

Curso de postgrado

de la *Carrera de Doctorado en Ciencias Biológicas*

Modelado Molecular 3D de Sistemas de Interés Biológico

Docentes Responsables: Doctores: A. Sergio Garay (Teoría y Trabajos Prácticos con aplicaciones informáticas, y Fernando E. Herrera (Teoría y Trabajos Prácticos con aplicaciones informáticas).

Objetivos

1. Familiarizar a los alumnos con los fundamentos e implementaciones de los métodos teóricos que se emplean para modelar las propiedades de moléculas, macromoléculas y agregados moleculares mediante el uso de computadoras.
2. Entrenar a los alumnos en el empleo de métodos de modelado molecular basados en la descripción empírica de las interacciones intra- e intermoleculares (“*ab-initio*” o “*de novo*”) para hallar conformaciones moleculares de menor energía, promedios estadísticos, propiedades termodinámicas.
3. Entrenar a los alumnos en el empleo de métodos de modelado molecular basados en *modelado comparativo* (*similitud de secuencias y/o de plegamientos*) e *híbridos* para predecir las estructuras tridimensionales de macromoléculas, en particular de proteínas.
4. Brindar a los alumnos un panorama de los conceptos subyacentes a técnicas empleadas en el modelado de interacciones de proteínas con otras moléculas (por ejemplo, “docking”: ligando-receptor, proteína-proteína, Proteína-ADN, etc.).

Organización del curso

Se dictará en forma intensiva durante 2 semanas, antes del comienzo del 2do cuatrimestre 2025, desde el 28 de julio al viernes 8 de agosto de 2025. Se dictarán clases todos los días, de lunes a viernes, de mañana y tarde, tal que totalicen una carga de 7 hs/día. Las mismas se distribuirán entre clases teóricas y prácticas según el desarrollo del curso. El curso posee una importante proporción de trabajos prácticos de informática cuyo desarrollo se realizará en el Aula de Informática Común (FBCB-FICH-FCM), utilizando software de uso gratuito para el ámbito académico, utilizando el sistema operativo Linux. Asimismo los alumnos deberán resolver las Guías de Problemas sobre los diferentes

contenidos desarrollados que se les asignen.

Carga horaria total: 70 hs, incluyendo los horarios de exámenes.

Evaluación: Se tomarán 2 evaluaciones sobre los contenidos teóricos y problemas al finalizar cada una de las 2 partes principales en que se divide el curso (I: Métodos de Modelado *ab-initio*; y II: Métodos de Modelado *comparativo e híbridos* aplicados a proteínas). Cada una de estas evaluaciones incide sobre la nota final en un 45%. Se debe reunir un mínimo de 50/100 puntos en cada una de estas evaluaciones para aprobar el curso. El 10% restante de la nota final viene dado por el promedio de la calificación de las preguntas puntuales al finalizar los trabajos prácticos y las asignaciones de ejercicios que se soliciten. El puntaje final deberá en total ser igual o superior a 60 puntos para aprobar el curso.

Vacantes: 27 alumnos (impuesta por el número de PCs disponibles en el AIC). Se dará prioridad a alumnos de UNL, pero se aceptan vacantes para alumnos de otras universidades.

Arancel: el curso no posee aranceles.

Infraestructura: La infraestructura necesaria para el dictado es provista por la Facultad (AIC, aulas, docentes). Los programas a utilizar son de uso público, o gratuito para el ámbito académico. El material bibliográfico no existente en la Biblioteca de FBCB, será facilitado por los profesores del curso.

Conocimientos previos requeridos: Los contenidos en las materias del área de fisicoquímica, química orgánica I y II, de las carreras de Bioquímica, Lic. en Biotecnología. ***Se necesita tener conocimiento básicos de Biología Molecular.***

Perfil de los alumnos: El curso puede resultar de interés para profesionales que como parte de su trabajo de investigación o su tarea de docencia tengan que utilizar o conocer el fundamento de las técnicas que se emplean en el modelado por computadoras de la estructura e interacción de moléculas de interés biológico.

