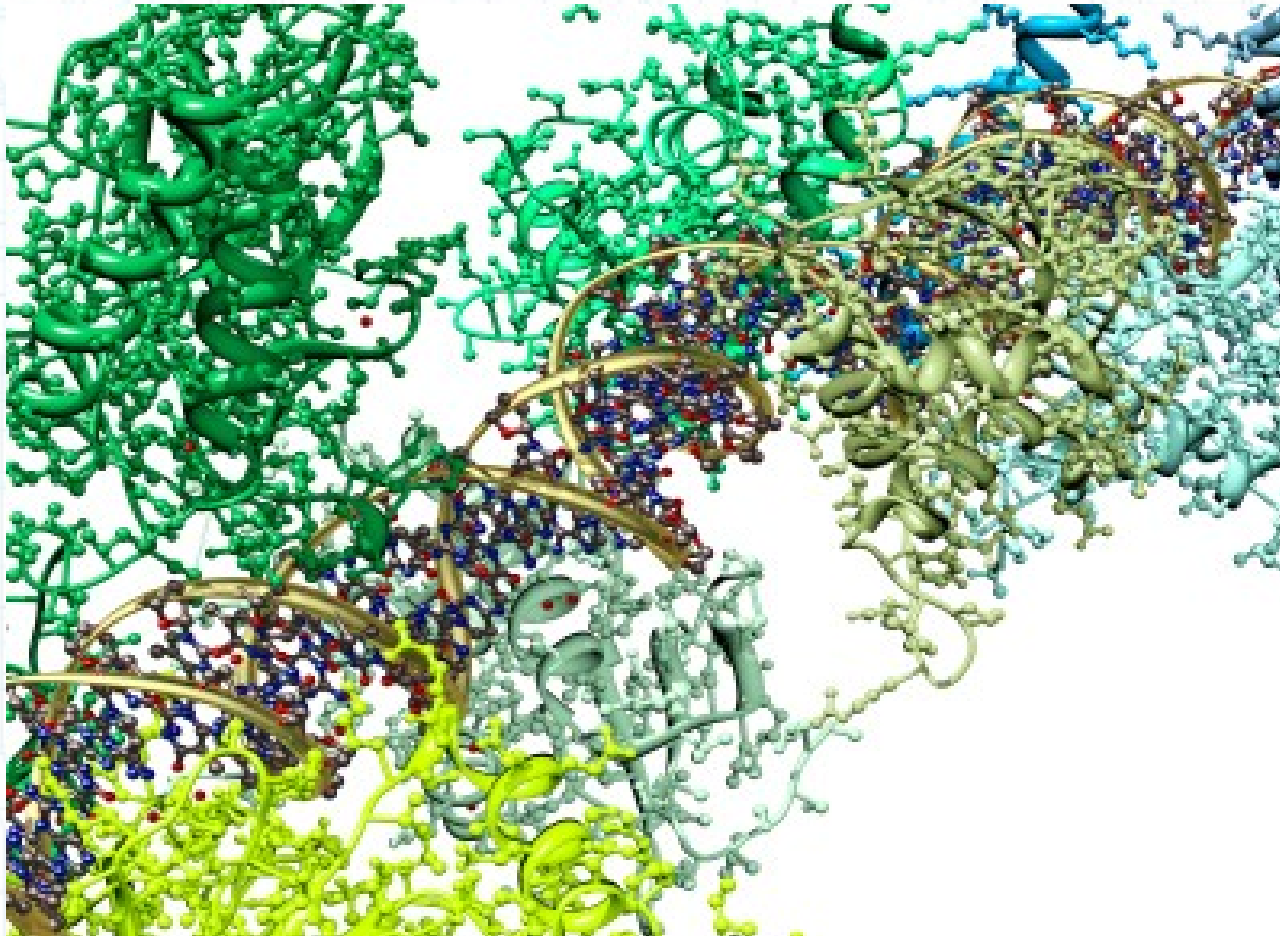
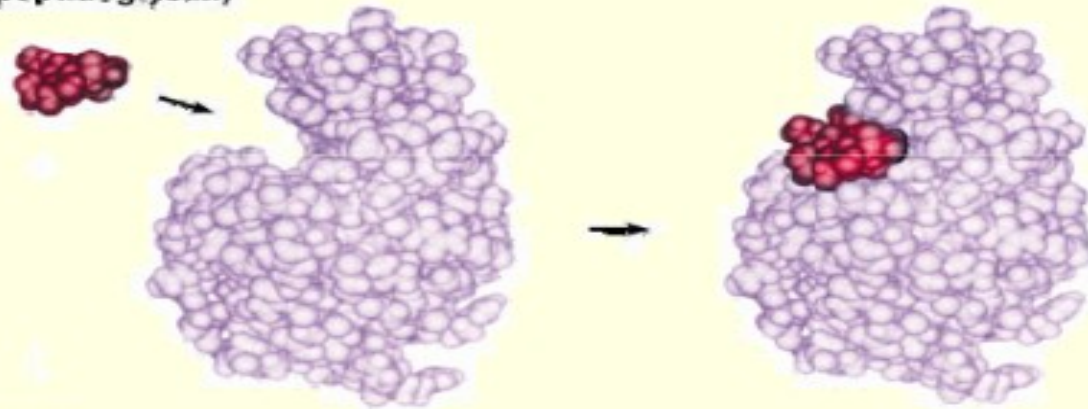


