

Macau Talent Program 2018
Introduction to Computational Drug Discovery Techniques

結合模式預測：靈活版 PSOVina

回顧：

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。

在上一堂中學習到，PSOVina 是比 AutoDockVina 更好的分子對接軟件，PSOVina 以更快的速度和更高的準確度找到受體和配體之間最佳的結合模式。然而，在上一課中所操作的對接中並沒有考慮到受體的靈活性。在今堂的練習中，我們會把配體的一小部分定義成可變動的，來看看這些變動會對結合模式預測結果產生甚麼影響。

一. 進行結合模式預測，並觀察結果

- 根據上一堂課所學習的結合模式預測軟件操作，使用 PSOVina 分別對 1iq8，1it8 使用同一個配體進行預測，並觀察結果。
 - `cd ~/docking_exercise`
 - 進行上一課的操作
 - 紀錄結果

1iq8 和 1it8 是一對 APO-HOLO 結構體，其中 1it8 中包含了配體而 1iq8 中沒有。而除了包含配體與否外，兩個結構體的序列一樣，3D 結構也極相似。思考 1 分鐘：為甚麼兩個結構體十分相似但預測結果相差甚遠？

二. 找出差異原因

- 下載 APO-HOLO 結構體
 - 打開 PyMOL
 - 下載 1iq8.pdb 和 1it8.pdb
 - 在 PyMOL 指令視窗中輸入
 - `fetch 1iq8`
 - `fetch 1it8`

- 觀察 APO-HOLO 結構體
 - 對齊兩個結構體
 - 在 PyMOL 指令視窗中輸入
 - ◆ `align 1it8, 1iq8`

`align` 指令可對齊兩個對象，方便使用者進行觀察。

- 觀察配體周圍的結構差別
 - 找出 1it8 中的配體
 - ◆ 方法 1: A->preset->pretty
 - ◆ 方法 2: 在指令視窗上打開序列顯視(`display->sequence`)，找出 PQ0(建議)
- 找出被配體影響的部分
 - 找出配體附近的受體部份
 - ◆ 在序列欄中點選配體 PQ0
 - ◆ 對 sele 進行 A->duplicate
 - ◆ 對 sele 01 進行 A->rename selection: ligand
 - ◆ 對 sele 進行 A->modify->around->residue within 4A
 - ◆ 對 all -> H ->hide every thing
 - ◆ 對 sele 進行 S->lines
 - ◆ 在空白地方按一下
 - ◆ 對 ligand 進行 S->sticks
 - ◆ 觀察 1iq8 和 1it8 明顯不同的胺基酸側鏈，並記下其字母縮寫及編號。

三. 進行靈活結合模式預測，並觀察結果

- 定義受體靈活部分
 - 回到 1iq8 的文檔位置
 - ◆ `cd ~/docking_exercise/1iq8`
 - 生成受體靈活部份
 - ◆ `python ../prepare_flexreceptor4.py -r 1iq8_rec.pdbqt -s [這裡輸入你剛才紀錄下來的部份，例 ARG8(單個)，多個則用下劃線相連：ARG8_ILE84] -g 1iq8_rec_rigid.pdbqt -x 1iq8_rec_flex.pdbqt`
 - 進行靈活結合模式預測
 - ◆ `~/docking_exercise/docking_software/psovina/psovina --receptor 1iq8_rec_rigid.pdbqt --ligand 1iq8_lig.pdbqt --flex 1iq8_rec_flex.pdbqt --config config.txt --num_modes 1 --out vina_result.pdbqt`
 - 處理結構文檔
 - ◆ `./../psovina_split --input vina_result.pdbqt --ligand ligand_result --flex flex_result`
`mv ligand_result1.pdbqt ligand_result.pdb`
 - 再次觀察結果
 - ◆ 與一開始進行的預測結果有不同嗎？

課後練習:

請於下週上課時提交你的答案:

1. 定義受體靈活部分時，是否越多越好？
2. 試找出一個與疾病有關的蛋白質，並描述其結構的靈活性如何與其功能，活性或與配體結合有關。
3. (如已安裝 PyMOL 及 Vina)嘗試在步驟[定義受體靈活部分]中，定義不同數目的可變動殘基側鏈(如 3 個,5 個等),各運行一次並紀錄下時間(使用指令 `time`)，觀察受體靈活部分增多與運行時間變化的關係和預測的準確度。