

The Docking of Protein DPP4 and Drug Molecules for Type 2 Diabetes

Hengzhen Li, Lihui Zhuang, Zhe Liu, Xiaoyan Wang*

Radiological School of Taishan Medical University, Taian Shandong
Email: *xywjxc@126.com

Received: Mar. 8th, 2017; accepted: Mar. 24th, 2017; published: Mar. 28th, 2017

Abstract

DPP 4 inhibitors are emerging as new drugs for type 2 diabetes treatment. In this paper we use molecular docking technology between DPP4 protein and 5 kinds of inhibitors in order to help to understanding the study of new inhibitors. The results showed that the hydrogen bonds are formed between Alogliptin inhibitor and DPP4 at GLU206, TYR662, ARG125; salt bridge is formed at GLU205; there are also hydrogen bond in GLU205, GLU206, TYR662, ARG125 between saxagliptin and Dpp4. Also one hydrogen bonding is formed between the backbone with residue GLU205; Linagliptin formed hydrogen at GLU205, TYR662, ARG125, also formed salt bridge at GLU206 bridge and had Pi-Pi interaction at TUR547; Sitagliptin had hydrogen bond at GLU205 and TYR662, salt bridge at GLU206, and PI-PI interaction at TYR666 during docking process; Vilagliptin formed hydrogen bonds at GLU205D and salt bridge at GLU206.

Keywords

DPP4, Molecular Dock, Type 2 Diabetes

靶向DPP4与2型糖尿病相关药物分子的对接研究

李恒臻, 庄立晖, 刘 哲, 王晓艳*

泰山医学院放射学院, 山东 泰安
Email: *xywjxc@126.com

收稿日期: 2017年3月8日; 录用日期: 2017年3月24日; 发布日期: 2017年3月28日

摘 要

DPP-4抑制剂作为一种治疗2型糖尿病的新型药物正在崭露头角, 本文利用分子对接技术研究DPP4蛋白
*通讯作者。

文章引用: 李恒臻, 庄立晖, 刘哲, 王晓艳. 靶向DPP4与2型糖尿病相关药物分子的对接研究[J]. 临床医学进展, 2017, 7(1): 16-22. <https://doi.org/10.12677/acm.2017.71004>

与5种抑制剂之间的对接研究,以期对新的抑制剂的研究提供帮助。结果表明:阿格列汀抑制剂与DPP4对接过程中与GLU206, TYR662, ARG125处结合形成氢键,与GLU205处形成盐桥;沙格列汀与DPP4对接过程中在GLU205, GLU206、TYR662, ARG125部位形成氢键,并在骨架的GLU205处形成氢键;利拉利汀与DPP4对接过程中在GLU205, TYR662, ARG125部位形成氢键,在GLU206处形成盐桥,而在TUR547处形成了 π - π 作用;西他列汀与DPP4对接过程中在GLU205, TYR662部位形成氢键,在GLU206处形成盐桥,而在TYR666处形成了 π - π 作用;维格列汀与DPP4对接过程中在GLU205部位形成氢键,在GLU206处形成盐桥。

关键词

DPP4, 分子对接, 2型糖尿病

Copyright © 2017 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

糖尿病是多病因导致的胰岛功能减退,胰岛素相对或绝对分泌不足所引起的、以血糖升高为特征的代谢紊乱综合征。其特点主要为持续的血糖升高,是继肿瘤、心血管疾病之后,又一严重威胁人类健康的重大疾病。据 WHO 最新公布的权威数据显示,全球糖尿病患者的人数已超过 1.77 亿,预计到 2025 年将达到 3.7 亿。2 型糖尿病是全球性问题,占糖尿病总数的 85%~90%,中国 2 型糖尿病患病人数已达 5000 万。2 型糖尿病发病机制为胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能逐渐下降[1]。大量研究表明胰升糖素肽-1 (Glucagon-Like Peptide1, GLP-1)可通过多个途径参与机体血糖稳定调节,改善胰岛功能,延缓甚至逆转 2 型糖尿病病程的进展。有研究甚至显示 GLP-1 的作用缺陷从而引起 β 细胞功能障碍可能是导致个体发展为 2 型糖尿病的重要原因[2],但 GLP-1 在体内会被二肽基肽酶(dipeptidyl peptidase 4, DPP4)降解而失去活性(其半衰期大约为 1 分钟)。DPP4 抑制剂可选择性的抑制 DPP4 的酶活性,阻止 GLP-1 裂解失活,提高活性 GLP-1 的血浆水平,增强其生理作用。DPP4 抑制剂作为新一类口服降糖药物在 2 型糖尿病治疗中对血糖控制的有效性、良好的安全性和耐受性已经在大量的临床试验和实际应用中得到证实。

