

782 – TALLER EN SIMULACIONES BIOMOLECULARES

Carácter del curso	Electiva Curricular
Semestre en que se dicta	Impar
Número de créditos	10
Carga horaria semanal (hs)	Clases teóricas: 18 Horas Clases teórico-prácticas (con alto contenido conceptual): 26 Horas Clases laboratorio (proyecto integrador): 50 Horas Preparación de exposición Proyecto integrador: 16 horas Pruebas (escrita y exposición): 4 horas
Previaturas	Matemática 01, 02 o 03, Física 101, Qca General II y Química Orgánica 102.
Cupo	20

Estructura Responsable:

Centro de Bioinformática Estructural (CEBIOINFO), DETEMA

Docente Responsable:

Margot Paulino

Docentes Referentes:

Federico Iribarne

Mauricio Vega

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.

Fecha	MA-SGC-2-3.158	V.01
2013/12/30	Página 1 de 8	

Contenido:

Clase 1 Simulaciones de Modelos Biomoleculares. Introducción.

Clase 2 Campos de fuerza

Clase 3 Minimización de Energía

Clase 4 Docking Molecular

Clase 5.

Dinámica Molecular Introducción. Métodos de simulación.

 Sampleo conformacional, ensamblajes y promedios temporales

 Aproximación ergódica, distribución de Boltzmann y función de partición

 Espacio de fase. Propiedades térmicas y mecánicas

Clase 6.

Dinámica molecular con potenciales continuos

 El problema de los sistemas de muchos cuerpos

 Ecuaciones básicas de dinámica molecular. Segunda Ley de Newton

 Algoritmos (Verlet, Beeman, Gear, Shake)

Dinámica molecular en diferentes condiciones

 El ensemble microcanónico

 Dinámica Molecular a temperatura constante

 Dinámica Molecular a presión constante

 Dinámica Molecular restringida

 Dinámica molecular activada

Dinámica estocástica

 El potencial de fuerza media

 Efecto del solvente

 La ecuación de Langevin

Dinámica browniana

Fecha	MA-SGC-2-3.158	V.01
2013/12/30	Página 2 de 8	

Clase 7.

Aspectos prácticos de las simulaciones

Tratamiento de bordes en las simulaciones. Efecto del solvente

Tratamiento de las interacciones de largo alcance

Preparación y ejecución de una simulación

Análisis de resultados de una simulación

Análisis energético

Energía total, potencial y cinética

Energías de interacción electrostática y de van der waals

Análisis estructural

RMSD

Factores beta

Momentos de inercia

Clase 8.

Cálculos de Energías Libres

Introducción.

Energía libre. Concepto y definición

El problema de la predicción de energías libres

Métodos de cálculo de energías libres

Perturbación termodinámica

Integración termodinámica

Crecimiento lento

Energía de interacción lineal (LIE)

Clase 9.

Ciclos termodinámicos

Cálculo de diferencias de energías libres de binding.

Free Energy Perturbational models (FEPs)

A.B.F.

Fecha	MA-SGC-2-3.158	V.01
2013/12/30	Página 3 de 8	

Umbrella sampling

Clase 10. TALLER 1

Generación de modelos biomoleculares

Búsqueda de estructuras blanco

Búsqueda de estructuras molde

Alineamiento y selección del mejor modelo

Clase 11. TALLER 2.

Generación de modelos biomoleculares por homología

Refinamiento por Minimización de Energía

Clase 12. TALLER 3.

Generación de bases de datos de ligandos

Modelado molecular de ligando y cálculo de propiedades

Clase 13. TALLER 4.

Conceptos y generación de farmacóforos de ligando y sitio

Clase 14. TALLER 5.

Site Finder

Site Finder: búsqueda de sitios posibles de unión

Selección y aplicación de Farmacóforos de ligando y sitio

Clase 15. TALLER 6.

Docking Molecular

Docking molecular.

Protocolización del procedimiento en base a estructuras experimentales

Aplicación del protocolo y selección del o los mejores complejos biomoleculares

Fecha	MA-SGC-2-3.158	V.01
2013/12/30	Página 4 de 8	

Clase 16. TALLER 7:

Generación del modelo solvatado y con iones

Regularización por Minimización de Energía

Clase 17. TALLER 8. Dinámica Molecular: Equilibración

Clase 18. TALLER 9. Dinámica Molecular: Muestreo

Clase 19. TALLER 10. Dinámica Molecular: Análisis

Clase 20. TALLER 11: VMD

Clase 21. TALLER 12: NAMD

Clase 22. TALLER 13: Free Energy Perturbational (FEP) y Adaptive Biased Functions (ABF)

TALLERES DE PROYECTOS INTEGRADORES (50 HORAS)

SE DESARROLLARÁN DURANTE UN MÍNIMO DE 50 HORAS. EL ESTUDIANTE PODRÁ OPTAR POR REALIZARLO ON LINE O MEDIANTE PASANTÍAS EN LOS LABORATORIOS DEL CENTRO DE BIOINFORMÁTICA ESTRUCTURAL DE LA FACULTAD 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

Bibliografía:

Fecha	MA-SGC-2-3.158	V.01
2013/12/30	Página 5 de 8	

[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] Knox AS, Meegan MJ, Carta G, Lloyd DG, Considerations in Compound Database Preparations Hidden Impact on Virtual Screening Results, J Chem Inf Model. 2005 Nov-Dec;45(6):1908-19

[3] Dean PM, Lloyd DG, Todorov NP. De novo drug design: integration of structure-based and ligand-based methods. Current Opinion in Drug Discovery and Development. 2004 7(3):347-353

[4] Lloyd DG, Buenemann CL, Todorov NP, Manallack DT, Dean PM. Scaffold hopping in de novo design - ligand generation in the absence of receptor information. Journal of Medicinal Chemistry, 2004 Jan 29;47(3):493-96

[5] Howarth J, Lloyd DG. Redox systems as conduits for antimalarial compounds Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2001 47: 122-124

[6] 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 anti-trypanosomal 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.

[7] A.O.M. Stoppani, S. Gojman, M. Dubin, S.H. Fernández Villamil, M.P. Molina Portela, A.M. Biscardi, M. Paulino Trends in comparative Biochem. And Physiol. (2000), 7, 1-16. Cytotoxicity of lipophilic o-naphthoquinones: structure-activity relationships.

[8] 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.

[9] 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.

[10] 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.

[11] 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.

Fecha	MA-SGC-2-3.158	V.01
2013/12/30	Página 6 de 8	

782 – TALLER EN SIMULACIONES BIOMOLECULARES

[12] 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

[13] 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

[14] Structural Bioinformatics (Methods of Biochemical Analysis) . 2009. Jenny Gu, Philip E. Bourne

[15] Free Energy Calculations: Theory and Applications in Chemistry and Biology (Springer Series in Chemical Physics). 2007. Christophe Chipot (Editor), Andrew Pohorille (Editor)

Modalidad del Curso:

	Teórico	Practico	Laboratorio	Otros (*)
Asistencia Obligatoria	Sí	Sí		
Modalidad Flexible (carga horaria mínima)	No	No	Sí	Si

(*) 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.

782 – TALLER EN SIMULACIONES BIOMOLECULARES

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

Fecha	MA-SGC-2-3.158	V.01
2013/12/30	Página 8 de 8	