

780-DISEÑO DE COMPUESTOS BIOACTIVOS (DCB)

2020



Carácter del curso	Posgrado Fecha de modificación 3 de Marzo 2020
Semestre en que se dicta	Impar
Número de créditos	10
Carga horaria semanal (hs)	Clases teóricas: 28 Horas Clases teórico-prácticas (con alto contenido conceptual): 28 Horas Clases - Taller con desarrollo de conceptos: 30 hs Proyecto: 15 horas (proyecto integrador): 15 Pruebas (escrita y exposición): 4 horas
Previaturas	
Cupo	20

Estructura Responsable: Centro de Bioinformática Estructural, DETEMA, Fac. de Química, UdelAR.

Docentes Responsables: Margot Paulino

Docentes Referentes: Federico Iribarne, Jorge Cantero, Andrés Camilo Ballesteros

Objetivos:

OBJETIVOS 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. Desarrollo de sus conocimientos básicos en estos tópicos

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

OBJETIVOS ESPECÍFICOS. Capacitar al alumno para:

a. Reconocer la importancia del diseño de drogas en el proceso del descubrimiento de nuevos fármacos.

Fecha	MA-SGC-2-3	V.01
Página 1 de 7		

780-DISEÑO DE COMPUESTOS BIOACTIVOS (DCB)

2020



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.

f. Adquirir conocimientos sobre los métodos computacionales que permiten desplegar y visualizar las estructuras tridimensionales en estudio asociadas a mecanismos de acción a ser estudiados.

g. Adquirir conocimientos sobre los métodos computacionales que permiten modelar nuevas biomoléculas.

h. Aplicar protocolos de trabajo para la producción de nuevas estructuras. Screening virtual y creación de bases de datos de moléculas.

i. Adquirir conocimientos sobre modelado molecular y cálculo de descriptores de las propiedades fisicoquímicas asociadas a la actividad biológica.

j. Adquirir conocimientos sobre los métodos de estudio de la correlación estructura- actividad: PCA, PCR, PLS, QSAR, QSAR-3D (CoMFA)

k. Adquirir conocimientos sobre cómo poder predecir nuevos blancos de acción (biomoléculas) y estudiar su vinculación con moléculas diseñadas para que al interaccionar con ellas, desencadenen actividades biológicas deseadas.

l. Incentivar el estudio de artículos relacionados con el tema.

m. Adquirir conocimientos para el desarrollo de un Trabajo Especial, y su presentación al final del curso, en forma oral y escrita.

Contenido:

Teórico (2HS). DISEÑO DE COMPUESTOS BIOACTIVOS

Fecha	MA-SGC-2-3	V.01
	Página 2 de 7	

780-DISEÑO DE COMPUESTOS BIOACTIVOS (DCB)

2020



Teórico (4HS). CAMPOS DE FUERZA

Teórico (4HS). MINIMIZACIÓN DE ENERGÍA

Teórico-Práctico (2HS): INICIACION MOE, MODELADO MOLECULAR Y MINIMIZACIÓN DE ENERGÍA

Teórico-Práctico (2HS): ANÁLISIS CONFORMACIONAL

Teórico (2HS). MEDIDAS DE ACTIVIDAD BIOLÓGICA. CONCEPTO DE ESPECIFICIDAD.

Teórico-Práctico (2HS):. CONSTRUCCIÓN DE BASES DE DATOS

Teórico-Práctico (2HS):. ALINEAMIENTO FLEXIBLE DE PEQUEÑAS MOLÉCULAS

Teórico (2HS):. DESCRIPTORES 2D Y 3D DE PEQUEÑAS MOLÉCULAS

Teórico-Práctico (2HS):. CALCULO DE DESCRIPTORES Y CONSTRUCCION DE BASES DE DATOS

Teórico (2HS):. FARMACÓFORO Y ESQUEMAS FARMACOFÓRICOS

Teórico-Práctico (2HS): OBTENCIÓN DE FARMACÓFOROS

Teórico (2HS):. TAMIZAJE VIRTUAL de PEQUEÑAS MOLÉCULAS. ALGORITMOS

Teórico-Práctico (2HS):. RELACIONES ESTRUCTURA ACTIVIDAD (SAR) Y REPORTE SAR

Teórico (2HS):. MODELOS QSAR

Teórico (2HS):. HUELLAS DACTILARES.

Teórico-Práctico (2HS):. CONSTRUCCIÓN DE HUELLAS DACTILARES (FP) Y MODELO EN BASE A FP

Teórico-Práctico (2HS):.CONSTRUCCION DE MODELOS QSAR MULTIVARIANTES (AUTOQUASAR)

Teórico (2HS):. ALGORITMOS GENETICOS

Teórico (2HS):. QSAR 3D

Teórico-Práctico (2HS):. QSAR 3D

Teórico-práctico (4HS). TAMIZAJE REVERSO (4HS). Búsqueda de proteínas blanco. Contexto general del tamizaje virtual. Reposicionamiento de fármacos. Enfoques y estrategias: enfoque basado en el ligando, basado en la estructura del receptor, enfoque basado en la interacción ligando - receptor. SHAFT y Pharmapper

Teórico (2HS). ANCLAJE DIRECTO (docking molecular). Conceptos básicos de la unión Ligando-

780-DISEÑO DE COMPUESTOS BIOACTIVOS (DCB)

2020



Receptor. Funciones de Escore. Métodos de exploración y anclaje molecular. Métodos de selección y optimización de bases de datos de anclaje molecular.

