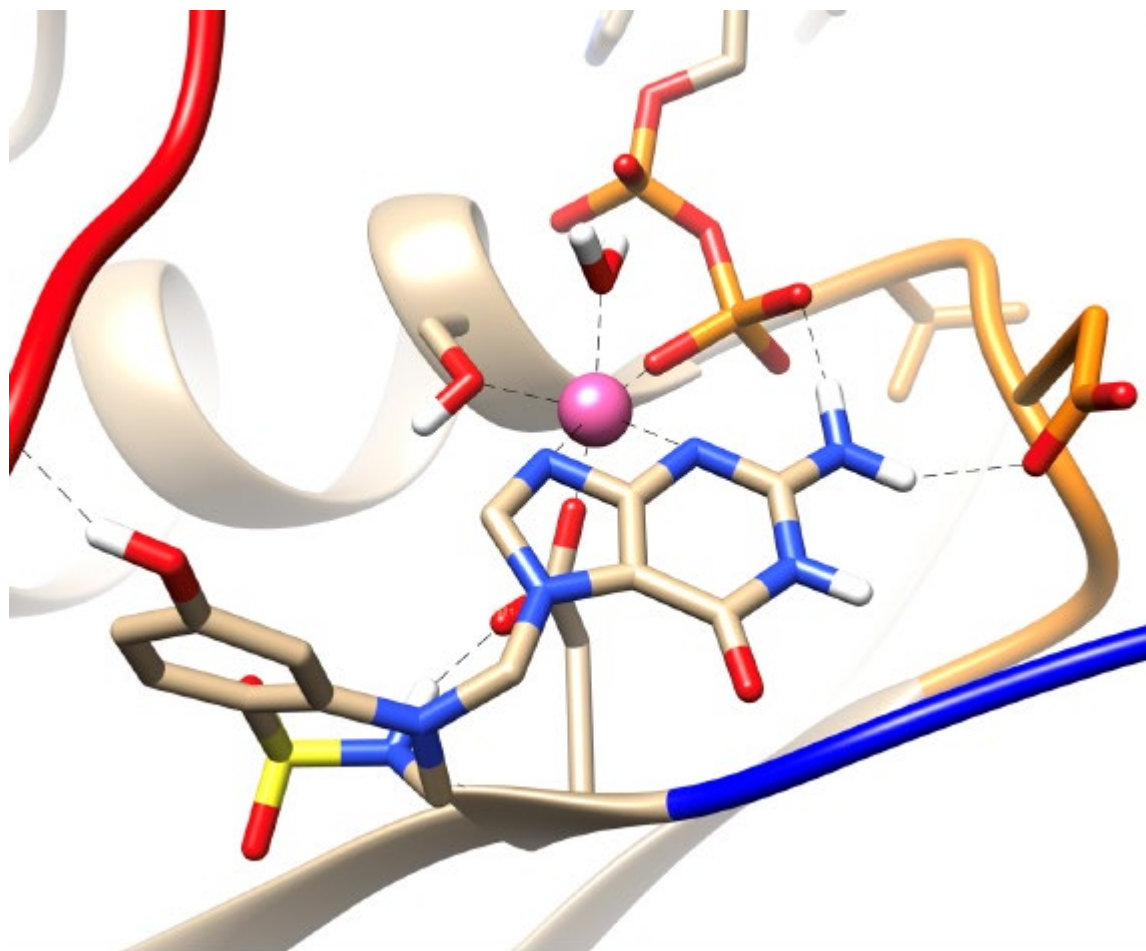


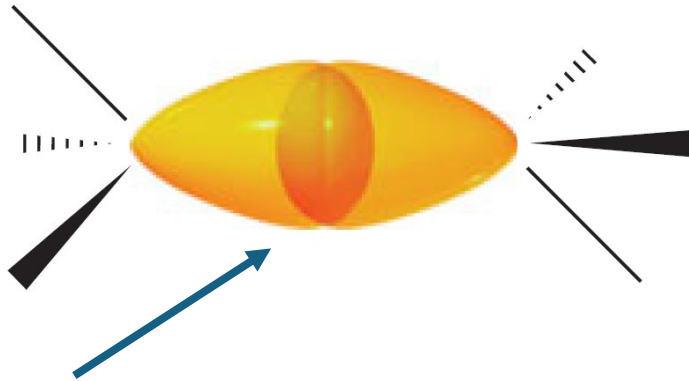
Temas selectos de farmacología teoría Clave 2141111, Grupo CM-01 CBI



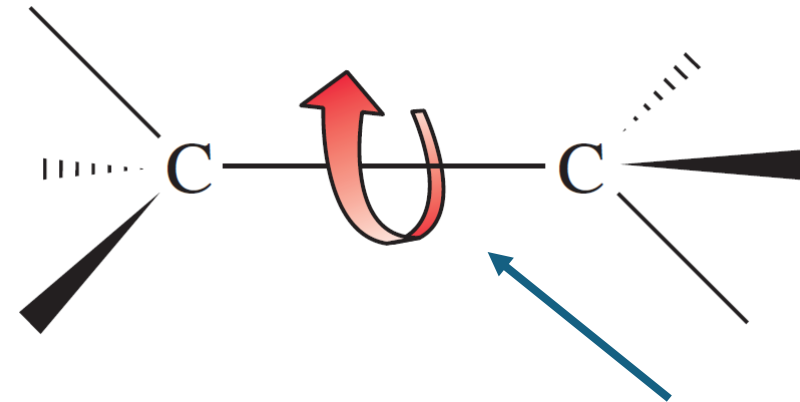
Dr. Yoarhy A. Amador Sánchez
yoarhy@xanum.uam.mx

Dinámica molecular
en el diseño de
fármacos

La dinámica molecular



Orbitales con simetría sp^3



Enlace sencillo

Un enlace sencillo carbono-carbono se forma por la superposición de orbitales sp^3 con simetría cilíndrica; por ello, la rotación alrededor del enlace puede ocurrir sin que cambie el grado de superposición orbital.

