

基于结构的小分子药物虚拟筛选

Structure-Based Virtual Screening of Small Molecule Drugs

郭林, 张孝春, 田博学*

药学院, 清华大学, 北京

*通讯作者邮箱: boxuetian@mail.tsinghua.edu.cn

引用格式: 郭林, 张孝春, 田博学. (2021). 基于结构的小分子药物虚拟筛选. *Bio-101* e1010827. Doi: 10.21769/BioProtoc. 1010827.

How to cite: Guo, L., Zhang, X. C. and Tian, B. X. (2021). Structure-Based Virtual Screening of Small Molecule Drugs. *Bio-101* e1010827. Doi: 10.21769/BioProtoc.1010827. (in Chinese)

摘要: 虚拟筛选是一种从大型化合物数据库中识别候选药物的快速且经济的计算方法, 已广泛应用于早期药物发现。高通量的虚拟筛选通过有效的部署计算力, 平衡计算成本与准确性, 使有价值的分子进入高精度的计算步骤中。本文以与肿瘤相关的药物靶标 Src 激酶为例, 使用 Schrödinger 软件 Glide 模块简要介绍一种基于结构的小分子药物虚拟筛选方法。

关键词: 虚拟筛选, 药物发现, 分子对接, MM-GBSA

仪器设备

1. 高性能计算服务器 (浪潮, catalog number: NF5280M5)

软件

1. Schrödinger v2017-2 软件

Schrödinger 作为一个药物发现的软件包, 具备较为完备的药物设计相关模块, 如 Prime、Glide、QikProp、SiteMap 等。其中 Glide 拥有一套配体受体对接的完整解决方案, 在与天然共晶结构的 RMSD 方面优于其他对接程序, 它对配体的构象、取向和位置空间进行系统搜索, 并使用半经验自由能的综合评价方法来确定最佳构象 (Friesner *et al.*, 2004)。

实验步骤

一、虚拟分子库的建立

1. 根据需求建立原始虚拟分子库 (可在 ZINC、PubChem 或 TargetMol 等数据库获得)。
2. 使用 LigPrep 模块对所有分子进行处理 (图 1A)。
3. 可根据需求使用 QikProp 模块进行成药性分析进而自定义虚拟分子库 (图 1B), 如去除所有 stars > 2 (成药性总体评价)、rtvFG > 0 (代谢、毒性等评价) 和 RuleOfFive > 1 (药物五原则评价) 的分子。

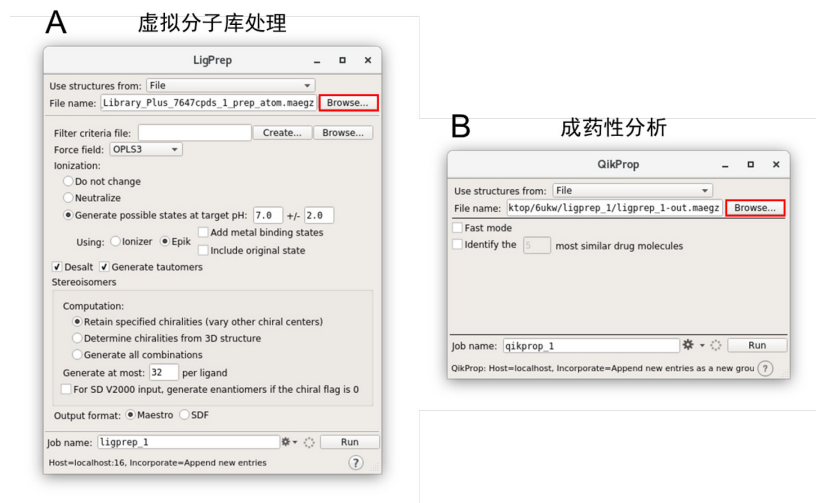


图 1. 虚拟分子库的处理及成药性分析

二、活性位点的设置

1. 选择分辨率 < 3.0 Å 的 PDB 结构, 例如 2H8H (Hennequin *et al.*, 2006)。
2. 使用 Protein Preparation and Refinement - Protein Preparation Wizard 模块对受体结构进行处理 (图 2A)。
3. 若活性位点已知则结合位点即活性位点; 若活性位点未知则可通过 SiteMap 模块预测潜在的结合位点 (图 2B)。
4. 使用 Glide - Receptor Grid Generation 模块选中活性位点中的配体建立格点文件 (图 2C)。

