

分子对接技术在昆虫化学感受研究中的应用进展

李 敏, 郭美琪, 相伟芳, 杨艺新, 王永辉, 朱耿平, 潘丽娜*

(天津师范大学生命科学学院, 天津市动植物抗性重点实验室, 天津 300387)

摘要 分子对接是利用生物信息分析手段预测配体和受体的结构模型, 模拟出配体复合物的结构并通过结合自由能来判断结合强度的一种技术。分子对接包括蛋白质和小分子的前期准备, 识别结合位点, 搜索配体化合物的构象, 评估对接结果四部分。昆虫的化学感受途径主要通过化感蛋白与小分子化合物的结合, 实现对化学信息素的接收。分子对接可以精确模拟昆虫化感蛋白和信息化合物的结构以及二者的结合形式, 可作为研究昆虫化学感受途径的有效技术手段, 从而有利于研究开发昆虫抑制剂, 用于农林病虫害的防治。本文综述了分子对接技术在昆虫化学感受研究中的应用进展, 并详细介绍了分子对接的相关软件, 举例说明了分子对接的过程, 可为该领域的相关研究提供理论支持和方法指导。

关键词 分子对接; 昆虫; 化学感受基因; 化学信息素; 配体复合物

中图分类号: Q 965 **文献标识码:** A **DOI:** 10.16688/j.zwbh.2018464

Research progress in molecular docking in insect chemosense

LI Min, GUO Meiqi, XIANG Weifang, YANG Yixin, WANG Yonghui, ZHU Gengping, PAN Lina

(College of Life Sciences, Tianjin Normal University, Tianjin Key Laboratory of Animal and Plant Resistance, Tianjin 300387, China)

Abstract Molecular docking is a technique for predicting the structural models of the ligands and receptors, simulating the structures of ligand complexes, and determining the strength of binding via combining free energies by means of bioinformatic analysis. Molecular docking involves the preparation of proteins and small molecules, the recognition of binding sites, the search for the conformation of ligand compounds, and the evaluation of the docking results. The reception of chemical pheromones by insects is mainly achieved by the combination of chemosensory proteins and small molecule compounds. Molecular docking accurately simulates the structures and the combined forms of insect chemosensory proteins and information compounds, which can be applied efficiently to the study of insect chemosensory pathways. This review summarized the research progresses in molecular docking technique in the field of insect chemosensory reception, introduced the related softwares of molecular docking, and illustrated the process of molecular docking, which provides solid theoretical supports and logical methodological guidance for the related research in this field.

Key words molecular docking; insect; chemosensory gene; chemical pheromone; ligand complexes

分子对接技术, 即通过构建并优化蛋白质与小分子化合物的三维结构, 将小分子匹配到蛋白质的结合位点上, 并评估结合力强弱的一种生物分析技术^[1]。目前, 分子对接应用于医药研发和生物大分子设计等方面, 在昆虫化学感受领域中, 分子对接主要被应用于两种小分子结合蛋白: 气味结合蛋白 (odorant-binding protein, OBP) 和化学感受蛋白 (chemosensory protein, CSP) 的功能预测以及与

小分子物质的结合中。研究昆虫嗅觉和味觉感受蛋白的结合机制, 对农林病虫害的防治, 利用天敌防治虫害等工作有着很重要的意义。

1 分子对接的涵义

分子对接的理论最早可以追溯到 Fisher 提出的“锁-钥模型”。“锁-钥模型”将配体与受体的结合视为刚性过程, 即在结合过程中, 配体和受体的三维

收稿日期: 2018-11-02 修订日期: 2019-01-06

基金项目: 国家自然科学基金(31702058); 天津市自然科学基金青年基金(17JCQNJC14900); 天津市自然科学基金(18JCYBJC96300)

* 通信作者 E-mail: skypln@tjnu.edu.cn

结构不发生改变。由于刚性对接本身的局限性,1958年Koshland提出了“诱导契合学说”^[2],该学说认为在分子对接过程中,应将受体与配体视为柔性结构,即构象可以在一定范围内发生改变以实现契合。随着分子对接理论的进一步深入,目前在分子对接过程中常用半柔性对接作为对接方法,即在对接过程中,将受体构象视为刚性,而小分子构象可以在一定范围内发生变化,此类对接比较适宜处理大分子与小分子之间的结合,例如蛋白质和配体之间的结合^[3]。

