



欢迎参加创腾科技网络视频会议！

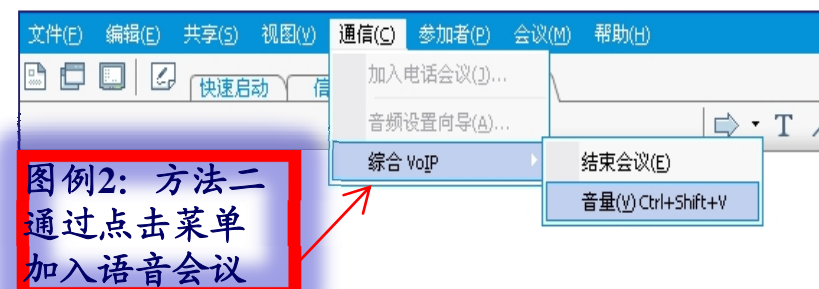
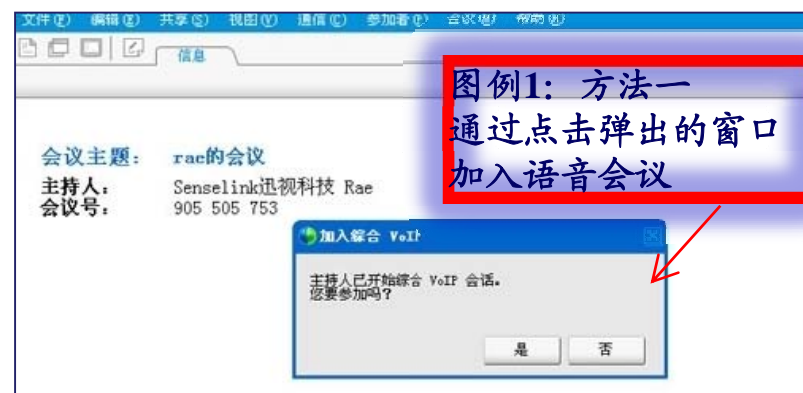
一、会议主题：基于靶标结构的药物设计（分子对接在药物设计中的应用）

开始时间：2011年4月29日下午14:00-15:30

主讲人：张欣
(zhangxinls@neotrident.com)

二、音频设置：

请您登陆时点击自动弹出的窗口，同意加入“综合VOIP”，无论您使用的是台式机或笔记本，请务必在“耳机”与“膝上型电脑扬声器”的选择中选择“耳机”。如果您错过了提示，可点击最上方菜单栏的“通信”---“综合VOIP”--“加入会议”。



非常感谢您的支持与参与！

www.neotrident.com



三、会前测试及说明:

- 若您能听到声音, 请点击右侧窗口的“对勾”图标示意。
- 课程进行中将屏蔽您的声音, 如果您有问题, 可通过右侧窗口中的“聊天面板”或“问与答”输入信息, 发给主持人。
- 课程中安排了答疑时间, 您可以通过语音方式提问; 请您点击右侧窗口的“举手”图标示意, 主持人会传递给您发言权。
- 课程结束后我们将Email给您本次课程的讲义。
- 创腾科技部分培训视频公布在 neotrident.webex.com.cn, 如您需要, 请发信到 market@neotrident.com 信箱索取课程密码。
- 如您在参会过程中有疑问, 可致电021-58353866-242, 我们将竭力协助您解决!



非常感谢您的支持与参与!

www.neotrident.com

2011——Discovery Studio Webex培训

讲座时间	讲座内容
2011-1-18	DS3.0 发布会
3月21日 下午14:00	基于药效团的药物设计 (着重介绍DS30新功能中的基于受体-配体晶体复合物结构的药效团构建)
4月29日 下午14:00	基于靶标结构的药物设计 (分子对接在药物设计中的应用)
5月 (具体时间待定)	小分子设计 (DS30新功能)
5月 (具体时间待定)	虚拟氨基酸扫描技术在蛋白质设计上的应用 (DS30新功能)
6月 (具体时间待定)	分子模拟在生物治疗领域的应用——抗体工程与抗体设计 (DS30新功能)
9月 (具体时间待定)	DS与PP的结合 (定制化、自动化分子模拟流程、整合第三方程序)
9月 (具体时间待定)	DS与PP的结合 (基于网络使用分子模拟工具)

培训视频及教材会在培训之后通过email发送给各位参会者

公司网址: www.neotrident.com

The screenshot shows the Neotrident website homepage. At the top, there is a navigation bar with links: 首页 | Pipeline Pilot论坛 | 加入我们 | 联系方式 | English. Below this is a banner for "Solutions for Discovery". A secondary navigation bar includes: 关于创腾, 产品服务, 解决方案, 新闻动态, 培训中心, 文献参考, 下载专区, 在线登记.

On the left side, there is a search bar labeled "搜索创腾" and a "通知" (Notice) section with the following items:

- Discovery Studio重要案例分析 (2011年第一期)
- Accelrys公司推出新版本 Symyx® Notebook 6.6

The main content area features a large banner for "Discovery Studio 3.0 Visualizer 免费下载" (Free Download). Below the banner, there are two columns of content:

解决方案 (Solutions):

- 材料科学领域 (Materials Science):** 分子与介观计算模拟平台, 文献与专利调研平台, 信息分析、管理和决策 (SBI) 智能平台.
- 生命科学领域 (Life Sciences):** Integromics 生物信息学实验数据解决方案, 药物发现中的Symyx化学信息系统, Symyx Notebook——企业电子实验记录本解决方案, 药化实验人员的工作平台——MedChem Workbench, 生物技术和生物工程领域的计算模拟平台.

最新动态 (Latest News):

- NeoSuite CIMS V3.0产品发布通知 (2011-03-11) NEW
- Discovery Studio重要案例分析 (2011年第一期) (2011-03-11) NEW
- Accelrys公司推出新版本Symyx® Notebook 6.6 (2011-03-11) NEW
- 2011年创腾科技网络专题讲座 (2011-03-07) NEW
- Discovery Studio Visualizer 3.0免费下载 (2011-03-03) NEW

产品与服务 (Products & Services):

- Symyx Notebook 电子实验记录系统
- IDRAC® 值得信赖的全球药品注册情报数据库
- Thomson Innovation 全球领先的科技创新解决方案
- Thomson Pharma 医药研发信息平台
- Pipeline Pilot 研发业务智能平台
- Integromics 生物信息学实验数据分析和管理的解决方案
- Spotfire 强大的数据分析和挖掘工具
- Materials Studio 最早上市的材料模拟计算平台

DS重点案例分析

DS文献list

暑期培训班

常见问与答

新浪微博

<http://t.sina.com.cn/1979286535>

DS3.0中基于靶标结构的药物设计 (分子对接在药物设计中的应用)

讲座**14:00**开始,听到声音的老师 and 同学请举手

张欣

创腾科技有限公司

Solutions for Discovery

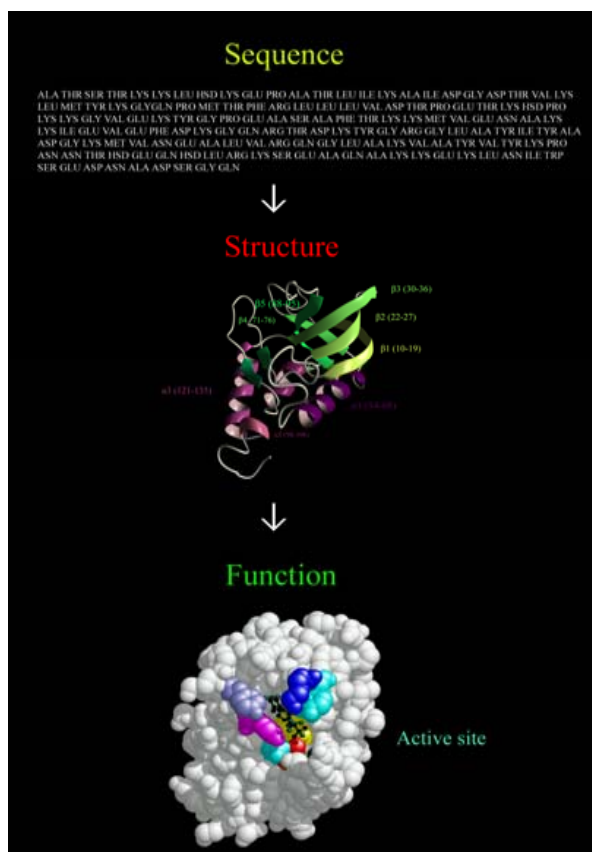
创腾科技有限公司
NeoTrident Technology Ltd.

主要内容

- 分子对接的基本原理
- DS_LibDock概述
- DS_LigandFit概述
- DS_CDOCKER概述
- DS_Flexible Docking概述
- Demo演示

DS的综合性——应用领域

生命科学



生物信息学

结构生物学

计算生物学
计算化学
系统生物学
蛋白功能研究
蛋白质工程

。 。 。

药物化学



先导化合物优化

全新药物设计

虚拟筛选
组合化学
AMEDT预测
毒性预测
药物信息学

。 。 。

序列分析

- DS Sequence Analysis
- DS Protein Families

蛋白结构预测
蛋白-蛋白对接

- DS MODELER
- DS Protein Docking

分子力学
分子动力学模拟

- DS CHARMm
- CFF Advanced Class II Forcefield
- MMFF
- DS Analysis

受体-配体相互作用

- DS Flexible Docking
- DS LigandFit
- DS LibDock
- DS CDOCKER
- MCSS
- DS De Novo Ligand Builder

药效团模拟与分析

- DS Catalyst Hypothesis
- DS Catalyst Structure Based Pharmacophore
- DS Catalyst Build and DS Catalyst Search
- Ligand Profiler

