Название курса: Пептидомиметики: трансформация пептидов в лекарства

Course’s title: Peptidomimetics: transformation of peptides in drugs

Лектор: Кудрявцев Константин Викторович, к.х.н., доцент, кафедра медицинской химии и тонкого органического синтеза, химический факультет МГУ имени М.В.Ломоносова

Продолжительность: 24 часа

Форма отчётности: зачёт

Краткая аннотация

Курс рассчитан на студентов химических и биологических специальностей, интересующихся современным процессом разработки лекарственных средств. Одним из хорошо зарекомендовавших себя подходов для такой разработки является структурная модификация нативного лиганда пептидной природы для исследуемой биологической мишени. Проводимая специальными направленными методами модификация приводит к получению нового органического соединения – пептидомиметика, вызывающего фармакологический отклик и обладающего бо́льшей метаболической стабильностью по сравнению с родоначальным пептидом. В предлагаемом курсе будут рассмотрены сложившиеся принципы создания пептидомиметиков и приведены примеры разработки используемых лекарственных средств, действующим началом которых служат пептидомиметики.

Программа курса

Биоактивные пептиды: гормоны, вазоактивные пептиды, нейропептиды; ограничения в использовании в качестве лекарственных средств.

Первичная, вторичная и третичная структуры белков. Биоактивная конформация пептида. Белок-белковые взаимодействия. Способы пространственной укладки пептидной цепи. Альфа-спираль. Бета-изгиб.

Классификация пептидомиметиков. Структурные, функциональные, функционально-структурные миметики.

Дизайн пептидомиметиков. Локальные и глобальные модификации. Модификация аминокислотных остатков. Ограничение конформационной подвижности биоактивного пептида.

Изостеры пептидной связи. Биоизостеризм. Изостеры функциональных групп. Молекулярные каркасы пептидомиметиков.

Циклические аминокислоты. Пролин. Цис-/транс-изомерия пептидной связи. Коллаген и его миметики. Циклические пептиды и пептидомиметики. Миметики бета-изгиба.

Пептоиды. Фолдамеры. Бета-аминокислоты. Бета-пептиды. Поли-бета-пролины.

Синтез пептидомиметиков.

Лекарственные средства на основе пептидомиметиков. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Ингибиторы тромбина. Ингибиторы ВИЧ-протеаз.

Вопросы к зачёту

1. Приведите пример (структурная формула и биологическая функция) *a*) гормона, *b*) вазоактивного пептида, *с*) нейропептида
2. Сформулируйте основные ограничения по использованию пептидов в качестве лекарственных средств.
3. Дайте определения первичной, вторичной, третичной структуры пептида. Приведите структурные параметры пространственной укладки пептидной цепи в альфа-спираль и бета-изгиб.
4. Приведите примеры структурных, функциональных, функционально-структурных пептидомиметиков.
5. Опишите явление изостеризма и биоизостеризма. Приведите примеры изостер пептидной связи. Приведите примеры изостер карбоксильной группы.
6. Сравните физико-химические свойства L-аланина и L-пролина. Предположите возможные внутримолекулярные взаимодействия в молекулах пептидов, состоящих из восьми мономерных звеньев L-аланина и L-пролина, соотвественно.
7. Изобразите конформационное равновесие дипептида L-аланил-L-пролина, отражающее цис-/транс-изомерию пептидной связи.
8. Приведите примеры пептоидов. Сформулируйте определение фолдамера.
9. Изобразите структурную формулу бета-аминокислоты, сопоставьте со структурой альфа-аминокислоты. Будет ли отличаться метаболизм олигомеров, построенных из альфа-аминокислот и бета-аминокислот?
10. Молекулярные основы механической прочности коллагена. Повышение прочности пептидных волокон при использовании миметиков коллагена.
11. Приведите примеры химических превращений, используемых при синтезе пептидомиметиков.
12. Приведите примеры лекарственных средств на основе пептидомиметиков. Опишите принцип разработки пептидомиметика-лекарства, исходя из родоначального пептида.