

Capítulo 1

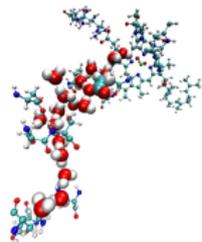
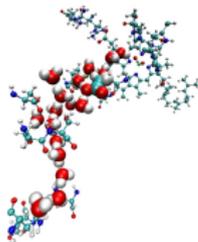
Modelos y Teorías

Caja de herramientas

Curso de Postgrado

**Curso de Simulación Molecular de Reacciones
Enzimáticas**

Marzo 2008



Contenidos

Escalas de tiempo

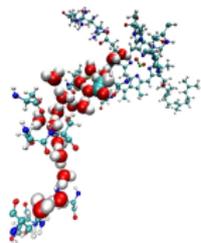
Ejemplos pequeños y
grandes

Principios y dogmas

Una teoría para cada
cosa

Estudios comparativos

Xavier Prat-Resina
xavier@chem.wisc.edu
University of Wisconsin



- 1 Escalas de tiempo
- 2 Ejemplos pequeños y grandes
- 3 Principios y dogmas
- 4 Una teoría para cada cosa
- 5 Estudios comparativos

Contenidos

Escalas de tiempo

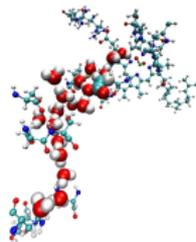
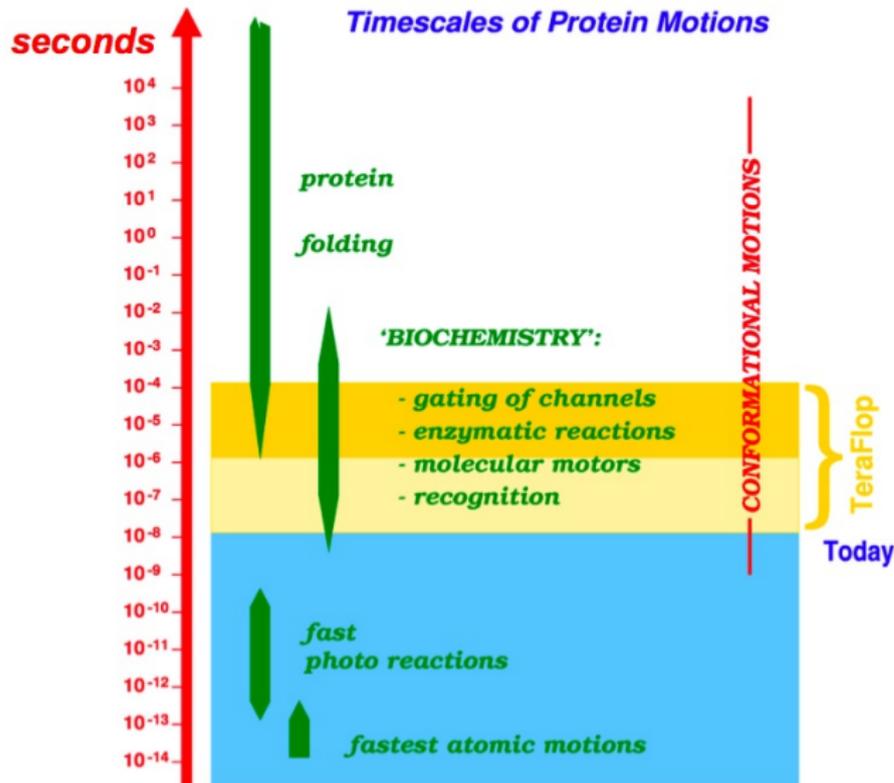
Ejemplos pequeños y grandes

Principios y dogmas

Una teoría para cada cosa

Estudios comparativos

Escalas de tiempo



Ejemplos pequeños y grandes

Principios y dogmas

Una teoría para cada cosa

Estudios comparativos

http://www.mpibpc.gwdg.de/groups/de_groot/compbio/

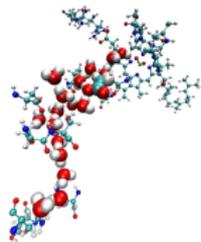
http://www.ch.embnet.org/MD_tutorial/

Ejemplos pequeños y grandes

El caso de la hemoglobina

Más pequeño de lo que parece

Si queremos estudiar los estados electrónicos del grupo hemo de la hemoglobina no hace falta incluir todos los miles de átomos de la proteína.



