

## MEMORIA DEL PROYECTO DE INNOVACIÓN DOCENTE

**TÍTULO:** Aplicación AlphaFold 3: una herramienta para la enseñanza de modelos moleculares en la asignatura de Bioquímica.

**PARTICIPANTES:** Ana Purificación Velasco Criado, M<sup>a</sup> Elena Díaz Rodríguez y Luis Sanz Andreu.

En la asignatura de Bioquímica, uno de los conceptos más importante es el estudio de la estructura de las moléculas que componen los seres vivos. En este sentido, conocer a nivel molecular la composición de glúcidos, lípidos, proteínas y ácidos nucleicos ayudará a nuestros estudiantes a un mejor entendimiento de los futuros conceptos de bioquímica como es la Enzimología, el Metabolismo, la Biología Molecular o Transducción de Señales.

En este proyecto de innovación hemos diseñado una nueva práctica en el aula de informática dirigida a estudiantes de diferentes disciplinas como son la Medicina, Audiología o Biología.

Los objetivos propuestos son los siguientes:

1. Manejo de la web Biomodel: <https://biomodel.uah.es/>
2. Introducción a la web Protein Data Bank in Europe (PDBe): <https://www.ebi.ac.uk/pdbe/>
3. Visualización de estructuras de proteínas mediante la aplicación AlphaFold 3: <https://alphafoldserver.com/>
4. Diseño individual de estructuras de proteínas por parte del estudiante.
5. Elaboración de una memoria de los resultados obtenidos en la práctica.

A continuación, se exponen los resultados del proyecto:

1.- En primer lugar, se diseñó el guion de la práctica mediante el consenso de todos los participantes del proyecto. Este protocolo se puede visualizar en el Anexo 1. Además, se realizó el guion de la tarea que deberían realizar durante las dos horas que duraba la práctica. Se realizó una tarea diferente para cada sesión de prácticas. Se realizaron 7 sesiones. En el anexo 2 se puede visualizar la tarea que realizaron los estudiantes que asistieron a la sesión 1.

2.- Respecto al uso de la web Biomodel: <https://biomodel.uah.es>, los estudiantes accedieron al apartado Biomodel-6 destinado a la enseñanza de la estructura de glúcidos, hicieron los ejercicios correspondientes indicados en la propia web y respondieron a las preguntas que aparecen en la tarea.

Ese mismo procedimiento lo repitieron los alumnos con los apartados Biomodel-2, destinado al conocimiento de lípidos, y Biomodel 1, destinado al conocimiento de aminoácidos y proteínas.

3.- Visualización de estructuras de proteínas mediante la aplicación AlphaFold 3: <https://alphafoldserver.com/>

Este apartado fue el que sin duda llamó más la atención de los alumnos. AlphaFold es una herramienta de inteligencia artificial para la predicción de estructuras tridimensionales proteicas, que utiliza la información derivada de la estructura de múltiples proteínas cristalizadas y depositadas en bases de datos.

En la tarea usamos el siguiente péptido de 42 aminoácidos, que corresponde a la secuencia del beta amiloide:

DAEFRHDSGYEVHHQKLVFFAEDVGSNKGAIIGLMVGGVVIA

(Asp-Ala-Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-Val-His-His-Gln-Lis-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val-Ile-Ala).

La agregación de este péptido produce los efectos deletéreos asociados a la enfermedad de Alzheimer. Cuando se introduce un monómero de esta secuencia en la web de AlphaFold, se observa una molécula cuya estructura es principalmente alfa-hélice:

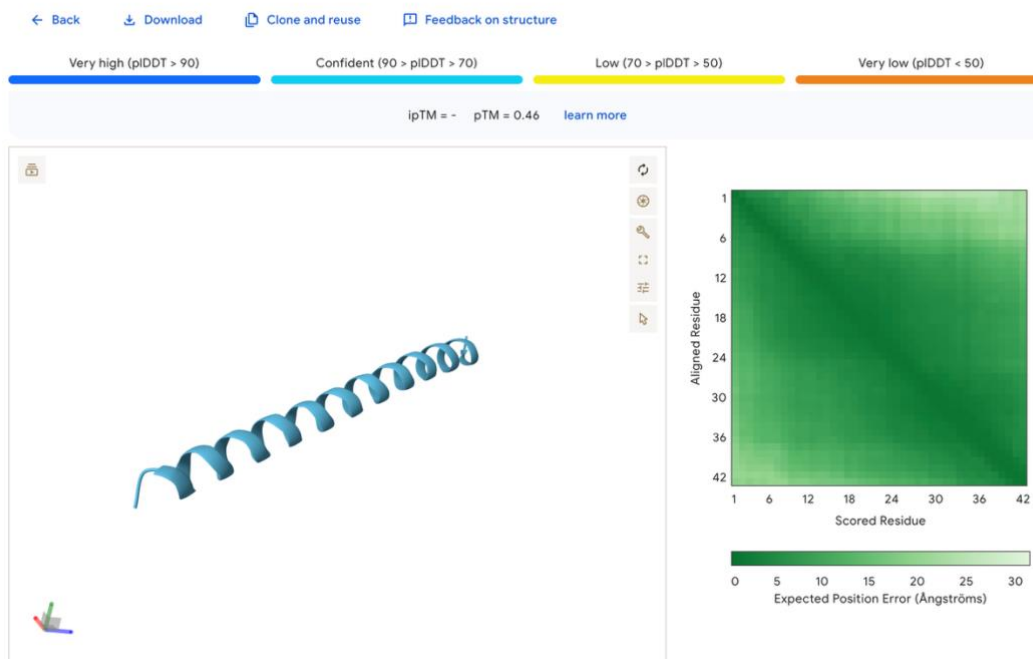
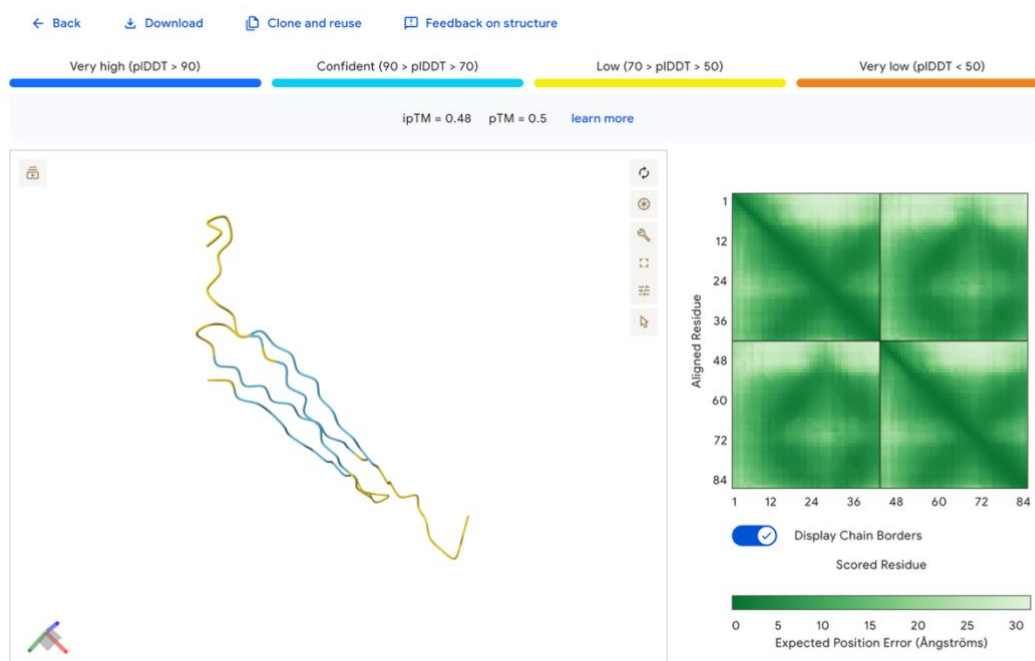


Figura 1: Representación tridimensional de una molécula del péptido beta amiloide mediante el programa AlphaFold.

Sin embargo, cuando se analiza la estructura de dos monómeros de beta amiloide en conjunto, desaparece la estructura de alfa-hélice y comienzan procesos de agregación.



Non-commercial use only, subject to [AlphaFold Server Output Terms of Use](#); no use in docking or screening tools.

Figura 2: Representación tridimensional de dos moléculas del péptido beta amiloide mediante el programa AlphaFold.

La tarea que debían realizar los estudiantes fue realizar cambios en determinados aminoácidos de la secuencia con el objetivo de evitar la agregación del péptido. En general, fue una tarea que les gustó mucho y pusieron bastante interés en realizarla. En el anexo 3, presento una de las tareas realizadas por

los alumnos, que consiguió revertir el proceso de agregación molecular introduciendo cambios en determinados aminoácidos.

Las calificaciones de la práctica también fueron buenas. Realizaron la tarea un total de 197 estudiantes, y la nota media fue un 8,8. En la figura 3 se representa la distribución de las calificaciones (en el intervalo de 7 a 10) entre los estudiantes.

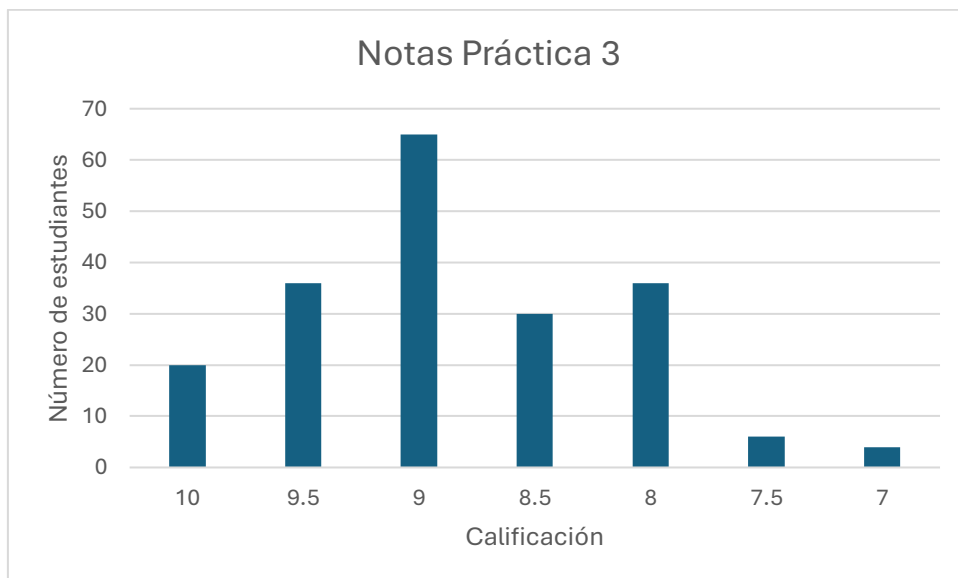


Figura 3: Representación de las calificaciones obtenidas por los estudiantes que realizaron la práctica 3, implicada en el proyecto de innovación docente.

### Conclusión

La realización de este proyecto de innovación docente ha permitido al equipo del departamento de bioquímica planificar y ejecutar una nueva práctica que se podrá aplicar a otros grados. Es una práctica novedosa e interesante para los estudiantes, que la han valorado muy bien. Además, les introduce en el campo de la investigación con el objetivo de identificar aminoácidos implicados en el proceso de agregación del beta-amiloide, responsable de la enfermedad de Alzheimer.

## ANEXO 1:



BIOQUIMICA. GRADO EN Medicina. CURSO 2024-25  
Departamento de Bioquímica y Biología Molecular

### PRACTICA 3: MODELOS MOLECULARES

Los modelos moleculares en bioquímica son representaciones tridimensionales utilizadas para visualizar y comprender la estructura, dinámica y función de las moléculas biológicas. Estos modelos permiten interpretar la complejidad de biomoléculas como proteínas, ácidos nucleicos, carbohidratos y lípidos, proporcionando una herramienta valiosa para analizar sus interacciones y mecanismos en procesos celulares.

A través de técnicas como la cristalografía de rayos X, la resonancia magnética nuclear (RMN) y la microscopía electrónica, los investigadores pueden determinar las estructuras atómicas de las moléculas, que luego se representan mediante modelos gráficos o computacionales. Estas representaciones ayudan a visualizar cómo las moléculas encajan, interactúan y reaccionan en el contexto biológico.

Además, los modelos moleculares permiten predecir comportamientos dinámicos y estudiar cómo las variaciones en las estructuras pueden afectar la función de las moléculas, siendo fundamentales en el diseño de fármacos y la ingeniería de proteínas. Por lo tanto, en bioquímica, los modelos moleculares son esenciales para profundizar en el entendimiento de los fenómenos bioquímicos y avanzar en áreas como la biotecnología y la medicina.

Los objetivos propuestos son los siguientes:

1. Manejo de la web Biomodel: <https://biomodel.uah.es/>
2. Introducción a la web Protein Data Bank in Europe (PDBe):  
<https://www.ebi.ac.uk/pdbe/>
3. Visualización de estructuras de proteínas mediante la herramienta de inteligencia artificial AlphaFold 3: <https://alphafoldserver.com/>

Antes de comenzar la práctica es recomendable haber repasado en casa los conceptos de Biomodel 3: <https://biomodel.uah.es/model3j/inicio.htm>

Biomodel-3 se ha diseñado como una herramienta de apoyo en el estudio de la estructura de biomoléculas. Para ello, proporciona un conjunto de modelos moleculares virtuales que pueden ser examinados en 3 dimensiones gracias a efectos de iluminación y de giro en el espacio, simulando los modelos físicos tradicionales, de madera o plástico. Además de facilitar la percepción tridimensional e ilustrar la estereoquímica, los modelos ofrecen la valiosa posibilidad de ser manipulados, tanto mediante un guión predefinido como a voluntad por parte del usuario; esta manipulación incluye no sólo su movimiento, sino otras operaciones imposibles con los modelos físicos, como cambiar el patrón de coloreado de los átomos, aumentar o reducir su tamaño, ocultar parte de la molécula, o emplear representaciones esquemáticas para macromoléculas, en las que se suprime el detalle de cada átomo y enlace en favor de la trayectoria del esqueleto, ilustrando así la estructura secundaria y el plegamiento de la proteína o el ácido nucleico.

Posteriormente en clase se realizarán otros ejercicios de la web Biomodel y se observarán las estructuras tridimensionales de proteínas a través de la web AlphaFold.

## ANEXO 2:

### Tarea Práctica 3: Modelos Moleculares

#### Sesión 1

Nombres y Apellidos:

-Entra en Biomodel 6. Estructura de glúcidos. <https://biomodel.uah.es/model6/inicio.htm>.

Realiza el apartado de Estereoisomería en los monosacáridos.

Pregunta: Para los siguientes pares de moléculas indica la relación espacial que se establece entre ellas:  
L-gliceraldehído y D-gliceraldehído:

D-glucosa y D-galactosa:

Entra en Biomodel 2. Lípidos-Estructura de lípidos.  
<https://biomodel.uah.es/model2/estructura/inicio.htm>

Realiza los ejercicios de autoevaluación de estructura y polaridad y escribe el número de aciertos.

Pregunta: Indica los átomos que pertenecen a la parte más polar de:

-Ácido graso:

-Colesterol:

-Monoacilglicerol:

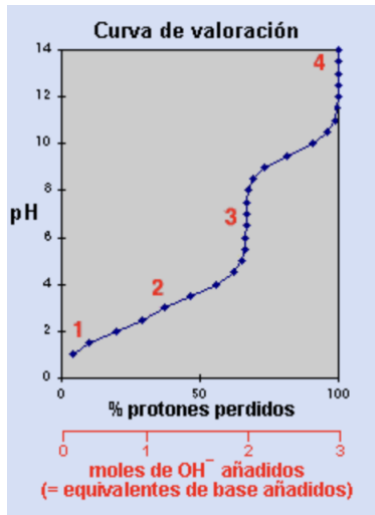
Entra en Biomodel 1. Estructura de proteínas.  
<https://biomodel.uah.es/model1j/prot/contents.htm>

Realiza la parte 1 Aminoácidos, 2 Estructura primaria, 3 Estructura secundaria.

Pregunta: Respecto a la siguiente curva de valoración:

¿Cuál sería la forma del aminoácido que predomina en el punto 1?

- a)  $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{COO}^-)-\text{CH}_2-\text{COO}^-$
- b)  $^+\text{H}_3\text{N}-\text{CH}(\text{COO}^-)-\text{CH}_2-\text{COOH}$
- c)  $^+\text{H}_3\text{N}-\text{CH}(\text{COOH})-\text{CH}_2-\text{COOH}$
- d)  $^+\text{H}_3\text{N}-\text{CH}(\text{COO}^-)-\text{CH}_2-\text{COO}^-$



En la estructura alfa hélice:

¿Qué átomos son los responsables de la estabilización de la estructura?

En la estructura hoja plegada beta:

¿Cuál es la diferencia entre la láminas paralelas o antiparalelas?

Accede a la herramienta AlphaFold: <https://alphafoldserver.com/>

Herramienta de inteligencia artificial para la predicción de estructuras tridimensionales utilizando la información disponible de las miles de proteínas ya cristalizadas

Introduce la siguiente secuencia:

DAEFRHDSGYEVHHQKLVFFAEDVGSNKGAIIGLMVGGVVIA

(Asp-Ala-Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-Val-His-His-Gln-Lis-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val-Ile-Ala)

(corresponde a la secuencia del beta amiloide, péptido cuya agregación produce los efectos deletéreos de la enfermedad de Alzheimer)

-Indica la estructura que aparece cuando introducimos una sola molécula del péptido.

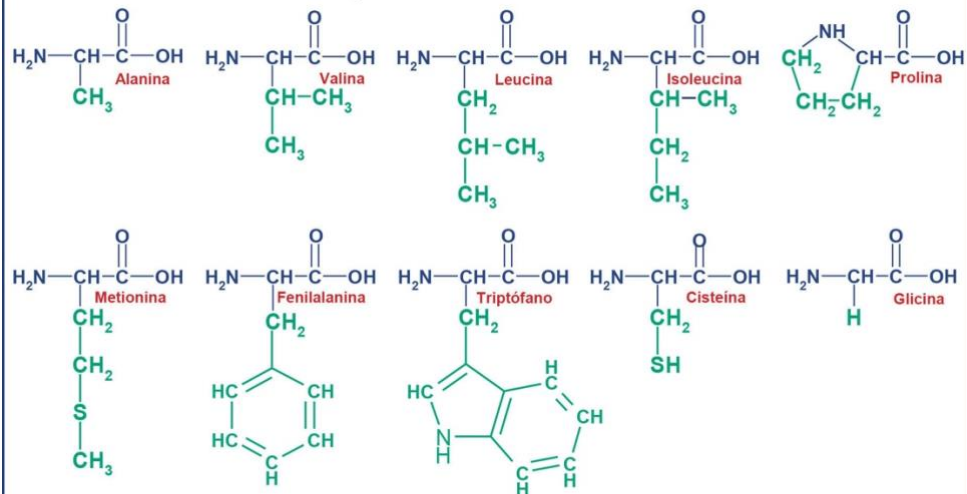
-Indica la estructura que aparece cuando introducimos 2 moléculas del péptido.

- Explica qué ha podido suceder. Indica si se puede evitar.

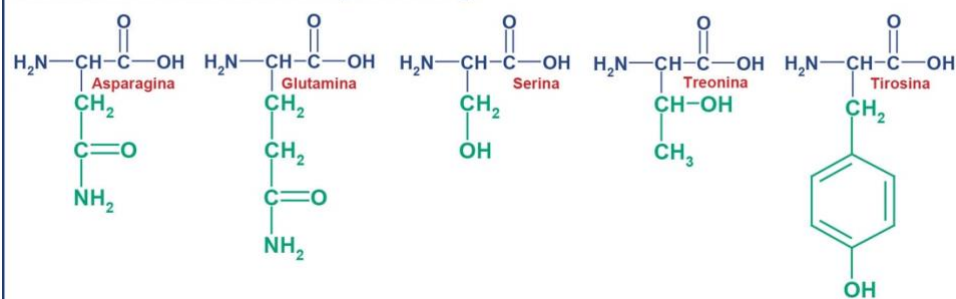
ANEXO: Nomenclatura y estructura de los aminoácidos.

|              |     |   |
|--------------|-----|---|
| Glicina      | Gly | G |
| Alanina      | Ala | A |
| Valina       | Val | V |
| Leucina      | Leu | L |
| Isoleucina   | Ile | I |
| Metionina    | Met | M |
| Prolina      | Pro | P |
| Fenilalanina | Phe | F |
| Triptófano   | Trp | W |
| Serina       | Ser | S |
| Treonina     | Thr | T |
| Glutamina    | Gln | Q |
| Asparagina   | Asn | N |
| Aspartato    | Asp | D |
| Glutamato    | Glu | E |
| Histidina    | His | H |
| Cisteína     | Cys | C |
| Tirosina     | Tyr | Y |
| Lisina       | Lys | K |
| Arginina     | Arg | R |

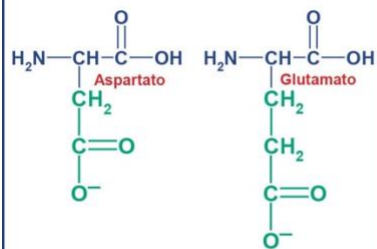
a. Aminoácidos con cadena lateral apolar



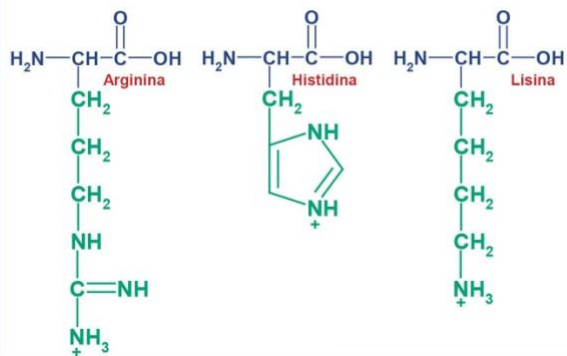
b. Aminoácidos con cadena lateral polar sin carga



c. Aminoácidos con cadena lateral polar con carga negativa



d. Aminoácidos con cadena lateral polar con carga positiva



## ANEXO 3:

### Tarea Práctica 3: Modelos Moleculares

#### Sesión 3

Nombres y Apellidos: xxxxxxxxxxxxxx

-Entra en Biomodel 6. Estructura de glúcidos. <https://biomodel.uah.es/model6/inicio.htm>  
Realiza el apartado de **Estereoisomería en los monosacáridos**.

Pregunta: Para los siguientes pares de moléculas indica la relación espacial que se establece entre ellas:

- D-eritrosa y D-treosa: Son diastereómeros; también son epímeros en C2.
- D-glucosa y D-galactosa: Son diastereómeros y son epímeros en C4; además, son enantiómeros.

Entra en Biomodel 2. Lípidos-Estructura de lípidos.  
<https://biomodel.uah.es/model2/estructura/inicio.htm>

Realiza los ejercicios de autoevaluación de estructura y polaridad y escribe el número de aciertos.

15 respuestas correctas en el test de estructura.

21 respuestas correctas en el test de polaridad.

Pregunta: Indica el grupo al que pertenece la parte más polar de:

-Ácido graso: La parte polar de los ácidos grasos es el grupo carboxílico.

-Ester de colesterol: Grupo hidroxilo.

-Diacilglicerol: La parte compuesta por ácidos grasos; es decir, el grupo carboxílico.

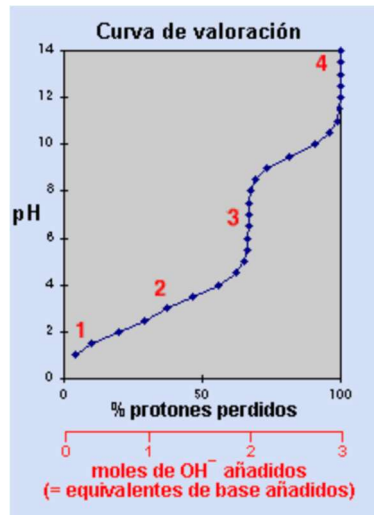
Entra en Biomodel 1. Estructura de proteínas.  
<https://biomodel.uah.es/model1j/prot/contents.htm>

Realiza la parte 1 Aminoácidos, 2 Estructura primaria, 3 Estructura secundaria.

