

文章编号: 1001-8689(2015)03-0234-07

分子对接软件在药物设计中的应用

赵晨¹ 夏春光^{2,*} 于敏² 潘月¹ 王轲^{1,*}

(1 成都大学四川抗菌素工业研究所, 成都 610052; 2 正大天晴药业集团股份有限公司, 连云港 222062)

摘要: 近10年来, 随着X-射线晶体学和高通量测序等技术的不断发展, 越来越多的蛋白晶体结构得到确证, 其相应的基因信息也随之公布。蛋白质等生物大分子结构和功能信息的“井喷”, 产生了愈来愈多的药物靶标, 加之计算科学的蓬勃发展亦极大地促进了分子对接和虚拟筛选技术在药物设计领域的应用推广。如今, 计算技术已成为药物设计领域的重要手段之一, 通过计算机模拟的分子对接运算, 研究人员能快速准确地描述药物与靶标间的相互作用, 从而缩短了药物研发周期。本文简要介绍了分子对接化学机理、分子表征方法以及3种分子对接机制。同时着重介绍了一些在药物设计中广泛使用的分子对接软件, 包括AutoDock、SLIDE、DOCK以及AutoDock Vina。这些软件分别采用不同的搜索算法以及打分函数, 但其功能较为相似且囊括了分子对接领域的最近研究进展。为了使分子对接过程更为方便快捷, 研究者们不断更新计算技术, 推出各种图形分析工具。最后, 以G蛋白偶联受体和蛋白激酶为例, 简要说明分子对接及虚拟筛选领域的部分研究成果。

关键词: 药物设计; 分子对接; 虚拟筛选; 蛋白质

中图分类号: R97 **文献标志码:** A

DOI:10.13461/j.cnki.cja.005518

Application of molecule docking software in drug design

Zhao Chen¹, Xia Chun-guang², Yu Min², Pan Yue¹ and Wang Lu¹

(1 Sichuan Industrial Institute of Antibiotics, Chengdu University, Chengdu 610052; 2 Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co., Ltd., Lianyungang 222062)

Abstract Over the past ten years, with scientific and technology advances such as X-ray crystallography and high-throughout sequencing, three-dimensional structures of protein are identified increasingly than ever before, and the gene information becomes available as well. Progress in structural and functional studies on biological macromolecules is generating more and more potential pharmaceutical targets for drug development. The great developments of computing science become the driving forces which lead to the application of molecule docking and virtual screening in drug design. Nowadays, computing technology becomes one of the most important approaches in drug research and development. Through docking simulation programs, researchers characterize the molecular conformations of most substrates or ligands with their biological targets with high accuracy and efficiency, and it is beneficial for better understanding of drug-target interactions. It speed up drug discovery and shorten times to market. In this review, molecule docking theories are briefly introduced, including chemical mechanism, molecular representation methods and docking mechanism (rigid body docking or flexible docking). At the same time, some molecule docking programs which are widely used in the context of drug design are discussed here in detail, including AutoDock (by The Scripps Research Institute), SLIDE (by Michigan State University), DOCK (by University of California San Francisco) and AutoDock Vina (by The Scripps Research Institute). The programs offer distinct searching methods and scoring functions which are actually with similar functions, however, the recent improvements

收稿日期: 2014-03-14

基金项目: 四川省科技厅杰出青年基金项目(No. 2013JQ0050); 成都大学校青年基金项目(No. 2014XQCKS08)。

作者简介: 赵晨, 女, 生于1985年, 在读博士研究生。*通讯作者, 夏春光, Email: xcg@cttq.com; 王轲, E-mail: wlu23@tom.com

of these programs do reflect the latest progress in docking field. Researchers exert themselves to improve computing science and technology, therefore, several visualization and analysis tools for molecule docking program are released and updated so that docking process is more convenient and speedy. In the end of this review, there are two exemplar case studies which show some recent advances in docking field.

