

Memoria del Proyecto de Innovación Docente ID-11/159

Título del Proyecto

Innovación Educativa en la Enseñanza del Diseño de Fármacos en el Grado y en el Máster de Farmacia

Firmantes del proyecto

Investigador principal: José Luis López Pérez

Colaboradores: Esther del Olmo Fernández, Rafael Peláez Lamamie de Clairac

NAPROC-13

http://farmaceutica.dep.usal.es/farmacocuimica/datos.html

Bankinter Apple Yahoo! Google Maps YouTube Wikipedia News (576) Popular Pínavoles Motigo Webstats_C13 Sección de P...o Ordinario

Home SMILES JME-X Molinspiration GALAXY CORINA ZINC Database

Generación SMILES Generación JME **Transferencia De Estructuras**

Transferencia de estructuras

CLR DEL D-R +/- UDO JME

C
N
O
S
F
Cl
Br
I
P
X

Ventana de estructura activa # 4

Transferir del editor

Transferir al editor

Sitio web con contenidos del proyecto desarrollado: <http://farmacocuimica.usal.es/farmacocuimica>

1. Introducción

Los **sistemas gráficos de los ordenadores** permiten representar modelos moleculares tridimensionales interactivos que resultan muy útiles para la enseñanza de la Química y de la Farmacología a nivel molecular. **Internet** posibilita el acceso a esta información desde cualquier lugar y en cualquier momento. La combinación de estas dos herramientas resulta mucho **más potente** que los **libros**, las **diapositivas** o las **trasparencias** o el empleo de **dispositivos electrónicos** modernos para la enseñanza de los aspectos estructurales de las moléculas. Sin el empleo de estas herramientas, la enseñanza de asignaturas como la Química Farmacéutica y otras materias afines resulta, desde nuestro punto de vista, una enseñanza obsoleta y caduca hoy día.

Mediante las subvenciones por parte del Vicerrectorado de Docencia de la Universidad de Salamanca de distintos proyectos de innovación, este grupo de trabajo ha desarrollado un **tutorial hipermedia muy interactivo disponible en la red**. Los contenidos se han ampliado de forma paulatina. Se ha empleado en la docencia tanto del Grado como de Posgrado en los últimos años sin coste alguno para nuestro Departamento. También ha sido utilizado para impartir distintos cursos de postgrado en varias **Universidades Latinoamericanas** [Universidad de la República (Uruguay), Universidad R. Wiener (Perú), Universidad de Panamá (Panamá), entre otras] por profesores de nuestro Departamento.

Debido a contínuos cambios en las tecnologías de la información, nos vemos en la necesidad de hacer modificaciones constantes para mantener el tutorial operativo. Además, se han **implementado nuevos contenidos** en el curso de este proyecto.

Mediante la realización del proyecto, se han alcanzado los objetivos planteados.

2. Metodología de trabajo

Para llevar a cabo este proyecto se seleccionaron un conjunto de “casos” de modelado molecular (manipulación de modelos virtuales 3D de moléculas orgánicas) cuyo estudio se abordó en las clases prácticas de cada una de las asignaturas impartidas por los Profesores firmantes de este proyecto. Estos profesores imparten docencia en asignaturas asignadas al Departamento de Química Farmacéutica de la Facultad de Farmacia. Se ha realizado una distribución coherente de los ejercicios para las distintas asignaturas, de acuerdo a la complejidad, seleccionando los ejercicios más sencillos para la asignatura del segundo curso y más complejos para asignaturas de cursos superiores. Estos ejercicios se adaptaron a los contenidos del temario de cada una de las asignatura. La selección se ha hecho de forma muy meticulosa para que resulten complementarios de las clases magistrales.

Los ejercicios seleccionados fueron realizados previamente por los profesores firmantes del proyecto con el fin de poder escribir una guía del protocolo de las clases prácticas y conocer de antemano los resultados obtenidos. Se determinó el tiempo que un alumno medio precisaría para su realización. De esta manera fue posible ajustarse a la duración de las clases prácticas y asignar de forma real créditos ECTS.

En la guía del protocolo de la práctica se establecen los resultados parciales y el resultado final. De esta manera, el alumno sabe en todo momento si el proceso que sigue durante la realización de las prácticas es correcto. Cada uno de los ejercicios de estas guías de prácticas van precedidos de una breve introducción y el objetivo de la práctica. A continuación se describe el protocolo a seguir. Al final de cada uno de los ejercicios se adjunta la bibliografía más relevante.

