

Programa:

- 1) Concepto de simulación computacional en Ciencia: relación entre experimento, teoría y simulación. Simulación molecular en Química, Bioquímica y Materiales. Modelos existentes para la determinación de la superficie de energía potencial. Planteo de estrategias de simulación para responder interrogantes de interés químico y bioquímico.
- 2) 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) Métodos de campos de fuerzas parametrizados. Modelos de solvente, explícitos, implícitos, modelos de agua (TIP3P, TIP4P, SPC, modelos de carga fluctuante). Campos de fuerzas para biomoléculas. Potenciales AMBER y CHARMM. Construcción de un Campo de Fuerzas y Derivación de parámetros (Parámetros de unión y no-unión y determinación de cargas parciales mediante ajuste a potencial electrostático).
- 4) Termodinámica estadística. Conceptos básicos. Aplicación a técnicas de simulación. Ensamblados. Función de partición y propiedades termodinámicas. Hipótesis ergódica. Esquema de simulación de Monte Carlo. Esquema de Dinámica Molecular. Detalles técnicos. Métodos de integración de las ecuaciones de Newton para la dinámica molecular. Ejemplos de simulaciones de Monte Carlo y Dinámica Molecular. Determinación de propiedades estructurales y dinámicas. Termostatos (Berendsen, Nose). Dinámica de Langevin.
- 5) Cálculos de 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.
- 6) Métodos de multi escala. Modelado de fenómenos reactivos. Efectos del entorno. Modelos del continuo. Esquemas de Onsager y esquema PCM. Métodos híbridos cuántico-clásico (QM-MM). Esquemas aditivos. Acoplamiento entre subsistemas. Esquemas sustractivos (Oniom).
- 7) Implementaciones computacionales. Uso de implementaciones paralelas. Uso de CPUs y placas gráficas (GPUs).
- 8) Simulación 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. Coeficientes de involucramiento. Modelos de Alosterismo, cambio poblacional vs estereoquímico La hemoglobina como ejemplo de proteína alostérica. Modelos de alosterismo.
- 9) Simulación de Acidos Nucleicos. Evolución de los campos de fuerza para ADN y ARN. Determinación del espacio conformacional helicoidal. Caracterización de los torsionales del backbone y de las ribosas. Cálculo de los parámetros helicoidales. Existencia de sub-estados y

polimorfismos estructurales secuencia dependiente. Reglas de Calladine para el ADN y su extensión (ABC consortium). Cálculo de la dinámica esencial, flexibilidad, y bending del ADN. Cálculo de la estructura secundaria y su clasificación según Leontis&Westhof, y los pseudotorsionales η/θ para el RNA. Particularidades de la interacción de los ácidos nucleicos con proteínas (*direct- vs indirect-readout, conformational selection vs induced-fit*, 2'OH como un switch conformacional). Particularidades de la interacción con cationes (mono y di-valentes) y la fuerza iónica del medio. Cálculo de concentraciones de iones, agua, residuos de proteína, o drogas usando el *curvilinear helicoidal coordinates*. Aplicaciones de interés biológico / biomédico.

10) Métodos de predicción de complejos Macromoleculares

Interacción proteína ligando, métodos de predicción y cálculo de afinidades. Contribuciones a la energía libre de unión. Cálculo del término de energía, predicción del cambio en la entropía de unión, predicción del cambio en la energía libre de solvatación. Métodos de Poisson Boltzman y Generalizado de Born (mmpb(gb)sa). Métodos de predicción del complejo basados en algoritmos genéticos (Autodock). Métodos basados en transformadas de Fourier (FFT). Uso de grillas (FT-Dock). Funciones de Scoring (Métodos de partición electrostática, de contacto-vdw y solvatación, uso de energías atómicas de contacto (ACE)). Interacción proteína-proteína. Métodos de predicción de complejos proteína-proteína, homo y heterodímeros, formación de multímeros. Métodos de clusterización (Clus-pro). Métodos de complementaridad de superficie (Patch-Dock). Caracterización de los complejos. Interacción proteína-proteína en complejos de transferencia electrónica.

11) Modelos de multiescala y de Grano-Grueso. Introducción a las simulaciones de Grano-Grueso (GG). Derivación de modelos y parámetros siguiendo estrategias bottom-up y top-down. Modelos GG para membranas, proteínas, ADN (desde doble hélices a fragmentos de cromosomas), polisacáridos y solvente acuoso para dinámica molecular. Métodos Multiescala para solutos atómicos con solvente GG o soluto atómico/GG. Ejemplos de campos de fuerza GG. El campo de fuerza SIRAH y ejemplos de aplicación. Limitaciones de las aproximaciones GG.

12) Simulaciones de membrana: Bicapas lipídicas como modelo de membranas biológicas. Transiciones de fase de bicapas lipídicas. Estudio de propiedades físicas de bicapas mediante simulaciones de dinámica molecular clásica: correlación con experimentos. Bicapas asimétricas. Formación de poros. Aplicaciones bio-médicas: interacción de fármacos con membranas y sistemas de *Drugdelivery*. Otros métodos para el estudio de membranas mediante simulaciones.

Bibliografía:

- 1) Understanding molecular simulation; from algorithms to applications, Dan Frenkel, Berend Smit, AP, 2001.
- 2) Molecular Modeling, principles and applications, A. Leach, Pearson, 2001.
- 3) The art of molecular dynamics simulation, D. Rapaport, 2nd edition, Cambridge Press, 2004.
- 4) Quantum Chemistry, 7th edition, I.N. Levine, 2013.
- 5) Computer simulation of biomolecular systems, W.F. van Gunsteren, P.K. Weiner, Springer, 1997.
- 6) Computer simulation of protein structures and interactions, S. Fraga, J.M. Robert Parker, and J.M, Pocock, Springer, 2013.

Modalidad de los Trabajos Prácticos:

Los trabajos prácticos consistirán en el 50% del tiempo del curso. En los mismos el alumno

aprenderá en una primera etapa a utilizar las herramientas básicas genéricas para la realización de a) simulaciones cuánticas o ab-initio (utilizando los programas programa Gaussian, SIESTA, y Lio) b) Simulaciones Clásicas (Biomoléculas y clusters) utilizando el programa Amber. c) Desarrollo y la obtención de parámetros específicos para un sistema de interés. d) la predicción de propiedades estructurales y reactividad mediante cálculos de energía libre utilizando diferentes esquemas de muestreo.

TP1	Estructura electrónica de sistemas pequeños.
TP2	Dinámica molecular clásica – Básico.
TP3	Dinámica molecular clásica – Avanzado.
TP4	Simulaciones de Monte Carlo - Packmol
TP5	Parametrización de potenciales atomísticos.
TP6	Simulaciones coarse grain (SIRAH, modelo de cromatina)
TP7	Determinación de energía libre (integración termodinámica, dinámica guiada).
TP8	Métodos híbridos QM-MM - TP especial TP especial

Objetivos: Proveer a alumnos de Doctorado en las áreas de Bioquímica, Química, Biología, Biotecnología, Bioinformática y carreras afines de los conceptos teóricos y herramientas necesarias para utilizar los métodos de Simulación Computacional en el desarrollo de sus temas de investigación relacionados. El curso está orientado tanto a estudiantes que trabajen en estas áreas, como a estudiantes que emplean herramientas experimentales, pero que deben familiarizarse con la bioinformática estructural como herramienta accesoria.

Carga Horaria: 80 horas, 40 horas teóricas, 40 horas trabajos prácticos

Evaluación: La nota final se obtiene mediante un examen final domiciliario, un seminario, y el desempeño en los trabajos prácticos.