

Título del Proyecto

Adaptación de los seminarios de Química Farmacéutica 2 y Farmacoquímica Molecular, asignaturas del grado de Farmacia al EEES

Firmantes del proyecto

Investigador principal: Esther del Olmo Fernández

Colaboradores: José Luis López Pérez, Rafael Peláez Lamamie de Clairac.

Farmacoquímica

http://fundacion.usal.es:8080/farmacoquimica/index_dianas.jsp

FÁRMACOS DIANAS COMPLEJOS FÁRMACO-DIANA TEORIA

Fosfolípidos Proteínas **Arquitectura de proteínas** Ácidos nucleicos

Aminoácidos **Enlace peptídico** Otras fuerzas de interacción Conformación Estructura secundaria

Enlace peptídico

- **Estructura primaria**
- **Enlace peptídico**

Es el enlace amida que une a los aminoácidos de los péptidos y proteínas a través del carbono carbonílico de un residuo con el nitrógeno del grupo amino del siguiente. Los átomos involucrados en el enlace peptídico, junto a los carbonos alfa que soportan la cadena lateral, son los monómeros que constituyen la cadena central de los péptidos. Estos monómeros se diferencian solamente en las cadenas laterales.

De manera que una proteína es un polímero constituido a partir de veinte aminoácidos distintos, que se diferencian únicamente en la cadena lateral.

- **Formas resonantes**
- **Restricción en la rotación**
- **Geometría**

Atomos: C H N O P Na Bases: A T G C Jmol

Terminado

Tutorial <http://farmacoquímica.usal.es>, desarrollado mediante este proyecto

Este proyecto ha tenido como objetivo continuar el desarrollo de un conjunto de tutoriales que están a disposición de la comunidad universitaria en la URL <http://farmacoquimica.usal.es>. Son de **uso amigable**, y poseen una gran **capacidad de interacción y animación**. Constituyen un recurso didáctico valioso porque el usuario no necesita leer ningún manual previo para su uso. La generación de estos tutoriales presenta un alto grado de dificultad, debido a que es necesario diseñar y generar animaciones de las estructuras apropiadas para que el estudiante pueda comprender sus procesos dinámicos. Mediante este proyecto hemos desarrollado un nuevo módulo acerca de las proteínas como dianas de los fármacos. Este tutorial ha sido utilizado como material didáctico en la impartición de los seminarios de la Química Farmacéutica II y en las clases prácticas de la asignatura. Los estudiantes tienen la posibilidad de revisar lo aprendido en las clases presenciales sin limitación de tiempo ni de espacio.

1. Justificación de la necesidad de desarrollar este proyecto.

Durante el curso académico 2009/10 ha comenzado a impartirse el Grado de Farmacia. Las materias impartidas se han adaptado a los criterios de Bolonia. Este hecho ha supuesto una enseñanza en grupos más reducidos y por ello, nuevos retos para todos los profesores.

Química Farmacéutica II es una asignatura troncal de 8 créditos del segundo cuatrimestre de 3^{er} curso del Grado de Farmacia. La docencia ha sido organizada en 2 grupos grandes. A su vez, cada uno de los dos grupos grandes se ha subdividido en 3 grupos más pequeños para las clases de seminarios. Este hecho implica que un mismo profesor debe de impartir la misma clase, es decir, repetir los contenidos, al menos en el 50% de las clases de seminarios. Farmacoquímica Molecular es una asignatura optativa de 4^o curso que trata algunos de los contenidos de la Química Farmacéutica con mayor profundidad. Es muy recomendable que en esta asignatura los estudiantes pudan apreciar la estructura tridimensional de los fármacos, las dianas y los complejos de interacción entre ambos.

La sociedad del conocimiento requiere innovaciones, cambios en las formas tradicionales de formación, producción, comunicación de la información y en el acceso a servicios públicos y privados. Las nuevas tecnologías como los sistemas gráficos de los ordenadores, que permiten

representar modelos moleculares tridimensionales interactivos, e Internet, que posibilita el acceso a esta información desde cualquier parte del mundo y en cualquier momento, son dos herramientas que combinadas resultan mucho más potentes que los libros, las diapositivas o las transparencias para la enseñanza de los aspectos estructurales de las moléculas. Las moléculas orgánicas en general, los fármacos y sus dianas son entes dinámicos, por lo que resulta difícil representarlos en un papel o en una transparencia o diapositiva. Hasta fechas recientes, las moléculas pequeñas se construían mediante modelos manuales que podíamos animar con nuestras manos. Este procedimiento resulta inviable para las proteínas, debido a los miles de átomos que las forman. Con la llegada de las nuevas tecnologías, es posible visualizar estas macromoléculas en la pantalla del ordenador e incluso mostrar el dinamismo que poseen, lo que supone una representación mucho más aproximada a la realidad.

