

ArgosMol: Una plataforma web para la visualización de estructuras de proteínas

ALUMNO	PROGRAMA	CURSO
MSc. Vicente Enrique Machaca Arceda	Doctorado en Ciencias de la Computación	Tópicos en Computación Gráfica

1. Introducción

Las proteínas son moléculas complejas que cumplen un rol crítico en nuestro cuerpo, estas cumplen la mayoría de funciones en la células (Anderson and Anderson, 1998). Además, la función de una proteína depende de su estructura (Rangwala and Karypis, 2010) y recientemente se ha descubierto que esta función también depende de la relación de una proteína con otras (Canzar and Ringeling, 2020). Mas aún, es importante saber, que la estructura de una proteína puede cambiar en el tiempo y su función también cambia en el tiempo. Conocer la estructura de una proteína es de suma importancia para el análisis de su función, generación de medicamentos, etc. (Rangwala and Karypis, 2010). Además, lograr predecir y entender el funcionamiento de estas proteínas y la interacción de redes de proteínas es considerado el nuevo santo grial de la Bioinformática en estos tiempos (Srihari et al., 2017).

Adicionalmente, una de las tareas más utilizadas en Bioinformática es la visualización de moléculas (O'donoghue et al., 2010; Mura et al., 2010). La visualización de los *Ligand-binding* y detalles de las macromoléculas ayudan a comprender la relación de una estructura de proteína con su función (Reynolds et al., 2018). Además, en la actualidad la visualización de estructuras de proteína pueden ser realizados a través de herramientas Web, dejando de lado otras herramientas que requieren instalación (Wang et al., 2020). Esto ha ocasionado, que se empiece el desarrollo de herramientas Web para la visualización de proteínas, pero estas son pocas, tienen errores y algunas no son intuitivas y difíciles de utilizar.

Frente a la problemática mencionada anteriormente, se propone la herramienta Web ArgosMol, esta plataforma tiene el objetivo de ser fácil de usar, seguir los principios propuestos por Youkharibache (2017) y mantener una relación constante entre el modelo 3D y la secuencia de aminoácidos (cualquier acción realizada en el modelo, se refleja en la secuencia de aminoácidos y viceversa).

2. Marco teórico

En esta sección detallaremos algunos conceptos previos del área de Bioinformática/*Proteomics* para comprender el trabajo.

2.1. Aminoácidos

De acuerdo a MedlinePlus (2021), los aminoácidos son compuestos orgánicos que se combinan entre ellos para formar proteínas. En otras palabras, las proteínas están hechas de aminoácidos. Tenemos tres tipos de aminoácidos:

- **Esenciales:** El cuerpo no los puede producir, entonces debemos consumirlos en los alimentos. Los 9 aminoácidos esenciales son: histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano y valina.

- **No esenciales:** El cuerpo es capaz de producir estos aminoácidos y estos son: alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, prolina, serina y tirosina.
- **Condicionales:** Por lo regular no son esenciales, excepto en momentos de enfermedad y estrés, los aminoácidos condicionales son: arginina, cisteína, glutamina, tirosina, glicina, ornitina, prolina y serina.

2.2. Estructura de las proteínas

Existen 4 tipos de estructuras de proteínas (Russell and Gordey, 2002):

1. **Estructura primaria:** Secuencia de aminoácidos (ver Figura 1 (a)).
2. **Estructura secundaria:** Pequeños patrones, los más comunes son las hélices α y hojas β (ver Figura 1 (b)).
3. **Estructura terciaria:** Representa la unión de los segmentos de la estructura secundaria (ver Figura 1 (c)). En este caso solo estamos considerando una cadena de aminoácidos (las proteínas a veces son conformadas por varias cadenas de aminoácidos).
4. **Estructura cuaternaria:** Unión de varias estructuras terciarias (varias cadenas de aminoácidos) (ver Figura 1 (d)).

