

32 partículas y una computadora del tamaño de una sala

70 años de concesiones inteligentes en el diseño molecular



Ernesto Caffarena
ernesto.caffarena@fiocruz.br

1957 – Dos físicos, una computadora del tamaño de una sala

1957

La primera simulación computacional por DM de la historia

- Berni Alder y Tom Wainwright, Lawrence Livermore National Laboratory: IBM 704, aproximadamente \$30.000 al mes, 32 y 108 esferas rígidas.
- Resultado inesperado: transición de fase líquido-sólido emergiendo solo por geometría y colisiones, sin fuerzas atractivas.
- Primera vez que una simulación determinista revelaba un fenómeno emergente no anticipado.
- Visualización: display de tubo de rayos catódicos conectado a la computadora, trayectorias fotografiadas con obturador abierto.

“Todo comienza con 32 esferas rígidas y una computadora que ocupaba una sala entera. Ese billar computacional reveló una transición de fase emergiendo solo de la geometría.”

(Alder & Wainwright, J. Chem. Phys. 27:1208, 1957. DOI: 10.1063/1.1743423)

32 y 108

partículas simuladas



É um disco rígido de 5MB de 1956....
Em Setembro de 1956 a IBM lançou o 305 RAMAC, o primeiro Computador com Hard Disk (HDD)
O HDD pesava perto de 1 Tonelada e tinha a capacidade de 5Mb...

1957 – Dos físicos, una computadora del tamaño de una sala

Phase Transition for a Hard Sphere System
 B. J. ALDER AND T. E. WAINWRIGHT
 University of California Radiation Laboratory, Livermore, California
 (Received August 12, 1957)

THE JOURNAL OF CHEMICAL PHYSICS VOLUME 31, NUMBER 2 AUGUST, 1959

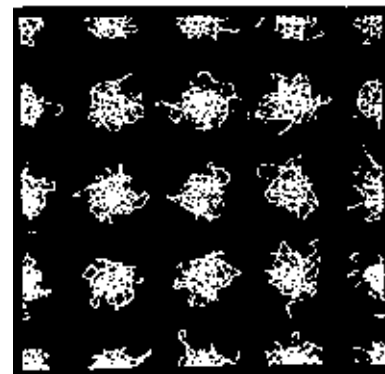
Studies in Molecular Dynamics. I. General Method*

B. J. ALDER AND T. E. WAINWRIGHT
 Lawrence Radiation Laboratory, University of California, Livermore, California
 (Received February 19, 1959)

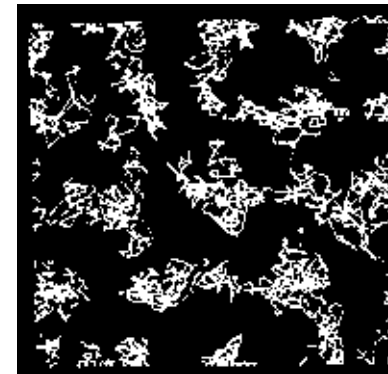
A method is outlined by which it is possible to calculate exactly the behavior of several hundred interacting classical particles. The study of this many-body problem is carried out by an electronic computer which solves numerically the simultaneous equations of motion. The limitations of this numerical scheme are enumerated and the important steps in making the program efficient on the computers are indicated. The applicability of this method to the solution of many problems in both equilibrium and nonequilibrium statistical mechanics is discussed.



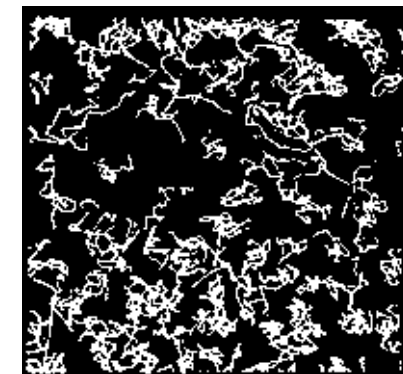
Berni Alder (standing) with his collaborators, **Mary Ann Mansigh** and Tom Wainwright, in 1962 with their computational results showing the 2D melting phase transition. Image credit: Lawrence Livermore National Laboratory.



solid phase



liquid phase



liquid-vapour-phase

N=32: 7000 collisions / h
 N=500: 500 collisions / h

Production run ~20000 steps

$\left\{ \begin{array}{l} \text{N=32} \rightarrow 6.5 \times 10^5 \text{ coll.} \rightarrow 4 \text{ days} \\ \text{N=500} \rightarrow 10^7 \text{ coll.} \rightarrow 2.3 \text{ years} \end{array} \right.$

THE PROBLEM



DOI: 10.1078/netore.coffee.6nsaics
SOURCE: QUANTUM MECHANICS & COMPLEX SYSTEMS

¿Cómo describirías matemáticamente el movimiento de cada átomo de una taza de café?

No puedes. Hay más átomos en una taza de café que estrellas en el universo observable. La ecuación de Schrödinger describe cualquier sistema, pero solo tiene solución exacta para el átomo de hidrógeno.

THE THESIS

EL ARTE DE LA CONCESIÓN

“Cada método computacional existe porque el anterior era demasiado preciso para sistemas más grandes. La inteligencia está en saber qué sacrificar y qué conservar.”

1977 – La proteína que se mueve

1977

McCammon, Gelin & Karplus – Nature 267, 585

- Visión dominante hasta 1977: las proteínas son estructuras rígidas, fotografías estáticas de la biología.
- McCammon, Gelin y Karplus simularon la BPTI (58 residuos, ~500 átomos) durante 9,2 picosegundos — la primera dinámica molecular de una proteína.
- Resultado: el interior de la proteína era fluido, con movimientos atómicos de carácter difusional.
- Concesión crítica: la simulación fue en vacío, sin agua explícita — las proteínas reales viven sumergidas en solvente. El resultado fue suficientemente robusto para cambiar el campo de todas formas.
- La biología molecular dejó de ser estática.

