

- 1) Elaboración de guiones organizados por bloques de complejidad creciente en los que se aborden objetivos de aprendizaje concretos, que se explicarán en los mismos mediante videos, textos o audios.

El guión general se encuentra en la siguiente dirección, que se ha puesto a disposición de los alumnos en la página de la asignatura en Studium desde el comienzo del curso (septiembre de 2023):

https://quifar.usal.es/DOCENCIA/QF1/QF1_syllabus.htm



**Grupo de diseño, síntesis y evaluación
de antitumóricos y otros antitumorales**

LA ESTRUCTURA QUÍMICA EN EL DISEÑO DE FÁRMACOS

ESTRUCTURA DE FÁRMACOS, DIANAS y COMPLEJOS

1.- Forma, tamaño y volumen de los fármacos

I y II 	III 	IV 
Metilciclohexano	Limoneno Conformaciones	Benzodiazepina

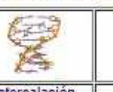
2.-Dianas

IV y V

ADN B 	Hélice α 	Lámina β 	Lazos 
--	--	---	---

3.-Complejos Fármaco Diana

V

Covalente 	Intercalación 	Surco menor 
--	--	---

V

Receptor estrogénico 	DHFR 	CRBN 
---	---	--

Eval



Grupo de diseño, síntesis y evaluación
de antitumóricos y otros antitumorales

PROYECTO DE INNOVACIÓN DOCENTE

ID2023/224

VIENDO LO INVISIBLE Y MANIPULANDO LO INTOCABLE: MODELOS MOLECULARES VIRTUALES PARA LA DOCENCIA DE QUÍMICA FARMACÉUTICA

Original idea and design: Rafa Peláez

- 1) **Bloque I:** Explicación de las herramientas y su uso, con ejemplos muy sencillos de asignaturas previas que los estudiantes conocen, haciendo especial énfasis en los aspectos estructurales que deben observar y la forma más adecuada de ejecutarlos. Para ello se implementarán guiones interactivos que ilustren las formas de interaccionar con los recursos para conseguir los objetivos perseguidos. La evaluación en este bloque servirá como punto de referencia para evaluar los progresos a medida que avanza el PI. También se implementará un sistema de encuesta de los

estudiantes para obtener retroalimentación sobre los recursos, que se utilizarán para mejorar las herramientas y que se utilizarán en todos los bloques subsiguientes. A lo largo de todos los bloques se utilizarán modelos moleculares reales para posibilitar una comparación con las herramientas digitales, ya que la combinación de ambos facilita la comprensión de ambos por los estudiantes y la apreciación objetiva de las mayores posibilidades de las herramientas digitales, pero también de su mayor complejidad y facilidad de malinterpretación.



<https://quifar.usal.es/DOCENCIA/QF1/MeCyHex.htm>

Se ha seleccionado el metilciclohexano para ilustrar el manejo de la herramienta, al ser la estructura y conformaciones del ciclohexano muy estudiadas en Química Orgánica I. La pantalla de Jsmol permite rotar, cambiar el tamaño y desplazar la molécula. Los botones a la derecha permiten cambiar la **Vista** de la molécula: Inicial, bolas y palos, alambres y cpk.

La evaluación en este bloque consistió en la apreciación del volumen del metilciclohexano en los modelos cpk y la comparación con los alambres y los modelos de palos y bolas. Los modelos virtuales se comparan con modelos 3D físicos. Los alumnos destacan la mejor comprensión de las representaciones de silla cuando pueden manipular los modelos 3D virtuales y si es simultáneamente con modelos físicos, todavía mejor. Las disposiciones axiales y ecuatoriales se perciben muy satisfactoriamente por los alumnos. El manejo de los modelos físicos resulta más intuitivo en las conformaciones más inestables, ya que es posible "sentir" la tensión y la relajación que experimenta el sistema al alcanzar las conformaciones más estables.

Para evaluar la utilidad de los modelos se pregunta a los estudiantes por la similitud entre el ciclohexano y el benceno. El uso de modelos cpk y la mejor percepción de la forma y el volumen molecular se traduce en una mejor apreciación de su similitud, que no es para nada evidente con los modelos físicos ni virtuales de alambres o palos y bolas. Para mejorar la herramienta se decide separar en el futuro este apartado del análisis conformacional del metilciclohexano (que se describe a continuación) e incluir benceno superpuesto para su comparación directa.

<https://quifar.usal.es/DOCENCIA/QF1/MeCyHex.htm>

VISUALIZACIÓN MOLECULAR

Metil ciclohexano

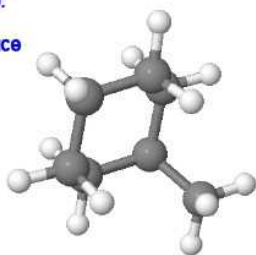
Los modelos moleculares permiten percibir la "estructura" de las moléculas. Se utilizan para comprender qué disposiciones adoptan (forma de las moléculas) y cómo interaccionan entre ellas (complejos moleculares, como los complejos de los fármacos con sus dianas, cuya formación se considera que originan la acción de los mismos).

Representa en 2D el metilciclohexano. ¿Cuántas formas puede presentar?

Utilizando las visualizaciones moleculares siguientes, representa las posibilidades en 2D.

Las distintas formas, ¿cómo de diferentes son?

Modelo interactivo:
Rota,
Amplía/reduce
Traslada

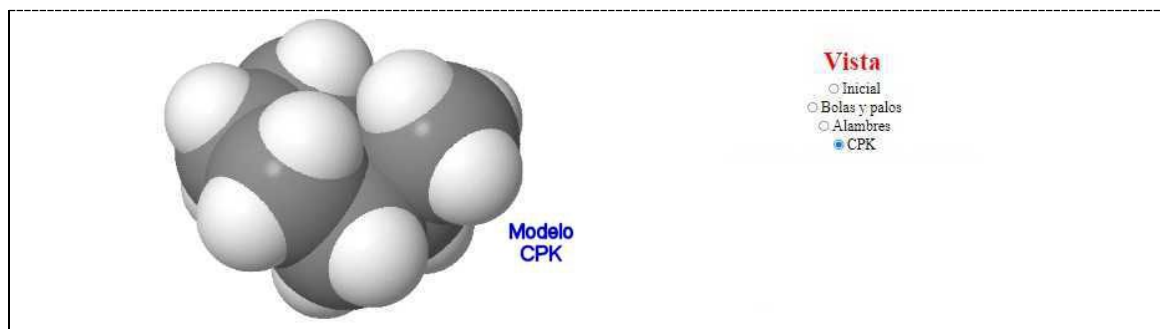


Cambio de Representación

Vista

- Inicial
- Bolas y palos
- Alambres
- CPK





2) **Bloque II:** Aspectos básicos de la estructura de fragmentos moleculares que forman parte de la estructura de los fármacos. En este bloque se abordará la estructura de fragmentos que forman parte de numerosos fármacos y moléculas biológicas, como los anillos aromáticos y heteroaromáticos, los hidrocarburos y los sistemas alicíclicos y los heterociclos saturados. Se introducirán las representaciones en 1, 2 y 3D, las formas de interconvertirlas y su diferente utilidad para la comprensión de la estructura y de los conceptos de la química farmacéutica, que se utilizarán en los bloques siguientes. Se mostrarán píldoras que resalten la importancia de los elementos en la actividad de fármacos concretos, para incentivar a los estudiantes y que se incluirán en todos los bloques subsiguientes.

