

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)

**Природные соединения как структурная платформа для дизайна лекарственных
веществ**

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.2 Предлагает способы структурной модификации соединения-лидера для получения физиологически активных веществ | Знать: базовую стратегию создания лекарственных веществ в современном мире и ее принципиальное отличие от традиционного поиска лекарственных средств Уметь: выдвигать концепции направленной структурной модификации соединения-лидера Владеть: представлениями о базовых принципах дизайна структур лекарственных веществ |
| 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 |

3. Объем дисциплины (модуля) составляет 2 зачетных единицы, всего **72** часа, из которых **40** часов составляет контактная работа студента с преподавателем (**19** часов - занятия лекционного типа, **19** часов – занятия семинарского типа, **2** часа – промежуточный контроль успеваемости), **32** часа - 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 теоретические знания в области органической химии, общей биологии и биохимии.

Уметь: пользоваться химической и биологической 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. Общие подходы к модификации структуры природных лекарственных веществ с целью создания синтетически доступных аналогов | 18 | 6 | 6 | | | (*) | 12 | | 6 | 6 |
| Раздел 2. Методы | 22 | 7 | 7 | | | (*) | 14 | 4 | 4 | 8 |

| | | | | | | | | | | | |
|---|-----------|-----------|-----------|--|--|----------|-----------|---|----|-----------|--|
| модификации основных классов природных лекарственных веществ (терпены, стероиды, углеводы, биогенные амины) | | | | | | | | | | | |
| Раздел 3. Технологически эффективные подходы к синтезу природных веществ | 18 | 6 | 6 | | | (*) | 12 | | 6 | 6 | |
| Промежуточная аттестация | 14 | | | | | | 2 | 2 | 12 | | |
| Итого | 72 | 19 | 19 | | | 2 | 40 | | | 32 | |

* Текущий контроль проводится в рамках лекционных и семинарских занятий

Содержание разделов дисциплины

Раздел 1. Общие подходы к модификации структуры природных лекарственных веществ с целью создания синтетически доступных аналогов.

1. Модификации для повышения активности соединений схожего фармакологического действия за счет изменения строения природных лекарственных средств. Оптимизация структуры природного соединения. Замена функциональных групп. Создание синтетических структурных аналогов. Оптимизация молекулы таксола путем изменения структурных блоков. Получение производных колхицина для повышения аффинности. Модификация природных порфиринов с расширением цикла для создания препаратов противоопухолевого действия.
2. Модификации за счет введения фармакофора природного лекарственного соединения в молекулу другого органического соединения. Использование платформы протопорфирина IX для получения библиотек терапевтических средств. Введение фрагмента пенициллина в оловоорганическое соединение с целью повышения антипролиферативной активности. Применение аминокислоты фенилаланина для синтеза борорганического соединения – препарата для боронейтронозахватной терапии рака (BPA). Получение комплексов металлов на основе бактериохлоринов для применения в фотодинамической терапии рака.
3. Модификации путем создания структурных аналогов с новым фармакологическим действием. Конструирование замещенных фенолов как структурных аналогов альфа-токоферола для применения в терапии нарушений иммунитета. Антибиотики оливомицин А и олигомицин и их структурные аналоги для терапии опухолей и инфекционных заболеваний.

4. Устный опрос по тематике раздела.

Раздел 2. Методы модификации основных классов природных лекарственных веществ (терпены, стероиды, углеводы, биогенные амины)

1. Синтез и модификации терпенов. Монаоциклические терпены и препараты данного ряда (ментол, валидол и терпингидрат) как структурная платформа. Сложные эфиры ментола (валидол). Природный бициклический терпен - камфора и ее производные: бромкамфора и сульфокамфорная кислота. Новые лекарственные средства на основе терпенофенолов.
2. Синтез и модификации стероидов. Предшественник природных стероидов – ланостерол. Глюкокортикостероидные препараты. Преднизолон – синтетический гормон – глюкокортикоидный лекарственный препарат противовоспалительного действия. Синтетические препараты минералокортикоидов. Анаболический стероид нандролон и его триметилсилиловый эфир как препарат Силаболин для лечения прогрессирующей мышечной дистрофии. Применение препаратов тестостерона (пропионат тестостерона) и его синтетических аналогов в эндокринологии.
3. Синтез и модификации углеводов. Гепарин - серосодержащий гликозаминогликан – антикоагулянт для профилактики и терапии тромбоэмболических заболеваний. Препараты группы гепарина. Химическая модификация гепарина. Гиалуроновая кислота (гиалуронат, гиалуронан) - несulfированный гликозаминогликан и препараты для регуляции структуры тканей. Блокаторы углеводов — группа препаратов, которые снижают всасывание углеводов, путем их связывания и быстрого выведения из организма. Ацилирование глюкозы для получения ауранофина и ауртотана.
4. Синтез и модификации биогенных аминов. Биосинтез адреналина. Биологические функции дофамина, норэпинефрина и эпинефрина. Дельта-аминолевулиновая кислота и ее роль в железодефицитной анемии. Миметики биогенных аминов. Каберголин. Селегилин для лечения болезни Паркинсона. Бромкриптин - полусинтетическое производное алкалоида эргокриптина для лечения эндокринных расстройств. Противовирусное средство амантадин как дофаминомиметик.
5. Лекционная контрольная работа.

Раздел 3. Технологически эффективные подходы к синтезу природных веществ.

1. Метод получения доцетаксела как полусинтетического препарата цитостатического действия группы таксанов.
2. Многостадийный синтез эстрогена как пример полного синтеза природных стероидов.
3. Применение метода энантиоселективного окисления по Шарплессу для получения пропранолола.
4. Применение полиэтиленгликоля для получения лекарственных форм препаратов пролонгированного действия.

