

Aspectos generales

Título:	Predicción y Simulación in silico de Complejos Proteína-ligando: Métodos, análisis y validación.
Semestre:	2026-1
Sede:	Salón pendiente, facultad de Química, UNAM
Horario:	Jueves 16 a 20 h
No. sesiones:	16
Duración de la sesión:	4.00
Cupo total:	15
Observaciones:	Dada la versatilidad funcional de las proteínas y su diversidad función en la Biología, el estudio de las mismas es un aspecto central de las Ciencias Bioquímicas. Los métodos in silico han ido creciendo en poder y capacidades y se han convertido en una herramienta valiosa para complementar a las técnicas moleculares. Este curso busca profundizar en el estudio de los métodos para predecir la estructura de proteínas y sus complejos con diversas moléculas de interés biológico o tecnológico, así como simular su comportamiento in silico y predecir algunas propiedades importantes. Por ello, este tema se considera útil para muchos de los alumnos del programa de Ciencias Bioquímicas y tiene valor para alumnos de otros programas de posgrado afines.

Tutor responsable

Nombre:	ROGELIO RODRÍGUEZ SOTRES
Entidad:	Facultad de Química
Email:	sotres@unam.mx
Teléfono:	5556 22 52 85

Métodos de evaluación

MÉTODO	CANTIDAD	PORCENTAJE
Proyecto de investigación	1	80%
tareas y trabajos a casa	10	10%
tareas y trabajos en clase	13	10%

Integrantes

INTEGRANTE	ROL	HORAS	ACTIVIDAD COMPLEMENTARIA
ROGELIO RODRÍGUEZ SOTRES	Responsable	19.00	
ALEJANDRO SOSA PEINADO	Profesor invitado (MDCBQ)	9.00	
MARTIN GONZALEZ ANDRADE	Profesor invitado (MDCBQ)	19.00	
ABRAHM MADARIAGA MAZÓN	Profesor invitado (Externo)	9.00	
NATHALY VASQUEZ MARTÍNEZ	Profesor invitado (Externo)	8.00	
		64/64	

Introducción

Las proteínas son las macromoléculas biológicas con mayor diversidad funcional en la naturaleza y su función está ligada a su secuencia de aminoácidos. La secuencia determina su plegamiento (1,2,3) y su interacción con los demás componentes que se encuentran en su ambiente natural, a los que llamamos ligandos. La información de secuencia de las proteínas naturales es abundante y muy superior a la fracción de estructuras tridimensionales resueltas. Así, los métodos de predicción resultan una herramienta necesaria y con los recientes éxitos de la inteligencia artificial en la resolución de este problema(3,4,5,6) el grado de confiabilidad es bastante bueno (4,5,6), en la mayoría de los casos(4,6,7,8). Hoy por hoy, los métodos de obtención, validación, análisis y exploración de las estructuras predichas son aplicables a muchos proyectos de investigación que van desde la ciencia básica(9,10,11), la búsqueda y el diseño de fármacos (12,13,14), y la ingeniería de proteínas (15,16,17).

* ver referencias al final

Objetivos

El presente curso pretende formar a los alumnos en las aplicaciones de la predicción de la estructura tridimensional de las proteínas, la interacción de estas macromoléculas con diversos ligandos de interés biológico y/o farmacológico y a la simulación *in silico* de sistemas macromoleculares, acercándolos en forma práctica a las herramientas actuales.

En este curso se abordan de manera teórico-práctica métodos actuales de modelado de proteínas *in silico*, la evaluación de su calidad, el acoplamiento molecular, las simulaciones de dinámica molecular, el análisis de las trayectorias, la predicción de ensamblajes conformacionales y los cálculos de estructura electrónica en sistemas macromoleculares. Todos estos temas se complementan con ejemplos aplicados inspirados en casos publicados por los profesores participantes.

Temario

Temario:

UNIDAD I. Interacción con el sistema operativo y visualización molecular

Fundamentos. Introducción al ambiente UNIX.

1. Bases mínimas de Jupiter Notebooks y Google Colab.
2. Sistema operativo UNIX.
3. Operaciones básicas del shell UNIX: Ficheros, Carpetas, Permisos,
4. Control de procesos y monitoreo de aplicaciones en ejecución.
5. Conexión y ejecución en servidores remotos.

Bases de datos de información molecular y visualización molecular

1. Bases de datos e información molecular (secuencia y estructura)
2. Herramientas de búsqueda y recuperación.
3. Visualización de macromoléculas en PyMOL, Chimera y VMD
4. Visualización molecular en Jupyter notebooks, bajo el ambiente GOOGLE's collaborative.

