

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

Медицинский институт

Рекомендовано МССН

РАБОЧАЯ ПРОГРАММА ДИСЦИПЛИНЫ

Наименование дисциплины

ПОИСК НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ МОЛЕКУЛ

Рекомендуется для направления подготовки/специальности

33.04.01 «Промышленная фармация»

Направленность программы (профиль)

Создание и разработка лекарственных препаратов

1. Цели и задачи дисциплины:

Целями освоения дисциплины «Поиск новых лекарственных молекул» являются ознакомить студентов с современной методологией поиска и дизайна лекарственных веществ, научить студента анализировать зависимость биологической активности органических молекул от их строения, раскрыть сущность основных механизмов действия лекарственных молекул и методов предсказания их потенциальной биологической активности.

2. Место дисциплины в структуре ОП ВО:

Дисциплина «Поиск новых лекарственных молекул» относится к вариативной компоненте блока 1 учебного плана.

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

Таблица № 1

Предшествующие, параллельные и последующие дисциплины, направленные на формирование компетенций

№ п/п	Шифр и наименование компетенции	Предшествующие дисциплины	Параллельные дисциплины	Последующие дисциплины (группы дисциплин)
Общепрофессиональные компетенции				
1.	ОПК-1. Способен к организации, управлению и руководству работой производственного, регуляторного или исследовательского подразделения в соответствии с установленными требованиями и лучшими практиками		Жизненный цикл лекарственного препарата	Венчурный бизнес и финансирование разработки лекарственных препаратов; Оценка интеллектуальной способности и передача прав на лекарственные препараты
2.	ОПК-3. Способен проводить и организовывать научные исследования в области обращения лекарственных средств			Доклинические исследования и разработка; Клинические исследования и разработка; Бизнес-стратегии в разработке лекарственных препаратов
3.	ОПК-5. Способен к применению методов управления инновационными процессами в области обращения лекарственных средств			
Профессиональные компетенции				
1.	ПК-2. Способен планировать исследования в области создания и			Фармацевтическая биотехнология; Фармацевтическая биохимия;

	разработки лекарственных препаратов			Создание и разработка противоопухолевых лекарственных препаратов
2.	ПК-5. Способен анализировать научную информацию в области проводимых исследований			Фармацевтическая биохимия; Клиническая фармакология; Количественная клиническая фармакология; Фармаконадзор

3. Требования к результатам освоения дисциплины:

Процесс изучения дисциплины «Поиск новых лекарственных молекул» направлен на формирование следующих компетенций:

Таблица № 2

Формируемые компетенции

Компетенции	Название компетенции	Индикаторы достижения компетенций
ОПК-1	Способен к организации, управлению и руководству работой производственного, регуляторного или исследовательского подразделения в соответствии с установленными требованиями и лучшими практиками	ОПК-1.3. Владеет навыками управления проектом на всех этапах его жизненного цикла.
ОПК-3	Способен проводить и организовывать научные исследования в области обращения лекарственных средств	ОПК-3.1. Способен планировать этапы ранней разработки, доклинических и клинических исследований лекарственного препарата с учетом target product profile (целевого профиля лекарственного препарата).
ОПК-5	Способен к применению методов управления инновационными процессами в области обращения лекарственных средств	ОПК-5.3. Определяет перечень ресурсов и программного обеспечения для использования с целью поиска новых молекул, направленных на искомые мишени. ОПК-5.4. Владеет навыками использования баз данных для поиска медико-биологической литературы, структур и свойств биомолекул.
ПК-2	Способен планировать исследования в области создания и разработки лекарственных препаратов	ПК-2.1. Способен разрабатывать планы и программы проведения отдельных элементов фармацевтической разработки и ранних этапов разработки с учетом механизма действия лекарственного препарата.
ПК-5	Способен анализировать научную информацию в области проводимых исследований	ПК-5.1. Использует современные способы поиска и анализа информации в области физико-химического методов анализа и механизмов действия лекарственных препаратов. ПК-5.5. Владеет методами работы с базами биологических данных.

4. Объем дисциплины и виды учебной работы

Общая трудоемкость дисциплины составляет 3 зачетных единиц.

