

MÉTODOS DE SIMULACIÓN COMPUTACIONAL EN BIOLOGÍA

Methods of computational simulation in biology

EPISTEMUS

ISSN: 2007-8196 (electrónico)

ISSN: 2007-4530 (impresa)

Amir Darío Maldonado Arce¹
 Claudio Contreras Aburto²
 Fernando Favela Rosales³
 Jorge Alfonso Arvayo Zatarain⁴
 Efraín Urrutia Bañuelos⁵

Recibido: 18 de septiembre de 2016,

Aceptado: 30 de noviembre de 2016

Autor de Correspondencia:

Dr. Amir Darío Maldonado Arce

Correo: maldona@guaymas.uson.mx

Resumen

Las técnicas de simulación computacional se usan extensivamente para estudiar sistemas biológicos, y en general, materiales sólidos y blandos. Debido a la complejidad de los fenómenos biológicos, y a la imposibilidad de estudiar teóricamente el comportamiento de sistemas tales como proteínas y membranas, la simulación computacional se utiliza para estudiar la estructura y dinámica de estos sistemas en diferentes escalas temporales. En este artículo describiremos brevemente algunas de las técnicas de simulación computacional más utilizadas en Biología: la Dinámica Molecular, la Dinámica Browniana y el Método de Monte Carlo. Nuestra intención es proporcionar un panorama introductorio de la utilidad de los métodos de simulación molecular en Biología.

Palabras clave: Simulación computacional, biofísica, proteínas, membranas biológicas.

Abstract

Computer simulation techniques are widely used in order to study biological systems and, in general solid and soft materials. Due to the great complexity of biological phenomena, and to the impossibility of studying theoretically systems such as proteins and membranes, computer simulations are used in order to understand the structure and dynamics of these systems at different time scales. In this paper we briefly describe some of the main computer simulations techniques used in Biology: Molecular Dynamics, Brownian Dynamics and the Monte Carlo Method. Our aim is to provide an introductory overview of the utility of computer simulation methods in Biology.

Keywords: Computer simulations, biophysics, proteins, biological membranes.

Departamento de Física, Universidad de Sonora/Correo: maldona@guaymas.uson.mx 1

Facultad de Ciencias en Física y Matemáticas, Universidad Autónoma de Chiapas/Correo: claudio.contreras@unach.mx 2

Departamento de investigación, Instituto Tecnológico Superior Zacatecas Occidente/Correo: ffavela@itszo.edu.mx 3

Posgrado en Materiales, Universidad de Sonora/Correo: poncho_8629@hotmail.com 4

Departamento de Investigación en Física, Universidad de Sonora/Correo: eurrutia@cifus.uson.mx 5

INTRODUCCIÓN

A nivel subcelular los sistemas biológicos son sumamente complejos. En un espacio muy pequeño (el tamaño de la célula, cuyo diámetro es del orden de una a diez micras) interactúan una gran cantidad de moléculas: proteínas, fosfolípidos, azúcares, sales, agua, etc. Dichas moléculas se encargan de todas las funciones vitales, desde captar los estímulos del medio ambiente (calor, luz, sonido, etc), hasta metabolizar los alimentos, asegurar la reproducción de la célula y de los organismos y luchar contra entes patógenos.

La Biología Molecular ha avanzado a pasos acelerados en las últimas décadas desentrañando experimentalmente los mecanismos de muchos fenómenos a escala molecular. Sin embargo, debido a la enorme diversidad del microcosmos celular la mayor parte de los procesos biológicos, e incluso la vida misma, no han sido todavía completamente comprendidos por la ciencia.

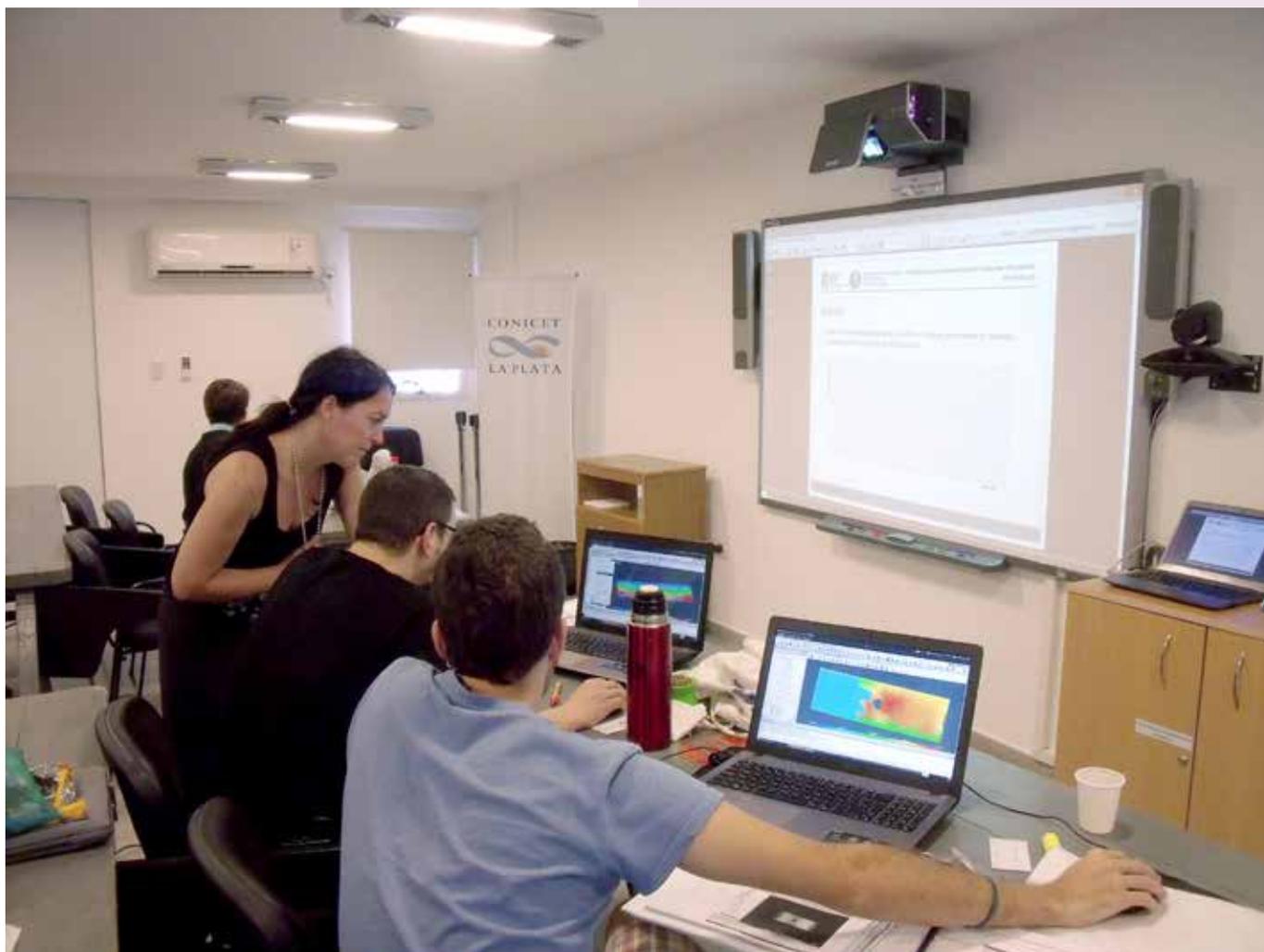
Los métodos teóricos y computacionales son herramientas que en conjunción con su contraparte experimental están permitiendo el avance de la Biología Molecular. En este artículo describiremos brevemente

