

TÓPICO: MODELADO DE SISTEMAS BIOMOLECULARES

INTRODUCCIÓN

Este curso cubre las técnicas básicas de la simulación molecular y del modelaje por computadora que se aplican al estudio de la función y estructura de biomoléculas. Las sesiones expondrán al estudiante a una variedad de métodos activamente usados en la investigación moderna. Aunque en un principio se denominó modelado molecular a la aplicación de la Mecánica Molecular para determinaciones estructurales, hoy en día se incluye también el uso de los métodos de la Química Cuántica y la Dinámica Molecular, así como el empleo de técnicas gráficas para la representación de la estructura y reactividad de las moléculas y el empleo de técnicas de Minería de Datos.

Este curso está diseñado principalmente para estudiantes de posgrado y estudiantes avanzados con antecedentes en 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) o de complementar a los imprescindibles experimentos.

OBJETIVOS

1. Introducir al estudiante, aún al que no se va a especializar en Química Computacional, a los métodos más sencillos y frecuentes que sirven para modelar computacionalmente sistemas bioquímicos.
2. Demostrar la aplicación de los diversos métodos de Modelado Molecular a muy diversos sistemas bioquímicos que el estudiante podría encontrar en su campo de trabajo futuro.
3. Mostrar la interconexión entre experimento y teoría, explicando la importancia del modelo y alentando a la “experimentación” con distintos modelos aplicados a sistemas realistas.
4. Capacitar al estudiante en la elección y aplicación de diferentes técnicas y métodos computacionales para estudiar problemas de relevancia bioquímica y lograr extraer conclusiones relevantes en otras áreas (reactividad, química orgánica, fisicoquímica, etc.)

METODOLOGÍA

Este curso está diseñado para presentarle al estudiante la teoría básica y la metodología detrás de todas estas herramientas, y para exponer al mismo al excitante mundo de las simulaciones al nivel molecular y al modelado de sistemas biomoleculares por medio de aplicaciones prácticas.

Durante este curso nos reuniremos dos veces por semana durante hora y media cada vez, pero se espera que los estudiantes trabajen de manera independiente los tutoriales de los varios programas que usaremos. Durante las reuniones los conceptos químicos y físicos básicos detrás de los enfoques del modelado computacional serán discutidos.

La primera parte del curso se revisará los conceptos básicos de la Química Cuántica y sus derivaciones en la Mecánica Molecular y la Dinámica Molecular. Posteriormente se hará una revisión de la termodinámica involucrada en el reconocimiento e interacciones de las biomoléculas. La segunda parte del curso está basada en el uso de GROMACS, el mejor programa gratuito de Dinámica Molecular, para que el alumno se familiarice con su potencial en las simulaciones de diferentes sistemas biomoleculares; estos incluyen las proteínas de membrana, asociación ligando-proteína, cuando se debe emplear el grano grueso y cuando emplear a todos los átomos. Asimismo, se ilustrará como obtener los mapas electrostáticos y los cálculos de energía libre. Esta sección será impartida por mi estudiante de doctorado, el M. en C. José Luis Velasco Bolom del Posgrado en Ciencias Bioquímicas.

Si el tiempo lo permite, se dará una introducción a la programación con Python para poder crear “scripts” necesarios para realizar tareas no proyectadas dentro de los programas que están basados en este lenguaje

LIBROS DE TEXTO

No hay un solo libro de texto que contenga todo el material que se pretende cubrir durante el curso. Dado que muchos libros ya no han tenido ediciones más recientes, los libros siguientes están disponibles como E-books en las páginas de las editoriales y serán usados como material de consulta

Molecular Modeling: Principles and Applications, 2nd Ed., Leach, 2001

Understanding Molecular Simulation, 2nd Ed., Frenkel and Smit, 2002

Computer Simulation of Liquids, Allen and Tildesley, 1987

Simulating the Physical World, Berendsen, 2007

Introduction to Computational Chemistry, Jensen, 2007

El curso depende principalmente del programa de uso académico GROMACS. Otros programas podrían ser empleados también tales como VEGA ZZ, VMD, ArgusLab, Tinker y MOPAC.

