

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)

Неорганическая медицинская химия

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.

Компетенция	Индикаторы достижения	Планируемые результаты обучения по дисциплине (модулю)
СПК-1.М Способен использовать современные методы синтетической органической и элементоорганической химии для получения физиологически активных соединений	СПК-1.М.1 Предлагает синтетические подходы для получения основных классов лекарственных веществ	Знать: базовую стратегию создания лекарственных веществ в современном мире и ее принципиальное отличие от традиционного поиска лекарственных средств Знать: основные приемы синтеза лекарственных металлосодержащих веществ и методы их оптимизации Уметь: выдвигать концепции направленной структурной модификации соединения-лидера Владеть: представлениями о базовых принципах дизайна структур лекарственных веществ Владеть: основными подходами и методами модификации соединения-лидера для синтеза металлосодержащих физиологически активных соединений
СПК-3.М 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	СПК-3.М.1 Грамотно устанавливает корреляции «структура – активность» лекарственных препаратов	Знать: основные приемы анализа закономерностей "структура – активность" в рядах аналогов соединения-лидера Уметь: ориентироваться в многообразии биологических мишеней Уметь: устанавливать взаимосвязь между химической структурой лекарственного препарата и его биологической мишенью Владеть: основными теоретическими положениями о взаимосвязи структуры лекарства и его биологической мишени

3. Объем дисциплины (модуля) составляет **2** зачетных единицы, всего **72** часа, из которых **40** часов составляет контактная работа студента с преподавателем (**38** часов - занятия лекционного типа, **2** часа на проведение промежуточной аттестации), **32** 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 хи-

- мии 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 (з.е. / 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, в т.ч., лабораторные и практические работы	Групповые консультации	Индивидуальные консультации	Учебные занятия, направленные на проведение текущего контроля успеваемости коллоквиумы, практические контрольные занятия и др.)*	Всего	Выполнение домашних заданий, подготовка к лабораторным занятиям	Подготовка докладов, рефератов и т.п.	Всего	
Раздел 1.	10	6					6	2	2	4	
Раздел 2.	16	8				(*)	8	4	4	8	
Раздел 3.	15	8				(*)	8	4	4	8	
Раздел 4.	15	8				(*)	8	4	4	8	
Раздел 5.	12	8				(*)	8	2	2	4	
Промежуточная аттестация	2							2			

Итого	72	38				10*	40		32

(*). Текущий контроль проводится в рамках лекционных занятий

Содержание разделов дисциплины

Раздел 1. Основные термины и понятия, связь неорганической медицинской химии с биологической неорганической химией. Классификация лекарственных веществ, в состав молекул которых входит атом металла.

1. Исторические этапы развития неорганической медицинской химии. Связь неорганической медицинской химии с биологической неорганической химией. Некоторые понятия и термины неорганической медицинской химии.
2. Возможные типы классификации лекарственных веществ, в состав молекул которых входит атом металла.

Раздел 2. Основные подходы к созданию металлосодержащих лекарственных препаратов. Специфические методы конструирования органических лигандов в неорганической медицинской химии.

1. Мишени действия металлосодержащих лекарственных веществ в организме. Специфичность и неспецифичность действия.
2. Подходы к созданию структур веществ, в состав молекул которых входят атомы металла.
3. Специфические подходы к созданию органических лигандов для получения физиологически активных соединений металлов.
4. Лекционная контрольная работа.

Раздел 3. Применение соединений металлов в качестве средств терапии и диагностики. Особенности взаимодействия с биомолекулами. Типы механизмов биологического действия.

1. Использование различных типов соединений металлов в качестве терапевтических средств. Применение соединений металлов в диагностике.
2. Особенности взаимодействия с биомолекулами.
3. Типы механизмов биологического действия. Роль атома металла и органического лиганда. Стабильность различных соединений металлов в клетке.
4. Лекционная контрольная работа.

Раздел 4. Металлопротеины - биологические мишени действия лекарств.

1. Примеры белков, в активных центрах которых содержатся биогенные атомы металлов, как мишени действия лекарственных препаратов.
2. Подходы к созданию структур лекарственных веществ, взаимодействующих с мишенями - металлопротеинами.
3. Лекционная контрольная работа.

