

采用 Discovery Studio CDOCKER 进行分子对接

CDOCKER 教程 - 精准的分子对接技术

目的：采用 CDOCKER，以一个配体及一个明确活性位点的金属蛋白为实例，示范分子对接及结果分析操作过程。

所需功能和模块：Discovery Studio Visualizer client, DS CDOCKER, DS CHARMm

所需数据文件：1UZE.pdb

所需时间：30 分钟

介绍

基于结构的药物设计技术在药物研发中起着非常重要的作用。在药物分子产生药效反应的过程中，药物分子与靶标相互结合，首先就需要两个分子充分接近，以合适的取向在特定的部位相互契合，产生相互作用，继而通过适当的构象调整，得到一个稳定的复合物构象。

分子对接技术即基于结构的药物设计主要采用的手段，该技术就是将配体分子置于受体分子活性位点的位置，然后按照几何互补、能量互补以及化学环境互补的原则来实时评价配体与受体相互作用的好坏，并找到两个分子之间最佳的结合模式。分子对接是从整体上考虑配体与受体结合的效果，能比较好地避免其他方法中容易出现的局部作用较好而整体结合欠佳的情况。在药物设计中，分子对接方法主要用来从小分子数据库中搜寻与受体生物大分子有较好亲和力的小分子，并进行药理测试，从而从中发现新的先导化合物。

本教程以人体睾丸血管紧张素 I 型转化酶为例，介绍了采用 DS_CDOCKER 分子对接技术将该一个配体分子对接至该酶的活性位点的过程。

本教程包括：

- 准备分子对接体系
- 进行分子对接 CDOCKER 计算
- 分析对接结果

准备分子对接体系

1. 准备受体蛋白

在文件浏览器（Files Explorer）中，找到并双击 **1UZE.pdb** 数据文件。

该蛋白将在一个新的分子窗口中以三维形式出现。（图 1）

在系统视图中，点击选中 **Water**，按 **Delete** 键删除。

在工具浏览器（Tools Explorer）中，展开 **Macromolecules | Prepare Protein**，点击 **Clean Protein**。

对蛋白分子进行加氢，对非标准名称、非完整的氨基酸及某一残基同时存在多个构象等一系列问题进行校正，从而完成对蛋白分子的预处理。

注: 菜单栏中 **Edit | Preferences**, 在 Preferences 面板中展开 **Protein Utilities | Clean Protein**, 通过勾选相应的参数即可以指定 Clean Protein 所要进行的项目。(图 2)