Pregunta: Respecto a la siguiente curva de valoración:

¿Cuál sería la forma del aminoácido que predomina en el punto 3?

- a)  $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{COO}^-)-\text{CH}_2-\text{COO}^-$
- b)  $^+\text{H}_3\text{N}-\text{CH}(\text{COO}^-)-\text{CH}_2-\text{COOH}$
- c)  $^+\text{H}_3\text{N}-\text{CH}(\text{COOH})-\text{CH}_2-\text{COOH}$
- d)  $^+\text{H}_3\text{N}-\text{CH}(\text{COO}^-)-\text{CH}_2-\text{COO}^-$



En la estructura alfa hélice:

¿Qué átomos son los responsables de la estabilización de la estructura?

Los principales responsables de la estabilidad de la estructura son los átomos de hidrógeno, que forman los enlaces o puentes de hidrógeno.

En la estructura hoja plegada beta:

¿Cuál es la diferencia entre las láminas paralelas o antiparalelas?

El sentido en el que se desarrollan las cadenas polipeptídicas que la forman; es decir, en las paralelas, los grupos terminales N- y C- de todas las cadenas están orientados en la misma dirección, mientras que en las antiparalelas es al contrario.

Accede a la herramienta AlphaFold: <https://alphafoldserver.com/>

Herramienta de inteligencia artificial para la predicción de estructuras tridimensionales utilizando la información disponible de las miles de proteínas ya cristalizadas

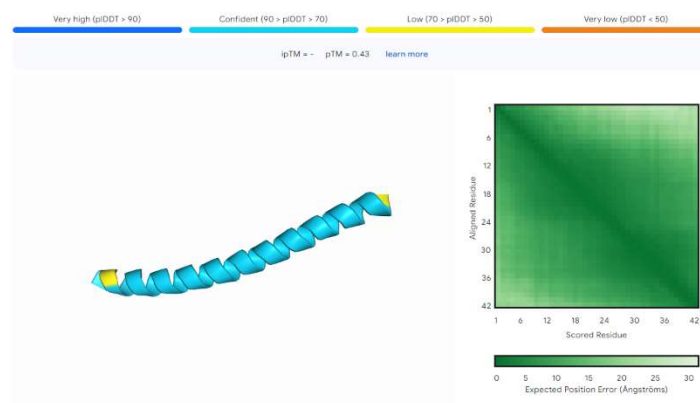
Introduce la siguiente secuencia:

**DAEFRHDSGYEVHHQKLVFFAEDVGSNKGAIIGLMVGGVVIA**  
**daefr, LVIFA**

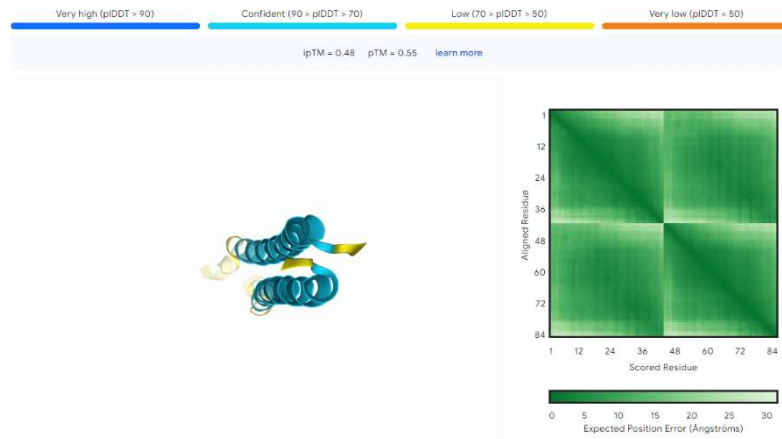
**(Asp-Ala-Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-Val-His-His-Gln-Lis-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val-Ile-Ala)**

(corresponde a la secuencia del beta amiloide, péptido cuya agregación produce los efectos deletéreos de la enfermedad de Alzheimer)

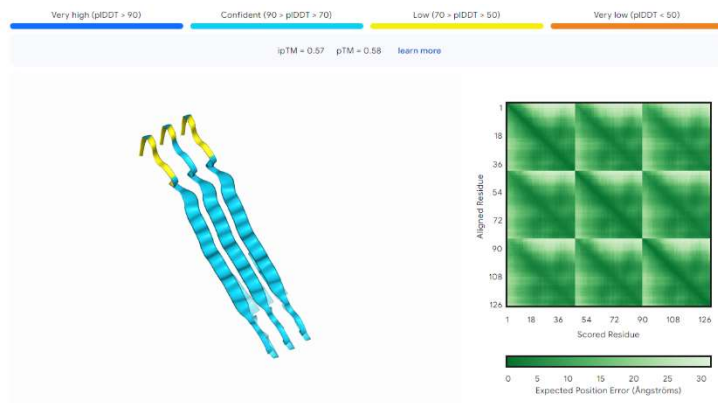
-Indica la estructura que aparece cuando introducimos una sola molécula del péptido: Alfa hélice.



