

I. IDENTIFICACIÓN DE LA ASIGNATURA

UdelaR - Facultad de Química - DETEMA
Laboratorio de Bioinformática y Farmacoquímica Molecular

Nombre: DISEÑO DE COMPUESTOS BIOACTIVOS

Código:

Fecha Actualización: 21-01-2010

Unidad Responsable: Facultad de Química – DETEMA – UdelaR

Carrera: Química y Farmacia, Licenciatura en Química o Bioquímica, Químico, Maestría en Bioinformática

Plan:

Tipo: Formación de Postgrado o final de Grado

Carácter: Optativo

Horas Directas: 4-0-4 (4=teóricos, 0=teórico-prácticos, 4=talleres-laboratorios)

Número de Créditos: = 7

Estructura del Curso:

Duración: 8 semanas (hemisemestral)

Carga Horaria:

6 semanas, 8 horas de clase semanales distribuidas de la siguiente forma:

4 horas de teórico

4 horas de laboratorio-taller

1 semana de preparación de informes (8 horas)

1 semana de evaluaciones (4 horas)

Semestre. IMPAR SEGUNDO HEMISEMESTRE

Pre-requisitos: Conocimientos básicos de Bioinformática, Biología Molecular, Bioquímica, Matemáticas, Física, Química

Asignaturas Previas: Mat. 01, Mat. 03, Física 101, Qca. Gral. II, ICB II, Química Orgánica 102, con preferencia aquellos estudiantes que cursen o hayan cursado Farmacología y/o Qca. Farmacéutica 101 (previa o simultánea):

7II. OBJETIVOS GENERALES

GENERALES

Capacitar al alumno para que desarrolle competencias y habilidades que le permitan estudiar y conocer los principios básicos de la farmacoquímica molecular dirigida al diseño de nuevas moléculas con actividades biológicas interesantes.

Capacitar al alumno para que desarrolle competencias y habilidades que le permitan describir las propiedades fisicoquímicas (electrónicas, hidrofóbicas, estéricas) asociadas a la estructura que definen tales actividades.

ESPECÍFICOS

Capacitar al alumno para:

- a. Reconocer la importancia del diseño de drogas en el proceso del descubrimiento de nuevos fármacos.
- b. Conocer los sistemas biológicos y bioquímicos relevantes asociados a las diferentes patologías.
- c. Conocer los mecanismos de acción asociados a una serie de patologías citadas como ejemplos de aplicación en el curso.
- d. Conocer las estructuras tridimensionales de las biomoléculas claves en los mecanismos de acción estudiados.
- e. Conocer las estructuras tridimensionales de las moléculas que puedan actuar como ligandos o sustratos de tales biomoléculas.
- f. Adquirir conocimientos sobre los métodos computacionales que permiten desplegar y visualizar las estructuras tridimensionales en estudio.
- g. Adquirir conocimientos sobre los métodos computacionales que permiten modelar nuevas biomoléculas.
- h. Aplicar protocolos de trabajo para la producción de nuevas estructuras moleculares con actividades biológicas predecible
- i. Adquirir conocimientos sobre modelado molecular, cálculo de descriptores, PCA, PCR, PLS, QSAR, QSAR-3D (CoMFA) y Screening virtual.
- j. Adquirir conocimientos sobre los métodos de estudio de la correlación estructura-actividad.
- k. Incentivar el estudio de artículos relacionados con el tema.
- l. Adquirir conocimientos para el desarrollo de un Trabajo Especial, y su presentación al final del curso, en forma oral y escrita.

III. CONDUCTAS DE ENTRADA

Conocimientos :

- Elementos básicos de biología celular y molecular
- Elementos básicos de bioquímica
- Elementos básicos de anatomía humana
- Elementos básicos de farmacología
- Elementos básicos de física
- Elementos básicos de matemáticas
- Elementos básicos de fisicoquímica
- Elementos básicos de informática
- Elementos básicos de bioinformática

II. COMPETENCIAS A DESARROLLAR

HABILIDADES:

1. Capacidad de autoformación del alumno para aprender por cuenta propia.
2. Capacidad de análisis, síntesis y evaluación, pensamiento crítico, creatividad.
3. Capacidad de identificar y orientar en problemáticas de salud humana.
4. Capacidad de identificar biomoléculas claves asociadas a diferentes enfermedades.

