

La XRQTC: haciendo química en un ordenador

••• Robert Mulliken, al recibir el premio Nobel de Química en 1966, profetizó que el avance en los ordenadores transformaría la química teórica y computacional en una herramienta casi tan indispensable como el trabajo experimental en el laboratorio. Hasta los años 70, la química cuántica fue casi exclusivamente una herramienta para la interpretación cualitativa de los fenómenos químicos, pero en la década de los ochenta ya era capaz de proporcionar datos termoquímicos de procesos en fase gas tan o más precisos que los obtenidos por vía experimental, gracias al desarrollo de nuevas metodologías, de nuevos algoritmos y de un increíble incremento en la capacidad y velocidad de los ordenadores.

EL RECONOCIMIENTO internacional de esta disciplina llegó en 1998 con la concesión del Premio Nobel de Química a Walter Kohn y a John A. Pople por sus desarrollos en la teoría del funcional de la densidad y en métodos computacionales en química cuántica, respectivamente. En ese momento, la Academia de Ciencias Sueca expresó "la química ha dejado de ser una ciencia puramente experimental". De hecho, la revolución en el campo de la informática ha acelerado el desarrollo de esta disciplina. En la actualidad no sólo esta presente en todos y cada uno los campos de la química, desde la estructura molecular a la cinética, la espectroscopia, la ciencia de los materiales o el diseño de fármacos, sino que es también uno de los motores básicos de su desarrollo.

En los últimos años la investigación en el campo de la química teórica y computacional desarrollada en Cataluña ha alcanzado un elevado nivel de calidad que se ha visto reflejado en un unánime reconocimiento

internacional. Este hecho viene avalado por el gran número de artículos publicados por los químicos teóricos catalanes en las mejores revistas científicas internacionales y por la creciente participación como conferenciantes invitados de estos científicos en congresos internacionales de gran prestigio. Otro indicador muy significativo es el hecho de que un 10% de todas las distinciones de la Generalitat para la Promoción de la Investigación Universitaria que han sido otorgadas hasta ahora han sido dadas a los químicos teóricos. Indudablemente, uno de los elementos que ha contribuido a la consolidación del alto nivel de la química teórica ha sido la creación por la Dirección General de Investigación del gobierno de la Generalitat de Catalunya de la Red de Referencia de Química Teórica y Computacional de Catalunya (XRQTC) en 2006, lo cual ha supuesto el reconocimiento a una labor de cohesión y colaboración realizada durante los últimos 25 años por los grupos que ahora configuran la

XRQTC. Los orígenes de esta iniciativa se remontan al año 1985, cuando el Prof. Ramón Carbó de la Universidad de Girona y el Prof. Santiago Olivella del Instituto de Investigaciones Químicas y Ambientales (II-QAB) del CSIC, crearon el Grupo de Química Cuántica de Catalunya (GQQC) con el objetivo de reunir a todos los químicos cuánticos de las diferentes Universidades y Centros de Investigación públicos catalanes para promover la investigación de alta calidad en química teórica. Con el paso de los años, investigadores de departamentos de bioquímica, biomedicina o química inorgánica se han ido incorporando a la red, confiriendo a la investigación desarrollada en su seno un carácter marcadamente multidisciplinar. La XRQTC es una de las primeras redes temáticas reconocida por la Generalitat. Como confirmación de lo mucho que se ha desarrollado la química teórica y computacional, cabe decir que en el año 1985 la red estaba formada por 31 investigadores mientras que

actualmente cuenta con más de 200 investigadores.

