



PEDECIBA
MEC-UDELAR

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

Área Química



782 (posgrado) Taller en simulaciones Biomoleculares 2023

Carácter del curso	Curso de POSGRADO (PG) *
Semestre en que se dicta	Impar
Número de créditos	11 (10 para el nivel de grado)
Carga horaria semanal (hs)	Clases teóricas: 28 Horas Clases teórico-prácticas (con alto contenido conceptual): 38 Horas Clases – laboratorio con desarrollo de conceptos : 40 Hs Proyecto Final (integrador PI): 15Hs (no exigible para estudiantes de grado)
Previaturas	
Cupo	15

* OBSERVACION PARA ESTUDIANTES DE GRADO: SERÁN ACEPTADOS DEPENDIENDO DEL CUPO QUE SERÁ PRIORIZADO PARA ESTUDIANTES DE POSGRADO.

Estructura Responsable:

Área Bioinformática, DETEMA

Docente

Responsable:

Margot Paulino

Docentes Referentes:

Andrés Camilo Ballesteros Jorge Cantero Sergio Pantano

Objetivos:

- Reconocer la importancia de la bioinformática estructural en el proceso del descubrimiento de nuevos fármacos.
- Capacitar al alumno para que desarrolle competencias y habilidades que le permitan estudiar estructura y propiedades de biomoléculas claves asociadas a problemas biológicos, bioquímicos, farmacológicos, de química medicinal y/o biomédica.
- Entrenar al estudiante en la aplicación de nuevos métodos y recursos bioinformáticos de modelado de proteínas y ácidos nucleicos y predicción de características funcionales de biomoléculas.

Contenido:

TEÓRICOS:

Clase 1.- Simulaciones de Modelos Biomoleculares.

Introducción a los conceptos básicos y aplicaciones de la simulación molecular.

Clase 2.- Campos de fuerza

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

Clase 3-4.- Minimización de Energía

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.

Clase 5.- Docking Molecular

Conceptos básicos de la unión Ligando-Receptor. Funciones de Score. Métodos de exploración y anclaje molecular. Métodos de selección y optimización de bases de datos de anclaje molecular.

Clase 6-8.- Dinámica Molecular

Introducción. Métodos de simulación. Dinámica molecular con potenciales continuos. Ecuaciones básicas de dinámica molecular. Segunda Ley de Newton. Algoritmos de integración (Verlet, Beeman, Gear, Shake). El ensemble 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.

Clase 9.- Simulaciones de Grano Grueso (Coarse Grained - CG)

Introducción a las ideas de grano grueso y representaciones moleculares simplificadas. Estrategias Top-down y Bottom-up y su uso en bioquímica computacional. Campos de fuerza CG. El campo de fuerzas SIRAH. Aplicaciones, ventajas y limitaciones.

Clase 10.- Dinámicas Moleculares de no equilibrio (Steering Molecular Dynamics)

Conceptos generales. Energía libre y coordenada de reacción. Fundamentos de la Microscopía de Fuerza Atómica (AFM). Empuje a velocidad constante o fuerza constante. Ecuación de Jarzynski. Estimadores de energía libre:

Cumulativos de primer y segundo orden, estimador de Jarzynski y estimador Fluctuación-disipación. Algoritmos. Aplicaciones en sistemas biológicos.

Clase 11.- Cálculo de energía libre con MM-PBSA.

Introducción al método MMPBSA. Es un método para estimar la energía libre de unión de un ligando y proteína. Combina cálculos de mecánica molecular, solvatación y energía de polarización.

Clase 12.- Cálculos de Energías Libres. Ciclos termodinámicos

Introducción. Energía libre. Concepto y definición. Métodos de cálculo de energías libres Perturbación termodinámica. Integración termodinámica. Energía de interacción lineal (LIE). Cálculo de diferencias de energías libres de binding. Free Energy Perturbational models (FEPs) A.B.F. Umbrella sampling.

Clases 14.- Variables colectivas (colvars)

Definición de variables en el módulo colvars: Distancias, ángulos, contactos y medidas colectivas (RMSD, vectores propios, radio de giro y componentes inerciales). Rotación, ángulos de Euler. Variables colectivas geométricas y aritméticas. Componentes periódicas y no escalares. Restricciones harmónicas en colvars. Métodos de análisis sesgados de la energía libre.

