

# 基于结构的药物设计（二）

——蛋白准备和非键相互作用分析

# 上机课内容

## 大分子结构预处理（复习）

- 蛋白结构检测（去除非必须单元，主、侧链修复等）
- 水分子的去留
- 质子化状态确定

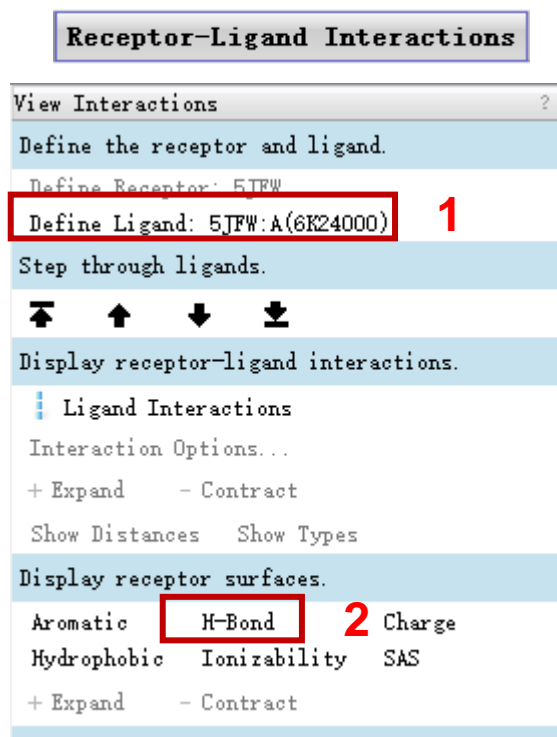
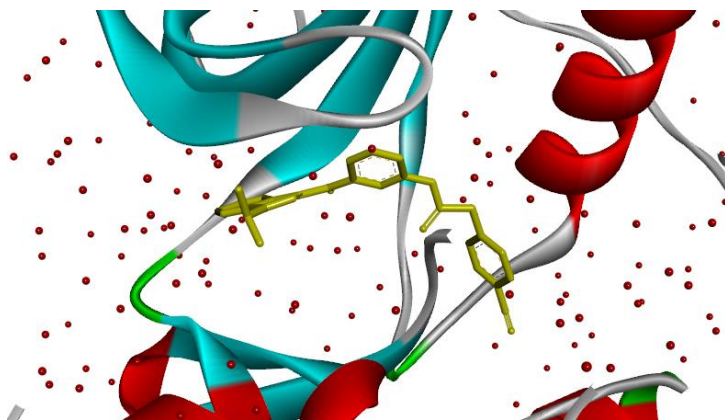
## 使用DS visualizer分析受体-配体相互作用