En el resto de España se da una situación similar con muchos grupos de excelente calidad que desde 1998 se coordinan alrededor del congreso ESPA (Electronic Structure Principles and Application) en el que participan de forma activa los grupos de la XRQTC. Esta labor de coordinación alrededor de ESPA y de la XRQTC está dando sus frutos ya que en los últimos años se ha comenzado a reconocer, a nivel nacional, la importancia de las aportaciones que la química teórica puede hacer al desarrollo industrial. La Confederación Española de Organizaciones Empresariales (CEOE) que otorga cada año el Premio Solvay dotado de 12.000 euros, se lo concedió por primera vez en el año 2002 a un químico teórico, el Prof. Santiago Olivella, miembro fundador de la XRQTC, y al año siguiente al Prof. Santiago Álvarez, miembro de la XRQTC. En 2001 la Real Sociedad Española de Química concedió el Premio Bruker de Química Física al Prof. Manuel Yáñez, uno de los promotores del foro ESPA; en 2004 el premiado resultó ser el Prof. Francesc Illas, actual Director de la XRQTC, y este mismo año el premio ha sido otorgado al Prof. Agustí Lledós, de la Universidad Autónoma de Barcelona y también miembro de la XRQTC.

Desde la XRQTC se trabaja continuamente en la coordinación de nuevos proyectos para promover y aumentar la calidad de la química teórica, en la promoción de actividades de formación y difusión científica y en la aplicación de los métodos teóricos y computacionales avanzados a la industria con el

objetivo de ayudar a la creación de nuevas tecnologías.

Una de las señas de identidad de la química computacional actual es su poder predictivo. Una enorme ventaja del tratamiento teórico es que no se encuentra limitado por las condiciones experimentales, que a veces hacen imposible detectar un determinado sistema bien por su baja estabilidad o por su alta reactividad.

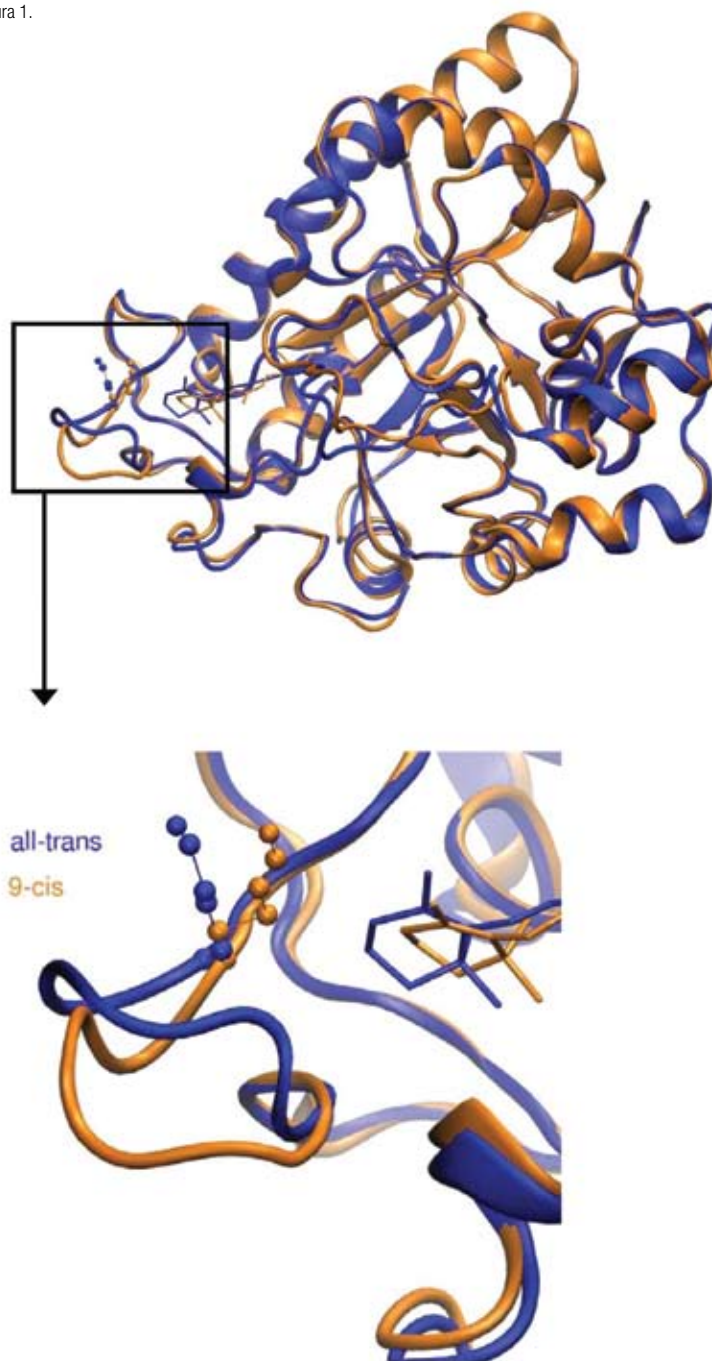
Así, se pueden realizar predicciones teóricas sobre la viabilidad de reacciones químicas entre distintos compuestos de interés industrial o incluso se pueden diseñar nuevas moléculas, que pueden no existir en realidad, pero que podrían llegar a sintetizarse conociendo a priori sus propiedades. Hoy en día resulta habitual hacer un cálculo teórico sobre la estructura y propiedades de un determinado compuesto con propiedades específicas antes de embarcarse en la aventura que supone su síntesis.