Clases 14.- Adaptive Biasing Force Calculations (ABFC)

Conceptos básicos de los métodos de ABFC. ABF y variables colectivas. Parámetros del ABF. ABF de múltiples replicas. Perfil de energía libre uni y multidimensional. ABF extendido (eABF). Estimadores de la energía libre: CZAR y el estimador Zheng/Yang. Aplicaciones a los sistemas biomoleculares

TOTAL HORAS DE TEÓRICO: 28

TALLERES (TEÓRICO-PRÁCTICO CON CONTENIDO CONCEPTUAL):

TALLER 1 Generación de bases de datos de ligandos

Modelado molecular de ligando y cálculo de propiedades

TALLER 2 Estructura tridimensional de biomoléculas

Modelado molecular de proteínas, visualización y cálculo de propiedades

TALLER 3 Búsqueda de Sitios de Unión – Site Finder

Site Finder: búsqueda de sitios posibles de unión
Selección y aplicación de Farmacóforos de ligando y sitio

TALLER 4 Docking molecular

Anclaje usando metodologías y algoritmos MOE, VINA Y AUTODOCK

TALLER 5 Minimización de energía

Optimización de la geometría molecular mediante minimización de la energía

TALLER 6

Preparación de SIMULACIONES MOE-NAMD.

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

TALLER 7 Introducción a VMD

Familiarización con el programa gráfico y con el menú de preparación de simulaciones de DM.

TALLER 8-9 Introducción a QwikMD

Preparación de los archivos de entrada. Parametrización de pequeñas moléculas (ligandos y cofactores). Configuración de la simulación y selección del ensamble. Condiciones de restricción, temperatura y presión. Archivos de salida.

TALLER 10-13 NAMD

Familiarización con el programa de simulación de DM-NAMD. Preparación de los archivos de ejecución de una simulación de DM-NAMD. Iniciación y acompañamiento de una simulación de DM NAMD aplicada a un sistema biomolecular de ejemplo.

TALLER 14-15

Introducción a simulaciones con SIRAH FF

Conversión de estructuras atómicas a CG, simulaciones de dinámica molecular de proteínas a nivel CG con SIRAH, visualización y análisis.

TALLER 16-17 ANALISIS Dinámica Molecular (DM). (4hs)

Magnitudes, esquemas y gráficos de análisis de una simulación de MOE-NAMD y NAMD

TALLER 18 Dinámicas Moleculares de no equilibrio (Steering Molecular Dynamics)

Elección de la coordenada de reacción. Aplicación de estimadores de energía libre:

estimador de Jarzynski. Aplicaciones en sistemas biológicos.

TALLER 19

Cálculo de energía libre con MM-PBSA.

Estimación de la energía libre de unión de un ligando por el método de MMPBSA a partir de una trayectoria de una dinámica molecular. Se calcula a partir de la diferencia entre la energía total del complejo y las energías de proteína y ligando por separado. En el taller se usarán los softwares, VMD, NAMD, CAFE y APBS.

TOTAL HORAS DE TALLER: 38

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

ESTAS ACTIVIDADES SE DESARROLLARÁN EN LOS LABORATORIOS DEL ÁREA BIOINFORMÁTICA DE LA FACULTAD DE QUÍMICA bajo la supervisión de los docentes y estudiantes de postgrado avanzados. Los estudiantes desarrollarán una aplicación en un tema de su interés, utilizando las estrategias

desarrolladas durante los teórico-prácticos *CÁLCULO DE CRÉDITOS: HORAS DE TEÓRICO (28 X 2)+HORAS DE TALLER (38X1,5) + HORAS DE LABORATORIO-TALLER (40) + PROYECTO FINAL (INTEGRADOR) 15 HS = 11*

Bibliografía:

- [1] 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.
- [2] Paulino, M., Iribarne, F., Hansz, M., Hikichi, N., Vega, M., Seoane, G., Cerecetto, H., Di Maio, R., Caracelli, I., ZukermanSchpector, 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.
- [3] 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.
- [4] 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
- [5] Free Energy Calculations: Theory and Applications in Chemistry and Biology (Springer Series in Chemical Physics). 2007. Christophe Chipot (Editor), Andrew Pohorille (Editor)
- [6] Structural Bioinformatics (Methods of Biochemical Analysis) . 2009. Jenny Gu, Philip E. Bourne
- [7] Unleashing the graphic processing units-based version of NAMD (Completo, 2016) .GONZÁLEZ Y , EZZATTI O , M. PAULINO ZUNINI. *Bioinformatics and Biology Insights*, v.: 9656 p.:639 - 650, 2016.
- [8] Bioinformatic analysis of a novel Echinococcus granulosus nuclear receptor with two DNA binding domains (Completo, 2019) G. ALVITE , X. RIERA , S. CANCELA , M. PAULINO ZUNINI , ESTEVES, A *PLoS ONE*, p.:1 - 16, 2019
- [9] In Silico and in Vitro Approach for the Understanding of the Xanthine Oxidase Inhibitory Activity of Uruguayan Tannat Grape Pomace and Propolis Poliphenols. Elena Alvareda Migliaro , Federico Iribarne , Victoria Espinosa , Pablo Miranda , Maria Daniela santi , Sara Aguilera , Sandra Bustos , M. PAULINO ZUNINI. *Journal of Biophysical Chemistry*, v.: 10 1 , p.:1 - 14, 2019
- [10] The SIRAH force field 2.0: Altius, Fortius, Citius. Matías Machado, Exequiel Barrera, Florencia Klein, Martín Soñora, Stefano Silva , Sergio Pantano , *JCTC*, 2019, v.:15, p.:2719
- [11] A New Approach to analyze Rotavirus Transport Mechanism in Porous Media by Molecular Modelling and Molecular Dynamics methods. Albany 2019 Conversation 20 June 11-15 2019 Adenine Press E. ALVAREDA , J. CANTERO , F LOPEZ TORT , M VICTORIA , M. PAULINO , R COLINA , P GAMAZO *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 2019
- [12] Bioinformatic analysis of a novel Echinococcus granulosus nuclear receptor with two DNA binding domains (Completo, 2019) G. ALVITE , X. RIERA , S. CANCELA , M. PAULINO ZUNINI , ESTEVES, A *PLoS ONE*, p.:1 - 16, 2019
- DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224703>
- [13] In Silico and in Vitro Approach for the Understanding of the Xanthine Oxidase Inhibitory Activity of Uruguayan Tannat Grape Pomace and Propolis Poliphenols. Elena Alvareda Migliaro , Federico Iribarne , Victoria Espinosa , Pablo Miranda , Maria Daniela Santi , Sara Aguilera , Sandra Bustos , M. PAULINO ZUNINI .*Journal of Biophysical Chemistry*, v.: 10 1 , p.:1 - 14, 2019
- DOI: 10.4236/jbpc.2019.101001
- [14] New mechanistic insights into the reversible aldol reaction catalysed by Rhamnulose-1-phosphate aldolase from Escherichia coli (Completo, 2020) A. Rigual , J. Cantero , M. Risso , P. Rodriguez ,

RODRÍGUEZ, S. , M. PAULINO , GAMENARA. D , VEIGA ,N. Molecular Catalysis, v.: 495 p.:111 - 131, 2020

DOI: 10.1016/j.mcat.2020.111131 www.elsevier.com/locate/mcat

[15] Peptides derived from the gastrointestinal digestion of amaranth 11S globulin: structure and antioxidant functionality (Completo, 2021). S. GARCIA FILLERIA , A. NARDO , M. PAULINO , V. TIRONI . Food Chemistry: Molecular Sciences, 2021 . DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fochms.2021.100053> <https://www.sciencedirect.com/journal/food-chemistry-molecular-science>

[16] Structure-Based Bioisosterism Design, Synthesis, Biological Evaluation and In Silico Studies of Benzamide Analogs as Potential Anthelmintics (2022). F. VAIOLETTI , M. PAULINO , G. MAHLER , SALINAS G , CECILIA SAIZ . Molecules, v.: 27 p.:2659 - 2678,. <https://www.mdpi.com/journal/molecules>

[17] Modelling of the Citrus CCD4 family members: in silico analysis of membrane binding and substrate preference J. CANTERO , F. POLITICELLI , M. PAULINO .International journal of molecular sciences (Online), 2022 Medio de divulgación: Internet ISSN: 14220067 <https://www.mdpi.com/journal/ijms>

[18] Modeling, molecular dynamics and docking studies of a full-length Echinococcus granulosus 2DBD nuclear SAIRA

CANCELA , ADRIANA ESTEVES , GABRIELA ALVITE , MARGOT PAULINO. Journal of Biomolecular Structure and Dynamics, p.:1 - 10, 2022

DOI: 10.1080/07391102.2021.2023641 <http://dx.doi.org/10.1080/07391102.2021.2023641>

[19] Tonino G. Adessi, Jorge Cantero, Andrés Ballesteros-Casallas, Manuela E. García, Viviana E. Nicotra & Margot

Paulino (2023): Identification of potential biological target for trypanocidal sesquiterpene lactones derivatives, Journal of Biomolecular Structure and Dynamics,

DOI: 10.1080/07391102.2023.218303 <https://doi.org/10.1080/07391102.2023.2183031>

Modalidad del Curso:

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

(*) Seminarios y pasantías supervisadas

Régimen de ganancia:

El estudiante debe asistir a por lo menos el 80% de la clases del curso, tanto teóricos, teóricoprácticos como las horas destinadas al proyecto integrador.

Las evaluaciones consistirán en un parcial escrito sobre los contenidos teóricos del curso que aportará el 40% de la ganancia y una presentación escrita y defensa sobre el proyecto integrador realizado, que aportará el restante 60%. El estudiante que obtenga, entre ambas evaluaciones, al menos 60% del puntaje, exonerará el curso, de lo contrario, deberá dar examen.

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