algunas de las técnicas de simulación computacional más utilizadas en Biología: la Dinámica Molecular, la Dinámica Browniana y el Método de Monte Carlo. Nuestra intención es proporcionar un panorama introductorio de la utilidad de los métodos de simulación molecular en Biología.

SIMULACIONES COMPUTACIONALES EN BIOLOGÍA

El objetivo de una simulación molecular es reproducir con cierta aproximación en una computadora el comportamiento de un sistema biológico. Se parte del hecho de que los sistemas están formados por moléculas que interactúan entre sí mediante las fuerzas conocidas en la naturaleza. Todas las estructuras conocidas en Biología, así como sus movimientos cumplen las leyes de la Física.

Por ejemplo, la estructura de una proteína (Figura 1) se debe a las interacciones entre los aminoácidos que la conforman: puentes de Hidrógeno, interacciones ión-ión, fuerzas de van der Waals, efecto hidrofóbico, etc. Todas las estructuras a nivel subcelular, celular e incluso tisular se deben a las fuerzas entre las moléculas presentes.



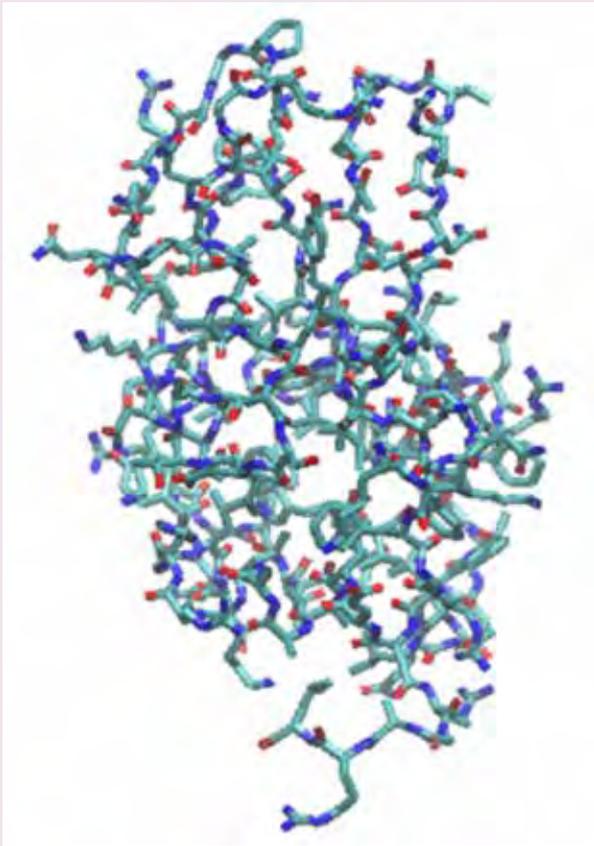


Figura 1. Estructura tridimensional de la Lisozima de huevo tomada del Protein Data Bank.

Pero no solamente las estructuras estáticas de los sistemas biológicos dependen de las fuerzas entre sus componentes. También los movimientos en esas escalas dependen de las interacciones. Por ejemplo: cuando una proteína se está formando en los ribosomas, conforme la cadena de aminoácidos va creciendo, la estructura

se va plegando hasta alcanzar la forma tridimensional funcional de la proteína; el proceso de plegamiento y los movimientos que implica obedecen a las leyes de la Física. Otro ejemplo es una membrana biológica (Figura 2): sus elementos como moléculas de fosfolípido, colesterol y las proteínas de membrana, están en continuo movimiento; es decir, la estructura tiene un grado de fluidez bidimensional; por ello se conoce como Modelo del Mosaico Fluido al esquema conceptual que explica una membrana biológica. En la figura 3 se muestran la escala espacial de algunas estructuras biológicas, así como los tiempos característicos de algunos procesos.

