

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 10

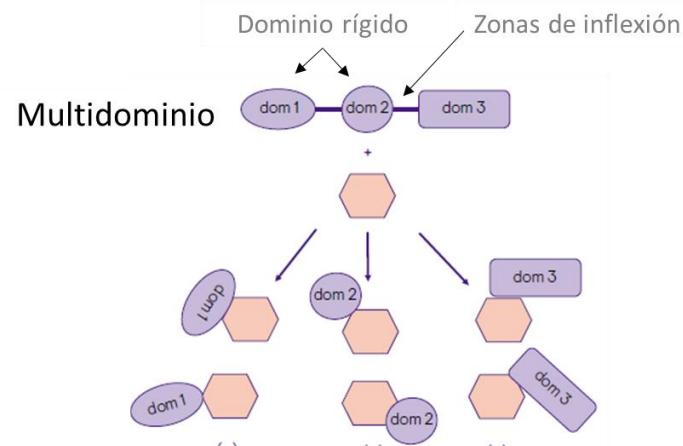
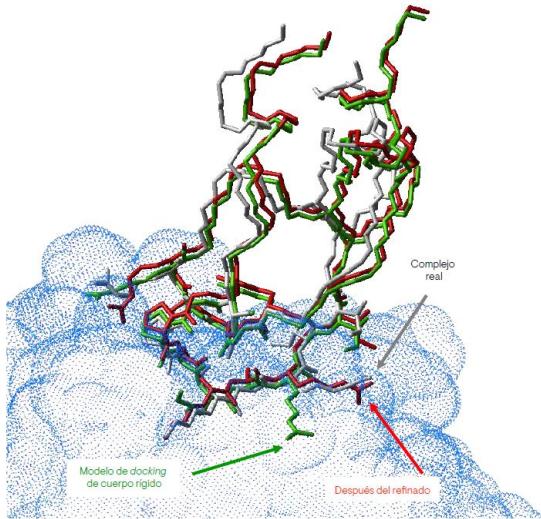
Modelización de interacciones: otros aspectos (I)

The logo consists of the lowercase letters "viu" in white, sans-serif font, centered within a solid orange rounded rectangle.

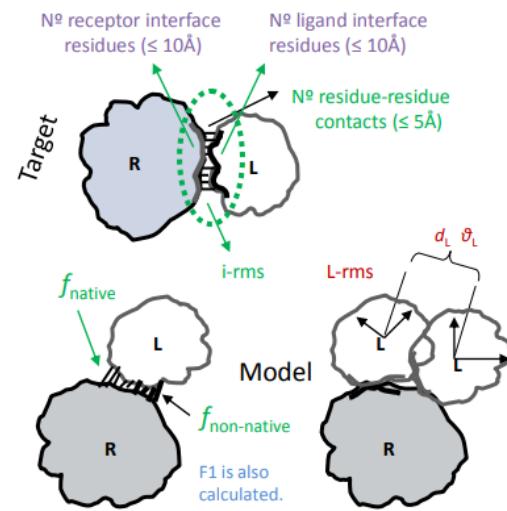
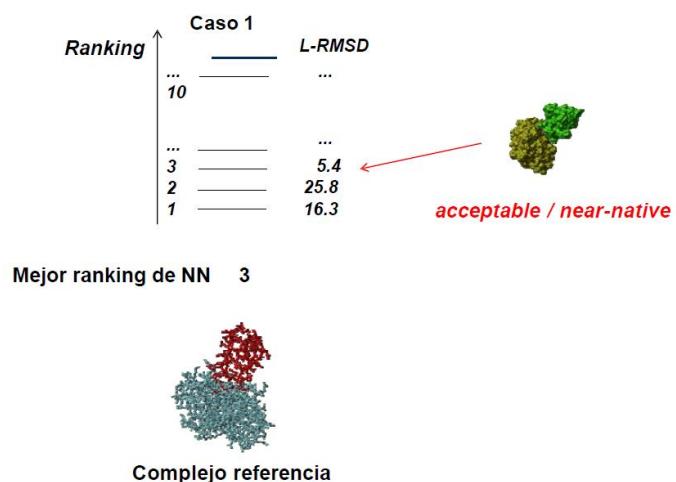
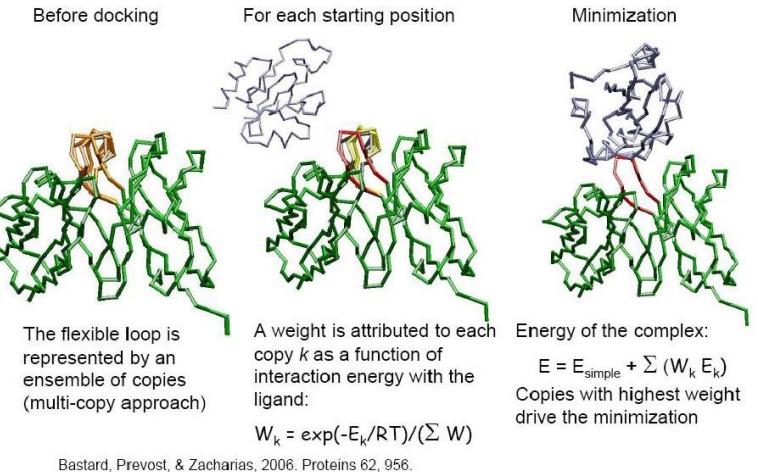
viu

