

La Biología cuantitativa

Luis Serrano Pubul

Director del Centro de Regulación
Genómica (CRG) de Barcelona

En los últimos años hemos ido incorporando nuevos términos al lenguaje en Biología de forma acelerada. Primero fue la Biotecnología hace ya 40 años, más recientemente la Biología de sistemas, luego la Biología sintética, la Biología cuantitativa y más recientemente la Biología de inteligencia artificial. Sin entrar en detalles de las razones detrás de cada nombre, lo que sí es cierto es que progresivamente hemos ido cambiando desde una ciencia descriptiva al comienzo, a una ciencia que intenta explicar los mecanismos biológicos, y más recientemente a una ciencia que se acerca a la ingeniería y donde se intenta predecir de forma cuantitativa el efecto de una perturbación en un sistema biológico, lo que abre a su diseño.

Quizás el ejemplo más paradigmático de este proceso es entender la diversidad de forma y función en las proteínas. Se empezó hace ya muchos años por obtener sus estructuras usando Rayos X, después se introdujo la resonancia magnética nuclear que nos permitió asomarnos a su dinámica estructural. Estos avances permitieron el desarrollo de técnicas experimentales para analizar como se pliega una proteína, y desarrollos computacionales (dinámica

molecular) para simular su plegamiento y dinámica. Los estudios de plegamiento nos permitieron observar que los aminoácidos tienen preferencias por cierto tipo de estructura secundaria y que ciertas secuencias tienden a adoptar siempre la misma estructura. Esto, a su vez, junto con los avances en biología molecular permitieron hacer múltiples mutaciones puntuales para calibrar campos de fuerzas y a su vez estos campos han permitido el diseño de novo plegamientos de proteínas que nunca se habían visto antes en la naturaleza.

En paralelo, nuevas técnicas como la microscopía electrónica analizando partículas aisladas de complejos proteicos, nos han permitido obtener estructuras de macro complejos en distintas conformaciones funcionales que nunca se hubiesen podido observar. En este punto y cuando gracias a la existencia de cientos de miles de estructuras depositadas en la base de datos PDBs, y a los *softwares* desarrollados incorporando campos de fuerza se podían diseñar mutaciones de forma racional, así como nuevas proteínas con una cierta fiabilidad, ha hecho su aparición la inteligencia artificial. La aparición de *AlphaFold* seguida de otros *softwares* similares nos permite ahora predecir la estructura de una proteína globular a partir de su secuencia con una fiabilidad impresionante, así como la estructura de complejos entre varias proteínas. Sin embargo, hemos pasado de usar métodos basados en la biología cuantitativa con campos de fuerzas con sólidos principios físicoquímicos, a cajas negras que funcionan y permiten diseñar nuevas proteínas, pero sin que entendamos los mecanismos o principios detrás de su éxito.

Esto nos lleva a un debate interesante, ¿el futuro en Biología pasará por tener programas de inteligencia artificial que nos permitan diagnosticar y tratar





enfermedades o diseñar organismos sin que entendamos como se hace? Sin embargo, todavía no estamos en este punto, salvo en el diseño de proteínas, e incluso en este campo la combinación de la inteligencia artificial con campos de fuerza es mas potente que cada uno por separado. Pero en cualquier caso para poder desarrollar herramientas predictivas que nos permitan mejorar la salud humana, la eficiencia de la ganadería y de la agricultura o el mantenimiento de los ecosistemas, necesitamos tener datos cuantitativos y a gran escala que sean fiables (Biología cuantitativa) así como *software* que los integre.

En este número de la SEBBM hemos escogido tres artículos que siendo solo una muestra de lo que podríamos llamar Biología cuantitativa en cuanto obtención de datos -ómicos, y de integración de estos en modelos matemáticos, nos quiere dar una pincelada de como la Biología está cambiando y, como mencioné más arriba, va a permitir empezar a integrar sistemas de inteligencia artificial en muchos procesos biológicos.

La Dra. Hannah Benisty y el Dr. Xavier Hernandez nos explican la importancia del uso de codones en la regulación de la transcripción. Somos todos conscientes que cuando queremos expresar un

gen en un organismo tenemos que evitar codones raros si queremos tener un buen nivel de expresión, pero quizás no somos todos conscientes de que, dependiendo del órgano humano, o de si la célula a transformar se divide o no, los codones que tenemos que usar son diferentes.

La Dra. Veronica Llorens, junto con su estudiante Manuel José Sánchez, nos introducen en la metatranscriptómica y la importancia de la composición del Microbioma en la salud, explicándonos los retos de determinar de forma cuantitativa las proporciones y las variantes de las diferentes especies microbianas.

Finalmente, un estudiante de mi grupo, en colaboración con el Dr. Jordi Garcia Ojalvo, nos adentran en el mundo de la integración de datos cuantitativos y su estimación, en modelos matemáticos con capacidad predictiva. Evidentemente esto es solo una mínima pincelada de lo que podríamos entender como Biología cuantitativa y harían falta muchas decenas de artículos para cubrir lo que se está haciendo en todos los campos de la Biología. La discusión ética y filosófica de a donde vamos después de la Biología cuantitativa y que tipo de Ciencia queremos debería ser objeto de otro número de esta revista. ■