

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

Codi: 42398

Crèdits: 12

Titulació	Tipus	Curs	Semestre
4313473 Bioinformàtica	OT	0	1

Professor/a de contacte

Nom: Xavier Daura Ribera

Correu electrònic: xavier.daura@uab.cat

Idiomes dels grups

Podeu accedir-hi des d'aquest [enllaç](#). Per consultar l'idioma us caldrà introduir el CODI de l'assignatura. Tingueu en compte que la informació és provisional fins a 30 de novembre de 2023.

Equip docent

Ester Boix Borràs

Leonardo Pardo Carrasco

Jean-Didier Marechal

Angel Gonzalez Wong

Marc Gómez Autet

Nil Casajuana Martín

Laura Masgrau Fontanet

Alejandro Peralvarez Marin

Oscar Conchillo Solé

Marc Torrent Burgas

Jose Emilio Sanchez Aparicio

Xavier Daura Ribera

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 teòrics 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 èmfasis 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 emprenedores 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 estructural

Per homologia

AlphaFold

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 (metadinàmica, GaMD, ...)

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.

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.

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,

Avaluació

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

Activitats d'avaluació principals

- Soft skills (10%): assistència i participació a classe, competències transversals.
- Portafoli de l'estudiant (55%): 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 (35%): 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 informarà 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.

Aquesta assignatura/mòdul no preveu el sistema d'avaluació única.

Activitats d'avaluació continuada

Títol	Pes	Hores	ECTS	Resultats d'aprenentatge
Soft skills	10%	0	0	3, 10, 13, 17, 21
Tests individuals de teoria i pràctica	35%	4	0,16	1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 18, 19, 20
Treballs fets i presentats per part de l'alumnat (portafoli de l'estudiant)	55%	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:

UCSF Chimera
UCSF ChimeraX
PyMol
Gaussian
Gaussview
VMD
AMBER
Ambertools
Modeller
AlphaFold
Gromacs
LigandScout
Datawarrior
Conda
grace
Jupyter Notebook
Matplotlib

Python
Rasmol
ssh
xxdiff