- 受体-配体相互作用的三维图
- 受体-配体相互作用的二维图
- 不同性质的分子表面添加

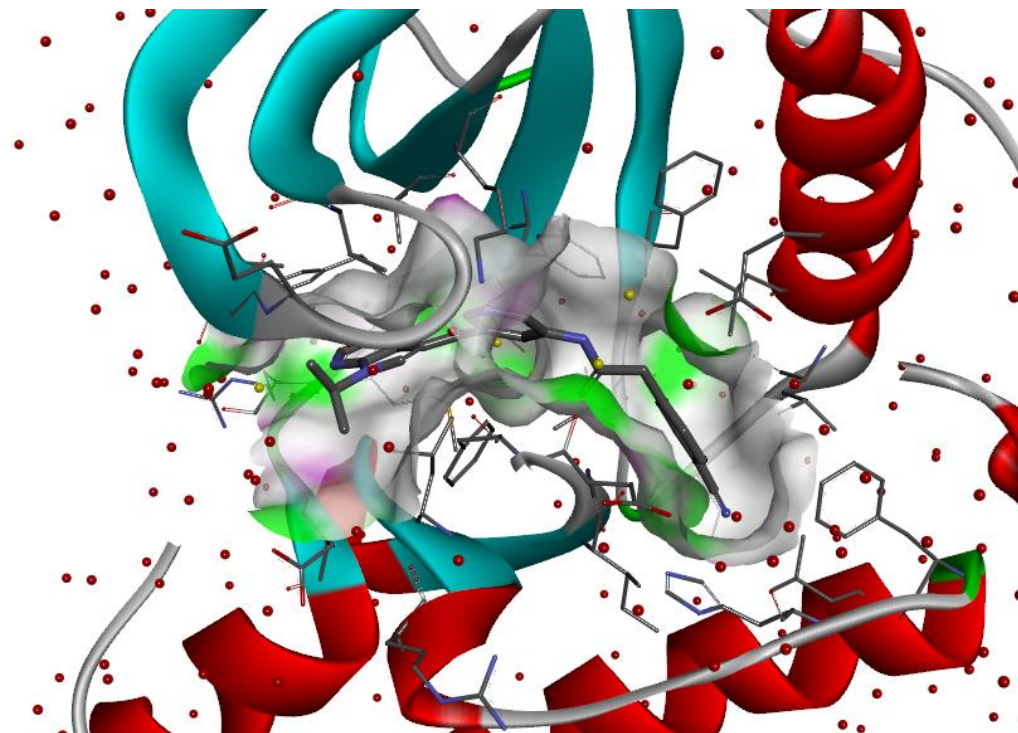
# 大分子结构预处理

- 蛋白结构预处理（去除非必须元素，水分子处理等）

## 1、定义小分子配体



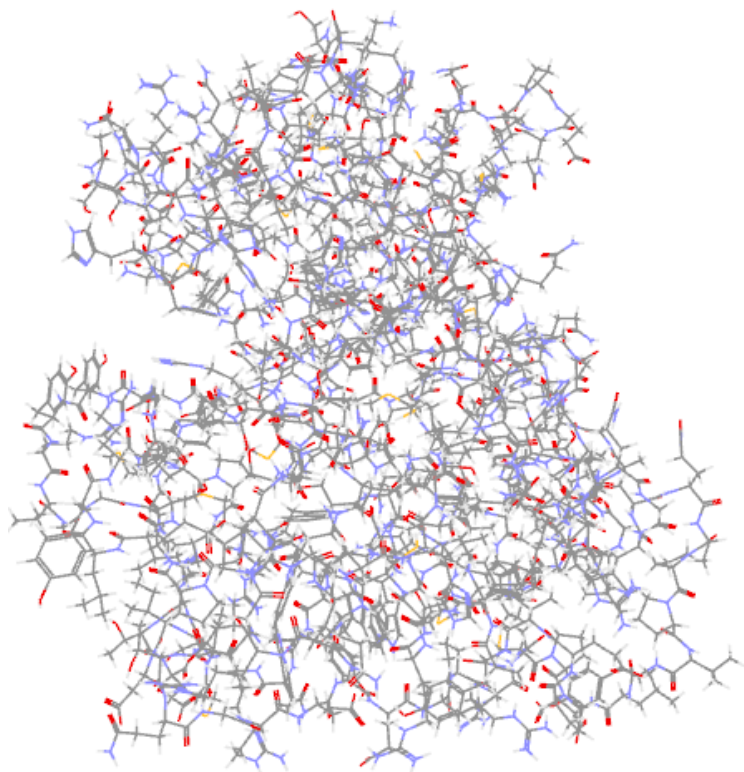
- 2、产生口袋表面，并选中口袋内靠近小分子结合区域的所有水分子（按住shift可多选）



# 蛋白结构准备

- 蛋白结构准备（加氢，加电荷，主、侧链修复、质子化状态确定等）

## 3、在保留所选水分子的前提下准备蛋白



### Macromolecules

#### Prepare Protein

Parameter Name	Parameter Value
Input Protein	5jfw:5JFW
Build Loops	True
> Loop Definition	SEQRES
Maximal Loop Length	20
> Use Looper	False
Use CHARMM Minimization	True
Flexible Stem Residues	0
Protonate	True
Protein Dielectric Constant	10
pH for Protonation	7.4
Ionic Strength	0.145
Energy Cutoff	0.9
Advanced	
Forcefield	CHARMM
Keep Ligands	True
Keep Water	Selected
Disulfide Bridges	