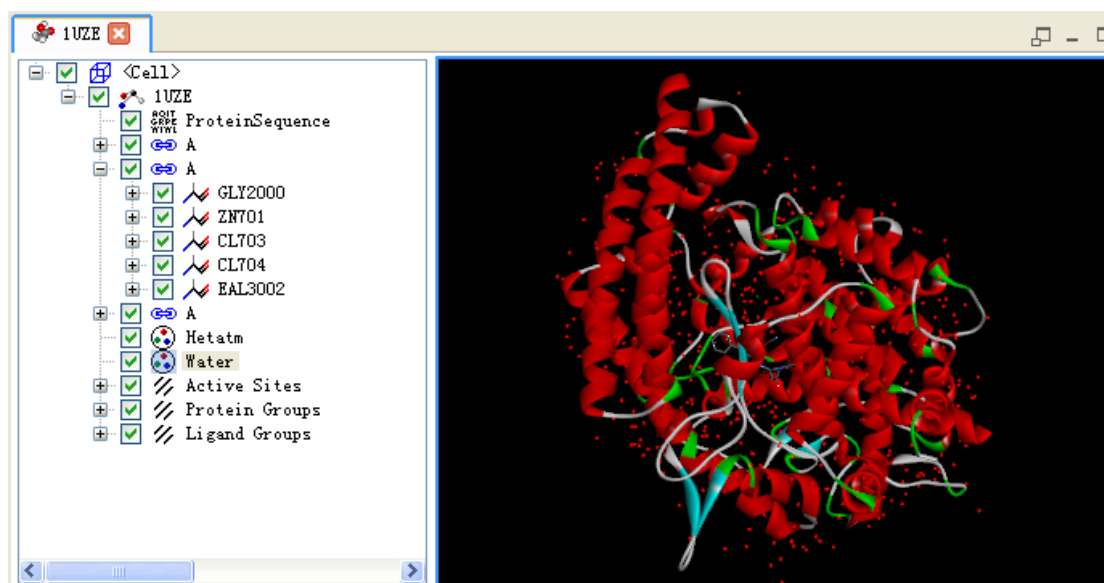


图 1 蛋白质三维结构示意图

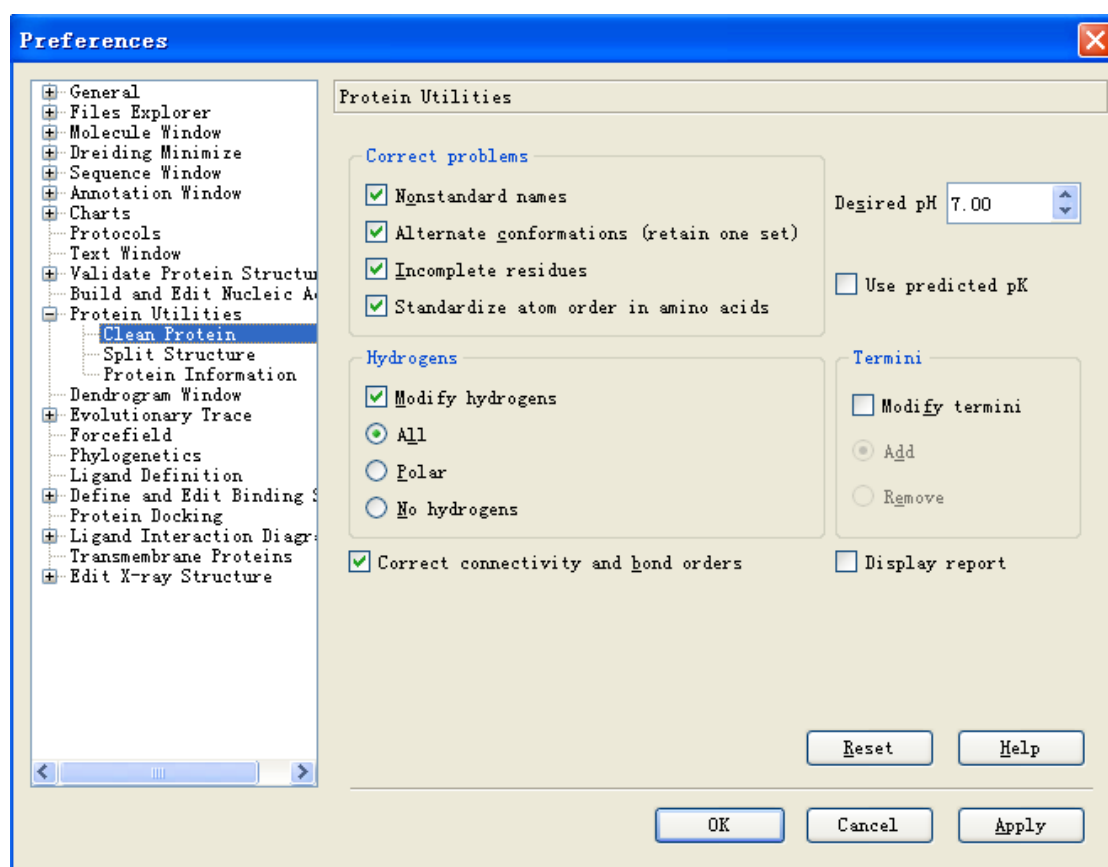


图 2

在工具浏览器(Tools Explorer)中,展开 **Macromolecules | Prepare Protein**, 点击 **Show Clean Report**。

可以查看相应的报告文件。

2. 定义受体蛋白的活性位点

在系统视图(Hierarchy)中点击选中 **1UZE** 整个分子。

在工具浏览器(Tools Explorer)中,展开 **Receptor-Ligand Interactions | Define and Edit Binding Site**, 点击 **Define Receptor**。

