

*Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский университет дружбы народов»*

Факультет физико-математических и естественных наук

Рекомендовано МССН
по направлению 04.00.00 «Химия»

РАБОЧАЯ ПРОГРАММА ДИСЦИПЛИНЫ

Наименование дисциплины

ОСНОВЫ ДИЗАЙНА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Рекомендуется для направления подготовки

04.04.01 «ХИМИЯ»

Направленность программы (профиль)

«ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ И ПРИКЛАДНАЯ ХИМИЯ»

1. Цели и задачи дисциплины.

Цель изучения курса «Основы дизайна лекарственных препаратов» состоит в том, чтобы ознакомить студентов с современной методологией дизайна лекарственных веществ, научить студента анализировать зависимость биологической активности органических молекул от их строения, раскрыть сущность основных концепций в стратегии синтеза новых веществ и предсказания потенциальной активности полученных молекулярных структур, научить студента применять логику тонкого органического синтеза по планированию и выбору тактических путей для целенаправленного получения потенциальных лекарственных веществ.

2. Место дисциплины в структуре ОП ВО.

Дисциплина «Основы дизайна лекарственных препаратов» относится к вариативной части блока 1 учебного плана по направлению 04.04.01 и является дисциплиной модуля 1 по выбору. Для успешного освоения дисциплины учащийся магистратуры обязан иметь базовые знания на уровне бакалавра. Дисциплина «Основы дизайна лекарственных препаратов» представляет собой совокупность аналитических и предсказательных подходов для целенаправленного конструирования методами моделирования эффективных лекарственных молекул. Для прикладных направлений химии эта дисциплина является важнейшей, так как она удовлетворяет потребности смежных наук по эффективному и надёжному дизайну современных биологически активных и малотоксичных соединений для медицины и сельского хозяйства.

В таблице № 1 приведены предшествующие и последующие дисциплины, направленные на формирование компетенций дисциплины в соответствии с матрицей компетенций ОП ВО.

Таблица № 1

Предшествующие и последующие дисциплины, направленные на формирование компетенций

№ п/п	Шифр и наименование компетенции	Предшествующие дисциплины	Последующие дисциплины
Универсальные компетенции			
УК-6	Способен определить и реализовать приоритеты собственной деятельности и способы ее совершенствования на основе самооценки	Актуальные задачи современной химии Методы органической химии Теоретическая органическая химия Методика работы с БД Основы биотехнологии Молекулярный спектральный анализ Домино реакции в синтезе гетероциклов ЯМР органических соединений НИР Экспериментальные методы исследования в химии	Актуальные задачи современной химии Химия гетероциклических соединений Стереохимия Экспериментальные методы исследования в химии НИР Преддипломная практика
Профессиональные компетенции			
М-ПК-1-н	Способен планировать работу и выбирать адекватные методы решения научно-исследовательских задач в выбранной области химии, химической технологии или смежных с химией науках	Актуальные задачи современной химии Методы органической химии Теоретическая органическая химия Методика работы с БД Основы биотехнологии	Экспериментальные методы исследования в химии НИР Преддипломная практика

	Молекулярный спектральный анализ Домино реакции в синтезе гетероциклов ЯМР органических соединений НИР Экспериментальные методы исследования в химии	
М-ПК-2-н Способен проводить патентно-информационные исследования в выбранной области химии и/или смежных наук	Актуальные задачи современной химии Методы органической химии Теоретическая органическая химия Методика работы с БД Основы биотехнологии Молекулярный спектральный анализ Домино реакции в синтезе гетероциклов ЯМР органических соединений НИР Экспериментальные методы исследования в химии	Химия гетероциклических соединений Стереохимия Экспериментальные методы исследования в химии НИР Преддипломная практика

3. Требования к результатам освоения дисциплины

Процесс изучения дисциплины направлен на формирование следующих компетенций:

