

Elementos de Bioinformática y Biología Computacional

Carrera Bioquímica. RES CS 6196/2016.

Fundamentos y objetivos.

En los últimos años, se han producido avances importantes en muchos campos de las ciencias biológicas y naturales, lo cual ha generado una enorme cantidad de datos experimentales que contribuyeron al establecimiento de nuevas áreas de conocimiento y la implementación de nuevas tecnologías orientadas a resolver y responder los problemas e hipótesis derivados de esa experimentación. En las ciencias biológicas, la comprensión de muchos procesos celulares y moleculares, la regulación génica, los mecanismos de acción de fármacos y su interacción con los blancos moleculares, y muchos otros procesos, requirieron cada vez más de metodologías tendientes al análisis de las secuencias de genomas y las proteínas codificadas. Así, estas metodologías generan, a través de sus diferentes disciplinas, una enorme cantidad de información proveniente del procesamiento de muestras de ADN (principalmente) y proteínas que es almacenada en bases de datos, generando un volumen de información (conocido como “big data”) que se ha multiplicado exponencialmente. Esto implica que es necesario contar con una infraestructura tecnológica cada vez más potente y con mayor capacidad de almacenamiento, para albergar mayor cantidad de “bytes” de información y mayor velocidad de procesamiento, pero también personal cada vez más capacitado para efectuar el análisis e interpretación, y convertirla en una “respuesta biológica”. Por lo tanto, la Bioinformática constituye una aproximación que atraviesa de manera transversal todas las áreas asociadas a las ciencias biológicas. Sus herramientas tienen una aplicación y un uso cada vez más frecuente, tanto en laboratorios de investigación básica como aplicada, abarcando a su vez servicios profesionales de especialidades clínicas, farmacéuticas, agropecuarias, ambientales, biotecnológicas, etc. Específicamente para la carrera de Bioquímica, consideramos que la Bioinformática representa un área vacante, aplicable a numerosas disciplinas como la bioquímica básica, la bioquímica clínica, la microbiología y virología, la biotecnología, la biología molecular y genética, la bioquímica forense, la farmacología, etc.

Elementos de Bioinformática y Biología Estructural brindará a los estudiantes conocimientos acerca de las herramientas y metodologías básicas utilizadas en los campos profesionales relacionados con la Microbiología, aplicados para el estudio de la organización genómica de ADN cromosómicos y extracromosómicos, la comprensión y uso de bases de datos, el análisis y distribución de datos de secuencias de genomas y proteínas, el diseño de metodologías de screening molecular de marcadores microbiológicos, las relaciones filogenéticas y evolutivas, las relaciones estructura-actividad, el diseño de fármacos antimicrobianos por modelado molecular, etc.

Se espera que los estudiantes alcancen los siguientes objetivos:

- Proporcionar a los estudiantes una visualización general acerca de la bioinformática y sus aplicaciones en áreas relacionadas con la Microbiología, y su posible extrapolación a otras disciplinas.
- Conocer las principales bases de datos de secuencias de ADN y proteínas, su funcionamiento y utilidad.

- Interiorizarse en los algoritmos y métodos matemáticos y estadísticos aplicados en las principales herramientas de búsqueda y análisis de secuencias de ADN y proteínas.
- Repasar las estructuras biomoleculares y los elementos utilizados para su estudio y análisis.
- Adquirir las habilidades necesarias para el manejo de programas de análisis bioinformático de secuencias (nucleotídicas y aminoacídicas) y genomas bacterianos (plásmidos, cromosomas bacterianos), tanto en línea como fuera de línea, y sus aplicaciones.
- Conocer algunas de las herramientas bioinformáticas utilizadas en tecnologías de secuenciación de alto rendimiento o NGS (*next generation sequencing*), y comprender el uso de comandos para el análisis bioinformático básico.
- Adquirir conocimientos de herramientas de modelado molecular de proteínas y su aplicación en el diseño de antimicrobianos.
- Aplicar los conocimientos adquiridos a situaciones que requieran la utilización de procedimientos bioinformáticos, y adquirir las herramientas necesarias para ese fin

Puntos de articulación con respecto al plan de la carrera de Bioquímica.

