

Surfactante pulmonar. ¿Qué puede aportar la Física?

LUIS MEDEROS, ENRIQUE VELASCO.

RESUMEN

Presentamos una revisión de la técnica de simulación por ordenador, fundamentada en las leyes de la Física, aplicada al estudio de los mecanismos moleculares que tienen lugar en el surfactante pulmonar durante el ciclo respiratorio. Se discute el tipo de modelos moleculares que es posible estudiar hoy día mediante esta técnica y la capacidad computacional disponible. Finalmente, se exponen algunos ejemplos de los resultados que se pueden obtener con este método.

Palabras Clave: surfactante pulmonar, simulación por ordenador, modelización molecular.

Financiación:

Ministerio de Economía y Competitividad, proyectos FIS2013-47350-C05-1-R y FIS2013-47350-C5-4-R

Luis Mederos

Departamento de Teoría y Simulación
de Materiales Instituto de Ciencia
de Materiales de Madrid, CSIC.
Sor Juana Inés de la Cruz, 3 - 28049 Madrid
lmederos@icmm.csic.es

Enrique Velasco

Departamento de Física Teórica de
la Materia Condensada
Universidad Autónoma de Madrid
Cantoblanco - 28049 Madrid
enrique.velasco@uam.es

Introducción

Existe una amplia bibliografía sobre los aspectos médico-biológicos fundamentales del surfactante pulmonar, en particular su función inmunológica (véase, por ejemplo, la referencia 1) y su papel como tensioactivo en la interfase aire-líquido alveolar en los alveolos pulmonares de los vertebrados⁽²⁾. El presente artículo se centrará en este segundo aspecto, pues la inmunología no es un campo en el que los físicos podamos hacer aportaciones a una comunidad como de los lectores de esta revista.

Los materiales tensioactivos, término sinónimo de surfactante (derivado del término inglés surfactant - Surface active agent - agente activo de superficie), son sustancias que tienen la propiedad de modificar la tensión superficial de la interfase entre dos fases, variando de esta forma sus propiedades mecánicas y elásticas. En concreto, el surfactante pulmonar es capaz de reducir la tensión superficial de la interfase agua-aire desde 70 mN/m (mN/m es la abreviatura de milinewton por metro), que es la tensión superficial del

agua a 25 °C, hasta un valor alrededor de 2 mN/m (tén-gase en cuenta que la tensión superficial es la energía necesaria para aumentar la superficie en 1 metro cuadrado). Esta drástica reducción de la tensión superficial resulta ser crucial por dos razones que se discuten a continuación.

Por un lado, permite la enorme extensión de la superficie de intercambio gaseoso en cada inspiración sin prácticamente esfuerzo. Esto es mucho más relevante de lo que cabría imaginar a primera vista si tenemos en cuenta que, con el fin de obtener el oxígeno suficiente para la vida, el pulmón humano adulto necesita una superficie de intercambio gaseoso enorme, del tamaño de una pista de tenis durante una inspiración profunda, para poder procesar una ventilación del orden de 11000 litros de aire por día⁽²⁾.

Por otro lado, la práctica anulación de la tensión superficial evita el colapso pulmonar. Para entender este asunto hemos de recurrir a la ecuación de Laplace, que determina la diferencia de presión en equilibrio, ΔP , entre el interior (donde la presión es mayor) y el exterior de una interfase esférica de radio R y tensión superficial γ :