Contenidos

Escalas de tiempo

Ejemplos pequeños y grandes

Principios y dogmas

Una teoría para cada cosa

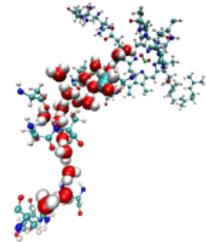
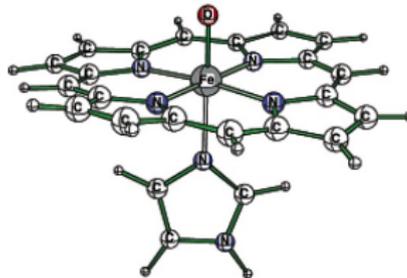
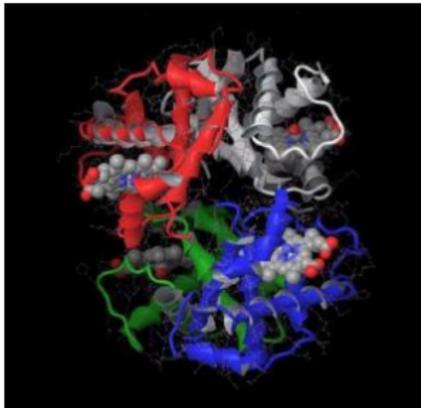
Estudios comparativos

Ejemplos pequeños y grandes

El caso de la hemoglobina

Más pequeño de lo que parece

Si queremos estudiar los estados electrónicos del grupo hemo de la hemoglobina no hace falta incluir todos los miles de átomos de la proteína.



Contenidos

Escalas de tiempo

Ejemplos pequeños y grandes

Principios y dogmas

Una teoría para cada cosa

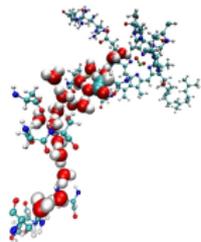
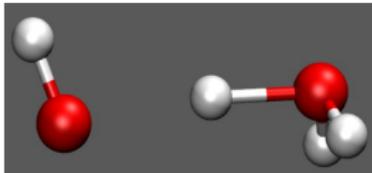
Estudios comparativos

Ejemplos pequeños y grandes

La autoionización del agua

Más grande de lo que parece

Algo aparentemente tan sencillo como la extracción de un protón de un agua a otra necesita ser simulado con más de dos esferas de solvente, potenciales QM adecuados, largas dinámicas y técnicas estadísticas sofisticadas. (El problema está todavía sin resolver)

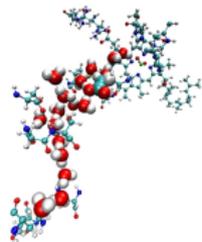


Ejemplos pequeños y grandes

La autoionización del agua

Más grande de lo que parece

Algo aparentemente tan sencillo como la extracción de un protón de un agua a otra necesita ser simulado con más de dos esferas de solvante, potenciales QM adecuados, largas dinámicas y técnicas estadísticas sofisticadas. (El problema está todavía sin resolver)



Contenidos

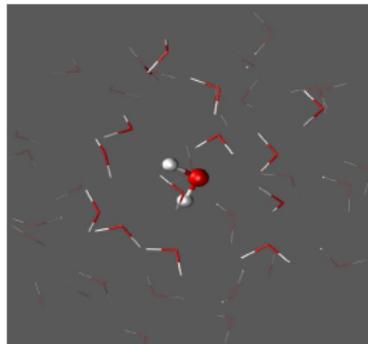
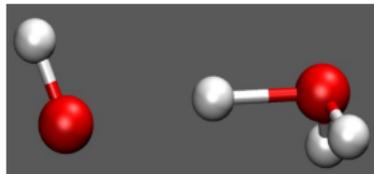
Escalas de tiempo

