

Moléculas para todos

Ángel Herráez

Tras año y medio largo al frente de esta sección, llega la oportunidad de abordar un comentario sobre avances recientes en un ámbito que, como muchos sabréis, es mi pasión: el uso de modelos moleculares en el ordenador.

Esta es la cuestión que me inició en los misterios de la edición de páginas web, allá por 1998, para poder trabajar con mis alumnos la manipulación de modelos de la estructura de DNA y RNA, en lo que llamábamos unas «prácticas informáticas» –un nombre que nunca me ha parecido adecuado–. Ahí nació Biomodel (mi agradecimiento a Cristina, por la inspiración del nombre) que ha seguido creciendo hasta hoy en el espacio web ofrecido por mi universidad¹ y que, en paralelo, un par de años más tarde se integró en un proyecto comunitario que conoceréis, BioROM.²

► Las moléculas saltan del papel

Indiscutiblemente, la representación de estructuras moleculares es esencial para un análisis eficaz de la estructura y la función de biomoléculas, fármacos, etc. Mientras que en campos como la química orgánica las fórmulas dibujadas con líneas y cuñas resuelven la situación de forma bastante satisfactoria –aunque sea mejorable–, en bioquímica es más crítica la necesidad de una representación tridimensional y además la posibilidad de representaciones simplificadas para la estructura de las macromoléculas (tales

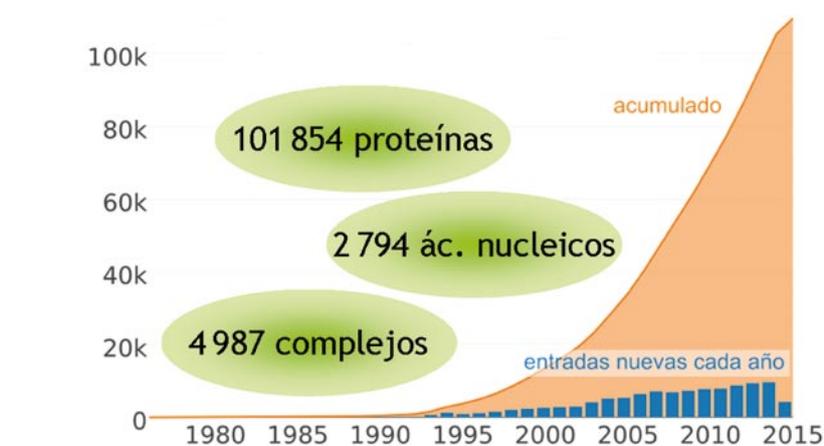


Figura 1. Crecimiento de datos en Protein Data Bank

Fuente: The RCSB PDB Statistics (16/06/2015)

como cintas, espirales u otros estilos para la cadena polimérica). ¡A nadie se le ocurriría intentar explicar la estructura de la hemoglobina dibujando todos sus átomos y enlaces!

Todo esto conduce a que lo que se ha llamado *visualización molecular* deba ser un elemento a incorporar en numerosas presentaciones o discusiones de resultados. Afortunadamente, los avances en la resolución experimental de estructuras macromoleculares³ (difracción de rayos X sobre cristales, RMN, difracción de

neutrones, (crio)microscopía electrónica...) (fig. 1) han mejorado notablemente nuestra comprensión de la organización y las interacciones moleculares y nos permiten ya comprender mucho mejor el fundamento de numerosas actividades biológicas de las proteínas o los ácidos nucleicos. El disponer de este acervo de información nos exige mostrar las biomoléculas de una forma ya mucho más realista y no tanto simplificada en dibujos geométricos simples –aunque estos también cumplen una función en determinados momentos–. Esto ayudará a nuestros

alumnos a percibir las proteínas, por ejemplo, como entidades complejas, flexibles, adaptables a la par que singulares y específicas, y no como una pelota con una hendidura.

Indudablemente tendréis alguna experiencia en esta cuestión de visualizar estructuras tridimensionales, al menos como usuarios ocasionales de las bases de datos de estructura, de los complementos de libros de texto y de materiales docentes disponibles en la red. No obstante, es posible que muchos no tengáis la suficiente proximidad al tema como para estar al día de cuestiones un tanto técnicas relacionadas con la accesibilidad a este tipo de materiales. En este ámbito se enmarca el planteamiento de este artículo.

