

Premio Nobel de Química 2013

Llevando el experimento al ciberespacio

Las reacciones químicas ocurren a la velocidad del rayo; los electrones saltan entre átomos, ocultos a las miradas indiscretas de los científicos. Los premiados con el Nobel de Química 2013 han hecho posible mostrar los misteriosos caminos de la química usando los ordenadores. El conocimiento detallado de los procesos químicos ha hecho posible la optimización de catalizadores, medicamentos y células solares.

Químicos de todo el mundo idean y realizan experimentos en sus ordenadores a diario. Con la ayuda de los métodos que **Martin Karplus, Michael Levitt y Arieh Warshel** comenzaron a desarrollar en la década de 1970, pueden examinar cada pequeño paso de los complejos procesos químicos, invisibles para el ojo.

Para que usted, lector, pueda tener una idea de cómo la humanidad puede beneficiarse de esto, comencemos con un ejemplo. Póngase la bata de laboratorio, porque tenemos un reto para usted: diseñar una fotosíntesis artificial. La reacción química que tiene lugar en las hojas verdes llena la atmósfera de oxígeno y es un prerequisite para la vida en la tierra. Pero también es interesante desde una perspectiva medioambiental. Si usted puede imitar la fotosíntesis, podrá crear células solares más eficientes. Cuando se dividen las moléculas de agua se crea oxígeno, pero también hidrógeno que podría utilizarse para alimentar nuestros vehículos. Así que hay suficiente razón para comprometerse en este proyecto. Si tiene éxito, podría usted contribuir a resolver el problema del efecto invernadero.



Hoy día los químicos experimentan tanto con sus ordenadores como en el laboratorio. Los resultados teóricos obtenidos con el ordenador son después confirmados con experimentos reales que aportan nuevos datos sobre cómo funciona el mundo de los átomos. Teoría y práctica se enriquecen mutuamente.

Una imagen vale más que mil palabras, pero no lo es todo

Como primer paso es probable que usted busque en internet y encuentre una imagen tridimensional de las proteínas que regulan la fotosíntesis. Tales imágenes son libremente accesibles en las grandes bases de datos. En su ordenador puede girar y rotar la imagen como desee. Descubrirá que las gigantescas moléculas de proteína están formadas por decenas de miles de átomos. En algún lugar, en el centro, hay una pequeña región llamada *centro de reacción*. Es ahí donde se dividen las moléculas de agua. Sin embargo, sólo unos pocos átomos están involucrados directamente en la reacción. Entre otras cosas podrá ver cuatro iones manganeso, un ion calcio y varios átomos de oxígeno. La imagen muestra claramente las posiciones de los átomos y los iones, pero no dice nada sobre qué hacen estos iones y átomos. Justamente lo que necesitamos saber. De alguna manera los electrones deben ser extraídos del agua y aparecer protones. ¿De qué manera ocurre eso?

Los detalles de este proceso son prácticamente imposibles de determinar utilizando los métodos tradicionales de la química. Muchas cosas pasan en una fracción de un milisegundo, un rango de tiempo que descarta la mayoría de los experimentos en tubo de ensayo. A partir de la imagen que tienes en tu ordenador también es difícil de adivinar el proceso de la reacción, porque fue tomada cuando las proteínas se encontraban en estado de reposo. Cuando la luz del sol golpea las hojas verdes, las proteínas absorben energía alterándose su estructura atómica. Para comprender la reacción química necesitaríamos saber qué aspecto tiene ese estado rico en energía.

Aquí es donde es necesaria la ayuda de los programas informáticos que la Fundación Nobel ha considerado merecedores del Premio Nobel de Química 2013.

Teoría y práctica, un exitoso intercambio

Usando este tipo de software se pueden calcular vías posibles para la reacción. Esto se denomina *simulación o modelado*. De esta manera se puede tener una idea del papel que átomos específicos juegan en las diferentes etapas de la reacción química. Y cuando se tiene una vía posible de reacción es más fácil llevar a cabo experimentos reales para confirmar si la simulación informática es correcta o no. Estos experimentos, a su vez, pueden dar nuevas pistas para mejorar las simulaciones; teoría y práctica se enriquecen mutuamente. Una consecuencia es que los químicos pasan ahora tanto tiempo frente a sus ordenadores como entre los tubos de ensayo.

Pero... ¿qué tienen de especial los programas informáticos premiados con el Premio Nobel de Química?

Combinando lo mejor de ambos mundos

Anteriormente, cuando los científicos querían simular las moléculas en sus ordenadores, tenían software a su disposición basado en la física newtoniana o en la física cuántica. Ambos tenían sus ventajas e inconvenientes. Los programas clásicos son capaces de calcular y procesar grandes moléculas. Solo muestran las moléculas en estado de reposo, pero dan a los químicos una buena representación de cómo están situados los átomos en ellas. Sin embargo, no se pueden usar estos programas para simular reacciones químicas. Durante la reacción, las moléculas absorben energía, pasando a un estado excitado. La física clásica simplemente no entiende esos estados, y eso es una severa limitación.

Cuando los científicos quieren simular reacciones químicas, deben recurrir a la física cuántica, una teoría donde los electrones pueden ser partículas y ondas simultáneamente, y donde el famoso gato de Schrödinger, escondido en su caja, puede estar a la vez vivo y muerto.

Lo bueno de la física cuántica es su neutralidad y el modelo no incluirá ideas preconcebidas de los científicos. Por lo tanto, tales simulaciones son más realistas. La desventaja es que estos cálculos requieren una enorme capacidad de computación. El ordenador tiene que procesar cada electrón individual y cada núcleo atómico de la molécula. Esto puede ser comparado con el número de píxeles en una imagen digital. Muchos píxeles darán una alta resolución, pero también requieren más recursos informáticos. Asimismo, cálculos cuánticos producen descripciones detalladas de los procesos químicos, pero requieren ordenadores potentes. Esto significó que en la década de 1970 los científicos sólo podían realizar cálculos de pequeñas molé-

culas. En sus modelos se veían obligados a ignorar las interacciones con el ambiente circundante, aunque las reacciones químicas en la vida real ocurren a menudo en disolución. Si los científicos hubieran incluido en sus cálculos el disolvente, tendrían que haber esperado décadas para obtener los resultados.

Así que la química clásica y la cuántica tenían sus fundamentos en dos mundos distintos y en algunos aspectos, rivales. Pero los laureados con el Premio Nobel de Química 2013 han abierto una puerta entre estos dos mundos. En sus modelos informáticos Newton y su manzana colaboran con Schrödinger y su gato.



Newton y el gato de Schrödinger. Antes la química cuántica y la clásica pertenecían a mundo rivales. Los laureados con el Premio Nobel de Química han abierto una puerta entre los dos mundos logrando una exitosa colaboración.

La química cuántica y la física clásica colaboran

El primer paso hacia esta colaboración fue dado a principios de la década de 1970 en el laboratorio de Martin Karplus de la Universidad de Harvard, en Cambridge, Estados Unidos. Karplus pertenecía, claramente, al mundo cuántico. Su grupo de investigación desarrolló programas que simulaban reacciones químicas con la ayuda de la física cuántica. También ha desarrollado la "ecuación de Karplus", que se utiliza en la resonancia magnética nuclear (RMN), un método bien conocido por los químicos, que se basa en propiedades cuánticas de las moléculas. Tras terminar sus estudios de doctorado, Arieh Warshel llegó al laboratorio de Karplus en 1970. Había realizado su doctorado en el Weizmann Institute of Science, en Rehovot, Israel. El Instituto tenía un ordenador potente, el Golem, nombre de una criatura en el folclore judío. Con la ayuda de Golem, Arieh Warshel y Michael Levitt habían desarrollado un programa innovador basado en las teorías clásicas. El programa permitía modelar todas clase de moléculas, incluso grandes moléculas biológicas.

Cuando Arieh Warshel se unió a Martin Karplus en Harvard, trajo su programa informático clásico con él. Utilizándolo como punto de partida, Karplus y él empezaron a desarrollar un nuevo tipo de programa que realiza diferentes tipos de cálculos según los diferentes electrones. En la mayoría de las moléculas cada electrón orbita alrededor de un núcleo atómico. Pero en algunas moléculas, ciertos electrones pueden moverse libremente entre varios núcleos atómicos. Tales "electrones libres" pueden encontrarse, por ejemplo, en el retinal, una molécula situada en la retina del ojo. Karplus tenía, desde hacía mucho tiempo, un gran interés en saber cómo, en el retinal, las propiedades cuánticas de la molécula afectan a su función biológica; cuando la luz llega a la retina, los electrones libres del retinal absorben energía alterando la forma de la molécula. Esta es el primer paso para poder ver.

Eventualmente Karplus y Warshel lograron modelizar el retinal. Empezaron con moléculas similares de una estructura más simple. Desarrollaron un programa informático basado en la física cuántica para realizar cálculos con electrones libres y que, por otro lado, aplica teorías clásicas, más simples, para los demás electrones y los núcleos atómicos. En 1972, publicaron sus resultados. Esta fue la primera vez que alguien había logrado una colaboración químicamente relevante entre la física clásica y la física cuántica. El programa era innovador pero tenía una limitación. Sólo se podía aplicar a moléculas con simetría especular.

Un programa universal para el cálculo de la química de la vida

Después de dos años en Harvard, Arieh Warshel se reunió con Michael Levitt. Levitt ya había terminado su formación doctoral en la Universidad de Cambridge, Reino Unido, en aquel tiempo líder en el mundo en el estudio de moléculas biológicas como DNA, RNA y proteínas. Él había usado su programa informático clásico con el fin de obtener una mejor comprensión del aspecto de las moléculas biológicas. La limitación, sin embargo, seguía ahí: sólo era posible examinar las moléculas en un estado de reposo.

Levitt y Warshel apuntaron alto. Querían desarrollar un programa que pudiera ser utilizado para estudiar las enzimas, las proteínas que regulan y facilitan las reacciones químicas en los organismos vivos. Ya siendo un joven estudiante, Warshel había sentido curiosidad sobre la función de las enzimas. Es la cooperación entre las enzimas lo que hace posible la vida. Controlan prácticamente toda la química en el cuerpo. Si usted quiere entender la vida, debe entender las enzimas.

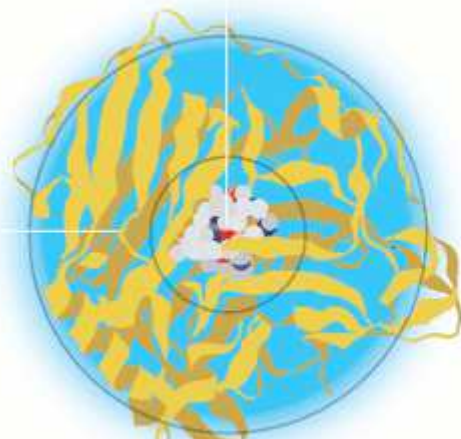
Para poder simular reacciones enzimáticas, Levitt y Warshel deberían lograr que la física clásica y la cuántica colaboraran más estrechamente. Les llevaría varios años superar todos los obstáculos. Empezaron sus exploraciones en el Instituto Weizmann, en Rehovot, pero cuando Levitt unos años más tarde terminó su formación postdoctoral, regresó a Cambridge, donde estuvo acompañado por Warshel. En 1976 alcanzaron su meta y publicaron el primer modelo computerizado de una reacción enzimática. Su programa fue revolucionario porque podía ser utilizado con cualquier tipo de molécula. El tamaño ya no era un problema para simular las reacciones químicas.

Centrándose en el corazón de la acción

Cuando los químicos modelizan actualmente procesos químicos, aplican la energía donde es necesario. Realizan complicados cálculos cuánticos con los electrones y núcleos atómicos que intervienen en el proceso. De esa manera, consiguen la mejor resolución donde es importante. Las otras partes de las moléculas se modelan usando ecuaciones clásicas.

Para no perder capacidad de computación, Michael Levitt y Arieh Warshel han disminuido la carga de cálculo aún más. El ordenador no tiene que dar cuenta de cada átomo en las partes menos interesantes de la molécula. Han demostrado que es posible juntar varios átomos durante los cálculos.

En los cálculos modernos los científicos añaden un tercer nivel de simulación. Dicho de una manera simplificada el ordenador puede agrupar átomos y moléculas en una sola masa homogénea, para zonas alejadas de los procesos químicos. En lenguaje científico esto se denomina medio dieléctrico.



Hoy, cuando los científicos modelan procesos moleculares, aplican el poder de los ordenadores donde se necesita. En el corazón del sistema se realizan cálculos cuánticos. Más lejos del centro de atención los cálculos están basados en la física clásica, y en las zonas más alejadas, los átomos y las moléculas son tratados como una masa homogénea. Estas simplificaciones permiten realizar cálculos con sistemas químicos muy grandes.

El hecho de que los científicos hoy día puedan utilizar ordenadores para llevar a cabo experimentos, nos ha llevado a un mejor conocimiento de cómo transcurren los procesos químicos. La importancia de los métodos que han desarrollado **Martin Karplus, Michael Levitt y Arieh Warshel** estriba en que son universales. Pueden ser utilizados para el estudio de toda clase de compuestos químicos; desde las moléculas de la vida hasta los procesos químicos industriales. Los científicos pueden optimizar las células solares, los catalizadores en los vehículos a motor o los medicamentos, por poner unos pocos ejemplos.

El progreso, sin embargo, no se detendrá aquí. En una de sus publicaciones, Michael Levitt escribe sobre uno de sus sueños: simular un organismo vivo a nivel molecular. Es una idea tentadora. Los modelos informáticos que han sido desarrollados por los laureados con el Premio Nobel de Química 2013 son herramientas poderosas. Hasta dónde exactamente podrán avanzar nuestro conocimiento, solo el futuro lo dirá.

LINKS AND FURTHER READING

Additional information on this year's Prizes, including a scientific background article in English, may be found at the website of the Royal Swedish Academy of Sciences, <http://kva.se>, and at <http://nobelprize.org>. They also include web-TV versions of the press conferences at which the awards were announced. Information on exhibitions and activities related to the Nobel Prizes and the Prize in Economic Sciences may be found at www.nobelmuseum.se.

Articles

Levitt, M. (2001) The birth of computational structural biology, *Nature structural biology* 8:392–393.

Karplus, M. (2006) Spinach on the Ceiling: A Theoretical Chemist's Return to Biology, *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* 35: 1–47.

Johnson, P. (2012) Warshel Fêted by Royal Society of Chemistry, <http://128.125.126.117/news/stories/1298/warshel-fted-by-royal-society-of-chemistry/>

THE LAUREATES

MARTIN KARPLUS

U.S. and Austrian citizen. Born 1930 in Vienna, Austria. Ph.D. 1953 from California Institute of Technology, CA, USA. Professeur Conventionné, Université de Strasbourg, France and Theodore William Richards Professor of Chemistry, Emeritus, Harvard University, Cambridge, MA, USA

<http://chemistry.harvard.edu/people/martin-karplus>

<http://www-isis.u-strasbg.fr/biop/start>

MICHAEL LEVITT

U.S., British and Israeli citizen. Born 1947 in Pretoria, South Africa. Ph.D. 1971 from University of Cambridge, UK. Robert W. and Vivian K. Cahill Professor in Cancer Research, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA.

http://med.stanford.edu/profiles/Michael_Levitt

ARIEH WARSHEL

U.S. and Israeli citizen. Born 1940 in Kibbutz Sde-Nahum, Israel. Ph.D. 1969 from Weizmann Institute of Science, Rehovot, Israel. Distinguished Professor, University of Southern California, Los Angeles, CA, USA.

<http://chem.usc.edu/faculty/Warshel.html>