



Tutorial de visualización y análisis de simulaciones de dinámica molecular usando VMD

Carlos Alejandro Peña

Ingeniero en Bioinformática

Estudiante de Doctorado en Biotecnología Molecular, Facultad de Ciencias Biológicas,
Universidad de Concepción

carlosalepena@udec.cl

Asistente de Investigación, Ramírez Lab, Departamento de farmacología, Facultad de Ciencias
Biológicas, Universidad de Concepción

<https://ramirezlab.github.io/>

Septiembre 2024

Requisitos:

- La trayectoria de una simulación molecular en formato AMBER (<https://osf.io/3jav7/>)
- VMD (<https://www.ks.uiuc.edu/Research/vmd/>)

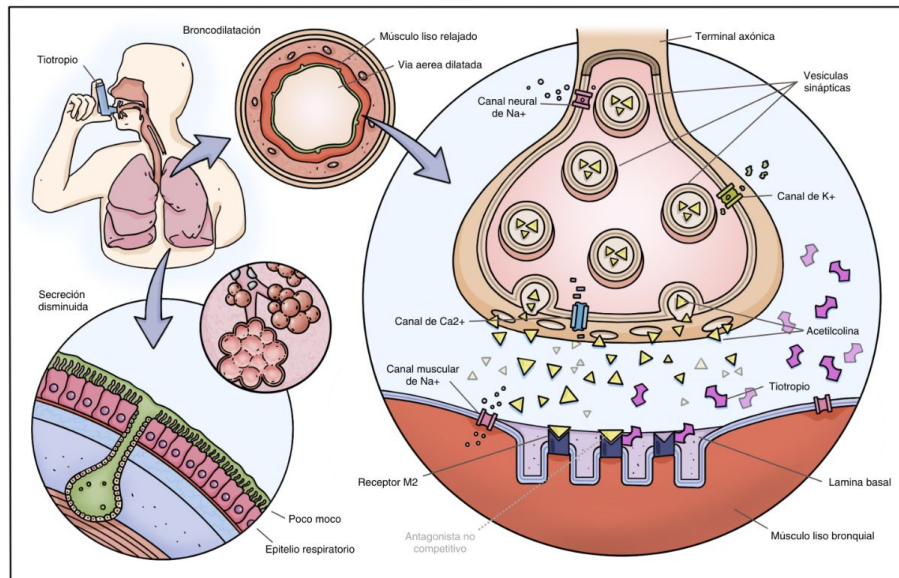


Caso de estudio

Para este tutorial vamos a estudiar mediante simulación de dinámica molecular (MD) la interacción entre el receptor muscarínico de acetilcolina M5 y el fármaco Tiotropio, un antagonista específico para los receptores muscarínicos M1 a M5 presentes en el tejido liso de los pulmones, usado como un broncodilatador para tratar la obstrucción pulmonar crónica y el asma. El Tiotropio es un inhibidor competitivo con la acetilcolina evitando los efectos colinérgicos en el músculo liso, relajándose y reduciendo la secreción de moco.

A continuación construiremos un sistema completo con proteína-ligando, agua, iones y membrana usando la plataforma CHARMM-GUI para luego calcular una breve simulación de dinámica molecular usando AMBER.

Mecanismo de acción y efectos del Tiotropio



<https://es.wikipedia.org/wiki/Tiotropio>

Estructura cristalográfica del receptor muscarínico de acetilcolina M5 unido a Tiotropio obtenida por difracción de rayos X:

<https://www.rcsb.org/structure/6ol9>

RCSB PDB PROTEIN DATA BANK

222,036 Structures from the PDB
1,068,577 Computed Structure Models (CSM)

3D Structures | Enter search term(s), Entry ID(s), or sequence | Include CSM | Help

Advanced Search | Browse Annotations

PDB-101 | PDB | EMDatResource | NAKB | wwPDB Foundation | PDB-Dev

Structure Summary | Structure | Annotations | Experiment | Sequence | Genome | Versions

Biological Assembly 1

Display Files | Download Files | Data API

6OL9

Structure of the M5 muscarinic acetylcholine receptor (M5-T4L) bound to tiotropium

PDB DOI: <https://doi.org/10.2210/pdb6OL9/pdb>

Classification: **HYDROLASE/HYDROLASE INHIBITOR**

Organism(s): Homo sapiens, Tequatrovirus T4

Expression System: Spodoptera frugiperda

Mutation(s): No

Membrane Protein: Yes | OPM | PDBTM | MemProtMD | mpstruc

Deposited: 2019-04-16 Released: 2019-12-11

Deposition Author(s): Vuckovic, Z., Christopoulos, A., Thal, D.M.

