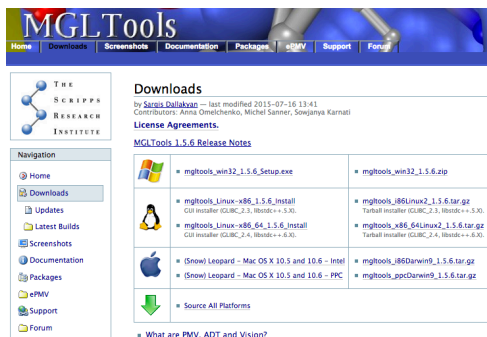


Simulación de Acoplamiento Molecular utilizando AutoDock

Tutorial

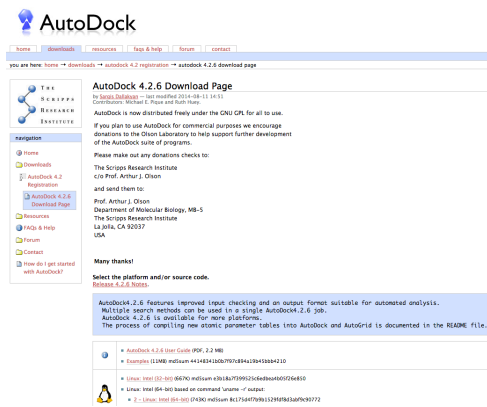
Descargar programas:



Interfaz Gráfica

MGLTools: Es un software desarrollado en el Laboratorio de Gráfica Molecular (MGL) para visualización y análisis de estructuras moleculares. <http://mgltools.scripps.edu/downloads>

Ejecutables



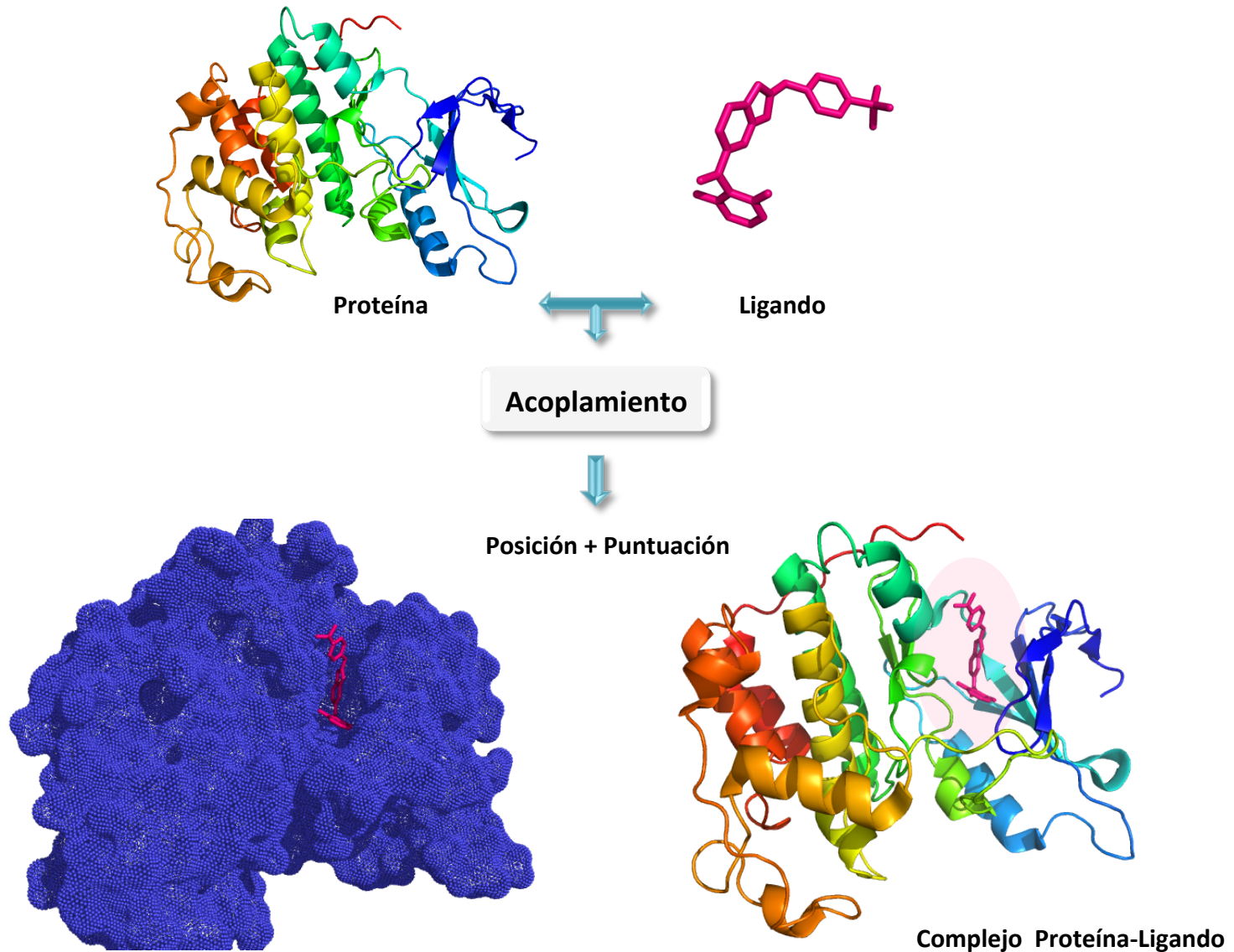
autogrid4: Realiza el cálculo de las grillas que describen el sitio de unión del ligando.

autodock4: Realiza el cálculo de acoplamiento (docking) entre un ligando y una proteína target.

<http://autodock.scripps.edu/downloads/autodock-registration/autodock-4-2-download-page/>

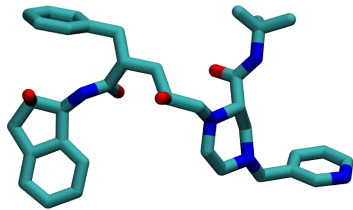
Localizar en: C:/Archivos de Programa/The Scripps Research Institute/Autodock/4.2.6/

Simulación de Docking Molecular



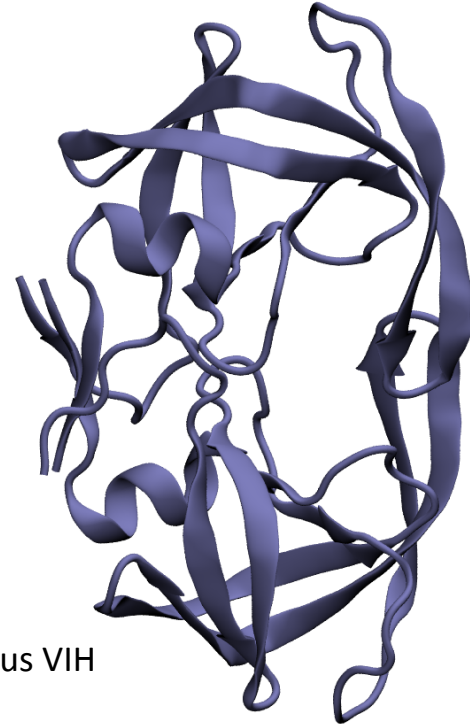
Práctico de Docking

Ligando

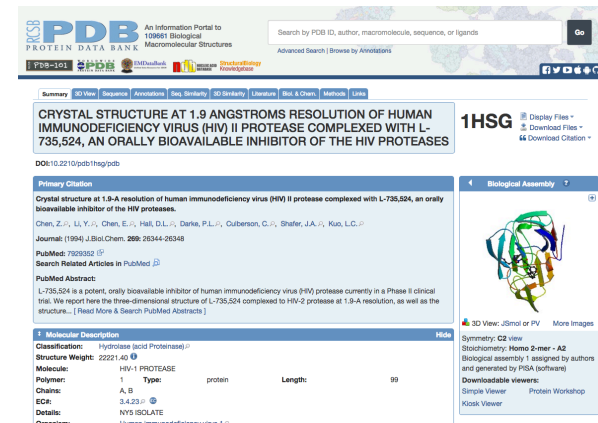


El **indinavir** es un antiretroviral del grupo de los inhibidores enzimáticos de la proteasa; y es utilizado en la terapia antiretroviral altamente supresiva de adultos y de pacientes pediátricos con infección por VIH-1 y enfermos de sida. El indinavir inhibe a la enzima proteasa, encargada de la formación y maduración del virus, con lo que se evita la replicación viral.

Proteína



Proteasa del virus VIH



PDB An Information Portal to 120,000 Biological Macromolecular Structures

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

Advanced Search | Browse by Annotations

Summary | 3D View | Sequence | Annotations | Seq. Similarity | 3D Similarity | Literature | Ref. & Cites | Methods | Links

CRYSTAL STRUCTURE AT 1.9 ANGSTROMS RESOLUTION OF HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS (HIV) II PROTEASE COMPLEXED WITH L-735,524, AN ORALLY BIOAVAILABLE INHIBITOR OF THE HIV PROTEASES

DOI:10.2210/pdb/1hsg/pdb

Primary Citation

Crystal structure at 1.9-A resolution of human immunodeficiency virus (HIV) II protease complexed with L-735,524, an orally bioavailable inhibitor of the HIV proteases.

Chen, Z.-P., Li, Y.-P., Chen, E.-Y., Hsu, D.L.-P., Danks, P.L.-P., Cuberson, C.P., Shaffer, J.A.-J., Kuo, L.C.-P.

Journal: (1994) J Biol Chem. 269: 26344-26348

PubMed: 7629362

Search Related Articles in PubMed

Published Abstract:

L-735,524 is a potent, orally bioavailable inhibitor of human immunodeficiency virus (HIV) protease currently in a Phase II clinical trial. We report here the three-dimensional structure of L-735,524 complexed to HIV-2 protease at 1.9-A resolution, as well as the structure. [Read More & Search PubMed Abstracts]

1HSG Display Files * Download Files * 44 Download Citations *

Biological Assembly

3D View: JSmol or PDB More Images

Symmetry: C2 view

Stoichiometry: Homo 2-mer - A2

Biological assembly: 1 assigned by authors and generated by PISA (software)

Downloadable viewers: Simple Viewer Protein Workshop Kiosk Viewer

Molecular Description

Classification: Hydrolase (acid Protease)

Structure Weight: 22221.40

Molecule: HIV-1 PROTEASE

Polymer: 1 Type: protein Length: 99

Chains: A, B

ICR: 3.423

Details: NYS ISOLATE

Organism: Human immunodeficiency virus 1

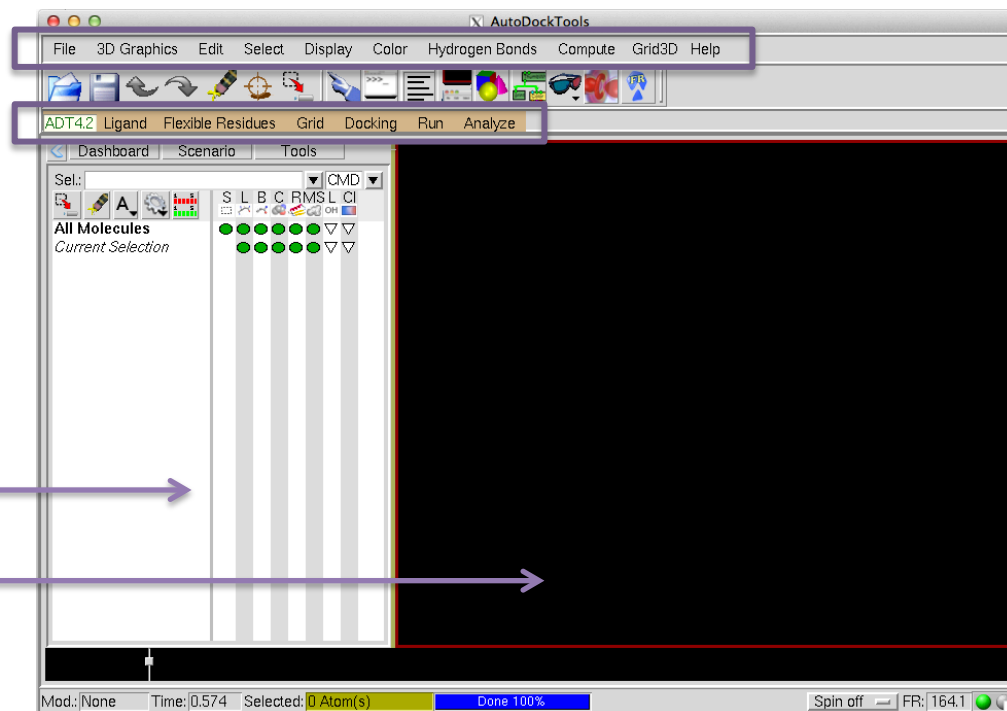
AutoDockTools (ADT)