Формируемые компетенции

Компетенции	Название компетенции	Составляющие компетенции
УК-6	Способен определить и реализовать приоритеты собственной деятельности и способы ее совершенствования на основе самооценки	УК-6.1. Оценивает свои ресурсы и их пределы (личностные, ситуативные, временные), оптимально их использует для успешного выполнения порученного задания. УК-6.2. Определяет приоритеты профессионального роста и способы совершенствования собственной деятельности на основе самооценки по выбранным критериям; УК-6.3. Выстраивает гибкую профессиональную траекторию, используя инструменты непрерывного образования, с учетом накопленного опыта профессиональной деятельности и динамично изменяющихся требований рынка труда
М-ПК-1-н	Способен планировать работу и выбирать адекватные методы решения научно-исследовательских задач в выбранной области химии, химической технологии или смежных с химией науках	М-ПК-1-н-1. Составляет общий план исследования и детальные планы отдельных стадий, М-ПК-1-н-2. Выбирает экспериментальные и расчетно-теоретические методы решения поставленной задачи исходя из имеющихся материальных и временных ресурсов
М-ПК-2-н	Способен проводить патентно-информационные исследования в выбранной области химии и/или смежных наук	М-ПК-2-н-1. Проводит поиск специализированной информации в патентно-информационных базах данных М-ПК-2-н-2. Анализирует и обобщает результаты патентного поиска по тематике проекта в выбранной области химии (химической технологии)

В результате изучения дисциплины студент должен:

Знать: современный арсенал лекарственных средств; главные принципы дизайна новых молекулярных структур, обладающих потенциальным лекарственным действием; основы методов компьютерного моделирования потенциального лекарственного препарата.

Уметь: самостоятельно использовать и применять полученные знания для эмпирического и умозрительного дизайна лекарственных веществ; анализировать современные тенденции по созданию новейших программ по молекулярному моделированию лекарственных препаратов и их фармакологических блоков; планировать в своей научно-студенческой работе в рамках выполнения магистерской диссертации применение инновационных методов предсказания потенциальной биоактивности молекулярных структур; учитывать в разработке методов синтеза собственных органических соединений данные компьютерного моделирования; ориентироваться в современных информационно-справочных и поисковых системах и доступных базах данных по дизайну лекарственных препаратов; вести научную дискуссию о возможных и оптимальных путях моделирования потенциально биологически активных соединений.

Владеть: информацией по дизайну лекарственных препаратов (ЛП); приёмами самостоятельной постановки задач по использованию компьютерных программ дизайна потенциальных ЛП (предсказания их биологической активности); приёмами выбора теоретически и экспериментально оптимальных путей и методов получения органических веществ с предсказанными видами биоактивности; основными положениями теории и практики дизайна потенциально биологически активных препаратов; навыками химического эксперимента по синтезу и анализу потенциальных ЛП и способностью обсуждать полученные при этом результаты с привлечением информационных баз данных.

4. Объем дисциплины и виды учебной работы

Общая трудоемкость дисциплины составляет **3** зачетных единиц.

Вид учебной работы	Всего часов	Модули			
		5			
Аудиторные занятия (всего)	36	36			
В том числе:					
<i>Лекции</i>	18	18			
<i>Практические занятия (ПЗ)</i>					
<i>Семинары (С)</i>					
<i>Лабораторные работы (ЛР)</i>	18	18			
Самостоятельная работа (всего)	72	72			
Общая трудоемкость	час	108	108		
	зач. ед.	3	3		