QSAR与组合库

- DS QSAR
- DS Library Design

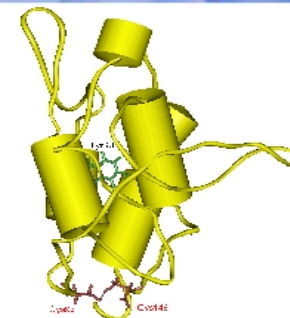
ADMET与毒理

- ADMET Descriptors
- TOPKAT

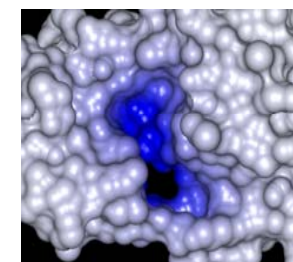
晶体结构解析及优化

- X-ray

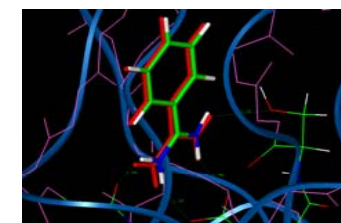
生物信息学
结构生物学



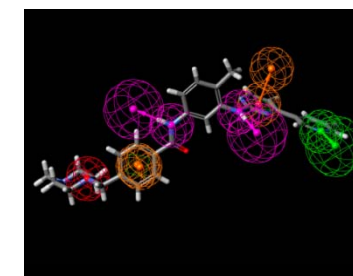
计算化学
计算生物学



计算机辅助
药物设计



药物化学

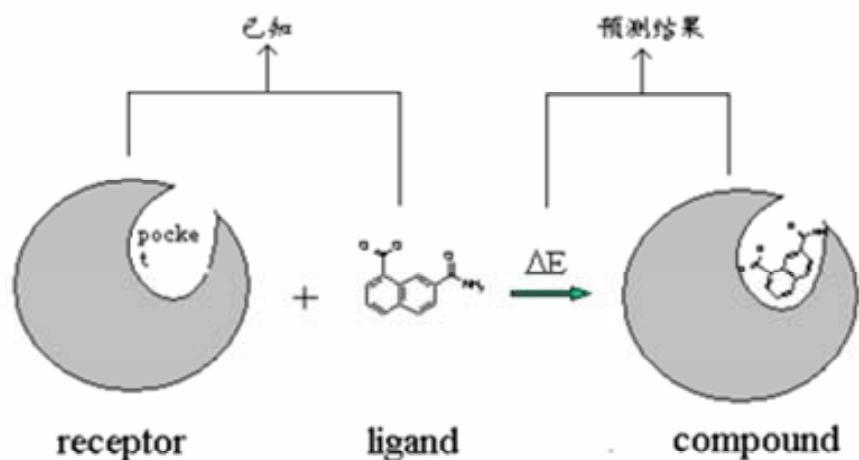


组合化学

结构生物学

分子对接

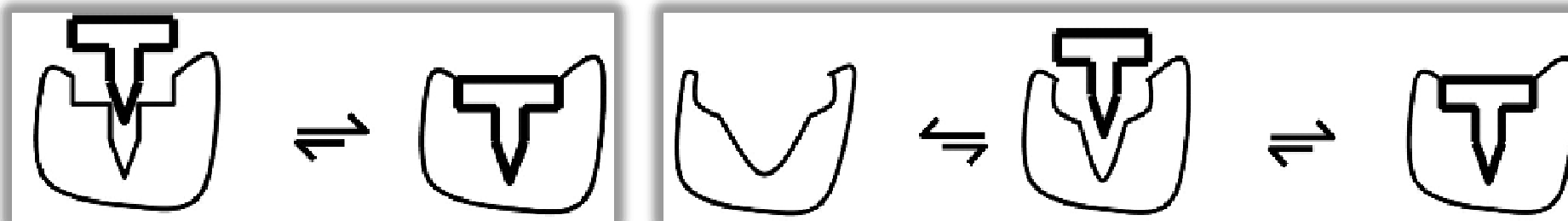
根据几何匹配和能量匹配，寻找两个分子之间的最佳匹配（**相互作用**）模式。



分子对接(dock)示意图



分子对接分类



锁-钥匙模型

诱导契合模型

刚性对接

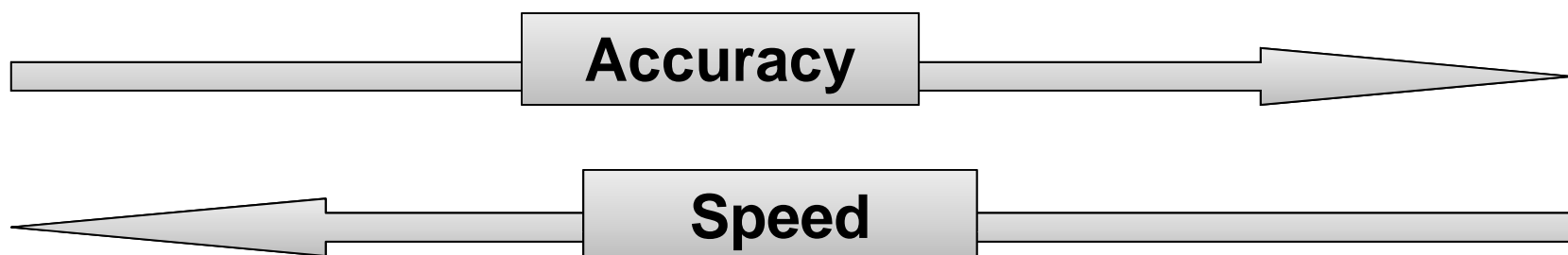
半柔性对接

柔性对接

受体、配体均为刚性

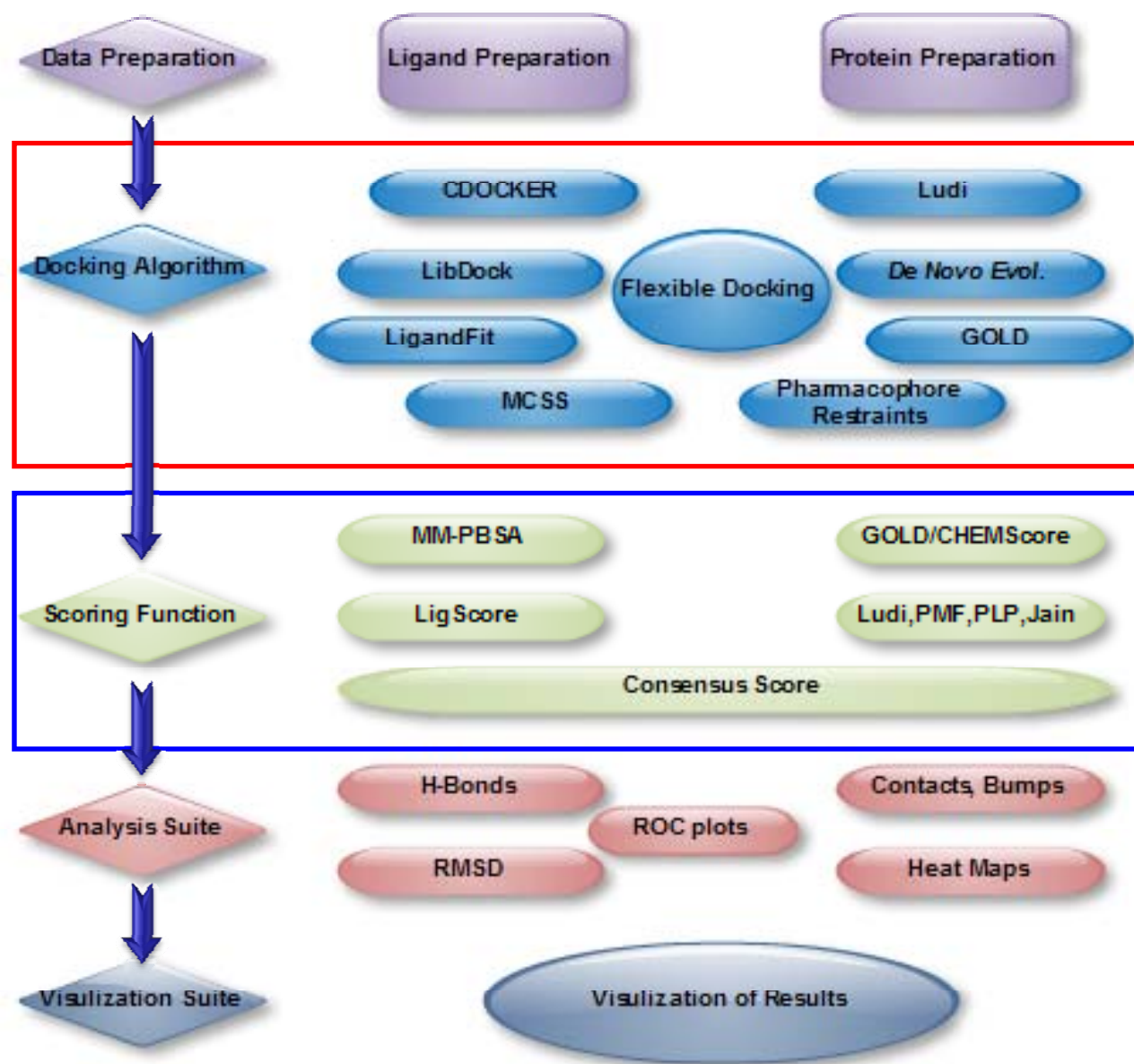
受体刚性，配体柔性

受体、配体均为柔性

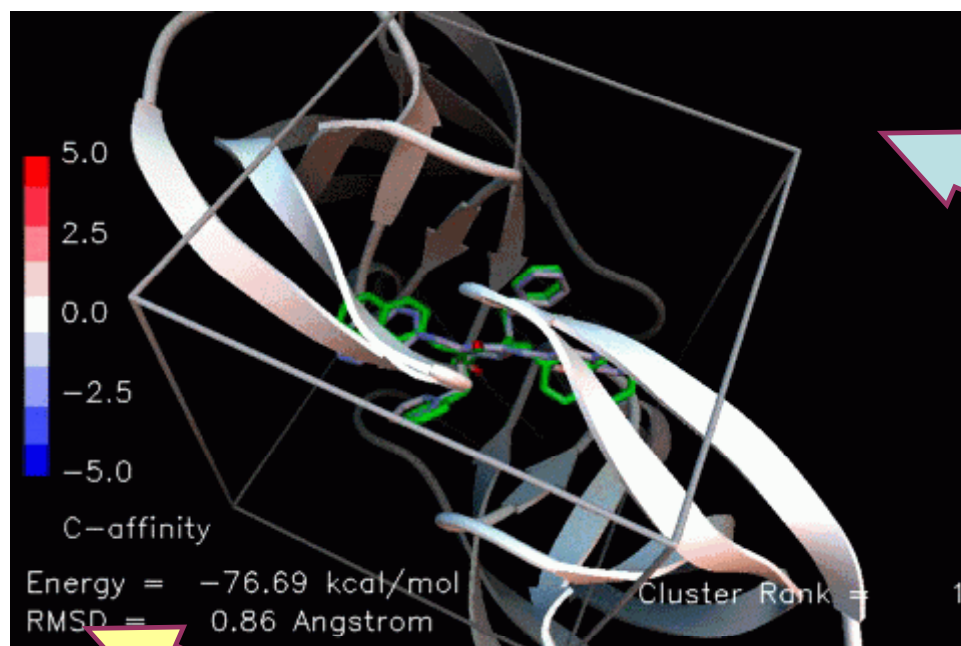


DS分子对接全方位的解决方案

- 搜索配体与受体的可能结合模式
- 对配体与受体的结合模式进行打分，寻找最合理的结合



分子对接的技术内幕



分子对接核心步骤

1. 搜索配体与受体的可能结合模式

- 配体的可能构象
- 配体在活性位点的可能取向

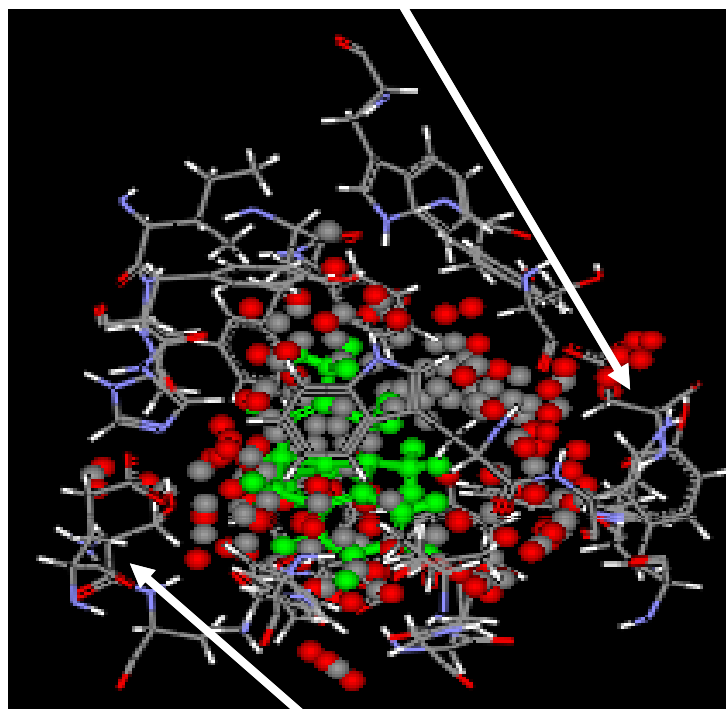
2. 对配体与受体的结合模式进行打分寻找最合理的结合

- 经验打分函数
- 能量打分函数
- 一致性打分 (Consensus Score)

