

简析分子对接模拟中雌激素受体的柔性*

李 荣 王晓栋** 杨旭曙

(污染控制与资源化国家重点实验室, 南京大学环境学院, 南京, 210093)

摘 要 根据刚性雌激素受体模型的原位和交叉对接的情况, 探讨了配体诱导的受体结构差异或晶体本身的缺陷, 导致模拟产生偏差的原因; 总结了受体结构和残基位置对模拟的影响, 并由此提出部分柔性多重受体构象 (PFMRC) 对接体系, 考虑受体的部分柔性以达到同时提高对接精度和速率的目的。

关键词 柔性受体, 对接, 雌激素.

生物体中的小分子配体与大蛋白质靶标的结合过程是生化反应中最重要的步骤, 可引发蛋白质和 DNA 的级联反应, 调控复杂的生理活动. 因此, 研究环境污染物与各类蛋白受体的结合机制, 有助于从分子水平上分析它们的生物毒性. 上世纪 80 年代, Kuntz^[1] 等人就开始运用分子对接程序模拟配体/受体的结合过程. 尽管 X 射线晶体衍射和高分辨率核磁共振的实验方法更加准确, 但是分子对接程序的建模方法更加快速经济, 更利于高通量的预测和解释环境污染物与生物蛋白的作用概况.

现阶段环境科学中分子对接仍主要采用受体刚性模型, 不考虑受体柔性, 即结构变化. 但研究证实忽视受体被配体“诱导”产生的“契合”变化^[2], 可导致 50%—70% 的非原位对接失败^[3]. 常用柔性受体对接方法包括通过大量计算而实现全柔性的分子动力学 (MD) 模拟, 以及通过牺牲准确度来控制计算成本的受体软化、增加自由度、多重受体构象等半柔性方法. 现阶段, 关注部分关键残基的灵活性或某些受体的不同构象, 在 Autodock FlexE 等常用对接程序都可以部分实现, 并且实际应用中也作为各种对接模拟中解决受体柔性的常用方法^[4-5].

环境雌激素是近年来研究较多的内分泌干扰物, 在全球的水体、土壤、室内外空气、食物, 甚至人体的体液和乳汁中以低浓度长期存在, 可与雌激素受体 (ER) 结合, 对人体健康和生态平衡产生重大威胁^[6]. 虽然分子对接程序已被广泛运用于模拟环境化学物与 ER 的结合^[7], 但国内受体柔性相关问题的研究一直缺乏. 本文就是针对雌激素对接中的受体柔性问题, 以现有的雌激素复合物晶体为基础, 运用常用的 Autodock 程序实现原位和交叉对接模拟, 分析雌激素配体诱导的受体结构差异对模拟结果的影响, 探讨现有对接理论建立的雌激素结合模型的优劣, 并最终结合增加自由度和多重受体构象两套柔性对接方法的优点, 建立了简称为部分灵活性多重受体 (Partial Flexible Multiple Receptor Conformation PFMRC) 的联合方法, 使模拟更加准确高效.

1 实验部分

1.1 实验数据

从 RCSB PDB 数据库中检索出 74 个 ER 的 X 射线衍射晶体结构: ER α 和配体复合物 53 个; ER β 和配体复合物 21 个.

1.2 实验程序

Sybyl 7.3 程序包, Swiss-PdbViewer 4.0, MGLTools 1.5.2, Autodock 4.0, Discovery Studio Visualizer 2.5, Pymol 0.99rc6, VMD 1.8.5

1.3 受体和配体的准备

运用 Pymol 程序补足 ER 的配体周围缺失和错误的残基. 采用 Sybyl 7.3 程序包补足晶体上的氢原子,

2010 年 3 月 3 日收稿.

* 国家自然科学基金 (20507008); 国家自然科学基金重点项目 (20737001); 国家重点基础研究发展计划 (2003CB415002) 资助.

** 通讯联系人, Tel 025-83596516, E-mail wangxd@nju.edu.cn

并添加受体上的 Kollman 电荷, 配体的 Gastiger-Hückel 电荷. 用 Powell 力场对氢原子位置进行能量最小化, 设置 maximum calculation 为 1000, 其它参数为缺省值. 取出配体结构, 另存为配体文件, 剩下的蛋白质结构保存为受体文件. 采用 Swiss PDB 程序再次进行简单修饰, 输入 Autodock 程序中, 等待对接模拟.