“En 1977, Karplus filmó una proteína con ecuaciones de Newton. 9 picosegundos revelaron que el interior no era el sólido que todos imaginaban.”

(McCammon, Gelin & Karplus, *Dynamics of folded proteins*, Nature 267:585, 1977. DOI: 10.1038/267585a0)

58 residuos

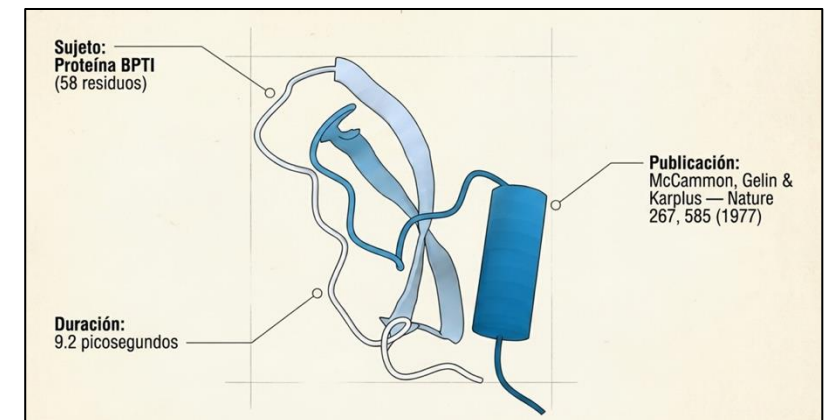
proteína BPTI

9.2 ps

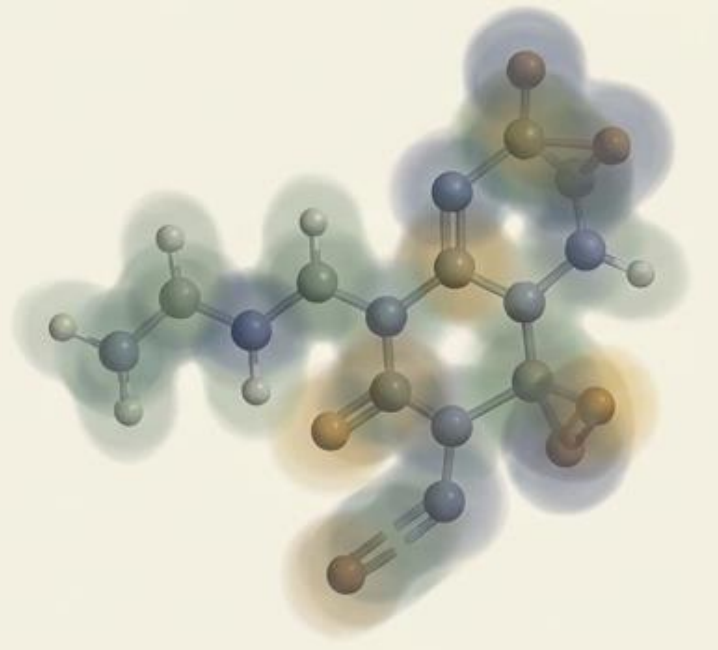
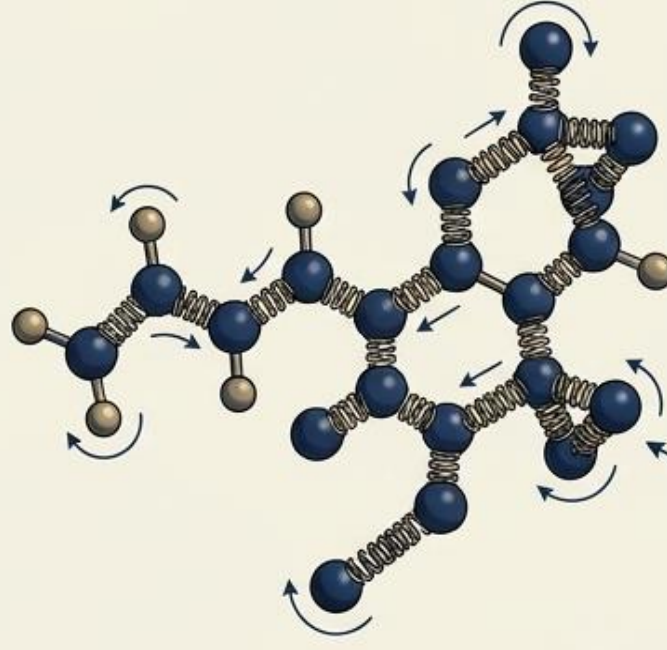
duración simulación

1976

QM/MM, Warshel & Levitt



Infraestructura clásica: la mentira extraordinariamente útil

Realidad Cuántica	Campo de Fuerza AMBER / CHARMM
	 <p data-bbox="2063 799 2446 999">Una simplificación brutal. Aquí se toman las primeras decisiones científicas, y donde nacen los errores silenciosos.</p>

COMPROMISE EQUATION
META: Simular proteínas enteras por microsegundos + SACRIFICIO: Eliminar completamente los electrones = AVANCE: Modelado a gran escala.