Вид учебной работы для очной формы обучения	Всего часов	Семестр/модуль
		1/1
Аудиторные занятия (всего)	36	36
В том числе:	-	-
Лекции	18	18
Практические занятия (ПЗ)	18	18
Семинары (С)	-	-
Лабораторные работы (ЛР)	-	-
Самостоятельная работа (всего)	72	72
Общая трудоемкость	час	108
	зач. ед.	3

5. Содержание дисциплины

5.1. Содержание разделов дисциплины

№ п/п	Наименование раздела дисциплины	Содержание раздела (темы)
1.	Введение	Лекарственное средство, субстанция. Биологически активные соединения. Науки, связанные с созданием и изучением лекарств. Научные журналы, связанные с разработкой лекарств. Базы данных биологически активных органических соединений. Краткий исторический очерк медицинской химии. Классификация лекарств. Фармакокинетика и фармакодинамика. Активность и селективность. Всасывание, распределение, метаболизм и выведение лекарства.
2.	Методологические основы создания лекарственных препаратов	Стадии создания лекарственного средства. Препреклинические разработки и клинические испытания. Соединение-хит. Соединение-лидер. Стратегии поиска соединения-лидера. Случайный поиск. Терапевтические копии и дженерики. Высокопроизводительный биоскрининг. Общая схема создания лекарства на основе сплошного биоскрининга. Комбинаторный синтез. Фрагментно-ориентированный дизайн. Лигандно- и структурно-ориентированный дизайн. Виртуальный биоскрининг. "De novo" дизайн. Оптимизация соединения-лидера.
3.	Приемы модификации структуры соединения-лидера	Модификация функциональных групп. Гомологизация. Ограничение конформационной подвижности и цикло-цепные трансформации. Изостеры и биоизостеры. Привилегированные структуры. Пептидомиметики. Структурные модификации с целью повышения оральной биодоступности. Правило Липинского. Принцип пролекарств. Метаболиты и антиметаболиты. Обратная связь в регуляции биосинтеза. Принцип антиметаболитов в умозрительном дизайне ЛВ. Сульфаниламидные антибиотики. Антифолаты в противораковой терапии.
4.	Мишени действия лекарственных веществ	Основные типы биомолекул – мишеней действия ЛВ. Общие представления о строении биомембран,

		пространственной структуре белка и нуклеиновых кислот. Трёхмерные модели белковых молекул. Базы данных <i>Protein Data Bank</i> и <i>NCBI</i> . Геномные браузеры. Типы взаимодействия биомишень – лиганд. Фармакофор. Липофильность. Стереохимические аспекты взаимодействия лекарства с биомишенью.
5.	Лекарственные вещества, действующие на биомембраны	Детергенты. Каналообразующие вещества. Ионофоры. Антибиотики и антисептики. Механизм проведения нервного импульса. Средства для наркоза. Местные анестетики.
6.	Белки – мишени действия лекарственных веществ	Лекарственные вещества – ингибиторы ферментов: необратимые, обратимые конкурентные и аллостерические. Пенициллины – ингибиторы бактериальной транспептидазы. Ингибиторы β -лактамазы. Фосфорорганические соединения – нервнопаралитические яды и реактиваторы ацетилхолинэстеразы. Ингибиторы протеазы ВИЧ. Рецепторы. Классификация рецепторов. Агонисты, частичные агонисты и антагонисты. Аффинность. Приёмы создания агонистов и антагонистов. Ацетилхолиновые рецепторы. Аминокислоты и биогенные амины как лиганды рецепторов.
7.	Компьютерные методы дизайна лекарственных молекул	Моделирование <i>in silico</i> . CADD. Роль компьютерного моделирования в поиске и разработке новых фармацевтических субстанций. Традиционные (аналоговые) методы обнаружения молекул-лидеров и виртуальный скрининг. Скрининговые методы, основанные на пространственной структуре лиганда (методы 2D и 3D структурного подобия, QSAR) и структуре биомишени (молекулярный докинг и <i>de novo</i> дизайн). Получение и использование трехмерных фармакофоров. Построение модели фармакофора. Принципы молекулярного докинга. Молекулярные дескрипторы. <i>In silico</i> методы прогнозирования ADMET-свойств новых молекул-кандидатов.
8.	Технологии создания биопрепаратов	Биопрепараты: цитокины, ферменты, моноклональные антитела. Технологии получения рекомбинантных белков. Препараты моноклональных антител: фаговый дисплей, гибридомные технологии, изолирование антител из В-клеток, гуманизация, созревание аффинности. Эффекторные функции антител. Библиотеки антител

5.2. Разделы дисциплин и виды занятий для очной формы обучения

№ п/п	Наименование раздела дисциплины	Лекции	Практические занятия	СРС	Всего часов
1.	Введение	2	2	6	10
2.	Методологические основы создания лекарственных препаратов	2	6	12	20
3.	Приемы модификации структуры соединения-лидера	2	2	9	13
4.	Мишени действия лекарственных веществ	2	4	9	15

5.	Лекарственные вещества, действующие на биомембраны	2	2	6	10
6.	Белки – мишени действия лекарственных веществ	2	2	9	13
7.	Компьютерные методы дизайна лекарственных молекул	4	-	12	16
8.	Технологии создания биопрепаратов	2	-	9	11
ИТОГО		18	18	72	108

6. Лабораторные работы (ЛР) – не предусмотрены учебным планом.