Las herramientas de modelado que se adquirirán a través del curso incluyen lo siguiente:

- Manipulación de moléculas: Color, etiquetado, medición de parámetros geométricos, ilustración de superficies moleculares.
- Minimización energética de las estructuras.
- Comparación de las estructuras.
- Generación de biopolímeros (polipéptidos y ácidos nucleicos)
- Manipulación y visualización de biopolímeros.

Las herramientas de simulación que se adquirirán a través del curso incluyen lo siguiente:

- Corridas de Química Cuántica *ab initio* o semiempírica.
- Parametrización de moléculas pequeñas.
- Corridas de minimización.
- Corridas de simulaciones con Dinámica Molecular y Monte Carlo.
- Análisis de los resultados.

EVALUACIÓN

- Exámenes – Ninguno
- Participación en clase – Presentación de literatura – 40 % (20 % por la presentación y 20 % por el resumen de los artículos que otros estudiantes presenten)
- Presentación de un proyecto – 40%
- Tareas – de 4 a 8 – 20%

PROTOCOLO

Tareas:

De 4 a 8 Tareas se dejarán a lo largo del curso. Se revisará su progreso periódicamente. El estudiante deberá entregar sus respuestas al final del curso.

Seminarios:

Los estudiantes están obligados a dar al menos **UNA** presentación durante el curso. La lista de artículos para el seminario se dará por medio del URL del instructor. Los estudiantes deben consultar al instructor si ellos quieren presentar un artículo que no está listado. Cada artículo se presentará solo una vez por semestre y se le 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. Cuando los estudiantes **NO** presenten un artículo, estos tendrán que presentar un resumen de éste. El resumen se debe entregar al correo-e del instructor un día antes de la presentación.

Si el estudiante es el orador del próximo seminario, éste(a) tiene que preparar sus diapositivas y enviarlas por correo-e al instructor al menos **48 horas** antes de su presentación. Las diapositivas podrán cambiarse posteriormente pero la idea principal de la plática deberá estar contenida en las diapositivas. Solamente se aceptarán formatos de Power Point, Open Office o PDF. Los estudiantes contarán con 30 minutos para su presentación y no deberán tener más de 30 diapositivas.

Si el estudiante NO es el orador del próximo seminario, éste(a) tiene que enviar su resumen del artículo que se presentará al correo-e del instructor un día antes de la presentación. Una discusión basada en la evaluación del artículo será llevada a cabo después de la presentación del seminario.

En caso que el estudiante no entregue su resumen a tiempo, su calificación de esta sesión será reducida en 10% por día de retraso. Ningún crédito será otorgado si se

detecta plagio o si el resumen es entregado después de 5 días de la fecha establecida.

Proyecto:

Los estudiantes podrán trabajar en el proyecto por si 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.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Luca Monticelli and Emppu Salonen (eds.), *"Biomolecular Simulations: Methods and Protocols"*, Methods in Molecular Biology, vol. 924, DOI 10.1007/978-1-62703-017-5_1, ©Springer Science+Business Media New York 2013 (recomendado)
- 2) Alan Hinchliffe *"Molecular Modeling for Beginners"*, John Wiley & Sons Ltd, 2006, 410pp (recomendado)
- 3) Tamar Schlick *"Molecular modeling and simulation: An interdisciplinary guide"*, New York: Springer, 2002, 634pp (recomendado)
- 4) Andrew R. Leach *"Molecular Modelling: Principles and Applications"*, 2nd Edition, Prentice Hall, 2002, 744pp (recomendado)
- 5) Anna Tramontano. *"Protein Structure Prediction"*, Wiley-VCH, 2006, 205pp (recomendado)
- 6) Raúl González Duque, *"Python para todos"*, <http://mondogeek.net/tutorial-python> (recomendado)
- 7) VMD Tutorial, <http://www.ks.uiuc.edu/Training/Tutorials/vmd/tutorial-html/index.html>
- 8) VEGA ZZ Tutorials, http://nova.colombo58.unimi.it/manual/pages/tu_index.htm
- 9) ArgusLab Tutorials, <http://www.arguslab.com/tutorials.htm>
- 10) PCModel Guide, http://www.molvis.indiana.edu/app_guide/pcmodel.html
- 11) TINKER; <http://lms.chem.tamu.edu/tinker.html>
- 12) Chimera Tutorial, <http://www.cgl.ucsf.edu/chimera/tutorials/tutorials.html>

