

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

Sesión 11

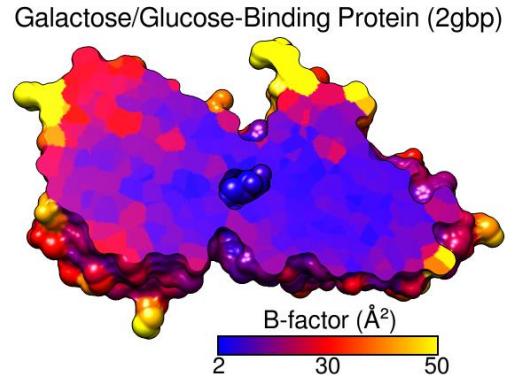
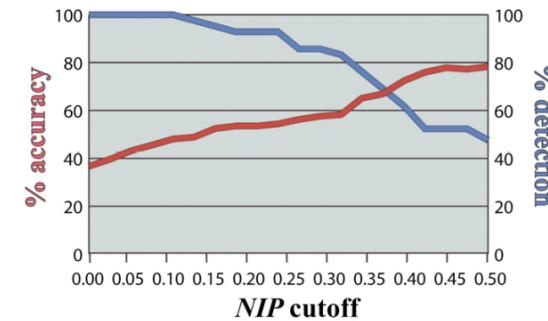
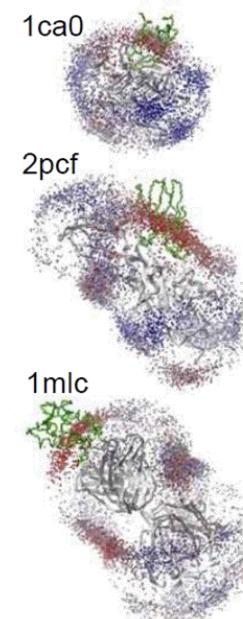
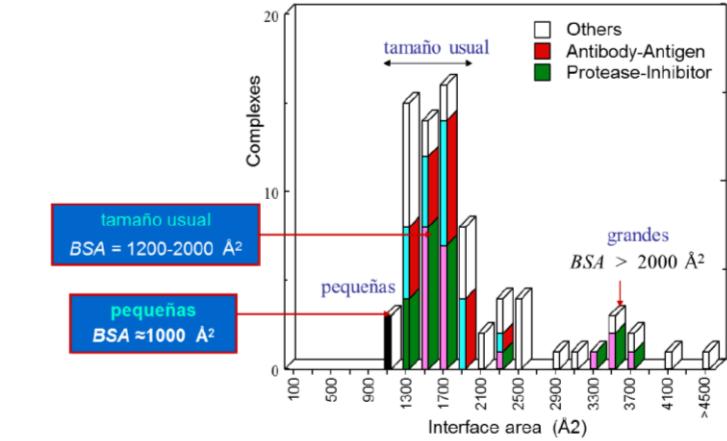
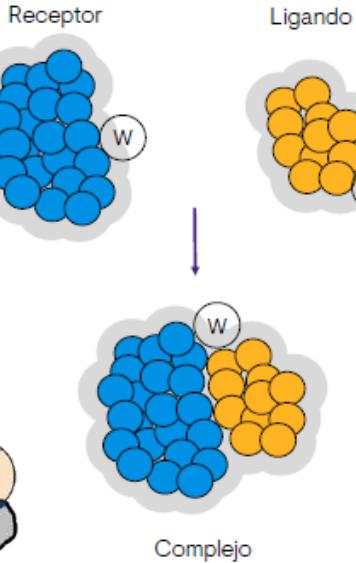
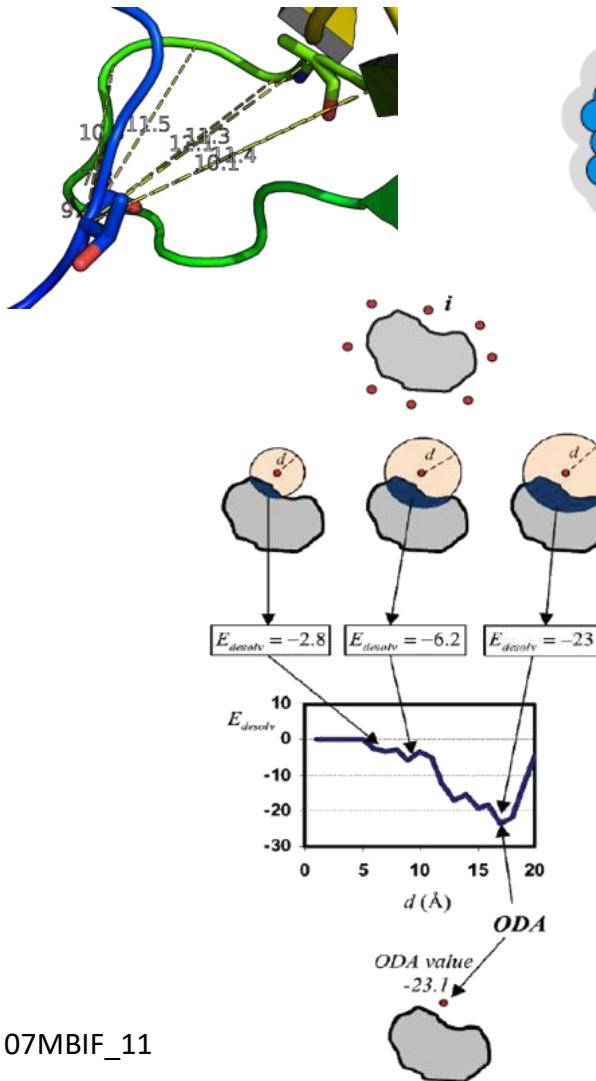
Modelización de interacciones: otros aspectos (II)