CÓMO DIBUJAR UNA PROYECCIÓN DE NEWMAN

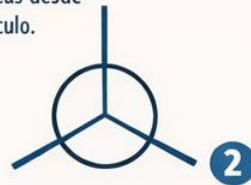
PASO 1: DIBUJAR UN CÍRCULO

Dibuja un círculo.
 Esto representará el átomo trasero.



PASO 2: LÍNEAS DEL ÁTOMO FRONTAL

Agrega tres líneas desde el centro del círculo.



PASO 3: LÍNEA DEL ÁTOMO FRONTAL

Dibuja una línea detrás del círculo.



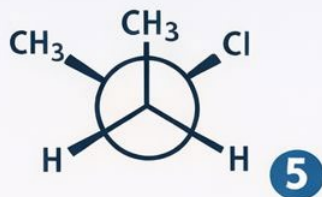
PASO 4: ENLACES DEL ÁTOMO TRASERO

Añade tres líneas detrás de la línea frontal.



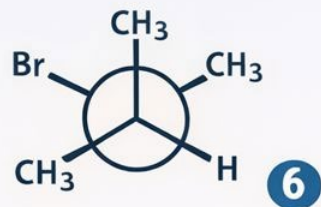
PASO 5: AÑADIR SUSTITUYENTES

Coloca los grupos sustituyentes en los extremos de las líneas, tanto adelante como atrás.

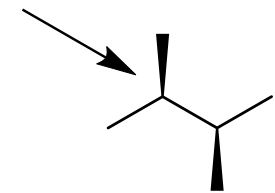
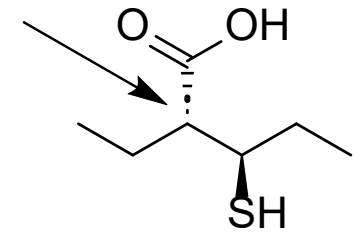
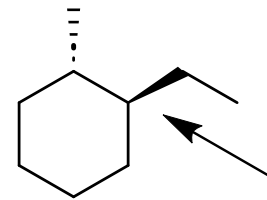
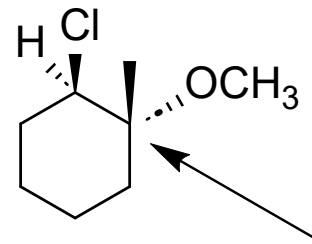


RESULTADO FINAL:

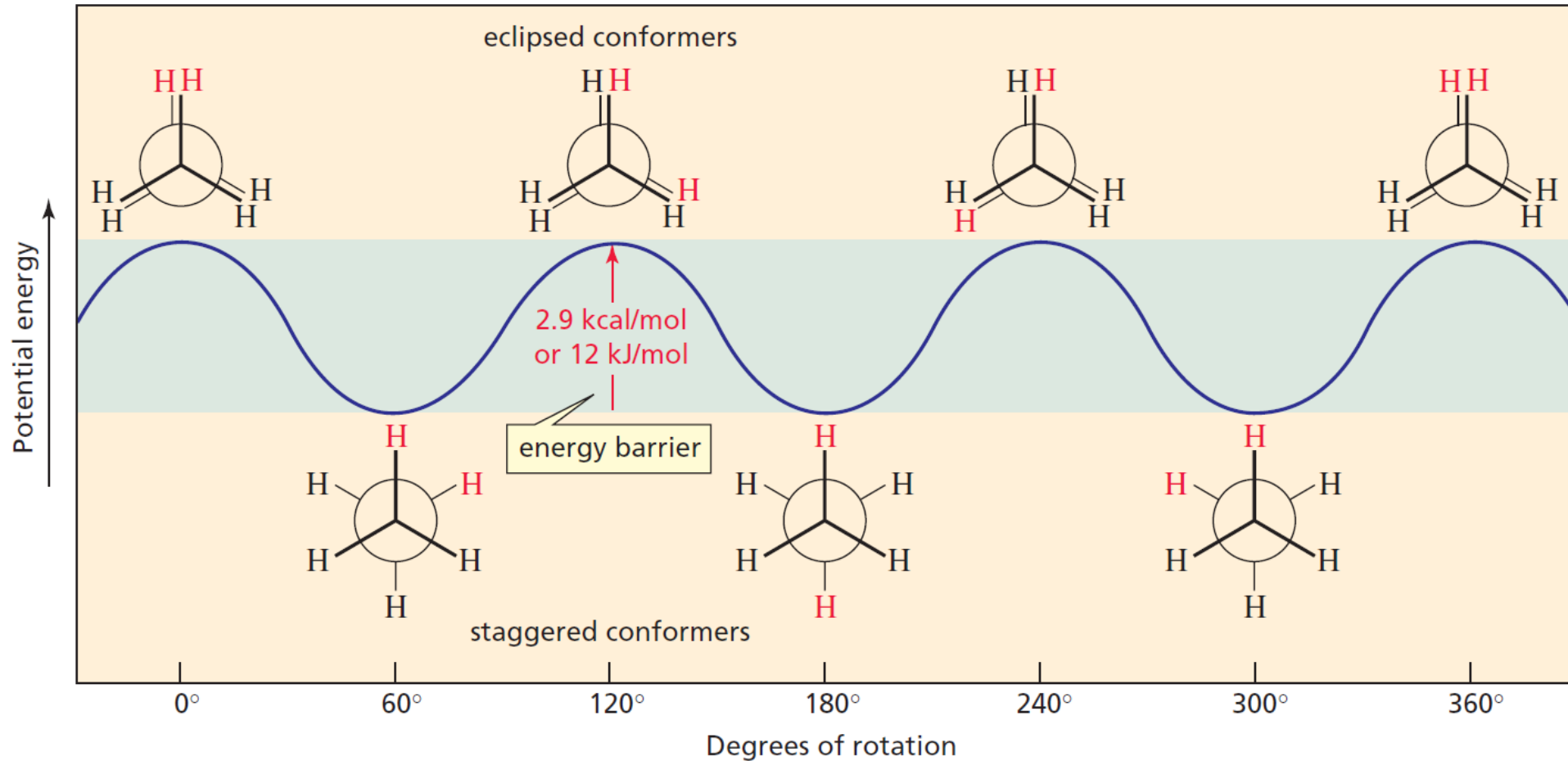
¡Listo! Así se verá tu proyección de Newman.

