

Memoria del Proyecto de Innovación Docente ID-9/075

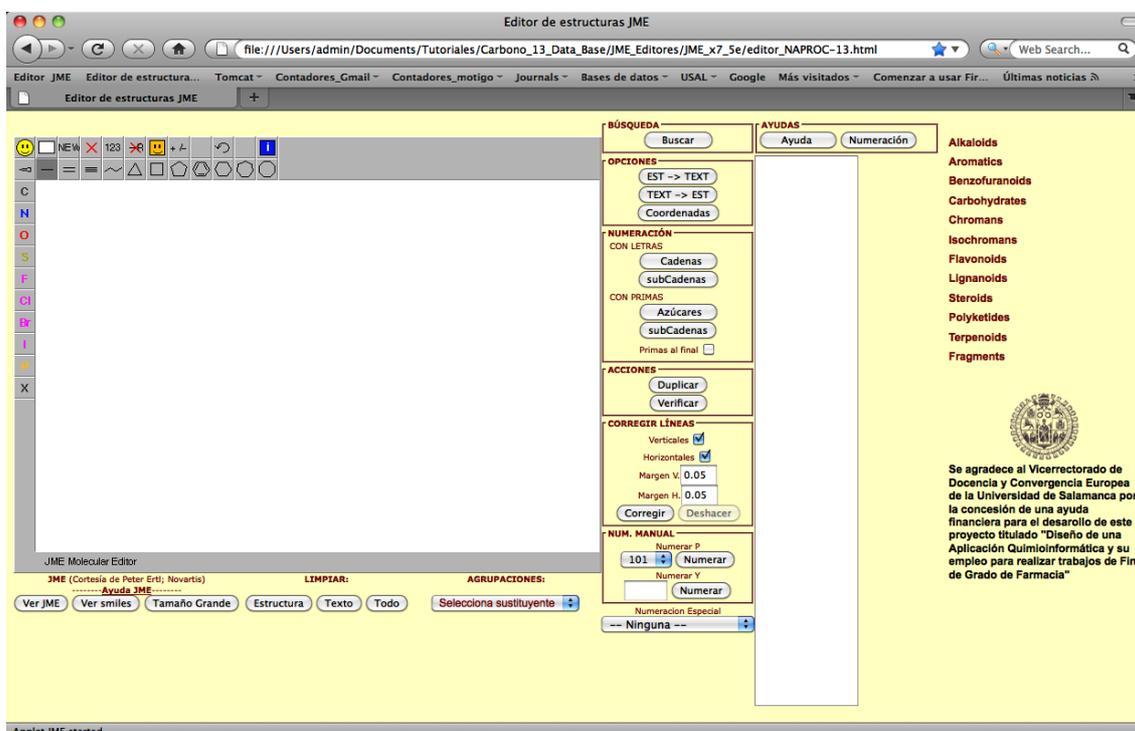
Título del Proyecto

Diseño de una aplicación quimioinformática y su empleo para realizar trabajos de Fin de Grado en Farmacia

Firmantes del proyecto

Investigador principal: José Luis López Pérez

Colaboradores: Esther del Olmo Fernández, Rafael Peláez Lamamie de Clairac, Andrés Abad Reyes, Dionisio Olmedo Agudo, Pedro Cano Díaz, Liliana Martín Reyes, Gustavo Santos García.



Editor de estructuras químicas JME-X, desarrollado mediante este proyecto

Mediante este proyecto se ha comenzado a desarrollar una herramienta (**JME-X**) para generar de forma rápida **estructuras electrónicas**. Los estudiantes, al trabajar con JME-X refuerzan **conceptos importantes** aprendidos en distintas materias del área de la Química Orgánica. Las estructuras generadas se pueden almacenar en una base de datos para una posterior consulta. Esta herramienta se utiliza para llevar a cabo trabajos de fin de Grado de Farmacia de acuerdo con los nuevos planes de estudio adaptados a la Convergencia Europea del Grado de Farmacia de la Universidad de Salamanca. Además, se ha utilizado en las clases prácticas de la asignatura "Metabolitos Secundarios" impartida en la Licenciatura de Biotecnología (Véase informe del proyecto de innovación docente ID-9/074) y en varios cursos de Postgrado impartidos en distintas Universidades Latinoamericanas.

El material desarrollado en el curso de este proyecto es accesible en las URL <http://farmaceutica.usal.es/jme>.

1. Justificación de la necesidad de desarrollar este proyecto

En el grado de Farmacia se establece un trabajo de fin de grado con una carga docente de 7 créditos ECTS. Se estima que cada año, alrededor de 150 alumnos realizarán este trabajo que debe ser personalizado y tutorizado por profesores de la Facultad. La realización de este trabajo exclusivamente en los laboratorios de los distintos departamentos es inviable por el gran número de estudiantes y por el escaso número de créditos ECTS asignados, lo que se traduce en un periodo corto de aprendizaje. Una alternativa son los trabajos de recopilación bibliográfica, sin embargo resultan demasiado monótonos y poco atractivos como único trabajo desde el punto de vista pedagógico. Ante esta situación se ha llevado a cabo este proyecto para generar una aplicación quimioinformática que permite generar estructuras químicas en formato electrónico, guardarlas en un código de texto junto a su información espectroscópica en hojas electrónicas. De esta manera, el estudiante que realice este tipo de trabajo, adquirirá competencias profesionales en aspectos como la estructura química, la configuración, sus características espectroscópicas, los grupos de sustancias naturales y la quimioinformática, una nueva rama muy pujante en la industria farmacéutica actual. La información generada mediante los trabajos de fin de grado, se introduce en la base de datos **NAPROC-13** (<http://c13.usal.es>), una herramienta muy útil para la docencia y la investigación en el campo de los productos naturales. **NAPROC-13**, junto a **JME-X** han sido utilizadas como material didáctico en una nueva experiencia de innovación docente en la asignatura "Metabolitos Secundarios" de la Licenciatura de Biotecnología (ver informe del proyecto de innovación docente ID-9/074). Adicionalmente se ha utilizado en cursos de postgrado impartidos por José Luis López Pérez en distintas Universidades Latinoamericanas

(Universidad de los Andes, Mérida, Venezuela; Universidad de Panamá, Panamá, República de Panamá; Universidad Wiener, Lima, Perú).

2. Objetivos alcanzados

Todos los objetivos planteados para la realización del proyecto a lo largo del curso 2009-10 se han alcanzado:

Técnicos:

- Se ha desarrollado una aplicación informática, **JME-X** que sirve para generar estructuras químicas electrónicas. Estas estructuras electrónicas son exportables e interpretables por otras aplicaciones capaces de generar grafos moleculares (estructuras químicas) a partir de la información proporcionada por JME-X
- JME-X posee una interface de uso **amigable e intuitiva** de manera que puede ser utilizada por estudiantes sin conocimientos informáticos
- La aplicación funciona con distintos navegadores, aunque se recomienda el uso de Firefox porque este navegador se adapta plenamente a los estándares internacionales.
- Es compatible con ordenadores que utilicen sistemas operativos como Windows XP, Vista, MAC OS-X (10.5) o Linux.
- Se ha generado una **ayuda** amplia en formato html integrada en la propia aplicación para facilitar su utilización (figura 3).
- Se han generado **vídeos** que han sido embebidos dentro de páginas web con el fin de facilitar el empleo de la herramienta (figura 4).
- La aplicación desarrollada es de uso libre y es accesible en Internet en la URL: <http://farmaceutica.usal.es/jme> para trabajar "on line".

Objetivos en la docencia derivados del empleo de JME-X.

- El empleo de **JME-X** permite realizar trabajos de Grado en Farmacia en el campo de los Productos Naturales, de la Química Orgánica y de la Química Farmacéutica de forma autónoma.
- **JME-X** fomenta la formación orientada a la consecución de competencias específicas en el campo de los Productos Naturales.
- Facilita el aprendizaje autónomo y el desarrollo de recursos capaces de generar conocimientos de alto nivel.
- Esta herramienta promueve una progresiva autonomía de los estudiantes en los procesos de aprendizaje en el campo de los productos naturales.
- Potencia las competencias transversales en el alumnado.
- Fomenta la capacidad de razonamiento, análisis, síntesis y de extrapolación de los resultados encontrados

- La información que se obtiene mediante el uso de **JME-X** se aprovecha para incrementar la información en la base de datos **NAPROC-13** (<http://c13.usal.es>). NAPROC-13 es una base de datos de libre acceso en la web que contiene información espectroscópica de más de 14.000 productos naturales. Esta base de datos se utiliza para impartir las **clases prácticas** y llevar a cabo trabajos dirigidos en la asignatura "**Metabolitos Secundarios**" de la **Licenciatura de Biotecnología** sin ningún coste para la Universidad. Adicionalmente se ha utilizado como recurso didáctico en distintos cursos de postgrado impartidos en la Universidad de Panamá (República de Panamá), en la Universidad de los Andes (Mérida, Venezuela) y en la Universidad Wiener (Lima, Perú). Esta aplicación ha sido muy bien aceptada por profesores y estudiantes de estas Universidades Latinoamericanas.

3. Descripción del material didáctico generado:

JME-X, es una aplicación basada en la web. Consta de un conjunto de herramientas y funcionalidades embebidas dentro de páginas html. Funciona en modo local y "online" a través de Internet (<http://farmaceutica.usal.es/jme>). Es de uso libre. Su apariencia se puede apreciar en la figura 1. En este mismo sitio se encuentran instrucciones y recomendaciones para la realización de los trabajos dirigidos: objetivos que se persiguen, cómo realizar el trabajo, un Video Tutorial (audiovisual), etc.

The screenshot displays the JME-X web application interface. The central workspace shows a chemical structure of a complex molecule with atoms numbered 1 through 20. The interface includes a toolbar on the left with various editing tools, a central workspace for the structure, and a right-hand sidebar with a menu of chemical classes (Alkaloids, Aromatics, Benzofuranoids, Carbohydrates, Chromans, Isochromans, Flavonoids, Lignanoids, Steroids, Polyketides, Terpenoids, Fragments) and a list of options for numbering and actions. At the bottom, there is a data table with coordinates and a SMILES string.

22	24	H	15.29	-13.13	C:17	21.69	-11.05	C:16	21.43	-8.61	C:19	13.01
-13.90	C:18	15.03	-14.00	C:20	15.29	-9.37	O	18.46			C:6	17.08
-13.98	C:12	18.62	-8.91	C:11	17.22	-9.06	C:2	12.81			C:14	18.87
-11.34	C:3	12.81	-12.21	C:1	14.04	-10.04	C:13	19.45	-10.05	C:8	17.47	
-11.50	C:9	16.65	-10.35	C:15	20.85	-9.90	C:7	16.65	-12.64	C:4	14.04	

SMILES string: [H][C@@:5]23[CH:7]([CH:6]=O)[C:8]1=[C:9]([CH2:11][CH:12]=[C:13]([CH:15])([CH3:16])([CH3:17])([CH2:14]1)[C@@:10]2([CH3:20])(C:21)CH2:2)

figura 1. Aplicación JME-X desarrollada en el Dpto. Química Farmacéutica

Esta aplicación incluye JME (1), un applet desarrollado en Java que permite editar y representar estructuras químicas de forma gráfica dentro de una página HTML. **JME-X** es capaz de transformar estas representaciones gráficas (estructuras químicas)

