

CAPITULO 3. OBJETIVOS

Objetivos

Los objetivos que se consideraron para este trabajo son los siguientes:

- Diseñar una herramienta computacional para simular el Acoplamiento Molecular entre una proteína y un ligando.
- Estudiar las librerías Open source (Jmol, CDK) de desarrollo que se utilizan para el diseño del software de simulación del Acoplamiento Molecular.
- Analizar el software disponible para llevar a cabo el Acoplamiento Molecular.
- Estudiar los procedimientos existentes para modelar el proceso del Acoplamiento Molecular
- Estudiar los algoritmos de búsqueda y las funciones de puntuación que se usan en el Acoplamiento Molecular.

Materiales y Métodos

Materiales. Para el diseño de la herramienta computacional se empleó el siguiente software:

- Java Netbeans 6.8. IDE de desarrollo para el lenguaje de programación Java.
- OpenGL. Especificación estándar que define una API multilenguaje y multiplataforma para escribir aplicaciones que produzcan gráficos en 2D y 3D.
- Java 3D. API para gráficos 3D para el lenguaje de programación Java.
- Jmol. Visor de código abierto escrito en Java, que se usa para la carga y visualización de los archivos de las moléculas (archivos .pdb)
- CDK (Chemistry Development Kit). Librería escrita en Java que se usa para la implementación de los procedimientos necesarios en el Acoplamiento Molecular.

- Meshi. Es un paquete de software para el modelado de proteínas. Está escrito en Java exclusivamente en el diseño orientado a objetos (OOD). Sin embargo se encuentra en una fase preliminar de desarrollo, no todas sus características están disponibles y esta muy poco documentado, se intentaron usar sus librerías y no fueron adecuadas.
- PDB (protein data bank). Base de datos mundial que permite la descarga de los archivos (.pdb) usados para llevar a cabo las simulaciones.

Para el desarrollo de este trabajo se siguió la siguiente metodología:

Se realizó una extensa revisión bibliográfica con el propósito de delimitar el desarrollo del problema del AC, el software desarrollado y las aplicaciones. Se estudiaron las librerías open source disponibles para usuarios, diseñadores y desarrolladores para el modelado de estructuras orgánicas y problemas químico-informáticos. Las librerías analizadas fueron Jmol, CDK, Meshi y MBT.

Para el desarrollo del software académico se utilizó el Protein Data Bank (<http://www.pdb.org>), la cual es una base de datos mundial gratuita de donde se pueden descargar los archivos de las moléculas que contienen la estructura de estas.

Para la visualización de estos archivos se utilizó la librería Jmol. Una vez visualizadas las moléculas, tanto el receptor como el ligando, es necesario su manipulación, para esto se usó a la librería CDK. Durante la práctica se encontró que la función de energía tanto de la librería Meshi como de CDK no están bien implementadas, por lo que se tuvo la necesidad de proponer e implementar una función de energía, esta función considera la interacción entre los átomos del receptor, la interacción entre los átomos del ligando, y la interacción entre los átomos del ligando y del receptor, además considera la orientación del ligando con respecto del receptor. El modelo que se propuso fue de tipo rígido-flexible; es conveniente mencionar que se logró separar la proteína en cadenas, dando la posibilidad al usuario de escoger con que cadena de la proteína desea hacer la simulación. Para la

simulación se parte de la posición que por default proporciona Jmol, a partir de esta se generan configuraciones de forma aleatoria, donde una nueva configuración se obtiene a partir de rotaciones y traslaciones del ligando. Para cada configuración se evalúa la función de energía y se comparan estos valores entre sí.

Para la búsqueda de la mejor configuración se aplica un algoritmo genético tradicional. La optimización de la función de energía permite decidir la mejor configuración, finalmente el programa muestra la mejor configuración obtenida tanto numéricamente como de forma gráfica.