



中國藥科大學

基于配体的药物设计（一）

——药效团模型

药学院 邹毅

Email: zouyi@cpu.edu.cn

本次课程的内容包括

- 基于分子共同特征的药效团模型（HipHop）的构建（训练集）
- 基于分子共同特征的药效团模型的验证（测试集）

1、训练集分子的准备

双击打开5HT2c_ligands.sd

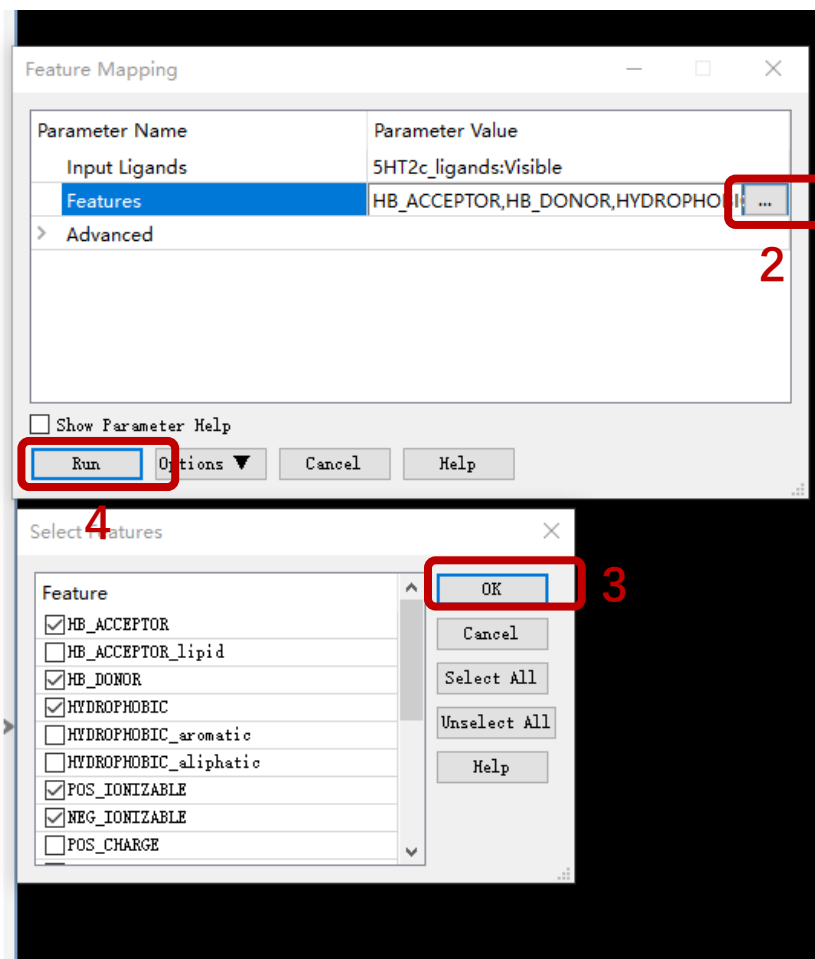
