

使用 MolAICal 进行药物的 QSAR 计算

作者：MolAICal (update 2020-08-02)

更多教程（含英文教程）请见如下：

MolAICal 官方主页：<https://molaical.github.io>

MolAICal 文章介绍：<https://doi.org/10.1093/bib/bbaa161>

MolAICal 中文博客：<https://molaical.github.io/entutorial.html>

MolAICal blogspot：<https://qblab.blogspot.com>

1. 简介

药物的定量构象关系(QSAR)包含线性回归和分类，在本教程中选用 STAT3 蛋白靶点的药物分子作为研究对象；STAT3 是治疗癌症的一个重要蛋白靶点，研究 STAT3 药物的属性，有助于设计合理的抗癌药物。

2. 工具

2.1. 所需软件

1) MolAICal: <https://molaical.github.io>

2) DRAGON: <http://www.taletc.mi.it/index.htm>

注意：除了用 DRAGON 算药物分子的描述符外，DRAGON 属于商业软件，你可以使用任何合适的软件算分子的描述符。

2.2. 操作所需的示例文件

1) 本教程所需的教程文件可以从以下网址下载：

<https://github.com/MolAICal/tutorials/tree/master/006-QSAR>

3. 步骤

3.1. 计算分子描述符

1) 打开 DRAGON 软件，然后在文件夹“006-QSAR/ligands”中导入配体文件（如图 1 所示），本教程的配体文件是.hin 格式的文件，.hin 格式的文件是经过 HyperChem 软件优化过后的默认文件格式。你也可以优化自己的配体分子，然后保存成 Sybyl Mol2 格式的文件用于进一步的计算。