► Auge y caída de Java

Ya hace muchos años que disponemos de *software* para la representación interactiva de las estructuras moleculares en ordenadores no especializados. Hasta hace poco ello requería típicamente la instalación de un programa específico o el uso de un complemento en el navegador de internet. Para el primer caso, podemos citar RasMol o el más sofisticado PyMOL.^{4,5} Para el segundo, destacó MDL Chime, que luego fue seguido por varias alternativas que usan Java para permitir abrir páginas que incluyan la miniaplicación visualizadora, tales como Jmol, Marvin, PDBjViewer o Chemis 3D.⁶⁻⁹

Estas soluciones han sido satisfactorias durante varios años, si bien requerían alguna configuración en el equipo del usuario (con la necesidad de proveer las consiguientes instrucciones) y podían estar restringidas a ciertos sistemas operativos. En el caso de desarrollar actividades docentes en aulas de ordenadores, se imponía una tarea de puesta a punto y mantenimiento nada desdeñable, como muchos habréis sufrido. En los últimos años, ciertos riesgos asociados a la posibilidad de intrusiones informáticas a través de miniaplicaciones Java *maliciosas* han llevado a la imposición de políticas de seguridad tanto en el propio Java como en los navegadores de internet, resultando en restricciones crecientes para la ejecución de miniaplicaciones Java dentro de las

páginas web. Probablemente hayáis experimentado esto, e incluso sufrido con bastante frustración, en la forma de sucesivos y cambiantes diálogos de advertencia avisando del bloqueo, requiriendo la instalación de una nueva versión, tan solo para continuar solicitando repetidamente el permiso para ejecutar el contenido. Si uno no es especialmente perseverante o se preocupa ante oscuras advertencias e instrucciones, termina por abandonar el intento. ¿Os suena?

capaz de asumir la remodelación y actualización necesarias para mantener operativos los materiales.

Motivados por esta evolución técnica y tal riesgo, durante los últimos dos años un equipo de entusiastas en el ámbito de la visualización molecular¹¹ ha desarrollado una alternativa potente: JSmol,¹² una solución que no usa Java sino únicamente las prestaciones propias del navegador (HTML5 y JavaScript).

«Algunos navegadores están retirando por completo la compatibilidad con el formato de complementos, que es el empleado por Java, reproductores de películas y otro software que se integra en el navegador.»

Añadiendo la guinda a este pastel ya empalagoso, algunos navegadores están retirando por completo la compatibilidad con el formato de complementos¹⁰ que es lo que emplea no solo Java, sino reproductores de películas y otro *software* que se integra en el navegador.

Todo esto ha supuesto un riesgo de perder la funcionalidad desarrollada en centenares de páginas web, especialmente cuando son producto de un trabajo *amateur* y voluntario, y no hay detrás una empresa

JSmol es un derivado del proyecto Jmol y, por ello, comparte todas las prestaciones de la miniaplicación Jmol, que tiene una muy amplia implantación en bases de datos, servicios en red y páginas educativas en bioquímica, química, cristalografía y otros ámbitos. Como resultado, las páginas web –incluyendo muchos portales de bases de datos– pueden ya mostrar estructuras moleculares sin requerir ningún software adicional, solo el navegador de internet.

► Un mundo sin teclado

Todos experimentamos cada día esta revolución social de los cambios en el uso de los medios de comunicación y el protagonismo de los soportes digitales portátiles en su grado extremo: teléfonos y tabletas son ahora casi una obligación, y quienes desarrollan contenidos de todo tipo sufren una fuerte presión para adaptarse a estos formatos.

Las restricciones recién comentadas sobre el uso de Java en ordenadores han convergido con la proliferación de los soportes portátiles que en su mayoría precisamente carecen de la posibilidad

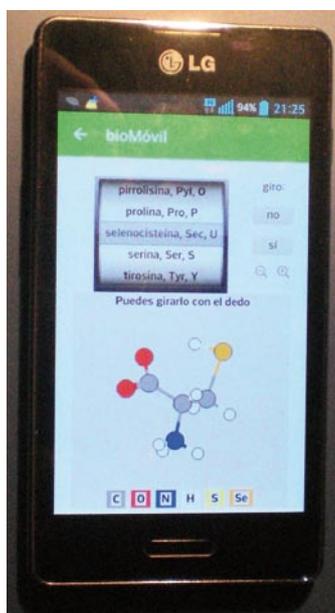


Figura 2. La estructura de los 22 aminoácidos puede experimentarse con modelos tridimensionales en un teléfono¹³

de reproducir contenidos en formato Java.