在系统视图中添加 SBD_Receptor 一栏。

将 1UZE 定义为对接体系中的受体分子。

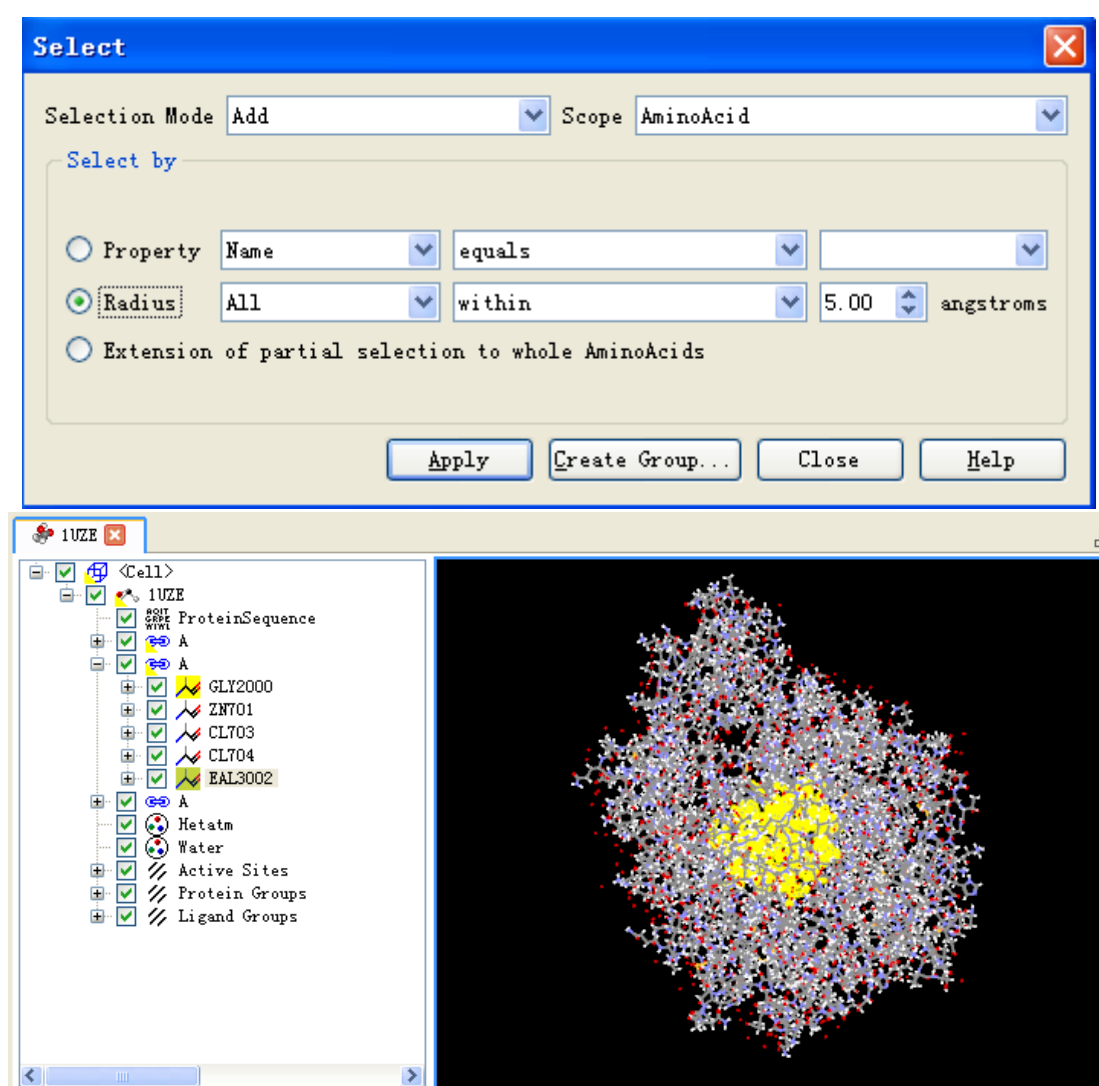


图3 选中配体周围 5Å 内的氨基酸残基

在系统视图(Hierarchy)中点击选中 **EAL3002** 配体分子。(水分子, **hetatm** 是否删除?)

