



中國藥科大學

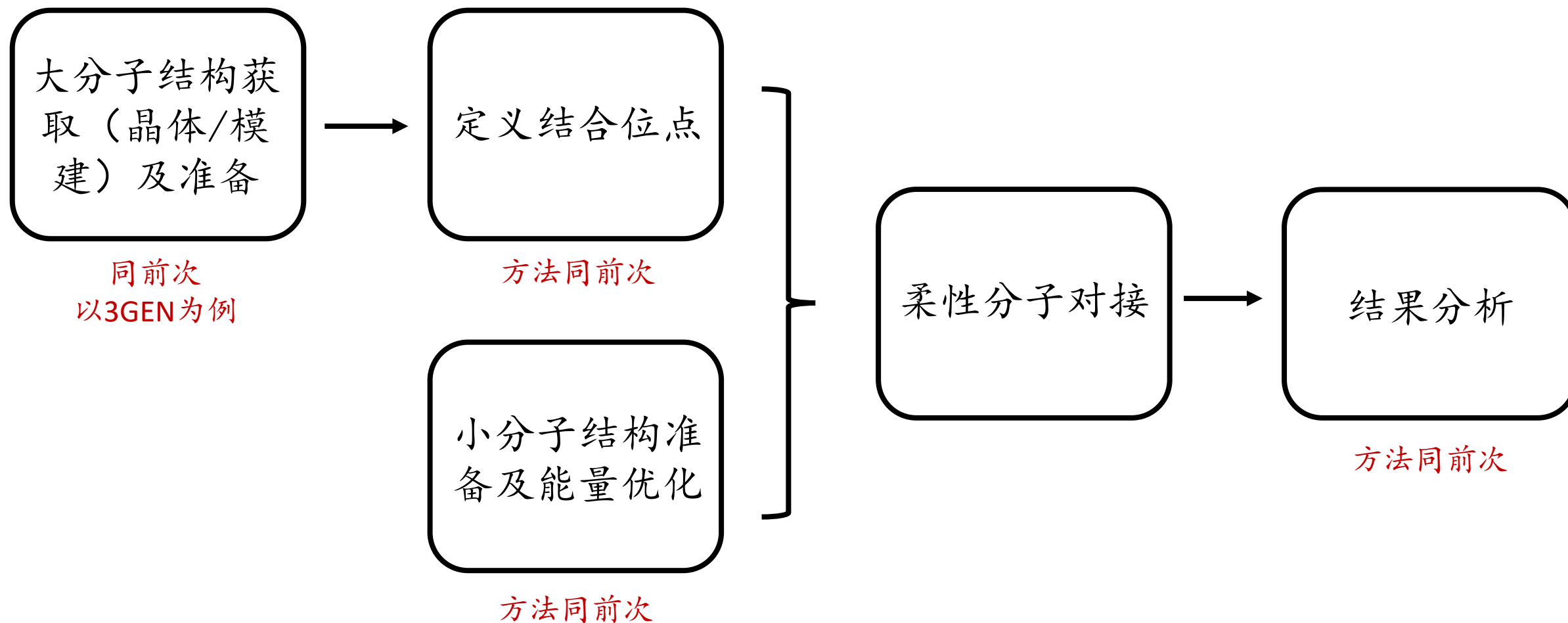
# 基于结构的药物设计（四）

——分子对接技术之柔性对接

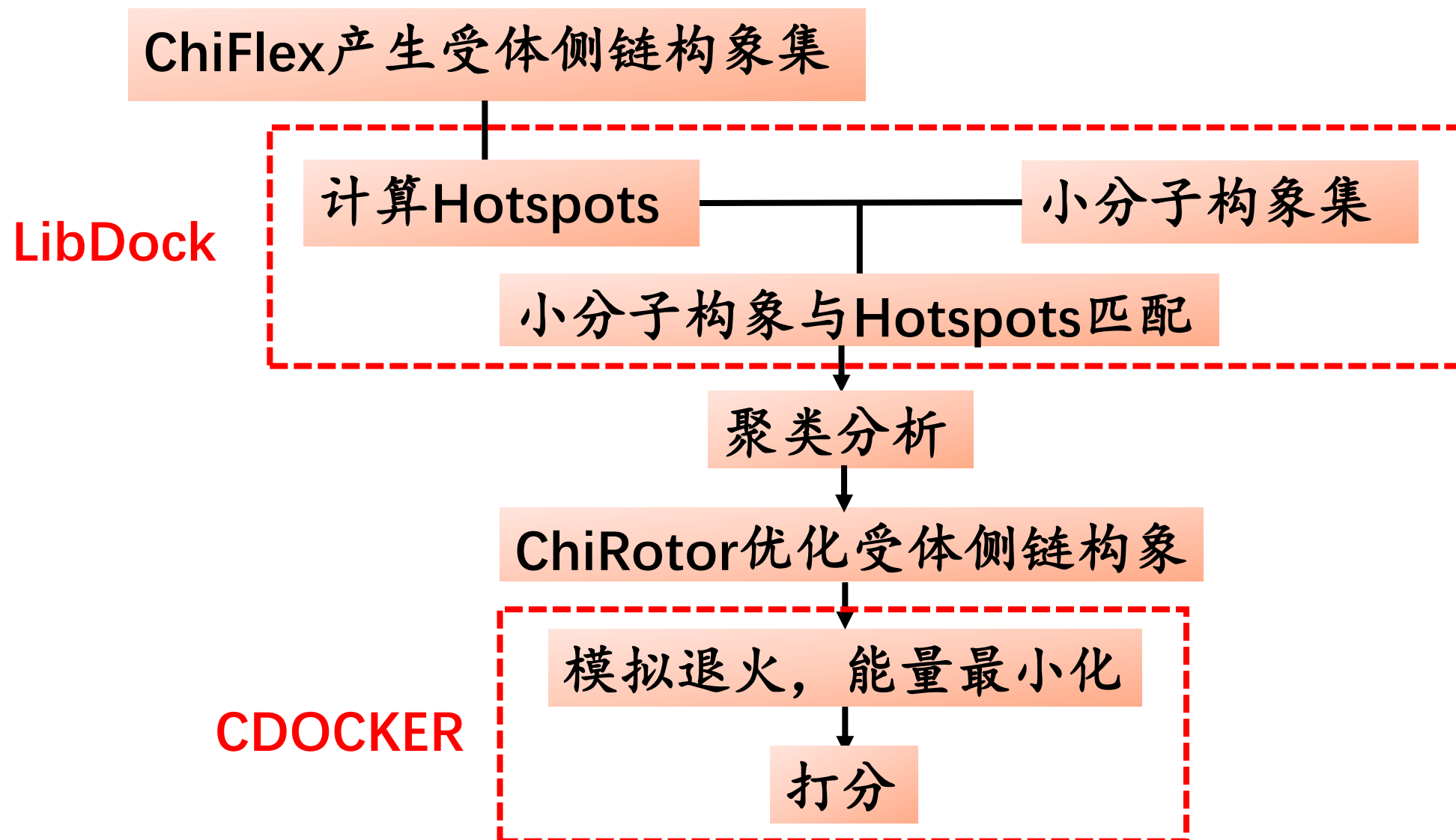
药学院 邹毅

Email: [zouyi@cpu.edu.cn](mailto:zouyi@cpu.edu.cn)

# 柔性分子对接的一般操作流程



# Flexible Docking计算过程



# 蛋白结构准备

- 1、去除晶胞 (Structure—Crystal cell—Remove cell)
- 2、蛋白结构准备 (去除非必须元素, 水分子处理等; 加氢, 加电荷, 主、侧链修复、质子化状态确定等)
- 3、准备好后会弹出新窗口 “3GEN\_prep”