The logo consists of the lowercase letters "viu" in white, centered within a solid orange rounded rectangular shape.

viu

Universidad
Internacional
de Valencia

¿Qué vimos en la sesión anterior?



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

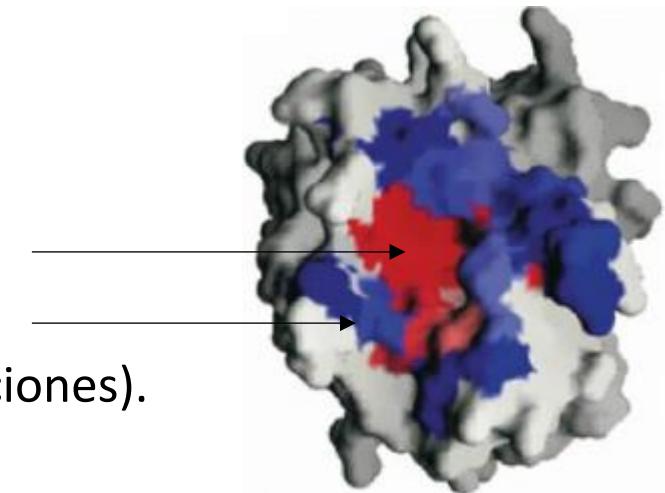
7.4. Aplicaciones en biomedicina

7.2. Identificación de residuos energéticamente relevantes

- No todos los residuos contribuyen energéticamente por igual a la interacción.
 - Mayoritarios: *hot-spots*
 - Entender mecanismo funcional y dianas para modular interacción.

Estudios de mutación masiva a alanina

- Mutación individual de los residuos
- Medida de energía de interacción
- *Hot-spot* – empeora en 1 kcal/mol (2 kcal/mol más restrictivo)
 - En *core*, en centro de región de interacción, totalmente enterrado
 - En *rim*, en periferia, parcialmente enterrado
 - Conservación de *hot-spots* en familias de proteínas (útil en predicciones).
 - Residuos totalmente conservados
 - Residuos variables (apantanallan del solvente)



