

· 基础研究 ·

侧链能量在蛋白质对接优化中的应用*

张 健 黎明民 梁世德 郭华荣

(中国海洋大学生命学院 山东 青岛 266003)

摘要:一般的蛋白质对接程序能够提供大量的待选构象,但其中仅含有少量的正确构象。现在对接的主要工作在于如何从这些大量构象中挑出正确构象。我们先前的研究工作证明蛋白质界面比非界面表面具有更高的能量。在这里,我们使用由 Chen 等人提出的一个用于检验、设计对接程序的蛋白质复合物标准库中的非抗原-抗体复合物,将侧链能量运用到对接中,并比较了侧链能量和残基配对倾向性、残基组成倾向性、残基保守性在对接中的表现。单独使用这四项的正确构象的平均百得分位排序分别为: 38.6 ± 19.6 、 26.3 ± 20.8 、 22.7 ± 16.6 和 37.8 ± 26.1 ,但是对于个别蛋白,侧链能量的表现要优于其它三个参数。我们将四个参数综合起来考虑,发展了一个新的打分函数,平均百得分位排序为 22.2 ± 7.8 ,并且提高了筛选效率。

关键词:侧链能量;蛋白对接;打分函数

中图分类号:Q6 **文献标识码:**A

Application of Side Chain Energy Score in Improving Protein-Protein Docking Solutions

ZHANG Jian, LI Ming-min, LIANG Shi-de, GUO Hua-rong

Ocean University of China, Qingdao 266003, Shandong, China

ABSTRACT: Protein-protein docking algorithms usually generate a lot of possible conformations, but a few of which are native-like structures. The major challenge now is how to distinguish the near-native structures from the non-native ones. Our previous work demonstrated that protein interface residues had a higher energy score than other surface residues. In this study, we used side chain energy to score docking decoys of 62 protein complexes and compared with the performance of residue pair potential score, residue interface propensity and residue conservation score. The average one-hundred-scaled ranks of the near native conformations were 38.6 ± 19.6 , 26.3 ± 20.8 , 22.7 ± 16.6 and 37.8 ± 26.1 respectively. Although the side chain energy doesn't perform very well in the whole docking benchmark, it is quite successful in some cases. We also developed a new scoring function by combining the four terms and obtained the best prediction result (average rank 22.2 ± 7.8).

Key words: Side chain energy; Protein docking; Scoring function

前言

蛋白-蛋白相互作用有着重要的生物学功能,蛋白质对接已经成为现在计算生物学的热点。人们设计了许多基于形状互补分数^[1]来对接蛋白的程序,例如: DOCK^[2,3]、PUZZLE^[4]、FTDock^[5]、DOT^[6]和 ZDOCK^[7]。采用这些全构象搜索方法进行蛋白质对接的瓶颈还是在于如何从产生的大量的构象中挑出正确的或者近似正确的构象,研究人员使用各种各样的打分函数、综合各种信息来提高正确构象的排序。

理论上,计算在结合时自由能的变化,可以确定真实的对接结果,但自由能中的焓变较容易计算,却无法准确的计算熵效应^[8]。蛋白质在相互作用时,结构会发生一定的改变,这会使计算真实自由能的计算量过大,而没有任何应用价值。我们的侧链能量打分函数能够反映熵效应,并且能够反映真实的自由能^[9]。而且已经证明了蛋白质相互作用界面具有较高

的能量,并成功地利用侧链能量打分函数预测出单体蛋白的相互作用界面^[10]。所以我们预测该侧链能量打分函数在蛋白质对接中会成功的挑选出正确的构象。

Lo Conte 等人^[11]证明了界面残基组成类型具有一定的倾向性;Moont 等人^[12]的研究也表明蛋白-蛋白界面残基表现出一定的配对倾向性;一般的蛋白质相互作用有着重要的生物学功能,对于抗原抗体以外的蛋白,这些位点是经过进化选择的,保守性较高。因为侧链能量打分函数并不能体现这些性质,所以我们发展的打分函数综合了这三者。

我们采用 Chen 等人^[13,14]提出的蛋白质复合物标准库来检测我们的方法。首先使用 FTDock 程序,采取默认参数利用形状互补产生 10000 个待选构象。然后比较了侧链能量同残基配对倾向性、残基组成倾向性和残基保守性在所有构象中筛选正确构象的表现,虽然侧链能量在整体上不尽如人意,但是对于个别的蛋白表现突出。最后我们通过综合侧链能