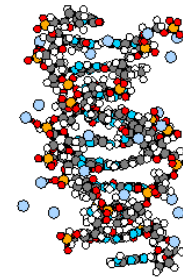
VERIFICACIÓN

Cornell et al., JACS 117, 5179 (1995) ■ DOI: 10.1021/ja00124a002



1995

Campos de fuerza – átomos como esferas y enlaces como resortes



La primera gran concesión inteligente

⚠ LIMITACIÓN CLAVE

No describe reacciones químicas — no hay ruptura ni formación de enlaces. La elección del campo de fuerza es la primera decisión científica de cualquier simulación.

Simplificación brutal — y extraordinariamente útil.

- Cada átomo: una esfera con masa, radio y carga puntual.
- Sin electrones, sin mecánica cuántica.
- Enlaces covalentes: resortes armónicos. Ángulos de enlace: más resortes.
- Torsiones: funciones periódicas.
- Van der Waals: potencial de Lennard-Jones. Electrostática: Coulomb.

AMBER

Kollman, UCSF

CHARMM

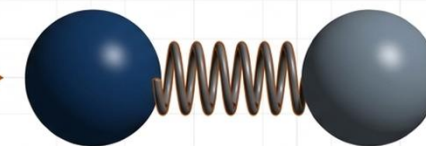
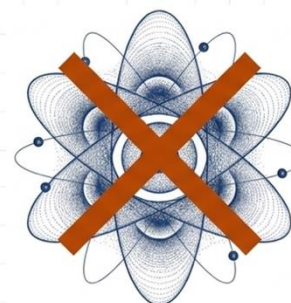
Karplus, Harvard

GROMOS

van Gunsteren, ETH

OPLS

Jorgensen, Yale



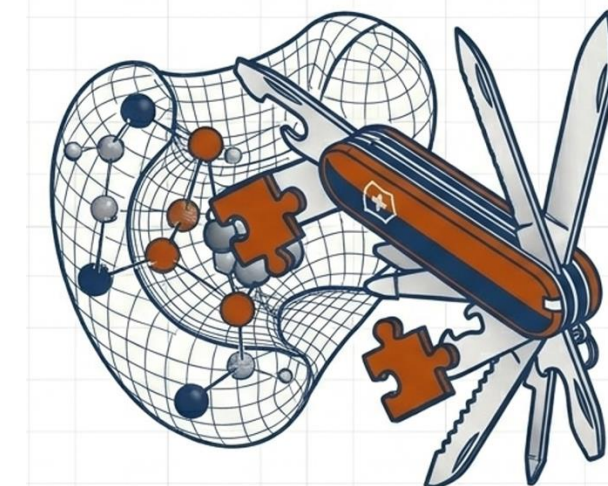
- **Átomos** = Esferas (masa, radio, carga).
- **Enlaces** = Resortes armónicos.

1982 – Docking molecular: geometría como herramienta

1982

Segunda gran concesión inteligente: velocidad > precisión termodinámica

- Kuntz, Blaney, Oatley, Langridge y Ferrin (UCSF, 1982): primer algoritmo de docking molecular, el DOCK.
- Enfoque geométrico: llenar el sitio activo con esferas y buscar complementariedad de forma entre ligando y receptor.
- Sin dinámica, sin energía libre. Una pregunta: ¿encaja esta molécula en este hueco?
- La concesión es explícita: velocidad a cambio de rigor físico.



Búsqueda Geométrica

DOCK (Kuntz, 1982)

Llenar el sitio activo con esferas. ¿Encaja la molécula en este hueco?



DOCK

1982

Kuntz, UCSF
Geometría pura

Función de Score

Estimación rápida de la afinidad (ej. Glide, AutoDock).



Glide

2004

Score empírico
Schrödinger

AutoDock

1998

Algoritmo genético
Lamarckiano

DiffDock

2022

Modelos de difusión
Deep Learning

Impreciso, pero permite cribar millones de moléculas en horas.
Es la navaja suiza del diseño computacional de fármacos

QM/MM y la fusión entre física y biología

Tercera concesión - Mecánica Cuántica

Mecánica cuántica solo en el sitio activo (donde ocurre la reacción). Mecánica clásica en el resto. Propuesto por Warshel y Levitt en 1976.