在菜单栏中展开 **Edit**, 选择 **Select...**。

打开 Select 对话框。

选择 **Radius**，其余默认，点击 **Apply**。

选中在配体 EAL3002 周围 5Å 之内的所有氨基酸。（图 3）

在工具浏览器（Tools Explorer）中，展开 **Receptor-Ligand Interactions | Define and Edit Binding Site**，点击 **From Current Selection**。

在结合部位定义出一个红色球，同时在系统视图中自动添加 SBD_Site_Sphere 一栏。

在系统视图中点击选中 SBD_Site_Sphere，点击鼠标右键选择 **Attribute of SBD_Site_Sphere**，将球的 Radius 半径改为 10（图 4）

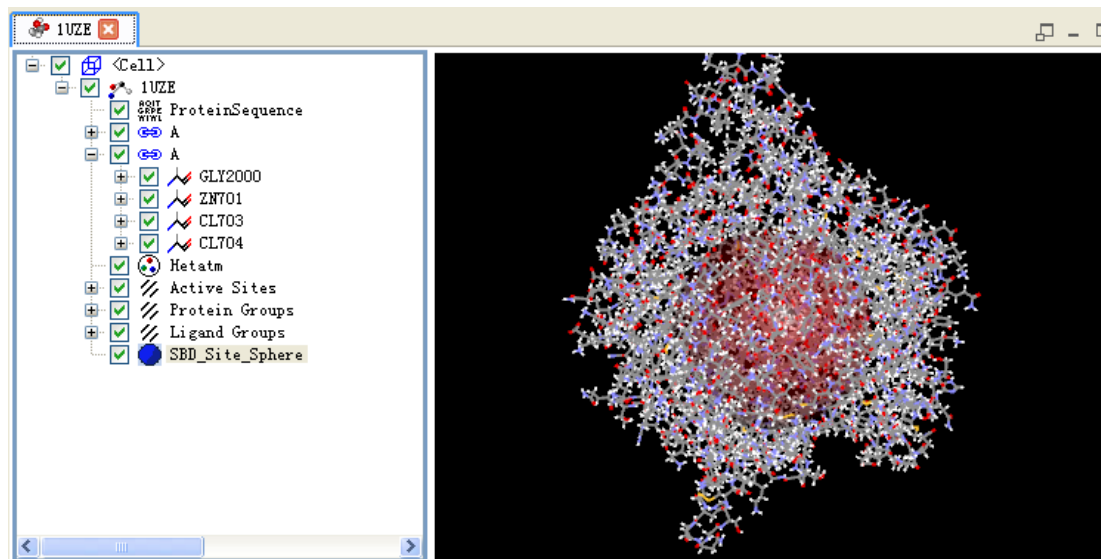


图 4 从配体位置定义 sphere 球

3. 准备配体分子

在系统视图（Hierarchy）中点击选中 **EAL3002** 配体分子，按 **Ctrl+X**，然后新开一个分子窗口，按 **Ctrl+V** 将配体分子复制到新的窗口中。

我们在下载 pdb 结构的时候，同时可以看到配体的详细信息，可以根据官能团的定义来修改化学键。（<http://www.pdb.org/pdb/ligand/ligandsummary.do?hetId=EAL&sid=1UZE>）（图 4）

