

APLICACIÓN DE SOFTWARE LIBRE EN ACTIVIDADES UNIVERSITARIAS DOCENTES Y DE EXTENSIÓN: VISUALIZACIÓN Y BASE DE DATOS DE BIFENILOS POLICLORADOS.

**Victorio A. Marzocchi ⁽¹⁾, Alicia Vilchez ⁽²⁾, Horacio R. Beldoménico ⁽³⁾
y Nicolás A. Vanzetti ⁽⁴⁾.**

Facultad de Ingeniería Química (FIQ), Universidad Nacional del Litoral (UNL)
Santiago del Estero 2654, (S3000AOM) Santa Fe, Argentina

⁽¹⁾ Instituto Tecnología Celulósica, FIQ, UNL. vmarzocc@fiq.unl.edu.ar

⁽²⁾ Programa Informática Académica, FIQ, UNL. alquvi@unl.edu.ar

⁽³⁾ Laboratorio Central de Análisis, FIQ, UNL. hbeldo@fiq.unl.edu.ar

⁽⁴⁾ Estudiante de Ingeniería Química, FIQ, UNL. nvanzetti@gmail.com

RESUMEN

Se calcularon las coordenadas de los centros atómicos de la familia de PCBs (bifenilos policlorados), se cargaron en Gabedit - una interfaz gráfica libre que posee avanzadas herramientas para construir moléculas - y se visualizaron los 209 congéneres. Se obtuvieron los archivos con formato xyz y pdb, además de archivos de imágenes jpg y pdf. El análisis de las imágenes de las moléculas en 3D fueron de gran ayuda en el análisis de la relación entre estructura química, parámetros conformacionales y toxicidad efecto dioxina. Además, se construyó una base de datos de PCBs usando el motor PostgreSQL y se incorporó información sobre nomenclatura, estructura química, los archivos de las coordenadas de los centros atómicos y de imágenes de los 209 PCBs. La base de datos está disponible para actividades docentes y de extensión.

PALABRAS CLAVES

Software libre, Gabedit, PostgreSQL, PCBs, modelos moleculares, base de datos.

FREE SOFTWARE IMPLEMENTATION IN UNIVERSITY ACTIVITIES OF TEACHING AND EXTENSION: VISUALIZATION AND DATABASE OF POLYCHLORINATED BIPHENYLS.

**Victorio A. Marzocchi ⁽¹⁾, Alicia Vilchez ⁽²⁾, Horacio R. Beldoménico ⁽³⁾
y Nicolás A. Vanzetti ⁽⁴⁾.**

Facultad de Ingeniería Química (FIQ), Universidad Nacional del Litoral (UNL)
Santiago del Estero 2654, (S3000AOM) Santa Fe, Argentina

⁽¹⁾ Instituto Tecnología Celulósica, FIQ, UNL. vmarzocc@fiq.unl.edu.ar

⁽²⁾ Programa Informática Académica, FIQ, UNL. alguvi@unl.edu.ar

⁽³⁾ Laboratorio Central de Análisis, FIQ, UNL. hbeldo@fiq.unl.edu.ar

⁽⁴⁾ Estudiante de Ingeniería Química, FIQ, UNL. nvanzetti@gmail.com

ABSTRACT

The atomic centers coordinates of the PCBs family (polychlorinated biphenyls) were calculated and loaded onto Gabedit - a free graphical interface with an advanced tools to build molecules - and then the 209 congeners were visualized. The files with xyz and pdb formats, as well as jpg and pdf files, were obtained. The analysis of the 3D molecules images were very helpful to analyze the relationship between chemical structure, conformational parameters and dioxin-like toxicity. Moreover, using other free software PostgreSQL, a database of PCBs was build and information on nomenclature, chemical structure, the files of the coordinates of atomic centers and images of the 209 PCBs was incorporated. The database is available for teaching and extension activities.

KEYWORDS

Free software, Gabedit, PostgreSQL, PCBs, molecular models, database.