# Aproximación de Cluster: Enzimas, Cuántica y Mecanismos

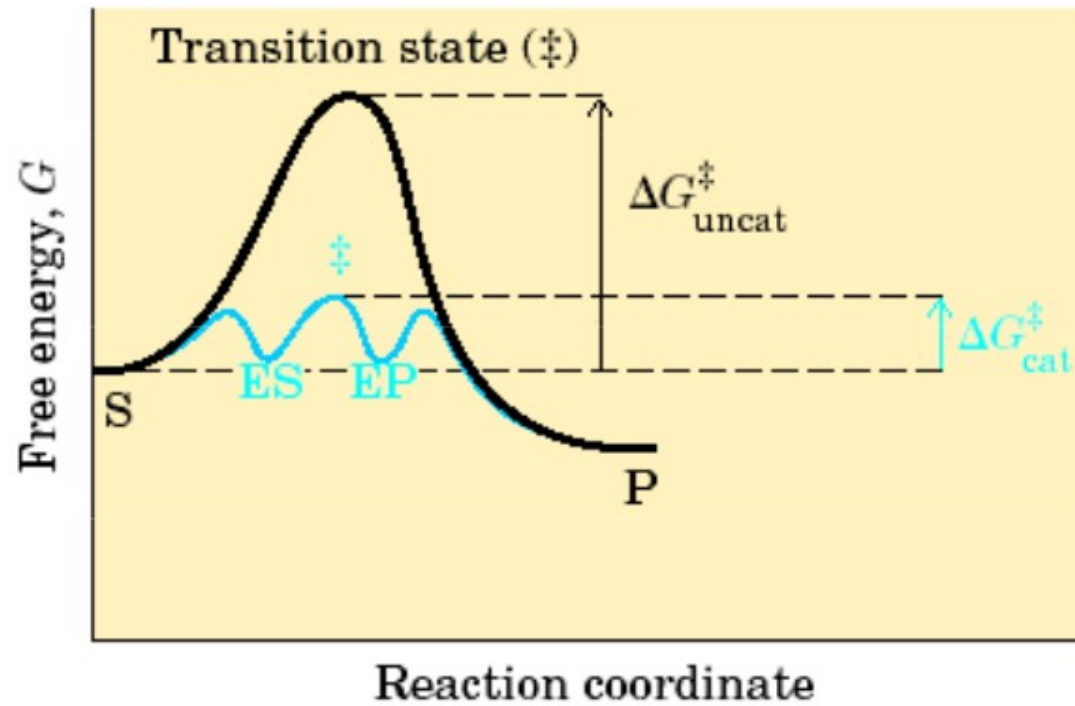


Martín Pérez Comisso  
Laboratorio Modelamiento Molecular  
**Prof. Guía:** Gerald Zapata – Angelica Fierro

Substrate  
(peptidoglycan)



