

«La investigación en biología se detendría en pocas horas sin los cálculos computacionales»

Entrevista a **Modesto Orozco**, premiado con una ERC Advanced Grant y un ICREA Academia

Modesto Orozco, que trabaja en el Instituto de Investigación Biomédica (IRB Barcelona) y en el Departamento de Ciencias de la Vida del Barcelona Supercomputing Center (BSC), se basa en la simulación de los sistemas biológicos para representar, comprender y predecir el comportamiento de los sistemas vivos mediante algoritmos teóricos.

Recientemente, su investigación ha sido reconocida con un ICREA Academia de la convocatoria de 2011, así como con una ERC Advanced Grant del Consejo Europeo de Investigación por el proyecto SimDNA, de simulación de ADN para comprender los mecanismos que controlan la expresión de los genes. Ambos reconocimientos, que le enorgullecen y le motivan, contribuirán a financiar sus trabajos, que en los próximos años se encaminarán hacia la simulación sistémica de proteínas y ácidos nucleicos con objeto de conocer el funcionamiento de la naturaleza y emplearlo en beneficio de la sociedad.

Este año ha obtenido una ERC Advanced Grant y un ICREA Academia de la convocatoria de 2011. ¿Qué suponen para usted estas dos distinciones?

Creo que ambos premios tienen dos vertientes. La primera es el reconocimiento a la labor que has realizado, lo que te llena de orgullo y te motiva; la segunda es la financiación de la propia investigación.

Estos premios son concedidos por instituciones muy prestigiosas que confían en lo que harás –en este caso en los próximos cinco años– y desean financiarlo porque creen en tu investigación. En el caso del Consejo Europeo de Investigación (ERC, por sus siglas en inglés), representa una inyección de dinero muy significativa, que prácticamente garantiza la investigación del grupo durante un período de cinco años.

En concreto, la ayuda del ERC ha premiado su proyecto «Simulación de ADN a multiescala avanzada: SimDNA». ¿Cuál es el objetivo del mismo?

Se trata de un proyecto que presentamos en la categoría de Ciencias Físicas, y lo que plantea es desarrollar un conjunto de herramientas para simular el ADN desde la escala atómica o subatómica hasta la escala del cromosoma entero. Queremos aplicar estas técnicas sobre todo a temas de estructuración de la cromatina y, en especial, a la relación con la función celular.

Es un proyecto teórico, si bien tiene un componente de validación experimental que se divide en tres grandes partes. La primera consiste en el desarrollo de métodos teóricos y algoritmos por medio de simulación computacional a distintas escalas de resolución; la segunda corresponde a la implementación de programas computacionales; y la última es la validación experimental de las predicciones.

Con el proyecto SimDNA se pondrán a disposición de la comunidad internacional una serie de herramientas computacionales que permitirán comprender el comportamiento de los ácidos nucleicos. La aplicación más directa se halla en el campo de la regulación de la expresión de genes y en epigenética; es decir, las herramientas desarrolladas en SimDNA permitirán comprender los mecanismos que controlan la expresión de los genes.

¿Por qué decidió dedicarse a la química y, en concreto, a la química computacional?

Siempre había querido ser bioquímico. También me gustaban mucho la física, la química y las matemáticas. Entonces decidí empezar la carrera de Química, que en aquella época duraba cinco años: tres eran comunes y los dos últimos de especialidad. El tercer año de carrera tuve un profesor de Física y Química extraordinariamente bueno, Joan Bertran (véase *Teraflop* 60), gracias al cual descubrí el inmenso potencial que ofrecía la química teórica, y estuve dudando muchísimo sobre si dedicarme a la química computacional o a la bioquímica. Finalmente, tanto Javier Luque, que ha sido mi socio durante muchos años, como yo optamos por la bioquímica. Al terminar los estudios comprendimos claramente que lo que queríamos hacer era dedicarnos a aplicar la química computacional al estudio de sistemas biológicos.

Según ha comentado, su investigación se centra en la simulación de sistemas biológicos. ¿En qué consiste exactamente y cuál es su finalidad?

La simulación de sistemas biológicos es un campo muy amplio que comprende desde la química hasta la biología computacional, y lo que pretende, en definitiva, es comprender los sistemas vivos, que son mucho más complejos que cualquier sistema químico, pero que se rigen por las mismas reglas.

Por lo tanto, desarrollamos y adaptamos metodologías para poder trabajar en esas situaciones de gran complejidad. Así, por ejemplo, prácticamente toda la química orgánica se desarrolla en la escala del nanómetro, que son 10^{-9} metros; en cambio, cuando trabajas con sistemas biológicos, te mueves desde la escala del nanómetro –o incluso por debajo, la escala de angstrom (10^{-10} metros) o del picómetro (10^{-12} metros)– hasta escalas de milímetros o incluso de metros.

