

## **“Revolución en la Predicción de Estructuras Proteicas: Uso de AlphaFold 3 en la Educación Superior”**

**“Revolution in Protein Structure Prediction: Use of AlphaFold 3 in Higher Education”**

Camila Wadía Adarvez-Feresin<sup>1</sup> \* <https://orcid.org/0000-0003-4308-9706>

Jehinson Joao Rodríguez Lindao<sup>2</sup> <https://orcid.org/0009-0001-4954-6659>

Fernando Daniel Suvire Pedroza<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0002-6080-7346>

Maydelein Suárez Padrón<sup>4</sup> <https://orcid.org/0009-0008-7375-028X>

<sup>1</sup>Docente auxiliar de primera, Área de Tecnología Farmacéutica, Ética y Legislación. Departamento de Farmacia. Facultad de Química, Bioquímica y farmacia. Universidad Nacional de San Luis. Becaria de doctorado, FONCYT, Instituto Multidisciplinario de Ciencias Biológicas. San Luis. Argentina. [camilaadarvezferesin@gmail.com](mailto:camilaadarvezferesin@gmail.com)

<sup>2</sup>Docente a tiempo completo. Facultad de Ciencias Sociales y de la Salud. Universidad Estatal Península de Santa Elena, Ecuador. [jrodriguez4767@upse.edu.ec](mailto:jrodriguez4767@upse.edu.ec)

<sup>3</sup>Docente Titular, Química General II, Área de Química General e Inorgánica. Departamento de Química. Facultad de Química, Bioquímica y farmacia. Universidad Nacional de San Luis. Instituto Multidisciplinario de Ciencias Biológicas. San Luis. Argentina. [fdsuvire@gmail.com](mailto:fdsuvire@gmail.com)

<sup>4</sup>Docente tiempo completo, Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Guayaquil, Ecuador. [maydelein.suarez@cu.ucsg.edu.ec](mailto:maydelein.suarez@cu.ucsg.edu.ec)

\*Autor para la correspondencia: [camilaadarvezferesin@gmail.com](mailto:camilaadarvezferesin@gmail.com)

### **RESUMEN**

En la era de la inteligencia artificial (IA), la educación superior enfrenta el desafío de integrar herramientas tecnológicas avanzadas que potencien el aprendizaje y la investigación. AlphaFold 3, desarrollado por DeepMind en 2023, ha revolucionado la predicción de estructuras proteicas con una precisión sin precedentes. Su capacidad para predecir eficientemente estructuras proteicas a partir de secuencias de aminoácidos abre nuevas oportunidades en la enseñanza y la investigación en bioinformática estructural.

En este trabajo, presentamos una propuesta de trabajo práctico (TP) que incorpora AlphaFold 3 en el currículo de las carreras de Farmacia y Bioquímica. Utilizando la calmodulina como caso de estudio, los estudiantes desarrollarán competencias en pensamiento crítico, manejo de software científico y habilidades de visualización molecular. La metodología propuesta incluye sesiones prácticas donde se emplearán AlphaFold 3 y herramientas complementarias como ChimeraX, el Protein Data Bank (PDB) y PDBsum para enriquecer el análisis y proporcionar datos adicionales. Los resultados esperados incluyen el desarrollo de habilidades técnicas y de análisis crítico en los estudiantes, preparándolos para el análisis de interacciones proteína-proteína, el desarrollo de fármacos y la comprensión de rutas metabólicas.

**Palabras clave:** Bioinformática; AlphaFold 3; Calmodulina; Educación Superior; Farmacia.

### ***ABSTRACT***

In the era of artificial intelligence (AI), higher education faces the challenge of integrating advanced technological tools that enhance both learning and research. AlphaFold 3, developed by DeepMind in 2023, has revolutionized protein structure prediction with unprecedented accuracy. Its ability to efficiently predict protein structures from amino acid sequences opens new opportunities in the teaching and research of structural bioinformatics. In this paper, we present a practical exercise proposal that incorporates AlphaFold 3 into the curriculum of Pharmacy and Biochemistry degree programs. Using calmodulin as a case study, students will develop competencies in critical thinking, scientific software handling, and molecular visualization skills. The proposed methodology includes hands-on sessions employing AlphaFold 3 alongside complementary tools such as ChimeraX, the Protein Data Bank (PDB), and PDBsum to enrich the analysis and provide additional data. The expected outcomes include the development of technical skills and critical analysis abilities in students, preparing them for protein-protein interaction analysis, drug development, and the understanding of metabolic pathways.

**Keywords:** *Bioinformatics; AlphaFold 3; Calmodulin; Higher Education; Pharmacy*

**Recibido:** 19/09/24

**Aceptado:** 25/09/24

## INTRODUCCIÓN

La integración de herramientas de inteligencia artificial accesibles como AlphaFold 3 en los cursos universitarios de Farmacia y Bioquímica marca un hito crucial en la preparación de los estudiantes para la investigación moderna del siglo XXI. Lanzado en mayo de 2024 por DeepMind, AlphaFold 3 ha revolucionado la predicción de estructuras proteicas, abriendo nuevas fronteras en la comprensión de las interacciones moleculares y el diseño de fármacos (Genotipia, 2023). Su capacidad para predecir estructuras complejas a partir de secuencias primarias de aminoácidos lo convierte en un recurso invaluable tanto para investigadores experimentados como para estudiantes en formación (Bio-Press, 2023).

La facilidad de uso de AlphaFold 3 democratiza el acceso a información estructural crucial, permitiendo a los estudiantes explorar y comprender conceptos complejos de manera intuitiva, especialmente aquellos relacionados con las interacciones entre proteínas y otras macromoléculas. Además, el uso de AlphaFold 3 en el ámbito educativo permite a los estudiantes conectar directamente los conceptos teóricos de la bioquímica con aplicaciones prácticas, fomentando un aprendizaje más significativo y profundo. En este contexto, la calmodulina emerge como un fascinante caso de estudio. Esta proteína, altamente conservada en eucariotas, juega un papel fundamental en la transducción de señales mediadas por calcio, regulando diversas actividades celulares. Su notable flexibilidad estructural y capacidad para unirse a múltiples proteínas diana la convierten en un excelente modelo para estudios de dinámica proteica y un desafío único para las predicciones de AlphaFold 3.

Herramientas complementarias como ChimeraX (UCSF Resource for Biocomputing, Visualization, and Informatics, 2022), el Protein Data Bank (PDB) (Protein Data Bank, 2024) y PDBsum enriquecen aún más el análisis, permitiendo la visualización detallada, la comparación con estructuras experimentales y la identificación de patrones estructurales. Al incorporar AlphaFold 3 y estas herramientas en la educación, no solo preparamos a futuros profesionales para la próxima era de la investigación biomédica, sino que también les proporcionamos un conjunto poderoso de recursos para explorar el

fascinante mundo de las proteínas y sus interacciones, sentando las bases para futuros avances en el desarrollo de fármacos y la comprensión de procesos biológicos fundamentales (El País, 2024).

En este trabajo, presentamos una propuesta de trabajo práctico (TP) para incluir en las materias pertinentes según el plan de estudios de cada carrera, con el objetivo de integrar estas herramientas en la formación de los estudiantes.

## MARCO TEÓRICO

La predicción de estructuras proteicas ha sido un desafío central en la bioquímica y la biología molecular. Con la llegada de AlphaFold, y su evolución hasta AlphaFold 3, se ha logrado un avance significativo en la precisión y eficiencia de estas predicciones (DeepMind, 2023). AlphaFold 3 utiliza algoritmos de aprendizaje profundo para predecir la estructura tridimensional de las proteínas a partir de su secuencia de aminoácidos, lo que ha revolucionado el campo de la biología estructural. Sin embargo, a pesar de estos avances, existen limitaciones inherentes a la predicción de estructuras proteicas, especialmente en el caso de regiones altamente flexibles o de complejos proteína-proteína. Estas limitaciones pueden generar incertidumbre en los modelos previstos y dificultar la interpretación precisa de ciertos dominios proteicos. Es crucial que los estudiantes comprendan estas limitaciones y desarrollen una perspectiva crítica sobre los resultados obtenidos, lo cual es parte fundamental del enfoque educativo propuesto.

