

## 780-DISEÑO DE COMPUESTOS BIOACTIVOS (DCB)

2023

Carácter del curso	Posgrado Fecha de modificación 6 de marzo 2023
Semestre en que se dicta	Impar
Número de créditos	10 (9 para Grado)
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:** Área Bioinformática, DETEMA, Fac. de Química, UdelaR.

**Docentes Responsables:** Margot Paulino

**Docentes Participantes:** Sergio Pantano, Jorge Cantero, Andrés Camilo Ballesteros, Pablo Denis

### **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.

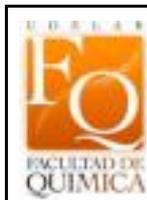
**OBJETIVOS ESPECÍFICOS.** Capacitar al alumno para:

- Reconocer la importancia del diseño de drogas en el proceso del descubrimiento de nuevos fármacos.
- Conocer los sistemas biológicos y bioquímicos relevantes asociados a las diferentes patologías.

**Fecha actualización 7 marzo 2023 V.02**



- 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, incluyendo cálculos de mecánica clásica y mecánica cuántica.
- 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.



## 780-DISEÑO DE COMPUESTOS BIOACTIVOS (DCB)

2023

### **Contenido:**

TEÓRICO 1. DISEÑO DE COMPUESTOS BIOACTIVOS
TEÓRICO.2 CAMPOS DE FUERZA
TEÓRICO 3 MINIMIZACIÓN DE ENERGÍA
TEÓRICO-PRACTICO 1 - INICIACION MOE, MODELADO MOLECULAR y BASES DE DATOS
TEÓRICO-PRACTICO 2 - BASES DE DATOS, CAMPOS DE FUERZA MMF84x, AMBER99 Y CHARMM27. TUTORIAL MOE INTRO 62-84.
TEÓRICO 4 - COMPUESTOS ESPECIFICOS. MEDIDAS DE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA. CONCEPTOS FARMACÓFORO
TEÓRICO-PRACTICO 3 - ANÁLISIS CONFORMACIONAL. BARRERAS TORSIONALES. ANALISIS SISTEMATICO Y ALEATORIO
TEÓRICO 5 - MINIMIZACIÓN DE ENERGÍA
TEÓRICO-PRACTICO 4 - MINIMIZACION DE ENERGIA
TEÓRICO 6 -TEORÍA DE FUNCIONALES DE DENSIDAD (DFT) – DESCRIPTORES ELECTRÓNICOS
TEÓRICO-PRACTICO 5 - EVALUACIÓN DE DESCRIPTORES ELECTRÓNICOS MEDIANTE DFT
TEÓRICO 7 - VIRTUAL SCREENING. ALGORITMO DE SIMILITUD DE NAMIMOTO
TEÓRICO-PRACTICO 6 - VIRTUAL SCREENING Y CONSTRUCCIÓN DE BASES DE COMPUESTOS
TEÓRICO 8 - BASES DE DATOS, ALINEAMIENTO Y DESCRIPTORES 2D Y 3D
TEÓRICO 9 - CONSTRUCCIÓN DE UN MODELO QSAR 2D
TEÓRICO-PRACTICO 7 – QSAR 2D (QuaSAR)
TEÓRICO 10 – FARMACÓFORO (CONCEPTOS)
TEÓRICO-PRACTICO 8 – CONSTRUCCIÓN DE FARMACOFORO
TEÓRICO- PRACTICO 9 - AUTOQASAR - QSAR USANDO ALGORITMOS GENÉTICOS y QSAR USANDO HUELLAS DACTILARES
TEORICO-PRACTICO 10 - RELACIONES ESTRUCTURA ACTIVIDAD (SAR) Y REPORTE SAR

TEÓRICO 11 - ANCLAJE DIRECTO (Docking molecular). FUNCIONES DE SCORES, ALGORITMOS DE POSICIONAMIENTO Y REFINAMIENTO
TEÓRICO 12 - ANCLAJE MOLECULAR CON MOE – FUNCIONES DE SCORE Y ALGORITMOS MOE
TEÓRICO-PRÁCTICO 11 - DESARROLLO Y REALIZACIÓN DE ANCLAJE MOLECULAR CON MOE
TEÓRICO PRÁCTICO 12 - ANCLAJE MOLECULAR CON AUTODOCK- FUNCIONES DE SCORE Y ALGORITMOS. DESARROLLO Y REALIZACIÓN DE ANCLAJE AUTODOCK
TEÓRICO 13 - QSAR 3D -CONCEPTOS BÁSICOS Y DESCRIPTORES 3D
TEÓRICO-PRÁCTICO 13 – DESARROLLO Y OBTENCION DE MODELOS QSAR 3D
TEÓRICO 14. ESTRATEGIAS PARA LA BUSQUEDA <i>IN SILICO</i> DE BLANCOS MOLECULARES. SIMILITUD ESTRUCTURAL. SIMILITUD FARMACOFÓRICA
TEÓRICO-PRÁCTICO 14 - ESTRATEGIAS PARA LA BUSQUEDA IN SILICO DE BLANCOS MOLECULARES. SHAFT Y PHARMMAPPER.

