

УДК 541.69:54(091)

О ПРЕПОДАВАНИИ ПРЕДМЕТА “МЕДИЦИНСКАЯ ХИМИЯ” В МОСКОВСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ

О.Н. Зефирова, Е.Д. Матвеева, Н.С. Зефиров

(кафедра органической химии, кафедра физической химии)

Затрагиваются некоторые исторические и методические аспекты преподавания предмета под названием “Медицинская химия” в Московском университете.

Наука постоянно развивается, и с течением времени в ней происходят существенные изменения: возникают новые области исследований, новые задачи и тенденции; некоторые направления науки теряют свою актуальность или исчезают вовсе. Очевидно, что качественное образование должно своевременно реагировать на происходящие перемены. Однако эта простая истина далеко не всегда находит отклик в достаточно консервативной системе образования. Одним из наиболее важных и трудных моментов является введение в преподавание новых научных дисциплин. Настоящая работа представляет собой краткий очерк о возникновении специализации “Медицинская химия”, а также о преподавании этого предмета в Московском университете.

Предметом медицинской химии (*Medicinal chemistry*) является поиск и создание физиологически активных веществ (*drug design*), выявление взаимосвязи между химической структурой и физиологической активностью, а также решение обратной задачи структура–свойство, т.е. создание структур, обладающих заданным свойством [1]. Как самостоятельное научное направление медицинская химия сформировалась лишь во второй половине XX в. Однако первые исследования по установлению корреляции (качественной и количественной) между структурой или физико-химическими свойствами (в свою очередь зависящими от структуры) веществ и их физиологической активностью начали проводиться уже во второй половине XIX в. А в начале двадцатого столетия появилась концепция химиотерапии Пауля Эрлиха, предполагавшая необходимость структурных изменений потенциального лекарственного препарата с целью достижения максимального соответствия между ним и его мишенью в организме [1]. Находили ли эти исследования отражение в лекционных курсах Московского университета того времени?

Известно, что первый курс так называемой “медицинской химии” был прочитан в Московском университете в 1765/66 г. [2], а к 1860 г. на медицинском факультете уже была учреждена специальная кафедра медицинской химии, фармации и фармакогнозии, переиме-

нованная в 1863 г. в кафедру медицинской химии и физики, а в 1884 г. – в кафедру медицинской химии [3]. Однако изучение учебных программ, читавшегося на указанных кафедрах курса медицинской химии*, показало, что рассматривались в основном “химические процессы в животных вообще и, в частности, в организме человека” [4]. Курс, который читал первый заведующий кафедрой А.Д. Булыгинский, включал следующие разделы: общая химическая биология, химия крови и живых тканей, химизм пищеварения и выделения и др. [3]. Таким образом, по своему содержанию предмет “медицинская химия”, читавшийся в те годы на медицинском факультете, представлял собой область науки, которая сейчас называется биохимией, и впоследствии (в самом начале XX в., когда лекции по этой дисциплине читал В.С. Гулевич) курс стал называться “Биологическая химия” [5]. Отметим, что к лекциям по медицинской химии по своему содержанию были близки курсы физиологической химии, которые в течение нескольких лет (с 1902 по 1908 г.) читал на физико-математическом факультете Л.А. Чугаев. О том, что и эти курсы были, по существу, биохимическими, свидетельствует, в частности, содержание рекомендованных по нему учебников: “*E. Fisher. Untersuchungen ber Aminosäuren, Polypeptide und Proteine, Berlin, 1906*”, “*E. Duclaux. Traitü der Microbiologie*” и др. [6].

Таким образом, в конце XIX–начале XX в. в Московском университете вопросы, касающиеся изучения лекарственных веществ, в курсах медицинской (или физиологической) химии практически не рассматривались. Однако этим проблемам были посвящены лекции по “фармацевтической химии”. Эта дисциплина входила как составная часть в курс фармации и преподавалась на соответствующей кафедре медицинского факультета. Важно отметить, что профессора-химики практически не участвовали в чтении лекций по этому предмету. Более того, преподавание фармацевтической химии в Московском университете в те годы, как показал анализ рекомендованных по этому курсу учебников, не затрагивало темы, связанные с разработкой новых лекарств, а ставило своей

*Иногда этот курс назывался “Физиологическая химия”.

целью обучение студентов навыкам аптекарского ремесла. Отметим, что аналогичная ситуация складывалась и в других университетах России [7].

