

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

17/10/2024

De:



Planeta Formación y Universidades

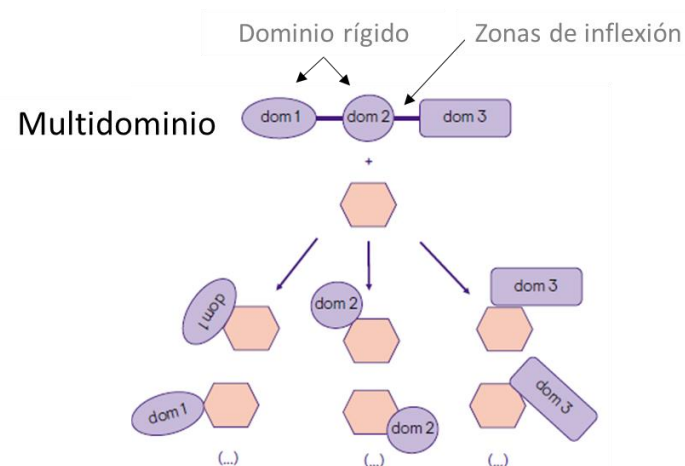
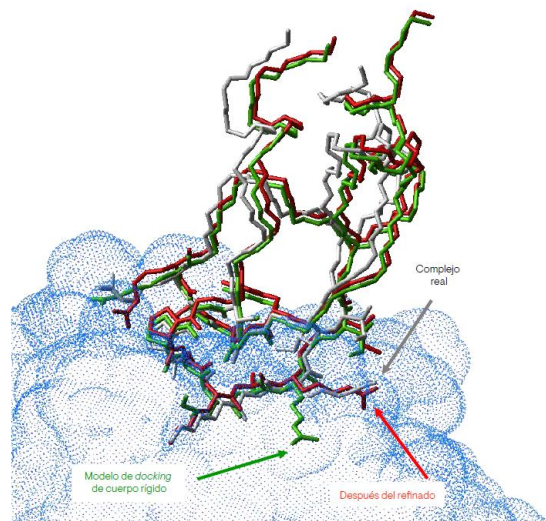
Sesión 10

Modelización de interacciones: otros aspectos (I)

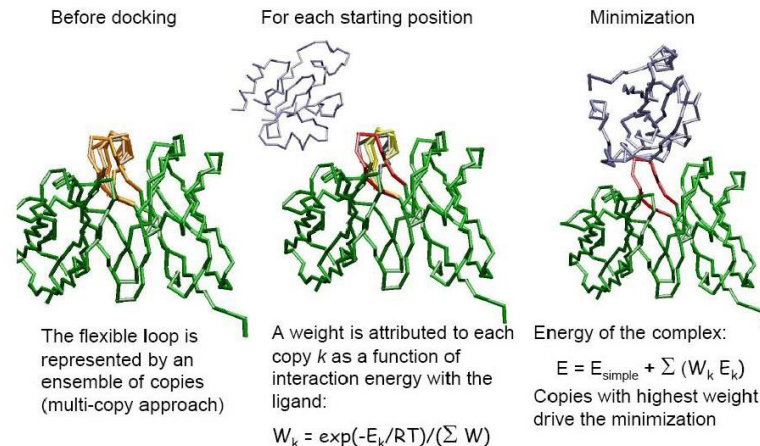


Universidad
Internacional
de Valencia

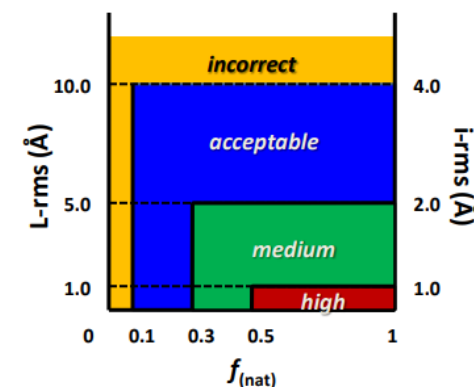
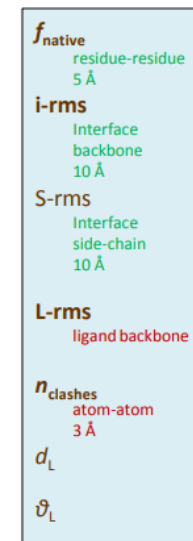
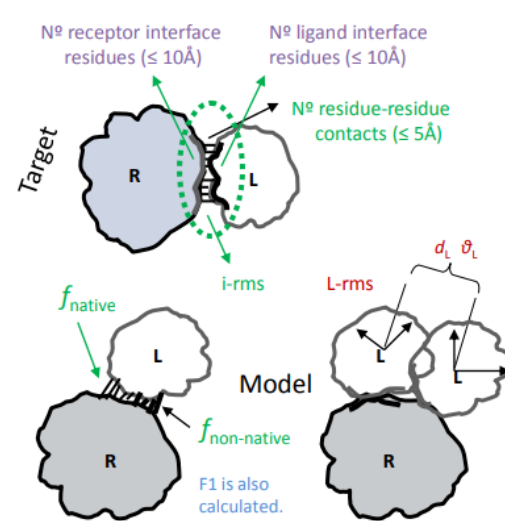
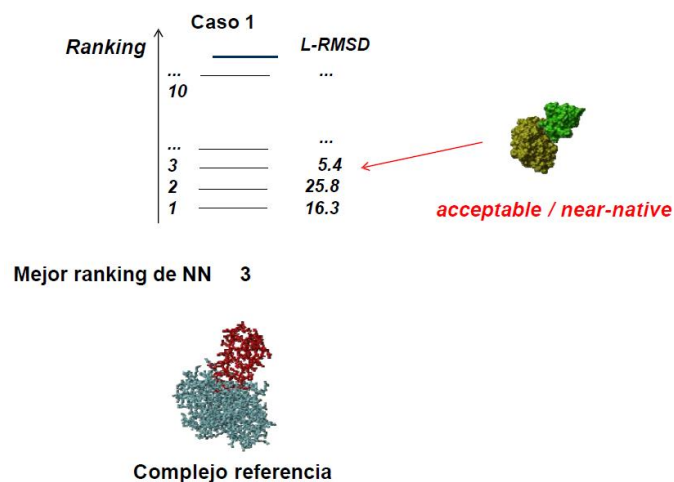
¿Qué vimos en la sesión anterior?



Loop flexibility with multicopy mean-field approach



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



Temario - Contenidos

Tema 7. Modelización de interacciones: otros aspectos

7.1. Predicción de regiones de interacción

7.2. Identificación de residuos energéticamente relevantes (*hot-spots*)

7.3. Interpretación molecular del impacto de mutaciones

7.4. Aplicaciones en biomedicina

Temario - Contenidos

Tema 7. Modelización de interacciones: otros aspectos

7.1. Predicción de regiones de interacción

7.2. Identificación de residuos energéticamente relevantes (*hot-spots*)

7.3. Interpretación molecular del impacto de mutaciones

7.4. Aplicaciones en biomedicina

7.1. Predicción de regiones de interacción

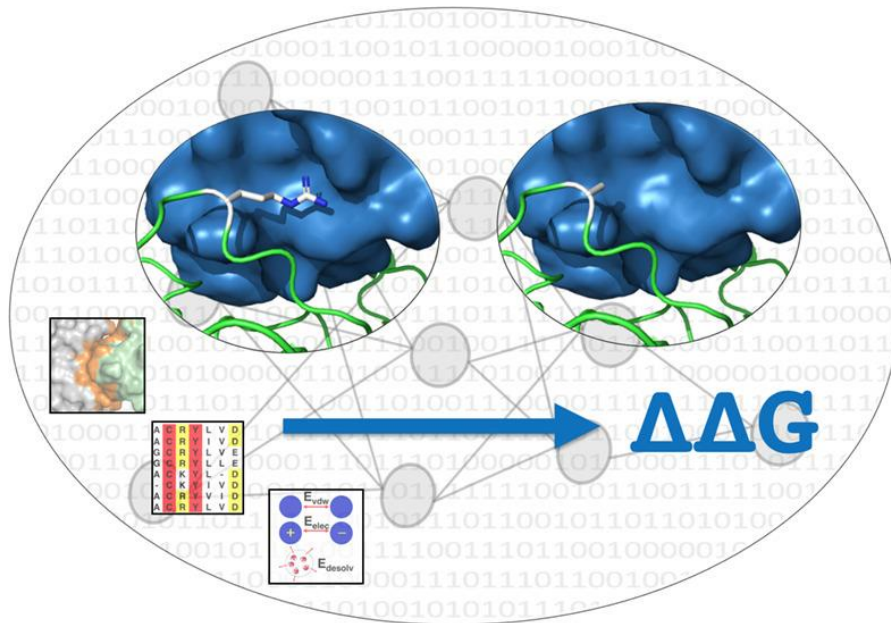
- Estudios computacionales:

Objetivo: Identificar **regiones de interacción** en complejos proteicos

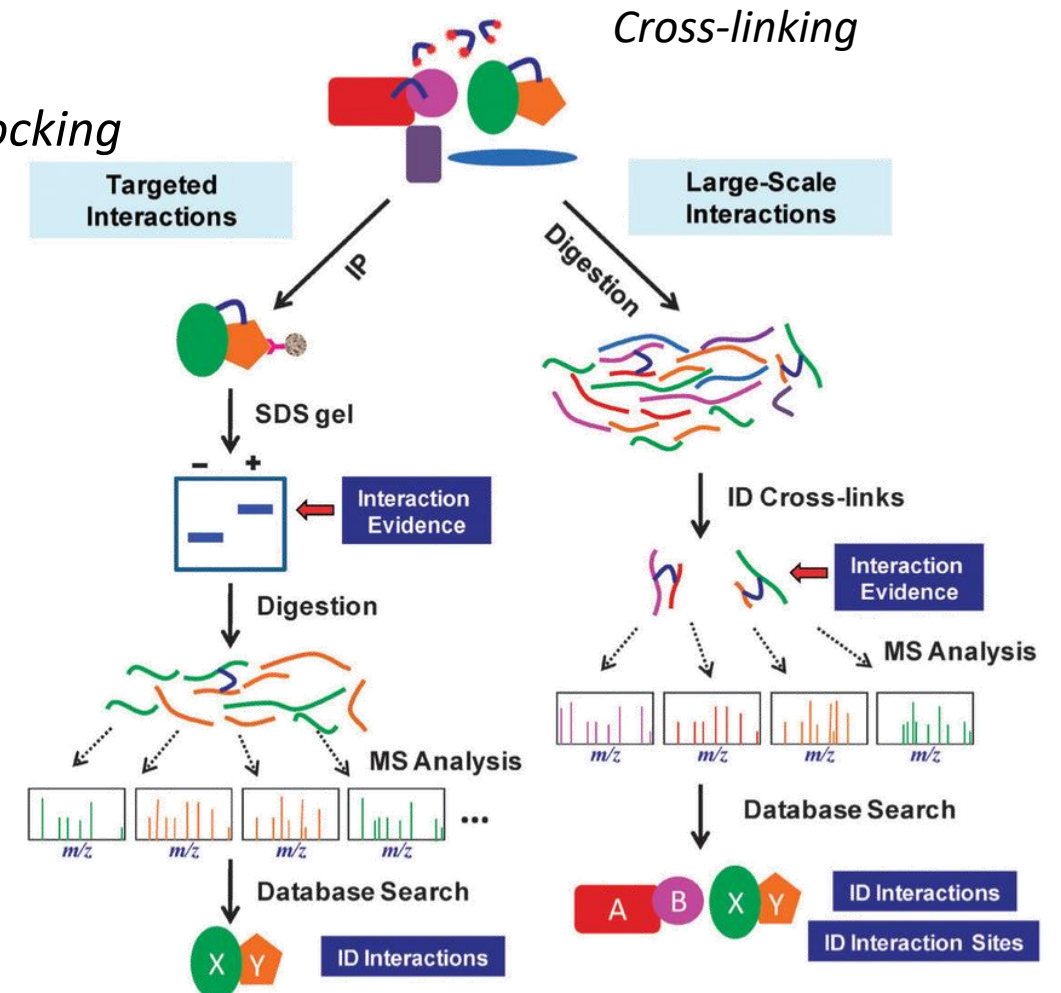
- Generar hipótesis para confirmación experimental mediante:

- Mutaciones
- *Cross-linking*

- Dirigir o restringir regiones de búsqueda durante *docking*



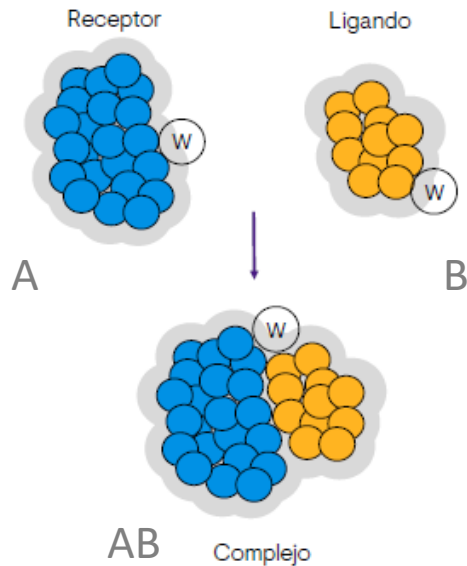
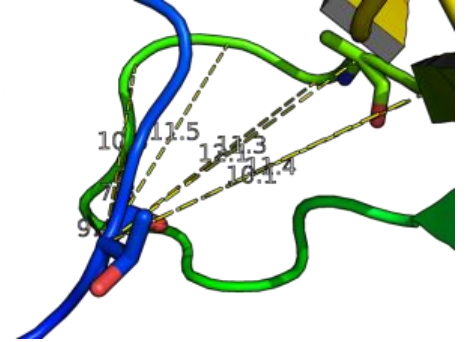
Mutagénesis



7.1. Predicción de regiones de interacción

Características de las superficies de interacción en proteínas

- **Distancia**
 - Entre residuos que quedan en proximidad entre 2 proteínas (umbral)
- **Superficie (*BSA – Buried Surface Area*)**
 - Residuos enterrados
 - Diferencia entre **ASA** (área de superficie accesible) de proteínas individuales y complejo
 - Cada átomo que contribuye en la interacción, lo hace con 10 \AA^2
- **Hidrofobicidad** de residuos – tendencia a estar enterrados, por tanto, a formar complejos



ASA: describe los contactos entre proteína y solvente haciendo rodar una esfera con el radio de una molécula de agua por la superficie de la proteína.

$$BSA = ASA_A + ASA_B - ASA_{AB}$$

7.1. Predicción de regiones de interacción

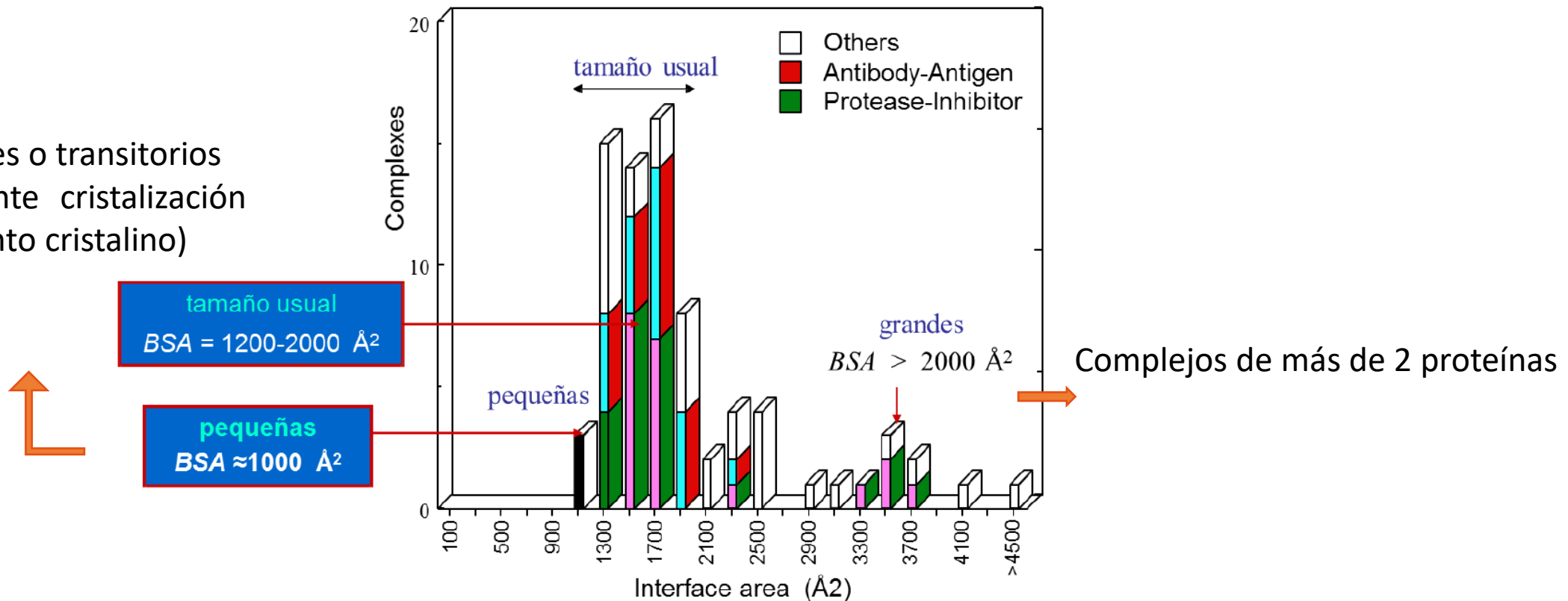
Características de las superficies de interacción en proteínas

