

Docking Molecular

Introdução a modelagem, docking e dinâmica molecular

(Foco em Doenças

Negligenciadas)

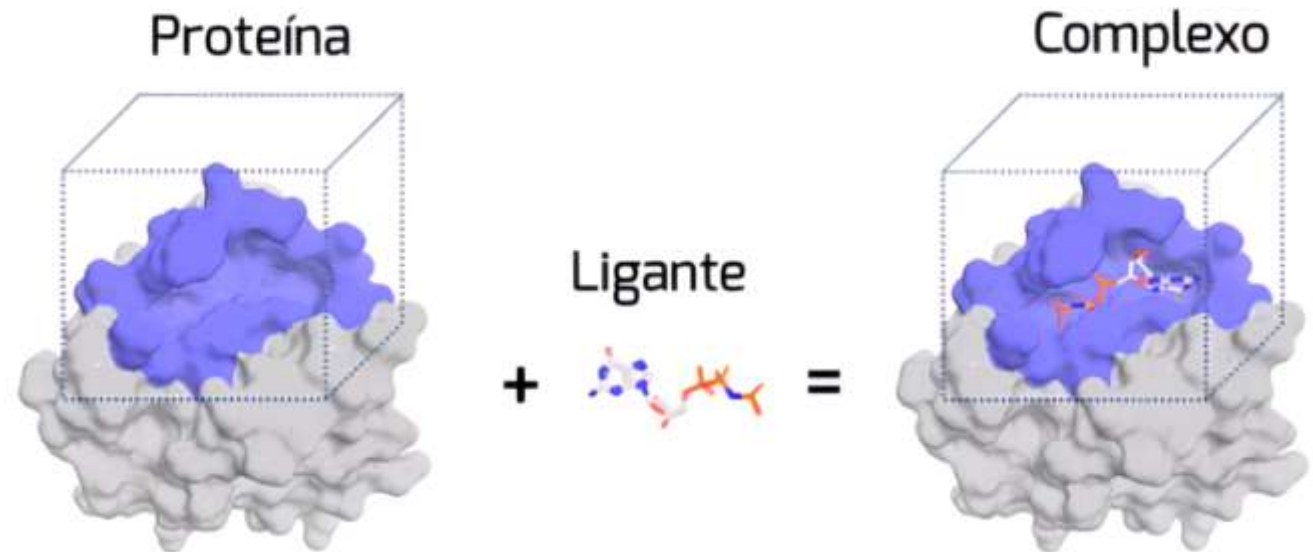


Definição

Estudos de atracamento (docking) são técnicas computacionais para a exploração dos possíveis modos de ligação de um substrato a um receptor, enzima ou outro sítio de ligação específico

Você precisa de um:

- Alvo
- Ligante
- Localização da ligação

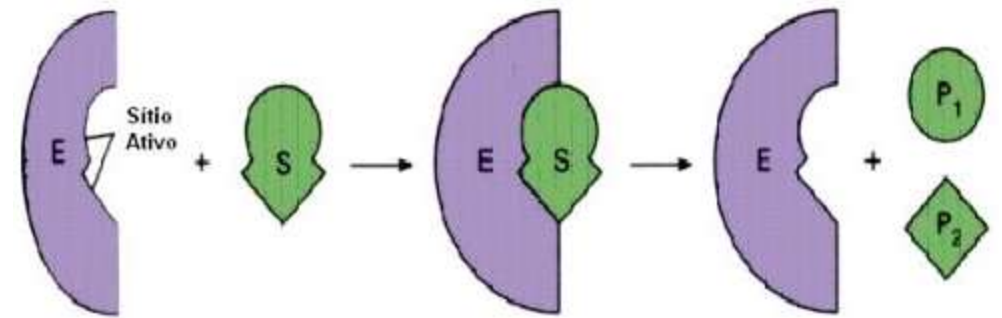


Modelo Chave-Fechadura

- A proteína e o ligante se reconhecem por serem de formas complementares

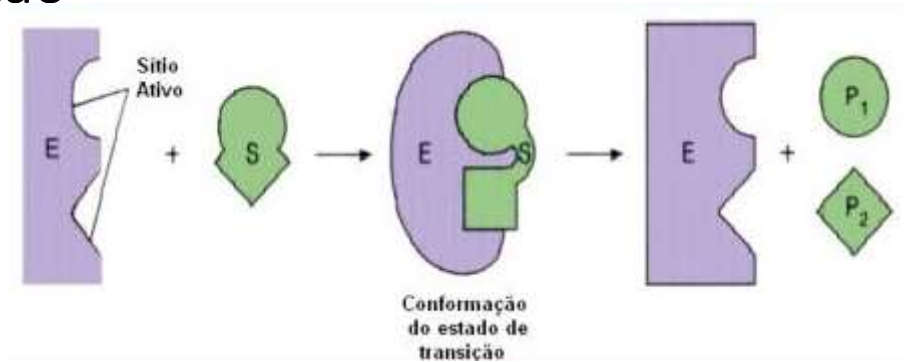
- Vantagens
 - Intuitivo
 - Fácil de calcular
- Desvantagens

Não funciona assim!



Qual o problema e como mitigar erros?

- Proteínas e ligantes são flexíveis
 - Desse modo, é absolutamente improvável que
 - ambas só se reconheçam em uma conformação
- Resolvendo isso na teoria
 - Teoria do encaixe induzido
- Como levar isso em conta?
 - Ligante flexível
 - **Lento!**
 - Diferentes poses da mesma proteína

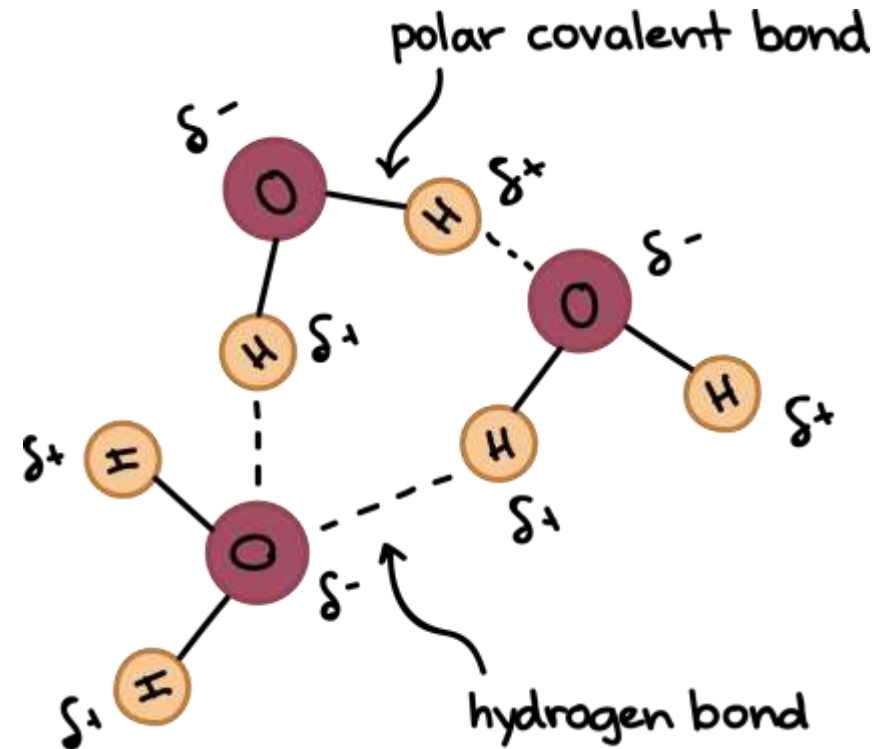


Como proteína e ligante interagem?

- ligações de hidrogênio
- interações de van der Waals
- interações iônicas
- interações hidrofóbicas
- interações do tipo cátion- π
- interações envolvendo anéis aromáticos do tipo π - π e empilhamento-T
- coordenação com íons metálicos.

Ligação de H

A ligação de hidrogênio é uma interação atrativa entre um átomo de hidrogênio de uma molécula ou um fragmento molecular X-H no qual X é mais eletronegativo do que H, e um átomo ou um grupo de átomos na mesma ou em outra molécula, na qual há evidência de formação de ligação.



