

计算机辅助药物设计

Computer-Aided Drug Design (CADD)

主讲人：孙慧涌、邹毅



绪 论

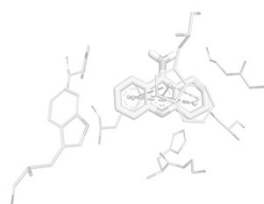
Introduction

主讲人：孙慧涌



绪论 (Introduction)

- CADD的历史 (the history)
- CADD的概念 (the concept)
- CADD的应用 (the application)
- CADD的基础 (the basis)



3

本课程特点

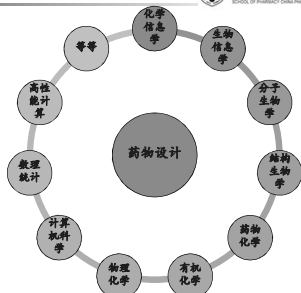
- ✓ 知识点比较多，而且较为零散
- ✓ 学科发展比较快，没有固定的教材
- ✓ 背景知识比较多，学科交叉性较强



4

本课程特点

药物设计是一个
高度交叉的学科



5

参考书目

- 计算机辅助药物设计
- Comprehensive Medicinal Chemistry II Volume 4: Computer-Assisted Drug Design



6

Journals

- Journal of Chemical Information and Modeling (JCIM)
- Journal of Chemical Theory and Computation (JCTC)
- Journal of Computational Chemistry (JCC)
- Journal of Cheminformatics
- PLoS Computational Biology (PLoS CB)
- Briefings in Bioinformatics (BIB)
- Bioinformatics
- Nucleic Acids Research (NAR)
- Nature Machine Intelligence
- Journal of Medicinal Chemistry (JMC)
- Journal of American Chemical Society (JACS)
- Nature, Science, Nature Communications, etc.

7

第一节
Part One

计算机辅助药物设计的发展史

The historical development of CADD

8

CADD技术诞生于药物研发的发展过程中

- 药物研究与开发的历史，是个由粗到精，由盲目到自觉，由经验性的试验到科学的合理设计的过程，大致可以分为3个阶段：

9

CADD技术诞生于药物研发的发展过程中

药物研发的早期发现阶段：

- 偶然性大，缺乏目标
- 对毒副作用不够重视
- 对疾病的发病机制特别是分子层面的机制缺乏足够的认识

"That's Dr Arnold Moore. He's conducting an experiment to test the theory that most great scientific discoveries were hit on by accident."
Drawing by Huff, © 1957
The New Yorker Magazine, Inc.

10

CADD技术诞生于药物研发的发展过程中

药物研发的发展阶段：

- 药物化学的发展阶段大致是在20世纪30年代到60年代。合成药物的大量涌现，是药物发展的“黄金时期”
- 分子药理学形成和酶学的发展，对阐明药物的作用原理起了重要的作用

11

CADD技术诞生于药物研发的发展过程中

药物研发的设计阶段：

- 始自于20世纪60年代
- 一方面，爆发式增长过后，药物研发陷入低潮，系统性疾病的复杂性导致研究人员难以通过传统的方法获得有效的药物。研发经费激增，而成功率骤降
- 另一方面，“反应停”事件的出现导致了人们对于药物安全性的日益重视，也致使药物的研发难度大幅上升

★ 反应停事件

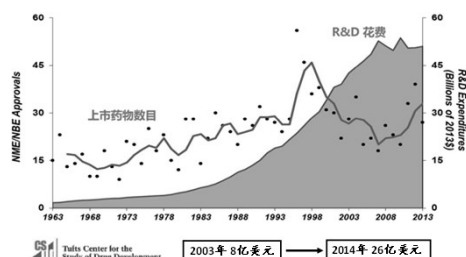
1959年，西德各地出生过手脚异常的畸形婴儿。伦敦博士对这种怪胎进行了调查，于1961年发表了“畸形的原因是催眠剂反应停”。反应停是治疗女性妊娠时早期孕吐的一种药物。

“海豹胎”

Dr. Frances Oldham Kelsey
1914-2015

12

CADD技术诞生于药物研发的发展过程中

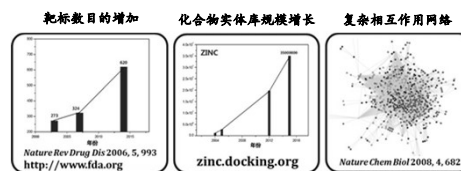
中国药科大学药学院
SCHOOL OF PHARMACY CHINA PHARMACEUTICAL UNIVERSITY

