

La representación visual, 3D y dinámica: las simulaciones computacionales en biología molecular

Penélope Lodeyro y Silvia Polzella

Es ampliamente reconocido el hecho de que las simulaciones computacionales están transformando las prácticas científicas. La química no ha escapado a su influjo, por el contrario éstas se han constituido en herramientas centrales para el desarrollo de la disciplina. Nuestro propósito es explicitar ciertos aspectos de esta transformación. En el ámbito de la bioquímica y la biología molecular se conoce que las moléculas presentan tanto propiedades físico - químicas como biológicas diferenciales ligadas a su configuración espacial. En este contexto, el rol de las simulaciones es especialmente relevante en cuanto representación.

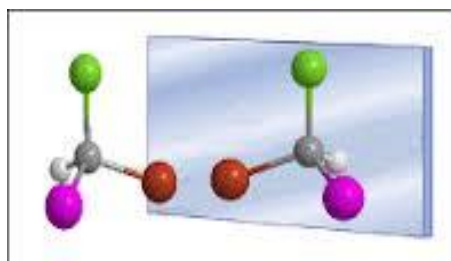
Desde hace algún tiempo, venimos sosteniendo como hipótesis general de trabajo que, dentro de la química biológica, la representación viene a sumarse a la teoría y al experimento como un tercer pilar para el desarrollo de la disciplina (Lodeyro y Polzella 2012). La representación tiene un papel capital en el desenvolvimiento de esta disciplina en tanto provee nuevas heurísticas, tanto para el desarrollo teórico como para las exploraciones experimentales. En este trabajo, consideramos que la representación se encuentra asociada al arte de construir modelos. Ni las leyes, ni las teorías, por sí solas, logran dar cuenta de la estructura molecular. No se pueden calcular de manera analítica las interacciones entre el núcleo y los electrones, y menos aún las interacciones entre moléculas. Para poder decir algo acerca de los sistemas moleculares se hace imprescindible construir modelos.

En este trabajo, consideramos que la transformación radical que trajeron aparejadas las simulaciones computacionales al ámbito de la representación en biología molecular se vincula con tres atributos fundamentales: la tridimensionalidad, la dinámica y la posibilidad de volcar los resultados en un modelo visual. Mostraremos que la computadora potenció los modelos matemáticos posibilitando el tratamiento de un nuevo ámbito de fenómenos: la dinámica molecular y de interacción. Las simulaciones computacionales permiten abordar estos fenómenos con un nivel de detalle al que aún no se tiene acceso con técnicas experimentales. En ese sentido, pondremos de relieve que en virtud de sus capacidades representacionales, las simulaciones suman nuevas heurísticas y amplían las capacidades predictivas de los modelos en juego. Como veremos, la exploración realizada por la simulación, produce conocimiento nuevo y relevante.

Las moléculas en el espacio tridimensional: algunas representaciones no computacionales

Las propiedades químicas y biológicas de las moléculas no dependen solamente de la naturaleza de sus átomos constituyentes, sino también de cómo esos átomos están posicionados en el espacio. El despliegue de las biomoléculas en un espacio tridimensional juega un rol central en el reconocimiento y la coordinación estereoespecífica de la dinámica de interacción molecular. Así la representación del arreglo de los átomos en un espacio de tres dimensiones constituye una herramienta fundamental dentro de este ámbito (Lodeyro y Polzella 2011).

A mediados del siglo diecinueve, se intentó dar cuenta de nuevas propiedades físicas y biológicas recientemente descubiertas. Las representaciones que incorporaban una tercera dimensión, a través de modelos de papel y lápiz, dieron la clave para su explicación. Los compuestos orgánicos están constituidos básicamente por moléculas carbonadas. El átomo de carbono puede unirse a cuatro átomos o radicales diferentes, dando como resultado una molécula asimétrica. Esta molécula posee una característica particular: su geometría no es superponible a la de su imagen reflejada en un espejo, al modo de las manos derechas e izquierda. La dinámica biológica está determinada por el uso diferenciado de una determinada asimetría molecular. Por ejemplo, asimilamos azúcares de lateralidad derecha, mientras que los aminoácidos constituyentes de las proteínas, presentan una lateralidad izquierda.



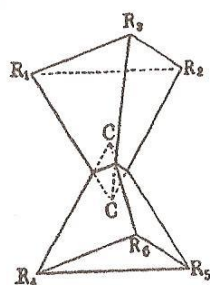
Representación de la asimetría especular de la molécula del carbono

En el siglo veinte los resultados de las investigaciones en biología molecular remarcaron este carácter. La configuración espacial de macromoléculas determina su actividad biológica, en particular, las proteínas cumplen distintas funciones relativas a sus modos de plegamiento. En los últimos treinta años se ligaron varias patologías neurodegenerativas al plegamiento, o forma tridimensional de las proteínas implicadas.

El hallazgo de la relación estructura molecular – propiedad se remonta a las primeras décadas del s XIX. Louis Pasteur, junto a Jean B. Biot, realizaron una serie de experimentos

que le llevaron a Pasteur a considerar que la asimetría constituía la marca de lo biológico. A través de estos experimentos, llegaron a concebir que las nuevas propiedades físicas y biológicas descubiertas obedecían a la estructura de la molécula, y que esta relación transitaba distintos niveles jerárquicos de organización. Uno de sus trabajos mostró que los cristales macroscópicos de ácido tartárico obtenido por síntesis, se presentaban en dos asimetrías especulares. Pasteur separó de forma manual ambos cristales y observó que cada uno de ellos presentaba la propiedad de hacer virar una luz polarizada en una dirección distinta. Luego, comprobó que la solución de cada forma cristalina continuaba presentando la misma propiedad física de hacer virar la luz. Por otra parte también notó que la acción de las levaduras en las cubas de fermentación de vino producía sólo una de las formas cristalinas del ácido tartárico. Ello le dio la pauta de que las levaduras eran capaces de asimilar de modo selectivo sólo una de las formas tridimensionales asimétricas.

Sin embargo fueron Jacobus H. van't Hoff y Joseph A. Le Bel quienes por separado y de manera independiente dieron con la solución. La distribución espacial tetraédrica regular para las uniones químicas del carbono se convirtió en la explicación plausible de asimetrías en las moléculas carbonadas. Fue van't Hoff (1874) quién presentó por primera vez una proyección en perspectiva de las fórmulas químicas para representar la tridimensionalidad del modo de enlace de las moléculas de carbono.



Proyección de van't Hoff, arreglo tetraédrico del carbono

Con sus proyecciones logró convencer a los químicos de la tridimensionalidad de la estructura de las moléculas. Ello motivó una serie de nuevos experimentos y de especulaciones acerca de las configuraciones espaciales de las moléculas. El hecho relevante es que no había forma de dar cuenta de la estereo-isomería sin un cambio de representación de dos a tres dimensiones¹. Con ello nació la química estructural. Cabe

¹ Estéreo-isómero: es un tipo particular de isómero, que difiere en la orientación tridimensional de sus átomos en el espacio. Cuenta con los mismos átomos, en igual proporción y secuencia, y además posee los mismos enlaces, sin embargo difiere en su configuración espacial.

destacar, que hasta ese momento se representaba el arreglo de los átomos en un espacio bidimensional, un plano.

Ochenta años después, el protagonismo de los modelos tridimensionales –no computacionales- en los laboratorios de biología molecular sería descollante para la determinación de las estructuras moleculares. Un caso sumamente ilustrativo, es el de los modelos materiales de espacio lleno en las investigaciones de L. Pauling. Ellos tuvieron un rol decisivo pues le llevaron a develar la estructura en espiral, alfa hélice, de las proteínas².

En 1947, el laboratorio de Pauling estaba realizando modelos moleculares de espacio lleno y de otros estilos para el estudio de la estructura de proteínas, polipéptidos y otros (Brock 1998). El propio Pauling se ocupaba de su diseño con la colaboración de Verner Schomaker y Holmes Sturdivant (Scribner 2008). Muchos cristalógrafos estaban buscando evidencia de espirales o hélices en la estructura de almidones, insulina y proteínas.

Pauling comenzó a modelar una proteína (queratina) como una espiral, primero con papel y lápiz. El intento de precisar los detalles más finos llevó a Pauling y su equipo a la construcción de modelos materiales: utilizando un conjunto de bolas de plástico multicolor que pegó todas juntas para modelar su ceñida espiral de alfa hélice. Estos modelos tenían profundidad, peso y densidad lo que causaba un impacto visual que ningún otro modelo había alcanzado. Linus Pauling complementó sus herramientas de papel y lápiz, matemáticas y de química estructural con modelos materiales tridimensionales de química molecular. Estas nuevas herramientas resultaron en importantes descubrimientos experimentales y teóricos (Nye 2010).

En 1968, Watson escribió que la clave del éxito de Pauling:

... fue su confianza sobre las simples leyes de la química estructural. La alfa hélice no se hubiera encontrado comenzando solamente con una imagen de rayos X; el truco esencial, en vez, fue preguntarse a qué átomos les gustaría sentarse uno al lado del otro. Las principales herramientas de trabajo fueron un conjunto de modelos moleculares superficialmente imitando los juguetes de los niños de preescolar. Así, no veíamos razones por las cuales no debíamos resolver el ADN del mismo modo (Watson 1968: 34).

² La hélice alfa o alfa hélice, es uno de los modos más comunes en el que las cadenas de aminoácidos (estructura primaria) se pliegan. Este plegamiento constituye la estructura secundaria de las proteínas.

Si bien Pauling procuró elucidar la estructura del ADN fueron, como es sabido, James Watson y Francis Crick quienes determinaron su configuración espacial en doble hélice empleando modelos materiales tridimensionales y móviles.

Como evidencian estos casos, las representaciones que incorporan información sobre la configuración tridimensional constituyen una herramienta crucial tanto para la química biológica como para la biología molecular. Éstas permiten importantes predicciones en tanto esclarecen la relación entre espacialidad molecular y propiedades biológicas (Polzella y Lodeyro 2010). En este marco, comienza a hacerse patente la relevancia de las simulaciones computacionales. Justamente, posibilitaron un hecho fundamental: la representación no sólo tridimensional y visual sino también de la dinámica molecular. Estos dos primeros rasgos tienen una larga historia dentro de la representación molecular, pero no se había conseguido recrear el fenómeno de la dinámica molecular y menos aún el de interacción entre las moléculas. En este sentido, las simulaciones ofrecen un nuevo giro respecto a cualquier tipo de modelización anterior: permiten representar fenómenos más complejos y cercanos a los sistemas naturales. No sólo capitalizan el salto en las representaciones de dos a tres dimensiones, sino que también incorporan la dimensión dinámica abriendo la representación a un nuevo tipo de fenómenos: la dinámica de interacción. Es decir, logran representar el comportamiento de las moléculas en su interacción.

Simulando la dinámica de interacción molecular

Las simulaciones computacionales de interacciones biomoleculares afrontan indefectiblemente el problema de los tres cuerpos. Desde Newton, se conocía que las ecuaciones de movimiento de un objeto son ecuaciones diferenciales de segundo orden cuyas soluciones están ubicuamente determinadas por dos condiciones iniciales; con ello, se determina la trayectoria del objeto para el tiempo futuro, la posición es una función de tiempo $x = f(t)$. Sin embargo, cuando el sistema se complejiza no existen soluciones exactas al sistema de ecuaciones, con sólo tres cuerpos involucrados las ecuaciones de movimiento ya no son integrables. Es decir, no hay una solución analítica que especifique las trayectorias de los objetos, no hay una solución f tal que $x = f(t)$. Aunque se cuente con las ecuaciones, el movimiento no puede ser predicho si no es mediante métodos aproximativos. De modo que el problema de los tres cuerpos es una cuestión central para el entendimiento del comportamiento a nivel microscópico de átomos y moléculas.

Teniendo en cuenta que los átomos pueden estar constituidos de un número considerable de partículas puede apreciarse que, en la medida que crece la complejidad de los sistemas

moleculares, la complejidad del cálculo crece de forma exponencial. Por ello las simulaciones computacionales resuelven numéricamente las interacciones moleculares. Este tipo de simulaciones se fundan en distintos marcos teóricos. Pueden obedecer a la mecánica clásica o bien la mecánica cuántica. A su vez, estas últimas pueden ser tributarias de la teoría de la función de onda del sistema estudiado, o bien emplear la teoría del funcional de la densidad (DFT). Las basadas en la dinámica clásica, que no consideran efectos cuánticos, se basan en la mecánica estadística para sus cálculos. El caso que analizaremos en este apartado, la simulación del movimiento del ácido ribonucleico de transferencia (ARNt) en el ribosoma durante el proceso de decodificación, empleó simulaciones de dinámica molecular (MD).

Las proteínas son las moléculas esenciales para la vida tal como la conocemos. Más allá de formar parte de las principales estructuras de un organismo, dirigen mediante su actividad la dinámica biológica. Muchas proteínas desempeñan un papel estructural, forman parte de tejidos. Otras constituyen la membrana celular. Además, todas las enzimas son proteínas, ellas actúan acelerando las reacciones de los sistemas vivos para que se lleven a cabo en el tiempo requerido (incluyendo la propia síntesis de proteínas). Otras transportan moléculas más pequeñas, electrones y energía, a los lugares donde sea necesario. Las proteínas están formadas por cadenas de aminoácidos unidos uno a uno. Existen veinte aminoácidos distintos, es posible imaginar el enorme número de estructuras a que puede dar lugar la combinación de los mismos. El organismo humano presenta aproximadamente 100 000 proteínas diferentes con diversas funciones.

El punto crucial de tales estructuras es que su función está determinada por su configuración espacial, su forma. Es decir, las cadenas de aminoácidos se pliegan y enrollan conformando una estructura molecular tridimensional global. Así, por ejemplo, la importancia del proyecto “genoma humano” no se agota en la secuenciación de las bases sino que el propósito consiste en determinar qué proteínas codifican y cuáles son sus funciones. De allí que los estudios de la estructura y la configuración tridimensional de las proteínas para predecir sus propiedades y posibles interacciones son la puerta de acceso a la regulación de la dinámica biológica (desde la síntesis de medicamentos hasta el bloqueo o activación de receptores y enzimas).

Los métodos experimentales para estos estudios, como la cristalografía de Rayos-X, permitieron avances notables pero, por otra parte, llevaron a una conceptualización errónea de considerar a las proteínas como si fueran estructuras rígidas y del mismo modo que los átomos permanecían fijos en sus posiciones. El modelo de llave – cerradura (*lock and key*) de Emil Fischer (1894) es la muestra más acabada de este punto que deseamos remarcar. Actualmente, se considera que los átomos en una proteína se

encuentran en un movimiento incesante, es poco probable que la captura que observa el cristalógrafo dé cuenta siquiera de la estructura promedio. Recordemos que la estructura y las fluctuaciones son las que le permiten a la proteína realizar muchas de las actividades que requiere el funcionamiento de un organismo.

Fueron las simulaciones computacionales las que permitieron cambiar esta imagen estática, mostrando que la actividad de las proteínas resultaría imposible si éstas se encontraran fijas en su estructura promedio (Polzella y Lodeyro 2011). El modelo de llave – cerradura de Fisher consideraba que tanto la enzima como el sustrato poseen formas geométricas específicas complementarias que encastran exactamente unas con otras. Su posterior adaptación, el modelo de tres puntos de Ogston (1948), postulaba tres sitios activos de enlace en la enzima los cuales especificarían el sustrato.³ Por la misma época, Linus Pauling (1948) especulaba con un modelo dinámico. Concibió que el reconocimiento molecular estéreo-específico en moléculas biológicas dependía de arreglos definidos precisos de los átomos en estructuras complementarias que interactuaban por medio de fuerzas de corto rango. 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 estéreo-selectivo como el de tres puntos.

Recién en el 2007, se obtuvo evidencia empírica a partir de un experimento en el que las simulaciones computacionales en interacción con un microscopio de escaneo efecto túnel (STM) (Lingenfelder 2007) tuvieron un rol protagónico. Se logró determinar por primera vez que la dinámica del acoplamiento estéreo-selectivo de biomoléculas tiene lugar a través de cambios conformacionales mutuos inducidos a nivel de molécula simple, aportando evidencia empírica a la teoría propuesta por Pauling.

³ Para explicar la especificidad del sustrato, E. Fischer (1894) propuso el modelo de llave-cerradura como análogo representativo del fenómeno de la estereoselectividad. En 1948 Ogston presenta su modelo de enlace de tres puntos, para explicar la selectividad de una configuración en particular, señalando que sólo una molécula de una simetría determinada se une a una enzima y se involucra en la reacción. El modelo se basa en la idea de que la molécula asimétrica, cuando es vista en sus fases tetraédricas representada como una pirámide, puede tener diferentes arreglos de los elementos constituyentes localizados en las “esquinas de la pirámide” para cada configuración, de tal modo que sólo uno de ellos puede acoplarse a la misma enzima.

Consideramos que esta breve reseña ilustra los elementos que intervienen en la construcción de los modelos de reconocimiento estéreo-específicos moleculares. Por una parte, el grado de desarrollo de los instrumentos y las técnicas experimentales condicionan y restringen los modelos. Como hemos visto, por ejemplo, la cristalografía de rayos X condicionó durante mucho tiempo la concepción del reconocimiento estéreo-específico a una imagen estática. En otro sentido las limitaciones de los instrumentos no aportaron evidencias para una concepción de reconocimiento dinámica, ni tampoco guías heurísticas para nuevas conceptualizaciones más cercanas a los fenómenos naturales. En la actualidad el microscopio STM si bien tiene una resolución atómica, su alcance es sólo a nivel de superficie molecular. Por otra parte, la especulación avanzó aunque no logró discernir el proceso dinámico pormenorizadamente. Sólo la potencia de las simulaciones computacionales logró un modelo dinámico del fenómeno de reconocimiento estéreo-específico, mostrando el comportamiento a nivel atómico de ese proceso.

Nuestro trabajo se concentra en el aporte de las simulaciones computacionales en tanto representación dinámica, tridimensional y visual. Consideramos que desempeñan un papel fundamental dentro de la química biológica y la biología molecular brindando nuevas heurísticas, permitiendo entender y predecir fenómenos inexplicables bajo modelos estáticos. Permiten tener acceso a fenómenos que, por el momento, escapan a las posibilidades de estudio mediante las técnicas experimentales, o los experimentos realizados no permiten describir el proceso que tiene lugar con suficiente nivel de detalle. Es así que la información obtenida por medio de las simulaciones computacionales pasa a formar parte de, o bien constituye, el “modelo del fenómeno”. Ilustraremos estas apreciaciones a través del análisis de un caso ejemplar, la simulación del movimiento del ácido ribonucleico de transferencia (ARNt) durante el proceso de decodificación (Sanbonmatsu *et al.* 2005).

La simulación del proceso de acomodación del ARNt en el ribosoma⁴

La simulación procuró explorar cómo se comportaba el ARNt en la síntesis de proteínas que tiene lugar en los ribosomas. La información genética almacenada en el ácido desoxirribonucleico (ADN) es empleada principalmente para esta síntesis en la que un mensaje codificado en cuatro bases (A-T-C-G) es transcrito y posteriormente traducido a un lenguaje de veinte aminoácidos cuya combinación da lugar a todas las proteínas conocidas. En el proceso de transcripción en el cual se sintetiza el ARN, se transcribe la

⁴ Los ribosomas son estructuras moleculares de las células, formadas por ácido ribonucleico ribosómico (ARNr). En ellos tiene lugar la síntesis de proteínas.

información contenida en la secuencia de nucleótidos del ADN a una secuencia de información de ARN (A-U-C-G). Posteriormente y en otro sitio, en el ribosoma, tiene lugar el proceso de traducción del ARN⁵. El proceso de síntesis de proteínas es mucho más complejo de lo que podemos abordar en este trabajo y las simplificaciones apuestan a los fines argumentativos del mismo⁶.

La traducción de la información que llega del ADN para realizar la síntesis proteica de las células es clave para la supervivencia de todos los organismos terrestres. Aunque esta “decodificación” o traducción del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) había sido estudiada durante más de cuatro décadas, hasta hace muy poco no se había elucidado por completo la forma en que los ribosomas hacen la selección. La simulación predecesora, pese a que comprendía aproximadamente $4,2 \times 10^5$ átomos, no era una muestra suficientemente grande para observar el proceso espontáneo de acomodación. La investigación que nos ocupa constituye una de las mayores simulaciones computacionales de la biología, pues reproduce los procesos dinámicos de más de dos millones y medio de átomos en movimiento⁷. El estudio comprendió 7 simulaciones de 2 nanosegundos con diferentes velocidades iniciales. Con este estudio se “observó”, por primera vez, el ribosoma entero en movimiento a nivel de átomo. La simulación proveyó un evento simple de acomodación produciendo pasos estéreo-químicamente factibles que pueden ser testeados experimentalmente, procurando predecir las bases y los residuos de proteínas del ribosoma que son importantes para el proceso de acomodación.

⁵ El ribosoma lee el ARN mensajero y ensambla los aminoácidos suministrados por los ARN de transferencia a la proteína en crecimiento, proceso conocido como traducción o síntesis de proteínas.

⁶ Los ribosomas presentan dos regiones o subunidades, una más pequeña que la otra. En la primera tiene lugar la ‘lectura’ y ‘decodificación’ de la ‘información’ contenida en el ácido ribonucleico mensajero (ARNm), como así también el inicio y crecimiento de la cadena proteica mediante la unión uno a uno de los aminoácidos transportados por el ácido ribonucleico de transferencia (ARNt) y transferidos de él (ARNt) a la cadena de la proteína en crecimiento. Esta subunidad guía y controla la interacción de decodificación en la que una secuencia de tres nucleótidos que especifican un aminoácido en el ARNm (codon), se aparea a la secuencia complementaria de nucleótidos del ARNt (anticodon). La subunidad mayor del ribosoma actúa en las reacciones que llevan a la formación de los enlaces necesarias (peptídicos) para el crecimiento de la cadena.

⁷ La simulación fue llevada a cabo en la *Advanced Simulation and Computing* (ASCI) máquina Q en Los Alamos National Laboratory. La misma se corrió con 768 procesadores de la máquina Q y llevó aproximadamente 10^6 horas computadora.

Las primeras simulaciones llevadas a cabo de los procesos de los ribosomas habían sido estáticas. Los estudios de rayos – X y otras técnicas experimentales se limitaban a mostrar qué interactuaba con qué. La simulación de dinámica molecular permitió conocer mejor la secuencia del proceso de acomodación en la síntesis de proteínas. Previamente se creía que sólo era necesario que un sitio (el brazo del anticodon del ARNt) fuese flexible para que tuviera lugar la traducción. Mediante esta modelización dinámica del fenómeno, se pudo determinar que era esencial también que el tronco aceptor del ARNt fuese flexible para que se diera el proceso de selección del ARNt afín.

Otro resultado revelado por la simulación muestra que la molécula de ARNm, esencial para la traducción de la información genética en la síntesis de proteínas, debe ser adaptable en dos de sus partes, con el fin de que la decodificación se produzca durante el proceso de acoplamiento entre el ARNm y los ribosomas. Además la simulación ha explicitado la importancia de las denominadas “*barreras de activación cinéticas*” en la decodificación y la acomodación.⁸ La simulación muestra que existe una especie de pasillo o corredor formado por 20 bases de ácido ribonucleico ribosómico (ARNr), universalmente conservadas (que en gran número de especies se mantiene la misma estructura), que interactúan con el ARNt durante el movimiento de acomodación y por el cual el ARNt tiene que transitar para la traducción.

Muestra también como información novedosa, que el ARNt es impedido por una especie de “barrera” en una región del corredor⁹ en vez de disfrutar de una suave transición al siguiente estado. Este corredor representa una nueva región del ribosoma que contiene una variedad de potenciales nuevos blancos de antibióticos. Proveyendo novedosa información útil para el diseño y síntesis de medicamentos y antibióticos. Asimismo reveló la presencia de una nueva estructura que a modo de puerta o barrera actúa como un mecanismo de control durante la selección del ARNt. Se conoce que la tasa de acomodación es de siete veces en un segundo, es decir que el proceso de acomodación tiene lugar siete veces en un segundo. Pero se piensa que el tiempo de “cruzar la barrera”, de acomodación, es varios órdenes de magnitud más pequeña que la tasa de acomodación, aunque no pudo ser medida experimentalmente.

⁸ Se llama barrera de activación cinética al paso de la tasa limitante para la selección del ARNt afín. A su vez, el paso limitante de la velocidad de selección del ARNt afín es conocido como “acomodación” e implica el movimiento dentro del ribosoma del aminoacyl-ARNt desde el estado parcialmente enlazado A/T al estado totalmente enlazado A/A.

⁹ El estudio hace referencia a la región del A-bucle (23S hélice 92).

Con esta simulación se desentrañaron las etapas del proceso de la traducción de ARNm dentro del ribosoma en la síntesis de proteínas. Esta información sirve para aumentar la eficacia de los antibióticos; asimismo para el diseño de drogas que permitan detener determinados procesos celulares dañinos para el organismo. También como gran aporte para próximas investigaciones en el campo de la bioquímica, centradas en la identificación de los principios básicos que componen el ribosoma, y que son imprescindibles para el proceso de acoplamiento de ribosomas y ARNm. El resultado de la simulación permitirá conocer mejor los procesamientos de información a escala nanométrica, tanto artificiales como biológicos. Si se considera al ribosoma como un procesador de datos a nano escala, que trabaja para el funcionamiento de la célula, entonces la simulación provee información útil para el diseño de máquinas moleculares biológicas y artificiales (Sanbonmatsu *et al.* 2007).

El caso que hemos analizado se realizó con simulaciones de dinámica molecular (MD). Éstas calculan el comportamiento de un sistema molecular dependiente del tiempo. Se trata de un método constructivo que proporciona una solución numérica por medio de la mecánica estadística a la interacción y dinámica molecular. Las simulaciones MD proveen información detallada de las fluctuaciones y cambios conformacionales de proteínas y ácidos nucleicos. Por ello son utilizadas para estudiar la estructura, dinámica y termodinámica de complejos moleculares biológicos (Rapaport 2004). Constituyen una herramienta clave para la determinación de las estructuras moleculares a partir de estudios de cristalografía de rayos-x y experimentos de RMN. Estas simulaciones permitieron elucidar un paso crítico para la supervivencia de los organismos: la decodificación del ribosoma en la síntesis de proteínas. La decodificación permite la transferencia de información a partir de ARN a la proteína que tiene lugar en el ribosoma. Aunque el problema de decodificación se ha estudiado durante más de cuatro décadas, sólo a partir de estas simulaciones se pudo visualizar la secuencia detallada de la interacción y los cambios conformacionales de las moléculas.

La visualización

En este apartado deseamos señalar la relevancia del modo en que se ordenan y presentan los datos resultantes de las simulaciones computacionales. Nos concentramos en el valor epistémico de la visualización en estas prácticas. Como puede apreciarse a partir del caso ejemplar, no se trata de meras visualizaciones complementarias, éstas proveen estrategias para refinar conceptualizaciones y orientar la investigación de manera fértil. Cierta información se hace patente cuando es representada visualmente (Wimsatt 1990). Consideramos que los modelos gráficos visuales constituyen una organización de los datos

máximamente fructífera. La información que aporta este tipo de representación es en muchos casos novedosa y permite realizar predicciones e inferencias productivas. Permite “observar” modelos de procesos alcanzando niveles de detalles a los que, en muchos casos, no se tiene acceso por vía experimental como el comportamiento de las moléculas a nivel atómico en sus interacciones.

A partir del descubrimiento de la estructura molecular en química a mediados del s XIX, la teoría matemática de grafos que es parte de la topología resultó una herramienta fundamental para la construcción de modelos gráficos dentro de esta área de investigación (Biggs *et al.* 1976). Ellos están en la base del módulo visual de las simulaciones, los resultados del cálculo de la ecuación de estado del sistema estudiado son re-escritos en términos de la teoría matemática de grafos (Mainzer 1997).

La relevancia de este componente visual para expresar los resultados del cálculo ha demandado el desarrollo de programas específicos para organizar y exhibir los datos. Estos permiten elegir entre una amplia variedad de estilos de representación y métodos de coloreo. En particular, el programa de dinámica molecular visual (VMD) utilizado en el caso analizado, ha sido expresamente diseñado para animar trayectorias de la simulación de dinámica molecular (MD), importadas desde archivos de datos o de una conexión directa a la simulación MD que está siendo corrida. El mismo es un programa de imágenes moleculares diseñado para el despliegue y análisis de los ensamblajes moleculares, en particular, biopolímeros tales como proteínas y ácidos nucleicos.

Algunas consideraciones epistemológicas

En primer lugar, hemos ilustrado la relevancia de la tridimensionalidad en las representaciones de la química biológica a través de casos emblemáticos como los modelos de papel y lápiz que dieron cuenta de la tridimensionalidad de la configuración molecular de van't Hoff, los modelos materiales empleados por Pauling para la determinación de la estructura del plegamiento en alfa-hélice de la proteína y los de Watson y Crick que los llevaron a dilucidar la estructura del ADN. Asimismo hemos señalado las limitaciones de los modelos teóricos, como el de llave cerradura de Fischer, el de tres puntos de Ogston o el desarrollado por Koshland sobre la idea de Pauling del ajuste inducido, para representar la dinámica de interacción molecular. Sólo las simulaciones computacionales lograron el cambio de representación de 2D a 3D y de estático a dinámico, exhibidos en un modelo visual. Como hemos mostrado, ello permitió el tratamiento de un nuevo tipo de fenómeno fundamental para estas disciplinas: la interacción molecular a un nivel de detalle del comportamiento de los átomos

individuales. Con ello se abrió un vasto campo de investigaciones en medicina, farmacodinamia, en estudios a nivel atómico de la actividad biológica celular, entre otros. Precisamente, el cambio de representación brinda información novedosa y permite nuevas inferencias que refinan las conceptualizaciones teóricas y guían a nuevos experimentos. Consideramos que es notable el papel de estas formas de representación para la resolución de problemas en biología molecular, y que en virtud de ello desempeñan un papel heurístico y predictivo central para el desarrollo de la disciplina. Con lo cual creemos que hemos realizado algún aporte a la hipótesis general de que la representación tiene un papel capital en el desenvolvimiento de estos campos.

En este sentido, hemos puesto de relieve que las simulaciones computacionales tienen un papel central en el desarrollo de la biología estructural. Su rol es sumamente relevante en tanto permiten estudiar las interacciones que tienen lugar entre las moléculas. Es decir puede visualizarse su comportamiento en el tiempo a nivel de detalle atómico; pudiendo así determinarse los movimientos, torsiones, ángulos y longitudes de enlace, vibraciones, intercambios de átomos, cambios conformacionales, acoplamientos, rompimiento y formación de nuevos enlaces, formación de estructuras, de complejos, escisiones y nuevas formaciones. Además, la potencia actual de cálculo permite simular macromoléculas en su medio ambiente natural –en solución-. Con ello se logran modelos del fenómeno con un alto grado de adecuación empírica. Estas virtudes, en particular, el brindar un modelo visual del fenómeno dinámico y tridimensional, inaccesible por otros métodos, conlleva su creciente protagonismo en la producción de conocimiento de este campo. Especialmente, su incorporación estratégica en los laboratorios como parte integrante en el diseño e implementación experimental.

En relación a ello hemos defendido que las simulaciones computacionales produjeron un profundo cambio en la actividad y el modo de representar. Es difícil concebir un laboratorio de biología molecular o química biológica que prescindiera de estas herramientas. El enorme desarrollo de estas disciplinas se debe en gran medida a ello. Las simulaciones han posibilitado el estudio de fenómenos a los que aún no se ha podido acceder por medio de la experimentación. El caso que hemos analizado da cuenta de ello, las simulaciones permitieron lograr un modelo del fenómeno en el que se exhibe el comportamiento y la dinámica de interacción de un gran número de moléculas y estructuras celulares. A través de una muestra suficientemente grande de átomos se consiguió examinar el proceso de acomodación. Sólo con la interacción de esa cantidad de átomos se logró un modelo con suficiente adecuación empírica, es decir, al considerar el fenómeno lo más próximo a sus condiciones naturales. En virtud de las capacidades representacionales de la simulación se logró la comprensión del fenómeno y una capacidad predictiva concomitante.

Las simulaciones aportan conocimiento novedoso que se incorpora en los resultados de los experimentos debido a su notable adecuación empírica que se traduce en un alto grado de fiabilidad. Ello permite que, en el contexto de descubrimiento, sea un proceso bastante familiar que los datos provenientes de las simulaciones aparezcan en los informes de los experimentos: contribuyendo al refinamiento y la racionalización de los datos experimentales (no obstante, esta información es contrastada mediante otras técnicas experimentales). Actualmente es posible integrar y promediar los valores de las diversas simulaciones con los resultados experimentales obtenidos por medio de instrumentos y técnicas experimentales. De allí que las simulaciones van ganando protagonismo en la integración con otros elementos en el proceso experimental. Hasta el momento, ninguna técnica experimental proporciona una información tan pormenorizada de las moléculas individuales y sus interacciones como las que ofrecen las simulaciones computacionales.

Bibliografía:

Biggs N.L.; Lloyd, E.K.; Wilson, R.J. (1976). *Graph Theory*. Pág. 1736 - 1936, Clarendon. Oxford.

Brock W. (1998). *Historia de la química*. Alianza. Madrid.

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

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

Lingenfelder Magalí *et al* (2007). "Tracking the Chiral Recognition of Adsorbed Dipeptides at the Single Molecule Level", *Angewandte Chemie International Edition*. Vol. 46 (24) 4492-4495. Información complementaria en: www.wileyvch.de/contents/jc_2002/2007/z700194_s.html

Lodeyro P., Polzella S. (2011). "El rompimiento de la simetría en el acontecimiento de la vida: estereoquímica y propiedades emergentes", en: Torrano, A., Videira A. P., (eds.). *Representación en Ciencia y Arte*. Vol. 3, 183-194. Brujas. Córdoba. 2011.

Lodeyro P., Polzella S. (2012). "El desarrollo de los lenguajes y las representaciones desde los albores de la estereoquímica", en Cibelle C. y Salvatico L. (eds.). *Filosofía e História da*

Ciência no Cone Sul: Selección de Trabajos del 7º Encuentro de AFHIC. Vol. 7, 445 – 455. Porto Alegre.

Mainzer, K. (1997). "Symmetry and Complexity, Fundamental Concepts of Research in Chemistry". *Hyle, International Journal for Philosophy of Chemistry*. Vol. 3, 29-49.

Nye M. J. (2010). "Paper tools and molecular architecture in the chemistry of Linus Pauling", en: Klein U. (Ed.). *Tools and Modes of Representation in the laboratory sciences*. Kluwer Academic Publishers. The Netherlands.

Ogston A. G. (1948). "Interpretation of Experiments on Metabolic processes, using Isotopic Tracer Elements". *Nature*. Vol. 162, 963-963.

Pauling L. (1948). "Nature of Forces between Large Molecules of Biological Interest". *Nature*. Vol. 161, 707-709.

Polzella S., Lodeyro P. (2010). "Desmontando un experimento: la dinámica de reconocimiento quiral", en: García P., Massolo A., (eds.). *Epistemología e Historia de la Ciencia, selección de trabajos de las XX jornadas*. Vol. 16, 488-496. UNC. Córdoba. 2010.

Polzella S., Lodeyro P. (2011). "Las simulaciones computacionales DFT en un proceso experimental: una perspectiva desde las prácticas científicas", en: García P., Rodríguez V. y Velasco M., (eds.), *Las prácticas científicas: aportes para un enfoque epistemológico*. Vol. 1, 109-130. UNC. Brujas. Córdoba. 2011.

Rapaport, D. C. (2004). *The Art of Molecular Dynamics Simulation*. Cambridge University Press.

Sanbonmatsu K., Simpson J., Chang Shung T. (2005). "Simulating movement of tRNA into the ribosome during decoding". *Proceedings of the National Academy of Science*. Vol. 102 (44) 15854-15859.

Scribner C. (2008). Pauling, Linus Carl. *Complete Dictionary of Scientific Biography*. Vol. 24, 36-44. Charles Scribner's Sons. Detroit.

Van't Hoff J. H. (1874). "A Suggestion Looking to the Extension into Space of the Structural Formulas at Present used in Chemistry. And a Note upon the Relation between the Optical Activity and the Chemical Constitution of Organic Compounds". *Archives neerlandaises des sciences exactes et naturelles*. Vol. 9, 445-454. Traducido al inglés por Richardson G. American Book Co. USA. 1901.

Watson, J. D. (1968). *The Double Helix: A Personal Account of the Discovery of the Structure of DNA*. Scribner. New York. 1980.

Wimsatt W. C. (1990). "Taming the Dimensions-Visualizations in Science". PSA, *Proceedings of the Biennial Meeting of the Philosophy of Science Association*. Symposia and Invited Papers. Vol. II, 111-135.