TEMARIO

Semana	Sesión	Tópico
1	Clase	Generalidades de los Métodos de Simulación Molecular – Dr. Garduño
	Clase	Revisión de Probabilidad y de Mecánica Estadística – Dr. Garduño
2	Clase	Métodos de Química Cuántica – Dr. Garduño
	Clase	Introducción a la Mecánica Molecular – Dr. Garduño
3	Clase	Funciones de Energía Potencial– Dr. Garduño
	Clase	Minimización de la Energía – Dr. Garduño
4	Revisión	<i>Planeación de los Proyectos y Tareas – Dr. Garduño</i>
	Seminario	Presentación de un artículo - Estudiantes
5	Clase	Interacciones Biomoleculares y Termodinámica – Dr. Garduño
	Seminario	Presentación de un artículo - Estudiantes
6	Clase	Principios Básicos de Dinámica Molecular – Dr. Garduño
	Seminario	Presentación de un artículo - Estudiantes
7	Clase	Dinámica Molecular (DM) y el Efecto del Disolvente – Dr. Garduño
	Seminario	Presentación de un artículo - Estudiantes
8	Clase	Cálculo de Propiedades Termodinámicas – Dr. Garduño
	Seminario	Presentación de un artículo - Estudiantes
9	Clase	Aspectos Prácticos de la Simulación Molecular – Dr. Garduño
	Seminario	Presentación de un artículo - Estudiantes
10	Clase	Dinámica Molecular. Técnicas Avanzadas– Dr. Garduño
	Seminario	Presentación de un artículo - Estudiantes
11	Clase	Principios de Simulaciones de Monte Carlo I – Dr. Garduño
	Seminario	Presentación de un artículo - Estudiantes
12	Clase	Principios de Simulaciones de Monte Carlo II – Dr. Garduño
	Revisión	<i>Revisión de proyectos y Tareas</i>
13	Clase	Técnicas para Medir la Energía Libre I – Dr. Garduño
	Seminario	Presentación de un artículo - Estudiantes
14	Clase	Técnicas para Medir la Energía Libre II – Dr. Garduño
	Seminario	Presentación de un artículo - Estudiantes
15	Clase	Introducción a GROMACS – M. en C. Velasco
	Seminario	Presentación de un artículo - Estudiantes
16	Clase	Simulación de Lisozima en agua - M. en C. Velasco
	Seminario	Presentación de un artículo - Estudiantes
17	Clase	Simulación de Proteínas en Membranas - M. en C. Velasco
	Seminario	Presentación de un artículo - Estudiantes
18	Clase	Simulación del Cálculo de la Energía de Asociación - M. en C. Velasco
	Revisión	<i>Revisión de proyectos y Tareas</i>
19	Clase	Simulación de Interfaces Líquidas - M. en C. Velasco
	Seminario	Presentación de un artículo - Estudiantes
20	Clase	Simulación de un Complejo Ligando:Proteína – M. en C. Velasco
	Seminario	Presentación de un artículo - Estudiantes
21	Clase	Simulación de Cálculos de Energía Libre – M. en C. Velasco
	Seminario	Presentación de un artículo - Estudiantes
22	Clase	Introducción al Modelado de Grano Grueso – M. en C. Velasco
	Seminario	Presentación de un artículo - Estudiantes
23	Clase	Introducción a APBS y PDB2PQR – M. en C. Velasco
	Clase	Modelado con PyMol – M. en C. Velasco
24	Revisión	<i>Revisión de proyectos y Tareas</i>
	Revisión	<i>Revisión Final de proyectos</i>