

Máster Universitario en Bioinformática

Proteómica y Bioinformática Estructural

Curso académico 2024-2025



Universidad
Internacional
de Valencia

Dra. Magdalena Nikolaeva Koleva

magdalena.nikolaeva@professor.universidadviu.com

15/10/2024

De:



Planeta Formación y Universidades

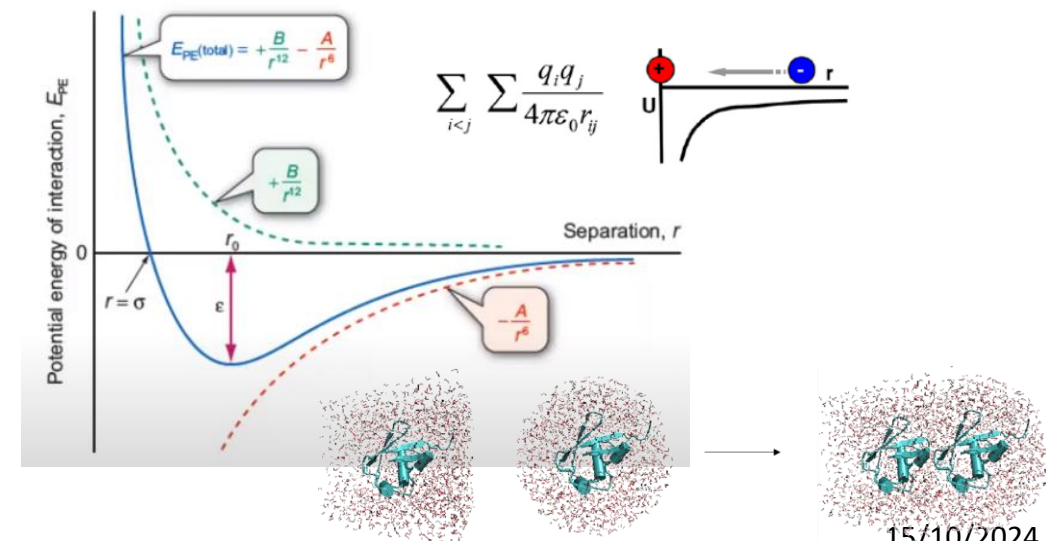
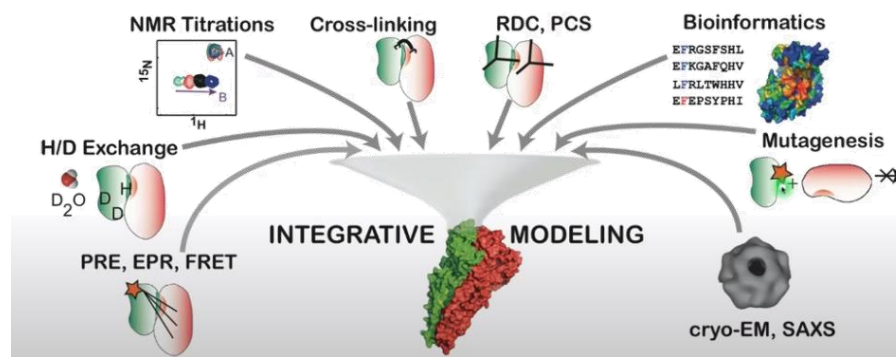
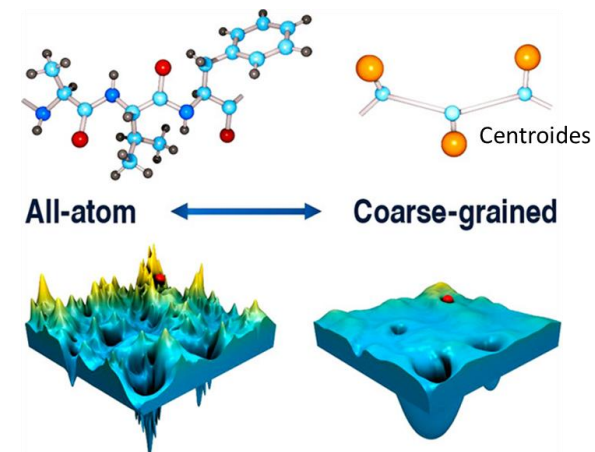
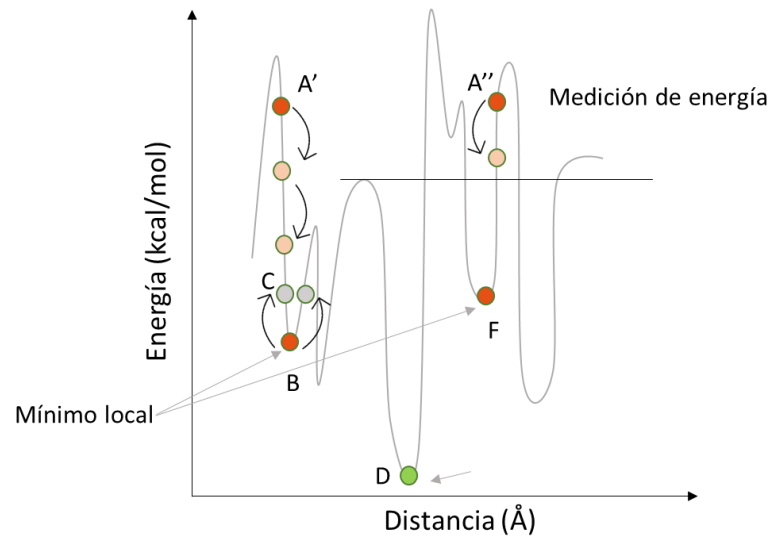
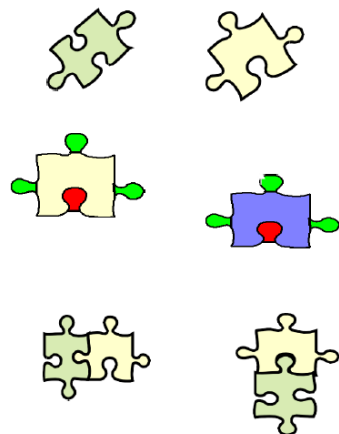
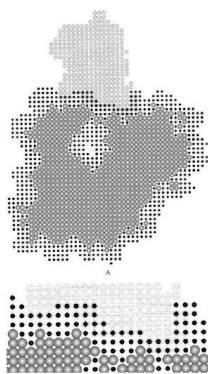
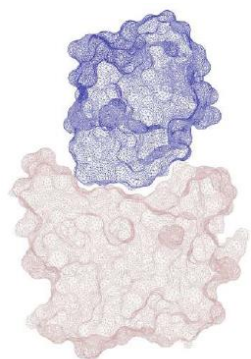
Sesión 9

Docking entre proteínas (II): Flexibilidad y validación



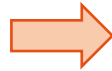
Universidad
Internacional
de Valencia

¿Qué vimos en la sesión anterior?



RETO: **Flexibilidad conformacional.**
DM inapropiada para predicciones,
fuera de intervalo temporal

Docking rígido + refinado de
superficie de interacción



Creación por DM de diferentes
conformaciones y acoplarlas
mediante *docking* rígido



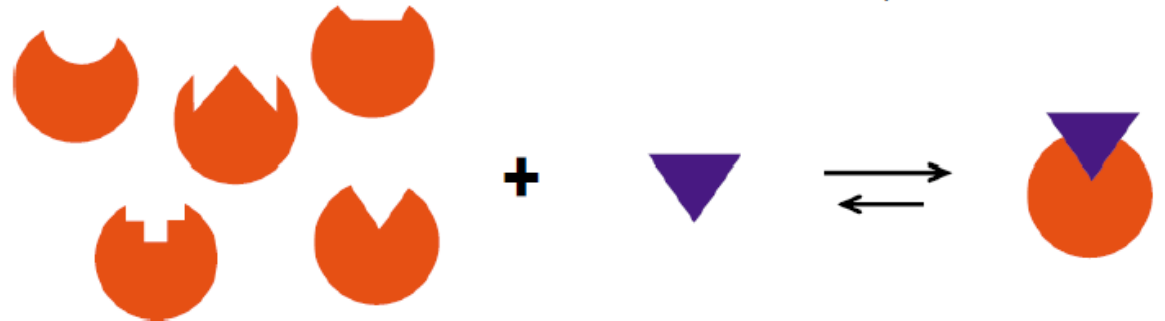
1894: LLAVE Y CERRADURA (E. FISCHER)



1958: AJUSTE INDUCIDO (D. E. KOSHLAND)



1999: SELECCION CONFORMACIONAL (R. NUSSINOV)



Temario - Contenidos

Tema 6. Modelización de interacciones por *docking*

6.1. Búsqueda de orientaciones entre proteínas

6.2. Puntuación de modelos de *docking*

6.3. Flexibilidad conformacional en *docking*

6.4. Evaluación de las predicciones de *docking*

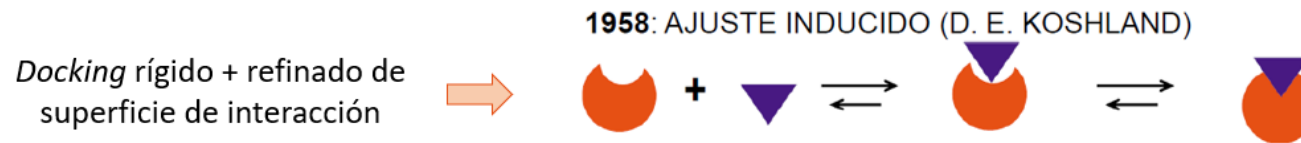
- Refinado de modelos de *docking*
- *Docking* flexible
- Ensamblados conformacionales + *docking*

6.3. Flexibilidad conformacional en *docking*

Refinado de modelos de *docking*

○ Ajuste inducido

- Fase de generación de modelos rígidos
- Optimización conformacional
- Requisito: *Docking* rígido capaz de generar orientaciones similares a nativas para que con el refinado se optimice la **conformación final** (cercana a la nativa) y la **puntuación** para poder **identificarla**.

