



中國藥科大學

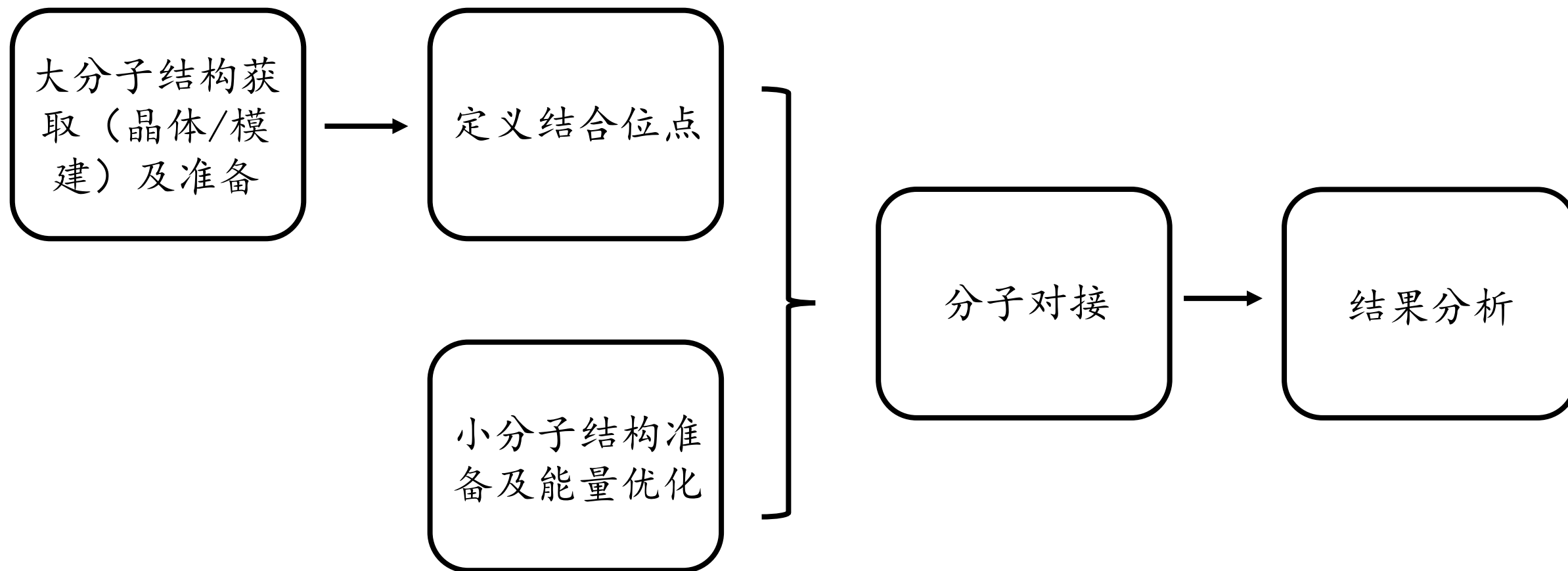
# 基于结构的药物设计（三）

——分子对接技术之半柔性对接

药学院 邹毅

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

# 分子对接的一般操作流程



# 大分子初始构象获取及预处理

## 大分子结构获取

- PDB数据库获取（选择分辨率高、有小分子配体的结构）
- 同源模建

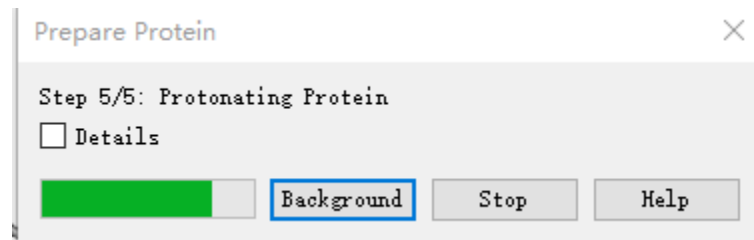
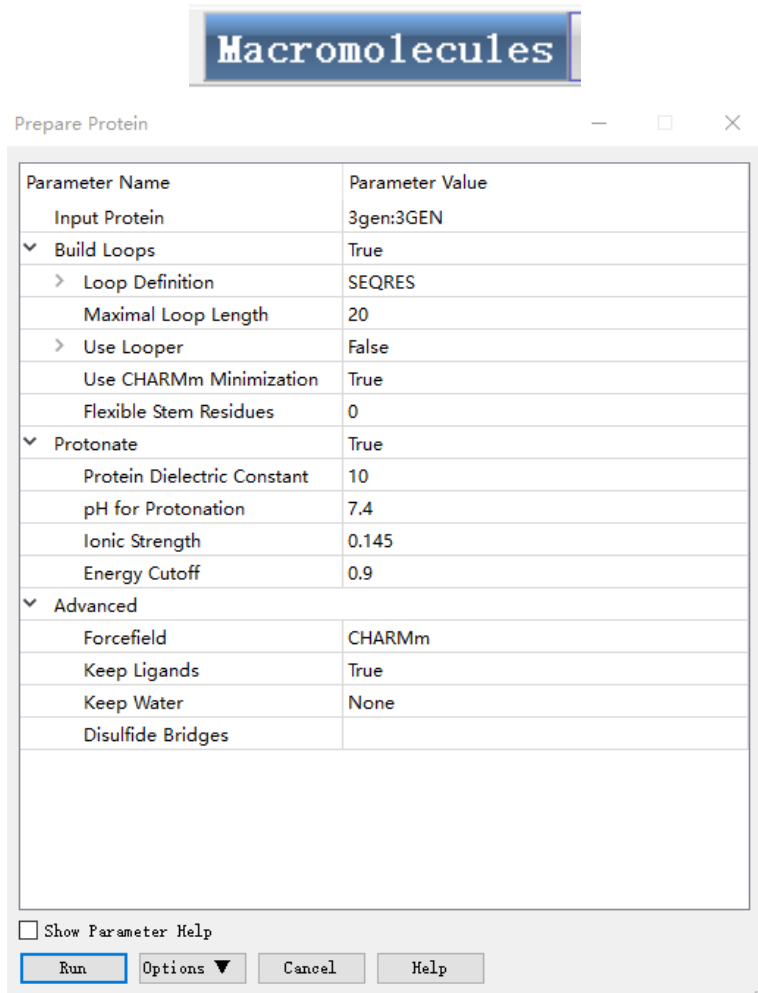
## 大分子结构预处理