(a) Lysozyme





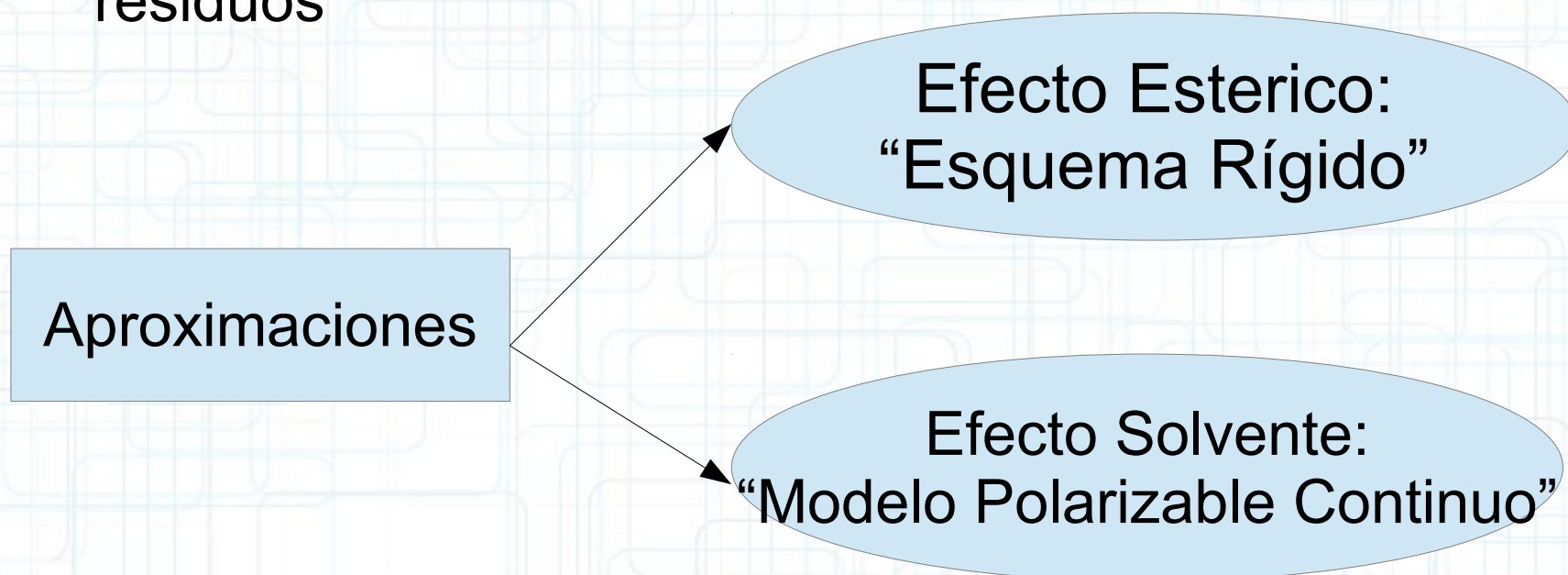
# Forma clásica de trabajar con una enzima: **Mecánica Molecular/Química Cuántica** (MM/QC).

## Características:

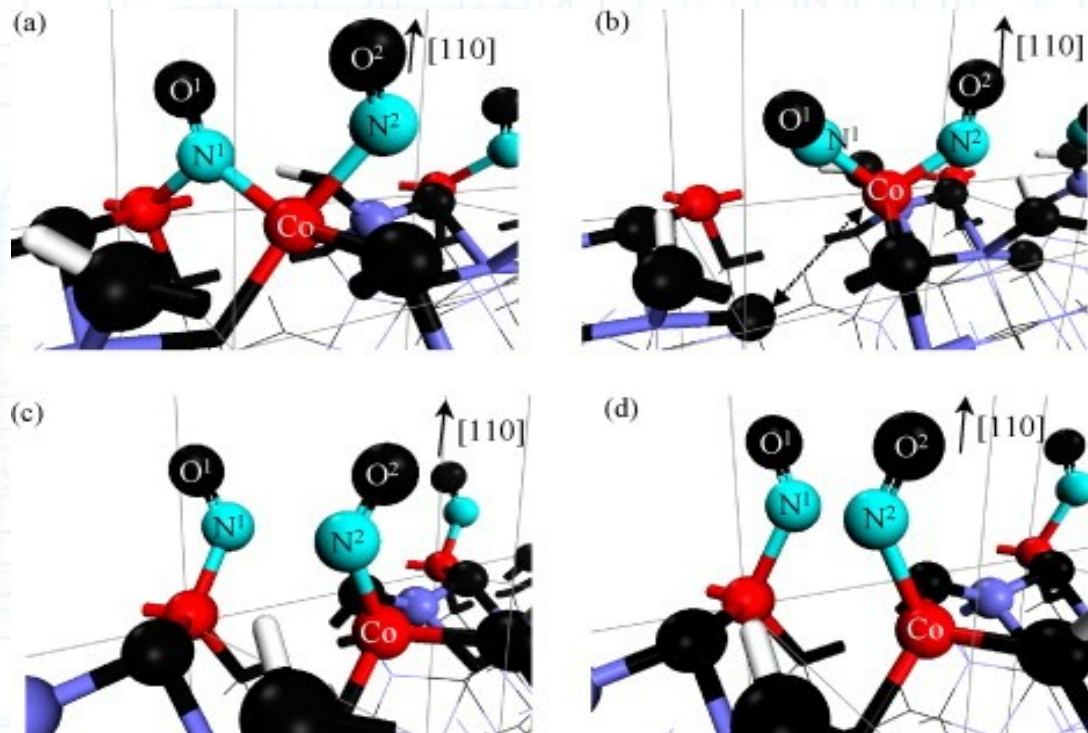
- Largos tiempos de ejecución: Muchos átomos
- Sistemas complejos: Demasiadas interacciones
- Problemas en la interfase Cuántica/Mecánica
- Alta desviación de energías experimentales con teóricas
- Método ONIOM con 3 niveles: MQ/SE/MM

