



Detaljni izvedbeni nastavni plan za kolegij:

DIZAJN BIOLOŠKI AKTIVNIH MOLEKULA RAČUNALNIM METODAMA

Akadska godina: 2023/2024

Studij: Diplomski studij: Istraživanje i razvoj lijekova. Diplomski studij: Medicinska kemija.
Diplomski studij: Biotehnologija u medicini

Kod kolegija: MK202

ECTS bodovi: 5

Jezik na kojem se izvodi kolegij: predavanja: hrvatski/engleski

Nastavno opterećenje kolegija: 23P +13S +13V.

Preduvjeti za upis kolegija:

Da bi uspješno pratili kolegij od studenta se očekuje da su tijekom studija uspješno savladali prijašnje kolegije, poimence: opću i organsku kemiju, biokemiju, fizikalnu i analitičku kemiju, bioorgansku kemiju, farmakologiju, matematiku i statistiku, fiziku, te informatiku.

Nositelj kolegija i kontakt podaci:

doc. dr. sc. Mario Lovrić

e-mail: mario.lovric at inantro.hr

Vrijeme konzultacija: dostupan sam studentima email-om ponedjeljak – srijeda, 9-16h.

Izvođači i nastavna opterećenja:

Predavači: doc.dr.sc. Mario Lovrić (9P, 6S), prof.dr.sc. Branimir Bertoša (8P),

dr.sc. Danijela Barić (4P), izv. prof. dr.sc. Sanja Koštrun (4P)

Asistenti na vježbama: mag. David Visentin (7V, 5S), mag. Marko Babić (4V, 1S), mag. Valentino Petrić (2S), mag. Kristina Casni (2S), mag. Anja Bošnjaković (1S), mag. Teo Terzić (2S)

Obavezna literatura: najnovije verzije studijskih materijala i popratne računalne programe studenti će dobiti tijekom kolegija.



Obavezna literatura i pripadni programi su slobodno dostupni na:

1. [chimera tutorials](#)
2. [PyMol user guide](#)
3. [molekulsko modeliranje tutorijal](#)
4. [jupyter notebook tutorial](#)
5. [scikit-learn tutorial](#)
6. [rdkit dokumentacija](#)
7. [google colar tutorial](#)
8. [rxdock](#)
9. [chembl prezentacija](#)
10. [github tutorial](#)
11. [GitHub MK202](#) (živi dokument)

Preporučena dodatna literatura (izborna):

1. An Introduction to Medicinal Chemistry 6th Edition. Graham Patrick. Paperback: 832 pages. Publisher: Oxford University Press; 6 edition (June 20, 2017).
2. The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action 3rd Edition by Richard B. Silverman Ph.D
3. Biochemistry Eighth Edition by Jeremy M. Berg (Author), John L. Tymoczko (Author), Gregory J. Gatto Jr. (Author), Lubert Stryer (Author)
4. Molecular Modeling Basics 1st Edition by Jan H. Jensen
5. <http://downloads.wavefun.com/FAQ/AGuidetoMM.pdf>
6. <http://downloads.wavefun.com/FAQ/Spartan18Manual.pdf>
7. Lehninger Principles of Biochemistry Seventh Edition. David L. Nelson and Michael M. Cox. W. H. Freeman; Seventh edition (January 1, 2017)
8. Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations 7th Edition by Thomas M. Devlin (Editor). John Wiley & Sons; 7 edition (January 19, 2010).
9. Tutorials in Chemoinformatics, Editor(s):Alexandre Varnek
10. [What's Left for a Computational Chemist To Do](#)
11. [razni resursi za trening](#)
12. [Directory of computer-aided Drug Design tools](#)
13. <https://svedruziclab.github.io/software.html>



Opis predmeta (sažetak i ciljevi kolegija):

Cilj kolegija je omogućiti polaznicima stjecanje znanja i vještina s kojima će moći samostalno raditi računalne analize strukture i funkcije biomolekula. Predavanja će se posebice koncentrirati na molekularnu dinamiku koristeći primjere analiza molekularnih interakcija, analiza reaktivnosti molekula, te analiza molekularnih modifikacija, i molekularne evolucije, te analiza podataka.