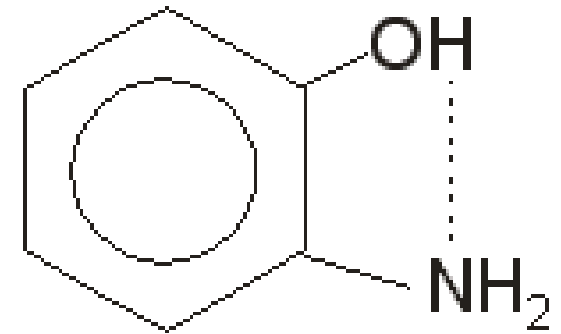
Ligação de H

Tamanho: 2,7~3,3 Å, sendo 3 Å o mais comum

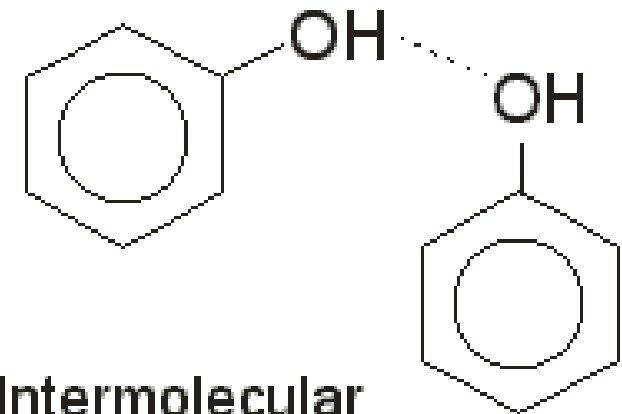
Força: Forte

Tipos: Intramolecular e intermolecular

Pra efeitos de docking, só nos preocuparemos com intermoleculares



Intramolecular



Intermolecular

Interações de van der Waals

As forças atrativas ou repulsivas entre entidades moleculares (ou entre grupos dentro da mesma entidade molecular) que não são devidas à formação de ligações ou à interação eletrostática entre íons ou grupos iônicos entre si ou com moléculas neutras.

Interações de van der Waals

Tipos:

Íon-dipolo

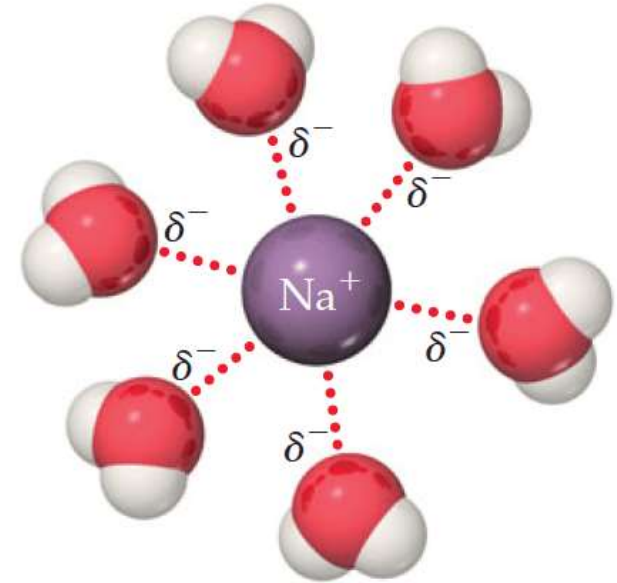
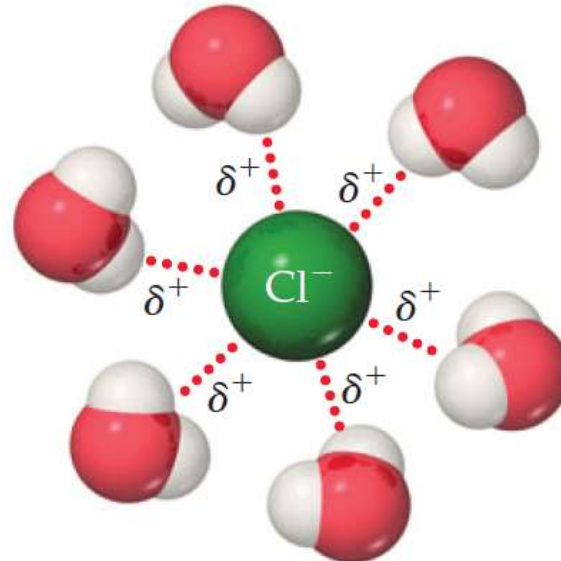
Íon-dipolo induzido

Dipolo-dipolo

Dipolo-dipolo induzido

Forças de London

+ Forte



Interações de van der Waals

Tipos:

Íon-Dipolo

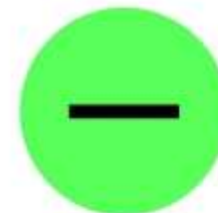
Íon-dipolo induzido

Dipolo-dipolo

Dipolo-dipolo induzido

Forças de London

+ Forte



íon

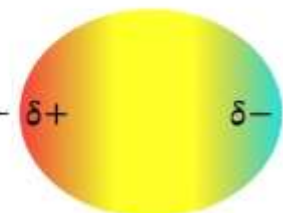


Molécula apolar

Polarização
↓



íon



Íon dipolo induzido



Interações de van der Waals

Tipos:

Íon-dipolo

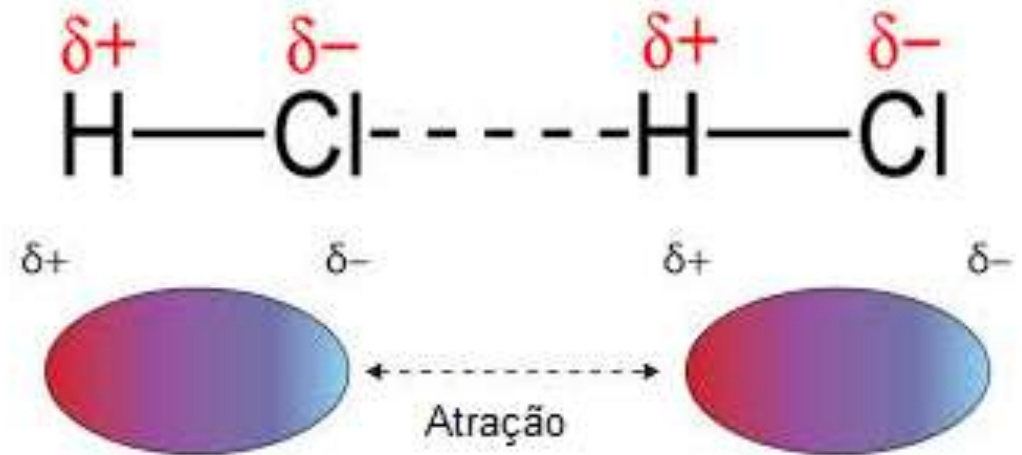
Íon-dipolo induzido

Dipolo-dipolo

Dipolo-dipolo induzido

Forças de London

+ Forte



Interações de van der Waals

Tipos:

Íon-dipolo

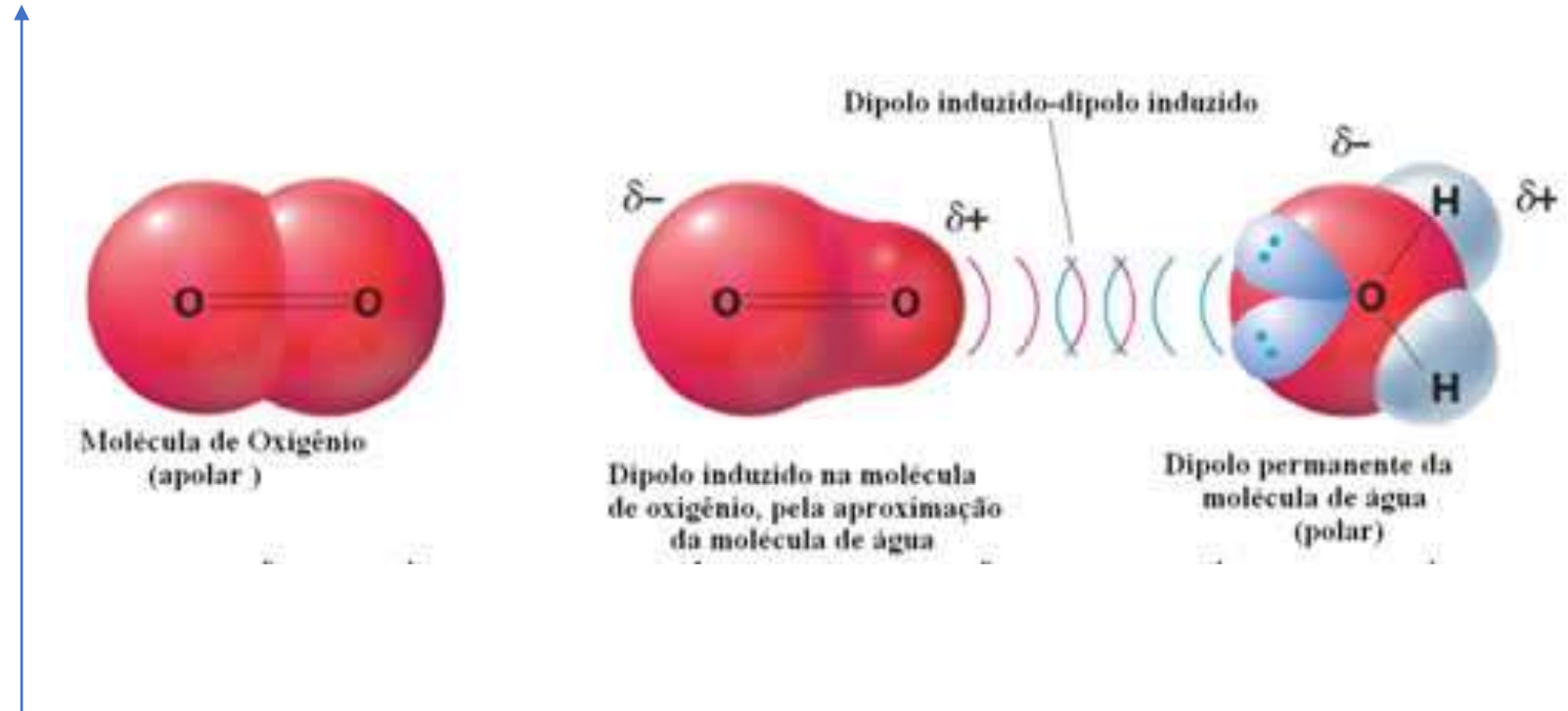
Íon-dipolo induzido

Dipolo-dipolo

Dipolo-dipolo induzido

Forças de London

+ Forte



Interações de van der Waals

Tipos:

Íon-dipolo

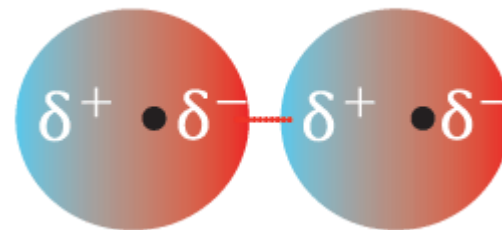
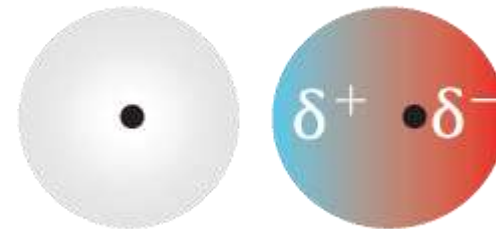
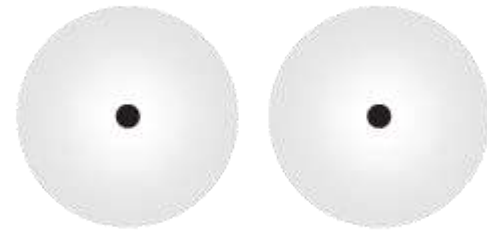
Íon-dipolo induzido

Dipolo-dipolo

Dipolo-dipolo induzido

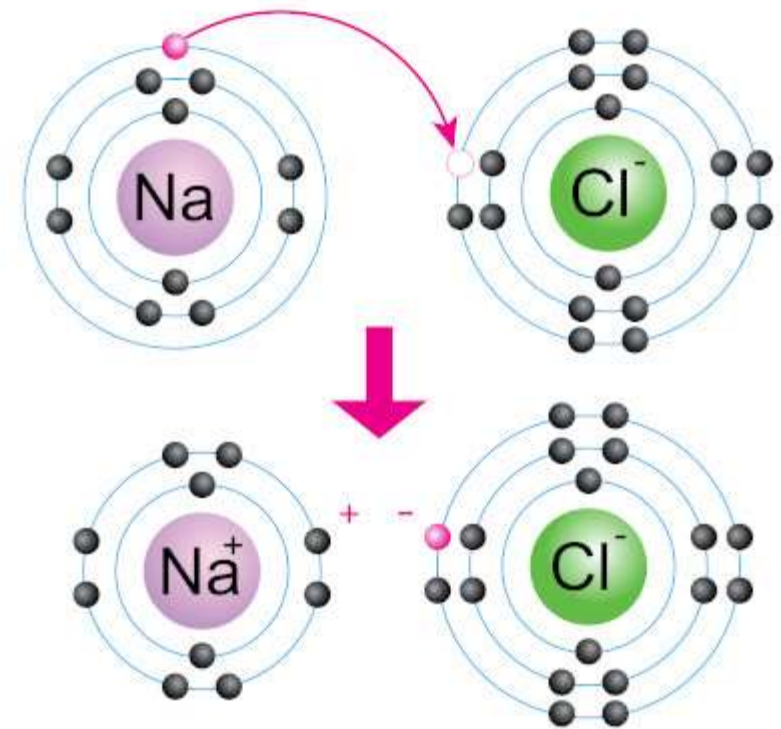
Forças de London

+ Forte



Ligação iônica

A ligação entre átomos com eletronegatividades marcadamente diferentes. Estritamente falando, uma ligação iônica se refere à atração eletrostática experimentada entre as cargas elétricas de um cátion e um ânion, em contraste com uma ligação puramente covalente. Na prática, é mais preferível considerar o grau de caráter iônico de uma ligação em vez de se referir a ligações puramente iônicas ou puramente covalentes.



Ligação iônica

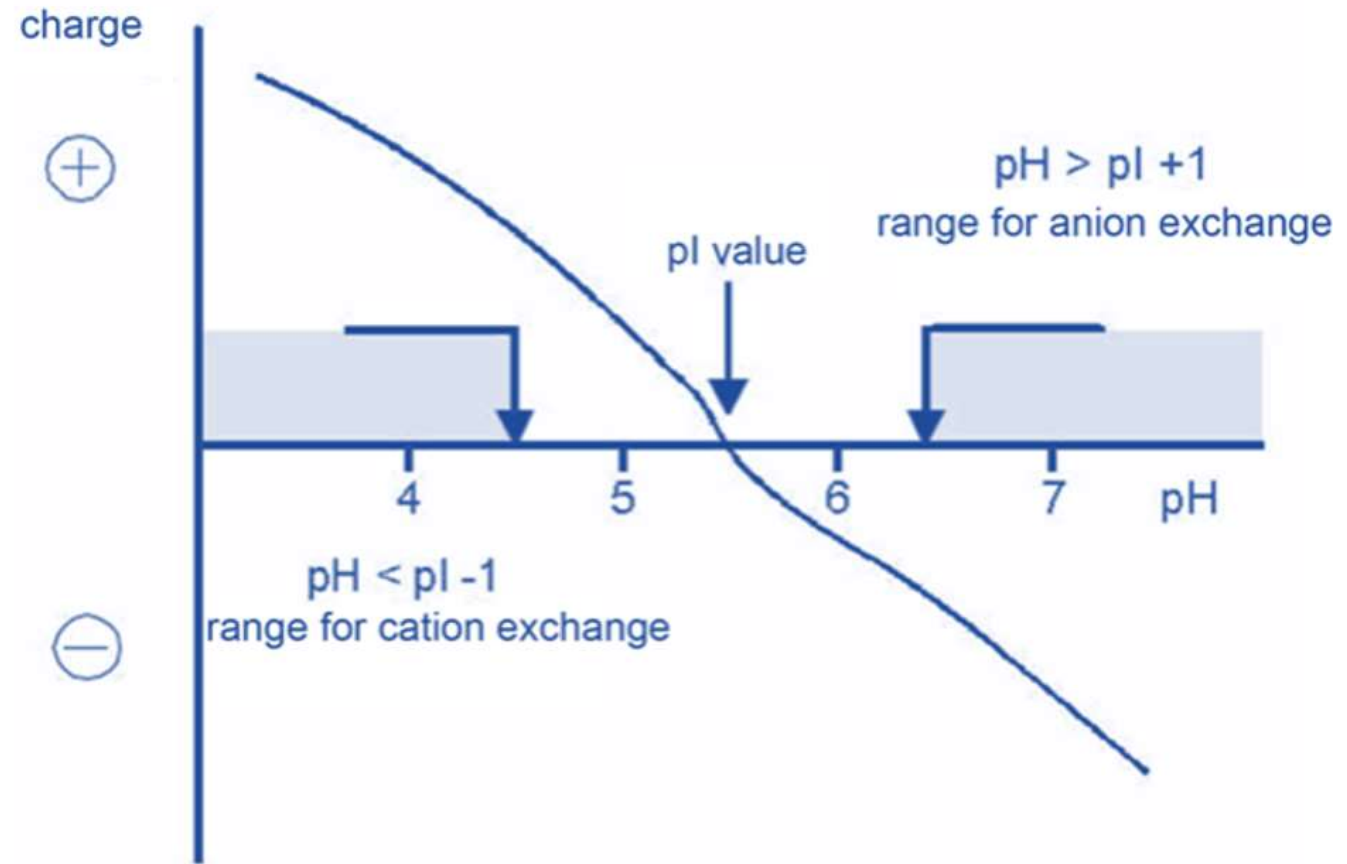
Sempre entre metais e ametais

2 íons (positivamente e negativamente carregados)

É muito forte*

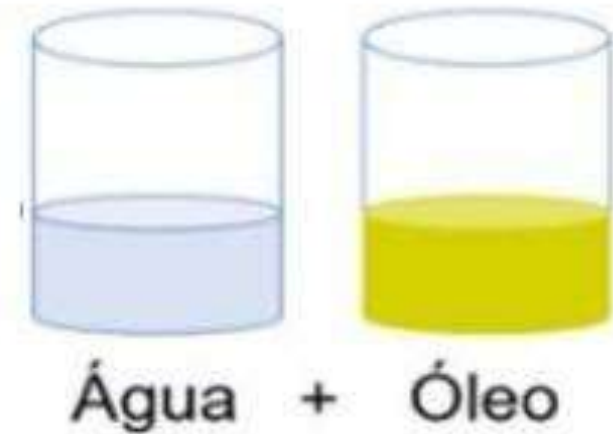
Solúvel em água

Sensível a pH



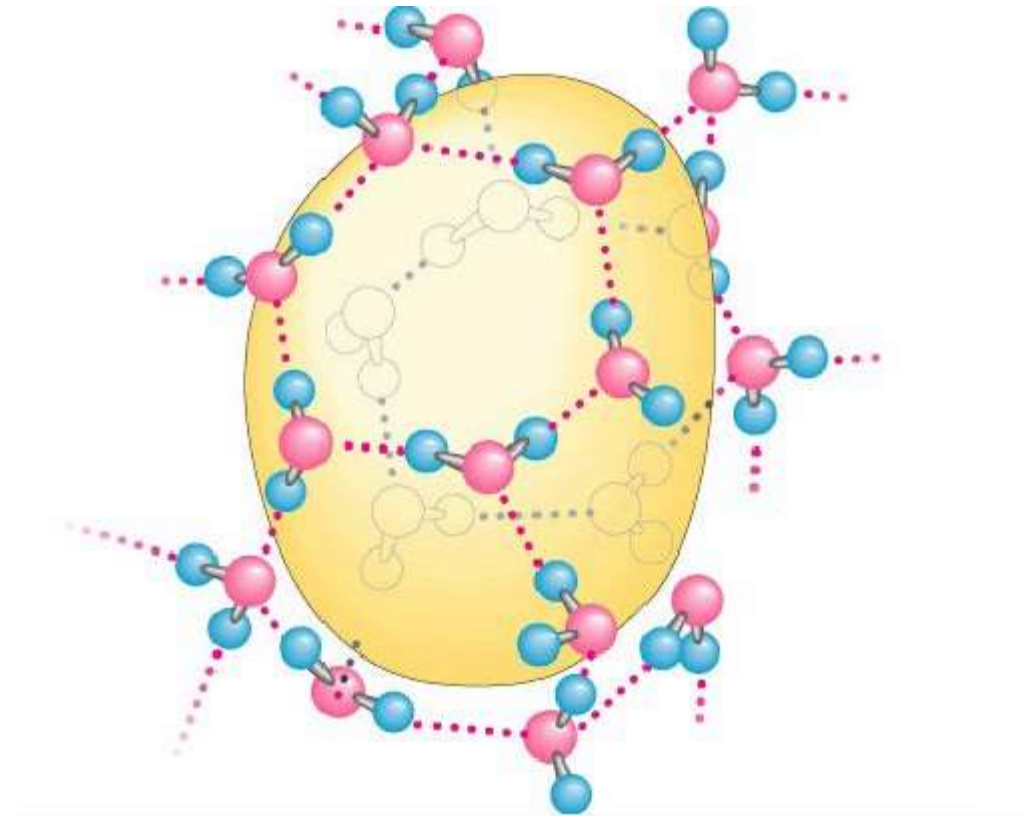
Interações hidrofóbicas

- A tendência dos hidrocarbonetos (ou de grupos hidrocarbonetos lipofílicos em solutos) de formar agregados intermoleculares em um meio aquoso e interações intramoleculares análogas. O nome surge da atribuição do fenômeno à aparente repulsão entre a água e os hidrocarbonetos.



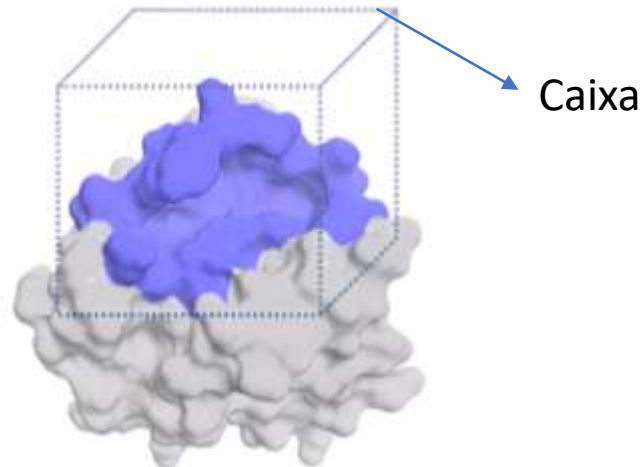
Interações hidrofóbicas

- A tendência dos hidrocarbonetos (ou de grupos hidrocarbonetos lipofílicos em solutos) de formar agregados intermoleculares em um meio aquoso e interações intramoleculares análogas. O nome surge da atribuição do fenômeno à aparente repulsão entre a água e os hidrocarbonetos.



Preparação

- A proteína tem que estar propriamente protonada
 - Tenha dados experimentais
 - Saiba o pH do seu problema e use programas de predição
- Saiba aproximadamente onde seu ligante interage com a sua proteína
 - Essa é a caixa, o docking será calculado apenas nessa região
 - Se não souber ou quiser delimitar, não é necessário, mas:
 - Demora mais
 - É menos preciso e acurado



Funções de score

O software de docking vai testar múltiplas poses do ligante em diferentes locais da superfície da proteína:

- Como predizer a pose mais factível?
- Como descobrir o melhor ligante?
- Como descobrir com qual proteína seu ligante interage melhor?

Funções de score

O software de docking vai testar múltiplas poses do ligante em diferentes locais da superfície da proteína:

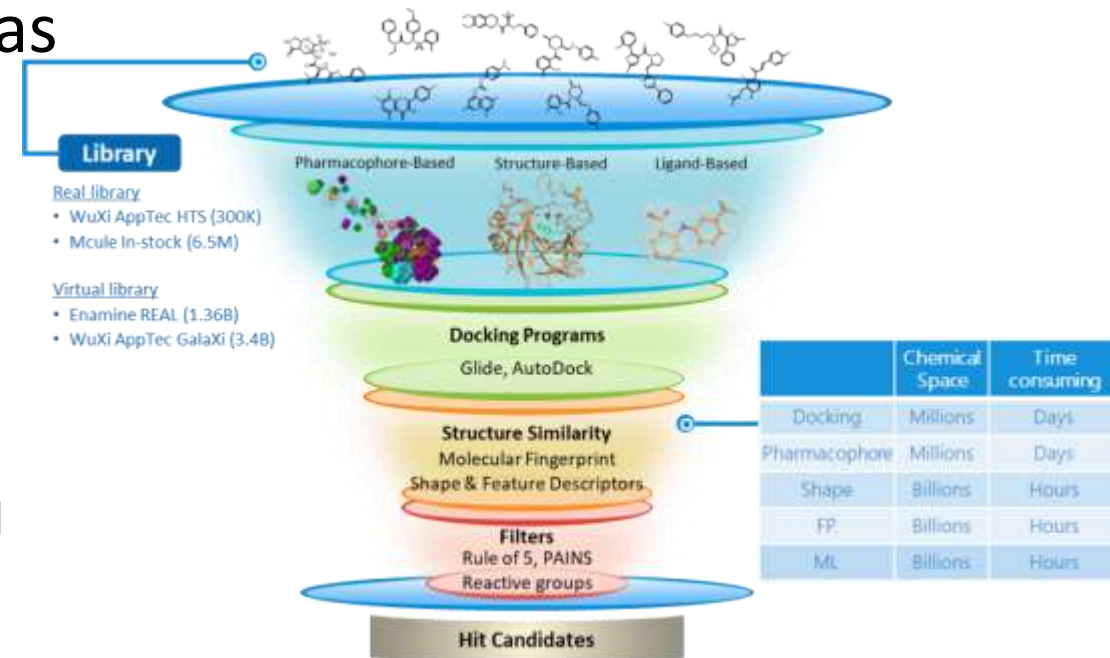
- Como prever a pose mais factível?
- Como descobrir o melhor ligante?
- Como descobrir com qual proteína seu ligante interage melhor?