- 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

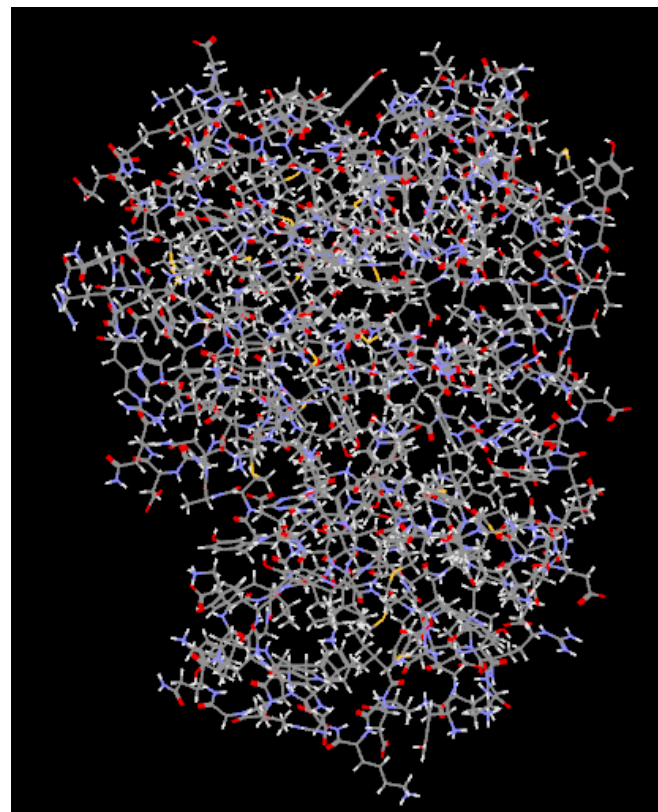
# 蛋白结构准备

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）



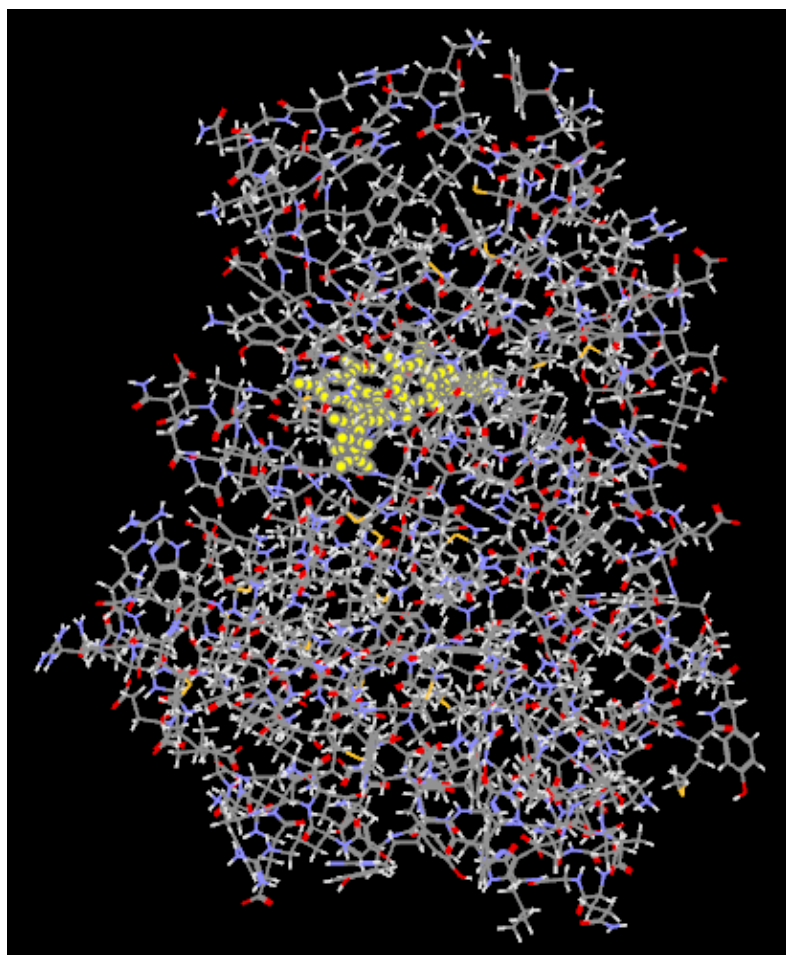
3、准备好后会弹出新窗口“3GEN\_prep”



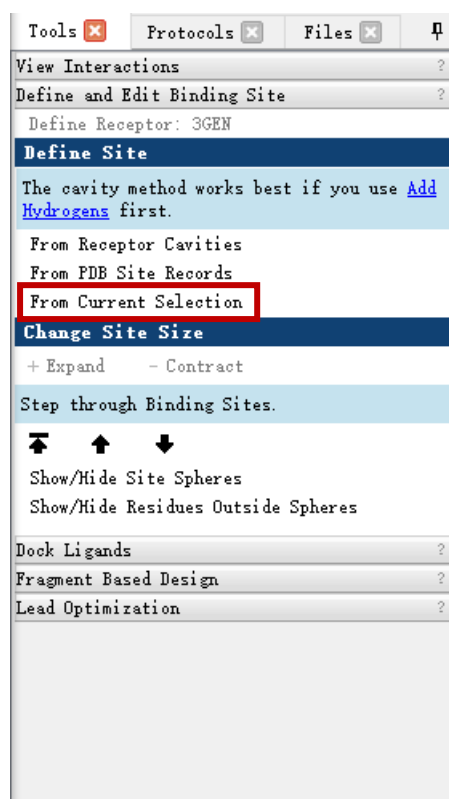
# 定义结合位点

- 定义晶体结构中的小分子所在位置为结合位点

1、在准备好的蛋白里选中小分子

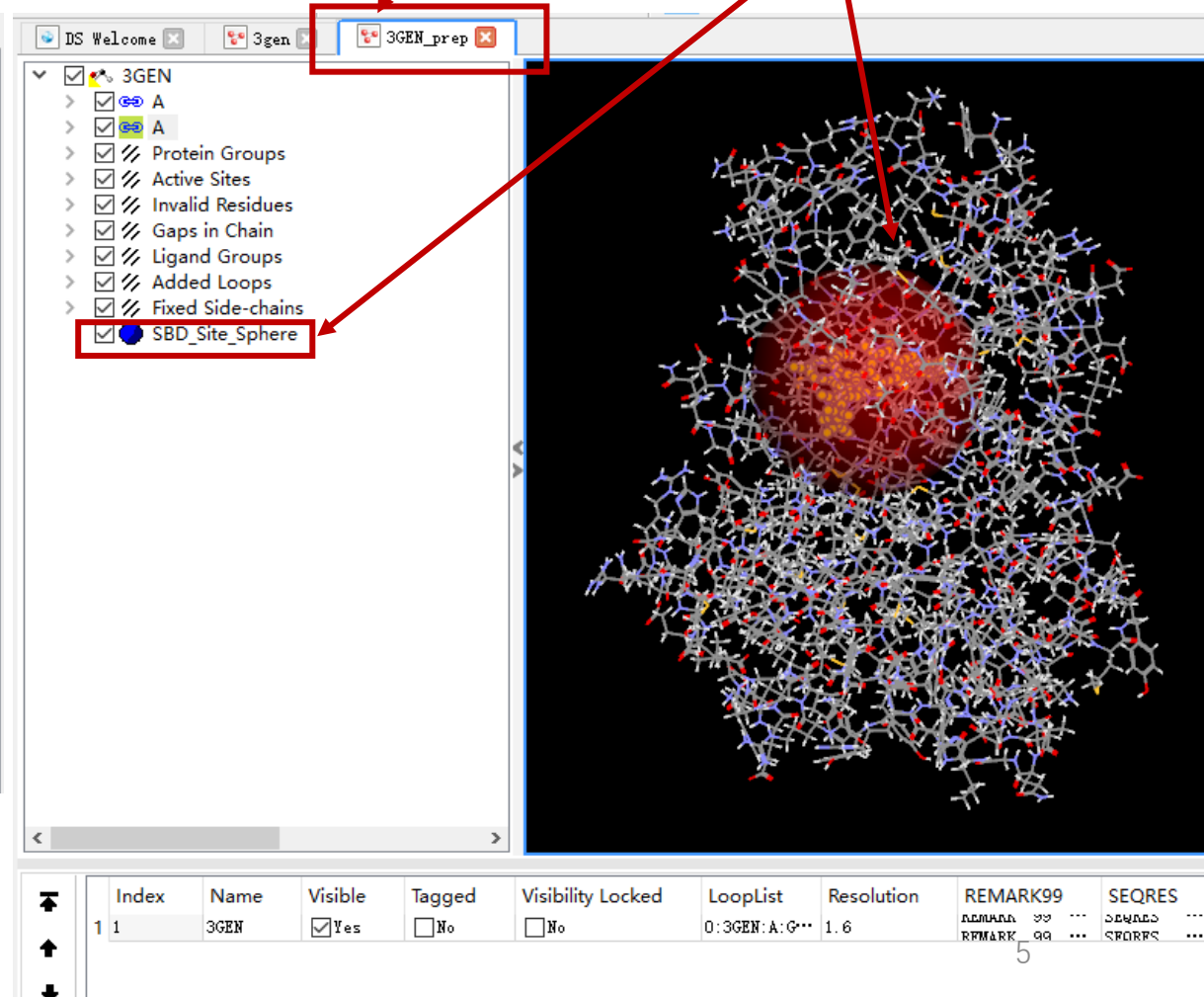


2、定义活性位点



注意准备好的大分子窗口  
对应的名称: 3GEN\_prep

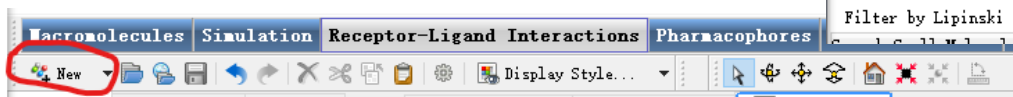
点击“From current selection”  
后出现, 表示球状的活性位点