Раздел 5. Методы синтеза лекарственных веществ, в состав молекул которых входит атом металла.

1. Применение методов органического, неорганического и элементоорганического синтеза для конструирования структур металлосодержащих лекарственных веществ.
2. Особенности промышленных методов получения металлосодержащих лекарственных веществ.
3. 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, выполнению домашних заданий, подготовке к лекционному докладу, а также подготовке к зачету.

Примерный перечень видов работ, проводимых самостоятельно:

- Работа с лекционным материалом по теме: Основные термины и понятия, связь неорганической медицинской химии с биологической неорганической химией. Классификация лекарственных веществ, в состав молекул которых входит атом металла.
- Работа с лекционным материалом по темам: Основные подходы к созданию металлосодержащих лекарственных препаратов. Специфические методы конструирования органических лигандов в неорганической медицинской химии. Подготовка к контрольной работе.
- Работа с лекционным материалом по теме: Применение соединений металлов в качестве средств терапии и диагностики. Особенности взаимодействия с биомолекулами. Типы механизмов биологического действия. Подготовка к контрольной работе.
- Работа с лекционным материалом по теме: Металлопротеины - биологические мишени действия лекарств.
- Работа с лекционным материалом по теме: Методы синтеза лекарственных веществ, в состав молекул которых входит атом металла.
- Подготовка к контрольной работе.
- Подготовка к зачёту.

8. Ресурсное обеспечение:

- Перечень основной и вспомогательной учебной литературы ко всему курсу

Со всех компьютеров МГУ организован доступ к полным текстам научных журналов и книг на русском и иностранных языках. Пароль и логин не требуются <http://nbmgu.ru/>

Основная литература

1. Конспект лекций.
2. И. Бертини, Г. Грей, Э. Стифель, Дж. Валентине. Биологическая неорганическая химия: структура и реакционная способность: в 2 т.; пер. с англ. – М.: Бином. Лаборатория знаний, 2013. 1057 с.
3. Биометаллоорганическая химия. Под ред. Ж. Жауэна, пер. с англ. – М.: Бином. Лаборатория знаний, 2009. 497 с.
4. Ю.В.Чистяков. Основы бионеорганической химии. М.: Химия, Колос, 2007, 539 с.
5. М.Дж. Нил. Наглядная фармакология: М.: ГЭОТАР–Медиа. 2008. 104 с.

Дополнительная литература

1. Metallotherapeutic Drugs and Metal-Based Diagnostic Agents: The Use of Metals in Medicine. Eds. M. Gielen, E.R.T. Tiekink. Wiley, 2005.
2. Medicinal Bioinorganic Chemistry. Ed. E. Alessio. Wiley-VCH, 2011.
3. Medicinal Inorganic Chemistry Eds. J.L. Sessler, S.R. Doctrow, T.J. McMurry, S.J. Lippard. Oxford University Press, 2005.
4. Metals in Medicine. Ed. J.C.Dabrowiak. Wiley, 2009.
5. Handbook of Metalloproteins, A. Messerschmidt, Eds. R. Huber, T.L. Poulos, K. Wieghardt. John Wiley & Sons, Ltd., 2001.
6. Metal Ions in Biological Systems. Eds. A.Sigel, H.Sigel. Marcel Dekker, Inc., New York. 1980-2005. Wiley, 2006-2016.
7. Ligand Design in Medicinal Inorganic Chemistry. Ed. T. Storr. Wiley, 2014. 472 с.
8. Metzler-Nolte N., Salmain M., The Bioorganometallic Chemistry of Ferrocene. In "Ferrocenes", John Wiley & Sons, Ltd., 2008.
9. Textbook of Inorganic Pharmaceutical and Medicinal Chemistry. Eds. J. S.Qadry, S.Z. Qadry. CBS Publisher & Distributors P Ltd; 11th edition, 2012. 286 с.

Периодическая литература

1. Journal of Biological Inorganic Chemistry
2. Journal of Inorganic Biochemistry
3. Bioinorganic Chemistry & Applications
4. Metallomics
5. Dalton Transactions
6. Inorganic Chemistry
7. Journal of Medicinal Chemistry
8. Journal of Medicinal Chemistry Letters

9. European Journal of Medicinal Chemistry
10. Journal of Organometallic Chemistry
11. Organometallics

Интернет-ресурсы

1. Доступ к основным мировым on-line библиотекам и базам данных ссылок и рефератов по темам неорганической медицинской химии (PubMed, Medline, Web of Science и другие)
2. Доступ к on-line ресурсам и журналам издательства Elsevier, Springer и других.

