

“Las herramientas computacionales permiten resolver problemas químicos mediante la simulación por ordenador de la materia, tanto a escala atómica como molecular”.

La Química en la frontera: más allá de buretas y tubos de ensayo

Héctor Madrona Martínez



Como no podría ser de otra forma, las disciplinas más tradicionales, como la Química, también se hacen eco de esta visión interdisciplinar de las últimas décadas. Así pues, las herramientas computacionales permiten resolver problemas químicos mediante la simulación por ordenador de la materia, tanto a escala atómica como molecular. Es decir, no solo es posible trabajar en un laboratorio con matraces y reactivos, sino que ahora también es posible generar a través de una pantalla, por ejemplo, los reactivos de una reacción química para obtener los posibles productos que encontraríamos en el laboratorio. Estas simulaciones también pueden realizarse para sistemas de mayor tamaño, como proteínas, polímeros e incluso sólidos.

El estudio de las reacciones es, a la vez que muy útil, complejo. Se entiende que una reacción química es el proceso por el que unos reactivos se transforman en unos productos; es decir, es el proceso en el que ocurre una transformación química. Más allá del terreno experimental, donde se puede comprobar que ha tenido lugar una reacción debido a que se ha generado un sólido o un gas, un cambio de color, o ha tenido lugar el desprendimiento o absorción de calor; es posible hacer uso de magnitudes termodinámicas (a grandes rasgos, los valores relativos a los cambios de energía) y cinéticas

(es decir, relacionadas con la velocidad de la reacción) para estudiar los procesos químicos. Si bien es cierto que estas magnitudes pueden obtenerse de forma experimental, su cálculo computacional presenta grandes ventajas, ya que permite ahorrar tiempo y/o dinero, pudiendo prever los resultados y facilitando el proceso de elaboración y optimización de los protocolos de acción.

Una de las grandes ventajas que tiene el estudio de las reacciones químicas se encuentra en lo que hay "den-

La paradoja del gato de Schrödinger es uno de los experimentos imaginarios más conocidos en física. Según la mecánica cuántica, el sistema se encuentra en una superposición de estados posibles (el gato está vivo y muerto, simultáneamente) hasta que un observador interviene.

El físico español Jorge Wagensberg (1948 - 2018) defiende en su ensayo *El pensador intruso* (2014) la Ciencia en la frontera. Lejos de entenderla como compartimentos estancos, donde los científicos e ingenieros hacen su ciencia encerrados en sus laboratorios, el autor busca un cambio de método a través del trabajo situado en los límites entre disciplinas. Es en esta perspectiva donde están aflorando nuevos campos, como la biotecnología o la neurociencia, difuminando, en cierta medida, la visión tradicional que teníamos sobre la ciencia. Tampoco podemos dejar de lado el auge que están teniendo las nuevas tecnologías durante las últimas décadas. Desde el desarrollo del *hardware* a la creación de nuevos lenguajes de programación como Java, Python, PHP, C++ o Fortran, las nuevas ciencias de la computación están revolucionando el panorama científico y tecnológico actual, abriendo así nuevos horizontes en la investigación científica actual.