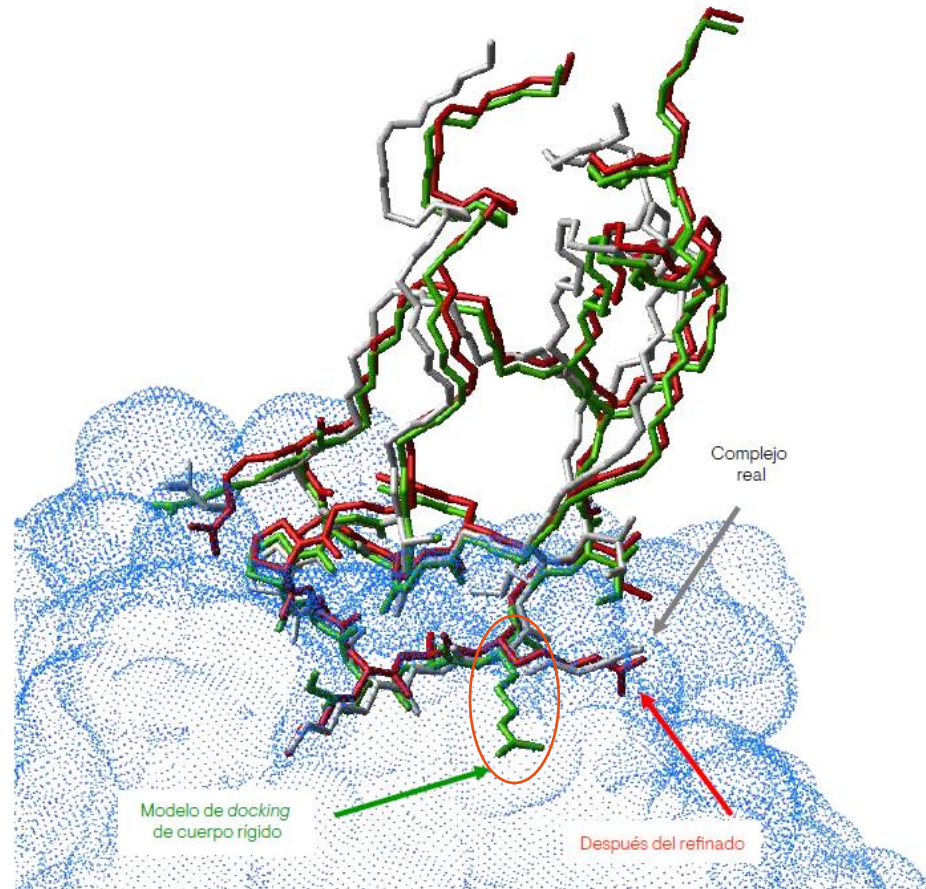


6.3. Flexibilidad conformacional en *docking*

Refinado de modelos de *docking*

○ Ajuste inducido – ICM-DISCO

- Selección de primeros modelos del *docking* de cuerpo rígido
- **Aplica Monte-Carlo** para optimizar posición del ligando + minimización de cadenas laterales.
- 1000 evaluaciones energéticas para cada ángulo de torsión de las cadenas laterales

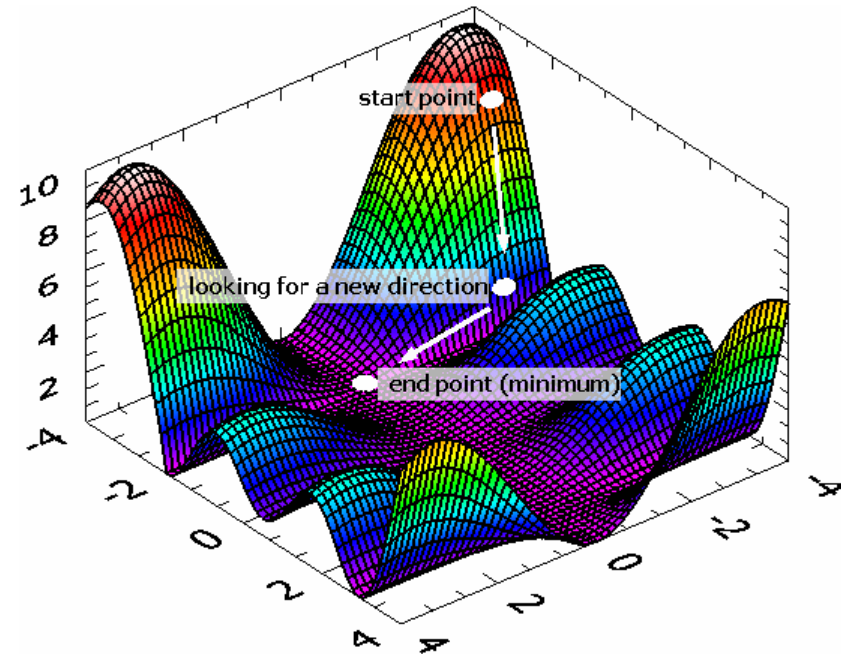
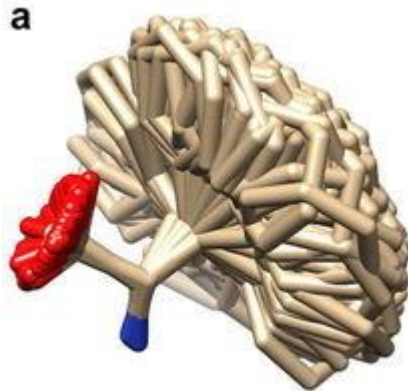


6.3. Flexibilidad conformacional en *docking*

Refinado de modelos de *docking*

○ Ajuste inducido – RosettaDock

- Posicionamiento rígido del ligando mediante búsqueda por Monte-Carlo
- **Biblioteca de rotámeros** para cadenas laterales para mejor empaquetamiento + evaluación energética a nivel atómico.
- **Gradiente conjugado** – algoritmo iterativo para encontrar valores mínimos de una función. Empleado en minimización de energía.



6.3. Flexibilidad conformacional en *docking*

Refinado de modelos de *docking*

- Ajuste inducido – HADDOCK

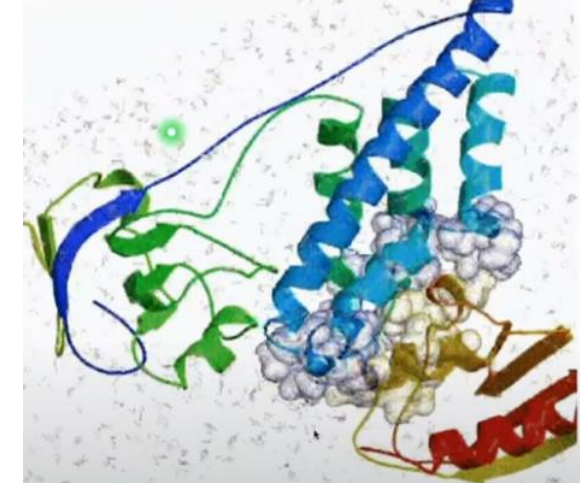
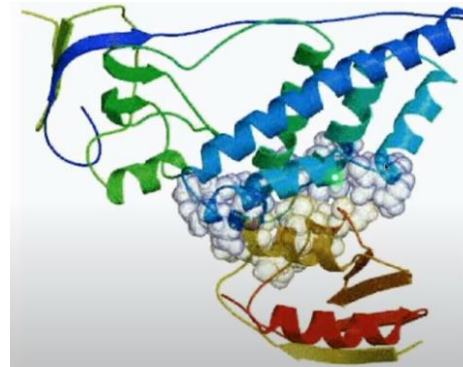
Modelado integrativo

+

Docking rígido

- Refinamiento de cadenas laterales
- Refinamiento de cadena principal de la zona de interacción

