

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 POSGRADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS POSGRADO EN CIENCIAS FÍSICAS
Área del conocimiento:	Bioquímica, biofísica y biología estructural
Semestre:	2026-2
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:	5
Total alumnos:	10
Videoconferencia:	Si
Lugar donde se imparte:	Instituto de Ciencias Físicas (Campus Morelos) por sistema híbrido - Presencial y por videoconferencia de ZOOM
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(la) alumno(a) desarrolle interés por las aplicaciones de la DM
Proyecto de investigación	30%	El(la) alumno(a) elaborará un anteproyecto de investigación que contemple el uso de la DM en algún tema de su interés
Proyecto final		Al final del curso se programará una serie de sesiones prácticas de Dinámica Molecular, empleando algún servidor remoto para realizar cálculos simples de Mecánica Molecular y de Dinámica Molecular. Si el tiempo lo permite, se enseñará como analizar los re
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 del sistema del antígeno leucocitario humano (HLA) codificadas por el complejo mayor de histocompatibilidad (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
--------------	-----------------------	----------

GARDUÑO JUÁREZ RAMÓN Centro de Ciencias Genómicas
Responsable

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

Introducción

INTRODUCCIÓN

En la investigación farmacéutica y biomédica moderna, el modelado molecular representa una herramienta útil para explorar procesos y sus bases mecanicistas a nivel molecular. La integración del análisis experimental y virtual es un enfoque fructífero para estudiar la interacción de ligando-receptor en entornos químicos, bioquímicos y biológicos. En estos campos, el acoplamiento molecular y la dinámica molecular se consideran técnicas privilegiadas para el modelado de (bio)macromoléculas, ya que facilitan la visualización tridimensional de complejos ligando-receptor y de su dinámica, para determinar estructuras y propiedades termodinámicas de receptores, ligandos y complejos relacionados. Estas técnicas reducen el espacio químico a analizar en el descubrimiento de fármacos y para desarrollar modelos predictivos; 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 ideas básicas detrás 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 los avances en la incorporación de la química cuántica a la mecánica molecular (MM) y la dinámica molecular (DM) que se aplica al estudio de reacciones enzimáticas. Se revisará el empleo de técnicas gráficas para la representación de la estructura y reactividad de las moléculas.

El 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 esta, 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 de Estéreo pares – Dr. Garduño

Planeación: PLANEACIÓN DE LOS PROYECTOS Y TAREAS - Dr. Garduño

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

- 1) Mura, C., McAnany, C. E. (2014). An introduction to biomolecular simulations and docking. *Molecular Simulation*, 40(10-11), 732-764.
- 2) Kaboli, P. J., Ismail, P., 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., 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., 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., 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., 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., 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.

LIBROS DE TEXTO (EBooks)

- 1) Monticelli, L., 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 & Sons Ltd.
- 3) Tamar Schlick, (2002) Molecular modeling and simulation: An interdisciplinary guide, New York: Springer.
- 4) Andrew R. Leach, (2002) Molecular Modelling: Principles and Applications, 2nd Edition, Prentice Hall.
- 5) Domene, C. (Ed.). (2016). Computational Biophysics of Membrane Proteins. Royal Society of Chemistry.
- 6) Robert A. Day, (1998) How to Write & Publish a Scientific Paper, Oryx Press.

Observaciones

Durante este curso nos reuniremos dos veces por semana durante dos horas cada vez. Se espera que los estudiantes repasen de antemano, con el apoyo de los libros en formato EBook que les serán provistos, los temas que se presentarán en cada clase. Asimismo, será obligación del estudiante el trabajar de manera independiente las tareas programadas. Durante el curso se revisarán los conceptos básicos de la Química Cuántica y sus derivaciones en la Mecánica Molecular y la Dinámica Molecular. También se hará una revisión de la termodinámica involucrada en el reconocimiento e interacciones de las biomoléculas; incluyendo a las proteínas de membrana, la asociación ligando-proteína, y cuando se debe emplear el grano grueso y cuando emplear a todos los átomos.