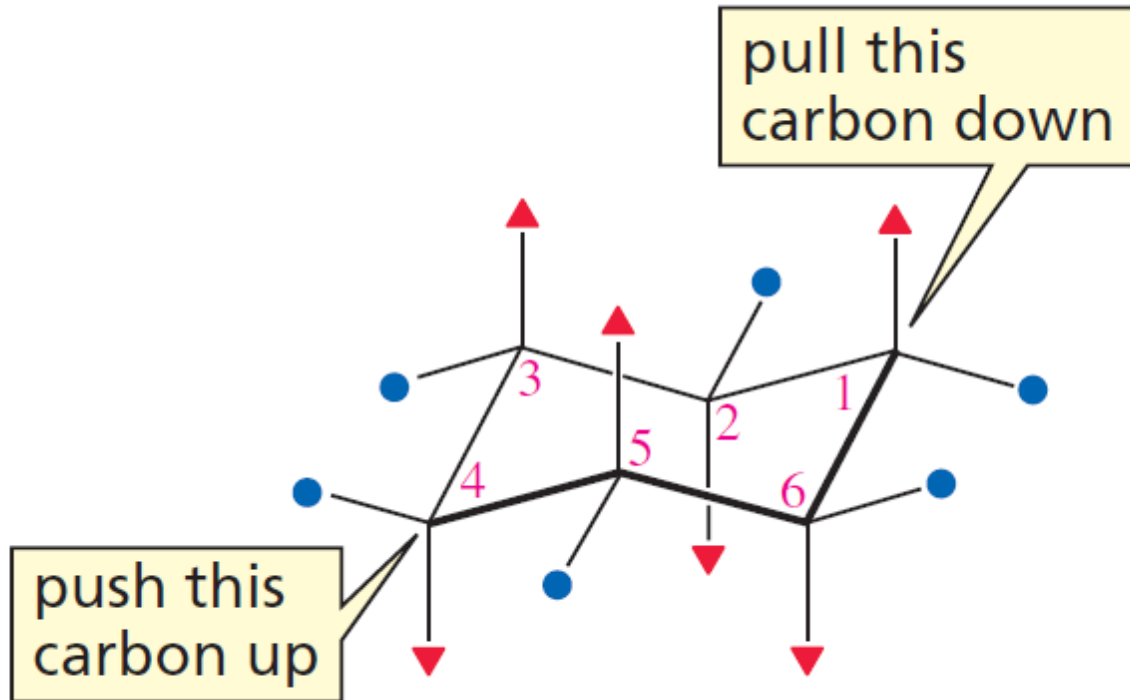


Dibuja las proyecciones de Newman

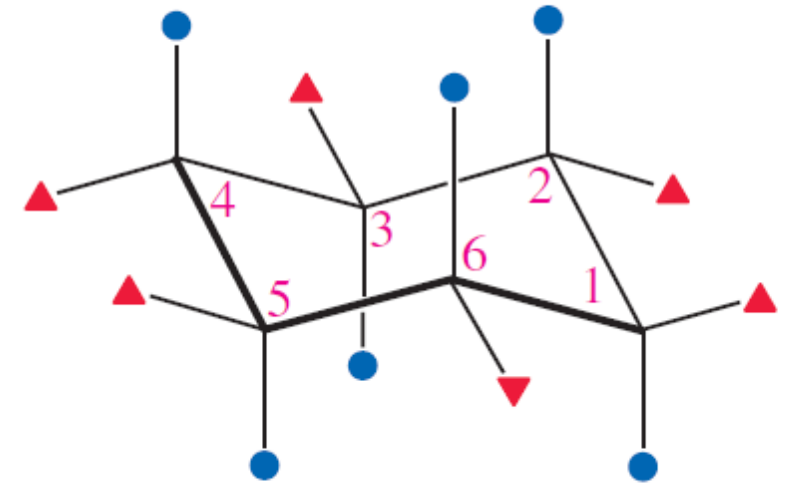


La dinámica molecular

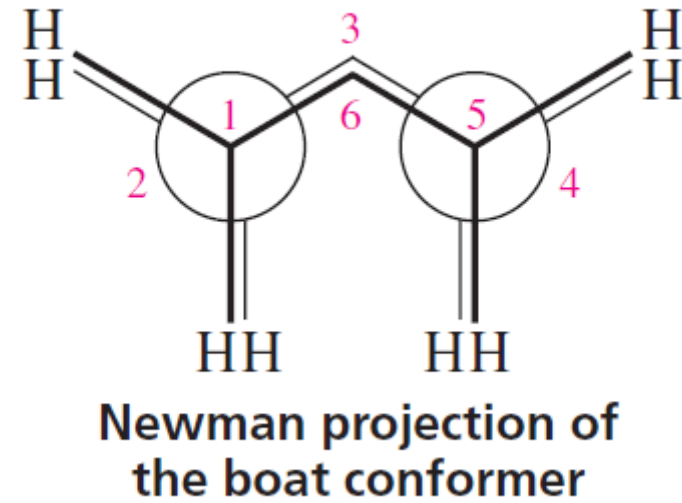
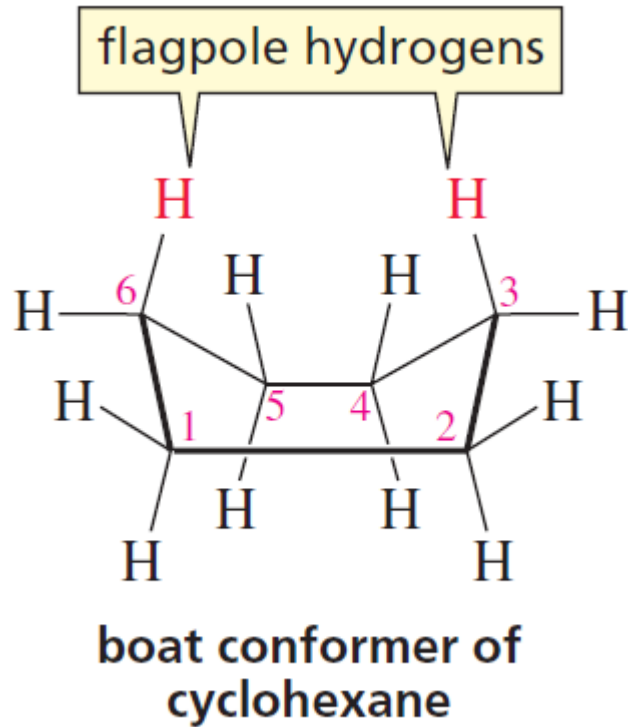