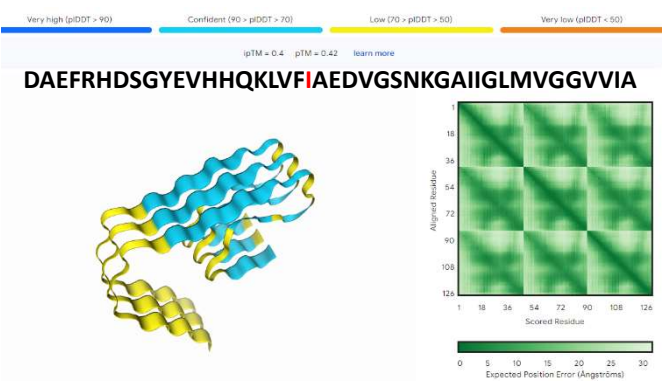
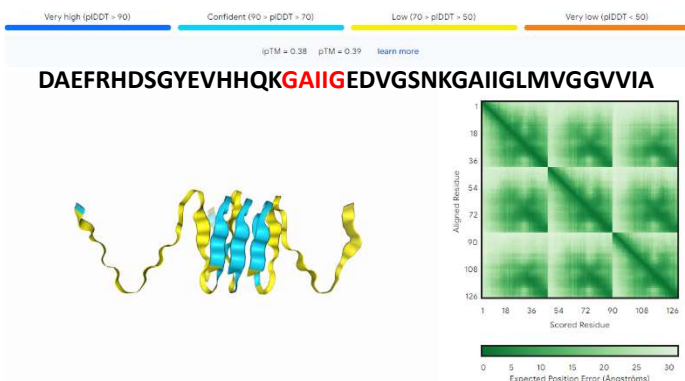
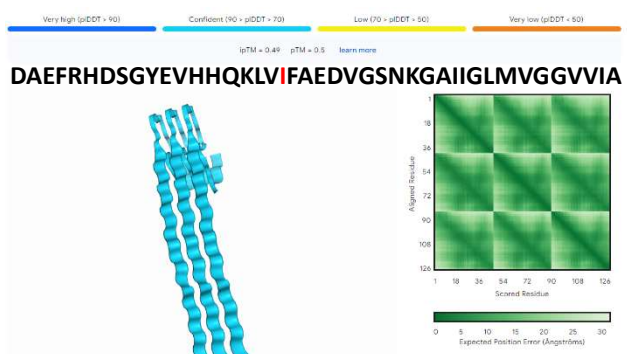
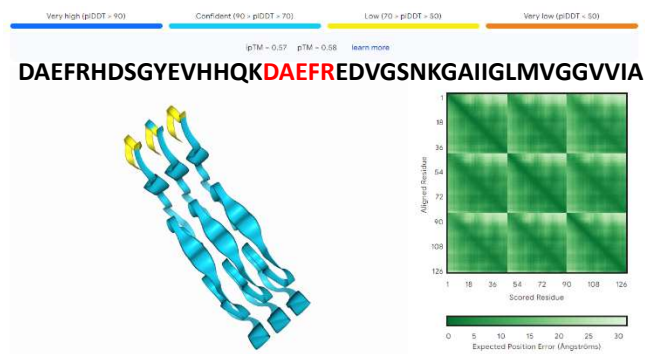
-Indica la estructura que aparece cuando introducimos 2 moléculas del péptido: Alfa hélice.



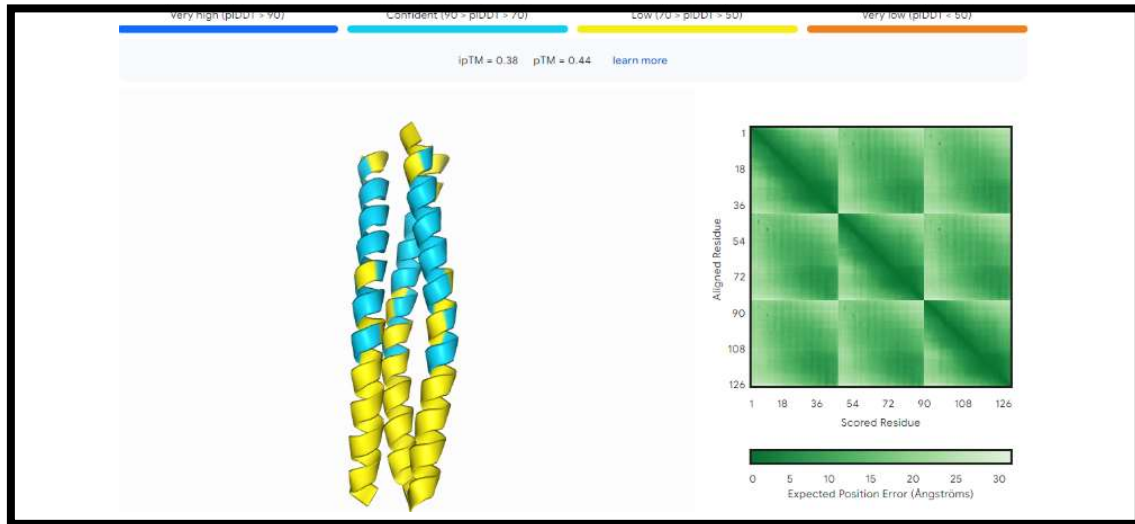
- Si el resultado de la estructura es el mismo, repite el procedimiento con 3 moléculas del péptido: Hoja plegada en beta.