DS_LibDock

基于结合位点Hotspot的半柔性分子对接程序，可用于分子的高通量筛选（HTS）

Polar



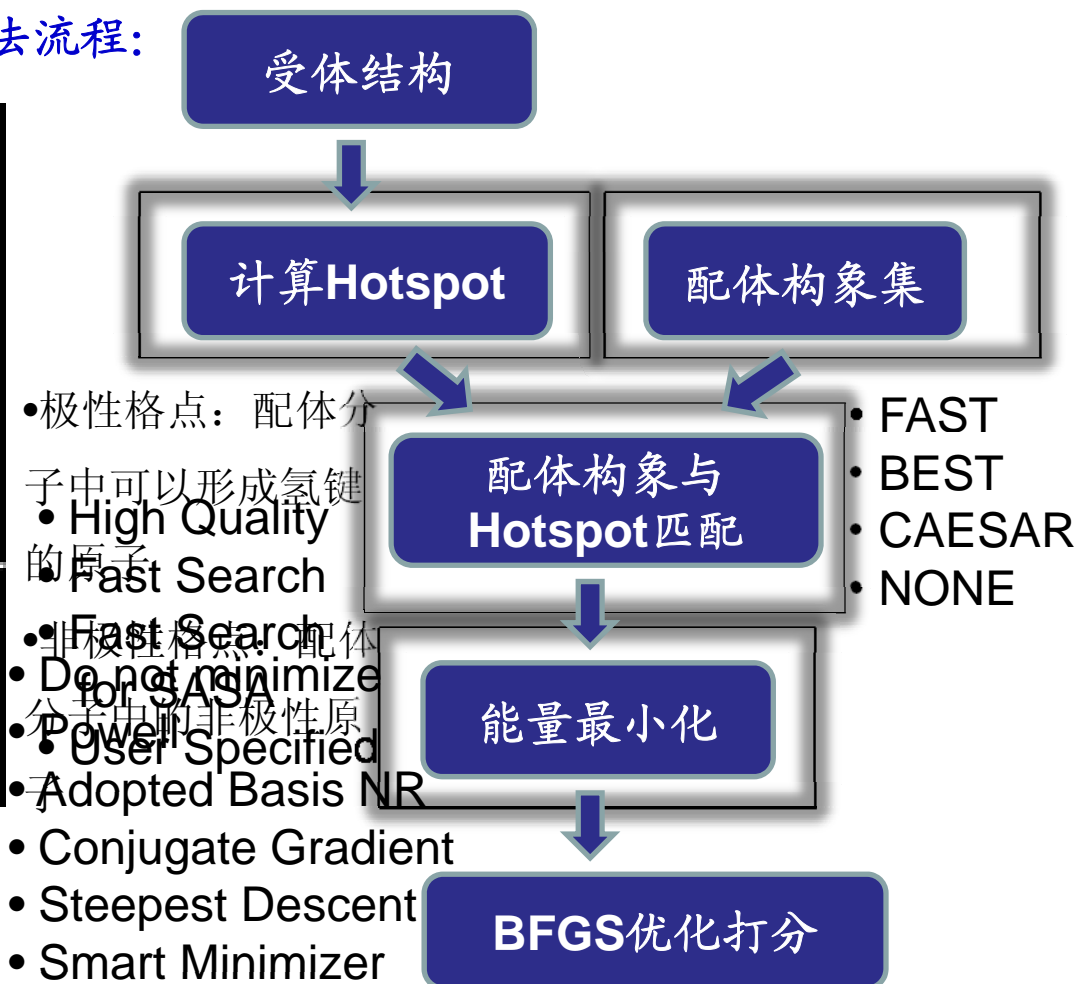
Non Polar

Rarey et al. *J.CAMD* **1996**, 10:41-54.

Gehlhaar et al. *Chem. & Biol.* **1995**, 2:317-324.

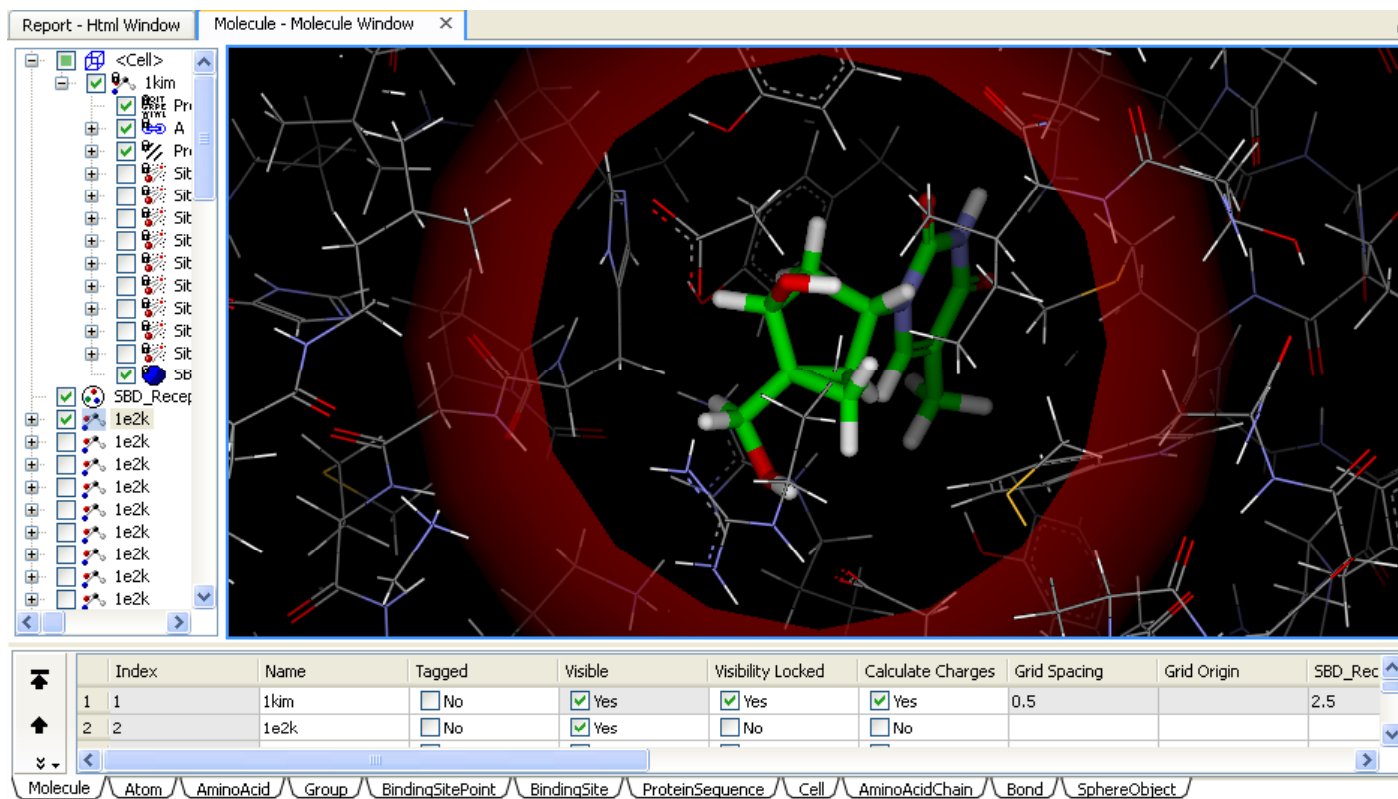
Diller, Merz., *PROTEINS: Structure, Function and Genetics* **2001**, 43:113-123.

算法流程:



DS_LibDock 打分

可依次查看每个配体构象的对接结构，按照**LibDockScore**进行排序



A BFGS (Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno) method is used to optimize the score after hotspot matching.

LibDock: Fast and Accurate vHTS Solution

- Docking results on the newly available AstexDiverse¹ dataset
 - 85 receptor-ligand PDB entries comprising diverse receptor families
 - Docking step takes seconds per small molecule

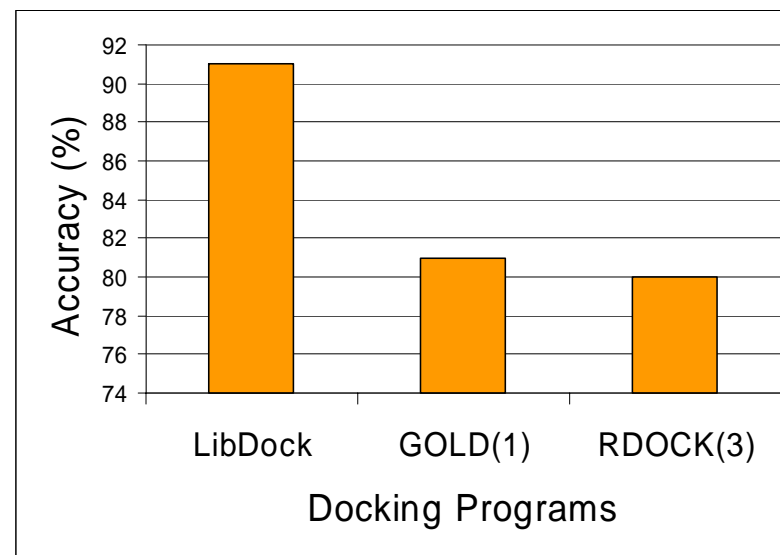
RMSD bin (Å)	LibDock % Docked Successfully	
	CatConf BEST	CAESAR ²
<1	61%	67%
<2	91%	86%
Success Rate	91%	86%

91% of AstexDiverse dataset docked successfully with LibDock and two conformation generation methods

Hartshorn, et al. *J. Med. Chem.* **2007**, 50 (4), 726 -741.

Li et al, *J. Chem. Inf. Model.* **2007**, 47(6), 2159-71.

