

## Desentrañando los secretos de autoensamblado en las máquinas de la vida: plegamiento de proteínas y Nobel de Química 2024

*Unraveling the Secrets of Self-Assembly in the Machines of Life: Protein Folding and the 2024 Nobel Prize in Chemistry*

Rogelio Rodríguez-Sotres<sup>1</sup> y Rodrigo Aguayo-Ortíz<sup>1</sup>

### Resumen

En 2024, el premio Nobel de Química fue concedido a Demis Hassabis, John M. Jumper y David Baker por sus aportes a la predicción computacional del plegamiento y al diseño de proteínas. Sus desarrollos han contribuido a estudiar de modo más rápido y eficaz la función de estas moléculas biológicas que hacen el trabajo duro en los seres vivos. Formadas por 20 diferentes aminoácidos combinados en secuencias variables, cada proteína se pliega de una o más formas, según su secuencia, lo que determina su función en la célula. Aunque la secuencia de los aminoácidos codifica la forma final, el código no ha sido descifrado del todo y determinar la forma requiere de técnicas experimentales, laboriosas, caras y falibles. La genómica ha revelado más de 200 millones de secuencias naturales de aminoácidos, pero la Biología estructural ha resuelto apenas unas 220 mil estructuras. Hoy, la brecha se ha reducido, gracias al desarrollo de poderosas herramientas de Inteligencia Artificial (IA) por parte de los investigadores galardonados. Estos nuevos desarrollos han traído beneficios en el avance de la Medicina, la Farmacología, la Biotecnología y otras disciplinas. En México y el resto de Latinoamérica hay investigadores activos en el campo y el futuro es promisorio.

**Palabras clave:** Premio Nobel, bioquímica, interdisciplinaridad, plegamiento de proteínas, inteligencia artificial, proteínas artificiales, química computacional.

### Abstract

In 2024, the Nobel Prize in Chemistry was awarded to Demis Hassabis, John M. Jumper, and David Baker for their contributions to computational protein folding prediction and design. Their advancements have enabled faster and more efficient study of the functions of these biological molecules, which perform the heavy lifting in living organisms. Composed of 20 different amino acids arranged in variable sequences, each protein folds into one or more structures based on its sequence, which determines its cellular function. Although the amino acid sequence encodes the final shape, the code has not been fully deciphered, and determining the structure requires experimental techniques that are labor-intensive, expensive, and not infallible. Genomics has revealed over 200 million natural amino acid sequences, yet Structural Biology has resolved only about 220,000 structures. Today, the gap has narrowed, thanks to the development of powerful Artificial Intelligence (AI) tools by the laureates. These breakthroughs have brought benefits to the advancement of Medicine, Pharmacology, Biotechnology, and other fields. In Mexico and the rest of Latin America, there are active researchers in the field, and the future looks promising.

**Keywords :** Nobel Prize, biochemistry, interdisciplinarity, protein folding, artificial intelligence, artificial proteins, computational chemistry.

### CÓMO CITAR:

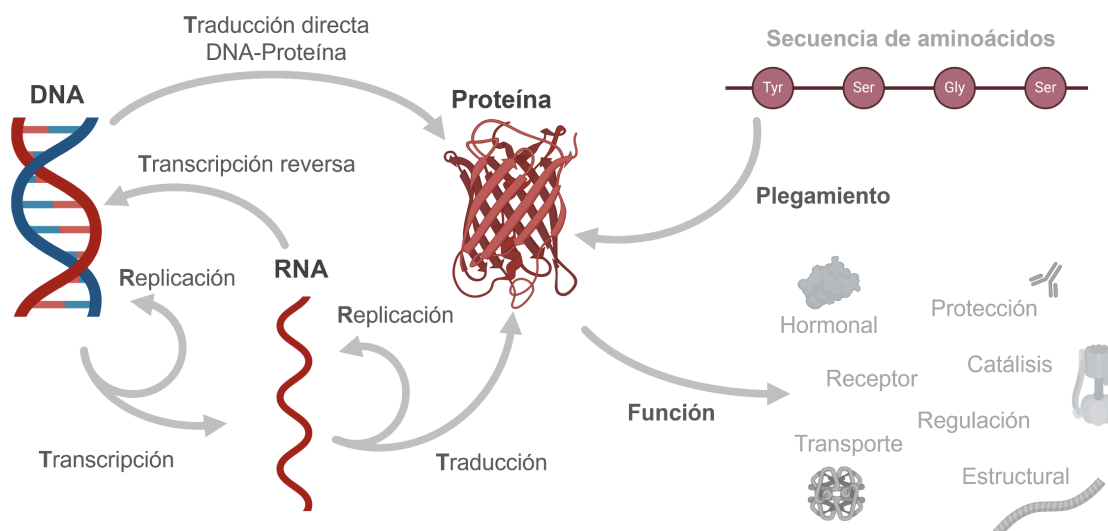
Rodríguez-Sotres, R., y Aguayo-Ortíz, R. (2025, enero-marzo). Desentrañando los secretos de autoensamblado en las máquinas de la vida: plegamiento de proteínas y Nobel de Química 2024. *Educación Química*, 36(1). <https://doi.org/10.22201/fq.18708404e.2025.1.89902>