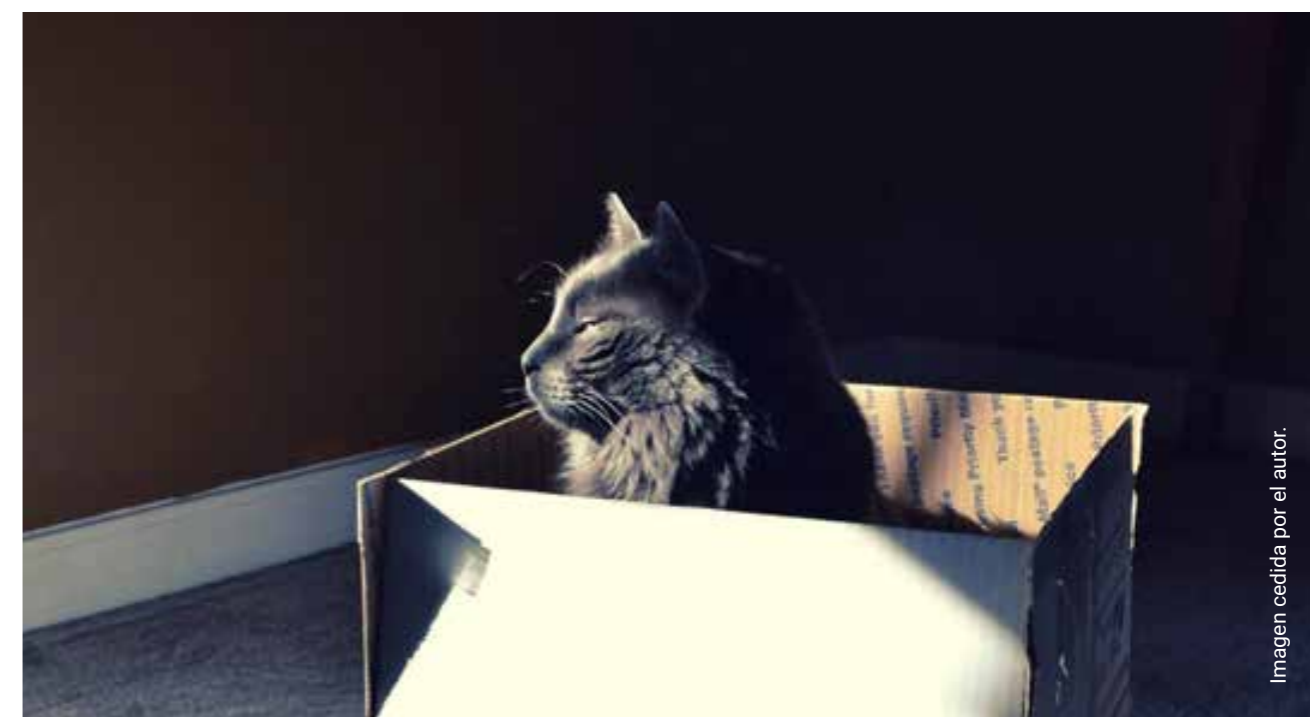


Imagen cedida por el autor.



“La conversión de reactivos a productos es más compleja que una simple transformación directa, casi mágica.”

La herramienta que tiene la llave para mejorar la selectividad de los procesos es el uso de un catalizador. Los catalizadores son especies químicas que aumentan enormemente la velocidad de los procesos, a la vez que son capaces de regenerarse una vez ha acabado el proceso de reacción. Es decir, cuando catalicemos nuestra reacción no sólo vamos a mejorar la selectividad hacia un producto determinado, ¡sino que también vamos a hacer que el proceso vaya mucho más deprisa! Su forma de actuar es muy simple ya que el “peaje energético” que tienen que pagar las moléculas es mucho menor por el camino de reacción catalizado que por el sendero catalizar, por lo que la mayor parte de las moléculas irá por el camino más fácil y cómodo.

tro” de éstas. La conversión de reactivos a productos es más compleja que una simple transformación directa, casi mágica. Una importante cantidad de reacciones ocurren siguiendo una serie de pequeñas etapas intermedias, conocidas como etapas elementales, hasta llegar a los productos. Cada una de estas etapas ocurren en un único paso y el conjunto de todas estas etapas da lugar a la reacción química principal, global. La idea clave es que los procesos químicos siguen, por tanto, un mecanismo de reacción, que no es más que un puzle de etapas elementales o mejor dicho, la descripción detallada, paso a paso, de una reacción química. Los reactivos se transforman progresivamente en especies químicas intermedias, que aparecen y desaparecen a lo largo del mecanismo. Por tanto, estas especies no aparecen en la reacción global que estamos estudiando... ¡pero pueden dificultar mucho el proceso! El principal inconveniente que presentan estos intermedios de reacción es que presentan baja estabilidad

(reaccionan rápidamente), por lo que su detección e identificación no es nada fácil. Sin embargo, su estudio computacional es mucho más sencillo, lo que nos lleva a entender mucho mejor el mecanismo de reacción. Por ejemplo, para la reacción química de formación de yodo molecular y cloruro de hidrógeno (productos) a partir de hidrógeno molecular y cloruro de yodo (reactivos), el intermedio del proceso (HI) se genera en la primera etapa elemental, desapareciendo en la segunda etapa:



Cada una de las etapas elementales (que, recordemos, ocurrían en un único paso) dan lugar a lo que se conoce como un estado de transición. Esto es un estado con

periodos de vida muy cortos, ya que son estructuras muy energéticas con enlaces químicos ligeramente “rotos” y otros a medio formar.

