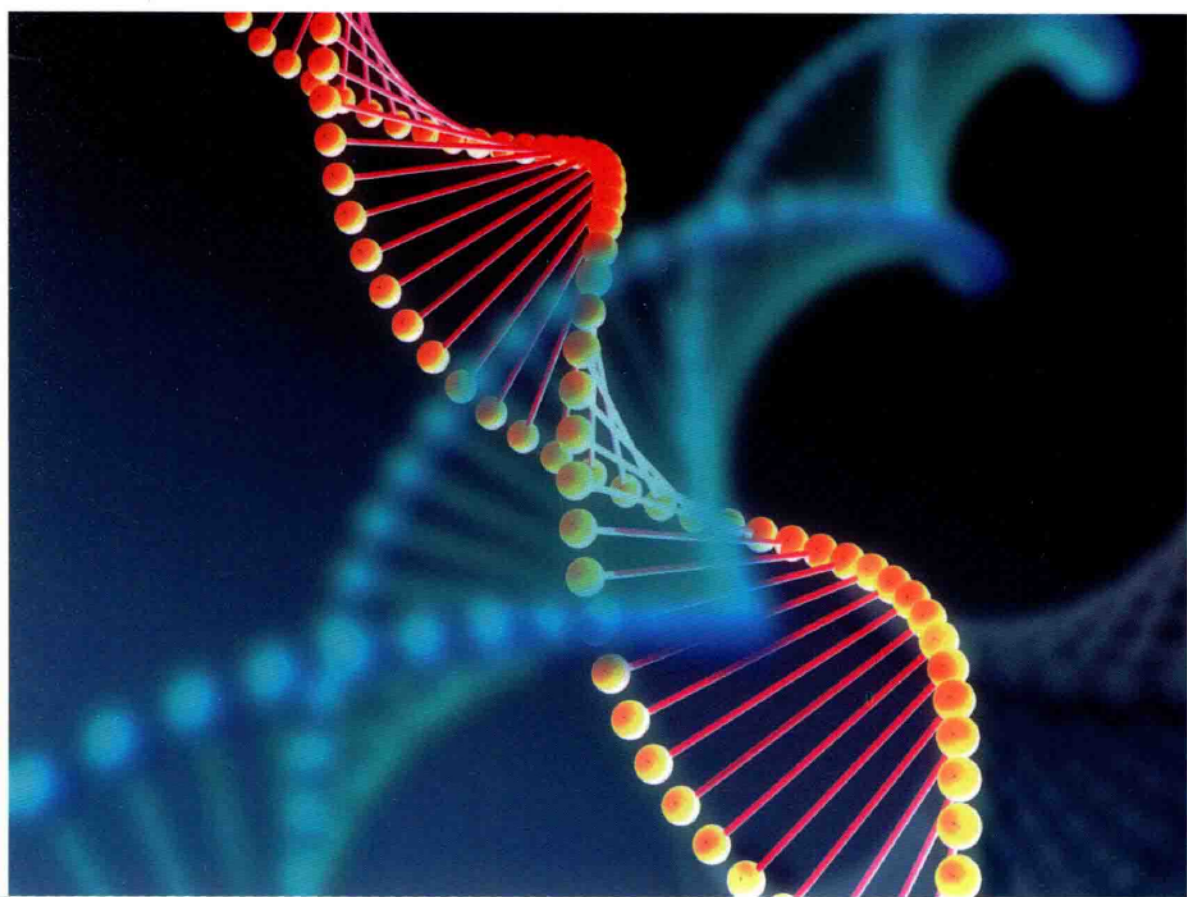


有机配体靶向

端粒 DNA G-四链体的分子模拟

Molecular simulation of organic ligands targeting
telomere DNA G-quadruplexes



李锦莲 / 著

有机配体靶向 端粒 DNA G-四链体的分子模拟

Molecular simulation of organic ligands targeting
telomere DNA G-quadruplexes



化学工业出版社

· 北京 ·

本书在全面介绍 DNA G-四链体研究现状以及生物大分子的计算机模拟技术的基础上,详细介绍了作者在有机配体靶向端粒 DNA G-四链体分子模拟领域的研究成果,阐述了 DNA G-四链体配体的设计理论,药物分子与四链体的分子动力学模拟,以及该领域国际最新科学研究成果。

本书适合从事药物分子设计以及分子模拟的科研人员及研究生参考。

图书在版编目(CIP)数据

有机配体靶向端粒 DNA G-四链体的分子模拟/李锦莲著.

