

PRÁCTICO COMPUTACIONAL N° 2

Técnicas para visualización y diseño de moléculas Análisis de la estructura molecular en moléculas simples y complejas

Tareas a llevar a cabo:

Parte A: Familiarización con el programa HyperChem 7 y las herramientas de visualización y diseño molecular disponibles en el mismo.

- Diseñar una molécula en dos dimensiones. Aprender a seleccionar uno o más átomos del sistema para medir parámetros estructurales.
- Transformar un dibujo 2D en la estructura tridimensional utilizando la herramienta Model Build.
- Trasladar, rotar, y escalar moléculas para apreciar sus propiedades.
- Archivar las estructuras generadas.
- Cargar un archivo desde la base de ejemplos del programa HyperChem y experimentar las distintas formas de visualizar la molécula elegida.

Parte B: Construcción y análisis detallado de la estructura de proteínas y péptidos.

- Diseñar un polipéptido en forma neutra y zwitteriónica utilizando la base de datos provista con el programa.
- Cargar en el HyperChem un archivo PDB con la estructura cristalográfica de la proteína BPTI.
- Analizar la estructura primaria de la proteína (secuencia, backbone, enlaces peptídicos).
- Identificar los distintos elementos presentes en la estructura secundaria y terciaria (puentes de hidrógeno, estructuras alfa hélice y beta plegada, puentes disulfuro).
- Analizar la estructura cuaternaria del complejo formado entre la BPTI y la tripsina.

Parte C: Construcción y análisis detallado de la estructura de ácidos nucleicos

- Generar la estructura de una cadena simple de ADN haciendo uso de la base de datos del HyperChem.
- Reconocer la estructura básica de una hebra simple: componentes básicos, nucleósidos y nucleótidos. Orientación.
- Analizar las posibles formas isoméricas de las bases y los azúcares.
- Generar una doble hebra de ADN, analizando la tridimensionalidad de la doble hélice: formas A, B, Z. Identificación del surco mayor y menor.
- Interacciones débiles en el ADN: enlaces de hidrógeno y *stacking*.

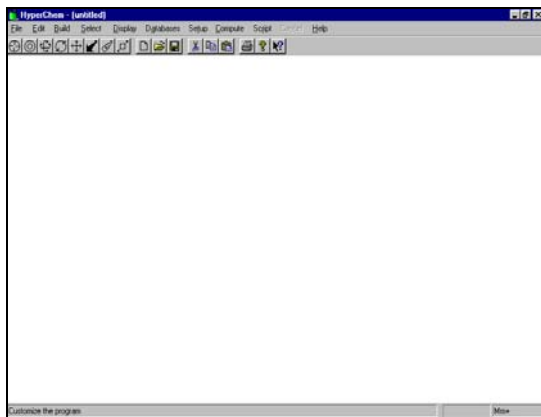
Parte D: Empleo de otros programas para visualización.

- Visualizar y analizar la estructura de macromoléculas con los programas WebLab (DS Visualizer), JMol y Ligand Explorer.

Parte A: Visualización y diseño molecular con el programa Hyperchem 7

▪ **Diseño de una molécula con el programa Hyperchem y su visualización.**

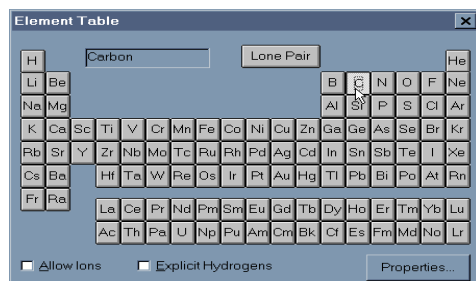
En este momento Ud. está por abordar el tema central de nuestro curso: el empleo de la computadora para representar moléculas y modelar sus propiedades fisicoquímicas. Esta tarea se llevará a cabo empleando el programa *Hyperchem 7*, un paquete que funciona sobre plataformas Windows 98 y posteriores y dispone de una interfase gráfica de fácil acceso para el usuario. Comience por cargar la aplicación: vaya sobre el botón **Inicio**, seleccione **Programas**, luego **Química Teórica**, y finalmente **Hyperchem 7**. Como resultado debería obtener una ventana del siguiente aspecto:



Esta aplicación tiene la típica estructura de base de los programas desarrollados para Windows.

Ahora se verá cómo visualizar la estructura de una molécula desde el comienzo. Frente a esta meta existen dos posibilidades: leer la información desde un archivo de datos en caso que se disponga del mismo (y esto es lo que se hará en las partes posteriores de esta práctica) o bien construirla desde cero, dibujando la molécula en la pantalla en 2D con el botón de diseño presente en el menú de herramientas, actividad que se desarrollará en esta sección. En base a información estructural promedio presente en una base de datos interna al programa (herramienta conocida como Model Build, constructor de modelos) es posible convertir el esquema inicial 2D en una estructura tridimensional con distancias, ángulos de enlace y ángulos diedros representativos de sistemas reales, mejorando así los parámetros estructurales iniciales introducidos en forma aproximada a ojo.

1. Seleccione el botón de dibujo (el primero de izquierda a derecha en la barra de herramientas). Haga L-click dos veces sobre el mismo, como resultado aparecerá un cuadro de diálogo que contiene la Tabla Periódica de elementos (Element Table) mostrada en la siguiente figura:



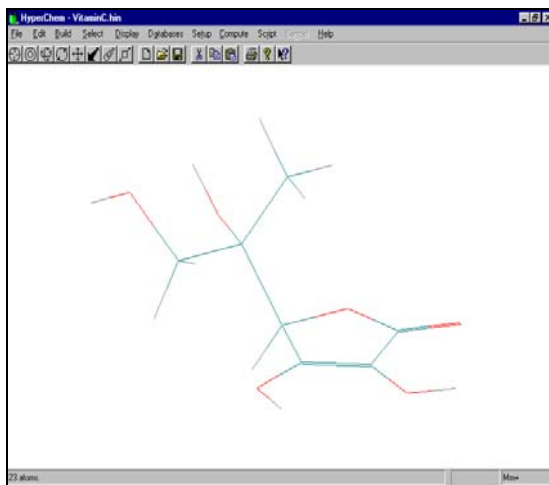
2. Proceda a construir la molécula de metano. Seleccione el elemento C (carbono); con él construirá el esqueleto de su molécula.
3. Cierre el cuadro de diálogo que contiene la Tabla de Elementos y coloque el cursor en el espacio de trabajo, haga L-click sobre el mismo. Para agregar los restantes átomos de H, vuelva a hacer doble L-click sobre el botón de dibujo, y seleccione el átomo de H en la Tabla de elementos, repitiendo las instrucciones del paso 2.

4. Para generar los enlaces deberá unir dos átomos haciendo L-click sobre el primero y desplazando el cursor hasta el segundo sin liberar el botón izquierdo del ratón. Podrá cambiar el carácter del enlace (simple, doble, triple, resonante, etc.) haciendo L-click sobre el enlace una vez dibujado.
 5. Una forma rápida alternativa de agregar los átomos de hidrógeno de la molécula consiste en utilizar el comando Add Hydrogens, en el menú Build. Pruebe a hacerlo en su caso. El instructor del curso le enseñará a borrar átomos empleando el botón derecho del ratón en caso de que el dibujo no responda a la molécula deseada.
 6. Su instructor le enseñará también como utilizar otras herramientas disponibles para medir parámetros estructurales, rotar y trasladar las moléculas en el espacio de trabajo. Realice una serie de mediciones de distancias y ángulos de enlace tal como quedaron en su dibujo 2D.
 7. Para dotar de tridimensionalidad a la molécula construida en 2 dimensiones utilice el comando Model Build presente en el menú Build. Como se mencionó previamente este comando asigna a la molécula dibujada distancias y ángulos de enlace y torsión representativos.
 8. Rote y desplace la molécula para verificar como adquirió volumen, y vuelva a medir los parámetros determinados previamente. Esto le permitirá determinar cuan lejos de la estructura promedio se hallaba su primer dibujo.
 9. Archive los resultados de su trabajo en el disco bajo la forma de archivo *.hin
 10. A continuación proceda a la construcción de las moléculas de **eteno** ($\text{CH}_2=\text{CH}_2$), **etino** ($\text{CH}\equiv\text{CH}$), **monóxido de carbono** ($\text{C}\equiv\text{O}$), **benceno** (C_6H_6), **amoníaco** (NH_3) y **amonio** (NH_4^+) utilizando las herramientas que el programa posee y cuyo uso ha experimentado en esta sección.
- **Análisis de una estructura ya creada presente en la base de ejemplos del programa Hyperchem y experimentación con las distintas formas de visualizar la molécula elegida.**

Para obtener la estructura de una molécula desde un archivo existente siga estos pasos:

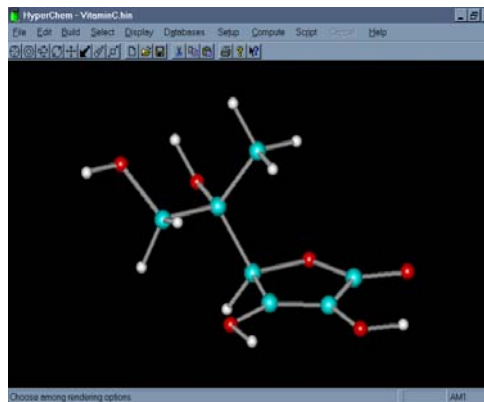
1. Coloque el cursor sobre el menú File y haga L-click.
2. Desplácese hasta el comando Open y haga nuevamente L-click. Se desplegará un cuadro de diálogo en el que deberá elegir el directorio y el nombre de archivo a cargar.
3. Seleccione el directorio **Samples** en la ruta **C:\Archivos de programa\Hyper7**, y bajo el mismo la carpeta **Organics**.
4. Observará un conjunto de archivos. Seleccione uno de ellos (en nuestro ejemplo *Vitamin C*) haciendo L-click sobre su nombre y luego L-click sobre el botón Abrir.

Como resultado de lo anterior, obtendrá una imagen de la molécula del siguiente tipo:

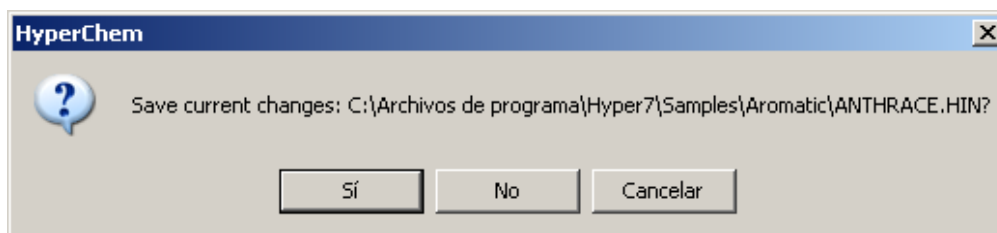


Observe la forma en que la molécula es representada. La misma se denomina representación de varillas (*sticks*), con diferentes colores asignados para los distintos átomos (celeste, carbono; rojo oxígeno; y blanco, hidrógeno) y con una representación gráfica de enlaces simples y dobles.

5. Proceda a cambiar la forma de visualización de la molécula empleando el menú de comandos Display.
6. Vaya a la opción Rendering y en el cuadro de diálogo que se despliega seleccione uno de los varios tipos de representación gráfica molecular disponibles. Por ejemplo, en este caso hemos elegido la representación Balls and Cylinders para la misma molécula de Vitamina C. Note que en este caso los núcleos atómicos son representados por esferas de diferente color según el átomo.
7. Haga pruebas con los distintos tipos de representación disponibles. Cuando acabe de probar todos ellos; cierre el archivo y pase a la siguiente sección del presente protocolo.



ADVERTENCIA: En caso que introduzca cambios en los archivos de la base de datos, al salir le aparecerá una ventana similar a la siguiente:



ELIJA LA OPCIÓN NO, DE FORMA DE EVITAR MODIFICAR LOS ARCHIVOS DE LA BASE DE DATOS QUE DEBEN PERMANECER INALTERADOS.

SI ACCIDENTALMENTE LLEGARA A MODIFICAR UNO DE ESTOS ARCHIVOS NOTIFIQUE DE INMEDIATO AL INSTRUCTOR DEL CURSO PRACTICO ESTA SITUACION. ESTO EVITARÁ QUE OTROS COMPAÑEROS UTILICEN UN ARCHIVO INDEBIDAMENTE MODIFICADO. GRACIAS.

Parte B: Construcción de moléculas de mayor dimensión: proteínas y péptidos

En este caso el nivel de complejidad molecular y el número de átomos presente en la estructura hace complicado utilizar las herramientas de diseño vistas en la sección previa para construir una estructura tridimensional. En esta sección se analizará cómo construir la estructura de un péptido a partir de una base de datos de residuos de aminoácidos del programa HyperChem por una parte, y por otra se estudiará la posibilidad de usar información experimental contenida en archivos formato PDB (Protein Data Bank). El programa HyperChem es capaz de leer el contenido de este tipo de archivo y desplegar en pantalla su estructura.

▪ **Construcción de un polipéptido en forma neutra y zwitteriónica a partir de la base de datos de aminoácidos del programa.**

Aquí se usará información disponible en la base de datos del programa Hyperchem para construir una molécula más compleja a partir de sus fragmentos.