Dissecting Protein-Protein Recognition Sites

Pinak Chakrabarti¹ and Joël Janin^{2*}

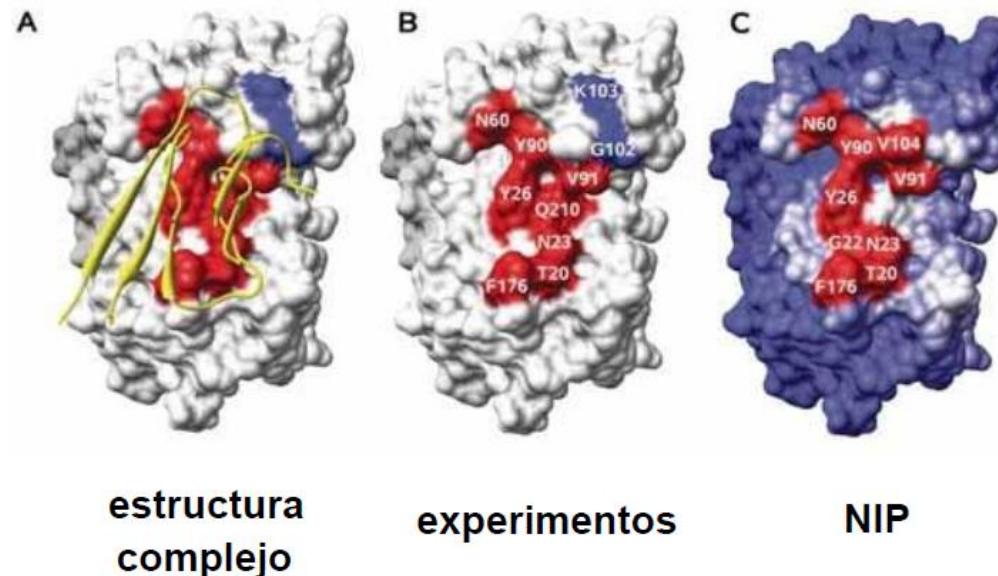
PROTEINS: Structure, Function, and Genetics 47:334–343 (2002)

7.2. Identificación de residuos energéticamente relevantes

- No todos los residuos contribuyen energéticamente por igual a la interacción.
 - Mayoritarios: *hot-spots*
 - Entender mecanismo funcional y dianas para modular interacción.

Identificación de *hot-spots* mediante docking

- En la predicción de *hot-spots* se necesita del complejo estructural (no disponible)
- **NIP**: identifica no solo la región de interacción sino también los *hot-spots*
- Ventaja: no necesita del complejo estructural, se aplica a *docking*.



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*)

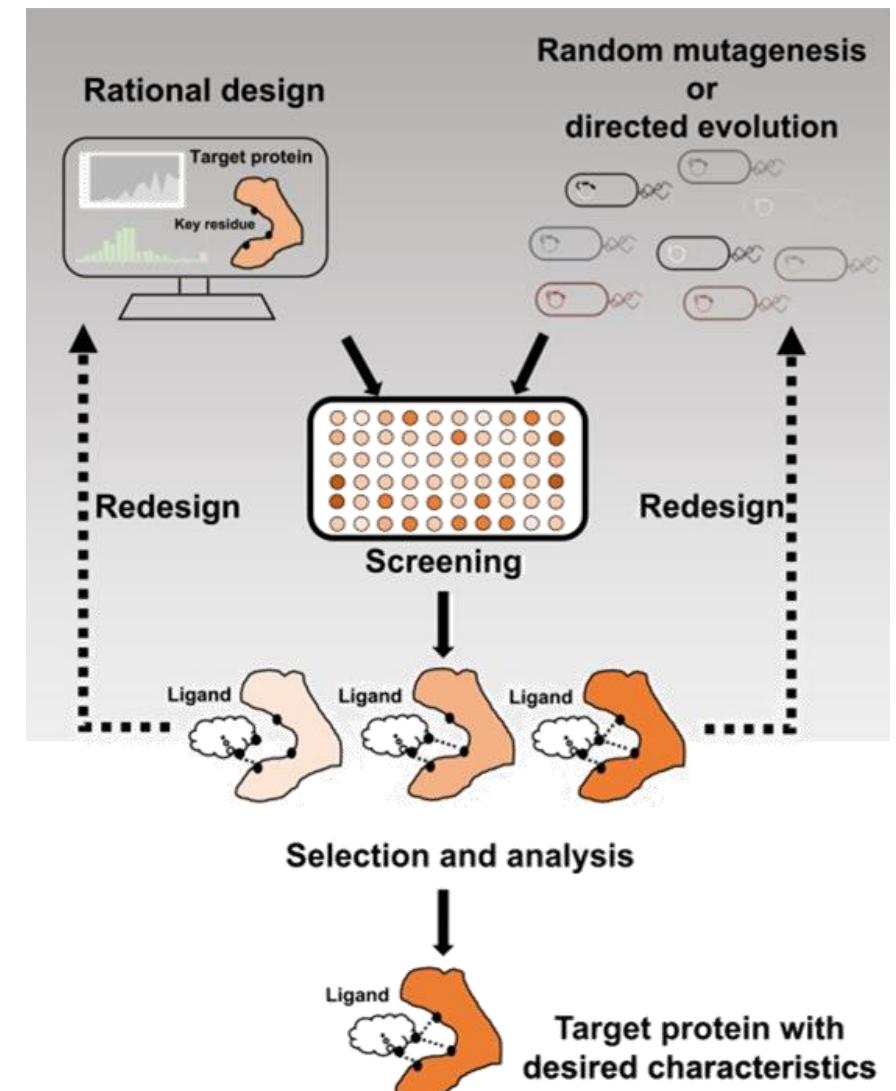
7.3. Interpretación molecular del impacto de mutaciones

