



► Demis Hassabis y John M. Jumper, dos de los tres científicos que ganaron el Premio Nobel de Química 2024. Foto: Reuters.

Científicos que resolvieron enigma después de medio siglo ganan Nobel de Química 2024

El galardón científico este año fue para David Baker, por el diseño computacional de proteínas, y también para Demis Hassabis y John M. Jumper, por la predicción de la estructura de las proteínas.

Francisco Corvalán

El Premio Nobel de Química 2024 trata sobre proteínas, las ingeniosas herramientas químicas de la vida. Es por esto que el galardón de este año fue otorgado con una mitad a David Baker, profesor de la Universidad de Washington en Seattle, por el diseño computacional de proteínas. Y la otra mitad fue concedida conjuntamente a Demis Hassabis y John M. Jumper, científicos de Google Deepmind, por la predicción de la estructura de las proteínas mediante inteligencia artificial.

David Baker ha tenido éxito con la hazaña casi imposible de construir tipos de proteínas completamente nuevos. Por su parte, Demis Hassabis y John Jumper desarrollaron un modelo de Inteligencia Artificial para resolver un problema de hace 50 años: predecir las complejas estructuras de las proteínas. Estos descubrimientos tienen un enorme potencial científico.

“Uno de los descubrimientos que se reconocen este año se refiere a la construcción de proteínas espectaculares. El otro se trata de cumplir un sueño de hace 50 años: predecir las estructuras de las proteínas a partir de sus secuencias de aminoácidos. Ambos descubrimientos abren enormes posibilidades”, dijo Heiner Linke, presidente del Comité Nobel de Química.

¿Cómo es posible la química de la vida? La respuesta a esta pregunta es la existencia de las proteínas, que pueden describirse como herramientas químicas brillantes. Generalmente se construyen a partir de 20 aminoácidos que se pueden combinar de infinitas maneras. Usando la información almacenada en el ADN como modelo, los aminoácidos se unen en nuestras células para formar largas cadenas con funciones variadas.

Ahí es cuando entra la vital función de las proteínas: la cadena de aminoácidos se retuerce y se pliega en una estructura tridimensional distinta, a veces única. Esta es-

tructura es la que da a las proteínas su función. Algunos se convierten en bloques de construcción químicos que pueden crear músculos, cuernos o plumas, mientras que otros pueden convertirse en hormonas o anticuerpos.

Hasta ahora, los investigadores solo usaban una técnica llamada cristalografía de rayos X para modelar proteínas tridimensionales, y para producir con éxito imágenes de alrededor de 200.000 proteínas diferentes, lo que sentó las bases para el Premio Nobel de este año.

¿Qué relevancia tiene este logro, reconocido por el Nobel de Química? Según, Alejandro Bernardin, investigador de Fundación Ciencia y Vida de la U. San Sebastián, esto resuelve uno de los problemas fundamentales de la biología estructural: el plegamiento de las proteínas. “Se podría decir que se antes colocaban en una fila las piezas de Lego con las que se armaba un castillo, pero no se sabía la forma final del castillo ni

como llegar a ella, solo que se tenía que armar en el mismo orden que seguían las piezas en la fila. Por otro lado, conocer la estructura de las proteínas es importante porque nos dice para qué sirve la proteína, o cual es su función biológica”.

Los conocimientos anteriores condujeron a otra conclusión decisiva: si los químicos conocen la secuencia de aminoácidos de una proteína, deberían ser capaces de predecir la estructura tridimensional de la proteína. Si lo conseguían, serían capaces de generar estructuras para todas las proteínas en las que la cristalografía de rayos X no era aplicable.

Estas conclusiones lógicas arrojaron el guante para lo que se ha convertido en el gran desafío de la bioquímica: el problema de la predicción. Para fomentar un desarrollo más rápido en el campo, en 1994 los investigadores iniciaron un proyecto llamado

SIGUE ►►

SIGUE ►►

Evaluación Crítica de la Predicción de la Estructura de las Proteínas (CASP), que se convirtió en una competencia. Cada dos años, investigadores de todo el mundo tenían acceso a secuencias de aminoácidos en proteínas cuyas estructuras acababan de ser determinadas. El reto consistía en predecir las estructuras de las proteínas a partir de las secuencias de aminoácidos conocidas.

Esto atrajo a muchos investigadores, pero resolver el problema de la predicción resultó increíblemente difícil. La correspondencia entre las predicciones que los investigadores introdujeron en el concurso y las estructuras reales apenas mejoró. El gran avance solo se produjo en 2018, cuando un experto en neurociencia y pionero en inteligencia artificial entró en el campo.

Demis Hassabis en 2010 cofundó DeepMind, una empresa que desarrolló modelos de IA magistrales para juegos de mesa populares. La compañía fue vendida a Google en 2014 y, dos años después, DeepMind llamó la atención mundial cuando la compañía logró lo que muchos creían entonces que era el santo grial de la IA: vencer al jugador campeón de uno de los juegos de mesa más antiguos del mundo, "Go". Sin embargo, para Hassabis, ese no era el objetivo, sino el medio para desarrollar mejores modelos de IA. Tras esta victoria, su equipo estaba listo para enfrentar problemas de mayor importancia para la humanidad, por lo que en 2018 se inscribió en la decimotercera competencia del CASP.