Семинарские занятия.

Семинарские занятия проводятся традиционным образом и имеют основной целью выработку у обучающихся навыков дизайна и разработки схем синтеза аналогов природных лекарственных веществ.

Семинар 1. Изучение некоторых методов модификации с целью получения более активных синтетических аналогов той же направленности фармакологического действия за счет изменения строения природных лекарственных средств.

Семинар 2. Изучение некоторых методов модификации за счет введения фармакофора природного лекарственного соединения в молекулу другого органического соединения.

Семинар 3. Разработка синтетических схем для получения модифицированных лекарственных соединений

Семинар 4. Рассмотрение подходов к синтезу аналогов (например, стероидов).

Семинар 5. Рассмотрение подходов к синтезу аналогов (например, производные углеводов).

Семинар 6. Изучение различных способов синтеза антибиотиков разных структурных классов.

Семинар 7. Разработка синтетических схем получения различных жирных кислот.

Семинар 8. Синтез пептидов

Семинар 9. Итоговая контрольная работа.

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 экзамену.

Примерный перечень видов работ, проводимых самостоятельно:

- Работа с лекционным материалом по теме «Общие подходы к модификации структуры природных лекарственных веществ с целью создания синтетически доступных аналогов»
- Подготовка к устному опросу.
- Работа с лекционным материалом и материалом семинаров по теме: «Методы модификации основных классов природных лекарственных веществ (терпены, стероиды, углеводы, биогенные амины, пептиды, нуклеотиды)».
- Подготовка к лекционной контрольной работе.

- Работа с лекционным материалом и материалом семинаров по темам: «Технологически эффективные подходы к синтезу природных веществ».
- Выполнение домашних заданий в рамках подготовки семинарам и лекционным контрольным по трем разделам модуля.
- Подготовка к итоговой контрольной работе.
- Подготовка к зачету

8. Ресурсное обеспечение:

- Перечень основной и вспомогательной учебной литературы ко всему курсу

Основная литература

1. Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. Биоорганическая химия. 3-е изд., перераб. и доп. - М.: 2004 - 544 с.
2. Х. Люльман, К. Мор, Л. Хайн. Наглядная фармакология, Москва, МИР, 2008. 383 стр.
3. M.J.Мусек, R.A.Harvey, P.C.Champe . Lippincott's Illustrated Review: Pharmacology, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000, 514 p.
4. Братцева И.А., Гончаров В.И. Биоорганическая химия. Учебное пособие. - Ставрополь: Изд-во СГМА, 2010. - 196 с.

Дополнительная литература

1. Bioisosteres in Medicinal Chemistry, Vol 54, Editor N.Brown, Wiley, 2012, 237 p.
2. О.Н. Зефирова. Об истории возникновения и развития концепции изостеризма. Вестник Моск. Ун-та. 2002, т. 43, № 4. С 251–256.
3. Копылов А. М., Спиридонова В. А. 2000. Комбинаторная химия нуклеиновых кислот: SELEX. Молекулярная биология 34: 1097-1113.
4. G.A. Patani, E.J. LaVoie. Bioisosterism: A rational approach in drug design. Chemical Reviews. 1996, vol. 96, N 8, P. 3147–3176.

Периодическая литература

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

Интернет-ресурсы

1. Сайт с презентациями лекций и семинаров ведущих ученых «Henry Stewart Talks Online Collections». Раздел «Drug discovery»:
2. web-local.rudn.ru/web-local/prep/rj/files.php?f=pf...

9. Язык преподавания – русский

10. Преподаватель:

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.

Вопросы к зачету:

1. Приведите примеры оптимизации молекулы таксола путем изменения структурных блоков.
2. Приведите примеры использования платформы протопорфирина IX для получения препаратов для фотодинамической терапии рака.
3. Напишите формулу и объясните механизм действия препарата для боронейтронозахватной терапии рака на основе природной аминокислоты.
4. Перечислите лекарственные средства на основе природных терпенофенолов.
5. Производным какого природного стероида является препарат Силаболин для лечения прогрессирующей мышечной дистрофии и как его получают?
6. В терапии каких заболеваний применяется гепарин - серосодержащий гликозаминогликан?
7. Какие препараты золота на основе природных углеводов Вы знаете. Напишите формулы и приведите методы их получения.
8. Напишите полный биосинтез эпинефрина.

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 \ Результат | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Знания | Отсутствие | Фрагментарные знания | Общие, но не структурированные | Сформированные |

| | | | | |
|-------------------|--------------------|--|---|--|
| | знаний | | знания | 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) | Отсутствие навыков | Наличие отдельных навыков | В целом, сформированные навыки, но не в активной форме | Сформированные навыки, применяемые при решении задач |

| РЕЗУЛЬТАТ ОБУЧЕНИЯ по дисциплине (модулю) | ФОРМА ОЦЕНИВАНИЯ |
|---|--|
| Знать: базовую стратегию создания лекарственных веществ в современном мире и ее принципиальное отличие от традиционного поиска лекарственных средств Знать: основные приемы анализа закономерностей «структура – активность» в рядах аналогов соединения-лидера | мероприятия текущего контроля успеваемости, устный опрос на зачете |
| Уметь: выдвигать концепции направленной структурной модификации соединения-лидера Уметь: ориентироваться в многообразии биологических мишеней Уметь: устанавливать взаимосвязь между химической структурой лекарственного препарата и его биологической мишенью | мероприятия текущего контроля успеваемости, устный опрос на зачете |
| Владеть: представлениями о базовых принципах дизайна структур лекарственных веществ | мероприятия текущего контроля успеваемости, устный опрос на зачете |