Ishodi učenja:

Po završetku kolegija studenti će moći:

1. samostalno analizirati strukture i funkcije molekula, te molekularne interakcije metodama molekularne dinamike. Studenti će znati prepoznati različite sile i funkcionalne dijelove na molekulama koji kontroliraju dinamičke interakcije unutar molekularnih kompleksa.
2. samostalno analizirati funkcionalne skupine i reaktivnost molekula metodom kvantne kemije
3. samostalno dizajnirati nove lijekove, ili modificirati postojeće lijekove na osnovu identificiranih veznih interakcija, promjena u fleksibilnosti molekula, bioizostera, i farmakofornih grupa. Samostalno pretraživati baze podataka na osnovu farmakofornih skupina.
4. samostalno analizirati funkcije i strukture velikih biomolekula te dizajnirati nove lijekove na osnovu bioinformatičkih analiza velikih molekula (personalizirana medicina, proteinski inženjering).
5. samostalno provoditi numeričke analize i optimizacije ravnotežnih i kinetičkih pristupa za izučavanje molekularnih interakcija i enzimatskih mehanizama.

Detaljni sadržaj kolegija (teme/naslovi predavanja, seminara i vježbi):

Predavanja:

- P1. Uvodno predavanje: kroz primjere pokazat ćemo zašto su računalni pristupi važni za biokemiju i dizajn novih lijekova. Većina primjera će biti iz naših istraživanja. (ML)
- P2. Analiza protein-ligand interakcija, te njihovo predviđanje pomoću metode molekulskog uklapanja. Studenti će naučiti što je konformacijski prostor i kako koristiti ovakve pristupe u dizajnu i procjeni struktura novih lijekova. (SK)
- P3. In silico visokoprotočni pristup za istraživanje novih lijekova (In silico high throughput screening). Studenti će pretraživati neke od komercijalnih baza spojeva kao bi pronašli ligande koji su in silico komplementarni ciljnom proteinu. Koristiti će se Creset i Schroedinger programski paketi.. (SK)
- P4-P5. Analiza Protein-ligand interakcija. Različiti primjeri iz Protein Data Bank će se koristiti za analize protein- ligand, protein-otapalo i ligand-otapalo interakcija koristeći se za prikaz različitih sila koje reguliraju interakcije među molekulama. (SK)
- P6. Kristalografske, NMR i EM metode za analize dinamičnih promjena u strukturi biomolekula. Studenti će gledati elektronske gustoće, Ramachandran-ove prikaze, NMR konformacije. Studenti će naučiti što su dinamične petlje u proteinskim strukturama. Advanced Poisson-Boltzmann (APBS) analize električnih potencijala oko molekula. Studenti će naučiti kako računati električna polja oko molekula u različitim uvjetima ionske jakosti. Studenti će naučiti



kako molekula stvara električna polja, te kako ta električna polja mogu utjecati na svojstva molekula. (BB)