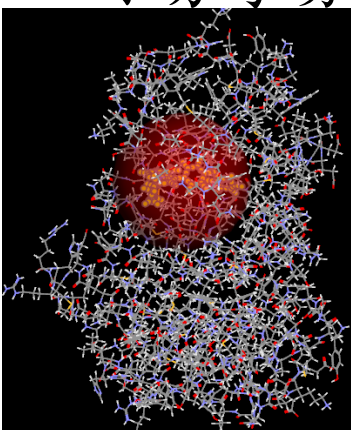
# 小分子结构准备及能量优化（以重对接为例）

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

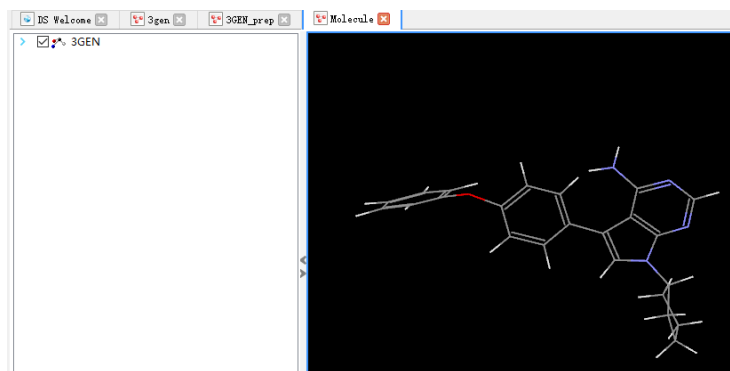
（1）如从第三方软件中画好后粘贴至DS，需先在DS中新建标签页，再在工作区粘贴



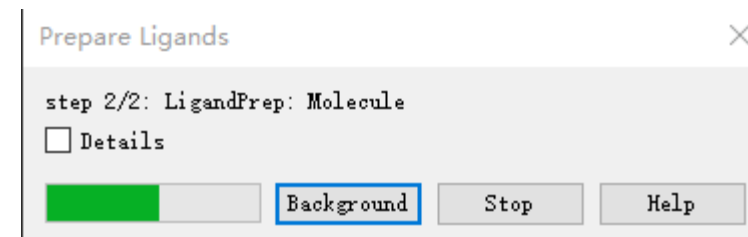
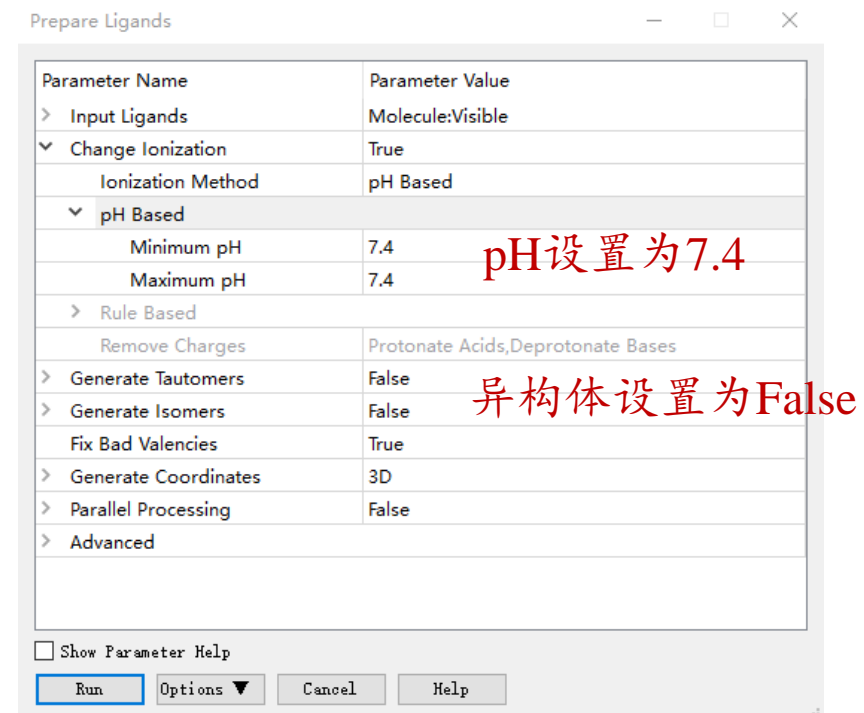
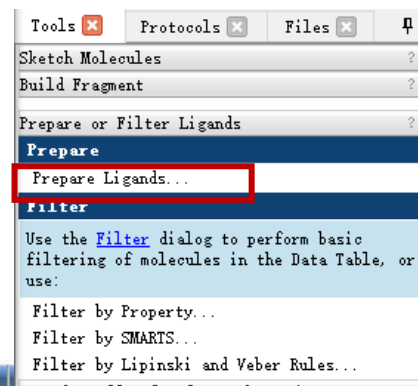
（2）如重对接，直接将3GEN\_prep的小分子剪切到新窗口“Molecule”



剪切-粘贴



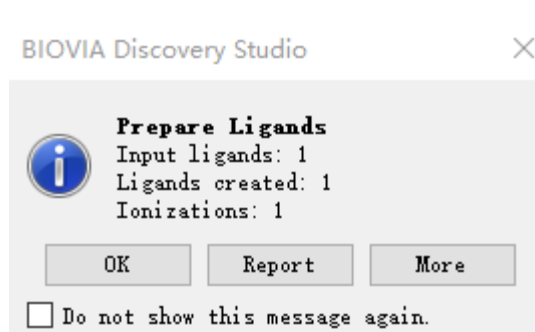
2、准备小分子



# 小分子结构准备及能量优化（以重对接为例）

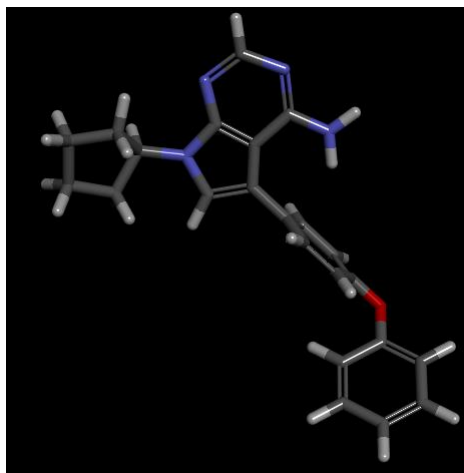
新出现的窗口，注意该窗口对应的名称：Molecule (1)

1、计算结束后会自动出现新的窗口，并出现如下对话框，点击OK



鼠标悬停此处可预览该分子的2D结构；单击此处箭头进入分子的3D结构  
双击则进入分子的3D结构

2、准备好的小分子的三维结构



3、小分子的能量优化

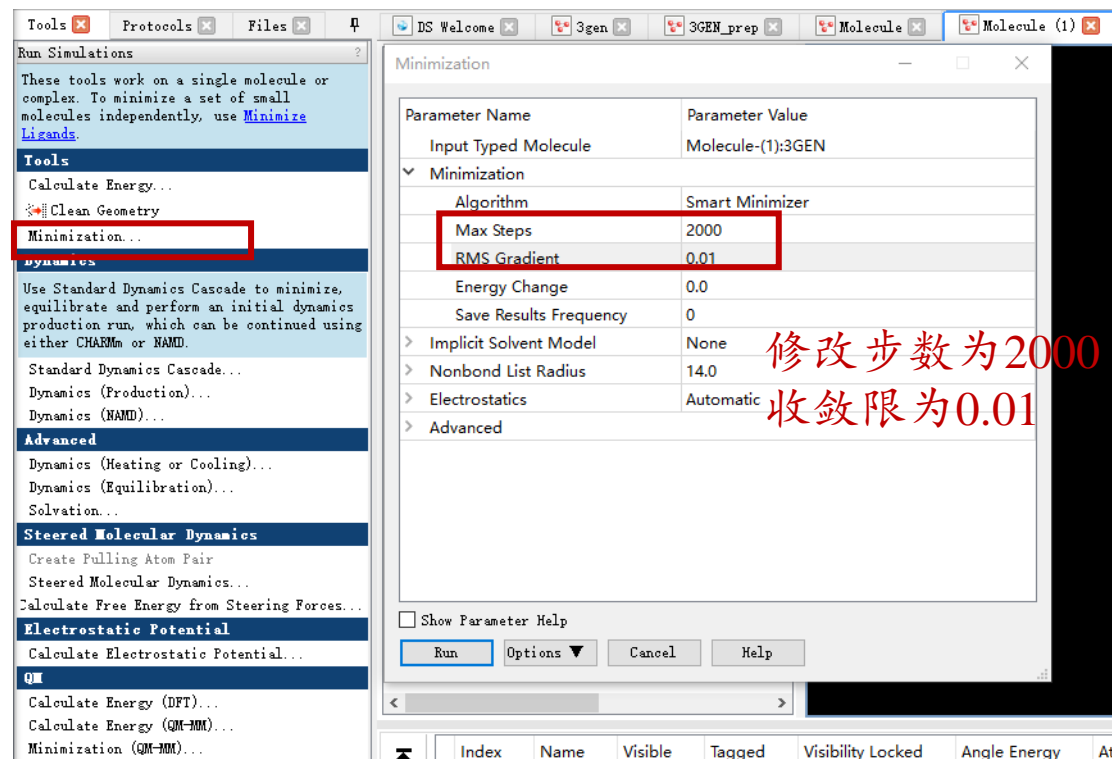
(1) Simulation-Change

Forcefield-Apply Forcefield

(2) Simulation-Run

Simulations-Minimization

(3) 出现对话框，点击OK，可以发现小分子构象出现了微小变化





# 分子对接

准备好小分子，并定义好大分子的活性位点后，接下来就是分子对接了

- 确保当前窗口为准备好的大分子，即3GEN\_prep。
- 展开Ligand-Receptor Interactions模块下的Dock Ligands，设置好参数后点击Run即可进行对接计算
- 如选择LibDock算法，参数设置如下：
- 如选择CDOCKER算法，参数设置如下：

Dock Ligands (LibDock)

Parameter Name	Parameter Value
Input Receptor	3GEN_prep:3GEN
Input Ligands	Molecule-(1):All
Input Site Sphere	-17.0041, 6.71975, -15.0922, 9.73833
Number of Hotspots	100
Docking Tolerance	0.25
> Docking Preferences	High Quality
> Conformation Method	FAST
> Minimization Algorithm	Smart Minimizer
> Advanced	
> Parallel Processing	False

☐ Show Parameter Help

Run Options Cancel Help

构象产生

能量优化算法

注意受体和配体对应的窗口名称，不要弄错了

活性位点参数

Dock Ligands (CDOCKER)

Parameter Name	Parameter Value
Input Receptor	3GEN_prep:3GEN
Input Ligands	Molecule-(1):All
Input Site Sphere	-17.0041, 6.71975, -15.0922, 9.73833
> Top Hits	10
> Random Conformations	10
> Orientations to Refine	10
> Simulated Annealing	True
> Advanced	
> Parallel Processing	False

☐ Show Parameter Help

Run Options Cancel Help



# 分子对接

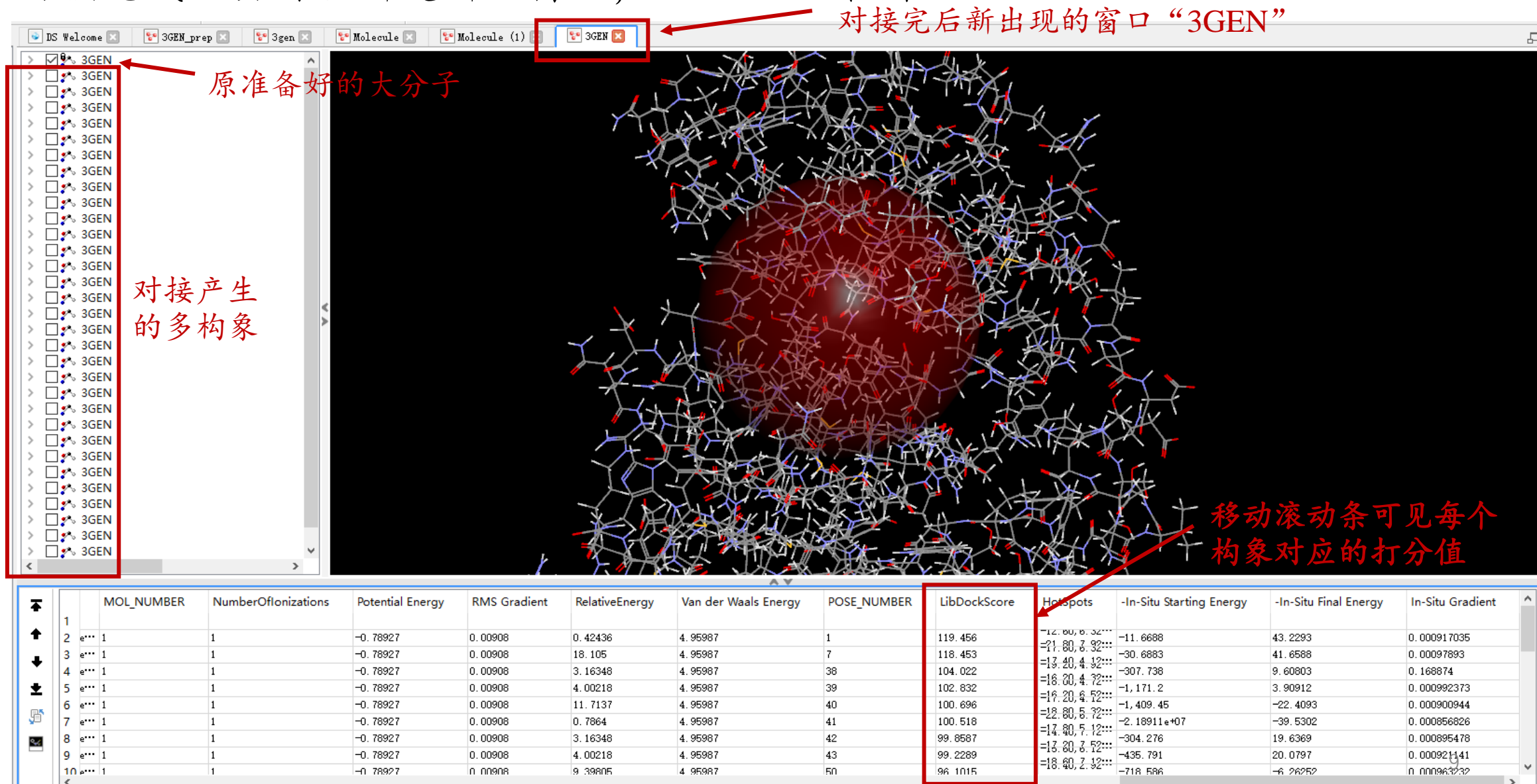
- 对接完成后会自动新建新的窗口，LibDock如下图：

对接完后新出现的窗口“3GEN”

