Docking

Prof. Dr. Diego Mariano

Atracamento molecular

***Docagem* molecular** prediz a orientação e as interações formadas entre uma molécula em relação a outra, descrevendo de forma computacional o possível complexo alvo-ligante que acontece no ambiente biológico.

Santos (2021)

https://bioinfo.com.br/docagem-molecular-em-busca-do-encaixe-perfeito-e-acessivel/

Ferramentas usadas na aula

Resumo

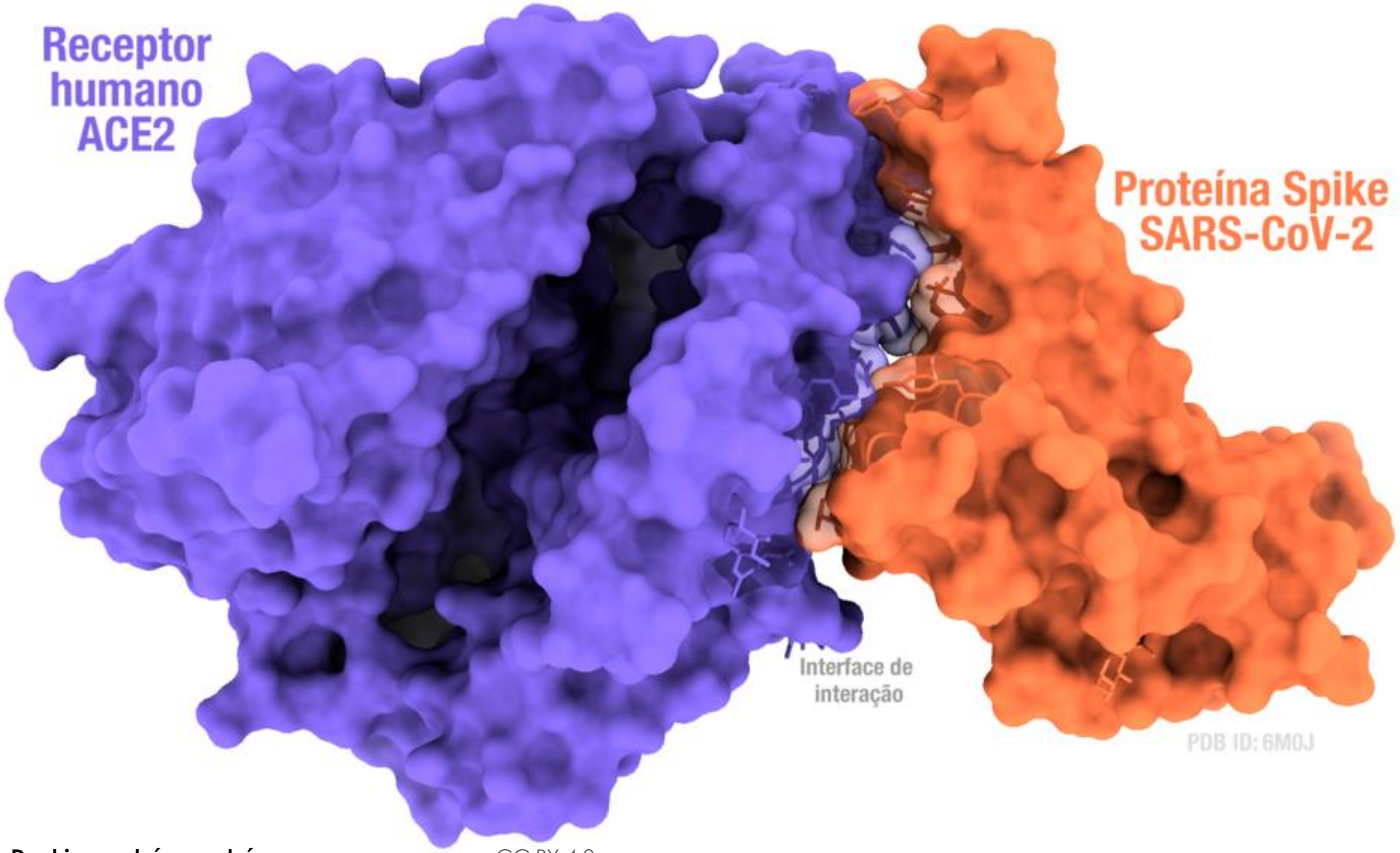
- SwissDock
- Autodock Vina (interface SwissDock)
- Prodigy
- AlphaFold server
- AlphaFold-Multimer (ColabFold)
- HDOCK
- DockThor

Importância

Entender mecanismos moleculares

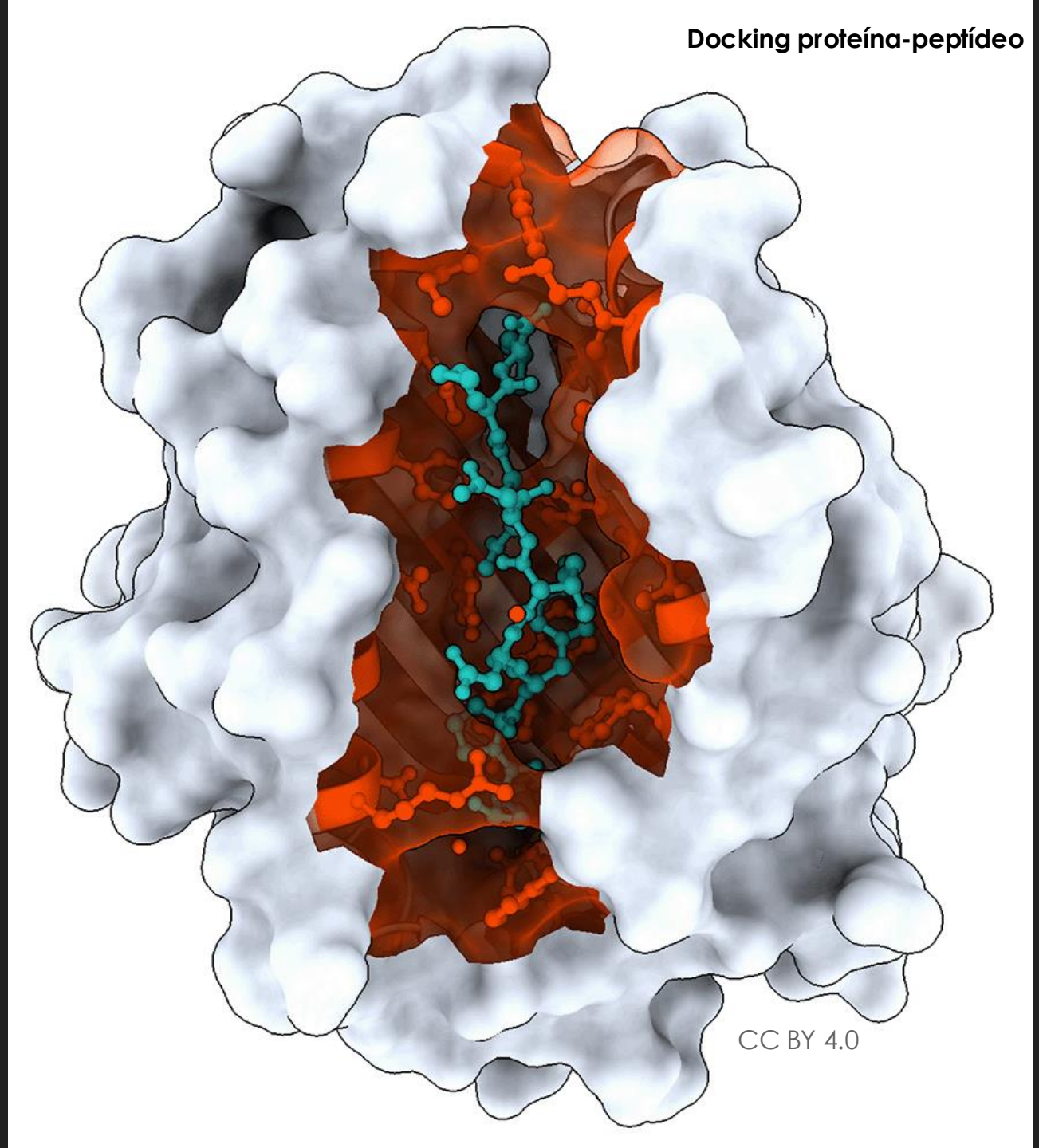
Compreender os modos de interações entre moléculas

Exemplo: entender a posição de interação da proteína spike e o receptor humano ACE2



Docking proteína-proteína

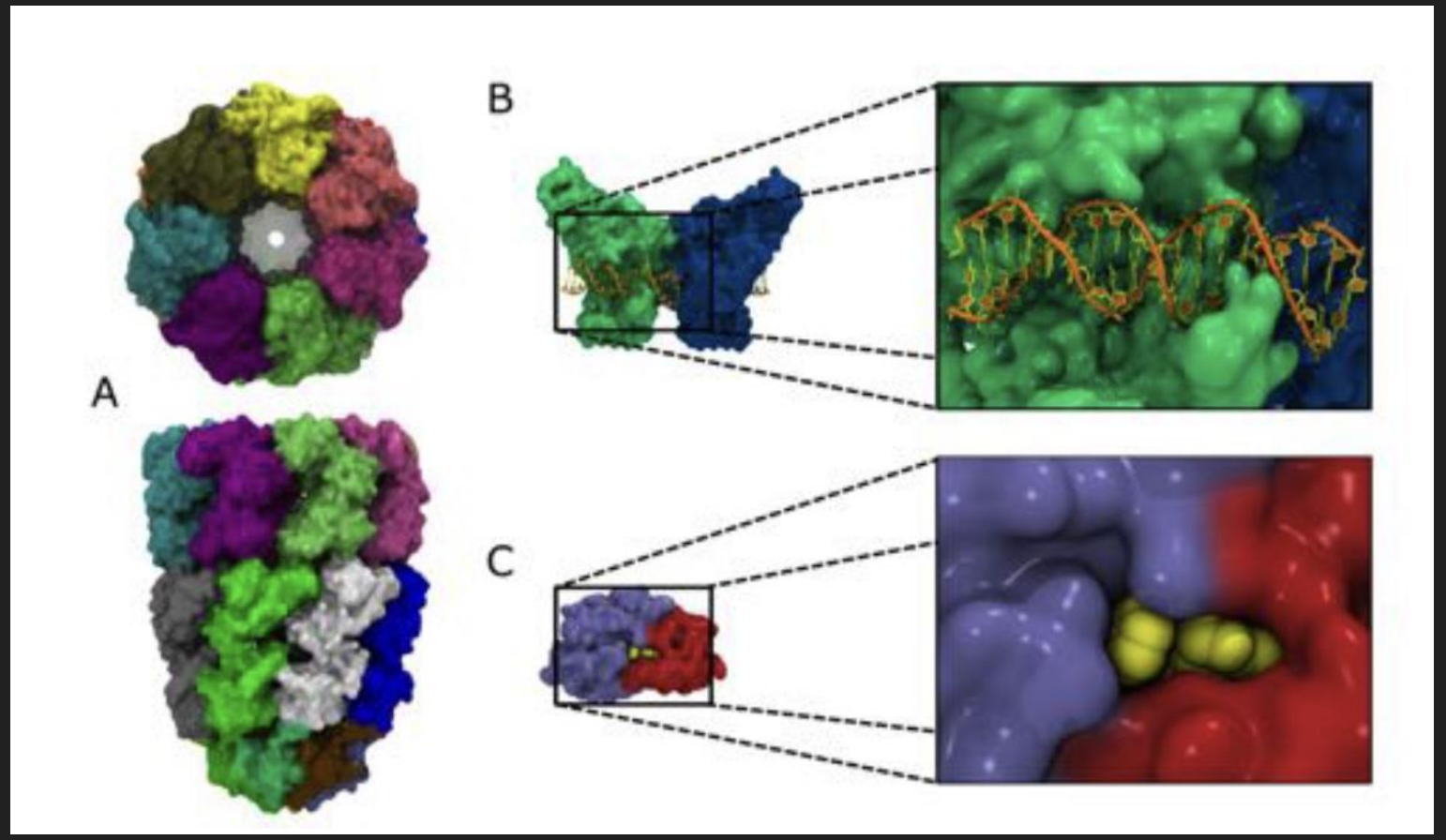
https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Prote%C3%ADna_Spike_-_Sars-Cov-2.png



Exemplo 2:
Entender a ligação de um peptídeo a uma proteína

Exemplo 3:
Compreender a inibição de uma enzima usada na produção de biocombustíveis

Verli (2014)



Fonte: https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/166105/001012172.pdf

Exemplos de complexos moleculares:
(A) chaperona GroEL (PDB ID1AON), (B) complexo DNA com proteína DMT1(PDB ID 3PT6) e (C) complexo da enzima HIV-1protease com o inibidor indinavir (PDB ID1HSG).

Atracamento molecular

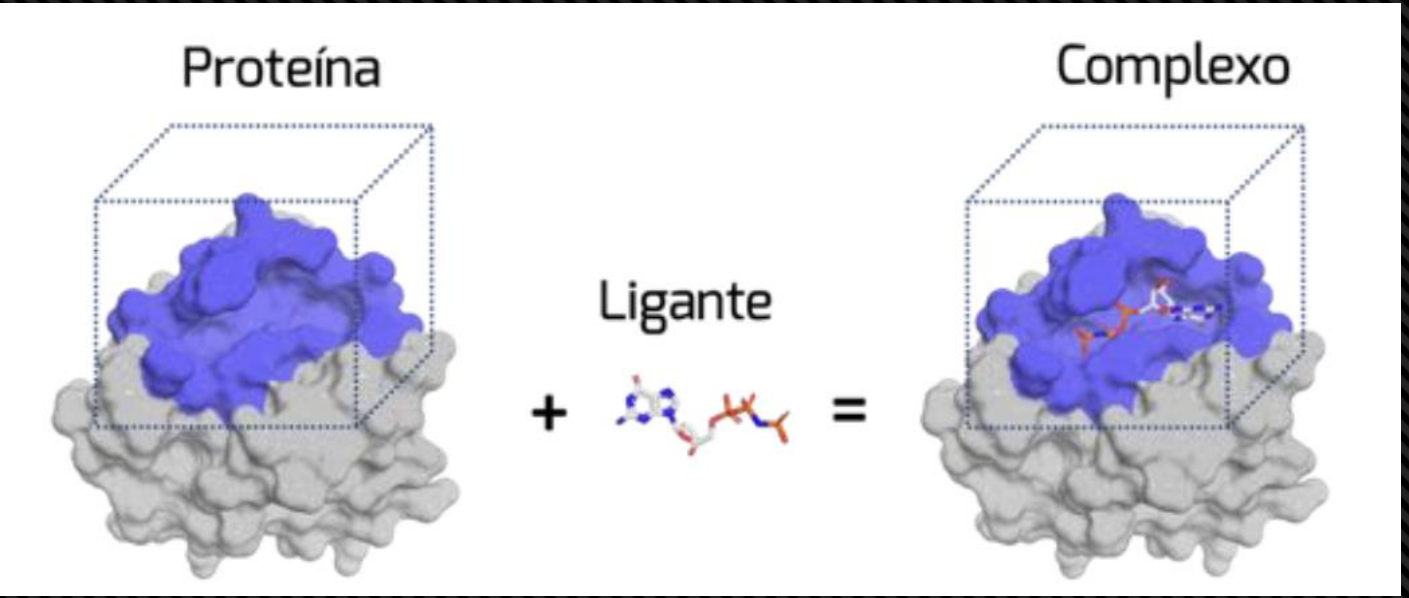
- *Molecular docking* (em inglês)
- Simulação computacional das ligações entre moléculas
- Previsão do modo de ligação e reconhecimento molecular:

Tipos de docking

01	02	03	04	05	06
Proteína-ligante	Proteína-proteína	Proteína-peptídeo	Proteína-DNA	Proteína-RNA	Outros
					Carboidratos + pequenos ligantes

Conceitos

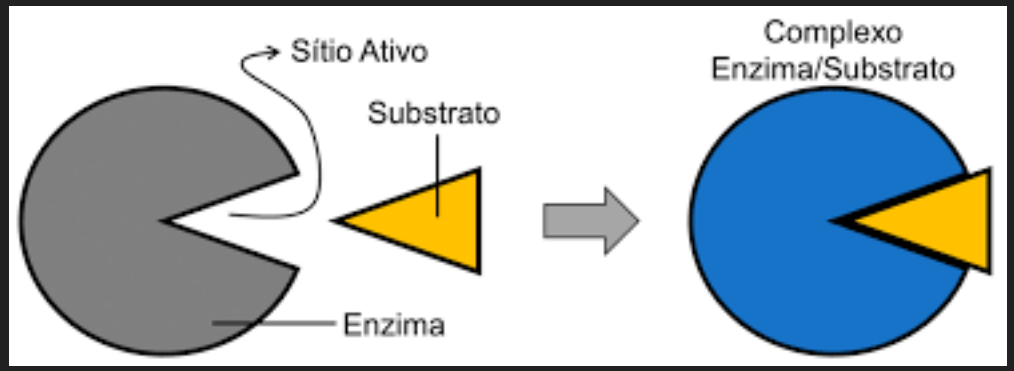
Verli (2014)



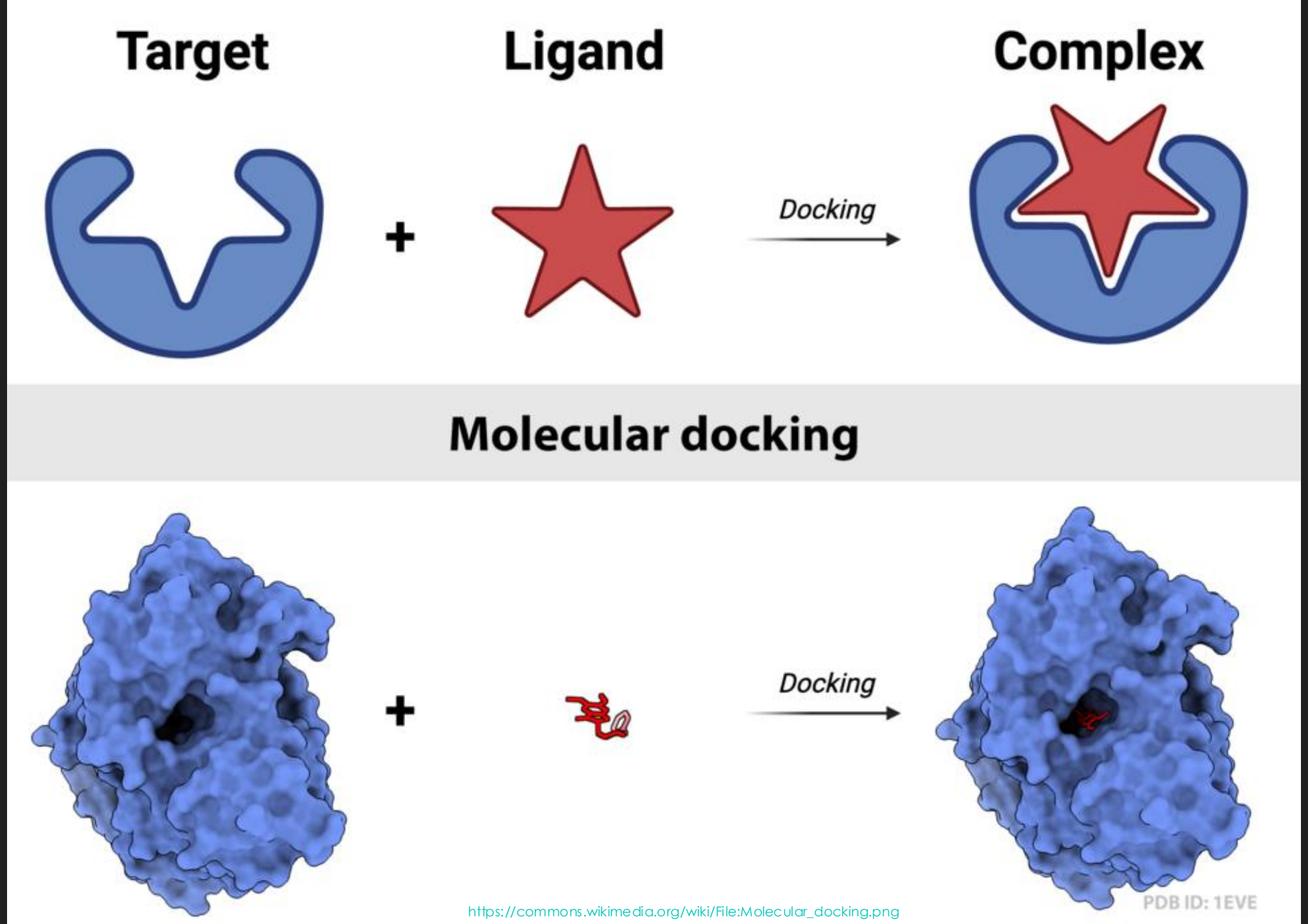
Fonte: https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/166105/001012172.pdf

Modelo chave-fechadura

- Proposto por Emil Fischer em 1894
- **Receptor proteico:** fechadura
- **Ligante**: chave
- Problemas:
  - no meio biológico, tanto ligante quanto a proteína são flexíveis



https://bioinfo.com.br/docagem-molecular-em-busca-do-encaixe-perfeito-e-acessivel/

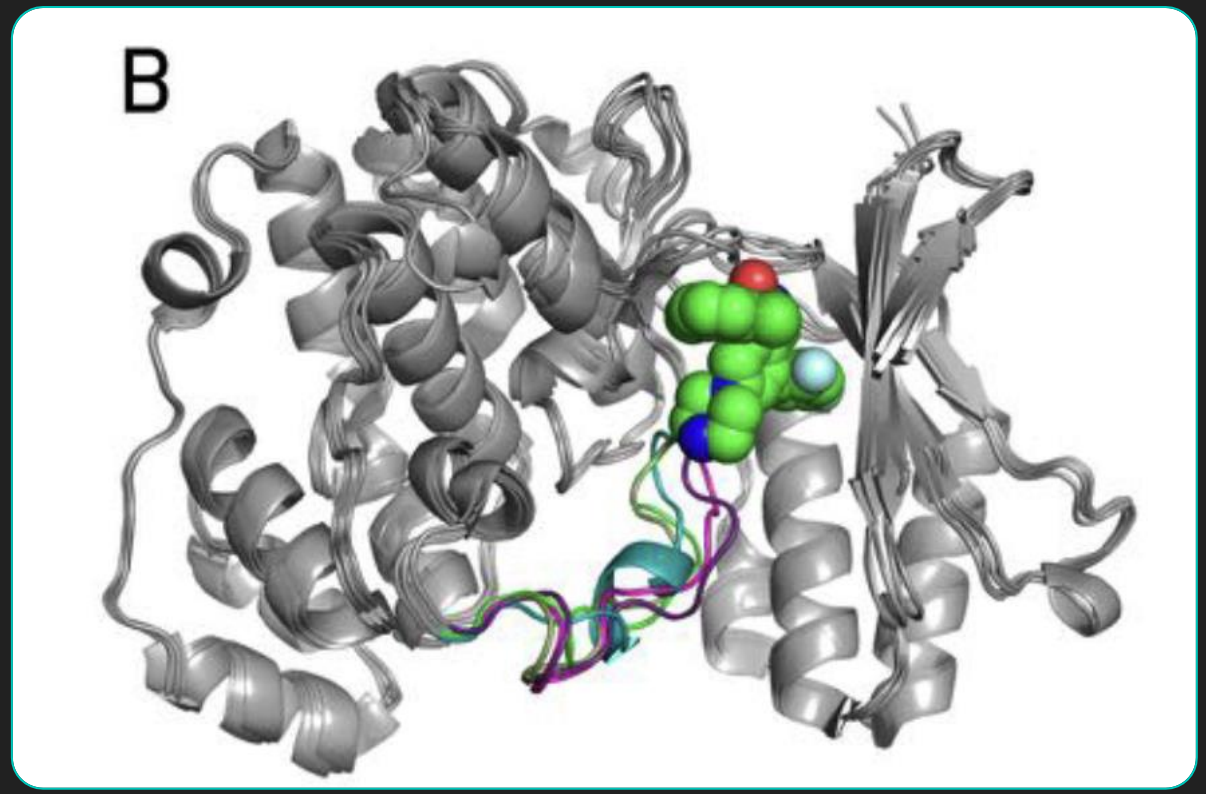


https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Molecular_docking.png

Encaixe induzido

- Modelo que prevê que ligante e receptor podem ser flexíveis

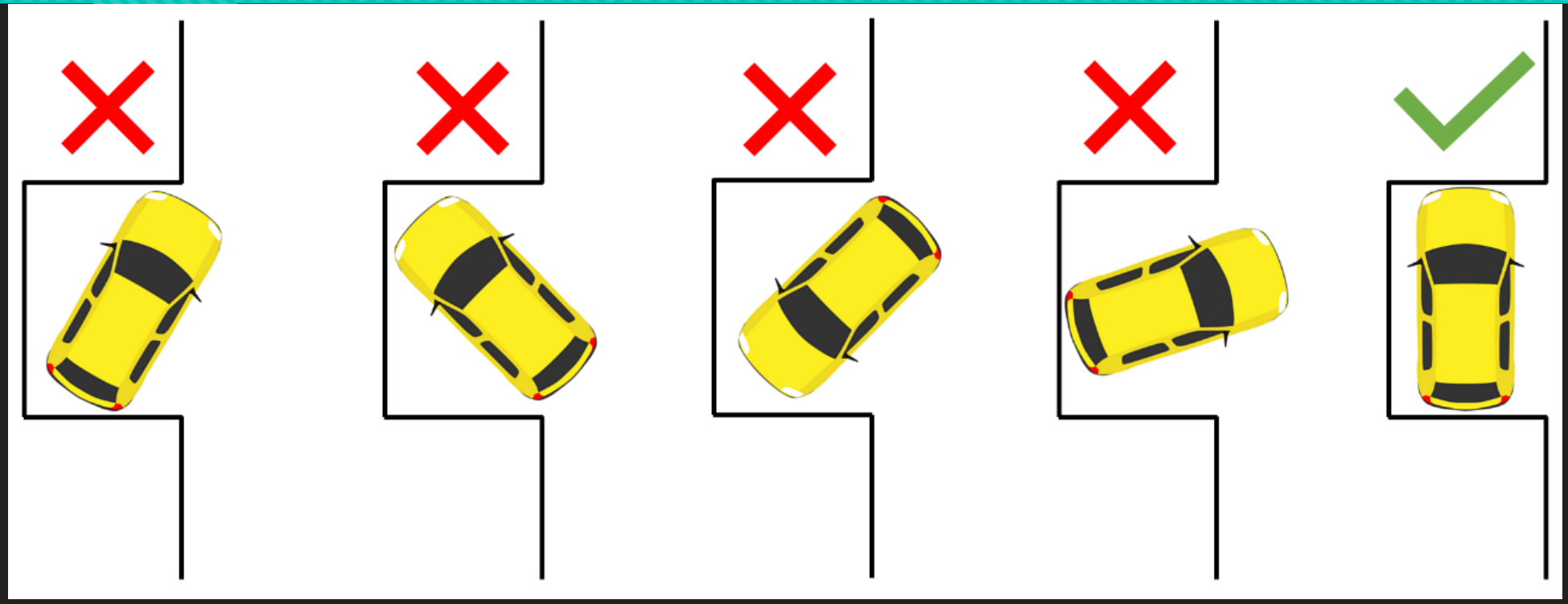
Verli (2014)



Fonte: https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/166105/001012172.pdf

Diversas conformações de alça no sítio de ligação do ATP à enzima MAP cinase p38

Como funcionam os programas de docking?



Fonte: https://bioinfo.com.br/docagem-molecular-em-busca-do-encaixe-perfeito-e-acessivel/

O processo de amostragem na docagem pode ser pensada como uma pessoa aprendendo a colocar o carro em uma vaga de estacionamento, onde várias tentativas são feitas até o carro ficar perfeitamente alinhado na vaga, ganhando assim uma boa pontuação.

