

Títol	Activación de la proteína Bak mediante fragmentos moleculares.
Title	Activation of Bak protein by molecular fragments.

Director	Jaime Rubio Martínez
Departament	Departament de Ciència dels Materials i Química Física
Universitat	Barcelona
Tutor¹	

Curs	2023-24
-------------	----------------

Summary²
Previous works of this research group developed a novel method called Fragment Dissolved Molecular Dynamics (fdMD), which consists of preparing systems with multiple ligands in the simulation. Although some problems must be considered to avoid ligand clusterization or simulation crash, the goal of the fdMD method is to reduce the calculation time because the faster sampling of the protein surface. Previous works using the fdMD with the Gaussian Accelerated Molecular Dynamics (GaMD) have shown that this combination generate results in good concordance with the X-ray data of different systems, reduce the simulation time needed to achieve the right binding site and can solve some issues related to key conformational changes not accessible with conventional molecular dynamics (cMD) . In this project we will apply the fdGaMD approximation to the search of new activators of the Bak anti apoptotic protein.
Keywords³

Breu descripció del projecte⁴
<p>La utilización de pequeñas moléculas (fragmentos) obtenidas usualmente por fragmentación de compuestos que presentan actividad frente a alguna diana concreta (Fragment-Based Drug Design) ha emergido como una alternativa a los cribados masivos tradicionales. Sin embargo, la baja afinidad de estos compuestos por su diana requiere el empleo de métodos altamente sensibles que permitan obtener información adecuada para poder hacer crecer el fragmento y obtener un compuesto de alta afinidad.</p> <p>En este proyecto se pretende aplicar el método <i>Fragment Dissolved Gaussian Accelerated Molecular Dynamics</i> (fdGaMD) a la búsqueda de activadores de la proteína antiapoptótica Bak. Para ello:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Se preparará una base de datos de fragmentos: Para cada ligando se generará una caja conteniendo el ligando solvatado que se preparará para poder realizar dinámicas moleculares (DM) con el programa Amber22. Para ello se obtendrán los parámetros de cada fragmento con el módulo Antechamber (campo de fuerzas gaff2) y se solvatarán con el módulo Leap. A continuación, se llevará cabo una DM a NVT constantes para preparar una caja equilibrada. Como resultado del proceso se obtendrá una caja para cada uno de los ligandos solvatados y equilibrados que se podrán utilizar para “solvatar” la proteína diana. 2) Se realizarán múltiples dinámicas moleculares, empleando el método fdGaMD, para cada uno de los fragmentos unidos a la proteína Bak. 3) Se desarrollará un programa en Python para analizar los resultados de forma automática y poder seleccionar de una manera eficiente los fragmentos que interaccionen mejor con la proteína. <p>1.Erlanson, D. A.; Fesik, S. W.; Hubbard, R. E.; Jahnke, W.; Jhoti, H., Twenty years on: the impact of fragments on drug discovery. <i>Nature Reviews Drug Discovery</i> 2016, 15, 605.</p> <p>2.Takemura, K.; Sato, C.; Kitao, A., ColDock: Concentrated Ligand Docking with All-Atom Molecular Dynamics Simulation. <i>The Journal of Physical Chemistry B</i> 2018, 122, 7191-7200.</p> <p>3.Seco, J.; Luque, F. J.; Barril, X., Binding Site Detection and Druggability Index from First Principles. <i>Journal of Medicinal Chemistry</i> 2009, 52, 2363-2371.</p> <p>4.Guvench, O.; MacKerell, A. D., Jr., Computational fragment-based binding site identification by ligand competitive saturation. <i>PLoS Computational Biology</i> 2009, 5, e1000435.</p>

¹Si el director no és un professor de la UB o e 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 (máx. 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)

Tasques a desenvolupar ⁶		Cronograma (setmanes)																	
		01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	13	14	15	16	17	18
T01	Búsqueda bibliográfica de los sistemas a estudiar.	X	X	X	X					X	X	X	X						
T02	Preparación de los ligandos.	X	X	X	X	X	X												
T03	Cálculos de fdGaMD con AMBER.					X	X	X	X	X	X	X							
T04	Análisis de los diferentes complejos.								X	X	X	X	X	X	X				
T05	Redacció de la memòria i preparar l'exposició														X	X	X	X	X
T06																			
T07																			
T08																			
T09																			
T10																			

Observacions i comentaris

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.