## 定义结合位点

- 1、在准备好的蛋白里选中小分子
- 2、定义活性位点

# 小分子结构准备及能量优化（以重对接为例）

1、获取小分子（可直接在DS visualizer中画或从第三方软件中导入）

（1）如从第三方软件中画好后粘贴至DS，需先在DS中新建标签页，再在工作区粘贴

（2）如重对接，直接将3GEN\_prep的小分子剪切到新窗口“Molecule”

2、准备小分子

（1）打开Prepare Ligands计算结束后会自动出现新的窗口“Molecule（1）”

（2）小分子的能量优化

Simulation-Change Forcefield-Apply Forcefield

Simulation-Run Simulations-Minimization

出现对话框，点击OK，可以发现小分子构象出现了微小变化

# 柔性分子对接

- 确保当前窗口为准备好的大分子，即 3GEN\_prep。
- 在流程浏览器（Protocols Explorer）中，展开 Receptor-Ligand Interactions-Docking，点击打开 Flexible Docking 柔性对接流程。，设置好参数后点击 Run 即可进行对接计算

Flexible Docking	
Parameter Name	Parameter Value
Input Typed Protein Molecule	3GEN_prep:3GEN
Input Ligands	Molecule-(1):All
Input Site Sphere	-17.0041, 6.71975, -15.0922, 9.73833
Selected Residues	3GEN:Active Sites:Active Site AC1
Generate Protein Conformations	True
Maximum Number	100
Selected Residues	
Stop Protocol	False
Minimum Angle	38
Maximum Number of Residues	8
Energy Range	
Input File	
Generate Ligand Conformations	True
Conformation Method	FAST
Maximum Conformations	255
Discard Existing Conformations	True
Energy Threshold	20.0
Docking	
Number of Hotspots	100
Max Hits to Save	3
Tolerance	0.25
Preferences	User Specified
RMSD Filter	2.0
Docking Refinement	
Simulated Annealing	True
Advanced	
Sample Chi2	True
Parallel Processing	True
Server	localhost
Processes	4

输入文件

设置活性位点的氨基酸残基为柔性残基

产生蛋白柔性残基的多构象

产生配体的多构象

最多保存3个对接结果

可设置多核运算

# 柔性分子对接

- 对接完成后会自动产生对话，点击确定后会出现对接结果概览图
- 点击“View Results”后即可打开柔性对接结果

Flexible Docking

Description

Information

Summary

Details

Results

Parameters

Status

User

Elapsed Time

Server Name

Success

Administrator

00:04:24

PC-532-Zou

Side-Chain Conformations: 3GEN

Forcefield: CHARMM

Poses docked: 6

Docked Ligands

Docked Protein-Ligand Complexes

Protein Side Chain Conformations

Timing Results

View Results

Copyright © 2020 Dassault Systèmes Biovia Corp - All rights reserved.