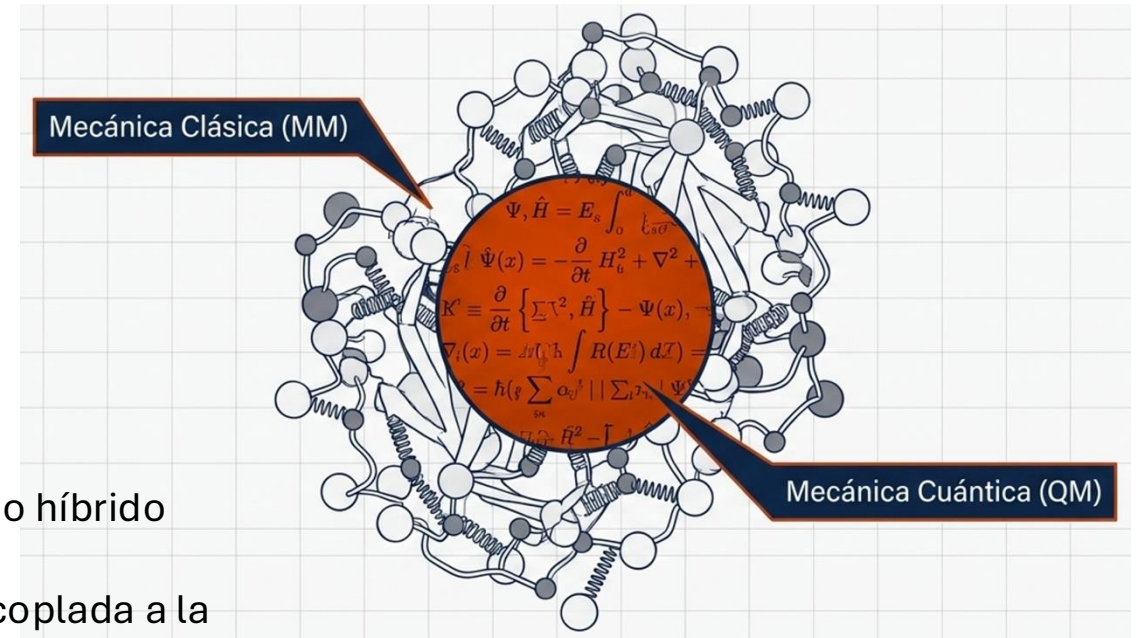


Michael Levitt, Martin Karplus y Arieh Warshel

$$\left[\frac{-\hbar^2}{2m} \left(\frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \right) + V \right] \psi(r,t) = \hat{H}\psi(r,t) = i\hbar \frac{\partial \psi(r,t)}{\partial t}$$

Ecuación de Schrödinger

- La mecánica clásica es ciega ante las reacciones químicas.
- No puede formar ni romper enlaces
- Para simular una catálisis enzimática se propuso un hamiltoniano híbrido
- Precisión cuántica estricta (QM) únicamente en el sitio activo, acoplada a la mecánica clásica para el resto del entorno proteico.



"For the development of multiscale models for complex chemical systems" – Nobel de Química 2013

Modelado por Homología (1993)

La cuarta concesión

Copiar la estructura de un “primo” evolutivo.



La estructura se conserva mucho más que la secuencia de aminoácidos a lo largo de la evolución.

MODELLER (Sali & Blundell, 1993) automatizó el proceso de usar moldes conocidos para predecir nuevas formas.

1993 – Modelado comparativo

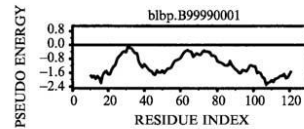
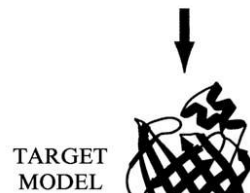
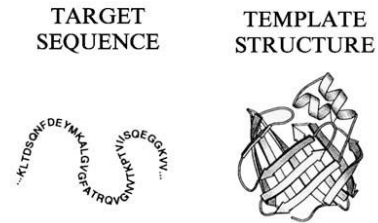
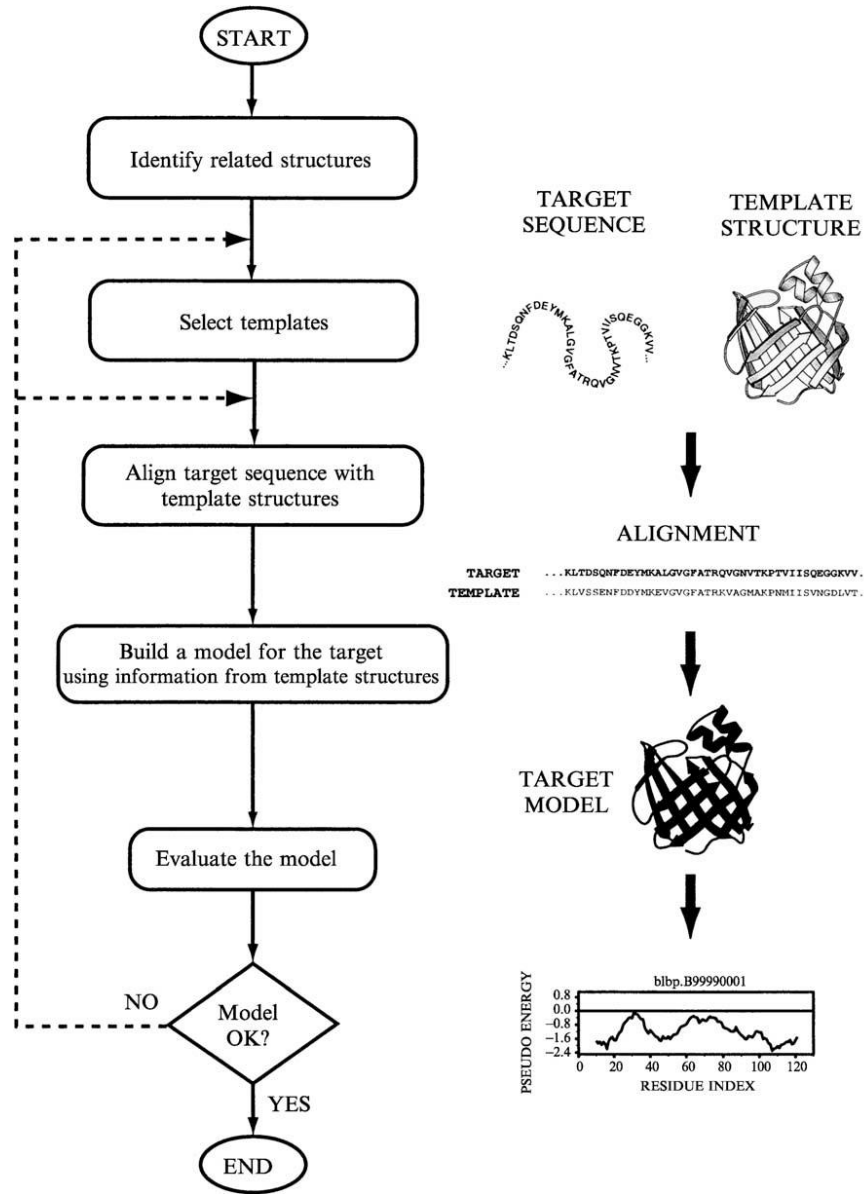