Funções de score

O software de docking vai testar múltiplas poses do ligante em diferentes locais da superfície da proteína:

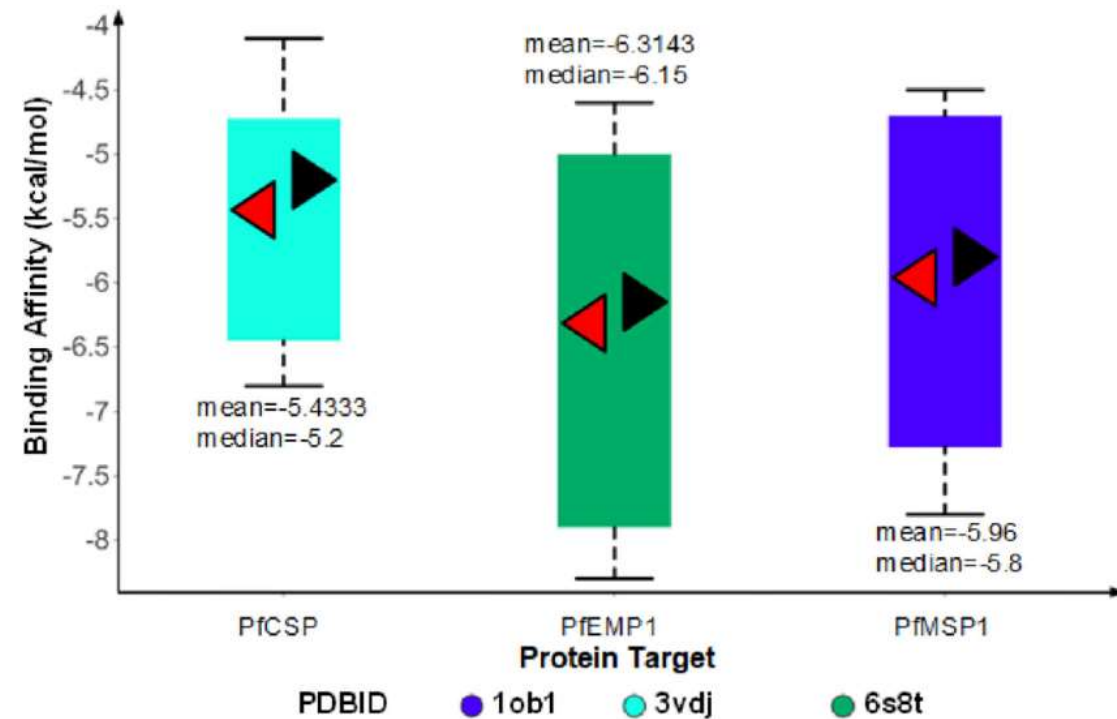
- Como predizer a pose mais factível?
- Como descobrir o melhor ligante?
- Como descobrir com qual proteína seu ligante interage melhor?



Funções de score

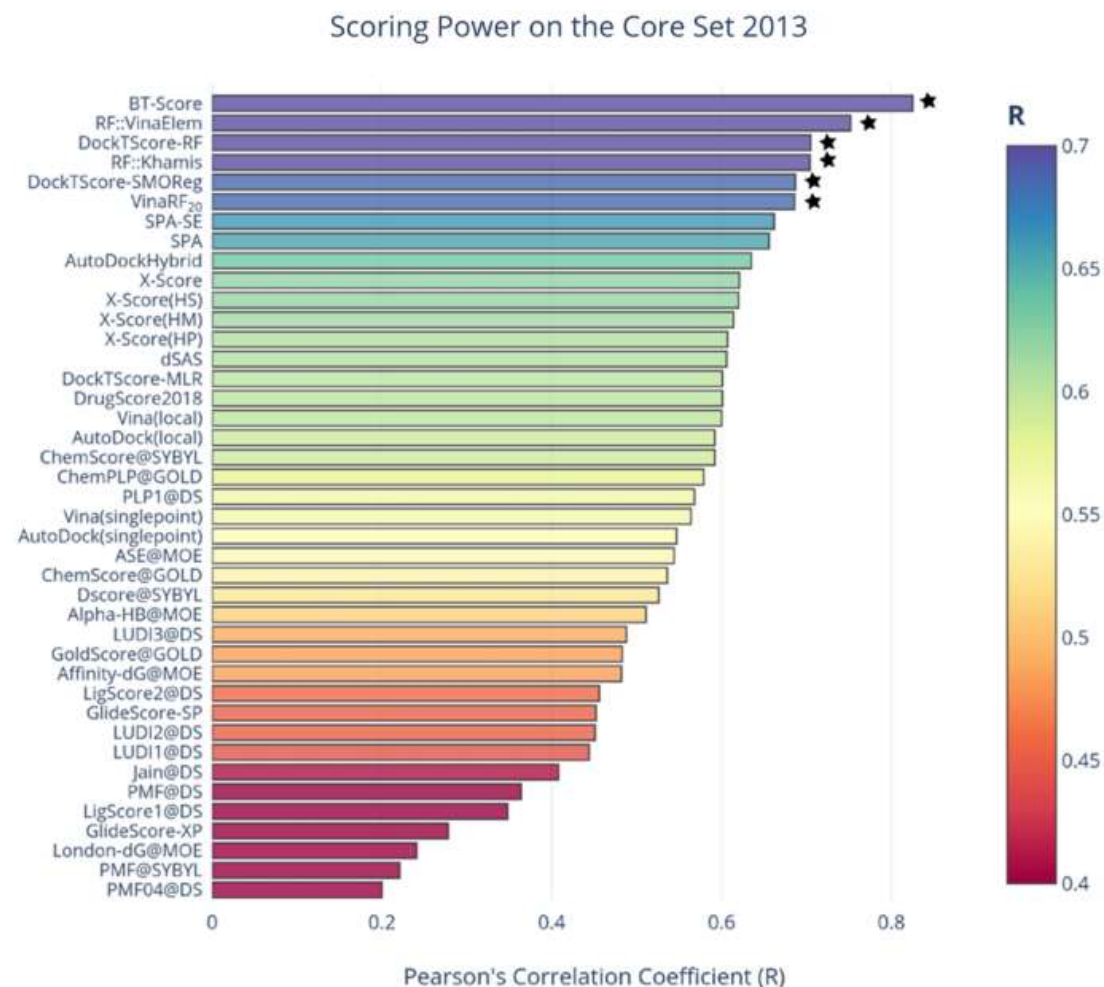
O software de docking vai testar múltiplas poses do ligante em diferentes locais da superfície da proteína:

- Como predizer a pose mais factível?
- Como descobrir o melhor ligante?
- Como descobrir com qual proteína seu ligante interage melhor?



Por que várias funções de score?

- Apesar de algumas funções serem melhores na média, outras podem ser melhores no seu problema específico
- Elas pontuam de maneira diferente, dando pesos diferentes pra cada parâmetro

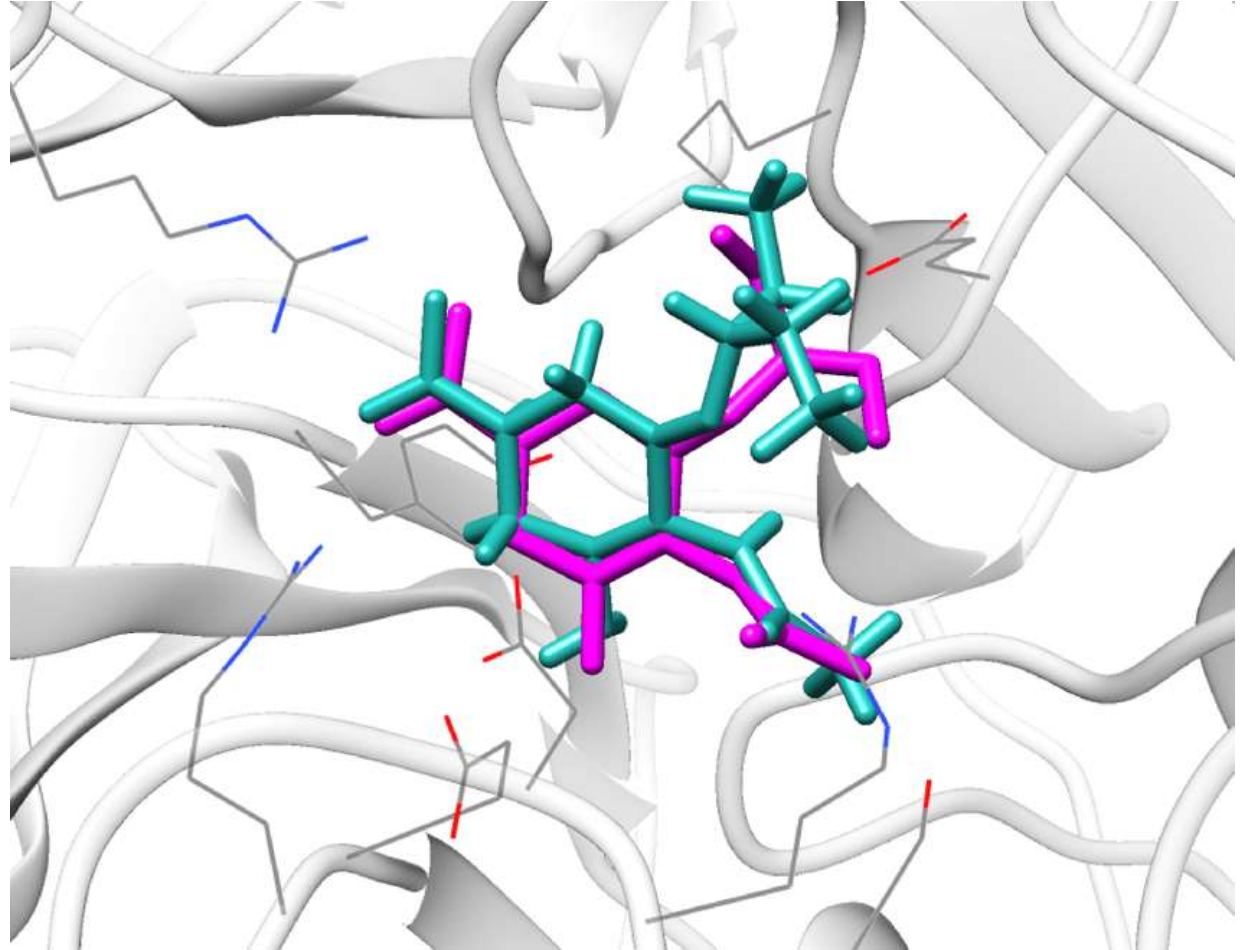


Se funções de score são diferentes, como escolher?

- Dados experimentais
- Dados aceitos na literatura
- Testar qual o melhor

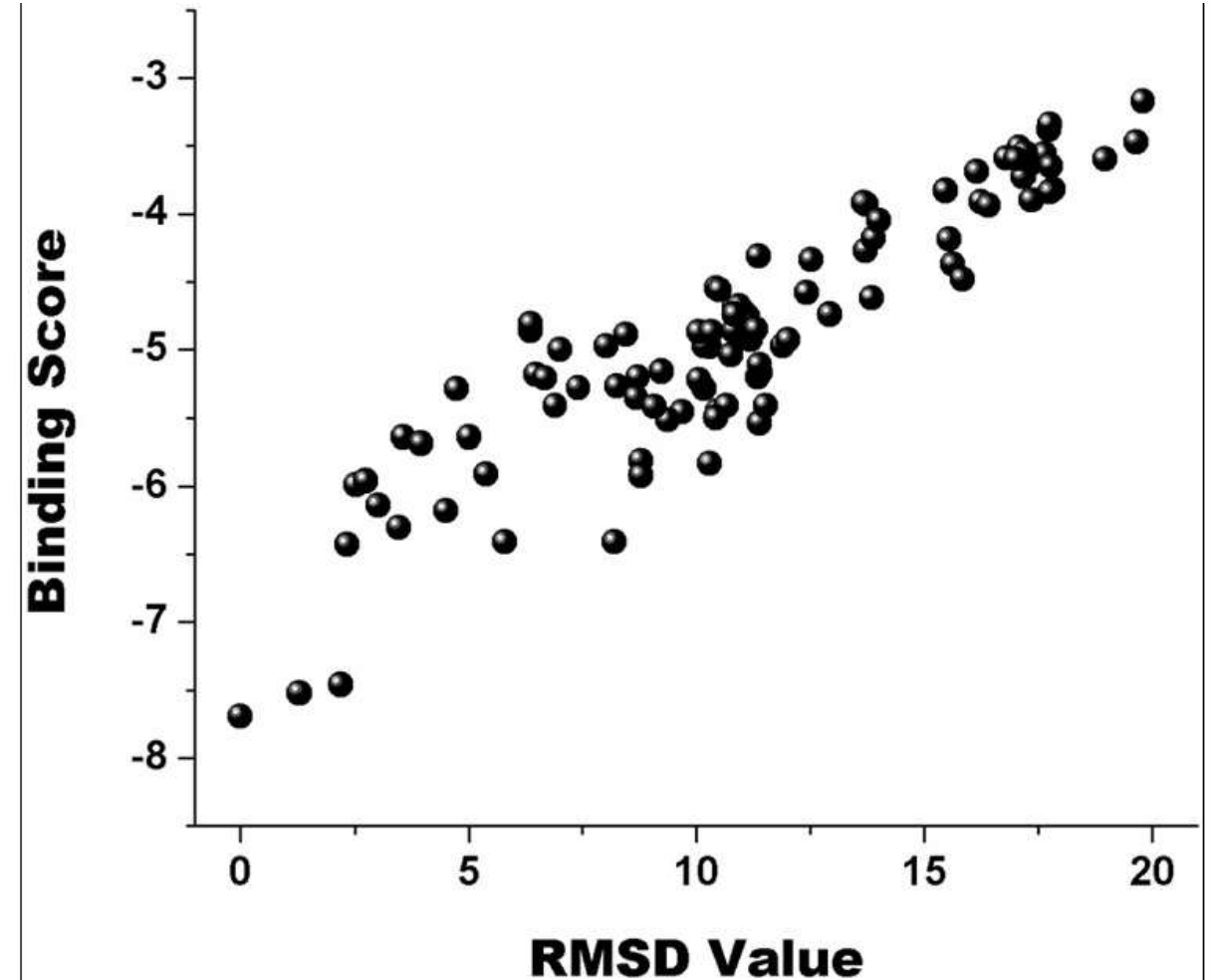
Se funções de score são diferentes, como escolher?

- Dados experimentais
- Dados aceitos na literatura
- Testar qual o melhor



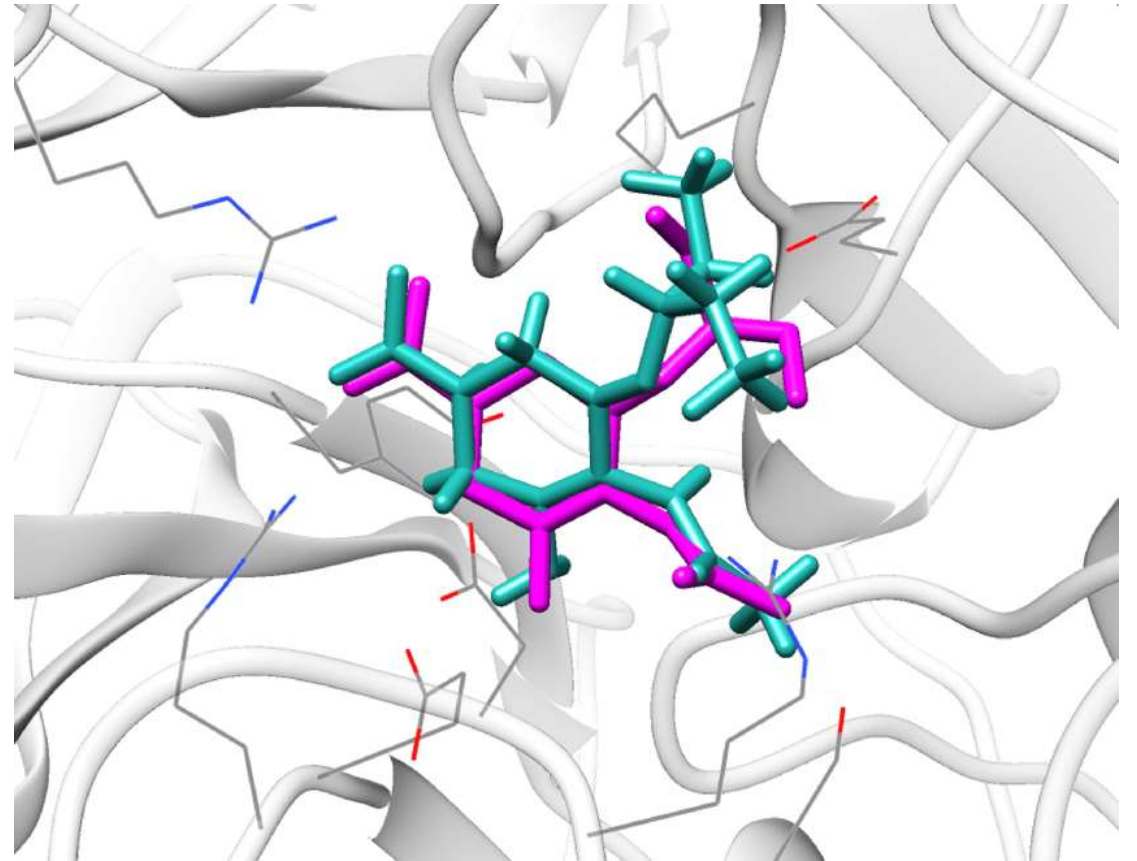
Redocking

- Pegue um cristal com um ligante
- Remova o ligante
- Faça o docking com esse mesmo ligante
- Compare a melhor pose com a posição do ligante no cristal



