



Red BIO-BIO-MOL

Curso de Posgrado: Vistas panorámicas desde el gen hasta la cristalización de una enzima para conocer su función

Predicción de estructura terciaria de una proteína: MODELADO MOLECULAR

Dra. Paola Beassoni

UNRC

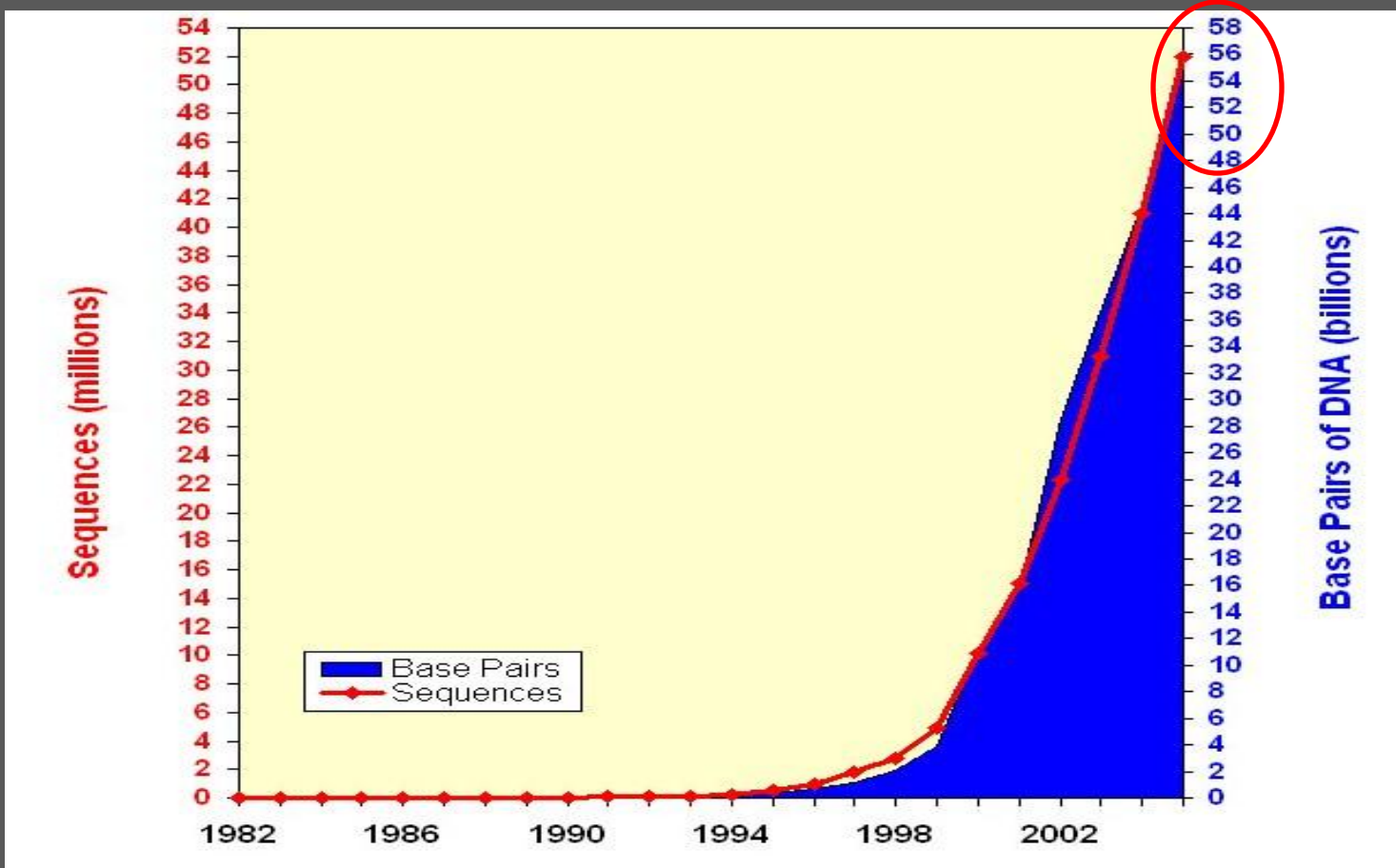
pbeassoni@exa.unrc.edu.ar



Algunos derechos reservados. Licencia Creative Commons 2.5 Argentina Atribución, No comercial, Compartir Igual

PORQUE MODELAR PROTEÍNAS?