DPP4 抑制剂有很多,为了进一步说明 DPP4 抑制剂是怎样与 DPP4 相互作用从而达到抑制的目的,本文利用分子对接技术将西他列汀(sitagliptin)、沙格列汀(saxagliptin)、利拉利汀(linagliptin)、阿格列汀(alogliptin)、维格列汀(vildagliptin)等小分子药物与 DPP4 的对接为例进行说明(分子结构如图 1 所示)。

2. 材料与方法

药物小分子利用 chemdraw 进行优化,随后用 maestro elements 2.2 软件进行对接准备,受体 DPP4 准备及对接用的是 Maestro10.2 软件,操作界面用的 win-64 界面。

配体分子是通过美国加州大学药物化学系的 Shoichet 研究小组建立并维护的 ZINC 数据库下载 mol2 文件得到。利用 maestro elements 2.2 软件对配体分子通过加氢、PKa 计算、能量最小化等进行预处理,最后导出结构为.mol2 文件。

为了进行分子对接研究,蛋白质 DPP4 结构是从布鲁克港蛋白质数据库(<http://www.rcsb.org/pdb/>, Brookhaven protein data bank) [4]取得的, DPP4 结构的 PDB ID 是 2QOE,在分子对接中 A 链、B 链结构对称,所以我们仅用 A 链来进行对接研究。对 DPP4 中的受体 Q488 移除,对蛋白质结构晶体利用