INTRODUCCIÓN

Modelos moleculares 3D

La observación de modelos moleculares en 3D es una herramienta básica para la comprensión de su estructura tridimensional y de propiedades físicas y químicas relacionadas: escala, accesibilidad, reactividad, impedimentos estéricos, estereoquímica y topoquímica.

En la actualidad se dispone de gran variedad de software para química computacional y entre ellos hay una importante cantidad de software de visualización en 3D ⁽¹⁾ que permiten obtener sencillamente modelos moleculares tridimensionales digitales. Sin embargo, la licencia de uso del software propietario establece fuertes condicionamientos legales y económicos que limitan su instalación para uso masivo en gabinetes informáticos con fines educativos.

El software para visualización en 3D sobre un dispositivo de salida en 2D aplica técnicas que incluyen el uso de perspectiva, escala, animación e iluminación. Sin embargo, una de las técnicas más efectivas para simular una visualización en 3D es el paralaje binocular: el uso de pares estereoscópicos. Se utilizó el toolbox TOPOI⁽²⁾ como una forma de visualización más realista de moléculas con el uso de los lentes bicolor, tan usado en la actualidad en la industria cinematográfica.

En 2003 la UNL resolvió la adopción del uso de software libre como política institucional y desarrolló iniciativas para su concreción ⁽³⁾⁽⁴⁾; y en la FIQ organizamos actividades de actualización con especialistas en software libre y modelado molecular ⁽⁵⁾. Posteriormente se generó una propuesta institucional cuyo objetivo es promover la incorporación de TICs de Modelado Molecular, con líneas de trabajo en docencia, servicios e investigación, que permitan aprovechar las oportunidades que ofrece el software de dominio público. En el área docente propusimos la organización de trabajos prácticos en el inicio de las carreras de grado que incluyen el uso de editores avanzados de moléculas en 3D ⁽⁶⁾. En apoyo del área de servicios y de la enseñanza en algunas materias específicas, se propuso el desarrollo de modelos moleculares de bifenilos

policlorados y la creación de una base de datos de PCBs que contribuyeran al estudio de la relación entre estructura química y toxicidad de estos compuestos ⁽⁷⁾.

El caso de los bifenilos policlorados

Los PCBs han sido utilizados industrialmente en equipos eléctricos entre otros usos, por sus favorables propiedades dieléctricas y térmicas. Son sustancias comprobadamente tóxicas ⁽⁸⁾, actualmente consideradas contaminantes orgánicos persistentes, siendo objeto de regulaciones nacionales e internacionales que tienden a su total eliminación ⁽⁹⁾. Un grupo de 13 congéneres de los 209 que componen la familia, presentan toxicidad similar a la dioxina ⁽¹⁰⁾, habiéndose asociado este comportamiento con los compuestos estructuralmente coplanares (no *orto* o mono *orto* cloro sustituidos), generalmente también *para* y *meta* cloro sustituidos ⁽¹¹⁾, coincidentemente iso-estereómeros aproximados del congéner de dioxina 2,3,7,8-tetracloro-p-dibenzodioxina (2,3,7,8-TCDD) , que es uno de los tóxicos más potentes, carcinógeno clase I ⁽¹²⁾ y poderoso perturbador endócrino. Este compuesto es utilizado como referencia para la clasificación que pondera el efecto dioxina mediante un factor de equivalencia de toxicidad (TEF). La reevaluación más reciente de los TEF ⁽¹³⁾ modifica los valores para los congéneres no *orto* sustituidos 3,4,4',5-tetraclorobifenilo (PCB N° 81) (TEF = 0,0003) y 3,3',4,4',5,5'-hexaclorobifenilo (PCB N° 169) (TEF = 0,03), y establece un valor único reducido de TEF=0,00003 para todos los congéneres mono *orto* sustituidos.

