

**Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Федеральный исследовательский центр проблем химической физики и
медицинской химии Российской академии наук
(ФИЦ ПХФ и МХ РАН)**

«Утверждаю»

и.о. директора ФИЦ ПХФ и МХ РАН
чл.-корр. РАН И.В. Ломоносов



2023 г.

**ПРОГРАММА-МИНИМУМ
кандидатского экзамена по научной специальности
1.4.16. Медицинская химия
по химическим наукам**

Черноголовка 2023 г.

ПРОГРАММА КАНДИДАТСКОГО ЭКЗАМЕНА

по научной специальности 1.4.16. «Медицинская химия»

Часть 1.

Введение

Настоящая программа базируется на основополагающих разделах медицинской химии – дизайна лекарств, – включая теоретические проблемы взаимосвязи химической структуры лекарства и его биологической мишени, методы синтеза химических веществ с потенциальной физиологической активностью и их идентификации, методы компьютерного молекулярного моделирования и QSAR как основы для предсказания структур с заданной активностью.

Программа разработана при участии Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова.

1. Основные понятия и термины медицинской химии. Взаимосвязь химических структур лекарства и его биологической мишени.

Медицинская химия: определения и цели. Основные этапы конструирования лекарственных препаратов (и лекарственных форм). Соединение-лидер и стратегии его поиска. Понятия: me-too drug, through-put screening, hit compound, комбинаторные библиотеки, building block, scaffold, de novo дизайн физиологически активных веществ (ФАВ).

Биологические мишени действия ФАВ (структуры липидов, белков, нуклеиновых кислот). Принципы создания структур их лигандов.

Особенности химической структуры и механизм действия ионофоров и каналобразующих соединений. Синтетические аналоги природных ионофоров.

Структура ферментов и их активных центров. Химические эффекторы ферментов (субстраты, ингибиторы и модифицирующие агенты). Обратимое ингибирование, кинетические типы (примеры). Связь эффективности ингибирования и IC₅₀. Особенности химического строения конкурентных ингибиторов как отражение особенностей строения активных центров ферментов. Понятие фармакофора. Необратимое ингибирование, структурные особенности ингибиторов (на примере ОВ нервно-паралитического действия и др.). Аналоги переходного состояния, принцип их конструирования (примеры). Суицидные субстраты, особенности их структуры и механизма; ограничения их клинического использования (понятие «molecular tool»). Аллостерическое ингибирование. Особенности структуры аллостерических ингибиторов в системах с контролем по принципу обратной связи.

Химические основы возникновения и проведения нервных импульсов, понятие нейромедиатора и рецептора. Общая классификация рецепторов (механизмы передачи сигнала). Структуры вторичных мессенджеров. Агонисты и антагонисты: определения и общие подходы к созданию их структур (примеры). Понятия эутомер, дистомер, изостер, биоизостер, umbrella-эффект. Аллостерические агонисты и антагонисты. Понятия сродства соединения к рецептору и его внутренней активности. Частичные агонисты.

Ацетилхолиновые рецепторы. Классификация и механизм передачи сигнала. Природные и синтетические агонисты и антагонисты. Особенности структур и принципы создания лигандов ацетилхолиновых рецепторов, их возможное терапевтическое применение.

Синтез серотонина в организме и основная реакция его метаболизма. Серотониновые рецепторы, их классификация и механизм передачи сигнала. Примеры конструирования агонистов и антагонистов серотониновых рецепторов первого, второго и третьего подтипов, их использование в клинической практике (буспирон, суматриптан, ондансетрон и др.).

Рецепторы глутаминовой кислоты. Классификация, механизм передачи сигнала, сайты связывания лигандов. Ионотропные рецепторы: принципы конструирования агонистов и антагонистов различных подтипов и сайтов (D - AP 5(7), производные кинуреновой кислоты, МК-801, мемантин и др.). Структуры агонистов и антагонистов первой группы метаботропных глутаматных рецепторов (AIDA). Терапевтическое применение лигандов глутаматных рецепторов и проблемы в их создании.