Pero, ¿qué utilidad tiene conocer cómo funciona “por dentro” una reacción química? Anteriormente hemos hablado de que las reacciones, muy generalmente, tienen lugar siguiendo pasos elementales, que químicamente son mucho más sencillos, para generar finalmente nuestros productos deseados. En las reacciones químicas es muy habitual obtener productos secundarios, además del principal, por lo que en el caso de que deseemos minimizar la generación de estos productos colaterales, es muy útil conocer cómo es el “mapa” del proceso. De esta forma, podemos tomar caminos alternativos para llegar a nuestro destino o, por el contrario, impedir que nuestras pequeñas moléculas vayan a través de esos caminos, para generar mayoritariamente un único producto.

El mundo de los catalizadores es más grande de lo que puede parecer a primera vista. Existen catalizadores homogéneos, los cuales se encuentran en disolución junto con los reactivos y los productos. Sin embargo, muchas reacciones pueden ser catalizadas haciendo que transcurran sobre una superficie sólida adecuada. Este tipo de catálisis se conoce como catálisis heterogénea ya que el catalizador se encuentra en una fase (algo muy parecido al estado de la materia) diferente a la de los reactivos y productos. En este caso, los reactivos en fase líquida o gaseosa se unen a la superficie del catalizador en unas posiciones muy concretas, conocidas como sitios activos, produciéndose así la reacción química. Además, existen una serie de catalizadores biológicos conocidos como enzimas que pueden actuar sobre una gran variedad de reacciones. Estas especies presentan características de la catálisis homogénea, puesto que las enzimas se encuentran en disolución, a la vez que reaccionan en sitios activos, como ocurre en los catalizadores heterogéneos.



◀ El físico austriaco Erwin Schrödinger ayudó a sentar las bases de la mecánica cuántica gracias a la ecuación que lleva su nombre.

Ahora bien, visto el funcionamiento de las reacciones químicas por dentro y la gran utilidad que tiene la catálisis, podemos empezar a pensar cómo estudiar estos procesos a través de un ordenador. Existen diversas formas de simular los procesos químicos de forma computacional, estando todas ellas basadas en diferentes principios físicos y matemáticos. El factor común en todas las metodologías es la resolución de auténticas bestias matemáticas. A decir verdad, es posible obtener toda la información que deseemos sobre nuestro sistema de estudio mediante la ecuación de Schrödinger dependiente del tiempo:

$$i\hbar \frac{\partial}{\partial t} \Psi(\mathbf{r}, t) = H\Psi(\mathbf{r}, t)$$

Sin embargo, la resolución de esta ecuación presenta una enorme dificultad. En determinadas condiciones, podemos llegar a una expresión mucho más cómoda:

$$H\Psi = E\Psi$$

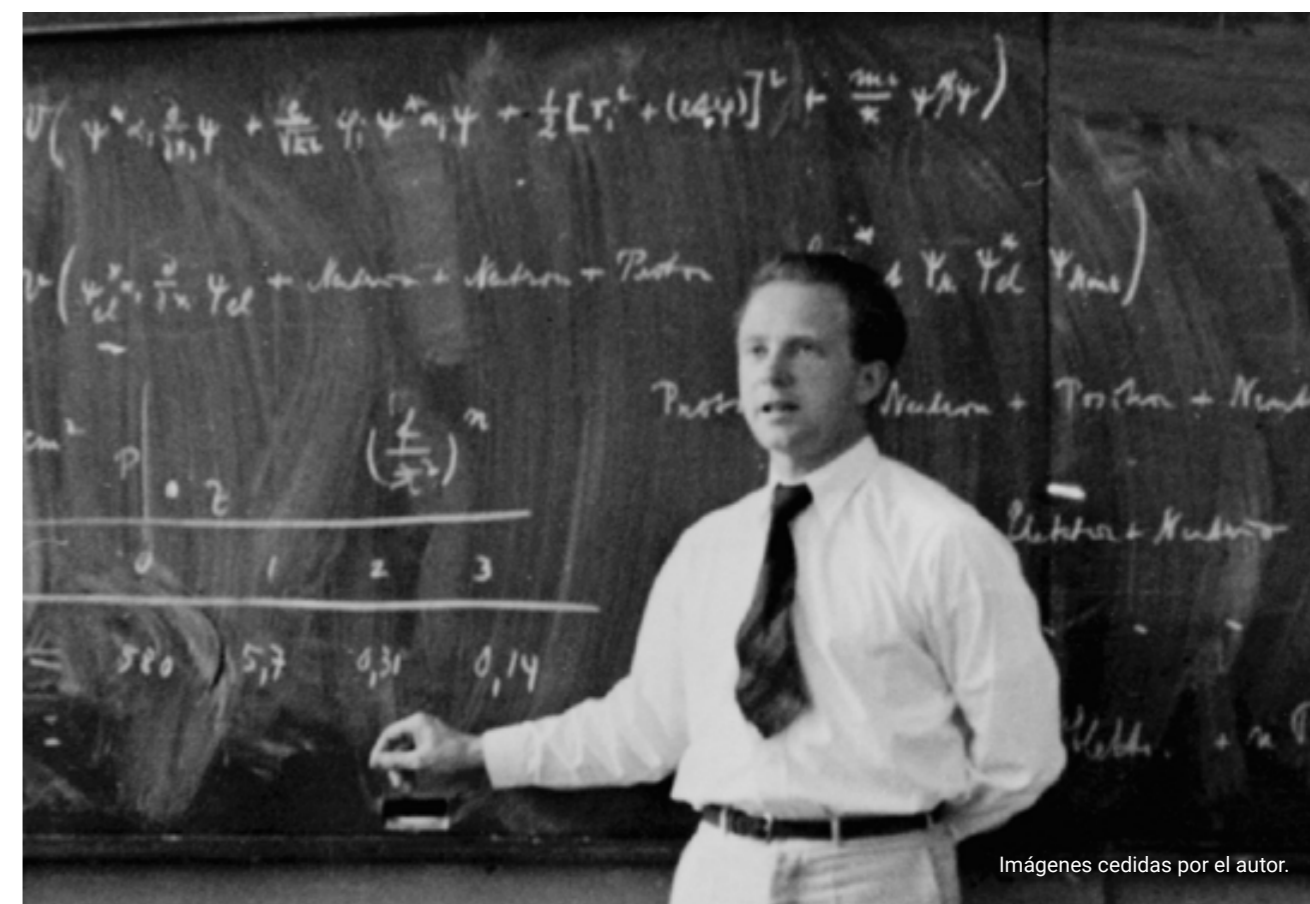
Aunque no es momento de describir en profundidad el significado de las ecuaciones anteriores, cabe mencionar que la ecuación anterior (conocida como la ecuación

de Schrödinger independiente del tiempo) únicamente puede resolverse de forma exacta para el átomo de hidrógeno (y demás especies con un único electrón, como el catión HeH^+). Es por esto por lo que se requiere de una serie de aproximaciones matemáticas para su resolución, así como del uso de supercomputadores que permitan abordar enormes cantidades de cálculo. Entre la variedad de metodologías desarrolladas destacan los métodos *ab initio*, que hacen uso de las leyes de la mecánica cuántica y de las constantes físicas fundamentales, como la constante de Planck o la masa del electrón. No obstante, la capacidad de cálculo que presentan los supercomputadores en la actualidad no es suficiente para abordar sistemas muy grandes, tales como proteínas, polímeros o reacciones en disolución. Se hace uso, para ello, de métodos de mecánica molecular (MM), ya que utilizan las leyes de la física clásica (como el oscilador armónico o potenciales de interacción) donde los átomos se convierten en bolas de billar y los enlaces químicos que los unen, en muelles. Aunque su precisión es moderada y no se calculan las propiedades relativas a los electrones, el uso de métodos MM es muy viable desde el punto de vista computacional ya que permite abordar grandes sistemas químicos con limitados recursos.