Es lo que se denomina modelización molecular, que permite estimar a priori si es previsible que un compuesto exhiba las propiedades deseadas y conocer su estabilidad en unas ciertas condiciones.

Modelizar es sin duda mucho más económico que sintetizar

Un campo científico en el que la modelización molecular ha demostrado ser muy útil es el diseño de fármacos. La obtención de un fármaco es un proceso largo temporalmente y muy costoso económicamente, por ello la industria farmacéutica necesita la

Figura 1.

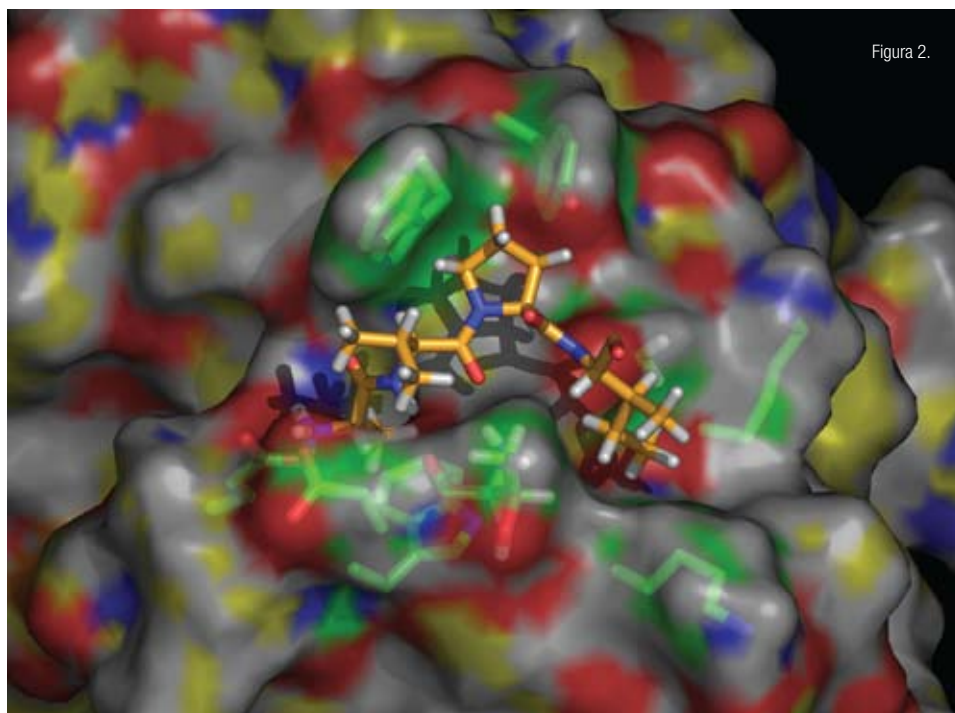


ayuda de la química teórica para acortar el tiempo y el esfuerzo necesario para llevarlo a cabo. Así, en la búsqueda de fármacos contra enfermedades como el cáncer, se diseñan moléculas y se modifican hasta adaptarlas de modo óptimo a la diana farmacológica deseada. Para ello es

necesario estudiar tanto los principios activos como las moléculas sobre las que éstos actúan. En la mayoría de los casos, estas dianas farmacológicas son proteínas, por ejemplo, enzimas del metabolismo humano.

