



Universidad Nacional de San Luis  
Rectorado

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

**ES COPIA**  
CSCA: GUILLELMO MEGURA  
Director de Despacho  
UNSL

SAN LUIS, 2 OCT 2015

**VISTO:**

El Expediente EXP-USL: 8513/2015 mediante el cual se solicita la protocolización del Curso de Posgrado: **MODELADO MOLECULAR. UNA HERRAMIENTA DE LA QUÍMICA MEDICINAL PARA EL DISEÑO DE FÁRMACOS**; y

**CONSIDERANDO:**

Que el Curso de Posgrado se propone dictar en el ámbito de la Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia durante los meses de septiembre y octubre de 2015, con un crédito horario de 45 horas presenciales y bajo la coordinación de la Dra. Adriana **GARRO**.

*[Handwritten signature]*  
Ing. Jorge Raúl Ogilvie  
Vice Rector - UNSL  
al Rectorado RR N° 51/15

Que la Comisión Asesora de Posgrado de Ciencias Químicas de la Facultad Química, Bioquímica y Farmacia recomienda aprobar el curso de referencia.

Que el Consejo de Posgrado de la Universidad Nacional de San Luis en su reunión del 8 de septiembre de 2015, analizó la propuesta y observa que el programa del curso, bibliografía, metodología de evaluación y docentes a cargo, constituyen una propuesta de formación de posgrado de calidad en su campo específico de estudio.

Que, por lo expuesto, el Consejo de Posgrado aprueba la propuesta como Curso de Posgrado, según lo establecido en Ordenanza CS N° 23/09.

• Que corresponde su protocolización.

Por ello y en uso de sus atribuciones

**EL RECTOR DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN LUIS**

**RESUELVE:**

**ARTÍCULO 1°.-** Protocolizar el dictado del Curso de Posgrado: **MODELADO MOLECULAR. UNA HERRAMIENTA DE LA QUÍMICA MEDICINAL PARA EL DISEÑO DE FÁRMACOS**, en el ámbito de la Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia durante los meses de septiembre y octubre de 2015, con un crédito horario de 45 horas presenciales.

*[Handwritten signature]*  
Dra. Alicia Martínez  
Secretaría de Posgrado  
U.N.S.L.

Cpde RESOLUCIÓN R N° **1538**



Universidad Nacional de San Luis  
Rectorado

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

**ES COPIA**  
OSCAR GALLERINO SEGURA  
Director de Despacho  
UNSL

**ARTÍCULO 2°.-** Protocolizar el cuerpo docente constituido por: Responsable: Dr. Ricardo Daniel **ENRIZ** (DNI N° 14.144.235), Corresponsable: Dr. Sebastián **ANDUJAR** (DNI N° 28.262.547), Colaboradores: Dr. Francisco **GARIBOTTO** (DNI N° 24.365.069), Dr. Lucas **GUTIERREZ** (DNI N° 30.601.859), Dra. Adriana **GARRO** (DNI N° 27.932.557), Dr. Eduardo **BORKOSWKI** (DNI N° 11.838.371) todos de esta Casa de Altos Estudios.

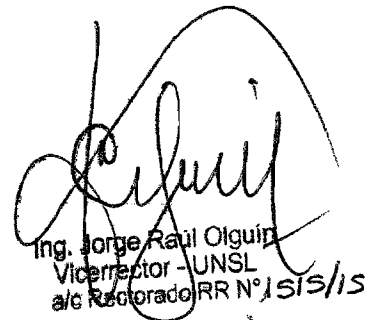
**ARTÍCULO 3°.-** Aprobar el programa del Curso de referencia, de acuerdo al **ANEXO** de la presente disposición.-

**ARTÍCULO 4°.-** Comuníquese, insértese en el Libro de Resoluciones, publíquese en el Digesto Electrónico de la UNSL y archívese.-

RESOLUCIÓN R N°  
may

**1538**

  
Dra. Alicia Marnela Patrón  
Secretaría de Posgrado  
U.N.S.L.