Como puede observarse, el alcance en el estudio de los sistemas biológicos es muy amplio. El objetivo es el mismo que puede tener un químico teórico: comprender la naturaleza de un sistema a partir de primeros principios, pero las herramientas que nosotros debemos desarrollar y aplicar para realizar este estudio son mucho más diversas, porque los sistemas biológicos son complejos y presentan la gran variabilidad de escala que he comentado.

Por consiguiente, nuestra investigación se centra en el estudio de los procesos de reconocimiento celular de importancia biológica, tanto desde el punto de vista metodológico como aplicativo. Los temas principales son las estructuras no estándar de los ácidos nucleicos, las propiedades dinámicas de las macromoléculas y el reconocimiento proteína-ligando y proteína-proteína.

A lo largo de su carrera ha desarrollado un conjunto de programas computacionales y algoritmos de los que se beneficia toda la comunidad científica internacional. ¿Qué papel desempeña actualmente la química computacional en nuestra sociedad?

Creo que es mucho más importante de lo que la gente piensa, sobre todo si entendemos la química computacional en su concepción más amplia. Así, por ejemplo, el caso más paradigmático son los estudios de desarrollo de fármacos. Ningún fármaco sale al mercado sin que en algún momento previo haya sido modelado por un ordenador. Otro ejemplo son los estudios de nuevos materiales para cuyo desarrollo también se recurre a la química computacional. En el campo de la biología, su papel es incuestionable. Se ha calculado que si las bases de datos que contienen información derivada a partir de cálculos computacionales se cerraran, la investigación en biología y biomedicina de todo el mundo se detendría en unas pocas horas. Actualmente, esta ciencia, que es la química computacional difusa y que comprende desde la física hasta los temas biológicos, desempeña un papel fundamental. Hace veinte años, la química computacional era una disciplina interesante, pero se situaba más bien al margen de la investigación troncal en biología. Ahora está intrínsecamente vinculada y al frente de la investigación actual.

Es catedrático de Bioquímica y Biología Molecular en la Universidad de Barcelona (UB), y también desarrolla diversas labores de dirección en el IRB Barcelona, en el Barcelona Supercomputing Center (BSC) y en el nodo de Bioinformática Estructural del Instituto Nacional de Bioinformática (INB). ¿Cómo se complementan estas actividades entre sí?

Todos estos cargos son un honor. En realidad, la totalidad de estas actividades conducen al mismo fin. Yo me dedico a investigar y a conseguir que otros investigadores puedan hacerlo en mejores condiciones, y ello lo llevo a cabo desde distintos paraguas institucionales que guardan una estrecha relación entre sí. El dueño de mi tiempo es la UB, que paga mi sueldo. Estoy en el IRB y en el BSC por un convenio de la UB con el Instituto, y de este con el BSC, que me permite investigar y dirigir a un conjunto de personas: unas ciento veinte, entre informáticos, biólogos y químicos computacionales. Creo que esta colaboración es un caso modélico de cómo distintas instituciones pueden aunar fuerzas para la consecución de un objetivo de investigación común sin competir entre sí.

Pocos años después de licenciarse, comenzó a utilizar la infraestructura del Centro de Servicios Científicos y Académicos de Cataluña (CESCA) para dar apoyo a su investigación. Ha sido usuario del mismo durante más de quince años. ¿Cómo valora esta colaboración?

La valoro de forma muy positiva. Al principio, poder contar con el CESCA fue clave, en especial para aquellos investigadores que, como yo, dependen del denominado *performance computing*. Durante sus primeros años de vida, el CESCA era un centro de referencia al que un investigador podía enviar cálculos que de otro modo no podría realizar. También fue pionero en implementar el concepto –ahora presente en toda Europa– de los niveles de computación Tier-0, Tier-1, Tier-2... El CESCA fue uno de los primeros centros que introdujo este concepto; es decir, que un investigador debe contar con sus propios recursos computacionales, pero también debe disponer de otros recursos ajenos más potentes, como los ofrecidos por los centros de supercomputación, para poder ser competitivo en investigación computacional.

Además, el CESCA, gracias a su Servicio de Diseño de Fármacos también ha desempeñado un papel muy significativo a la hora de emprender iniciativas destinadas al desarrollo de nuevos fármacos.

Creo que fue una iniciativa muy buena y que nos ha ayudado muchísimo, en particular a los que trabajamos en e-Ciencia.

¿Qué retos le gustaría alcanzar en su investigación en los próximos diez años?

