arXiv:2611.29935v1 [q-bio.QM] 23 Nov 2026

GABIF：一种用于抗体条件逆折叠的自适应引导图去噪框架

MingweiLiu[1†]，Xiao Liu[1†]，Kai Yi[2]，Feng Tan[3]，Yu Guang Wang[1*]1上海交通大学。[2]MRC分子生物学实验室，剑桥 CB2 0QH，英国。[3]默克。

†这些作者对本研究做出了同等贡献。

摘要

抗体在人类免疫系统中发挥着核心作用，其设计对于疫苗开发、治疗干预和延长人类寿命至关重要。然而，抗体庞大的组合搜索空间给从头发现带来了根本性挑战。近年来，深度学习，尤其是去噪扩散模型取得了进展，在蛋白质逆折叠方面展现出巨大潜力。尽管如此，现有方法大多局限于从天然抗体库中学习，因此生成的序列与天然抗体十分相似。然而，这种相似性并不一定意味着在下游应用中能获得更好的功能表现。在本研究中，我们开发了一种新型生成式蛋白质设计模型，可生成并优化针对特定下游任务和目标指标量身定制的抗体序列。除使用给定的抗体数据集进行训练外，我们还利用抗体-抗原结合亲和力预测器为条件离散扩散提供引导。模型在给定的抗体数据集上进行预训练。同时，在离散扩散框架中将抗体-抗原结合亲和力预测器纳入条件信号，其中回归器充当条件概率，以引导模型在亲和力优化目标下学习序列的氨基酸概率分布。计算机模拟实验表明，我们的抗体设计模型取得了可媲美最先进方法的表现，而独立外部预测器的验证结果则证实，所提出的回归器能够有效提高结合亲和力。此外，我们的结果表明，微调与监督引导相结合，为将预训练模型适配于下游任务提供了一种强有力的范式。

关键词： 抗体设计、蛋白质逆折叠、离散扩散、结合亲和力优化

1 引言

蛋白质逆折叠旨在生成与目标三级结构相容的氨基酸（AA）序列。由于蛋白质功能从根本上由其结构决定，逆折叠已成为现代计算蛋白质设计流程的核心组成部分。近年来，这一范式在治疗性抗体工程领域受到广泛关注：从预定义的结构支架生成具有功能的抗体序列，有望显著加速药物发现和生物医学发展。理性设计抗体在多种应用中发挥着核心作用，包括靶向癌症治疗、免疫检查点调节、抗病毒治疗和精准诊断。然而，与通用蛋白质设计相比，由于抗原识别和结合涉及高度特异的生化、结构及功能约束，抗体设计对序列生成提出了严格得多的要求。

尽管计算生物学和深度学习取得了快速进展，抗体设计仍然面临根本性挑战，这是因为蛋白质序列具有庞大的组合搜索空间。传统的抗体工程流程通常高度依赖专家知识，并涉及抗体–抗原协同建模、分子动力学模拟以及互补决定区（CDR）优化等复杂过程。这些方法计算成本高、难以扩展，并且通常需要深厚的领域专业知识。因此，深度学习的最新进展推动了数据驱动的蛋白质逆折叠方法的发展。尤其是，基于 Transformer 的蛋白质语言模型（ PLM ）和几何深度学习框架已展现出强大的能力，能够捕捉序列–结构关系并生成具有生物学合理性的蛋白质序列 [1–4]。现有方法主要将逆折叠形式化为条件生成问题，其中目标蛋白质结构作为条件信息，用于恢复相容的氨基酸序列。

当前的计算蛋白质设计方法主要由掩码语言模型（MLM） [5, 6]，自回归序列模型 [7–9]，以及近年来的扩散概率模型主导。尽管掩码语言模型和自回归模型已取得了颇具潜力的性能，但其生成机制通常受限于局部标记预测目标或顺序解码过程，这可能限制生成序列的多样性和可控性。相比之下，扩散模型提供了一种灵活的概率框架，能够通过迭代去噪生成多样且高质量的样本。其强大的表征能力和稳定的训练动态，使其在各种生成建模任务中取得了显著成功，包括图像合成、分子生成和蛋白质设计。

近期有多项研究 [10–12] 探索了基于扩散的抗体生成和逆折叠框架。尽管这些方法能够生成结构上合理的抗体，但它们主要学习天然

存在的抗体库分布。因此，生成的序列往往与天然观察到的抗体相近，而非针对下游治疗目标进行明确优化。然而，与天然抗体高度相似并不一定能转化为实际应用中更出色的功能表现。在实际的治疗性抗体开发中，抗原结合亲和力、特异性、稳定性和可开发性等下游性质，往往远比单纯重现天然序列分布重要。因此，现代抗体生成面临的一项关键挑战，是超越对天然分布的模仿，转向性质引导的治疗优化。