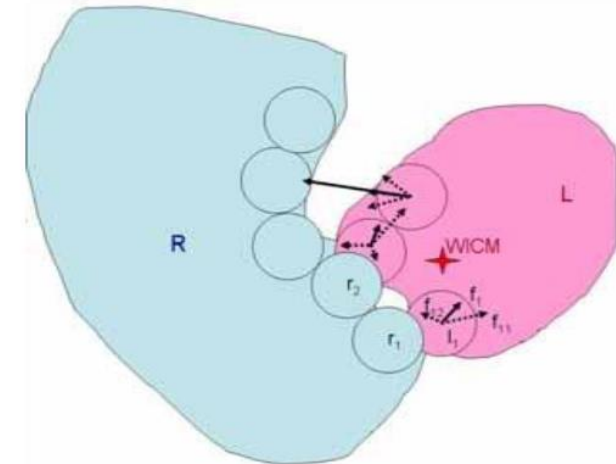
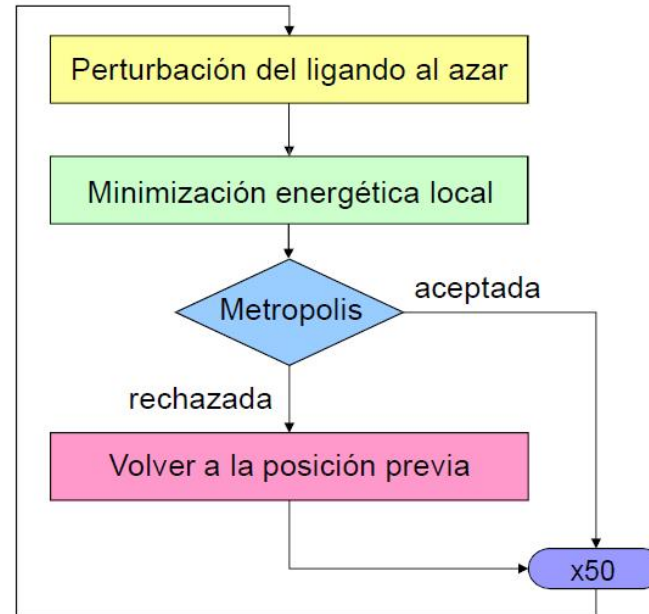
Dinámica molecular
con solvente explícito



6.3. Flexibilidad conformacional en *docking*

Refinado de modelos de *docking*

- **Ajuste inducido – refinado independiente (FireDock)**
 - Optimización de cadenas laterales mediante librerías de rotámeros.
 - Se puede aplicar a todos los residuos interaccionantes o solamente a aquellos que presenten choques estéricos. 2 versiones de *Interface Side-Chain Optimization*:
 - Full (FISCO)
 - Restricted (RISCO)
 - Puntuación: términos energéticos ponderados según tipo de complejo – EI, AA ..
 - Puede aplicarse a cualquier modelo de *docking* en PDB.
 - Optimización de cuerpo rígido:



Temario - Contenidos

Tema 6. Modelización de interacciones por *docking*

6.1. Búsqueda de orientaciones entre proteínas

6.2. Puntuación de modelos de *docking*

6.3. Flexibilidad conformacional en *docking*

6.4. Evaluación de las predicciones de *docking*

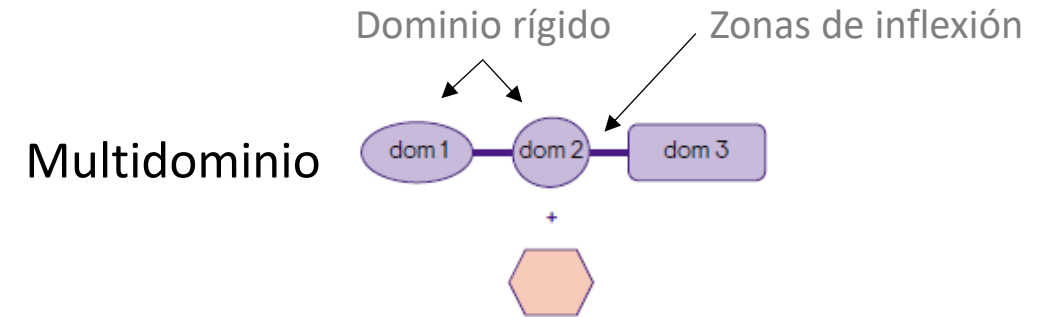
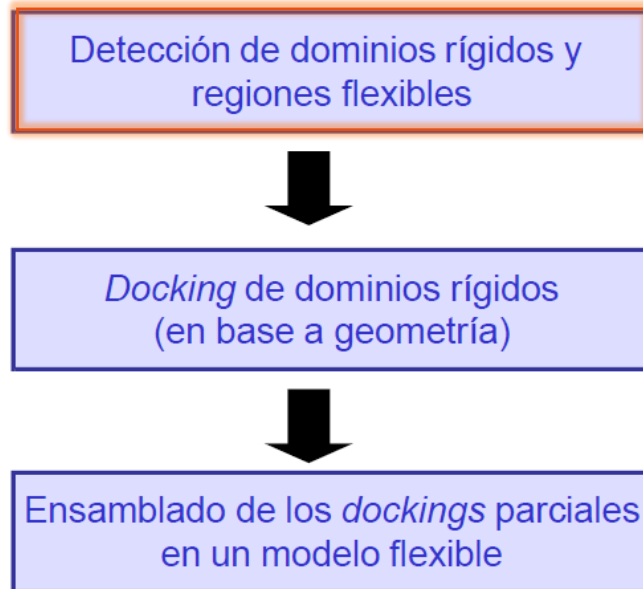
- Refinado de modelos de *docking*
- *Docking flexible*
- Ensamblados conformacionales + *docking*


6.3. Flexibilidad conformacional en *docking*

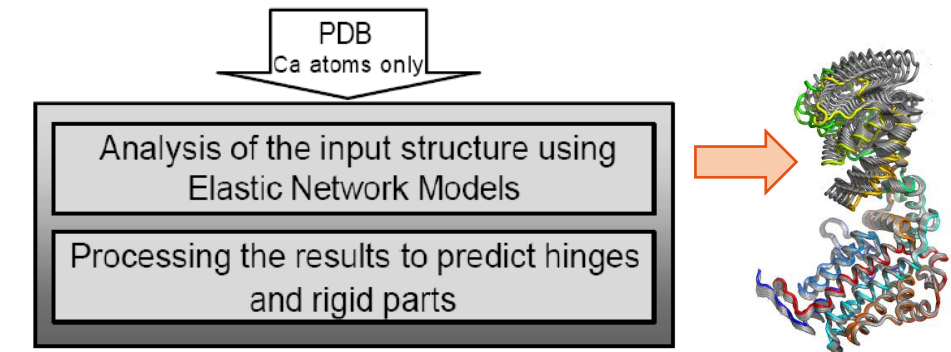
Docking flexible

- Ajuste inducido con gran cambio conformacional que el método de *docking* rígido es incapaz de encontrar.
 - El método debe contemplar flexibilidad conformacional
 - Gran coste computacional, impráctico.
 - Existencia de estrategias: **FLEXDOCK**

FLEXDOCK



 bioinfo3d.cs.tau.ac.il/HingeProt

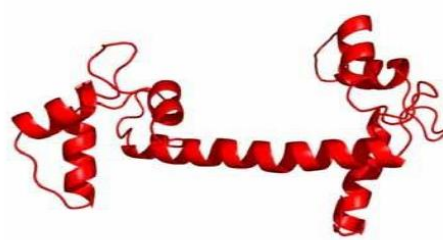


6.3. Flexibilidad conformacional en *docking*

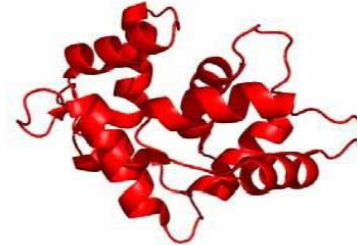
Docking flexible

- Ajuste inducido con gran cambio conformacional que el método de *docking* rígido es incapaz de encontrar.
 - El método debe contemplar flexibilidad conformacional
 - Gran coste computacional, impráctico.
 - Existencia de estrategias: **FLEXDOCK**

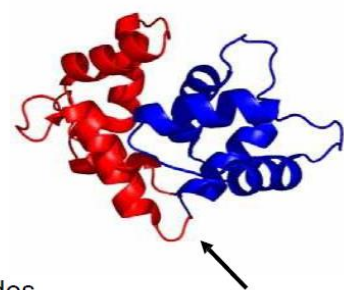
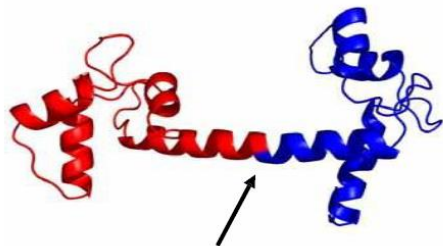
Ejemplo de proteína flexible: **calmodulina**



Conformación abierta (PDB: 4c1n)



Conformación cerrada (PDB: 1prw)