Se comienza con el metilciclohexano utilizado para familiarizar a los estudiantes con la herramienta (Bloque I): <https://quifar.usal.es/DOCENCIA/QF1/MeCyHex.htm>

VISUALIZACIÓN MOLECULAR

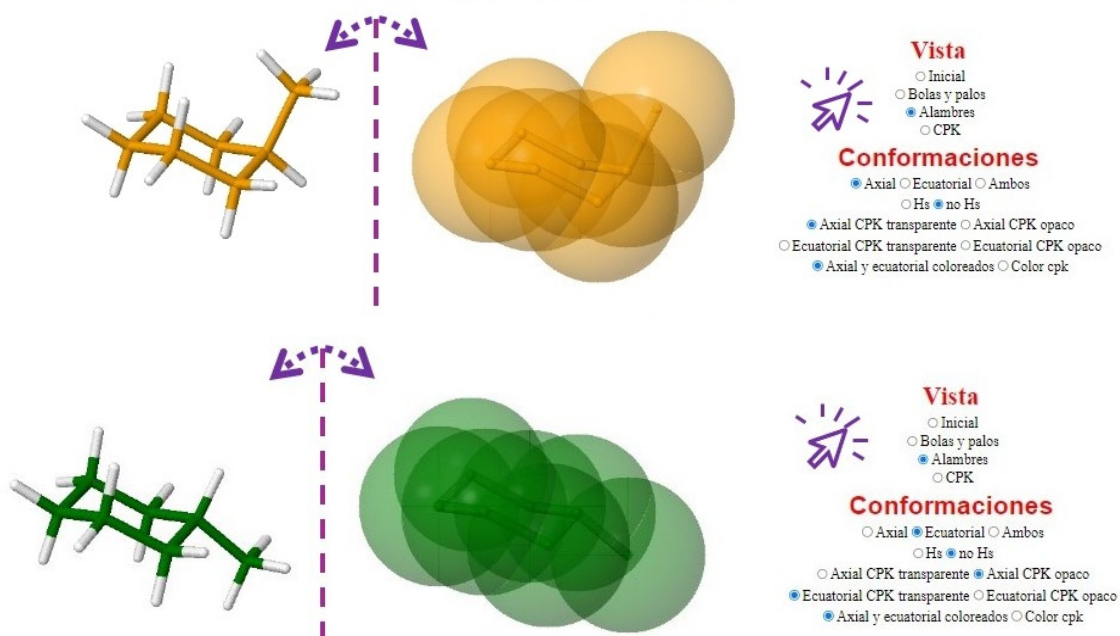
Metil ciclohexano

Los modelos moleculares permiten percibir la "estructura" de las moléculas. Se utilizan para comprender qué disposiciones adoptan (forma de las moléculas) y cómo interaccionan entre ellas (complejos moleculares, como los complejos de los fármacos con sus dianas, cuya formación se considera que originan la acción de los mismos).

Representa en 2D el metilciclohexano. ¿Cuántas formas puede presentar?

Utilizando las visualizaciones moleculares siguientes, representa las posibilidades en 2D.

Las distintas formas, ¿cómo de diferentes son?



En la página se plantean preguntas a los estudiantes que deben responder para demostrar la correcta comprensión de los conceptos planteados. Se aprecia la dificultad para comprender el cambio conformacional, aspecto que mejora al manipular modelos físicos simultáneamente, ya que permiten

seguir la conversión de forma progresiva. Se plantea introducir en la herramienta una nueva página con los puntos intermedios para facilitar la comprensión de las transformaciones.

En este apartado se aborda el concepto de conformación y se plantea la diferencia con configuración. El modelo 3D facilita la comprensión de la diferencia, complementado con la representación 2D que se les solicita y con la que están más familiarizados. Sobre la estructura 2D correctamente interpretan y asignan las posibles disposiciones, pero en el modelo 3D les resulta más complicado, lo que evidencia que memorizan el concepto, pero tienen dificultad en comprenderlo. Los modelos interactivos facilitan esta comprensión y les ponen de manifiesto la mayor complejidad conceptual de la situación.

La estructura de fragmentos que forman parte de numerosos fármacos y moléculas biológicas, como los anillos aromáticos y heteroaromáticos y heterociclos saturados se han abordado a continuación en <https://quifar.usal.es/DOCENCIA/QF1/Diazepam.htm>. En ella se comienza con una píldora sobre el Diazepam y su uso como fármaco. Se aplica la nomenclatura sistemática de fármacos para que los estudiantes representen su estructura 2D. Sobre la estructura 2D se les pide que hagan una predicción de las posibilidades estructurales y de la relación existente entre ellas. En la visualización 3D interactiva los estudiantes pueden comprobar si sus propuestas eran correctas. Se introduce en este apartado un elemento adicional, la información estructural del complejo de rayos X del diazepam con su receptor. La herramienta proporciona una superposición de las estructuras 3D de las conformaciones con la estructura de rayos X. Esta predicción de la conformación activa permite a los estudiantes comprender mejor los temas de modelado molecular, en especial el tema de análisis conformacional y de la selección de conformaciones activas.

VISUALIZACIÓN MOLECULAR

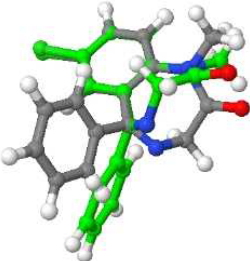
Diazepam

Las [1,4]benzodiazepinas son una clase de fármacos psicotrópicos con actividad ansiolítica, sedante, hipnótica, miorrelajante... El Diazepam (Valium®) es una [1,4]benzodiazepina con actividad relajante muscular.

El Diazepam es la 7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin 2-ona. Representáala en 2D. ¿Cuántas formas puede presentar?

Utilizando las visualizaciones moleculares siguientes, representa las posibilidades en 2D.

Las distintas formas, ¿cómo de diferentes son?