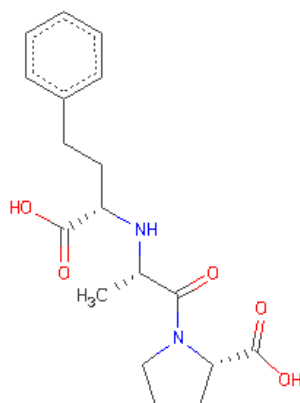


图 5 下载 pdb 结构时配体的信息

选中图 6 中所示的双键，从菜单栏中选择 **Chemistry | Bond | Single**，将双键改为单键。

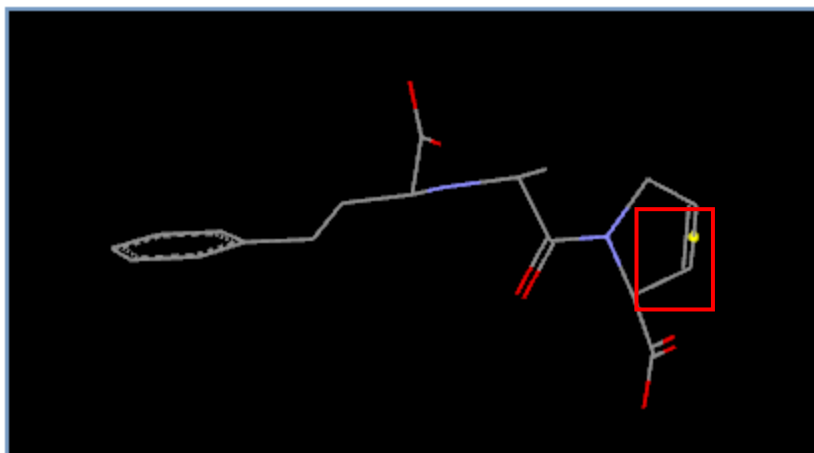


图 6 修改配体键型

同上，将图 7 中所示的单键改为双键，选中 **Chemistry | Bond | Double**。

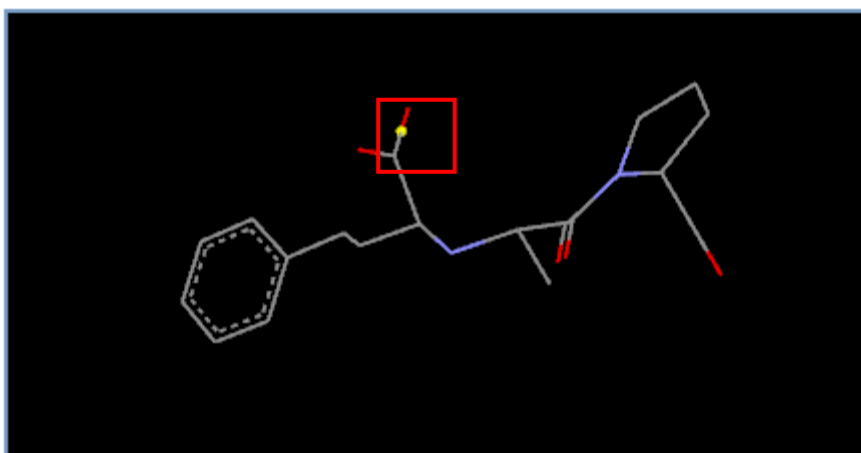


图 7 修改配体键型

在工具浏览器（Tools Explorer）中，展开 **Simulation | Change Forcefield**，点击 **Apply Forcefield**。

