

## 12

Violeta Gallego<sup>1</sup>, Andrea Jurado<sup>2</sup> y Carmen Palomino<sup>3</sup><sup>1</sup>Universidad de Lund, <sup>2</sup>Instituto de Productos Lácteos de Asturias, <sup>3</sup>Instituto de Salud Tropical de la Universidad de Navarra  
Grupo de Jóvenes Investigadores de la SEM  
violetagallego6@gmail.com, andrea98jurado@yahoo.es, cpalominoca@unav.es

# Micro Joven

## Avida, el caldo de cultivo digital

*Como si de una metáfora se tratase, en AVIDA programas informáticos autorreplicantes compuestos por un genoma capaz de mutar y generar nuevas variantes coevolucionan al igual que lo harían los fagos con sus hospedadores bacterianos. En este número entrevistamos a dos de los artífices de esta plataforma digital.*



**Francisco Javier Borrallo** se licenció en Biología por la Universidad de Sevilla, y siguiendo su interés por la bioinformática y la biología computacional, cursó el Máster Interuniversitario entre la UNIA y la Universidad de Sevilla en Análisis de Datos Ómicos y Biología de Sistemas. Allí conoció a Miguel junto al que se adentró en el tema de Vida Artificial y organismos digitales, para finalmente embarcarse en el doctorado.



**Miguel Ángel Fortuna** es un ecólogo evolutivo computacional que realiza ciencia interdisciplinar centrada en el estudio de las redes coevolutivas entre especies interactuantes. Después de varios años de estancias postdoctorales en Princeton (EE. UU.) y Zúrich (Suiza), actualmente es Científico Titular del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y lidera el grupo de Biología Computacional de la Estación Biológica de Doñana (EBD), en Sevilla.

**Para empezar, hablando sobre vuestra vocación ¿por qué decidisteis lanzaros al mundo de la ciencia? ¿Qué os impulsó a elegir el campo de la biología? ¿Tenéis algún referente que os haya inspirado?**

En mi caso (Miguel Ángel), desde muy joven me interesé por observar a los animales que buscaba, al salir de clase, por los alrededores de mi pueblo. Esta curiosidad fue en aumento a medida que me adentraba en la historia natural (más descriptiva), y se consolidó convirtiéndose en vocación tras leer publicaciones científicas que abordaban los procesos ecológicos y evolutivos que organizan la biodiversidad. De esa primera etapa naturalista la mayor influencia la recibí, como tantos otros, de Félix Rodríguez de la Fuente. Y de la etapa científica tuve siempre muy presente a Stephen Jay Gould.

**Perteneceís a los laboratorios de la Estación Biológica de Doñana ¿Cuál fue la razón de centrar vuestra línea de investigación al mundo de los fagos? ¿Estudiáis otros tipos de procesos evolutivos en el que intervengan otras especies u os limitáis al campo de la Micro?**

Después de una larga etapa como

investigador postdoctoral en el extranjero, retorné a la Estación Biológica de Doñana con un contrato Ramón y Cajal para introducir la línea de investigación en Biología Computacional. Durante mi estancia en la Universidad de Princeton conocí y visité el grupo de Evolución Digital liderado por Charles Ofria en la Universidad de Michigan. Este grupo de investigación interdisciplinar, formado por microbiólogos, informáticos, biólogos evolutivos, y filósofos de la ciencia desarrollaron en los años 90 una plataforma computacional para el estudio de la evolución biológica llamada Avida. Me di cuenta al instante del potencial de ese gemelo digital para estudiar no sólo los procesos evolutivos sino también los procesos ecológicos. En aquellos momentos había centrado mi investigación en las redes de interacciones entre especies, como las que tienen lugar entre las plantas y sus polinizadores o entre los depredadores y sus presas. Porque en la naturaleza las especies no viven ni evolucionan aisladas unas de otras, sino que coevolucionan. Es decir, el cambio evolutivo que experimenta una especie induce una respuesta evolutiva recíproca en aquellas especies con las que interacciona. Y entonces decidí abordar aquellas preguntas sobre la coevolución

que difícilmente podríamos explorar en condiciones naturales pero que sí se podrían explorar en la plataforma computacional. Dentro de las numerosas interacciones ecológicas que pueden estudiarse me decanté por la que tiene lugar entre los hospedadores y sus parásitos, en donde una especie se beneficia a expensas de la otra. Y debido al problema actual de la resistencia microbiana y al reciente interés por usar los bacteriófagos como agentes terapéuticos, decidí centrarme en desarrollar un marco computacional análogo al de los fagos y sus hospedadores bacterianos.

**Remontándonos al origen de este proyecto ¿Cómo nació la idea de crear una plataforma como Avida?**

Avida se desarrolló en los años 90 y desde entonces nos ha ayudado a entender muchos procesos evolutivos, como los cambios en la arquitectura del genoma, el efecto de la epistasis o interacciones entre genes sobre la diversificación de las especies, cómo se generan los caracteres funcionales complejos, las ventajas de la plasticidad fenotípica, la robustez de las poblaciones frente a mutaciones, etc. Sin embargo, les faltaba el componente ecológico. Y junto a

Luis Zaman, informático y biólogo evolutivo de la Universidad de Michigan que comenzó a implementar interacciones hospedador-parásito en Avida, comenzamos hace diez años a desarrollar y ampliar las funcionalidades de esta plataforma para poder estudiar la coevolución. Por tanto, Avida permite ya estudiar sistemas biológicos en los que los procesos evolutivos y ecológicos están íntimamente unidos, como en poblaciones microbianas en donde los cambios en las abundancias influyen inmediata y recíprocamente en las tasas de mutación y en el potencial adaptativo.

**¿Qué ventajas presenta la aplicación de estos sistemas en contraposición de estudios experimentales y cómo pensáis que se pueden retroalimentar mutuamente? ¿Creéis que podría llegar a reemplazarlos?**

Avida es una plataforma computacional que complementa los estudios llevados a cabo en condiciones naturales y en el laboratorio de microbiología. El objetivo fundamental del uso de gemelos digitales como éste es el desarrollo y comprobación de hipótesis *in silico* como paso previo a su implementación *in vitro* o *in vivo*. El paso crucial es comprobar si lo que es cierto con organismos digitales en un ordenador (programas informáticos que se autorreplican, mutan y evolucionan en un entorno computacional controlado por el usuario) es también cierto con bacterias y fagos en el laboratorio de microbiología. Y en este punto uno puede ver el vaso medio vacío o medio lleno. Es decir, fijarse únicamente en las diferencias entre organismos digitales y organismos biológicos o quedarse con las características comunes. Para nosotros, el proceso evolutivo es independiente del substrato material que contiene y transmite la información,

sea la química molecular basada en el carbono o el estado de los electrones en un semiconductor. Lo importante para que tenga lugar un proceso evolutivo es que haya entidades replicantes que contengan información heredable (células o programas informáticos) y que las variaciones en la información que contienen les otorguen mayor o menor eficacia en la transmisión de esa información durante su proceso de replicación.

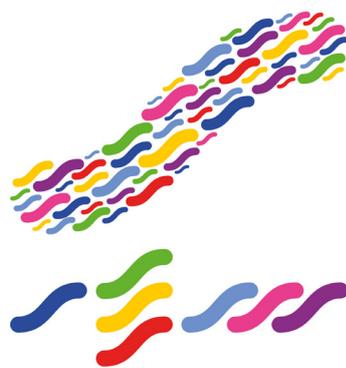
**En su diseño ¿Cómo ha sido el proceso de mejora de la plataforma desde que nació hasta el momento? ¿Tenéis más ideas de cara a futuro con las que seguir acercándola al proceso de coevolución real fago-bacteria?**

