

SEBBM DIVULGACIÓN

ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS



El Premio Nobel de Química 2013

Modesto Orozco

Dpto. de Modelos Moleculares y Bioinformática, IRB Barcelona

Biografía

Modesto Orozco es doctor en Ciencias Químicas por la Universitat Autònoma de Barcelona. Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular de la Universitat de Barcelona, investigador principal del Institute for Research in Biomedicine (IRB Barcelona), director del departamento de Ciencias de la Vida del Barcelona Supercomputing Center (BSC) y director del programa conjunto de Biología Computacional entre el Barcelona Supercomputing Center, el Centre de Regulació Genòmica i el Institute for Research in Biomedicine. Autor de más de 360 artículos científicos que han recibido cerca de 16000 citas. Su área de trabajo es la biología y la química computacional y su objetivo es avanzar en la descripción física microscópica de los sistemas biológicos. El Dr. Orozco ha recibido numerosos galardones por su tarea científica, en la actualidad es investigador del Programa ICREA academia.



Resumen

Quando la Academia Sueca anunció en octubre del año pasado los galardonados con el premio Nobel de Química 2013 reconoció en las personas de Karplus, Levitt y Warshel a un campo de investigación con más de cuarenta años de historia. Un campo que nos ha permitido cambiar nuestra visión sobre los sistemas biomacromoleculares, permitiéndonos analizar mediante principios físicos básicos sistemas de enorme complejidad tales como proteínas, ácidos nucleicos, membranas biológicas o incluso virus completos.

Summary

When the Swedish Academy announced in October last year the 2013 Nobel Prize in Chemistry, awarded to Karplus, Levitt and Warshel, it also recognised a field of research with over forty years of history. A field that has allowed us to change our vision of biomacromolecular systems, allowing the analysis -through basic physical principles- of enormously complex systems such as proteins, nucleic acids, biological membranes or entire viruses.

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA: http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/acercate-a-nuestros-cientificos_107

Las metodologías desarrolladas a partir de los trabajos de los tres premiados nos han dotado del equivalente a un “microscopio *in silico*” que nos permite descifrar las claves íntimas del funcionamiento de las macromoléculas biológicas. Hay pocas dudas que nuestra visión sobre la química de la vida sería mucho más limitada que lo es en la actualidad sin los trabajos pioneros de Karplus, Levitt y Warshel.

La historia de la biología estructural computacional comenzó a finales de los años sesenta en el laboratorio de Shenior Lifson (un visionario científico fallecido en 2001) en el Weizmann Institute en Israel. En un momento en el que todos los químicos teóricos miraban hacia la mecánica cuántica, Lifson pensó que era posible una alternativa: emplear la mecánica clásica con potenciales ajustados para reproducir la realidad experimental o cálculos cuánticos precisos.

A finales de los sesenta Lifson había delineado el primer “campo de fuerzas”, el *consistent force-field (CFF)* que él pensaba podía servir para estudiar incluso las biomacromoléculas que en esos momentos se empezaban a describir por cristalografía de rayos X. Fue en este periodo (en torno a 1967) cuando dos estudiantes de doctorado (Michael Levitt y Arieh Warshel) empezaron a codificar el *force-field* (Figura 1) en un programa FORTRAN que calculaba, no solo la energía de un sistema, sino sus derivadas primeras y segundas. En 1968 se publicó la primera minimización energética de una proteína mediante el uso de un campo de fuerza, algo que hubiera resultado impensable en ese momento (y posiblemente aún ahora) mediante metodología cuántica. Levitt y Warshel abandonaron Israel, el primero para continuar su tesis en Cambridge y el segundo para realizar un postdoc en el laboratorio del tercer laureado Martin Karplus. En aquel momento Karplus estaba estableciendo su grupo en Harvard, después de sus estudios de doctorado con Linus Pauling, su postdoc con Charles Coulson (Oxford), y sus estancias en Illinois y Columbia. Martin Karplus era una estrella emergente en el campo de la química teórica, uno de los primeros en ver el potencial que tenía estudiar los sistemas biológicos desde la perspectiva teórica.

A finales de los setenta se publicarían los dos artículos más influyentes en el campo, el primero [1] en el que Warshel demostraba que mediante simulación molecular era posible entender la primera etapa de un fenómeno tan complejo como la visión, y el segundo [2], donde Karplus y colaboradores presentaban la primera simulación de dinámica molecular de una pequeña proteína. El impacto de estas dos publicaciones en el campo fue rápido y contundente, conduciendo a que muchos otros grupos en Estados Unidos y Europa entraran a trabajar en el desarrollo de esta tecnología emergente.

Los noventa alumbraron nuevos campos de fuerza, que manteniendo el formalismo básico del CFF de Lifson fueron calibrados con mucho más cuidado. Gracias a ello se consiguió poder predictivo y popularizar, por ejemplo, el uso de cálculos de dinámica molecular para refinar modelos estructurales de rayos X o RMN. Es una década en la que es imprescindible reconocer el trabajo ingente de grupos como los de van Gunsteren, Berendsen, Brooks, Karplus, Scheraga, Kollman o Jorgensen (entre otros). Ellos fueron los que trasladaron las ideas iniciales en una metodología madura y accesible para toda la comunidad.