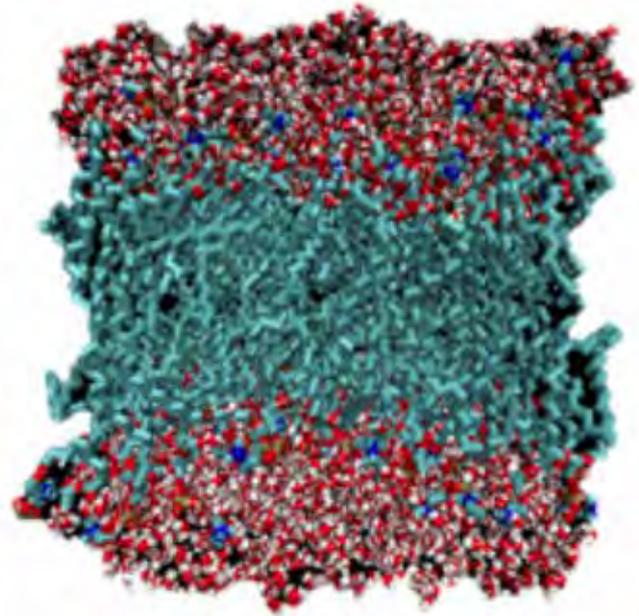


Figura 2. Estructura de una membrana de fosfolípido (DPPC) en agua.



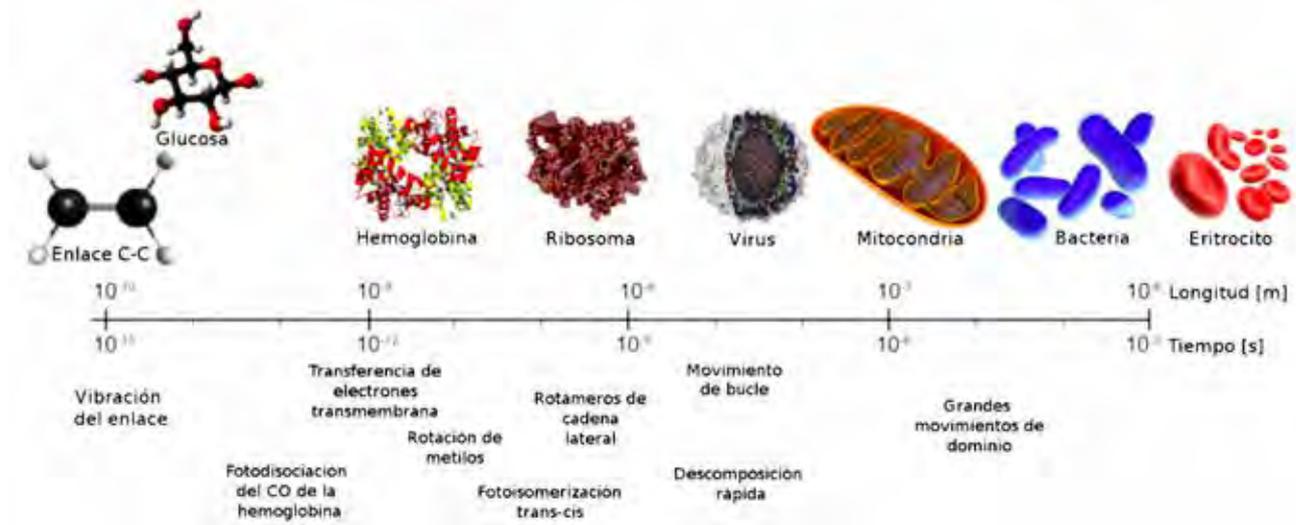


Figura 3. Escala espacial de algunas estructuras biológicas y tiempos característicos de algunos procesos biológicos.

Todos los movimientos en los sistemas biológicos dependen de las leyes de la Física. Sin embargo, algunos son tan complejos e involucran tal cantidad de moléculas, que es difícil describirlos teóricamente. Por ejemplo, pensemos en las fluctuaciones de una proteína o de una membrana debidas al continuo golpeteo debido a las moléculas de agua. Aunque las características de este movimiento se deben a las interacciones entre las diferentes moléculas, el resultado es aleatorio e imposible de describir con completo detalle. Este tipo de movimientos está relacionado con el denominado "Movimiento Browniano", descubierto por el botánico escocés Robert Brown en 1827, quien observó en un microscopio que partículas de polen en la superficie del agua se mueven aleatoriamente; en su momento él pensó que las partículas tenían vida y movimiento propio; fue Einstein quien en 1905 demostró teóricamente que ese movimiento se debe a las colisiones de las moléculas de agua con la partícula de polen.

Es en este tipo de situaciones donde la simulación computacional juega un papel importante pues permite programar en una computadora las posiciones y velocidades de un número grande de partículas y seguir su evolución durante cortos tiempos.

FUERZAS ENTRE PARTÍCULAS

La estructura que adopta un sistema biológico, así como su evolución temporal depende de las fuerzas entre los átomos que conforman a sus moléculas. Estas fuerzas pueden ser atractivas, como la interacción de van der Waals o los enlaces puentes de Hidrógeno, o pueden ser repulsivas, como la estática de corto alcance o la que existe entre iones de igual carga eléctrica. A esas fuerzas habría que agregar efectos que tienen que ver con la Segunda Ley de la Termodinámica, como el efecto hidrofóbico o las llamadas fuerzas de depleción.

En el caso de las fuerzas conservativas, es decir, aquellas que admiten la definición de una energía potencial, se cumple:

$$F = -\frac{dV}{dr} \quad (1)$$

donde F es la fuerza entre un par de partículas (átomos, moléculas, agregados, etc), V es la energía potencial del sistema y r es la distancia de separación entre ellas. El signo negativo indica que la fuerza tiene la dirección en la cual disminuye la energía potencial.

Muchas de las fuerzas importantes en Biología satisfacen la ecuación 1. Por ejemplo, las interacciones ión-ión y las fuerzas de van der Waals. En algunos métodos de simulación, el programa computacional evalúa las fuerzas entre partículas a partir de los potenciales V que previamente se programan en lo que se conoce como el campo de fuerzas (ver sección siguiente).

