

计算机辅助金属酶靶向药物发现的研究进展

余俊霖, 李国菠^{*}(四川大学华西药学院, 成都 610041)

摘要: 金属酶是指含功能必需和(或)结构必需金属离子的酶的统称, 广泛参与关键生理和病理过程, 是非常重要的药物作用靶标群。金属结合位点的电子和几何结构具有复杂性、多变性和动态性等特点, 使得计算机辅助药物设计存在挑战性。本文综述金属结合药效团, 基于结构的药物设计, 人工智能等策略应用于金属酶靶向药物发现的研究进展、优势和面临挑战, 期望能为金属酶靶向创新药物研发提供借鉴和思考。

关键词: 金属酶; 药效团; 人工智能; 药物发现; 分子动力学

中图分类号: R914.2

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2022)21-2828-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.21.019

引用本文: 余俊霖, 李国菠. 计算机辅助金属酶靶向药物发现的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(21): 2828-2833.

Advances in Computer-aided Metalloenzyme-targeted Drug Discovery

YU Junlin, LI Guobo^{*} (West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

ABSTRACT: Metalloenzyme is a generic term normally used for the enzymes containing functionally and/or structurally essential metal ions, which are widely involved in key physiological and pathological processes, and are a colony of important drug targets. Electronic and geometric structures of metal-binding sites usually have complicated, flexible, dynamic features, which make computer-aided drug design more challenging. This paper summarizes the research progress, strengths and challenges for metal-binding pharmacophores, structure-based drug design, and artificial intelligence used in metalloenzyme-targeted drug discovery, with the hope to provide reference and reflection for high-efficient innovative drug discovery targeting metalloenzymes.

KEYWORDS: metalloenzyme; pharmacophore; artificial intelligence; drug discovery; molecular dynamics

金属元素是所有生命体重要组成部分。金属离子可直接调控某些重要生命过程, 如铁死亡^[1]、铜死亡^[2]、金属免疫^[3]等, 也可作为金属酶的辅因子发挥重要生物功能。金属酶通常含有一个或多个功能必需和(或)结构必需的过渡金属离子, 如锌离子(Zn^{2+})、铁离子($\text{Fe}^{2+/3+}$)、铜离子(Cu^{2+})、锰离子(Mn^{2+})、钴离子(Co^{2+})、钼离子(Mo^{2+})、镍离子(Ni^{2+})等; 这些金属离子往往与蛋白氨基酸或其他辅因子形成配位作用, 并发挥路易斯酸、电子传递、结构固定等作用支撑金属酶催化功能^[4]。自然界中超过 1/3 的酶可被归类为金属酶, 覆盖了氧化还原酶、水解酶、转移酶、聚合酶、异构酶和连接酶六大类型^[5]。金属酶广泛存在于人体中, 在包括分子合成降解, 信号转导转换, 表观遗传调节, 免疫动态调控等几乎所有生命过程中都发挥着关键作用; 也有大量金属酶存在于微生物中, 间接影响着人的生命过程。金属酶的活性异常或过量表达与人类疾病密切相关, 被认为是一大类有潜力

的药物作用靶标^[4]。目前已有不少靶向金属酶的小分子药物被应用于心血管、肿瘤、皮肤炎症、哮喘等疾病的治疗, 还有大量针对新验证金属酶靶标的抑制剂正处于临床开发阶段^[4,6]。然而, 目前绝大多数具有重要生物功能和疾病相关的金属酶靶标还未被充分挖掘和开发, 说明靶向金属酶的药物研发是一个极具潜力的研究方向。

计算化学和计算药物化学领域近些年取得的重大进展, 有效加速了药物发现过程, 提高了药物研发效率。例如, 计算机运算能力、经典力场精度和采样方法等方面的综合提升使得自由能扰动等方法在药物发现中发挥着越来越重要作用^[7-8]。又如, 基于深度学习的生成模型的发展, 为苗头化合物高效发现提供了新的有效策略^[9]。同时, 近几年结构生物学也取得了长足进步, 如冷冻电子显微镜技术^[10]和基于深度学习的蛋白质结构预测技术^[11-12], 使人们能够获得更多可靠的蛋白三维结构, 为计算机辅助药物发现提供了重要结构基础。