<sup>1</sup> Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, México.

## Las proteínas

En las células, el ácido desoxirribonucleico (DNA) almacena información hereditaria que permite transmitir características a la descendencia y contiene, entre otros datos, las secuencias codificadas de aminoácidos necesarias para producir proteínas (Rodríguez-Sotres, 2005). Por su parte, las proteínas actúan como las máquinas celulares encargadas de organizar y copiar al DNA y al ácido ribonucleico (RNA), degradar nutrientes para producir energía, sintetizar azúcares, lípidos, aminoácidos y casi todos los componentes de las células, transportan componentes de un sitio a otro, permiten el movimiento, detectan estímulos de luz, sonido y contacto con vecinos amigables u hostiles, y cumplen muchas otras funciones vitales (Figura 1). Dicho de otro modo, sin proteínas, no habría vida en la Tierra.

**FIGURA 1.** El Dogma Central de la Biología Molecular. La información heredable se guarda en el DNA de las células. Mediante el proceso llamado transcripción fragmentos de información son copiados en RNA. La información en los RNA llamados mensajeros permite la traducción o síntesis de proteínas. Las proteínas son las dispositivos moleculares celulares encargados de casi todo lo demás.



Para poder hacer su trabajo, las proteínas deben adoptar una o más formas espaciales (arreglos tridimensionales) que llamamos plegamientos. Algunas proteínas se pliegan en una o pocas formas específicas, y se denominan estructuradas, mientras que otras adoptan múltiples formas, siendo estas últimas conocidas como intrínsecamente desestructuradas o desordenadas. La información para que una proteína se pliegue y adopte una forma espacial está en su secuencia de aminoácidos, según lo demostró Christian B. Anfinsen, quien recibió el premio Nobel de Química en 1972 (Anfinsen, 1973). Sin embargo, la relación es demasiado compleja debido a que los 20 diferentes aminoácidos pueden combinarse de muchas maneras, generando un número abrumador de secuencias posibles, muchas veces mayor al número de estrellas en el universo y que resulta imposible de explorar en su totalidad, al grado de que la naturaleza tampoco ha tenido oportunidad de hacerlo (Dill, 1999).

Al plegarse de una cierta manera, una proteína expone una superficie sinuosa que se complementa de manera específica con la de otras moléculas, grandes o pequeñas, que llamamos sus *ligandos*. Gracias a dicho reconocimiento entre moléculas la proteína encuentra su ubicación apropiada dentro de una célula y actúa de manera puntual sobre los *ligandos* que son de su competencia, sin afectar a los que no son reconocidos por

esta. De este modo, aunque la célula contiene millones de sustancias distintas, el hecho de que cada proteína interactúe solo con las moléculas adecuadas evita que la célula se desorganice, enferme o muera (Hartl y Hayer-Hartl, 2009), es decir: ¡Los plegamientos de una proteína son parte esencial de la función celular!