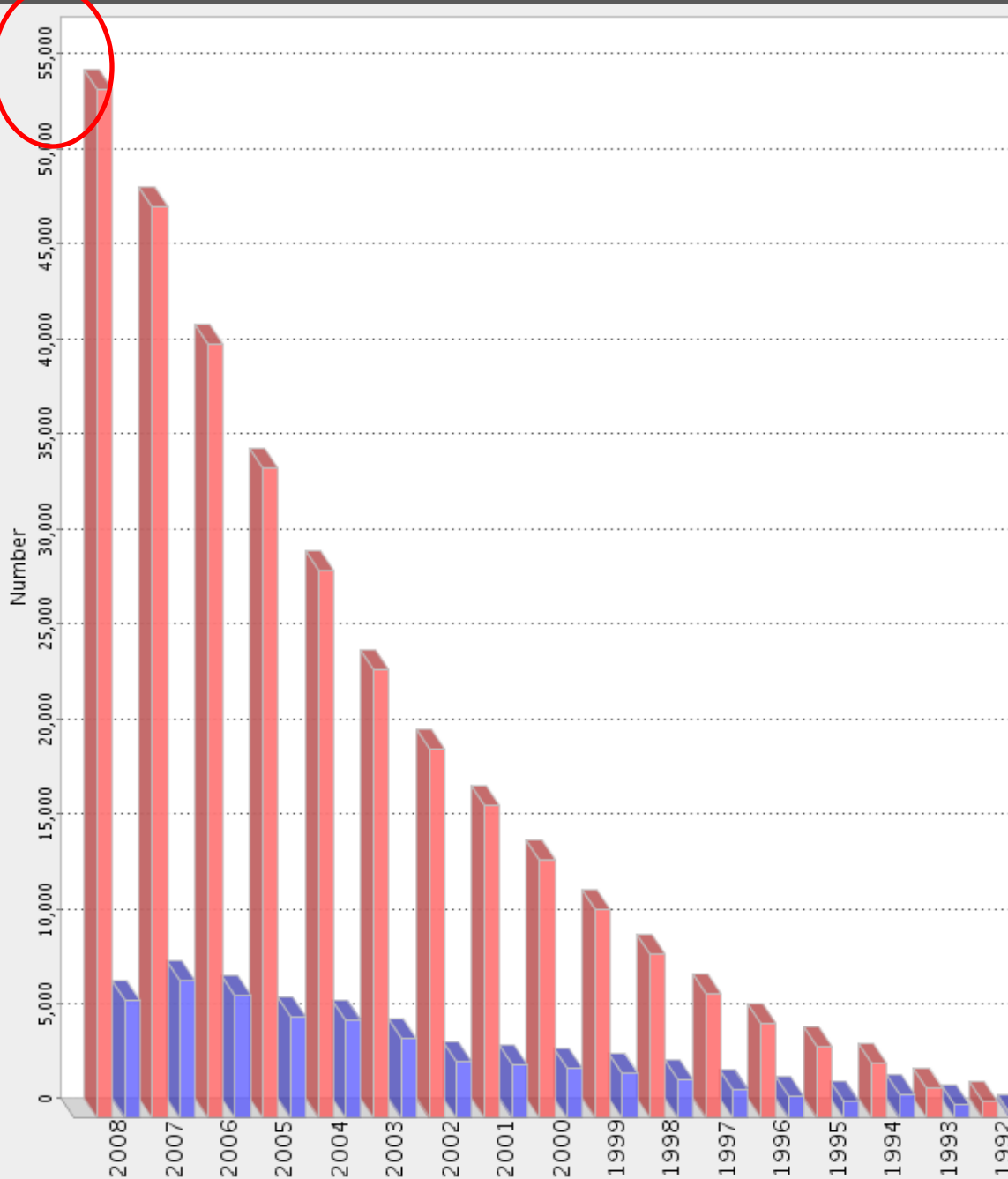
Crecimiento de la base de datos del GenBank