Experimentalmente se ha encontrado que en términos generales la interacción entre cualquier par de partículas microscópicas (átomos, moléculas) tiene las siguientes tres características: 1) la fuerza es nula cuando las partículas están muy separadas, 2) la fuerza es atractiva a distancias intermedias, y 3) la fuerza es altamente repulsiva para distancias muy cortas (del orden o menores que el diámetro de las partículas). En la figura 4 se presenta un potencial V que satisface estas tres condiciones. De hecho, la gráfica se dibujó a partir de un modelo conocido como potencial de Lennard-Jones:

$$V(r) = 4\epsilon \left(\left(\frac{\sigma}{r} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r} \right)^6 \right) \quad (2)$$

En esta ecuación σ es el diámetro de las partículas interactuantes separadas una distancia r. El término de potencia 12 representa la repulsión de corto alcance, mientras que el término de potencia 6 representa la

atracción a alcances medios. La gráfica de la figura 4 fue realizada con los parámetros del Argón. Estos valores son: $\sigma = 3.4 \text{ \AA}$ y $\epsilon = (120 \text{ K}) \cdot k_B$, donde $k_B = 1.38 \times 10^{-23} \text{ J/K}$ es la constante de Boltzmann. Nótese que en la gráfica de la figura 4 por conveniencia se grafica $V(r)/k_B$, cociente cuyas unidades son Kelvins (K).

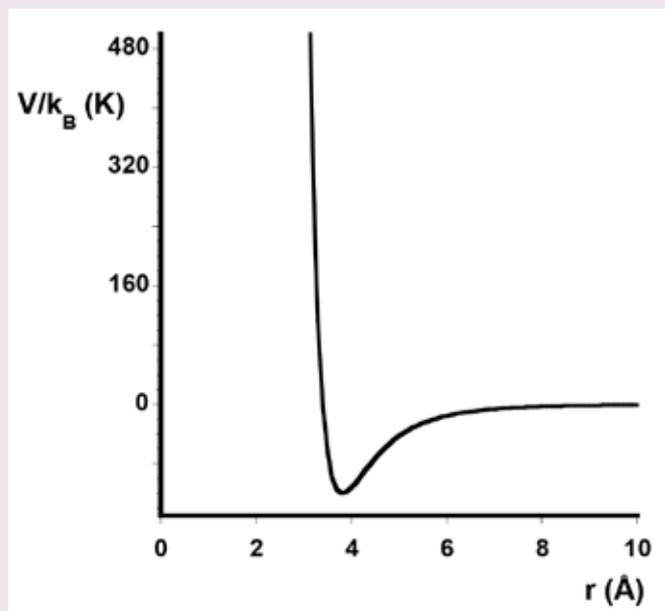


Figura 4. Potencial de Lennard-Jones graficado con los parámetros del Argón (ver texto). Nótese que en el eje vertical se ha graficado $V(r)/k_B$.

Hay también efectos que no se deben a fuerzas directas entre partículas; por ejemplo, el efecto hidrofóbico, el cual tiene que ver con la entropía del sistema. Mención especial requiere el efecto del golpeteo térmico de las moléculas de agua. Existen métodos que consideran las

colisiones individuales de las moléculas de solvente sobre la molécula de interés. Aunque en ocasiones se toma su efecto simplemente como una fuerza aleatoria sobre las partículas del sistema.

El solvente también influye de otras maneras sobre la dinámica del sistema. Por ejemplo, toda partícula que se desplaza en un fluido sufre una fuerza de fricción opuesta a su movimiento; esta fuerza se puede aproximar mediante la ecuación de Stokes:

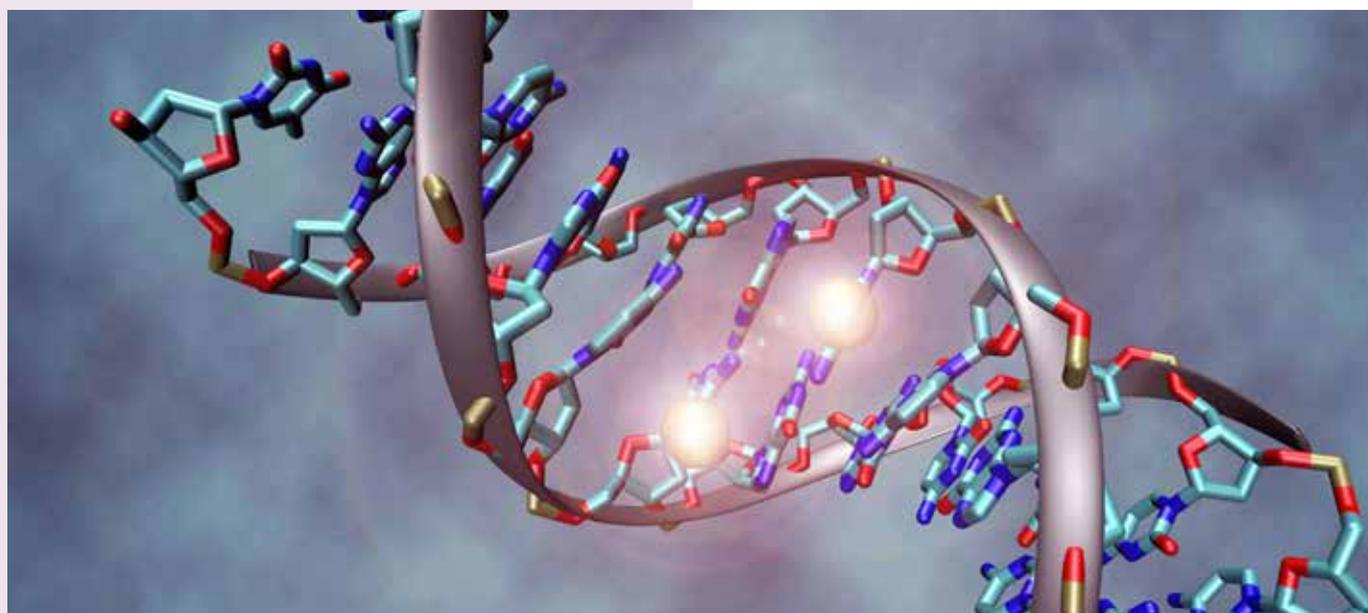
$$f = 6\pi\eta Rv \quad (3)$$

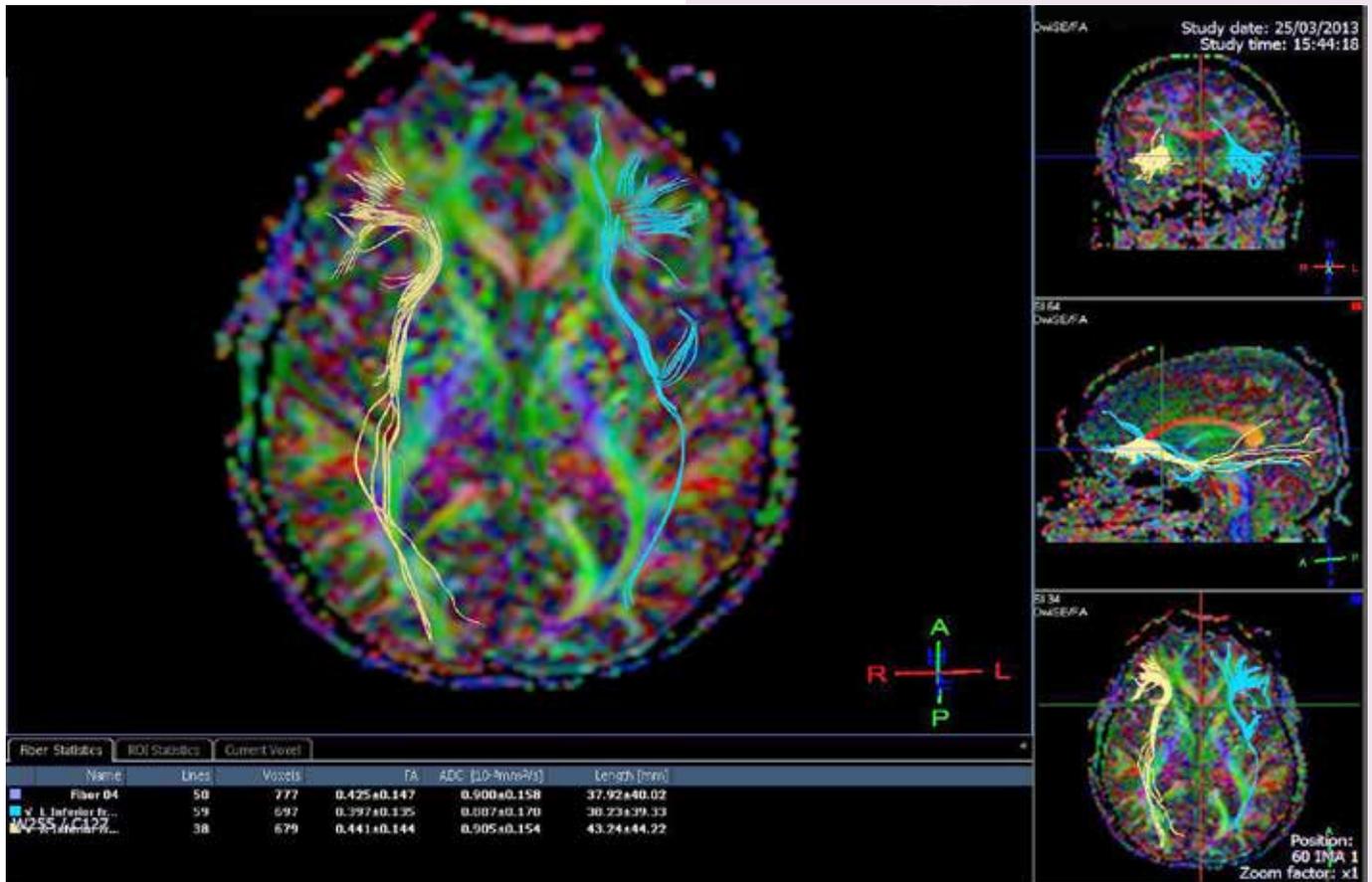
En donde η es la viscosidad del solvente, R el radio de la partícula (supuesta esférica) y v su velocidad.

MÉTODOS DE SIMULACIÓN COMPUTACIONAL

Los diferentes métodos de simulación consideran las interacciones mencionadas para estudiar la evolución de los sistemas a escala microscópica. En cada método se escriben programas de cómputo que calculan numéricamente, en función del tiempo, la posición y la velocidad de cada partícula que forma el sistema. En una situación ideal, en una simulación se incluiría cada átomo que conforma el sistema; por ejemplo cada átomo de una proteína más los átomos del solvente en el que se encuentra inmersa y los átomos de otras moléculas presentes. Sin embargo, son tan grandes los números de átomos en un sistema real, que considerar todos los átomos es imposible. Cualquier programa de simulación considera un número relativamente pequeño de partículas.

Como resultado de la simulación se obtienen por ejemplo archivos con las configuraciones espaciales y la distribución de velocidades de cada partícula simulada, en función del tiempo. Esto permite reconstruir una





película con la evolución temporal del sistema o presentar imágenes del estado del sistema en determinados tiempos. Con los mismos archivos se puede obtener información estructural del sistema, como la función de distribución radial; también se puede obtener información de la dinámica del mismo, como el desplazamiento cuadrático medio o los coeficientes de difusión.

