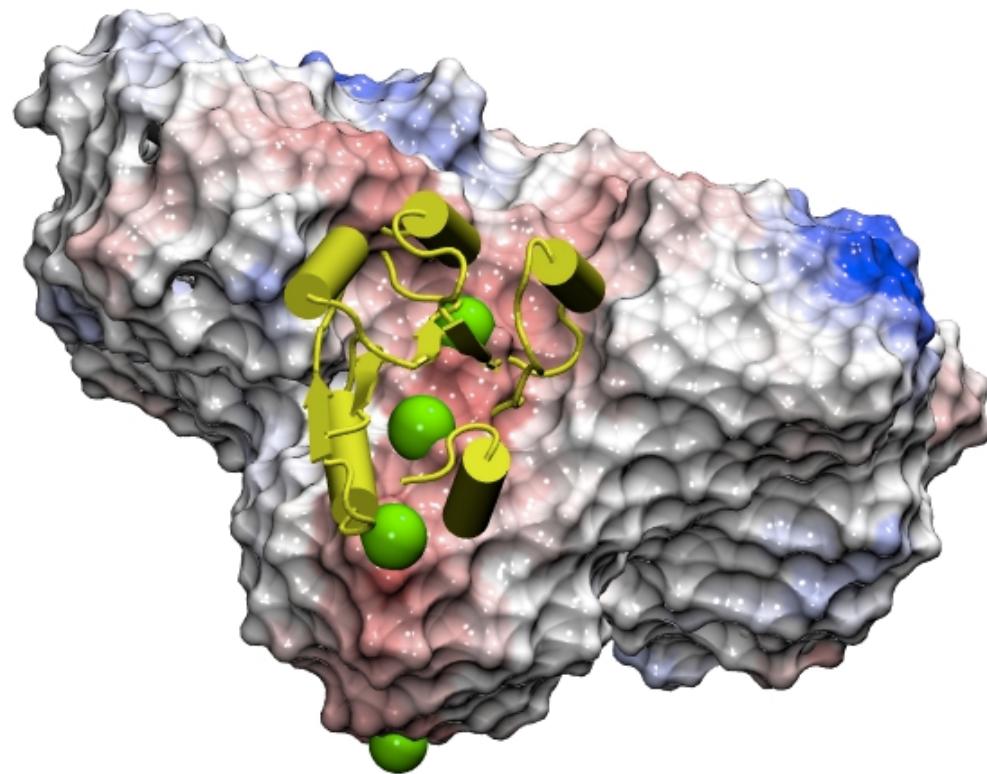


# Docking

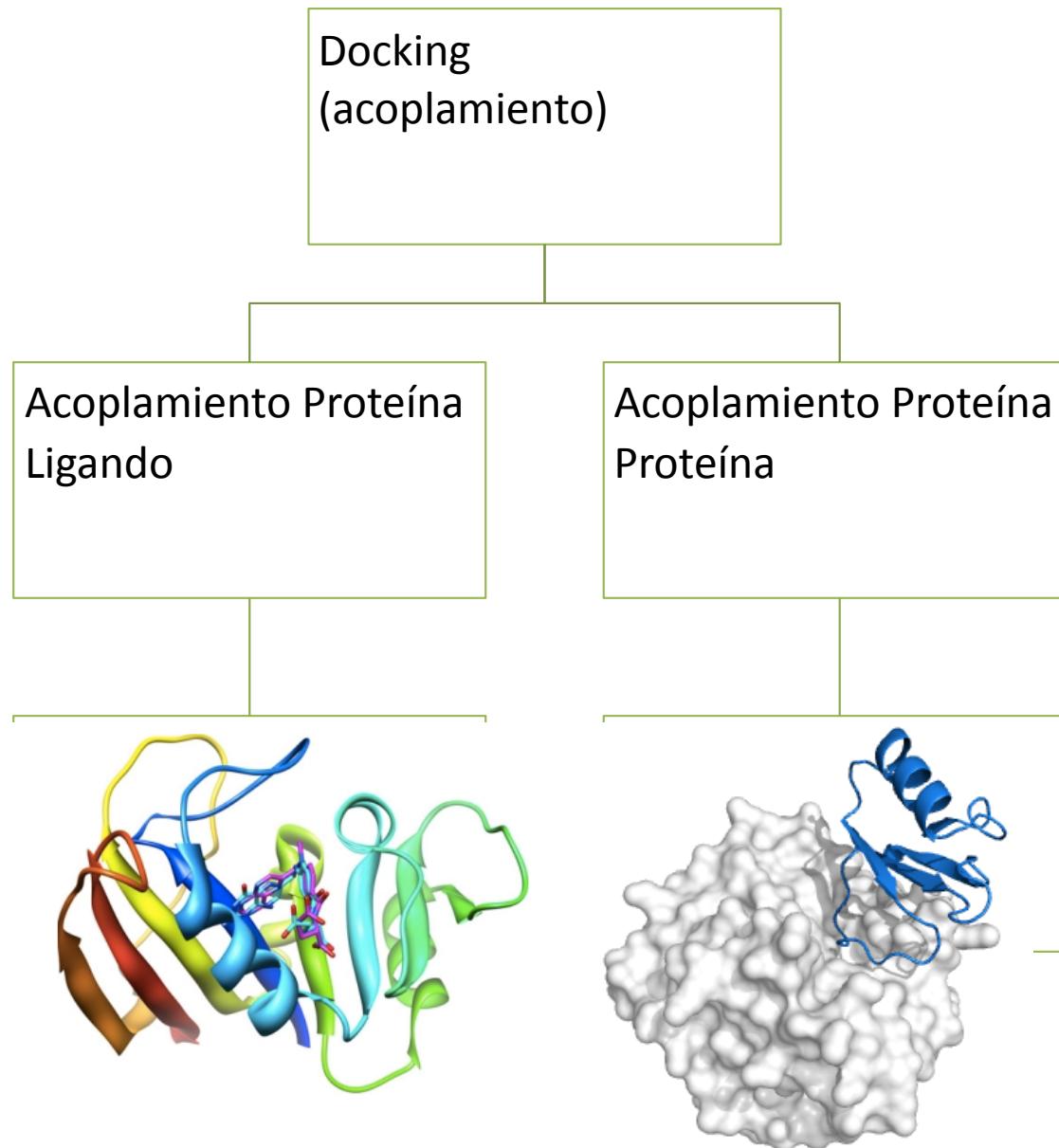


Fernando Danilo González Nilo

Ayudantes: Melissa Alegría – Romina Sepúlveda

2012

Temas a tratar:

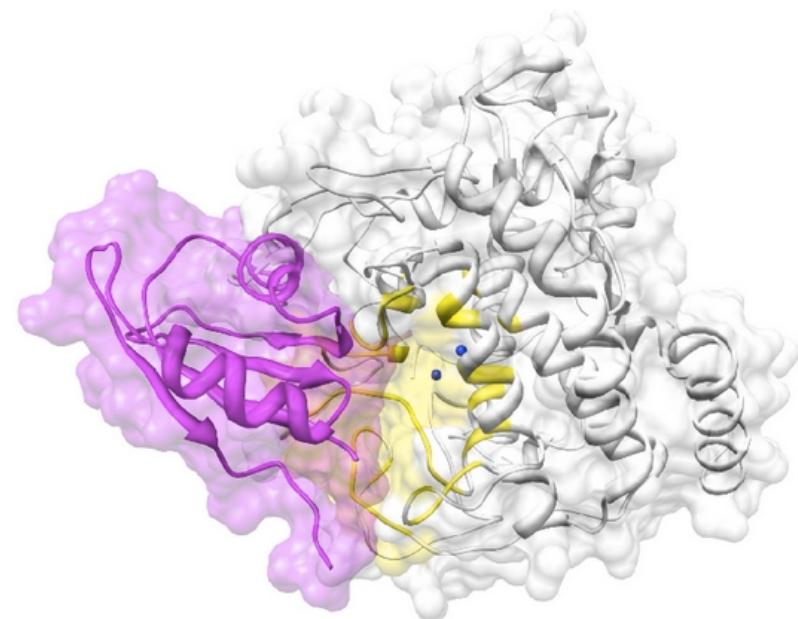


# Docking o acoplamiento Proteína - Ligando

“Es una técnica que permite dilucidar el sitio y la forma en que un ligando se une a una proteína dada.”