13

CADD技术诞生于药物研发的发展过程中

中国药科大学药学院
SCHOOL OF PHARMACY CHINA PHARMACEUTICAL UNIVERSITY

- 随着数据的积累，常规实验手段不能满足指数增长的化合物的筛选和活性评价

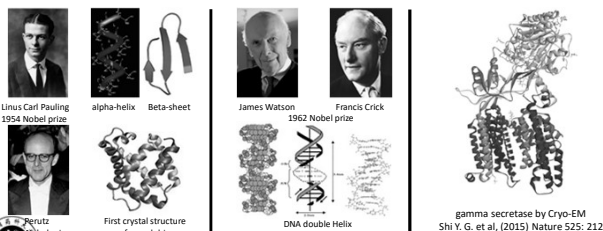


14

CADD技术诞生于药物研发的发展过程中

中国药科大学药学院
SCHOOL OF PHARMACY CHINA PHARMACEUTICAL UNIVERSITY

- 药物设计的诞生得益于分子生物学、结构生物学、有机化学、物理化学等诸多学科的发展，其本身充分体现了学科交叉的特征



15

CADD技术诞生于药物研发的发展过程中

中国药科大学药学院
SCHOOL OF PHARMACY CHINA PHARMACEUTICAL UNIVERSITY

- 复杂的系统性疾病需要寻找新的研发手段
- 对药物安全性的日益重视
- 高昂的研发费用和时间周期与逐渐下降的新药成功率
- 数据的几何式增长需要新的测试分析手段
- 分子生物学、计算机科学等的发展



16

第二节
Part Two计算机辅助药物设计的概念
The concept of CADD

计算机辅助药物设计的概念

中国药科大学药学院
SCHOOL OF PHARMACY CHINA PHARMACEUTICAL UNIVERSITY

- 计算机辅助药物设计 (CADD) 是以计算机作为操作媒介，利用计算化学、计算生物学、分子图形学、数理统计以及数据库等技术，研究药物和受体的相互作用，以期发现、设计和优化创新药物分子的方法学集合，其技术核心在于分子模拟，研究目的在于合理药物设计



18

分子模拟是CADD的技术核心与实现手段



19

分子模拟的概念

- 分子模拟是利用计算机以原子（量子）尺度模型来模拟分子的结构与行为，进而模拟分子体系的各种物理、化学性质的方法。它是在实验数据基础上，通过基本物理、化学原理，构筑的一套数理模型和算法。《中国大百科全书》
- 简单的说：计算理论和计算机图形学的结合



20

分子模拟的历史

分子模拟的思想溯源于上世纪初量子力学的兴起：

- 1925年，Heisenberg发表了第一篇现代量子力学的文章
- 1926年，Schrodinger发表了著名的波动方程
- 1927年，采用量子力学的方法计算了氢分子的轨道，量子化学由此诞生
- 1930年，D. H. Andrews提出分子力学的基本思想
- 1933年，J. D. Bernal和R. H. Fowler提出了水的原子模型
- 1946年，Frank Westheimer完成了第一次分子力学计算

.....



21

分子模拟的理论基础

- 1964年，加州大学的沃尔特·科恩（Walter Kohn）教授和霍恩伯格（Hohenberg）博士从薛定谔方程出发，严格证明了一个重要性质：

分子在基态的能量及其它所有性质
可以由基态的电子密度的分布得到
分子结构决定了分子性质



Ps: WK获得1998年诺贝尔化学奖

- 分子模拟的目的就是要用理论方法（模拟分子结构）去实现以往用实验才能证明的东西（推导分子性质）



22

分子模拟的发展及意义

- 1974年，Allinger等人发布了分子力场MM
- 1981年，Peter Kollman发布了AMBER力场
- 1983年，Martin Karplus发布了分子模拟程序CHARMM

.....

分子模拟曾经限制在部分科学家手中，现在随着理论和计算机技术的发展，任何有兴趣的人都可以应用。而且应用范围越来越广，尤其在生命科学、药学、高分子、材料科学等多个领域取得了重要成果。21世纪也正好是这些领域大展身手的世界，分子模拟的作用也将更加重要。



Peter Kollman



Martin Karplus



23

分子模拟成就多位诺奖得主

2013年诺贝尔化学奖



Martin Karplus (1930-)



Michael Levitt (1947-)



Arieh Warshel (1940-)



