

## TÓPICO: MODELADO DE SISTEMAS BIOMOLECULARES

### INTRODUCCIÓN

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. 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 determinación de estructura, hoy en día este proceso incluye también el uso de los métodos de la Química Cuántica y de 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 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.

### PRERREQUISITOS

Los prerrequisitos del curso son tener conocimientos de programación y de métodos numéricos básicos; consulte la bibliografía. El sistema operativo recomendado a utilizar es **Linux**, en cualquiera de sus distribuciones (preferimos el **Ubuntu**), y el compilador puede ser el **gfortran** o el **g95**. Todo lo anterior se puede obtener completamente gratis, estable, portátil y muy eficiente.

### 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 a los métodos y técnicas computacionales más sencillos y frecuentes para modelar, o mimetizar, el comportamiento de complejos sistemas moleculares de interés biológico.
2. Exponer como los métodos del Modelado Molecular se aplican actualmente 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 las herramientas del modelado molecular, y para exponer al mismo al excitante mundo de las simulaciones y modelado de sistemas biomoleculares por medio de aplicaciones prácticas.

Durante este curso nos reuniremos dos veces por semana durante hora y media cada vez. Se espera que los estudiantes repasen de antemano, con el apoyo de los libros en formato E-Book, los temas que se presentarán en cada clase. Asimismo, será obligación del estudiante el trabajar de manera independiente los tutoriales de los varios programas que usaremos.

En la primera parte del curso se revisarán 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; estos incluyen a las proteínas de membrana, la asociación ligando-proteína, cuando se debe emplear el grano grueso y cuando emplear a todos los átomos. La segunda parte del curso está basada en el uso de TINKER, un software gratuito para realizar cálculos simples de Mecánica Molecular y de Dinámica Molecular. Con esta herramienta el alumno pondrá en práctica el potencial de las simulaciones moleculares en diferentes sistemas biomoleculares sencillos. Si el tiempo lo permite, se enseñará 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.

## **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, Prentice-Hall, 2001  
*Understanding Molecular Simulation, 2nd Ed.*, Frenkel and Smit, Academic Press, 2002  
*Simulating the Physical World*, Berendsen, Cambridge, 2007  
*Computational Chemistry and Molecular Modeling*, Ramachandran, Wiley, 2008  
*Linux for Dummies 7<sup>th</sup> Edition*, Dee-Ann LeBlank, Wiley, 2006  
*How to Write & Publish a Scientific Paper*, Robert A. Day, Oryx Press, 1998.

El curso depende principalmente del programa de uso académico TINKER. Otros programas que podrían ser empleados incluyen a VEGA ZZ, GROMACS, VMD, ArgusLab, y MOPAC. Toda la literatura pertinente se puede localizar en el Internet.

La capacitación que adquirirán los alumnos a través del curso se enfoca a los siguientes temas:

- El modelado de moléculas por medio de métodos computacionales.
- Construcción, manipulación y visualización de biopolímeros.
- Preparación de los comandos necesarios para realizar simulaciones de dinámica molecular.
- Análisis de los resultados y su interpretación biológica.

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

- Elementos de Química Cuántica *ab initio* o semiempírica.
- Parametrización de moléculas pequeñas.
- Elementos de minimización molecular.
- Elementos de simulaciones con Dinámica Molecular.
- 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**

### **1) 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.

### **2) 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.

### **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.

### **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) Robert A. Day, *"How to Write & Publish a Scientific Paper"*, Oryx Press, 1998.
- 7) Raúl González Duque, *"Python para todos"*, <http://mondogeek.net/tutorial-python> (recomendado)
- 8) VEGA ZZ Tutorial, [http://nova.colombo58.unimi.it/manual/pages/tu\\_index.htm](http://nova.colombo58.unimi.it/manual/pages/tu_index.htm)
- 9) GROMACS Tutorial,