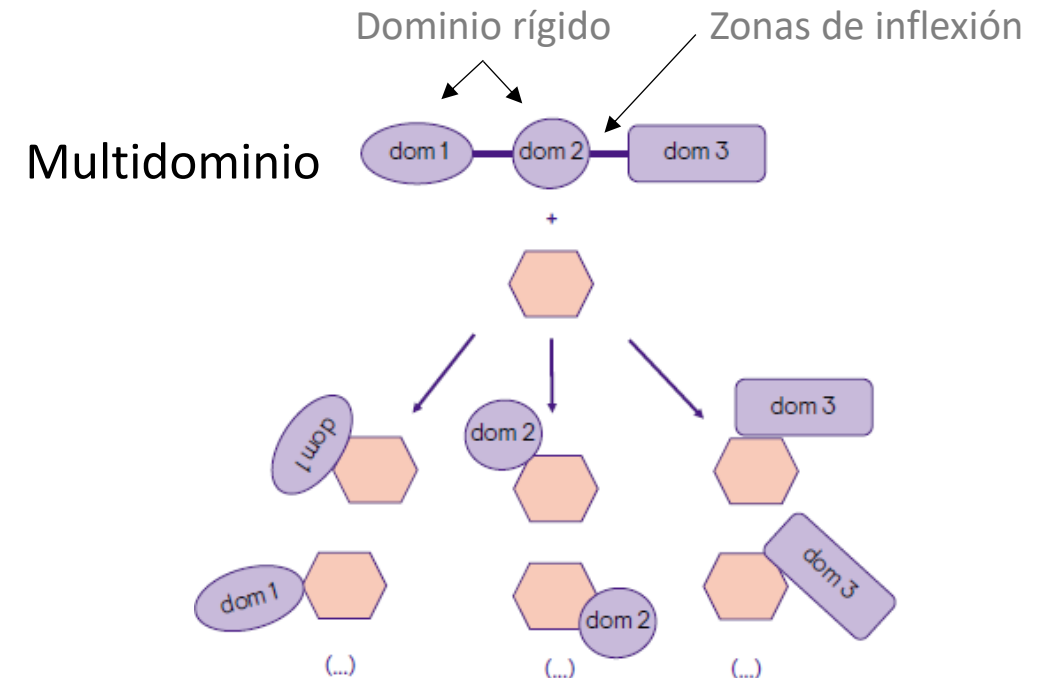
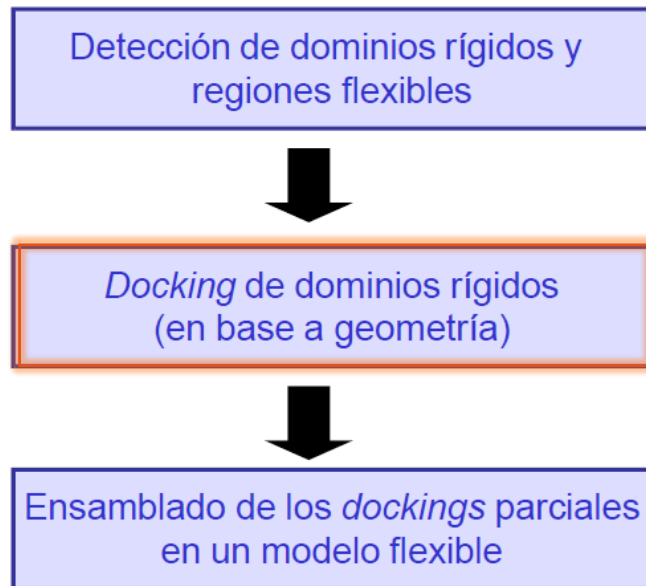
HingeProt divide calmodulina en dos dominios rígidos

6.3. Flexibilidad conformacional en *docking*

Docking flexible

- Ajuste inducido con gran cambio conformacional que el método de *docking* rígido es incapaz de encontrar.
 - El método debe contemplar flexibilidad conformacional
 - Gran coste computacional, impráctico.
 - Existencia de estrategias: **FLEXDOCK**

FLEXDOCK

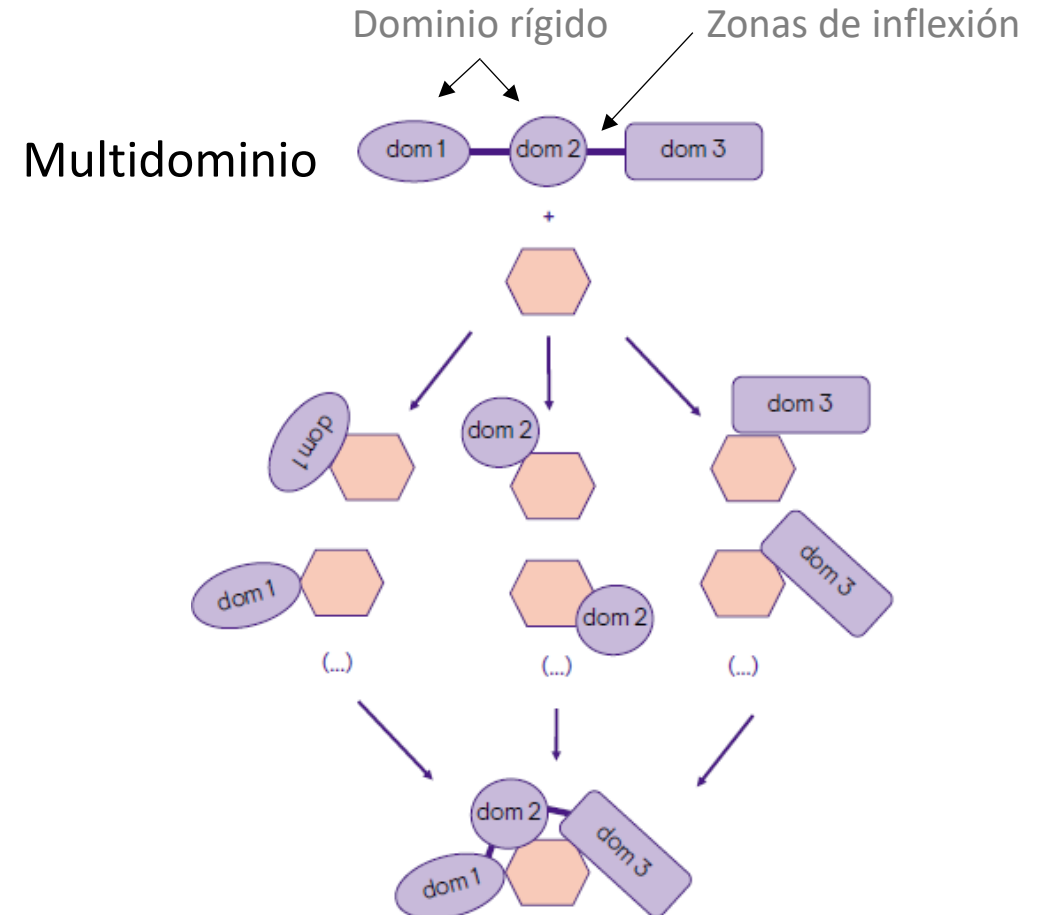
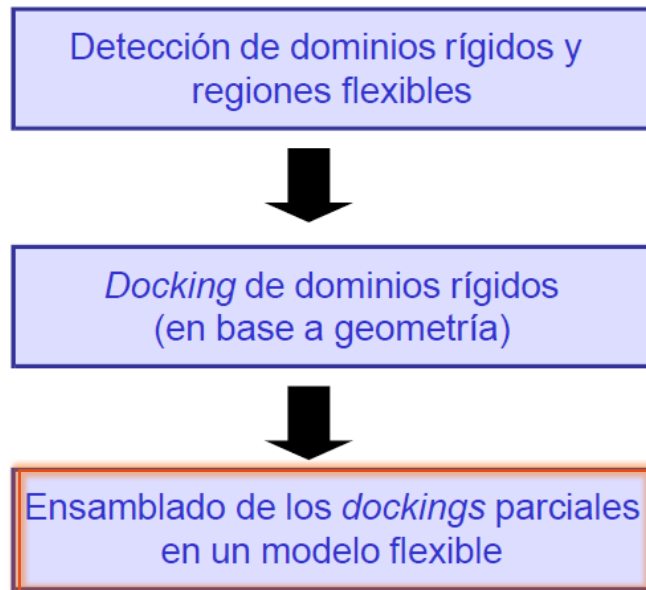


6.3. Flexibilidad conformacional en *docking*

Docking flexible

- Ajuste inducido con gran cambio conformacional que el método de *docking* rígido es incapaz de encontrar.
 - El método debe contemplar flexibilidad conformacional
 - Gran coste computacional, impráctico.
 - Existencia de estrategias: **FLEXDOCK**

FLEXDOCK



Temario - Contenidos

Tema 6. Modelización de interacciones por *docking*

6.1. Búsqueda de orientaciones entre proteínas

6.2. Puntuación de modelos de *docking*

6.3. Flexibilidad conformacional en *docking*

6.4. Evaluación de las predicciones de *docking*

- Refinado de modelos de *docking*
- *Docking* flexible
- Ensamblados conformacionales + *docking*