—北京:化学工业出版社,2015.7

ISBN 978-7-122-23926-6

I. ①有… II. ①李… III. ①分子物理学-应用-药理学-研究 IV. ①R96

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 097140 号

责任编辑:李晓红

装帧设计:刘丽华

责任校对:宋 玮

出版发行:化学工业出版社(北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011)

印 装:北京京华虎彩印刷有限公司

710mm×1000mm 1/16 印张 8 字数 120 千字 2015 年 7 月北京第 1 版第 1 次印刷

购书咨询:010-64518888(传真:010-64519686) 售后服务:010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书,如有缺损质量问题,本社销售中心负责调换。

定 价: 48.00 元

版权所有 违者必究

前言

DNA G-四链体是由鸟嘌呤碱基以交替对称的形式在 Hoogsteen 氢键作用下连接成一个 G-四集体, G-四集体通过大 π 键相互堆积, 同时使单价阳离子 (K^+ , Na^+ 等) 插入 G-四集体之间, 进一步堆积形成四链体结构。1962 年, Gellert 等人首次发现了 G-四链体结构。直到 20 世纪 90 年代, 伴随着端粒 DNA 结构的研究及端粒酶活性与癌症关系的发现, DNA G-四链体已成为具有诱人的癌症治疗前景的靶标, 为抗肿瘤药物筛选提供了新的契机, 由此基于 DNA G-四链体的药物设计也成为一个新的热点。

本书在全面介绍 DNA G-四链体研究现状以及生物大分子的计算机模拟技术的基础上, 详细介绍了本人多年来在该领域的研究成果, 阐述了 DNA G-四链体配体的设计理论, 以及该领域世界最新科学研究成果。在此, 我希望通过抛砖引玉, 引起更多研究者对这一领域的关注, 共同促进抗癌药物研究的发展。

本书的出版, 首先, 感谢恩师苏忠民教授, 是先生引导我步入理论计算的科学殿堂, 指导我在 DNA G-四链体的分子模拟领域获得了丰硕的果实; 其次, 感谢国家自然科学基金 (21477048) 和黑龙江省自然科学基金 (B201310) 的资助, 使我得以完成课题的研究工作, 并使本书得以出版发行; 最后, 还要感谢所有在我从事科研的道路上给予过指导和帮助的各位老师、同学与同仁。

本书的问世若能对我国抗癌药物的研究工作有一定的促进作用, 我将为此感到欣慰。由于作者水平有限, 疏漏与不妥之处在所难免, 敬请读者批评指正。

著 者
2015 年 4 月

第1章 绪论

1

1.1 DNA G-四链体简介	1
1.1.1 小分子配体靶向 DNA G-四链体的抗肿瘤作用机制	3
1.1.2 DNA G-四链体末端堆积配体	3
1.1.3 DNA G-四链体沟槽结合配体	5
1.2 药物配体与生物大分子的相互作用及选择性	5
1.2.1 药物配体与生物大分子的相互作用	5
1.2.2 药物配体与生物大分子的选择性	6
1.3 生物大分子计算机模拟方法	7
1.3.1 生物大分子的构建——同源模建方法及应用	7
1.3.2 分子对接方法及应用	10
1.3.3 分子力学和分子动力学原理与应用	14
参考文献	21

第2章 配体与平行型 DNA G-四链体沟槽相互作用的理论研究

32

2.1 引言	32
2.2 Dist-A 二聚体与[d(TGGGGT)] ₄ 序列 G-四链体的动力学模拟	33
2.3 Dist-A 二聚体与 [d(GGGGGG)] ₄ 序列 G-四链体复合物的动力学模拟	35
2.4 三层连续 G-四集体鸟嘌呤碱基的电子性质	37
2.5 基于平行型 DNA G-四链体沟槽的药物设计	39
参考文献	39

第3章 Dist-A 及其衍生物与反平行型 DNA G-四链体相互作用的分子动力学研究

41

3.1 引言	41
3.2 Dist-A 及其衍生物 B 与反平行型端粒 DNA G-四链体的分子对接	42
3.3 Dist-A 及其衍生物 B 与反平行型端粒 DNA G-四链体的动力学模拟	44
3.3.1 动力学模拟体系	44
3.3.2 Dist-A 及其衍生物 B 在反平行型端粒 DNA G-四链体宽沟槽方向上的动力学行为	44
3.3.3 Dist-A 及其衍生物 B 在反平行型端粒 DNA G-四链体中沟槽方向上的动力学行为	46
3.3.4 Dist-A 及其衍生物 B 在反平行型端粒 DNA G-四链体窄沟槽方向上的动力学行为	49
3.3.5 配体在不同位点的结合对沟槽宽度的影响	51
3.3.6 MM_GBSA 能量分析	53
参考文献	54