☐ Show Parameter Help

#### Prepare Protein

Step 5/5: Protonating Protein

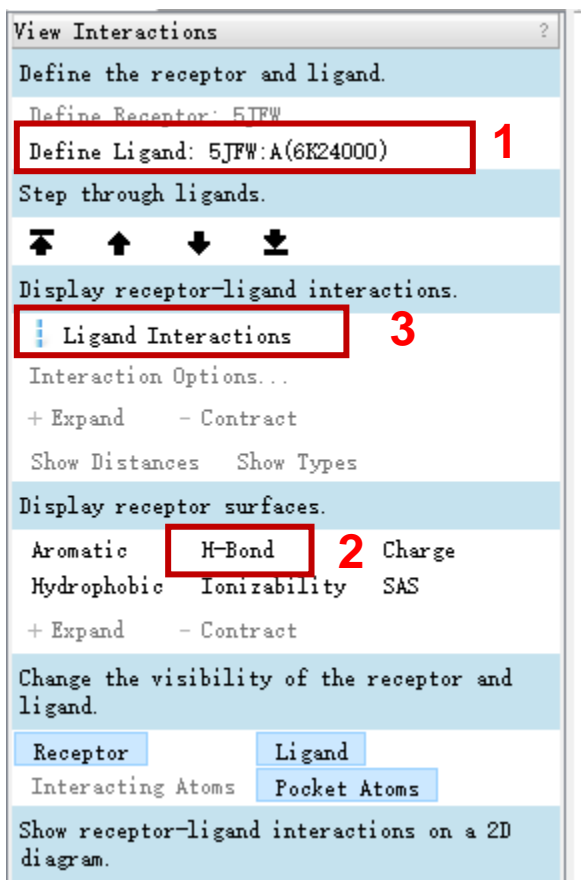
☐ Details

# 蛋白结构准备

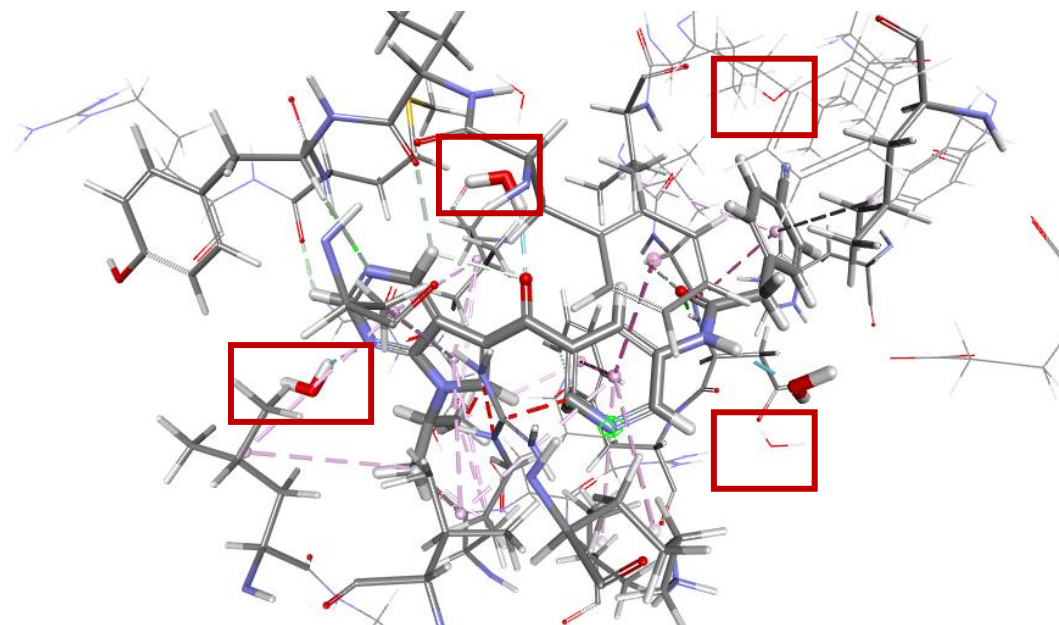
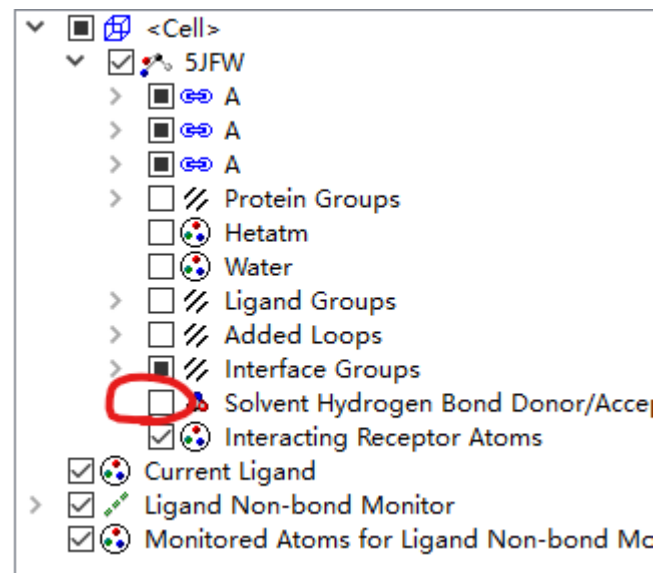
- 仔细观察准备好的结构，评估水分子是否需要保留，如不需要可直接删除

## 4、定义小分子

### Receptor-Ligand Interactions



## 5、去掉分子表面后仔细观察水分子

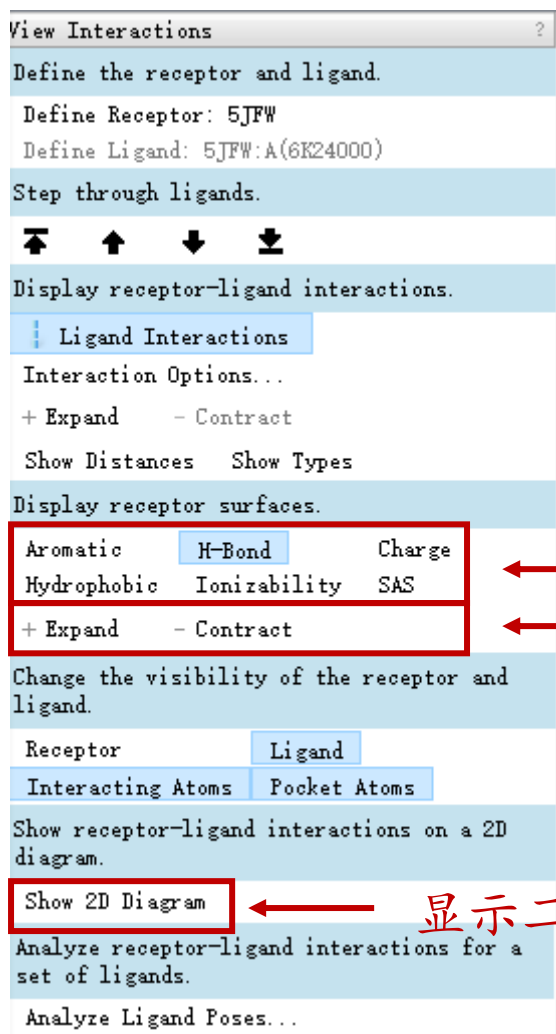




# 使用DS visualizer分析受体-配体相互作用

- 受体-配体相互作用的三维图，并做口袋表面图

改变某分子或基团的颜色（选中分子后在分子窗口中鼠标右击，快捷菜单中选中“Display Style”）

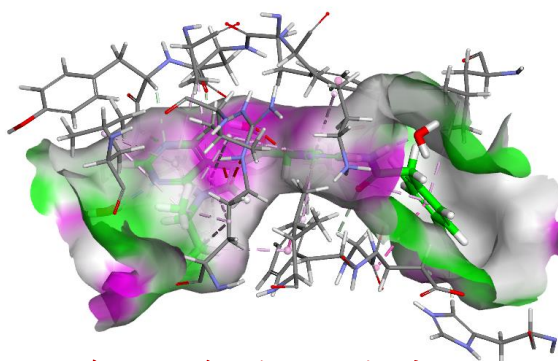
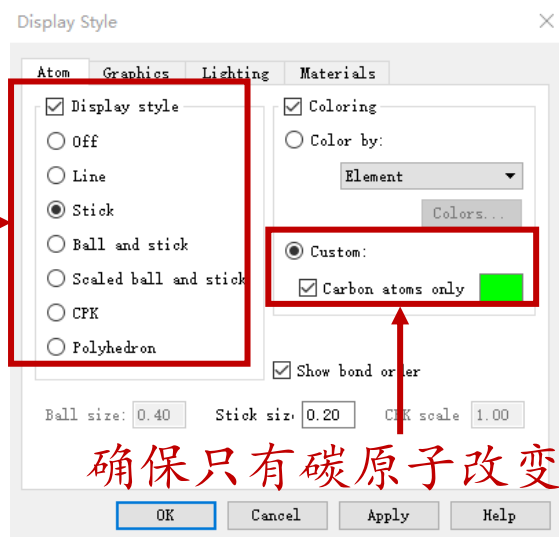