### ¿Cómo es que la secuencia de aminoácidos determina la forma?

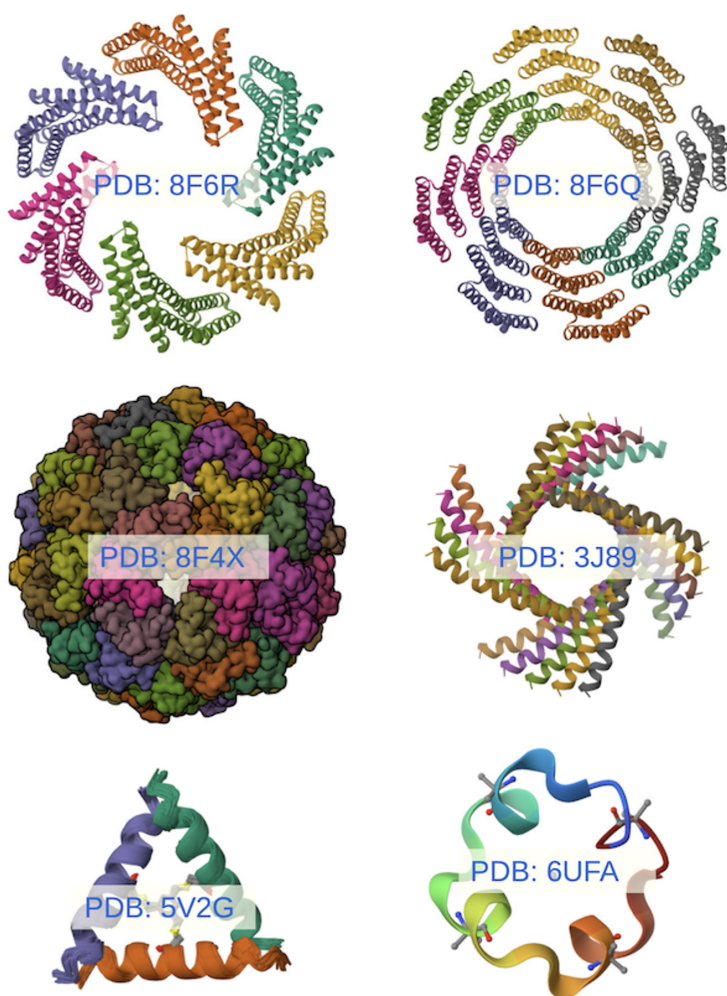
Esa es justo la pregunta que nos encantaría contestar y que se conoce como el *problema del plegamiento*. Pero el problema es demasiado complejo y muchos detalles importantes parecen estar en el trayecto que la molécula sigue para plegarse, algo que conocemos como *camino de plegamiento*. Así, para conocer la forma de una proteína al detalle atómico se utilizan tres técnicas principales: Cristalografía de rayos X, Resonancia Magnética Nuclear y Criomicroscopía electrónica. Cada una con sus particularidades y limitaciones, pero tienen en común emplear equipos muy caros y requerir mucha cantidad de la proteína bien pura. En las tres técnicas, el trabajo es arduo, tardado y costoso. Además, las tres toman datos en tiempos largos, mientras que las proteínas se pliegan en fracciones de segundo. Esto significa que la forma que resolvemos es como una fotografía que da muy poca información del movimiento de la molécula. Aunque disponemos de numerosas “imágenes” tridimensionales de proteínas ya plegadas, sabemos poco sobre como alcanzaron esa forma (Mittag et al., 2010).

Así se explica la gran disparidad entre el número de proteínas cuya secuencia de aminoácidos se conoce y aquellas para las que también se conoce la estructura. En el caso de las proteínas del ser humano, en 2021, se contaba con información estructural para aproximadamente el 17% de ellas. Este conocimiento se podía extender hasta 40%, al considerar las proteínas de organismos estrechamente relacionados y con funciones equivalentes en nuestro organismo (Porta-Pardo et al., 2022).

### Los Concursos Critical Assessment of protein Structure Prediction (CASP)

Dado que los métodos de determinación de estructuras son lentos, cuando se resuelve una nueva estructura, los datos se depositan en el portal de la base de datos *Protein Data Bank* (PDB) para ser revisados, mucho antes de ser publicados. En esa ventana de tiempo, los investigadores plantearon un desafío: “predecir la estructura de esas proteínas a partir de la secuencia”. Esto llevó a la creación del concurso internacional *Critical Assessment of Structure Prediction* (CASP), el cual busca evaluar a las estrategias de predicción de estructuras de proteínas e identificar a las más acertadas. El primer concurso CASP tuvo lugar en 1994 y, desde entonces, ha tenido lugar cada dos años. En cada edición, se han dado progresos graduales, pero los porcentajes de éxito en la predicción eran bajos y, hasta antes del CASP13 (luego de 28 años), estos rondaban el 31% (AlQuraishi, 2019).

A lo largo de esos concursos destacó el grupo de David Baker con una herramienta computacional llamada Rosetta. Este programa en realidad fue concebido para resolver el problema inverso, es decir: “si deseo obtener una proteína que tiene una cierta forma—¿qué secuencia de aminoácidos le corresponde?” (Kuhlman et al., 2003). La herramienta fue mejorando y, con ella, David Baker ha sido capaz de producir una asombrosa cantidad de proteínas artificiales con formas novedosas que tienen aplicaciones biotecnológicas posibles (Figura 2) (DiMaio et al., 2011).



