

DOI: 10.16505/j.2095-0136.2019.0040

• 综述 •

分子对接预测病毒表位的研究进展

李子真¹, 黄洋¹, 俞海², 李少伟^{1,2}, 夏宁邵^{1,2}

1. 厦门大学生命科学学院 国家传染病诊断试剂与疫苗工程技术研究中心, 福建 厦门 361102;

2. 厦门大学公共卫生学院 分子疫苗学和分子诊断学国家重点实验室, 福建 厦门 361102

摘要: 分子对接技术是基于相互作用分子的结构特征, 预测蛋白质或酶与配体相互作用细节和反应机制的方法。与一般的实验方法比较, 其具有快捷、自动化、高通量、低成本和信息丰富等特点。至今, 由于局限于有限的结构信息, 特别是分子的相互作用, 人们对诸多病毒被受体识别并感染细胞过程和产生免疫保护仍然缺乏详细的理论基础, 同时许多病毒导致的疾病仍缺乏有效的疫苗或药物。另一方面利用实验方法进行病原体的研究需要消耗大量的资源和时间, 如何加速病毒学相关的基因组学信息分析和新发突发病毒的药物开发等过程, 分子对接技术起到了不可或缺的作用。本文主要概述了分子对接技术的理论、搜索算法、打分函数、准确性及其在病毒表位预测中的应用, 为计算机模拟的病毒表位预测及疫苗或药物研发提供参考。

关键词: 分子对接; 搜索算法; 打分函数; 表位预测; 肽疫苗; 病毒表位

中图分类号: R373 **文献标识码:** A **文章编号:** 2095-0136 (2019) 04-0296-07

Research progress on the prediction of viral epitopes via molecular simulation

LI Zi-zhen*, HUANG Yang, YU Hai, LI Shao-wei, XIA Ning-shao

* School of Life Science, Xiamen University, National Institute of Diagnostics and

Vaccine Development in Infectious Diseases, Xiamen, Fujian 361102, China

Corresponding author: YU Hai, E-mail: yuhai@xmu.edu.cn

Abstract: Molecular docking predicts interactions between proteins or enzymes and their ligands in terms of known or simulated structures and subsequently elucidates their interaction mechanisms thereof. Comparing to regular experimental methods, molecular docking takes the advantage of rapid, automatic, high throughput, low cost and abundant details. At present, due to the dearth of adequate structural information for most molecules and especially their interaction scenarios, the structural basis for various viruses to be recognized by cellular receptors and to elicit immune protection in host is poorly understood. Meanwhile, many viral diseases still lack effective vaccines or drugs. On the other hand, experimental methods applied to pathogen research usually consume a lot of resources and time. Thus, how to accelerate the analysis of virus-related genomic information and the development of new drug for emerging viruses, molecular docking may play an indispensable role. In this review, we summarize the theory of molecular docking technology, search algorithm, scoring function, accuracy and its application in virus epitope prediction, and provides reference for computer simulation of viral epitope prediction and vaccine or drug development.

Key words: Molecular docking; Search algorithm; Scoring function; Epitope prediction; Peptide vaccine; Viral epitope

近年来, 由于新兴和突变病毒导致的传染病发

生频率越来越高, 严重威胁全球卫生安全, 相关疾病的预防和控制策略也成为公共卫生领域的持续挑战。2002 年的严重急性呼吸系统综合征 (severe acute respiratory syndromes, SARS) 影响了 37 个国家的 8 000 多人, 其中 774 人死亡, 病死率高达 9.6%^[1]。2009 年 H1N1 猪流感疫情导致死亡人

基金项目: 国家自然科学基金 (81571996); 福建省自然科学基金 (2017J07005)

作者简介: 李子真, 硕士研究生, 主要从事生物信息学研究工作

通讯作者: 俞海, E-mail: yuhai@xmu.edu.cn

数超过 20 万人, 其病死率为 0.03%^[2]。仅仅在巴西, 2014—2016 年的埃博拉危机和 2015—2016 年的寨卡病毒肆虐, 使得分别有超过 10 万人和 150 万人受感染^[3], 造成了无数痛苦及严重的经济损失。但至今, 受限于有限的结构信息, 人们对诸多病毒被受体识别并感染细胞的过程仍缺乏理论基础, 同时对许多病毒引起的疾病也缺少具有针对性的可靠的特异性疫苗及药物, 甚至对病毒突变体也存在相同的问题。另一方面, 对新兴病原体做出快速反应的需求与有限的财政资源使上述问题更加突出。基于蛋白质结构信息的分子对接技术为解决这一矛盾提供了新的研究思路和技术手段, 拓展了现代病毒学在相关疾病的感染机制和预防控制的研究领域, 特别是在病毒表位预测的研究上, 能节省大量时间及资源, 在现代病毒学的药物及疫苗开发中具有不可或缺的地位。

