

Planificación de la Asignatura: Modelado y Simul. de M.

Fecha: 23/10/2024 13:02

Código: L1334

Carrera: Licenciatura en Bioinformática

Departamento Académico: Biología

Docente a cargo:

Correo del docente a cargo: juan.bustamante@uner.edu.ar

Régimen de Dictado: Cuatrimestral 1º Cuatrimestre

Carga Horaria Semanal: 5 horas semanales

Carga Horaria Total: 70 horas

Contenidos Mínimos:

Concepto de simulación computacional en ciencia. Introducción a los métodos del modelado y simulación molecular. Introducción a los métodos de química cuántica y su aplicación. Principios de mecánica molecular aplicados. Determinación de propiedades moleculares. Termodinámica estadística, conceptos básicos aplicados a la simulación. Dinámica molecular. Determinación de propiedades estructurales y dinámicas. Métodos para estimar energía libre, métodos de muestreo sesgado, dinámica molecular guiada, muestreo de ligando implícito. Métodos de predicción de complejos macromoleculares: interacción proteína-ligando, métodos de predicción y cálculo de afinidades, complejos proteína-proteína. Métodos híbridos cuántico-clásicos (QM-MM). Cálculos de mecanismos de reacción.

Correlativas Regulares para cursar:

Genética

Física Eléctrica

Correlativas Aprobadas para cursar:

Biología Molecular y Celular

Correlativas Aprobadas para promocionar o rendir el examen final:

Primer año

Biología Molecular y Celular

Objetivo General:

Objetivos generales:

- Generar un espacio de aprendizaje que permita a estudiantes adquirir competencias que favorezcan su futuro desempeño como profesional.
- Proveer a estudiantes de los conceptos teóricos, prácticos y de herramientas necesarias para utilizar métodos de modelado y simulación computacional al momento de resolver problemas de índole biofísicoquímicos, con un fuerte hincapié en el desarrollo de una capacidad crítica de análisis.
- Implementar metodologías innovadoras de evaluación formativa tendientes a mejorar el proceso educativo y la experiencia de estudiantes durante la cursada.

Objetivos Particulares:

- Presentar casos de estudio a partir de los cuales las y los estudiantes puedan identificar, formular y plantear posibles soluciones.
- Detectar de manera conjunta, entre docentes y estudiantes, necesidades actuales o potenciales de casos de estudio que requieran de una solución bioinformática, priorizando aquellos del área de modelado y simulación, evaluando también en forma comparativa las tecnologías disponibles para abordarlas.
- Alentar la búsqueda creativa de soluciones (generar nuevas ideas y/o nuevas maneras de enfocar o abordar lo ya conocido) y evaluar situaciones contextuales como oportunidades de innovación científico-tecnológica.
- Estimular a que estudiantes interpreten modelos, análisis y resultados (propios y ajenos) que se obtengan de la aplicación de las diferentes técnicas y herramientas brindados por este espacio curricular.
- Ejercitar la comunicación tanto escrita como oral, principalmente a través de la elaboración de informes escritos y presentaciones orales.
- Promover la autoevaluación y evaluación entre pares, identificando fortalezas, debilidades y potencialidades de las diferentes producciones de informes escritos y presentaciones orales de las y los estudiantes.
- Facilitar a estudiantes los fundamentos teóricos y conceptos claves necesarios que le permitan identificar qué tipo de preguntas de índole biofísicoquímicas es posible responder mediante cada una de las técnicas de modelado y simulación computacional desarrolladas durante la cursada, identificando sus alcances y limitaciones asociadas.

Programa Analítico:

- 1) Concepto de simulación computacional en ciencia. Relación entre experimento, teoría y simulación. Simulación computacional en química. Modelos existentes para la determinación de la superficie de energía potencial. Planteo de estrategias de simulación para responder interrogantes de interés químico-biológico.
- 2) Química Cuántica. Métodos ab-initio. Ecuaciones de Hartree-Fock. Funciones de base. Determinación de propiedades moleculares. Métodos semiempíricos. Idea general e implementaciones CNDO, MNDO, INDO. Modelos semiempíricos basados en parametrización: métodos AM1 y PM3. Teoría del funcional de la densidad. Teoremas fundamentales. Implementación de Kohn y Sham. Rango de aplicabilidad, ventajas y desventajas de las distintas técnicas de estructura electrónica.
- 3) Termodinámica estadística. Conceptos básicos. Aplicación a técnicas de simulación. Ensamblés. Función de partición y propiedades termodinámicas. Hipótesis ergódica. Esquema de simulación de Monte Carlo. Esquema de dinámica molecular. Detalles técnicos. Ejemplos de simulaciones de Monte Carlo y dinámica molecular. Determinación de propiedades estructurales y dinámicas. Termostatos (Berendsen, Nose). Dinámica de Langevin.
- 4) Interacciones intermoleculares. Concepto de receptor biológico y su relación con la fase farmacodinámica de acción de una droga. Tipos de interacciones intermoleculares. Aspectos estereoquímicos del reconocimiento droga-receptor. Interacciones ligando-proteína.
- 5) Mecánica Molecular - Dinámica de proteínas. Estabilidad de la dinámica proteica y su caracterización. Cálculo de las desviaciones cuadráticas medias (RMSD). Cálculo de la fluctuación media (RMSF). Clusterización, Modos normales y Modos esenciales. Correlación de movimientos.
- 6) Métodos para estimar energía libre. Funciones termodinámicas energía y entropía. Métodos de muestreo sesgado (Umbrella sampling). Métodos basados en transformaciones termodinámicas (integración termodinámica, teoría de perturbaciones FEP). Dinámica molecular guiada y aproximaciones de no equilibrio, relación entre trabajo y reversibilidad: ecuación (igualdad) de Jarzynski. Violaciones a la segunda ley. Muestreo de ligando implícito (ILS). Metadinámica.
- 7) Métodos híbridos cuántico-clásicos. Modelado de fenómenos reactivos. Efectos del entorno. Modelos del continuo. Esquemas de Onsager y esquema PCM. Métodos híbridos cuántico-clásicos (QM-MM). Esquemas

aditivos. Acoplamiento cuántico-clásico. Componente electrostática: esquemas de carga fija y polarizables. Modelos sustractivos: método ONION e IMOMO. Ejemplos de aplicaciones QM-MM. Fenómenos de solvatación acuosa. Procesos enzimáticos. Cálculos de mecanismos de reacción, cálculo de barreras energéticas, búsqueda del camino de mínima energía, cálculo de barreras de energía libre. Coeficiente de transmisión. Contribuciones a la catálisis. Teoría del complejo activado, teoría de la trampa entrópica.

Listado de Actividades de Formación Práctica:

- Práctica 1. Gaussian: estudio y análisis de propiedades moleculares
- Práctica 2. Parametrización de moléculas
- Práctica 3. Dinámica molecular clásica
- Práctica 4. Dinámica molecular avanzada: estimación de energía libre
- Análisis y presentación de publicaciones. Trabajo extra áulico de análisis profundo de una publicación científica enfocada en: i) complementar alguna de las temáticas abordadas en los contenidos teóricos o ii) integrar contenidos frente a un abordaje diferente / complementario a lo desarrollado durante la cursada. La/el estudiante deberá realizar un análisis exhaustivo de la metodología relacionada a los contenidos de la materia, junto a una interpretaciones y juicios de valor sobre publicación asignada. Se solicitarán juicios de valor frente a: metodología empleada para abordar la temática escogida por los autores de la publicación, solución elegida, resultados alcanzados, conclusiones, valoraciones sobre otras posibles alternativas de enfoque. Todo esto será presentado en modalidad oral con la ayuda de una presentación de diapositivas. Se promueve realizar tanto la presentación de diapositivas como la exposición oral en inglés, pero no es requisito indispensable hablar en inglés si la alumna/o no se siente cómoda/o. Luego de dicha presentación, se abrirá una ronda de preguntas por parte de la clase oyente.

Para el resto de los temas abordados en esta asignatura que podrían llegar a tener instancias de actividades prácticas, por una cuestión de tiempos, de carga horaria y de contenidos actualmente abordados para las y las estudiantes, no se harán clases prácticas específicas. Un conjunto de éstas serán tenidas en cuenta con ejemplos de aplicación tanto durante la cursada como en la última actividad práctica mencionada (Análisis y presentación de publicaciones).