2 分子对接的过程

分子对接的过程可以概括为四部分:1)蛋白质和小分子配体的准备,在进行分子对接之前,需在结构数据库中搜索蛋白质和小分子配体的三维结构以进行后续操作。2)结合位点的识别,即在对接之前,需要识别蛋白质三维结构中可结合小分子的位点^[1]。1994年,Collins等第一次利用多尺度算法确定了蛋白质表面可结合配体的位点,并成功进行了柔性分子对接,促进了分子对接的发展^[4]。3)配体化合物的构象搜索,即在分子对接过程中,由于分子结构具有一定的柔性,配体会相对于受体发生位置及结构的改变,因此,需要搜寻到所有的配体结构以及配体与受体的结合模式^[5]。4)评估对接结果,即对构象搜索过程中,搜索到的大量配体复合物结构中配体的位置摆放的合理性和受体、配体结合的亲和性进行评估,从而确定结合力强的配体复合物^[6]。

精确识别结合位点,提高构象搜索能力,改善评估功能都有助于增强分子对接结果的准确性^[7]。

3 蛋白质受体结构预测的技术进展

目前,X射线衍射,核磁共振已成为解析生物分子结构的两大主要技术。X射线衍射研究常常是利用同步辐射的手段获得蛋白质三维结构,更适合于较大分子量的样品,核磁共振则适用于分子量相对较小的蛋白样品^[8-10]。这两种技术经常联合用于蛋白质结构的研究^[11-12]。近年来,随着冷冻电镜技术兴起,其逐渐被应用于解析生物大分子结构的研究中。冷冻电镜技术能够将生物大分子的静态结构在原子级分辨率下进行解析^[13]。由于生物大分子并不是稳定不变的,常表现出亚稳状态,甚至会表现出

连续构象变化的非平衡态,因此冷冻电子显微镜也具备了对生物大分子中的每一个子状态进行动态解析的能力^[14]。Joel等利用冷冻电镜技术预测了榕小蜂*Apocrypta bakeri*的嗅觉系统中高度保守的Orco受体的三维结构^[15]。随着技术的发展,对蛋白质结构的了解更加深入,可以对蛋白质的三维构象进行更为准确的预测。

4 分子对接的应用

随着分子对接的进一步发展,目前分子对接主要应用于医药研发以及生物大分子设计等方面,并日渐广泛地应用于昆虫化感基因领域的研究。

4.1 医药研发

利用分子对接可以预测小分子化合物和靶蛋白之间的结合亲和力,因此,分子对接一经出现,就被迅速应用于医药研发领域^[16-20]。分子对接技术不仅可以用于筛选化合物,还可用于虚拟筛选预测候选药物的靶蛋白^[21-22]。

在癌症的治疗中,微管蛋白抑制剂已被证明是一种消除癌细胞的有效策略^[23]。研究人员利用AutoDock 4.2软件,结合分子动力学模拟等相关技术,筛选出了新型微管蛋白抑制剂,对后续的研究提供了具有价值的抑制剂数据集^[24]。

4.2 生物大分子设计

利用大分子物质和小分子配体的结合能力,可以设计出所需的生物大分子。目前,分子对接已经被广泛应用于生物催化^[25-26]、生物传感器^[27]以及生物降解^[28]的研究中。

近年来,随着纳米技术的日益发展,纳米复合材料也被广泛应用于生物领域的研究中^[29-31]。以蛋白质-聚电解质复合物形式的聚合物为基础可以生产纳米复合材料^[32]。研究人员利用AutoDock Vina进行分子对接研究并构建了酶-聚电解质复合物模型,并将该模型应用于有机磷的现代解毒剂的研发中^[33]。

4.3 昆虫化学感受领域的应用

随着多个物种基因组及转录组测序完成,昆虫化学感受途径机理的研究也取得了很大的进展^[34]。研究昆虫化学感受途径有利于掌握昆虫对信息化合物的接收机制,从而为深入研究昆虫的嗅觉及味觉机制,研究开发害虫抑制剂和利用益虫新技术等提供理论支持^[35]。

目前,分子对接技术被广泛应用于化学感受途

径中重要的化学感受蛋白 OBP 和 CSP 与小分子结合的功能预测中。对于蛋白 CSP 的研究已经被应用于膜翅目蜜蜂科的中华蜜蜂 *Apis cerana* Fabricius^[36-39]; 半翅目粉虱科的烟粉虱 *Bemisia tabaci* (Gennadius)^[40]、蜡科^[41]等类群的研究中。对于蛋白 OBP 的研究已经被应用于膜翅目蜜蜂科的中华蜜蜂 *Apis cerana*^[37]; 半翅目飞虱科的褐飞虱 *Nilaparvata lugens* Stål^[42]、蜡科^[41]、蚜科^[43]; 鳞翅目夜

蛾科的斜纹夜蛾 *Spodoptera litura* (Fabricius)^[44-46]、螟蛾科的欧洲玉米螟 *Ostrinia nubilalis* (Hübner)^[47]、菜蛾科的小菜蛾 *Plutella xylostella* (Linnaeus)^[48]; 直翅目蝗科的东亚飞蝗 *Locusta migratoria manilensis* (Meyen)^[49]; 鞘翅目叶甲科^[50]等类群的研究中。