Universidad
Internacional
de Valencia

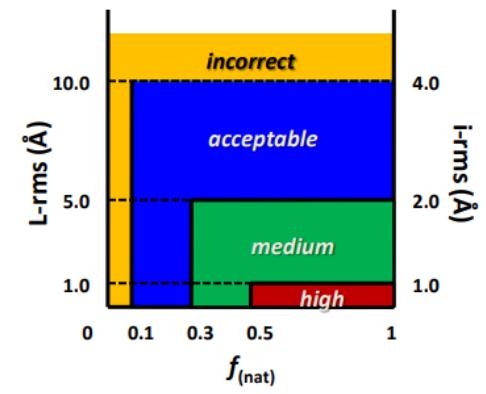
¿Qué vimos en la sesión anterior?



Loop flexibility with multicopy mean-field approach



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



-Focusing on individual interfaces of interaction

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

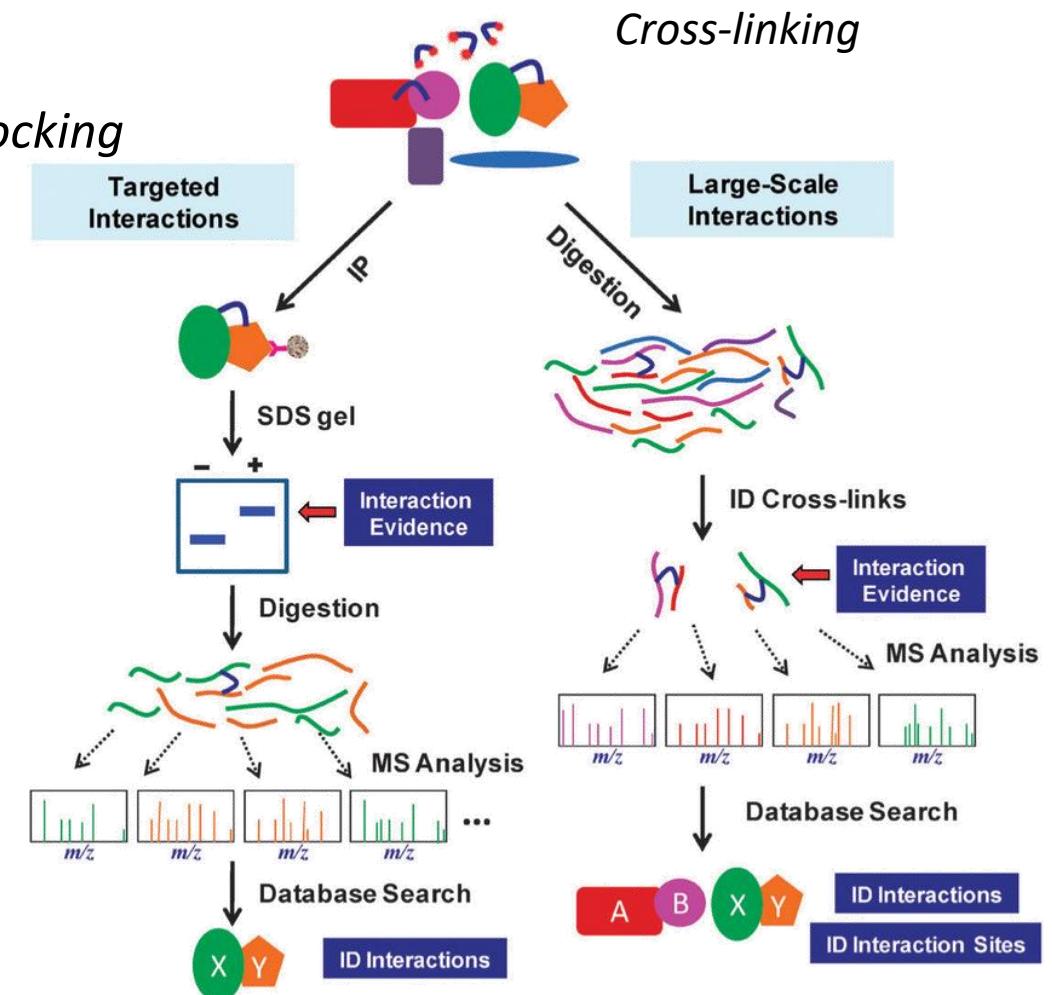
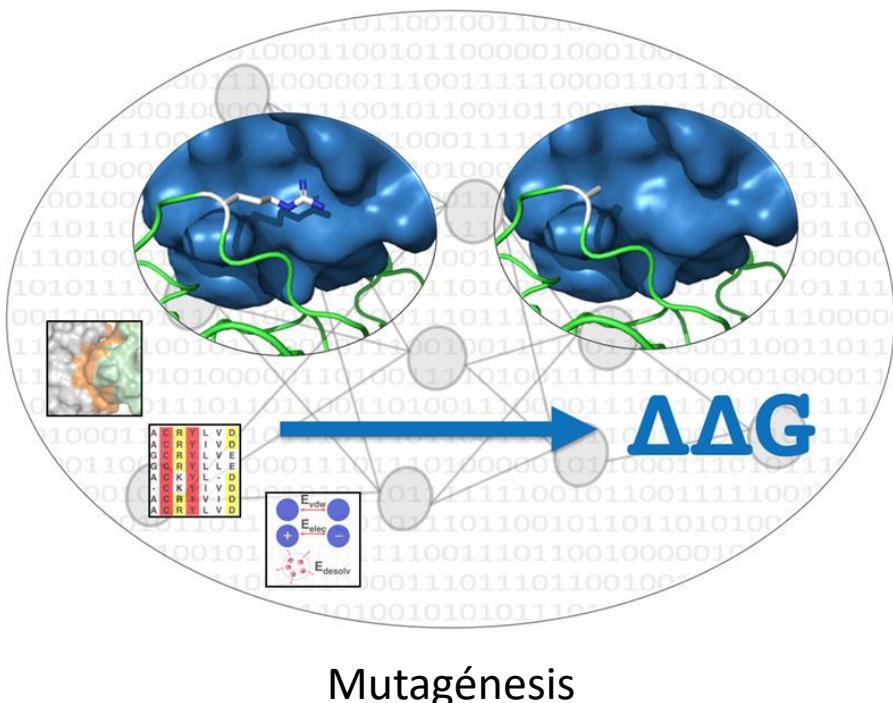
7.4. Aplicaciones en biomedicina

7.1. Predicción de regiones de interacción

- Estudios computacionales:

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

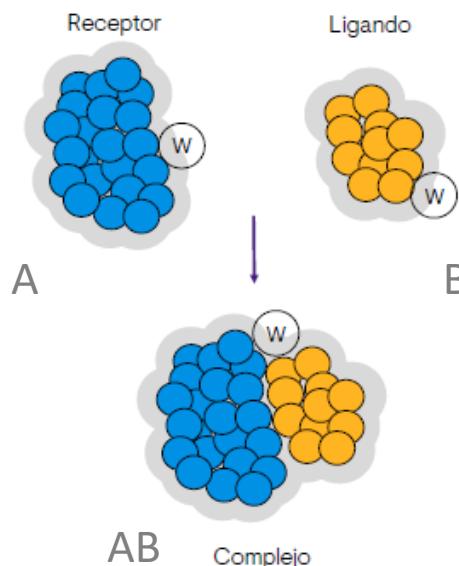
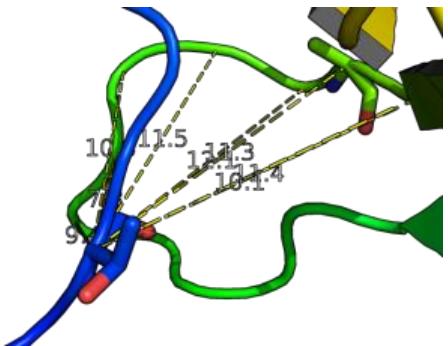
- Generar hipótesis para confirmación experimental mediante:
 - Mutaciones
 - *Cross-linking*
- Dirigir o restringir regiones de búsqueda durante *docking*



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.

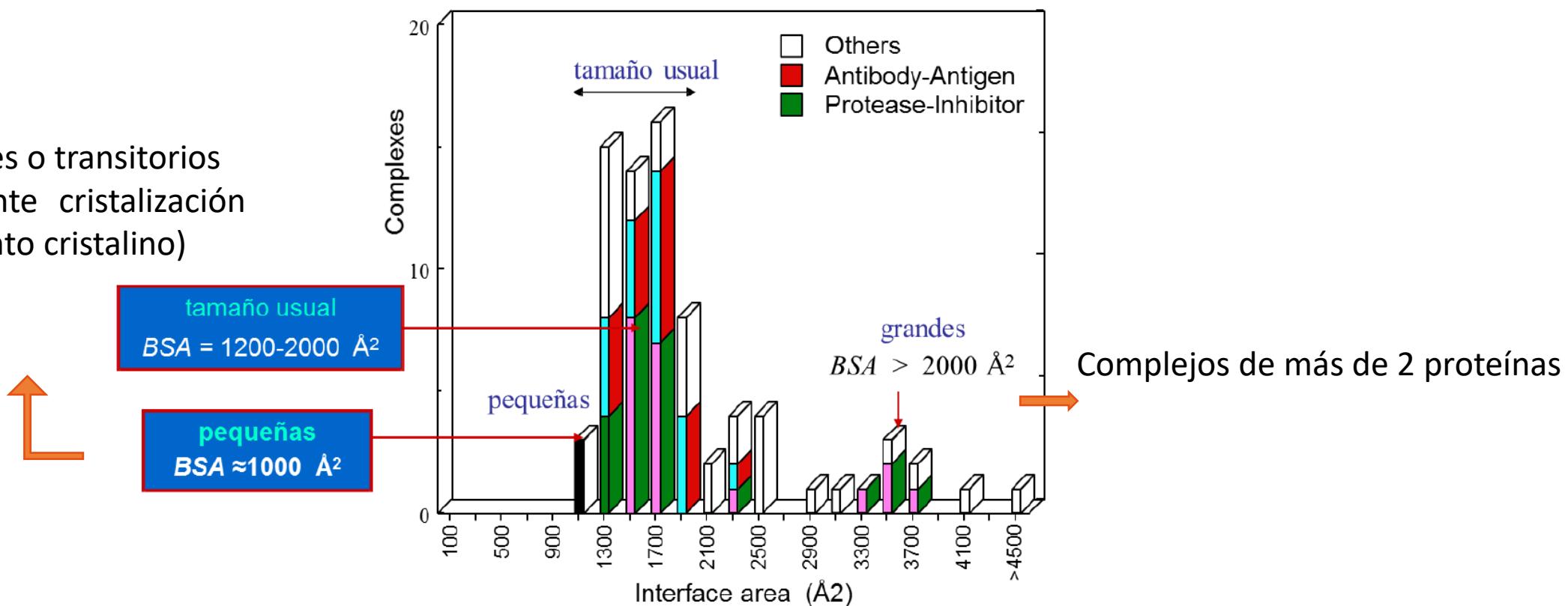
$$BSA = ASA_A + ASA_B - ASA_{AB}$$

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 (empaqueamiento cristalino)