Asignatura optativa a dictarse en el 11vo. cuatrimestre de la carrera de Bioquímica. Los contenidos a desarrollar en esta asignatura articulan con aquellos dictados en Microbiología, Bacteriología Molecular y Celular, Microbiología Clínica, Genética Molecular, Virología, y Química Biológica. Dentro de las orientaciones establecidas en el plan de estudios, la presente asignatura estaría relacionada a las siguientes orientaciones: Microbiología e Inmunología, Investigación Básica y Bioquímica Clínica.

Carga horaria.

La carga horaria de la asignatura es de 35 horas.

Cantidad de ciclos de dictado anuales.

Se dictará un ciclo anual de manera bimestral. El dictado se llevará a cabo durante el segundo bimestre del primer cuatrimestre de cada año lectivo.

Cantidad de cátedras que la ofrecen simultáneamente.

Una. Microbiología

Modalidad de enseñanza.

La asignatura se dicta con modalidad virtual, con soporte virtual (campus virtual).

Las actividades comprenden:

- Clases teóricas virtuales
- Seminarios y talleres de discusión virtuales, con modalidad de tutoriales
- Actividades de realización de ejercicios o resolución de situaciones reales, con soporte virtual, que se llevan a cabo de manera secuencial, analizando una misma muestra problema (una secuencia de ADN) a lo largo de la cursada.
- Resolución de cuestionarios
- Foros para consultas y discusión

Contenidos mínimos.

Macromoléculas biológicas. Antimicrobianos. Genética microbiana y regulación génica. Genomas bacterianos. Secuenciación de genes y genomas. Bases de datos de secuencias. Herramientas de bioinformática aplicados al análisis de resultados. Filogenia. Estructura de proteínas. Modelado molecular proteico.

Programa analítico.

Unidad 1:

Introducción a la Bioinformática y las bases de datos:

Macromoléculas biológicas. Genomas: ADN cromosómico y extracromosómico. Proteínas. Introducción a la Bioinformática. Campos de aplicación de la Bioinformática. Los bancos o bases de datos: funcionamiento, métodos de búsqueda y el procesamiento informático de datos de producción masiva ("Big Data"). Formatos de secuencias (FASTA, EMBL, GCG, GenBank, etc). Ejemplo de bases de datos primarias (GenBank, EMBL, SwissProt, PDB, etc) y secundarias (Pfam, Gene-ontology, UniProt, ProSite, etc). Conceptos básicos de software y hardware.

Unidad 2:

Comparación y análisis de secuencias:

Concepto de homología, identidad, similitud o similaridad, conservación. Secuencias homólogas. Alineamiento de secuencias: alineamientos globales y locales. Algoritmos: Needleman-Wunsch, Smith-Waterman, BLAST. Búsquedas por similitud de secuencias y sus aplicaciones en Microbiología. Alineamientos pareados y múltiples. Identificación de motivos y dominios en el alineamiento de secuencias. Matrices de sustitución (PAM, BLOSUM, etc). Dot-Plot. Tipos de BLAST y sus aplicaciones. Multialineamientos por Clustal y sus aplicaciones en Microbiología. Significancia estadística de los resultados de alineamiento. Introducción a los alineamientos por líneas de comando.

Unidad 3:

Filogenia molecular:

Concepto de filogenia y sus aplicaciones en Microbiología. Árboles evolutivos: construcción e interpretación. Métodos basados en caracteres (parsimonia, máxima verosimilitud) y distancia (Neighbor-Joining, UPGMA). Concepto de Bootstrap y Jack-knife.

Unidad 4:

Análisis Bioinformático de genomas y metagenomas:

Base de datos de genomas. Ensamblado y anotación de genomas. Predicción de genes y mapeo físico de genes. Variantes alélicas (variant calling). Comparación de Genomas. Genome browsers (NCBI), RAST, Ensembl, Galaxy. Secuenciación de próxima generación (next generation sequencing o NGS). Conceptos de metagenómica, transcriptómica, proteómica y metabolómica. Concepto de DNA-Seq, RNA-Seq y MicroArrays. Anotación de metagenomas.

Unidad 5:

Bioinformática Estructural:

Estructura de proteínas. Predicción de dominios y estructuras secundarias: péptido señal, dominios transmembrana, modificaciones post-traduccionales, etc. Estructura terciaria: fold, dominio y motivo. Concepto de plegamiento (folding). Interacciones intra e intermoleculares. Análisis bioinformático de estructuras, alineamiento estructural. Archivos PDB y el Protein Data Bank. Modelados de proteínas *in silico*. Conceptos de modelado de proteínas por cristalografía por difracción por rayos X. Programas para el modelado y visualización de estructuras 3D: SwissModel, Phyre², PyMOL, Chimera, etc.

