

SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN DEL ALUMNO AL SERVICIO SOCIAL

Mtra. María Elena Contreras Garfias
 Directora de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud
 PRESENTE

Por este medio le solicito la inscripción del proyecto de Servicio Social, cuyos datos son los siguientes :

Fecha de Recepción	Día	Mes	Año

Datos del Alumno

Nombre :			
Matrícula :		Licenciatura :	
Domicilio : Altillo 10 Entrada B Dpto 303, Narciso Mendoza, Granjas Coapa, Tlalpan. CP. 14390			
Teléfono :		Celular :	
Correo Electrónico :		CURP :	

Datos del Proyecto

Nombre del Proyecto :							
Lugar donde se realizará el Servicio Social :							
Dependencia :							
Entidad Federativa :							
Municipio :				Localidad :			
Fecha de Inicio	Día	Mes	Año	Fecha de Término	Día	Mes	Año
	01	04	2021		30	09	2021

PARA SER LLENADO POR LOS ASESORES

Sector: _____ Tipo: _____
 Orientación: _____

FIRMAS

Dr. Jaime Pérez Villanueva, No. 35388

Asesor Interno
 Nombre, firma y No. Económico

Alumno
 Nombre, firma

M. en C. Karen Rodríguez Villar, Cédula 10952378

Asesor Externo
 Nombre, firma y No. Económico

M. en C. Alma E. Ibarra Cázares

Vo. Bo. de la Comisión
 Nombre y firma de la persona que autoriza

DATOS PERSONALES

Nombre: Alcántara Rivas Rosa Itzel

Matricula: 2172029026

Dirección: Altillo 10 Entrada B Dpto 303, Narciso mendoza, Granjas Coapa, Tlalpan, Distrito Federal, C.P. 14390

Correo: rosaitzelalcantararivas1014@gmail.com

Tel. casa: 7617340361 Tel. cel.: 5525011355

Unidad: Xochimilco

División: Ciencias Biológicas y de la Salud

Departamento: Sistemas Biológicos

Licenciatura: Química Farmacéutica Biológica

DATOS DEL PROYECTO

Título del Proyecto específico: Cribado virtual por acoplamiento molecular de la quimioteca N015 sobre el receptor GABAA

Proyecto Genérico: Obtención de materias primas, principios activos, medicamentos y productos

Etapas: Obtención de compuestos orgánicos utilizados en la preparación de insumos para la salud biológicos.

Lugar de Realización: Laboratorio N015 (de forma virtual)

Fecha (tentativa) de inicio y terminación: del 1-Abr-2021 al 30-Sep-2021

Asesor(a) Responsable Interno(a): Jaime Pérez Villanueva

Asesor(a) Responsable Externo(a): Karen Rodríguez Villar

Vinculación con el perfil profesional*: Revisión semanal de avances e informe final de servicio social.

*(Como aplicarán, verificarán y evaluarán los conocimientos adquiridos durante su formación académica en el desarrollo del proyecto de servicio social)

Firma _____

Fecha: 22 de Marzo de 2021



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

México, D.F. a 22 de Marzo de 2021

DR. Juan Esteban Barranco Florido
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS
PRESENTE

Por medio de la presente me dirijo a usted de la manera más atenta para solicitar el registro de mi proyecto de servicio social que tiene por título Cribado virtual por acoplamiento molecular de la quimioteca N015 sobre el receptor GABAA, perteneciente al proyecto genérico Obtención de materias primas, principios activos, medicamentos y productos biológicos, el cual se realizará en Laboratorio N015 (de forma virtual) teniendo como asesor(es) a Jaime Pérez Villanueva, Karen Rodríguez Villar. El periodo del mismo será del 1 de Abril de 2021 al 30 de Septiembre de 2021, con una duración de 480 horas.

Agradeciendo su atención a la presente, queda de usted.
ATENTAMENTE.

Alcántara Rivas Rosa Itzel

2172029026



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

México, D.F. a 22 de Marzo de 2021

DR. Juan Esteban Barranco Florido
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS
PRESENTE

Por medio de la presente me permito comunicar a usted que acepto asesorar al alumno(a) Alcántara Rivas Rosa Itzel con matrícula 2172029026 en el proyecto de servicio social: Cribado virtual por acoplamiento molecular de la quimioteca N015 sobre el receptor GABAA, perteneciente al proyecto genérico: Obtención de materias primas, principios activos, medicamentos y productos biológicos., el cual se realizará en Laboratorio N015 (de forma virtual), del 1 de Abril de 2021 al 30 de Septiembre de 2021, cubriendo un total de 480 horas.

Las instalaciones son las adecuadas para llevar a cabo el proyecto, Durante su estancia en el laboratorio se realizarán procesos de evaluación del proyecto y del desempeño del alumno.

Agradeciendo su atención a la presente, queda de usted.

ATENTAMENTE.

Jaime Pérez Villanueva

35388

Ciudad de México, 19 de marzo de 2021

Dr. Juan Esteban Barranco Florido
Jefe del Departamento de Sistemas Biológicos

PRESENTE

Por medio del presente, me permito informar que acepto formar parte del Comité Tutorial, fungiendo como **Asesora externa** de la alumna **Rosa Itzel Alcántara Rivas** con matrícula 2172029026, para el desarrollo del proyecto titulado “**Cribado virtual por acoplamiento molecular de la quimioteca N015 sobre el receptor GABA_A**”, que deberá realizar para liberar el requisito de servicio social, de acuerdo con el plan de estudios de la Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica.

Teniendo la responsabilidad de brindar asesoría científica para el desarrollo óptimo de las actividades previstas en el proyecto, así como supervisar y evaluar el cumplimiento de los objetivos del servicio social.

Sin otro particular, agradezco de antemano su atención.

Atentamente



M. en C.F. Karen Rodríguez Villar

Número de cédula

10952378

Nombre del proyecto: Cribado virtual por acoplamiento molecular de la quimioteca N015 sobre el receptor GABA_A.

ALUMNO: Rosa Itzel Alcántara Rivas

NÚMERO DE CUENTA: 2172029026

LICENCIATURA: Química Farmacéutica Biológica

Proyecto Genérico: Obtención de materias primas, principios activos, medicamentos y productos biológicos.

Etapas del proyecto: Obtención de compuestos orgánicos utilizados en la preparación de insumos para la salud

Justificación

El ácido γ -aminobutírico (GABA) es el principal neurotransmisor inhibitorio del sistema nervioso central. Este tiene como receptores el canal ionotrópico GABA_A y el metabotrópico GABA_B (Jembrek & Vlajnic, 2015).

El canal de cloruro dependiente de ligando, GABA_A, es un receptor pentamérico, de naturaleza proteica formado por dos dominios, uno extracelular y uno intracelular. El canal está conformado por 5 subunidades, siendo la isoforma con dos subunidades α 1, dos β 2 y una γ 2, dispuestas de forma casi simétrica alrededor de un canal central, la más abundante, Figura 1 (Jansen, 2019). No obstante, en humanos se conocen al menos seis tipos de subunidades α (α 1, α 2, α 3, α 4, α 5, α 6), tres subunidades β (β 1, β 2, β 3), tres subunidades γ (γ 1, γ 2, γ 3), una δ , una ϵ , una π y una θ (Martin, Bowery, & Dunn, 2002).

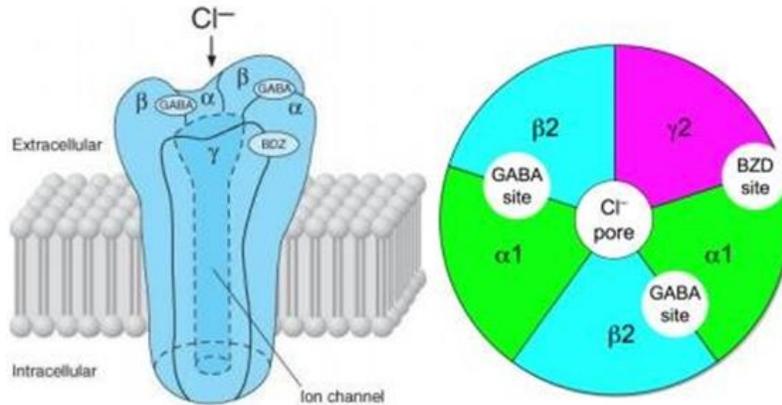


Figura 1. Estructura representativa del receptor GABA_A

Recuperado de: García Alonso, P., & Simón Velasco, M., 2016.