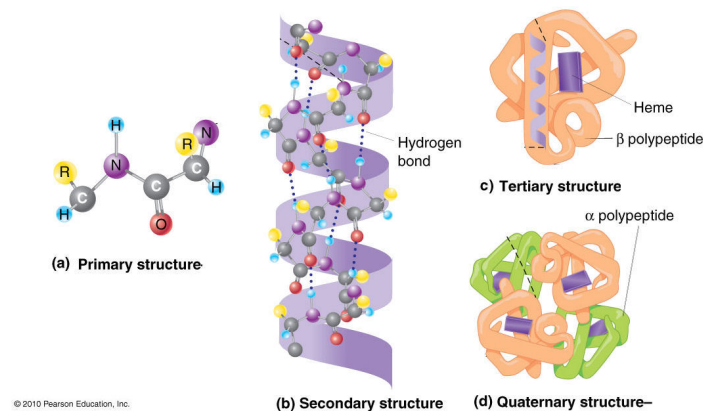


Figura 1: Ejemplo de las 4 estructuras de proteínas. Fuente: (Russell and Gordey, 2002)

2.3. Contact map

Representa la distancia de cada posible aminoácido, cuando forman proteínas. El *contact map*, es representado como un gráfico en 2D, y es el elegido por los modelos de machine learning en la predicción de las estructuras de proteínas. En la Figura 2, mostramos como es un *contact map*.

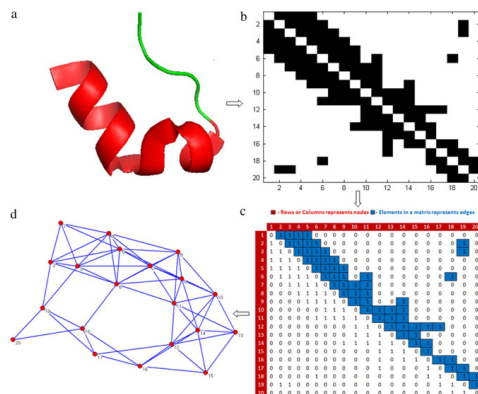


Figura 2: Ejemplo del contact map de una proteína.

3. Trabajos relacionados

Las herramientas mas utilizadas para la visualización de proteínas son herramientas de escritorio, entre estas tenemos: Chimera (Pettersen et al., 2004), PyMol (PyMOL, 2017) y CnD3 (Wang et al., 2000). Una de las principales desventajas de estas aplicaciones es que no son faciles de utilizar y requieren ser instaladas. Debido a esta problematica, en los ultimos años se ha empezado el desarrollo de herramientas Web que permiten visualizar proteínas con el menor esfuerzo posible.

Una de las primeras propuestas es Jolecule, esta herramienta es desarrollada por Bosco Ho desde el 2011, aunque no tiene una publicación, es una herramienta con constante desarrollo hasta la actualidad. Dicha aplicación esta desarrollada sobre three.js y es de código libre. Jolecule, tiene algunos problemas de renderización, por momentos ciertas partes de la proteína no se visualizan. Tambien, en su página no se permite cargar una archivo .pdb para visualizarlo al menos que levatemos la aplicación en nuestro servidor.

La herramienta NGL propuesta por Rose and Hildebrand (2015), tambien está desarrollada sobre three.js y es de código libre. Aunque, en ciertas ocasiones la aplicación presenta errores, es una aplicación facil de utilizar.

Quizas, la herramienta mas intuitiva y con mayor cantidad de esquemas de colores y formas de visualización es Web3DMol. Propuesta por Shi et al. (2017), esta herramienta permite ver a una sola vista el modelo 3D y la secuencia de aminoacidos (ambos completamente relacionados).

EzMol propuesta por Reynolds et al. (2018) es una aplicación desarrollada sobre 3dmol.js. Según los autores, el objetivo de EzMol, es ser una herramietna de facil uso. EzMol, tiene un *wizard* que guía al usuario durante el proceso de visualización, este *wizard* es util para usuarios inexpertos pero le resta puntos de usabilidad a la aplicación.