Además de soslayar las restricciones ya comentadas, el abandono de la dependencia de los complementos como Java en favor de un formato HTML5, exclusivo del navegador, abre al mismo tiempo la puerta a estos soportes portátiles. Es, pues, viable en tabletas e incluso teléfonos (fig. 2) la utilización de materiales contruidos con medios como JSmol.¹³ Existe, como puede adivinarse, una cierta limitación impuesta por la potencia del procesador y por el tamaño de la pantalla, pero no una imposibilidad material o técnica de acceder al material.

Podemos, pues, hablar de una solución realmente multiplataforma: compatible con múltiples navegadores, sistemas operativos y equipos.

► Progresos patentes

Como conclusión de todo lo anterior, diversos sitios en internet han adaptado ya sus contenidos para mostrar estructuras moleculares empleando modelos tridimensionales interactivos, sin requisitos de software. Como ejemplo prominente cabe hablar de Protein Data Bank (PDB) que ahora carga por defecto los modelos

empleando JSmol o bien ofrece al usuario la elección de otros programas visores: Jmol con Java y el nuevo PV (Protein Viewer¹⁴). PV utiliza igualmente los recursos del navegador sin complementos, pero aprovechando la tecnología WebGL (gráficos acelerados por *hardware*, disponible sólo en tarjetas gráficas razonablemente modernas); se trata de una alternativa con mayor agilidad de los gráficos,

«JSmol ofrece más posibilidades de investigación de la estructura y de personalizar los estilos de presentación.»

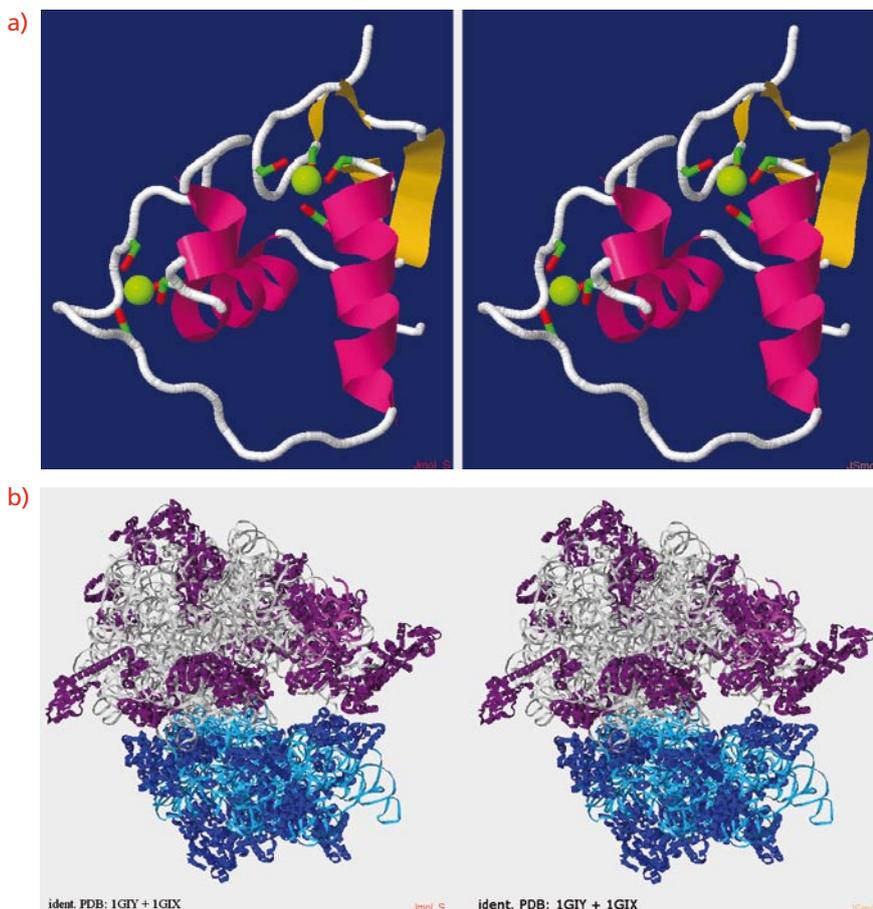


Figura 3. Dos representaciones comparando Jmol-Java con JSmol.
 a) Representación en detalle de la estructura de dos dedos de zinc en el receptor de estrógenos (pantallas de <http://biomodel.uah.es/model1j/dna-prot/zincfing.htm>). En el panel izquierdo, la modalidad Java de Jmol; en el panel derecho, JSmol sin Java.
 b) Representación de la estructura del ribosoma de una arquea (pantallas de <http://biomodel.uah.es/model1j/rna-prot/ribosoma.htm>). En el panel izquierdo, la modalidad Java de Jmol; en el panel derecho, JSmol sin Java

aunque menos sofisticada que JSmol en cuanto a las posibilidades de investigación de la estructura y de personalizar los estilos de presentación.