en sus códigos SMILES (2) y a la vez generar sus correspondientes tablas de conectividad junto a las coordenadas cartesianas de cada uno de los átomos (3). El código desarrollado permite analizar el gráfico molecular y detectar el tipo de cada uno de los carbonos de la molécula (C, CH, CH₂, CH₃) (4). Cada una de las moléculas se puede numerar en función del sistema de numeración IUPAC y así determinar las características de cada uno de los átomos. Dispone de un sistema de búsqueda (comando buscar; figura 2) que facilita la búsqueda de los diferentes tipos de productos naturales. También dispone de un menú desplegable (5) con los distintos tipos de esqueletos de productos naturales clasificados por familias, grupos y tipos. Estos esqueletos aparecen numerados de acuerdo con los sistemas internacionalmente aceptados. Durante el desarrollo del proyecto se han implementado los esqueletos de las principales familias, tipos y grupos de compuestos naturales (más de 800 esqueletos) que servirán como moldes para facilitar a los estudiantes la generación de sus estructuras.

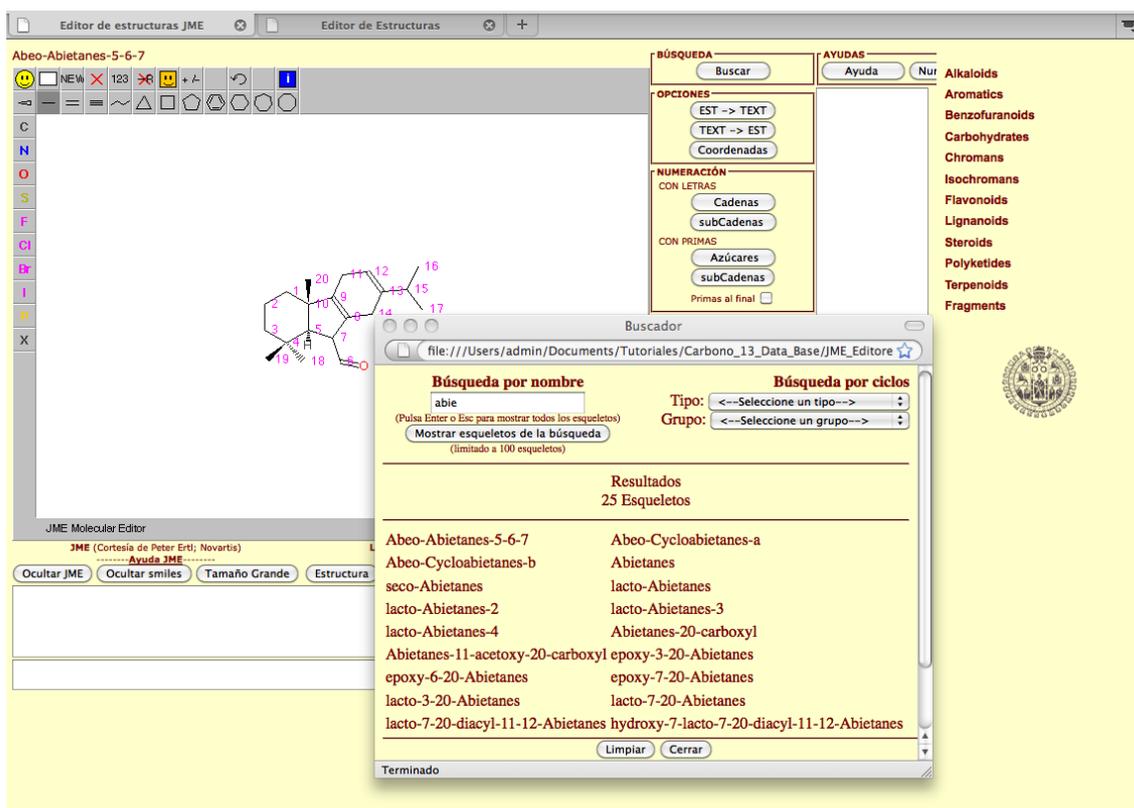


figura 2. Sistema de búsqueda implementada en JME-X.

Se ha implementado un sistema de numeración automatizada para los carbonos de las cadenas que se añadan sobre los esqueletos. Una vez generada la estructura completa, se pulsa el botón "Verificar" para comprobar que el código JME y la numeración son correctas y así, evitar errores en las estructuras. Adicionalmente posee botones cuya activación proporciona los códigos SMILES, JME y el tipo de cada uno

de los carbonos de la molécula junto al número que le corresponde de acuerdo con las numeraciones aceptadas por la comunidad científica.