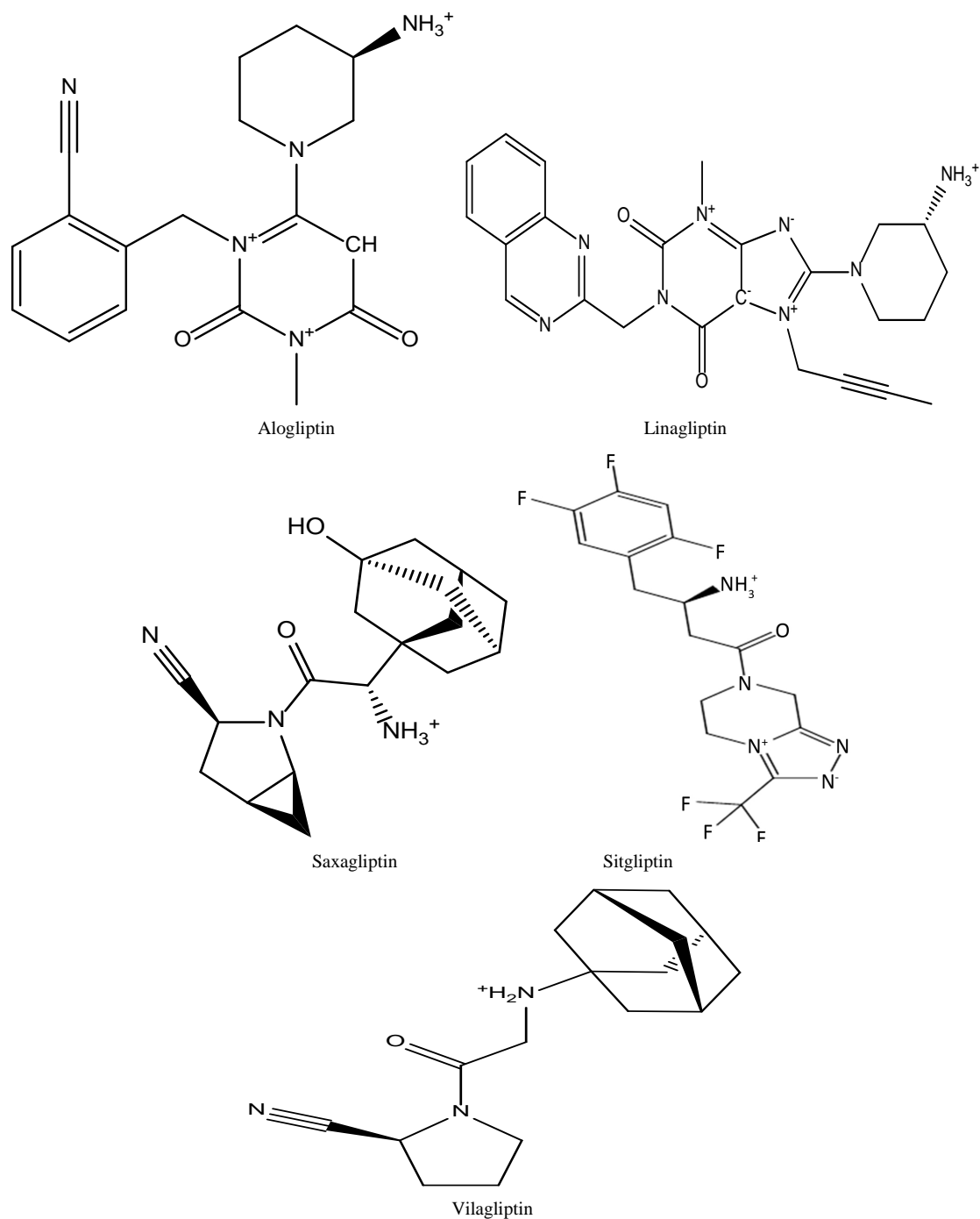


Figure 1. Molecular structure for docking

图 1. 进行对接研究的配体分子结构

Maestro10.2 软件进行同源建模优化晶体结构。利用 Maestro10.2 软件的 glide-docking 功能建立受体对接模型，随后将配体分子与受体进行对接。