1.4 原位和交叉对接

根据文献数据^[8,9], 运用 Autogrid 在受体上定义了配体周围 $60 \times 60 \times 60$ 网格的结合区域, 并以 Autodock 的拉马克遗传算法进行对接, 设置程序参数 Number of GA runs 为 50, Population Size 为 300, Maximum Number of evals 为 250000, 其它为缺省值.

把配体对接到原始的 ER 上, 完成原位对接 (origin docking). 按照功能特点^[10]把复合物分为 ER α 激活组、ER α 拮抗组、ER β 激活组和 ER β 拮抗组, 并用 Pymol 程序比较各组内和组间残基的 RMSD 值. 再把各组内配体逐个对接到该组的其它受体中, 实现交叉对接 (cross docking), 并在相同 ER 亚型的激活组和拮抗组之间, 挑选部分典型复合物进行组间交叉. 把所有配体的模拟结果和晶体构象对齐到同一坐标上, 运用 VMD 程序计算它们之间的 RMSD 值, 评价对接的情况优劣. 一般以 RMSD < 2.00 Å 为成功模拟.

1.5 部分柔性多重受体构象

根据上述对接实验的结果, 挑选出一批有代表性的雌激素受体结构, 应用 Autodock 程序中受体柔性残基的选项, 允许配体结合部位上部分关键残基的侧链, 具有与配体相似的扭转自由度, 从而实现部分柔性的受体对接.

2 结果与讨论

2.1 原位对接

整体说来, 原位对接的模拟结果较准确. 不仅如文献报道的识别出了所有配体和受体的大致结合位点^[11], 而且成功模拟, 即 RMSD 值 < 2.00 Å 的有 52 组, 可达 70%, 并且 CPU 为 256M 的计算机, 完成一次对接计算只需要 20min.

2.2 交叉对接

根据不同功能配体诱导雌激素受体产生的不同结构变化, 把原位对接成功的复合物晶体分为 4 组. 其中, 雌激素 α 激活组、拮抗组和雌激素 β 激活组的受体较多, 分别为 34、19、17 个, 而雌激素 β 拮抗组的受体仅有 4 个.

通过比较各组内和组间所有残基的 C α 的整体 RMSD 值, 发现各组内组间都存在差异, 且组间变化明显大于组内, 但逐步去除约 15% (20/230) 差异显著的残基时, 组内受体的 α 碳的整体 RMSD 值可下降到 0.5 Å 左右. 这说明在 ER LBD 中存在很高守恒性的基础构象, 不易受配体的诱导变形, 至少不易发生大变化. 而通过计算配体周围 3.5 Å 以内 ER 单个残基的 C α 和侧链 RMSD 值, 比较结合位点的细微差异, 发现配体周围重点区域的整体 RMSD 值可大于 1 Å, 特别是某些残基侧链的差异可达 2—3 Å. 这说明受体上也存在因配体诱导而变化剧烈的区域. 这些保守的基础结构和灵活的关键残基在交叉对接中都发挥了各自重要的作用, 也是本文提出的柔性受体方法的物理依据.

在上述各组内进行了 ER LBD 交叉对接, 获得一大批 RMSD 值小于 2 的成功对接. 但交叉对接的模拟结果远比上文中分析的 ER 结构差异更复杂. 在 ER α 激活组中配体间的结构相差较大, RMSD 值从 0.5—7 Å. 不同受体对接同一配体和同一受体对接不同配体的模拟结果变化显著. 这证明来自受体结构的细微差别可对配体结合方式产生重大影响^[12].

在 ER α 拮抗组内除了 2ig、2io_k 交叉对接 RMSD 值在 1—2 Å 之间浮动. 虽然 ER α 激活组内的优秀模拟比拮抗组的更加成功, 但拮抗组的交叉对接更加稳定. 这可能是由于拮抗剂伸出 LBD 空穴的尾链, 不和雌激素受体发生作用, 有较大的结构自由, 尽管该项差异不影响对接模拟的准确性, 但确实增加了 RMSD 计算值. 而且, RMSD 值在比较大分子的拮抗剂时也易于比小分子的激活剂偏高^[13].

