

Programa de BIOFÍSICA

Carrera/s: *Licenciatura en Biotecnología*

Asignatura: *Biofísica.*

Núcleo al que pertenece: *Complementario Electivo (Ciclo Superior de la Orientación en Genética Molecular y de la Orientación en Bioprocesos)*¹

Profesores: *Sebastián Fernández Alberti, Tadeo Saldaña*

Correlatividades previas: *Bioquímica I (y condiciones de acceso al Ciclo Superior).*

Objetivos:

El curso propone el estudio de la estructura y dinámica de las biomacromoléculas mediante un enfoque centrado en sus propiedades biofísicoquímicas. Si bien abarca los distintos tipos de biomacromoléculas, en buena medida se utilizarán las proteínas y ácidos nucleicos como modelos de estudio. Los conocimientos adquiridos podrán ser aplicados tanto a la elaboración de modelos que permitan la comprensión de la relación entre estructura-dinámica-función en proteínas como a su diseño racional.

La utilización de métodos de modelado molecular se basa en principios fundamentales de biología, física y química. Su utilización ha sido ampliamente extendida durante las últimas décadas. Por un lado, permite el análisis e interpretación de resultados experimentales. De este modo, funciona como procedimiento científico complementario brindando información estructural y dinámica. Por otro lado, permite elaborar propuestas sobre la estructura, dinámica y función de las biomacromoléculas. Las aplicaciones en el campo van desde el análisis comparativo en un gran número de proteínas homólogas con el objeto de establecer relaciones evolutivas hasta el estudio del efecto de mutaciones puntuales sobre propiedades termodinámicas, flexibilidad, afinidad por ligandos y función biológica.

En las primeras unidades (unidades 1 y 2), se estudian los principios fisicoquímicos de biomoléculas. En toda esta primera parte el curso se reenfoca y avanza sobre conocimientos adquiridos principalmente en Fisicoquímica y Bioquímica I. La unidad 3 introduce a el/la estudiante en las bases del modelado

¹ En plan vigente, Res CS N° 125/19. Para el plan Res CS N° 277/11, pertenece al Núcleo de Orientación.

de la estructura y dinámica de biomoléculas con el objeto de alcanzar la comprensión del comportamiento de las biomoléculas en términos de flexibilidad, plegamiento, cambios conformacionales relacionados a la función biológica, etc.

Posteriormente, los conocimientos acumulados en el curso permiten abordar temas relacionados con termodinámica molecular extendiéndonos a modelos de cambios conformacionales en ácidos nucleicos y proteínas. Esta parte del curso (unidad 4) nuevamente intenta ser fuertemente complementaria y hacer de nexo entre los conocimientos adquiridos en Fisicoquímica y Bioquímica I. Por un lado, se estudian procesos tales como fusión y reasociación de ADN, desnaturalización de proteínas y cooperatividad pero desde un punto de vista biofísico mediante la presentación de modelos que utilizan parámetros obtenidos experimentalmente. Por otro lado, se estudian las variaciones de energía libre, entalpía y entropía asociadas a estos procesos. De este modo, es posible introducir al estudiante en la utilización de datos experimentales para la validación de modelos microscópicos de estructura y dinámica de biomoléculas.

Contenidos mínimos:

Principios fisicoquímicos de biomoléculas. Modelado de biomoléculas por Mecánica Molecular. Fundamentos y aplicaciones de dinámica de proteínas y ácidos nucleicos. Flexibilidad relativa y correlaciones de movimiento entre unidades estructurales. Mecanismos Moleculares relacionados con la función biológica. Cambios conformacionales en biopolímeros.

Carga horaria semanal: 5 hs semanales.

Programa analítico:

Unidad 1: Principios fisicoquímicos de biomoléculas

Conformaciones y configuraciones. Estereoquímica. Interacciones débiles. Efecto hidrofóbico. Relaciones de simetría. Topología de proteínas y ácidos nucleicos. Gráficos de contactos.

Unidad 2: Modelado de biomoléculas por Mecánica Molecular.