En los últimos años se ha desarrollado un plug-in, CHIME y un applet, Jmol, dos aplicaciones que funcionan dentro de los navegadores y son capaces de representar, de forma interactiva, modelos moleculares tridimensionales embebidos dentro de páginas web. El uso de estas herramientas ha supuesto una auténtica **revolución en la enseñanza** de la Química, la Biología, la Farmacología ya que posibilitan la generación de tutoriales extraordinariamente potentes capaces de mostrar **aspectos imposibles de reproducir en los libros** de texto, en la pizarra, diapositivas o transparencias. Estas herramientas son las que hemos utilizado para desarrollar los contenidos de nuestros tutoriales.

Los tutoriales se han utilizado en las clases magistrales (seminarios y clases prácticas). También son accesibles a través de Internet, lo que constituye la **enseñanza virtual**, una de las recomendaciones para adaptarse al esquema docente que plantea el **Espacio Europeo de Educación Superior**.

2. Descripción de los objetivos logrados

Se han logrado los objetivos que nos habíamos planteado con este proyecto

Objetivos generales logrados

- Se ha conseguido despertar el interés y la motivación de los estudiantes por los contenidos del tutorial.

- Se ha mejorado la capacitación de los alumnos para comprender los contenidos de la materia.
- Ha servido para desarrollar habilidades para la visualización 3D de las macromoléculas.
- Ha contribuido a fomentar el aprendizaje en cualquier momento, sitio y lugar.
- Este tutorial resulta una herramienta complementaria a lo aprendido en las clases presenciales.
- No supone gastos de impresión; puede acceder un número ilimitado de estudiantes sin coste adicional
- El trabajo con este tutorial es perfectamente cuantificable en créditos ECTS.
- Ha contribuido a la mejora del **rendimiento académico**.

Objetivos específicos logrados

- Se ha contribuido a la mejora de la comprensión de conceptos difíciles de visualizar en representaciones moleculares 2D.
- En el desarrollo del tutorial se han utilizado representaciones para comunicar conceptos.
 - Las estructuras de los aminoácidos como elementos básicos para la construcción de las proteínas.
 - Visualización gráfica de las características geométricas y electrónicas del enlace peptídico.
 - Medición de parámetros: distancias, ángulos, ángulos de torsión, etc.
 - Representaciones alternativas de las macromoléculas: bolas y palos, cintas, y otras más simples para visualizar las características de las estructuras secundarias.
 - Rotación de las macromoléculas en 3D a fin de apreciar la tridimensionalidad.
 - Representación de las superficies de las macromoléculas.
 - Visualización de las estructuras secundarias en el conjunto de la macromolécula: hélices alfa, láminas beta, giros, etc.
 - Visualización de cofactores e iones en la proteína que condicionan su funcionalidad biológica.
- Relacionar visualmente las propiedades de una molécula con la experiencia física del laboratorio.
- Desarrollo de habilidades para observar las características de estructura secundaria de una proteína.
- Fomentar la habilidad para intuir dónde se encuentra el sitio activo de un enzima.
- Comparar las conformaciones de una misma proteína complejada con un ligando y sin complejar para apreciar los efectos derivados de la unión de un ligando.

3. Descripción de material didáctico generado

Los contenidos desarrollados durante la ejecución de este proyecto tratan acerca de las proteínas. Estos contenidos se han alojado en nuestro tutorial que posee un carácter modular y permite implementar nuevos módulos de forma progresiva. El desarrollo de este proyecto ha tomado como base el diseño establecido con anterioridad y se ha desarrollado a lo largo del curso académico 2009-2010 con la participación de todos los firmantes del proyecto.

Los contenidos se han desarrollado de acuerdo con el programa de la asignatura y teniendo en cuenta el **sistema de créditos de transferencia y acumulación (ECTS)** y las tendencias actuales y recomendaciones de la **Convergencia Europea**. Los módulos desarrollados tratan los siguientes apartados:

- Introducción a las proteínas

 - Tipos de proteínas como dianas de los fármacos: enzimas, receptores, proteínas transportadoras, canales iónicos, proteínas estructurales.

- Arquitectura de las proteínas

 - Aminoácidos

 - Enlace peptídico

 - Fuerzas de interacción

 - Conformación

 - Estructura secundaria: hélices alfa, láminas beta, giros, otros.

Cada uno de estos módulos contiene textos explicativos junto a **imágenes interactivas y manipulables**

4. Metodología utilizada

Se ha seguido una secuencia lógica para la consecución de los objetivos planteados.

Las imágenes se han generado mediante el plug-in Chime y el applet Jmol. Las características que se muestran se han definido mediante *scripts* que ejecutan el plug-in o el applet, al abrir la página web. Para el desarrollo de los contenidos se ha tenido en cuenta el nivel de conocimientos de los estudiantes. En una primera etapa, se ha diseñado el esquema de información, el menú principal, las opciones de visualización y las

explicaciones de cada escena. Se ha pretendido que las explicaciones sean lo más claras y concisas posibles. Las animaciones se programan mediante el desarrollo de *scripts*. El tutorial posee un sistema de “navegación” tan fácil que no se precisa de manuales operativos. Al inicio del tutorial hay unas páginas muy simples de recomendaciones de uso. En un lugar bien visible figura una dirección electrónica para que los alumnos puedan ponerse en contacto con el coordinador del proyecto para consultar dudas o comunicar cualquier anomalía del sistema.