DS Welcome 3gen 3GEN\_prep Molecule Molecule (1) 3GEN 3GEN

3GEN

A

Protein Groups

Active Sites

Invalid Residues

Gaps in Chain

Ligand Groups

Added Loops

Fixed Side-chains

SBD\_Site\_Sphere

3GEN

3GEN

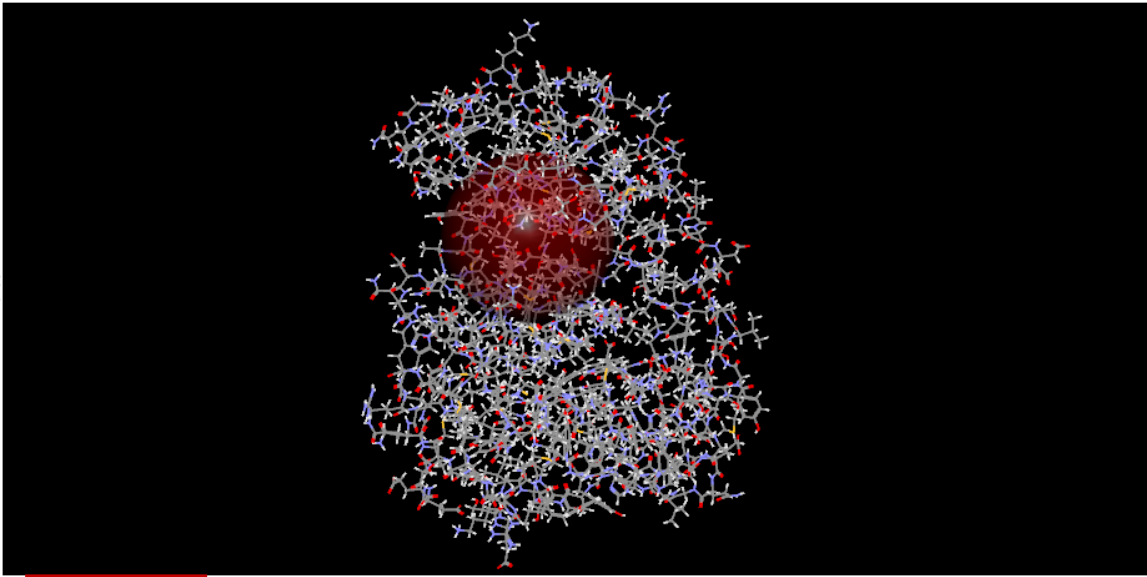
3GEN

3GEN

3GEN

3GEN

对接构象



	vation Free Energy	pI	At pH	Net Charge	-CDOCKER_ENERGY	-CDOCKER_INTERACTION_ENERGY	ChiFlex Energy	Side Chain	Residues	Prote	Io	Ioniz	Nu	MDL	LibDockScore
1		6.32	7.4	-4.97			-59.535	4	A:LEU40...	4	...	1	1	1	100.137
2		6.32	7.4	-4.97	20.7931	56.2161	-57.802	7	A:LEU40...	7	...	1	1	1	74.4915
3		6.32	7.4	-4.97	8.38058	42.4729	-58.336	6	A:LEU40...	6	...	1	1	1	72.4569
4		6.32	7.4	-4.97	4.62205	39.0151	-62.777	2	A:LEU40...	2	...	1	1	1	70.0273
5		6.32	7.4	-4.97	2.76358	37.2881	-58.352	5	A:LEU40...	5	...	1	1	1	73.961
6		6.32	7.4	-4.97	2.43198	39.6903	-62.833	1	A:LEU40...	1	...	1	1	1	70.6424
7		6.32	7.4	-4.97	2.14638	37.5123									

CDOCKER打分

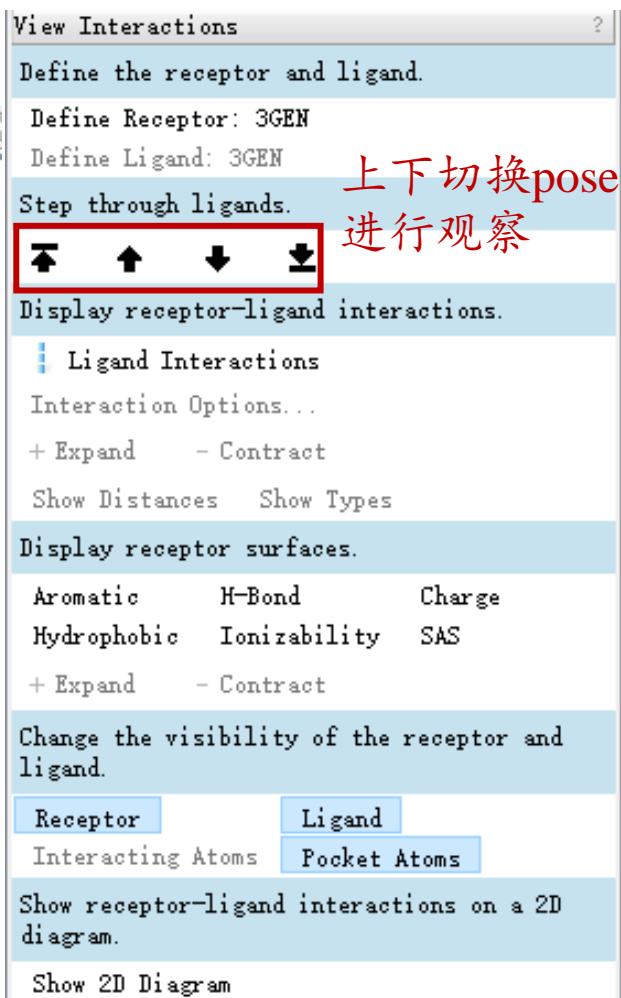
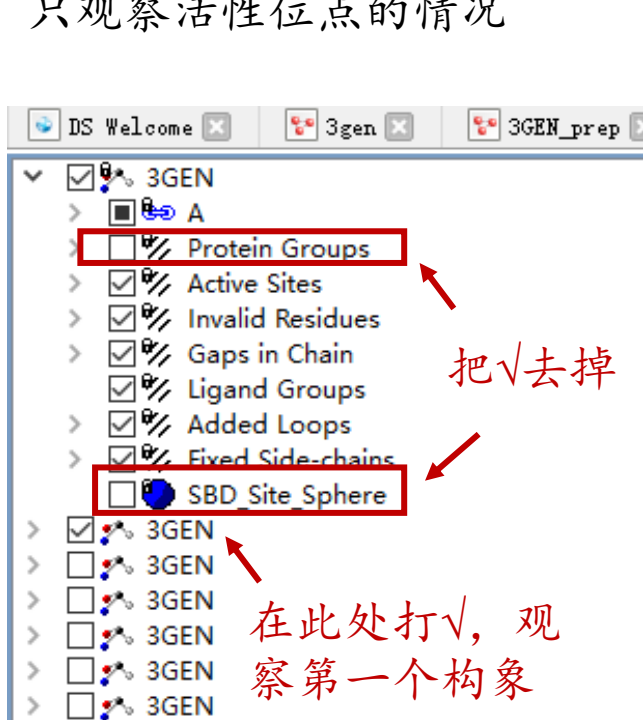
LibDock打分

