

00322

2



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

153

FACULTAD DE CIENCIAS

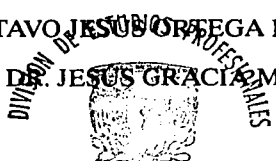
INTERACCIONES MACROMOLECULARES: DISEÑO
Y ELABORACIÓN DE UN SOFTWARE EDUCATIVO
MULTIMEDIA SOBRE EL RECONOCIMIENTO DE
PROTEÍNAS

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
B I Ó L O G O
P R E S E N T A :

TOBIÁS PORTILLO BOBADILLA

DIRECTOR DE TESIS: M. EN IBB. GUSTAVO JESUS ORTEGA LULE

CO-DIRECTOR DE TESIS: DR. JESUS GRACIA MORA



2003

FACULTAD DE CIENCIAS
SECCION ESCOLAR

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

El presente documento es propiedad de la UNAM y no debe ser distribuido fuera de ella. Toda reproducción o uso no autorizado de este documento es estrictamente prohibido. Queda permitida la impresión en su totalidad o parcialmente para fines académicos o de investigación.

DRA. MARÍA DE LOURDES ESTEVA PERALTA
Jefa de la División de Estudios Profesionales de la
Facultad de Ciencias
Presente

Comunicamos a usted que hemos revisado el trabajo escrito:
"Interacciones macromoleculares: diseño y elaboración de un software
educativo multimedia sobre el reconocimiento de proteínas"

realizado por Tobías Portillo Bobadilla

con número de cuenta 9319853-8 , quien cubrió los créditos de la carrera de: Biología

Dicho trabajo cuenta con nuestro voto aprobatorio.

Atentamente

Director de Tesis
Propietario
Co-director
Propietario

M en IBB Gustavo Jesús Ortega Lule

Dr. Jesús Gracia Mora

Propietario

Dr. Jesús Ramírez Santos

Suplente

M en IBB Laura del Carmen Vargas Parada

Suplente

Quím. José Gilberto González Villanueva

Consejo Departamental de Biología

M en e Juan Manuel Rodríguez Chávez

FACULTAD DE CIENCIAS
U.N.A.M.



DEPARTAMENTO
DE BIOLOGIA

AGRADECIMIENTOS

A mi profesor y Director de tesis, M. en IBB, Gustavo Jesús Ortega Lule, por ser mi punto de partida en el estudio de las macromoléculas y particularmente de las interacciones proteínicas, por su paciencia, apoyo y valiosas críticas a lo largo de todo el proceso.

Al Dr. Jesús Gracia Mora, Jefe del Departamento de Programas Audiovisuales y Multimedia (DePA). Su apoyo fue un estímulo muy importante, recibió con agrado el proyecto y me ofreció abiertamente un espacio de trabajo, y todo en cuanto a su disposición. Lo que significó la posibilidad de hacer un multimedia con gran calidad.

Al profesor Q. Gilberto González, porque me dio la oportunidad de evaluar el software con sus estudiantes. También le agradezco su tiempo y dedicación, por la idea del producto comercial que inculca en sus alumnos.

A la I.Q. Iliana Saldivar Coria, que gustosamente me auxiliaba cuando me atoraba en algo, además su trabajo de tesis fue ejemplo y punto de partida para experimentar las posibilidades de la multimedia en la enseñanza.

Finalmente, de igual manera agradezco a todos lo que participaron con sus sugerencias. A los sinodales. A Sayra. A DePA. A los alumnos de Biomoléculas de la carrera de Biología de la Facultad de Estudios Superiores Iztacala y a los alumnos de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias que participaron en la evaluación y prebas beta del software. Al departamento de cómputo de Biología de la Facultad de Ciencias.

Se agradece asimismo, el apoyo económico otorgado por el Programa de Becas para Tesis de Licenciatura en Proyectos de Investigación (PROBETEL)

RESUMEN

El estudio de las interacciones macromoleculares permite entender el control fino de las funciones biológicas y químicas. Los factores fisicoquímicos (temperatura, pH, fuerza iónica, etc.), y el contexto molecular (huecos hidrofóbicos/hidrofílicos, proximidad con puentes de hidrógeno/salinos, moléculas de agua, superficies y/o potenciales complementarios, etc.) influyen en las interacciones. Estos últimos aspectos del contexto molecular y de la flexibilidad en las conformaciones son mejor entendidos mediante la visualización de estructuras macromoleculares. Específicamente, el estudio de las interacciones macromoleculares, y de las proteínas en particular, es útil para comprender mejor, por ejemplo, el porqué de la especificidad (la capacidad de discriminar otras posibles interacciones), el porqué de distintas conformaciones, el porqué de una alta o baja afinidad, y asimismo, aspectos de la evolución de proteínas y ácidos nucleicos. Sin embargo, esta experiencia de visualización de macromoléculas se restringe a un grupo selecto de investigadores y especialistas que disponen de *software* especializado. Razón por la cual, se desarrolla con fines didácticos un programa multimedia dirigido a estudiantes de bachillerato y licenciatura, que explica las características estructurales básicas de las proteínas y los principios de las interacciones macromoleculares. La importancia radica en que el multimedia incorpora breves explicaciones, imágenes atractivas de superficies, de potenciales electrostáticos y mallas de isopotenciales, animaciones, y modelos 3D interactivos de forma asequible para el no especialista. Se hace uso de *Chime* de MDL®, de modelos cristalográficos de proteínas y ácidos nucleicos (depositados en formato PDB) y de *QuickTime*, *Flash* y *Shockwave* de Macromedia®, por lo que se tiene una forma novedosa de presentar materiales didácticos específicos. El presente multimedia se integró en *Authorware* para que sea utilizado en casa con una computadora personal convencional o en sesiones de cómputo dirigidas.

PREFACIO

Los seres vivos son el resultado de toda una historia evolutiva. Desde hace 3800 millones de años se han establecido distintas formas de comunicación entre el entorno físico y biológico. La interacción medio físico-biológico y biológico-biológico continuamente genera estrategias de supervivencia con una marcada justificación adaptativa. Todas estas estrategias tienen, asimismo, premisas genético-moleculares con sus propias restricciones y ventajas evolutivas. Un ejemplo de esto es el paso evolutivo que dio lugar a la condición tetramérica de la hemoglobina. Para ello se requirieron cambios en la composición molecular del ADN y en la organización supramolecular e interacciones de las proteínas. El resultado (con un eminente valor adaptativo) fue una mayor capacidad de oxigenación y un sistema de regulación más complejo.

Se puede hablar entonces de expresiones fenotípicas que son el resultado de la existencia de procesos no estocásticos en la evolución genético-molecular. Y que de alguna manera están restringidas por la viabilidad o funcionalidad de los rasgos resultantes. En segundo lugar, el cambio genético depende de fenómenos altamente estocásticos y contingentes como son la deriva genética, los fenómenos ecológicos, biogeográficos, geológicos y climáticos. De este modo, la información genética va cambiando en función del tiempo y del ambiente físico. La evolución es un proceso complejo, depende de todo el entorno biológico y físico en su sentido amplio. A saber, involucra distintos niveles de organización de la materia, cada uno con sus propios procesos generadores de cambio. Se tienen, por ejemplo, como causantes de variación dentro de la organización biológica, a la recombinación genética, a las mutaciones puntuales, a las inversiones, deleciones, adiciones y duplicaciones en tandem (Hoelzel y Dover, 1991), además de la mencionada deriva genética y los otros fenómenos de escala mayor.

Dentro del contexto de la bioquímica estructural se observan restricciones termodinámicas (estados promedio y de mínimo de energía), compromisos estructurales (plasticidad y contexto estructural) y funcionales (en cuanto a su contexto biológico) y compromisos en la dinámica de asociación macromolecular (por ejemplo, la necesidad de complejos transitorios). Así, el surgimiento de nuevos ritmos biológicos o expresiones fenotípicas en el marco de una concepción ecológica-molecular, se entiende como resultado de restricciones y oportunidades evolutivas a distintos niveles de la organización de la materia, uno de ellos es el de las interacciones macromoleculares.

El presente trabajo se pensó como una forma de contribuir a la enseñanza de las proteínas y sus interacciones, mediante modelos 3D interactivos en donde el estudiante pueda explorar la estructura y ver la representación visual de conceptos como los isopotenciales o las superficies de interacción, todo ello, dirigido a las áreas químico-biológicas y de la salud.

T.P.B.

INDICE

RESUMEN	5
PREFACIO	6
GLOSARIO	8
ANTECEDENTES	
Interacciones macromoleculares	11
Superficies de energía potencial	12
Diversidad estructural y funcional en las interacciones	13
Lo que en la evolución se ha escogido	16
Desarrollo de software educativo	19
OBJETIVOS	23
PROBLEMA	24
PUNTOS A CONSIDERAR	27
PREGUNTAS A RESOLVER	28
HIPÓTESIS DE TRABAJO	29
MÉTODO	30
Preproducción	31
Producción	33
RESULTADOS	42
Sobre las encuestas	43
Sobre el contenido del <i>software</i>	45
CONCLUSIONES	48
ANEXOS	
1. Guión conceptual	51
2. Diagrama de flujo	53
3. Scripts de Chime (Modelado de aminoácidos)	55
4. El PDB (Protein Data Bank)	55
5. Preguntas para aplicarse sobre el contenido del programa	57
6. Metodologías de acoplamiento (casos documentados)	60
REFERENCIAS	61

GLOSARIO

Algoritmos de acoplamiento: Cálculos y procedimientos que sigue una computadora para predecir la asociación de macromoléculas.

ASA: Área de Superficie Accesible al solvente

AVI: Formato de Microsoft *Audio Video Interleaved*, diseñado para reproducir video entrelazado y secuencias de sonido en Windows.

BMP: Formato de imagen digital *Bitmap* creado por Microsoft para Windows

Canal alfa: Bits asignados a un formato de imagen para agregar transparencias.

Energía libre de Gibbs: Descrita por la ecuación de estado (3a ley termodinámica) de Josiah Willard Gibbs: $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$. La ΔG es la energía libre de un sistema que realiza una transformación a presión (P) constante y temperatura (T) constante, la ΔH es el cambio en la entalpía (contenido de calor) del sistema, y la ΔS es el cambio en la entropía del sistema. El cambio en la entalpía está dado por: $\Delta H = \Delta E + P\Delta V$. El cambio en el volumen (ΔV) es pequeño para casi todas las reacciones bioquímicas y por lo tanto ΔH es casi igual a ΔE . Por lo tanto, $\Delta G = \Delta E - T\Delta S$. Así el ΔG de una reacción o proceso depende del Δ en la energía interna (E) y el Δ en la entropía del sistema (S). Y nos dice lo siguiente:

ΔG negativo = ESPONTÁNEO

ΔG igual a cero = EN EQUILIBRIO

ΔG positivo = NO SE FAVORECE (requiere entrada de energía)

La ΔG no provee de información acerca de la tasa de la reacción. En los sistemas bioquímicos esta entrada de energía a menudo se logra acoplando las reacciones energéticamente desfavorables con una más favorable. En los sistemas biológicos, por ejemplo, la reacción de hidrólisis de ATP es muy negativa en su energía libre y se utiliza como molécula energética para realizar distinto trabajo biológico.



GIF: Formato gráfico *Graphic Interchange Format* de 256 colores por *CompuServe*. Los exploradores reconocen este formato (y *JPEG*) sin necesidad de un *plug-in*.

Grados de libertad: Es el espacio permitido de traslación y rotación de los átomos en un sistema de coordenadas X, Y, Z.

HTML: Es el formato de documentos estandar usado en las páginas Web que se basa en un lenguaje de marcado de hipertexto *Hypertext Markup Language*.

JPG: Formato de imagen digital *Joint Photographic Experts Group (JPEG)* que puede tener hasta una profundidad de color de 24 bits. Utiliza un potente método de compresión con pérdida hasta diez veces más comprimido que un GIF.

Kbytes: Kilobytes. Kb. Unidad de almacenamiento equivalente a 1024 bytes. Un byte es la unidad mínima de información, y está compuesta por ocho bits.

Mapa de bits: Matriz de datos que caracteriza todos los píxeles (los puntos individuales y elementos mínimos) que componen una imagen. Estos pueden estar activados o desactivados como en mapas de 1 bit (blanco y negro). Entre mayor profundidad de color más bits de información (8 bits = 256 colores).

Megabytes: Megabytes. Megas o Mb. Unidad de almacenamiento que equivale a 1.024 Kb o 1.024x1024 bytes, es decir 1.048.576 caracteres (si entendemos cada uno de estos por un byte).

Minimizaciones: Metodo computacional que calcula la estructura molecular que se ubica en un mínimo de energía.

Modeladores: Son programas que construyen y hacen cálculos de posibles estructuras y propiedades moleculares

MOV: Formato de *Quick Time* que integra una arquitectura multipista capaz de soportar sincronización de audio/MIDI, video, animación, realidad virtual, código temporal, MPEG, VR, 3D entre otras funciones.

Páginas Web: Forma de denominar a las hojas que procesan los exploradores Web.

Plug-in: Es un programa que extiende las capacidades del navegador de un modo específico, por ejemplo, la capacidad de mostrar vídeo, audio, archivos de un determinado formato (PDF, VRML, MOL, PDB).

PNG: Formato de imagen digital *Portable Network Graphics Specification*. Surge como un formato "abierto" en competencia con el formato GIF

Programa de autoría: Aquel en el que se integra audio, video, texto, imágenes, botones, interactividad, etc., para hacer una aplicación (programa interactivo).

Ray-tracing: Método de rendering con trazado de rayos (raytracing) el render será más lento pero las sombras serán de mayor calidad. No consiste en retoque fotográfico y genera una imagen 3D.

Rendering: Ejecutar, implementar; proceso digital de creación de una imagen

Script: Son instrucciones de programación que otros programas (como los navegadores de páginas Web) interpretan línea por línea.

Software: Programa informático. Todos los componentes de carácter no físico, sino lógico, como pueden ser Sistemas Operativos, programas de gestión de diseño, de texto, de hoja de cálculo, de tratamiento de imagen, etc.

TGA: Formato de imagen del inglés *Truevision's TARGA video adapter image*.

TIF: Formato de imagen del inglés *Tagged Interchange File Format*.

URL: *Uniform Resource Locator*. La dirección global de cualquier página electrónica en el *World Wide Web* (red mundial de información).

VRML: Formato de realidad virtual *Virtual Reality Modeling Language* implementado para desplegar mundos virtuales "escenas" en el Web. Extensión *.wrl*.

**TESIS CON
FALLA DE
ORIGEN**

ANTECEDENTES

"las cosas deben verse para creerse y creerse para verse, y las preguntas deben estar ya un poco contestadas si van a ser preguntadas" Autor desconocido.

Interacciones macromoleculares

¿En dónde están las proteínas y cuál es su labor? ¿Qué son las interacciones macromoleculares y cómo dirigen el reconocimiento entre proteínas? ¿Qué fuerzas intervienen? Son algunas de las preguntas dentro del campo de la biología y bioquímica estructural y funcional de las proteínas. Resulta atractivo entonces, reconocer cómo están estructuradas y organizadas estas macromoléculas y cuáles son sus propiedades.

Dentro de las macromoléculas están los carbohidratos complejos, los ácidos nucleicos, las proteínas, etc. Las proteínas tienen un papel central en la constitución y evolución de los sistemas biológicos.

Las interacciones en las proteínas están determinadas por propiedades físicas, químicas y estructurales de las moléculas y del ambiente biológico en el que se desenvuelven, por ejemplo, dentro de un cloroplasto, un lisosoma, etc. Todo esto en su conjunto influye en el arreglo tridimensional, es decir, en la estructura, que a su vez es sujeta a selección. Al mutarse los genes se afecta de múltiples maneras (en ocasiones considerablemente, en otras sin importancia, pues existe plasticidad estructural) la conformación de las proteínas y sus posibilidades de interacción (Vaughan, et. al., 1999; Cota et. al., 2000). Uno de los objetivos que los investigadores se han trazado es predecir y controlar el comportamiento molecular. Actualmente, con la ayuda de programas computacionales, es posible manipular modelos proteínicos y hacer simulaciones, es decir, evaluar su viabilidad termodinámica, estructural y la naturaleza de las interacciones más relevantes.