Las limitaciones intrínsecas derivadas del uso de mecánica clásica fueron visibles ya en los inicios del desarrollo de la dinámica molecular. Karplus, Levitt, Warshel y muchos otros se percataron que la aproximación puramente clásica limitaba, a menudo en exceso, el rango de aplicación de estos métodos a sistemas bioquímicos. Excluía, por ejemplo algo que a los tres les fascinaba: el estudio de la reactividad enzimática. Esto llevó a modificar el formalismo básico a fin de considerar el sistema dividido en dos partes, una pequeña (por ejemplo, el centro activo de un enzima), donde ocurren procesos cuya representación requiere un tratamiento cuántico del sistema (por ejemplo, una reacción química), y otra mucho más extensa, donde una descripción cuántica no es necesaria, ya que tratamos con interacciones débiles que se pueden representar razonablemente a partir de la mecánica clásica (Figura 2). Esta idea básica es la que ha dado lugar a los métodos híbridos QM/MM (QM por *quantum mechanics* y MM por *molecular mechanics*) que son los de elección para estudiar sistemas bioquímicos en los que se produzcan fenómenos de reactividad química.

Vista la historia, ¿Cuál podemos esperar que sea su futuro? Aventuro que el salto más importante en la simulación biomolecular, y en concreto en la dinámica

molecular, vendrá de la integración efectiva de datos experimentales en la simulación. Creo que en una década los grupos teóricos de simulación molecular irán incorporando *expertise* experimental, hasta acabar derivando en grupos híbridos, capaces de combinar sin discontinuidades resultados teóricos y experimentales. Paralelamente, los grupos hoy puramente experimentales se familiarizarán con el uso de información dinámica experimental. Parece también claro que las bases de datos estructurales, como el *protein data bank* (PDB), se expandirán para introducir parámetros de flexibilidad derivados de cálculos teóricos.

Podemos visualizar un escenario futuro donde la simulación molecular, iniciada por Karplus-Levitt-Warshel se combine con simulaciones más globales, propias de la biología de sistemas, e incluso con técnicas mecánicas de simulación de órganos, para dotarnos con una capacidad global de simulación de los sistemas vivos complejos, aproximándonos al sueño de crear avatares *in silico* de los seres vivos.

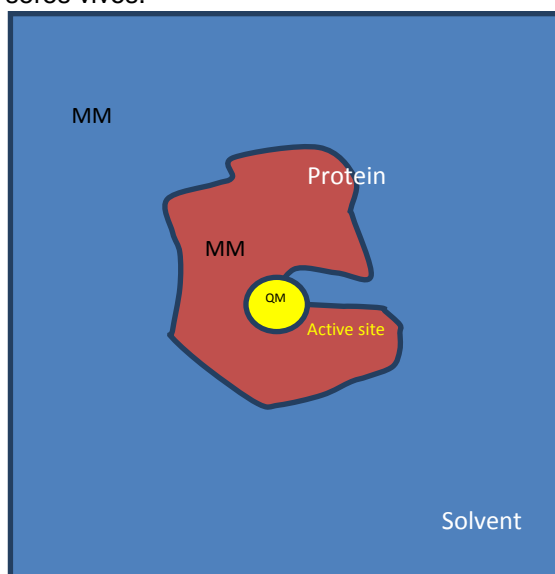


Figura 2. Representación esquemática de las particiones clásica (MM) y cuántica (QM) en un estudio de reactividad enzimática. La región en amarillo se correspondería al centro activo.

Referencias

- [1] (Warshel,A.; Nature, 1976, 260,679
- [2] (McCammon,J.A.; Gelin,B.R.; Karplus,M. Nature, 1977, 267, 679

$$E = \sum_{\text{all bonds}} K_{str}(l - l_0)^2 + \sum_{\text{all angles}} K_{bend}(\alpha - \alpha_0)^2 + \sum_{\text{all torsion angles}} 0.5 V_{tor}[1 - \cos(n\varphi + \delta)] + \sum_{\text{all charges}} \frac{Q_i Q_j}{R_{ij}} + \sum_{\text{all nonbonded pairs}} \left[\left(\frac{A_{ij}}{R_{ij}} \right)^{12} - 2 \left(\frac{C_{ij}}{R_{ij}} \right)^6 \right]$$

Figura 1. Esquema básico de un force-field clásico. La energía de "stretching (str)" viene determinada por las longitudes de enlace de equilibrio l_0 y la constante de fuerza del enlace K_{str} . El término de "bending (bnd)" depende del ángulo de equilibrio (α_0) y la constante de fuerza de bending (K_{bnd}). Las torsiones se expresan por una expansión de Fourier con términos de periodicidad "n" y potencial de barrera V_{tor} . Las interacciones de carga por un término clásico de Coulomb (cargas Q centradas en los núcleos). Finalmente las interacciones de repulsión-dispersión entre átomos se representan por un potencial clásico de van der Waals.