

PROGRAMA y BIBLIOGRAFÍA del

Curso de grado optativo para las carreras de Bioquímica y Licenciatura en Biotecnología.

Elementos de Biología Computacional

I. Introducción al modelado molecular:

Graficación de moléculas: desde los modelos “mecánicos” de Corey-Pauling-Koltum (CPK), a los modelos de graficación por computadora. Bases de Datos de macromoléculas: de secuencias (GenBank, uniprot); de secuencias proteicas de motivos biológicos (PFAM); de estructuras 3D (PDB, SCOP, CATH). Servidores de internet con múltiples recursos (NCBI, EMBL-EBI, ExPASy). Visualización de macromoléculas usando diferentes softwares (VMD, UCSF Chimera, PyMOL, etc). Uso de diferentes sistemas de coordenadas y de unidades.

II. Interacciones intra e intermoleculares:

Mecánica Cuántica (interacciones entre núcleos y electrones) y Mecánica Molecular (interacciones entre átomos -o iones- puntuales). Enlace químico y cargas puntuales. Moléculas polares y moléculas polarizables. Interacciones de origen coulombiano: carga-carga; carga-dipolo; dipolo-dipolo; multipolo-multipolo. Interacciones de van der Waals y potencial empírico de Lennard-Jones. Interacciones de enlaces de hidrógeno. Interacciones con moléculas de solvente. Efectos hidrofóbicos. Energía Libre de Gibbs y efectos entrópicos.

III. Campos de Fuerzas:

Interacciones ligantes y no ligantes. Definición de estiramiento y deformación angular de enlaces. Rotación alrededor de enlaces: definición de ángulos diedros. Aplicación a los ángulos diedros ψ , ϕ , y ω del esqueleto peptídico de una proteína. Mapas de Ramachandran. Términos no ligantes (van der Waals y coulómicos). Campos de fuerzas específicos para moléculas orgánicas pequeñas: MM2, MM3 y MM4. Campos de fuerzas específicos para proteínas y ácidos nucleicos: AMBER, CHARMM, GROMOS. Macromoléculas en presencia de agua: diferentes modelos para la inclusión del solvente (implícito y explícito).

IV. Superficie de energía potencial y Minimización de Energía:

Concepto de superficie de energía potencial y su relación con la conformación de la molécula. Mínimos locales, mínimo global y estado nativo de una proteína. Optimización de la geometría de una molécula: métodos numéricos de minimización de la energía potencial: (i) de primer orden (descenso abrupto y gradientes conjugados); (ii) métodos de 2do orden (Newton-Raphson y pseudo-Newton-Raphson). Criterios de convergencia. Criterio general para la determinación de los puntos críticos.

V. Dinámica Molecular:

Ecuaciones básicas de la dinámica molecular clásica. Temperatura y su relación con la energía cinética del sistema. Condiciones periódicas de contorno. Dinámica molecular a

Universidad Nacional del Litoral
Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas
Departamento de Física

temperatura constante, y a energía total constante. Simulación de termostatos numéricos. Zona de equilibramiento y zona de producción. Recocido simulado. Promedios temporales y su relación con las propiedades termodinámicas.

VI. Homología y modelado comparativo:

Evolución y concepto de homología. Métodos de modelado por Homología (patrones homólogos derivados a partir de alineamiento de secuencias) y por Fold-Recognition (derivados a partir de similitud estructural).

VII. Alineamiento de secuencias:

Alineamientos simples de dos secuencias. Indels y gaps. Puntuación (scoring). Definición del porcentaje de identidad de secuencias. Matrices de probabilidad de mutaciones evolutivas: PAM y BLOSUM. Definición de similitud de secuencias. Métodos de alineamientos de Needleman-Wünsch, de Smith-Waterman, y métodos heurísticos (FASTA, BLAST). Alineamientos múltiples: ClustalW, T-Coffee, MUSCLE, etc. Almacenamiento de alineamientos múltiples a través de perfiles. Uso de cadenas ocultas de Markov. Bases de Datos de Perfiles. Búsquedas de alineamientos tipo: secuencia-secuencia, secuencia-perfil, perfil-secuencia y perfil-perfil. Uso de servidores remotos en internet.

VIII. Modelado de proteínas por Homología:

Búsqueda de proteínas homólogas (BLAST, PSI-BLAST, y sus sucesores. HH-Search, PSIPRED). Modelado de zonas conservadas del esqueleto peptídico y sus cadenas laterales. Modelado de loops. Modelado de cadenas laterales en zonas no conservadas. Servidor SWISS-MODEL. Modelado utilizando restricciones espaciales con posible inclusión de restricciones fisicoquímicas: programa MODELLER. Validación de los modelos obtenidos: mapa de Ramachandran, Qmean, z-Dope, Verify-3D, etc. Competencias CASP.

IX. Docking ligando-receptor.

Noción de docking ligando-receptor. Conceptos de pose, función de puntuación y modo de enlace. Algoritmos de búsqueda de poses. Campo de fuerzas para la descripción de la energía libre del sistema. Programas Autodock y Autodock-Vina: algoritmos y análisis de sus resultados. Virtual Screening. Diseño computacional de medicamentos.

Bibliografía Básica:

- 1) **“Molecular Modelling. Principles and Applications. Second Edition”**, A.R. Leach, Prentice Hall, 2nd edition, 2001. Disponible en Biblioteca FBCB.
- 2) **“Molecular Modelling for Beginners”**, A. Hinchliffe, Wiley, 2003. Disponible en Biblioteca FBCB.
- 3) **“Essential Bioinformatics”**, J. Xiong, Cambridge University Press, 2006. Disponible en Biblioteca FBCB.
- 4) **“Introducción a la Bioinformática”**, T.K. Attwood y D.J. Parry-Smith, Prentice Hall, 2002. Disponible en Biblioteca FBCB.

Universidad Nacional del Litoral
Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas
Departamento de Física

Bibliografía de Consulta:

- 1) **“Molecular Driving Forces”**, K.A. Dill and S. Bromberg, Garland Science, 2003.
Disponible en Biblioteca FBCB.
- 2) **“Understanding Molecular Simulation. From Algorithms to Applications”**, D. Frenkel and B. Smit, Academic Press, 1996.
- 3) **“Introduction to Bioinformatics”**, A.M. Lesk, Oxford University Press, 4th edition, 2014.
- 4) **“Protein Structure Prediction. Concepts and Applications”**, A. Tramontano, Wiley-VCH, 2006.
- 5) **“Prediction of Protein Structures, Functions and Interactions”**, J.M. Bujnicki (editor), Wiley, 2009.
- 6) **“Computational Drug Design”**, D.C. Young, Wiley, 2009.