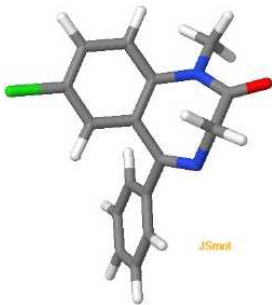


Vista

- Inicial
- Bolas y palos
- Alambres
- CPK

Conformaciones

- ☒ Conf 1 ☒ Conf 2 ☐ XRay
- ☒ Coloreadas ☐ cpk
- ☒ Con H ☐ No



Vista

- Inicial
- Bolas y palos
- Alambres
- CPK

Conformaciones

- ☒ Conf 1 ☐ Conf 2 ☐ XRay
- ☐ Coloreadas ☒ cpk
- ☒ Con H ☐ No

Otros sistemas diferentes de los analizados se ha decidido postponerlos para el momento en que se aborden las dianas de los fármacos y los complejos fármaco - diana, ya que aparecen en ellos y permiten analizarlos en contexto. Además, al no disponer de la licencia de Spartan al no conseguir financiación el proyecto no fue posible generar modelos interactivos que incorporaran los orbitales moleculares en las páginas. Esto habría permitido una mejor comprensión de los sistemas aromáticos y heteroaromáticos por los estudiantes. Las dificultades encontradas en la comprensión de conceptos menos complejos planteó además que podrían encontrarse problemas de tiempo para su desarrollo adecuado. Como mejora futura del proyecto se plantea el desarrollo de este aspecto concreto. En el proyecto actual se ha optado por utilizar los bloques en que aparecen estos tipos de compuestos para analizarlos y abordar la estructura desde un punto de vista fenomenológico, analizando la geometría en 3D y asignándoles estructuras 2D acordes.

3) Elaboración de las herramientas del Bloque III: Se abordarán aspectos estructurales cuya apreciación es más difícil o sutil. Se abordarán los isómeros, con ejemplos de fármacos conocidos de estructura más simple y moléculas biológicas relevantes como azúcares y aminoácidos, lípidos, bases nitrogenadas, nucleósidos y nucleótidos que los estudiantes conocen de asignaturas previas pero cuya comprensión estructural es compleja. Estos elementos y los de los bloques anteriores podrían también ser de gran utilidad para la docencia de asignaturas como bioquímica y las químicas orgánicas, tanto de farmacia como de otras titulaciones.

En un primer paso (<https://quifar.usal.es/DOCENCIA/QF1/Limoneno.htm>) se aborda el concepto de estereoisomería configuracional sobre el limoneno, terpeno de origen natural que junto con otras sustancias da olor a los cítricos y tiene importancia económica en perfumería y alimentación. Se utilizan píldoras para evidenciar la relación entre el mecanismo molecular del olor y de la acción de los fármacos para que los estudiantes comprendan que los conceptos a adquirir son válidos para la química farmacéutica.

VISUALIZACIÓN MOLECULAR

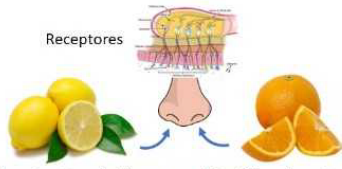
Limoneno

El limoneno es uno de los compuestos responsables del aroma de naranjas y limones. Hay dos enantiómeros del limoneno.

En numerosas fuentes se ha atribuido el olor de las naranjas a un enantiómero y el de los limones al otro, pero esta afirmación no es cierta, ya que sólo el isómero *R* presenta el característico aroma de los cítricos (para lo que se usa en perfumería y alimentación en grandes cantidades). El otro isómero, que se encuentra en concentraciones muy inferiores, presenta un aroma más discreto (es menos potente) a menta.

[Las imágenes especulares del limoneno](#)

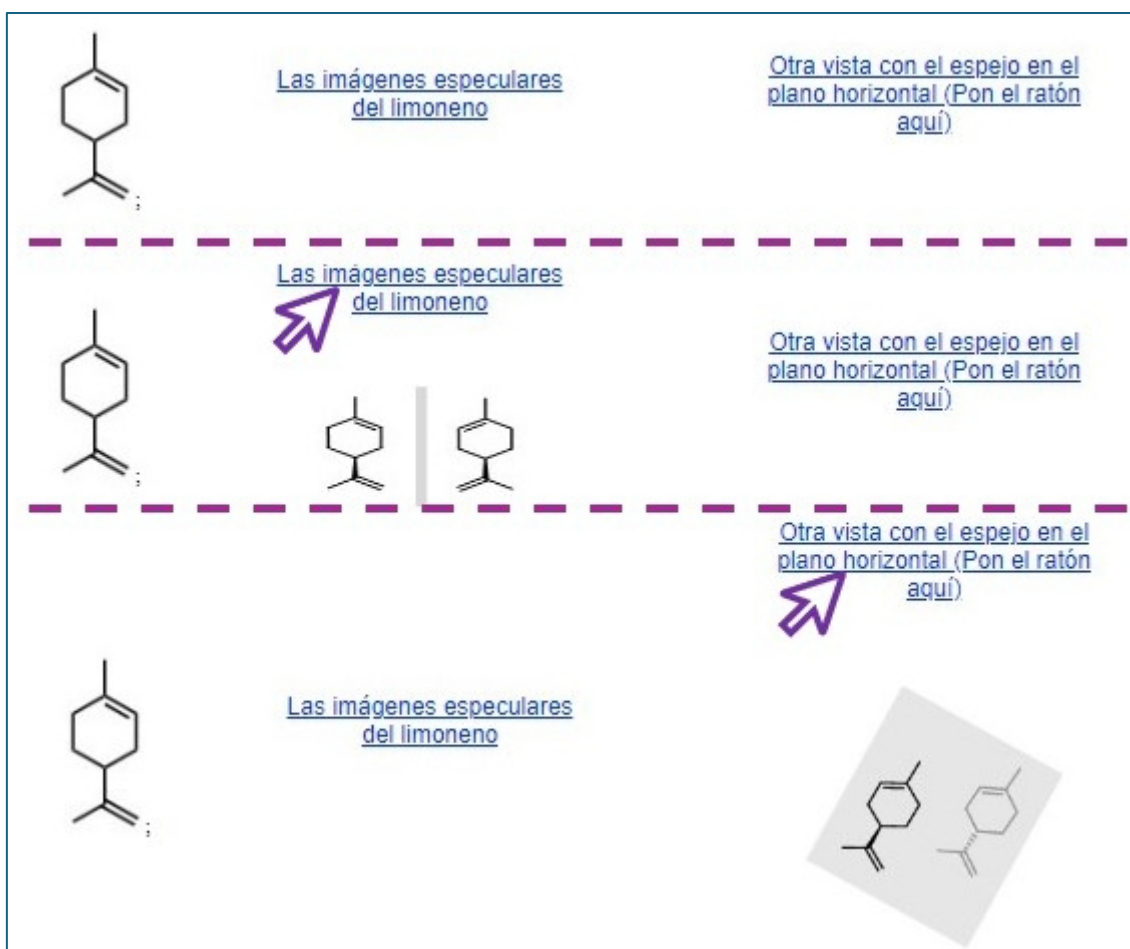
[Otra vista con el espejo en el plano horizontal. \(Pon el ratón aquí\)](#)



Esta es la estructura del limoneno. Identifica el centro quiral y representa los dos isómeros de forma que se haga patente que son imágenes especulares una de la otra. Nuestros receptores del olfato son capaces de diferenciar ambos isómeros. ¿Justificará la diferencia observada las estructuras 3D de los isómeros del limoneno?

Los estudiantes encuentran especialmente interesante el hecho de que en numerosas páginas web, pero también en libros de texto e incluso publicaciones científicas se indique incorrectamente que los isómeros del limoneno son responsables del olor diferente de limones y naranjas. Esto permite desarrollar su espíritu crítico y fomentar la verificación de las fuentes de información.

Se continúa proporcionando la estructura 2D del limoneno a los estudiantes y se les pregunta a cuántas moléculas diferentes representa esa estructura 2D. Se observa que la mayoría de los estudiantes no son capaces de determinarlo, ni siquiera en 2D. Y si lo hacen, están muy inseguros sobre su propia decisión. En ningún caso tienen claro el tipo de situación a la que se enfrentan. En la propia página se les proporciona una forma de autocorrección, ya que al pasar el ratón sobre el enlace que indica las vistas de imágenes especulares en dos planos perpendiculares, el perpendicular a la pantalla y el paralelo a la pantalla. La dificultad para comprender el concepto es evidente, puesto que más del 50% de los estudiantes no comprenden fácilmente la relación entre los modelos 2D de las imágenes especulares ni la relación entre las dos parejas de estructuras 2D mostradas en las 2 imágenes especulares representadas. Los modelos físicos no son de gran ayuda en este caso ya que requieren de una correcta colocación en 3D, requiriendo bastante tiempo y probablemente sólo funcionando si ya se ha comprendido previamente el concepto.



Mediante modelos virtuales interactivos se procede a facilitar la comparación de los enantiómeros en 3D, representados de forma que se haga patente su relación de imágenes especulares (con el espejo en el plano perpendicular a la pantalla). La comparación de los modelos y la posibilidad de manipularlos a voluntad permite a los estudiantes analizar similitudes y diferencias y mejora netamente la comprensión del fenómeno.

Limoneno

Las siguientes estructuras 3D son las conformaciones de los isómeros del limoneno, ¿a qué corresponden las distintas conformaciones?

¿Con cuál de las de antes se corresponden?

Oriéntalas para que te faciliten visualizar que son imágenes especulares

¿Podrías hacer una representación en 2D?

Isómero 1

○ Inicial ○ Sin H ● Con H

Conformaciones

S1 0 kcal/mol
● Tubos ○ Bastones ○ CPK ○ no

S2 0,77 kcal/mol
○ Tubos ○ Bastones ○ CPK ● no

S3 4,0 kcal/mol
○ Tubos ○ Bastones ○ CPK ○ no

S4 5,1 kcal/mol
○ Tubos ○ Bastones ○ CPK ● no

S5 9,7 kcal/mol
○ Tubos ○ Bastones ○ CPK ○ no

S6 13,3 kcal/mol
○ Tubos ○ Bastones ○ CPK ● no



JSmol

Isómero 2

○ Inicial ○ Sin H ● Con H

Conformaciones

S1 0 kcal/mol
● Tubos ○ Bastones ○ CPK ○ no

S2 0,77 kcal/mol
○ Tubos ○ Bastones ○ CPK ● no

S3 4,0 kcal/mol
○ Tubos ○ Bastones ○ CPK ○ no

S4 5,1 kcal/mol
○ Tubos ○ Bastones ○ CPK ● no

S5 9,7 kcal/mol
○ Tubos ○ Bastones ○ CPK ○ no

S6 13,3 kcal/mol
○ Tubos ○ Bastones ○ CPK ● no



JSmol

Como elemento de complejidad adicional se incorporan las conformaciones de los dos isómeros, también imágenes especulares entre ellas, de modo que los alumnos pueden realizar varios ejercicios de análisis, reforzar los conocimientos adquiridos y mejorar su concepción de la estructura 3D. La superposición de las conformaciones de cada isómero permite a los estudiantes comprender la forma dinámica de cada una de las estructuras y con la información de estabilidad comprender la contribución de cada una de ellas a las propiedades de la molécula, incluyendo la actividad biológica.

En este sentido, el conocimiento que los estudiantes tienen sobre los requerimientos de las moléculas para producir sensaciones olfativas es muy útil.

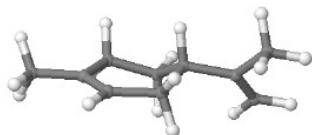
Una herramienta adicional en la que los dos enantiómeros se representan superpuestos en vez de separados permite a los alumnos compararlos y analizar cómo interaccionarían con receptores. Satisfactoriamente, bastantes alumnos llegan a la conclusión de que las diferencias entre enantiómeros son sutiles y por tanto que la diferencia en actividad biológica puede deberse a formas más diferentes en 3D, lo que implica una presunción razonable sobre las interacciones con la diana. El análisis de las conformaciones realizado anteriormente por separado es muy útil en esta etapa más compleja.

Para visualizar cuánto se parecen/diferencian, es útil superponer las estructuras en vez de tener los dos modelos por separado.

Para hacerte una idea del tamaño real que ocupan, usa los modelos CPK, ya que los de tubos dan una idea engañosa de la forma.

¿Te parece que las estructuras son suficientemente diferentes para que su actividad biológica sea tan diferente?

¿Explicarían mejor otras conformaciones esta diferencia?



JSmol

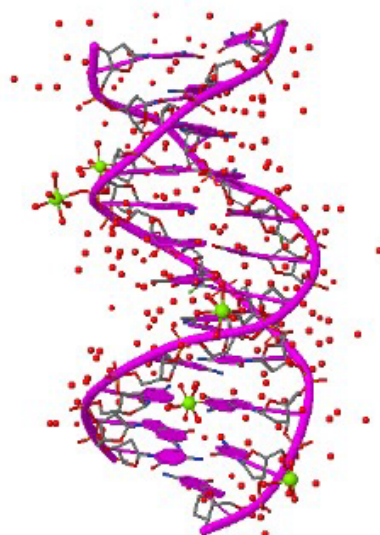
- Vista**
- ☒ Inicial
 - ☐ Bolas y palos
 - ☐ Alambres
 - ☐ CPK
 - ☒ Con H ☐ No
 - ☒ Opacos ☐ Transparentes
- Conformaciones**
- ☒ R y S ☐ R ☐ S
 - ☒ R1 0 kcal/mol
 - ☐ R2 0,77 kcal/mol
 - ☐ R3 3,95 kcal/mol
 - ☐ R4 5,10 kcal/mol
 - ☐ R5 9,70 kcal/mol
 - ☐ R6 13,25 kcal/mol
 - ☐ S1 0 kcal/mol
 - ☐ S2 0,77 kcal/mol
 - ☐ S3 3,95 kcal/mol
 - ☐ S4 5,10 kcal/mol
 - ☐ S5 9,70 kcal/mol
 - ☐ S6 13,26 kcal/mol
 - ☒ Con H ☐ No

Otra página en la que desarrolla este apartado en un sistema más complejo es <https://quifar.usal.es/DOCENCIA/QF1/RoseOxide.htm>. El óxido de rosa es uno de los aromas de las rosas y puede presentarse como varios diastereoisómeros y parejas de enantiómeros, cada una con sus correspondientes conformaciones. Su análisis es más complicado y no se ha empleado en este caso por falta de tiempo, proponiéndose como un tema opcional para los estudiantes interesados o para asignaturas más avanzadas como las de máster.