ring flip



Dinámica del ciclohexano

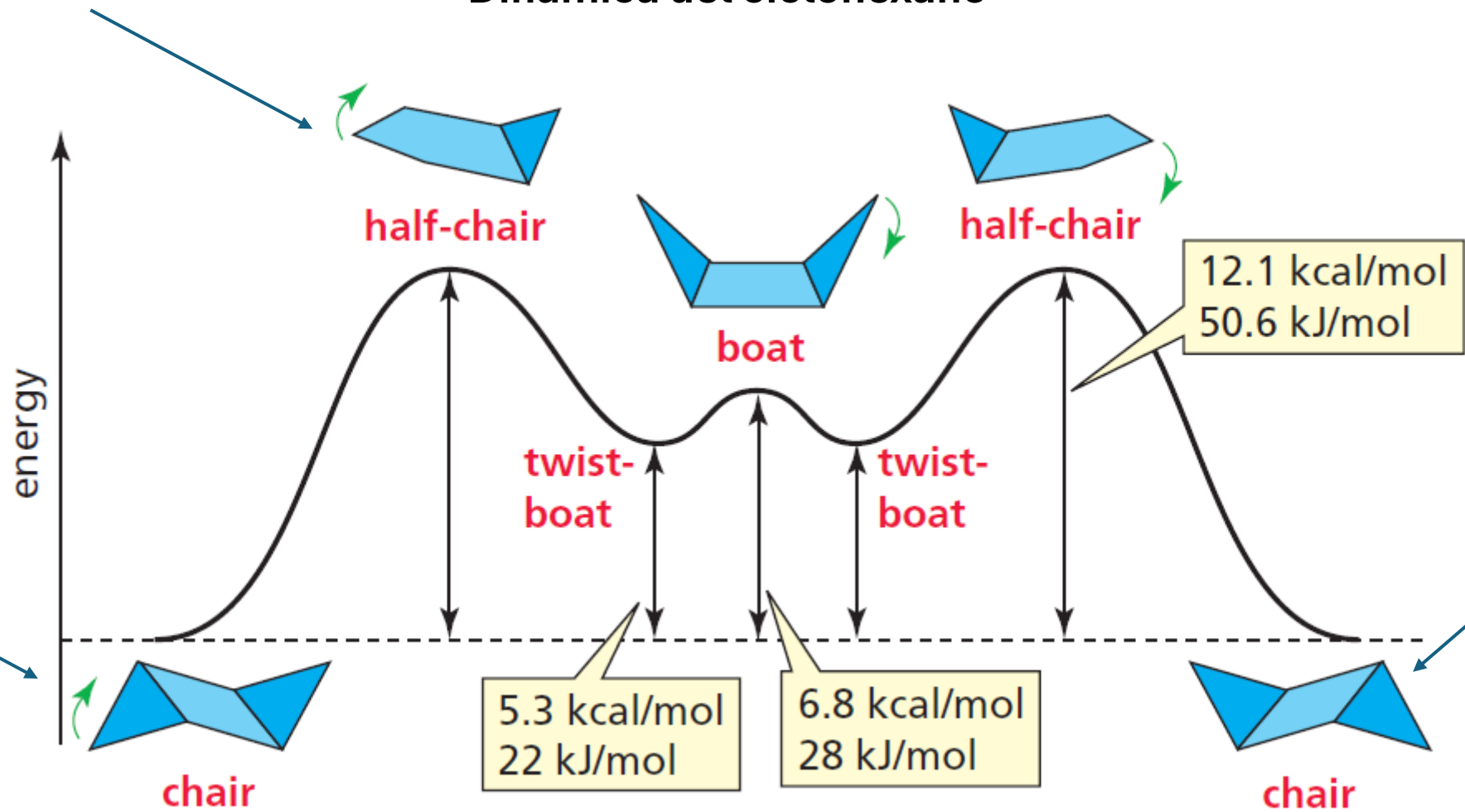


Menos estables

Dinámica del ciclohexano

Más estable

Más estable



La dinámica molecular en el Diseño de Fármacos

La dinámica molecular es una técnica de simulación computacional que se usa para estudiar cómo se mueven átomos y moléculas en el tiempo. Básicamente, imitamos el comportamiento real de la materia usando las leyes de la física, sobre todo la mecánica clásica.



Segunda ley de Newton

$$F = ma$$

Para cada átomo:

- F: fuerza que siente (proviene de otras partículas)
- m: masa del átomo
- a: aceleración

Con esto calculamos velocidades y posiciones paso a paso en el tiempo.

La dinámica molecular en el Diseño de Fármacos

¿De dónde salen las fuerzas?

