной активностью.
11. Биологические мишени и принципы создания структур противораковых препаратов.
12. Биологические мишени и принципы создания структур антибактериальных препаратов.
13. Биологические мишени и принципы создания структур анальгетических препаратов.
14. Биологические мишени и принципы создания структур гормоноподобных препаратов.
15. Принципы создания структур антигистаминных препаратов.

5. Вопросы для зачета по итогам IV семестра.

1. Твердофазный и жидкофазный параллельный синтез. Примеры применения в аналоговом синтезе.
2. Гомологические серии. Биологическая активность в гомологических сериях.
3. Серии винилогов и бензологов. Синтетические методы введения групп-винилогов.
4. Трансформация колец. Циклические и «открытые» аналоги. Реорганизация циклических систем (расширение и сужение циклов).
5. Методы ограничения конформационной подвижности молекулы. Примеры.
6. Эмпирические правила биоизостерической замены.
7. Пептидомиметики и стратегии их создания.
8. Пролекарства и биопредшественники. Группировки-носители в пролекарствах.
9. Двойные лекарства. Подходы к их созданию. Примеры.

10. Оптическая изомерия и физиологическая активность

Методические материалы для проведения процедур оценивания результатов обучения

Зачет проводится по билетам. В ходе сдачи зачета проверяется, в первую очередь, формирование «знаниевой» компоненты компетенций, перечисленных в п.5, а также сформированность перечисленных в п.5 умений. Уровень знаний аспиранта по каждому вопросу оценивается на «отлично», «хорошо», «удовлетворительно», «неудовлетворительно». В случае, если на все вопросы был дан ответ, оцененный не ниже чем «удовлетворительно», аспирант получает общую оценку «зачтено». Ведомость приема зачета подписывается членами комиссии.

Приложение 1.

Оценочные средства для промежуточной аттестации по дисциплине «Приемы молекулярного дизайна лекарственных веществ» на основе карт компетенций выпускников

РЕЗУЛЬТАТ ОБУЧЕНИЯ по дисциплине (модулю)	КРИТЕРИИ ОЦЕНИВАНИЯ РЕЗУЛЬТАТА ОБУЧЕНИЯ по дисциплине (модулю) и ШКАЛА оценивания					ПРОЦЕДУРЫ ОЦЕНИВАНИЯ*
	1	2	3	4	5	
З1 (УК-1) ЗНАТЬ: методы критического анализа и оценки современных научных достижений, а также методы генерирования новых идей при решении исследовательских и практических задач, в том числе в междисциплинарных областях	Отсутствие знаний в области теоретического описания и предсказания скоростей химических реакций в жидкой и твердой фазе.	Фрагментарные знания в области теоретического описания и предсказания скоростей химических реакций в жидкой и твердой фазе.	Неполные знания в области теоретического описания и предсказания скоростей химических реакций в жидкой и твердой фазе.	Сформированные, но содержащие отдельные пробелы знания в области теоретического описания и предсказания скоростей химических реакций в жидкой и твердой фазе.	Сформированные систематические знания в области теоретического описания и предсказания скоростей химических реакций в жидкой и твердой фазе.	Зачет в форме индивидуального собеседования
В2 (УК-1) ВЛАДЕТЬ: навыками	Отсутствие навыков	Фрагментарные навыки критического анализа и оценки современных научных достижений и результатов деятельности по реше-	Неполные навыки критического анализа и оценки современных научных достижений и результатов деятельности по решению исследовательских и практиче-	Сформированные, но содержащие отдельные пробелы навыки	Сформированные устойчивые навыки критического анализа и оценки современных научных достижений и результатов деятельности по решению иссле-	Зачет в форме индивидуального собеседования

