分子对接技术在药物设计学教学中的应用

赵宏，高琪，宋琳琳，王宇亮，王丽红，沈宇，平洋，马常友*

佳木斯大学药学院 （佳木斯 154007）

摘 要 药物设计学是一门涉及新药研究开发程序、方法手段和要求的新兴学科，涵盖多门学科知识，在新药研发类综合型人才培养的知识体系中具有重要地位。本文采用模拟实操教学法，以人参皂苷抗阿尔茨海默病为例，将计算机辅助药物设计中的分子对接技术应用于实战演练，以提升理论教学的效果，加深学生对课堂理论知识的理解，提升学生的创新思维能力和实践运用能力。

关键词 药物设计学；分子对接技术；模拟实战式；人参皂苷；阿尔茨海默病

Application of Molecular Docking Technology in Teaching Drug Design

ZHAO Hong, GAO Qi, SONG Linlin, WANG Yuliang, WANG Lihong, SHEN Yu, PING Yang, MA Changyou*

(College of Pharmacy, Jiamusi University, Jiamusi 154007, China)

Abstract: Drug design is an emerging discipline that involves the processes, methodologies, and requirements of new drug research and development, encompassing knowledge from multiple disciplines and holding a significant position in the education system for training comprehensive talent in new drug research and development. This paper adopts a simulated practical operation teaching method, taking the use of ginsenosides in the treatment of Alzheimer's disease as an example, to apply molecular docking techniques from computer-aided drug design in practical exercises. This enhances the effectiveness of theoretical teaching, deepens students' understanding of classroom theoretical knowledge, and improves students' innovative thinking and practical application skills.

Key words: drug design; molecular docking technology; simulated practical teaching; ginsenoside; Alzheimer's disease

在医药行业中，药物创新研制一直是最重要的领域，设计与开发为一切新药研发工作的前提，其中先导化合物的发现和优化是实现从化合物到药物开发的重要过程，也是创新药物研发的关键。药物设计学是一门涉及新药研究开发程序和要求的新兴学科，是生物学、化学、物理学、信息学和计算机科学等多学科知识的综合运用[1]，在学生掌握知识的基础上，教师通过启发式教学，激发学生探索实践并提出优化药物研发过程和方法，培养学生独立思考和创造能力。计算机辅助药物设计（Computer Aided Drug Design，CADD）技术作为药物设计学中的重点，其内容主要是对先导化合物进行优化并虚拟筛选出候选药物[2]，打破传统药物发现和设计依赖于大量实验筛选的合成方式。因此药物设计学是药学研发人才培养中基础知识和技能培养的必修课程，该课程引入 CADD 学习和操作练习，可培养学生应用网络资源、相关软件进行初步创新的能力，扩大学生的学术视野，激发他们对专业知识的兴趣，全面提升整体人才培养质量。

计算机辅助药物设计在先导化合物优化方面的应用主要包括基于结构的药物设计、基于配体的药物设计、高通量虚拟筛选等。分子对接技术因能够

收稿日期：2023-10-17 * **通信作者**：马常友，E-mail：mcyazh@126.com

基金项目：黑龙江省高等教育教学改革研究项目（重点委托项目），编号 SJGZ20190061；黑龙江省高等教育教学改革研究项目，编号 SJGY20210865；黑龙江省特色领域卓越研究生培养建设项目，编号 HLJYJSZLTSGC-ZYYJSPY-2022-037

准确预测和评估化合物与特定靶点之间可能的结合模式，是基于结构药物设计（Structure-based Drug Design，SBDD）中最常用的方法之一[3]，其理论基础是通过配体和受体识别过程中空间形状和能量的匹配，根据配体-受体的分子间相互作用[4]和结合亲和力排名[5]，确定配体与受体在复杂结构形成过程中正确的结合构象，目前广泛用于药物筛选和设计领域，工作流程如图 1 所示。