Синтез дофамина и адреналина в организме. Классификация, механизм действия и лиганды дофаминовых рецепторов, их терапевтическое применение. Классификация адреналиновых рецепторов. Структурные особенности, подходы к конструированию и клиническое применение лигандов, взаимодействующих с различными подтипами адренорецепторов (примеры).

Гистамин, его функция в организме, классификация его рецепторов. Антагонисты различных подтипов гистаминовых рецепторов, принципы конструирования, клиническое использование. Побочные эффекты первого поколения антигистаминовых препаратов и пути преодоления этих эффектов с помощью структурных модификаций.

Опиатные рецепторы: классификация, особенности механизма действия, эндогенные лиганды. Морфин и основные соотношения «структура–свойство» для его аналогов. Возможные пути устранения наркотических свойств лигандов опиатных рецепторов. Структуры соединений, селективных к определенным подтипам опиатных рецепторов. Налоксон, его клиническое применение и попытки объяснения активности с помощью метода компьютерного молекулярного моделирования.

Рецепторы гамма-аминомасляной кислоты – классификация и механизм передачи сигнала. Особенности строения и связывания с рецептором лигандов различных подтипов. Объяснение активности баклофена с помощью метода компьютерного молекулярного моделирования.

Гормональные рецепторы, общий механизм гормональной регуляции. Строение лигандов тиреоидных гормонов и их аналогов. Особенности механизма действия рецепторов стероидных гормонов. Примеры конструирования агонистов и антагонистов эстрогеновых и андрогеновых рецепторов.

Рациональные подходы к созданию структур, взаимодействующих с ДНК: примеры интеркаляторов и алкилирующих агентов. Механизм действия 8-метоксипсораленов. Соединения, действующие на РНК: примеры структур и принцип действия.

1.1. Модификация структур с целью улучшения фармакокинетических свойств.

Понятие биодоступности. Основные фармакокинетические характеристики. Примеры изменения структуры ФАВ с целью улучшения фармакокинетических характеристик и других нежелательных свойств лекарств. Попытки предсказания возможности «доведения» активного соединения до лекарства, правила Липинского.

Гематоэнцефалический барьер и способы его «преодоления» химическими веществами. Мембранотропность препаратов, придание и регуляция мембранотропности введением якорной группы (гидрофобизацией, гликозилированием).

Основные метаболические реакции и способы «защиты» от них с помощью структурных модификаций. Понятия *soft - drug*, *hard - drug*, пролекарство.

Носители и формы лекарственных препаратов. Комплексы типа «гость»–«хозяин», супрамолекулярные формы, нанокапсулы и наногранулы.

Понятие о фармакодинамике. Структурные особенности мутагенов. Явления, возникающие при повторном введении лекарственных препаратов.

Количественная характеристика биологической активности. Уравнение Скетчарда. Графическое определение сродства лиганда к рецептору. Понятие и определение (графическое или др.) величин EC_{50} , IC_{50} , ED_{50} , LD_{50} . Терапевтический индекс. Тестирование *in vivo*: трансгенные животные; поведенческие модели (примеры). Клинические испытания – понятия *orphan drug*, *плацебо*; *двойной слепой метод*.

1.2. Принципы конструирования соединений с определенными типами физиологической активности.

Принципы создания антибактериальных препаратов. Структуры и мишени действия сульфамидов, фторхинолонов, нитрофуранов, пенициллинов; модификации с целью оптимизации их физиологической активности. Особенности структуры клавулановой кислоты. Новые мишени действия антибактериальных агентов, примеры структур их лигандов. Разработка ингибиторов компонентов токсина сибирской язвы. Антибактериальные ферменты. Принципы создания противовирусных препаратов (на примере вирусов СПИДа, гриппа и простого герпеса). Структурные особенности лигандов различных биологических мишеней (ацикловир, вирацепт, ТИВО, циклические мочевины и др.). Дизайн противовирусных пептидометиков.

