



## ***DS CDOCKER***

## Discovery Studio CDOCKER 教程

### CDOCKER - 精准的分子对接技术

所需功能和模块：Discovery Studio Client, DS CDOCKER.

所需数据文件：1EQG.dsv, 1EQD-ibuprofen-conf.sd, 1EQG-ibuprofen.sd

所需时间：15 分钟

#### 介绍

CDOCKER 是基于 CHARMM 力场的分子对接方法, 这种方法可以产生高精度的对接结果。在本教程中, 天然布洛芬配体分子对接回 COX-1 受体的结合位点中, 得到的对接构象和 X-ray 衍射得到的晶体结构中的配体天然构象进行比较。本教程包括:

- 准备对接体系
- 运行 CDOCKER
- CDOCKER 结果分析

#### 准备对接体系

在文件浏览器 (Files Explorer) 中, 找到并双击打开 Samples | Tutorials | Receptor-Ligand Interactions | 1EQG.dsv。

在分子窗口中将打开一个带有活性位点的蛋白质三维结构 (图 1)。

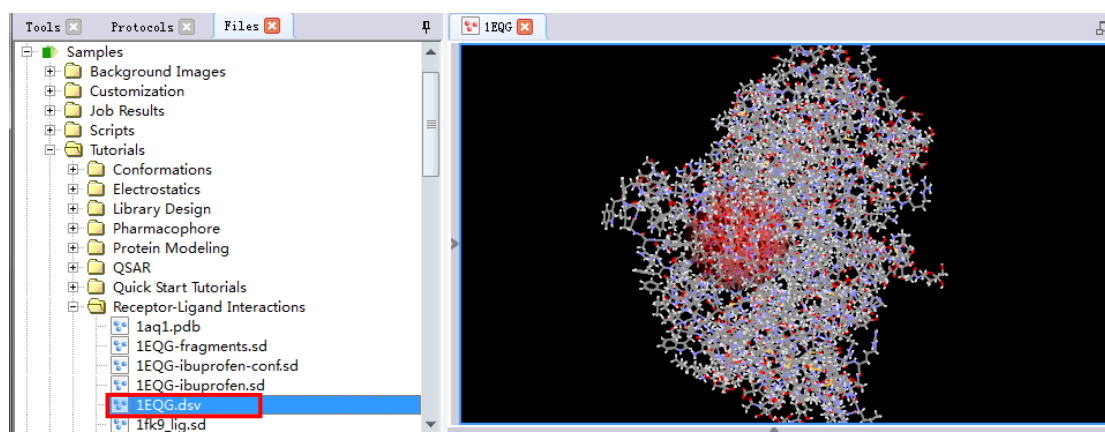


图 1 蛋白质三维结构示意图

在工具浏览器 (Tools Explorer) 中, 展开 **Receptor-Ligand Interactions | Define and Edit Binding Site**, 依次点击 **Show/Hide Residues Outside Sphere** 和 **Show/Hide Sphere**。

