

# Simulación de Acoplamiento Molecular utilizando AutoDock

Tutorial

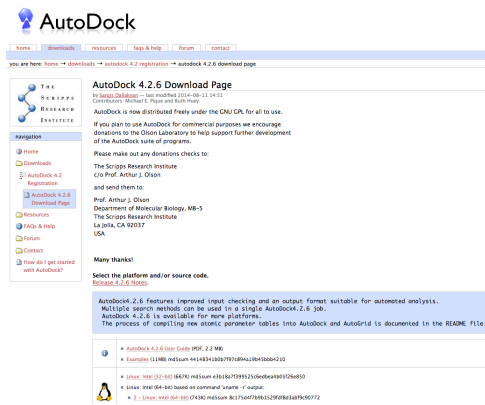
# Descargar programas:



## 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



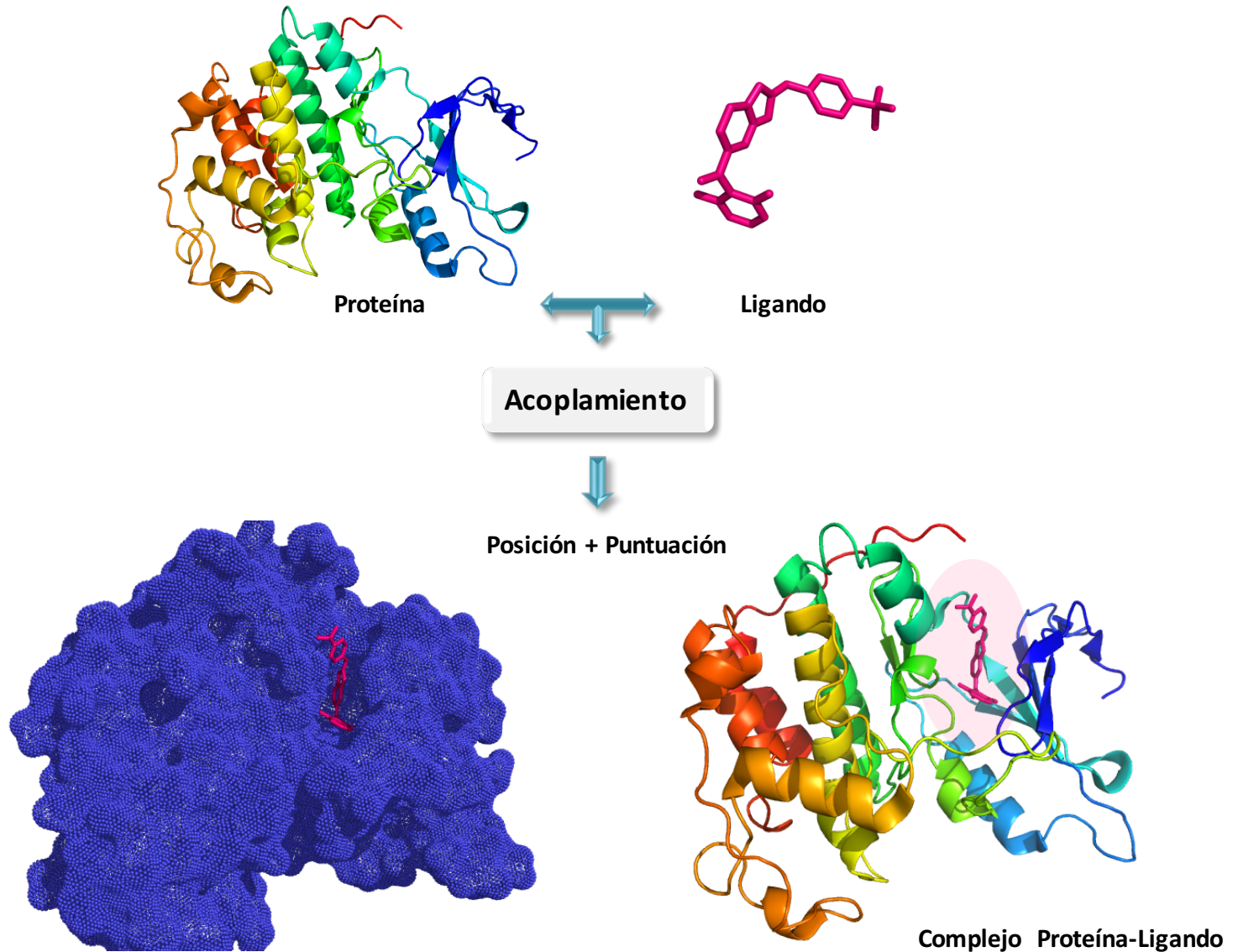
**autogrid4:** Realiza el cálculo de las grillas que describen el sitio de unión del ligando.

**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/>

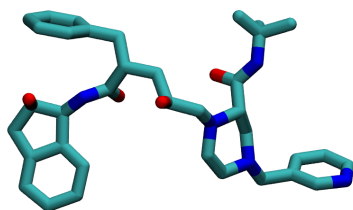
Localizar en: C:/Archivos de Programa/The Scripps Research Institute/Autodock/4.2.6/

# Simulación de Docking Molecular

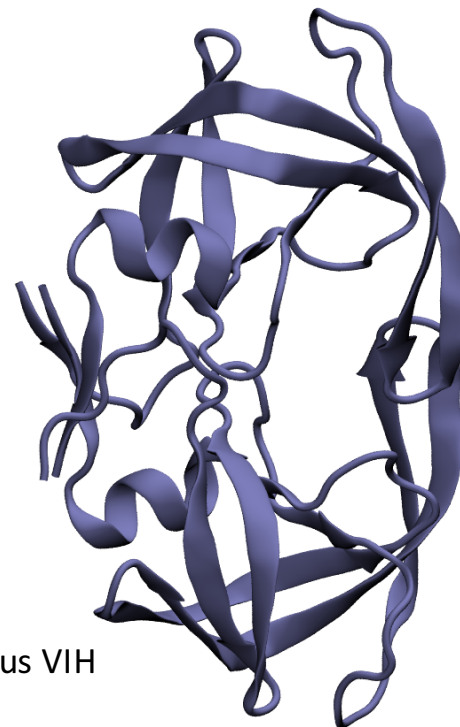


# Práctico de Docking

Ligando

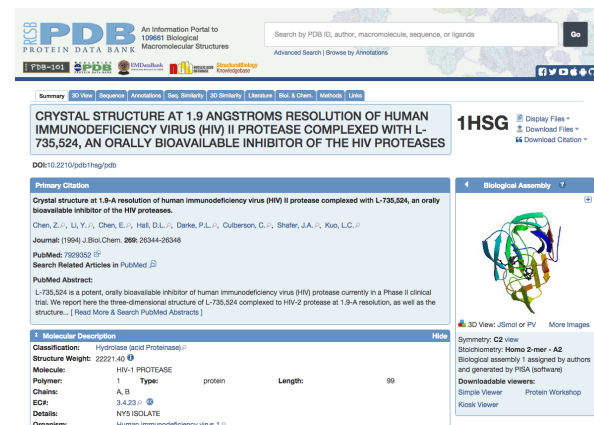


Proteína



Proteasa del virus VIH

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.



**PDB** An Information Portal to 120000 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 | Biol. & Chem. | 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/1hsg

**Primary Citation**

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

Chen, Z.-J., Li, Y.-J., Chen, E.-J., Hsu, D.-L., Danks, P.L., Guberson, C.P., Shaller, J.A., Kun, L.C.

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

PubMed: 7829352

Search Related Articles in PubMed

**Published Abstracts:**

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-Å resolution, as well as the structure. [ Read More & Search PubMed Abstracts ]

**Molecular Description**

Classification: Hydrolase (acid Protease)

