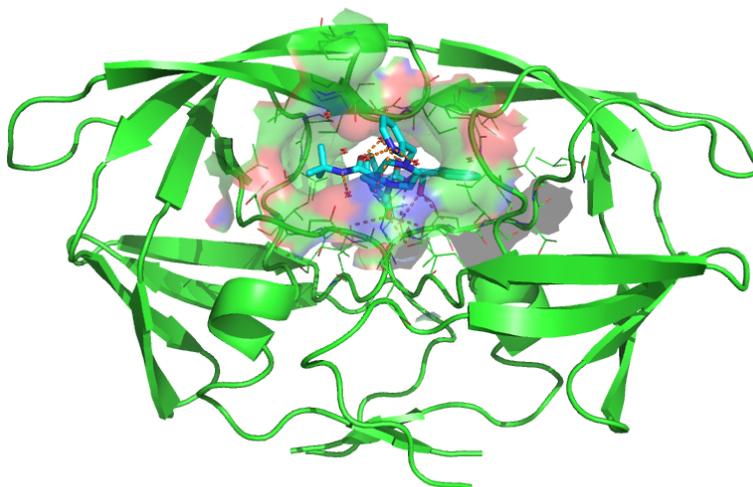


Amarrage moléculaire de l'Indinavir à la protéase du VIH-1



AutoDock est une suite d'outils destinés à l'amarrage moléculaire (« molecular docking »). Le docking consiste à prédire comment des ligands, comme des substrats ou des médicaments potentiels, se fixent sur un récepteur de structure tridimensionnelle connue.

La procédure de docking avec AutoDock se décompose en deux étapes principales :

A. génération de cartes d'interactions du récepteur avec le programme AutoGrid

B. amarrage proprement dit du ligand au récepteur avec le programme AutoDock

Nous utiliserons également une interface graphique appelée AutoDockTools (ADT) pour faciliter la préparation du docking et la visualisation des résultats.

La méthode sera illustrée avec le docking de l'Indinavir, un inhibiteur de la protéase du VIH-1, utilisé comme antirétroviral dans le traitement du SIDA.

1. Préparation du ligand

AutoDock a besoin de connaître les charges et types atomiques de chaque atome, ainsi qu'une liste des liaisons avec libre rotation présentes dans le ligand.

– Lancer ADT

adt

– Charger le ligand

Ligand → Input → Open... → PDB files → "ind.pdb"

AutoDockTools lit le ligand et effectue les étapes suivantes : calcul des charges atomiques de type Gasteiger, fusion des hydrogènes non-polaires, attribution des types atomiques, détection du nombre de degrés de liberté en torsion.

Les types atomiques et les charges sont utilisés dans les termes de mécanique moléculaire de la fonction de score d'AutoDock. Le nombre de degrés de liberté en torsion du ligand détermine sa flexibilité et intervient également dans le calcul de la pénalité entropique d'association.

– Détecter l'atome racine

Ligand → Torsion Tree → Detect Root...

Le plus petit groupe rigide de la molécule inclut cet atome et tous les atomes connectés à lui par des liaisons sans libre rotation.

- Choisir les torsions

Ligand → Torsion Tree → Choose Torsions...

Les liaisons sans libre rotation apparaissent en rouge, celles qui pourraient subir une rotation mais qui sont marquées comme inactives apparaissent en violet, enfin les liaisons marquées comme actives apparaissent en vert. Laisser la définition par défaut qui correspond à 14 degrés de liberté.

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

Réduire le nombre de degrés de liberté à 6 ("fewest atoms") pour accélérer le calcul.

- Sauvegarder le ligand

Ligand → Output → Save as PDBQT... → "ind.pdbqt"

2. Préparation du récepteur

Grid → Macromolecule → Open... → PDB files → "hsg1.pdb"

AutoDockTools lit le récepteur et comme pour le ligand effectue les étapes de calcul des charges atomiques de type Gasteiger, fusion des hydrogènes non-polaires et attribution des types atomiques.

Sauvegarder le récepteur sous le nom "hsg1.pdbqt".

3. Préparation des cartes quadrillées (« grid maps »)

Il est nécessaire de générer une carte d'interaction pour chaque type atomique du ligand plus une carte pour l'électrostatique et une carte pour la désolvatation.

- Lire les types atomiques du ligand

Grid → Set Map Types → Choose Ligand... → "ind" → Select Ligand

- Choisir la taille et la position de la grille

Grid → Grid Box...

Choisir 60, 60 et 66 pour le nombre de points de la grille dans les directions x, y et z; et 2.5, 6.5 et -7.5 pour les coordonnées x, y et z de la position du centre de la grille.

File → Close saving current

- Sauvegarder le fichier de paramètres de quadrillage (.gpf)

Grid → Output → Save GPF... → "hsg1.gpf"

Le fichier .gpf contient les paramètres pour le programme AutoGrid.

- Générer les cartes quadrillées

Run → Run AutoGrid... → Launch

Le programme AutoGrid est exécuté avec le fichier de paramètres généré précédemment (la ligne de commande correspondante est `autogrid4 -p hsg1.gpf -l hsg1.glg`).

Les cartes produites sont écrites dans le répertoire courant et ont l'extension .map.

4. Docking

- Charger le récepteur

Docking → Macromolecule → Set Rigid Filename... → "hsg1.pdbqt"

- Charger le ligand

Docking → Ligand → Choose... → "ind" → Select Ligand → Accept

- Choisir les paramètres de docking

Docking → Search Parameters... → Genetic Algorithm...

Réduire le nombre d'évaluations de l'algorithme génétique à 250000 ("short") puis cliquer sur Accept.

- Sauvegarder le fichier de paramètres de docking (.dpf)

Docking → **Output** → **Lamarckian GA...** → "ind.dpf"

Le fichier .dpf contient les paramètres pour le programme AutoDock. On a choisi l'algorithme génétique Lamarckien comme méthode d'échantillonnage conformationnel.

- Lancer le docking

Run → **Run Autodock...** → **Launch**

Le programme AutoDock est exécuté avec le fichier de paramètres généré précédemment (la ligne de commande correspondante est `autodock4 -p ind.dpf -l ind.dlg`).

5. Analyse des résultats

- Réinitialiser ADT

Edit → **Delete** → **Delete All Molecules**

- Lire les résultats du docking

Analyze → **Dockings** → **Open...** → "ind.dlg"

- Afficher le récepteur

Analyze → **Macromolecule** → **Open...**

- Visualiser les conformations

Analyze → **Conformations** → **Play, ranked by energy...**

Une barre de contrôle apparaît et permet de parcourir les conformations trouvées par le docking. La conformation 0 est celle du départ.

Changer les options en cliquant sur le bouton "&" de la barre.

Sélectionner "Show Info" et examiner les termes énergétiques affichés.

Parcourir les conformations.

Changer le mode de représentation et de coloration du ligand et du récepteur. On pourra par exemple afficher la surface moléculaire du récepteur pour visualiser la complémentarité de forme avec le ligand.

- Écrire la meilleure conformation dans un fichier PDB

Se positionner sur la meilleure conformation avec la barre de contrôle.

Build Current

Un nouvel objet "ind_conf_1" est créé.

Sélectionner cet objet.

Sauvegarder la structure dans un fichier PDB

File → **Save** → **Write PDB** → "ind_conf_1.pdb" → **OK**

- Comparer la meilleure conformation trouvée par le docking à la conformation expérimentale

La structure expérimentale du complexe a pour code PDB 1HSG.