

### Aspectos generales

|  |   |
|--|---|
| Título:  | Introducción al modelado biomolecular con dinámica molecular.   |
| Programas de posgrado o planes de estudio en donde se ofertará adicionalmente:           |   |
| Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Bioquímicas<br>Posgrado en Ciencias Físicas |   |
| Área del conocimiento:   | Bioquímica, biofísica y biología estructural  |
| Semestre:  | 2024-2  |
| Modalidad:   | Tópico selecto  |
| Horario:   | Martes y Jueves de 11:00 hrs a 13:00 Hrs  |
| No. sesiones:  | 32  |
| Horas por sesión:  | 2.0   |
| Total alumnos PDCB:  | 4   |
| Total alumnos:   | 8   |
| Videoconferencia:  | Si  |
| Lugar donde se imparte:  | Instituto de Ciencias Físicas (Campus Morelos) por sistema híbrido - Presencial y por videoconferencias |
| Informes:  | ramon@icf.unam.mx   |

### Métodos de evaluación

| MÉTODO                    | PORCENTAJE | NOTAS  |
|---------------------------|------------|--|
| Exámenes sorpresa         | 20%        | Se programarán cuatro exámenes durante el curso  |
| Participación en clase    | 30%        | Se espera que el alumno desarrolle interés en las aplicaciones de la DM  |
| Proyecto de investigación | 30%        | El alumno elaborará un anteproyecto de investigación que contemple el uso de la DM en algún tema de su interés |
| Tareas                    | 20%        | Por medio de éstas se evaluará el grado de comprensión de los temas tratados                                   |

#### Contribución de este curso/tópico en la formación del alumnado del PDCB:

La simulación de la dinámica molecular se ha utilizado ampliamente en el campo de la biomedicina para estudiar la transición conformacional de proteínas causadas por la mutación o la unión/disociación del ligando. Proporciona algunas perspectivas que son difíciles de encontrar en experimentos bioquímicos o patológicos tradicionales, por ejemplo, efectos detallados de las mutaciones en la estructura de proteínas y la interacción proteína-proteína o proteína-ligando a nivel atómico. También ha contribuido a la comprensión del diseño racional de fármacos y vacunas, así como en el estudio de la formación compleja de proteínas del complemento, anticuerpos, receptores de células T, moléculas de HLA codificadas por MHC, antígenos peptídicos endógenos y péptidos patógenos.

### Profesor (a) responsable

|           |                      |
|-----------|----------------------|
| Nombre:   | Garduño Juárez Ramón |
| Teléfono: | (777) 3291749        |
| Email:    | ramon@icf.unam.mx    |

### Profesores (as) participantes

| PARTICIPANTE | ENTIDAD O ADSCRIPCIÓN | SESIONES |
|--------------|-----------------------|----------|
|--------------|-----------------------|----------|

|   |   |
|---|---|
| <p><b>GARDUÑO JUÁREZ RAMÓN</b> Centro de Ciencias Genómicas<br/>Responsable</p> | <p>Análisis de la Trayectoria de una Simulación Molecular<br/>Cálculo de la Energía de Asociación<br/>Cálculo de Propiedades Termodinámicas<br/>Campos de Fuerza Clásicos y Funciones de Energía Potencial 1<br/>Campos de Fuerza Clásicos y Funciones de Energía Potencial 2<br/>Electrostática y Métodos de Solvatación<br/>Energía Libre de Solvatación<br/>Generalidades de los Métodos de Simulación Molecular<br/>Inicialización de una Dinámica Molecular<br/>Interacciones Biomoleculares y Termodinámica<br/>Introducción al Modelado de Grano Grueso<br/>Métodos para el Cálculo de la Energía Libre<br/>Minimización de la Función de Energía<br/>Muestreo Sombrilla<br/>PLANEACIÓN DE LOS PROYECTOS Y TAREAS<br/>Presentación de artículos - Estudiantes 1<br/>Presentación de artículos - Estudiantes 2<br/>Presentación de artículos - Estudiantes 3<br/>Presentación de artículos - Estudiantes 4<br/>Principios Básicos de Dinámica Molecular 1<br/>Principios Básicos de Dinámica Molecular 2<br/>QC/MM para el estudio de Reacciones Enzimáticas<br/>Repaso de Química Cuántica<br/>REVISIÓN FINAL DE PROYECTOS 1<br/>REVISIÓN FINAL DE PROYECTOS 2<br/>Simulación de Proteínas en agua<br/>Simulación de Proteínas en Membranas<br/>Simulación de un Complejo Ligando-Proteína<br/>Técnicas Avanzadas de Dinámica Molecular<br/>Termostatos, Baróstatos, Algoritmo de Verlet, Sumas de Ewald<br/>Uso de Servidor Gratuito para Simulaciones de Dinámica Molecular<br/>Visualización en Estéreo</p> |
|---|---|