Dado que las interacciones se dan a través de contactos de superficies moleculares (grandes en el caso de proteínas), diversos autores han trabajado en la caracterización de las superficies, así como en la naturaleza de las fuerzas que contribuyen en la interacción (Connolly, 1986; Janin y Chothia, 1990; McCoy et. al., 1997; Jones y Thornton, 1996; Eisenhaber, 1999; Jones et. al., 1999; Pabo y Nekludova, 2000). Entre los tipos de complejos que más se investigan están los

complejos inhibidores-proteasas, y antígeno-anticuerpo, en donde se caracterizan distintos parámetros estructurales como el porcentaje de superficie polar/hidrofóbica, **ASA**, complementariedad, etc., (Janin y Chothia, 1990). Así, dos interfases se acoplan porque existe, además de las fuerzas aleatorias (cinéticas) que las dirigen una contra la otra, complementariedad topológica (de la forma; hendiduras y protuberancias que embonan) y de grupos químicos. Estos aspectos son el fundamento para que se dé el reconocimiento y la especificidad de las macromoléculas; típicas de los sistemas biológicos. Por otro lado, el modo de acción de una proteína no es tan simple, y si bien existen parámetros estructurales y de complementariedad que caracterizan el acoplamiento de las macromoléculas, la mayoría de las interacciones de las proteínas no son rígidas y se consideran movimientos de residuos de aminoácidos (de forma específica se hace referencia a pequeños desplazamientos y ajustes de las cadenas laterales), así como cambios mayores en el acomodo de la estructura principal (grandes cambios conformacionales -de cadena principal- difíciles de calcular o predecir como suele observarse en las interacciones proteína-ADN; Pabo y Nekludova, 2000). De este modo, han sido múltiples los intentos por incluir distintos parámetros energéticos y de la complementariedad electrostática, así como de la búsqueda del espacio conformacional de las proteínas involucradas (Wallqvist y Covell, 1996; Desmet et. al., 1997; Rarey et. al., 1996) a fin de hacer más confiables los procedimientos de acoplamiento, aunque hoy en día todavía no existe un programa o estrategia que sea aplicable exitosamente en todos los tipos de complejos debido en gran parte a la diversidad de las interacciones macromoleculares.

Así, la formación de complejos entre proteínas requiere ser estudiada para encontrar patrones, estructuras o mecanismos de acción que nos permitan entender y actuar racionalmente sobre los procesos biológicos. En la contracción muscular, en la estructura del citoesqueleto, en la transducción de señales, en la transcripción y replicación, en el transporte macromolecular o en la función inmunológica, por mencionar sólo algunos procesos, se pueden encontrar ciertos principios y características estructurales relacionados con un papel biológico en particular. Este conocimiento puede ser aprovechado en la investigación biomédica o en la producción biotecnológica en general. No se debe inadvertir que pequeñas diferencias de 1 kcal/mol en la energía de interacción podría significar cambios profundos en la estructura y/o diferencias en el crecimiento y desarrollo, lo que también con frecuencia representa pasos importantes en la evolución de las especies. Existen evidencias genético-moleculares que sustentan un proceso selectivo de principios moleculares (Gillespie, 1991).

Energía potencial

Un sistema molecular se describe determinando la posición relativa de cada uno de los átomos en un momento dado a través de un sistema de coordenadas. Cada

una de las posiciones de los átomos de una molécula oscila alrededor de un valor promedio, lo que se puede llamar la estructura promedio o la estructura en equilibrio de la molécula. Los átomos del sistema se están moviendo alrededor de éste estado y tienen energía cinética asociada al movimiento y energía potencial asociada con su posición. Estos tipos de energía son relevantes cuando se consideran los gradientes de energía que rodean a una determinada posición. Es claro, entonces, que se puede generar un mapa de energía con crestas y valles (como un mapa topográfico) en donde se representa la energética con líneas isopotenciales, lo que nos ayuda a visualizar los estados posibles por donde se mueve la proteína o cualquier otro sistema molecular. Este mapa relaciona la posición con la magnitud y dirección de las fuerzas: un campo vectorial que se puede dibujar moviendo los elementos alrededor de diferentes puntos. Se determina, así, las diferentes energías y fuerzas en cada punto que rodea al mínimo. Los sistemas tienden a oscilar alrededor del valor mínimo (mínimo de energía, Janin 1996). La energía potencial de una posición (o conformación) depende de la posición que se tiene sobre un campo potencial. La acción a distancia que ejerce un cuerpo se entiende como un campo de acción (campo eléctrico, electrostático, electromagnético) que actúa sobre los elementos sensibles a dicho campo.

Las distintas interacciones y condiciones fisicoquímicas alejan o acercan a una macromolécula de su estado estacionario. Cuando se estudian los cambios estructurales de las proteínas lo que se está haciendo es mover los elementos físicos del sistema hacia distintos puntos del mapa y se mide la energía asociada a dichos cambios (Bergethon 1998). Una alternativa, intensamente buscada por la química computacional, es el uso de algoritmos computacionales para realizar un experimento virtual y calcular las energías esperadas en cada punto del sistema de coordenadas de la molécula o en su caso proteína. Se pone especial atención en los mínimos de energía o valles. Los elementos pueden moverse sobre dicha superficie potencial si adquieren suficiente energía cinética para sobrepasar las barreras energéticas que separan distintos valles, distintas conformaciones, distintos estados funcionales. La habilidad para pasar de un valle a otro dependerá del tiempo y de si existe la energía potencial suficiente para dar el salto (energía de activación) y si el valle a ocupar está lleno o vacío (Bergethon 1998). Como lo establece el principio de impenetrabilidad: una doble ocupación implicaría que los átomos se aplastaran lo cual no es posible.

Algunas veces el estado preferencial que se favorece en términos de su energía no se alcanza porque la cinética para llegar a dicho estado está bloqueada o es muy lenta que se queda en otro valle que no es el mínimo. De cualquier manera en la dinámica molecular se alcanzan estados preferenciales y a cualquier nivel de la organización, se observa que la forma y la función están fuertemente unidas una a la otra (Bergethon, 1998).

La diversidad estructural y funcional de las interacciones

Las funciones de las proteínas dependen de sus interacciones; es decir, del correcto acoplamiento con las correctas moléculas. Y para cada actividad existen determinadas interacciones que son favorecidas. De inicio los contactos moleculares son ante todo azarosos (con tasas colisión, ver. Camacho, et. al. 2000), sin embargo, dentro de las células eucariontes se han compartamentalizado las funciones gracias a los organelos y con ello se pueden apreciar proteínas que se han seleccionado porque funcionan a ambientes fisicoquímicos particulares, por ejemplo, dentro de las membranas lipídicas en el caso de proteínas membranales (ambientes hidrofóbicos), libremente en el citoplasma (hidrofilicos), a pH ácidos (enzimas lisosomales), en contextos hipersalinos (Elcock y McCammon, 1998), o en ambientes extracelulares, etc. En este sentido ciertas interacciones que son necesarias, por ejemplo para la respiración celular, no se van a dar en otro organelo mas que en las mitocondrias. Por su parte, no es extraño pensar que las reacciones fotosintéticas de las células vegetales, con toda la gama de interacciones entre distintos complejos proteínicos, tampoco se darían en otro micro ambiente celular que no sea el que se establece dentro de las membranas y espacios tilacoidales de un cloroplasto. Es interesante, entonces, preguntarse cómo surgió la especialización de las funciones celulares y cómo en algún momento de la evolución biológica se establecieron las relaciones de afinidad y especificidad de las macromoléculas involucradas en tales eventos moleculares.

Quizás uno de los puntos de partida de estas adaptaciones, y en términos generales del potencial evolutivo, reside en la capacidad para asumir diversas conformaciones y acomodos tanto internos como de los residuos sobre las superficies. Se ha encontrado que ciertos núcleos proteínicos presentan cierta plasticidad (Cota et. al., 2000) y toleran un amplio rango de mutaciones. En otros casos (en núcleos más compactos) tales mutaciones a menudo van acompañadas de rearrreglos estructurales tanto de cadenas laterales como de cadenas principales que si bien en algunos sistemas retienen el plegamiento en su conjunto así como su actividad (Hubbard y Argos, 1995) en otros pudieran implicar cambios con otro valor evolutivo. Un hecho que describen Hubbard y Argos es que entre más denso sea el plegamiento del núcleo proteínico es más probable que la mutación sea desestabilizante. Este fenómeno tiene su fundamento en que las mutaciones puntuales de residuos de aminoácidos (debido al tamaño que ocupan en el espacio y sus propiedades hidrofóbicas o hidrofílicas) pueden desestabilizar en mayor o menor medida el plegamiento, o por el contrario, estabilizar más los núcleos proteínicos, dependiendo el tipo de cambio. Este hecho permite una aproximación racional al diseño de proteínas o péptidos con interés en los fármacos. Por ejemplo, se ha demostrado un modelo en el diseño de sitios de unión en donde un triptófano ha sido mutado por una glicina, creando así, una cavidad

que puede hidratarse y secuestrar un anillo de imidazol. Hubbar y Argos también mencionan que los residuos de superficie contribuyen positiva o negativamente, según sea el caso, a la estabilización de los núcleos proteínicos.

La importancia de estos resultados para el problema del acoplamiento proteínico es que la plasticidad a las mutaciones podría aplicarse a las interfases de acoplamiento entre dos macromoléculas. Inclusive, el diseño racional de mutaciones podría servir para modificar acoplamientos y modificar sus propiedades de especificidad de acoplamiento o aumentar la afinidad entre dos interfases para aumentar la estabilidad de los complejos o bien lo contrario. Y los ejemplos de posibilidades que la naturaleza nos ofrece están dentro de los genomas. Se puede relacionar la función biológica de los complejos, como lo mencionan en el artículo de Jones y Thornton (1996), cuando afirman que diversos tipos de complejos han evolucionado para optimizar sus interfases y adecuarse a sus funciones biológicas. En algunos casos la función exige una unión fuerte como en los homodímeros y algunos otros heterocomplejos (ribosomas, nucleosomas, cápcides de virus, etc.), y en otros casos se requiere de uniones débiles, fácilmente reversibles. Por otro lado, por ejemplo, las interacciones proteína y anticuerpos son relativamente circunstanciales y han sido seleccionadas por sus fuertes constantes de asociación, sin ser sujetas a una constante optimización evolutiva (Jones & Thornton, 1996). Finalmente, habría que mencionar que así como las mutaciones de superficie afectan la estabilización de los núcleos proteínicos, también las mutaciones en los núcleos proteínicos pueden afectar el arreglo de residuos de la superficie que pueden no estar involucrados en la interfase de acoplamiento, pero que de cualquier forma podrían afectar las características de los acoplamientos. Una vez dicho todo esto, no se olvide que entre el plegamiento proteínico y el acoplamiento o asociación existen diferencias importantes. Se requiere tener en mente cuáles son las diferencias fundamentales entre el plegamiento y las interfases de unión ya que conclusiones que parten del plegamiento no pueden aplicarse directamente a la unión intermolecular (Xu, Lin & Nussinov, 1997). Como mencionan los autores, termodinámicamente podría verse el proceso del plegamiento como un proceso de dos estados (no plegado-plegado) y el acoplamiento como un proceso de tres estados (no plegado-plegado-acoplado).

No tan fácilmente se puede generalizar que son las interacciones hidrofóbicas o las hidrofílicas las que determinan un acoplamiento. Por ejemplo, un puente salino puede estabilizar un complejo antígeno-anticuerpo (Xu, Lin & Nussinov, 1997), pero podría desestabilizar un complejo cuya interfase dependiera más de interacciones hidrofóbicas. Estas variaciones dependen del tipo de complejo y características de la interfase como puede apreciarse en el artículo de Jones y Thornton con relación a la función biológica.

Los núcleos proteínicos en general son más hidrofóbicos, lo que podría explicarse porque el costo de desolvatación de átomos hidrofílicos sería muy alto para el plegamiento. El costo de desolvatación para los residuos cargados es generalmente mucho menor en el acoplamiento que en el plegamiento. Las interfases también pueden ser muy hidrofóbicas, pero muchas interfases pueden estar determinadas por acoplamientos de grupos hidrofílicos, que además pueden estar determinando su función biológica, sea esta una proteína que se comporta como un complejo perenne o que requiere disociarse y asociarse fácilmente para desempeñar su función. Otra diferencia que resulta de todo esto es que las interacciones electrostáticas tienen mayor importancia en el acoplamiento que en el plegamiento como fuerza directriz.

Lo que en la evolución se ha seleccionado

"nada en biología adquiere sentido si no es a la luz de la evolución" Dobshansky (1973).

Alta afinidad vs baja afinidad

En los sistemas proteína-ligando (Kunts et. al., 1999) se reconoce que una afinidad incrementada por el ligando traería consecuencias no deseadas como es una excesiva vida media del complejo. La búsqueda de una mayor afinidad por un ligando no es siempre lo adecuado para la función. Sus observaciones son que la contribución de una interacción electrostática, por ejemplo, va disminuyendo conforme aumenta el tamaño del ligando, por lo que el simple conteo de puentes de hidrógeno no es representativo de la energía de la asociación. Además, si revisamos Albeck, Unger y Schreiber (2000) es evidente que el aporte de un puente de hidrógeno o salino no es lineal sino que va a existir siempre un efecto de cooperatividad dado por el microambiente que lo rodea, esto es, otras interacciones electrostáticas próximas. De ello depende (y cualitativamente explicaríamos) entonces, que las interacciones macromoleculares no son simplemente aditivas y que existe una selección evolutiva tanto de aquellas que resultan en una fuerte asociación (alta afinidad) y en una débil asociación (baja afinidad), pero sin perder la especificidad del reconocimiento. Es evidente que evolutivamente se ha seleccionado más bien un intervalo que va de los complejos perennes a los meramente transitorios y que ni la evolución, ni los químicos en el diseño de drogas, buscan sólo incrementar la afinidad de los complejos.

Complejos permanentes vs complejos transitorios

Los homodímeros, tetrámeros han evolucionado hacia la optimización de sus interfaces, por la importancia de mantenerse en su estructura cuaternaria. La hemoglobina es un ejemplo típico de dímero de dímeros con un mecanismo de cooperatividad interesante, pero otros ejemplos los vemos en la adaptación a condiciones extremas de temperatura o en la importancia de complejos como los nucleosomas, o más aún, el ensamblaje de la cápside de un virus.

Las enzimas y sus inhibidores han co-evolucionado hacia una asociación con alta complementariedad geométrica (Gabb, Jackson y Sternberg, 1997) y en ese sentido las predicciones son más inmediatas comparándose con otro tipo de acoplamiento (por ej. Antígeno-anticuerpo) que demandan más exactitud de los componentes electrostáticos.

El sistema inmune produce muchos anticuerpos diferentes en respuesta a un antígeno, unos se unen muy bien a sus epitopes otros no tanto. Un complejo antígeno-anticuerpo en particular no presenta la mejor interfase de unión posible y en el acoplamiento la correlación geométrica de sus interfases no es tan importante, requiere asimismo, un mejor tratamiento de refinamiento local (Gabb, Jackson y Sternberg, 1997).

La estructura es conservada en la evolución de las proteínas

Más allá de la similitud de secuencias existen similitudes estructurales inclusive en proteínas que se ve no están relacionadas filogenéticamente y que les confieren potencialidades funcionales semejantes (Mas et. al., 1998). De hecho existe correlación entre la evolución de genes codificables y las restricciones estructurales de las proteínas (Griffiths, 1998). La estructura en función de su utilidad y estabilidad misma (sin parentescos) es seleccionada y conservada. Pareciera que la estructura del plegamiento o conformación es evolutivamente relevante. Por ejemplo, se conocen estructuras similares, con una disposición espacial semejante, que corresponden a hélices α , hebras β , láminas β , giros β y estructuras supersecundarias en proteínas no emparentadas. Para encontrar estos patrones se utiliza el alineamiento de estructuras. Un método interesante en el alineamiento tridimensional o superimposición estructural de las proteínas es el que sigue los patrones de la topología de los puentes disulfuro como puntos de referencia para elucidar las semejanzas estructurales (Mas et. al., 1998).

En las interacciones de las proteasas se ha favorecido el reconocimiento de estructuras hebra β . En un trabajo (Tyndall y Fairlie, 1999) sobre las estructuras de 180 complejos de proteasas-inhibidor se observa que la proteasa reconoce la

estructura de hebra-beta del inhibidor o sustrato peptídico por sobre los otros elementos estructurales secundarios como son láminas plegadas β , hélices α y guros β y γ . Es una fuerte evidencia de que la conformación es universalmente importante para el reconocimiento molecular de las proteasas. Sólo una conformación (la de hebra β sobre el sitio activo) es reconocida por todas las proteasas aspárticas, serínicas, cisteínicas o metaloproteasas. Se ha favorecido una interfase que tenga la mayor cantidad de información presente para el reconocimiento y esto se observa porque el péptido que se une al receptor presenta una conformación tal que permite el mayor número de interacciones con el receptor. La conformación de hebra β confiere una máxima exposición de las cadenas laterales con un arreglo óptimo para prevenir los choques entre éstas y así, favorecer la interacción del inhibidor o sustrato con la proteasa. Otras estructuras secundarias no son reconocidas por las proteasas, son estructuras que por su conformación están protegidas de la degradación proteolítica.