Анальгетики ненаркотического действия: механизм действия и примеры структур (в том числе, полученных в результате современных исследований). Эпибатидин и его аналоги.

Биологические мишени и принципы создания противораковых препаратов. Структурные аналоги таксола, колхицина, монастрола, ингибиторов теломеразы, фарнезилтрансферазы, клеточных киназ.

2. Основы компьютерного молекулярного моделирования и QSAR как основных методов предсказания физиологической активности.

2.1. Классический QSAR.

Метод Ганча (Hansch). Понятие о константах заместителей – константы Гаммета, Тафта, липофильность (s , ρ , E_s), стерические параметры, молекулярная рефракция. Понятие о QSAR, основанном на индексных подходах. Индикаторные переменные и метод Фри-Вильсона.

Липофильность (гидрофобность) органических соединений. Роль липофильности в проявлении биоактивности. Коэффициент распределения в системе n -октанол-вода как характеристика липофильности, $\log P$. Основные методы расчета $\log P$ для системы n -октанол-вода, их принципы. Метод Лео-Ганча. Метод Реккера и его модификации, дополнительная параметризация схемы Реккера.

Подструктурные подходы к расчету липофильности. Компьютерные программы для расчета липофильности (CLOGP, SANALOGP, KLOGP, PROLOGP, KOWWIN и др.), основные принципы их работы, используемые методы, сравнение точности расчета $\log P$ с помощью различных программ.

3D-подходы к расчету липофильности. Локальная липофильность, липофильный потенциал. Учет диссоциации при расчете липофильности, pK_a , $\log D$. Соотношение липофильности и биологической активности

2.2. Общее понятие о дескрипторах молекулярной структуры.

Понятие о молекулярных графах и инвариантах молекулярных графов. Типы дескрипторов. Понятие о топологических индексах. Индексы Винера, Рандича, индексы молекулярной связности Кира-Холла, индексы молекулярной формы Кира, представление о других существующих топологических индексах. QSAR с использованием топологических индексов. Интерпретация топологических индексов.

Индексы, основанные на физико-химических характеристиках – атомных электроотрицательностях, зарядах, характеристиках доноров и акцепторов водородных связей, индуктивных константах и др.

Понятие о квантово-химических дескрипторах: HOMO, LUMO, индексы реакционной способности. QSAR с участием квантово-химических дескрипторов.

2.3. Подструктурные методы в QSAR, их возможности и ограничения.

Аддитивные схемы. Компьютерные программы, использующие подструктурные подходы. QSAR с применением подструктурных методов. Надструктурные подходы в QSAR. Метод Дюбуа DARC / PELCO, позиционный анализ (Маги), метод анализа топологии молекулярного поля. Проблема топологического совмещения структур. Примеры применения надструктурных подходов в QSAR.

2.4. Понятие о статистических методах, применяемых в QSAR.

Статистические критерии: коэффициент корреляции R , стандартное отклонение s , критерий Фишера F . Множественная линейная регрессия, пошаговая регрессия, переборные варианты пошаговой регрессии, методы группового учета аргументов, генетические алгоритмы, методы отбора дескрипторов, ортогональные дескрипторы, методы скользящего контроля (cross -

validation), разбиение выборки на обучающую и контрольную, методы bootstrap, проблема формирования обучающей выборки.

Факторный анализ. Понятие о главных компонентах, факторный анализ, PLS (метод наименьших квадратов), кластерный анализ, SIMCA.

2.5. Дискриминантный анализ и методы распознавания образов в QSAR.

2.5.1. Искусственные нейронные сети.

Использование нейронных сетей в QSAR. Понятие об архитектуре сети, обучение нейросетей, методы предотвращения переучивания сети.

2.5.2. Понятие о молекулярном моделировании.

