

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»
Химический факультет

УТВЕРЖДАЮ УТВЕРЖДАЮ

Декан химического факультета,
Чл.-корр. РАН, профессор


/ Калмыков С.Н. /
«25» февраля 2022 г.



ПРОГРАММА-МИНИМУМ

кандидатского экзамена по специальности

1.4.16 Медицинская химия

Шифр и наименование области науки: 1. Естественные науки

Наименование отраслей науки, по которым присуждаются ученые
степени: химические

Рабочая программа рассмотрена и одобрена
Учебно-методической комиссией факультета
(протокол №9 от 09.02.2022 г.)

Москва 2022

I. Описание программы:

Настоящая программа составлена на основе паспорта специальности по направлению 1.4.16 – Медицинская химия – и базируется на основополагающих разделах указанной дисциплины, включая теоретические основы методов предсказания структур соединений с заданной биологической активностью, направленного дизайна потенциальных лекарственных веществ и их синтеза.

II. Основные разделы и вопросы к экзамену:

I. Взаимосвязь структуры лекарства и структуры его биологической мишени. Структурный прототип лекарства (соединение-лидер) и его поиск.

Основные этапы конструирования лекарственных препаратов. Понятие о молекулярной мишени действия лекарства.

Особенности химической структуры и механизм действия ионофоров и каналобразующих соединений. Синтетические аналоги природных ионофоров. Подходы к созданию синтетических аналогов природных каналобразующих соединений. Представление о дизайне детергентоподобных веществ.

Рациональные подходы к созданию структур, взаимодействующих с ДНК. Примеры дизайна интеркаляторов в двойную и тройную спирали ДНК. Принципы создания структур алкилирующих агентов (механизм алкилирования). Комбинированные варианты. Примеры соединений, связывающихся с бороздками ДНК, с G-квадруплексом.

Соединение-лидер (структурный прототип лекарства) и стратегии его поиска. Терапевтические копии. Скрининг комбинаторных библиотек. Твердофазный параллельный синтез, его особенности, достоинства и недостатки. Полимерные носители (примеры). Выбор полимерного носителя и защитных групп. Пример получения комбинаторной библиотеки с использованием четырехкомпонентной реакции (реакции Уги). Жидкофазный параллельный синтез, его особенности, достоинства и недостатки. Приемы «рационального» дизайна соединения-лидера. Фрагментно-обоснованный дизайн. Дизайн *de novo* (структурно-обоснованный дизайн), виртуальный скрининг.

Различные типы взаимодействий лекарственного соединения с белками. Агонисты, частичные агонисты и антагонисты рецепторных систем. Понятие о фармакофоре и получении фармакофорной модели.

II. Базовые приемы медицинской химии для оптимизации соединения - лидера: их цели и возможности.

Общее представление об оптимизации соединения-лидера. Связь *структура – активность* (SAR). Методология QSAR. Представление о молекулярном моделировании. Эмпирические подходы к созданию аналогов соединения-лидера.

Эмпирические правила *биоизостерической замены*. Классический и неклассический изостеризм. Биоизостеры галогенов, карбоксильной группы, гидроксильной группы и т.д. Циклические фрагменты в изостерической замене. Примеры неклассической изостерической замены. Замена остова (*scaffold hopping*).

Биологическая активность в *гомологических сериях*. Цели получения гомологов. Примеры структурных вариаций для «взаимопревращений» агонист – антагонист. *Umbrella-эффект*.

Серии винилогов и бензологов, цели их создания. Недостатки винилогов. Примеры различных способов синтеза винилогов, бензологов, этинологов и азавинилогов. *Трансформация колец*. Циклические и «открытые» аналоги. Реорганизация циклических систем (расширение и сужение циклов).

Метод *ограничения конформационной подвижности* молекулы как базовый прием модификации соединения-лидера. «Конформационно жесткие» структуры. Примеры не-

обычного ограничения конформационной подвижности.

Стереохимические аспекты в дизайне лекарств. Понятия эутомер, дистомер, эудесмическое соотношение, правило Пфайффера. Стереоселективный синтез аналогов соединения-лидера. Способы «избежать» введения хирального центра в структуру разрабатываемого лекарства.

Конкретные примеры использования эмпирических приемов оптимизации соединения-лидера на примере создания структур агонистов и антагонистов ацетилхолиновых, серотониновых, глутаматных дофаминовых, адреналиновых, гистаминовых, опиоидных, ГАМК (гамма-аминомасляная кислота) рецепторов различных подтипов. Примеры конструирования лигандов гормональных рецепторов.

Специфические рациональные подходы к созданию ингибиторов ферментов: конструирование структур ингибиторов – аналогов переходного состояния, необратимых ингибиторов; суицидных субстратов.

III. Специфические приемы медицинской химии для оптимизации соединения-лидера: их цели и возможности

Модификация структуры соединения-лидера, направленная на улучшение ADME характеристик. Понятие биодоступности и времени полувыведения лекарства. Основные фармакокинетические характеристики. Количественные характеристики липофильности вещества, представление об их измерении и вычислении. Важность соблюдения баланса липофильности – гидрофильности, приемы модификации структуры с целью изменения этого баланса.