Finalmente tenemos iCn3D, propuesta por Wang et al. (2020). Esta herramienta tambien ha sido desarrollada sobre three.js. Esta aplicación, tiene mas funcionalidades que las otras herramientas mencionadas anteriormente y tambien es de facil uso. Lamentablemente la herramienta no permite ver la secuencia de aminoacidos en forma paralela al modelo 3D y tambien tiene algunos problemas con la posición de sus menus y botones.

4. Propuesta

ArgosMol surge como una alternativa a herramientas *desktop* como: Chimera (Pettersen et al., 2004), PyMol (PyMOL, 2017) o CnD3 (Wang et al., 2000), considerando que en estos últimos años, se ha priorizado el desarrollo de herramientas Web que hacen uso de WebGL ¹, Three.js ² y 3DMol.js. ³; Además, ArgosMol ha tomado en cuenta los principios de desarrollo de toda aplicación de visualización de moléculas, presentado por Youkharibache (2017)

Para el desarrollo de ArgosMol se ha utilizado 3dmol.js y p5.js en el *frontend* y PHP en el *backend*. La herramienta es presentada en la Figura 3 y esta disponible en este enlace.

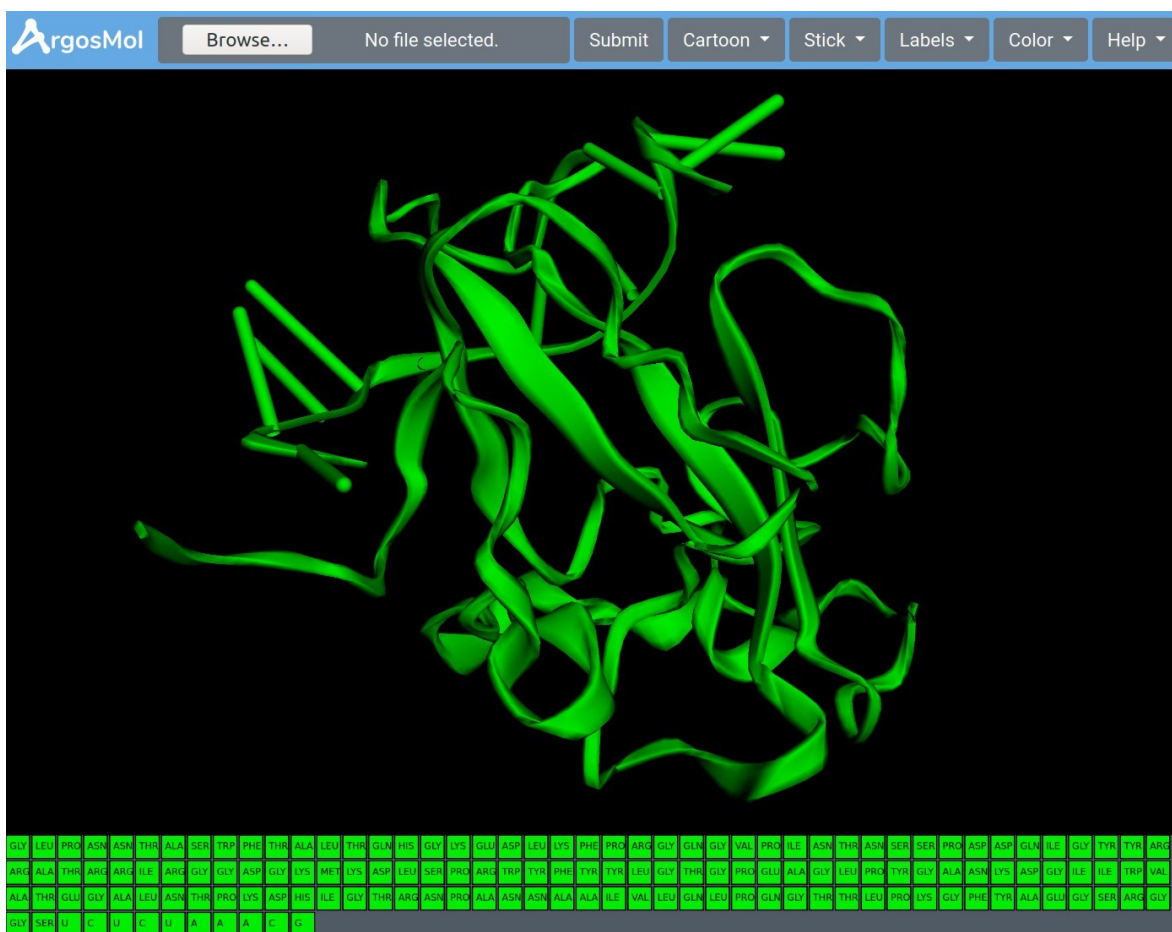


Figura 3: Ejemplo de visualización de proteínas con ArgosMol.

4.1. Estilo

ArgosMol permite ver la estructura de una proteína en tres modos distintos: *Cartoon*, *Stick* y *Trace*, y la combinación de estos. Por ejemplo para la proteína con el identificador: *γact* en el *Protein Data Bank*. En la Figura 4, mostramos las 3 formas de visualización de ArgosMol, la Figura 4(a)(b)(c)(d)

¹Librería para el desarrollo de modelos 3D. Enlace.

²Librería de alto nivel para el desarrollo de modelos 3D, hace uso de WebGL. Enlace.

³Librería para el modelado de átomos y moléculas, hace uso de WebGL. Enlace.

representan la proteína en un estilo *cartoon*, *trace*, *stick*, *cartoon/stick* respectivamente.

