



计算机辅助药物设计实验报告

药物化学 1801501 班

180150129

2020182631

阿布都赛米·阿布都外力



实验名称：分子力学优化及动力学模拟

实验目的：

1. 掌握分子动力学模拟，观测体系构象变化。
2. 熟悉 Discovery Studio 的基本操作。
3. 熟悉 Protein Data Bank 数据库。

实验原理：

使用 Discovery Studio 软件进行分子力学优化及动力学模拟。

本实验所用软件环境：

DS Version: 19.1.0.18287

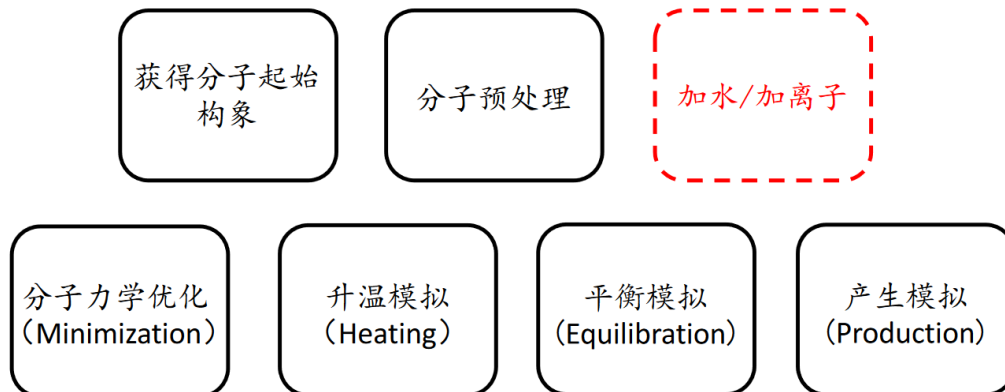
PP Version: 19.1.0.1963

DS Client Version: 19.1.0.18287

OS Distribution: Windows

OS Version: 10.0.19044

一般操作流程：



实验步骤：

1. 获得分子起始构象：从 PDB 数据库网站 (<https://www.rcsb.org/>) 获取 HP53 蛋白晶体结构 (PDB code: 1yr)。

2. 分子预处理：

(1) 点击 Discovery Studio 软件上的 Macromolecules→Prepare Protein→Clean Protein 进行蛋白结构修复，矫正。

(2) 点击 Discovery Studio 软件上的 Macromolecules→Prepare Protein→Prepare Protein 进行蛋白结构修复，矫正，质子化状态确定。设置参数如下：

Parameter Name	Parameter Value
Input Protein	1yrf:1YRF
Build Loops	True
Loop Definition	SEQRES
Loop List	
Maximal Loop Length	20
Use Looper	False
Maximal Loop Len...	12
Use CHARMM Minimi...	True
Flexible Stem Residues	0
Protonate	True
Protein Dielectric Con...	10
pH for Protonation	7.4
Ionic Strength	0.145
Energy Cutoff	0.9
Advanced	
Forcefield	CHARMM
Keep Ligands	True
Keep Water	None
Disulfide Bridges	

☐ Show Parameter Help

Run Options Cancel Help

3. Standard MD Cascade：点击 Discovery Studio 软件上的 Simulation→Run Simulation→Standard Dynamic Cascade 进行分子力学优化、升温期模拟、平衡期模拟、产生期模拟。设置参数如下：

Parameter Name	Parameter Value
Input Typed Molecule	1YRF_prep:1YRF
Minimization	
Algorithm	Steepest Descent
Max Steps	1000
RMS Gradient	1.0
Constraints	
Minimization2	
Algorithm	Conjugate Gradient
Max Steps	2000
RMS Gradient	0.1
Constraints	
Heating	
Simulation Time (ps)	4
Time Step (fs)	2
Initial Temperature	50.0
Target Temperature	300.0
Adjust Velocity Frequency	50
Save Results Interval (ps)	2
Constraints	
Equilibration	
Simulation Time (ps)	10
Time Step (fs)	2
Target Temperature	300.0
Adjust Velocity Frequency	50
Save Results Interval (ps)	2
Constraints	
Production	
Simulation Time (ps)	10
Time Step (fs)	2

☐ Show Parameter Help

Run Options Cancel Help

Parameter Name	Parameter Value
Time Step (fs)	2
Target Temperature	300.0
Temperature Coupling Decay Time	5.0
Save Results Interval (ps)	0.1
Save Restart File	True
Constraints	
Type	NPT
TMass	1000.0
PMass	1000.0
PGamma	25.0
Reference Pressure	1.0
Implicit Solvent Model	Generalized Born
Dielectric Constant	1
Implicit Solvent Dielectric Constant	80
Generalized Born Lambda Constant	
Minimum Hydrogen Radius	0.8
Use Non-polar Surface Area	True
Salt Concentration	0.0
Input Atomic Radii	van der Waals radii
Use Molecular Surface	True
Nonbond List Radius	14.0
Nonbond Higher Cutoff Distance	12.0
Nonbond Lower Cutoff Distance	10.0
Electrostatics	Automatic
Kappa	0.34
Order	4
Advanced	
Dynamics Integrator	Leapfrog Verlet
Apply SHAKE Constraint	True
Random Number Seed	314159 314159 3141...
Number of Processors	1

☐ Show Parameter Help

Run Options Cancel Help

Parameter Name	Parameter Value
Input Molecule	1YRF:1YRF
Frame Start	1
Frame Stop	
Frame Increment	1
Trajectory File	
Frame Start	1
Frame Stop	
Frame Increment	1
Energy File	
Analysis Type	RMSD,RMSF
RMSD Reference	First Frame
Reference Frame	
Reference Molecule	
Scope	Molecule
Label	RMSD to conf
Atom Group	
Atom Group to Fit	
Save Fitted Trajectory	True
Fit Frames for RMSF	True
Properties	
Protein Torsion Angles	Main Chain
Residues to Analyze	

☐ Show Parameter Help

Run Options Cancel Help

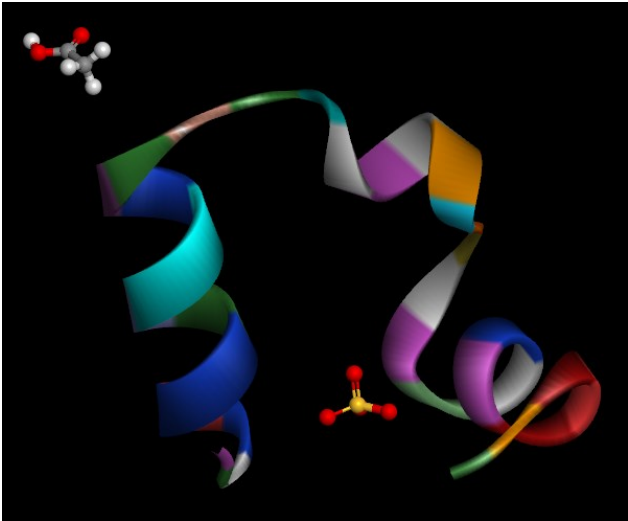
4. 结果分析—RMSD、RMSF 计算：点击 Discovery Studio 软件上的 Simulation→Analyze Trajectory→Analyze Trajectory 进行 RMSD、RMSF 计算.设置参数如上：

实验结果：

1. 分子预处理后的结果：

Status: Success

Summary: No missing segments found from SEQRES data. (Missing segments containing non-standard residues or more than 20 residues, and missing residues at N and C termini are ignored)



2. Standard MD Cascade 的结果:

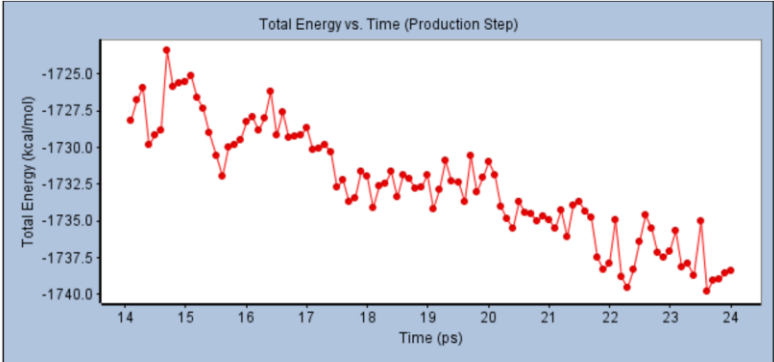
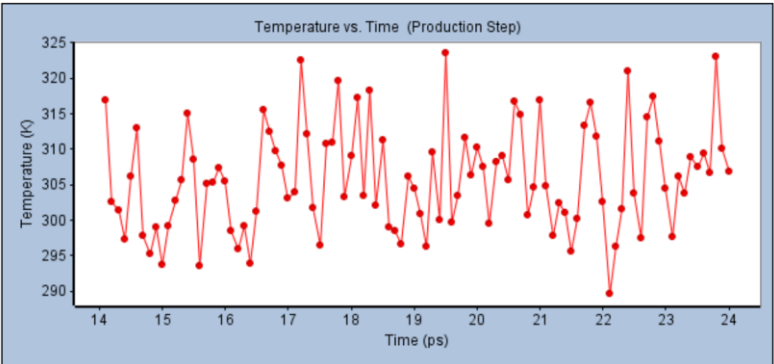
Status: Success

Elapsed Time: 00:03:25

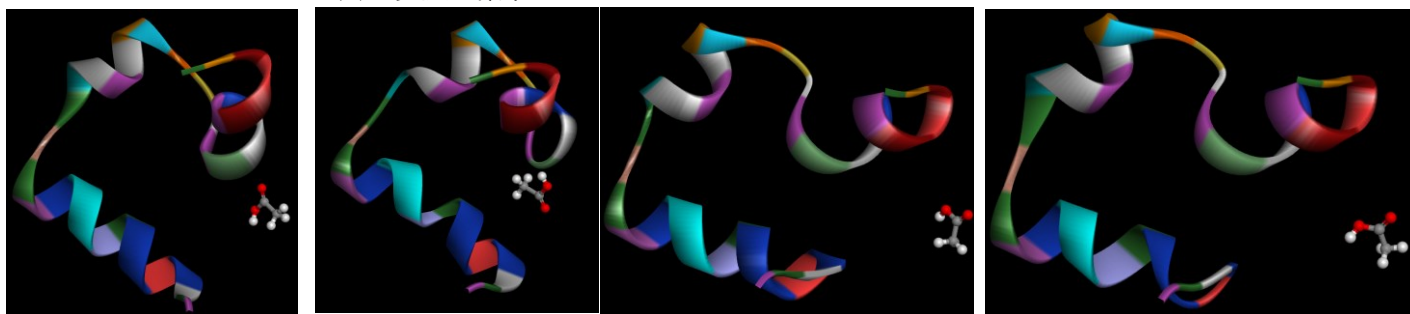
Warnings: No periodic boundary condition defined. Turning constant pressure off. Production Type changed from NPT to NVT.

Summary: Spherical Cutoff method is used for electrostatics.

Name	Stage	Forcefield	Start Time (ps)	End Time (ps)	Initial Potential Energy (kcal/mol)	Total Energy (kcal/mol)	Potential Energy (kcal/mol)	Kinetic Energy (kcal/mol)	Temperature (K)	Van der Waals Energy (kcal/mol)	Electrostatic Energy (kcal/mol)	Initial RMS Gradient (kcal/(mol x A))	Final RMS Gradient (kcal/(mol x A))
1YRF	Minimization	CHARMm			-2355.369		-2500.566			-256.290	-1643.843	11.715	0.908
1YRF	Minimization	CHARMm			-2500.566		-2574.063			-263.858	-1500.762	0.908	0.165
1YRF	Heating	CHARMm	0.000	4.000	-2574.063	-1757.554	-2185.048	427.494	290.317	-222.762	-1319.776	1.472	18.964
1YRF	Equilibration	CHARMm	4.000	14.000	-2185.048	-1728.785	-2184.258	455.473	309.318	-185.431	-1284.526	18.964	18.635
1YRF	Production	CHARMm	14.000	24.000	-2184.258	-1738.416	-2190.207	451.791	306.817	-192.239	-1049.459	18.635	19.393