7.4. Aplicaciones en biomedicina

7.3. Interpretación molecular del impacto de mutaciones

Estudio del impacto energético de las mutaciones

- Interpretación a nivel molecular de mutaciones sobre:
 - Situaciones patológicas
 - Ingeniería de interacciones entre proteínas
 - Diseño y optimización de vacunas o fármacos peptídicos
- Mutaciones con impacto en **estructura, termodinámica y cinética** de las interacciones proteicas
- Estructuralmente, mutaciones hacia residuos más voluminosos o con características contrarias produce **cambios conformacionales importantes** (pero, difíciles de predecir computacionalmente).
- Afecta a **afinidad, energía libre, entalpía y entropía, k de asociación y disociación.**



7.3. Interpretación molecular del impacto de mutaciones

Base de datos SKEMPI

- Información sobre el impacto energético de mutaciones en complejos proteicos

Structural bioinformatics

SKEMPI 2.0: An updated benchmark of changes in protein-protein binding energy, kinetics and thermodynamics upon mutation

Justina Jankauskaitė¹, Brian Jiménez-García^{2,3}, Justas Dapkūnas¹, Juan Fernández-Recio^{2,4}, and Iain H. Moal^{5,*}

Abstract

Motivation: Understanding the relationship between the sequence, structure, binding energy, binding kinetics and binding thermodynamics of protein-protein interactions is crucial to understanding cellular signaling, the assembly and regulation of molecular complexes, the mechanisms through which mutations lead to disease, and protein engineering.

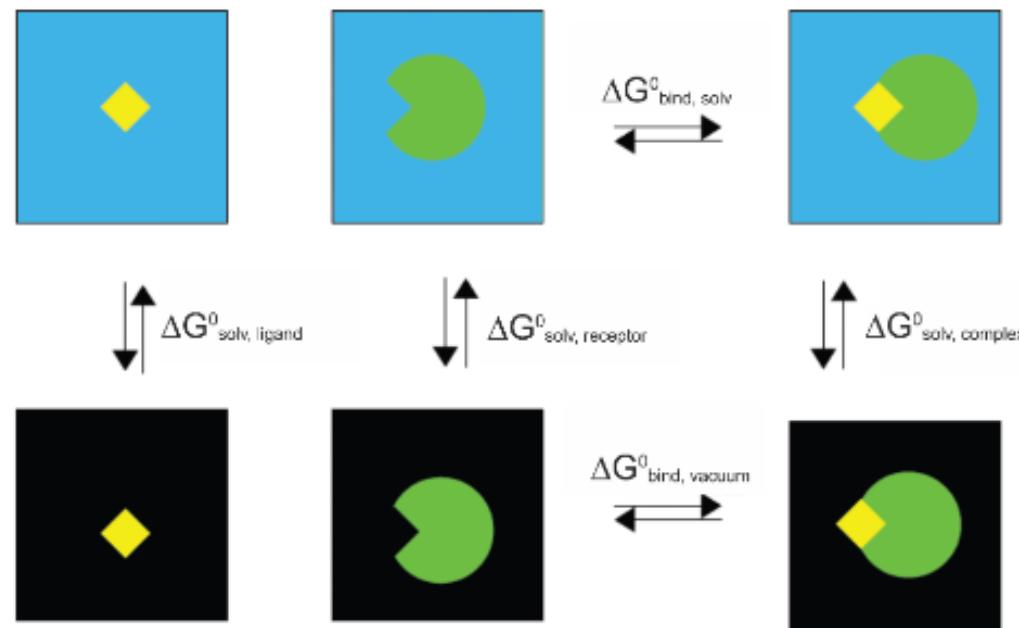
Results: We present SKEMPI 2.0, a major update to our database of binding free energy changes upon mutation for structurally resolved protein-protein interactions. This version now contains manually curated binding data for 7085 mutations, an increase of 133%, including changes in kinetics for 1844 mutations, enthalpy and entropy changes for 443 mutations, and 440 mutations which abolish detectable binding.

Protein 1	Protein 2	PDB	#muts	#kin	#therm	INT	SUR	COR	SUP	RIM	Ala	new	ineq	n.b	SPR	FL	ITC	IASP	RA	SFFL	SP	ELISA	IAFL	IARA	KinExA	BI	CSPRIA	ELFA	ESMA	OTHER
Factor VIIa	Tissue factor	1DAN_HL_UT	130	74	0	18	29.2	26.1	6.8	19.9	91.9	0	0	0	74	0	0	0	0	0	0	31	0	0	0	0	25	0	0	
HyHEL-10	HEW Lysozyme	3HFM_HL_Y	122	45	12	0	0	79.7	15.5	4.7	48.6	12	1	10	0	0	12	62	0	0	48	0	0	0	0	0	0	0	0	
H-Ras1	RalGDS-RBD	1LFD_A_B	118	25	55	6.7	24.2	30.3	3.6	35.2	58.8	93	1	0	0	0	56	0	0	25	0	0	37	0	0	0	0	0	0	0
Raf-RBD	H-Ras1	4G0N_A_B	90	2	54	6.8	10.3	24.7	13	45.2	66.4	90	2	0	0	0	54	0	0	2	0	0	34	0	0	0	0	0	0	0
		3KUD_A_B	18	0	0	15.4	19.2	38.5	0	26.9	32.7	18	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	18	0	0	0	0	0	0	0
		Total:	108	2	54	9.1	12.6	28.3	9.6	40.4	57.6	108	2	0	0	0	54	0	0	2	0	0	52	0	0	0	0	0	0	0

7.3. Interpretación molecular del impacto de mutaciones

Estudio del impacto energético de las mutaciones

- Sustituciones a alanina eliminan cadena lateral del residuo, sin impacto en conformación
 - **PyDockEneRes**
- Sustituciones por otros residuos (no Ala) inducen cambios conformacionales.
 - Necesidad de modelo para estimar impacto energético
 - **MM-PBSA**: basado en DM

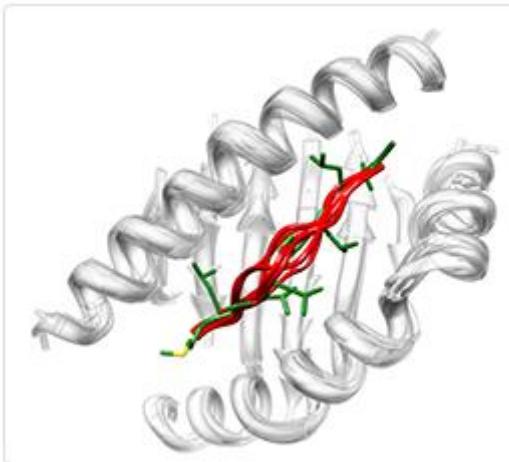


$$\Delta G_{bind, solv}^0 = \Delta G_{bind, vacuum}^0 + \Delta G_{solv, complex}^0 - (\Delta G_{solv, ligand}^0 + \Delta G_{solv, receptor}^0)$$

7.3. Interpretación molecular del impacto de mutaciones

Estudio del impacto energético de las mutaciones

- Sustituciones a alanina eliminan cadena lateral del residuo, sin impacto en conformación
 - **PyDockEneRes**
- Sustituciones por otros residuos (no Ala) inducen cambios conformacionales.
 - Necesidad de modelo para estimar impacto energético
 - **FoldX**: términos energéticos a escala atómica optimizados empíricamente

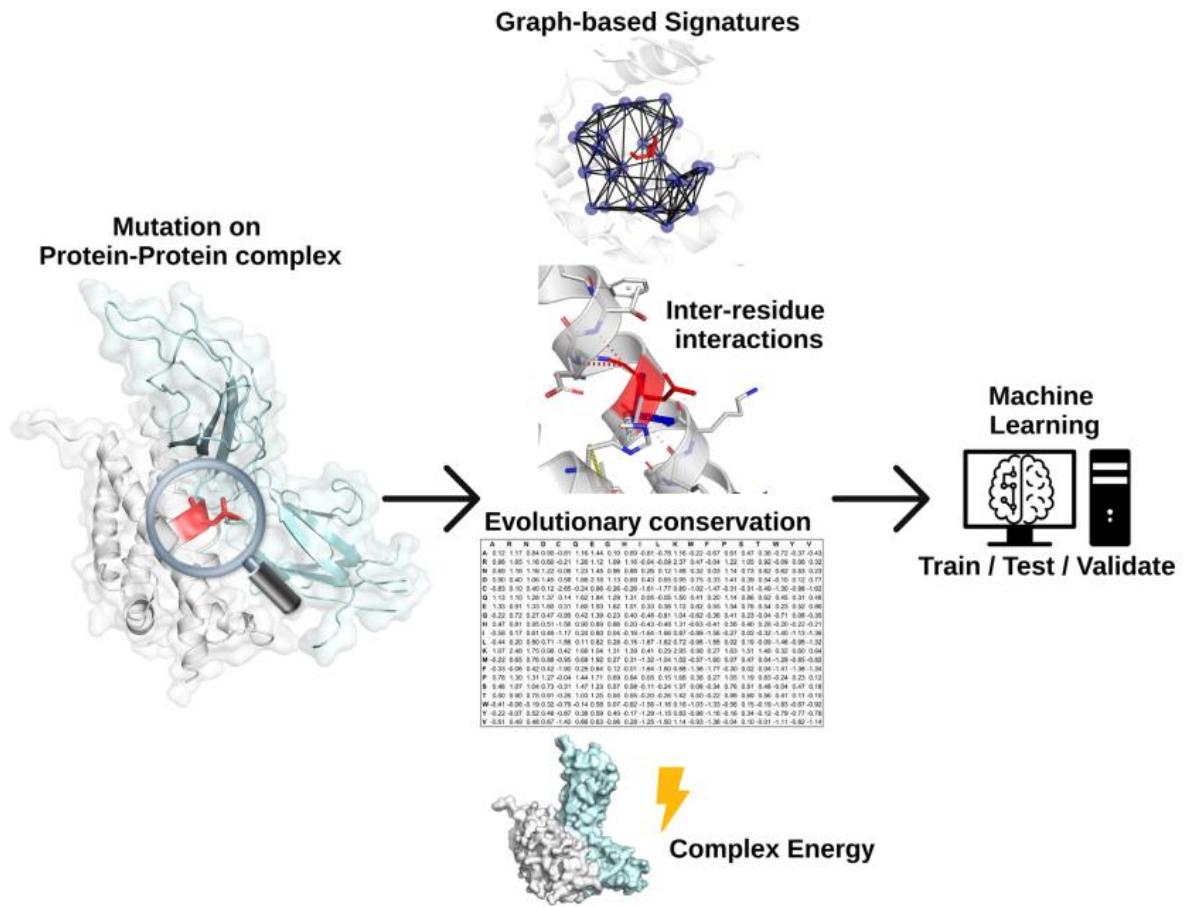


FoldX provides a fast and quantitative estimation of the importance of the interactions contributing to the stability of proteins and protein complexes. The predictive power of FoldX has been tested on a very large set of point mutants (1088 mutants) spanning most of the structural environments found in proteins. FoldX uses a full atomic description of the structure of the proteins. The different energy terms taken into account in FoldX have been weighted using empirical data obtained from protein engineering experiments. The present energy function uses a minimum of computational resources and can therefore easily be used in protein design algorithms, and in the field of protein structure and folding pathways prediction where one requires a fast and accurate energy function.

