

Planificación de la Asignatura: Diseño y Descubrim.de Drogas

Fecha: 23/10/2024 13:02

Código: L1337

Carrera: Licenciatura en Bioinformática

Departamento Académico: Biología

Docente a cargo:

Correo del docente a cargo: juan.bustamante@uner.edu.ar

Régimen de Dictado: Cuatrimestral 2º Cuatrimestre

Carga Horaria Semanal: 4 horas semanales

Carga Horaria Total: 70 horas

Contenidos Mínimos:

Avances en las técnicas y tecnologías de la investigación farmacológica, sus fundamentos y campos de aplicación.

Correlativas Regulares para cursar:

Estructuras Biomoleculares

Modelado y Simulación de Macromoléculas

Correlativas Aprobadas para cursar:

Métodos Estadísticos

Correlativas Aprobadas para promocionar o rendir el examen final:

Primer año

Estructuras Biomoleculares

Métodos Estadísticos

Objetivo General:

Objetivos generales:

- Generar un espacio de aprendizaje que permita a estudiantes adquirir competencias que favorezcan su futuro desempeño como profesional.
- Proveer a estudiantes de los conceptos teóricos, prácticos y de herramientas necesarias para utilizar métodos del proceso de diseño de drogas y reconocimiento molecular al momento de resolver problemas de este índole, con un fuerte hincapié en el desarrollo de una capacidad crítica de análisis.
- Implementar metodologías innovadoras de evaluación formativa tendientes a mejorar el proceso educativo y la experiencia de estudiantes durante la cursada.

Objetivos Particulares:

- Presentar casos de estudio a partir de los cuales las y los estudiantes puedan identificar, formular y plantear posibles soluciones.
- Detectar de manera conjunta, entre docentes y estudiantes, necesidades actuales o potenciales de casos de estudio que requieran de una solución bioinformática, priorizando aquellos del proceso de diseño de drogas, evaluando también en forma comparativa las tecnologías disponibles para abordarlas.
- Alentar la búsqueda creativa de soluciones (generar nuevas ideas y/o nuevas maneras de enfocar o abordar lo ya conocido) y evaluar situaciones contextuales como oportunidades de innovación científico-tecnológica.
- Estimular a que estudiantes interpreten modelos, análisis y resultados (propios y ajenos) que se obtengan de la aplicación de las diferentes técnicas y herramientas brindados por este espacio curricular.
- Ejercitar la comunicación tanto escrita como oral, principalmente a través de la elaboración de informes escritos y presentaciones orales.
- Promover la autoevaluación y evaluación entre pares, identificando fortalezas, debilidades y potencialidades de las diferentes producciones de informes escritos y presentaciones orales de las y los estudiantes.
- Facilitar a estudiantes los fundamentos teóricos y conceptos claves necesarios que le permitan identificar qué tipo de preguntas de índole biofísicoquímicas es posible responder mediante cada una de las técnicas del proceso de diseño de drogas abordadas durante la cursada, identificando sus alcances y limitaciones asociadas.

Programa Analítico:

Unidad n° 1: Introducción al diseño y descubrimiento de drogas: la racionalidad

Presentación de los objetivos. Definiciones básicas. Introducción a las etapas involucradas durante un programa de diseño y descubrimiento de nuevas drogas. La fase preclínica del diseño de drogas: áreas científicas involucradas. El rol de la química medicinal en el diseño y optimización de nuevos agentes terapéuticos.

Unidad n°2: Introducción a la química medicinal computacional (QMC)

Conceptos básicos relacionados con la QMC. Aplicaciones de métodos de QMC. Complementación de enfoques experimentales y computacionales. Concepto de farmacóforo. Identificación de farmacóforos. Concepto de compuesto líder. Concepto de drogabilidad. Cribado de compuestos.

Unidad n°3: Modelado por homología

Fundamentos del modelado por homología. Etapas del proceso de modelado de la estructura proteica. Enfoques para el modelado de regiones conservadas y variables. Uso de múltiples moldes. Cómo evaluar la calidad del modelo. Errores comunes. Programas más ampliamente utilizados: Modeller - SwissModel.

Unidad n°4: Docking molecular

Introducción al diseño de drogas basadas en estructuras. Mecánica molecular aplicada al diseño de drogas: docking molecular. Revisión de los programas más utilizados. Docking rígido vs flexible. Actividades prácticas en el laboratorio de computación (TP 1, TP 2).

Unidad n°5: Metabolismo de drogas

Conceptos básicos. Fase farmacéutica. Fase farmacocinética, procesos ADME + T (Administración, Distribución, Metabolismo, Excreción + Toxicidad). Fase farmacodinámica. Caso de estudio.