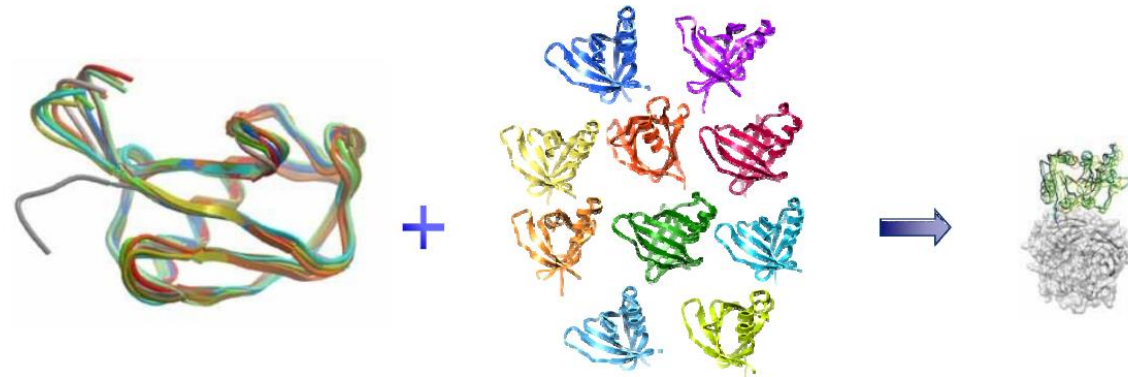
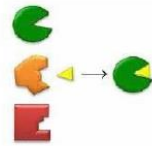
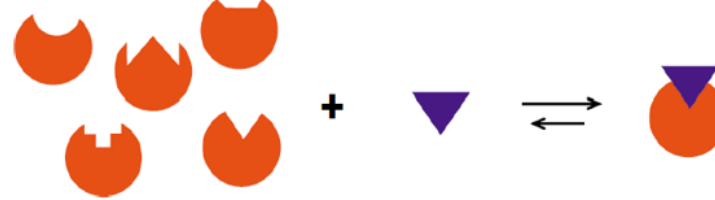
6.3. Flexibilidad conformacional en *docking*

Ensamblados conformacionales precalculados

Creación por DM de diferentes conformaciones y acoplarlas mediante *docking* rígido



1999: SELECCION CONFORMACIONAL (R. NUSSINOV)



6.3. Flexibilidad conformacional en *docking*

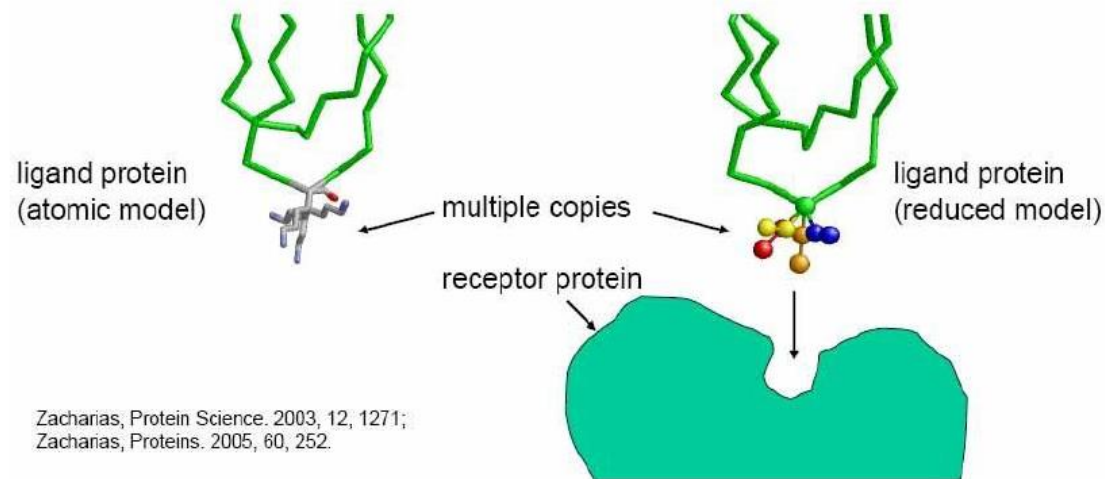
Ensamblados conformacionales precalculados

- ATTRACT

Docking with multiple side chain copies

- Surface side chains are represented by several sterically allowed rotamer copies.
- Selection of most favorable copies during docking using a meanfield or switching approach.

| Complex | - copies + copies | | | |
|-----------------|-------------------|--------------------|------|--------------------|
| | Rank | Lrmsd _Å | Rank | Lrmsd _Å |
| Trypsin-BPTI | >120 | 7.1 | 11 | 1.4 |
| Kallikrein-BPTI | >160 | 3.4 | 31 | 2.4 |
| Chymo-BPTI | >150 | 3.4 | 29 | 3.2 |
| SubtiN/Chy-Inh | >1100 | 3.8 | 59 | 3.0 |

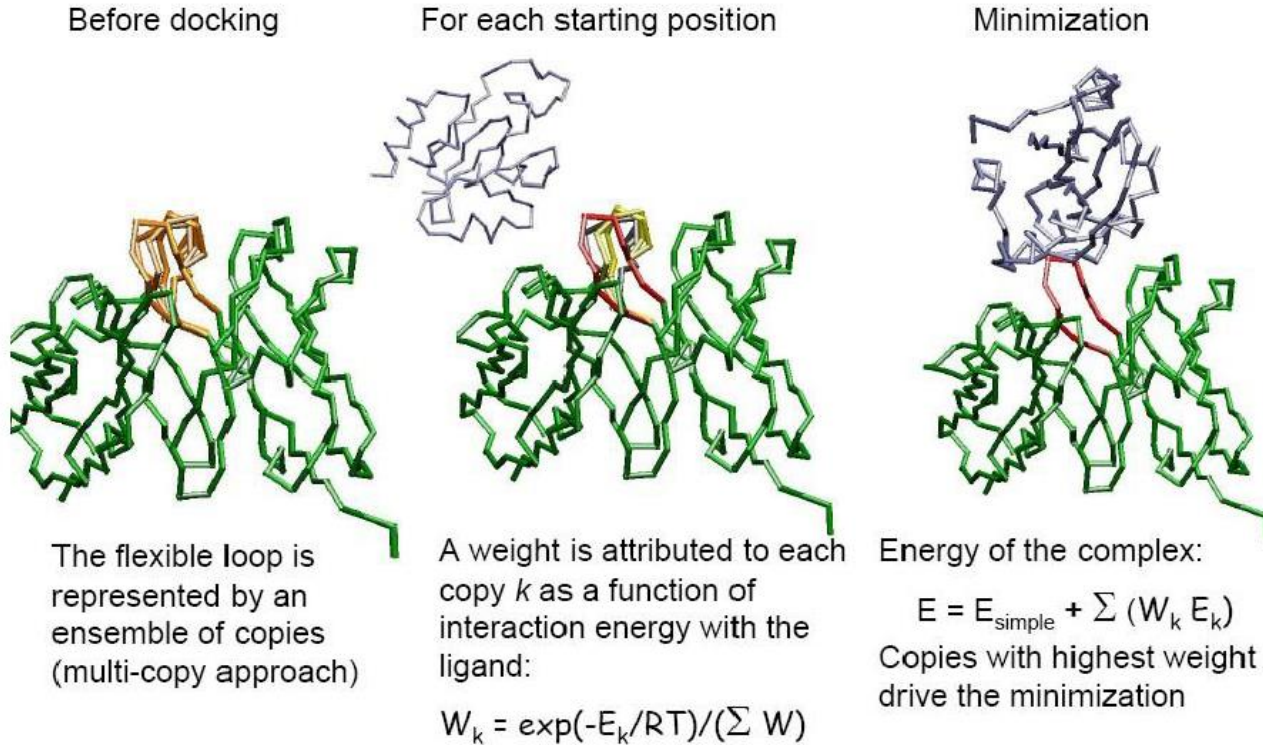


6.3. Flexibilidad conformational en *docking*

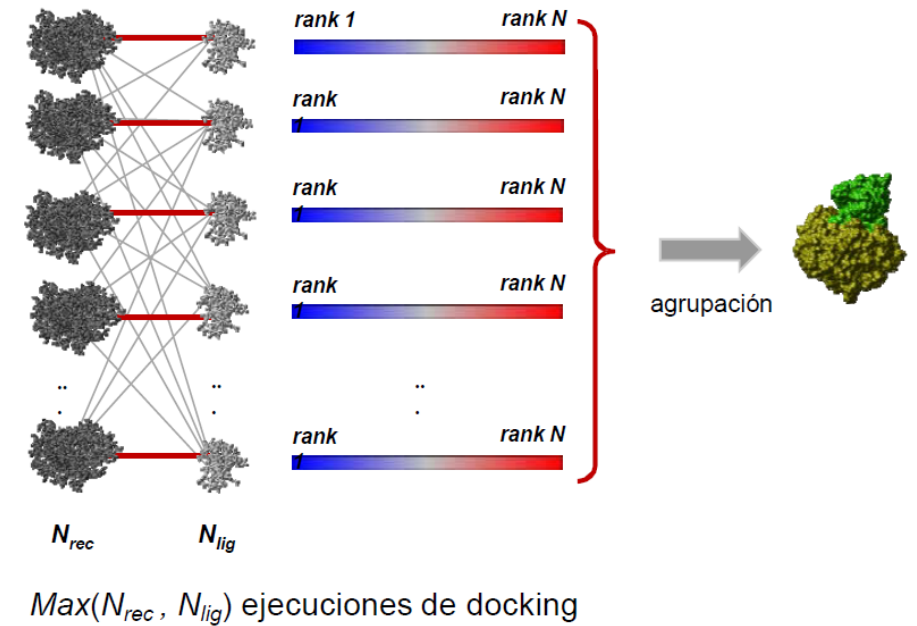
Ensamblados conformacionales precalculados

- **ATTRACT**

Loop flexibility with multicopy mean-field approach



Bastard, Prevost, & Zacharias, 2006. *Proteins* 62, 956.



