UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI DI MILANO-BICOCCA

COURSE SYLLABUS

Ligand-Macromolecule Interactions

2324-1-F0802Q046

Obiettivi

Apprendere le principali tecniche di modellistica molecolare utilizzabili nella modellizzazione delle interazioni tra una macromolecola e un ligando per lo studio e la razionalizzazione di processi biologici

Conoscenza e comprensione:
Al termine del corso lo studente conosce:
1. la natura delle interazioni tra molecole

2. i concetti di geometria molecolare e di PES (Potential Energy Surface).

3. il metodo della Meccanica Molecolare per il calcolo di energie molecolari e di interazione.

4. i principali metodi di simulazione molecolare

5. le applicazioni del Docking Molecolare per lo studio delle interazioni tra macromolecola e ligando.

6. le tecniche 3D-QSAR per la progettazione di ligandi con aumentata attività con specifici target.

Capacità di applicare conoscenza e comprensione:

Al termine del corso lo studente è in grado di:
1. ottenere geometrie di minima energia di ligandi

2. maneggiare la struttura di macromolecole depositate nella banca dati PDB

3. impostare una simulazione di Dinamica Molecolare ed analizzarne i risultati

4. costruire modelli quantitativi

Autonomia di giudizio.
Al termine del corso lo studente è in grado di:
scegliere il metodo di simulazione più appropriato per lo studio del sistema di interesse;

Abilità comunicative.
Saper descrivere in una relazione tecnica in modo chiaro e sintetico ed esporre oralmente con proprietà di linguaggio gli obiettivi, il procedimento ed i risultati delle elaborazioni effettuate in laboratorio.

Capacità di apprendimento

Essere in grado di applicare le conoscenze acquisite a contesti differenti da quelli presentati durante il corso, e di comprendere gli argomenti trattati nella letteratura scientifica riguardante gli aspetti modellistici di chimica computazionale.

Contenuti sintetici

Natura delle interazioni tra molecole: forze elettrostatiche; interazione tra dipoli; dipoli indotti; potenziale di interazione intermolecolare (Lennard-Jones), forze a lungo e corto raggio, forze dispersive.
Geometria molecolare e PES (Potential Energy Surface).
Il metodo della Meccanica Molecolare per il calcolo di energie molecolari e di interazione.
Metodi di simulazione molecolare: il metodo Monte Carlo Metropolis per la stima di proprietà molecolari all'equilibrio; la Dinamica Molecolare per lo studio di macromolecole.
Il Docking Molecolare per lo studio delle interazioni tra macromolecola e ligando.
Tecniche di 3D-QSAR per la progettazione di ligandi con aumentata attività con specifici target.
Esperienze di laboratorio.

Programma esteso

Strutture 3D di macromolecole biologiche. Banca dati PDB.
Natura elettrostatica delle interazioni tra molecole: forze esercitate tra cariche puntiformi; forze esercitate tra cariche e dipoli e dipolo-dipolo; dipoli indotti e dipoli istantanei (transienti).
Potenziale di interazione intermolecolare (potenziale di Lennard-Jones), forze a lungo e corto raggio, forze dispersive.
Definizione di geometria molecolare e di PES (Potential Energy Surface). Ricerca di punti di minimo sulla PES: Metodo Newton-Raphson e metodi approssimati. Problema dei molti minimi: ricerca sistematica e deterministica.
Il metodo della Meccanica Molecolare per il calcolo di energie molecolari e di interazione. Descrizione classica dei sistemi molecolari. Force Fields. Valori “naturali” dei parametri geometrici e trasferibilità dei parametri.
Formulazione delle interazioni nella MM; campo di forza armonico e suoi limiti; legge di Hooke generalizzata.
Potenziali armonici di stretching, di bending e di strecth?bend; Potenziali torsionali; Potenziali di non legame.
Calcolo dell'energia di interazione.
Metodi di simulazione molecolare: Caratteristiche dei sistemi molecolari reali; calcolo di proprietà di un insieme macroscopico di particelle come valor medio, pesato sull’energia, delle proprietà delle singole molecole. Stato del sistema e spazio delle fasi.
Il metodo Monte Carlo Metropolis per la stima di proprietà molecolari all'equilibrio.
La Dinamica Molecolare per lo studio di macromolecole, processi e fenomeni di interesse biologico.
Calcolo di proprietà di un insieme macroscopico di particelle come media temporale di valori istantanei (Ipotesi ergodica).
Schema logico di una simulazione di dinamica molecolare. Impostazione di una simulazione e analisi delle traiettorie.

Estensioni del metodo della dinamica molecolare: REMD, Steered Dynamics, Meta Dynamics, Free Energy Perturbation.
Il Docking Molecolare per lo studio delle interazioni tra macromolecola e ligando. Posing e funzioni di scoring. Limiti dei metodi di docking. Analisi sistematica di diverse funzioni di score.
Tecniche di 3D-QSAR per la progettazione di ligandi con aumentata attività con specifici target.
Costruzione di un modello QSAR. Proprietà molecolari e descrittori molecolari come variabili del modello.
Descrittori 3D WHIM e G-WHIM. Metodo COMFA e successive modifiche. Pre-selezione delle variabili del modello. Metodi di fitting (R2) e di predizione (Q2). Algoritmo genetico per la selezione delle variabili del modello.

Prerequisiti

Prerequisiti. Conoscenze di fisica classica: forze, energie, interazioni elettrostatiche.
Conoscenza di processi biochimici.
Propedeuticità. Nessuna

Modalità didattica

Lezioni frontali (28 ore, 4 CFU) ed esercitazioni pratiche in laboratorio (20 ore, 2 CFU).

L'insegnamento verrà tenuto in lingua italiana.

Materiale didattico

Slides e dispense. Disponibili sulla piattaforma e-learning dell'insegnamento.
Bibliografia. Articoli scientifici selezionati per i diversi argomenti disponibili sulla piattaforma e-learning dell'insegnamento.

Periodo di erogazione dell'insegnamento

Secondo semestre

Modalità di verifica del profitto e valutazione

La verifica dell'apprendimento avviene con esame finale orale.
Lo studente deve redigere una relazione tecnica sulle esperienze effettuate in laboratorio, esponendo chiaramente la procedura adottata, i risultati ottenuti e l'analisi degli stessi.
L'esame sarà basato su quanto esposto nella relazione facendo i necessari collegamenti con i concetti teorici appresi durante le lezioni. Le risposte dello studente dovranno essere sempre motivate e collegate a concetti più ampi.

Nella prova finale, per quanto possibile, lo studente verrà valutato sulla base dei seguenti criteri:

1) conoscenza e capacità di comprensione ;

2) capacità di collegare i diversi concetti;

3) autonomia di ragionamento;

4) capacità di utilizzare correttamente il linguaggio scientifico

Orario di ricevimento

Ricevimento. Su appuntamento tramite richiesta via email al docente.

Sustainable Development Goals

ISTRUZIONE DI QUALITÁ