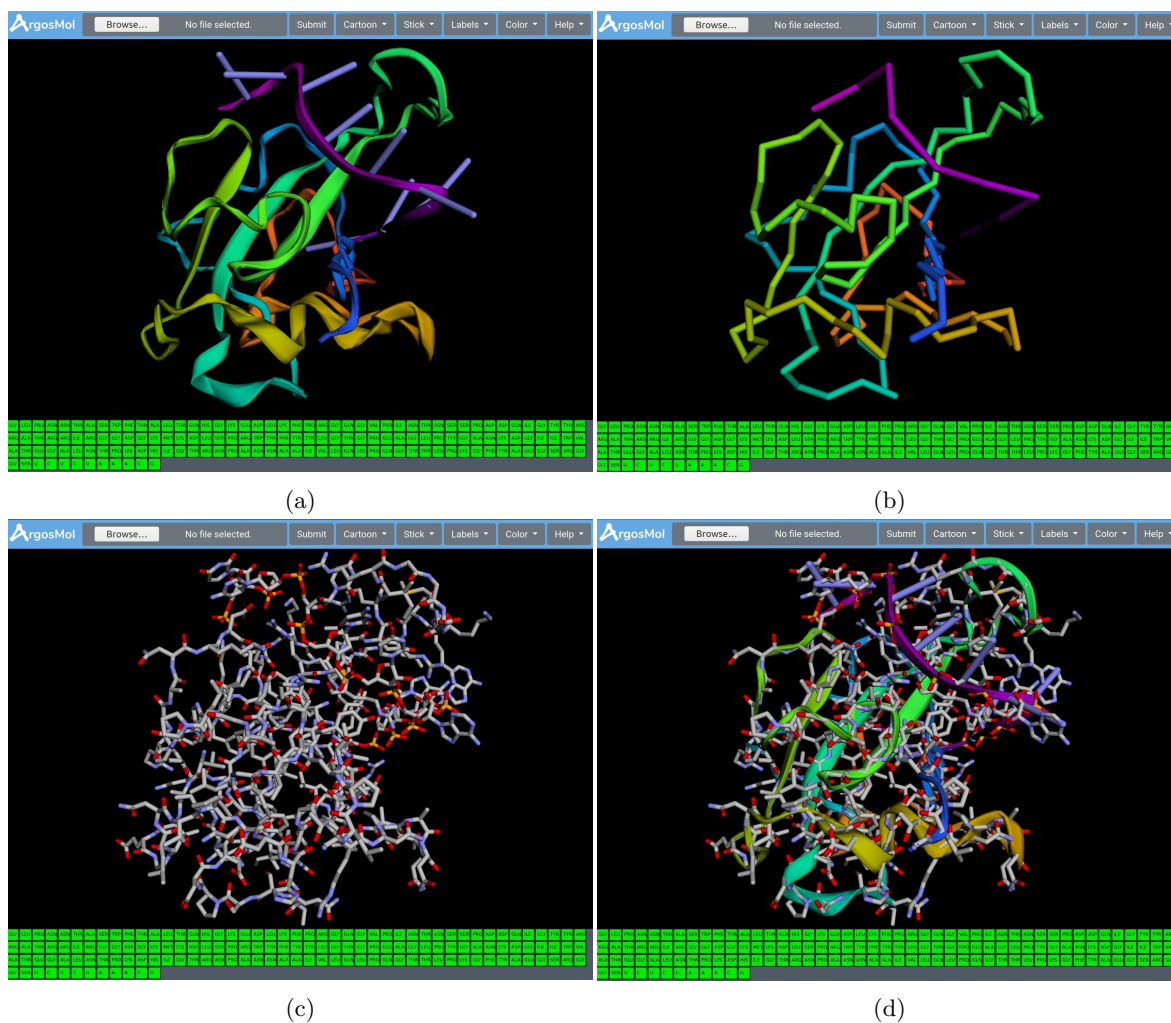


Figura 4: Formas de visualizar una proteína en ArgosMol. (a) *cartoon*, (b) *trace*, (c) *stick* y (d) *cartoon/stick*.

4.2. Esquema de colores

ArgosMol tiene siete esquemas de colores, la vista por defecto es el color verde y se presenta en la Figura 3. Los demás esquemas de colores son descritos en la Tabla 1

Esquema	Descripción
<i>Spectrum</i>	Cada grupo de minoacidos es pintado aplicando una degradación de colores(Fig. 5.a).
<i>By chain</i>	Se asigna un color a cada cadena polipetídica (Fig. 5.b).
<i>By structure</i>	Se asigna un color según el tipo de estructura secundaria (Fig. 5.c).
<i>Rasmol color</i>	Se utiliza un color según la polaridad de cada aminoacido (Fig. 5.d).
<i>Rasmol shape</i>	Se utiliza un color según la forma de cada aminoacido (Fig. 5.e).
<i>MAE color</i>	Se utiliza el mismo esquema de colores que la herramienta MAE (Fig. 5.f).

Tabla 1: Esquema de colores propuestos por ArgosMol.