Etapas do docking

01

Preparação do receptor e ligante

02

Definição da caixa

03

Seleção de poses

04

Cálculo de energia de ligação

Preparação do receptor

- **Remover moléculas que não participam da interação**
  - Remoção de água cristalográfica (a menos que seja funcional)
  - Íons desnecessários
  - Ligantes co-cristalizados (exceto quando usados como referência)
- **Corrigir e completar a estrutura**
  - Adicionar hidrogênios (especialmente polares)
  - Completar resíduos faltantes
  - Corrigir estados de tautomeria e protonação em resíduos críticos
  - Ajustar cargas parciais
- **Minimização leve da estrutura**
  - Remover clashes atômicos
  - Ajustar geometrias inconsistentes

Formato pdbqt

Preparação do ligante

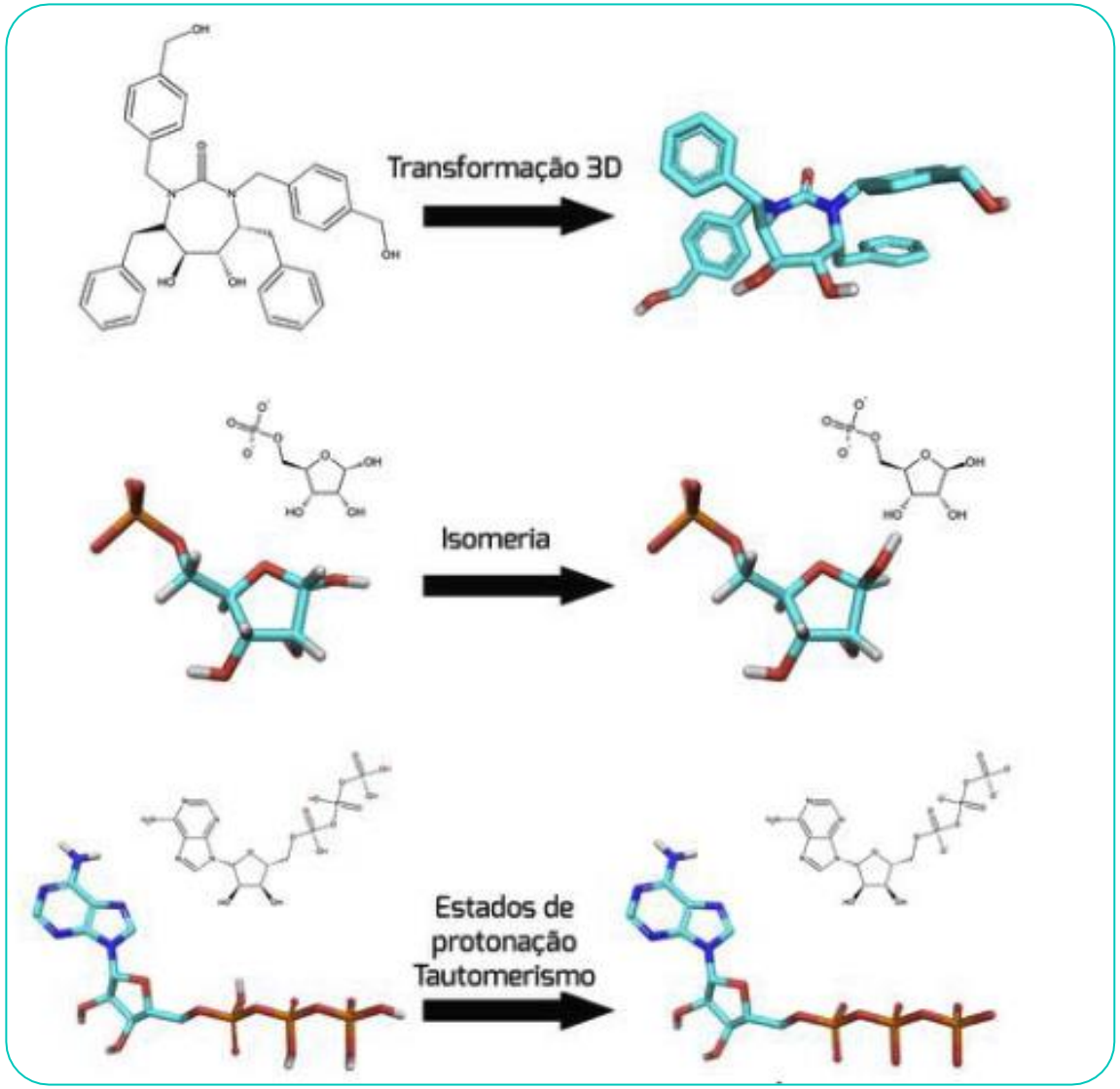
1. Definir a estrutura química correta
•Conectividade
•Aromaticidade
•Estereoquímica
•Estados de protonação corretos (pH fisiológico)
•Tautômeros mais prováveis

2. Adicionar cargas e tipos de átomos
•Cargas parciais (Gasteiger, MMFF, etc.)
•Tipos de átomos do force field (AutoDock, OpenMM, etc.)

3. Flexibilidade do ligante
•Identificar ligações rotacionáveis
•Definir ângulos que o docking pode explorar

4. Minimizar energia
•Relaxar geometrias ruins
•Gerar a melhor conformação inicial

Verli (2014)

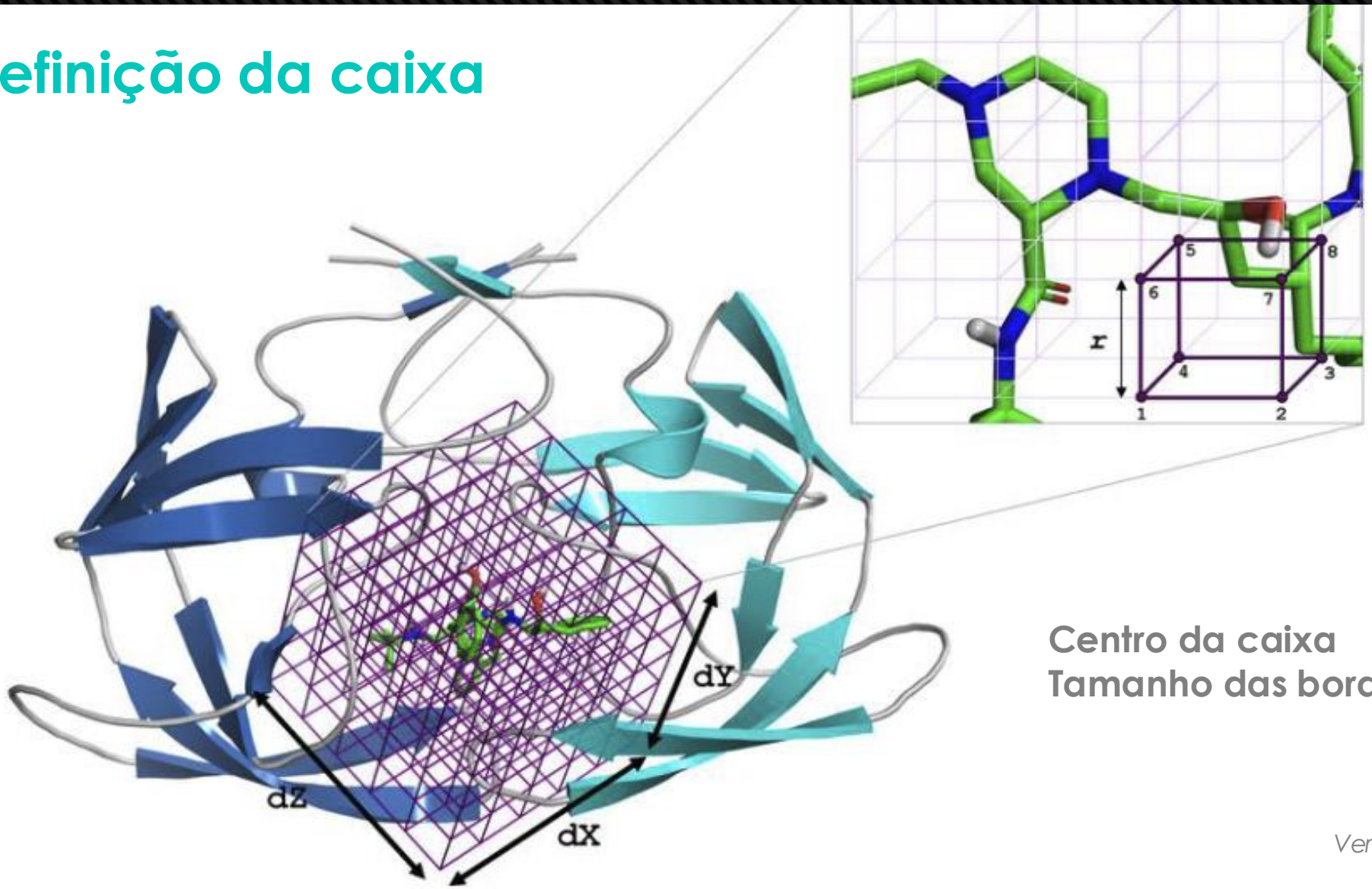


Fonte: https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/166105/001012172.pdf

Formato pdbqt

Onde o algoritmo de docking irá tentar posicionar o ligante?

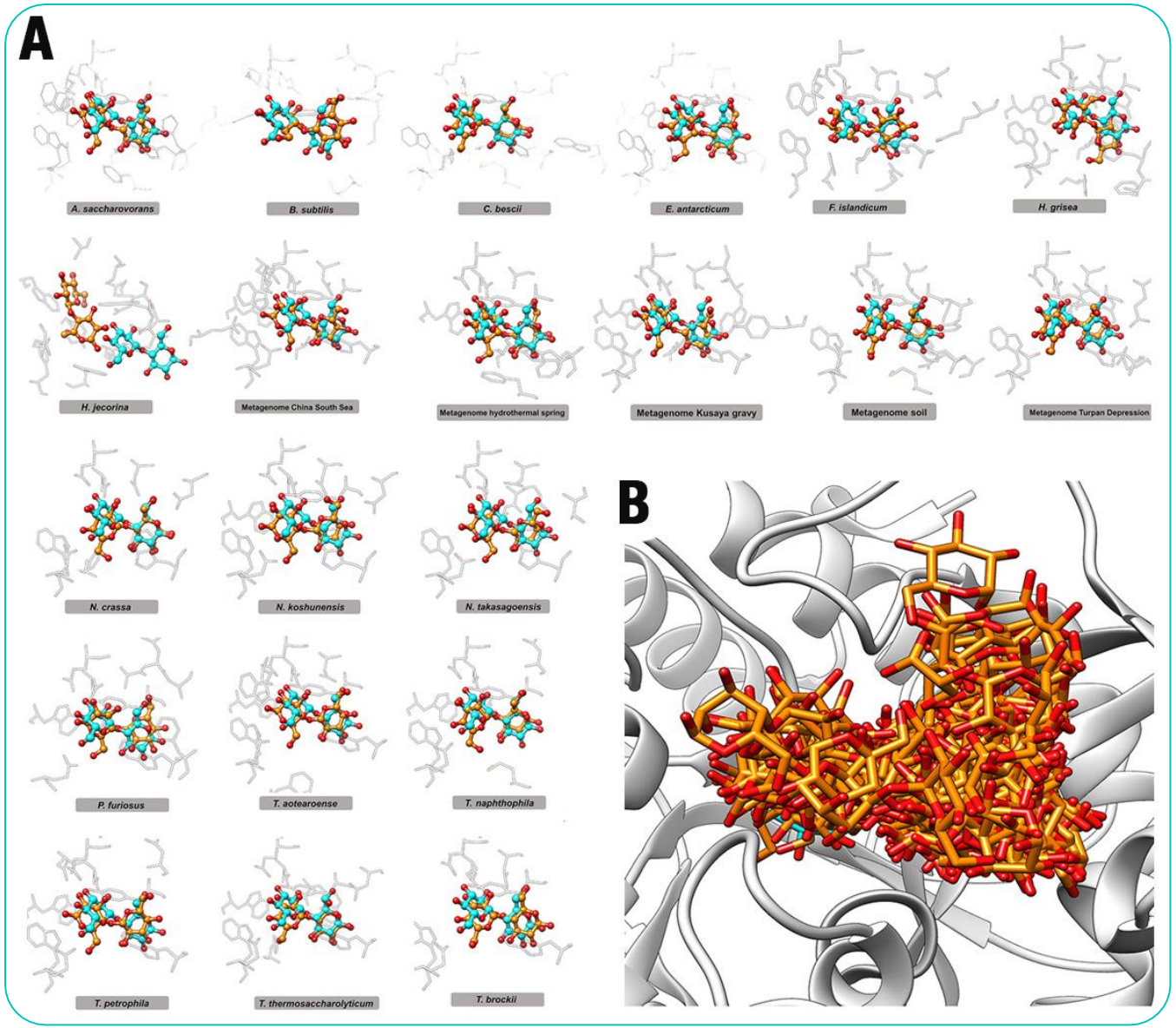
Definição da caixa



Centro da caixa
Tamanho das bordas

Verli (2014)

Fonte: https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/166105/001012172.pdf



Fonte: Mariano (2019) – tese de doutorado

Como definir a melhor pose de ligação

- Encontrar a melhor pose do ligante não é trivial
- Existem diversas estratégias para isso
  - Algoritmo de Monte Carlo
  - Algoritmo genético

Algoritmo de Monte Carlo

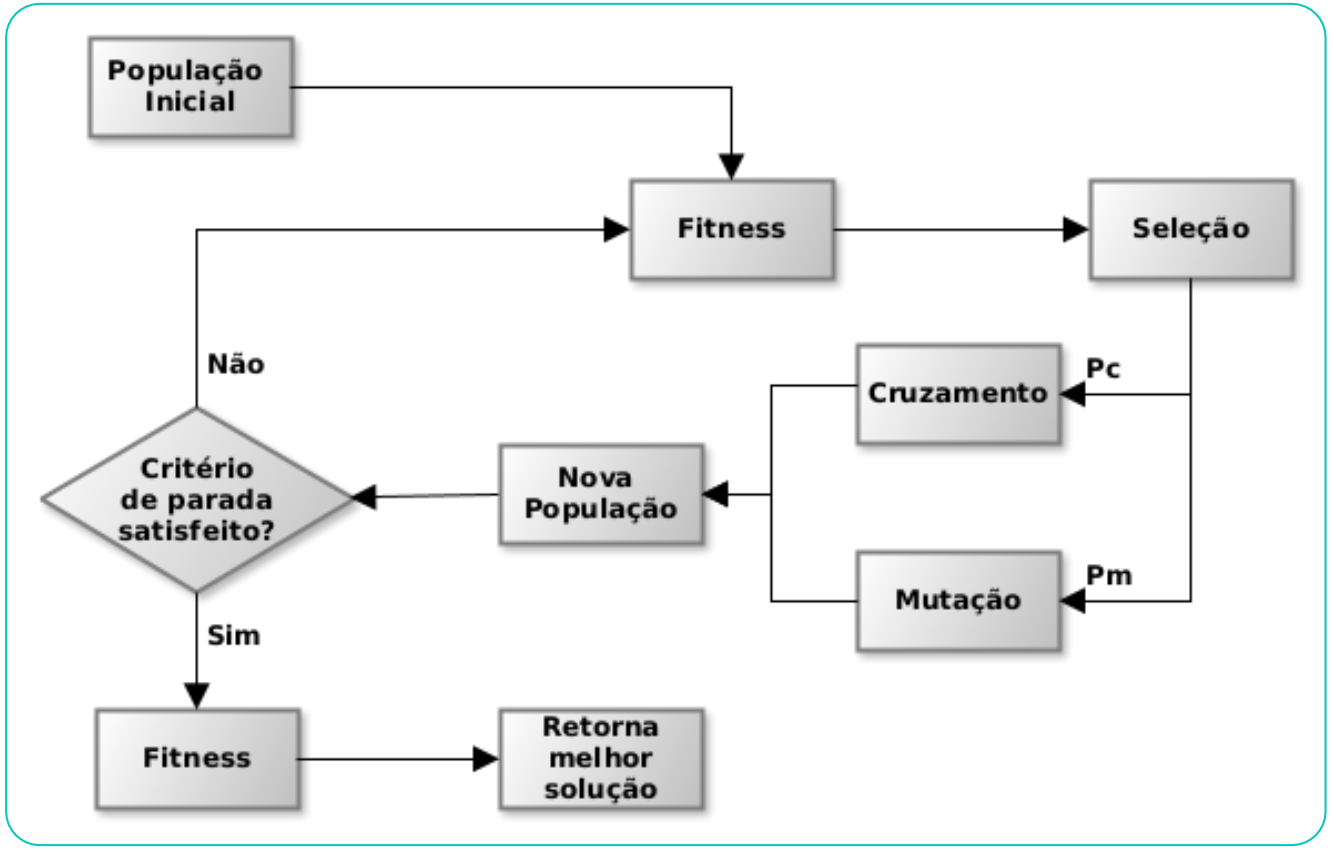
- Baseia-se em amostragem aleatória para explorar um espaço de busca
- Em docking, o objetivo é encontrar a melhor pose do ligante no sítio ativo.
- MC é usado para explorar aleatoriamente:
  - translação do ligante
  - rotação do ligante
  - conformações flexíveis (ligações rotacionáveis)

Nome é inspirado no Cassino Monte Carlo em Mônaco

Algoritmo genético

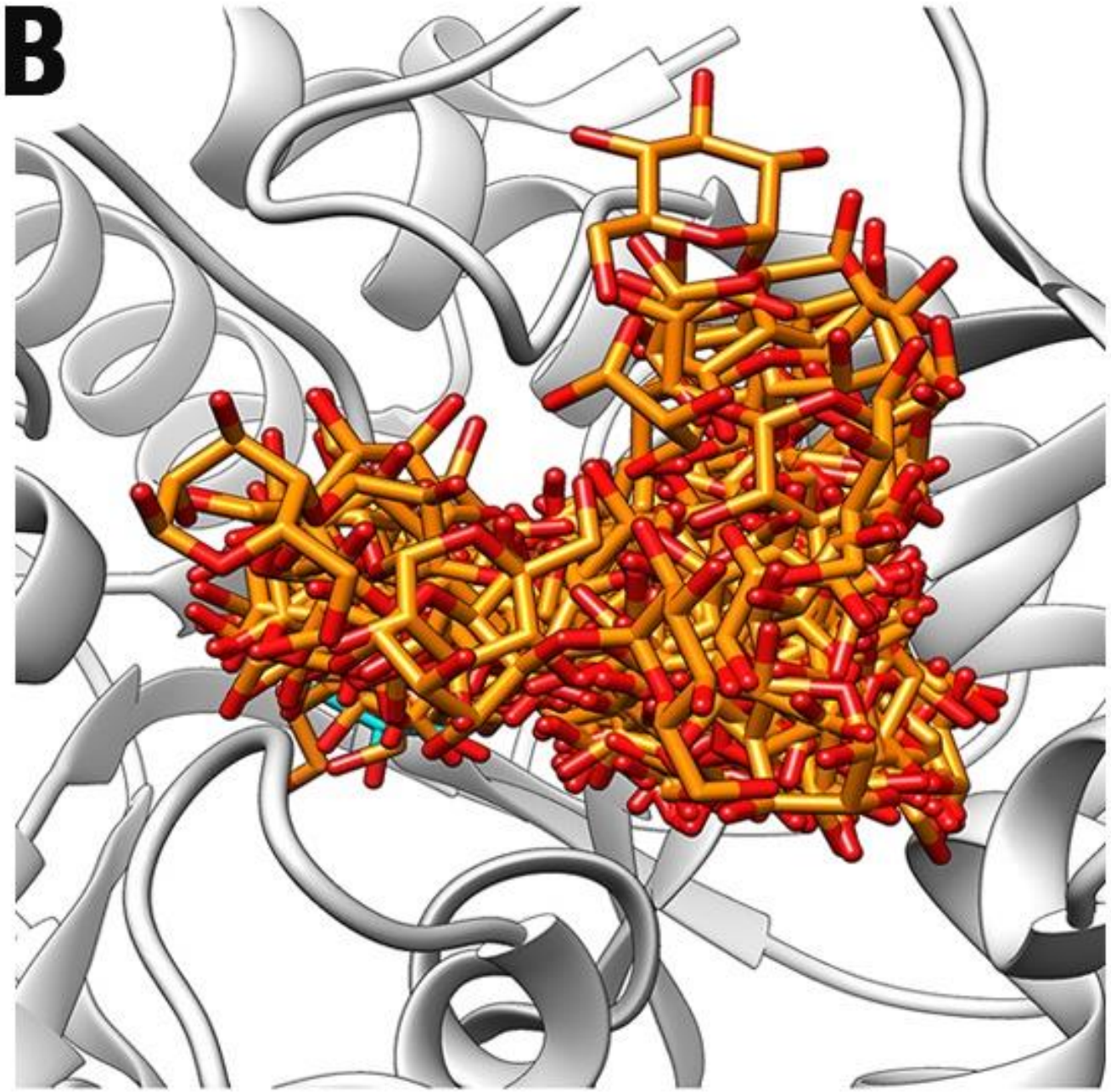
- No docking, uma pose inicial é definida aleatoriamente
- Em seguida, a posição do ligante é alterada por meio de mutações ou cruzamento
- Por fim, o algoritmo avalia a energia de ligação
- Isso é feito sucessivas vezes até se obter um melhor resultado

"Algoritmos Genéticos (AGs) são métodos meta-heurísticos baseados na teoria de seleção natural de Charles Darwin" (Kato et al.,2021)



https://bioinfo.com.br/algoritmos-geneticos/

Várias poses são testadas



- Os algoritmos testam várias poses
- Avaliam o resultado por meio do cálculo de energia de ligação

Fonte: Mariano (2019) – tese de doutorado

Como saber qual o melhor resultado?

- Basta medir a energia de ligação entre o complexo receptor-ligante
- Resultado é dado em kcal/mol
- Quanto mais negativo mais forte é a ligação

Energia de ligação de Gibbs

$$\Delta G_{\text{lig}} = \Delta H - T\Delta S = -RT \ln K_{eq}$$

$$K_{\text{d}} = ([R][L])/[RL] \qquad K_{\text{a}} = [RL]/([R][L])$$

Constante de dissociação e associação

$$\Delta G_{\text{lig}} = \alpha(\langle V^{LJ}\rangle_{lig} - \langle V^{LJ}\rangle_{livre}) + \beta(\langle V^{el}\rangle_{lig} - \langle V^{el}\rangle_{livre})$$

Delta G: variação da energia livre

Existem programas para predição de energia de ligação

Propõem *scores* (pontuações) para avaliar a ligação. Entretanto, os resultados não são muito confiáveis.

Ferramentas para mensurar a energia de ligação

https://rascar.science.uu.nl/prodigy/

Três tipos


PRODIGY
(protein-protein)
PRODIGY-LIGAND
(protein-small molecule)
PRODIGY-CRYSTAL
(biological or crystallographic)

PRODIGY (protein-protein) | PRODIGY-LIGAND (protein-small molecule) | PRODIGY-CRYSTAL (biological or crystallographic)

Please provide the PDB ID of the protein-small molecule complex or submit a file in PDB or mmCIF format.

An archive of multiple PDB/mmCIF files can also be provided (as a multi-model PDB), together with the interacting chains.

Information about the predictive approach can be found at the online method page.

Structure(s)* 3PTB **OR** Escolher arquivo Nen...lhido

Protein Chain ID* A

Ligand ID* A:BEN

Electrostatic Energy HADDOCK electrostatic energy - Optional

Electrostatic Interaction (from HADDOCK)

Job ID Tripsina

Add a custom Job ID to identify your run.

Email Email

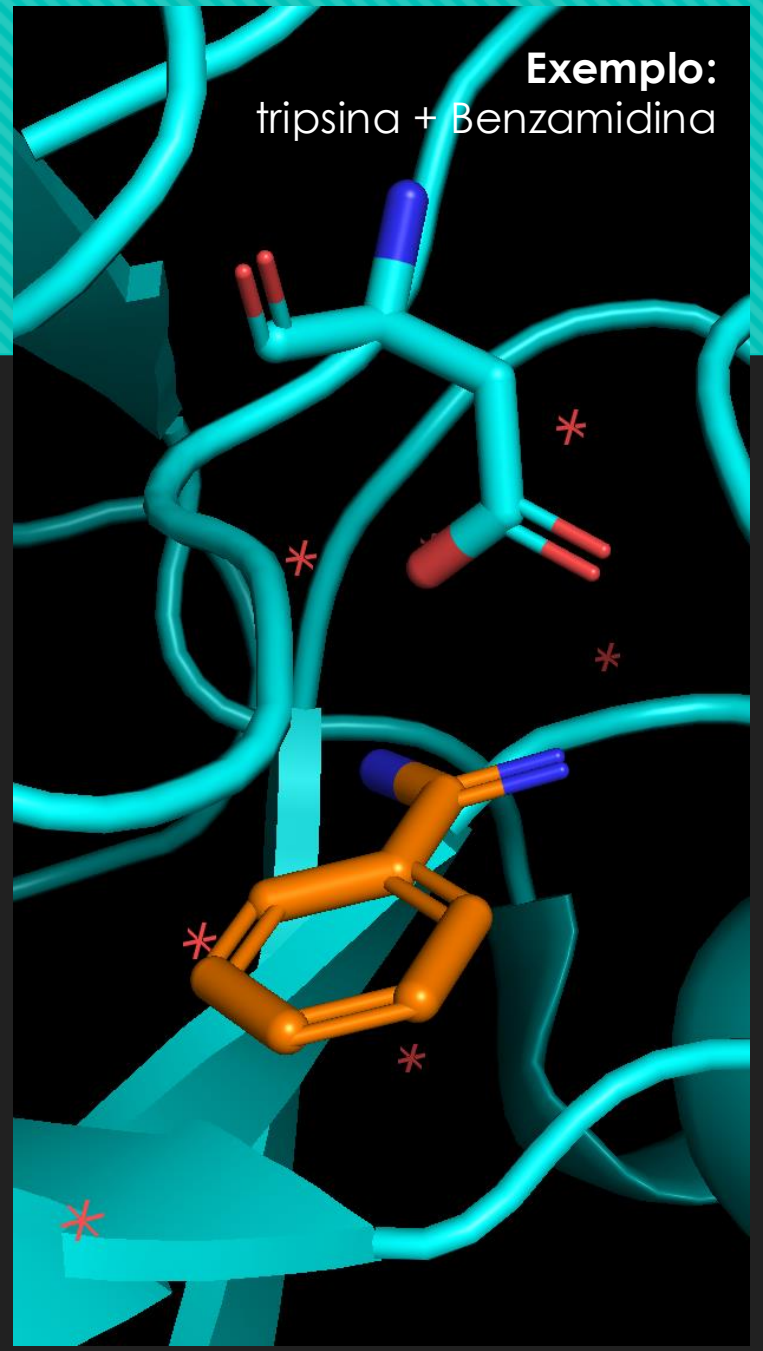
Optional email address to which the results will be send.

Não sou um robô

Os Termos de Serviço do reCAPTCHA estão mudando. Acesse.

reCAPTCHA Privacidade - Termos

Load Sample Data | Submit Prodigy-Ligand



Resultado

BINDING AFFINITY

Complex	$\Delta G_{prediction}$ (Kcal/mol)	ΔG_{noelec} (Kcal/mol)	ΔG_{score}	CC	CO	CN	CX	OO	OX	NO	NN	NX	XX
3PTB	-	-6.21	-	822	279	505	23	0	0	85	74	6	0

- A energia livre de ligação predita entre a tripsina e a Benzamidina é de -6,21 kcal/mol

PRODIGY
(protein-protein)

PRODIGY-LIGAND
(protein-small molecule)

PRODIGY-CRYSTAL
(biological or crystallographic)

Please provide the PDB ID of the target complex or submit a file in PDB or mmCIF format.

An archive of multiple PDB/mmCIF files can also be provided (as a multi-model PDB), together with the interacting chains.

Information about the predictive approach can be found at the online method page.

Structure(s)* 1A1M **OR** Escolher arquivo Nen...lhido

Interactor 1* A

Interactor 2* C

Temperature (in °C)* 25,0

Job ID Custom tag - Optional

Add a custom Job ID to identify your run.

Email Email

Optional email address to which the results will be send.

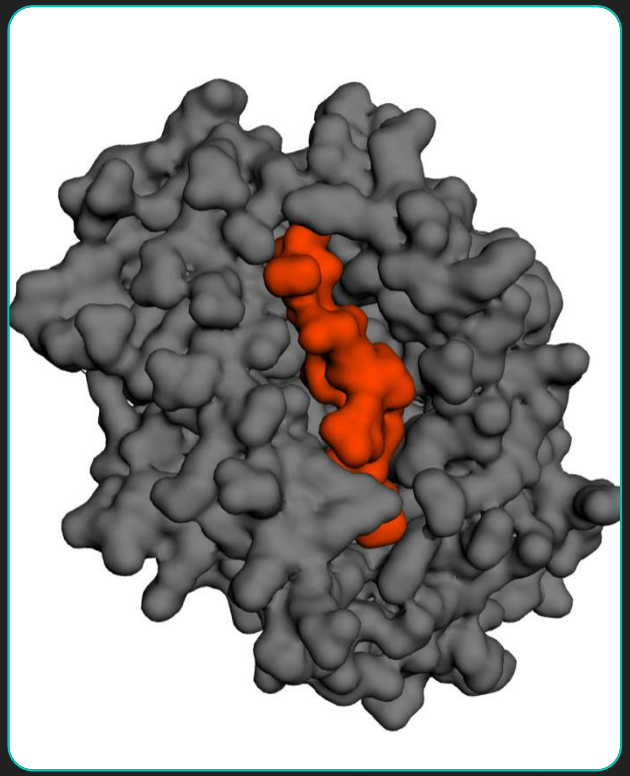
Não sou um robô

Os Termos de Serviço do reCAPTCHA estão mudando. Acesse.

reCAPTCHA
Privacidade - Termos

Load Sample Data | Submit Prodigy

Exemplo com Interação proteína-proteína



Complexo proteína-peptídeo (1a1m)

Resultado

BINDING AFFINITY AND K_D PREDICTION

Protein-protein complex	ΔG (kcal mol^{-1})	K_d (M) at °C	ICs charged-charged	ICs charged-polar	ICs charged-apolar	ICs polar-polar	ICs polar-apolar	ICs apolar-apolar	NIS charged	NIS apolar
1A1M	-11.2	6.1e-09	1.0	3.0	10.0	5.0	26.0	25.0	33.67	32.66

- A energia livre de ligação predita entre proteína-peptídeo é de -11,2 kcal/mol

Exemplos de ferramentas de docking

- DockThor
- SwissDock
- DOCK
- AutoDock Vina

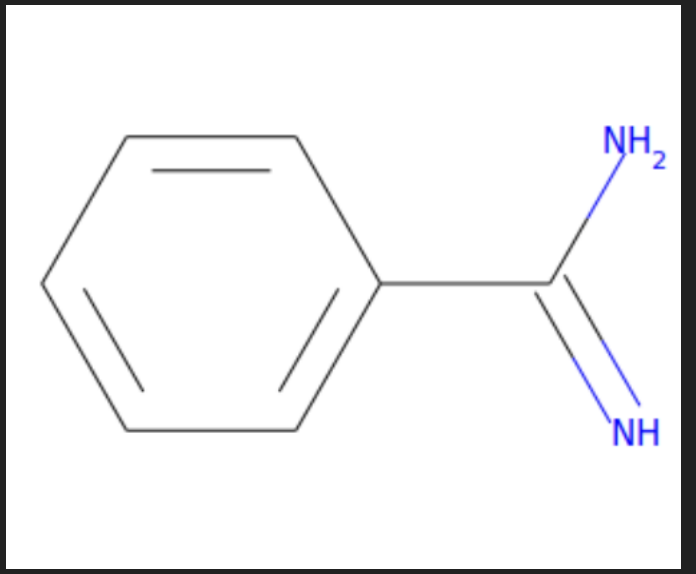
Estudo de caso: tripsina

- A **tripsina** é uma enzima digestiva **crucial** no organismo
- Pertencente à família das **serino proteases**
- Ela é amplamente utilizada tanto **biologicamente** quanto **industrialmente** e também é um alvo clássico em **bioquímica estrutural**, **enzimologia** e **docking molecular**.
- Benzamidina é um inibidor conhecido

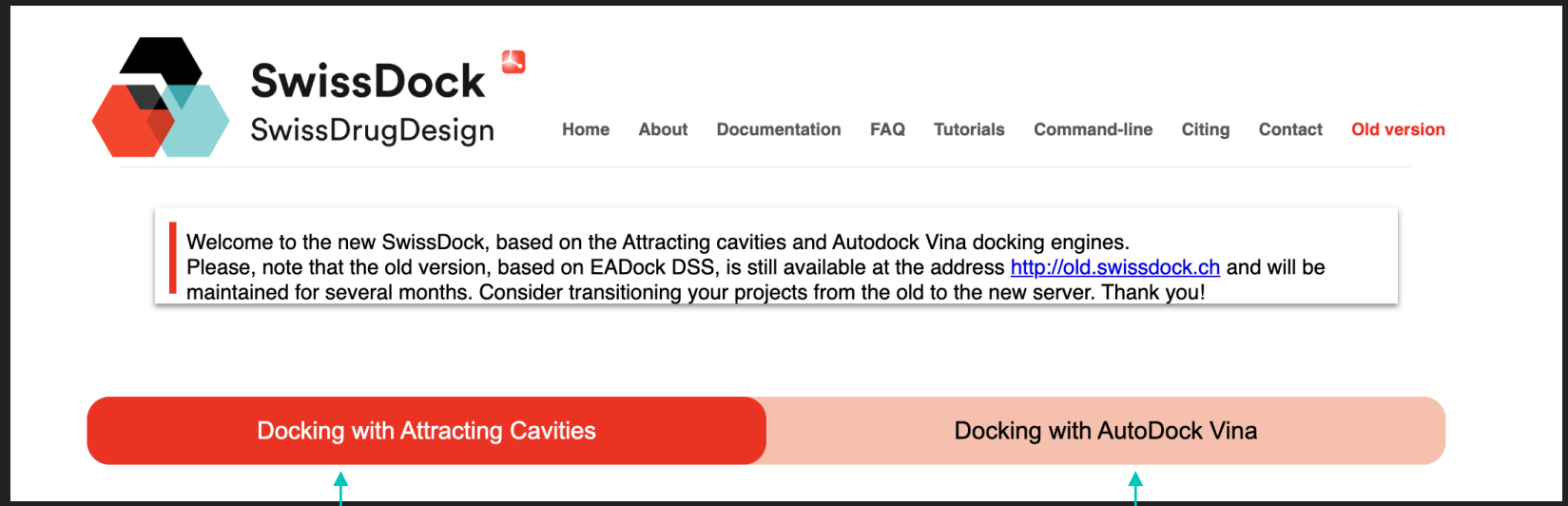
1S0Q

Prática 1

- **Tripsina + Benzamidina (benzamidine)**
- Estrutura sem ligante: 1S0Q
- Estrutura com ligante: 3PTB
- Ligante:
  - https://zinc.docking.org/substances/ZINC000000036634
- Smiles:
  - N=C(N)c1ccccc1



www.**swissdock**.ch



Duas opções

Attracting cavities

- Algoritmo de docking criado pela equipe do SwissDock (mesmo grupo do Swiss-model)
- Vamos testá-lo primeiro

J Chem Inf Model. 2023 Jun 7;63(12):3925–3940. doi: 10.1021/acs.jcim.3c00054

Attracting Cavities 2.0: Improving the Flexibility and Robustness for Small-Molecule Docking

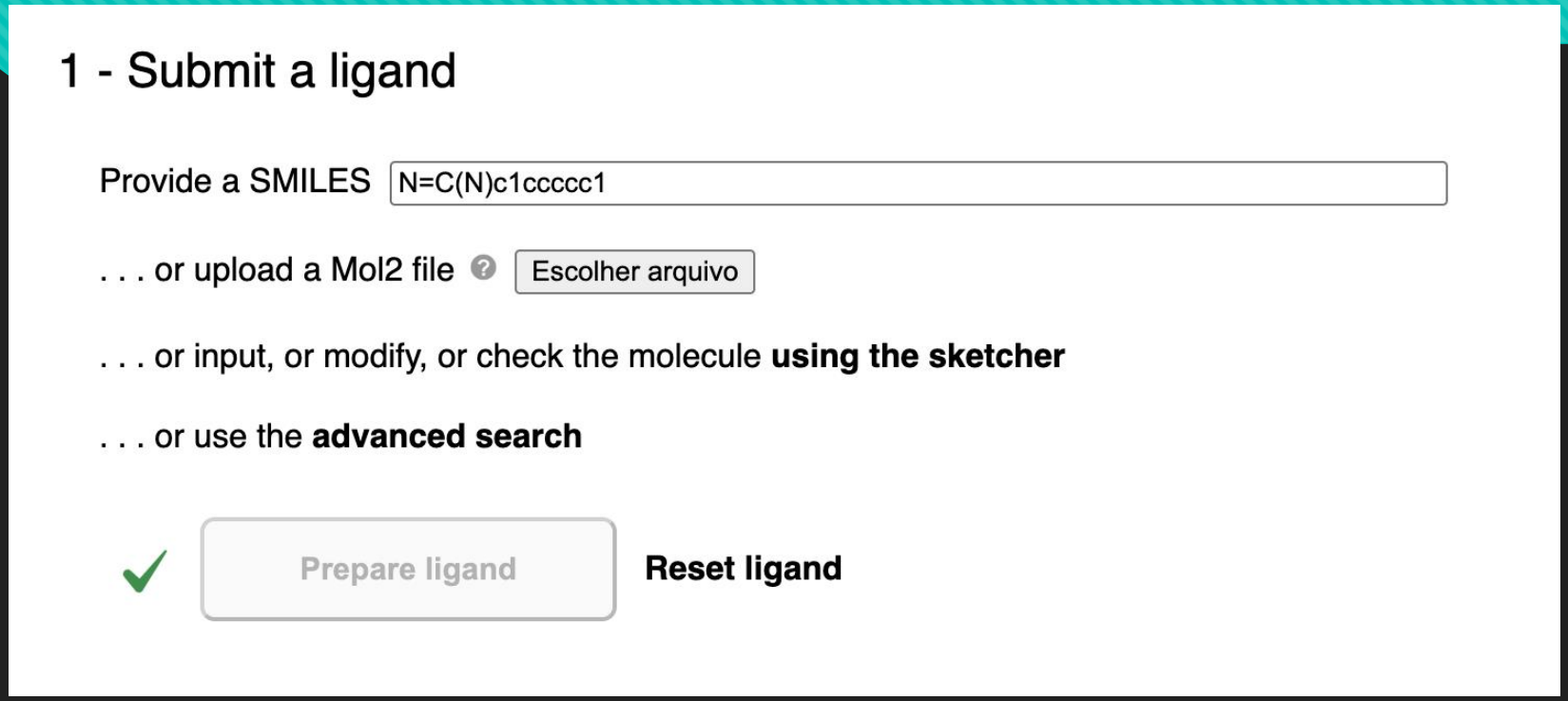
Ute F Röhrig [†,*], Mathilde Goullieux [†], Marine Bugnon [†], Vincent Zoete [†,‡,*]

Author information

PMCID: PMC10305763

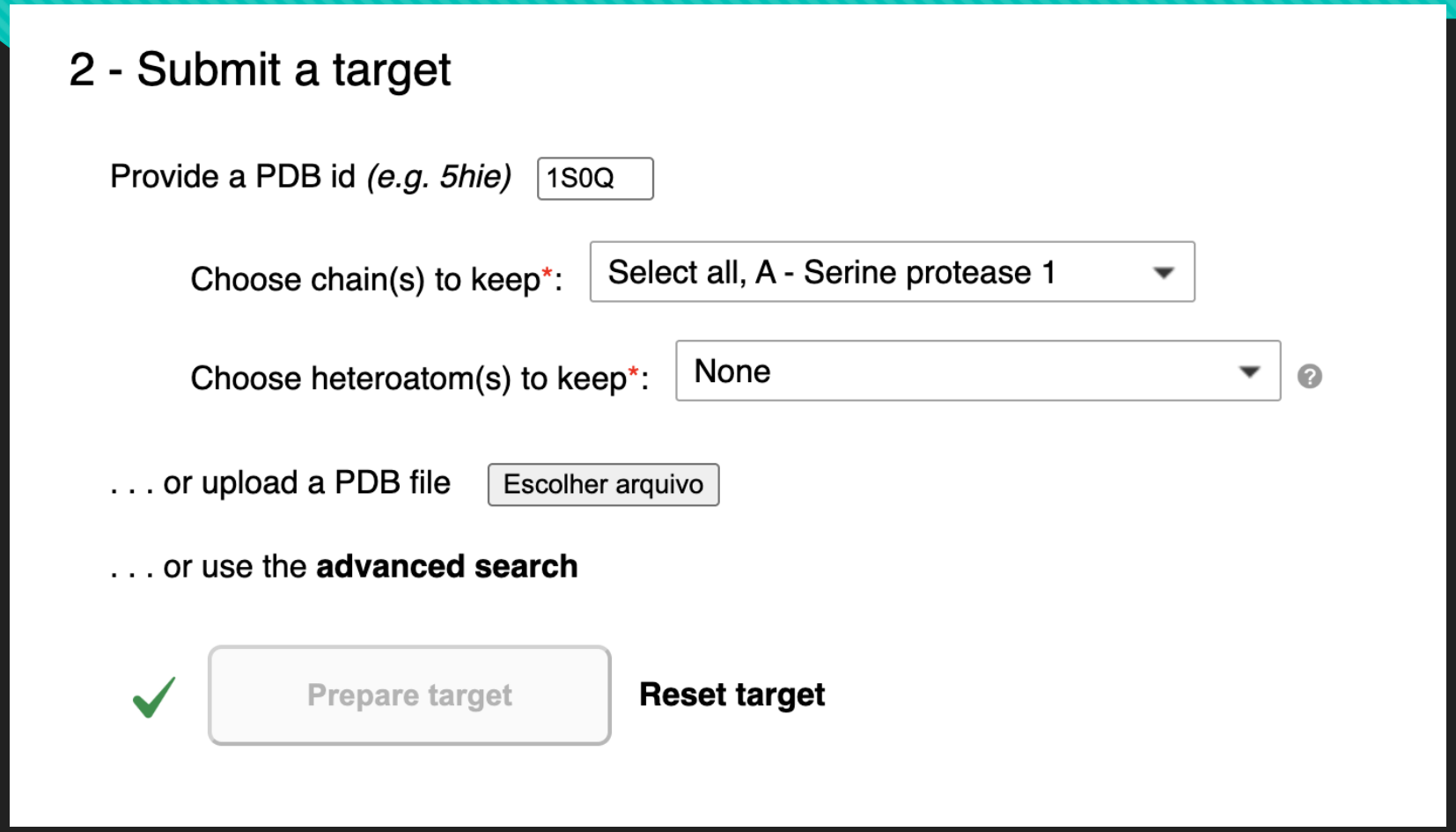
Docking with Attracting Cavities

Passo 1: envie o ligante



- Podemos enviar o código SMILES do ligante ou um arquivo no formato Mol2

Envie a proteína

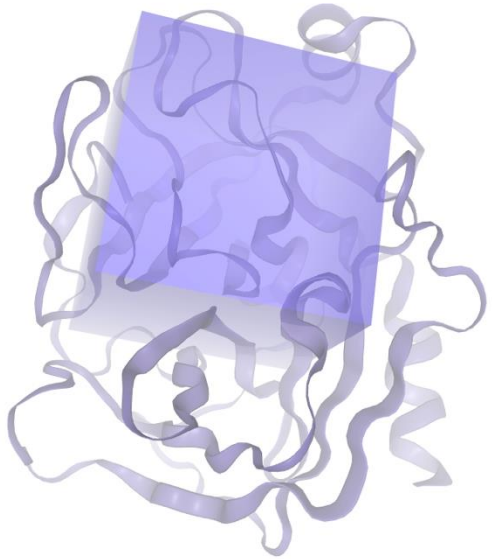


- Podemos enviar um arquivo pdb ou fornecer o pdb id (aponte a cadeia logo abaixo)

3 - Define search space

Search box center 55 40 15 Å

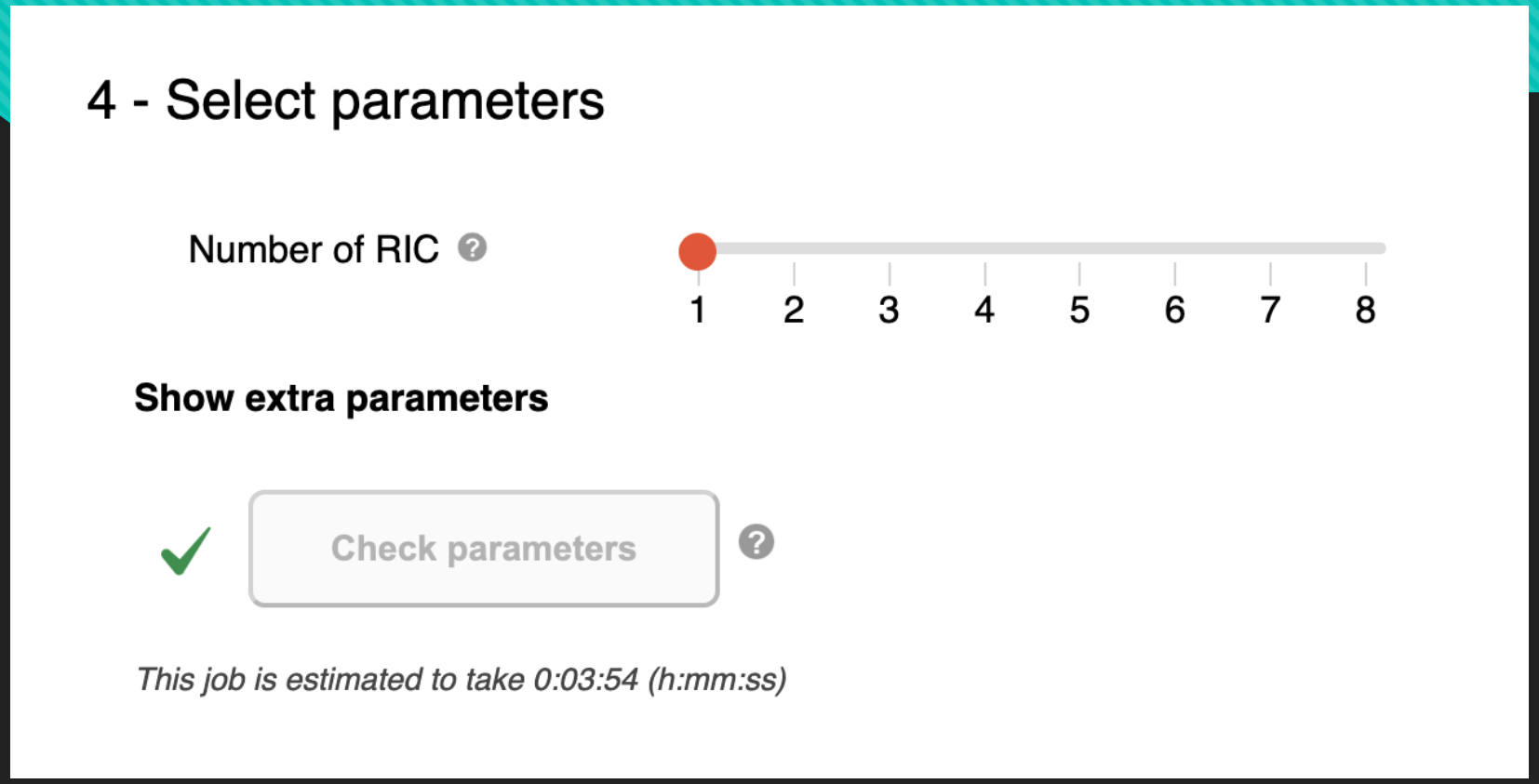
Search box size 20 20 20 Å



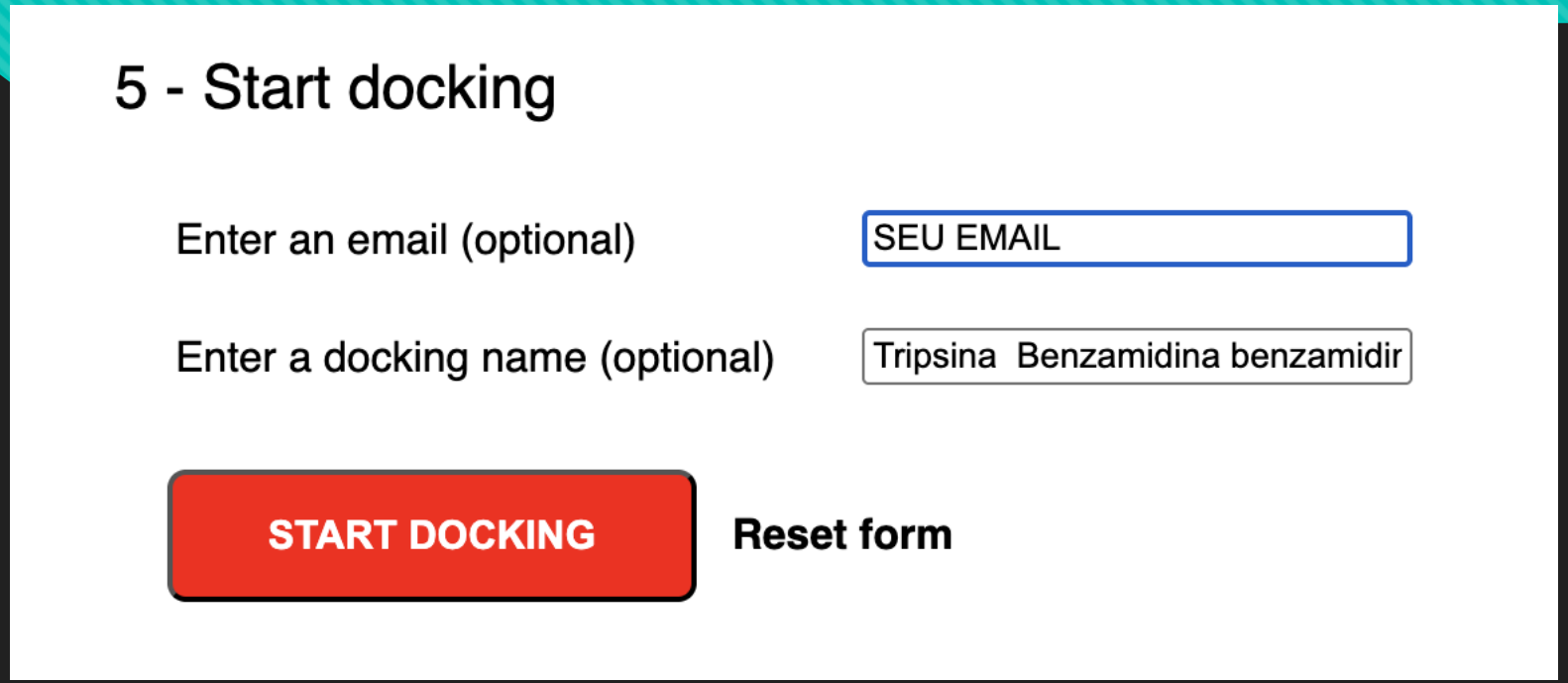
- Precisamos definir o centro da caixa

Hydrogen bonds | Ionic interactions | Cation-π interactions | Hydrophobic contacts | π-stacking interactions | Show protein surface | Reset

Não altere esses parâmetros



Inicie o docking



Docking sendo processado

SwissDock
SwissDrugDesign

Home About Documentation FAQ Tutorials Command-line Citing Contact Old version

Parameters:

Submission date: December 2, 2025, 2:37 am UTC
Docking name: Tripsina Benzamidina benzamidine
Ligand: N=C(N)c1ccccc1
Target: 1s0q_modified.pdb
Box center: 55 - 40 - 15
Box size: 20 - 20 - 20
Docking method: AC
Sampling exhaustivity: medium
Cavity prioritization: buried
Number of RIC: 1
This job is estimated to take 0:03:54 (h:mm:ss)

SwissDock
SwissDrugDesign

Home About Documentation FAQ Tutorials Command-line Citing Contact Old version

Query

Ligand	N=C(N)c1ccccc1
Target	1s0q_modified.pdb
Method	Attracting Cavities 2.0
Date	December 2, 2025, 2:37 am UTC

Parameters:

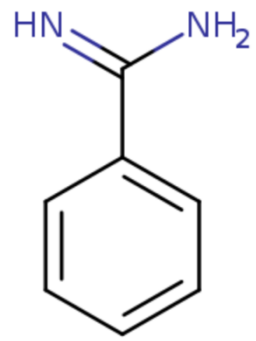
Box center:	55 - 40 - 15	Sampling exhaustivity:	medium	Number of RIC:	1
Box size:	20 - 20 - 20	Cavity prioritization:	buried		

If you publish these results, please, cite the following papers:

Bugnon M, Röhrig UF, Goullieux M, Perez MAS, Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissDock 2024: major enhancements for small-molecule docking with Attracting Cavities and AutoDock Vina. *Nucleic Acids Res.* **2024**

Röhrig UF, Goullieux M, Bugnon M, Zoete V. Attracting Cavities 2.0: improving the flexibility and robustness for small-molecule docking. *J. Chem. Inf. Model.*, **2023**

Ligand



Export your results: ZIP

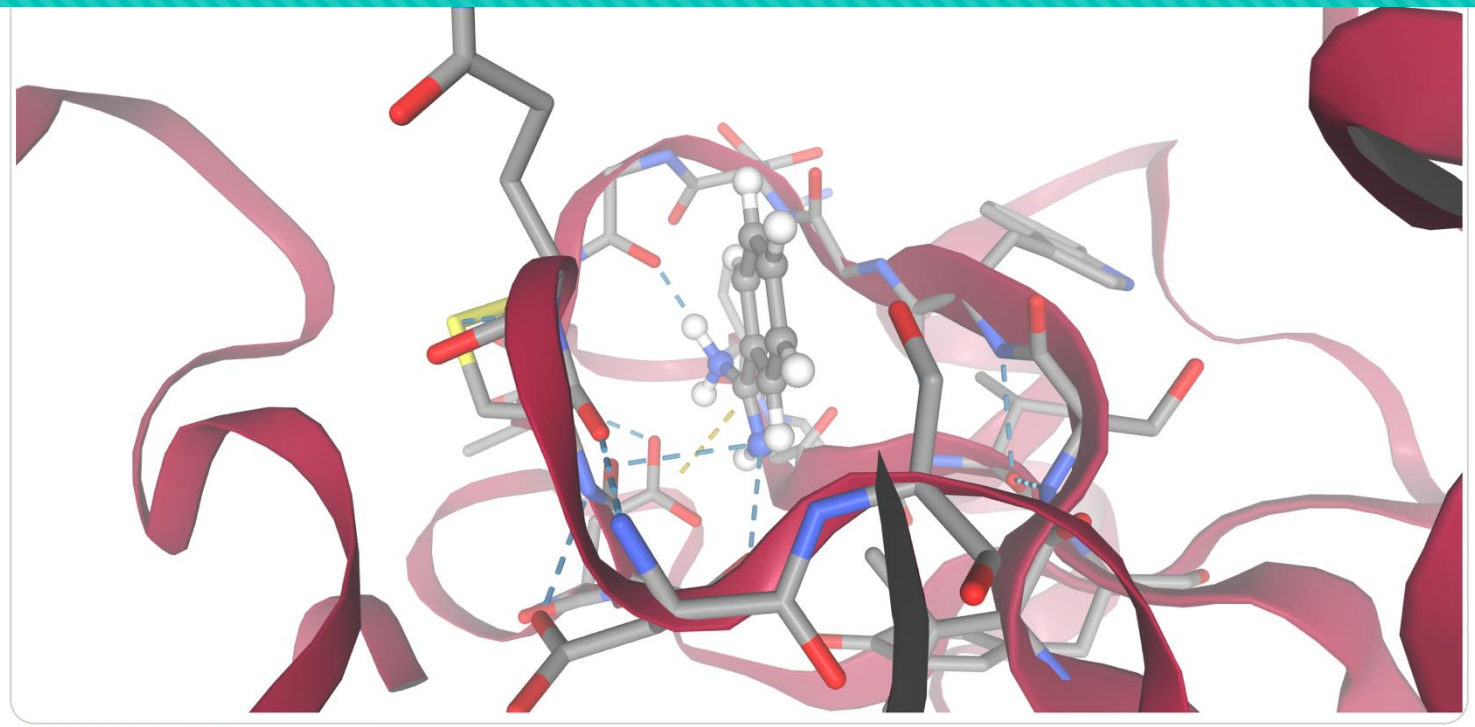
Results

- Resultado

Best members | By cluster

Number of displayed clusters: 10

Cluster number	Cluster member	AC Score	SwissParam Score
0	1	-33.903193	-6.3445
1	1	-29.436369	-6.1856
2	1	-28.451408	-6.3144
3	1	-27.385242	-6.0611
4	1	-27.017753	-6.0230
5	1	-27.010609	-5.9395
6	1	-26.346690	-5.9072
7	1	-25.860985	-5.6696
8	1	-25.849083	-5.8635
9	1	-25.467528	-5.7559



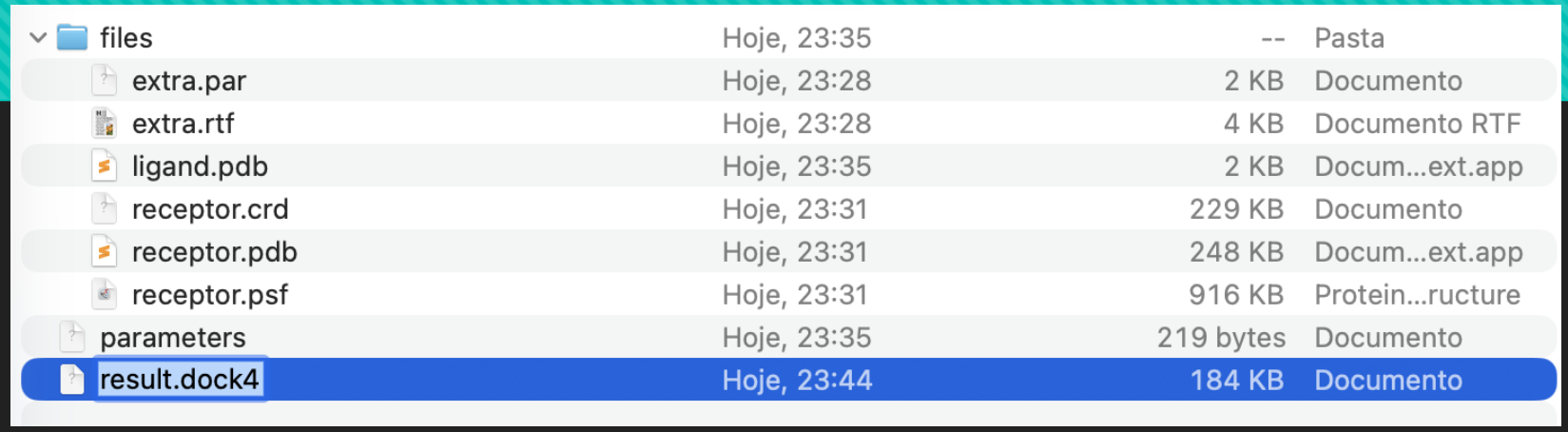
Hydrogen bonds | Ionic interactions | Cation-π interactions | Hydrophobic contacts | π-stacking interactions | Show protein surface | Reset

Best members | By cluster

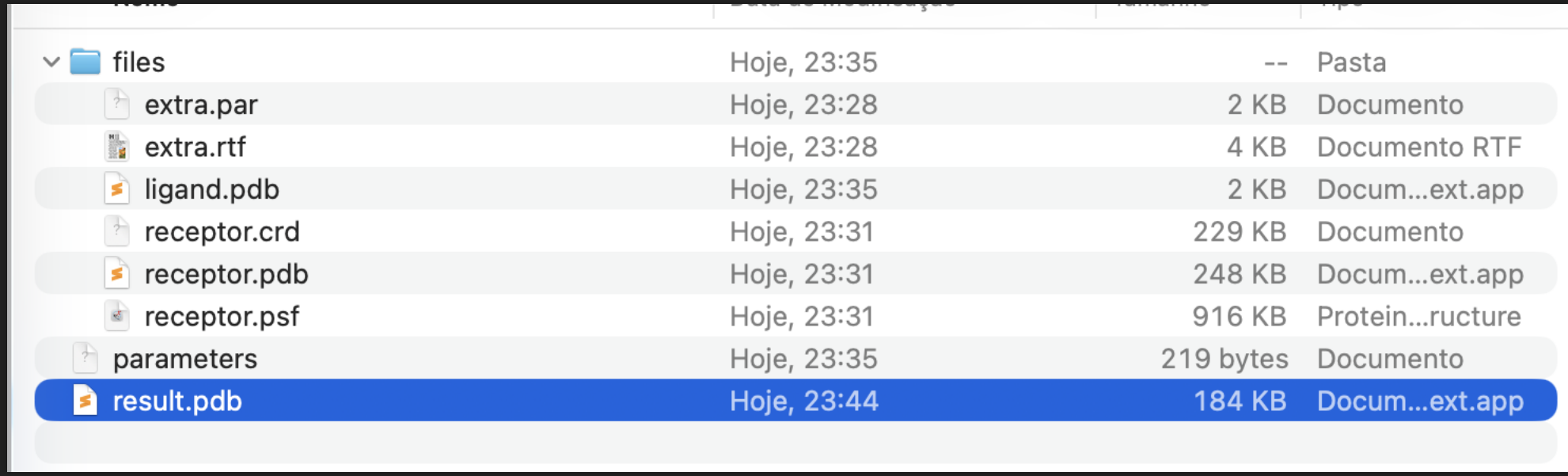
Number of displayed clusters: 10

Cluster number	Cluster member	AC Score	SwissParam Score
0	1	-33.945389	-6.3333
1	1	-29.502184	-6.1840

Baixe o resultado



Altere o nome deste arquivo



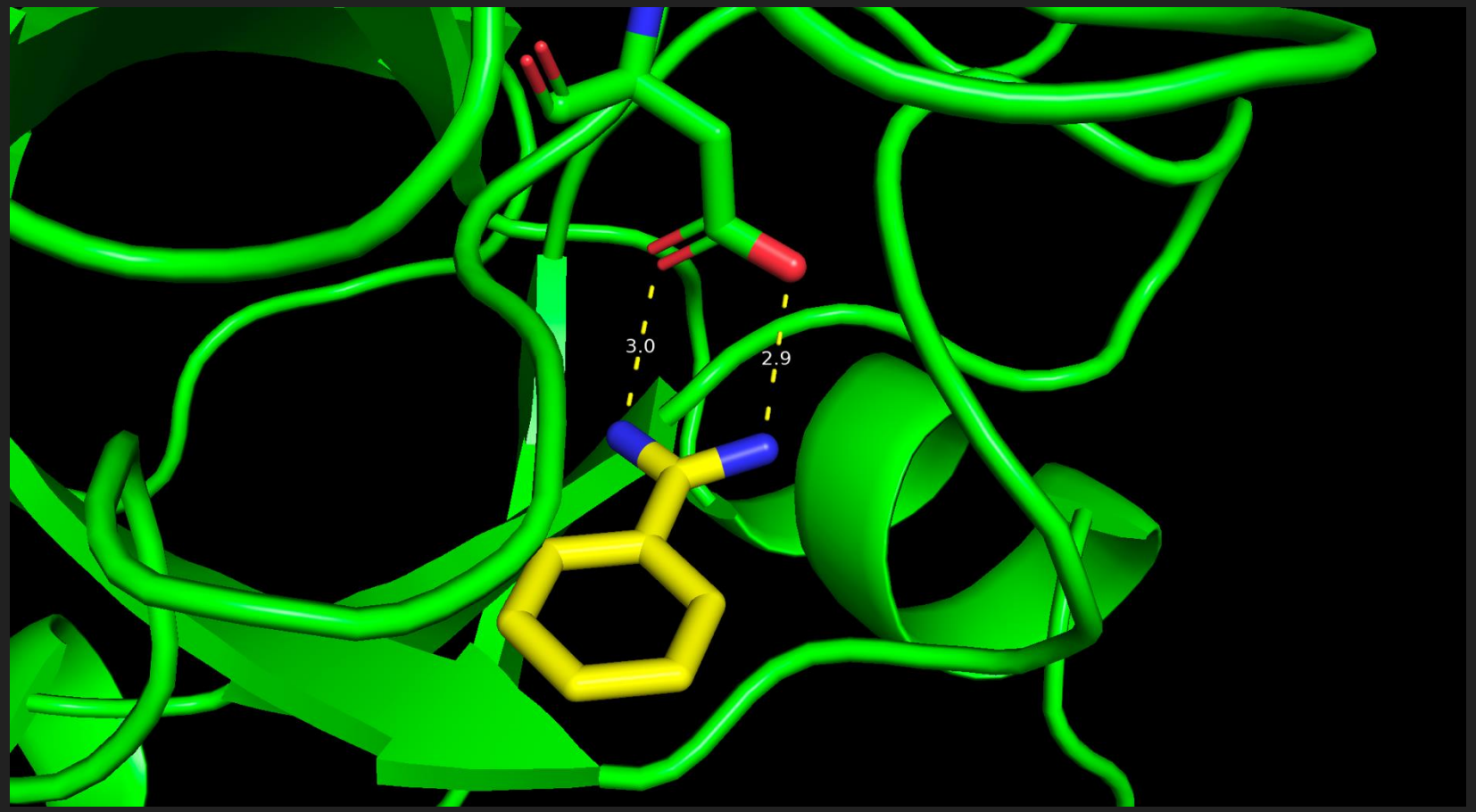
result.pdb

```
REMARK FILE_NAME : seed-1-1-1-0-0.crd
REMARK CLUSTER_NUM : 0
REMARK CLUSTER_MEMBER : 1
REMARK MEMBER_ENERGY : -33.903193
REMARK MEMBER_SCORE : -33.903193
REMARK SP-dG : -6.3445
REMARK Polar : -2.9785
REMARK Nonpolar : -22.9619
REMARK Inter : -25.9404
REMARK Polar15 : -27.4297
REMARK RMSD : 75.4859
ATOM   3223  N1  LIG     1      57.013  43.537  19.577  1.00  1.85      LIG
ATOM   3224  C1  LIG     1      56.429  43.092  18.439  1.00  2.00      LIG
ATOM   3225  N2  LIG     1      56.079  41.865  18.420  1.00  1.85      LIG
ATOM   3226  C2  LIG     1      56.293  43.926  17.207  1.00  1.99      LIG
ATOM   3227  C3  LIG     1      55.986  43.299  15.986  1.00  1.99      LIG
ATOM   3228  C4  LIG     1      55.897  44.050  14.812  1.00  1.99      LIG
ATOM   3229  C5  LIG     1      56.106  45.430  14.848  1.00  1.99      LIG
ATOM   3230  C6  LIG     1      56.401  46.063  16.058  1.00  1.99      LIG
ATOM   3231  C7  LIG     1      56.494  45.316  17.236  1.00  1.99      LIG
ATOM   3232  H1  LIG     1      57.607  44.363  19.516  1.00  0.22      LIG
ATOM   3233  H2  LIG     1      57.400  42.813  20.191  1.00  0.22      LIG
ATOM   3234  H3  LIG     1      56.393  41.450  19.312  1.00  0.22      LIG
ATOM   3235  H4  LIG     1      55.817  42.228  15.941  1.00  1.32      LIG
ATOM   3236  H5  LIG     1      55.659  43.553  13.879  1.00  1.32      LIG
ATOM   3237  H6  LIG     1      56.025  46.016  13.940  1.00  1.32      LIG
ATOM   3238  H7  LIG     1      56.547  47.137  16.094  1.00  1.32      LIG
ATOM   3239  H8  LIG     1      56.691  45.824  18.172  1.00  1.32      LIG
TER
```

Vamos usar apenas a primeira pose, então apague as outras linhas após TER

Sticks amarelos indicam o resultado do docking (BEN)

Estrutura inicial:
1S0Q

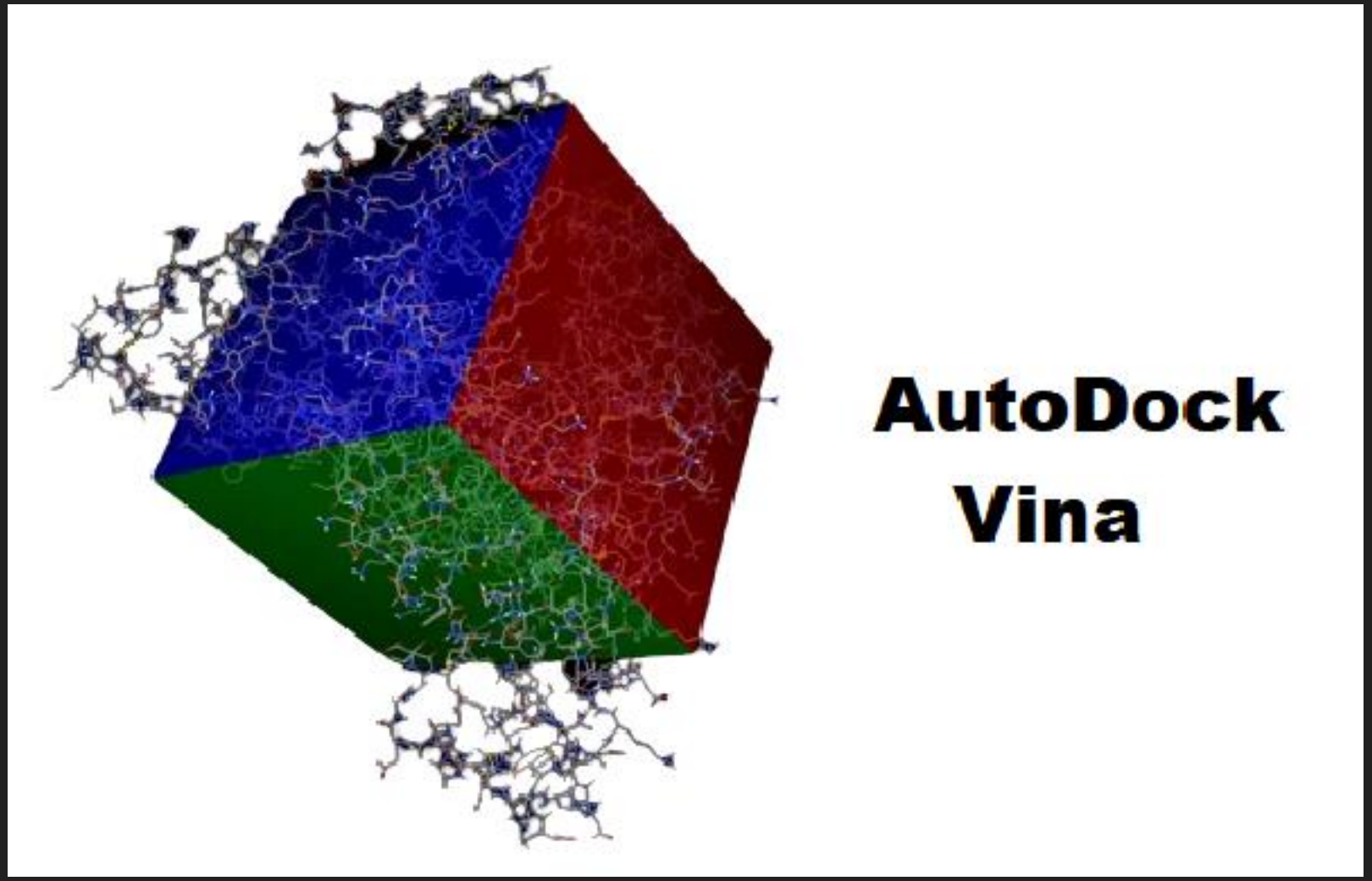


Abra as estruturas no PyMOL

Estrutura sem ligante: 1S0Q
Estrutura com ligante: 3PTB

Comparação com a pose real

Agora vamos testar outra ferramenta bastante popular:



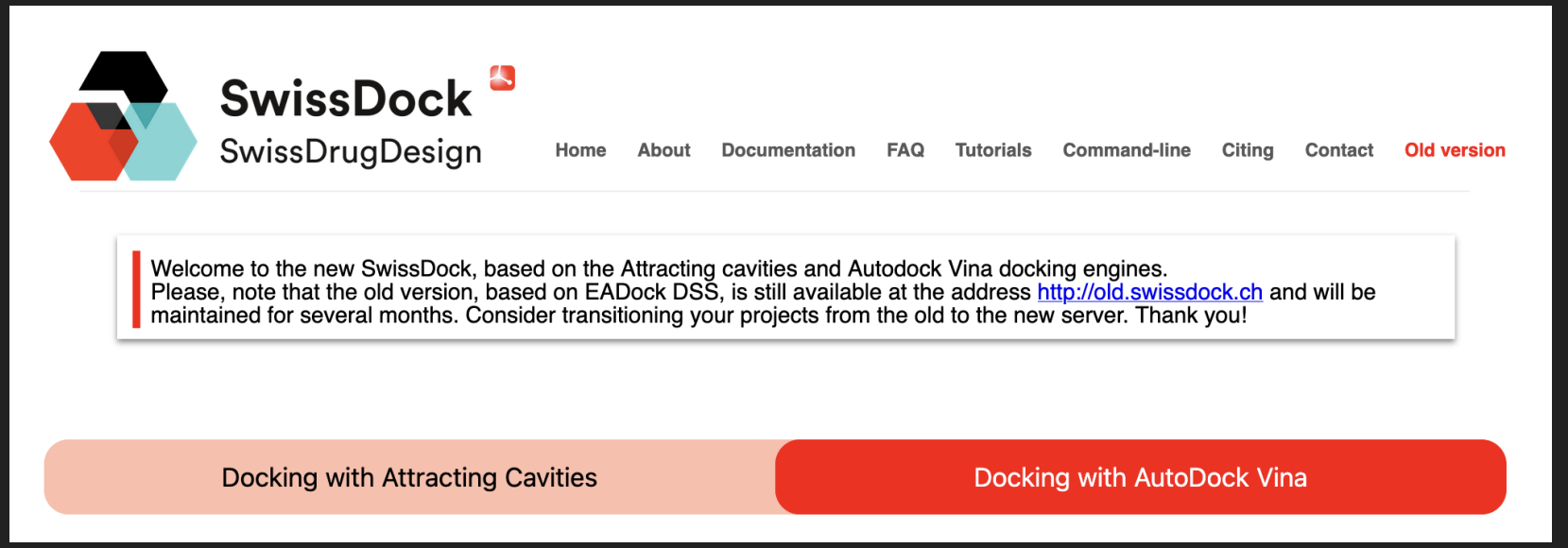
https://mm-portal.netlify.app/components/

AutoDock Vina

- **AutoDock Vina** é um dos programas de **docking molecular** mais usados no mundo
- **Rápido, gratuito e de fácil uso**
- Funciona via linha de comandos
- Incorporado por outros software

- **Parâmetros:**
  - **center_x, center_y, center_z**
    - Centro da caixa de busca.
  - **size_x, size_y, size_z**
    - Dimensões da região onde o ligante pode explorar.
  - **exhaustiveness**
    - Define intensidade da busca (padrão: 8). Quanto maior, mais completo (mas mais lento).
  - **num_modes**
    - Número máximo de poses retornadas.

VINA



- SwissDock possui o Vina embutido (basta clicar na aba correspondente)

Repita a configuração anterior

1 - Submit a ligand

Provide a SMILES N=C(N)c1ccccc1

. . . or upload a Mol2 file Escolher arquivo

. . . or input, or modify, or check the molecule **using the sketcher**

. . . or use the **advanced search**

Prepare ligand **Reset ligand**

2 - Submit a target

Provide a PDB id *(e.g. 5hie)* 1S0Q

Choose chain(s) to keep*: Select all, A - Serine protease 1

Choose heteroatom(s) to keep*: None

. . . or upload a PDB file Escolher arquivo

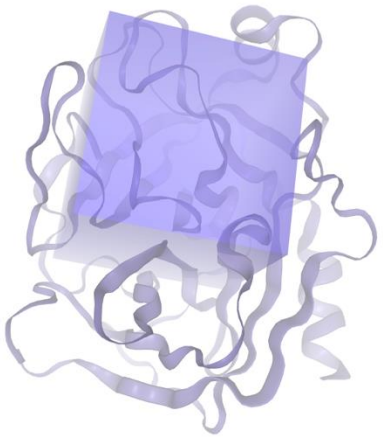
. . . or use the **advanced search**

Prepare target **Reset target**

3 - Define search space

Search box center 55 40 15 Å

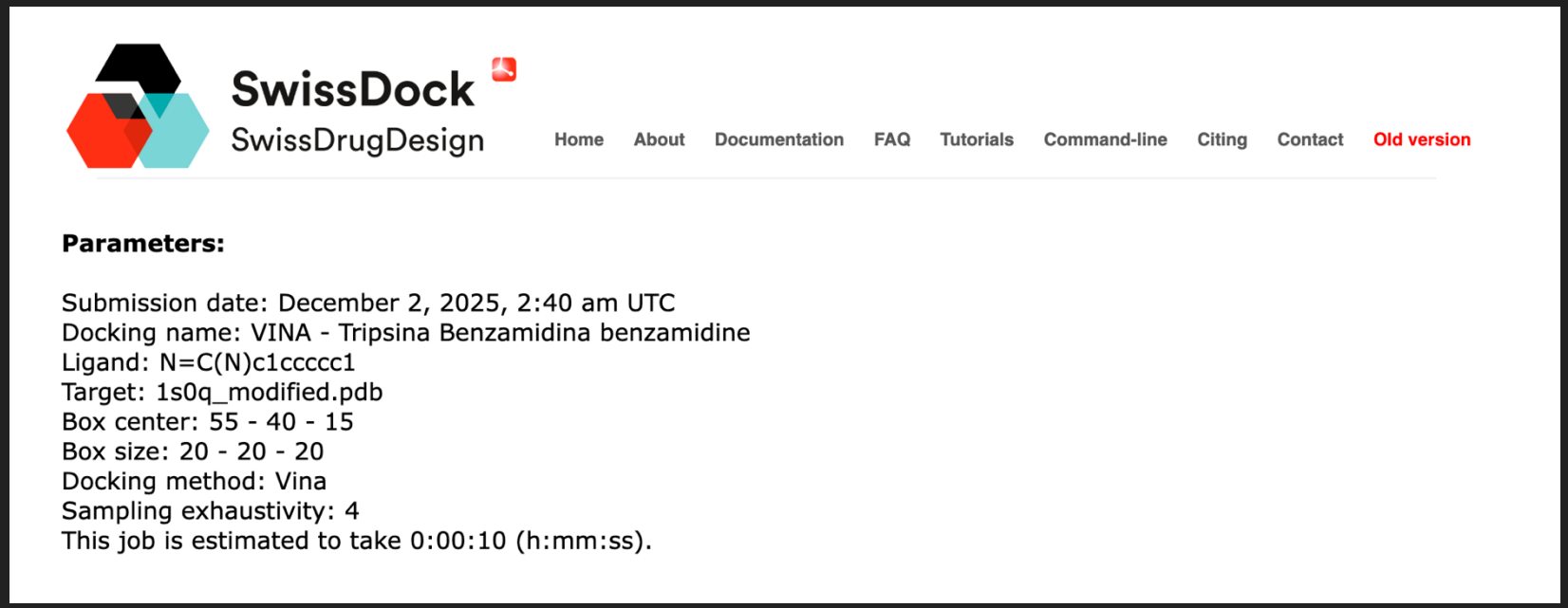
Search box size 20 20 20 Å



Hydrogen bonds | Ionic interactions | Cation-π interactions | Hydrophobic contacts | π-stacking interactions | Show protein surface | Reset

VINA

- Execute



Resultado

SwissDock
SwissDrugDesign

Home About Documentation FAQ Tutorials Command-line Citing Contact Old version

Query

Ligand N=C(N)c1ccccc1
Target 1s0q_modified.pdb
Method AutoDock Vina
Date December 2, 2025, 2:40 am UTC

Parameters:

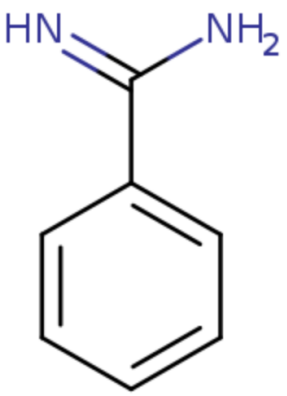
Box center:	55 - 40 - 15	Sampling exhaustivity:	4
Box size:	20 - 20 - 20		

If you publish these results, please, cite the following papers:

Bugnon M, Röhrig UF, Goullieux M, Perez MAS, Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissDock 2024: major enhancements for small-molecule docking with Attracting Cavities and AutoDock Vina. *Nucleic Acids Res.* **2024**

Eberhardt J, Santos-Martins D, Tillack AF, Forli S.. AutoDock Vina 1.2.0: New Docking Methods, Expanded Force Field, and Python Bindings. *J. Chem. Inf. Model.,* **2021**

Ligand



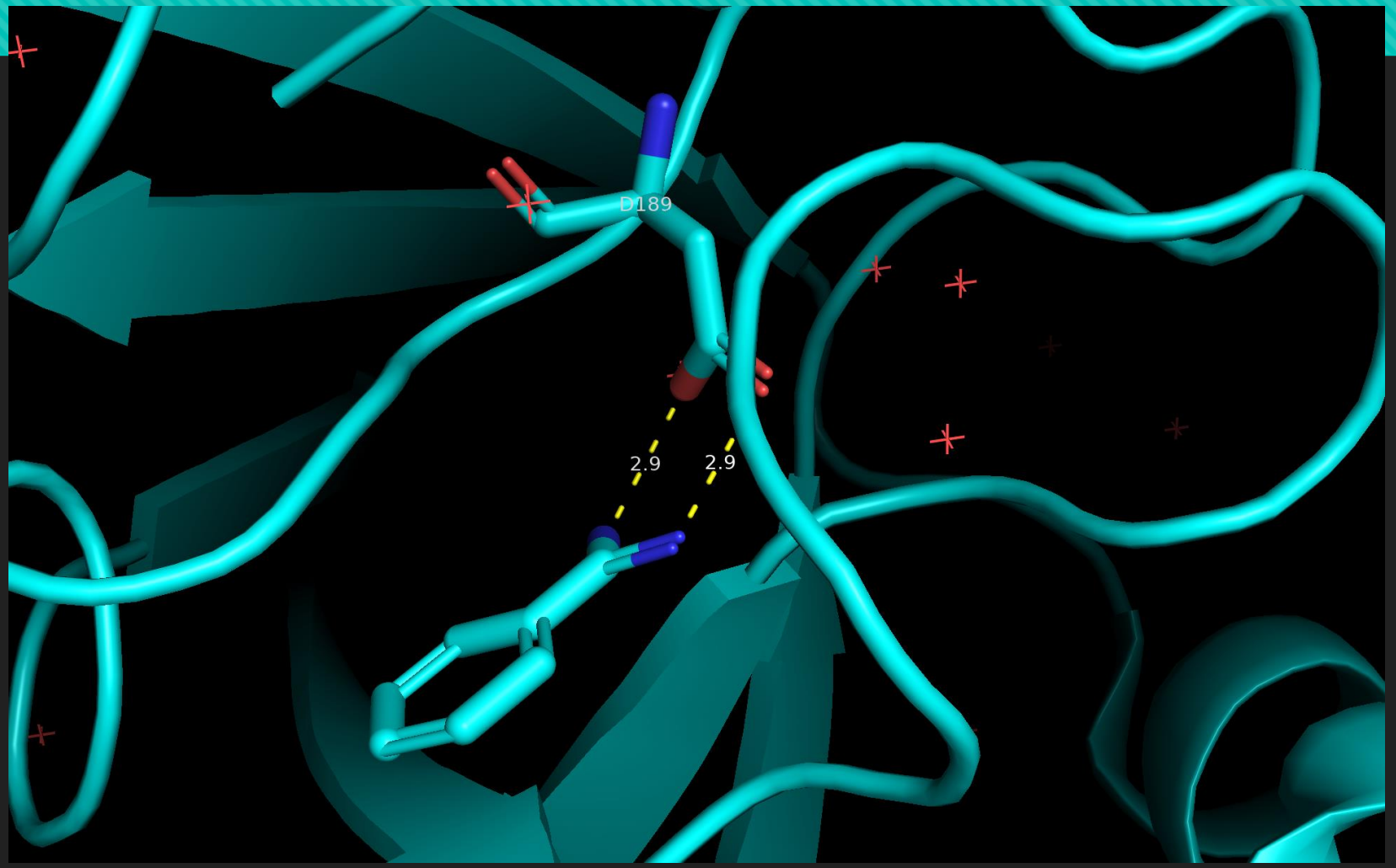
Resultado

- Vina retorna as energias de ligação das principais poses

Model	Calculated affinity (kcal/mol)
1	-5.496
2	-4.820
3	-4.477
4	-4.153
5	-4.050
6	-3.889
7	-3.530
8	-3.481
9	-3.481
10	-3.392
11	-3.195
12	-3.150
13	-2.618

Interação com D189

- Avaliar o resultado depende do contexto
- No caso da tripsina, sabemos que a ligação ocorre entre D189 e o ligante

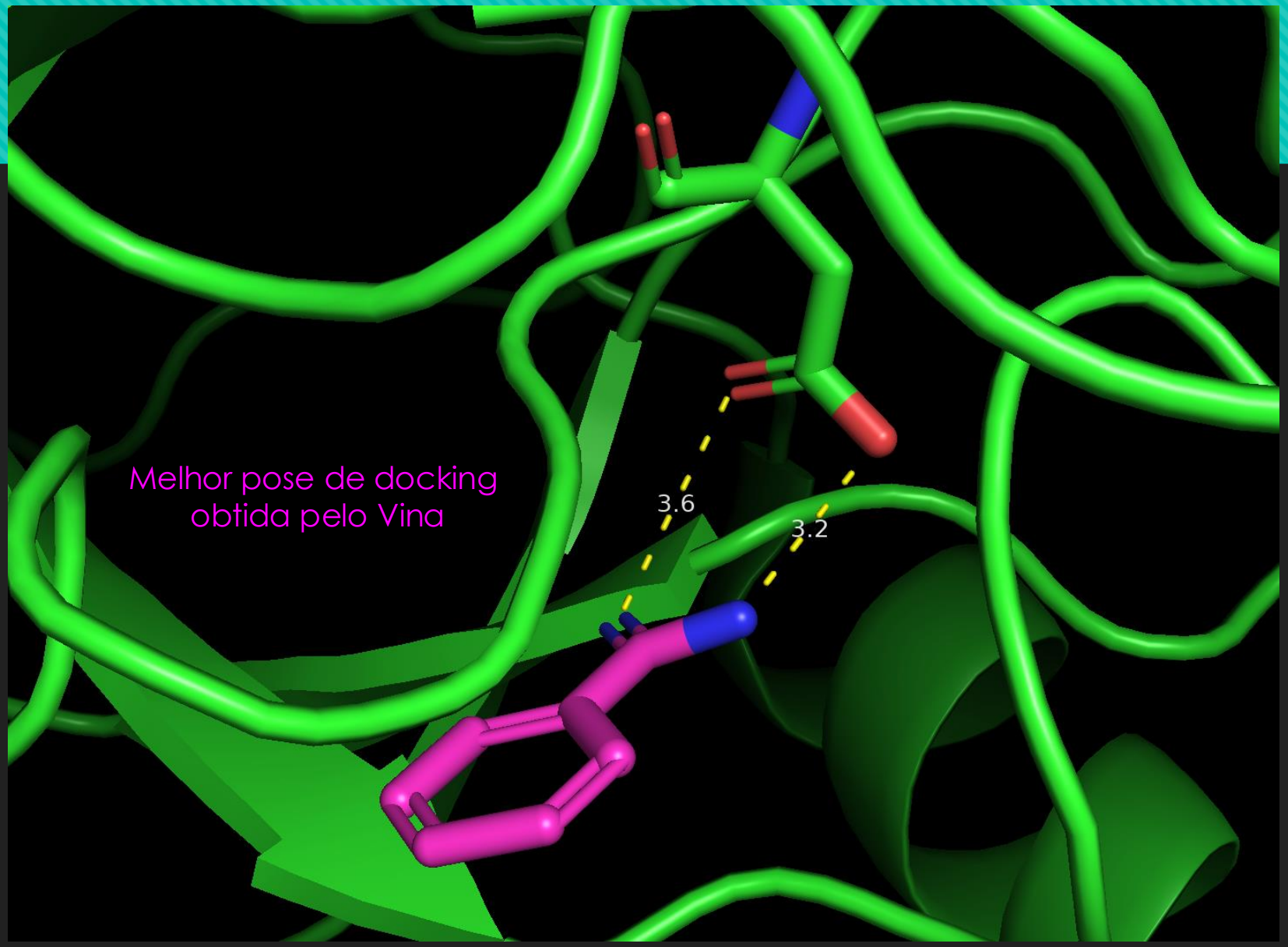


Estrutura com ligante: 3PTB

Dados reais

D830

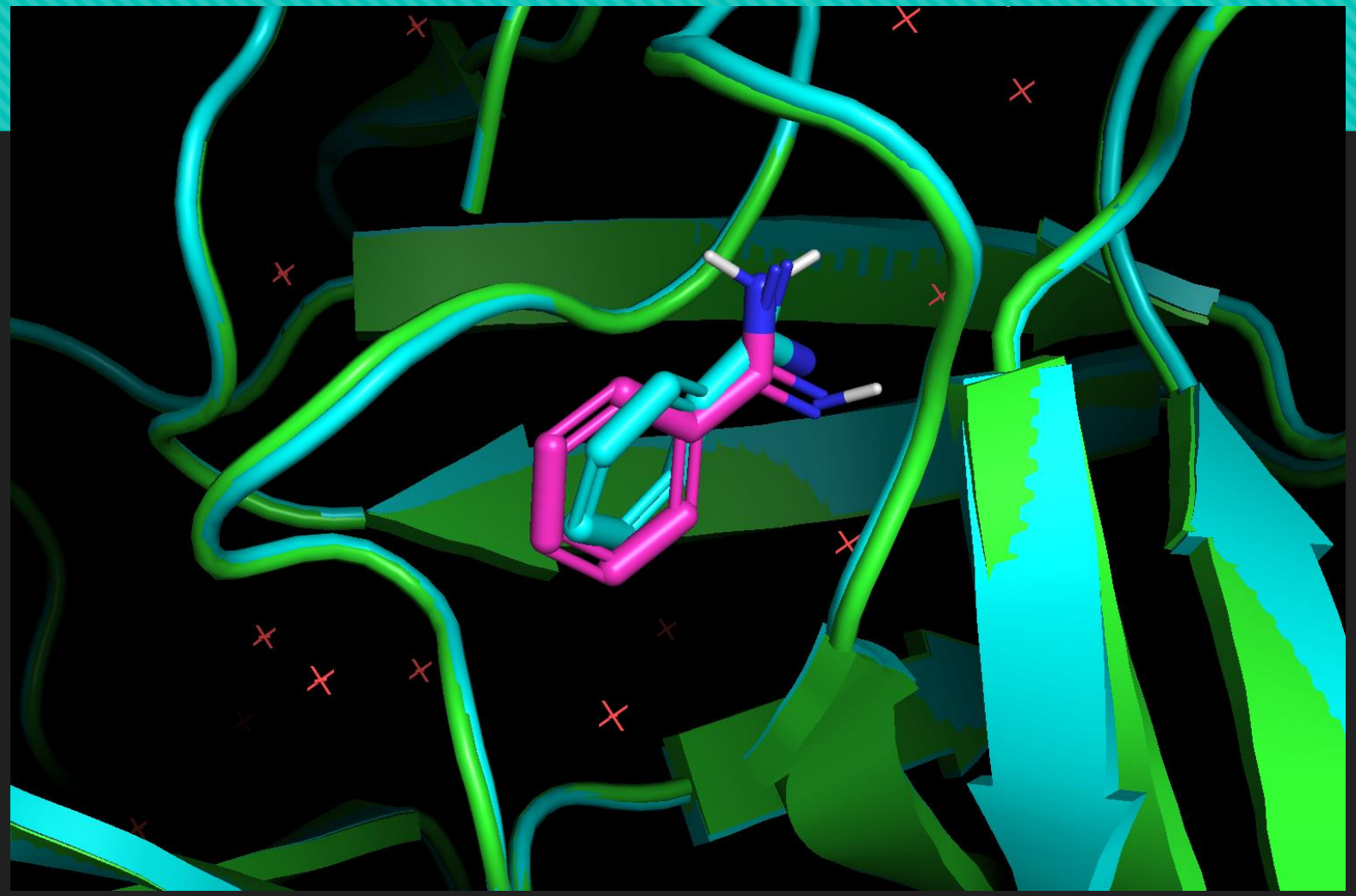
- Observe que o resíduo equivalente a D189 em 1s0q é D830



Estrutura sem ligante: 1S0Q

Comparação

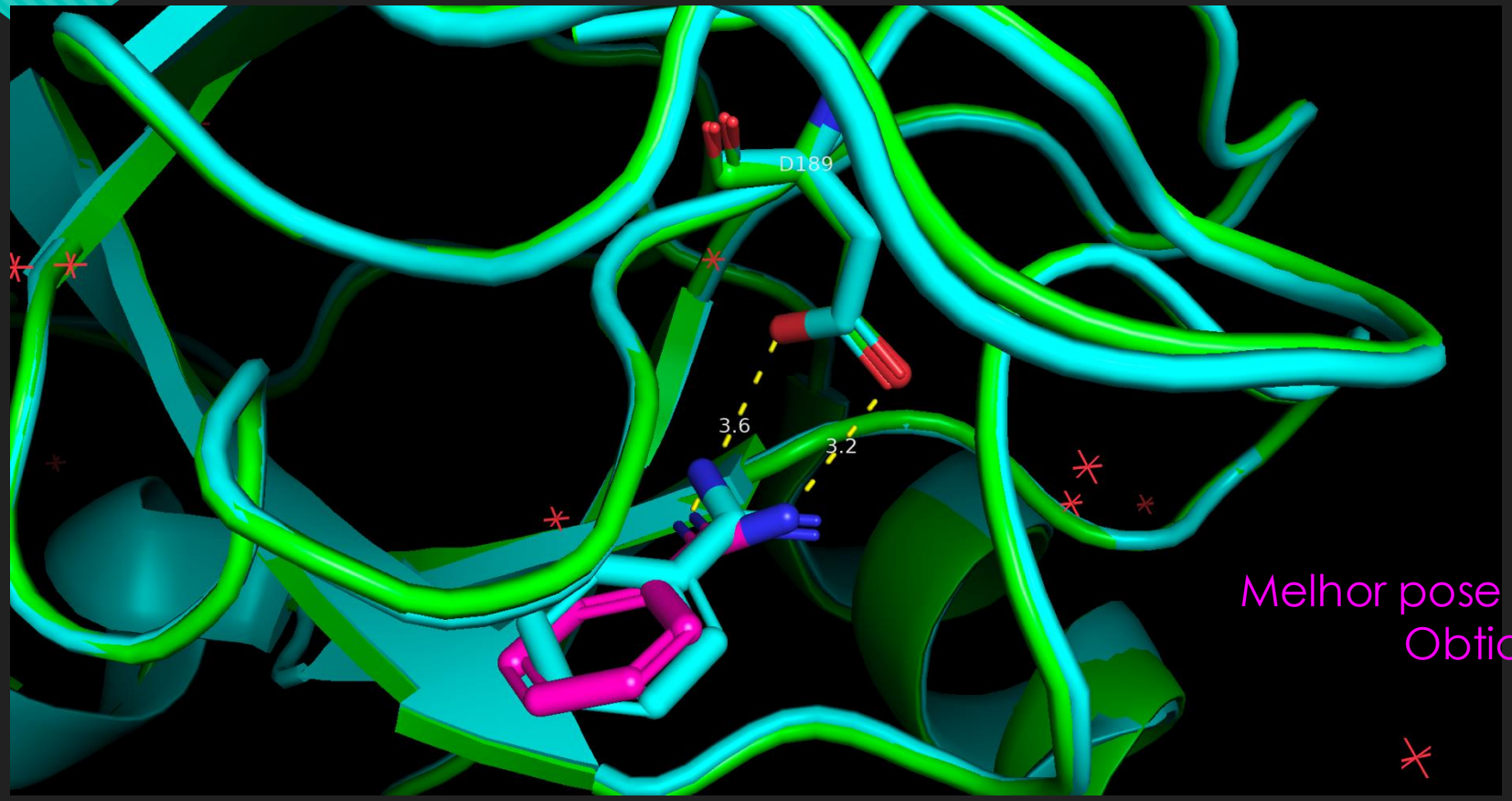
Melhor pose de docking
Obtida pelo Vina



Estrutura sem ligante: 1S0Q
Estrutura com ligante: 3PTB

hide sticks, hydro

Comparação

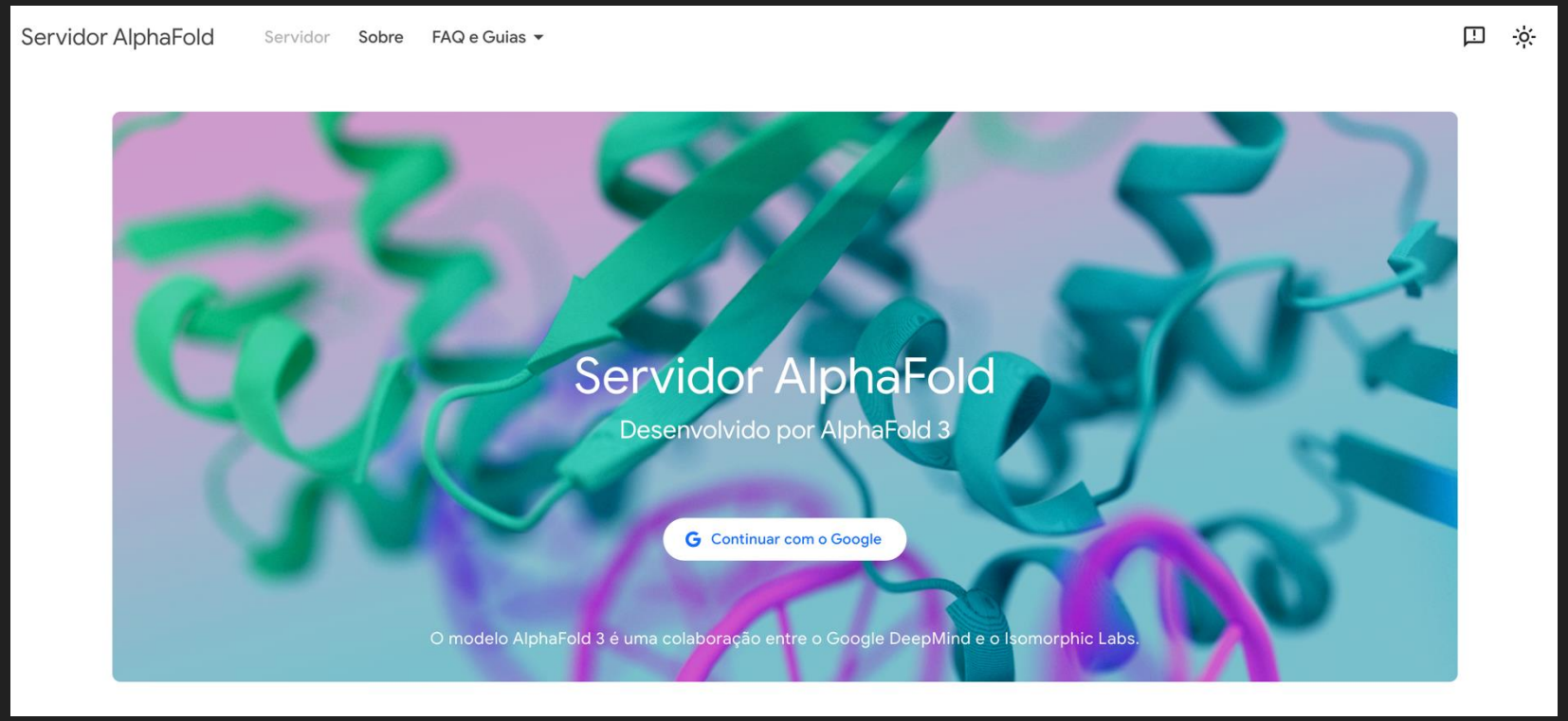


Melhor pose de docking
Obtida pelo Vina

Estrutura sem ligante: 1S0Q
Estrutura com ligante: 3PTB

Prática 2

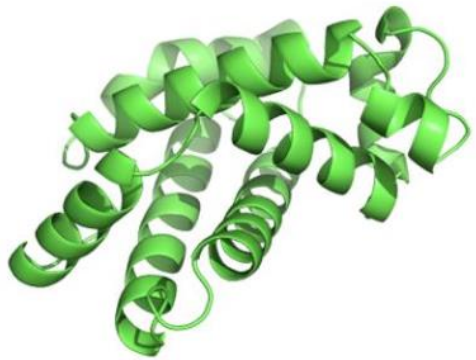
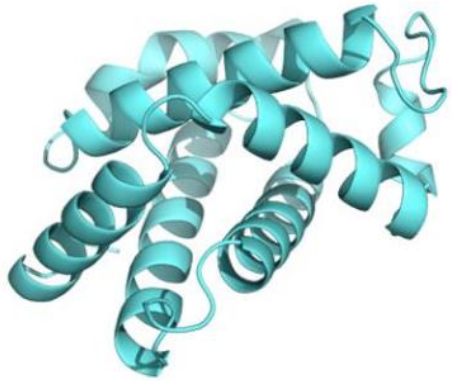
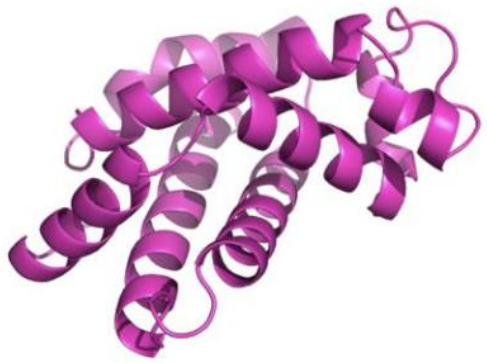
- “Docking” com AlphaFold
- Não é um docking, mas uma modelagem completa da estrutura prevendo a pose de ligação do ligante



https://alphafoldserver.com

Exemplo: hemoglobina

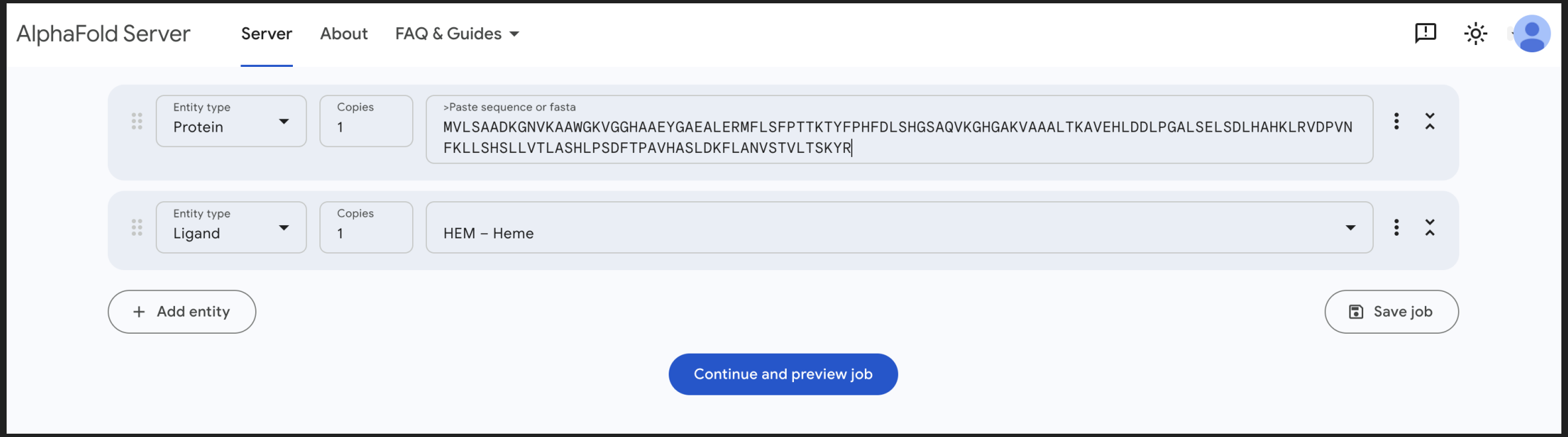
- Anteriormente modelamos a hemoglobina bovina, mas ela não tinha um grupo **heme**

Humano	Boi	Chimpanzé
		

Boi
MVLSAADKGNVKAAWGKVG
GHAAEYGAEALERMFLSFP
TTKTYFPHFDLSHGSAQVK
GHGAKVAAALTKAVEHLDD
LPGALSELSDLHAHKLRVD
PVNFKLLSHSLLVTLASHL
PSDFTPAVHASLDKFLANV
STVLTSKYR

https://rest.uniprot.org/uniprotkb/P01966.fasta

Docking do grupo heme usando AlphaFold



Job name*

hemoglobina do boi docado com grupo heme

Seed: Auto

Seed

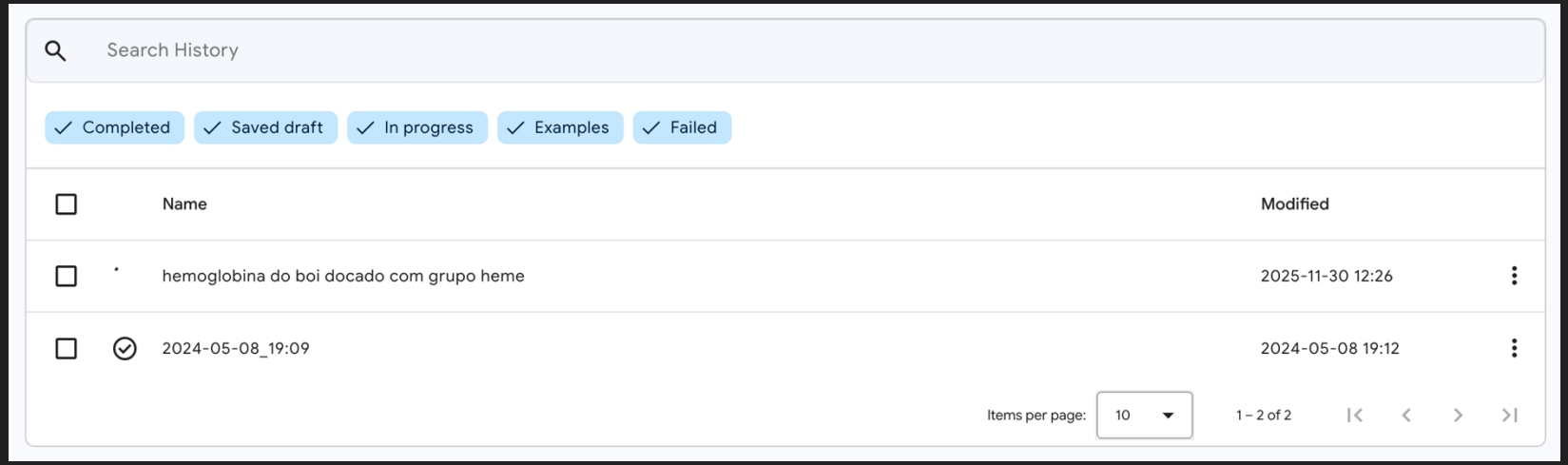
Type	Copies	Sequence
Protein	1	MVLSAADKGNVKAAWGKVGGHAAEYGA EAL... (length 142)
Ligand	1	HEM – Heme

Remaining jobs: 30

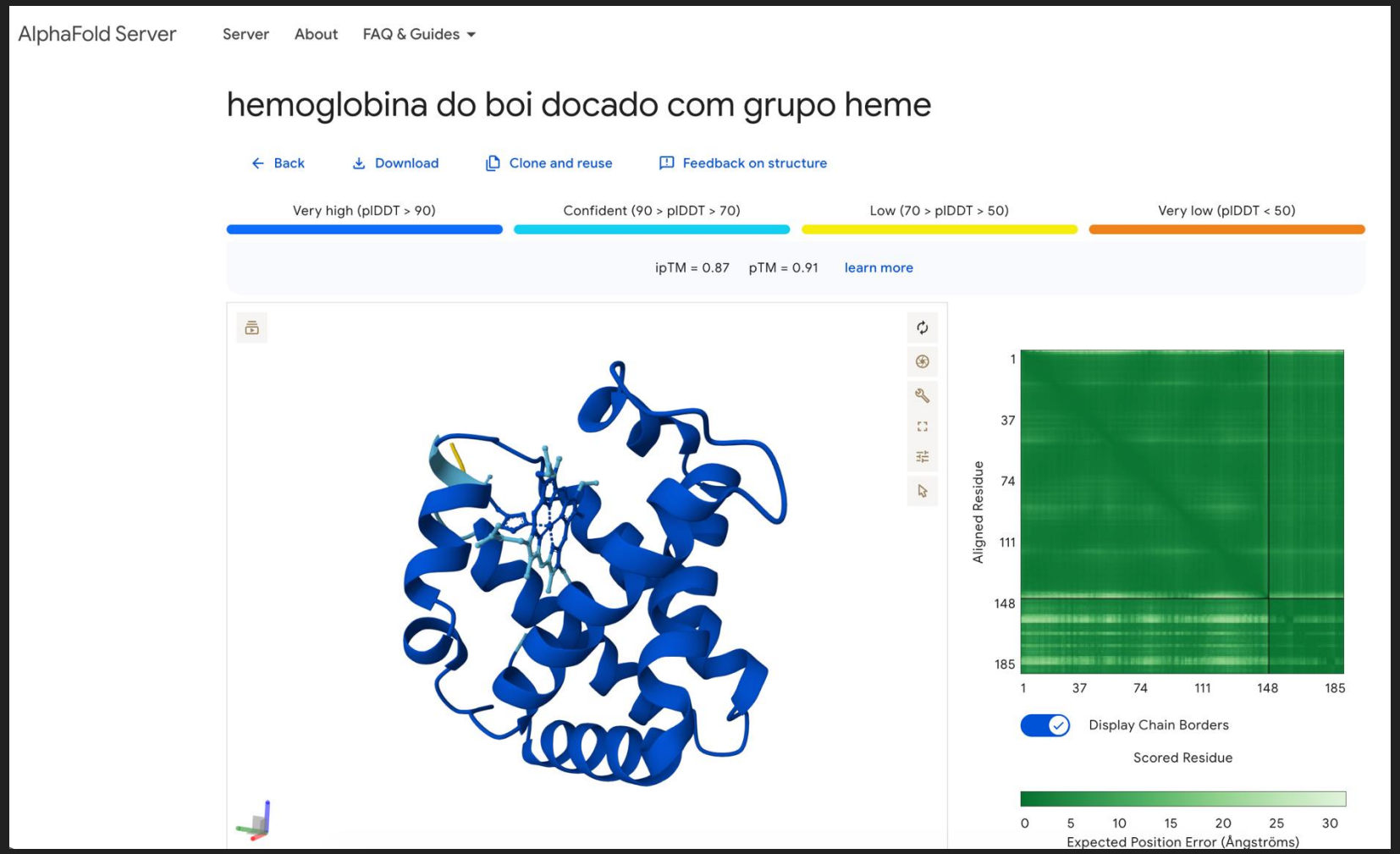
Go back and edit this job

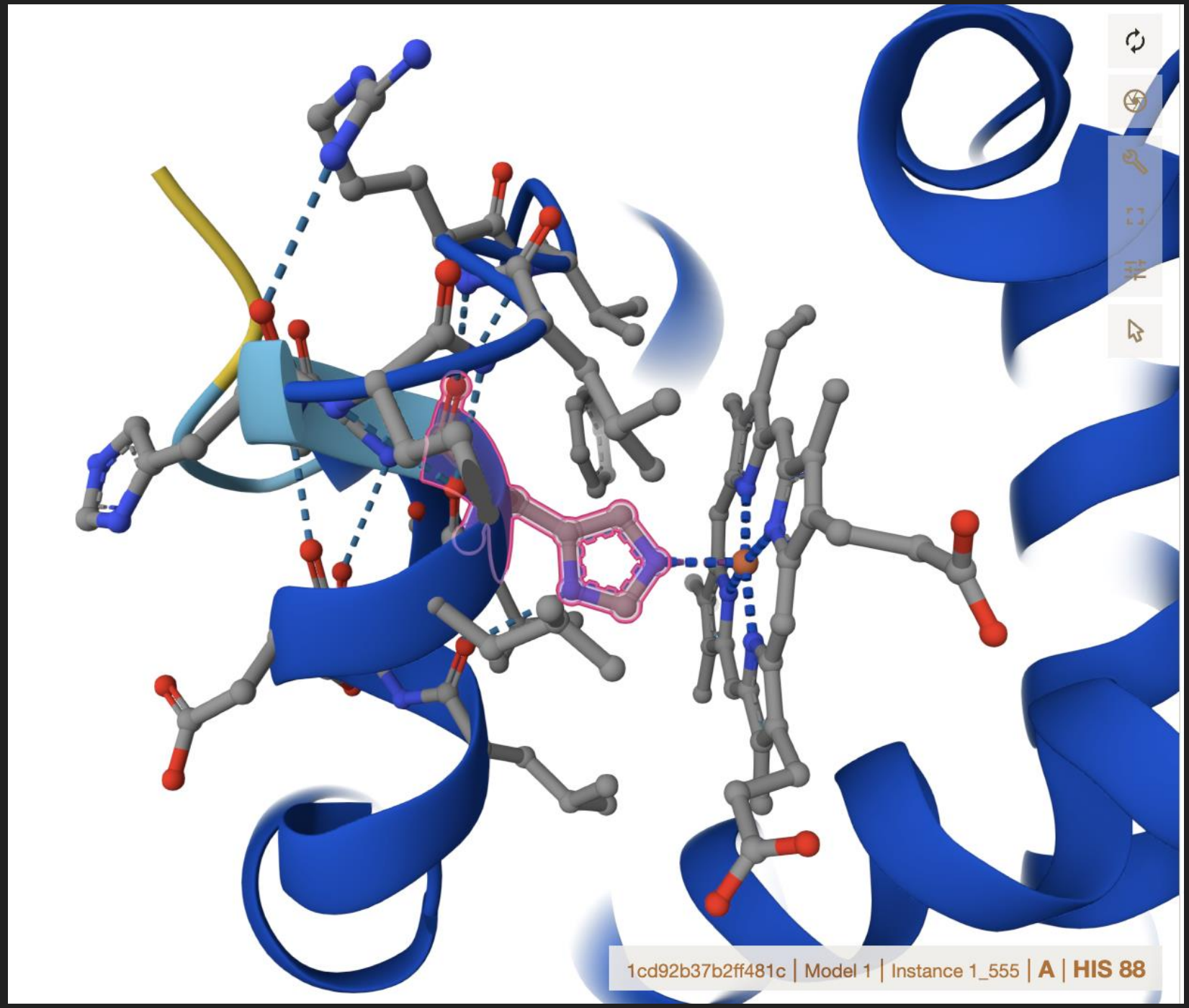
Confirm and submit job

Resultado:

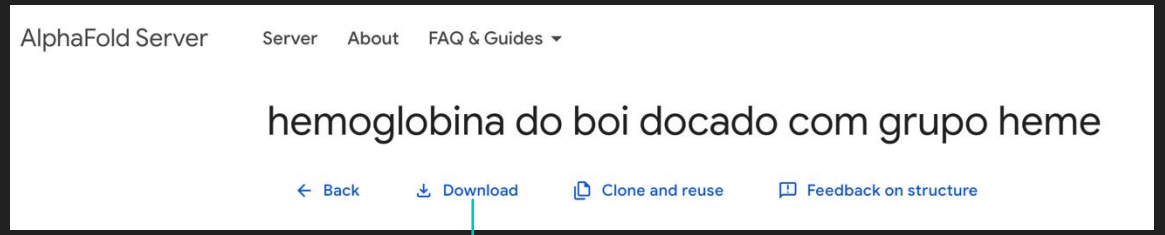

Search History
Completed
Saved draft
In progress
Examples
Failed
Name
Modified
hemoglobina do boi docado com grupo heme
2025-11-30 12:26
2024-05-08_19:09
2024-05-08 19:12
Items per page:
10
1 – 2 of 2