Ejemplos pequeños y grandes

Principios y dogmas

Una teoría para cada cosa

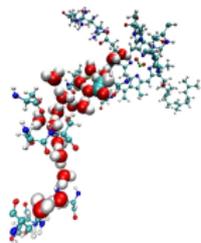
Estudios comparativos



Parrinello et al. (2001) Autoionization in liquid water. Science 291 2121-2124

Dogmas al uso

- La escala de tiempo y de espacio nos impide con los ordenadores de hoy reproducir una simulación a tiempo real los fenómenos químicos y biológicos más comunes.



Contenidos

Escalas de tiempo

Ejemplos pequeños y grandes

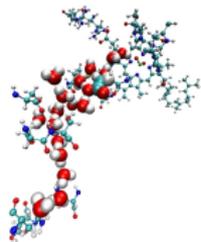
Principios y dogmas

Una teoría para cada cosa

Estudios comparativos

Dogmas al uso

- La escala de tiempo y de espacio nos impide con los ordenadores de hoy reproducir una simulación a tiempo real los fenómenos químicos y biológicos más comunes.
- No vamos a reproducir la **realidad**. Construimos modelos de esta en el ordenador.



Contenidos

Escalas de tiempo

Ejemplos pequeños y grandes

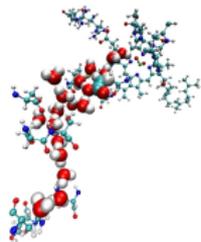
Principios y dogmas

Una teoría para cada cosa

Estudios comparativos

Dogmas al uso

- La escala de tiempo y de espacio nos impide con los ordenadores de hoy reproducir una simulación a tiempo real los fenómenos químicos y biológicos más comunes.
- No vamos a reproducir la **realidad**. Construimos modelos de esta en el ordenador.
- Un modelo será bueno o malo dependiendo de la pregunta que nos hagamos.



Contenidos

Escalas de tiempo

Ejemplos pequeños y grandes

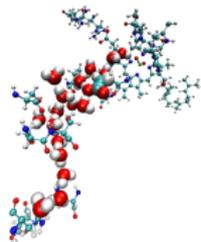
Principios y dogmas

Una teoría para cada cosa

Estudios comparativos

Dogmas al uso

- La escala de tiempo y de espacio nos impide con los ordenadores de hoy reproducir una simulación a tiempo real los fenómenos químicos y biológicos más comunes.
- No vamos a reproducir la **realidad**. Construimos modelos de esta en el ordenador.
- Un modelo será bueno o malo dependiendo de la pregunta que nos hagamos.
- No por ser una teoría más complicada es más correcta. En química física hay teorías analíticas muy útiles.



Contenidos

Escalas de tiempo

Ejemplos pequeños y grandes

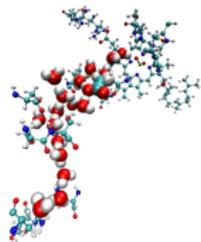
Principios y dogmas

Una teoría para cada cosa

Estudios comparativos

Dogmas al uso

- La escala de tiempo y de espacio nos impide con los ordenadores de hoy reproducir una simulación a tiempo real los fenómenos químicos y biológicos más comunes.
- No vamos a reproducir la **realidad**. Construimos modelos de esta en el ordenador.
- Un modelo será bueno o malo dependiendo de la pregunta que nos hagamos.
- No por ser una teoría más complicada es más correcta. En química física hay teorías analíticas muy útiles.
- No se puede ni "matar moscas a cañonazos" ni "matar el burro a pellizcos". Por ejemplo con la hemoglobina o la auto-ionización del agua.