为应对这一挑战，我们提出了**GABIF**，这是一个用于可控抗体设计和性质感知蛋白质逆折叠的引导回归器生成框架。GABIF 不仅对天然存在的抗体分布进行建模，还支持根据结合亲和力优化等下游目标生成面向任务的序列。该框架采用基于离散扩散的逆折叠架构作为生成骨干，并可在任意蛋白质或抗体数据集上进行预训练，以数据驱动的方式学习序列–结构关系。此外，GABIF 被设计为模块化的引导生成框架，可在采样过程中灵活整合外部性质预测器。在本研究中，我们将抗体—抗原结合亲和力预测器 ProAffinity-GNN [13] 用作引导回归器，引导扩散轨迹朝着具有更高结合亲和力的抗体序列前进。这一设计使 GABIF 能够在单一的可控生成框架中统一预训练生成建模与下游性质优化。受分类器引导扩散和贝叶斯后验采样的启发，亲和力预测器提供条件信号，引导生成轨迹朝着具有理想结合性质的抗体序列前进。这种引导生成机制使 GABIF 超越对天然抗体分布的被动建模，转而在序列生成过程中执行面向任务的优化。

大量计算机模拟实验表明，与最先进的抗体逆折叠方法相比，GABIF 在多个评估基准上实现了具有竞争力甚至更优的性能，包括序列恢复、结构一致性和结合亲和力估计。此外，消融研究验证了所提出引导策略的有效性，并凸显了监督式条件生成对于下游治疗优化的重要性。我们的结果表明，预训练生成模型与性质引导扩散之间的协同作用，为可控抗体设计及更广泛的 AI 驱动治疗药物发现提供了强大的范式。

我们的主要贡献总结如下：

- 我们提出了 GABIF，这是一种用于抗体逆折叠并支持条件亲和力优化的引导式离散扩散框架。
- 我们将外部亲和力预测器集成到扩散采样过程中，引导生成过程朝向具有治疗价值的抗体序列。
- 大量实验表明，与现有方法相比，GABIF 在保持较高结构保真度的同时，显著提升了预测的结合亲和力。

代码和预训练模型已公开，详见 https://github.com/Mintanxon/GABIF。

2 相关工作

近年来，去噪扩散模型凭借其在多种模态中生成高质量且多样化样本的能力，逐渐成为一类强大的生成框架 [14–16]。扩散概率模型源于随机扩散过程和基于分数的生成建模，通过迭代地将噪声转化为结构化数据，已在图像、波形和分子生成任务中展现出优异性能。除连续域之外，大量研究还将扩散模型扩展到离散空间，用于建模分类数据和序列数据 [17–19]。尤其是，离散扩散框架在保留图数据和序列数据的结构属性方面展现出显著优势，因此非常适用于生物学应用。

在计算蛋白质和抗体设计领域，蛋白质语言模型（PLM）与几何深度学习的最新进展显著提升了生成具有生物学合理性的蛋白质序列的能力 [20–23]。近年来，DiffAb、AntiFold 和 IgGM 等基于扩散的方法 [10, 12, 24] 通过去噪扩散机制探索了抗体生成和逆折叠。尽管这些方法在结构保真度和可控性方面取得了令人鼓舞的成果，但它们主要侧重于建模天然抗体分布，缺乏针对下游治疗目标（如结合亲和力）的显式优化。相比之下，我们的工作提出了一种引导回归器扩散框架，将外部性质预测器整合到生成过程中，从而实现可控且具备亲和力感知能力的抗体设计。

3 方法

GABIF 源自 GraDe-IF [25]，是一种基于图神经网络的扩散模型，用于蛋白质逆折叠。我们将蛋白质的残基图表示为 $\mathcal{G} = (\boldsymbol{X}, \boldsymbol{E})$。蛋白质中的每个氨基酸都对应残基图中的一个节点。$\boldsymbol{X} \in \mathbb{R}^{n \times m}$ 表示节点矩阵，其中 n 是残基数量，而 m表示残基属性的维度，包括氨基酸类型 $\boldsymbol{X}^{\text{aa}} \in \{0,1\}^{|\mathcal{A}|}$(独热编码，其中 $\mathcal{A}$指字母表)、三维坐标位置$\boldsymbol{X}^{\text{pos}}$ 以及理化属性等其他特征。 $\boldsymbol{E}$ 表示残基图中的边，用于编码氨基酸节点之间的接触关系。每条边都附有额外属性，例如原子间距离和肽键位置。我们的模型在该残基图上执行基于扩散的生成，以解决蛋白质逆折叠任务。图1 展示了 GABIF 基于抗体结构进行扩散和去噪过程的概览。

