

## El premio NOBEL de QUÍMICA de 2013

# Un laboratorio de silicio: química sin reactivos



El Premio Nobel de Química de 2013 ha sido otorgado a A. Warshel, M. Levitt y M. Karplus debido al desarrollo de métodos híbridos de cálculo para química computacional. En este artículo se presentará una breve introducción del uso de los métodos de química computacional. Se describirá cómo se desarrollaron, y por qué, los métodos híbridos de cálculo, conocidos como QM/MM (Quantum Mechanics/Molecular Mechanics) para el estudio de sistemas macromoleculares, sobre todo para el caso de su aplicación en enzimas y bioquímica. Finalmente, se comentarán los alcances y expectativas futuras para estos métodos, desarrollados en los años 70.

Martín Benites Galbiati\*

Imaginen el mundo de la química en el cual casi todo se pueda predecir. Un mundo en donde se pueda conocer cómo va a interactuar un fármaco con cierto patógeno incluso antes de que ese nuevo compuesto sea sintetizado en un laboratorio. Un mundo donde se pueda predecir qué producto se puede esperar de una reacción química sin tener que llevar a cabo tediosas sesiones de laboratorio. Un mundo donde se pueda conocer completamente la estructura tridimensional de una enzima a partir, únicamente, de su secuencia de aminoácidos, antes de llevar a cabo la difícil labor de cristalizarla y analizarla por difracción de rayos X.

Bien, pues dejen de imaginar porque ese mundo ya existe y está al alcance de todos, a solo un "click" de distancia. Estamos hablando, claro está, del mundo de la Química Computacional. Según su definición formal, "la química computacional o química teórica es un campo de la química que utiliza métodos matemáticos en combinación con las leyes fundamentales de la física para estudiar procesos químicos relevantes."<sup>1</sup>

Con la invención de los ordenadores, su uso para realizar los cálculos requeridos para predecir los procesos químicos no tardó en llevarse a cabo. La posibilidad de hacer cálculos rápidos abrió las puertas de un nuevo mundo para los químicos teóricos. De este modo, no tardaron en crearse los códigos (Software) necesarios para introducir estos cálculos al computa-

dor con objeto de facilitar y acelerar el desarrollo de la química. Los softwares modernos desarrollados para la química computacional básicamente constan de dos partes: la interfaz gráfica o GUI (de Graphical Unit Interface) y el software de cálculo (véase la tabla 1).

Los avances en esta área se han incrementado enormemente gracias al trabajo de muchos científicos, entre los cuales destacan los Profesores A. Warshel, M. Levitt y M. Karplus, quienes han recibido el Premio Nobel de Química de 2013 precisamente por sus contribuciones a la química computacional, las cuales ha creado una eficaz unión entre la física clásica y la cuántica. En concreto, la Academia Sueca de Ciencias les ha

Tabla 1. Interfaces gráficas y sus correspondientes softwares de cálculo.

Interfaz Gráfica (GUI)	Software de Cálculo
AGUI	AMPAC
GaussView	Gaussian
Hyperchem	HyperGauss HyperDFT HyperNDO HyperNewton
Maestro	Jaguar MacroModel

\* Martín es estudiante de último año de la carrera de Química en la Facultad de Ciencias e Ingeniería de la PUCP y se encuentra realizando la tesis de Licenciatura en el área de polímeros (e-mail: mbenitesg@pucp.edu.pe).

1. Jensen, F: "Introduction to computational chemistry". 2ª ed. John Wiley & Sons: Chichester, 2007. Cita de la página 1. (📄)

Tabla 2. Comparación de los métodos computacionales aplicados a cálculos en Química.

Característica a estudiar del sistema químico	Métodos de cálculo			
	MM Molecular Mechanics (Mecánica Molecular)	SE Semi-empirical (Semi Empíricos)*	DFT Density Functional Theory (Teoría del Funcional de Densidad)*	HF Hartree-Fock*
Geometría del sistema	Bueno	Bueno	Bueno	Bueno
Calor de formación	Regular	Bueno	Bueno	Bueno
Estados de transición	Regular	Bueno	Bueno	Bueno
Camino de reacción	Regular	Bueno	Bueno	Bueno
Propiedades Espectroscópicas	Regular	Aceptable**	Bueno	Bueno
Propiedades Moleculares	Aceptable#	Bueno	Bueno	Bueno

\* Los métodos Se, DFT y HF son métodos basados en la mecánica cuántica (QM).

