

Introducción al Acoplamiento Molecular: (Docking)

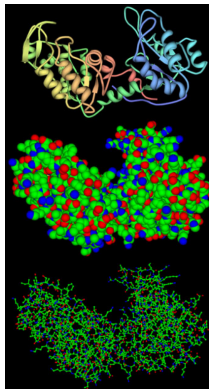
Luis Garreta

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

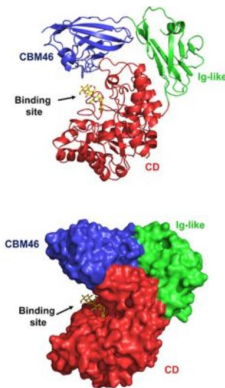
3 de marzo de 2023

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

Métodos Computacionales: Campos de Fuerza

- Estiman la energía potencial de un sistema bajo estudio y calculan las fuerzas de interacción que actúan sobre los átomos involucrados.

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

bond



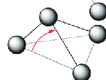
angle



dihedral



improper



van der Waals



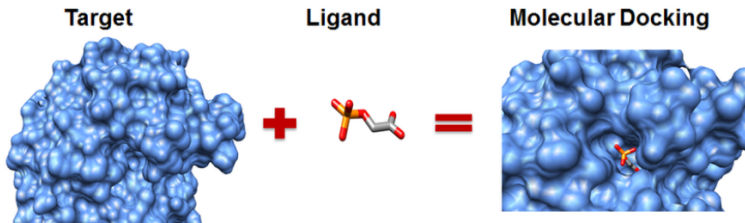
electrostatic



- 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.

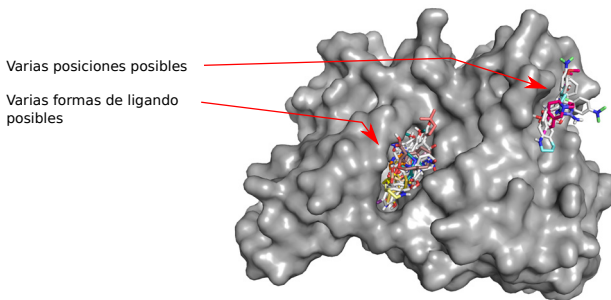
Docking: Acoplamiento Molecular

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.

Algunas aplicaciones del Docking



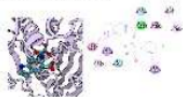
Target fishing y profiling

Predicción de dianas basada en la complementariedad ligando-receptor.



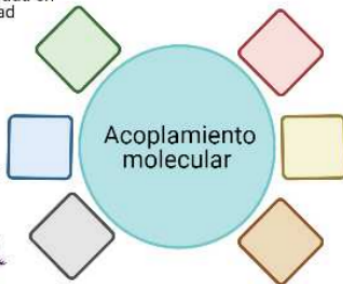
Cribado virtual

Identificación y optimización de compuestos moduladores de dianas relacionadas con enfermedades.



Racionalización de unión ligando-diana

Identificación de los determinantes estructurales necesarios para interacción ligando-diana



Predicción de reacciones adversas a fármacos

Predicción y racionalización de actividades *off-target* basado en la complementariedad entre ligandos y dianas.



Polifarmacología

Identificación y optimización de compuestos que modulan simultáneamente un set de dianas involucradas en la misma enfermedad.



Reposicionamiento de fármacos

Identificación de nuevas dianas terapéuticas para fármacos ya aprobados.

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:

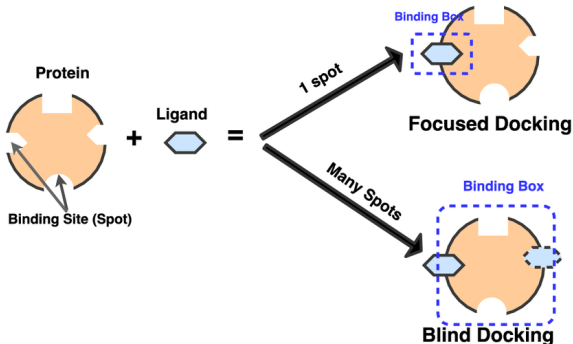
La proteína se trata como total o parcialmente flexible y se exploran todos los grados de libertad del ligando.

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.