Hubbard, R. CHI-SBD Conference, **2007**



**Most Accurate results on
AstexDiverse dataset
available to date**

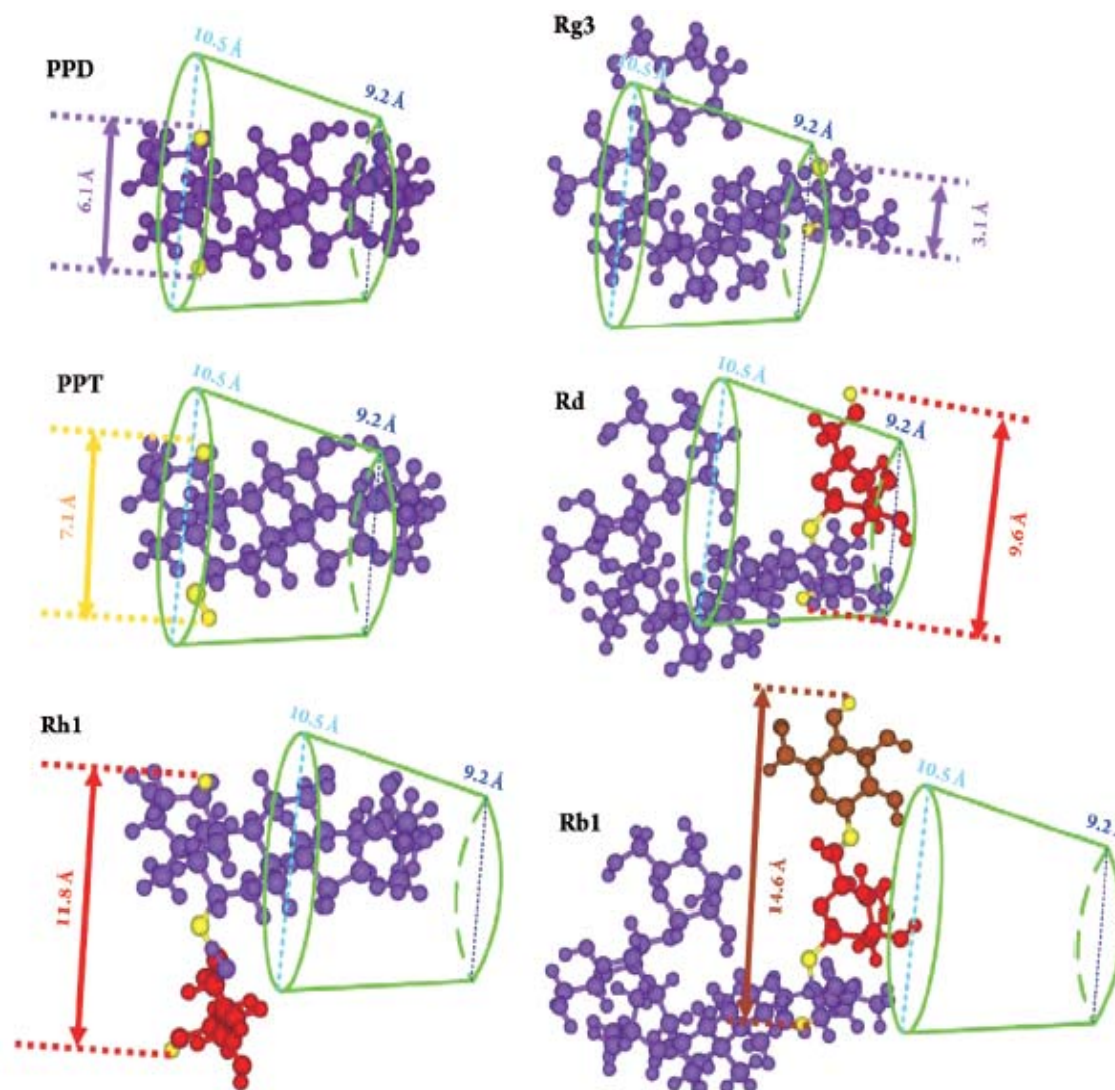
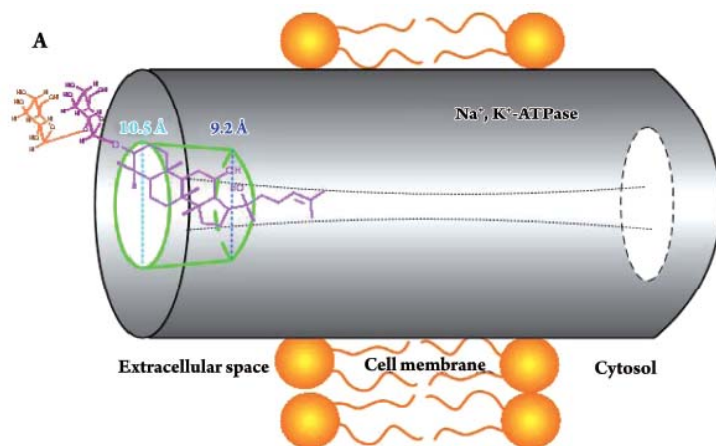
案例分析: $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{ATPase}$ 分子级别的机理研究

文章思路:

测量 $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{ATPase}$ 活性



DS_LibDock
分子对接

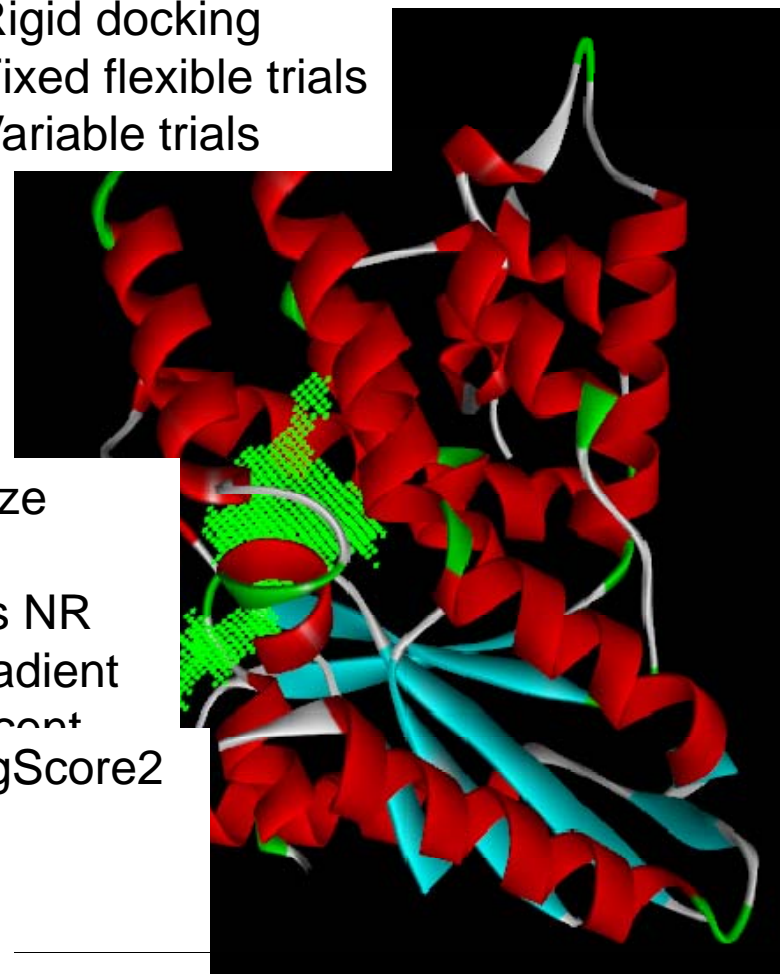


Chen R., Chung T., Li. *Acta Pharmacol Sin* **2009**, 30, 61–69.

DS_LigandFit

基于形状匹配的半柔性分子对接程序，采用**Monte Carlo**方法对小分子的柔性采样

算法流程:



多种打分函数

- 打分函数用来对对接结果进行最终评估
 - LigandFit Docking protocol
 - **Score Ligand Poses protocol**
- 可选择不同的打分函数
 - LigScore1/LigScore2
 - PLP1/PLP2
 - Jain
 - PMF/PMF04
 - Ludi1/Ludi2/Ludi3
- 使用 **Consensus scoring** 这个单独的 **Protocol** 对打分结果进行一致性打分

影响打分函数的因素:

- 力场 (force field)
LigScore1
- 局部电荷 (partial charge)
LigScore2、Jain、PMF、Ludi
- 形式电荷 (formal charge)

Models	Score1		Score2		Score3		Score4		Consensus
mol1	12	0	55	0	43	0	241	0	0
mol2	22	0	46	0	113	0	283	1	1
mol3	112	1	92	1	221	1	299	1	4
mol4	78	0	82	1	182	0	251	0	1
mol5	98	1	77	0	193	1	263	0	2

案例分析：预测抗中风的中药分子

文章思路：

DS_LigandFit筛选TCM数据库

DS_CHARMm获得稳定结构

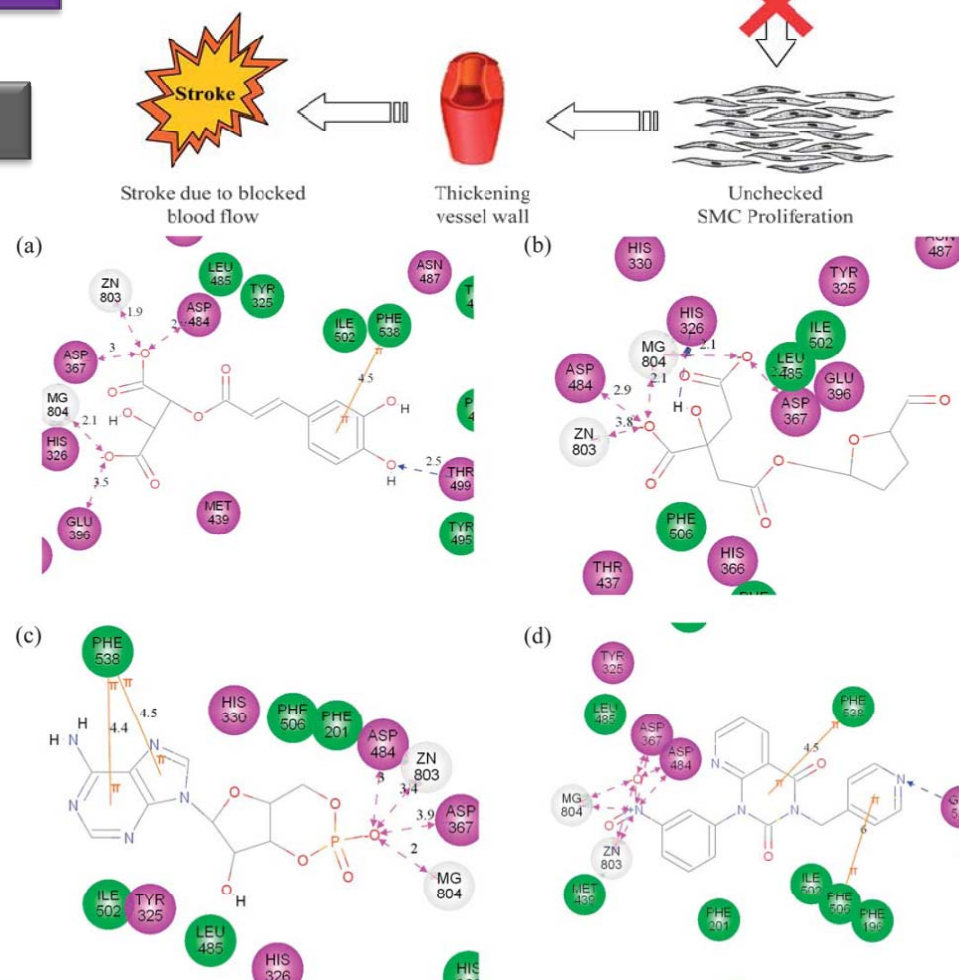
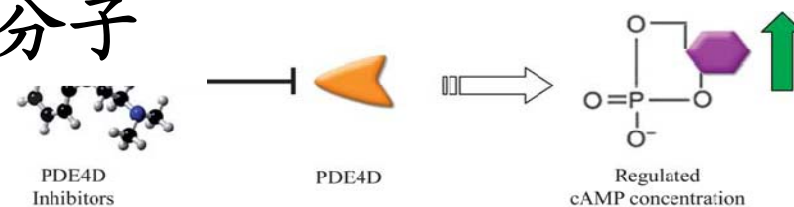
DS_QSAR预测活性

Table 1 Docking results of top TCM compounds, RS-25344, and cAMP

Name	Dock Score	PLP1	PLP2	PMF
2-O-Caffeoyl tartaric acid	1,013	39.69	34.42	170
Mumefural	1,009	-12.47	13.82	156
Cyclic AMP ^a	974	32.35	25.43	133
2-O-Feruloyl tartaric acid	948	22.77	39.86	187
Kainic acid	837	-4.26	-3.87	123
Galic acid	698	28.72	33.29	98
3,5-Dihydroxycinnamic acid	686	16.93	23.24	102
Caffeic acid	686	16.93	23.24	102
2,3-Dihydroxycinnamic acid	676	3.09	8.13	110
Cinnamic acid	672	14.65	18.94	106
Ferulic acid	672	24.28	29.42	110
RS-25344 ^a	250	97.29	73.57	164

^a Control.