El software libre Gabedit

Gabedit ⁽¹⁴⁾ es una interfaz gráfica de código abierto que dispone de avanzadas herramientas con las que se logra un rápido bosquejo de moléculas, examinarlas en 3D y guardarlas en varios formatos. Este software está en permanente desarrollo y se pueden descargar versiones ejecutables para diversas plataformas; en la actualidad están disponibles

la versión estable 2.3.5 y la 2.3.7 en desarrollo; en el mismo sitio está disponible el código fuente ⁽¹⁵⁾. Posee herramientas para editar, visualizar, renderizar, analizar, convertir, modificar y animar moléculas y permite realizar una variedad de cálculos incluyendo soporte a la mayoría de los formatos de archivos de moléculas. Algunas de las herramientas disponibles en el Gabedit para su uso como editor de moléculas son:

- Posee una librería interna con unas 380 moléculas clasificadas en 10 categorías: grupos funcionales, anillos, heterocíclicos, hidrocarburos, drogas, fullerenos, aminoácidos (L), aminoácidos (D), agentes antivirales, y misceláneas.
- Crea librerías de moléculas de usuario y agregarlas a la librería interna.
- Lee y graba archivos en formato propio y en varios formatos de software de química computacional: Gamess-US, Gaussian, HyperChem, Molcas, Molpro, MPQC, Open Mopac, Orca, PC Gamess, Q-Chem y otros.
- Lee y graba archivos con formato pdb (Protein Data Bank) lo que permite visualizar gran cantidad de archivos alojados en repositorios en internet.
- Asistente Build para construir en forma rápida y simple, moléculas lineales, en anillo, con un eje de simetría, polipéptidos, ácidos polinucleicos, polisacáridos y nanotubos.
- Ventana de dibujo con sencillas y potentes herramientas para construir moléculas, con distintas opciones de visualización y renderización.
- Panel de mediciones de parámetros conformacionales: distancias de enlaces, ángulos y ángulos diedros.
- Editor XYZ que muestra las coordenadas de los centros atómicos y admite la modificación de los valores
- Genera archivos pdf y jpg de las moléculas visualizadas desde la ventana de dibujo.

Además de todas estas herramientas útiles para la visualización en 3D, el Gabedit puede calcular la energía de moléculas, optimizar estructuras químicas y realizar muchos otros cálculos de química.

El software libre PostgreSQL

PostgreSQL es ampliamente considerado el Gestor de Bases de Datos Relacionales Orientadas a Objetos de código abierto más avanzado hoy en día del mundo⁽¹⁶⁾. Ofrece abundantes características que, usualmente, se encuentran en sistemas administradores de bases de datos comerciales tales como DB2 y Oracle.

PostgreSQL accede a los datos con un modelo objeto-relacional y es capaz de manejar rutinas y reglas complejas ⁽¹⁷⁾. Ejemplos de su avanzada potencia y funcionabilidad son las consultas declarativas SQL, control de concurrencia multi-versión, soporta transacciones multiusuarios, optimización de consultas, herencia y arreglos, además de integridad referencial. Ofrece todas las características de una base de datos profesional (triggers, constraints, secuencias, relaciones, reglas, vistas).

Es altamente extensible, ya que soporta operadores, funciones, métodos de acceso y tipos de datos definidos por el usuario ⁽¹⁸⁾. Posee drivers: Odbc, Jdbc, .Net, etc. Soporte de tipos de datos de SQL92 y SQL99. Soporte de protocolo de comunicación encriptado por SSL. Ofrece flexibilidad o portabilidad. Soporte nativo para los lenguajes de programación más populares: PHP, C, C++, Perl, Python, etc. PostgreSQL tiene soporte para lenguajes de procedimientos internos, incluyendo un lenguaje nativo llamado PL/pgSQL. Este lenguaje es comparable al lenguaje de procedimientos de Oracle PL/SQL. Otra ventaja es su capacidad de usar Perl, Python o TCL como lenguaje de procedimiento embebido. Usa arquitectura cliente/servidor de procesos por usuario. Lo que posibilita acceder a través de la web. Por otra parte PostgreSQL corre en los principales sistemas operativos: Linux, Unix, Mac OS, Windows, etc. Además posee una documentación muy bien organizada, pública y libre, con comentarios de los propios usuarios. Como así también comunidades muy activas en distintos países. Es ilimitado el máximo permitido de bases de datos, como también de la cantidad de registros por tablas.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Modelos moleculares 3D de PCBs

El efecto similar a la dioxina de algunos PCBs está asociado a dos características conformacionales de los compuestos, el ángulo diedro central formado por la unión C-C de los fenilos en los PCBs, y algunas sustituciones de cloro en posiciones específicas de los anillos. En un trabajo anterior ⁽⁶⁾ comprobamos que los valores promedio de los ángulos diedros en función de la cantidad sustituciones de cloro presentan un marcado incremento al pasar de 1 a 2 sustituciones (de 53,9° a 84,7°), siendo que todos los PCBs con TEF tienen un ángulo diedro central promedio menor de 54°. No obstante, la existencia de menores ángulos diedros no es la única condición necesaria para verificar el comportamiento similar a dioxina, dado que hay muchos congéneres que poseen bajos ángulos diedros y no tienen efecto dioxina. Mediante un conjunto de filtros fue posible constatar que los ángulos diedros para los 12 compuestos con efecto dioxina varían entre 47° y 56°. Los no *orto* cloro sustituidos son los de mayor toxicidad ($0,0003 \leq \text{TEF} \leq 0,1$) y los mono *orto* cloro sustituidos tienen menor toxicidad ($\text{TEF} = 0,00003$). El conjunto posee 2 sustituciones de cloro en posición *para*, ≥ 2 sustituciones en posición *meta* y ≤ 1 sustituciones en posición *orto*.

Estas características conformacionales se pueden graficar y visualizar con fines didácticos y de apoyo experimental usando el software libre Gabedit. La **Fig. 1** muestra el archivo con formato pdb del PCB N° 126, el de mayor efecto dioxina. En La **Fig. 2** se observa: a) la imagen 3D del PCB 126 en ventana de dibujo con cuatro átomos de carbonos consecutivos seleccionados; b) a la derecha el panel de mediciones registrando los valores de distancias de enlaces, ángulos planos y ángulo diedro obtenidos a partir de los cuatro átomos seleccionados, y c) los valores de las coordenadas de los centros atómicos obtenidos con el editor xyz.