Crecimiento de la base de datos del PDB

Yearly Growth of Total Structures

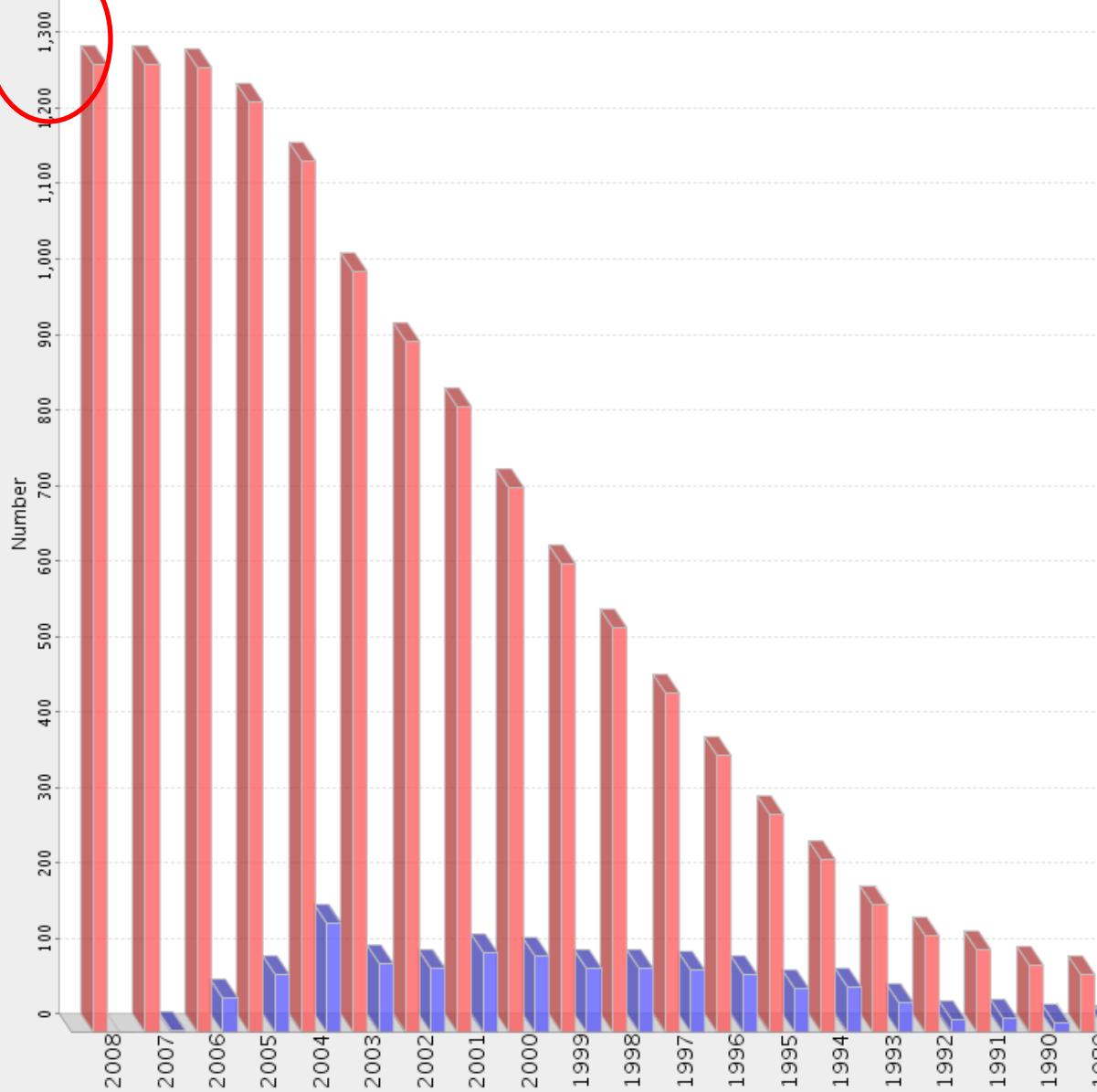
number of structures can be viewed by hovering mouse over the bar



Crecimiento de la base de datos del PDB

Growth Of Unique Folds Per Year As Defined By SCOP

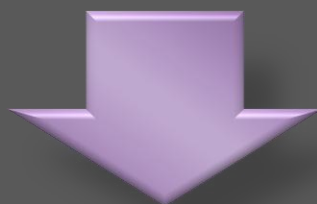
number of folds can be viewed by hovering mouse over the bar



>55 .10⁶ secuencias proteicas

55.000 estructuras conocidas

1.300 folds (estable)

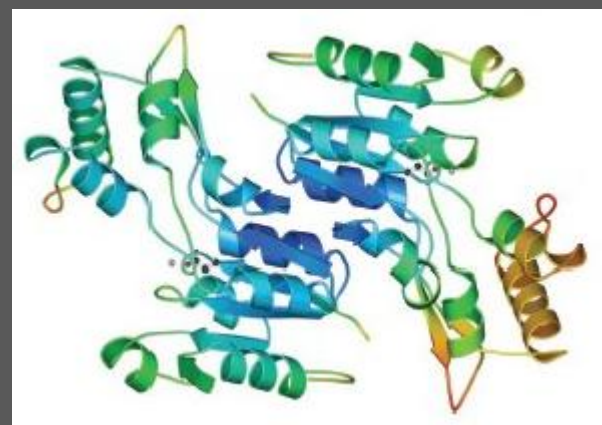


Necesidad de Modelar

MODELADO MOLECULAR

Predicción de una estructura tridimensional a partir de la secuencia de aminoácidos de interés. Se utilizan como molde proteínas homólogas cuyas estructuras se conocen.

```
TELEHWPAPAARQLNALIEA  
NANKGAYAVFDMDNTSYRYD  
LEESLLPYLEMKGVLTRDRL  
DPSLKLIPFKDQAGHKESLF  
SYYRLCEIDDMVCYPWVAQ  
VFSGFTLRELKGYVDELMAY
```



Metodología basada en que proteínas con función similar tienen características estructurales similares.

LIMITES DE LA TECNICA

Identidad de secuencia

Métodos



MODELADO COMPARATIVO

Identificación de Referencias
sec/sec sec/estruc

Similitudes
Calidad de estructura
Condiciones
Presencia de ligandos

Alineamiento
apareado múltiple

Estructura secundaria
Motivos secuenciales
Sitio activo

SWISS-MODEL
(spdv-Viewer)