1. Adaptación de la estructura al modelo de la aplicación

Siempre que sea posible utilice los esqueletos accesibles en la aplicación. Deberá adaptar la estructura publicada al modelo accesible en la aplicación manteniendo todos los estereocentros quirales.

- Para ello, deberá **girar** la **estructura** sobre el **plano z** o los **ejes x** o **y** hasta obtener una disposición del **sistema policíclico idéntica** al modelo.
- Posteriormente deberá **girar** el o los **enlaces** correspondiente para obtener una disposición idéntica de las cadenas.
- En cada uno de los pasos deberá mantener idéntica la estereoquímica Véase el ejemplo representado en la figura abajo.

estructura que se debe dibujar

giro sobre el eje y

giro sobre el plano z

giro de un enlace

giro de un enlace

modelo

figura 3. Ayuda de la aplicación JME-X

Una vez que se ha generado una estructura y se ha verificado que la numeración es correcta, toda la información referente a esa estructura se traslada a una hoja electrónica en un formato predefinido. Adicionalmente se introduce un código interno, la referencia bibliográfica de donde procede, el nombre del compuesto y los desplazamientos químicos de cada uno de los carbonos. A partir de esta información NAPROC-13 es capaz de regenerar el grafo molecular, y su espectro de RMN ^{13}C .

Funcionamiento del editor de estructuras JME

Opciones:

La cuña sirve para indicar disposiciones Beta y Alfa haciendo click alternativamente. Los botones siguientes sirven para elegir los distintos tipos de enlaces que forman la subestructura (sencillo, doble, triple, cadena carbonada)

Estos botones permiten crear ciclos de distinto tamaño

Estos botones permiten crear ciclos de distinto tamaño

Editor:

CLR DEL D-R +/- UDO JME

- * CLR: Borra el contenido de la ventana de edición.
- * DEL: Borra el átomo, enlace que seleccione a continuación.
- * 123: Le permite numerar los átomos de la molécula. El incremento es de uno en uno
- * D-R: Borra el grupo funcional que seleccione a continuación.
- * +/-: Cambia las cargas atómicas de una forma razonable.
- * UDO: Deshace el último paso.
- * JME: Muestra el autor y la versión del applet.

Estos botones representan a los átomos más comunes

* Si necesita alguno que no esté en la lista, presione la X y escriba su símbolo atómico. Después puede hacer click en el applet.

Acciones especiales

- * Para generar sistemas **espiránicos**, una vez que tenga dibujado un ciclo, seleccione el otro ciclo en la paleta, y manteniendo pulsada la tecla mayúscula haga click con el ratón en el applet en el carbono por el cual se unen.
- * Para convertir un enlace doble en uno sencillo, seleccione el enlace sencillo en la paleta y haga click sobre el enlace que queremos transformar.
- * Manteniendo las teclas numéricas 3-9, al hacer click sobre el applet se genera un ciclo del tamaño de la tecla que se esté pulsada. Con la tecla "0" se genera un **furilo**; con la tecla "1" se genera un **fenilo**.
- * Algunos grupos funcionales se pueden generar haciendo click en la paleta mientras se pulsa una tecla:
 - a para un ácido carboxílico
 - y para un grupo nitro
 - z para sulfonamido

figura 4. Ayuda de la aplicación JME-X

La aplicación dispone de una ayuda amplia y ordenada (figuras 3 y 4)

4. Resumen de las principales aportaciones y novedades de la aplicación JME-X:

- JME-X resulta útil para la realización de **trabajos de fin de Grado** de Farmacia propuestos por profesores del departamento de Química Farmacéutica en el campo de la identificación estructural y de los Productos Naturales. También se ha utilizado para impartir las clases prácticas de la asignatura "**Metabolitos Secundarios**" de la **licenciatura de Biotecnología** y durante la impartición de distintos cursos de **Postgrado** en distintas **Universidades Latinoamericanas**.

