

Introducción al Acoplamiento Molecular: (Docking)

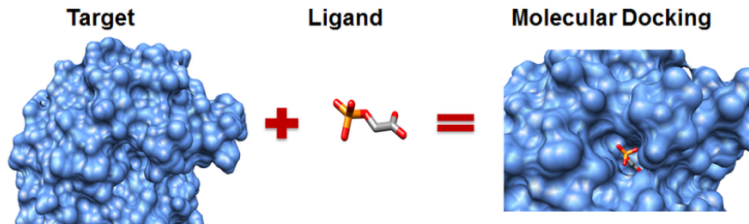
Luis Garreta

Electiva de Bioinformática
MAESTRÍA EN INFORMÁTICA BIOMÉDICA
Universidad del Bosque
Bogotá-Colombia

15 de noviembre de 2022

INTRODUCCIÓN

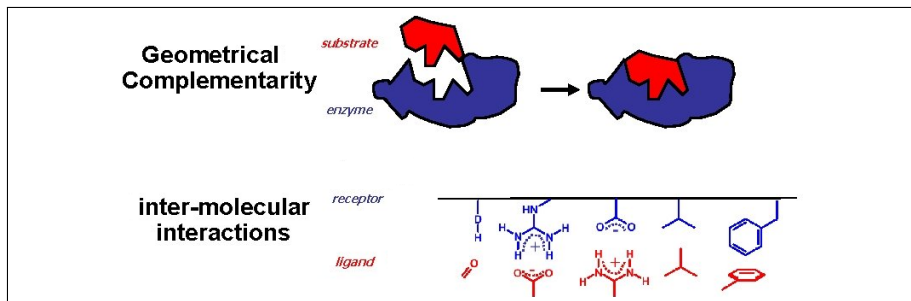
El acoplamiento molecular o *docking* es un método que predice la orientación preferida de una molécula o **ligando** cuando se une a un sitio activo de otra molécula o **receptor** para formar un complejo estable.



Acoplamiento de un ligando de molécula pequeña con un receptor de proteína para producir un **complejo proteína-ligando**.

Esquema Llave-Candado

Encontrar la mejor orientación de la "llave" que abrirá la "cerradura".

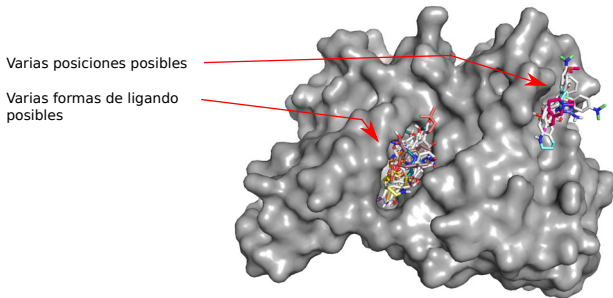


- En moléculas:
 - ▶ No solo encontrar la mejor posición
 - ▶ Sino también, la mejor interacción

ACOPLAMIENTO MOLECULAR

Objetivo:

Lograr una **conformación y orientación optimizada** tanto para el receptor como para el ligando de modo que se minimice la **energía libre del sistema** general.



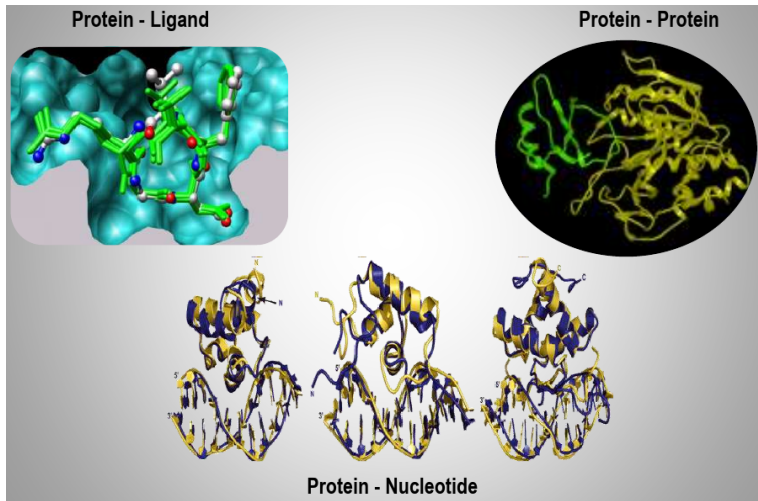
Importancia del Docking Molecular

- Para el diseño de nuevos fármacos:
 - ▶ Los resultados del acoplamiento se pueden utilizar para encontrar inhibidores de proteínas diana específicas.
- Es cada vez más necesario a medida que aumenta el número de proteínas cuya estructura se conoce.
- Identificación de la geometría de unión correcta (postura) del ligando en el sitio de unión.
- Transducción de señales.