Unidad n°6: Relaciones cuantitativas estructura-actividad (QSAR)

Historia de QSAR. QSAR clásico. Descriptores fisicoquímicos y biológicos de una molécula, propiedades electrónicas, hidrofóbicas y estéricas. Procedimiento de QSAR, series de exploración. Validación estadística de las ecuaciones multiparamétricas. Aplicaciones. Tendencias actuales.

Unidad n°7: Cribado virtual de compuestos

Bases de datos de compuestos químicos y bioactividad. Formatos utilizados para almacenar y procesar la

información química. Herramientas para la conversión de formatos. Métodos de comparación de estructuras químicas. Métodos de cribado basados en ligando vs métodos basados en estructura. Actividades prácticas en el laboratorio de computación (TP 3, TP 4).

Unidad n°8: Limitaciones de metodologías estudiadas

Discusión del estado del arte de las metodologías aprendidas. Limitaciones que presenta cada una. Hacia dónde van los desarrollos actuales (lectura y discusión de trabajos recientes). Dicha unidad será abordada desde la actividad práctica denominada "Análisis y presentación de publicaciones".

Fundamentación de la organización y secuenciación de los contenidos:

Las unidades temáticas 1-4 constituyen una introducción a los conceptos mínimos relacionados con un programa moderno de diseño y descubrimiento de drogas. En tal sentido se ha considerado una perspectiva desde la química, fisiología y ciencia farmacéutica, describiendo el rol de la bioinformática como un área complementaria a todas ellas.

En una segunda etapa (unidades 5-8) se avanza sobre los conceptos relacionados con técnicas modernas de búsqueda de compuestos y modelado molecular computacional. En tal sentido, se adquieren destrezas prácticas en actividades específicas que incumben al Lic. en Bioinformática en un equipo multidisciplinar abocado al diseño y descubrimiento de drogas. Dichas actividades están centradas esencialmente en las técnicas de modelado molecular de moléculas orgánicas, aplicación de técnicas teóricas para la simulación del reconocimiento intermolecular en sistemas biológicos (docking molecular) y procedimientos de dinámica molecular. Las unidades 5-8 están articuladas de manera de aplicar los conocimientos y fundamentos adquiridos durante el desarrollo de las unidades anteriores (1 a 4) a la resolución de problemas prácticos de relevancia concreta.

Listado de Actividades de Formación Práctica:

- TP 1: "Análisis avanzado de dinámica molecular"
- TP 2: "Métodos para la predicción de complejos proteína - droga"
- TP 3: "Cribado virtual de compuestos químicos"
- TP 4: "Toolkits para manejo de datos en quimioinformática"
- Análisis y presentación de publicaciones. Trabajo extra áulico de análisis profundo de una publicación científica enfocada en: i) complementar alguna de las temáticas abordadas en los contenidos teóricos o ii) integrar contenidos frente a un abordaje diferente / complementario a lo desarrollado durante la cursada. La/el estudiante deberá realizar un análisis exhaustivo de la metodología relacionada a los contenidos de la

materia, junto a una interpretaciones y juicios de valor sobre publicación asignada. Se solicitarán juicios de valor frente a: metodología empleada para abordar la temática escogida por los autores de la publicación, solución elegida, resultados alcanzados, conclusiones, valoraciones sobre otras posibles alternativas de enfoque. Todo esto será presentado en modalidad oral con la ayuda de una presentación de diapositivas. Se promueve realizar tanto la presentación de diapositivas como la exposición oral en inglés, pero no es requisito indispensable hablar en inglés si la alumna/o no se siente cómoda/o. Luego de dicha presentación, se abrirá una ronda de preguntas por parte de la clase oyente.

Para el resto de los temas abordados en esta asignatura que podrían llegar a tener instancias de actividades prácticas, por una cuestión de tiempos, de carga horaria y de contenidos actualmente abordados para las y las estudiantes, no se harán clases prácticas específicas. Un conjunto de éstas serán tenidas en cuenta con ejemplos de aplicación tanto durante la cursada como en la última actividad práctica mencionada (Análisis y presentación de publicaciones).