原准备好的大分子

对接产生的多构象

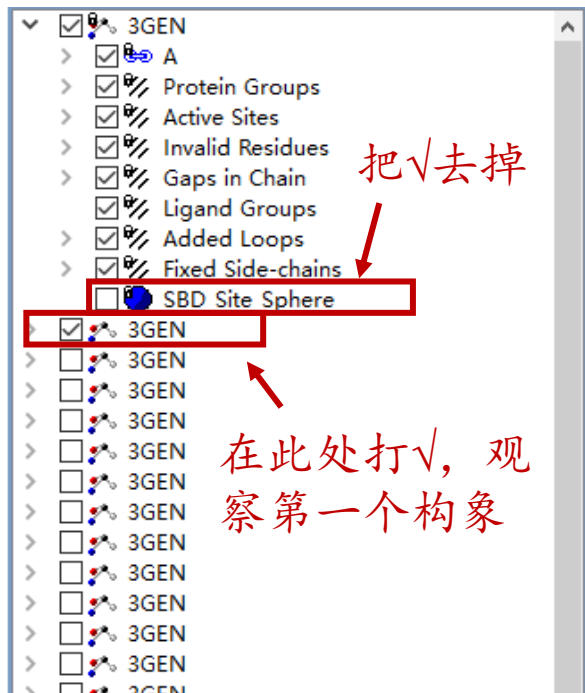
移动滚动条可见每个构象对应的打分值



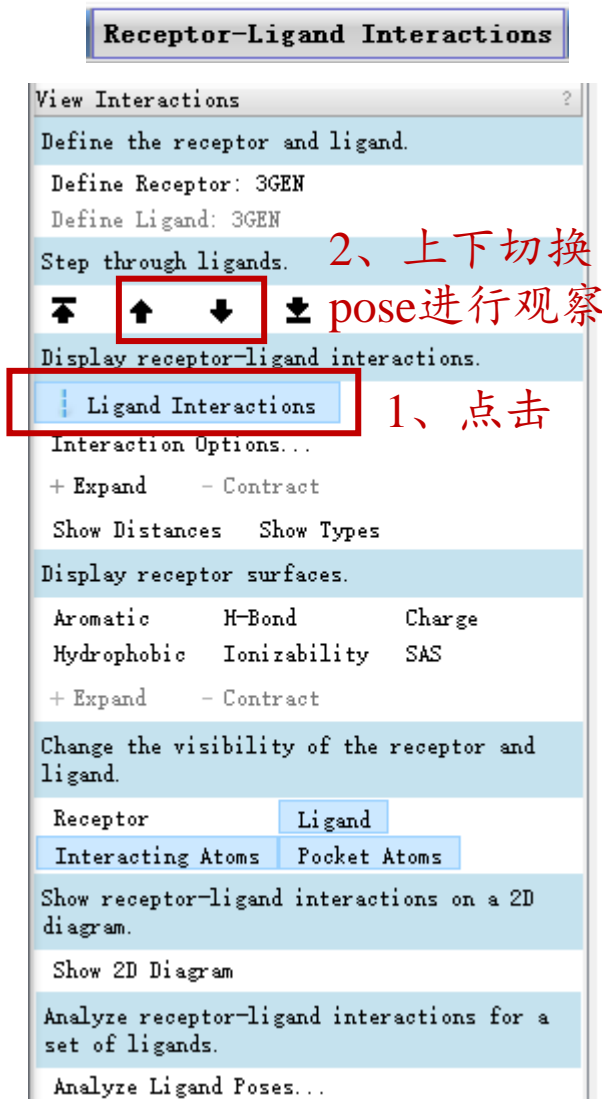
	MOL_NUMBER	NumberOfIonizations	Potential Energy	RMS Gradient	RelativeEnergy	Van der Waals Energy	POSE_NUMBER	LibDockScore	Hotspots	-In-Situ Starting Energy	-In-Situ Final Energy	In-Situ Gradient
1												
2	e*** 1	1	-0.78927	0.00908	0.42436	4.95987	1	119.456	-12.80, 6.32***	-11.6688	43.2293	0.000917035
3	e*** 1	1	-0.78927	0.00908	18.105	4.95987	7	118.453	-21.80, 6.32***	-30.6883	41.6588	0.00097893
4	e*** 1	1	-0.78927	0.00908	3.16348	4.95987	38	104.022	-13.80, 4.32***	-307.738	9.60803	0.168874
5	e*** 1	1	-0.78927	0.00908	4.00218	4.95987	39	102.832	-18.80, 4.32***	-1,171.2	3.90912	0.000992373
6	e*** 1	1	-0.78927	0.00908	11.7137	4.95987	40	100.696	-18.80, 6.32***	-1,409.45	-22.4093	0.000900944
7	e*** 1	1	-0.78927	0.00908	0.7864	4.95987	41	100.518	-22.80, 6.32***	-2.18911e+07	-39.5302	0.000856826
8	e*** 1	1	-0.78927	0.00908	3.16348	4.95987	42	99.8587	-14.80, 5.12***	-304.276	19.6369	0.000895478
9	e*** 1	1	-0.78927	0.00908	4.00218	4.95987	43	99.2289	-13.80, 6.32***	-435.791	20.0797	0.000921341
10	e*** 1	1	-0.78927	0.00908	9.39895	4.95987	50	96.1015	-18.80, 2.32***	-718.586	-6.26252	0.000963232

# 对接结果分析——以LibDock对接结果为例

1、为了便于观察，可先取消活性位点显示的红球

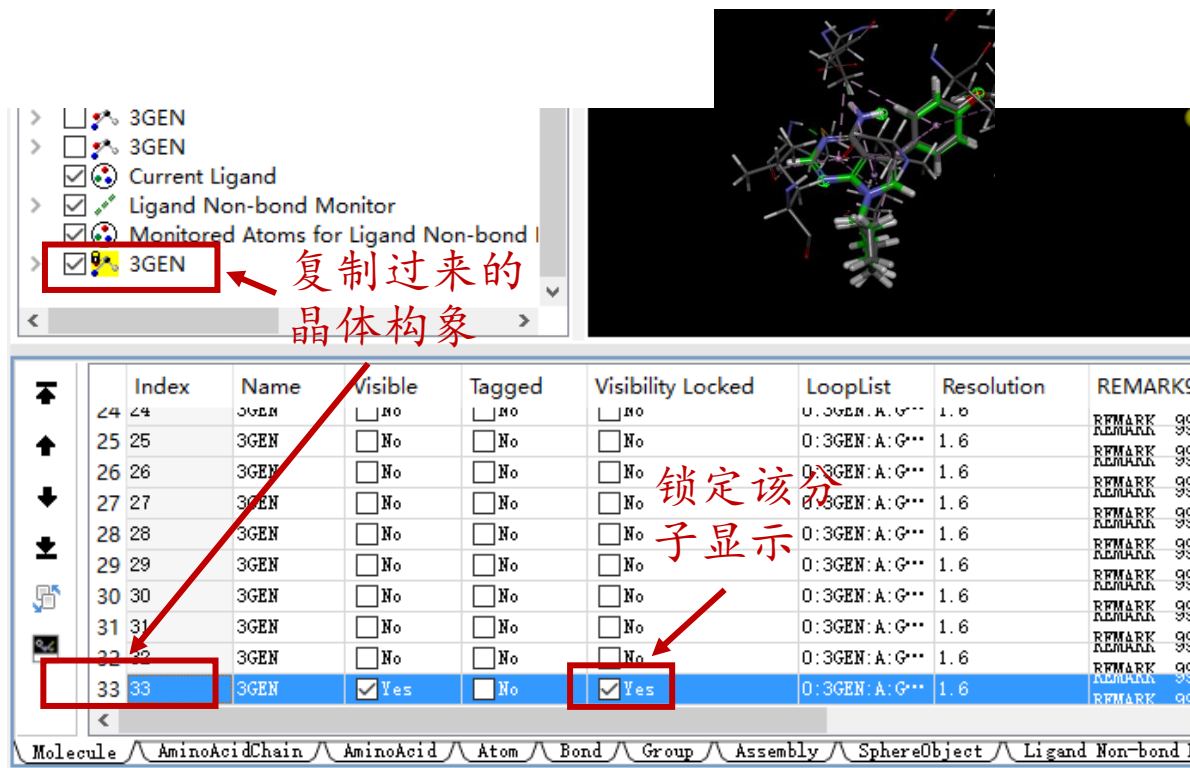


2、非键相互作用分析



3、比较小分子的对接构象与晶体构象

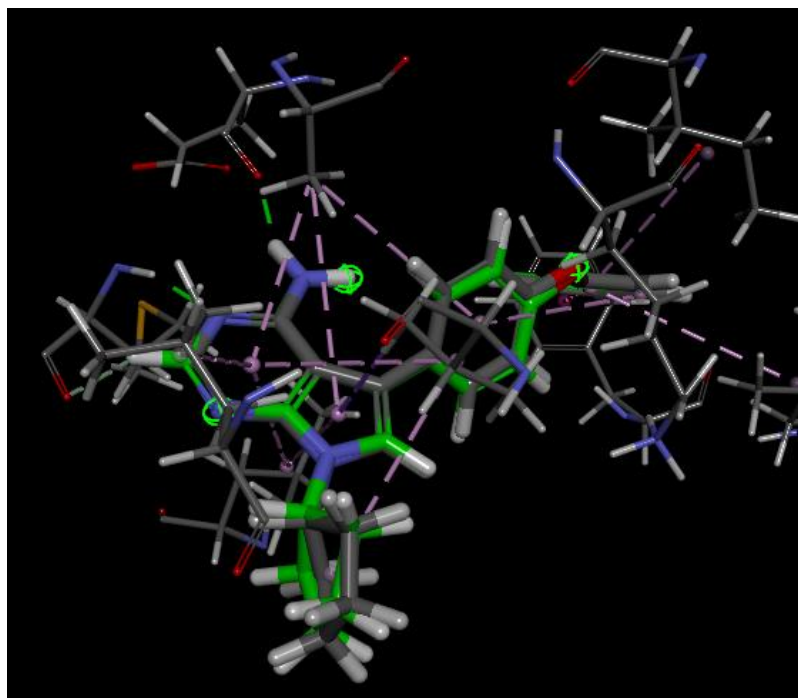
- 把保存在Molecule中的分子复制粘贴到对接结果的窗口3GEN中；
- 为了便于观察，设置晶体构象为棒状模型，绿色



