

# Matrix, ADN y biofísica computacional

**PABLO DANS.** Investigador uruguayo forma parte del equipo que intenta desentrañar cómo se organiza el ADN en el núcleo celular

LEO LAGOS

Probablemente el ácido desoxirribonucleico, conocido como ADN, sea una de las moléculas biológicas más famosas del planeta. Parte de esa fama se debe a que el ADN forma los genes que contienen la información para que los seres vivos seamos como somos y funcionemos como funcionamos. En 1953, los científicos Francis Crick y James Watson, minimizando las contribuciones y aportes conceptuales de la química Rosalind Franklin, publicaron la estructura tridimensional de doble hélice del polímero de ADN que desde entonces representamos como una escalera que se retuerce sobre sí misma.

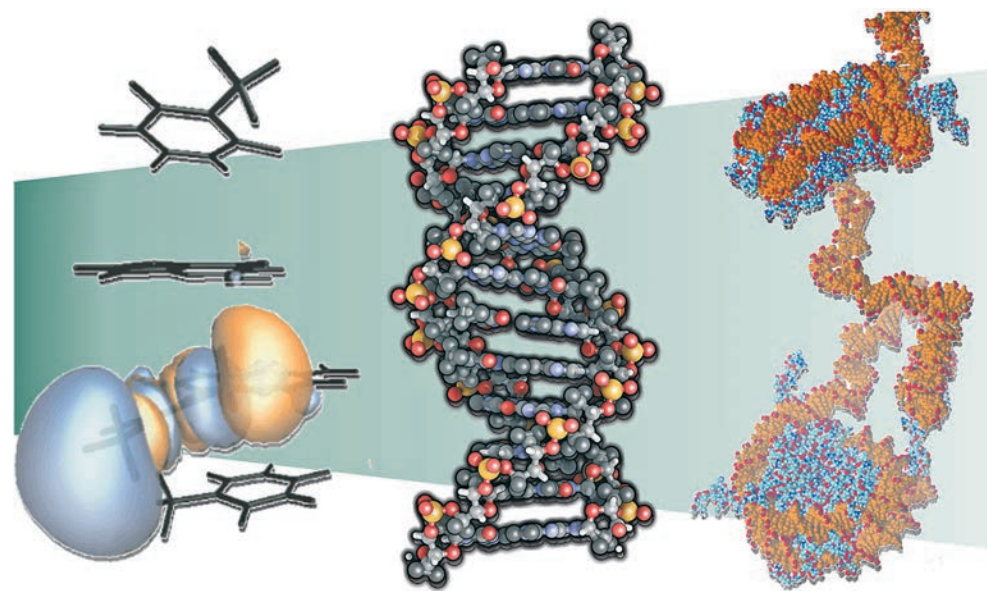
Sin embargo, una cosa es comprender la estructura del ADN cuando se extiende como si fuera un hilo y otra es lo que sucede dentro del núcleo de la célula que se encuentra en los seres vivos. Para hacerse una idea del asunto, alcanza con recordar que el ADN se encuentra enrollado en el núcleo celular, que en los mamíferos mide un promedio de 6 micras ( $\mu\text{m}$ ), es decir, seis milésimas partes de un milímetro, y que si ese ADN se desenrollara sin romperse formaría una delgadísima hebra de unos dos metros. El asunto se hace aun más peliagudo al comprender que el ADN se enrolla y desenrolla, se pliega y organiza dentro del núcleo celular para expresar las proteínas, apagando y encendiendo genes, y por lo tanto cambia su despliegue tridimensional a lo largo del tiempo. Sumemos a eso que la forma en que el ADN se pliega en el núcleo celular varía no sólo con el tiempo –las consecuencias de esto las conocemos bien al notar que envejecemos– sino entre los distintos tipos de célula de un mismo organismo: el ADN en el núcleo celular de nuestras neuronas se organiza de forma distinta que el de nuestras células musculares o el de los huesos.