4) Elaboración de las herramientas del Bloque IV: Dirigido a estructuras de fármacos más complejas y comparaciones más difíciles con interés en química farmacéutica, permitirán evaluar el grado de aprovechamiento de los recursos previos. Se implementarán sistemas de retroalimentación para los alumnos en los que se les indicarán los aspectos que parecen necesitar revisar. En caso de observarse deficiencias comunes, se introducirán elementos para corregirlos.

En este bloque se introducen elementos estructurales de las dianas de los fármacos, permitiendo el análisis de ácidos nucleicos (ADN), proteínas (hélices, láminas beta y lazos) para el análisis de sus componentes (nucleótidos, aminoácidos) y las interacciones entre ellos. Este análisis permitirá en el apartado posterior analizar los complejos fármaco - diana.

ESTRUCTURA DE LOS A.N.: ADN El dodecámero de Dickerson



JSmol

View

- ☒ Inicial
- ☐ Palos y bolas
- ☐ Surcos
- ☐ Espina de hidratación
- ☐ Tubos

Pares de bases

- ☒ 1 ☐ cpk ☐ No
- ☒ 2 ☐ cpk ☐ No
- ☒ 3 ☐ cpk ☐ No
- ☒ 4 ☐ cpk ☐ No
- ☒ 5 ☐ cpk ☐ No
- ☒ 6 ☐ cpk ☐ No
- ☒ 7 ☐ cpk ☐ No
- ☒ 8 ☐ cpk ☐ No
- ☒ 9 ☐ cpk ☐ No
- ☒ 10 ☐ cpk ☐ No
- ☒ 11 ☐ cpk ☐ No
- ☒ 12 ☐ cpk ☐ No
- ☒ Mg and water ☐ No

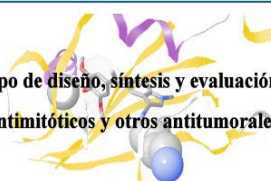
Se analiza la estructura del ADN de doble hebra. Pese a que los estudiantes tienen la percepción de que conocen la estructura del ADN, la mayoría no son capaces de representar las bases nitrogenadas, ni siquiera de identificarlas en la estructura animada. La herramienta permite aislar pares de bases y analizar la estructura de los nucleótidos y las interacciones entre las bases en el ADN.

Aminoácidos y estructura de proteínas: Se analizan algunos de los elementos de estructura secundaria más comunes. A través de ellas se revisa la estructura de los aminoácidos. Nuevamente, pese a que los estudiantes tienen la percepción de que conocen la estructura de las hélices alfa y las láminas beta, la mayoría no son capaces de representar correctamente los aminoácidos, ni siquiera de identificarlos en la estructura animada. Las herramientas permiten aislar aminoácidos, elementos de la estructura secundaria y las interacciones.

https://quifar.usal.es/DOCENCIA/QF1/Prot_1_ahelix.htm


**UNIVERSIDAD
DE SALAMANCA**
CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

**Grupo de diseño, síntesis y evaluación
de antimitóticos y otros antitumorales**




IBSAL
Instituto de Investigación
Biomédica de Salamanca

Enfermedades Tropicales

ESTRUCTURA DE LAS PROTEÍNAS

La hélice α



Vista

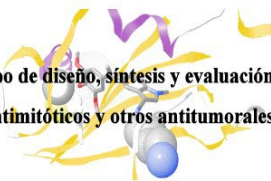
- ☐ Inicial
- ☐ Palos y bolas
- ☐ cpk
- ☒ Cadenas laterales

JSmol

https://quifar.usal.es/DOCENCIA/QF1/Prot_4_bsheets.htm


**UNIVERSIDAD
DE SALAMANCA**
CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

**Grupo de diseño, síntesis y evaluación
de antimitóticos y otros antitumorales**

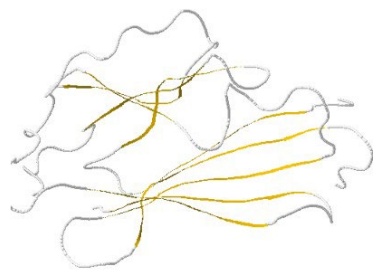



IBSAL
Instituto de Investigación
Biomédica de Salamanca

Enfermedades Tropicales

ESTRUCTURA DE PROTEÍNAS

Las láminas β



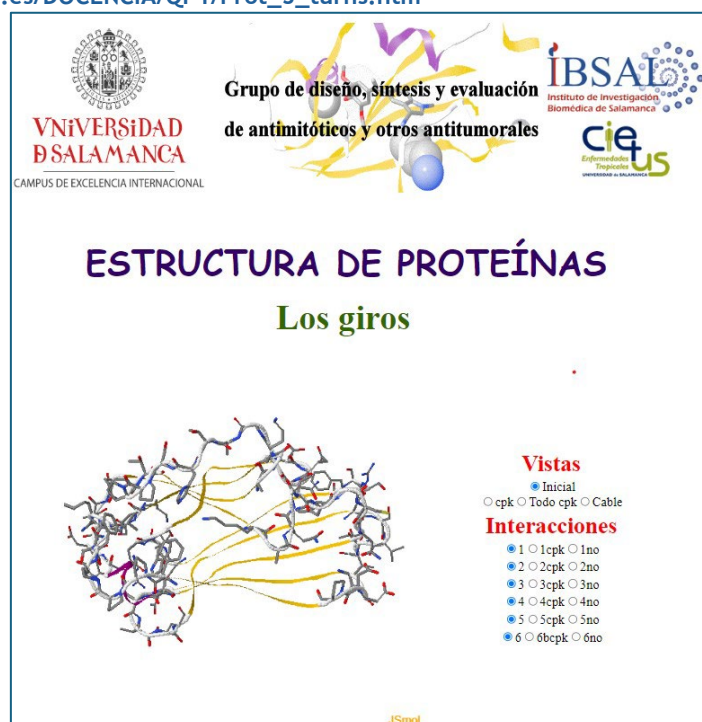
Vista

- ☒ Inicial
- ☐ 1 ☐ 1cpk
- ☐ 2 ☐ 2cpk

Interacciones

- ☒ 1 ☐ 1cpk ☐ 1no
- ☒ 2 ☐ 2cpk ☐ 2no
- ☒ 3 ☐ 3cpk ☐ 3no
- ☒ 4 ☐ 4cpk ☐ 4no
- ☒ 5 ☐ 5cpk ☐ 5no
- ☒ 6 ☐ 6cpk ☐ 6no
- ☒ 7 ☐ 7cpk ☐ 7no
- ☒ 8 ☐ 8cpk ☐ 8no

https://quifar.usal.es/DOCENCIA/QF1/Prot_5_turns.htm



5) Elaboración de las herramientas del Bloque V: Se introducirán en este bloque los aspectos estructurales en el contexto del diseño de fármacos, introduciendo conceptos novedosos específicos de la asignatura que se sustentan en la correcta comprensión de los elementos estructurales de fármacos y dianas, cuyos elementos se han ido considerando de forma progresiva en bloque anteriores. Estos aspectos son los que revelan las dificultades en la comprensión de los elementos estructurales por los alumnos, por lo que las evaluaciones en este bloque permitirán una evaluación crítica del proceso de aprendizaje de los estudiantes y de la utilidad y debilidades del PI.