5 分子对接技术常用软件

分子对接技术常用软件列于表 1。

表 1 分子对接应用于昆虫化学感受领域常用软件

Table 1 Softwares commonly used in the field of molecular docking in insect chemosensory reception

软件名称 Name of software	是否开源 Open source or not	软件特征 Software feature	软件优势 Software advantage	应用昆虫类群 Target insect groups
AutoDock (http://autodock.scripps.edu/downloads/autodock-registration)	开源	1. AutoGrid 和 AutoDock 两个程序 ^[51] 2. AutoDock 3.0 版本之后默认使用拉马克遗传算法 ^[52]	1. 高水平的评估函数 2. 拉马克遗传算法 ^[53]	半翅目
SYBYL (http://jianlab.ucsf.edu)	开源	1. 用原型分子表示蛋白空腔 2. 蛋白表面覆盖 CH ₄ , N-H, C=O 三种探针 ^[54] 3. 采用经验打分函数 ^[55]	1. 对接准确性高, 对接速度快 2. 支持限制性对接, 易于操作	半翅目, 鳞翅目, 鞘翅目
Molegro Virtual Docker (MVD) 4.2 (http://molegro-virtual-docker.sofeware.informer.com/4.2/)	开源	1. 具有高级视图和分析工具 2. 具有支持可替换水分子的模拟等高级功能	1. 简单方便利用的页面 2. 高准确性的对接结果	膜翅目, 鳞翅目
Discovery Studio (http://accelrys.com/products/collaborative-science/biovia-discovery-studio/visualization-download.php)	非开源	1. 具有受体柔性对接的模块, 用于实现配体-受体双柔性对接 2. 具有可以显示模拟结果的三维图形功能 ^[56]	1. 可以精细研究配体-受体相互作用	鳞翅目
Schrödinger (https://www.schrodinger.com/)	开源	1. Glide 模块是配体和受体的精确对接工具 2. Maestro 超强的图像显示功能	1. 对接准确	鳞翅目

6 应用举例

6.1 分子对接前蛋白质和小分子配体准备

6.1.1 蛋白质准备

6.1.1.1 同源建模

常用 SWISS-MODEL^[57], MODELLER 9.9^[58]对蛋白质进行同源建模, 在线提交蛋白的一级序列, 以蛋白模型数据库中同源蛋白的三维结构为模板来构建所需的蛋白模型, 一般模型相似度达到 30% 及以上, 便可获得相对比较合理的构象^[59]。

6.1.1.2 模型评估

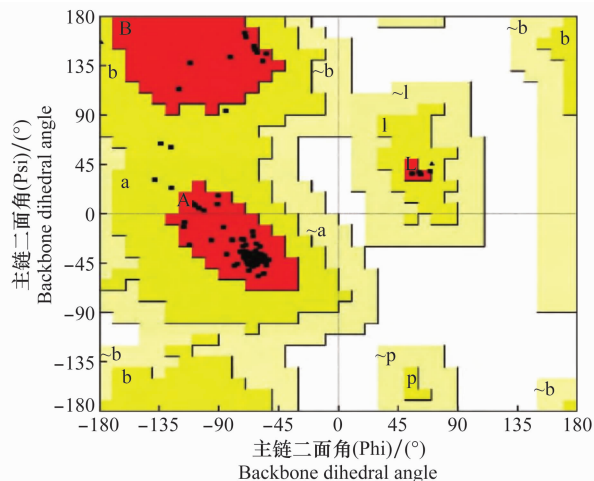
经同源建模得到的蛋白质的三维结构, 可通过两种方式进行模型质量评估。1) 利用 Ramachandran plot(拉氏图)进行评价^[60]。拉氏图用于阐述蛋白质或肽立体结构中肽键内 α 碳原子和羰基碳原子之间的键的旋转度 ψ 对 α 碳原子和氮原子之间的键的旋转度 φ 的关系, 主要说明肽类或蛋白质的氨基酸的允许区和不允许区。很多软件都可以生成 Ramachandran plot, 不同软件生成的 Ramachandran

plot 形式不同。一般落在允许区和最大允许区的氨基酸残基占蛋白总体氨基酸残基的比例高于 90%, 即可认为同源建模所得模型的构象合理^[61]。2) 对同源建模所得蛋白质结构模型还可以进行能量评价。利用 PROSA (<https://prosa.services.came.sbg.ac.at/prosa.php>), 提交蛋白质三维结构的 PDB 文件, 分析后显示评价的结果图像。评价结果会显示出在 PDB 数据库中所确定的与目标模型大小相似的蛋白结构链的 Z-score, 并形成分布区, 若建模所得的模型的 Z-score 落在分布区内, 即代表模型合理。一般 Z-score 为负值即为合理^[52]。