Основные метаболические реакции в организме. Различные типы структурных модификаций для создания метаболически более (менее) стабильных аналогов соединения-лидера. Понятие «жесткое лекарство» (hard-drug). Понятие «пролекарство» (pro-drug). Гематоэнцефалический барьер и способы его «преодоления» химическими веществами.

Понятие о «лекарствоподобии» (drug-likeness). Попытки предсказания возможности «доведения» активного соединения до лекарства. Правила Липински. Основные структурные шаблоны, относящиеся к «лекарственному типу».

Модификация структуры соединения-лидера, направленная на уменьшение токсичности. Токсофорные группировки (structural/metabolic alerts). Понятие об антимишениях. Понятие о «мягких лекарствах» (soft-drugs) и стратегии создания их структур.

Пептидомиметики и стратегии их создания (с примерами). Примеры подходов к синтезу пептидомиметиков.

Пролекарства и биопредшественники. Цели и принципы создания пролекарств. Группировки-носители в пролекарствах и их направленная модификация. Примеры модификации по различным функциональным группам. Биопредшественники. Циклофосфамид, механизм его действия.

Двойные лекарства (twin-drugs). Цели создания двойных лекарств. Идентичные и неидентичные двойные лекарства. Примеры гибридных физиологически активных соединений. Комбинированные молекулы выборочного протеолиза белка (PROTAC). Подходы к синтезу двойных лекарств. Соединения «двойного действия».

IV. Количественные характеристики 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.

Примеры структур соединений, дающих ложные «положительные результаты» в ходе биотестирования (PAINS), и возможные причины такого действия.

V. Модификация структур природных соединений в рамках дизайна лекарств.

Терпеновые структуры в медицинской химии. Модификация стероидного скелета в ходе создания гормональных препаратов и соединений с противоопухолевой активностью. Таксаны. Пролекарства таксола.

Лигнаны и полифенолы в медицинской химии. Варианты решения проблемы изомеризации комбретастатина А-4.

Алкалоиды в медицинской химии. Примеры модификации морфина, эпibatидина и других алкалоидов.

Особенности использования фрагментов углеводов, жирных кислот, аминокислот и витаминов для целей медицинской химии.

VI. Конкретные примеры дизайна лекарственных веществ: от структурного прототипа к лекарству

Принципы создания антибактериальных препаратов и примеры модификации структур с целью оптимизации физиологической активности и преодоления бактериальной резистентности.

Принципы создания противовирусных препаратов. Структурные особенности лигандов различных биологических мишеней на примере жизненного цикла вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). Тенофовир (Viread), механизм его действия.

Биологические мишени и основные принципы создания структур противораковых препаратов. Особенности создания структур ингибиторов клеточных киназ.

VII. Компьютерное молекулярное моделирование и количественный анализ связи структуры и активности как методы прогнозирования физиологической активности и дизайна лекарственных веществ.

Роль компьютерных методов в медицинской химии. Базовые принципы и концепции анализа связи структуры и биологической активности. Классический QSAR. Метод Хэнча. Константы заместителей. Метод Фри-Уилсона. Методы машинного обучения в задачах QSAR.

Молекулярное моделирование структуры лекарственных веществ, биомишеней и их взаимодействия. Оптимизация геометрии с помощью методов молекулярной механики. Силовые поля и основные их компоненты. Конформационное пространство, оптимальная и биологически активная конформация. Молекулярная динамика как метод исследования конформационного пространства и моделирования процессов на микроуровне.

Анализ связи пространственной структуры молекул и биоактивности (3D QSAR). Метод сравнительного анализа молекулярных полей CoMFA. Фармакофорные модели.

Представление о моделировании пространственной структуры белков. Моделирование взаимодействия лиганда и биомишени. Молекулярный докинг.

Представление и количественное описание структуры соединений. Типы дескрипторов молекулярной структуры. Инварианты молекулярных графов и топологические дескрипторы. Физико-химические дескрипторы, отражающие стерические и электронные характеристики молекул. Липофильность, ее роль в проявлении биологической активности и методы прогнозирования. Подструктурные (фрагментные) дескрипторы. Оценка структурного подобия. Надструктурные методы в QSAR.

Представление о прогнозировании фармакокинетических свойств и токсичности потенциальных лекарственных веществ и ксенобиотиков (моделирование на основе механизма процессов, оценка по подобию, предсказательные модели связи «структура–свойство» и «структура–активность»).

Методы конструирования и поиска потенциально активных структур. Направленное конструирование активных структур на основе информации о мишени или известных лигандах: дизайн de novo, использование QSAR-моделей, обратная задача в QSAR.

Виртуальный скрининг. Этапы виртуального скрининга. Источники библиотек

структур. Предварительный отбор структур без учета информации о целевой активности. Многоуровневая специфическая фильтрация с использованием информации о структуре известных лигандов и структуре биомишени. Учет прогнозируемых фармакокинетических свойств и токсичности лекарственных веществ. Вероятностный характер виртуального скрининга. Валидация и характеристики качества процедуры скрининга, подходы к ее оптимизации.