Молекулярная механика. Понятие о силовых полях, проблема учета электростатических взаимодействий, проблема множества локальных минимумов, методы исследования конформационного пространства: молекулярная динамика, *simulated annealing*, ди-станционная геометрия. Проблема учета растворителя.

Понятие о квантово-химических методах расчета (метод Хюккеля, AM 1, PM 3, расчеты *ab initio* и DFT).

3D QSAR и построение фармакофорной модели. Подходы к молекулярному дизайну. Методы учета и описания пространственного строения молекул. 3D QSAR при неизвестном строении биологической мишени. Метод сравнительного анализа молекулярного поля (CoMFA). Проблема пространственного совмещения структур (*alignment*). Deskрипторы, применяемые в методе CoMFA. Применение метода CoMFA в анализе связи структура-активность, его достоинства и недостатки. Другие методы 3D QSAR.

3D QSAR при известном строении биологической мишени. Проблемы моделирования взаимодействия молекулы с биологической мишенью, понятие о молекулярном докинге. Взаимодействия фермент-ингибитор, рецептор-лиганд, интеркаляция в ДНК. Deskрипторы, описывающие взаимодействие молекулы с биологической мишенью и их использование в QSAR.

2D и 3D фармакофоры. Достоинства и недостатки концепции фармакофоров. Методы поиска фармакофоров. Использование фармакофоров для поиска новых классов биологически активных соединений. QSAR с применением deskрипторов, описывающих атомы фармакофора. Методы поиска новых «соединений-лидеров»: методы *de novo* и реализующие их компьютерные программы. Молекулярный дизайн на основе известного фармакофора. Методы дизайна при известном строении биологической мишени (наращивание молекулы, соединение микрофрагментов).

2.5.3. Обратная задача и генераторы химических структур. Понятие об обратной задаче в QSAR.

Реконструкция структур по топологическим индексам, решение задачи на примере индекса Рандича.

2.5.4. Генераторы химических структур.

Генерация структур из фрагментов для целей QSAR. Роль структурных ограничений в генерации, понятие о комбинаторном взрыве.

3. Синтетические подходы к получению лекарственных веществ. Аналоговый синтез. Методы ограничения конформационной подвижности молекулы

Понятие о конформации молекулы. Вращение вокруг связей: величины и симметрия потенциальных барьеров. Факторы, определяющие энергию конформеров. Влияние эффектов сопряжения на стабильность конформеров. Угловое напряжение и другие типы напряжения в циклических системах. Средние циклы и трансаннулярные взаимодействия. Инверсия циклов и азотсодержащих соединений.

Методы ограничения конформационной подвижности молекулы (примеры). Конформационные ограничения, стерические затруднения, гидрофобный коллапс.

3.1. Биоизостерическая замена.

Эмпирические правила биоизостерической замены. Классический и неклассический биоизостеризм. Биоизостеры галогенов, гидроксила, карбоксильной группы и др. Темплаты. Подходы в определении подобия темплатов.

3.2. Необычные случаи создания аналогов.

Стратегии создания и синтеза пептидомиметиков. Пептоиды. Пролекарства и биопредшественники. Цели и принципы создания пролекарств. Группировки-носители в пролекарствах и их направленная модификация (примеры модификации по гидроксигруппе, карбоксигруппе, карбалдоксигруппе, амино-, имино- и амидной группам). Циклизация биопредшественников в активное вещество. Подход Бодор. Направленность действия лекарственных препаратов (адресность доставки к мишени).

Двойные лекарства (twin - drugs). Цели и пути создания, особенности строения биомишеней. Идентичные и неидентичные двойные лекарства. Примеры гибридных физиологически активных соединений.

3.3. Направленная модификация структуры лидирующего соединения на основе эмпирической структурной аналогии.

Гомологические серии. Моноалкилирование. Циклополиметилирование. Сдваивание биологически активных центров – фармакофоров метиленовыми и открытыми полиметиленовыми цепочками (симметричные и несимметричные соединения). Биологическая активность в гомологических сериях.

