分子对接研究进展

## 研究思路

网络药理学的研究，要遵循一定的研究的思路与方法。本实验的研究步骤是:

首先，通过分子对接技术确定复方成分与AS 靶点的作用关系，构建成分-靶点网络; 然后，计算复方成分分子指纹及Tanimoto系数，得出各成分间相似度，构建成分-成分网络; 再以成分-靶点网络为中心，成分网络和靶点作用网络为子网络，构建二阶异质网络; 最后，应用模块分析技术分解二阶异质网络，并对其中的主要功能模块进行检测，通过GO 注释和kyoto encyclopedia of genes and genomes( KEGG) 通路分析研究复方丹参滴丸治疗AS 的物质基础和作用机制，为同类研究提供方法学参考。

## 分子对接分类

分子对接方法根据不同的简化程度可以划分为三类:

刚性对接：研究体系的构象不发生变化。刚性对接指在对接过程中，受体和配体的构象不发生变化，适合研究比较大的体系如蛋白-蛋白之间以及蛋白-核酸之间，计算简单，主要考虑对象之间的契合程度。

半柔性对接：研究体系尤其是配体的构象允许在一定的范围内变化。半柔性对接常用于小分子和大分子的对接，在对接过程中，小分子的构象可以在一定范围内变化，但大分子是刚性的。这样既可以在一定程度上考察柔性的影响，又能保持较高的计算效率。在药物设计和虚拟筛选过程中一般采用半柔性的分子对接方法。

柔性对接：研究体系的构象基本上是可以发生变化的。柔性对接方法一般用于精确研究分子之间的识别情况，由于允许对接体系的构象变化，可以提高对接准确性但耗时较长。

本实验使用的方法是半柔性对接。

## 分子对接原理

进行分子对接, 也就是从已知结构的受体( 靶蛋白或活性位点) 和配体出发, 通过化学计量学方法模拟分子的几何结构和分子间作用力来进行分子间相互作用识别并预测受体􀀁配体复合物结构的方法称为分子对接。

## 研究工具

现在研究的工具是PyMOL和AutoDock,ChenOffice等相关软件,前两者是用来进行分子对接的软件,最后一个是用来处理分子的结构相关的软件。

PyMOL:

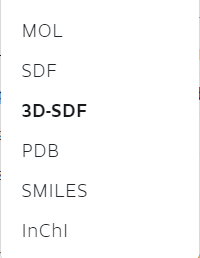
AutoDock:

ChenOffice:这个软件主要是用来进行绘制2D和3D的化合物的结构。使用这个工具可以把对应的小分子化合物的.

HTdocking: 网络药理学预测化合物靶点信息的方法所用到的预测靶点的在线软件，该软件可以

PharmMapper: 网络药理学预测化合物靶点信息的方法所用到的预测靶点的在线软件

DrugBank:可以搜索小分子的结构等相关的信息。分子的格式有下面几种:



STRING:该数据库主要是进行蛋白质之间的关系查找的数据库。STRING 数据是一个可以搜寻已知蛋白质之间和预测蛋白质之间相互作用的系统。蛋白之间的相互作用既包括蛋白质之间直接的物理相互作用，也包括蛋白质之间间接功能的相关性。它包括实验数据、文本挖掘结果、其他数据库的结果以及利用生物信息学的方法预测的结果，这些生物信息学的方法包括染色体临近、基因融合、系

统进化谱和基于芯片数据的基因共表达。

UnitProt：这是一个蛋白质数据库。这个数据库类似于DrugBank，该数据库主要是可以获取到靶点蛋白质的结构等信息。

TTD:这个数据库类似于DrugBank数据库，可以用来查询相关的蛋白质靶点信息。

TCMSP:该数据库可以用来查询中药材的化合物成分等相关的数据。

OpenBabel：这个数据库可以获取到分子描述符计算和结构特征的统计学分析。

## 研究数据库

现在为了研究这个分子对接相关的,现在

## TCMSP数据库

现在使用TCMSP数据库中获取到数据,现在获取的数据主要有两个,分别是成分数据和靶点数据,无论是成分数据还是靶点基因数据,对应的其实都是3D的数据例如药物成分,其实就是有机物分子