La historia de la simulación por computadora se remonta a las primeras computadoras programables, siendo el ejemplo más conocido la Electronic Numerical Integrator and Computer (ENIAC, 1943). La ENIAC se usaba para predecir la trayectoria de proyectiles, y para el estudio de las ondas de choque producidas por las reacciones termonucleares. La ENIAC operaba a una velocidad de 100 mil ciclos por segundo; las notebook que llevamos en nuestras mochilas hoy en día operan a miles de millones de ciclos por segundo.

En la década de los cincuenta las computadoras electrónicas empezaron a usarse más comúnmente fuera del ámbito militar. En 1953 Nicholas Constantine Metropolis desarrolló las bases del ahora conocido como método de Metropolis Monte Carlo. En 1956, Alder y Wainwright reportaron la primera simulación de Dinámica Molecular (DM). Posteriormente ellos mismos simularon un sistema de esferas rígidas y mostraron que puede cristalizarse [1]. Otro paso importante lo dio Aneesur Rahman, quien en 1964 simuló por DM el argón líquido [2].

Con el correr de las décadas, los sistemas

computacionales se han mejorado de forma notable, proceso que ha sido acompañado por un correspondiente desarrollo en los lenguajes de programación. A la par, también se han ido mejorado los algoritmos de simulación, mediante el desarrollo gradual de técnicas tales como la transformada rápida de Fourier (1965), el algoritmo rápido de multipolos (1987), el método de Loup Verlet para la integración de las ecuaciones de movimiento (1967), etc.

Entonces, a lo largo de la historia las primeras simulaciones en aparecer en escena fueron Monte Carlo (MC) y la Dinámica Molecular (DM), y aún en la actualidad continúan siendo dos de las técnicas más utilizadas. La técnica de MC nos permite obtener propiedades estructurales, mientras que DM nos permite obtener tanto propiedades estructurales como dinámicas. Sin embargo, una limitante sería que tiene la DM es que solamente podemos simular la dinámica en tiempos que van desde nanosegundos, y hasta un máximo de microsegundos. Para salvar esta y otras dificultades relacionadas, se han desarrollado otras técnicas que reciben el nombre de simulaciones de grano grueso, o más brevemente, simulaciones mesoscópicas. Un ejemplo representativo de esta última clase de métodos es la Dinámica Browniana (DB). En lo que resta de esta sección presentaremos una descripción breve sobre estos tres métodos: MC, DM y DB [3] [4].

El diseño general que presenta casi toda simulación por computadora se muestra en la figura 5.

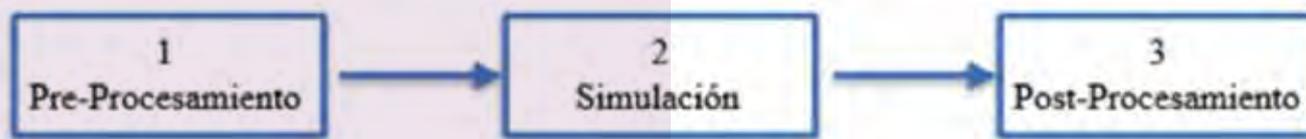


Figura 5. Etapas de toda simulación por computadora.

En la etapa 1 se especifican los parámetros del sistema (densidad, cargas eléctricas, temperatura, etc), los parámetros de la simulación (longitud de la caja de simulación, número de pasos de simulación, etc), las posiciones iniciales de las partículas y, en los paquetes de simulación más desarrollados (por ejemplo Gromacs), es la etapa en la cual se construye la topología del sistema, se especifican los métodos de integración de las ecuaciones de movimiento, etc. Esta etapa es crucial, ya que en ella debemos formular el modelo que captura las principales características del proceso a estudiar, así como traducir dicho modelo al lenguaje matemático, satisfaciendo las leyes de la física con las condiciones iniciales y de frontera adecuadas.

En la etapa de simulación la computadora realiza los cálculos solicitados. También en esta etapa se almacenan los resultados para su análisis posterior. Finalmente, los resultados obtenidos se analizan y visualizan durante el Post-Procesamiento.

La etapa 1 es más o menos universal en todos los sistemas. Uno de los primeros pasos en esta etapa consiste en especificar la configuración inicial del sistema, para luego hacerlo evolucionar y obtener un muestreo de configuraciones en la etapa 2. De igual manera existe una serie de técnicas que se usan en la etapa 2, las cuales son comunes en todos los tipos de simulación molecular. Estas técnicas son:

1. Técnicas de manejo de las condiciones de frontera. Un sistema celular típico es un microcosmos que consiste de una población de miles de billones de átomos o moléculas. Sin embargo, en una súper-computadora solamente podemos manejar algunos cientos de millones de grados de libertad (posiciones y velocidades). Por lo tanto, nos vemos forzados a simular solamente una muestra representativa del sistema celular (por ejemplo, una pequeña porción de membrana celular). Para darle un sentido de realismo al hecho de que la muestra es parte de un sistema mucho más grande, debemos especificar las condiciones que deben satisfacer las moléculas que se encuentran en la frontera de la muestra. Las condiciones de frontera más comúnmente usadas son las Condiciones de Frontera Periódicas (CFP). En las CFP se considera que la muestra representativa es el centro de una red infinita de muestras idénticas conocidas como réplicas imagen, y si una partícula está saliendo de la muestra por un lado hacia la imagen derecha, es porque otra partícula idéntica está entrando en el lado opuesto desde la

izquierda.