En lo que al estudio teórico de sistemas biológicos se refiere, ya hemos superado esa etapa en que lo que podíamos hacer era explicar lo que ya se conocía, encontrar una explicación racional con los datos experimentales, o formular hipótesis. Ahora estamos ejerciendo un impacto directo en la experimentación. De hecho, nuestro programa de investigación IRB Barcelona-BSC cuenta con un laboratorio propio de validación experimental.

Creo que en los próximos diez años estaremos en situación de asumir el liderazgo en la comprensión de los sistemas biológicos: no se tratará tanto de entender hacia dónde van los estudios experimentales, como de generar el tronco principal de la investigación. En el caso concreto de nuestro grupo, las principales líneas que desarrollaremos en los próximos años guardarán relación con las propiedades del DNA, la estructura y funciones de la cromatina, y lo que se conoce como «dinámica de proteínas»; campos en los que podremos efectuar aportaciones que no sean valoradas únicamente por los químicos teóricos, sino por el conjunto de bioquímicos, químicos y biólogos.

Ningún fármaco sale al mercado sin que en algún momento previo haya sido modelado por un ordenador

En los próximos diez años estaremos en situación de asumir el liderazgo en la comprensión de los sistemas biológicos

MODESTO OROZCO

Es catedrático de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Barcelona (UB) y director del Grupo de Modelización Molecular y Bioinformática en el IRB Barcelona. También dirige el Departamento de Ciencias de la Vida del BSC, es director del Programa Conjunto en Biología Computacional (IRB Barcelona y BSC)

y del nodo de bioinformática estructural del Instituto Nacional de Bioinformática (INB). Destaca como uno de los principales expertos europeos en simulación de sistemas biológicos y es un referente internacional en el estudio teórico de sistemas macromoleculares, en especial de los ácidos nucleicos (DNA y RNA).

A lo largo de su carrera ha publicado más de 330 artículos científicos y ha desarrollado programas computacionales y algoritmos de los que hoy se puede beneficiar toda la comunidad científica internacional. Orozco participa en los consejos editoriales de las publicaciones científicas internacionales más prestigiosas de su campo de conocimiento. También forma parte de paneles de evaluación en España, Europa y Estados Unidos, y es consultor de diversas compañías farmacéuticas. La labor de Orozco ha sido galardonada con diversos premios nacionales e internacionales, y desde hace cuatro años su investigación recibe financiación de la Fundación Marcelino Botín.

Secuenciado el genoma del tomate

El Consorcio del Genoma del Tomate ha secuenciado y ensamblado el ADN genómico de esta especie hortofrutícola, en concreto el de una variedad domesticada, la Heinz 1706. Científicos de distintos centros europeos, entre los que se incluyen Modesto Orozco, David Torrents y Xavier Pastor, investigadores del programa conjunto del Barcelona Supercomputing Center – Centro Nacional de Supercomputación (BSC-CNS) y del Instituto de Investigación Biomédica (IRB Barcelona) han combinado esfuerzos para obtener la secuencia de esta planta, que se ha publicado en la revista *Nature*.

En este estudio, el genoma del tomate se ha comparado con distintas especies cercanas, incluyendo una variedad salvaje de tomate, la patata y la uva. Estas comparaciones han revelado que el genoma del tomate, al igual que el de otras plantas, ha sufrido duplicaciones completas durante su evolución. Tales fenómenos son muy relevantes desde un punto evolutivo, ya que ofrecen un

marco óptimo para que los genes afectados por dichas duplicaciones exploren nuevas funciones que contribuyan a la evolución y mejora de la especie.

En concreto, en el tomate se han observado evidencias que sugieren que su genoma ha sufrido dos rondas de triplicaciones en los últimos 120 millones de años de su evolución. Una de ellas tuvo lugar, probablemente, antes de que las uvas y los tomates evolucionaran de forma distinta. La otra, más reciente, se remonta a un ancestro común entre el tomate y la patata. La secuenciación y publicación de la secuencia genómica del tomate crea las bases moleculares para estudiarlo e investigar formas de cultivo efectivas que le permitan resistir plagas y escasez de agua en regiones más pobres y áridas.

En este proyecto, aparte del IRB Barcelona y del BSC, también han participado el Centro Nacional de Análisis Genómico (CNAG), el Instituto Nacional de Bioinformática, el Centro de Regulación Genómica, el Instituto de Biología Molecular y Celular de Plantas (CSIC-UPV), el Instituto de Hortofruticultura Subtropical y Mediterránea La Mayora (UMA-CSIC), ICREA y la empresa Sistemas Genómicos del Parque Tecnológico de Valencia.