

Bioinformática II - ESTRUCTURAL 2023
POSGRADO
836

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
Previaturas	
Cupo	20

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

Estructura Responsable:

Centro de Bioinformática Estructural (CEBIOINFO), DETEMA

Docente Responsable:

Margot Paulino

Docentes colaboradores

Jorge Cantero

Andrés Camilo Ballesteros

Sergio Pantano

Nathalia Aceval

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 farmacoquímicos y/o de química medicinal y/o biomédica. Se entrenará al estudiante en la aplicación de nuevos métodos y recursos bioinformáticas 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.

Bioinformática II - ESTRUCTURAL 2023
POSGRADO
836

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 : Repaso de los conceptos básicos de Biología estructural (2HS)

Unidad II: 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.

Bioinformática II - ESTRUCTURAL 2023

POSGRADO

836

Unidad III: 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 IV: Minimización de Energía (2 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 V Análisis Conformacional (2HS)

Unidad VI: 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.

Bioinformática II - ESTRUCTURAL 2023

POSGRADO

836

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 de “threading” (4HS)

I Tasser
Phyre

Generación de modelos biomoleculares por métodos Ab Initio e inteligencia artificial

Robetta

AlphaFold

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

Bioinformática II - ESTRUCTURAL 2023

POSGRADO

836

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

Régimen de ganancia:

La asignatura tiene asistencia obligatoria tanto para los teóricos como para 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 examen y debe aprobarlo hasta la fecha inmediatamente anterior en la que se vuelva a dictar el curso.

ESTRATEGIA DOCENTE

Al inicio del curso se convoca a los estudiantes y se los introduce e instruye sobre la Modalidad Flexible implementada a partir del 2014 (cursos.fq.edu.uy)

Teóricos y Teórico-Práctico: se imparten también a través de la plataforma Moodle. Se motiva el trabajo grupal o individual de los estudiantes para el desarrollo de Talleres de Proyecto Integradores que se realizan en forma presencial o semipresencial con la Tutoría de los Docentes y estudiantes avanzados. Se atiende semanalmente los foros de discusión y realizándose el seguimiento de cada estudiante en forma individual, procurando continuidad y asiduidad en su desempeño, planteándoles preguntas y desafíos que deberán superar a lo largo del curso.

En el desarrollo de los Talleres Integradores, se utilizará la estrategia de aprendizaje a través de la resolución de problemas.

	Teórico	Practico	Laboratorio	Otros (*)
Asistencia Obligatoria	Sí	Sí		

Modalidad	Si	No	Sí	Si
Flexible (carga horaria mínima)				

(*) Especificar (talleres, seminarios, visitas, tareas de campo, pasantías supervisadas, etc.)

Régimen de ganancia:

FORMA DE EVALUACIÓN

Evaluación cátedra: 40%. Examen escrito.

Evaluación de Proyectos Integradores 60%. Presentación de protocolos y resultados de las aplicaciones por escrito. Se promediarán las siguientes notas: a) Nota de la exposición oral (ppt o similar) con presentación de resultados y Trabajo Especial. b) Nota de la exposición gráfica (haciendo uso de los programas para los cuales fue entrenado durante el curso). c) Nota por la presentación escrita del Trabajo Especial (Proyecto Integrador).

Todo alumno que tenga una evaluación de cátedra menor al **60%** de la nota máxima deberá rendir examen.

PROYECTOS FINALES (INTEGRADORES): SE REALIZARÁN 40 HORAS DE CLASES DE LABORATORIO-TALLER Y SE ELABORARÁ UN PROYECTO FINAL DURANTE 15 HORAS EXIGIBLE ÚNICAMENTE A LOS ESTUDIANTES DE POSGRADO.

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

***(CONCEPTOS APLICADOS; 50 HORAS) + HORAS CLASES-TALLER (40 HORAS) 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.

Bioinformática II - ESTRUCTURAL 2023

GRADO

836

- [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. Gojman, 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

Bioinformática II - ESTRUCTURAL 2023

POSGRADO

836

[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:

Asistencia
Obligatoria

100%	100%
------	------

Modalidad Flexible
(carga horaria mínima)

*

Teórico	Practi
Sí	Sí

Bioinformática II - ESTRUCTURAL 2023
POSGRADO
836

Régimen de ganancia:

La asignatura tiene asistencia obligatoria tanto para los teóricos como para 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 exámen. 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