Las adaptaciones a condiciones ambientales extremas

Se reconoce por múltiples autores (revisar Vogt, et. al., 1997) que las interacciones electrostáticas juegan un papel importante en la estabilización o adaptación a condiciones extremas de temperatura y presión. Específicamente se mencionan como mecanismos de hiperestabilidad de los organismos termófilos e hipertermófilos según Robb y Clark (1999) 1) la ausencia o disminución de residuos sensibles en las variantes hiperestables de algunas proteínas (como son Cys, Arg, Gln, Asn) 2) la formación de redes iónicas (en la glutamato deshidrogenasa de *Pyrococcus furiosus* se demuestra el agrupamiento de cargas positivas y negativas que se alternan espacialmente sobre la superficie) 3) un fuerte empaquetamiento hidrofóbico o 4) tendencia a constituir una organización cuaternaria lo que confiere mayor estabilidad por asociación cooperativa y 5) inmovilización de extremos terminales (implica cambiar extremos desordenados por estructuras hélices α o hebras β y ubicarlos también en huecos hidrofóbicos). Asimismo, se ha demostrado que la termoestabilidad de 16 familias de proteínas se logra por un incremento en los puentes salinos y/o de hidrógeno dentro de los monómeros y/o entre las superficies de interacción de las subunidades, lo que significa un aumento de la fracción polar expuesta (Vogt, et. al., 1997).

Por su parte, los organismos halofílicos han evolucionado en sus mecanismos moleculares para trabajar, por ejemplo, a una concentración de más de 3 M de sales inorgánicas. Las proteínas de estos organismos son estables a condiciones extremas de salinidad pero se desestabilizan en ambientes de baja salinidad (Elcock y McCammon, 1998). Por otro lado, de las estructuras cristalográficas se ha observado una abundancia de residuos ácidos en estas proteínas. Se cree que los residuos ácidos más que estabilizar la estructura en un ambiente salino, su papel

es causar repulsiones electrostáticas entre sí, lo que preveniría la agregación. La desnaturalización a alta salinidad se le atribuye a la agregación y un incremento en la fuerza de las interacciones hidrofóbicas es una de las principales razones de este fenómeno en las proteínas a concentraciones elevadas de sales.

Desarrollo de "software" educativo

Desde principios de los 90's comenzó a crecer, paralelamente al desarrollo acelerado de las computadoras personales, el interés por producir material didáctico en formato digital. En el área de la química, por ejemplo, se incrementaron las exposiciones y presentaciones docentes que hacían uso de la computadora (Illman, 1994; Whitnell et. al., 1994; Szabo y Hastings, 2000). Con el paso del tiempo, las posibilidades para el diseño de programas interactivos se ampliaron. Existió un considerable incremento en la capacidad de procesamiento, memoria, almacenamiento, resolución de video, compresión de video, etc. Fue posible que instituciones educativas desarrollaran cursos completos con la finalidad de apoyar materias particulares de los currícula académicos (Whitnell et. al., 1994; Bögel et al., 1998; Brett y Nash, 1999; Dewhurst et. al., 2000; Waller y Foster, 2000). Por otro lado, la Internet (como un sistemas de información y comunicación global) se generalizó a tal punto que actualmente millones de usuarios en todo el mundo hacen uso de ella, y se consolida un nuevo paradigma en donde las clases, las videoconferencias, los temarios, los exámenes y muchos otros recursos docentes pueden incorporarse a la Internet o a redes locales (Bögel et al., 1998; Smith et. al., 1999; Lancashire, 2000; Lelliot, 2000; Passerini y Granger, 2000; Seale y Cann, 2000; Tweddle et. al., 2000; Waller y Foster, 2000), lo que posibilita, entre otras cosas, la educación a distancia y en particular, en el área de la química, la incorporación de modelos moleculares interactivos. Además, en lo que respecta a las interfases (el medio virtual que permite la interacción usuario-máquina), éstas cada vez son más amenas y ergonómicas (de fácil uso y aprendizaje) (Gamboa-Rodríguez F., 2000). Esto permite generar interactivos didácticos más eficientes y atractivos para el estudiante, tanto en ejecutables que se distribuyen en disco compacto, como dentro del ambiente de red.

Todos estos recursos digitales que se fundamentan en las tecnologías de la información son conocidos comúnmente como sistemas virtuales, hipermedia, CBL "*Computer-Based Learning*", TCI "*Information and Communication Technologies*", TI "*Information Technologies*", CALL "*Computer Assisted Learning language*", entre otras designaciones. Todo ello con el objetivo de mejorar el proceso enseñanza-aprendizaje y hasta cierto punto no requerir forzosamente de la presencia "cara a cara" de un docente o instructor. Sin embargo, en este último punto existe controversia y se hace

investigación (Treadway, 1996; Molnár y Huy, 1998; Byrne et. al., 1999; Smith et. al., 1999; Dewhurst et. al., 2000; Szabo y Hastings, 2000; Tweddle et. al.; 2000; Waller y Foster, 2000) para evaluar la eficacia pedagógica de los nuevos recursos didácticos en relación con las estrategias tradicionales y para identificar las ventajas y desventajas de estos programas de aprendizaje, así como para conocer la opinión de los estudiantes. Por otro lado, también se analizan las estrategias para el diseño y la autoría de programas didácticos (Molnár y Huy, 1998; Xavier-Mendes y Hall, 1999; Passerini y Granger, 2000). Entre los puntos que se tocan están, por ejemplo, el desempeño del estudiante y la percepción o aceptación frente a este tipo de material en relación con su utilidad-eficacia, así como el análisis del contexto (Sutherland et. al., 2000) en el que se hace uso del *software* y de la computadora personal.

En sus inicios el desarrollo de los materiales digitales como son texto, gráficas, ecuaciones, ilustraciones, fotos, videos, animaciones, sonido, simulaciones y el uso dinámico de bases de datos, demandaba un alto costo tanto en recursos humanos como tecnológicos, un ejemplo de ello lo vemos en Brett y Nash (1999) en donde exponen el caso concreto de las dificultades en la elaboración de un multimedia en 1996-97. Para todo aquel que tiene experiencia en la elaboración de este tipo de material queda claro que implica un gran esfuerzo y tiempo. Y sin embargo, todavía están en discusión las ventajas y desventajas que este nuevo medio ofrece comparado con la docencia tradicional. En términos generales, los resultados de los autores muestran que si bien la multimedia es alentadora en el ámbito de la motivación y aceptación, no siempre reflejan ser un instrumento que mejore significativamente el desempeño ya que todo depende del diseño del programa o *software*, del tema y del estudiante. En los trabajos citados que investigan la eficiencia pedagógica se observa que el desempeño del alumno frente a estas nuevas tecnologías se ve afectado, en cierto grado, por el contacto previo que haya tenido con estos medios tecnológicos, pero por otro lado, la aceptación (del estudiante) va en aumento en la medida en la que se hacen mejores programas, se familiariza al estudiante, y se utiliza como un apoyo docente. A pesar de que hay estudiantes que tienen una predispuesta actitud de rechazo frente a estos medios es importante elaborar material docente que se apoye en el uso de la computadora.

La experiencia y los trabajos de investigación de diversos autores como Illman (1994), Whitnell, et. al. (1994) y Treadway (1996) apuntan a que las áreas más beneficiadas de los medios digitales son aquellas cuya presentación tradicional se complica, esto es, las que involucran conceptos de movimiento, dinámicas, graficación, instrumentación y en especial aquellos temas en donde la visualización es problemática, como en el caso de las imágenes tridimensionales y en específico la visualización molecular. El extremo contrario son los temas que involucran ecuaciones (Byrne, 1999) o algoritmos (sin embargo, véase Molnar, 1998), o aspectos meramente teóricos

o sociales, en donde desde la perspectiva de los alumnos no ofrecen ventajas sobre el tradicional gis y pizarrón.

Uno de los aspectos cognoscitivos que se benefician con los sistemas digitales se refiere a la retención: el uso de las presentaciones digitales ayuda a recordar el tema o concepto. Sin embargo, el proceso más importante en la docencia es hacer pensar a los estudiantes más que la memorización (Johnson, 2001). En este sentido se acepta como un elemento complementario que ayuda a ser más eficiente el aprendizaje más no sustituye las técnicas tradicionales de enseñanza y en ello la generalidad está de acuerdo.

Las ideas preconcebidas o concepciones erróneas sobre aspectos científicos que el estudiante tiene, deriva de su propia experiencia diversa (televisión, películas, museos, medios masivos) y que muchas veces se edifican sobre una educación pobre y tergiversada. No es raro percatarse que al estudiante le cuesta trabajo integrar los nuevos conceptos sobre la base de sus concepciones erróneas, e incluso conciente o inconscientemente llega a rechazarlas para evitar romper sus esquemas previos (Robinson, 1998). Esto se reconoce como una dificultad en el proceso de enseñanza-aprendizaje. La pregunta que nosotros nos formulamos es ¿qué tanto los modelos creados e implementados específicamente en un multimedia ayudan a erradicar concepciones erróneas, y qué tanto, por el contrario, por buscar la abstracción y simplificación del concepto oscurecen la idea correcta o más exacta del concepto? Una posible estrategia para solucionar este problema es hacer ver al estudiante de preparatoria o universitario que se trabaja con modelos tanto en la misma investigación científica como en la docencia. Específicamente en este trabajo las imágenes generadas en distintos programas de visualización de proteínas y modelado sirven como apoyo para esclarecer conceptos difíciles por ser abstractos (tales como potenciales electrostáticos, superficies o geometrías) aunque distan de ser un ejemplo cabalmente exacto de la realidad, prueba de ello es que distintos paquetes (programas, algoritmos) nos generan imágenes con diferencias que pueden ser sutiles o realmente marcadas. Lo importante entonces es aprovechar sus ventajas para ejemplificar la teoría y no olvidarse que no dejan de ser modelos. El estudiante debe estar conciente de ello.

De todo lo planteado, y como resultado de la experiencia propia en la elaboración de un programa multimedia sobre proteínas, se resaltan algunos aspectos importantes a considerar en este trabajo y en otros futuros:

1. Las herramientas de modelado son importantes para visualizar una realidad que no es asequible a nuestros sentidos, pero no dejan de ser modelos: sólo eso, una representación de la realidad.

2. Los datos de la realidad siempre se expresan a través de modelos, éstos, pueden utilizarse para generar conocimiento y coadyuvar, asimismo, tanto a la investigación como a la docencia.

3. Si bien todo el proceso de elaboración de un multimedia requiere de muchos recursos, tiempo y preparación, la multimedia ofrece muchas posibilidades que pudieran seguirse aprovechando para implementar distintos recursos que faciliten la enseñanza de las proteínas.

4. *Chime* es una herramienta muy versátil, ilustrativa y agradable al ser un visulizador en tres dimensiones de las moléculas. Aporta una ventaja didáctica por la aceptación, retención visual y utilidad de la que otros medios carecen, por lo que puede experimentarse todavía más para elaborar modelos 3D interactivos.

5. *Authorware* es una herramienta lo suficientemente robusta para hacer interactivos con orientación didáctica, además de ser amigable (sencilla de utilizar) por lo que no deja de ser una excelente opción para los profesores o estudiantes que se interesen en los multimedia.

OBJETIVO GENERAL

Desarrollar un programa multimedia educativo (software didáctico) que explique las características estructurales básicas de las proteínas y los principios de las interacciones macromoleculares.

El programa estará dirigido a estudiantes de bachillerato y licenciaturas afines a las áreas químico-biológicas y aquellos interesados en las proteínas.

Objetivos particulares:

1. Revisar programas multimedia que estén desarrollados con recursos digitales similares y que traten sobre proteínas.
2. Diseñar la estructura de navegación, la narrativa y los contenidos que se incluirán en el programa, así como la adecuación de los medios que se emplearan.
3. Hacer la integración de todos los medios en un programa de autoría, en principio basándonos en una plataforma de PC (sistema *Windows*) para la producción final de un disco compacto (CD).

PROBLEMA

Antecedentes de multimedia didácticos

Entendiendo que existen múltiples trabajos multimedia realizados dentro del ámbito de la UNAM y de otras instituciones educativas importantes del país, que tienen gran calidad y utilidad, sólo se hará mención de aquellos trabajos dentro de esta área con plataforma y enfoque similar.

Si bien no existe un interactivo que trate la estructura de proteínas (menos aún con el enfoque que se presenta y con la incorporación de visualizadores), se parte de la comparación de algunos programas que sirvieron de base para generar ideas y retomar estrategias. De este modo los multimedia aquí citados obedecen a que: 1) se relacionan con las proteínas; y 2) algunos de ellos fueron realizados como trabajos de tesis profesionales de licenciatura y maestría, y 3) se utiliza el programa de autoría *Authorware* de Macromedia y/o *Chime* de MDL.

El software didáctico producido como trabajo de maestría por el Dr. Rafael Dulijh Uranga Hernández (Interacción génica. 1998. Ver. 1.0, DGSCA, UNAM Plataforma: *Authorware*), trata sobre el proceso de replicación y los mecanismos de reparación del ADN. Ambos temas son integrados en un juego en donde se ponen a prueba los conceptos tratados. La característica sobresaliente de este trabajo es quizá el diseño del juego, que busca que el alumno aprenda cuáles son las proteínas involucradas en tiempo y espacio. Otro caso: en el departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina, la Dra. Leonor Fernández Rivera Río (<http://laguna.fmedic.unam.mx/~leonor/>) se ha dedicado a la producción de diversos materiales interactivos, entre los cuales, existe un programa de aminoácidos (Plataforma: *Authorware*). En este programa el alumno repasa los conceptos teóricos de las propiedades físicas y químicas de los aminoácidos con una aproximación diferente a la que se da en el presente trabajo y carente de la riqueza de los modelos tridimensionales. Además, presenta otro programa sobre pH (ionización del agua, constantes de equilibrio ácido-base, logaritmos y antilogaritmos) que complementa al de aminoácidos, pero en general, en ambos programas el enfoque es más bioquímico y la interactividad no va más allá de la clásica metáfora del pasa hojas de un libro y el usuario se queda en un nivel de espectador. Otro trabajo importante y que también sirvió de antecedente es la tesis de licenciatura de la IQ. Iliana Zaldivar Coria que consistió en la producción de un programa elaborado en *Authorware* en

formato de CD (disco compacto). En este trabajo por primera vez se incorporan modelos moleculares interactivos dentro de un multimedia elaborado con *Authorware* pues *Chime* se utilizaba exclusivamente bajo una plataforma HTML (Zaldivar-Coria, 2001). Dicho programa se elaboró en el Departamento de Programas Audiovisuales y Multimedia de la Facultad de Química, lugar en donde también se realizó la presente tesis.

Existe un vacío en la visualización didáctica de las proteínas

Se ha mencionado que las interacciones entre proteínas, dirigen y controlan múltiples procesos de gran importancia biológica. Es un tema que requiere una atención didáctica en vista de su actual desarrollo. La investigación en éste campo es amplia, interdisciplinaria y existe mucha información dispersa. Buscando en Internet podemos obtener información general sobre las proteínas pero pocas veces con una inclinación estructural o referente a las interacciones, y cuando existe, desgraciadamente está en inglés o está dirigida al especialista. Por esta razón, una vez que accedemos a múltiples páginas hay que filtrar la información. No hay homogeneidad en el contenido de esos sitios, tampoco en la profundidad o enfoque pues varía con el sitio, nivel académico, universidad y país.

Por otro lado los multimedia a través de modelos tridimensionales interactivos, imágenes y videos, pueden utilizarse en la enseñanza de las proteínas. Actualmente, no existe ningún material multimedia didáctico sobre la estructura e importancia biológica de las proteínas que sea similar al que se presenta. Principalmente si se consideran las imágenes, animaciones y modelos tridimensionales que se han incorporado a fin de que la presentación de la información esté accesible a estudiantes de bachillerato y licenciatura de las áreas químico-biológicas. La relevancia es mayor si consideramos que no se ha desarrollado en nuestro país algo similar que nos introduzca a las interacciones macromoleculares. Esto permite que el programa, a pesar de tratar temas avanzados que se enseñan en posgrado, sea atractivo para un público mas abierto que tenga interés en las proteínas.

La propuesta para resolver este problema de visualización de proteínas fue elaborar un multimedia didáctico, para lo cual se hizo una revisión bibliográfica para dar sustento teórico. En el trabajo se revisó lo que atañe a las propiedades estructurales de las proteínas, la formación de un núcleo proteínico, las características de las superficies de interacción, la complementariedad geométrica-electrostática y la relevancia biológica que tienen distintos complejos transitorios y perennes. Asimismo se incluyeron modelos de complejos y en general se hizo resaltar el enfoque estructural, funcional y eventualmente evolutivo. Una de las estrategias

en la elaboración del software fue incorporar modelos macromoleculares que hacen uso de las estructuras macromoleculares resueltas por cristalografía de rayos-X y resonancia magnética nuclear. Dichas estructuras se depositan en formato PDB (Berman et. al., 2000; Anexo 4) y son del dominio público a través de la Internet. Los modelos tridimensionales se integran gracias al programa (*plug-in*) Chime de MDL® y visualmente son atractivos además de posibilitar las animaciones interactivas.

