



PEDECIBA
MEC-UDELAR

PROGRAMA DE DESARROLLO DE LAS CIENCIAS BÁSICAS
Ministerio de Educación y Cultura - Universidad de la República

Área Química



836 (posgrado) Bioinformática II - Estructural 2023

Carácter del curso	POSGRADO
Semestre en que se dicta	PAR
Número de créditos	12
Carga horaria semanal (hs)	Clases teóricas (conceptos básicos): 22 Horas Clases teóricas (conceptos aplicados): 50 Horas Clases – laboratorio con desarrollo de conceptos: 40 40 Hs Proyecto Final (integrador PI): 15Hs (no exigible para estudiantes de grado)
Previaturas	
Cupo	20

Estructura Responsable:

Centro de Bioinformática Estructural (CEBIOINFO), DETEMA

Docente Responsable:

Margot Paulino

Docentes colaboradores

Jorge Cantero

Andrés Camilo Ballesteros

Sergio Pantano

Objetivos generales:

Capacitar al alumno para que desarrolle competencias y habilidades que le permitan estudiar estructura y propiedades de biomoléculas claves asociadas a problemas biológicos, bioquímicos y/o farmacológicos y/o de química medicinal y/o biomédica. Se entrenará al estudiante en la aplicación de nuevos métodos y recursos bioinformáticos de modelado biomolecular de proteínas y ácidos nucleicos, predicción de características funcionales de tales biomoléculas, predicción de propiedades fisicoquímicas de moléculas orgánicas que sean ligandos o sustratos de tales biomoléculas y posterior análisis de correlación estructura-actividad.

Objetivos específicos:

- Reconocer la importancia de la bioinformática estructural en el proceso del descubrimiento de nuevos fármacos.
- Conocer los sistemas biológicos y bioquímicos relevantes asociados a las diferentes patologías.
- Conocer los mecanismos de acción asociados a una serie de patologías citadas como ejemplos de aplicación en el curso.

- Conocer las estructuras tridimensionales de las biomoléculas claves en los mecanismos de acción estudiados.
- Conocer las estructuras tridimensionales de las moléculas que puedan actuar como ligandos o sustratos de tales biomoléculas.
- Adquirir conocimientos sobre los métodos computacionales que permiten desplegar y visualizar las estructuras tridimensionales en estudio.
- Adquirir conocimientos sobre los métodos computacionales que permiten modelar nuevas biomoléculas.
- Adquirir conocimientos sobre los métodos que permiten estudiar la forma de unión de las diferentes estructuras en estudio y la energía asociada a dicha unión (Docking molecular)
- Adquirir conocimientos a través de la consulta de libros y artículos relacionados con el tema.

Contenidos:

TEÓRICOS – CONCEPTOS BÁSICOS (22 HORAS)

Unidad I: Introducción a la mecánica molecular (MM) (4 HS)

Introducción a los conceptos de la Mecánica Molecular (MM). Ecuaciones y parámetros de los Campos de Fuerza.

Unidad II: Campos de fuerza (4 HS)

Tipos de campos de fuerza. Componentes enlazantes: enlaces, ángulos, torsionales. Componentes no enlazantes: electrostática y Van der Waals. Campos de fuerza para pequeñas moléculas. Campo de fuerzas para biomoléculas. Gromos, Amber, Charmm.

Unidad III: Minimización de Energía (4 HS)

Conceptos de estabilidad de la geometría molecular. Optimización de la estructura mediante Minimización de la energía. Algoritmos y estrategias de exploración de la Superficie de la Energía Potencial.

Unidad IV Análisis Conformacional (2HS) Unidad V: Dinámica Molecular (8 HS)

Introducción. Métodos de simulación. Dinámica molecular con potenciales continuos. Ecuaciones básicas de dinámica molecular. Segunda Ley de Newton. Algoritmos (Verlet, Beeman, Gear, Shake). El ensamble microcanónico. Dinámica Molecular a temperatura/presión constante. Dinámica estocástica. El potencial de fuerza media. Efecto del solvente. La ecuación de Langevin. Dinámica browniana Tratamiento de bordes en las simulaciones. Efecto del solvente Tratamiento de las interacciones de largo alcance. Análisis de resultados de una simulación: Energía y Estructura.