Las propiedades farmacológicas del receptor GABA_A parecen depender de la subunidad α presente, representando un reto farmacológico, pues los ligandos difícilmente presentan alta selectividad por esta subunidad (Navarro, 2010). No obstante, el receptor GABA_A es blanco de múltiples fármacos de interés para el tratamiento de distintas condiciones como trastorno de ansiedad, epilepsia, insomnio, espasticidad, entre otras enfermedades fisiopatológicas. Los fármacos más representativos, que tienen como blanco este receptor, son las benzodiazepinas (BZD) que actúan como moduladores alostéricos; sin embargo, representan un riesgo a la salud por las múltiples reacciones adversas, siendo una de las más preocupantes la dependencia que puede causar su uso a largo plazo (Gutiérrez, Arceo, & Mercado, 2013).

Las BZD son los psicofármacos más prescritos, desde su surgimiento en la década de los 60, como medicamentos más eficaces y con mejor perfil de seguridad que sus antecesores, los barbitúricos (Charney, Mihic, & Harris, 2007). Las BZD fueron los primeros fármacos en tener una amplia brecha entre el efecto sedante y el efecto ansiolítico, además de ofrecer un mejor perfil de seguridad. No obstante, la seguridad de estos fármacos se ve comprometida en tratamientos prolongados, sobre todo en pacientes de la tercera edad. Por ello su uso continuo se recomienda por hasta tres meses, extendiendo este periodo cuando el paciente lo requiere. Las consecuencias más notorias de la mala dosificación o tratamientos largos son las actitudes paranoicas o agresivas, la pérdida de memoria y del estado de alerta, el

sueño excesivo, la depresión, el síndrome de dependencia, la ansiedad y en los peores casos la muerte o el coma. (Campagne & García-Campayo, 2005).

La importancia de encontrar nuevos fármacos que tengan como blanco el receptor GABA_A, radica en el bajo perfil de seguridad a largo plazo de las BDZ y los demás fármacos ansiolíticos, y en la prevalencia de trastornos y enfermedades relacionadas a este receptor. Una alternativa para la búsqueda de nuevas moléculas como potenciales fármacos es el diseño de fármacos asistido por computadora (DiFAC).

El DiFAC es una estrategia que integra múltiples metodologías para diseñar, identificar y optimizar nuevos compuestos bioactivos, con el objetivo de mejorar el proceso de descubrimiento de fármacos al reducir el tiempo y el número de ensayos biológicos a realizar (Saldívar-González, et al., 2017). Uno de los métodos computacionales más empleados es el cribado virtual, el cual permite filtrar extensas bases de datos e identificar candidatos para realizar pruebas experimentales. Este método integra el conocimiento de la estructura 3D del blanco farmacológico de interés, los compuestos activos y el acoplamiento molecular para identificar candidatos, a partir de modelos de unión ligando-receptor. Los modelos de unión permiten predecir el modo de unión más favorable y asignar un valor que mida la interacción entre un ligando y el blanco farmacológico (Saldívar-González, et al., 2017, Ballón Paucara, & Grados Torrez, 2019, Velásquez, et al., 2013).

Objetivos

Objetivo general

Identificar compuestos potencialmente activos sobre el receptor GABA_A a partir del cribado virtual de la base de datos N015.

Objetivos específicos

- Realizar una revisión bibliográfica sobre los blancos terapéuticos más relevantes relacionados con ansiolíticos.

- Preparar la proteína y los ligandos para el acoplamiento molecular usando diferentes programas computacionales.
- Realizar estudios de acoplamiento molecular sobre el blanco seleccionado empleando los programas Autodock vina y AutoDock.

Identificar y seleccionar compuestos potencialmente activos sobre GABA_A. Proponer una serie de estructuras novedosas que busque mejorar el acoplamiento encontrado para los compuestos de la base de datos N015.

Metodología

Se realizará una búsqueda bibliográfica de diferentes receptores relacionados con ansiolíticos con la finalidad de seleccionar un blanco de relevancia clínica. Una vez seleccionado el blanco de estudio, se recabará información sobre los ligandos que actúan sobre dicho blanco, usando la base de datos ChEMBL, con la finalidad de analizar los distintos sitios activos.

Las estructuras moleculares en 3D del blanco se obtendrán de la base de datos *ProteinDataBank*. Se llevará a cabo un análisis de las diferentes versiones de la proteína cristalizada para seleccionar la de mejor resolución, considerando también el ligando unido.

Los compuestos de la quimioteca N015 y otros compuestos novedosos que se propondrán se prepararán para los estudios de acoplamiento molecular, usando los programas *ChemSketch*, *Avogadro* y *Pyrx* para obtener los archivos en formato *.pdbqt. La proteína seleccionada se curará y minimizará usando el programa *Chimera* y la plataforma *YASARA*.

