

Macau Talent Program 2018
Introduction to Computational Drug Discovery Techniques
結合模式預測: AutoDock Vina vs. PSOVina

【前言】

分子對接計算是把小分子配體放在生物大分子受體的活性位點位置，然後按照幾何形狀互補和能量互補的原則來實時評價配體與受體相互作用的好壞，並找到兩個分子之間最佳的結合模式，從而進行藥物的虛擬篩選。

AutoDock Vina 是一款分子對接軟體，其用於找到配體和受體的最佳結合模式的全域搜索演算法為蒙地卡羅演算法。PSOVina 則是基於 AutoDock Vina 的改進版分子對接軟體，其最大特點為它的搜索演算法以粒子群演算法取代了蒙地卡羅演算法，從而優化了分子對接的效率。

本練習將會以數據庫 PDBbind v2014 的其中兩組配體和受體(1igj 和 3ueu)為例，介紹如何使用分子對接軟件進行結合模式預測，並分析其結果。

【步驟】

1. 使用 AutoDock Vina 和 PSOVina 進行分子對接

- 快捷鍵 **Ctrl+Alt+T** 打開終端
- 輸入指令: **cd ~/docking_exercise/1igj/** 進入到第一組配體和受體的文件夾

**** AutoDock Vina 的執行指令格式是:**

```
<AutoDock Vina 的安裝位置>/vina --receptor <受體的 pdbqt 檔案> --ligand <配體  
的 pdbqt 檔案> --config <活性位點定義檔案> --out <結果配體的 pdbqt 檔案>
```

- 輸入指令: `~/docking_exercise/docking_software/autodock_vina/vina --receptor 1igj_protein.pdbqt --ligand 1igj_ligand.pdbqt --config config.txt --out vina_result.pdbqt` 執行 AutoDock Vina

** PSOVina 的執行指令格式是:

```
<PSOVina 的安裝位置>/psovina --receptor <受體的 pdbqt 檔案> --ligand <配體的  
pdbqt 檔案> --config <活性位點定義檔案> --out <結果配體的 pdbqt 檔案>
```

- 輸入指令: `~/docking_exercise/docking_software/psovina/psovina --receptor 1igj_protein.pdbqt --ligand 1igj_ligand.pdbqt --config config.txt --out pso_result.pdbqt` 來執行 PSOVina

- 輸入指令: `cd ../3ueu/` 進入到另一組練習用配體和受體的文件夾

- 重覆上述步驟

★ 問題: 比較兩款分子對接的計算速度? (提示:可在執行指令前加 *time*)

2. 分析對接結果

- 輸入指令: `pymol` 打開 PyMOL 軟件
- **File > Open**

- 打開實驗室已知結構 **1igj_protein.pdb** 和 **1igj_ligand.pdb**
- 檔案類型選擇 **All Files**, 分別打開 **vina_result.pdbqt** 和 **pso_result.pdbqt**
- 觀察活性位點位置
 - ✧ 在介面右側點擊 **1igj_protein.pdb** 的 **A(ction) > zoom, S(how) > surface**
 - ✧ **Plugin > AutoDock/Vina > Grid Settings**, 在最下方的 **Config File** 按下 **Load** 以載入活性位點定義盒子
- 比較分子對接結果和實驗室結果
 - ✧ 在介面右側點擊 **1igj_ligand.pdb** 的 **A(ction) > zoom**
 - ✧ 輪流按下介面右側的配體名稱以隱藏配體，方便觀察。
 - ✧ 在 PyMol 指令視窗輸入以下指令可計算 RMSD


```

sel E, 1igj_ligand

sel V, vina_result.pdbqt

sel P, pso_result.pdbqt

alter all, segi=""

alter all, chain=""

rms_cur E, V

rms_cur E, P
          
```
- 對另一組配體和受體重覆上述步驟

- ★ 問題: 根據 *RMSD* , 哪款分子對接出來的結果比較接近實驗室結果?
- ★ 問題: 根據 *RMSD* , 哪個分子對接結果比較成功? (*1igj* vs. *3ueu*)
- ★ 問題: 從運行時間和對接結果綜合來看 , 哪款分子對接軟件的效率較高?

課後練習:

請於下週上課時提交你的答案:

1. 試列舉一個基於分子對接的藥物設計成功案例。
2. 還有其他的分子對接軟件嗎? 它們分別使用什麼搜索演算法?