- <http://www.bevanlab.biochem.vt.edu/Pages/Personal/justin/gmx-tutorials>
- 10) VMD Tutorial, <http://www.ks.uiuc.edu/Training/Tutorials/vmd/tutorial-html/index.html>
  - 11) ArgusLab Tutorials, <http://www.arguslab.com/tutorials.htm>
  - 12) PCModel Guide, [http://www.molvis.indiana.edu/app\\_guide/pcmodel.html](http://www.molvis.indiana.edu/app_guide/pcmodel.html)
  - 13) TINKER; <http://lms.chem.tamu.edu/tinker.html>
  - 14) 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	<b>Revisión</b>	<b>PLANEACIÓN DE LOS PROYECTOS Y TAREAS</b>
	Clase	Optimización basada en la naturaleza – Dr. Garduño
5	Clase	Relaciones Estructura-Propiedad – Dr. Garduño
	Clase	Interacciones Biomoleculares y Termodinámica – Dr. Garduño
6	Clase	Aspectos Prácticos de la Simulación Molecular – Dr. Garduño
	Clase	Principios Básicos de Dinámica Molecular I – Dr. Garduño
7	Clase	Principios Básicos de Dinámica Molecular II – Dr. Garduño
	Clase	Cálculo de Propiedades Termodinámicas – Dr. Garduño
8	<b>Seminario</b>	<b>Presentación de un artículo - Estudiantes</b>
	Clase	Dinámica Molecular (DM) y el Efecto del Disolvente I – Dr. Garduño
9	<b>Seminario</b>	<b>Presentación de un artículo - Estudiantes</b>
	Clase	Dinámica Molecular (DM) y el Efecto del Disolvente II – Dr. Garduño
10	<b>Seminario</b>	<b>Presentación de un artículo - Estudiantes</b>
	Clase	Dinámica Molecular. Técnicas Avanzadas I – Dr. Garduño
11	<b>Seminario</b>	<b>Presentación de un artículo - Estudiantes</b>
	Clase	Dinámica Molecular. Técnicas Avanzadas II – Dr. Garduño
12	<b>Revisión</b>	<b>REVISIÓN DE PROYECTOS Y TAREAS I</b>
	Clase	Técnicas para Medir la Energía Libre I – Dr. Garduño
13	<b>Seminario</b>	<b>Presentación de un artículo - Estudiantes</b>
	Clase	Técnicas para Medir la Energía Libre II – Dr. Garduño
14	<b>Seminario</b>	<b>Presentación de un artículo - Estudiantes</b>
	Clase	Simulación con sistemas híbridos MC/MM – Dr. Garduño
15	<b>Seminario</b>	<b>Presentación de un artículo - Estudiantes</b>
	Clase	MC/MM en proteínas – Dr. Garduño
16	<b>Seminario</b>	<b>Presentación de un artículo - Estudiantes</b>
	Clase	Metodologías de Acoplado Molecular – Dr. Garduño
17	<b>Revisión</b>	<b>REVISIÓN DE PROYECTOS Y TAREAS II</b>
	Clase	Simulación de Proteínas en agua - M. en C. Velasco
18	Clase	Discusión de Resultados - M. en C. Velasco
	Clase	Simulación de Proteínas en Membranas - M. en C. Velasco
19	Clase	Discusión de Resultados - M. en C. Velasco
	Clase	Simulación de Interfaces Líquidas - M. en C. Velasco
20	Clase	Discusión de Resultados - M. en C. Velasco
	Clase	Cálculo de la Energía de Asociación I - M. en C. Velasco
21	Clase	Cálculo de la Energía de Asociación II- M. en C. Velasco
	Clase	Discusión de Resultados - M. en C. Velasco
22	Clase	Simulación de un Complejo Ligando-Proteína I – M. en C. Velasco
	Clase	Simulación de un Complejo Ligando-Proteína II – M. en C. Velasco
23	Clase	Introducción al Modelado de Grano Grueso I – M. en C. Velasco
	Clase	Introducción al Modelado de Grano Grueso II – M. en C. Velasco
24	Clase	Discusión de Resultados - M. en C. Velasco
	<b>Revisión</b>	<b>REVISIÓN FINAL DE PROYECTOS</b>