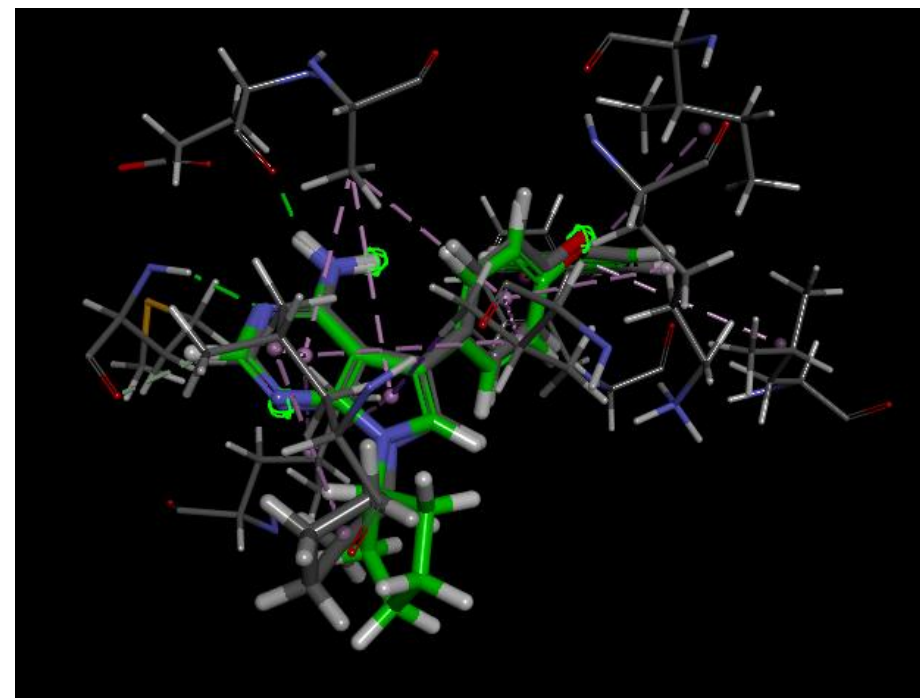
# 对接结果分析——以LibDock对接结果为例

- 重对接结果分析

方法一：肉眼观察



第一个pose



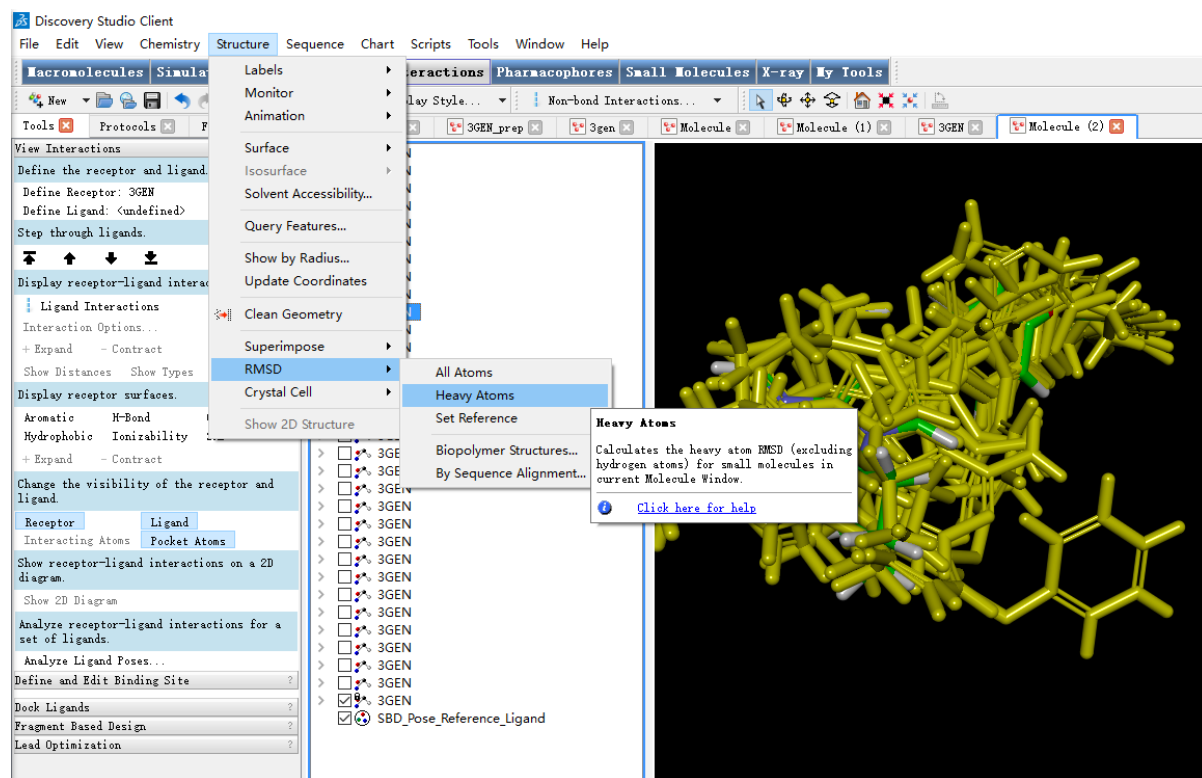
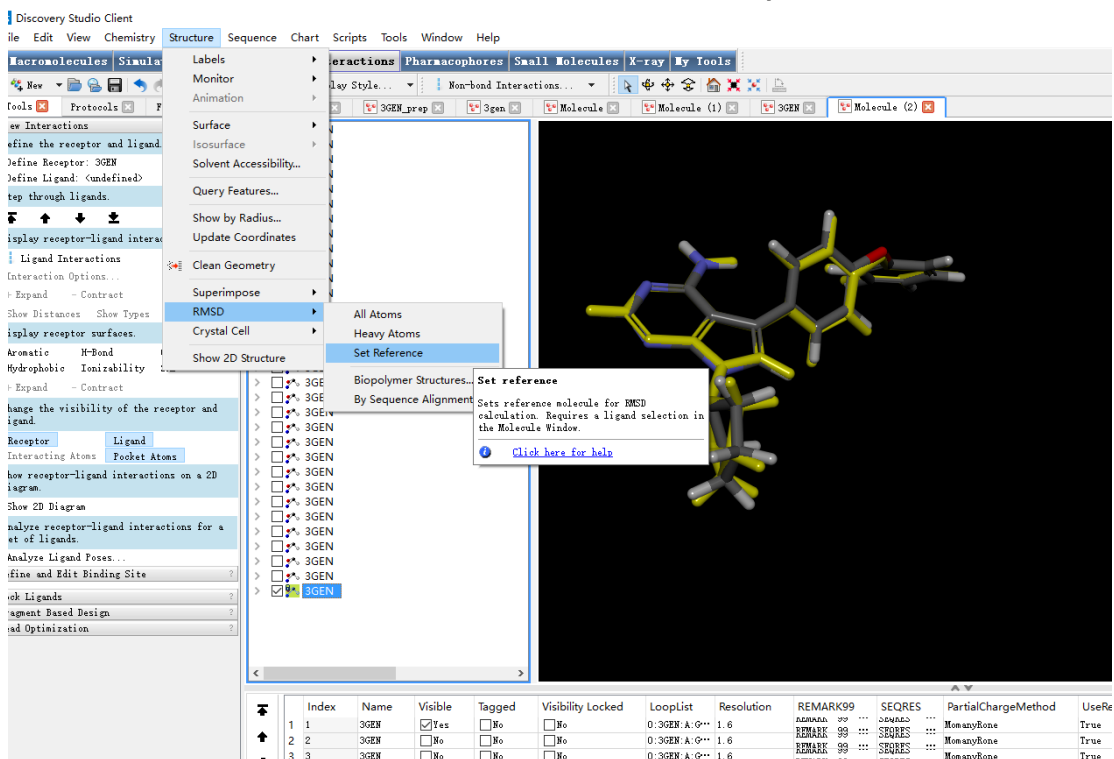
第二个pose