分子结构模型

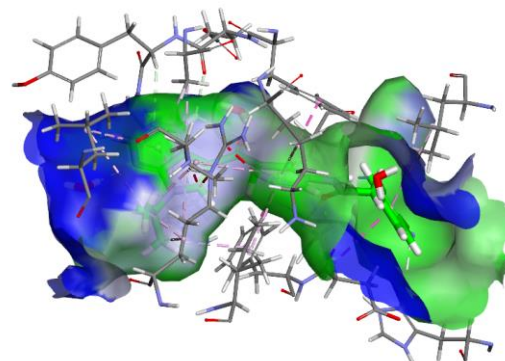
不同性质的表面

放大或缩小表面范围

显示二维的相互作用图



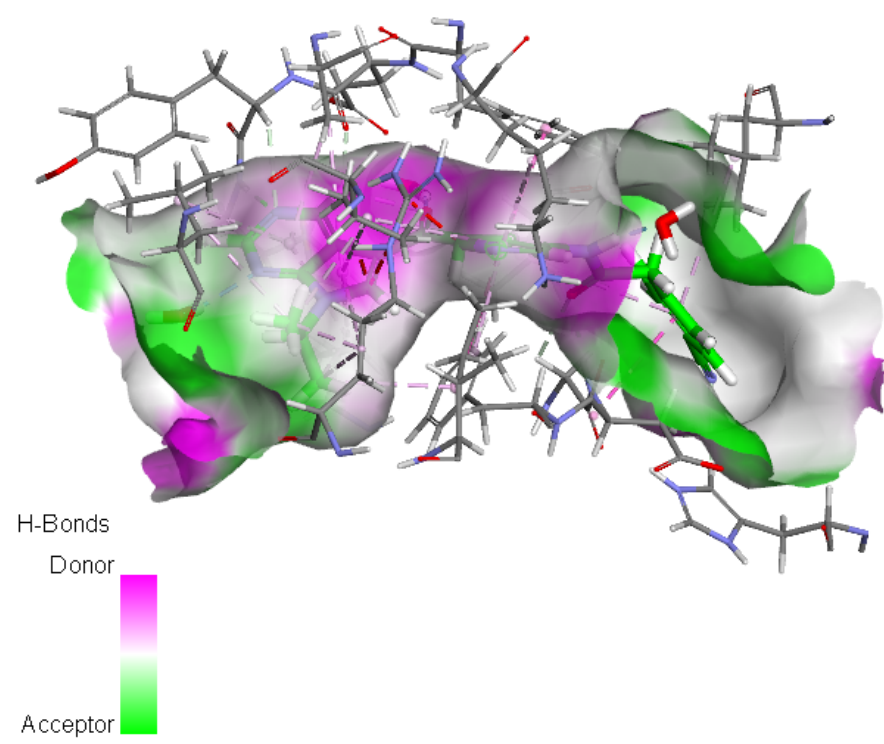
氢键受体供体表面



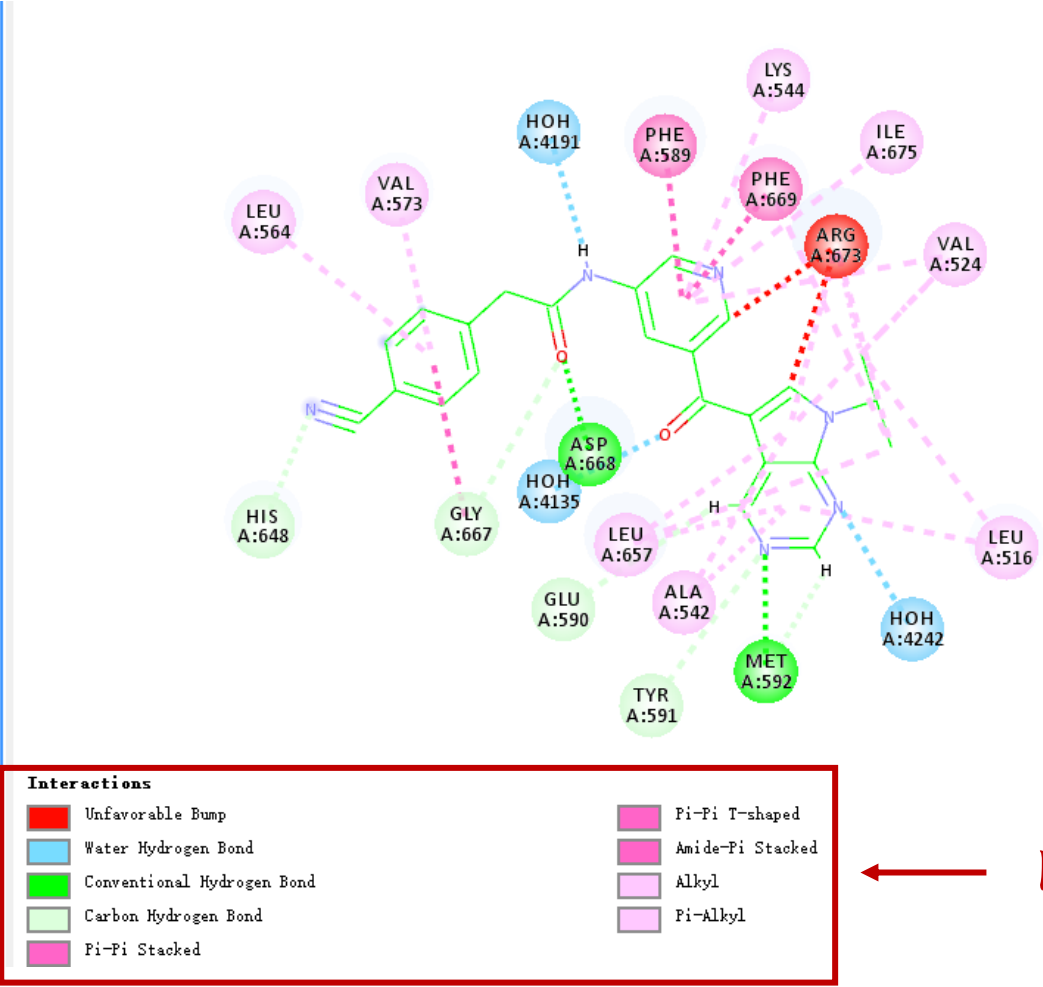
溶剂可及表面

# 使用DS visualizer分析受体-配体相互作用

- 受体-配体相互作用的二维图