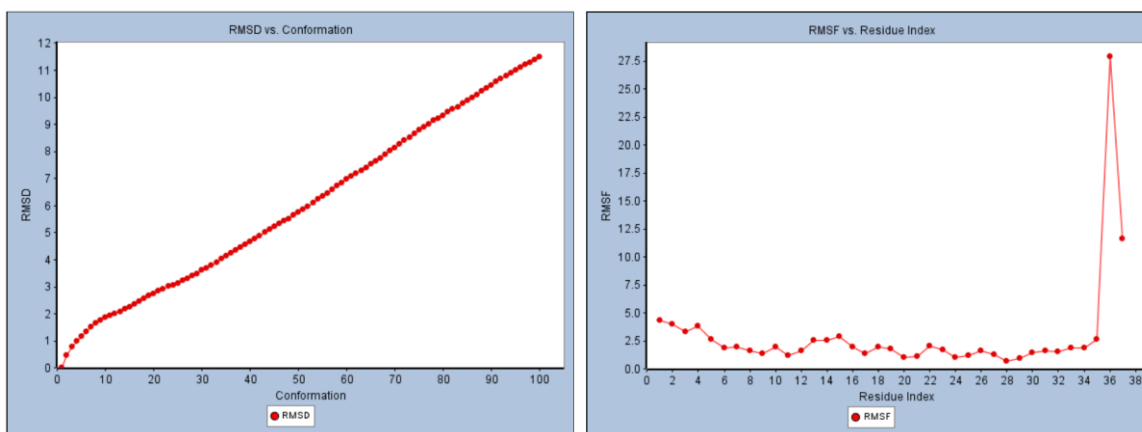
动力学轨迹截取：



3. 结果分析—RMSD、RMSF 计算结果：

Status: Success

Elapsed Time: 00:00:22



讨论：

分子力学优化的目的在于优化分子中因实验（低精度结构）或模建（加氢或蛋白修复等）产生的结构触碰。

本实验联合运用最陡下降法与共轭梯度法优化了分子结构，获得了稳定初始状态。这是因为最陡下降法对能量梯度的依赖性很大，当体系能量离能量最低点较远时，最陡下降法的优化效率很高，但是在能量最低点附近时，优化效率就会很低了。然而在能量最低点附近时，共轭梯度法的优化效率比最陡下降法高。所以首先以最陡下降法进行优化，以期快速降低体系总能量。随后采用共轭梯度法，加快在能量低点附近的收敛速率，就能较快获得能量最优构象。然后把最优构想作为初始状态。

升温模拟时，本实验通过 Maxwell-Boltzmann 分布随机生成初速度。从 50K 升到 300K。升温过程需要逐步缓慢进行，以防止体系不稳定。

平衡期模拟的主要作用在于避免加热过程中产生的局部或全局不稳定构象。一般而言，经过平衡期后，体系趋于稳定，可以开始后续的采样及分析。

产生模拟又称为采样模拟，是一个 MD 模拟有效数据的来源，也是 MD 模拟整个过程中耗时最长阶段。

在一个分子动力学模拟中，步长选择没有硬性规则。步长太小，有限时间内覆盖构

像空间不足。步长太大，不稳定性在积分算法中可能升高，由于原子间高能量的重叠，这种不稳定性可能导致模拟体系的崩溃。当模拟可柔分子时，一个有效的控制方式是时间步长应该设置为运动最快周期的十分之一的时间。最高频率振动是由于键伸缩，特别是与氢原子键合的键，一个 C-H 键振动具有一个近似 10 fs 的重复周期。因此一般时间步长应设置为 1 fs。一个真实的模拟通常会固定 C-H 键的伸缩，因此可以将模拟时间步长设置为 2 fs。

Root Mean Square Deviation (RMSD)： 计算体系在动力学模拟中随时间变化情况，可用于分析体系总体构象变化，判断其是否达到稳定状态。

Root Mean Square Fluctuation (RMSF)： 计算动力学轨迹中每个片段（如氨基酸残基）的平均波动情况，可用于分析体系局部稳定性等情况。