



# Modelagem Molecular Aplicada à Descoberta de Fármacos

## XVIII Encontro Acadêmico de Modelagem Computacional

Prof. M.Sc. Ana Luiza Martins Karl



## Tutorial: Docking e Virtual Screening no DockThor

Este tutorial apresenta o passo a passo para realizar docking molecular utilizando o DockThor, focando na preparação do complexo 1HXW, no ajuste de estados de protonação e em análises complementares, incluindo virtual screening.

### 1. Docking do Ritonavir

#### 1.1 Preparação do Ligante

1. Carregue o arquivo do ligante **ritonavir** ( `1hwx_ligand.pdb` ) no DockThor.
2. Adicione os átomos de hidrogênio ao ligante.

## 1.2 Configuração da Grade

1. Defina as seguintes coordenadas para o centro da grade de energia:
  - **X:** 13.503
  - **Y:** 24.140
  - **Z:** 4.392
2. Configure a dimensão da grade: **22 Å**.

## 1.3 Configuração do Algoritmo

1. Parâmetros do algoritmo genético: **Standard** (padrão).
  2. Submeta o trabalho para execução do docking.
- 

# 2. Entendendo a importância da preparação do sistema

## 2.1 Estado de Protonação da Proteína

1. Faça o download do arquivo do complexo **1HXW** no PDB e salve como `1hwx_complex.pdb`.
2. Visualize as interações do ligante ritonavir (RIT) com a proteína utilizando o **PyMOL**.
3. Observe o estado de protonação dos resíduos **Asp25** (cadeia A) e **Asp25** (cadeia B).
4. Extraia o arquivo do ligante e salve como `1hwx_ligand.pdb`.

## 2.2 Utilizando o Servidor PDB2PQR

1. Acesse o servidor **PDB2PQR**: [PDB2PQR Server](#).
2. Carregue o arquivo da proteína `1hwx_complex.pdb`.
3. Marque a opção **Add/keep chain IDs in the PQR file**.
4. Defina o **pH = 7** e submeta a análise.
5. Após o processamento:
  - Abra o arquivo `.propka` gerado e observe os valores de **pKa** dos resíduos **Asp25** (cadeias A e B).

- Salve o arquivo `.pqr` gerado como `1hwx_protein_pdb2pqr.pdb`.

## 2.3 Verificação da Preparação

1. Abra o arquivo `1hwx_protein_pdb2pqr.pdb` no **PyMOL** e verifique:
    - Os hidrogênios adicionados.
    - Os estados de protonação dos resíduos **Asp25** (cadeias A e B).
  2. Carregue o arquivo no portal **DockThor**: [DockThor Server](#).
  3. Confira os estados de protonação na interface do DockThor.
- 

## 3. Análise Comparativa

1. Acesse os resultados do docking no portal DockThor através dos links que você recebeu por email.
2. Carregue o arquivo do ligante de referência ( `1hwx_ligand.pdb` ) para calcular o **RMSD**.
3. Compare os resultados do docking utilizando a correta preparação do sistema (2) - i.e., definindo os estados de protonação corretos dos resíduos de aminoácidos - com um redocking realizado sem ajustes de estados de protonação (1).

? Quais as diferenças?

---

## 4. Experimento de Virtual Screening

### 4.1 Preparação dos Compostos

1. Utilize um conjunto de compostos ativos e decoys. Para este exemplo, será usado um conjunto com:
  - **10 compostos ativos** (identificados por "ChEMBL").
  - **90 decoys** (identificados por "ZINC"), extraídos do banco **DUD-E**.
2. Os compostos encontram-se no repositório do git, agrupados em um único arquivo: `dataset.mol2`.

▲ Não adicione hidrogênios aos compostos, pois eles já vêm preparados pelo **DUD-E**.

## 4.2 Configuração da Grade e Parâmetros

1. Utilize os mesmos parâmetros definidos na etapa de docking com o ritonavir:
  - Centro da grade:
    - **X**: 13.503
    - **Y**: 24.140
    - **Z**: 4.392
  - Dimensão da grade: **22 Å**.
2. Na configuração do algoritmo genético, selecione a opção **Virtual Screening**.

## 4.3 Submissão e Análise

1. Submeta o *job* no Portal **DockThor** para execução.
2. Após a conclusão, acesse os resultados através do link que você receberá por e-mail.
3. Analise os compostos com melhor predição de afinidade, verificando o desempenho do protocolo.

---

Caso tenha dúvidas, entre em contato por email: [almkarl@lncc.br](mailto:almkarl@lncc.br).

 Divirta-se!