Este material, como se ha mencionado, está dirigido a los estudiantes de las carreras afines a las áreas químico-biológicas y en especial aquellos interesados en el estudio de las proteínas.

PUNTOS A CONSIDERAR:

1. **Conservar el rigor científico-académico**
2. **Relevancia y propiedad del tema**
3. **Vinculación con la biología en general y en particular**
4. **Capacidad para lograr el concepto deseado**
5. **Utilidad y alcances didácticos**

PREGUNTAS A RESOLVER

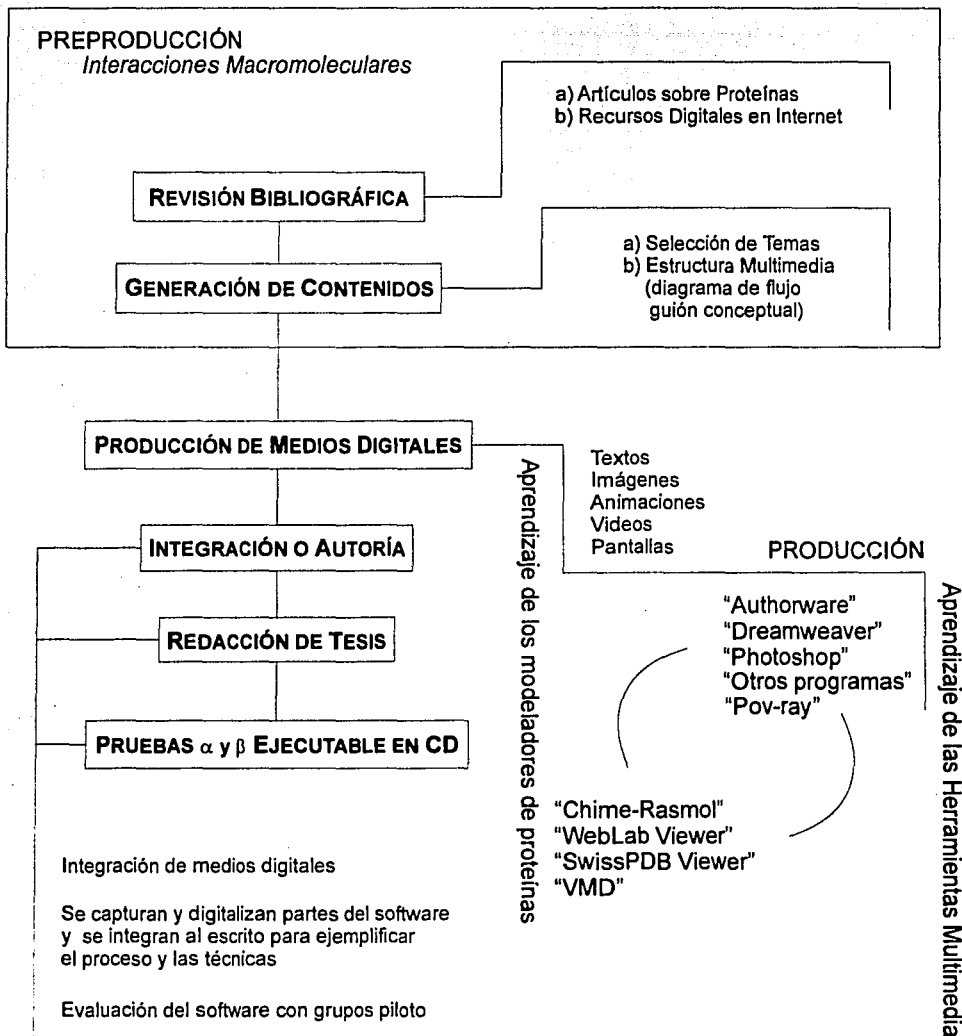
1. ¿El diseño y la elaboración de un programa multimedia sobre las proteínas que hace uso de modelos tridimensionales (3D) interactivos y animaciones ayuda a resolver problemas didácticos de visualización y comprensión de la estructura de proteínas?
2. ¿Se pueden enseñar temas muy concretos sobre las proteínas a través de imágenes, animaciones y modelos interactivos incorporados a los multimedia?
3. Resolver preguntas básicas como: ¿Qué son las proteínas y cómo desempeñan sus funciones? ¿Para qué les sirven a los organismos? ¿Qué estructuras adquieren? ¿Qué importancia tienen las interacciones y en qué consiste el acoplamiento proteína-proteína?

HIPÓTESIS DE TRABAJO

- 1) Se pueden enseñar temas muy concretos sobre las proteínas aprovechando las ventajas que ofrecen distintos medios digitales dentro de un programa multimedia. Tal es el caso de la estructura, el plegamiento, las superficies, los complejos y los principios de las interacciones macromoleculares.
- 2) El interactivo considera como eje central los siguientes puntos:
 - a) las proteínas son responsables de la estructura y funcionamiento de los seres vivos;
 - b) la estructura de la proteína contribuye a comprender la función;
 - c) la función de una proteína está adecuada a condiciones fisicoquímicas específicas;
 - d) el trabajo de las proteínas se sustenta en la interacción física y electrostática con otras moléculas y macromoléculas;
 - e) el reconocimiento de superficies a través de la complementariedad geométrica y electrostática, así como de interacciones hidrofóbicas y del disolvente, permite la formación de complejos específicos;
 - f) la naturaleza permanente o transitoria de los complejos responde a distintas exigencias biológicas;
 - g) en la estructura de las proteínas se observan mecanismos, restricciones y tendencias adaptativas, relevantes en la evolución.

MÉTODO

El método general está resumida en la siguiente figura:



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Preproducción

Antes hacer el diseño del multimedia educativo se hizo una revisión de artículos sobre las interacciones macromoleculares, en este caso referente a las proteínas. Se complementó con búsquedas de modelos y caricaturas en libros y documentos interactivos en Internet. De los artículos científicos se hizo una selección de conceptos y temas que fueron reintegrados bajo una estructura propia, tomando en cuenta el objetivo principal: producir un programa multimedia introductorio dirigido a un público amplio de estudiantes. Se decidió que las interacciones macromoleculares se abordarían presentando los aspectos fundamentales y más básicos de las proteínas, y que al mismo tiempo, el programa diera un panorama completo de distintas áreas de investigación independientes que estudian, por ejemplo, la estructura, el plegamiento, el acoplamiento, las interacciones y la evolución de proteínas. Por esta razón, se incluyen como temas prioritarios los siguientes: 1) Estructura de Proteínas 2) Superficies e Interfases 3) Fuerzas de Interacción Macromolecular 4) Tipo de Interacción o Complejos 5) Acoplamiento y Algoritmos Computacionales 6) Algunos aspectos evolutivos

Justificación de la Estructura Propuesta

Partiendo de los puntos arriba mencionados se ordenó la estructura conceptual del multimedia quedando del siguiente modo (la estructura a detalle está en el anexo 2):

- I. Introducción
- II. Plegamiento
- III. Estructura
- IV. Superficies
- V. Complejos
- VI. Acoplamiento

Como una primera aproximación a las proteínas, la *Introducción* le plantea al alumno un contexto evolutivo de las proteínas, se le menciona (más no se le explica a detalle el cómo) que la estructura-función de las proteínas cambia durante el curso evolutivo, que hay adaptaciones en las proteínas, que hay distintos niveles de organización biológica, así como propiedades emergentes, en donde el plegamiento y la organización macromolecular se consideran como tal, un nivel molecular con propiedades emergentes. Además, se mencionan otros conceptos que más adelante son tratados a detalle, como la función de las proteínas, el plegamiento, la estructura y el trabajo de las proteínas mediante la formación de complejos.

Se considera que para entender las interacciones de las proteínas es necesario 1) reconocer que estas macromoléculas son entidades flexibles y dinámicas, y 2) explorar sus estructuras internas.

Es importante tener presente que las proteínas (así como sus estructuras internas) son estados dinámicos, flexibles y alterables que pueden experimentar varias conformaciones de interés biológico y que resultan determinantes para la interacción con otras macromoléculas o moléculas más pequeñas. La idea del plegamiento y la flexibilidad de las proteínas se aborda en la sección de *Plegamiento* que antecede a una explicación más detallada de la estructura. Primero plegamiento y luego estructura porque en el tema del plegamiento no se profundiza, tan sólo sirve como una introducción a la estructura de proteínas. Las distintas estructuras de las proteínas se tratan con detenimiento más adelante.

En la sección de *Estructura* se abordan los elementos estructurales básicos de las proteínas, esto es, los aminoácidos (se presentan las estructuras químicas y los modelos 3D interactivos de cada aminoácido). En seguida, el alumno puede observar la estructura de esos mismos aminoácidos, incorporados ahora, dentro de una pequeña cadena peptídica (modelos 3D interactivos de un dipéptido, un tripéptido y un tetrapéptido) y explorar la rotación de enlaces y flexibilidad. Se aborda el concepto de residuo y de enlace peptídico. En seguida están los apartados sobre las estructuras secundarias y/o motivos que forman a las proteínas. Estas estructuras se traducen en dominios que tienen un plegamiento característico que eventualmente alcanza un estado funcional.

Así, posteriormente se pasa a revisar la cara externa de las proteínas, es decir, las superficies y los sitios de reconocimiento o interfaces. Esta es la sección de *Superficies*. Aquí, se exponen los modelos que existen para generar superficies macromoleculares y se ejemplifica con imágenes y modelos la diversidad topológica y electrostática que envuelve a una proteína. Estos fundamentos son necesarios para empezar a comprender el reconocimiento, esto es, la especificidad de la asociación entre proteínas. Como se observa existe cierta jerarquía en la exposición de los conceptos y, si bien no es forzosa, servirá para pasar a los siguientes secciones: *Complejos y Acoplamiento*. Esto incluye integrar algunos modelos de complejos (ADN-proteína, por ejemplo) y describir de forma general qué es el acoplamiento entre superficies, describiendo el método geométrico, semirígido y flexible. También resulta relevante conocer la contribución que tienen las interacciones no covalentes (puentes de hidrógeno, puentes salinos, interacciones de van de Waals y fuerzas de solvatación o del disolvente) en los distintos tipos de interacción macromolecular. Se pretende subrayar el papel que cada una de las distintas fuerzas juega en la formación de los complejos macromoleculares y se hace una división general de los tipos de

interacción macromolecular como son antígeno-anticuerpo, enzima-inhibidor, ADN-proteína, entre otras, considerando que actualmente, estos sistemas suelen utilizarse en la investigación de las interacciones entre proteínas. Finalmente, en cuanto a las implicaciones biológicas no se dejará de mencionar aspectos evolutivos implicados en la estructura-función de las proteínas.

Guión Multimedia

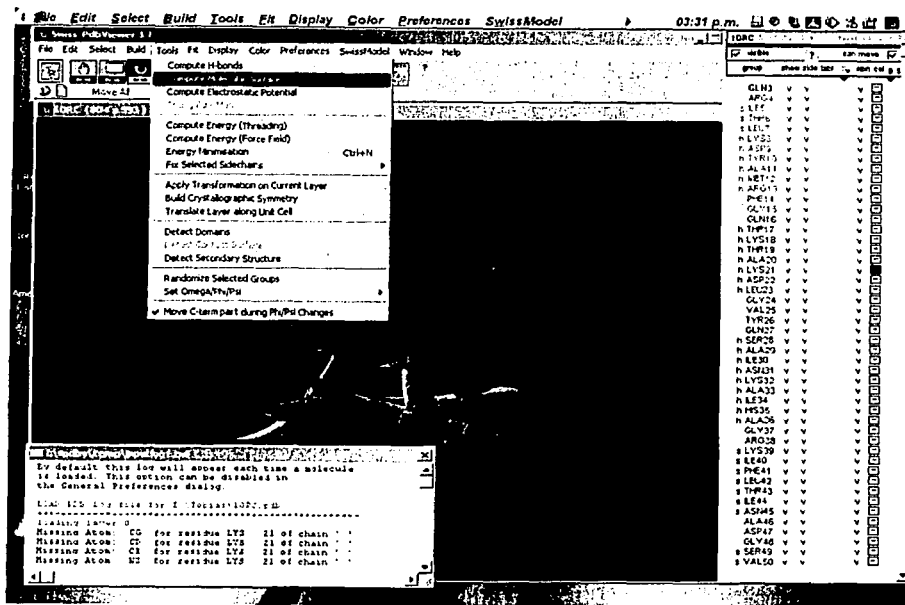
Para poder diseñar la estructura del programa multimedia primero se plantean los contenidos temáticos. Estos se van completando y detallando paulatinamente de acuerdo a la información que se desea incluir. Esta es la parte más laboriosa conceptualmente pues implica el análisis, la síntesis y el planteamiento visual y temático de los conceptos que refieren los artículos, para adecuarlos al multimedia. Un paso importante consiste en definir lo que se espera como producto final (objetivos, usuario final, contexto de uso, alcances) y plasmarlo en lo que se conoce como un guión conceptual (Anexo 1) y un diagrama de flujo (Anexo2). Estos son documentos, que además de poner explícitamente la idea del multimedia, establece los aspectos de narrativa, pantalla y elementos de interacción, profundidad, extensión y el flujo de la información. El guión conceptual fue útil para continuar la búsqueda bibliográfica y detallar los flujos de información más específicos. Ambos documentos (guión y diagrama de flujo) permiten organizar el diseño de la interfaz gráfica (por interfaz gráfica entiéndase un todo: el ambiente gráfico y la interactividad) por sección y por pantalla. El guión multimedia también prevé las cuestiones técnicas de la producción: el qué y cómo de los medios digitales. Si bien, quedan establecidas las directrices generales del multimedia desde el inicio, a lo largo de la producción también se hacen esquemas, dibujos y bocetos que van mejorando la estructura y diseño de la presentación de los temas y/o conceptos.

Producción

Programas Utilizados

Para visualizar distintas estructuras de proteínas, resaltar átomos, y grupos, etc. están distintos programas de visualización, algunos realizan cálculos pero básicamente son de visualización.

--- *WebLab Viewer Pro* o *Lite*: Este programa de visualización es sencillo de utilizar, está accesible a través de Internet y recientemente se implementó la posibilidad de que con un **plug-in** integre las estructuras en el Explorador. Se puede exportar con distintos formatos de imagen (**BMP, JPEG, GIF**), exportar a formato **VRML** de realidad virtual con la ventaja de tener una visualización tridimensional

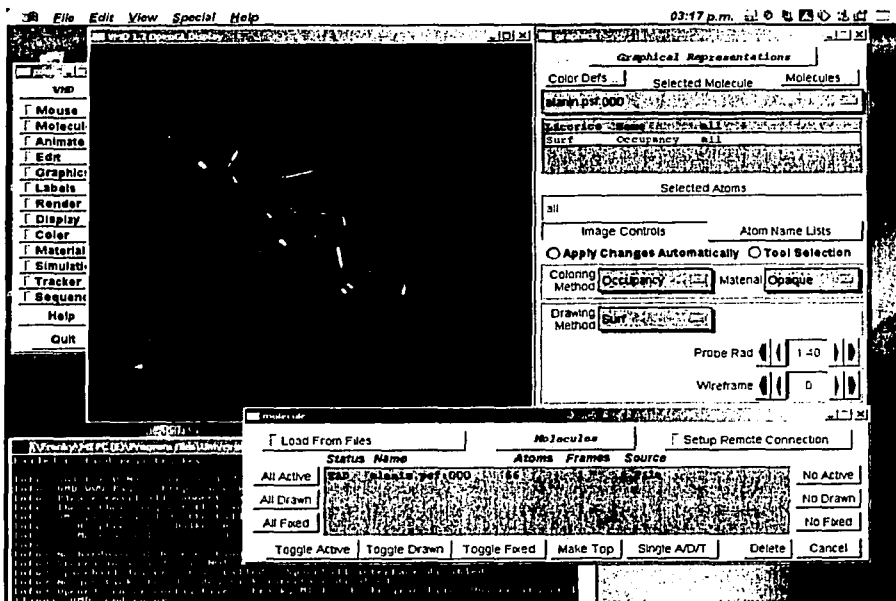


SwissPDB Viewer (modelador de proteínas)

rendering. De esta manera se obtienen imágenes atractivas rápidamente, y por otro lado, superficies y potenciales electrostáticos, sin embargo, si se desea mayor calidad en la imagen se tiene salida a formato de *POV-ray* (Guex y Peitsch, 1997). <http://www.expasy.ch/spdbv/>

--- **VMD:** Es un programa de graficación molecular diseñado para la visualización y análisis de biopolímeros como proteínas, ácidos nucleicos, lípidos y membranas. Una vez que se cargan los archivos (se pueden importar múltiples archivos PDB's y tratarlos o animarlos) se representan partes en vistas de tubos (*tube*), cadena principal (*trace*), radios de van der Waals (*VDW*), esferas y alambres (*CPK*), listones (*ribbons*), caricaturas (*cartoons*), o superficies (*surf*). La calidad de la salida de la imagen es muy buena; se tiene mucho control sobre los colores empleados, la iluminación y los parámetros de visualización. En *VMD* se elaboran imágenes de gran calidad visual y sobre todo algo interesante de este programa es la salida. Es posible exportar las representaciones de los modelos de proteínas con dos formatos atractivos, uno es **POV** de *POV-ray tracing*: programa con el que se obtienen imágenes de alta calidad ajustando luces, cámaras, escenas, texturas, y con la posibilidad de hacer animaciones de las moléculas. Esto significa que se pueden rotar o acercar para sacar automáticamente las secuencias de imágenes en formato BMP o **TGA**. El