Construcción del modelo
cuerpos rígidos restricciones espaciales

MODELLER

Dinámica molecular: relajación

Validación del modelo
estereoqca. conformacional energética

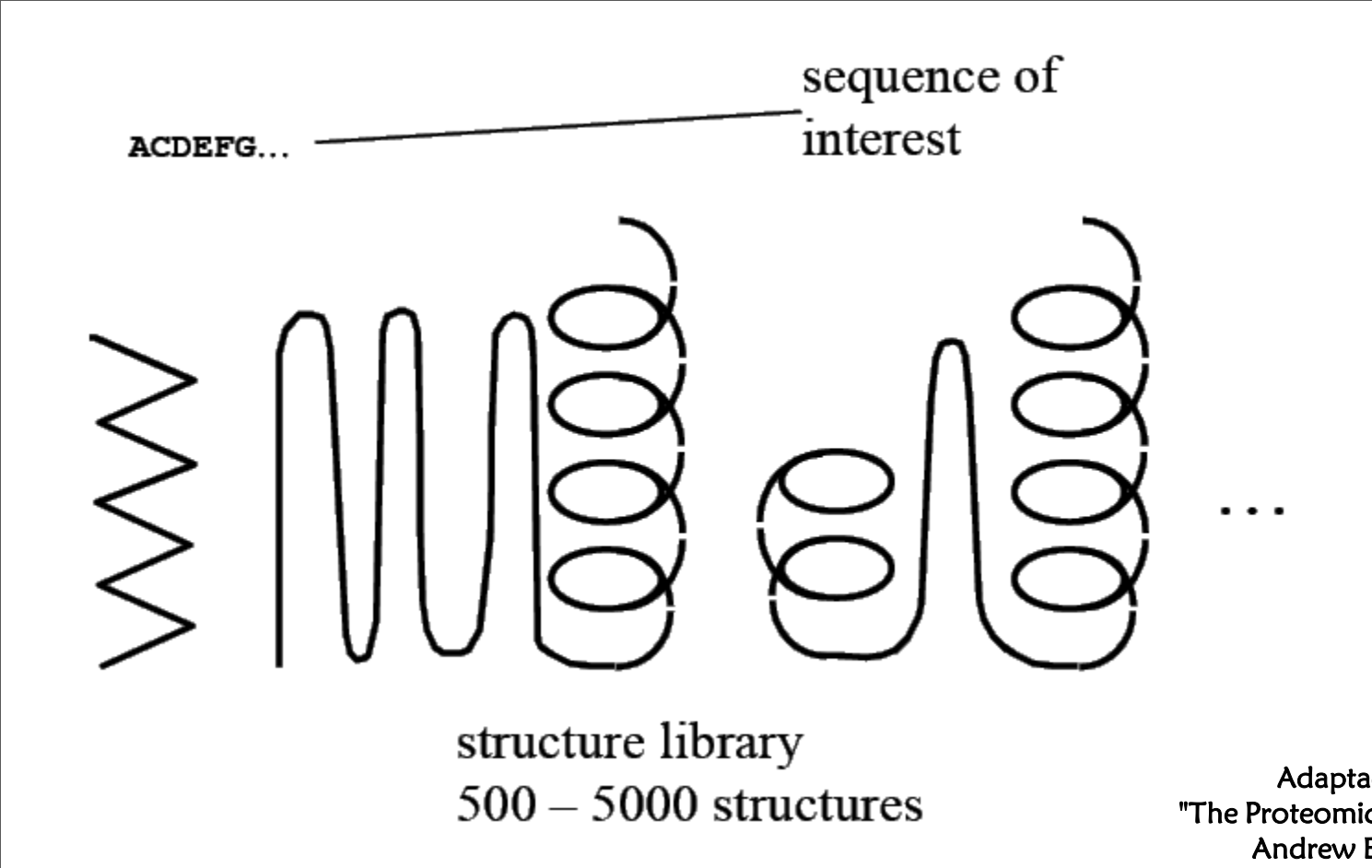