图 1 为悬铃木方翅网蝽化学感受蛋白 CcILCSP1 经同源建模获得的蛋白质结构模型的 Ramachandran plot^[62]。

在 Ramachandran plot 中, CcILCSP1 经同源建模所得蛋白模型的 94.7% 的氨基酸残基位于最大允许区, 有 5.3% 的氨基酸残基位于较合适区域, 基本没有氨基酸残基落在勉强许可区和不合理区。另一方面, 用 PROSA 评价得到 Z-score 打分为 -6.26, 落在了较

好的结构蛋白的 Z-score 分布范围。经两种方法评估, CcilCSP1 经同源建模获得的模型构象合理^[62]。



红色A, B, L区域: 蛋白残基最佳区域。亮黄色a, b, l, p区域: 蛋白残基较合适区域。土黄色~a, ~b, ~l, ~p区域: 蛋白残基的勉强许可区
The red A, B and L regions: the best regions of the protein residues. The bright yellow a, b, l, p regions: the appropriate regions of the protein residues. The soil yellow ~a, ~b, ~l, ~p regions: the barely permitted and irrational areas for protein residues

图1 悬铃木方翅网蝽化学感受蛋白 CcilCSP1 的
Ramachandran plot^[62]

Fig. 1 Ramachandran plot of the structure of *Corythucha ciliata* CcilCSP1^[62]

6.1.2 小分子准备

小分子配体结构的下载: 小分子结构可以在 pubchem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 小分子数据库中获取^[63]。

6.2 小分子结合位点的识别

将蛋白质三维结构的 PDB 文件导入 Discovery Studio 4.5 中, 若晶体结构中不含有氢原子, 则 Chemistry/Hydrogens/Add 进行加氢操作。在工具栏中, 展开 Receptor-Ligand Interactions/Define and Edit Binding Site, 单击 Define Site 一栏下的 From Receptor Cavities, 通过寻找受体蛋白的“空腔”来寻找蛋白中可能结合小分子配体的位置。

6.3 配体复合物的构象搜索

由于 Discovery Studio 中的对接模块为非开源部分, 因此, 利用 Schrödinger 2015-2 软件包内的对接程序进行对接。将蛋白结构导入 Schrödinger 2015-2, 利用 Maestro 程序来观察对接过程。Tasks/protein preparation, 删除蛋白质“空腔”内存在的水分子和杂原子基团, 以保证蛋白受体和小分子配体对接充分, 单击 Preprocess, 蛋白质准备完成。Tasks/Docking/Glide Docking 对蛋白质上可

能存在的小分子配体的结合位点进行坐标定义, 并生成网格文件, 此处可对照 Discovery Studio 中识别出的“空腔”位置进行定义。Tasks/Ligand preparation/LigPrep 在 Schrödinger 2015-2 中导入并优化小分子结构, Task/Conformational search/Bioactive search/Standard, 搜索小分子化合物可能存在的构象, 以在对接过程中存在小分子所有三维构象。Task/Docking/Glide Docking 进行分子对接, 搜索出所有可能存在的配体复合物的结构模型。

6.4 对接结果的评估

对接结束后, 得到所有配体复合物的对接分数, 其中 Docking-score 为对接分数, 数值越小, 代表小分子配体与蛋白质结合程度越强。在没有金属存在的情况下, 该数值应与 Glide-score 相一致。

选中与蛋白受体亲和力最强的小分子配体粘贴到蛋白结构上, 小分子自动填充至蛋白“空腔”内。单击 Receptor-Ligand Interactions 工具栏中的 View Interactions, 定义蛋白质和小分子配体, 单击 Show receptor-ligand interactions on a 2D diagram 下的 Show 2D Diagram 指令, 即在新页面中显示配体-蛋白相互作用的二维平面图, 便于更加直观地观察受体和配体之间的相互作用以及关键的氨基酸基团。

7 分子对接技术准确性验证

在利用分子对接技术对昆虫化学感受基因相关的研究中常常运用分子动力学模拟^[64], 荧光竞争结合分析^[45, 47]以及体外试验等方法来验证并进一步确认蛋白质和小分子配体的结合位点和结合强度。

为探索昆虫气味结合蛋白和小分子化合物识别过程, Xin 等构建了斜纹夜蛾的气味结合蛋白 OBP1 的三维结构, 通过 Discovery Studio 2.1 进行 OBP1 与小分子配体的对接, 并进行了荧光竞争结合试验, 荧光竞争结合分析结果与分子对接结果相同, 验证了分子对接技术结果的准确性^[45]。