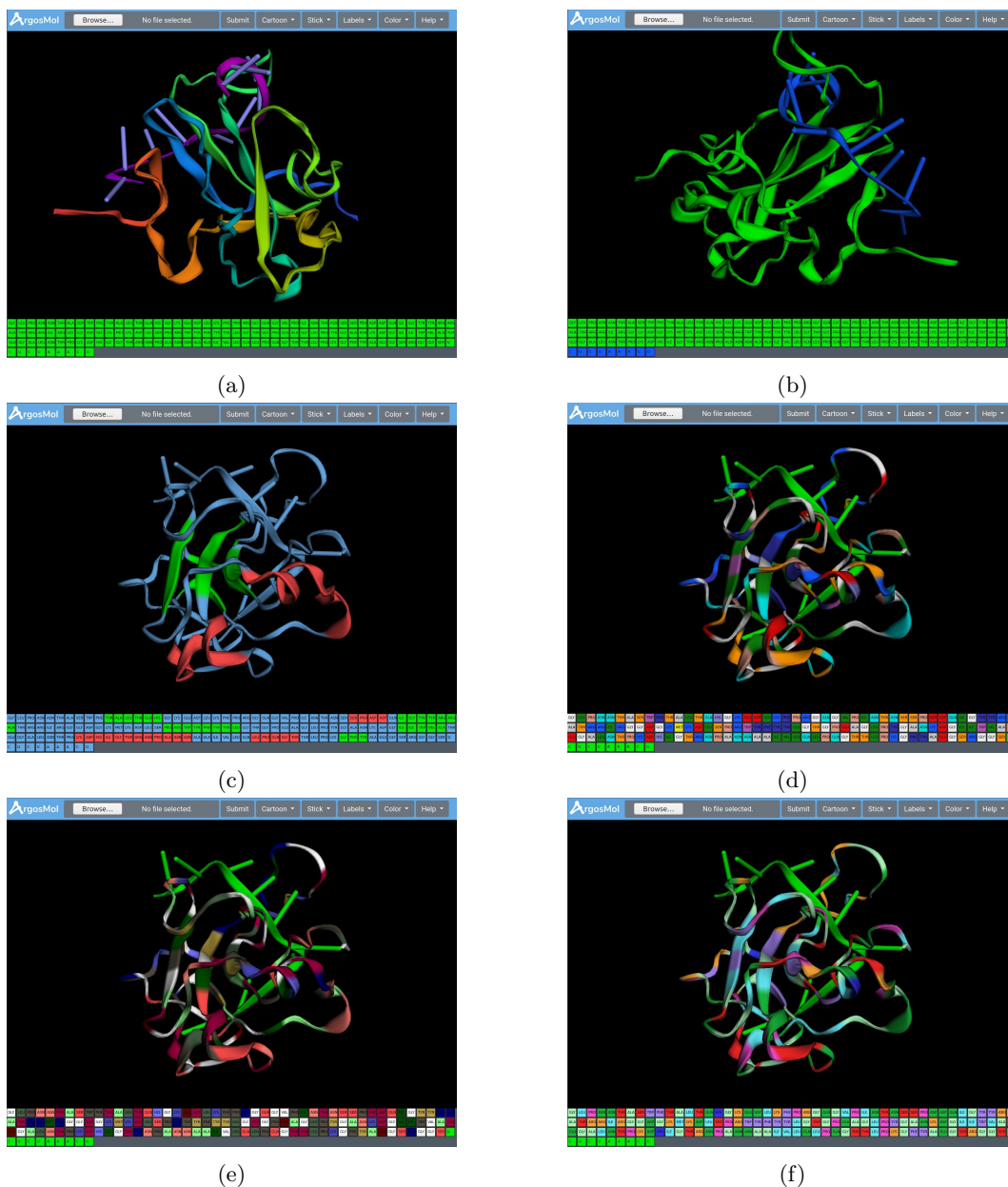


Figura 5: Esquema de colores utilizados por ArgosMol. (a) *spectrum*, (b) *by chain*, (c) *by structure* y (d) *rasmol color*, (e) *rasmol shape* y (f) *MAE color*.

4.3. Secuencia de Aminoácidos

Youkharibache (2017) recomienda que toda herramienta de visualización debe incluir una vista a la secuencia de aminoácidos y estas deben estar enlazadas, de manera tal que si selecciono un aminoácido, este debe estar resaltado en el modelo. ArgosMol, ha tomado en cuenta este requisito, por ejemplo en la Figura 6, mostramos como al hacer *clic* izquierdo en algunos aminoácidos, estos son pintados de color verde tanto en el modelo; esta funcionalidad también puede ser utilizada de forma inversa, es decir: si hago *clic* en el modelo, los aminoácidos en la secuencia serán resaltados.