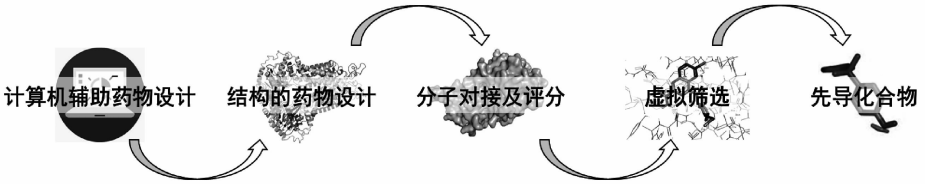

图 1　计算机辅助药物设计的工作流程

笔者以药学类学生专业课程药物设计学为改革载体，采用自拟课题形式，主要以 CADD 法进行新药成分和机制初步筛选，在师生共建课题、团队合作、小组成果比拼等形式下，在熟练掌握分子对接技术应用要点的同时，学生以“实战”形式体会团队合作的重要性、新药研发的艰难与成就感。本次实践选择人参皂苷抗阿尔茨海默病为案例，基于分子对接技术进行药物设计学教学探索，发现“模拟实战”式可以有效提高学生对基础理论知识体系的理解，可进一步提升学生实践操作能力，该法正在药物化学、新药注册项目管理等同类课程中进行同步实践并优化，实践效果理想。

1　药物设计学的特点及现状

药物设计学是一门在药物化学基础上建立发展的药学类专业课程，由复旦大学在 1990 年代末创建[6]。随后北京大学、华中科技大学、中国药科大学、天津医科大学和兰州大学等高校均开设药物设计学相关课程，目前药物设计学已成为药学专业本科生必修课程[7]。由于药物设计学涉及药物化学、结构生物学、分子生物学和计算机科学等多学科知识，涉及知识点繁多复杂，且内容章节量大、课时少，多采用填鸭式教学模式，考核模式单一，授课教师很难全面深入对各章节中的知识要点进行讲解[8]。同时该课程由于理论知识过多、学生基础化学知识不扎实、概念抽象、无实验课程、无法进行实践操作、缺乏自主探索过程等，导致学生难以听懂并理解其中内容，产生畏惧情绪[9]。因此为提升药物设计学的教学质量和学生的学习兴趣，教师不仅要加强对新药设计理论和方法的传授与开发，更要加强学生科研思维和实践操作能力的培养。

CADD 为药物设计学教学中重要的组成模块，随着网络技术和大数据时代的发展，许多关于药物设计与研发的新兴软件应运而生。因只需安装软件，学习即可进行，所以大大节省人力及物力的资源消耗[10]。目前 CADD 已发展为一门广泛涉及理学、工学及医学的交叉学科。因分子对接技术作为 CADD 在结构药物设计中的重点，可被用作晶体、天然化合物与疾病之间建立构效关系的推测方法之一，所以分子对接技术的讲解可作为药物设计学教学的重点内容。

分子对接是一种广泛用于药物研发与筛选的分子识别研究计算工具，其发明机理是为预测两个或多个具有已知结构分子形成复合物的结合构象和结合亲和力，一般通过搜索算法计算结合构象，打分函数确定结合亲和力，同时也可对配体与受体的结合位点进行预测[11]。分子对接机制可分为刚性对接、柔性对接及半柔性对接，大分子结构主要适用于刚性对接，因其计算方法比较简单，主要研究构象匹配程度；因小分子的结构可以自由改变，分子构象可在一定范围内发生变化，为保证计算效率，它更适用于计算方法较为精密的半柔性对接和柔性对接[12]。分子对接技术已成为 X 射线晶体衍射[13]与核磁共振技术的辅助技术[14]。

在药物设计学课程教学中，授课教师可运用分子对接技术，为学生提供在 SBDD 方面的上机实践操作机会，辅以师生共建、团队作战、小组讨论和比拼等丰富教学环节，学生在操作时通过 3D 或 2D 构象直观理解受体-配体结合的抽象概念，这不仅可提高学生对于药学专业分析软件的合理运用与理解，更强化了学生对药物设计学理论知识的掌握及实践操作经验。