1. Vaya al menú de comandos Database y seleccione Amino Acids. Como resultado aparecerá el siguiente cuadro de diálogo:



2. La primera etapa en la selección consiste en elegir la secuencia de residuos (la estructura primaria, correspondiente a los aminoácidos que forman la cadena principal y el orden en que aparecen en la misma) y la estructura secundaria del polipéptido (su disposición espacial tridimensional, consecuencia de las interacciones no enlazantes entre los distintos aminoácidos de la cadena). Seleccione la opción Beta Sheet (esto asigna automáticamente los valores de los ángulos phi y psi, por su definición vea el Anexo que acompaña a este protocolo) y asigne al ángulo omega el valor 180 para obtener un enlace peptídico *trans*.
3. Comience a construir su cadena peptídica seleccionando el extremo N-terminal y agregando aminoácidos hasta alcanzar el extremo C-terminal. Construya la cadena haciendo L-click sucesivamente sobre los residuos **Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg** (este polipéptido se llama *braquidinina* y su función consiste en inhibir reacciones inflamatorias en el organismo). Note que al elegir la prolina (Pro) escuchará un *bip* que indica que no es posible asignar la conformación deseada (el aminoácido prolina puede solo adoptar ciertos ángulos que no corresponden a las conformaciones alfa o beta), el programa HyperChem fuerza a la molécula a adoptar los ángulos con valores permitidos para ese residuo.
4. Cierre el cuadro de diálogo haciendo L-click en el botón de cierre de la ventana.

El polipéptido aparece en el espacio de trabajo. En este momento se encuentra en la forma neutra, que es la que tendría en el caso de que la estructura se encontrara en el medio de una cadena peptídica de mayor longitud. Ahora proceda a generar la forma zwitteriónica. Para ello deberá modificar los extremos N-terminal y C-terminal, transformándolos en grupos $-\text{NH}_3^+$ y $-(\text{C}=\text{O})\text{O}^-$.

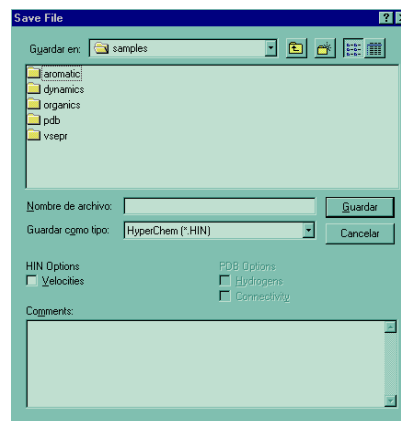
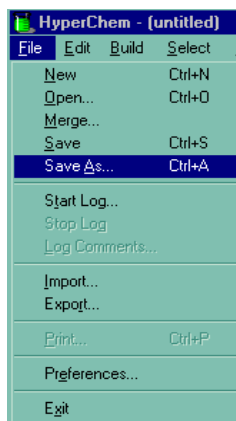
5. Traslade y rote la molécula hasta que pueda apreciar bien los extremos mencionados.
6. Vaya al menú Database, y elija Make Zwitterion. Como resultado el programa Hyperchem agrega un oxígeno en el extremo C-terminal (y lo convierte así en un grupo COO⁻) y un protón en el extremo N-terminal (convirtiéndolo en un grupo NH₃⁺).

Antes de pasar a la siguiente sección compare la estructura que obtendría para el mismo péptido utilizando una conformación tipo alfa-hélice.

▪ **Obtención de la estructura de una proteína a partir de un archivo formato PDB y análisis de sus características en tres dimensiones.**

A continuación se obtendrá la información correspondiente a una proteína pequeña a partir de un archivo PDB y se analizará su estructura tridimensional. La proteína en cuestión es el inhibidor de la tripsina pancreática bovina, más comúnmente conocido bajo la sigla BPTI. La estructura primaria de esta proteína está compuesta de una única cadena polipeptídica de 58 aminoácidos. Su estructura secundaria se presenta como α -hélice y hoja plegada β y su conformación terciaria es estabilizada por medio de tres puentes disulfuro entre residuos de cisteína. El conocimiento de la estructura tridimensional de las macromoléculas es una clave importante para entender la actividad biológica de las mismas.

1. Para cargar el archivo PDB correspondiente elija la opción Open en el menú File. Los archivos PDB (con la extensión **.ent**) se encuentran bajo el directorio **Samples\Pdb**. Elija el archivo que contiene la información del inhibidor de la tripsina, llamado **Pdb5pti.ent**.
2. Para evitar dañar los datos de la base, guarde el archivo con un nombre diferente antes de hacer cualquier modificación. Para ello seleccione la opción Save As del menú File, como resultado parecerá el siguiente cuadro:



Asigne un nombre al archivo y guárdelo como tipo **.hin** en su carpeta de trabajo (recuerde mantener la ubicación que le ha sido indicada por su instructor al comenzar el curso).

3. Al abrir el archivo observará que en su pantalla se desplegará no sólo la proteína, sino que la misma viene acompañada de otras 63 moléculas de agua que integran su primer esfera de solvatación. Si la proteína aparece con etiquetas sobre los átomos que impiden una fácil visualización, proceda a eliminarlas usando la opción Labels del menú Display. Para ello seleccione en primer lugar la molécula de la proteína (recuerde activar la opción Molecules en el menú Select), escoja la opción Complement Selection del menú Select, que deja seleccionadas a las moléculas de aguas, prontas para ser eliminadas mediante la opción Clear del menú Edit o presionando la tecla Supr.

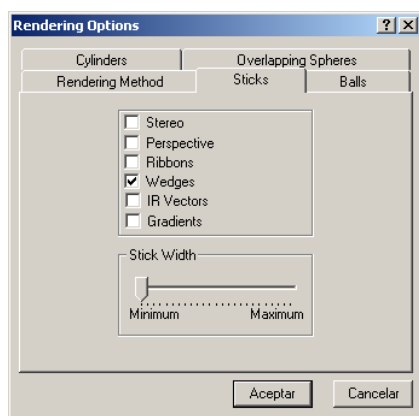
Visualización de la estructura tridimensional de la proteína BPTI

a) Estructura primaria

4. Con la opción Show Hydrogens del menú Display inactiva, elegir Select Backbone en el menú Select. De esta forma quedan seleccionados todos los átomos del esqueleto principal de la proteína, incluyendo todos los enlaces peptídicos que determinan su estructura primaria y los enlaces de los puentes disulfuro que determinan su estructura terciaria.
5. Para visualizar únicamente la estructura primaria de la proteína escoja la opción Show Selection Only en el menú Display. Utilizando la opción Labels del menú Display es posible visualizar el nombre y el número de secuencia de los aminoácidos que forman el esqueleto principal. Para volver a ver toda la estructura se escoge la opción Show All en el menú Display.

b) Estructura secundaria

6. Deseleccionar la selección anterior y examinar la formación de enlaces de hidrógeno. Para ello, activar la opción Show All en el menú Display. Asegurarse que la opción Show Hydrogen Bonds esté activa, y calcular los enlaces de hidrógeno recurriendo a la opción Recompute H Bonds presente en el menú Display. Esto permite visualizar como líneas punteadas la formación de enlaces de hidrógeno entre residuos de la cadena principal.
7. Mida algunas distancias de enlace de H y conserve un registro de esa información para su uso en prácticas futuras.
8. Escoja la opción Rendering del menú Display. En la solapa Sticks proceda a seleccionar Ribbons.

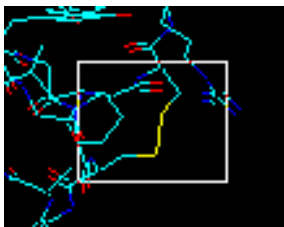


Esta opción le permite visualizar fácilmente las zonas de la proteína que adoptan la estructura de α -hélice y de hoja plegada β .

Para visualizar mejor la estructura se escoge la opción Show Selection Only del menú Display.

c) Estructura terciaria: Puentes disulfuro

9. Visualice nuevamente toda la molécula de la proteína luego de desactivar la opción Ribbons. Identifique una zona de la molécula donde exista un puente disulfuro (los azufres se representan en color amarillo).



10. Con la herramienta de selección activada marque una zona que incluya el puente disulfuro manteniendo apretados ambos botones del ratón (Nota: recuerde verificar previamente que la opción Residues esté activa en el menú Select). Esta operación selecciona un residuo de cisteína (debe aparecer como CYX en la barra de estado) y otros residuos vecinos dependiendo de la amplitud de la zona seleccionada.

Note que puede centrar la selección en el espacio de trabajo presionando la barra espaciadora lo que simplifica la visualización de los residuos que componen el puente disulfuro.

11. Si escoge Symbol como tipo de etiqueta (opción Label) para los átomos puede identificar claramente el puente disulfuro. Los residuos que componen este puente pueden verse identificados en pantalla por su nombre y ubicación en la secuencia escogiendo la opción Name+Seq para residuos en Label.

d) Estructura cuaternaria: complejo BPTI-Tripsina

Las proteínas que poseen más de una cadena polipeptídica pueden presentar un nuevo nivel de organización estructural. A cada una de las cadenas de la proteína se les denomina sub-unidad. La estructura cuaternaria se refiere al ordenamiento espacial de tales sub-unidades y a la naturaleza de sus contactos mutuos. En el caso del complejo BPTI-Tripsina estamos hablando de dos cadenas polipeptídicas que se mantienen unidas por interacciones no covalentes. Podemos decir entonces que dicho complejo presenta estructura cuaternaria.

12. Seleccione el directorio **Samples** en la ruta **C:\Archivos de Programa\Hyper7** y luego la carpeta **Pdb** que se halla en el mismo.
13. Seleccione el archivo **Pdb2ptc.ent**. Se obtendrá la imagen del complejo BPTI-Tripsina. Discuta con su instructor cuáles son las características más destacadas de esta estructura.

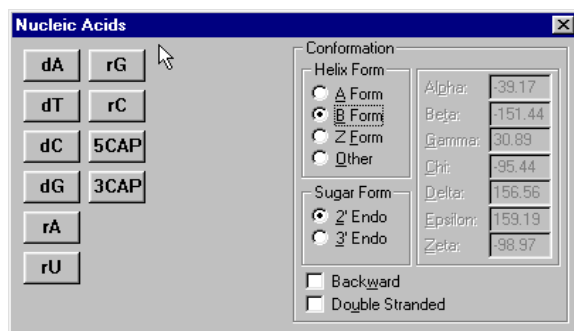
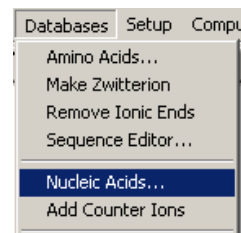
Parte C: Construcción y análisis detallado de la estructura de ácidos nucleicos

En esta sección construirá una cadena de ácido nucleico a partir de la información presente en la base de datos del programa HyperChem y se analizará su estructura tridimensional.

Una cadena de ácido nucleico está constituida por unidades básicas ligadas químicamente. Cada unidad contiene una base nitrogenada, un azúcar de cinco carbonos (pentosa) y un grupo fosfato. La base se une a la pentosa por un enlace N-glucosídico formando un nucleósido y a su vez la pentosa se une al fosfato mediante un enlace fosfodiéster dando lugar a la formación de un nucleótido. La sucesión de nucleótidos en un ácido nucleico constituyen su estructura primaria. Las bases nitrogenadas pueden ser de dos tipos: purinas (adenina y guanina) y pirimidinas (citosina, timina y uracilo). Los ácidos nucleicos pueden ser de dos tipos: ARN y ADN. Una macromolécula de ADN esta constituida por cuatro tipos de base (timina, adenina, citosina, y guanina) a diferencia del ARN que en lugar de timina posee uracilo. Otra diferencia existente entre estos dos tipos de ácidos nucleicos descansa en la estructura de la pentosa que contienen. En tanto el ADN presenta una 2-desoxiribosa, el ARN contiene una ribosa (por información estructural detallada de los distintos componentes se refiere al lector al anexo que acompaña esta práctica).

▪ Generación de la estructura de una hebra simple de ADN haciendo uso de la base de datos del programa Hyperchem.

1. Vaya al menú de comandos Database, y seleccione la opción Nucleic Acids. Como resultado de esta operación se desplegará la siguiente caja de diálogo:

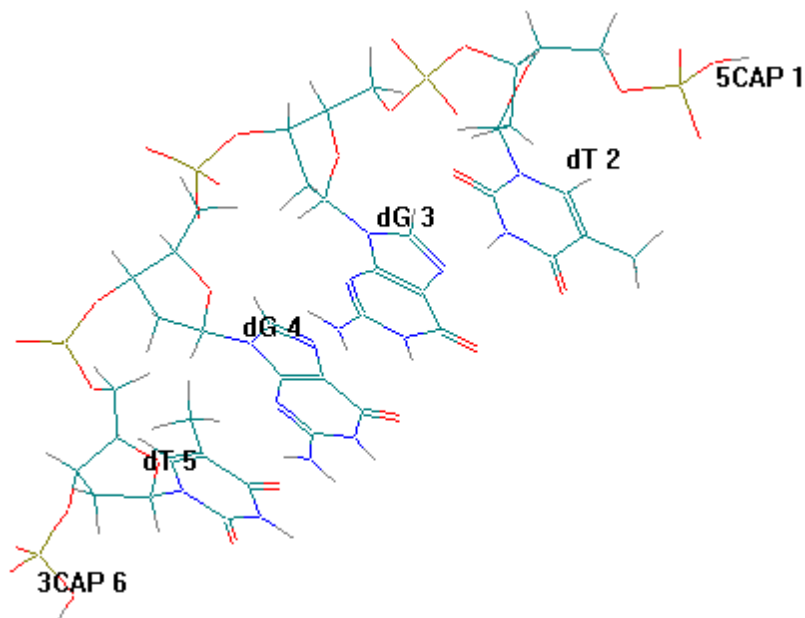


En la sección de la izquierda se despliegan las distintas unidades básicas necesarias para la construcción de la secuencia primaria de los ácidos nucleicos ADN y ARN (residuos nucleotídicos, identificados con la letra **d** en el primer caso y con la **r** en el segundo). Estos residuos tienen estructuras químicas estándar y están dispuestos de manera de poder unirse al siguiente en la cadena.

Note que los grupos 5CAP y 3CAP se utilizan para iniciar la cadena desde un extremo 5' (diseñando el grupo OH correspondiente al fosfato terminal) o desde el extremo 3' (diseñando un grupo fosfato terminal, opción con la que puede comenzar a dibujar su estructura molecular solamente en el caso en que se seleccione conjuntamente la opción Backward para construir la hebra en la dirección 3'→5').

La sección de la derecha permite seleccionar aspectos relativos a la estructura secundaria de los ácidos nucleicos a construir, tales como la forma de la hélice (A, B, Z) y la forma de los azúcares (2'endo o 3'endo). Los ángulos que aparecen en esta parte del cuadro están definidos en el Anexo que acompaña este protocolo.

2. Construya una secuencia simple de 4 bases **d(pTpGpGpTp)** seleccionando la opción B-DNA para la hélice y 2'Endo para el azúcar. Por convención el programa HyperChem asume que la secuencia escrita va en la dirección 5'→3' por lo que en este caso iniciará la construcción con el extremo 5CAP, seguido de la secuencia especificada, y terminando la cadena con un extremo 3CAP.
3. Cierre el cuadro de diálogo haciendo L-click en el botón cierre de ventana. Guarde la estructura con el nombre **B_DNA.hin**. Como resultado debería obtener una estructura de apariencia similar a la mostrada en la siguiente figura:



4. Proceda ahora a construir la misma secuencia de nucleótidos eligiendo la opción 3'-Endo para la conformación de los azúcares y A-DNA como estructura tridimensional de la hélice. Archive esta estructura como **A_DNA.hin**.
5. Vaya a la opción Merge en el menú File y proceda a hacer L-click en el archivo **B_DNA.hin**. con esta opción se despliegan las dos estructuras en pantalla. Proceda a comparar entre ambas cadenas disposiciones de las bases con respecto a los azúcares, conformaciones de los azúcares en las distintas cadenas, sentido 5'-3' (enlaces fosfodiéster y N-glucosídico).

Opcional: Si le alcanza el tiempo proceda a construir la misma secuencia de nucleótidos pero de ARN. Recuerde que el uracilo es el análogo de la timina en el ARN. La secuencia a generar será entonces **r(pU-pG-pG-pUp)**.

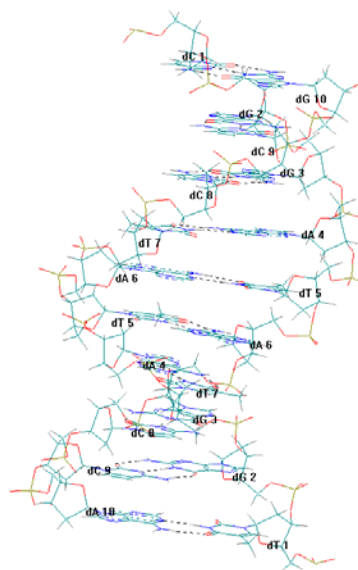
▪ Construcción de un ácido nucleico en su forma de doble cadena (dúplex)

Así como las proteínas mantienen una estructura secundaria mediante interacciones no enlazantes entre los distintos residuos constituyentes, la estructura tridimensional de los ácidos nucleicos queda determinada por las conformaciones que pueden adoptar sus distintas unidades componentes y por las interacciones no enlazantes entre las bases nitrogenadas.

Los ácidos nucleicos pueden estar constituidos por una, dos o más cadenas polinucleotídicas. El ADN en su conformación habitual existe como doble cadena y puede adoptar diferentes estructuras: B-ADN, A-ADN y Z-ADN. El ARN puede estar presente como simple cadena como es el caso de los ARNm y también puede existir en forma de doble cadena como es el caso de macromoléculas de ARN de algunos virus.

Una doble hebra de ADN está compuesta por dos cadenas polinucleotídicas antiparalelas, en las que los enlaces fosfodiéster 5' y 3' tienen direcciones opuestas. Las dos cadenas se asocian a través de puentes de hidrógeno que se establecen entre las bases, según el apareamiento Watson-Crick. La citosina establece tres enlaces de hidrógeno con la guanina, mientras que la adenina se aparea con la timina mediante dos enlaces de hidrógeno. El otro tipo de interacciones no covalentes que ayudan a estabilizar la estructura tridimensional de la doble hélice son las interacciones hidrofóbicas de apilamiento (*stacking*) entre las bases. El apilamiento incorpora una combinación de interacciones de van der Waals y de tipo dipolo-dipolo entre las bases, que ayudan a minimizar los contactos con el agua. La relación espacial entre las dos cadenas da lugar a la formación de un surco mayor y un menor.

