

## Discurso de aceptación

20 de junio de 2023

### **John Michael Jumper**, galardonado en la categoría de *Biología y Biomedicina (XV edición)*

Es un gran honor aceptar el Premio Fundación BBVA Fronteras del Conocimiento en nombre de Demis Hassabis y en el mío propio por nuestro trabajo en la predicción de la estructura de las proteínas. Este premio representa el logro de todo el equipo de AlphaFold en DeepMind, cuya enorme creatividad e inventiva a lo largo de los años es la razón del éxito de AlphaFold.

La determinación de las estructuras de las proteínas —el intrincado patrón tridimensional y repetido de sus átomos en su entorno natural— lleva más de sesenta años siendo una cuestión central de la biología. Determinar las estructuras de las proteínas nos permite conocer mejor su funcionamiento y cómo las variaciones genéticas alteran su función y nos ayudan a diseñar nuevas proteínas que sirvan a nuestros propósitos. Gracias al concienzudo desarrollo de técnicas experimentales, científicos de todo el mundo han resuelto experimentalmente unas 200.000 estructuras de proteínas, que ahora están depositadas en el Banco de Datos de Proteínas. La cantidad de trabajo y tiempo que representan es asombrosa: los expertos siguen necesitando meses o años para determinar una sola estructura experimental. Casi desde los inicios de este campo, los científicos trataban de hallar métodos teóricos o computacionales para predecir la estructura de una proteína sin tener que recurrir a métodos experimentales.

Para cuando nuestro equipo empezó a trabajar en la predicción de la estructura de las proteínas, ya había una larga historia de métodos desarrollados con este fin, y también algo muy importante: el concurso CASP, que aportaba una evaluación bienal muy rigurosa del campo. Los métodos funcionaban cuando ya se conocía la estructura de una proteína muy afín, pero el progreso era lento en la predicción de la estructura de las proteínas de las

que no se conocían homólogos. El principal reto es que tanto las señales físicas de la estructura de las proteínas como las evolutivas suelen ser muy débiles, y los métodos deben ser extremadamente precisos para lograr predicciones válidas desde el punto de vista experimental. Aunque la integración de herramientas de aprendizaje automático en los enfoques físicos y evolutivos había permitido mejorar la precisión, los resultados seguían estando muy lejos de la precisión atómica necesaria para la mayoría de las aplicaciones.

Las principales innovaciones de nuestro trabajo en AlphaFold consistieron en mostrar cómo construir arquitecturas de aprendizaje y procedimientos de entrenamiento automáticos para llegar a comprender la física y la evolución de las proteínas muchísimo mejores que las técnicas estándar de aprendizaje automático. Las arquitecturas de redes convolucionales y de transformadores estándar que se habían utilizado anteriormente para dilucidar la estructura de las proteínas se habían desarrollado en el contexto del aprendizaje de imágenes y de texto, respectivamente. Con las técnicas no adaptadas que teníamos anteriormente, habríamos necesitado muchas más estructuras de las disponibles en el Banco de Datos de Proteínas para conocer la estructura de las proteínas. Al fusionar nuestras intuiciones sobre la biología de las proteínas con el diseño de la red, logramos construir arquitecturas que aprendían la estructura de las proteínas con una eficiencia cien veces mayor en cuanto a los datos necesarios para lograr la misma precisión. El resultado ha sido un sistema de aprendizaje profundo que predice las estructuras de las proteínas con un promedio de error inferior a un angstrom, es decir, menor que el diámetro de un átomo.

El lanzamiento de AlphaFold hace dos años dio lugar a una eclosión de aplicaciones en toda la comunidad de la biología estructural, desde la comprensión de la biología básica y la evolución hasta la terapéutica y las vacunas. Por ejemplo, los científicos han podido utilizar AlphaFold junto con otras técnicas experimentales para comprender la estructura y función de algunas de las máquinas moleculares más grandes y complejas de la célula, como el poro nuclear que controla lo que puede entrar y salir del núcleo de la célula. Otro avance increíble es el uso de AlphaFold y técnicas afines para ayudar a la ingeniería de proteínas a desarrollar nuevas proteínas con fines terapéuticos, tanto para pequeñas proteínas como para grandes sistemas, como la jeringa molecular en la administración selectiva de proteínas terapéuticas, con posibles aplicaciones en terapias contra el cáncer. Es apasionante ver cada día cómo la predicción precisa de estructuras ha expandido o acelerado el alcance de la ciencia.

En nombre del Dr. Hassabis y en el mío propio, nos sentimos profundamente honrados de aceptar este premio. Para terminar, quiero decir que creemos haber dado un paso importante hacia la era en la que el estudio de la biología molecular se hará computacional y, en última instancia, más predictivo, lo que nos permitirá encontrar nuevas curas para las enfermedades e idear nuevas soluciones a algunos de los problemas más acuciantes de la vida.