3.1 蛋白质逆折叠问题

在这项工作中，蛋白质逆折叠被定义为一个条件生成问题：给定一个残基图 $\mathcal{G}$，该图编码了蛋白质的主链结构（表示为

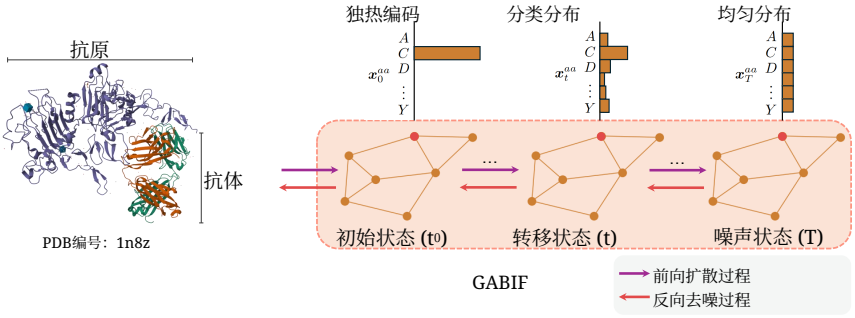


图 1 GABIF 中扩散与去噪过程概览。给定抗原–抗体复合物结构，模型首先构建残基级图表示。在前向扩散过程中，噪声逐步添加到氨基酸（AA）类型中，将独热编码序列转换为完全噪声化的均匀分布。在反向过程中，利用扩散去噪网络从采样噪声中迭代地对序列进行去噪。最后，$argmax$ 操作将预测的概率分布转换为独热向量，从而生成抗体氨基酸序列。

$\boldsymbol{X}^{pos}$），目标是生成能够折叠成给定结构的新型氨基酸序列。更具体地说，逆折叠问题被形式化为从天然蛋白质结构和氨基酸序列中学习条件分布 $p(\boldsymbol{X}^{aa}|\boldsymbol{X}^{pos})$。在训练过程中，模型需要通过最小化预测氨基酸概率与天然氨基酸概率之间的交叉熵损失，根据给定的蛋白质结构恢复天然氨基酸序列。在推理过程中，模型从学到的分布中采样新型氨基酸序列，从而实现从头蛋白质设计。

3.2 逆折叠中的离散扩散过程

去噪扩散概率模型（DDPM）通过实现一个马尔可夫链，在图像生成领域取得了显著成功。该马尔可夫链逐步向训练数据中添加高斯噪声以破坏数据，随后反转这一过程，并从高斯分布中采样以实现生成 [15]。

由于独热编码氨基酸序列具有类别性质，我们采用用于离散数据的扩散模型——离散去噪扩散概率模型（D3PM） [26]，在离散状态空间上定义扩散过程。D3PM 的基本思想是将独热编码的氨基酸标签破坏为噪声分布，而非高斯分布，例如均匀分布。具体而言，在逆折叠的扩散过程中，我们通过转移矩阵$\boldsymbol{Q}_t$逐步向每个氨基酸节点 x^{aa} 添加噪声。我们将扩散过程形式化定义为：

$$q(\boldsymbol{x}_t^{aa}|\boldsymbol{x}_{t-1}^{aa}) = \text{Categorical}(\boldsymbol{x}_t^{aa}; \boldsymbol{x}_{t-1}^{aa}\boldsymbol{Q}_t) \tag{1}$$

其中：

- t 表示扩散过程的步数。

- $[\boldsymbol{Q}_t]_{ij} = q(x_t = j|x_{t-1} = i)$ 是随时间变化的转移矩阵：

$$\boldsymbol{Q}_t = \alpha_t \boldsymbol{I} + (1 - \alpha_t)\frac{1}{|\mathcal{A}|}\mathbf{1}\mathbf{1}^\top \tag{2}$$

- α_t 是保持原始身份的退火计划，并随着 $t \to \infty$ 逐渐衰减至 0。

最终的平稳分布可定义为：

$$\lim_{t\to\infty} q(\boldsymbol{x}_t) = \text{Uniform}(\mathcal{A}) \tag{3}$$

对于方程 2，可以通过引入生物学先验，将均匀噪声替换为偏置噪声：

$$\boldsymbol{Q}_t = \alpha_t \boldsymbol{I} + (1 - \alpha_t)\boldsymbol{M} \tag{4}$$

