

Acoplamiento Molecular (Docking) y Simulaciones de Dinámica Molecular

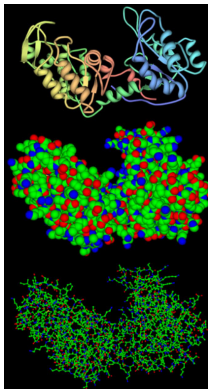
Luis Garreta

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

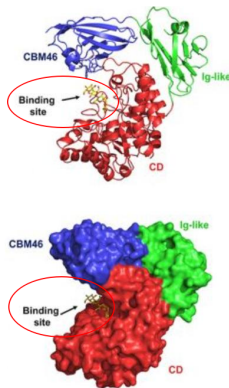
17 de marzo de 2023

Modelado Molecular

Conjunto de métodos computacionales y teóricos que se utilizan para la representación aproximada del comportamiento de moléculas, iones y partículas, considerando sus características tridimensionales.

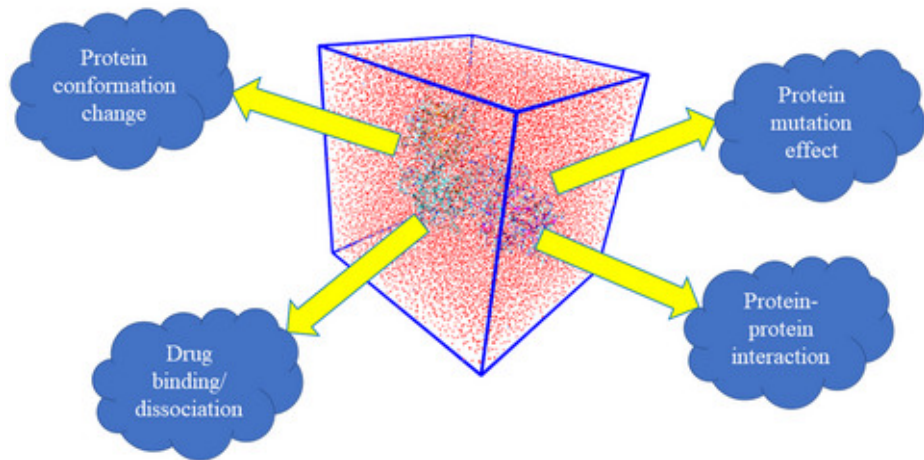


Representación 3D



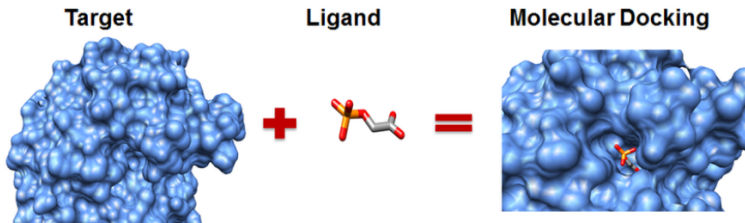
Proteína-Ligando

Aplicaciones Modelado Molecular



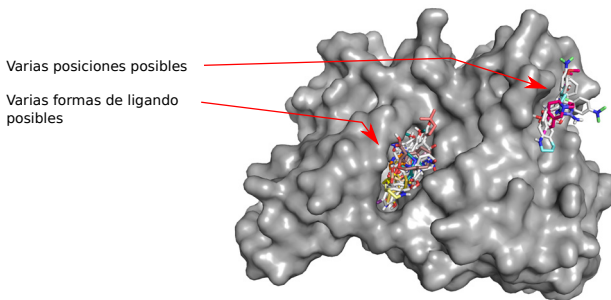
Docking: Acoplamiento Molecular

Método de simulación computacional que busca predecir 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.



Objetivos del Docking

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.



Objetivos Específicos:

- 1 Predecir la conformación (comunmente llamado *Pose*).
- 2 Evaluar su afinidad de unión.

Importancia del Docking

- **Para el diseño de nuevos fármacos:** Los resultados del acoplamiento se pueden utilizar para encontrar inhibidores de proteínas diana específicas.
- **Para evaluar nuevas estructuras de proteínas:** Es cada vez más necesario a medida que aumenta el número de proteínas cuya estructura se conoce.

Para identificación de la geometría de unión correcta (postura) del ligando en el sitio de unión.

Tipos de Docking: Flexibilidad Ligando-Receptor

Docking rígido (Llave-Cerradura):

En el acoplamiento rígido, la geometría interna tanto del receptor como del ligando se tratan como rígidas.

Docking rígido-flexible:

La proteína se trata como rígida, pero se exploran todos los grados de libertad del ligando (traslacionales, rotacionales y conformacionales).

Docking flexible-flexible:

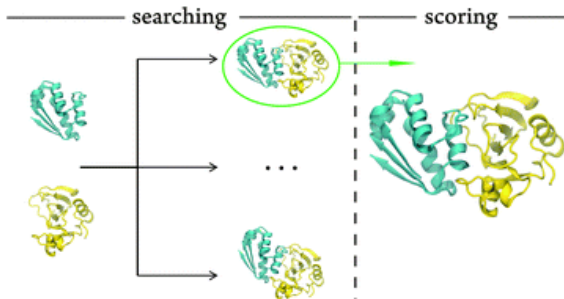
La proteína se trata como total o parcialmente flexible y se exploran todos los grados de libertad del ligando.

Consideraciones:

- Generalmente, los ligandos pequeños son muy flexibles y pueden generar un amplio rango de diferentes conformeros (conocidos como poblaciones), los cuales adaptan su superficie para complementar la forma de la hendidura (o pocket en inglés) del receptor
- En acoplamiento flexible:
 - ▶ 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.

Funciones de evaluación o score

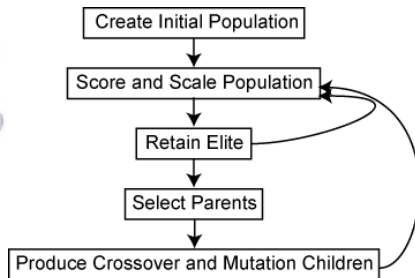
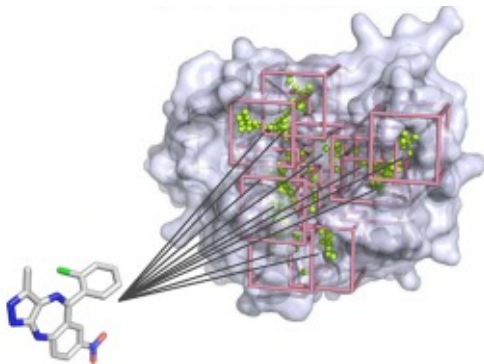
Las funciones de score son métodos de aproximaciones matemáticas o físico-químicas que estiman la afinidad de unión entre una diana y un ligando.



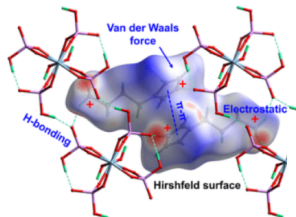
Las funciones de score se pueden clasificar en tres tipos:

- Basados en campos de fuerza
- Basados en conocimiento
- Funciones de score empíricas

Búsqueda Sitio de Unión: Algoritmo Genético



Evaluación de la Afinidad: Campos de Fuerza

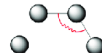


$$\begin{aligned}
 U(R) = & \sum_{bonds} k_r (r - r_{eq})^2 \\
 & + \sum_{angles} k_\theta (\theta - \theta_{eq})^2 \\
 & + \sum_{dihedrals} k_\phi (1 + \cos[n\phi - \gamma]) \\
 & + \sum_{impropers} k_\omega (\omega - \omega_{eq})^2 \\
 & + \sum_{i < j}^{atoms} \mathcal{E}_{ij} \left[\left(\frac{r_m}{r_{ij}} \right)^{12} - 2 \left(\frac{r_m}{r_{ij}} \right)^6 \right] \\
 & + \sum_{i < j}^{atoms} \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}}
 \end{aligned}$$

bond



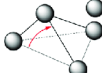
angle



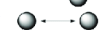
dihedral



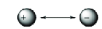
improper



van der Waals



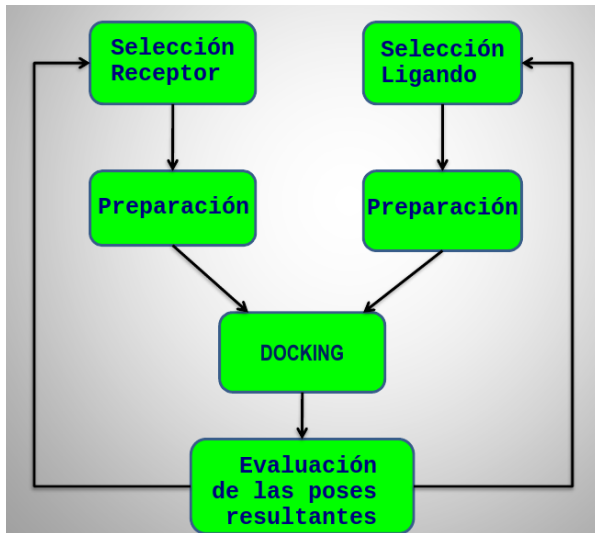
electrostatic



- Estiman la energía potencial de un sistema bajo estudio y calculan las fuerzas de interacción que actúan sobre los átomos involucrados.
 - ▶ Los campos de fuerza utilizan varios tipos de cálculos y generalmente se verifican con valores experimentales.
 - ▶ Son elementos clave para el modelado y simulación de interacciones interatómicas de sistemas moleculares.