Structure Weight: 22221.40

Molecule: HIV-1 PROTEASE

Polymer: 1 Type: protein Length: 99

Chains: A,B

IC50: 3.423

Details: NYS ISOLATE

Organism: Human immunodeficiency virus 1

**1HSG** Display Files \* Download Files \* Download Citation \*

**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

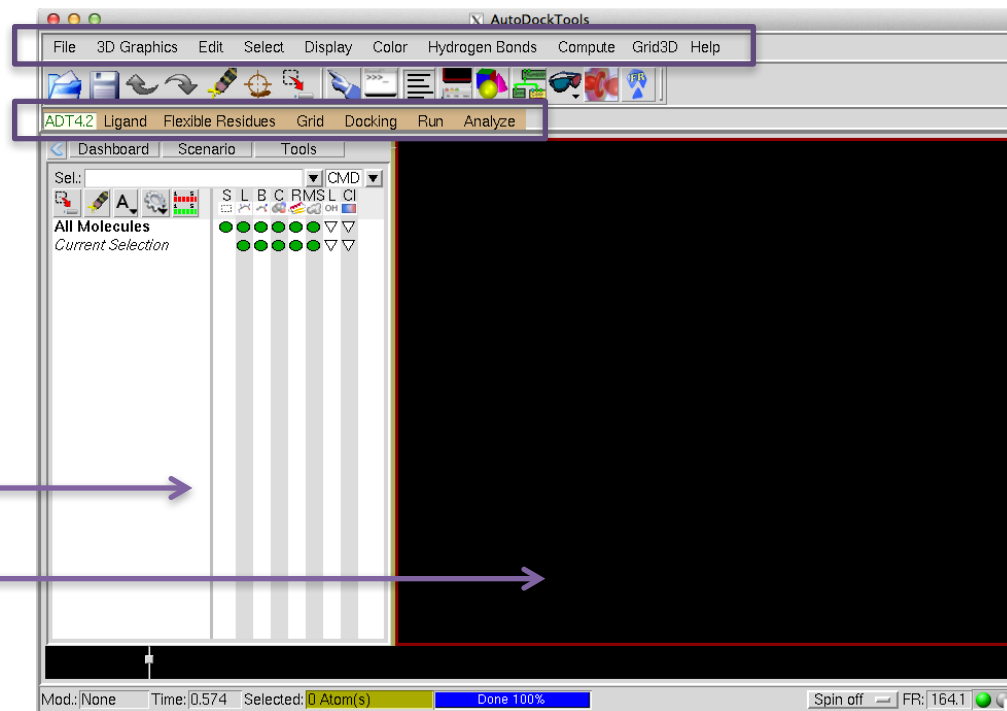
# AutoDockTools (ADT)

**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.



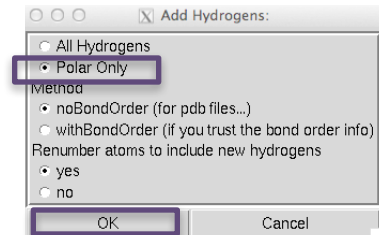
# Preparar la Proteína

1.- Cargar la proteína:

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

2.- Añadir Hidrógenos:

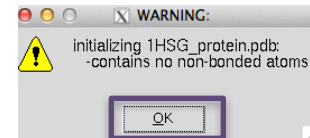
Edit → Hydrogens → Add (Solo los H polares)



3.- Agregar carga atómica:

Grid → Macromolecule → Choose → proteina.pdb

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



Cerrar AutoDockTools y Volver a Abrir

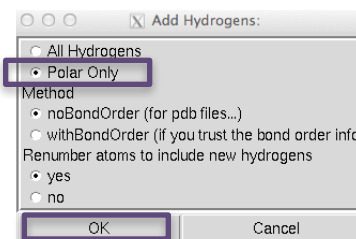
# Preparar el Ligando

## 1.- Cargar el ligando:

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

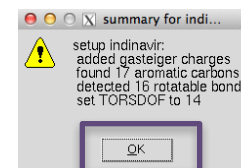
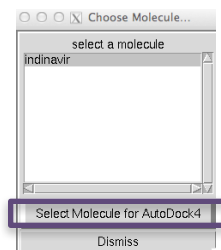
## 2.- Añadir Hidrógenos:

Edit → Hydrogens → Add



## 3.- Agregar carga atómica:

Ligand → Input → Choose





# Preparar el Ligando

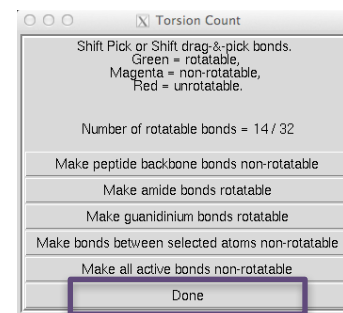
4.- Seleccionar los segmentos a rotar:

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:

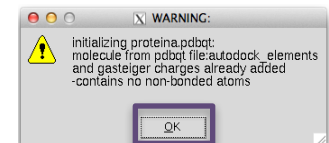
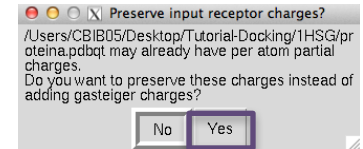
Ligand → Output → Save as PDBQT (Guardar el ligando en formato PDBQT: ligando.pdbqt)

Cerrar AutoDockTools y Volver a Abrir

# Definir el espacio de búsqueda

## 1.- Cargar la Proteína:

Grid → Macromolecule → Open (cargar proteina.pdbqt)



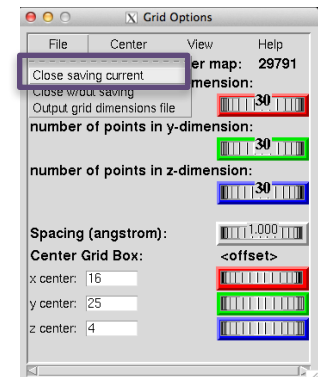
## 2.- Generar la lista de propiedades de cada átomo del ligando:

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

## 3.- Definir el espacio de búsqueda:

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

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

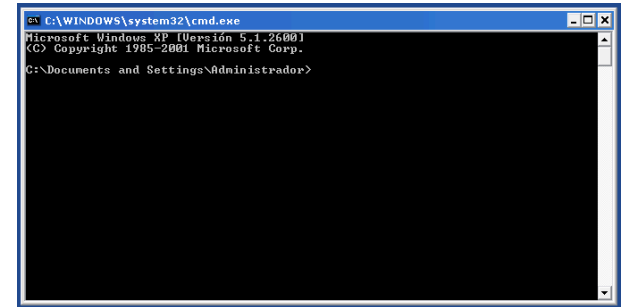
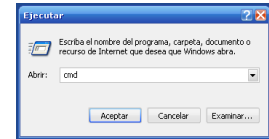
4.- Guardar los parámetros de la grilla:

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:

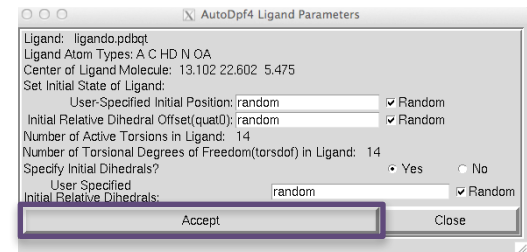
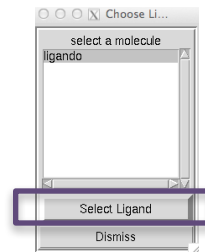
Docking → Macromolecule → Select Rigid Filename (cargar proteina.pdbqt)

2.- Cargar el ligando:

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

3.- Seleccionar el ligando:

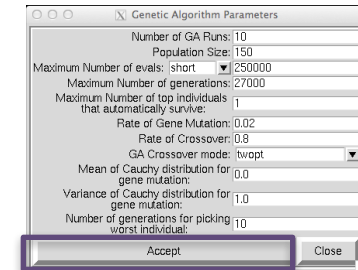
Docking → Ligand → Choose



# Preparar archivos del Docking

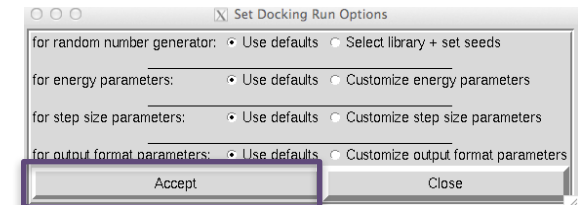
4.- Establecer los parámetros de búsqueda:

Docking → Search Parameters → Genetic Algorithm



5.- Definir los parámetros iniciales del docking:

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



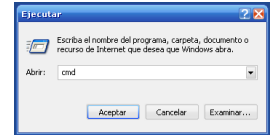
6.- Guardar los parámetros:

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

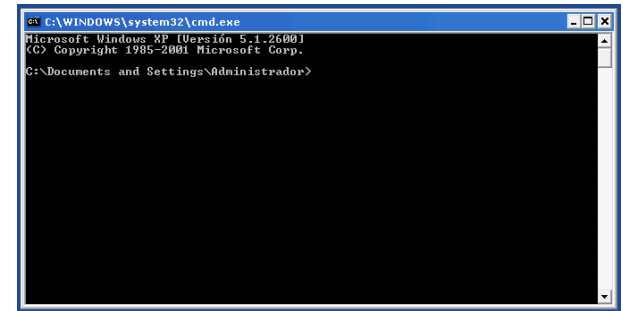
# Preparar archivos del Docking

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)

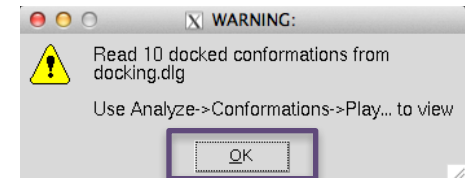
docking.dlg (Resultado del docking)

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)

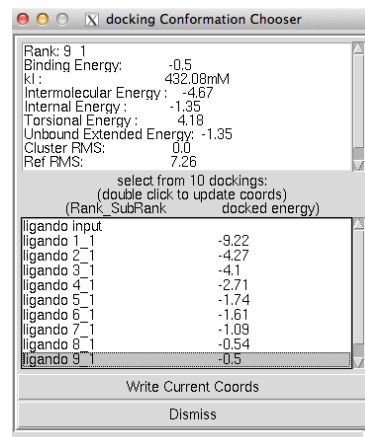
Grid → Macromolecule → Open (cargar ligando.pdbqt)

# 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: [bit120.unab.republica@gmail.com](mailto:bit120.unab.republica@gmail.com) a más tardar el día Jueves 8 de Junio hasta las 23:59 hrs.