5. Содержание дисциплины

5.1. Содержание разделов дисциплины

№ п/п	Наименование раздела дисциплины	Содержание раздела
	Введение. Основные цели и понятия медицинской химии.	Биологически активное соединение и лекарство. Лекарственное средство (ЛС), <i>API</i> . Медицинская и фармацевтическая химия. Фармакокинетика и фармакодинамика. <i>ADMET</i> . Классификация лекарств. Стадии создания лекарственного средства. Соединение-хит. Соединение-лидер. Стратегии поиска соединения-лидера. Сплошной биоскрининг. Комбинаторный синтез. Виртуальный биоскрининг. “ <i>De novo</i> ” дизайн. Фрагментно-ориентированный дизайн. Общая схема создания лекарства на основе сплошного биоскрининга.
	Мишени действия лекарственных средств. Липиды. Ферменты.	Основные типы биомолекул и мишени действия ЛС. Липиды и биомембраны. Каналообразующие соединения. Ионофоры. Детергенты. Местные анестетики. Белки – мишени действия ЛС. Структура белка. Протеом. Типы взаимодействия белок-лиганд. Фармакофор. Ферменты – мишени действия ЛС. Модели действия ферментов. Ингибиторы ферментов: необратимые, обратимые конкурентные и аллостерические. Ингибиторы сериновых протеиназ. Пенициллины – ингибиторы бактериальной транспептидазы. Ингибиторы β-лактамазы. Фосфорорганические соединения – нервнопаралитические яды и реактиваторы ацетилхолинэстеразы. Ингибиторы вирусной протеазы и антиретровирусная терапия.
	Принципы умозрительного дизайна ЛП.	Выявление первых качественных зависимостей «структура – биоактивность» (<i>SAR</i>). Принцип пролекарств. Принцип химической модификации («сходство – различие»; введение функциональных групп, циклов и разветвлений; аспирин и группа стрептоцидов). Метаболиты и антиметаболиты. Обратная связь в регуляции биосинтеза. Принцип антиметаболитов в умозрительном дизайне ЛП. Меркаптопурин и фторофур. Группа ацикловира. Определение активной группы в семействе подобных ЛС – принцип фармакофора. Опиатные анальгетики. Структурные мотивы ЛВ в алифатической, циклоалифатической, ароматической и гетероциклической группах. Изостеры и биоизостеры. Привилегированные структуры. Пример пиретроидных инсектицидов. Слабые силы взаимодействий лекарственных веществ с биорецепторами. Значение слабых взаимодействий в фармакокинетике и фармакодинамике при дизайне ЛВ. Эмпирическое правило Липинского.
	Рецепторы.	Рецепторы – мишени действия ЛС. Общая схема нейрогуморальной регуляции в организме. Передача сигнала между клетками. Механизм передачи нервного импульса. Структура синапса. Каналообразующие белки, участвующие в передаче нервного импульса. Понятие рецептора и виды

		<p>рецепторов. Агонисты, частичные агонисты и антагонисты. Приёмы создания агонистов и антагонистов.</p> <p>Ацетилхолиновые рецепторы. Общая характеристика, подтипы, лиганды и локализация. Влияние конфигурации стереоизомеров метахолина на биологическую активность. Эутомер, дистомер и эудесмическое соотношение. Холиномиметики и холинолитики. Структура рецептора никотинового подтипа. Ацетилхолинэстераза. Болезнь Альцгеймера.</p> <p>Глутаматные рецепторы. Ионотропный и метаботропный подтипы. <i>NMDA</i> и <i>AMPA</i> подтипы. Глутаматный, глициновый и фенциклидиновый сайты. Принцип работы метаботропных рецепторов.</p> <p>Рецепторы γ-аминомасляной кислоты. ГАМК-подобные нейротропные ЛС.</p> <p>Дофаминовые и адренорецепторы. Подтипы и лиганды. Болезнь Паркинсона.</p>
	<p>Нуклеиновые кислоты – мишени действия ЛС.</p>	<p>Структура и функции нуклеиновых кислот. Геном. ДНК – мишени действия ЛС. Типы взаимодействия ЛС с ДНК. Интеркаляторы. Алкилирующие агенты. Соединения, вызывающие фрагментацию ДНК. РНК – мишени действия ЛС.</p> <p>Дизайн антигерпесных ЛП группы ацикловира. Их антивирусное действие на уровне репликации ДНК.</p> <p>Разработка метоксипсоралена – как пример дизайна противораковых интеркаляторов.</p>
	<p>Основы современного компьютерного дизайна ЛП</p>	<p>Задачи химика-дизайнера. Компьютерное предсказание вида биоактивности и вероятности её проявления на основе знания строения множества лекарственных веществ, фармакофорных групп и других типов дескрипторов соединений, подвергаемых кластерному статистическому анализу. Виртуальный скрининг на основе знания строения биомишени.</p> <p>Блок-схема алгоритма компьютерно-эмпирического конструирования новых лекарственных веществ. Дескрипторы для виртуального скрининга. Подготовка библиотек веществ к компьютерному скринингу.</p> <p>Методы двухмерной (2D) и трёхмерной (3D) количественной зависимости «строение - биоактивность» в дизайне лекарственных препаратов.</p> <p>Количественная зависимость «строение – биоактивность» (QSAR). Учёт стерических эффектов.</p> <p>Дизайн потенциальных ЛП, основанный на знании трёхмерного строения биомишени. Компьютерные методы оценки взаимодействия ЛП с мишенью-рецептором. Методы трёхмернопространственного соотношения «строение – биоактивность» (3D QSAR). Прогнозирование биоактивности по методу анализа топологии молекулярного поля (АТМП). Построение подграфов и суперграфа.</p>