化学感受蛋白 CSP 在昆虫化学感受途径中起重要作用, 为了探究昆虫解毒和防御机制, Liu 等以烟粉虱 *Bemisia tabaci* 为研究对象, 测定编码 CSP1、CSP2 和 CSP3 的基因序列, 将 CSP 与可能相关基因的表达联系起来, 并试图找到 CSP1、CSP2 和 CSP3 与真正的挥发性或非挥发性同源化学配体的相互作用。利用荧光竞争结合分析和分子对接技术进行研究, 结果显示 CSP1 与亚油酸的亲和力较高, 而

CSP2 和 CSP3 蛋白则与 α -戊基肉桂醛结合较好。在试验中分子对接和荧光竞争结合分析的结果表现出了极大的一致性^[40]。

8 挑战及展望

虽然分子对接技术已经被广泛应用到各种领域,但依旧面临着巨大的挑战。例如:1)许多蛋白结构尚未完全明确,缺乏用于建模的相关模型;2)评分函数过于简单化,不能精确评估蛋白受体和配体间的相互作用。因此,构建更多的蛋白晶体结构,使得同源建模的模型精准度进一步提高,并在对接过程中,开发一种用来准确预测结合亲和力并能够同时筛选数据库中成千上万的分子的方法是亟待解决的任务^[65]。

随着大分子结构分析技术的丰富,蛋白质晶体结构的增加以及优化,数据库的进一步扩充,评分函数的进一步优化,分子对接技术也将进一步革新,从而更具有准确性,将被广泛应用于环境保护、虫害防控以及利用昆虫嗅觉机制开发新型抑制剂^[66]。

参考文献

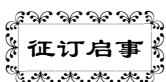
- [1] ŚLEDŹ P, CAFLISCH A. Protein structure-based drug design: from docking to molecular dynamics [J]. *Current Opinion in Structural Biology*, 2017, 48:93–102.
- [2] KOSHLAND D E. Application of a theory of enzyme specificity to protein synthesis [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1958, 44(2): 98–104.
- [3] BONVIN A M J J. Flexible protein-protein docking [J]. *Current Opinion in Structural Biology*, 2006, 16(2): 194–200.
- [4] COLLINS J G, SHIELDS T P, BARTON J K. ¹H-NMR of Rh (NH₃)₄phi³⁺ bound to d(TGGCCA)₂: classical intercalation by a nonclassical octahedral metalointercalator [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 1994, 116(22): 9840–9845.
- [5] SOUSA S F, FERNANDES P A, RAMOS M J. Protein-ligand docking: current status and future challenges [J]. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, 2010, 65(1): 15–26.
- [6] HUANG Shengyou, ZOU Xiaoqin. Advances and challenges in protein-ligand docking [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2010, 11(8): 3016–3034.
- [7] BAN L, SCALONI A, BRANDAZZA A, et al. Chemosensory proteins of *Locusta migratoria* [J]. *Insect Molecular Biology*, 2010, 12(2): 125–134.
- [8] ROSENZWEIG R, KAY L E. Solution NMR spectroscopy provides an avenue for the study of functionally dynamic molecular machines: the example of protein disaggregation [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2016, 47(20): 1466–1477.
- [9] KAY L E. New views of functionally dynamic proteins by solution