* 基金项目:国家自然科学基金:蛋白-蛋白界面残基能量分析(NO.30400096)

作者简介:张健,(1981-),男,硕士,主要研究方向:计算生物学

E-mail: zj.ocean@hotmail.com

(收稿日期:2006-07-10 接受日期:2006-08-08)

量^[9]、残基配对倾向性^[12]、残基组成倾向性^[15]和残基的保守性^[16]四项设计了一个新的打分函数,提高了筛选效率。

1 材料和方法

1.1 蛋白质复合物标准库

使用 zDock 生物信息组提供的最新的蛋白质复合物标准库 (benchmark 2.0) (<http://zlab.bu.edu/zdock/benchmark.shtml>)。抗原-抗体复合物的界面残基保守性很低,因为我们用了保守性分数,所以在计算过程中并没有把抗原-抗体复合物包含在内。

我们使用 REDUCE^[17]给蛋白质分子添加极性氢以计算侧链能量。

1.2 表面残基和界面残基,界面 RMSD(interface RMSD)

在计算中,我们采取了 NACCESS 默认的原子范德华半径,水分子半径取 1.4 Å。

定义溶剂可及面积 $\geq 1 \text{ Å}^2$ 的残基为表面残基;在对接后,溶剂可及表面面积变化量 $\geq 1/2$ 的表面残基为界面残基。

如果某一个残基的任一原子同配体蛋白任一原子的距离小于 10 Å,那么该残基的 C_α 就属于界面 C_α 。我们将界面 C_α 原子 RMSD 的值小于 5 Å 的构象称为正确构象^[13]。

1.3 打分函数

1.3.1 侧链能量(side chain energy scores)

在先前的工作中,已经得到了计算转子(rotamer)能量的公式^[9]:

$$E = -0.143 \times S_{\text{contact}} + 0.724 \times V_{\text{overlap}} + 1.72 \times E_{\text{Hbond}} + 28.6 \times E_{\text{elec}} - 0.0467 \times \Delta S_{\text{pho}} + 0.0042 \times \Delta S_{\text{phi}} + 1.14 \times \Delta(F_{\text{phi}})^{30} + 7.95 \times V_{\text{exclusion}} - 0.019 \times \ln(f_1 \times f_2) - 4.3 \times N_{\text{Sbond}} - \Delta G_{\text{ref}}$$

其中 S_{contact} , V_{overlap} , E_{Hbond} , E_{elec} , ΔS_{pho} 和 ΔS_{phi} 分别是侧链同蛋白质其他部分的原子接触表面,重叠体积,氢键结合能,静电相互作用,埋藏的疏水表面面积和埋藏的亲水表面面积; F_{phi} 是埋藏的非氢键结合的亲水原子表面占有非氢键结合的亲水原子表面的比值, $\Delta(F_{\text{phi}})^{30}$ 是转子处在蛋白质中的构象和独立出来的构象之差; $V_{\text{exclusion}}$ 是带电原子规一化溶剂排斥体积; f_1 是该转子出现的频率, f_2 是在给定骨架构象的情况下该氨基酸出现的频率; N_{Sbond} 取值 0 或 1 表示二硫键的出现与否; ΔG_{ref} 是推定的转子在溶液中和变性蛋白的自由能的差别(参照自由能)。使用下面的公式计算 28 个训练蛋白的 5792 个位置的氨基酸,使这些值相加最小来优化各项的权重和每一个氨基酸的参考值:

$$-\ln \frac{\sum \exp(-E(r_{\text{native}}))}{\sum \exp(-E(r_{\text{all}}))}$$

其中, r_{native} 是指在特定位置的天然残基对应的转子; $E(r_{\text{native}})$ 是该转子的能量;分子上是某一残基类型转子的能量和,分母是所有残基的所有转子的能量和。一个氨基酸在某个特定位置上的自由能通过下面的公式计算:

$$-\ln(\sum \exp(-E(r_i)))$$

其中, r_i 是某一氨基酸的一个转子, i 是转子的指标。在把计算得到的值除以 2.41。2.41 是计算得到的值和实验计算的

一套点突变蛋白的 $\Delta\Delta G$ 之间的相关系数^[9],这样的话,计算的能量可以看作是真实能量(kcal/mol)。

1.3.2 残基配对倾向性(residue pair potential scores)

