

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 9

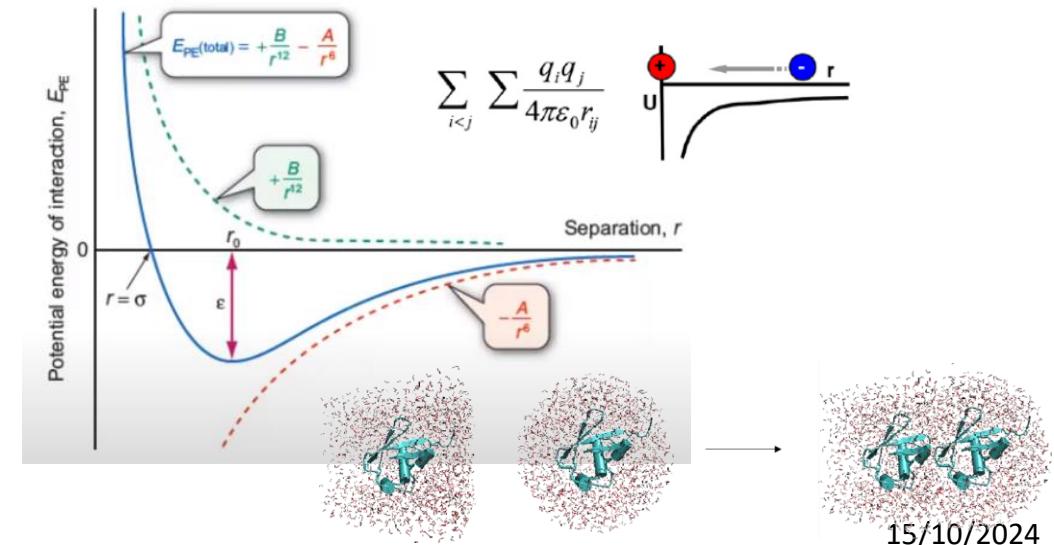
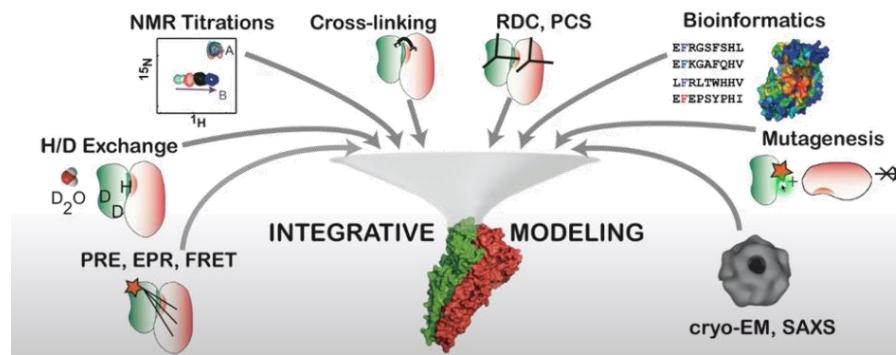
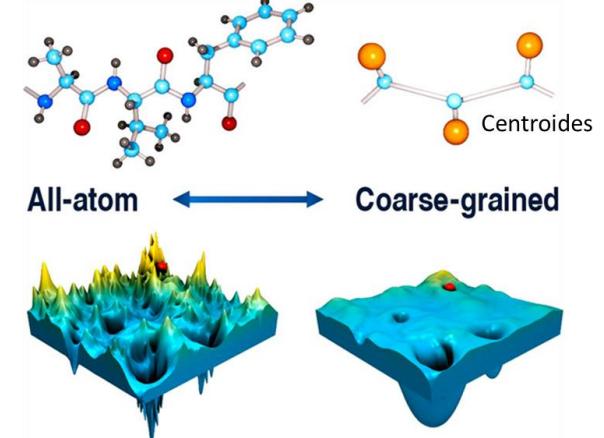
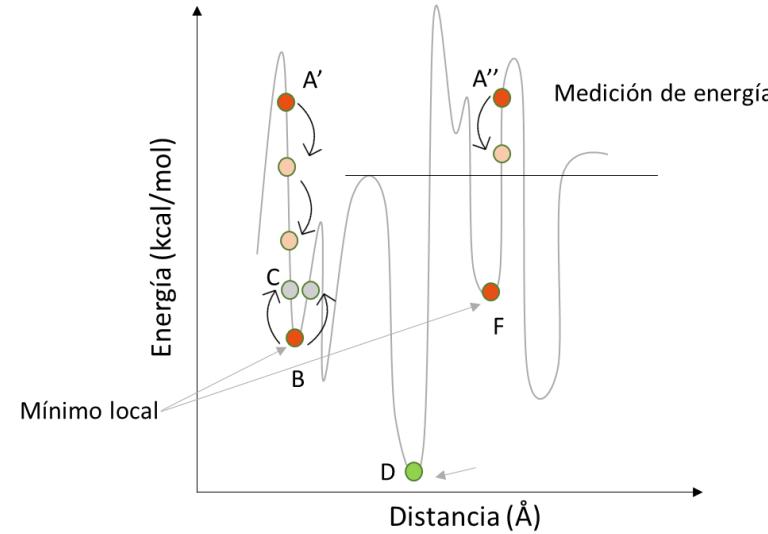
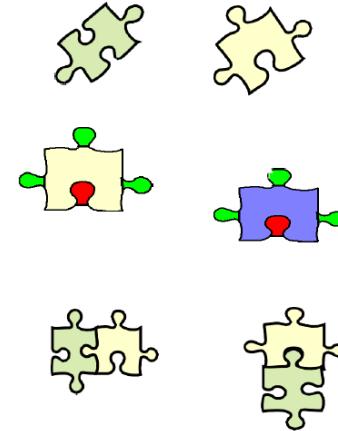
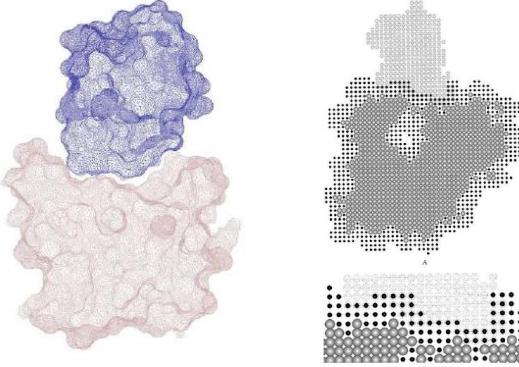
Docking entre proteínas (II): Flexibilidad y validación

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?



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

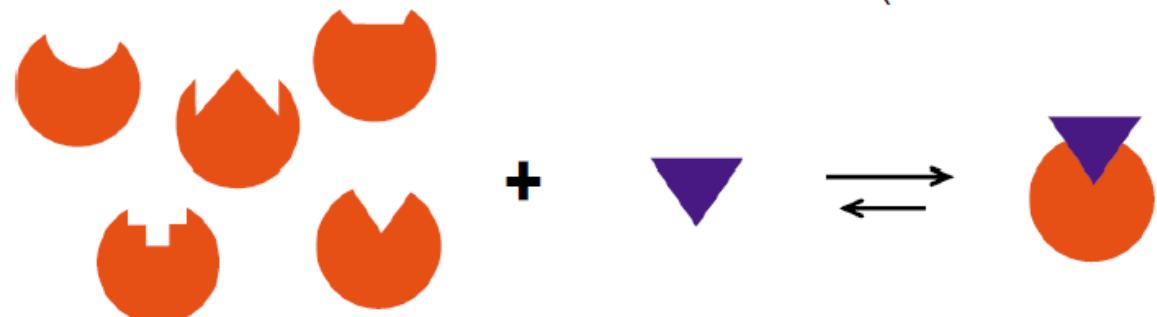
1894: LLAVE Y CERRADURA (E. FISCHER)



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*

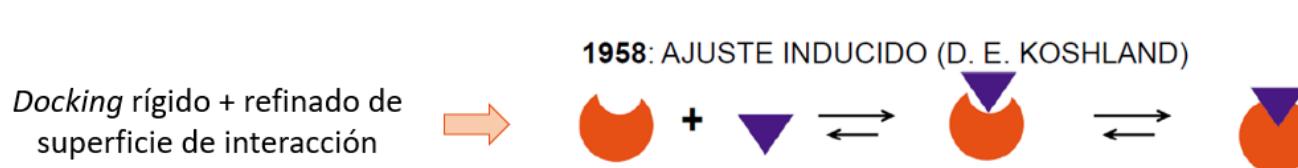
- Refinado de modelos de *docking*
- *Docking* flexible
- Ensamblados conformacionales + *docking*

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.