- NMR spectroscopy [J]. *Journal of Molecular Biology*, 2016, 428(2): 323–331.
- [10] TUGARINOV V, KANELIS V, KAY L E. Isotope labeling strategies for the study of high-molecular-weight proteins by solution NMR spectroscopy [J]. *Nature Protocols*, 2006, 1(2): 749–754.
- [11] PERRY J J, TAINER J A. Developing advanced X-ray scattering methods combined with crystallography and computation [J]. *Methods*, 2013, 59(3): 363–371.
- [12] GRANT T D, LUFT J R, WOLFLEY J R, et al. Small angle X-ray scattering as a complementary tool for high-throughput structural studies [J]. *Biopolymers*, 2011, 95(8): 517–530.
- [13] DASHTI A, SCHWANDER P, LANGLOIS R, et al. Trajectories of the ribosome as a Brownian nanomachine [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2014, 111(49): 17492–17497.
- [14] LU Ying, WU Jiayi, DONG Yuanchen, et al. Conformational landscape of the p28-bound human proteasome regulatory particle [J]. *Molecular Cell*, 2017, 67(2): 322.
- [15] BUTTERWICK J A, MÁRMOL J D, KIM K H, et al. Cryo-EM structure of the insect olfactory receptor Orco [J]. *Nature*, 2018, 560: 447–452.
- [16] ALIEBRAHIMI S, MONTASSER S K, OSTAD S N, et al. Identification of phytochemicals targeting c-Met kinase domain using consensus docking and molecular dynamics simulation studies [J]. *Cell Biochemistry & Biophysics*, 2018, 76(1/2): 135–145.
- [17] NISHA J, SHANTHI V. Characterization of ofloxacin interaction with mutated (A91V) quinolone resistance determining region of DNA gyrase in *Mycobacterium leprae*, through computational simulation [J]. *Cell Biochemistry & Biophysics*, 2017(3): 1–10.
- [18] ALAM M F, VARSHNEY S, KHAN M A, et al. *In vitro* DNA binding studies of therapeutic and prophylactic drug citral [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2018, 113(1): 300–308.
- [19] MAURYA P K, SINGH S, MANI A. Comparative genomic analysis of *Rickettsia rickettsii* for the identification of drug and vaccine targets: tolC as a proposed candidate for case study [J]. *Acta Tropica*, 2018, 182: 100–110.
- [20] PANDIT A, SENGUPTA S, KRISHNAN M A, et al. First report on 3D-QSAR and molecular dynamics based docking studies of GCPII inhibitors for targeted drug delivery applications [J]. *Journal of Molecular Structure*, 2018, 1159: 179–192.
- [21] CHENG Tiejun, LI Qingliang, ZHOU Zhigang, et al. Structure-based virtual screening for drug discovery: a problem-centric review [J]. *The AAPS Journal*, 2012, 14(1): 133–141.
- [22] BAN T, OHUE M, AKIYAMA Y. Multiple grid arrangement improves ligand docking with unknown binding sites: Application to the inverse docking problem [J]. *Computational Biology & Chemistry*, 2018, 73: 139–146.
- [23] LEWIS PHILLIPS G D, LI Guangmin, DUGGER D L, et al. Targeting HER2-positive breast cancer with trastuzumab-

