

Este año el premio Nobel de Química ha sido otorgado a los investigadores Martin Karplus de la Universidad de Harvard, Michael Levitt de la Universidad de Stanford y Arieh Warshel de la Universidad Southern California.

Es interesante remarcar que el reconocimiento de este premio se ha dado a los trabajos teórico-computacionales que los galardonados han desarrollado. Estos trabajos han permitido el desarrollo de modelos de sistemas químicos complejos, denominados modelos multiescala.

En las últimas décadas, la química y la bioquímica han logrado un importante desarrollo, tanto por los componentes experimentales como por los componentes teóricos de sus investigaciones.

La incapacidad de recoger evidencia experimental directa de un sistema atómico-molecular, en ciertos casos, se puede compensar por medio de simulaciones teóricas. Las simulaciones teóricas buscan reproducir un fenómeno o un evento atómico-molecular que sucede en la naturaleza por medio de soluciones computacionales de las ecuaciones de movimiento del sistema.

Tradicionalmente, el modelamiento de sistemas atómico-moleculares se ha realizado a uno de dos niveles de manera individual: a nivel atómico empleando herramientas de mecánica molecular, o a nivel electrónico empleando herramientas de mecánica cuántica.

La mecánica molecular corresponde a la aplicación de la física clásica newtoniana, a partir de la cual las ecuaciones de movimiento de un sistema de átomos y/o moléculas se resuelven dado un campo de fuerzas determinado. Los campos de fuerza más comunes resultan ser parametrizaciones simples en base a la aproximación de oscilador armónico, para dar cuenta de las interacciones covalentes en sus diversos componentes. Por otro lado, las interacciones no-covalentes (llamadas también interacciones débiles) se calculan por medio de los términos coulombianos.

Existen variantes de campos de fuerza parametrizados de manera ad hoc para sistemas biológicos específicos, así como para unidades de análisis de mayor escala (aminoácidos o grupos químicos funcionales).

La ventaja de la mecánica molecular radica en la simplicidad de las ecuaciones y de los métodos numéricos requeridos para su solución. Su mayor limitación es que la mecánica molecular aplica las leyes de la física clásica; por lo tanto, solo es capaz de describir fenómenos de escala atómica/molecular o mayor sin que intervengan perturbaciones considerables de la densidad electrónica, usualmente, asociada a la formación o ruptura de enlaces covalentes. Los átomos son vistos como partículas y las nubes electrónicas responsables de los enlaces covalentes son vistas como resortes que dan cuenta de fuerzas parametrizadas de una manera simple.

Muchos fenómenos que ocurren a escalas subatómicas no pueden ser explicados por la física clásica. En la medida que el evento o fenómeno de interés está asociado a la perturbación de la densidad electrónica o la formación/ruptura de enlaces covalentes, es necesario que la descripción del sistema se realice dentro del contexto de la física cuántica.

La mecánica cuántica, a partir de la solución de la ecuación de Schrodinger, permite modelar la variación espacial y temporal de la densidad de carga electrónica de un sistema. De esta manera es posible modelar aspectos funcionales a nivel electrónico, como una reacción de hidrólisis, una reacción de óxido/reducción o reacciones químicas / bioquímicas en general. La limitación del uso de simulaciones por mecánica cuántica radica en un mayor costo computacional debido al mayor número de grados de libertad asociado.

En los últimos años, las simulaciones por mecánica molecular y por mecánica cuántica han contribuido notablemente en el desarrollo de la química y la bioquímica. La predicción de estructuras moleculares, interacciones moleculares y la predicción de función son los mayores logros de las simulaciones teóricas. Sin embargo, la mayor limitación de estas simulaciones es la dificultad de ser usadas de manera concurrente.

Uno de los más grandes retos ha sido la capacidad de afrontar la simulación de un fenómeno atómico-molecular de manera dual, tanto a un nivel clásico como cuántico.

Es fácil imaginar una situación típica que requiera un abordaje de este tipo: “imaginemos un antibiótico tipo prodroga que debe ser hidrolizado por una enzima de un patógeno para que se produzca el principio activo con el efecto letal. La molécula debe acomodarse primero en el sitio activo de la enzima, para que luego ocurra un ataque hidrofílico que hidrolice su radical”.

Para entender detalladamente este problema, debemos modelar el acomodamiento de la molécula en el sitio activo, el cual se logra por medio de simulaciones de mecánica molecular. Una vez acomodada la molécula ocurren interacciones a nivel de electrones, luego de lo cual se rompe un enlace covalente, el cual es modelado por medio de la mecánica cuántica. Finalmente, una vez hidrolizada la prodroga, esta debe salir del sitio activo, obedeciendo a una simulación por mecánica clásica.

Gracias al desarrollo de los fundamentos de los modelos multiescala, hoy es posible realizar este tipo de simulaciones teóricas. En esencia, estos modelos incorporan de manera concurrente simulaciones tanto a nivel clásico como cuántico sobre un mismo sistema. Esta nueva línea de desarrollo no solo ofrece mejores herramientas para el modelamiento molecular, con implicancias biomédicas muy relevantes, sino que además abre una importante cooperación entre la investigación teórica y la investigación experimental. Son muchas las aplicaciones realizadas ya con estas teorías, e innumerables los potenciales usos que se les podrá dar en el futuro. El rápido desarrollo de las computadoras, y los cada vez más bajos costos, hacen que el uso de estos métodos sea muy atractivo y prometedor.

*Es Jefe del Laboratorio de Bioinformática-LID de la Facultad de Ciencias y Filosofía. El Dr. Zimic trabaja en aplicaciones de bioinformática y biofísica para resolver problemas de salud pública. Entre otros intereses, emplea la bioinformática estructural y el modelamiento molecular para entender aspectos del mecanismo de acción y de resistencia de la pirazinamida en *Mycobacterium tuberculosis*.