

# SEBBM DIVULGACIÓN

## LA CIENCIA AL ALCANCE DE LA MANO



### La simulación molecular: videojuegos químico-físicos

Lidia Prieto

Theoretical and Computational Biophysical Chemistry, City College of New York - CUNY

#### Biografía

*Durante los últimos años de mi Licenciatura en Química me interesé por la investigación realizada por el Dr. Antonio Rey Gayo sobre simulación molecular del plegamiento de proteínas. Este interés me llevó a dedicar los años siguientes a este fascinante campo de investigación. Bajo la dirección del Dr. Rey obtuve el "Doctorado en Química Teórica y Computacional" por la Universidad Complutense de Madrid en el año 2008. Una vez finalizada mi tesis, pasé a interesarme por las proteínas de membrana. Con el objetivo de ampliar mi conocimiento a este respecto, me incorporé al grupo "Theoretical and Computational Biophysical Chemistry" del Dr. Themis Lazaridis (City College of New York-CUNY) como investigadora post-doctoral. Aquí, mi investigación se centra en el estudio de la unión a membranas lipídicas de proteínas formadoras de poro. Además de las simulaciones moleculares, una de mis grandes aficiones es la simulación sobre escenarios como actriz aficionada.*

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

HEMEROTECA:

[http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos\\_10/la-ciencia-al-alcance-de-la-mano-articulos-de-divulgacion\\_29](http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/la-ciencia-al-alcance-de-la-mano-articulos-de-divulgacion_29)

SEBBM  
SEBBM

Sociedad Española  
de Bioquímica y  
Biología Molecular

#### Resumen

**La simulación molecular permite visualizar a nivel atómico cómo se desarrollan los procesos biológicos. Pero, ¿qué es una simulación? ¿Cómo se lleva a cabo? Al igual que en ciertos videojuegos, la estrategia más adecuada depende del objetivo que se persiga.**

#### Summary

**Molecular simulations make it possible to visualize biological processes at an atomic level. What is a simulation? How is it carried out? As in some videogames, the most appropriate strategy depends on the aim to be achieved.**

El increíble desarrollo de los ordenadores que venimos observando en las últimas décadas ha cambiado por completo la manera que tenemos de vivir y de entender el mundo que nos rodea. La ciencia, madre y principal impulsora de este nuevo paradigma histórico, no va a la zaga en beneficiarse del mismo: el análisis de datos es ahora más tratable, ciertas señales experimentales pueden ser convertidas fácilmente en información intuitiva y es ahora más fácil resolver ecuaciones matemáticas complejas. La práctica omnipresencia de los ordenadores ha provocado, además, la aparición de un nuevo campo de investigación científica: la simulación molecular. Esencialmente, la simulación molecular consiste en reproducir, en un ordenador, procesos químicos y

físicos. Esto se puede hacer escribiendo un programa computacional en que estén definidas las características del sistema a simular. Por ejemplo, para simular el comportamiento de dos cargas de distinto signo debemos definir su tamaño, su carga y, con una función matemática, la atracción electrostática entre ellas. El mismo programa debe incluir un "método de búsqueda" que defina el movimiento de las cargas en el espacio. Si registramos las coordenadas de las cargas a lo largo de la simulación, con un programa de visualización podremos ver en la pantalla de nuestro ordenador cómo se acercan hasta alcanzar la posición de equilibrio. Aumentando la complejidad de los sistemas simulados, se pueden estudiar procesos variados, como la interacción de proteínas con receptores (<http://www.youtube.com/watch?v=d4Y6h9Pe0U4>), el proceso mediante el cual las proteínas adquieren sus estructura funcional (<http://www.youtube.com/watch?v=mEneUTn9Atg>), o el movimiento de agua a través de canales en membranas celulares (<http://www.youtube.com/watch?v=XxadMJ9zqpA&feature=related>). Debido al enorme tiempo computacional que requiere resolver ecuaciones de tipo cuántico, para estudiar moléculas grandes (proteínas, ADN, ARN, etc.) en su entorno biológico (agua) se suele hacer uso de potenciales de interacción basados en la mecánica clásica. En cuanto a la representación del sistema, se pueden utilizar diferentes grados de

complejidad (Figura a). Los modelos más complejos incluyen una representación atómica del sistema. Dado que el tiempo de computación aumenta exponencialmente con el número de átomos, eliminar las moléculas de agua permite reducir este tiempo de manera considerable. Sin embargo, es interesante estudiar las moléculas biológicas en su medio fisiológico. Se suele recurrir, pues, a los llamados modelos implícitos (Figura a). Estos consisten en definir las interacciones de manera que el efecto del medio esté incluido sin necesidad de representar explícitamente todas las moléculas. Un paso más en la simplificación del modelo consiste en agrupar o eliminar átomos del sistema: modelos de "grano grueso" (*coarse-grained*). En el ejemplo de la Figura a, cada aminoácido de la proteína aparece representado por un único centro de interacción. El uso de estos modelos conlleva la necesidad de desarrollar potenciales de interacción más aproximados capaces de reproducir la complejidad del sistema estudiado. Si bien los modelos sencillos permiten cubrir un mayor tiempo de reacción y, por tanto, obtener una mayor cantidad de información, con los modelos complejos la información obtenida es más detallada y cuantitativa. En cuanto al "método de búsqueda", actualmente se utilizan, principalmente, dos técnicas de simulación. La primera de las

mismas es la Dinámica Molecular, que consiste en resolver las ecuaciones clásicas de movimiento, no tan distintas a las que permiten determinar en qué punto se encontrarán dos trenes que viajan en direcciones opuestas entre Madrid y Sevilla. Para esto es necesario definir las condiciones iniciales del sistema: posición, velocidad y aceleración de los átomos. El inconveniente de esta técnica es que depende fuertemente de estas condiciones iniciales. Tal y como se ilustra en la Figura b, empezando en la posición 1 o en la 2 se llega a mínimos de energía diferentes (la simulación iría en la dirección de las flechas rojas). El otro método de simulación es el llamado método de Monte Carlo. Como su nombre sugiere, este método consiste en generar configuraciones de manera aleatoria (puntos azules en la Figura b). De esta manera, se muestra la función de energía de manera más eficiente y es posible sortear las barreras presentes. Debido a la arbitrariedad del método, las condiciones iniciales son menos determinantes. El inconveniente de esta técnica es que, a diferencia de la Dinámica Molecular, no ofrece una visión dinámico-temporal del proceso que se estudia. Dependiendo de la información que se quiera obtener debe uno elegir el modelo y método de simulación más apropiado, permitiendo una gran flexibilidad y creatividad. La simulación molecular ofrece la

oportunidad de visualizar a nivel atómico el desarrollo de procesos, lo cual es muy difícil de obtener de manera experimental. Otra ventaja de esta metodología es que se pueden estudiar escenarios imposibles ("¿qué pasaría si...?"). Sin embargo, cualquier conclusión que se pueda extraer está sujeta a la comprobación experimental. Es la colaboración directa entre el tubo de ensayo y el software la que ofrece la visión más completa de aquello que se quieren comprender.

**Referencias**

1. Lazaridis, T. and Karplus, M. (1999) Effective energy function for proteins in solution. *Proteins* 35:133-152.
2. Frenkel, D. and Smit B. (2002) *Understanding molecular simulation*. Academic Press. Computational Science Series.
3. Allen, M.P. and Tildesley, D.J. (2005) *Computer simulation of liquids*. Oxford Science Publications.
4. Larriva, M., Prieto, L., Bruscolini P., and Rey, A. (2010) A simple simulation model can reproduce the thermodynamic folding intermediate of apoflavodoxin. *Proteins* 78:73-82.
5. Shaw, D.E., Maragakis, P., Lindorff-Larsen, K., Piana, S., Dror, R.O., Eastwood, M.P., Bank, J.A., Jumper, J.M, Salmon, J.K., Shan, Y.B., Wrighers, W. (2010) Atomic-Level Characterization of the Structural Dynamics of Proteins. *Science* 330: 341-346.

**Figura. Modelos (a) y métodos (b) utilizados en simulación molecular.**