7.3. Interpretación molecular del impacto de mutaciones

Estudio del impacto energético de las mutaciones

- Sustituciones a alanina eliminan cadena lateral del residuo, sin impacto en conformación
 - **PyDockEneRes**
- Sustituciones por otros residuos (no Ala) inducen cambios conformacionales.
 - Necesidad de modelo para estimar impacto energético
 - **mCSM**: distancia entre átomos mediante grafos, descriptores de entorno optimizados por aprendizaje automático



mCSM-PPI2: predicting the effects of mutations on protein–protein interactions

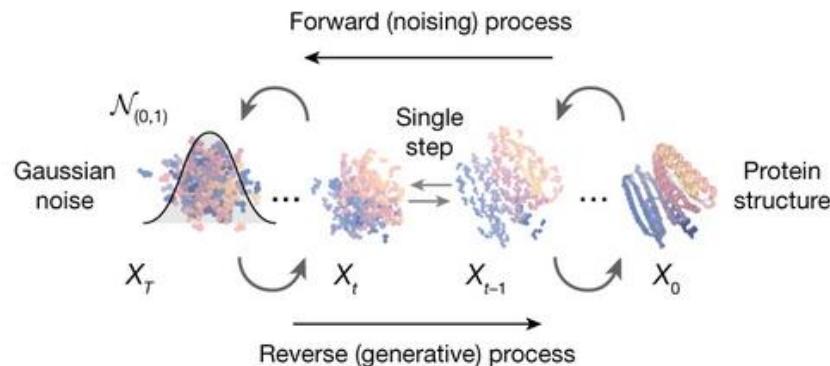
Carlos H.M. Rodrigues^{1,2,3}, Yoochan Myung^{1,2,3}, Douglas E.V. Pires^{④1,2,3,*} and David B. Ascher^{④1,2,3,4,*}

*W338–W344 Nucleic Acids Research, 2019, Vol. 47, Web Server issue
doi: 10.1093/nar/gkz383*

7.4. Plegamiento inverso

RFdiffusion

Diffusion model



RosettaFold

Input sequence

MADHTI ?DTREE



Homologous templates

Initial/recycled coordinates

RFdiffusion

Masked input sequence

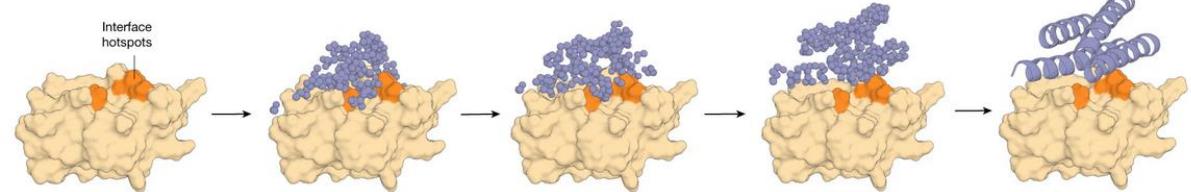
\hat{X}_0^{t+1}
(self-conditioning)

X_t
Diffused coordinates

RF

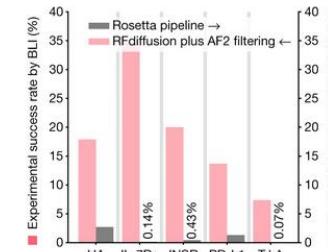


a

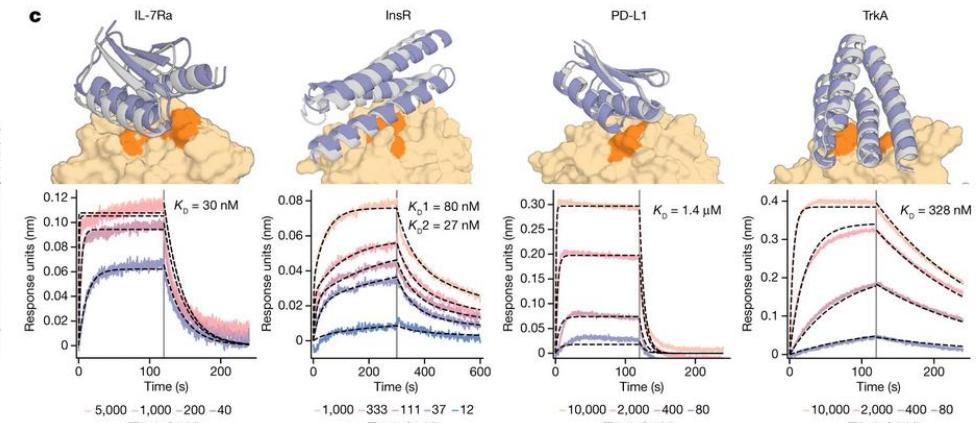


b

RFdiffusion plus AF2 filtering has orders-of-magnitude higher experimental success rates than previous methods