Contenidos

Escalas de tiempo

Ejemplos pequeños y grandes

Principios y dogmas

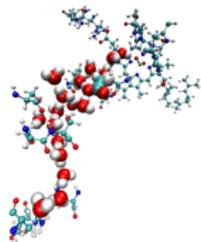
Una teoría para cada cosa

Estudios comparativos

Puede haber diferentes modelos para atacar una misma reacción.

Un paseo por los métodos para reacciones enzimáticas

- **Modelo fase fas:** Reacciones con moléculas pequeñas. Cálculo de optimización de estructuras.
Cuando Útil para reacciones sin transferencia o separación de carga. Que no impliquen grandes desplazamientos.



Contenidos

Escalas de tiempo

Ejemplos pequeños y grandes

Principios y dogmas

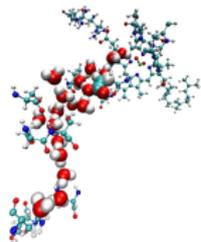
Una teoría para cada cosa

Estudios comparativos

Puede haber diferentes modelos para atacar una misma reacción.

Un paseo por los métodos para reacciones enzimáticas

- **Modelo fase fas:** Reacciones con moléculas pequeñas. Cálculo de optimización de estructuras.
Cuando Útil para reacciones sin transferencia o separación de carga. Que no impliquen grandes desplazamientos.
Bueno Se conoce la casuística de los métodos QM. Pocas variables a tener en cuenta. Alta calidad en el cálculo de la energía.



Contenidos

Escalas de tiempo

Ejemplos pequeños y grandes

Principios y dogmas

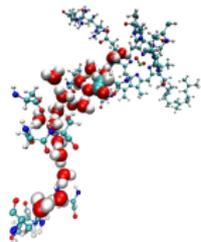
Una teoría para cada cosa

Estudios comparativos

Puede haber diferentes modelos para atacar una misma reacción.

Un paseo por los métodos para reacciones enzimáticas

- **Modelo fase fas:** Reacciones con moléculas pequeñas. Cálculo de optimización de estructuras.
Cuando Útil para reacciones sin transferencia o separación de carga. Que no impliquen grandes desplazamientos.
Bueno Se conoce la casuística de los métodos QM. Pocas variables a tener en cuenta. Alta calidad en el cálculo de la energía.
Malo Aun suponiendo que la enzima no participa en la reacción, tenemos que fijar átomos en el espacio (es un delicado y ocioso arte).



[Contenidos](#)

[Escala de tiempo](#)

[Ejemplos pequeños y grandes](#)

[Principios y dogmas](#)

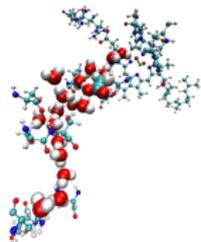
[Una teoría para cada cosa](#)

[Estudios comparativos](#)

Un paseo por los métodos para reacciones enzimáticas

- **Modelo fase gas con solvente continuo:** moléculas pequeñas en medio homogéneo. Cálculo de optimización de estructuras.

Cuando En casos en que necesitamos estabilizar la separación de cargas sin incluir el entorno explícitamente. El entorno no participa específicamente sobre el sustrato.



Contenidos

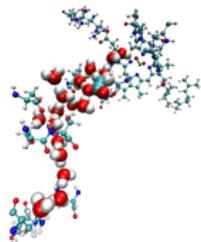
Escalas de tiempo

Ejemplos pequeños y grandes

Principios y dogmas

Una teoría para cada cosa

Estudios comparativos



Un paseo por los métodos para reacciones enzimáticas

- **Modelo fase gas con solvente continuo:** moléculas pequeñas en medio homogéneo. Cálculo de optimización de estructuras.

Cuando En casos en que necesitamos estabilizar la separación de cargas sin incluir el entorno explícitamente. El entorno no participa específicamente sobre el sustrato.

Bueno Los mismos que en el apartado anterior y además podemos separar cargas tranquilamente.