Se solicita que los alumnos envíen una nota dirigida a sergio.alberto.garay@gmail.com donde se describa de manera sucinta el potencial uso que se le podría dar a las herramientas propuestas en el curso.

Si el nº de alumnos superara el cupo, la aceptación al curso dependerá de la nota antes citada y del nivel de los conocimientos previos de Biología Molecular.

Modelado Molecular 3D de Sistemas de Interés Biológico

Programa analítico

I. Métodos de Modelado *ab-initio*

- A. La aproximación del Campo de Fuerzas
 - i. De la estructura electrónica a las fuerzas interatómicas clásicas.
 - ii. Interacciones enlazantes (ligadura química). Los “tipos de átomos”.
 - iii. Interacciones no-enlazantes. Fuerzas de dispersión y electrostáticas.
 - iv. El concepto de transferibilidad de los parámetros del Campo de Fuerzas.
La diversidad de Campos de Fuerzas.
 - B. Los posibles objetivos del modelado molecular: “Conformaciones de mínima energía”; “Evolución temporal: la Dinámica Molecular”; “Promedios estadísticos no temporales: Montecarlo”.
 - C. Búsqueda de las conformaciones de menor Energía potencial.
 - i. Complejidad del problema: Métodos matemáticos de optimización
 - ii. El método del gradiente.
 - iii. El método de la dirección conjugada al gradiente.
 - iv. Búsqueda conformacional
 - D. La evolución temporal de la molécula: Dinámica Molecular
 - i. La ecuación de Newton aplicada.
 - ii. Resolución aproximada: discretización temporal. El algoritmo predictivo.
 - iii. Cómo trabajar en condiciones de Energía constante, Temperatura constante y otras variantes.
 - iv. Sistemas de tamaño macroscópico: la aproximación de las celdas periódicas.
 - v. Aproximaciones para el tratamiento de las interacciones no-enlazantes: radios de corte, sumas de Ewald.
 - vi. Aproximaciones para alargar el tiempo simulado: restricciones sobre los grados de libertad.
 - vii. Cálculo de propiedades promedio.
-

II. Métodos de Modelado *comparativo* e híbridos aplicados a proteínas

- A. Almacenamiento y organización de la información experimental sobre estructura de proteínas.
 - i. Bases de datos de proteínas. Protein Data Bank (PDB) y sus derivadas. Programas visualizadores de las estructuras de proteínas. Mapas de Ramachandran. Bases de Datos de organización estructural de proteínas: SCOP y CATH.
 - B. Alineamiento de secuencias
 - i. Alineamiento de secuencias. Indels. Identidad y similitud de secuencias. Matrices de probabilidad de mutaciones. Homología. Alineamiento múltiple de secuencias.
 - ii. Métodos de alineamientos simples, (i) basados en programación dinámica: Needleman-Wünsch, Smith-Waterman; (ii) heurísticos: FASTA, BLAST, y las nuevas variantes de los mismos.
 - iii. Métodos de alineamientos múltiples de secuencias: métodos Clustal, T-Coffee, MUSCLE, etc. Definición de perfiles. Cadenas Ocultas de Markov (HMM) y Bases de Datos de perfiles.
 - iv. Métodos de predicción de motivos estructurales y dominios funcionales a partir de la secuencia de una proteína.
 - C. Predicción de la estructura terciaria basada en homología de proteínas.
 - i. Métodos de predicción por ensamblado de estructuras conservadas. Modelado del esqueleto peptídico en zonas conservadas y en loops. Modelado de las cadenas laterales. Servidor SWISS-MODEL.
 - ii. Métodos que satisfacen restricciones espaciales: MODELLER. Inclusión de restricciones de propiedades fisicoquímicas.
 - D. Predicción de la estructura terciaria sin el empleo de moldes estructurales
 - i. El modelado sin plantillas no se basa en la similitud global con una estructura del PDB y, por tanto, puede aplicarse a proteínas con plegamientos nuevos. Servidores: RosettaFold y AlphaFold2.
 - E. Análisis de la calidad de los modelos tridimensionales obtenidos:
 - i. Detección de posibles problemas estéricos: Mapa de Ramachandran. Detección de distancias, ángulos de enlace y ángulos diedros anómalos:
-