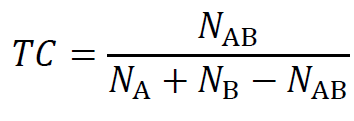
## 研究进展

## 分子对接的评价

在进行分子对接的时候,对接的好坏主要是使用“打分函数”来评价受体小分子与配体的匹配程度, 筛选出能高度和受体匹配的小分子

## 相关概念

Tanimoto coefficient: Tanimoto coefficient (*TC*) was calculated with a perl program to compare the gene module profiles of each compound pair.



where *N*A and *N*B are the number of bits set for gene module profiles of compounds A and B, espectively, and *N*AB is the set bits that A and B have in common. If *TC* = 1, the compound pair have the same module profiles; if *TC* = 0, the pair have totally different module profiles.

## 分子对接方法

### （一）小分子化合物结构数据库的构建

基于本文第一部分养心氏片化学物质基础分析的结果，通过 ChEMBL

（www.ebi.ac.uk/chembl） 和 NCBI PubChem Database （ www.ncbi.nlm.nih.gov/

pccompound）等化学成分数据库检索养心氏片化学成分的分子结构，以 mol2 的文件格式保存并构建小分子化合物结构数据库。

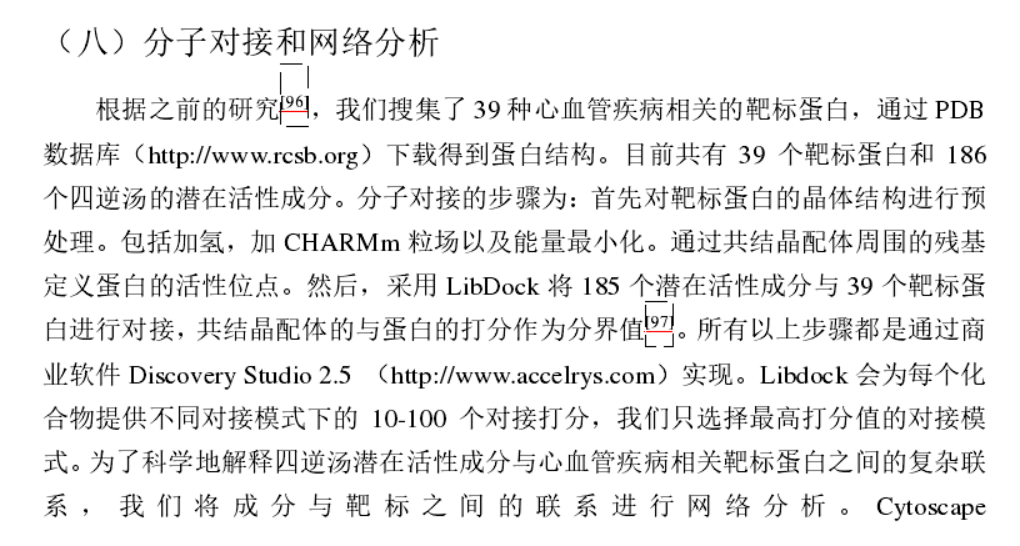
### （二）分子对接

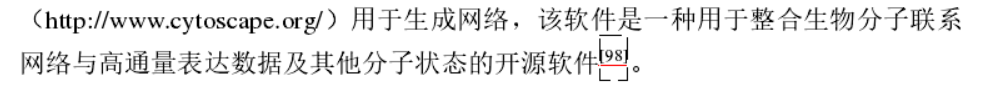
首先，从 PDB bank 网站中下载蛋白结构，导入 maestro 中；其次使用蛋白准备功能对受体蛋白进行处理，删除水分子，对蛋白进行主侧链修补加氢；最后加力场（Forcefield：OPLS\_2005），完成蛋白受体准备。使用受体网格生成功能，选中准备好的受体蛋白中的配体分子，对接位点以配体为中心，其他设置按照默认，运行结束后完成受体网格生成。使用 glide docking 功能，选用上一步生成的受体网格，将化合物导入并选中，选择标准对接模式，其他设置按照默认，运行结束后完成对接。