Por toda esta complejidad, que no es pueril, ya que la forma en que el ADN se organiza tridimensionalmente en el núcleo celular determinará qué

proteínas se expresan y por tanto el funcionamiento de la célula y su destino final, comprender la estructura del ADN en el núcleo de los seres vivos es más que relevante para la ciencia y la medicina. Por eso, cuando se anunció la llegada a nuestro país de Pablo Dans, uruguayo radicado en Barcelona, primer latinoamericano en integrar el consorcio internacional Ascona B-DNA Consortium (que estudia desde hace 15 años las propiedades secuencia dependientes del ADN) que cuenta además con numerosas publicaciones de altísimo impacto en el área, y que daría charlas sobre el “Modelado de ADN desde los electrones hasta los cromosomas” y “Desde la microscopía óptica hasta la resolución casi atómica de genes y cromosomas” en la Facultad de Química y en el Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable, se impuso conversar sobre cómo la ciencia trata de desenredar esta madeja.

## Llenando los espacios

Para Pablo Dans, el problema para entender la estructura del ADN en el núcleo es de escalas. “Si querés estudiar lo que pasa con todo el ADN contenido en un núcleo celular, tenés que lidiar con un ‘objeto’ que mide casi dos metros, pero por el contrario, si estuvieras interesado en el proceso de dimerización de un par de timinas que se da con la radiación UV, una de las causas de los melanomas, necesitás estudiar las bases del ADN e ir a escalas que están en los 10-10 metros [es decir, 0,000000001 metros]. Es una diferencia de diez órdenes de magnitud” explica. “Peor es el panorama en la escala temporal. Si querés estudiar procesos de envejecimiento, se necesita estudiar el ADN durante meses o años para ver cómo el contenido genético se degrada. Pero si querés estudiar el ciclo celular (que termina con la división de una célula), estás hablando de minutos u horas. Y si querés estudiar fenómenos de transporte de carga, fundamentales en los procesos de oxidación del ADN, eso ocurre en la escala de los femtosegundos”.



La sola idea del femtosegundo desafía los límites de nuestra percepción. No hay nada en nuestra experiencia vital que nos ayude a imaginar ese lapso de tiempo: una milésima de billonésima de segundo. El número es tan pequeño y engorroso (0,00000000000001 segundos) que se usa la notación  $10^{-15}$  segundos. “Son procesos que se dan en la misma molécula de ADN simultáneamente y que tienen diferencias de 25 órdenes de magnitud”, resume Dans, que luego explica la importancia de lo que hace junto con sus colegas en el BIST (Barcelona Institute of Science and Technology): “Lo que pasa con el desarrollo científico actual es que no hay ningún experimento ni ninguna técnica experimental que sea capaz de abarcar todos esos órdenes de magnitud, ni espaciales ni temporales. Lo mismo pasa con los modelos que podemos hacer desde la biofísica computacional. Se puede modelar un fragmento pequeño de ADN con resolución atómica usando métodos cuánticos, una doble-hebra de una veintena de ‘escalones’ con métodos clásicos de modelado molecular, existen también modelos llamados de grano grueso que permiten abarcar la mesoescala, pero hay muy poca integración entre las técnicas experimentales y las técnicas teóricas como para ir uniendo escalas y tender los puentes desde lo molecular hasta lo macroscópico, y eso es justamente lo que venimos haciendo”.

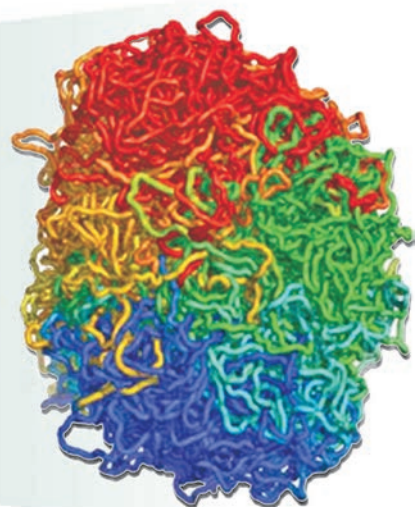
Dans cuenta que desde hace dos años están con el proyecto GenStorm, que se describe como una “aproximación integrada para visualizar y