5.2. Разделы дисциплин и виды занятий

№ п/п	Наименование раздела дисциплины	Лекции	Практ. зан	Лаб. зан.	Семинар	СРС	Всего час.
1.	Введение. Основные цели и понятия медицинской химии.	2		2		12	16
2.	Мишени действия лекарственных средств. Липиды. Ферменты.	4		4		12	20
3.	Принципы умозрительного дизайна ЛП.	3		3		12	18
4.	Рецепторы.	4		4		12	20
5.	Нуклеиновые кислоты – мишени действия ЛС.	3		3		11	17
6.	Основы современного компьютерного дизайна ЛП	2		2		13	17
	Всего	18		18		72	108

6. Лабораторный практикум.

№ п/п	№ раздела дисциплины	Наименование лабораторных работ	Трудоемкость (час.)
1.	1	Фрагментно-ориентированный дизайн пептидомиметиков.	2
2.	2	Поиск ингибиторов ацетилхолинэстеразы с помощью планшетного анализатора.	4
3.	3	Изучение липофильности органических соединений.	3
4.	4	Изучение влияния стереохимии на биологическую активность.	4
5.	5	Шаростержневые модели в изучении строения биомолекул.	3
6.	6	Компьютерный прогноз биологической активности химических соединений с помощью программы PASS.	2
	Всего		18

7. Практические занятия (семинары) – не предусмотрены учебным планом.

8. Материально-техническое обеспечение дисциплины:

ул. Орджоникидзе, д.3, корп. 1

Учебная аудитория для проведения занятий лекционного типа, групповых и индивидуальных консультаций, текущего контроля и промежуточной аттестации, а также для самостоятельной работы:

ауд.№ 612 Комплект специализированной мебели; технические средства: проектор BENQ MX661, проектор NEC NP40, экран моторизованный для проекторов, столы; имеется wi-fi

Москва, ул. Орджоникидзе, д.3, стр. 2

Учебная лаборатория для проведения групповых занятий лабораторного типа, индивидуальных консультаций, текущего контроля, промежуточной аттестации, самостоятельной работы, лаборатория большого практикума по органической химии:

ауд. № 620 Комплект специализированной мебели; специализированное оборудование химической лаборатории: шкаф вытяжной ШВП-4, испаритель ротационный Hei-value digital G3B, испаритель ротационный ИКА, цифровые приборы для определения точки плавления SMP10, весы электронные лабораторные AND EK-610, колбагреватели МК-М разного объема, шкаф сушильный ПЭ-4610, мешалка магнитная MRHei-Mix S, мешалка магнитная с нагревом MRHei-Standart, Рефрактометр, баня комбинированная лабораторная БКЛ, станция вакуумная химическая PC3001 VARIO-pro. насос пластинчатороторный вакуумный RZ2.5, насос мембранный вакуумный химический MZ2CNT, термовоздуходувка Steinel, УФ лампа Spectroline EB-280C, кабина аварийная из нержавеющей стали ШВВ, химическая посуда, холодильник; имеется wi-fi

9. Информационное обеспечение дисциплины

а) Программа корпоративного лицензирования (Microsoft Subscription) Enrollment for Education Solutions № 86626883 (продлевается каждый год, при этом программе присваивается новый номер), ISIS Draw.