VALORES Y ACTITUDES:

1. Respeto y compromiso con la vida y la salud.
2. Compromiso con el aprendizaje, responsabilidad, iniciativa, proactividad,

innovación y creatividad que le permitan avanzar en su desarrollo y aportar no sólo al conocimiento propio, sino también a la profesión.

3. Desarrollar en los alumnos la capacidad de trabajar en equipo para el desarrollo de nuevos compuestos bioactivos.
4. Valorar los conocimientos e información que pondrán al servicio de los colegas involucrados en la temática.

III. RELACIÓN CON EL PERFIL DEL EGRESADO

Asignatura que contribuye a la formación del alumno como profesional competente en el campo disciplinario y como agente de cambio en el área Farmacoquímica dedicada al Diseño de Drogas y Desarrollo de nuevos fármacos.

IV. ESTRATEGIA DOCENTE

- Clases expositivas.
- Seminarios de descripción de protocolos.
- Trabajo grupal o individual con los estudiantes para la elaboración de una estrategia de investigación en alguna de las disciplinas del programa.
- Se implementará la modalidad semipresencial a los efectos de hacer viable el curso a estudiantes extranjeros y del interior.

V. CONTENIDOS

Programa Analítico:

- CLASE 1. DISEÑO DE DROGAS O DE COMPUESTOS BIOACTIVOS
- CLASE 2. PARAMETROS Y ENSAYOS BIOLÓGICOS
- CLASE 3. MOE INTRO
- CLASE 4. TALLER MOE
- CLASE 5. TALLER MOE
- CLASE 6. TEÓRICO CONFORMACIONES
- CLASE 7. TALLER CONFORMACIONES
- CLASE 8. ALINEAMIENTO FLEXIBLE DE PEQUEÑAS MOLECULAS TEORICO
- CLASE 9. ALINEAMIENTO TALLER
- CLASE 10. FARMACÓFORO: DEFINICIONES GENERALES OVERVIEW
- CLASE 11. PRINCIPIOS BÁSICOS PARA LA BÚSQUEDA Y OBTENCIÓN DE FARMACÓFOROS
- CLASE 12. TALLER FARMACÓFOROS
- CLASE 13. TALLER FARMACÓFOROS
- CLASE 14. CUANTIFICACIÓN EN QUIMIOINFORMÁTICA
- CLASE 15. CUANTIFICACIÓN EN QUIMIOINFORMÁTICA
- CLASE 16. TALLER QUIMIOINFORMÁTICA
- CLASE 17: OBTENCIÓN DE MODELOS QSAR
- CLASE 18: OBTENCIÓN DE MODELOS QSAR
- CLASE 19: TALLER QSAR
- CLASE 20: TALLER QSAR
- CLASE 21. HUELLAS DACTILARES
- CLASE 22. TALLER MODELOS OBTENIDOS EN BASE A HUELLAS DACTILARES
- CLASE 23. AUTOQUASAR
- CLASE 23. AUTOQUASAR
- CLASE 24. QSAR USANDO ALGORITMOS GENÉTICOS

VI. EVALUACIÓN

Evaluación cátedra: 40%. Examen escrito.

Evaluación de laboratorios-talleres: 60%. Presentación de protocolos y resultados de las aplicaciones por escrito.

Se promediarán las siguientes notas:

- a) Nota de la exposición oral (ppt o similar) con presentación de resultados y Trabajo Especial.
- b) Nota de la exposición gráfica (haciendo uso de los programas para los cuales fue entrenado durante el curso).
- c) Nota por la presentación escrita del Trabajo Especial.

Todo alumno que tenga una evaluación de cátedra menor al 60% de la nota máxima deberá rendir exámen.

VII. POLÍTICAS Y NORMAS

La asistencia es obligatoria a las actividades del curso, y por tanto el alumno que obtenga un porcentaje menor al 80 % de asistencia a clases no cumplirá con requisito de aprobación.

SOFTWARE

MOE, VMD-NAMD, GROMOS, Swiss Prot, Jackal

BIBLIOGRAFÍA

A ser recomendada al comenzar el curso, basada en un libro de texto disponible en biblioteca.