El desarrollo de algoritmos cada vez más complejos y ordenadores con mayor capacidad de cálculo ha permitido anticipar los productos resultantes en las reacciones orgánicas, además de sus estructuras más estables, gracias al *deep learning* (un conjunto de algoritmos de *machine learning*).^{1,2} El aprendizaje automático o *machine learning* es un campo de la inteligencia artificial que trabaja en técnicas para el aprendizaje de los ordenadores. De esta forma es posible predecir las reacciones elementales que tienen lugar en los procesos químicos y obtener así el mecanismo del proceso. Desde una perspectiva histórica, ha habido varias aproximaciones para la predicción de reacciones químicas, basadas en los principios descritos tradicionalmente y desde una perspectiva teórica a través de la mecánica cuántica, algo extremadamente caro desde el punto de vista práctico. Sin embargo, el uso de *machine learning* permite trabajar con una gran cantidad de datos, además de ser una metodología considerablemente rápida. Pese a ser una estrategia muy prometedora en la investigación científica actual, en tanto que su utilidad práctica puede ser tremenda, los inconvenientes que presenta no pueden dejarse de lado.

“El aprendizaje automático o *machine learning* es un campo de la inteligencia artificial que trabaja en técnicas para el aprendizaje de los ordenadores.”

Werner Heisenberg es conocido por su formulación del principio de incertidumbre. Este principio afirma que es imposible medir simultáneamente y de forma precisa dos magnitudes como la posición y el momento lineal de una partícula.



Imágenes cedidas por el autor.

Por ejemplo, la existencia de reacciones sin ajustar estequiométricamente complica el desarrollo de esta nueva tecnología. Pese a ello, es posible combinar todas las estrategias conocidas hasta el momento para poder predecir con éxito las futuras reacciones estudiadas. El funcionamiento de estos algoritmos se basa, al igual que los procesos orgánicos que se quieren estudiar, en el movimiento de los electrones. Para ello, el código busca dónde se encuentran las posibles fuentes de electrones y a los lugares donde pueden dirigirse. Gracias a ello, se buscan los centros más reactivos de las moléculas y se enumeran todas las posibles reacciones. Este proceso se repite de forma iterativa (es decir, de forma reiterada) para encontrar el proceso global, así como para buscar posibles productos sin identificar.

Puede parecer que esta predicción de las reacciones químicas es sencilla pero, para desarrollar estas nuevas metodologías se necesitan estudiar... ¡millones de reacciones! De esta forma se consigue (con un poco de paciencia) que las máquinas vayan aprendiendo, poco a poco, cómo funciona la química orgánica y así, mejorar su capacidad de predicción. Esta forma de trabajar es muy semejante a la utilizada para desarrollar los conocidos asistentes que utilizamos en nuestros móviles y *smartwatches*. La capacidad de anticipar los productos de las reacciones pone de manifiesto el interés por