$$\Delta P = 2\gamma/R$$

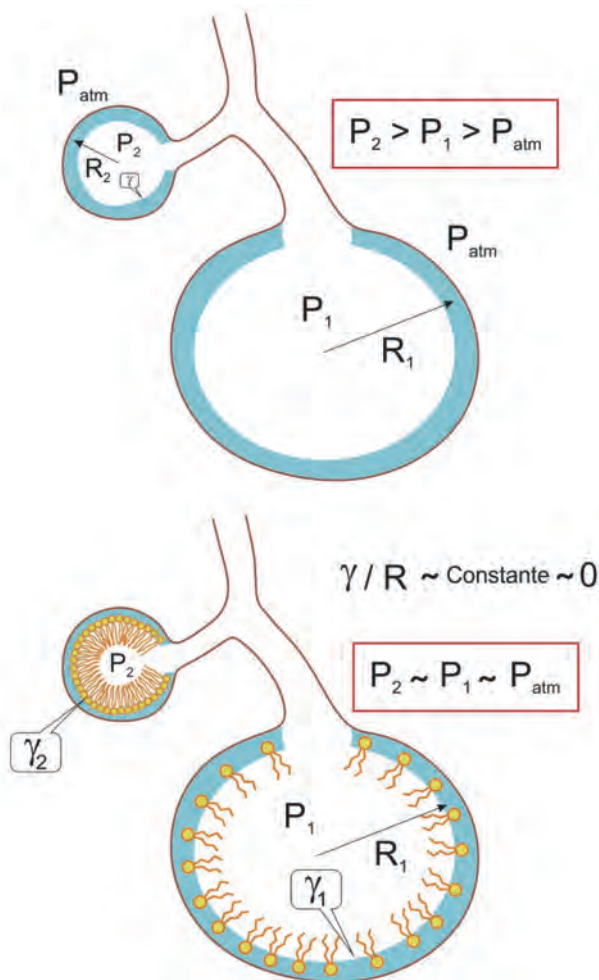


Figura 1. Dos alveolos de distinto radio conectados entre sí. Arriba sin surfactante pulmonar. La presión en el exterior de los alveolos es la presión atmosférica P_{atm} y la tensión superficial en la interfase alveolar es γ . La presión en el interior de los alveolos es, de acuerdo con la ecuación de Laplace, mayor cuanto menor sea su radio R. En consecuencia, $P_2 > P_1$ y el alveolo pequeño colapsa vaciándose en el grande. Abajo se representa la situación con surfactante. La monocapa de material tensioactivo situada en la interfase reduce la tensión superficial. La concentración de tensioactivo aumenta al reducirse el tamaño del alveolo, disminuyendo progresivamente la tensión superficial a medida que el radio disminuye. El cociente γ/R se mantiene constante y muy pequeño de manera que no hay prácticamente diferencias de presión, evitándose el colapso de los alveolos.

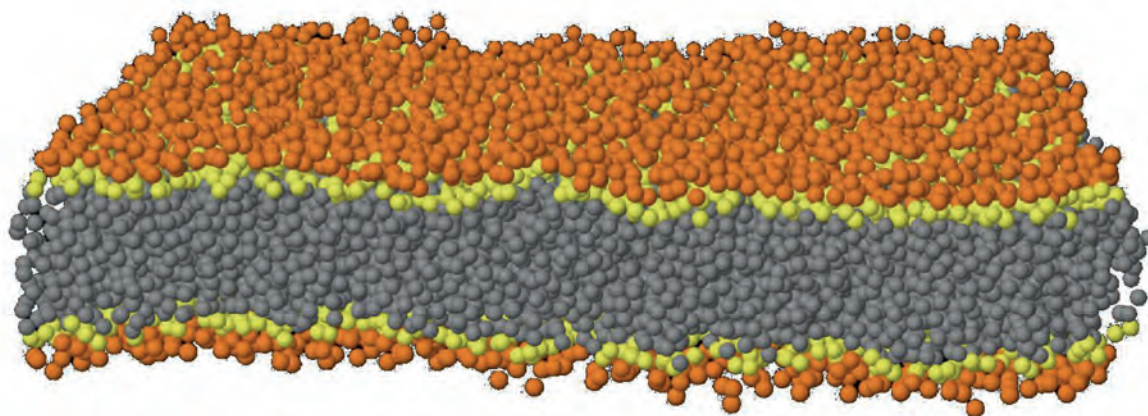


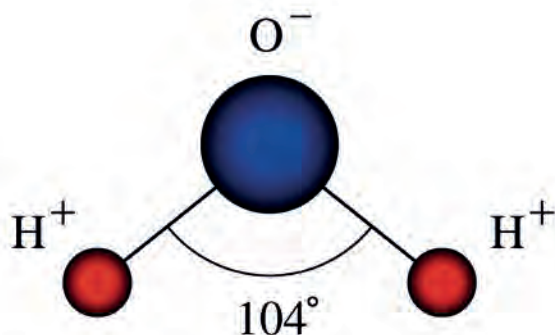
Figura 2. Representación de una bicapa de DPPC, resultado de una simulación de dinámica molecular en un ordenador utilizando el modelo de grano grueso. Las esferas de color naranja y amarillo representan las cabezas polares de los lípidos, mientras que las esferas de color gris son las colas alifáticas saturadas. En la simulación se incluyen las moléculas de agua que rodean la bicapa, aunque no se representan por claridad.