En este bloque se presentan a los estudiantes complejos fármaco diana de distinta índole:

- 1) Uniones covalentes de cisplatino al ADN
https://quifar.usal.es/DOCENCIA/FQD/DNA_CDDP.htm
- 2) Complejos de intercalantes con el ADN
https://quifar.usal.es/DOCENCIA/QF1/DNA_Interc.htm
- 3) Fármacos que se unen al surco menor del ADN
https://quifar.usal.es/DOCENCIA/QF1/DNA_Dist11.htm
- 4) Varios complejos del receptor estrogénico con ligandos diversos
https://quifar.usal.es/DOCENCIA/QF1/ER_Tamox.htm
https://quifar.usal.es/DOCENCIA/FQD/ERA_Gen.htm
- 5) Complejos de la dihidrofolato reductasa con metotrexato
<https://quifar.usal.es/DOCENCIA/QF1/DHFR.htm>

La descripción de estos ejemplos es demasiado extensa para desarrollarla en el informe. También su estudio requiere un tiempo del que no se dispone en la asignatura, principalmente si se tiene en cuenta el déficit que los alumnos presentan en cuanto a bioquímica estructural, por lo que estas herramientas serían útiles en esta asignatura. Las páginas se indican a los estudiantes durante el estudio de las interacciones fármaco diana, pero el tiempo disponible es muy limitado. Estas páginas serían también útiles para asignaturas posteriores, como la Química Farmacéutica II, el Diseño de fármacos Aplicado y las asignaturas del máster.

En las prácticas de la asignatura se ha utilizado principalmente la página de los complejos de la dihidrofolato reductasa con metotrexato, un fármaco antitumoral:

<https://quifar.usal.es/DOCENCIA/QF1/DHFR.htm>

La página comienza con una descripción de la dihidrofolato reductasa (DHFR) como diana de fármacos. Inicialmente se describen los elementos estructurales del ácido fólico y su representación estructural

interactiva. Este elemento puede ser utilizado también como parte del Bloque II. Se presenta el ácido fólico el dihidrofólico y el tetrahidrofólico, resaltando la estructura.

<https://quifar.usal.es/DOCENCIA/QF1/DHFR.htm>

COMPLEJOS FÁRMACO - DIANA

La DHFR

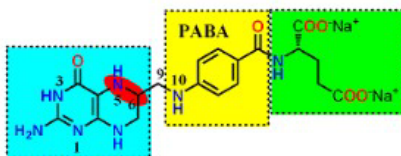
GUIÓN



- 1.- [Introducción: La DHFR como diana](#)
- 2.- [Inhibidores de la DHFR: tipos](#)
- 3.- [Comparación de metotrexato y ácido tetrahidrofólico](#)
- 4.- [Superposición de MTX y FH4 en el sitio de la DHFR](#)
- 5.- [El sitio de la DHFR](#)

La Dihidrofolato reductasa como diana de fármacos [\(saltar introducción\)](#)

El ácido tetrahidrofólico (FH_4) es el cofactor de numerosas reacciones de transferencia de grupos metilo y su déficit bloquea, entre otras, la síntesis de ácidos nucleicos, por lo que sus antimetabolitos son importantes agentes quimioterápicos. En su estructura hay que destacar:



Un resto **2-aminopteridin-4-ona** que se oxida y reduce durante su actividad como cofactor. La forma activa es el ácido tetrahidrofólico (FH_4), que se oxida a ácido dihidrofólico, formándose un enlace doble entre las posiciones 5 y 6.

Un grupo derivado del **p-aminobenzoico** (PABA). Las sulfamidas son antimetabolitos del PABA, bloqueando la síntesis de ácido fólico. En humanos esta síntesis no se lleva a cabo, ya que es una vitamina (debe ingerirse con la dieta).

Uno (o varios) restos **glutamilo** que mantienen al ácido fólico en el interior de la célula, reduciendo su permeabilidad

Especies

☒ (R)- FH_4

☐ (S)- FH_4

☐ FH_2

☐ Fólico

Colorea

☒ Átomos

☐ Zonas

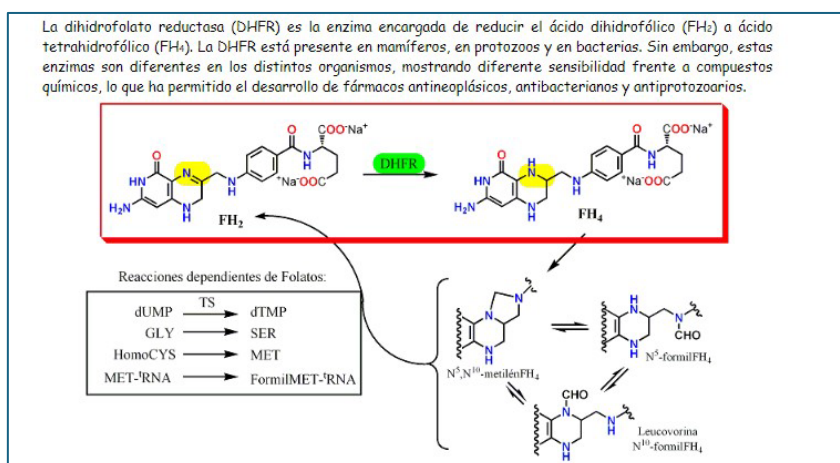
Hidrógenos

☒ noH

☐ Hs

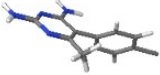
JSmol

A continuación se hace una breve descripción de la reacción catalizada por la DHFR y se explica qué consecuencias tiene su inhibición farmacológica.



En una tercera etapa, se presentan inhibidores de la DHFR humana y se superponen entre ellos, pudiendo incorporarse también en el Bloque II.

Inhibidores de la DHFR (volver al inicio)



Colorea

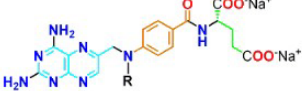
- Por tipo de átomo
- Partes similares
- Por moléculas

Hidrógenos

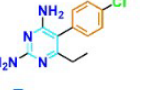
- Sí
- No

Los primeros inhibidores de la DHFR que se sintetizaron tenían la estructura completa del ácido fólico, reemplazando el grupo cetona de la posición 2 por un grupo amino: **aminopterina** ($R = H$) y **metotrexato** ($R = Me$). Esta sustitución daba lugar a compuestos más básicos, que presentaban una afinidad por la DHFR muy superior. Como las células tumorales se reproducen a mayor velocidad que la mayoría de las células normales (y algunas además tienen estimulada la captación de ácido fólico), estos compuestos han sido utilizados como antitumorales.