基金项目: 国家自然科学基金项目(82122065, 82073698, 81874291); 四川省科技厅国际合作项目(2022YFH0027)

作者简介: 余俊霖, 男, 硕士 E-mail: vicfisher6072@163.com

^{*}通信作者: 李国菠, 男, 博士, 教授, 博导 E-mail: liguobo@scu.edu.cn

由于金属酶所包含的金属离子具有复杂的电子状态结构,表现出强烈的极化和电荷转移效应,与蛋白和药物分子作用时,其能量和几何结构存在复杂性、多变性和动态性,增加了计算机辅助药物发现的难度和挑战^[13]。鉴于金属酶的含金属离子的特殊性以及大多数金属酶缺乏特异性药物或尚未开发的现状,本文聚焦于计算机辅助金属酶靶向药物发现策略,从金属结合药效团,基于结构的药物设计,人工智能辅助药物发现等角度,综述这些计算策略的研究进展、优势和面临挑战,期望能为金属酶靶向药物快速研发提供线索和借鉴。

1 基于金属结合药效团的药物发现

由于金属酶活性位点金属离子缺电子和强极化效应,靶向金属酶的小分子药物多数会涉及与活性位点金属离子形成配位键等强相互作用。本文将金属酶靶向药物与活性位点金属离子配位结合的化学骨架或片段,称为金属结合药效团(metalbinding pharmacophore, MBP)。例如,经典抗高血压药物卡托普利的巯基作为MBP与血管紧张素转化酶活性位点 Zn^{2+} 形成配位作用,阻止血管紧张素 II 的生成,减少血管收缩和血管紧张素 II 受体激活,降低血压^[14];利尿药乙酰唑胺则通过其磺酰胺基团作为MBP与碳酸酐酶活性位点 Zn^{2+} 配位,使肾小管上皮细胞中 H_2CO_3 的形成减少, H^+ 的产生下降,从而发挥利尿的功效^[4]。

为了全面总结MBP的特征,笔者所在团队早期分析了PDB数据库中6590个金属酶-配体复合物结构,其中约65%的小分子配体涉及金属离子配位作用,由此总结出485种不同结构的MBP^[5]。这些MBP大多数是以单齿或双齿的方式与金属离子配位,对配体的结合至关重要。发现有206个MBP(约42%)结合的金属酶数量>2个,其中75个MBP可与>5个金属酶靶点配位结合。这不仅说明MBP可作为连接不同金属酶的重要纽带,也提示不同金属酶抑制剂的MBP可以相互借鉴。例如,在基于片段的药物设计策略中,可以将MBP作为关键片段衍生新的先导化合物^[6]。Deshaie与Cohen课题组合作,通过筛选MBP化合物库,发现8-巯基喹啉为蛋白酶体异肽酶Rpn11的高配体效率抑制剂,经过结构优化获得了一个高活性Rpn11抑制剂Capzimin^[6,15]。基于MBP对药物发现的重要性,多项研究采用生物电子等排体、生物无机化学等方法对MBP进行拓展和合理设计,促进了

基于MBP药物发现策略的发展^[16-20]。通过药效团融合策略,发现了巯基酰胺硼酸类金属 β 内酰胺酶(metallo β lactamase, MBL)和丝氨酸 β 内酰胺酶(serine β Lactamase, SBL)双重抑制剂。例如将靶向MBL的3-巯基-2-甲基丙酸与靶向SBL的氨基硼酸片段进行拼接,发现了双重MBL/SBL抑制剂1(图1)^[21],进一步验证了MBP对于先导发现的重要性。更值得注意的是,部分MBP如单磷酸、二磷酸和异羟肟酸等,可与>10种金属酶靶点结合,会造成金属酶抑制剂的杂泛性,有可能引起潜在脱靶风险。