Imaginemos pues los alveolos idealmente esféricos (Figura 1). Puesto que no todos son del mismo tamaño y teniendo en cuenta que están comunicados entre sí, la ecuación de Laplace implicaría, de no existir surfactante pulmonar, que la presión en el interior del alveolo pequeño es mayor que en el interior del alveolo más grande (pues en el exterior de ambos la presión es la misma, la presión atmosférica). Esta es la situación esquematizada en la parte superior de la citada figura que corresponde a dos alveolos de radios diferentes en ausencia de surfactante pulmonar. En este caso, la tensión superficial en la interfase alveolar es la misma en ambos alveolos, γ , del orden de la tensión superficial del agua a temperaturas fisiológicas, unos 70 mN/m. Pero si $P_2 > P_1$, el alveolo pequeño se vaciará en el mayor y, puesto que todos los alveolos están conectados, el proceso se repetiría progresivamente, vaciándose sucesivamente los alveolos más pequeños en los más grandes, hasta terminar idealmente en una sola burbuja rodeada de tejido colapsado. La reducción de la tensión superficial propiciada por el surfactante pulmonar evita este problema. Se trata de un tensioactivo muy eficaz: a medida que se reduce el radio del alveolo durante la espiración aumenta su concentración en la interfase y, con ello, reduce aún más la tensión superficial. De esta forma el cociente γ/R permanece siempre muy pequeño durante todo el proceso de la respiración. La diferencia de presión entre el interior y el exterior de los alveolos es pues prácticamente nula, independientemente del tamaño del alveolo, evitando así la diferencia de presiones entre alveolos grandes y pequeños, que causaría el colapso. Esta es la situación que se esquematiza en la parte inferior de la Figura 1.

El surfactante pulmonar está compuesto principalmente por lípidos (en torno al 90% de la masa) y proteínas (alrededor del 10% de la masa). En cuanto a los lípidos se refiere, aproximadamente el 90% de ellos corresponden a fosfolípidos y el restante 10% son lípidos neutros, particularmente colesterol. Entre los fosfolípidos el componente mayoritario (aproximadamente el 40%) es la dipalmitoilfosfatidilcolina, (DPPC). Esta es una peculiaridad del surfactante pulmonar, pues la DPPC no se encuentra presente en ningún otro tipo de tejido animal. La razón es su carácter doblemente saturado. La molécula de DPPC contiene dos colas que no contienen enlaces dobles entre sus carbonos. Por el contrario, los lípidos mayoritarios en las membranas de las células animales son las fosfatidilcolinas, (PC), formadas por una cadena con doble enlace y otra sin él. Los enlaces dobles implican ángulos rígidos que previenen la posibilidad de un empaquetamiento efectivo de las moléculas. Por el contrario, las dos cadenas de la molécula de DPPC, al carecer de doble enlace, son muy flexibles. Con ello consiguen adoptar configuraciones rectas que facilitan el empaquetamiento cuando el área de la interfase alveolar disminuye considerablemente durante la espiración. De esta manera al final de la espiración, cuando el radio de la cavidad alveolar ha disminuido de manera importante, la densidad de surfactante en la interfase ha aumentado considerablemente, consiguiendo de este modo una eficaz reducción de la tensión superficial que previene el colapso del alveolo y facilita el aumento de la superficie en la siguiente inspiración.

Pero no todo son ventajas con la DPPC: precisamente el carácter saturado de ambas cadenas, al no contener

enlaces dobles que le den rigidez (razón por la que la DPPC es un tensioactivo capaz de rebajar la tensión superficial de manera tan eficaz), hace que, en las condiciones de temperatura y presión fisiológicas en las que ha de trabajar, no sea un material fluido sino un gel, impidiéndole la difusión hacia la superficie alveolar con suficiente rapidez. Por tanto, el surfactante pulmonar no puede estar formado únicamente por DPPC. Y es aquí donde entra en juego el resto de componentes del surfactante, tanto los otros lípidos como, especialmente, las proteínas. El surfactante secretado por los neumocitos forma bicapas situadas en la película acuosa superficial del epitelio pulmonar. La bicapa es la característica común en la inmensa mayoría de las estructuras celulares en disolución acuosa. De esa manera las colas de los lípidos, que son hidrofóbicas, quedan aisladas del agua mientras las cabezas, que son hidrofílicas, quedan en contacto con el agua. El resultado es una estructura auto-organizada estable como la mostrada en la Figura 2, que representa una bicapa de DPPC (por claridad el agua no se incluye en la figura). Esta figura es la representación de una simulación molecular, a la cual nos referiremos posteriormente. Desde la solución epitelial el surfactante ha de pasar en forma de monocapa a la interfase alveolar en cada inspiración. El material sobrante durante la contracción de la interfase en la espiración ha de regresar a la solución epitelial en la que es almacenado en forma de bicapa hasta su nuevo uso en la siguiente inspiración. Los mecanismos moleculares que facilitan esta continua transferencia de material tensioactivo, concretamente la DPPC, entre su almacén en la solución epitelial y su lugar de trabajo en la interfase alveolar no están completamente claros a día de hoy. Algunos de los otros lípidos componentes del surfactante pulmonar, como el colesterol, contienen enlaces dobles en sus colas. De esta manera dificultan el empaquetamiento molecular y contribuyen a hacer el surfactante más fluido, facilitando así el trasiego de DPPC entre la interfase y la subfase epitelial durante los ciclos respiratorios.