Temario - Contenidos

Tema 6. Modelización de interacciones por *docking*

6.1. Búsqueda de orientaciones entre proteínas

6.2. Puntuación de modelos de *docking*

6.3. Flexibilidad conformacional en *docking*

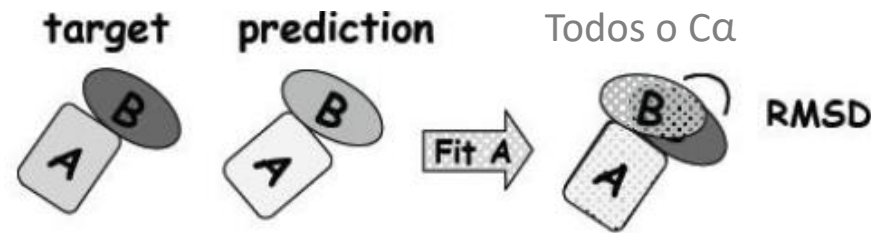
6.4. Evaluación de las predicciones de *docking*

- Calidad de los modelos
- Validación en conjuntos de pruebas (*benchmarks*)
- CAPRI

6.4. Evaluación de las predicciones de *docking*

Calidad de los modelos

- Evaluación de rendimiento predictivo para conocer aplicabilidad y limitaciones.
- Pruebas en condiciones objetivas
 - Comparación con estructura de referencia. Criterios de evaluación:
 - **RMSD de ligando**

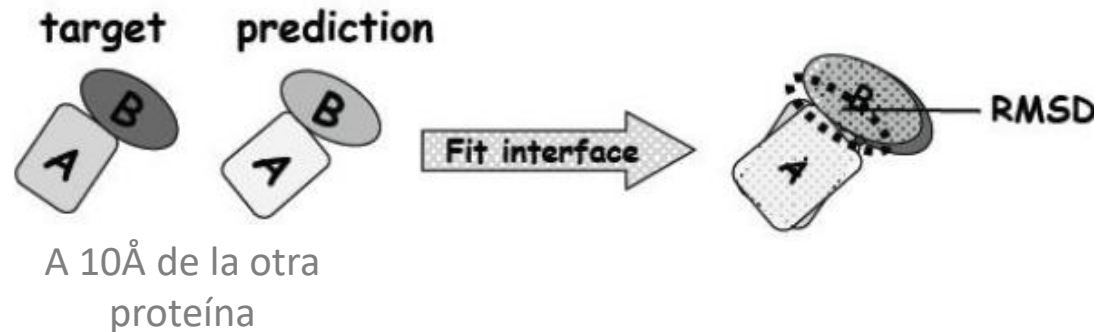


**orientación aceptable
(near-native - NN):
L-RMSD < 10Å**

6.4. Evaluación de las predicciones de *docking*

Calidad de los modelos

- Evaluación de rendimiento predictivo para conocer aplicabilidad y limitaciones.
- Pruebas en condiciones objetivas
 - Comparación con estructura de referencia. Criterios de evaluación:
 - **RMSD de ligando**
 - **RMSD de región de interacción**



**Orientación aceptable:
I-RMSD < 4Å**

6.4. Evaluación de las predicciones de *docking*

Calidad de los modelos

- Evaluación de rendimiento predictivo para conocer aplicabilidad y limitaciones.
- Pruebas en condiciones objetivas
 - Comparación con estructura de referencia. Criterios de evaluación:
 - RMSD de ligando
 - RMSD de región de interacción
 - **Fracción de contactos nativos**

$$F_{\text{nat}} = \frac{\text{Correctly predicted contacts}}{\text{Total number of contacts in the target}}$$

**Pares de residuos con
átomo de H a < 5Å**

Temario - Contenidos

Tema 6. Modelización de interacciones por *docking*

6.1. Búsqueda de orientaciones entre proteínas

6.2. Puntuación de modelos de *docking*

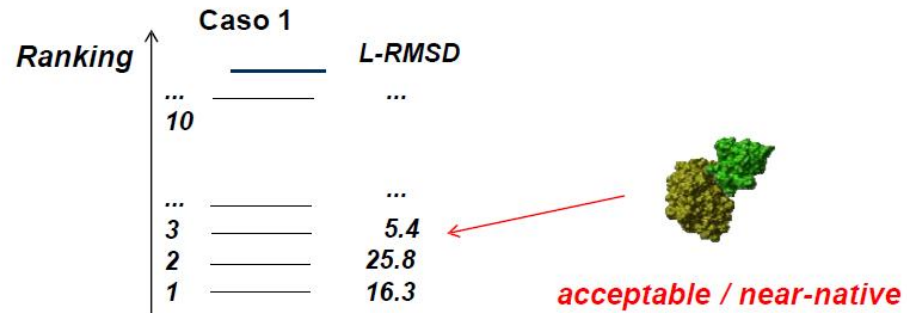
6.3. Flexibilidad conformacional en *docking*

6.4. Evaluación de las predicciones de *docking*

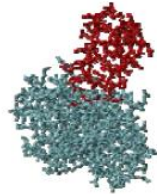
- Calidad de los modelos
- Validación en conjuntos de pruebas (*benchmarks*)
- CAPRI

6.4. Evaluación de las predicciones de *docking*

Validación en conjuntos de pruebas (*benchmarks*)



Mejor ranking de NN 3

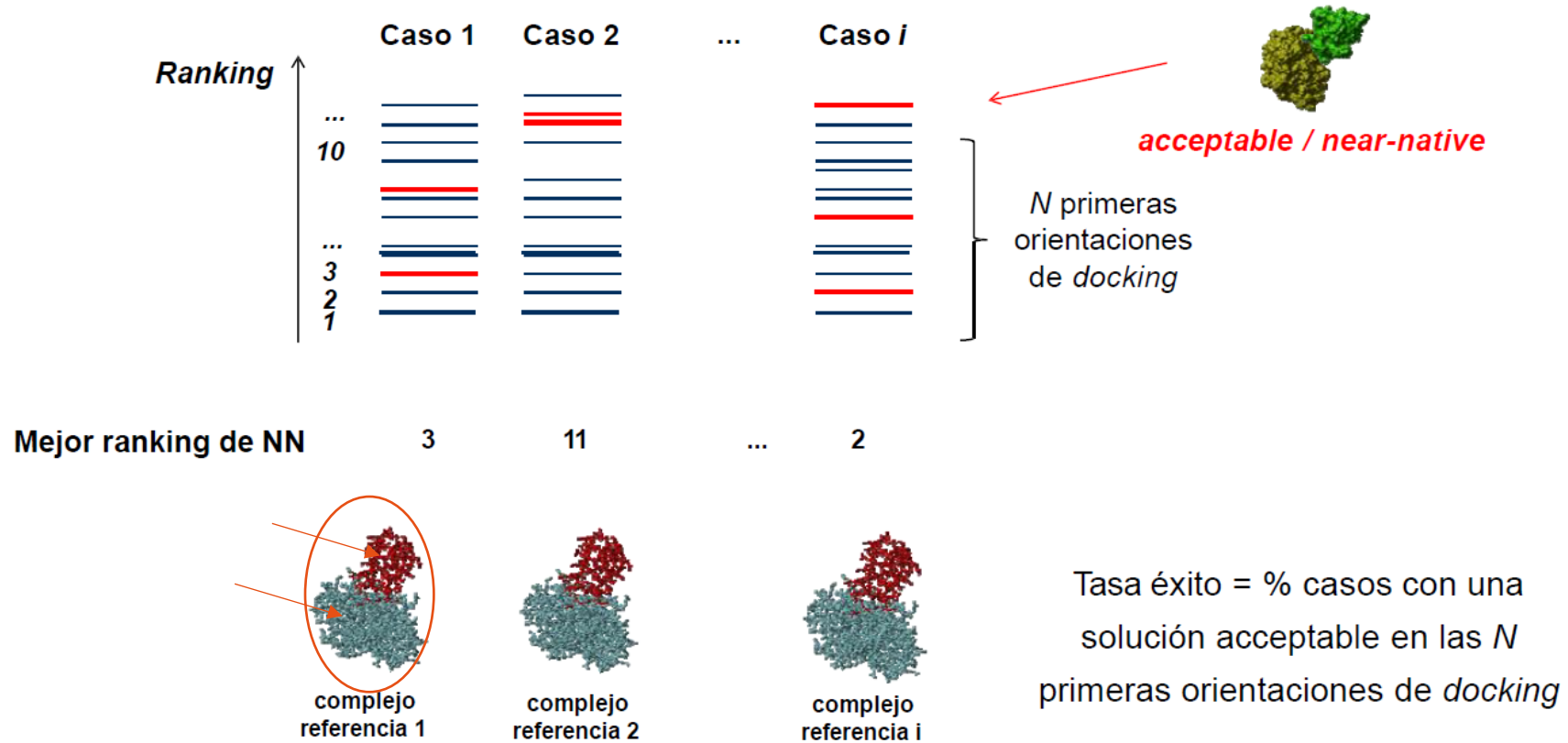


Complejo referencia

No representativo si
solo para un caso

6.4. Evaluación de las predicciones de *docking*

Validación en conjuntos de pruebas (*benchmarks*)