展开菜单栏 **View | Transform**, 点击 **Fit To Screen** 将结合位点的氨基酸在窗口中居中显示 (图 2)。

以上操作可以将结合位点外的残基以及球体隐藏，以便观察对接结果时更加便捷。

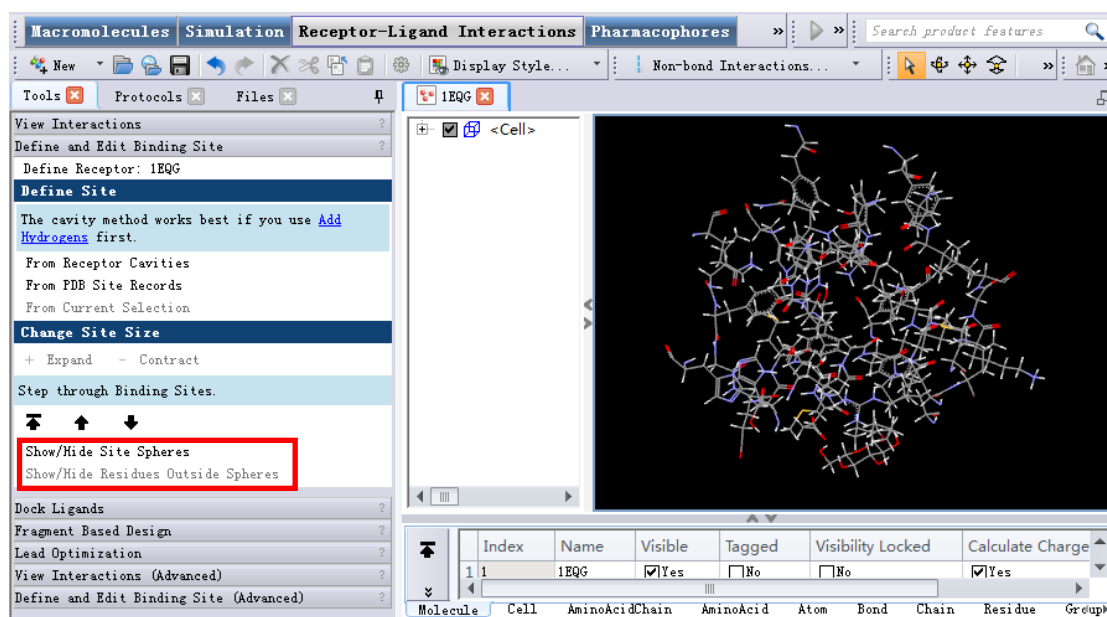


图 2 蛋白质活性位点氨基酸

展开菜单栏 **Files**，点击 **Open...**，打开 Samples | Tutorials | Receptor-Ligand Interactions | 1EQG-ibuprofen-conf.sd 文件。

将打开一个具有随机构象的布洛芬分子（图 3）。

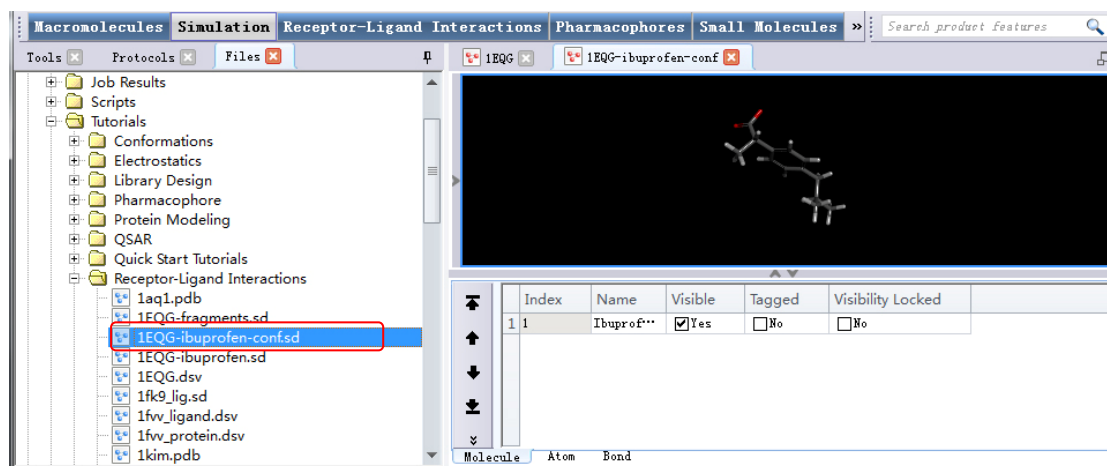


图 3 配体小分子结构

## 运行 CDKCKER

在工具浏览器（Tools Explorer）中，展开 **Receptor-Ligand Interactions | Dock Ligands**，点击 **Dock Ligands (CDOCKER)**，打开相应参数面板。