Redocking

- Pegue um cristal com um ligante
- Remova o ligante
- Faça o docking com esse mesmo ligante
- Compare a melhor pose com a posição do ligante no cristal



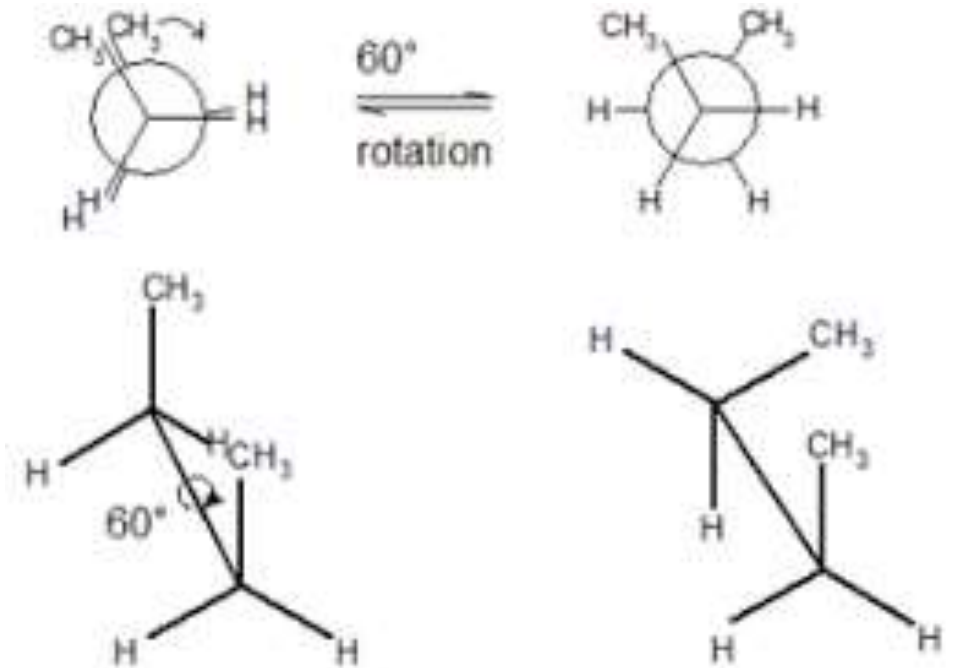
Docking

- Você tem:
 - A proteína
 - Onde acontece a interação
 - O ligante *

Docking

- Você tem:
 - A proteína
 - Onde acontece a interação
 - O ligante*

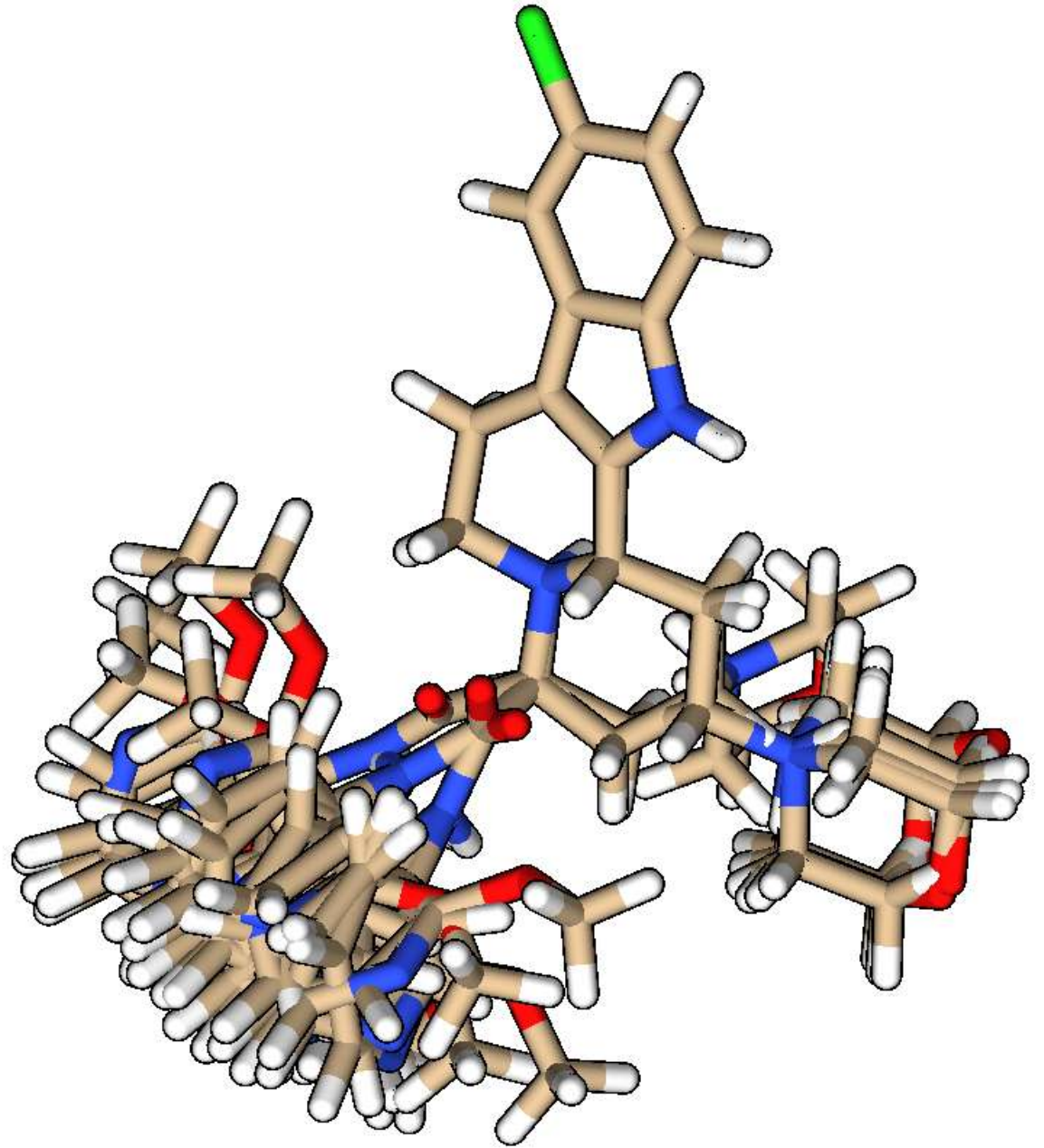
Ligantes são flexíveis



Docking

- Você tem:
 - A proteína
 - Onde acontece a interação
 - O ligante*

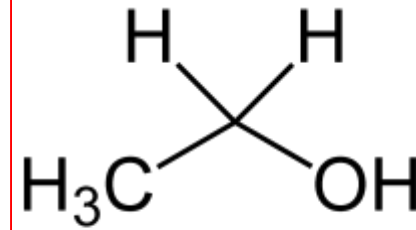
Ligantes são flexíveis



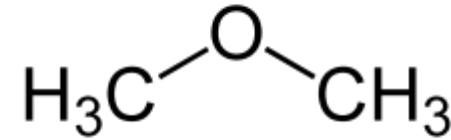
Docking

- Você tem:
 - A proteína
 - Onde acontece a interação
 - O ligante*

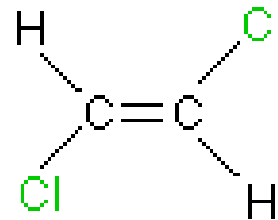
Isômeros planos, cis-trans
e estereoisômeros são
moléculas diferentes



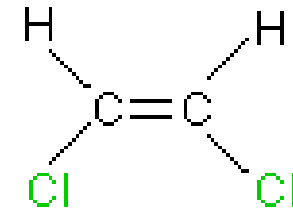
Ethanol (Alcohol)



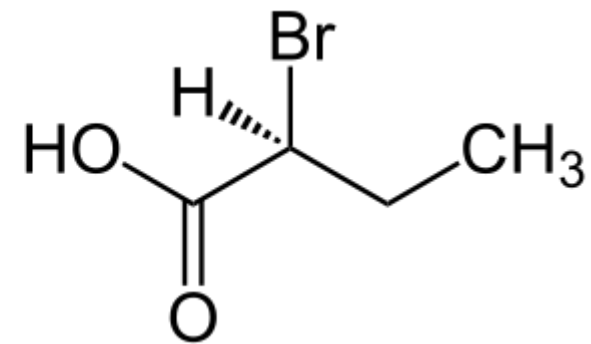
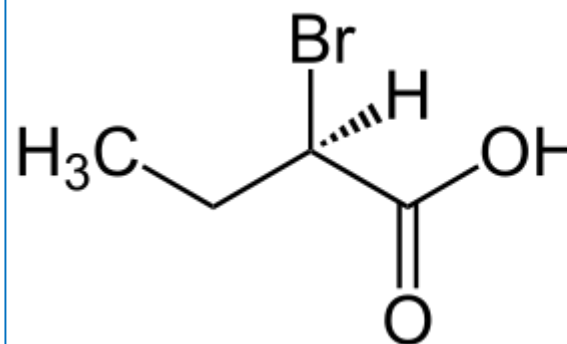
Dimethylether



trans-1,2-dichloroethene

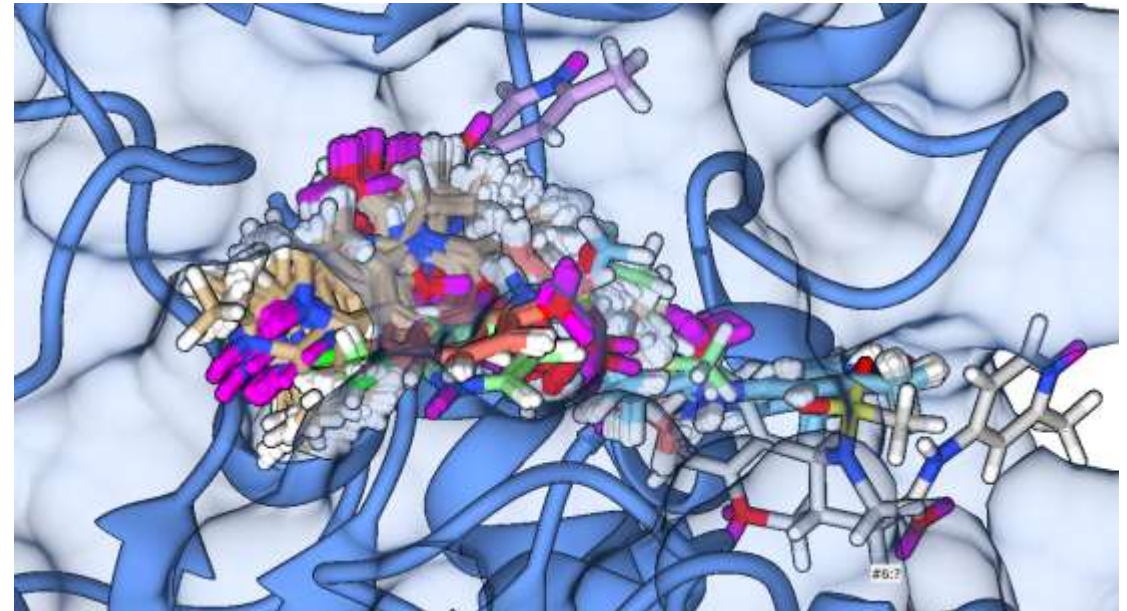


cis-1,2-dichloroethene



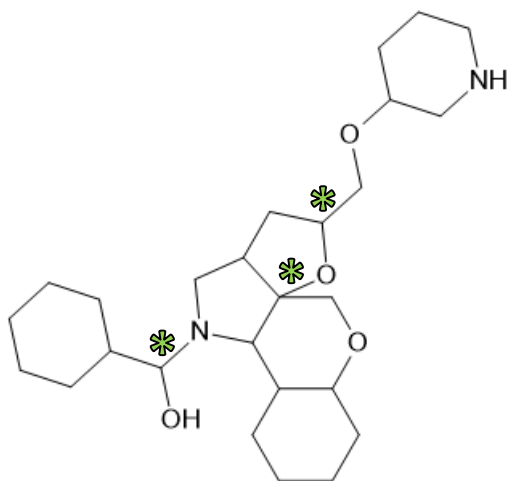
Docking

- Você tem:
 - A proteína
 - Onde acontece a interação
 - O ligante *
- O docking avalia em qual os ligantes se encaixam
- A função de score dá uma nota para as poses



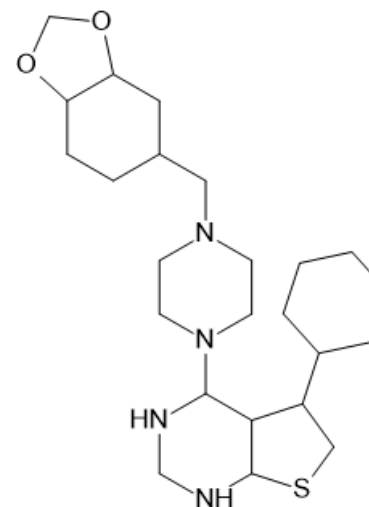
Decoys

- Como saber se as interações são específicas ou aleatórias?
 - Faça moléculas parecidas (mas não iguais)
 - Pode se basear em isômeros planos



Molécula de Interesse

Essa molécula tem
3 estereocentros,
então na verdade
são 8 moléculas

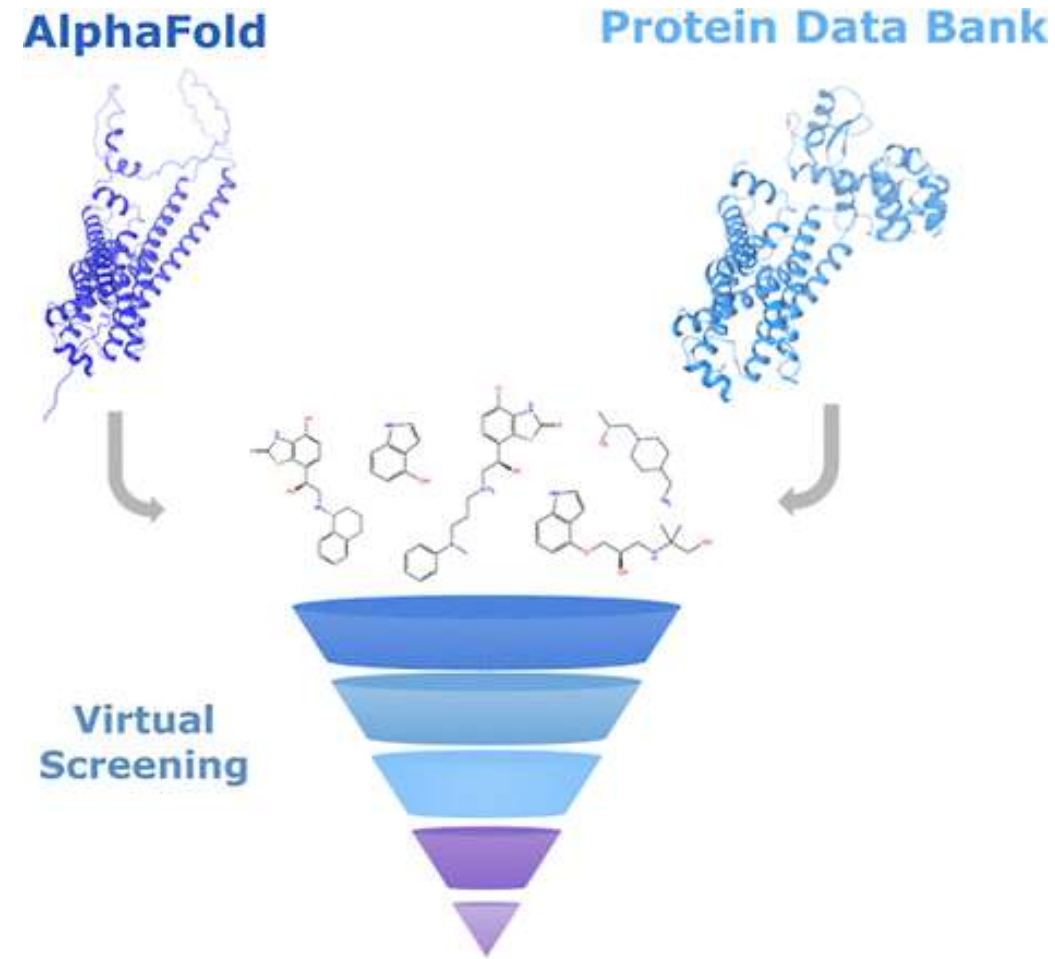


Decoy

Esse decoy não é um
isômero, mas tem
características parecidas

Virtual Screening

- E se você quiser testar muitos ligantes?
- Preparar uma biblioteca de ligantes
- Realizar o docking
- Rankear segundo o score
- Explorar os melhores ligantes



Pausa!