Unidad 6:

La Bioinformática en el diseño racional de drogas antimicrobianas:

Relación estructura actividad para el diseño racional de antimicrobianos. Bases moleculares del reconocimiento e interacción proteína-proteína y proteína-ligando/droga. Introducción al docking molecular: Autodock Vina. Conceptos de dinámica molecular y modelos de energía minimizada (introducción a Yasara).

Trabajos Prácticos

Trabajo Práctico 1:

Análisis de secuencias nucleotídicas y proteicas homólogas:

Parte A: Búsqueda y comparación de secuencias utilizando BLAST. Búsquedas en bases de datos primarias: NCBI. Diseño de primers. Ejemplos de aplicación.

Parte B: Alineamiento múltiple de secuencias homólogas por Clustal o TCOffee. Visualización con EsPript. Ejemplos de aplicación.

Parte C: Construcción de árboles filogenéticos o evolutivos.

Trabajo Práctico 2:

Análisis de proteínas y construcción de modelos *in silico*:

Parte A: Identificación de motivos locales conservados. Uso de bases de datos secundarias: Pfam, UniProt, ProSite.

Parte B: Construcción de modelos *in silico* por SwissModel y Phyre². Uso de PDB e interpretación de archivos pdb. Visualización en PyMOL.

Parte C: Docking proteína-ligando (ejemplo de β -lactamasa – β -lactámico).

Trabajo Práctico 3:

Introducción a la genómica comparativa:

Alineamiento de genomas. Análisis de sintenia. Estudio de mapas físicos de genomas (ejemplo: plásmidos). Cálculo de identidad nucleotídica promedio.

Bibliografía:

- Bioinformatics for Dummies, 2nd Edition. Wiley Publishing, Inc. (2007).
- Bioinformatics explained: BLAST (CLC Bio, 2007).

- Bioinformatics: A Practical Guide to the Analysis of Genes and Proteins. 3rd Edition. Andreas D. Baxevanis, B. F. Francis Ouellette (2004).
- Bioinformatics: Sequence and Genome Analysis. David W. Mount. Cold Spring Harbor Laboratory Press (2004).
- Bioinformatics and Functional Genomics. 3rd Edition. Jonathan Pevsner. Wiley Blackwell (2015).
- Bioinformatics for Beginners: Genes, Genomes, Molecular Evolution, Databases and Analytical Tools. Supratim Choudhuri. Academic Press (2014).
- Bioinformatics and Molecular Evolution. Paul G. Higgs and Teresa K. Attwood. Blackwell Publishing (2005).
- Bioinformatics: A Practical Handbook of Next Generation Sequencing and its Applications. Lloyd Low & Martti Tammi. World Scientific Publishing Co. (2017).

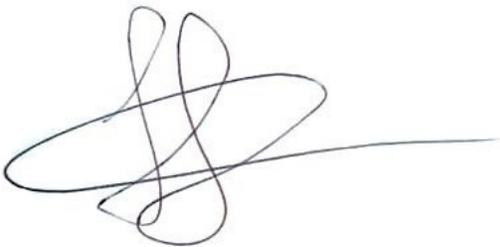
Sistema de evaluación.

Para la aprobación de los TP de la asignatura se requiere un 75% de asistencia a las actividades virtuales, y la aprobación de dos exámenes de regularización (modalidad de “opciones múltiples”). Para la aprobación de la asignatura se requiere la redacción de un informe científico o e-poster, basado en los resultados obtenidos experimentalmente.

Profesor a cargo del dictado de la asignatura:

Dr. Pablo Power
Profesor Adjunto Parcial Interino (sustituto)
Jefe de Trabajos Prácticos Parcial Regular (en licencia)
Cátedra de Microbiología

Por la presente presento mi conformidad y doy el mas amplio aval a la presentación realizada por el Prof. Dr. Pablo Power ofertando el dictado de “Elementos de Bioinformática y Biología Computacional “ como asignatura optativa de la Carrera de Bioquímica. RES CS 6196/2016.



Dr. Gabriel Gutkind
Profesor Titular
Cátedra de Microbiología