- P7-P8. Protein DNA/RNA interakcije, DNA/RNA interakcije s ligandima. Gledat ćemo različite primjere iz Protein Data Bank-a. (BB)
- P9-P10. Molekularna dinamika protein ligand kompleksa. Na predavanjima će pokazati studentima kako pripremiti protein i ligand za analize protein-ligand kompleksa metodama molekularne dinamike. Studenti će se upoznati s pojmovima kao što su: PSF dokumenti, polje sila (force filed), parametrijacija molekula, te pojmove AMBER, CHARMM, NAMD, GROMACS. Studenti će se upoznati i s osnovama numeričkih integracija u postavkama simulacija. Studeti će naučiti metode za koje je dodjeljena Nobelova nagrada 2013 godine: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2013/ (BB)
- P11-P12. Molekularna dinamika, analiza rezultata MD analiza protein ligand kompleksa. Studenti će naučiti analizirati dinamične proteinske komplekse upotrebom SASA, RMSF, RMSD 2D mapa, g(r) analiza. Prikazati će se Maxwell-Boltzmann-ove distribucije iz MD analiza. Studenti će naučiti kako promjene u strukturi liganda mogu koristiti za optimizaciju vezanja liganda na proteine. (BB)
- P13. Molekularna dinamika u različitim vremenskim okvirima. Prikazati će se metode „svaki-atom“ i „gruba“ molekularna dinamika („all-atom“ i „residue-based-coarse-grained“ molekularna dinamika). Studenti će naučiti kako se molekule gibaju u različitim vremenskim okvirima (i.e. fs, ps, ns, μ s, ms), te će uspoređivati analize atomskih i grubih simulacija molekularnih gibanja koristeći naše primjere sa superračunala. Analiza rezultata s Bio3D protokolom u programu Rstudio. (BB)
- P14-P15. Kvantna kemija. Studenti će naučiti postavke i podjelu kvantno-mehaničkih (QM) metoda (ab initio i DFT, uz osvrt na semiempirijske pristupe), te se upoznati s računima za optimizaciju geometrija i energija molekula i molekulskih sustava. Bit će pokazani računalni postupci za dobivanje plohe elektrostatskog potencijala (uz grafički prikaz rezultata), energija orbitala i interpretaciju rezultata (primjer graničnih orbitala), te računi koji uključuju implicitni utjecaj otapala. Pokazat ćemo metode za koje je dodijeljeno više Nobelovih nagrada za kemiju, s s posebnim osvrtom na onu iz 1998: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1998/ (DB)
- P16-P17. Kvantna kemija i biokemija. Studenti će na primjerima malih molekula naučiti interpretirati rezultate QM računa u smislu predviđanja njihove stabilnosti/reaktivnosti te ponašanja u biološkim sustavima. Bit će prikazani primjeri reakcijskih mehanizama u organskoj kemiji i biokemiji (računi za optimizaciju stacionarnih točaka mehanizama). Gledat ćemo unaprijed pripremljene primjere analize enzimskih mehanizama metodama kvantne kemije. Studenti će se upoznati kako dizajnirati kovalentne inhibitore enzima na osnovu stečenih spoznaja o katalitičkom mehanizmu. (DB)
- P18-P19. Osnove QSAR metoda. Programi otvorenog koda, sintaksa i uporaba, Python i RDKit. Reprerentacija kemijskih struktura i formati. Rad sa strukturama i računanje deskriptora. Učitavanja struktura i normalizacija. Farmakofori. (ML)
- P20-P21. Tipovi deskriptora i tumačenje rezultata. Vizualizacija molekula i pretraživanje



podstruktura. Upotreba kemometrike i strojnog učenja u molekulskom modeliranju. Regresijski i klasifikacijski modeli. Tumačenje rezultata modela.

P22. Modeliranje ADME svojstava i baze podataka. (ML)

P23. Ponavljanje i rasprava o cjelokupnom gradivu. Priprema za završni ispit. (ML)

Seminari:

S1-S13 Na seminarima će se na primjerima obraditi teme i programi koje se uče na predavanjima i vježbama

Vježbe:

V1-V4. Database i vizualizacija u PyMol

V5-V9 Docking s programima Chimera, Autodockvina

V10-V12 Priprema datoteka za Gromacs simulacije i izračune slobodne energije

V13 Obrada rezultata Gromacs simulacija.

Zadaća:

Z1-Z3 Predaja jupyter notebook bilježnica vezano za seminar S5-6, S7-8 i S9-10

Z4 Predaja jupyter notebook bilježnice vezano za predavanja P20-23

Ispitni rokovi:

1. prvi pismeni ispit će se održati 21. prosinca 2023.

2. drugi i ostali ispitni rokovi će se održati po dogovoru sa studentima

Obveze, način praćenja i vrednovanje studenata:

Studenti su obavezni prisustvovati svim predavanjima seminarima i vježbama.



Formiranje ocjene (prema Pravilniku o studijima Sveučilišta u Rijeci):

Kontinuirani dio nastave će se ispitati tijekom dva kolokvija od kojih svaki nose 20% ocjenskih bodova (UKUPNO 40% ocjenskih bodova) i zadaće koja nosi 10% ocjenskih bodova. Rok za predaju zadaće je 19.12.2023. Završni pismeni ispit donosi 50% ocjenskih bodova.

Studenti koji su tijekom kontinuiranog dijela nastave ostvarili:

- od 0 do 24,9% ocjenskih bodova ne mogu pristupiti završnom ispitu
- više od 25% ocjenskih bodova mogu pristupiti završnom ispitu.

Prema postignutom ukupnom broju ocjenskih bodova dodjeljuju se sljedeće konačne ocjene:

Postotak usvojenog znanja i vještina	ECTS ocjena	Brojčana ocjena
90% do 100%	A	Izvrstan (5)
75% do 89,9%	B	Vrlo dobar (4)
60% do 74,9%	C	Dobar (3)
50% do 59,9%	D	Dovoljan (2)
0% do 49,9%	F	Nedovoljan (1)

Raspored nastave:

Datum	Sati	Vrijeme	Mjesto	Oblik nastave	Izvođač
30.11.2023.	5	9 – 13	O-339	S1 + V1-V4	Marko Babić
30.11.2023.	1	13 - 14	O-339	P1	Mario Lovrić
01.12.2023.	5	9 - 14	O-339	S2 + V5-V9	David Visentin
04.12.2023.	4	9-13	O-339	S3 + V10-V12	David Visentin
06.12.2023.	2	9 - 11	O-339	Kolokvij 1	David Visentin
07.12.2023.	1	9 – 10	Teams	S4	Anja Bošnjaković
07.12.2023.	2	10:30 – 12	Teams	S5, S6	Kristina Časni
07.12.2023.	2	16 - 18h	Teams	P2, P3	Sanja Koštrun



08.12.2023.	2	9 – 10:30	Teams	S7,S8	Teo Terzić
08.12.2023.	2	11 - 12:30	Teams	S9,S10	Valentino Petrić
08.12.2023.	2	16 - 18	Teams	P4, P5	Sanja Koštrun
11.12.2023.	4	12-16	O-339	P6- P9	Branimir Bertoša
12.12.2023.	4	9-12	O-339	P10– P13	Branimir Bertoša
13.12.2023.	2	9-11	Teams	P18 – P19	Mario Lovrić
14.12.2023.	4	8-12	0 -339	P14 – P17	Danijela Barić
15.12.2023	4	12 - 16	O-339	S11-S13 + V13	David Visentin
18.12.2023.	1	9-11	O-339	Kolokvij 2	David Visentin
18.12.2023.	4	11 – 15	O-339	P20-P23	Mario Lovrić
21.12.2023.	2	10-12	O-339	Završni ispit	David Visentin

Dodatne informacije:

Način praćenja kvalitete i uspješnosti izvedbe:

Mole se svi studenti da se odazovu vrednovanju kvalitete nastavnog rada nastavnika i suradnika kako bi se na temelju procjena i sugestija mogla unaprijediti nastava na ovom kolegiju. Vrednovanje nastave putem ISVU sustava provodi se aplikacijom „studomat“ na obrascu definiranom na razini Sveučilišta u Rijeci, a rezultati su anonimni. Više informacija o svim aspektima ovog procesa možete pronaći u Priručniku za kvalitetu studiranja Sveučilišta u Rijeci.

Akademski čestitost

Studenti su dužni poštovati načela akademske čestitosti te se upućuju na dokumente Sveučilišta u Rijeci: Etički kodeks Sveučilišta u Rijeci te Etički kodeks za studente. Ako se pokaže da dva studenta imaju isti tekst ili iste slike u domaćim zadaćama, bez obzira tko je prepisivao od koga, oba studenta će dobiti negativne ocjene iz zadaća i neće moći dobiti prolaznu ocjenu iz kolegija. Pitanja ili razgovori bilo kojeg oblika nisu dozvoljeni na pismenim ispitima.