2　分子对接软件介绍

目前在进行分子对接操作时常用的软件包括 AutoDock、Discovery Studio、Dock。随着分子对接

技术的发展，除上述常用三款软件外，研究者还开发各种软件来满足不同专业需求并对它们进行更新与优化，这类软件包括 FlexiDock、Glide、GOLD、SFDOCK 等。

2.1 AutoDock

AutoDock 是一套由 Olson 课题组开发进行分子对接的免费开源软件，可用于小分子与大分子受体的计算对接和虚拟筛选，是目前应用最广泛的分子对接软件之一[15]。随着用户需求的不同开发者又推出相应补充工具，如 AutoDock Vina 可满足对不同专业用户的对接需求，经高度优化后可使用默认方法进行对接实验，相比于 AutoDock，AutoDock Vina 的运算速度和准确性均大幅度提升。AutoDock Tools 是建立在 MGL Tools 中的模块化图形方法的基础上，可为各版本的 AutoDock 提供添加氢和定义配体的连接、创建命令文件和分析对接模拟结果的图形工具[16]。

2.2 Discovery Studio

Discovery Studio 软件是由 Accelrys 公司开发一款适用于 Windows/Linux 系统的面向生命科学领域的常用分子对接软件[17]，可基于 SBDD 进行小分子配体与生物大分子间的相互作用力分析，并提供数据显示、3D 结构预测与作图和动画输出等功能[18]。因操作流程被模块高度集中，可避免在进行分子对接时使用过多软件，且具有参数设置便捷、对接速度快等优点，已被广泛应用于药物设计领域[19]。

2.3 Dock

Dock 软件是在 1982 年由 Kuntz 课题组开发的一款免费分子对接软件，也是最早的分子对接模拟软件。Dock 是采用构象配对法进行配体与受体的匹配并进行空间构象探索，以力场参数的经验打分函数作为评价函数[20]。随着用户需求开发者进行更新，已添加柔性对接、配体构象熵校正、配体去溶剂化、受体去溶剂化和分子动力学模拟能力等功能，目前最新版本为 Dock 6.9。

3 课程教学改革实践举例

教学团队以“人参皂苷抗阿尔茨海默病”为选题，通过人参皂苷成分作用于核心靶点的结合能力和潜在位点，将 SBDD 中的分子对接技术融入药物设计学。

3.1 基础知识讲授

教师首先讲授方法，使学生明确学习目的、初步了解网络药理学设计的相应软件大体模块功能。讲解时结合软件和案例由浅入深，先讲基础的、常用的操作和工具，以提升学生学习兴趣和信心，其中要避免选择理论性强的内容。

3.2 操作流程举例

以软件的基础功能和具体实践操作讲解为主，教师根据所讲授知识内容示范操作。教学中，采用师生互动、生生互动形式，课前由学生先行预习，课中师生可结合难点开展讨论，再由教师做总结系统梳理。学生在简单的案例学习中可以体会软件之间的联系和操作逻辑，具体实践流程操作如下。

3.2.1 配体准备

通过 TCMSP 获取 GinsenosideRg1 的 3D 结构，以 mol2 格式保存。将它导入 Autodock Tools 软件中删除活性成分水分子、添加原子电荷、分配原子类型，并将所有柔性键默认可旋转，以 pdbqt 格式保存。

在 Autodock Tools 软件中操作步骤：Ligand→Input→Open→Hydrogens→Add→Charges→Computer Gasteiger→Ligand→Output→Save PDBQT

3.2.2 受体准备

通过 PDB 数据库下载经网络药理学筛选后的 GinsenosideRg1 抗阿尔茨海默病核心靶点蛋白（PSEN1、APOE、APP）3D 结构，以 PDB 格式保存。导入 Discovery Studio 中删除蛋白水分子，确定对接口袋并删除原对接分子。通过 Autodock Tools 添加氢键及原子类型，以 pdbqt 格式保存。

在 Discovery Studio 软件中操作步骤：删除 water 和 ligand groups 中其他配体→Define Site→From Current Selection→Sphere Object→Save PDB

在 Autodock Tools 软件中操作步骤：File→Read molecule→Hydrogens→Add→Polar Only→Hydrogens→Merge Non Polar→Charge→Add Kolman Charges→Computer Gasteige→Atoms→Assign AD4 type→Save PDBQT。

3.2.3 模拟对接

将上述配体和受体导入 Autodock vina 软件和命令行文件进行分子对接，得到对接分数，并使用 Discovery Studio 对接结果进行可视化。

采用 Autodock vina 软件中分子对接操作步骤：Grid→Macromolecule→Open→Grid→Set Map Types→Open Ligand→Grid Box→Set the Box（对接口袋）→Close Saving Current→Grid →Output→Save GPF→Run Auto grid→Select autogrid4. exe→Select GPF→Launch Docking→Macromolecule→Set Rigid filename→Docking→Ligand→open→Accept→Docking→Search

Parameters→Simulated Annealing→Output→Simulated Annealing(4.2)→Save dpf→Run→Run Autodock→Select autodock4. exe→Select DPF

结果分析操作步骤:Analyze→Docking→Open→Select DPF→Analyze→Macromolecule→Analyze→Conformations→Play→Click &→Bulid Current→Write Complex→Save as PDB

在 Discovery Studio 软件中可视化操作步骤:View Interactions→Show 2D Diagram

3.2.4 分子对接结果

GinsenosideRg1 与 PSEN1、APOE、APP 分子对接结果如图 2 和表 1 所示。GinsenosideRg1 与 PSEN1、APOE、APP 结合能小于 -4.5 kcal·mol^{-1},表明 GinsenosideRg1 能自发与核心靶点结合。PSEN1 与 GinsenosideRg1 可通过分子间作用力与 LYSA-654、ASPA-249、PROA-49 等潜在位点结合,通过氢键与 THRA-47 潜在位点结合,通过 π-烷基与 ARGA-652、TRPA-289 潜在位点结合。APOE 与 GinsenosideRg1 可通过分子间作用力与 ARGA-27、GLUA-281、GLNA-284 等潜在位点结合,通过氢键与 GLNA-273 潜在位点结合,通过 π-烷基与 VALA-280-652、TRPA-276 等潜在位点结合。APP 与 GinsenosideRg1 可通过分子间作用力与 GLNA-71、THRA-69、PROA-3 等潜在位点结合,通过氢键与 ALAA-2、SERA-70 等潜在位点结合(表 1,图 1)。以上结果说明分子对接技术的利用可让学生更直观地理解药物与受体的结合作用方式与位点加深学习印象。