24

分子模拟的计算理论

根据基本原理的不同，分子模拟可分为量子力学模拟和分子力学模拟

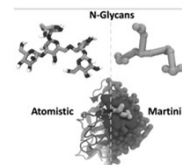
量子力学模拟	考虑电子运动状态	分子力学模拟	考虑核运动状态 (电子运动作近似假设)
	用波函数表示		用质点运动轨迹表示
	解薛定谔方程		解力学方程 (经典牛顿力学方程)



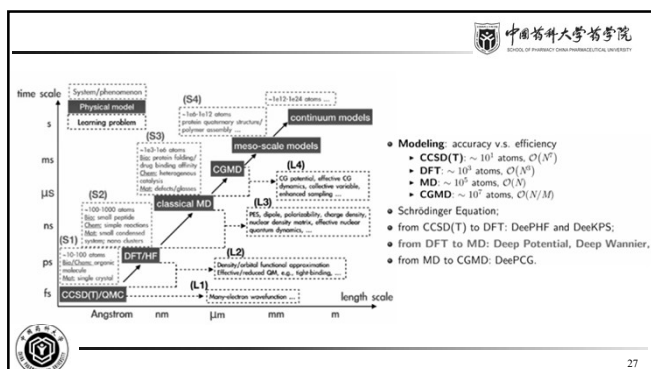
25

分子模拟的计算理论

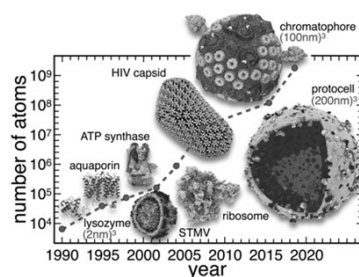
- 量子力学模拟 (QM、QM/MM)
- 分子力学模拟
 - 全原子模拟 (all-atom simulation)
 - 粗粒化模拟 (coarse-grained simulation)
- 介观模拟 (mesoscopic simulation)
- 连续介质模拟 (continuum simulation)



26



27

All-atom simulation for 2×10^9 atoms

From the thousand-atom size scale, in the early 1990s, to a full protocell, on the billion-atom size scale, nowadays!!!



28

合理药物设计是CADD的研究目的



29

合理药物设计是CADD的研究目的

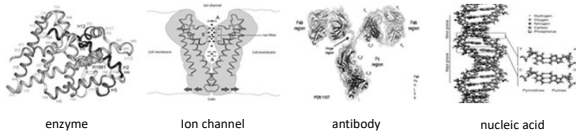
- 合理药物设计 (rational drug design) 是指在分子病理学的基础上, 依据靶点 (target) 的结构信息, 发现和设计与之契合的药物分子, 并充分考虑药代动及选择性等性质的药物设计过程
- 合理药物设计包括:
 - 基于结构的药物设计 (structure-based drug design, SBDD)
 - 基于性质的药物设计 (property-based drug design, PBDD)
 - 基于机理的药物设计 (mechanism-based drug design, MBDD)



30

靶点 (target)

- 靶点主要指受体，广义上的受体包括酶、离子通道、膜蛋白受体、抗原-抗体、核酸等



31

基于结构的药物设计 (SBDD)

基于受体结构的药物设计 (target structure-based drug design, TSBD)

- 直接药物设计方法
- 借助X射线晶体衍射、核磁共振或同源模建获得受体或受体-配体复合物的三维结构数据，经计算机图形学再现并设计药物分子
- 特点：**目标清晰，设计准确，是首选的方法之一

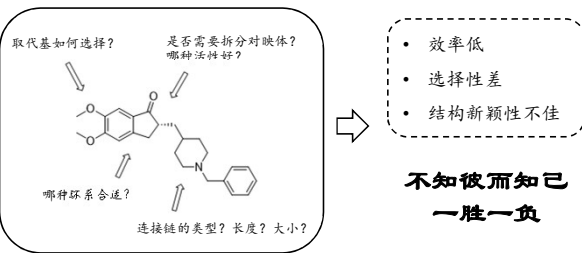
基于配体结构的药物设计 (ligand structure-based drug design, LSBD)

- 间接药物设计方法
- 在受体三维结构不确定的情况下，从一系列已知活性分子出发（作用于同一靶标），分析其结构变化与生物活性强弱的关系，在计算机的辅助下，找出药效团，据此特征设计药物分子



32

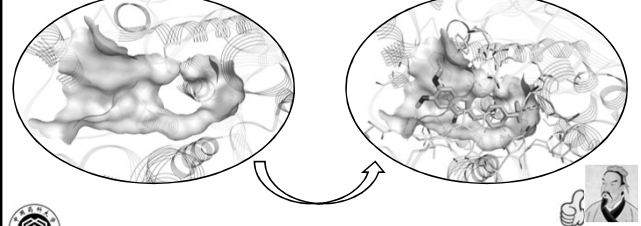
基于配体结构的传统方法：量体裁衣



33

基于受体结构的药物设计：量体裁衣

知己知彼 百战百胜



34

第三节 Part Three

计算机辅助药物设计的应用 The application of CADD

- CADD的应用范围
- CADD的应用环境（软件、硬件）
- CADD的技术组成

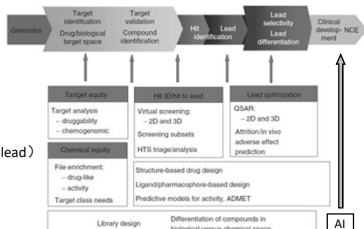


36

CADD的应用范围

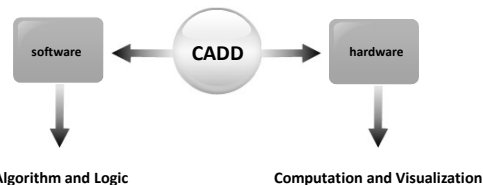
在现代药物研发过程中，CADD技术已被广泛应用于各个环节：

- 靶点识别 (bioinformatics)
- 生物靶标的结构特性表征
- 靶标可靶性评估
- 苗头化合物发现 (hit)
- 药物-靶标相互作用特征分析
- 苗头分子结构优化与改造 (hit to lead)
- ADME/T性质的优化
- 临床分析 (AI)



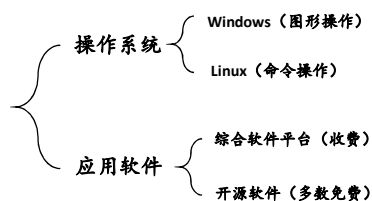
37

CADD的应用环境



38

软件 (Software)



39

分子模拟的常用软件

常用的综合软件平台

- Discovery Studio
- Schrodinger
- MOE
- SYBYL

常用的开源软件

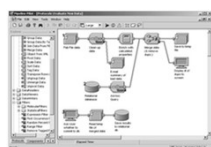
- Modeller, 免费 (<https://salilab.org/modeller/>)
- Autodock, 免费 (www.autodock.scripps.edu/)
- AMBER (Assisted Model Building with Energy Refinement)
- GROMACS, 免费 (www.gromacs.org)
- CHARMM (Chemistry at HARvard Macromolecular Mechanics)
- NAMD, 免费 (www.ks.uiuc.edu/Research/namd/)

40

综合软件平台



Discovery Studio
(DS)



Pipeline Pilot
(PP)

41

综合软件平台

SCHRÖDINGER



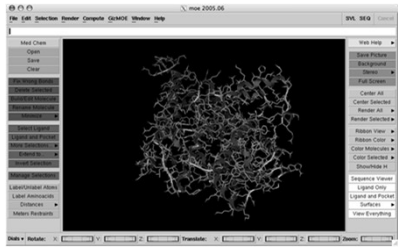
Schrodinger

42

综合软件平台

中国药科大学药学院
SCHOOL OF PHARMACY CHINA PHARMACEUTICAL UNIVERSITY

CHEMICAL COMPUTING GROUP INC.



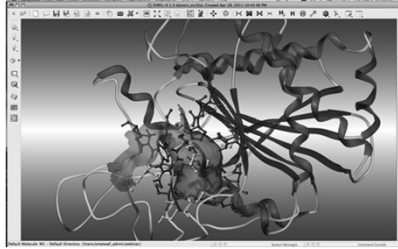
MOE

43

综合软件平台

中国药科大学药学院
SCHOOL OF PHARMACY CHINA PHARMACEUTICAL UNIVERSITY

Tripes



SYBYL


44

开源软件

中国药科大学药学院
SCHOOL OF PHARMACY CHINA PHARMACEUTICAL UNIVERSITY

编程语言:

- Shell
- C++
- Python
- Java
- Perl
- R
- Fortran
- ...




45

分子模拟软件包Modeller

中国药科大学药学院
SCHOOL OF PHARMACY CHINA PHARMACEUTICAL UNIVERSITY

Modeller

Program for Comparative Protein Structure Modelling by Satisfaction of Spatial Restraints



About MODELLER

MODELLER is used for homology or comparative modeling of protein three-dimensional structures (1,2). The user provides an alignment of a sequence to be modeled with known related structures and MODELLER automatically calculates a model containing all non-hydrogen atoms. MODELLER implements comparative protein structure modeling by satisfaction of spatial restraints (3,4), and can perform many additional tasks, including de novo modeling of loops in protein structures, optimization of various models of protein structure with respect to a flexibly defined objective function, multiple alignment of protein sequences and/or structures, clustering, searching of sequence databases, comparison of protein structures, etc. MODELLER is available for download for most Unix/Linux systems, Windows, and Mac.