Moont 等人^[12]将两个界面上 C_β 之间的距离小于 4.5 Å 的残基作为一个残基对,统计 SCOP1.53 中 103 对非同源的界面中残基类型特异性的残基对,发展了一个基于统计意义的打分矩阵,来评估界面上残基和残基之间的配对势能。

某一个复合物残基配对倾向性分数,即把界面上所有符合条件的残基对的打分相加。

1.3.3 残基组成倾向性(residue propensity on interface)

Lo Conte^[11]等人计算了 75 对蛋白-蛋白复合物中每种残基在界面的组成比,即界面残基组成的倾向性。残基 i 对界面倾向性分数用公式计算:

$$E_{\text{propensity}}(i) = \frac{P_r^{\text{interface}}}{P_r^{\text{surface}}} \cdot \frac{S_r}{S_r^{\text{ave}}}$$

其中 $P_r^{\text{interface}}$ 和 P_r^{surface} 分别是残基类型 r 对界面和表面的贡献^[11], S_r 和 S_r^{ave} 分别是残基 r 在位置 i 处的溶剂可及表面面积和 r 类残基作为表面残基的平均可及面积^[11]。

1.3.4 残基的保守性(residue conservation scores)

残基保守性是由通过序列特征得到。使用 BLOSUM62^[18]替换矩阵对序列进行三轮 PSI-BLAST 搜索,位置 i 处的保守性分数通过下面的公式定义:

$$E_{\text{conserv}}(i) = \begin{cases} M_{ir} - B_{ir}, & \text{if } M_{ir} - B_{ir} > 0, \\ 0, & \text{if } M_{ir} - B_{ir} < 0 \end{cases}$$

其中 M_{ir} 为位置 i 处由 PSI-BLAST 得到的位置特异性保守性分数, B_{ir} 是位于序列 i 处的残基 r 的类型在 BLOSUM62 矩阵中的对角线值。Zhou 等人^[16]使用了类似的方法。

1.4 筛选效率

筛选效率定义为:

$$e = \frac{\text{selected_hits}/\text{selected}}{\text{all_hits}/10000}$$

其中, selected 和 selected_hits 分别是指筛选出的构象的个数和其中正确构象的个数, all_hits 是指所有的正确构象的个数。

2 结果和分析

2.1 FTDock 结果分析

因为我们的目的是评估和发展打分函数,所以使用 FTDock 的默认参数进行对接运算,而忽略不同的蛋白质复合物各自的优化参数^[1, 5, 6]。

统计 FTDock 的结果:对有的蛋白能够得到很好的结果(1PPE, 309 个正确对接结果; 1EAW, 68, 7CEI, 52);但是大部分蛋白的结果不是很理想,40 对蛋白得到 1-20 个正确构象;甚至有 5 个蛋白(1IBR, 1KLU, 1N2C, 1FAK, 1H1V)没有得到任何正确结果,在这 5 个蛋白中,1FAK, 1H1V 蛋白质形成复合物时,构象变化太大,即使是和复合物的晶体结构叠加的最好的构象与之的界面 RMSD 也分别是 6.18 Å 和 6.62 Å。同蛋白质复合物标准库 1.0 相比,版本 2.0 提供了更多的使用一般的对

接方法难以处理的蛋白。

对于那些在形成复合物前后构象变化发生不大的蛋白(1EAW、1PPE、7CEI),利用形状互补进行对接可以得到很理想的结果。在10000个候选构象中,1EAW在第9位出现正确构象,1PPE在第8,第18出现正确构象,7CEI在第23出现正确构象。而且,这三个蛋白都具有理想的锁与钥匙模型的特点:受体蛋白的表面具有唯一的“口袋”来容纳配体。

1IBR,1KLU,1N2C,1FAK,1H1V没有得到任何的正确构象说明只利用形状互补分数来进行蛋白质对接,是不能够准确地将正确的构象选择出来。

2.2 各属性结果比较及分析

计算FTDock产生的每一对蛋白的10000个构象的侧链能量、残基配对倾向性分析、残基组成倾向性分数和残基的保守性分数。对其中的正确构象在互补分数和四个属性中进行百分位排序,即如果该正确构象在某一属性中排序1~100,其百分位排序值为1,101~200为2,依次类推。再计算每对蛋白的所有正确构象在某个属性中的平均百分位排序(表1)。

