



Universidad Nacional de San Luis
Rectorado

A. IDENTIFICACIÓN DEL CURSO

Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia

DENOMINACIÓN DEL CURSO: **INTRODUCCIÓN AL MODELADO MOLECULAR.**

UNA HERRAMIENTA DE LA QUÍMICA MEDICINAL PARA EL DISEÑO DE FÁRMACOS

CATEGORIZACIÓN DEL CURSO: Perfeccionamiento

FECHA DE DICTADO: 5 de octubre-30 de noviembre de 2021

MODALIDAD DE DICTADO: Presencial.

Debido a la situación epidemiológica que atraviesa el territorio nacional por el COVID 19 y de acuerdo a lo establecido por Res. Rectoral N° 400/20 el curso se dictará de manera no presencial utilizando herramientas tecnológicas sincrónicas y garantizando la disponibilidad de contenidos, bibliografía, guías de trabajo prácticos, consultas a los estudiantes y todo otro material necesario en un formato electrónico.

CRÉDITO HORARIO TOTAL: 45

Horas teóricas: 25

Horas de prácticas de Laboratorio: 20

APELLIDO Y NOMBRE DEL COORDINADOR: Dra. Adriana Garro

Título/s: Dra. en Farmacia

Documento de Identidad: 27.932.554

e-mail: adgarro@unsl.edu.ar, adrianagarros@gmail.com Teléfono: 2664-250826

B. EQUIPO DOCENTE

APELLIDO Y NOMBRE DEL RESPONSABLE: Ricardo Daniel Enriz

Título/s: Dr. en Bioquímica

Documento de Identidad: 14.144.235

Institución laboral actual: UNSL. IMIBIO-CONICET

e-mail: denriz@unsl.edu.ar, danielenriz@gmail.com Teléfono:



Universidad Nacional de San Luis
Rectorado

Categoría en el Programa de Incentivos: I

APELLIDO Y NOMBRE DEL CO-RESPONSABLE

Adriana Deolinda Garro

Título/s: Dra. En Farmacia

Documento de Identidad: 27932557

Institución laboral actual: UNSL. IMIBIO-CONICET

e-mail: adgarro@unsl.edu.ar, adrianagarrosl@gmail.com Teléfono: 2664250826

Categoría en el Programa de Incentivos: III

APELLIDO Y NOMBRE DEL AUXILIAR:

Marcela Cristina Vettorazzi

Título/s: Doctora en Bioquímica (Res. N.º 1182/19)

Documento de Identidad: 33.892.743

Institución laboral actual: UNSL, IMASL-CONICET

e-mail: marcevetto@gmail.com Teléfono: 2657545453

APELLIDO Y NOMBRE DEL AUXILIAR:

Oscar Parravicini

Título/s: Licenciado en Biotecnología - Dr. en Ciencias Químicas

Documento de Identidad: 33.139.275

Institución laboral actual: UNSL

e-mail: parravicini@email.unsl.edu.ar Teléfono: 2664512121

C. PROGRAMA ANALÍTICO

FUNDAMENTACIÓN:

Las técnicas de Modelado Molecular son actualmente una herramienta fundamental para el estudio, diseño y desarrollo de nuevas drogas. Además de la utilización de este tipo de técnicas en química medicinal, también se utilizan técnicas similares en diversas disciplinas de la



Universidad Nacional de San Luis
Rectorado

química, física y biología. Este curso contribuye a la formación integral de tesis y estudiantes de postgrado en general en las disciplinas antes mencionadas.

OBJETIVOS:

El principal objetivo de este curso es introducir a los alumnos en las técnicas de Modelado Molecular y familiarizarlos con metodologías modernas de la química computacional aplicadas en el diseño de fármacos. Fundamentalmente en técnicas de docking y simulaciones moleculares de complejos ligando-receptor.

REQUISITOS MÍNIMOS

Los alumnos deben tener conocimientos básicos de Físico-Química, Química Orgánica y Farmacología.

PROGRAMA GENERAL DEL CURSO

Este curso es de naturaleza teórico-práctico y está orientado principalmente a la aplicación de técnicas modernas de la química computacional y el modelado molecular al diseño de fármacos. Los estudios se aplicarán a problemas de correlación estructura-actividad (SAR) y modelado molecular, fundamentalmente en estudios de docking y simulaciones moleculares por Dinámica Molecular en sistemas de interés en Química Medicinal.

CONTENIDOS MÍNIMOS:

Conceptos básicos de química medicinal para el desarrollo de drogas: relación estructura-actividad y estructura tridimensional de ligandos y macromoléculas.

La aproximación químico-medicinal para obtener mejores drogas. Métodos de la química computacional utilizados en estudios de modelado molecular.

Complementariedad estereo-electrónica en la interacción droga receptor.

Principios básicos del diseño de fármacos: Aproximaciones fenotípicas y sobre bases estructurales.

