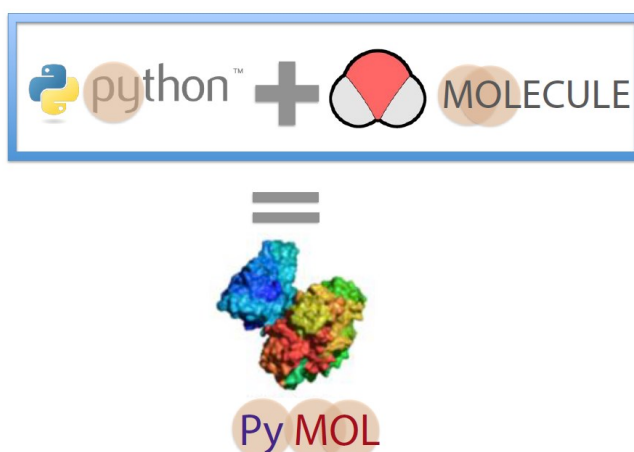


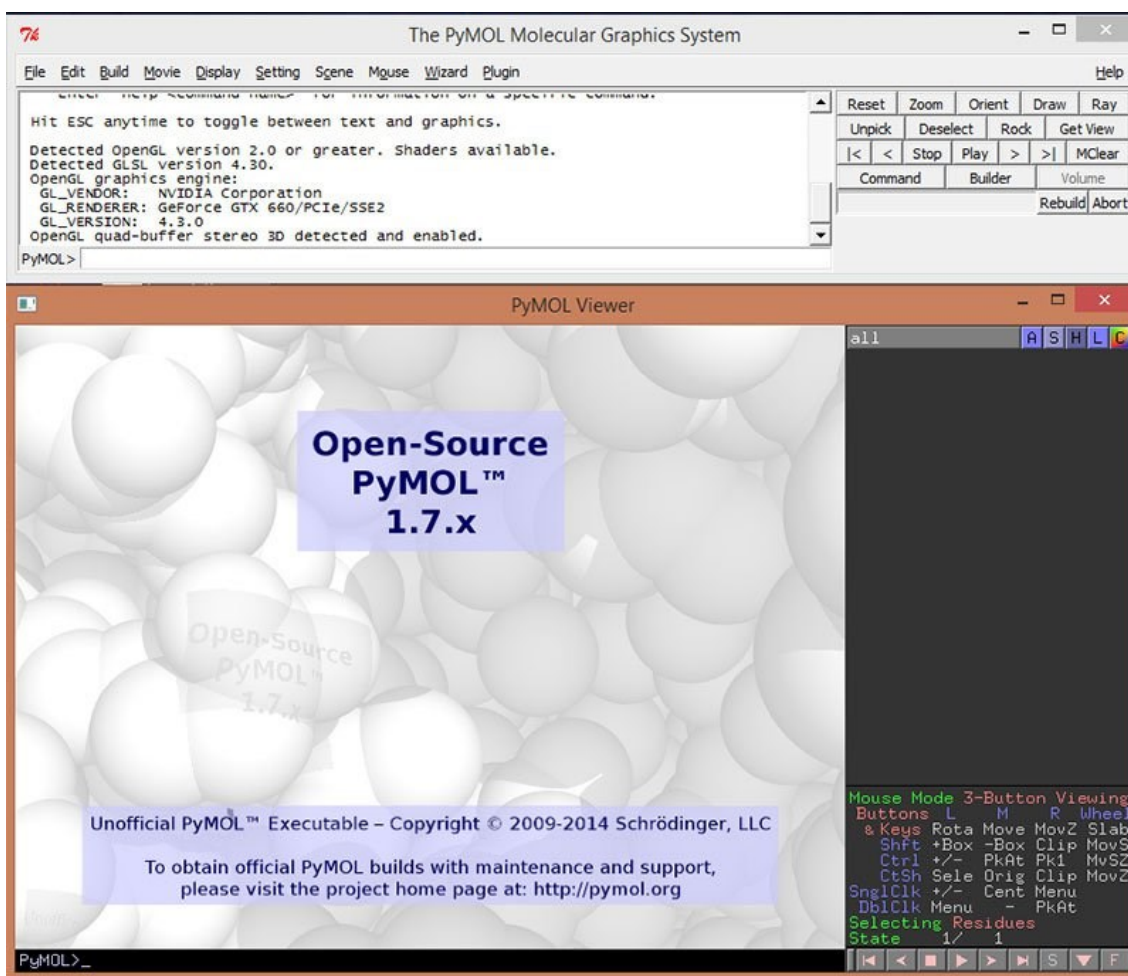
Grado en Farmacia / Medicina

Curso Académico 2017–2018

BREVE INTRODUCCIÓN AL PROGRAMA DE GRÁFICOS MOLECULARES



Dr. Pedro Alejandro Sánchez Murcia
Prof. Federico Gago Badenas



Algunas referencias de interés

Manual de PyMOL: <http://pymol.sourceforge.net/html/>

PyMOL Wiki: <http://www.pymolwiki.org/>

Protein Data Bank: www.rcsb.org/pdb // <http://www.ebi.ac.uk/pdbe/>

Nucleic Acid Database: <http://ndbserver.rutgers.edu>

1.- INTRODUCCIÓN

1.1.- ¿Qué es PyMOL?

Es un **visualizador molecular** muy potente creado por Warren Lyford Delano (D.E.P.), si bien están disponibles otros muchos programas como:

- **Jmol** (<http://jmol.sourceforge.net/>)
- **Swiss-PdbViewer** (spdbv.vital-it.ch)
- **RasMol** y **Chime** (www.umass.edu/microbio/rasmol)
- **VMD** (www.ks.uiuc.edu/Research/vmd)

Aunque la elección de una herramienta u otra depende de muchos factores, es cierto que PyMOL tiene hoy en día una gran acogida en la comunidad científica.

1.2.- ¿Qué ventajas tiene usar PyMOL?

- Al disponer de una comunidad de usuarios amplia, se han desarrollado un gran número de macros (**plugins**) que ofrecen al usuario un gran número de herramientas/aplicaciones (visita la [PyMOL Wiki](#)).
- Muy **potente** para visualizar moléculas de forma interactiva y no solo de forma estática sino en movimiento al poder leer colecciones de fotogramas (por ejemplo, trayectorias de dinámica molecular o análisis de modos normales).
- Es posible generar **imágenes** de calidad.
- Permite guardar **sesiones**.

1.3.- ¿Qué puede no ser tan atractivo?

- Fuera de la interfaz gráfica, puede que no sea intuitivo para un usuario sin conocimientos de programación o de entornos de consola.
- No se pueden deshacer algunas acciones ☹. Para evitar tener que reiniciar la sesión al cometer algún error y perder el trabajo realizado hasta ese momento es muy recomendable guardar la sesión periódicamente

(archivar con la extensión .pse) por si fuera necesario volver a algún punto anterior.

1.4.- *¿Qué se pretende con este guión?*

Este guión va dirigido a estudiantes (y profesores) de la Universidad de Alcalá (UAH) que no estén -o estén vagamente- familiarizados con los gráficos moleculares interactivos. Su principal objetivo es introducir los elementos básicos (ventanas y menús) de la interfaz gráfica de este popular programa: desde la búsqueda del archivo de entrada hasta la visualización y edición del contenido de dicho archivo. Adicionalmente, se indican un conjunto de manuales de distintos niveles para que un usuario novel pueda ampliar sus conocimientos y mejorar su experiencia con este programa.

1.5.- *¿Y cómo consigo el programa?*

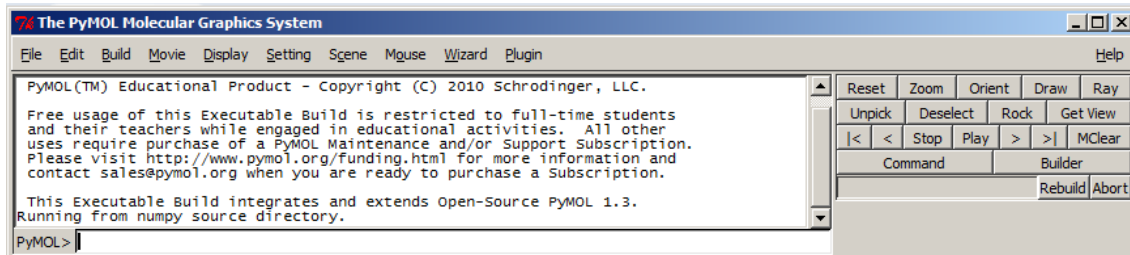
En un principio este programa se creó como una herramienta de código abierto para la comunidad científica en la que los usuarios pudieran contribuir a su desarrollo. Hoy en día es mantenido y distribuido bajo licencia por la empresa [Schrödinger](#). Sin embargo, existen versiones sin cargo alguno para su uso en el ámbito académico con propósitos docentes.

En el entorno docente de la asignatura están disponibles los ejecutables de la versión educacional (*educational* PyMOL) para Windows, Mac (llamado MacPyMOL^(*)) y Linux. La última versión es la 1.3r1 (lanzada en 2010). La versión comercial (en febrero de 2015, v1.7.4, [incentive PyMOL](#)) cuenta además con soporte técnico y algunas mejoras de código.

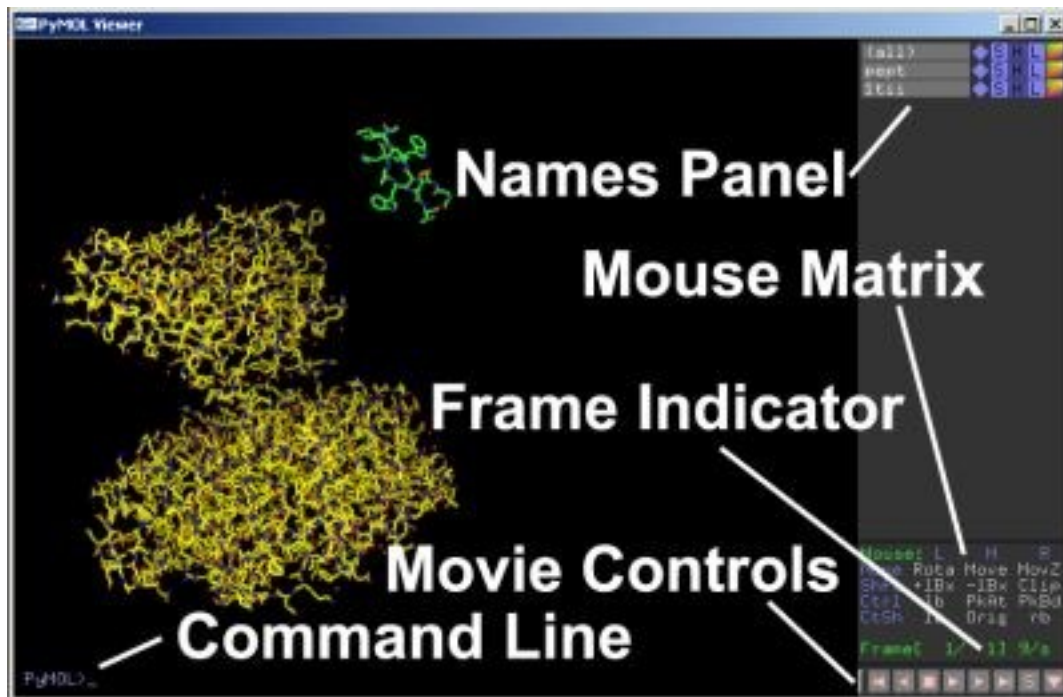
^(*)NOTA para los usuarios de Mac: si quieres tener una versión con todas las funcionalidades de las versiones de Linux o Windows, sólo tienes que renombrar el programa MacPyMOL de la carpeta de Aplicaciones (dentro de *Finder*) como 'PyMOLX11Hybrid'. *Et voilà!*

2.- ENTORNO DE TRABAJO Y OPCIONES DE VISUALIZACIÓN

En el escritorio de los ordenadores del laboratorio verás un icono llamado 'PyMOLWin'. Al hacer doble *clic* sobre él, se abren dos ventanas: la que contiene los menús (*external GUI*) y la que muestra el visualizador (*viewer and internal GUI*) (Figura 1).



ventana de menús



visualizador

Figura 1

La ventana de menús recoge las pestañas desplegables *File*, *Edit*, *Build*, *Movie*, *Display*, *Settings*, *Scene*, *Mouse*, *Wizard* y *Plugins*, junto con una caja que funciona como línea de comandos (abajo, barra blanca). Además, a la derecha, cuenta con una serie de botones para ejecutar ciertos comandos de forma

directa (*Reset, Zoom, Ray, Rock, etc*), así como un botón de acceso a un editor molecular (*Builder*) que permite añadir hidrógenos e introducir modificaciones en las moléculas visualizadas.

En la ventana del visualizador la mayor parte del espacio se destina a mostrar las estructuras tridimensionales de las distintas moléculas leídas. Si se leen varias moléculas diferentes, cada molécula se distingue como un objeto independiente, cuyo nombre aparece en las barras grises de la derecha. Haciendo clic sobre esta barra el objeto se puede "apagar" (ocultar) o "encender" (visualizar) y para cada objeto están disponibles las opciones **Action**, **Show**, **Hide**, **Label** y **Colors** (Figura 2). Una barra superior (**all**) incluye a todos los objetos, de modo que las acciones sobre esta barra afectarán a TODOS los objetos y no solo a UNO.



Figura 2

Por otro lado, en la parte inferior izquierda del visualizador se encuentra un *prompt* **PyMOL>** para trabajar en línea de comandos y, en la inferior derecha, un panel (Figura 3) que permite elegir diferentes funcionalidades para el teclado (**Shft** = $\hat{\uparrow}$, botón mayúsculas, **NO** Bloq Mayús) y el ratón (modos Viewing / Editing; botones izquierdo [**L**eft], central [**M**iddle] y derecho [**R**ight]), así como los familiares botones REWIND, BACK, PLAY, FORWARD, FAST FORWARD, etc para visualizar películas o diferentes estados de una molécula, un botón **S** para mostrar las **S**ecuencias de aminoácidos en la parte superior y otro **F** para pasar al modo de pantalla completa (**F**ull Screen).



Figura 3

2.1.- Cómo acceder a un archivo de entrada.

PyMOL permite visualizar en 3D archivos que contienen las coordenadas cartesianas de los átomos que constituyen una molécula dada. Entre las extensiones más corrientes para este tipo de archivos figuran .pdb (= .ent) y .mol2.

El mayor repositorio de archivos que contienen coordenadas de macromoléculas biológicas y sus complejos con moléculas pequeñas (por ejemplo, fármacos) es el *Protein Data Bank* (PDB), del *Research Collaboratory for Structural Bioinformatics* ([RCSB](http://www.rcsb.org)) (www.rcsb.org). Cada archivo PDB tiene un identificador con cuatro caracteres alfanuméricos (por ejemplo, 4AFG.pdb) y su contenido obedece a un [formato](#) muy concreto. En la Figura 2 se muestran algunas líneas seleccionadas de la cabecera de uno de estos archivos ASCII y otras dos líneas correspondientes a dos átomos:

- el átomo (ATOM) número 1 de la proteína: nombre del átomo (N); identificador de cadena (A); número de residuo (2); coordenadas cartesianas x,y,z; ocupación; factor B; símbolo atómico.
- el átomo (HETATM) del ligando QMR (vareniclina): nombre del átomo (C01); identificador de cadena (A); número de residuo (1214); coordenadas cartesianas x,y,z; ocupación; factor B; símbolo atómico.

```

HEADER ACETYLCHOLINE-BINDING PROTEIN 19-JAN-12 4AFG
TITLE CAPITELLA TELETA ACHBP IN COMPLEX WITH VARENICLINE
EXPDTA X-RAY DIFFRACTION
JRNL REF PROC.NATL.ACAD.SCI.USA V. 109 9173 2012
REMARK 2 RESOLUTION. 2.00 ANGSTROMS.
SEQRES 1 A 230 SER ASN GLY LEU MET ALA LYS ARG LEU ARG ARG GLU LEU ...
HETNAM QMR VARENICLINE
...
ATOM 1 N ASN A 2 17.694 -27.449 38.668 1.00 53.32 N
...
...
...
...
HETATM 8662 C01 QMR A1214 46.401 -4.107 13.855 1.00 31.86 C
...
END
    
```

3D Data

ATOM	Serial #	Atom Type	Amino Acid	Chain ID	Sequence #	X	Y	Z	Occupancy (Scale Factor)	Temperature Factor	Optional
ATOM	1	N	LEU	A	4	28.290	56.238	90.044	1.00	38.47	1CDM 79
ATOM	2	CA	LEU	A	4	27.387	56.672	88.943	1.00	41.33	1CDM 80
ATOM	3	C	LEU	A	4	26.762	57.990	89.376	1.00	42.49	1CDM 81
ATOM	4	O	LEU	A	4	26.044	58.043	90.368	1.00	42.97	1CDM 82
ATOM	5	CB	LEU	A	4	26.301	55.614	88.683	1.00	41.20	1CDM 83
ATOM	6	CG	LEU	A	4	26.009	55.256	87.214	1.00	41.84	1CDM 84
ATOM	7	CD1	LEU	A	4	27.287	54.787	86.532	1.00	40.27	1CDM 85
ATOM	8	CD2	LEU	A	4	24.921	54.188	87.091	1.00	37.85	1CDM 86
ATOM	9	N	THR	A	5	27.089	59.061	88.656	1.00	44.62	1CDM 87
ATOM	10	CA	THR	A	5	26.578	60.391	88.970	1.00	46.64	1CDM 88
//											
ATOM	1037	O	THR	A	146	34.367	62.705	77.590	1.00	63.74	1CDM1115
ATOM	1038	CB	THR	A	146	33.840	61.653	75.046	1.00	54.09	1CDM1116
ATOM	1039	OG1	THR	A	146	33.967	62.893	74.335	1.00	59.86	1CDM1117
ATOM	1040	CG2	THR	A	146	33.509	60.542	74.050	1.00	53.25	1CDM1118
HETATM	1041	CA	CA	A	1	7.868	47.035	78.774	1.00	23.95	1CDM1119
HETATM	1042	CA	CA	A	2	14.951	40.696	85.266	1.00	32.03	1CDM1120
HETATM	1043	CA	CA	A	3	22.240	66.758	58.273	1.00	20.96	1CDM1121
HETATM	1044	CA	CA	A	4	27.803	73.501	66.002	1.00	21.92	1CDM1122
ATOM	1045	N	PHE	B	293	11.822	70.529	81.843	1.00	53.51	1CDM1123
ATOM	1046	CA	PHE	B	293	12.481	69.951	80.639	1.00	51.33	1CDM1124
ATOM	1047	C	PHE	B	293	13.983	70.083	80.804	1.00	50.69	1CDM1125
ATOM	1048	O	PHE	B	293	14.486	71.182	81.065	1.00	53.25	1CDM1126
ATOM	1049	CB	PHE	B	293	12.050	70.703	79.367	1.00	51.60	1CDM1127
ATOM	1050	CG	PHE	B	293	12.703	70.196	78.101	1.00	53.57	1CDM1128
ATOM	1051	CD1	PHE	B	293	12.208	69.058	77.443	1.00	54.30	1CDM1129
ATOM	1052	CD2	PHE	B	293	13.802	70.856	77.556	1.00	52.19	1CDM1130
ATOM	1053	CE1	PHE	B	293	12.795	68.593	76.258	1.00	49.49	1CDM1131
//											

Figura 3

Para cargar un archivo PDB en PyMOL existen varias opciones:

- *File > Open*. Si se dispone del archivo en el propio ordenador.
- *Plugins > PDB Loader Service >* (Figura 4). Se necesita conexión a internet (equivalente a *fetch* en línea de comandos); al escribir el identificador alfanumérico y presionar *Enter*, el archivo se importa directamente al programa.

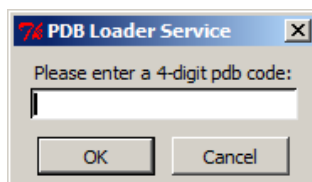


Figura 4

El profesor irá indicando los archivos que queremos visualizar y comentará algunas de las propiedades de las moléculas mostradas, que incluirán receptores acoplados a proteínas G, canales iónicos operados por ligando, receptores nucleares y transportadores de neurotransmisores, así como alguno de los citocromos P450 implicados en el metabolismo de un gran número de fármacos, como CYP2D6 y CYP3A4.

Recomendamos NO maximizar el tamaño de las ventanas. *Es preferible estirar desde una esquina para aumentar el tamaño a discreción y mantener ambas ventanas visibles.*