# 对接结果分析

1、为了便于观察，可先取消蛋白组和活性位点显示的红球，只观察活性位点的情况

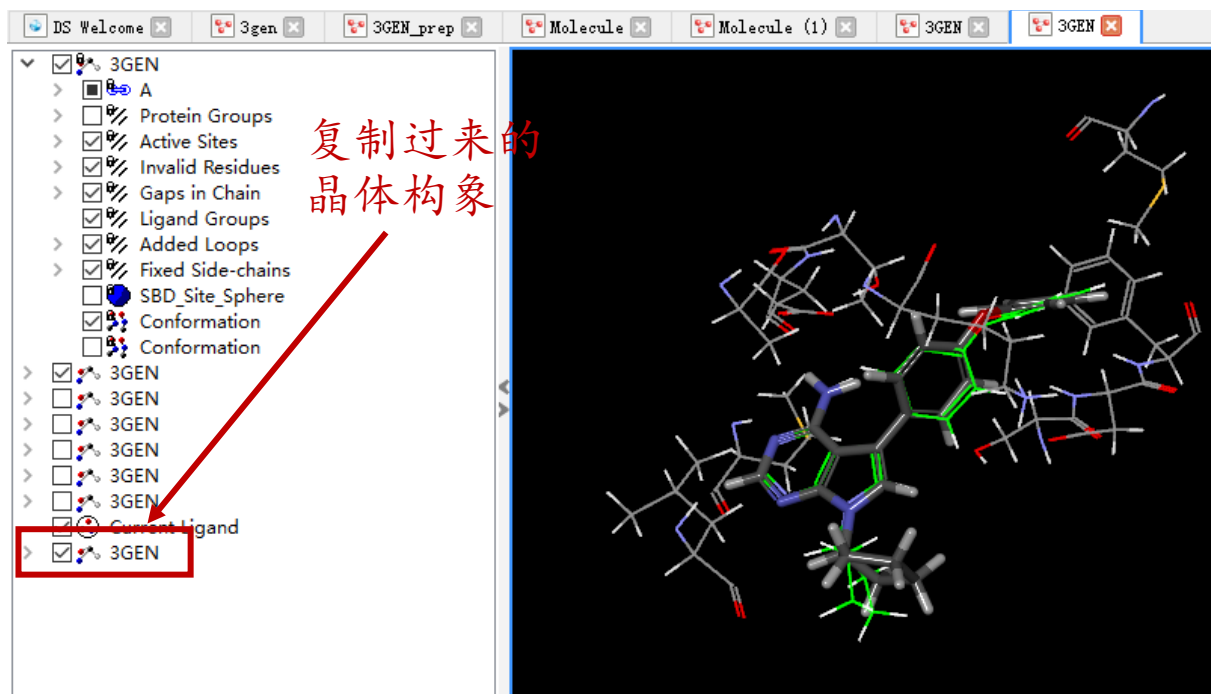
2、非键相互作用分析

## Receptor-Ligand Interactions



3、比较小分子的对接构象与晶体构象

- 把保存在Molecule中的分子复制粘贴到对接结果的窗口3GEN中；
- 为了便于观察，设置晶体构象为棒状模型，绿色





# 对接结果分析——重对接RMSD计算

3GEN - RMSD Report

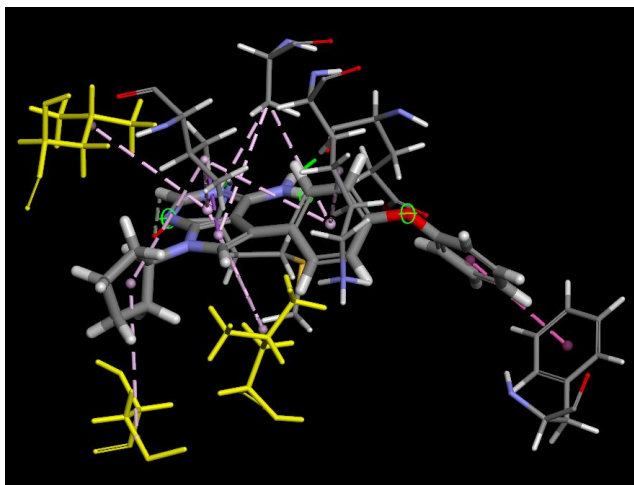
Heavy Atom RMSD to 3GEN 7

Name	Reference	RMSD (Å)
3GEN 1	3GEN 7	0.5484
3GEN 2	3GEN 7	9.8311
3GEN 3	3GEN 7	11.6764
3GEN 4	3GEN 7	7.3178
3GEN 5	3GEN 7	6.2607
3GEN 6	3GEN 7	11.0410