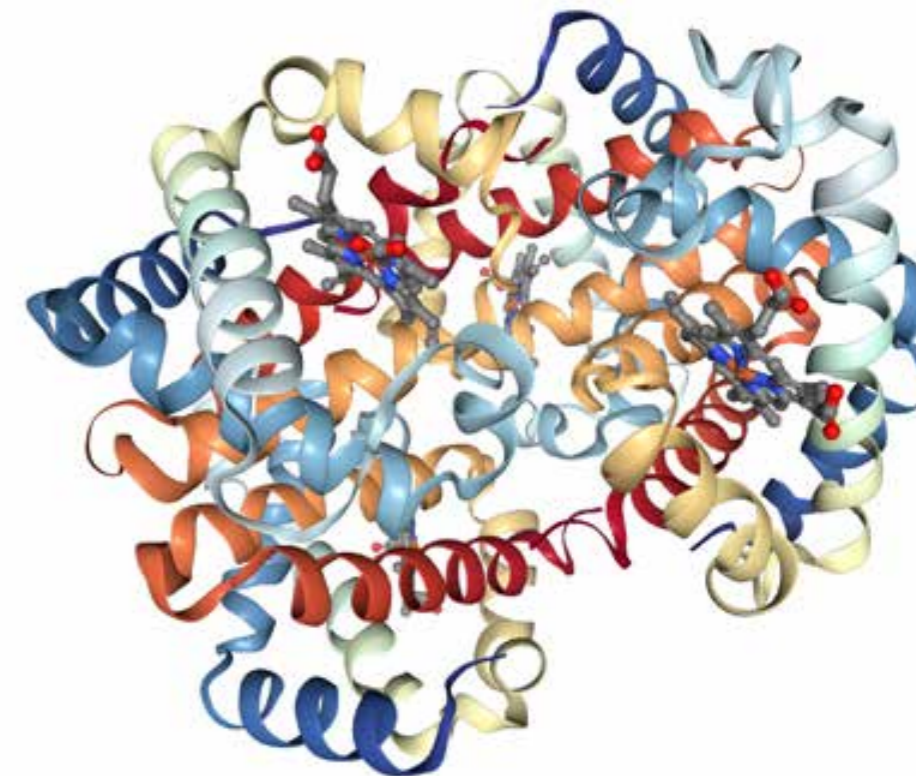
predecir el comportamiento de los sistemas químicos, debido a las mejoras en la productividad a escala de laboratorio e industrial. La capacidad de anticiparse al comportamiento de futuras estructuras moleculares presenta aplicaciones crecientes en diversas áreas.

NUEVAS PERSPECTIVAS EN EL DESARROLLO DE FÁRMACOS: EL QSAR

No podemos dejar de lado, por supuesto, el mundo de la biomedicina y la biotecnología. De forma cada vez más frecuente se requieren terapias médicas personalizadas o fármacos (*drugs*) más específicos que sean capaces de tratar patologías disminuyendo los efectos secundarios. Desde un punto de vista biológico, esto supone la interacción de los principios activos de los fármacos con las estructuras biológicas (generalmente proteínas) que juegan un papel determinante en la enfermedad. Puede ser muy útil, por ejemplo, inhibir una enzima o potenciar su actuación, en detrimento de otras. Debido a la enorme variedad de situaciones biológicas y a la complejidad de interaccionar de forma selectiva con ellas, es muy difícil la simulación de estas estructuras.

Gracias a una de las grandes reglas de oro de la química, la cual establece que la estructura determina la función, se ha desarrollado la metodología QSAR (del inglés, *Quantitative structure-activity relationship*), que

►
Estructura de la hemoglobina, una de las proteínas más importantes de la sangre debido a sus funciones de transporte de oxígeno y regulación del pH.



permite el desarrollo de moléculas con posibles aplicaciones médicas. Es decir, el origen de las propiedades macroscópicas, biológicas o farmacológicas, de un producto químico dependerán de la estructura molecular y por ello, una modificación en dicha estructura se traduce en una variación en las propiedades. Estos modelos se basan en la regresión de las variables de predicción frente a la respuesta obtenida, puesto que la actividad de un compuesto químico depende de sus propiedades físicas, químicas y estructurales. La idea en torno a la que gira el QSAR es que los grupos en los que se centra la reactividad molecular (los conocidos como grupos funcionales) se modifican progresivamente, calculando así la actividad que presentaría la molécula con el centro reactivo biológico (diana). Tal y como suele abreviarse habitualmente, de una forma matemática:

$$\text{Actividad} = f(\text{estructura} + \text{propiedades}) + \text{error}$$

En definitiva, la mezcla entre matemáticas, física, informática y química está generando una generación de nuevos profesionales para responder a los nuevos retos de la ciencia de este siglo, en especial en campos como la biotecnología o la medicina personalizada, muchos de los cuales todavía no han aparecido. Todo este *boom* tecnológico puede verse reflejado en la importancia y el avance de las TIC, así como en los dife-

