

Capítulo 4

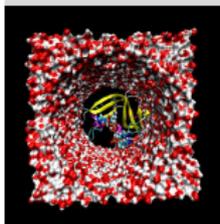
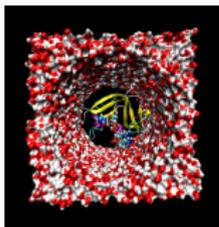
Clases prácticas

Doctorandos a sus puestos

Curso de Postgrado

Curso de Simulación Molecular de Reacciones Enzimáticas

Marzo 2008

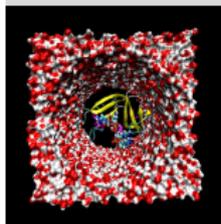


Contenidos

Ejemplo de una
reacción enzimática

Software disponible

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



1 Ejemplo de una reacción enzimática

2 Software disponible

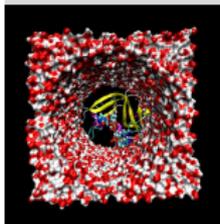
Contenidos

Ejemplo de una
reacción enzimática

Software disponible

El Setup

- Conseguir estructura de la proteína: PDB



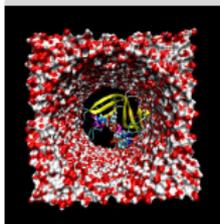
Contenidos

Ejemplo de una
reacción enzimática

Software disponible

El Setup

- Conseguir estructura de la proteína: PDB
- Si no está disponible podemos hacer un estudio por homología.



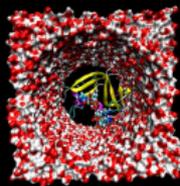
Contenidos

Ejemplo de una
reacción enzimática

Software disponible

El Setup

- Conseguir estructura de la proteína: PDB
- Si no está disponible podemos hacer un estudio por homología.
- Normalmente el sustrato no estará en el centro activo. En última instancia podemos hacer un estudio de docking.



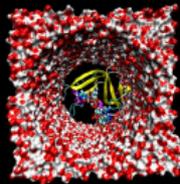
Contenidos

Ejemplo de una
reacción enzimática

Software disponible

El Setup

- Conseguir estructura de la proteína: PDB
- Si no está disponible podemos hacer un estudio por homología.
- Normalmente el sustrato no estará en el centro activo. En última instancia podemos hacer un estudio de docking.
- Tenemos los parámetros MM? **Sólo** en caso que sean muy importantes habrá que parametrizarlos. En la mayoría de los casos los residuos no estandar serán QM. Usar el sentido común.



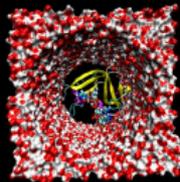
Contenidos

Ejemplo de una
reacción enzimática

Software disponible

El Setup

- Conseguir estructura de la proteína: PDB
- Si no está disponible podemos hacer un estudio por homología.
- Normalmente el sustrato no estará en el centro activo. En última instancia podemos hacer un estudio de docking.
- Tenemos los parámetros MM? **Sólo** en caso que sean muy importantes habrá que parametrizarlos. En la mayoría de los casos los residuos no standard serán QM. Usar el sentido común.
- Estados de protonación de los residuos. Hay muchos métodos disponibles. Empezar por Propka
<http://propka.ki.ku.dk/drogers/> . Inspección visual de histidinas, cisteínas y el resto de residuos ácido-base.



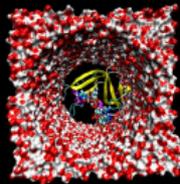
Contenidos

Ejemplo de una
reacción enzimática

Software disponible

El Setup

- Añadir aguas i iones. Conservar las aguas del PDB. Si la solvatación es complicada (aguas en sitios hidrofóbicos o de difícil acceso es mejor usar algunas herramientas:



Contenidos

Ejemplo de una
reacción enzimática

Software disponible

El Setup

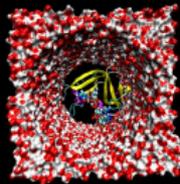
- Añadir aguas i iones. Conservar las aguas del PDB. Si la solvatación es complicada (aguas en sitios hidrofóbicos o de difícil acceso es mejor usar algunas herramientas:

Solvate de Grubmuller

<http://www.mpibpc.mpg.de/groups/grubmueller/start/software/solvate/docu.html>

Dowser de J. Hermans

<http://mccammon.ucsd.edu/cmura/DOWSER/> (VMD tiene un plugin)



Contenidos

Ejemplo de una
reacción enzimática

Software disponible

El Setup

- Añadir aguas i iones. Conservar las aguas del PDB. Si la solvatación es complicada (aguas en sitios hidrofóbicos o de difícil acceso es mejor usar algunas herramientas:

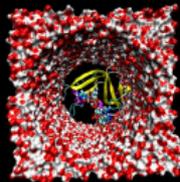
Solvate de Grubmuller

<http://www.mpibpc.mpg.de/groups/grubmueller/start/software/solvate/docu.html>

Dowser de J. Hermans

<http://mccammon.ucsd.edu/cmura/DOWSER/> (VMD tiene un plugin)

- En cuanto a los iones no hay un consenso sobre si el sistema tiene que ser siempre neutro. Es menos importante para energías relativas que absolutas.



Contenidos

Ejemplo de una
reacción enzimática

Software disponible

El Setup

- Añadir aguas i iones. Conservar las aguas del PDB. Si la solvatación es complicada (aguas en sitios hidrofóbicos o de difícil acceso es mejor usar algunas herramientas:

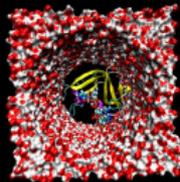
Solvate de Grubmuller

<http://www.mpibpc.mpg.de/groups/grubmueller/start/software/solvate/docu.html>

Dowser de J. Hermans

<http://mccammon.ucsd.edu/cmura/DOWSER/> (VMD tiene un plugin)

- En cuanto a los iones no hay un consenso sobre si el sistema tiene que ser siempre neutro. Es menos importante para energías relativas que absolutas.
- Solvatar con un cubo de aguas de tal forma que la proteína esté a más de 8 Å del borde del cubo. (la distancia tiene que ser mayor que la mitad del cutoff electrostático)



Contenidos

Ejemplo de una
reacción enzimática

Software disponible

El Setup

- Añadir aguas e iones. Conservar las aguas del PDB. Si la solvatación es complicada (aguas en sitios hidrofóbicos o de difícil acceso es mejor usar algunas herramientas:

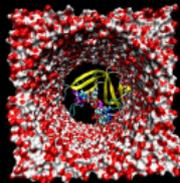
Solvate de Grubmuller

<http://www.mpibpc.mpg.de/groups/grubmueller/start/software/solvate/docu.html>

Dowser de J. Hermans

<http://mccammon.ucsd.edu/cmura/DOWSER/> (VMD tiene un plugin)

- En cuanto a los iones no hay un consenso sobre si el sistema tiene que ser siempre neutro. Es menos importante para energías relativas que absolutas.
- Solvatar con un cubo de aguas de tal forma que la proteína esté a más de 8 Å del borde del cubo. (la distancia tiene que ser mayor que la mitad del cutoff electrostático)
- Es útil correr una MD moviendo sólo las aguas y repetir el proceso de solvatación anterior.



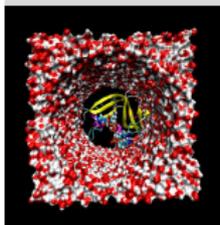
Contenidos

Ejemplo de una
reacción enzimática

Software disponible

Setup / calentamiento

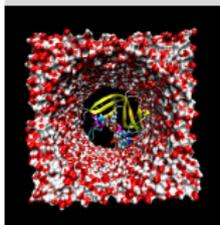
- Calentar en condiciones NPT. Añadir restricciones a los átomos pesados de la proteína. Disminuir progresivamente la constante de restricción hasta dejar la proteína totalmente libre.



