

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA BIOLÓGICA

CURSO DE POSTGRADO O SEMINARIO

AÑO: 2018

1) **NOMBRE DEL CURSO/SEMINARIO:** Biología Computacional orientada al diseño de fármacos.

2) **NOMBRE Y APELLIDO DEL RESPONSABLE:** Dr. Marcelo Martí

3) **DOCENTES QUE COLABORAN EN EL DICTADO DEL CURSO:** Dr. Adrián Turjanski

4) **FECHA DE INICIACIÓN:** 07/05/2018 **FECHA DE FINALIZACIÓN:** 18/05/2018

5) **CANTIDAD DE HORAS TOTALES DE DICTADO:** 80

- **TEÓRICAS:** 30
- **CLASES TEÓRICAS-PRÁCTICAS:** 50

6) **FORMA DE EVALUACIÓN:** examen final

7) **LUGAR DE DICTADO:** Departamento de Química Biológica

8) **PUNTAJE QUE OTORGA PARA EL DOCTORADO:** 3

9) **Nº DE ALUMNOS:** Mínimo: 10 Máximo: 30

10) **ARANCEL PROPUESTO:** 3600 módulos

11) **PROGRAMA ANALÍTICO Y BIBLIOGRAFÍA DEL CURSO:**

Clases Teóricas

1) **Contribución de los métodos computacionales al desarrollo de nuevos fármacos.**

Las fases de un proyecto de descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos. Contribución de los métodos computacionales (*in silico*) a las diferentes etapas. Bioinformática, Quimioinformática y simulación Molecular. Relación entre métodos *in silico* y métodos

experimentales de alto rendimiento (*high throughput*). Diseño racional de drogas basado en estructura.

2) Identificación y selección de blancos.

Las proteínas como blancos moleculares. Conceptos de *bindability* y drogabilidad. Descripción de bolsillos de unión a ligando (sitios activos, alostéricos y regiones de interacción proteína-proteína). Descripción físico-química y biológica del bolsillo. Las proteínas en el contexto de vías metabólicas y de señalización, grafos, cuellos de botella y centralidad. Comparación de sitios, la importancia del off-target y concepto de poli-farmacología. Drogabilidad a escala genómica, “El genoma drogable”.

3) Bases de datos de ligandos tipo droga y preselección de candidatos.

Ligandos tipo droga y las reglas de Lipinski. Determinación de características físico químicas de las drogas por métodos computacionales. Bases de datos de compuestos, ZINC. Comparaciones por similitud química (índice de Tanimoto). Representaciones 1D, 2D y 3D de compuestos, smiles, strings, mol2, pdb-format.

4) Docking Molecular para la obtención de complejos Proteína-ligando.

Concepto de docking molecular. Funciones de puntaje, *ab initio* y empíricas. Métodos de búsqueda conformacional. Búsqueda exhaustiva, Fast-Fourier-Transform, algoritmos genético, Monte carlo. Autodock, Glide, rDock, Métodos de docking sesgado. Uso de hot-spots y sitios farmacóforicos. Docking rígido vs Docking flexible.

5) Cribado virtual de ligandos.

Pre-selección y agrupación de compuestos por similitud química. Métodos para reconstrucción de estructuras, tautómeros y enantiómeros. Concepto de factor de enriquecimiento. Docking de alto rendimiento. Bases de datos de Decoys. Análisis del orden (ranking) de resultados.

6) Evaluación de la energía libre de unión por dinámica molecular.

Nociones de dinámica Molecular y simulación de complejos proteína-ligando. Campos de fuerza e interacciones de no unión. Métodos de solvatación, implícitos, método de Born, método de Poisson-Boltzmann. Métodos de punto final MM-GBSA/MM-PBSA. Métodos de energía libre, Integración Termodinámica, Replica Exchange Molecular Dynamics. Muestreo infinito. Métodos basados en reemplazo de hot-spots.

Clase Prácticas

- 1) Identificación de blancos moleculares en *Mycobacterium tuberculosis*: introducción al uso de *TuberQ*.**
- 2) Búsqueda e identificación de compuestos tipo drogo contra un blanco molecular: introducción al uso de *LigQ*.**

- 3) **Introducción al Docking Molecular**
- 4) **Docking Molecular avanzado**
- 5) **Introducción a la búsqueda virtual de compuestos tipo droga a gran escala.**
- 6) **Procesamiento y análisis de trayectorias de Dinámica Molecular.**

Bibliografía

- Structural Bioinformatics - Edited by Philip E. Bourne, Helge Weissig. Wiley-Liss. 2003. ISBN 978-0471201991
- Protein Modelling & Molecular Docking: Modeller, Autodock. Maria Batool. LAP LAMBERT Academic Publishing. 2012 ISBN 978-3659154928
- Algorithms in Structural Molecular Biology. Bruce R. Donald. The MIT Press. 2011. ISBN 978-0262015592

- Molecular Modelling: Principles and Applications (2nd Edition). Pearson. 2001. 978-0582382107

.....
VºBº Del Departamento

.....
Firma del Responsable

.....
VºBº de la Subcomisión de Doctorado