Se recomienda además tomar contacto con los siguientes artículos científicos:

[1] Lloyd DG, Golfis G, Knox AS, Fayne D, Meegan MJ, Oprea TI, Oncology Exploration: Charting Cancer Medicinal Chemistry Space, Drug Discov Today. 2006 Feb;11(3-4):149-159.

[2] Knox AS, Meegan MJ, Carta G, Lloyd DG, Considerations in Compound Database Preparations Hidden Impact on Virtual Screening Results, J Chem Inf Model. 2005 Nov-Dec;45(6):1908-19

[3] Dean PM, Lloyd DG, Todorov NP. De novo drug design: integration of structure-based and ligand-based methods. Current Opinion in Drug Discovery and Development. 2004 7(3):347-353

[4] Lloyd DG, Buenemann CL, Todorov NP, Manallack DT, Dean PM. Scaffold hopping in de novo design - ligand generation in the absence of receptor information. Journal of Medicinal Chemistry, 2004 Jan 29;47(3):493-96

[5] Howarth J, Lloyd DG. Redox systems as conduits for antimalarial compounds Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2001 47: 122-124

[6] H. Cerecetto, R. Di Maio, M. Gonzalez, M. Risso, G. Sagrera, G. Seoane, A. Denicola, G. Peluffo, C. Quijano, A. O. M. Stoppani, M. Paulino, C. Olea-Azar, M. A. Basombrío. Synthesis and anti-trypanosomal evaluation of E-isomers of 5-nitro-2 furaldehyde and 5-nitrothiophene-2- carboxaldehyde semicarbazone derivatives. Structure-activity relationships. Eur. J. Med. Chem. 35 (2000) 343-350.

[7] A.O.M. Stoppani, S. Goijman, M. Dubin, S.H. Fernández Villamil, M.P. Molina Portela, A.M. Biscardi, M. Paulino Trends in comparative Biochem. And Physiol. (2000), 7, 1-16. Cytotoxicity of lipophilic o-naphthoquinones: structure-activity relationships.,

[8] Iribarne, F.; Paulino, M.; Aguilera, S.; Murphy, M.; Tapia, O. Docking and molecular dynamics studies at trypanothione reductase and glutathione reductase binding sites. J. Mol. Model., 2002, 8(5), 173.

[9] Paulino, M., Iribarne, F., Hansz, M., Hikichi, N., Vega, M., Seoane, G., Cerecetto, H., Di Maio, R., Caracelli, I., Zukerman-Schpector, J., Olea, C., Stoppani, A.O.M., Berriman, M., Fairlamb, A.H. and Tapia, O. Computer assisted design of potentially active anti-trypanosomal compounds. J. Mol. Struct. (TEOCHEM), 2002, 584, 95-105.

[10] M. Paulino, F. Iribarne, M. Dubin, S. Aguilera-Morales, O. Tapia and A. O.M. Stoppani. The chemotherapy of Chaga's disease: An overview. Mini-Reviews in Medicinal Chemistry, 5, 2005, 499-519.

[11] CARRARO, R. ; BÚA, J. ; RUIZ, A.; PAULINO, M. Modelling and study of cyclosporin A and related compounds complexes with a Trypanosoma cruzi cyclophilin. Journal of molecular graphics & modelling, v. 26, p. 48-61, 2007.

[12] PAULINO, M. IRIBARNE, F. AGUILERA, S.; TAPIA, O.; Interaction energies of nitrofurans with trypanothione reductase and glutathione reductase studied by molecular docking. Journal of Molecular Structure Theochem, v. 818, p. 7-22, 2007

[13] PAULINO, M. ALVAREDA, E.M.; DENIS, P. A. ; BARREIRO, E. J.; SPERANDIO DA SILVA, G. M. ; DUBIN, M. ; GASTELLÚ, C. ; AGUILERA, S.; TAPIA, O. Studies of Tripanocidal (Inhibitory) Power of Naphthoquinones: Evaluation of Quantum Chemical Molecular Descriptors for Structure-activity Relationships. European Journal of Medical Chemistry, v. , p. -, 2008