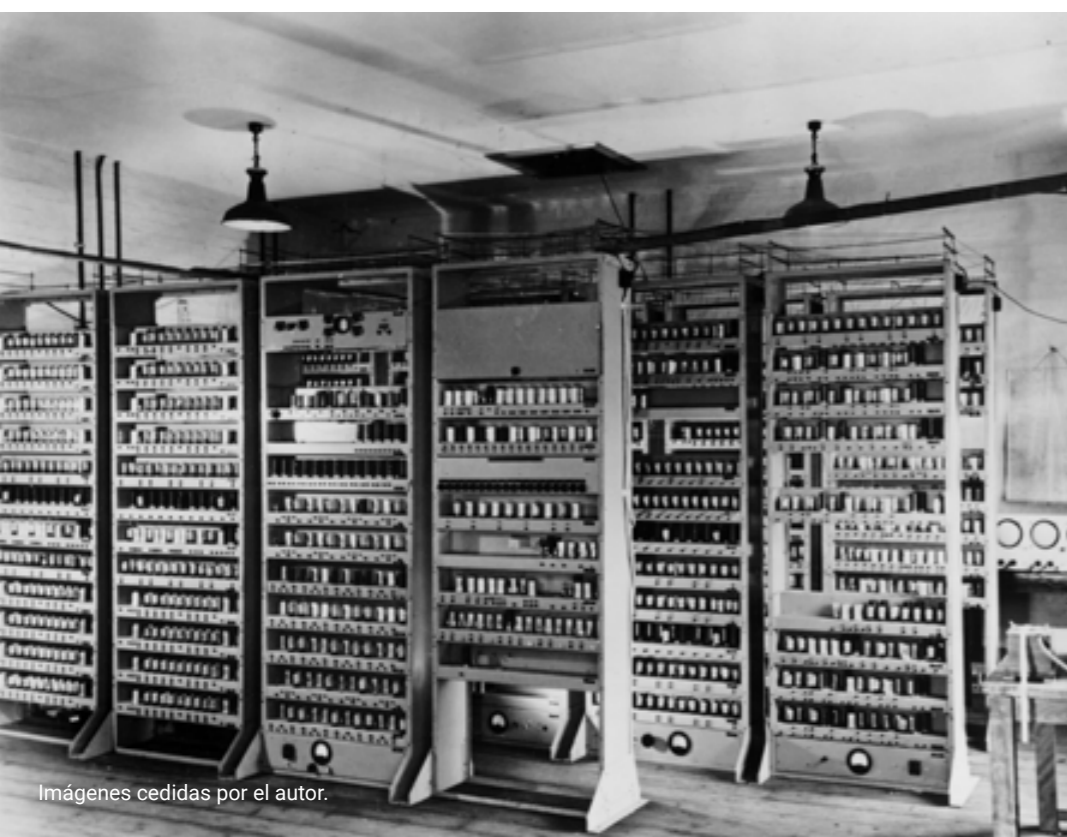
rentes puestos de trabajo transversales a estas ciencias que empiezan a aparecer en el mercado laboral.

Tal y como plantea Platón: “hay que tener en cuenta que, en las ideas en sí, las cosas no son blancas o negras, sino que existen infinitos matices de grises”. Por ello, todas las ciencias como las conocíamos se están reinventando, a la vez que el mundo que las rodea.

Héctor Madrona Martínez
Dpto. de Química Física
Facultad de Ciencias
Universidad de Zaragoza

.....
REFERENCIAS

1. D. Fooshee, A. Mood, E. Gutman, M. Tavakoli, G. Urban, F. Liu, N. Huynh, D. Van Vranken and P. Baldi, *Mol. Syst. Des. Eng.*, 2018, 3, 442–452.
2. J. N. Wei, D. Duvenaud and A. Aspuru-Guzik, *ACS Cent. Sci.*, 2016, 2, 725–732.



◀
Superordenador británico EDSAC, el cual ayudó a resolver por primera vez un problema en genética de forma computacional.