Estrategías de Búsqueda de Soluciones

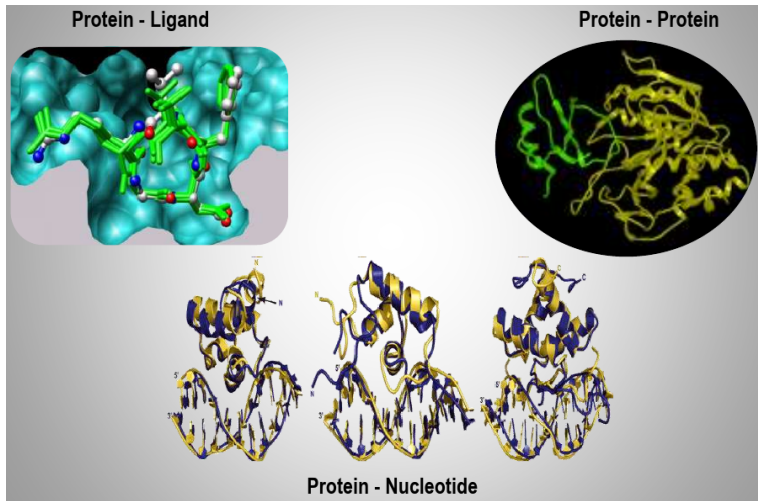
- 1 Una búsqueda guiada a través del espacio conformational en estudio.
- 2 Una búsqueda de la solución total del espacio conformational y



Algunos algoritmos utilizados comúnmente por los paquetes de software:

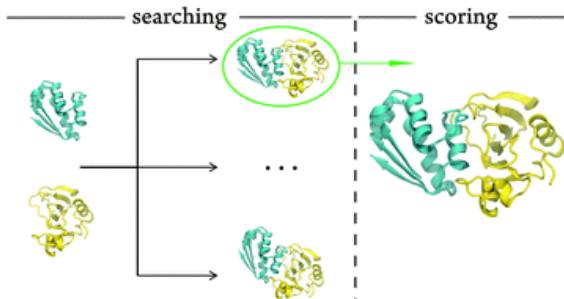
- Monte Carlo,
- Alineamiento simulado,
- Dinámica molecular (MD),
- Algoritmos evolutivos tales como el algoritmo genético (GA)

El acoplamiento puede ser entre....



Funciones de evaluación o score

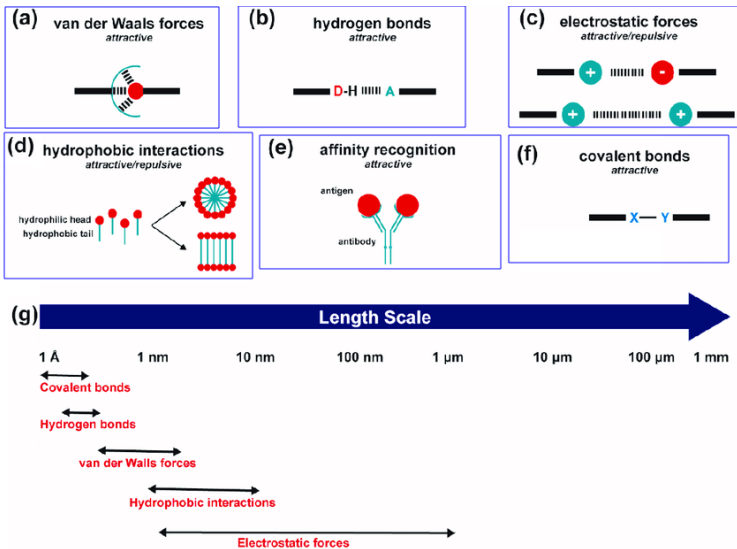
Las funciones de score son métodos de aproximaciones matemáticas o físico-químicas que estiman la afinidad de unión entre una diana y un ligando.



Las funciones de score se pueden clasificar en tres tipos:

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

Fuerzas que intervienen en la interacción Proteína-Ligando



Elementos de una Función de Evaluación

- Los campos de fuerza utilizan varios tipos de cálculos y generalmente se verifican con valores experimentales.

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

bond



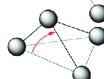
angle



dihedral



improper



van der Waals

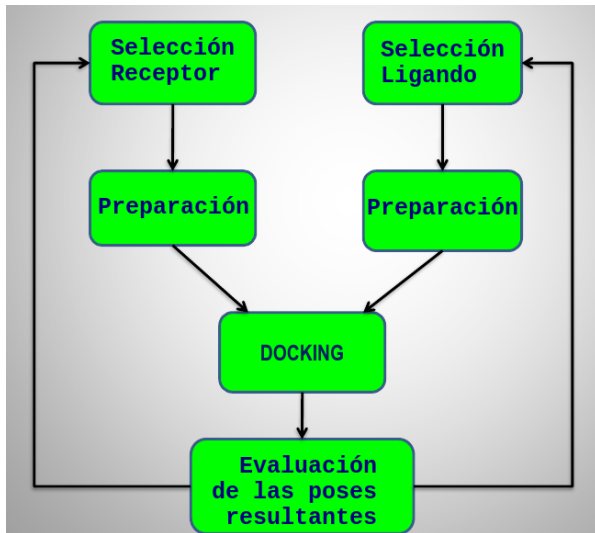


electrostatic



Metodología del docking

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



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 Chems sketch.

- 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/>