7.1. Predicción de regiones de interacción

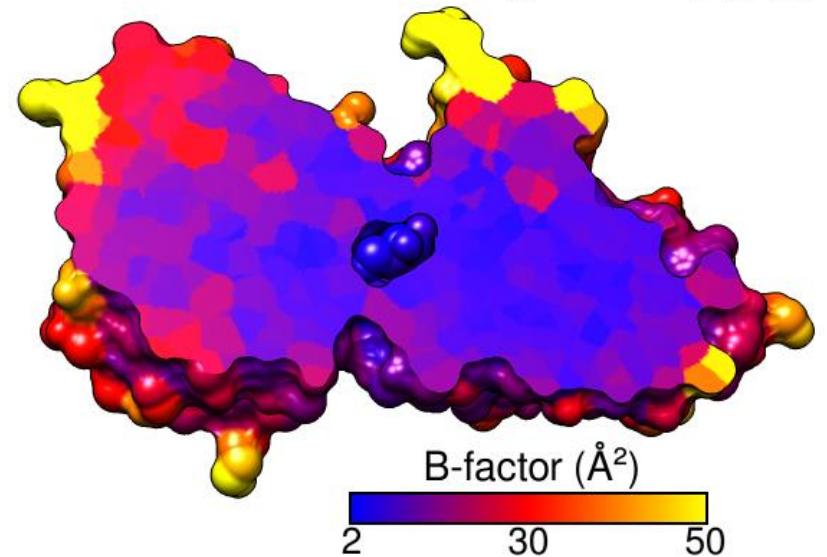
Características de las superficies de interacción en proteínas

- 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.
 - ↓ factor-β – estructura ordenada con poca movilidad
 - ↑ 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:

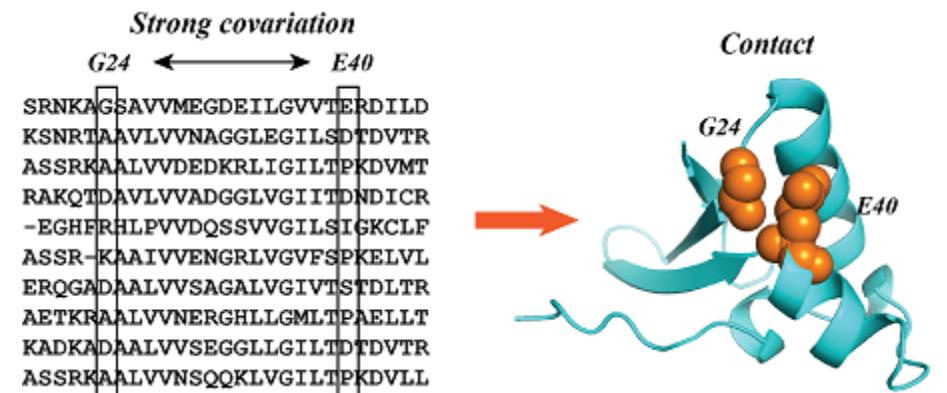
- Perfil de secuencia extraído de alineamientos múltiples de secuencia que revela secuencias conservadas.
 - Puntuación de conservación: cuantifica el nivel de conservación de una posición concreta.
 - Puntuación de conservación de características fisicoquímicas: carga, hidrofobicidad, tamaño.

- 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):