- DM1, an antibody-cytotoxic drug conjugate [J]. *Cancer Research*, 2008, 68(22): 9280 – 9290.
- [24] ARYAPOUR H, DEHDAB M, SOHRABY F, et al. Prediction of new chromene-based inhibitors of tubulin using structure-based virtual screening and molecular dynamics simulation methods [J]. *Computational Biology & Chemistry*, 2017, 71: 89 – 97.
- [25] CHRISTELLE B, EDUARDO B D O, LATIFA C, et al. Combined docking and molecular dynamics simulations to enlighten the capacity of *Pseudomonas cepacia* and *Candida antarctica* lipases to catalyze quercetin acetylation [J]. *Journal of Biotechnology*, 2011, 156(3): 203 – 210.
- [26] TIMMERS L F, DUCATI R G, SÁ NCHEZ-QUITIAN Z A, et al. Combining molecular dynamics and docking simulations of the cytidine deaminase from *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv [J]. *Journal of Molecular Modeling*, 2012, 18(2): 467 – 479.
- [27] SIVASUBRAMANIAN A, MAYNARD J A, GRAY J J. Modeling the structure of mAb 14B7 bound to the anthrax protective antigen [J]. *Proteins Structure Function & Bioinformatics*, 2010, 70(1): 218 – 230.
- [28] SURESH P S, KUMAR A, KUMAR R, et al. An Insilco approach to bioremediation: Laccase as a case study [J]. *Journal of Molecular Graphics & Modeling*, 2008, 26(5): 845 – 849.
- [29] BABY T T, ARAVIND S S J, AROCKIADOSS T, et al. Metal decorated graphene nanosheets as immobilization matrix for amperometric glucose biosensor [J]. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2010, 145(1): 71 – 77.
- [30] MAO Kexia, WU Dan, LI Yan, et al. Label-free electrochemical immunosensor based on graphene/methylene blue nanocomposite [J]. *Analytical Biochemistry*, 2012, 422(1): 22 – 27.
- [31] SONG Yang, LUO Yanan, ZHU Chengzhou, et al. Recent advances in electrochemical biosensors based on graphene two-dimensional nanomaterials [J]. *Biosensors & Bioelectronics*, 2016, 76: 195 – 212.
- [32] BUWALDA S J, VERMONDEN T, HENNINK W E. Hydrogels for therapeutic delivery: current developments and future directions [J]. *Biomacromolecules*, 2017, 18(2): 316 – 330.
- [33] LYAGIN I V, EFREMENKO E N. Biomolecular engineering of biocatalysts hydrolyzing neurotoxic organophosphates [J]. *Biochimie*, 2017, 144: 115 – 121.
- [34] 柳晓磊, 翁群芳, 任珍珍, 等. 昆虫化学感受基因家族研究新进展 [J]. *江苏农业科学*, 2010(5): 1 – 5.
- [35] PELOSI P, ZHOU J J, BAN L P, et al. Soluble proteins in insect chemical communication [J]. *Cellular & Molecular Life Sciences*, 2006, 63(14): 1658 – 1676.
- [36] LIU Qingjun, WANG Hua, LI Hongliang, et al. Impedance sensing and molecular modeling of an olfactory biosensor based on chemosensory proteins of honeybee [J]. *Biosensors & Bioelectronics*, 2013, 40(1): 174 – 179.
- [37] LI Hongliang, ZHANG Linya, NI Cuixia, et al. Molecular recognition of floral volatile with two olfactory related proteins in the Eastern honeybee (*Apis cerana*) [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2013, 56(5): 114 – 121.
- [38] LI Hongliang, NI Cuixia, TAN Jing, et al. Chemosensory proteins of the eastern honeybee, *Apis cerana*: Identification, tissue distribution and olfactory related functional characterization [J]. *Comparative Biochemistry & Physiology Part B*, 2016, 194/195(4): 11 – 19.
- [39] LI H, TAN J, SONG X, et al. Sublethal doses of neonicotinoid imidacloprid can interact with honey bee chemosensory protein 1 (CSP1) and inhibit its function [J]. *Biochemical & Biophysical Research Communications*, 2017, 486(2): 391 – 397.
- [40] LIU Guoxia, MA Hongmei, XIE Hongyan, et al. Biotype characterization, developmental profiling, insecticide response and binding property of *Bemisia tabaci* chemosensory proteins: role of csp in insect defense [J/OL]. *PLoS ONE*, 2016, 11(5): e0154706. DOI:10.1371/journal.pone.0154706.
- [41] LIU Naiyong, ZHU Jiaying, JI Mei, et al. Chemosensory genes from *Pachypeltis micranthus*, a natural enemy of the climbing hemp vine [J]. *Journal of Asia-Pacific Entomology*, 2017, 20(2): 655 – 664.
- [42] GOPAL J V, KANNABIRAN K. Studies on interaction of insect repellent compounds with odorant binding receptor proteins by in silico, molecular docking approach [J]. *Interdisciplinary Sciences Computational Life Sciences*, 2013, 5(4): 280 – 285.
- [43] DU Shaoqing, YANG Zhaokai, QIN Yaoguo, et al. Computational investigation of the molecular conformation-dependent binding mode of (E)- β -farnesene analogs with a heterocycle to aphid odorant-binding proteins [J]. *Journal of Molecular Modeling*, 2018, 24(3): 70.
- [44] LIU Naiyong, YANG Ke, LIU Yan, et al. Two general-odorant binding proteins in *Spodoptera litura* are differentially tuned to sex pheromones and plant odorants [J]. *Comparative Biochemistry & Physiology Part A Molecular & Integrative Physiology*, 2015, 180: 23 – 31.
- [45] XIN Yi, ZHANG Yanbo, WANG Peidan, et al. Ligands binding and molecular simulation: the potential investigation of a biosensor based on an insect odorant binding protein [J]. *International Journal of Biological Sciences*, 2015, 11(1): 75 – 87.
- [46] ZHANG Yali, FU Xiaobin, CUI Hongchun, et al. Functional characteristics, electrophysiological and antennal immunolocalization of general odorant-binding protein 2 in tea Geometrid, *Ectropis oblique* [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018, 19(3): 425.
- [47] AHMED T, ZHANG Tiantao, WANG Zhenying, et al. Three amino acid residues bind corn odorants to McinOBP1 in the polyembryonic endoparasitoid of *Macrocentrus cingulum* Brischke [J/OL]. *PLoS ONE*, 2014, 9(4): e93501. DOI:10.1371/journal.pone.0093501.
- [48] ZHU Jiao, PAOLO P, LIU Yang, et al. Ligand-binding properties of three odorant-binding proteins of the diamond back-moth *Plutella xylostella* [J]. *Journal of Integrative Agriculture*, 2016, 15(3): 580 – 590.
- [49] 张龙. 飞蝗嗅觉的细胞与分子机制研究进展 [J]. *生命科学*, 2010, 22(12): 1215 – 1228.
- [50] WANG Yinliang, JIN Yincan, CHEN Qi, et al. Selectivity and