Las fuerzas se calculan a partir de un campo de fuerza (force field), que es un conjunto de ecuaciones que describen:

Interacciones enlazadas

- Enlaces (como resortes)
- Ángulos
- Dihedros (rotaciones)

Interacciones no enlazadas

- Van der Waals
- Interacciones electrostáticas (cargas)

AMBER
CHARMM
OPLS

$$F = ma$$

- **AMBER** = biomoléculas (proteínas, ADN, fármacos)
- **CHARMM** = sistemas biológicos complejos
- **OPLS** = moléculas pequeñas y orgánicas



La dinámica molecular en el Diseño de Fármacos

AMBER

Es un campo de fuerza usado en dinámica molecular, especialmente para proteínas, ácidos nucleicos y fármacos. Describe cómo se mueven e interactúan los átomos usando ecuaciones físicas. Se utiliza en **bioquímica y diseño de fármacos**.

OPLS

Es un campo de fuerza enfocado en moléculas pequeñas y compuestos orgánicos. Describe muy bien interacciones típicas de fármacos y solventes. Se utiliza en **química medicinal y docking combinado con dinámica molecular**.

CHARMM

Es un campo de fuerza y también un programa de simulación. Está optimizado para proteínas, lípidos, membranas y sistemas biológicos grandes. Muy común en estudios de **membranas y complejos proteína-ligando**.



La dinámica molecular en el Diseño de Fármacos

El tiempo en una simulación

El tiempo se divide en pasos muy pequeños (femtosegundos, 10^{-15} s). Una simulación típica puede llegar a nanosegundos o microsegundos

En cada paso:

- Se calculan fuerzas
- Se actualizan velocidades
- Se actualizan posiciones

Esto se hace con algoritmos como Verlet o Velocity-Verlet.

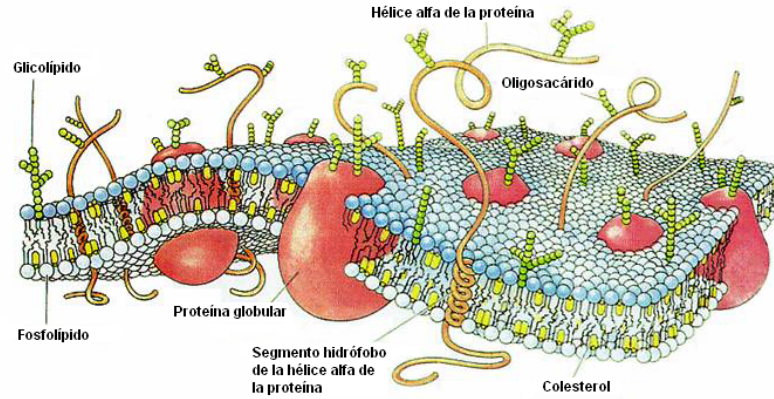
Condiciones del sistema (ensambles)

En DM se controla el entorno usando ensambles termodinámicos:

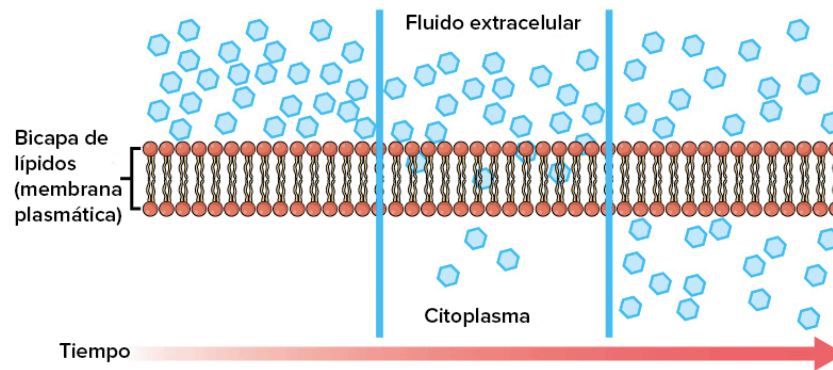
- NVE: energía constante
- NVT: temperatura constante
- NPT: presión y temperatura constantes

Se usan termostatos y barostatos para mantener estas condiciones.

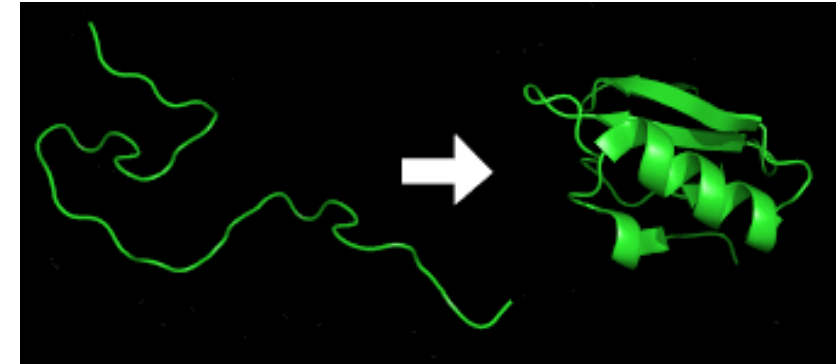
¿Qué se puede estudiar con dinámica molecular?



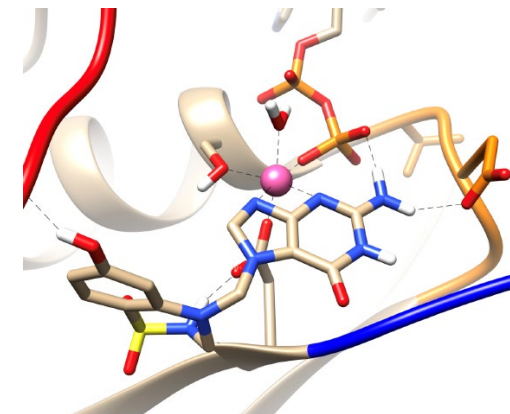
Membranas celulares



Difusión de moléculas



Plegamiento de proteínas



Interacción fármaco-diana



Docking de fragmentos pequeños

- Preparar el blanco
- Preparar el ligante
- Minimización de energía (estructuras más estables)
- Cálculo de afinidad de unión (ΔG)
- Análisis de resultados



¿Presenta buena afinidad?