## Una alternativa → Aproximación de Cluster

- Bajo peso molecular
- Menores tiempos de trabajo
- Buena correlación de datos teóricos con experimental
- Estrategia permite ver contribuciones particulares de residuos





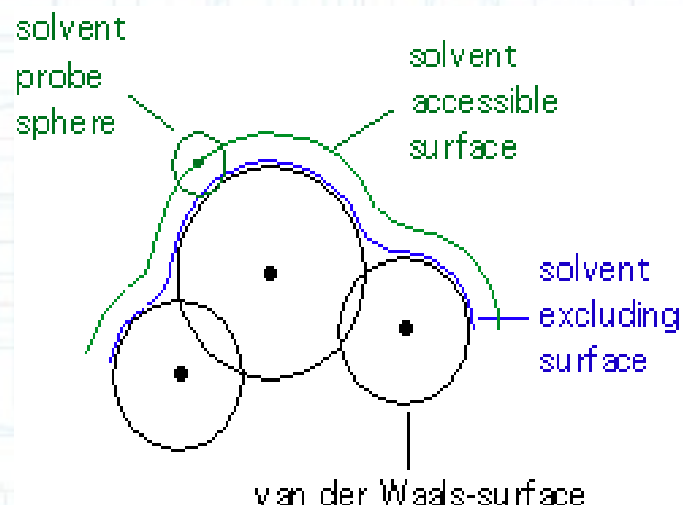


Podemos describir  
estos caminos por el  
Transito Lineal.

$$k = \frac{k_B T}{h} e^{-\Delta G / RT}$$

Las energías del sistema nos permiten encontrar la  
termodinámica del mecanismo de reacción

# Modelo Polarizable Continuo

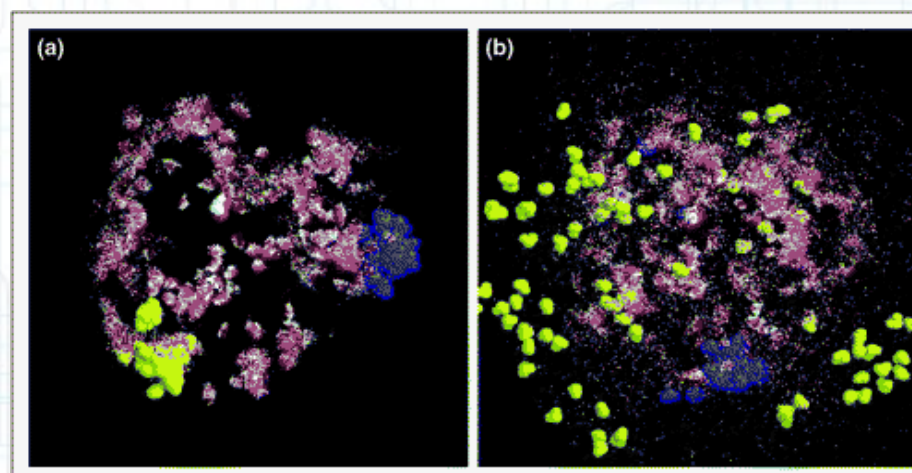


$$G_{\text{sol}} = G_{\text{es}} + G_{\text{dr}} + G_{\text{cav}}$$

$G_{\text{es}}$  = electrostatic

$G_{\text{dr}}$  = dispersion-repulsion

$G_{\text{cav}}$  = cavitation<sup>[3]</sup>



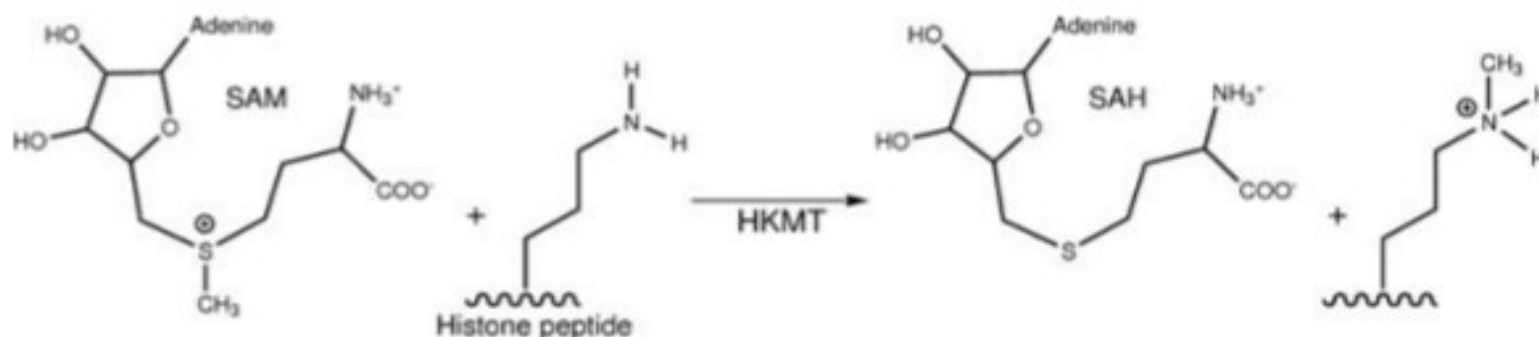
The Polarizable Continuum Model (PCM). Apunte Prof. Hedrick Hipze