La calmodulina es una proteína pequeña y altamente conservada que juega un papel crucial en la señalización celular, actuando como un transductor de señales de calcio ("Calmodulina", 2024). Su flexibilidad estructural y capacidad para interactuar con múltiples proteínas la convierten en un modelo ideal para estudios de dinámica proteica y predicción estructural.

Herramientas como ChimeraX permiten la visualización y análisis de estructuras moleculares en tres dimensiones, facilitando la comprensión de complejas interacciones biomoleculares (UCSF Resource for Biocomputing, Visualization, and Informatics, 2022). Por otro lado, bases de datos como el PDB y PDBsum proporcionan acceso a estructuras proteicas experimentales y resúmenes detallados de características estructurales, respectivamente (Protein Data Bank, 2024).

La integración de estas herramientas en la educación superior no solo actualiza los contenidos curriculares, sino que también desarrolla competencias esenciales en los estudiantes, preparándolos para enfrentar los desafíos científicos y tecnológicos futuros.

## **Objetivos**

### **Objetivo General**

Integrar AlphaFold 3 y herramientas complementarias en la enseñanza de la bioinformática estructural para estudiantes de Farmacia y Bioquímica, fomentando competencias en análisis de estructuras proteicas y pensamiento crítico.

### **3.2 Objetivos Específicos**

- Familiarizar a los estudiantes con el uso de AlphaFold 3 para la predicción de estructuras proteicas.
- Desarrollar habilidades en la obtención y manipulación de datos de secuencias proteicas.
- Promover el análisis crítico de estructuras previstas mediante herramientas avanzadas como ChimeraX y PDBsum.
- Aplicar ChimeraX para visualizar y comparar las estructuras previstas con estructuras experimentales disponibles en el PDB.
- Evaluar la precisión de AlphaFold 3 en la predicción de estructuras proteicas complejas como la calmodulina.
- Fomentar el desarrollo de habilidades específicas en el análisis de datos bioquímicos, incluyendo la interpretación de resultados y la identificación de patrones estructurales relevantes.

## **METODOLOGÍA**

### **Diseño del Trabajo Práctico (TP)**

El TP está diseñado para ser realizado en sesiones presenciales de laboratorio informático, complementadas con actividades autónomas de los estudiantes. Se utilizarán enfoques didácticos activos que promuevan la participación, el aprendizaje colaborativo y el pensamiento crítico. Las actividades colaborativas incluirán discusiones grupales sobre los modelos previstos, resolución conjunta de problemas relacionados con la interpretación de estructuras, y ejercicios de comparación entre las predicciones de AlphaFold 3 y estructuras experimentales. Los resultados del aprendizaje se medirán mediante cuestionarios, la evaluación de informes científicos elaborados por los

estudiantes, y la observación de su participación y habilidades en las actividades prácticas.

### **Participantes**

El TP está dirigido a estudiantes de los cursos avanzados de las carreras de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de San Luis, que hayan cursado previamente asignaturas relacionadas con bioquímica y biología molecular.

### **Procedimiento**

#### **Introducción a AlphaFold 3 (15 minutos)**

- Presentación histórica de AlphaFold y su impacto en la biología estructural.
- Discusión sobre el papel de la IA en la investigación biomédica.

#### **Obtención y Manipulación de Secuencias Primarias (15 minutos)**

- Extracción de secuencias FASTA de la calmodulina desde el PDB y UniProt.
- Técnicas de manipulación de datos y preparación para la predicción.

#### **Predicción de Estructuras con AlphaFold 3 (30 minutos)**

- Tutorial interactivo sobre el uso de AlphaFold 3.
- Generación de modelos estructurales de la calmodulina.
- Interpretación y análisis inicial de los resultados.