Según el modelo mayoritariamente aceptado en la actualidad, son las proteínas SP-B y SP-C del surfactante las que catalizan la transferencia de DPPC entre las estructuras de bicapa en las que es almacenada en la subfase y la interfase alveolar. Cómo son los mecanismos precisos mediante los cuales estas proteínas realizan un papel tan crucial es algo no establecido de manera fehaciente. Se cree que en esos mecanismos interviene otro lípido presente en el surfactante, el fosfatidilglicerol, PG. Este fosfolípido es aniónico, es decir su cabeza está dotada de carga eléctrica negativa. Se ha observado que la función catalizadora de las proteínas del surfactante requiere de la presencia del fosfolípido PG. Puesto que la SP-B y la SP-C son catiónicas, se cree que la acción de las proteínas tiene lugar mediante la formación de algún complejo particular entre las proteínas y el PG, pero se desconocen los detalles.

En este artículo trataremos de exponer cuáles son las herramientas que la Física puede aportar a día de hoy para contribuir al conocimiento de los mecanismos moleculares involucrados en el proceso respiratorio.

Modelización molecular

La Física ha logrado un nivel de comprensión de la materia a nivel atómico tan elaborado que, actualmente, resulta posible realizar predicciones cualitativas y cuantitativas sobre muchas de sus propiedades y procesos. Sin embargo, la formulación de teorías que incorporen todos los efectos conocidos en la actualidad genera problemas de enorme complejidad. Generalmente, la complejidad de un fluido o material real está asociada al enorme número de moléculas implicadas, cuyo comportamiento detallado exige tratamientos basados en un número demasiado elevado de variables independientes.

Una de las estrategias más fructíferas de la Física es la simplificación del problema, que pasa por la identificación de aquellas variables realmente relevantes en un problema dado, y la simplificación del efecto de aquellas otras que se consideren irrelevantes. Este proceso se conoce como modelización. Cualquier sistema material está compuesto de átomos que interactúan a través de fuerzas de diferentes orígenes (generalmente electrostático y cuántico). La modelización de un sistema molecular se basa en la formulación de modelos

Figura 3. Representación esquemática de un modelo atómico de agua.

matemáticos que describan las fuerzas que se consideren relevantes en un problema concreto.

Como ejemplo, podemos considerar la molécula de agua, que consiste en una disposición plana de tres átomos: un átomo de oxígeno (O) central y dos de hidrógeno (H) a ambos lados (Figura 3). Cada átomo está formado por un núcleo de carga eléctrica positiva, muy pequeño y compacto, y una nube electrónica de carga negativa a su alrededor que muestra una cierta deslocalización espacial. El átomo de O está conectado a los dos de H a través de sendos enlaces covalentes muy rígidos, de una longitud aproximada de 0.96 Angstrom (1 Angstrom = 10^{-10} metros). Cada uno de estos dos enlaces se puede entender como nubes electrónicas del átomo de O y de cada uno de los átomos de H parcialmente fundidas. Los dos enlaces O-H forman entre sí un ángulo de equilibrio igual a 104° , y tanto la longitud como el ángulo de los enlaces no son completamente fijos, sino que fluctúan alrededor de su valor medio con cierta amplitud y periodo de tiempo característico. Además, puesto que el núcleo del átomo de O posee una carga positiva considerable (+8 unidades) frente a la del átomo de H (+1 unidad), la nube electrónica compartida de cada enlace se encuentra desplazada hacia el O, descubriendo la carga positiva del núcleo del H y creando una distribución deslocalizada de carga sobre la molécula, globalmente neutra, pero con acumulaciones locales de carga positiva y negativa que dan lugar a lo que se llama un *dipolo eléctrico*. El valor de este dipolo es relativamente alto, hace que el agua sea un líquido bastante polar, y fluctúa ligeramente de una molécula de agua a otra dependiendo de su entorno.

Además, las moléculas de agua interactúan a través de sus respectivos dipolos, que crean complicadas fuerzas entre ellas. Sobre esta interacción existe otro efecto, muy importante para la vida, que es la formación de débiles enlaces, de origen básicamente electrostático, entre el átomo de O de una molécula y el de H de otra, llamado *punte de hidrógeno*. Aunque débiles, estos enlaces determinan la estructura del agua y su tendencia a formar estructuras geométricas muy estables, en el hielo, pero también en la estructura desordenada del agua líquida. La capacidad de interacción del agua con las macromoléculas (proteínas, etc.) depende de su habilidad para la formación de estas estructuras geométricas: las moléculas polares o las macromoléculas con centros polares sobre la superficie de su estructura permiten al agua formar redes, dando lugar a capas de hidratación, muy importantes en los procesos biológicos. Por contra, las moléculas no polares o las zonas no polares de las macromoléculas dificultan la formación de estas estructuras, dando lugar a efectos hidrofóbicos igualmente esenciales para

su estabilidad. Por ejemplo, la estabilidad de las proteínas depende críticamente de su entorno acuoso y de la existencia de estos efectos.