Ejemplos de un diseño racional.

PROGRAMA DESARROLLADO:

PARTE TEÓRICA

TEMA 1: CONCEPTOS BÁSICOS DE LA QUÍMICA MEDICINAL PARA EL DESARROLLO DE DROGAS. Estructura tridimensional de ligandos y macromoléculas. Acción de drogas y teoría de receptores. Aspectos funcionales y estructurales. Interacción de drogas con receptores y enzimas. Fuerzas de interacción entre ligandos pequeños y macromoléculas. Naturaleza del complejo Droga-Receptor.



Universidad Nacional de San Luis
Rectorado

TEMA 2: LA APROXIMACIÓN QUÍMICO-MEDICINAL PARA OBTENER MEJORES DROGAS. Esquema general del diseño y desarrollo de nuevas drogas. Hits y compuestos líderes. Compuesto líder: definición y principales características. Diferencias entre el Hit y líder. Distintas estrategias para la búsqueda de nuevos Hits. Identificación del farmacóforo. Procedimientos para la optimización de un “líder”: Modificación molecular para mejorar aspectos farmacodinámicos y farmacocinéticos.

TEMA 3: MÉTODOS DE LA QUÍMICA COMPUTACIONAL UTILIZADOS EN ESTUDIOS DE MODELADO MOLECULAR. Introducción a los distintos métodos de cálculo utilizados en estudios de Modelado Molecular. Algoritmos para la búsqueda de mínimos conformacionales. Métodos de cálculo de la Mecánica Clásica. Métodos de la Mecánica Cuántica. Simulaciones con Dinámica Molecular. Aplicaciones Coarse Grain y simulaciones. Cribado virtual. Programas expertos y otros programas de modelado molecular. Alcances y limitaciones. Estudios electrónicos. Mapas de potenciales electrostáticos moleculares. Estudios de orbitales de frontera (HOMO –LUMO). Aplicaciones de estudios AIM (átomos en moléculas). Aplicaciones a problemas de interés en Química Medicinal ¿Qué método utilizar en función del problema a estudiar?

TEMA 4: COMPLEMENTARIEDAD ESTÉREO-ELECTRÓNICA PARA LA INTERACCIÓN DROGA-RECEPTOR. La interacción droga-receptor. Complementariedad estéreo-electrónica. El problema conformacional. Análisis conformacional mono y multidimensional (ACMD). La aproximación de Born-Oppenheimer y el concepto de Superficie de Energía Potencial (SEP). Análisis SEP multivariables y optimización geométrica de los puntos críticos. Representación de SEP por campo de Fuerza. Generación de SEP por métodos *ab-initio* y DFT. Comparación del comportamiento conformacional de una droga en fase gaseosa en solución y en su entorno biológico. Estudios conformacionales y electrónicos de complejos ligando-receptor.

TEMA 5: ESTUDIOS DE MODELADO MOLECULAR APLICADOS AL DISEÑO DE FÁRMACOS. ENFOQUE FENOTÍPICO. Estudios de correlación estructura-actividad (SAR-QSAR). Ejemplos de aplicación en problemas de Química Medicinal. Antimicrobianos.

TEMA 6: ESTUDIOS DE MODELADO MOLECULAR APLICADOS AL DISEÑO DE FÁRMACOS. DISEÑO SOBRE BASES ESTRUCTURALES (SBDD). Diseño racional de fármacos. Mecanismos moleculares responsables del cuadro clínico. Determinación del blanco molecular. Creación de un modelo interactivo. Ejemplos de aplicación en problemas de Química Medicinal. Complejos con ligandos rígidos y sitio activo con movilidad reducida. Complejos con ligandos flexibles y sitio activo con movilidad reducida. Complejos con ligandos flexibles y sitios activos con alta flexibilidad. El descubrimiento de drogas en la era post- genómica. Una nueva perspectiva.



Universidad Nacional de San Luis
Rectorado

PARTE PRÁCTICA

La parte práctica de este curso consta de cinco clases:

TRABAJO PRÁCTICO 1: Parte A: Nociones básicas de química medicinal: reconocer interacciones estabilizantes del complejo droga-receptor, identificar el farmacóforo de una droga y las modalidades del procedimiento de modificación molecular.

Parte B: Construcción y visualización de moléculas (2D y 3D) a través del uso de diferentes programas. Realización de estudios conformacionales de moléculas pequeñas, análisis de la superficie de energía potencial: máximos, mínimos y mínimo global.

TRABAJO PRÁCTICO 2: Diseño sobre bases estructurales: bases de datos de estructuras cristalizadas. Protein Data Bank (RCSB): búsqueda, análisis, visualización y manipulación de archivos .pdb. Búsqueda de secuencias de blancos moleculares utilizando la base de datos UniProt. Formato FASTA. Análisis de las interacciones más importantes L-R utilizando visualizadores en 2D y 3D (PoseView y Chimera UCSF).