ER β 激活组内成功率比 ER α 激活组内更高, RMSD 值的范围是 0.5—7 Å. 也就是说, ER β 的受体结构在交叉对接中具有更好的容忍度. 虽然 ER β 拮抗组只有 4 个晶体复合物, 但它们结构差异十分明显, 所有的交叉对接都失败了, 除了 1nde 和 2fsz 在相互的交叉预测中 RMSD 值为 2.7 Å 左右, 其它都在 6 Å

以上;这也证实了 Autodock在进行非柔性受体的交叉对接时,即使预测相似功能的雌激素配体与受体的结合,依然可能存在巨大的误差。

在相同雌激素亚型下进行激活组和拮抗组之间的交叉对接,模拟结果普遍低于组内水平.这可能是由于激活剂和拮抗剂与雌激素受体的结合方式差异较大.一般拮抗剂比激活剂多一个较长的侧链,形成显著的立体阻碍,难以成功对接到激活组的受体中;而 β -雌二醇等激活剂由于具有与拮抗剂前端相似的结构,可获得一些成功的组间对接,但拮抗组的受体空腔较大,使得准确度明显低于激活组内部交叉的情况。

图 1列出了 ER α 激活组、拮抗组和 ER β 激活组内所有受体交叉对接成功的次数分布,而 ER β 拮抗组尚无成功记录.各组内所有受体结构都分别进行了 19次交叉对接,以 RM SD < 2Å作为成功对接的标准,可发现 ER α 激活组内成功次数小于 7的比率最高为 36%;ER α 拮抗组内成功次数大于 8-12和大于 13的比率最高,分别为 53%,42%;ER β 激活组内交叉对接的结果较好,成功次数大于 13的可达 61%。

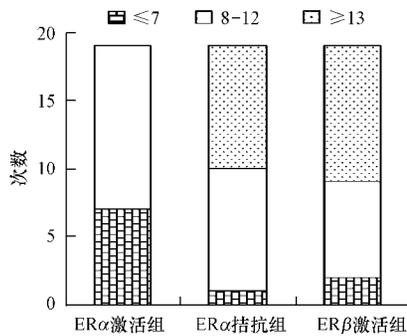


图 1 各组内受体交叉对接成功次数分布

Fig 1 The distribution of successful cross docking for the receptors in each group

把交叉对接的结果与原位对接联合起来分析,可更清楚地判断对接模拟中受体结构的影响.从配体的角度,存在 3种情况:(1)在原位和交叉对接中,都没有预测出该配体正确的结合构象;(2)在原位和部分交叉对接中实现了成功的模拟;(3)在原位对接中模拟失败,而在某些交叉对接中获得了较准确的配体结合构象。

在第一种情况下(图 2),即使是晶体结构中原始受体的原位对接,也和交叉对接一样,无法成功预测出配体的活性构象.由此可见,这种误差并非来自受体构象之间的差异,反而可能是由于配体与受体的亲合度不高,如 2qxm 中,配体 PIQ 没有羟基与 ER 形成两个重要的氢键^[14];或是由于配体的分子量较大,结构较复杂,如 2iok 中配体 DK 的扭转自由度达到 12^[15].这种情况在本实验中出现较少。

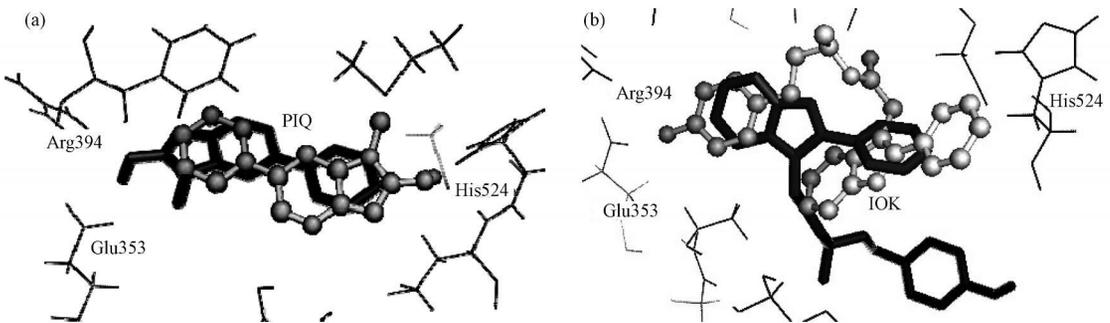


图 2 2qxm (a)和 2iok (b)原位对接获得的配体构象和晶体结构的比较
(球棍分子表示晶体构象;棒状分子表示模拟结果)

Fig 2 Comparisons of 2qxm (a) and 2iok (b) ligand conformations obtained from cross docking and crystal structure

第二种情况,从表面上看,似乎质疑了诱导契合理论在对接模拟中的重要性,但仔细分析可发现这实际上暗示了在不考虑蛋白质受体全柔性的情况下,正确预测出多种类、多结构配体活性构象的可能性.首先,生物活性较高的配体与雌激素受体在结合过程中存在典型反应:(1)配体一端的一OH与 Arg394(346),Glu353(305),和一个结构水分子形成氢键网络;(2)另一端的一OH与 His524(475)形成

氢键; (3)内部的苯环与 Phe404(356)等侧链发生疏水和立体作用^[8]. 其次, Autodock程序并没有把受体完全简化为刚性格点, 有时为了降低总体的结合自由能, 配体可以和某些残基保持较大阻力^[16]. 从而现有的对接方法也具有一定的预测能力, 但仅限于化学结构相似的同系列化合物.

第三种情况(图3)表面上看来, 是对诱导契合理论又一重大质疑, 但是因为X射线衍射晶体结构自身的缺陷^[17], 以及现阶段许多修饰程序的偏差, 事实上某些原始受体构象也不能和配体完全契合. 如2b1v^[18]的原位对接中, 错误的氢原子位置破坏了氢键的形成, 导致结合方式偏转了180°, 而在交叉对接的1gvr 1er6 1x7e等受体中, 获得了更准确的结合构象. 由此可见, 考虑ER LBD受体关键区域的残基侧链上的某些氢原子、官能团的不同构象, 是保证对接成功的必需措施. 此外, 这种现象还会发生在配体与受体因为立体阻力而结合不紧密的情况下. 如ER α 激活组中的2qe4^[19]的配体由于碳骨架上8号位置的乙酰基团与Met421的距离较近, 空间阻力较大, Autodock对接程序在原位对接时, 无法克服这项立体阻力, 而出现较大偏差, 而在1l2i 2fai 2qzo等受体中Met421的位置略有后退, 留下了更大的结合空间, 反而预测出正确的活性构象.

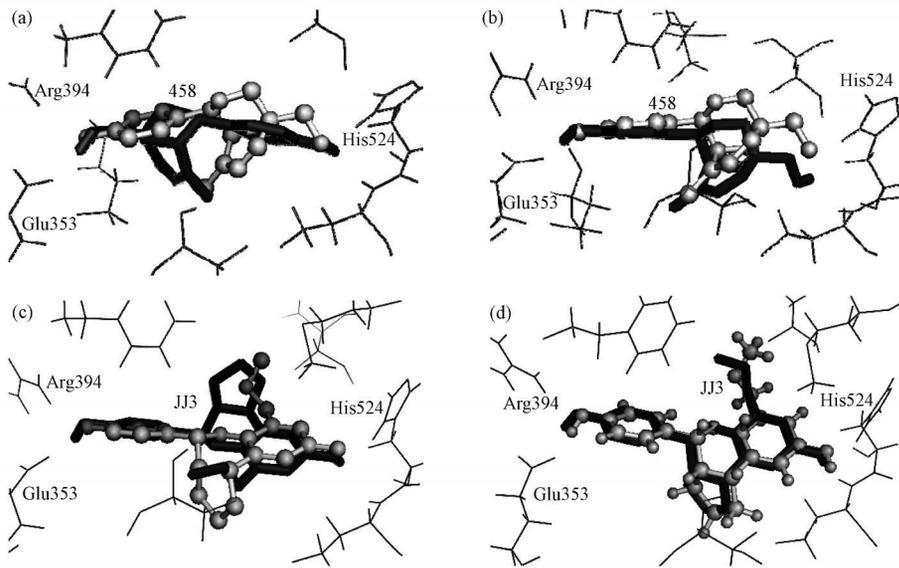


图3 2b1v的458配体原位对接(a)和交叉对接到1x7e受体时(b), 2qe4的JJ3配体原位对接(c)和交叉对接到1l2i受体时(d)获得的配体构象和晶体结构的比较

