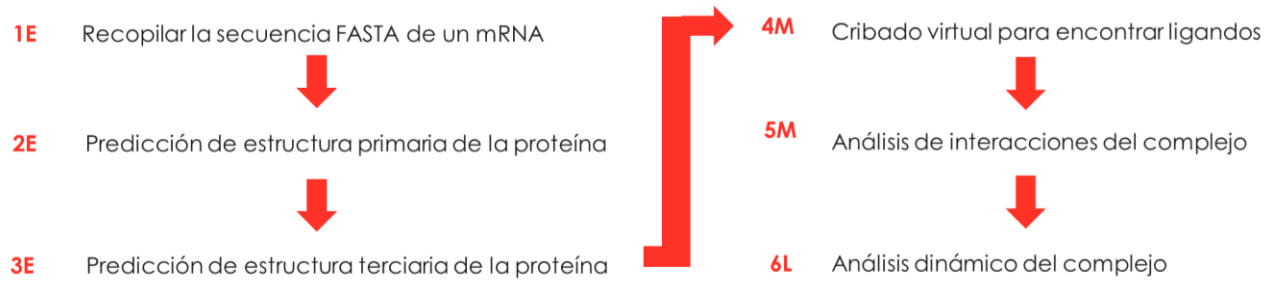


Módulo 7: Trabajo final



La presentación consiste en un documento explicativo de los pasos seguidos, las decisiones tomadas y los resultados obtenidos. **No te olvides de entrega todos los scripts de Python, así como los archivos de input y entrada del flujo seguido.**

EJERCICIO 1: Buscar el gen CCND2 en RefSeq.

Para humano, ¿Tiene diferentes variantes?

¿Y en ratón? ¿Puedes explicar la(s) diferencia(s) entre los transcritos de ratón caracterizados?

Recupera la secuencia del CDS para el transcrito humano más largo.

EJERCICIO 2: Buscar el gen CCND2 en RefSeq.

- Haz la traducción a proteína con las tres pautas de traducción posibles usando alguna de las herramientas explicadas.
- De esas tres posibilidades, ¿cuál crees que es la proteína más probable?
- Recupera la secuencia de la proteína procedente de RefSeq y compárala.

EJERCICIO 3: A partir de la secuencia de nuestra proteína CCND2.

3.1: Modelado por homología con Modelar:

- a) Realizar un modelado por homología de la estructura terciaria usando Modeller – Entrega todos los archivos de input y entrada del flujo seguido
- b) Analiza la calidad de los modelos para elegir uno usando, al menos, únicamente las métricas que da Modeller

3.2: Modelado por homología con Swiss model:

Realizar un modelado por homología de la estructura terciaria usando el servidor de Swiss model. Si es posible, usa la misma “template” que has usado en Modeller

3.3: Predicción de estructura con AlphaFold:

Descarga el pdb del modelo de AlphaFold para CCND2

3.4: Haciendo uso de las métricas reportadas por los servidores Prosa y Molprobit, razona cuál es la mejor estructura (de entre la mejor de Modeller, la de SwissModel y la de Alphafold) para continuar con el flujo de trabajo

Ejercicio 4 : Cribado virtual para encontrar ligandos de CCND2 en la base de datos proporcionada

1. Filtrar base de datos por parámetros ADME (Druglikeness, biodisponibilidad, permeabilidad Caco-2, barrea en cefalorraquídea y unión a proteínas plasmáticas)
 - Explicar con detalle cómo se ha realizado el cribado, qué criterios se han aplicado, proporcionar tablas de archivos de ligandos seleccionados y scripts utilizados.
2. Realizar docking entre la proteína y los ligandos* seleccionados en Chimera
 - Explicar el procedimiento de docking realizado (pasos), los parámetros utilizados, y los resultados obtenidos.
3. Exportar las mejores poses en formato .pdb y .mol2
 - Proporcionar los archivos pdb y .mol2 bien identificados.

Ejercicio 5 : Análisis de interacciones del mejor ligando

1. Subir los archivos de ligando .mol2 a Swiss Param y guardar los archivos
2. Abrir el .pdb de la proteína con VMD y generar los archivos PSF/PDB.

```

└─
# 1) Cargar psfgen
package require psfgen

# 2) Especificar la ruta completa al archivo de topología CHARMM
topology /RUTA//vmd/plugins/noarch/tcl/readcharmmtop1.2/top_all36_prot.rtf

# 3) Crear un segmento "P" y cargar el PDB (asegúrate de que el archivo esté en tu carpeta de
trabajo)
segment P {
    pdb nombre_del_archivo.pdb
}

# 4) Asignar coordenadas del PDB al segmento P
coordpdb mi_proteina.pdb U

# 5) Generar posiciones de todos los H faltantes
guesscoord

# 6) Escribir los archivos resultantes con hidrógenos incluidos
writepsf mi_proteina_withH.psf
writepdb mi_proteina_withH.pdb

```

3. Eliminar todo de VMD y unir la proteína y ligando en un único PDB/PSF

```

package require psfgen

readpsf proteina.psf
coordpdb proteina.pdb

readpsf ligando.psf
coordpdb ligando.pdb

writepsf sistema_completo.psf
writepdb sistema_completo.pdb

```

4. Analizar las interacciones proteína ligando de los archivos generados con PLIP.
Comparar las interacciones para los diferentes ligandos.
-Proporcionar los. pdb generados y realizar una descripción de las interacciones en el informe.

Ejercicio 6 : Análisis dinámico del complejo

2. Abrir la dinámica con VMD → Cargando archivo PSF, PDB y DCD (En ese orden)
3. Obtener el RMSD del ligando en el tiempo de simulación para los tres candidatos, representar el gráfico y justificar si hay diferencias

4. Obtener el n.º de enlaces por puentes de hidrógeno a lo largo de la simulación para los tres candidatos, representarlo y justificar si hay diferencias

*El smiles COCCNC(=O)CN(c1cc(Cl)ccc1OC)[S+](C)(=O)[O-] en Chimera hay que indicarlo sin la carga +, como COCCNC(=O)CN(c1cc(Cl)ccc1OC)S(C)(=O)[O-]