PROCHECK
WHATCHECK
PROSAIL

Modelo final



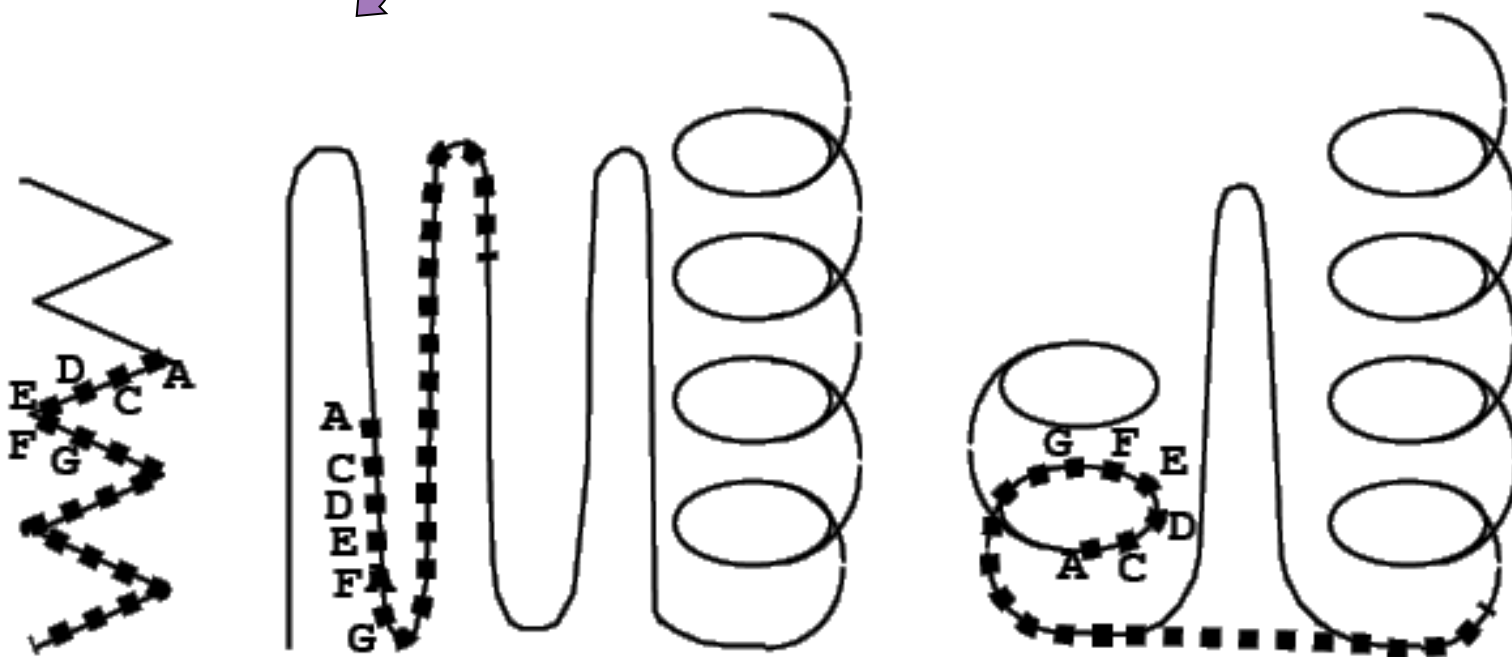
THREADING

Dada una secuencia ACDEFG se enfrenta a una librería de plegamientos conocidos

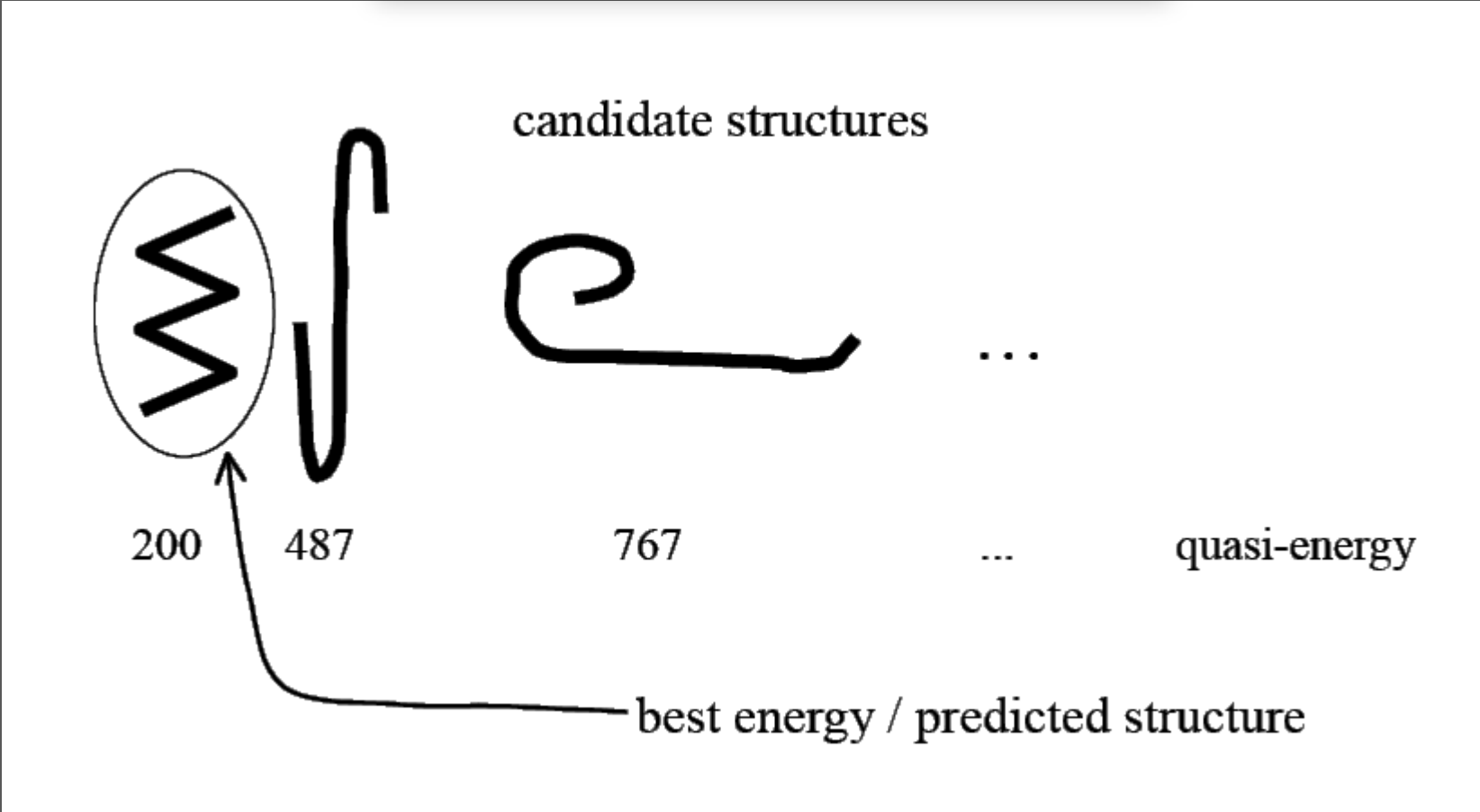


