

Las simulaciones computacionales DFT en un proceso experimental: una perspectiva desde las prácticas científicas

Silvia Polzella
Penélope Lodeyro

1. Introducción

Las simulaciones computacionales están cobrando un lugar cada vez más relevante en la práctica científica actual, instalándose dentro de una amplia gama de disciplinas científicas. Puede encontrárselas en investigaciones dentro de la economía, la física, la química, la biología o la ecología, por ejemplo. Esta expansión ha generado importantes cambios en la actividad científica que afectan de manera fundamental nuestra imagen del modo en que se produce el conocimiento científico. En los últimos años, la filosofía ha considerado más sistemáticamente el tema. Sin embargo, en general estos tratamientos toman a las simulaciones en forma descontextualizada, es decir, independientemente de su uso. Ellos se concentran en las distintas instancias de su fase constructiva hasta que se constituyen como un producto acabado (*packaged*), sin atender al modo en que se desempeñan en el laboratorio. Consideramos que para comprender mejor su papel en la producción del conocimiento científico, el centrarnos en su aplicación en el ámbito de la experimentación, nos permite contemplar algunos aspectos que de otro modo pueden ser pasados por alto.

En nuestro trabajo tomamos a las simulaciones computacionales en su contexto de aplicación, analizando el rol que juegan integradas a un experimento. Estudiamos un experimento reciente que reúne un instrumento de alta tecnología, distintas simulaciones computacionales y cuantiosos recursos computacionales para el procesamiento de los datos, y en este sentido es representativo de la creciente complejización que viven los laboratorios. El experimento, realizado por un equipo de investigadores liderado por Magalí Lingenfelder (2007), conjuga un microscopio de escaneo dinámico de efecto túnel (STM), con simulaciones computacionales de Dinámica Molecular (MD) y Teoría del Funcional de la Densidad (DFT). Este diseño experimental posibilitó, después de seis décadas, obtener evidencia empírica para uno de los procesos básicos de la dinámica molecular biológica. En este contexto de aplicación, la simulación DFT en particular, logró producir conocimiento novedoso. Consideramos que en este experimento se exhibe una característica propia de muchas simulaciones: la de instaurarse como un espacio de intercambio entre los elementos que ya tiene integrados con los que incorpora, en nuestro caso de estudio, datos empíricos y resultados de otras simulaciones. Identificamos esta instancia como un ‘ajuste’ de dichos elementos y, precisamente, creemos que esta exploración es la que permite obtener conocimiento. Con ello, pretendemos hacer un aporte a la explicitación del estatus de las simulaciones computacionales como ‘instrumentos de exploración’.

En lo que sigue, primeramente caracterizamos la noción de contexto de aplicación y su incidencia en el análisis de las simulaciones computacionales. En segundo lugar, ilustramos la noción de ajuste en el caso estudiado y el modo en que logra producir conocimiento novedoso. Luego, hacemos una relectura del ajuste en términos de aproximación considerada como adecuación empírica, indicando el grado de fiabilidad que la misma confiere. Por último, mostramos otra faceta del ajuste interpretado como parametrización y, en esa dirección, reivindicamos su rol en este contexto.

2. Contexto de aplicación

En filosofía de la ciencia la noción de aplicación se encuentra vinculada al análisis del modo en que las teorías se aplican a los casos particulares. Ello implica una serie de actividades intermedias que la filosofía de la ciencia ha tomado particularmente en consideración en las tres últimas décadas. En esa dirección, Nancy Cartwright (1985) enfatizó el destacado rol de los modelos científicos en las aplicaciones de la teoría. El ámbito de las simulaciones computacionales presenta un correlato de estos tópicos, Humphreys (2004) y Winsberg (2010) han enfatizado que las simulaciones constituyen novedosas aplicaciones de teorías ya existentes, en virtud de los recursos computacionales disponibles. No obstante, estos autores han señalado que la teoría es una guía pero no determina el modelo, ya que la construcción de simulaciones computacionales involucra otros elementos que la convierten en ‘vástagos mestizos’ de la teoría. En este sentido, la aplicación es considerada como el proceso que va desde la teoría al tratamiento de los casos particulares, es decir, refiere a la construcción de las simulaciones. Mientras que estos desarrollos se focalizan en la fase de construcción, en nuestro estudio el foco está puesto en el ‘contexto de aplicación’; en cómo se emplean las simulaciones computacionales en la vida de los laboratorios y qué rol desempeñan en la producción de nuevos conocimientos.

Por otra parte, la mayoría de los tratamientos filosóficos toman las simulaciones *per se*, en forma aislada e independiente de su uso. Consideramos que investigarlas en su contexto de aplicación nos permite visualizar nuevos aspectos que de otro modo pueden ser pasados por alto. Dicho de otro modo, el centrarnos en su uso dentro de las prácticas científicas, en el ámbito de la experimentación, nos permite comprender mejor su papel en la producción del conocimiento científico. Precisamente, en el caso que estudiamos vemos cómo la simulación DFT integrada a un experimento, en su particular interacción con el STM, produce conocimiento novedoso. Cabe acotar que en el campo de la dinámica molecular la interacción DFT-STM constituye una potente herramienta de modelado dinámico y tridimensional que permite novedosos modos de investigación. De hecho, la combinación DFT - STM es considerada, en el ámbito de la química, como una nueva y más precisa metodología para la determinación sin ambigüedad de la estructura de moléculas simples (Blunt, 2010).

3. Acerca del caso experimental

3. 1. Presentación: hacia la determinación del reconocimiento estereoselectivo

Los compuestos del carbono presentan configuraciones de geometrías asimétricas no superponibles entre sí -como las manos, derecha e izquierda. Se dice de éstas que son formas quirales y sus imágenes reflejas, enantiómeros (Figura 1). Esta propiedad es dual (izquierda, levógira o derecha, dextrógira), geométrica y tridimensional. La mayoría de las moléculas orgánicas con actividad biológica son quirales y sus configuraciones tridimensionales son esenciales para esta actividad.¹

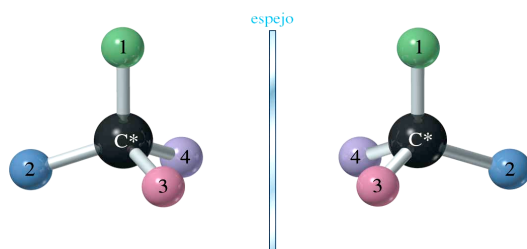


Figura 1. Enantiómeros de un carbono asimétrico cuyas imágenes reflejas no son superponibles

El cuerpo humano tiene más de 10^{27} moléculas con aproximadamente cien mil formas y funciones diferentes. Los aminoácidos, proteínas, azúcares y ácidos nucleicos son quirales. En el caso de los azúcares, los que consumimos son dextrógiros, si ingiriéramos la variante levógira no la podríamos degradar. La dinámica biológica es altamente selectiva en el reconocimiento de moléculas ya que estas propiedades se extienden a los receptores sensoriales en la superficie de las células que están listos para capturar moléculas, fijando una y desechando la otra. La fenilalanina dextrógira empleada en edulcorantes (Nutrasweet) es dulce, mientras que la levógira es amarga. Asimismo, el resonante caso de los efectos de la droga talidomida es un claro ejemplo de quiralidad en el cual una de sus variantes es inocua y se empleaba como sedante, en tanto que la otra forma produce daños teratológicos fetales. La dinámica biológica está gobernada principalmente por el reconocimiento estereoselectivo entre moléculas, lo cual pone en evidencia que es una cuestión central para el ámbito de lo viviente desentrañar este mecanismo de reconocimiento biomolecular.

El experimento de Lingenfelder (2007) y su equipo, que analizamos en este trabajo, logró determinar por primera vez que la dinámica del acoplamiento estereoselectivo de moléculas quirales tiene lugar a través de cambios conformacionales mutuos inducidos a nivel de molécula simple, aportando evidencia empírica a la teoría propuesta por Linus Pauling en 1948. Pauling había especulado ya acerca del proceso de reconocimiento estereoselectivo en moléculas biológicas concibiéndolo como un mecanismo dinámico. Consideraba que el reconocimiento molecular específico dependía de arreglos definidos precisos de los átomos en estructuras complementarias que interactuaban por medio de

fuerzas de corto rango. Esta teoría se oponía al modelo de llave-cerradura (*lock and key*) de Emil Fischer (1894) según el cual tanto la enzima como el sustrato poseían formas geométricas específicas complementarias que encastraban exactamente unas con otras. Como así también a su posterior adaptación, el modelo de tres puntos que presentara Ogston (1948); el mismo postulaba tres sitios activos de enlace en la enzima los cuales especificarían el sustrato.² Posteriormente, Daniel Koshland Jr. (1958) planteó una modificación a los modelos anteriores. Dado que las enzimas eran bastante flexibles y presentaban en sus sitios activos cambios de forma en interacción con el sustrato desarrolló, sobre la idea de Pauling, su modelo de ajuste inducido (*induced fit*) para las reacciones enzimáticas. No obstante, esto no había podido ser registrado experimentalmente, por lo cual se siguió tratando con modelos estáticos de reconocimiento estereoselectivo como el de tres puntos.

El experimento de Lingenfelder *et al*, mediante el cual lograron dilucidar este mecanismo, trabajó con ambos dipéptidos de un aminoácido esencial, la difenilalanina levógira y dextrógira. El diseño e implementación del mismo involucró un instrumento de alta tecnología, el microscopio de escaneo dinámico de efecto túnel (STM), este instrumento posibilita la determinación directa, con precisión atómica, de la estructura superficial en tres dimensiones³. El STM permitió copiar la superficie molecular durante las interacciones: se captó a nivel de molécula simple, la interacción del dipéptido con el sustrato de cobre sobre el cual fue depositado, la dinámica de discriminación de moléculas enantiómeras entre sí, como así también el mecanismo de reconocimiento y ajuste inducido entre moléculas de igual configuración en la formación de pares y cadenas.

Debido a que el STM provee información sólo a nivel de superficie, para un análisis interno más preciso y detallado de las moléculas a nivel atómico o de grupos funcionales, se requirió del empleo de simulaciones computacionales que permitieran racionalizar e interpretar los resultados volcados por el STM, tales como: dinámica molecular clásica (MD), y teoría del funcional de la densidad (DFT). Mediante las técnicas computacionales se determinaron los modos de enlace entre las moléculas del dipéptido y la superficie de cobre, y la interacción intermolecular que surge del reconocimiento y ensamble de dipéptidos. Por último, algunos resultados provistos por las simulaciones fueron contrastados mediante otra técnica experimental, la fotoemisión de rayos-X.

3. 2. El proceso experimental

3. 2. 1. Resultados del microscopio de escaneo dinámico de efecto túnel (STM)

En la fase inicial del experimento se procedió, por medio del STM, a la visualización de la interacción de moléculas simples aisladas de enantiómeros de un dipéptido sobre una lámina de cobre. Las imágenes mostraron que como resultado de esta interacción las moléculas del dipéptido experimentaron una rotación, horaria o anti-horaria,

del eje principal de 34° respecto del plano del cobre; presentándose discriminadas sobre la base de sus propiedades geométricas en derechas e izquierdas (Figura 2).

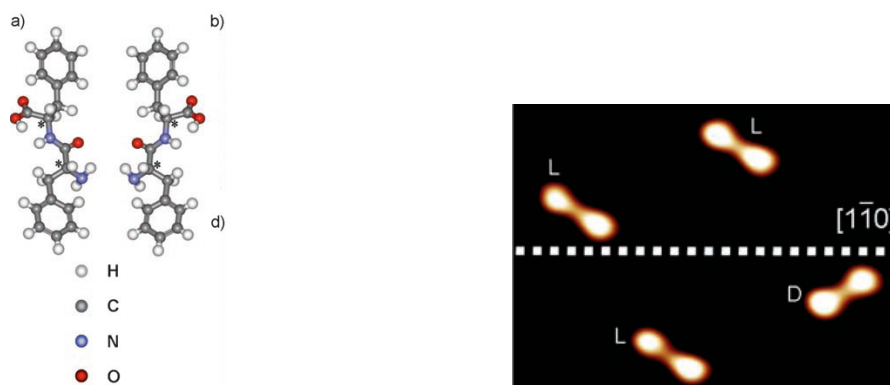


Figura 2. Dibujo esquemático de las moléculas de Levo-difenilalanina y Dextro-difenilalanina; los asteriscos indican los estereocentros.

Imagen del STM de moléculas individuales de di-fenilalanina mostrando que los dos enantiómeros son imágenes reflejas respecto del plano perpendicular al plano de cobre $[110]$

Seguidamente se colocó una mezcla de enantiómeros del dipéptido sobre la lámina de cobre para registrar sus interacciones (ver v2 en Lingenfelder *et al* 2007, información complementaria). Las imágenes del STM mostraron que se formaban pares y cadenas homquirales estables (Figura 3); mientras que en el caso de las heteroquirales, aunque se formaban pares, éstos eran inestables y finalmente se separaban (ver v3 en Lingenfelder *et al* 2007, información complementaria).

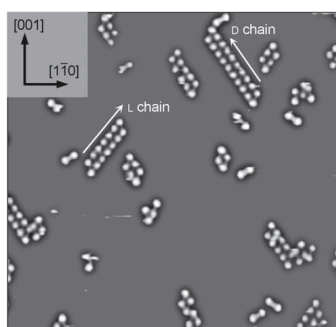


Figura 3. Imagen del STM de cadenas homquirales de Levo-difenilalanina y Dextro- difenilalanina

Asimismo, las imágenes del STM también pusieron en evidencia que las moléculas próximas sufrían, en el acoplamiento, una nueva rotación sobre la anterior de 40° , con la misma orientación, alcanzando 74° de inclinación respecto del cobre. Ahora bien, el alcance de este instrumento permite copiar la topología molecular sólo a nivel de superficie, por ello se procedió al uso de simulaciones computacionales para discernir qué podía estar sucediendo en las moléculas a nivel de grupos funcionales.

3. 2. 2. Las simulaciones computacionales

a. Primeros resultados

Luego de obtenidas las imágenes del STM de las interacciones de moléculas quirales entre sí y con la placa metálica, se realizaron las simulaciones computacionales para tener una mayor comprensión de la configuración molecular y los modos de enlace. En primer lugar, una simulación de dinámica molecular clásica (MD) dio como resultado que el dipéptido podía presentarse en dos configuraciones distintas: una en forma de C, que presentaba los distintos grupos funcionales del mismo lado, y otra en forma de S con los grupos funcionales en lados opuestos (Figura 4). La simulación mostró que la conformación C era la más estable.



Figura 4. Modelos DFT de difenilalanina. Conformaciones C y S respectivamente

Por otra parte, se realizó una simulación de “Teoría del funcional de la densidad” (DFT) para investigar en profundidad la interacción de estas configuraciones moleculares con el sustrato de cobre. Ambas configuraciones adsorbidas a la superficie se ligaban mediante un enlace de tres puntos, como es frecuente observar en este tipo de sistemas. El dipéptido en conformación C, en una configuración de mínima energía, presentaba un ángulo de 30° respecto del plano metálico y una energía de interacción con la superficie de 1,6 eV. La conformación S, en cambio, señalaba una energía de interacción menor y un ángulo de inclinación de 14° . Cotejando estas medidas angulares con los resultados experimentales se vio que en el caso de la configuración C el valor era muy cercano al obtenido por el STM, mientras que la conformación S nunca había sido detectada en las imágenes. Sin embargo, la simulación indicaba que era necesaria una geometría de adsorción S para que sea factible el ensamble de moléculas para la formación de cadenas. Estos resultados dispares llevaron a que se realizaran nuevos estudios de simulación.

b. Nuevos resultados: el ajuste

Se realizó una nueva simulación DFT para moléculas de lateralidad izquierda del dipéptido que incorporaba, por una parte, la geometría de conformación S resultante de la simulación y, por otra, los datos provenientes del STM en cuanto a la orientación y el distanciamiento de las moléculas (Figura 5).

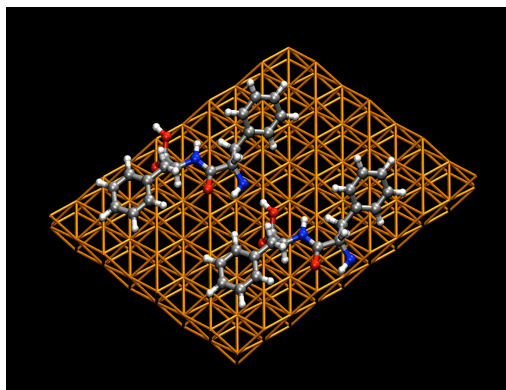


Figura 5. Imagen de DFT de la dinámica del mecanismo de reconocimiento

En esta instancia de formación de cadenas, el valor del ángulo en la estructura de mínima energía coincidió con el valor experimental, es decir, con una inclinación en sentido anti-horario de 74° . Asimismo, la simulación mostró que la principal interacción intermolecular era un fuerte enlace hidrógeno entre los grupos funcionales de las cadenas adyacentes, revelando además que el mismo se veía fortalecido por una transferencia espontánea de protones (H^+) entre los dos grupos con la consecuente formación de una cadena de moléculas polares (ver v1 Lingenfelder *et al* 2007, información complementaria).⁴ Estos resultados novedosos fueron contrastados con los datos experimentales obtenidos mediante la técnica de fotoemisión de rayos-X.

El análisis pormenorizado del despliegue de la simulación mostró que los dipéptidos, en la aproximación para el ensamble, sufrían un cambio de conformación de geometría C a S con los inherentes cambios de la posición relativa de los grupos funcionales manifiestos en el cambio de altura de los mismos respecto al sustrato. Las imágenes del STM constituyeron una evidencia experimental de tales cambios conformacionales al registrar en las moléculas aisladas el doble de la altura del eje principal que la que presentaban las moléculas en cadena.

4. Cómo las simulaciones DFT producen conocimiento novedoso

4. 1. El ajuste

En las últimas décadas se ha desarrollado una concepción acerca de los modelos científicos que, a grandes rasgos, puede decirse que ha puesto su atención en el rostro pragmático de los mismos y en su funcionamiento en contextos específicos. En esta línea, la compilación realizada por Mary Morgan y Margaret Morrison (1999) ha puesto énfasis en el papel de los modelos como mediadores analizando cuatro cuestiones básicas: cómo son construidos los modelos, cómo funcionan, qué representan y cómo aprendemos a partir de ellos. Respecto de cómo los modelos son construidos se ha considerado que el proceso de construcción es una actividad mucho más creativa y compleja de lo que hasta el momento se había tomado en cuenta. Entienden que los modelos son construidos a partir de una mixtura de elementos pertenecientes no sólo al dominio de la teoría, sino también al ámbito empírico a la vez que incorporan algunos elementos que se encuentran fuera de dichos dominios, lo cual les confiere el carácter de semiautónomos. Resaltan que los modelos no son puramente teóricos ni puramente fenoménicos, sin importar el grado vincular que lo una con uno u otro ámbito; esta independencia parcial respecto de la teoría y de los datos es la que posibilita que actúen como mediadores entre ambos. En este sentido, afirman que los modelos funcionan como instrumentos, y como tales pueden desempeñar diversos roles. En particular, como instrumentos de investigación, nos permiten adquirir conocimiento de la teoría, del mundo o de ambos.

Consideramos que algunas de las cuestiones que han sido tratadas sobre los modelos como mediadores pueden ayudar a esclarecer ciertos aspectos en torno a las simulaciones computacionales. Por su parte, Eric Winsberg (2010) ha tomado algunas de las intuiciones de Morgan y Morrison en su tratamiento de las simulaciones, poniendo el énfasis en la relevancia de la fase de construcción de las mismas. Destaca el hecho de que incluso aquellas simulaciones que nacen de modelos teóricos bien estructurados tienen un carácter semiautónomo análogo al de los modelos como mediadores. Dado que el modelo teórico sufre diversas transformaciones con la introducción de idealizaciones, aproximaciones e incluso falsificaciones conscientes, la simulación adquiere identidad propia. Por nuestra parte, tomamos la concepción de Winsberg (2001) de la semiautonomía de las simulaciones computacionales con el propósito de ir un paso más allá y señalar que las mismas desempeñan además la función de instrumentos de exploración en la producción de conocimiento científico.

Para mostrar este punto tomamos algunas nociones desarrolladas por Marcel Boumans (1999) en el marco de los modelos como mediadores para tratarlas en el caso de las simulaciones. Boumans se focaliza en el aspecto constructivo de los modelos, poniendo en evidencia que esta actividad requiere satisfacer ciertos criterios implícitos de adecuación y que para ello deben *integrarse suficientes elementos* heterogéneos, tales como nociones teóricas, matematizaciones, metáforas, datos empíricos, por nombrar algunos. Ahora bien, qué elementos se reúnan y cómo sean integrados, está subordinado a cada caso particular y a los fines para los cuales se construye el modelo. Por ello, se requiere de un proceso de ajuste de los datos empíricos con la totalidad de los elementos para lograr una integración exitosa.

Precisamente este proceso de ajuste para la integración de los datos empíricos en el modelo resulta clave para nuestro análisis de las simulaciones computacionales, aunque lo caracterizamos no ya respecto de la actividad de construcción sino en el contexto de aplicación donde vemos que ofrece nuevos matices de gran riqueza epistemológica. Consideramos que este tópico no ha sido lo suficientemente tratado respecto de las simulaciones y que atender a la función de las mismas en el contexto de aplicación posibilita comprender mejor cómo logran producir conocimiento novedoso. Creemos que muchas simulaciones computacionales, como las DFT del caso en estudio, se instauran como el espacio operativo de interacción donde acontece un ajuste que genera un nuevo conocimiento y, argumentando en esta dirección, pretendemos hacer un aporte a la explicitación de su estatus como instrumentos de exploración. ¿Qué queremos decir al señalar que las simulaciones se instauran como el espacio operativo de interacción donde acontece el proceso de ajuste? En una primera respuesta general, vinculada a la concepción de Boumans, aludimos al hecho de que el proceso de ajuste tiene lugar *en* la simulación y éste supone la integración de nuevos datos empíricos con la totalidad de los elementos que tiene ya incorporada la simulación. De aquí surgen un número de cuestiones, de las cuales abordaremos en este trabajo el ajuste como aproximación y el ajuste en relación a los métodos semi-empíricos. En lo que sigue, puntualizaremos cómo tiene lugar este proceso de ajuste en el desarrollo del experimento sobre la dinámica de reconocimiento quiral que hemos descrito en el apartado anterior.

Como expresáramos anteriormente, en las primeras fases del experimento estudiado se advierte una disparidad en los resultados al comparar los valores de las conformaciones C y S producidos por las simulaciones computacionales con las imágenes del STM. Llamativamente, el microscopio mostraba una conformación C mientras la simulación indicaba que era necesaria una geometría de adsorción S para que sea factible el ensamble de moléculas en la formación de cadenas; asimismo señalaba, para esta conformación, una energía de interacción inferior a la que presentaba la conformación C. Ante esta situación, los resultados de la simulación lejos de ser descartados frente a los datos experimentales suscitaron la realización de una nueva simulación, lo que pone en evidencia el rol heurístico de las mismas.

La nueva simulación DFT, siguiendo la pista de la anterior, se aboca a investigar la conformación S incorporando los datos experimentales obtenidos mediante el STM. Precisamente, esta es la instancia de la interacción donde se produce el ajuste entre los elementos que la simulación tiene ya integrados con los que incorpora. Para apreciar la formación de cadenas, se corrió DFT situando varias moléculas del dipéptido de lateralidad izquierda, en una geometría de adsorción S, acorde a la orientación y el distanciamiento relativo que dictaban los datos empíricos. La resultante fue que, en primer lugar, esta vez, el valor del ángulo con respecto al plano del cobre coincidió con el valor experimental en la estructura de mínima energía, es decir, con una inclinación en sentido anti-horario de 74°. En segundo lugar, mostró la principal interacción intermolecular, un fuerte enlace hidrógeno entre los grupos funcionales de las cadenas adyacentes que justamente hacía

posible esta formación; y fundamentalmente reveló una imprevista transferencia espontánea de protones entre los dos grupos, con la consecuente formación de una cadena de moléculas polares que fortalecía el enlace hidrógeno, estabilizando estas estructuras de creciente complejidad. En tercer lugar, brindó una visualización tridimensional detallada de la dinámica del mecanismo de reconocimiento exhibiendo que los dipéptidos, cuando están próximos, sufren una serie de modificaciones para el ensamble cambiando de conformación -de una geometría C a una S, al modificar la posición relativa de los grupos funcionales, puesta de manifiesto en la variación de altura de los mismos respecto al sustrato. Si bien estos resultados fueron cotejados con los datos experimentales obtenidos mediante la técnica de fotoemisión de rayos-X, y las imágenes del STM constituyeron una evidencia experimental de tales cambios conformacionales (registraron en las moléculas aisladas el doble de la altura del eje principal que la que presentaban las moléculas en cadena).

En resumen, este conocimiento era novedoso respecto tanto de la primera simulación DFT, como de lo que podía visualizarse en las imágenes del STM y de lo que era directamente deducible de sistemas moleculares análogos. Su producción requirió de la nueva instancia de simulación DFT, en la cual tuvo lugar el ajuste entre los elementos que la misma tenía integrados con los que incorporó: los datos empíricos y los resultados provistos por la primera simulación. En este sentido, el conocimiento obtenido es una amalgama fruto de la interacción entre el STM y las simulaciones. El nuevo nivel de información es una interpretación racionalizada y refinada de las imágenes dinámicas de alta resolución del STM que ha logrado un discernimiento pormenorizado de la dinámica del mecanismo (Figura 6).

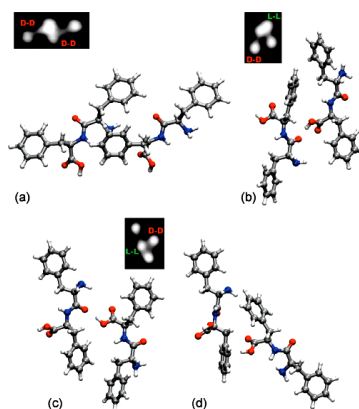


Figura 6. Interpretación de las imágenes de STM mediante DFT

4. 2. El ajuste visto como aproximación

El enfoque que hemos adoptado en este trabajo, analizar a las simulaciones en el contexto de aplicación, nos permite hacer una relectura de la noción de ajuste que venimos tratando en términos de aproximación. En general, los estudios que se han ocupado del tópico de la aproximación han estado vinculados al problema de cómo la teoría acuerda con las posibles determinaciones del “mundo” y la aproximación ha sido vista como articulación y cálculo. En las formulaciones más tempranas, se consideró que la teoría se articulaba mediante sucesivas aproximaciones tendiendo a que sea susceptible de verificación empírica. En las últimas décadas, esta actividad intermedia entre teoría y experimentación se caracterizó en términos de modelos científicos y la temática de la aproximación comenzó a ser estudiada en este marco. Dado que las teorías son demasiado complejas para discernir sus consecuencias, son simplificadas en modelos menos realistas pero matemática o computacionalmente tratables. Enfoques como los de Ronald Giere (1988), Michael Redhead (1980), o Ronald Laymon (1990) por ejemplo, se han concentrado en este rostro matemático de la aproximación vinculado a la noción cálculo y, en este sentido, a la transformación de ecuaciones analíticamente intratables en ecuaciones discretas con suficiente precisión para ser útiles; en el caso particular de las simulaciones computacionales, los estudios se han concentrado en las sucesivas transformaciones que sufre el modelo matemático hasta poder correrse en una computadora para tratar sistemas físicos complejos no lineales (Humphreys, 2004).

En su tratamiento ya clásico, Nancy Cartwright (1999) no se limita a trabajar la aproximación en relación a los modelos matemáticos, sino que incorpora otros criterios al análisis de la construcción de modelos. Pone de manifiesto la variedad y complejidad que se establece en las relaciones de los modelos con las teorías, señalando que la teoría no va a determinar cuál es la mejor aproximación a los fenómenos. La teoría constituye sólo una guía, marca las tendencias, pero ningún comportamiento está preestablecido hasta que los sistemas particulares están localizados en sus situaciones específicas; en estos casos, para aproximar se debe ir más allá de la teoría, del modelo matemático y construir un modelo representativo del fenómeno.

Ahora bien, cómo se conectan los modelos con los sistemas físicos en cuestión y en qué grado posibilitan extraer información acerca de ellos es el problema que pretendemos abordar. Nuestro estudio de la aproximación está centrado en el contexto de aplicación, donde analizamos la dinámica concreta en la instancia en que se conecta el modelo con el mundo en vez de la teoría con el modelo. El caso que tratamos revela que es una interacción de ida y vuelta. Por ello, creemos que priorizar el vínculo con la fase experimental nos permite pensar la aproximación como adecuación empírica. En efecto, la instancia del ajuste en la nueva simulación DFT, al integrar elementos provenientes de la experimentación, logró un grado mayor de precisión en la determinación del mecanismo de reconocimiento estereoselectivo y de la estructura molecular. En este sentido, es que consideramos a la aproximación como adecuación empírica. Asimismo, el hecho de que la aproximación se haya producido ajustando la simulación con la experimentación, le confirió un mayor grado de fiabilidad a este nuevo nivel de información; de ello da cuenta la coincidencia de muchos de los resultados de la simulación con los datos provistos por el STM y los datos arrojados por la fotoemisión de rayos X con los cuales fueron cotejados. Como puede apreciarse la fiabilidad generada habilitó a que la información obtenida de la simulación pase a formar parte del resultado final del experimento (Figura 6).

4.3. Otra instancia del ajuste: los métodos semiempíricos

Como hemos visto, los tratamientos de Boumans (1999) y Cartwright (1999) han estado dedicados a la fase constructiva de los modelos científicos mostrando los detalles de esta compleja empresa. En este proceso, se reúnen elementos heterogéneos -entre ellos datos empíricos- que son integrados según criterios implícitos a satisfacer acordes a cada caso en particular. La simulación DFT que hemos estudiado tiene ínsito este proceso de construcción, aunque no haya sido objeto de nuestro estudio en el presente trabajo. Gran parte de los trabajos sobre simulaciones llegan hasta este punto, mostrando cómo la misma se constituye y adquiere una identidad propia que se presenta como un producto acabado. Por ejemplo, desde esta perspectiva, DFT es un “envasado” (*packaged*) ofrecido por numerosas marcas comerciales que puede utilizarse para distintos propósitos. Precisamente, al no pasar a la fase de aplicación, la simulación se trata en forma aislada y, en consecuencia, pareciera ser un producto cerrado. Situado en el contexto de aplicación, el caso que venimos analizando pone en evidencia que no es del todo así; vemos que simulaciones de este tipo abren una nueva instancia de ajuste, de aproximación, al incorporar datos empíricos. Estos datos, pertenecientes al experimento en cuestión, cumplen la función de particularizar (*customize*) la simulación, es decir, la misma se adapta al caso particular mediante el ajuste. La noción propuesta por Cartwright (1999) de ‘*customize*’ es introducida para caracterizar el tránsito de la teoría general a un caso particular vía la construcción de modelos; ya hemos señalado que este proceso de construcción involucra diversos factores que no se limitan a la teoría. En este sentido, los datos son introducidos para ajustar el modelo a las circunstancias del caso; del mismo modo, la simulación DFT usada para una amplia gama de investigaciones⁵ se ajusta al experimento particular del ‘reconocimiento estereoselectivo’ incorporando algunos de sus datos empíricos.

Ahora bien, esta cuestión de ajustar parámetros del cálculo con datos experimentales ha sido vista como una característica negativa de este tipo de simulaciones. Tradicionalmente se ha considerado que los métodos *ab initio* o que se desarrollan exclusivamente dentro de la teoría, son preferibles a aquellos que incorporan algún parámetro experimental para el cálculo, los llamados métodos semi-empíricos. Por ejemplo, Eric Scerri (2004) en *Principles and Parameters in Physics and Chemistry* intenta trazar una distinción entre cálculos *ab initio* y semi-empíricos empleados en estudios de química y física, sopesando sus virtudes y defectos. Si bien, en realidad, ningún método es estrictamente *ab initio*; Scerri resalta que incluso las teorías más fundamentales de la física, por ejemplo, no computan las masas de las partículas elementales a partir de primeros principios, la masa del electrón o del protón son fijadas de acuerdo a datos experimentales. De modo que el límite se diluye y la distinción entre estos métodos obedece más bien a una cuestión de grados⁶. La crítica está dirigida a que los métodos semiempíricos dan lugar a sospechar que pueden haberse manipulado las cosas para que el cálculo parezca mejor de lo que es. En palabras de Scerri (2004:1985): “Si uno incorpora datos empíricos se vuelve más sencillo producir un cálculo que acuerde con los datos experimentales que están siendo calculados”. Sin embargo, a los fines de obtener resultados no parece objetable pagar un precio por introducir parámetros experimentales “ensuciando” el cálculo. Scerri analiza las simulaciones DFT para mostrar en su constitución cómo, en la práctica, ambos métodos aparecen entrelazados a todos los niveles y concluye:

Creo que se vuelve casi imposible juzgar las virtudes de ambos enfoques y uno debe caer nuevamente en consideraciones normativas. (...) Sí, un cálculo semi-empírico es a menudo más próximo a la naturaleza pero sólo porque lo hemos construido sobre un pedazo de naturaleza. La meta teórica última es tratar de modelizar la naturaleza tan cerca como sea posible sin ensuciarse demasiado las manos teóricas. En este respecto, los trabajos *ab initio* siempre serán mejores que los enfoques semi-empíricos. (Scerri, 2004:1094)

Afirma que en la práctica los químicos hacen uso de métodos semi-empíricos para obtener cálculos más precisos, pero a nivel metodológico sigue siendo deseable el no recurrir a parámetros empíricos. Consideramos que su reflexión epistemológica está reñida con el análisis acerca de las prácticas científicas que desarrolla en su artículo; pareciera que esto obedece a un deslizamiento, entre el ámbito de exploraciones y el ámbito de validación de la simulación, en el que incurre su análisis. Creemos que esta distinción es clave para estimar las virtudes de los métodos semi-empíricos. Si atendemos sólo a los aspectos de la validación, estos métodos pueden verse, como expresara Scerri, susceptibles de ser conducidos de modo que el cálculo concuerde con el resultado esperado y, en este sentido, menos deseables que los considerados *ab initio*. Si nos situamos en el contexto de aplicación, los métodos parametrizados se muestran fructíferos para avanzar en la búsqueda de resultados. Como mostráramos, en el caso que hemos estudiado de DFT, es a partir de la introducción de los datos empíricos que la simulación logra producir conocimiento novedoso permitiendo hacer una lectura refinada de las imágenes del STM y discernir detalladamente el mecanismo de reconocimiento estereoselectivo, obteniéndose de este modo un modelo mucho más preciso. Esta nueva información fue contrastada con otra técnica experimental que le otorgó mayor fiabilidad y finalmente pasó a formar parte del conocimiento resultante del experimento. Así, puede verse que en este contexto es lícito utilizar las herramientas disponibles para producir conocimiento. Es más, particularizar (*customize*) la simulación surge como la opción disponible para tratar el caso en cuestión. Creemos que esta característica de las DFT, de incorporar datos empíricos, ha sido vista como negativa porque se las analiza como una investigación dentro de la teoría, como una mera hacedora de cálculos y, en esa dirección, la parametrización aparece como una impureza. Por el contrario, su estudio dentro del contexto de aplicación exhibió la virtud de este método semi-empírico que junto al STM ha llegado a considerarse, dentro de la química, como una potente metodología para la determinación de la estructura molecular.

5. Consideraciones Finales

El experimento estudiado aportó evidencia empírica a la teoría propuesta por Pauling seis décadas atrás, indicando que el reconocimiento quiral obedece a un proceso dinámico de ajuste inducido. Estos resultados son de fundamental importancia para los desarrollos teóricos en torno de la estereoespecificidad, en la elucidación del curso que sigue la

complejidad de la materia viva. Los mismos evidencian la potencia de la interacción de las simulaciones computacionales DFT con un instrumento de alta tecnología como el STM. Justamente, el énfasis puesto en el uso de las simulaciones dentro de las prácticas de laboratorio, en el contexto de aplicación, nos permitió destacar ciertos aspectos de las mismas que no habían sido lo suficientemente explorados y que las características propias de este experimento nos permitieron exhibir mediante su análisis.

En primer lugar, creemos que ha quedado suficientemente expuesto el modo en que las simulaciones computacionales se instauran como un espacio de interacción en el cual acontece el ajuste de los elementos que tiene integrados con los que incorpora, los datos empíricos del STM y los resultados de simulaciones previas, permitiendo obtener un discernimiento pormenorizado de la dinámica del mecanismo a nivel de átomos y grupos funcionales. Asimismo, haciendo una lectura de otra cara del ajuste, mostramos una faceta particular de la noción de aproximación entendida como adecuación empírica donde el incremento en grados de precisión y fiabilidad se enfatiza. Precisamente, nuestro análisis del caso experimental puso de manifiesto cómo acontece la aproximación vía el ajuste.

Además, el análisis dentro del contexto de aplicación nos permitió exhibir las virtudes de los llamados métodos semi-empíricos. Puesto que sólo a partir del ajuste del cálculo con los datos empíricos, DFT logró producir el conocimiento novedoso discerniendo con precisión el mecanismo de reconocimiento quiral, con tal grado de fiabilidad que pasó a formar parte de los resultados finales del experimento. Por ello, afirmamos que en este contexto parece lícito utilizar parámetros empíricos, como lo indican las propias prácticas. Creemos que el carácter semi-empírico de las DFT ha sido visto como negativo porque se toman las simulaciones computacionales como investigaciones dentro de la teoría y la introducción de parámetros empíricos aparece entonces como una impureza. Por el contrario, en su aplicación a los casos particulares estos métodos se muestran en su mayor productividad y riqueza.

De esta manera, hemos explicitado a lo largo del trabajo algunos aspectos del estatus como instrumentos de exploración de las simulaciones computacionales. Consideramos que su creciente protagonismo en la producción del conocimiento conduce a la incorporación estratégica de las mismas en los laboratorios como parte integrante en el diseño e implementación experimental.

¹ En la actualidad, la investigación sobre catalizadores quirales, es un área de intensa investigación para la síntesis de principios activos altamente específicos, en las industrias farmacéutica y agroquímica entre otras.

² Para explicar la especificidad del sustrato, E. Fischer (1894) propuso el modelo de llave-cerradura como análogo a los fenómenos representativos de la estereoselectividad. En 1948 Ogston presenta su modelo de enlace de tres puntos, para explicar la enantioselectividad, señalando que sólo un enantiómero se une a una enzima y se involucra en la reacción; el modelo se basa en la idea de que la molécula quiral, cuando es vista en una de sus fases tetraédricas representada como una pirámide, tiene diferentes arreglos de los elementos constituyentes en las “esquinas de la pirámide” para cada enantiómero, de tal modo que sólo uno de ellos puede acoplarse a la misma enzima.

³ Tersoff Jerry & Hamann Donald (1984) “Theory of the Scanning Tunneling Microscope” Physical Review B, vol. 31 N° 2, 805-813, 1985.

⁴ En este caso protones refiere a iones de Hidrógeno electropositivos. Por su parte, moléculas polares son aquellas que siendo eléctricamente neutras tienen cargas formales positivas y negativas sobre diferentes átomos; por ello, presentan 'polaridad'.

⁵ Las simulaciones DFT se utilizan principalmente para el estudio, de la estructura electrónica del estado fundamental, en sistemas de muchos cuerpos de átomos, de moléculas y de fase condensada; en física del estado sólido y en química de biomoléculas.

⁶ Scerri (2004) discute cálculos dentro de la química cuántica de distinta gradación, desde algunos puramente *ab initio* hasta aquellos semi-empíricos.

Bibliografía

Binning Gerd, Röhrer Heinrich, «United States Patent: Scanning Tunneling Microscope», *Assignee: International Business Machines Corporation*, Patent Number: 4, 343 (August 10, 1982): 993.

Boumans Marcel, «Built-In Justification», en *Models as mediators: perspectives on natural and social science*, Mary S. Morgan y Margaret Morrison. (Cambridge University Press, 1999), 66 - 96.

Blunt John W., «Structure determination: Molecules under the microscope», *Nature Chemistry* 2 (Octubre 2010): 799-800.

Cartwright Nancy, *How the Laws of Physics Lie* (Oxford University Press, USA, 1983).

Cartwright Nancy, «Quantum Hamiltonians and the BCS model of superconductivity», en *Models as mediators: perspectives on natural and social science*, Mary S. Morgan y Margaret Morrison. (Cambridge University Press, 1999), 241 - 281.

Farge Marie, «Numerical Experimentation: A Third Way to Study Nature», en *Frontiers of Computational Sciences*, Kaneda, Y., Kawamura H. y Sasai M. (Springer, 2007), 15-30.

Fischer Emil (1894). "Einfluss der Configuration auf die Wirkung der Enzyme". *Ber. Dt. Chem. Ges.* 27: 2985–93. doi:10.1002/cber.18940270364. <http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k90736r/f364.chemindefer>.

Galison Peter, «Philosophy in the Laboratory», *The Journal of Philosophy* 85, n.º. 10 (Octubre 1, 1988): 525-527.

Giere Ronald N., *Explaining science: a cognitive approach* (University of Chicago Press, 1990).

Hacking Ian, *Representar e intervenir* (Ediciones Paidós Ibérica, 1998).

Hacking Ian, «The Self-Vindication of the Laboratory Sciences», en *Science as Practice and Culture*, Pickering Andrew. (The University of Chicago Press, 1992), 29 - 64.

Humphreys Paul, *Extending ourselves: computational science, empiricism, and scientific method* (Oxford University Press, 2004).

Johnson Ann, «Virtual Tools: The Epistemological and Social Issues of Computer-Aided Chemical Process Design», en *Philosophy of Chemistry*, Davis Baird *et al.* (Springer, 2006), 273-291.

Koshland Daniel Jr., «Application of a theory of enzyme specificity to protein synthesis», *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 44 (1958): 98–104.

Laymon Ronald, «Computer Simulations, Idealizations and Approximations», *PSA: Proceedings of the Biennial Meeting of the Philosophy of Science Association 1990* (Enero 1, 1990): 519-534.

Lingenfelder Magalí et al., «Tracking the Chiral Recognition of Adsorbed Dipeptides at the Single-Molecule Level», *Angewandte Chemie International Edition* 46, n°. 24 (Junio 11, 2007): 4492-4495. Información complementaria, videos v1, v2 y v3 en:
www.wiley-vch.de/contents/jc_2002/2007/z700194_s.html

Mainzer Klaus, «Computational Models and Virtual Reality: New Perspectives of Research in Chemistry», *Hyle* 5, n°. 2 (1999): 135-144.

Morgan Mary S., Morrison Margaret, *Models as mediators: perspectives on natural and social science* (Cambridge University Press, 1999).

Morrison Margaret, Morgan Mary S., «Models as mediating instruments», en *Models as mediators: perspectives on natural and social science*, Mary S. Morgan y Margaret Morrison. (Cambridge University Press, 1999), 10 - 37.

Ogston A. G., «Interpretation of Experiments on Metabolic processes, using Isotopic Tracer Elements», *Nature* 162 (Diciembre 18, 1948): 963-963.

Pauling Linus, «Nature of Forces between Large Molecules of Biological Interest», *Nature* 161 (Mayo 8, 1948): 707-709.

Redhead Michael, «Models in Physics», *The British Journal for the Philosophy of Science* 31, n°. 2 (Junio 1, 1980): 145-163.

Rothbart Daniel, Schreifels John, «Visualizing Instrumental Techniques of Surface Chemistry», en *Philosophy of Chemistry*, Davis Baird *et al.* (Springer, 2006), 309-324.

Scerri Eric, «Principles and Parameters in Physics and Chemistry», *Philosophy of Science* 71, n°. 5 (Diciembre 1, 2004): 1082-1094.

Tersoff Jerry, Hamann Donald, «Theory of the Scanning Tunneling Microscope» *Physical Review B* 31 n° 2 (1985): 805-813.

Winsberg Eric, «Simulations, Models, and Theories: Complex Physical Systems and Their Representations», *Philosophy of Science* 68, n°. 3 (2001): S442-S454.

Winsberg Eric, *Science in the Age of Computer Simulation* (University of Chicago Press, 2010).