6.4. Evaluación de las predicciones de *docking*

Validación en conjuntos de pruebas (*benchmarks*)

Benchmark 5.5

257 casos

<https://zlab.umassmed.edu/benchmark/>

https://zlab.umassmed.edu/benchmark/ - Windows Internet Explorer

File Edit View Favorites Tools Help

Supplementary Information for
Vreven, T, Moal, IH, Vangone, A, Pierce, BG, Kastiris, PL, Torchala, M, Chaleil, R, Jimenez-Garcia, B, Bates, PA, Fernandez-Recio, J, Borvin, AMJJ and
Updates to the integrated protein-protein interaction benchmarks: Docking benchmark version 5 and affinity benchmark version 2. (Journal of Molecular Biology,
[Download cleaned-up PDB files for the benchmark in a gzipped archive](#) [Download Table in excel file](#)

Follow the "info" link in the leftmost column to view bound/unbound chain BLAST alignments and
potentially useful comments about individual benchmark cases

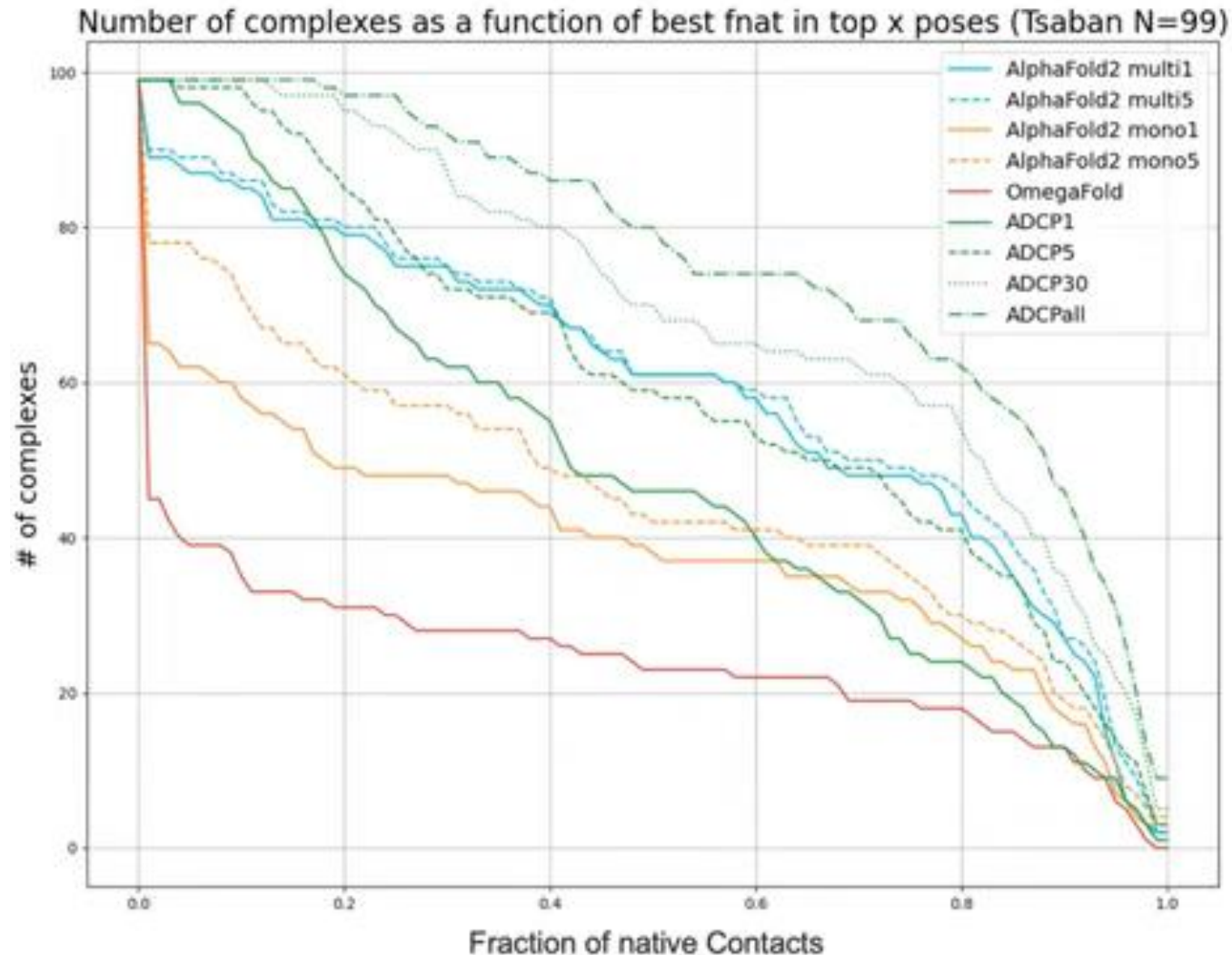
Table: Protein-Protein Docking

| +Info | Complex | Cat. ^a | PDBid 1 | Protein 1 | HETATMs | PDBid 2 | Protein 2 | HETATMs | RMSD ^b (Å) | DASA ^c (Å ²) | Multimer |
|----------------------|------------------|-------------------|---------|--------------------------------------|---------|-----------|------------------------------------|---------|-----------------------|-------------------------------------|----------|
| | Rigid-body (151) | | | | | | | | | | |
| info | 1AHW_AB:C | 2 | 1FCN_LH | Fab 5g9 | | 1TFH_A | Tissue factor | | 0.69 | 1899 | Ligand |
| info | 1EVK_DE:F | 2 | 1BVL_BA | Fv Huly511 | | 3LZT | HEW lysozyme | | 1.24 | 1321 | |
| info | 1DOJ_AB:C | 2 | 1DOQ_CD | Fab HyHel63 | | 3LZT | HEW lysozyme | | 0.75 | 1765 | |
| info | 1E6J_HL:P | 2 | 1E6O_HL | Fab | | 1A43 | HIV-1 capsid protein p24 | | 1.05 | 1245 | |
| info | 1JPS_HL:T | 2 | 1JPT_HL | Fab D3H44 | | 1TFH_B | Tissue factor | | 0.51 | 1852 | |
| info | 1MLC_AB:E | 2 | 1MLR_AB | Fab44.1 | | 3LZT | HEW lysozyme | | 0.6 | 1392 | |
| info | 1VFB_AB:C | 2 | 1VFA_AB | Fv D1.3 | | 8LVZ | HEW lysozyme | | 1.02 | 1383 | |
| info | 1WEJ_HL:F | 2 | 1QBL_HL | Fab E8 | | 1HRC | Cytochrome C | HEM,ACE | 0.31 | 1177 | |
| info | 2FD6_HL:U | 2 | 2FAT_HL | Plasminogen receptor antibody | | 1VWH_A | Plasminogen activator receptor | | 1.07 | 1139 | |
| info | 2I25_N:L | 2 | 2I24_N | Shark single domain antigen receptor | | 3LZT | Lysozyme | | 1.21 | 1425 | |
| info | 2VIS_AB:C | 2 | 1GIG_LH | Fab | | 2VTU_ACE | Flu virus hemagglutinin | | 0.8 | 1296 | |
| info | 2VXT_HL:I | 2 | 2VXU_HL | Murine reference antibody 125-2H | | 1JOS_A(6) | Interleukin-18 | | 1.33 | 2163 | |
| info | 2W9E_HL:A | 2 | 2W9D_HL | ICSM 18 FAB fragment | | 1QML_A | Prion protein fragment | | 1.13 | 1677 | |
| info | 3EOA_LH:I | 2 | 3EO9_LH | Efalizumab FAB fragment | | 3F74_A | Integrin alpha-L I domain | | 0.39 | 1272 | |
| info | 3HMX_LH:AB | 2 | 3HMY_LH | Ustekinumab FAB | | 1F45_AB | Interleukin-12 | | 0.73 | 1841 | |
| info | 3MXW_LH:A | 2 | 3MXU_LH | Anti-Shh 5E1 chimera FAB fragment | | 3M1N_A | Sonic Hedgehog N-terminal domain | | 0.48 | 1696 | Complex |
| info | 3EVW_CD:A | 2 | 3PVT_CD | 4C1 FAB | | 3F5V_A | DER P1 allergen | | 0.5 | 1383 | |
| info | 4DN4_LH:M | 2 | 4DN3_LH | CNT0888 FAB | | 1DOL_A | MCP-1 | | 0.31 | 1317 | |
| info | 4FQI_HL:ABEFCD | 2 | 4FQH_HL | CR9114 FAB | | 2FK0_ABCD | H5N1 influenza virus hemagglutinin | | 1.08 | 1459 | |
| info | 4G6J_HL:A | 2 | 4G5Z_HL | Canakinumab antibody fragment | | 4I1B_A | Interleukin-1 beta | | 0.61 | 1893 | |
| info | 4G6M_HL:A | 2 | 4G6K_HL | Gevokizumab antibody fragment | | 4I1B_A | Interleukin-1 beta | | 0.49 | 1673 | |
| info | 4GXU_MN:ABEFCD | 2 | 4GXV_HL | 1F1 antibody | | 1P0Z_HIJ | 1918 H1 Hemagglutinin | | 0.78 | 1820 | |