第4章 类固醇衍生物选择性识别端粒 DNA G-四链体/B-DNA 的分子动力学研究

56

4.1 引言	56
4.2 类固醇衍生物与杂化型端粒 DNA G-四链体的分子对接	57
4.3 Steroid FG 与杂化型端粒 DNA G-四链体复合物动力学模拟	58
4.4 Steroid FG 与 B-DNA 复合物动力学模拟	59
4.5 MM_PBSA 能量计算	61
4.6 基于杂化型端粒 DNA G-四链体沟槽的药物设计	63
参考文献	63

5.1	引言	65
5.2	浙贝碱与端粒 DNA G-四链体的分子对接	65
5.2.1	配体的选择	65
5.2.2	端粒 DNA G-四链体的选择	66
5.2.3	分子对接	66
5.3	浙贝碱与端粒 DNA G-四链体的分子动力学模拟	70
5.3.1	复合物动力学模拟体系及模拟时间	70
5.3.2	浙贝碱/1NP9 (1:1) 复合物的动力学模拟	71
5.3.3	浙贝碱/1NP9 (2:1) 复合物的动力学模拟	72
5.3.4	浙贝碱/1KF1 复合物的动力学模拟	74
5.3.5	浙贝碱/143D 复合物的动力学模拟	76
5.3.6	G-四链体的沟槽结构对浙贝碱结合的影响	77
5.3.7	G-四链体 TTA 环结构对浙贝碱结合的影响	79
5.3.8	浙贝碱与端粒酶 G-四链体的自由能	80

第6章 螺旋烃 M 与高阶端粒 DNA G-四链体的分子动力学模拟研究

6.1	引言	82
6.2	螺旋烃 M 与不同高阶端粒 DNA G-四链体的分子对接	84
6.2.1	螺旋烃 M 分子结构	84
6.2.2	分子对接结果	84
6.3	高阶端粒 DNA G-四链体的分子动力学模拟	85
6.3.1	二阶端粒 DNA G-四链体及其复合物的动力学模拟	85
6.3.2	三阶端粒 DNA G-四链体及其复合物的动力学模拟	90
6.4	高阶端粒 DNA G-四链体的 PCA 分析	93
6.5	高阶端粒 DNA G-四链体的均方根涨落值分析	94
6.6	螺旋烃 M 对二重复单元端粒 DNA G-四链体结构的影响	96
6.7	螺旋烃 M 对三重复端粒 DNA G-四链体结构的影响	97
	参考文献	99

7.1	引言	101
7.2	29-nt RNA/P50 复合物的分子动力学模拟	102
7.2.1	29-nt RNA/P50 复合物分子动力学模拟的轨迹稳定性	102
7.2.2	复合物结构的波动性	102
7.2.3	RNA 和 P50 的静电势	104
7.2.4	29-nt RNA 与 P50 相互作用位点	104
7.2.5	P50 单体分子动力学模拟的轨迹稳定性	106
7.2.6	P50 单体结构的波动性	106
7.2.7	29-nt RNA/P50 复合物体系自由能	107
7.3	自由 29-nt RNA 的构象动力学模拟	108
7.3.1	自由 29-nt RNA 分子动力学模拟的轨迹稳定性	108
7.3.2	自由 29-nt RNA 结构的波动性	108
7.3.3	自由 29-nt RNA 分子动力学模拟构象	109
7.3.4	自由 29-nt RNA 螺旋参数	110
7.4	突变 RNA 的构象动力学模拟	113
7.4.1	突变 RNA 分子动力学模拟轨迹的稳定性	113
7.4.2	突变 RNA 结构的波动性	113
7.4.3	突变 RNA 螺旋参数	114
7.4.4	自由 29-nt RNA 和突变 RNA 的自由能	116
	参考文献	117

第1章

绪论

1.1 DNA G-四链体简介

DNA 双螺旋结构已广为人知，它由互补碱基对腺嘌呤（A）和胸腺嘧啶（T）、鸟嘌呤（G）和胞嘧啶（C）通过 AT 之间的两条氢键与 GC 之间的三条氢键将两条反平行链连接在一起形成。然而，碱基之间不仅能形成双螺旋结构，还可形成三链、四链等多种结构形式。其中，四链结构又称为 G-四链体。

G-四链体有一个只由鸟嘌呤组成的核心，四个鸟嘌呤碱基以交替对称的形式在 Hoogsteen 氢键作用下连接成一个 G-四集体（或称 G-四分体）^[1~5]（见图 1.1）。这些 G-四集体通过大 π 键相互堆积，同时使单价阳离子（ K^+ ， Na^+ 等）插入 G-四集体之间，与包围着中心的 O6 原子的孤对电子作用形成 G-四链体。G-四链体四条链不同方向的折叠，使四链体形成了不同的拓扑类型^[6~13]（见图 1.2），在这些拓扑类型中，G-四链体的四条链可以采用全部平行、三条平行和一条反平行、两条平行而另两条反方向平行等多种链接方式。