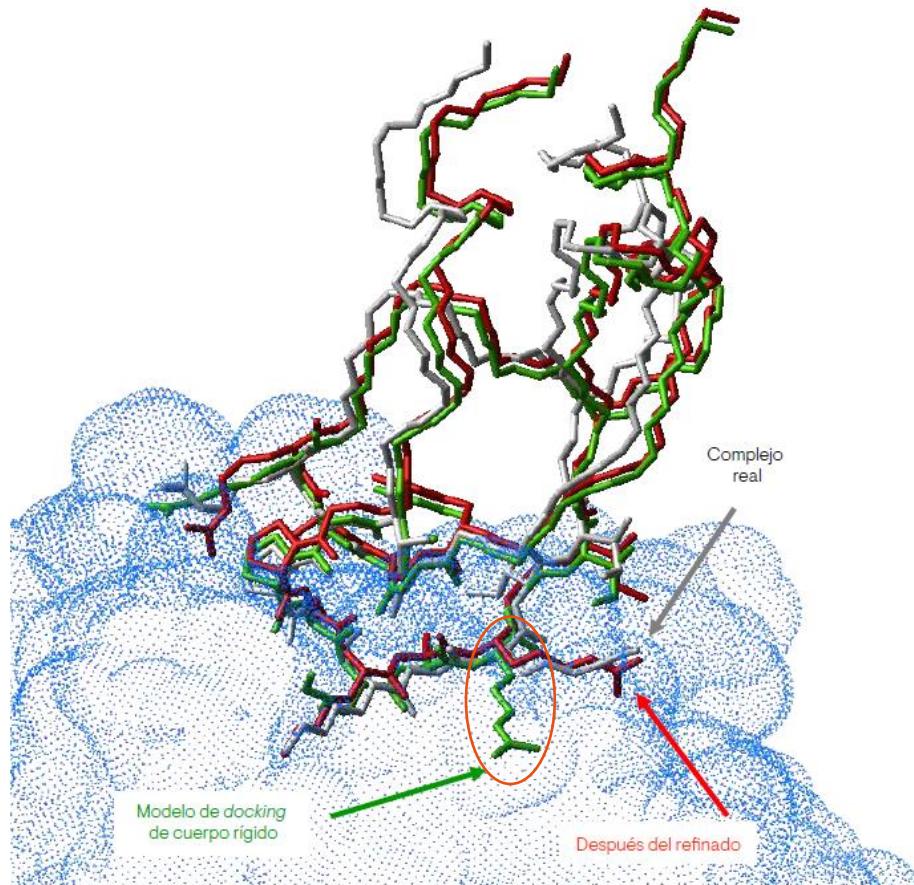


6.3. Flexibilidad conformacional en docking

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

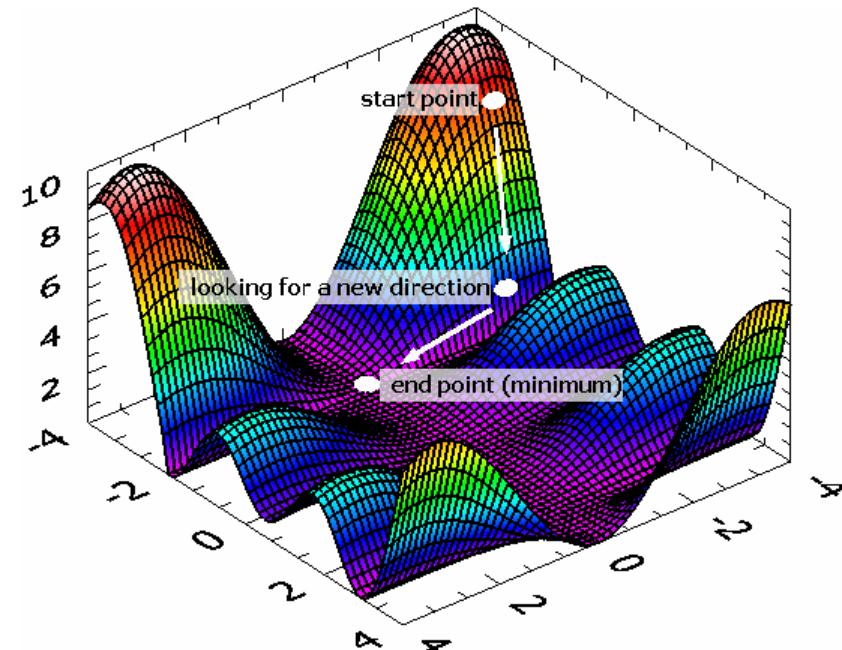
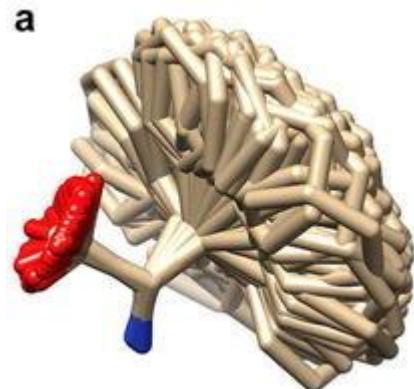