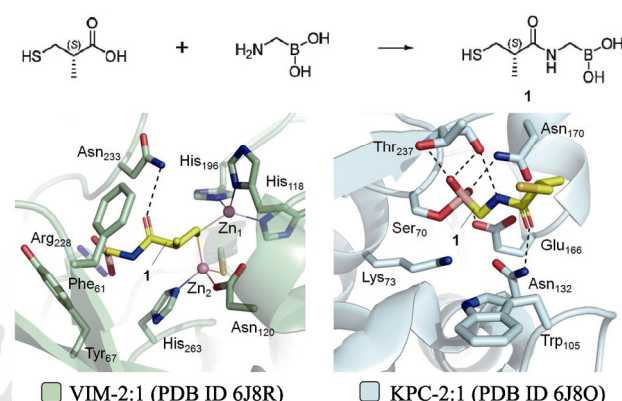


图1 基于药效团融合策略发现了双重MBL/SBL抑制剂1,并通过复合物晶体结构VIM-2:1(PDB ID: 6J8R)及KPC-2:1(PDB ID: 6J8Q)^[21]验证了该策略的可行性

Fig. 1 Pharmacophore fusion strategy-based discovery of dual MBL/SBL inhibitor 1, validated by the crystal structures of VIM-2:1 (PDB ID: 6J8R) and KPC-2:1 (PDB ID: 6J8Q)^[21] complexes

这些MBP与金属酶关联分析,启示在靶向金属酶的药物分子设计时,既可参考已报道的配位模式来合理选择MBP,提高与靶标的结合亲和力,又要考虑MBP杂泛性引起潜在的毒性风险。为此,通过总结不同类型MBP与活性位点金属离子的配位参数(如距离、方向和角度),获得了一套金属配位药效团特征,并结合阳离子- π 、卤键、氢键、离子键等重要药效团特征,再集成特征导向分子匹配算法,发展了一种锚定药效团特征识别与分子匹配方法AncPhore。该方法凸显了锚定药效团特征的贡献和多态性,提升了基于药效团模型的先导发现效率和效能,适用于包括金属酶在内的所有靶点类型的药物发现,是对传统药效团方法的重要发展^[22]。将AncPhore方法用于MBL、吡啶胺/色氨酸-2,3-双加氧酶等金属酶抑制剂筛选,成功发现了多个新先导化合物,证明了其实用性和

有效性^[22-23]。化合物 **2** 与 MBL 的锚定药效团模型匹配较好, 与复合物晶体结构的作用模式基本一致^[22-23], 见图 2。总之, 基于金属结合药效团是一种重要的金属酶靶向药物发现策略。

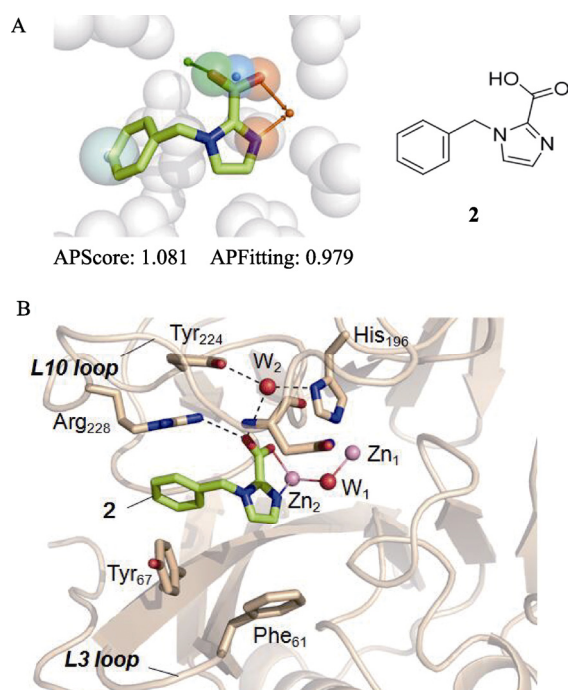


图 2 化合物 **2** 与 MBL 锚定药效团模型匹配(A)及化合物 **2** 与 VIM-2 MBL 的复合物晶体结构图(PDB ID: 7CHV)(B)^[22]

Fig. 2 Fitting mode of compound **2** with VIM-2 anchor pharmacophore model(A) and crystal structure of VIM-2 complexed with compound **2**(PDB ID: 7CHV)(B)^[22]