#### **Análisis Comparativo con ChimeraX (45 minutos)**

- Visualización de las estructuras previstas.
- Comparación con estructuras experimentales disponibles en el PDB.
- Identificación de similitudes y diferencias estructurales

#### **Exploración de Patrones Estructurales mediante PDBsum (30 minutos)**

- Análisis detallado de características estructurales.
- Identificación de motivos conservados y regiones funcionalmente importantes.

#### **Discusión Grupal y Análisis Crítico (30 minutos)**

- Intercambio de observaciones y resultados.
- Reflexión sobre las implicaciones de las predicciones de AlphaFold 3.

#### **Elaboración de Informes Científicos (15 minutos)**

- Instrucciones para la redacción de un informe científico.
- Orientación sobre la presentación de metodología, resultados y conclusiones.

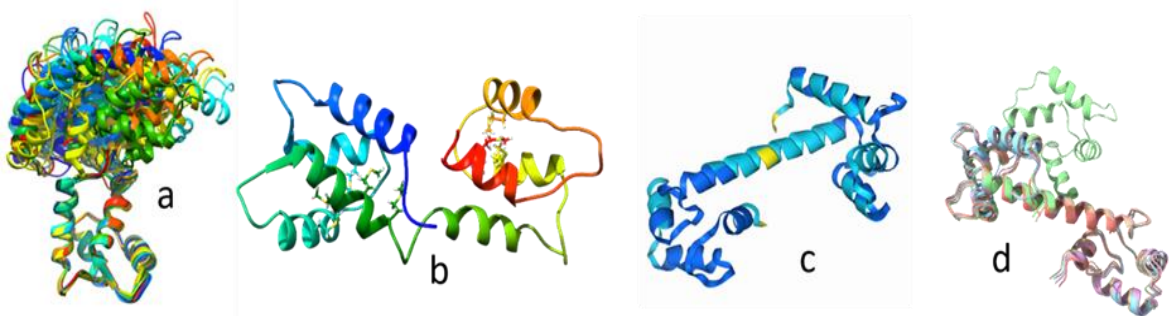
### **Herramientas y recursos**

- AlphaFold 3 (DeepMind, 2023)
- ChimeraX (UCSF Resource for Biocomputing, Visualization, and Informatics, 2022)
- Protein Data Bank (PDB) (Protein Data Bank, 2024)
- PDBsum (<https://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/pdbsum/>)

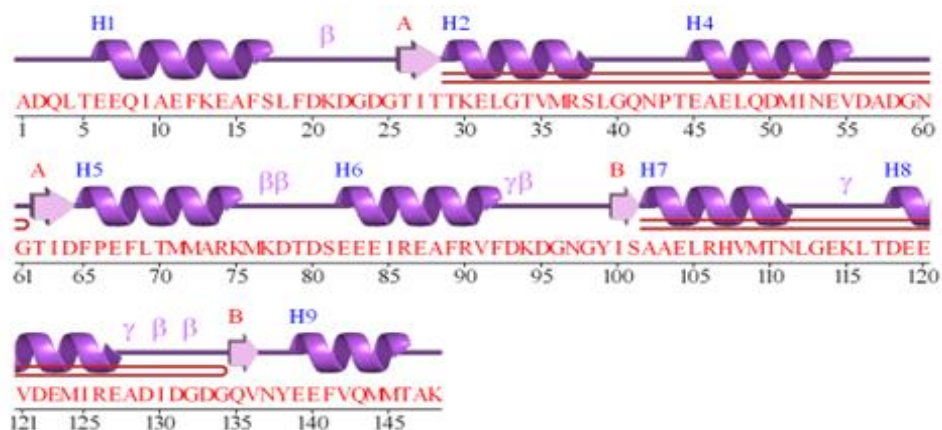
## Resultados esperados

### Análisis de las Predicciones

Se espera que los estudiantes obtengan y analicen estructuras previstas de la calmodulina, comparándolas con estructuras experimentales. A continuación, se presentan ejemplos de resultados esperados, los cuales serán evaluados utilizando criterios específicos, tales como la precisión en la identificación de elementos estructurales clave, la capacidad para interpretar diferencias entre estructuras previstas y experimentales, y la habilidad para justificar las observaciones basándose en el conocimiento teórico.