○ Superficie (*BSA – Buried Surface Area*)

$$BSA = ASA_A + ASA_B - ASA_{AB}$$

- Residuos enterrados
- Diferencia entre **ASA** (área de superficie accesible) de proteínas individuales y complejo
- Cada átomo que contribuye en la interacción, lo hace con 10 \AA^2

- Complejos débiles o transitorios
- Artefactos durante cristalización (empaquetamiento cristalino)



7.1. Predicción de regiones de interacción

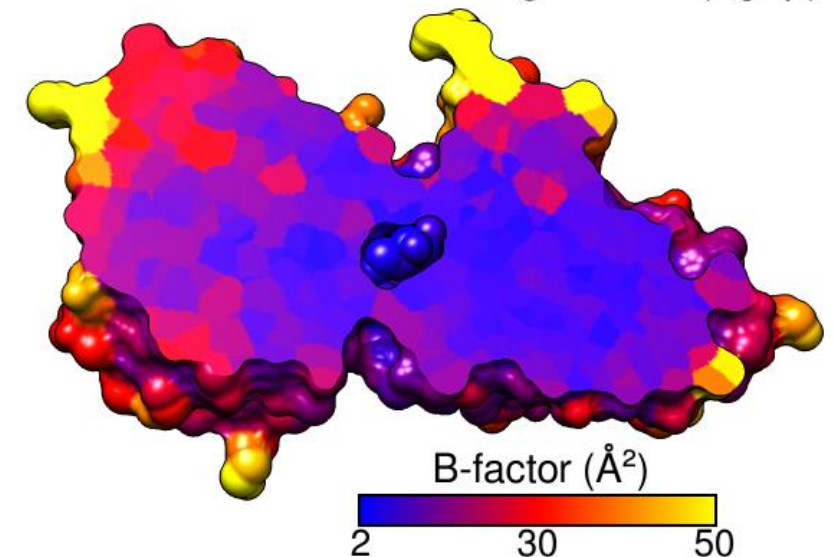
Características de las superficies de interacción en proteínas

○ Otros descriptores usados en predicción de sitios de interacción

• Derivados de estructuras 3D:

- Listado de residuos en vecindad espacial a un residuo en cuestión.
- Factor- β (factor Debye-Waller): medida cristalográfica indicativa de la movilidad vibracional relativa de un átomo.
 - \downarrow factor- β – estructura ordenada con poca movilidad
 - \uparrow factor- β – estructura desordenada con mucha movilidad
- Estructura secundaria – giros: en superficie
- Estructura secundaria – prolinas y glicinas: en elementos móviles (giros o desordenada).
- Distancia de secuencia: residuos estructuralmente contiguos no adyacentes en secuencia son más propensos a formar sitios de interacción.

Galactose/Glucose-Binding Protein (2gbp)