¿Cómo modeliza la Física la molécula de agua? Depende del nivel de descripción que queramos tener en cuenta. Algunas propiedades muy básicas del agua y de su interacción con otras moléculas pueden modelarse considerándolas simplemente como una esfera de un cierto diámetro y con un cierto valor de su dipolo eléctrico. Esta simplificación, por contra, no permite la descripción de la mayoría de los efectos biológicos importantes. Otro nivel de modelización más sofisticado consiste en considerar que cada uno de sus tres átomos es un punto con una cierta carga eléctrica, y con enlaces completamente rígidos. Este nivel, en sus múltiples variaciones, ha resultado ser muy fructífero en campos desde la Física y la Química hasta la Biología y la Farmacología predictiva, y tan solo deja fuera la descripción de los efectos más sutiles. Pero el mismo esquema (átomos concretos ligados mediante enlaces rígidos de acuerdo con la estructura molecular y con fuerzas eléctricas y de otro tipo superpuestas) puede utilizarse para describir cualquier otra molécula, por complicada que sea, siempre que se conozca su composición y estructura química. De esta manera, es posible calcular las fuerzas totales sobre cada átomo de cada molécula implicada y, a partir de ahí, describir el movimiento y la dinámica y propiedades del material. La ventaja de este procedimiento es que es escalable de manera muy directa: conocidos los modelos para los átomos o ciertos grupos de átomos, el esquema se aplica para toda una infinidad de moléculas a modo de piezas de Lego.

Un nivel intermedio de descripción, más grosero, se basa en el *modelo de grano grueso*. En este planteamiento, las zonas o grupos de átomos de una determinada molécula con mayor relevancia química se modelan para incorporar las interacciones esenciales; es el caso de los grupos asociados a las cabezas polares de moléculas lipídicas. Por contra, otras zonas con menor relevancia se modelan de manera más grosera. Un ejemplo son las largas cadenas alifáticas de los lípidos, con interacciones menos específicas y que se pueden asimilar a centros de interacción, cada uno de los cuales representan de manera global a varios grupos etilo.

Dadas las fuerzas, es la famosa *mecánica de Newton* la que proporciona la receta para obtener la dinámica temporal de un sistema de partículas. La mecánica de Newton relaciona la fuerza F sobre un cuerpo con la aceleración a , a la que está sometido a través de la conocida relación $F = ma$, donde m es la masa. Además, utilizando el cálculo diferencial, la mecánica de Newton proporciona la relación entre la aceleración a ,

la velocidad v y la posición del cuerpo r en cada instante de tiempo. Conocidas estas, podemos reproducir la estructura y evolución temporal de todos los átomos involucrados en el sistema, y deducir sus propiedades. En Física esta técnica se conoce como **simulación por dinámica molecular**. El uso de los ordenadores con altas capacidades de cálculo ha permitido que este método computacional propuesto por la Física, basado en dos etapas (modelización de las fuerzas y, sabidas estas, cálculo de las configuraciones moleculares y la dinámica), haya emergido en las últimas décadas como una alternativa factible a la experimentación en el laboratorio (in vivo o in vitro). Estas técnicas dan lugar a la llamada “experimentación *in silico*” (que hace referencia al uso de ordenadores, basados en circuitos electrónicos construidos con silicio). Además, la Física computacional representa a menudo la única vía de ataque factible para la comprensión de las bases de procesos biológicos fundamentales para la vida. En resumen, actualmente somos capaces, utilizando estas técnicas de simulación por ordenador, de seguir la pista en el tiempo de cada una de las partes de una molécula, y visualizar a nivel molecular qué está ocurriendo en el sistema. La comparación de las propiedades obtenidas de esta manera con las observadas experimentalmente permite obtener conclusiones sobre cuáles son los mecanismos moleculares básicos del problema y qué interacciones los producen.

Modelización de los componentes del surfactante pulmonar

Una de las múltiples aplicaciones recientes de la Física computacional es el complejo del surfactante pulmonar. Los componentes del surfactante se han modelado hasta ahora a dos niveles. En el nivel más detallado, denominado all-atom, cada átomo se representa mediante un centro puntual de interacción, con las cargas adecuadas, y estos centros se conectan entre sí como un andamio de manera que se reproduzca la estructura química conocida. Este nivel se ha desarrollado para todos los lípidos importantes del complejo surfactante, como la DPPC, incluyendo la molécula de colesterol y las proteínas más pequeñas. En la Figura 4 se representa esquemáticamente una molécula de DPPC con detalle atómico. Incluye todos los centros de interacción (átomos) y las conexiones entre ellos (enlaces covalentes).

