

RTU studiju kurss "Medicīnas ķīmijas izmeklētās nodaļas"

32000 Dabaszinātņu un tehnoloģiju fakultāte

Vispārējā informācija

Kods	ĶOS601
Nosaukums	Medicīnas ķīmijas izmeklētās nodaļas
Studiju kursa statuss programmā	Obligātais/Ierobežotās izvēles; Brīvās izvēles
Atbildīgais mācītbspēks	Aigars Jirgensons - Doktors, Profesors
Mācītbspēks	Māra Jure - Doktors, Profesors
Apjoms daļās un kredītpunktos	1 daļa, 10.5 kredītpunkti
Studiju kursa īstenošanas valodas	LV, EN
Anotācija	<p>Ievads. Preparātu atklāšana un attīstīšana no koncepcijas līdz ieviešanai klīnikā. Pamatposmi: bioloģisko mērķu identificēšana, aktīvo savienojumu, līdersavienojumu identificēšana un optimizācija; zālvielu kandidāti; intelektuālā īpašuma aizsardzība; klīnisko pētījumu fāzes; reģistrēšana un izvietošana tirgū.</p> <p>Zālvielu bioloģiskie mērķi. Lipīdi, ogļhidrāti, proteīni un nukleīnskābes. Proteīnu struktūra, tās noskaidrošanas metodes: KMR; rentģenstruktūranalīze; modelēšana pēc homoloģijas.</p> <p>Ligandu - proteīnu mijiedarbība. Nekovalentās mijiedarbības spēki. Inducētā pielāgošanās. Substrātu un ligandu saistība ar enzīmiem. Ligandu saistība ar jonotropajiem un metabotropajiem receptoriem. Agonisti, antagonistu, daļējie antagonistu, inversie agonisti.</p> <p>In vitro un in vivo farmakoloģisko testu sistēmas. Testu izveidošana, validēšana. Bioloģiskās skrīninga metodes: radioligandu un fluorescences metode, funkcionālie testi, šūnu testi.</p> <p>Aktīvo savienojumu identificēšana. Augstas caurlaidības skrīnings. Virtuālais augstas caurlaidības skrīnings. Dabas vielas un to atvasinājumi. Receptoru endogēno ligandu atvasinājumi. Enzīmu substrātu atvasinājumi. Blakus efektu pastiprināšana. "Mee too" pieeja. Ķīmiskā genomika. Fragmentu pieeja. In situ "klik" ķīmija. Dinamiskā kombinatoriālā ķīmija.</p> <p>Aktīvo savienojumu struktūras optimizācija. Aizvietotāju un cikla lieluma variēšana, struktūras vienkāršošanas un konformacionālā ierobežošanas, ķīmiskā stabilitāte, metaboliskā stabilitāte, toksicitātes samazināšana, šķīdības uzlabošana, šūnu membrānu caurlaidības uzlabošana, jonizācija, molekulas izmērs. Zaļu vielu prekursori membrānu caurlaidības un darbības ilguma palielināšanai, toksisko un blakusefektu maskēšanai, šķīdības uzlabošanai vai samazināšanai, stabilitātes uzlabošanai. Biozostēri. Biozostērā aizvietošana. Funkcionālo grupu klasiskie un neklasiskie biozostēri. Struktūras-aktivitātes likumsakarību analīze.</p> <p>Ligandu - proteīnu saistības modelēšana. Molekulārā un kvantu mehānika, enerģijas minimizēšana, konformacionālā analīze, struktūru salīdzināšana un savietošana, aktīvās konformācijas identificēšana. Farmakofora izveidošana. Molekulārā ievietošana. De-novo dizains. Ligandu-proteīnu saistības modelēšanas programmatūra. Virtuālās bibliotēkas, virtuālais skrīnings. Ligandu-proteīnu saistības izpēte, izmantojot KMR: struktūras un ligandu balstītās pieejas.</p> <p>Kombinatoriālā un paralēlā sintēze. Sintēze uz cietās fāzes. Ciklizējošā šķelšana. Bezpēdu linkeri. Daļa un jauc metode. Bibliotēku klasifikācija, kodēšana, dekonvolūcija, kvalitātes kontrole. Individuālu savienojumu paralēlā sintēze. Polimērsaitītie reaģenti, katalizatori un „ķerāji”. Multikomponentu reakcijas.</p> <p>Patentēšana.</p> <p>Klīniskie pētījumi. Klīnisko pētījumu fāzes, medikamentu lietošanas novērojumi</p>
Mērķis un uzdevumi, izteikti kompetencēs un prasmēs	Kursa mērķis ir sniegt padziļinātas zināšanas par jaunu zālvielu atklāšanas pamatposmiem un principiem, kas balstīti uz mūsdienīgiem pētījumiem. Kursa ietvaros iegūtas zināšanas ļauj sekmīgi piedalīties jaunu zālvielu atklāšanas projektos.
Patstāvīgais darbs, tā organizācija un uzdevumi	Veikt literatūras analīzi un sagatavot prezentāciju par brīvi izvēlētu bioloģisko mērķi, tā farmakoloģisko nozīmi, uzbūvi, zināmajiem ligandiem. Piedāvāt jaunu ligandu atklāšanas pieejas dotajam molekulārajam mērķim, izmantojot visas kursa ietvaros apskatītās metodes.
Literatūra	<ol style="list-style-type: none"> Graham L. Patrick. An Introduction to Medicinal Chemistry. 2001. Povl Krosggaard-Larsen, Tommy Liljefors, Ulf Madsen. Textbook of Drug Design and Discovery. 3rd ed. 2002. Rick Ng. Drugs-From Discovery to Approval. 2004. Thomas L. Lemke, David A Williams. Foye's Principles of Medicinal Chemistry. 2007. Camille-Georges Wermuth. The Practice of Medicinal Chemistry. 3rd ed. 2008. Journals: Journal of Medicinal Chemistry, Drug Discovery Today, Nature Reviews Drug Discovery
Nepieciešamās priekšzināšanas	Bioķīmija, organiskā ķīmija