其中，$\boldsymbol{M}$ 表示偏置噪声（例如，根据天然蛋白质数据库计算得到的 BLOSUM 替换概率）。因此，任意步骤 t 的边缘概率分布都可以通过转移矩阵的累积乘积推导得到：

$$q(\boldsymbol{x}_t^{aa}|\boldsymbol{x}_0^{aa}) = \text{Categorical}(\boldsymbol{x}_t^{aa}; \boldsymbol{x}_0^{aa}\bar{\boldsymbol{Q}}_t) \tag{5}$$

$_t$ 其中

$\boldsymbol{Q}_t = \boldsymbol{Q}_1 \ldots \boldsymbol{Q}_t = \prod_{s=1} \boldsymbol{Q}_s$。

3.3 反向去噪过程

扩散过程通过正向马尔可夫链将原始数据破坏为噪声，而反向过程则逐步去噪以生成样本数据。如果已知真实的反向分布 $q(\boldsymbol{x}_{t-1}^{aa}|\boldsymbol{x}_t^{aa})$，就可以从随机噪声 $\boldsymbol{x}_t^{aa} \sim$ Uniform（$\mathcal{A}$）开始，通过迭代去噪重构数据。扩散模型的目标是训练去噪模型，通过参数化神经网络 $p_\theta(\boldsymbol{x}_{t-1}^{aa}|\boldsymbol{x}_t^{aa})$ 来近似真实的反向分布。根据 D3PM，给定 $\boldsymbol{x}_0^{aa}$ 时的后验分布 $q(\boldsymbol{x}_{t-1}^{aa}|\boldsymbol{x}_t^{aa})$ 为：

$$q(\boldsymbol{x}_{t-1}^{aa}|\boldsymbol{x}_t^{aa}, \boldsymbol{x}_0^{aa}) = \text{Cat}\left(\boldsymbol{x}_{t-1}^{aa}; \frac{\boldsymbol{x}_t^{aa}\boldsymbol{Q}_t^\top \odot \boldsymbol{x}_0^{aa}\bar{\boldsymbol{Q}}_{t-1}}{\boldsymbol{x}_0^{aa}\bar{\boldsymbol{Q}}_t(\boldsymbol{x}_t^{aa})^\top}\right) \tag{6}$$

其中，Cat（x^{aa}）是分类分布 Categorical（x^{aa}）的缩写。反向过程通过参数化来预测该分布的逻辑值：

$$p_\theta(\boldsymbol{x}_{t-1}^{aa}|\boldsymbol{x}_t^{aa}) \propto \sum_{\tilde{\boldsymbol{x}}_0^{aa}} q(\boldsymbol{x}_{t-1}^{aa}|\boldsymbol{x}_t^{aa}, \tilde{\boldsymbol{x}}_0^{aa})\tilde{p}_\theta(\tilde{\boldsymbol{x}}_0^{aa}|\boldsymbol{x}_t^{aa}) \tag{7}$$

由于两个概率分布 $q(\boldsymbol{x}_{t-1}^{aa}|\boldsymbol{x}_t^{aa})$ 和 $p_\theta(\boldsymbol{x}_{t-1}^{aa}|\boldsymbol{x}_t^{aa})$ 都可以因式分解，因此可以针对每个随机变量轻松求和，计算 q 与 p_θ 之间的 KL 散度。训练出去噪网络后，可以在给定天然结构的情况下从噪声中采样，并通过多轮迭代去噪，从而设计出新的氨基酸序列。

3.4 条件逆折叠

值得注意的是，单靠逆折叠模型，只能通过学习天然氨基酸概率分布来生成新颖的**类天然蛋白质**序列；但与天然蛋白质的相似度更高，并不意味着生成的蛋白质性能更好（例如，结合亲和力更高或热稳定性更佳） [27]。在典型的蛋白质设计实践中，研究人员会使用逆折叠模型生成大量候选序列，随后进行筛选，以找出理想的突变体；这一过程往往耗费大量资源且十分耗时。为加快这一过程，需要引导生成过程，使其朝着预期的性质发展。