1. Vaya al menú de comandos Database y seleccione Nucleic Acids. En el cuadro de diálogo que le aparece elija la opción Double Stranded. Construya la secuencia **d(pCpGpGpApTpApTpCpCpAp)** eligiendo las opciones B-Form y 2'-Endo. Note que cuando hace L-click sobre uno de los nucleótidos automáticamente el programa aparea la base de dicho nucleótido con su complementaria.
2. Visualice dirección de las cadenas. Para ello vaya a la opción Labels en el menú Display y seleccione la opción Name+Seq.
3. Vaya a la opción Recompute H Bonds del menú Display. Como ya se discutió en la parte B de esta práctica, esta opción le permite visualizar las interacciones de enlace de hidrógeno entre las dos cadenas. Asegúrese que la opción Show Hydrogen Bonds del menú Display esté activa.
4. Proceda a tomar algunas distancias de enlaces de hidrógeno entre los distintos pares de bases. Note que los enlaces de hidrógeno pueden ser del tipo O---H-N o N---H-N.
5. Para visualizar la estructura tridimensional de la secuencia **d(CpGpGpApTpApTpCpCpAp)** en las formas A y Z realice el mismo procedimiento teniendo en cuenta que para la forma A los azúcares adoptan la conformación C3' Endo y en la Z, los azúcares unidos a purinas adoptan la forma C3'-Endo y los que están unidos a pirimidinas adoptan la forma C2' Endo.

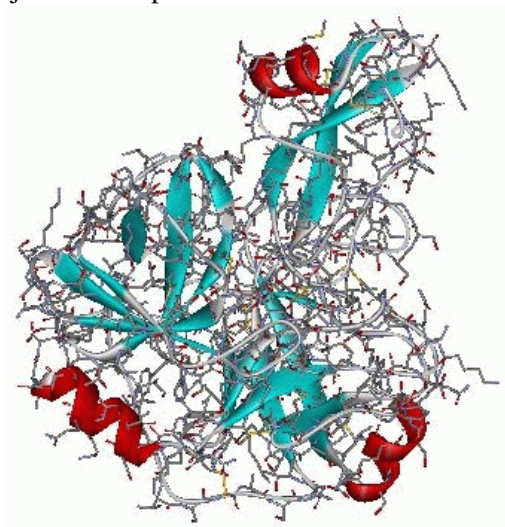


¡ADVERTENCIA!: A partir de experiencia realizada por el personal del LQTC en 2005 se encontró que la generación de estructuras duplex de ADN en forma B a partir de la base de datos del HyperChem (versión 7 o 7.5) presenta problemas que no la hacen confiable en su totalidad (algunas bases no son orientadas de forma correcta y ciertos enlaces y ángulos contienen parámetros geométricos erróneos). Se recomienda verificar cuidadosamente la estructura una vez generada. Esta recomendación es extensible tanto a las otras conformaciones del ADN (B, Z) simple o doble hebra como al ARN.

Parte D: Uso de otros programas para visualización.

El programa HyperChem es solamente una opción entre las varias posibles para la construcción, visualización y análisis de estructuras y propiedades moleculares. Existen otros programas de distribución académica y comercial que le permiten realizar este mismo tipo de tareas con características similares e incluso más potentes para aplicaciones específicas respecto a las del paquete escogido para nuestro curso. En particular, si su interés específico está centrado en el análisis de propiedades de proteínas y ácidos nucleicos obtenidas a partir de archivos PDB, algunos paquetes incluyen opciones adicionales que facilitan ulteriormente la visualización de este tipo de macromoléculas.

Aquí se ha escogido como ejemplo el programa WebLab (DS Visualizer), una herramienta de distribución gratuita que es posible obtener de Internet. Note que si bien este programa permite al igual que el HyperChem desplegar estructuras obtenidas de archivos PDB (mejorando sensiblemente la parte gráfica relativa a la representación de macromoléculas) el mismo no permite modelar propiedades moleculares (tarea que el HyperChem sí permite abordar, como se verá en las Prácticas 3-8 de este curso). Las estructuras que se pueden generar con el WebLab son del estilo de la que se presenta más abajo para el complejo BPTI-Tripsina.



Adicionalmente se sugiere entrar en contacto con las aplicaciones Jmol y Ligand Explorer, que solamente requieren que el equipo a utilizar tenga instalada una versión reciente de JavaScript. La base de datos RSPDB que ya ha sido utilizada en la práctica 1C presenta enlaces directos para visualizar distintos aspectos de las estructuras con estas dos aplicaciones. Se recomienda su utilización en el análisis y visualización de las estructuras correspondientes al proyecto de curso.