

Córdoba, 25 de Julio de 2018.

Señor Decano de la
Facultad de Ciencias Químicas
Prof. Dr. Gustavo Chiabrando
S _____ / _____ D

Me dirijo a Ud. a los fines de solicitar la autorización correspondiente para el dictado de un Curso de Posgrado según las características que se mencionan a continuación:

1. NOMINACION DEL CURSO:

“Bioinformática Aplicada a Productos naturales: Identificación de potenciales blancos de interacción con importancia farmacológica”

2. CATEGORIA DEL MISMO: (Marcar lo que corresponda)

I Doctorado
 Formación Específica () Formación General

II Maestría

III Formación Superior
() Actualización () Especialización
(x) Profundización

IV Otros (Especificar)
.....

3. CARACTERISTICAS DEL CURSO:

() Teórico (x) TeóricoPráctico* () Práctico
() A Distancia () Otros (especificar)

* Indicar si se dictarán Seminarios o si se realizarán Tareas Prácticas: Se realizarán Tareas prácticas computacionales.

4. DIRECTOR Y/O COORDINADOR:

Directora: María Gabriela Ortega
Grado o Título: Doctora en Ciencias Químicas
Cargo: Profesora Adjunta (DS)
Investigadora Adjunta IMBIV-CONICET
Institución: Facultad Ciencias Químicas. UNC

Directora: Margot Paulino-Zunini
Grado o Título: Doctora en Química
Cargo: Profesora titular Catedrática-Centro de Bioinformática Estructural

Institución: DETEMA, Facultad de Química, UdelaR, Montevideo, Uruguay.

5. COLABORADOR/ES:

Dra. María Daniela Santi

Grado o Título: Doctora en Ciencias Químicas

Cargo: Becaria Postdoctoral IMBIV-CONICET

Institución: Facultad Ciencias Químicas. UNC

Dr. Marcelo Puiatti.

Grado o Título: Doctor en Ciencias Químicas

Cargo: Profesora Adjunta (DS)

Investigador Adjunto INFIQ-CONICET

Institución: Facultad Ciencias Químicas. UNC

6. PROGRAMA A DESARROLLAR:

OBJETIVOS: (Orientar hacia quiénes va dirigido):

El objetivo específico de la estancia planteada es el dictado de un Curso teórico-práctico a través del cual, los profesionales asistentes puedan adquirir conocimientos en cuanto al empleo de herramientas computacionales *in silico*, quedando sujeto a un estudio del estado de arte de estas herramientas, para la identificación de posibles dianas (blancos o targets biomoleculares) de importancia farmacológica que expliquen la acción de compuestos bioactivos de origen natural o semisintético.

Programa teórico

Tema 1: Los Productos Naturales como fuente bioactiva.

-Generalidades. Metabolitos secundarios obtenidos de plantas. Grupos químicos de metabolitos secundarios. Características. Potencial Bioactivo. Estrategias para el estudio de productos naturales.

Tema 2: Modelado Molecular.

Superficie de Energía Potencial. Espacio conformacional. Mecánica Molecular. Campos de Fuerza.

Tema 3: Bioinformática Estructural.

Bases de datos. Análisis y visualización de estructuras de proteínas y otras biomoléculas. Predicción de estructura secundaria y terciaria. Modelados de homología.

Tema 4: Estrategias de modelado molecular.

Dinámica Molecular. "Docking" molecular. Ajuste inducido de ligandos a proteínas. Herramientas de QSAR en productos naturales.

Tema 5: Estudios de productos naturales en Modelado molecular

- Estudios en este tipo de modelos: COXII (Ciclooxigenasa II), COXI (Ciclooxigenasa I), XO (Xantina Oxidasa), Tyr (Tirosinasa), Ache (acetilcolinesterasa).
- Estudios en modelado molecular de productos naturales como inhibidores de estas enzimas.

Tema 6: Anclaje Reverso y su utilización en Productos Naturales

- Importancia de la bioinformática estructural en el proceso del descubrimiento de targets farmacológicos de productos naturales.
- Metodología para la identificación de potenciales blancos de interacción de productos naturales mediante herramientas *in silico*.
- Ejemplos de aplicación. Estudios con Carotenoides y fenoles.

Programa práctico

- 1) Empleo de servidores de acceso libre como PharmMapper (<http://lilab.ecust.edu.cn/pharmmapper/>) y TargetHunter (<http://www.cbligand.org/TargetHunter/>).
- 2) Selección de proteínas target farmacológicos recurriendo a distintas fuentes de anotación funcional y de interacción proteína-proteína (Gene Ontology, STRING, KEGG).
- 3) Estudios de Modelado de Molecular de targets farmacológicos empleando Programas libres.

Bibliografía:

- [1] Lloyd DG, Golfis G, Knox AS, Fayne D, Meegan MJ, Oprea TI, Oncology Exploration: Charting Cancer Medicinal Chemistry Space, Drug Discov Today. 2006; 11(3-4):149-159. [2] Knox AS, Meegan MJ, Carta G, Lloyd DG, Considerations in Compound Database Preparations Hidden Impact on Virtual Screening Results, J Chem Inf Model. 2005; 45(6):1908-19 [3] Dean PM, Lloyd DG, Todorov NP. De novo drug design: integration of structure-based and ligand-based methods. Current Opinion in Drug Discovery and Development. 2004; 7(3):347-353 [4] Lloyd DG, Buenemann CL, Todorov NP, Manallack DT, Dean PM. Scaffold hopping in de novo design - ligand generation in the absence of receptor information. Journal of Medicinal Chemistry, 2004; 47(3):493-96 [5] Howarth J, Lloyd DG. Redox systems as conduits for antimalarial compounds Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2001; 47: 122-124 [6] H. Cerecetto, R. Di Maio, M. Gonzalez, M. Risso, G. Sagrera, G. Seoane, A. Denicola, G. Peluffo, C. Quijano, A. O. M. Stoppani, M. Paulino, C. Olea-Azar, M. A. Basombrío. Synthesis and anti-trypanosomal evaluation of E-isomers of 5-nitro-2 furaldehyde and 5-nitrothiophene-2- carboxaldehyde semicarbazone derivatives. Structure-activity relationships. Eur. J. Med. Chem. 35 2000; 343-350. [7] A.O.M. Stoppani, S. Gojman, M. Dubin, S.H. Fernández Villamil, M.P. Molina Portela, A.M. Biscardi, M. Paulino Trends in comparaty Biochem. And Physiol. 2000; 7, 1-16. Cytotoxicity of lipophilic onaphthoquinones: structure-activity relationships., [8]

Iribarne, F.; Paulino, M.; Aguilera, S.; Murphy, M.; Tapia, O. Docking and molecular dynamics studies at trypanothione reductase and glutathione reductase binding sites. *J. Mol. Model.*, 2002; 8(5), 173. [9] Paulino, M., Iribarne, F., Hansz, M., Hikichi, N., Vega, M., Seoane, G., Cerecetto, H., Di Maio, R., Caracelli, I., Zukerman-Schpector, J., Olea, C., Stoppani, A.O.M., Berriman, M., Fairlamb, A.H. and Tapia, O. Computer assisted design of potentially active anti-trypanosomal compounds. *J. Mol. Struct. (TEOCHEM)*, 2002; 584, 95-105. [10] M. Paulino, F. Iribarne, M. Dubin, S. Aguilera-Morales, O. Tapia and A. O.M. Stoppani. The chemotherapy of Chaga's disease: An overview. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 5, 2005; 499-519. [11] CARRARO, R. ; BÚA, J. ; RUIZ, A.; PAULINO, M. Modelling and study of cyclosporin A and related compounds complexes with a Trypanosoma cruzi cyclophilin. *Journal of molecular graphics & modelling*, 2007; 26, 48-61. [12] PAULINO, M. IRIBARNE, F. AGUILERA, S.; TAPIA, O.; Interaction energies of nitrofurans with trypanothione reductase and glutathione reductase studied by molecular docking. *Journal of Molecular Structure Theochem*, 2007; 818: 7-22, [13] PAULINO, M. ALVAREDA, E.M.; DENIS, P. A. ; BARREIRO, E. J.; SPERANDIO DA SILVA, G. M. ; DUBIN, M. ; GASTELLÚ, C. ; AGUILERA, S.; TAPIA, O. Studies of Tripanocidal (Inhibitory) Power of Naphthoquinones: Evaluation of Quantum Chemical Molecular Descriptors for Structure-activity Relationships. *European Journal of Medical Chemistry*, 2008 [14] *Structural Bioinformatics (Methods of Biochemical Analysis)* . 2009. Jenny Gu, Philip E. Bourne [15] *Free Energy Calculations: Theory and Applications in Chemistry and Biology (Springer Series in Chemical Physics)*. 2007. Christophe Chipot (Editor), Andrew Pohorille (Editor).[16] Carvalho, D., Paulino, M., Polticelli, F., Arredondo, F., Williams, R. J., & Abin-Carriquiry, J. A. Structural evidence of quercetin multi-target bioactivity: A reverse virtual screening strategy. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2017; 106: 393–403. Santi, M. D., Paulino Zunini, M., Vera, B., Bouzidi, C., Dumontet, V., Abin-Carriquiry, A., Ortega, M. G.. Xanthine oxidase inhibitory activity of natural and hemisynthetic flavonoids from *Gardenia oudiepe* (Rubiaceae) in vitro and molecular docking studies. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2018:143, 577–582.

LECTADO DE CLASES

Prof. Dra. Ma. Gabriela Ortega. **Fac. Ciencias Químicas. UNC, IMBIV-CONICET.** TEMA 1

Prof. Dra. Margot Paulino-Zunini. **Fac. Química. Udelar.** TEMA 3, 4 y 6. Actividad Práctica N° 1 y 2.

Dr. Marcelo Puiatti. **Fac. Ciencias Químicas. UNC.** Tema 2, 3 y 4. Actividad Práctica N°3

Dra. Ma. Daniela Santi. **Fac. Ciencias Químicas. UNC, IMBIV-CONICET.** Tema 2. Actividad Práctica N° 1 y 2.

Metodología de evaluación

(X) Obligatoria () Optativa () Sin evaluación

7. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Fecha de iniciación: 10/12/18

Fecha de finalización: 14/12/18

Fecha límite de inscripción: 7/12/18

Nº total de horas: 30 horas

Nº de alumnos que se estima asistirán al curso: 10 alumnos

Nº máximo de alumnos admitidos: 30 alumnos

Arancel:

Profesionales: \$ 1200

8. OTROS:

Inscripción: Área de Posgrado Edificio Integrador. Facultad de Ciencias Químicas, U.N.C., Haya de la Torre y Medina Allende. Ciudad Universitaria. Teléfonos: 4344973/74/75/76. Horario: 8:30 a 12:30 hs.

Firma de los responsables

El dictado del curso aquí propuesto cuenta con el aval del Departamento de Ciencias Farmacéuticas.

Firma del Director de Departamento

Aclaración