## Introducción

### INTRODUCCIÓN

El modelado computacional de biomoléculas se ha convertido en una herramienta indispensable en la ciencia y tecnología biomolecular, junto a los experimentos y la teoría. Esta técnica juega un papel clave en el descubrimiento de nuevos fármacos, en la elucidación de la estructura de proteínas y complejos proteicos; así como en la comprensión de la organización de membranas biológicas, polisacáridos y ácidos nucleicos; todos ellos son de sistemas dinámicos, cuyos movimientos internos desempeñan un papel funcional importante en la reactividad bioquímica.

Este curso cubre las técnicas básicas del modelado molecular y de las simulaciones por computadora que se aplican al estudio de la función y estructura de biomoléculas. Basándose en una formación básica en fisicoquímica (se supone que los alumnos tienen este conocimiento), este curso presenta la teoría básica detrás de las técnicas de simulación biomolecular como la química cuántica, la mecánica molecular (MM) y la dinámica molecular (DM). Se revisará el empleo de técnicas gráficas para la representación de la estructura y reactividad de las moléculas.

Este curso está diseñado principalmente para estudiantes de posgrado y estudiantes de licenciatura avanzados en las áreas de física, química, biología molecular, o de otros campos del conocimiento, que necesiten adiestrarse en la teoría de la simulación y modelado molecular.

### JUSTIFICACIÓN

Son muchos los tipos de problemas bioquímicos que pueden estudiarse empleando las técnicas de modelado y simulación molecular con el propósito último de tratar de eliminar experimentos costosos en términos económicos y/o morales (e.g., experimentación animal).

La DM se puede considerar como un microscopio virtual con alta resolución espacial y temporal. Por medio de ésta, se pueden calcular diferentes propiedades fisicoquímicas del sistema como la energía libre, entropía, solubilidad, viscosidad, presión, temperaturas de cambio de fase, y en sistemas biológicos, permite medir la fuerza de interacción entre posibles fármacos y sus dianas biomoleculares o receptores. La simulación de los sistemas moleculares complejos es el desarrollo de modelos capaces de describir los procesos relevantes que caracterizan a estos materiales, que ocurren en la escala de su microestructura, y que ejercen influencia en los procesos que tienen lugar a nivel macroscópico. La DM se utiliza sobre todo en biofísica y en la ciencia de materiales. Hoy en día, la DM se ha aplicado al estudio de la estructura y función de proteínas y membranas virales como las del VIH, influenza y SARS-CoV-2.