Su función es predecir las mejores conformaciones estructurales en la interacción de 2 moléculas . La metodología de Docking tiene como objetivo determinar la estructura y posición de mínima energía de un complejo, ya sea proteína-proteína proteína-inhibidor o proteína-ligando.

- Es esencial en la búsqueda y en el diseño racional de nuevas drogas, además permite guiar la prioridad de síntesis de nuevos compuestos.
- Docking requiere balancear :proceso acucioso de evaluación de energía vs. costo computacional razonable (tiempo de cálculo).

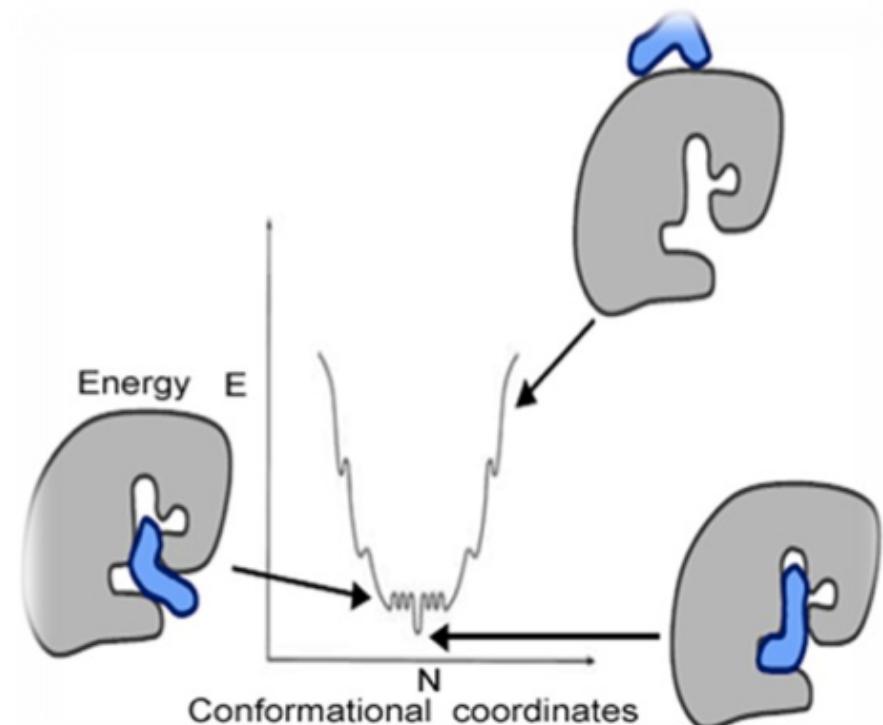


## Aplicaciones de Docking

- Determinación de la estructura proteína- ligando.
- Determinar la afinidad de un ligando
- Buscar posibles inhibidores de una proteína.
- Diseño nuevos fármacos

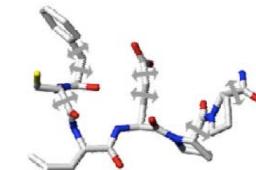
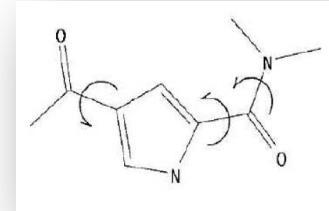
## Meta

- Dados una proteína y un ligando (droga), se necesita determinar la pose(s) y conformación(es) que minimizan la energía total del complejo proteína-ligando.



# Buscando las conformaciones: Se debe considerar...

- Enlaces que rotan en el ligando ( $n$  grados de libertad).
- Enlaces que rotan en la proteína ( $m$  grados de libertad).
- Fuerzas de unión fundamentales.



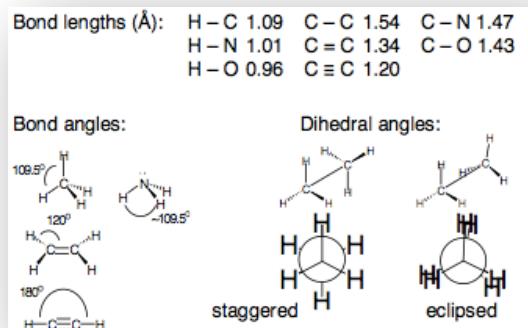
Side chain movements



Binding Equations:

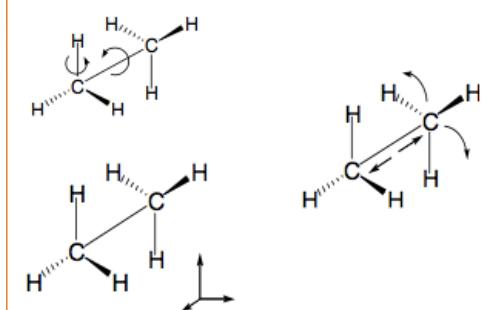
$$R + L \xrightleftharpoons{\frac{K_a}{K_d}} RL' \quad K_a = K_d^{-1} = \frac{[RL']}{[R][L]}$$

- Fuerzas intramoleculares.



- Efectos Entrópicos

## Entropic Effects of Ligand Binding

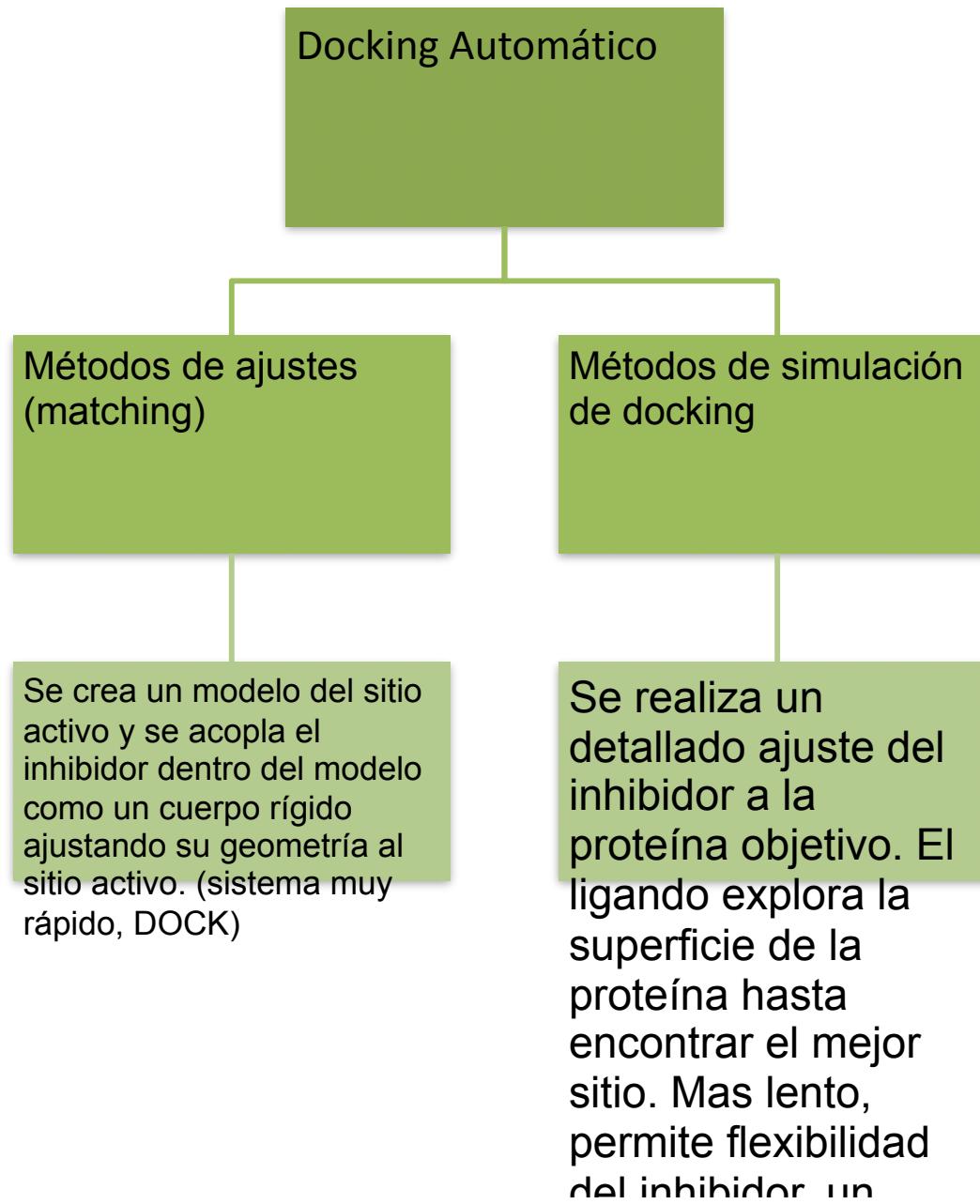


## Intermolecular Forces

- Electrostatic interactions
- Dipolar interactions
- Hydrogen bonding
- Hydrophobicity
- van der Waals associations

- Fuerzas intermoleculares

Las técnicas de docking automático pueden ser divididas en dos categorías:



### **Métodos de Búsqueda:**

*Simulated Annealing*

*Algoritmo Genético (GA)*

*Algoritmo Genético Lamarckiano (LGA)  
(método híbrido GA/LS)*

LS: local search (minimización)

Es una idea basada en la evolución. En el caso de docking, un arreglo particular ligando-proteína puede ser definido por un conjunto de valores que describen la translación, orientación, y conformación del ligando con respecto a la proteína: estos son las “variables de estado” del ligando, cada una de las variables de estado corresponden a un gen. Pares de individuos al azar son cruzados (crossover), generando nuevos individuos. Además, algunos individuos sufren mutaciones al azar. Por selección la próxima generación estará basada en los individuos con mejor ajuste.

## Evaluación de energías de interacción:

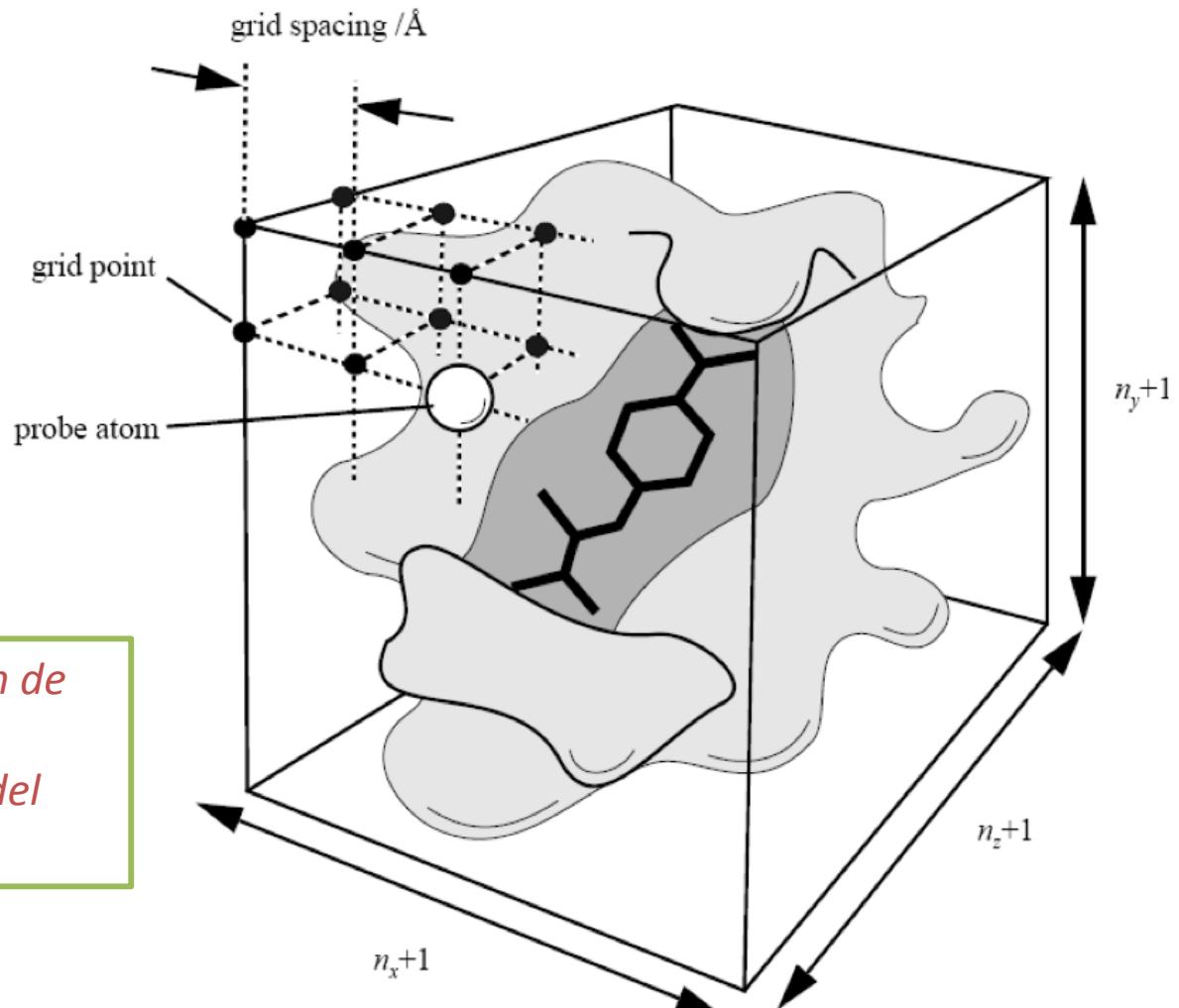
$$\Delta G = \Delta G_{vdw} + \Delta G_{hbond} + \Delta G_{elect} + \Delta G_{conform} + \Delta G_{tor} + \Delta G_{solv}$$

### Mapas de grillas:

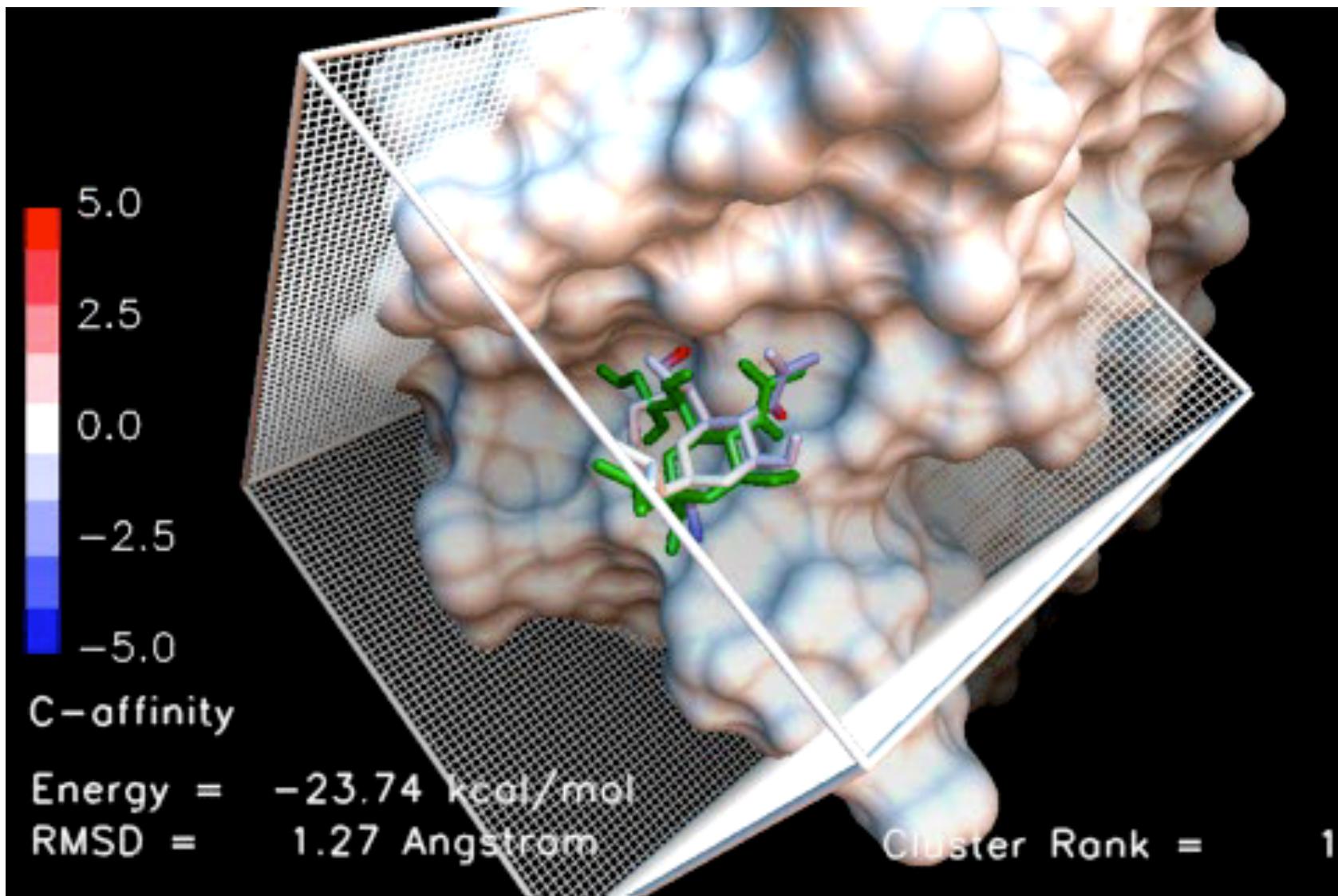
Para el acoplamiento proteínas-ligando, se requiere precalcular la grilla para cada uno de los átomos presentes en el ligando