A finales del año pasado, un equipo de científicos dirigido

por el Prof. Xavier Parés, catedrático del departamento de Bioquímica i de Biología Molecular de la Universidad Autónoma de Barcelona, publicó un estudio¹ sobre la AKR1B10, una enzima que solo se detecta en cantidades elevadas en casos de cáncer de pulmón, especialmente en fumadores, incluso cuando el cáncer no se ha desarrollado y las lesiones son precancerosas. Así, esta enzima puede ser utilizada como marcador para diagnosticar y pronosticar esta enfermedad. Además, su actividad podría ser importante para el desarrollo del cáncer, por lo que la investigación también tiene posibles aplicaciones terapéuticas. Según observaron los investigadores, la enzima disminuye los niveles de la forma más activa de la vitamina A (ácido retinoico), que tiene un papel anticanceroso. Este proceso lo realiza gracias a su potente actividad retinal reductasa, que favorece una transformación química reductora consistente en la transformación del retinal, precursor del ácido retinoico, en retinol, su forma menos activa. Para descubrir por qué la enzima actúa así, los científicos obtuvieron y estudiaron su estructura tridimensional localizando los elementos responsables de su posible acción cancerígena en fumadores. La identificación de estos elementos estructurales abre la posibilidad del diseño específico de fármacos para el tratamiento de la enfermedad. En la Fig. 1 se observa el sitio activo de unión de la AKR1B10 con el re-



tinoides. La figura nos enseña dos estructuras superpuestas que se corresponden con los complejos de la enzima AKR1B10 y el retinol en dos posiciones diferentes, *cis* y *trans*. Esta imagen ha sido extraída de una simulación de dinámica molecular realizada por el laboratorio dirigido por la investigadora Carme Rovira del Parque Científico de Barcelona y miembro de la XRQTC.

Otro ejemplo dentro de la XRQTC es el trabajo² llevado a cabo por el grupo del Prof. Jaime Rubio de la Universidad de Barcelona donde estudiaron la familia de proteínas inhibidoras de la apoptosis o suicidio celular (IAP) y más concretamente un miembro de la misma denominado XIAP, que se encuentra sobre-expresado en determinados tipos de cáncer. Smac/Diablo es una proteína mitocondrial que tiene el efecto opuesto a XIAP y puede ser considerada una proteína clave en la regulación de las IAPs. El estudio de las interacciones entre ambas proteínas mediante simulaciones de dinámica molecular representa el primer paso hacia el diseño de compuestos inhi-

bidores que podrían ser usados como agentes terapéuticos de estas enfermedades. En la Fig.2 se muestra la estructura de un péptido inhibidor de la XIAP basada en la estructura experimental de RMN (resonancia magnética molecular) del complejo XIAP-Smac/Diablo.

Un buen fármaco no debe únicamente unirse fuerte y selectivamente a la diana hacia la cual se dirige sino que también debe poseer las propiedades farmacocinéticas, recogidas bajo el acrónimo ADME (Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción), necesarias para ejercer su acción farmacológica de una manera eficiente. El estudio teórico de estas propiedades, previo a su ensayo en animales, es fundamental para disminuir el enorme coste económico que este proceso conlleva.

Hasta la última década no se desarrollaron equipos informáticos suficientemente potentes como para poder abordar, desde un punto de vista computacional, los complejos problemas relacionados con las propiedades ADME de un compuesto, como

la XRQTC es y debe de ser el caldo de cultivo para la gestación y desarrollo de nuevos proyectos de investigación

serían la predicción teórica de sus propiedades terapéuticas y de sus efectos tóxicos. Una de las aproximaciones teóricas más utilizadas en este campo es la metodología QSAR (relaciones actividad-estructura cuantitativas), que busca relaciones cuantitativas entre la estructura de los compuestos químicos y su actividad farmacológica.

