



1821 Universidad de Buenos Aires

Resolución Consejo Directivo

Número:

Referencia: EX-2022-05101121- -UBA-DMESA#FCEN - POSTGRADO - Sesión
14/11/2022

VISTO:

La nota presentada por la Dirección del Departamento de Química Biológica, mediante la cual eleva la información del curso de posgrado Biología Computacional Orientada al Diseño de Fármacos para el segundo cuatrimestre del año 2022,

CONSIDERANDO:

lo actuado por la Comisión de Doctorado,

lo actuado por este Cuerpo en la sesión realizada el día 14 de noviembre de 2022,

en uso de las atribuciones que le confiere el Artículo 113° del Estatuto Universitario,

**EL CONSEJO DIRECTIVO DE LA FACULTAD
DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES**

RESUELVE:

ARTÍCULO 1°: Aprobar el dictado del curso de posgrado **Biología Computacional Orientada al Diseño de Fármacos** de 80 horas de duración, que será dictado por el Dr. Adrián Turjanski con la colaboración de los Dres. Darío Fernández Do Porto y Marcelo Martí.

ARTÍCULO 2°: Aprobar el programa del curso de posgrado **Biología Computacional Orientada al Diseño de Fármacos** que como anexo forma parte de la presente Resolución, para su dictado en el segundo cuatrimestre de 2022.

ARTÍCULO 3°: Aprobar un puntaje máximo de cuatro (4) puntos para la Carrera del Doctorado.

ARTÍCULO 4°: Establecer un arancel de (**CATEGORÍA 3**) estableciendo que dicho arancel estará sujeto a los descuentos y exenciones estipulados mediante la Resolución CD N° 1072/19. Disponer que los fondos recaudados ingresen en la cuenta presupuestaria habilitada para tal fin, y sean utilizados de acuerdo a la Resolución 072/03.

ARTÍCULO 5°: Disponer que, de no mediar modificaciones en el programa, la carga horaria y el arancel, el presente Curso de Posgrado tendrá una vigencia de cinco (5) años a partir de la fecha de la presente Resolución.

ARTÍCULO 6°: Comuníquese a todos los Departamentos Docentes, a la Dirección de Estudiantes y Graduados, a la Dirección de Movimiento de Fondos, a la Dirección de Presupuesto y Contabilidad, a la Biblioteca de la FCEyN y a la Secretaría de Posgrado con copia del programa incluida. Cumplido, pase a QBiologica#FCEN y resérvese.

ANEXO

Programa

Biología Computacional orientada al diseño de fármacos

Programa analítico del curso con Bibliografía

- 1 - Contribución de los métodos computacionales al desarrollo de nuevos fármacos: Introducción a la bioinformática orientada al desarrollo de fármacos. Estructura de Proteínas. Modelado Comparativo para estructuras de proteínas. Alpha-Fold y los algoritmos de inteligencia artificial.
- 2 - Identificación y selección de blancos usando integración genómica. Predicción de bolsillos en proteínas. Drogabilidad estructural.
- 3 - Búsqueda e identificación de compuestos tipo droga contra un blanco molecular. Comparación de compuestos por Tanimoto. Bases de datos de compuestos. Base de datos Zinc. Estimación de Rotameros y tautómeros. Selección de compuestos en base a similitud funcional.
- 4 - Métodos de Simulación computacional. Dinámica molecular. Campos de Fuerzas clásicos. Potencial de AMBER. Modelado de interacciones. Mecánica clásica. Mecánica Cuántica.
- 5 - Métodos de predicción de complejos droga-proteína. Docking Molecular. Algoritmos de Montecarlo. Búsqueda de conformaciones. Estimación de la energía de unión. Estimación de energía de solvatación. Potencial de Autodock.
- 6 - Utilización de dinámica molecular para identificación de interacciones. Teoría de Solvente inhomogéneo. Estimación de interacciones en solventes mixtos. Conceptos termodinámicos aplicados a solventes.
- 7 - Introducción a la inteligencia artificial. Uso de Machine Learning en Modelado Molecular de Drogas.
- 8 - Aplicación de Cosolventes para determinación de hot-spots de interacción proteína-ligando. Docking sesgado por sitios de solvente. Autodock-BIAS.

1. - Métodos de predicción de estructura y complejos proteína-proteína.

10 -Métodos experimentales para estimar energías de unión. Base de datos de interacciones. base de datos ChEMBL.

Bibliografía

Bioinformatics (3rd edition) Andreas D. Baxevanis, Gary D. Bader, David S. Wishart
John Wiley & Sons, 2020.

Introduction to Bioinformatics (3rd edition) Arthur Lesk. Editorial Oxford.

Molecular Docking: Shifting Paradigms in Drug Discovery Luca Pinzi and Giulio Rastelli

Int. J. Mol. Sci. 2019, 20(18), 4331; <https://doi.org/10.3390/ijms20184331>

“Target-PathoGEN: A Structural bioinformatic approach to prioritize drug targets in pathogens”. Ezequiel J. Sosa, Germán Burguener, Esteban Lanzarotti, Lucas Defelipe, Leandro Radusky, Agustín M. Pardo, Marcelo Marti, Adrián G. Turjanski & Dario Fernández Do Porto. Nucleic Acid Research, 2018 Nov 1, doi:10.1093/nar/gkx1015.

“An integrative, multi-omics approach towards the prioritization of *Klebsiella pneumoniae* drug targets.” Pablo Ivan Pereira Ramos*, Darío Fernando Do Porto* (* equal contributors), Esteban Lanzarotti, Ezequiel J. Sosa, Germán Burguener, Agustín M. Pardo, Cecilia C. Klein, Marie-France Sagot, Ana Tereza R. de Vasconcelos, Ana Cristina Gales, Marcelo Marti, Adrián G. Turjanski & Marisa F. Nicolás, Scientific Reports, 2018.

AutoDock Bias: improving binding mode prediction and virtual screening using known protein-ligand interactions. Arcon, J. P., Modenutti, C. P., Avendano, D., Lopez, E. D., Defelipe, L. A., Alessandra Ambrosio, F., Turjanski, A. G., Forli, S., and Marti, M. A., Bioinformatics, 2019. 10.1093/bioinformatics/btz152

Cosolvent-based Protein Pharmacophore for Ligand Enrichment in Virtual Screening Arcon, J. P., Defelipe, L. A. A., Lopez, E. D., Burastero, O., Modenutti, C. P., Barril, X., Marti, M. A., and Turjanski, A. G., J Chem Inf Model., 2019. 10.1021/acs.jcim.9b00371

Actividades prácticas propuestas

1. Visualización Biomoléculas. Uso de programa VMD.

En esta práctica se aprende a visualizar en 3D a las proteínas y sus interacciones con pequeñas moléculas tipo droga. En particular es importante poder analizar tanto a nivel atómico las posibles interacciones como a nivel de plegado y de estructura secundaria. Asimismo el programa VMD permite medir distancias, seleccionar subsecciones, utilizar diferentes visualizaciones e incluso ver miles de estructuras en formato de una dinámica molecular. El objetivo de la práctica es reforzar el conocimiento estructural y aprender a analizar las interacciones que será el primer paso para las prácticas subsiguientes.

2. Identificación de blancos moleculares usando Target Pathogen y servidores web.

El objetivo de esta práctica es poder integrar las diferentes características que hacen a que una proteína sea un buen blanco para el desarrollo de drogas. Se parte del genoma de un patógeno y de todas las estructuras de todos los genes de ese patógeno. El servidor web cuenta con información específica de cada gen, incluyendo bolsillos de unión a drogas, sitios catalíticos, función proteica, caminos metabólicos, drogabilidad entre muchos. En esta práctica el alumno aprende sobre la integración de datos, el filtrado de características y la priorización de blancos moleculares.

3. Búsqueda e identificación de compuestos tipo droga contra un blanco molecular. LigQ

En esta práctica el objetivo es el manejo de moléculas tipo droga y la información referente a ellas para vincularlas a un blanco proteico en base a las posibles interacciones que puede realizar. En la práctica aprenden sobre los diferentes formatos de representación de drogas, las bases de datos de interacciones drogas proteínas, los bolsillos de interacción y el filtrado de compuestos tipo drogas para el armado de librerías para el docking molecular.

4. Dinámica molecular: Análisis y visualización

En esta práctica el objetivo central es los alumnos se familiaricen con el concepto de dinámica molecular en proteínas. Puedan visualizar cambios conformacionales y a caracterizarlos en función del tiempo. En particular poder seguir los cambios en las interacciones tanto entre aminoácidos, como aminoácidos y proteínas. En esta

práctica profundizarán el manejo del programa VMD y aprenderán a calcular series temporales para caracterizar la dinámica molecular de proteínas.

5. Docking de ligandos

El objetivo de esta práctica es el manejo de resultados de simulaciones de docking virtual de compuestos tipo droga con una proteína. Los métodos de docking terminan con archivos de conformaciones de drogas con una proteína y valores de la energía de interacción. Ese volumen de información debe ser analizado e interpretado para poder obtener resultados útiles. En la práctica analizarán los resultados de simulaciones de Docking con el programa Autodock y lo visualizarán con el programa VMD.

6. Identificación de hot spots: WatClust

El objetivo es la identificación de Hot Spots mediante dinámica molecular requiere el análisis de simulaciones de dinámica molecular en solventes acuosos y la determinación de lugares con alta densidad de agua y la caracterización de donores y aceptores de puente hidrógeno. Estos hot spots se pueden obtener con un plugin del programa VMD y un análisis pormenorizado de resultados de dinámica molecular proteica en solvente explícito esta información se usará en la práctica subsiguiente para el docking sesgado. Los alumnos podrán analizar una dinámica y estimar la energía y la ubicación de hot spots.

7. Docking Sesgado uso de Autodock Bias.

El objetivo de esta práctica es el manejo del programa de Docking Autodock y la inclusión de los hot spots para la mejora en el docking. Los hot spots ya fueron determinados en la práctica anterior. En esta práctica se realizará un docking normal y un docking sesgado para comparar los resultados y comprender el efecto de los hot spots y la mejora en la determinación de las interacciones droga proteína.

8. Bases de datos, manejo de chembl.

Los resultados de identificación virtual de blancos y de compuestos tipo droga que se unen a una proteína requieren de su comparación y análisis con datos experimentales. El objetivo de esta práctica es comprender y manejar la base de datos chembl que integra la información experimental que da evidencia de una interacción droga proteína y de la

energía de dicha interacción. Esto permite no solo validar los métodos computacionales sino estimar las ventajas y desventajas de estos.