*El tiempo de cálculo para evaluación de energía usando mapas de grillas es proporcional al número de átomos del ligando y no de la proteína.*

### Cálculos basados en rejillas (parrillas):



## Métodos basados en grillas: representación Rígida/fija

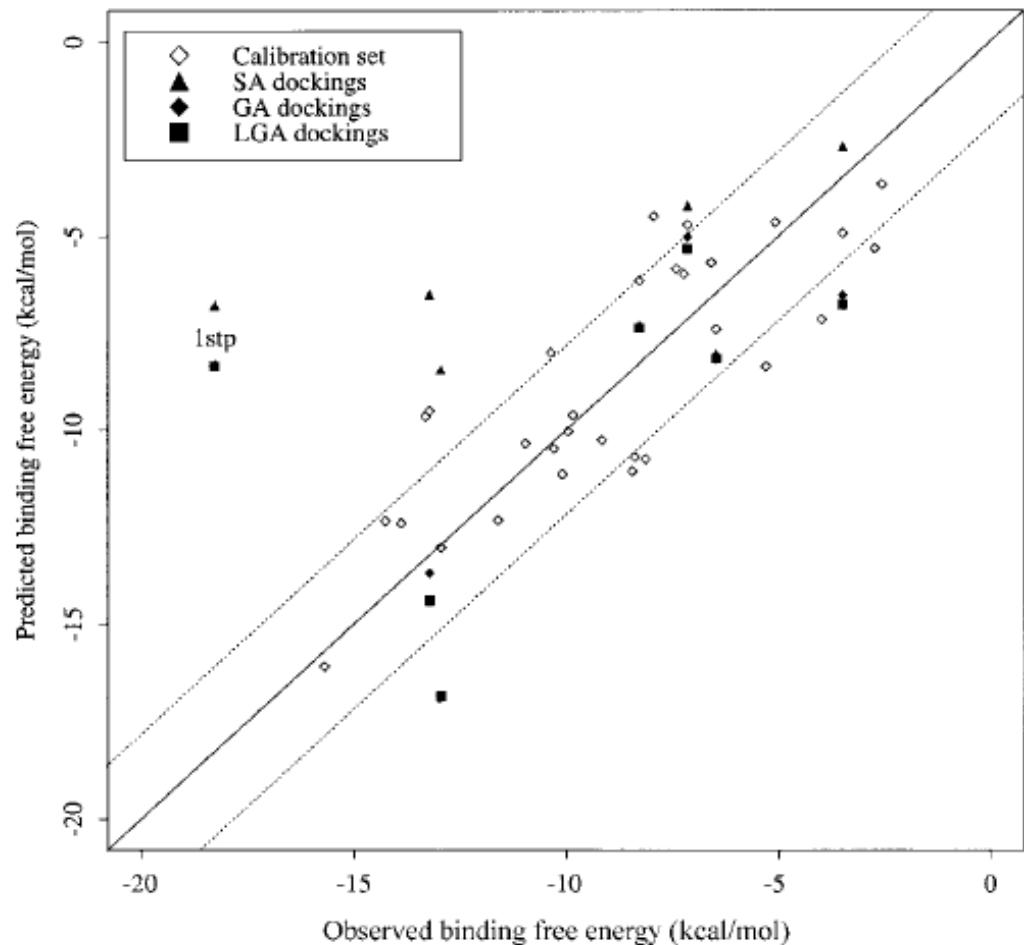


# Energía libre de unión empírica, LIE

LIE, por sus siglas en inglés, “linear interaction energy” es la aproximación que correlaciona linealmente la energía libre de unión con la energía de interacción coulombica no enlazante.

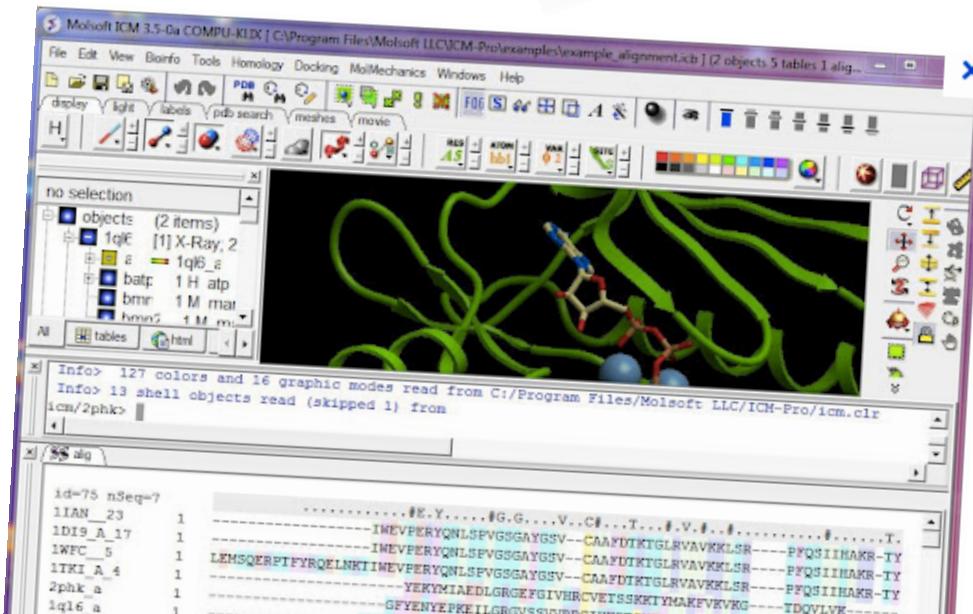
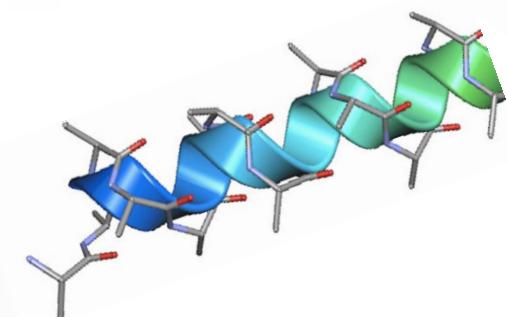
**TABLE IX.**  
Results of Cross-Validation of Free Energy  
Function Using Local Search on 20 HIV-1  
Protease-Inhibitor Complexes.