Funding Organization(s): Wellcome Trust, National Health and Medical Research Council (NHMRC, Australia)

Experimental Data Snapshot

Method: X-RAY DIFFRACTION

Resolution: 2.54 Å

R-Value Free: 0.257

R-Value Work: 0.236

R-Value Observed: 0.237

wwPDB Validation | 3D Report | Full Report

Currently 6OL9 does not have a validation slider image.

Explore in 3D: Structure | Sequence Annotations | Electron Density | Validation Report | Ligand Interaction (0HK) | Predict Membrane

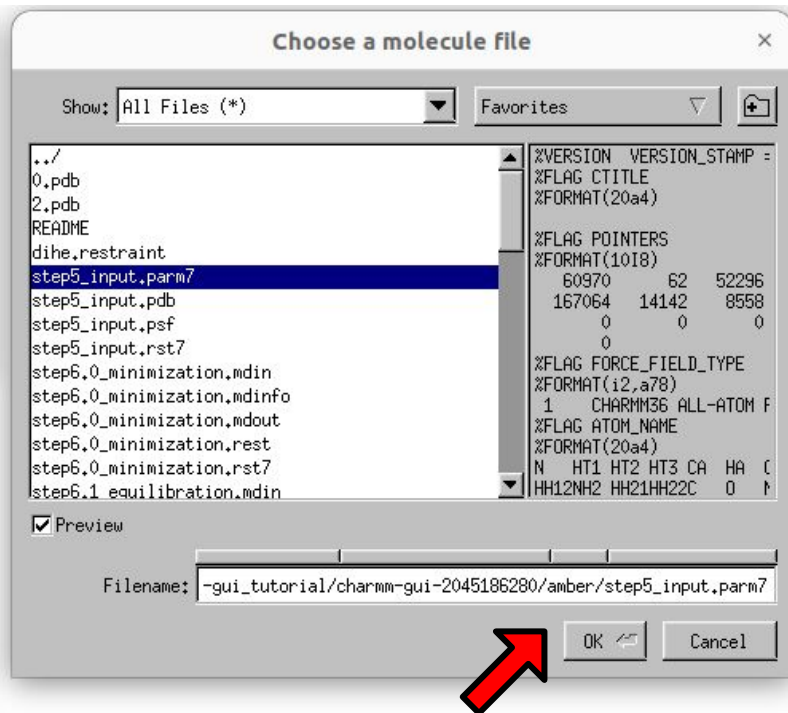
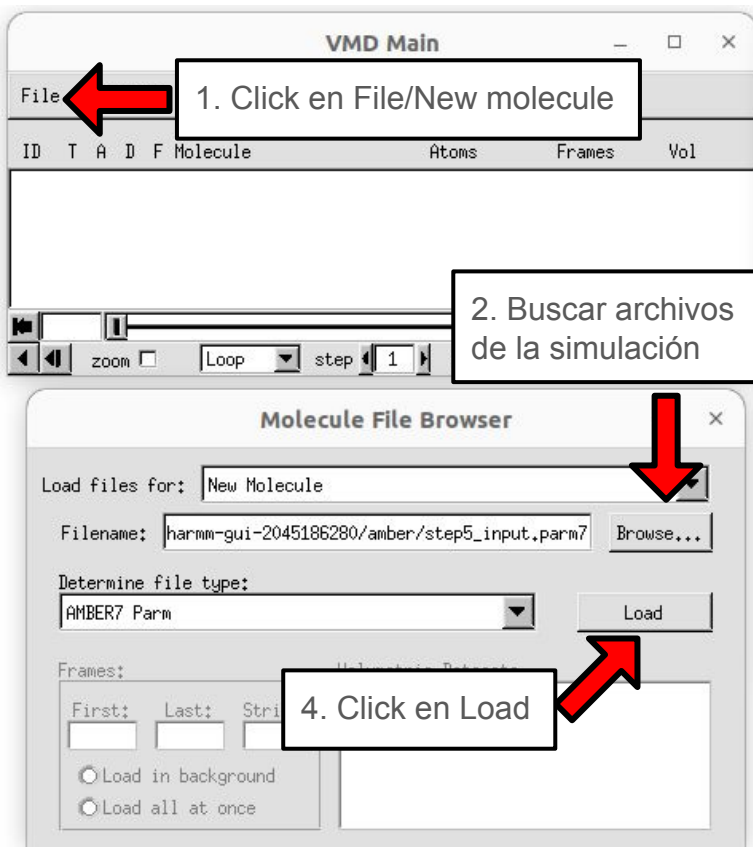
Global Symmetry: Asymmetric - C1