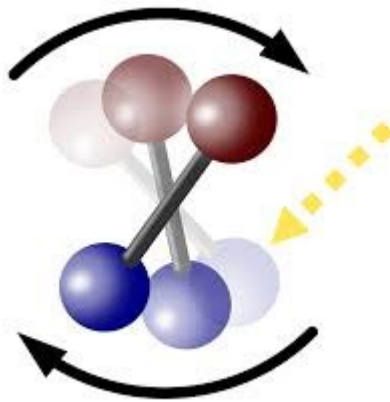
Dinámica Molecular

- Preparar la estructura
- Elegir campo de fuerza (depende de la molécula)
- Minimización de energía (estructuras más estables)
- Equilibración
- Producción (simulación real)
- Análisis de resultados

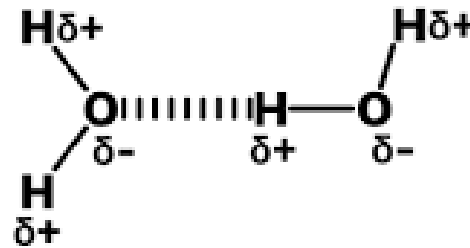
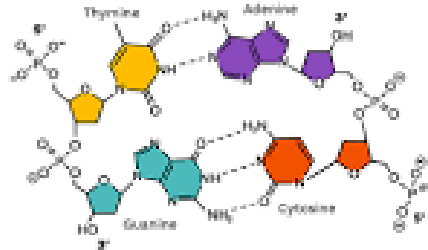
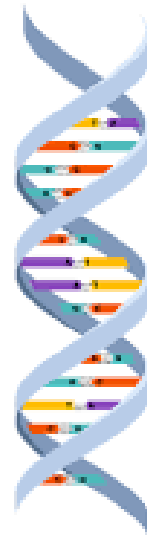


¿El ligante permanece unido al blanco a través del tiempo? ¿Existen nuevas interacciones Tomando en cuenta el movimiento?

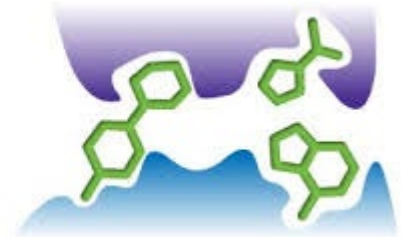
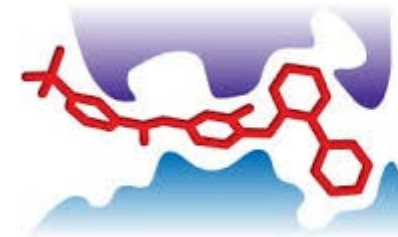
En una dinámica molecular se observan:



Fragmentos que rotan



Enlaces de hidrógeno transitorios



Cooperación entre fragmentos



¿Los complejos proteína–ligando son estables en el tiempo?

[10.3390/computation12010018](https://doi.org/10.3390/computation12010018)

Computer Aided Structure-Based Drug Design of Novel SARS-CoV-2 Main Protease Inhibitors: Molecular Docking and Molecular Dynamics Study

Dmitry S. Kolybalov^{1,2,*}, Evgenii D. Kadtsyn^{1,3} and Sergey G. Arkhipov^{1,2}

¹ SRF “SKIF”, 630559 Koltsovo, Russia

² Scientific Educational Center “Institute of Chemical Technology”, Novosibirsk State University, 630090 Novosibirsk, Russia

³ Voevodsky Institute of Chemical Kinetics and Combustion, 630090 Novosibirsk, Russia

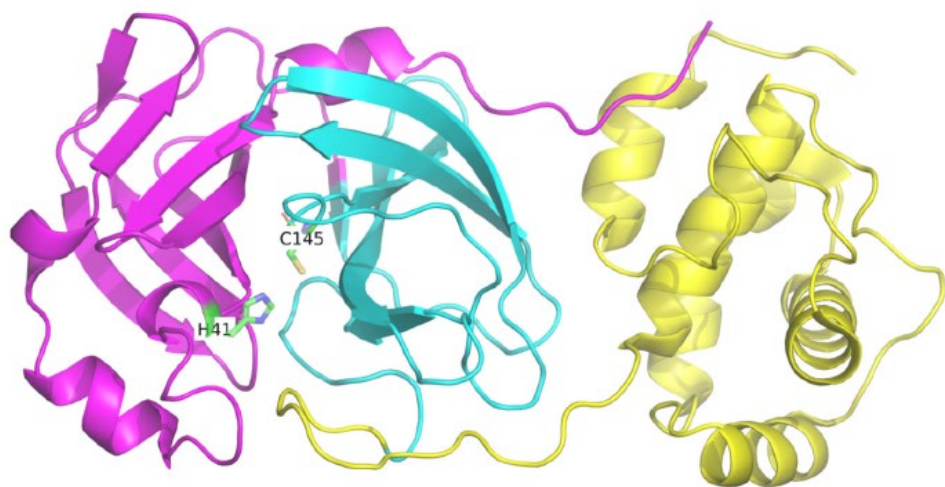
* Author to whom correspondence should be addressed.

Computation **2024**, *12*(1), 18; <https://doi.org/10.3390/computation12010018>

This article belongs to the Special Issue *10th Anniversary of Computation—Computational Biology*

¿Los complejos proteína–ligando son estables en el tiempo?

