

## 782 (posgrado) Taller en simulaciones Biomoleculares 2020-2021



Carácter del curso	<b>Curso de POSGRADO (PG) *</b>
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

**\* 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 Referentes:**

Andrés Camilo Ballesteros  
Jorge Cantero  
Federico Iribarne

**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, farmacoquímicos, 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 2-3.- 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 4-5.- 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.

## 782 (posgrado) Taller en simulaciones Biomoleculares 2020-2021



### **Clase 6.- 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 7-9.- Dinámica Molecular**

Introducción. Métodos de simulación.  
Dinámica molecular con potenciales continuos  
Ecuaciones básicas de dinámica molecular. Segunda Ley de Newton  
Algoritmos (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 10-11.- 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 12-13.-Dinámicas Moleculares de no equilibrio (Steering Molecular Dynamics)**

Conceptos generales. Algoritmos. Aplicaciones en sistemas biológicos.

### **Clases 14.- Adaptive Biasing Force Calculations (ABFC)**

Conceptos básicos de los métodos de ABFC. Aplicaciones a los sistemas biomoleculares.

***TOTAL HORAS DE TEÓRICO: 28***

### **TALLERES (TEÓRICO-PRÁCTICO CON CONTENIDO CONCEPTUAL):**

#### **TALLER 1 (2hs)**

##### **REPASO. Generación de bases de datos de ligandos**

Modelado molecular de ligando y cálculo de propiedades

#### **TALLER 2 (2hs)**

##### **REPASO. 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 3 (4hs)**

##### **REPASO. Docking molecular**

Anclaje usando metodologías y algoritmos MOE, VINA Y AUTODOCK

#### **TALLER 4 (4hs)**

##### **Preparación de SIMULACIONES MOE. (2hs)**

##### **MOE**

Generación del modelo solvatado y con iones

## 782 (posgrado) Taller en simulaciones Biomoleculares 2020-2021



Regularización por Minimización de Energía  
Dinámica Molecular: Calentamiento, Equilibración y Muestreo

**Preparación de SIMULACIONES MOE-NAMD. (2hs)**

### **TALLER 5.**

#### **ANÁLISIS Dinámica Molecular (DM). (4hs)**

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

### **TALLER 6 (2hs)**

#### **VMD**

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

### **TALLER 7-8. (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 9. (4hs)**

#### **Free Energy Perturbational (FEP)**

### **TALLER 10 (4hs) Adaptive Biased Functions (ABF)**

Estudio y análisis de casos ejemplo.

### **TALLER 10. (4hs)**

#### **Steering Molecular Dynamics (SMD)**

Implementación y análisis de un ejemplo de SMD aplicado a un sistema biomolecular de ejemplo.

***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 CENTRO DE BIOINFORMÁTICA ESTRUCTURAL 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**

## 782 (posgrado) Taller en simulaciones Biomoleculares 2020-2021



### 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)
- 76] 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 CARVALHO , M. PAULINO ZUNINI , POLTICELLI F , WILLIAMS R , ABIN JA *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v.: 106 p.:393 - 403, 2017
- [11] **An insilicostudyofthecitrusdioxigenasesCCD4familysubstrates(Completo,2018)** Mauricio Vega Tejjido , Jorge Cantero , Maria Jesus Rodriguez , Carolina López , M. PAULINO ZUNINI *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, v.: 5 p.:1 - 12, 2018
- [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
- [13] **In Silico and in Vitro Approach for the Understanding of the Xanthine Oxidase Inhibitory Activity of Uruguayan Tannat Grape Pomace and Propolis Polyphenols.** Elena Alvareda Migliaro , Federico Iribarne , Victoria Espinosa , Pablo Miranda , Maria Daniela santi , Sara Aguilera , Sandra Bustos , M. PAULINO

## 782 (posgrado) Taller en simulaciones Biomoleculares 2020-2021



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)	Si	SI	Sí	Si

(\*) Seminarios y pasantías supervisadas

### Régimen de ganancia:

El estudiante debe asistir a por lo menos el 80% de las 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)**