*“La idea es ver cómo bajar de un objeto macroscópico, que se puede ver a simple vista, como algunos núcleos, hasta obtener información atómica, en una especie de continuo que permita tener una imagen de cada uno de los elementos en su propia escala espacial y temporal con una aproximación integrada”.*

*“Ya tenemos dos modelos que permiten integrar seis o siete técnicas experimentales diferentes y abarcar diversos rangos de escala temporal y espacial”.*

Pablo Dans

modelar la conformación espacial de los genes al nivel de nanoescala”. El proyecto es una colaboración entre el Instituto de Investigación Biomédica, donde trabaja Dans, y el Centro de Regulación Genómica. “Junto con Marie Victoire Neguembor, una argentina que trabaja en el CRG, ganamos un fondo concursable del BIST para integrar técnicas de microscopía de alta resolución, que hace Marie, con los modelos que hacemos nosotros. Luego se sumó el grupo experimental del Laboratorio Experimental de Bioinformática, que lidera Isabelle Heath, y con ello varias técnicas ómicas que brindan información sobre los contactos entre cromosomas, o la posición de los nucleosomas a lo largo de la secuencia del ADN”.



Diferentes representaciones del ADN, desde sus electrones hasta núcleos enteros. De izquierda a derecha, y de menor a mayor en la escala espacio-temporal: orbital molecular de mayor energía de cuatro nucleobases, doble hebra en su conformación fisiológica B, doble hebra enrollada a dos nucleosomas, un núcleo humano donde cada color representa un cromosoma.

AUTOR: PABLO DANS

### Del fondo hacia arriba y de la cima hacia abajo

Gracias a esta financiación, Dans y el equipo de GenStorm están modelando cómo la hebra de ADN se ordena y está plegada en el núcleo. “Queremos complementar toda la información que no se sabe, aportando desde la biofísica computacional pero usando todas las fuentes de información experimental que por separado no son capaces de hacer el puente entre escalas tan distintas; las vamos integrando en modelos para unirlos y tener la visión desde lo más chiquito, las nucleobases, hasta lo más grande, el núcleo entero”, detalla Dans lleno de entusiasmo.

“Cuando hablamos de moléculas, estamos hablando de objetos que se rigen por la física y química de los átomos que las componen, y eso es algo que conocemos, sabemos cuáles son las leyes que gobiernan la interacción entre dos moléculas. Que matemáticamente sean interacciones difíciles de resolver es otro problema”, explica. “Sin embargo, cuanto más te vas alejando de los objetos moleculares y te acercás a genes, cromosomas o núcleos, ahí ya no sirven las leyes

de la física y entran en escena las leyes de la biología”, dice, y ahí radica el problema. “Es que las leyes de la biología no son universales; existen algunos principios, pero, de acuerdo a un sinfín de estímulos externos que sufren los sistemas biológicos, esos principios pueden cambiar dentro de un mismo organismo, cambian de un tipo celular a otro; cambian de hecho con el tiempo, mientras mantenemos esta conversación. Ahí estás perdido porque no sabés cuáles son las leyes que tenés que aplicar, qué ecuaciones matemáticas se ponen en el modelo. Porque de eso se trata mi trabajo, de generar modelos físicos alimentados por ecuaciones matemáticas, eso es lo que resuelven las computadoras en los *clusters* que usamos”.