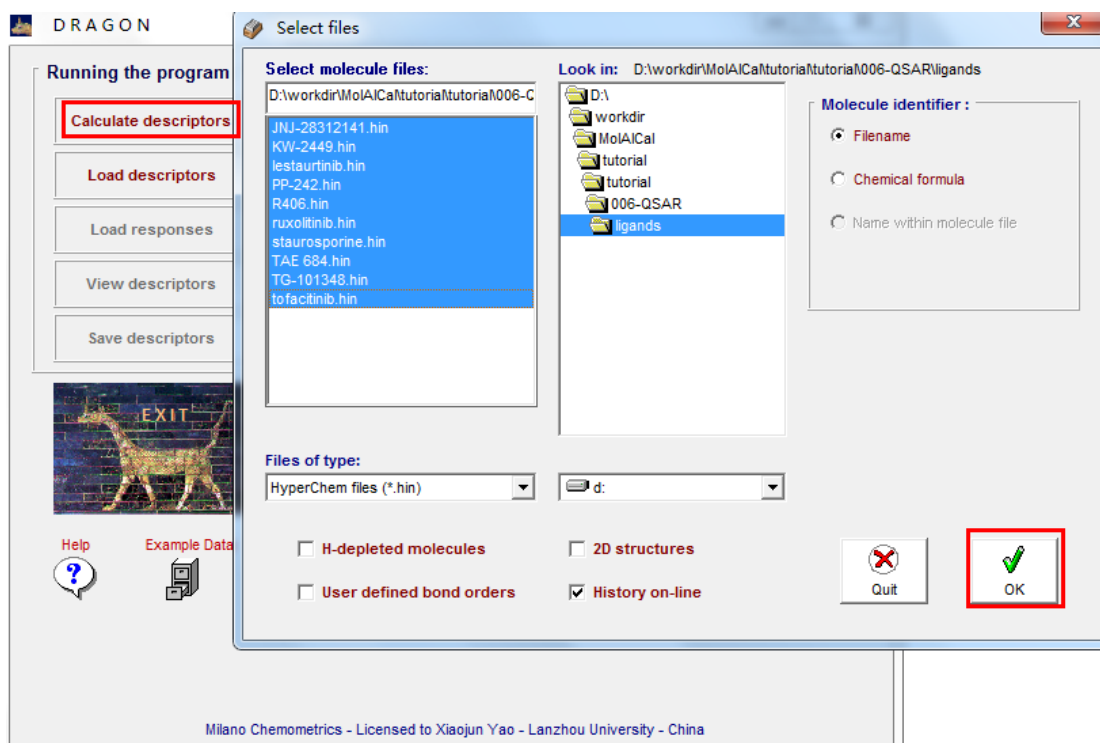


图 1. 使用 DRAGON 计算分子描述符

注意：你可以在这个数据库中检索蛋白受体的配体分子：www.guidetopharmacology.org 等。

2) 将药物分子描述符保存并命名为“QSARMolDes.txt” (如图 2 所示)。

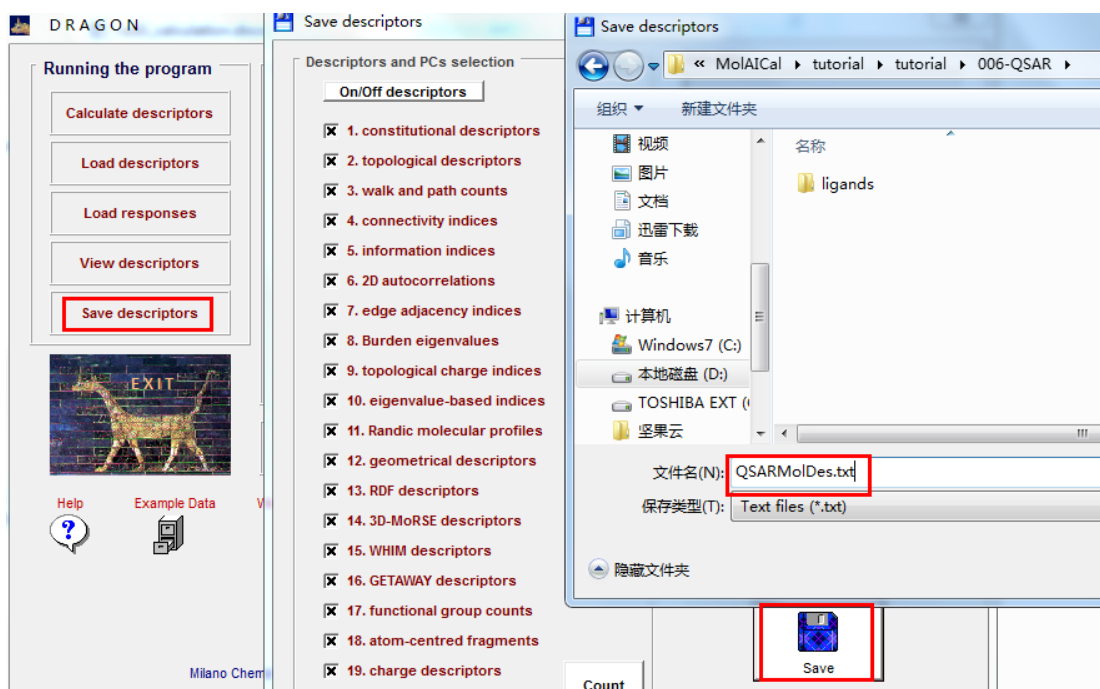


图 2. 保存并命名文件为“QSARMolDes.txt”

3) 使用 Excel 打开“QSARMolDes.txt”文件并设置相关参数 (如图 3 所示)。

Number of ligands

train set

on represents appointed train and validation sets, "off" means Loo, etc.

validation set

add pKd values of ligands

	A	B	C	D	E	F	G	H	
1	DRAGON data								
2	10	2		1364	0	0			
3	on								
4	1	2	3	4	6	7	8	9	
5	5	10							
6	No.	MolID	pKd	MW	AMW	Sv	Se	Sp	Ss
7	1	JNJ-28312	8	461.65	6.89	41.06	66.69	43.22	
8	2	KW-2449	7.12	333.45	7.25	29.57	45.75	30.95	
9	3	lestaurtinib	8.43	439.5	8.14	36.41	54.57	37.69	
10	4	PP-242	7.96	308.38	7.91	25.46	39.36	26.3	
11	5	R406	8.46	470.51	8.25	36.01	58.71	37.1	
12	6	ruxolitinib	10.44	307.42	7.32	26.85	41.85	27.98	
13	7	staurospor	8.01	467.59	7.54	40.39	62.05	42.14	
14	8	TAE-684	7.8	615.3	7.41	50.74	83.06	54.23	
15	9	TG-101348	8.96	525.77	7.1	44.85	73.86	47.85	
16	10	tofacitinib	9.24	312.42	7.27	26.66	43.12	27.82	
17									
18									

图 3. 在 Excel 中设置 QSAR 的参数

你必须在“QSARMolDes.txt”中严格按照格式设置参数, 在第二行的第一个数字是用于 QSAR 计算的配体分子数; 在第三行上的字符“on”代表指定了训练集和验证集, 第四行是训练集的序号, 第五行是验证集的序号, 此序号对应文件“QSARMolDes.txt”底下配体的序号 (如图 3 所示)。如果第三行是“off”, 则使用留一验证法 (LOO) 进行 QSAR 的计算, 在这种情况下, 第四、五行的数字可以省略, MolAICal 自动使用留一法指定训练集与验证集进行运算 (请参考示例文件: “QSARMolDes_LOO.txt”)。除此之外, 实验值如 pKd 等应该加到第三列中 (如图 3 所示)

3.2. QSAR 计算

运行如下命令:

```
#> molaical.exe -qsar GA -i QSARMolDes.txt
```

或

```
#> molaical.exe -qsar GA -i QSARMolDes_LOO.txt
```

假如你想了解更多的 QSAR 参数, 请参考 MolAICal 的说明书。本教程仅仅包括 10 个配体。当 Q2 的运算值已经满足你的研究目的, 你可以通过“Ctrl + C”快捷键终止 MolAICal 的运行。最后的结果保存在“QSAROutFile.dat”文件中, 打开“QSAROutFile.dat”, 其具体运算结果的信息如下:

```

***** The 1th model *****
The Q^2-LOO is: 0.8542
R^2 fitting is: 0.9473
R^2 adjusted is: 0.9210
RSS is: 0.4042
The formula is: y = 0.68376 + (1.12498) * H0p + (2.45137) * Mor26e + (0.79399) * ESpm06d
The standard errors of b0 to b3 corresponding to formula is: 1.83351, 2.17332, 0.25011, 0.23398
The standard error of the regression (sigma) is: 0.2595
The experiment values, predicted values, calculated values by LOO validation and residuals:

```

8.0	8.1138	8.1743	-0.1138
7.12	7.2904	7.4440	-0.1704
8.43	8.5246	8.5705	-0.0946
7.96	7.7950	7.6441	0.1650
8.46	8.7477	8.8000	-0.2877
10.44	10.5084	10.7288	-0.0684
8.01	7.8877	7.8584	0.1223
7.8	7.9168	8.3305	-0.1168
8.96	8.5185	8.3828	0.4415
9.24	9.1171	9.0764	0.1229