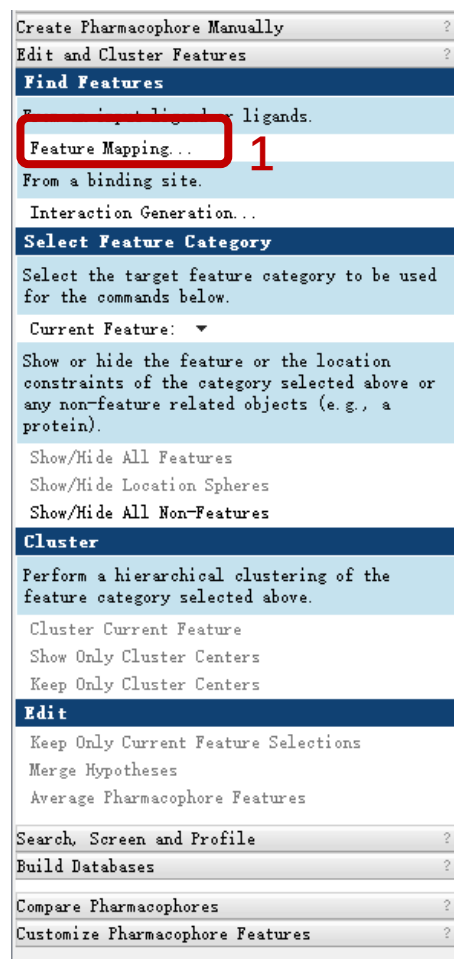
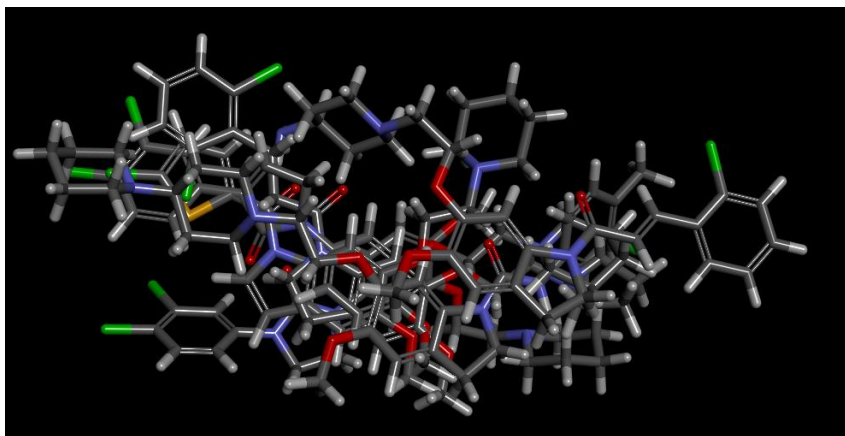
在表格浏览器中可以看到一共有6行，代表了6个分子。这些分子的Principal 和 MaxOmitFeat 属性都已事先定义。若无定义，则选择表格浏览器中剩下列的heading，鼠标右键点击选择Add Attributes，打开Add Attributes 对话框，添加这两个属性。