Las técnicas QSAR además tienen interesantes aplicaciones regulatorias dentro del marco de la nueva legislación europea REACH y de la Nueva Directiva

para Cosméticos, que son obligatorias para todas las empresas que manufacturen o importen productos químicos. Por otro lado, la cuestión de la toxicidad implica tener en cuenta todas las posibles vías que puedan llevar a una reacción tóxica. Para ello habría que conocer todo el organismo humano y su metabolismo. Este es un gran reto. El pasado febrero, 100 investigadores firmaron un documento, la Declaración de Tokio, para desarrollar en un plazo de 30 años un programa informático capaz de simular todo el organismo humano. De estos 100 investigadores, la única representante del Estado Español fue la Prof. Marta Cascante de la Universidad de Barcelona y miembro de la XRQTC. En un tratamiento contra el cáncer de mama, por poner un ejemplo, los organismos virtuales podrían prever con antelación el surgimiento de posibles efectos secundarios en otras partes del cuerpo. Asimismo, podrían ser útiles para estudiar enfermedades multifactoriales, que no tienen una causa localizada en un punto concreto, como es el caso de muchos cánceres. Finalmente se podrían simular en un organismo virtual alteraciones a nivel genético o proteico de individuos concretos para hacer medicina personalizada.

Otro campo apasionante es el del estado sólido y la caracterización de las interacciones de átomos y moléculas con superficies, que está contribuyendo a un mejor conocimiento de la catálisis heterogénea a través de una aproximación al fenómeno a nivel atómico. Las aplicaciones más importantes en este caso serían, como ya hemos comentado, en las petroquímicas pero también en la química industrial que proporciona las materias base para una infinidad de productos químicos, la síntesis del amoníaco, la obtención de óxido de etileno o de propileno son ejemplos paradigmáticos. El objetivo es conseguir nuevos materiales, como por ejemplo plásticos bio-

degradables o conductores, entre otros. Un aspecto importante es reducir al máximo la generación de residuos, algo que puede conseguirse repensando las reacciones químicas que se dan en la formación de nuevos compuestos. Una demostración de lo poderosa que puede llegar la química computacional en este campo ha sido la propuesta por investigadores de la Universidad Técnica de Dinamarca. Mediante la aplicación de técnicas computacionales han “descubierto” catalizadores más baratos y más eficientes de los que se usan habitualmente. El grupo de Jens Nørskov utiliza la teoría del funcional de la densidad (DFT, que usa la densidad electrónica para obtener la energía de un sistema mecánico-cuántico en lugar de la función de onda, de una complejidad matemática muy superior) para encontrar mejores soluciones para la eliminación de etino (HC₂CH), un contaminante que se produce en procesos de polimerización de eteno (H₂C=CH₂).

La química computacional no se limita al estudio de procesos que se llevan a cabo en condiciones térmicas, también se aplica al campo de los estados excitados y por tanto a todos los fenómenos asociados a la espectroscopia, la fotoquímica y la fotocatalisis, un campo con un futuro muy prometedor. También juega un papel decisivo en la caracterización estructural y electrónica de nuevos materiales, desde nanotubos, hasta superconductores, materiales termoeléctricos, ópticos o magnéticos.

La modelización computacional usa diversos métodos de la química cuántica y/o de la física de estado sólido con diversos objetivos entre los cuales podemos destacar, la localización de centros activos, el cálculo de energías de enlace, propiedades termodinámicas, barreras de activación, energías absoluta y relativas, distribución de carga electrónica, dipolo eléctrico y momentos multipo-

lares, frecuencias de vibración, reactividad u otras cantidades espectroscópicas y secciones eficaces para la colisión con otras partículas. La exploración de los efectos que lleva el cambio del centro metálico de los ligandos en el proceso de optimización y/o diseño de un nuevo complejo organometálico permite entender la catálisis homogénea, un área de la con importante impacto en la química fina. Precisamente, es en la catálisis homogénea donde la modelización computacional ha tenido un impacto sustancial ya que los ciclos catalíticos acostumbran a ser procesos complicados con pasos diversos de difícil caracterización experimental pero que a la vez son procesos puramente moleculares (sin fase sólida) por lo que la modelización es factible aunque en ocasiones es computacionalmente costosa. Nótese que un proceso catalizado homogéneamente acostumbra a ser rápido y por tanto, los intermedios involucrados son difíciles de caracterizar, al menos totalmente. La química computacional puede ser la única vía para acceder a un conocimiento detallado del mecanismo de la reacción, que es una pieza fundamental de la

información en la optimización y diseño de nuevos procesos y catalizadores.