Global Stoichiometry: Monomer - A1

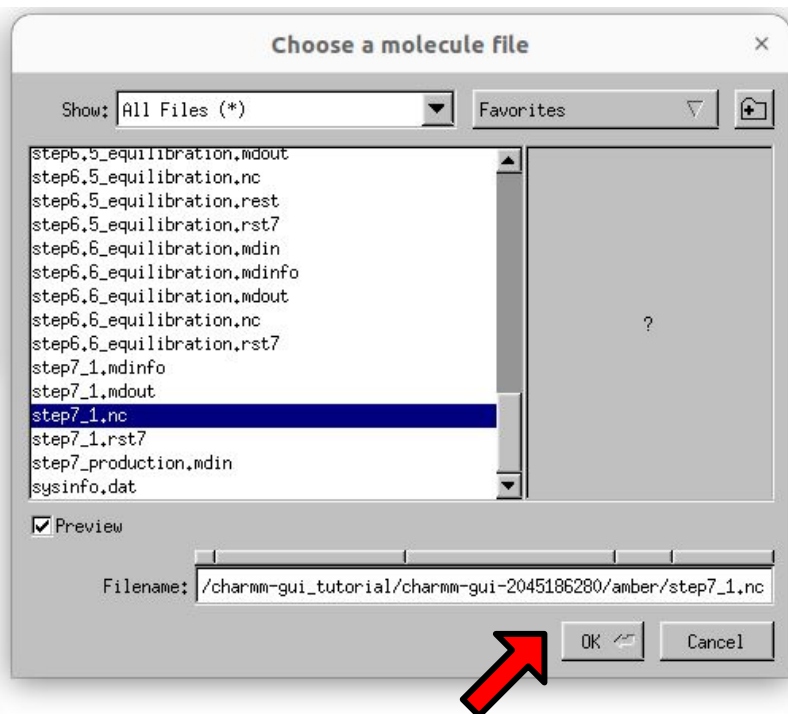
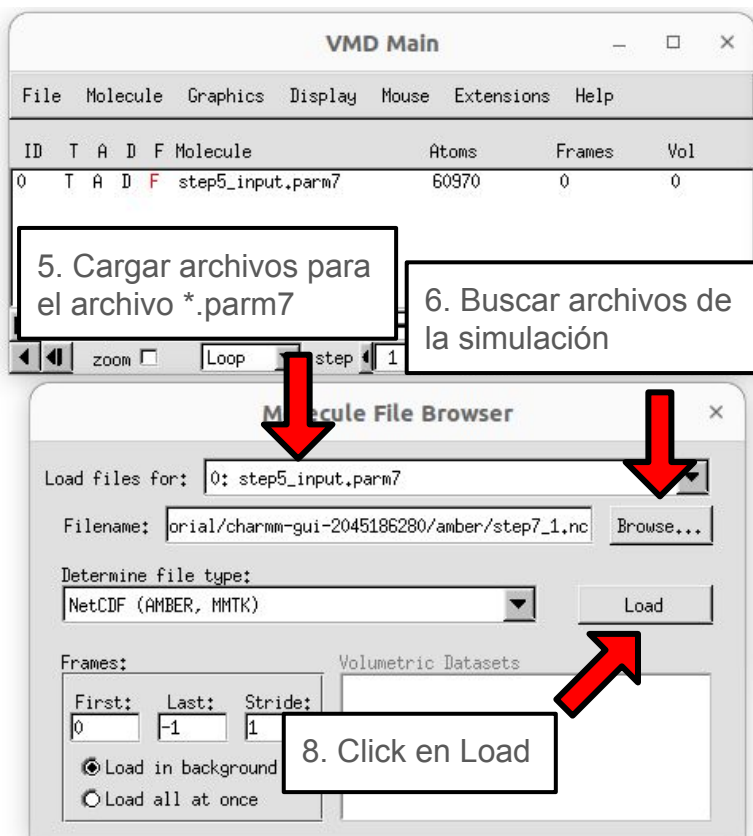
1. Visualización de la simulación molecular usando VMD - Cargar archivos de trayectoria

Para más información sobre VMD descargar manual en:

<https://www.ks.uiuc.edu/Training/Tutorials/vmd/vmd-tutorial.pdf>



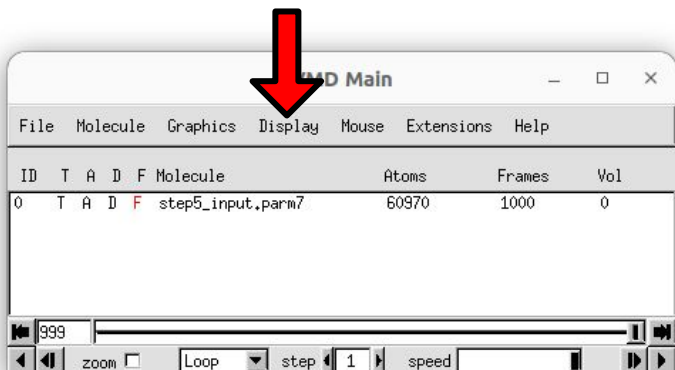
3. Seleccionar archivo de parámetros *.parm7 y click en OK