- ligand-based molecular modeling of an odorant-binding protein from the leaf beetle *Ambrostoma quadrimpressum* (Coleoptera: Chrysomelidae) in relation to habitat-related volatiles [J]. Scientific Reports, 2017, 7: 15374. DOI: 10.1038/541598-017-15538-8.
- [51] LIU Zhifeng, LIU Yujie, ZENG Guangming, et al. Application of molecular docking for the degradation of organic pollutants in the environmental remediation: A review [J]. Chemosphere, 2018, 203: 139–150.
- [52] 张亮仁. 常用计算机辅助药物设计软件教程[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2017.
- [53] MORRIS G M, HUEY R, LINDSTROM W, et al. AutoDock 4 and AutoDock Tools 4: Automated docking with selective receptor flexibility [J]. Journal of Computational Chemistry, 2010, 30 (16): 2785–2791.
- [54] RUPPERT J, WELCH W, JAIN A N. Automatic identification and representation of protein binding sites for molecular docking [J]. Protein Science, 1997, 6(3): 524–533.
- [55] JAIN A N. Scoring noncovalent protein-ligand interactions: a continuous differentiable function tuned to compute binding affinities [J]. Journal of Computer-Aided Molecular Design, 1996, 10(5): 427–440.
- [56] NIKOLICH-ZUGICH J, SLIFKA M K, MESSAOUDI I. The many important facets of T-cell repertoire diversity [J]. Nature Reviews Immunology, 2004, 4(2): 123–132.
- [57] SCHWEDE T, KOPP J, GUEX N, et al. SWISS-MODEL: An automated protein homology-modeling server [J]. Nucleic Acids Research, 2003, 31(13): 3381–3385.
- [58] WEBB B, SALI A. Comparative protein structure modeling using MODELLER [J]. Current Protocols in Bioinformatics, 2014, 47(36): 5.6.1–32.
- [59] XIANG Zhixin. Advances in homology protein structure modeling [J]. Current Protein and Peptide Science, 2006, 7(3): 217–227.
- [60] HOLLINGSWORTH S A, KARPLUS P A. A fresh look at the Ramachandran plot and the occurrence of standard structures in proteins [J]. Biomolecular Concepts, 2010, 1(3/4): 271–283.
- [61] CARUGO O, DJINOVIĆ-CARUGO K. Half a century of Ramachandran plots [J]. Acta Crystallographica, 2013, 69(8): 1333–1341.
- [62] 付宁宁, 刘佳, 渠成等. 悬铃木方翅网蝽化学感受蛋白 CcILCSP1 的结构及其结合寄主挥发物的预测分析 [J]. 林业科学, 2017, 53(10): 109–117.
- [63] WANG Yanli, CHENG Tiejun, BRYANT S H, et al. PubChem BioAssay: A decade's development toward open high-throughput screening data sharing [J]. Nucleic Acids Research, 2017, 22(6): 655–666.
- [64] GELIN B R, MCCAMMON J A, KARPLUS M. Dynamics of folded proteins [J]. Nature, 1977, 267(5612): 585–590.
- [65] ADENIYI A A, MES S. Implementing QM in docking calculations: is it a waste of computational time? [J]. Drug Discovery Today, 2017, 22(8): 1216–1223.
- [66] PARAMASIVAN R, SIVAPERUMAL R, DHANANJEYAN K J, et al. Prediction of 3-dimensional structure of salivary odorant-binding protein-2 of the mosquito *Culex quinquefasciatus*, the vector of human lymphatic filariasis [J]. Silico Biology, 2007, 7(1): 1–6.

(责任编辑: 田 喆)



征订启事

欢迎订阅 2020 年《植物保护》杂志

《植物保护》创刊于 1963 年,是由中国科协主管,中国植物保护学会和中国农业科学院植物保护研究所主办的学术类刊物。本刊为全国中文核心期刊、中国科技核心期刊、RCCSE 中国核心学术期刊、中国农业核心期刊,已被中国科学引文数据库(CSCD)、清华同方、万方、维普、龙源期刊网、超星等各大数据库收录。曾荣获国家期刊奖提名奖(科技类)、全国优秀科技期刊奖、中国科协优秀学术期刊奖等十余项奖励。2015 年受到中国科协精品期刊工程项目资助。2017 年荣获 2016 年百种中国杰出学术期刊称号,并被评为第四届中国精品科技期刊。

报道内容:有关植物病理、农林业昆虫、杂草及鼠害等农作物有害生物、植物检疫、农药等植物保护各学科原创研究性论文和具有创新性、实用性技术成果文章。理论与实践并重,对生产有很强的指导作用。

栏目设置:专论与综述、专家视角、研究报告、研究简报、调查研究、实验方法与技术、技术与应用、有害生物动态等。本刊兼营广告。

读者对象:农林业科研院所研究人员、高等院校相关专业教师及研究生、各级植保科技人员、农药研究与生产人员、植物医生、农技干部等。

发行和订阅:双月刊,大 16 开,铜版纸印刷,260 页,45 元/期,270 元/年。国内邮发代号 2—483,全国各地邮局均可订阅。国外由中国国际图书贸易总公司发行,发行代号 BM450。直接在本刊编辑部订阅,可享受 9 折优惠,全年 243 元,若需挂号,每期另加 3 元。

联系方式:北京市海淀区圆明园西路 2 号中国农科院植保所《植物保护》编辑部,邮编 100193;电话:010-62819059(兼传真);E-mail:zwbh1963@263.net;网址: <http://www.plantprotection.ac.cn>