- 7 王子淑. 人体及动物细胞遗传学实验技术. 成都: 四川大学出版社, 1987. 332~ 357
- 8 Gailey P C, Easterly C E. 室 membrane potentials induced during exposure to EMP fields. *Electro and Magnetobiology*, 1994, 13(2): 159~ 165
- 9 Powell K T, Weaver J C. Transient aqueous pores in bilayer membranes: a statistical theory. *Bioelectrochemistry and Bioenergetics*, 1986, 15: 211~ 227
- 10 Weaver J C. Decreased bilayer stability due to transmembrane potentials. *Physics Letters*, 1981, 86A: 57
- 11 刘长军, 王保义, 张 弘. 离子通过细胞膜过程中的能量变化分析与计算. *四川大学学报(自然科学版)*, 1998, 35(1): 55
- 12 王保义, 刘长军, 郭庆功, 等. 电穿孔——解释生物体非热生物效应的关键机理. *四川大学学报(自然科学版)*, 1997, 34(3): 310

(1999-01-04 收稿, 1999-03-25 收修改稿)

药物分子与其受体的快速对接方法研究

陈健全 迟翰林

(中国医学科学院中国协和医科大学药物研究所, 北京 100050)

摘要 分子的快速对接方法是理性药物筛选的研究热点之一. AEDock 是在 AutoDock2.4 基础上开发的分子对接软件. 为改善构象搜索功能, 而采用退火进化算法代替 AutoDock2.4 软件中的模拟退火算法(simulated annealing algorithm, SA), 因为退火进化算法(annealing evolution algorithm, AEA)综合了模拟退火算法和遗传算法(genetic algorithm, GA)的优点. 已证明 AutoDock2.4 可预测多达 8 个旋转键的柔性配体与刚性大分子的结合构象. 采用体积较大的 HIV-1 蛋白酶抑制剂 XK263 分子和其他常用分子的测试结果表明, AEDock 可成功预测多达 10 个旋转键的柔性配体与刚性大分子的结合构象. 此外, 搜索所需的结合态与 SA 算法相比要少, 成功率却高.

关键词 药物设计 分子对接 遗传算法 模拟退火算法 退火进化算法

研究快速的分子对接方法是理性药物筛选的重要课题. 分子对接算法, 实际上可作为配体-受体复合物构象的预测问题, 或系统结合态能量极值的空间搜索问题来处理. 即便受体分子为刚性, 分子对接所涉及的搜索空间仍非常巨大, 解的数目仍很可观. Gehlhaar 等人^[1]曾以某柔性小分子为例, 粗略估计其搜索空间至少含 10^{30} 个解. 发展快速有效的搜索算法, 一直受到关注, 甚至被认为分子对接能否用于药物筛选的关键. 近年来, 分子对接搜索算法的研究已有很大进展, 除了 SA 与 GA 之外, 还有分子动力学法、Tabu 搜索及有限循迹搜索(limited back-track search)及遗传运筹算法等应用的报道^[1~4]. 其中, SA 算法是解决组合优化问题的经典算法. AutoDock2.4 便是在构象搜索中应用 SA 算法而由 Morris 等人^[2]开发出的, 其组成部分为 AutoDock, AutoGrid 及 AutoTors, 可有效地对接多达 8 个可旋转键的柔性配体. GA 作为一种启发式搜索算法而在随机数学中兴起, 也已成功地应用于分子对接.

本文拟用的 AEA, 综合了 GA 和 SA 算法的优点, 至今尚未见到在分子对接中应用的报道. SA 算法以单点迭代方式优化一个解, 而 AEA 通过“变异”与“选择”等类似生物进化的方式逐渐改善一个解的群体. 为此, 我们设想在 AutoDock2.4 程序中用 AEA 替代原 SA 算法, 期望提

<https://engine.scichina.com/doi/10.1360/csb1999-44-11-1161>

高分子对接的效率.

1 AEA 的基本原理及方法

当物质被熔化后,缓慢降温(退火)并在“熔点”附近保持一段时间,该物质将自然地变成排列有序、能量极小、很少缺陷的晶体. SA 算法就是基于物质凝聚的统计力学而发展起来的. 该算法基本上可粗分为高温下系统熔化和逐渐降温两大步. 等效温度(控制参数)递减的冷却过程,实为一个持续的迭代过程. 在任一等效温度,应用 Metropolis 准则舍弃那些能量高且存在可能性不大的系统状态^[5]. 系统在每一冷却步趋于热平衡是个非常耗时的过程. 例如 AutoDock2.4 程序,在每个冷却步欲达到热平衡需评估 25 000~50 000 个结合态,经 50 个冷却步才能完成对接. 不过,与其他优化方法相比,SA 算法易跳出某局部极值的“陷井”,从而可求得组合优化问题的整体最优解.

设系统初始状态为 i , 其能量为 E_i , 随机发生微小变化后得到新状态 j , 其能量为 E_j . 新状态 j 能否被接受,由如下式的 Metropolis 准则来判定:

$$r = e^{\frac{E_i - E_j}{kT}},$$

式中 k 是波尔兹曼常数, T 是绝对温度. 如果 $E_j < E_i$, 状态 j 被接受; 当 $E_j > E_i$ 时, 随机产生一个在 $(0, 1)$ 区间内的随机数 ζ , 若 $r > \zeta$ 则被接受, 否则被舍去. 此准则可使系统趋于能量较低的平衡态.

在优化过程中,为指导下一步搜索,应该从已试探的结果得到有关整个搜索空间的信息,而采用单点迭代的 SA 算法所得太少,为此似乎应采用进化策略和群体概念. GA 是在优化过程中借鉴生物的自然选择与遗传进化机制的优化算法^[6]. 该算法以适应度为选择压力,通过基因(染色体)交换和突变等操作而产生优秀的子代. AEA 把 SA 算法与 GA 结合在一起,通过变异与选择不断改善解群体,并行搜索解空间,从而有可能更迅速地找到全局最优解. 由于在选择中采用 Metropolis 准则,因而保留了 SA 算法易跳出某局部极值“陷井”的优点,易于向全局极小值快速收敛.

AEA 流程如下: (1) 随机产生初始解群体; (2) 计算群体中每个个体的能量及其适应度; (3) 按适应度从父代中用轮盘赌方法选择子代; (4) 采用 Metropolis 算法使子代中每个个体模拟固体趋于热平衡过程; (5) 选择具有最低能量的个体组成新群体; (6) 降低温度及最大变化步长等控制参数; (7) 如果超过自定义的最大代数,跳出循环; 否则,转向(2).

退火进化部分是采用 C 语言编制的,以代替原 AutoDock2.4 程序中的 SA 算法. 在 Linux 操作系统下采用 GNU 的 gcc 编译的新程序(定名为 AEDock),可运行在微机系统上(IBM/Cyrix PR233 型号的 CPU, 32M SDRAM),SGI 的版本尚在研制过程中. 配体可旋转键的确定,仍由原辅助程序 AutoTors 完成. 仍采用类似于 GRID 网格法计算分子间相互作用能,即将大分子置入适当的三维网格内,使用探针逐点计算与受体原子间的作用能,从而形成一能量场分布网. 作用能的计算项主要包括色散/排斥能及静电能,或氢键能. AEDock 中采用的力场常数仍取自 AMBER 力场.

2 结果与讨论

为测试 AEDock 对不同结合模式的预测能力,选择 5 种复合物作为实例(PDB: 3ptb, 1stp, 1hvr^[2], 1rbp, 1abe^[4]),计算结果总结于表 1, 2. 图 1 显示实例 1hvr 的最低能量结合态与晶体

结合态的叠合. 表1中包括配体不做任何变动的晶体结合态的能量计算值, AEDock发现的结合态最低能量. 以及最低 rmsd 所对应的结合态能量等. 在 3ptb, 1stp, 1rbp 及 1abe 等4个实例中 AEDock 重现了晶体结合态, 而在 1hvr 中结合态最低能量和最低 rmsd 等两项结果比 AutoDock2.4 好. 文中出现的 rmsd, 均为以晶体结合态为参照物而计算得出的拟合值.

表1 AEA 算法的测试结果

测试实例	旋转键数	运行次数	最低能量/ $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$	最低能量 的 rmsd/ nm	最低 rmsd/ nm	最低 rmsd 的 能量/ $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$	成功率 / %	晶态能量/ $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$	平均时间/s
3ptb	0	50	-214.6	0.050	0.016	-205.7	94	-197.7	5.6
1rbp	2	50	-214.0	0.059	0.027	-205.2	86	-204.4	51
1abe	4	50	-270.0	0.087	0.066	-231.6	70	-107.0	69
1stp	5	50	-229.1	0.054	0.044	-206.9	64	-111.2	306
1hvr	10	50	-462.7	0.077	0.053	-346.9	62	-411.7	1036

表2 AEA 的运行参数

测试实例	最大代数	群体大小	最大拒绝/接受步数	起始退火温度对应的 能量/ $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$
3ptb	6	100	50	2574.9
1rbp	6	100	250	2574.9
1abe	8	60	400	2574.9
1stp	10	100	500	4180.0
1hvr	8	150	400	15048.0

2.1 AEA 与 SA 算法比较

已知的 HIV-1 蛋白酶底物或抑制剂, 通常含 10 根或更多的可旋转键, 如环脲类抑制剂 XK263 就有 10 根, 若不考虑其七元环的柔性. 此外, 还有多个需克服的高能垒, 存在于酶活性腔的末端. 把这个体积较大高度柔性的配体对接到高度约束的结合腔内, 难度之大是可以想象的. Garrett 等人使用 SA 算法, 在 6 个实例中只有此例没找到比晶体结合态能量更低的态, 在表3所列出的便是采用此例比较 AEA 与 SA 算法^[2]的性能的结果.

在表3中, 参数乘积项反映搜索的结合态数, 从中可推测, 在 AEA 中搜索的状态数少于 SA 算法的一半. SA 算法的成功率仅为 4%, 而 AEA 的成功率却高达 62%. 又如 AEA 在 50 次运行中找到了 16 次运行结果的能量低于晶体结合态, 而且 50 次的平均能量为 $-334.4 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ (见表4), 低于 SA 算法所找到的最低能量. 因此可推出, 与 SA 算法相比, AEA 搜索的结合态少, 成功率却高. 这主要是因为 AEA 利用解的群体并行搜索解空间的不同区域, 比 SA 算法采用单点迭代从搜索过的结果中得到的有效信息多, 因此能更好地指导后续的搜索过程.

表3 AEA 与 SA 算法的比较(实例 1hvr)^{a)}

算法	运行参数的乘积	最低能量/ $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$	最低能量 的 rmsd/ nm	最低 rmsd/ nm	最低 rmsd 的 能量/ $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$	成功率 / %	平均时间/s	晶态能量/ $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$
AEA	$8 \times 150 \times 400 = 480\,000$	-462.7	0.077	0.053	-346.9	62	103.6	-411.7
SA	$50 \times 25\,000 = 1\,250\,000$	-333.1	0.086	0.072	-215.3	4	156.9	-417.2

a) 对于 AEA, 运行参数的乘积为最大代数, 群体大小与最大拒绝/接受步数的乘积. 对于 SA 算法^[2], 它是循环次数与最大拒绝/接受步数的乘积

图1 XK263 的晶体结合态与最低能量态的分子叠合

表4 对应不同旋转键数的 XK263 分子的计算结果

旋转键数	运行次数	最低能量/ $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$	最低能量的 rmsd/nm	平均能量/ $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$	最低 rmsd/nm	最低 rmsd 的 能量/ $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$	成功率/%	晶态能量/ $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$	平均时间/s
0	50	-377.0	0.017	-367.8	0.013	-376.2	100	-371.6	4.3
1	50	-405.5	0.031	-392.9	0.016	-386.7	100	-372.0	10.9
2	50	-395.8	0.029	-311.4	0.017	-387.5	92	-387.7	18
3	50	-442.2	0.048	-421.3	0.031	-435.6	100	-387.9	28
4	50	-446.0	0.053	-401.3	0.033	-442.7	100	-387.1	30
5	50	-447.7	0.050	-395.4	0.025	-423.9	100	-401.7	112
6	50	-458.5	0.053	-453.1	0.041	-431.0	100	-403.4	213
7	50	-461.0	0.055	-410.5	0.046	-410.5	94	-406.7	328
8	50	-477.8	0.045	-397.5	0.045	-477.8	84	-416.3	498
9	50	-467.7	0.050	-348.2	0.034	-408.0	64	-418.8	787
10	50	-462.7	0.077	-334.4	0.053	-346.9	62	-411.7	1 036

2.2 AEA 对不同旋转键数的分子的预测能力

为测试 AEA 对不同旋转键数的分子的预测能力, 故选择 XK263/HIV-1 蛋白酶复合物为例. 旋转键数 n 可从 0 变到 10, 若 n 为 0, 则意味分子是刚性的, 若 n 不为 0, 则意味编号 1 到 n 的键同时旋转. 分子旋转键的编号如图 2 所示. 对 1hvr 中的配体 XK263 分子的计算结果列于表 4. 已知 Westhead 等人^[1]用 4 种算法仅成功对接含 8 根旋转键的上述分子, 成功率 ($\text{rmsd} < 0.15\text{nm}$) 在 48%~61% 之间. 而从表 4 可得知, 使用 AEDock 程序, 不但对接了含 8 根旋转键的 XK263, 而且成功对接了含 9 根和 10 根旋转键的同一分子, 成功率分别为 84%, 64% 及 62%. 分子对接成功率, 在这指得到 rmsd 小于 0.1 nm 的结合态所进行的尝试在总尝试次数中所占的比例.

图2 配体 XK263 的分子结构式(1hvr)

在搜索算法中采用“分而治之”策略将耗时更少, 效率更高. 所谓“分而治之”策略, 即首先对接分子的某刚性部分, 然后在冻结或限制该刚性部分的同时, 添加余下的柔性部分^[2,4]. 如果 AEA 算法与“分而治之”策略相结合, 能较快完成刚性部分的对接, 从而减少总的对接时间. 若把 XK263 整个分子看作是刚性的, 完成对接的时间才 4.3 s.

3 结论

AEA 是值得推广的高效解决组合优化问题的一种优秀算法. 由于采用了 AEA 算法, AEDock 才成功对接多达 10 根可旋转键的高柔性配体. 与 SA 算法相比, 搜索所需的结合态虽少, 但成功率高.

致谢 感谢美国加利福尼亚 Scripps 研究所的 G. M. Morris, D. S. Goodsell, Ruth Huey 及 A. J. Olson 等人提供 AutoDock2.4 程序源码, 其中特别感谢 Dr. Ruth Huey 提供测试实例. 本工作为国家 95 攀登计划资助项目.

参 考 文 献

- 1 Westhead R D, Clark E D, Murray W C. A comparison of heuristic search algorithms for molecular docking. J Comput-Aided Mol Des. <https://engine.scichina.com/doi/10.1360/csb1999-44-11-1161>

sign, 1997 (11): 209

- 2 Morris M G, Goodesll S D, Huey Ruth, et al. Distributed automated docking of flexible ligands to proteins: Parallel applications of Autodock2. 4. J Comput-Aided Mol Design, 1996 (10): 293
- 3 Clark E D, Westhead R D. Evolutionary algorithms in computer-aided molecular design. J Comput-Aided Mol Design, 1996 (10): 337
- 4 Makino S, Kuntz I. Automated flexible ligand docking method and its application for database search. J Comput Chem, 1997, 18(14): 1812
- 5 康立山, 谢云, 尤矢勇, 等. 模拟退火算法. 北京: 科学出版社, 1995
- 6 刘勇, 康立山, 陈毓屏. 遗传算法. 北京: 科学出版社, 1995

(1998-07-28 收稿, 1998-10-09 收修改稿)

纳米薄层 Pt-Ru 及 Pt-Pd 表面合金电极上 CO 吸附的原位 FTIR 研究

卢国强 蔡丽蓉 孙世刚* 何俊翔^④

(厦门大学化学系固体表面物理化学国家重点实验室, 厦门 361005; ④温州师范学院化学系, 温州 325003. * 联系人)

摘要 以玻碳为基底, 通过电化学共沉积的方法制备纳米级厚度的表面合金电极, 运用电化学原位红外反射光谱研究 CO 的吸附. 结果表明, 所制备的 Pt-Ru 和 Pt-Pd 纳米级厚度的表面合金电极均具有异常红外效应, 即吸附在不同表面位上的 CO 给出的红外谱峰强度增强, 其方向与相应金属电极表面获得的谱峰方向相反. 研究还显示 Pt-Ru 和 Pt-Pd 表面合金在电催化和表面研究中的重要意义.

关键词 表面合金 纳米薄层 红外反射光谱 电催化

由于人类社会对清洁能源和绿色合成的需求, 电化学催化一直是活跃的研究领域. 特别是各种高性能电催化剂的研制, 包括使用金属单晶面作为模型电催化剂研究表面活性位结构与性能^[1, 2], 以及在导电载体上沉积催化材料制备实用型电催化剂等得到了广泛的关注^[3~ 5]. 电化学原位红外光谱可在上述研究中提供分子水平信息, 促进了研究的深入开展. 我们在近期的研究中首先发现了纳米级厚度的 Pt 及 Pd 等薄层表面具有异常红外效应^[6, 7], 即 CO 等分子吸附在这种电极表面的红外光谱中, 不仅红外谱峰的强度增强了 20~ 30 倍, 而且谱峰的方向与在相同金属电极表面得到的谱峰相反, 显示出纳米厚度材料表面的特殊性能. 本文的工作在玻碳基底上用电化学方法制备了纳米级厚度的 Pt-Ru 及 Pt-Pd 等合金表面, 除了用于电化学催化研究的目的外, 还以 CO 吸附为探针反应, 进一步运用原位红外反射光谱研究纳米薄层表面特殊的红外光学性能.

1 实验

玻碳基底($\phi=6\text{ mm}$)用 5, 1, 0.3 μm 的 Al_2O_3 粉抛光并用超声波水浴清洗. 纳米级厚度的 Pt-Ru 及 Pt-Pd 表面合金通过电化学共沉积方法制备. 即在 $0.5\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}\text{H}_2\text{SO}_4$ 支持电解质中加入 $2\times 10^{-3}\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}\text{Pt}^{4+} + 2\times 10^{-3}\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}\text{Pd}^{2+}$, 或 $2\times 10^{-3}\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}\text{Pt}^{4+} + 5\times 10^{-3}\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}\text{Ru}^{3+}$, 在 $-0.25\sim 0.40\text{ V(SCE)}$ 区间以 $100\text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$ 电位扫描速率沉积. 表面合金膜的厚度由扫