Sir. Tom Blundell

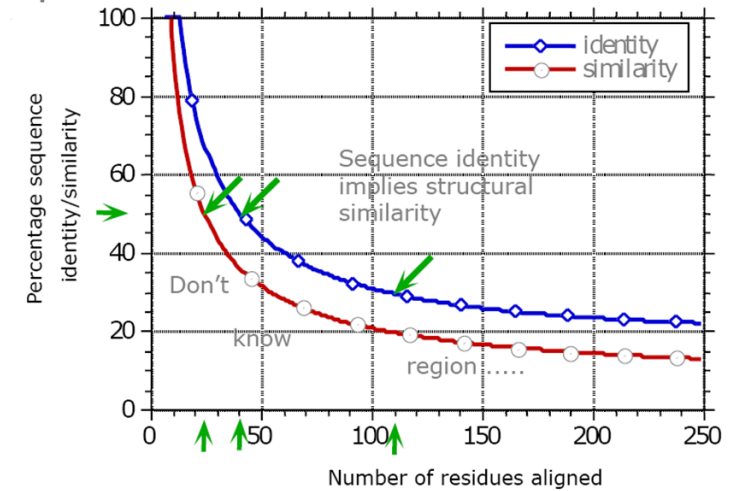
MODELLER

Sali & Blundell — J. Mol. Biol. 234, 779

Tercera concesión: copiar la estructura de una proteína similar.



Sequence similarity implies structural similarity?

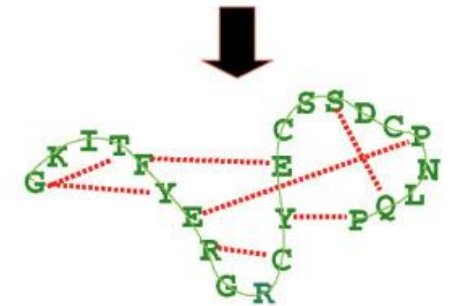


Target-Template alignment

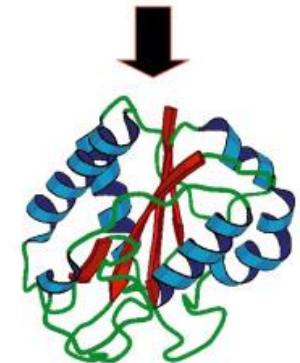
3D GKITYERGFQGHCIYESDC - NLQP&

SEQ GKITYERG--RCYESDCPNLQP&

Extract spatial restraints



Satisfy spatial restraints



Aplicaciones en enfermedades infecciosas

HIV · 1995

Saquinavir · Indinavir · Ritonavir

Primeros fármacos donde docking y SBDD fueron centrales. Basados en la estructura de la HIV-1 proteasa. Transformaron el HIV de sentencia de muerte en enfermedad crónica manejable.

Influenza · 1993-1999

Zanamivir (Relenza) · Oseltamivir (Tamiflu)

Von Itzstein diseñó el zanamivir directamente desde la estructura de la neuraminidasa. Sin cribado masivo. El caso más puro de SBDD en la historia.




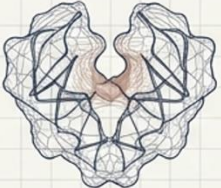
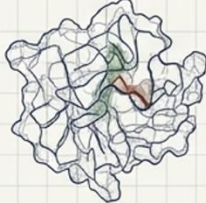
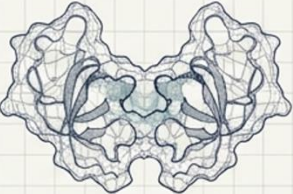
SARS-CoV-2 · 2021

Nirmatrelvir (Paxlovid)

SBDD contra la proteasa Mpro en tiempo récord — de la estructura al candidato clínico en meses. El poder del CADD en una emergencia sanitaria global.

Tres décadas, tres virus, un principio de diseño

Estructura 3D del blanco + Diseño computacional = Fármaco

HIV (1995)	Influenza (1993-1999)	SARS-CoV-2 (2021)
		
		
HIV-1 Proteasa	Neuraminidasa	Proteasa Principal M ^{pro}

⚠ En ninguno de estos casos el CADD actuó solo — siempre integró síntesis, ensayos biológicos y cristalografía.

5ª Concesión – Energía Libre y Alquimia

La Pregunta del Billón de Dólares

¿Con qué **afinidad** se une el fármaco?
Un error de **1 kcal/mol** en ΔG multiplica por **5** el error en la constante de disociación. **Cuesta fortunas** en la industria.



Robert W. Zwanzig



FEP (Zwanzig, 1954)

TI (1935)

MM-PBSA (1999)