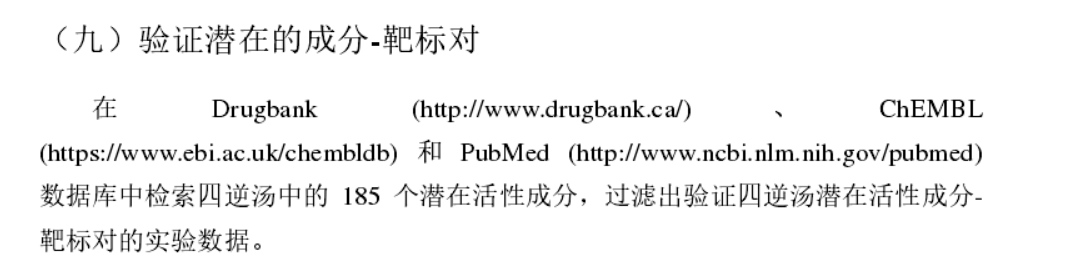
### （三）网络药理学分析

根据分子对接结果，采用 Cytoscape 2.8.3（www.cytoscape.org）构建养心氏片化学成分与作用靶点及相关通路的网络图。网络中节点表示化学成分或者潜在靶点、作用通路，连线表示化学成分对靶点、通路的作用。为了明确节点在网络中的重要性和影响力，网络图的参数由 NetworkAnalysis plugin 进行统计。

### 另一种对接方法







## 分子对接问题

根据分子对接结果，将化合物与靶点的对接得分大于6.5且高于原配体得分的分子与靶蛋白导入Cytoscape 3.1.1 网络分析软件。

上面是进行分子对接的时候提出的一个方案，但是这个方案中提出的化合物与靶点的对接得分是需要理解的，这里提出的对接是使用软件autodock软件来进行的，但是这个对接的得分是怎么的一个数字，另外，原配体是什么，都是需要进行分析的。

另外值得关注的就是对接的基本思路：分子对接这类方法首先要建立大量化合物（例如几十至上百万个化合物）的三维结构数据库，然后将库中的分子逐一与靶标分子进行“对接”（docking），通过不断优化小分子化合物的位置（取向）以及分子内部柔性键的二面角（构象），寻找小分子化合物与靶标大分子作用的最佳构象，计算其相互作用及结合能。在库中所有分子均完成了对接计算之后，即可从中找出与靶标分子结合的最佳分子（前50名或前100名）

从上面的研究中可以看到，无论是使用aotudock软件进行分子对接还是使用discovery studio软件进行分子对接，都需要给一些数据，用来判断是不是合适的，这个数据就是对接的打分。打分这个数据也是在进行研究中的重点。打分的问题解决了，基本的问题就解决了。

## 对接算法的研究

在进行对接研究的时候，对接算法的研究是一个关键和核心的东西。分子对接的原理是研究的关键与核心。另外，对接的算法是对接研究的重点与难点，也是论文书写的比较好的

## 分子对接工具

根据相关的研究进展，分子对接的工具用的最多的是Autodock和Discovery Studio这两个软件，这两个软件是进行分子对接最常用的软件。涉及到的对接的原理以及相关的算法也是最关键最核心的部分。

一般情况下分子对接的步骤:

(1) 构建受体和配体分子的三维模型;

(2) 充分采集受体-配体各种可能的结合模式;

(3) 初步过滤掉一些明显不可能的结合模式;

(4) 从剩余的对接结构中筛选出与复合物天然结构相类似的近天然结构。

# 蛋白质分子对接的原理

## 分子对接的一般原理

分子对接是将已知三维结构的蛋白质分子从蛋白质数据库中取出（大多数

以PDB文件来组织），把它们逐一放在靶标分子的活性位点处。通过不断优化受体蛋白质的位置、构象、分子内部可以旋转的化学键的二面角和受体小分子的氨基酸残基侧链和骨架，寻找受体小分子化合物与靶标大分子作用的最佳构象，并预测其结合模式、亲和力，通过打分函数挑选出接近天然构象的与受体亲和力最佳的配体-受体复合物的一种理论模拟分子间作用的方法。