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



VMD (programa de visualización de proteínas)

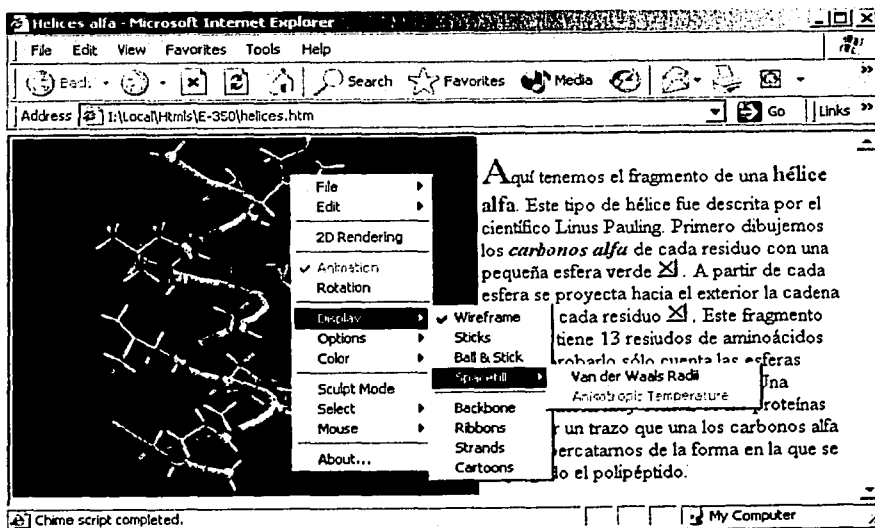
otro formato que exporta VMD es el **VRL** de realidad virtual (objetos y escenas tridimensionales) que funcionan bajo *Internet Explorer* con la ayuda de un *plug-in* que puede bajarse de la red, y además, dicho formato puede importarse a *3D StudioMax* (programa de animación 3D) para agregar luces, texturas, distintas cámaras o efectos de texto a la escena. El formato de salida de la animación puede ser **MOV**, **AVI**, o **FLC** (secuencia de imágenes). Con todos estos formatos los modelos moleculares se pueden insertar de múltiples maneras a un sistema interactivo. VMD es parte de un conjunto de herramientas elaboradas por el grupo de biofísica teórica de la Universidad de Illinois y el Instituto Beckman. (Humphrey, Dalke y Schulten, 1996). <http://www.ks.uiuc.edu/Research/vmd/>

--- *HyperChem*: Es un programa de modelado que por sus características puede utilizarse como un instrumento didáctico aplicado en distintas áreas específicas de química. Con este programa se puede construir y calcular la estructura más probable de moléculas usando diversos métodos, ver orbitales, hacer análisis de conformación y de algunos parámetros termodinámicos, ver la distribución de cargas, propiedades espectroscópicas, o realizar cálculos de dinámica molecular. Todo ello en contextos distintos como química general, orgánica, inorgánica, física y bioquímica (Viste, 1999). Este programa se empleó para modelar los aminoácidos y péptidos, y

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

guardarlos en formato PDB para posteriormente editarlos manualmente e integrarlos con *Chime* de MDL® en páginas **HTML** para la sección de estructura.

--- *Chime* de MDL®: Este es **plug-in** de MDL Information Systems, Inc. que despliega interactivamente moléculas en 2D y 3D en una página HTML y que integra a *Ras-mol* en sus **scripts** (Anexo 3). La ventaja de esto es conveniente por las posibilidades en la docencia asistida por computadora. *WebLab Viewer* es otro programa que entró a la competencia en su última versión como se mencionó previamente. *Chime* de MDL® funciona para los exploradores *Internet Explorer* y *Netscape*; uno puede rotar, acercar y desplazar la molécula, y aplicar las vistas que comúnmente se utilizan para la visualización de macromoléculas (proteínas y ácidos nucleicos). El punto interesante de *Chime* es la programación de los **scripts** propios y de *Ras-mol* dentro de la programación HTML lo que permite programar acciones muy específicas sobre la molécula en páginas *Web* haciendo uso también de *JavaScript* para integrar acciones simples con los botones que el usuario aprieta conforme va leyendo el texto. Con esto se logra una interactividad con el usuario muy didáctica a un costo computacional muy bajo. Además de los archivos .pdb, lee distintos formatos como .mol, .emb, .embl, .xyz, .gau, .spt, .mop, .csm, .csml, .tgf, .rxn, .skc. Versión 2.6 SP4 <http://www.mdli.com/support/chime>



Menús Contextuales de *Chime* (*plug-in* para los exploradores)

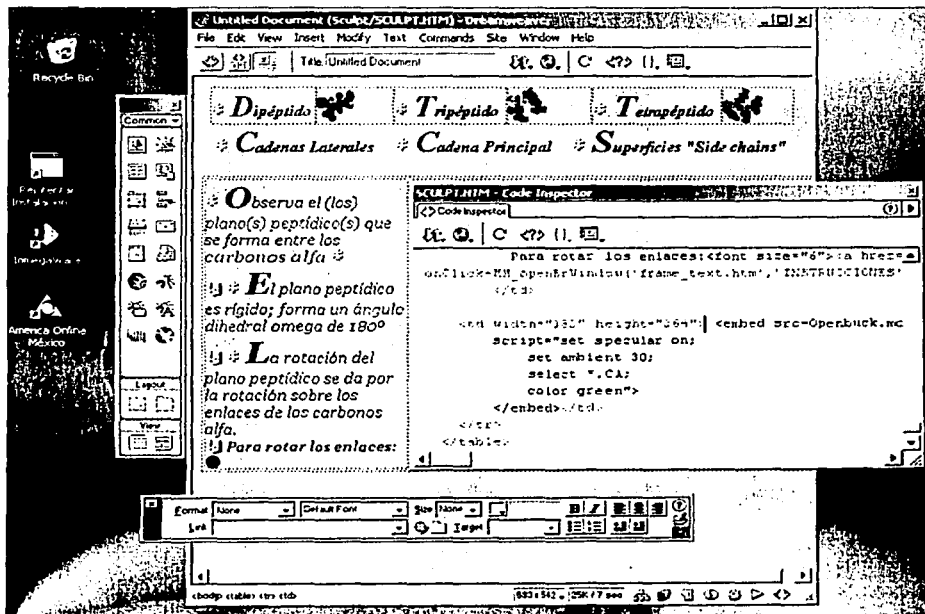
Hasta aquí lo que respecta a los modeladores de estructura de proteínas y programas similares. Los siguientes programas son los de diseño y autoría. Estos

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

son necesarios (son los utilizados en este proyecto) para la elaboración de interactivos multimedia.

Para elaborar animaciones 2D para plataforma HTML *Flash* de Macromedia® ofrece muchas ventajas. Además, la última versión integra opciones para hacer botones, menús e interactividad de forma más sencilla y poderosa. La ventaja evidente es que son animaciones vectoriales y su tamaño en **Kbytes** es mínimo; ocupan poco espacio, aunque exigen mayor capacidad del procesador (mínimo equipo pentium 233 o equivalente como recomendación).

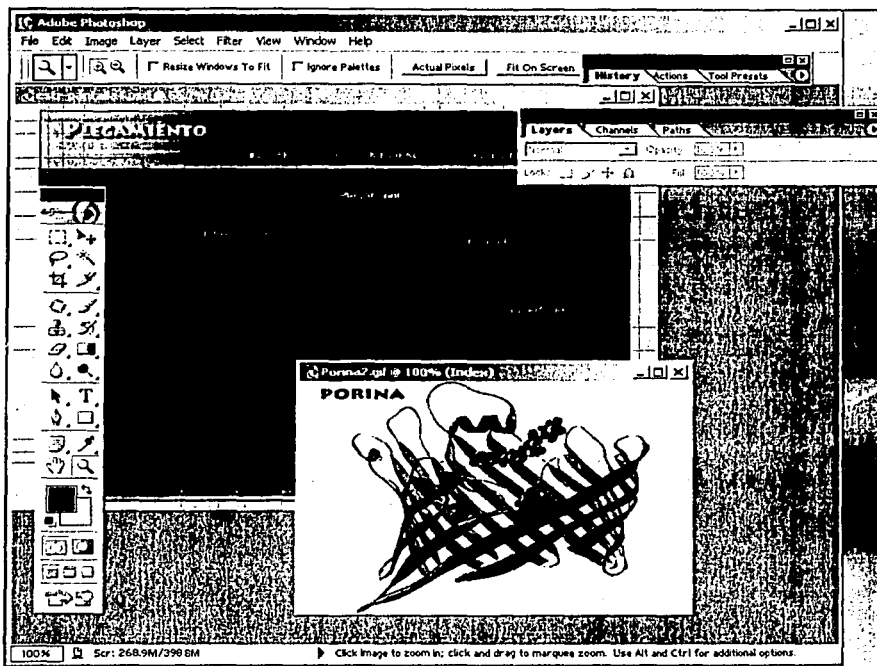
Otro programa especial para hacer páginas HTML es *Dreamweaver* aunque ahora con *Word* ya se puede editar de forma sencilla y sin muchas complicaciones el código HTML, agregar botones, programar imágenes sensibles, etc.



Dreamweaver 4.0 (programa para diseñar páginas HTML)

Respecto a las imágenes que se obtuvieron con los programas anteriores de modelado lo que se hace después es optimizarlas en un programa específico en el tratamiento de imágenes *Photoshop 7.0* de Adobe®. Aquí se edita cualquier imagen de **mapa de bits** (se recorta, se ajusta el tamaño, etc.), para adecuarlas a las necesidades,

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Photoshop 7.0 (programa de tratamiento de imágenes)

después se optimizan en Kbytes, de modo que su tamaño sea pequeño y no pierdan mucha calidad) y se guardan en formatos comprimidos como .jpg y .gif o bien .png, este último permite "perforarlas", es decir, incluir un **canal alfa** para que se vea sólo la molécula y el fondo sea cualquier otra imagen sin que se note el recorte como lo muestra la imagen.

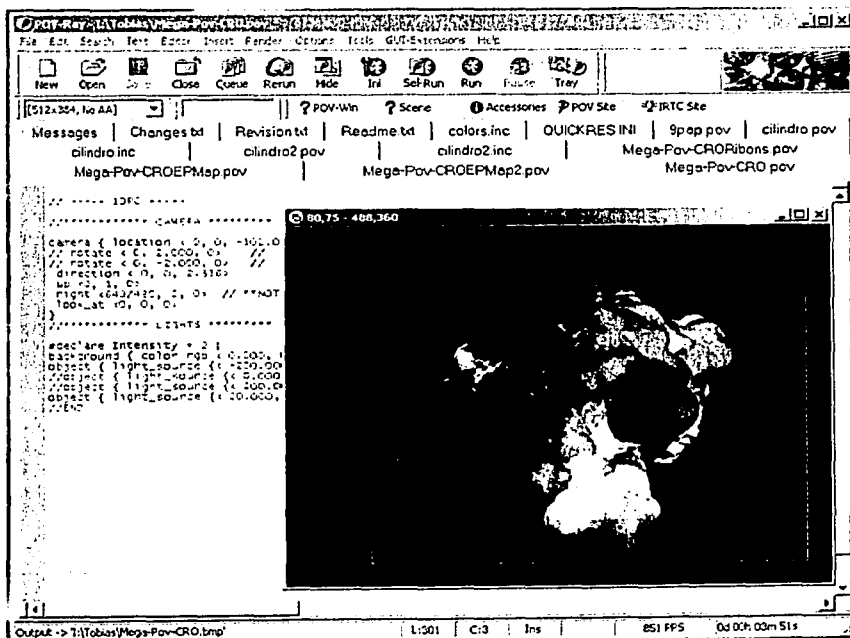
POV-Ray: Este programa está accesible a través de Internet sin costo (*freeware*) pero también se puede ordenar una versión en disco compacto a un costo no muy elevado. Se obtienen las imágenes de proteínas con alta calidad mediante **rendering**, pero además, se pueden obtener las secuencias de imágenes de animaciones sencillas (rotar y acercar o cambiar iluminación). La secuencia de imágenes (BMP, TGA, o PNG) también se puede generar con un canal alfa (perforados de gran calidad) para poder utilizar distintos fondos detrás de la molécula. *POV-Ray* Versión 3.5 <http://www.povray.org/download/>

Respecto a videos existen programas como *Premier* y *AfterEffects* de Adobe® que igualmente son muy completos y permiten la edición de video. Las imágenes,

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

animaciones o pequeños videos que previamente se han hecho son integrados a este tipo de programas para editarlos, incluirles audio o efectos especiales.

Finalmente, una vez que se van teniendo todos los medios digitales como son audio, texto, animaciones, videos, imágenes, pantallas, interactividad, cuestionarios, juegos, etc., éstos se van integrando en los **programas de autoría**. Existen dos programas de autoría que son muy utilizados: *Director* y *Authorware*. Es de mencionar la posibilidad que ofrece *VisualBasic* para hacer *software* didáctico. Éste, a pesar de que no es un programa de autoría que permita un manejo sencillo de imágenes y sincronización de eventos, ha sido utilizado en la elaboración de interactivos didácticos en las áreas de ciencias o ingenierías por la ventaja para programar y hacer simuladores (Carrillo, J., 2000). En este trabajo se utilizó *Authorware* por ser un programa fácil de aprender y manejar. Utiliza una programación mínima (íconos, variables y funciones preestablecidas) en donde la interactividad y los eventos se integran simplemente arrastrando íconos a una línea de flujo. La versión 6.0 permite exportar fácilmente no sólo un archivo.exe sino uno .aam para la red o Internet. Para ello se utiliza un *plug-in* que se descarga de Internet automáticamente y con esto el programa multimedia que se produce puede visualizarse en el explorador Internet Explorer.



POV-Ray (programa de rendering)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Authorware 6.0 (programa de Autoria)

The screenshot displays the Authorware 6.0 software interface. The main window is titled "INTRODUCCIÓN PROTEÍNAS" and shows a dark, abstract image. To the right, a "estructura" (structure) window displays a hierarchical diagram of the presentation's content. The diagram starts with a root node "P 300 1" which branches into "Inicio Botones" and "Aprendidos: La Cadena Ramificada en Estructuras BUSCAR". Below this, the structure continues through "FRAME P. 320" (Estruct. Anunciado, Ejercicios, Anexos), "FRAME P. 330" (Secuencial, Ejec. Repetido, Rotación sobre CP, Visualizador Sculer), "FRAME P. 340" (Gráficas Ramificadas), "FRAME P. 350" (Estruct. Secundarias 1-4, Múltiples), "Tabla" (Tabla anexos), and finally "SALIDA Estructuras". On the far right, there are several control panels, including a "Level 2" panel and a list of "Funciones" (Funciones 1-5).

Authorware 6.0 (programa de Autoria)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

Además de la elaboración de un multimedia didáctico para distribuirse en disco compacto, se comenzó a evaluar el programa con dos grupos de estudiantes de la carrera de Biología, a quienes se les presentó el multimedia en sesiones de computo y al final se les dió un cuestionario a resolver. Lo que se pretendía era conocer cómo percibían el programa, si les agradaba o no y qué conceptos en relación con las proteínas eran mejor asimilados, y por otro lado, que ellos mismos evaluaran algunos aspectos didácticos como interactividad y forma de presentar los conceptos. El primer grupo de 5 alumnos correspondió a la materia de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias de la UNAM (2° semestre) y se les presentó en dos sesiones. Aprovechando que eran pocos alumnos se decidió que fuera una exploración libre con una atención más personal de las dudas y comentarios, para también por otro lado, identificar errores y sugerencias sobre el programa. El segundo grupo consistió de 20 alumnos con una edad más heterogénea (19-28 años) pero promediando 22 años. Este grupo correspondió a la materia de recursamiento de Biomoléculas de la Facultad de Estudios Superiores Iztacala. El multimedia se les presentó sólo en una sesión y de igual manera la dinámica fue exploración libre del contenido.

A ambos grupos además de las preguntas cerradas (cuyos resultados se presentan) se les pidió un comentario sobre el *software* y que mencionaran qué les pareció interesante de entre todos los conceptos tratados. De los comentarios lo más relevante pudiera ser la necesidad de explicación de algunas actividades con los modeladores, más sesiones por la extensión del programa, mejoras en la navegación (problema de ergonomía y usabilidad), pero por otro lado se resalta el hecho de que se puede visualizar como tal la estructura de las proteínas mediante animaciones y modelos tridimensionales (3D) que le permiten al usuario explorar las moléculas para ver sus características físicas y químicas de forma interactiva; "el aprendizaje es mejor de la manera que uno lo vea"... "eso ayuda a saber cómo están conformadas las moléculas" "...y a la vez entender los conceptos".