<http://www.cup.uni-muenchen.de/oc/zipse/the-polarizable-continuum-model-pcm.html>

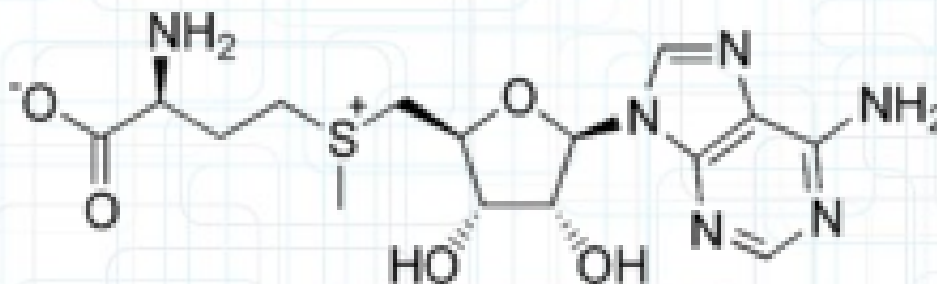


**Objetivo del Trabajo:** Comprender como el método de aproximación de cluster es útil para dilucidar mecanismos enzimáticos

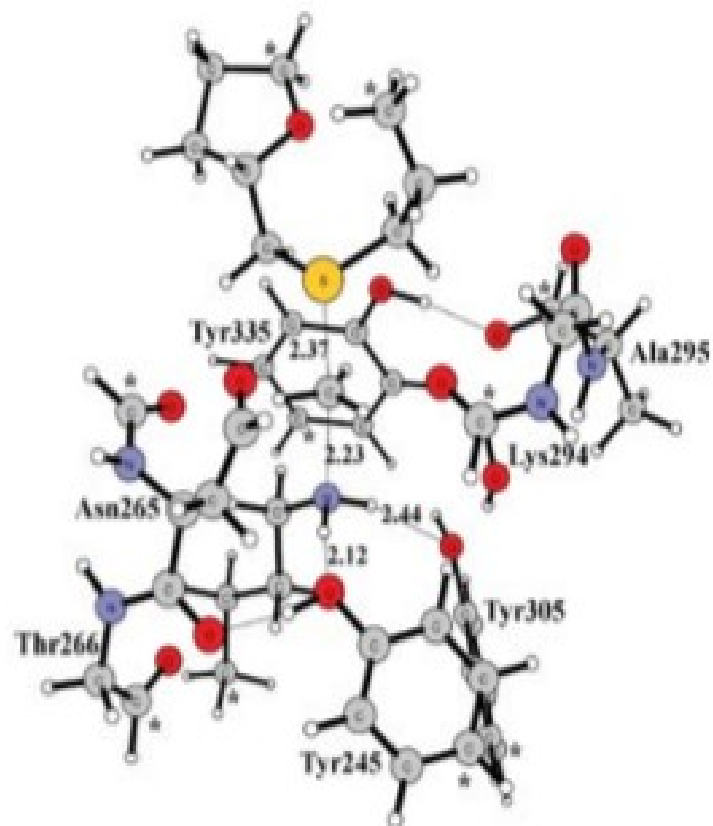
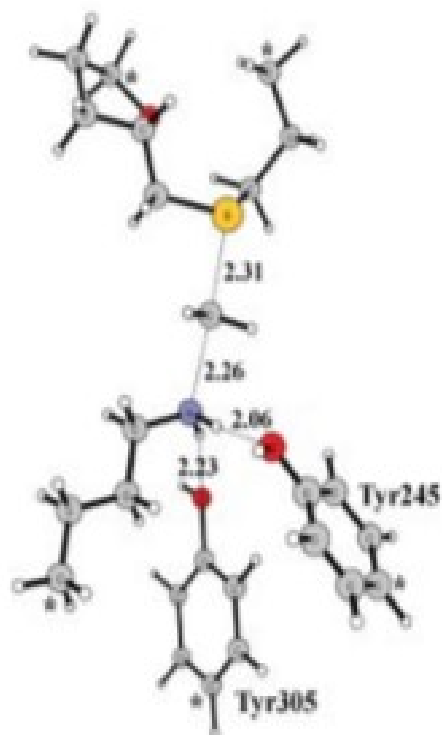
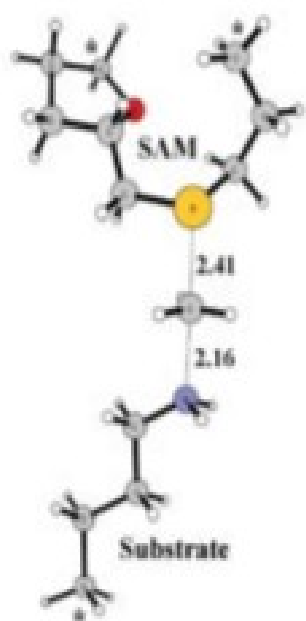
# Histona-Lisina metiltransferasa (HKMT)