9. Язык преподавания – русский

10. Преподаватели: д.х.н., проф. Милаева Е.Р.

Фонды оценочных средств, необходимые для оценки результатов обучения

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

Текущий контроль успеваемости

1. Образец лекционной контрольной работы №1 по теме: «Основные подходы к созданию металлосодержащих лекарственных препаратов. Специфические методы конструирования органических лигандов в неорганической медицинской химии».

Задание 1. Приведите примеры конструирования физиологически активных соединений металлов путем изменения степени окисления атома металла.

Задание 2. Приведите примеры фотоактивных соединений металлов. Укажите, какие органические лиганды применяются для их конструирования.

Задание 3. Напишите формулу хлорохина и пути модификации его молекулы для создания антибактериальных средств.

2. Образец лекционной контрольной работы №2 по теме: «Применение соединений металлов в качестве средств терапии и диагностики. Особенности взаимодействия с биомолекулами. Типы механизмов биологического действия».

Задание 1. Напишите схему механизма действия блеомицина с участием эндогенного железа.

Задание 2. Каков механизм действия цисплатина. Предложите пути модификации цисплатина с целью улучшения биодоступности.

Задание 3. Опишите роль металлов в продукции активных метаболитов кислорода.

3. Образец лекционной контрольной работы №3 по теме: «Методы синтеза лекарственных веществ, в состав молекул которых входит атом металла».

Задание 1. Напишите схему синтеза цисплатина.

Задание 2. Приведите примеры введения функциональных групп в молекулы органического лиганда для обеспечения связывания атома металла.

Задание 3. Приведите примеры введения органических лигандов на основе известных лекарств в молекулу металлосодержащего препарата.

Промежуточный контроль успеваемости (вопросы к зачёту)

Для аттестации по итогам освоения дисциплины «Неорганическая медицинская химия» предусмотрен зачёт. Зачёт проводится устно и включает в себя ответы на вопросы из перечня:

1. Основные термины и понятия, связь неорганической медицинской химии с биологической неорганической химией. Классификация лекарственных веществ, в состав молекул которых входит атом металла

1а. Исторические этапы развития неорганической медицинской химии. Связь неорганической медицинской химии с биологической неорганической химией. Некоторые понятия и термины неорганической медицинской химии. Цели и принципы медицинской неорганической химии.

1б. Возможные типы классификации лекарственных веществ, в состав молекул которых входит атом металла (по природе металла, по химической структуре, по типу (механизму) действия в организме, по типам заболеваний (нозологическим группам)).

2. Основные подходы к созданию металлосодержащих лекарственных препаратов. Специфические методы конструирования органических лигандов в неорганической медицинской химии.

2а. Стратегия создания препаратов на основе соединений металлов. Концепция «мишени». Стратегия поиска соединений-лидеров. Понятие о фармако- и химиотерапии. Бинарная терапия. Лучевая терапия.

2б. Основные этапы конструирования лекарственных препаратов на основе соединений металлов. Конструирование молекулы путем варьирования природы металла, его степени окисления, координационного числа, геометрии, введения в молекулу различных органических лигандов, в том числе фармакологически активных, а также лигандов – нейтральных молекул фармпрепаратов органической природы.

2в. Рациональные подходы к созданию структур различных органических лигандов в неорганической медицинской химии (обеспечение доставки соединения металла к биологической мишени, увеличение растворимости, повышение устойчивости по отношению к гидролизу и др.). Понятие хелатотерапии. Создание органических хелаторов металлов.

3. Применение соединений металлов в качестве средств терапии и диагностики. Особенности взаимодействия с биомишенями. Типы механизмов биологического действия.

3а. Химические свойства различных типов соединений металлов, обеспечивающие физиологическую активность. Роль металла и органического лиганда в механизме действия.

3б.