<https://salilab.org/modeller/>

46

分子模拟软件包AutoDock

中国药科大学药学院
SCHOOL OF PHARMACY CHINA PHARMACEUTICAL UNIVERSITY

AutoDock

you are here: home

Navigation

- Home
- Downloads
- Resources
- FAQs & help
- Forum
- Contact
- How do I get started with AutoDock?

AutoDock

by docking - last modified 2013-02-27 13:43
(Contributor: Sage Salafsky)

Welcome!

- What is AutoDock?
- How do I get started with AutoDock?
- What's new?
- What is AutoDockTools?
- Where is AutoDock used?
- Why use AutoDock?
- Run AutoDock on World Community Grid!
- How to cite AutoDock?
- More FAQs...

<http://autodock.scripps.edu/>

47


分子模拟软件包AMBER

中国药科大学药学院
SCHOOL OF PHARMACY CHINA PHARMACEUTICAL UNIVERSITY


AMBER

What's new in AMBER 10

AMBER 10 is a suite of molecular modeling programs. It is a free software package for molecular dynamics simulation, energy minimization, and other computational chemistry tasks. It is designed to be a general purpose molecular modeling package, and is suitable for a wide range of applications. It is available for most Unix/Linux systems, Windows, and Mac.



<http://ambermd.org/>



48

分子模拟软件包GROMACS

中国药科大学药学院
SCHOOL OF PHARMACY, CHINA PHARMACEUTICAL UNIVERSITY

GROMACS Tutorials

get the source code | Gromacs users mailing list | Documentation | git repository access

The development of Gromacs would not have been possible without generous funding support from the BoEuler NRC Center of Excellence supported by the European Union Horizon 2020 Programme, the European Research Council, the Swedish Research Council, the Swedish Foundation for Strategic Research, the Swedish National Infrastructure for Computing, and the Swedish Foundation for International Cooperation in Research and Higher Education. Several other grant agencies also provide funding to researchers involved in Gromacs development, in particular NWO and NFI in the US, and the EPSRC in Germany. For more information, see funding.

Want to get involved?
Subscribe to the gromacs-devel mailing list

<http://www.gromacs.org/>

49

分子模拟软件包CHARMM

中国药科大学药学院
SCHOOL OF PHARMACY, CHINA PHARMACEUTICAL UNIVERSITY

CHARMM
Chemistry at HARvard Macromolecular Mechanics

A molecular simulation program with broad application to many-particle systems with a comprehensive set of energy functions, a variety of enhanced sampling methods, and support for multi-scale techniques including QM/MM, MM/CG, and a range of rapid solvent models.

Recent research with CHARMM

CHARMM primarily targets biological systems including peptides, proteins, prosthetic groups, small molecule ligands, nucleic acids, lipids, and carbohydrates, as they occur in solution, crystals, and membrane environments. CHARMM also finds broad applications for inorganic materials with applications in materials design.

CHARMM contains a comprehensive set of analysis and model building tools.

CHARMM achieves high performance on a variety of platforms including parallel clusters and GPUs and can be obtained here.

CHARMM is actively maintained by a large group of developers led by Martin Karplus.

<https://www.charmm.org/charmm/>

50

分子模拟软件包NAMD

中国药科大学药学院
SCHOOL OF PHARMACY, CHINA PHARMACEUTICAL UNIVERSITY

NAMD
Nanoscale Molecular Dynamics

NAMD, recipient of a 2002 Gordon Bell Award and a 2012 Sidney Fernbach Award, is a parallel molecular dynamics code designed for high-performance simulation of large biomolecular systems. Based on Charm++ parallel objects, NAMD scales to hundreds of cores for typical simulations and beyond 500,000 cores for the largest simulations. NAMD uses the popular molecular graphics program VMD to visualize and interactively manipulate, but is also the companion with AMBER, CHARMM, and NPTUR. NAMD is distributed free of charge with source code. You can build NAMD yourself or download binaries for a wide variety of platforms. Our tutorials show you how to use NAMD and VMD for your own research.