Teórico-práctico (4HS). ANCLAJE DIRECTO (docking molecular) (4HS). Anclaje usando metodologías y algoritmos MOE, , GOLD, VINA Y AUTODOCK

Créditos: 28x2 (28 horas de teóricos) + 28x1,5 (28 horas de teórico-práctico) +30 horas de taller + 15 Proyecto = 9

PROYECTOS INTEGRADORES: SE REALIZARÁN 30 HORAS DE CLASES DE TALLER Y SE ELABORARÁ UN PROYECTO FINAL DURANTE 15 HORAS.

SE DESARROLLARÁN DURANTE UN MÍNIMO DE 30 HORAS PRESENCIALES, EN LOS LABORATORIOS DEL CENTRO DE BIOINFORMÁTICA ESTRUCTURAL DE LA FACULTAD DE QUÍMICA. Esta actividad y la del Proyecto Final (Integrador) se realizarán bajo la supervisión de los Docentes involucrados y estudiantes avanzados de postgrados en curso en el CeBioinfo. Los estudiantes desarrollarán una aplicación en un tema de su interés, utilizando las estrategias desarrolladas durante los teórico-prácticos y talleres

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 ChemComp Co., Autodock VINA, SHAFT , PHARMMAPPER y Open3D-QSAR (COMFA COMSIA)

Bibliografía:

A ser recomendada al comenzar el curso, basada en libros de texto disponibles en biblioteca de la Facultad de Química, y CeBioinfo-DETEMA.

Se recomienda además tomar contacto con los siguientes artículos científicos:

[1] 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.

[2] A.O.M. Stoppani , S. Goijman, M. Dubin, , S.H. Fernández Villamil , M.P. Molina Portela, A.M. Biscardi, M.

Fecha	MA-SGC-2-3	V.01
Página 4 de 7		

780-DISEÑO DE COMPUESTOS BIOACTIVOS (DCB)

2020



Paulino Trends in comparaty Biochem. And Physiol. (2000), 7, 1-16. Cytotoxicity of lipophilic o-naphthoquinones:: Structure- activity relationships.,

[3] 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.

[4] 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.

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

[6] 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.

[7] 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

[8] 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

[9] ALVAREDA E , DENIS P , IRIBARNE F , M. PAULINO ZUNINI Computational and Theoretical Chemistry, v.: 1091 p.:18 - 23, 2016 **Bond dissociation energies and enthalpies of formation of flavonoids: a G4 and M06-2X investigation.**

[10] LÓPEZ C , ALZATE J , M. PAULINO ZUNINI , MELLA J , C.O. SALAS , R. TAPIA , J SOTO Combined Molecular Modelling and 3D-QSAR Study for Understanding the Inhibition of NQO1 by Heterocyclic Quinone Derivatives. Chemical Biology and Drug Design, 2017

[11] CH. ESPINOSA , K. VAZQUEZ , J. VARELA , CERECETTO, H. , M. PAULINO ZUNINI , R. SEGURA , B. VERA , J. PIZARRO , GONZALEZ, M. , AM. ZARATE , C. SALAS **New aryloxy o-quinone derivatives**

Fecha	MA-SGC-2-3	V.01
	Página 5 de 7	

780-DISEÑO DE COMPUESTOS BIOACTIVOS (DCB)

2020



with promising activity on *Trypanosoma cruzi*. Archiv der Pharmazie, p.:1 - 11, 2019

Modalidad del Curso:

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

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.

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.

ESTRATEGIA DOCENTE

Al inicio del curso se convoca a los estudiantes y se los introduce e instruye sobre la Modalidad Flexible implementada a partir del 2014 (cursos.fq.edu.uy)

Teóricos y Teórico-Práctico: se imparten también a través de la plataforma Moodle. Se motiva el trabajo

Fecha	MA-SGC-2-3	V.01
	Página 6 de 7	

780-DISEÑO DE COMPUESTOS BIOACTIVOS (DCB)

2020



grupales o individuales de los estudiantes para el desarrollo de Talleres de Proyecto Integradores que se realizan en forma presencial o semipresencial con la Tutoría de los Docentes y estudiantes avanzados. Se atiende semanalmente los foros de discusión y realizándose el seguimiento de cada estudiante en forma individual, procurando continuidad y asiduidad en su desempeño, planteándoles preguntas y desafíos que deberán superar a lo largo del curso.

En el desarrollo de los Talleres Integradores, se utilizará la estrategia de aprendizaje a través de la resolución de problemas.

	Teórico	Practico	Laboratorio	Otros (*)
Asistencia Obligatoria	Sí		Sí	
Modalidad Flexible (carga horaria mínima)	Si	No	Sí	Si

(*) Especificar (talleres, seminarios, visitas, tareas de campo, pasantías supervisadas, etc.)

Régimen de ganancia:

FORMA DE EVALUACIÓN

Evaluación cátedra: 40%. Examen escrito.

Evaluación de Proyectos Integradores 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 (Proyecto Integrador).

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

Fecha	MA-SGC-2-3	V.01
Página 7 de 7		