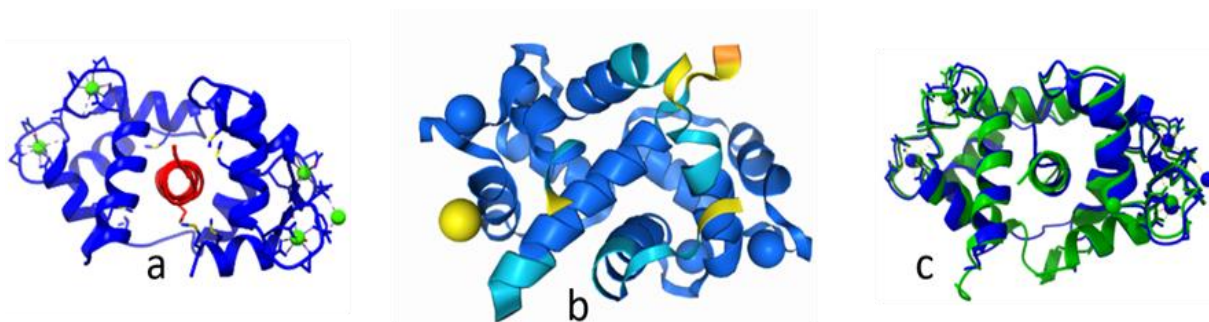
**Figura 1.** Calmodulina libre, forma APO. a) Conjuntos de estructuras obtenidas por RMN y depositadas en PDB (1CFC). b) una de las estructuras 1CFC donde se muestran que los residuos de metionina están plegados hacia adentro. c) Estructura predicha por AlphaFold3 donde en azul se presentan como residuos cuya predicción es certera y en amarillo residuos cuya precisión es baja. d) Superposición entre una de las estructuras predichas por AlphaFold y una de las estructuras RMN (1CFC).



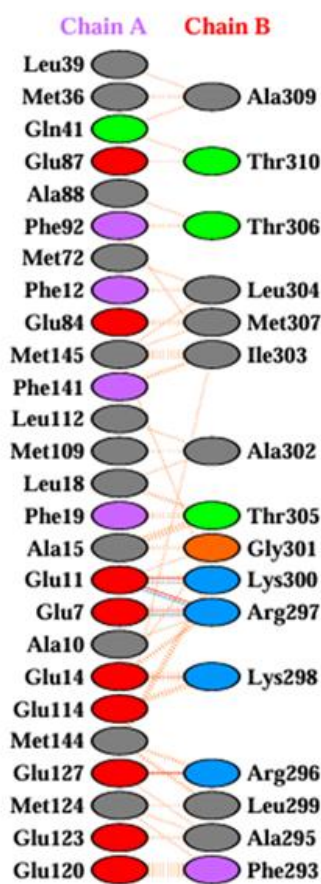
**Figura 2.** Sumario de la estructura secundaria del péptido bajo estudio provisto por PDBsum, destacando la disposición y extensión de las alfa hélices



**Figura 3.** Estructura de Calmodulina con cuatro  $\text{Ca}^{2+}$  (forma HOLO) en esta disposición los residuos metioninas estas expuestos y favorables a interactuar con otras proteínas. En ambos casos se puede observar la clásica interacción octaédrica del calcio con 4 oxígenos en el centro de un plegamiento característico denominado EF Hand.



**Figura 4.** Calmodulina formando complejo con un péptido (25 aa) perteneciente a una Quinasa. a) Estructura 1CM1 Calmodulina en azul y péptido en rojo. Como esta estructura muestra 5  $\text{Ca}^{2+}$  la predicción se operó en las mismas condiciones. b) Estructura generada a partir de la secuencia primaria compatible con 1CM1 y se observan en azul las predicciones más certeras y en amarillo las menos certera. Obsérvese lo que ocurre con el quinto ion calcio. c) Superposición entre ambas estructuras.