		нию исследовательских и практических задач, в том числе в междисциплинарных областях.	ских задач, в том числе в междисциплинарных областях.		довательских и практических задач, в том числе в междисциплинарных областях.	
31(УК-2) ЗНАТЬ: методы научно-исследовательской деятельности.	Отсутствие знаний о методах научно-исследовательской деятельности.	Фрагментарные знания о методах научно-исследовательской деятельности.	Неполные знания о методах научно-исследовательской деятельности.	Сформированные, но содержащие отдельные пробелы знания о методах научно-исследовательской деятельности.	Сформированные систематические знания о методах научно-исследовательской деятельности.	Зачет в форме индивидуального собеседования
У1 (ОПК-1) УМЕТЬ: выбирать и применять в профессиональной деятельности экспериментальные и расчетно-теоретические методы исследования.	Отсутствие умений	Частично освоенное умение в выборе и применении экспериментальных и расчетно-теоретических методов исследования	В целом успешное, но не систематическое умение в выборе и применении экспериментальных и расчетно-теоретических методов исследования	В целом успешное, но содержащее отдельные пробелы умение в выборе и применении экспериментальных и расчетно-теоретических методов исследования	Успешное и систематическое умение в выборе и применении экспериментальных и расчетно-теоретических методов исследования	Письменное решение задач
37 (ПК-14) ЗНАТЬ: основные биологические мишени действия лекарств; принципы конструирования структур соединений-лидеров и их	Отсутствие знаний основных биологических мишеней действия лекарств; принципов конструирования структур соеди-	Частично освоенное знание основных биологических мишеней действия лекарств; принципов конструирования	В целом успешное, но не систематическое знание основных биологических мишеней действия лекарств; принципов конструиро-	В целом успешное, но содержащее отдельные пробелы знание основных биологических мишеней действия ле-	Успешное и систематическое знание основных биологических мишеней действия лекарств; принципов кон-	Зачет в форме индивидуального собеседования

<p>оптимизации, в том числе с целью улучшения фармакокинетических характеристик; основные подходы к аналоговому синтезу (в том числе стереоселективному и комбинаторному) физиологически активных веществ, включая пептидомиметики, пролекарства и двойные лекарства</p>	<p>нений-лидеров и их оптимизации, в том числе с целью улучшения фармакокинетических характеристик; основных подходов к аналоговому синтезу (в том числе стереоселективному и комбинаторному) физиологически активных веществ, включая пептидомиметики, пролекарства и двойные лекарства</p>	<p>ния структур соединений-лидеров и их оптимизации, в том числе с целью улучшения фармакокинетических характеристик; основных подходов к аналоговому синтезу (в том числе стереоселективному и комбинаторному) физиологически активных веществ, включая пептидомиметики, пролекарства и двойные лекарства</p>	<p>вания структур соединений-лидеров и их оптимизации, в том числе с целью улучшения фармакокинетических характеристик; основных подходов к аналоговому синтезу (в том числе стереоселективному и комбинаторному) физиологически активных веществ, включая пептидомиметики, пролекарства и двойные лекарства</p>	<p>пов конструирования структур соединений-лидеров и их оптимизации, в том числе с целью улучшения фармакокинетических характеристик; основных подходов к аналоговому синтезу (в том числе стереоселективному и комбинаторному) физиологически активных веществ, включая пептидомиметики, пролекарства и двойные лекарства</p>	<p>структур соединений-лидеров и их оптимизации, в том числе с целью улучшения фармакокинетических характеристик; основных подходов к аналоговому синтезу (в том числе стереоселективному и комбинаторному) физиологически активных веществ, включая пептидомиметики, пролекарства и двойные лекарства</p>	
<p>У5 (ПК-14) УМЕТЬ: выдвигать концепции направленной структурной модификации соединения-лидера в зависимости от наличия информации о его молеку-</p>	<p>Отсутствие умений выдвигать концепции направленной структурной модификации соединения-лидера в зависимости от</p>	<p>Частично освоенное умение выдвигать концепции направленной структурной модификации соединения-лидера в зави-</p>	<p>В целом успешное, но не систематическое умение выдвигать концепции направленной структурной модификации соединения-лидера в зависи-</p>	<p>В целом успешное, но содержащее отдельные пробелы умение выдвигать концепции направленной структурной модификации соединения-лидера</p>	<p>Успешное и систематическое умение выдвигать концепции направленной структурной модификации соединения-лидера в зави-</p>	<p>Письменное решение задач</p>