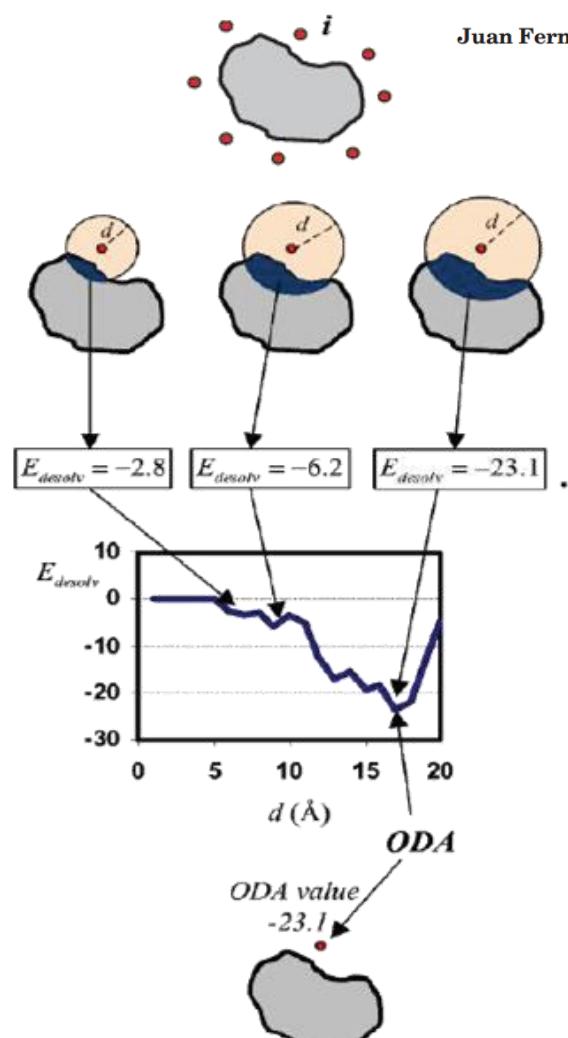
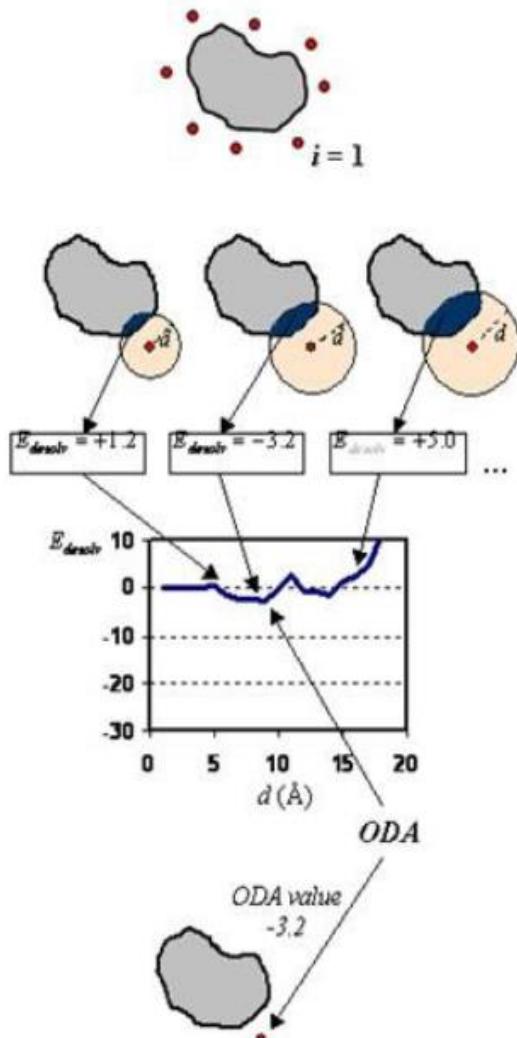
BSA (contribución a desolvatación) según tipo de átomo:

- 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*}

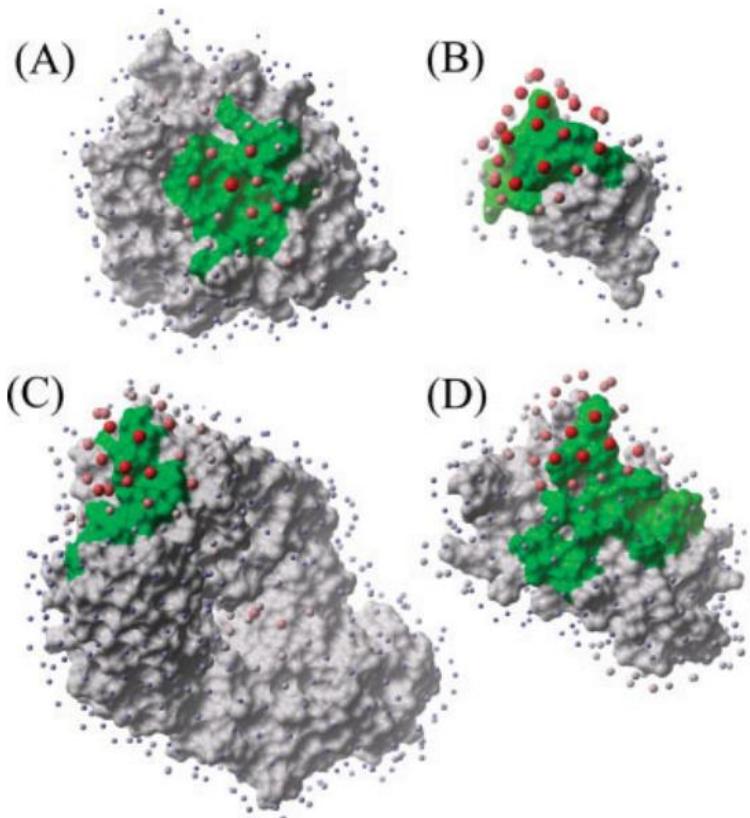
PROTEINS: Structure, Function, and Bioinformatics 58:134–143 (2005)