Encontrar el mejor arreglo espacial para la secuencia ACDEFG

ACDEFG...



El mejor modelo para la secuencia ACDEFG será el de menor energía



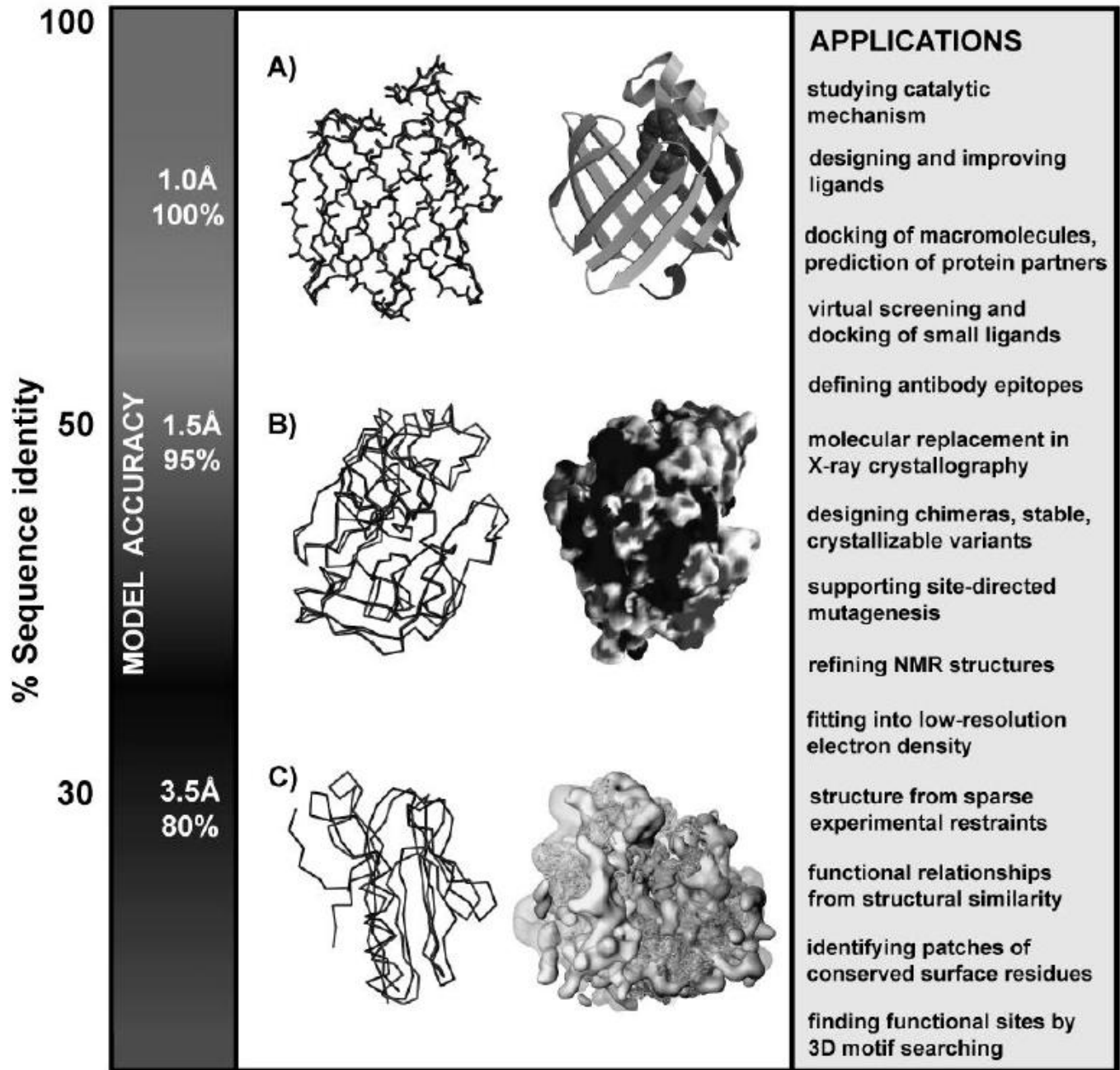
Modelado “*Ab-initio*”