**Figura 5.** Interacciones de residuos (Cadena A: Calmodulina. Cadena B: Péptido de 25 aa) a través de la interfaz. Coloreado por tipo de residuo Cian = Positivo (H,K,R); rojo = negativo (D,E); verde = neutro (S,T,N,Q); gris = alifático (A,V,L,I,M); violeta= aromático (F,Y,W). El número de líneas de enlaces de H entre dos residuos cualesquiera indica el número de enlaces de hidrógeno potenciales entre ellos. Para los contactos no unidos, que pueden ser abundantes, el ancho de la línea rayada es proporcional al número de contactos atómicos.

## Desarrollo de Habilidades y Competencias

### ***Los estudiantes desarrollarán***

- **Habilidades Cognitivas:** Comprensión de conceptos científicos, análisis y síntesis de información estructural, y desarrollo del pensamiento tridimensional. Se evaluará la capacidad de los estudiantes para aplicar conceptos teóricos en el análisis de modelos proteicos.
- **Habilidades Técnicas:** Manejo de herramientas bioinformáticas avanzadas. Se valorará la destreza en el uso de AlphaFold 3, ChimeraX y otros recursos para la predicción y visualización de estructuras.
- **Habilidades de Investigación:** Diseño y ejecución de proyectos, interpretación de resultados. Se medirá la habilidad para formular hipótesis, diseñar procedimientos experimentales y analizar los resultados obtenidos.
- **Habilidades de Comunicación:** Elaboración de informes científicos y presentaciones. Se evaluará la calidad y claridad de los informes elaborados, así como la efectividad en la comunicación de los resultados.

### **5.3. Evaluación de la Precisión de AlphaFold 3**

A través del análisis comparativo, se evaluará la precisión de AlphaFold 3 en la predicción de estructuras complejas como la calmodulina, identificando fortalezas y limitaciones.

## **DISCUSIÓN**

La implementación del TP permitió a los estudiantes explorar de manera práctica la predicción y análisis de estructuras proteicas, desarrollando competencias esenciales en bioinformática estructural. La comparación entre las estructuras previstas por AlphaFold 3 y las experimentales evidenció una alta precisión en general, aunque con limitaciones en regiones altamente flexibles o en la predicción de complejos proteína-proteína.

La reflexión sobre las limitaciones y posibilidades de mejora en la predicción de estructuras proteicas es fundamental para comprender el alcance de las herramientas de IA en la investigación biomédica. Además, el TP fomentó el pensamiento crítico sobre el uso de estas tecnologías y sus implicaciones en el desarrollo de fármacos. Un análisis detallado del impacto de las actividades propuestas en el aprendizaje de los estudiantes mostró que la combinación de actividades prácticas y colaborativas ayudó significativamente en el desarrollo de habilidades técnicas y cognitivas. Se identificaron áreas de mejora, como la necesidad de mayor tiempo para la discusión grupal y la

integración de ejemplos adicionales sobre las limitaciones de AlphaFold 3 en la predicción de interacciones complejas. Estas mejoras se implementarán en futuras ediciones del TP para optimizar el proceso de aprendizaje.

## CONCLUSIONES

El trabajo práctico propuesto demostró ser una herramienta efectiva para integrar AlphaFold 3 y otras herramientas bioinformáticas en la educación superior. Los estudiantes adquirieron conocimientos técnicos y desarrollaron habilidades y competencias clave, preparándolos para enfrentar desafíos científicos y tecnológicos futuros. La calmodulina, como modelo de estudio, permitió explorar la predicción de estructuras proteicas complejas y reflexionar sobre el papel de la IA en la investigación biológica.