(球棍分子表示晶体构象; 棒状分子表示模拟结果)

Fig 3 Comparisons of ligand conformations obtained by origin and cross docking of 458 to 2b1v (a) and 1x7e (b) respectively, origin and cross docking of JJ3 to 2qe4 (c) and 1l2i (d) respectively, with crystal structure

综上所述, 某些ER LBD受体可成功地交叉对接, 显示了它们的预测能力具有一定的外延性, 但鉴于配体复杂的结构特点和结合方式, 忽视受体的柔性也很容易发生模拟偏差.

2.3 部分柔性多重受体构象

尽管雌激素及其结合的复合物晶体结构的数量一直在迅速增加, 但相对日益更新的数百万人造化学物, 仍只是其中的一小部分. 因此, 从现有晶体中挑选出具有代表性的ER LBD结构, 结合柔性对接, 是模拟出大批新环境化学物与雌激素受体的结合情况的必需方法.

根据上文中原位和交叉对接的分析, 可把现有ER晶体分为四大类和部分特殊个体, 每类的代表受体表征明显的结构差异, 而其上的部分柔性残基解决各类内部的细微变化. 为了挑选出高质量的受体代表, 必须尽量满足以下原则: (1)受体所属的晶体获得的时间比较晚, 分辨率比较高, 因为这类晶体各原子的位置和类型不易出错; (2)配体与受体的亲合度高, 因为这类复合物更稳定, 记录的晶体构象更准确; (3)具有相对完整氨基酸序列, 特别是配体周围残基缺失较少, 以尽量保存受体关键结构的特点. 由此, 上文划分的ER α 激活组、ER α 拮抗组和ER β 激活组内可分别以1gvr 1l2i 2pog 1er6 1xp9 2ouz 1u3r 1x7b 1yye等为候选代表受体, 而ER β 拮抗组内由于结构差异大和晶体数量少, 暂时不适合PFMRC的应用.

根据上文中 RMSD 值比较, 挑选出配体周围侧链值变化较大的关键残基: ER α 激活组内 Met343, Leu346, Thr347, Glu353, Arg394, Phe404, Met421, Phe435, Gly521, His524, Leu525, ER α 拮抗组内的 Met343, Thr347, Leu354, His524, ER β 激活组内的 Met295, Thr399, Phe356, Ile373

但考虑到 Autodock 的柔性残基选项中可变的残基数越多, 自由度越大, 计算时间就越长, 而且过分强调残基变化, 反而容易导致臆造的不合理对接。上文的 RMSD 值比较已证实结合位点附近, 只有少数残基侧链位置差异明显。从而, 结合已知的雌激素及其受体结合机制, 设定若干代表受体和关键残基的组合, 完成各组内多轮交叉对接的尝试, 综合理论推理和实验验证的结果, 最终挑选出了模拟构象的 RMSD 值较低, 结果稳定性高的最优组合, 作为各组内的刚性骨架和柔性残基。

ER α 激活组内, 以 1gv r 为代表受体可模拟雌二醇类以及苯并硝基类的对接过程, 并规定 Leu384, Phe404, Met421 和 His524 为柔性残基。ER α 拮抗组内, 以 1xp9 为拮抗剂的代表受体, 规定 Asp351, Met421 和 His524 为柔性残基。ER β 激活组内, 以 1x7b 为苯并硝基和咪喃类的代表受体, 规定 Met295, Leu339, Ile373 和 His475 为柔性残基。而 2ayr, 2ig 和 2iok, 以及 ER β 拮抗组内的 4 个受体结构分别代表了 6 类差异较大 ER 模型。

