

Dal protein folding → COMPARATIVE MODELING

Il Principio:

Sappiamo che proteine allineate con una buona percentuale di identità di sequenza avranno una divergenza nella conformazione del loro core di meno di 1 Å avranno una conformazione molto simile.

più sono vicine evolutivamente, più lo saranno a livello di struttura

→ Clustal e Lesk

→ RMSD

→ grafici

TEMPLATE + TARGET → modellare struttura 3D
protein sequence ignota del target

HOMOLOGY MODELING

TARGET
SEQUENCE

SELEZIONO
IL TEMPLATE

BLAST in database per cercare proteine simili/della stessa famiglia

ALLINEAMENTI

MULTIPLI → il migliore

devo conoscere benissimo il template: **prelevo e studio il PDB e cerco in letteratura**

COSTRUISCO
IL MODELLO

ALLINEO IL
TARGET E IL
TEMPLATE

RAFFINAMENTO

VALUTAZIONE

MODELLO
FINALE

meglio non modellare i loop

Come?

Funzione da minimizzare

usati ma sempre meno

$$V(R) = E_{\text{bonded}} + E_{\text{non-bonded}}$$

CAMPO DI FORZA rappresenta tutte le interazioni del sistema

MODELER

satisfaction of spatial restraints

Crea una mappa dei vincoli spaziali e ottiene una funzione obiettivo

modellazione naïf

Minimizzazione

Montecarlo
NO DERIVATE
MODIFICA CASUALE

Steepest Descent
DERIVATE SENZA POSITIVI
Conjugate Gradient
DERIVATE CON POSITIVI

AlphaFold

crea matrici di interazione e contatto

NON HA RISOLTO IL PROBLEMA DEL FOLDING

PREDIZIONI AB INITIO

Frag fold → porzioni con stesse strutture supersecondarie

Rosetta → 9 a.a. → combinazione dei 25 frammenti più simili

nuovo e migliore

HMM modeling

andare a fondo alla storia evolutive → **CALCOLO DEL PROFILO DI HMM**

- Stati: match, insert, del.
- Osservabili: frequenze aa
- matrice probabilità trans.
- matrice probabilità emissione probabilità iniziali

Forward: trovare le probabilità della sequenza dato il modello e i parametri → **trova tutti i path**

Viterbi: trovare il path più probabile che abbia generato la mia sequenza