  
Ing. Jorge Raúl Olguín  
Vicerrector - UNSL  
a/c Rectorado RR N° 1515/15



Universidad Nacional de San Luis  
Rectorado

**ES COPIA**  
UNSAM GILBERTO SEGURA  
Director de Despacho  
UNSL

**ANEXO**

**DENOMINACIÓN DEL CURSO:** MODELADO MOLECULAR. UNA HERRAMIENTA DE LA QUÍMICA MEDICINAL PARA EL DISEÑO DE FÁRMACOS

**UNIDAD ACADÉMICA RESPONSABLE:** Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia

**CATEGORIZACIÓN:** Perfeccionamiento

**RESPONSABLE:** Dr. Ricardo Daniel ENRIZ

**CORRESPONSABLE:** Dr. Sebastián ANDUJAR

**COLABORADORES:** Dr. Francisco GARIBOTTO, Dr. Lucas GUTIERREZ, Dra. Adriana GARRO, Dr. Eduardo BORKOSWKI

**COORDINADORA:** Dra. Adriana GARRO

**CRÉDITO HORARIO:** 45 horas

**MODALIDAD DE DICTADO:** Presencial

**FECHA DE DICTADO DEL CURSO:** septiembre y octubre de 2015

**FECHA PREVISTA PARA ELEVAR LA NÓMINA DE ALUMNOS**

**APROBADOS:** Octubre de 2015

**DESTINATARIOS:** Egresados con título de grado universitario en Química, Bioquímica, Farmacia, Biología Molecular y en disciplinas afines a la temática del curso.

**LUGAR DE DICTADO:** FQByF – San Luis.

**CUPO:** 20 personas.

**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 química, física y biología. Este curso contribuye a la formación integral de tesis y estudiantes de posgrado 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.

**CONTENIDOS MÍNIMOS:** Conceptos básicos de la Química Medicinal para el desarrollo de drogas:

Cpde RESOLUCIÓN R N°

**1538**

*[Handwritten signature]*  
Ing. Jorge Raul Olguin  
Vice Rector - UNSL  
Rectorado RR N°  
15/15/15

*[Handwritten signature]*  
Dra. Alicia Marceña Frutos  
Secretaria de Posgrado  
U.N.S.L.



Universidad Nacional de San Luis  
Rectorado

**ES COPIA**  
OSCAR CULLETA SIGURA  
Director de Despacho  
UNSL

Relación estructura-actividad y estructura tridimensional de ligandos y macromoléculares. La aproximación químico-medicinal para obtener mejores drogas. Aproximaciones directas e indirectas. Métodos de la química computacional utilizados en estudios de modelado molecular. Complementariedad estereo-electrónica para la interacción droga receptor. Principios básicos del diseño de fármacos: Estudios de modelado molecular aplicando técnicas indirectas a problemas de interés en química medicinal. Estudios de modelado molecular aplicando técnicas directas. Diseño de fármacos sobre bases estructurales (SBDD). Estudios in silico. Ejemplos de un diseño racional. Inhibidores de la secreción gástrica.

**PROGRAMA:**

**TEMA 1: CONCEPTOS BÁSICOS DE LA QUÍMICA MEDICINAL PARA EL DESARROLLO DE DROGAS: RELACIÓN ESTRUCTURA-ACTIVIDAD Y ESTRUCTURA TRIDIMENSIONAL DE LIGANDOS Y MACROMOLÉCULAS.**

Acción de drogas y teoría de receptores. Aspectos funcionales y estructurales. Teoría de receptores. Interacción de Drogas con Receptores y Enzimas. Fuerzas de interacción con las cuales se unen ligandos pequeños con macromoléculas. Relación estructura-actividad (SAR) en términos de perfiles estructurales. QSAR-Correlación entre propiedades físicas y potencia biológica. Naturaleza del complejo Droga Receptor.