VIII. Основные подходы к созданию металлосодержащих лекарственных средств и их аналогов.

Общие представления о роли металлов в биохимических процессах. Примеры металлосодержащих ферментов – молекулярных мишеней действия лекарств.

Различные типы классификации лекарственных веществ, в состав молекул которых входит атом металла.

Общие принципы создания терапевтических средств, содержащих ионы металлов.

Механизм действия цисплатина. Значение открытия цисплатина. Пути модификации цисплатина с целью улучшения биодоступности. Аналоги цисплатина.

Препараты на основе соединений лития. Психотропные препараты Lithicarb® (карбонат лития), Lithotabs® (цитрат лития), механизм их действия.

Фармакологические свойства соединений золота. Препарат ауранофин (Ridaura), механизм его действия.

Фосфорорганические соединения, координирующие ионы кальция, в качестве лекарственных препаратов. Золендроновая кислота и ее аналоги.

Контрастные и диагностические агенты, пути дизайна их структур.

IX. Синтетические подходы к получению лекарственных веществ с гетероциклическими фрагментами.

Основные подходы к синтезу физиологически активных веществ, содержащих в структуре пятичленные гетероциклические фрагменты с одним, двумя и более гетероатомами.

Основные подходы к синтезу физиологически активных веществ, содержащих в структуре шестичленные гетероциклические фрагменты с одним, двумя и более гетероатомами.

Каскадные реакции, тандемные и домино-реакции, молекулярные перегруппировки в синтезе неароматических, полициклических, полифункциональных гетероциклических соединений, обладающих различной физиологической активностью.

Использование металлоорганических соединений в синтезе лекарственных веществ, содержащих ароматические и неароматические циклы. Проблема диастереоселективности в реакциях присоединения по карбонильной группе. Реакции аннелирования в синтезе физиологически активных веществ с ароматическими неароматическими гетероциклами, мостиковыми и каркасными фрагментами. Аннелирование с образованием пятичленного цикла, аннелирование с образованием шестичленного цикла. Spiro-аннелирование.

Примеры реальных синтетических схем для получения клинически используемых лекарственных препаратов с гетероциклическими фрагментами.

Критерии оценивания

Критерии и показатели оценивания ответа на экзамене			
2	3	4	5
Неудовлетворительно	Удовлетворительно	Хорошо	Отлично
Фрагментарные знания	Неполные знания	Сформированные, но	Сформированные и

актуальных проблем и тенденций в развитии современной медицинской химии	актуальных проблем и тенденций в развитии современной медицинской химии	содержащие отдельные пробелы знания актуальных проблем и тенденций в развитии современной медицинской химии	систематические знания актуальных проблем и тенденций в развитии современной медицинской химии
---	---	---	--

III. Рекомендуемая основная литература:

1. G. Patrick. An introduction to medicinal chemistry. Oxford, Oxford University Press, 1st ed. 1995; 3rd ed. 2004.
2. The practice of medicinal chemistry (ed. C.G. Wermuth, 2nd ed.). L., Elsevier, 2003.
3. О.Н. Зефирова. Основные понятия и термины медицинской химии (под ред. акад. Н.С. Зефирова). Методическое пособие. М.: Реглет, 2014.
4. О.Н. Зефирова. Об истории возникновения и развития концепции изостеризма. Вестник Моск. Ун-та. 2002, т. 43, № 4. С 251–256.
5. В.Г. Граник. Основы медицинской химии. М.: Вузовская книга, М.: 2001.
6. Количественные соотношения «структура-активность» и молекулярное моделирование. Российский Химический Журнал. 2006, Том 50, № 2.
7. Х.Д. Хельтье, В. Зипль, Д. Роньян, Г. Фолькерс. Молекулярное моделирование: теория и практика. М.: Бинوم. Лаборатория знаний, 2009.
8. П.Е.Кузнецов, Л.А.Грибов. Введение в молекулярное моделирование. (Учебное пособие). Изд-во Саратовского ун-та. Саратов, 2003.
9. И. Бертина, Г. Грей, Э. Стифель, Дж. Валентине. Биологическая неорганическая химия: структура и реакционная способность: в 2 т.; пер. с англ. – М.: Бинوم. Лаборатория знаний, 2013.
10. Е.Р. Милаева. Неорганическая медицинская химия. Учебное пособие. М.: Издательство Московского университета. 2022. 224 с. ISBN: 978-5-19-011660-1.
11. Химия ароматических *гетероциклических соединений* : учебник для высшей школы / М. А. Юровская. – М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015. – 208 с.

IV. Рекомендуемая дополнительная литература:

Периодическая литература

Journal of Medicinal Chemistry, ACS Journal of Medicinal Chemistry Letters, Bioorganic and Medicinal Chemistry и т.п.

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

V. Авторы программы:

Зефирова Ольга Николаевна, д.х.н., профессор;
 Милаева Елена Рудольфовна, д.х.н., профессор, зав. кафедрой МХИТОС;
 Куркин Александр Витальевич, к.х.н., доцент,
 Палюлин Владимир Александрович, к.х.н., в.н.с,
 Радченко Евгений Валерьевич, к.х.н., доцент.