Search all NAMD resources: Search NAMD web site and tutorials

Spotlight: GekMD - Gateway to Easy Simulation (October 2016)

Other Spotlights

Everything that living things do can be understood in terms of jiggles and wiggles of atoms. Richard Feynman's remark in the early 1960s summarizes what is today widely accepted, namely that molecular processes can be described by the dynamics of biological molecules. Therefore connecting protein dynamics to biological function. Molecular dynamics (MD) is by far the best tool to investigate "jiggles" and "wiggles" of biological systems. Advances in both software and hardware have spread the use of MD, however the steepness of the learning curve of the methodology of MD remains high. To assist new users in mastering the initial barrier to use MD software, and to help the more advanced users to speed up tedious steps, we have developed the GekMD software, an

<http://www.ks.uiuc.edu/Research/namd/>

51

硬件 (Hardware)

中国药科大学药学院
SCHOOL OF PHARMACY, CHINA PHARMACEUTICAL UNIVERSITY

Super Computer

Graphic Workstation

52

中国药科大学药学院
SCHOOL OF PHARMACY, CHINA PHARMACEUTICAL UNIVERSITY

53

CADD的技术组成

中国药科大学药学院
SCHOOL OF PHARMACY, CHINA PHARMACEUTICAL UNIVERSITY

- 分子力学 (Molecular Mechanics, MM)
- 分子动力学 (Molecular Dynamics, MD)
- 分子对接 (Molecular Docking)
- 同源模建 (Homology Modeling)
- 量化计算 (Quantum Mechanical Calculation, QM)
- 定量构效关系 (Quantitative Structure-Activity Relationships, QSAR)
- 药效团 (Pharmacophore)
- 人工智能 (Artificial Intelligence, AI)
- 数据库 (Database)

54

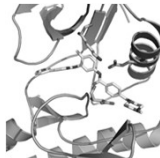
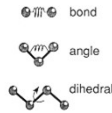
分子力学 (Molecular Mechanics)



- 分子力学是分子模拟的基础之一，是连接微观机制与宏观表象的桥梁

$$E = \sum_{\text{bonds}} \frac{k}{2} (l - l_0)^2 + \sum_{\text{angles}} \frac{k}{2} (\theta - \theta_0)^2 + \sum_{\text{torsions}} \frac{V_n}{2} [1 + \cos(n\phi - \gamma)]$$

$$+ \sum_{i,j} \left\{ 4\epsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] + \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} \right\}$$

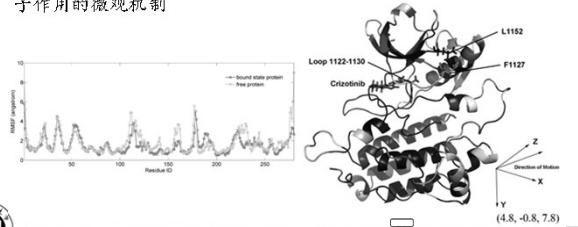


55

分子动力学 (Molecular Dynamics)



- 分子动力学是分子力学的应用拓展，其可进一步从时间尺度把握分子作用的微观机制

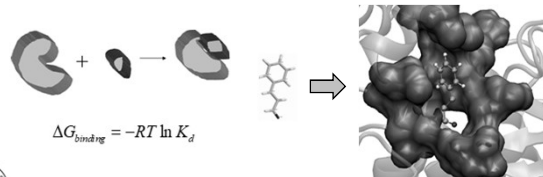


56

分子对接 (Molecular Docking)



- 分子对接是分子力学的又一重要应用（基于力场的分子对接），其可快速识别可与目标靶点相结合的配体分子，是基于结构药物设计中最为重要的方法之一

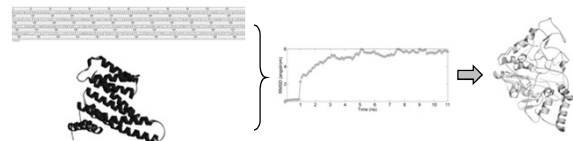


57

同源建模 (Homology Modeling)



- 同源建模通常以已知同源结构为模板，通过分子力学优化获得目标序列结构

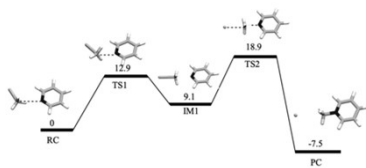


58

量化计算 (QM Calculation)

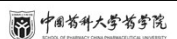


- 量化计算是分子模拟的又一重要分支，通过对电子波函数的精确描述，可有效把握化学反应的分子机制，是分子模拟中最为精确的理论研究方法

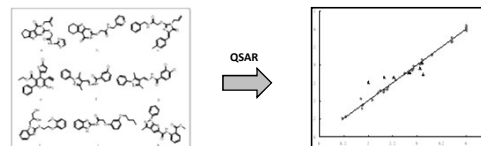


59

定量构效关系 (QSAR)