6.3. Flexibilidad conformacional en docking

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

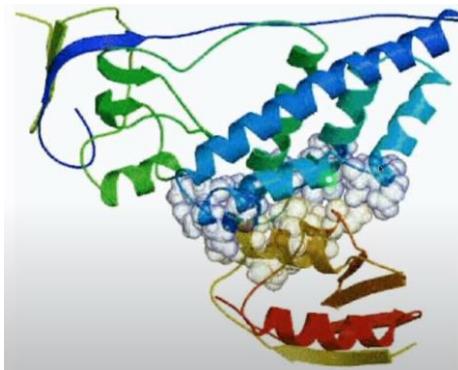
Modelado integrativo

+

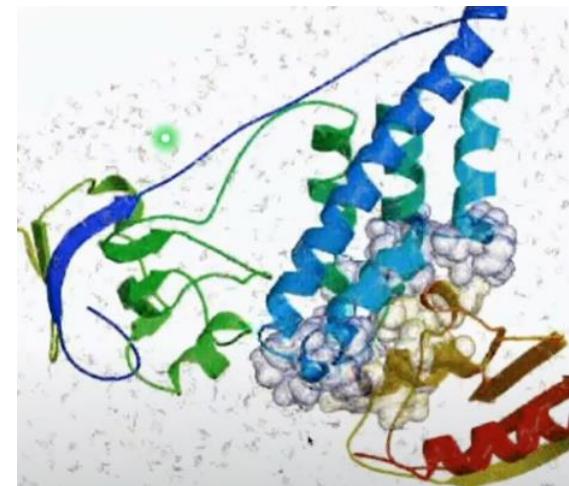
Docking rígido



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



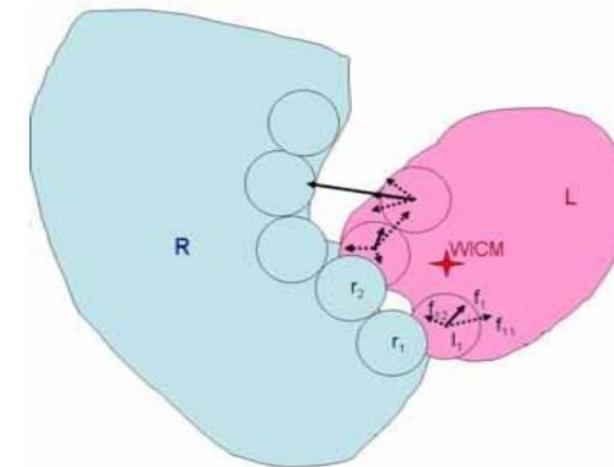
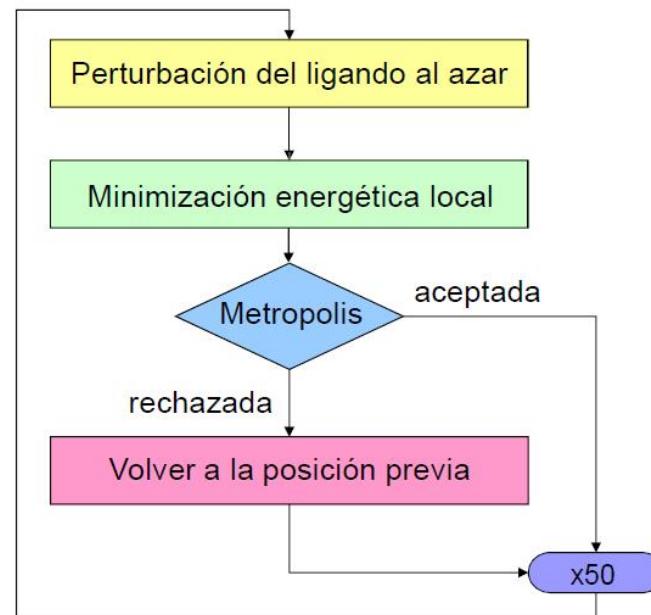
Dinámica molecular con solvente explícito



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*

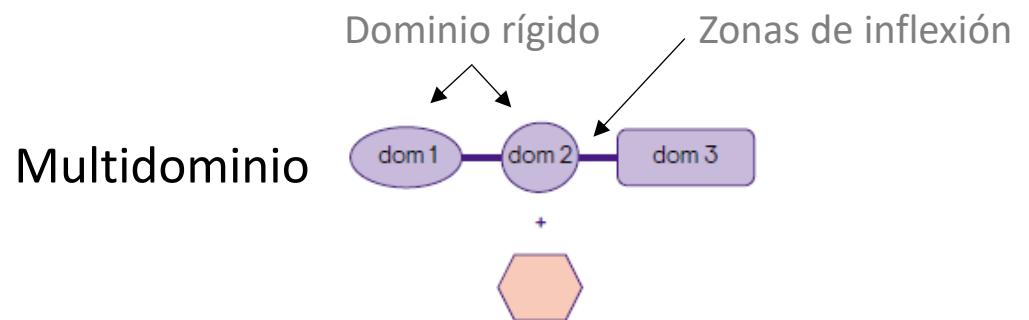
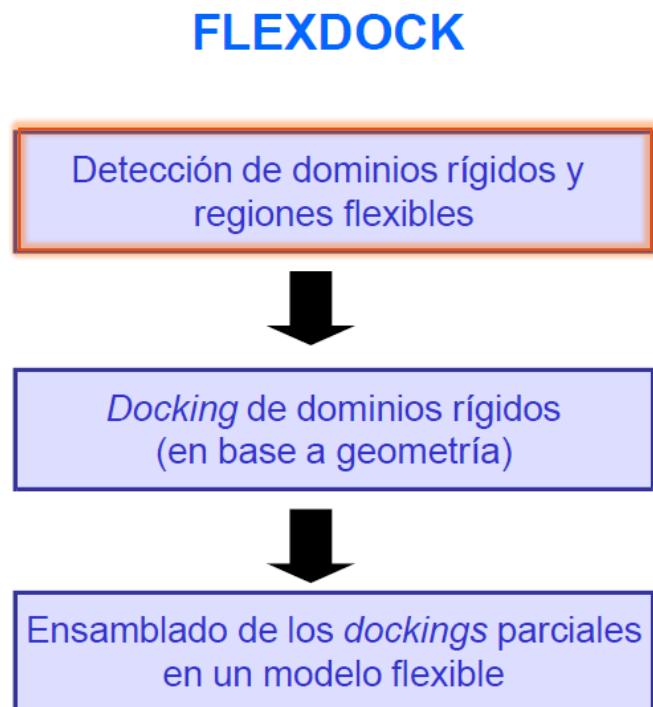
- 6.1. Búsqueda de orientaciones entre proteínas
- 6.2. Puntuación de modelos de *docking*
- 6.3. Flexibilidad conformacional en *docking***
- 6.4. Evaluación de las predicciones de *docking*

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

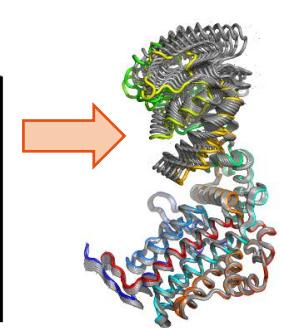
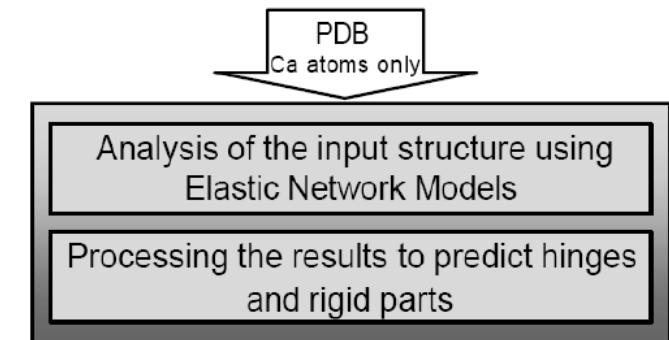
6.3. Flexibilidad conformacional en *docking*

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**



 **HingeProt** bioinfo3d.cs.tau.ac.il/HingeProt

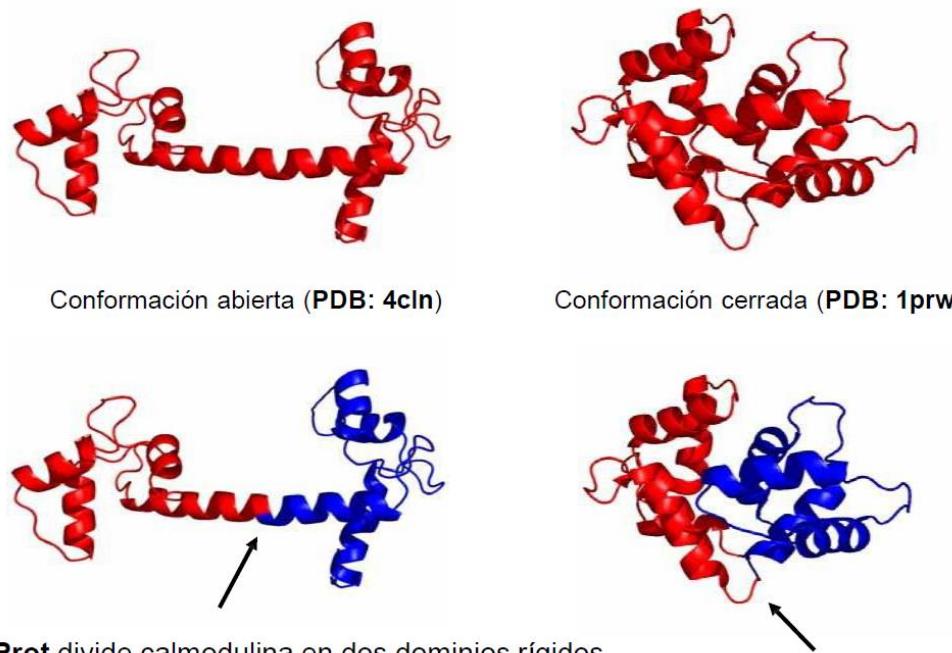


6.3. Flexibilidad conformacional en *docking*

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**

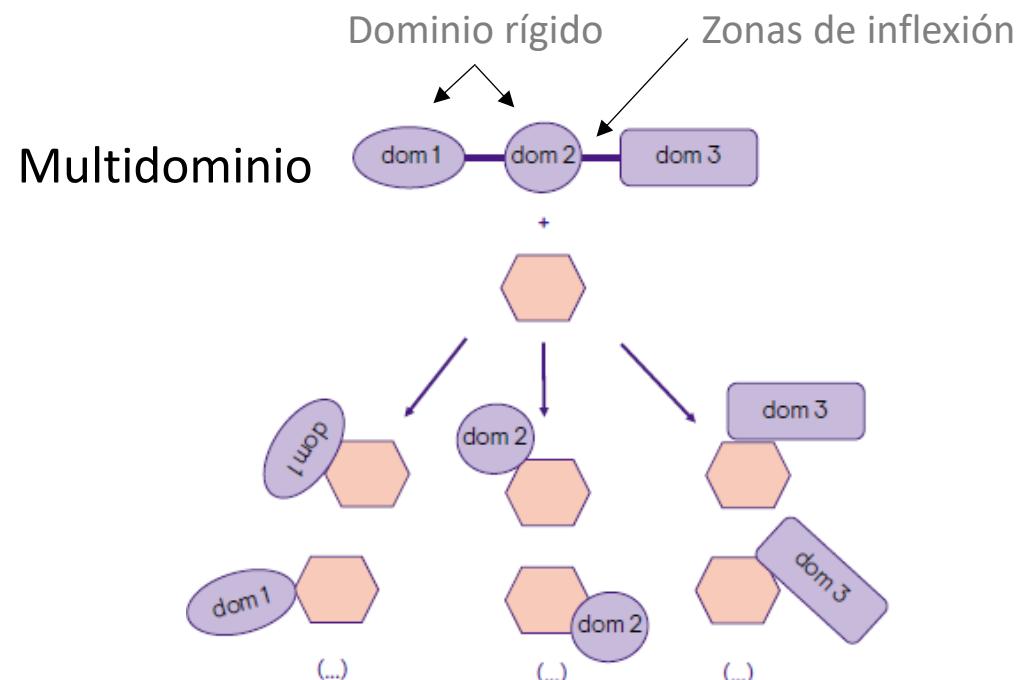
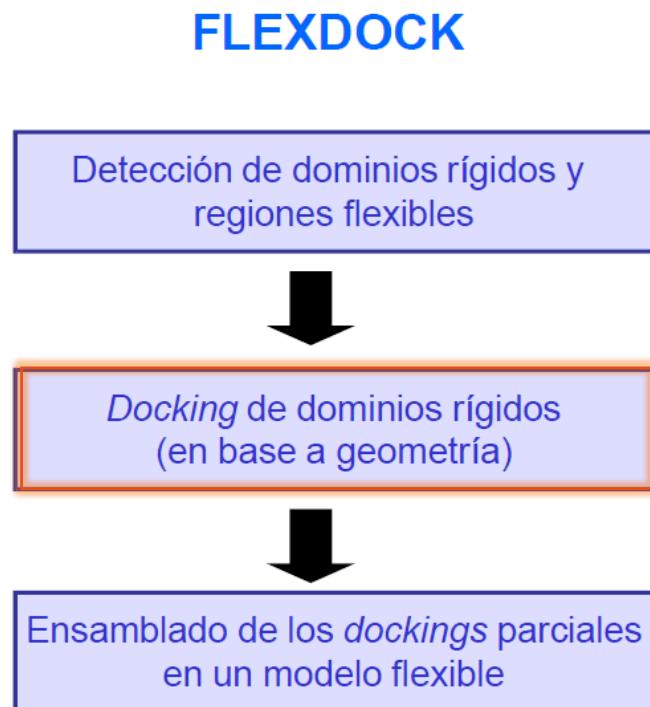
Ejemplo de proteína flexible: **calmodulina**



6.3. Flexibilidad conformacional en *docking*

Docking flexible

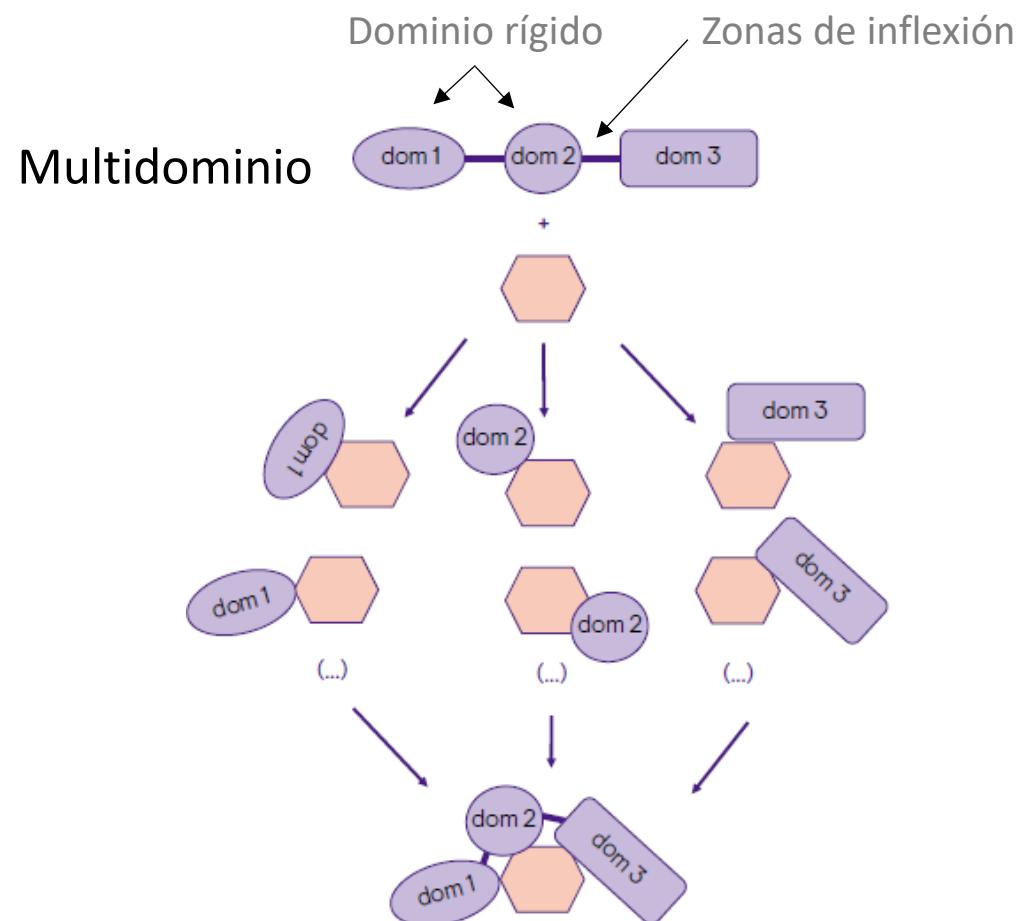
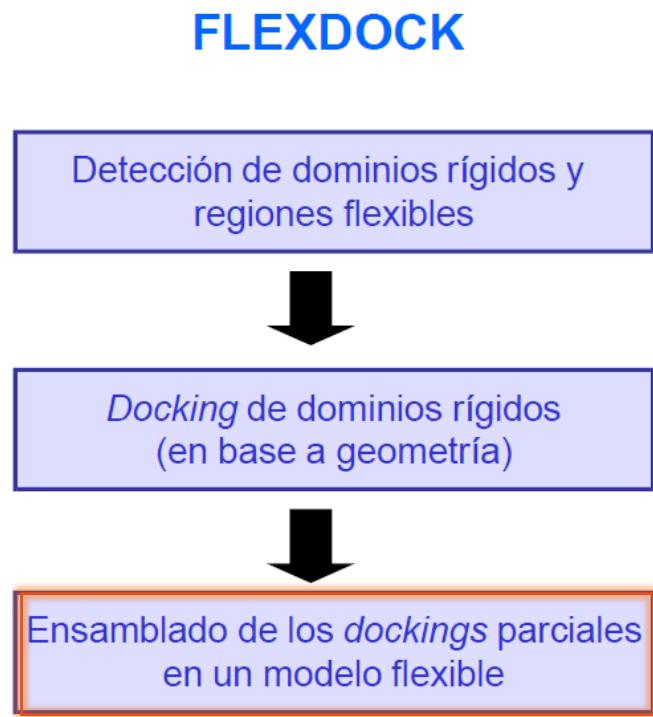
- Ajuste inducido con gran cambio conformacional que el método de *docking* rígido es incapaz de encontrar.
 - El método debe contemplar flexibilidad conformacional
 - Gran coste computacional, impráctico.
 - Existencia de estrategias: **FLEXDOCK**



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**



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*

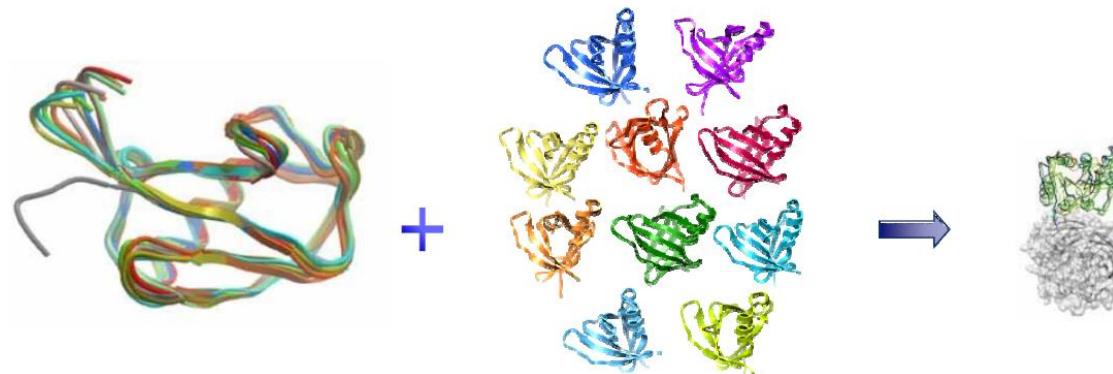
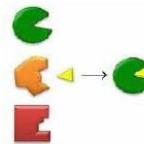
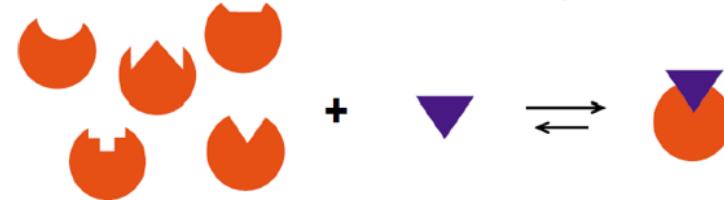
- Refinado de modelos de *docking*
- *Docking flexible*
- **Ensamblados conformacionales + docking**

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

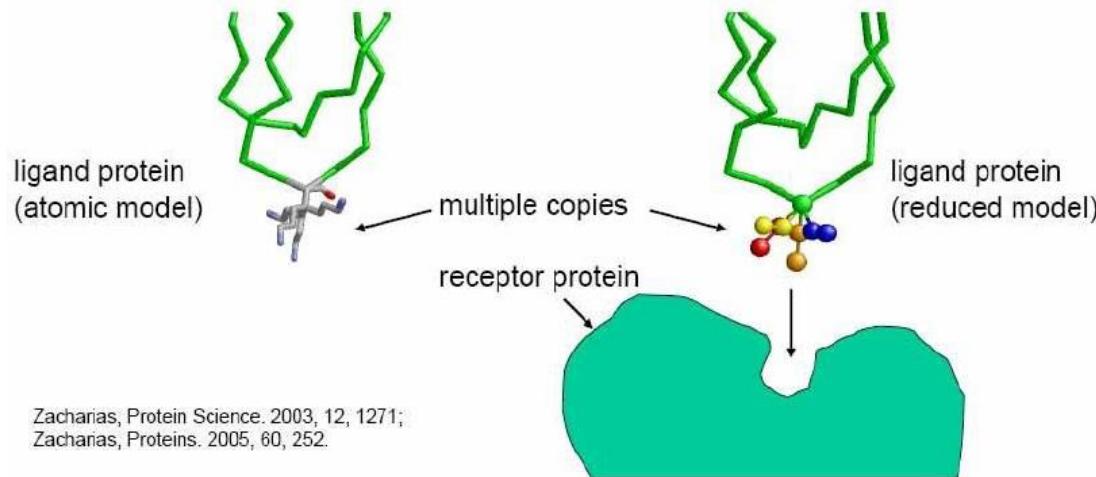
Ensamblados conformacionales precalculados

○ 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

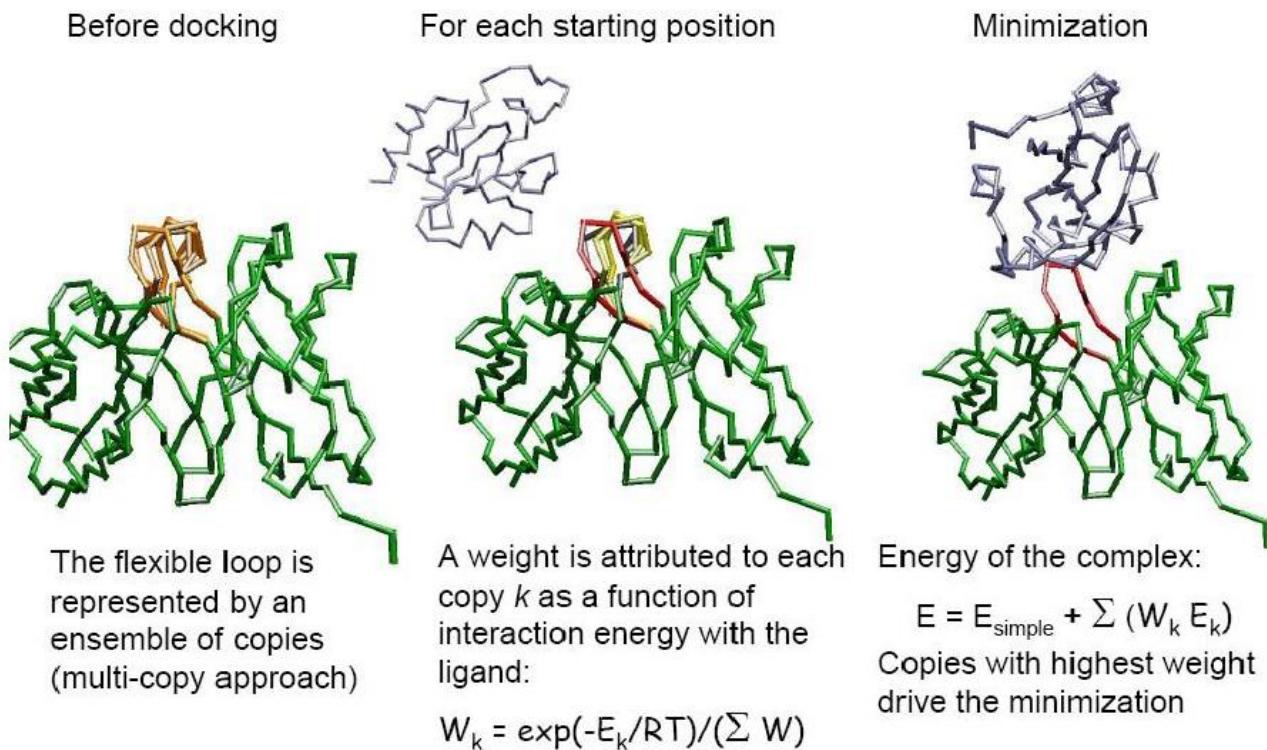


6.3. Flexibilidad conformacional en *docking*

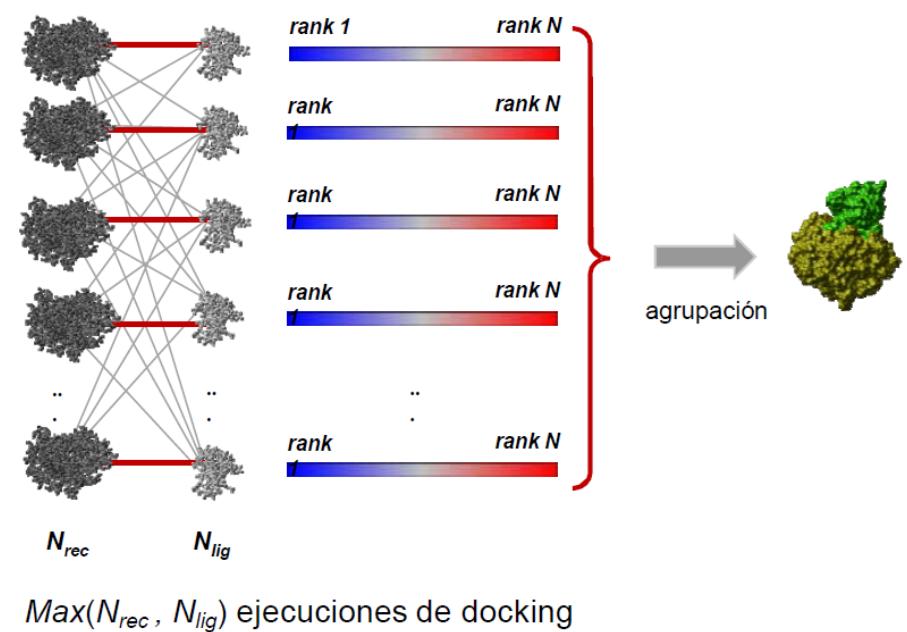
Ensamblados conformacionales precalculados