在表 1 列出了 ER α 激活组、ER α 拮抗组和 ER β 激活组各组内 PFMRC 对接的结果, 20 次对接模拟中分别成为 11, 10 和 12 次, 接近原位对接的准确率, 单次运算时间约为 40min, 仅是原来的两倍。

表 1 PFMRC 对接模拟的 RMSD 值
Table 1 The RMSD of PFMRC docking simulation

ER α 激活组		ER α 拮抗组		ER β 激活组	
配体	PFMRC (Å)	配体	PFMRC (Å)	配体	PFMRC (Å)
17M	0.72	AI	1.06	GEN	0.5
EED	0.73	AEJ	1.27	338	0.56
EST	0.81	C3D	1.28	4NA	0.59
JJ3	1.15	OHT	1.46	EDO	0.78
WST	1.17	RAL	1.53	397	1.03
ETC	1.19	DC8	1.56	555	1.2
689	1.28	CM4	1.68	10G	1.22
459	1.38	E4D	1.7	DC8	1.22
458	1.62	PTI	1.74	3AS	1.29
10G	1.76	AIJ	1.87	196	1.49
DES	1.96	CM3	2.46	797	1.65
DC8	2.72	EST	2.94	244	1.9
DRQ	3.21	LLB	3.09	EST	2.63
KN1	3.24	GW5	4.6	041	2.94
244	3.37	LLC	5.49	697	3.22
EES	6.78	AU	5.5	JJ3	3.76
EZT	6.84	AH	5.51	FBR	4.99
ZIW	7.08	DRQ	6.87	272	5.68
GEN	7.19	DK	7.29	THC	6.12
L4G	7.71	DG	—	789	7.09

雌二醇类等典型雌激素 (图 4), 如 EST (1gv r), RAL (1err) 不仅搜索到它们的活性构象, 而且受体的柔性残基的位置也很接近结合的正确位置; 某些在刚性对接中普遍失败的交叉对接, 在柔性残基的帮助下模拟成功, 如 459 (2fa i), GEN (1x7 j); 但也有一些原来成功模拟的配体, 无法用 PFMRC 对接体系搜寻到正确构象, 如 LLB (2r6w), 789 (1zaf)。此外, 本研究中还将 Autodock 程序参数中的 maximum number of evals 从 250000 调整到 2500000, maximum number of generation 从 27000 到 270000 以增大搜索的范围和精度, 模拟的运算时间延长到 4h, 但结果的准确率无明显提高。

理论上, 在增加计算量的同时, 相应增大柔性残基数, 可以在一定程度上提高准确率, 但研究发现在 ER α 激活组内考虑 8 个柔性残基时运算时间已延长为 8h, 同时, ZIW (1gv q) 的对接模拟成功了, 而 ETC (112i) 则失败了。在花费了数倍的运算成本后, 模拟结果并没有明显改善。这可能是由于 PFMRC 以代表受体的基础结构保留了生物体内确实存在的优势空间构象, 而柔性残基的增多则降低了这类真实性, 同

时 Autodock 程序的随机搜索和经验算法也不擅长考虑自由度较高的情况. 在 ER α 拮抗组内, 增加柔性残基不仅降低了对接结果的可重复性, 甚至获得与真实情况相差较大的模拟结果.

PFMRC 对接体系对搜寻配体的活性构象有很大的潜力, 但计算精度与运算成本相互制衡, 使用时还要根据具体要求进行调整.