El nivel de detalle atómico es ideal para el estudio de fenómenos específicos locales, tales como la estructura detallada de una monocapa lipídica, la interacción entre la monocapa y una proteína, el cálculo de valores

de propiedades físicas (tensión superficial de la monocapa, área por molécula, ecuación de estado -presión lateral versus densidad superficial-, etc.). Sin embargo, su aplicación al estudio de fenómenos colectivos (fluctuaciones de la monocapa, formación de agregados vesiculares en la subfase acuosa, interacción de estos agregados con la monocapa, fenómenos cinéticos que implican largos tiempos a escalas atómicas, etc.) se hace inviable debido al enorme esfuerzo computacional necesario para simular en el ordenador grupos de moléculas suficientemente extensos. Por ello, en los últimos años está tomando un auge muy importante el esquema basado en el modelo de grano grueso. Existen modelos computacionales de grano grueso para todas

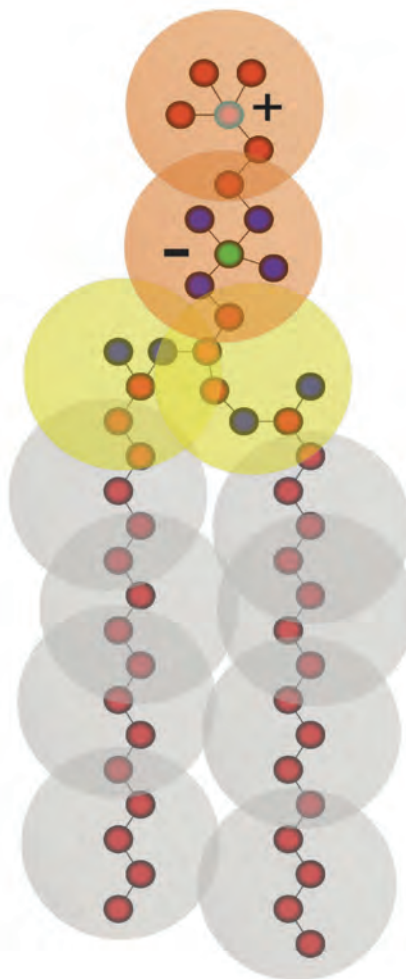


Figura 4. Representación esquemática de una molécula de DPPC. Se han superpuesto los modelos atómicos y de grano grueso. Como puede apreciarse, cada centro de interacción en este último engloba a varios átomos de la molécula real.

las moléculas importantes implicadas en el surfactante pulmonar ⁽³⁾. Un ejemplo es la Figura 4, que representa la molécula de DPPC con todo su detalle atómico y también su modelo de grano grueso. En este, cada centro de interacción, representado por las esferas grandes, involucra a varios átomos, de manera que se respeten las interacciones esenciales y características químicas globales de cada grupo (por ejemplo, el dipolo eléctrico que forman los grupos fosfato y la colina de la cabeza lipídica, la flexibilidad de las cadenas alifáticas, etc.). Sin embargo, el modelo de grano grueso omite los detalles específicos, menos importantes a mayores escalas de distancia y tiempo. Esta simplificación no merma el poder predictivo de los modelos y, además, permite la simulación de tiempos más largos, que pueden incluir los tiempos típicos de procesos relevantes para la monocapa (por ejemplo, el transporte de material desde y hacia la subfase acuosa). Un ejemplo es la bicapa de DPPC mostrada en la Figura 2, que es el resultado de una simulación de dinámica molecular en un ordenador utilizando el modelo de grano grueso. En esta figura las esferas de color naranja y amarillo representan las cabezas polares de los lípidos, mientras que las esferas de color gris son las colas alifáticas saturadas.

Estudios sobre el surfactante pulmonar

Citemos algunos estudios computacionales realizados recientemente con estas técnicas.