La incorporación de estas herramientas en el currículo es conveniente para formar profesionales competentes en el análisis de interacciones biomoleculares, contribuyendo al avance en el desarrollo de fármacos y la comprensión de procesos biológicos esenciales.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bio-Press. (2023). Llega AlphaFold 3: La IA que transformará la investigación biomédica. <https://bio-press.com/llega-alphafold-3-la-ia-que-transformara-la-investigacion-biomedica>
- Calmodulina. (2024). En Wikipedia, la enciclopedia libre. <https://es.wikipedia.org/wiki/Calmodulina>
- DeepMind. (2023). AlphaFold 3 [Software]. <https://www.deepmind.com/alphafold>
- El País. (2024, mayo 8). Una inteligencia artificial predice la interacción entre todas las moléculas de la vida. <https://elpais.com/ciencia/2024-05-08/una-inteligencia-artificial-predice-la-interaccion-entre-todas-las-moleculas-de-la-vida.html>
- Genotipia. (2023). AlphaFold 3: La revolución en genética y desarrollo de fármacos. Genética Médica News. [https://genotipia.com/genetica\\_medica\\_news/alphafold-3-genetica-farmacos](https://genotipia.com/genetica_medica_news/alphafold-3-genetica-farmacos)

Google DeepMind AlphaFold team (2023). AlphaFold 3 predice la estructura y las interacciones de todas las moléculas de la vida. <https://blog.google/intl/es-es/noticias-compania/iniciativas/alphafold-3-predice-la-estructura-y-las-interacciones-de-todas-las-moleculas-de-la-vida>

Protein Data Bank. (2024). Protein Data Bank. <https://www.rcsb.org>

UCSF Resource for Biocomputing, Visualization, and Informatics. (2022). UCSF ChimeraX (Versión 1.3) [Software]. <https://www.rbvi.ucsf.edu/chimerax>

## **ANEXOS**

### **Anexo A: Estructuras Seleccionadas para el TP**

1CFC: Forma Apo (libre) de calmodulina de *Xenopus laevis*.

1CLL: Forma Holo (unida a 4 iones calcio) de calmodulina humana.

1GGZ: Otra estructura de la forma Holo de calmodulina humana.

5T7C: Calmodulina humana en complejo con PEP-19.

1CM1: Calmodulina bovina en complejo con trifluoperazina.

1CDL: Estructura por RMN de calmodulina humana/de pollo unida a calcio.

1AUI: Complejo de calcineurina humana con calmodulina.

1CDM: Complejo de calmodulina bovina con el factor de edema de *Bacillus anthracis*.

1QTX: Estructura de calmodulina de levadura.

1MXE: Calmodulina de *Drosophila* sin calcio unida a un motivo IQ.

1NIW: Calmodulina humana/de rata unida a un péptido de óxido nítrico sintasa.

1CKK: Calmodulina de rata/*Xenopus* en complejo con un péptido de la bomba de calcio de la membrana plasmática.

2BBM: Complejo de calmodulina con la cinasa dependiente de calmodulina (CaM-kinasa II), obtenida por cristalografía de rayos X.

### **Anexo B: Guía para la Elaboración del Informe Científico**

Introducción: Contextualizar el estudio y establecer los objetivos específicos.

Metodología: Describir detalladamente los procedimientos realizados y las herramientas utilizadas.

Resultados: Presentar los hallazgos obtenidos, incluyendo figuras y tablas pertinentes.

**Discusión:** Interpretar los resultados, relacionándolos con los objetivos y la literatura existente.

**Conclusiones:** Resumir los puntos clave y sugerir posibles líneas futuras de investigación.

**Referencias:** Incluir todas las fuentes consultadas, siguiendo el estilo bibliográfico apropiado.

## **AGRADECIMIENTOS**

Se agradece a FONCYT (2018-03259), UNSL (PROICO: 02-1623) e IMIBIO-SL por la financiación de los proyectos en el marco de los cuales se realizó este trabajo.

## **Conflicto de interés**

No se declaran conflictos de intereses.

## **Contribución autoral**

Camila Wadía Adarvez-Feresin: Concibió la idea de investigación, redactó el original, procesó los datos y redactó los resultados.

Jehinson Joao Rodríguez Lindao: participo en la redacción del documento original, procesamiento de datos y revisión del documento final.

Fernando Daniel Suvire Pedroza: Concibió la idea de investigación, redactó el original, procesó los datos y redactó los resultados.

Maydelein Suárez Padrón: participo en la redacción del documento original, procesamiento de datos y revisión del documento final.