DNA 链是有方向性的，链的方向性与糖苷键的构象有关。糖苷键的构象分为顺式和反式两种（见图 1.3）。当所有四条链都平行

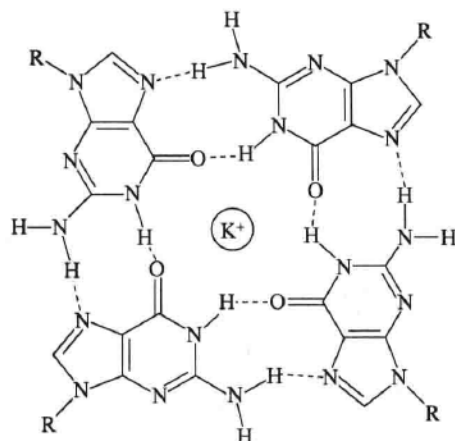


图 1.1 G-四集体结构

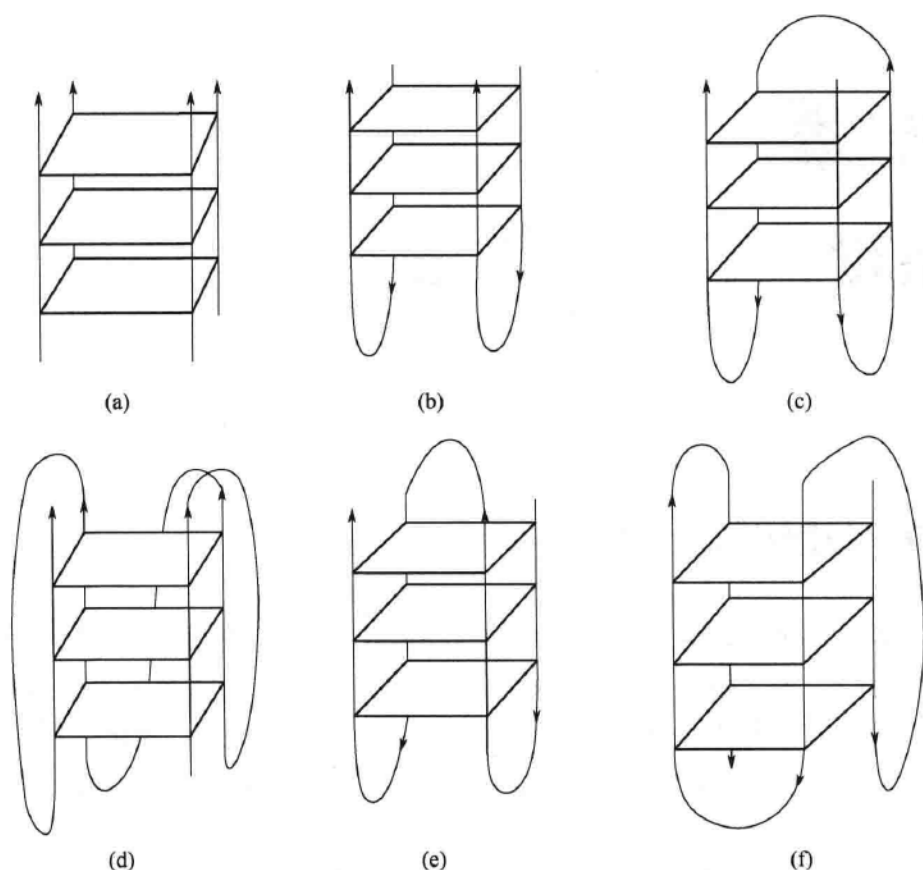


图 1.2 G-四链体不同折叠形式

(a) 四分子平行型；(b) 双分子反平行型；(c) 单分子反平行型；
(d) 单分子平行型；(e) 带有对角线环结构的单分子反平行型；(f) 杂化型

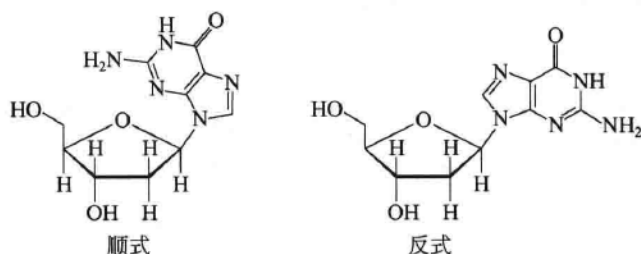


图 1.3 糖苷键的构象

时，所有的碱基都是反式构象，骨架中的沟槽大小相同——体系为 C_4 对称；当一条链为反平行时，碱基必须采用顺式来保证氢键正确的形成，这会影响到与 G-四集体有关的骨架的方向，因此导致沟槽大小不同。当连续的鸟嘌呤全部为反式或全部为顺式时，沟槽大小适中；如果第一个为反式，第二个为顺式，沟槽更宽；如果第一个为顺式，第二个为反式，

沟槽更窄。因此带有相邻平行链的 G-四链体是反-顺-顺-反的糖苷键排列方式，会出现宽-中等-窄-中等宽度的沟槽。与此相反，带有交替链的结构会是反-顺-反-顺的糖苷键排序，它有宽-窄-宽-窄沟槽。

1.1.1 小分子配体靶向 DNA G-四链体的抗肿瘤作用机制

DNA G-四链体的发现为抗肿瘤药物筛选提供了一个新的契机。小分子配体靶向 DNA G-四链体主要通过两种机制抑制肿瘤的生长：一种是靶向 c-Myc 和 c-Kit 等致癌基因，在这些致癌基因中都存在富含鸟嘌呤的序列，能形成 G-四链体结构，而 G-四链体的形成能够抑制这些致癌基因的过度表达^[14]；另一种是研究得更为广泛的机制，即对端粒酶的抑制。端粒酶是一种核蛋白复合物，与癌症、衰老等密切相关，已成为肿瘤分子病理学研究的一个热点。端粒是染色体末端一个像帽子一样的特殊结构，人类端粒由 6 核苷酸的 d(TTAGGG)_n 重复序列串联而成。在正常体细胞中，每一次的细胞分裂会导致端粒失去 50~200 个碱基，当端粒 DNA 缩短到临界点时，细胞进入凋亡期。然而，在 80%~85% 的人类肿瘤细胞中，由于端粒酶被激活，染色体末端端粒 DNA 在端粒酶的作用下不断被合成而得到延长，使其在分裂过程中不会缩短，维持了癌细胞的恶性表型。端粒 DNA G-四链体的形成，能够阻止端粒酶对端粒 DNA 的识别，抑制端粒酶活性的表达，使端粒 DNA 无法维持必要的长度，从而达到促进肿瘤细胞凋亡的作用^[1,15-18]。因而能够诱导 DNA 形成 G-四链体结构或者能够与 G-四链体特异性结合，并使之稳定的化合物有望抑制肿瘤细胞的生长，从而达到抗癌的作用。鉴于此，人类 DNA G-四链体作为具有诱人的癌症治疗前景的靶标受到越来越多的关注^[19-23]。

1.1.2 DNA G-四链体末端堆积配体

目前，已经开发出了许多能够稳定 DNA G-四链体结构的化合物，主要包括：蒽醌类化合物^[24]、茈类化合物（perylene）^[25]、端粒抑素和阳离子卟啉类化合物^[26,27]、溴乙啡啉衍生物^[28]、吡啉衍生物^[29]、三嗪类化合物^[30]、脂肪氨基取代咪唑啉类化合物^[31]、小檗碱类化合物^[32]、二价镍配合物^[33]、二苯邻二氮杂菲衍生物^[34]、3,3'-二乙基-氧杂花菁（DODC）^[35]等，见图 1.4。然而，这些小分子化合物通常具有平面几何

构型, 以 π -堆积, 或插入的方式与 G-四链体的核心——G-四集体相互作用, 这样的结合方式因对不同构型的 G-四链体选择性差, 而使其应用受到限制^[36~40]。由于 G-四链体的多态性, 不同类型 G-四链体沟槽之间以及与 B-DNA 沟槽之间存在几何和结构上的差异, DNA G-四链体的沟槽位点成为人们为提高药物配体选择性而日益关注的热点^[41~46]。

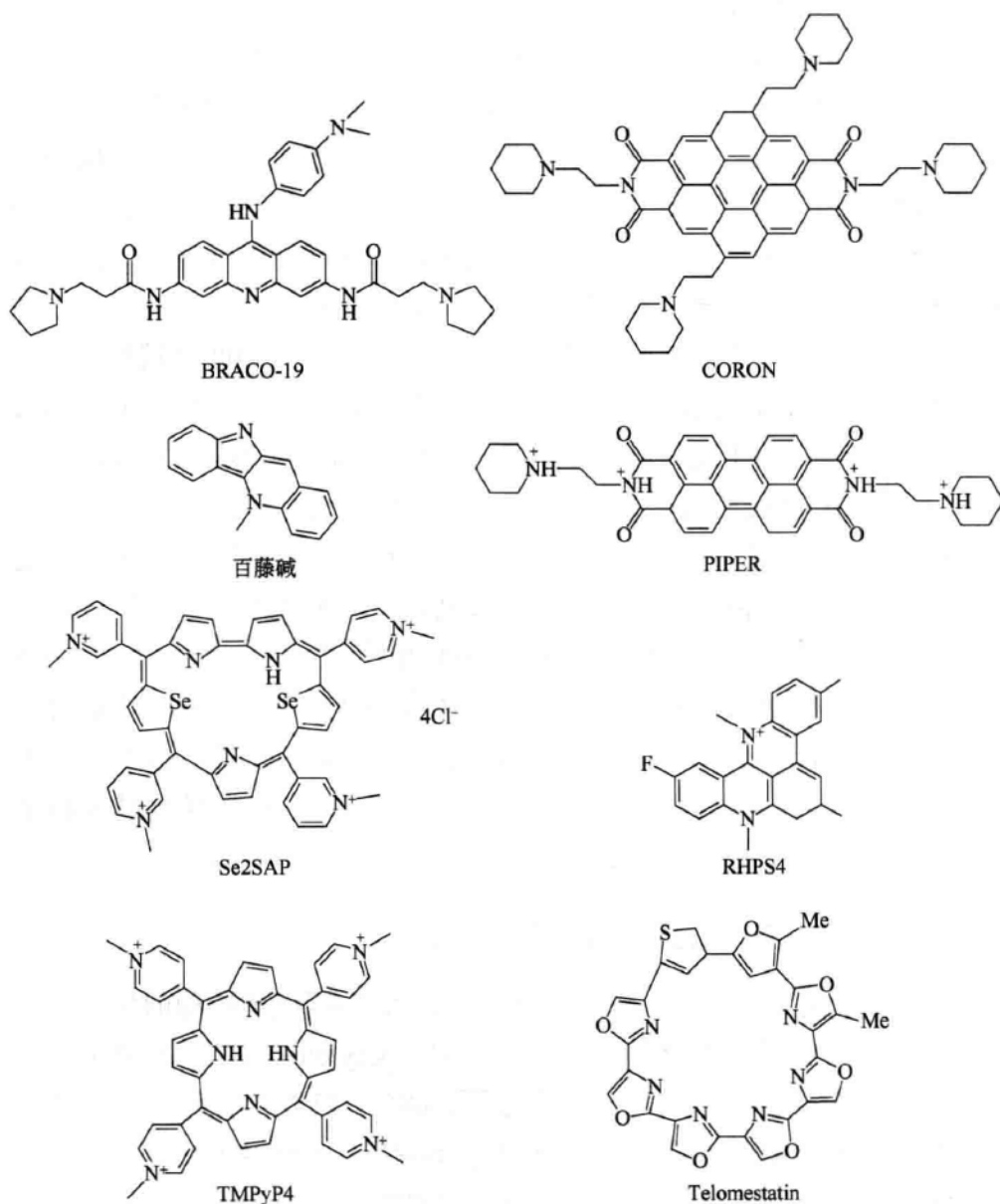


图 1.4 DNA G-四链体配体的分子结构

1.1.3 DNA G-四链体沟槽结合配体

人们在 DNA G-四链体沟槽结合配体方面已做了一些探索性工作,例如:2006 年,White 等人^[47]用 DODC 对端粒 DNA 进行的圆二色 (CD) 滴定光谱实验,结果表明在 DODC 吸收区域出现了很强的 CD 感应信号。DODC 的结果很令人振奋,表明化合物结合于 G-四链体沟槽是一种设计高选择性 G-四链体配体很有前景的途径。2009 年, Li Qian 等人^[48]通过 CD 和核磁共振 (NMR) 实验确定,一些生物碱配体可以结合到平行型 DNA G-四链体的沟槽中; Cosconat 等人^[49]从 6000 个化合物中通过虚拟筛选结合 NMR 手段发现了一系列 DNA G-四链体沟槽结合剂。然而,与大量的以平面堆积方式结合于 G-四链体的配体相比,成功结合于 G-四链体沟槽的配体仍然很少。前已述及,不同结构 G-四链体的共同特征是四链体的中心有一个由鸟嘌呤 G-四集体平面堆积而成的核心,当平面共轭结构的配体与 G-四链体结合时,通常首先选择堆积到 G-四集体平面,而很少进入沟槽中与沟槽结合,这使 G-四链体沟槽结合配体的研究成为一种挑战。而且,目前 G-四链体沟槽结合配体主要从 B-DNA 沟槽结合剂发展而来, G-四链体沟槽与 B-DNA 沟槽的差异性,使配体在两种沟槽中的作用机制有很大不同。如何提高配体对 G-四链体沟槽的选择性,避免其由于与 B-DNA 沟槽结合而造成的非特异性细胞毒性,也是人们一直致力于解决的问题。虽然,目前对配体与 B-DNA 的沟槽作用机制已有很透彻的了解,然而,由于实验手段的限制,对配体在 G-四链体沟槽中结合的作用机制还不清楚, G-四链体沟槽结合配体的研究有很大的盲目性,致使实验上少有成功。

1.2 药物配体与生物大分子的相互作用及选择性

1.2.1 药物配体与生物大分子的相互作用

大多数药物分子是通过与生物体内大分子(如酶、参与转运的蛋白质、核酸等)的结合起作用。这种药物分子与体内大分子的相互作用一直是药物设计中人们研究的主要对象。

与药物相互作用的生物大分子被定义为受体 (receptor)。“受体”概念是由 Langley 提出的,“receptor”一词则是由 Elirlich 提议使用的^[50]。

早期受体概念为药物在体内作用的位点，即药物作用的“靶标”，现在受体概念已推广到生物大分子上特定的药物结合部位^[51]。酶、离子通道和核酸等生物大分子均可作为药物的受体。而生物大分子与生物大分子之间的相互作用（如蛋白质与蛋白质、蛋白质与 DNA、抗体与抗原等）以及小分子与生物大分子之间的相互作用（如药物与蛋白质、药物与 DNA、神经递质与受体蛋白等）都可称为配体-受体相互作用。

要使药物配体与受体发生相互作用，并使这种作用保持足够长的时间，必须通过某些化学键进行结合，这些化学键包括以下类型。

（1）疏水性结合

这种结合在稳定蛋白质构象及药物配体与受体之间疏水结构的联结上起着重要作用。

（2）氢键结合

氢键具有很强的方向性，分子内氢键的形成对稳定结构具有显著的重要性。药物配体和受体间以氢键结合，可以产生相对稳定、可逆的相互作用。氢键也参与受体大分子三级结构的保持，并被认为与配体-受体间相互作用的特异性和选择性有关。

（3）电荷转移复合物（charge-transfer complexes）

在含有富电子和缺电子的分子之间的形成。

（4）离子键结合

受体中能离子化的基团与荷电药物能够以离子键相结合。这些相反电荷离子之间的静电吸引形成的离子键，可以长距离发生作用。

（5）共价键结合

在生理温度下共价键一般非常稳定，通过共价键相结合的药物配体和受体之间可以形成持久性的复合体。大多数药物配体与受体间的相互作用是可逆的，但有些药物如抗癌剂氮芥（nitrogen mustard）和烷基化合物（alkylating compounds）形成反应性阳离子中间体 [如氮丙啶离子（aziridinium ion）]，能与受体上的电子供体基团形成共价结合。

1.2.2 药物配体与生物大分子的选择性

药物的选择性（selectivity）指药物药理效应的专一性。这种专一性决定了药物引起机体产生效应的范围。选择性强的药物作用范围相对窄，只影响机体的一种或少数几种功能；选择性差的药物作用范围相对

广,可影响机体的多种功能。选择性强的药物临床应用针对性强,无关的效应相对较少。如果药物的选择性较低,投药后,活性成分分布于全身,只有一部分药物到达靶点,这是人们不期望的。

大多数药物分子是通过与生物体内的大分子(如蛋白质、核酸等)结合起作用。寻找到能与生物靶分子高度亲和且具有选择性的配体分子,就涉及到药物配体与靶分子的相互识别作用。在以结构为基础的药物设计过程中,了解体内生物大分子的结构特征,并根据它们之间的差异性,设计合成针对某一靶点选择性强的药物配体分子一直是人们研究的主要问题之一。

1.3 生物大分子计算机模拟方法

现代生物科学、电子计算机技术和量子化学的高速发展为从原子水平研究生物大分子的结构以及药物与生物大分子的作用机制提供了契机。计算机模拟和理论计算在配体与受体相互作用的研究中,起到了十分重要的作用。它们不仅可以通过模拟各种真实体系对模型与实验进行比较,从而评估一个模型正确与否,而且对于庞大的蛋白、核酸等体系,通过计算机模拟给出的直观模型,可以了解这些体系的结构信息,以及与配体的作用机制,分析和寻找规律,解决很多现在用实验方法难以解决的问题。目前计算机模拟和理论计算方法主要包括同源模建(Homology Modeling)、分子对接(Molecular Docking)、分子力学(Molecular Mechanics, MM)、分子动力学(Molecular Dynamics, MD)、量子化学等。本书中主要是采用这些分子模拟方法对药物作用的靶点DNA G-四链体结构以及药物与它们的作用机制进行研究。