Chena K.C., Chen Y.C. *Soft Matter* **2011**, 7, 4001



案例分析: K⁺离子通道蛋白研究

文章思路:

通道蛋白启动子
N29

DS_LigandFit研究
K⁺通道蛋白与N29的
相互作用

NH29与“打开”状态下
Kv7.2结构模型的分子结合图

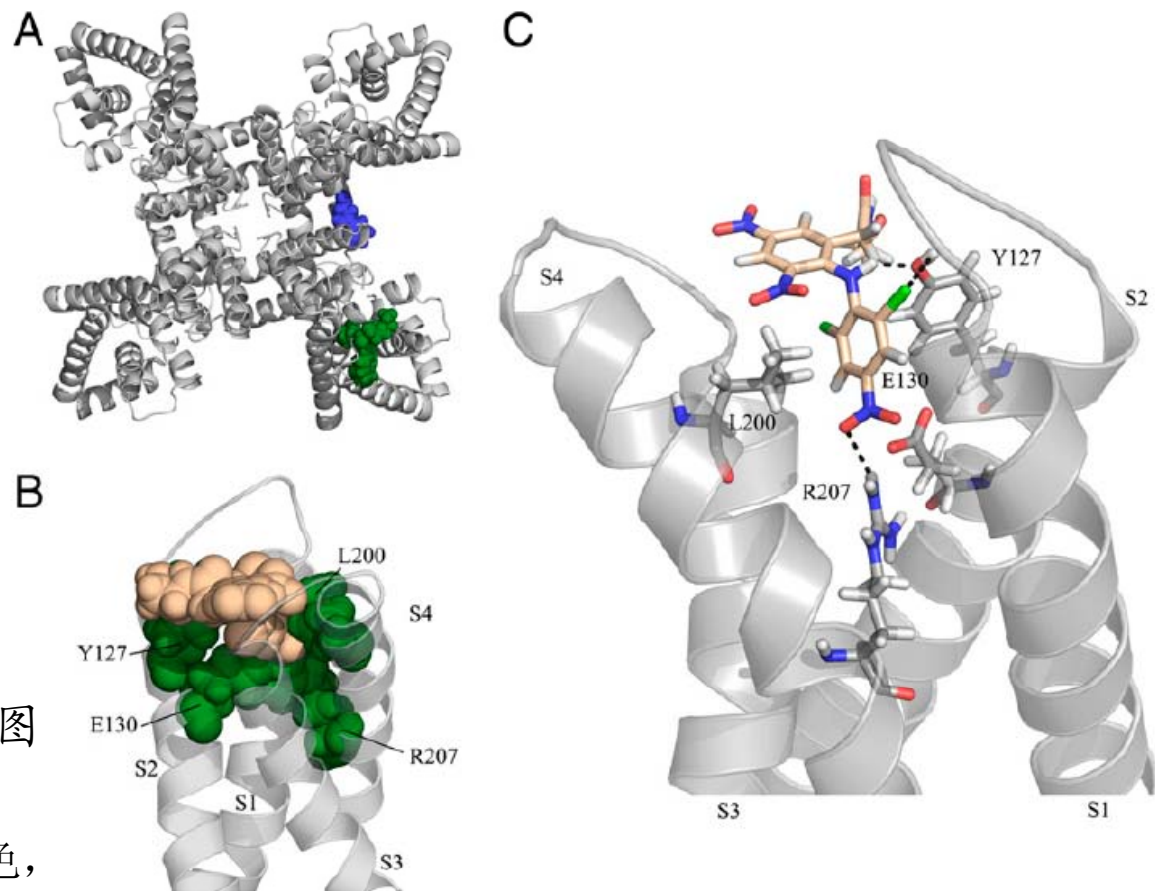
(A) Kv7.2结构的俯视图

S5亚基的W236显示为蓝色,

VSD区域残基显为绿色, 其中Y127A, E130, L200和R207组成结合口袋。

(B) VSD与NH29结合的正视图

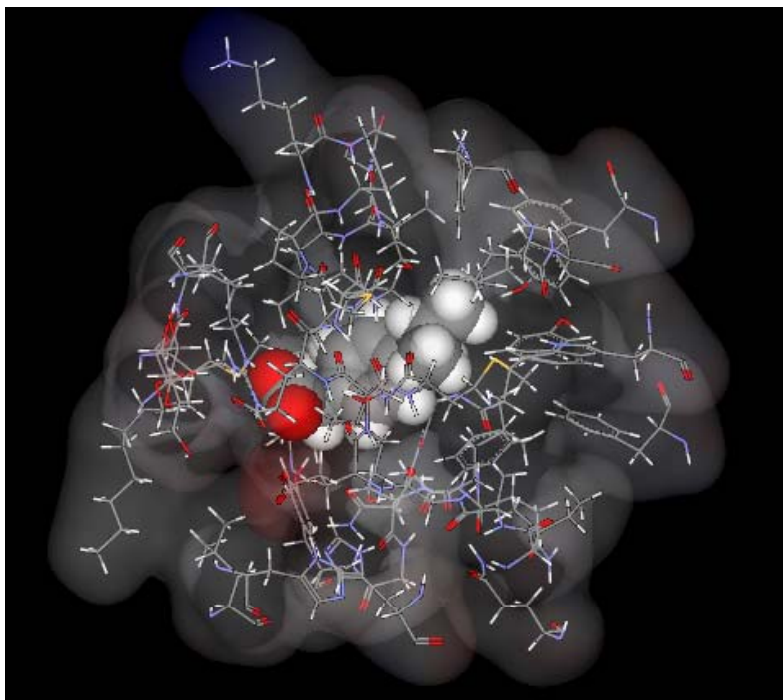
(C) VSD与NH29结合的侧视图



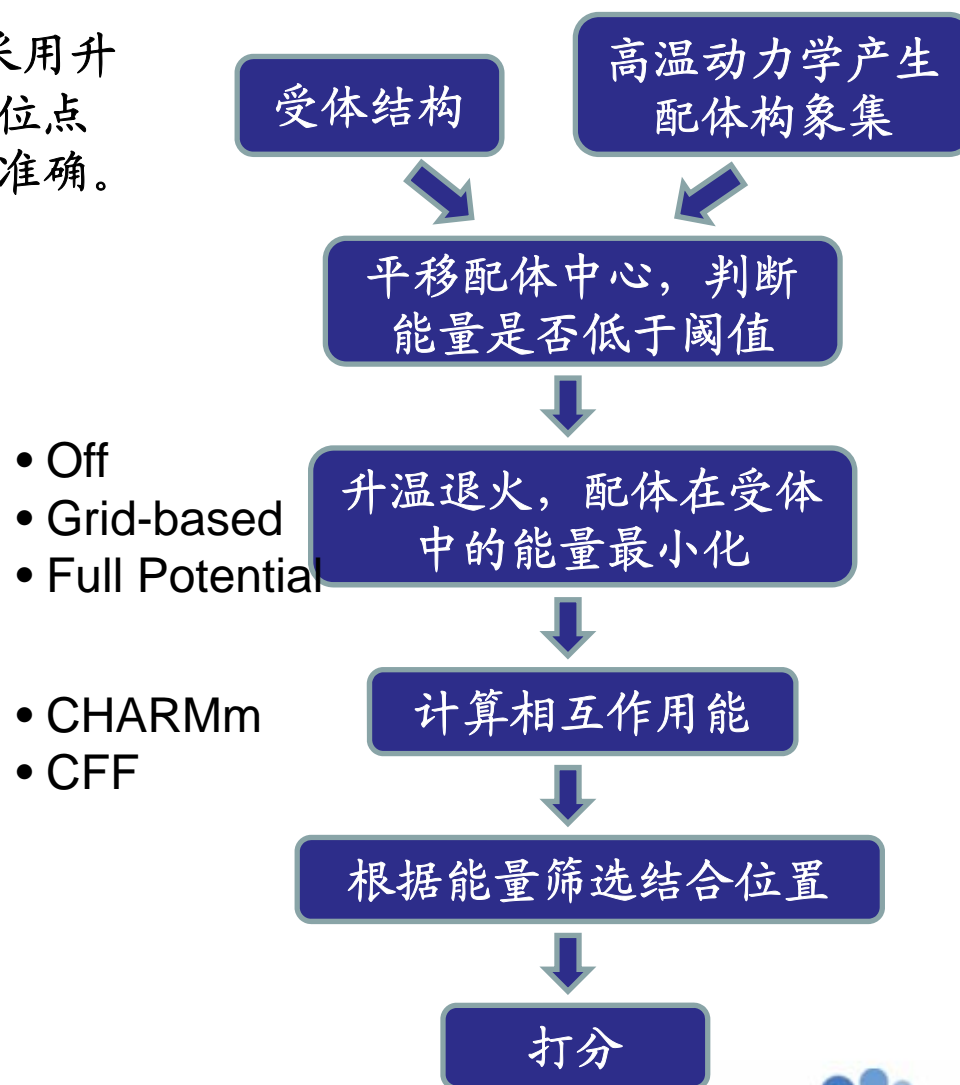
Asher Peretza, Liat Pella, Yana Gofman. *PNAS*. **2010**, *107*, 15637–15642.

DS_CDOCKER

基于CHARMm的半柔性对接程序，采用升温退火的方法将各个构象在受体活性位点区域进行优化，从而使对接结果更加准确。



算法流程:



案例分析：木聚糖酶功能特异性的机理研究

文章思路：

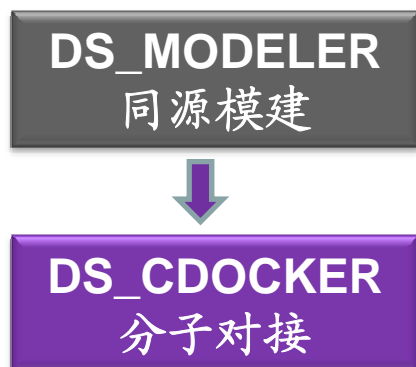
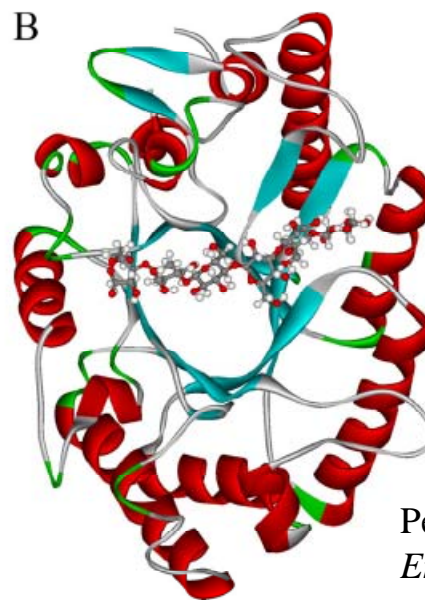
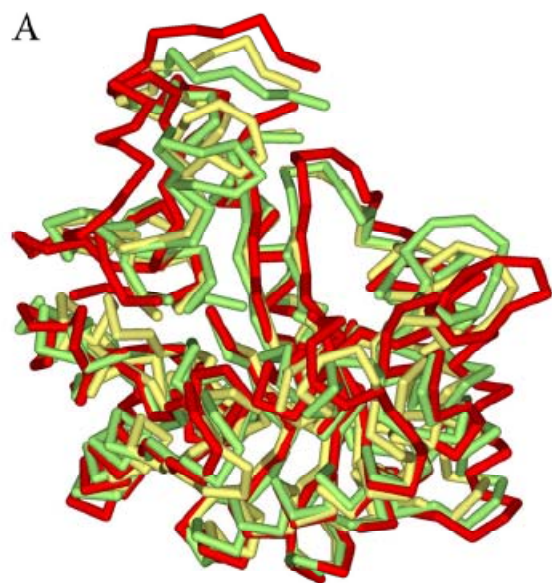


Table. XynBE18底物专一性

Substrate	Mean sp act (U mg ⁻¹) ± SD	Mean relative activity (%) ± SD
Birchwood xylan	61.57 ± 1.60	100 ± 0.15
Oat spelt xylan	59.60 ± 2.50	96.8 ± 0.99
Barley β-glucan	25.86 ± 1.51	42.0 ± 1.36
Lichenan	20.44 ± 2.01	33.2 ± 2.81
CMC	ND ^a	ND
Avicel	ND	ND



(A) XynBE18(红色)、XynE2 (黄色)以及模板IXT6 (绿色)蛋白同源模型的叠合图

(B) 分子对接后的XynBE18与glucan的结合模式

Pengjun Shi, Jian Tian, Tiezheng Yuan. *Applied and Environmental Microbiology*, **2010**, 76, 3620-3624.