分子对接是通过匹配原则计算并预测配体与受体的相互作用模式, 并确定配体(蛋白、肽段、小分子)在其受体上的结合位点。随着越来越多的蛋白质结构通过各种实验方法得到测定, 分子对接也越来越多地被用于表位预测、蛋白设计及疫苗或药物研发中。所有的分子对接算法都至少包括两个关键部分, 即构象搜索以及打分函数。搜索算法递归地评估配体的构象, 直到收敛到最小能量值为止。分子对接的构象搜索主要分为三类: 系统搜索、随机搜索以及确定性搜索^[4]。打分函数用于评估配体和受体之间的空间互补性、能量互补以及化学互补性。

表位是宿主免疫系统识别病原体上的关键区域, 优势中和表位的发现是诊断试剂和疫苗研发的基础。利用单克隆抗体筛选技术可以得到针对特定病原体的中和抗体, 经测序和计算机同源建模技术可以得到抗体结构。对于已知结构的抗原即可利用分子对接技术预测抗原-抗体复合物结构, 通过相互作用界面的分析进而得到可能的表位区域, 主要包括以下几个步骤: (1) 对抗原抗体结构进行力场的赋予及预处理; (2) 抗原抗体的对接, 将抗体部分的搜索区域限定在 CDR 区, 筛选获得打分较高的对接构象; (3) 优化对接结果; (4) 分析相互作用界面确定潜在表位。分析抗体结合前后的氨基酸残基溶剂可及表面 (solution accessible surface, SAS) 差值, 一般认为在交界面处氨基酸的 SAS 差值若超过 0.07 nm², 则可认为潜在表位^[5], 若有参与交界面上的氢键、盐桥或 π 键形成, 则可被判定为表位上的关键位点。对于结构未知的抗

原, 可通过同源建模方法先预测结构, 再利用上述步骤预测其表位。本文重点综述计算机辅助的分子对接算法及其在病毒表位预测中的应用。

1 分子对接的搜索算法

通常由于配体和受体的相互作用区域未知, 且相互识别时可能存在构象变化, 因此对接时的构象搜索是必要的。搜索算法主要可分为三类, 即系统搜索、随机搜索和确定性搜索, 有些对接程序采用多种搜索算法。

1.1 系统搜索 系统搜索法通过改变并评估所有可能构象的每个扭转角, 从而获得能量最低的构象。片段增长构造算法, 也称锚定生长法是较为常用的系统搜索法。该方法通过将锚固定在受体活性位点的柔性部位并对扭转角进行系统扫描来搜索获得最佳结合构象。DesJarlais 等^[6]描述了第一个用于对接的增长构造算法(属于 DOCK 程序的一部分)。搜索过程分为两个关键部分: 一是不同的配体刚性片段分别同受体进行对接; 二是计算相互结合的刚性片段之间的距离, 直到获得结合距离最短的复合物并视为最佳结合构象姿势。Leach 和 Kuntz^[7]采用增量构造法将锚点的刚性部分进行对接并添加配体的柔性部分。在此基础上系统地对每个二面角进行采样并实施回溯算法, 以防止柔性部分发生严重的空间碰撞。FlexX^[8], Glide^[9]等程序也采用系统搜索算法进行结构搜索优化。

1.2 随机搜索 随机搜索算法通过改变系统的自由度进行随机搜索。该搜索方法自身存在的不足主要为收敛的不确定性。为改善此问题可执行多个独立的运行。

著名的蒙特卡罗 (MC) 方法和免疫遗传算法 (GA) 均属于随机搜索方法。MC 算法采用玻尔兹曼概率函数来决定是否接受一个特定的配体构象及其对接位置^[10]。该算法中配体被随机地进行平移和旋转, 甚至改变扭转角, 并通过多个循环周期模拟退火过程获得能量最小值构象。模拟退火的 MC 方法最初出现在 AutoDock 对接程序中^[11], 此外, 还有 AutoDockVina^[12], ROSETTALIGAND^[13]等均属于 MC 搜索。

GA 算法是类似于 MC 方法的随机方法, 用于找出拥有全局能量最小值的结合构象及姿势, 其要求将最适合的“个体”传递给下一代, 并且可以进行氨基酸突变以增加遗传多样性。最早应用 GA 方法的分子对接程序出现在 1995 年。rDock^[14], PSI-DOCK^[15]等均采用 GA 进行搜索。