Como un segundo ejemplo, más próximo, todo el material de Biomodel se ha actualizado a lo largo del año y medio pasado y puede ya visitarse sin necesidad de Java. Para los módulos que muestran moléculas y complejos de mayor tamaño se mantiene aún la opción de que el usuario pueda elegir la modalidad con Java y consiga así, si tiene su equipo configurado, mejores prestaciones en la manipulación de los modelos. La potencia del JavaScript incluido en los navegadores no permite aún igualar la agilidad que proporciona Java, aunque los progresos están siendo rápidos. Por otra parte, en cuanto a la calidad de imagen, los resultados que proporciona JSmol son comparables a los de Jmol (fig. 3).

Dado que la base de código de JSmol es la misma que para Jmol, cuando programemos páginas web podemos disponer del bagaje completo de prestaciones desarrollado para este último durante años, lo que constituye el lenguaje de instrucciones y guiones, *JmolScript*. Tan solo hay que adaptar la parte del código que se dedicaba a la inserción de las miniaplicaciones *JmolApplet* para que, en su lugar, se inserten ahora los *objetos Jmol*, que pueden adoptar la modalidad Java como antes o la nueva modalidad HTML5 propia de JSmol¹⁵ (fig. 4).

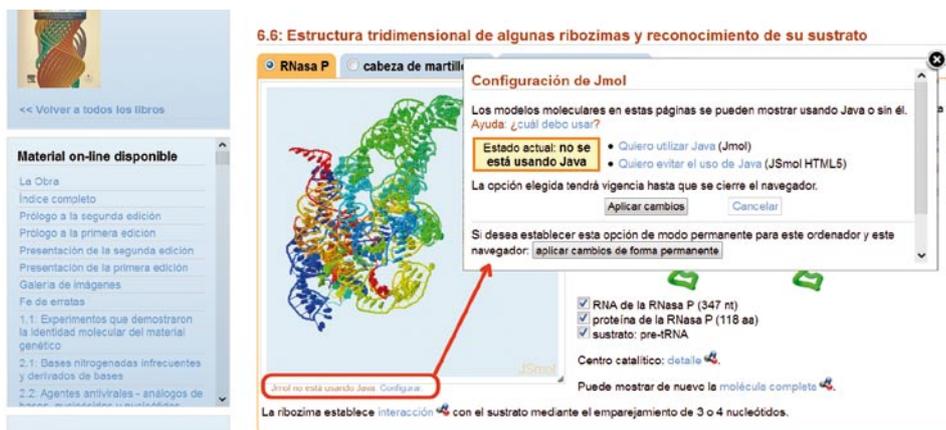


Figura 4. Utilización alternativa de las modalidades del objeto Jmol: bien miniaplicación Java o bien objeto HTML5 (JSmol). Ejemplo tomado de la sede web acompañante del libro *Texto ilustrado e interactivo de biología molecular e ingeniería genética*, 2ª ed. (<http://StudentConsult.es>)

Para concluir, podemos ofrecer este resumen: aunque los especialistas seguirán confiando en *software* dedicado y sofisticado como es el caso de PyMOL, el científico molecular en general puede disfrutar de una visualización molecular sin problemas –aunque rica en prestaciones– para sus necesidades de análisis, presentación, etc., sin el requisito de programas específicos ni limitación a ciertas plataformas informáticas.

► Agradecimiento

Dedicado a Cristina Tejedor, que culmina su carrera docente habiendo regalado a sus alumnos y a sus compañeros todo lo bueno que lleva dentro. Ella nos ha demostrado su saber hacer, su capacidad de gestión con mano izquierda y, sobre todo, siempre una calidad humana y entrañable.