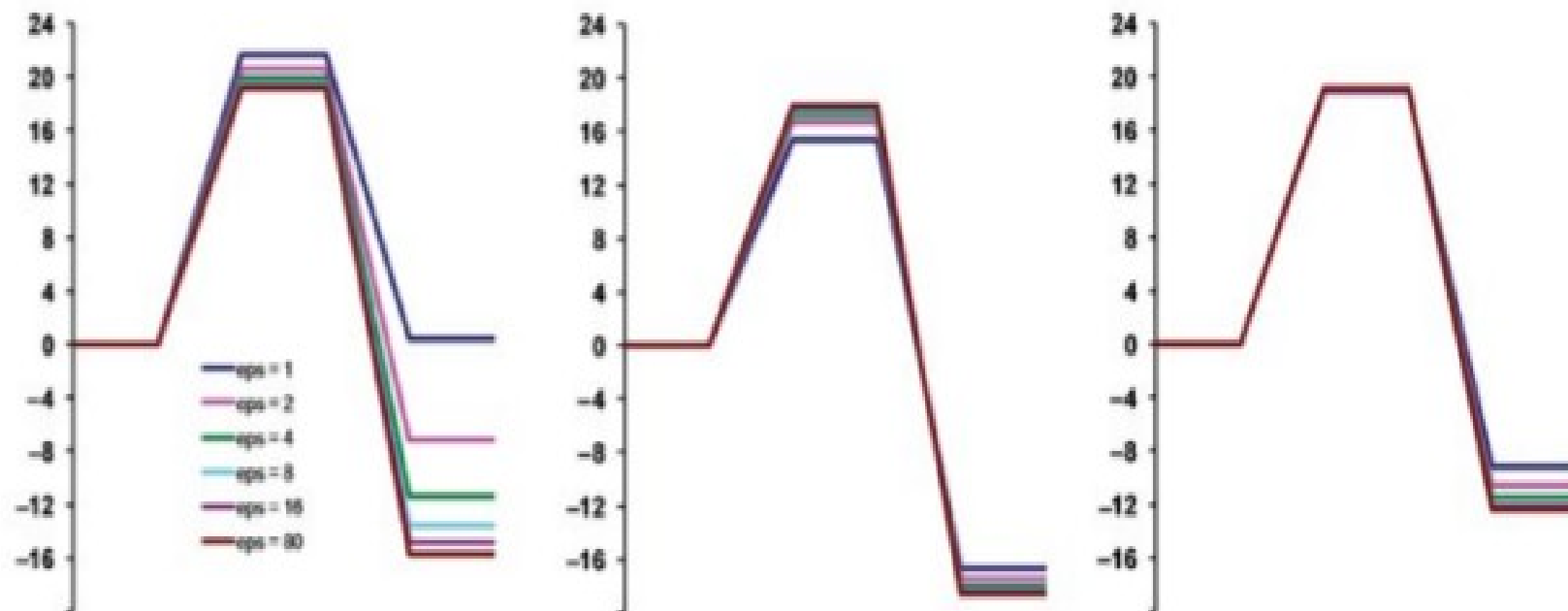
- Metilación de histonas → papel en regulación génica
- Sitio activo: S-adenosilmetionina. Carga +1
- Aminoácidos de interés: Tyr245, Tyr305; Tyr305, Tyr335, Asn265, Thr266, Lys294, Ala295 + H<sub>2</sub>O