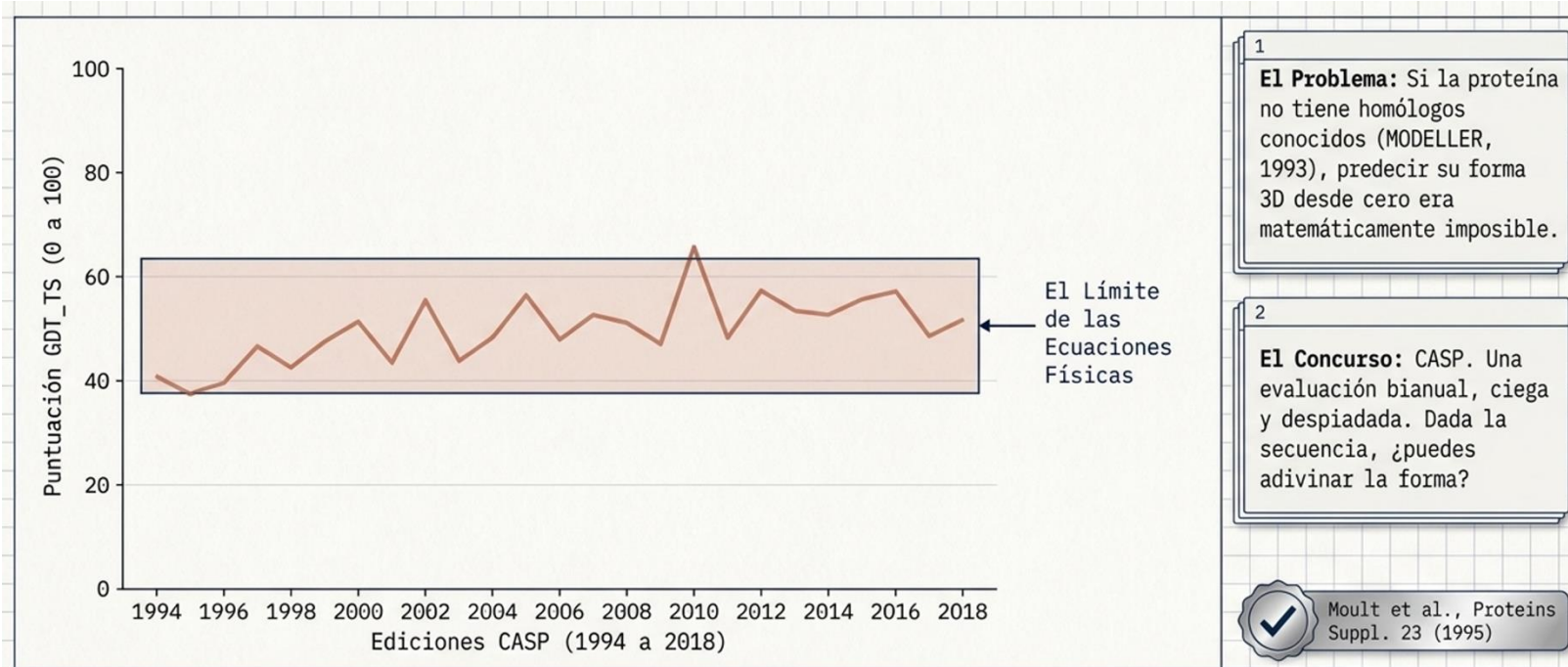
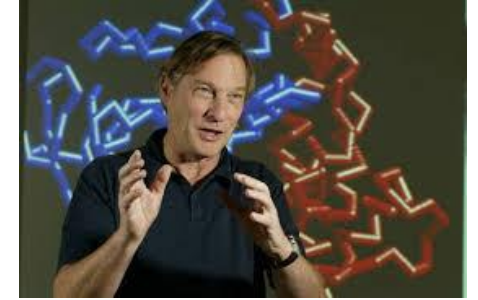
Metadinámica (2002)

FEP+ (Hoy)

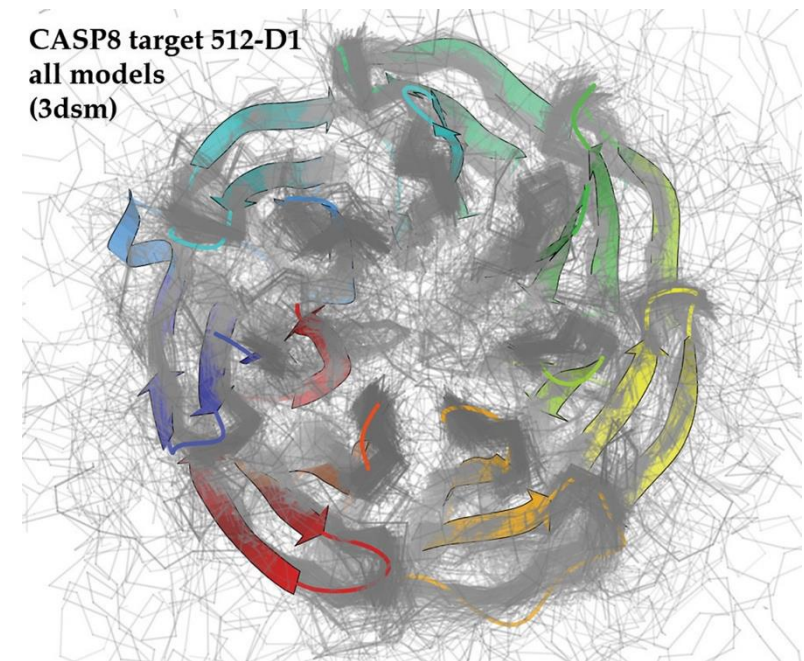
Tardó 60 años en volverse rutina industrial.

El muro de cristal: 25 años de progreso incremental

En 1994, John Moult creó el CASP — un benchmark bienal ciego para medir cuánto progresaba la predicción de estructuras. Por 25 años, el problema de los blancos sin homólogos permaneció abierto.