受体-配体相互作用三维图

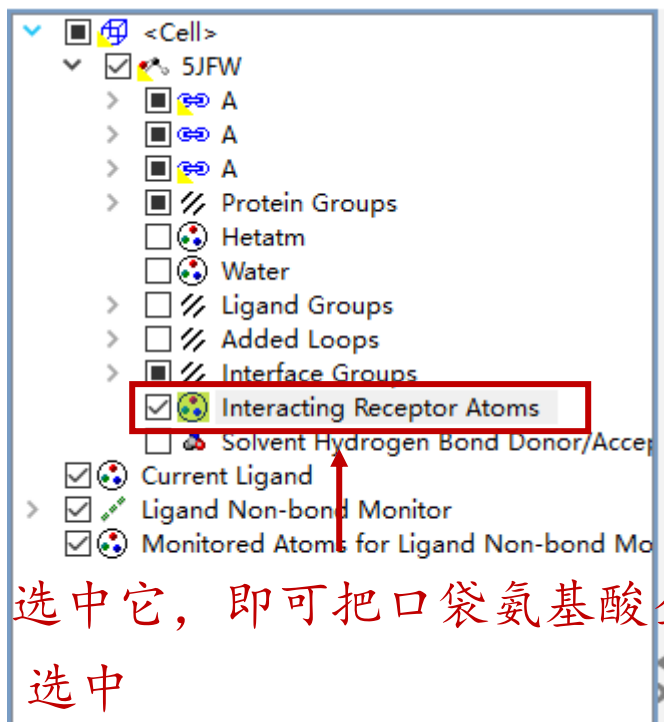


图例

受体-配体相互作用二维图

# 使用DS visualizer分析受体-配体相互作用

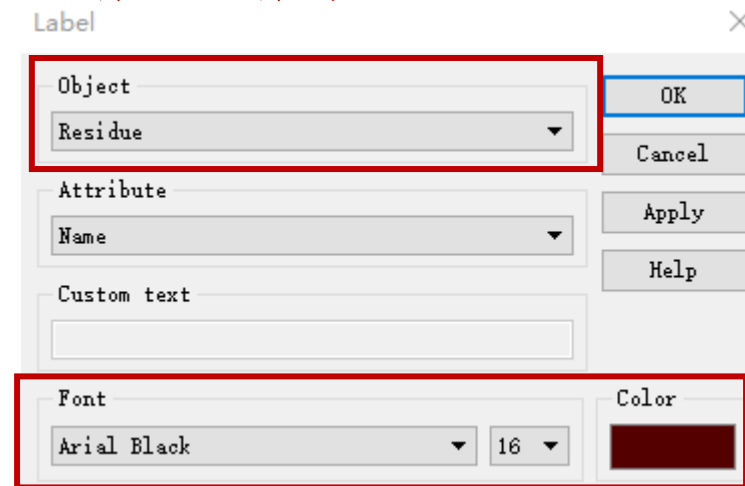
- 给口袋内的氨基酸残基添加氨基酸名称



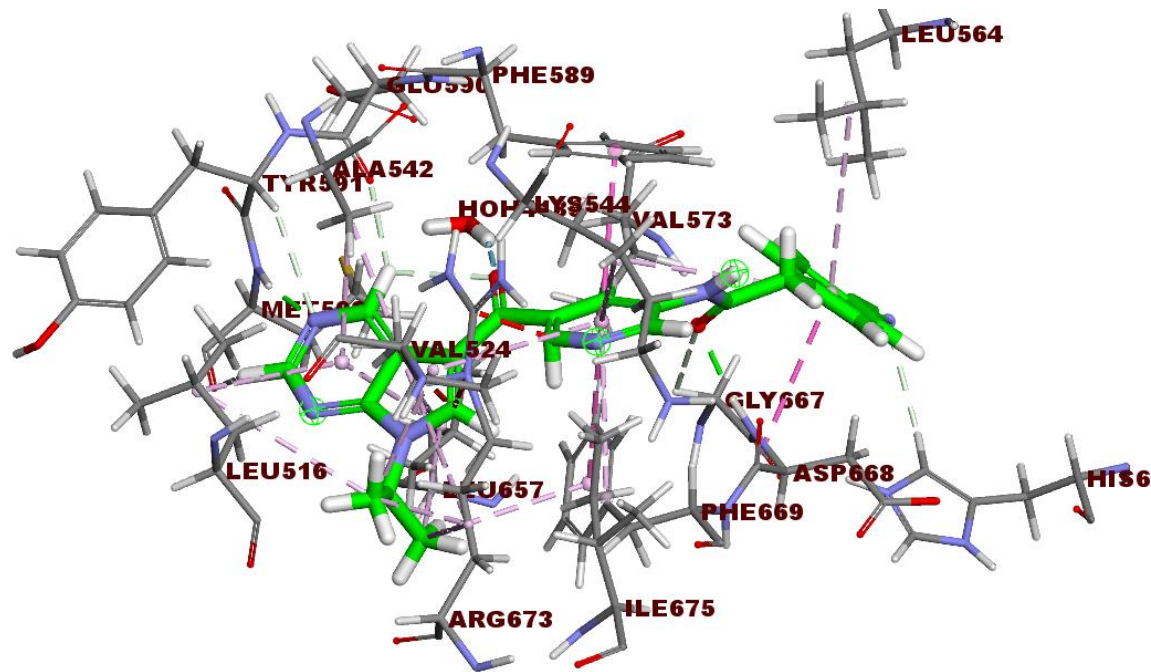
- 1、选中它，即可把口袋氨基酸全部选中

- 2、在分子窗口中鼠标右击，并在快捷菜单中单击“Labels——Add”

- 3、标记目标为“Residue”



- 4、这里可改变字体、字号和颜色





## 实验报告：

- (1) 挑选PDB数据库中合适的蛋白晶体（可自由挑选）
- (2) 对目标结构进行精细化处理，获得质子化蛋白结构
- (3) 分析复合物晶体结构中，观察并描述非键相互作用的类型
- (4) 不同性质分子表面的绘制，并理解其意义

## 挑战性任务：作图