1.3 确定性搜索 在确定性搜索中, 初始状态具有确定的位移以产生下一状态的构象, 通常该构象状态必须等于或低于初始状态的能量。使用相同参数在完全相同的起始系统上执行的确定性搜索将生成相同的最终状态。确定性算法的不足之一是易陷入局部极小值。能量最小化方法和分子动力学 (MD) 模拟方法均属于确定性搜索。

与 MC 方法不同, MD 在合理的模拟时间内不能跨越大于 $1\sim 2$ kT 的能垒, 因此当潜在的能量布局高低不平时, 很大程度上增加了陷入局部能量最小值的概率。至今已开发多种方法用于更好地探索结合自由能布局。如通过提高模拟的温度或操纵势能面从而使能量布局更为平滑^[16]。

2 分子对接的打分函数

目前所使用的评分函数主要有以下几种类型: 基于力场的打分函数 (或称为基于物理的打分函数)、基于经验和基于知识的评分函数。即使正确预测了结合构象, 但不能区分结合情况的正确与否、无法识别“真实的”配体, 则对接预测并非成功。因此, 设计可靠的评分功能和方案极其重要。

2.1 基于力场的评分函数 基于力场的评分函数指利用热力学方程量化受体-配体相互作用能和内部配体能 (例如通过结合诱导的空间应变) 两种能量的总和进行预测及打分。大多数力场评分函数省略了蛋白内部能量的计算, 极大地简化了评分。但正因如此, 标准力场评分函数具有一定的局限性, 其次该函数最初用于模拟气相焓对结构和能量的贡献, 缺乏溶剂化和焓效应 (包括扭转、振动、旋转和平移熵) 的计算。不同的力场评分函数基于不同的力场参数集, 例如, 基于 Tripos 力场的 G-Score 以及基于 AMBER 力场的 AutoDock^[17], 但它们的功能形式通常是类似的。

2.2 基于经验的评分函数 基于经验的评分函数最早是由 Bohm^[18] 提出的, 该方法的设计是基于结合能相当于各个具有权重的无关联项的总和的近似值而提出的。权重系数是通过回归方法从实验中拟合得到的。经验评分函数的形式通常比力场评分函数更简单, 主要表现在其各项通常较易评估, 从而提高了计算速度。但因依赖于回归分析和拟合的分子数据集, 通常导致函数各项产生不同的加权因子。因此, 来自不同拟合评分函数的项不能轻易地重新组合成新的评分函数。

经验评分函数可包含非焓项, 如旋转项, 其近似于来自配体中可旋转键数的加权和。在此基础

上, 经验打分函数方程已能解决较为复杂的溶剂化和去溶剂化效应的影响。如 Fresno (弗雷斯诺) 评分函数^[19] 使用连续静电模型计算去溶剂化能量以考虑配体的去溶剂化。

2.3 基于知识的评分函数 从本质上讲, 基于知识的评分函数是从实验测得的结构中分析并找到复合物相互作用的规律^[20]。在基于知识的评分函数中, 蛋白质-配体复合物使用相对简单的相互作用势进行建模, 例如残基-残基接触势^[20]。这类函数的常用程序包括 PMF^[21]、DrugScore^[22] 等。基于知识的评分函数的主要优点是计算简单, 允许高效地筛选大型复合物数据库。但其缺点也是显而易见的: 基于已知的、有限的蛋白质-配体复合物结构数据信息进行推导及计算, 缺乏对相互作用的细节分析能力。

3 分子对接的准确性验证

对接程序预测的准确性对指导病毒表位的鉴定、疫苗研发实验的进行极其重要。准确性主要指: 若配体与其活性位点的结合与给定的溶液中 X 射线衍射的阈值接近, 则认为对接成功。但由于分子对接中使用的力场为近似力场且各打分函数具有自身的不足, 导致分子对接技术难以完全模拟真实的分子识别状态。另一方面, 生物大分子与配体的识别是复杂的过程, 需考虑结合区域水分子的去留, 关键氨基酸的识别等。同时, 实验测得的生物大分子的三维结构常包含如精度过低、原子缺失等问题。这些都影响着对接预测的准确性并引起了人们的思考。