3. Recursos empleados

Además de revistas de la especialidad que han sido consultadas, fundamentalmente los ejercicios de las clases prácticas se han desarrollado a partir de los ejemplos recomendados en revistas especializadas en educación química y especialmente el *Journal of Chemical Education*. Otro libro muy apropiado para el desarrollo de prácticas de esta naturaleza se titula "The Molecular Modeling Workbook for Organic Chemistry", por J. H. Warren, Wavefunction, Inc, Irving, California, USA, disponible en la biblioteca del Departamento.

Para la generación y cálculo de estructura y propiedades se ha utilizado el programa Spartan, una aplicación comercial de uso muy amigable que facilita el aprendizaje por parte de los estudiantes (<http://www.wavefun.com/>). También permite la importación, visualización y conversión de estructuras a partir de bases de datos virtuales. En la figura de la portada aparece recogida una aplicación desarrollada por este equipo de trabajo que permite dibujar las estructuras en 2 dimensiones y transformarlas en un archivo de texto capaz de ser interpretado por muchas aplicaciones de la especialidad. Este código puede ser interpretado posteriormente por aplicaciones como "Corina" que transforman estructuras 2D en estructuras tridimensionales con geometrías razonables. (Véase la figura que aparece al final de este informe: una molécula de un esteroide dibujada en 2D se ha transformado mediante la aplicación "Corina" en una estructura 3D).

Para la visualización de los resultados obtenidos se ha utilizado Jmol, una aplicación de libre disposición que permite visualizar y manipular modelos tridimensionales, tanto de pequeñas moléculas, como de macromoléculas, además de los complejos de ambos. Esta

aplicación permite generar animaciones a modo de películas que facilitan enormemente el aprendizaje.

Para editar los archivos de texto que contienen la definición de las estructuras tridimensionales y llegar a comprender el formato de definición de una proteína en formato PDB se utiliza el editor de texto BBedit.

Los autores de este proyecto han diseñado y elaborado en colaboración con el Departamento de Informática y Automática de Ingeniería Técnica en Informática de Sistemas de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Salamanca una herramienta basada en Java que permite realizar búsquedas por farmacóforo y analizar fácilmente resultados de cribado masivo y docking. Esta herramienta ha permitido a los estudiantes familiarizarse con este tipo programas informáticos, que habitualmente son comerciales y no accesibles para la docencia.

4. Organización de tareas

El proyecto planteado ha sido ejecutado por todos los firmantes del proyecto de forma coordinada. Cada uno de los profesores se encargó de integrar de la forma más conveniente posible los nuevos materiales didácticos en la asignatura que imparte. Mediante reuniones de coordinación por los firmantes del proyecto, se analizó todo el trabajo desarrollado para evitar duplicidades y subsanar posibles deficiencias. En años posteriores se podrá analizar el impacto que estas prácticas tendrán en la docencia.

5. Calendario de ejecución

Los firmantes del proyecto han seleccionado ejemplos de modelado molecular acordes a los contenidos de los programas de las asignaturas donde se han implementando, Química Orgánica II, Química Farmacéutica II, Farmacoquímica Molecular en el Grado de Farmacia, y Farmacoquímica del Diseño en el Master. Se ha optado por un desarrollo progresivo de manera que las prácticas desarrolladas contribuyan a un aprendizaje paulatino en el campo del modelado molecular.

Durante este curso académico, las prácticas desarrolladas se han implementado de forma experimental; la experiencia acumulada y el debate mantenido por los firmantes del proyecto ha permitido plantear algunas modificaciones que se implementarán en el próximo curso académico y que sin duda, supondrán una mejora sustancial.

La puésta en marcha de estas prácticas en el presente curso académico ha servido para estimar de una manera más concisa la temporización adecuada de la realización de cada

una de las prácticas. Se trata de determinar el tiempo global que el alumno requerirá para la ejecución de cada uno de los ejercicios. Para la cuantificación crediticia se tiene en cuenta el tiempo necesario para la lectura de los guiones, eventualmente para la consulta en el manual de la aplicación de las tareas a realizar y por último el tiempo suficiente para que el estudiante escriba un resumen que le permita recordar la tarea realizada. De esta manera se han cuantificado los contenidos de las clases prácticas en forma de ECTS.

6. Contenidos desarrollados

Química Orgánica II

- Cómo trabajar con el Modelado Molecular

- Construcción de moléculas sencillas: piridina, furano, tiofeno, pirrol.