在参数面板中，将 **Input Receptor** 设置为 **1EQG:1EQG**。

参数 **Input Ligands** 设置为 **1EQG-ibuprofen-conf:All**。

点击 **Input Site Sphere** 参数，从下拉列表中选择该 sphere 的坐标及半径。

展开 **Top Hits** 参数，设置 **Pose Cluster Radius** 为 **0.5**。

将 **RMSD** 阈值设为 0.5 埃以确保对接构象尽可能具有多样性。

其余参数默认（图 4），点击 **Run** 运行。

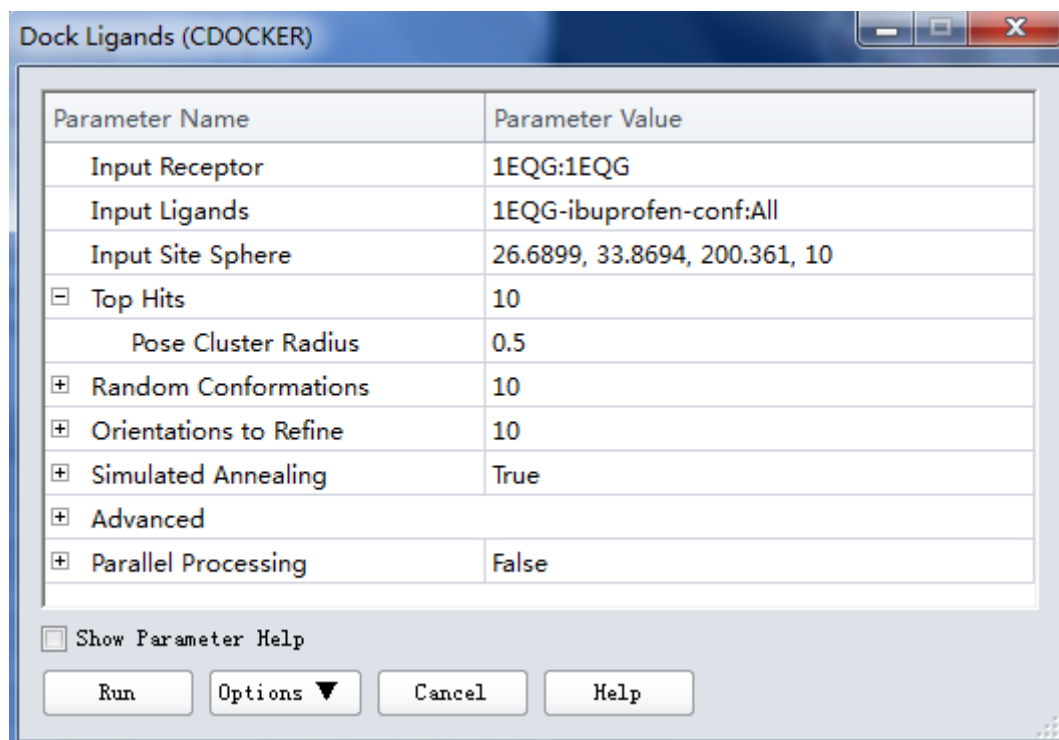


图 4 CDOCKER 参数设置

## CDOCKER 结果分析

待作业完成后，对接结果会自动在一个新的窗口中打开，包含蛋白（只显示配体结合位点处残基）和所有对接构象。其中显示的蛋白已被锁在窗口中，当依次查看所有对接构象时该蛋白都可视。

（或者在作业浏览器（Jobs Explorer）中双击刚完成的分子对接作业，打开 **Report** 窗口，点击 **View Results**，同样可以打开对接结果。）

### 1. 非键相互作用的直观显示与分析

在工具浏览器（Tools Explorers）中，展开 **Receptor-Ligand Interactions | View Interactions**，点击 **Ligand Interactions**。