2 分子对接辅助金属酶药物发现

分子对接是一种预测靶点与配体互补性的计算方法, 可以从大型化合物数据库中快速筛选获得靶点结合的潜在化合物。分子对接已被广泛应用于靶向金属酶的药物发现中, 特别是早期苗头和先导化合物的发现。例如, Hsu 等^[24]利用分子对接筛选类药性化合物库发现结构新颖的 IIa 类组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)抑制剂; Cain 等^[25]通过分子对接将片段对接到含有 2 个锌离子的 NDM-1 活性位点, 并随后将这些片段连接起来获得一些潜在可合成的化合物, 由此获得了多个纳摩尔级 NDM-1 抑制剂; Choi 等^[26]综合利用晶体结构分析和分子对接发现高活性、高选择性的基质金属蛋白酶 13。

绝大多数分子对接方法依赖于打分函数, 对靶点与配体形状和静电互补性以及结合亲和力的预测。基于力场对接方法的打分函数常将金属-配

体作用视为静电和范德华力作用; 这样的打分函数未考虑金属-配体作用的电子密度, 忽略了电子转移和极化效应, 影响了计算准确度。有研究人员则通过几何约束限制配体与金属配位的位置, 来提高分子对接计算效率。例如, Caporuscio 等^[27]针对细胞色素芳香化酶 CYP19, 采用与血红素铁离子结合的几何限制, 成功发现纳摩尔级的新型先导化合物。也有专门针对含锌离子的金属酶发展了基于经验和知识的打分函数, 提高了对接打分的准确度^[28-29]。此外, 基于电荷自洽的密度泛函-紧束缚方法的分子对接算法可以较好地预测金属-配体配位键, 但目前仅支持含锌离子、血红素铁离子等部分金属酶的计算和虚拟筛选^[30-31]。

蛋白-配体相互作用指纹图谱(protein-ligand interaction fingerprint, IFP)方法通过对靶点-配体结合模式的编码, 提炼靶标-配体关键相互作用特征, 是提高先导发现效率的一种重要策略^[32]。笔者所在团队前期发展了一种 IFP 分析方法(IFP analyses)^[33], 可准确识别包括金属配位、氢键供体、氢键受体、离子键、疏水、面对面 π - π 堆积、边对面 π - π 堆积等蛋白-配体相互作用特征, 也可定制靶点最关键作用特征, 突出靶点特异性。IFP analysis 可用于基于结构的虚拟筛选和靶标预测^[33-34]。以金属碳青霉烯酶 VIM-2 为靶点, 结合分子对接和 IFP analysis 定制了 VIM-2 特异性虚拟筛选流程, 对 Vitas-M 数据库 120 万个化合物进行筛选, 并挑选了 20 个化合物进行酶水平活性测试, 发现 15 个化合物对 VIM-2 均有抑制活性, 说明了该方法可以提高虚拟筛选命中率; 结构生物学研究发现异吲哚啉类化合物为非金属整合 VIM-2 抑制剂^[33](图 3)。

3 分子动力学模拟金属酶与配体的诱导契合、热力学和动力学

尽管分子对接被广泛应用, 但尚无法充分考虑活性口袋柔性、溶剂效应等问题, 影响了计算精度和准确度, 分子动力学模拟则可以反映靶点柔性、蛋白-配体结合诱导契合效应等^[35], 被应用于金属酶靶向药物发现。例如, Marek 等^[36]为利用分子动力学模拟, 发现 HDAC8 选择性抑制剂大都以特定的“L-型”结合构象与 HDAC8 特异性口袋结合, 揭示了 HDAC8 选择性抑制剂机制, 对下一代 HDAC 选择性抑制剂的开发具有启发意义。

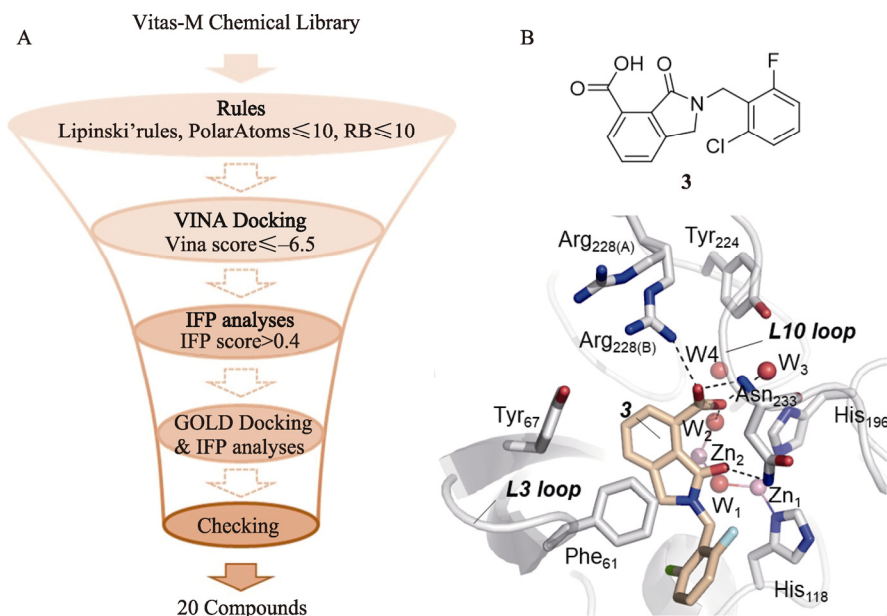


图3 基于 IFPanalyses 方法的虚拟筛选流程(A)和吲哚啉类化合物 3 与 VIM-2 的复合物晶体结构(B)

Fig. 3 Pipeline of IFPanalyses-based virtual screening(A) and the structure of indoline compound 3 in complex with VIM-2(B)

由于金属结合位点电子结构的复杂性、可变性和动态性等,分子动力学模拟方法中如何考虑金属酶-配体结合的力场参数仍存在一定挑战。为提供更准确的力场参数,Li 等^[37]在 12-6 LJ 非键模型基础上,考虑了电荷诱导的偶极相互作用,开发了 12-6-4 LJ 非键模型,能比较准确地计算二价、三价和四价金属的力场参数,并应用于金属酶相关的分子动力学模拟研究中。Josino 等^[38]应用 12-6-4 LJ 非键模型,分别模拟了含 Zn^{2+} 和 Mn^{2+} 磷霉素耐药蛋白酶与抑制剂 ANY1 的动态结合模式,并计算了两者的结合自由能,为未来磷霉素耐药蛋白酶抑制剂结构优化提供参考。也有课题组采用量子力学/分子力学(quantum mechanics/molecular mechanics, QM/MM)策略优化金属酶-配体结合模式,以提高计算准确率。例如, Yang 等^[39]利用半经验 QM/MM 方法(如 DFTB3)和密度泛函理论 QM/MM 方法(如 B3LYP),对 6 种不同 Zn^{2+} 依赖的金属酶与相应配体的结合模式进行模拟,为含 Zn^{2+} 金属酶的复合物建模和抑制剂设计提供了重要信息。

分子动力学不仅能较好地模拟金属结合位点信息,包括小分子金属配位结合等,也可能发现新的变构口袋或变构通信现象,这对于靶向金属酶药物发现具有重要意义。随着计算机运算能力显著增强(如 GPU 和云计算等)和分子动力学模拟算法的不断改进(如采样方法等),长时程分子动力学模拟(如微秒级)还可以实现蛋白-配体结合热力学和动力学等关键参数的计算。特别是针对金属酶

的同一系列化合物,可以采用特定的参数和流程,模拟金属-配体配位键的断裂和形成,来反映化合物的结合和解离状态,从而比较同系衍生物的动力学参数,为先导优化提供更有价值的信息。

4 人工智能辅助药物发现

随着大量靶标及药物相关数据的增加、深度学习等人工智能技术的不断发展,人工智能技术逐渐渗透到药物研发的多个关键环节。例如, Stokes 等^[40]建立了基于深度学习的抗菌药物活性分子预测模型,从 10^8 个化合物中发现了一种新型抗菌药物 Halicin,其表现出广谱抗菌活性,包括结核杆菌和碳青霉烯抗菌药物耐药的肠杆菌科。又如, Zhavoronkov 等^[41]发展了一种生成张量强化学习模型 GENTRL,用于小分子从头设计,其优势在于可以同时考虑化合物的合成可行性、新颖性和生物活性;利用 GENTRL 成功发现了酪氨酸蛋白激酶受体 DDR1 抑制剂,为抗纤维化疾病等创新药物研发提供了新型先导化合物。

由于金属酶活性位点的金属离子对于活性分子结合非常重要,但目前仅有少数深度学习方法,在预测靶标-配体相互作用时,考虑到金属离子的作用。Stepniewska-Dziubinska 等^[42]提出基于三维卷积神经网络的 Pafnucy 模型用于预测蛋白-配体结合亲和力,该模型是以原子类型、原子杂化方式等特征表征活性位点,并考虑了活性位点处金属离子,表现出较好的预测能力。Jiménez 等^[43]提出的 K_{DEEP} 模型,则通过原子占有率来表征活性

位点, 考虑了疏水性、芳香性、排除体积、金属等不同特征, 比 Pafnucy 模型预测能力更强。近几年也有基于图神经网络模型的靶标-配体结合亲和力预测方法考虑了金属离子。例如, Jiang 等^[44]提出的 InteractionGraphNet 模型, 以复合物结构为输入, 构建了配体图、蛋白口袋图、蛋白-配体结合图, 考虑包含多种金属离子和其他常见原子类型, 依次采用分子内图卷积模块、分子间图卷积模块、图池化模块更新上述子图信息, 最终通过全连接预测结合亲和力。尽管这些方法考虑到了金属离子信息, 但未充分反映金属离子与活性分子的作用特征和规律, 因而仍需发展更多针对金属酶特征的深度学习模型, 以促进金属酶靶向先导的快速高效发现。

5 展望

计算机辅助药物设计策略如金属结合药效团, 基于结构的药物设计等被广泛应用于金属酶靶向药物发现研究, 提高了研发效率。然而, 现有策略仍存在一定局限性, 如基于 MBP 的策略不适合缺乏 3D 结构或催化机制不明确的金酶酶靶标, QM/MM 计算依赖于初始金属酶-配体结合构象且计算量大、不适合虚拟筛选, 深度学习模型尚未获得金属与活性分子的作用规律等。药物设计时, 如何对待金属结合位点的特殊性是需要充分考虑的问题。例如, 针对同一金属结合位点, 生成药效团模型时, 可以考虑存在多种有效的配位模式或非配位模式, 获得多样化的药效团模型进行虚拟筛选, 以更好地获得先导化合物。又如, 在近期报道的虚拟合成子分层枚举筛选^[45]新策略的基础上, 考虑金属结合的合成子, 将为金属酶靶向药物发现提供另一种方法。总之, 针对金属靶标群的共同特征和特殊性发展更高效的计算机辅助药物设计策略, 不仅可以赋能靶向金属酶的创新药物研发, 也可促进对药物研发模式的思考。