Metodología del docking

- 1 Representación del sistema
- 2 Búsqueda en el espacio conformacional
- 3 Calificación de soluciones potenciales



Software

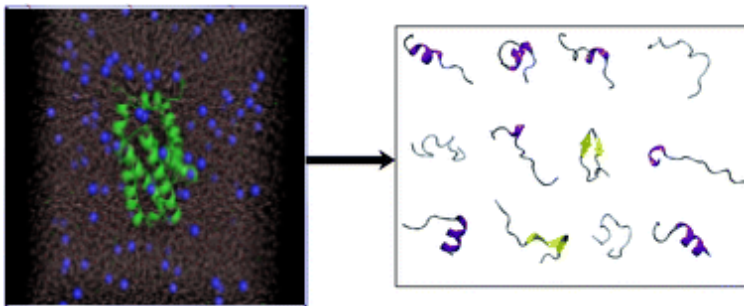
- AUTODOCK - Scripps Research Institute, USA (autodock.scripps.edu/)
- AutoDock Vina, <https://vina.scripps.edu/>
- GOLD – University of Cambridge ,UK
- SWISSDOCK, <http://www.swissdock.ch/>

Ejemplo 1: Docking Proteína-Ligando con Autodock

Requisitos:

- Software Autodock Tools (ADT).
- Programa autodock4
- Programa autogrid4.

Simulaciones de Dinámica Molecular



Simulating How Proteins Self-Assemble, Or Fold - YouTube:
<https://www.youtube.com/watch?v=gFcp2Xpd29I&t=3s>

Protein Data Bank: <https://www.rcsb.org/>

RCSB PDB

Deposit ▾ Search ▾ Visualize ▾ Analyze ▾ Download ▾ Learn ▾ More ▾

MyPDB

RCSB PDB
PROTEIN DATA BANK

140824 Biological
Macromolecular Structures
Enabling Breakthroughs in
Research and Education

Search by PDB ID, author, macromolecule, sequence, or ligands

Go

Advanced Search | Browse by Annotations

PDB-101

PDB

EMDataBank

WORLDWIDE PROTEIN DATA BANK

Worldwide Protein Data Bank
Foundation

Facebook

Twitter

YouTube

LinkedIn

Welcome

Deposit

Search

Visualize

Analyze

Download

Learn


A Structural View of Biology

This resource is powered by the Protein Data Bank archive-information about the 3D shapes of proteins, nucleic acids, and complex assemblies that helps students and researchers understand all aspects of biomedicine and agriculture, from protein synthesis to health and disease.

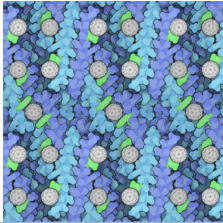
As a member of the wwPDB, the RCSB PDB curates and annotates PDB data.

The RCSB PDB builds upon the data by creating tools and resources for research and education in molecular biology, structural biology, computational biology, and beyond.

RCSB PDB Services and Impact



June Molecule of the Month



Proteins and Nanoparticles

Latest Entries

As of Tuesday, May 29, 2018



Features & Highlights



New Architecture and Services
Enable Faster Access to More
Information

News

Publications ▾



Vote Now for the Viewer's
Choice Award

Protein Data Bank

- El Protein Data Bank (PDB) es una base de datos donde se almacenan las estructuras cuya estructura tridimensional (es decir, sus coordenadas atómicas) ha sido resuelta.
- Estos datos, generalmente obtenidos por Cristalografía de rayos X o Resonancia Magnética Nuclear, son enviados por biólogos y bioquímicos de todo el mundo. Están bajo el dominio público y pueden ser usados libremente.

Archivo de secuencias de aminoácidos: Formato fasta

Formato Fasta:

- El encabezado en la primera línea
- Seguido de la secuencia

```
>sp|P26239|BCHI_RHOCB Magnesium-chelatase 38 kDa subunit OS=Rhodobacter capsulatus
MTTAVARLQPSASGAKTRPVFPFSAIVGQEDMKLALLLTAVDPGIGGVLVFGDRGTGKST
AVRALAALLPEIEAVEGCPVSSPNVEMIPDWATVLSTNVIRKPTPVVDLPLGVSEDRVVG
ALDIERAISKGEKAFEPGLLARANRGYLYIDECNLLEDHIVDLLLDVAQSGENVVERDGL
SIRHPARFVLVSGCNPEEGDLRPQLLDRFGLSVEVLSPRDVETRVEVIRRRDTYDADPKA
FLEEWRPKMDIRNQILEARERLPKVEAPNTALYDCAALCIALGSDGLRGELTLLRSARA
LAALEGATAVGRDHLKRVATMALSHRLRRDPLDEAGSTARVARTVEETLP
```

Archivos de Estructuras de Proteínas: Formato PDB

Atomic Coordinates: PDB Format

		Amino Acid		Chain name		Sequence Number				
		Element						-----Coordinates-----		
								X	Y	Z
ATOM	1	N	ASP	L	1			4.060	7.307	5.186
ATOM	2	CA	ASP	L	1			4.042	7.776	6.553
ATOM	3	C	ASP	L	1			2.668	8.426	6.644
ATOM	4	O	ASP	L	1			1.987	8.438	5.606
ATOM	5	CB	ASP	L	1			5.090	8.827	6.797
ATOM	6	CG	ASP	L	1			6.338	8.761	5.929
ATOM	7	OD1	ASP	L	1			6.576	9.758	5.241
ATOM	8	OD2	ASP	L	1			7.065	7.759	5.948

Element position within amino acid

