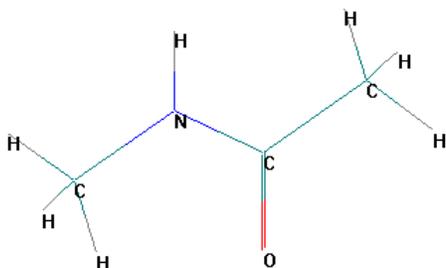


## PRÁCTICO COMPUTACIONAL N° 5 (ANEXO)

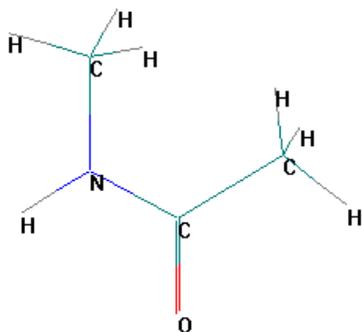
### CONSTRUCCIÓN DE LOS ARCHIVOS DE ENTRADA EMPLEADOS

#### A) Construcción de la molécula *trans*-NMA y sus complejos con H<sub>2</sub>O.

1. La molécula de *trans*-NMA se construye utilizando las herramientas de diseño y Model Build de acuerdo con la siguiente figura:

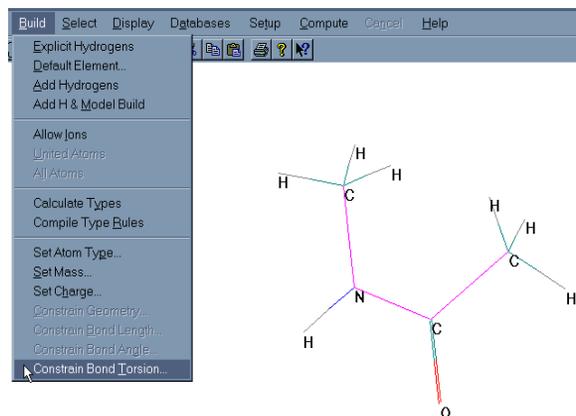


Note que dependiendo de la forma en que se colocan los átomos al construir la molécula, la herramienta Model Build puede dar lugar al isómero *cis*-NMA:

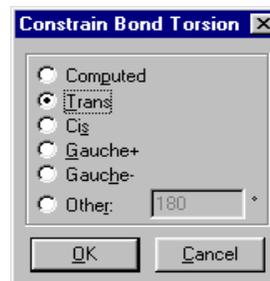


Si esto llegara a ocurrir al construir la molécula de NMA, se deberá cambiar la forma del isómero con el fin de obtener la estructura *trans*.

Una forma sencilla de realizar este cambio de isómero a partir de la estructura *cis* consiste en seleccionar los cuatro átomos que determinan el ángulo de torsión HNC-O y elegir a continuación la opción Constrain Bond Torsion del menú Build como se muestra en la siguiente figura:

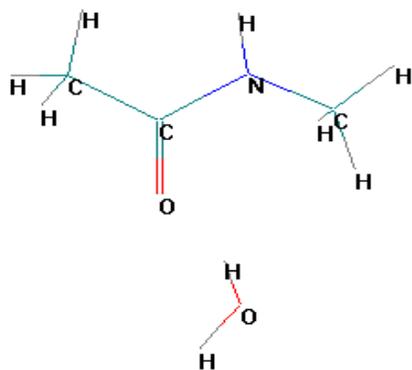


Como resultado se desplegará la siguiente caja de diálogo:

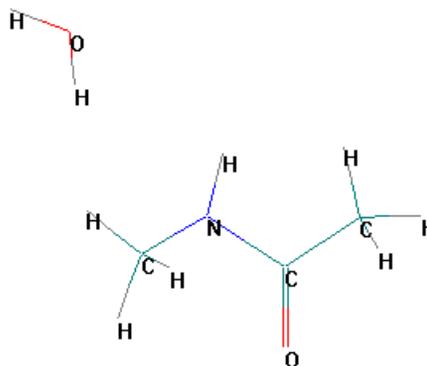


Escoja la opción Trans y luego de **verificar que no queden seleccionados átomos** previamente marcados para definir el ángulo diedro, aplique nuevamente la herramienta Model Build para obtener una buena estructura del isómero deseado.

2. Proceda ahora a optimizar la molécula de *trans-NMA* con el método PM3.
3. Archive el resultado de su cálculo como *tnma\_pm3.hin*
4. Genere y optimice al nivel PM3 una molécula de agua, archivando el resultado como *agua\_pm3.hin*
5. Construya ahora la supermolécula cargando ambos fragmentos en una misma pantalla del programa. Esta operación se lleva a cabo utilizando el comando Merge disponible en el menú File. El mismo le permite agregar a la molécula presente en el espacio de trabajo, una segunda estructura disponible en otro archivo. Abra el archivo *tnma\_pm3.hin* e inserte el archivo *agua\_pm3.hin* con el comando Merge.
6. Traslade la molécula de agua respecto a la *trans-NMA* de manera de ubicarla en posiciones adecuadas que permitan la formación de enlaces de hidrógeno. Una posibilidad (mostrada en la siguiente figura) es que el oxígeno del grupo carbonilo actúe como aceptor de H.



Otras dos alternativas (de las que se muestra la ubicación en la imagen de la derecha) son que el átomo de nitrógeno del grupo amino actúe o bien como aceptor (con su par de electrones solitarios) o bien como dador de H (cuál de estas dos últimas alternativas es la que se obtiene depende de la orientación relativa en tres dimensiones que asigne a las moléculas al comienzo del cálculo del complejo).



Veamos entonces como se procede para orientar las moléculas:

7. Para mover sólo una molécula por vez, se debe seleccionar la opción Molecules en el menú Select y hacer L-click sobre la molécula a ser trasladada. En este caso seleccione la molécula de agua.
8. Utilice las herramientas de traslación y/o rotación para colocar la molécula de agua en la posición adecuada (para ello deberá mantener presionado el botón derecho del ratón; si presiona el botón izquierdo lo que logrará será desplazar el conjunto de moléculas). Comience por ubicarla en las cercanías del oxígeno carbonílico de la tNMA. Rote la molécula hasta lograr que los dos átomos de H del agua enfrenten los pares solitarios del oxígeno carbonílico.

**B) Construcción de la entrada para el estudio del enlace de hidrógeno en el nonapéptido bradiquinina.**

La bradiquinina es un nonapéptido de peso molecular 1042, cuya secuencia primaria (Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg) ya fue analizada en el desarrollo de la Práctica N°1 de este curso. La estructura secundaria del compuesto natural no se adecua a ninguna de las dos formas usuales ( $\alpha$ -hélice u hoja  $\beta$ -plegada). En cuanto a su función, este polipéptido plasmático tiene una profunda influencia en la inducción de hipotensión, aumento del flujo sanguíneo y permeabilidad capilar y estimula la contracción del músculo liso. Actúa también en la respuesta inflamatoria, siendo atractor de macrófagos tisulares y glóbulos blancos

La estructura de base sobre la cual se ha trabajado para construir el archivo de entrada bradiquinina.hin que Ud. está utilizando para esta práctica, proviene del complejo entre esta molécula y la penta-O-galioil-D-piranosu caracterizado mediante NMR, que fuera publicada en la base de datos estructurales PDB ([www.rcsb.org/pdb](http://www.rcsb.org/pdb), archivo 1JJQ.ent) en agosto 2001 por Verge, S.; Richard, T.; Moreau, S., Vercateuren, J. Y Monti, J.P.

El contenido de este archivo incluye un total de 13 estructuras del complejo, por lo que para poder trabajar con la bradiquinina aislada, en primer lugar es necesario aislar una única cadena de este nonapéptido. Esta tarea se puede llevar a cabo empleando las herramientas de selección (eligiendo las opciones para seleccionar moléculas, es posible distinguir una sola cadena del péptido, seleccionar el complemento y cancelarlo, generando así el archivo bradiquinina.hin.