Proteínas estudiadas en el docking:
 S-protein, RdRp y **Mpro**



M^{pro}: clave en la replicación del virus, y su inhibición ayuda a suprimir la propagación de la enfermedad. **PDB: 7NG6**

Abbreviation	Structure	Binding Groups	Amino Acids Residue
L ¹		5-(1H-imidazol-5-yl) (blue) 2-(1H-imidazol-5-yl) (red)	Ser144, His163 Gln189
L ²		imidazolyl ring carboxyl group	His41, His164 Met165
L ³		main OH-containing group with CO short OH-containing group without CO camphoryl group	Glu166, Met165 His163 located in S2 groove
L ⁴		triazolyl rings in ortho-position	His41
		triazolyl ring in para-position	Ser144

¿Los complejos proteína–ligando son estables en el tiempo?

System	RMSD, nm		RMSE, nm	R _g , nm	SASA, nm ²		H-Bonds Number	
	Protein	Ligand			Protein	Burried *	Intra-Protein	Ligand-Protein
Unliganded M ^{PRO}	0.201	-	0.109	2.58	261.49	-	452.8	-
M ^{PRO} + L ¹	0.211	0.130	0.107	2.59	263.64	6.66	425.5	4.3
M ^{PRO} + L ²	0.180	0.181	0.100	2.59	262.58	6.97	430.7	2.3
M ^{PRO} + L ³	0.188	0.167	0.096	2.59	262.03	6.93	424.6	2.4
M ^{PRO} + L ⁴	0.161	0.115	0.088	2.59	264.03	7.53	433.1	3.2

$$* \text{SASA}_{\text{buried}} = \text{SASA}_{\text{protein}} + \text{SASA}_{\text{ligand}} - \text{SASA}_{\text{complex}}$$

RMSD (Root Mean Square Deviation)

Desviación cuadrática media: Mide cuánto cambia la estructura global de la proteína o del ligando respecto a la estructura inicial.

RMSD bajo y estable = **complejo estable**

RMSD alto o muy variable = **complejo inestable**

RMSD (nm) Significado

< 0.20 Estable

0.20 – 0.30 Aceptable

> 0.30 Inestable

¿Los complejos proteína–ligando son estables en el tiempo?

System	RMSD, nm		RMSE, nm	R _g , nm	SASA, nm ²		H-Bonds Number	
	Protein	Ligand			Protein	Buried *	Intra-Protein	Ligand-Protein
Unliganded M ^{PRO}	0.201	-	0.109	2.58	261.49	-	452.8	-
M ^{PRO} + L ¹	0.211	0.130	0.107	2.59	263.64	6.66	425.5	4.3
M ^{PRO} + L ²	0.180	0.181	0.100	2.59	262.58	6.97	430.7	2.3
M ^{PRO} + L ³	0.188	0.167	0.096	2.59	262.03	6.93	424.6	2.4
M ^{PRO} + L ⁴	0.161	0.115	0.088	2.59	264.03	7.53	433.1	3.2

$$* \text{SASA}_{\text{buried}} = \text{SASA}_{\text{protein}} + \text{SASA}_{\text{ligand}} - \text{SASA}_{\text{complex}}$$

RMSF (Root Mean Square Fluctuation)

Fluctuación cuadrática media: mide cuánto se mueve cada aminoácido de la proteína durante la simulación.

RMSF **bajo** = residuo **estable y rígido**
 RMSF **alto** = residuo **flexible**

RMSF (nm)

< 0.10

0.10 – 0.20

> 0.30

Significado

Residuo rígido / estable

Flexibilidad normal

Región muy flexible

Radio de giro (R_g) – ¿La proteína se abre o se colapsa?

System	RMSD, nm		RMSE, nm	R_g , nm	SASA, nm ²		H-Bonds Number	
	Protein	Ligand			Protein	Buried *	Intra-Protein	Ligand-Protein
Unliganded M ^{PRO}	0.201	-	0.109	2.58	261.49	-	452.8	-
M ^{PRO} + L ¹	0.211	0.130	0.107	2.59	263.64	6.66	425.5	4.3
M ^{PRO} + L ²	0.180	0.181	0.100	2.59	262.58	6.97	430.7	2.3
M ^{PRO} + L ³	0.188	0.167	0.096	2.59	262.03	6.93	424.6	2.4
M ^{PRO} + L ⁴	0.161	0.115	0.088	2.59	264.03	7.53	433.1	3.2

$$* \text{SASA}_{\text{buried}} = \text{SASA}_{\text{protein}} + \text{SASA}_{\text{ligand}} - \text{SASA}_{\text{complex}}$$

Qué mide R_g

Tamaño y **compactación global** de la proteína:

El R_g es prácticamente **idéntico**:

- Entre proteína libre y complejos
- Durante toda la simulación (100 ns)

Interpretación: La proteína no cambia de forma No hay plegamiento ni desnaturalización

R_g constante en el tiempo = estable
 Cambios grandes (>0.1–0.2 nm) = cambio estructural

¿Qué información da el radio de giro?

La proteína no cambia de forma
No hay plegamiento ni desnaturalización

SASA (superficie accesible al solvente)

System	RMSD, nm		RMSE, nm	R _g , nm	SASA, nm ²		H-Bonds Number	
	Protein	Ligand			Protein	Buried *	Intra-Protein	Ligand-Protein
Unliganded M ^{PRO}	0.201	-	0.109	2.58	261.49	-	452.8	-
M ^{PRO} + L ¹	0.211	0.130	0.107	2.59	263.64	6.66	425.5	4.3
M ^{PRO} + L ²	0.180	0.181	0.100	2.59	262.58	6.97	430.7	2.3
M ^{PRO} + L ³	0.188	0.167	0.096	2.59	262.03	6.93	424.6	2.4
M ^{PRO} + L ⁴	0.161	0.115	0.088	2.59	264.03	7.53	433.1	3.2

$$* \text{SASA}_{\text{buried}} = \text{SASA}_{\text{protein}} + \text{SASA}_{\text{ligand}} - \text{SASA}_{\text{complex}}$$

Cuánta superficie del ligando queda oculta dentro de la proteína

Mide la superficie del ligando que queda oculta dentro del sitio activo de la proteína.