PDB code	Experimental $\Delta G_{\text{binding}}$ (kcal / mol)	Calculated $\Delta G_{\text{binding}}$ (kcal / mol)
1hvs	-14.04	-10.95
1hvk	-13.79	-11.60
1hvi	-13.74	-12.39
7hvp	-13.11	-12.19
1hps	-12.57	-11.80
1hpv	-12.57	-8.24
4phv	-12.51	-14.36
1hef	-12.27	-9.52
1hiv	-12.27	-13.02
1hvl	-12.27	-10.35
8hvp	-12.27	-9.36
1aaq	-11.62	-9.68
1htg	-11.58	-13.13
9hvp	-11.38	-10.54
1hih	-10.97	-11.43
1heg	-10.56	-8.60
1sbg	-10.56	-10.35
1htf	-9.31	-8.21
1hbv	-8.68	-9.75
1hte	-7.69	-7.28

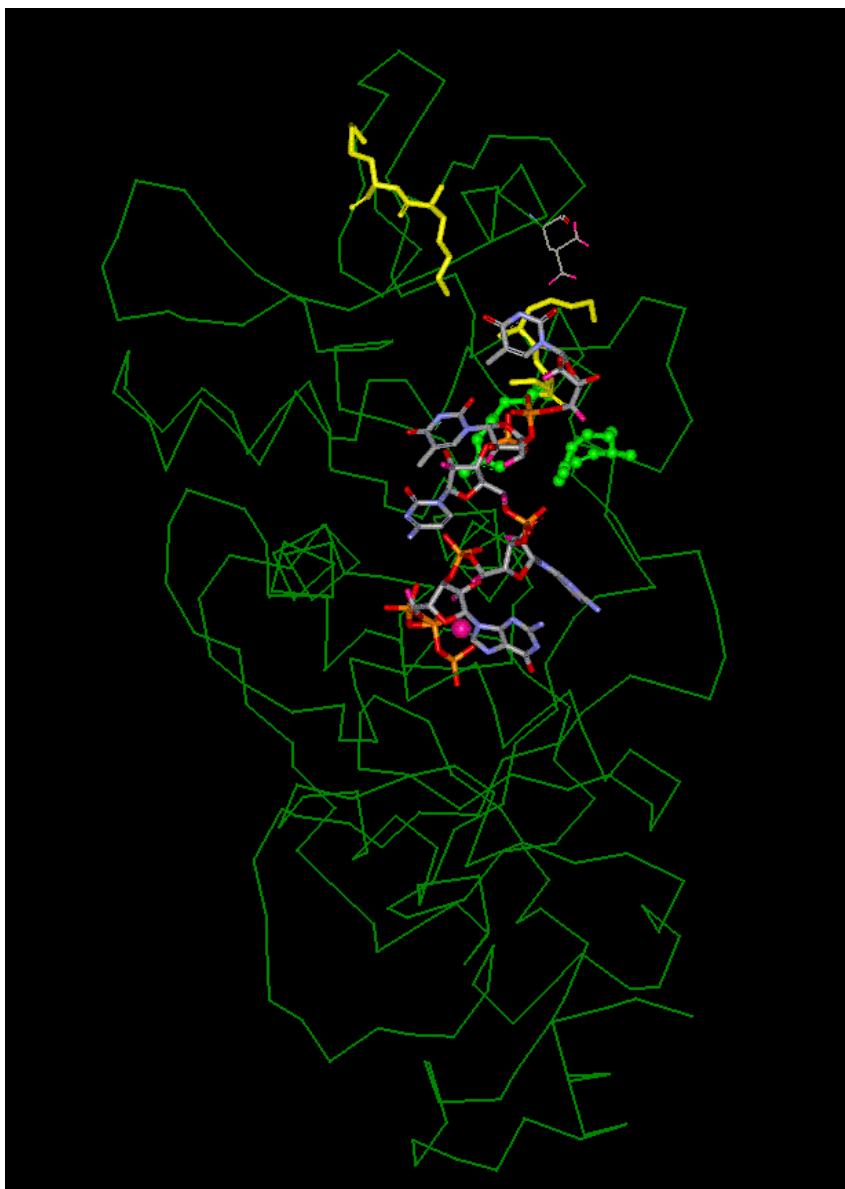


# Algunos programas de Docking

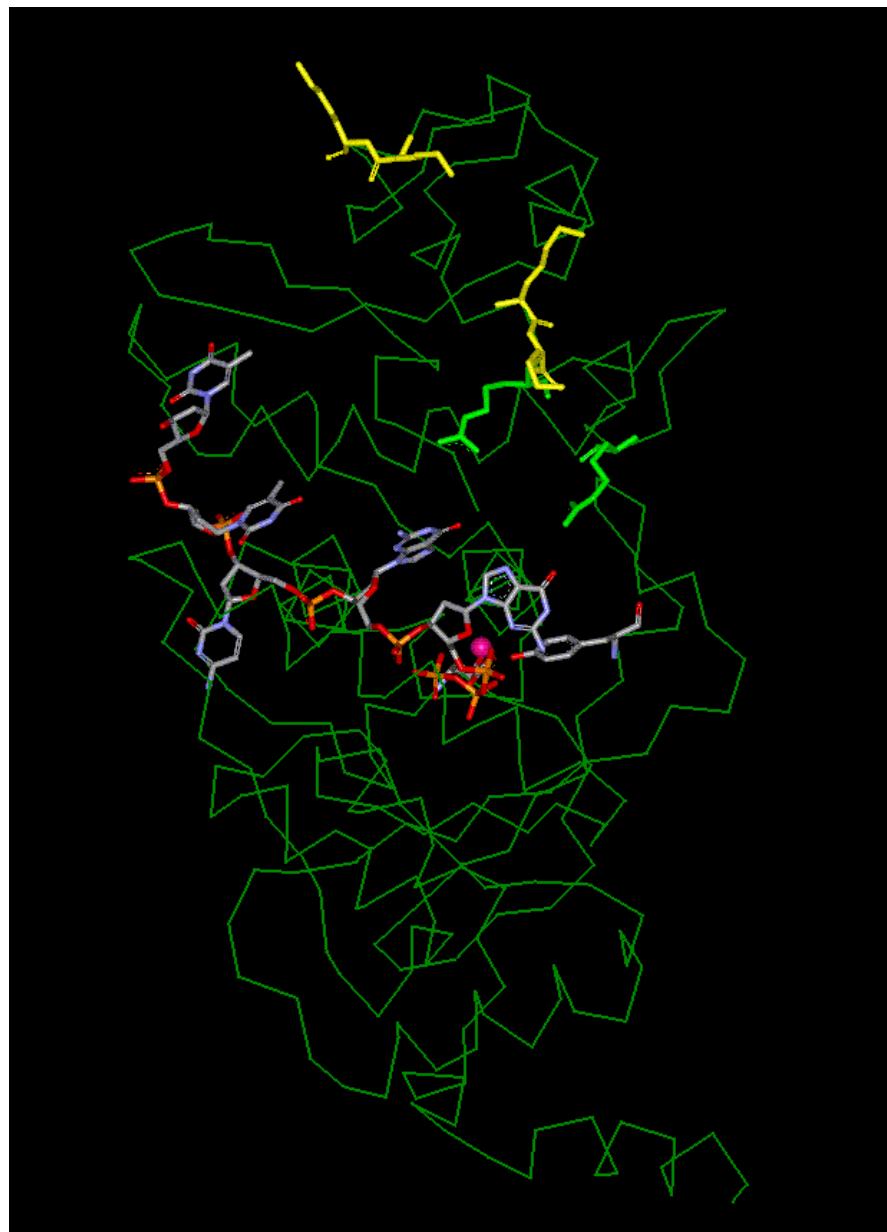
- Dock (UCSF)
- ICM (Molsoft)
- Autodock (Scripps)
- Glide (Schrodinger)
- ArgusLab (Planaria Software)
- FRED (open Eye)



## Docking: Autodock vs ICM

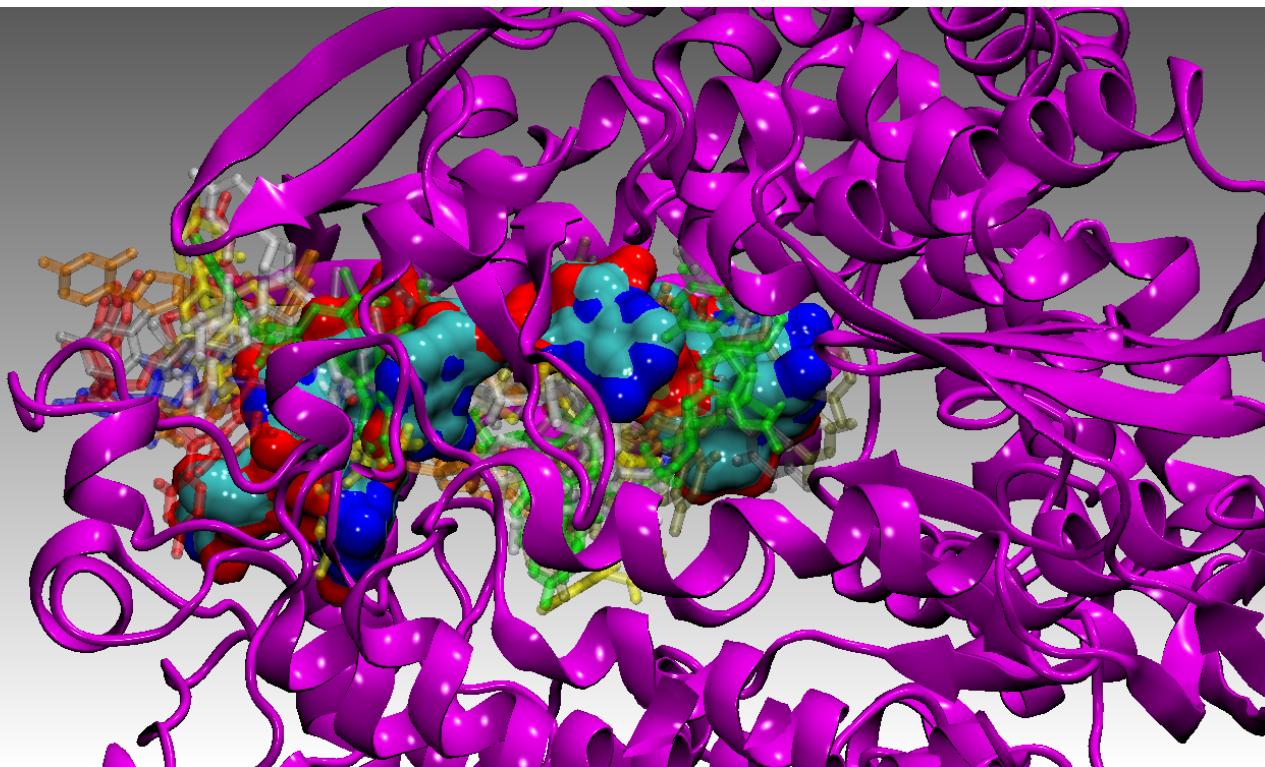


Autodock + 1ns Molecular Dynamics (CHARMM)



Docking using ICM

# Docking Simulations



**Figure 3:** picture shown 10 conformation of RNA with lower energy in docking calculation. In surface and color atom representation is shown the conformation with the lowest energy.

	Docking Energy (kcal/mol)	
Structure	UGUGACC	UGUGGCU
SA11	-21.17 (3.40 Å)	-16.23 (5.06 Å)
Bristol	-18.37 (5.17 Å)	-26.14 (6.59 Å)

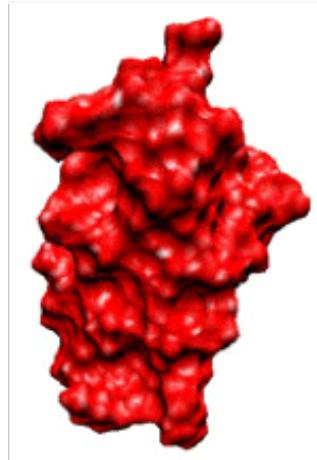
( ) :shown the RMSD of RNA docked in VP1. the RMSD is calculated using as reference the RNA(ACC) in the crystallographic data of SA11-RNA3'

# Docking Proteína-Proteína

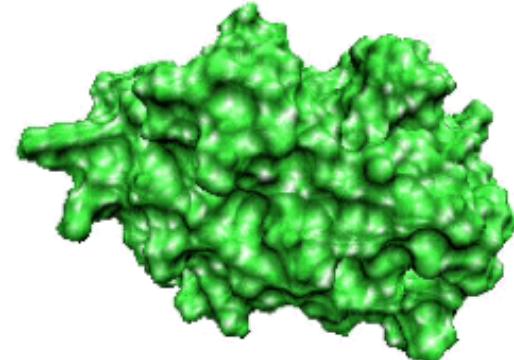
Predicción *in silico* de los complejos estructurales proteína-proteína a partir de sus respectivas estructuras moleculares individuales.

