

## Учебный план курса по выбору “**Основы структурного дизайна лекарственных веществ**” для студентов отделения фармации факультета фундаментальной медицины

Курс знакомит слушателей с разделом химии, предметом которого является поиск и создание лекарственных веществ, выявление взаимосвязи между строением химических соединений и их биологической активностью, а также решение обратной задачи: конструирование молекулярных структур, обладающих заданной активностью.

Основу курса составляет изложение базовых принципов выбора структур “соединений-лидеров” (структурных прототипов лекарственных веществ) и описание методов их направленной модификации с целью оптимизации различных свойств. В курсе даются начальные представления о методологии QSAR и молекулярном моделировании в ходе дизайна лекарственных веществ.

### Преподаватели:

Доктор химических наук, профессор Зефирова Ольга Николаевна, кафедра медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова, e-mail: olgaz@org.chem.msu.ru, телефон (495)-939-12-43

Младший научный сотрудник Зефиров Николай Алексеевич, кафедра медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова, e-mail: kolaz92@gmail.com, телефон (495)-939-12-43

### Содержание дисциплины

#### Темы лекций

#### **Взаимосвязь структуры лекарства и его биологической мишени.**

1. Основные теоретические положения о взаимосвязи структуры лекарства и его биологической мишени. Подходы к созданию структур веществ, нарушающих целостность клеточных мембран. Структурный дизайн лигандов ДНК.
2. Белки как мишени действия лекарственных веществ. Типы взаимодействий. Понятие о фармакофоре.

#### **Соединение-лидер и представление об основных подходах к его оптимизации.**

1. Понятие о соединении-лидере и оценка его «качества».
2. Стратегии поиска соединения-лидера. Тотальный скрининг. Комбинаторные библиотеки. Методы рационального дизайна. Виртуальный скрининг.
3. Подходы к созданию структур агонистов и антагонистов рецепторных белков.
4. Подходы к созданию структур ингибиторов ферментов.
5. Вариации структур соединений-лидеров для улучшения их фармакокинетических и фармакодинамических характеристик.

#### **Первичная модификация соединения-лидера.**

1. Биоизостерическая замена.
2. Конформационное ограничение. Вариации кольцевых фрагментов.
3. Гомологизация. Создание винилогов, бензологов и т.п.

#### **Введение в методологию QSAR. Начальные представления о молекулярном моделировании.**

1. Количественные характеристики биологической активности. Представление о дескрипторах. Метод Ганча. Метод Фри–Вильсона.
2. Введение в молекулярное моделирование: пути оптимизации геометрии лиганда, силовые поля, визуализация физико-химических характеристик лиганда. Оптимизация белковой структуры. Молекулярный докинг.

### **Специфические приемы дизайна лекарственных веществ**

1. Создание пептидомиметиков.
2. Создание пролекарств и биопредшественников.
3. Двойные лекарства и лекарства двойного действия.
4. Оптическая изомерия в дизайне лекарств.

### **Примеры современных исследований в области дизайна структур лекарств**

Примеры новых подходов к созданию структур веществ, обладающих антибактериальной, анальгетической, гормоноподобной и другими типами активности. Литературная конференция с дискуссией.

### ***Примерные темы семинарских занятий.***

1. SAR и QSAR. Построение простейших корреляций структура – активность. Вычисление индексов Рандича, Винера и др.
2. Демонстрация некоторых приемов проведения автоматического докинга лиганда в модель белковой молекулы. Демонстрация некоторых приемов проведения автоматического виртуального скрининга структур с заданной активностью.
- 3–4. Проведение *Литературных конференций*, на которых все студенты делают доклады по статьям из новейших номеров журнала **Journal of Medicinal Chemistry** по медицинской химии с выполнением домашнего задания по анализу закономерностей «структура – активность» в рядах аналогов соединения-лидера.

### **Литература**

- О.Н. Зефирова. Основные понятия и термины медицинской химии (под ред. акад. Н.С. Зефирова). Методическое пособие. М.: Цифровичок, 2014.
- The practice of medicinal chemistry. 4th edition (eds. C.G. Wermuth et al.). 2015, Academic Press, 902 pp.
- G. Patrick. An introduction to medicinal chemistry. 6th edition, 2017, Oxford University Press, 912 pp.
- Хельтье Х.-Д., Зиппль В., Роньян Д., Фолькерс Г. Молекулярное моделирование. Теория и практика. М.: Бином, 2013.
- О.Н. Зефирова. Об истории возникновения и развития концепции изостеризма. Вестник Моск. Ун-та. 2002, т. 43, № 4. С 251–256.