

SANTA FE, 17 de diciembre de 2025.

VISTO las presentes actuaciones vinculadas con la propuesta de Curso de Posgrado “Biología estructural de proteínas: de la difracción a la IA” para las carreras de Doctorado en Ciencias Biológicas y Doctorado en Física, bajo la dirección del Dr. Félix Martín FERRONI, y

CONSIDERANDO:

Que la propuesta se encuadra en el artículo 2º de la Reglamentación vigente de Cursos de la FBCB, aprobada por Resolución CD 1166/19;

Que los Comités Académicos de las mencionadas carreras procedieron a analizar la propuesta y sugieren otorgar cuatro UCAs a los estudiantes que aprueben el curso completo y dos UCAs a los estudiantes que aprueben solamente el trayecto de Teoría y Coloquios del curso;

Que se ha expedido favorablemente la Secretaría de Posgrado, y

TENIENDO EN CUENTA el dictamen de la Comisión de Interpretación y Reglamentos y de la Comisión de Ciencia y Técnica y de Extensión, aprobados en sesión extraordinaria del día de la fecha,

**EL CONSEJO DIRECTIVO
DE LA FACULTAD DE BIOQUÍMICA Y CIENCIAS BIOLÓGICAS
RESUELVE:**

ARTÍCULO 1º.- Aprobar el Curso de Posgrado “Biología estructural de proteínas: de la difracción a la IA” para las carreras de Doctorado en Ciencias Biológicas y Doctorado en Física, bajo la dirección del Dr. Félix Martín FERRONI, con el reconocimiento de cuatro UCAs a los estudiantes que aprueben el curso completo y dos UCAs a los estudiantes que aprueben solamente el trayecto de Teoría y Coloquios del curso, que como anexo forma parte de la presente.

ARTÍCULO 2º.- Inscribase, comuníquese por Secretaría Administrativa, hágase saber por correo electrónico a Oficina de Comunicación Institucional. Cumplido, pase a la Secretaría de Posgrado para notificación al interesado y demás efectos que correspondan.

RESOLUCIÓN CD N°: 1130

Curso de Postgrado 2026

Biología Estructural de proteínas: de la difracción a la IA.

Objetivos

- Permitir que el estudiante adquiera conocimientos básicos sobre cristalografía y difracción de rayos X.
- Introducir al estudiante en la problemática de la cristalogénesis, obtención de datos de difracción de rayos X de monocristal, determinación estructural a través de resolución y posterior refinamiento de datos cristalográficos.
- Permitir que adquiera habilidades en el manejo de las herramientas dentro del paquete *CCP4* mediante el manejo de operaciones con y sin intervención del usuario.
- Capacitar al estudiante en el manejo de mapas de densidad electrónica utilizando *COOT*.
- Evaluar las estructuras mediante el manejo de herramientas de visualización de modelos estructurales: *PyMOL* y *UCSF-Chimera*.
- Conocer los conceptos básicos, aplicaciones y alcances de la CryoEM.
- Identificar limitaciones y alcances de los modelos estructurales obtenidos por IA en comparación a los obtenidos por cristalogénesis y CryoEM.

Modalidad: virtual y presencial.

Docentes: Dr. Felix M. Ferroni (Director; Departamento de Física-FBCB-UNL, CONICET CCT-SANTA FE), Dr. Sebastián Klinke (Fundación Instituto Leloir, IIBBA-CONICET), Dr. Javier M. González (Laboratorio de Enzimología Estructural, Universidad Nacional de Santiago del Estero; CONICET), Dr. Lisandro H. Otero (Instituto de Biotecnología Ambiental y Salud, INBIAS, CONICET-Universidad Nacional de Río Cuarto) y Dra. Clarisa E. Alvarez (Centro de Estudios Fotosintéticos y Bioquímicos, CEFOSI-CONICET-Rosario, FBioyF, UNR).

Colaboradores: Lic. Cintia Soledad Ramírez (Departamento de Física-FBCB-UNL) y Lic. Joaquín Puchol (Departamento de Física-FBCB-UNL).

Carga Horaria: 60 horas

Teorías-Coloquios. 15 encuentros virtuales totales (30 horas totales: 24 horas de teoría; 6 horas de coloquios).

Laboratorio *hands on CCP4* y *COOT*: 4 días intensivos en Santa Fe. (30 horas).

Requisitos mínimos de asistencia. Métodos de evaluación. Se requiere el 80 % de asistencias a las clases teóricas y 100% trabajos prácticos, y aprobar los informes de todas las actividades prácticas. Examen final para ambos trayectos (teórico y teórico-práctico). Quienes opten por el trayecto teórico deberán rendir el examen final teórico y cumplir con la asistencia/informe de los correspondientes coloquios.

Programa.

Se indican las Teorías (T), coloquios (C) y Trabajos Prácticos (TP) según corresponda en cada unidad temática.

Unidad 1. Introducción y generalidades en técnicas de Biología Estructural. Introducción a modelos estructurales de proteínas. Metodologías para obtener modelos estructurales de proteínas:

Difracción de Rayos X (*MX*), Resonancia Magnética Nuclear (*NMR*), Microscopía Electrónica en condiciones criogénicas (*Cryo-EM*) y Difracción de Electrones (*ED*). Información que se puede extraer de un archivo PDB. Base de datos donde encontrar modelos estructurales de proteínas: *RSC-PDB* y *PDBe*. Introducción a la interpretación de parámetros calidad del modelo depositado. **(T1)**

Unidad 2. Nociones de cristalogenésis de proteínas, de elementos de simetría y operaciones de simetría especial. Conceptos de unidad asimétrica, celda unidad y redes cristalinas (*Bravais lattices*). Clasificación de los cristales por su simetría. Simetrías micro- y macroscópicas. Planos reticulares e índices de Miller. Grupos espaciales. **(T2)**

Unidad 3. Los cristales y los rayos X: el fenómeno de difracción. Radiación electromagnética y rayos X. Conceptos de ondas: amplitud y fase. Difusión elástica de la radiación. Difusión e interferencia. Difracción: difusión por objetos periódicos. Difracción de rayos X por un cristal: Ley de Bragg y construcción geométrica equivalente (Esfera de Ewald). Planos e índices de Miller: red recíproca y celda recíproca. Análisis de Fourier. Síntesis de Fourier. Fuentes de rayos X: difractómetros de rayos X en laboratorio y fuentes de luz de radiación sincrotrón. Detectores de rayos X. **(T3)**

Unidad 4. Tratamiento de los datos cristalográficos. Indexación. Integración. Escalado. Síntesis de Fourier de la densidad electrónica. La función de Patterson y los primeros indicios estructurales. Problema de las fases. Métodos directos para la determinación de fases. Reemplazo isomorfo. Difracción anómala. Reemplazo molecular. Obtención del modelo inicial del cristal. Refinamiento del modelo. Validación y depósito del modelo. **(T4)**

Unidad 5. Descripción del paquete CCP4. *CCP4i*, *CCP4i2*, *CCP4cloud* (*desktop/remote*). Identificación de herramientas para las distintas etapas en el procesamiento de los datos cristalográficos y en el manejo del modelo molecular. Implementación en Windows, subsistema Linux y Linux. **(T5)**

Unidad 6. Manos a la obra 1: procesando imágenes. Programas para el procesamiento de los datos cristalográficos colectados: *iMOSFLM*, *XDS*, *DIALS*, *AutoPROC*. Procesamiento automático en *Diamond Beamlines* y *CCP4cloud*: *xia2*, *XSCALE* y *Aimless* (archivos *merged/unmerged*). *R Flag*. Ausencias y determinación del grupo espacial. Corte de resolución (Å). Problemas a detectar en esta primera etapa: mosaicidad, *twinning*, completitud. Archivo .mtz inicial (factores de estructura). **(T6) (C1) (TP1)**

Unidad 7. Manos a la obra 2: encontrando modelo para el reemplazo molecular. Datos necesarios para generar el modelo. Herramientas para reemplazo molecular dentro de *CCP4*: *MolREP* y *PHASER*. Uso de modelos homólogos, generación de ensamblajes y AlphaFold. Herramientas de reemplazo molecular automático: MrBUMP, MORDA y BALBES. **(T7) (C2) (TP2)**

Unidad 8. Manos a la obra 3. Refinamiento iterativo del modelo molecular en CCP4. *REFMAC5/Refmacat* y *COOT*. Nociones de mapas $2F_o-F_c$ y F_o-F_c . Significado del proceso de refinamiento. Parámetros estadísticos y calidad del modelo en esta etapa luego de cada proceso *REFMAC5*: R_{work} y R_{free} . Revisión de estructura: *Molprobability*, *Ramachandran Plot*, *Electron density fit*, *B-factors*. **(T8) (C3) (TP3)**

Unidad 9. Manos a la obra 4. Las herramientas del refinamiento manual en *COOT*. Uso de las distintas herramientas presentes en el programa. Herramientas de verificación y validación. Buenas prácticas en el refinamiento manual. **(T9) (C4) (TP4)**

Unidad 10. ¿El modelo está listo? Depósito de estructuras. Herramientas de validación dentro de CCP4: *ZANUDA* (grupo espacial), *PISA* (matriz para el ensamble de la unidad biológica), *Privateer* (carbohidratos) y *RabDam* (daño por radiación). *PDB validation report*. *PDB redo*. El proceso de deposición de una estructura. Información que vamos a necesitar al momento de realizar el proceso. **(T10)**

Unidad 11. Mostremos nuestro modelo en imágenes de calidad para publicación y/o congresos. Herramientas en *PyMOL* (mapas) y en *UCSF-Chimera*. Herramientas bioinformáticas accesorias para el análisis de canales y cavidades (*CASTp*), caminos químicos (*HARLEM calc*), superficies electrostáticas (*APBS*). **(T11) (C5) (TP5)**

Unidad 12. Develando los mecanismos catalíticos de enzimas. Datos cristalográficos seriados y *X-ray Free Electron Lasers (XFELs)*. **(T11)**

Unidad 13. Microscopía electrónica de proteínas. Historia y fundamentos. Aspectos básicos de la microscopía electrónica. Métodos de microscopía electrónica con tinción negativa y en condiciones criogénicas (cryo-EM). Equipamiento y plataformas experimentales. Preparación de las grillas a temperatura ambiente y en condiciones criogénicas. Tipos de grillas y soportes. Montado de las muestras en microscopio. Configuración y formación de la imagen. Colecta de datos. Pretratamiento y procesamiento de las micrografías hasta obtención de mapa 3D. Estrategias de post-procesamiento. Construcción de modelo atómico. Refinamiento modelo sobre mapa. Validación. Depósito en bancos de datos (*Protein Data Bank*, *Electron Microscopy Data*, *Electron Microscopy Public Image Archive*). **(T12)**

Unidad 14. Inteligencia Artificial: AlphaFold. Historia de los modelos estructurales por homología de secuencia vs modelos estructurales de IA. Aspectos básicos del uso de AlphaFold 2 y 3. Parámetros de calidad y análisis de los modelos estructurales obtenidos. Alcances y limitaciones de los análisis estructurales modelos obtenidos por AlphaFold vs cristalogénesis y CryoEM. **(T13) (TP6)**

Bibliografía.

Blow, D. *Outline of Crystallography for Biologists* (2002). Oxford University Press.

CCP4: Collaborative Computational Project Number 4 (1994). "The CCP4 suite: programs for protein crystallography", *Acta Cryst.* D50, 760-763.

Emsley, P., *et al.*, (2010) Features and development of Coot. *Acta Cryst.* D66: 486-501.

Gregory S. Girolami. *X-Ray Crystallography*. (2015). University Science Books.

Klinke S., *et al.*, (2019). An all-inclusive and straightway laboratory activity to solve the three-dimensional crystal structure of a protein. *Biochem Mol Biol Education* 47: 700-707.

Krissinel E., *et al.*, (2022). CCP4 Cloud for structure determination and project management in macromolecular crystallography. *Acta Cryst. D Struct Biol.* 78:1079-1089.

Krissinel E., *et al.*, (2025). Project automation in CCP4 Cloud: Enabling customization and high-throughput efficiency. *Protein Sci.* 34:e70176.

Krissinel, E., *et.al.*, (2018). Distributed computing for macromolecular crystallography. *Acta Cryst.* D74: 143-151.

Potterton E., *et.al.*, (2003) A graphical user interface to the CCP4 program suite. *Acta. Cryst.* D59 1131-1137.

Potterton L. *et.al.*, (2018). CCP4i2: the new graphical user interface to the CCP4 program suite *Acta Cryst.* D74 68-84.

Rhodes, G. Crystallography Made Crystal Clear. A Guide for Users of Macromolecular Models (3rd ed.) (2006). Academic Press. Elsevier.

Rupp, B. Biomolecular Crystallography: Principles, Practice, and Application to Structural Biology (1st ed.). (2009). Garland Science.