Contenidos

Ejemplo de una
reacción enzimática

Software disponible



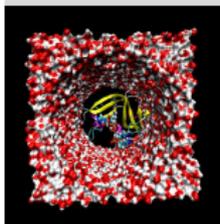
Setup / calentamiento

- Calentar en condiciones NPT. Añadir restricciones a los átomos pesados de la proteína. Disminuir progresivamente la constante de restricción hasta dejar la proteína totalmente libre.
- Equilibrar durante todo el tiempo que sea posible. Medir la evolución del RMSD, inspeccionar los residuos que se han movido más.

Contenidos

Ejemplo de una
reacción enzimática

Software disponible



Setup / calentamiento

- Calentar en condiciones NPT. Añadir restricciones a los átomos pesados de la proteína. Disminuir progresivamente la constante de restricción hasta dejar la proteína totalmente libre.
- Equilibrar durante todo el tiempo que sea posible. Medir la evolución del RMSD, inspeccionar los residuos que se han movido más.
- Puede ser que nuestro sustrato no esté posicionado en la forma adecuada. Hay que ponerlo donde queremos nosotros **forzando** la MD. No se pondrá bien sólo (recordar la escala de tiempo).

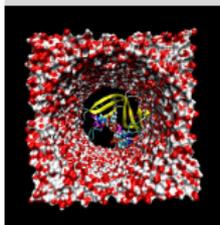
Contenidos

Ejemplo de una
reacción enzimática

Software disponible

Elección de método y primeros cálculos

- Si queremos SBMD tendremos que elegir la zona móvil y la zona que dejamos congelada.



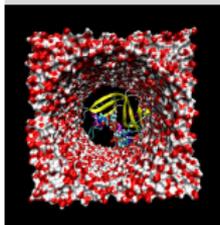
Contenidos

Ejemplo de una
reacción enzimática

Software disponible

Elección de método y primeros cálculos

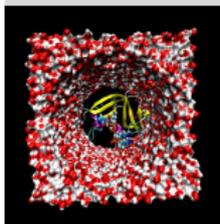
- Si queremos SBMD tendremos que elegir la zona móvil y la zona que dejamos congelada.
- Elegir donde poner la frontera QM/MM, el nivel QM y el acoplamiento.



Contenidos

Ejemplo de una
reacción enzimática

Software disponible



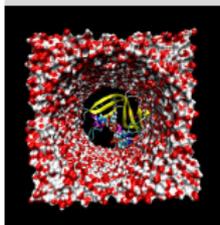
Elección de método y primeros cálculos

- Si queremos SBMD tendremos que elegir la zona móvil y la zona que dejamos congelada.
- Elegir donde poner la frontera QM/MM, el nivel QM y el acoplamiento.
- Calentar y equilibrar suficientemente al nivel que se van a calcular los resultados. Si el nivel QM lo permite, claro.

Contenidos

Ejemplo de una
reacción enzimática

Software disponible



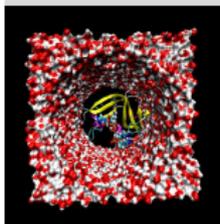
Elección de método y primeros cálculos

- Si queremos SBMD tendremos que elegir la zona móvil y la zona que dejamos congelada.
- Elegir donde poner la frontera QM/MM, el nivel QM y el acoplamiento.
- Calentar y equilibrar suficientemente al nivel que se van a calcular los resultados. Si el nivel QM lo permite, claro.
- Puede ser útil estudiar el camino de reacción con métodos de minimización o incluso fase gas. Si usamos un QM semiempírico habrá que compararlo con métodos *ab initio*.

Contenidos

Ejemplo de una
reacción enzimática

Software disponible



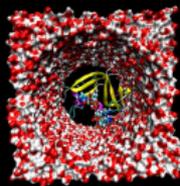
Elección de método y primeros cálculos

- Si queremos SBMD tendremos que elegir la zona móvil y la zona que dejamos congelada.
- Elegir donde poner la frontera QM/MM, el nivel QM y el acoplamiento.
- Calentar y equilibrar suficientemente al nivel que se van a calcular los resultados. Si el nivel QM lo permite, claro.
- Puede ser útil estudiar el camino de reacción con métodos de minimización o incluso fase gas. Si usamos un QM semiempírico habrá que compararlo con métodos *ab initio*.
- Los resultados previos nos ayudarán a elegir una coordenada de reacción.

