

Projecte de Treball Fi de Màster (TFM)

Màster en Modelització Computacional
Atomística i Multiescala en Física,
Química i Bioquímica
UB/UPC

Títol	Enhanced sampling simulations to model the interaction of peptides with intrinsically disordered proteins
Title	Simulacions <i>Enhanced Sampling</i> per modelitzar la interacció entre peptids i proteïnes intrínsecament desordenades

Director	Ramon Crehuet i Salvador Ventura
Departament	IQAC i IBB
Universitat	CSIC i UAB
Tutor¹	Ibério Moreira

Curs 2022-23

Summary²

α -synuclein aggregation is the molecular cause of Parkinson's disease. Its aggregation can be reduced by the use of peptides. We have devised some peptides and studied them by NMR. To improve its design we will carry out Molecular Dynamics simulations to study the interactions between the peptides and a fragment of α -synuclein. Because of the large conformational space of both peptides, we require the use of enhanced sampling methods, in particular REST3.

Keywords³ Molecular Dynamics, Biophysics, coarse graining, phase-separation, proteins

Breu descripció del projecte⁴

Parkinson's disease is the world's 2nd most prevalent neurodegenerative disease. α -Synuclein aggregation into amyloid fibers is the main pathological hallmark of Parkinson's disease [1].

α -Synuclein is an Intrinsically Disordered Protein. Many efforts have been made to target the pathogenic species of α -Synuclein. One approach is to use peptide, which offer several advantages [2]. In our recent publication, Santos *et al.* [3] described the characteristics of short peptides capable of binding and preventing aSyn aggregation and toxicity. Knowing how α -Synuclein and these potentially therapeutic peptides interact is critical to understanding their pharmacological action and optimizing them.

The goal of this TFM is to simulate an extended 11-60 region of α -Synuclein together with 5 inhibitory peptides, using the REST3 enhanced sampling method [4].

We will use the Molecular Dynamics open-source software GROMACS. The obtained trajectories generated by GROMACS will be studied using Python scripts, employing the MDTraj library and other data processing and visualization libraries, including NumPy, Pandas, and Matplotlib.

[1] G. E. Vázquez-Vélez and H. Y. Zoghbi, 'Parkinson's Disease Genetics and Pathophysiology', *An. Rev. Neuroscience*, **44**, no. 1, pp. 87-108, Jul. 2021.

[2] C. R. Apostol et al., 'Design and Synthesis of Brain Penetrant Glycopeptide Analogues of PACAP With Neuroprotective Potential for Traumatic Brain Injury and Parkinsonism', *Frontiers in Drug Discovery*, **1**, p. 818003, 2022.

[3] J. Santos et al., ' α -Helical Peptidic Scaffolds to Target α -Synuclein Toxic Species with Nanomolar Affinity', *Nature Comm.*, **12**, no. 1, p. 3752, Jun. 2021.

[4] Zhang, Y, 'Re-Balancing Replica Exchange with Solute Tempering for Sampling Dynamic Protein Conformations' *J. Chem. Theory Comput.* 2023, 19, 5, 1602-1614

¹Si el director no és un professor de la UB o de la UPC, caldrà assignar un tutor del TFM que designarà la Comissió Coordinadora del Màster.

²Aquest "summary" és el que apareixerà a la futura pàgina web dedicada al TFM. Procureu que sigui concís i entenedor (màx. 10 línies).

³Aquestes "keywords" no només són les que apareixeran al web sinó que ajudaran la Comissió Coordinadora del Màster a assignar el projecte a un àrea concreta.

⁴Procureu ser concisos però proporcioneu prou informació per tal que l'estudiant i la Comissió Coordinadora del Màster es facin una idea prou acurada de en què consistirà el treball. **Indiqueu 3-6 publicacions de referència en la descripció del projecte per donar una idea dels fonament, metodologia, objectius, etc.**

Competències addicionals⁵ (opcional)

Requereix coneixements de python, numpy i matplotlib.

Tasca	Tasques a desenvolupar ⁶ Descripció	Cronograma (setmanes)																	
		01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	13	14	15	16	17	18
T01	Bibliografia (aprox. 30 h)	X	X	X									X	X	X				
T02	Càlculs preliminars (aprox. 25h)			X	X	X													
T03	Esriptura de codi (aprox. 150h)				X	X	X	X	X	X	X	X							
T04	Generació i anàlisi de dades (aprox. 120h)										X	X	X	X	X				
T05	Redacció de la memòria i preparar l'exposició (aprox. 100h)															X	X	X	X
T06																			
T07																			
T08																			
T09																			
T10																			

Observacions i comentaris

Per a la realització del treball pròpiament dit es preveu una dedicació d'unes quatre hores diàries durant cinc dies a la setmana, amb la opció de modificació de l'horari per poder adaptar-se millor a l'horari acadèmic de l'estudiant. Es combinarà treball presencial amb teletreball.

Signatura (el director del TFM)

Signatura (el tutor del TFM, si s'escau)

⁵ Enumereu breument qualsevol competència addicional a les competències genèriques enumerades en el Pla Docent del TFM (opcional).

⁶ Feu servir només les línies que calgui. Escolliu-les de manera que donin una idea aproximada de en què consistirà el treball i la seva distribució temporal.