<p>лярной мишени действия в организме; анализировать закономерности «структура – активность» в рядах аналогов соединения-лидера; разрабатывать стратегии получения аналогов соединения-лидера комбинаторными методами и на основе эмпирической структурной аналогии, а также разрабатывать стратегии создания пролекарств, пептидомиметиков и двойных лекарств</p>	<p>наличия информации о его молекулярной мишени действия в организме; анализировать закономерности «структура – активность» в рядах аналогов соединения-лидера; разрабатывать стратегии получения аналогов соединения-лидера комбинаторными методами и на основе эмпирической структурной аналогии, а также разрабатывать стратегии создания пролекарств, пептидомиметиков и двойных лекарств</p>	<p>симости от наличия информации о его молекулярной мишени действия в организме; анализировать закономерности «структура – активность» в рядах аналогов соединения-лидера; разрабатывать стратегии получения аналогов соединения-лидера комбинаторными методами и на основе эмпирической структурной аналогии, а также разрабатывать стратегии создания пролекарств, пептидомиметиков и двойных лекарств</p>	<p>мости от наличия информации о его молекулярной мишени действия в организме; анализировать закономерности «структура – активность» в рядах аналогов соединения-лидера; разрабатывать стратегии получения аналогов соединения-лидера комбинаторными методами и на основе эмпирической структурной аналогии, а также разрабатывать стратегии создания пролекарств, пептидомиметиков и двойных лекарств</p>	<p>в зависимости от наличия информации о его молекулярной мишени действия в организме; анализировать закономерности «структура – активность» в рядах аналогов соединения-лидера; разрабатывать стратегии получения аналогов соединения-лидера комбинаторными методами и на основе эмпирической структурной аналогии, а также разрабатывать стратегии создания пролекарств, пептидомиметиков и двойных лекарств</p>	<p>симости от наличия информации о его молекулярной мишени действия в организме; анализировать закономерности «структура – активность» в рядах аналогов соединения-лидера; разрабатывать стратегии получения аналогов соединения-лидера комбинаторными методами и на основе эмпирической структурной аналогии, а также разрабатывать стратегии создания пролекарств, пептидомиметиков и двойных лекарств</p>	
<p>B5 (ПК-14) ВЛАДЕТЬ: теорети-</p>	<p>Отсутствие навыков пользо-</p>	<p>Частично освоенные навыки</p>	<p>В целом успешные, но не систе-</p>	<p>В целом успешные, но содержа-</p>	<p>Успешные и систематические</p>	<p>Выполнение домашних за-</p>

<p>ческими основами базовых методов определения физиологической активности веществ <i>in vivo</i> и <i>in vitro</i> и навыками интерпретации результатов биотестирования; теоретическими приемами, касающимися создания аналогов структурных прототипов лекарственных веществ.</p>	<p>ваться теоретическими основами базовых методов определения физиологической активности веществ <i>in vivo</i> и <i>in vitro</i> и навыками интерпретации результатов биотестирования; теоретическими приемами, касающимися создания аналогов структурных прототипов лекарственных веществ</p>	<p>пользоваться теоретическими основами базовых методов определения физиологической активности веществ <i>in vivo</i> и <i>in vitro</i> и навыками интерпретации результатов биотестирования; теоретическими приемами, касающимися создания аналогов структурных прототипов лекарственных веществ</p>	<p>матические навыки пользоваться теоретическими основами базовых методов определения физиологической активности веществ <i>in vivo</i> и <i>in vitro</i> и навыками интерпретации результатов биотестирования; теоретическими приемами, касающимися создания аналогов структурных прототипов лекарственных веществ</p>	<p>щие отдельные пробелы навыки пользоваться теоретическими основами базовых методов определения физиологической активности веществ <i>in vivo</i> и <i>in vitro</i> и навыками интерпретации результатов биотестирования; теоретическими приемами, касающимися создания аналогов структурных прототипов лекарственных веществ</p>	<p>навыки использования теоретических основами базовых методов определения физиологической активности веществ <i>in vivo</i> и <i>in vitro</i> и навыками интерпретации результатов биотестирования; теоретическими приемами, касающимися создания аналогов структурных прототипов лекарственных веществ</p>	<p>даний, защиты рефератов, собеседование в ходе зачета</p>
--	---	---	---	--	--	---