

DOCKING

Studio delle interazioni ligando-proteina

GOAL: data una struttura proteica, predire quali ligandi lega e dove

Devo trovare una conformazione ligando-proteina che minimizzi l'energia totale del complesso.

Challenge: predire il binding e l'energia cercando nello spazio delle conformazioni possibili

Come?

TROVARE I METODI PER CAMPIONARE LO SPAZIO CONFORMAZIONALE

→ metodo della griglia

→ genetic search (algoritmo di ricerca)

ELABORO SCORING FUNCTIONS

- metodi empirici
- metodi Knowledge-based
- metodi basati sui campi di forza

Clustering

Devo generare un centinaio di modelli

CALCOLARE L'INTERAZIONE È DIFFICILE

- Interazioni idrofobiche
- Forze elettrostatiche
- Legami a idrogeno
- Forze di van der Waals
- Ponti salini
- Interazioni di tipo π -greco

CREO UN CAMPO DI FORZA EMPIRICO

ovvero sommo tutte le forze dei gruppi funzionali, ottenute dai dati sperimentali

devo usarle per calcolare uno score e un minimo energetico

devo rispettare perché la conformazione sia possibile

Il compito degli algoritmi è di trovare un gran numero di conformazioni possibili e quello delle funzioni di punteggio è classificare la qualità delle soluzioni.

1. Scelgo il target → trovo la struttura tridimensionale

2. Scelgo tra docking rigido (assumo le catene laterali rigide) o flessibile

3. Docking manuale o Docking automatico

4. Effettuo il clustering e valuto i miei docking (es. RMSD)