В результате к 1915 г. в нашей стране практически отсутствовали собственные фармацевтические разработки, а также соответствующая отрасль промышленности [8]. Это привело к тому, что Министерство народного просвещения в 1915 г. предложило “университетам установить на физико-математических факультетах ... особый учебный план со специализацией в области фармацевтического образования”, мотивируя это тем, что “хорошо образованный фармацевт, кроме изготовления и продавания лекарств, будет вносить инициативу в развитие фармакохимической промышленности” [9, л. 177 об.]. Предполагалось придать химико-фармацевтическим отделениям “вполне самостоятельный характер наподобие естественных отделений физико-математических факультетов” и сделать курс обучения трех- или четырехлетним [9, л. 177 об.]. Однако эти предложения не были осуществлены “вследствие недостатка преподавательского персонала, главным образом, химиков” [9, л. 178].

В марте 1917 г. вопрос об “устройстве при физико-математических факультетах особых фармацевтических отделений” вновь обсуждался комиссией по реформе высших учебных заведений при Министерстве народного просвещения. На этом заседании было указано, что задачей, “возлагаемой на эти отделения, ... должна быть подготовка не провизоров и аптекарей, а образованных фармацевтов-химиков” [9, л. 178]. Известный химик А. Е. Фаворский сказал, что “наибольшие результаты в области лекарственной промышленности могут быть достигнуты не фармацевтами, а химиками. Поэтому фармацевтические курсы правильнее организовать при физико-математических факультетах” [9, л. 178 об.]. В результате на заседании было принято решение об образовании особой подкомиссии для обсуждения вопроса о реформе фармацевтического образования [9, л. 179].

К октябрю 1917 г. подкомиссия провела пять заседаний и выработала, в частности, проект “об учреждении в составе физико-математических факультетов университетов и других высших учебных заведений химико-фармацевтических отделений”, а также план высшего химико-фармацевтического образования [9, л. 285 об.]. Однако эта реформа не была осуществлена ни в Московском университете, ни в других университетах России, а с начала 1930-х годов, когда медицинский факультет был выведен из состава Московского университета, преподавание курсов, затрагивающих темы, связанные с лекарственными веществами, было вообще прекращено.

Мы предприняли исследование программ лекционных курсов различных предметов, преподававшихся на химическом факультете в 1930–1980-е годы, с целью поиска в них отдельных элементов медицинской химии. В результате нам удалось найти только две дисциплины (“Органическая химия” и “Химия и технология боевых ОВ”), в программах которых упоминается о таком основополагающем для медицинской химии факте, как соотношение структура – свойство. В курсе органической химии в этой связи упоминается сам факт наличия взаимосвязи между структурой и свойствами (вклад А.С. Бутлерова в структурную теорию органических соединений). Однако в качестве свойств рассматривалась не физиологическая активность вещества, а его реакционная способность и некоторые физико-химические характеристики. Что касается упомянутого в программе по химии и технологии боевых ОВ параграфа “Понятие о связи между химическим строением вещества и его токсическим эффектом”, то в данном случае подразумевалось химическое строение, главным образом, очень специфических элементоорганических соединений [10]. Ниже приведен фрагмент такой программы [10, л. 78].

“... Понятие о связи между химическим строением вещества и его токсическим эффектом. Токсофоры и аутокотоксы. Влияние различных атомов и группировок атомов на токсический эффект. Химическая классификация ОВ на основе химического строения и связи с токсическим действием. 6 групп ОВ...”

Проведенные исследования позволяют сделать вывод о том, что вплоть до самого последнего времени в Московском университете не было систематического преподавания медицинской химии (*drug design*)*.

Окончательное формирование медицинской химии с ее понятийным аппаратом произошло к 70-м годам XX в., и с тех пор началось ее стремительное развитие. Многие химики-органики начали работать в фармацевтической и других областях медицинской промышленности, создавая и исследуя новые лекарственные препараты. При этом стало очевидным, что только лишь знания основ фундаментальной химии и умения синтезировать органические соединения недостаточно для создания лекарств. Возникла необходимость понимания многих аспектов, касающихся формулировки цели создания препарата, а значит понимания основ биохимии, фармакологии, токсикологии и т. п., с тем чтобы, зная как синтезировать соединение, представлять, какие соединения нужно синтезировать. Кроме того, перед медицинскими химиками со всей определенностью встали вопросы о соотношении химической структуры вещества и его биологических свойств, что потребовало умения пользоваться методами компьютер-

*Отметим, что аналогичная ситуация складывалась и в других университетах и научных учреждениях России. Особо следует отметить лишь Военно-морскую медицинскую академию в Ленинграде, где проф. Н. В. Лазаревым в 1940–60-е годы в учебники по фармацевтической химии был введен небольшой раздел о связи структуры и токсических свойств неэлектролитов [11].