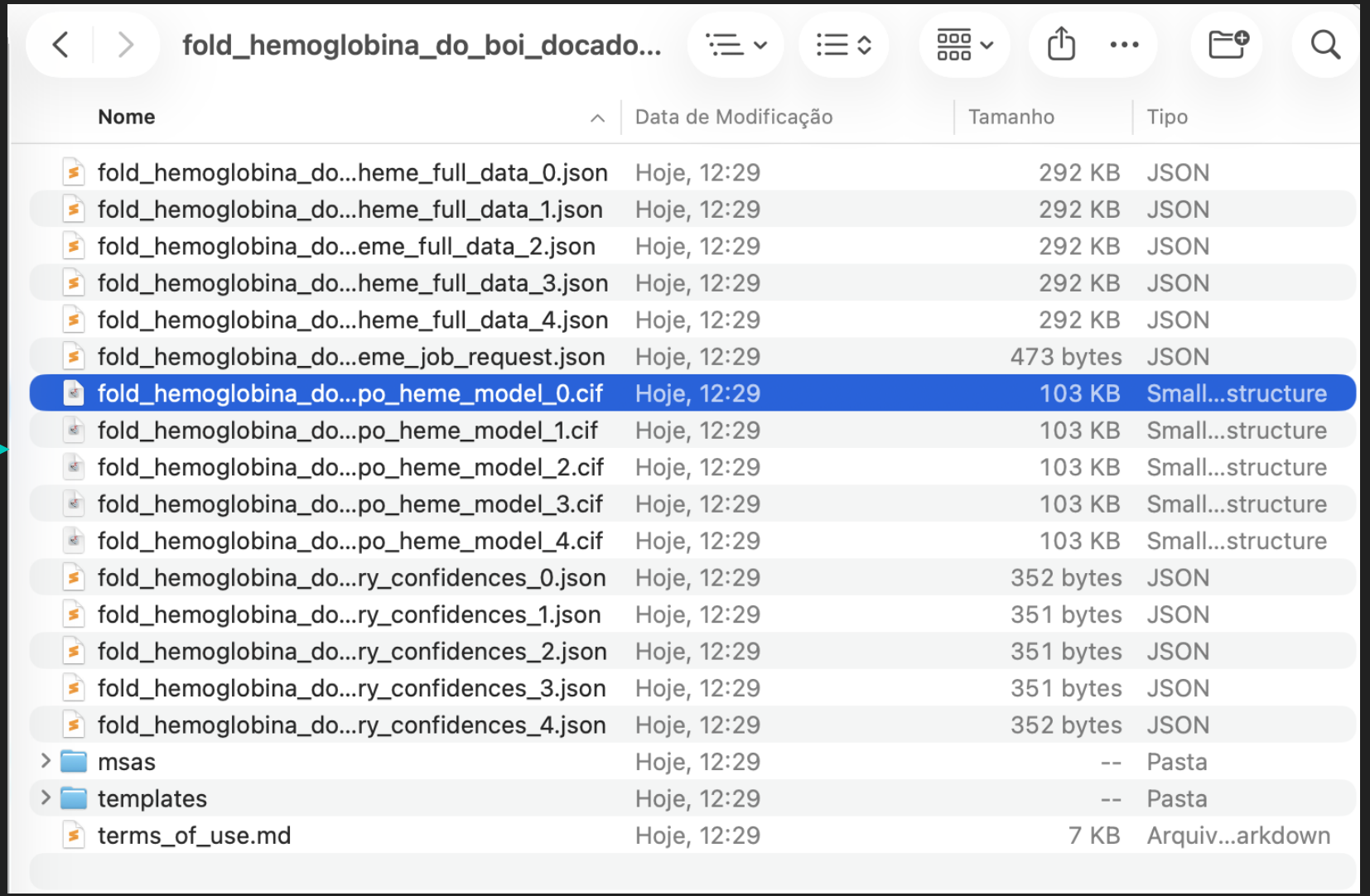
Resultado

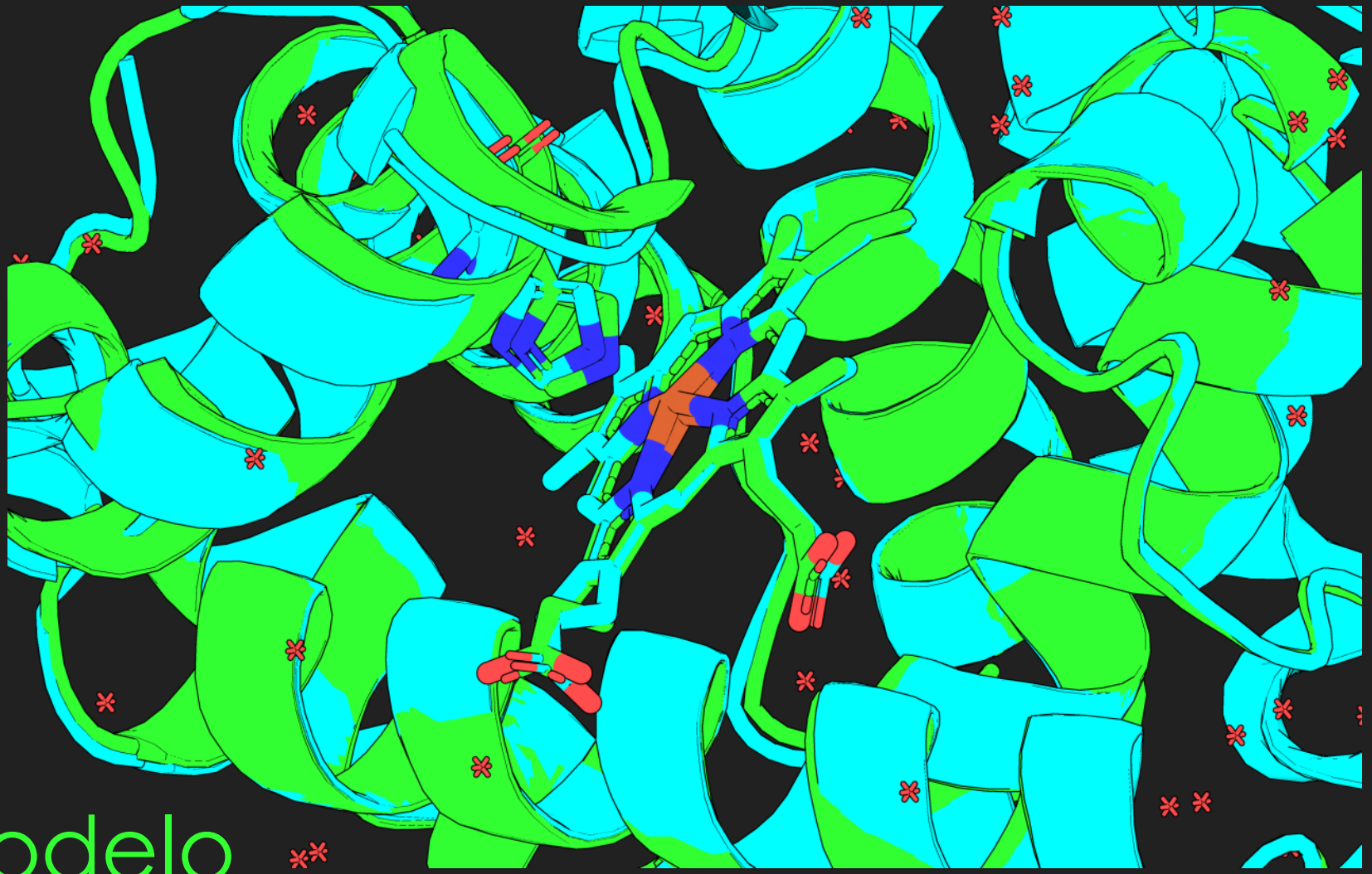

AlphaFold Server
Server
About
FAQ & Guides
hemoglobina do boi docado com grupo heme
Back
Download
Clone and reuse
Feedback on structure
Very high (plDDT > 90)
Confident (90 > plDDT > 70)
Low (70 > plDDT > 50)
Very low (plDDT < 50)
ipTM = 0.87
pTM = 0.91
learn more
Aligned Residue
1
37
74
111
148
185
Display Chain Borders
Scored Residue
0
5
10
15
20
25
30
Expected Position Error (Ångströms)



Observe a ligação com H88
(resíduo considerado importante)


AlphaFold Server
Server
About
FAQ & Guides
hemoglobina do boi docado com grupo heme
Back
Download
Clone and reuse
Feedback on structure


fold_hemoglobina_do_boi_docado...
Nome
Data de Modificação
Tamanho
Tipo
fold_hemoglobina_do...heme_full_data_0.json Hoje, 12:29 292 KB JSON
fold_hemoglobina_do...heme_full_data_1.json Hoje, 12:29 292 KB JSON
fold_hemoglobina_do...eme_full_data_2.json Hoje, 12:29 292 KB JSON
fold_hemoglobina_do...heme_full_data_3.json Hoje, 12:29 292 KB JSON
fold_hemoglobina_do...heme_full_data_4.json Hoje, 12:29 292 KB JSON
fold_hemoglobina_do...eme_job_request.json Hoje, 12:29 473 bytes JSON
fold_hemoglobina_do...po_heme_model_0.cif Hoje, 12:29 103 KB Small...structure
fold_hemoglobina_do...po_heme_model_1.cif Hoje, 12:29 103 KB Small...structure
fold_hemoglobina_do...po_heme_model_2.cif Hoje, 12:29 103 KB Small...structure
fold_hemoglobina_do...po_heme_model_3.cif Hoje, 12:29 103 KB Small...structure
fold_hemoglobina_do...po_heme_model_4.cif Hoje, 12:29 103 KB Small...structure
fold_hemoglobina_do...ry_confidences_0.json Hoje, 12:29 352 bytes JSON
fold_hemoglobina_do...ry_confidences_1.json Hoje, 12:29 351 bytes JSON
fold_hemoglobina_do...ry_confidences_2.json Hoje, 12:29 351 bytes JSON
fold_hemoglobina_do...ry_confidences_3.json Hoje, 12:29 351 bytes JSON
fold_hemoglobina_do...ry_confidences_4.json Hoje, 12:29 352 bytes JSON
msas Hoje, 12:29 -- Pasta
templates Hoje, 12:29 -- Pasta
terms_of_use.md Hoje, 12:29 7 KB Arquiv...arkdown



Modelo

PDB (1A00)

Docking proteína-peptídeo

- Visa detectar a interface de interação entre proteínas
- Orienta a posição de uma proteína em relação a outra
- Mais complexo

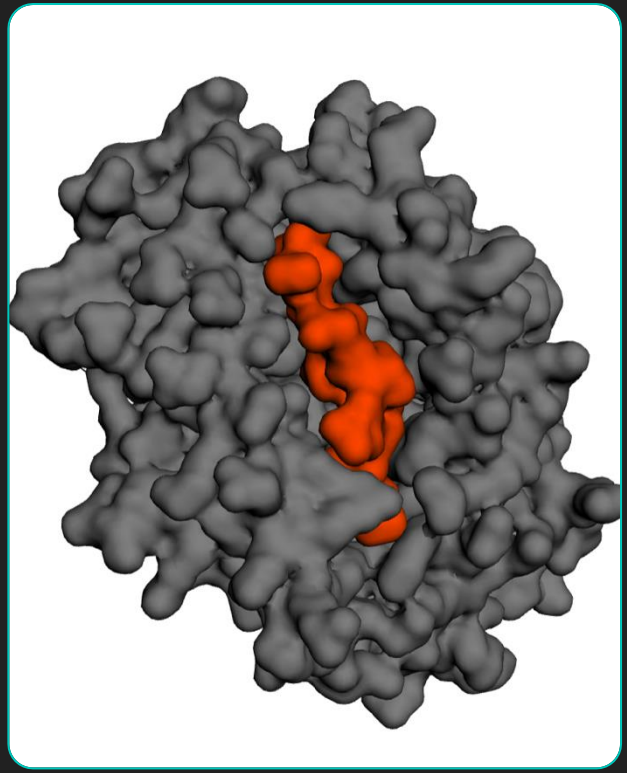
Docking usando Alphafold-Multimer

- Podemos usar o ColabFold para modelar complexos proteína-proteína ou proteína-peptídeo
- AlphaFold-Multimer é uma versão do AlphaFold desenvolvida para prever estruturas de complexos proteicos
- Ou seja, interações entre duas ou mais proteínas (dímeros, trímeros, tetrâmeros etc.)
- Podemos usá-lo para prever complexos proteína-peptídeo

Exemplo

	Protein	Peptide
Chain	A	C
Description	HLA class I histocompatibility antigen, BW-53 B*5301 alpha chain	PEPTIDE TPYDINQML
Length (residues)	278	9

- Calmodulina complexada com um peptídeo da proteína quinase humana
- **PDB ID:** 1A1M



https://bioinfo.dcc.ufmg.br/propedia26/public/entry/1A1M-C-A

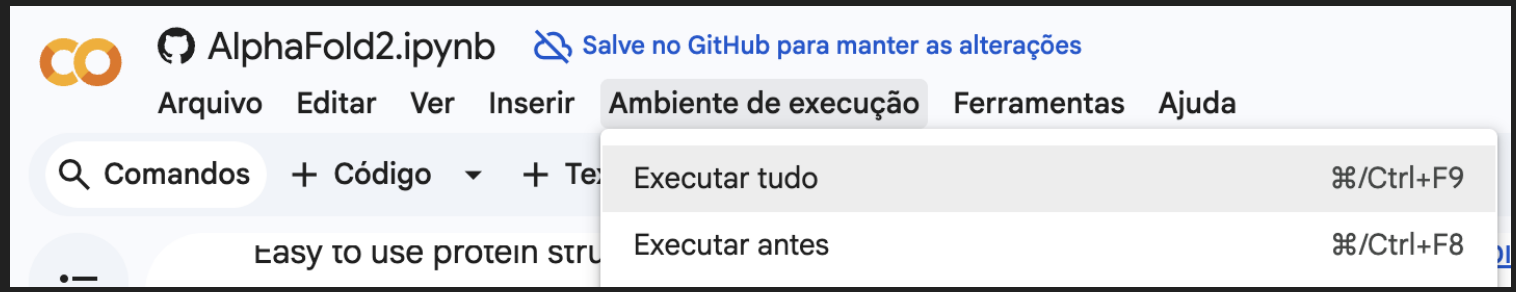
Sequências

- Proteína
- Peptídeo

Sequência	GSHSMRYFYTAMSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDA ASPRTEPRPPWIEQEGPEYWDRNTQIFKTNTQTYRENLRI ALRYYNQSEAGSHIIQRMYGCDLGPDGRLLRGHDQSAYDG KDYIALNEDLSSWTAADTAAQITQRKWEAARVAEQLRAYL EGLCVEWLRRYLENGKETLQRADPPKTHVTHHPVSDHEAT LRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPAGDRT FQKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEPHH	TPYDINQML

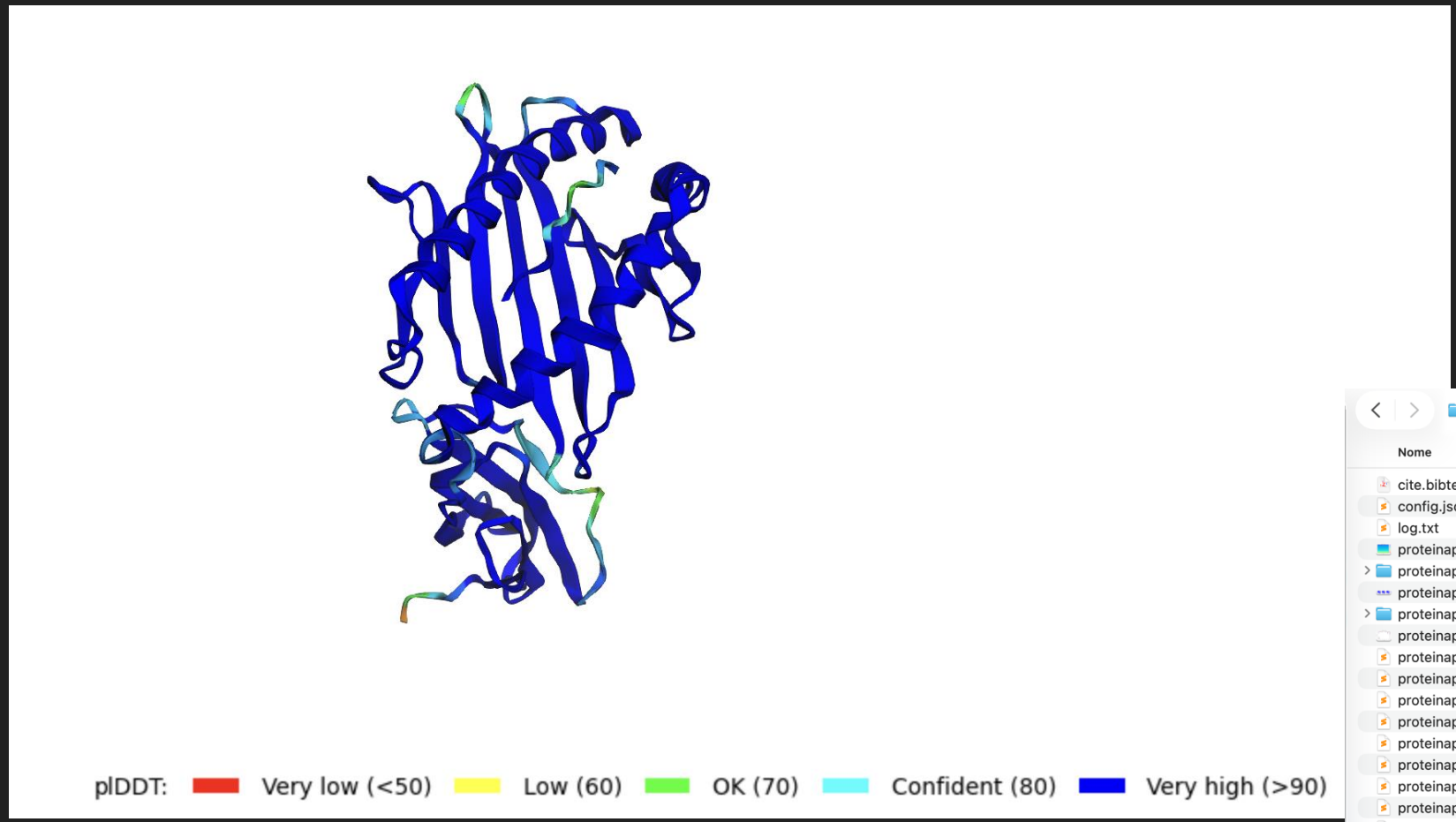
Una as sequências usando um símbolo de dois-pontos entre elas:

```
GSHSMRYFYTAMSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASPRTEPRP
PWIEQEGPEYWDRNTQIFKTNTQTYRENLRIALRYYNQSEAGSHIIQRM
YGCDLGPDGRLLRGHDQSAYDGKDYIALNEDLSSWTAADTAAQITQRKW
EAARVAEQLRAYLEGLCVEWLRRYLENGKETLQRADPPKTHVTHHPVSD
HEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPAGDRTFQKWA
AVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEPHH:TPYDINQML
```

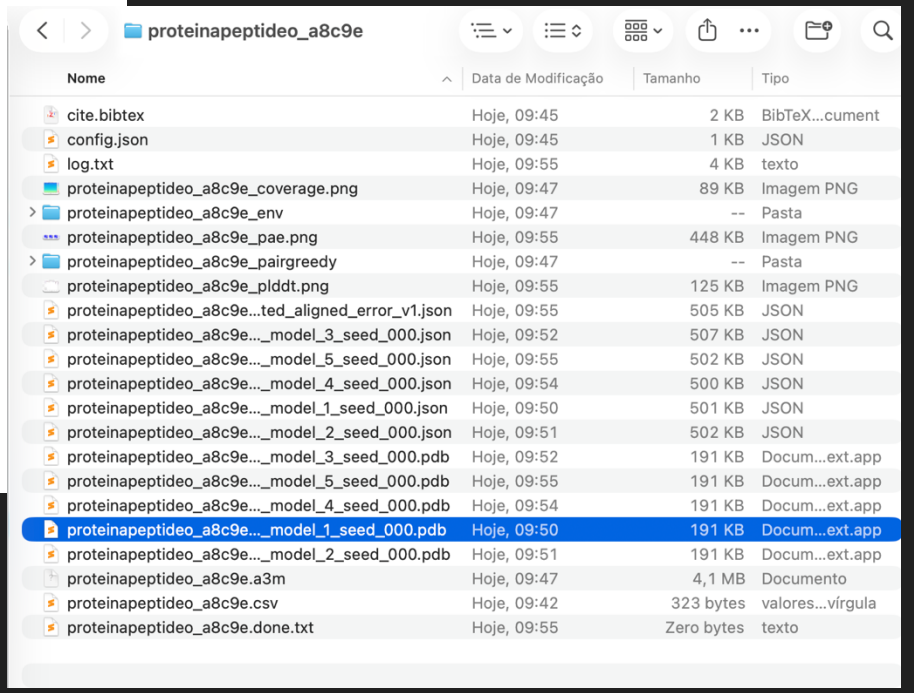


https://colab.research.google.com/github/sokrypton/ColabFold/blob/main/AlphaFold2.ipynb

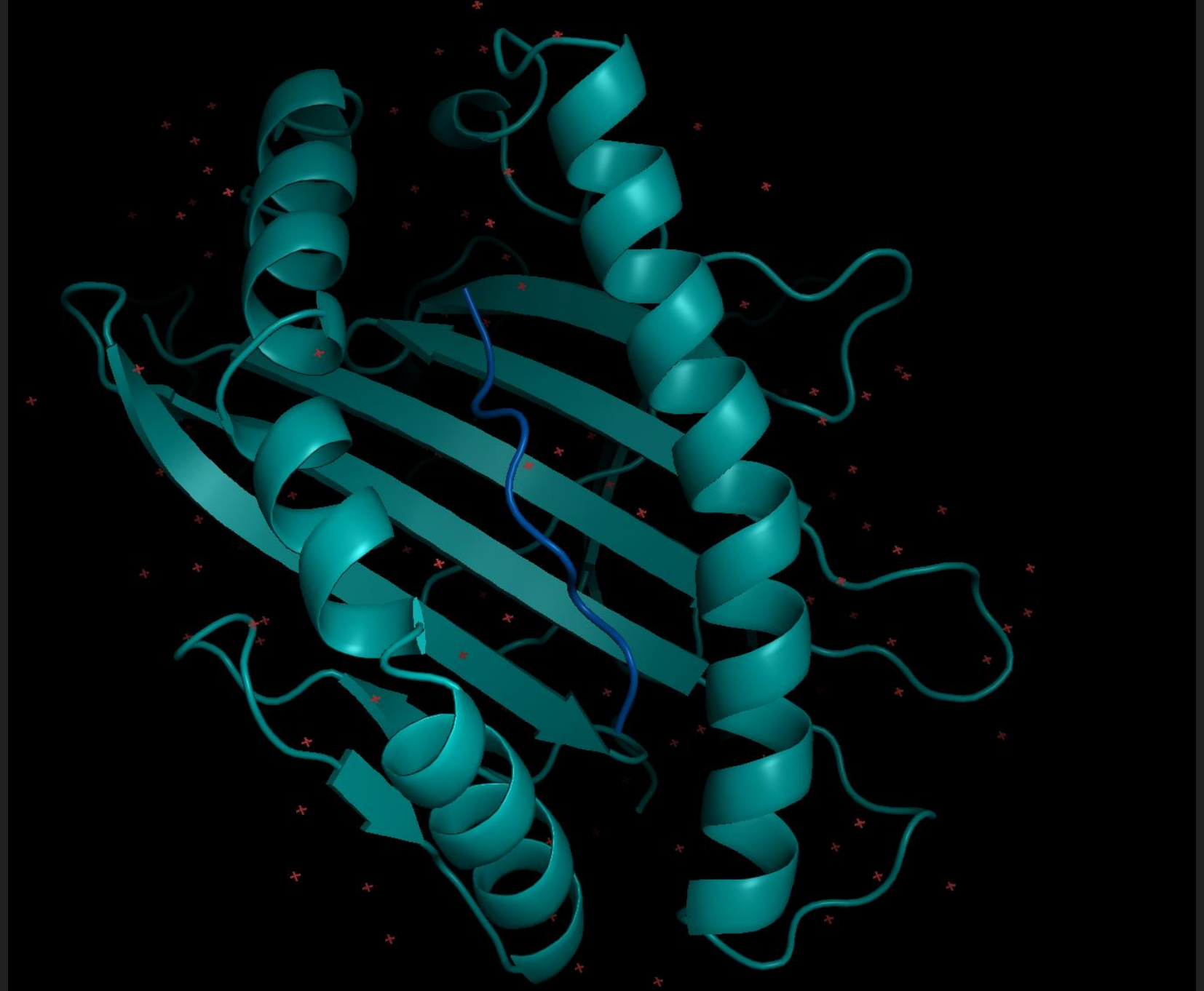
Resultado



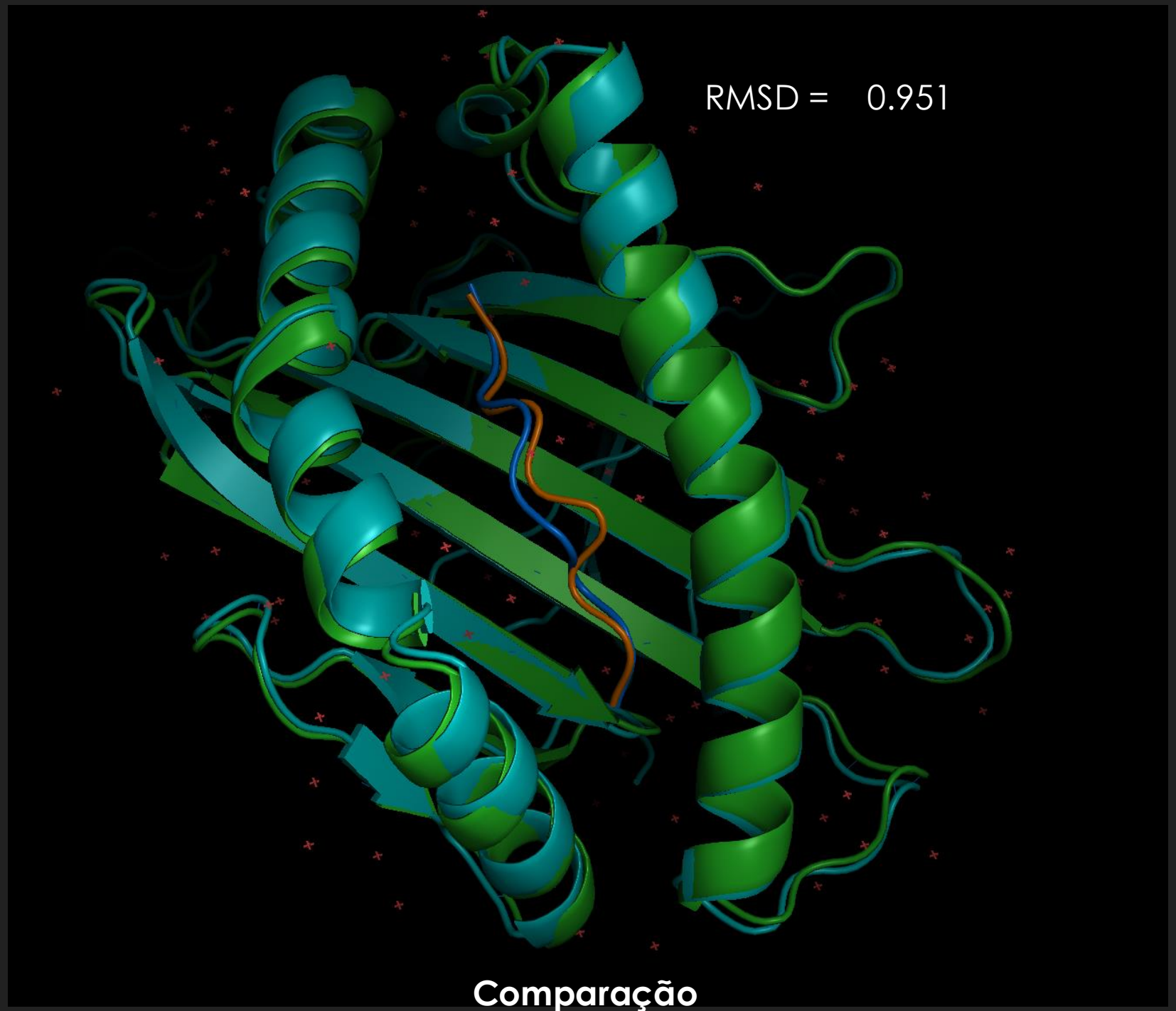
Baixe o resultado



Estrutura predita pelo Alphafold



Estrutura real (pdb: 1a1m)



Comparação

Exercício

Crie um peptídeo com o seu nome. Faça docking contra a proteína de 1a1m.