表 1 人参皂苷成分与核心靶点分子对接结果

核心靶点	结合能/(kcal·mol^{-1})
PSEN1	-5.07
APOE	-5.49
APP	-5.42

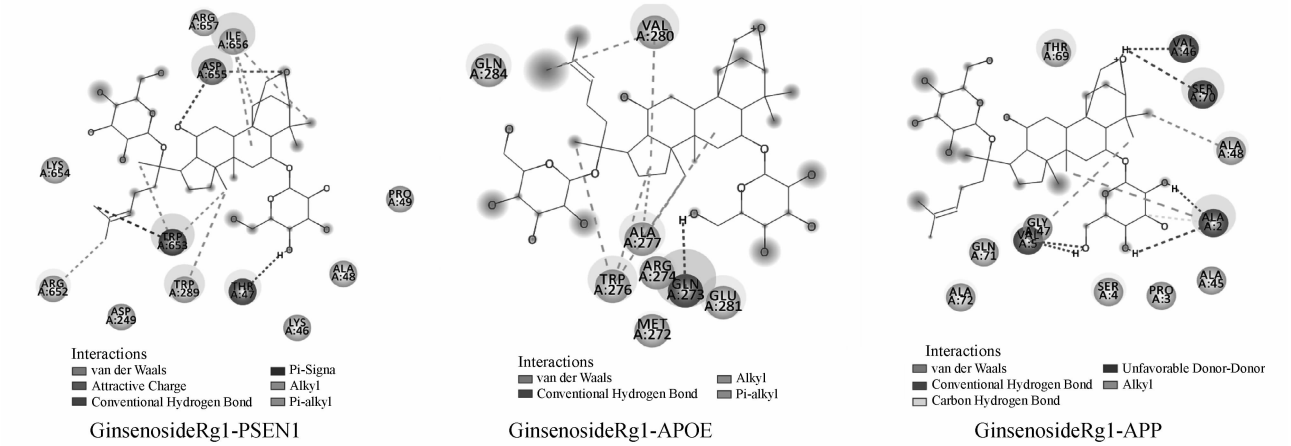

图 2 分子对接结果图

3.3 课后实践操作与总结

课后学生根据自选内容进行操作,按 3~4 人/组的规模进行实战分组,确定 1 个演练题目。教师要求学习小组将所学知识用于工作和学习实践,让他们试着去解决实际问题,检验自己的学习效果,达到精通所学软件的使用,根据实际情况列出各环节的难点、各软件优缺点的学习目的。以小组为单位总结软件的详细功能和快捷使用方式,采用讨论方式使小组之间分享成果、经验和窍门,提升学习成果。教师最终系统整理出完整的网络药理学设计的方法,实现学生可以将这些方法熟练应用到科研工作中的目标。

4 成果与总结

授课教师在药物设计学课程的讲授过程中,若只通过传统方式进行教学,学生可能会因基础化学知识储备薄弱以及抽象概念产生厌倦心理。为了培养能够灵活运用各种设计进行新药研发并适用于新药研发的药学专业创新型人才,教学团队进行药物设计学教学实践改革与探索,经过 5 个学期的实践,笔者发现学生学习成绩有所提升,70% 的学生在毕业论文设计中采用了该课程所授方法,提升设计效率和质量,说明学生已经掌握软件的应用范围和使用方法;其中约35% 的学生能够深化学习成果,采

用同系列更新型的软件和模块进行课题设计，说明学生对虚拟药物设计产生学习兴趣并能持续性学习。笔者对授课成果与特点进行总结，以利于在其他课程中推广应用。

教学团队选择专业较为前沿的代表案例分享给学生，让他们进行课前预习，以“好奇心”提升学生学习欲望，如上述的题目——人参皂苷抗阿尔茨海默病，紧扣“阿尔茨海默病”这一新药研发热点，要求学生查阅并总结文献，课中进行现场演示，实践配以软件的安装、注册及使用要点，让学生携带电脑现场操作。根据成绩统计，此法可加深学生对分子对接概念的理解，强化学生实践操作能力。课程结束后，授课教师选择开放实验方式，让学生自主选择感兴趣的、与课题相关的药物或疾病进行分子对接模拟实验，充分调动学生的积极性，激发学生的科研热情，做到学以致用。教学实践的 5 个学期中，共接收 23 组学生完成开发实验，学生在讨论中解决使用软件和操作时遇到的问题同时，还培养了团结协作能力。有 2 名本科生获批国家级大学生创新项目，12 名研究生公开发表相关科研文章。

在药物设计学传统考核方式中均以理论考试和论文综述为主要方式，使考核环节与学习效果严重脱节。药物设计学的学习重点是培养学生的创新思维及实践操作，因此高校需要对传统考核进行改革，考核方式将以作品展示作为主体，辅以课中或课后进行讨论和分享考核；评价主体以教师为主，辅以学生参与评价，以提升学生的课堂参与感，不同的打分机制也可激发学生的科研兴趣，激发探索动力。

参考文献

[1] 李卫华，吴曾睿，刘桂霞，等. 药物设计学课程的建设和教学实践[J]. 化工高等教育，2021，38(2)：47-50，136.

