UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI DI MILANO-BICOCCA

COURSE SYLLABUS

Computational Tools for Bioinformatics

2425-1-F0802Q045

Obiettivi

L'insegnamento si propone di approfondire le strategie computazionali impiegate più frequentemente nell'ambito della bioinformatica strutturale, con interesse rivolto alla caratterizzazione delle macromolecole biologiche in termini sia delle loro proprietà statiche che dinamiche. Verrà inoltre fornita una panoramica sull'implementazione di tali strategie nelle piattaforme di calcolo più diffuse.

Conoscenza e capacità di comprensione.
Al termine dell'insegnamento, lo studente saprà:

- conoscere le strategie computazionali finalizzate allo studio delle relazioni struttura-funzionalità di marcomolecole biologiche
- comprendere i principali algoritmi su cui si fondano tali metodologie computazionali
- comprendere le differenze tra i vari metodi e tools computazionali, in termini teorici e di applicabilità, finalizzati allo studio di molecole di interesse biologico/industriale
- utilizzare in autonomia software e web-server per la ricerca conformazionale e per simulazioni di riconoscimento molecolare (proteina-ligando, proteina-peptide, proteina-proteina).

Capacità di applicare conoscenza e comprensione.
Lo studente saprà, al termine dell'insegnamento, saper applicare le conoscenze acquisite, sapendo riconoscere, da un punto di vista pratico e teorico, potenzialità ed eventuali limiti delle metodologie bioinformatiche trattate.

Autonomia di giudizio.
Al termine di questa attività formativa, lo studente saprà essere in grado di scegliere l'approccio computazionale più idoneo per affrontare problematiche a carattere molecolare di rilevanza biologica/indusriale specifiche. Dovrà anche essere in grado di valutare con criticità i risultati di simulazioni computazionali e di darne autonomamente un'interpretazione.

Abilità comunicative.
Questa attività formativa consentirà allo studente di esporre in modo idoneo gli argomenti trattati e i concetti

appresi con opportuno linguaggio scientifico.

Capacità di apprendimento
Al termine dell'insegnamento lo studente avrà gli strumenti necessari per applicare conoscenze e abilità acquisite nel trattare problematiche differenti da quelle affrontate a lezione. Disporrà inoltre delle basi sufficienti alla consultazione autonoma di riviste scientifiche riguardanti studi computazionali.

Contenuti sintetici

- Modelling computazionale della struttura di macromolecole biologiche.
- Relazione tra struttura molecolare ed energia in meccanica molecolare (MM).
- Cenni sulla relazione tra struttura molecolare ed energia in meccanica quantistica (QM) e tecniche ibride per lo studio della reattività di macromolecole (QM-MM)
- Ottimizzatori locali e globali, nella teoria e nella pratica.
- La teoria del Docking Molecolare (proteina-ligando, proteina-proteina, covalente, proteina-peptide) ed applicazioni pratiche.
- Approfondimento di tecniche di simulazione.
- Cenni di protein design computazionale.

Programma esteso

- Introduzione alla bioinformatica strutturale: sviluppo, fondamenti ed applicabilità; cenni di informatica e il concetto della computazionabilità; modelling computazionale della struttura di macromolecole biologiche; la valutazione della bontà di una struttura molecolare e la sua preparazione al modelling.
- Relazione teorica tra struttura molecolare ed energia: gradi di libertà, Z-matrix e simmetria; analisi topologica/matematica della PES (definizione di punto di minimo e stato di transizione).
- L'energia in meccanica molecolare: determinazione dei termini di un force field (FF); confronto tra diversi FF e le loro applicazioni; ottimizzazione dei parametri del FF.
- L'energia in meccanica quantistica (cenni) e panoramica sulle tecniche ibride (QM/MM, ONIOM) per lo studio della reattività di sistemi proteici (con applicazioni in catalisi e drug design). Tutorial pratico di QM/MM.
- Ottimizzatori locali: algoritmi di ordine zero, primo e secondo (simplex, grid search, univariate search, steepest descent, gradienti coniugati, Newton-Raphson (NR) e quasi-NR); algoritmi di ricerca di stati di transizione per la stima delle costanti di velocità di processi chimico-biologici. Esercitazione pratica: utilizzo di diversi algoritmi per la ricerca di minimo locale, in modo da razionalizzarne le performance sulla base della teoria.
- Ottimizzatori globali: algoritmi deterministici e stocastici a confronto (multi-start, Floudas, Monte Carlo Metropolis, Simulated Annealing, algoritmi evolutivi). Esercitazione pratica: algoritmi stocastici per la ricerca di minimo globale e per il folding di un piccolo peptide.
- Algoritmi di Docking Molecolare: l’architettura del calcolo; i search algorithms (stocastici e sistematici); le scoring functions implementate nei software più popolari; la griglia di energia potenziale; il docking covalente; il docking macromolecola-macromolecola e le sue applicazioni; survey sui software e web server più popolari; indicazioni pratiche su utilizzo dei programmi. Esercitazioni pratiche: docking con diversi FF a confronto per comprendere limiti e potenzialità della tecnica; docking covalente con diverse applicazioni (drug design/industriale); docking proteina-proteina e mutagenesi in silico usando software in locale e web-servers.
- Teoria di Dinamica Molecolare: cenni di termodinamica statistica, gli ensamble termodinamici; l’integrazione di Verlet e altri algoritmi di integrazione; termostati e barostati; analisi delle traiettorie e interpretazione delle simulazioni; cenni di coarse-grained. Tutorial/esercitazione: diversi protocolli di

dinamica a confronto; come usare la dinamica per ricavare informazioni biologiche e per il calcolo delle grandezze termodinamiche.
- Cenni di Protein Design: approcci più diffusi di design proteico de novo; machine learning-guided protein design (esempi); webserver utili; applicazioni.

Prerequisiti

Prerequisiti.
Non sono strettamente necessarie conoscenze specifiche. Tutta la teoria necessaria ad affrontare le varie tematiche verrà ripresa da zero. E' auspicabile l'interesse a voler approfondire in silico i dettagli molecolari alla base dei fenomeni chimico-bilogici.

Propedeuticità. Nessuna

Modalità didattica

-14 lezioni da due ore svolte in modalità prevalentemente erogativa in presenza;
-7 attività di esercitazione da due ore svolte in modalità interattiva in presenza;

Materiale didattico

Slides. Disponibili sulla piattaforma e-learning dell'insegnamento.
Dispense. Disponibili sulla piattaforma e-learning dell'insegnamento.
Bibliografia. Selezione di articoli scientifici e monografie a complemento/approfondimento delle tematiche viste a lezione.

Libri di testo per (eventuale) supporto
“Bioinformatica” , Stefano Pascarella, Alessandro Paiardini;

"Molecular Modelling", Andrew Leach.

"Introduction to Computational Chemistry", Frank Jensen (chapter 2).

Periodo di erogazione dell'insegnamento

Secondo semestre

Modalità di verifica del profitto e valutazione

L'esame consiste nella preparazione di un elaborato su alcune delle esercitazioni / dimostrazioni pratiche svolte a

lezione. Tale elaborato verrà poi discusso in modalità orale.

Orario di ricevimento

Ricevimento: su appuntamento tramite richiesta via email al docente

Sustainable Development Goals