2. Truncamiento de las interacciones. Al calcular la fuerza que experimenta una molécula se consideran solamente aquellas moléculas que se encuentran hasta cierta distancia de corte, r_c . Esta distancia se elige según las propiedades del potencial de interacción entre las partículas.
3. Convención de imagen mínima. También se refiere al cálculo de las fuerzas y energía, y consiste en considerar a aquellas partículas que se encuentran en las réplicas imagen más cercanas, para calcular la fuerza que experimenta cada partícula.
4. Un generador de números aleatorios.
5. Equilibración. Una simulación inicia asignando valores arbitrarios a las coordenadas (posiciones y velocidades) de los átomos o moléculas que constituyen la muestra. Dependiendo del sistema las coordenadas pueden tomarse de bases de datos como el Protein Data Bank u otros. De hecho, así se tomaron las coordenadas para graficar la proteína de la figura 1. Una vez definida la configuración inicial, la simulación asigna nuevas posiciones (y velocidades en DM) a las partículas. Dado que los valores iniciales de las coordenadas son arbitrarios, típicamente el sistema se encuentra inicialmente fuera de equilibrio, lo cual significa que sus propiedades físicas (compresibilidad, energía interna, etc) adquieren valores dependientes del tiempo de simulación. Sin embargo llega un momento en que dichos valores se vuelven constantes; se dice entonces que el sistema está equilibrado.

En lo que sigue nos enfocaremos en describir brevemente los métodos MC, DM y DB, enfocándonos en describir la maquinaria esencial que mantiene en marcha la etapa 2, partiendo de una muestra equilibrada.

Monte Carlo

En el método de Monte Carlo (MC) se generan configuraciones aleatorias del sistema, las cuales se usan posteriormente para evaluar promedios de las propiedades físicas de interés. La técnica más popular para colectar la muestra se conoce como "muestreo por importancia", y fue introducida por Metropolis. Un algoritmo sencillo que ilustra el método de Metropolis Monte Carlo es el siguiente:

1. Se construye una configuración inicial del sistema C_0 , con la cual se evalúa la energía potencial inicial, U_0 .
2. Se selecciona una partícula al azar y se desplaza

- aleatoriamente, generando de esta manera una nueva configuración, C_n .
- Se evalúa la energía potencial, U_n , correspondiente a la configuración C_n .
 - Si la diferencia entre energías potenciales $U_n - U_o$ es negativa, se acepta la nueva configuración C_n para formar parte de la muestra (porque los sistemas deben tender a la mínima energía). Si la diferencia es positiva, se sigue el siguiente procedimiento como criterio para aceptar o rechazar la nueva configuración: primero se calcula el valor de $e = \exp^{-b(U_n - U_o)}$, en donde b es un parámetro que depende de la temperatura. Luego, se genera un número aleatorio entre 0 y 1, al cual se denomina "a". Finalmente, si $e > a$, la configuración C_n es aceptada y en caso contrario es rechazada.
 - Si la configuración C_n fue aceptada, se convierte en la nueva C_o y se repiten los pasos 1 - 4; si fue rechazada se vuelven a repetir los pasos 2 - 4.

Esta serie de pasos se repite en la computadora millones de veces, para así obtener la muestra deseada. Debido a que en MC el muestreo de configuraciones se realiza al azar no es posible simular la evolución temporal del sistema usando éste método.

Dinámica Molecular

En la técnica de simulación Dinámica Molecular (DM), las moléculas biológicas son descritas como una serie de cargas puntuales (átomos) enlazadas por resortes (enlaces). Para describir la evolución temporal de los enlaces, los ángulos de enlace, las torsiones y las interacciones electrostáticas y de Van der Waals entre los átomos se debe utilizar un campo de fuerza. El campo de fuerza es una colección de ecuaciones y constantes que caracterizan la forma funcional del potencial de interacción (V en la ecuación 1) y está diseñada para reproducir la geometría molecular y determinadas propiedades que pueden ser contrastadas con experimentos. El campo de fuerza que describe a moléculas biológicas debe tener la información de los potenciales de interacción V que describan la fuerza entre los diferentes átomos de la molécula; con dichos potenciales, se puede calcular la fuerza usando la ecuación 1. Algunos de los campos de fuerza más usados en Biofísica computacional son AMBER, CHARMM y GROMOS.

En una simulación de DM podemos medir las propiedades físicas de interés, en un intervalo de tiempo específico. La diferencia con un experimento real radica en que con la simulación de DM podemos "medir" las posiciones y velocidades de los átomos y moléculas que componen la muestra. Entonces, todas las propiedades físicas de interés (compresibilidad, conductividad eléctrica, etc) resultan como promedios sobre posiciones y velocidades.

Un algoritmo simple de DM (5) consta de los siguientes pasos:

- Calcular las fuerzas que experimentan cada una de las partículas.

- Integrar las ecuaciones de Newton en un intervalo de tiempo pequeño Δt (típicamente femtosegundos) para obtener las nuevas posiciones y velocidades de las partículas.
- Repetir los pasos 1 y 2 millones de veces para observar la evolución del sistema en nanosegundos o microsegundos. Guardar una muestra de las coordenadas generadas, típicamente a intervalos de 10 a 100 pasos de simulación, para su posterior análisis en la etapa 3.

Dado que en DM realmente se simula la evolución temporal del sistema, también podemos calcular propiedades de transporte como desplazamientos cuadráticos medios, coeficientes de difusión, conductividades eléctricas, etc.

Dinámica Browniana

En la Dinámica Molecular (DM) se obtienen las posiciones y velocidades de las moléculas. Sin embargo, debido al número enorme de grados de libertad que debemos manejar y al correspondiente número enorme de ecuaciones de movimiento que hay que resolver, típicamente la DM está limitada a tiempos de simulación de unos cuantos microsegundos, esto ya expensas de tiempos de cálculo que pueden durar hasta un año!. Consideremos, además, que también tenemos que integrar las ecuaciones de movimiento de las moléculas de agua. Esto impone serias limitantes al tamaño de la muestra y el tiempo que se puede simular.

Con el objetivo de sortear estas dificultades, se han desarrollado los métodos de grano grueso, o mesoscópicos, en donde el solvente se considera como un medio continuo con constante dieléctrica y una viscosidad dadas. Como prototipo de simulación mesoscópica consideramos aquí la Dinámica Browniana (DB). En este método se considera la evolución de las posiciones de las partículas como un proceso estocástico, y para ello, se trabaja en escalas de tiempo Δt tales que las velocidades ya no sufren cambios (a dicho régimen de escalas de tiempo se le conoce como régimen sobreamortiguado). Entonces en la DB nos ocupamos solamente en describir la evolución de las posiciones de las moléculas.