UNIDAD II. *Inteligencia Artificial y Predicción de la estructura de proteínas.*

1. Bases de la inteligencia artificial
2. El problema de plegamiento y la información evolutiva en los alineamientos de secuencia
3. La aproximación de AlphaFold al problema de plegamiento
4. Predicción de estructuras con AlphaFold 2.0 y RoseTTA fold en Colabfold
5. Predicción de modificaciones postraduccionales y complejos proteína-proteína, proteína-nucléico en AlphaFold server

6. Índice de confianza de AlphaFold (PAE vs. pLDDT).

UNIDAD III. Acoplamiento y reconocimiento molecular.

Acoplamiento Molecular y rastreo virtual

1. "Screening" virtual con GPUs
2. Refinación de modelos para acoplamiento moleculares
3. Acoplamiento molecular con gina en Colab's Notebooks

Cálculo de energía y propiedades en macromoléculas con mecánica cuántica.

1. Fundamentos de los cálculos de energía mediante métodos de la Química Cuántica Computacional.
2. Cálculos de la energía con Métodos Semiempíricos (PM7-LMO/MOPAC)
3. Visualización de la distribución electrónica de sistemas macromoleculares con JMOL.
4. Estimación de la energía de unión de ligandos a con PM7-LMO.

UNIDAD V.

Simulaciones de Dinámica Molecular (MD) Aproximación a la MD con física clásica.

1. Fundamentos de la Dinámica Molecular de Biomoléculas.
2. Campos de fuerza disponibles.
3. Uso de AMBER y AMBERtools
4. Parametrización de nuevas moléculas.
5. Ejercicios de simulación empleando AMBER.

Análisis de trayectorias de dinámica molecular

1. Bases mínimas de programación python para el análisis de trayectorias.
2. Análisis de diferentes parámetros a lo largo de la trayectoria (Energía, Temperatura, RMSD, Radio de giro, etc)
3. Búsqueda de contactos
4. Uso de herramientas modernas para el análisis de las trayectorias.
5. Análisis de componentes principales del ensamble.
6. Mapas de correlación dinámica de los movimientos (DCCM).
7. Simulaciones en Google Colab notebooks
8. Generación de ensambles conformacionales con BioEmu