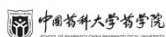


- 定量构效关系 (quantitative structure-activity relationships), 是研究一组化合物的活性、毒性、药代性质与其结构 (structural)、物理化学性质 (physicochemical)、拓扑结构 (topological) 之间的相关关系，并用数理统计模型加以表征的研究方法

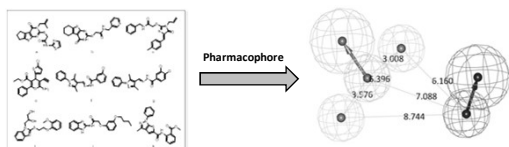


60

药效团 (Pharmacophore)

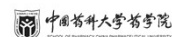


- 药效团是产生特定药理作用所必须的物理化学特征及其在空间的分布，其是一组离散的物理化学特征在空间特定位置的分布，亦属3D-QSAR的一种

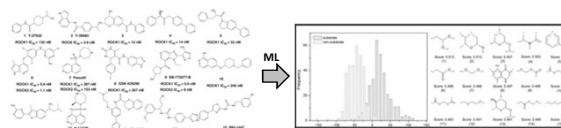


61

人工智能 (AI)

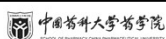


- 基于人工智能的药物设计是近年最为热门的研究领域之一，其亦属广义QSAR模型。通过对已知数据建立复杂非线性映射关系来有效预测未知数据属性



62

数据库 (Database)



- 数据库很多时候作为分子模拟数据来源，通过数据共享，极大节约时间、空间、资源/劳力成本，在CADD中发挥着极为基础的作用



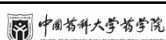
63

第四节 Part Four

CADD中几个基础概念 Basic Concepts in CADD

64

内容概要

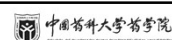


- 度量单位
- 坐标系 (笛卡尔坐标、内坐标)
- 分子存储格式 (sdf, mol2, pdb, smiles)
- 分子表现形式



65

分子模拟中常用度量单位



- 距离单位: 埃 (\AA , 10^{-10}m)、纳米 (nm , 10^{-9}m)
- 角度单位: 度 (degree, $^{\circ}$)、 π ($\pi = 180^{\circ}$)
- 时间单位: 飞秒 (fs, 10^{-15}s)、皮秒 (ps, 10^{-12}s)、纳秒 (ns, 10^{-9}s)、微秒 (μs , 10^{-6}s)、毫秒 (ms, 10^{-3}s)
- 能量单位: kcal/mol、kJ/mol、hartree (a.u.)、eV
(1 hartree = 27.2 eV = 627.5029 kcal, 1 kcal = 4.184 kJ)
- 温度单位: K (通常分子模拟温度为298.15 K或310 K)



66

MOL2文件格式 (二肽)

中国药科大学药学院

分子信息部分

原子类型

原子电荷

键的信息部分

子结构信息部分

有子结构信息，有原子类型，有部分电荷

73

分子电荷形式

中国药科大学药学院

- 形式电荷 (formal charge)：分子整体带电量 (-1)
- 部分电荷 (partial charge)：又名原子电荷 (atomic charge)

74

PDB (ENT) 文件格式 (三肽)

中国药科大学药学院

有子结构信息，无原子类型，无部分电荷

75

SMI文件格式

中国药科大学药学院

分子线性输入规范 (Simplified Molecular Input Line Entry System, SMILES)




- 计算效率极高，便于存储
- 使用传统化学符号 (B, C, N, O, P, S, F, Cl, Br, I)
- 分子表述忽略H原子

Developed by Arthur Weininger and David Weininger in the late 1980s

76

SMILES规则

中国药科大学药学院

SMILES键型	SMILES分支
CC ethane (CH ₃ CH ₃)	2-Butanol  CC(O)CC
C=O formaldehyde (CH ₂ O)	iso-Butanol  OCC(C)C
C=C ethene (CH ₂ =CH ₂)	tert-Butanol  OCC(C)(C)C
O=C=O carbon dioxide (CO ₂)	
COC dimethyl ether (CH ₃ OCH ₃)	
C#N hydrogen cyanide (HCN)	
CCO ethanol (CH ₃ CH ₂ OH)	
[H][H] molecular hydrogen (H ₂)	