# 对接结果分析——以LibDock对接结果为例

## • 重对接结果分析

### 方法二：RMSD值计算

- 1、新建窗口，自动命名为“Molecule (2)”，将对接结果中的对接pose连同参考分子一同复制粘贴到新窗口中，注意最后一个为参考分子（即原晶体结构中的小分子配体）
- 2、设置参考：选中参考分子，依次选择Structure-RMSD-Set Reference
- 3、计算RMSD的分子：在需要计算的pose边上打勾（这里假设计算前十个pose），并确保呈选中状态，依次选择Structure-RMSD-Heavy Atoms

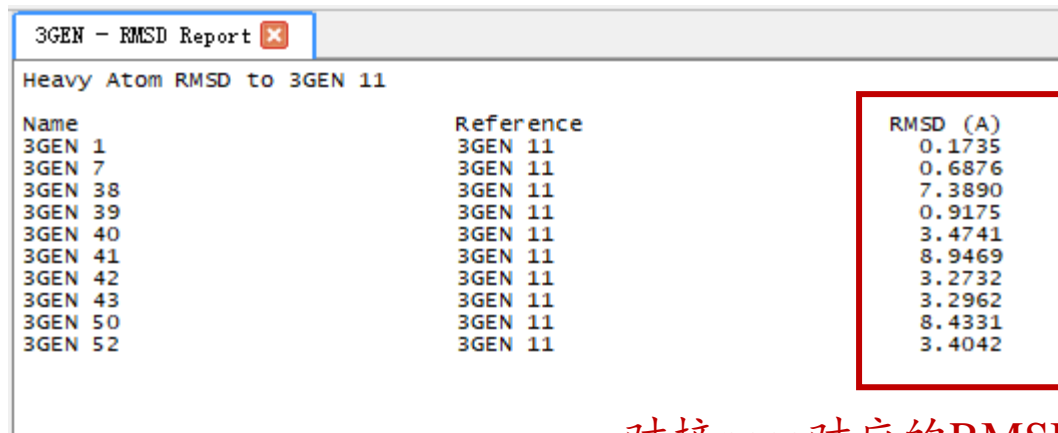


# 对接结果分析——以LibDock对接结果为例

- 重对接结果分析

方法二：RMSD值计算

4、弹出新窗口“3GEN - RMSD Report”



Name	Reference	RMSD (A)
3GEN 1	3GEN 11	0.1735
3GEN 7	3GEN 11	0.6876
3GEN 38	3GEN 11	7.3890
3GEN 39	3GEN 11	0.9175
3GEN 40	3GEN 11	3.4741
3GEN 41	3GEN 11	8.9469
3GEN 42	3GEN 11	3.2732
3GEN 43	3GEN 11	3.2962
3GEN 50	3GEN 11	8.4331
3GEN 52	3GEN 11	3.4042