○ ATTRACT

Loop flexibility with multicopy mean-field approach



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



Temario - Contenidos

Tema 6. Modelización de interacciones por *docking*

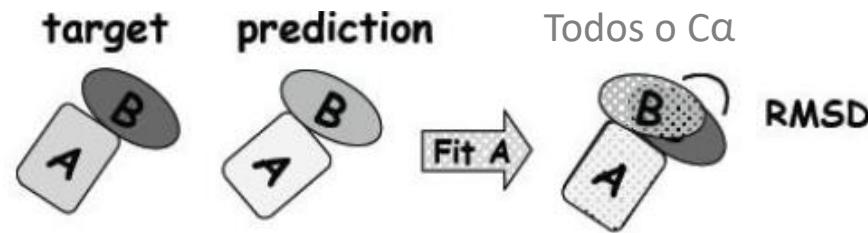
- 6.1. Búsqueda de orientaciones entre proteínas
- 6.2. Puntuación de modelos de *docking*
- 6.3. Flexibilidad conformacional en *docking*
- 6.4. Evaluación de las predicciones de *docking*

- 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

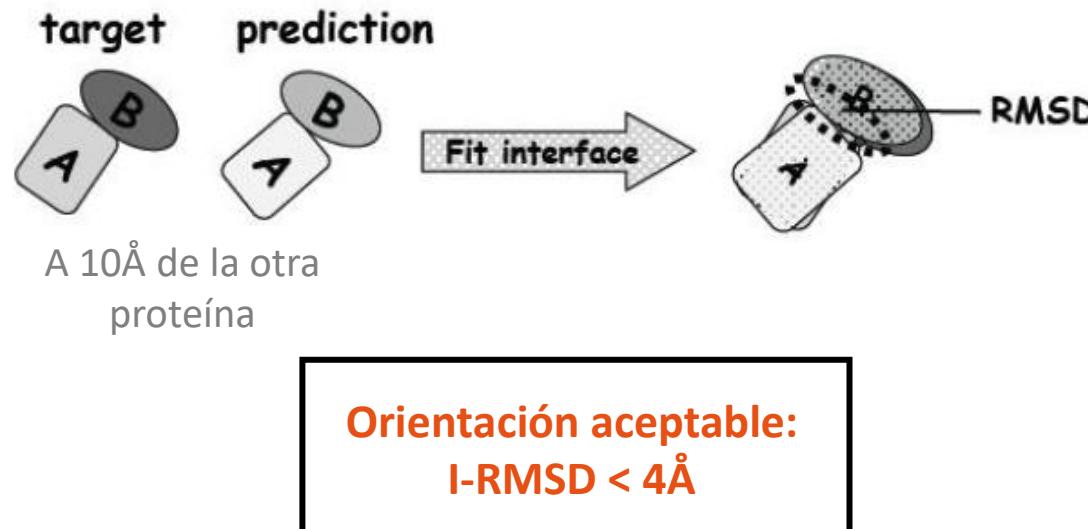


orientación aceptable
(*near-native - NN*):
L-RMSD < 10Å

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



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

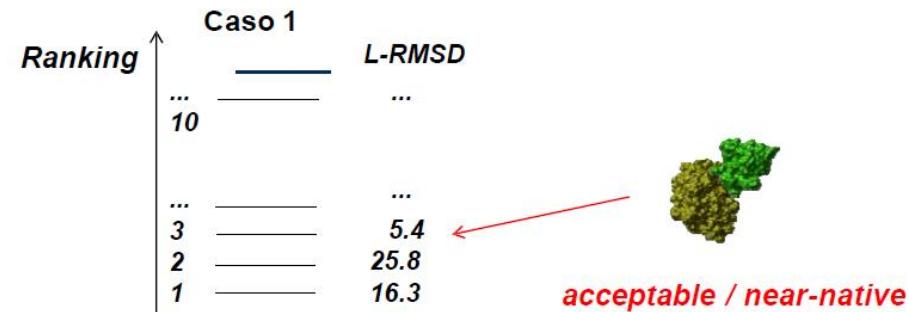
Tema 6. Modelización de interacciones por *docking*

- 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*

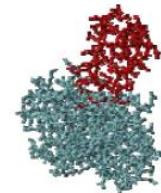
- Calidad de los modelos
- Validación en conjuntos de pruebas (*benchmarks*)
- CAPRI

6.4. Evaluación de las predicciones de docking

Validación en conjuntos de pruebas (*benchmarks*)