给配体小分子赋力场。（图 8）

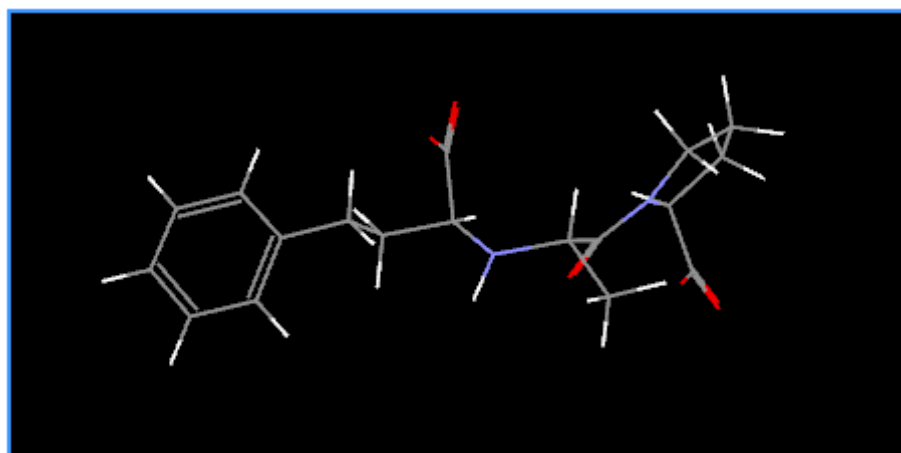


图 8

这样配体和受体就准备好了，可以用于接下来的分子对接。

进行分子对接 CDOCKER 计算

在工具浏览器 (Tools Explorer) 中, 展开 **Receptor-Ligand Interaction | Dock Ligands**, 点击 **Dock Ligands (CDOCKER)**, 打开 **Dock Ligands (CDOCKER)** 参数浏览器。

在参数浏览器中, 点击 **Input Receptor** 参数, 从下拉列表中选择 **1UZE:1UZE** 设置受体蛋白。

点击 **Input Ligands** 参数, 从下拉列表中选择 **Molecule:All**, 指定对接配体。

展开 **Top Hits** 参数, 设置 Top Hit 为 **10**, 在 **Pose Cluster Radius** 参数内输入值 **0.5**。

其余参数缺省设置以减少对接所得的构象, 减少所用时间。(图 9)

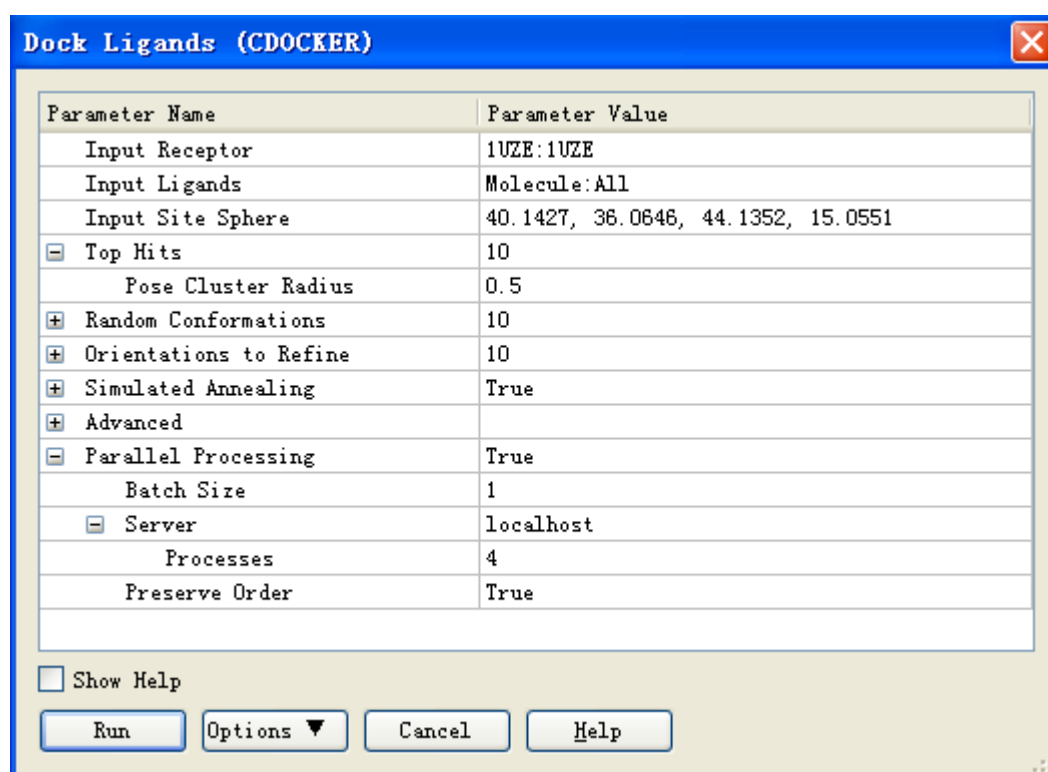


图 9 参数设置

点击 **Run** 运行作业, 等待作业完成。

完成这个作业大约需要 5 分钟。

待作业完成后, DS 会自动跳出一个新的以 1UZE (1) 命名的分子窗口, 窗口中除了原本的 1UZE 蛋白分子, 还添加了 10 个对接之后的配体分子 (pose 不同)。