Basado en los experimentos de Anfinsen en los años 60

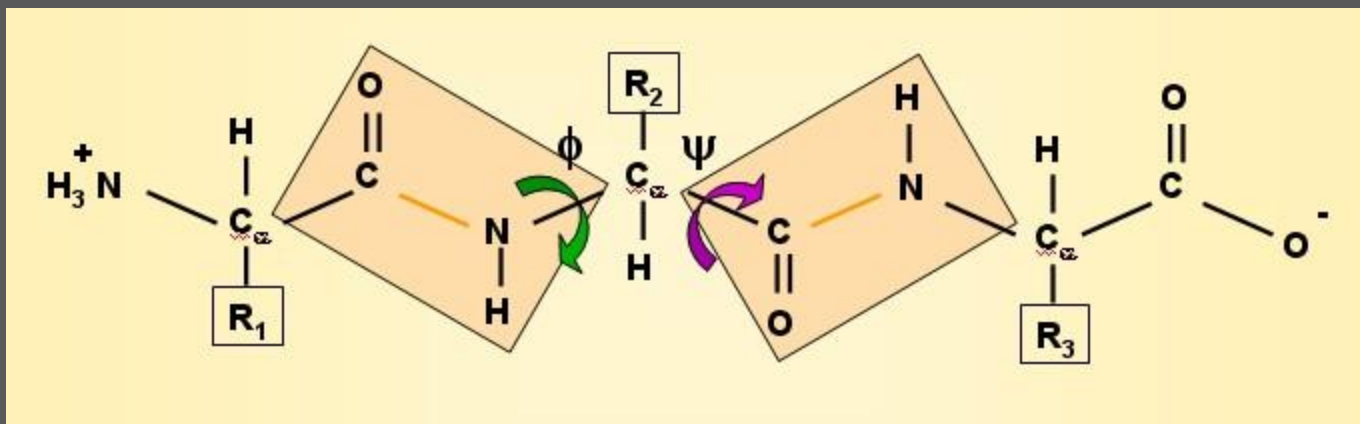
Predecir la estructura nativa que adoptará una proteína sólo a partir de su secuencia.

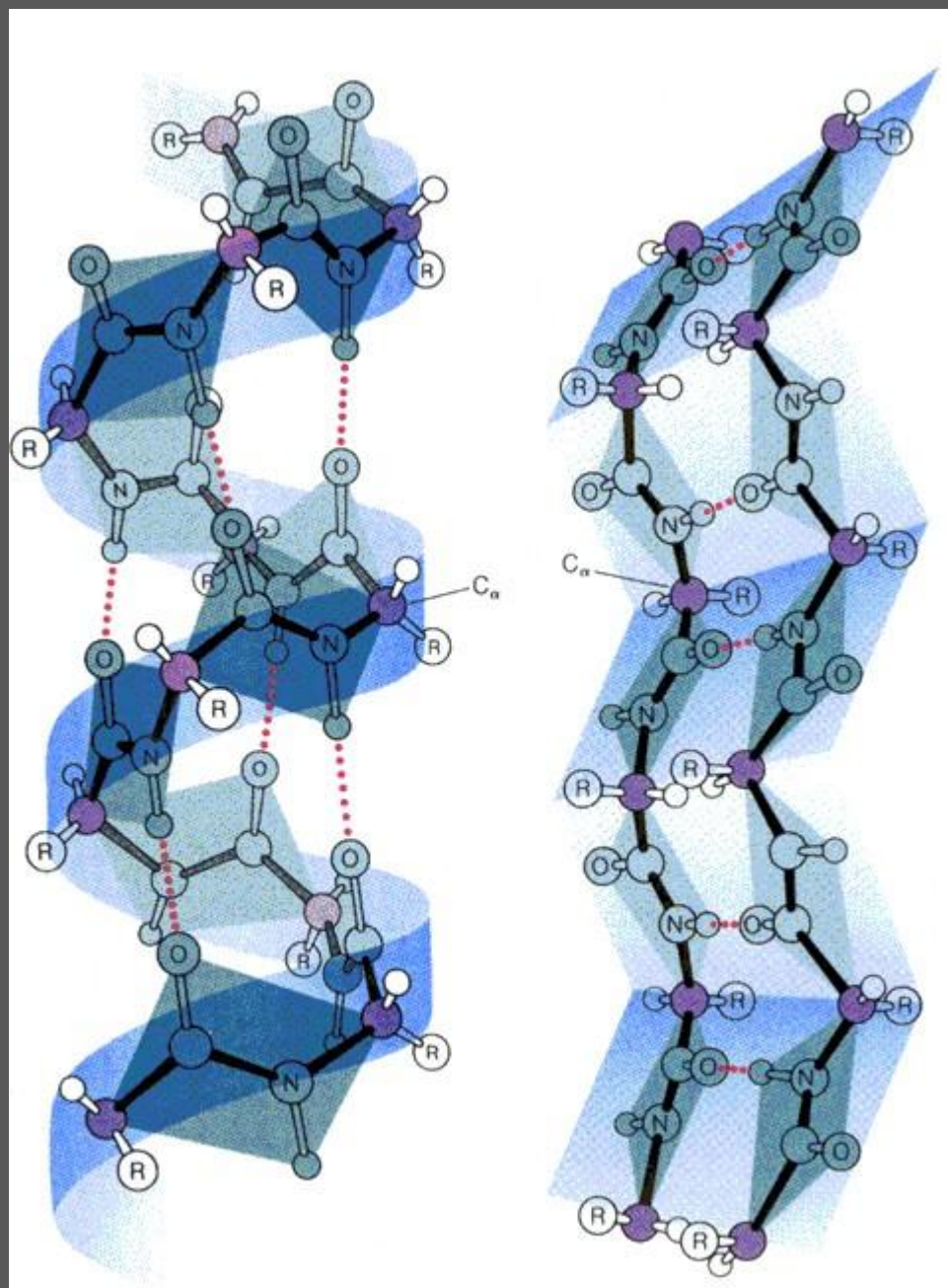
El desafío es emplear este método para la anotación a gran escala de estructuras





