

ABSTRACT

Nardiello Anna Maria, *High-throughput virtual screening by molecular dynamics assisted molecular docking*, Ph.D. program in Drug Discovery and Development, 2022, University of Salerno.

Molecular docking is a widely used Structure-Based method for drug discovery. Over the years, molecular docking methodologies have evolved to address several limitations, such as high errors in predicting pose and binding energy and approximations in the treatment of solvent molecules. These limitations were the starting point for my Ph.D. project, which involved using molecular dynamics (MD) and artificial neural networks to overcome these limitations. During the first year, I have addressed the problem of flexibility and high error in the calculation of the binding energy. From a thermodynamic point of view, water molecules can contribute to the formation of receptor-ligand complexes. During the second year, I evaluated the entropic contribution of water molecules in the binding site, developing a new docking protocol. During the third year, exploiting the studies started earlier on the entropy of water molecules in the active site, I developed a tool for binding site prediction. Moreover, I applied and validated the created protocol and other computational techniques to study the mechanism of action of the Sphingomyelin synthase system.

KEYWORDS: Molecular Docking, Virtual screening, Genetic algorithms, molecular dynamics.

ABSTRACT

Nardiello Anna Maria, *High-throughput virtual screening by molecular dynamics assisted molecular docking*, Ph.D. in Scienze del Farmaco, 2022, Università degli studi di Salerno

Il docking molecolare è un metodo Structure-Based ampiamente utilizzato per la scoperta di farmaci. Nel corso degli anni, le metodologie di docking molecolare si sono evolute per affrontare diverse limitazioni, tra cui elevati errori nella previsione della posa e dell'energia di legame e le approssimazioni nel trattamento delle molecole di solvente. Queste limitazioni sono state il punto di partenza del mio progetto di dottorato, che ha visto l'utilizzo della dinamica molecolare (MD) e delle reti neurali artificiali per superare queste limitazioni. Durante il primo anno, ho affrontato il problema della flessibilità e dell'elevato errore nel calcolo dell'energia di legame. Da un punto di vista termodinamico, le molecole d'acqua possono contribuire alla formazione di complessi recettore-ligando. Durante il secondo anno, ho valutato il contributo entropico delle molecole d'acqua nel sito di legame, sviluppando un nuovo protocollo di docking. Durante il terzo anno, sfruttando gli studi iniziati in precedenza sull'entropia delle molecole d'acqua nel sito attivo, ho sviluppato uno strumento per la predizione del sito di legame. Inoltre, ho applicato diverse tecniche computazionali per studiare il meccanismo d'azione del sistema della sfingomielina sintasi.

KEYWORDS: Docking molecolare, screening virtuale, algoritmi genetici, dinamica molecolare.