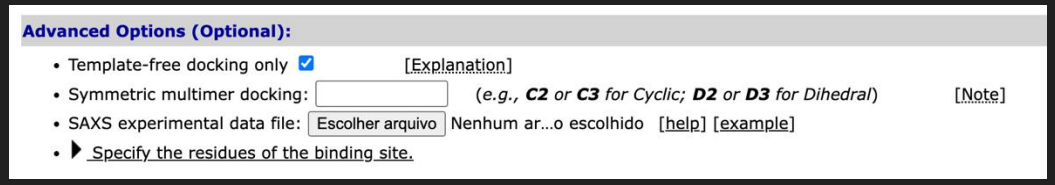
EXEMPLO:

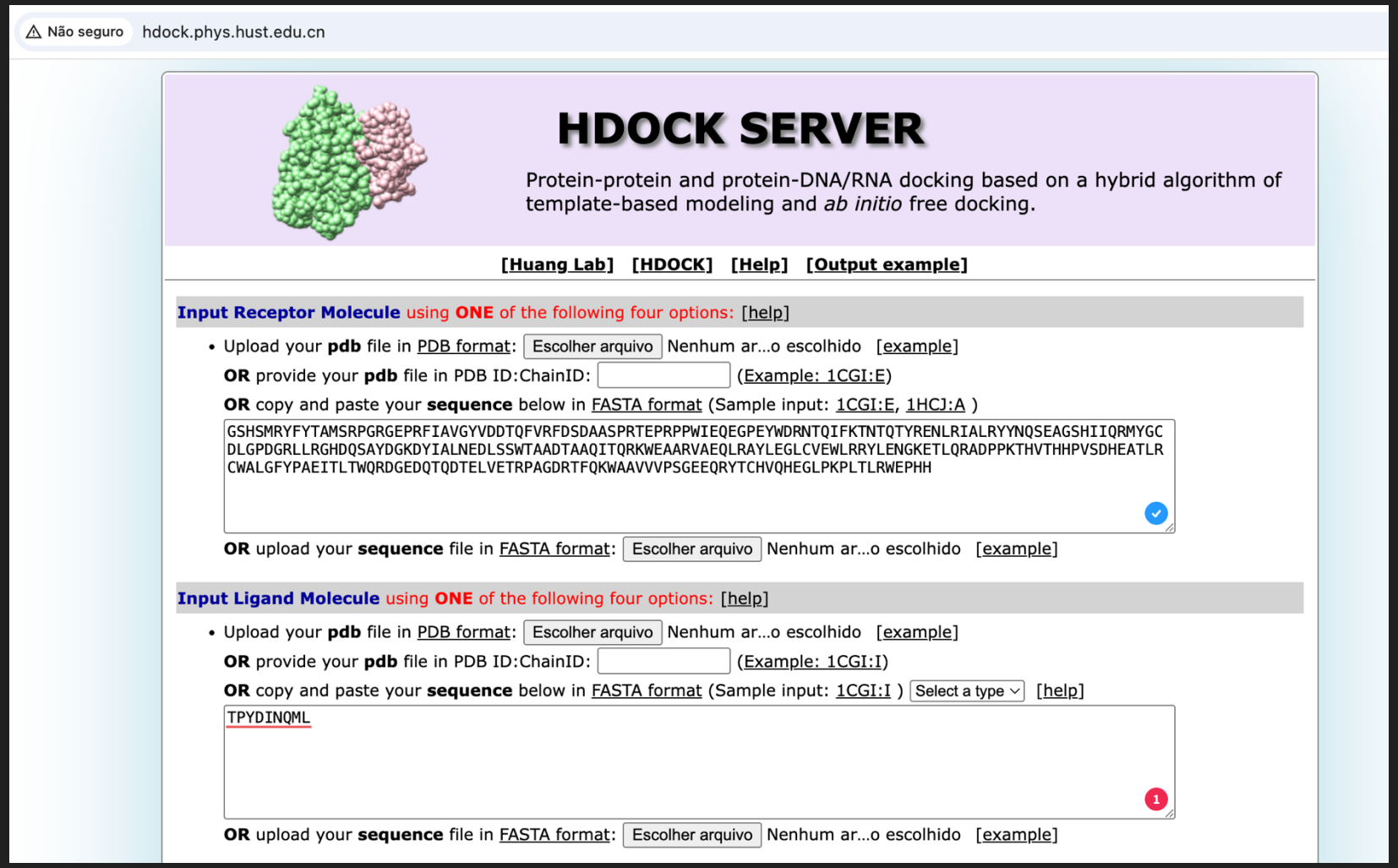
GSHSMRYFYTAMSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASPRTEPRPPW
IEQEGPEYWDRNTQIFKTNTQTYRENLRIALRYYNQSEAGSHIIQRMYGCD
LGPDGRLLRGHDQSAYDGKDYIALNEDLSSWTAADTAAQITQRKWEAARVA
EQLRAYLEGLCVEWLRRYLENGKETLQRADPPKTHVTHHPVSDHEATLRCW
ALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPAGDRTFQKWAAVVVPSGEEQ
RYTCHVQHEGLPKPLTLRWEPHH:DIEG

Docking proteína-peptídeo

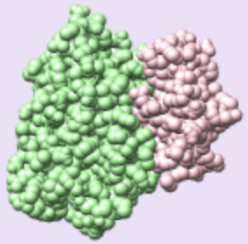
com HDOCK

http://hdock.phys.hust.edu.cn/data/69301cbe183b5/





mutação



HDOCK SERVER

Protein-protein and protein-DNA/RNA docking based on a hybrid algorithm of template-based modeling and *ab initio* free docking.

Your HDOCK job *proteina-ligante* is QUEUED.

This page is automatically refreshed every 10 seconds. If the page hangs, you may press F5 to manually refresh this page anytime.

Your results will be shown on this page once your job is finished.

You can **bookmark this page** and access the results later.

If you have provided a valid email address, you will be also notified by email when your job is finished.

Your HDOCK results are stored for two weeks.

HDOCK SERVER

Protein-protein and protein-DNA/RNA docking based on a hybrid algorithm of template-based modeling and *ab initio* free docking.

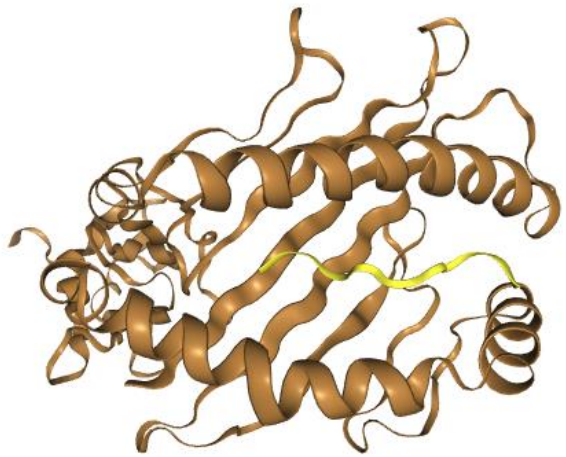
Your HDOCK results for job *proteina-ligante*

Download Files

Receptor PDB file Ligand PDB file

[1] [2] [3] [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10] [11] [12] [13] [14] [15] [16] [17] [18] [19] [20]

Top 10 Predictions Top 100 Predictions All the results in a package



Receptor style
Cartoon

Receptor color
Pure
Rainbow

MODEL No.
Model 1
Model 2
Model 3
Model 4
Model 5
Model 6
Model 7
Model 8
Model 9
Model 10

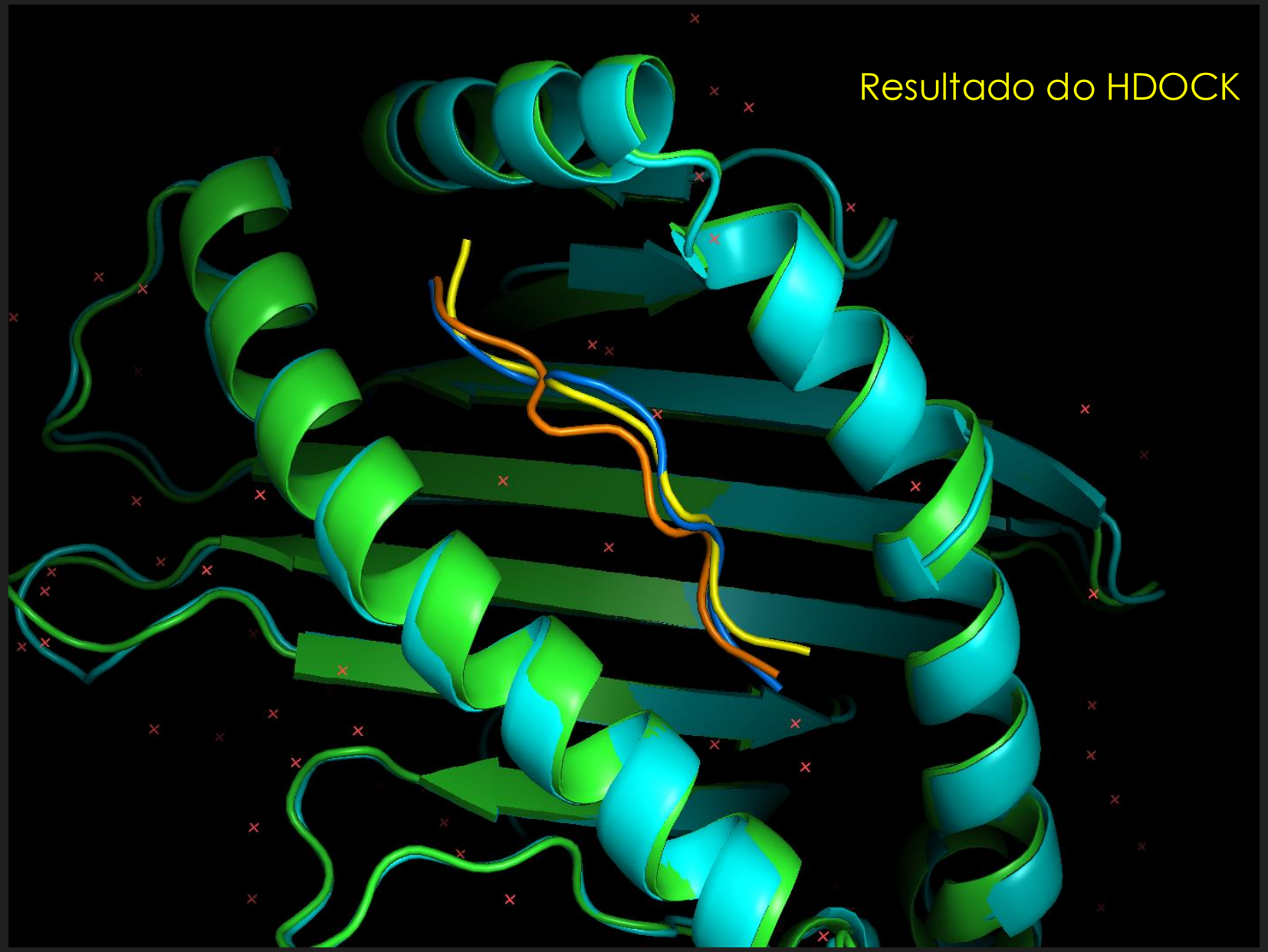
Ligand style
Cartoon

Action
Spin Reset

Complex Template Information (Click to Show)

Summary of the Top 10 Models

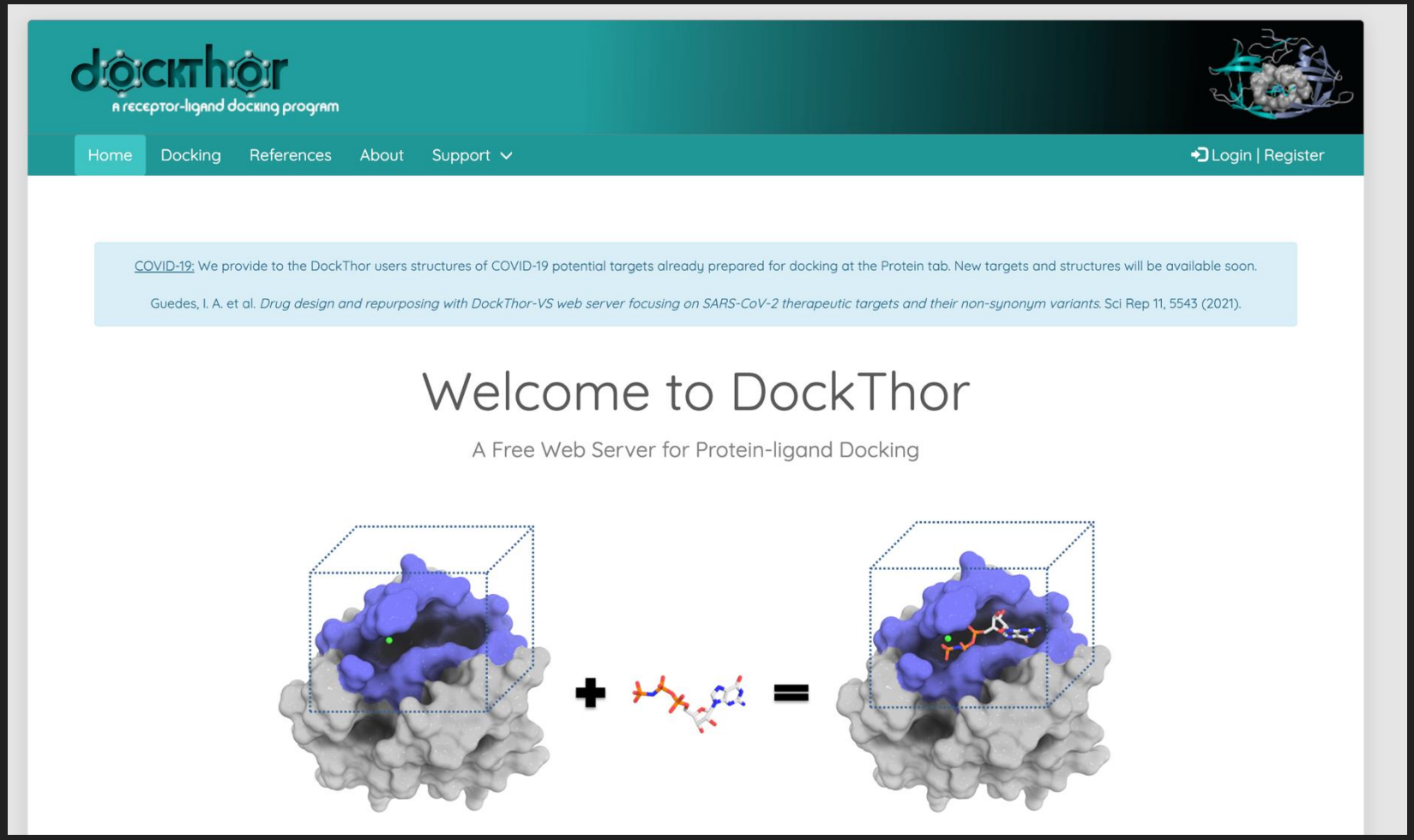
Rank	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Docking Score	-254.53	-250.75	-235.03	-224.22	-208.43	-201.10	-199.28	-188.51	-186.84	-186.47
Confidence Score	0.8900	0.8824	0.8456	0.8152	0.7629	0.7354	0.7282	0.6836	0.6763	0.6747
Ligand rmsd (Å)	1.53	6.16	14.25	13.50	6.01	15.05	7.76	14.11	15.42	16.08


Resultado do HDOCK

LNCC
Laboratório Nacional de Computação Científica

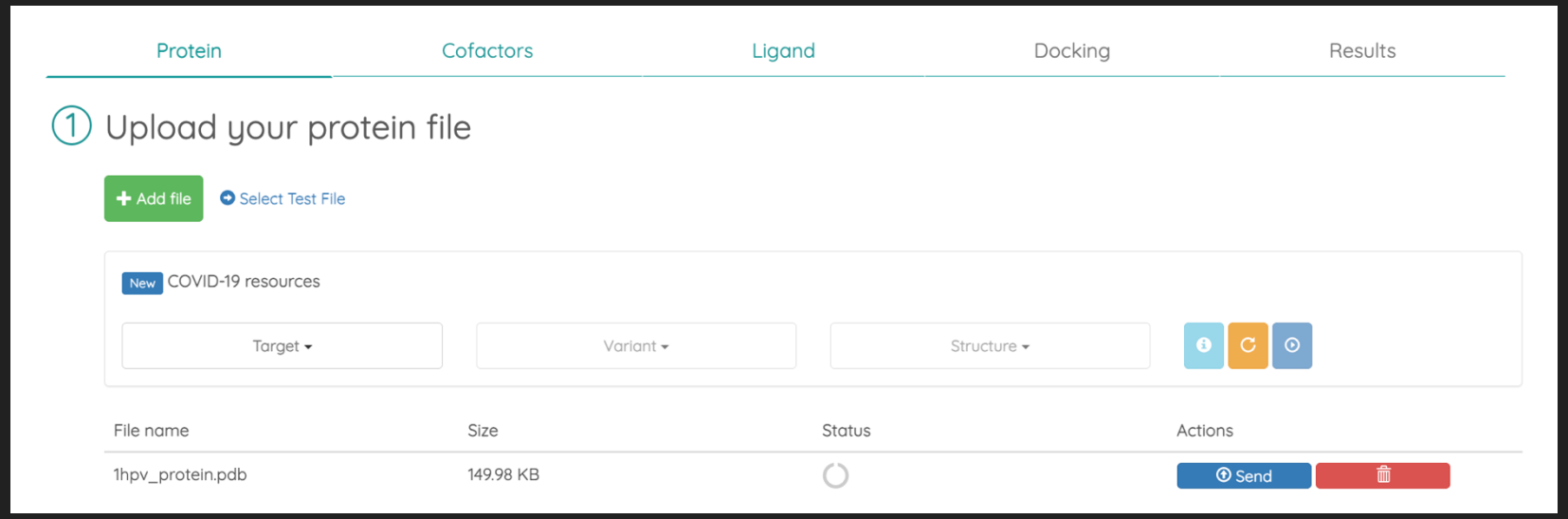
dockthor

Ferramenta de docking brasileira



https://dockthor.lncc.br/v2/

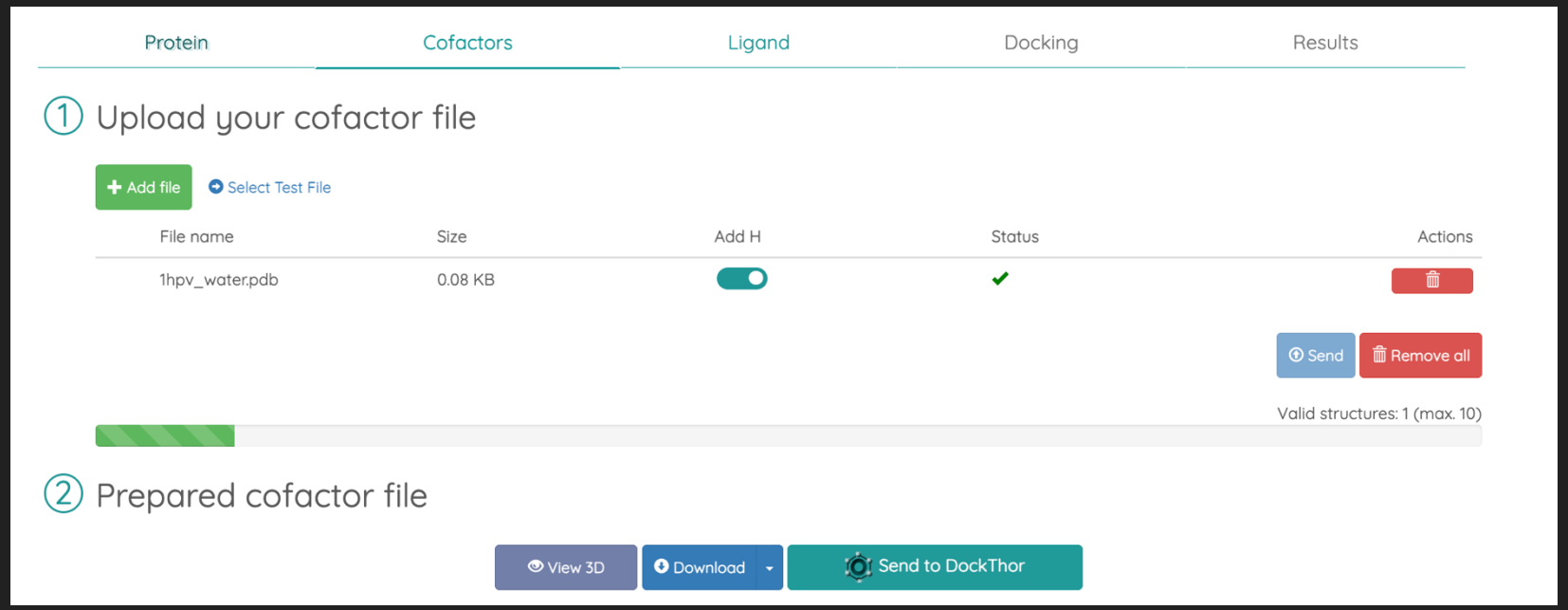
Clique em docking



Vamos usar os arquivos de teste da própria ferramenta.

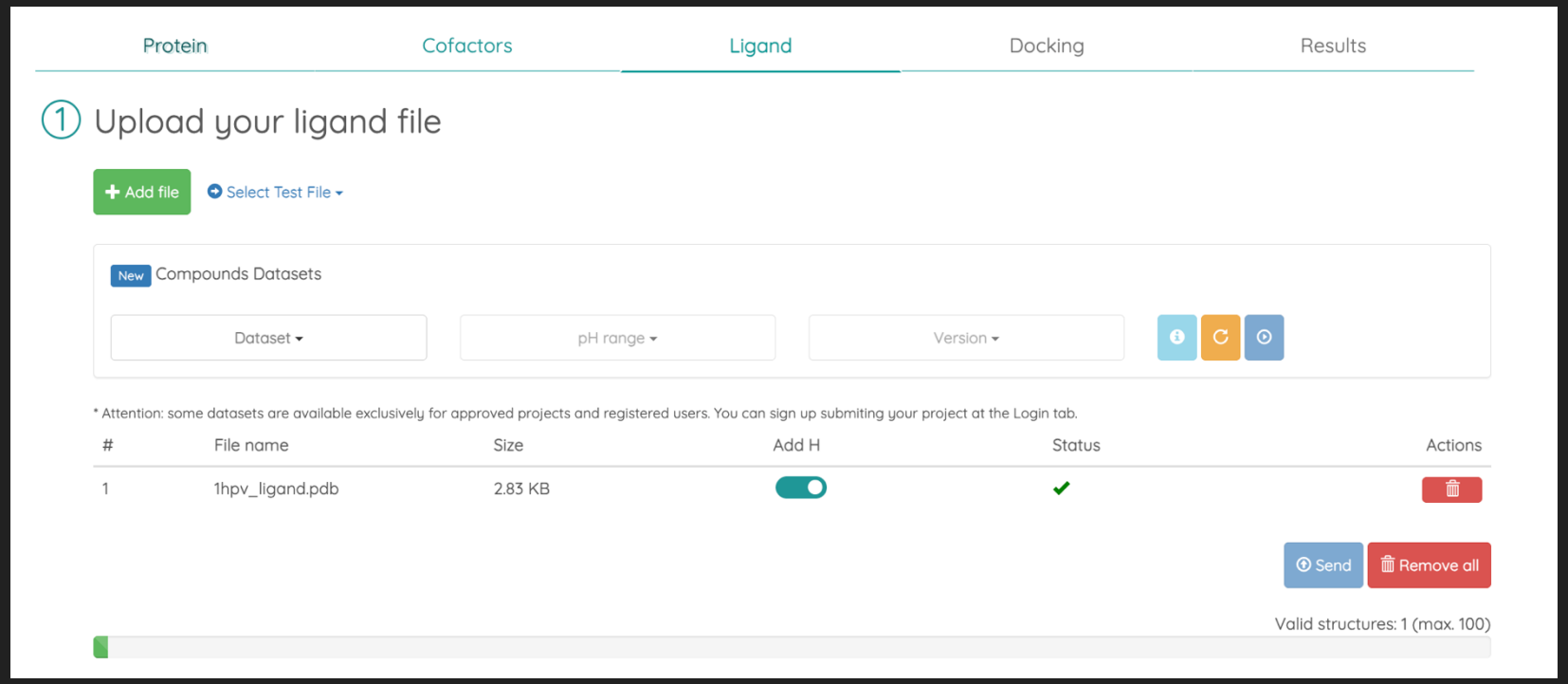
Adicione cofatores

opcional



Muitos cofatores podem ter uma papel importante na correta ligação com a proteína

Prepare o ligante



Protein | Cofactors | Ligand | Docking | Results

① Check your docking input files

Protein (1) +

Ligand (1) +

Cofactor (1)

② Define the binding site

Attention: the current version of DockThor (released on April 17, 2020) requires the total size of the grid box instead of the half value on each dimension. For example, now the input grid size for the docking with the test files are X = 20, Y = 20 and Z = 20 instead of 10 Å on each axis.

User Defined | Blind Docking | Test

Grid center:

X 10,387

Y 18,119

Z 8,484

Grid size:

X 20

Y 20

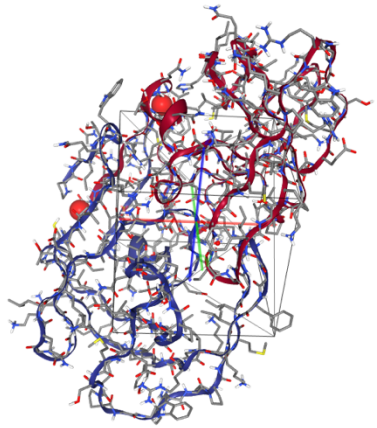
Z 20

Discretization: 0,25

Total Grid Points: 531441

Use your mouse to drag, rotate, and zoom in and out of the structure:

`r` *auto view* `shift + left_mouse + drag` *zoom* `ctrl + right_mouse + drag` *rotate*



Defina o centro da caixa

Execute o docking

3 Select the search algorithm precision

Standard | Virtual Screening | Explorer

Number of Evaluations: 1000000

Population Size: 750

Initial Seed: -1985

Number of Runs: 24

Soft Docking

4 Identify your docking job

Job name: teste

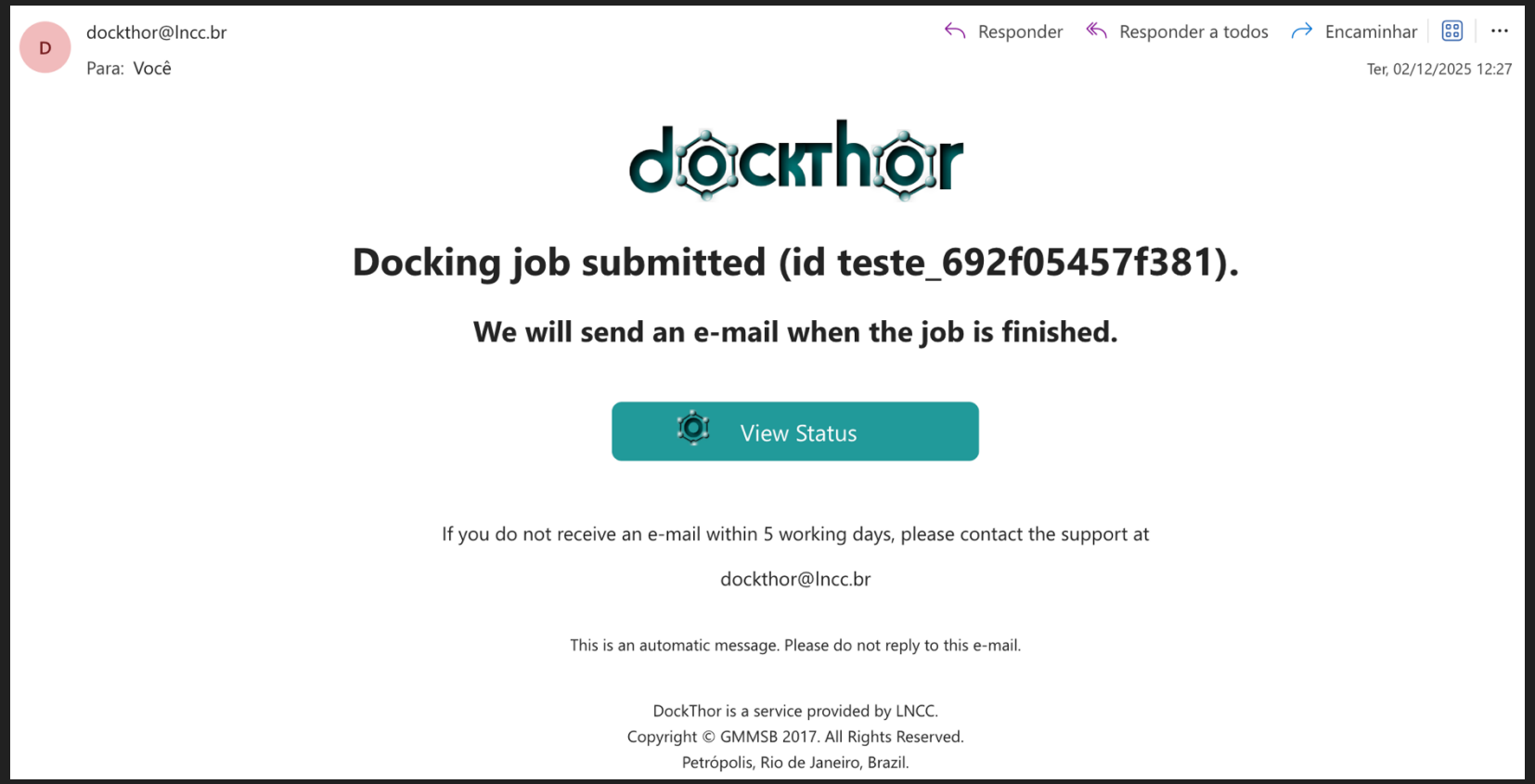
E-mail: seu@email.com

Subscribe DockThor e-Newsletters

Accept terms of use

Dock!

Você receberá um email confirmando o processo.



D

dockthor@lncc.br

Para: Você

Responder | Responder a todos | Encaminhar

Ter, 02/12/2025 12:27

dockthor

Docking job submitted (id teste_692f05457f381).

We will send an e-mail when the job is finished.