**FIGURA 2.** Esquema de la estructura de algunas proteínas artificiales diseñadas por el grupo de David Baker usando la herramienta Rosetta en sus diferentes versiones. Para más detalles consulte los códigos indicados en cada imagen en el portal [Protein Data Bank](https://www.rcsb.org/).

La herramienta de David Baker también tiene una aplicación sorprendente en el campo de la predicción de estructuras. Una proteína cuya estructura está en el PDB no requiere una predicción, ya conocemos su forma, pero ¿Cómo sabemos si cualquier predicción representa la estructura natural cuando no se ha resuelto su estructura?—Bueno, justo podemos usar la predicción y pedirle a Rosetta que nos diga cuáles secuencias de aminoácidos adoptarían esa forma—¿La secuencia de aminoácidos para la que predije esa forma debería aparecer en la lista de posibilidades que Rosetta nos da! Sí aparece, todo está bien, si no aparece, la predicción no es confiable. Esta estrategia se puede hacer cuantitativa con un poco de matemáticas y estadística (Martínez-Castilla y Rodríguez-Sotres, 2010).

Al CASP13 asistió un nuevo grupo financiado por una compañía denominada *DeepMind™* y cofundada por Demis Hassabis en 2010, que fue adquirida por *Google Inc.* en 2014. Este grupo era un tanto ajeno al campo de las proteínas, pues su experiencia estaba en la programación de herramientas de Inteligencia Artificial (IA) para jugar videojuegos y juegos de mesa. Su éxito más sonado era el programa *AlphaZero™* que pudo derrotar a su predecesor *AlphaGo* en un juego llamado *Go* y aprendió a jugar Ajedrez por sí mismo (Schrittwieser et al., 2020; Silver et al., 2018). Aunque solo compitieron en la categoría más difícil de las que incluye el desafío CASP, su herramienta

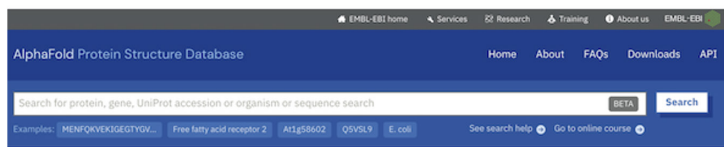
*AlphaFold* superó a todos los equipos establecidos en esa categoría (AlQuraishi, 2019). Dos años más tarde, en el CASP14, este grupo incluyó la participación de John W. Jumper, quien se había incorporado a *DeepMind* y tenía bastante experiencia analizando información de proteínas en la computadora. En CASP14, *AlphaFold 2.0* (AF2) rompió varios récords obteniendo 244 puntos, muy por encima de los 90.4 del segundo lugar. Su mejor predicción alcanzó una calidad de 92.8, la más alta registrada en la historia del concurso (Jumper et al., 2021a). El segundo lugar fue justamente el grupo de David Baker con su herramienta mejorada RoseTTAFold, la cual ya añadía herramientas de IA a su estrategia original (Baek et al., 2021).

### La herramienta AlphaFold 2.0

AF2 es una herramienta basada en IA, entrenada con dos piezas de información fundamentales. Por un lado, se entrenó con las estructuras conocidas de las proteínas que han sido depositadas en la base de datos PDB. Por otro lado, se capacitó para comparar la secuencia de aminoácidos cuyo plegamiento se desea predecir con todas las secuencias



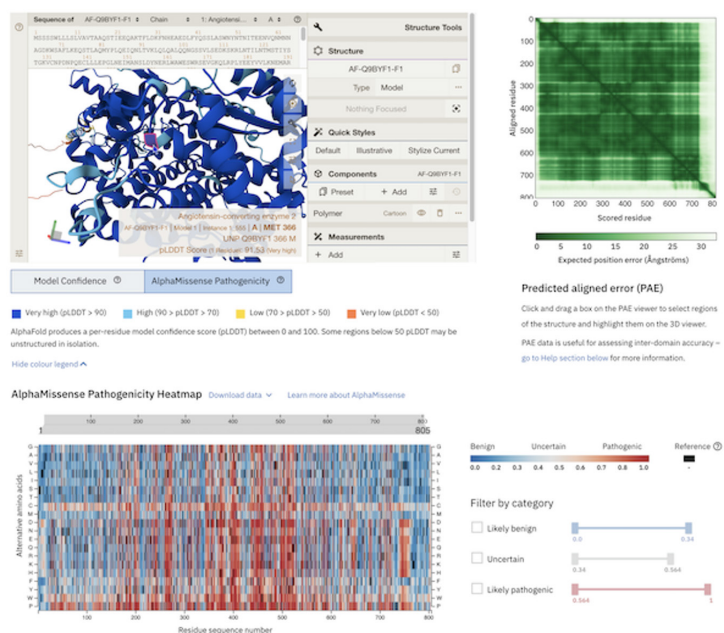
de proteínas similares y que deben tener funciones parecidas, para luego extraer la información que llamamos evolutiva. Es decir, el programa analiza cómo las proteínas van cambiando a lo largo de la evolución de las especies y encuentra los sitios en que no hay cambios (sitios conservados), aquellos que cambian mucho (sitios variables) y aquellos en los que un cambio puede ocurrir, siempre que sea compensado por un cambio en otro sitio de la misma secuencia (sitios conectados). De esa manera, la *Red Neural Profunda* (la inteligencia dentro del programa) determina cuáles aminoácidos deben estar cerca uno de otro al doblarse la proteína para tomar su forma funcional (llamada plegamiento nativo). A partir de esa información, empaqueta los aminoácidos en el espacio siguiendo las reglas que aprendió de las estructuras conocidas al “estudiar” el PDB (Jumper et al., 2021b). Suena complicado y lo es, debido a la gran cantidad de información y a los muchos detalles involucrados. Sin embargo, las computadoras son capaces de procesar grandes volúmenes de datos de manera rápida y precisa.



<https://alphafold.ebi.ac.uk/entry/Q9BYF1>

### Angiotensin-converting enzyme 2

AF-Q9BYF1-F1-v4



de proteínas similares y que deben tener funciones parecidas, para luego extraer la información que llamamos evolutiva. Es decir, el programa analiza cómo las proteínas van cambiando a lo largo de la evolución de las especies y encuentra los sitios en que no hay cambios (sitios conservados), aquellos que cambian mucho (sitios variables) y aquellos en los que un cambio puede ocurrir, siempre que sea compensado por un cambio en otro sitio de la misma secuencia (sitios conectados). De esa manera, la *Red Neural Profunda* (la inteligencia dentro del programa) determina cuáles aminoácidos deben estar cerca uno de otro al doblarse la proteína para tomar su forma funcional (llamada plegamiento nativo). A partir de esa información, empaqueta los aminoácidos en el espacio siguiendo las reglas que aprendió de las estructuras conocidas al “estudiar” el PDB (Jumper et al., 2021b). Suena complicado y lo es, debido a la gran cantidad de información y a los muchos detalles involucrados. Sin embargo, las computadoras son capaces de procesar grandes volúmenes de datos de manera rápida y precisa.

### Beneficios para la humanidad

Tras su inusitado éxito en el concurso CASP14, *DeepMind* se dio a la tarea de utilizar esta herramienta para predecir la estructura del proteoma humano completo, lo que abarca todas las proteínas identificadas en el genoma humano (Tunyasuvunakool et al., 2021). Posteriormente, predijeron todas las estructuras en la base de datos de UniRef100, que contiene cientos de millones de secuencias de

aminoácidos derivados de los genomas de centenas de organismos diferentes cuyos genomas han sido secuenciados (Varadi et al., 2022; Varadi et al., 2023). Desde luego, aquí se incluyen animales como el humano, el ratón, el chimpancé, el cerdo, el elefante, por citar algunos; plantas como el maíz, sorgo, caña de azúcar, trigo, cebada, tomate, papa y muchas más; una gran variedad de hongos, así como muchísimas bacterias y un gran número de virus. Como ejemplo, la figura 3 muestra el portal correspondiente a la predicción para la proteína humana enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), que es la puerta de entrada para el virus causante de la enfermedad de COVID19 (SARS-CoV2). La contribución desinteresada a la humanidad es de destacarse, puesto que el financiamiento viene de una compañía comercial. Por otro lado, AF2 y RoseTTAFold son también programas liberados para el uso académico y de investigación (Mirdita et al., 2022).