**TEMA 2: LA APROXIMACIÓN QUÍMICO-MEDICINAL PARA OBTENER MEJORES DROGAS. APROXIMACIONES DIRECTAS E INDIRECTAS.**

¿Qué es una estructura "líder"? ¿Cómo obtenerla? La elección de la estructura "líder". Identificación del farmacóforo. Procedimientos para la optimización de un "líder" (Técnicas de modificación molecular). Optimización de estructuras líderes de naturaleza peptídica. Aproximaciones Indirectas (SAR y QSAR). Optimización a través de conceptos químicos. Optimización vía SAR. Aspectos estratégicos de la aproximación SAR. Alcances y limitaciones. Aproximaciones Directas (técnicas de simulación molecular), docking ciego, docking sistemático y docking flexible. Técnicas de Umbrella Sampling y métodos combinados (DM/MM/MC) para obtener datos termodinámicos en los complejos ligando-receptor. Utilización de sistemas modelos reducidos para obtener datos más exactos.

**TEMA 3: MÉTODOS DE LA QUÍMICA COMPUTACIONAL UTILIZADOS EN ESTUDIOS DE MODELADO MOLECULAR**

Una 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. 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?

Cpde RESOLUCIÓN R N° **1538**

*[Handwritten signature]*  
Ing. Jorge Raúl Olguin  
Vice Rector - UNSL  
del Rectorado B.B.M.  
15/5/15

*[Handwritten signature]*  
A. Alejandra P. P. P.  
Secretaría de Posgrado  
U.N.S.L.



Universidad Nacional de San Luis  
Rectorado

ES COPIA  
OSCAR GUILLETTO SEGURA  
Director de Despacho  
UNSL

**TEMA 4: COMPLEMENTARIDAD ESTEREO-ELECTRONICA 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-Hopenheimer 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: PRINCIPIOS BÁSICOS DEL DISEÑO DE FÁRMACOS - ESTUDIOS DE MODELADO MOLECULAR APLICANDO TÉCNICAS INDIRECTAS A PROBLEMAS DE INTERÉS EN QUÍMICA MEDICINAL**

Principios básicos del diseño de drogas. Técnicas indirectas aplicadas en Química Medicinal. Estudios de correlación estructura-actividad (SAR-QSAR) y Modelado Molecular. Ejemplos de aplicación en problemas de Química Medicinal. Compuestos antifúngicos. Compuestos Antialimentarios y Estructuras peptídicas de interés biológico.

Ing. Jorge Raúl Olguin  
Vicerrector - UNSL  
a/o Rectorado RR N° 515/16

**TEMA 6: PRINCIPIOS BASICOS DEL DISEÑO DE FÁRMACOS - ESTUDIOS DE MODELADO MOLECULAR APLICANDO TECNICAS DIRECTAS. DISEÑO DE FARMACOS SOBRE BASES ESTRUCTURALES (SBDD). ESTUDIOS IN SILICO.**  
Diseño racional de fármacos. Mecanismos moleculares responsables del cuadro clínico. Determinación del blanco molecular. Creación de un modelo interactivo. Técnicas de simulación molecular. Ejemplos de aplicación en problemas de Química Medicinal. Inhibidores de la Enzima Dihidrofolato Reductasa (DHFR). Ligandos dopaminérgicos. Inhibidores del sitio catalítico de la enzima BACE1. Simulaciones de péptidos antibacterianos en membranas biológicas. El descubrimiento de drogas en la era post-genómica. Una nueva perspectiva. Ejemplo Histórico en el Diseño racional de una familia de fármacos.

Alicia Mansilla Prioretti  
Secretaria de Posgrado  
U.N.S.L.

**TEMA 7: INHIBIDORES DE LA SECRECIÓN GÁSTRICA**

Las Úlceras Pépticas: Definición, Causas, Tratamiento. Liberación del Ácido Gástrico. Antagonistas H<sub>2</sub>, Histamina y receptores histamínicos, N-Guanilhistamina, Teoría de quelación, Burinamida, Metiamida, Cimetidina: Actividad Biológica, Relación Estructura - Actividad, Metabolismo, Isómeros conformacionales. Desolvatación. El grupo nitroceteneaminal. Ranitidina, Famotidina y Nizatidina. Comparación de antagonistas H<sub>1</sub> y H<sub>2</sub>. Inhibidores de la Bomba de Protones. Las células parietales y la bomba de protones, Mecanismo de Inhibición, Metabolismo de los IBPs, Diseño de omeprazol y esomeprazol. Helicobacter pilori y el uso de agentes antibacterianos.

**PARTE PRÁCTICA**

La parte práctica de este curso consta de cinco clases:

Cpde RESOLUCIÓN R N°

1538



Universidad Nacional de San Luis  
Rectorado

~~ES COPIA~~  
OSCAR GUILLETTO SEGURA  
Director de Desarrollo  
UNSL

TRABAJO PRÁCTICO 1: Distintas Etapas en el desarrollo de nuevas drogas. Concepto de líder. Estrategias para la búsqueda de nuevos compuestos líderes. Identificación del farmacóforo de una droga. Modalidades del procedimiento de modificación molecular. Modificación de sustituyentes alquílicos. Variación molecular en series homólogas: vinílogos, y benzólogos. Concepto de isosterismo isómeros clásicos y no-clásicos. Bioisómeros y variaciones moleculares basadas en reemplazos isostéricos. Apertura y cierre de anillos. La importancia de la flexibilidad molecular y los bloqueos estéricos.

TRABAJO PRÁCTICO 2: Estudios conformacionales y electrónicos (Potenciales Electroestáticos Moleculares y orbitales de frontera) de pequeñas moléculas. Estudio conformacional y electrónico de moléculas de interés en Química Medicinal. Estudios de Relación Estructura Actividad.


TRABAJO PRÁCTICO 3: Estudios de Modelado Molecular, fundamentalmente en estudios de docking ciego y flexible utilizando distintos tipos de programas que realizan estudios de docking. Simulaciones moleculares por medio de Dinámica Molecular. Aplicaciones de los distintos tipos de campos de fuerza y los distintos tipos de DM que actualmente se utilizan (all-atoms, united atoms y Coarse-Grain). Estimaciones de la energía libre por medio de cálculos de DM utilizando los métodos LIE y MM/PBSA y Umbrella Sampling. Interacciones moleculares y simulaciones del complejo droga-receptor receptores macromoleculares y modelos reducidos. Tipos de Interacciones. Ejemplos de interés en química medicinal.


TRABAJO PRÁCTICO 4: El trabajo práctico número cuatro consiste en aplicar las técnicas de modelado molecular y métodos de cálculos moleculares vistos en los dos prácticos anteriores para el estudio de inhibidores de dehidrofolato reductasa. Este estudio completo comprende diferentes pasos, siendo los más relevantes los siguientes: selección del target molecular desde el PDB, optimización del blanco molecular seleccionado, estudio de docking molecular entre diferentes ligandos y el sitio activo de la proteína o enzima seleccionada, cálculos de energías de unión de diferentes complejos, diseño de un sistema modelo reducido, estudio de las interacciones moleculares de algún complejo mediante cálculos mecano-cuánticos y análisis electrónico de las principales interacciones mediante un análisis de BADER.

TRABAJO PRÁCTICO 5: El trabajo práctico número cinco consiste en aplicar las técnicas de modelado molecular y métodos de cálculos moleculares vistos en los dos prácticos anteriores para el estudio de ligandos de los receptores D1 y D2 de dopamina. Este estudio completo comprende diferentes pasos, siendo los más relevantes los siguientes: selección del target molecular desde el PDB, optimización del blanco molecular seleccionado, estudio de docking molecular entre diferentes ligandos y el sitio activo del receptor dopaminérgico, cálculos de energías de unión de diferentes complejos, diseño de un sistema modelo reducido, estudio de las interacciones moleculares de algún complejo mediante cálculos mecano-cuánticos y análisis electrónico de las principales interacciones mediante un análisis de BADER.

Cpde RESOLUCIÓN R N°

1538

  
Ing. Jorge Raúl Oleguin  
Vice Rector - UNSL  
a/c Rectorado RR N°  
15/15

  
Jra. Alicia Mercedes Pirrieta  
Secretaría de Posgrado  
U.N.S.L.



Universidad Nacional de San Luis  
Rectorado

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

**ES COPIA**  
OSCAR VALLEJO SEGURA  
Director de Despacho  
UNSL

Nota: Los alumnos tendrán la opción de estudiar en los trabajos prácticos sistemas o moléculas de su interés.

### 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.

### BIBLIOGRAFÍA:

- An introduction to Medicinal Chemistry, fifth edition 2013, Oxford University Press
- Calculation of Protein-Ligand Binding Affinities\* Michael K. Gilson<sup>1</sup> and Huan Xiang Zhou Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct 2007. 36:21–42 First published online as a Review in Advance on January 2, 2007
- Combining Docking and Molecular Dynamic Simulations in Drug Design Hernan Alonso, 1 Andrey A. Bliznyuk, 2 Jill E. Gready<sup>1</sup>. Med. Res. Rev., 26, No. 5, 531–568, 2006.
- Recent Progress in Molecular Dynamics Simulations of Dihydrofolate Reductase. E. Kerrigan, John; Ercikan Abali, Emine; R. Bertino, Joseph. Current Enzyme Inhibition, Volume 8, Number 2, September 2012, pp. 140-149(10)
- Molecular Modeling. Basic Principles and Applications. H. D. Höltje G. Folkers en Methods and Principles in Medicinal Chemistry vol. 5 VCH Weinheim 1996.
- The Practice of Medicinal Chemistry C.G Wermuth Academic Press Londres 1996.
- Computer-Aided Molecular Design. Theory and Applications J.Pierre Doucet and Jacques Weber (Eds) Academic Press 1996.
- New perspectives in Drug Design P. M. Dean G. Jolles and C .G. Newton Academic press 1995.
- Molecular Structure and Conformation. I. G. Csizmadia (Ed). Elsevier 1982.
- The organic Chemistry of Drug Design and Drug Action Richard B. Silverman Academic Press 1992.
- Modern Drug Research Paths to Better and safer Drugs Y. Connolly Martin, E. Kutter and V. Austel Marcel Dekker Inc. 1989.
- Molecular Electrostatic Potentials. Concepts and Applications J.S Murray, K. Sen (Eds.) Elsevier Science 1996.
- Computational medicinal Chemistry. The legacy of the past, the reality of the present and the hopes of the future R. D. Enriz J. Mol. Struct. (Theochem) 731 (2005) 163-172.
- J. J. P. Stewart, Stewart Computational Chemistry, Colorado Springs, CO, USA, <http://openmopac.net/> (2007).
- Gaussian 03 Online Manual (<http://www.gaussian.com>)
- J.B. Foresman, A. Frisch. Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods, 2 ed., 1996.

Ing. Jorge Raúl Oquín  
Vice Rector - UNSL  
a/c Rectorado RR N°  
1515/15

Dra. Alicia Marcela Primavera  
Secretaría de Posgrado  
U.N.S.L.



Universidad Nacional de San Luis  
Rectorado

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

**ES COPIA**  
JOSÉ ANTONIO SERRANO SIGURA  
Director de Gestión  
UNSL

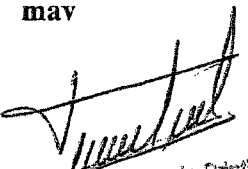
- Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, USA.
- A. Szabo, N. S. Ostlund. Modern Quantum Chemistry. McGraw-Hill, New York, 1982.
- I. G. Csizmadia. Basic Principles for Introductory Organic Chemistry. Volumes 1 and 2.  
— Quirk Press, Toronto, 1997.

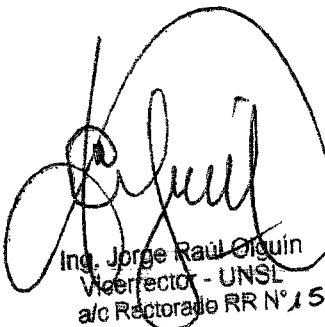
**ARANCEL:** Gratuito.

**COSTOS Y FUENTE DE FINANCIAMIENTO:** Se emplearán los recursos de infraestructura y didácticos disponibles en el Área de Farmacognosia (Cátedra de Química medicinal), además de la reserva del uso del aula de informática del Departamento de Química (Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia).

Cpde RESOLUCIÓN R N°  
mav

**1538**

  
Dra. María P. Pristola  
Secretaría de Posgrado  
U.N.S.L.

  
Ing. Jorge Raul Oiguin  
Vicerrector - UNSL  
a/c Rectorado RR N° 1515/15