	Index	Name	Visible	Tagged	Visibility Locked	Principal	MaxOmitFeat
1	1	5HT2c_ligand1	<input checked="" type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No	2	0
2	2	5HT2c_ligand2	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No	2	0
3	3	5HT2c_ligand3	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No	2	0
4	4	5HT2c_ligand4	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No	2	0
5	5	5HT2c_ligand5	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No	2	0
6	6	5HT2c_ligand6	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No	2	0

2、药效团特征元素的选取

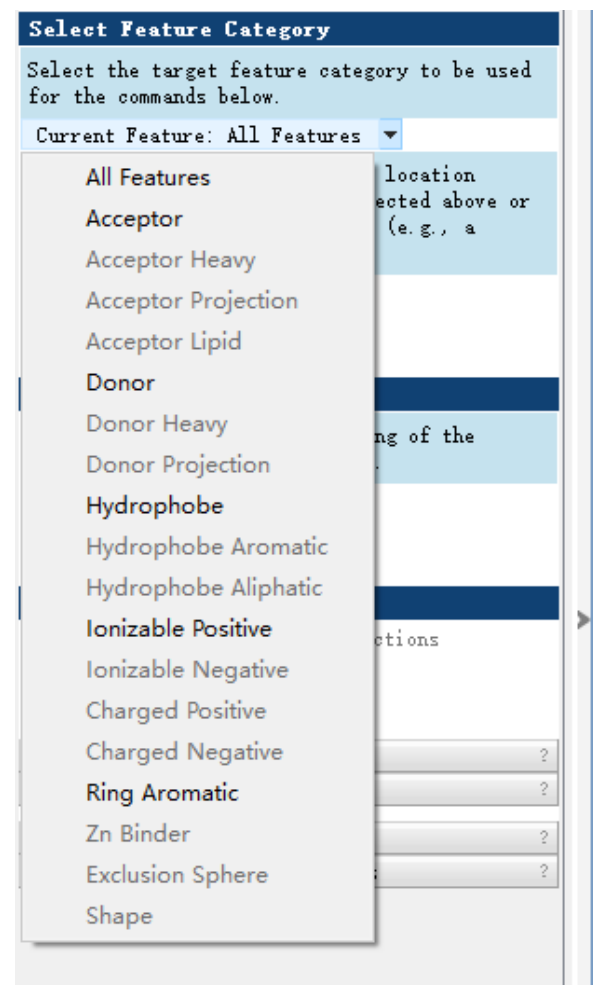
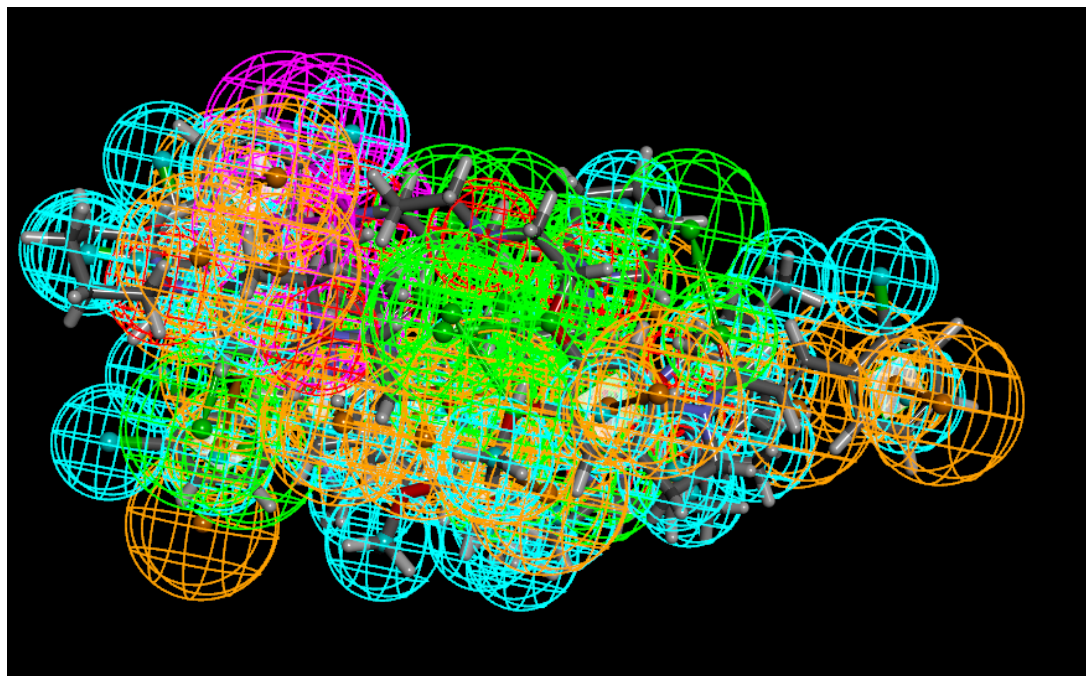
(1) 在窗口中显示所有活性化合物的结构

(2) 在工具浏览器 (Tools Explorer) 中, 展开 Pharmacophore | Edit and Cluster Features, 在工具面板中单击 Feature Mapping 打开 Feature Mapping 对话框, 点击 Features 右边按钮, 打开 Select Features 对话框(图1), 选择所要匹配的特征元素, 此处设为默认值。点击 Run 运行该功能, 并等待计算完成。



