

Refinamiento de estructuras.

Una aplicación especialmente interesante es su combinación con datos experimentales como el refinamiento de la estructura. Una técnica prometedora utilizada por primera vez por Ryde y colaboradores(32) aplica el método QM/MM para refinar los datos estructurales a partir de un solo cristal de difracción de rayos X(33) , RMN(34) o EXAFS(35). La idea básica es usar un QM/MM, en lugar de sólo MM, y el modelo obtenido se refina teniendo en cuenta los datos experimentales. Esta aplicación alivia el problema que surge con la fiabilidad de los datos experimentales alrededor del sitio activo, porque los métodos MM han sido cuidadosamente desarrollados para describir las proteínas, pero son menos fiables para los sustratos o cofactores.

Reactividad

Las reacciones enzimáticas han sido el objetivo principal de los métodos QM/MM.

Dentro de la gran variedad de sistemas estudiados uno de los más representativos es el de la corismatomutasa.

La corismatomutasa es una enzima que cataliza la transposición de Claisen de corismato a prefenato (Figura 10), un paso clave en la vía del ácido siquímico que da lugar a la síntesis de aminoácidos aromáticos en plantas, hongos y bacterias. Esta reacción constituye un raro ejemplo de una reacción pericíclica en un sistema biológico y ha sido el objeto de numerosos estudios teóricos.

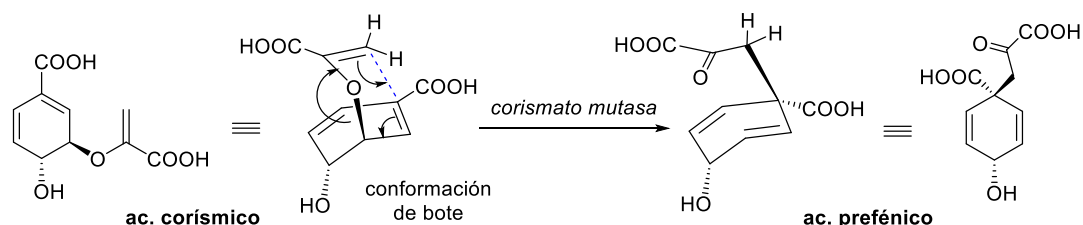


Figura 10.-Reordenamiento de claisen de ácido corísmico a prefénico por medio de la corismatomutasa.

Lyne, Mulholland y Richards publicaron en 1995 el primer estudio QM/MM (AM1/CHARMM) de la corismatomutasa(36). Optimizaron la estructura del reactivo y el perfil de la reacción e identificaron residuos esenciales dentro del sitio activo de la enzima. Observaron que el complejo enzima sustrato está distorsionado comparado con los cálculos previos en fase gaseosa, pareciéndose más al estado de transición, de forma que un residuo de arginina y otro de glutámico estabilizan esta disposición. Llegaron a la conclusión de que la estabilización electrostática del estado de transición es la contribución más importante al proceso de catálisis, en este caso.