

Università degli Studi di Salerno  
Facoltà di Scienze Matematiche Fisiche e Naturali



# ***IN SILICO* STUDY OF PROTEIN-PROTEIN INTERACTIONS**

*Philosophiae Doctor Thesis*  
*in*

*Scienza e Tecnologie dell'Industria Chimica,  
Alimentare e Farmaceutica – Indirizzo Chimico  
Ciclo XI*

## **Supervisor**

Prof. Luigi Cavallo

## **Contro-relatori**

Prof. Gianluca Sbardella

Prof. Daniele Sblattero  
(Università Piemonte Orientale)

## **Co-supervisor**

Dr. Romina Oliva  
(Università Parthenope)

## **Coordinatore**

Prof. Gaetano Guerra

## **PhD candidate**

Anna Vangone

2009-2012

## ABSTRACT

Le interazioni proteina-proteina sono alla base della maggior parte dei processi che avvengono in una cellula, il che giustifica il crescente interesse da parte della comunità scientifica riguardo la caratterizzazione strutturale dei complessi proteici.<sup>1</sup> Attualmente il numero di strutture 3D di complessi biologici sperimentalmente risolti è ancora scarso, pertanto negli ultimi decenni si sta sempre più diffondendo l'utilizzo di tecniche computazionali, tra le quali il docking molecolare, per simulare la geometria di interazione di complessi proteici.

La predizione accurata della struttura di complessi biologici sta diventando una delle maggiori sfide nel campo della biologia strutturale e della bioinformatica.<sup>2,3</sup>

Il mio progetto di dottorato è stato incentrato sullo studio delle interazioni tra proteine, contribuendo a questo campo sia attraverso lo sviluppo di nuovi programmi e metodi computazionali, sia attraverso lo studio di reali biologici. In particolare, nella prima parte della mia tesi di dottorato, illustrerò i metodi sviluppati: i) per l'analisi e il confronto di strutture 3D di complessi proteici, attraverso una rapida visualizzazione basata sull'utilizzo di mappe di contatto (web tool COCOMAPS,<sup>4</sup> Capitolo 2), e ii) per l'analisi di soluzioni multiple di docking, al fine di identificare i contatti inter-residuo chiave e per distinguere le soluzioni corrette (simili alla conformazione nativa) dalle incorrette (web tool CONS-COCOMAPS<sup>5</sup> e programma CONS-RANK, Capitoli 3 and 4, rispettivamente).

Nella seconda parte della tesi ho invece descritto lo studio svolto su sistemi biologici reali coinvolti in determinate patologie, applicando i metodi sviluppati durante il dottorato in combinazione con le classiche tecniche computazionali impiegate per predire e analizzare le interazioni in sistemi biologici.

Questa parte del lavoro è stata svolta in collaborazione con gruppi sperimentali; in particolare, con il gruppo del Prof. Sblattero, Università del Piemonte Orientale (Italy) e della Prof. Esposito, Università of Salerno (Italy), sono stati studiati dei complessi proteici coinvolti nella risposta autoimmune tipica della celiachia<sup>6,7</sup> (Capitoli 5 e 6). In aggiunta, le mie ricerche si sono focalizzate sullo studio, attraverso tecniche di dinamica molecolare, delle proprietà di riconoscimento del sistema enzimatico FXa<sup>8</sup>, il cui mutante patogeno provoca problemi nel processo di coagulazione del sangue (Capitolo 7). Tale studio è stato svolto in collaborazione con i gruppi sperimentali diretti dal Prof. De Cristofaro, Università Cattolica Medica di Roma (Italy) e dal gruppo diretto dalla Prof. Peyvandi, Ospedale Maggiore Policlinico and Università degli Studi di Milano (Italy).

Infine, durante l'ultimo anno di dottorato mi sono recata per sette mesi presso il gruppo della Prof. Charlotte Deane, Dipartimento di Statistica, Università di Oxford (UK). Durante questo periodo ho svolto studi circa le caratteristiche strutturali delle regioni delle proteine che più frequentemente ricorrono nelle interazioni con altre biomolecole, i loops, chiarificando aspetti geometrici in una delle più importanti classi di proteine: le proteine di membrana (Appendice 1).

### **Web tools e programmi:**

COCOMAPS<sup>4</sup> web tool è gratuitamente disponibile al seguente link:  
<https://www.molnac.unisa.it/BioTools/cocomaps/>

CONS-COCOMAPS<sup>5</sup> web tool è gratuitamente disponibile al seguente link:  
<https://www.molnac.unisa.it/BioTools/conscomaps/>

In programma CONS-RANK è disponibile in seguito a richiesta da parte degli autori.

## REFERENCES

- 1 Eisenberg, D., Marcotte, E. M., Xenarios, I. & Yeates, T. O. Protein function in the post-genomic era. *Nature* 405, 823-826, doi:10.1038/35015694 (2000).
- 2 Aloy, P. & Russell, R. B. Structural systems biology: modelling protein interactions. *Nat Rev Mol Cell Biol* 7, 188-197 (2006).
- 3 Arkin, M. R. & Wells, J. A. Small-molecule inhibitors of protein-protein interactions: progressing towards the dream. *Nat Rev Drug Discov* 3, 301-317 (2004).
- 4 Vangone, A., Spinelli, R., Scarano, V., Cavallo, L. & Oliva, R. COCOMAPS: a web application to analyse and visualize contacts at the interface of biomolecular complexes. *Bioinformatics* 27, 2915-2916 (2011).
- 5 Vangone, A., Oliva, R. & Cavallo, L. CONS-COCOMAPS: a novel tool to measure and visualize the conservation of inter-residue contacts in multiple docking solutions. *BMC Bioinformatics* 13 Suppl 4, S19 (2012).
- 6 Di Niro, R. *et al.* Anti-idiotypic response in mice expressing human autoantibodies. *Mol Immunol* 45, 1782-1791 (2008).
- 7 Marzari, R. *et al.* Molecular dissection of the tissue transglutaminase autoantibody response in celiac disease. *Journal Of Immunology* 166, 4170-4176 (2001).
- 8 Pinotti, M. *et al.* Impaired prothrombinase activity of factor X Gly381Asp results in severe familial CRM+ FX deficiency. *Thromb Haemost* 89, 243-248 (2003).