programas What If y PROCHECK. Detección de zonas de plegamiento problemático: QMEAN, VERIFY-3D, entre otros. Performance de diferentes predictores de estructura terciaria en CASP.

F. Refinamiento de los modelos:

- i. Corrección de errores en el alineamiento. Nueva búsqueda de homólogos utilizando métodos secuencia-perfil, perfil-secuencia y perfil-perfil. Dinámica Molecular con restricciones.

G. Predicción de interacciones moleculares y docking:

- i. Predicción de interacciones moleculares a partir de la estructura 3D: interacciones proteína-ligando, proteína-DNA, proteína-RNA y proteína-proteína. Predicciones, basadas en la estructura, de sitios activos de enzimas. Predicción de complejos macromoleculares por docking. Programas Autodock y Autodock vina. Performance de las predicciones en competencias CAPRI.

H. Predicción de interacciones cuaternarias

- i. Predicción de interacciones Antígeno-Anticuerpo: servidores y complejos multiméricos

Bibliografía Básica (1era parte):

1) “Molecular Modelling. Principles and Applications. Second Edition”, A.R. Leach, Prentice Hall, 2nd edition, 2001. (B-FBCB y B-P)

Bibliografía Complementaria (1era parte):

2) “Simulación mediante Dinámica Molecular”, J. Raúl Grigera, Editorial IFLP – La Plata, 2008. (B-P)

3) “Understanding Molecular Simulation. From Algorithms to Applications”, D. Frenkel and B. Smit, Academic Press, 1996. (B-FBCB y B-P)

4) “Molecular Modelling for Beginners”, A. Hinchliffe, Wiley, 2003. (B-FBCB y B-P)

5) “Molecular Modeling and Simulation: An Interdisciplinary Guide”, T. Schlick, Springer, 2nd edition, 2010. (B-P)

6) “Intermolecular and Surface Forces”, J.N. Israelachvili, Academic Press, 3rd edition, 2011. (B-P)

Bibliografía Básica (2da parte):

7) “Essential Bioinformatics”, J. Xiong, Cambridge University Press, 2006. (B-P)

Bibliografía Complementaria (2da parte):

- 8) “Introducción a la Bioinformática”, T.K. Attwood y D.J. Parry-Smith, Prentice Hall, 2002. (B-FBCB y B-P)
- 9) “Introduction to Bioinformatics”, A.M. Lesk, Oxford, 3rd edition, 2008. (B-P)
- 10) “Protein Structure Prediction. Concepts and Applications”, A. Tramontano, Wiley-VCH, 2006. (B-P)
- 11) “Prediction of Protein Structures, Functions and Interactions”, J.M. Bujnicki (editor), Wiley, 2009. (B-P)
- 12) “Structural Bioinformatics”, J. Gu and P.E. Bourne (editores), Wiley-Blackwell, 2nd edition, 2009. (B-P)
- 13) “Molecular Modelling. Basic Principles and Applications. Second Edition”, H.-D. Höltje, W. Sippl, D. Rognan and G. Folkers, Wiley-VCH, 2003. (B-FBCB y B-P)
- 14) “The ten most wanted solutions in Protein Bioinformatics”, A. Tramontano, Chapman and Hall, 2005. (B-P)

Además de trabajos publicados en revistas científicas especializadas.

B-FBCB: Disponible en la Biblioteca de FBCB.

B-P: Disponible en las Bibliotecas Personales de los profesores.