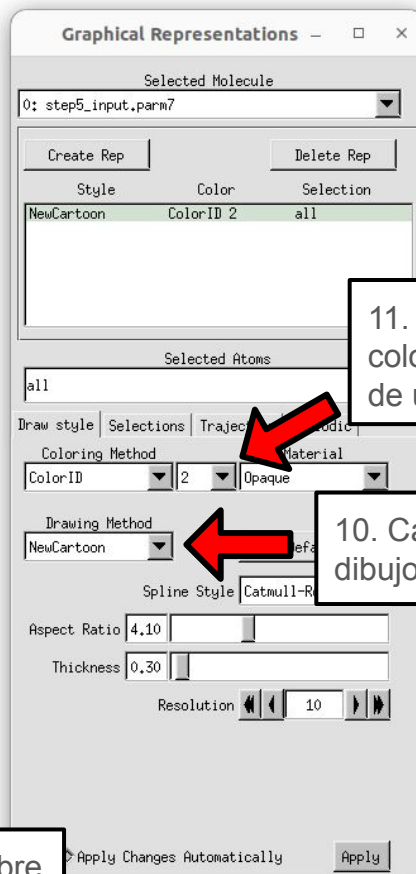
7. Seleccionar archivo de trayectoria *.nc y click en OK

1. Visualización de la simulación molecular usando VMD - Visualizar proteína como cartoon y ligando como licorice

9. Click en Graphics/Representations



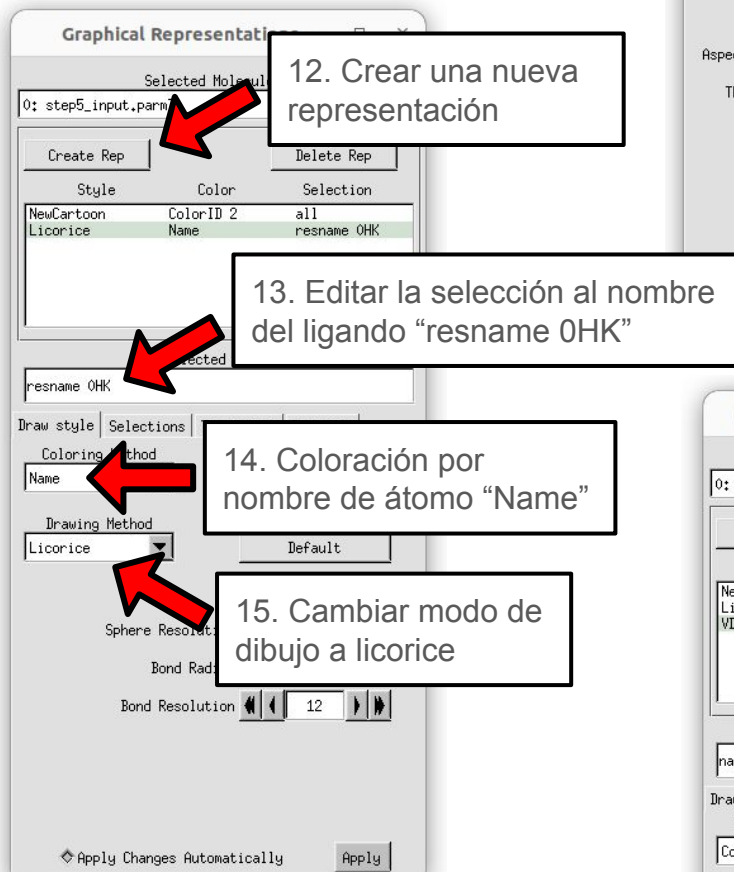
Proteína



11. Seleccionar el método de coloración a ColorID y elegir el ID de un color

10. Cambiar modo de dibujo a New Cartoon

Ligando



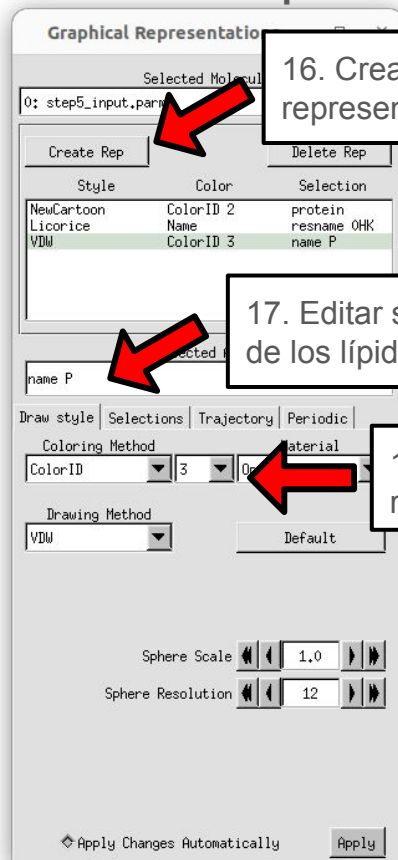
12. Crear una nueva representación

13. Editar la selección al nombre del ligando "resname OHK"