REFERENCES

- [1] JIANG X J, STOCKWELL B R, CONRAD M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(4): 266-282.
- [2] KAHLSON M A, DIXON S J. Copper-induced cell death[J]. *Science*, 2022, 375(6586): 1231-1232.
- [3] LI J, ZHENG P, ZHAO J, et al. Metal-mediated immune regulations and interventions: Prospects of the emerging field of metalloimmunology[J]. *Sci Sin Chimica(中国科学: 化学)*, 2019, 49(8): 1037-1046.
- [4] CHEN A Y, ADAMEK R N, DICK B L, et al. Targeting metalloenzymes for therapeutic intervention[J]. *Chem Rev*, 2019, 119(2): 1323-1455.
- [5] LI G, SU Y, YAN Y H, et al. MeLAD: an integrated resource for metalloenzyme-ligand associations[J]. *Bioinformatics*, 2020, 36(3): 904-909.
- [6] COHEN S M. A bioinorganic approach to fragment-based drug discovery targeting metalloenzymes[J]. *Acc Chem Res*, 2017, 50(8): 2007-2016.
- [7] ABEL R, WANG L L, HARDER E D, et al. Advancing drug discovery through enhanced free energy calculations[J]. *Acc Chem Res*, 2017, 50(7): 1625-1632.
- [8] LI Z, LI X, HUANG Y Y, et al. Identify potent SARS-CoV-2 main protease inhibitors via accelerated free energy perturbation-based virtual screening of existing drugs[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(44): 27381-27387.
- [9] TONG X, LIU X, TAN X, et al. Generative models for de novo drug design[J]. *J Med Chem*, 2021, 64(19): 14011-14027.
- [10] RENAUD J P, CHARI A, CIFERRI C, et al. Cryo-EM in drug discovery: Achievements, limitations and prospects[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17(7): 471-492.
- [11] JUMPER J, EVANS R, PRITZEL A, et al. Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold[J]. *Nature*, 2021, 596(7873): 583-589.
- [12] BAEK M, DIMAIO F, ANISHCHENKO I, et al. Accurate prediction of protein structures and interactions using a three-track neural network[J]. *Science*, 2021, 373(6557): 871-876.
- [13] RICCARDI L, GENNA V, DE VIVO M. Metal-ligand interactions in drug design[J]. *Nat Rev Chem*, 2018, 2(7): 100-112.
- [14] LI G, NING X, LI G B. Recent advances in metal binding pharmacophores targeting metalloenzymes[J]. *Prog Pharmaceut Sci(药理学进展)*, 2020, 44(9): 667-680.
- [15] LI J, CHOEN S M, DESHAIES R J et al. Capzimin is a potent and specific inhibitor of proteasome isopeptidase Rpn11[J]. *Nat Chem Biol*, 2017, 13(5): 486-493.
- [16] SEO H, JACKL M K, KALAJ M, et al. Developing metal-binding isosteres of 8-hydroxyquinoline as metalloenzyme inhibitor scaffolds[J]. *Inorg Chem*, 2022, 61(19): 7631-7641.
- [17] DICK B L, PATEL A, COHEN S M. Effect of heterocycle content on metal binding isostere coordination[J]. *Chem Sci*, 2020, 11(26): 6907-6914.
- [18] KARGES J, STOKES R W, COHEN S M. Computational prediction of the binding pose of metal-binding pharmacophores[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2022, 13(3): 428-435.
- [19] JACKL M K, SEO H, KARGES J, et al. Salicylate metal-binding isosteres as fragments for metalloenzyme inhibition[J]. *Chem Sci*, 2022, 13(7): 2128-2136.
- [20] MORRISON C N, PROSSER K E, STOKES R W, et al. Expanding medicinal chemistry into 3D space: Metallofragments as 3D scaffolds for fragment-based drug discovery[J]. *Chem Sci*, 2019, 11(5): 1216-1225.
- [21] WANG Y L, LIU S, YU Z J, et al. Structure-based

- development of [1-(3'-mercaptopropanamido)methyl] boronic acid derived broad-spectrum, dual-action inhibitors of metallo- and serine- β -lactamases[J]. *J Med Chem*, 2019, 62(15): 7160-7184.
- [22] DAI Q Q, YAN Y H, NING X L, et al. AncPhore: A versatile tool for anchor pharmacophore steered drug discovery with applications in discovery of new inhibitors targeting metallo- β -lactamases and indoleamine/tryptophan 2,3-dioxygenases[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(7): 1931-1946.
- [23] YAN Y H, LI W F, CHEN W, et al. Structure-guided optimization of 1H-imidazole-2-carboxylic acid derivatives affording potent VIM-Type metallo- β -lactamase inhibitors[J]. *Eur J Med Chem*, 2022(228): 113965.
- [24] HSU K C, LIU C Y, LIN T E, et al. Novel class IIa-selective histone deacetylase inhibitors discovered using an in silico virtual screening approach[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 3228.
- [25] CAIN R, BREM J, ZOLLMAN D, et al. In silico fragment-based design identifies subfamily B1 metallo- β -lactamase inhibitors[J]. *J Med Chem*, 2018, 61(3): 1255-1260.
- [26] CHOI J Y, FUERST R, KNAPINSKA A M, et al. Structure-based design and synthesis of potent and selective matrix metalloproteinase 13 inhibitors[J]. *J Med Chem*, 2017, 60(13): 5816-5825.
- [27] CAPORUSCIO F, RASTELLI G, IMBRIANO C, et al. Structure-based design of potent aromatase inhibitors by high-throughput docking[J]. *J Med Chem*, 2011, 54(12): 4006-4017.
- [28] BAI F, LIAO S, GU J F, et al. An accurate metalloprotein-specific scoring function and molecular docking program devised by a dynamic sampling and iteration optimization strategy[J]. *J Chem Inf Model*, 2015, 55(4): 833-847.
- [29] ZHENG Z, MERZ K M Jr. Ligand identification scoring algorithm (LISA)[J]. *J Chem Inf Model*, 2011, 51(6): 1296-1306.
- [30] CHASKAR P, ZOETE V, RÖHRIG U F. Toward on-the-fly quantum mechanical/molecular mechanical (QM/MM) docking: Development and benchmark of a scoring function[J]. *J Chem Inf Model*, 2014, 54(11): 3137-3152.
- [31] CHASKAR P, ZOETE V, RÖHRIG U F. On-the-fly QM/MM docking with attracting cavities[J]. *J Chem Inf Model*, 2017, 57(1): 73-84.
- [32] ZHAO Z, BOURNE P E. Harnessing systematic protein-ligand interaction fingerprints for drug discovery[J]. *Drug Discov Today*, 2022, 27(10): 103319.
- [33] LI G B, ABOUD M I, BREM J, et al. NMR-filtered virtual screening leads to non-metal chelating metallo- β -lactamase inhibitors[J]. *Chem Sci*, 2017, 8(2): 928-937.
- [34] LI G B, YU Z J, LIU S, et al. IFPTarget: A customized virtual target identification method based on protein-ligand interaction fingerprinting analyses[J]. *J Chem Inf Model*, 2017, 57(7): 1640-1651.
- [35] ŚLEDŹ P, CAFLISCH A. Protein structure-based drug design: From docking to molecular dynamics[J]. *Curr Opin Struct Biol*, 2018(48): 93-102.
- [36] MAREK M, SHAIK T B, HEIMBURG T, et al. Characterization of histone deacetylase 8(HDAC8) selective inhibition reveals specific active site structural and functional determinants[J]. *J Med Chem*, 2018, 61(22): 10000-10016.
- [37] LI P F, MERZ K M Jr. Taking into account the ion-induced dipole interaction in the nonbonded model of ions[J]. *J Chem Theory Comput*, 2014, 10(1): 289-297.
- [38] JOSINO L P C, ALVES C N, LIMA A H. A molecular model to study FosA enzyme inhibition[J]. *J Mol Graph Model*, 2021(107): 107978.
- [39] YANG Z F, TWIDALE R M, GERVASONI S, et al. Multiscale workflow for modeling ligand complexes of zinc metalloproteins[J]. *J Chem Inf Model*, 2021, 61(11): 5658-5672.
- [40] STOKES J M, YANG K, SWANSON K, et al. A deep learning approach to antibiotic discovery[J]. *Cell*, 2020, 180(4): 688-702.e13.
- [41] ZHAVORONKOV A, IVANENKOV Y A, ALIPER A, et al. Deep learning enables rapid identification of potent DDR1 kinase inhibitors[J]. *Nat Biotechnol*, 2019, 37(9): 1038-1040.
- [42] STEPNIIEWSKA-DZIUBINSKA M M, ZIELENKIEWICZ P, SIEDLECKI P. Development and evaluation of a deep learning model for protein-ligand binding affinity prediction[J]. *Bioinformatics*, 2018, 34(21): 3666-3674.
- [43] JIMÉNEZ J, ŠKALÍČEK M, MARTÍNEZ-ROSELL G, et al. K DEEP: Protein-ligand absolute binding affinity prediction via 3D-convolutional neural networks[J]. *J Chem Inf Model*, 2018, 58(2): 287-296.
- [44] JIANG D J, HSIEH C Y, WU Z X, et al. InteractionGraphNet: A novel and efficient deep graph representation learning framework for accurate protein-ligand interaction predictions[J]. *J Med Chem*, 2021, 64(24): 18209-18232.
- [45] SADYBEKOV A A, SADYBEKOV A V, LIU Y F, et al. Synthon-based ligand discovery in virtual libraries of over 11 billion compounds[J]. *Nature*, 2022, 601(7893): 452-459.

收稿日期: 2022-08-27

(本文责编: 沈倩)