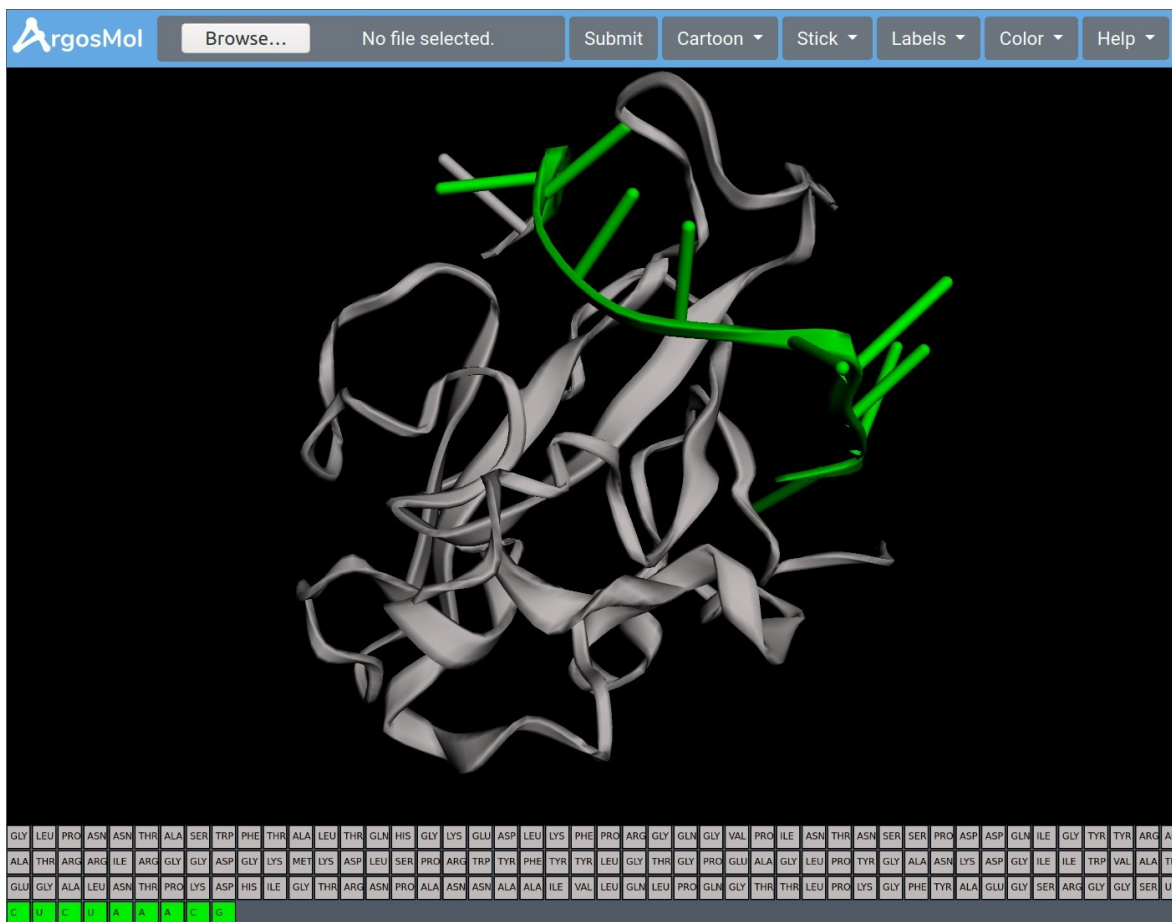


Figura 6: Ejemplo del enlace entre el modelo y la secuencia de aminoácidos mediante eventos del *mouse*.

4.3.1. Eventos por teclado

También se ha agregado eventos por teclado para facilitar el uso de la herramienta, en la Tabla de tallamos estos eventos.

Teclado	Descripción
c	Activamos la opción para ver el <i>cartoon</i> .
C	Eliminamos el <i>cartoon</i> del modelo.
t	Activamos la opción para ver en estilo <i>trace</i> .
s	Activamos la opción para ver el <i>stick</i> .
S	Eliminamos el <i>stick</i> del modelo.
l	Agregamos todas las etiquetas de los aminoácidos al modelo.
L	Eliminamos todas las etiquetas de los aminoácidos al modelo.
r	Reiniciamos el modelo a su estado inicial.
Ctrl + z	Regresamos a un estado anterior.

Tabla 2: Atajos de teclado utilizados en ArgosMol.

5. Trabajos futuros

ArgosMol esta en su versión 1.0 permite ver la estructura terciaria de las proteínas, para versiones futuras se tiene planificado agregar la funcionalidad de ver las proteínas a nivel de moléculas. También se tiene como objetivo a futuro, incorporar algoritmos de predicción de estructuras de proteínas, de manera tal, que tomando como entrada una secuencia de aminoácidos o un *contact map*, ArgosMol genere la posición de cada átomo en un archivo .pdb.