14. Coloración por nombre de átomo "Name"

15. Cambiar modo de dibujo a licorice

Membrana lipídica



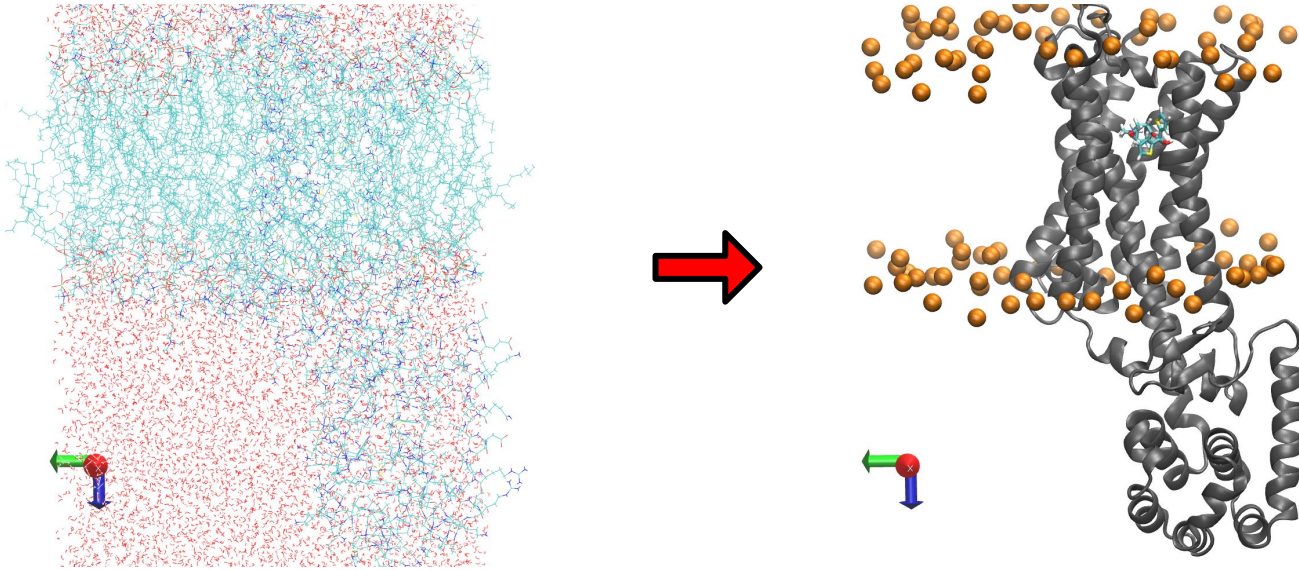
16. Crear una nueva representación

17. Editar selección a los fosfatos de los lípidos "name P"

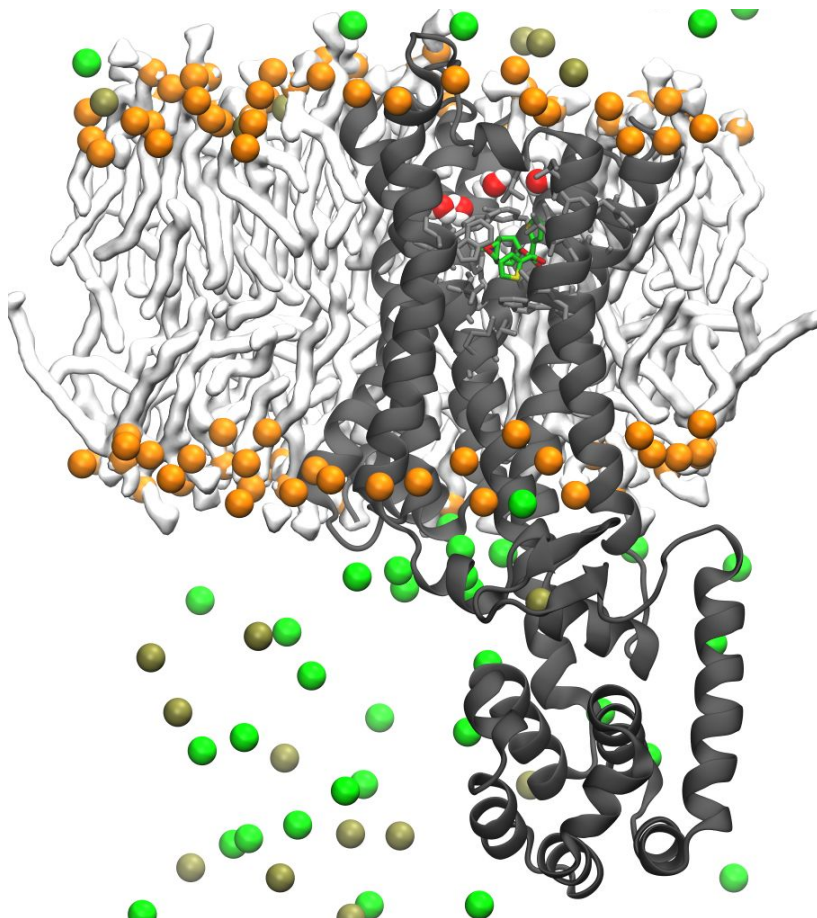
18. Crear una nueva representación

1. Visualización de la simulación molecular usando VMD - Visualizar proteína como cartoon y ligando como licorice

Así pasamos de una representación de líneas a una de estructura secundaria para la proteína y de barras para el ligando y esferas de radio de Van der Waals que es más comprensible para diferenciar mejor cada componente del sistema.