Metodología de Evaluación Durante el cursado:

Se evaluará a las alumnas y alumnos mediante las siguientes instancias:

- Desenvolvimiento en actividades prácticas y cumplimiento de los objetivos planteados;
- Alcance de las capacidades establecidas en esta planificación, las cuales les ayudarán a desarrollar las competencias mencionadas;
- En caso de que la alumna o alumno pueda asistir y seguir correctamente todas las clases teóricas, se evaluará también su participación en ellas;
- Parcialito teórico-práctico en modalidad oral. Aquí se evalúa el seguimiento de la materia por parte de la alumna/o hasta el momento, cómo se han asimilado los conceptos, la congruencia entre unidades ya vistas en clases de teoría con aspectos prácticos, grado de avance en TPs con conceptos aplicados estudiados por la/el estudiante. La/ el estudiante culmina el parcialito con una devolución, sin nota, por parte de la cátedra para dimensionar dónde está parada/o, si viene bien desde el punto de vista de las/los docentes o si es necesario profundizar el estudio en los aspectos que no hayan alcanzado el nivel de conceptos e integración teórica/práctica considerado como requerido. Su objetivo es que las/los estudiantes lleguen bien preparadas/os al parcial;
- Parcial teórico-práctico integrador en modalidad oral. En esta instancia se evalúan todas las unidades dictadas, tanto teóricas como prácticas, y se asigna una nota;
- La asistencia a los encuentros presenciales sobre clases teóricas será considerada como requisito para regularizar o promocionar la materia.

Metodología de Evaluación en Exámenes Finales:

Alumnas/os regulares:

Parcial teórico-práctico oral integrador con una calificación mínima de 6/10 puntos.

Alumnas/os libres:

- Parcial teórico-práctico oral integrador con una calificación mínima de 6/10 puntos.
- Presentación escrita de todos los trabajos prácticos de la asignatura previamente resueltos y defensa oral de todos ellos con una presentación digital (tipo PowerPoint) por cada uno.

Condiciones de Regularidad :

Condiciones de regularidad y promoción:

La materia puede aprobarse por promoción directa. Para alcanzar esta condición la/el alumna/o deberá:

- Asistir al 80% de los encuentros
- Entregar todos trabajos prácticos (TPs) realizados a través de informes que deben ser finalmente aprobados. Se considerarán 2 posibles instancias de entrega, luego de la primera instancia se harán las devoluciones correspondientes para que la segunda entrega sea la final. De no considerarse un TP aprobado en esta segunda instancia de entrega, se perderá la posibilidad de promoción directa.
- Aprobar dos instancias de exámenes:
 - o un parcialito teórico-práctico oral;
 - o un parcial teórico-práctico oral integrador con una calificación mínima de 8/10 puntos.

Para alcanzar la condición de regularidad, se exigirá:

- Asistir al 80% de los encuentros;
- Aprobar todos los trabajos prácticos, con informes correspondientes entregados bajo la misma modalidad mencionada anteriormente. A diferencia de la condición de promoción, si no se aprueba un TP, podrá recuperarse en la instancia de recuperación (ver debajo);
- Aprobar un parcial teórico-práctico oral integrador con una calificación mínima de 6/10 puntos.
- Habrá una instancia de recuperación de la condición de regularidad al final de la cursada, en modalidad oral, ya sea para entregar y defender los trabajos prácticos previamente desaprobados (presentando informes escritos actualizados) o para rendir nuevamente el parcial integrador teórico-práctico desaprobado. En el caso que una alumna/o deba rendir ambos (TPs + parcial integrador), tendrá 2 instancias de recuperación, una para cada evaluación, la 1era en la semana 15 y la 2da en la semana 16. Para poder rendir el recuperatorio, deben haber asistido a la instancia del parcial teórico-práctico integrador y deben haberlo rendido, salvo que la alumna o alumno presente una fundamentación por escrito que avale el motivo de inasistencia al parcial.

Bibliografía Principal:

- Gareth Thomas, "Medicinal Chemistry: An Introduction", Ed. Wiley Interscience, 2008.
- Thomas L Lemke and David A. Williams, "Foye's Principles of Medicinal Chemistry", Ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
- Donald J. Abraham "Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, Drug Discovery and Drug Development", 6ta. Ed., Volúmenes 1-6, Ed. John Wiley & Sons, 2003.
- Hans-Joachim Bohm, Gisbert Schneider, Raimund Mannhold, and Hugo Kubinyi, "Protein-Ligand Interactions: From Molecular Recognition to Drug Design", Ed. WILEY-VCH, 2003.
- Christopher J. Cramer, "Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models", 2da. Edición, John Wiley & Sons, 2004
- Manual de referencia de Amber 2023. (<https://ambermd.org/Manuals.php>)
- Videos de YouTube que se serán compartidos durante las clases.
- Publicaciones científicas.

Bibliografía Complementaria: