

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。

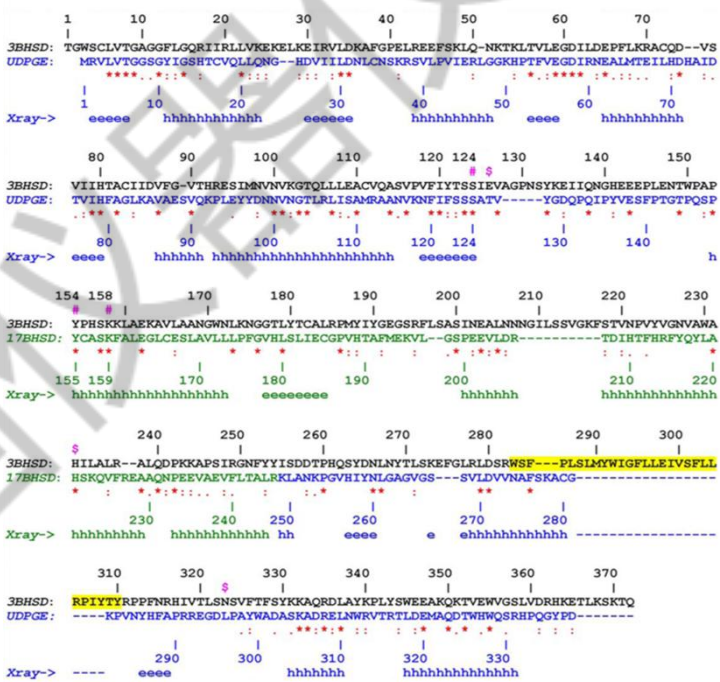


图 1 人源 3 β HSD1 与模板蛋白序列比对结果

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。

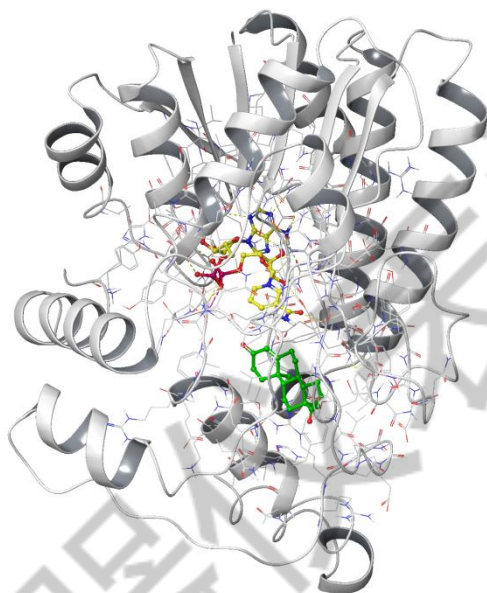


图 2 模板蛋白结构

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 3 β HSD1-NAD-底物小分子复合物结构如图 3 所示。

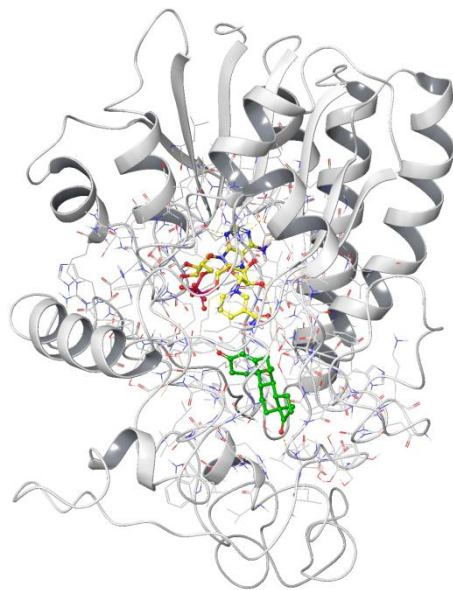


图 3 人源 3 β HSD1-NAD-底物小分子模建结构

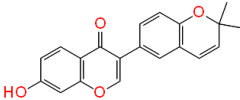
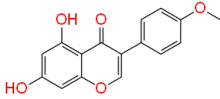
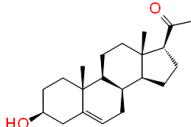
2 化合物与 3 β HSD1 的分子对接

2.1 受体蛋白与化合物结构准备

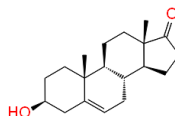
将优化后的人源 3 β HSD1 结构经过 Protein Preparation Wizard[5]准备后作为分子对接用的受体结构。

用于对接的化合物及其结构见表 1。经过 LigPrep[6]准备，生成不同质子化状态、互变异构体。

表 1 用于对接的化合物及其结构

化合物	结构
Corylin	
BiochaninA	
Pregnenolone	

DHEA



2.2 诱导契合分子对接

因为同源模建得到的结构具有不确定性，所以采用诱导契合分子对接（Induced Fit Docking[7], IFD）更有可能得到合理的对接结果。

诱导契合分子对接以模型结构中底物小分子结合位点为中心，底物小分子周围 5Å 氨基酸残基可动，SP 精度进行。

3 化合物与 3βHSD1 的相互作用分析

3.1 对接打分

化合物的对接打分及 IFD 打分见表 2。

表 2 化合物的对接打分及 IFD 打分

化合物	对接打分	IFD 打分
Corylin	-9.469	-726.24
BiochaninA	-9.605	-726.25
Pregnenolone	-6.314	-722.53
DHEA	-6.593	-721.87

由对接打分及 IFD 打分可见，biochanin A 与人源 3βHSD1 的结合最强，符合生物测试实验结果。

3.2 化合物与 3βHSD1 相互作用示意图

Biochanin A 与 3βHSD1 的相互作用如图 4 所示。

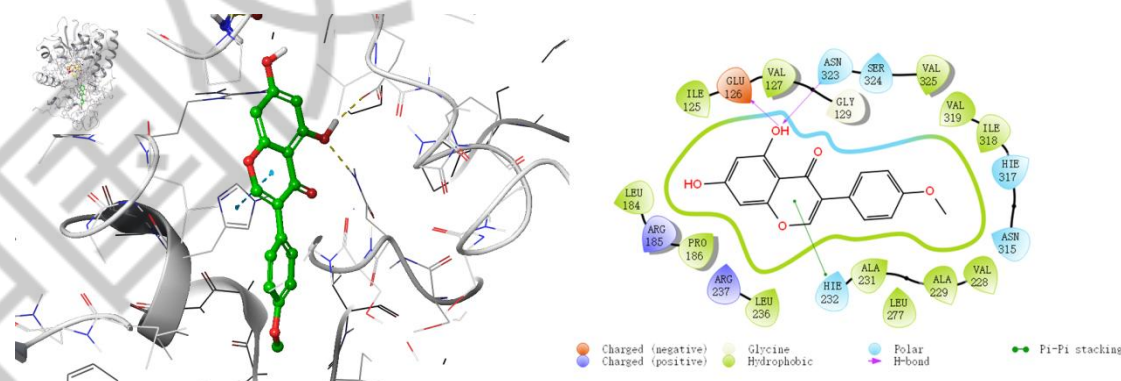


图 4 Biochanin A 结合示意图（3D：黄色虚线：氢键相互作用；蓝色虚线： $\pi-\pi$ 相互作用。2D 见图例。）

由相互作用示意图可以看出, biochanin A 与 3 β HSD1 的 Glu126 以及 Asn323 形成了氢键相互作用, 与 His232 形成了 π - π 相互作用; 后续的点突变实验也证实了, 这三个氨基酸残基确实在 biochanin A 与 3 β HSD1 的结合中起到非常重要的作用。

4 成果发表

相关工作已发表: Hou Z, Huang S, Mei Z, *et al.* Inhibiting 3 β HSD1 to eliminate the oncogenic effects of progesterone in prostate cancer[J]. Cell Rep Med. 2022, 3(3):100561.

参考文献:

- [1]Pletnev VZ, Thomas JL, Rhaney FL, *et al.* Rational proteomics V: structure-based mutagenesis has revealed key residues responsible for substrate recognition and catalysis by the dehydrogenase and isomerase activities in human 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase/isomerase type 1[J]. J Steroid Biochem Mol Biol. 2006, 101(1):50-60.
- [2]Thoden JB, Frey PA, Holden HM. Crystal structures of the oxidized and reduced forms of UDP-galactose 4-epimerase isolated from Escherichia coli[J]. Biochemistry. 1996, 35:2557–2566.
- [3]Shi R, Lin SX. Cofactor hydrogen bonding onto the protein main chain is conserved in the short chain dehydrogenase/reductase family and contributes to nicotinamide orientation[J]. J Biol Chem. 2004, 279:16778–16785.
- [4]Schrödinger Release 2021-1: Prime, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2021.
- [5]Schrödinger Release 2021-1: Protein Preparation Wizard; Epik, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2021; Impact, Schrödinger, LLC, New York, NY; Prime, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2021.
- [6]Schrödinger Release 2021-1: LigPrep, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2021.
- [7]Schrödinger Release 2021-1: Induced Fit Docking protocol; Glide, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2021; Prime, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2021.