

## PROTCOOL: GERADOR DE PROTOCOLOS PARA SIMULAÇÕES DE DOCKING E DINÂMICA MOLECULAR.

Levi Medeiros Magny (IC)<sup>1</sup>, Carlos Henrique da Silveira (PQ)<sup>2</sup>, Fabiana Costa Guedes (PQ)<sup>3</sup>, Moises Pinheiro Souza (PG)<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Itajubá, <sup>2</sup>Universidade Federal de Itajubá, <sup>3</sup>Universidade Federal de Itajubá., <sup>4</sup>Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Sul de Minas Gerais

**Palavras-chave:** Dinâmica Molecular. Docking Molecular. ProtCool.

### Introdução

A temática base para esta pesquisa é o projeto de iniciação científica e introdução à engenharia financiado pela Vale S.A. e firmado pelo convênio Vale-Unifei intitulado “Previsão *in silico* de candidatos a fármacos antivirais como terapêutica auxiliar da COVID-19”. Esse tema tem relevância mundial, principalmente no contexto de pandemia do qual o mundo vem se recuperando aos poucos. Tendo em vista a velocidade com que o SARS-Cov-2 se alastrou pelo planeta, tornou-se evidente a necessidade de métodos mais eficazes para previsão de fármacos. E a ferramenta ProtCool (GUEDES, 2021) se faz útil nesse contexto.

O ProtCool é uma ferramenta de simulação molecular que reúne diversas funções que são agrupadas em dois protocolos distintos. O primeiro protocolo é o de dinâmica molecular, que realiza a preparação de um sistema com receptor e ligante, cujo nome é ProtCool\_Dynamic. O segundo protocolo trata de docking de múltiplos ligantes para a realização de *virtual screening*. Essa segunda parte da ferramenta é nomeada ProtCool\_Docking (GUEDES, 2021).

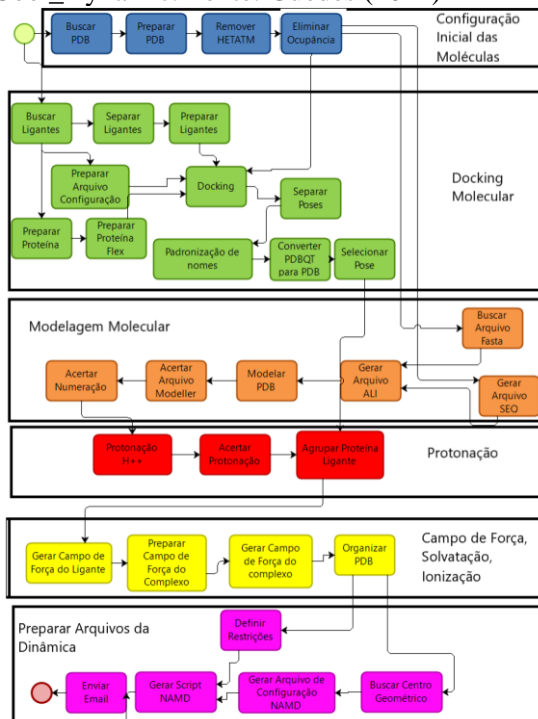
No decorrer deste projeto buscou-se o estudo e aprimoramento do ProtCool. De modo que foram desenvolvidas atividades nas áreas da proveniência de dados, análise sintática e semântica dos arquivos de configuração, e adição de funcionalidade envolvendo a modelagem molecular. Outrossim, foram realizados testes comparativos entre as poses geradas pelo *docking* do ProtCool com as poses da ferramenta EasyVS.

O cerne deste trabalho é aprimorar a previsão *in silico* de fármacos utilizando uma ferramenta que agrupa vários passos de uma simulação de dinâmica molecular e as executa de forma automática em um *workflow* bem organizado. Foi desenvolvida uma interface web e uma biblioteca específica para fazer a comunicação entre o ProtCool e a interface, de modo a tornar a experiência do usuário mais agradável, e a tornar o processo mais rápido, eficiente e intuitivo.

### Metodologia

As metodologias utilizadas no decorrer deste projeto foram o estudo de caso e o desenvolvimento de sistema. Como dito anteriormente, o ProtCool tem como principal objetivo aprimorar a previsão de candidatos a fármacos com o auxílio do computador. E para que isso seja atingido, a comunicação entre o pesquisador e a máquina deve ser aprimorada, principalmente por se tratar de uma preparação complexa, como pode ser visto na Figura 1.

Figura 1 – Visão do protocolo completo do ProtCool\_Dynamic. Fonte: Guedes (2021)



Dito isso, foram desenvolvidas melhorias na área da proveniência de dados para que o usuário do ProtCool consiga ter uma visão estruturada dos procedimentos realizados em cada parte do *workflow*. Também foram desenvolvidos scripts que fazem a análise sintática e semântica do arquivo de configuração geral, para que o

ProtCool funcione corretamente. Esses scripts auxiliam o sistema para que não gere resultados espúrios devido a campos preenchidos de forma indevida. A estrutura desse arquivo pode ser conferida na Figura 2.

Figura 2 – Trecho do arquivo de configuração do ProtCool\_Dynamic. As linhas escritas entre colchetes são as *tags* e as linhas imediatamente abaixo são seus respectivos valores. Fonte: Autor.

```
[Researcher]
Levi Medeiros Magny
[Email]
levi_mgy@unifei.edu.br
[Language]
Portugues
[Prepare]
No
[Docking]
Yes
[MolecularModel]
Yes
[Protonation]
No
[ExecutionForceField]
No
[PrepareNamd]
No
[Protein]
5R7Y
[FileProtein]
No
```

No decorrer da pesquisa, outras funcionalidades foram adicionadas ao sistema para que ele se adaptasse melhor às necessidades dos usuários.

Além disso, deu-se início ao desenvolvimento de uma interface gráfica web para facilitar a interação entre o usuário e o sistema. Essa interface é responsável por criar o arquivo de configuração de uma execução do sistema e executá-lo. Para facilitar a conexão entre a interface e o sistema, foi desenvolvida uma pequena biblioteca capaz de, com poucos comandos, organizar os diretórios e fazer a chamada correta dos scripts.

## Resultados e discussão

Um ponto relevante para a pesquisa foi a comparação entre o docking molecular do ProtCool e do EasyVS (VELOSO, 2019). EasyVS é uma ferramenta de triagem virtual de ligantes e docking também desenvolvida pelo nosso grupo de pesquisa, mas que não opera simulações moleculares. Foram realizados os cálculos de desvio médio quadrático ou “*Root Mean Square Deviation*” (RMSD) do inglês, utilizando a ferramenta PyMOL5.

Através do resultado dessa tarefa foi possível confirmar que os resultados obtidos pelas ferramentas foram similares. A Tabela 1 apresenta os resultados.

As Figuras 3, 4 e 5, mostram as visualizações das poses geradas, respectivamente, nas comparações “ProtCool\_Vina & EasyVS”, “ProtCool\_Vina & Cristalográfico” e “ProtCool\_Smina & Cristalográfico” obtidas no *pymol*.

Figura 3 – Visualização das poses do ligante JFM

cristalográfico (verde) e a gerada pelo ProtCool\_Vina (azul) ancorado na Main Protease (MPro) do SARS-Cov-2. Fonte: Autor.

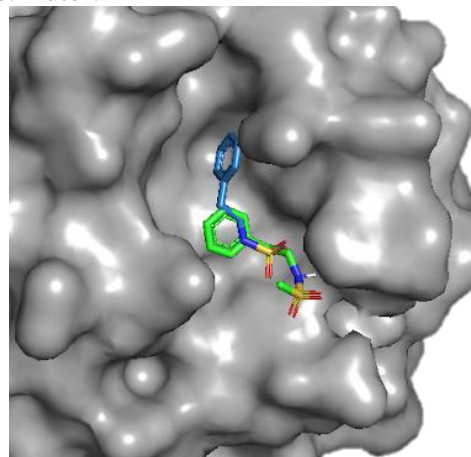


Figura 4 – Visualização das poses do ligante JFM cristalográfico (verde) e a gerada pelo ProtCool\_Smina (azul) na Main Protease (MPro) do SARS-Cov-2. Fonte: Autor.

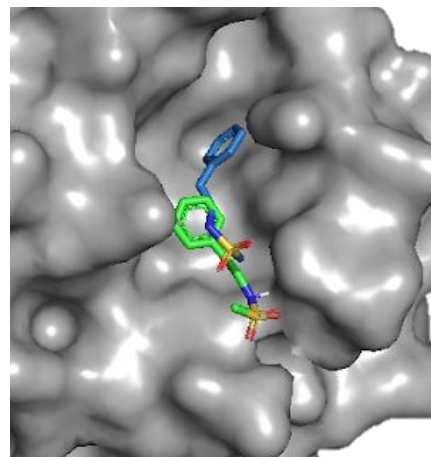


Figura 5 – Visualização das poses do ligante JFM geradas pelo EasyVS e pelo ProtCool\_Vina. Fonte: Autor.

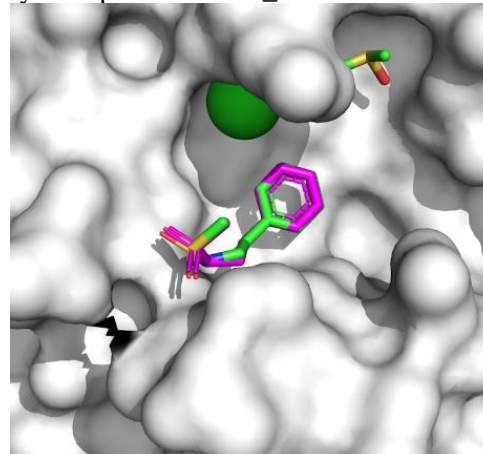


Tabela 1 – Cálculos de RMSD realizados para comparação entre as ferramentas ProtCool e EasyVS.

Poses	RMSD
ProtCool_Vina & EasyVS	0,194 Å
EasyVS & Cristalográfico	1,674 Å
ProtCool_Vina & Cristalográfico	1,457 Å
ProtCool_Smina & Cristalográfico	1,420 Å

Como pode ser observado na tabela e nas figuras, os resultados das duas ferramentas são muito similares. De modo que se comprova a consistência do ProtCool no tratamento de docking molecular.

Quanto à interface, as Figuras 6 e 7 apresentam duas das telas desenvolvidas. Nota-se que a quantidade de campos faz necessária a existência de uma interface. De modo que, sem ela, a criação do arquivo de configuração mostrado na Figura 2 seria muito mais árdua.

Figura 6 – Tela inicial do ProtCool que está em fase de finalização. Fonte: Autor.

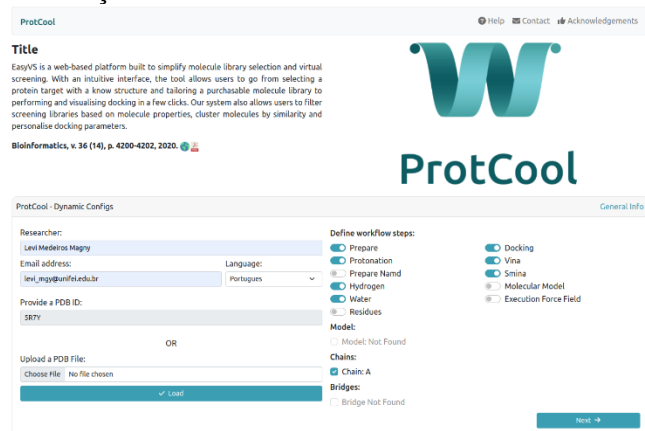
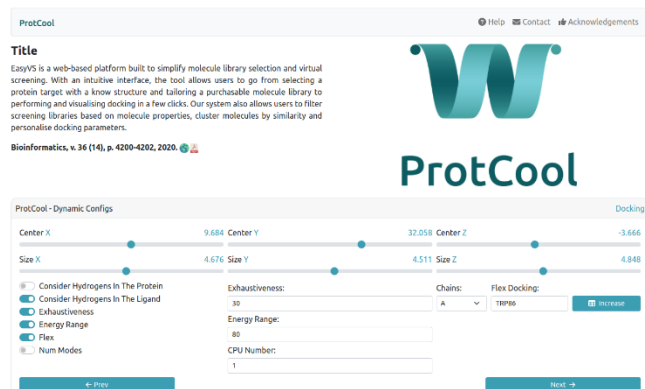


Figura 7 – Tela de configuração da dinâmica. Fonte: Autor.



## Conclusões

Ao final do período a que se refere este relatório, o sistema ProtCool está mais completo, com funcionalidades que entregam ao usuário uma experiência mais amigável.

As análises sintática e semântica realizadas pelos dois primeiros scripts, auxiliam na coerência das simulações e dão um feedback mais preciso para o usuário em casos de erros nos arquivos de configuração. Dessa forma, o sistema é protegido contra erros passíveis de previsão.

Os comparativos feitos com as poses geradas no Docking, serviram para comprovar o funcionamento do ProtCool e o EasyVS que já vem sendo utilizada há mais tempo. Os números obtidos servem como prova de que o ProtCool gera resultados consistentes.

De modo geral, a pesquisa desenvolvida agregou significativa experiência de interdisciplinaridade. Tarefas tais como o desenvolvimento dos scripts de verificação que levaram meses para serem concluídos devido à complexidade e variedade de possibilidades. Durante esse período desenvolveram-se habilidades e conhecimentos em Python, manipulação de arquivos, expressões regulares, comandos do sistema Linux, parâmetros para docking e dinâmica molecular, entre outros.

## Agradecimento

Em primeiro lugar, a Deus. Ele me dá forças e condições para superar os desafios a cada dia. À minha família, que sempre me apoia e incentiva minhas conquistas. À Vale, pela oportunidade de aprendizado, pelo apoio financeiro e pela experiência de trabalhar em uma pesquisa tão relevante. À UNIFEI, por incentivar a participação dos estudantes de graduação a participarem do avanço científico e tecnológico. Ao professor Carlos Henrique da Silveira por coordenar o projeto com excelência. À professora Fabiana Costa Guedes pela paciência e didática na orientação, sempre disposta a ajudar com os conceitos da bioinformática e que teve dificuldades em compreender.

## Referências

GUEDES, F. C. ProtCool: um Gerador de Protocolos para Ancoragens e Simulações de Dinâmica Molecular em Complexos Proteína-Ligante. Itabira, 2021.

VELOSO, Wandré N. P. Easyvs: Uma Ferramenta Para Triagem Virtual Mista Baseada Em Alvo E Ligante. 2019. Disponível em: <<https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/30754/1/Tese%20-%20Wandre%20CC%81.pdf>>. Acesso em: 28 set. 2022.