CASP8 target 512-D1
all models
(3dsm)



Noviembre 2020: La noche del CASP14

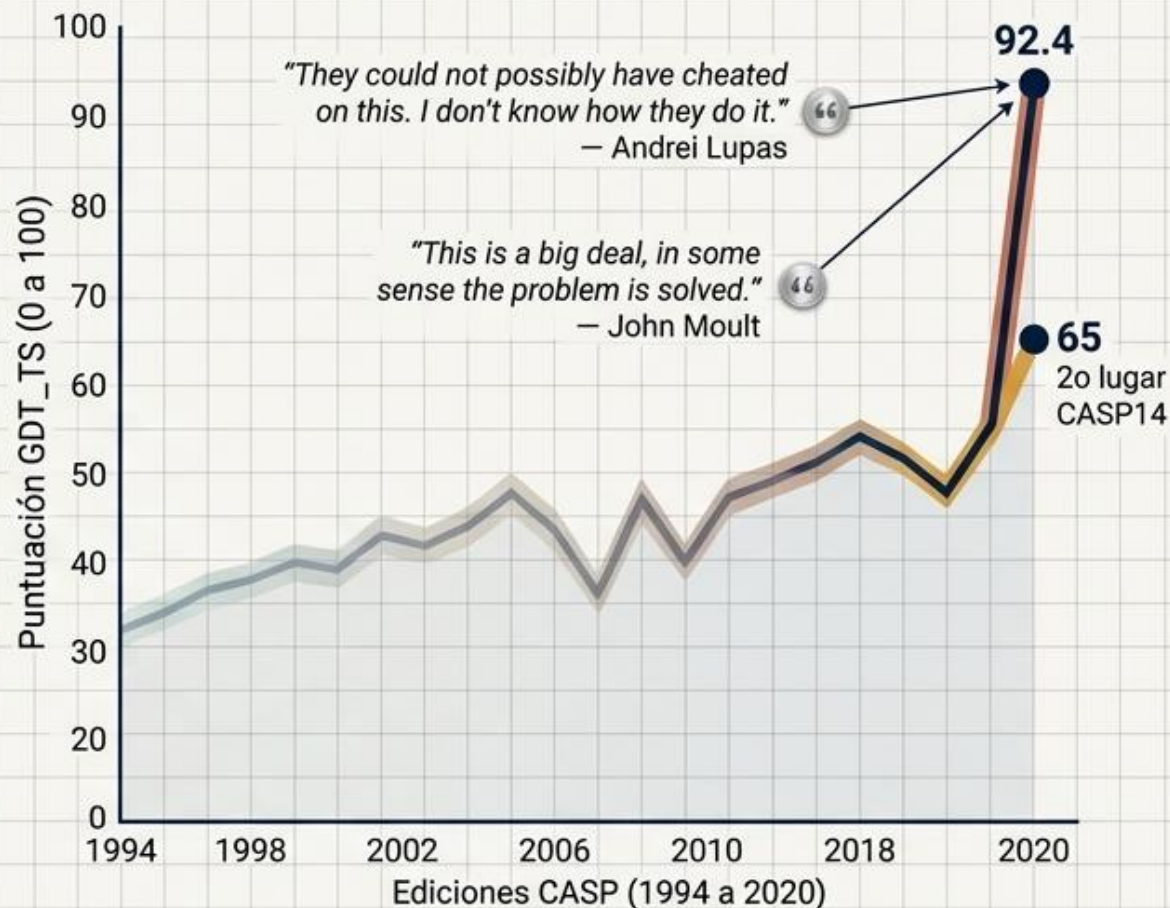
Compromise Equation

META: Predecir cualquier estructura 3D a resolución atómica

+ **SACRIFICIO:** Abandonar la simulación de leyes físicas (mecánica/cuántica)

= **AVANCE:** Inteligencia Artificial aprendiendo patrones co-evolutivos (**AlphaFold2**)

■ Jumper et al., *Nature* **596**, 583 (2021) ■ DOI: 10.1038/s41586-021-03819-2



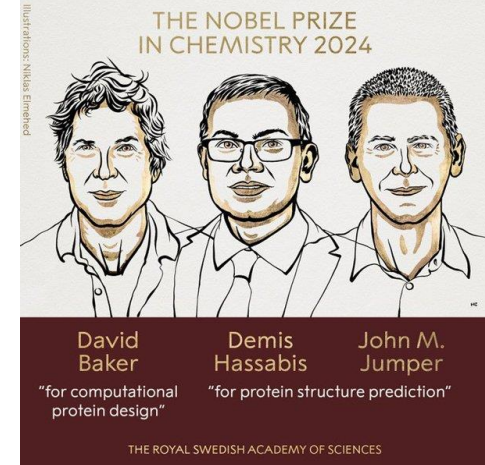
Staircase of Scale

2024

El nuevo paradigma IA.

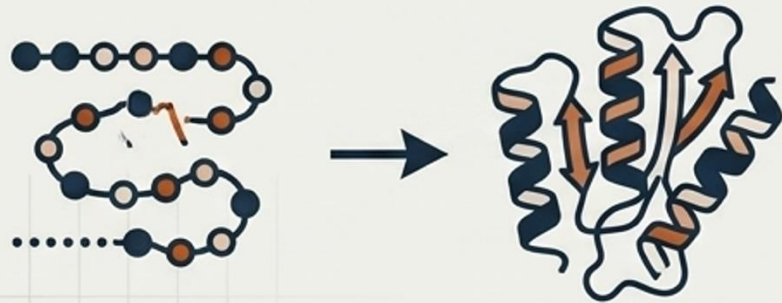
2024

La más nueva concesión inteligente: la IA “aprende” la biología



Predecir

AlphaFold2 (Hassabis & Jumper)

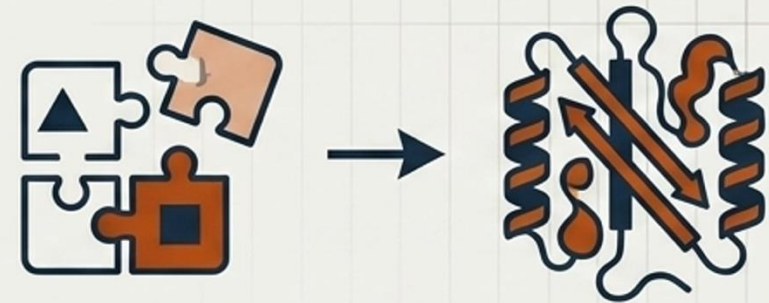


Enfoque: Analítico. Toma una proteína natural y calcula su forma usando alineamientos de co-evolución.

Impacto: 200 millones de estructuras reveladas globalmente.

Diseñar

RFdiffusion (David Baker)



Enfoque: Generativo. Crea proteínas de novo que nunca existieron en la naturaleza, con funciones definidas.

Impacto: Validado experimentalmente; el problema inverso al plegamiento.

Evaluación Crítica 2025: El campo más honesto avanza más rápido

Lo que funciona (Verificado)



- ✓ **AlphaFold2/3:** Precisión comparable a cristalografía.
- ✓ **AlphaFold Database:** 200 millones de estructuras.
- ✓ **FEP+:** $R^2 \sim 0.9$ en optimización de leads.
- ✓ **Docking Masivo:** 10,000,000,000 compuestos en horas.

Las limitaciones (Verificado)



- ⚠ **Proteínas Desordenadas (IDPs):** IA inventa estructuras rígidas falsas.
- ⚠ **Alosterismo:** Conformaciones raras difíciles de capturar.
- ⚠ **Fármacos IA Pura:** Ningún fármaco aprobado por IA pura hasta 2025.
- ⚠ **Afinidad Absoluta:** FEP falla en saltos grandes del espacio químico.

El mayor avance ocurre cuando reconocemos exactamente dónde el modelo se equivoca.



Hacia dónde vamos

El horizonte inmediato incluye plataformas holísticas (Boltz-2, AlphaFold3 extendido a ligandos y ácidos nucleicos) y la democratización del cálculo termodinámico (OpenFE).

En 1957, la vanguardia mundial consistía en 32 esferas rígidas simuladas en una computadora del tamaño de una sala. Hoy, la base de datos de AlphaFold alberga 200 millones de estructuras predichas.

Toda esta historia está unida por el mismo hilo: cada generación encontró la concesión inteligente que la anterior no había visto.

La pregunta para los próximos diez años no es si existirá una nueva concesión — sino quién de ustedes va a encontrarla.



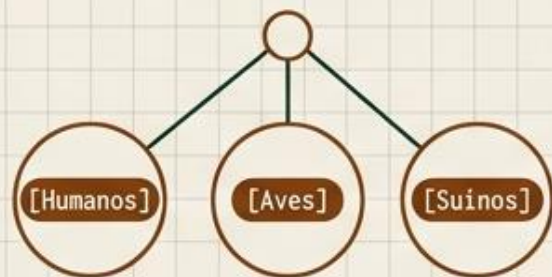


Gracias!

De la molécula al planeta: One Health

El mismo blanco molecular cruza la frontera entre especies — y entre escalas.

NEURAMINIDASA



El sitio activo que el zanamivir inhibe en pacientes humanos es la misma enzima en reservorios animales. El modelado opera en la intersección de estas tres especies.

PATÓGENOS NEGLECTOS



El espacio de diseño computacional se amplió a toda la biología. Por primera vez, modelamos blancos en organismos no humanos sin requerir estructura experimental.

1,27M MUERTES ANUALES



Simulaciones de DM y FEP mapean mecanismos de resistencia en betalactamasas y carbapenemasas.

LÍMITE HONESTO & CONCESIÓN

Modelado Molecular

Opera en Nanómetros & Picosegundos

LA ESCALA NO ESTÁ RESUELTA.

Simulamos una proteína dentro de un ecosistema.
Es suficiente para intervenir.
No es suficiente para predecir la epidemia.

Epidemiología

Opera en Continentes & Décadas

[CADD / Diseño Molecular] + [Vigilancia Epidemiológica] + [Validación Experimental] = IMPACTO ONE HEALTH

De la molécula al planeta: One Health

El mismo blanco molecular cruza la frontera entre especies — y entre escalas.

INFLUENZA — NEURAMINIDASA

Un blanco compartido entre humanos, aves y suinos

El sitio activo que el zanamivir inhibe en pacientes humanos es la misma enzima que circula en aves migratorias y reservorios animales. El modelado molecular opera en la intersección de las tres especies.

ALPHAFOLD — PATÓGENOS NEGLIGENCIADOS

200 millones de estructuras, incluidos organismos no humanos

Por primera vez, es posible modelar blancos en patógenos de enfermedades neglectas sin estructura experimental. Trypanosoma, Leishmania, Mycobacterium: el espacio de diseño computacional se amplió a toda la biología.

AMR — RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

1,27 millones de muertes anuales, un blanco molecular

Simulaciones de DM y FEP mapean mecanismos de resistencia en betalactamasas y carbapenemasas. El mismo pipeline del VIH ahora apunta a enzimas bacterianas.

Murray et al., Lancet 2022
DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0

CONCESIÓN ONE HEALTH

Simulamos una proteína de un patógeno que vive dentro de un ecosistema. Es suficiente para intervenir. No es suficiente para predecir la epidemia.

⚠ LÍMITE HONESTO

Modelado molecular opera en nanómetros y picosegundos. Epidemiología opera en continentes y décadas. La escala no está resuelta.

✓ NOTA DE INTEGRIDAD

En ninguno de estos casos el CADD actúa solo — siempre integra vigilancia epidemiológica, síntesis y validación experimental.