

## 782 - Taller en simulaciones Biomoleculares POSGRADO

Carácter del curso	Curso de POSGRADO
Semestre en que se dicta	Impar
Número de créditos	11
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
Previaturas	
Cupo	15

### **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.

Fecha	MA-SGC-2-3	V.01
Página 1 de 6		

## 782 - Taller en simulaciones Biomoleculares POSGRADO

### **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 Escore. 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 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.

Fecha	MA-SGC-2-3	V.01
Página 2 de 6		

## 782 - Taller en simulaciones Biomoleculares POSGRADO

### 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 (2hs)

##### Generación de bases de datos de ligandos

Modelado molecular de ligando y cálculo de propiedades

#### TALLER 2 (2hs)

##### Estructura tridimensional de biomoléculas

Modelado molecular de proteínas, visualización y cálculo de propiedades

#### TALLER 3 (2hs)

##### 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 (2hs)

##### Docking molecular

Anclaje usando metodologías y algoritmos MOE, VINA Y AUTODOCK

#### TALLER 5 (2hs)

##### Minimización de energía

Optimización de la geometría molecular mediante minimización de la energía

#### TALLER 6 (2hs)

##### Preparación de SIMULACIONES MOE-NAMD.

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

Fecha	MA-SGC-2-3	V.01
Página 3 de 6		

## 782 - Taller en simulaciones Biomoleculares POSGRADO

### TALLER 7 (2hs)

#### Introducción a VMD

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

### TALLER 8-9. (4 hs)

#### 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. (8 hs)

#### 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. (4 hs)

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 (4 hs).

#### ANALISIS Dinámica Molecular (DM). (4hs)

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

### TALLER 18. (2hs)

#### 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. (2hs)

#### 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 usaran 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.**

Fecha	MA-SGC-2-3	V.01
Página 4 de 6		

## 782 - Taller en simulaciones Biomoleculares POSGRADO

**ESTAS ACTIVIDADES SE DESARROLLARÁN EN LOS LABORATORIOS DEL ÁREA BIOINFORMÁTICA DE LA FACULTAD DE QUIMICA 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**

### **CALCULO DE CRÉDITOS**

**HORAS DE TEÓRICO (28 X 2)+HORAS DE TALLER (38X1,5) + HORAS DE LABORATORIO-TALLER (40) + PROYECTO FINAL (INTEGRADOR) 15 HS = 11 CRÉDITOS**

### **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., 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.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 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
- [6] *Free Energy Calculations: Theory and Applications in Chemistry and Biology (Springer Series in Chemical Physics)*. 2007. Christophe Chipot (Editor), Andrew Pohorille (Editor)
- [7] 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
- [8] *Structural Bioinformatics (Methods of Biochemical Analysis)* . 2009. Jenny Gu, Philip E. Bourne
- [9] *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.
- [10] Structural evidence of quercetin multi-target bioactivity: a reverse virtual screening strategy. D

Fecha	MA-SGC-2-3	V.01
Página 5 de 6		

## 782 - Taller en simulaciones Biomoleculares POSGRADO

CARVALHO , M. PAULINO ZUNINI , POLTICELLI F , WILLIAMS R , ABIN JA European Journal of Pharma ceutical Sciences, v.: 106 p.:393 - 403, 2017

[11] An insilicostudyofthecitrusdioxygenasesCCD4familysubstrates(Completo,2018) Mauricio Vega Teijido , Jorge Cantero , Maria Jesus Rodriguez , Carolina López , M. PAULINO ZUNINI Journal of Biomolec ular Structure and Dynamics, v.: 5 p.:1 - 12, 2018

[12] Bioinformatic analysis of a novel Echinococcus granulosus nuclear receptor with two DNA bind ing domains (Completo, 2019) G. ALVITE , X. RIERA , S. CANCELA , M. PAULINO ZUNINI , ESTEVES, A PLoS ONE, p.:1 - 16, 2019

[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 Irib arne , 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

### **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, teórico-prácticos 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](mailto:margot@fq.edu.uy)**

Fecha	MA-SGC-2-3	V.01
Página 6 de 6		