En México y América Latina, varios grupos de investigación han venido empleado estas herramientas desde sus inicios y en esta área la UNAM ha tenido una participación destacada. Los estudios incluyen proteínas artificiales (Romero-Romero et al., 2021; León-González et al., 2022), proteínas relacionadas con padecimientos neurodegenerativos (Guzman-Ocampo et al., 2023), diseño de nuevos fármacos (Padilla-Mayne et al., 2024),

**FIGURA 3.** Predicción por AlphaFold de la estructura de la enzima convertidora de Angiotensina 2 humana (la puerta de entrada del SARS-CoV-2, causante del COVID-19) disponible en el recurso web [alphafold.ebi.ac.uk](https://alphafold.ebi.ac.uk) con el código [A0A712V5W5](https://alphafold.ebi.ac.uk/entry/Q9BYF1). En la parte inferior se muestra la información generada por otra IA relacionada llamada *AlphaMissense* que clasifica las mutaciones del gen que podrían causar enfermedad en el ser humano al afectar el plegamiento y/o la función de la proteína.

rediseño de enzimas para biorremediación (Aguirre-Sampieri et al., 2024) y creación de biosensores proteicos (González-Andrade et al., 2013), por mencionar algunos.

La investigación se está moviendo rápidamente para incorporar nuevas potencialidades a la herramienta de predicción de estructura de proteínas (Ozden et al., 2023). *DeepMind* puso también a disposición de la comunidad académica una herramienta más desarrollada, capaz de predecir ya no solo la forma de una proteína aislada, sino la manera en que se asocia con sus *ligandos*, nombrada AlphaFold3 (Abramson et al., 2024). Esta herramienta promete ser muy poderosa, pero la comunidad aún está aprendiendo a explotarla y no conocemos suficientemente sus limitaciones. En este caso, es posible que la herramienta no sea completamente gratuita, ya que al predecir la interacción de proteínas con moléculas pequeñas se puede aplicar al diseño de fármacos y las grandes empresas farmacéuticas estarán dispuestas a pagar millones de dólares para conocer la función de fármacos de modo confiable y preciso. Esperemos que los académicos podamos usarla por un precio más modesto. Por su parte, el grupo de David Baker ha anunciado la versión *All-Atom* de su herramienta *RoseTTaFold* (Krishna et al., 2024), la cual también puede predecir la interacción de proteínas con moléculas pequeñas, permitiendo diseñar proteínas artificiales para reconocer moléculas específicas. Sin duda una herramienta con gran poder en desarrollos de nuevas aplicaciones biomédicas biotecnológicas.

## Conclusión

El importante y amplio impacto de las contribuciones de Demis Hassabis, John M. Jumper y David Baker al estudio de las sorprendentes y sofisticadas máquinas moleculares de la vida que llamamos proteínas justifica, sin duda, el otorgamiento del Premio Nobel de Química a estos tres investigadores.

Vale la pena destacar que no existe una receta para ser galardonado con el premio Nobel, David Baker cuenta con más de 30 años de liderazgo científico de muy alto nivel, más de 500 publicaciones y un índice h de 146, que refleja el impacto significativo de su extenso trabajo en la comunidad académica y científica. En cambio, John M. Jumper tiene menos de 3 años como investigador independiente, 19 publicaciones y un índice h de 9, pero si bien reciente, su contribución ha sido muy significativa.

Una importante lección para los jóvenes es que no existe una manera de forzar a que la ciencia avance en la dirección que se nos antoje, los avances se logran paso a paso y los hitos más significativos suceden en áreas muy diversas. Todavía no hay una herramienta de IA ni de otro tipo capaz de predecir cuál será el siguiente gran descubrimiento de la humanidad.

## Referencias

- Abramson, J., Adler, J., Dunger, J., Evans, R., Green, T., Pritzel, A., Ronneberger, O., Willmore, L., Ballard, A. J., Bambrick, J., Bodenstein, S. W., Evans, D. A., Hung, C., O'Neill, M., Reiman, D., Tunyasuvunakool, K., Wu, Z., Žemgulytė, A., Arvaniti, E., . . . Jumper, J. M. (2024). Accurate structure prediction of biomolecular interactions with AlphaFold 3. *Nature*, 630(8016), 493-500. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07487-w>
- Aguirre-Sampieri, S., Casañal, A., Emsley, P., y Garza-Ramos, G. (2024). Cryo-EM structure of bacterial nitrilase reveals insight into oligomerization, substrate recognition, and catalysis. *Journal of Structural Biology*, 216(2), 108093. <https://doi.org/10.1016/j.jsb.2024.108093>