7. Практические занятия

№ п/п	№ раздела дисциплины	Тематика практических занятий (семинаров)	Трудоемкость (час.)
1.	Введение	Работа с базами данных биологически активных органических соединений <i>Reaxys</i> и <i>Sci-finder</i> (<i>сайты издательств JMC, CPB, Sciencedirect</i>)	2
2.	Методологические основы создания лекарственных препаратов	Методы химического синтеза субстанций и соединений-хитов (<i>экскурсия в лаборатории кафедры орг. химии и ОИХИ</i>)	2
3.	Приемы модификации структуры соединения-лидера	Методы установления структуры соединений-лидеров (<i>обзор, экскурсия на ИК, ЯМР спектры EtOH и MeOH 60 MHz</i>)	2
4.	Мишени действия лекарственных веществ	Методы подтверждения индивидуальности лекарственных веществ (<i>обзор, экскурсия на ВЖХ-МС, ТСХ парацетамола</i>)	2
5.	Лекарственные вещества, действующие на биомембраны	Молекулярный дизайн аналогов эндогенных лигандов (<i>работа с ChemSketch</i>)	2
6.	Белки – мишени действия лекарственных веществ	Стереохимия лекарственных веществ (<i>элементы теории симметрии молекул, работа с шаро-стержневыми моделями и проекциями на бумаге</i>)	2
7.	Компьютерные методы дизайна лекарственных молекул	Работа с 3D-моделями биомолекул (<i>PDB</i>)	2
8.	Технологии создания биопрепаратов I	Липофильность и молекулы-переносчики (<i>демонстрационные эксперименты по экстракции и с краун-эфирами</i>)	2
9.	Технологии создания биопрепаратов II	Поиск новых ингибиторов ферментов с помощью планшетного анализатора <i>Tecan Infinite M1000 Pro</i> (<i>экскурсия в ЦКП ФХИ</i>)	2

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.№ 601 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, колбонагреватели 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. Национальный центр биотехнологической информации: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
9. База данных структур биологических макромолекул Protein Data Bank: <https://www.rcsb.org/>
10. Геномный браузер: <https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgGateway>

10. Учебно-методическое обеспечение дисциплины:

а) Основная литература

1. Основы дизайна и химии лекарств и их наночастиц / 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. Silverman R.B., Holladay M.W. The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action. Elsevier Academic Press, 2015.
2. Patrick G.L. An Introduction to Medicinal Chemistry. Oxford: Oxford University Press, 2005.

3. Хельтзе Х.-Д., Зиппль 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 ряд 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.

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 на листах формата А4. Листы нумеруются в верхнем правом углу. На первом листе сверху указывается ФИО студента, номер контрольной работы, вариант и 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 сделанного 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):

В соответствии с требованиями ОС ВО РУДН для аттестации обучающихся на соответствие их персональных достижений планируемым результатам обучения по дисциплине созданы фонды оценочных средств (ФОС представлен в Приложении 1). Преподаватель имеет право изменять количество и содержание заданий, выдаваемых обучающимся (обучающемуся), исходя из контингента (уровня подготовленности).

Программа составлена в соответствии с требованиями ОС ВО РУДН.

Разработчики:

Доцент кафедры органической химии РУДН,
к.х.н.

Н.Е. Голанцов

Доцент кафедры технологии
химико-фармацевтических и косметических
средств РХТУ им. Д.И. Менделеева, к.т.н

М.В. Сардушкин

Зав. лабораторией биологии стромальных
клеток опухолей НИИ канцерогенеза НМИЦ
онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ, д.б.н.

А.Н. Грачев

Руководитель программы

Зав. кафедрой биохимии им. Т.Т. Березова,
д.м.н.

В.С. Покровский

Заведующий кафедрой биохимии им. Т.Т. Березова,

д.м.н.

В.С. Покровский