Respecto a los temas y conceptos que más les parecieron interesantes y que estuvieron mejor resueltos están, el plegamiento y movimiento de las proteínas, la sección de las superficies moleculares y la introducción.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

SOBRE LAS ENCUESTAS

A pesar de que es difícil hacer generalizaciones y comparaciones debido al tamaño reducido de las poblaciones (5 alumnos de Ciencias y 20 en la FES) es interesante hacer notar que en términos generales los alumnos de la Facultad de Ciencias se mostraron más exigentes frente al software, tanto en la calificación que le daban al mismo (interactividad: MB=60% vs 75%; AC=40% vs 25%, didáctica: MB=20% vs 65%; AC=80% vs 35%; F. Ciencias vs FES, respectivamente) como en los comentarios respecto a lo que se debería modificar. Si bien ambos grupos externaron una aceptación positiva, es de mencionarse algunas críticas entre las que se destacan la existencia de mucho texto (información) por pantalla, instrucciones a veces confusas, la necesidad de que se instruya en la forma de realizar las actividades y algunas cuestiones de redacción y del flujo de pantallas (para hacer más dinámica la navegación). Al parecer también pudiérase relacionar la calidad de la didáctica con la otra pregunta de si les gustó la forma de presentar los temas (didáctica: MB= 56% y gusto: MB=60%; didáctica: AC= 44% y gusto: AC=40%) posiblemente porque existe una relación entre la actitud emotiva que causa el contenido del software y la mayor o menor eficiencia del aprendizaje. En este último punto cabría mencionar que se dejó explorar libremente el software sin intervención para evaluar el funcionamiento independiente del mismo, y si bien éste da pauta a que cada alumno siga su ruta y ritmo propio, resulta bastante provechoso (y necesario en lo posible) la guía de un instructor que explique las actividades y posibilidades del software. De ello se deduce la necesidad de un instructivo de uso, que pudiera asimismo, plantear posibles actividades docentes. La última pregunta de si se considera que el programa ayuda en el aprendizaje de cuestiones útiles para el biólogo, muestra que desde la percepción del estudiante el aporte es importante (bastante: 64%; algunas cosas: 28), aunque es evidente que aquellos que no tienen la inclinación molecular les pudiera resultar indiferente o poco útil.

ENCUESTAS**ALUMNOS DE LA FACULTAD DE CIENCIAS**

La interactividad es:		
muy buena	3	60%
aceptable	2	40%
regular	0	0%
deficiente	0	0%
TOTAL	5	

La didáctica es:		
muy buena	1	20%
aceptable	4	80%
regular	0	0%
deficiente	0	0%
TOTAL	5	

¿Te gustó la forma de presentar los temas?		
muy buena	1	20%
aceptable	4	80%
regular	0	0%
no mucho	0	0%
TOTAL	5	

¿Consideras que con el software aprendiste aspectos importantes que te serán útiles como biólogo?		
bastante	2	40%
algunas cosas	2	40%
no mucho	1	20%
no lo creo	0	0%
TOTAL	5	

ALUMNOS DE LA FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA

La interactividad es:		
muy buena	15	75%
aceptable	5	25%
regular	0	0%
deficiente	0	0%
TOTAL	20	

La didáctica es:		
muy buena	13	65%
aceptable	7	35%
regular	0	0%
deficiente	0	0%
TOTAL	20	

¿Te gustó la forma de presentar los temas?		
muy buena	14	70%
aceptable	6	30%
regular	0	0%
no mucho	0	0%
TOTAL	20	

¿Consideras que el software te ayudó a aprender aspectos importantes que te serán útiles en tu carrera de biólogo?		
bastante	14	70%
algunas cosas	5	25%
no mucho	1	5%
no lo creo	0	0%
TOTAL	20	

AMBAS FACULTADES

La interactividad es:		
muy buena	18	72%
aceptable	7	28%
regular	0	0%
deficiente	0	0%
TOTAL	25	

La didáctica es:		
muy buena	14	56%
aceptable	11	44%
regular	0	0%
deficiente	0	0%
TOTAL	25	

¿Te gustó la forma de presentar los temas?		
muy buena	15	60%
aceptable	10	40%
regular	0	0%
no mucho	0	0%
TOTAL	25	

¿Consideras que el software te ayudó a aprender aspectos importantes que te serán útiles?		
bastante	16	64%
algunas cosas	7	28%
no mucho	2	8%
no lo creo	0	0%
TOTAL	25	

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

SOBRE EL CONTENIDO DEL SOFTWARE

El presente software reúne las siguientes características:

1) Mediante una visualización espacial se apoya el aprendizaje y la retención de conceptos. Para evaluar esto último se requieren otro tipo de estudios, sin embargo, es claro por las respuestas de las encuestas que a los estudiantes les parece apropiado se hayan incluido imágenes más dinámicas e interactivas y no sólo estáticas. En este punto se pueden mencionar los siguientes conceptos: a) estructura de las proteínas y aminoácidos; b) dinámica de desnaturalización y plegamiento; c) superficies macromoleculares; d) movimientos de dominios; e) potenciales electrostáticos de superficies y mallas isopotenciales; f) hidratación de las superficies.

2) Establece relaciones entre diversos temas y/o áreas de la carrera de biología. La introducción busca poner en contexto el contenido del software con una visión evolutiva. Algunos de los conceptos que se tocan son: evolución, material genético, expresión y traducción, adaptaciones al medio, biotecnología, especies y biodiversidad.

3) Se sintetiza y recopila información dispersa en la red y contenida en artículos especializados sobre la estructura, estabilización, interacciones y acoplamiento de proteínas. La revisión bibliográfica es punto de partida y el software busca más el acercamiento del usuario con los modelos proteínicos y otros temas más generales. Integrando así en un sólo programa conceptos básicos y temas más avanzados.

4) Aprovechando el desarrollo tecnológico en el campo de la biología estructural se incorpora un programa de visualización de proteínas (*plug-in Chime* de MDL®) que permite programar modelos interactivos. Estos modelos moleculares son útiles para explorar tridimensionalmente las características de los aminoácidos y las macromoléculas (Anexo 3).

5) Aporta una forma novedosa de presentar un material didáctico específico para sesiones de cómputo que puede complementarse con preguntas (Anexo 5) u otras actividades.

Finalmente, si este multimedia didáctico aporta algo respecto a los demás medios tradicionales entonces el sentido del mismo estaría cabalmente justificado. Esta cuestión es importante pues la elaboración de un programa multimedia demanda muchos recursos y tiempo, y las ventajas y desventajas del medio no dejan de ser polémicas. En seguida, se presentan algunas explicaciones e imágenes del contenido del *multimedia*.

Pantalla principal: LAS PROTEÍNAS

Indicador de la Sección

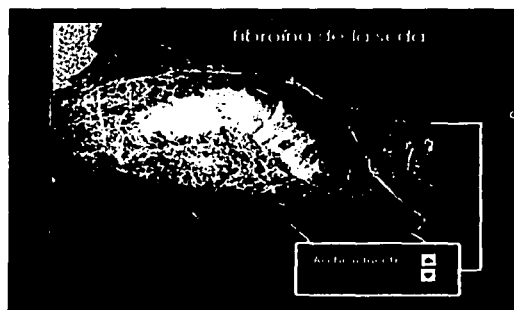


Botones generales

Menú principal: Secciones

Explicación de términos mediante ligas de hipertexto

Información sobre los archivos vinculados



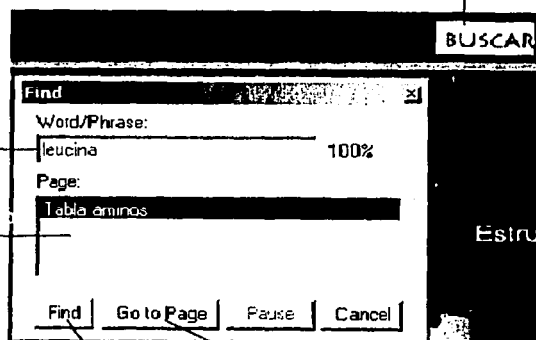
Información detallada (nombre del archivo, fuente y/o datos técnicos) sobre las imágenes incluidas dentro del programa y que de forma independiente se encuentran disponibles dentro del disco compacto.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Botón del buscador de palabras

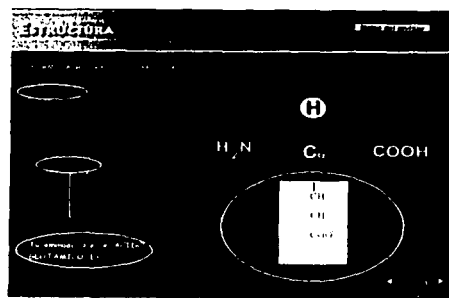
palabra

Muestra las páginas en donde se encuentra la palabra



Buscar

Ir a la página

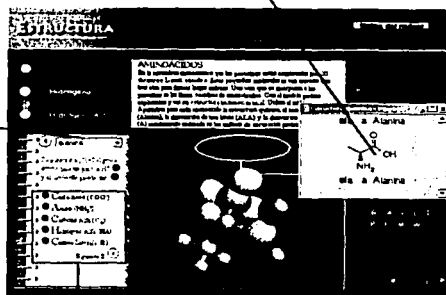


Página 1 de 3 que trata sobre la estructura química de los aminoácidos (se aprecian los radicales NH_2 , H, COOH y grupo R). Actividad que refuerza el aprendizaje de los 20 aminoácidos

Estructura química

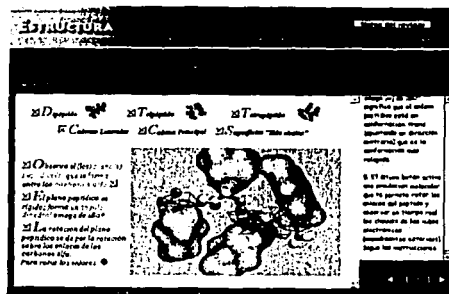
Seleccionar 1 de 20 distintos aminoácidos

Página 3 de 3 que trata sobre la estructura química de los aminoácidos. Actividad que hace uso de los modelos moleculares tridimensionales (*Chime*).



Acciones sobre el modelo

Modelo del aminoácido



Página 3 de 3 que trata sobre la estructura de la cadena peptídica. Actividad que hace uso de los modelos moleculares tridimensionales (*Chime*).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSIONES

En los sistemas biológicos el reconocimiento y la naturaleza de la interacción entre los complejos proteínicos puede ser de vital importancia, para el existir, crecer, mantenerse y evolucionar de los organismos. En la medicina, en la industria agrícola, farmacéutica, genética, y biotecnológica en general el tener un conocimiento y las herramientas adecuadas para incidir sobre el funcionar de las moléculas permite modificar con fines muy específicos la estructura molecular y su capacidad para interactuar y ejercer una función. Los blancos de esta nueva forma de incidir sobre la naturaleza son incontables. Se podrían mencionar muchos y siempre quedaría incompleto el panorama. El lograr que una proteína se comporte con cierta cualidad o eficacia y que cumpla con nuestras expectativas para la resolución de problemas se extiende no sólo a la medicina sino también al control biológico y a la ecología, con la cual, la naciente industria biotecnológica no debe desvincularse. He de subrayar esto porque quierase o no existe el riesgo de producir poblaciones con características que dentro del ambiente ecológico afecten los recursos bióticos a pesar de tener otra faceta benéfica.

Una amplia caracterización de las interacciones entre proteínas tanto estructural como dinámica resulta crucial para entender mejor la función y control celular, así como resaltar el papel que juegan las condiciones fisicoquímicas del medio sobre la estructura o secuencia. Uno de los objetivos que la biología estructural y funcional se ha trazado, con miras a predecir y controlar el comportamiento molecular, es la integración de los conceptos teóricos de las interacciones en programas computacionales que sean capaces de predecir los acoplamientos macromoleculares. Por otro lado, el lograrlo implicaría darle un significado más completo y útil a la gran cantidad de información genómica que se acumula. Cada vez que el genoma de una bacteria, un parásito, un virus, una planta, un hongo o un animal se ha resuelto surge una gran cantidad de información, en donde se hallan secuencias de ADN transcritas y no transcritas, pero que sin embargo, también nos dicen sobre el curso evolutivo, como es el caso de los pseudogenes. Todas estas secuencias podrán ser incorporadas a las computadoras y obtenerse las traducciones proteínicas (lo que se conoce como proteómica) con todo y sus propiedades estructurales y sus potenciales de interacción, incluso de muchas proteínas que hasta el momento son desconocidas o sencillamente nunca han existido en la naturaleza (variantes fabricadas que podrían incorporarse a los genomas).

Así, el desarrollo de las ciencias de la computación dentro de esta área, ha permitido la evaluación de la teoría (modelos teóricos de la estructura y de la dinámica

molecular) al implementar experimentos virtuales haciendo uso de simuladores moleculares. Se pueden comparar y evaluar distancias y acomodos (visualizar espacios e interacciones) en la pantalla de un monitor, así como identificar semejanzas estructurales y restricciones "adaptativas" en la conformación y estructura de las proteínas. Al utilizar una computadora que calcule los mejores acoplamientos (Anexo 6) y nos dé fielmente el complejo que se busca se ahorrará mucho tiempo y es una herramienta para la investigación en el campo de las interacciones. Actualmente, la desventaja es que ningún acoplamiento es totalmente exacto, muchas veces los acoplamientos son erróneos y es muy difícil que un acoplamiento sea tal y como probablemente se da en la naturaleza. Los programas automáticos dependen de cómo se programen y qué parámetros se consideren para sus algoritmos, y debido a la gran complejidad de los sistemas biológicos todavía no está resuelto totalmente el problema del acoplamiento con computadoras. El tiempo de cálculo es muy elevado entre más grandes sean los complejos y mayores sus **grados de libertad** permitidos. No se puede generalizar algún método o estrategia sin antes determinar el tipo de complejo, a veces el acoplamiento rígido es útil pues da una buena aproximación pero para muchos otros complejos se requieren otros parámetros además de los geométricos. Pero, son importantes, porque resolver una estructura cristalográfica requiere mucho tiempo y trabajo experimental, mientras que a través de los sistemas automatizados, se podrían llegar a resolver posibles soluciones del modo de asociación de las estructuras proteínicas. Esto permitiría trabajar con la estructura y función a partir de los modelos generados por la computadora.

Finalmente las interacciones de las macromoléculas son fundamentales para entender el control fino de los seres vivos, no sólo para tener la capacidad de predicción y de acción frente a enfermedades o padecimientos que directa o indirectamente nos afecten como seres humanos, sino para que podamos tener un panorama más completo de cuáles son las restricciones moleculares que han moldeado la diversidad biológica, y asimismo, advertir aquello con lo que trabaja la evolución a distintos niveles de organización. Frente a los alcances de la tecnología actual es imperativo estar conscientes hasta dónde se puede llegar al modificar el entorno biológico; es decir, aplicar un diseño racional de las macromoléculas con una visión biológica de sus repercusiones. Actualmente, junto a los eventos y/o patrones moleculares se están estableciendo nuevos paradigmas que se entremezclan con los ecológico-evolutivos. Una concepción que vincula el cambio genético-molecular y los fenómenos evolutivos de adaptación y variación entre las poblaciones, y que posibilita aproximaciones interesantes (Peek et. al., 2001) para entender mejor las fuerzas evolutivas que actúan sobre los genes a la luz de la estructura molecular.

Respecto a todo el trabajo se concluye que el programa multimedia está siendo muy bien aceptado por los estudiantes de licenciatura con edades que van de los

19 a los 28 años, no necesariamente de los primeros semestres. Además, contribuye de forma positiva a la explicación de conceptos y visualización de proteínas. En este sentido aborda un problema de visualización que no se observa en programas similares y esto contribuye a facilitar la enseñanza de temas muy concretos como el plegamiento, las superficies y la formación de complejos. Estos son temas que se vinculan a la biología en general y evolutiva en particular. Haría falta ampliar la experiencia con otros grupos de otras escuelas y facultades, diseñar un instructivo que ampliara aún más las posibles actividades docentes, así como también quizás distintos instrumentos de evaluación que le sirvan, asimismo, al alumno.

Por todo esto se cumplen los objetivos de presentar un software didáctico que abarque la estructura de las proteínas, sus funciones y que visual e interactivamente señale las propiedades físicas y químicas que son fundamentales para comprender las interacciones de éstas macromoléculas. El presente trabajo apoya la enseñanza y contribuye a la síntesis de técnicas, conceptos e ideas.

ANEXOS

1. Guión Conceptual

---Funcionamiento---

El programa es una invitación a conocer las proteínas, la importancia biológica que tienen y el cómo desempeñan su trabajo. Comienza con una introducción y un vistazo rápido de su formación y plegamiento, para después explorar las estructuras, las superficies moleculares y los fundamentos de la interacción con otras macromoléculas. Está dirigido a estudiantes de bachillerato y de licenciatura.