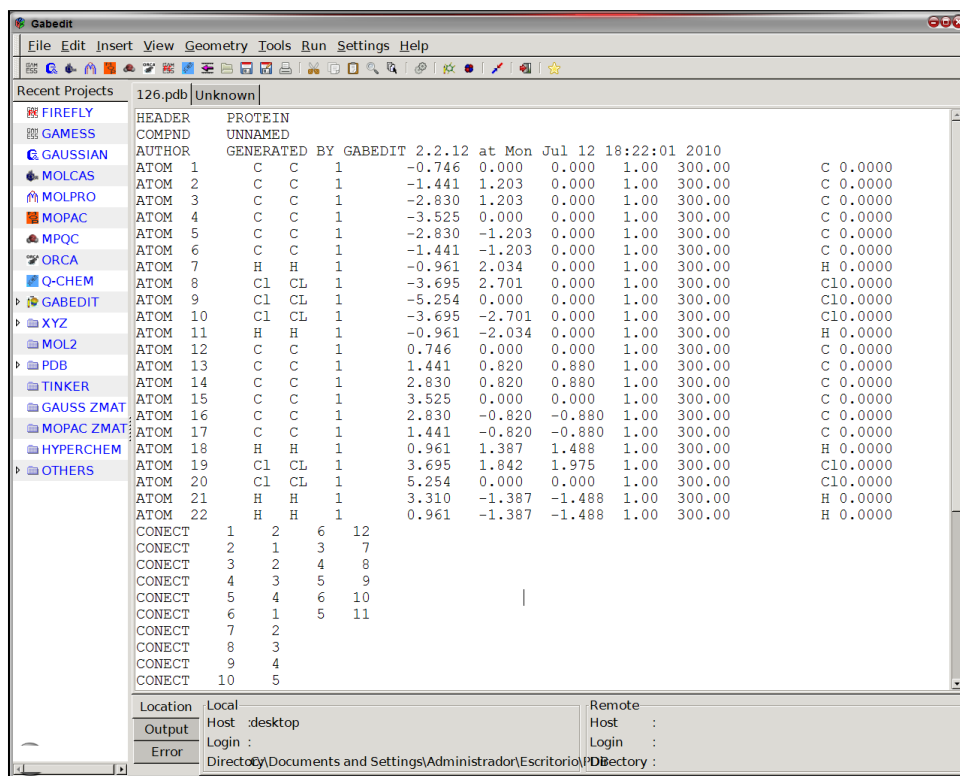


Fig. 1: Gabedit: Archivo pdb del PCB N° 126

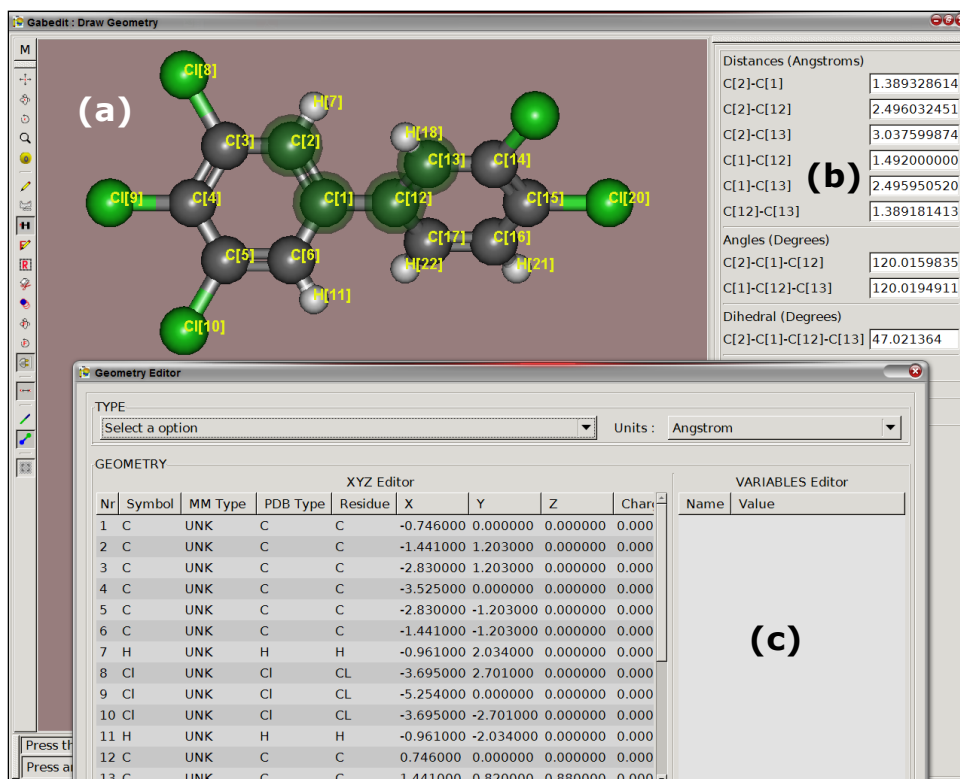


Fig. 2: Gabedit: a) Ventana de dibujo; b) Panel de mediones; c) Editor XYZ

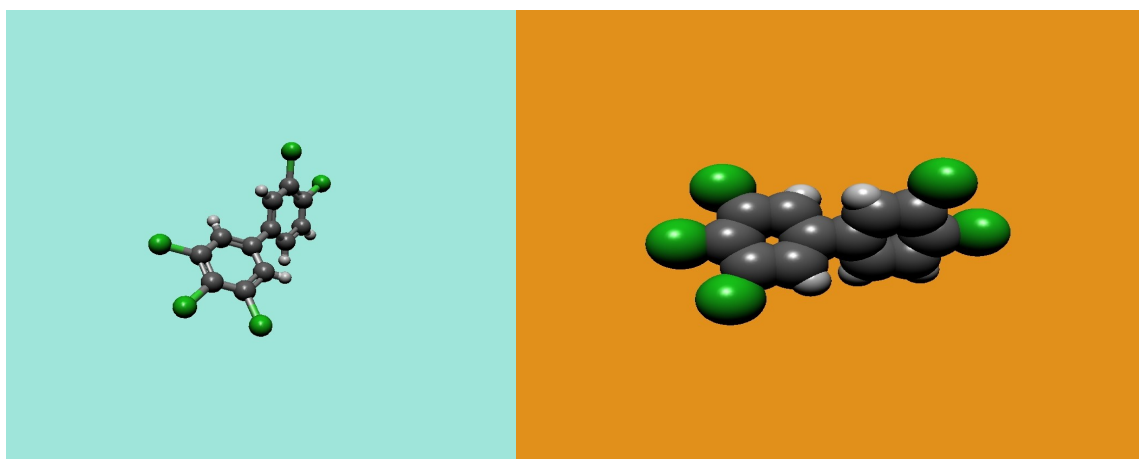


Fig. 3: Gabedit: Distintas renderizaciones del PCB N° 126

La **Fig. 3** muestra dos renderizaciones obtenidas con el Gabedit, modificando el diámetro de los átomos sin modificar las coordenadas de los centros atómicos.

Base de Datos de PCBs.

Se construyó una base de datos utilizando el motor PostgreSQL, que se puede acceder por distintas opciones sin mayores dificultades (**Fig. 4**). La base de datos de referencia contiene los datos referentes a 209 PCBs y la posibilidad de extenderlos a otros componentes. Cada uno de los registros

The screenshot displays a web browser with three overlapping windows. The top window shows a navigation menu with options like 'Principal', 'Consultas', and 'Contacto'. The middle window shows a search form titled 'BD de PCBs- CONSULTAS POR CONGENERE' with a 'Seleccione Congenere:' dropdown and 'Consultar' and 'Reiniciar' buttons. The bottom window shows a detailed view for 'Congenere: Diclorobifenilo' with its formula $C_{12}H_8Cl_2$ and CAS number 25512-42-9. Below this is a table listing PCB structures.

Nro.PCB	Estructura	CAS	Descripcion
4	2,2'	13029-88-8	
5	2,3	16805-91-7	CF1
6	2,3'	25568-83-6	CF1
7	2,4	33284-50-3	CF1
8	2,4'	34883-43-7	CF1
9	2,5	34883-39-1	CF1
10	2,6	33146-45-1	
11	3,3'	2658-87-1	CP0, 2M
12	3,4	2978-82-7	CP0
13	3,4'	2978-89-5	CP0
14	3,5	34883-41-5	CP0, 2M
15	4,4'	2098-68-2	CP0, FP

Fig. 4: Acceso a Base de Datos de PCBs

contiene datos propios de los congéneres como fórmula, componente, estructura, descriptor, la imagen en dos dimensiones y dos imágenes en tres dimensiones con distintos puntos de vista (**Fig. 5**).

Para acceder a la base también se utilizaron herramientas libres como PHP y HTML. Se creó una interface simple que permite ver información de los PCBs a través de internet, accediendo: a) Por tipo de congéneres; b) Por número; c) Por CAS de congéneres, y d) Por CAS PCB.

