

人源 3 β HSD1 结构的同源建模、化合物对接与相互作用分析

杨卓¹

(1.中国科学院分子细胞科学卓越创新中心化学生物学技术平台, 上海 200031)

摘要: 代谢酶 3 β HSD1 介导了晚期前列腺癌药物耐受过程中的多种机制, 是极具临床应用潜能的前列腺癌治疗靶点。通过同源建模构建了人源 3 β HSD1 的结构, 并以此为基础进行分子对接, 确定了小分子化合物 biochanin A 与 3 β HSD1 的相互作用模式, 为理性设计化合物提供了研究思路。

关键词: 分子模拟; 同源建模; 分子对接; 诱导契合; 相互作用分析

中图分类号: R914.2

文献标识码:

1 人源 3 β HSD1 结构的同源建模

1.1 序列比对

人源 3 β HSD1 的结构目前还没有解析, 需要同源建模。根据 Vladimir Z. Pletnev 等人的研究[1], 模板蛋白选用 *E. coli* 的 UDPGE (PDB ID:1NAH[2]) (N 端及 C 端结构) 和人源 17-HSD (PDB ID: 1QYX[3]) (底物小分子周围区域), 序列比对结果如图 1 所示。

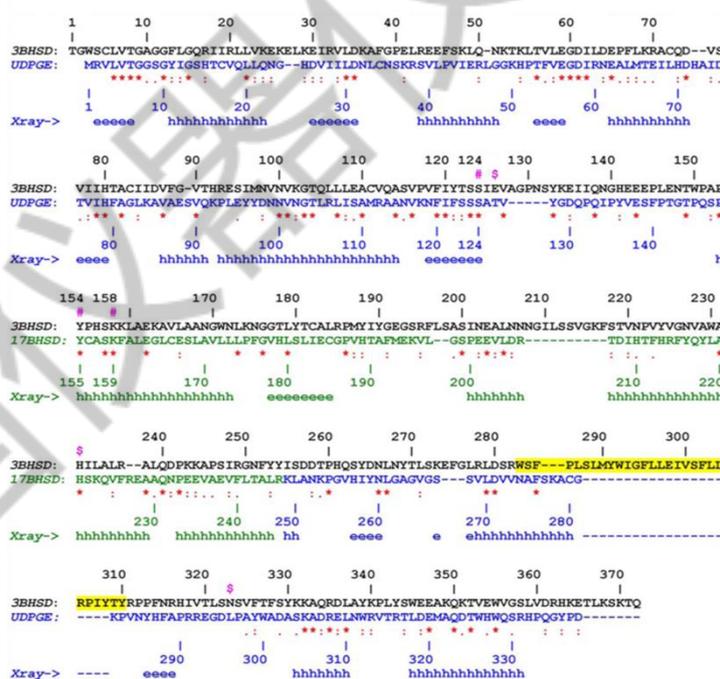


图 1 人源 3 β HSD1 与模板蛋白序列比对结果

1.2 模板蛋白结构优化

因为模板蛋白为两个蛋白拼接而成,所以需要优化到合理的构象后才能作为模板进行同源模建。优化通过 Prime[4]完成,具体步骤如下:

- 1) 优化拼接处氨基酸残基;
- 2) 优化所有氢原子;
- 3) 优化 NAD 及底物小分子结合位点处氨基酸残基;
- 4) 优化蛋白侧链;
- 5) 优化整个蛋白-NAD-底物小分子复合物。

经过上述优化后的蛋白-NAD-底物小分子复合物结构如图 2 所示。

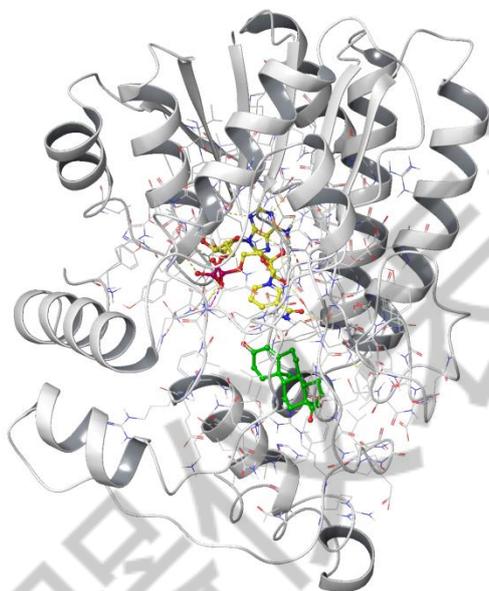


图 2 模板蛋白结构

1.3 模型构建及优化

根据序列比对结果进行同源模建[4],并按以下步骤对模建的结构逐步优化:

- 1) 优化 loop 区;
- 2) 优化蛋白侧链;
- 3) 优化整个蛋白(包括 NAD 与 1QYX 中的底物小分子)

经过上述优化后的人源 3βHSD1-NAD-底物小分子复合物结构如图 3 所示。