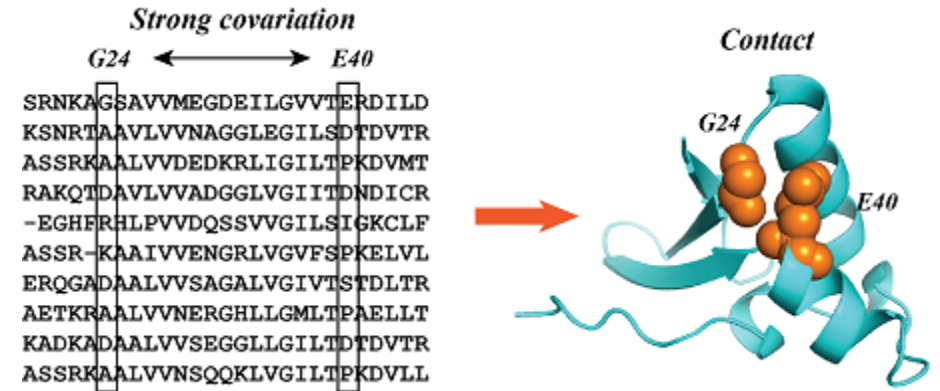


7.1. Predicción de regiones de interacción

Características de las superficies de interacción en proteínas

○ Otros descriptores usados en predicción de sitios de interacción

- Características evolutivas:
 - Perfil de secuencia extraído de alineamientos múltiples de secuencia que revela secuencias conservadas.
 - Puntuación de conservación: cuantifica el nivel de conservación de una posición concreta.
 - Puntuación de conservación de características fisicoquímicas: carga, hidrofobicidad, tamaño.
- Características fisicoquímicas:
 - Potencial electrostático
 - Energía de desolvatación
- Basados en conocimiento previo (*knowledge-based*):
 - Anotación funcional de la proteína: complejos enzima-inhibidor y antígeno-anticuerpo presentan superficies de interacción características, distintas del resto de complejos proteicos.
 - Identificación de elementos de secuencia o estructurales altamente presentes en pares interaccionantes.



7.1. Predicción de regiones de interacción

Predicción de regiones de interacción mediante análisis de superficie

- Métodos que emplean:
 - Descriptores **estadísticos**: en base a la tendencia de 2 residuos a interaccionar
 - Descriptores **energéticos y potenciales físicos**:
Método ODA (optimal docking areas):

BSA (contribución a desolvatación) según tipo de átomo:

- Apolares/hidrofóbicos contribuyen positivamente
- Polares penalizan
- No identifica interacciones electrostáticas (entre residuos cargados):
proporcionan especificidad a la interacción

7.1. Predicción de regiones de interacción

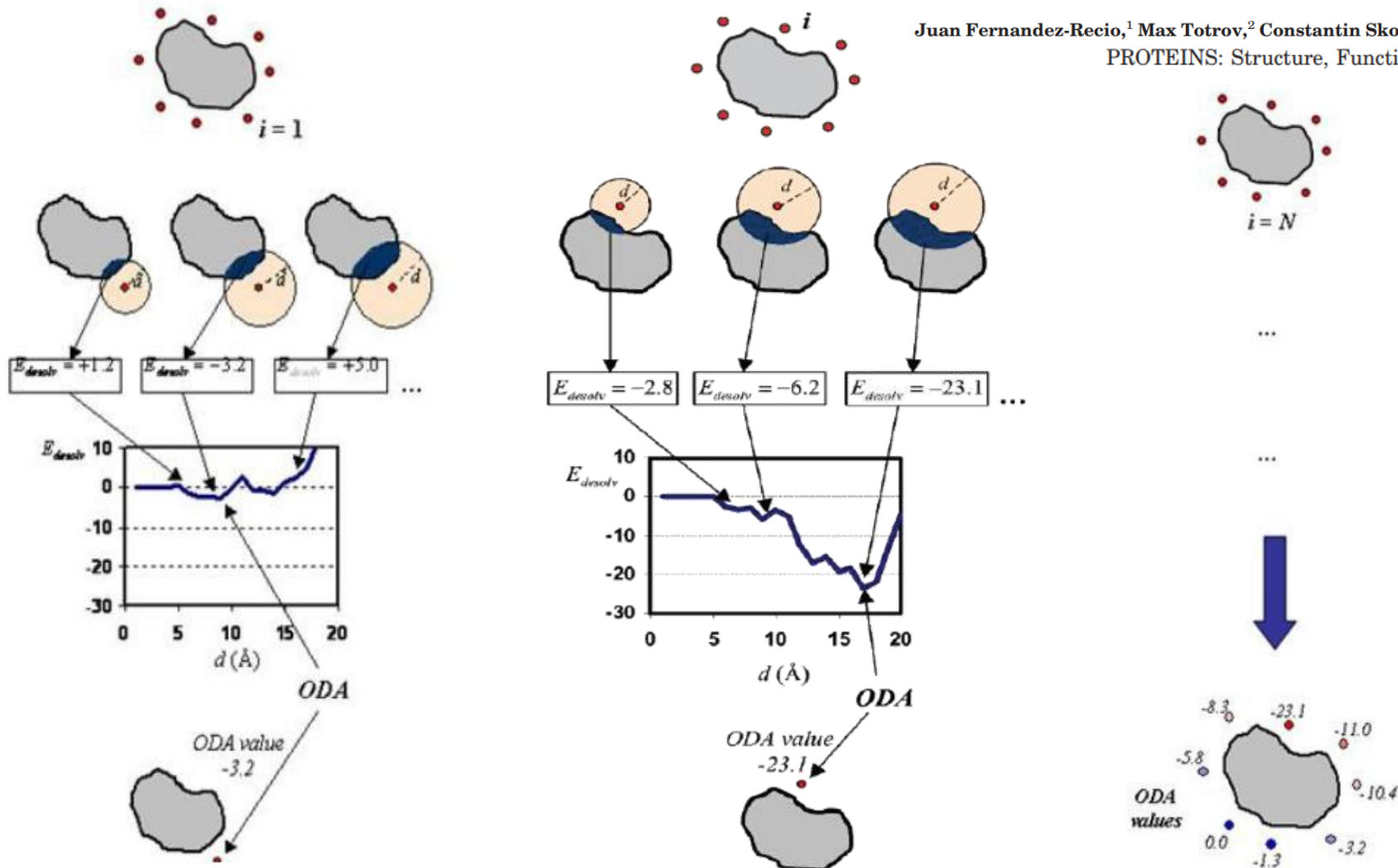
Predicción de regiones de interacción mediante análisis de superficie