[2] 谢治深，宋军营，张振强，等. 计算机辅助药物设计方法及其在新药研发中的应用[J]. 河南大学学报(医学版)，2019，38(2)：148-152.

[3] Ferreira LG，Dos Santos RN，Oliva G，*et al*. Molecular docking and structure-based drug design strategies[J]. *Molecules (Basel，Switzerland)*，2015，20(7)：13384-13421.

[4] Huang SY，Zou XQ. Advances and challenges in protein-ligand docking[J]. *International Journal of Molecular Sciences*，2010，11(8)：3016-3034.

[5] López-Vallejo F，Caulfield T，Martínez-Mayorga K，*et al*. Integrating virtual screening and combinatorial chemistry for accelerated drug discovery[J]. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*，2011，14(6)：475-487.

[6] 黄增琼. 基于创新能力培养的药物设计学教学[J]. 药学教育，2019，35(1)：47-49，54.

[7] 李炜，叶德泳，仇缀百，等. 基于创新型人才培养的药物设计学课程建设[J]. 药学教育，2011，27(1)：24-27.

[8] 周斌华，李保健. 提升《药物设计学》教学效果的探讨与实践[J]. 广东化工，2020，47(15)：198-199.

[9] 伍小云，张嘉杰，李中皇，等. 案例教学法在药物设计学教学中的应用[J]. 广州化工，2016，44(17)：192-193.

[10] 欧阳勤，王懿，刘天渝. 基于云计算的计算机辅助药物设计学课程改革[J]. 药学教育，2015，31(4)：46-49.

[11] 赵晨，夏春光，于敏，等. 分子对接软件在药物设计中的应用[J]. 中国抗生素杂志，2015，40(3)：234-240.

[12] Lin XQ，Li X，Lin XB. A review on applications of computational methods in drug screening and design[J]. *Molecules (Basel，Switzerland)*，2020，25(6)：1375.

[13] Munzeiwa WA，Oladipo SD，Ibeji CU，*et al*. Copper(II)-N-hydroxy-N，N′-diarylformamidine complexes：Synthesis，crystal structures，antibacterial and molecular docking studies[J]. *Journal of Inorganic Biochemistry*，2021，225：111600.

[14] Guo C，Li J，Chen YJ，*et al*. Complexation of caffeine and theophylline with epigallocatechin gallate in aqueous solution：Nuclear magnetic resonance，molecular docking and thermodynamics studies[J]. *Food Research International (Ottawa，Ont.)*，2021，148：110587.

[15] Forli S，Huey R，Pique ME，*et al*. Computational protein-ligand docking and virtual drug screening with the AutoDock suite[J]. *Nature Protocols*，2016，11(5)：905-919.

[16] Goodsell DS，Sanner MF，Olson AJ，*et al*. The AutoDock suite at 30[J]. *Protein Science*，2021，30(1)：31-43.

[17] 邓萍，蒋君好，余瑜，等. Discovery Studio 软件在药物化学教学中的应用[J]. 药学教育，2021，37(3)：56-61.

[18] 侯彦君，蔡开聪. Discovery Studio 软件在生物化学教学中的应用——分子的刚性对接[J]. 化学教育(中英文)，2019，40(2)：73-77.

[19] 黄勇，陈晨，张志毅，等. Autodock Vina 与 Discovery Studio 在虚拟筛选耐药蛋白抑制剂中的比较[J]. 生物信息学，2012，10(4)：248-253.

[20] 徐淑坦. 基于多目标差分进化的分子对接算法研究[D]. 长春：吉林大学.