¡Gracias, Cristina, por todo lo que nos has aportado! #

.....
Ángel Herráez

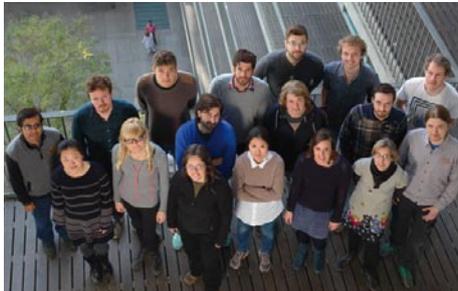
BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR,
 DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA
 DE SISTEMAS,
 UNIVERSIDAD DE ALCALÁ

► Bibliografía y notas

- 1 *Biomodel: páginas de complemento al estudio de bioquímica y biología molecular.* Disponible en <http://biomodel.uah.es>
- 2 *BioROM: Ayudas al aprendizaje de bioquímica, biotecnología y biología molecular.* (2000-2010) Disponible en (a) <http://www.biorom.uma.es/> (b) <http://sebbm.es/BioROM/> (c) <http://adan-embl.ibmc.umh.es/biorom/>
- 3 H. Khatter *et al.* (2015) *Structure of the human 80S ribosome.* doi:10.1038/nature14427 y doi:10.2210/pdb4ug0/pdb Un ejemplo reciente y llamativo, formado por 81 cadenas y casi 219 mil átomos localizados con una resolución entre 2,9 y 3,6 Å.
- 4 H. J. Bernstein. *RasMol and OpenRasMol: Molecular Graphics Visualisation Tool.* <http://openrasmol.org/>
- 5 *PyMOL: A molecular visualization system on an open source foundation.* <http://pymol.org/>
- 6 *Jmol: un visor Java de código abierto para estructuras químicas en tres dimensiones.* <http://jmol.org> y <http://wiki.jmol.org/>
- 7 *Marvin: Intuitive applications and API for chemical sketching, visualization and data exploration.* <https://www.chemaxon.com/products/marvin/> y <https://www.chemaxon.com/marvin/examples/applets/view/configure3.html>
- 8 *PDBjViewer (jV): a program to display molecular graphics of proteins and nucleic acids.* <http://pdj.org/jv/>
- 9 *Chemis 3D: Integration within an HTML document.* <http://www.mol3d.com/integration.html>
- 10 Desde la primavera de 2015, Chrome no permite la ejecución dentro de las páginas web de complementos como miniaplicaciones Java, películas QuickTime, animaciones Shockwave, Microsoft Silverlight, etc., todos ellos basados en el uso de un complemento (o *plug-in*) con tecnología NPAPI. En el momento de escribir este artículo, solo se dispone de una tecnología alternativa compatible con este navegador para las animaciones y películas Flash y para los documentos pdf.
- 11 Dentro del equipo de desarrolladores del proyecto de código abierto Jmol, debemos destacar la tarea de Bob Hanson, catedrático de química orgánica del St. Olaf College en Northfield, Minnesota. A él debemos la gran mayoría de las innovaciones en Jmol así como la conversión a JSmol.
- 12 *JSmol: JavaScript-based molecular viewer from Jmol.* <http://jsmol.sourceforge.net/> Para una descripción más completa, véase también <http://wiki.jmol.org/index.php/JSmol>
- 13 Como ejemplo, pueden visitarse con tabletas los distintos módulos de Biomodel (ref.1); para los teléfonos, un módulo diseñado específicamente en <http://biomodel.uah.es/m/>
- 14 Marco Biasini (2014) *PV - JavaScript Protein Viewer.* Disponible en <http://biasmv.github.io/pv/> Consultado 3/7/2015
- 15 *Converting pages from Jmol to JSmol.* En *Jmol Wiki: Jmol JavaScript Object.* http://wiki.jmol.org/index.php/Jmol_JavaScript_Object#Converting_pages_from_Jmol_to_JSmol

Los autores son miembros de la Unidad de investigación en biología de sistemas EMBL-CRG (que recibe financiación del European Research Center, del Programa EMBL-CRG, Mineco, Agencia de Gestión de Ayudas Universitarias y de Investigación (AGAUR), Institución Catalana de Investigación y Estudios Avanzados (ICREA), el consorcio ERASysBio+ y Fondos AXA de Investigación), ubicada en el Centro de Regulación Genómica (CRG), en el

A Fondo



Parque de Investigación Biomédica de Barcelona (PRBB). Tras doctorarse en la Universidad de Cambridge y un *posdoc* en el Instituto Wellcome Trust Sanger también en el Reino Unido, Lehner se incorporó al CRG en 2006, donde ahora es profesor de investigación ICREA y jefe sénior de grupo. Fran Supek, primer autor de trabajo, se ha doctorado en el Instituto Rudjer Boskovic de Croacia y actualmente es investigador posdoctoral en el Grupo de Genómica Comparada del CRG.