Método ODA (*optimal docking areas*):

Optimal Docking Area: A New Method for Predicting Protein-Protein Interaction Sites

Juan Fernandez-Recio,¹ Max Totrov,² Constantin Skorodumov,² and Ruben Abagyan^{1*}

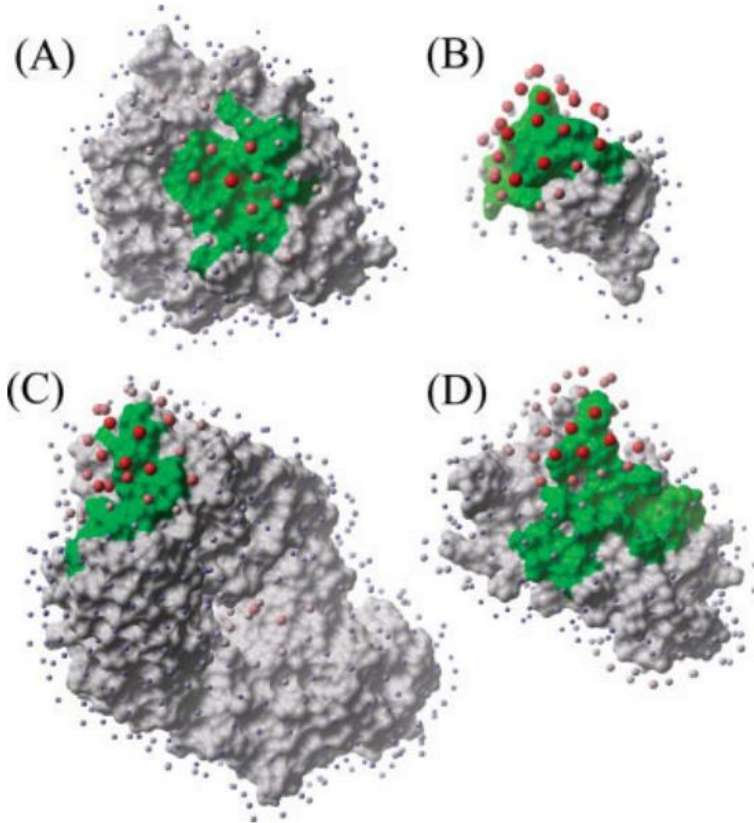
PROTEINS: Structure, Function, and Bioinformatics 58:134–143 (2005)



7.1. Predicción de regiones de interacción

Predicción de regiones de interacción mediante análisis de superficie

Método ODA (*optimal docking areas*):



- Validación con *benchmark* de 66 estructuras
- 80% de los casos ODA bien posicionadas
- pyDockODA