View Status

If you do not receive an e-mail within 5 working days, please contact the support at

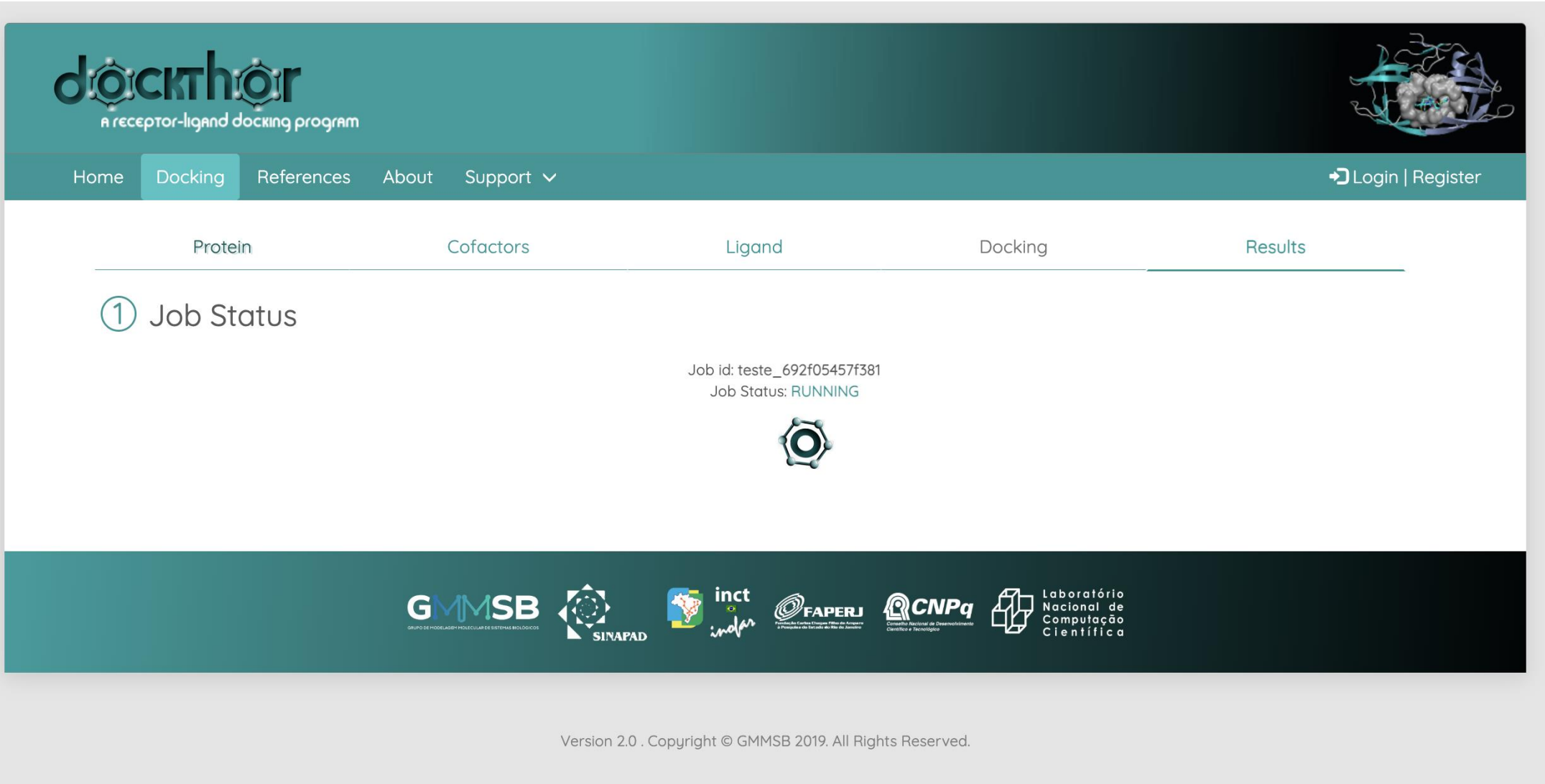
dockthor@lncc.br

This is an automatic message. Please do not reply to this e-mail.

DockThor is a service provided by LNCC.

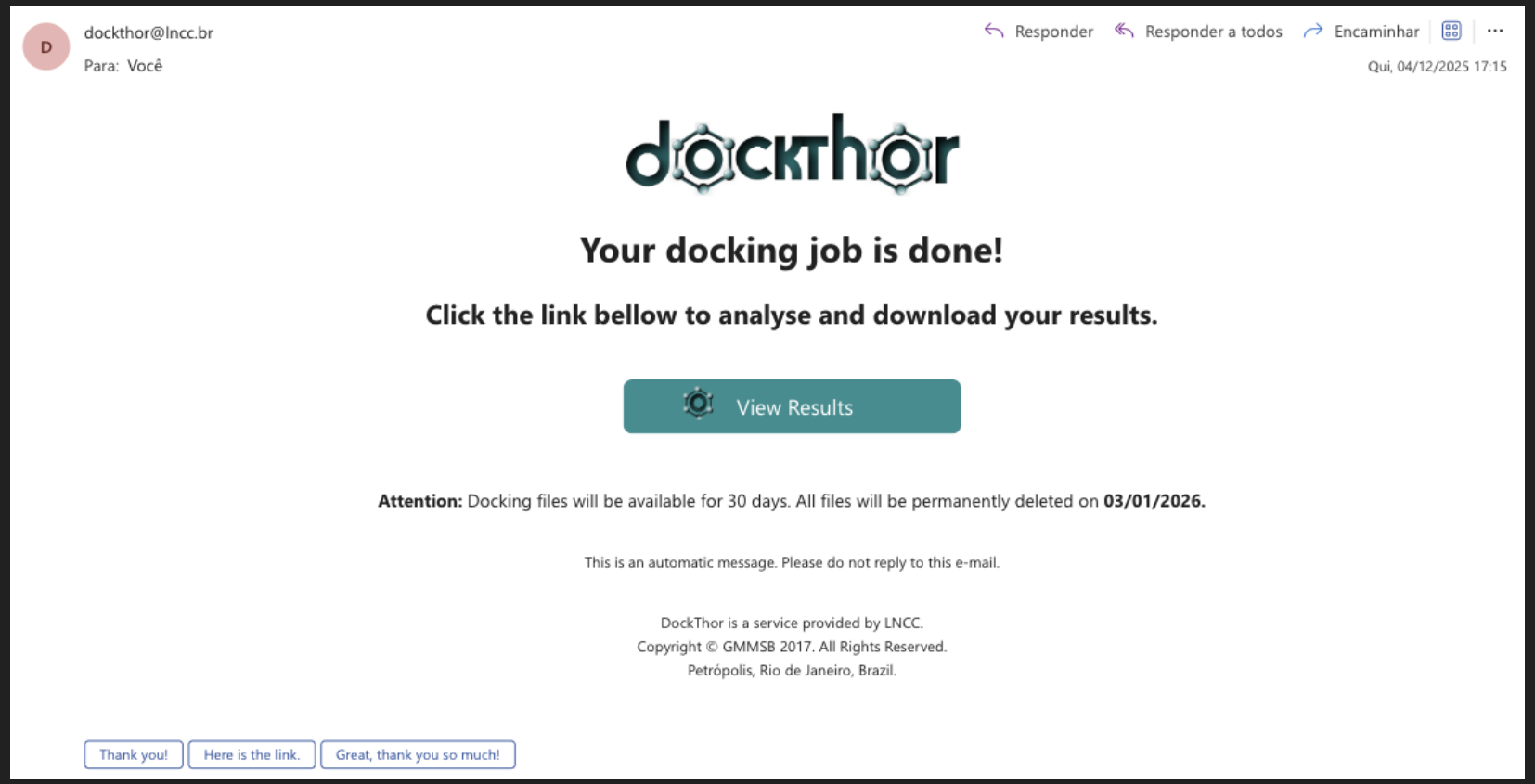
Petrópolis, Rio de Janeiro, Brazil.

https://dockthor.lncc.br/v2/index.php?tab=DOCKING&page=RESULTS&jobId=teste2_69301bc8d5789



https://dockthor.lncc.br/v2/index.php?tab=DOCKING&page=RESULTS&jobId=teste_692f05457f381

Aos 45 do segundo tempo...



D

dockthor@lncc.br

Para: Você

Responder | Responder a todos | Encaminhar | ...

Qui, 04/12/2025 17:15

dockthor

Your docking job is done!

Click the link bellow to analyse and download your results.

View Results

Attention: Docking files will be available for 30 days. All files will be permanently deleted on **03/01/2026.**

This is an automatic message. Please do not reply to this e-mail.

DockThor is a service provided by LNCC.
Copyright © GMMSB 2017. All Rights Reserved.
Petrópolis, Rio de Janeiro, Brazil.

Thank you! | Here is the link. | Great, thank you so much!

② Analyze your docking results:

Analyze | Download | Delete Job

Table | 3D View

Table

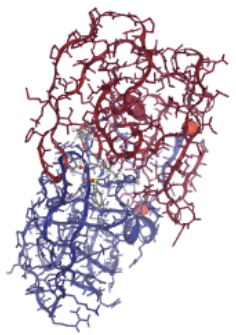
Rank	File ID	Compound	Affinity	Total Energy	vdW Energy	Elec. Energy
1	17d0c4c0	ligand 1	-10.010	-1.670	-40.333	-19.878

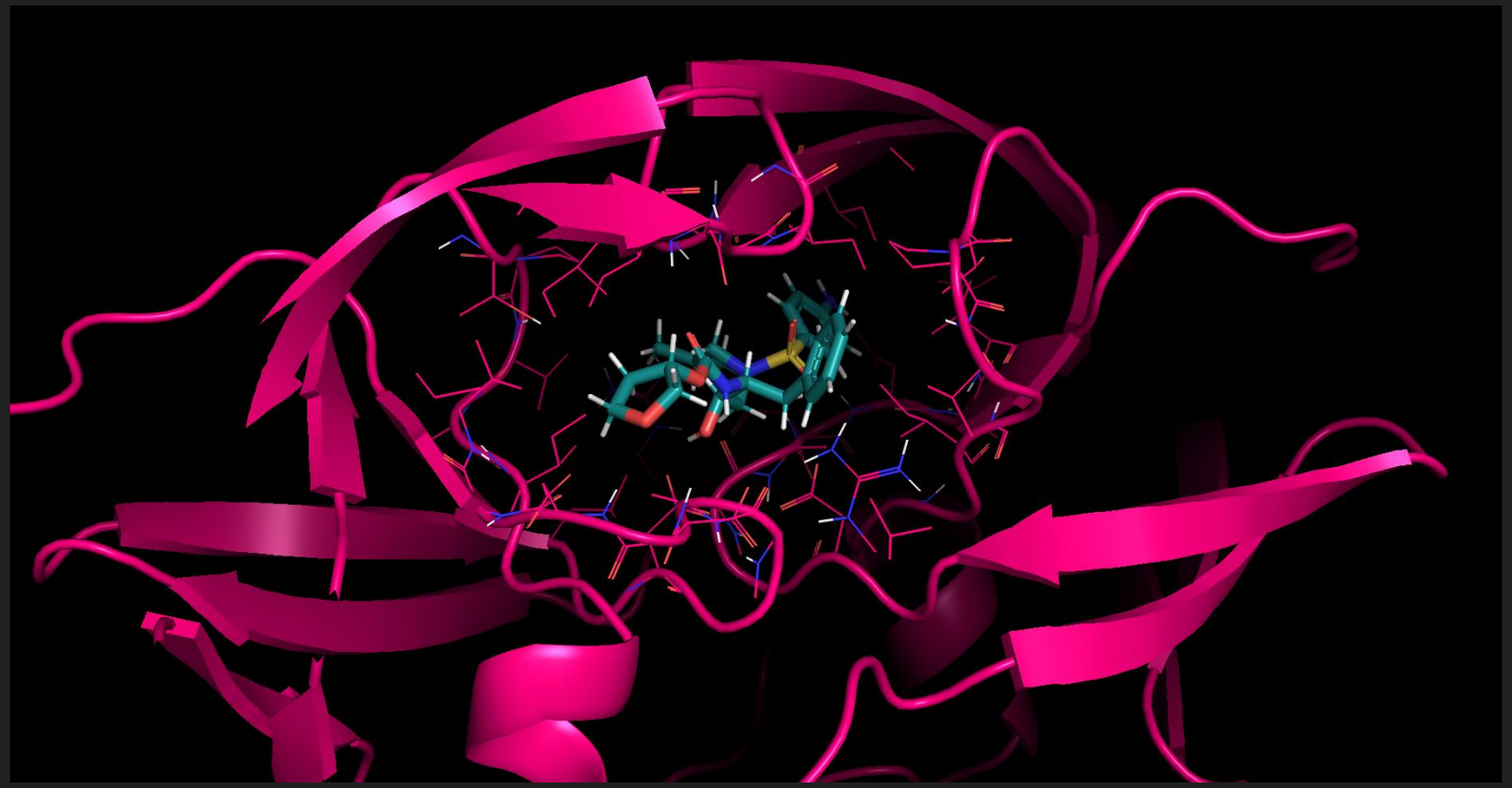
« 1 »

3D View

Use your mouse to drag, rotate, and zoom in and out of the structure:

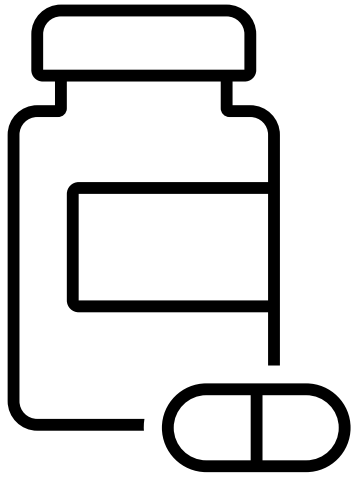
`r` *auto view* `shift + left_mouse + drag` *zoom* `ctrl + right_mouse + drag` *rotate*

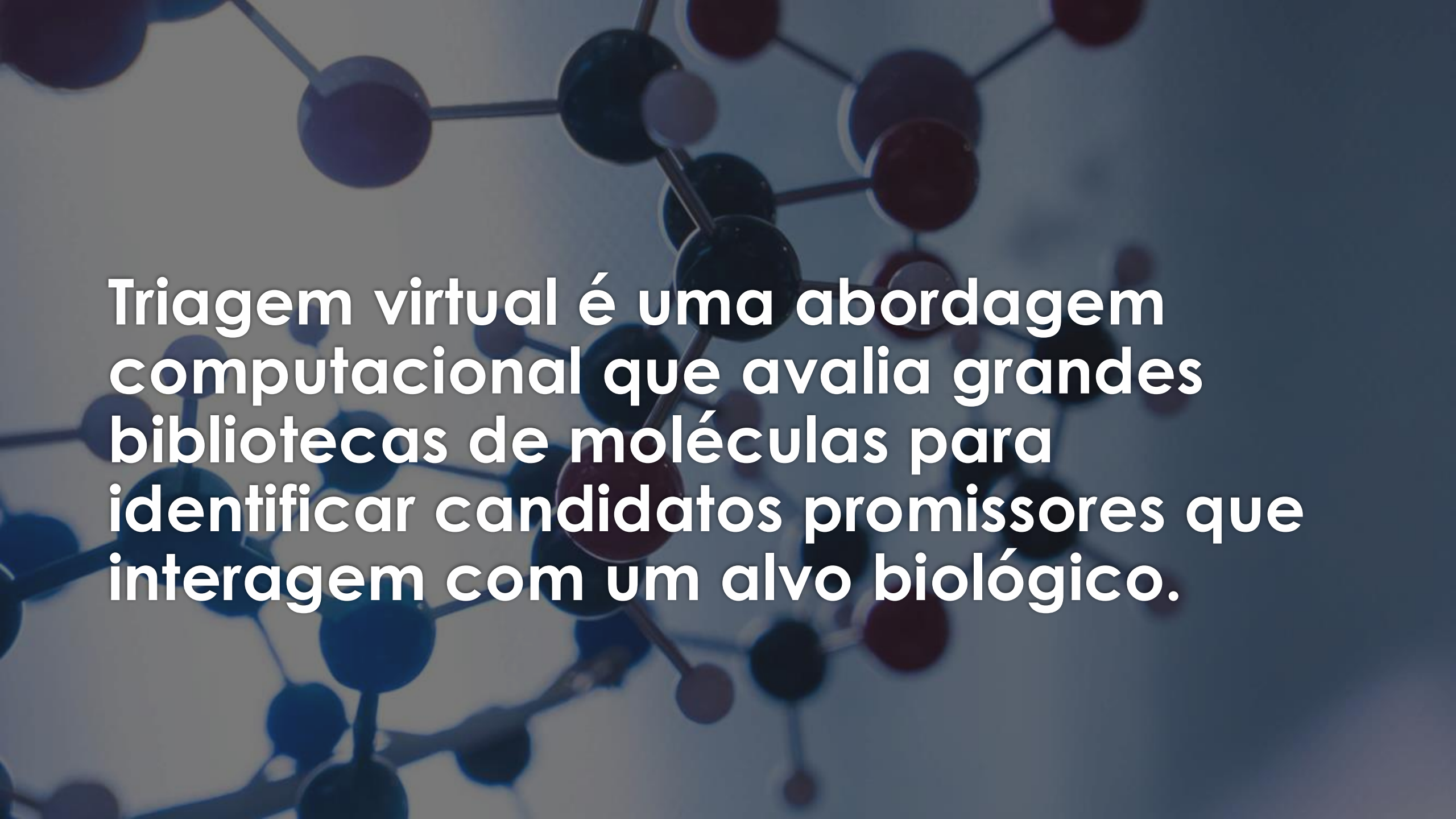




Desenvolvimento de novos medicamentos

- Desenvolver novos medicamentos é um processo complexo
- Pode levar de 10 a 15 anos
- Custar bilhões
- Técnicas computacionais podem auxiliar:
  - **Triagem virtual de fármacos**

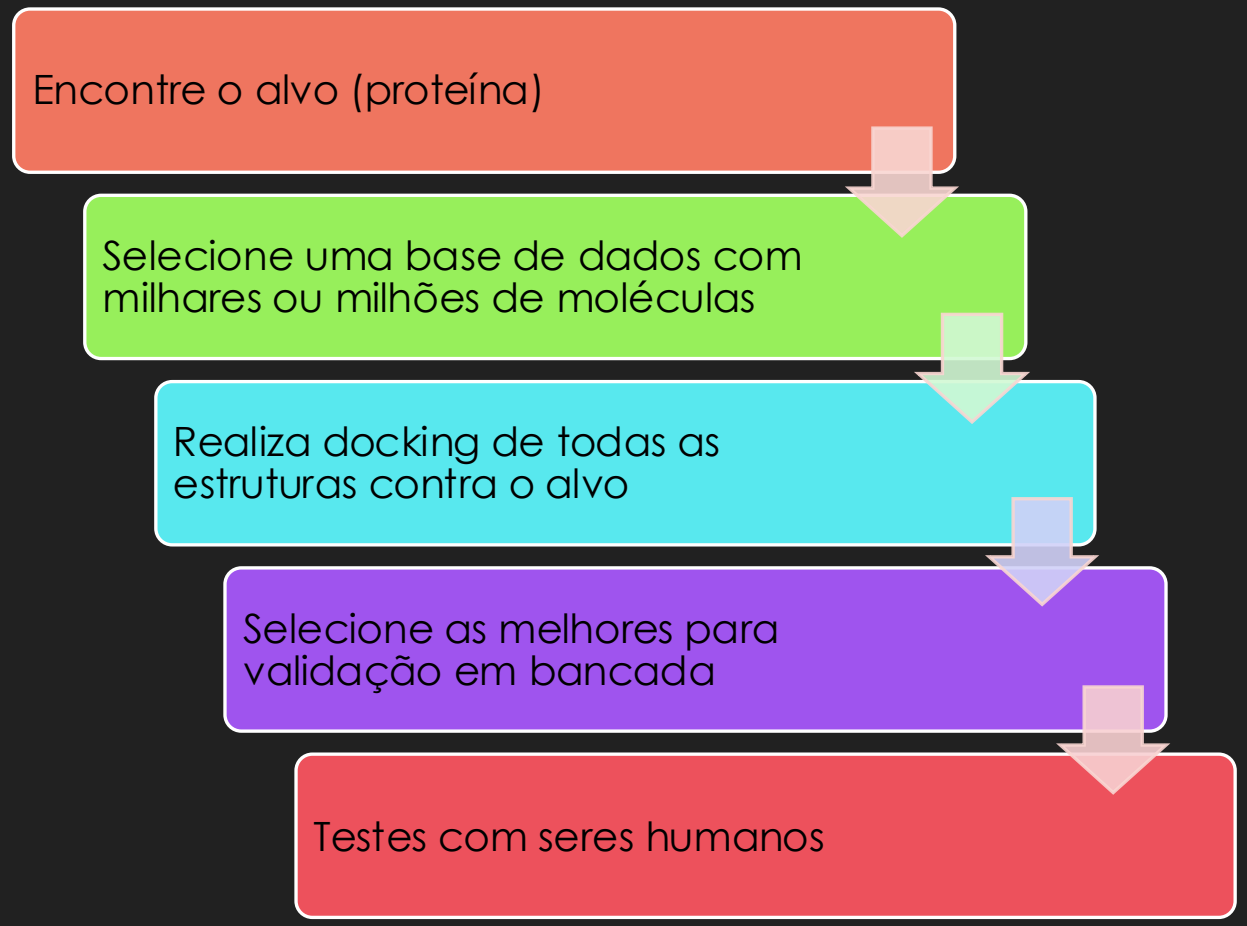



Triagem virtual é uma abordagem computacional que avalia grandes bibliotecas de moléculas para identificar candidatos promissores que interagem com um alvo biológico.

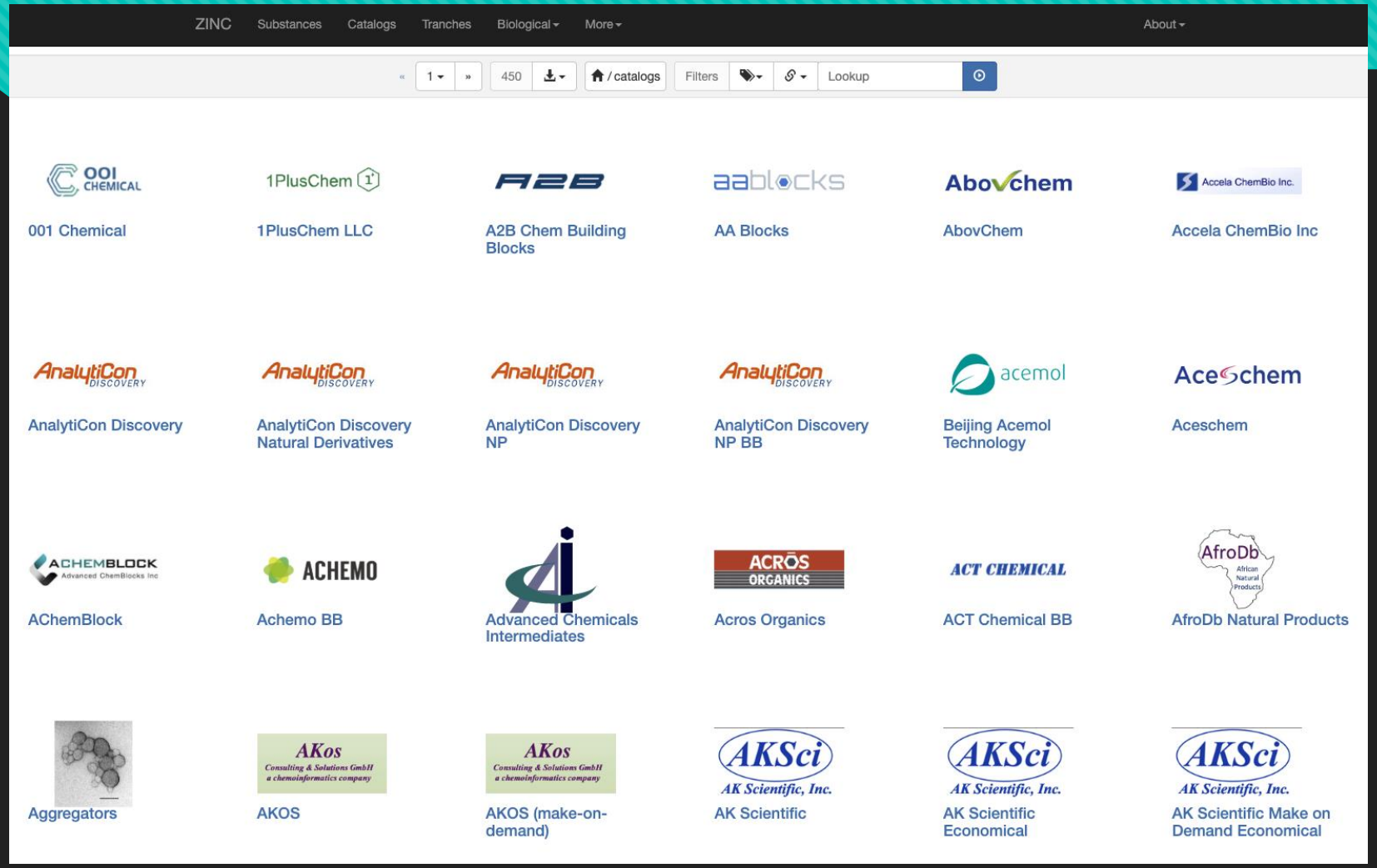
Triagem virtual

- Técnica computacional para identificar compostos promissores antes de testes experimentais
- Avalia milhares ou milhões de moléculas rapidamente.
- Pode usar:
  - Docking
  - Abordagens baseadas em IA

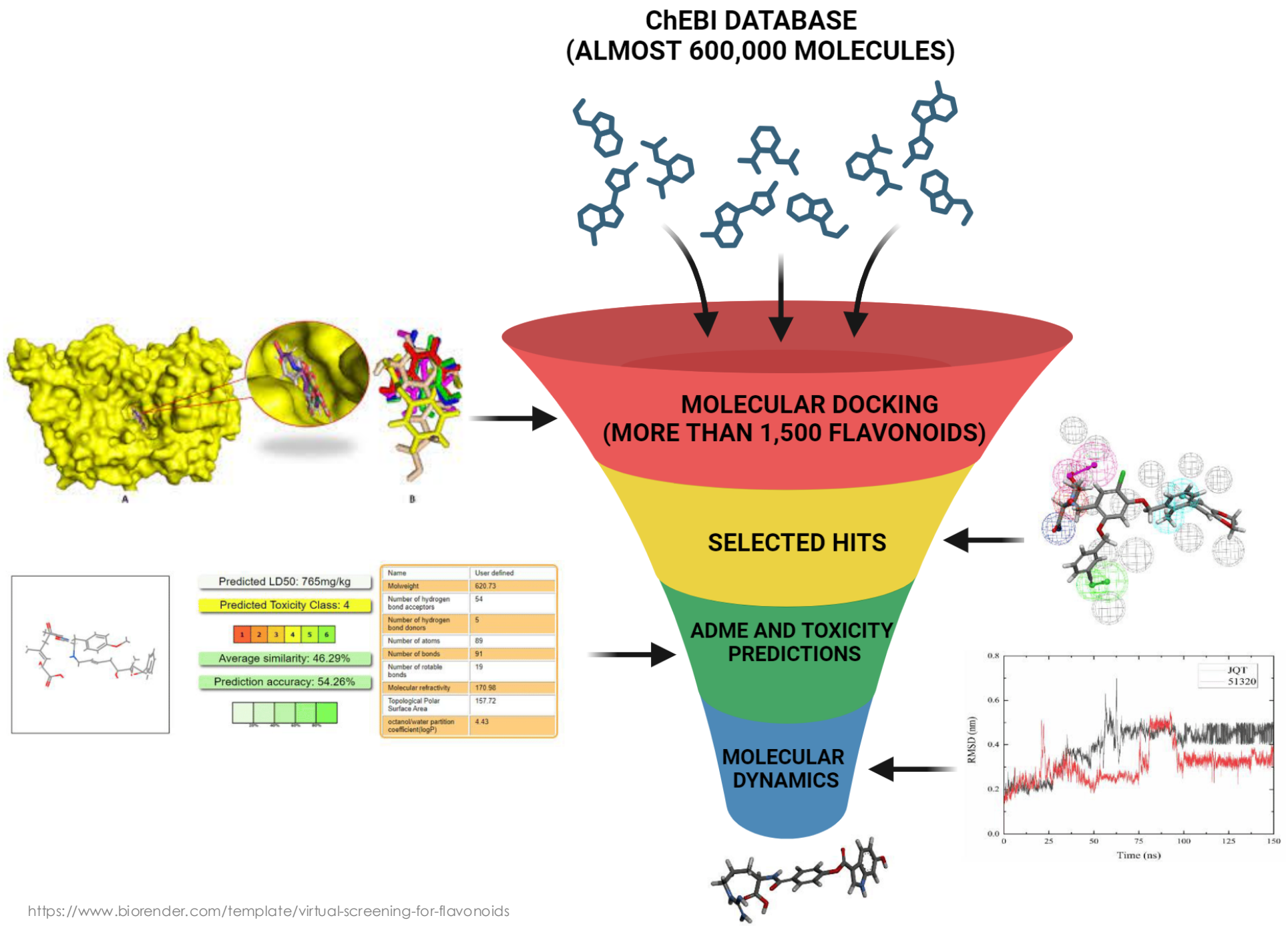
Fundamentos do virtual screening



Bases de dados comerciais e abertas



https://zinc.docking.org/catalogs/



https://www.biorender.com/template/virtual-screening-for-flavonoids

Docking vs. dinâmica molecular

- Docking te mostra uma ”foto”
- Dinâmica te mostra um “filme”

diegomariano

Ph.D. • M.Sc.

Obrigado!

www.diegomariano.com