

SEMBLANZAS DE LOS PREMIOS NOBEL

EN QUÍMICA 2013

EL TRABAJO PREMIADO: MODELOS MULTIESCALA DE SISTEMAS QUÍMICOS COMPLEJOS

Utilizando modelos construidos con bolas de colores y uniones se pueden representar las complejas estructuras tridimensionales de las moléculas. Estos modelos moleculares han permitido antaño a los químicos comprender mejor la reactividad y propiedades de los diferentes compuestos orgánicos. Sin embargo, determinadas reacciones suelen ocurrir a la velocidad de la luz o en una fracción de milisegundos, por lo que en la mayoría de los casos resulta imposible realizar el seguimiento de las reacciones químicas por los medios clásicos. Hoy en día, la simulación de estas estructuras mediante programas informáticos ha permitido conocer procesos químicos complejos, como por ejemplo la reacción de fotosíntesis de las hojas verdes o la purificación de los gases de escape de los coches mediante el uso de catalizadores. Los modelos informáticos disponibles en la actualidad reflejan mejor la realidad y suponen uno de los mayores avances en la Química actual, habiéndose convertido en una herramienta imprescindible para el desarrollo de la Química moderna.

En el siglo XXI la Química teórica y computacional es una de las líneas prioritarias en la investigación, impulsada por el desarrollo y expansión de la tecnología informática. Esta tendencia ha sido también reconocida por los Premios Nobel en Química, concediendo el Premio Nobel 2013 a MARTIN KAPLUS, MICHAEL LEVITT y ARIEH WARSHEL por el desarrollo de modelos multiescala de sistemas químicos complejos.

Desde los años 70, los galardonados han sentado las bases de potentes programas aplicados al entendimiento y la predicción de los procesos químicos.

Los trabajos de Karplus, Levitt y Warshel lograron conjugar en el estudio de los procesos químicos la Física clásica newtoniana con la Física cuántica, que responden

a reglas fundamentalmente diferentes. Anteriormente, los químicos debían elegir utilizar una u otra. La fortaleza de la Física clásica estaba en que los cálculos eran sencillos y podían aplicarse los modelos a grandes moléculas. Su debilidad es que no podía simular las reacciones químicas. Para este propósito, los químicos propusieron la utilización de la Física cuántica. En este caso la debilidad era provocada por los numerosos y complejos cálculos que deberían realizarse, asistidos por potentes ordenadores, incluso para moléculas pequeñas.

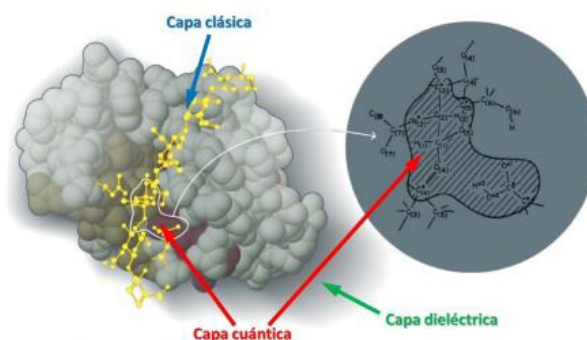


Figura 1: Modelo multiescala.

Los galardonados en Química este año consiguieron combinar lo mejor de ambas teorías e idear una metodología que utiliza la Física clásica y cuántica. Para ello estructuraron el sistema en varias capas, utilizando en cada capa el procedimiento más sencillo que predijera razonablemente el comportamiento del proceso. Para la reacción de interés, en la que intervenían unos pocos átomos, se utilizó el modelo cuántico. Para el resto de la molécula, se utilizó el modelo clásico de mecánica molecular. La descripción de un proceso químico también debía incorporar la interacción entre el subsistema reactivo y los alrededores, bien sea el disolvente u otros reactivos que intervienen, para ello se incorporó un modelo dieléctrico. Así se construye el modelo multiescala estructurado en tres capas de distinta complejidad (Figura 1). El modelo propuesto describe una metodología híbrida mecánica cuántica/mecánica molecular (QM/MM). El ordenador ejecuta los cálculos cuánticos en esos átomos que interactúan y el resto de la larga cadena proteica es simulada utilizando las menores exigencias de la Física clásica. La simulación, así obtenida,

es realista y predice los resultados obtenidos experimentalmente. Gracias a ello, por ejemplo, se puede simular cómo una droga interactúa con una proteína en el cuerpo humano.

SIMULACIONES INFORMÁTICAS DE LAS FUNCIONES BIOLÓGICAS. DESDE LAS ENZIMAS A LAS MÁQUINAS BIOLÓGICAS

En 1976, Levitt y Warshel intentaron simular una reacción enzimática siguiendo los métodos utilizados por Karplus y Warshel en 1972 sobre el proceso de la visión y cuyo objetivo era estudiar moléculas similares al retinal (Figura 2). Karplus y Warshel contruyeron un programa informático que podía calcular el espectro electrónico y vibracional de un número de moléculas planares con excelentes resultados.

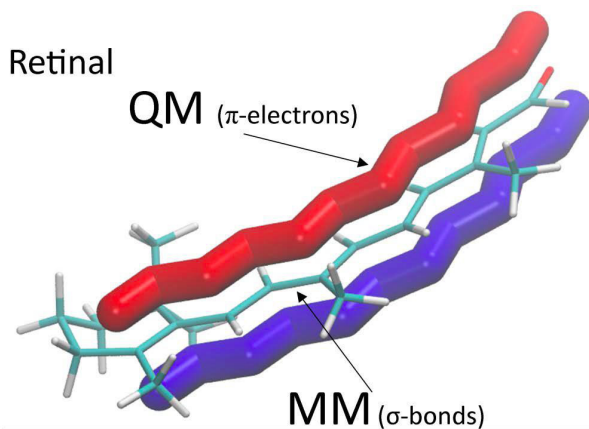


Figura 2: Modelo QM/MM para el retinal presentado por Karplus y Warshel en 1972.

Estos primeros trabajos introdujeron la metodología híbrida Mecánica Cuántica/Mecánica Molecular (QM/MM) y una aproximación microscópica para estudiar los efectos electrostáticos en las proteínas (Figura 3).

Para entender las reacciones enzimáticas era necesario tener una imagen cuantitativa de la reacción en disolución. El grupo de Warshel realizó importantes avances estudiando los procesos energéticos y dinámicos de los procesos químicos en disolución. Estos estudios incluían la utilización y desarrollo de varias aproximaciones QM/MM y modelos relacionados para la simulación cuantitativa de las reacciones químicas en disolución utilizando técnicas de Monte Carlo.

Por otra parte, Levitt y Warshel desarrollaron otros modelos para el estudio de las energías electrostáticas en las proteínas al considerar que el secreto de la catálisis

enzimática es la preorganización electrostática. La utilización de estos modelos permitió correlacionar estructura y función de las moléculas biológicas. La utilización de los cálculos de las energías electrostáticas ha permitido analizar un gran número de problemas biológicos. Estas investigaciones incluyen la evaluación de pKa y potenciales redox de las proteínas, diseños de drogas, y estudios de interacciones proteína-proteína.

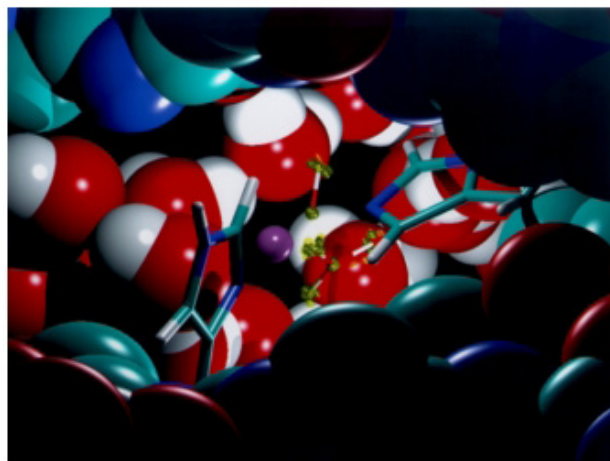


Figura 3: Representación de un modelo QM/MM.

Las investigaciones de Levitt y Warshel se han centrado también en el plegamiento global de las proteínas, considerado éste como el principal determinante de la función proteica. La simplificación para el plegamiento de las proteínas introducido por Levitt y Warshel es ahora el método mayoritariamente elegido para los estudios en este campo.

LOS GALARDONADOS

MARTIN KARPLUS nació en 1930 en Viena en el seno de una familia judía, y siendo un niño, huyó con su familia de los nazis tras la ocupación de Austria, llegando a Estados Unidos en 1938. Se graduó en el Harvard College y posteriormente se doctoró en Química bajo la dirección de Linus Pauling en 1953. Es profesor emérito del Departamento de Química y Biología Química en la Universidad de Harvard (Estados Unidos) y Director del Laboratorio de Química Biofísica, un laboratorio conjunto entre el Centro Nacional de Investigaciones Científicas y la Universidad de Estrasburgo (Francia). La investigación del Profesor Martin Karplus y su grupo está dirigida al conocimiento de la estructura electrónica, geométrica y dinámica de moléculas químicas de interés biológico. Karplus fue pionero en la aplicación de la resonancia magnética nuclear a la Química, y contribuyó en la aplicación de cálculos dinámicos clásicos a las reacciones



Martin Karplus.



Michael Levitt.



Arieh Warshel.

químicas en fase gaseosa y desarrolló lo que hoy se conoce como la Ecuación Karplus.

MICHAEL LEVITT nació en 1947 en Pretoria (Sudáfrica) en el seno de una familia judía cuya ascendencia era lituano-checa. Cuando tenía 15 años se trasladó a Inglaterra donde se doctoró en 1971 en Biofísica en la Universidad de Cambridge (Reino Unido). Fue profesor entre 1979 a 1987 en el Instituto Weizmann de Ciencias (Israel) trabajando con el Profesor Lifson y su alumno Arieh Warshel, del Technion (Haifa). Finalmente, desarrolla su investigación desde 1987 como catedrático de Biología Estructural en la Universidad de Stanford (Estados Unidos) compartiendo su tiempo entre esta universidad e Israel donde vive su familia. Sus investigaciones cubren muchos aspectos de la biología estructural informatizada, incluyendo: la predicción de estructuras de proteínas y RNA, dinámica de proteínas, desarrollo de funciones de energía potencial y métodos de refinamiento para estructuras cristalinas, entre otros.

ARIEH WARSHEL nació en 1940 en el kibbutz Sde Nahum (Israel). Se graduó en Química en el Technion (Haifa), doctorándose posteriormente en el Instituto Weizmann de Ciencias (Israel) bajo la dirección del

Profesor Lifson. Continuó desarrollando su trabajo postdoctoral en la Universidad de Harvard y tras volver a trabajar en el Instituto Weizmann durante cuatro años, formó parte del Departamento de Química de la Universidad del Sur de California (Estados Unidos) siendo actualmente catedrático de Química y Bioquímica.

BIBLIOGRAFÍA

Premios Nobel:

- http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2013/advanced-chemistryprize2013.pdf
- http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2013/warshel-lecture.html

Universidad de Harvard (<http://faculty.chemistry.harvard.edu/martin-karplus>)

Arieh Warshel Group (<http://laetro.usc.edu/index.html>)

Alejandrina Gallego Picó
Departamento de Ciencias Analíticas