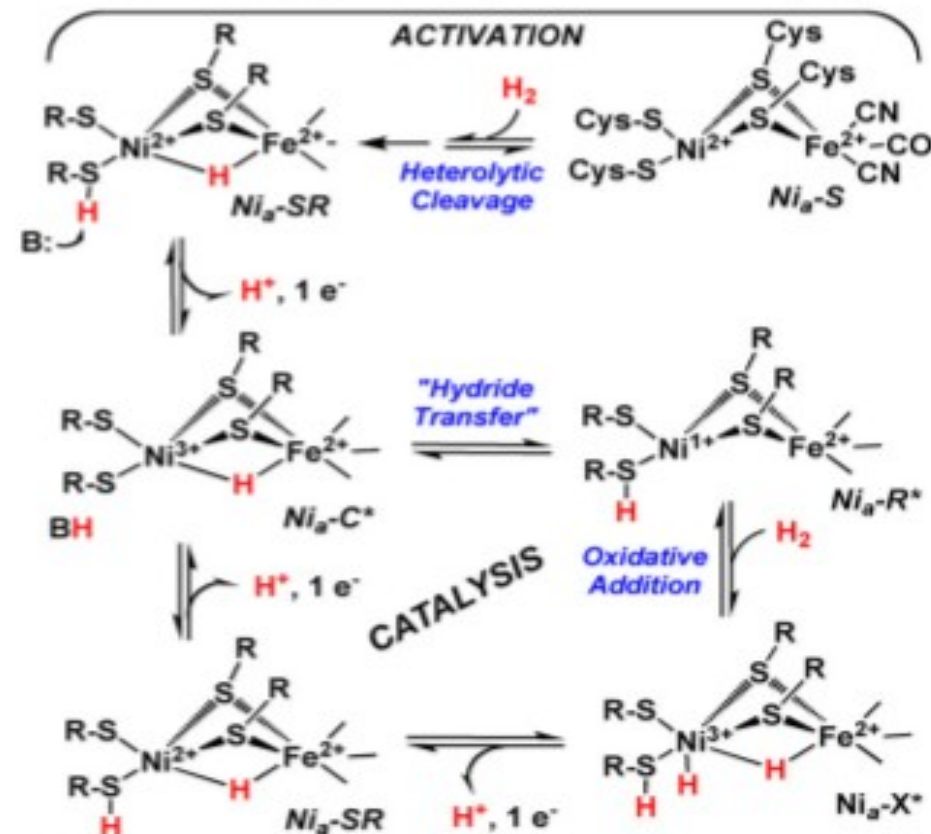
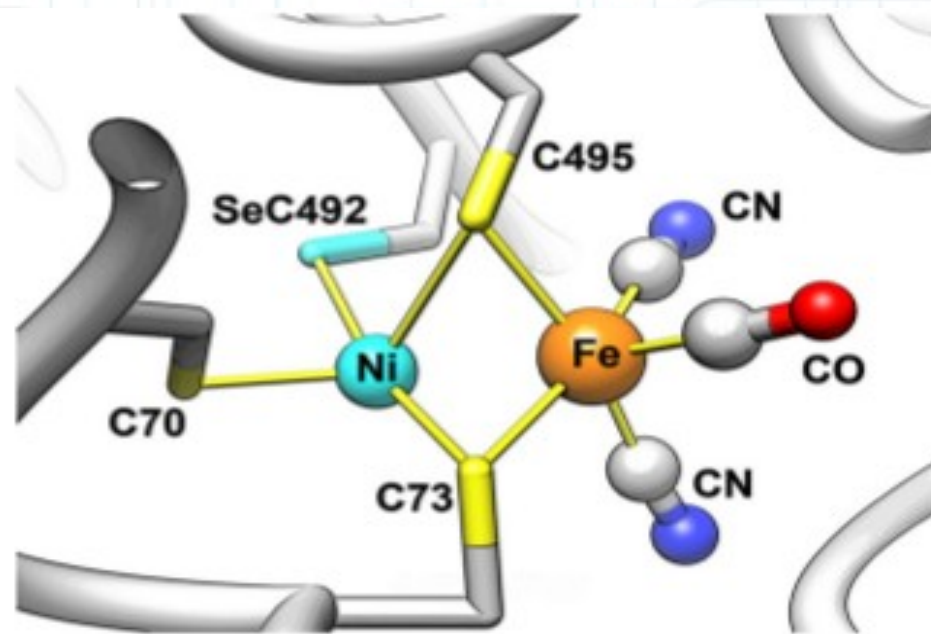
Modelos de HKMT donde se aumenta el tamaño del cluster. 46, 72 y 132 átomos respectivamente