Key words Drug design; Molecule docking; Virtual screening; Protein

经过无数研究者的努力,越来越多的蛋白质三维结构被确证,而这些蛋白质的基因信息也随之公布^[1-2]。作为靶标蛋白质,其结构确证数量的增加一定程度上归功于X-射线晶体学以及核磁共振(NMR)等结构确证技术的发展^[3]。随着大规模蛋白质结构确证研究的进行,阳性化合物可选择更多的靶标蛋白进行活性研究。计算手段已经成为药物设计领域的关键手段之一,涵盖从阳性化合物鉴定到先导化合物优化^[4-6],也包括基于结构的虚拟筛选和配体研究等方面^[4]。

在计算机模拟药物设计的过程中,分子对接逐渐发展为一种重要手段。研究初期,在靶标蛋白结构和活性位点或其配体结合位点已知时,高通量分子对接技术常用于阳性化合物筛选。此后,分子对接逐渐地应用于先导化合物优化以及药物代谢分析^[7-8]。所谓分子对接是指通过电脑模拟将小分子(配体)放置于大分子靶标(受体)的结合区域,再通过计算物理化学参数从而达到预测两者的结合力(结合亲和性)和结合方式(构象)。分子对接中,当靶标蛋白的三维结构已知,分子对接技术结合虚拟筛选可完成目标先导化合物的活性筛选^[7,9-10]。随后,结合经验性判断(如里宾斯基五规则)、活性测定、毒性评价、药代动力学及其他特征评价,最终得到候选化合物。

然而,一个有效的分子对接过程往往需要进行大量繁琐而复杂的数学计算,为了让分子对接技术更加方便直观地呈现在科研工作者面前,研究者们开发出各种软件来进行分子对接和虚拟筛选,并且仍在不断更新这些软件算法及功能。其中使用最为广泛的软件包括AutoDock, DOCK, GOLD,

FlexX, SLIDE(screening for ligands by induced-fit docking efficiently), RosettaDock等。它们的共同目的均为通过构建不同的近似模型(如将分子对接模型中的受体结构假设为一个刚性结构)来简化计算量,从而达到缩短比对时间,提高研究精度的效果。分子对接算法主要包括以下两类:一是搜索算法(search methods),负责计算受体配体复合物的合理构象;二是打分函数(scoring function),负责评估结合亲和性以及配体位置摆放的合理性^[8]。表1为一些分子对接软件的搜索算法及打分函数。为了更为精确地模拟筛选,分子对接必须准确预测受体及配体的相关信息,即配体结构(构象预测)和结合亲和性。现今,分子对接领域任何一种单独的策略并不具备绝对优势,因为越来越多的研究表明,不同的靶标需要不同的搜索算法和打分函数的组合来获得最优结果。本文将介绍药物设计时一些广泛使用的分子对接软件,并以G蛋白偶联受体和激酶家族的分子对接研究进展为例,以此展现分子对接及虚拟筛选领域的部分研究成果。

1 分子对接理论

1.1 化学机理

配体-受体相互作用有许多决定因素。当配体和受体充分接近,配体可以慢慢对接到受体的活性位点。这需要配体和受体的相互识别。这种识别可能由配体和受体之间的静电相互作用促成,然后被氢键和范德华相互作用加强。结合时,水分子将被替换,当然有一些水分子可能会保留在接口部分影响到对接。此外,配体和受体的结合通常还伴随着整个蛋白质分子中部分原子的小范围移动。

表1 部分常用分子对接软件

Tab. 1 Some frequently-used molecule docking software

软件	搜索算法	打分函数	开发单位及主页
DOCK Version 6.6	Systematic	Force field	UCSF(University of California San Francisco) http://dock.compbio.ucsf.edu/DOCK_6/
AutoDock Version4.2.5	Random	Force field, Empirical	The Scripps Research Institute http://autodock.scripps.edu/
FlexX Version 2.1.3	Systematic	Empirical	BioSolveIT GmbH Inc. http://www.biosolveit.de/FlexX/
Affinity	Random	Force field	Accelrys Inc. http://accelrys.com/
Fred Version 2013	Systematic	Empirical	OpenEye Scientific Software Inc. http://www.eyesopen.com/oedocking
SLIDE Version 3.4	Systematic	Force field, Empirical	Michigan State University http://www.bmb.msu.edu/~kuhn/software/slide/

配体-受体相互作用常常描述成焓-熵补偿, 其中焓驱动紧密结合, 熵驱动松弛结合。焓的驱动包括静电、氢键和范德华相互作用。熵驱动有几种产生原因, 如配体-受体结合时伴随的熵减过程, 包括平动熵和转动熵。此外, 由于结合过程存在配体-受体相互作用和配体-溶剂、受体-溶剂相互作用之间的竞争。因此, 配体和受体周围的溶剂对于他们的结合也有非常重要的影响, 通常在极性溶液和非极性溶液中配体和受体受到的亲和力有着很大的差异。另外, 离子强度和环境的pH值会影响受体和配体之间的静电相互作用, 从而影响配体-受体的相互结合。

1.2 分子表征(Molecular representation)方法

分子表征方法一般分为3种: 原子表征法(atomic representation)、表面表征法(surface representation)和网格表征法(grid representation)^[11]。原子表征法是通过函数计算分子相互作用, 此种表征方法最准确, 但是计算复杂且耗时长, 常常被用在分子对接最后的排序过程。在大分子间的对接算法中, 多用分子表面表征方法。与原子表征相比, 表面表征极大降低了计算复杂度, 并提高了运算速度。网格表征法是分子对接中各参数预处理的计算方式, 先将受体结合位点区域划分为网格, 在网格点上存储受体的理化性质, 因此计算时不用累读数据, 从而能够极大提高运算速度, 但准确性不及前两种方法。

1.3 对接机制

分子对接机制大致可分为3类: 刚性对接机制: 对接过程中, 假设整个体系(受体与配体)的构象不发生变化。这种简化机制比较适合大分子之间的对接, 具有计算速度较快的优点。柔性对接机制: 对接过程中, 受体与配体构象都可自由变化。这种机制最能精确计算对接结果, 但由于搜索空间太大, 导致计算时间过长, 效率较低。半柔性对接机制: 对接过程中, 假定受体为刚性, 结构不发生变化, 配体则具有一定柔性。该方式比较适合处理小分子和大分子间的对接, 为目前分子对接方法中较为常用的一种方法^[12]。

2 分子对接软件

2.1 概述

接下来将介绍几种主要分子对接软件: AutoDock^[13], SLIDE^[14], DOCK^[15]和最近发布的AutoDock Vina(下文简称AD Vina)^[16], 以了解分子对接领域的研究进展。虽然这些软件采用不同的搜索算法与打分函数来进行分子对接计算, 但其功能都

较为相似且囊括了分子对接领域的最新研究成果。例如现今这些软件中, 配体和受体都可选用柔性对接模式。用户既可选用不同构象的配体来进行分子对接, 也可选用不同构象的受体进行分子对接。

AutoDock由斯克利普斯研究所Olson课题组开发, 是目前应用最为广发的分子对接软件之一。AutoDock采用多种功能来实现分子对接: 高水准的打分函数(包含广泛使用的Amber分子力场等)、基于网格的刚性分子对接、柔性对接受体活性中心(其构象可改变)、通过拉马克遗传算法搜索最高结合亲和性的配体位置、取样与次好策略相结合来解决潜在的全局最优问题等^[13]。与AutoDock相比, AD Vina则采用一种非常不同的搜索策略, 其通过牛顿局部最小化算法偶联全局最优算法, 同时运算许多局部最小化算法从而达到取样优化的效果。

SLIDE由密歇根州立大学Kuhn课题组开发, 能准确计算受体的柔性对接, 并可在短时间内完成100000个化合物的筛选, 同时根据蛋白结合位点互补性给出候选化合物排名表^[14]。均匀场理论模型表明, 受体的多构象现象归功于受体与配体结合产生的相互作用, SLIDE将受体配体复合物所有可选构象进行搜索计算, 而这一策略毫无疑问说明了受体的柔性以及受体配体间的诱导契合互补。SLIDE的另一优点在于其能通过均匀力场模型有效解释不同类型的氢键。

DOCK是目前应用广泛的另一个分子对接软件, 由加利福尼亚大学洛杉矶分校Kuntz课题组开发^[15]。DOCK采用构象配对法来处理已知受体结构的配体构象, 应用半柔性对接方法, 根据受体表面的几何性质, 将小分子刚性片段重新组合后进行构象搜索。随后, 通过Amber分子力场和其他模型方法对所有可能的受体配体复合物构象进行评估和打分。DOCK 6.0增加了一些新功能, 包括共轭梯度最小化、分子动力学模拟及配体构象熵纠正等。