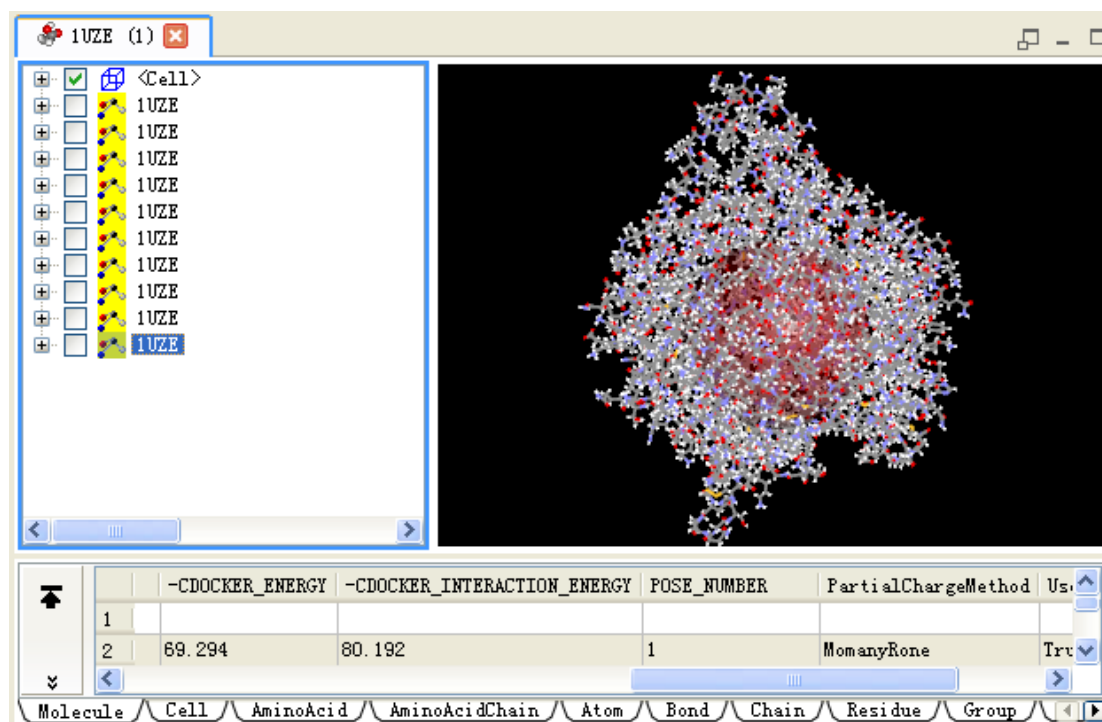


图 10 CDOCKER 对接结果

分析分子对接 CDOCKER 结果

1. 对接结果的分析

在工具浏览器（Tools Explorer）中，展开 **Receptor-Ligand Interaction | Define and Edit Binding Site**，点击 **Display** 一栏下的 **Show/Hide Residues Outside Sphere**。

将球外部的氨基酸残基隐藏。

在表格视图（Table View）中，点击 **Molecule** 选项，将第 1 行中位于 **Visibility Locked** 下的打勾取消。

在系统视图（Hierarchy View）中，将 **Cell | SBD_Site_Sphere** 前面的勾取消。

在表格视图（Table View）中，**Molecule** 选项下，将第 1 行中位于 **Visibility Locked** 下的打勾重新勾选。

点击表格视图中的  和  按钮，观察配体分子的每个 pose 同受体分子的结合模式。

在工具浏览器（Tools Explorer）中，展开 **Receptor-Ligand Interaction | Analyze Docking Results**，点击 **Visualize Interactions** 一栏下的 **Receptor-Ligand Hydrogen Bonds** 和 **Receptor-Ligand Pi Interaction**。