Contenidos

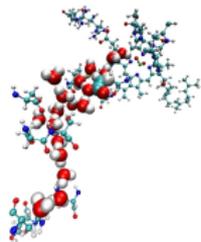
Escalas de tiempo

Ejemplos pequeños y grandes

Principios y dogmas

Una teoría para cada cosa

Estudios comparativos



Un paseo por los métodos para reacciones enzimáticas

- **Modelo fase gas con solvente continuo:** moléculas pequeñas en medio homogéneo. Cálculo de optimización de estructuras.

Cuando En casos en que necesitamos estabilizar la separación de cargas sin incluir el entorno explícitamente. El entorno no participa específicamente sobre el sustrato.

Bueno Los mismos que en el apartado anterior y además podemos separar cargas tranquilamente.

Malo Los mismos que en el apartado anterior. Cuidado! Si hay cargas en el centro activo puede haber un residuo que interaccione selectivamente.

Contenidos

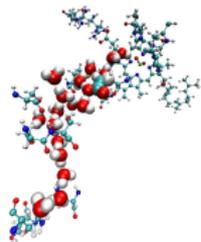
Escalas de tiempo

Ejemplos pequeños y grandes

Principios y dogmas

Una teoría para cada cosa

Estudios comparativos



Un paseo por los métodos para reacciones enzimáticas

- **Modelo molecular grande:** incluimos la proteína. Cálculo de optimización de estructuras.

Cuando El entorno es importante describirlo discretamente. No es importante mover térmicamente la estructura.

Contenidos

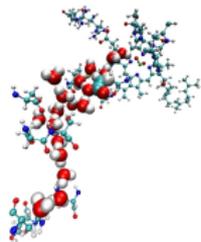
Escalas de tiempo

Ejemplos pequeños y grandes

Principios y dogmas

Una teoría para cada cosa

Estudios comparativos



Un paseo por los métodos para reacciones enzimáticas

- **Modelo molecular grande:** incluimos la proteína. Cálculo de optimización de estructuras.

Cuando El entorno es importante describirlo discretamente. No es importante mover térmicamente la estructura.

Lo bueno Podemos observar interacciones entre sustrato y enzima.

Contenidos

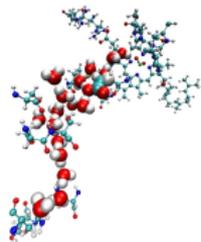
Escalas de tiempo

Ejemplos pequeños y grandes

Principios y dogmas

Una teoría para cada cosa

Estudios comparativos



Un paseo por los métodos para reacciones enzimáticas

- **Modelo molecular grande:** incluimos la proteína. Cálculo de optimización de estructuras.

Cuando El entorno es importante describirlo discretamente. No es importante mover térmicamente la estructura.

Lo bueno Podemos observar interacciones entre sustrato y enzima.

Lo malo La metodología no es robusta. Exploramos solo un valle de reacción.

Contenidos

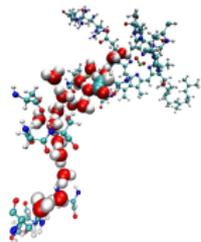
Escalas de tiempo

Ejemplos pequeños y grandes

Principios y dogmas

Una teoría para cada cosa

Estudios comparativos



Un paseo por los métodos para reacciones enzimáticas

- **Modelo molecular grande:** incluimos la proteína. Incluimos temperatura. Calculamos potenciales termodinámicos.

Cuando El entorno es importante describirlo discretamente. Los factores térmicos y/o cambios conformacionales son importantes.

Contenidos

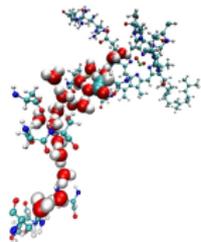
Escalas de tiempo

Ejemplos pequeños y grandes

Principios y dogmas

Una teoría para cada cosa

Estudios comparativos



Un paseo por los métodos para reacciones enzimáticas

- **Modelo molecular grande:** incluimos la proteína. Incluimos temperatura. Calculamos potenciales termodinámicos.
Cuando El entorno es importante describirlo discretamente. Los factores térmicos y/o cambios conformacionales son importantes.
Lo bueno Los mismos que en el apartado anterior y además podemos separar cargas tranquilamente.