在视图窗口中，受体原子与配体对接 poses 间的非键相互作用会通过不同颜色的虚线显示出来，且只有参与了同配体之间的相互作用的残基才会显示。（图 5）

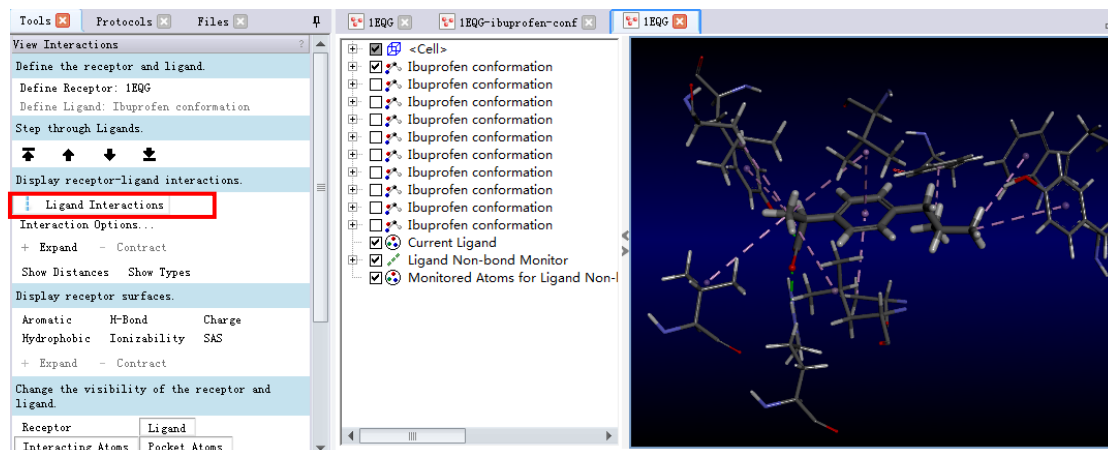


图 5 显示蛋白-配体之间非键相互作用

点击上述 **View Interaction** 工具面板下的 **Interaction Options**，展开如下窗口（图 6）。

该窗口中所列的非键相互作用类型即可以考虑的所有非键作用总类，其中黑色显示即在该蛋白和配体间存在的非键相互作用。

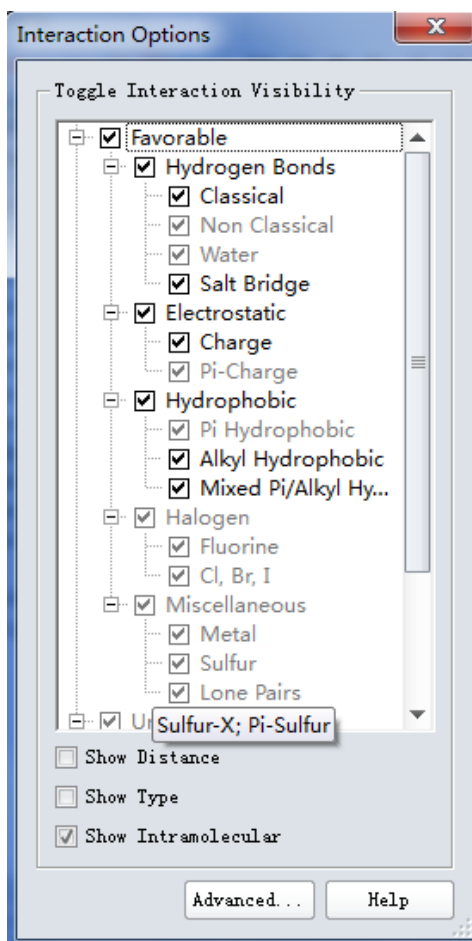


图 6

此外，在分子显示窗口任意选中某一虚线，在 DS 界面的左下方就会显示该非键作用类型及距离等相关信息。（图 7）

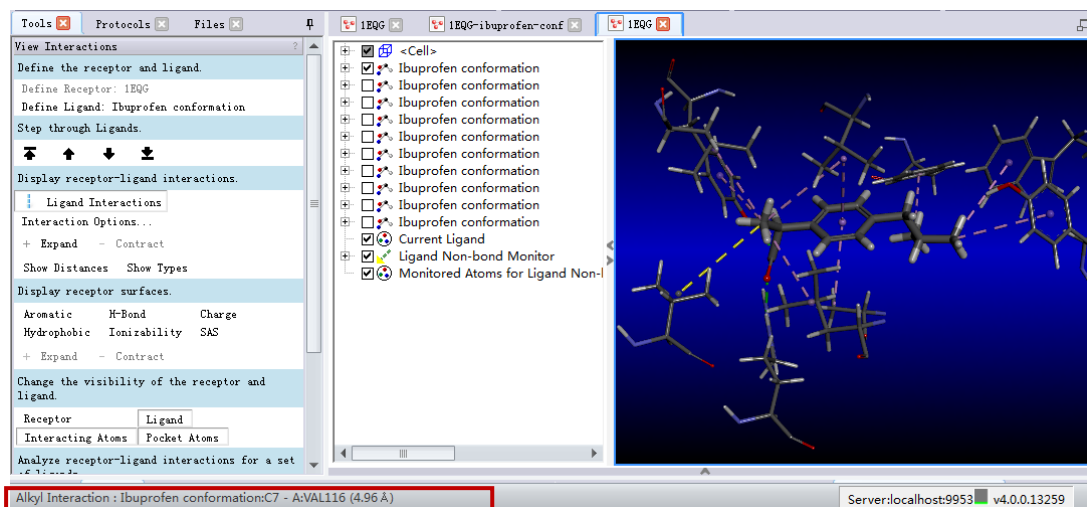


图 7

为了更好的观察受体分子与配体对接 pose 间的相互作用，可以对体系进行旋转以获得最佳的观赏角度。

点击上述 **View Interaction** 工具面板下的 **Step through Ligands.** 按钮可以观察不同的对接构象同蛋白之间的非键相互作用。

## 2. 生成配体-蛋白相互作用二维平面图

点击菜单栏 **View|Tool panels**，将 **View Interaction (advanced)** 勾选上。

选中并显示要描述的配体（如第一个 Ibuprofen conformation），在工具浏览器（Tools Explorers）中，展开 **Receptor-Ligand Interactions |View Interactions**，点击 **Define Ligand**。

然后展开 **Receptor-Ligand Interactions |View Interactions (Advanced)**，点击 **Show 2D Diagram**。