- Mediante la utilización de **JME-X** en el trabajo de Grado de Farmacia, los estudiantes aprenden de forma activa y autónoma a representar correctamente las estructuras químicas, la estereoquímica, las normas de representación de la IUPAC y se familiarizan con la **quimioinformática**, un nuevo campo de la aplicación de la informática a la química con un inmenso potencial en la **industria farmacéutica** moderna.

- Estos trabajos se ajustan al nuevo **modelo educativo** propuesto por la **EEES** y su trabajo es perfectamente cuantificable en **créditos ECTS**.

- La mayor novedad de este proyecto consiste en que los resultados obtenidos de los trabajos realizados por los alumnos graduados en Farmacia, una vez corregidos y verificados se utilizan para alimentar una base de datos de la aplicación **NAPROC-13** que a su vez es una herramienta utilizada en las **enseñanzas de postgrado** en el campo de los productos naturales. **NAPROC-13** es un laboratorio virtual en el que los estudiantes se familiarizan con la práctica de la determinación estructural. Adicionalmente NAPROC-13 es una extraordinaria herramienta en la **investigación** en el campo de los productos naturales.

5. Interés de los resultados.

La realización de trabajos propuestos de fin de carrera del Grado de Farmacia con la aplicación **JME-X** supone para el estudiante mejorar los conocimientos acerca de la estructura, la estereoquímica y las normas de representación recomendadas por la IUPAC. En opinión de los alumnos, han sido trabajos dirigidos muy interesantes, entretenidos y muy diferentes del resto de los trabajos que han realizado durante la carrera en los que muchas veces se limitan a copiar contenidos de otras fuentes.

La utilización de JME-X durante este curso académico ha permitido detectar importantes lagunas conceptuales derivadas de las clases magistrales. Así se ha observado la falta de destrezas prácticas del alumnado para analizar correctamente características estructurales como isomería **cis/trans**, disposiciones **beta/alfa**, y **axial/ecuatorial**. Además, el uso de JME-X ha puesto de manifiesto que la mayoría de

los estudiantes desconocen fragmentos estructurales básicos como ésteres metílicos, acetatos, etc. Después de la realización del trabajo y las subsiguientes correcciones/rectificaciones se aprecia que los alumnos adquieren destreza suficiente en las lagunas conceptuales mencionadas. Los alumnos han mostrado interés por este tipo de trabajo y han mantenido una comunicación fluida con sus tutores. Por otra parte, el uso de esta aplicación ha permitido al estudiante un acercamiento a las aplicaciones de la informática a la química, disciplina interdisciplinaria conocida como **quimioinformática**. Esta rama tiene un gran impacto en la industria farmacéutica moderna.

El empleo de **NAPROC-13** en tres cursos de postgrado impartidos en Latinoamérica (Universidad de Panamá, Universidad de los Andes y Universidad Winner) ha puesto de manifiesto su gran utilidad en la mejora de las habilidades para la elucidación estructural según han manifestado tanto los profesores como los alumnos que asistieron a estos cursos.

Adicionalmente **NAPROC-13** constituye una herramienta muy útil en la investigación en el campo de los **Productos Naturales**. Con el fin de dar a conocer esta aplicación a la comunidad científica ha sido descrita en una publicación que ha aparecido en la revista **Bioinformatics**. Esta revista ocupa el número 1 de 87 publicaciones indexadas en la categoría de Computer Science, Interdisciplinary applications. Esta aplicación ha sido citada en diversos trabajos científicos y revisiones (Song, Y.; Wang, Y.; Lu, Q.; Gao, J.; Bi, M. et al. Two New Triterpenoids from *Photinia serrulata*. *Molecules* **2007**, 12, 2599-2604, entre otros). Por otra parte se puede apreciar un incremento en los accesos al sitio web <http://c13.usal.es> desde distintos países además de España (figura 5). Se utiliza un contador externo accesible en la URL <http://webstats.motigo.com/s?tab=1&link=1&id=4457124>.

Productos Naturales- RMN 13C		
Categoría:	Química	
Hora del contador:	8 Jun 2008 17:29	
Zona horaria:	GMT+01:00	
País de origen		
1. España	255.967	98,9 %
2. Panamá	564	0,2 %
3. Estados Unidos	291	0,1 %
4. India	218	0,1 %
5. Brasil	202	0,1 %
6. Alemania	128	0,0 %
7. Venezuela	111	0,0 %
8. Perú	111	0,0 %
9. Reino Unido	76	0,0 %
10. México	76	0,0 %
El resto	947	0,4 %
Total	258.691	100,0 %

figura 5. Contador de accesos al sitio web <http://c13.usal.es>

6. Conclusiones.

En resumen, se ha generado una **aplicación informática, JME-X**, útil para la docencia relacionada con los Productos Naturales, la Química Orgánica y la Química Farmacéutica; permite adaptar la enseñanza a los nuevos modelos educativos propuestos por el EEES. Esta herramienta promueve el aprendizaje y el trabajo de forma autónoma; sirve para desarrollar competencias y habilidades en el campo de la química estructural y en la elucidación estructural de compuestos naturales. El trabajo llevado a cabo con esta herramienta puede ser perfectamente valorado en créditos ETCS lo que supone una armonización a la construcción del Espacio Europeo de la Enseñanza Superior, tanto para las enseñanzas del grado como del postgrado. Esta aplicación sirve para **reforzar los procesos de enseñanza** en ciertas destrezas que el alumno olvida fácilmente, como son los aspectos estructurales de los compuestos orgánicos. El empleo de esta herramientas supone una modernización y mejora de los sistemas educativos.

Como novedad más remarcable de este proyecto es preciso mencionar que el trabajo que se genera mediante el uso de la aplicación JME-X se aprovecha para incrementar la información disponible en NAPROC-13.

La realización de este proyecto supone una **renovación** de las **metodologías educativas** que se han venido utilizando en el ámbito de la Química Orgánica.

7. Aplicación de los resultados .

-**JME-X** se ha utilizado en el **trabajo de Grado de Farmacia** y en las clases prácticas y trabajos dirigidos de la Asignatura **Metabolitos Secundarios** de la **Licenciatura de Biotecnología**. También se ha utilizado en la docencia de **tres cursos de Postgrado Oficiales** de tres **Universidades Latinoamericanas**. El trabajo resultante del uso de JME-X sirve para la alimentación de la base de datos de la aplicación **NAPROC-13**, la cual a su vez se utiliza en la docencia y la investigación en el campo de la elucidación estructural de Productos Naturales.

Los tres cursos de postgrado en los que se han utilizado JME-X y NAPROC-13 son los siguientes:

-*"Aplicación de la Quimioinformática en la Investigación, la Docencia, en el campo de los Productos Naturales"*, Facultad de Farmacia, Universidad de Panamá. Curso impartido bajo el auspicio del SENACYT (Secretaría Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación). Duración 40 horas.

-*"Iniciación al Diseño, Evaluación y Técnicas de Detección de Fármacos"*, Facultad de Ciencias, Universidad de los Andes (Mérida, Venezuela). Organizado por el servicio de Postgrado Interdisciplinario de la Química Aplicada.

“Herramientas para acelerar la determinación estructural de productos naturales en el desarrollo de fármacos”, Universidad Winner, Lima, Perú.

-Los contenidos desarrollados durante la realización de este proyecto se encuentran accesibles en las direcciones de internet <http://c13.usal.es> y <http://farmaceutica.usal.es/2008/>

En la aplicación JME-X se agradece la subvención recibida. En todos las conferencias y cursos impartidos se ha hecho mención a la subvención concedida por el Vicerrectorado de Docencia y Convergencia Europea de la Universidad e Salamanca.

Salamanca, 22 de Mayo de 2010

José Luis López Pérez
Profesor Titular de Química Farmacéutica
Universidad de Salamanca