77

SMILES成环规则

中国药科大学药学院

SMILES金属


- 脂肪族或非芳香碳：C
- 芳香碳：c
- 成对数字表述闭环结构

如c1ccccc1 (或C1=CC=CC=C1) 表示苯，而C1CCCCC1表示环己烷

SMILES金属

[Al]	[As]	[Au]	[Be]
[Bi]	[Cd]	[Ca]	[Fe]
[Hg]	[K]	[Li]	[Mg]
[Na]	[Ni]	[Pt]	[Sb]
[Sn]	[Zn]	[Zr]	

78



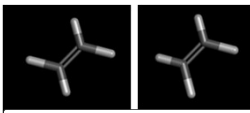
清华大学

中国医科大学药学院

SCHOOL OF PHARMACY TIANJIN MEDICAL UNIVERSITY

异构体与手性

- 异构体原子使用“/”和“\”，
如：
反式1,2-二氯乙烯： $\text{F/C}=\text{C/F}$
顺式1,2-二氯乙烯： $\text{F/C}=\text{C/F}$
- 手性原子使用“@”



反式1,2-二氯乙烯 顺式1,2-二氯乙烯

[illegible]

Timeline of Rapid Identification of Potent DDR1 Kinase Inhibitors:

- Day 0:** Target selection (by RNAi Apoptosis)
- Day 7:** Databases
- Day 9:** Model training, Structure generation
- Day 12:** Prioritization
- Day 13:** Synthesis
- Day 23:** Biological evaluation
- Day 25:** IP assessment
- Day 26:** Novel nanomolar hits

Key Milestones:


- 30,000 structures
- 40 structures
- Day 9
- Day 12
- Day 13
- Day 23
- Day 25
- Day 26

Activities:

- Reference compounds
- Kinase inhibitors
- Non-kinase and
- In my data
- IP data
- Pharmacophore
- Clusters
- Model training
- Structure generation
- Research functions
- Kuhnauer maps
- Novelty
- Pharmacophore hypothesis
- Descriptors
- ADPA
- Clustering
- Diversity
- Unions
- Redundant
- RMAD
- Sanction
- Synthetic routes analysis
- Prioritization
- Six compounds
- WuXi Apptec
- IP assessment

Chemical Structure: A chemical structure of a novel nanomolar hit is shown, featuring a pyridine ring, a quinoline ring, and a substituted benzene ring.

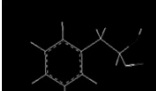
常见的分子表述形式




中国石化大学(北京)
SINOPEC UNIVERSITY OF PETROLEUM (BEIJING)

常见的小分子模型

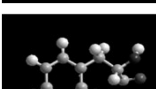
- “line” 模型
- “CPK” 模型
- “ball and stick” 模型
- “stick” 模型



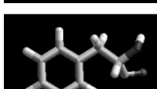
线框模型



CPK模型




球棍模型



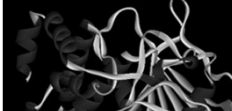
棍状模型

常见的分子表述形式

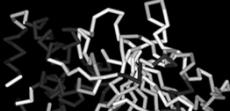


清华大学
TSINGHUA UNIVERSITY


常见的生物大分子模型



飘带模型

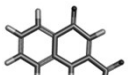
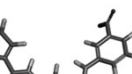


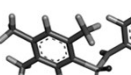

碳骨架模型



83


常用原子着色形式

C
H
O
N
P
S
F
Cl

Discovery Studio

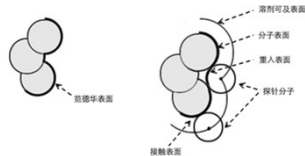


84

分子表面

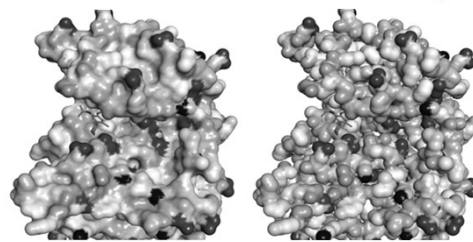
- **溶剂可及表面 (solvent accessible surface)**：指探针分子在目标分子表面进行“假想滚动”时，其球心形成的轨迹（并非真实表面）。通常使用半径为1.4 Å的水分子作为探针分子。探针分子的中心可以放置于可及表面的任一点上，但不能穿入分子中任何原子的范德华球。

- **范德华表面 (vdW surface)**：以原子的范德华半径生成的分子表面，由于缺少探针半径弥补，范德华表面通常更加离散



85

分子表面比较（静电着色）



溶剂可及表面

范德华表面

Discovery Studio



86

常用视图软件



PYMOL



VMD



87