2.2 分子对接的计算技术

分子对接计算速度对于虚拟筛选至关重要。近年来, 许多小组将研究重点放在挖掘分布式计算平台对提高分子对接运算速度的研究上。DOCK 5.0提供了一种基于MPI(Message Passing Interface)的并行式计算实现技术。随后, AutoDock的MPI版本也相继成功开发^[17], 但并未得到广泛使用。而新型并行计算架构CUDA(Compute Unified Device Architecture)的出现, 极大地促进AutoDock等软件计算速度的提

升^[18]。由此看出, 计算式平台的发展可促使分子对接软件可在相同时间内进行更多样本搜索和结果评价, 最终提升虚拟筛选的准确性。近几年, 超线程多核处理器逐渐成为科学计算的主要工具。Olson课题组开发的AD Vina通过使用多核多线程处理器提高了对接模拟的运算速度。与此课题组开发的另一软件AutoDock相比, AD Vina运算速度提升了近60倍, 并且具有相当亦或更高的准确性^[16]。

2.3 分子对接图形分析工具

分子对接软件具有**分子对接**、**结果评估及虚拟筛选**的功能。其中, 打分函数负责受体配体复合物构象的评估。对结果进行评估时, 首先通过图形分析工具查看复合物构象, 然后进行构象分析、重打分以及化学信息学分析等。

分子对接结果文件通常包括PDB文件或者其他标准格式的坐标文件(coordinate file)以及一些相关数据, 如结合亲和性参数、可选构象等等。这些坐标文件需使用专门的图形分析软件查看, 如PyMol^[19]、Jmol^[20]以及VMD(Visual Molecular Dynamics)^[21]、LIGPLOT^[22]等。这些图形分析工具负责查看并评估蛋白质-配体复合物构象, 分析对接结果。大部分图形分析工具需跟特定的分子对接软件联合使用, 这更便于对接模拟和结果分析。以下将简要介绍几种图形分析工具。

AutoDockTools(ADT)是Olson课题组专门为AutoDock而开发的^[13]。ADT可查看配体构象, 同时显示预测的对接能力、复合物具体尺寸、均方根差(RMSD)等参数。此外, ADT可选用动画形式观看配体构象, 也可通过等高线绘制方式来呈现配体, 这更便于评估复合物模型中受体配体原子间相互作用的合理性。

DockingServer经由VMD自动生成对接的配体图像, 然后通过Jmol查看复合物构象^[23]。DockingServer的另一特点是可自动生成特定蛋白-配体间相互作用力评估参数表。ViewDock与Chimera联合使用时可绘制并查看对接动画模型, 分析多个配体与受体间相互作用, 并根据预估结合能量、氢键数目以及其他特征对化合物及其构象进行分类。

POLYVIEW-MM server则可与许多软件联合使用, 以不同参数来说明受体结构以及蛋白质-配体间相互作用^[24]。其中, Jmol 和PyMol都可选择使用幻灯片或动画形式查看并分析配体构象。POLYVIEW-MM server也可分析AutoDock计算得到的模型, 提

供一种快速交互式界面, 绘制可与每种可能的配体构象相接触的残基并测量原子间距离。此外, 通过测量结构域位置、保守残基、已知作用位点、预估作用位点和其他结构功能特点, POLYVIEW-MM server可自动阐释受体结构和结合位点。

以上讨论的几种图形分析工具一般都与特定的分子对接软件联合使用, 这样便于分子对接软件的模拟和结果分析。而LIGPLOT却是个例外。LIGPLOT是一款简单的图形分析工具, 它可与任何一种分子对接软件联合使用, 但不提供任何用户操作界面, 直接生成结果为PDB格式的文件^[22]。LIGPLOT查看或分析对接数据时会自动生成一个蛋白质-配体二维图, 并附有负责受体配体间相互作用的原子距离以及相应作用类型。因此, LIGPLOT能与对接软件偶联使用从而查看复合物构象。

3 分子对接应用案例

3.1 G蛋白偶联受体(GPCR)

近年来, GPCR成为分子对接以及虚拟筛选领域研究的焦点, 这主要是因为GPCR家族中越来越多的新晶体结构被确证。然而, 随着研究的深入, 对于GPCR家族同源模型的需求也随之增加。为了解决这些问题, 许多研究小组以“柔性配体-柔性受体”的柔性对接方式优化已知配体结合位点, 根据已知配体的相关信息进而衍生得到GPCR模型^[25-29]。这些模型比原始同源模型更优, 并且在虚拟筛选评价时显示出更多优点。

GPCR的分子对接研究进展迅速, 涵盖内容丰富。McRobb等使用Glide软件开展虚拟筛选并确证同源模型的研究, 此项研究比较了9种公开使用的模型: 多巴胺D2, D3和D4模型, 血清素5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}和5-HT_{2C}模型, 组胺H₁模型以及毒蕈碱M₁受体模型^[27]。Liegeois小组对烷基哌嗪磺胺类化合物与血清素5-HT_{1A}受体进行分子对接及分析, 结果表明此类化合物与5-HT_{1A}结合位点能较好地相互作用, 从而推测此类化合物可能为激动剂^[30]。Harding等人则使用Glide, Gold和ICM-Pro软件进行南天竹啡碱与5-HT_{2A}受体模型间的分子对接, 结果发现Ser242, Phe234, Gly238与5-HT_{2A}受体的亲和性有关^[31-32]。Leurs小组对组胺H₁受体进行了虚拟片段筛选研究并成功鉴定26个不同片段, 阳性检出率为73%^[33]。Goddard小组使用DarwinDock软件筛选组胺受体亚型(H₃, H₁, H₂和H₄受体), 得到10个最为稳定的蛋白结构^[34]。Costanzi等以β 2-肾上腺素受体

表2 分子对接软件的图形分析工具
Tab. 2 Visualization tool for molecule docking software

名称	支持系统	开放性	格式	首选匹配软件	主页
AutoDockTools	Windows, Linux, MacOS	科研使用免费	DLG	AutoDock	http://autodock.scripps.edu/resources/adt
DockingServer Jmol- and VMD-based	网络平台	商业产品	PDB	AutoDock	http://www.dockingserver.com/web
LIGPLOT	Windows, Linux	科研使用免费	PDB, HHB, NNB	PDB	http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/software/LIGPLOT/
POLYVIEW-MM Jmol- and PyMol-based	网络平台	免费	PDB, DLG	PDB	http://polyview.cchmc.org/conform.html
ViewDock, Chimera-based	Windows, Linux, MacOS	科研使用免费	PDB, MOL2, MORDOR	DOCK	http://www.cgl.ucsf.edu/chimera/docs/ContributedSoftware/viewdock/framevd.html
vsLab, VMD-based	Linux, MacOS	免费	PDB, MOL2	AutoDock	http://www.fc.up.pt/pessoas/nscreque/vsLab/vLab/HomePage.html

作为研究对象,探讨了分子对接及虚拟筛选的适用性并评估了虚拟筛选的效果^[26]。Abagyan等使用ICM筛选腺苷受体亚型(A_1 , A_{2A} , A_{2B} 和 A_3),预测相关拮抗剂的结合模式及受体选择性^[28]。Shoichet小组和Jacobson小组等针对已确定结构的腺苷 A_{2A} 受体和多巴胺 D_3 受体进行配体设计,得到亲和性较高的配体且部分为全新结构^[35-37]。这些研究成果虽然并不完善,但其共同推动了GPCR分子对接模拟领域的不断进步。

2010—2011年, GPCR分子对接领域最为引人注目的事件就是业界共知的“2010年GPCR分子对接评估大赛”。此次大赛评估内容包括多巴胺 D_3 受体与小分子拮抗剂结合模型, CXCR4趋化因子受体与肽的结合模型等。“2010年GPCR分子对接评估大赛”既评估了蛋白质模型本身,同时也评估了受体配体复合物结构预测等方面的问题。所有这些评估结果表明,在受体同源模型或相关生化数据可用的情况下,现今计算技术的发展足以在实验中准确预测受体配体复合物结构^[37-38]。2012年又一振奋人心的消息来自Tropsha小组的实验结果。他们通过研究发现,基于已有数据谨慎搭建的GPCR模型用于虚拟筛选得到的结果与实际实验所得结果类似^[39]。这也为今后分子对接技术在GPCR药物开发中的成功应用奠定了更为可靠的技术基础。

3.2 激酶

激酶是最为大型的酶家族之一,据估计,约三分之一的新药开发项目都集中于激酶家族。这其中成功的案例有诺华公司的格列卫(Gleevec),一种酪氨酸激酶抑制剂,主要治疗慢性骨髓性白血病。另一为罗氏公司的特罗凯(Tarceva),一种表皮生长因子受体酪氨

酸激酶抑制剂,主要治疗非小细胞肺癌^[40]。

激酶药物研发的关键点是异构体的选择性,为了解决这一问题, Brylinski等^[40]对蛋白激酶C家族的同源模型进行虚拟筛选研究,结果表明蛋白模型可为选择因子的研发提供有力数据。Tuccinardi等^[41]则通过一个具有约700个高分辨激酶结构的数据库来评估17个分子对接程序,进行同源和交叉对接预测。虽然对接模拟成功率达30%~37%,但他们仍计划研发一套可提升准确率的自动化程序。Caflisch小组则使用基于片段的分子对接技术对4种蛋白酶和2种蛋白激酶受体进行高通量筛选,得到若干小分子量抑制剂^[42]。在对接模拟过程中,受体构象的改变导致部分动力学参数改变,最终使得准确模拟对接过程变得困难。为了探讨这一问题, Miteva小组提出了一种选择受体构象的新方法, Zacharias小组则将受体网格表征法与全局柔性对接法联合使用,可系统地进行虚拟筛选且降低计算量^[43-44]。Huang小组和Park小组均通过分子对接技术结合虚拟筛选成功得到肿瘤靶标RSK2和TrkA的小分子量抑制剂,为肿瘤治疗研究提供一种新途径^[45-46]。此外,许多研究小组同样致力于激酶家族分子对接以及虚拟筛选的研究,获得了可喜的研究成果。Brooijmans等^[47]通过比较Glide SP 打分函数和Prime MM-GBSA打分函数,说明如何最优地选择打分函数和晶体结构以获得最好的对接模拟结果。Shen等以激酶为模型开发了一种靶标特异性打分函数并评估其效果^[48]。随着激酶家族分子对接研究的深入以及计算技术的同步发展,未来将会更大程度地缩短从阳性化合物到药物的研发周期。

4 展望

近年来, 计算技术的飞速发展加快了分子对接及虚拟筛选领域的研究。研究者**掌握了更多的计算资源**, 对**受体配体复合物的科学理解**更为深入, 因而能不断研发出更多新颖有效的算法, 开发出更多的分子对接软件, 并更新现有软件的算法功能, 故研究者可根据靶标的不同特性, 选择不同软件进行对接分析模拟, 最终得到优选结果。尽管如此, 未来研究者们仍需继续开发更为合适的受体-配体搜索算法以及预测结合亲和性的高效打分函数。随着研究方法学的不断进步, 更加快速和易于使用的整合型分子对接软件套装将会出现。另一方面, 包括本文讨论的几种公共软件, 未来将会进一步拓展其应用领域, 除了继续开拓在虚拟筛选和药物开发领域的应用面, 还将逐步应用于药物作用机制的阐释、药物毒性评价以及环境因素评估等诸多领域。而伴随更优的诠释蛋白质-配体相互作用的打分函数的开发, 分子对接领域将出现新的重要突破, 从而更科学地解释受体-配体分子对接机制。

参考文献

- [1] Berman H M, Bhat T N, Bourne P E, *et al.* The protein data bank and the challenge of structural genomics[J]. *Nat Struct Biol*, 2000, 7: 957-959.
- [2] Westbrook J, Feng Z K, Chen L, *et al.* The Protein Data Bank and structural genomics[J]. *Nucleic Acid Res*, 2003, 31(1): 489-491.
- [3] Blundell T L, Jhoti H, Abell C. High-throughput crystallography for lead discovery in drug design[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2002, 1(1): 45-54.
- [4] Bajorath J. Integration of virtual and high-throughput screening[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2002, 1(11): 882-894.
- [5] Walters W P, Stahl M T, Murcko M A. Virtual screening - an overview[J]. *Drug Discov Today*, 1998, 3(4): 160-178.
- [6] Langer T, Hoffmann R D. Virtual screening: an effective tool for lead structure discovery[J]. *Curr Pharm Design*, 2001, 7(7): 509-527.
- [7] Ripphausen P, Nisius B, Bajorath J. State-of-the-art in ligand-based virtual screening[J]. *Drug Discov Today*, 2011, 16(9-10): 372-376.
- [8] Huang S Y, Zou X Q. Advances and challenges in protein ligand docking[J]. *Int J Mol Sci*, 2010, 11(8): 3016-3034.
- [9] Kellenberger E, Rodrigo J, Muller P, *et al.* Comparative evaluation of eight docking tools for docking and virtual screening accuracy[J]. *Proteins*, 2004, 57(2): 225-242.
- [10] Rajamani R, Good A C. Ranking poses in structure-based lead discovery and optimization: current trends in scoring function development[J]. *Curr Opin Drug Discov Devel*, 2007, 10(3): 308-315.
- [11] Halperin I, Ma B, Wolfson H, *et al.* Principles of docking: An overview of search algorithms and a guide to scoring functions[J]. *Proteins*, 2002, 47(4): 409-443.
- [12] Kitchen D B, Decornez H, Furr J R, *et al.* Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2004, 3(11): 935-949.
- [13] Morris G M, Huey R, Lindstrom W, *et al.* AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility[J]. *J Comput Chem*, 2009, 30(16): 2785-2791.
- [14] Gronemeyer H, Gustafsson J A, Laudet V. Principles for modulation of the nuclear receptor super family[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2004, 3(11): 950-964.
- [15] Lang P T, Brozell S R, Mukherjee S, *et al.* DOCK 6: Combining techniques to model RNA-small molecule complexes[J]. *RNA*, 2009, 15(6): 1219-1230.
- [16] Trott O, Olson A J. 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.
- [17] Khodade P, Prabhu R, Chandra N, *et al.* Parallel implementation of AutoDock[J]. *J Appl Cryst*, 40: 598-599.
- [18] AutoDock Software in Parallel with GPUs [EB/OL]. [2013-08-20]. <http://www.jmol.org/>
- [19] DeLano W L. [2013-08-20]. <http://www.pymol.org/>
- [20] Jmol: An open-source Java viewer for chemical structures in 3D [EB/OL]. [2013-08-20]. <http://www.jmol.org/>
- [21] Humphrey W, Dalke A, Schulten K. VMD: Visual Molecular Dynamics[J]. *J Mol Graph*, 1996, 14(1): 33-38.
- [22] Wallace A C, Laskowski R A, Thornton J M. LIGPLOT: a program to generate schematic diagrams of protein-ligand interactions[J]. *Protein Eng*, 1995, 8(2): 127-134.
- [23] DockingServer [EB/OL]. [2013-08-20]. <http://www.dockingserver.com/web>
- [24] Porollo A, Meller J. POLYVIEW-MM: Web-based platform for animation and analysis of molecular simulations[J]. *Nucl Acids Res*, 2010, 38 (Suppl): W662-W666.
- [25] Phatak S S, Gatica E A, Cavasotto C N. Ligand-steered modeling and docking: a benchmarking study in class a G-protein-coupled receptors[J]. *J Chem Inf Model*, 2010,

- 50(12): 2119-2128.
- [26] Vilar S, Ferino G, Phatak S S, *et al.* Docking-based virtual screening for ligands of G protein-coupled receptors: not only crystal structures but also in silico models[J]. *J Mol Graph Model*, 2011, 29(5): 614-623.
- [27] McRobb F M, Capuano B, Crosby I T, *et al.* Homology modeling and docking evaluation of aminergic G protein-coupled receptors[J]. *J Chem Inf Model*, 2010, 50(4): 626-637.
- [28] Katritch V, Kufareva I, Abagyan R. Structure based prediction of subtype-selectivity for adenosine receptor antagonists[J]. *Neuropharmacology*, 2011, 60(1): 108-115.
- [29] Katritch V, Rueda M, Lam P C, *et al.* GPCR 3D homology models for ligand screening: lessons learned from blind predictions of adenosine A2a receptor complex[J]. *Proteins*, 2010, 78(1): 197-211.
- [30] Dilly S, Scuvee-Moreau J, Wouters J, *et al.* The 5-HT (1A) agonism potential of substituted piperazine-ethyl-amide derivatives is conserved in the hexyl homologues: molecular modeling and pharmacological evaluation[J]. *J Chem Inf Model*, 2011, 51(11): 2961-2966.
- [31] Wada M, Kanamori E, Nakamura H, *et al.* Selection of in silico drug screening results for G-protein-coupled receptors by using universal active probes[J]. *J Chem Inf Model*, 2011, 51(9): 2398-2407.
- [32] Pecic S, Makkar P, Chaudhary S, *et al.* Affinity of aporphines for the human 5-HT_{2A} receptor: insights from homology modeling and molecular docking studies[J]. *Bioorg Med Chem*, 2010, 18(15): 5562-5575.
- [33] de Graaf C, Kooistra A J, Vischer H F, *et al.* Crystal structure-based virtual screening for fragment-like ligands of the human histamine H(1) receptor[J]. *J Med Chem*, 2011, 54(23): 8195-8206.
- [34] Kim S K, Fristrup P, Abrol R, *et al.* Structure-based prediction of subtype selectivity of histamine H₃ receptor selective antagonists in clinical trials[J]. *J Chem Inf Model*, 2011, 51(12): 3262-3274.
- [35] Katritch V, Jaakola V P, Lane J R, *et al.* Structure-based discovery of novel chemotypes for adenosine A(2A) receptor antagonists[J]. *J Med Chem*, 2010, 53(4): 1799-1809.
- [36] Carlsson J, Yoo L, Gao Z G, *et al.* Structure-based discovery of A_{2A} adenosine receptor ligands[J]. *J Med Chem*, 2010, 53(9): 3748-3755.
- [37] Carlsson J, Coleman R G, Setola V, *et al.* Ligand discovery from a dopamine D₃ receptor homology model and crystal structure[J]. *Nat Chem Biol*, 2011, 7(11): 769-778.
- [38] Obiol-Pardo C, Lopez L, Pastor M, *et al.* Progress in the structural prediction of G protein-coupled receptors: D₃ receptor in complex with eticlopride[J]. *Proteins*, 2011, 79(6): 1695-1703.
- [39] Tang H, Wang X S, Hsieh J H, *et al.* Do crystal structures obviate the need for theoretical models of GPCRs for structure based virtual screening[J]? *Proteins*, 2012, 80(6): 1503-1521.
- [40] Brylinski M, Skolnick J. Comprehensive structural and functional characterization of the human kinome by protein structure modeling and ligand virtual screening[J]. *J Chem Inf Model*, 2010, 50(10): 1839-1854.
- [41] Tuccinardi T, Botta M, Giordano A, *et al.* Protein kinases: docking and homology modeling reliability[J]. *J Chem Inf Model*, 2010, 50(8): 1432-1441.
- [42] Huang D, Caflisch A. Library screening by fragment-based docking[J]. *J Mol Recognit*, 2010, 23(2): 183-193.
- [43] Sperandio O, Mouawad L, Pinto E, *et al.* How to choose relevant multiple receptor conformations for virtual screening: a test case of Cdk2 and normal mode analysis[J]. *Eur Biophys J*, 2010, 39(9): 1365-1372.
- [44] Leis S, Zacharias M. Efficient inclusion of receptor flexibility in grid-based protein-ligand docking[J]. *J Comput Chem*, 2011, 32(16): 3433-3439.
- [45] Li S, Zhou Y, Lu W, *et al.* Identification of inhibitors against p90 ribosomal S6 kinase 2 (RSK2) through structure-based virtual screening with the inhibitor-constrained refined homology model[J]. *J Chem Inf Model*, 2011, 51(11): 2939-2947.
- [46] Park H, Chi O, Kim J, *et al.* Identification of novel inhibitors of tropomyosin-related kinase A through the structure-based virtual screening with homology-modeled protein structure[J]. *J Chem Inf Model*, 2011, 51(11): 2986-2993.
- [47] Brooijmans N, Humblet C. Chemical space sampling by different scoring functions and crystal structures[J]. *J Comput Aided Mol Des*, 2010, 24(5): 433-447.
- [48] Xue M, Zheng M, Xiong B, *et al.* Knowledge based scoring functions in drug design. 1. Developing a targets pecific method for kinase-ligand interactions[J]. *J Chem Inf Model*, 2010, 50(8): 1378-1386.