- AlQuraishi, M. (2019). AlphaFold at CASP13. *Bioinformatics*, 35(22), 4862–4865. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btz422>
- Anfinsen, C. B. (1973). Principles that govern the folding of protein chains. *Science*, 181(96), 223–230. <https://doi.org/10.1110/ps.8.6.1166>
- Baek, M., DiMaio, F., Anishchenko, I., Dauparas, J., Ovchinnikov, S., Lee, G. R., Wang, J., Cong, Q., Kinch, L. N., Schaeffer, R. D., Millán, C., Park, H., Adams, C., Glassman, C. R., DeGiovanni, A., Pereira, J. H., Rodrigues, A. V., Van Dijk, A. A., Ebrecht, A. C., . . . Baker, D. (2021). Accurate prediction of protein structures and interactions using a three-track neural network. *Science*, 373(6557), 871-876. <https://doi.org/10.1126/science.abj8754>
- Dill, K. A. (1999). Polymer principles and protein folding. *Protein Science*, 8(6), 1166–1180. <http://dx.doi.org/10.1110/ps.8.6.1166>
- DiMaio, F., Leaver-Fay, A., Bradley, P., Baker, D., y André, I. (2011). Modeling symmetric macromolecular structures in Rosetta3. *PLoS One*, 6(6), e20450. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020450>
- González-Andrade, M., Mata, R., Madariaga-Mazón, A., Rodríguez-Sotres, R., del Pozo-Yauner, L., y Sosa-Peinado, A. (2013). Importance of the interaction protein–protein of the CaM–PDE1A and CaM–MLCK complexes in the development of new anti-CaM drugs. *Journal of Molecular Recognition*, 26(4), 165–174. <http://dx.doi.org/10.1002/jmr.2261>
- Guzmán-Ocampo, D. C., Aguayo-Ortiz, R., Velasco-Bolom, J.-L., Gupta, P. L., Roitberg, A. E., y Dominguez, L. (2023). Elucidating the protonation state of the  $\gamma$ -Secretase catalytic dyad. *ACS Chemical Neuroscience*, 14(2), 261–269. <https://doi.org/10.1021/acscemneuro.2c00563>
- Hartl, F. U., y Hayer-Hartl, M. (2009). Converging concepts of protein folding in vitro and in vivo. *Nature Structural & Molecular Biology*, 16(6), 574–581. <https://doi.org/10.1038/nsmb.1591>
- Jumper, J., Evans, R., Pritzel, A., Green, T., Figurnov, M., Ronneberger, O., Tunyasuvunakool, K., Bates, R., Žídek, A., Potapenko, A., Bridgland, A., Meyer, C., Kohl, S. A. A., Ballard, A. J., Cowie, A., Romera-Paredes, B., Nikolov, S., Jain, R., Adler, J., . . . Hassabis, D. (2021). Applying and improving AlphaFold at CASP14. *Proteins Structure Function And Bioinformatics*, 89(12), 1711-1721. <https://doi.org/10.1002/prot.26257>
- Jumper, J., Evans, R., Pritzel, A., Green, T., Figurnov, M., Ronneberger, O., Tunyasuvunakool, K., Bates, R., Žídek, A., Potapenko, A., Bridgland, A., Meyer, C., Kohl, S. A. A., Ballard, A. J., Cowie, A., Romera-Paredes, B., Nikolov, S., Jain, R., Adler, J., . . . Hassabis, D. (2021). Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold. *Nature*, 596(7873), 583–589. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03819-2>
- Krishna, R., Wang, J., Ahern, W., Sturmfels, P., Venkatesh, P., Kalvet, I., Lee, G. R., Morey-Burrows, F. S., Anishchenko, I., Humphreys, I. R., McHugh, R., Vafeados, D., Li, X., Sutherland, G. A., Hitchcock, A., Hunter, C. N., Kang, A., Brackenbrough, E., Bera, A. K., . . . Baker, D. (2024). Generalized biomolecular modeling and design with RoseTTAFold All-Atom. *Science*, 384(6693). <https://doi.org/10.1126/science.adl2528>