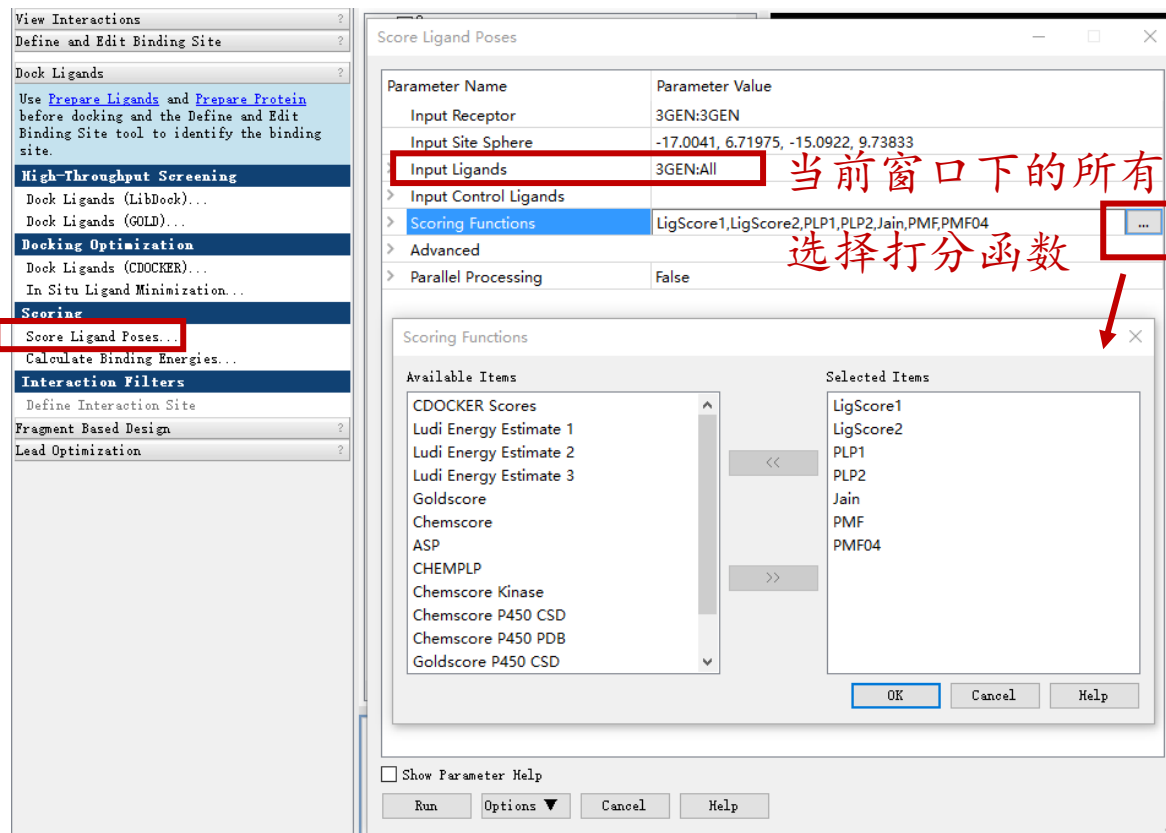
对接pose对应的RMSD值



# 对接结果分析——以LibDock对接结果为例

- 对对接结果进行重打分

1、窗口切换到对接结果，选择Score Ligand Poses；2、计算完后弹出另一个“3GEN”窗口



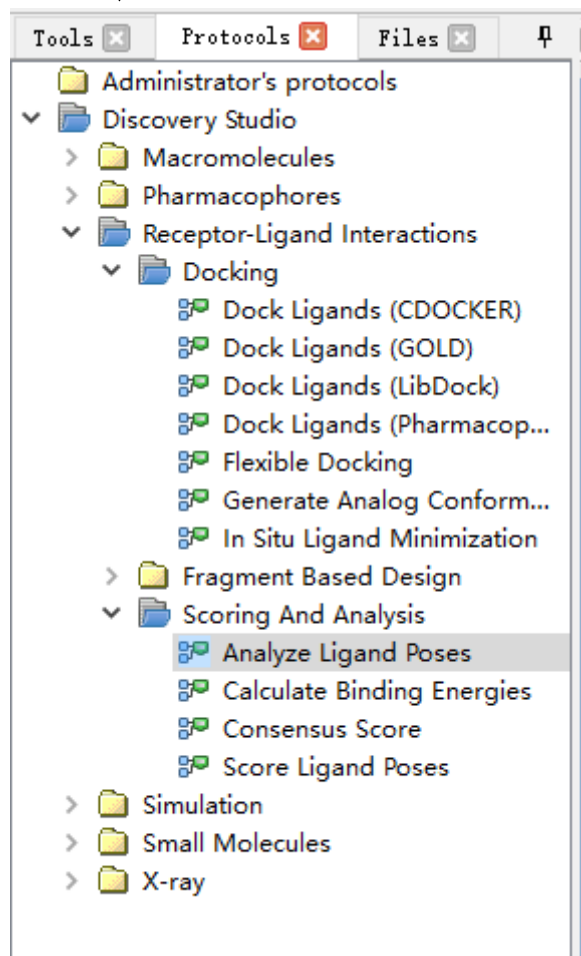
打分值

DockScore	HotSpots	-In-Situ Starting Energy	-In-Situ Final Energy	In-Situ Gradient	LigScore1_Dreiding	LigScore2_Dreiding	-PLP1	-PLP2	Jain	-PMF	-PMF04
456	-12.80.6.32...	-11.669	43.229	0.001	4.79	7	122.28	117.05	8.54	117.53	46.31
453	-21.80.3.32...	-30.688	41.659	0.001	4.73	6.83	121.72	118.01	9.15	111.29	39.46
021	-13.80.4.32...	-307.738	9.608	0.169	1.67	4.65	70.89	63.18	1.27	42.83	-2.51
832	-18.20.4.32...	-1,171.2	3.908	0.001	3.62	5.81	108.97	105.52	8.4	108.44	38.63
696	-19.20.6.32...	-1,409.45	-39.40	0.001	1.49	3.57	96.8	98.5	8.24	109.36	34.06
518	-12.80.6.32...	-2.18911e+07	-39.5	0.001	1.97	3.79	94.08	93	7.2	64.37	4.61
359	-14.80.7.12...	-304.276	19.637	0.001	2.51	5.8	100.25	93.13	4.96	114.73	42.33
229	-13.80.3.32...	-435.791	20.08	0.001	2.59	5.65	98.55	92.85	5.83	116.02	42.86
102	-18.80.2.32...	-718.586	-6.263	0.001	1.6	4.32	88.08	80.91	5.17	102.19	28.5
387	-24.80.7.32...	-413.447	-7.645	0.001	1.86	4.32	97.68	98.05	8	114.5	36.8
301	-17.80.6.12...	-210.905	13.188	0.001	2.76	5.13	84.08	80.06	4.03	108.98	40.86
359	-16.80.9.32...	-1,334.72	20.35	0.397	2.43	4.77	65.68	58.94	0.86	72.92	27.51
299	-18.80.3.32...	-377.287	-2.619	0.001	2.08	4.57	88.98	88.32	6.71	113.51	40.98
351	-18.80.3.32...	-1,045.63	19.635	0.001	2.51	5.8	100.25	93.12	4.96	114.62	42.32
327	-18.80.3.32...	-2,477.06	8.083	0.001	2.15	5.32	96.49	90.04	4.26	114.88	41.17
316	-13.80.6.12...	-29,473.7	-26.225	0.001	1.47	3.18	88.57	84.5	7.46	81.4	16.91
309	-18.80.3.32...	-577.008	8.846	0.001	3.57	5.75	87.61	80.11	3.85	113.24	38.69
397	-18.80.3.32...	-306.153	41.657	0.001	4.73	6.83	121.71	118.01	9.15	111.23	39.5
788	-18.80.3.32...	-160.618	12.244	0.001	2.29	5.01	82.78	76.2	2.26	136.64	58.89
346	-18.80.3.32...	-842.635	14.231	0.001	3.12	4.98	85.06	81.27	3.15	119.95	47.84
371	-18.80.3.32...	-251.125	22.018	0.131	2.58	4.73	60.35	53.15	1.82	74.59	23.32

# 对接结果分析——以LibDock对接结果为例

- 定量分析对接结果pose

1、窗口切换到对接结果，选择Protocols下的Analyze Ligand Poses；2、计算完后双击任务结果弹出另一个“Molecule (3)”窗口及结果页面



Analyze Ligand Poses	
Parameter Name	Parameter Value
> Input Receptor	3GEN:3GEN
▼ Input Ligands	3GEN:All
Rotated Atoms Property	Receptor.Positions,Gold,Protein.RotatedAtoms
Scope	Residue
Calculate Solvent Accessibility	False
▼ Analysis Options	
Create Histograms	True
Analyze Interacting Residues	True
Create Heat Maps	Favorable
▼ Advanced	
Property Grouping	Category
> Parallel Processing	False

结果页面

## Analyze Ligand Poses

### Description

### Information

Status

Success

User

Administrator

Elapsed Time

00:00:07

Server Name

[PC-532-Zou](#)

### Summary

Number of input ligands: 32

### Results

[Analyzed Ligands](#)

[View Interaction Histogram \(Residues\)](#)

[Frequency Data \(Residues\)](#)

[View Statistical Information](#)

[View Heat Map \(Favorable\)](#)

[View Results](#)

相互作用分析

热图

### Parameters

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



# 对接结果分析——以LibDock对接结果为例

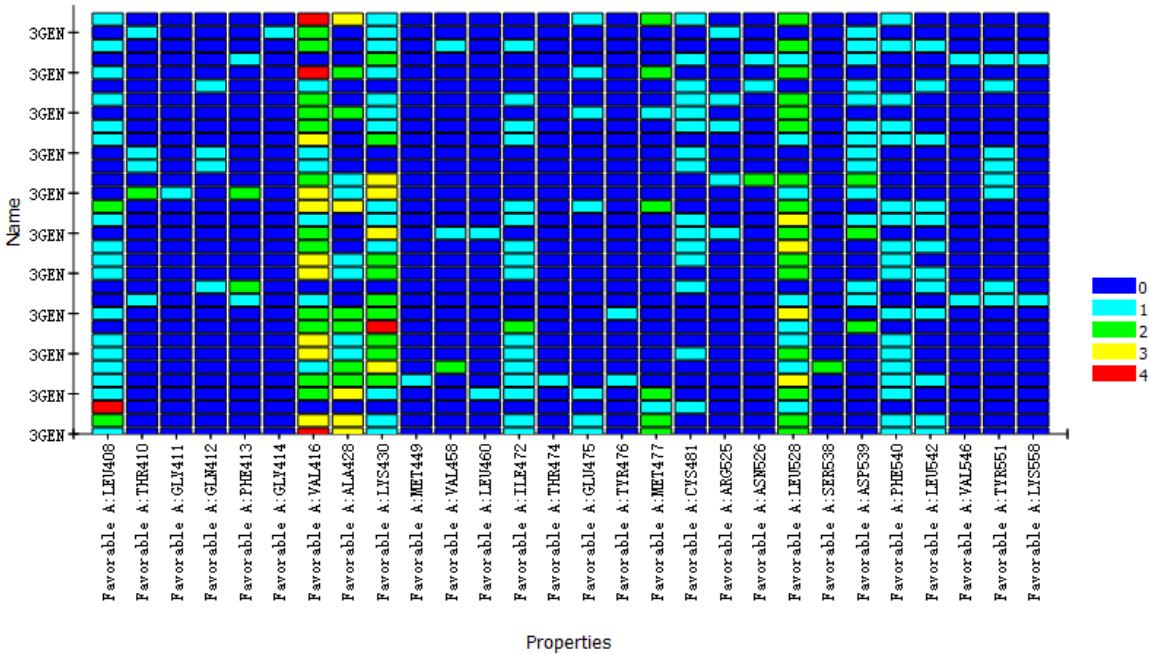
- 分析对接结果pose

1、窗口切换到对接结果，选择Protocols下的Analyze Ligand Poses； 2、计算完后双击任务结果弹出另一个“Molecule (3)”窗口及结果页面

相互作用图

Residue Interaction Histograms

热图



# 实验报告（鼓励使用自己找的晶体结构）：

- (1) 使用CDOCKER进行重对接并分析对接结果
- (2) 比较LibDock和CDOCKER的对接结果（RMSD值），选择最佳对接算法
- (3) 选择最佳对接算法进行新化合物的设计，并进行对接研究，分析对接结果