A.- En la parte superior hay menús que acceden a las diferentes funciones de ADT, el visualizador molecular, incluyendo la capacidad de leer y escribir archivos de coordenadas, crear imágenes, modificar, etc.

B.- Una fila de botones de acceso rápido a las funciones de AutoDock.

C.- La sección de manipulación del visualizador.

D.- La ventana de visualización.



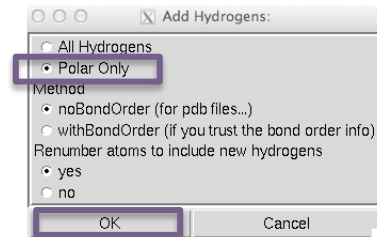
Preparar la Proteína

1.- Cargar la proteína:

File → Read Molecule (Seleccionar el archivo proteina.pdb, y presione Open).

2.- Añadir Hidrógenos:

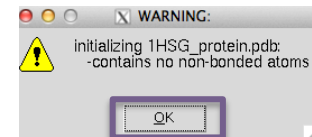
Edit → Hydrogens → Add (Solo los H polares)



3.- Agregar carga atómica:

Grid → Macromolecule → Choose → proteina.pdb

(Guardar la proteína en formato PDBQT: proteina.pdbqt)



Cerrar AutoDockTools y Volver a Abrir

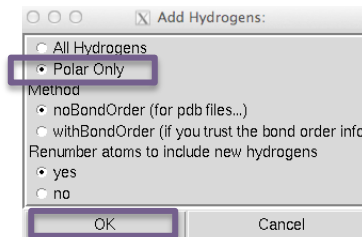
Preparar el Ligando

1.- Cargar el ligando:

File → Read Molecule (seleccionar el archivo ligando.pdb, y presione Open).

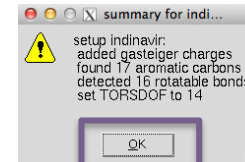
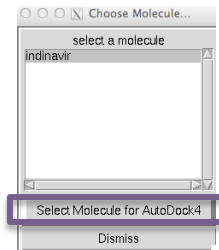
2.- Añadir Hidrógenos:

Edit → Hydrogens → Add



3.- Agregar carga atómica:

Ligand → Input → Choose



Preparar el Ligando

4.- Seleccionar los segmentos a rotar:

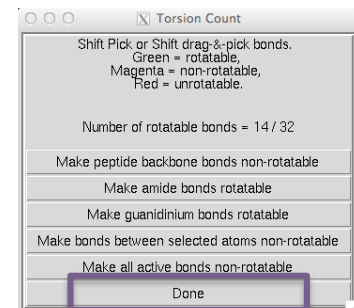
Ligand → Torsion Tree → Detect Root

5.- Se elige el árbol de torsión:

Ligand → Torsion Tree → Choose Torsion (Luego seleccionamos Done)

Si quisiéramos introducir el número de torsiones nosotros seleccionamos en:

Ligand → Torsion Tree → Set Number of Torsions...



6.- Guardamos el ligando preparado:

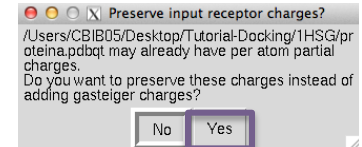
Ligand → Output → Save as PDBQT (Guardar el ligando en formato PDBQT: ligando.pdbqt)

Cerrar AutoDockTools y Volver a Abrir

Definir el espacio de búsqueda

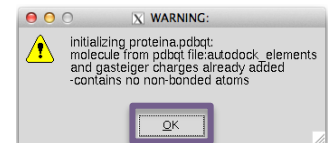
1.- Cargar la Proteína:

Grid → Macromolecule → Open (cargar proteina.pdbqt)



2.- Generar la lista de propiedades de cada átomo del ligando:

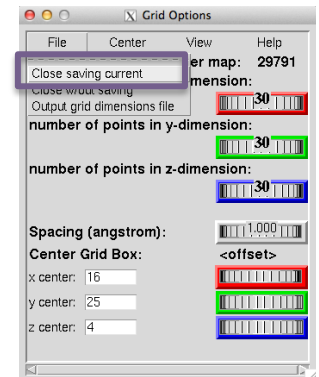
Grid → Set Map Types → Open Ligand (seleccionar el archivo ligando.pdbqt)



3.- Definir el espacio de búsqueda:

Grid → Grid Box (cambiar parámetros, guardar y fcerrar)

Centre la caja en la posición **(x,y,z) = (16,25,4)** que corresponde al sitio activo de esta enzima y la dimensión en puntos como **30, 30, 30** con un espaciado de **1 Å**. Este tamaño y espaciado disminuye el tiempo de cálculo, pero se recomienda un espaciado de 0.375 Å.



Definir el espacio de búsqueda

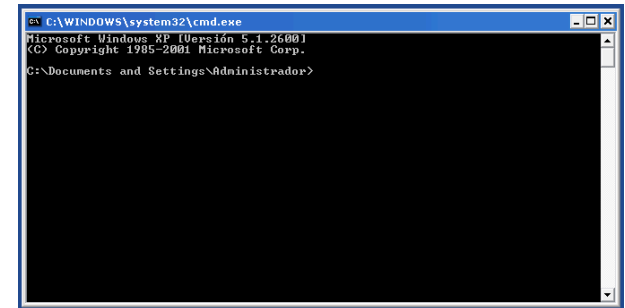
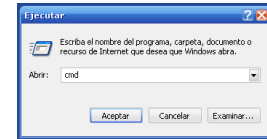
4.- Guardar los parámetros de la grilla:

Grid → Output → Save GPF (guardar grilla.gpf)

5.- Correr cálculo de la grilla por consola de windows:

```
autogrid4.exe -p grilla.gpf -l grilla.glg &
```

*Al finalizar saldrá: autogrid4: Successful Completion.



Cerrar AutoDockTools y Volver a Abrir

Preparar archivos del Docking

1.- Cargar la proteína:

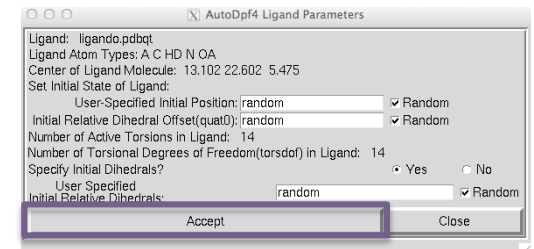
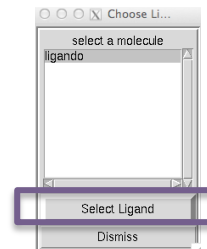
Docking → Macromolecule → Select Rigid Filename (cargar proteina.pdbqt)

2.- Cargar el ligando:

File → Read Molecule (seleccionar el archivo ligando.pdbqt)

3.- Seleccionar el ligando:

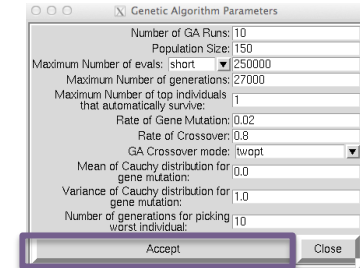
Docking → Ligand → Choose



Preparar archivos del Docking

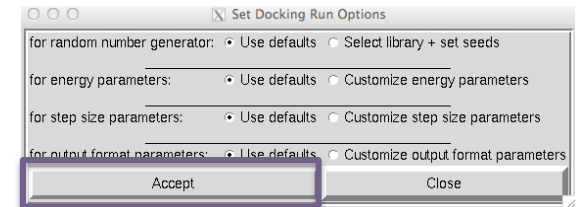
4.- Establecer los parámetros de búsqueda:

Docking → Search Parameters → Genetic Algorithm



5.- Definir los parámetros iniciales del docking:

Docking → Docking Parameters... (aceptar por defecto)



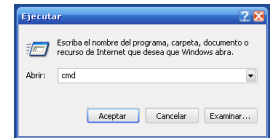
6.- Guardar los parámetros:

Docking → Output → Lamarckian GA (guardar docking.dpf)

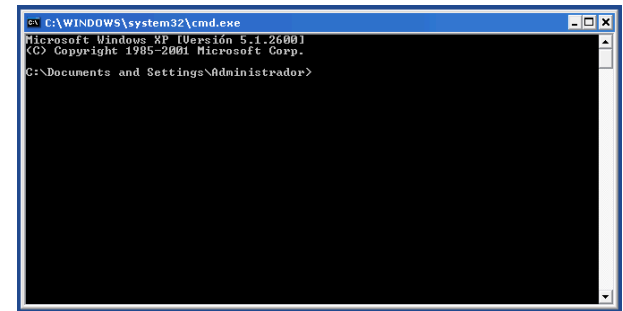
Preparar archivos del Docking

7.- Correr cálculo del docking por consola de windows:

```
autodock4.exe -p docking.dpf -l docking.dlg &
```



*Al finalizar saldrá: autodock4: Successful Completion.



Cerrar AutoDockTools y Volver a Abrir

Análisis de resultados

Necesitamos 3 archivos para visualizar los resultados:

`proteina.pdbqt` (Estructura cristal de la proteína)

`ligando.pdbqt` (En este caso es el ligando cristalográfico)

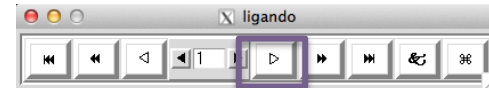
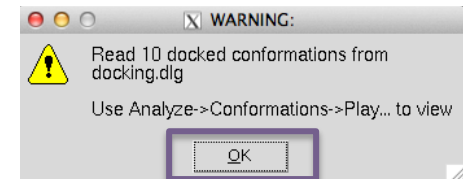
`docking.dlg` (Resultado del docking)

1.- Cargar el resultado:

Analyze → Docking → Open (abrir archivo: `docking.dlg`)

Analyze → Conformations → Load

Analyze → Conformations → Play



2.- Cargar proteína y ligando cristal:

Grid → Macromolecule → Open (cargar `proteina.pdbqt`)

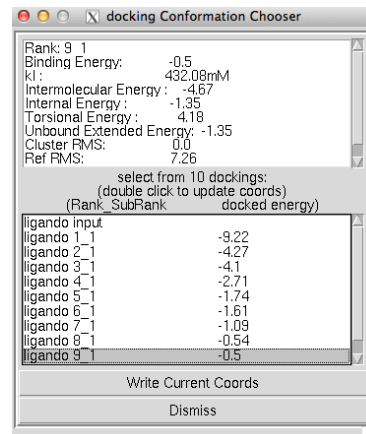
Grid → Macromolecule → Open (cargar `ligando.pdbqt`)

Análisis de resultados

Las energías mostradas corresponde a la **energía de unión** (Binding Energy), la cual corresponde a la suma de las energías intramoleculares, torsional e interna.

K_i es la constante de disociación para el ligando, calculada a partir de la energía de unión obtenida para la configuración seleccionada.

Ref RMS es la raíz cuadrada de la raíz media de las diferencias entre las coordenadas de la conformación seleccionada y una utilizada como referencia en el clúster de conformaciones.



Actividad Práctica

Cada alumno deberá:

- 1- Realizar una búsqueda bibliográfica acerca de la proteína y el ligando para identificar el sitio de unión y función de la proteína.
- 2- Analizar las interacciones del ligando en el sitio de unión de la proteína, identificando los aminoácidos del entorno y comparando las energías de unión obtenidas. Discutir los resultados. (Se puede utilizar MGLTools o VMD para visualizar).
- 3- Conclusión del trabajo.
- 4- Enviar adjunto los archivos de resultados de este tutorial.

IMPORTANTE: Todos estos puntos deben ser enviados en un documento PDF (máximo 3 hojas) al correo: bioinformatica.unab2016@gmail.com a más tardar el día Jueves 18 de Agosto hasta las 23:59 hrs.