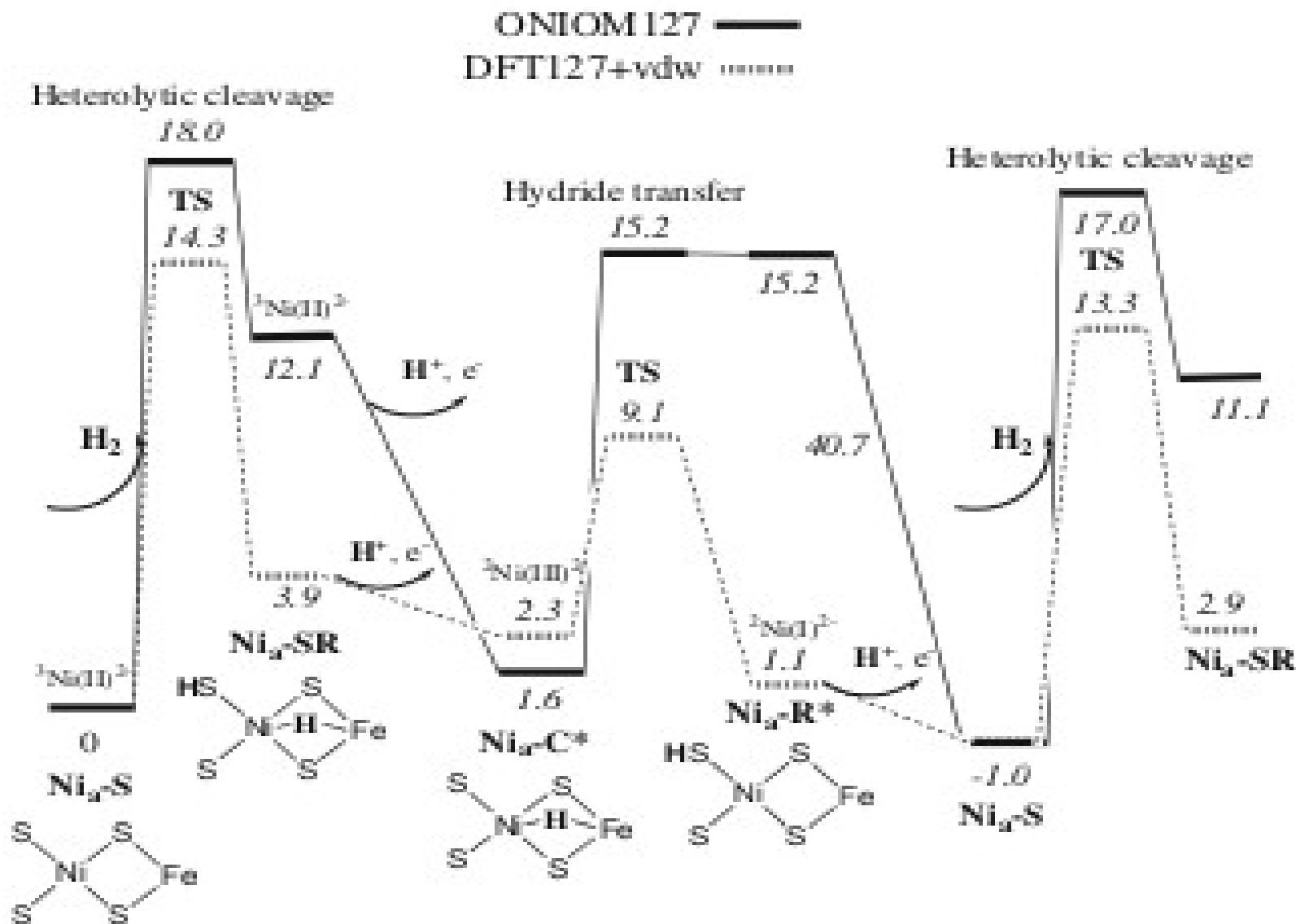


Resultados para los modelos de HKMT a diferentes constantes dieléctricas



# NiFe Hydrogenase





Comparación de energías de NiFe Hidrogenasa entre ONIAM y DFT para un modelo de 127 átomos. Se observan las diferencias de energía en el Transito Lineal



# Conclusiones

- Modelar enzimas en un sistema es algo muy complejo, más cuando se quiere encontrar un mecanismo de reacción
- Los métodos tradicionales son poco eficientes y no están optimizados
- El Método de Aproximación de Cluster tiene mejores correlaciones
- Tiene dos aproximaciones clave: Esquema Rígido y Modelo Polarizable Continuo
- Los resultados para HMKT muestran como podemos explotar las ventajas de las aproximaciones
- Los resultados de NiFe Hidrogenasa ilustran como la Aproximación de Cluster es útil para obtener mejores energías de los estados de transición