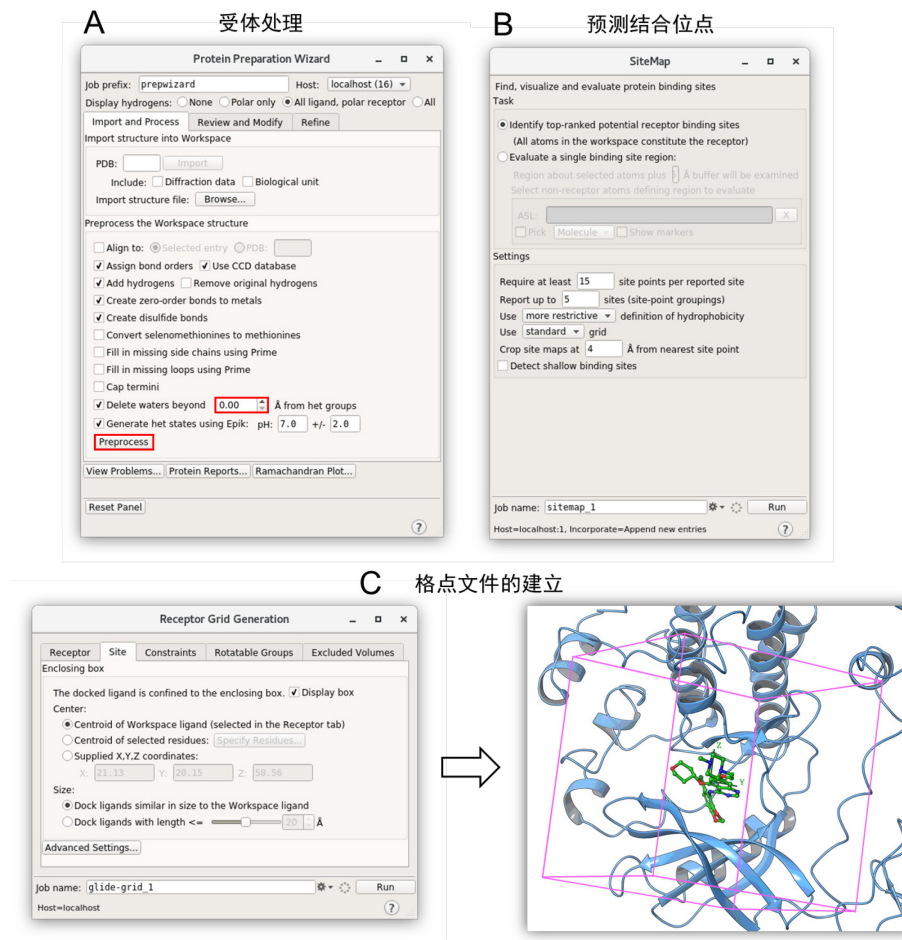


图 2. 分子对接的活性位点设置

三、分子对接

使用 Glide - Ligand Docking 模块进行格点文件和虚拟分子库的分子对接 (图 3A), 通过有效的部署计算力, 创建计算漏斗 (HTVS - SP - XP), 使有价值的分子进入更高精度的计算步骤中:

1. 使用 HTVS 模式筛选出排名前 10% 的分子。
2. 使用 SP 模式筛选出上一步中排名前 10% 的分子。
3. 使用 XP 模式筛选出上一步中排名前 10% 的分子。

四、MM-GBSA 打分 (Li *et al.*, 2011)

使用 Prime - MM-GBSA 模块针对 XP 模式下筛选出的受体-配体复合物进行 MM-GBSA 的计算 (图 3B)。

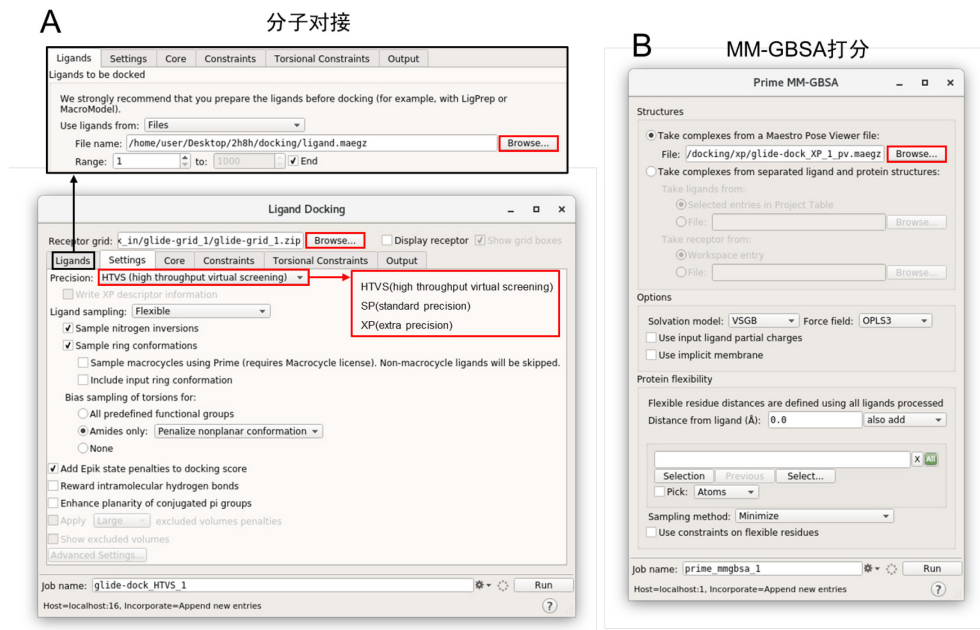


图 3. 分子对接及 MM-GBSA 打分

五、聚类分析

使用 Discovery Informatics and QSAR - Fingerprint Similarity 模块中的 Cluster 方法对 MM-GBSA 的结果进行聚类分析，根据聚类分析及 MM-GBSA 打分筛选出候选药物进行下游实验验证 (图 4)。