Contenidos

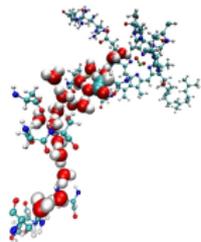
Escalas de tiempo

Ejemplos pequeños y grandes

Principios y dogmas

Una teoría para cada cosa

Estudios comparativos



Un paseo por los métodos para reacciones enzimáticas

- **Modelo molecular grande:** incluimos la proteína. Incluimos temperatura. Calculamos potenciales termodinámicos.

Cuando El entorno es importante describirlo discretamente. Los factores térmicos y/o cambios conformacionales son importantes.

Lo bueno Los mismos que en el apartado anterior y además podemos separar cargas tranquilamente.

Lo malo Los mismos que en el apartado anterior. Cuidado si hay cargas en el centro activo puede haber un residuo que interaccione selectivamente.

Contenidos

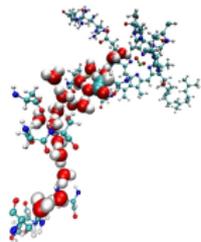
Escalas de tiempo

Ejemplos pequeños y grandes

Principios y dogmas

Una teoría para cada cosa

Estudios comparativos



Fase gas vs enzima

- The Effect of Heme Environment on the Hydrogen Abstraction Reaction of Camphor in P450cam Catalysis: A QM/MM Study Ahmet Altun, Victor Guallar, Richard A. Friesner, Sason Shaik, and Walter Thiel J. Am. Chem. Soc., 128 (12), 3924 -3925, 2006.
- How similar are enzyme active site geometries derived from quantum mechanical theozymes to crystal structures of enzyme-inhibitor complexes? Implications for enzyme design Jason DeChancie, Fernando R. Clemente, Adam J.T. Smith, Hakan Gunaydin, Yi-Lei Zhao, Xiyun Zhang, and K.N. Houk Protein Science (2007), 16:1851-1866

[Contenidos](#)

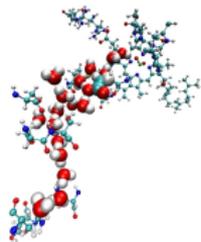
[Escala de tiempo](#)

[Ejemplos pequeños y grandes](#)

[Principios y dogmas](#)

[Una teoría para cada cosa](#)

[Estudios comparativos](#)



Solvente continuo vs QM/MM

Combining implicit solvent models with hybrid QM/MM methods - A critical test with glycine, Qiang Cui, J. Chem. Phys. 117, 4720-4728 (2002)

Contenidos

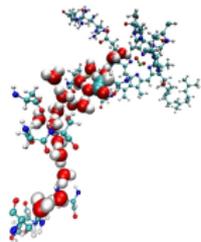
Escalas de tiempo

Ejemplos pequeños y grandes

Principios y dogmas

Una teoría para cada cosa

Estudios comparativos



Solvente continuo vs QM/MM

Combining implicit solvent models with hybrid QM/MM methods - A critical test with glycine, Qiang Cui, J. Chem. Phys. 117, 4720-4728 (2002)

Optimización enzima vs Dinámica

Reaction Mechanism of the Mandelate Anion Racemization Catalyzed by Mandelate Racemase Enzyme: A QM/MM-Molecular Dynamics Free Energy Study Xavier Prat-Resina, Angels Gonzalez-Lafont, and Jose Maria Lluch. J.Phys.Chem.B, 109 (44): 21089-21101, 2005.

Contenidos

Escalas de tiempo

Ejemplos pequeños y grandes

Principios y dogmas

Una teoría para cada cosa

Estudios comparativos