Un algoritmo simple de DB consta de los siguientes pasos:

Primero, se calculan las fuerzas que experimentan cada una de las partículas que constituyen las proteínas, membranas, etc, considerando que ahora además de las interacciones directas entre las partículas debemos considerar las fuerzas provocadas (o mediadas) por el solvente: la fricción y las fuerzas hidrodinámicas. Además, se considera una fuerza aleatoria que representa el golpeteo de las moléculas de agua. Enseguida, se integra la ecuación movimiento en un intervalo de tiempo Δt (típicamente unos cientos de nanosegundos), para obtener las nuevas posiciones de las partículas.

Después se repiten los pasos anteriores decenas de

miles de veces para observar la evolución del sistema en segundos; se guarda una muestra de las coordenadas generadas, típicamente a intervalos de 10 pasos de simulación, para su posterior análisis en la etapa 3. Debido a su naturaleza, la DB permite simular tiempos que son inalcanzables para la DM. Una simulación por DB se puede simplificar notablemente si se ignoran las interacciones hidrodinámicas.

SIMULACIONES COMPUTACIONALES EN BIOLOGÍA

Las metodologías de simulación descritas son muy útiles para investigar sistemas biológicos que de otra forma serían imposibles de estudiar. Por ejemplo, al obtener por simulación el detalle de la dinámica de una proteína se puede seguir la evolución de su estructura secundaria y visualizar por ejemplo los cambios en el sitio activo de una enzima; esto es necesario cuando se investiga el efecto de algunos medicamentos. Entender la estructura y estabilidad de las biomoléculas es de gran importancia para el diseño de fármacos y enzimas.

En el caso de las membranas, el resultado de la simulación permite visualizar la difusión de las moléculas de lípido o la fase de ordenamiento en la que se encuentran. Esto se puede contrastar con resultados experimentales para ver si los modelos teóricos funcionan apropiadamente. Avanzar en el entendimiento del fenómeno de difusión en membranas fluidas es importante en el contexto de la regulación del transporte de iones y en la transducción de señales, solo por citar dos ejemplos.

Otros fenómenos biológicos que se pueden estudiar por simulación computacional son por ejemplo el plegamiento y la estabilidad de proteínas y otras biomoléculas similares en solución, los acoplamientos moleculares, tales como la asociación proteína-ligando y el transporte de iones en canales iónicos, tomando en cuenta la influencia del solvente.

Sin embargo, es importante mencionar que la capacidad de un método de simulación para poder describir un determinado fenómeno depende en gran medida de: (a) el modelo que se está usando y (b) de las escalas de tiempo y de longitud en las que ocurre el fenómeno de interés. Por ejemplo, si quisiéramos simular el crecimiento de un tumor, sería prácticamente imposible hacerlo empleando un método como los descritos en este trabajo por las escalas de tiempo y espaciales involucradas. En el extremo opuesto, si nos interesa describir fenómenos que involucran el comportamiento de la estructura electrónica de las biomoléculas, entonces debemos recurrir a métodos de simulación que hacen uso de los principios básicos de la mecánica cuántica. Algunos paquetes de simulación (como Gromacs) tienen puertos de simulación cuántica, en donde parte del sistema se analiza realizado cálculos mecánico-cuánticos.

Cabe señalar que en este texto se han discutido solamente métodos de simulación basados en la mecánica clásica; no se han abordado métodos de mecánica cuántica

los cuales tratan de explicar los fenómenos biológicos considerando la estructura atómica de las biomoléculas. Aunque la mecánica cuántica puede explicar o predecir aspectos de la estructura de ciertas moléculas biológicas, explicar las interacciones intermoleculares a nivel cuántico es todavía un reto enorme que implicaría grandes recursos de cómputo.

Por ejemplo simular el paso de iones, como átomos de calcio, a través de una membrana celular es muy complejo. Imaginemos un pequeño átomo difundándose por canales que están constituidas por decenas de átomos ligados entre sí. Este proceso aparentemente sencillo, es sumamente complejo de modelar con cálculos cuánticos de primeros principios, esto es, resolviendo la ecuación de Schrödinger en un medio acuoso; necesariamente se requieren aproximaciones para obtener una descripción cuantitativa del proceso y su simulación resultaría muy costosa en términos computacionales.

Por estas razones se utilizan más los cálculos de la mecánica clásica los cuales reproducen con aceptable aproximación algunos procesos biológicos, como el movimiento de una membrana o el plegamiento de una proteína, y no requieren tanto tiempo de cómputo.

CONCLUSIONES

En este texto hemos descrito brevemente los principales métodos descritos de simulación computacional utilizados en el estudio de sistemas biológicos y de materiales. En un texto posterior daremos ejemplos tanto de la literatura como propios de simulaciones realizadas con algunos de estos métodos.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] B. J. Alder, and T. E. Wainwright, "Phase Transition for a Hard Sphere System", *The Journal of Chemical Physics* vol. 27, pp.1208-1209, 1957.
- [2] A. Rahman, "Correlations in the Motion of Atoms in Liquid Argon", *Physical Review* vol. 136, pp. 405-411, 1964.
- [3] D. Frenkel, and B. Smit, "Understanding Molecular Simulation". Academic Press. San Diego (USA). 638 p. 2002.
- [4] M. O. Steinhauser, "Computational Multiscale Modeling of Fluids and Solids". Springer. Berlin (DE). 427 p. 2008.
- [5] H. Martínez-Seara, and T. Róg, "Molecular Dynamics Simulations of Lipid Bilayer: Simple Recipe of How to Do It", in *Methods in Molecular Biology*, vol. 924, pp. 407-439, 2013.