VALIDACION ESTEREOQUIMICA DEL MODELO



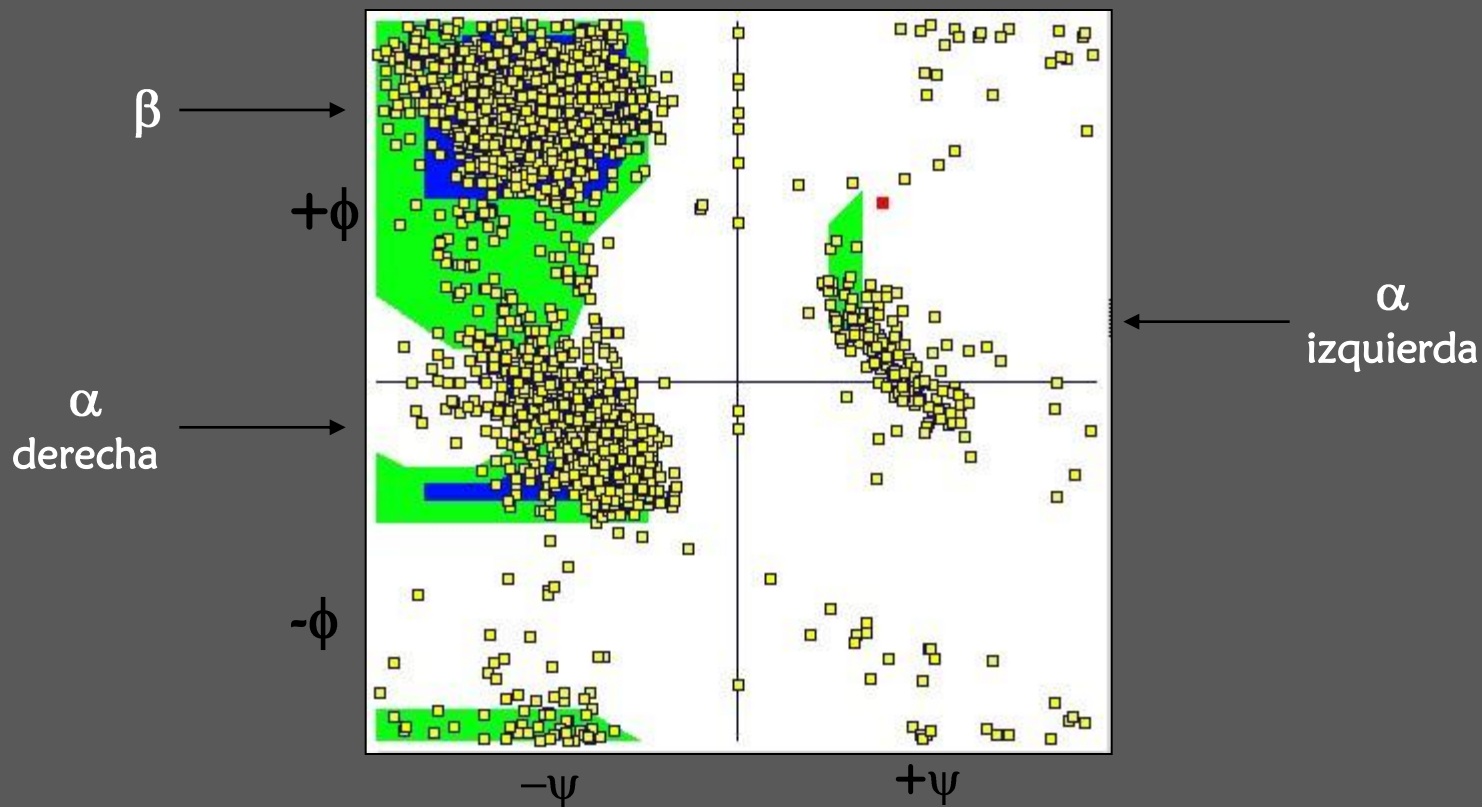


(a) α helix

(b) β sheet

VALIDACION ESTEREOQUIMICA DEL MODELO

Gráfico de Ramachandran



- Reconocer las limitaciones del modelo
- Un modelo no es correcto o erróneo sino útil o no.