Explica qué ha sucedido e indica si se puede evitar.



DAEFRHDSGYEVHHQKLVWFAEDVGSNKGAIIGLMVGGVVIA

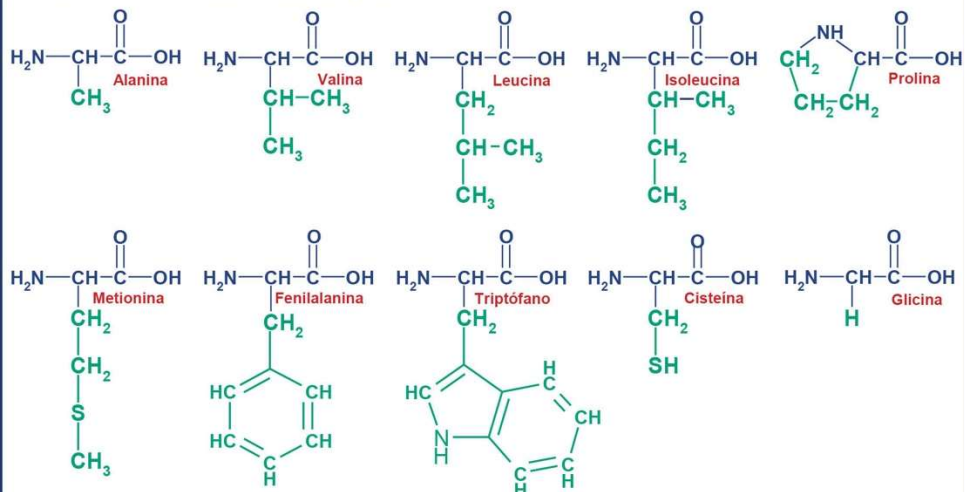


ANEXO: Nomenclatura y estructura de los aminoácidos.

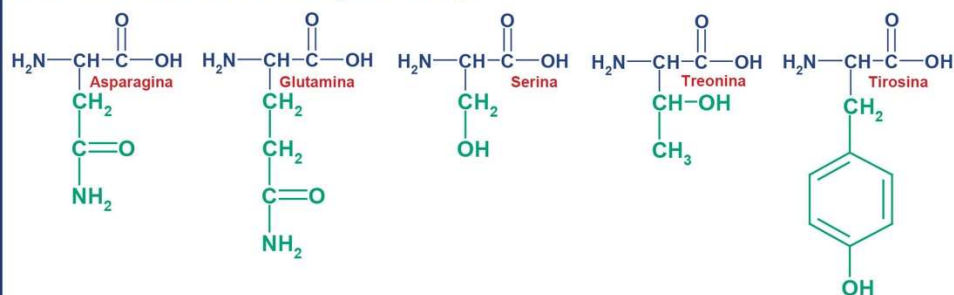
|              |     |   |
|--------------|-----|---|
| Glicina      | Gly | G |
| Alanina      | Ala | A |
| Valina       | Val | V |
| Leucina      | Leu | L |
| Isoleucina   | Ile | I |
| Metionina    | Met | M |
| Prolina      | Pro | P |
| Fenilalanina | Phe | F |
| Triptófano   | Trp | W |
| Serina       | Ser | S |

|            |     |   |
|------------|-----|---|
| Treonina   | Thr | T |
| Glutamina  | Gln | Q |
| Asparagina | Asn | N |
| Aspartato  | Asp | D |
| Glutamato  | Glu | E |
| Histidina  | His | H |
| Cisteína   | Cys | C |
| Tirosina   | Tyr | Y |
| Lisina     | Lys | K |
| Arginina   | Arg | R |

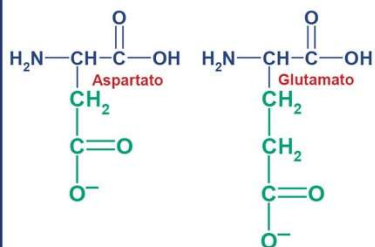
a. Aminoácidos con cadena lateral apolar



b. Aminoácidos con cadena lateral polar sin carga



c. Aminoácidos con cadena lateral polar con carga negativa



d. Aminoácidos con cadena lateral polar con carga positiva