Dadas dos estructuras A y B

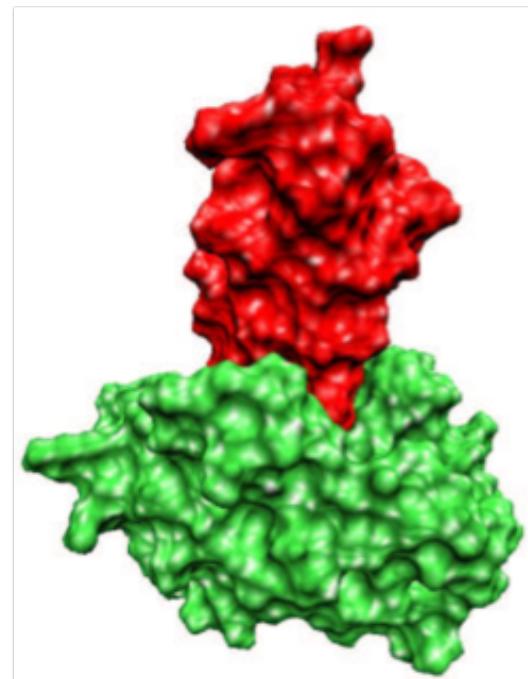
A



B



Predecir la estructura del  
complejo AB

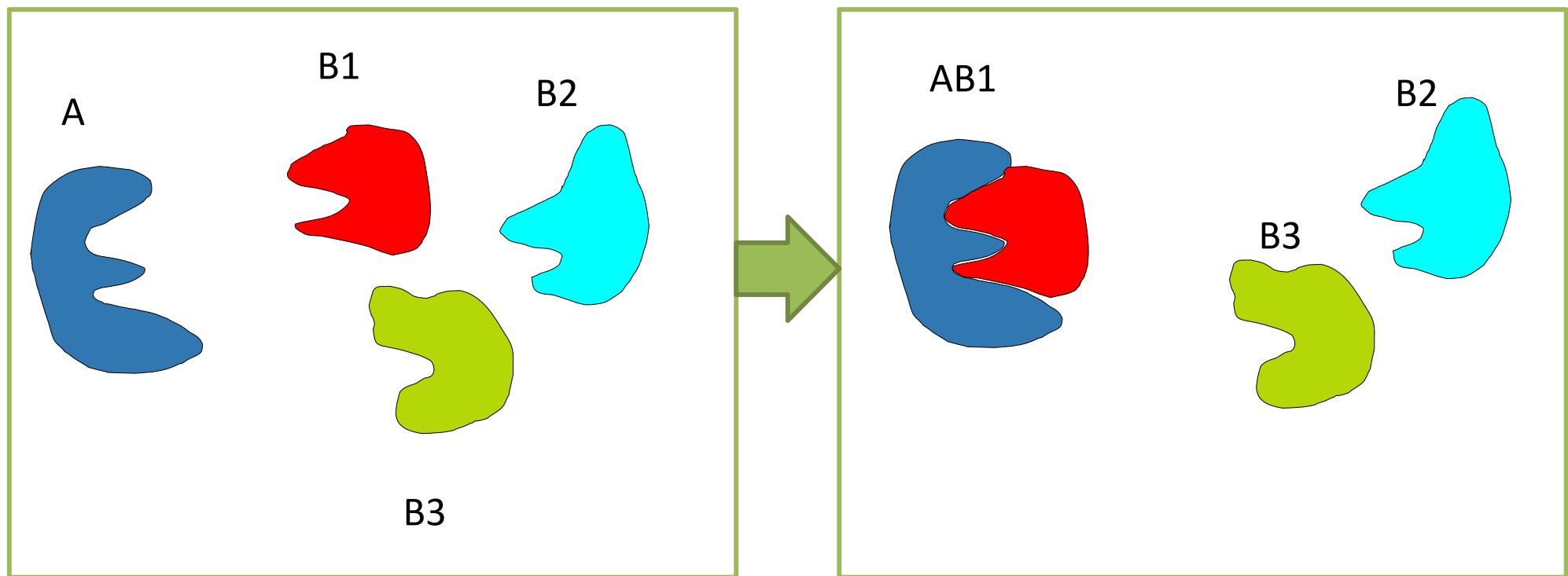


## ¿Para que se utiliza?

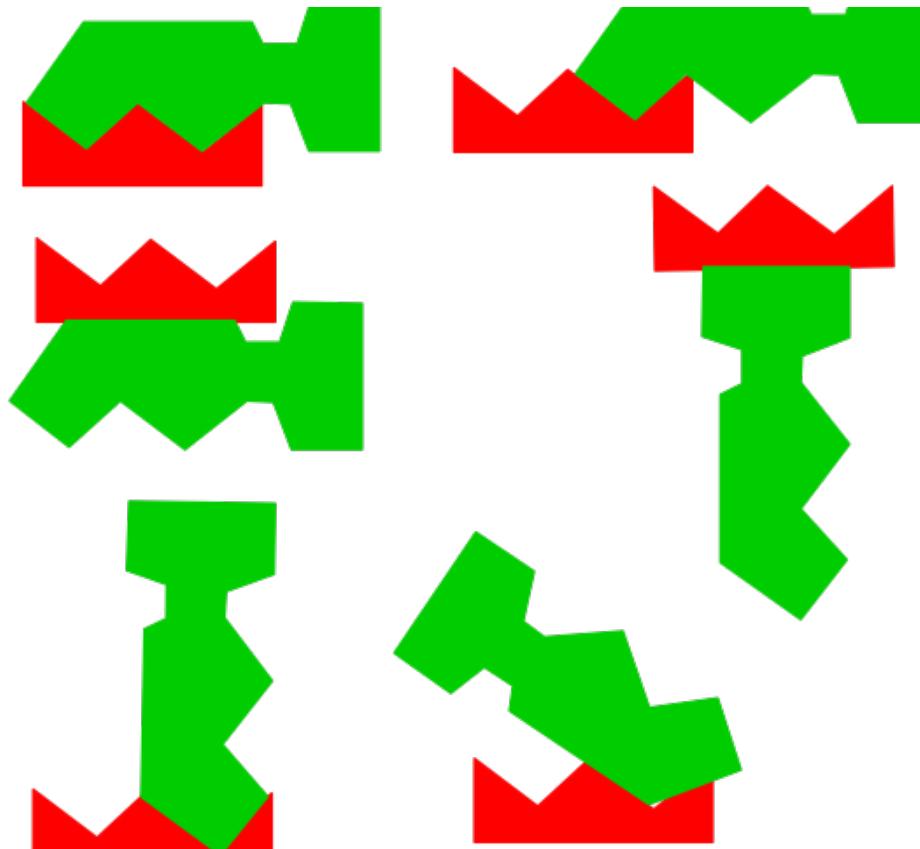
- Comprender las interacciones de proteínas
- Agilizar la interpretación de estructura.
- Predecir las interacciones de proteínas.

# Principio del acoplamiento proteína-proteína

Utiliza el principio de llave-cerradura como base.



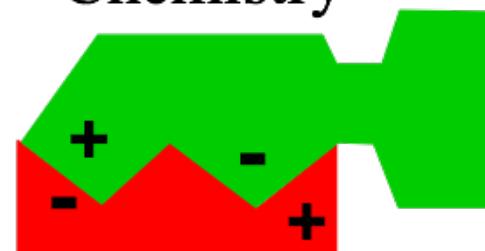
# Función de puntaje



Geometry

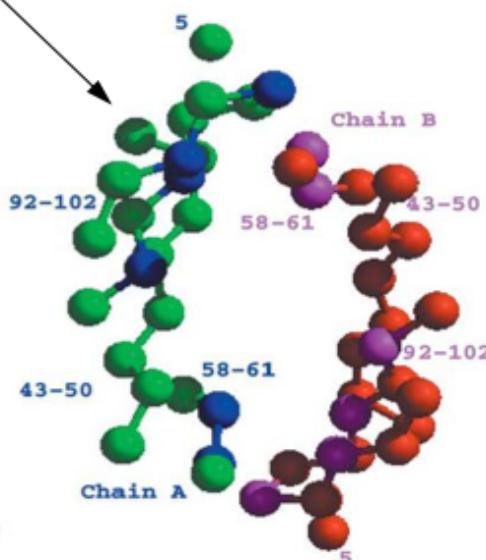
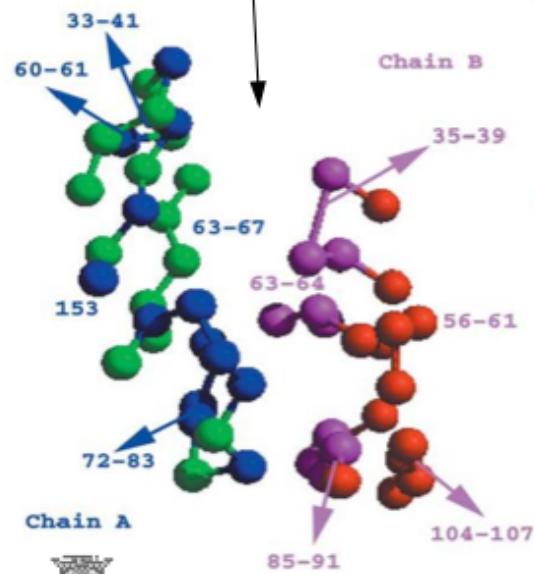
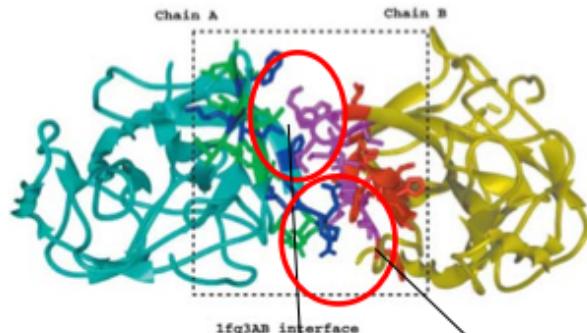


Chemistry



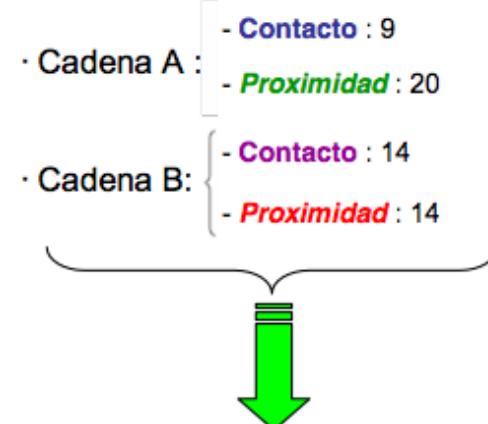
Estos métodos buscan complementariedad geométrica y posteriormente determinan otras propiedades (enlaces de hidrogeno, energía electrostática, etc) para asignar puntaje al complejo.