TRABAJO PRÁCTICO 3: Estudios de Modelado Molecular: Docking. Uso de los programas AutoDock, AutoDock Vina y AutoDockTools. Generar archivos .pdbqt de ligandos y proteína. Definir las dimensiones de la caja. Construcción de grillas. Corrida de docking y análisis de resultados: scoring, clusterización por familia, visualización.

Ejemplo de utilización de estudios de docking: Screening virtual. Base de datos de estructuras disponibles con actividad biológica determinada (ZINC y ChEMBL). Construcción de la curva ROC para evaluar la calidad de los resultados del screening.

TRABAJO PRÁCTICO 4: Estudios de Modelado Molecular: Dinámica Molecular. Uso de terminal y comandos básicos de linux. Parametrización de ligandos y la proteína con el campo de fuerza seleccionado. Elección de la caja de simulación, solvatación y neutralización del sistema. Minimización y equilibración del sistema. Producción de la dinámica.

TRABAJO PRÁCTICO 5: Estudios de Modelado Molecular: Dinámica Molecular. Análisis de los resultados obtenidos a partir de la dinámica molecular. Estimaciones de la energía libre (MM-GBSA). Descomposición por residuo de la energía libre. Clusterización. Modelos reducidos.

SISTEMA DE EVALUACIÓN:

Asistencia y aprobación de un examen escrito. Presentación de trabajo final sujeto al número de alumnos inscriptos.

Método de calificación: Se utilizará escala cuantitativa para la evaluación de los alumnos, de 0 a 10 puntos. La evaluación será individual y se aprobará con una calificación mínima de 6 puntos.



Universidad Nacional de San Luis
Rectorado

BIBLIOGRAFÍA:

1. Combined MD/QTAIM techniques to evaluate ligand-receptor interactions. Scope and limitations. S. Rojas, O. Parravicini, M. Vettorazzi, R. Tosso, A. Garro, L. Gutierrez, S. Andújar, R.D. Enriz. *European Journal of Medicinal Chemistry* 208 (2020) 112792
2. Graham. L. Patrick *An Introduction to Medicinal Chemistry* Fifth edition. Oxford University Press Inc. New York, 2015.
3. Wermuth, C.G. *The Practice of Medicinal Chemistry*. Academic Press, 2015.
4. Avendaño, C. *Introducción a la Química Farmacéutica*. Mc Graw Hill. Interamericana de España. Segunda edición, 2001.
5. *Computational Methods to Study the Structure and Dynamics of Biomolecules and Biomolecular Processes*. 2014, Adam Liwo. Springer Series in Bio-/Neuroinformatics. ISBN 978-3-642-28553-0.

D. CARACTERÍSTICAS DEL CURSO

DESTINATARIOS Y REQUISITOS DE INSCRIPCIÓN:

Lic. en Química, Bioquímicos, Farmacéuticos, Lic. en Biología Molecular y carreras afines. Doctorandos en Ciencias.

Conocimientos básicos de estructura de proteínas, Farmacología y Físicoquímica. No se llevará a cabo ningún procedimiento de admisión ya que se considera que los títulos de grado antes mencionados avalan el conocimiento mínimo indispensable para tomar este curso.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:

Clases teóricas y prácticas desde Septiembre a Octubre de 2021 (8 semanas).

8 clases teóricas de aproximadamente 3 h cada una

Responsables: Garro-Enriz

5 clases prácticas de aproximadamente 4 h cada una.

TP N°1 Responsables: Garro-Vettorazzi

TP N°2 Responsables: Parravicini-Vettorazzi



Universidad Nacional de San Luis
Rectorado

TP N°3 Responsables: Parravicini-Vettorazzi

TP N°4 Responsable: Vettorazzi

TP N°5 Responsable: Parravicini

Fecha	Tipo de actividad /temas a desarrollar	Docente/s responsable/s de la actividad	Ámbito/plataforma digital
octubre-noviembre	Temas de teoría 3, 4 y 5	Enriz	Presencial o Plataforma de Google Meet
octubre-noviembre	Temas de teoría 1, 2 y 6	Garro	Presencial o Plataforma de Google Meet
2° Semana octubre	TP1	Garro-Vettorazzi	Chimera UCSF
3° Semana octubre	TP2	Parravicini	Ptotein Data Bank (página Web), Pose-View y Chimera UCSF
1° Semana noviembre	TP3	Vettorazzi-Parravicini	Autodock, AutodockVina, ADT. Base de datos; ZINC y ChEMBL
2° Semana noviembre	TP4	Vettorazzi	Terminal Ubuntu Linux, Amber.
3° Semana noviembre	TP5	Vettorazzi-Parravicini	Amber.
4° Semana noviembre	Evaluación		

FECHA PREVISTA PARA ELEVAR LA NÓMINA DE ALUMNOS APROBADOS
(no más allá de 4 meses de finalizado el curso): diciembre 2021