TOTAL HORAS DE TEÓRICO: 22

TEÓRICO-PRÁCTICOS (CONCEPTOS APLICADOS) (50 HORAS)

Generación de modelos moleculares (4HS)

MOE window. Builder. Atom manager. Medidas de ángulos, distancias y diedros. Selección del campo de fuerzas. Asignación de hidrógenos. Refinamiento de estructuras.

Análisis conformacional – (2HS) Interacciones Receptor – Ligando (4HS)

Base de datos PDB. Análisis de modelos cristalográficos. PDBsum. Manipulación de macromoléculas en MOE. Asignación de hidrógenos y selección del campo de fuerzas. Estados de protonación de aminoácidos. Manipulación y corrección de modelos cristalográficos. Análisis de interacción Ligando – Receptor. 2D Ligand Interaction.

Búsqueda de Sitios de Unión – Site Finder (4HS)

Site Finder: búsqueda de sitios posibles de unión. Métodos de búsqueda, Selección y aplicación de Farmacóforos de ligando y sitio. Caracterización del sitio de unión.

Generación de modelos biomoleculares (4HS)

Búsqueda de estructuras blanco
Búsqueda de estructuras molde
Alineamiento y selección del mejor modelo

Generación de modelos biomoleculares por homología (4HS)

Refinamiento por Minimización de Energía

Generación de modelos biomoleculares por métodos A Initio (4HS) I

Tasser
Phyre

Generación de modelos biomoleculares a través de la identificación de dominios (4HS)

ASSIST
LIBRA

Análisis y selección de modelos biomoleculares (4HS)

Preparación de los modelos biomoleculares para simulaciones de dinámica molecular (8 HS)

Generación del modelo solvatado y con iones. Regularización por Minimización de Energía
Dinámica Molecular. Etapas: Calentamiento, Equilibración y Muestreo

Análisis de Trayectorias de Dinámica Molecular (DM). (8HS)

Magnitudes, esquemas y gráficos de análisis de una simulación de DM. Evaluación del equilibrio energético y estructural. Energía de interacciones ligando-receptor.

TOTAL HORAS DE TEÓRICOS (CONCEPTOS APLICADOS): 50

PROYECTOS FINALES (INTEGRADORES): SE REALIZARÁN 40 HORAS DE CLASES DE LABORATORIO-TALLER Y SE ELABORARÁ UN PROYECTO FINAL DURANTE 15 HORAS.

CÁLCULO DE CRÉDITOS HORAS DE TEÓRICO (CONCEPTOS BÁSICOS; 22HORAS) + HORAS DE TEÓRICO-PRÁCTICO

(CONCEPTOS APLICADOS; 50 HORAS) + HORAS CLASES-TALLER (40 HORAS) PROYECTO FINAL: 15 HORAS TOTAL CRÉDITOS : (22X2+50X1.5+40+15)=174/15 = 12

Bibliografía:

- [1] Lloyd DG, Golfis G, Knox AS, Fayne D, Meegan MJ, Oprea TI, Oncology Exploration: Charting Cancer Medicinal Chemistry Space, *Drug Discov Today*. 2006 Feb;11(3-4):149-159.
- [2] Howarth J, Lloyd DG. Redox systems as conduits for antimalarial compounds *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2001 47: 122-124
- [3] H. Cerecetto, R. Di Maio, M. Gonzalez, M. Risso, G. Sagrera, G. Seoane, A. Denicola, G. Peluffo, C. Quijano, A. O. M. Stoppani, M. Paulino, C. Olea-Azar, M. A. Basombrío. Synthesis and antitrypanosomal evaluation of E-isomers of 5-nitro-2 furaldehyde and 5-nitrothiophene-2-carboxaldehyde semicarbazone derivatives. Structure-activity relationships. *Eur. J. Med. Chem.* 35 (2000) 343-350.
- [4] A.O.M. Stoppani , S. Goijman, M. Dubin, , S.H. Fernández Villamil , M.P. Molina Portela, A.M. Biscardi, M. Paulino Trends in comparaty *Biochem. And Physiol.* (2000), 7, 1-16. Cytotoxicity of lipophilic o-naphthoquinones: structure-activity relationships.,
- [5] Iribarne, F.; Paulino, M.; Aguilera, S.; Murphy, M.; Tapia, O. Docking and molecular dynamics studies at trypanothione reductase and glutathione reductase binding sites. *J. Mol. Model.*, 2002, 8(5), 173.
- [6] Paulino, M., Iribarne, F., Hansz, M., Hikichi, N., Vega, M., Seoane, G., Cerecetto, H., Di Maio, R., Caracelli, I., Zukerman-Schpector, J., Olea, C., Stoppani, A.O.M., Berriman, M., Fairlamb, A.H. and Tapia, O. Computer assisted design of potentially active anti-trypanosomal compounds. *J. Mol. Struct. (TEOCHEM)*, 2002, 584, 95-105.
- [7] M. Paulino, F. Iribarne, M. Dubin, S. Aguilera-Morales, O. Tapia and A. O.M. Stoppani. The chemotherapy of Chaga's disease: An overview. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 5, 2005, 499-519.
- [8] CARRARO, R. ; BÚA, J. ; RUIZ, A.; PAULINO, M. Modelling and study of cyclosporin A and related compounds complexes with a *Trypanosoma cruzi* cyclophilin. *Journal of molecular graphics & modelling*, v. 26 , p. 48-61, 2007.
- [9] PAULINO, M. IRIBARNE, F. AGUILERA, S.; TAPIA, O.; Interaction energies of nitrofurans with trypanothione reductase and glutathione reductase studied by molecular docking. *Journal of Molecular Structure Theochem*, v. 818 , p. 7-22, 2007
- [10] PAULINO, M. ALVAREDA, E.M.; DENIS, P. A. ; BARREIRO, E. J.; SPERANDIO DA SILVA, G. M. ; DUBIN, M. ; GASTELLÚ, C. ; AGUILERA, S.; TAPIA, O. Studies of Tripanocidal (Inhibitory) Power of Naphthoquinones: Evaluation of Quantum Chemical Molecular Descriptors for Structure-activity Relationships. *European Journal of Medical Chemistry*, v. , p. -, 2008
- [11] *Structural Bioinformatics (Methods of Biochemical Analysis)* . 2009. Jenny Gu, Philip E. Bourne
- [12] *Free Energy Calculations: Theory and Applications in Chemistry and Biology (Springer Series in Chemical Physics)*. 2007. Christophe Chipot (Editor), Andrew Pohorille (Editor)
- [13] Alvareda, E., Iribarne, F., Espinosa, V., Miranda, P., Santi, D., Aguilera, S., Bustos, S. and

Paulino Zunini, M.P. (2019) In Silico and in Vitro Approach for the Understanding of the Xanthine Oxidase Inhibitory Activity of Uruguayan Tannat Grape Pomace and Propolis Poliphenols. Journal of Biophysical Chemistry, 10, 1-14. <https://doi.org/10.4236/jbpc.2019.101001>

[14] M.D. Santi, M. Paulino Zunini, B. Vera, C. Bouzidi, V. Dumontet, A. Abin-Carriquiry, R. Grougnet, M.G. Ortega. Xanthine oxidase inhibitory activity of natural and hemisynthetic flavonoids from Gardenia oudiepe (rubiaceae) in vitro and molecular docking studies. [Eur J Med Chem.](#) 2018 Jan 1;143:577-582. doi: 10.1016/j.ejmech.2017.11.071

Modalidad del Curso:

	Teórico	Practico	Laboratorio	Otros (*)
Asistencia Obligatoria	Sí	Sí		
Modalidad Flexible (carga horaria mínima)	100%	100%		

*

Régimen de ganancia:

La asignatura tiene asistencia obligatoria tanto para los teóricos como los prácticos, requiriéndose un mínimo de 80% de asistencia.

Además el estudiante debe obtener al menos un puntaje mayor al 50% de los prácticos para exonerar el curso. Entre 30% y 50% aprueba el curso y debe rendir examen. Con menos del 30% puede rendir el

Por mayor información visitar la página del curso o consultar directamente con el docente responsable margot@fq.edu.uy

Por mayor información visitar la página del curso o consultar directamente con el docente responsable margot@fq.edu.uy