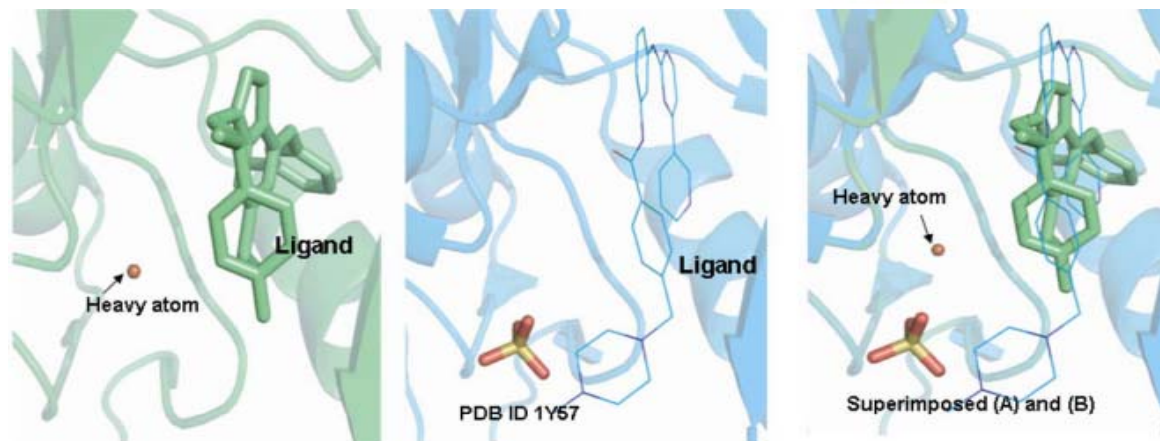
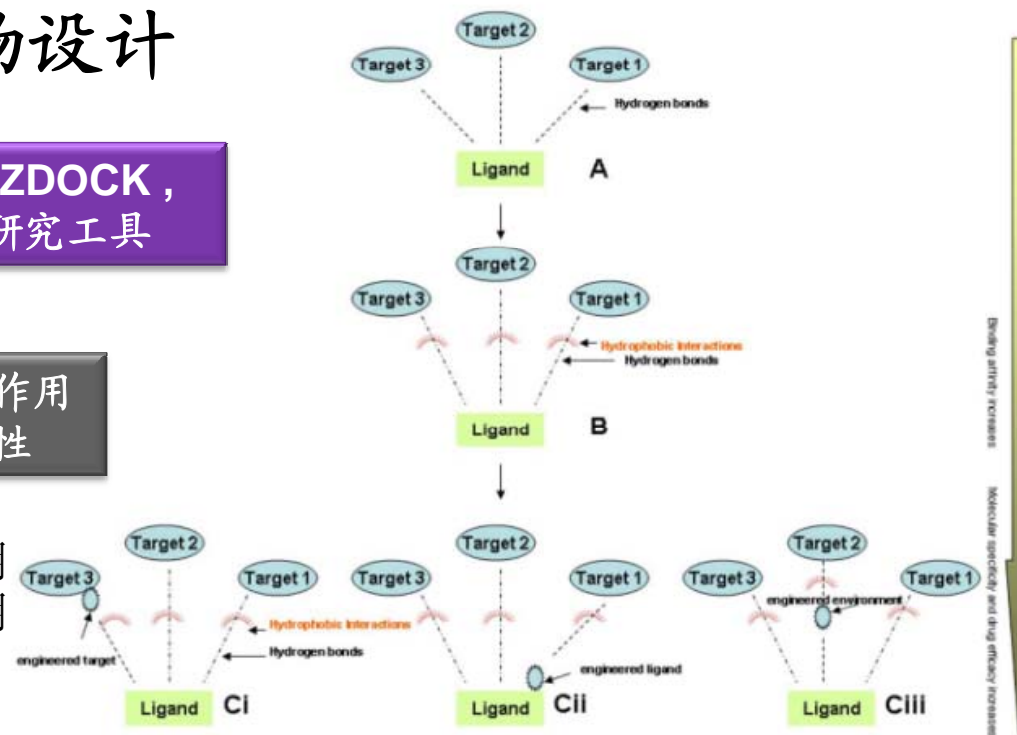
案例分析：多靶标药物设计

文章思路：

DS_LigandFit, DS_ZDOCK ,
DS_CDOCKER为研究工具

提高疏水相互作用
改善抑制活性

- (A) 配体与三个受体形成氢键相互作用
(B) 配体与受体间增加了疏水相互作用
(C) 列举三种提高亲和力方法



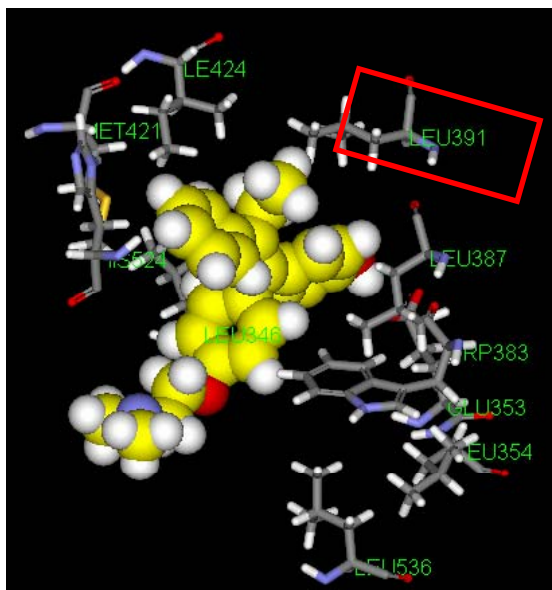
- 1) 将重原子对接到配体和受体形成疏水口袋的部位
- 2) 晶体结构中有的硫酸酯基团，使整体结构趋于稳定
- 3) 将前两个结构叠合，重原子和硫酸酯位置相近

Patil R, Das S, Stanley A. *PLoS One*. 2010, 5(8), e12029A.

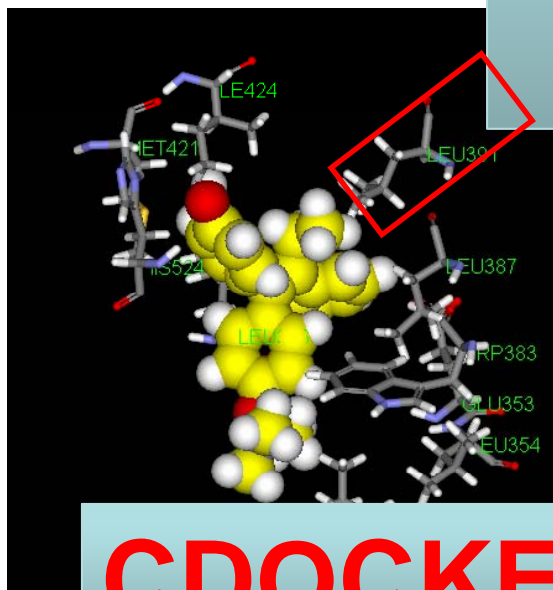
DS_Flexible Docking

可以实现配体-受体双柔性对接，
模拟配体与受体结合时的诱导-契合效应。
可以精细地研究配体-受体的相互作用信息，
适合于作用机理研究。

LibDock



CDOCKER



算法流程:

ChiFlex方法产生
受体侧链构象集

计算Hotspot

配体构象集

配体构象与
Hotspot匹配

ChiFlex方法修改
受体侧链构象

升温退火，
能量最小化

打分

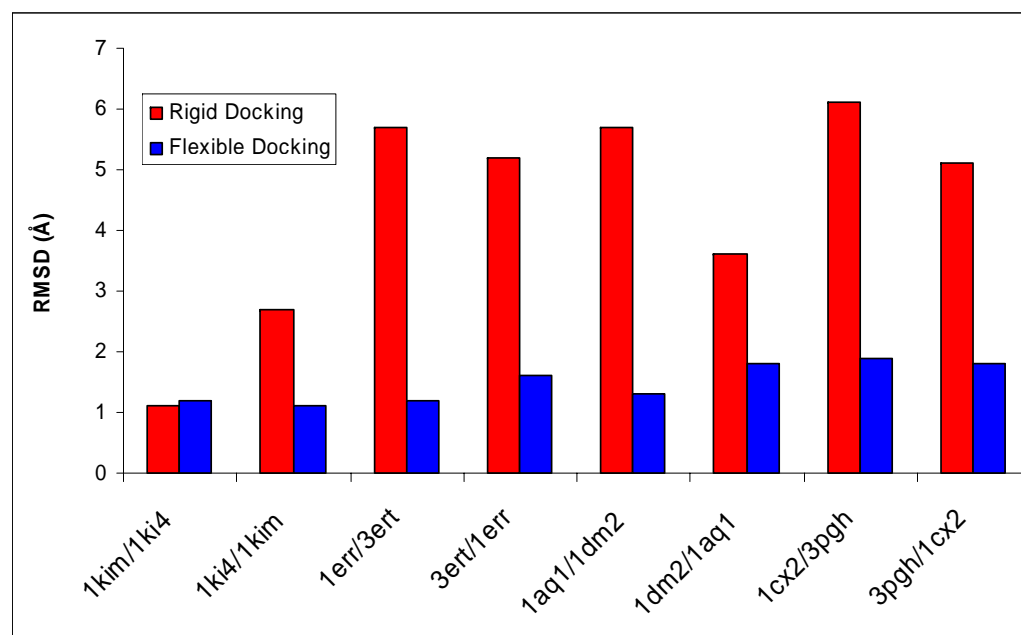
Table 5. Lowest RMS Differences to the X-ray Structure (Å) for the New Flexible Docking Algorithm (Flexible) and the Rigid Docking Algorithm LibDock (Rigid)

protein system	ligand	receptor	flexible lowest rmsd	rigid lowest rmsd
thymidine kinase	1kim	1ki4	1.2	1.1
	1ki4	1kim	1.2	2.7
estrogen	1err	3ert	1.2	5.7
	3ert	1err	1.0	5.2
	1sj0	1err	1.7	4.9
	1sj0	3ert	1.8	5.1
CDK2	1aq1	1dm2	0.9	5.7
	1dm2	1aq1	0.7	3.6
COX2	1cx2	3pgh	2.0	6.1
	3pgh	1cx2	1.9	5.1
neuraminidase	1nsc	1a4q	1.6	1.8
	1a4q	1nsc	1.7	4.2
HIV-1 RT	1rev	1rth	1.5	4.9
	1slx	1rth	0.5	5.3
	1slx	1rev	0.6	4.2
	1slx	1fk9	0.5	3.7
	1fk9	1rev	0.4	4.8
	1fk9	1rth	0.6	5.5
	1fk9	1slx	0.7	5.6
	1rth	1rev	1.5	3.7
	1rth	1slx	1.1	4.3
	1rth	1fk9	1.3	6.8
factor Xa	1ksn	1xka	2.0	7.0
	1xka	1ksn	2.0	8.6
thermolysin	1kr6	1kjo	1.2	4.9
	1kjo	1kr6	3.0	5.2