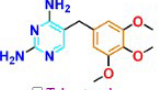
La observación de que estos compuestos no tenían efecto antiprotazoario ni antibacteriano, mientras que la afinidad por sus DHFRs era muy alta, sugería que moléculas tan grandes y polares no eran captadas por estos microorganismos. Esto condujo a la síntesis de moléculas más pequeñas y lipófilas, que han sido utilizadas como antipalúdicos (**pirimetamina** y **proguanilo**), como antibacterianos (**trimetoprim**) y también como antineoplásicos (**piritrexeno** y **trimetrexato**).



□ Metotrexato



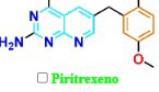
■ Pirimetamina



□ Trimetoprim



□ Trimetrexato

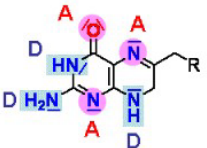


□ Piritrexeno

A continuación se pide a los estudiantes que hagan una predicción del modo de unión del FH₄ a la DHFR: se les pide que asignen los dadores y aceptores de enlaces de hidrógeno al fragmento de pterina y que propongan el modo de interacción con la DHFR. En este análisis también se toma en consideración la estructura de la pterina, el PABA y los restos de glutámato. En un segundo paso, se pide a los estudiantes que hagan el mismo análisis para metotrexato. Del análisis de los patrones de dadores y aceptores de enlace de hidrógeno se puede deducir cómo deben unirse ambas moléculas a la DHFR si ambas comparten el sitio y modo de unión. Satisfactoriamente, muchos estudiantes llegan a proponer correctamente el modo en que ambas moléculas deberían colocarse en el hueco de la DHFR, que implica un giro del sistema de pterina. Los modelos interactivos 3D ayudan a los estudiantes a comprender cómo sería una superposición de los dos ligandos en el sitio de la DHFR, ayudando a comprender cómo ocurre el diseño de inhibidores.

COMPARACIÓN DE MTX y FH₄ (volver al inicio)

El metotrexato se une en el sitio del FH₄ de la DHFR (es un inhibidor competitivo). Sin embargo, la sustitución del grupo cetona en 4 por un grupo amino implica un aumento de la basicidad del anillo de pteridina y el cambio de un aceptor de puentes de hidrógeno por un dador.



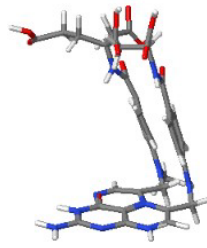




El patrón de dadores y aceptores de puentes de hidrógeno que resulta de la protonación en posición 1 del anillo de pteridina reproduce el que se observa en el ácido fólico, pero requiere que se una a la DHFR con el anillo de pteridina girado.







Colorea

- Por tipo de átomo
- Por moléculas

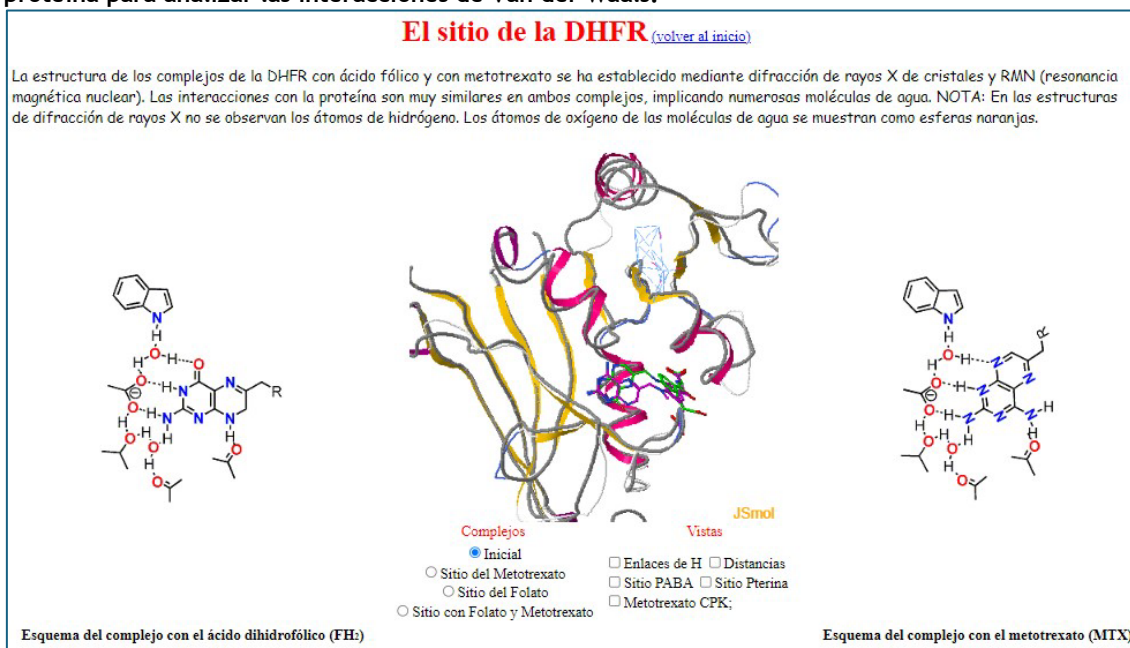
Hidrógenos

- Sí
- No

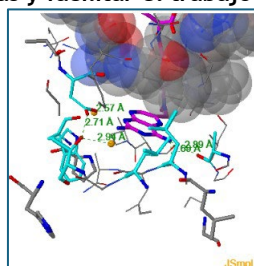
Moléculas

- Folato
- Metotrexato

En un último paso, se muestran superpuestas las estructuras de complejos de la DHFR con metotrexato y ácido tetrahidrofólico. La herramienta permite a los estudiantes medir las distancias de las interacciones predichas por enlaces de hidrógeno y representar los volúmenes de ligandos y proteína para analizar las interacciones de Van der Waals.



La herramienta permite introducir las distancias y las superficies para que los estudiantes puedan revisar si sus predicciones son correctas y facilitar el trabajo independiente.



6) Elaboración de las herramientas de evaluación. La propia naturaleza de las herramientas propuestas requiere el uso de herramientas de valoración específicas, capaces de reconocer los aspectos estructurales de los ejercicios y proporcionar una retroalimentación a los estudiantes en tiempo real. Para ello se implementarán sistemas de autoevaluación y evaluación en tiempo real, que se utilizarán para la evaluación de los estudiantes y del PI. Estos elementos de evaluación se implementarán en todos los bloques, de modo que permitan una evaluación sumativa y objetiva. Con el objetivo de incentivar a los estudiantes en su aprendizaje se permitirá la repetición de las evaluaciones, aunque se anotará para la evaluación del PI. La utilización por los estudiantes de las herramientas del PI se utilizarán asimismo en la evaluación, así como la retroalimentación obtenida en dichas evaluaciones.