Los estudios de acoplamiento molecular se llevarán a cabo en AutoDock vina y AutoDock, usando Pyrx como interfaz para establecer las condiciones de análisis. Los resultados serán analizados en los programas *AutoDockTools* y *Discovery studio*. Las moléculas encontradas por consenso con las mejores energías de unión (ΔG) serán propuestas como compuestos potencialmente activos.

Lugar de realización: Laboratorio N015 (de forma virtual)

Duración en etapas:

Tabla 1. Cronograma de actividades

Actividad	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre
Revisión bibliográfica y selección del blanco de interés	x					
Recopilación bibliográfica de ligandos típicos de la proteína	x	x				
Preparación de la quimioteca N015 para el estudio de acoplamiento molecular		x	x			
Revisión bibliográfica y selección de la proteína cristalizada		x	x			
Preparación de la proteína para el acoplamiento			x			
Estudios de acoplamiento molecular de la quimioteca N015 sobre el receptor GABA				x	x	
Diseño y acoplamiento de compuestos novedosos					x	
Análisis de resultados del acoplamiento molecular				x	x	
Redacción del informe de Servicio Social	x	x	x	x	x	x

Recursos necesarios: No requiere recursos, se utilizarán herramientas digitales.

Tiempo de dedicación: 480 horas durante 6 meses.

Criterios de evaluación: Revisión semanal de avances e informe final de servicio social.

Referencias

Ballón Paucara, W. G., & Grados Torrez, R. E. (2019). Acoplamiento molecular: criterios prácticos para la selección de ligandos biológicamente activos e identificación de nuevos blancos terapéuticos. *Revista CONCIENCIA*, 7(2), 55-72.

Campagne, D. M., & García Campayo, J. (2005). El inadecuado uso de las benzodiazepinas. *SEMERGEN - Medicina de Familia*, 31(7), 319-324.

Charney, D., Mihic, S., & Harris, R. (2007). Goodman & Gilman: Las Bases Farmacológicas De La Terapéutica. En Capítulo 17: Hipnóticos y sedantes (11.a ed., pp. 823-844). CDMX, México: McGRAW HILL.

García Alonso, P., & Simón Velasco, M. (2016). *Estructura receptor GABAA*. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/49196> Acceso: 21 de febrero 2021.

Jansen, M. (2019). An in-depth structural view of a GABAA brain receptor. *Nature*, 565(7740), 436-438.

Jembrek, M., & Vlainic, J. (2015). GABA Receptors: Pharmacological Potential and Pitfalls. *Current Pharmaceutical Design*, 21(34), 4943-4959.

Martin, I., Bowery, N., & Dunn, S. (2002). GABA RECEPTORS. Disponible en: <https://www.tocris.com/literature/scientific-reviews/gaba-receptors>. Acceso: 21 de febrero de 2021.

Medina Franco, J. L., Fernández de Gortari, E., & Naveja, J. J. (2015). *Avances en el diseño de fármacos asistido por computadora*. *Educación Química*, 26(3), 180-186.

Navarro, J. F. (2010). *Papel de las subunidades alfa del receptor gaba-a en la regulación de la conducta agresiva*. Disponible en <http://psiqu.com/1-938>. Acceso: 21 de febrero 2021.

Rosas Gutiérrez, I., Simón Arceo, K., & Mercado, F. (2013). *Mecanismo celular y molecular de la adicción a benzodiazepinas*. *Salud mental*, 36(4), 325-329. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0185-33252013000400007&lng=es&tlng=es. Acceso: 21 de febrero 2021.

Saldívar González, F., Prieto Martínez, F. D., & Medina Franco, J. L. (2017). *Descubrimiento y desarrollo de fármacos: un enfoque computacional*. *Educación Química*, 28(1), 51-58.

Velásquez, M., Drosos, J., Gueto, C., Márquez, J., & Vivas Reyes, R. (2013). Método acoplado Autodock–PM6 para seleccionar la mejor pose en estudios de acoplamiento molecular. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcq/v42n1/v42n1a07>. Acceso: 21 de febrero 2021.

Vo. Bo. del (la) o los (las) asesores (as) respecto a los contenidos académicos

Dr. Jaime Pérez Villanueva
Profesor Titular C de TC
Número económico: 35388

M. en C. Karen Rodríguez Villar
Asesor externo
Número de cédula: 10952378