SASA enterrada alta = ligando bien unido

SASA enterrada baja = ligando expuesto al solvente

Comportamiento

SASA estable

Cambios grandes

Interpretación

Proteína estable

Cambio conformacional

SASA (superficie accesible al solvente)

System	RMSD, nm		RMSE, nm	R _g , nm	SASA, nm ²		H-Bonds Number	
	Protein	Ligand			Protein	Buried *	Intra-Protein	Ligand-Protein
Unliganded M ^{PRO}	0.201	-	0.109	2.58	261.49	-	452.8	-
M ^{PRO} + L ¹	0.211	0.130	0.107	2.59	263.64	6.66	425.5	4.3
M ^{PRO} + L ²	0.180	0.181	0.100	2.59	262.58	6.97	430.7	2.3
M ^{PRO} + L ³	0.188	0.167	0.096	2.59	262.03	6.93	424.6	2.4
M ^{PRO} + L ⁴	0.161	0.115	0.088	2.59	264.03	7.53	433.1	3.2

$$* \text{SASA}_{\text{buried}} = \text{SASA}_{\text{protein}} + \text{SASA}_{\text{ligand}} - \text{SASA}_{\text{complex}}$$

Valores comunes de SASA (nm²)

Proteínas pequeñas–medianas (200–350 aa)

Proteínas grandes (>500 aa)

SASA total (nm²)

Interpretación

200 – 230

Proteína muy compacta

230 – 260

Compactación normal

260 – 300

Proteína más expuesta

> 300

Posible apertura / desnaturalización

SASA (nm²)

Interpretación

400 – 600

Normal

> 700

Muy expuesta / flexible

SASA (superficie accesible al solvente)

System	RMSD, nm		RMSE, nm	R_g , nm	SASA, nm ²		H-Bonds Number	
	Protein	Ligand			Protein	Burried *	Intra-Protein	Ligand-Protein
Unliganded M ^{PRO}	0.201	-	0.109	2.58	261.49	-	452.8	-
M ^{PRO} + L ¹	0.211	0.130	0.107	2.59	263.64	6.66	425.5	4.3
M ^{PRO} + L ²	0.180	0.181	0.100	2.59	262.58	6.97	430.7	2.3
M ^{PRO} + L ³	0.188	0.167	0.096	2.59	262.03	6.93	424.6	2.4
M ^{PRO} + L ⁴	0.161	0.115	0.088	2.59	264.03	7.53	433.1	3.2

$$* \text{SASA}_{\text{buried}} = \text{SASA}_{\text{protein}} + \text{SASA}_{\text{ligand}} - \text{SASA}_{\text{complex}}$$

SASA enterrada (proteína–ligando)

Valores típicos:

SASA enterrada (nm ²)	Interpretación
< 5	Unión débil
5 – 10	Unión moderada
> 10–15	Unión fuerte
> 20	Muy buen encaje



SASA (superficie accesible al solvente)

System	RMSD, nm		RMSE, nm	R_g , nm	SASA, nm ²		H-Bonds Number	
	Protein	Ligand			Protein	Buried *	Intra-Protein	Ligand-Protein
Unliganded M ^{PRO}	0.201	-	0.109	2.58	261.49	-	452.8	-
M ^{PRO} + L ¹	0.211	0.130	0.107	2.59	263.64	6.66	425.5	4.3
M ^{PRO} + L ²	0.180	0.181	0.100	2.59	262.58	6.97	430.7	2.3
M ^{PRO} + L ³	0.188	0.167	0.096	2.59	262.03	6.93	424.6	2.4
M ^{PRO} + L ⁴	0.161	0.115	0.088	2.59	264.03	7.53	433.1	3.2

$$* \text{SASA}_{\text{buried}} = \text{SASA}_{\text{protein}} + \text{SASA}_{\text{ligand}} - \text{SASA}_{\text{complex}}$$

Enlaces de H promedio

≥ 3–5

1–2

0

Interpretación

Unión fuerte

Débil

Mala unión

Energía libre de unión (MM/PBSA)

Table 4. Mean binding free energies (kJ/mol) of ligands and their contributions *.

System	Energy Term, kJ/mol				
	E_{vdW}	E_{elec}	E_{pol}	E_{apol}	E_{tot}
L ¹	-141.203 ± 2.142	-94.304 ± 2.490	167.428 ± 2.311	-16.778 ± 0.135	-84.858 ± 2.662
L ²	-130.295 ± 2.078	-61.892 ± 3.220	143.489 ± 2.465	-17.239 ± 0.152	-65.937 ± 3.063
L ³	-125.815 ± 1.630	-37.209 ± 2.021	108.833 ± 1.962	-17.010 ± 0.158	-71.201 ± 2.110
L ⁴	-164.479 ± 1.641	-45.442 ± 1.985	134.414 ± 1.843	-18.085 ± 0.137	-93.592 ± 1.994

* Mean values were calculated over 200 configurations recorded from 50 ns to 100 ns with a step of 250 ns. A confidence interval was calculated by the standard approach for a confidence level $\alpha = 0.95$, Student's t value of 1.972 was used.

Estima qué tan favorable es la unión entre proteína y ligando.

Valores más negativos = mejor afinidad

Valores menos negativos = peor unión



Conclusiones

El docking identifica posibles modos de unión entre un ligando y una proteína, mientras que la dinámica molecular evalúa su estabilidad y comportamiento en el tiempo. El uso combinado de ambas técnicas permite obtener predicciones más realistas y confiables en el diseño de fármacos.

El docking puede generar falsos positivos debido a su carácter estático y a la simplificación del solvente y la flexibilidad proteica. La dinámica molecular permite identificar y descartar estos falsos positivos al evaluar la estabilidad real del complejo proteína–ligando en el tiempo.