Mejor ranking de NN 3

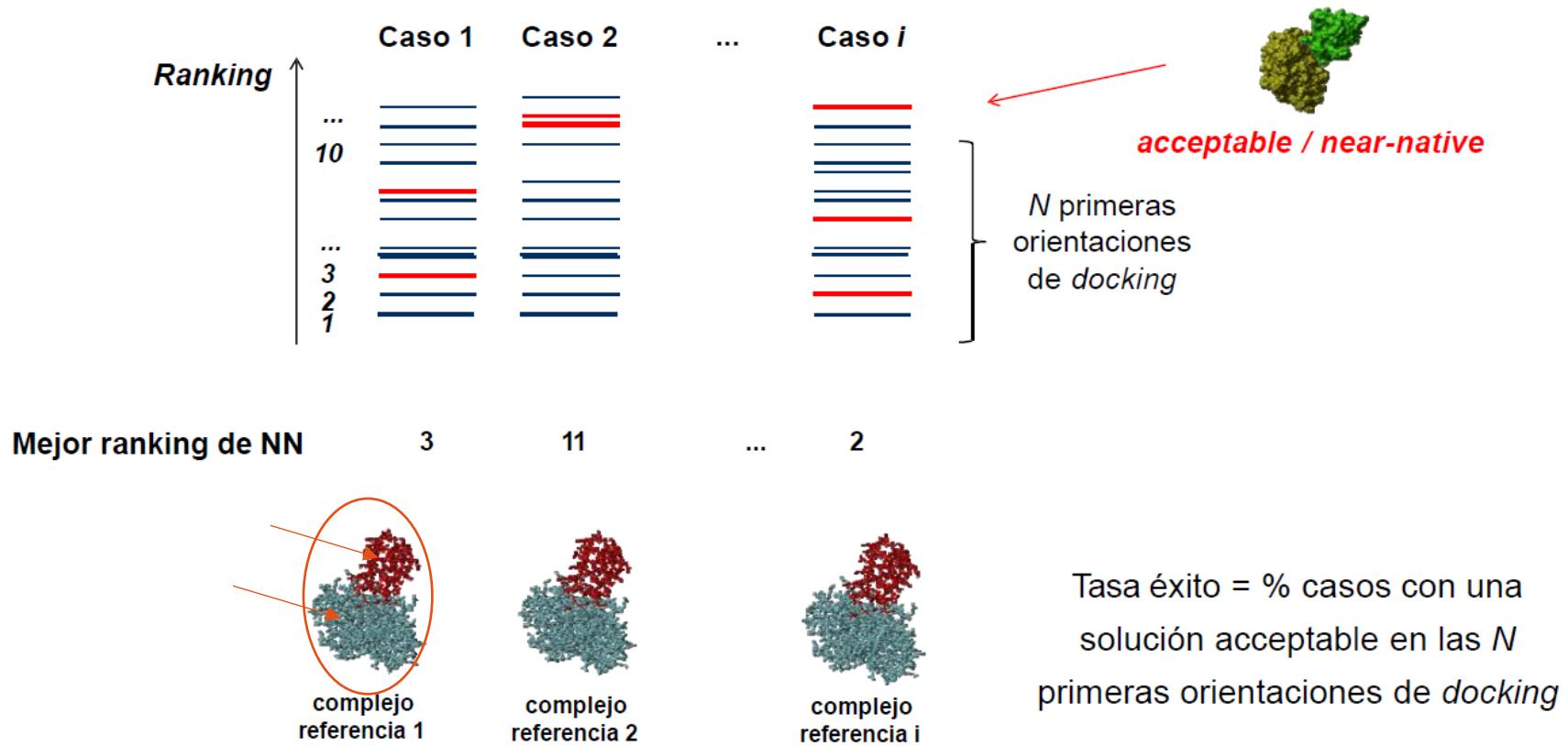


Complejo referencia

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/>

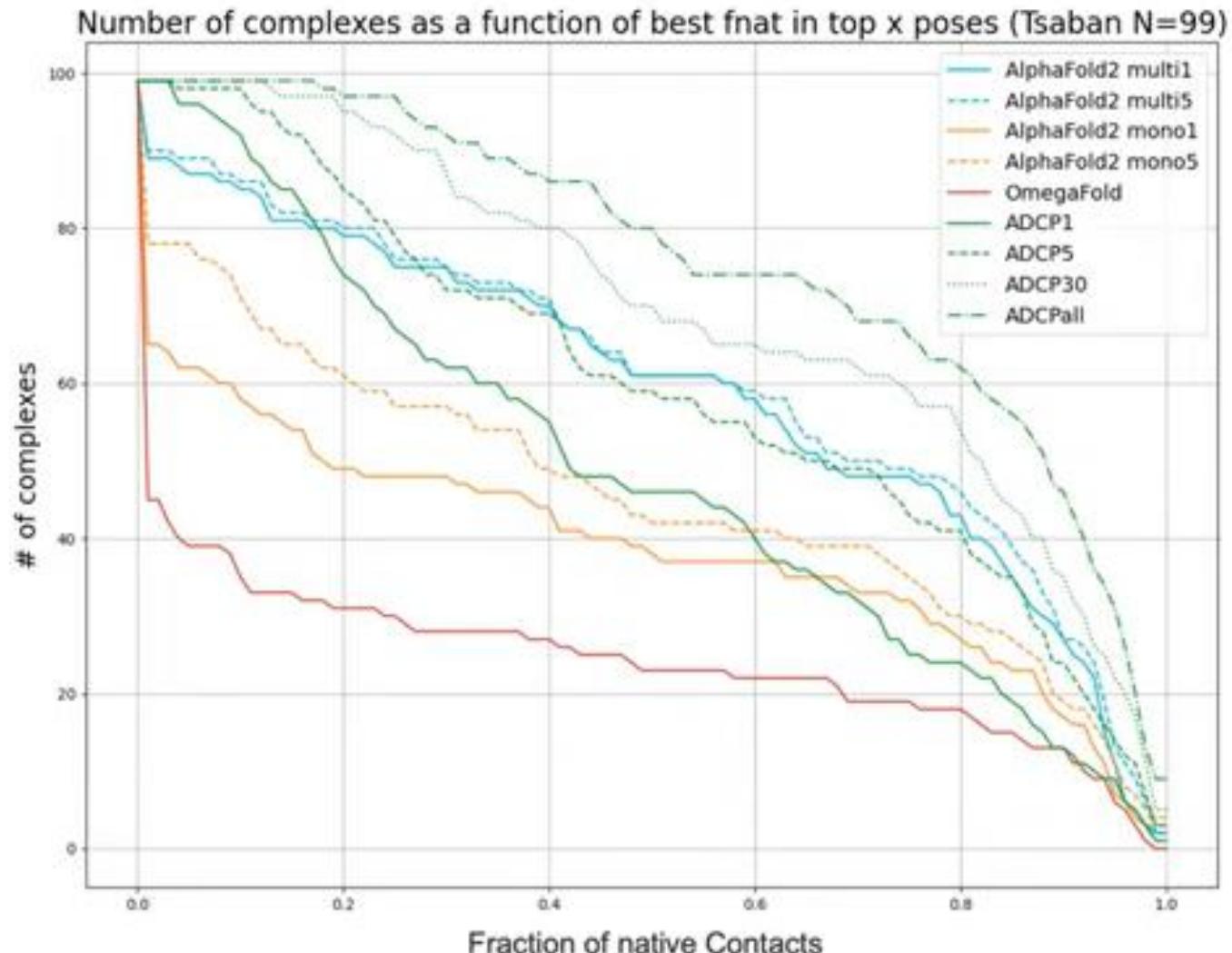
The screenshot shows a Windows Internet Explorer window displaying the 'Supplementary Information for' page of the Benchmark 5.5 website. The page includes a citation, download links for cleaned-up PDB files and an Excel table, and instructions to follow the 'info' link for individual cases. Below this is a table titled 'Table: Protein-Protein Docking' with columns for Complex, Cat., PDBid 1, Protein 1, HETATMs, PDBid 2, Protein 2, HETATMs, RMSD^b (Å), DASA^c (Å²), and Multimer. The table lists 257 entries, with some rows highlighted in blue.

+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	A	1FCN_LH	Fab 5g9		1TFH_A	Tissue factor		0.69	1899	
info	1EVK_DR:F	A	1BUL_BA	Fv Hulys11		3LZT	HEW lysozyme		1.24	1321	
info	1DQJ_AB:C	A	1DQQ_CD	Fab HyHEL63		3LZT	HEW lysozyme		0.75	1765	
info	1E6J_HL:D	A	1E6O_HL	Fab		1A43	HIV-1 capsid protein p24		1.05	1245	
info	1JPS_HL:T	A	1JPT_HL	Fab D3H44		1TFH_B	Tissue factor		0.51	1852	
info	1MLC_AB:E	A	1MLB_AB	Fab44.1		3LZT	HEW lysozyme		0.6	1392	
info	1VFR_AB:C	A	1VFA_AB	Fv D1.3		8LYZ	HEW lysozyme		1.02	1383	
info	1WEJ_HL:F	A	1QRL_HL	Fab E8		1HPC	Cytochrome C	HEM,ACE	0.31	1177	
info	2FD6_HL:U	A	2FAT_HL	Plasminogen receptor antibody		1YWH_A	Plasminogen activator receptor		1.07	1139	
info	2T25_N:L	A	2I24_N	Shark single domain antigen receptor		3LZT	Lysozyme		1.21	1425	
info	2VTS_AB:C	A	1CTG_LH	Fab		2VIU_ACE	Flu virus hemagglutinin		0.8	1296	Ligand
info	2VXT_HL:I	A	2VXU_HL	Murine reference antibody 125-2H		1JOS_A(6)	Interleukin-18		1.33	2163	
info	2W9E_HL:A	A	2W9D_HL	ICSM 18 FAB fragment		1QM1_A	Prion protein fragment		1.13	1677	
info	3FOA_LH:I	A	3FOB_LH	Efalizumab FAB fragment		3F74_A	Integrin alpha-L I domain		0.39	1272	
info	3HMX_LH:AB	A	3HMW_LH	Ustekinumab FAB		1F45_AB	Interleukin-12		0.73	1841	
info	3MKW_LH:A	A	3MKV_LH	Anti-Shh 5E1 chimera FAB fragment		3M1N_A	Sonic Hedgehog N-terminal domain		0.48	1696	
info	3PWW_CD:A	A	3PWT_CD	4C1 FAB		3F5V_A	DER P 1 allergen		0.5	1383	
info	4TN4_LH:M	A	4DN3_LH	CNT0888 FAB		1DOL_A	MCP-1		0.81	1317	
info	4FQT_HL:ABEFCD	A	4FOH_HL	CR9114 FAB		2FK0_ABCD	HSN1 influenza virus hemagglutinin		1.08	1459	Complex
info	4G6J_HL:A	A	4G5Z_HL	Canakinumab antibody fragment		4T1B_A	Interleukin-1 beta		0.61	1893	
info	4G6M_HL:A	A	4G6K_HL	Gevokizumab antibody fragment		4T1B_A	Interleukin-1 beta		0.49	1673	
info	4QXU_MN:ABEFCD	A	4QXV_HL	1F1 antibody		1RUZ_HIJK	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 PRedicted Interactions