从表1中我们可以看出总体上我们所选用的四个能量参数都要优于形状互补分数。但是在不同的蛋白中,正确的构象在这四种属性中排序是不一致的。在1CGI、1DE4、1I2M、1IJK、1K5D等蛋白中,残基配对倾向性分数能够有效地选择出正确的构象;1FQJ则是侧链能量;1DFJ、1EZU、1KXP、2BTf等蛋白中则是残基组成倾向性;残基保守性则对1ZEU、1GRN、1KKL、1WQ1、2BTf等蛋白有效。

综合起来看,侧链能量的表现不如其它的三项,但是在1FQJ和1AK4的表现要好于其它的三项;这两个蛋白的作用界面的容积可及性都比较高,而我们的打分函数对于凹陷的界面表现不是很好^[10]。残基配对倾向性的表现是最好的,这可能是由于大部分的作用界面是圆形的,而另外三个分数计算的是界面的平均打分,并不能区分正确的构象和在正确的作用位点旋转的构象。

2.3 四个打分项的组合

我们对四个打分项进行线性组合,使在组合分数排序中,打分最高的1000个构象里面尽可能多的筛选到正确构象。通过计算得到下式:

$$\text{score} = 0.19 \times \text{residual_pair_score} + 1.0 \times \text{side_chain_energy_score} + 1.0 \times \text{residual_interface_propensity} + 2.2 \times \text{residual_conserve_score}$$

根据新的打分函数计算每个构象的分数,根据前述的方法计算正确构象的百分位排序,得到其平均百分位排序为22.2,标准差为17.8,提高了打分函数的效率。

我们对蛋白质复合物标准库进行进一步的分析,发现其中含有三个免疫系统蛋白相关蛋白(1GHQ:补体受体2(Complement receptor 2(CR2/CD21)) and 补体C3d形成的复合物,1QA9:CD2和CD58形成的复合物,1KAC:腺病毒及其细胞膜受体CAR(coxsackie and adenovirus receptor)的复合物),使用新的

打分函数计算的这三个蛋白的正确构象的百分位平均排序偏低。如果去除这三个蛋白,54对蛋白的百分位排序的平均值和标准差分别变为19.3和12.6,四个属性(侧链能量、残基配对、界面残基的倾向性、残基的保守性)分开计算分别为 38.6 ± 19.6 , 26.3 ± 20.8 , 22.7 ± 16.6 , 37.8 ± 26.1 ,形状互补分数为 46.9 ± 13.5 。这说明我们的方法对于提高非免疫相关蛋白对接的准确度是有效的。

2.4 筛选效率分析

因为很难将正确的构象挑出来,在蛋白质对接中,如果能缩小目标集合并尽可能多的含有正确构象,对后继的工作也是很有帮助的。

综合多种因素考虑,我们保留50%具有最高残基对能量的构象、70%具有最高侧链能量的构象、50%具有最高的残基倾向性分数的构象和90%的最高的保守性分数的构象这四个集合的交集进行分析。

在54对蛋白中有46对蛋白的筛选效率大于1.0(Duan等人^[8]的结果是48/60),40对蛋白大于2.0(Duan等人^[8]为44),12对蛋白大于4.0(Duan等人^[8]只有4对)。但是我们的目标集合的平均大小为 2069 ± 291 ,而Duan等人^[8]的是 3029 ± 825 。这证明我们的筛选方法能够更有效的在保留尽可能多的正确构象的同时缩小目的集合。

3 结论

对于蛋白质对接,任何一个单独的能量或打分函数都不能取得令人信服的结果,所以我们提出用综合几种打分函数进行对接结果的筛选。对于非免疫系统相关的蛋白,我们的方法是有效的。这可能是由于免疫系统相关的蛋白同其它的蛋白相互作用的机制不同造成的,免疫相关蛋白的相互作用一般是通过大规模变异然后通过选择得以稳定,而其它的蛋白在进化上的作用位点是趋于保守的。在我们使用的打分项中,残基配对倾向性和界面残基的倾向性都是基于统计学意义的,以及残基的保守性分数,它们更适合于非免疫系统相关蛋白的对接。虽然侧链能量对于这些免疫系统相关的蛋白的表现要稍好一些,但也不足以筛选出正确构象,这可能和我们的侧链能量是基于经验的能量计算相关。所以在进行蛋白质对接的时候还是要参考蛋白质相互作用界面的生化或生物学特征^[19]。

在进行筛选时我们的结果比Duan等人^[8]要好一些,如何细致的选择不同的打分组合和参数对结果的影响是比较大的。

另外一个影响我们的结果的因素就是在我们使用的FTDock产生的构象中,正确的构象太少。Weng, David和Gabb等人都分别提出了decoys,即人为选择的蛋白质构象的集合,其中的正确构象的比例要高一些。这样打分函数受到的干扰要小一些。这也是我们下一步的工作,即将我们的打分函数应用到这些decoys中,提高蛋白质对接的准确率。

表 1 形状互补分数和各个属性的平均百分位排序

Tab.1 The average one - hundred - scale ranks of near native conformations by shape complementary and four terms

pdb_ID ^a	count ^b	scAve ^c	energyAve ^d	rpAve ^e	propAve ^f	comsAve ^g
1A2K	16	55.50	50.00	15.00	11.75	15.13
1ACB	7	50.14	24.57	14.29	5.57	11.57
1AK4	32	41.97	14.63	67.06	31.78	15.13
1AKJ	10	46.70	43.10	67.50	67.10	32.40
1ATN	4	38.75	57.75	6.50	19.00	66.25
1AVX	40	51.40	64.63	8.08	15.70	61.13
1AY7	30	54.27	25.00	9.77	14.90	7.70
1B6C	40	36.75	75.75	7.28	9.20	6.63
1BUH	14	49.29	75.93	16.64	7.93	38.79
1BVN	19	55.79	34.58	23.42	13.47	28.16
1CGI	44	32.30	21.95	3.11	18.84	58.95
1D6R	45	57.16	45.62	38.11	75.24	41.40
1DE4	1	31.00	52.00	1.00	6.00	93.00
1DFJ	10	17.10	85.40	20.00	2.60	13.80
1E6E	9	42.56	15.11	18.67	22.89	19.22
1E96	21	39.10	27.10	13.81	5.62	17.57
1EAW	68	35.19	48.72	21.06	21.28	30.50
1EER	4	62.25	56.25	46.50	43.50	23.50
1EWY	26	49.77	20.27	13.15	23.81	30.69
1EZU	1	99.00	13.00	6.00	2.00	2.00
1F34	3	21.67	57.67	40.67	5.67	62.67
1F51	12	35.17	33.00	46.42	26.50	10.33
1FC2	7	53.43	29.00	9.00	6.00	50.43
1FQ1	1	28.00	29.00	17.00	33.00	44.00
1FQJ	1	76.00	10.00	81.00	46.00	59.00
1GCQ	20	56.50	71.00	33.50	35.55	19.10
1GHQ	9	58.89	54.67	58.44	73.78	80.11
1GP2	7	40.57	31.00	17.57	7.43	44.86
1GRN	12	50.75	25.33	20.75	24.50	4.42
1HE1	30	36.77	11.37	46.43	39.13	6.73
1HE8	6	44.67	22.33	40.17	31.33	21.00
1HIA	41	48.71	39.78	27.39	37.17	70.46
1I2M	3	52.00	62.33	4.33	6.67	64.33
1I4D	6	48.67	45.83	27.83	27.83	34.83
1IB1	4	52.25	52.25	96.25	33.00	11.75
1IJK	1	40.00	17.00	1.00	7.00	93.00
1K5D	4	42.00	24.00	2.50	21.50	23.75
1KAC	13	44.23	28.92	62.31	64.77	62.46
1KKL	13	50.69	30.08	13.38	14.08	4.62
1KTZ	11	51.18	40.00	19.36	13.73	15.00
1KXP	7	60.57	87.71	11.86	4.00	20.29
1M10	2	52.50	46.00	62.00	43.00	28.00
1MAH	31	49.35	30.13	23.00	36.06	77.90
1ML0	11	43.91	43.55	6.82	11.00	64.55
1PPE	309	43.19	52.38	18.13	38.11	60.96
1QA9	8	30.38	67.38	80.00	92.25	87.63
1RLB	9	53.11	24.56	41.56	16.44	73.44
1SBB	6	43.33	19.00	27.83	19.67	84.00
1TMQ	7	38.71	27.00	45.29	12.86	46.29
1UDI	24	43.08	65.71	38.46	11.54	38.46
1WQ1	2	15.00	21.00	23.00	52.50	3.50
2BTf	3	70.67	21.67	7.67	2.33	2.00
2MTA	12	53.08	39.50	50.83	28.67	62.33
2PCC	25	42.00	36.72	27.24	38.44	34.44
2SIC	45	48.58	40.33	25.87	14.20	64.91
2SNI	17	56.82	22.29	31.82	16.59	44.88
7CEI	52	44.77	23.21	16.31	48.13	82.79
average	21.32	46.79	39.19	28.42	25.59	39.87
sigma	41.70	13.41	19.57	22.35	20.41	27.01

a、去除 5 对没有得到正确构象的蛋白,总共 57 对;

b、得到正确构象的个数;

c、d、e、f、和 g 分别是互补分数、侧链能量、残基配对倾向性、界面残基倾向性和残基的保守性的正确构象的平均百分位排序。

(下转第 11 页)

疗具有良好的靶向性、特异性及安全性。

3.3 caspase-3 与 survivin 的相关性

体外实验证实 caspase 活化的两条途径都可被 survivin 抑制,并且 survivin 对 caspase-3 的前体酶原形式和活化形式均有抑制作用^[10,11]。目前王靖华^[12]等用免疫组化方法证明 survivin 与 caspase-3 在 NSCLC 中的表达水平呈负相关,证实 survivin 通过抑制 caspase-3 的激活,而抑制细胞凋亡,延长细胞的生命,破坏细胞增殖与凋亡的平衡,导致肿瘤的发生。本研究结果显示,在人 NSCLC 组织中 survivin 蛋白的阳性表达与 caspase-3 蛋白的阳性表达有显著相关性 ($P < 0.05$),且呈负相关 (Pearson's $r = -0.348$)。因此认为 survivin 抑制了 caspase-3 的激活,导致细胞的无限增殖;或其它途径导致 caspase-3 失活,触发某种反应从而促进了 survivin 的表达;如果能从分子角度研究二者的转录及翻译过程,研究二者之间的最佳平衡点,可能不仅对肺癌的诊治和预后判断具有重要意义,也会对预防肺癌的发生产生重要的影响。

4 问题与展望

因为肿瘤的发生是多因素作用的结果,此两个基因对非小细胞肺癌的作用机制可能只掀开冰山一角,如同大多数生物制剂一样,有效率较低。本实验采用的实验方法有限,如果从分子角度进一步研究,可能会得到更精确的结果。此外,本实验研究组织中的蛋白表达情况,不利于临床开展,如果能进一步研究血清中的两蛋白表达情况,对临床会有更重要的意义。

参考文献

- [1] Reed JC. Bcl-2 and the regulation of programmed cell death [J]. J Cell Biol, 1994, 124(1-2):1-6

- [2] Ambrosini G, Adida C. A novel anti-apoptosis gene, survivin expression in cancer and lymphoma[J]. Net Mad, 1997, 3(8):917-921
- [3] Robertson GS, Crocker SJ, Nicholson DW, et al. Neuroprotection by the inhibition of apoptosis[J]. Brain Pathol, 2000, 10(2):283-292
- [4] Hengartner MO. Apoptosis: Corraling the corpses[J]. Cell, 2001, 104:325
- [5] Krajewska M, Wang HG, Krajewski S, et al. Immunohistochemical analysis of in vivo patterns of expression of CPP32(caspase-3), a cell death protease[J]. Cancer Res, 1997, 57(8):1605-1613
- [6] 张百红,姜宁西,邢传平,等.肺癌组织 Caspase-3 基因表达与细胞凋亡的关系[J].第四军医大学学报, 2002, 23(1):35-39
- [7] Morzo M, Rosell R, Felip E, et al. A novel anti-apoptosis gene: Re-expression of survivin messenger RNA as a prognosis marker in non-small cell lung cancers[J]. J Clin Oncol, 1999, 17(7):2100
- [8] Falleni M, Pellegrini C, Marchetti A, et al. Survivin gene expression nearly stage non-small cell lung cancer[J]. J Pathol, 2003, 200(5):620-626
- [9] Karczmarek-Borowska B, Filip A, Wojciorowski J, et al. Survivin anti-apoptotic gene expression as a prognostic factor in non-small cell lung cancer: in situ hybridization study[J]. Folia Histochem Cytobiol, 2005, 5(4):237-42
- [10] Shin S, Sung BJ, Cho YS, et al. An anti-apoptotic protein human survivin is a direct inhibitor of caspase-3 and caspase-7[J]. Biochemistry, 2001, 40(4):1117-1123
- [11] Tamm I, Wang Y, Sausville E, et al. IAP family protein survivin inhibits caspase activity and apoptosis induced by Fas (CD95), Bax, caspases, and anticancer drugs[J]. Cancer Res, 1998, 58(23):5315-5320
- [12] 王靖华,陈龙邦,黄文斌,等. survivin 和 caspase-3 在非小细胞肺癌中的表达及其与肿瘤细胞凋亡的关系[J]. 中国肺癌杂志, 2005, 8(5):435-439

(上接第4页)

参考文献

- [1] Katchalski-Katzir E, Shariv I, Eisenstein M, et al. Molecular surface recognition: determination of geometric fit between proteins and their ligands by correlation techniques[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1992, 89(6):2195-2199
- [2] Kuntz ID, Blaney JM, Oatley SJ, et al. A geometric approach to macromolecule-ligand interactions[J]. J Mol Biol, 1982, 161(2):269-288
- [3] Ewing TJ, Makino S, Skillman AG, et al. DOCK 4.0: search strategies for automated molecular docking of flexible molecule databases[J]. J Comput Aided Mol Des, 2001, 15(5):411-428
- [4] Helmer-Citterich M, Tramontano A. PUZZLE: a new method for automated protein docking based on surface shape complementarity[J]. J Mol Biol, 1994, 235(3):1021-1031
- [5] Gabb HA, Jackson RM, Sternberg MJ. Modelling protein docking using shape complementarity, electrostatics and biochemical information[J]. J Mol Biol, 1997, 272(1):106-120
- [6] Lynn FTE, Jeffrey M, Victoria AR, et al. Surveying molecular interactions with DOT[C]. Proceedings of the 1995 ACM/IEEE conference on Supercomputing (CDROM). San Diego, California, United States: ACM Press, 1995:22
- [7] Chen R, Li L, Weng Z. ZDOCK: an initial-stage protein-docking algorithm[J]. Proteins, 2003, 52(1):80-87
- [8] Duan Y, Reddy BV, Kaznessis YN. Physicochemical and residue conservation calculations to improve the ranking of protein-protein docking solutions[J]. Protein Sci, 2005, 14(2):316-328

- [9] Liang S, Grishin NV. Effective scoring function for protein sequence design[J]. Proteins, 2004, 54(2):271-281
- [10] Liang S, Zhang J, Zhang S, et al. Prediction of the interaction site on the surface of an isolated protein structure by analysis of side chain energy scores[J]. Proteins, 2004, 57(3):548-557
- [11] Lo Conte L, Chothia C, Janin J. The atomic structure of protein-protein recognition sites[J]. J Mol Biol, 1999, 285(5):2177-2198
- [12] Moont G, Gabb HA, Sternberg MJ. Use of pair potentials across protein interfaces in screening predicted docked complexes[J]. Proteins, 1999, 35(3):364-373
- [13] Chen R, Mintseris J, Janin J, et al. A protein-protein docking benchmark[J]. Proteins, 2003, 52(1):88-91
- [14] Mintseris J, Wiehe K, Pierce B, et al. Protein-Protein Docking Benchmark 2.0: an update[J]. Proteins, 2005, 60(2):214-216
- [15] Bahadur RP, Chakrabarti P, Rodier F, et al. A dissection of specific and non-specific protein-protein interfaces[J]. J Mol Biol, 2004, 336(4):943-955
- [16] Zhou HX, Shan Y. Prediction of protein interaction sites from sequence profile and residue neighbor list[J]. Proteins, 2001, 44(3):336-343
- [17] Word JM, Lovell SC, Richardson JS, et al. Asparagine and glutamine: using hydrogen atom contacts in the choice of side-chain amide orientation[J]. J Mol Biol, 1999, 285(4):1735-1747
- [18] Henikoff S, Henikoff CJ. Amino acid substitution matrices from protein blocks[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1992, 89(22):10915-10919
- [19] 黎明民,梁世德,张健,等.蛋白-蛋白作用界面特征及界面预测研究进展[J].现代生物医学进展, 2006, 6(6):44-46