为推动分子对接方法及对接程序准确性的发展, 欧洲生物信息学中心建立了 CAPRI (Critical Assessment of Prediction of Interactions) 平台, 以促进不同研究单位优化各自的对接程序。许多程序的计算准确性在以往的实验中已得到验证。针对刚性对接, Pagadala 等^[23] 使用 PatchDock 检验 35 个对接结果, 有 31 例同晶体结构相比 RMSD 值小于 2 \AA 。所有对接结果均在对接预测打分排名前 30 的构象中, 其中 26 例为打分排名第一的构象。对于简单的游离态蛋白, ZDOCK 正确预测了 47% 的复合物交界面, 证明了其在结合位点预测方面的优势^[24]。利用 INTELEF, 在 83 个预测对象中有 66 个获得准确的对接解决方案^[25]。各软件具体自身优势且预测效果不同, 2013 年 CAPRI 实验表明, ClusPro 在蛋白质自动对接方面预测效果最佳, 其次是 HADDOCK^[26], SwarmDock^[27] 和

PIE-Dock^[28]。在对人类预测分类中, HADDOCK 排名第一, 其次是 SwarmDock 和 ICM^[29]。由于刚性对接忽略了分子对接过程中的构象变化且计算量较小, 因此更适合大分子间的预测。同时蛋白质的大小也影响着刚性对接的准确性, 因较大的蛋白质具有更大的表面积, 因此增加了产生假阳性对接姿势的概率。

同样的, 柔性对接的准确性在各项实验中也得到了验证。如 Perola 等^[30]在 150 种不同的蛋白质-配体复合物数据集上评估 Glide、GOLD 和 ICM 三种对接程序, 结果显示各程序再现晶体结合的概率分别为 Glide: 61%, GOLD: 48%, ICM: 45% (以 RMSD 为 2.0 Å 内筛选预测构象)。2016 年, 另一项具有相同 RMSD 筛选范围的研究中, LeDock 作为学术对接程序具有最高的准确率: 57.4%, AutoDock 准确率最低, 为 37.4%。对于商业对接程序而言, 其准确率从 59.8% (GOLD) 到 45.6% (MOE-Dock)^[31]。相比于刚性对接, 柔性对接虽然能够更为精确地预测对接结果, 但同时大大增加了计算量, 也导致了对接的成功率降低, 特别当氨基酸柔性 RMSD > 2.0 Å 时。

值得注意的是, 分子对接预测成功率和准确性均受到构象结合亲和力的影响。高亲和力复合物在结合界面上具有更多化学互补相互作用, 因此对接成功率增加。另一方面, 某些类别的相互作用预测准确率更高, 如酶抑制剂复合物^[32]。

4 分子对接技术在病毒表位预测中的应用

针对病毒抗原的表位预测及抗原抗体相互作用分析是病毒的诊断试剂、疫苗和药物研发中的重要环节。分子对接技术可以对实验结果进行验证和提供更详细的信息, 也可对未知的分子相互作用进行预测, 这在很大程度上为研究者们提供了各种蛋白识别的趋势和模式。例如, 2017 年关于柯萨奇病毒 A6 (coxsackievirus A6, CV-A6) 的结构及其中和抗体复合物的一项研究中, 利用分子模拟及分子对接技术, 构建了 CV-A6 A 颗粒同中和抗体 1D5^[33]的 Fab 部分的复合物模型, 并获得 CV-A6 同抗体间相互作用的细节信息: 每个 Fab 同 CV-A6 的相邻的两个 VP1 相互作用, 其作用位点主要为一个 VP1 的 BC、EF、HI 环及顺时针方向下一个 VP1 的 DE 环, 共包含了 8 个氢键以及较多的范德华力^[34]。在针对乙型流感病毒 HA 头部的中和抗体的研究中, Chen 等^[35]利用分子对接策略对中和抗体 C12G6 识别 HA 的表位进行预测并

鉴定, 发现其表位与 RBS 区域重叠, 通过确定交界面上的关键氨基酸位点, 阐明了 C12G6 的中和活性机制。针对不同的抗原可利用分子对接预测保守表位, 在另一项流感病毒的研究中, 分子对接技术被用于获得 8H5 抗体 (针对 H5) 的中和表位, 为流感疫苗及药物分子设计提供了重要依据^[36], 相关研究表明根据表位预测及结合能分析还可判断流感病毒的跨种传播能力^[37]。利用分子对接技术, 确认针对 HPV 58 和 HPV 59 的两株抗体 A12A3 和 28F10 分别通过不同的结合方式发挥中和作用, 对接结果显示 A12A3 抗体的表位聚集在两个相邻的 HPV58 L1 单体的 DE 环中, 而 28F10 识别 HPV59 单个单体的 FG 环^[38]。在一项利用 CD4 D-1 特异性单克隆抗体抑制 HIV-1 感染的分子机制的研究中, 研究者利用分子对接技术预测 HIV-1 的表位, 并阐明了 15A7 抗体的二价 F(ab')₂ 型别在阻断 HIV-1 感染方面比 Fab 型别更有效^[39]。

进一步地, 分子对接可结合表位分析应用于肽疫苗的研发, 如在一项关于基孔肯雅病毒 (CHIKV) 肽疫苗的研究中, 同样很好地应用了分子对接技术。该研究通过预测 B 细胞和 T 细胞表位的抗原性并分析来自 23 个不同国家的 CHIKV 毒株表位的保守性, 从而获得对其中 17 个国家特异的表位。对具有高抗原性评分的保守表位进行肽构建, 并利用分子对接工具 MOE 将肽模型与人白细胞抗原-B7 (human leukocyte antigens B7, HLA-B7) 对接, 最终筛选获得免疫原性较优的肽段^[40]。Tahir 等^[41]对登革热肽疫苗的研发也采用了类似的方法, 利用 Autodock 程序对预测肽同 HLA 进行对接并计算它们的结合亲和力。最终获得三种潜在的表位肽, 并基于对肽-MHC-HLA 复合物的能量分析阐明对接复合物的稳定性。此外, 2013 年, Su 等^[42]利用分子对接模型进行流感相关肽疫苗研究, 为了防止靶向病毒蛋白的突变, 研究者扫描了当前及过往的流行毒株的流感序列, 获得高度保守的血凝素 (hemagglutinin, HA) T 细胞的候选表位, 经比较不同识别位点筛选获得最佳识别表位, 并因此分析了 2009-H1N1 和 2004-H5N1 的潜在 T 细胞受体 (TCR) 交叉识别, 最终用于肽疫苗的研发。近期一项关于 EB 病毒 (Epstein-Barr virus, EBV) 表位肽疫苗的研究利用分子建模工具预测肽的三维坐标, 并将肽与 MHC 分子对接, 得到肽-MHC 复合物。其对接后相互作用的分析对选择开发肽疫苗的潜在候选者有较大帮助^[43]。

从以上的各项研究中不难看出,基于此方法进行的疫苗研究主要过程为:利用已有的抗体和抗原结构,预测候选表位,结合蛋白质设计相应的肽疫苗或 VLP 颗粒疫苗。当然,分子对接在预测病毒表位中存在自身的不足之处,例如氨基酸残基柔性及构象结合变构现象带来的影响,至今可通过多种构象搜索及优化方法得以改善。如 GalaxyDock 通过全局优化考虑分子对接中配体的柔性使得预测成功率达到 80%~87%^[44]。RosstaLigand 实现了包括蛋白的主链及侧链的灵活性计算以考虑构象在对接时的结构变化^[45]。与 RosstaLigand 类似, S4MPLE 采用遗传算法同时处理配体与受体的自由度。AutoDock 4 通过将特定的具有柔性的侧链与构象的刚性结构分离并使它们成为配体文件的一部分^[46]。除对程序的优化还可通过其他方法解决灵活性问题,如将诱导拟合对接与量子极化对接相结合^[47];采用混合粗粒或全原子模拟用于预测蛋白质侧链柔性^[48];利用分子动力学模拟方法表示配体结合位点灵活性;优化基于构象图形的算法用于获得最佳残基旋转异构体组等,尽管分子对接已经尽可能地考虑这类问题,但仍然难以足够真实地体现氨基酸柔性以及蛋白的构象变化情况。其次,分子对接很难确定水分子在相互作用中的角色,迄今主要通过开发补充评分方法来解决。如 Foril 和 Olson^[49]通过修改 AutoDock 4 评分方法,使得水分子在对接前与配体结合,并评估其对配体-受体结合的影响,若该影响稳定存在则保留对应的水分子,否则删除,该方法将对接成功率提高了 12%,同时具有自身的优势:易于确定水分子在配体结构上的结合位点;减少了无关水分子的计算;考虑了水分子特定的结合模式等。WateDock 是基于 AutoDock 的进一步改进,提高了预测水分子在结合中位置的准确度,并可预测配体结合后水分子的去留及置换。除使用显式溶剂计算外,还可采用隐式溶剂方法考虑水分子作用,从而改善结合亲和力的计算。再者,尽管计算机处理器发展迅速,但对于对接构象的采样效率还有待提高。虽然上述的方法及工具清楚地提供了有效应对迄今难以解决的分子对接在预测病毒表位中的不足,但目前缺乏客观的评估及比较,另一方面,为适应快速发展的计算科学及医学,人们需要付出更多的努力使得分子对接在预测中更为真实高效,采用机器学习技术可为非线性评分函数计算提供新的思路。

5 总结与展望

本文系统地总结了分子对接搜索算法及打分函

数。其中,打分函数主要分为三种,基于力场的打分函数、基于经验的打分函数以及基于知识的打分函数,各打分函数均存在自身的优缺点。基于力场的打分函数省略了蛋白内部的能量甚至去溶剂化,大大提高了计算速度,但简化的计算形式使得溶剂产生的焓变以及远距离键的影响的评估变得复杂。而基于经验的打分函数相比力场打分函数虽然对分子对接结果更容易评估,但它们对回归分析的数据集依赖性较强。基于知识的打分函数能够基于现有的蛋白及其复合物结构很好地找到相互作用规律,但也正是因如此,其函数仅依赖于现有的、已知的蛋白-配体复合物进行打分,对于新的相互作用的发现及其细节分析有着较大的局限性。

分子对接技术应用于病毒表位研究的优点是显而易见的:大大节省了药物设计及疫苗研发阶段的成本和周期,提高了研究效率,能快速预测关键位点并为后续实验提供蛋白识别的趋势和模式,在研究早期即可提供重要的数据支撑及实验依据。但作为一项分子模拟技术,在实际应用中仍存在诸多问题有待改进。例如,在过去的二十年里,尽管产生了多种针对分子对接及其相关分析的程序,但其对接准确性仍有待提高,实际应用中仍需要后续的实验进行验证。除了与化合物构象的评分相关的问题之外,该技术还存在其他相关问题,如结晶靶标的有限分辨率,固有的柔韧性,诱导的拟合或结合时发生的其他构象变化,以及水分子参与复合物的相互作用,这些问题使得准确预测结合构象和化合物活性位点具有挑战性。毫无疑问,对接过程在科学上是复杂的^[50]。

我们足以相信伴随着计算机技术的发展,分子对接模拟将更加成熟,其在病毒表位预测中的应用也将越发广泛并成为现代疫苗及药物研发中必不可少的手段,为人类探究病毒感染及疫苗或药物的研发带来极大的帮助。

参考文献

- [1] Smith RD Responding to global infectious disease outbreaks: lessons from SARS on the role of risk perception, communication and management [J]. Soc Sci Med, 2006, 63 (12): 3113-3123.
- [2] Dawood FS, Iuliano AD, Reed C, *et al.* Estimated global mortality associated with the first 12 months of 2009 pandemic influenza A H1N1 virus circulation: a modelling study [J]. Lancet Infect Dis, 2012, 12 (9): 687-695.
- [3] Nandy A, Dey S, Roy P, *et al.* Epidemics and peptide vaccine response: a brief review [J]. Curr Top Med Chem, 2018, 18 (26): 2202-2208.
- [4] Brooijmans N, Kuntz ID. Molecular recognition and docking al-

- gorithms [J]. *Annu Rev Biophys Biomol Struct*, 2003, 32: 335-373.
- [5] Fleury D, Daniels RS, Skehel JJ, *et al*. Structural evidence for recognition of a single epitope by two distinct antibodies [J]. *Proteins*, 2000, 40 (4): 572-578.
- [6] DesJarlais RL, Sheridan RP, Dixon JS, *et al*. Docking flexible ligands to macromolecular receptors by molecular shape [J]. *J Med Chem*, 1986, 29 (11): 2149-2153.
- [7] Leach AR, Kuntz ID. Conformational-analysis of flexible ligands in macromolecular receptor-sites [J]. *J Comput Chem*, 1992, 13 (6): 730-748.
- [8] Rarey M, Kramer B, Lengauer T, *et al*. A fast flexible docking method using an incremental construction algorithm [J]. *J Mol Biol*, 1996, 261 (3): 470-489.
- [9] Friesner RA, Banks JL, Murphy RB, *et al*. Glide: a new approach for rapid, accurate docking and scoring 1. method and assessment of docking accuracy [J]. *J Med Chem*, 2004, 47 (7): 1739-1749.
- [10] Stark JL, Powers R. Application of NMR and molecular docking in structure-based drug discovery [J]. *Top Curr Chem*, 2012, 326: 1-34.
- [11] Goodsell DS, Olson AJ. Automated docking of substrates to proteins by simulated annealing [J]. *Proteins*, 1990, 8 (3): 195-202.
- [12] Trott O, Olson AJ. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading [J]. *J Comput Chem*, 2010, 31 (2): 455-461.
- [13] Meiler J, Baker D. ROSETTALIGAND: protein-small molecule docking with full side-chain flexibility [J]. *Proteins*, 2006, 65 (3): 538-548.
- [14] Ruiz-Carmona S, Alvarez-Garcia D, Foloppe N, *et al*. rDock: a fast, versatile and open source program for docking ligands to proteins and nucleic acids [J]. *Plos Comput Biol*, 2014, 10 (4): e1003571.
- [15] Pei J, Wang Q, Liu Z, *et al*. PSI-DOCK: towards highly efficient and accurate flexible ligand docking [J]. *Proteins*, 2006, 62 (4): 934-946.
- [16] Pak YS, Wang SM. Application of a molecular dynamics simulation method with a generalized effective potential to the flexible molecular docking problems [J]. *J Phys Chem B*, 2000, 104 (2): 354-359.
- [17] Morris GM, Goodsell DS, Halliday RS, *et al*. Automated docking using a Lamarckian genetic algorithm and an empirical binding free energy function [J]. *J Comput Chem*, 1998, 19 (14): 1639-1662.
- [18] Bohm HJ. LUDI: rule-based automatic design of new substituents for enzyme inhibitor leads [J]. *J Comput Aided Mol Des*, 1992, 6 (6): 593-606.
- [19] Rognan D, Lauemoller SL, Holm A, *et al*. Predicting binding affinities of protein ligands from three-dimensional models: application to peptide binding to class I major histocompatibility proteins [J]. *J Med Chem*, 1999, 42 (22): 4650-4658.
- [20] Zhang C, Liu S, Zhou Y. Accurate and efficient loop selections by the DFIRE-based all-atom statistical potential [J]. *Protein Sci*, 2004, 13 (2): 391-399.
- [21] Liu Y, Xu Z, Yang Z, *et al*. A knowledge-based halogen bonding scoring function for predicting protein-ligand interactions [J]. *J Mol Model*, 2013, 19 (11): 5015-5030.
- [22] Gohlke H, Hendlich M, Klebe G. Knowledge-based scoring function to predict protein-ligand interactions [J]. *J Mol Biol*, 2000, 295 (2): 337-356.
- [23] Pagadala NS, Syed K, Tuszynski J. Software for molecular docking: a review [J]. *Biophys Rev*, 2017, 9 (2): 91-102.
- [24] Wiehe K, Pierce B, Mintseris J, *et al*. ZDOCK and RDOCK performance in CAPRI rounds 3, 4, and 5 [J]. *Proteins*, 2005, 60 (2): 207-213.
- [25] Li N, Sun Z, Jiang F. SOFTDOCK application to protein-protein interaction benchmark and CAPRI [J]. *Proteins*, 2007, 69 (4): 801-808.
- [26] de Vries SJ, van Dijk M, Bonvin AM. The HADDOCK web server for data-driven biomolecular docking [J]. *Nat Protoc*, 2010, 5 (5): 883-897.
- [27] Torchala M, Moal IH, Chaleil RA, *et al*. SwarmDock: a server for flexible protein-protein docking [J]. *Bioinformatics*, 2013, 29 (6): 807-809.
- [28] Ravikant DV, Elber R. PIE-efficient filters and coarse grained potentials for unbound protein-protein docking [J]. *Proteins*, 2010, 78 (2): 400-419.
- [29] Lensink MF, Wodak SJ. Docking, scoring, and affinity prediction in CAPRI [J]. *Proteins*, 2013, 81 (12): 2082-2095.
- [30] Perola E, Walters WP, Charifson PS. A detailed comparison of current docking and scoring methods on systems of pharmaceutical relevance [J]. *Proteins*, 2004, 56 (2): 235-249.
- [31] Wang Z, Sun H, Yao X, *et al*. Comprehensive evaluation of ten docking programs on a diverse set of protein-ligand complexes: the prediction accuracy of sampling power and scoring power [J]. *Phys Chem Chem Phys*, 2016, 18 (18): 12964-12975.
- [32] Moal IH, Chaleil RA, Bates PA. Flexible protein-protein docking with SwarmDock [J]. *Methods Mol Biol*, 2018, 1764: 413-428.
- [33] Yang L, Mao Q, Li S, *et al*. A neonatal mouse model for the evaluation of antibodies and vaccines against coxsackievirus A6 [J]. *Antiviral Res*, 2016, 134: 50-57.
- [34] Xu L, Zheng Q, Li S, *et al*. Atomic structures of coxsackievirus A6 and its complex with a neutralizing antibody [J]. *Nat Commun*, 2017, 8 (1): 505.
- [35] Shen C, Chen J, Li R, *et al*. A multimechanistic antibody targeting the receptor binding site potently cross-protects against influenza B viruses [J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9 (412): pii=eaam5752.
- [36] Yan YQ, Li SM, Yang CY, *et al*. Prediction of broad-spectrum neutralization epitopes of H5 subtype avian influ-