Metodología de Evaluación Durante el cursado:

Se evaluará a las alumnas y alumnos mediante las siguientes instancias:

- Desenvolvimiento en actividades prácticas y cumplimiento de los objetivos planteados;
- Alcance de las capacidades establecidas en esta planificación, las cuales les ayudarán a desarrollar las competencias mencionadas;
- En caso de que la alumna o alumno pueda asistir y seguir correctamente todas las clases teóricas, se evaluará también su participación en ellas;
- Parcialito teórico-práctico en modalidad oral. Aquí se evalúa el seguimiento de la materia por parte de la alumna/o hasta el momento, cómo se han asimilado los conceptos, la congruencia entre unidades ya vistas en clases de teoría con aspectos prácticos, grado de avance en TPs con conceptos aplicados estudiados por la/el estudiante. La/ el estudiante culmina el parcialito con una devolución, sin nota, por parte de la cátedra para dimensionar dónde está parada/o, si viene bien desde el punto de vista de las/los docentes o si es necesario profundizar el estudio en los aspectos que no hayan alcanzado el nivel de conceptos e integración teórica/práctica considerado como requerido. Su objetivo es que las/los estudiantes lleguen bien preparadas/os al parcial;
- Parcial teórico-práctico integrador en modalidad oral. En esta instancia se evalúan todas las unidades dictadas, tanto teóricas como prácticas, y se asigna una nota;
- La asistencia a los encuentros presenciales sobre clases teóricas será considerada como requisito para regularizar o promocionar la materia.

Metodología de Evaluación en Exámenes Finales:

Alumnas/os regulares:

Parcial teórico-práctico oral integrador con una calificación mínima de 6/10 puntos.

Alumnas/os libres:

- Parcial teórico-práctico oral integrador con una calificación mínima de 6/10 puntos.
- Presentación escrita de todos los trabajos prácticos de la asignatura previamente resueltos y defensa oral de todos ellos con una presentación digital (tipo PowerPoint) por cada uno.

Condiciones de Regularidad :

Condiciones de regularidad y promoción:

La materia puede aprobarse por promoción directa. Para alcanzar esta condición la/el alumna/o deberá:

- Asistir al 80% de los encuentros
- Entregar todos trabajos prácticos (TPs) realizados a través de informes que deben ser finalmente aprobados. Se considerarán 2 posibles instancias de entrega, luego de la primera instancia se harán las devoluciones correspondientes para que la segunda entrega sea la final. De no considerarse un TP aprobado en esta segunda instancia de entrega, se perderá la posibilidad de promoción directa.
- Aprobar dos instancias de exámenes:
 - o un parcialito teórico-práctico oral;
 - o un parcial teórico-práctico oral integrador con una calificación mínima de 8/10 puntos.

Para alcanzar la condición de regularidad, se exigirá:

- Asistir al 70% de los encuentros;
- Aprobar todos los trabajos prácticos, con informes correspondientes entregados bajo la misma modalidad mencionada anteriormente. A diferencia de la condición de promoción, si no se aprueba un TP, podrá recuperarse en la instancia de recuperación (ver debajo);
- Aprobar un parcial teórico-práctico oral integrador con una calificación mínima de 6/10 puntos.
- Habrá una instancia de recuperación de la condición de regularidad al final de la cursada, en modalidad oral, ya sea para entregar y defender los trabajos prácticos previamente desaprobados (presentando informes escritos actualizados) o para rendir nuevamente el parcial integrador teórico-práctico desaprobado. En el caso que una alumna/o deba rendir ambos (TPs + parcial integrador), tendrá 2 instancias de recuperación, una para cada evaluación, la 1era en la semana 15 y la 2da en la semana 16. Para poder rendir el recuperatorio, deben haber asistido a la instancia del parcial teórico-práctico integrador y deben haberlo rendido, salvo que la alumna o alumno presente una fundamentación por escrito que avale el motivo de inasistencia al parcial.

Bibliografía Principal:

- Molecular Modeling, Principles and Applications, 2nd edition A.R. Leach. Prentice Hall, 2001.
- Quantum Chemistry, I.N. Levine. Prentice Hall, 2000.
- Electronic Structure: Basic Theory and Practical Methods, R. Martin, Cambridge University Press, 2004.
- Manual de referencia de Amber 2023. (<https://ambermd.org/Manuals.php>)
- Videos de YouTube que serán compartidos durante las clases.
- Publicaciones científicas.

Bibliografía Complementaria: