



## 9. ÜBUNG ZUR BIOINFORMATIK II, SS 2013

### Aufgabe 1: Monte Carlo Docking (40 Punkte)

In dieser Aufgabe greifen wir die Idee des Simulated Annealing von Übungsblatt 6 auf und entwickeln einen einfachen Docking-Algorithmus, dessen Ergebnisse mit BALLView visualisiert werden können. Ein Programmfragment wird auf der Homepage bereitgestellt.

- (a) Ihr Programm soll zwei PDB-Dateien von der Kommandozeile einlesen, wobei die erste Datei einen (statischen) Rezeptor und die zweite Datei einen (mobilen) Liganden beinhaltet. Denken Sie daran, fehlende Wasserstoffe und Namensnormalisierungen durchzuführen. Dann wird eine Methode `monteCarlo()` aufgerufen. Diese soll eine Temperaturvariable  $T = 200$  initialisieren und dann folgende Schritte iterativ durchlaufen bis  $T = 0$  erreicht wird.

- Wählen Sie einen zufälligen (gleichverteilten) Translationsvektor  $\vec{t} = (t_x, t_y, t_z)$  mit  $-1 \leq t_x, t_y, t_z \leq 1$  (Hinweis: Verwenden Sie die Methode `drand48()`).
- Wählen Sie eine zufällige (gleichverteilte) Rotation definiert durch eine Rotationsachse und einen Rotationswinkel  $-10^\circ \leq \alpha \leq 10^\circ$ .
- Translatieren und rotieren Sie den Liganden entsprechend der (zufällig) gewählten Translation und Rotation mit Hilfe der **BALL**-Klasse `TransformationProcessor`.
- Berechnen Sie die Differenz  $\Delta E$  der Amber-Energie des Systems vor und nach Anwendung der (zufälligen) Transformation. In der Codelibrary finden Sie Hinweise zur Verwendung des Amber-Kraftfeldes.  
Hinweis: Warnungen des Amber Kraftfeldes können durch das vorherige Setzen von Optionen unterdrückt werden:

```
Log.warn().disableOutput();  
AmberFF A;  
...  
Log.warn().enableOutput();
```

- Falls  $\Delta E \leq 0$  wird die Transformation des Liganden akzeptiert.
- Falls  $\Delta E > 0$  wird die Transformation nur mit einer Wahrscheinlichkeit  $p = e^{\frac{-\Delta E}{0.5T}}$  akzeptiert.
- Erniedrigen Sie die Temperaturvariable  $T := T - 1$  in jedem 50sten Schritt.

- (b) Das Programm soll dann den resultierenden Strukturkomplex als PDB-Datei ausgeben.

- (c) Visualisieren Sie den Komplex mit **BALLView**. Laden Sie die Datei nach BALLView (File - Open - Structure). Rezeptor und Ligand werden nun als Chains **E** und **I** im “Structures“ Fenster angezeigt. Wählen Sie dazu für den Liganden ein “Ball-and-Stick” Model (rechtes Maustastenmenu im “Structures“-Fenster - Create Representation - Ball and Stick), für den Rezeptor eine Oberflächendarstellung (... - SES by element). Mit Hilfe der Maus können Sie nun den Komplex drehen und visuell untersuchen.

Speichern Sie das Ergebnis als BALLView - Projekt (File - Save Project) und fügen Sie diese Datei ihrer Abgabe hinzu.

Hinweis: BALLView ist auf den Cip-Rechnern installiert. Setzen Sie die Umgebungsvariable BALL\_DATA\_PATH (`export BALL_DATA_PATH=/installer/import/linux/BALL-1.4.1-beta1/share/BALL/data/`) bevor Sie `"/installer/import/linux/BALL-1.4.1-beta1/bin/BALLView"` aufrufen.

- (d) Beschreiben Sie, ob Ihrer Meinung nach das Docking funktioniert hat oder nicht. Begründen Sie ihre Antwort.

Hinweis: Vergleichen Sie ihr Ergebnis mit dem PDB Komplex 2PTC.

- (e) Um die Konvergenz dieses Monte-Carlo Ansatzes zu verbessern, fügen Sie der Iteration eine Optimierung hinzu. Verwenden Sie dazu die im Programmfragment bereitgestellte Methode `minimize(System& S, int steps)`, die ein gegebenes System in gegebener Schrittzahl `steps` minimiert. Wie im Programmfragment näher beschrieben können ausgewählte Teile eines Systems über den Selektionsmechanismus im Feld aller Atome optimiert werden.

Modifizieren Sie Ihr Programm so, dass zuerst (einmalig und vor der Iteration) die Rezeptor- und Ligandstruktur separat in 100 Schritten minimiert werden (beide mit Hilfe des Selektionsmechanismus im Feld aller Atome im gemeinsamen System) und dann eine iterative Kombination aus Optimierung und Monte-Carlo ausgeführt wird:

Die folgenden zwei Schritte sollen dabei 50 mal durchlaufen werden

- 200 Monte-Carlo Docking Schritte wie in (a) beschrieben
- 100 Minimierungsschritte des gesamten Systems, d.h. des kombinierten Komplexes

- (f) Beschreiben Sie, welche Vorteile dieses Vorgehen generell bietet und ob Ihrer Meinung nach die Optimierungserweiterung das Dockingergebnis signifikant verbessert.

Hinweis: Verzweifeln Sie nicht, falls ihr Programm nicht die gewünschten Ergebnisse liefert. Auf dem nächsten Übungsblatt werden weitere Details betrachtet :-)

---

**Abgabe: Donnerstag, 20.06.2013, 23:59 Uhr**