Studiju kursa saturs

Saturs	Pilna un nepilna laika klātienē studijas		Nepilna laika neklātienē studijas	
	Kontakt stundas	Patstāv. darbs	Kontakt stundas	Patstāv. darbs
Ievads. Preparātu atklāšana un attīstīšana no koncepcijas līdz ieviešanai klīnikā.	2	0	0	0
Indikācijas, bioloģisko mērķu validācija	4	0	0	0
Zālvielu bioloģiskie mērķi. Lipīdi, ogļhidrāti, proteīni un nukleīnskābes.	2	0	0	0
Proteīnu struktūra.	2	0	0	0

Proteīnu struktūras noteikšanas metodes.	2	0	0	0
Enzīmu inhibitori.	2	0	0	0
Ligandu saistība ar jonotropajiem receptoriem. Agonisti, antagonist.	2	0	0	0
Ligandu saistība ar metabotropajiem receptoriem. Agonisti, antagonist.	2	0	0	0
Bioloģiskās skrīninga metodes.	2	0	0	0
In vitro un in vivo farmakoloģisko testu sistēmas. Testu izveidošana, validēšana.	2	0	0	0
Aktīvo savienojumu identificēšana. Augstas caurlaidības skrīnings.	2	0	0	0
Virtuālais augstas caurlaidības skrīnings.	2	0	0	0
Dabas vielas un to atvasinājumi.	2	0	0	0
Receptoru endogēno ligandu atvasinājumi.	2	0	0	0
Enzīmu substrātu atvasinājumi.	2	0	0	0
Blakus efektu pastiprināšana.	2	0	0	0
“Mee too” (Farmaceitisko kopiju) pieeja.	2	0	0	0
Fragmentu pieeja zāļvielu atklāšanā.	2	0	0	0
In situ “klik” ķīmija. Dinamiskā kombinatoriālā ķīmija.	2	0	0	0
Aktīvo savienojumu struktūras optimizācija.	4	0	0	0
Bioizostēri. Bioizostērā aizvietošana. Funkcionālo grupu klasiskie un neklasiskie bioizostēri.	2	0	0	0
Struktūras-aktivitātes likumsakarības.	2	0	0	0
Ligandu - proteīnu saistības datormodelēšanas teorētiskie pamati	2	0	0	0
Ligandu-proteīnu saistības izpēte, izmantojot KMR, proteīnu struktūras pieeja	2	0	0	0
Ligandu-proteīnu saistības izpēte, izmantojot KMR, ligandu pieeja.	2	0	0	0
Kombinatoriālā ķīmija. Sintēze uz cietās fāzes. Bibliotēku veidošana.	2	0	0	0
Paralēlā sintēze, polimērsaistītīe reaģenti.	2	0	0	0
Intelektuālā tīpašuma aizsardzība	2	0	0	0
Klīniskie pētījumi. Klīnisko pētījumu fāzes, medikamentu lietošanas novērojumi	4	0	0	0
Praktiskais darbs molekulārajā modelēšanā	12	0	0	0
Praktiskais darbs Med. Ķīmijas projektu izstrādē	36	0	0	0
Kopā:	112	0	0	0

Sasniedzamie studiju rezultāti un to vērtēšana

Sasniedzamie studiju rezultāti	Rezultātu vērtēšanas metodes
Students apguvis pamatiemaņas zāļvielu datormodelēšanā.	Praktiskais darbs, konkrēta receptora un tā liganda mijiedarbības datormodelēšana.
Students spēj analizēt un novērtēt literatūrā pieejamo informāciju saistībā ar doto slimības indikāciju, tajā iesaistītajiem bioloģiskajiem mērķiem. Spēj izstrādāt zāļvielu izveidošanas stratēģiju, izmantojot mūsdienīgās aktīvo savienojumu atklāšanas pieejas.	Praktiskais darbs, projekta izstrāde un prezentācija. Noslēgumā eksāmens.

Studiju kursa plānojums

Daļa	KP	Stundas			Pārbaudījumi			Brīvās izvēles pārbaudījumi		
		Lekcijas	Prakt d.	Laborat	Ieskaite	Eksām.	Darbs	Ieskaite	Eksām.	Darbs
1.	10.5	4.0	3.0	0.0		*				