ного моделирования и QSAR (количественные соотношения структура – свойство), без которого разработка лекарств оказалась бы существенно затруднена. Во многих европейских и американских университетах в середине – второй половине XX в. были организованы специальные курсы, а также летние школы по медицинской химии (*drug design*) [12, 13].

К середине 1990-х годов стало очевидным, что мировой уровень развития медицинской химии не находит адекватного отражения ни в исследовательской, ни в учебной областях деятельности Московского университета. Так как качество подготовки специалистов на химическом факультете МГУ всегда находилось на уровне мировых стандартов, ликвидация разрыва между бурным развитием рассматриваемой области химической науки и отсутствием ее преподавания в Московском университете стала к концу 1990-х годов насущной необходимостью. В 1997 г. по ходатайству кафедры органической химии химического факультета МГУ была открыта новая специализация “Медицинская химия”.

Поскольку базой для создания лекарственных препаратов является органический синтез, в программу в первую очередь были включены следующие лекционные курсы: 1) органический синтез (VIII семестр); 2) химия гетероциклических соединений (VIII семестр); 3) физико-химические методы в органической химии (VIII–IX семестры). Данные курсы уже читались на химическом факультете в рамках специализации “органическая химия”, проводились также соответствующие семинарские и практические занятия, следовательно, накопленный опыт мог быть целиком использован в новой программе.

Правильность вывода о необходимости введения этих курсов в программу специализации по медицинской химии была подтверждена результатами проведенного в конце 1990-х годов опроса многих европейских и американских фармацевтических компаний, показавшего, что при приеме на работу в первую очередь учитывается уровень подготовки специалиста в области органического синтеза [13].

При введении новой специализации “Медицинская химия” предполагались организация и преподавание следующих новых лекционных курсов: 1) “Медицинская химия I”, – избранные главы биоорганической химии, фармакологии и рецепторологии, основы иммунологии, современные методы определения физиологической активности (VIII семестр); 2) “Медицинская химия II” – основы компьютерного молекулярного моделирования и конструирования лекарственных препаратов: классический QSAR, компьютерные программы QSAR, методы расчета липофильности, понятие о дескрипторах молекулярной структуры и искусственных нейронных сетях (VIII семестр); 3) “Медицинская химия III” – методы направленной модификации структуры лидирующего соединения, создание “двойных лекарств”, пролекарств и биопредшественников (IX

семестр); 4) “Медицинская химия IV” – специфический химический инструментарий современной медицинской химии, создание лекарственных соединений на примере некоторых классов физиологически активных веществ (IX семестр). По всем указанным спецкурсам были составлены программы, утвержденные Методической комиссией кафедры (рабочий план см. в Приложении 1).

Первый спецкурс “Медицинская химия” был прочитан два раза (в 1998 и 1999 годах), после чего стала очевидной необходимость его перестройки и изменения программ, вызванная, в основном, следующими причинами: 1) параллельное чтение курсов “Медицинская химия I” и “Медицинская химия II” оказалось неудачным, так как в последнем спецкурсе широко оперировали понятиями, которые давались в первом, и часто происходило запаздывание; 2) курс “Медицинская химия I” содержал много биохимической информации, однако с введением на химическом факультете общего курса лекций “Химические основы биологических процессов” (3 курс) необходимость в этом отпала; 3) в материал курса “Медицинская химия III” необходимо было ввести раздел, посвященный важной для медицинской химии области научных знаний – комбинаторной химии (в связи с появившейся возможностью для выпускников кафедры органической химии найти работу в этой области); 4) курс “Медицинская химия IV” по своей сути являлся продолжением курса “Медицинская химия I”, чтение его в отрыве от последнего оказалось нелогичным и привело к путанице.

После анкетирования студентов, подтвердившего вышеуказанные выводы, были внесены следующие изменения в учебный план и программы.

1. Курсы “Медицинская химия I” и “Медицинская химия IV” объединены в один (дополнительно введено 30 часов семинарских занятий). Основу указанного курса составили принципы создания “соединений-лидеров”, а упор сделан на рассмотрение взаимосвязи между химической структурой физиологически активных соединений и строением их биологических мишеней. Из программы полученного объединенного курса были изъяты разделы, связанные с “классическими” основами биохимии (строение белков, каталитическая функция ферментов, строение нуклеиновых кислот и т. п.). При этом были усилены темы, связанные с изучением важнейших рецепторных белков организма и принципы конструирования их лигандов.