Al final del curso se programará una serie de sesiones prácticas de Dinámica Molecular, las cuales están planeadas para realizarse en tres semanas, según el programa de actividades. Dado que el curso se presentará de forma híbrida, para estas actividades algunos alumnos podrían tener acceso a servidores de su grupo de trabajo, mientras que otros usarán servidores del instructor por acceso remoto.

Los alumnos deben completar las actividades por su cuenta siguiendo las instrucciones de los tutoriales de GROMACS que se encuentran en la Web. El tiempo necesario para que los alumnos realicen las simulaciones de dinámica molecular varía con el conocimiento previo del sistema Linux y de la edición de textos, así como por los posibles errores en los scripts. Estos errores son difíciles de solucionar y pueden retrasar el progreso en los tutoriales. Aunque el instructor puede ayudar, se aprende mejor al resolver problemas por sí mismos. Si los alumnos no completan los tutoriales a tiempo, el tiempo puede verse reducido para las presentaciones de artículos de investigación y de los anteproyectos basados en dinámica molecular. Por estas razones, podría no haber suficiente tiempo para presentar las diferentes fuentes que ayudan a analizar los resultados y su interpretación biológica.

PROTOCOLO

1) Tareas:

Un máximo de 4 tareas se dejarán a lo largo del curso. Se revisará su progreso periódicamente. El estudiante deberá entregar sus respuestas al final de cada semana.

2) Participación en clase Seminarios:

Los estudiantes están obligados a dar al menos UNA presentación durante el curso. La lista de artículos disponibles para el seminario se distribuirá por medio de Google Drive. Si los estudiantes desean presentar un artículo que no está listado, estos deben consultar al instructor. Cada artículo se presentará solo una vez por semestre y se les asigna a los estudiantes en base al que llega primero se sirve primero. Los estudiantes deberán elegir sus artículos durante la primera semana del curso.

3) Proyecto de investigación:

El proyecto de investigación debe versar solamente en la aplicación del modelado molecular en algún tema de interés para el alumno. El proyecto debe estructurarse en el formato empleado en los proyectos de investigación básica del CONACYT o en los proyectos del PAPIIT. Los estudiantes podrán trabajar en el proyecto por sí mismos o en un equipo de dos personas. Se espera que el estudiante se reúna con el instructor al menos tres veces durante el semestre para revisar la agenda del proyecto, para revisar el avance del proyecto y para discutir la presentación y el reporte final. Estas reuniones tendrán que ser agendadas con el instructor.

Las actividades prácticas están programadas para realizarse durante tres semanas, tal y como está descrito en el programa de actividades.

Dado que el curso será presentado de manera híbrida, en mi experiencia hay alumnos que tienen acceso a servidores de su grupo de trabajo, mientras que otros no tienen acceso a un servidor, quienes generalmente pueden usar uno de mis servidores por medio de acceso remoto desde su lugar de adscripción.

Se espera que estas actividades las realice el alumno por sí mismo siguiendo las instrucciones de los tutoriales hechos para este fin. El tiempo requerido para realizar con éxito las simulaciones de dinámica molecular depende del grado de conocimiento del manejo del sistema Linux y de sus editores de texto, ya que hay partes donde se tienen que editar varios archivos. También el grado de avance depende de las posibles fallas que surjan de tener un script con instrucciones erróneas que causará que el programa se detenga. El encontrar los errores no es una tarea fácil, y el corregirlos consume tiempo. Yo, como instructor, puedo ayudar a los alumnos que así lo deseen, pero se aprende más cuando los alumnos encuentran la solución por ellos mismos. Por lo tanto, en muchas ocasiones los alumnos no terminan a tiempo los tutoriales.

Si los alumnos no terminan a tiempo la realización de los tutoriales debido a los problemas que se detallaron arriba, hay que considerar además que las dos últimas actividades del curso son las presentaciones de selectos artículos de investigación presentes en la literatura, o de un anteproyecto de investigación basado en la aplicación de las herramientas de la dinámica molecular. Por lo tanto, es muy posible que no se tenga suficiente tiempo para mostrar las herramientas que permiten el análisis de los resultados de la dinámica molecular, y de su interpretación biológica.