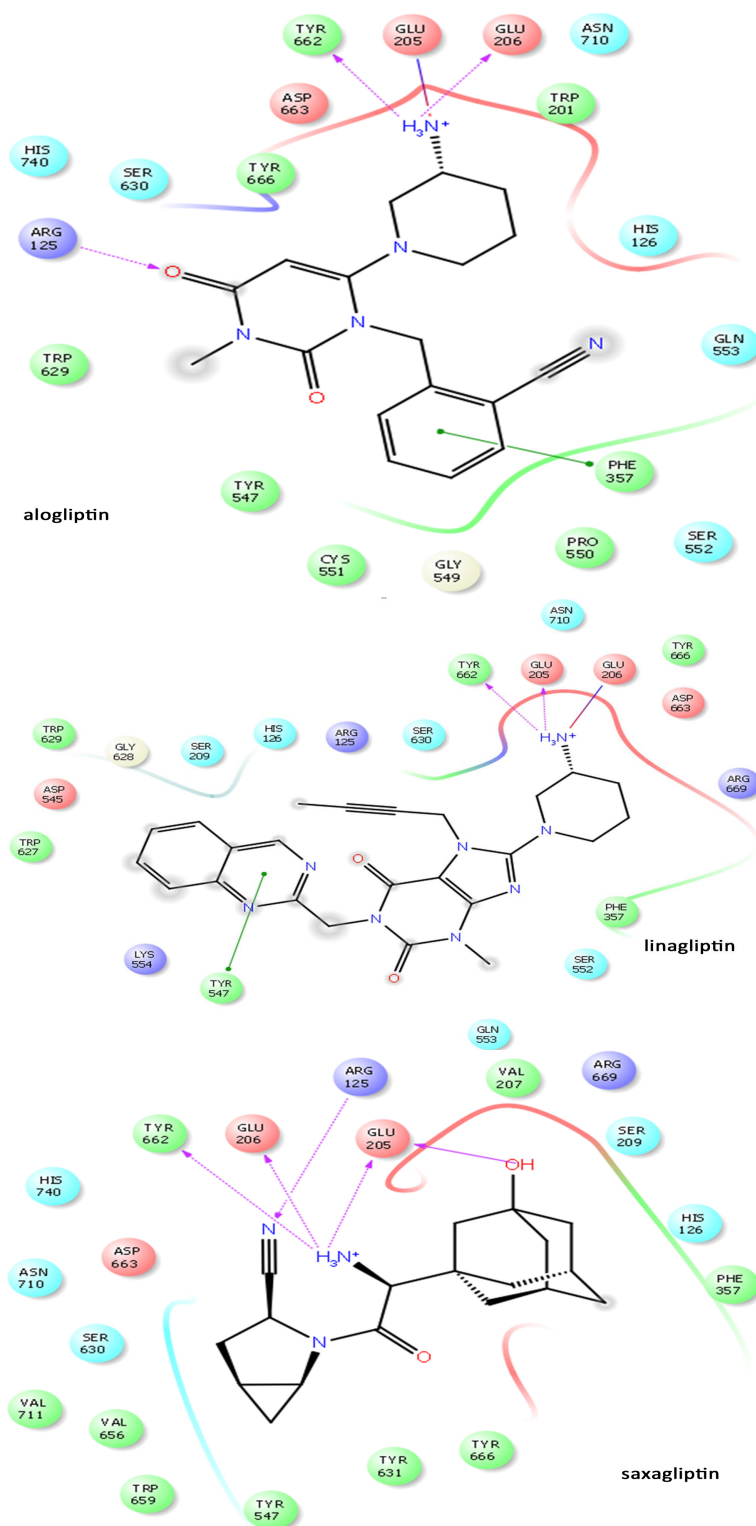
DPP4 与抑制剂之间的结合自由能是基于如下方程计算的，即体系的结合自由能为内能，溶剂效应(极性部分和非极性部分)，以及熵的贡献三者之和[5] [6]，本工作利用 maestro 中的 MMGBSA 方法来完成。

$$\Delta G_{\text{binding}} = \Delta G_{\text{complex}} - \Delta G_{\text{protein}} - \Delta G_{\text{ligand}} = \Delta E_{\text{MM}} + \Delta G_{\text{PM}} + \Delta G_{\text{SA}} - T\Delta S$$

相互作用能如表 2 所示。

3. 结果与讨论

表 1 给出了配体与受体的对接情况,分子对接的实验值及理论值的比较[3]。表 2 给出了用 MM-GBSA



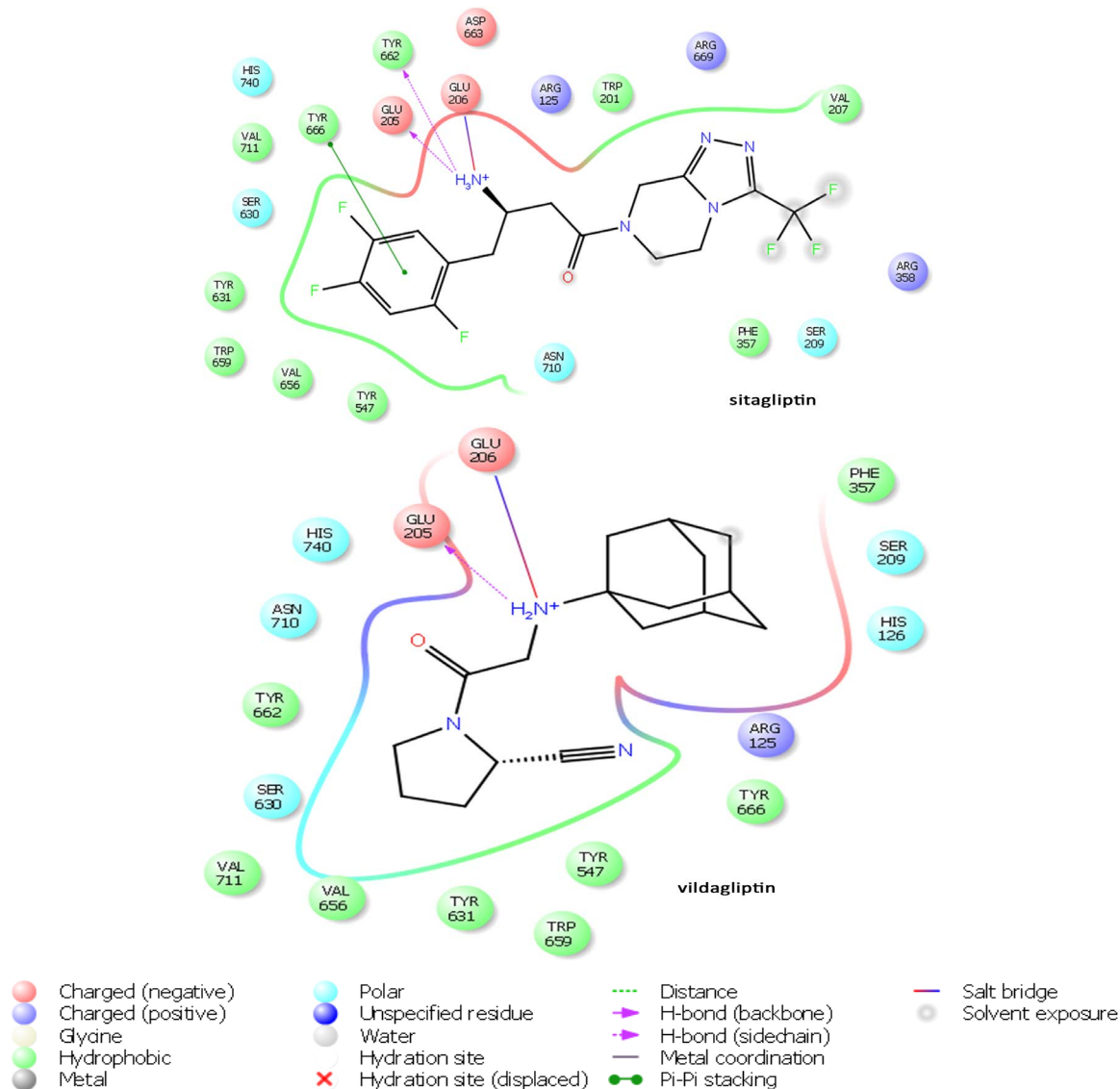


Figure 2. The 2-dimensional pictures after docking
图 2. 分子对接后的二维平面图

方法计算的结合能，配体与受体的相互作用位点、作用距离等。图 2 给出了 DPP4 与配体对接的二维结构图。从图上可以看出配体阿格列汀与 DPP4 对接过程中与 GLU206, TYR662, ARG125 结合形成氢键，与 GLU205 形成盐桥；沙格列汀与 DPP4 对接过程中在 GLU205, GLU206, TYR662, ARG125 部位形成氢键，并在骨架的 GLU205 处形成氢键；利拉利汀与 DPP4 对接过程中在 GLU205, TYR662, ARG125 部位形成氢键，在 GLU206 处形成盐桥，而在 TUR547 处形成了 $\pi-\pi$ 作用；西他列汀与 DPP4 对接过程中在 GLU205, TYR662 部位形成氢键，在 GLU206 处形成盐桥，而在 TYR666 处形成了 $\pi-\pi$ 作用；维格列汀与 DPP4 对接过程中在 GLU205 部位形成氢键，在 GLU206 处形成盐桥，具体结合情况如表 2 所示。

4. 展望

DPP4 抑制剂同时作用于胰岛 α 和 β 细胞，调节胰岛细胞功能，在强效降糖的同时，减少低血糖的发

Table 1. The docking residue of DPP4 with 5 molecules**表 1.** 与五种小分子对接的 DPP4 的残基

	alogliptin	alogliptin[3]	linagliptin	linagliptin[3]	saxagliptin	Saxagliptin[3]	sitagliptin	Sitagliptin[3]	vildagliptin	Vildagliptin[3]
对接值	-5.793	-7.92	-6.155	-7.91	-7.498	-7.61	-7.895	-7.1	-6.176	-7.43
实验 pki 值[4]	-8.5		-9		-9.2		-8.1		-7.8	
	HIS126		HIS126		HIS126				HIS126	
	TRP201									
	ASN710		ASN710		ASN710	ASN710*	ASN710		ASN710	
	GLU205*	GLU205*	GLU205*	GLU205*	GLU205*	GLU205*	GLU205*	GLU205*	GLU205*	GLU205*
	GLU206*	GLU206*	GLU206*	GLU206*	GLU206*	GLU206*	GLU206*	GLU206*	GLU206*	GLU206*
	TYR662*		TYR662*	TYR662*	TYR662*	TYR662*	TYR662*	TYR662*	TYR662	
	ASP663		ASP663		ASP663		ASP663			
	TYR666	TYR666*	TYR666		TYR666	TYR666*	TYR666*	TYR666*	TYR666	
	SER630		SER630		SER630	SER630*	SER630	SER630*	SER630	
与受体相互作用的残基(*为形成氢键、盐桥及 Pi-stacking 的部位)	HIS740				HIS740	HIS740*	HIS740		HIS740	
	ARG125*	ARG125*	ARG125		ARG125*	ARG125*	ARG125		ARG125	
	TRP629		TRP629		TYR547		TRP629			
	TYR547	TYR547*	TYR547*	TYR547*	PHE357	TYR547*	TYR547		TYR547	
	CYS551		SER552		SER209		PHE357			
	GLY549		PHE357		ARG669		SER209			
	PRO550		GLN553		VAL711		ARG669			
	SER552		SER209		VAL656		VAL711			
	PHE357*	PHE357*	GLY628		TYR631	PHE357*	VAL656	PHE357*	PHE357	
	GLN553		ASP545		VAL207		TYR631		SER209	
			TRP627				VAL207		VAL711	
			LYS554				TRP201		VAL656	
			ARG669				TRP659		TYR631	
							ARG358		TRP659	