Серии винилогов и бензологов. Винилология как ретранслятор химических свойств модифицируемых функциональных групп (C=C и C=N-связи, ароматические кольца, ароматические гетероциклические кольца). Синтетические методы введения групп-винилогов.

Трансформация колец. Циклические и «открытые» аналоги. Реорганизация циклических систем (расширение и сужение циклов). Подходы к синтезу циклических систем.

3.4. Комбинаторные методы синтеза аналогов соединения-лидера.

Комбинаторные библиотеки, принципы их формирования. Разнообразие и подобие структур. Стратегия создания фокусированных библиотек. Твердофазный параллельный синтез, его особенности, достоинства и недостатки. Полимерные носители (примеры). Методы, используемые в твердофазном синтезе («mix and split» и другие). Жидкофазный параллельный синтез, его особенности, достоинства и недостатки. Использование полимерных реагентов, ловушек и «очистителей» в жидкофазном параллельном синтезе.

3.5. Принципы современного синтеза органических молекул с потенциальной биологической активностью и установление их строения.

Выбор оптимального пути синтеза. Основные понятия ретросинтетического анализа. Линейные и конвергентные схемы синтеза. Синтоны и синтетические эквиваленты. Защита функциональных групп. Методы введения и удаления защитных групп.

Основные пути построения углеродного скелета. Методы введения важнейших функциональных групп и пути перехода от одних функций к другим.

Использование химических и физико-химических методов для установления структуры соединений. Спектроскопия ЯМР, ЭПР, колебательная и электронная спектроскопия, масс- и хромато-масс-спектрометрия. Газожидкостная и жидкостная хроматография, ионообменная и гелепроникающая хроматография, электрофорез. Рентгеноструктурный анализ и электронография. Рефрактометрия.

3.6. Методы синтеза ароматических гетероциклических соединений как базовых структурных фрагментов большинства лекарственных веществ.

Подходы к синтезу и характерные химические реакции:

- пятичленных гетероароматических соединений с одним гетероатомом (пирролы, тиофены, фураны);
- конденсированных систем на основе пятичленных гетероароматических соединений с одним гетероатомом (индолы, изоиндолы, индолизины, бензофураны, бензотиофены);
- азолов (пиразолы, изоксазолы, изотиазолы, имидазолы, оксазолы, тиазолы);
- шестичленных гетероциклов с одним гетероатомом (пиридины, пираны);
- конденсированных шестичленных гетероциклов (хинолины, изохинолины);
- шестичленных гетероциклов с двумя гетероатомами (пиримидины) и конденсированных систем на их основе (пурины).

3.7. Стереохимические аспекты в синтезе лекарств.

Энантиомерия. Асимметрия и хиральность. Эквивалентные, энантиотопные и диастереотопные группы; их проявление в химическом поведении молекул в хиральных и ахиральных средах и спектрах ЯМР. Неуглеродные атомы как центры хиральности.

Способы получения и разделения энантиомеров. Оптическая чистота и методы ее определения. Определение абсолютной и относительной конфигурации. Понятие о дисперсии оптического вращения и круговом дихроизме.

Оптическая изомерия и физиологическая активность. Правило Пфайффера.

Литература

1. О.Н. Зефирова. Основные понятия и термины медицинской химии (под ред. акад. Н.С. Зефирова). Методическое пособие. М.: Цифровичок, 2013.
2. Chemical Reviews, 1997, Vol. 97, No 2, номер журнала посвящен комбинаторной химии, на стр. 347–348.
3. The practice of medicinal chemistry (ed. C.G. Wermuth). L., Elsevier (2nd ed. 2003).
4. G.A. Patani, E.J. LaVoie. Bioisosterism: A rational approach in drug design. Chemical Reviews. 1996, vol. 96, N 8, P. 3147–3176.
5. G. Patrick. An introduction to medicinal chemistry. Oxford, Oxford University Press, 1 st ed. 1995, 336 с.; 3 rd ed. 2004. (Первое издание этого учебника доступно в электронном виде на сайте Химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова; ссылка: <http://www.chem.msu.ru/rus/books/patrick/welcome.html>).
6. О. Н. Зефирова, К. В. Балакин, М. Ю. Красавин, В. А. Палюлин, В. В. Поройков, Е. В. Радченко, Н. Ф. Салахутдинов, А. А. Спасов, В. П. Фисенко, С. О. Бачурин. Глоссарий русскоязычных терминов в медицинской химии. Известия АН. Сер. хим. 2019, №12, С. 2381
7. О.Н. Зефирова. Об истории возникновения и развития концепции изостеризма. Вестник Моск. Ун-та. 2002, т. 43, № 4. С 251–256.
8. ИФАВ РАН: основные направления и результаты работ. Под ред. член-корр. Российской академии наук С.О Бачурина. М. : Издательство «Типография 24», 2018.
9. «Современные подходы к поиску новых лекарств для лечения болезни Альцгеймера» Черногородка ИПХФ РАН, 2016.
10. «Направленное конструирование и свойства мультитаргетных соединений для лечения нейродегенеративных заболеваний» Черногородка ИПХФ РАН, 2016.
11. «3rd Russian Conference on Medicinal Chemistry» September 28 – October 03, 2017, Abstract book. – Kazan Federal University, 2017.
12. «Современные подходы к поиску лекарств для лечения болезни Альцгеймера и родственных заболеваний: биомиметики и препараты» - Черногородка: Редакционно-издательский отдел ИПХФ РАН" – 2016, научный редактор член-корреспондент РАН С.О. Бачурин в сборник вошли обзоры, подготовленные научным коллективом ИФАВ
13. «Нейродегенеративные заболевания: молекулярные основы патогенеза, прижизненной персонализированной диагностики и таргетной фармакотерапии» (Пальцев М.А., Кветной И.М., Зуев В.А., Линькова Н.С., Кветная Т.В.) –СПб.: Эко-Вектор, 2019.
14. Карпова О.В. Никитин Н.А. Градова Н.Б. «Основы вирусологии для биотехнологов» учебное пособие-М.: ТД ДеЛи, 2023.
15. «Альтернативы биомедицины», том 1, Н.Н. Каркищенко, М.: Изд-во ВПК, 2007 г.
16. «Альтернативы биомедицины», том 2, Н.Н. Каркищенко, М.: Изд-во ВПК, 2007 г.
17. «Свойства химических соединений и лекарств, как функции их структур» О.А. Раевский, М.: «Добросовет», «Издательство «КДУ», 2013.
18. «Направленное конструирование и свойства мультитаргетных соединений для лечения нейродегенеративных заболеваний», научный редактор: С.О. Бачурин, Черногородка: «Редакционно-издательский отдел ИПХФ РАН», 2016.

19. «Руководство по инструментальным методам исследований при разработке и экспертизе качества лекарственных препаратов», под ред. С.Н. Быковского, И.А. Василенко, М.И. Харченко и др., М.: Изд-во Перо, 2014..
20. Щекотихин А.Е. «Антибиотики и родственные соединения». - М.: Лаборатория знаний, 2022.
21. Милаева Е.Р. «Неорганическая медицинская химия»: учебное пособие – Москва: Издательство Московского университета, 2022.
22. Клиническая фармакология: учеб. пособие / В. Г. Кукес, Д.А. Сычев и др. Челябинск, 6-изд., испр. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022.
23. Д.В. Компанцев, Л.П. Лежнева, А.А. Чахирова, А.Е. Позднякова «Вакцины-успехи и векторы развития» - Пятигорск: РИА на Кавминводах, 2022 .

Зам.директора ФИЦ ПХФ и МХ РАН

к.х.н.



А.В. Казакова