

# ¿Qué sabe Ud. Acerca de... Dinámica Molecular?

## What do you know about... Molecular Dynamics?

Jorge Lozano-Aponte, Thomas Scior

Laboratorio de Simulaciones Moleculares Computacionales, Facultad de Ciencias Químicas, BUAP

### Preguntas

1. ¿Qué es la Dinámica Molecular?
2. ¿Qué tipo de información se requiere para realizar un estudio por Dinámica Molecular?
3. ¿Qué diferencia existe entre la Dinámica Molecular y otros tipos de simulación molecular?
4. ¿Se puede realizar Dinámica Molecular con computadoras convencionales y cuánto tiempo se necesita para realizar un estudio por Dinámica Molecular?
5. ¿Cuál es el esquema general de una simulación por Dinámica Molecular?
6. ¿En qué tipo de sistemas físico-químicos se puede aplicar este tipo de métodos?

### Respuestas

1. La dinámica molecular (MD, *Molecular dynamics*) es un tipo de simulación molecular computacional que permite analizar el comportamiento o evolución de un sistema (físico, químico o biológico) a través del tiempo, calculando las fuerzas entre los átomos que lo conforman mediante las ecuaciones del movimiento de Newton. Operacionalmente, es un método para generar las trayectorias de un sistema compuesto de  $N$  partículas por integración numérica directa de las ecuaciones de movimiento de Newton, con especificaciones de un potencial de interacción interatómico de condiciones iniciales y de frontera adecuadas. MD es un método de modelado y simulación a nivel atómico cuando las partículas en cuestión son los átomos que constituyen el material o sistema de estudio.<sup>1</sup>

Por medio de MD, se pueden calcular diferentes propiedades fisicoquímicas del sistema como la energía libre, entropía, solubilidad, viscosidad, presión, temperaturas de cambio de fase, y en sistemas biológicos, permite medir la fuerza de interacción entre posibles fármacos y sus dianas biomoleculares o receptores, e incluso, describir el comportamiento de una proteína y moléculas complejas bajo ciertas condiciones, por mencionar algunas de sus capacidades. Si bien, las ecuaciones del movimiento no describen el sistema a nivel cuántico (lo cual requeriría una capacidad de cálculo extremadamente grande), este tipo de estudios han mostrado buena correlación con resultados experimentales, y se pueden realizar con equipos de cómputo ciertamente convencionales, pero que cumplan ciertas especificaciones técnicas.<sup>1,2,3</sup>

2. Básicamente se requiere una configuración inicial del sistema a analizar, es decir, se requieren las posiciones iniciales de los átomos que lo conforman. Un ejemplo de esto son los llamados fluidos de *Lennard-Jones*, como son los gases nobles. Este tipo de sistema está constituido esencialmente por partículas esféricas que no forman interacciones covalentes entre sí, y donde las interacciones no covalentes son principalmente de carácter repulsivo.<sup>1,4</sup> De esta forma, un fluido con estas características puede ser visto como un arreglo de partículas esféricas donde el tamaño y la masa dependen del gas noble a considerar, y las posiciones iniciales pueden ser asignadas al azar. Sin embargo, en estudios de tipo biológico, esta información puede provenir de fuentes experimentales como difracción de rayos-X o RMN, pues la resolución de una molécula por estos métodos analíticos, brinda conocimiento sobre la disposición tridimensional de cada uno de los átomos que la conforman, constituyendo un buen punto de partida.<sup>2,5</sup> En la actualidad, existen programas computacionales que permiten la construcción de sistemas complejos como son sólidos, líquidos, gases, interfaces (sólido-líquido, líquido-gas, líquido-líquido, sólido-gas), membranas celulares o moléculas de ADN, por citar algunos ejemplos. Pero siempre se debe considerar que la calidad de los resultados (*output*) depende de la información inicial o datos de entrada (*input*), por lo que en ocasiones es mejor recurrir a fuentes experimentales de información, aunque esto depende del problema en cuestión. Además de lo anterior, se requiere conocimiento teórico básico sobre Mecánica Estadística, campos de fuerza (*force fields*), y sobre el manejo general del paquete a utilizar, pues cada uno tiene un protocolo a seguir.<sup>2</sup>