- Kuhlman, B., Dantas, G., Ireton, G. C., Varani, G., Stoddard, B. L., y Baker, D. (2003). Design of a novel globular protein fold with atomic-level accuracy. *Science*, 302(5649), 1364–1368. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1089427>
- León-González, J. A., Flatet, P., Juárez-Ramírez, M. S., y Farías-Rico, J. A. (2022). Folding and evolution of a repeat protein on the ribosome. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 9, 851038. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.851038>
- Martínez-Castilla, L. P., y Rodríguez-Sotres, R. (2010). A score of the ability of a three-dimensional protein model to retrieve its own sequence as a quantitative measure of its quality and appropriateness. *PLoS One*, 5(9), e12483. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0012483>
- Mirdita, M., Schütze, K., Moriwaki, Y., Heo, L., Ovchinnikov, S., y Steinegger, M. (2022). ColabFold: Making protein folding accessible to all. *Nature Methods*, 19(6), 679–682. <https://doi.org/10.1038/s41592-022-01488-1>
- Mittag, T., Kay, L. E., y Forman-Kay, J. D. (2010). Protein dynamics and conformational disorder in molecular recognition. *Journal of Molecular Recognition*, 23(2), 105–116. <https://doi.org/10.1002/jmr.961>
- Ozden, B., Kryshchak, A., y Karaca, E. (2023). The impact of AI-based modeling on the accuracy of protein assembly prediction: Insights from CASP15. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2023.07.10.548341>
- Padilla-Mayne, S., Ovalle-Magallanes, B., Figueroa, M., Linares, E., Bye, R., Rivero-Cruz, I., González-Andrade, M., Aguayo-Ortiz, R., y Mata, R. (2024). Chemical analysis and antidiabetic potential of a decoction from *Stevia serrataroots*. *Journal of Natural Products*, 87(3), 501–513. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.3c00711>
- Porta-Pardo, E., Ruiz-Serra, V., Valentini, S., y Valencia, A. (2022). The structural coverage of the human proteome before and after AlphaFold. *PLoS Computational Biology*, 18(1), e1009818. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1009818>
- Rodríguez-Sotres, R. (2005). El descubrimiento de la ubiquitina y de su papel en la degradación de proteínas intracelulares. *Educación Química*, 16(1), 56–62.
- Romero-Romero, S., Costas, M., Silva Manzano, D.-A., Kordes, S., Rojas-Ortega, E., Tapia, C., Guerra, Y., Shanmugaratnam, S., Rodríguez-Romero, A., Baker, D., Höcker, B., y Fernández-Velasco, D. A. (2021). The stability landscape of de novo TIM barrels explored by a modular design approach. *Journal of Molecular Biology*, 433(18), 167153. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2021.167153>
- Schrittwieser, J., Antonoglou, I., Hubert, T., Simonyan, K., Sifre, L., Schmitt, S., Guez, A., Lockhart, E., Hassabis, D., Graepel, T., Lillicrap, T., y Silver, D. (2020). Mastering Atari, Go, chess and shogi by planning with a learned model. *Nature*, 588(7839), 604–609. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-03051-4>
- Silver, D., Hubert, T., Schrittwieser, J., Antonoglou, I., Lai, M., Guez, A., Lanctot, M., Sifre, L., Kumaran, D., Graepel, T., Lillicrap, T., Simonyan, K., y Hassabis, D. (2018). A general



reinforcement learning algorithm that masters chess, shogi, and Go through self-play. *Science*, 362(6419), 1140-1144. <https://doi.org/10.1126/science.aar6404>

Tunyasuvunakool, K., Adler, J., Wu, Z., Green, T., Zielinski, M., Žídek, A., Bridgland, A., Cowie, A., Meyer, C., Laydon, A., Velankar, S., Kleywegt, G. J., Bateman, A., Evans, R., Pritzel, A., Figurnov, M., Ronneberger, O., Bates, R., Kohl, S. A. A., ... y Hassabis, D. (2021). Highly accurate protein structure prediction for the human proteome. *Nature*, 596(7873), 590-596. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03828-1>

Varadi, M., Anyango, S., Deshpande, M., Nair, S., Natassia, C., Yordanova, G., Yuan, D., Stroe, O., Wood, G., Laydon, A., Žídek, A., Green, T., Tunyasuvunakool, K., Petersen, S., Jumper, J., Clancy, E., Green, R., Vora, A., Lutfi, M., ... y Velankar, S. (2022). AlphaFold protein structure database: Massively expanding the structural coverage of protein-sequence space with high-accuracy models. *Nucleic Acids Research*, 50(D1), D439-D444. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab1061>

Varadi, M., Bertoni, D., Magana, P., Paramval, U., Pidruchna, I., Radhakrishnan, M., Tsenkov, M., Nair, S., Mirdita, M., Yeo, J., Kovalevskiy, O., Tunyasuvunakool, K., Laydon, A., Žídek, A., Tomlinson, H., Hariharan, D., Abrahamson, J., Green, T., Jumper, J., ... y Velankar, S. (2023). AlphaFold protein structure database in 2024: Providing structure coverage for over 214 million protein sequences. *Nucleic Acids Research*, 52(D1), D368-D375. <https://doi.org/10.1093/nar/gkad1011>