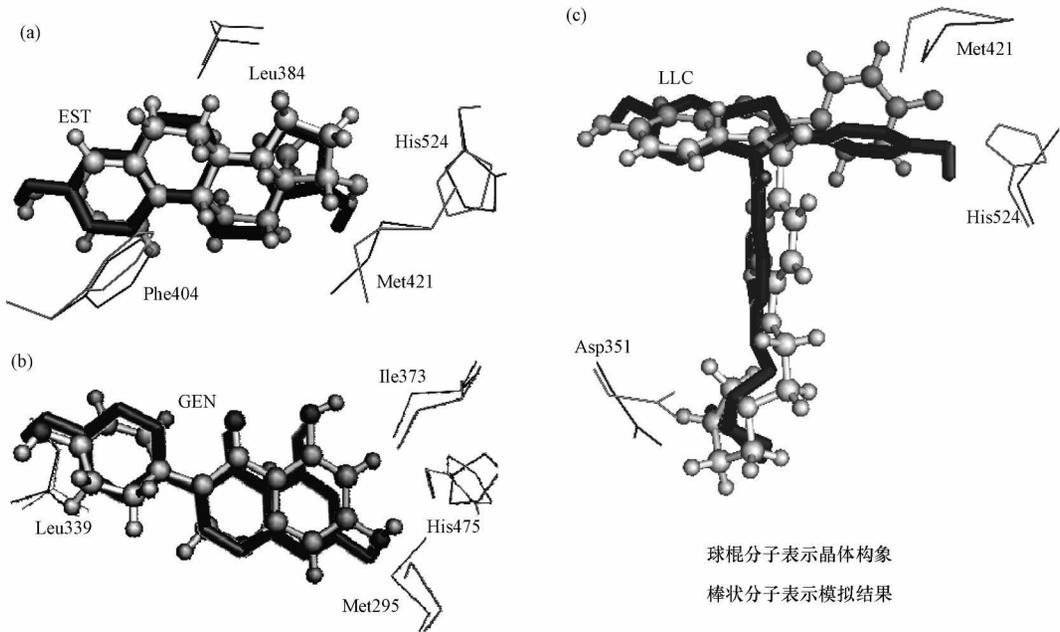


图 4 PFMRC 体系中 ER α 激活组的 EST (a), ER β 激活组的 GEN (b) 和 ER α 拮抗组的 LLC (c) 模拟的配体活性构象和晶体结构的比较

Fig 4 Comparisons of ER α agonist's EST in (a), ER β agonist's GEN (b) and ER α antagonist's LLC (c) ligand conformations obtained by PFMRC system with crystal structure

3 结论

运用 Autodock 程序, 在原位对接时成功率 (RM SD < 2.00 Å) 可以达到 70%, 但交叉对接时成功率和 RM SD 值都明显变差. 通过仔细分析这些失败和成功的模拟情况, 可以分辨出 ER 的哪些区域和残基的变化是受体柔性对接的关键.

根据 ER 结构 RM SD 值比较中发现的守恒性基础结构, 以及在交叉对接中进一步证实的 LBD 上的关键残基, 设计了新的受体柔性对接的方法——部分柔性多重受体构象 (PFMRC). 通过把 ER 分为 ER α 激活组、ER α 拮抗组、ER β 激活组、ER β 拮抗组及其它, 每类挑选出代表受体作为骨架, 赋予合适残基与配体相同的柔性, 用 Autodock 程序完成对接模拟. 针对现有雌激素晶体复合物的对接模拟, 理论上 PFMRC 考虑受体柔性时更好地兼顾了精度和效率, 并在实验中以 40min 次的运算成本保证 60% 的准确率.

随着受体-配体晶体复合物通过实验大量获得, PFMRC 的使用范围可不断得到拓展. 下一步, 可把 Xscore, Chem score 这类得分函数与 PFMRC 联合, 分析环境雌激素与其受体的结合自由能, 和生物活性数据之间关系, 获得更准确、快捷的环境化学物的毒性预测模型.

参 考 文 献

- [1] Kuntz ID, Blaney JM, Oatley S J et al. Geometric approach to macromolecule ligand interactions [J]. Journal of Molecular Biology, 1982, 161: 269-288.
- [2] Koshland D E. Application of a theory of enzyme specificity to protein synthesis [J]. Proceedings of National Academic Sciences USA, 1958, 44: 98-104.
- [3] Totrov M, Abagyan R. Flexible ligand docking to multiple receptor conformations: a practical alternative [J]. Current Opinion in Structural Biology, 2008, 18: 178-184.