Bibliografía

1. Faver JC, Benson ML, He X, Roberts BP, Wang B, Marshall MS, Sherrill CD, & Merz KM Jr. (2011) The Energy Computation Paradox and ab initio Protein Folding. PLoS ONE 6(4):e18868., DOI: 10.1371/journal.pone.0018868
2. James LC & Tawfik DS (2003) Conformational diversity and protein evolution a 60-year-old hypothesis revisited. Trends in Biochemical Sciences 28(7):361 - 368, DOI: 10.1016/S0968-0004(03)00135-X
3. Saibil HR & Orlova EV (2002) Challenges at the frontiers of structural biology. Nature Structural Biology 9:414 EP -, DOI: 10.1038/nsb0602-414
4. Jumper J, Evans R, Pritzel A, Green T, Figurnov M, Ronneberger O, Tunyasuvunakool K, Bates R, Židek A, Potapenko A, Bridgland A, Meyer C, Kohl SAA, Ballard AJ, Cowie A, Romera-Paredes B, Nikolov S, Jain R, Adler J, Back T, Petersen S, Reiman D, Clancy E, Zielinski M, Steinegger M, Pacholska M, Berghammer T, Bodenstein S, Silver D, Vinyals O, Senior AW, Kavukcuoglu K, Kohli P, & Hassabis D (2021) Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold. Nature : DOI: 10.1038/s41586-021-03819-2
5. Abramson, J., Adler, J., Dunger, J., Evans, R., Green, T., Pritzel, A., Ronneberger, O., Willmore, L., Ballard, A. J., Bambrick, J., Bodenstein, S. W., Evans, D. A., Hung, C.-C., O'Neill, M., Reiman, D., Tunyasuvunakool, K., Wu, Z., Žemgulytė, A., Arvaniti, E., Beattie, C., Bertolli, O., Bridgland, A., Cherepanov, A., Congreve, M., Cowen-Rivers, A. I., Cowie, A., Figurnov, M., Fuchs, F. B., Gladman, H., Jain, R., Khan, Y. A., Low, C. M. R., Perlin, K., Potapenko, A., Savy, P., Singh, S., Stecula, A., Thillaisundaram, A., Tong, C., Yakneen, S., Zhong, E. D., Zielinski, M., Židek, A., Bapst, V., Kohli, P., Jaderberg, M., Hassabis, D., and Jumper, J. M. (2024) Accurate structure prediction of biomolecular interactions with AlphaFold 3. Nature 630(8016):493-500 DOI: 10.1038/s41586-024-07487-w
6. Baek M, DiMaio F, Anishchenko I, Dauparas J, Ovchinnikov S, Lee GR, Wang J, Cong Q, Kinch LN, Schaeffer RD, Millán C, Park H, Adams C, Glassman CR, DeGiovanni A, Pereira JH, Rodrigues AV, van Dijk AA, Ebrecht AC, Opperman DJ, Sagmeister T, Buhlheller C, Pavkov-Keller T, Rathinaswamy MK, Dalwadi U, Yip CK, Burke JE, Garcia KC, Grishin NV, Adams PD, Read RJ, & Baker D (2021) Accurate prediction of protein structures and interactions using a three-track neural network. Science, prerelease DOI: 10.1126/science.abj8754
7. Martínez-Castilla LP & Rodríguez-Sotres R (2010) A score of the ability of a three-dimensional protein model to retrieve its own sequence as a quantitative measure of its quality and appropriateness. PLoS One 5(9):e12483, DOI: 10.1371/journal.pone.0012483
8. Varadi, M., Anyango, S., Deshpande, M., Nair, S., Natassia, C., Yordanova, G., Yuan, D., Stroe, O., Wood, G., Laydon, A., Židek, A., Green, T., Tunyasuvunakool, K., Petersen, S., Jumper, J., Clancy, E., Green, R., Vora, A., Lutfi, M., Figurnov, M., Cowie, A., Hobbs, N., Kohli, P., Kleywegt, G., Birney, E., Hassabis, D., and Velankar, S. AlphaFold Protein Structure Database: massively expanding the structural coverage of protein-sequence space with high-accuracy models. Nucleic Acids Res 50(D1):D439-D444 (2022) DOI: 10.1093/nar/gkab1061.
9. Trejo-Fregoso, R., Rodríguez, I., Ávila, A., Juárez-Díaz, J. A., Rodríguez-Sotres, R., Martínez-Barajas, E., and Coello, P. Phosphorylation of S11 in PHR1 negatively controls its transcriptional activity. Physiologia Plantarum 174(6):e13831 (2022) DOI: 10.1111/ppl.13831
10. Flores-León, C. D., Colorado-Pablo, L. F., Santos-Contreras, M., & Aguayo-Ortiz, R.* (2023). Determination of nucleoside DOT1L inhibitors' residence times by ?RAMD simulations. Frontiers in Drug Discovery, 2.DOI:10.3389/fddsv.2022.1083198
11. Flores-León, C. D., Domínguez, L., & Aguayo-Ortiz, R.* (2022). Molecular basis of Toxoplasma gondii oryzalin resistance from a novel ?-tubulin binding site model. Archives of Biochemistry and Biophysics, 730, 109398.
- Carrillo-Campos J, Riveros-Rosas H, Rodríguez-Sotres R, & Muñoz-Clares RA (2018) Bona fide choline monooxygenases evolved in Amaranthaceae plants from oxygenases of unknown function: Evidence from phylogenetics, homology modeling and docking studies. PLOS ONE 13(9):1-23, DOI: 10.1371/journal.pone.0204711
12. Coronell-Tovar, A., Cortés-Benítez, F., and González-Andrade, M. (2023) The importance of including the C-terminal domain of PTP1B1-400 to identify potential antidiabetic inhibitors. J Enzyme Inhib Med Chem 38(1):2170369, DOI: 10.1080/14756366.2023.2170369
13. González-Andrade M, Rodríguez-Sotres R, Madariaga-Mazón A, Rivera-Chávez J, Mata R, Sosa-Peinado A, del Pozo-Yauner L, & Arias-Olguín II (2016) Insights into molecular interactions between CaM and its inhibitors from molecular dynamics simulations and experimental data. Journal of Biomolecular Structure and Dynamics 34(1):78-91., DOI: 10.1080/07391102.2015.1022225
14. Rosas-Jimenez, J. G., García-Revilla, M. A., Madariaga-Mazon, A., and Martinez-Mayorga, K. Predictive Global Models of Cruzain Inhibitors with Large Chemical Coverage. ACS Omega 6(10):6722–6735 (2021) DOI: 10.1021/acsomega.0c05645.
15. Vásquez-Boehm, L. X., Velázquez-López, I., Mata, R., Sosa-Peinado, A., Cano-Sánchez, P., and González-Andrade, M. Application of a Fluorescent Biosensor in Determining the Binding of 5-HT to Calmodulin. Chemosensors 9(9):(2021) DOI: 10.3390/chemosensors9090250.
16. Banda-Vázquez, J., Shanmugaratnam, S., Rodríguez-Sotres, R., Torres-Larios, A., Höcker, B., and Sosa-Peinado, A. Redesign of LAOBP to bind novel l-amino acid ligands. Protein Science 27(5):957-968 (2018) DOI: 10.1002/pro.3403.
17. Castro-Rodríguez, J. A., Rodríguez-Sotres, R., and Farrés, A. (2023) Determinants for an Efficient Enzymatic Catalysis in Poly(Ethylene Terephthalate) Degradation. Catalysts 13(3):591,24 pp. DOI: 10.3390/catal13030591