б) базы данных, информационно-справочные и поисковые системы

1. Электронно-библиотечная система РУДН – ЭБС РУДН:

<http://lib.rudn.ru:8080/MegaPro/Web>

2. Химическая информационная сеть: <http://www.chem.msu.ru/>

3. Мультидисциплинарная реферативная база данных Скопус: <https://www.scopus.com/>

4. База данных по органическим, природным и физиологически активным соединениям: <https://www.reaxys.com/>

5. Научные журналы американского химического общества: <http://pubs.acs.org/>

6. Алфавитный перечень химических терминов (IUPAC): <http://goldbook.iupac.org/>

7. Журнал Proceedings of the National Academy of Sciences: <http://www.pnas.org/>

8. Химическая энциклопедия: www.science-of-synthesis.com

9. Методические материалы на сайте ТУИС (рабочая программы курса, лекционные материалы, методическое обеспечение лабораторных занятий, материалы для подготовки к аттестационным испытаниям).

10. Учебно-методическое обеспечение дисциплины:

а) Основная литература

1. Основы дизайна и химии лекарств и их наноформ / А.Т. Солдатенков. - Ханой : Знания, 2014. - 281 с.
2. Химические основы жизнеспособности и здоровья человека: Научно-учебное издание / А.Т. Солдатенков. - Ханой : Изд-во Знание, 2013. - 432 с.

б) Дополнительная литература

1. The Practice of Medicinal Chemistry, Edited by Camille Georges Wermuth. Academic Press, London, 2008.
2. Patrick G.L. An Introduction to Medicinal Chemistry. Oxford: Oxford University Press, 2005.
3. Хельтье Х.-Д., Зипль В., Роньян Д., Фолькерс Г. Молекулярное

моделирование. Теория и практика. Пер. с англ. Под ред. В. А. Палюлина и Е. В. Радченко. М: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2010.

4. Граник В.Г. Основы медицинской химии. М: Вузовская книга, 2013.

11. Методические указания для обучающихся по освоению дисциплины (модуля)

Условия и критерии выставления оценок: от студентов требуется посещение лекций и лабораторных занятий, обязательное участие в аттестационно-тестовых испытаниях, выполнение заданий преподавателя. Для оценки текущих контрольных работ и итогового контроля применяется балльно-рейтинговая система оценки знаний. Студентами в семестре выполняются 3 письменных контрольных работы. На выполнение каждой из них дается 90 минут.

Лекции:

Написание конспекта лекций: кратко, схематично, последовательно фиксировать основные положения, выводы, формулировки, обобщения; пометить важные мысли, выделять ключевые слова, термины. Проверка терминов, понятий с помощью энциклопедий, словарей, справочников с выписыванием толкований в тетрадь. Обозначить вопросы, термины, материал, который вызывает трудности, пометить и попытаться найти ответ в рекомендуемой литературе. Если самостоятельно не удастся разобраться в материале, необходимо сформулировать вопрос и задать преподавателю на консультации.

Методические указания и рекомендации по выполнению лабораторных работ.

Перед выполнением лабораторной работы в рабочем журнале должны быть заполнены столбцы 1, 2.

При выполнении экспериментальной работы студент обязан:

- 1) Предварительно подробно ознакомиться с теоретическим материалом и хорошо понять химизм процессов, которые предстоит изучить на практике.
- 2) Внимательно ознакомиться с порядком выполнения лабораторной работы.
- 3) Выполнить лабораторную работу, соблюдая все меры предосторожности и проводя нужные наблюдения.
- 4) Записать результаты опыта в лабораторную тетрадь (столбец (3)) по следующей форме:

Лабораторная работа №

Название работы:

№ Опыта	Дата	Уравнение основной реакции.	Расчёт навесок и объёмов реагентов. Возможные побочные.	Методика и ход выполнения синтеза.	Выход, и физические характеристики продукта. Данные, использованных методов анализа продукта. Выводы.
Цель опыта.	на	Механизм реакции.			
Ссылка на источник методики					

Техника безопасности: (Использование резиновых перчаток, очков и проч. в ходе работы)

5) После окончания работы привести в порядок рабочее место и сдать его лаборанту или преподавателю и сделать выводы по выполненной лабораторной работе (столбец (4)).