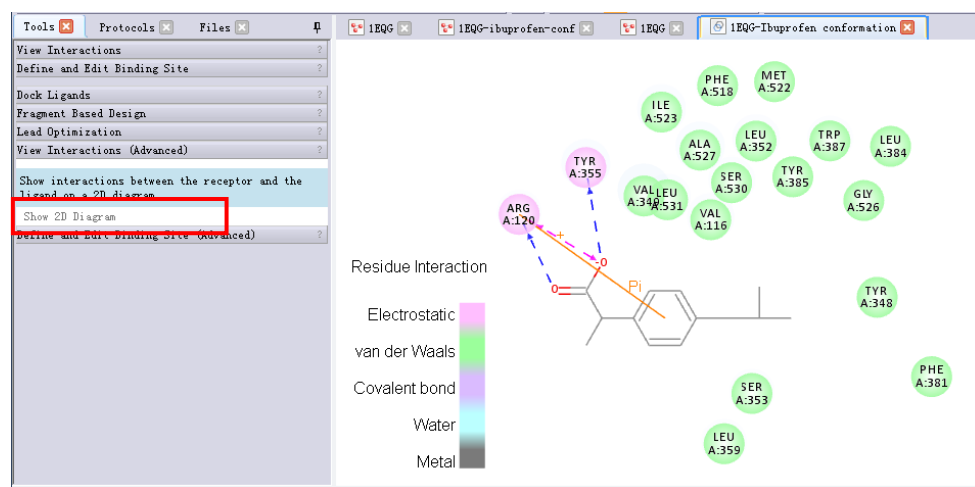


图 8 配体-蛋白相互作用二维平面图

可以看到在一新窗口中打开配体-蛋白相互作用二维平面图，便于我们更直观的观察两者的相互作用及关键的氨基酸和基团。（图 8）

### 3. 对接配体和布洛芬天然晶体结构比对

在任务浏览器（Jobs Explorer）中，单击该任务条下（点开前面的+号）**Docked Ligands** 链接。

对接配体将在一个新的分子窗口中打开。

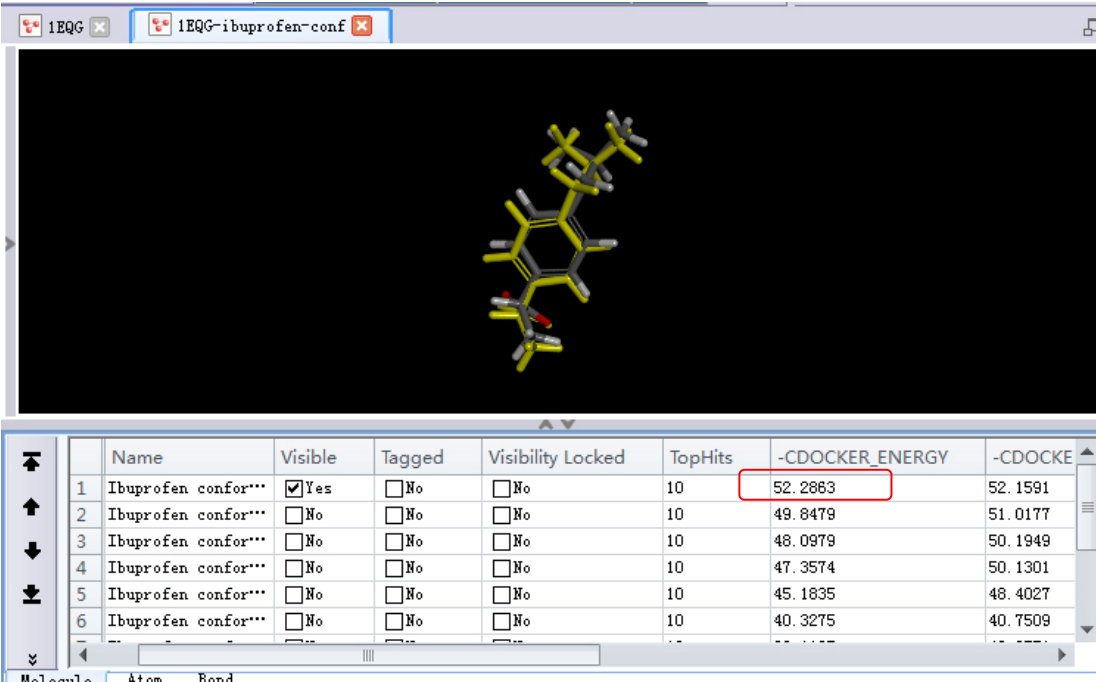
按住 **CTRL+G**，显示分子图形窗口。

展开菜单栏 **File | Insert From**，点击 **File...**，选择 **Samples | Tutorials | Receptor-Ligand Interactions | 1EQG-ibuprofen.sd**。

在同一窗口中插入布洛芬的天然晶体结构 1EQG-ibuprofen.sd。

在表格视图中，设置最后一行的 Ibuprofen 分子的 **Visible** 和 **Visibility Locked** 为 **True**。

按住 **CTRL+Down**，观察每个配体文件和布洛芬天然晶体结构的比对情况。



	Name	Visible	Tagged	Visibility Locked	TopHits	-CDOCKER_ENERGY	-CDOCKER_ENERGY
1	Ibuprofen confor...	<input checked="" type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No	10	52.2863	52.1591
2	Ibuprofen confor...	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No	10	49.8479	51.0177
3	Ibuprofen confor...	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No	10	48.0979	50.1949
4	Ibuprofen confor...	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No	10	47.3574	50.1301