Composición de la monocapa. La composición de la monocapa pulmonar real es demasiado compleja para los modelos físicos actuales. Es por ello esencial aislar las especies moleculares más relevantes antes de abordar su estudio computacional. Se sabe que el componente esencial es la DPPC, por lo que la mayoría de los estudios físicos que buscan entender comportamientos cualitativos, tanto experimentales como computacionales, se basan en monocapas puras de DPPC. Los estudios se realizan a temperaturas un poco superiores a la fisiológica para evitar la estabilización de fases de tipo gel, como se mencionó en la Introducción. También se han estudiado mezclas de DPPC con otras especies lipídicas insaturadas, que aumentan el área por molécula de la monocapa y tienden a fluidizarla. Existe un fenómeno interesante en las mezclas de moléculas: bajo ciertas condiciones de composición y temperatura, una monocapa con los componentes mezclados se separa en dominios ricos en una de las especies, que crecen en el tiempo hasta formar grandes regiones (a no ser que una tercera especie frene el crecimiento de dominios mediante algún proceso). Esta separación

no es conveniente para una monocapa pulmonar, que requiere una composición macroscópicamente uniforme, y es importante entender en qué circunstancias se produce. En estudios computacionales se ha observado la dependencia del proceso con el tipo de especies que se mezclan con la DPPC, su estructura química, su forma y su flexibilidad: cuanto más insaturada es la cadena de los lípidos añadida, la tendencia a separar de la monocapa aumenta, mientras que los lípidos más afines se mezclan completamente. Asimismo, se está desentrañando el papel que juega el colesterol en la monocapa, y su composición con respecto al material de la subfase.

Ecuación de estado de una monocapa. La propiedad física más importante de una monocapa es su ecuación de estado. Esta propiedad relaciona la tensión lateral a la que está sometida la monocapa, π , con su densidad o, equivalentemente, el área de monocapa ocupada por cada molécula, a_m . Estos conceptos se pueden entender acudiendo a un modelo simple de monocapa como un trozo de goma elástica. Si sobre la goma pintamos unos puntos que representen las cabezas de los lípidos, a_m sería el área alrededor de cada punto, y π estaría relacionada con la fuerza que tendríamos que aplicar en el borde de la goma para mantenerla estirada. En realidad, π es la fuerza de resistencia que ejerce la monocapa sobre el borde que la mantiene tensa, de acuerdo con la tercera ley de Newton (ley de acción y reacción). Se define como $\pi = \gamma_0 - \gamma$, donde γ es la tensión superficial de la monocapa y $\gamma_0 = 70$ mN/m es la tensión superficial de la misma en ausencia de lípidos (es decir, para el agua en equilibrio con su vapor). Por tanto, π crece cuando γ decrece, y viceversa. Cuando no existe lípido ($a_m = \infty$), la tensión lateral es nula, $\pi = 0$. A medida que se añade lípido, a_m decrece (puesto que hay más moléculas entre las que repartir el área), la tensión superficial γ también, con lo que π aumenta. Esperamos en general un comportamiento inverso de π con a_m , lo cual es intuitivamente razonable: al aplicar tensión sobre la monocapa, el área por molécula a_m disminuye. En un experimento controlado en la llamada *balanza de Langmuir* podemos imponer el valor de π y medir el valor de a_m , con lo que se obtiene la ecuación de estado $\pi(a_m)$.

Los métodos de simulación por ordenador predicen ecuaciones de estado en gran acuerdo con los experimentos en el caso de la monocapa de DPPC, una de las más estudiadas (ver Figura 5). Una de las características más interesantes de la ecuación de estado es la presencia de un sector horizontal, que se asocia a la gelificación de la misma. En este sector coexisten dominios fluidos con dominios tipo gel, más densos y con poca o ninguna movilidad molecular. Se discute

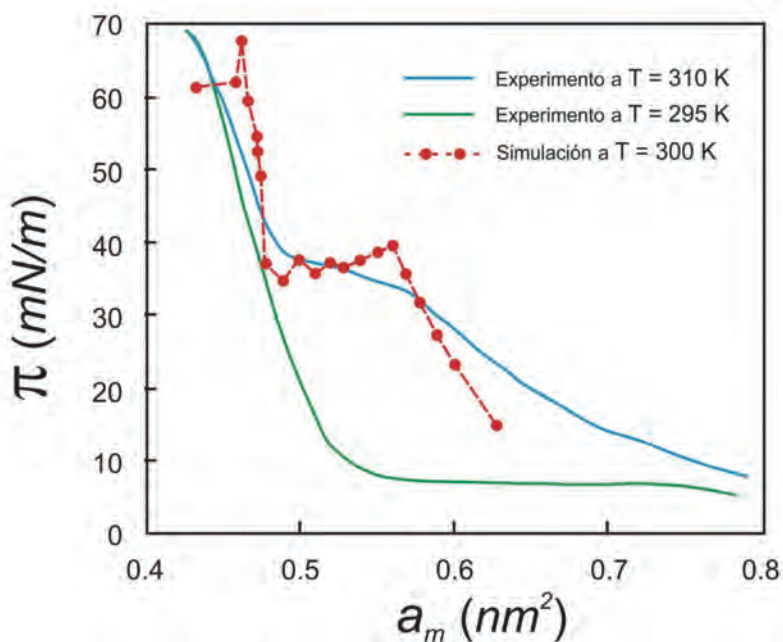


Figura 5. Ecuación de estado de una monocapa de DPPC estudiada mediante una simulación por dinámica molecular de grano grueso (símbolos; referencia 4), comparada con resultados experimentales a dos temperaturas distintas⁽⁵⁾.