Contenidos

Ejemplo de una
reacción enzimática

Software disponible



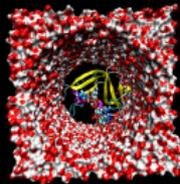
Cálculo de la barrera de reacción

- Calculamos, por ejemplo, el PMF con Umbrella Sampling, con una coordenada de reacción geométrica.

Contenidos

Ejemplo de una
reacción enzimática

Software disponible



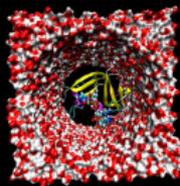
Cálculo de la barrera de reacción

- Calculamos, por ejemplo, el PMF con Umbrella Sampling, con una coordenada de reacción geométrica.
- La dinámica se propaga hasta que converjan los resultados.

Contenidos

Ejemplo de una
reacción enzimática

Software disponible



Cálculo de la barrera de reacción

- Calculamos, por ejemplo, el PMF con Umbrella Sampling, con una coordenada de reacción geométrica.
- La dinámica se propaga hasta que converjan los resultados.
- Parámetros como el potencial umbrella, el número de ventanas, el rango de la coordenada de reacción, el tamaño de discretación del histograma (bin size), todo se decide según convenga.

Contenidos

Ejemplo de una
reacción enzimática

Software disponible

Software disponible

Hay bases de datos que recopilan el software disponible

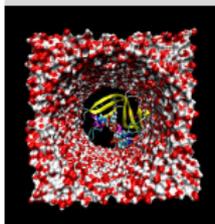
<http://www.ks.uiuc.edu/Development/biosoftdb/>

<http://www.redbrick.dcu.ie/~noel/linux4chemistry/>

Para elegir un programa hay que tener varios factores en cuenta. El más importante es si es fiable. Es decir si no contiene demasiados errores.

Características que pueden interesar

- Integran un QM/MM



Software disponible

Hay bases de datos que recopilan el software disponible

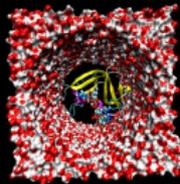
<http://www.ks.uiuc.edu/Development/biosoftdb/>

<http://www.redbrick.dcu.ie/~noel/linux4chemistry/>

Para elegir un programa hay que tener varios factores en cuenta. El más importante es si es fiable. Es decir si no contiene demasiados errores.

Características que pueden interesar

- Integran un QM/MM
- Tienen herramientas de análisis

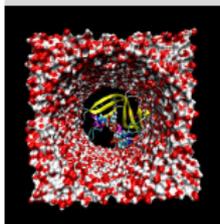


Hay bases de datos que recopilan el software disponible

<http://www.ks.uiuc.edu/Development/biosoftdb/>

<http://www.redbrick.dcu.ie/~noel/linux4chemistry/>

Para elegir un programa hay que tener varios factores en cuenta. El más importante es si es fiable. Es decir si no contiene demasiados errores.



Contenidos

Ejemplo de una
reacción enzimática

Software disponible

Características que pueden interesar

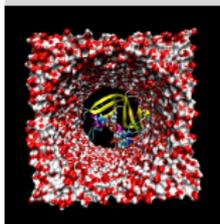
- Integran un QM/MM
- Tienen herramientas de análisis
- Son modulares para permitirnos un control exhaustivo de las keywords

Hay bases de datos que recopilan el software disponible

<http://www.ks.uiuc.edu/Development/biosoftdb/>

<http://www.redbrick.dcu.ie/~noel/linux4chemistry/>

Para elegir un programa hay que tener varios factores en cuenta. El más importante es si es fiable. Es decir si no contiene demasiados errores.