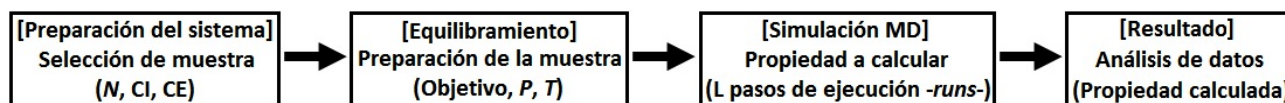
3. A diferencia de otros métodos de simulación molecular, que permiten simular una etapa o “un estado” del sistema en estudio, MD nos brinda la evolución de dicho sistema a través del tiempo (medido en picosegundos), además, puesto que se consideran las velocidades de los átomos, también se puede calcular la energía cinética del sistema, ya que la mayoría de los programas solo calculan la energía potencial o la energía libre. Además, si por ejemplo, se analiza la interacción de un fármaco con su receptor, MD permite observar cambios conformacionales de dicho receptor y no únicamente del fármaco, lo que puede arrojar información crucial para el diseño de nuevas moléculas para uso clínico.<sup>2</sup> Otra ventaja es que no sólo permite la simulación del sistema ligando-proteína, sino que además se puede incluir el disolvente que lo rodea (como el agua), así como la inclusión de iones, regular la temperatura o la presión, o la incorporación de entidades químicas (metales, azúcares, cofactores, grupos prostéticos) que usualmente no son consideradas en otros métodos de simulación debido a sus limitaciones. Esto último resulta muy interesante, pues el sistema a analizar adquiere gran representatividad, aunque se debe considerar que la inclusión de estas entidades químicas incrementa la complejidad del sistema de estudio, y en consecuencia la duración de la simulación aumenta.<sup>1,3</sup>
4. Si es posible realizar dinámica molecular en computadoras convencionales aunque no es lo recomendado. Muchos de los programas y paquetes para dinámica molecular están disponibles de forma gratuita, lo cual en si ya es una ventaja. Algunos de ellos, se pueden usar bajo el ambiente Windows®, aunque en su mayoría, están diseñados para los sistemas operativos Unix® y Linux. Algunos programas como NAMD,<sup>3</sup> pueden ejecutarse en interface gráfica, con un manejo amigable. Otros como LAMMPS o Gromacs se ejecutan desde una ventana de línea de comandos o terminal, por lo que requieren del conocimiento de ciertas instrucciones y comandos para facilitar su uso.<sup>6,7</sup>

En cada caso, los desarrolladores señalan cuales son los requerimientos técnicos (procesador, espacio libre en disco duro, memoria RAM, tarjeta gráfica, etc.). Sistemas pequeños compuestos por pocos átomos pueden ser simulados en un tiempo corto en computadoras ordinarias, pero sistemas biológicos complejos con el ADN o proteínas requieren de tiempos de cálculo elevados, que puede ir de unas horas hasta semanas o meses, de ahí la importancia de contar con equipo de cómputo con elevada capacidad de cálculo. Hoy en día, es común el uso de GPU's (*Graphics processing unit*) ya que ciertos cálculos los realiza la tarjeta gráfica del ordenador, lo cual ahorra tiempo.

Aunque en teoría es posible realizar dinámica molecular en prácticamente cualquier computadora actual, el tiempo que dure la simulación está en función de las características del sistema a estudiar y el tiempo que se desee realizar la simulación. A diferencia de otros métodos de simulación computacional, la dinámica molecular calcula las fuerzas de los diferentes átomos en función del tiempo, esto implica que cada vez que haya un cambio de posición y velocidad, se tendrá que calcular nuevamente las propiedades del sistema en cuestión, lo cual exige altas capacidades de infraestructura computacional. Para acelerar este proceso se ha optado por el uso de *Clusters*, que básicamente son un grupo de computadoras conectadas entre sí que pueden realizar cálculos de forma paralela. Otra opción ya mencionada es el uso de GPU's, aunque computadoras de alto rendimiento pueden realizar dinámica molecular sin problemas.

Para otros tipos de estudios *in silico* (QSAR, *Virtual Screening*, *Docking*, por mencionar algunos) el tiempo requerido para su realización, está en función del ritmo de trabajo, la fuente de información experimental y la solución de ciertos problemas técnicos.<sup>8,9</sup> En el caso de la dinámica molecular, además se debe tener en cuenta el tiempo de cómputo, que resulta proporcional a la complejidad del sistema de estudio. Para aplicar dinámica molecular en un tiempo relativamente corto, se debe contar con equipo de cómputo de alto rendimiento computacional.