\*\* No son buenos para obtener datos de espectroscopia UV-Vis (excepciones: métodos INDO/S y PPP).

# Depende del tamaño, complejidad y temperatura del sistema.

concedido el premio “por el desarrollo de modelos multiescala para sistemas químicos complejos”.<sup>2</sup> ¿Qué quiere esto decir? Veámoslo con más detenimiento.

Como se ha indicado anteriormente, “predecir el futuro” en química es algo que está a nuestro alcance gracias al desarrollo de la química computacional. El número de procesos que se puede estudiar gracias a la computación es muy amplio aunque se centra, principalmente, en los siguientes:

- Obtención de geometrías moleculares (y de sólidos) que corresponden a moléculas estables (mínimos locales).
- Obtención de estructuras de transición y caminos de reacción en reacciones químicas.
- Obtención de calores de formación para estudiar la cinética de reacciones y determinar las estabildades relativas de las moléculas formadas.
- Determinación de propiedades moleculares tales como: polarizabilidad, momento dipolar, propiedades magnéticas y eléctricas, entre otras.

- Determinación de propiedades espectroscópicas: desde RMN hasta Rayos X, pasando por IR, UV-Vis, etc.
- Determinación de interacciones intermoleculares (Van der Waals) que permiten describir interacciones con solventes y comportamientos de macromoléculas tales como enzimas y polímeros de diversas clases.

## Métodos computacionales

Para la realización de los procesos mencionados anteriormente existen cuatro grandes métodos computacionales, cada uno con sus ventajas y desventajas. La tabla 2 muestra esos cuatro métodos e indica sus principales ventajas y desventajas. En 1998 Walter Kohn y John Pople recibieron el Premio Nobel de Química por su contribución a la creación de estos métodos, gracias a los cuales se han sentado los fundamentos computacionales en las que se basaron los actuales premios Nobel.<sup>3</sup> Daremos un vistazo rápido y práctico sobre los mismos. Como se podía esperar, ver figura 1, los métodos de cálculo

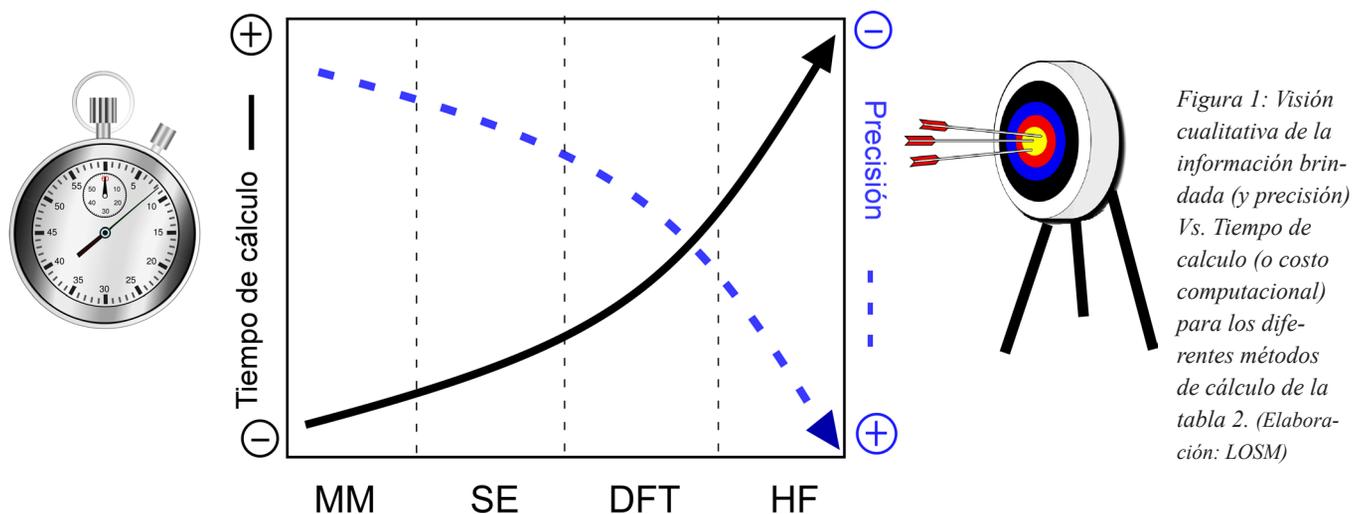


Figura 1: Visión cualitativa de la información brindada (y precisión) Vs. Tiempo de cálculo (o costo computacional) para los diferentes métodos de cálculo de la tabla 2. (Elaboración: LOSM)