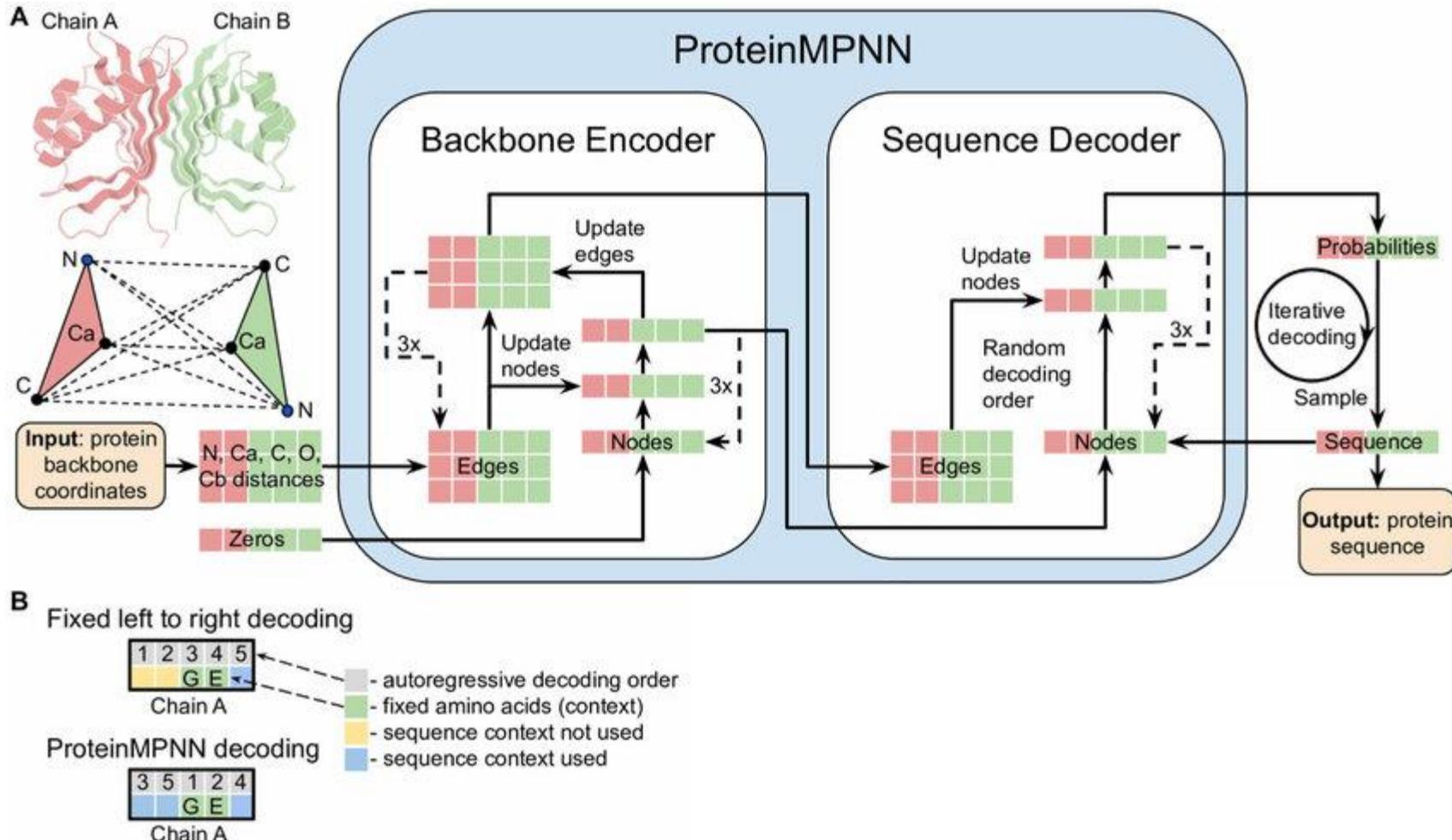
c



doi: 10.1038/s41586-023-06415-8

7.4. Plegamiento inverso

ProteinMPNN





viu

**Universidad
Internacional
de Valencia**

universidadviu.com

De:
 Planeta Formación y Universidades