Contenidos

Ejemplo de una
reacción enzimática

Software disponible

Características que pueden interesar

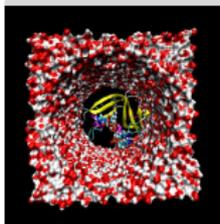
- Integran un QM/MM
- Tienen herramientas de análisis
- Son modulares para permitirnos un control exhaustivo de las keywords
- Son paralelizables y/o rápidos en la ejecución

Hay bases de datos que recopilan el software disponible

<http://www.ks.uiuc.edu/Development/biosoftdb/>

<http://www.redbrick.dcu.ie/~noel/linux4chemistry/>

Para elegir un programa hay que tener varios factores en cuenta. El más importante es si es fiable. Es decir si no contiene demasiados errores.



Contenidos

Ejemplo de una
reacción enzimática

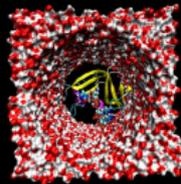
Software disponible

Características que pueden interesar

- Integran un QM/MM
- Tienen herramientas de análisis
- Son modulares para permitirnos un control exhaustivo de las keywords
- Son paralelizables y/o rápidos en la ejecución
- Son gratuitos y/o distribuyen el código y es fácil de modificar. **Son abiertos?**

Software por estilos

- charmm, amber, gromos, uhbd, xplor



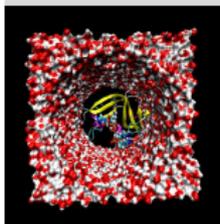
Contenidos

Ejemplo de una
reacción enzimática

Software disponible

Software por estilos

- charmm, amber, gromos, uhbd, xplor
- gromacs, lamps, namd, tinker



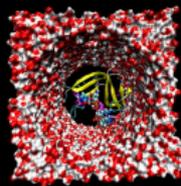
Contenidos

Ejemplo de una
reacción enzimática

Software disponible

Software por estilos

- charmm, amber, gromos, uhbd, xplor
- gromacs, lamps, namd, tinker
- macromodel, quanta, q-site, cerius



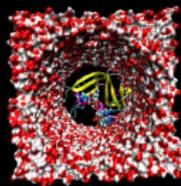
Contenidos

Ejemplo de una
reacción enzimática

Software disponible

Software por estilos

- charmm, amber, gromos, uhbd, xplor
- gromacs, lamps, namd, tinker
- macromodel, quanta, q-site, cerius
- chemshell



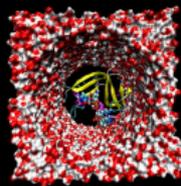
Contenidos

Ejemplo de una
reacción enzimática

Software disponible

Software por estilos

- charmm, amber, gromos, uhbd, xplor
- gromacs, lamps, namd, tinker
- macromodel, quanta, q-site, cerius
- chemshell
- Molaris/enzymix



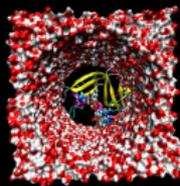
Contenidos

Ejemplo de una
reacción enzimática

Software disponible

Software por estilos

- charmm, amber, gromos, uhbd, xplor
- gromacs, lamps, namd, tinker
- macromodel, quanta, q-site, cerius
- chemshell
- Molaris/enzymix
- pdynamo, mmtk



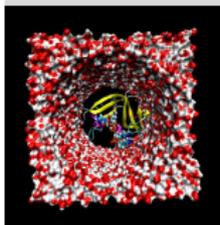
Contenidos

Ejemplo de una
reacción enzimática

Software disponible

Software por estilos

- charmm, amber, gromos, uhbd, xplor
- gromacs, lamps, namd, tinker
- macromodel, quanta, q-site, cerius
- chemshell
- Molaris/enzymix
- pdynamo, mmtk



Contenidos

Ejemplo de una
reacción enzimática

Software disponible

Necesitamos

Software (preferible con licencia GPL/GNU/MIT o parecidos) con el que poder estandarizar procedimientos. El problema está en que necesitamos tantas capas de parametrización se necesita compartir formatos y protocolos para poder reproducir los resultados que se publican