6. Conclusiones

En este proyecto se ha estudiado el área de predicción de estructuras de proteínas y su visualización en herramientas Web. Al ser un trabajo complejo, se decidió enfocarnos en la visualización de proteínas y dejando la tarea de predicción de estructuras de proteínas como trabajo futuro.

Se propone la herramienta Web ArgosMol, la cual es una plataforma para la visualización de estructuras de proteínas, es de fácil uso, y es una alternativa a herramientas de escritorio que requieren instalación y tienen una curva de aprendizaje alto.

Entre las funcionalidades de ArgosMol se propone 3 formas de visualización (*cartoon*, *trace*, *stick*), varios esquemas de colores (por cadena polipeptídica, por tipo de estructura secundaria y según el tipo de aminoácido), atajos de teclado y un enlace permanente entre la secuencia de aminoácidos y el modelo 3D.

Referencias

- Anderson, N. L. and Anderson, N. G. (1998). Proteome and proteomics: new technologies, new concepts, and new words. *Electrophoresis*, 19(11):1853–1861.
- Canzar, S. and Ringeling, F. R. (2020). Protein-protein interaction networks.
- MedlinePlus (2021). Amoniácidos.
- Mura, C., McCrimmon, C. M., Vertrees, J., and Sawaya, M. R. (2010). An introduction to biomolecular graphics. *PLoS Comput Biol*, 6(8):e1000918.
- O’donoghue, S. I., Goodsell, D. S., Frangakis, A. S., Jossinet, F., Laskowski, R. A., Nilges, M., Saibil, H. R., Schafferhans, A., Wade, R. C., Westhof, E., et al. (2010). Visualization of macromolecular structures. *Nature methods*, 7(3):S42–S55.
- Pettersen, E. F., Goddard, T. D., Huang, C. C., Couch, G. S., Greenblatt, D. M., Meng, E. C., and Ferrin, T. E. (2004). Ucsf chimera—a visualization system for exploratory research and analysis. *Journal of computational chemistry*, 25(13):1605–1612.
- PyMOL (2017). The pymol molecular graphics system, version 2.0.
- Rangwala, H. and Karypis, G. (2010). Introduction to protein structure prediction. *Introduction to Protein Structure Prediction*, 58.
- Reynolds, C. R., Islam, S. A., and Sternberg, M. J. (2018). Ezmol: a web server wizard for the rapid visualization and image production of protein and nucleic acid structures. *Journal of molecular biology*, 430(15):2244–2248.
- Rose, A. S. and Hildebrand, P. W. (2015). Ngl viewer: a web application for molecular visualization. *Nucleic acids research*, 43(W1):W576–W579.
- Russell, P. J. and Gordey, K. (2002). *IGenetics*. Number QH430 R87. Benjamin Cummings San Francisco.
- Shi, M., Gao, J., and Zhang, M. Q. (2017). Web3dmol: interactive protein structure visualization based on webgl. *Nucleic acids research*, 45(W1):W523–W527.
- Srihari, S., Yong, C. H., and Wong, L. (2017). *Computational prediction of protein complexes from protein interaction networks*. Morgan & Claypool.
- Wang, J., Youkharibache, P., Zhang, D., Lanczycki, C. J., Geer, R. C., Madej, T., Phan, L., Ward, M., Lu, S., Marchler, G. H., et al. (2020). icn3d, a web-based 3d viewer for sharing 1d/2d/3d representations of biomolecular structures. *Bioinformatics*, 36(1):131–135.
- Wang, Y., Geer, L. Y., Chappey, C., Kans, J. A., and Bryant, S. H. (2000). Cn3d: sequence and structure views for entrez. *Trends in biochemical sciences*, 25(6):300–302.
- Youkharibache, P. (2017). Twelve elements of visualization and analysis for tertiary and quaternary structure of biological molecules. *BioRxiv*, page 153528.