A lo largo del recorrido se plantearán cuestionamientos y el alumno manipulará modelos. Esto servirá para que el estudiante no pierda de vista los conceptos más importantes. También habrá vínculos a información extra más completa y avanzada (información de *segundo nivel*) para profundizar en el tema. Habrá un glosario y referencias útiles, así como un buscador que lo llevará rápidamente a cualquier tema.

---Organización de la Información---

ENTRADA: Es el primer acercamiento al programa multimedia; un recurso con el que se capta la atención del usuario.

LAS PROTEÍNAS: Inicia la narrativa del programa. Se presentan las ligas a cada sección: *Introducción, Plegamiento, Estructura de proteínas, Superficies macromoleculares, Complejos, y Acoplamiento*. Aquí no es necesario entrar a detalles.

Objetivo: Presentar el software, lo que se aprenderá y la navegación.

Primera parte

INTRODUCCIÓN: Se entra en materia con una presentación de las proteínas. Aparece los accesos a otras cuatro pantallas: *Para comenzar, ¿Qué son?, ¿De qué se encargan?, y ¿Cómo trabajan?* También aparece la sección de información de segundo nivel *Más información...* en donde se profundiza en los temas.

Objetivo: Dar una introducción a las proteínas con dos enfoques:

- a) Visual. Se muestran distintas proteínas y complejos (la hemoglobina, monómero, proteína multimérica).
- b) Conceptual. Se tratan los aspectos básicos: ¿qué son las proteínas? ¿cuáles son las unidades estructurales que las componen y qué función desempeñan? y explicar que se asocian de distintas maneras dependiendo de la función.

PLEGAMIENTO: Este sitio es una introducción al estudio de la estructura. Se trata el concepto de conformación nativa y mínimo de energía. Se presentan animaciones de la desnaturalización de un polipéptido. Finalmente se destacará el papel que juega el plegamiento (además de las escisiones o cambios conformacionales) para alcanzar la estructura tridimensional y funcional de una proteína.

Objetivo: Presentar animaciones del plegamiento y desnaturalización de una proteína y se mencionarán qué estructuras adquiere una proteína antes de llegar al estado funcional, es decir la conformación nativa.

ESTRUCTURA: Se explicarán las estructuras secundarias, los motivos y los dominios que componen a una proteína, para lo cual se parte de los aminoácidos, de la secuencia, de los ángulos dihedrales de las unidades peptídicas y de las estructuras resueltas en las coordenadas atómicas resueltas por NMR o Cristalografía de rayos-X. Se utilizan modelos tridimensionales que hacen uso de Chime de MDL.

Objetivo: Resaltar la importancia de la estructura de una proteína.

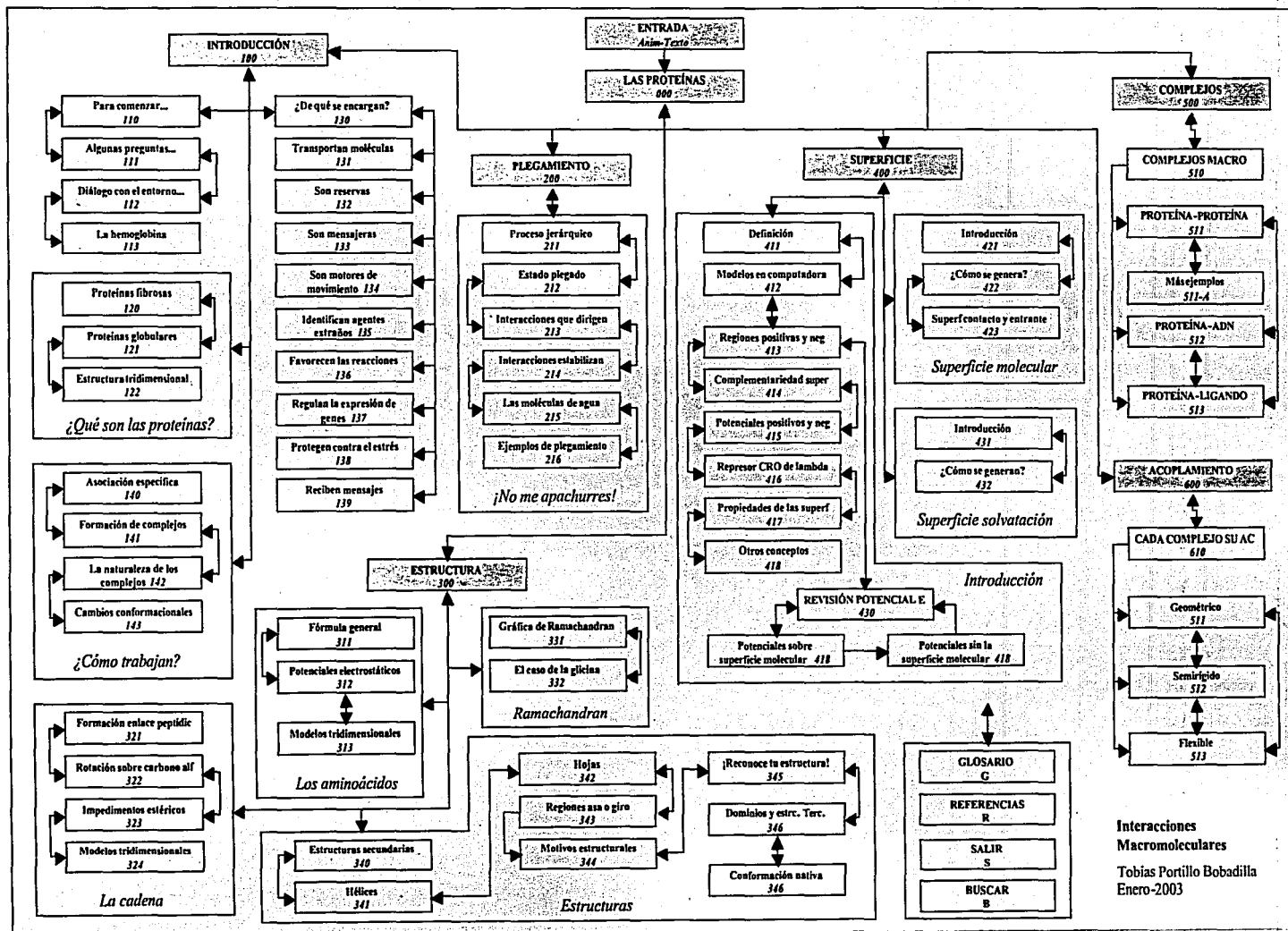
SUPERFICIES MACROMOLECULARES: En esta sección se podrán observar y construir distintas superficies pidiéndole a la máquina que haga los cálculos de los potenciales electrostáticos sobre las superficies. Se visualizarán mallas electrostáticas además de las superficies. Se definirá el concepto físico de un campo y el potencial electrostático. El usuario podrá percatarse de la relevancia de las regiones hidrofílicas (positivas y negativas) y las hidrofóbicas, así como de la topología general de la superficie (huecos y salientes) en las interacciones macromoleculares. Eventualmente se hará distinción entre cargas puntuales y potenciales electrostáticos. Independientemente se podrá ingresar a la revisión de los potenciales de dos aminoácidos.

Objetivo: Analizar la superficie de una proteína y explicar el concepto de radio de prueba utilizado para generar las superficies moleculares y de solvatación.

COMPLEJOS: Asociación (formación de complejos) es una sección en donde se presentan modelos tridimensionales de distintos tipos de complejos: PROTEÍNA-PROTEÍNA (Enzima-Inhibidor, Antígeno-Anticuerpo, Proteína-Péptido), PROTEÍNA-ADN y PROTEÍNA-LIGANDO. Se agregaron modelos de un dímero, un trímero y un tetramero.

ACOPLAMIENTO: "docking". Aquí se verán los acoplamientos con algoritmos computacionales, una introducción al área, con la explicación de los tipos de acoplamiento: rígidos, semirígidos y flexibles. Además se tratarán las fuerzas no covalentes que intervienen en las interacciones macromoleculares: puentes de hidrógeno, salinos, fuerzas de van der Waals y del solvente. Independientemente se

SALIDA/CRÉDITOS/REFERENCIAS

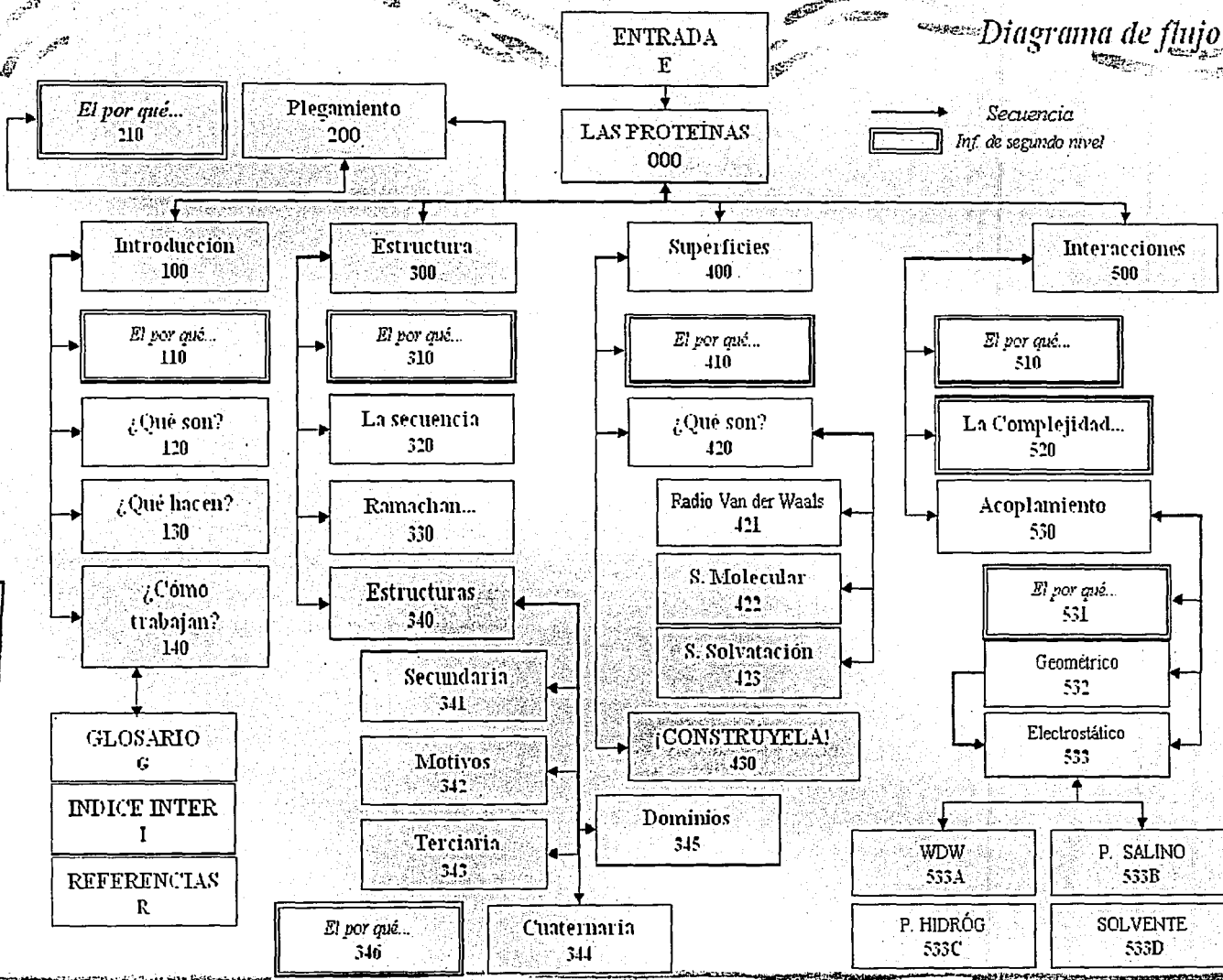


2. Diagrama de flujo del programa.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Diagrama de flujo

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



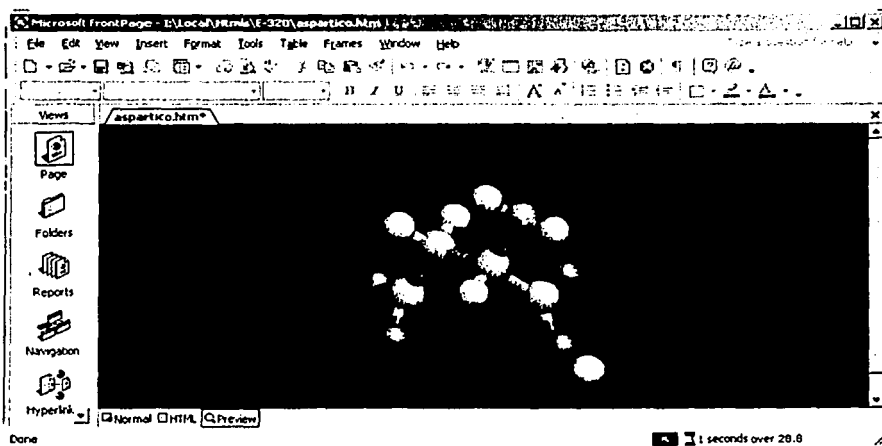
3. Scripts de *Chime* (Modelado de aminoácidos)

```

</head>
<body bgcolor="#00826B" text="#000000" border=0 rightmargin="0" leftmargin="0">
<p align=center>
<a href="JavaScript:VerFormula()"><i>Estructura Química</i></a><a href="JavaScript:VerFormula()">
<embed src=aspartico.pdb name=theamino immediate=true
startspin=no spinY=5 spinFps=24 frank=false scale3d=1
width=100% height=100% bgcolor=#00826B display3d=ballstick
script="view set -19 47 -76 196 0 0 0 0 0 0;
set ambient 20;
set specular on;
set specpower 5
select hydrogen;
spacefill 100;
select atomo=2;
spacefill off;
select (atomo=1) or (atomo=2);
wireframe off">
</embed>
</a></p></body>

```

Código del modelo *Chime* insertado en una página HTML ("aspartico.htm").



La misma página HTML interpretada por el *plug-in* de *Chime* en el explorador.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

4. El PDB (*Protein Data Bank*)(Berman, et al. 2000)

El banco de estructuras proteínicas (*The Protein Data Bank*) es una base de datos que almacena las coordenadas atómicas e información sobre de las estructuras macromoleculares que han sido obtenidas por cristalografía de rayos X, resonancia magnética nuclear (NMR), u otros métodos experimentales. Utiliza un formato basado en archivos de texto (ASCII) con extensión .pdb para guardar la información. Inicialmente fue establecida en 1971 bajo el auspicio del Laboratorio Nacional Brookhaven, Nueva York (BNL), como un sitio del dominio público para depositar las estructuras cristalográficas. En sus inicios mantenía siete estructuras, en los 80's aumentó dramáticamente el número gracias a los avances en la cristalografía y la incorporación de estructuras determinadas por resonancia magnética nuclear.

El surgimiento de la genómica estructural y el creciente reconocimiento del valor de la información cristalográfica para la comprensión de la función biológica demandaron nuevas formas de coleccionar, organizar, procesar y distribuir la información macromolecular. De modo que con el tiempo fue necesario desarrollar una base de datos que permitiera el análisis de las estructuras y su disponibilidad por Internet.

En octubre de 1998, el manejo de la PDB pasó a ser responsabilidad del RCSB (*Research Collaboratory for Structural Bioinformatics*) para desarrollar un banco de coordenadas y características estructurales de las biomoléculas que facilitara el uso y análisis de la información biológica. El RCSB asumió la responsabilidad de la base de datos en febrero de 1999, y desde entonces el número de deposiciones ha promediado 50 por semana y se calcula que de ahí a 5 años se cuadruplicarán las 10,500 estructuras que para principios de 1999 se albergaban.

Actualmente los depositantes utilizan técnicas de determinación de estructura por métodos de cristalografía de rayos-X, resonancia magnética nuclear, microscopía de crioelectrón y modelado teórico. Los usuarios son un grupo diverso de investigadores en biología, química, ciencias de la computación, educadores y estudiantes de todos los niveles.

Técnicas Experimentales	Proteínas, péptidos y virus	Complejos proteína y ácido nucleico	Ácidos nucleicos	Carbohidratos y otros
Difracción rayos-X y otros	13473	642	606	14
NMR	2218	84	436	4
Modelaje teórico	338	25	29	0
TOTAL	16029	751	1071	18

Datos tomados del PDB hasta el 16 de abril de 2002. [<http://www.rcsb.org/pdb/holdings.html>]

5. Preguntas que el docente puede aplicar en la exploración del software. Todas las respuestas se encuentran explicadas en el multimedia. Se especifica la sección en la que se encuentran.