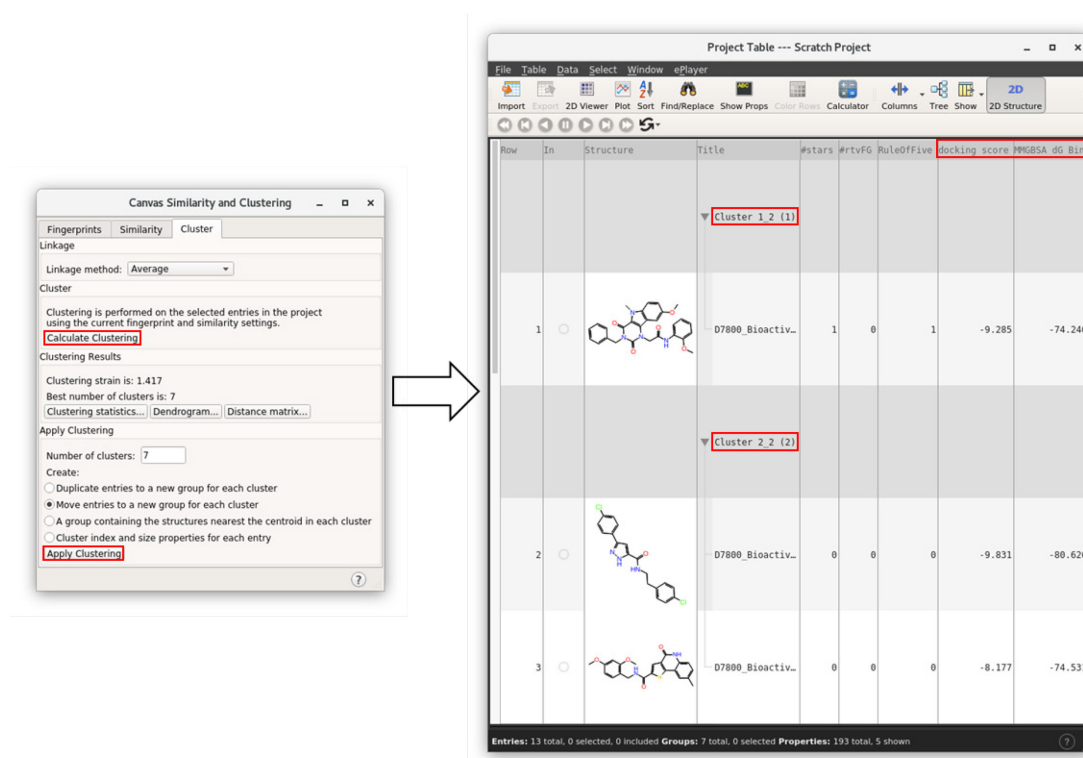


图 4. 聚类分析

失败经验

1. 根据建立的虚拟分子库大小, 来决定分子对接过程中筛选的百分比, 最后选出 500-1000 个结构进行 MM-GBSA 打分。
2. 使用 Protein Preparation Wizard 模块处理受体结构时, 需要关注活性位点中的水分子, 应保留存在于多个晶体结构中的保守水分子。
3. 若受体活性位点未知, 但受体同家族蛋白具备已知的活性位点, 则可直接使用该位点进行对接; 若无任何受体活性位点信息, 则可根据 SiteMap 模块预测结果建立多个可以对接的位点。
4. 虚拟筛选结果的聚类分析, 优先覆盖尽可能多的类, 根据 MM-GBSA 打分 (MM-GBSA dG Bind), 并参考分子对接的 docking score 来筛选结构; 其次要考虑小分子的购买途径及价格; 若聚类分析所得类别过少, 可设置 Apply Clustering - Number of clusters 增加类别。
5. 分子对接结果的可视化检查是在实验测试之前的最后一步, 是依赖经验挑选分子的核心步骤。可视化检查中最常评估的特征主要包括: 1) 配体和结合位点之间的互补性; 2) 配体-蛋白质相互作用的存在, 如疏水相互作用和氢键; 3) 配体与特定结合

位点残基或辅助因子的相互作用；4) 扭曲的配体构象 (如酰胺键、酯或不利的顺反异构体的扭曲) 也被认为是对接结果的排除标准之一, 因为它代表与实际不符的构象 (Fischer *et al.*, 2021)。

致谢

项目经费来源于清华大学生命科学联合中心 (项目编号 61020100120), 特此致谢。

参考文献

1. Friesner, R. A., Banks, J. L., Murphy, R. B., Halgren, T. A., Klicic, J. J., Mainz, D. T., Repasky, M. P., Knoll, E. H., Shelley, M. and Perry, J. K. (2004). [Glide: a new approach for rapid, accurate docking and scoring. 1. method and assessment of docking accuracy](#). *J Med Chem* 47(7): 1739-1749.
2. Hennequin, L. F., Allen, J., Breed, J., Curwen, J., Fennell, M., Green, T. P., Lambert-van der Brempt, C., Morgentiu, R., Norman, R. A., Olivier, A., Otterbein, L., Plé, P. A., Warin, N. and Costello, G. (2006). [N - \(5 - Chloro - 1, 3 - benzodioxol - 4 - yl \) - 7 - \[2 - \(4 - methylpiperazin - 1 - yl \) ethoxy \] - 5 - \(tetrahydro - 2H - pyran - 4 - yloxy \) quinazolin - 4 - amine, a novel, highly selective, orally available, dual-specific c-Src/Abl kinase inhibitor](#). *J Med Chem* 49(22): 6465-6488.
3. Li, J. N., Abel, R., Zhu, K., Cao, Y. X., Zhao, S. W. and Friesner, R. A. (2011). [The VSGB 2.0 model: A next generation energy model for high resolution protein structure modeling](#). *Proteins* 79(10): 2794-2812.
4. Fischer, A., Smieko, M., Sellner, M. and Lill, M. A. (2021). [Decision making in structure-based drug discovery: visual inspection of docking results](#). *J Med Chem* 64(5): 2489-2500.