

21 DE AGOSTO DE 2001

Nueva forma de ver a las grandes biomoléculas

Un nuevo método para estudiar las características eléctricas de grandes moléculas biológicas puede permitir a los investigadores pasar de modelar moléculas de 50.000 átomos a modelar moléculas de más de un millón de átomos.

La técnica, desarrollada por los investigadores del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI) en la Universidad de California, en San Diego (UCSD), fue utilizada para modelar las propiedades electrostáticas de los microtúbulos, que son parte del sistema estructural y de transporte de la célula, y de los ribosomas, que son las fábricas celulares encargadas de producir proteínas. Los científicos dicen que el nuevo método de modelación computacional, llamado parallel focusing, proveerá a los biólogos moleculares de una herramienta útil para explorar el comportamiento dinámico de las biomoléculas complejas. Los científicos tienen planeado poner el software a disposición de la comunidad científica.

Los modelos electrostáticos describen cómo las cargas presentes en los átomos individuales de una molécula interactúan para producir una distribución de campos eléctricos a través de la molécula. Estos modelos han resultado ser útiles para los investigadores que analizan la estabilidad y las interacciones y movimientos dinámicos de moléculas biológicas, como proteínas, ADN y ARN.

En un artículo publicado en Internet el 21 de agosto de 2001, en *Proceedings of the National Academy of Sciences*, los investigadores conducidos por el investigador del HHMI J. Andrew McCammon informan que el parallel focusing es una nueva metodología para resolver la ecuación de Poisson-Boltzmann (PBE, por sus siglas en inglés), la cual es una ecuación fundamental en el campo de la electrostática.

"Uno de los problemas de los métodos de dinámica molecular tradicionales para simular sistemas grandes es que requieren un esfuerzo computacional considerable para simular los átomos circundantes del solvente acuoso", dijo McCammon. "La ecuación de Poisson-Boltzmann evita esto al tratar al solvente como si fuera un medio polarizable sin rasgos distintivos -esencialmente una gran nube con cargas que se encuentra alrededor de una molécula, como por ejemplo una proteína-", dijo.

Según McCammon, la eficacia de la PBE, llamada "método del solvente implícito", la ha hecho una de las bases más comunes del modelado electrostático. Pero a pesar de que el renombre de la PBE ha aumentado, los métodos para resolver la ecuación se han limitado a moléculas de cerca de 50.000 átomos, debido a sus considerables demandas computacionales.

En el artículo de *PNAS*, sin embargo, McCammon, el estudiante predoctoral del HHMI Nathan A. Baker y sus colegas en UCSD describen cómo el método de parallel focusing permite que la resolución de la PBE sea operada de forma eficiente y flexible en computadoras paralelas. Al utilizar en forma masiva computadoras paralelas, los investigadores pueden repartir los cómputos grandes entre muchos procesadores y reducir drásticamente el tiempo que se requiere para crear modelos complejos.

El modelaje electrostático generalmente representa a la biomolécula y a la PBE en una grilla cartesiana, explicó Baker. Rapidísimos métodos numéricos, tales como la multigrilla, se utilizan entonces para resolver la ecuación en esta grilla. La solución en el arreglo de puntos de la grilla se utiliza luego para representar el potencial electrostático alrededor de la biomolécula.

"Se puede pensar que estas ecuaciones electrostáticas son resueltas dentro de una caja muy grande que contiene la grilla y que es varias veces más grande que la molécula a modelar", dijo Baker. "Para realizar el método de parallel focusing, se divide esa caja, de forma tal que aunque sea una caja muy grande, se puedan hacer los cálculos en un solo procesador. Se hace que cada procesador resuelva las ecuaciones para esa tosca grilla y luego se hace que utilice esa resolución de poca exactitud para proporcionar las condiciones limitantes para poder centrarse en un problema mucho más pequeño y delicado, en una partición particular de la malla asignada a cada procesador".

El parallel focusing se basa en el trabajo teórico de los matemáticos Randolph E. Bank y Michael J. Holst de UCSD, quienes demostraron que el resolver un problema con un bajo nivel de exactitud en un dominio entero permitiría utilizar esa resolución para lograr una imagen más exacta del subconjunto de ese dominio, dijo Baker. Según Baker y McCammon, su metodología le permite a cada procesador llegar a una resolución altamente precisa para una minúscula parte de una molécula, sin necesidad de comunicarse con los otros procesadores de la computadora paralela. La reducción o eliminación de tales comunicaciones es crítica para que las máquinas paralelas aborden los problemas de forma eficiente.

El parallel focusing permite el modelado electrostático de moléculas con una resolución muy alta, en las cuales cada partición de la malla representa cerca de 0,5 angstrom. McCammon y Baker dicen que el método puede ser utilizado en una serie de computadoras paralelas -desde redes de workstations con conexiones de relativamente poca velocidad hasta supercomputadoras de alto rendimiento-.

Para demostrar la utilidad de su metodología, los científicos modelaron cargas electrostáticas en microtúbulos y ribosomas. Los microtúbulos son polímeros huecos de proteína que proporcionan una estructura rígida de

soprote dentro de la célula y cumplen una función importante en el transporte de proteínas a través de la misma. Los ribosomas son grandes complejos moleculares de ARN y proteínas, y son el sitio de síntesis proteica de la célula.

La aplicación de su técnica al modelo de un microtúbulo de 1,25 millón de átomos, que estaba compuesto de 90 unidades de la proteína tubulina, reveló que las variaciones electrostáticas en el microtúbulo tenían una escala mucho mayor que aquellas observadas en las moléculas individuales de tubulina. Las "ondulaciones" a gran escala en el potencial eléctrico demuestran el valor de este tipo de técnica de modelado al revelar las propiedades colectivas de moléculas grandes, dijo Baker. Los científicos también encontraron que el potencial electrostático en cada extremo del microtúbulo era diferente. Esto puede proporcionar pistas sobre la estabilidad de los microtúbulos, dijo Baker.

Los científicos también exploraron la variación en el potencial electrostático en los sitios de los microtúbulos donde se unen drogas como el Taxol. "La comprensión de la inestabilidad del microtúbulo y el mecanismo por el cual los microtúbulos se disocian, podría tener aplicaciones terapéuticas dado que muchas drogas anticancerígenas actúan estabilizando los microtúbulos", dijo McCammon.

El modelo electrostático de las dos subunidades ribosomales, una con 88.000 átomos y la otra con 94.854, reveló un intrincado mapa de potencial positivo y negativo que podría ayudar a comprender la función de los ribosomas, dijeron los científicos.

Según McCammon, el software para utilizar la nueva metodología pronto estará disponible para ayudar a que los investigadores realicen sus experimentos con moléculas grandes. Los científicos también comenzarán a ampliar su metodología para modelar los cambios dinámicos que ocurren en las moléculas a lo largo del tiempo. "Esta metodología le permite a los investigadores realizar todo lo que antes se podía hacer con los modelos electrostáticos -por ejemplo, estudiar las energías de los enlaces y asociaciones de las proteínas- en una escala mucho más grande y, por lo tanto, mucho más relevante para los procesos celulares", dijo McCammon.