ENTRADA:

1. ¿Qué disciplinas se han involucrado en el estudio de las interacciones macromoleculares?
2. ¿Para qué nos sirve el estudio detallado de la estructura de las proteínas?

INTRODUCCIÓN:

3. ¿Cuáles son las macromoléculas biológicas? (da 3 ejemplos)
4. ¿Qué son las propiedades emergentes?
5. ¿Qué características tienen las proteínas que no tengan otras moléculas orgánicas?
6. ¿A qué se refiere la complejidad estructural?
7. Observa la estructura de la hemoglobina y contesta lo siguiente:
 - a) ¿Qué función tienen las histidinas que están en el sitio activo?
 - b) ¿En qué momento baja la afinidad por el oxígeno?
 - c) ¿Consideras que la estructura de la hemoglobina se mantiene siempre igual?
8. ¿De qué proteína están constituidos los hilos de seda de los arácnidos?
9. Las proteínas fibrosas ¿generalmente que función tienen? (5 ejemplos).
10. ¿Qué función tiene la ferritina?
11. Menciona un complejo proteínico responsable de la contracción muscular
12. Menciona una proteína importante que reconoce moléculas extrañas
13. ¿De qué manera las proteínas desempeñan su función?

PLEGAMIENTO:

14. Menciona tres interacciones no covalentes
15. Menciona tres factores del entorno (físicoquímico) que afectan la estructura o plegamiento e interacciones de las proteínas
16. ¿Qué son los cambios conformacionales?
17. ¿Qué pasa con la función si una proteína no se ha plegado adecuadamente?
18. Define lo siguiente:
 - a) estructura primaria
 - b) secundaria

- c) estructura supersecundaria
- d) domino
- e) terciaria
- f) cuaternaria

19. ¿Qué características tiene el estado plegado en términos de a) su energía b) su estructura y ubicación de los aminoácidos
20. Menciona un tipo de interacción no covalente *específica* y otra *no específica*
21. ¿Qué es la nucleación?
22. ¿Cuál de las siguientes interacciones consideras es más importante para el plegamiento? (Buscar; historia; Ir a página: Info-Extra-1)
 - a) puente de hidrógeno
 - b) las moléculas de agua
 - c) efecto hidrofóbico
 - d) puentes salinos
 - e) interacciones iónicas
 - f) enlaces covalentes
 - g) puentes disulfuro

ESTRUCTURA:

23. ¿Qué es el potencial electrostático?
24. ¿Qué son los impedimentos estéricos?
25. ¿Qué significa un ángulo dihedral omega (ω) de 180° ?
26. En la página que explica los tipos de hélices ¿cuántas esferas (residuos de aminoácidos) contaste? ¿de qué color está el aminoácido más abundante?
27. Define a) hebras antiparalelas b) hebras paralelas
28. Menciona una estructura supersecundaria que no tenga hebras- β y otra que no tenga hélices- α
29. ¿Qué importancia tiene las regiones asa o "loops"?
30. Los dominios se han clasificado por el tipo de estructuras secundarias que tienen. ¿Cuáles son?
31. ¿Qué es la conformación nativa?
32. ¿Qué significa que una proteína se desnaturalice?

SUPERFICIES:

33. ¿Por qué son importantes las superficies?
34. ¿Qué crees que sean las cargas puntuales?

35. ¿A qué se refiere la complementariedad electrostática?

36. ¿Qué es un sitio de reconocimiento?

37. ¿Cómo se construye una superficie molecular?

COMPLEJOS:

38. Menciona tres tipos de complejos macromoleculares

39. En el complejo Antígeno-anticuerpo:

- a) ¿consideras que la superficie de contacto es muy grande? Argumenta.
- b) Después de observar el modelo y reconoce que el contacto se da principalmente mediante cadenas laterales ¿sucede lo mismo en el complejo Enzima-Inhibidor?

40. ¿Qué es lo que persigue el acoplamiento automatizado?

41. ¿Qué es un a) dímero, b) trímero, c) tetrámero?

6. Metodologías de acoplamiento (Casos documentados por Janin 1995b)

Mediante diversos algoritmos computacionales se han logrado obtener estructuras que se acercan bastante a la cristalografía a partir de las coordenadas atómicas de los componentes por separado del complejo.

CASO1: Algoritmos que se basan en parámetros geométricos de rotación y translación de cuerpos rígidos y torciones de cadenas laterales sobre la superficie de la proteína. Realizan pequeños movimientos (2 Å en translación y 8° en rotación) al tiempo que se evalúa el costo energético de modo que los valores mínimos dictan qué movimientos son aceptados. Los algoritmos consideran: Campos de fuerza, energías de electrostáticas, hidrofóbicas y entropía de cadenas laterales. Sus mejores resultados pasan por refinamiento energético (**minimización**) después de selección por Monte Carlo.

CASO2: Abstracción de cada residuo de aminoácido como esferas, con un algoritmo que junta los componentes considerando contactos de van der Waals, calculando el costo energético de la interacción proporcional al área de superficie encubierta durante la interacción con penalización de las superposiciones. Búsqueda con cuerpos rígidos y de Monte Carlo. Verifican que los acoplamientos candidatos tengan ocupado el sitio activo. Aquí nuevamente el sitio activo es determinante así como el criterio de área de interfase y búsqueda geométrica.

CASO3: Identifican primero posibles sitios activos con base en criterios geométricos (hendiduras y salientes) sobre la superficie molecular de Connolly. Análisis o búsqueda geométrica penalizando choques estéricos, por un lado, y por el otro evaluación energética de interacciones van der Waals y electrostáticas con otros algoritmos de campos de fuerzas y *Delphi*. Los 15 acoplamientos candidatos que se obtienen son evaluados y se les asigna un puntaje considerando la forma, el número de choques estéricos, el valor electrostático, el área de superficie encubierta y una energía de unión. Los parámetros geométricos son determinantes sobre los energéticos.

CASO4: Representación analítica sobre la superficie. También utilizan términos de área ocluida sobre la superficie molecular, hidrofobicidad, energía electrostática y penalizaciones de van de Waals, superposiciones y penalizaciones sobre grandes cavidades (concepto de empaquetamiento del núcleo "*closed packing*"). Los candidatos se someten a refinamiento de energía conformacional. Sin embargo, el último paso no parece contribuir mucho al ajuste correcto.

REFERENCIAS

- Albeck, S., Unger, R., y Schreiber, G. (2000). Evaluation of direct and cooperative contributions towards the strength of buried hydrogen bonds and salt bridges. *J. Mol. Biol.* 298: 503-520.
- Bergethon, P. R. (1998). *The physical basis of biochemistry. The foundations of molecular biophysics.* Springer.
- Bermann, H. M., Westbrook, J., Feng, Z., Gilliland, G., Bhat, T. N., Weissig, H., Shindyalov, I. N. y Bourne, P. E. (2000). The Protein Data Bank. *Nucleic Acid Res.*, 28 (1): 235-242.
- Camacho, C. J., Kimura, S. R., Delisi, C.H. y Vajda, S. (2000). Kinetics of desolvation-mediated protein-protein binding. *Biophysical Journal* 78: 1094-1105.
- Connolly, M. L. (1986). Shape complementary at the $\alpha 1\beta 1$ subunit interface. *Biopolymers*, 25: 1229-1247.
- Cota, E., Hamill, S. J., Fowler, S. B., y Clarke, J. (2000). Two proteins with the same structure respond very differently to mutation: the role of plasticity in protein stability. *J. Mol. Biol.* 302: 713-725.
- Creighton, T. E. (1991). Stability of folded conformations. *Curr. Opin. Struct. Biol.*, 1: 5-16.
- Desmet, J., Wilson, I. A., Joniau, M., De Maeyer, M. y Lasters, I. (1997). Computation of binding of fully flexible peptides to proteins with flexible side chains. *FASEB J.*, 11: 164-172.
- Eisenhaber, F. (1999). Hydrophobic regions on protein surfaces. *Perspectives in Drug Discovery and Design*, 17: 27-42.
- Elcock, A. H. y McCammon, J. A. (1998). Electrostatic Contributions to the stability of halophilic proteins. *J. Mol. Biol.* 280: 731-748.
- Gabb, H. A., Jackson, R. M., y Sternberg, M. J. E. (1997). Modelling protein docking using shape complementarity, electrostatics and biochemical information. *J. Mol. Biol.* Pag. 106-120
- Gillespie, J. H. (1991). *The causes of molecular evolution.* Oxford University Press.
- Griffiths, C. S. (1998). The correlation of protein structure and evolution of a protein-coding gene: Phylogenetic inference using cytochrome oxidase III. *Mol. Biol. Evol.* 15 (10): 1337-1345.
- Guex, N. y Peitsch, M.C. (1997). SWISS-MODEL and the Swiss-PdbViewer: An environment for comparative protein modeling. *Electrophoresis* 18: 2714-2723.
- Hoelzel, A. R. y Dover, G. A. (1991). *Molecular Genetic Ecology.* Oxford University Press. N.Y.
- Hubbard, S.J. y Argos, P. (1995). Evidence on close packing and cavities in proteins. *Current Opinions in Biotechnology*, 6: 375-381.
- Humphrey, W., Dalke, A. y Schulten, K. (1996). VMD. Visual Molecular Dynamics. *J. Molec. Graphics.* 14 (1): 33-38

- Janin, J. (1995b). Elusive Affinities. *PROTEINS: Structure, Function, and Genetics* 21: 30-39.
- Janin, J. (1996). Quantifying biological specificity: The statistical Mechanics of molecular recognition. *PROTEINS: Structure, Functions and Genetics* 25: 438-445.
- Janin, J., y Chothian, C. (1990). The structure of protein-protein recognition sites. *Journal of Biological Chemistry* 265 (27): 16027-16030.
- Jones, S. y Thornton, J. M. (1996). Principles of protein-protein interactions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93: 13-20.
- Jones, S., Van Heyningen, P., Berman, H. M., y Thornton, J. M. (1999). Protein-DNA interactions: A structural analysis. *J. Mol. Biol.* 287: 877-896
- Kuntz, I. D., Chen, K., Sharp, K. A., y Kollman, P. A. (1999). The maximal affinity of ligands. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 96: 9997-10002.
- Leach, A. R. (1996). *Molecular Modelling. Principles and applications*. Addison Wesley Longman. Capitulo 1.
- Mas, J. M., Aloy, P., Martí-Renom, M. A., Oliva, B., Blanco-Aparicio, C., Molina, M. A., De Llorens, R., Querol, E., y Avilés, F. X. (1998). Protein similarities beyond disulphide bridge topology. *J. Mol. Biol.* 284: 541-548.
- McCoy, A. J., Epa, V.C. y Colman, P.M. (1997). Electrostatic complementarity at protein/protein interfaces. *J.Mol.Biol.* 268: 570-584.
- Pabo, C. O., y Nekludova, L. (2000). Geometric Analysis and comparison of protein-DNA interfaces: Why is there no Simple Code for Recognition? *J. Mol. Biol.* 301: 597-624
- Peek, A. S., Souza, V., Eguarte, L. E. y Gaut, B. S. (2001). The interaction of protein structure, selection, and recombination on the evolution of the type-1 fimbrial mayor subunit (fimA) form *Escherichia coli*. *J. Mol. Evol.* 52:193-204
- Rarey, M., Kramer, B., Lengauer, T. y Klebe, G. (1996). A fast flexible docking method using an incremental construction algorithm. *J. Mol. Biol.*, 261: 470-489.
- Robb, F. y Clark, D. S. (1999). Adaptation of proteins from hyperthermophiles to high pressure and high temperature. *J. Molec. Microbiol. Biotechnol.* 1 (1): 101-105. Horizon Scientific Press.
- Tyndall, J. D. A., y Fairlie, D. P. (1999). Conformational homogeneity in molecular recognition by proteolytic enzymes. *J. Mol. Recognit.* 12: 363-370.
- Vaughan, C. K., Buckle, A. M., y Fersht, A. R. (1999). Structural response to mutation at a protein-protein interface. *J. Mol. Biol.* 2: 1487-1506.
- Voght, G., Woell, S. y Argos, P. (1997). Protein thermal stability, hydrogen bonds, and ion pairs. *J. Mol. Biol.* 269: 631-643.
- Wallquist, A. y Covell, D.G. (1996). Docking enzyme-inhibitor complexes using a preference-based free-energy surface. *Proteins: Struct. Func. Genetics*, 25: 403-419.

Xu, D., Lin, S.L. y Nussinov, R. (1997). Protein binding versus protein folding: The role of hydrophilic bridges in protein associations. *J. Mol. Biol.*, 265: 68-84.

SOFTWARE EDUCATIVO Y MULTIMEDIA

- Carrillo, J. (2000) *Visual Basic y Multimedia*. Memorias. 1er Coloquio Multimedia, diciembre 2-3, Universum, UNAM.
- Gamboa-Rodríguez F. (2000). *Ergonomía en multimedia*. Memorias. 1er Coloquio Multimedia, diciembre 2-3, Universum, UNAM.
- Bögel, H., Laube, U., Dettmann, J., Manturzyk, P. y Steinborn, D. (1998) Education in quantum and structural chemistry on the WWW -a multimedia project. *J. Molec. Struct. (Theochem)* 463: 219-224.
- Brett, P. A. y Nash, M. (1999) Multimedia language learning courseware: a design solution to the production of a series of CD-ROMs. *J. Chem. Educ.* 32: 19-13.
- Byrne, M. D. Catrambone, R. y Stasko, J. T. (1999) Evaluating animations as student aids in learning computer algorithms. *Computers & Education* 33: 253-278.
- Dewhurst, D. G., Macleod, H. A., Norris, T. A. M. (2000). Independent student learning aided by computers: an acceptable alternative to lectures? *J. Chem. Educ.* 35: 223-241.
- Gobet, F. y Wood, D. (1999). Expertise, models of learning and computer based tutoring. *Computers & Education* 33: 189-207.
- Harper, B., Hedberg, J. G. y Wright, R. (2000). Who benefits from virtuality? *J. Chem. Educ.* 34: 163-176.
- Illman, D. L. (1994). Multimedia tools gain favor for chemistry presentations. *Computers & Education* mayo: 34-40.
- Johnson, A. W. (2001). Is online learning really education? *J. Chem. Educ.* 74 (4): 453.
- Lancashire, R. J. (2000). The use of the internet for teaching chemistry. *Analytica Chimica Acta* 420: 239-244.
- Lelliot, A. D. (2000). The internet in school. Book Reviews. *Computers & Education* 35: 169-173.
- Molnár, I. y Huy, P. Q. (1998). Multimedia using simulation models. *Mathematics and computers in simulations* 46: 23-33.
- Passerini, K. y Granger, M. J. (2000). A developmental model for distance learning using the Internet. *Computers & Education* 34: 1-15.
- Quinn, G., Wang, H-P., Martínez, D. y Bourne, P. E. Developing protein documentaries and other multimedia presentations for molecular biology.
- Robinson, W. R. (1998). An Alternative Framework for chemical bonding. *J. Chem. Ed.* 75: 1074.

- Seale, J. K. y Cann, A. J. (2000). Reflection on-line or off-line: the role of learning technologies in encouraging students to reflect. *Computers & Education* 34: 309-320.
- Smith, C. D., Whiteley, H. E. y Smith, S. (1999). Using email for teaching. *Computers & Education* 33: 15-25.
- Sutherland, R., Facer, K., Furlong, R. y Furlong, J. (2000). A new environment for education? The computer in the home. *Computers & Education* 34: 195-212.
- Szabo, A. y Hastings, N. (2000). Using IT in the undergraduate classroom: should we replace the blackboard with PowerPoint? *Computers & Education* 35: 175-187.
- Treadway, W. J. Jr. (1996) The Multimedia chemistry laboratory: Perspective and performance. *J. Chem. Educ.* (73) 9: 876-878.
- Tweddle, S., James, C., Daniels, H., Davies, D., Harvey, P., James, N., Mossaman, J. H. y Woolf, E. (2000) Use of a web site for learning about cancer. *Computer & Education* 35: 309-325.
- Viste, A. (1999) Laboratory Exercises using HyperChem (by Caffery, M. L., Dobosh, P. A., y Richardson, D. M.). A review. *J. Chem. Educ.* 76: 1065
- Waller, J. C. y Foster, N. (2000) Training via the web: a virtual instrument. *Computer & Education* 35: 161-167.
- Whitnell, R. M., Fernández, E. A., Almassizadeh, F., Love, J. J. C., Dugan, B. M., Sawrey, B. A. y Wilson, K. R. (1994) Multimedia chemistry lectures. *J. Chem. Educ.* (71) 9: 721-725.
- Xavier-Méndes, M. E. y Hall, W. (1999) Hyper-authoring for education: a qualitative evaluation. *Computers & Education* 32: 51-64.
- Zaldivar-Coria, I. (2001). Desarrollo de software para el mejoramiento de la enseñanza en química inorgánica. Ver. 1.0, Tesis de Licenciatura. Facultad de Química-DePA, UNAM.