5. Estructuración del tutorial

Se presenta una captura del tutorial para poder apreciar su aspecto y estructuración.

The screenshot shows a web browser window with the URL `http://fundacion.usal.es:8080/farmacokuimica/index_dianas.jsp`. The page title is "Hélices alfa". At the top, there is a navigation menu with tabs: "FÁRMACOS", "DIANAS", "COMPLEJOS FÁRMACO-DIANA", and "TEORIA". Below this, there are sub-tabs: "Fosfolípidos", "Proteínas", "Arquitectura de proteínas", and "Ácidos nucleicos". The "Arquitectura de proteínas" tab is active, and it has sub-sub-tabs: "Aminoácidos", "Enlace peptídico", "Otras fuerzas de interacción", "Conformación", and "Estructura secundaria".

The main content area is titled "Hélices alfa" and contains the following sections:

- Hélices alfa**
- Introducción**

Los impedimentos estéricos entre las cadenas laterales y la cadena central a nivel de cada uno de los aminoácidos, originan restricciones en los ángulos de torsión ψ (ψ) y ϕ (ϕ), dando lugar a las estructuras secundarias. Una determinada secuencia de residuos en la que todos ellos posean valores similares de sus ángulos de torsión, puede dar lugar a una estructura secundaria determinada como una hélice alfa o una lámina beta.

ψ ϕ

hélice dextrógira -47 -57
hélice levógira +47 +57

La geometría de las hélices alfa viene determinada por unos valores específicos de los ángulos de torsión ψ y ϕ . La forma más común es la hélice dextrógira.

Para una mejor apreciación, se puede representar la hélice alfa en formato cpk o de palos. Igualmente se pueden eliminar o mostrar los hidrógenos, ver sólo los hidrógenos lábiles, o incluso eliminar o visualizar las cadenas laterales.
- Geometría**
- Fuerzas estabilizadoras**
- Láminas beta**
- Giros**
- Otras**

At the bottom of the 3D model, it says "Átomos: C H N O P Na" and "Bases: A T G C". The browser status bar at the bottom shows "Jmol script terminated".

Aspecto de uno de los módulos del tutorial

El tutorial consta de varias ventanas; en una se muestra la estructura 3D que el usuario puede animar para captar la tridimensionalidad de la estructura. En la parte superior aparece un menú para facilitar la navegación a través de los distintos módulos desarrollados. En la parte derecha hay textos explicativos de cada una de las escenas. Intercalados aparecen unos botones que el usuario puede pulsar lo que origina movimientos en al estructura 3D que facilitan la lectura.

6. Publicación del tutorial

El tutorial se encuentra accesible en la URL <http://farmacoquimica.usal.es>

7. Principales aportaciones y novedades:

- **Gran capacidad interactiva:** El alumno puede controlar la velocidad de la escena, y a la vez el orden en la que ésta transcurre. Desaparición de un único flujo de visualización de los procesos.

- **Animaciones representativas en cada uno de los ejemplos.** Permiten visualizar las curvas de energía simultáneamente con los distintos conformeros de la molécula.

- **Posibilidad de medir interactivamente propiedades estructurales.** La aplicación permite a los usuarios medir distancias interatómicas, ángulos de enlace y ángulos de torsión.

8. Conclusiones.

Se ha generado un tutorial de alta calidad muy apropiado para complementar las clases de la asignatura troncal "Química Farmacéutica II" de la licenciatura de Farmacia.

Este tutorial es de acceso libre a través de internet y podrá ser utilizado de forma individualizada o bien para la impartición de las clases de seminarios y clases prácticas de la asignatura Química Farmacéutica II del Grado de Farmacia.

Da la posibilidad a los estudiantes de volver a ejecutar las animaciones tantas veces como sea necesario paso a paso y así, repasar lo explicado en las clases presenciales.

El tutorial se ha utilizado en las clases presenciales: seminarios y en las clases prácticas.

9. Interés de los resultados.

La aplicación generada durante el desarrollo de este proyecto está actualmente en explotación y no supone gasto alguno para la Universidad. Durante el presente curso se ha utilizado en la docencia de la asignatura

Química Farmacéutica II durante las clases presenciales, tanto en seminarios como en las clases prácticas.

El tutorial está siendo utilizado por docentes de algunas Universidades Latinoamericanas (Panamá, Montevideo, San José de Costa Rica....) para lo que han pedido autorización a los desarrolladores del mismo.

Los participantes en el proyecto quieren agradecer al Vicerrectorado Docencia y Convergencia Europea de la Universidad de Salamanca la subvención concedida.

Esther del Olmo Fernández