下面将对这些计算方法和涉及的一些理论基础,进行简单的介绍。

1.3.1 生物大分子的构建——同源模建方法及应用

蛋白质在生命过程中扮演着重要的角色,了解蛋白质三维结构对理解其生理和药理功能具有重要作用。蛋白质结构数据库如 PDB 库^[52,53]中已包含了由实验确定的、超过 18000 个生物大分子的结构记录,这些记录根据结构及序列相似性可分成 300~700 个相关家族^[54~56]。由于很小或没有序列相似性的蛋白也有相当的结构相似性,因此人们认为实际

上可能有 1000~7000 个不同的家族^[57,58]。基于这种蛋白质的结构相似性^[59]，人们开始发展计算机模拟方法，根据已知结构的相关蛋白来建立未知结构蛋白的模型^[60]，这种模建工作称为同源模建。

人们通过比较已确定三维结构的蛋白质发现，蛋白质的三维结构比其一级序列更加保守：当两个蛋白质序列相似性在 30%~50% 之间时，它们的主链部分约有 90% 均方根 (*RMS*) 在 0.15nm 以内；当相似性大于 50% 时，主链均方根只有 0.1nm 左右。因而，当待建序列与模板序列之间的相似性大于 30% 时，采用同源模建法所得蛋白质模型可以用于其结构功能的研究^[61~63]。

同源模建一般是按照 Greer 提出的基本过程进行的^[64, 65]，包括以下几个方面：

① 确定一个或多个与未知结构靶序列相关的模板结构，要求序列相似性必须大于 30%。

② 将靶序列和模板序列进行比对。在比对序列中，核心二级结构和所有比较保守的结构部分根据序列之间的残基匹配情况确定，并按照靶体和模板的比对序列借用模板的骨架坐标。序列比对结果是否准确直接决定了所模建蛋白的合理性，因而这一环节最为重要。根据比对序列的数目，序列比对可分为双序列比对 (*pair-wise sequence alignment*) 和多重序列比对 (*multiple sequence alignment*) 两种。双序列比对主要考察两条序列之间的相似性，根据比对序列的长度又可分为全局比对 (*global alignment*) 和局部比对 (*local alignment*) 两种。多序列比对是将多个核酸或蛋白质序列同时进行比较，找出这些序列之间共同的保守区域、位点和结构域。

③ 有些序列因在比对序列中出现插入和缺失（通常在蛋白质的环区域），而不能从模板处借用骨架坐标，这样的序列片段可以使用一些经验方法进行构建。

④ 在通过模板结构建立的骨架上构建由靶序列确定的侧链，同时构建环结构。

⑤ 用分子力学和分子动力学方法，对上述过程所构建的蛋白质模型，进行优化处理以获得具有稳定结构的构象。

⑥ 通过各种方法对所得的蛋白质构象进行合理性评估。

同源模建是一个复杂的过程。完全自动化的方法很少，在模板结构

的选择以及序列比对中,人工手段的介入是不可避免的,这些步骤中的人工干预有可能对结构带来重要影响。而模建工作的后期不需要人工调整,更容易自动化。

一些公认的用于同源模建的程序如下。

(1) MODELLER^[66-69]

MODELLER 程序是将一个蛋白质序列和已知结构序列的比对输入程序,然后建立一个比较模型。该程序用输入的已知结构限制模建的原子间距、二面角等,并与多个同源结构的统计分布相结合,形成蛋白质自由度的一个条件概率分布函数,进一步通过梯度最小化和模拟退火相结合的分子动力学进行优化。

(2) SwissModel^[70-72]

SwissModel 是一个网络服务器,可进行完整模建,首先输入一个待建序列到 SwissModel 服务器,该服务器会将结果以电子邮件形式返回给用户。SwissModel 按照同源性鉴定、序列比对、确定核心骨架以及环和侧链模建等标准顺序运行;允许用户选择模板和比对序列。SwissModel 中核心骨架的确定是根据模板序列与靶序列的局部一致性,将模板结构平均后得到的。采用 GROMOS 程序对结果进一步优化。

(3) CONGEN^[73-78]

此程序依据同源限制进行模建。即从靶体和模板的序列比对中得到被认为是“同源的”原子的距离限制条件。这些原子包括具有同样化学类型和杂化类型的骨架及侧链原子。在序列比对中,在插入或缺失序列附近不定义同源原子,从而使环区域自由移动。

(4) PrISM^[79-83]

由 Yang 和 Honig 开发,可进行结构比对、PDB 序列搜索、折叠识别、序列比对、二级结构预测和同源模建。

(5) COMPOSER^[84,85]

由 Blundell 等人开发,可利用多重模板结构进行同源模建。如果靶序列与多个模板相关,则所有模板都用来提供一个平均框架。环和侧链的模建通过相关模板结构借用完成,如无法借用,则通过数据库方法完成。

(6) RAMP^[86,87]

由 Samudrala 和 Moult 开发,又称为蛋白质结构预测的“上下文敏