2. “Premio Nobel de Química 2013”. Página web de la Fundación Nobel. (🌐 Acceso: diciembre 2013)

3. Pople recibió el premio por “el desarrollo de métodos computacionales en química cuántica” y Kohn por “el desarrollo de la Teoría del Funcional de Densidad (DFT)”. Premio Nobel de Química 1998”. Página web de la Fundación Nobel. (🌐)

## El método QM/MM: la importancia de los métodos híbridos en la química computacional

El método QM/MM es un método que combina dos o más métodos computacionales en un mismo cálculo. Veámoslo con un ejemplo sencillo: digamos que se desea realizar una simulación de una reacción entre una enzima y un sustrato. Para la simulación, lo que se hace es dividir el sistema en tres partes: la **zona catalítica** de la enzima, que es la región clave donde se lleva a cabo la reacción con el sustrato, **el resto** de la enzima que no interactúa de manera directa con el sustrato, y **el medio** en el que se encuentra la enzima, que también es importante pues de este depende la geometría de la misma (figura 2). Como tenemos que simular una reacción, si queremos buenos resultados y precisos, debemos utilizar un método DFT o HF. El problema reside, como se dijo antes, en que estos métodos requieren mucho tiempo de cálculo y, si no se cuenta con computadores muy potentes, este cálculo puede durar varios días, incluso meses.

No obstante, si nos fijamos detenidamente en lo que queremos hacer nos podemos dar cuenta de que es un desperdicio de tiempo computacional utilizar un método DFT o HF para obtener información sólo de la geometría de la enzima, pues hay una región de la misma que no interviene en la reacción. Para esta última parte, que no es tan crítica, bastaría usar un método MM, el cual brinda la información necesaria y es mucho más rápido. El medio donde se encuentra también se debe simular, y al igual que en el caso anterior, utilizar un modelo avanzado no sería necesario, a menos que el medio también influya de manera importante en el sitio activo de la enzima durante la actividad de la misma.

En consecuencia, una manera de optimizar el tiempo del cálculo computacional sería utilizar, por ejemplo, el método MM para modelar la región menos importante de la enzima y el medio que la rodea, y un método QM para el sitio activo de la proteína, que es la parte crítica pues es donde se lleva a cabo la reacción. De esta manera se pueden obtener resultados aceptables en un tiempo razonable y con la precisión requerida para la reacción. Justamente, esta fue la principal motivación de los ganadores del último Premio Nobel de Química que allá por la década de 1970 crearon los métodos híbridos. Debido a que en esa época no se contaba con computadoras tan rápidas como las de hoy en día, simplificar los cálculos de las zonas del sistema que no eran tan críticas para obtener un buen resultado era más que una necesidad.

## El desarrollo de los métodos híbridos: un poco de historia y detalles

El desarrollo de estos métodos combinados comienza al principio de la década de 1970 cuando Martin Karplus se mudó a la Universidad de Harvard y se encontró con Arieh Warshel a quien había conocido previamente en el Instituto Weizmann.<sup>4</sup> En esa época Karplus estaba trabajando en las transi-

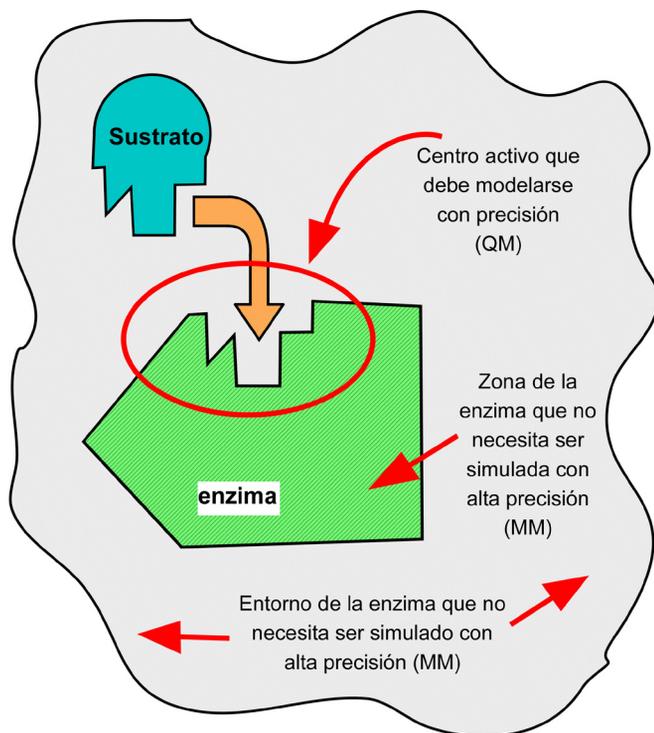


Figura 2. Esquema que muestra la unión de una enzima a un sustrato y cómo se divide este sistema en tres partes cuando se desea hacer una simulación computacional del proceso: centro activo de la enzima, resto de la enzima y entorno de la misma. (imagen: LOSM)

que más información brindan sobre un sistema, y además son los más precisos (los métodos Hartree-Fock, HF, y la Teoría del Funcional de Densidad, DFT, ambos métodos de mecánica cuántica), son los que más tiempo de cálculo conllevan. El método de mecánica molecular, MM, es ciertamente el más rápido, pero este método no obtiene información electrónica del sistema por lo que es imposible calcular entalpías de formación, espectros, etc. Si desea información detallada de este tipo es necesario recurrir a los métodos tipo DFT o HF. Pero eso supone un aumento importante en los tiempos de cálculo; incluso con nuestra capacidad de cálculo actual los métodos HF consumen mucho tiempo y son complejos de planificar en sistemas con un número elevado de átomos (y electrones), por lo que el cálculo resulta inviable. Simular procesos químicos complejos con estos últimos métodos era prácticamente imposible hasta que los ganadores del Premio Nobel de 2013 plantearon la posibilidad de usar métodos híbridos como el método de mecánica cuántica/mecánica molecular o QM/MM (Quantum Mechanics/Molecular Mechanics). Hoy en día, estos métodos aún sufren algunas limitaciones en cuanto a la restricción del tamaño del sistema y la escala de tiempo de los procesos que se pueden estudiar. De todas formas, el esperado aumento de la potencia de computación, complementado con el desarrollo de métodos de estructura electrónica y algoritmos más eficientes, permitirá en breve poder investigar reacciones en sistemas más complejos.

4. M. Karplus: *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* 2006, 35, 1–47. (📄).

ciones electrónicas de diversos polienos. Ambos investigadores empezaron a trabajar en común y, como resultado de esta colaboración, en 1972 Warshel y Karplus publicaron un artículo en donde mostraban una simulación de estas moléculas utilizando un método QM/MM.<sup>5</sup> En este artículo modelaban los electrones sigma de las moléculas utilizando un modelo MM y los electrones pi del sistema utilizando un modelo QM, en concreto el método Pariser-Parr-Pople (PPP) que es un tipo de método Semiempírico (Tabla 2). Esta fue la primera simulación QM/MM que se realizó. Los potenciales de los electrones fueron simulados con la siguiente fórmula<sup>5</sup>:

$$V^N(\mathbf{r}) = V_\sigma(\mathbf{r}) + V_\pi^0(\mathbf{r}) + \Delta V_\pi^N(\mathbf{r}) \quad (1)$$

donde  $V^N(\mathbf{r})$  es el potencial del "N"-ésimo estado de los electrones que está en función de la coordenada configuracional ( $\mathbf{r}$ ).  $V_\sigma$  es el potencial derivado de los electrones sigma modelado de manera clásica,  $V_\pi^0$  es el potencial de los electrones pi para el estado basal ("ground state") modelado con el método PPP y  $\Delta V_\pi^N$  es la energía de excitación de la molécula para el "N"-ésimo estado calculada por el método de interacción de configuraciones (CI, del inglés "Configuration Interaction", un método post-Hartree Fock).

A continuación, en 1976 Arieh Warshel trabajó con Michael Levitt, con quien extendió el método presentado en 1972 para poder modelar sistemas más grandes. En este caso mode-

laron el acoplamiento de la enzima lisozima a un sustrato figura 3. Para esto se creó un término de acople y se modeló con la siguiente ecuación:<sup>6</sup>

$$V = V_{Classical} + V_{Quantum} + V_{Quantum/Classical} \quad (2)$$

donde  $V_{Classical}$  es la sección modelada con un método MM,  $V_{Quantum}$  es la sección de la enzima modelada con un método QM y  $V_{Quantum/Classical}$  es el término de acople definido, a su vez, por la ecuación (3):<sup>6</sup>

$$V_{Quantum/Classical} = \sum_{i,j} Q_i Q_j / r_{ij} + \sum_{i,j} \epsilon_{ij} \{ (r_{ij}^0 / r_{ij})^{12} - 2(r_{ij}^0 / r_{ij})^6 \} + V_{ind}^E + V_{ind}^W \quad (3)$$

El primer término de la ecuación 3 describe cómo afectan las cargas de los átomos "Q" modelados de manera clásica "j", debido al potencial de Coulomb, a los átomos modelados cuánticamente, "i". El segundo término es la interacción de Van der Waals. El tercer término es el potencial creado por los dipolos inducidos en la molécula y el cuarto término es el de las interacciones electrostáticas causadas por el agua del entorno.

Una manera más sencilla de ver estas ecuaciones es de la siguiente manera: llamaremos "región 1" a la sección no activa de la enzima y el medio, y "región 2" al sitio activo de la enzima y el sustrato. La ecuación sencilla para la energía del sistema ( $E_{QM/MM}$ ) sería:

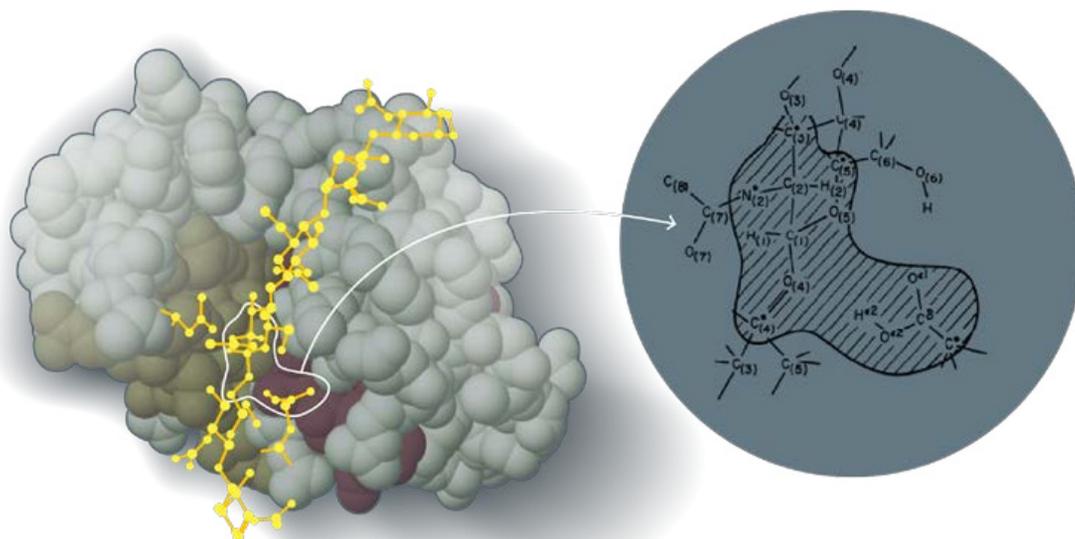


Figura 3: Partición del sistema lisozima/sustrato en dos regiones para cálculos computacionales. En el área dentro del círculo muestra la sección de la lisozima con el sustrato que ha sido modelada de manera cuántica mientras que el resto de la enzima es modelada de manera clásica. La imagen agrandada de la derecha muestra con mayor detalle la parte modelada cuánticamente. (Imagen reproducida con permiso de "The Nobel Prize in Chemistry 2013 - Advanced Information". Nobelprize.org. Nobel Media AB 2013. 9 octubre de 2013, ).

5. Warshel, A. y Karplus, M.: *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94* (16), 5612–5625. ()

6. Warshel, A. y Levitt, M.: *J. Mol. Biol.* (1976) 103, 227-249. ()

$$E_{QM/MM} = E_{MM}^1 + E_{QM}^2 + E_{QM-MM} \quad (4)$$

Es decir, la energía del sistema es igual a la energía de la región 1 calculada con el método MM más la energía de la región 2 calculada con QM más un término que contiene las interacciones entre la región 1 y la región 2:

$$E_{QM/MM} = E_{covalente} + E_{VDW} + E_{electrostática} \quad (5)$$

Estas interacciones son los enlaces covalentes ( $E_{covalente}$ ), fuerzas de Van der Waals ( $E_{VDW}$ ) e interacciones electrostáticas ( $E_{electrostáticas}$ ), entre las regiones 1 y 2.<sup>7</sup> Este término recolecta y describe todas las interacciones electrostáticas del sistema en cuestión, lo cual es muy importante para el funcionamiento de una enzima.<sup>8</sup>

Este modelo fue muy útil para el modelado del sistema enzima-sustrato, por lo que más adelante, la idea de utilizar métodos QM/MM se fue expandiendo debido a que ofrecía la capacidad de modelar sistemas relativamente grandes con bastante precisión.

## Importancia del Premio

Como ya se mencionó anteriormente, el uso de métodos de cálculo en química computacional puede proporcionar, de una manera anticipada, el comportamiento químico de distintos sistemas (enzimas, proteínas, moléculas, etc.). Por lo que no es extraño que uno de sus principales usos en la actualidad sea para la investigación y desarrollo de fármacos.

Gracias a los métodos de cálculo y a los programas o softwares asociados se puede obtener el mecanismo de acción de determinados fármacos sobre un sustrato que puede ser el causante de la enfermedad. Al determinar el mecanismo por el cual la acción del fármaco preexistente procede, se puede determinar cuál y cómo es, precisamente, el sustrato que va a acoplarse a determinada enzima. Además, se pueden diseñar otros fármacos que procedan mediante el mismo mecanismo pero que posean unas características estructurales diferentes que les permita obtener alguna ventaja. Por ejemplo, que el nuevo fármaco se asimile más rápido, que posea metabolitos menos tóxicos para el organismo, que posea un efecto más fuerte en la enfermedad, etc.<sup>9</sup>

Otra ventaja de aprovechar los métodos de cálculo en la química computacional es que el tiempo de la investigación se ve acortado. De este modo, en lugar de realizar una compleja síntesis para determinar si la reacción se va a dar se podría intentar conseguir esa información usando solamente un ordenador (con potencia suficiente, por supuesto).

Otra ventaja importante es el costo económico de realizar el experimento. Para una prueba de laboratorio hay que comprar los reactivos, muchas veces importarlos, hay que obtener permisos si es que se trabajan con sustancias peligrosas o controladas. Muchas veces hay que montar un área especial para realizar la reacción (como por ejemplo, una línea de vacío o un espacio aislado si se trabaja con microorganismos peligrosos o algún virus), etc. Con un software de química computacional el único costo es la electricidad que el ordenador consume y el costo del mismo.

Finalmente, es posible que, en un futuro, se pueda llegar a modelar sistemas químicos complejos enteros con un ordenador, como por ejemplo el funcionamiento de una célula, y de esta manera mejorar nuestro entendimiento sobre los sistemas biológicos y crear mejores medicamentos. No hay duda de que, en algún momento, estos métodos podrían ayudar a mejorar nuestra calidad de vida.

En resumen, se puede decir que el principal logro de los laureados con el Premio Nobel de Química de 2013 fue establecer un método que permite modelar sistemas químicos complejos utilizando métodos computacionales con distintos niveles de complejidad. Utilizar métodos más complejos (QM) para las secciones que lleven a cabo reacciones químicas o acoples y métodos más simples (MM) para aquellas secciones que no requieren un nivel avanzado de teoría. Esto permite que el computador pueda procesar sistemas macromoleculares y producir, a su vez, resultados significativos y bastante precisos. Estos últimos, aplicados a campos como la medicina, llevan a la producción de nuevos tipos de fármacos que eventualmente mejorarán la calidad de vida de las personas.

7. Groenhof G. “*Biomolecular Simulations: Methods and protocols*”, Nueva York, Humana Press, 2013.

8. Warshel A.: *J. Biol. Chem.* **1998**, 273, 27035-27038.

9. Karthikeyan, G. y col., *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 8978 – 8986.

### Bibliografía esencial y artículos de los ganadores del premio

Jensen, F.: “*Introduction to computational chemistry*”. 2ª ed. John Wiley & Sons: Chichester, 2007. (📖)

De los premios Nobel:

Warshel, A. y Karplus, M.: “Calculation of Ground and Excited State Potential Surfaces of Conjugated Molecules. I. Formulation and Parametrization” *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94 (16), 5612–5625. (📖)

Warshel, A. y Levitt, M.: “Theoretical Studies of Enzymic Reactions: Dielectric, Electrostatic and Steric Stabilization of the Carbonium Ion in the Reaction of Lysozyme” *J. Mol. Biol.* **1976**, 103, 227-249. (📖)

Disertaciones de los premiados en la ceremonia de Oslo: (disponibles en la web de la fundación Nobel)

Martin Karplus (📖),  
Arieh Warshel (📖) y  
Michael Levitt (📖).