6.4. Evaluación de las predicciones de *docking*

Validación en conjuntos de pruebas (*benchmarks*)

Ejemplo: Comparación rendimiento ADCP, OmegaFold, AlphaFold (2022)



Temario - Contenidos

Tema 6. Modelización de interacciones por *docking*

6.1. Búsqueda de orientaciones entre proteínas

6.2. Puntuación de modelos de *docking*

6.3. Flexibilidad conformacional en *docking*

6.4. Evaluación de las predicciones de *docking*

- Calidad de los modelos
- Validación en conjuntos de pruebas (*benchmarks*)
- CAPRI

6.4. Evaluación de las predicciones de *docking*

CAPRI – Critical Assessment of PRredicted Interactions

- **Normalizar** rendimiento predictivo de los modelos de *docking*.

CAPRI

Since 2001

Critical Assessment of
PRredicted Interactions

<https://www.pdbe.org/capri>

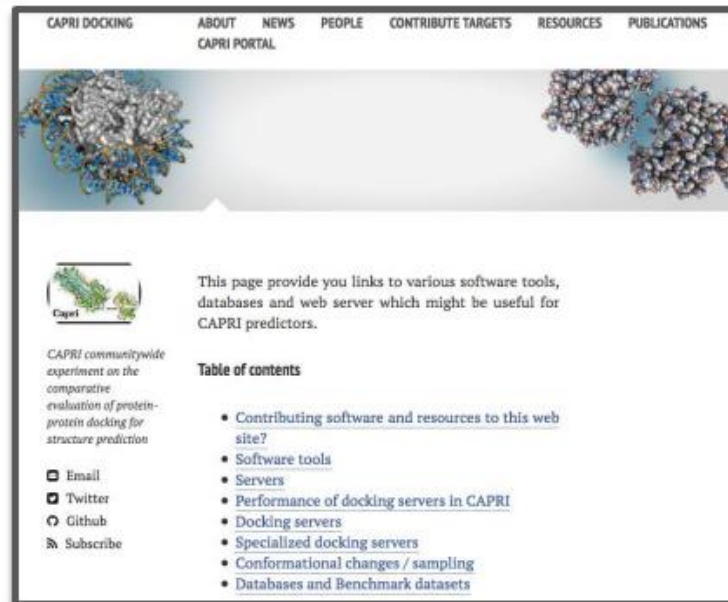
(for prediction submission)

<https://www.capri-docking.org/>

(community exchange portal)



@CAPRIdock

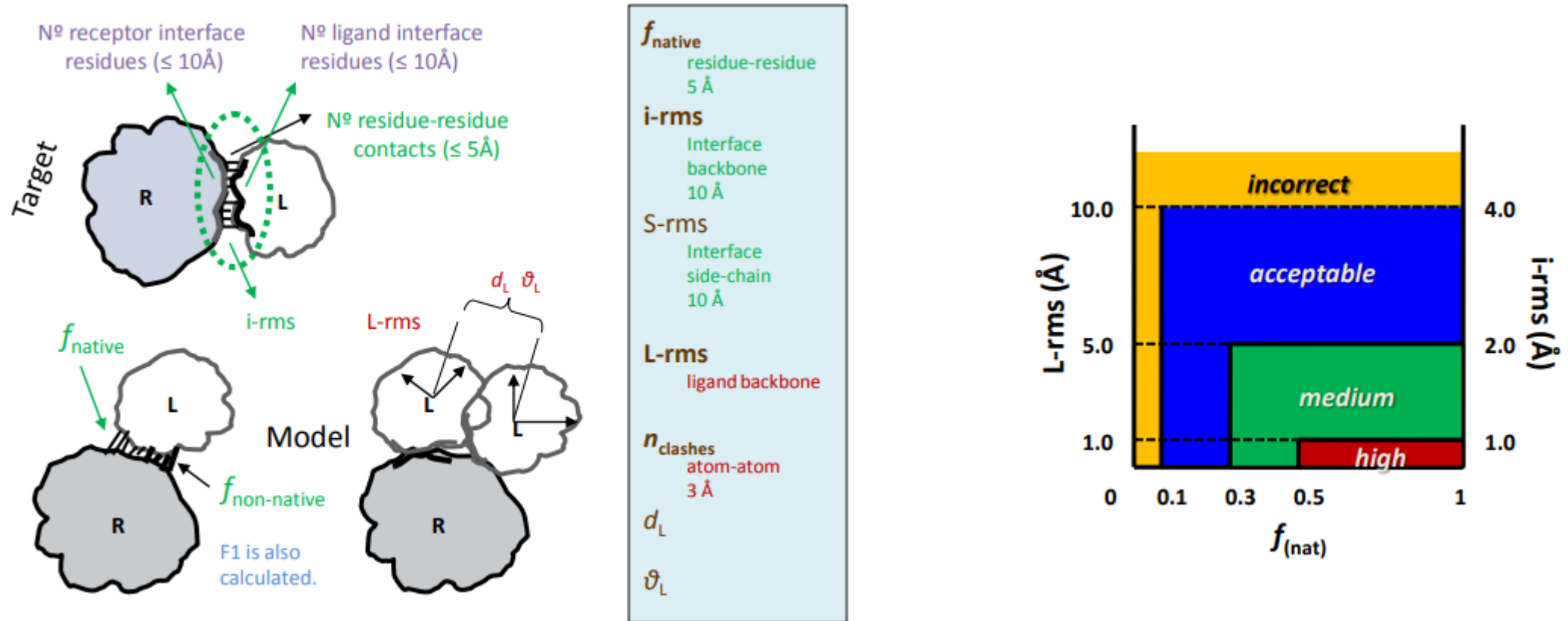


| | | |
|---------------------|-----------------|------|
| La Londe-des-Maures | France | 2002 |
| Gaeta | Italy | 2004 |
| Toronto | Canada | 2007 |
| Barcelona | Spain | 2009 |
| Utrecht | The Netherlands | 2013 |
| Tel Aviv | Israel | 2016 |
| EBI Hinxton | UK | 2019 |

6.4. Evaluación de las predicciones de *docking*

CAPRI – Critical Assessment of PRedicted Interactions

- **Normalizar** rendimiento predictivo de los modelos de *docking*.



-Focusing on individual interfaces of interaction

6.4. Evaluación de las predicciones de *docking*

CAPRI – Critical Assessment of PRedicted Interactions

- **Normalizar** rendimiento predictivo de los modelos de *docking*.
- Ejemplo de rendimiento predictivo:

| | |
|----------------------|-----------------|
| f_{native} | residue-residue |
| | 5 Å |
| i-rms | Interface |
| | backbone |
| | 10 Å |
| S-rms | Interface |
| | side-chain |
| | 10 Å |
| L-rms | ligand backbone |
| n_{clashes} | atom-atom |
| | 3 Å |
| d_L | |
| ϑ_L | |

| | | | | | |
|------|-------|--------|------|------|----|
| T194 | T1113 | no pdb | Xray | 2.63 | A2 |
|------|-------|--------|------|------|----|

Bacteria
Bacteriophage PA1C

Target

Yang

AF2

CASP 5

| | |
|--------|---------|
| Origin | CASP |
| Group | J Yang |
| Model | 3 |
| F(nat) | 0.928 |
| F(non) | 0.094 |
| L-rms | 1.266 Å |
| i-rms | 0.812 Å |
| S-rms | 1.388 Å |

| | |
|--------|---------|
| Origin | CASP |
| Group | AF2-MM |
| Model | 1 |
| F(nat) | 0.784 |
| F(non) | 0.264 |
| L-rms | 3.946 Å |
| i-rms | 1.874 Å |
| S-rms | 2.369 Å |



viu

Universidad
Internacional
de Valencia

universidadviu.com

De:
 Planeta Formación y Universidades