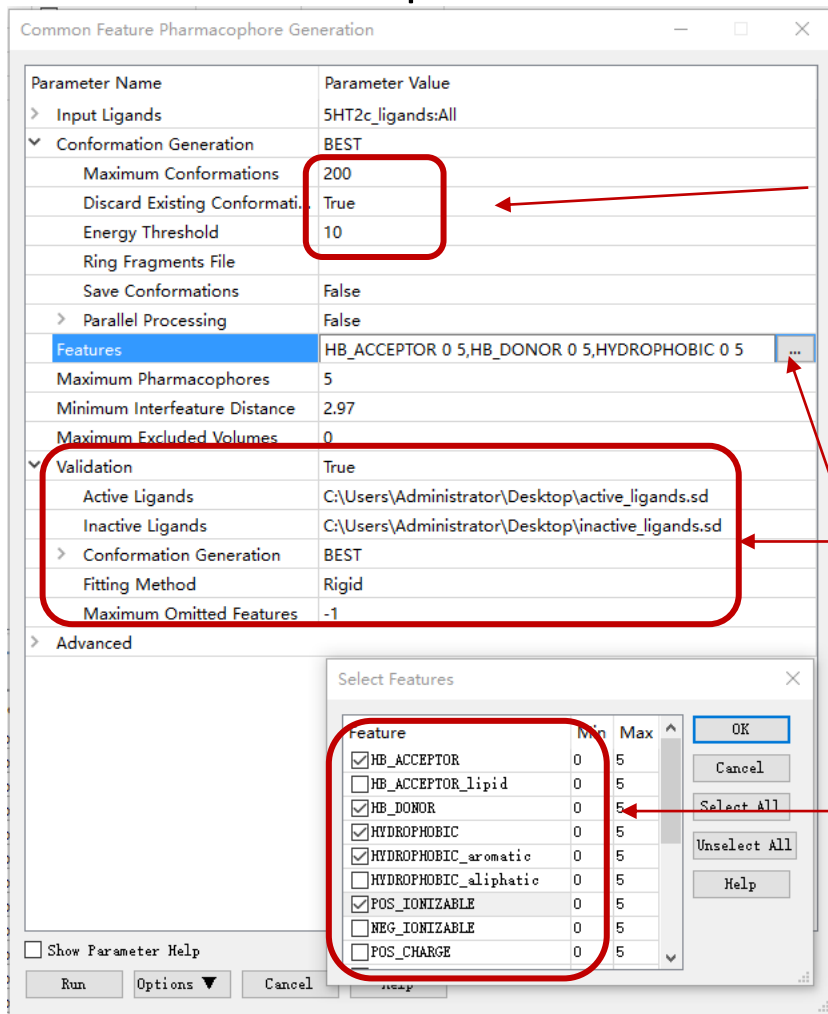
2、药效团特征元素的选取

(3) 在Edit and Cluster Features 工具面板中单击Current Features 查看训练集分子所表征的药效团特征元素的所有类型。



3、Common Feature Pharmacophore 的构建

在工具浏览器（Tools Explorer）中，展开Pharmacophores | Create Pharmacophores Automatically，单击Common Feature Pharmacophore Generation。参数设置好后点击Run运行（运行需要约25分钟）。