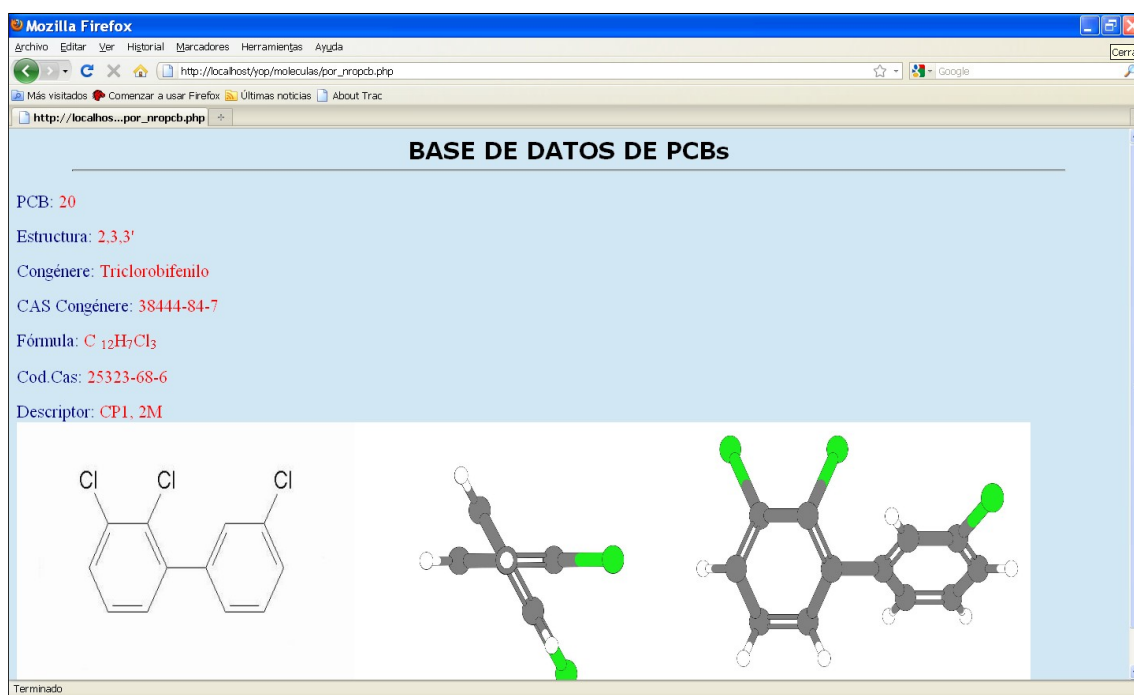


Fig. 5: Respuesta a consulta Base de Datos PCBs

Cada PCB contiene no sólo información básica, disponible en cualquier bibliografía, sino que, además, se alimentó de las salidas del software Gabedit, tomando las imágenes (pdf y jpg) generados por éste como datos propios de la base, como así también las coordenadas de los centros atómicos (xyz y pdb) que los conforman, para poder exportarlos y mostrarlos con alguna otra herramienta de modelado.

Lo interesante en el contenido de esta Base de Datos es el trabajo previo que sirvió para alimentar la base y permite que siga creciendo conforme se vayan estudiando y analizando cada componente, logrando que el trabajo realizado por este grupo, esté disponible en un lugar público para que pueda ser accedido por quien le interese incursionar en este tema,

además de las cátedras de la FIQ, aportando los elementos mínimos que dan una idea acerca de las características de los compuestos como, por ejemplo, la imagen que los representa.

CONCLUSIONES

La utilización del software libre Gabedit evita las restricciones económicas y legales que establecen las licencias de otros software de visualización y modelado molecular, y a demostrado ser una herramienta muy útil para la obtención de modelos 3D usados en el estudio de la estructura de los PCBs y su influencia sobre las características de toxicidad similar a dioxina. Al estar disponible el código, permite desarrollos posteriores como la ampliación de las familias de compuestos químicos de su librería interna.

La base de datos de PCBs desarrollada con el software libre PostgreSQL es una excelente herramienta de apoyo a las actividades docentes y de servicios analíticos, tiene gran potencialidad de ampliación y ha comenzado a ser consultada por su información relevante para temas sanitarios y medioambientales.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional del Litoral por el financiamiento a través de la Convocatoria CAI+D 2009.

REFERENCIAS

1. RELAQ: Red Latinoamericana de Química. *Software Química*.
<http://www.relaq.mx/RLQ/software.html>
2. Vilchez Alicia (2001). *Manipulación de objetos Geométricos en Múltiples Dimensiones. Software TOPOI*. Tesis de Maestría con opción al Título de Master en Informática Aplicada a la Ingeniería y Arquitectura.
3. Universidad Nacional del Litoral (2003). *Resolución Consejo Superior UNL "C.S." 8-27/3/2003*. "Artículo 1º: Adoptar como política

institucional la utilización del Software Libre en el ámbito de la Universidad Nacional del Litoral”.