5	Ibuprofen confor...	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No	10	45.1835	48.4027
6	Ibuprofen confor...	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No	10	40.3275	40.7509

图 8 对接配体和布洛芬天然晶体结构比对

可以发现 CDOCKER 打分最高的位点，即 -CDOCKER\_ENERGY 的值最高，和天然布洛芬晶体结构具有很好的叠合效果。

在表格视图中，选择最后一行的 Ibuprofen 分子，展开菜单栏 **Structure|RMSD**，点击 **Set Reference**。

在分子窗口中点击鼠标右键，选择 **Show All**，显示所有小分子结构。

展开菜单栏 **Structure|RMSD**，点击 **Heavy Atoms**。

打开一个新的窗口，显示所有 10 个对接构象同晶体构象之间的 RMSD 偏差。

Ibuprofen - RMSD Report

Heavy Atom RMSD to Ibuprofen 11

Name	Reference	RMSD (A)
Ibuprofen conformation 1	Ibuprofen 11	0.3587
Ibuprofen conformation 2	Ibuprofen 11	0.6072
Ibuprofen conformation 3	Ibuprofen 11	0.9862
Ibuprofen conformation 4	Ibuprofen 11	0.9771
Ibuprofen conformation 5	Ibuprofen 11	1.7642
Ibuprofen conformation 6	Ibuprofen 11	1.7389
Ibuprofen conformation 7	Ibuprofen 11	6.3617
Ibuprofen conformation 8	Ibuprofen 11	6.3515
Ibuprofen conformation 9	Ibuprofen 11	6.3260
Ibuprofen conformation 10	Ibuprofen 11	6.2385
Ibuprofen 11	Ibuprofen 11	0.0000

图 9