No todos los genes tienen la misma probabilidad de mutar

No todos nuestros genes tienen la misma probabilidad de mutar y causar enfermedades. Es lo que han demostrado los autores de la Unidad de Biología de Sistemas EMBL-CRG y la Universitat Pompeu Fabra, ICREA y el Instituto Rudjer Boskovic de Zagreb (Croacia) que firman este *Nature*. En el estudio, se ve que los errores generados en diferentes partes de nuestro genoma no se revisan y corrigen igual, lo que significa que algunos de nuestros genes tienen más probabilidades de mutar y de contribuir a la enfermedad que otros. La diferencia no está en el número de nuevas mutaciones sino en el mecanismo que mantiene esas mutaciones bajo control.

Los autores han examinado 17 millones de mutaciones de «variantes de un solo nucleótido» en 652 tumores de diferentes tejidos en humanos. Las mutaciones estudiadas son somáticas, lo que significa que no son heredadas de los padres ni pueden transmitirse a los hijos, sino que se acumulan en el organismo a medida que este envejece y son la principal causa de cáncer. Muchas de ellas son el resultado de la expo-

sición a mutágenos pero otras aparecen de forma natural por los errores generados al copiar el DNA para renovar nuestros tejidos. Se describe un mecanismo de reparación del DNA llamado *reparación del malapareamiento* que actuaría como un corrector ortográfico genómico diseñado para corregir los errores que se generan en el genoma después de copiarlo.

La conclusión, por tanto, es que el «corrector ortográfico del DNA» se centra principalmente en las partes más importantes de los cromosomas, las que contienen genes clave realmente esenciales. La acumulación de cambios dañinos en el DNA es un proceso normal que ocurre en todas las células humanas cada vez que se dividen. Por eso, este estudio no solo contribuye de forma importante en la investigación del cáncer sino que también aporta nuevo conocimiento sobre el envejecimiento y las enfermedades genéticas.

Supek F. y Lehner B.: «DIFFERENTIAL DNA MISMATCH REPAIR UNDERLIES MUTATION RATE VARIATION ACROSS THE HUMAN GENOME». *Nature* 2015; 521 (7550): 81-4.

Cómo conseguir máxima fiabilidad de copia

Copiar sin errores el gran libro que es nuestro genoma cada vez que una célula se divide es un trabajo complicado. Por suerte, nuestras células son capaces de copiar el DNA con gran fidelidad, y están preparadas para revisar y reparar los errores en el DNA. Para hacernos una idea, el genoma humano contiene la información de aproximadamente 2000 libros de texto, y una célula humana puede copiar esta colección en unas 8 horas. Cuando hablamos de copiar con gran fidelidad, se trata de copiar estos 2000 libros con una tasa de error estimada menor a un error ortográfico. Hay tres procesos que aseguran esta fidelidad: el apareamiento de bases (la copia inicial), el retroceso y corrección si se ha añadido una base errónea, y un proceso posterior de revisión y corrección cuando el error no se corrige de entrada. El fallo en cualquiera de estos pasos conlleva mutaciones y en último término a enfermedades como el cáncer y enfermedades neurodegenerativas heredables.

De hecho, la secuenciación del genoma del cáncer ha revelado una

considerable variación en las mutaciones somáticas en el genoma humano, siendo elevadas las tasas de mutación en regiones heterocromáticas de replicación tardía y reducidas en la eucromatina de replicación temprana. Se han sugerido diversos mecanismos que podrían explicar esta variación, pero la causa real seguía sin conocerse hasta la publicación de este *Nature* firmado por Supek y Lehner. Lehner y su equipo ya habían descrito previamente que las mutaciones somáticas son más probables en algunas partes del genoma. Ahora se sabe que es la eficiencia del «corrector ortográfico del DNA» lo que varía según la región a corregir, prestando más atención en algunas partes del genoma que en otras.

Es una buena noticia ya que podría ser que el corrector no fuera lo bastante eficiente para hallar y reparar todos los errores, pero lo que sucede es que el corrector es capaz de ejercer una cierta discriminación, centrándose en las regiones del DNA que contienen genes más frecuentemente expresados, relajándose el sistema en otras regiones.