4. Curso "*Dimensiones para la incorporación de las nociones de software libre en los diseños curriculares*". Programa "Cursos de Acción para la Integración Curricular" (CAPIC). (2006) Destinado a docentes de las asignaturas vinculadas al área de Informática en los Ciclos Iniciales de carreras de grado.
<http://www.unl.edu.ar/noticias/noticia.php?nid=2379>
5. Marzocchi, V.A.; Cagnola, E.; D'Amato, M.A.; Vanzetti, N. y Leonarduzzi, R. (2010). *Las TICs en la enseñanza de la Química: Una experiencia con software libre de visualización y modelado molecular*. FABICIB, Vol. 14, Supl. 1, Santa Fe, Argentina. (ISSN 0329-5559).
6. Marzocchi, V.A.; D'Amato, M.A.; Leonarduzzi, R. y Vanzetti, N. (2011). *Avances en la aplicación de TICs en la enseñanza de la Química en el inicio de carreras de grado*. Enviado a TE&ET 2011: VI Congreso de Tecnología en Educación y Educación en Tecnología., 14 al 16 junio 2011. Salta, Argentina.
7. Marzocchi, V.A.; Beldoménico, H.R. y Vanzetti, N.A. (2011). *Bifenilos policlorados: relación entre estructura química, parámetros conformacionales y toxicidad efecto-dioxina*. Aceptado para su publicación en *Avances en Ciencias e Ingeniería*: 2 (4), octubre-diciembre. La Serena, Chile.
8. ATDSR (2000). *Toxicological Profile for Polychlorinated Biphenyls (PCBs)*. U.S. Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Washington U.S.A.
9. ENRE (Ente Nacional de Regulación Eléctrica) (2000). *Anexo: Procedimiento de Relevamiento de Transformadores Eléctricos*. Resolución ENRE Nº 655/2000, Acta Nº 556. Buenos Aires, Argentina.
10. Safe, S.; Bandiera, S.; Sawyer, T.; Robertson, L.; Safe, L.; Parkinson, A.; Thomas, P.E.; Ryan, D.E.; Reik, L.M.; Levin, W.; Denomme, M.A.; Fujita, T. (1985). *PCBs: Structure-Function Relationships and Mechanism of Action*. *Environmental Health Perspectives*: 60, 47-56.

11. Bureš, M.; Pekárek, V.; Ocelka, T. (2008). *Thermochemical properties and relative stability of polychlorinated biphenyls*. Environmental Toxicology and Pharmacology: 25, 148-155.
12. ROC (2001). Ninth Report on Carcinogens. National Toxicology Program. Department of Health and Human Sciences Addendum. Accesible en el sitio: <http://ntp.niehs.nih.gov/>; último acceso Noviembre 2010.
13. Van den Berg, M.; Birnbaum, L.S.; Denison, M.; De Vito, M.; Farland, W.; Feeley, M.; Fiedler, H.; Hakansson, H.; Hanberg, A.; Haws, L.; Rose, M.; Safe, S.; Schrenk, D.; Tohyama, C.; Tritscher, A.; Tuomisto, J.; Tysklind, M.; Walker, N.; Peterson, R.E. (2006). *The 2005 World Health Organization reevaluation of human and mammalian toxic equivalency factors for dioxins and dioxin-like compounds*. Toxicol. Sci.: 93, 223–241.
14. Allouche, A.R. (2011). *Gabedit-A graphical user interface for computational chemistry softwares*. Journal of Computational Chemistry: 32, 174–182.
15. Allouche, A.R. *What is Gabedit?* (2011). <http://gabedit.sourceforge.net/>
16. The PostgreSQL Global Development Group (2010). *PostgreSQL Reference Manual - Volume 1-3..*
17. [Bruce Momjian](#) (2000). *PostgreSQL: Introduction and Concepts* (ISBN 0-201-70331-9) Publicado por Addison-Wesley.
18. Gilmore, Jason and Treat Robert H.. (2006). *Beginning PHP & PostgreSQL 8: From Novice to Professionnal*.