- enza virus by molecular docking [J]. Kexue Tongbao, 2008, 53 (2): 210-219. (in Chinese)
- 颜清, 李少伟, 杨春燕, 等. 分子对接预测 H5 亚型禽流感病毒的广谱中和表位[J]. 科学通报, 2008, 53 (2): 210-219.
- [37] Deng YC, Liu Q, Huang Q. Molecular docking of human-like receptor to hemagglutinins of avian influenza A virus [J]. Wuli Huaxue Xuebao, 2017, 33 (3): 633-641. (in Chinese)
- 邓迎春, 柳青, 黄强. 禽流感病毒 HA 蛋白与人受体的分子对接[J]. 物理化学学报, 2017, 33 (3): 633-641.
- [38] Li Z, Wang D, Gu Y, *et al.* Crystal structures of two immune complexes identify determinants for viral infectivity and type-specific neutralization of human papillomavirus [J]. MBio, 2017, 8 (5): pii00787-17.
- [39] Hou W, Fang C, Liu J, *et al.* Molecular insights into the inhibition of HIV-1 infection using a CD4 domain-1-specific monoclonal antibody [J]. Antiviral Res, 2015, 122: 101-111.
- [40] Muhammad TU, Bari A, Adeel MM, *et al.* Peptide vaccine against chikungunya virus: immuno-informatics combined with molecular docking approach [J]. J Transl Med, 2018, 16 (1): 298.
- [41] Tahir RA, Wu H, Rizwan MA, *et al.* Immunoinformatics and molecular docking studies reveal potential epitope-based peptide vaccine against DENV-NS3 protein [J]. J Theor Biol, 2018, 459: 162-170.
- [42] Su CT, Schonbach C, Kwok CK. Molecular docking analysis of 2009-H1N1 and 2004-H5N1 influenza virus HLA-B*4405-restricted HA epitope candidates: implications for TCR cross-recognition and vaccine development [J]. BMC Bioinformatics, 2013, 14 Suppl 2: S21.
- [43] Ali A, Khan A, Kaushik AC, *et al.* Immunoinformatic and systems biology approaches to predict and validate peptide vaccines against Epstein-Barr virus (EBV) [J]. Sci Rep, 2019, 9 (1): 720.
- [44] Shin WH, Kim JK, Kim DS, *et al.* GalaxyDock2: protein-ligand docking using beta-complex and global optimization [J]. J Comput Chem, 2013, 34 (30): 2647-2656.
- [45] Lemmon G, Meiler J. Rosetta ligand docking with flexible XML protocols [J]. Methods Mol Biol, 2012, 819: 143-155.
- [46] Morris GM, Green LG, Radic Z, *et al.* Automated docking with protein flexibility in the design of femtomolar "click chemistry" inhibitors of acetylcholinesterase [J]. J Chem Inf Model, 2013, 53 (4): 898-906.
- [47] Gumedde NJ, Singh P, Sabela MI, *et al.* Experimental-like affinity constants and enantioselectivity estimates from flexible docking [J]. J Chem Inf Model, 2012, 52 (10): 2754-2759.
- [48] Mamonov AB, Lettieri S, Ding Y, *et al.* Tunable, mixed-resolution modeling using library-based monte carlo and graphics processing units [J]. J Chem Theory Comput, 2012, 8 (8): 2921-2929.
- [49] Forli S, Olson AJ. A force field with discrete displaceable waters and desolvation entropy for hydrated ligand docking [J]. J Med Chem, 2012, 55 (2): 623-638.
- [50] Kitchen DB, Decornez H, Furr JR, *et al.* Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications [J]. Nat Rev Drug Discov, 2004, 3 (11): 935-949.

收稿日期:2019-03-12 修回日期:2019-05-08 责任编辑:刘磊

论文撰写规范

“约, 近, 左右, 上下”等词不能并用, 如加至约 10 ml 左右, 大致有 100 人上下, 横线部分均为并用, 可省去一个。“最大”和“最小”不能和概数连用。如“中文摘要一般不宜超过 200~300 字”, “最高气温为 35~38℃”, “最小流量为 10~20 L”。时间单位与时刻不能混淆。如把“实验从 10 时 3 分 5 秒开始”写成“实验从 10 h 3 min 5 s 开始”。应采用国际通用符号的正确表示“实验从 10: 03: 05 开始”, 其中分隔号为冒号。反之, 如“手术用时 08: 10: 15”也不对, 应改为“手术用时 8 h 10 min 15 s”。