Tipos de acoplamiento

- Acoplamiento rígido (cerradura y llave):
 - ▶ En el acoplamiento rígido, la geometría interna tanto del receptor como del ligando se tratan como rígidas.
- Acoplamiento flexible (ajuste inducido):
 - ▶ Se realiza una enumeración de las rotaciones de una de las moléculas (normalmente la más pequeña).
 - ▶ Cada rotación se calcula la energía;
 - ▶ Al final, se seleccionan la(s) pose(s) más óptimas.

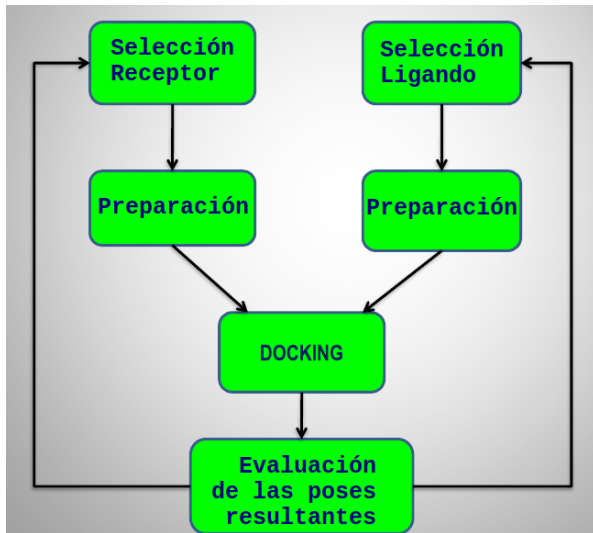
El acoplamiento puede ser entre....



TIPOS DE INTERACCIONES

- Fuerzas electrostáticas:
 - ▶ Las fuerzas con origen electrostático se deben a las cargas que residen en la materia.
- Fuerzas electrodinámicas:
 - ▶ La más conocida es probablemente la interacción de van der Waals.
- Fuerzas estéricas:
 - ▶ Son causadas por la entropía. Por ejemplo, en casos donde la entropía es limitada, puede haber fuerzas para minimizar la energía libre del sistema.
- Fuerzas relacionadas con el solvente:
 - ▶ Se deben a los cambios estructurales del solvente.
 - ▶ Estos cambios estructurales se generan cuando iones, coloides, proteínas, etc., se agregan a la estructura del solvente.
 - ▶ Las más comunes son el enlace de hidrógeno y las interacciones hidrofóbicas.

Etapas clave en el acoplamiento



Selección y preparación de receptores

- Construcción del Receptor:

- ▶ Se debe considerar la estructura 3D del receptor que se puede descargar desde PDB.
- ▶ La estructura disponible debe ser procesada.
- ▶ El receptor debe ser biológicamente activo y estable.

- Identificación del Sitio Activo:

- ▶ Debe identificarse el sitio activo dentro del receptor.
- ▶ El receptor puede tener muchos sitios activos, pero debe seleccionarse el de interés.

Selección y preparación de ligandos

- Selección:

- ▶ Los ligandos se pueden obtener de varias bases de datos como ZINC, PubChem, PDB o se pueden diseñar usando herramientas como Chemskech.

- Docking:

- ▶ El ligando se acopla al receptor y se comprueban las interacciones.
- ▶ La función de puntuación genera una puntuación
- ▶ Se escoge los mejores ligandos según los mejores puntajes de afinamiento.

Software

- AUTODOCK - Scripps Research Institute, USA
(autodock.scripps.edu/)
- AutoDock Vina, <https://vina.scripps.edu/>
- GOLD – University of Cambridge ,UK
- SWISSDOCK, <http://www.swissdock.ch/>