

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.

Competencias Genéricas:

- CT 1. Identificación, formulación y resolución de problemas de la disciplina Bioinformática. Nivel de dominio 1.
- CT 4. Utilización de técnicas y herramientas de aplicación en la disciplina Bioinformática. Nivel de dominio 2.
- CS 1. Fundamentos para el desempeño en equipos de trabajo. Nivel de dominio 2.
- CS 2. Fundamentos para una comunicación efectiva. Nivel de dominio 1.
- CS 5. Fundamentos para el aprendizaje continuo y autónomo. Nivel de dominio 3.

Competencias Específicas:

- CE 2. Modelizar moléculas de interés médico para su uso en biotecnología y/o empresas involucradas en el desarrollo de fármacos. Nivel de dominio 1.

Argumentación de aportes marcados en la matriz de competencias:

1. Competencia para identificar, formular y resolver problemáticas con un enfoque molecular desde el modelado y la simulación computacional, con las siguientes capacidades:
 - a. Establecer alternativas de solución a un problema presentado aplicando el pensamiento crítico;
 - b. Capacidad para formular, describir y proponer posibles soluciones a una problemática dada en base a los conceptos brindados;
 - c. Capacidad de elegir criteriosamente los componentes y enfoques de modelado y simulación para un estudio molecular de índole biofísicoquímica;
 - d. Manejar gráficos e interpretar resultados, tendencias y pendientes bajo interpretaciones adecuadas de procesos de simulación computacional y su análisis asociado;
 - e. Capacidad para relacionar los temas vistos en la materia con temas de otras disciplinas y cátedras complementarias;
 - f. Capacidad para caracterizar, analizar e interpretar estructuras biomoleculares de acuerdo a los enfoques metodológicos abordados.

2. Competencia para utilizar de manera efectiva las técnicas y herramientas del modelado y la simulación computacional, con las siguientes capacidades:
 - a. Capacidad para dotarse de las técnicas y herramientas más comúnmente utilizadas para resolver los problemas enunciados;
 - b. Capacidad para aplicar técnicas y enfoques de modelado y de simulación computacional a distintas situaciones de índole biofísicoquímicas, junto a la utilización de herramientas para analizar e interpretar

posibles resultados.

3. Competencia para comunicarse con efectividad, con las siguientes capacidades:

- a. Capacidad para expresarse con precisión con vocabulario específico;
- b. Capacidad de presentar, describir y explicar un sistema modelado y/o simulado a nivel molecular, con los distintos grados de representación, sus alcances y limitaciones;
- c. Capacidad para expresarse con claridad y precisión de manera escrita y oral;
- d. Capacidad para comunicar de forma clara y concisa los resultados de investigaciones o proyectos relacionados a colegas, especialistas y no especialistas, utilizando un lenguaje adecuado apoyado por recursos visuales.

4. Competencia para aprender en forma continua y autónoma, con las siguientes capacidades:

- a. Capacidad de investigar e interpretar novedades en el área del modelado y la simulación computacional molecular;
- b. Aplicar conocimientos adquiridos en otras asignaturas en sistemas biofísicoquímicos de interés;
- c. Evaluar críticamente el alcance de la modelización y la simulación en una diversidad de situaciones planteadas;
- d. Capacidad para relacionar los temas vistos integrándolos y utilizándolos como herramienta continua en la aplicación de resolución de problemas;
- e. Capacidad de gestionar un aprendizaje propio para contribuir al desarrollo autónomo, analizando bibliografía en forma criteriosa, empleando materiales propuestos por la cátedra y por los estudiantes, promoviendo producciones escritas u orales.

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

Insercion de la Asignatura en el plan de Estudios:

Siendo la química computacional una gran área de interés y utilidad para la bioinformática y la biología computacional, resulta esencial que las y los alumnos dispongan de herramientas que les permitan analizar y dar respuestas a interrogantes biológicos con un enfoque molecular, motivados por la curiosidad y la necesidad de hacer frente a desafíos que puedan abordarse con estas herramientas. En este marco, este espacio curricular buscará brindar al alumnado los conceptos teóricos y herramientas necesarias para utilizar los métodos de simulación computacional a la hora de resolver problemas de índole biofísicoquímicos. Se trabajará en hacer especial hincapié en desarrollar en estudiantes la capacidad crítica de evaluación de diversas problemáticas donde el modelado y la simulación computacional puedan aportar valor a preguntas específicas que se busquen responder, identificando y generando espacios de discusión sobre sus alcances y limitaciones.

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.

Metodología Didáctica:

Durante las clases teóricas se brindará a las/los estudiantes todos los conceptos necesarios para comprender los temas del programa presentado, enfocando en la presentación de ejemplos que promuevan discusiones y abordajes complementarios, y proponiendo situaciones que ayuden a asimilar y a entender los conceptos tratados. Se incentivará principalmente el desarrollo de una capacidad crítica en estudiantes para el abordaje de las problemáticas de índole biofísicoquímicas presentadas basado en el desarrollo de las competencias y consecuentes capacidades, explicitadas en la sección nº 2.

El equipo docente guiará este proceso de adquisición de competencias proponiendo actividades que promuevan un aprendizaje basado en la propuesta, continua discusión y resolución de situaciones de índole biofísicoquímicas.

Se buscará así acompañar al estudiante en su propio proceso de aprendizaje a través del fomento de preguntas frecuentes, el diálogo y razonamientos en equipo. Al observar fenómenos, será clave dar a las y los estudiantes la oportunidad de formar sus propias ideas sobre lo que ocurre y de dar sus propias explicaciones, las cuales se someterán continuamente a debates de toda la clase presente. El docente ayudará al estudiante y a la audiencia presente a tomar conciencia de sus propias ideas preexistentes, dándole oportunidad para confrontarlas, debatirlas, afianzarlas y/o usarlas como andamiaje para llegar a ideas más elaboradas. A su vez, la destreza y competencias adquiridas no se remitirán solamente a los contenidos circunscritos en la asignatura, sino que configurarán un ejercicio y una experiencia que exceda este espacio, teniendo la capacidad de expandirse a otros horizontes según la necesidad de cada estudiante.

Las actividades prácticas se llevarán a cabo en forma individual o formando grupos de a dos personas (dependiendo de la cantidad de estudiantes que tome la cursada). Se entregarán guías de problemas con explicaciones que permitirán el seguimiento adecuado de las mismas en forma de tutorial, complementando la actividad con un acompañamiento de la/el docente buscando y presentando disparadores que ejerciten continuamente la capacidad crítica de las y los estudiantes. Todas las clases prácticas concluirán con una sección de cierre, llevado a cabo por los docentes, donde se analizarán y discutirán los resultados de los avances de cada actividad.

Detalle de la cantidad de horas por cada tipo de actividad:

Clases teóricas: 4 encuentros de 6hs cada uno (total de 24hs)

Clases prácticas: 6 encuentros de 5hs cada uno (total de 30hs+12hs). La actividad denominada "Actividad

práctica. Presentación de papers" contempla 12hs extra áulicas donde los alumnos deben preparar los trabajos y presentaciones para dicha actividad.

Examen: 4hs

Se propone, a mediano plazo, la posibilidad de trabajar en el desarrollo de un abordaje integral de problemáticas que puedan ser abordadas en forma transdisciplinar entre varias cátedras, facilitando la integración de conceptos y el aprendizaje basado en la resolución de desafíos profesionales que involucren distintos escenarios y niveles de abordaje complementarios por las cátedras a participar, las cuales podrían ser las siguientes (sin restricción para otras no mencionadas): estructuras biomoleculares, análisis y alineamiento de secuencias, diseño y descubrimiento de drogas, genética, bioquímica, biología celular y molecular, comprensión lectora y producción escrita, base de datos e inteligencia artificial.

Formación Práctica:

Las instancias de formación práctica constarán de actividades en las cuales los alumnos integrarán los contenidos vistos en las clases teóricas utilizando distintas herramientas informáticas a fin de modelar y simular sistemas biológicos con distintos enfoques y grados de aproximación. Se les entregarán guías de problemas con explicaciones que permitirán el seguimiento adecuado de las mismas. Todas las clases prácticas concluirán con una sección de cierre, llevado a cabo por los docentes, donde se analizarán y discutirán los resultados de las simulaciones.

No habrá una marcada diferencia entre formación experimental y resolución de problemas, puesto que en este tipo de cursos la parte experimental y la resolución de problemas aplicados están muy interconectados y por ende es muy difícil establecer una diferenciación clara en cuanto a dedicación.

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 los 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).

Intensidad de la formación práctica

Detalle de la carga horaria total prevista para cada una de las siguientes actividades:

Actividades prácticas que aportan a las competencias específicas en el Nivel de dominio 1: 32 horas

Actividades prácticas que aportan a las competencias específicas en el Nivel de dominio 2: 0 horas

Actividades prácticas que aportan a las competencias específicas en el Nivel de dominio 3: 0 horas

Horas totales de actividades de formación práctica: 32 horas

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.

Cronograma de parciales durante el primer Cuatrimestre:

Primer Examen Parcial: 03 de Mayo de 2024

Segundo Examen Parcial: 07 de Junio de 2024

Recuperatorio 01: 14 de Junio de 2024

Cronograma de parciales durante el segundo Cuatrimestre:

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:

Equipo de Cátedra:

Profesor responsable de la materia, Prof. Dr. Juan Pablo Bustamante. A cargo de las actividades teóricas y de la organización de las actividades de la cátedra en general.

Jefe de Trabajos Prácticos, Dra. Cecilia Gómez. Coordinación y dictado de actividades prácticas.

Actividades de Investigación Gestión y Extensión:

Se propone continuar con una integración entre este área curricular de docencia junto a una de investigación y formación de recursos humanos, tal como se viene materializando al momento en la dirección de 3 tesis de Licenciatura en Bioinformática. Dichas integraciones han sido en áreas de investigación de posibles drogas antivirales para infecciones por rinovirus, caracterizaciones moleculares de especies y genotipos de rinovirus en poblaciones infantiles utilizando métodos bioinformáticos y en un estudio computacional de hidrólisis enzimática de prodrogas anti-HIV.

En cuanto a extensión, se propone continuar participando de talleres y espacios de difusión y vinculación con colegas, estudiantes y otros espacios de difusión tanto académica como profesional que puedan ir surgiendo. Un ejemplo es la oportunidad presentada durante la pandemia por SARS-CoV-2, en la cual se brindaron charlas y un taller haciendo especial hincapié en los aportes que brindó a nivel científico el abordaje del estudio de posibles blancos terapéuticos para atacar al virus, basado en conceptos y estrategias abordadas en la asignatura Modelado y simulación de macromoléculas como en la de Diseño y descubrimiento de drogas.

Requisitos de admisión para alumnos oyentes:

Infraestructura, equipamiento y recursos necesarios:

Laboratorio con computadoras que tengan sistema operativo Linux Ubuntu, computadoras que posean placas de video y más de 8GB de RAM.

Otros: