

DIPARTIMENTO FARMACIA

ANNO ACCADEMICO 2020/2021

CORSO DI LAUREA : CHIMICA E TECNOLOGIA FARMACEUTICHE

DOCENTE prof. Caterina Fattorusso

INSEGNAMENTO

Metodologie avanzate in chimica farmaceutica

Tipologia di insegnamento a scelta (Corso mono-modulare)

Crediti formativi (CFU) 6

Settore Scientifico disciplinare (SSD) CHIM/08 - chimica farmaceutica

Posizionamento nel calendario didattico I semestre

Prerequisiti Nozioni acquisite con lo studio della Chimica Organica, Biochimica, Chimica Farmaceutica

Propedeuticità nessuna

Commissione d'esame: Prof. Caterina Fattorusso (Presidente) Prof. Marco Persico (componente)

Collaboratori di supporto all'attività didattica: nessuno

OBIETTIVI FORMATIVI

Il corso si propone di fornire le nozioni fondamentali della moderna progettazione razionale dei farmaci mediante l'impiego di metodiche computazionali e bioinformatiche. Durante il corso lo studente avrà modo di conoscere alcuni degli strumenti computazionali e bioinformatici maggiormente utilizzati sia in ambito accademico sia nelle realtà industriali a carattere farmaceutico.

- Acquisizione di competenze teoriche e operative con riferimento specifico alle caratteristiche strutturali e conformazionali dei farmaci e delle proteine. Acquisizione delle conoscenze teoriche alla base delle piu' comuni metodiche computazionali applicate alla scoperta di farmaci.
- Capacità di razionalizzare le SAR dei farmaci noti e di usufruire dei dati in letteratura, specificamente riguardo la struttura dei farmaci noti e/o dei loro target, per la progettazione di farmaci. Capacità di analizzare le strutture di molecole di interesse biologico (proteine e ligandi) tramite programmi di modellistica molecolare. Conoscenza dei principali strumenti bioinformatici presenti in rete.
- Capacità di distinguere le varie tecniche bioinformatiche e di modellistica molecolare e sapere quale potrebbe essere la piu' appropriata per specifiche situazioni nell'ambito del processo di scoperta dei farmaci. Acquisizione di consapevole autonomia di giudizio con riferimento alle potenzialità applicative delle tecniche studiate in ambito farmaceutico.

PROGRAMMA DEL CORSO

Principi generali sull'applicazione di metodologie computazionali nel processo di scoperta dei farmaci. Il processo di scoperta di un farmaco e le sue fasi. Approcci basati sulla struttura dei ligandi (ligand-based) e del bersaglio biologico (target-based). Approcci ligand-based: costruzione di un modello farmacoforico. Campi di forza, parametrizzazione, energia potenziale e minimizzazione dell'energia. Ricerca conformazionale ed individuazione della struttura di minimo globale: metodi sistematici, stocastici, dinamica molecolare. Principi di dinamica molecolare: a temperatura costante e *simulated annealing*. Esempi di analisi dei risultati; divisione in gruppi (cluster) o famiglie. Conformazione bioattiva e sua identificazione. Esempio di utilizzo di modelli farmacoforici: ricerca in banche dati 3-D, peptidomimetici, ottimizzazione strutturale del lead. Approcci target-based. Struttura delle proteine. Principi di bioinformatica: principali risorse presenti on-line e relativi metodi di ricerca in banche dati di sequenze e strutture di proteine. Omologia delle proteine: principi generali. Costruzione di un modello di una proteina per omologia (homology building). Allineamento di sequenze. Analisi dei motivi e domini funzionali proteici. Analisi e predizione del folding delle proteine. Esempi di motivi funzionali proteici quali bersagli per lo sviluppo di nuovi farmaci. Metodi di predizione della struttura secondaria: Chow-Fasman, GOR. Metodi connessionistici, machine learning ed intelligenza artificiale: PHDsec. Costruzione e rifinitura del modello proteico. Docking molecolare. Energia di interazione farmaco-bersaglio: forze deboli o di non-legame. Definizione, identificazione ed analisi del sito attivo. Fasi comuni a tutte le procedure di docking. Docking rigido e docking flessibile. Criteri di selezione delle pose. Funzioni punteggio (Scoring Functions). Validazione strutturale del modello (PROCHECK). Visualizzazione ed analisi di una proteina scaricata dalla PDB. Applicazione del campo di forza e dei potenziali molecolari. Volumi molecolari e strutture secondarie. Analisi delle superfici di interazione ligando/bersaglio.

Case Study: la trascrittasi inversa del virus HIV-1. Analisi delle basi molecolari del i) meccanismo d'azione degli inibitori non-nucleosidici, ii) della resistenza dovuta alla mutazione K103N e iii) delle strategie adottate per il suo superamento.

TESTI E MATERIALE DIDATTICO CONSIGLIATO

Sono messi a disposizione degli studenti (previa iscrizione al corso) n. 13 files in formato power point riguardanti gli argomenti trattati nel corso così come testi selezionati dal docente su diversi argomenti trattati. I file power point vengono proiettati anche durante il corso e costituiscono una linea guida necessaria ma non sufficiente per la preparazione dello studente. Gli appunti del corso costituiscono un elemento importante nella preparazione all'esame. Il docente è a disposizione per qualsiasi chiarimento e/o spiegazione relativi al programma trattato e al materiale didattico fornito. Per ottenere un incontro con il docente (anche fuori dalle date di ricevimento) è sufficiente una mail a: caterina.fattorusso@unina.it

Per un maggiore approfondimento degli argomenti trattati è possibile consultare i seguenti testi (in lingua inglese):

Understanding Molecular Simulation: From Algorithms to Applications, second edition

Autori: Daan Frankel and Berend Smit

Molecular Modeling: Principles and Applications Autore: Adrew R. Leach

METODI DIDATTICI/ORGANIZZAZIONE DELL'INSEGNAMENTO

Il corso viene tenuto mediante lezioni frontali con l'ausilio di strumenti informatici (messi successivamente a disposizione degli studenti) e spiegazioni alla lavagna. Il coinvolgimento degli studenti viene condotto tramite l'utilizzo di metodi didattici volti alla stimolazione della loro curiosità, creatività e senso critico. Vengono messe a disposizione degli studenti sul sito del docente diverso materiale riguardante gli argomenti trattati parallelamente nelle lezioni frontali, da utilizzare quale guida nello studio e da discutere in aula.

MODALITÀ DI VALUTAZIONE DELL'APPRENDIMENTO

Esame Orale con possibilità di verifica delle capacità, acquisite nelle esercitazioni pratiche effettuate durante il corso, di utilizzare programmi di modellistica molecolare

Il voto finale d'esame è espresso in trentesimi da 18/30 a 30/30 e lode e tiene conto:

a) delle conoscenze acquisite inerenti i principi generali delle diverse metodiche computazionali trattate; b) delle conoscenze acquisite inerenti l'applicabilità delle metodologie trattate; c) della capacità da parte dello studente di collegare le diverse conoscenze acquisite e di esporle con chiarezza e senso critico

L'attribuzione del voto avviene secondo i criteri riportati in Tabella:

Voto	Descrittori
< 18 <i>insufficiente</i>	<i>Conoscenze frammentarie e superficiali dei principi alla base delle metodologie/tecniche trattate durante il corso, errori nell'applicare i concetti, ed esposizione carente</i>
18 - 20	<i>Conoscenze dei contenuti sufficiente ma generale, esposizione semplice, incertezze nell'applicazione di concetti generali a esempi pratici riguardanti i vari argomenti trattati.</i>
21 - 23	<i>Conoscenze dei contenuti appropriate ma non approfondite riguardo gli argomenti trattati durante il corso, capacità di applicare i concetti teorici, capacità di presentare i contenuti in modo semplice</i>
24 - 25	<i>Conoscenze dei contenuti appropriate ed ampie riguardo gli argomenti trattati durante il corso, discreta capacità di applicazione delle conoscenze, capacità di presentare i contenuti in modo articolato.</i>
26 - 27	<i>Conoscenze dei contenuti precisa e completa riguardo gli argomenti trattati durante il corso, buona capacità di applicare le conoscenze, capacità di analisi, esposizione chiara e corretta</i>
28 - 29	<i>Conoscenze dei contenuti ampie, complete ed approfondite degli argomenti trattati durante il corso, buona applicazione dei contenuti, buona capacità di analisi e di sintesi, esposizione sicura e corretta,</i>
30 30 e lode	<i>Conoscenze dei contenuti molto ampie, complete ed approfondite riguardo gli argomenti trattati durante il corso, capacità ben consolidata di applicare i contenuti, ottima capacità di analisi, di sintesi e di collegamenti interdisciplinari e tra i vari argomenti oggetto del programma, padronanza di esposizione</i>