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

CAPRI

Since 2001

Critical Assessment of
PRedicted Interactions

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

(for prediction submission)

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

(community exchange portal)



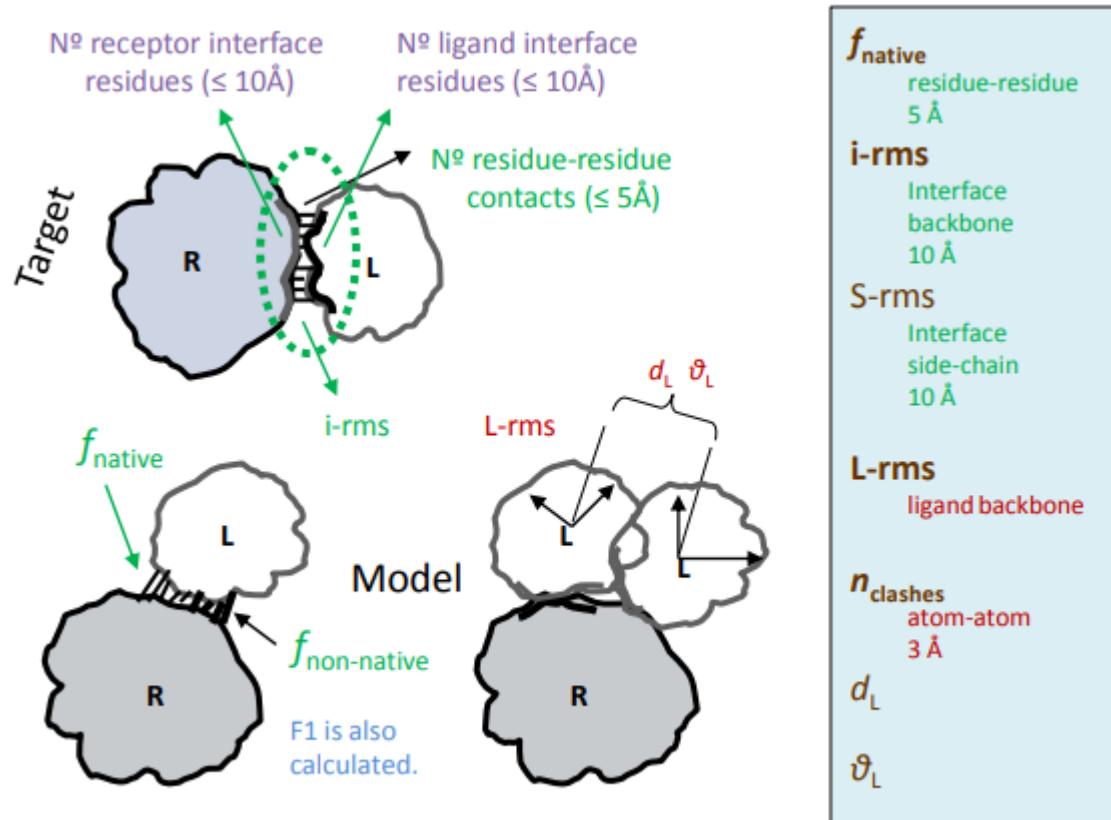
The screenshot shows the CAPRI DOCKING homepage. At the top, there's a navigation bar with links for ABOUT, NEWS, PEOPLE, CONTRIBUTE TARGETS, RESOURCES, and PUBLICATIONS. Below the navigation is a CAPRI PORTAL link. The main content area features two large protein structure images. To the left is a sidebar with a logo, a brief description of the experiment, and social media links for Email, Twitter, Github, and Subscribe. The main content includes a section about useful links for predictors, a Table of contents, and a list of contributing software and resources.

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

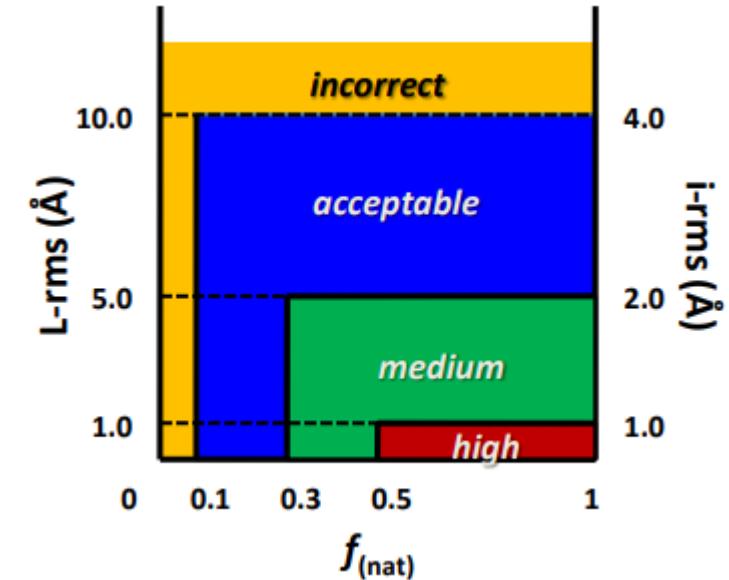
6.4. Evaluación de las predicciones de docking

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

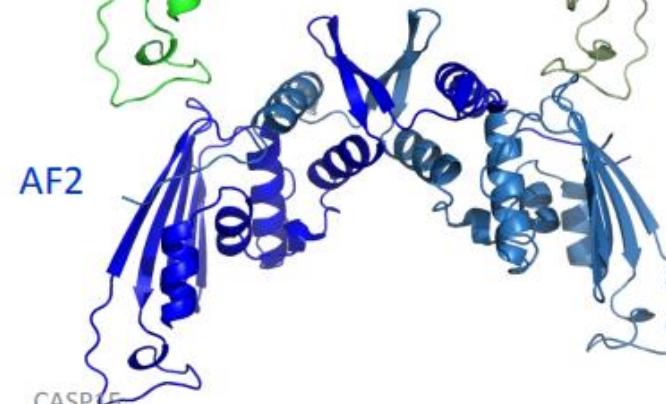
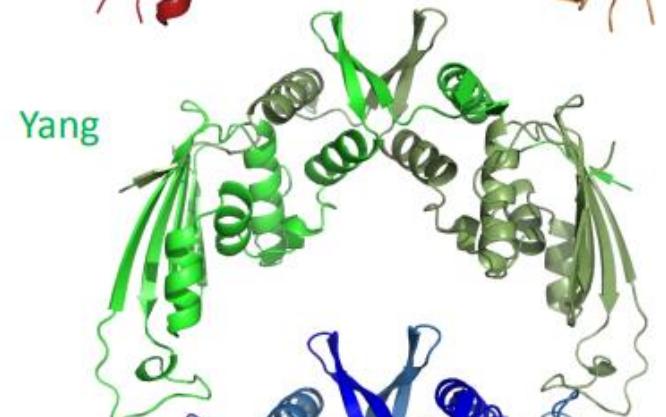
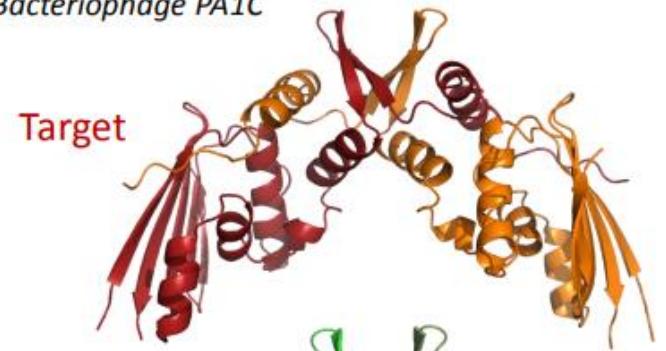
CAPRI – Critical Assessment of PRedicted Interactions

- 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



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