Las herramientas de evaluación se han implementado de la misma manera que las páginas utilizadas para el desarrollo del proyecto.

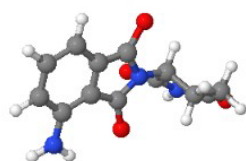
En primer lugar, se evalúa la interpretación de estructuras 3D de fármacos que combinan elementos aromáticos y alifáticos y que presentan un centro estereogénico, los elementos estructurales que se han desarrollado en los distintos bloques I - IV del proyecto. Se pide a los estudiantes que interpreten la conformación adoptada. Para permitir la evaluación independiente de cada alumno se le asigna específicamente una de 25 opciones similares en dificultad.

VISUALIZACIÓN MOLECULAR

Evaluación

Dibuja el compuesto asignado, indicando la estereoquímica.

Representa la molécula en 2D de modo que se aprecie su disposición.



Vista

- ☒ Inicial
- ☐ Bolas y palos
- ☐ Alambres
- ☐ CPK
- ☐ Coloreadas ☒ cpk
- ☒ Con H ☐ No

Asignación

- ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5
- ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10
- ☐ 11 ☐ 12 ☐ 13 ☐ 14 ☐ 15
- ☐ 16 ☐ 17 ☐ 18 ☐ 19 ☐ 20
- ☐ 21 ☐ 22 ☐ 23 ☐ 24 ☐ 25

JSmol

- | | | | | | | | | | |
|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 |
| 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | | | | | |

En una segunda etapa, los estudiantes deben analizar un complejo fármaco - diana. Al igual que en las páginas en las que se desarrollaban los bloques IV y V, se proporciona a los estudiantes asistencia para la representación estructural en diversas formas y se les proporcionan además las distancias y los volúmenes si lo estiman conveniente.

<https://quifar.usal.es/DOCENCIA/QF1/CRBNc1.htm>

<https://quifar.usal.es/DOCENCIA/QF1/CRBNc2.htm>

.....

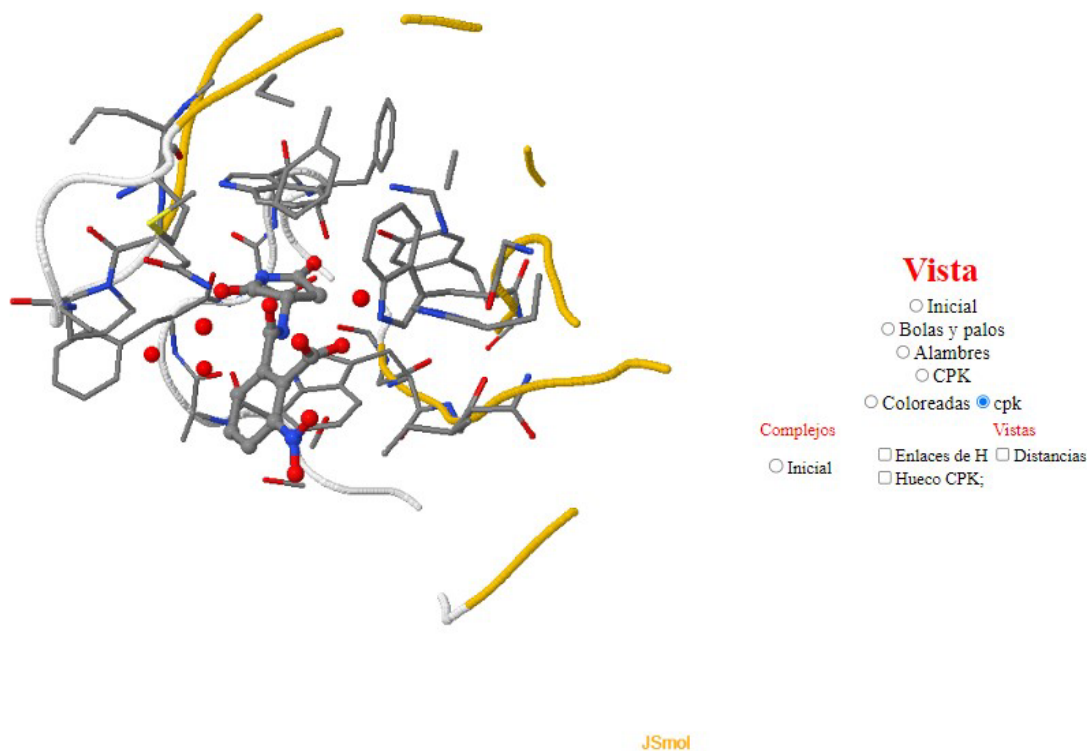
<https://quifar.usal.es/DOCENCIA/QF1/CRBNc25.htm>

VISUALIZACIÓN MOLECULAR

Evaluación

Dibuja el compuesto asignado, indicando la estereoquímica.

Representa las interacciones con la diana.



Los resultados de la evaluación indican un alto grado de comprensión de los conceptos desarrollados en el proyecto por los estudiantes, como evidencian las altas calificaciones obtenidas por la mayoría de ellos. Además, los estudiantes muestran un alto grado de satisfacción tras realizar las evaluaciones, diciendo que son comparables a los ejercicios realizados durante el desarrollo de los contenidos y que consideran que su comprensión de los conceptos mejora notablemente. Es de resaltar que los estudiantes durante las prácticas de ordenador, en las que se desarrollaron la mayor parte de los contenidos y las evaluaciones, mostraban una atención constante y una participación más que notable.

TEMPORALIDAD

La mayor parte de los contenidos del PID se han desarrollado durante las prácticas de ordenador de la asignatura Química Farmacéutica I (Grado en Farmacia, Doble grado en Farmacia y Biotecnología y doble grado en Farmacia y en gestión de pequeñas y medianas empresas PYMES), que se desarrollan en dos sesiones de 3 horas cada una. El contenido de las prácticas ha consistido mayoritariamente en el desarrollo de los bloques. Se ha visto que esta elección resultó afortunada, ya que las deficiencias mencionadas requieren de explicaciones específicas incluso en los bloques iniciales. Al desarrollarse al final del desarrollo de la asignatura, los elementos desarrollados han sido presentados en las clases de la asignatura, lo que permite contextualizarlos en el desarrollo de las prácticas. Como resultado de las acciones de los estudiantes se registra un elevado número de accesos a las páginas web del proyecto.

Adicionalmente se ha ordenado temporalmente el desarrollo del PI de acuerdo con el desarrollo programado para la asignatura y se han ido sugiriendo los contenidos a los estudiantes a medida que se desarrollaban los temas de la asignatura, especificando qué aspectos eran de más interés en cada momento temporal.