



Vrije Universiteit Brussel

Faculty of Science and Bio-engineering Sciences

Department of Bio-engineering Sciences

Predicting peptide interactions using protein building blocks

Thesis submitted in partial fulfilment of the requirements for the degree of
Doctor in Bio-engineering Sciences

Peter Vanhee

Promotor: Prof. Dr. Frederic Rousseau
Co-promoter: Prof. Dr. Joost Schymkowitz

March 4th, 2011



Published by the VIB Switch Laboratory
SWIT, Department of Bio-engineering Sciences
Vrije Universiteit Brussel, Pleinlaan 2, 1050 Brussel

Apart from any fair dealing for the purpose of research, private study, criticism or review, this publication may not be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form, by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, scanning, or otherwise, without the prior permission in writing of the publisher.

Peter Vanhee was funded by a PhD grant from the Institute for the Promotion of Innovation through Science and Technology in Flanders (IWT-Vlaanderen), Belgium.

Predicting peptide interactions using protein building blocks. PETER VANHEE *PhD dissertation Vrije Universiteit Brussel, Brussels, Belgium, March 2011.*

© Vrije Universiteit Brussel, all rights reserved.

Summary

Proteins are by far the most versatile and complex molecules in the cell. It is commonly accepted that protein function directly relates to three-dimensional structure, which in turn is dependent on the specific amino acid sequence of the protein. Peptides are short sequences of amino acids that perform a myriad of functions and are estimated to be involved in up to 40% of all protein-protein interactions. The lack of structural evidence for many of these peptide interactions however has hindered the functional annotation of this important class of molecules and the development of peptides as therapeutics. In this thesis, we propose the use of small, recurrent polypeptide fragments as one way of solving the lack of protein-peptide structures. We show that protein-peptide binding sites can be modeled at high resolutions using fragment interactions and provide two methods for the *de novo* prediction of protein loops and peptide structure. The developments presented in this work provide a valuable alternative to experimental high-resolution structure elucidation of target protein-peptide complexes, bringing closer the possibility of *in silico* designed peptides for therapeutic applications.

Samenvatting

Eiwitten zijn veruit de meest krachtige en complexe biologische moleculen in de cel. Ze zijn essentieel en aanwezig in alle vormen van het leven: van virussen en bacteriën tot planten en dieren. Het is algemeen aanvaard dat de functie van een eiwit afhankelijk is van de driedimensionale structuur van het eiwit, die op haar beurt meteen gerelateerd kan worden aan de opeenvolging van aminozuren waaruit het eiwit is opgebouwd. Eiwitten interageren met allerlei moleculen zoals andere eiwitten, DNA, RNA of peptiden.

Peptiden zijn moleculen die bestaan uit korte sequenties van aminozuren. Er wordt geschat dat eiwit-peptide interacties een rol spelen in meer dan 40% van alle eiwit-eiwit interacties in en buiten de cel. Het gebrek aan data omtrent de driedimensionale structuur van deze peptide-interacties heeft er evenwel voor gezorgd dat de functie van veel van deze interacties tot nog toe onbekend is; het gebrek aan structuur is ook een hinderpaal in de ontwikkeling van deze klas van moleculen als nieuwe en krachtige geneesmiddelen.

In deze thesis stellen we het gebruik van eiwitfragmenten voor om de complexe structuur van peptide-interacties te voorspellen en zodoende het gebrek aan hoge-resolutie structuren te omzeilen. Hiervoor maken we gebruik van BriX, een databank met meer dan 7 miljoen eiwitfragmenten bestaande uit 4 tot 14 aminozuren elk, waarin ongeveer 2000 canonieke eiwitfragmenten kunnen geïdentificeerd worden. We tonen aan dat de bindingsoppervlakken tussen eiwitten en peptiden sterke

gelijkenissen vertonen met de interacties tussen eiwitfragmenten die uit verschillende, niet-gerelateerde eiwitstructuren worden geëxtraheerd. Dit inzicht laat ons toe de enorme hoeveelheid aan structurele data uit deze eiwitfragmenten te gebruiken voor het voorspellen van de interactie tussen eiwit en peptide. We tonen bijvoorbeeld aan dat we accuraat de structuur kunnen voorspellen van peptiden die binden aan modulaire domeinen, zoals PDZ domeinen of het LBD domein van de oestrogeen receptor.

De ontwikkelingen gepresenteerd in dit werk bieden een alternatief voor het experimenteel oplossen van hoge-resolutie structuren van eiwit-peptide interacties, en brengen ons een stap dichterbij het ontwerpen van peptiden voor therapeutische doeleinden.