7.1. Predicción de regiones de interacción

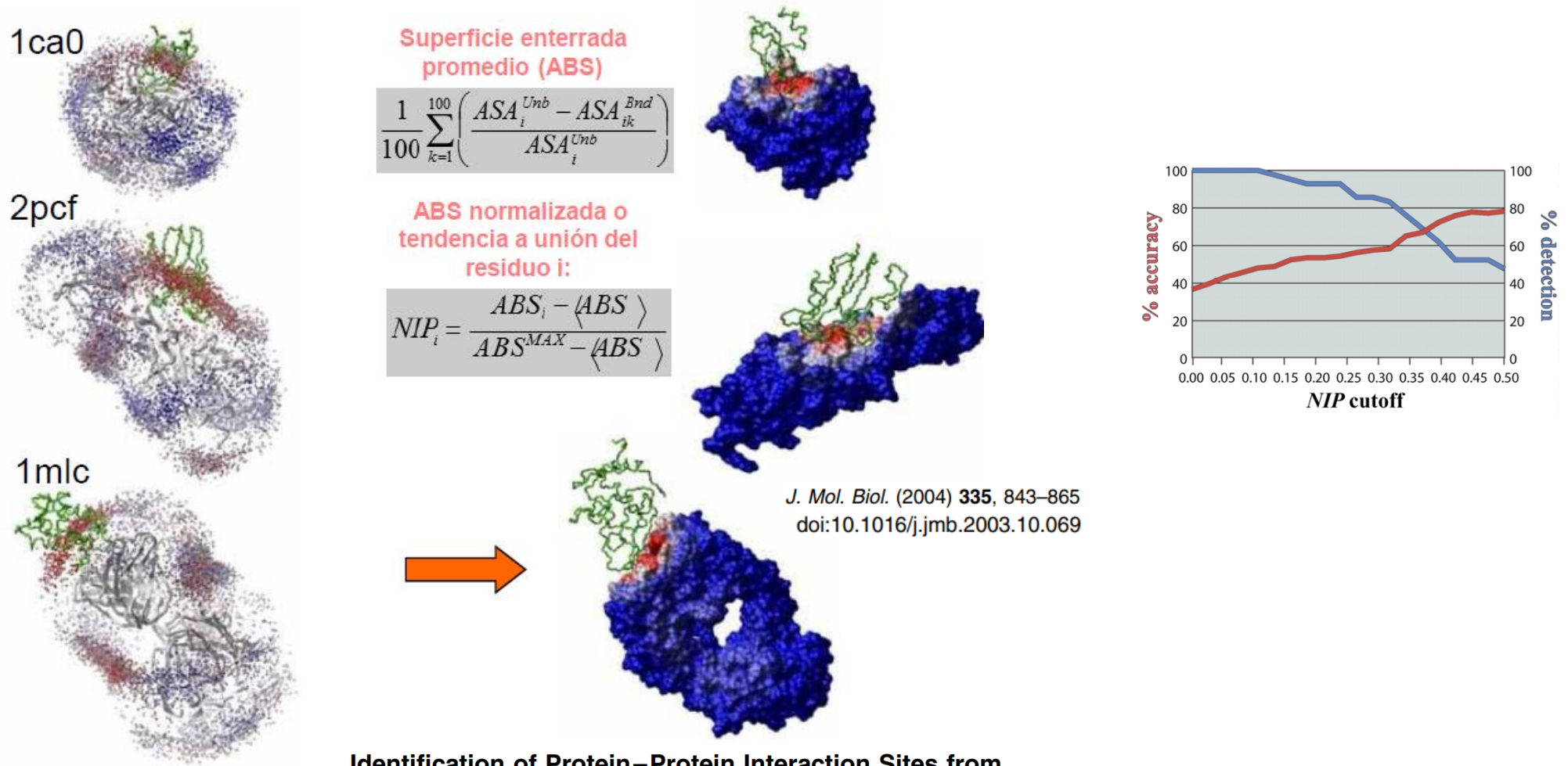
Predicción de regiones de interacción mediante *docking*

- La mayoría de métodos de predicción se aplican a una proteína y son independientes del par proteico con el que interacciona. Interacción GENÉRICA
 - Especificar: predicción de regiones de interacción **basada en resultados de *docking***:
 - **NIP (*normalized interface propensities*)**
 - Mejores resultados de docking: concentrados en torno a posición real del ligando
 - Cálculo de frecuencia de aparición de cada residuo en la superficie de interacción
 - Normalizado entre 0 (valor esperado al azar) y 1 (100% de los *dockings*).
 - $NIP > 0.2$
 - Predicción específica de par proteico estudiado.

7.1. Predicción de regiones de interacción

Predicción de regiones de interacción mediante *docking*

- NIP (*normalized interface propensities*)



Identification of Protein–Protein Interaction Sites from Docking Energy Landscapes

Juan Fernández-Recio¹, Maxim Totrov² and Ruben Abagyan^{1*}



viu

Universidad
Internacional
de Valencia

universidadviu.com

De:
 Planeta Formación y Universidades