Fundamentos teóricos de mecánica molecular. Campos de fuerza. Hipótesis ergódica. Ensamblajes estadísticos. Muestreo de Monte Carlo y funciones de distribución. Fundamentos y aplicaciones de dinámica molecular. Flexibilidad relativa y correlaciones de movimiento entre residuos. Fundamento de modos normales de proteínas. Aplicaciones: Mecanismos Moleculares relacionados con la función biológica. Movimientos involucrados en cambios conformacionales. Identificación de sitios activos. Transferencia intramolecular de señales.

Unidad 3: Termodinámica Molecular

Estadística conformacional. Distribución de Boltzman. Método de Monte Carlo. Paradoja de Levinthal. Entropía conformacional. Cinética y termodinámica del plegamiento de proteínas: Modelos y mediciones biofísicas. Energía libre de hidratación y efecto hidrofóbico. Superficie de accesibilidad al solvente. Energía libre conformacional. Potenciales de fuerza media.

Unidad 4: Cambios conformacionales en biopolímeros

Modelos de 2 estados (todo-o-nada), modelo no-cooperativo, modelo cooperativo de cremallera (zipper model). Transición ovillo-hélice y hélice-ovillo en polipéptidos y proteínas. Fusión y enfriamiento de ADN. Interpretación bioquímica de la nucleación y propagación. Estimación experimental y teórica de la fracción de residuos en cada conformación. Ajuste de los modelos en base a datos experimentales. Transiciones dependientes del superenrollamiento del ADN circular. Transiciones B-Z de ADN.

El curso consta de clases teóricas y 3 seminarios de problemas y 3 trabajos prácticos computacionales que abarcan más de una clase c/u.

Bibliografía:

Protein Folding. Thomas E. Creighton, Editor.

Biophysical Chemistry, Cantor and Schimmel, Parts 1, 2 and 3, Freeman, 1980.

Physical Chemistry: Principles and Applications in Biological Sciences, Tinoco, Sauer, Wang and Puglisi, Pearson Education, 2001.

Biomacromolecules, Stan Tsai, C. Wiley 2007.

Principles of Physical Biochemistry, Van Holde, Johnson and Ho, Prentice Hall, 1998.

Nucleic Acids, Structures, Properties and Functions, Crothers, Bloomfield, Tinoco, University Science Books, 2000.

Thermodynamics and Kinetics for the Biological Sciences, Hammes, Wiley & Sons, 2000.

Proteins: Structures and Molecular Properties, Creighton, Freeman & Co., 1992.

Structure and Mechanism in Protein Science: A Guide to Enzyme Catalysis and Protein Folding, Fersht, Freeman, 1999.

Molecular Biophysics: Structures in Motion, M. Daune, Oxford University Press, 1999

Physical Chemistry with Applications to the Life Sciences, Eisenberg and Crothers, Addison-Wesley, 1979.

Chemical Thermodynamics, Klotz and Rosenberg, Wiley & Sons, 1994.

Protein Interactions, Weber, Chapman & Hall, 1992.

Proteins Simulations, in Advances in Protein Chemistry 66, Edited by F.M Richards, D.S. Eisenberg and J. Kuriyan, Elsevier Ac. Press, 2003.

Molecular modeling and simulation: an interdisciplinary guide, Tamar Schlick, Springer, 2006.

Molecular Driving Forces. Statistical Thermodynamics in Chemistry and Biology. Hill, K and Bromberg, S. Garland Science. Tylor & Francis Group. 2003.

Dynamics of proteins and nucleic acids. S. Hervey and J.A. McCammon, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

Molecular modeling. Principles and applications. A.R. Leach. Prentice Hall, Harlow, England, 2001.

La bibliografía que no se encuentra en la Biblioteca de la UNQ es suministrada por los docentes, ya sea porque se dispone de las versiones electrónicas y/o se dispone del ejemplar en el grupo de investigación asociado.