# Interacciones proteína:proteína

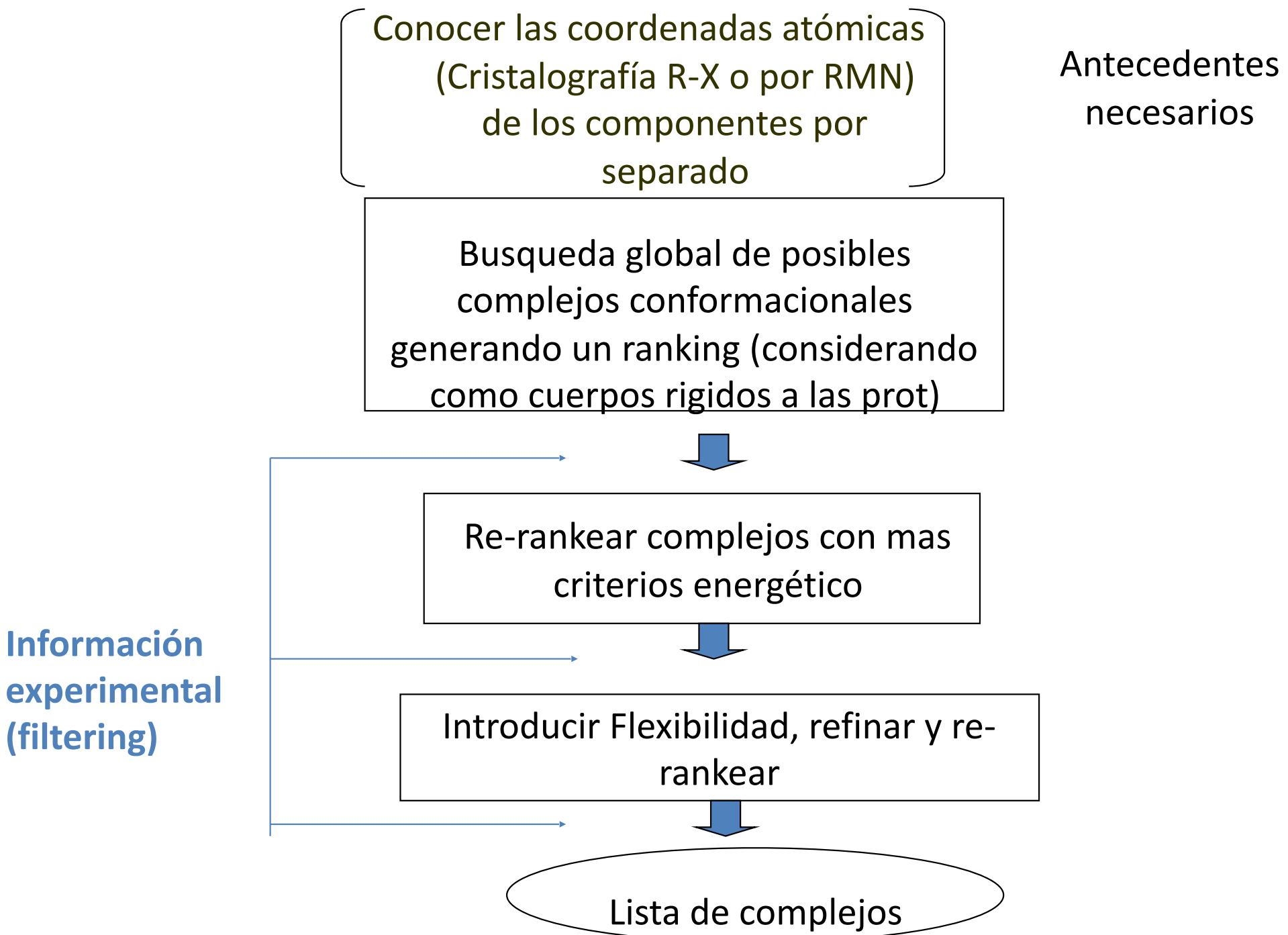


- Las interacciones proteína:proteína tiene lugar entre residuos de dos cadenas polipeptídicas.
- Un criterio de contacto: ej.  $d_{i,j} \leq \text{vdW radii} + 0.5 \text{ \AA}$  → Interactions
- Un criterio de proximidad:  $d^{C\alpha-C\alpha}(i,j) < 6.0 \text{ \AA}$  → Interface scaffold

Ejemplo: Granzyme B (Homodímero).

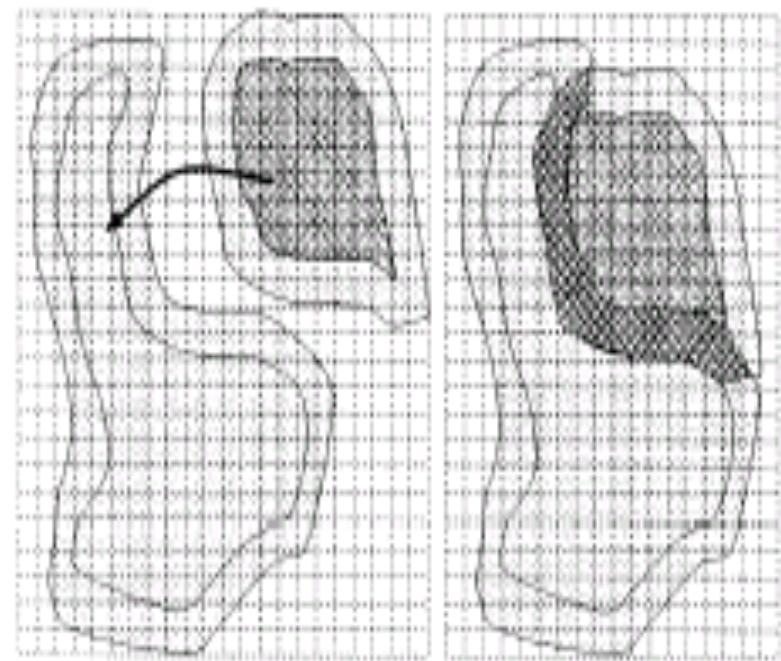


# Etapas para un docking proteína-proteína



# Etapa 1: Tratar moléculas como cuerpos rígidos

- Proteínas son puestas en una grilla 3D
- Técnica comúnmente utilizada:  
Transformación de Fourier (función matemática que entrega un puntaje a las distintas traslaciones relativas)
- Se obtiene una evaluación aprox. de las energías electrostáticas.
- Se penalizan los overlapping entre los cores de las moléculas y se favorecen las orientaciones en las que una celda ocupada por una molécula cae justo al lado de una zona superficial de la otra molécula



## Etapa 2: Rescoring

- 1<sup>a</sup> etapa = cientos o miles de complejos “dockeados”
- Restringir los resultados aplicando un criterio de “potenciales estáticos”. Comparar contactos residuo-residuo de interfaces de complejos registrados en el PDB.

¿Qué tan probable es que ocurra o no al azar el contacto?  
(observando la frecuencia con que ocurren determinados contactos según el Protein Data Bank)

- Otros criterios utilizados en el rescoring:
  - electrostática
  - enlaces hidrógenos
  - desolvatación

## Etapa 3: Flexibilidad

- En esta etapa la aproximación de cuerpo rígido es abandonada al introducir flexibilidad
- Principalmente en cadenas laterales de la proteína
- Se utiliza generalmente campos de fuerza de mecánica molecular para la proteína.
- Se pueden incluir criterios extras de electrostática/ desolvatación.
- Se puede restringir el análisis a los rotámeros de cadenas laterales ya conocidos

## ... Refinamiento

Además de la complementariedad de forma:

- Es importante además realizar cálculos de  $\Delta G$ .

Un complejo en estado nativo se encuentra en el mínimo global desde el punto de vista termodinámico, respecto a sus componentes separados.

# Filtering

- Utilizando información biológica (experimental) se puede restringir aún más el sistema:
  - residuos específicos forman parte de interfaces. (anticuerpos por ej.)
  - Por mutagénesis en proteínas homólogas se obtiene información.

# Programas para Docking proteína-proteína

- 3D-Dock
- GRAMM
- HEX
- BIGGER
- MERL (refinement protocol)
- *AutoDock*
- *DOCK*
- *FlexX*