- [4] Rueda M, Bottegoni G, Abagyan R. Consistent improvement of cross docking results using binding site ensembles generated with elastic network normal modes[J]. Journal of Chemical Information Modeling 2009, 49: 716-725
- [5] Teodoro M L, Kavrakli E. Conformational flexibility models for the receptor in structure based drug design[J]. Current Pharmaceutical Design, 2003, 9: 1635-1648
- [6] Bai Z, Gust R. Breast cancer, estrogen receptor and ligands[J]. Archive der Pharmazie Chemie in Life Science 2009, 342: 133-149
- [7] Sergio F S, Pedro A F, Maria J R. Protein ligand docking: current status and future challenges[J]. Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics 2006, 65: 15-26
- [8] Holt P A, Charles B J, Trent J O. Molecular docking of intercalators and groove-binders to nucleic acids using Autodock and Surflex[J]. Journal of Chemical Information Modeling 2008, 48: 1602-1615
- [9] Morris G M, Goodsell D S, Halliday R S, et al. Automated docking using a Lamarckian genetic algorithm and an empirical binding free energy function[J]. Journal of Computer Chemistry, 1998, 19: 1639-1662
- [10] Brzozowski A M, Pike A C W, Dauter Z, et al. Molecular basis of agonism and antagonism in the oestrogen receptor[J]. Nature, 1997, 389(16): 753-758
- [11] Hetényi C, Spoel D V D. Efficient docking of peptides to proteins without prior knowledge of the binding site[J]. Protein Science 2002, 11: 1729-1737
- [12] Bostöm J, Hogner A, Schmitz S. Do structurally similar ligands bind in a similar fashion? [J]. Journal of Medicinal Chemistry, 2006, 49: 6716-6725
- [13] Cole J C, Murray C W, Nissink J W M, et al. Comparing protein ligand docking programs is difficult[J]. Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics 2005, 60: 325-332
- [14] Nettles K W, Bruning J B, Gill G, et al. NFκB selectivity of estrogen receptor ligands revealed by comparative crystallographic analyses [J]. Nature Chemical Biology 2008, 4(4): 241-247
- [15] Dykstra K D, Guo L, Bizin E T, et al. Estrogen receptor ligands: part 16. 2-aryl indoles as highly subtype selective ligands for ER alpha [J]. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 2007, 17: 2322-2328
- [16] Morris G M, Goodsell D S, Huey R, et al. Distributed automated docking of flexible ligands to proteins: parallel applications of AutoDock 2.4[J]. Journal of Computer Aided Molecular Design, 1996, 10: 293-304
- [17] Hooft R W W, Sander C, Vriend G. Positioning hydrogen atoms by optimizing hydrogen-bond networks in protein structures[J]. Proteins: Structure, Function, Genetics 1996, 26: 363-376
- [18] Hsieh R W, Rajan S S, Sham A S K, et al. Identification of ligands with bicyclic scaffolds provides insights into mechanisms of estrogen receptor subtype selectivity[J]. Journal of Biological Chemistry 2006, 281(26): 17909-17919
- [19] Norman B H, Richardson T I, Dodge J A, et al. Benzopyrans as selective estrogen receptor beta agonists (SERBAs). Part 4: functionalization of the benzopyran A-ring[J]. Biological Medical Chemistry Letters 2007, 17: 5082-5085

A BRIEF ANALYSIS OF ESTROGEN RECEPTOR FLEXIBILITY IN MOLECULAR DOCKING

LI Rong¹ WANG Xiaodong¹ YANG Xushu¹

(Pollution Control and Recovery State Key Laboratory, Nanjing University, Nanjing 210093, China)

ABSTRACT

The estrogenic effect of diverse pollutants in the environment have aroused more and more concerns. The docking processes of pollutants with estrogen receptors can be simulated through the fast and economic modeling methods of molecular docking procedures. Current researches have proved that the protein receptors change with the induction of the small molecule ligands. Therefore, the flexibility of receptor has become the key of the docking simulation. In this article, based on the situations of in-site and cross docking, the changes of receptor conformations induced by the ligands or the defects resulted from the crystals have all been explored to explain the deviation of simulations. The influence of diverse receptor conformation and residue position in the docking simulations was summarized. The Partial Flexibility Multiple Receptor Conformation (PFMRC) docking system was established to improve both the accuracy and efficiency of docking simulations.

Keywords flexible receptor; docking; estrogen