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

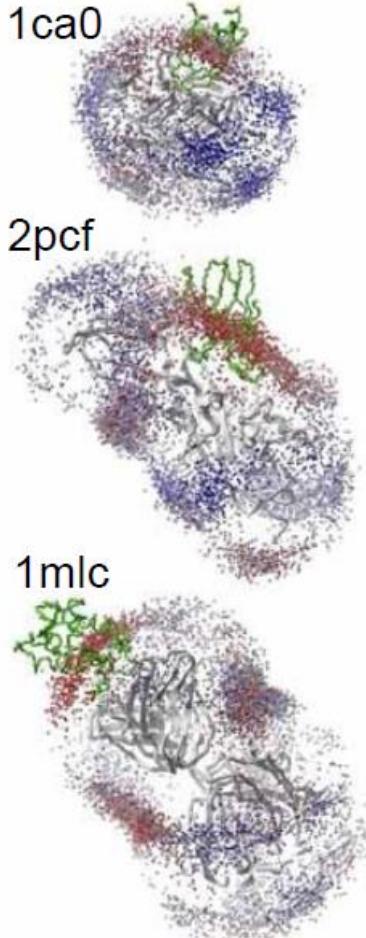
Predicción de regiones de interacción mediante *docking*

- 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*)

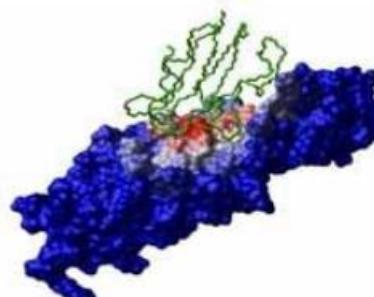
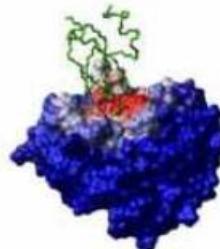


Superficie enterrada promedio (ABS)

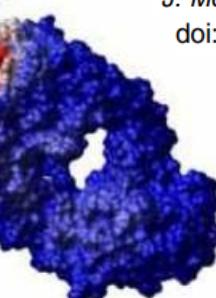
$$\frac{1}{100} \sum_{k=1}^{100} \left(\frac{ASA_i^{\text{Unb}} - ASA_{ik}^{\text{Bnd}}}{ASA_i^{\text{Unb}}} \right)$$

ABS normalizada o tendencia a unión del residuo i:

$$NIP_i = \frac{ABS_i - \langle ABS \rangle}{ABS^{\text{MAX}} - \langle ABS \rangle}$$

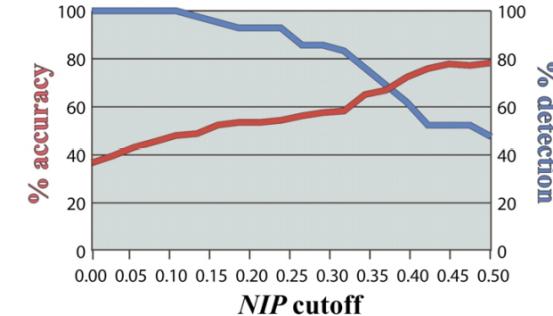


J. Mol. Biol. (2004) **335**, 843–865
doi:10.1016/j.jmb.2003.10.069



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