Подготовка к промежуточной аттестации

При подготовке к итоговому контролю необходимо ориентироваться на конспекты лекций, рекомендуемую литературу.

Правила выполнения письменных работ (контрольных тестовых работ).

Для проверки усвоения теоретических знаний и выполнения лабораторных работ, студенты выполняют письменные контрольные работы.

- Контрольные работы выполняются по пунктам в отдельной тетради, на обложке которой указаны название дисциплины, фамилия и инициалы, специальность, курс. Перед каждой контрольной работой указывается номер контрольной работы, вариант задания, дата.

- Контрольные работы выполняются чернилами черного, синего или фиолетового цвета. Условие каждой задачи необходимо записывать полностью.

Правила написания и оформления рефератов (Самостоятельная работа студентов).

Примерные темы рефератов:

1. Стимуляторы ЦНС
2. Метод сравнительного анализа молекулярных полей (CoMFA)
3. Дофаминовые рецепторы
4. Опиатные рецепторы
5. Фторхинолоновые антибиотики
6. Болезнь Альцгеймера.
7. Гистаминовые рецепторы
8. СПИД и антиретровирусная терапия
9. Paclitaxel - promising chemotherapeutic product for targeted therapy of cancer

Реферат должен иметь следующие разделы:

1. Титульный лист.
2. Вводную часть с обоснованием актуальности темы.
3. Реферирование и аналитический обзор литературы по выбранной теме.
4. Выводы.
5. Список использованной литературы.

- При написании реферата следует в сжатом виде изложить современное состояние вопроса, которому посвящена научно-учебная литература. При этом обобщаются мнения и данные различных авторов с указанием в тексте источника информации. Аналитический обзор должен содержать всю необходимую информацию по выбранной теме с обоснованием ее выбора.

- Особое внимание уделяется мало изученным моментам в публикациях, что позволяет обнаруживать точки потенциального роста новых знаний в данной области науки. Это составляет одну из целей выработки умения реферировать значительные объемы научной литературы.

- Выводы представляют по существу реферат, сделанный вами реферата литературы, и их чтение позволяют очень быстро оценить масштабы и важность проведенных другими исследователями научных работ.

- Список использованной литературы составляется по правилам библиографического описания. Все использованные в тексте реферата литературные ссылки должны иметь сквозную нумерацию. В целом объем реферата должен составлять от 15 до 25.

12. Фонд оценочных средств для проведения промежуточной аттестации обучающихся по дисциплине (модулю)

Материалы для оценки уровня освоения учебного материала дисциплины «Основы дизайна лекарственных препаратов» (оценочные материалы), включающие в себя перечень компетенций с указанием этапов их формирования, описание показателей и критериев оценивания компетенций на различных этапах их формирования, описание шкал оценивания, типовые контрольные задания или иные материалы, необходимые для оценки знаний, умений, навыков и (или) опыта деятельности, характеризующих этапы формирования компетенций в процессе освоения образовательной программы, методические материалы, определяющие процедуры оценивания знаний, умений, навыков и (или) опыта деятельности, характеризующих этапы формирования компетенций, разработаны в полном объеме и доступны для обучающихся на странице дисциплины в ТУИС РУДН.

Программа составлена в соответствии с требованиями ОС ВО РУДН.

Разработчики:

доцент
кафедры органической химии



Голанцов Н. Е.

Руководитель программы
профессор,
кафедры органической химии



Варламов А. В.

Заведующий кафедрой
органической химии



Воскресенский Л. Г.