Los métodos empleados en química teórica y computacional cubren situaciones estáticas y dinámicas. En todos los casos el tiempo de cálculo necesario para la resolución de un problema aumenta rápidamente a medida que el tamaño del sistema estudiado crece. No obstante, la velocidad de los modernos ordenadores que utilizan miles de procesadores en paralelo, como el que se encuentra en el BSC (Barcelona Supercomputing Center) con 10240 procesadores y que es utilizado usualmente por los investigadores de la XRQTC, no deja de crecer por lo que es de esperar que en un futuro no muy lejano el tiempo de cálculo no constituya la etapa limitante en la modelización de un determinado sistema. Este puede ser una simple molécula, un grupo de éstas o un cuerpo sólido. Estos métodos, por lo tanto, se basan en teorías que van desde una alta precisión, pero que son apropiados sólo para sistemas pequeños, a métodos aproximados pero a la vez suficientemente cuantitativos como para llevar a cabo estudios en sistemas que pueden consi-

derarse grandes, hasta cientos de miles de átomos. Los métodos más precisos son los llamados ab initio, los cuales están basados totalmente en la teoría de los primeros principios y se basan en la obtención de una aproximación a la función de onda a partir de la ecuación de Schrödinger; los métodos basados en la teoría del funcional de la densidad ofrecen una relación calidad/tiempo interesante y suficiente en muchas aplicaciones relacionadas con la industria, y los métodos basados en el uso de expresiones parametrizadas de la energía (los llamados campos de fuerza), menos precisos que los anteriores, son básicamente los que se usan en el diseño de fármacos.

Todavía queda un largo camino por recorrer, pero la distancia entre los experimentos y los cálculos se va acortando cada vez más gracias a los grandes avances en la velocidad de cálculo de los nuevos superordenadores, al desarrollo de algoritmos teóricos más eficientes y a la aparición de nuevos programas de software cada vez más versátiles. Todo ello hace prever un notable incremento de las aportaciones de la química teórica a la evolución de la Ciencia tanto desde una aproximación académica como en su relación con la Industria. En este contexto, la XRQTC, que aglutina a un elevado número de investigadores de reconocido prestigio en este campo, es y debe de ser el caldo de cultivo para la gestación y desarrollo de nuevos proyectos de investigación que, a largo plazo, se reflejen en un aumento de la calidad de vida de nuestra sociedad •

1 O. Gallego, F. X. Ruiz, A. Ardévol, M. Domínguez, R. Álvarez, A. R. de Lera, C. Rovira, J. Farrés, I. Fita, X. Parés. “Structural basis for the high all-trans-retinaldehyde reductase activity of the tumor marker AKR1B10”. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 104, 20764-20769 (2007).

2 C. Obiol-Pardo C., J.M. Granadino-Roldán and J. Rubio-Martínez. Protein-protein recognition as a first step towards the inhibition of XIAP and Survivin anti-apoptotic proteins. J. Mol. Recognit. 21:190-194 (2008).

●●● Listado IPs Grupos de la XRQTC

- Francesc Illas: francisc.illas@ub.edu
- Antonio Aguilar: a.aguilar@ub.edu
- Miquel González: miguel.gonzalez@ub.edu
- Marta Cascante: martacascante@ub.edu
- Francesc Mas: fmas@ub.edu
- Ramon Reigada: reigada@ub.edu
- Santiago Alvarez: santiago.alvarez@qi.ub.es
- Agustí Lledós: agusti@klngon.uab.cat
- Josep M^a Lluch: lluch@klngon.uab.es
- Mariona Sodupe: mariona@klngon.uab.es
- Vicenç Branchadell: vicenc.branchadell@uab.cat
- Feliu Maseras: fmaseras@icq.csic.es
- Lluís Blancafort: lluisb@iqc.udg.es
- Rosa Caballo: rosa.caballo@urv.cat
- Santiago Olivella: songto@iiqab.csic.es
- Enric Canadell: canadell@icmab.es
- Carlos Aleman: carlos.aleman@upc.edu