Implementar interacciones hospedador-parásito ha sido el primer paso dentro de una línea de investigación planteada a más largo plazo. Hemos comenzado a implementar interacciones mutualistas en las que los dos organismos interactuantes obtienen beneficio. Y lo hacemos con la vista puesta en las interacciones mutualistas que tienen lugar entre las numerosas especies bacterianas que habitan nuestro microbioma. En Avida, los organismos necesitan consumir recursos para replicarse, de forma análoga al hecho de que una bacteria como *E. coli* necesita metabolizar una fuente de carbono. Estos recursos definidos en Avida se consumen sólo si el organismo es capaz de realizar funciones matemáticas sencillas con números binarios mientras ejecuta las instrucciones que constituyen su genoma. Y de manera análoga a cómo *E. coli* metaboliza glucosa o citrato como fuente de carbono, un organismo digital puede consumir el recurso asociado a realizar una suma (operación

booleana OR) o una multiplicación (operación booleana AND). Esta capacidad que tiene un organismo digital de realizar operaciones booleanas define su fenotipo o funcionalidad. Para implementar las interacciones mutualistas lo que hacemos es asignar el recurso que necesitan los organismos que realizan por ejemplo OR al subproducto que producen los organismos que realizan por ejemplo AND, y viceversa, que el recurso que necesitan los organismos que realizan AND sea el subproducto que producen los organismos que realizan OR. De este modo, si los organismos que hacen AND aumentan su abundancia, los que hacen OR se verán beneficiados porque tendrán más recursos disponibles, y el aumento en la abundancia de los que hacen OR beneficiará a su vez a los organismos que hacen AND porque tendrán más recursos. Cuando logremos dar este paso estaremos preparados para explorar la coevolución de la selva tropical que es el microbioma humano, en el que coexisten interacciones mutualistas entre bacterias e interacciones antagonistas entre fagos y bacterias.

**¿Podrías mencionar algunas de las herramientas de las que dispone y posibles escenarios que se podrían recrear con AVIDA? Siendo los fagos tan específicos hacia su hospedador y existiendo tantas armas de ataque/defensa entre ellos, ¿se podrá llegar a asemejar con total fidelidad a sus originales biológicos o siempre quedará en un enfoque de aproximación digital?**

Estudiar la coevolución entre los análogos digitales a los fagos y bacterias nos permite abordar cuestiones sobre principios generales que operan en el proceso coevolutivo. No podemos simular casos específicos entre una variante bacteriana y un fago determinado



# JISEM

Jóvenes Investigadores

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE  
MICROBIOLOGÍA

que coevolucionan en el laboratorio de microbiología. Lo que queremos es entender cómo los parásitos coevolucionan con sus hospedadores. Cuando una población bacteriana está siendo atacada por una población de fagos, las bacterias podrían generar resistencia y evadir el ataque de sus enemigos naturales, al igual que hacen cuando las tratamos con antibióticos. Pero a diferencia de éstos, los fagos pueden a su vez evolucionar y ser capaces de contrarrestar la resistencia bacteriana. ¿Bajo qué circunstancias es más probable que se produzca esta coevolución? ¿Cuál es el papel que juegan las abundancias poblacionales en la probabilidad de que las bacterias generen resistencia y en la probabilidad de los fagos de contrarrestarla? ¿Hay algunas variantes genómicas de fagos más propensas a coevolucionar que otras? ¿Podemos preadaptar a los fagos para que además de ser eficaces contra la cepa bacteriana que queremos eliminar lo sean también frente a futuras variantes resistentes? Nuestro primer paso es responder a estas preguntas diseñando experimentos coevolutivos en Avida (coevolución *in silico*). Después, con lo que hayamos aprendido, intentaremos llevar los experimentos al laboratorio de microbiología usando turbidostatos, que son unos biorreactores en los que se cultivan bacterias y sus fagos controlando la abundancia bacteriana mediante lectores ópticos (coevolución *in vitro*). Si se replican los resultados obtenidos con la plataforma computacional, lo aprendido se podría usar para ayudar a guiar a los investigadores que llevan a cabo experimentos *in vivo*.

En el proceso de prueba ¿habéis logrado sacar alguna conclusión acerca de las interacciones fago-bacteria que se hayan

comprobado a nivel experimental? ¿Y alguna que aún queden por demostrar poroyata?

No, aún es pronto para trasladar lo que vemos *in silico* al laboratorio de microbiología. Son muchas las cuestiones a abordar con Avida y pocos los estudiantes dispuestos a adentrarse en este apasionante mundo de la vida artificial. Espero que alguno de los lectores muestre interés y nos contacte para explorar posibles vías de colaboración.

La idea es que sea de acceso abierto, ¿cuándo estaría disponible para todos los investigadores y fans de los fagos?

Avida es un software de código abierto y gratuito (<https://gitlab.com/fortunalab/avida>). Cualquiera puede instalarlo en su ordenador y llevar a cabo experimentos evolutivos y coevolutivos. Para facilitar la curva de aprendizaje, existe una versión gráfica que se ejecuta online y se denomina Avida-ED (<https://avida-ed.msu.edu/app4>),

aunque de momento sólo permite el estudio de la evolución, no de la coevolución. Nosotros apostamos por el acceso abierto a la ciencia y tanto los datos que generamos como el diseño de los experimentos realizados los hacemos públicos. De hecho, hemos creado una base de datos (avidaDB) con los genomas de más de un millón de organismos digitales con el objetivo de poder usarlos en experimentos evolutivos (<https://gitlab.com/fortunalab/avidaDB>). Para aquellos que estén habituados a usar R como lenguaje de programación, hemos desarrollado una librería (avidaR) que permite acceder a avidaDB, hacer búsquedas selectivas de genomas, y descargarlos (<https://rdr.io/cran/avidaR>). Además, para ayudar a entender el vocabulario sobre evolución digital hemos desarrollado una ontología sobre Avida (<https://obofoundry.org/ontology/ontoavida.html> y <https://gitlab.com/fortunalab/ontoavida>). Y muy pronto haremos pública también una base de datos que contendrá los genomas de los hospedadores y de los parásitos que usamos en nuestra investigación.

Gracias al trabajo y el ingenio de investigadores como Miguel y Francisco hoy disponemos de una plataforma que bien podría ser obra de algún autor de ciencia ficción. Avida, que casi nos hace recordar a otras inteligencias como la Siri, es capaz de simular sistemas biológicos en los que los procesos evolutivos y ecológicos están íntimamente unidos, como en poblaciones microbianas en donde los cambios en las abundancias influyen inmediata y recíprocamente en las tasas de mutación y en el potencial adaptativo. Disponer de ello puede darnos el poder no sólo de entender la dinámica evolutiva en la naturaleza sino en un futuro, quien sabe cuándo, ser capaz de adelantarnos a él y predecir sus cambios.

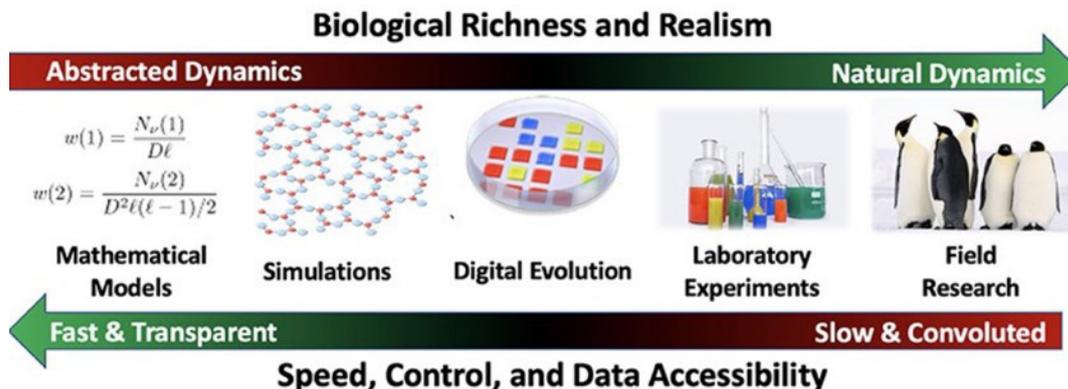


Fig. 1.- Ventajas y desventajas de la aproximación computacional.