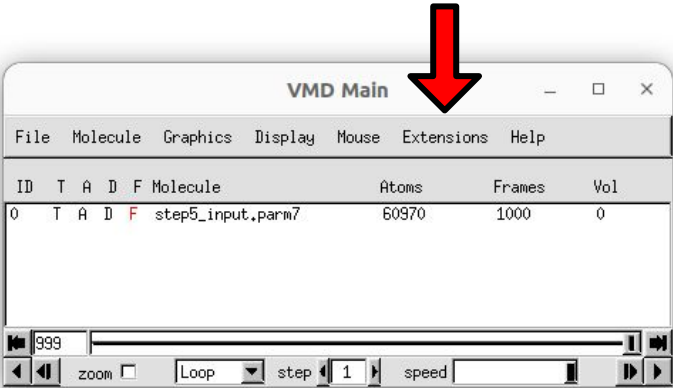
Sugerencia: Intente diferentes representaciones para visualizar iones, aguas a 5 ångström del ligando, colas de lípidos, así como diferentes colores y materiales para recrear la figura que se muestra a continuación:



2. Análisis de RMSD - Proteína

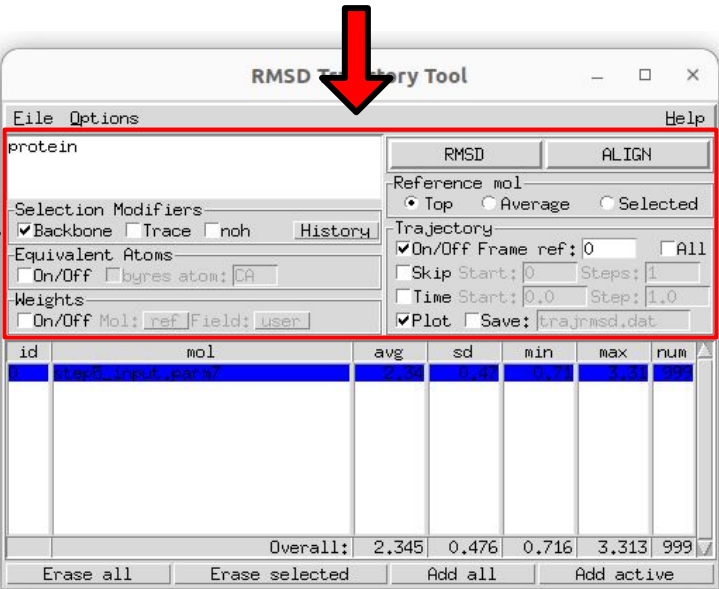
Ahora vamos a calcular la desviación cuadrática media (RMSD) de diferentes selecciones para analizar lo que ocurrió durante la simulación molecular con la proteína y el Tiotropio.