Table 2. The interacting distance during docking between DPP4 and 5 molecules**表 2.** DPP4 与五种分子对接过程中的相互作用距离

配体名称	相互作用能	相互作用距离及类型							
		GLU205	GLU206	TYR662	ARG125	PHE357	TYR547	TYR666	
alogliptin	-47.9805	salt bridge 3.39505	2.039 (H-bond)	2.35119 (H-bond)	2.52806 (H-bond)	Pi-stacking 4.51539			
linagliptin	-64.5003	2.33181 (H-bond)	salt bridge 2.9098	2.53557 (H-bond)			salt bridge 5.28194		
saxagliptin	-67.8099	2.40782 (H-bond) (side chain) 2.23433 (H-bond) (backbone)	1.71423 (H-bond)	2.5392 (H-bond)	2.22074 (H-bond)				
sitagliptin	-79.1987	1.89363 (H-bond)	salt bridge 2.77566	1.77592 (H-bond)				Pi-stacking 4.65316	
vildagliptin	-46.9239	1.73979 (H-bond)	salt bridge 4.87331						

生, 还可以保护胰岛细胞, 延缓糖尿病的进展, 在 T2DM 管理中扮演重要角色。与西方人群不同的是, 中国血糖代谢异常人群 β 细胞功能障碍可能更为突显。因此, 在病程早期纳入保护 β 细胞功能的药物进行联合治疗, 可能更容易获得持久的血糖控制。本文通过 DPP4 与 5 种临床抑制剂的对接研究以为新的抑制剂的的研究提供帮助。

基金项目

国家级大学生创新创业项目(No.201510439136, No.201610439071, No.201610439080)。

参考文献 (References)

- [1] Bonner, W.S. (2000) Life and Death of the Pancreatic Beta Cells. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, **11**, 375-378.
- [2] Lugari, R., Dei Cas, A., Ugolotti, D., *et al.* (2002) Evidence for Early Impairment of Glucagon-Like Peptide1-Induced insulin Secretion in Human Type 2 (Non Insulin-Dependent) Diabetes. *Hormone and Metabolic Research*, **34**, 150-154. <https://doi.org/10.1055/s-2002-23199>
- [3] Anitha, K., Gopi, G. and Kumar, P.S. (2013) Molecular Docking Study on Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors. *International Journal of Research and Development in Pharmacy and Life Sciences*, **2**, 602-610.
- [4] <http://www.rcsb.org/pdb/>.
- [5] Wang, J.M., Hou, T.J. and Xu, X.J. (2006) Recent Advances in Free Energy Calculations with a Combination of Molecular Mechanics and Continuum Models. *Current Computer-Aided Drug Design*, **2**, 287-306. <https://doi.org/10.2174/157340906778226454>
- [6] Kollman, P.A., Massova, I., Reyes, C., *et al.* (2000) Calculating Structures and Free Energies of Complex Molecules: Combining Molecular Mechanics and Continuum Models. *Accounts of Chemical Research*, **33**, 889-897. <https://doi.org/10.1021/ar000033j>

期刊投稿者将享受如下服务:

1. 投稿前咨询服务 (QQ、微信、邮箱皆可)
2. 为您匹配最合适的期刊
3. 24 小时以内解答您的所有疑问
4. 友好的在线投稿界面
5. 专业的同行评审
6. 知网检索
7. 全网络覆盖式推广您的研究

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: acm@hanspub.org