Flexible Docking与
刚性对接 (LibDock)
结果的比较

程序准确性验证——Cross Validation

Receptor system (PDB IDs)	# of residues identified as flexible
Thymidine Kinase (1kim, 1ki4)	8
Estrogen Receptor (1err, 3ert)	7
CDK2 (1aq1, 1dm2)	9
COX2 (1cx2, 3pgh)	5



晶体结构与cross-docking中对接构象的比较
(1kim/1ki4 表示将1kim 的配体对接进入1ki4受体)

案例分析：突变对C类 β -内酰胺酶催化活性的影响

文章思路：

DS_MODELER

同源建模



DS_CHARMm

优化模型



DS_Flexible Docking

研究结合模式

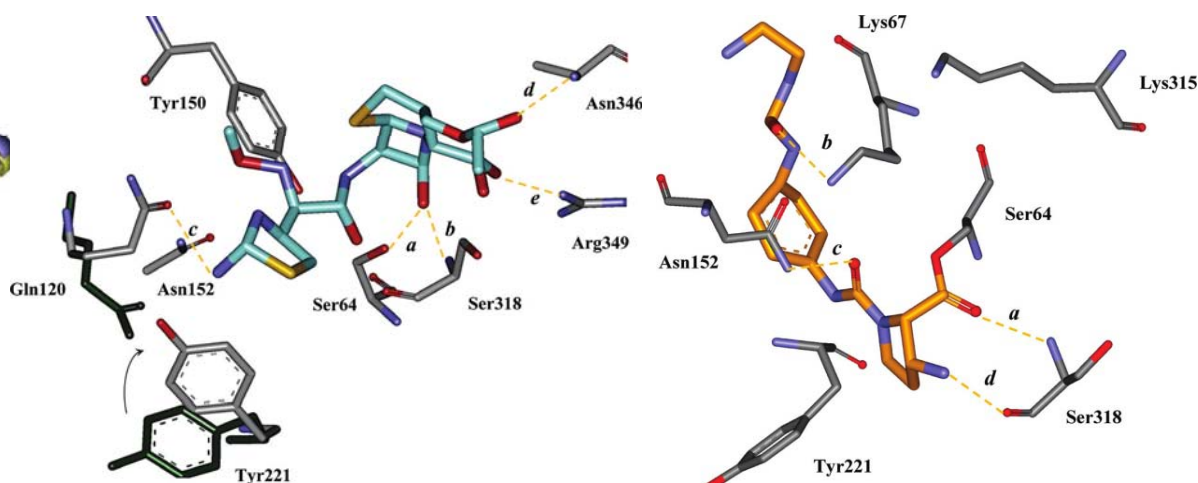
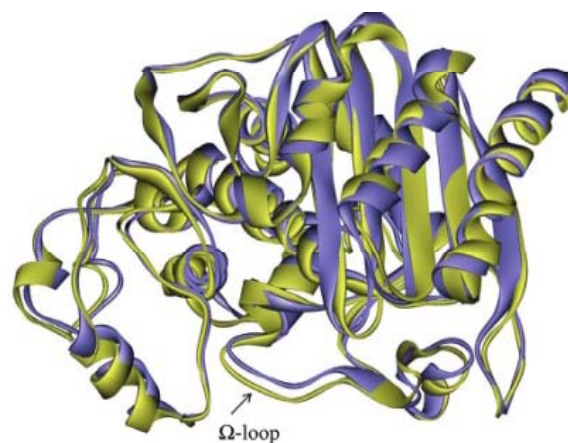


Table. CMY-2 and CMY-32的稳态反应动力学常数

β -lactam	K_m (μ M) [or K_i (corrected)]		k_{cat} (s^{-1})		k_{cat}/K_m ($\mu M^{-1} s^{-1}$)	
	CMY-2	CMY-32	CMY-2	CMY-32	CMY-2	CMY-32
Good Substrates						
nitrocefin (NCF)	11.2 ± 1.2	10.7 ± 0.7	534.8 ± 16.0	225.9 ± 3.2	47.6 ± 5.23	21.1 ± 1.4
cephaloridine	42.7 ± 7.2	53.8 ± 6.6	408.5 ± 24.1	139.6 ± 6.7	9.6 ± 1.7	2.6 ± 0.3
cephalothin	7.8 ± 0.6	9.8 ± 1.2	140.0 ± 22.4	74.5 ± 2.2	17.9 ± 3.2	7.6 ± 1.0
cefotaxime	17.9 ± 5.5	22.9 ± 4.3	6.8 ± 0.7	4.7 ± 0.3	0.38 ± 0.04	0.21 ± 0.04
Poor Substrates						
cefotaxime (CTX)	1.8 ± 0.2	4.05 ± 0.26	NM ^d	0.90 ± 0.06	NM ^d	0.22 ± 0.02
cefepime ^{b,c}	108.1 ± 7.0	988.9 ± 0.3	NM ^d	NM ^d	NM ^d	NM ^d
aztreonam (ATM) ^{b,c}	0.12 ± 0.008	0.10 ± 0.003	NM ^d	NM ^d	NM ^d	NM ^d
imipenem ^{b,c}	0.57 ± 0.059	0.40 ± 0.036	NM ^d	NM ^d	NM ^d	NM ^d

^aStandard errors are reported. ^b k_{cat} not measurable. ^c K_i measured. ^dNot measurable.

Andrea Endimiani, Yohei Doi, Christopher R. Bethel. *Biochemistry*, 2010, 49, 1014.

DS中分子对接方法的比较

	LibDock	LigandFit	CDOCKER	Flexible Docking
原理	基于热区匹配 半柔性	基于形状匹配 半柔性	基于MD 半柔性	基于诱导契合 全柔性
配体多构象	FAST、BEST、 CAESAR	MC	高温MD	FAST、BEST、 CAESAR
受体多构象	\	\	\	ChiFlex
对接	High Quality、 Fast Search for SASA.....	Docking、 RBM Only	升温退火	High Quality、 Fast Search for SASA.....
能量最小化	局部最小化 SD、CG.....	局部最小化 SD、CG.....	全局最小化 CHARMm	全局最小化 CHARMm
相互作用能	\	Dreiding、CFF、 PLP1	CHARMm	CHARMm
评价函数	表面、化学环境匹配	半经验自由能	分子力场	分子力场
速度	最快	快	慢	最慢