2. Курс “Медицинская химия II”, называемый в дальнейшем “Основы компьютерного молекулярного моделирования и QSAR”, был перенесен в IX семестр и несколько сокращен (36 часов лекционных и практических занятий). В программах этого курса основной акцент сделан на следующих темах: принципы QSAR и подходы к компьютерному моделированию связывающих центров белковых молекул, докинг и поиск фармакофоров.

3. В курс “Медицинская химия III” (названный “Медицинская химия” и являющийся продолжением такового в

VIII семестре) был введен раздел, посвященный основам комбинаторной химии. Большая часть данного курса по-прежнему была посвящена принципам направленной модификации структуры лидирующего соединения (новый рабочий план и программы курсов см. в Приложении 2).

Таким образом, преподавание спецкурса “Медицинская химия” на химическом факультете Московского университета ставит своей задачей подготовку химиков-органиков, специализирующихся в области синтеза и конструирования физиологически активных веществ и лекарственных препаратов, владеющих современными

методами определения физиологической активности, а также навыками молекулярного компьютерного моделирования и QSAR с целью прогнозирования биологических свойств химических веществ.

В заключение необходимо отметить, что на химическом факультете МГУ количество дипломников по специальности “Медицинская химия” постоянно увеличивается. Это наглядно демонстрирует перспективность новых программ и интерес студентов к этой дисциплине. В настоящее время предмет “Медицинская химия” (*Medicinal Chemistry*) преподается в нескольких высших учебных заведениях России.

Приложение 1

Рабочий план химического факультета дневного отделения по специализации “Медицинская химия” 1998–1999 гг. (согласно учебному плану, всего 450 аудиторных часов)

Дисциплина	VII семестр (18 недель, 54 ч согласно учебному плану)					
	ч/нед	ч/семестр	лекции (ч/нед)	лабораторные работы (ч/нед)	зачет	экзамен
Органический синтез	2	36	2	–	зачет	–
Физико-химические методы	1	18	1	–	зачет	–
Дисциплина	VIII семестр (15 недель, 180 ч согласно учебному плану)					
Органический синтез	2	30	2	–	–	объединенный экзамен
Физико-химические методы	2	30	2	–	–	
Химия гетероциклических соединений	2	30	2	–	–	
Медицинская химия I	2	30	2	–	зачет	–
Медицинская химия II	4	60	2	2	зачет	–
Дисциплина	IX семестр (18 недель, 216 ч согласно учебному плану)					
Медицинская химия III	2	36	2	–	–	экзамен
Медицинская химия IV	2	36	2	–	зачет	–
Физико-химические методы (спецпрактикум)	8	144	–	8	зачет	–

Приложение 2

Рабочий план химического факультета дневного отделения по специализации “Медицинская химия” 2000–2002 гг. (согласно учебному плану, всего 450 аудиторных часов)

Дисциплина	VII семестр (18 недель, 54 ч согласно учебному плану)					
	ч/нед	ч/семестр	лекции (ч/нед)	лабораторные работы (ч/нед)	зачет	экзамен
Органический синтез	2	36	2	–	зачет	–
Физико-химические методы	1	18	1	–	зачет	–
Дисциплина	VIII семестр (15 недель, 180 ч согласно учебному плану)					
Органический синтез	2	30	2	–	зачет	–
Физико-химические методы	2	30	2	–	–	–
Химия гетероциклических соединений	2	30	2	–	зачет	–
Медицинская химия	6	90	4	2		экзамен
Дисциплина	IX семестр (18 недель, 216 ч согласно учебному плану)					
Основы компьютерного молекулярного моделирования и QSAR	2	36	2 (12 недель)	2 (6 недель)	зачет	–
Медицинская химия	2	36	2	–	–	экзамен
Физико-химические методы (спецпрактикум)	8	144	–	8	зачет	–

Приложение 3

ПРОГРАММЫ СПЕЦКУРСОВ ПО МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ 2000–2002 гг.

**ПРОГРАММА КУРСА “МЕДИЦИНСКАЯ ХИМИЯ”
(VIII СЕМЕСТР)****Основные понятия и термины
медицинской химии**

Медицинская химия: определения и цели. Основные фазы рационального поиска и создания лекарственных препаратов. Соединение-лидер и стратегии его поиска. Понятия: *me-too drugs*, *through-put screening*, *hit compound*, комбинаторные библиотеки, *building blocks*, “*de novo дизайн*” физиологически активных веществ (ФАВ).

Биологические мишени действия ФАВ

Липиды. Особенности химической структуры и ме-

ханизм действия ионофоров и каналобразующих соединений (Амфотерицин В, Грамицидин, Валиномицин). Синтетические аналоги природных ионофоров. Предполагаемый механизм действия местных анестетиков. Зависимости структура – активность и структура – липофильность для этих соединений.