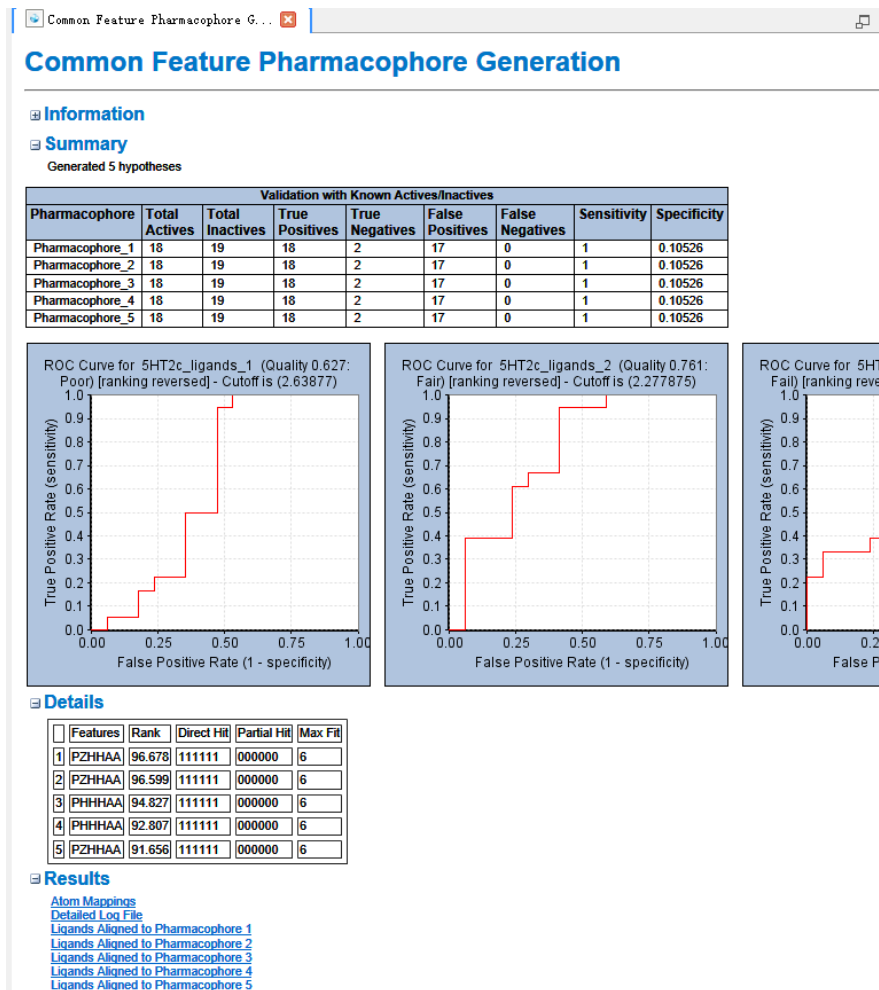
对每个小分子产生最多200个构象用以表征小分子的构象空间。其中只有同最低能构象的能量差值在能量阈值10 kcal/mol 之内的构象被保留。

使用Decoy数据集进行药效团验证

选择5个药效特征

4、药效团结果分析

(1) 查看结果



- 从Summary 一栏可知，此次运算一共产生了5个药效团，其筛选能力可由ROC曲线得知，AUC值越大的药效团可用于后续的虚拟筛选。
- 在Details 一栏中我们可以了解到每个药效团更为详细的信息。
- Results 一栏罗列了各个结果的链接。Parameters 一栏显示了此次操作所采用的各参数。

4、药效团结果分析

(2) 药效团分析

Results

[Atom Mappings](#)
[Detailed Log File](#)
[Ligands Aligned to Pharmacophore 1](#)
[Ligands Aligned to Pharmacophore 2](#)
[Ligands Aligned to Pharmacophore 3](#)
[Ligands Aligned to Pharmacophore 4](#)
[Ligands Aligned to Pharmacophore 5](#)
[Log File](#)
[Molecular Properties](#)
[Output Pharmacophore 1](#)
[Output Pharmacophore 2](#)
[Output Pharmacophore 3](#)
[Output Pharmacophore 4](#)
[Output Pharmacophore 5](#)
[View Aligned Ligands 1](#)
[View Aligned Ligands 2](#)
[View Aligned Ligands 3](#)
[View Aligned Ligands 4](#)
[View Aligned Ligands 5](#)