**PROYECTOS INTEGRADORES: SE REALIZARÁN 30 HORAS DE CLASES DE TALLER CON DESARROLLO DE CONCEPTOS Y SE ELABORARÁ UN PROYECTO (PROYECTO INTEGRADOR) FINAL DURANTE 15 HORAS QUE NO SERÁ EXIGIBLE PARA LOS ESTUDIANTES DE GRADO.** SE DESARROLLARÁN EN FORMA PRESENCIAL, EN LOS LABORATORIOS DEL ÁREA BIOINFORMÁTICA DEL DEPARTAMENTO DETEMA DE LA FACULTAD DE QUÍMICA. Esta actividad y la del Proyecto Final (Integrador) se realizarán bajo las supervisión de los Docentes involucrados y estudiantes avanzados de postgrados en curso en el Área. 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) .

Fecha actualización 7 marzo 2023 V.02

	Página 4 de 7
--	---------------

## **Bibliografía:**

A ser recomendada al comenzar el curso, basada en libros de texto disponibles en biblioteca de la Facultad de Química, y el Área Bioniformática - 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. Paulino. Trends in comparative Biochem. And Physiol. (2000), 7, 1-16. Cytotoxicity of lipophilic 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 Chagas 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] Structural evidence of quercetin multi-target bioactivity: a reverse virtual screening strategy. D CARVALHO , M. PAULINO ZUNINI , POLTICELLI F , WILLIAMS R , ABIN JA *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v.: 106 p.:393 - 403, 2017
- [12] 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 with promising activity on *Trypanosoma cruzi*. *Archiv der Pharmazie*, p.:1 - 11, 2019.
- [13] Synthesis of 2, 7-diarylpyrazolo [1, 5-a] pyrimidine derivatives with antitumor activity. Theoretical identification of targets (Completo, 2021). Ballesteros Casallas Andres Camilo , M. PAULINO , P VIDOSSICH , C MELO , E JIMÉNEZ , JC CASTILLO , J PORTILLO , GP MISCIONE *International journal of molecular sciences (Online)*, v.: 22 24 , p.:13616 2021.
- [14] Expanding the chemical space of aryloxy-naphthoquinones as potential anti-Chagasic agents: synthesis and trypanosomicidal activity (Completo, 2021) NOHEMÍ A. BECERRA , CHRISTIAN ESPINOSA-BUSTOS , KARINA VÁZQUEZ , GILDARDO RIVERA , MARGOT PAULINO , JORGE CANTERO , BENJAMÍN NOGUEDA , FABIOLA CHACÓN VARGAS , UZIEL CASTILLO-VELAZQUEZ , ANA F. ELIZONDO RODRÍGUEZ , SOFÍA TOLEDO , ADRIANA MORENO-RODRÍGUEZ , MARIO ARANDA , CRISTIAN O. SALAS . *Medicinal Chemistry Research*, 2021
- DOI: [10.1007/s00044-021-02809-3](https://doi.org/10.1007/s00044-021-02809-3) <http://dx.doi.org/10.1007/s00044-021-02809-3>.
- [15] Convergent synthesis, drug target prediction, and docking studies of new 2,6,9-trisubstituted purine derivatives. A. Villegas , R. Satheeshkumar , A. Ballesteros-Casallas , M. PAULINO , A. Castro , Ch. EspinosaBustos , C. SALAS . *Journal of Heterocyclic Chemistry*, p.:1 - 15, 2021 DOI: [DOI: 10.1002/jhet.4368](https://doi.org/10.1002/jhet.4368) [wileyonlinelibrary.com/journal/jhet](https://www.wileyonlinelibrary.com/journal/jhet)
- [16] Identification of pyrazolotriazinones as potential agents for hyperuricemia treatment by using in vitro and in silico studies (Completo, 2020) ML Sciú , MD Santi , J Cantero , JP Colomer , M. PAULINO , MG Ortega , EL Moyano . *SN Applied Sciences*, v.: 143 p.:577 - 582, 2020 . DOI: [10.1007/s42452-020-2756-60](https://doi.org/10.1007/s42452-020-2756-60) <https://www.springer.com/journal/42452>
- [17] New aryloxyquinone derivatives with promising activity on *Trypanosoma cruzi* (Completo, 2019). CH. ESPINOSA , K. VAZQUEZ , J. VARELA , CERECETTO, H. , M. PAULINO ZUNINI , R. SEGURA , B. VERA , J. PIZARRO ,

[18] Mode of action of *p*-quinone derivatives with trypanocidal activity studied by experimental and *in silico* models. Andres Ballesteros-, Cristina Quiroga, Cecilia Ortiz, Diego Benítez, Pablo Denis , David Figueroa, Cristian O. Salas, Jeanluc Bertrand, Ricardo A. Tapia, Patricio Sánchez,, Gian Pietro Miscione <sup>†</sup>, Marcelo A. Comini, <sup>\*\*</sup>, Margot Paulino <sup>\*\*\*</sup>. European Journal of Medicinal Chemistry. Volume 246, 15 January 2023, 114926.

## **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 Compuestos Bioactivos 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](https://cursos.fq.edu.uy))

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

## **Modalidad del Curso:**

	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 actualización 7 marzo 2023 V.02**

	Página 7 de 7
--	---------------