5. Las diferentes etapas de una simulación por dinámica molecular se pueden resumir en el siguiente esquema (modificado de<sup>4</sup>):



- Preparación del sistema. Se establece o elige la configuración inicial (CI) a utilizar compuesta de N átomos y se definen las condiciones de equilibrio (CE).
- Equilibramiento. Mediante diferentes esquemas o ensambles de simulación (microcanónico, canónico, isotérmico-isobárico), se lleva el sistema al equilibrio donde la energía permanece casi constante. Dependiendo del esquema a utilizar, se pueden definir condiciones constantes de energía, presión (P) y/o temperatura (T).
- Simulación MD. Se define el tiempo de ejecución (L pasos de ejecución -runs-) y se corre la dinámica molecular. Este es el paso que requiere el mayor tiempo, pues puede ir de pocos picosegundos a nanosegundos (horas a semanas). Se realiza el cálculo de fuerzas del sistema con lo que se pueden obtener las propiedades fisicoquímicas de interés.
- Resultados. Finalmente, se analizan los resultados y se obtiene la información deseada. Dependiendo del paquete utilizado, se puede hacer el cálculo de un muchos parámetros, además, se puede analizar la trayectoria o comportamiento del sistema (animación o película) por medio de visualizadores moleculares con interface gráfica.<sup>1,4,9</sup>

6. Hoy en día, la dinámica molecular se aplica para el análisis de prácticamente cualquier sistema fisicoquímico de interés, siempre y cuando se disponga de una configuración inicial adecuada. Ejemplos de esto son el estudio de cambios de fase, solubilidad de moléculas, viscosidad de líquidos, pegamentos, pero quizás el mayor interés que está surgiendo es su aplicación a la biología. Permite establecer la conformación de menor energía de proteínas, ADN y moléculas pequeñas (optimización de geometría), por lo que está siendo aplicada al modelado molecular. Posibilita el estudio del comportamiento de un ligando (molécula pequeña con potencial farmacológico) frente a su diana biomolecular, resultando crucial en el diseño de nuevos fármacos. Se puede estudiar un fluido y establecer su temperatura de fusión o evaporación. Facilita el estudio de solubilidades y el paso de moléculas a través de membranas celulares, entre muchas otras cosas. En general, superando ciertos aspectos técnicos, su uso es poco limitado, resultando un método de simulación molecular muy versátil.<sup>1,4,10</sup>

## Referencias

1. Cai W, Li J, Yip S. Molecular Dynamics. In: Comprehensive Nuclear Materials, Volume 1. Konings RJM, editor. Amsterdam: Elsevier; 2012. p. 249-265.
2. Meller J. Molecular Dynamics. Encyclopedia of life sciences, Nature Publishing Group; 2001, 1-8.
3. Phillips JC1, Braun R, Wang W, Gumbart J, Tajkhorshid E, Villa E, Chipot C, Skeel RD, Kalé L, Schulten K. Scalable molecular dynamics with NAMD. *J Comput Chem.* 2005; 26(16):1781-802.
4. Li J. Basic Molecular Dynamics. In: Handbook of Materials Modeling, Springer; 2005. p. 565-588.
5. Karplus M, McCammon JA. Molecular dynamics simulations of biomolecules. *Nat Struct Biol.* 2002; 9(9):646-652.
5. Karplus M, McCammon JA. Molecular dynamics simulations of biomolecules. *Nat Struct Biol.* 2002; 9(9):646-652.
6. Plimpton S. Fast Parallel Algorithms for Short-Range Molecular Dynamics. *J Comp Phys.* 1995; 117(1):1-19.
7. Berendsen H, van der Spoel D, van Drunen R. GROMACS: A message-passing parallel molecular dynamics implementation, *Comp Phys Comm.* 1995; 91:43-56.
8. Scior T, Medina-Franco JL, Do QT, Martínez-Mayorga K, Yunes Rojas JA, Bernard P. How to recognize and workaround pitfalls in QSAR studies: a critical review. *Curr Med Chem.* 2009; 16(32):4297-313.
9. Scior T, Lozano-Aponte J, Echeverría D. CAMD y CADD: Simulaciones Moleculares Computacionales de Fármacos. Parte 1. *Informacéutico*, 2009; 16(5):46-50.
9. Scior T, Lozano-Aponte J, Echeverría D. CAMD y CADD: Simulaciones Moleculares Computacionales de Fármacos. Parte 2. *Informacéutico*, 2009; 16(6):32-36.
10. Allen MP. Introduction to Molecular Dynamics Simulation. In: Computational Soft Matter: From Synthetic Polymers to Proteins, Lecture Notes, Attig N, Binder K, Grubmüller H, Kremer K, editores, John von Neumann Institute for Computing, Jülich, NIC Series, Vol. 23; 2004. p. 1-28.