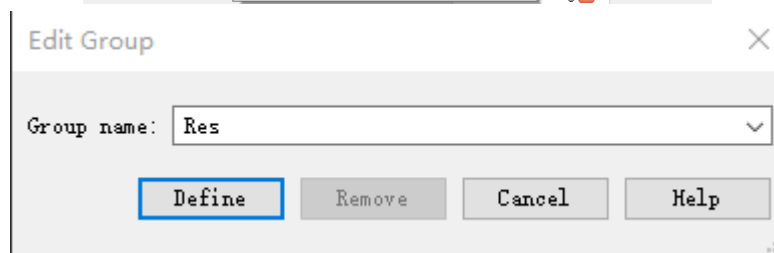
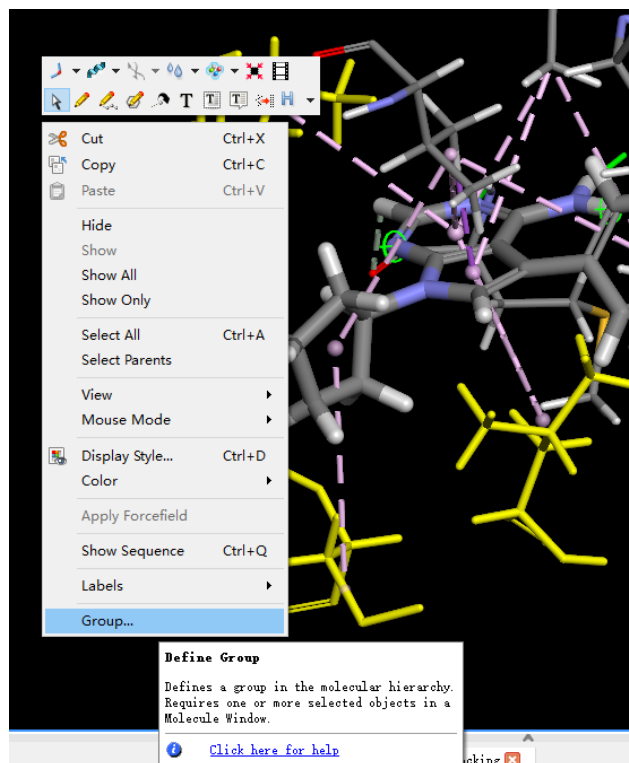
Index Name Visible Tagged Visibility Locked LoopList

1	3GEN	<input checked="" type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No	0:3GEN:A
2	3GEN	<input checked="" type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No	0:3GEN:A
3	3GEN	<input checked="" type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No	0:3GEN:A
4	3GEN	<input checked="" type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No	0:3GEN:A
5	3GEN	<input checked="" type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No	0:3GEN:A
6	3GEN	<input checked="" type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No	0:3GEN:A
7	3GEN	<input checked="" type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No	0:3GEN:A

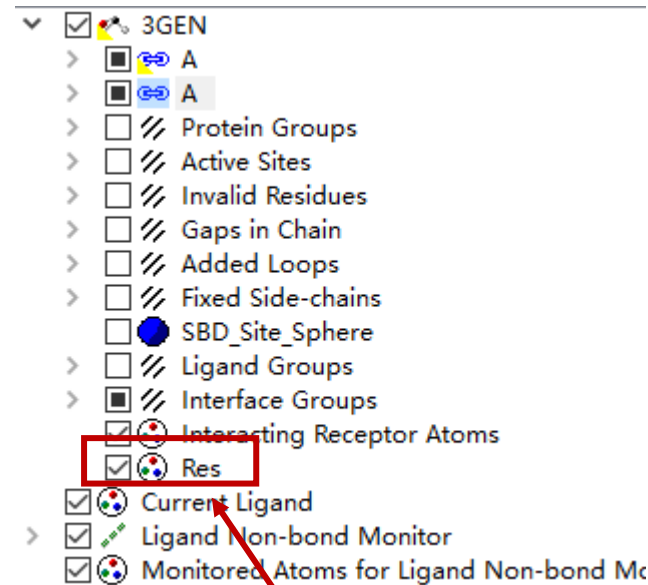
# 小技巧：如何自定义柔性残基组



选中要定义的残基



鼠标右击，Group，命名残基组



即可在级联菜单中看到这个组

Flexible Docking	
Parameter Name	Parameter Value
Input Typed Protein Molecule	3GEN_prep:3GEN
Input Ligands	Molecule-(1):All
Input Site Sphere	-17.0041, 6.71975, -15.0922, 9.73833
Selected Residues	3GEN:Res
Generate Protein Conformations	True
Maximum Number	100

在设置柔性对接参数时，柔性残基就选择这个组就可以了

## 实验报告（可同上次的半柔性对接写在一起）：

（1）比较LibDock、CDOCKER和Flexible Docking的对接结果（打分最高的pose与晶体结构中小分子的RMSD值）

（2）选择Flexible Docking算法进行新化合物的设计，并进行对接研究，分析对接结果（通过3D、2D相互作用图，分子表面等方法，分析新设计的小分子与口袋内的氨基酸残基形成了哪些相互作用）