1. Click en Extensions/Analysis/RMSD Trajectory Tools

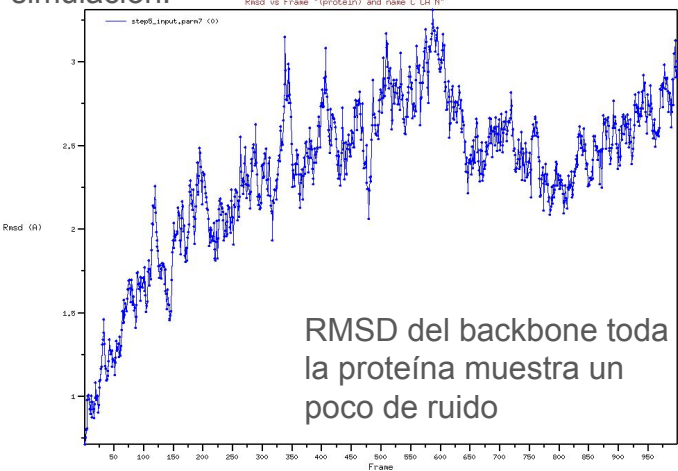


3. Dar click a ALIGN para alinear la selección y RMSD para hacer el cálculo y se desplegará el siguiente gráfico

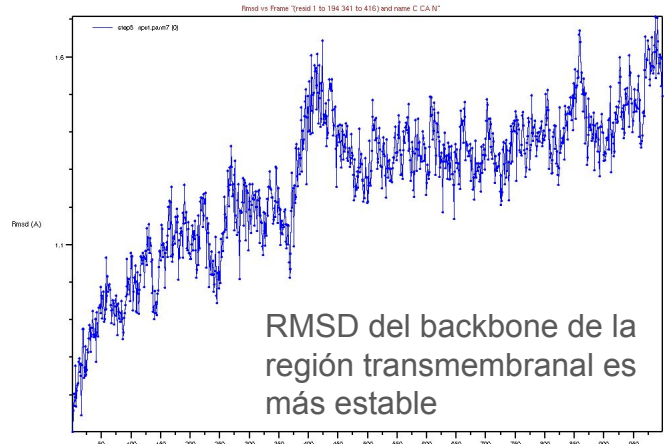
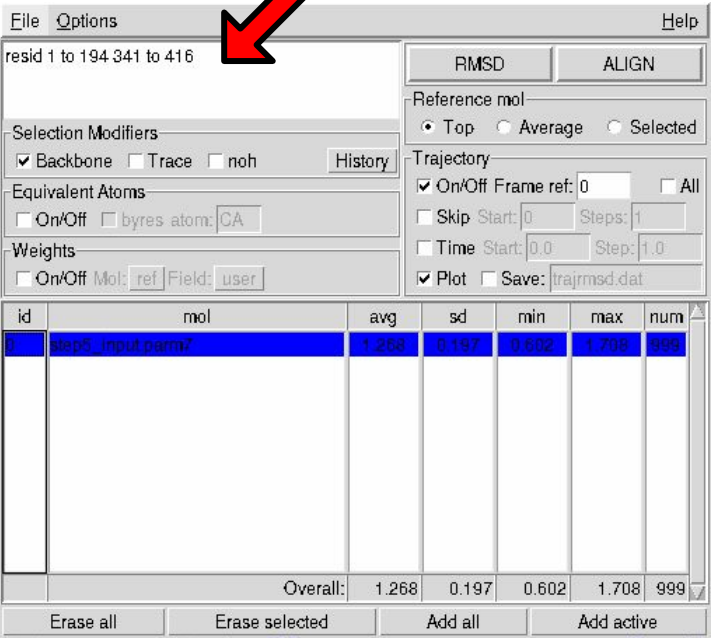
2. Editar selección, en éste caso “protein”, modificar la selección a “backbone”, seleccionar como frame de referencia 0 y marcar checkbox “Plot” para obtener un gráfico del RMSD de la selección a lo largo de la simulación.



El gráfico del RMSD de la proteína nos da una idea de su estabilidad y de que ocurrió durante la simulación.