Para resolver estos problemas de integración de leyes físicas y la compleja biología, Dans y los suyos generan varios modelos; unos que se llaman *bottom-up* (en inglés, de abajo hacia arriba) y otros *top-down* (en inglés, de la cima hacia abajo). “El modelo *bottom-up* empieza desde los átomos y llega hasta los genes, el *top-down* parte de la información experimental de cómo están ubicados los cromo-

somas en el núcleo y baja hasta los genes. Entonces llega un momento en que los dos modelos se juntan. En cada uno de los pasos para juntar esos dos modelos, vamos integrando distintas fuentes experimentales que solas no pueden dar una respuesta, pero que juntas, usando el modelado como columna vertebral para unir todos esos experimentos, sí pueden servir”. Así, se llega a generar modelos de cromosomas enteros, en los que si se hace “zoom” se puede escudriñar hasta llegar hasta los átomos que los componen, algo impensable sin la integración de varias fuentes de información, y ciertamente en la frontera de lo que se puede hacer hoy en día.

### Ver para hacer

Las representaciones obtenidas mediante modelos, que incluso permiten sacar animaciones en las que se ve a los genes en acción, son fascinantes. “Si bien las imágenes y películas que uno obtiene con el modelado son muy bonitas, y podría hacerse una instalación artística con algunas representaciones, ya que trabajo mucho el tema gráfico, lo cierto es que eso es un subproducto”, afirma Pablo. “Lo que queremos es ver cómo se da ese plegamiento del ADN en 3D y entender de qué manera eso se correlaciona con la actividad de un gen específico”. Dans se deja arrastrar por el entusiasmo y explica: “Con este tipo de trabajo tenés el plus maravilloso de que podés ver la estructura del ADN dentro del núcleo, y podés manipularlo en tres dimensiones y hasta en 4D (sumando el tiempo) con ciertos programas de visualización”.

Cuando le pregunto sobre esa capacidad de “manipular” la realidad de forma digital, Pablo viaja hacia su pasado: “Hay una influencia muy grande del ciberpunk de mi adolescencia, de Max Headroom, o cosas más recientes, como la película *Matrix*, en mi decisión por abocarme a la biofísica computacional. Lo que tiene de bueno hacer simulaciones

es que uno puede determinar las condiciones. Podés alterar valores como la inercia de los objetos, y entonces todo lo que difunde en el núcleo se va a mover más despacio, lo que nos permite observar cosas que de repente se dan muy rápido. O podemos hacer desaparecer un grupo químico fundamental para una interacción dada y ver qué pasa. Podemos jugar con la realidad, lo mismo que pasaba en la sala de entrenamiento de *Matrix*, hacer cosas que no son reales pero que permiten dar un marco conceptual y probar cosas sin tener el experimento directo. Esa es la magia del modelado y las simulaciones” dice Dans.

De hecho las simulaciones, cuenta el investigador, han hecho que los grandes laboratorios y empresas farmacológicas suplantaran una parte importante de sus laboratorios experimentales por laboratorios teóricos. “Luego de las simulaciones, en lugar de probar experimentalmente 10.000 drogas, prueban las 100 que el modelado indica que son aptas o que tienen probabilidad de lograr el efecto deseado. Es un área que se llama diseño de drogas asistido por computadoras”.

Cuando Pablo Dans hizo las declaraciones para esta nota, a mediados de 2018, estaba radicado en Barcelona y venía a nuestro país a dar charlas y contactarse con amigos y colegas. Hoy está armando las valijas para volver a Uruguay y volver a formar parte de la Universidad de la República. Mantendrá su contacto con los institutos de Barcelona, seguirá trabajando en los proyectos de modelado y abrirá la cancha para que nuevas investigadoras e investigadores uruguayos ingresen al mundo de la biofísica computacional y, quién sabe, también aporten su granito de arena para comprender aquello que aún no sabemos sobre una de las biomoléculas –junto al ARN, que también está modelando– más importantes para la vida tal como la conocemos. ■

**PABLO ZIEGLER TRÍO**

WALTHER CASTRO  
BANDONEÓN

HORACIO "MONO" HURTADO  
CONTRABAJO

1 MARZO 21hs.

**Auditorio**  
Nacional del Sodre Dra. Adela Pala

BUQUEBUS | m.a.l.f. | FEMIO | tickantel | SODRE

**2x1**  
+ info y condiciones en COMUNIDAD.UY

COMUNIDAD la diaria  
lo que hacemos una