Demo 演示

Libdock – 最快的分子对接技术

目的：采用Libdock，以一组配体及一个明确活性位点的蛋白质为实例，示范分子对接及结果分析的操作过程。

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

所需数据文件：1kim.pdb, kinase_ligands.sd

所需时间：20分钟

Demo 演示 操作流程

受体准备

- 删除水分子
- 给氨基酸残基加H
- 加力场
- 加极性
- 不同PH值下的质子化形式

定义结合口袋

配体准备

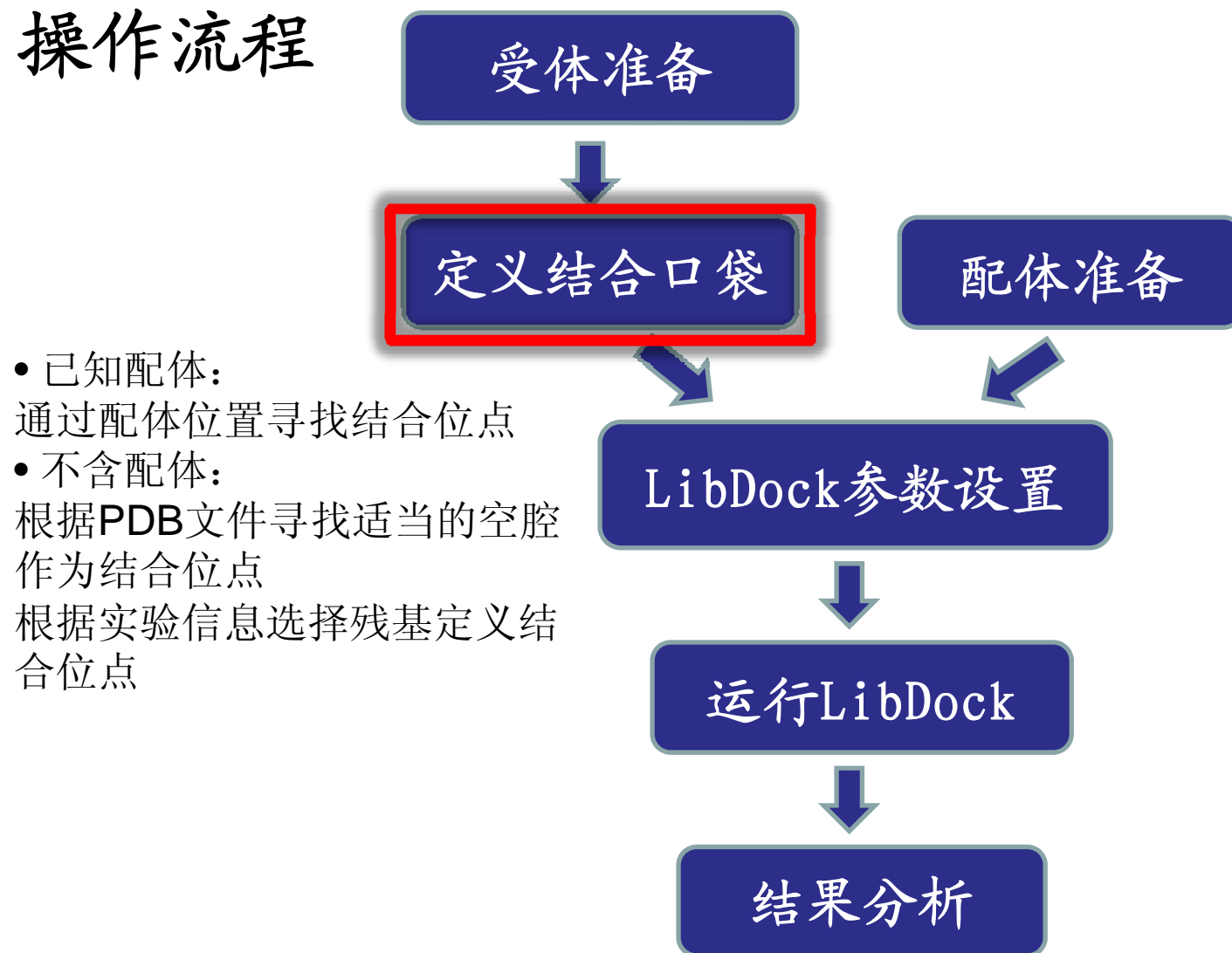
LibDock参数设置

运行LibDock

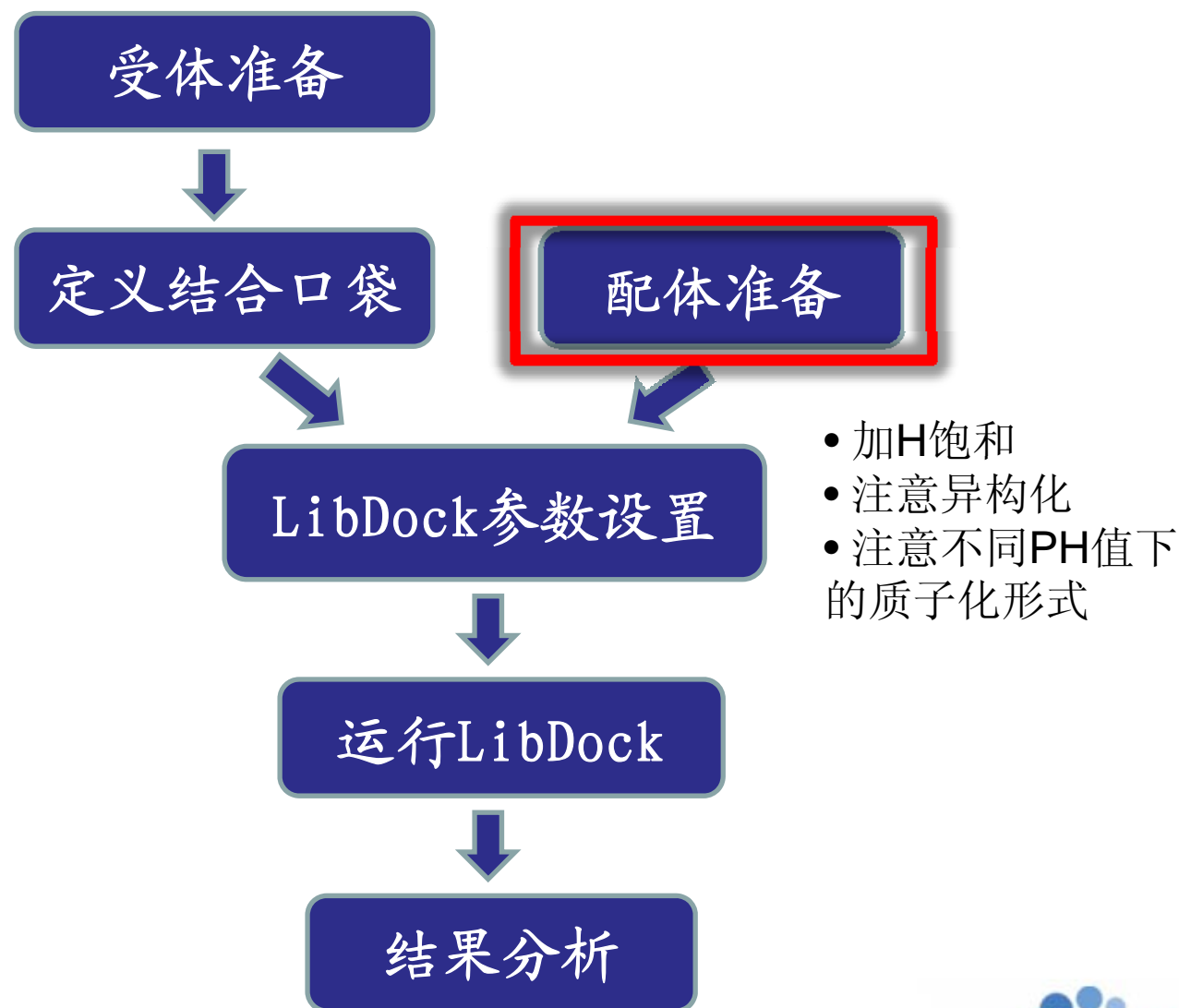
结果分析

Demo 演示

操作流程

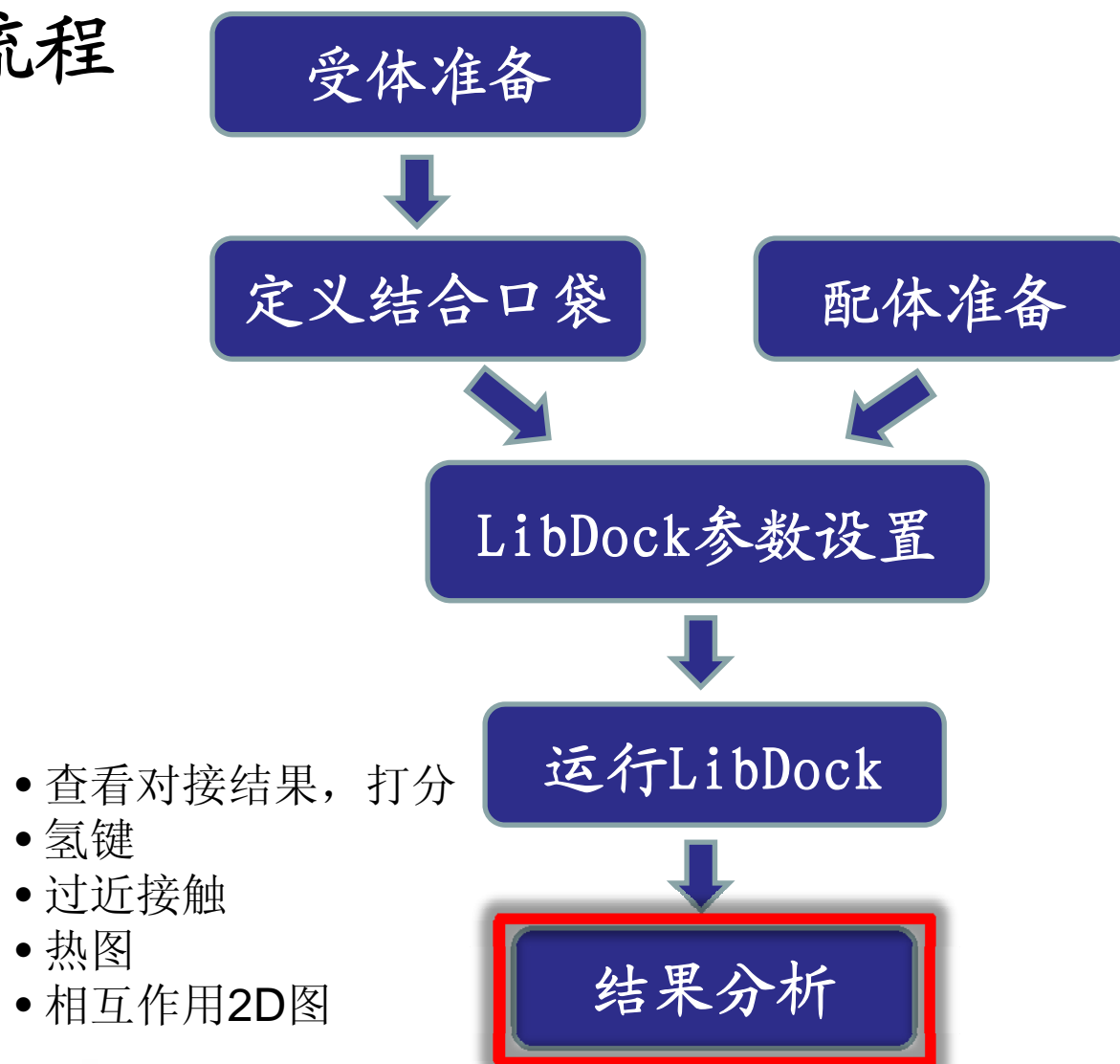


Demo 演示 操作流程



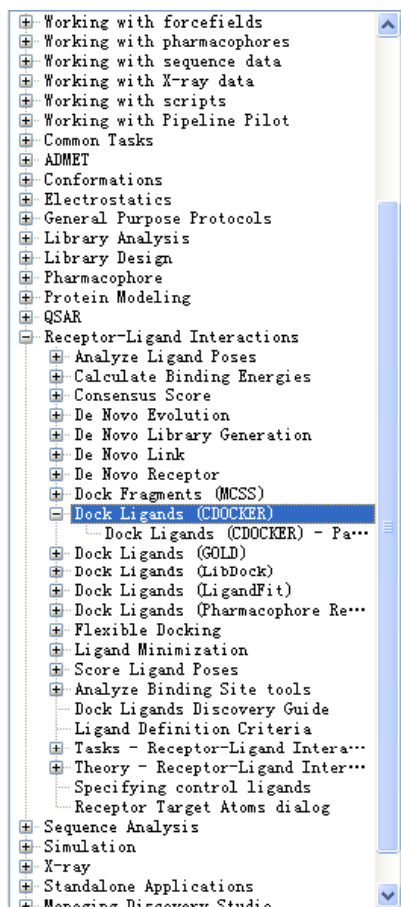
Demo 演示

操作流程



帮助文档

在线帮助文档从原理到操作再到参考文献一应俱全



[Receptor-Ligand Interactions](#) > [Dock Ligands \(CDOCKER\)](#)

Dock Ligands (CDOCKER)

- [Description](#)
- [Setting up and running](#)
- [Output and input files](#)
- [Analyzing results](#)

Description

The Dock Ligands (CDOCKER) protocol is an implementation of the CDOCKER algorithm [\[Wu et al., 2003\]](#). It allows you to run a refinement docking of any number of ligands with a single protein receptor.

CDOCKER is a grid-based molecular docking method that employs CHARMM. The receptor is held rigid while the ligands are allowed to flex during the refinement. For pre-docked ligands, prior knowledge of the binding site is not required. It is possible, however, to specify the ligand placement in the active site using a binding site sphere.

Random ligand conformations are generated from the initial ligand structure through high temperature molecular dynamics, followed by random rotations. The random conformations are refined by grid-based (GRID 1) simulated annealing and a final grid-based or full forcefield minimization.

Note. The high temperature molecular dynamics step can change the ligand stereochemistry. For example, a cis double bond can be reorganized to form a trans bond.

The output of this protocol is a set of refined ligand poses that can be loaded into the Molecule Window.

Note. For a description and details about the functionality of the available docking protocols, see [Choose a docking protocol](#).

[Receptor-Ligand Interactions](#) > [Theory - Receptor-Ligand Interactions](#) > [Docking](#) > CDOCKER

CDOCKER

CDOCKER is an implementation of a CHARMM based docking tool using a rigid receptor [\(Wu et al. 2003\)](#). The following steps are included in the CDOCKER protocol:

- A set of ligand conformations are generated using high-temperature molecular dynamics with different random seeds. This step can be skipped to dock the input conformation(s) only.
- Random orientations of the conformations are produced by translating the center of the ligand to a specified location within the receptor active site, and performing a series of random rotations. A softened energy is calculated and the orientation is kept if the energy is less than a specified threshold. This process continues until either the desired number of low-energy orientations is found, or the maximum number of bad orientations have been tried. This step can be skipped to use the input orientation only.
- Each orientation is subjected to simulated annealing molecular dynamics. The temperature is heated up to a high temperature then cooled to the target temperature.
- A final minimization of the ligand in the rigid receptor using non-softened potential is performed.
- For each final pose, the CHARMM energy (interaction energy plus ligand strain) and the interaction energy alone are calculated. The poses are sorted by CHARMM energy and the top scoring (most negative, thus favorable to binding) poses are retained.

For performance, many of these steps use a nonbond energy grid, rather than the full potential energy terms usually used by CHARMM. This provides a significant time saving at the cost of some accuracy. You can specify whether to use a grid or full potential for the simulation and minimization steps.

Note. Although the CHARMM forcefield is usually used, cff may also be used. However that forcefield was not used in any validation studies.

The background of the slide is a photograph of a city skyline, likely San Francisco, viewed from across a body of water. The skyline features several prominent skyscrapers, including the Transamerica Pyramid on the left. In the foreground, the water is a deep blue with gentle ripples. A small boat is visible on the water to the left. The sky is a clear, bright blue with a few wispy clouds.

New Discovery, New Solution!

Question

<http://www.neotrident.com>

<http://accelrys.com>