actualmente el papel desempeñado por los dipolos de las cabezas hidrofílicas de los lípidos en la formación de estos dominios, un campo en el que los autores de este artículo trabajan en la actualidad. La operación de una monocapa de surfactante pulmonar depende de su ecuación de estado, la cual dicta, en particular, cuánto material ha de ser incorporado a la monocapa (y, por tanto, cuál ha de ser el valor de a_m) para que la tensión lateral sea máxima (sin que la monocapa se rompa) y la función fisiológica de la monocapa óptima. Los estudios computacionales son muy importantes para caracterizar modelos cada vez más elaborados y realistas de monocapas.

Formación de agregados en la subfase e interacción con la monocapa. También se ha estudiado la formación de pequeños agregados en la subfase acuosa y su anclaje a la monocapa (referencia 6). Estos procesos requieren el uso de modelos de grano grueso. La modelización de los agregados, que hacen de reservorio de moléculas, es aún primitiva, debido a las limitaciones de tamaño de los agregados impuestas por el enor-

me número de moléculas necesarias. En la referencia citada se ha observado la formación de agregados de tipo vesicular conectados a una monocapa, invaginados debido a su alta presión lateral. Estas simulaciones, muy costosas desde el punto de vista computacional, se encuentran en la frontera de lo que es posible hacer hoy en día con los medios disponibles. Los modelos utilizados incorporan moléculas de DPPC y de POPG, junto con moléculas de colesterol y proteína SP-C y, por conveniencia computacional, se simulan dos monocapas enfrentadas con una película de agua entre ellas. Al aplicar tensión y comprimir de este modo la monocapa, el material sobrante pasa a la subfase en forma de vesícula, de manera que las colas alifáticas hidrofóbicas quedan aisladas del agua por las cabezas hidrofílicas. Este proceso es reversible: al volver a estirar la monocapa, el material se reincorpora a la misma desde la subfase. Los mecanismos de formación de estos agregados y su conexión con la monocapa son muy importantes para su operación, y su modelización está comenzando a ser factible con los recursos computacionales cada vez más potentes de que se dispone.

Conclusión

La Física computacional, en conjunción con la Física cuántica y la Física estadística, está comenzando a abordar con cierto éxito el problema del surfactante pulmonar, ya que, para los físicos, el surfactante es un buen ejemplo de líquido complejo, una área de estudio tremendamente activa de la Física actual. La situación actual, con los medios computacionales disponibles, permite alcanzar una comprensión cualitativa, que irá mejorando a medida que los modelos utilizados se refinan incorporando progresivamente aspectos no contemplados hasta el momento y sugeridos por las conclusiones de la confrontación con la observación experimental en el laboratorio. No obstante, aún estamos muy lejos de alcanzar una comprensión cuantitativa a nivel molecular de los complejos mecanismos que operan en el surfactante pulmonar real.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer al Dr. Leopoldo Sánchez Agudo su interés en este trabajo y su lectura crítica del manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. J. Rae Wright, Immunoregulatory Functions of Surfactant Proteins, *Nature Reviews (Immunology)*, 2005; 5: 58 - 68.
2. Jesús Pérez Gil, El Sistema Surfactante Pulmonar, *Investigación y Ciencia*, 2010; Febrero: 38 - 45.
3. S. J. Marrink, H. Jelger Risselada, S. Yefimov, D. Peter Tieleman y Alex H. de Vries, The MARTINI Force Field: Coarse Grained Model for Biomolecular Simulations, *J. Phys. Chem. B*, 2007; 111: 7812 - 7824.
4. S. Baoukina, L. Monticelli, S. J. Marrink, y D. Peter Tieleman, Pressure-Area Isotherm of a Lipid Monolayer from Molecular Dynamics Simulations, *Langmuir*, 2007; 23: 12617 - 12623.
5. J. M. Crane, G. Putz y S. B. Hall, Persistence of Phase Coexistence in Disaturated Phosphatidylcholine Monolayers at High Surface Pressures, *Biophys. J.*, 1999; 77: 3134 - 3143.
6. S. Baoukina, L. Monticelli, M. Amrein y D. Peter Tieleman, The Molecular Mechanism of Monolayer-Bilayer Transformations of Lung Surfactant from Molecular Dynamics Simulations, *Biophys. J.*, 2007; 93: 3775 - 3782.