En años anteriores, las estructuras proteicas que los investigadores predijeron para CASP habían alcanzado una precisión del 40%, en el mejor de los casos. Con su modelo de IA, AlphaFold, el equipo de Hassabis alcanzó casi el 60%. Ganaron, y el excelente resultado tomó a muchas personas por sorpresa: fue un progreso inesperado, pero la solución aún no era lo suficientemente buena. Para tener éxito, la predicción tenía que tener una precisión del 90% en comparación con la estructura objetivo.

Hassabis y su equipo continuaron desarrollando AlphaFold, pero, por mucho que lo intentaron, el algoritmo nunca llegó hasta el final. La dura verdad era que habían llegado a un callejón sin salida. El equipo estaba cansado, pero un empleado relativamente nuevo tenía ideas decisivas sobre cómo se podía mejorar el modelo de IA: John Jumper.

Pronto, él también recogió el guante del gran desafío de la bioquímica. En 2017, acababa de terminar su doctorado cuando escuchó rumores de que Google DeepMind había comenzado, en gran secreto, a predecir las estructuras de las proteínas.

Su experiencia en la simulación de proteínas significaba que tenía ideas creativas sobre cómo mejorar AlphaFold, por lo que, después de que el equipo comenzara a mantenerse a flote, fue ascendido. Jumper y

Hassabis codirigieron el trabajo que reformó fundamentalmente el modelo de IA.

La nueva versión, AlphaFold2, fue coloreada por el conocimiento de Jumper sobre las proteínas. El equipo también comenzó a utilizar la innovación detrás del reciente gran avance en IA: redes neuronales llamadas transformadores. Estos pueden encontrar patrones en enormes cantidades de datos de una manera más flexible que antes, y determinar de manera eficiente en qué se debe enfocar para lograr un objetivo en particular.

En 2020, cuando los organizadores del CASP evaluaron los resultados, comprendieron que el reto de 50 años de la bioquímica había terminado. En la mayoría de los casos, AlphaFold2 funcionó casi tan bien como la cristalografía de rayos X, lo cual fue asombroso. Cuando uno de los fundadores de CASP, John Moulton, concluyó el concurso el 4 de diciembre de 2020 se preguntaron: ¿y ahora qué?

Cuando David Baker comenzó como jefe de grupo en la Universidad de Washington en Seattle, asumió el gran reto de la bioquímica. Usando experimentos inteligentes, comenzó a explorar cómo se pliegan las proteínas. Esto le proporcionó ideas que se llevaron consigo cuando, a finales de la década de

1990, comenzó a desarrollar un software informático que podía predecir las estructuras de las proteínas: Rosetta.

Baker hizo su debut en la competencia CASP en 1998 usando Rosetta y, en comparación con otros participantes, lo hizo realmente bien. Este éxito llevó a una nueva idea: que el equipo de David Baker pudiera utilizar el software a la inversa. En lugar de introducir secuencias de aminoácidos en Rosetta y extraer las estructuras de las proteínas, deberían ser capaces de introducir una estructura proteica deseada y obtener sugerencias para su secuencia de aminoácidos, lo que les permitiría crear proteínas completamente nuevas. Fue así que Baker se convirtió en un constructor de proteínas.

El campo del diseño de proteínas, en el que los investigadores crean proteínas a medida con nuevas funciones, comenzó a despegar a finales de la década de 1990. En muchos casos, los investigadores modificaron las proteínas existentes, para que pudieran hacer cosas como descomponer sustancias peligrosas o funcionar como herramientas en la industria de fabricación de productos químicos.

Sin embargo, la gama de proteínas naturales es limitada. Para aumentar el potencial de obtención de proteínas con funcio-

nes completamente nuevas, el grupo de investigación de Baker quería crearlas desde cero. Como dijo Baker: "Si quieres construir un avión, no comienzas modificando un pájaro; En cambio, entiendes los primeros principios de la aerodinámica y construyes máquinas voladoras a partir de esos principios".

Con este aporte a la ciencia, Bernardin afirma que esto podrá dar un gigantesco paso a investigaciones que buscan el diseño de nuevos fármacos, también en investigación en biotecnología y el entendimiento de enfermedades como el Alzheimer o Parkinson, las cuales están asociadas al mal plegamiento de proteínas. "Nos abre un mundo de posibilidades inimaginables. Definitivamente quien resolviera el plegamiento de proteínas iba a ser merecedor de un Nobel", declara el investigador.

El Premio Nobel de Química ha sido otorgado 116 veces a 197 galardonados con el Premio Nobel entre 1901 y 2024. Frederick Sanger y Barry Sharpless han sido galardonados con el Premio Nobel de Química en dos ocasiones. Cabe destacar que el año pasado se llevaron este galardón los científicos Moungi Bawendi, Louis Brus y Aleksey Yekimov, por el descubrimiento y la síntesis de los puntos cuánticos. ●



► El biólogo computacional, David Baker, al momento de enterarse de su reconocimiento.