点击View Aligned Ligands 01
链接查看训练集分子同排名
第一的药效团的匹配情况。

	Index	Name	Visible	Tagged	Visibility Locked	AbsoluteEnergy	ConfNumber	FitValue	HBA
1	1	5HT2c_ligand1	<input checked="" type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No	74.038	34	5.99977	1
2	2	5HT2c_ligand2	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No	67.394	3	4.60986	1
3	3	5HT2c_ligand3	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No	52.2495	4	3.49209	1
4	4	5HT2c_ligand4	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No	112.674	9	3.41309	1
5	5	5HT2c_ligand5	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No	48.044	1	2.84516	1
6	6	5HT2c_ligand6	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No	68.0047	5	1.98494	1

点击查看小分子在药效团中的匹配情况

药效团中的匹配打分值

5、外部测试集分析

(1) 合并测试集中的活性分子与非活性分子

(2) 参数设置 (20 min)

在工具浏览器 (Tools Explorer) 中, 展开 Pharmacophore | Search, Screen and Profile, 点击 Ligand Profiler.

(1)

The screenshot shows the DS software interface. On the left, there is a list of molecules with columns for Index, Name, Visible, Tagged, Visibility Locked, pKi-5HT2c, cas_rn, Molecular_Weight, Molecular_Formula, activityclass, and nsc. The first molecule is 'sul.fonami.de5HT2c_07'. On the right, there is a 3D molecular model of a complex organic molecule.

(2)

The screenshot shows the 'Ligand Profiler' tool settings. The 'Input Ligands' parameter is set to 'Molecule:All'. The 'Input File Pharmacophores' parameter is set to 'E:\DS\CommonFeaturePharmacophoreGene...'. The 'Conformation Generation' section is expanded, showing 'Maximum Conformations' set to 200, 'Discard Existing Conformati...' set to True, 'Energy Threshold' set to 10, 'Ring Fragments File' set to False, and 'Save Conformations' set to False. The 'Advanced' section is also expanded, showing 'Input Type' set to 'Ligands', 'Fitting Method' set to 'Rigid', 'Maximum Omitted Features' set to -1, 'Minimum Interfeature Dista...' set to 0.5, 'Scale Fit Values' set to False, 'Prune Empty Fits' set to True, 'Prune Missed Molecules' set to True, 'Keep Input Conformations' set to False, 'Save Aligned Ligands' set to True, 'Activity Property' set to False, 'Catalyst Parameter File' set to False, and 'Parallel Processing' set to False. The 'Run' button is highlighted.

合并的测试集分子

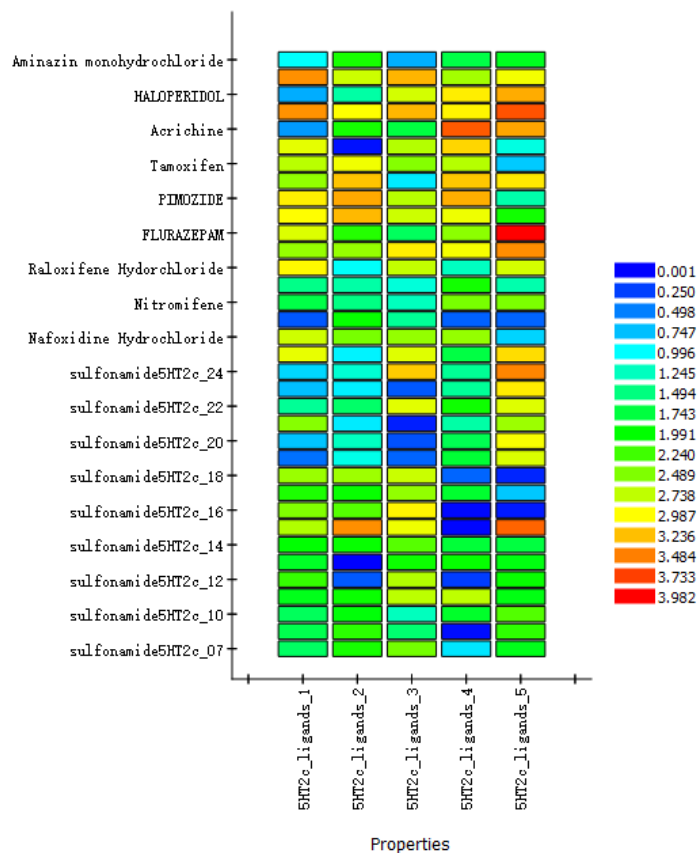
之前运行Common
Feature Pharmacophore
构建流程所得到的
Output 文件。SHIFT-选
取所有模型。