- Medición de distancias atómicas, ángulos de enlace, ángulos de torsión

- Análisis conformacional

- Cálculo de diferentes estados de transición de una reacción de Diels-Alder y comparación de la energía de los posibles aductos.

-Química Farmacéutica

- Generación de fármacos importantes: morfina, colesterol, etc... Estas moléculas de gran importancia biológica poseen estructuras tridimensionales complejas, por lo que su visualización y, sobre todo, la manipulación interactiva en 3D por parte de los alumnos mejora notablemente la comprensión de los elementos estructurales que definen su actividad. Posteriormente estos elementos se incorporan en un farmacóforo para realizar búsquedas.

- Análisis conformacional de la acetil-colina con el fin de determinar la conformación de más baja energía para su posterior comparación con la de análogos rígidos con actividad muscarínica

- Generación de análogos rígidos y semirrígidos de la acetil-colina. Se llevará a cabo una comparación con las conformaciones de baja energía de la acetil-colina. De esta manera, los alumnos podrán determinar la conformación activa

- Determinación de la conformación activa

-Farmacoquímica Molecular-

- Búsquedas en la base de datos PDB. Familiarización con la base de datos PDB para buscar complejos de interacción fármaco-diana

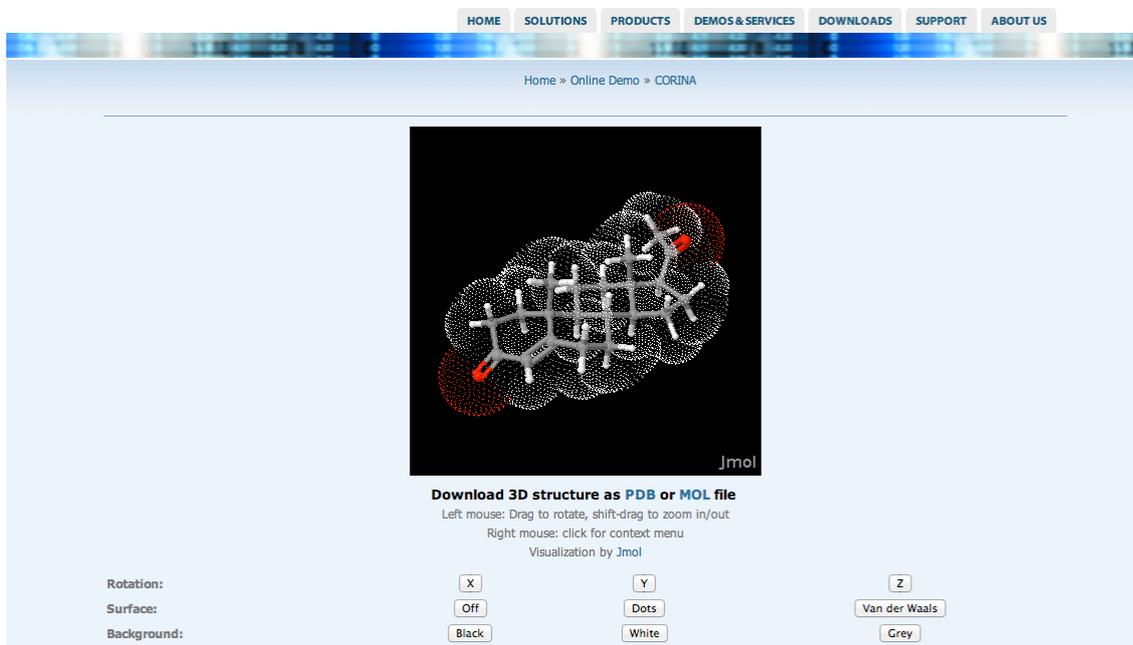
- Análisis de los archivos de texto que definen una proteína y un ligando en distintos formatos

- Intercambio de formato

-Definición de farmacóforos mediante la comparación de distintos ligandos. Se utilizarán técnicas de superposición

-Determinación de propiedades físicas y químicas a partir de un cálculo computacional

-Análisis de complejos de interacción fármaco-diana



Generación de estructuras 3D a partir de estructuras 2D mediante "Corina"

-Farmacoquímica del Diseño

-Mayor profundización de las técnicas empleadas en el Grado

-Estudios de complejos de interacción fármaco-diana

-Docking

-Implementación de búsquedas por farmacóforos

Salamanca, 26 de Junio de 2011



José Luis López Pérez

Catedrático de Química Farmacéutica

Universidad de Salamanca