- 1 группа (Li, Na, K, Cs). Нормомиметики - Lithicarb®(карбонат лития), Lithotabs®(цитрат лития). Растворы для инъекций (NaCl, KCl). Использование радиоактивного изотопа ^{137}Cs в лучевой терапии.
- 2 группа (Mg, Ca, Sr, Ba). Антацидное, желчегонное, слабительное действие солей магния. Применение соединений Mg в терапии нейродегенеративных нарушений. Соединения Ca как регуляторы обмена кальция и фосфора в организме (терапия остеопороза, переломов, восполнение дефицита Ca). Использование радиоактивного изотопа стронция ^{90}Sr при лечении кожных заболеваний и в офтальмологии. BaSO_4 в рентгенологии.
- 4 группа (Ti, Zr, Hf). Биосовместимые материалы (эндопротезы, имплантаты и др.) и биокерамика.
- 5 группа (V, Nb, Ta). Соединения V в поиске средств, проявляющих антидиабетическую активность. Применение Nb и Ta в костной, восстановительной и пластической хирургии,
- 6 группа (Cr). Полиникотинат Cr(III). Заболевание "chromium deficiency". Биологическое действие Cr(III): регуляция уровня глюкозы в крови, антиатеросклеротическое, ранозаживляющее и язвозаживляющее и др. Мутагенная и канцерогенная токсичность соединений Cr(VI).
- 7 группа (Mn). Миметики супероксид дисмутазы на основе комплексов марганца. Механизм действия.
- 8 группа (Fe). Соединения железа в медицине. Препараты антианемического действия (ферро-фольгамма, ферроцерон). Тамоксифен и его структурный аналог ферроцифен. Противомаларийный препарат феррохин. Понятие о хелатотерапии. Deferoxamine. Deferasirox. Комплексы железа как доноры молекулы NO. Нитропруссид натрия (ниприд) – ва-зодилататор.
- 9 группа (Co). Витамин B12 и его синтетические аналоги.
- 11 группа (Ag, Au). Использование Ag в составе антисептических средств. Бактерицидные свойства соединений Au. Препарат ауранофин (Ridaura), обладающий противоартритной, противовоспалительной и иммуномодулирующей активностью. Механизм действия. Физиологическая активность комплексов Au(I), Au(III). Соединения золота в митохондриальном контроле апоптоза.

- 12 группа (Zn, Cd, Hg). Антисептические свойства солей тяжелых металлов. Ртутьорганическое соединение (тиомерсал) - антибактериальный и противогрибковый агент. Ацизол (бис-(1-винилимидазол)цинкдиацетат) - антидот против угарного газа и антигипоксанта при кислородной недостаточности.
- 13 группа (B, Al, Ga, In, Tl). Соединения бора в качестве средств в боронейтронозахватной терапии рака. Использование соединений алюминия в качестве адсорбентов и антацидных препаратов. Соединения галлия в терапии опухолевых заболеваний. Искусственный изотоп ^{111}In в диагностике.
- 14 группа (Si, Ge, Sn, Pb). Антикоагулянты на основе полиорганосилоксанов в пластической хирургии. Соединения Ge, обладающие противовирусным, иммуностимулирующим, гепатопротекторным действием. Оловоорганические соединения как перспективные средства в терапии рака. Антисептики на основе солей Pb(II) и Pb(IV).
- 15 группа (P, As, Sb, Bi). Фосфорорганические соединения в качестве лекарственных препаратов. Золендроновая кислота и ее аналоги. Противоопухолевый препарат циклофосфамид. Открытие физиологического действия мышьякорнических соединений. Сальварсан, миарсенол, новарсенол в терапии инфекционных заболеваний. Соли Sb - противопротозойные средства. соли Bi в составе антисептиков.
- 16 группа (S, Se). Применение элементарной серы. Эбселен - антиоксидант, обладающий пероксидазоподобным эффектом.

Зв. Соединения металлов в терапии опухолевых заболеваний. История и значение открытия цисплатина. Механизм действия. Аналоги цисплатина. Действие комплексов Pt(II) и Pt(IV). Полиядерные комплексы платины. Синтез и исследование антипролиферативной активности комплексов рутения.

Зг. Макроциклические комплексы металлов в фотодинамической терапии рака. Фотофрин I и II, фотогем. Механизм действия.

Зд. Соединения металлов в МРТ. Радиофармацевтические препараты. Соединения Mn, Tc, Re, Gd, Mn в магнитно-резонансной томографии (МРТ). Омнискан. Контрастные реагенты для диагностики на основе технеция. Люминесцентные лантанидные пробы для диагностики и терапии. Соединения металлов как биоматериалы, биозонды, геносенсоры и биосенсоры. Применение соединений металлов в иммуноанализе.

4. Металлопротеины - биологические мишени действия лекарств.

Гемовый белок циклооксигеназа – мишень действия противовоспалительных препаратов. Ибупрофен и его аналоги. Железосодержащий белок липоксигеназа – мишень действия антиастматического препарата зиулетон и антиоксиданта эбселен. Монозависимый фермент ксантиноксидаза – мишень действия противоподагрического препарата аллопуринола.

Zn-зависимый фермент карбоангидраза II – мишень действия противоглаукомного средства гидрохлорида дорзоламида.

Zn-зависимая протеиназа АПФ (ангиотензин-превращающего фермента) – мишень действия каптоприла.

Zn-зависимый фермент β -лактамаза – мишень действия антибиотиков ряда пенициллинов, цефалоспоринов и карбапенемов.

Zn-зависимые ферменты ВИЧ-1 и ВИЧ-2 протеазы – мишени действия противовирусного средства ритонавир.

Cu-зависимый фермент дофамин- β -гидроксилаза – мишень действия гиперицина и его производного псевдогиперицина.

Гемовый белок индоламин 2,3-диоксигеназа 1 – мишень для создания препаратов иммунотерапии рака.

Применении гемовых белков семейства цитохромов P450 при изучении биохимических свойств лекарственных препаратов (исследование ADME: Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion).

5. Методы синтеза лекарственных веществ, в состав молекул которых входит атом металла.

5а. Синтетические подходы органической, неорганической, координационной и элементоорганической химии, которые используются для получения физиологически активных соединений металлов. Методы синтеза координационных и металлоорганических соединений. Влияние природы металла, степени окисления, координационного числа, геометрии на физико-химические свойства соединений металлов.

5б. Устойчивость соединений металлов в воде, буферных растворах. Реакции лигандного обмена. Гидрофильность и липофильность соединений металлов.

5в. Особенности технологии синтеза субстанций лекарственных препаратов. Примеры промышленных регламентов получения субстанций лекарственных средств на основе соединений металлов.

Методические материалы для проведения процедур оценивания результатов обучения

Шкала оценивания знаний, умений и навыков является единой для всех дисциплин (приведена в таблице ниже)

ШКАЛА И КРИТЕРИИ ОЦЕНИВАНИЯ РЕЗУЛЬТАТА ОБУЧЕНИЯ по дисциплине (модулю)				
Оценка	2	3	4	5
Результат				
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)	Отсутствиена-выков	Наличие отдельных на-выков	В целом, сформированные на-выки, но не в активной форме	Сформированные навыки, применяемые при решении задач

РЕЗУЛЬТАТ ОБУЧЕНИЯ по дисциплине (модулю)	ФОРМА ОЦЕНИВАНИЯ
--	-------------------------

<p>Знать: базовую стратегию создания лекарственных веществ в современном мире и ее принципиальное отличие от традиционного поиска лекарственных средств</p> <p>Знать: основные приемы синтеза лекарственных металлосодержащих веществ и методы их оптимизации</p> <p>Знать: основные приемы анализа закономерностей «структура – активность» в рядах аналогов соединения-лидера</p>	<p>мероприятия текущего контроля успеваемости, устный опрос на зачете</p>
<p>Уметь: выдвигать концепции направленной структурной модификации соединения-лидера</p> <p>Уметь: ориентироваться в многообразии биологических мишеней</p> <p>Уметь: устанавливать взаимосвязь между химической структурой лекарственного препарата и его биологической мишенью</p>	<p>мероприятия текущего контроля успеваемости, устный опрос на зачете</p>
<p>Владеть: представлениями о базовых принципах дизайна структур лекарственных веществ</p> <p>Владеть: основными подходами и методами модификации соединения-лидера для синтеза металлосодержащих физиологически активных соединений</p> <p>Владеть: основными теоретическими положениями о взаимосвязи структуры лекарства и его биологической мишени</p>	<p>мероприятия текущего контроля успеваемости, устный опрос на зачете</p>