## Temario

### Semana 1

Clase: Introducción y Visualización en Estéreo – Dr. Garduño

Planeación: PLANEACIÓN DE LOS PROYECTOS Y TAREAS

### Semana 2

Clase: Generalidades de los Métodos de Simulación Molecular – Dr. Garduño  
 Clase: Repaso de Química Cuántica – Dr. Garduño  
 Semana 3  
 Clase: Repaso de Química Cuántica – Dr. Garduño  
 Clase: Campos de Fuerzas Clásicos y Funciones de Energía Potencial – Dr. Garduño  
 Semana 4  
 Clase: Minimización de la Función de Energía – Dr. Garduño  
 Clase: Interacciones Biomoleculares y Termodinámica – Dr. Garduño  
 Semana 5  
 Clase: Principios Básicos de Dinámica Molecular – Dr. Garduño  
 Clase: Termostatos, Baróstatos, Algoritmo de Verlet, Sumas de Ewald – Dr. Garduño  
 Semana 6  
 Clase: Inicialización de una Dinámica Molecular – Dr. Garduño  
 Clase: Electroestática y Métodos de Solvatación – Dr. Garduño  
 Semana 7  
 Clase: Métodos para el Cálculo de la Energía Libre – Dr. Garduño  
 Clase: Análisis de la Trayectoria de una Simulación Molecular – Dr. Garduño  
 Semana 8  
 Clase: Cálculo de Propiedades Termodinámicas – Dr. Garduño  
 Clase: Técnicas Avanzadas de Dinámica Molecular – Dr. Garduño  
 Semana 9  
 Clase: QC/MM para el estudio de Reacciones Enzimáticas – Dr. Garduño  
 Clase: Cálculo de la Energía de Asociación – Dr. Garduño  
 Semana 10  
 Clase: Introducción al Modelado de Grano Grueso – Dr. Garduño  
 Clase: Uso de Servidor Gratuito para Simulaciones de Dinámica Molecular – Dr. Garduño  
 Semana 11  
 Práctica: Simulación de Proteínas en agua – Dr. Garduño  
 Práctica: Simulación de Proteínas en Membranas – Dr. Garduño  
 Semana 12  
 Práctica: Simulación de un Complejo Ligando-Proteína I – Dr. Garduño  
 Práctica: Simulación de un Complejo Ligando-Proteína II – Dr. Garduño  
 Semana 13  
 Práctica: Muestreo Sombrilla – Dr. Garduño  
 Práctica: Energía Libre de Solvatación – Dr. Garduño  
 Semana 14  
 Seminario: Presentación de artículos - Estudiantes  
 Seminario: Presentación de artículos - Estudiantes  
 Semana 15  
 Seminario: Presentación de artículos - Estudiantes  
 Seminario: Presentación de artículos - Estudiantes  
 Semana 16  
 Revisión: REVISIÓN FINAL DE PROYECTOS  
 Revisión: REVISIÓN FINAL DE PROYECTOS

## Bibliografía

### BIBLIOGRAFÍA

- 1) Mura, C., y McAnany, C. E. (2014). An introduction to biomolecular simulations and docking. *Molecular Simulation*, 40(10-11), 732-764.
- 2) Kaboli, P. J., Ismail, P., y Ling, K. H. (2018). Molecular modeling, dynamics simulations, and binding efficiency of berberine derivatives: A new group of RAF inhibitors for cancer treatment. *PloS one*, 13(3), e0193941.
- 3) Wassenaar, T. A., Pluhackova, K., Bockmann, R. A., Marrink, S. J., y Tieleman, D. P. (2014). Going backward: a flexible geometric approach to reverse transformation from coarse grained to atomistic models. *Journal of chemical theory and computation*, 10(2), 676-690.
- 4) Barnoud, J., y Monticelli, L. (2015). Coarse-grained force fields for molecular simulations. In *Molecular modeling of proteins* (pp. 125-149). Humana Press, New York, NY.
- 5) Wong, K. Y., y York, D. M. (2012). Exact relation between potential of mean force and free-energy profile. *Journal of chemical theory and computation*, 8(11), 3998-4003.
- 6) Tarasova, E., Farafonov, V., Khayat, R., Okimoto, N., Komatsu, T. S., Taiji, M., y Nerukh, D. (2017). All-atom molecular dynamics simulations of entire virus capsid reveal the role of ion distribution in capsid's stability. *The journal of physical chemistry letters*, 8(4), 779-784.
- 7) Huber, R. G., Marzinek, J. K., Holdbrook, D. A., y Bond, P. J. (2017). Multiscale molecular dynamics simulation approaches to the structure and dynamics of viruses. *Progress in biophysics and molecular biology*, 128, 121-132.
- 8) Padhi, A. K., Rath, S. L., y Tripathi, T. (2021). Accelerating COVID-19 research using molecular dynamics simulation. *The Journal of Physical Chemistry B*, 125(32), 9078-9091.

LIBROS DE TEXTO (EBooks) que se proporcionarán en clase

- 1) Monticelli, L., y Salonen, E. (Eds.). (2013). *Biomolecular simulations: methods and protocols* (Vol. 924, pp. 197-213). Humana Press
- 2) Alan Hinchliffe, (2006) *Molecular Modeling for Beginners*, John Wiley y Sons Ltd.