Organización de las clases:

El curso se dicta teniendo como principal eje la generación y realización de actividades teórico-prácticas que permitiesen la activa participación de la/os estudiantes en el proceso de aprendizaje. De este modo, uno de los principales objetivos es combatir la adquisición pasiva de los contenidos curriculares. Para ello, es necesario poner énfasis en la estimulación al razonamiento crítico como disciplina para el crecimiento personal y profesional. Esto requiere especial cuidado en incentivar las capacidades del estudiante para transmitir opiniones fundadas en el conocimiento básico previamente adquirido. Las actividades son pensadas para ser realizadas de tal modo que sea posible la continua supervisión de los docentes respecto a la apropiación de los conocimientos por parte de la/os estudiantes. Dentro de las distintas alternativas podemos enumerar las siguientes actividades:

- Discusión e intercambio de preguntas y respuestas coordinado por un docente en pequeños grupos de estudiantes. Este formato permite una mayor discusión de los temas y un mayor acercamiento entre alumnos y profesores, una mejor evaluación por parte de los docentes, una mayor evacuación de inquietudes y mejora en la desinhibición a la participación por parte de los alumnos, etc. Incluso se observa el intercambio de información y explicación de los temas entre los mismos alumnos.
- Actividades enfocadas a fortalecer la expresión oral y escrita de la/os estudiantes. Distribución de distintos temas de estudio a los grupos de

estudiantes mencionados en el ítem anterior. La/os alumna/os realizan búsquedas bibliográficas, selección y análisis del material encontrado, redacción de un apunte que posteriormente es distribuido y exposición oral con imágenes. La distribución de actividades entre los distintos miembros del grupo queda bajo criterio de la/os estudiantes, debiendo informar el rol de cada uno de ellos.

- Seguimiento personalizado del estudio continuo de los temas del curso por parte de la/os estudiantes mediante evaluaciones constantes, preguntas individuales y planillas de observaciones.

Biofísica es una asignatura que se imparte en modalidad aula-taller, con activa participación de la/os estudiantes mediante las actividades antes mencionadas, más la resolución de problemas, lectura y exposición de literatura científica y prácticas de laboratorio.

Actividades de laboratorio:

Trabajo Práctico I. Principios fisicoquímicos de biomoléculas: Diseño molecular. Construcción de elementos de estructura secundaria. Medición de parámetros estructurales. Construcción de mapas de contactos. Efecto de mutaciones.

Trabajo Práctico II. Modelado de biomoléculas por Mecánica Molecular: Análisis de resultados de dinámica molecular. Cálculo de flexibilidad relativa de residuos. Correlaciones de movimiento entre residuos.

Trabajo Práctico III: Modelado de biomoléculas por Mecánica Molecular: Análisis de modos normales. Cambios conformacionales. Identificación de sitios activos y potenciales sitios de unión a inhibidores.

Modalidad de evaluación:

El curso consta de 2 parciales con sus respectivos recuperatorios y la aprobación de los trabajos prácticos.

Aprobación de la asignatura según Régimen de Estudios vigente de la Universidad Nacional de Quilmes:

La aprobación de la materia bajo el régimen de regularidad requerirá: Una asistencia no inferior al 75 % en las clases presenciales previstas, y cumplir con al menos una de las siguientes posibilidades:

- (a) la obtención de un promedio mínimo de 7 puntos en las instancias parciales de evaluación y de un mínimo de 6 puntos en cada una de ellas.
- (b) la obtención de un mínimo de 4 puntos en cada instancia parcial de evaluación y en el examen integrador, el que será obligatorio en estos casos. Este examen se tomará dentro de los plazos del curso.

Los/as alumno/as que obtuvieron un mínimo de 4 puntos en cada una de las instancias parciales de evaluación y no hubieran aprobado el examen integrador mencionado en el Inc. b), deberán rendir un examen integrador, o en su reemplazo la estrategia de evaluación integradora final que el programa del curso establezca, que el cuerpo docente administrará en los lapsos estipulados por la UNQ.

Modalidad de evaluación exámenes libres:

En la modalidad de libre, se evaluarán los contenidos de la asignatura con un examen escrito, un examen oral e instancias de evaluación similares a las realizadas en la modalidad presencial. Los contenidos a evaluar serán los especificados anteriormente incluyendo demostraciones teóricas, laboratorios y problemas de aplicación.

CRONOGRAMA TENTATIVO

Semana	Tema/unidad	Actividad*			Evaluación
		Teórico	Práctico		
			Res Prob.	Lab.	
1	<p>Clase inaugural</p> <p>Clase 1. <i>Principios fisicoquímicos de biomoléculas:</i> Conformaciones y configuraciones. Estereoquímica. Interacciones débiles. Efecto hidrofóbico.</p>	X			
2	<p>Clase 2. <i>Principios fisicoquímicos de biomoléculas:</i> Relaciones de simetría.</p> <p>Clase 3. <i>Principios fisicoquímicos de biomoléculas:</i> Topología de proteínas y ácidos nucleicos. Gráficos de contactos.</p>	X			
3	<p>Clase 4. <i>Modelado de biomoléculas por Mecánica Molecular:</i> Simulación de potenciales enlazantes y no enlazantes.</p> <p>Seminario I. <i>Principios fisicoquímicos de biomoléculas:</i> problemas.</p>	X			
4	<p>Trabajo Práctico I. <i>Principios fisicoquímicos de biomoléculas.</i></p> <p>Trabajo Práctico I. <i>Principios fisicoquímicos de biomoléculas:</i> Continuación</p>			X	
				X	

5	Clase 5. Modelado de biomoléculas por Mecánica Molecular: Principios básicos de dinámica molecular. Hipótesis ergódica.	X		
	Clase 6. Modelado de biomoléculas por Mecánica Molecular: Aplicaciones de dinámica molecular. . Flexibilidad relativa y correlación de movimiento entre residuos.	X		
6	Clase 7. Modelado de biomoléculas por Mecánica Molecular: Fundamento de modos normales de proteínas.	X		
	Trabajo Práctico II. Modelado de biomoléculas por Mecánica Molecular.		X	
	Trabajo Práctico II. Modelado de biomoléculas por Mecánica Molecular: Continuación.			
7	Clase 8: Modelado de biomoléculas por Mecánica Molecular: Aplicaciones de modos normales de proteínas. Movimientos involucrados en cambios conformacionales. Identificación de sitios activos.		X	
	Clase 9. Consulta.	X		
	Parcial I			
8	Clase 10. Termodinámica Molecular: Estadística conformacional. Distribución de Boltzman. Método de Monte Carlo. Paradoja de Levinthal. Entropía conformacional			
9	Clase 11. Termodinámica Molecular: Cinética y termodinámica del plegamiento de proteínas: Modelos y mediciones biofísicas. Energía libre de hidratación y efecto hidrofóbico. Superficie de accesibilidad al solvente. Energía libre conformacional. Potenciales de fuerza media.	X X		X

11	<p>Seminario II. <i>Termodinámica Molecular</i>: problemas</p> <p>Trabajo Práctico III: <i>Modelado de biomoléculas por Mecánica Molecular</i>:</p> <p>Trabajo Práctico III: <i>Modelado de biomoléculas por Mecánica Molecular</i>: Continuación</p> <p>Parcial I. Recuperatorio</p>	<p>X</p> <p>X</p>	
12	<p>Clase 12. <i>Modelos de cambios conformacionales en biopolímeros</i>: Modelos de 2 estados (todo-o-nada), modelo no-cooperativo, modelo cooperativo de cremallera (zipper model).</p>	<p>X</p>	
13	<p>Clase 13. <i>Modelos de cambios conformacionales en biopolímeros</i>: Transición ovillo-hélice y hélice-ovillo en polipéptidos y proteínas. Fusión y enfriamiento de ADN. Interpretación bioquímica de la nucleación y propagación.</p>	<p>X</p>	<p>X</p>
14	<p>Clase 14. <i>Modelos de cambios conformacionales en biopolímeros</i>: Estimación experimental y teórica de la fracción de residuos en cada conformación. Ajuste de los modelos en base a datos experimentales. Transiciones dependientes del superenrollamiento del ADN circular. Transiciones B-Z de ADN.</p>	<p>X</p> <p>X</p>	
	<p>Seminario III: <i>Modelos de cambios conformacionales en biopolímeros</i>: problemas</p> <p>Clase 15. Consulta</p> <p>Parcial II</p> <p>Clase 16. Consulta</p> <p>Parcial II. Recuperatorio</p>	<p>X</p>	

15	Clase 17. Consulta Integrador.		X
16			X
17			
18			X

*INDIQUE CON UNA CRUZ LA MODALIDAD