Ферменты. Рациональные подходы к созданию: конкурентных ингибиторов (понятие фармакофора); необратимых (псевдообратимых) ингибиторов (примеры); аналогов переходного состояния (примеры);

суицидных субстратов (примеры, понятие “*molecular tool*”);

аллостерических ингибиторов в системах с контролем по принципу обратной связи.

Рецепторы. Структура нейрона, химические основы возникновения и проведения нервных импульсов, синапс. Нейромедиаторы. Классификация рецепторов по механизму передачи сигнала. Ионные каналы. Механизмы передачи сигнала с помощью вторичных мессенджеров. Агонисты (примеры), их структурные характеристики. Понятие сродства соединения к рецептору и его внутренней активности. Понятие эутомера и дистомера. Антагонисты (примеры), принципы конструирования их структуры. Аллостерические агонисты и антагонисты. Частичные агонисты.

Ацетилхолиновые рецепторы. Классификация, структура и механизм передачи сигнала. Природные и синтетические агонисты (ацетилхолин, мускарин, никотин, карбахолин и др.). Понятия изостера и биоизостера. Природные антагонисты (примеры), особенности их структур и принципы создания синтетических антагонистов ацетилхолиновых рецепторов (примеры). Примеры создания двойных лекарств (*twin-drug*), действующих на никотиновые ацетилхолиновые рецепторы. Терапевтическое применение лигандов ацетилхолиновых рецепторов.

Синтез серотонина в организме и основная реакция его метаболизма. Серотониновые рецепторы, их классификация и механизм передачи сигнала. Примеры конструирования агонистов и антагонистов серотонина, их использование в клинической практике (буспирон, суматриптан, кетансерин, ондансетрон и др.).

Рецепторы глутаминовой кислоты. Классификация и механизм передачи сигнала. NMDA подтип – сайты связывания лигандов. Принципы конструирования агонистов и антагонистов различных сайтов (D-AP5(7), производные кинуреновой кислоты, производные хиноксалиндиона, МК-801, мемантин). AMPA-Каинатный подтип: успехи и проблемы в создании лигандов. Агонисты и антагонисты первой группы метаболитных глутаматных рецепторов (AIDA, лиганды трансмембранного сайта). Современные подходы в поиске нейропротекторов и стимуляторов когнитивных (познавательных) функций.

Синтез дофамина и адреналина в организме. Классификация, механизм действия и лиганды дофаминовых рецепторов. Принципы лечения болезни Паркинсона. Классификация адреналиновых рецепторов. Структурные особенности и клиническое применение лигандов, взаимодействующих с α - и β -адренорецепторами (примеры).

Гистамин, его функция в организме, классификация его рецепторов. Антагонисты гистаминовых рецепторов, принципы конструирования, клиническое использование (супрастин, тавеги, циметидин и др.).

Опиатные рецепторы. Классификация и особенности механизма действия. Эндорфины. Морфин, основные соотношения “структура – свойство” для его аналогов.

Возможные пути устранения их наркотических свойств. Налоксон, его клиническое применение. Сигма-рецептор.

Нуклеиновые кислоты. Рациональные подходы к созданию интеркалирующих и алкилирующих агентов, механизм их действия (примеры). Соединения, действующие на РНК (примеры и принцип действия).

Фармакокинетика и фармакодинамика

Биодоступность. Основные фармакокинетические характеристики (абсорбция, распределение, метаболизм, экскреция). Примеры изменения структуры ФАВ с целью улучшения фармакокинетических характеристик и других нежелательных свойств лекарств. Гематоэнцефалический барьер и способы его преодоления. Судьба ксенобиотиков в организме – основные метаболические реакции. Понятия *soft-drug*, *hard-drug*, пролекарство. Принцип действия мутагенов, их структурные особенности. Явления, возникающие при повторном введении лекарственных препаратов.

Количественная характеристика биологической активности

Уравнение Скетчарда. Графическое определение сродства лиганда к рецептору. Понятие и определение (графическое или др.) 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. Понятие GMP в производстве лекарств.

Принципы конструирования отдельных классов лекарственных препаратов

Принципы создания антибактериальных препаратов. Структурные вариации сульфаниламидов. Принцип действия препаратов бисептол, фурацилин, тетрациклин, левомецетин, налидиксовая кислота. Структурные модификации пенициллина G с целью оптимизации его физиологической активности. Механизм действия клавулановой кислоты.

Принципы создания противовирусных препаратов. Биологические мишени препаратов для лечения СПИДа. Пептидомиметики. Структурные особенности соединений ацикловир и азидотимидин. Механизм действия препаратов ремантадин, вирацепт.

Гормональная регуляция в организме (схема). Классификация гормонов по их структурам (примеры). Примеры создания антагонистов гормональных рецепторов. Особенности механизма действия стероидных гормонов, их нестероидные аналоги.

Анальгетики ненаркотического действия (механизм действия и структурные особенности (аспирин, анальгин)). Особенности структур селективных ингибиторов ЦОГ2. Эпibatидин, его свойства и структурные вариации.

Принципы создания противораковых препаратов. Новые мишени и соединения-лидеры. Механизмы действия и структурные особенности цисплатина, таксола, винбластина и винкристина, монастрола.

Возникновение иммунного ответа (схема). Иммуносупрессанты, принципы их создания. Механизм действия циклоспорина.

Примечание. В случае особо сложных молекул лекарственных веществ достаточно знания только основных фрагментов их структуры.

ПРОГРАММА КУРСА “ОСНОВЫ КОМПЬЮТЕРНОГО МОЛЕКУЛЯРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ И QSAR”

Основные понятия и цели

Классический QSAR. Метод Ганча. Понятие о константах заместителей – константы Гаммета, Тафта, липофильность (s , ρ , E_s), стерические параметры, молекулярная рефракция. Понятие о QSAR, основанном на индексных подходах. Индикаторные переменные и метод Фри–Вильсона.

Липофильность органических соединений

Роль липофильности в проявлении биоактивности. Коэффициент распределения в системе n -октанол–вода как характеристика липофильности, $\log P$. Основные методы расчета $\log P$ для системы n -октанол–вода, их принципы. Метод Лео–Ганча. Метод Реккера и его модификации, дополнительная параметризация схемы Реккера.

Подструктурные подходы к расчету липофильности. Компьютерные программы для расчета липофильности (CLOGP, SANALOGP, KLOGP, PROLOGP, KOWWIN и др.), основные принципы их работы, используемые методы, сравнение точности расчета $\log P$ с помощью различных программ.

3D-подходы к расчету липофильности. Локальная липофильность, липофильный потенциал. Учет диссоциации при расчете липофильности, pK_a , $\log D$. Соотношение липофильности и биологической активности.

Общее понятие о дескрипторах молекулярной структуры

Молекулярные графы. Понятие о молекулярных графах и инвариантах молекулярных графов. Типы дескрипторов.

Топологические индексы. Понятие о топологических индексах. Индексы Винера, Рандича, индексы молекулярной связности Кира–Холла, индексы молекулярной формы Кира, представление о других существующих топологических индексах. QSAR с использованием топологических индексов. Интерпретация топологических индексов.

Индексы, основанные на физико-химических характеристиках – атомных электроотрицательностях, зарядах, характеристиках доноров и акцепторов водородных связей, индуктивных константах и др.

Понятие о квантово-химических дескрипторах: HOMO, LUMO, индексы реакционной способности. QSAR с участием квантово-химических дескрипторов.

Подструктурные методы в QSAR, их возможности и ограничения. Аддитивные схемы. Компьютерные программы, использующие подструктурные подходы. QSAR с применением подструктурных методов. Надструктурные подходы в QSAR. Метод Дюбуа DARC/PELCO,

позиционный анализ (Маги), метод анализа топологии молекулярного поля. Проблема топологического совмещения структур. Примеры применения надструктурных подходов в QSAR.

Понятие о статистических методах, применяемых в QSAR

Статистические критерии: коэффициент корреляции R , стандартное отклонение s , критерий Фишера F . Множественная линейная регрессия, пошаговая регрессия, переборные варианты пошаговой регрессии, методы группового учета аргументов, генетические алгоритмы, методы отбора дескрипторов, ортогональные дескрипторы, методы скользящего контроля (cross-validation), разбиение выборки на обучающую и контрольную, методы bootstrap, проблема формирования обучающей выборки. **Факторный анализ.** Понятие о главных компонентах, факторный анализ, PLS, кластерный анализ, SIMCA. **Дискриминантный анализ** и методы распознавания образов в QSAR.

Искусственные нейронные сети

Использование нейронных сетей в QSAR. Понятие об архитектуре сети, обучение нейросетей, методы предотвращения переучивания сети.

Понятие о молекулярном моделировании

Молекулярная механика. Понятие о силовых полях, проблема учета электростатических взаимодействий, проблема множества локальных минимумов, методы исследования конформационного пространства: молекулярная динамика, *simulated annealing*, дистанционная геометрия. Проблема учета растворителя. **Понятие о квантовохимических методах расчета** (метод Хюккеля, AM1, PM3, расчеты *ab initio* и DFT).

3D QSAR и понятие о фармакофоре. Подходы к молекулярному дизайну

Методы учета и описания пространственного строения молекул. 3D QSAR при неизвестном строении биологической мишени. Метод сравнительного анализа молекулярного поля (CoMFA). Проблема пространственного совмещения структур (*alignment*). Дескрипторы, применяемые в методе CoMFA. Применение метода CoMFA в анализе связи структура–активность, его достоинства и недостатки. Другие методы 3D QSAR.

3D QSAR при известном строении биологической мишени. Проблемы моделирования взаимодействия молекулы с биологической мишенью, понятие о молекулярном докинге. Взаимодействия фермент–ингибитор, рецептор–лиганд, интеркалляция в ДНК. Дескрипторы, описывающие

взаимодействие молекулы с биологической мишенью и их использование в QSAR.

2D и 3D фармакофоры. Достоинства и недостатки концепции фармакофоров. Методы поиска фармакофоров. Использование фармакофоров для поиска новых классов биологически активных соединений. QSAR с применением дескрипторов, описывающих атомы фармакофора.

Методы поиска новых “лидеров”: методы *de novo* и реализующие их компьютерные программы. Молекулярный дизайн на основе известного фармакофора. Методы дизайна при известном строении биологической мишени (наращивание молекулы, соединение микрофрагментов).

Обратная задача и генераторы химических структур

Понятие об обратной задаче в QSAR. Реконструкция структур по топологическим индексам, решение задачи на примере индекса Рандича.

Генераторы химических структур. Генерация структур из фрагментов для целей QSAR.

Роль структурных ограничений в генерации, понятие о комбинаторном взрыве.

Отбор оптимальных структур с помощью моделей “структура-активность”.

ПРОГРАММА КУРСА “МЕДИЦИНСКАЯ ХИМИЯ” (IX СЕМЕСТР)

Комбинаторный синтез как основная стратегия поиска соединения-лидера

Основные понятия и термины комбинаторной химии

Комбинаторная химия. Комбинаторные библиотеки. Понятие “*темплат*”, “*scaffold*”. Скрининг. Фокусированные библиотеки. Принципы формирования комбинаторных библиотек.

Библиотеки природных веществ. Смесевые библиотеки. Алгоритмизация в дизайн смесевых библиотек. Информационные библиотеки. Понятие “*drug-like*”. Разнообразие и подобие.

Твердофазный и жидкофазный параллельный синтез. Особенности твердофазного синтеза. Полимерные носители. Различные методы, используемые в твердофазном синтезе. Линейная стратегия комбинаторного синтеза. Метод “разделяй и смешивай”. Использование полимерных реагентов, ловушек и “очистителей” в жидкофазном параллельном синтезе.

Мультикомпонентные реакции

Особенности мультикомпонентных реакций (МКР), используемых в комбинаторном синтезе. Генерирование принципиально новых темплатов. МКР и разнообразие библиотек. Проблема воспроизводимости и методы по-

вышения выхода МКР. Катализ в МКР. Характеристика 3-, 4-, 5-, 6- и 7-МКР. Получение библиотек линейных структур, гетероциклов и карбоциклов. Примеры МКР. Реакции Уги, Ганча, Штрекера, Бигинелли, Манниха, Пассерини, Бухерера, и т.д. Принципы поиска МКР.

Дизайн фокусированных библиотек

Принципы направленного поиска биомишеней. Инверсная фармакология. Стратегия поиска новых ФАВ, основанная на поиске “*orfan*”-мишеней, определении и оптимизации их лигандов. Стратегия создания тематических библиотек. Молекулярный докинг и дизайн фокусированной библиотеки.

Новые биомишени в поиске противораковых препаратов. Дизайн библиотек ингибиторов протеинкиназ. Ингибиторы матрикс металлопротеиназ. Дизайн библиотек потенциальных ингибиторов фарнезилтрансферазы. Использование 3D-фармакофора в поиске ингибиторов интегрина-2a1v. Новые GPCR биомишени.

Болезнь Альцгеймера: новые биомишени и дизайн тематических библиотек. Поиск ФАВ, предотвращающих нейротоксическое действие амилоида. Дизайн библиотек аналогов нейропротектора МК-801.

Пути совершенствования соединения-лидера

Стратегия оптимизации соединения-лидера. Оптимизационные библиотеки.

Направленная модификация структуры лидирующего соединения на основе эмпирической структурной аналогии

Упрощение структуры ФАВ или “вычленение” ее фрагментов. Усложнение структуры ФАВ путем “сшивки” двух различных или одинаковых ФАВ (или их фрагментов).

