

**Estructura i Funció de Proteïnes i Disseny de Fàrmacs**

Codi: 42398  
Crèdits: 12

Titulació	Tipus	Curs	Semestre
4313473 Bioinformàtica / Bioinformatics	OT	0	1

La metodologia docent i l'avaluació proposades a la guia poden experimentar alguna modificació en funció de les restriccions a la presencialitat que imposin les autoritats sanitàries.

### Professor/a de contacte

Nom: Xavier Daura Ribera

Correu electrònic: Xavier.Daura@uab.cat

### Equip docent

Ester Boix Borrás

Leonardo Pardo Carrasco

Josep Vendrell Roca

Jean-Didier Pierre Marechal

Angel González Wong

Marc Gómez Autet

Nil Casajuana Martín

Laura Masgrau Fontanet

Alex Peralvarez Marin

Oscar Conchillo Solé

Xavier Daura Ribera

### Utilització d'idiomes a l'assignatura

Llengua vehicular majoritària: anglès (eng)

### Prerequisits

Per a poder fer aquest mòdul és obligatori haver aprovat els mòduls I i II (Programming in Bioinformatics and Core Bioinformatics). També es necessitaran nocions bàsiques de química i/o bioquímica.

Es recomana tenir el nivell B2 d'anglès o equivalent.

### Objectius

Les proteïnes representen un camp molt ampli d'investigació, des del seu estudi com a dianes terapèutiques en el disseny de fàrmacs i altres teràpies, fins al disseny de nous enzims com a biocatalitzadors més eficients per a ser utilitzats en nous processos industrials d'interès i/o en processos més respectuosos amb el medi ambient.

La modelització molecular és una eina molt útil en tots aquests camps i ha esdevingut una part essencial de la recerca que s'hi fa, tant en el món acadèmic com a les empreses.

En aquest mòdul, es proporcionaran els coneixements fonamentals i pràctics per tal que els/les estudiants es puguin desenvolupar com a científics en aquestes àrees.

L'objectiu d'aquest mòdul és doncs, proporcionar-los coneixements tòrics i pràctics sobre:

- els fonaments físics i els conceptes que sostenen les diferents tècniques de modelització molecular
- els mètodes, tant bàsics com els més punters, utilitzats en el camp
- visió dels seus principals camps d'aplicació, amb especial èmfasi en el disseny de fàrmacs

## Competències

- Analitzar i interpretar bioinformàticament les dades que es deriven de les tecnologies òmiques.
- Comprendre les bases moleculars i les tècniques experimentals estàndard més comunes en les recerques òmiques (genòmica, transcriptòmica, proteòmica, metabolòmica, interactòmica, etc.).
- Comunicar en llengua anglesa de manera clara i efectiva els resultats de les pròpies investigacions.
- Dissenyar i aplicar la metodologia científica en la resolució de problemes.
- Identificar les necessitats bioinformàtiques dels centres de recerca i les empreses del sector de la biotecnologia i la biomedicina.
- Proposar solucions bioinformàtiques a problemes derivats de les recerques òmiques.
- Proposar solucions innovadores i empenedores en el seu camp d'estudi.
- Tenir coneixements que aportin la base o l'oportunitat de ser originals en el desenvolupament o l'aplicació d'idees, sovint en un context de recerca.
- Utilitzar i gestionar informació bibliogràfica i recursos informàtics en l'àmbit d'estudi.
- Utilitzar sistemes operatius, programes i eines d'ús comú en bioinformàtica, i fer servir plataformes de còmput d'altres prestacions, llenguatges de programació i anàlisis bioinformàtiques.

## Resultats d'aprenentatge

1. Comprendre les tècniques biomoleculars i farmacològiques d'assajos funcionals de proteïnes.
2. Comprendre les tècniques de cristal·lografia de raigs X i RMN per obtenir l'estructura de proteïnes.
3. Comunicar en llengua anglesa de manera clara i efectiva els resultats de les pròpies investigacions.
4. Crear models de farmacòfors a partir de les estructures d'un conjunt de lligands.
5. Descriure el funcionament, les característiques i les limitacions de les tècniques d'anàlisi i visualització d'estructures de proteïnes.
6. Descriure i aplicar les tècniques de modelització per homologia de l'estructura tridimensional de la proteïna.
7. Descriure i caracteritzar les tècniques computacionals de dinàmica molecular per estudiar l'estructura i la funció de proteïnes.
8. Descriure i caracteritzar les tècniques de predicció de l'estructura secundària a partir de la seqüència daminoàcids.
9. Desenvolupar recerques (cribratge virtual, virtual screening) en llibreries d'estructures químiques.
10. Dissenyar i aplicar la metodologia científica en la resolució de problemes.
11. Establir les relacions corresponents entre seqüència daminoàcids, estructura tridimensional i funció proteica, utilitzant les fonts de dades biològiques i els fonaments de l'anàlisi bioinformàtica.
12. Identificar i aplicar les tècniques per al disseny molecular assistit per ordinador (CAD, computer assisted drug design))
13. Proposar solucions innovadores i empenedores en el seu camp d'estudi.
14. Recognise and apply different prediction methods of the functions and three-dimensional structure of proteins.
15. Reconèixer la importància estratègica del modelatge de proteïnes en l'àmbit de la salut humana, especialment en les seves aplicacions a la medicina personalitzada i la farmacogenòmica.
16. Simular la unió del lligand al receptor mitjançant tècniques dedocking i dinàmica molecular
17. Tenir coneixements que aportin la base o l'oportunitat de ser originals en el desenvolupament o l'aplicació d'idees, sovint en un context de recerca.
18. Utilitzar els programes de càlcul d'estructura.

19. Utilitzar els programes de càlcul de les relacions estructura-activitat.
20. Utilitzar els programes de visualització d'estructura.
21. Utilitzar i gestionar informació bibliogràfica i recursos informàtics en l'àmbit d'estudi.

## Continguts

MÒDUL 4: Estructura i funció de proteïnes i el disseny de fàrmacs

Part I MODELITZACIÓ MOLECULAR. CONCEPTES BÀSICS.

Conceptes bàsics

Introducció

Càlcul de l'energia (PES, QM, camps de força, QM/MM)

Exploració conformacional (diferent de MD: MC, GA, NMA)

Part II DETERMINACIÓ ESTRUCTURAL I MODELS

Mètodes per a la caracterització d'estructures de proteïnes

Cristal·lografia de raigs X

RMN

Microscòpia crioelectrònica

Modelització per homologia

Part III DINÀMICA MOLECULAR (MD)

Dinàmica molecular (MD), una eina bàsica

Conceptes bàsics

MD en aigua

MD en l'entorn de la membrana

Mètodes *Coarse grained*

*Scripting* i anàlisis

Mètodes de mostreig millorat (*umbrella sampling*, metadinàmica ...)

Energia lliure: TI, FEP, MM/PBSA

Part IV DISSENY DE FÀRMACS

Conceptes bàsics sobre farmacologia

Dianes terapèutiques principals i fàrmacs comercialitzats: quinases, receptors nuclears, receptors acoblats a proteïnes G, proteïnes transportadores de membrana

Descriptors moleculars

ADME-Tox

Models de farmacòfors basats en el lligand o en l'estructura

Tècniques de docking (acoblament)

Docking proteïna - lligand

Docking proteïna - proteïna

Cribratge virtual

Aplicacions de la MD al disseny de fàrmacs.

*\*Llevat que les restriccions imposades per les autoritats sanitàries obliguin a una prioritització o reducció d'aquests continguts.*

## Metodologia

La metodologia combina classes teòriques on s'expliquen els conceptes i les bases, resolució de problemes a la classe, pràctiques a l'aula d'ordinadors, seminaris, l'estudi individual per part de l'alumnat i l'entrega de treballs.

S'utilitzarà la plataforma virtual de la UAB.

*\*La metodologia docent proposada pot experimentar alguna modificació en funció de les restriccions a la presencialitat que imposin les autoritats sanitàries.*

Nota: es reservaran 15 minuts d'una classe, dins del calendari establert pel centre/titulació, per a la complementació per part de l'alumnat de les enquestes d'avaluació de l'actuació del professorat i d'avaluació de l'assignatura/mòdul.

## Activitats formatives

Títol	Hores	ECTS	Resultats d'aprenentatge
Tipus: Dirigides			
Classes de teoria	23	0,92	1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 21
Resolució de problemes a classe i pràctiques a l'aula d'informàtica	45	1,8	3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21
Seminaris	4	0,16	3
Tipus: Autònomes			
Treball i estudi individual	224	8,96	1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21

## Avaluació

El sistema d'avaluació està organitzat en dos tipus d'activitats principals. Hi haurà, a més, un examen de recuperació. Els detalls de les activitats són:

Activitats d'avaluació principals

- Portafoli de l'estudiant (60%): treballs fet i presentats per l'alumnat al llarg del curs. Cap de les activitats d'avaluació individuals representarà més del 50% de la nota final.

- Prova teòrica i pràctica individual (40%): hi haurà un examen al final d'aquest mòdul.

#### Examen de recuperació

Per poder participar en el procés de recuperació, l'alumne haurà d'haver participat prèviament en com a mínim l'equivalent a dos terços de la nota final del mòdul en activitats d'avaluació. El professorat informará dels procediments i terminis per al procés de recuperació.

No avaluable

L'alumne serà qualificat com a "No avaluable" quan el pes de l'avaluació en què ha participat sigui inferior a l'equivalent al 67% de la nota final del mòdul.

*\*L'avaluació proposada pot experimentar alguna modificació en funció de les restriccions a la presencialitat que imposin les autoritats sanitàries.*

### Activitats d'avaluació

Títol	Pes	Hores	ECTS	Resultats d'aprenentatge
Tests individuals de teoria i pràctica	40%	4	0,16	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21
Treballs fets i presentats per part de l'alumnat (portafoli de l'estudiant)	60%	0	0	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21

### Bibliografia

Molecular Modeling principles and applications, A. Leach, Ed. Pearson (i.e. second edition ISBN-13: 978-0582382107) (document físic disponible al servei de biblioteques)

Essential of Computational Chemistry, C. J. Cramer, (i.e. second Edition, ISBN-13: 978-0470091821) (document electrònic i físic disponibles al servei de biblioteques)

Introduction to Computational Chemistry. Frank Jensen. JohnWiley & Sons Ltd. (ISBN: 0470011874, 2007) (document electrònic disponible al servei de biblioteques)

Python, how to think like a computer scientist <http://www.greenteapress.com/thinkpython/> (document electrònic disponible al servei de biblioteques)

Computational and Visualization techniques for structural bioinformatics using chimera, Forbes J. Burkowski, CRC press (document electrònic disponible al servei de biblioteques)

### Programari

En Linux:

- \* AMBER
- \* Ambertools
- \* Gaussian
- \* Gaussview
- \* grace
- \* hmmer
- \* jq
- \* meld
- \* pymol
- \* rasmol

- \* ssh
- \* vmd
- \* xxdiff