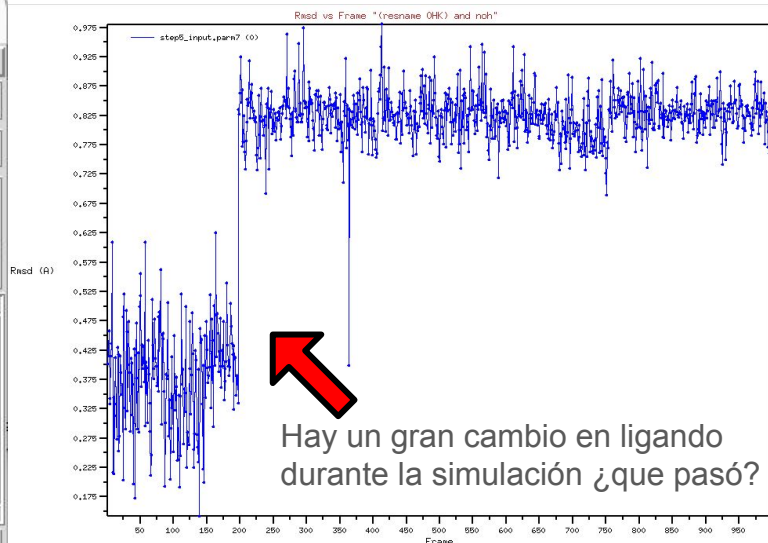
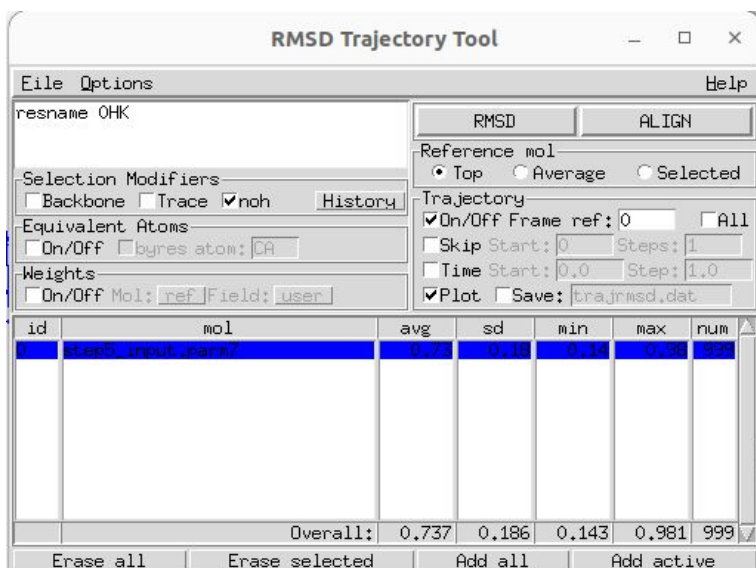


4. Podemos ajustar el RMSD a lo que nos interese mostrar, en este caso nos vamos a centrar en los aminoácidos de la región transmembranal “resid 1 to 194 341 to 416”.



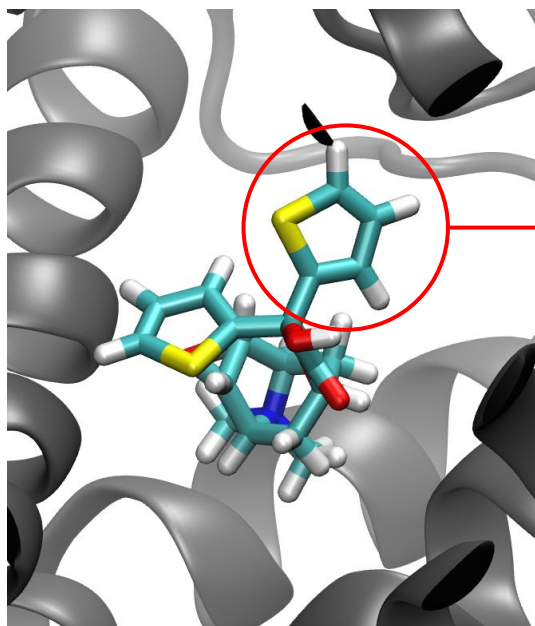
2. Análisis de RMSD - Ligando

5. Ahora calculemos el RMSD del Tiotropio
"resname OHK" y alineándolo respecto a sí mismo
en el frame 0



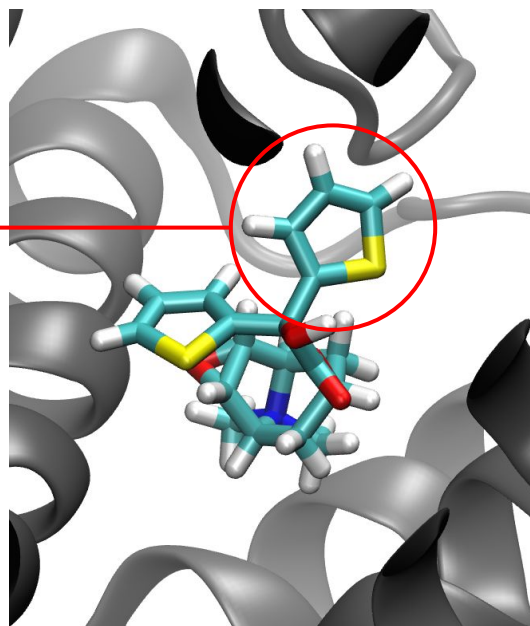
6. Visualicemos el Tiotropio antes y después del cambio, por ejemplo comparemos los frames 5 y 742

Frame 5



Están orientados al revés

Frame 742



Del gráfico del RMSD del Tiotropio concluimos que en la simulación molecular adopta una conformación que es más estable que la estructura cristalográfica disponible en el PDB.