查看配体-受体间的氢键相互作用和 Pi-Pi 相互作用。

此外，在表格视图中还可以查看配体分子每个 pose 相应的 **-CDOCKER_ENERGY** 值，该值越高，表明结合的 pose 越佳。

2. 分析对接得到配体对于晶体结构中配体位置的 RMSD

点击打开 Output 部分里面的 **Molecule.sd**, 并打开 input 部分里面的 **Molecule.sd** 文件。

将 input file 里面的配体复制粘贴到 output 的 molecule.sd 文件中, 并将它改名为 **1UZE-crystal**, 以示区别。

在分子窗口中点击鼠标右键, 选择 **Show All**。

将所有配体结构显示出来。

在系统视图中, 点击选中 **1UZE-crystal** 结构, 在菜单栏中选择 **Structure | RMSD | Set Reference**。

将晶体结构中的配体位置作为参考来计算对接得到的十个配体位置与它的 RMSD 值。

系统视图自动添加了 **SBD_Pose_Reference_Ligand** 一栏。(图 11)

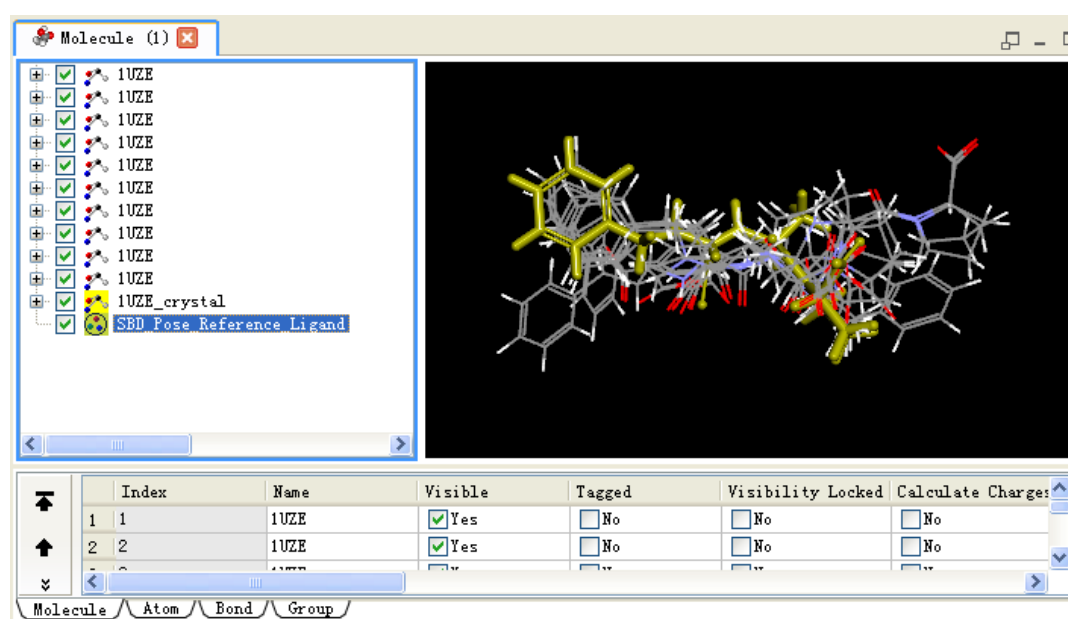


图 11

在分子窗口中, 按住 **shift** 键选中所有配体构型, 在菜单栏中选择 **Structure | RMSD | Heavy Atoms**, 计算配体中重原子的 RMSD。(图 12)

1UZE_crystal - RMSD Report			
Heavy Atom RMSD to 1UZE_crystal 11			
Name	Reference		RMSD (A)
1UZE 1	1UZE_crystal	11	0.7165
1UZE 2	1UZE_crystal	11	1.8798
1UZE 3	1UZE_crystal	11	0.5125
1UZE 4	1UZE_crystal	11	1.6329
1UZE 5	1UZE_crystal	11	8.6982
1UZE 6	1UZE_crystal	11	1.9587
1UZE 7	1UZE_crystal	11	2.2077
1UZE 8	1UZE_crystal	11	3.9899
1UZE 9	1UZE_crystal	11	5.1226
1UZE 10	1UZE_crystal	11	5.1950
1UZE_crystal 11	1UZE_crystal	11	0.0000

图 12 配体中重原子的 RMSD