Заместители. Специфическое влияние заместителей и их взаимозаменяемость.

Гомологические серии. Моноалкилирование. Циклополиметилирование. Сдваивание биологически-активных центров – фармакофоров метиленовыми и откры-

тыми полиметиленовыми цепочками (симметричные и несимметричные соединения). Биологическая активность в гомологических сериях. Синтез гомологических рядов на примере использования терминальных дигалогеналканов.

Серии винилогов и бензологов. Винилология как ретранслятор химических свойств модифицируемых функциональных групп. Непредельные С=С, С=N-связи, ароматические кольца, ароматические гетероциклические кольца. Синтетические методы введения групп-винилогов.

Трансформация колец. Циклические и “открытые” аналоги. ФАВ, способные к циклизации *in vivo*. Реорганизация циклических систем.

Биоизостеризм

Структурная и функциональная модификации. Темплаты. Подход Катрицкого в определении подобия темплатов. Классический и неклассический биоизостеризм. Биоизостеры галогенов, карбокси-, гидроксигрупп и т.д. Биоизостерические изменения темплатов. Разомкнутые эквиваленты циклических структур. Гетероциклический биоизостеризм. Биоизостеризм и 3D-фармакофорный подход. Дизайн биоизостерических библиотек.

Пептидомиметики

Эндогенные пептидные лиганды. Ограничения в использовании пептидов как лекарств. Примеры пептидомиметиков, стратегии их поиска.

Стратегия минимального пептидного фрагмента. Темплатный подход в синтезе пептидомиметиков. Особенности дизайна библиотек пептидомиметиков. Библиотеки пептоидов. α - и β -Пептоиды.

Стереохимические аспекты действия ФАВ

Стереохимические аспекты действия ФАВ. Конформационные ограничения, стерические затруднения,

Программы составлены доц. О.Н. Зефиновой, Е.Д. Матвеевой, С.Е. Ткаченко, вед. науч. сотр. В.А. Палюлиным, ст. науч. сотр. И.И. Баскиным и акад. Н.С. Зефиновым.

гидрофобный коллапс. Оптическая изомерия и физиологическая активность. Эудесмическое соотношение. Правило Пфейффера.

Пролекарства и биопредшественники

Критерии биодоступности. Правило Липинского и дизайн оптимизационных библиотек. Цели и принципы создания пролекарств. Защитные группы в органической химии и направленная модификация ФАВ в медицинской химии. Модификация ФАВ по гидроксигруппам, карбокси-, карбалкокси-, амино-, имино- и амидной группам. Циклизация биопредшественника в ФАВ. МФТП. Подход Бодора.

Двойные лекарства

Цели создания двойных лекарств. Твины как совместные пролекарства. Идентичные и неидентичные твин-ФАВ.

Природные твин-ФАВ. Биомишени твин-ФАВ.

Гибридная (синергетическая) активность двойных ФАВ. Защита от метаболизма. Дизайн "двухтемплатных" библиотек.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Зефирова О.Н., Зефиров Н.С. // Вестн. Моск. ун-та. Сер.2. Химия. 2000. **41**. С. 43.
2. Пенчко Н.А. // Основание Московского университета. М., 1952. С. 115.
3. Фигуровский Н.А., Быков Г.В., Комарова Т.А. // Химия в Московском университете за 200 лет. М., 1955.
4. Булыгинский А.Д. // Отчет о состоянии Московского университета за 1887 г. С. 16.
5. Шамин А. Н. // История биологической химии: Формирование биохимии. М., 1993. С. 227.
6. Обзорение преподавания на физико-математическом факультете Московского университета за 1906/1907 и 1907/1908 гг.
7. Центральный исторический архив г. Москвы (ЦИАМ). Ф. 418. Оп. 66. Ед.хр. 251. Т. 1. Л. 88 об.
8. Иванов А. Е. // Вопросы истории естествознания и техники. 1999. №2. С. 108.
9. ЦИАМ. Ф. 418. Оп. 95. Ед.хр. 924.
10. Архив МГУ. Ф. 4. Оп. 1, 1Л. Ед. Хр. 32.
11. Зефирова О. Н., Палюлин В. А. // История химии: область науки и учебная дисциплина. М., 2001. С. 74.
12. Ganellin C.R. // Syllabus for a Short Postgraduate Course in Medicinal Chemistry. Chemistry International 17. Blackwell Science, Oxford. 1995. P. 212.
13. Ganellin C.R., Mischer L.A., Clement B. // Eur. J. Med. Chem. 2000. **35**. P. 163.

Поступила в редакцию 01.07.02