设为“-1”以允许部分匹配

5、外部测试集分析

(3) 查看结果

计算完成将自动生成一张表格和一个热图，蓝色代表药效团匹配的不好



Protocol Name	Saved	Status
▼ Ligand Profiler	<input type="checkbox"/> No	Success
Report		
5HT2c_ligands_1.ds_chm		
5HT2c_ligands_1.sd		
5HT2c_ligands_1.view.pl		
5HT2c_ligands_2.ds_chm		
5HT2c_ligands_2.sd		
5HT2c_ligands_2.view.pl		
5HT2c_ligands_3.ds_chm		
5HT2c_ligands_3.sd		

Index	Name	Visible	Tagged	Visibility Locked	AbsoluteEnergy	Canonical_Smiles	ConfNumber	FitValue	HBA_5	HBA_5_atom	HBA_5_fit	HBA_6	HBA_6_fit
1	THORIDAZINE	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	63.1953	C5H10N2S3O3	19	3.41711	1	16	0.822445	0	
2	QUAZEPAM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	56.7464	Fc1ccccc1C(=O)C(=O)C	4	3.40973	1	10	0.64057	1	16
3	PIMOZIDE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	67.8627	Fc1ccccc1C(=O)C(=O)C	34	3.04783	1	10	0.606472	0	
4	Raloxifene	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	144.70	Oc1ccc(cc1)C2=CC=CC=C2	83	3.00748	1	10	0.418015	1	26
5	Toremifene	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	65.1967	Cc1ccc(cc1)C(=O)C	6	2.98875	0		0	1	24
6	sulfonamide	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	72.974	CN(C)C(=O)C(=O)C	35	2.89922	1	17	0.67878	1	11
7	Flurazepam	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	71.2072	Cc1ccc(cc1)C(=O)C	58	2.88797	0		0	1	21
8	Flurazepam	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	58.0297	Cc1ccc(cc1)C(=O)C	17	2.8517	0		0	1	10
9	Nafazoline	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	76.8478	Oc1ccc(cc1)C(=O)C	45	2.76544	0		0	1	24
10	Tamoxifen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	67.112	CC(C)(=O)C(=O)C	20	2.71356	1	23	-0.0640636	0	
11	sulfonamide	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	65.1633	CN(C)C(=O)C(=O)C	44	2.6814	1	17	0.515082	0	
12	sulfonamide	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	55.9178	CN(C)C(=O)C(=O)C	56	2.59379	1	11	0.504309	0	
13	(p-2-H)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	57.4021	Cc1ccc(cc1)C(=O)C	48	2.5778	1	5	0.467848	1	21
14	Amoxicillin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	42.2018	Oc1ccc(cc1)C(=O)C	1	2.56423	1	3	0.24006	1	15
15	sulfonamide	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	64.9558	CN(C)C(=O)C(=O)C	29	2.52006	1	17	0.639179	0	
16	sulfonamide	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	45.0533	CN(C)C(=O)C(=O)C	31	2.49742	1	5	0.858851	0	

展开Results， 点击5HT2c_ligands_01_view.pl。

在表格浏览器中， 化合物按FitValue 从高到低排列，

任务：

- （1）将Common Feature Pharmacophore Generation中的最大药效团改为10
进行药效团构建
- （2）Ligand Profiler中的Fitting Method改为“flexible”，进行外部测试集的
验证