在本文中，我们提出了条件逆折叠的概念，即在扩散过程中将回归器作为引导。条件逆折叠的概念源于扩散模型中的分类器引导条件生成 [28]。在条件生成中，模型根据条件 y生成内容 x ，即学习条件概率分布 p（$x|y$）。根据贝叶斯法则：

$$p(x|y) = \frac{p(y|x) \cdot p(x)}{p(y)} \tag{8}$$

方程8的对数梯度：

$$\begin{aligned} \nabla_x \log p(x|y) &= \nabla_x \log \frac{p(y|x) \cdot p(x)}{p(y)} \\ &= \nabla_x (\log p(x) + \log p(y|x) - \log p(y)) \\ &= \nabla_x \log p(x) + \nabla_x \log p(y|x) \end{aligned} \tag{9}$$

第一项表示无条件扩散过程的梯度，第二项则对应分类器梯度。引入缩放参数 α ，用于调整方程9中分类器引导的信号：

$$\nabla_x \log p_\alpha(x|y) = \nabla_x \log p(x) + \alpha \nabla_x \log p(y|x) \tag{10}$$

这种分类器引导方法使模型能够朝着分类器指定的标签进行条件生成。

在条件逆折叠中，需要使用合适的预测器根据目标属性进行引导。对于抗体设计，我们采用抗体-抗原结合亲和力预测器来引导模型生成具有更高亲和力的新型抗体。

3.5 最终步骤引导

分类器引导面临的一个挑战是，在扩散过程的早期步骤中，生成的样本噪声很大。这种噪声输入可能导致分类器预测不准确，并可能偏离真实标签。一种可能的解决方案是训练一个分类器，使其能够根据噪声数据预测最终标签。然而，对于抗体设计而言，无噪声条件下预测结合亲和力仍然很困难，而根据噪声数据进行预测则更具挑战性。因此，我们

采用最终步骤引导策略，即不从一开始就应用引导，而是在经过一系列去噪步骤后再应用。这种方法能够保持对低噪声数据进行预测的准确性和稳定性。

3.6 GABIF 去噪网络的架构

GABIF 去噪网络的完整架构如图所示2。GABIF 模型的骨干网络源自 GraDe-IF，该模型最初是在通用蛋白质结构数据集 CATH 上训练的 [29]。为使其适用于抗体设计任务，我们进一步使用来自 SAbDab 的抗体结构对模型进行微调 [30]，使其具备抗体设计能力。该模型利用等变图去噪网络（EGNN）的旋转等变性 [31]，以捕捉生物分子在三维空间中的结构特征，并集成 DDIM 来加速扩散模型的采样过程。在条件逆折叠的引导中，我们使用 ProAffinity-GNN 作为结合亲和力预测器。该模块分别构建分子内图和分子间图，并利用图神经网络模块预测两种相互作用分子之间的结合强度。ProAffinity-GNN 最初也是为通用蛋白质复合物设计的。因此，将其集成到 GABIF 时，我们使用包含实验测得的结合亲和力数据的抗体-抗原复合物对模型进行训练，这些数据来自 SAbDab。详细的采样和推理过程见附录A。本文使用的模型和数据集可在以下地址获取：https://github.com/Mintanxon/GABIF。

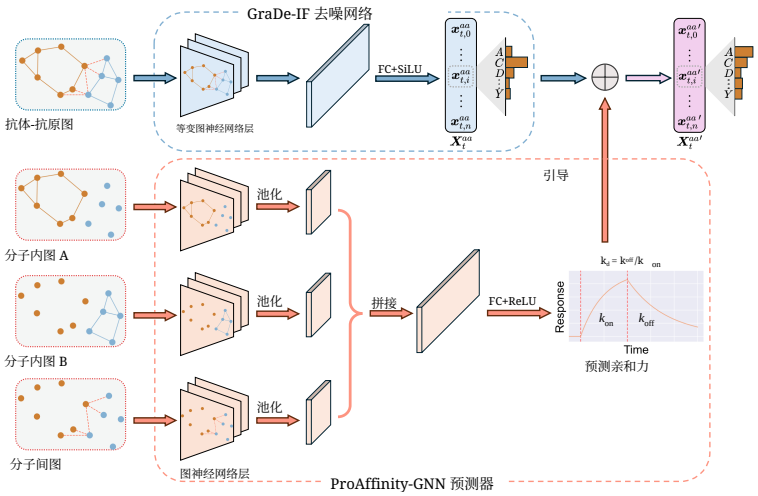


图 2 由亲和力回归器引导的 GABIF 去噪网络架构。

4 实验

我们的评估基准分为三个部分：序列评估指标、结构评估指标和结合亲和力估计 [32]。我们开展

实验时使用了 NVIDIA RTX 4090 图形处理器。对于序列和结构评估（指标定义见附录 B），我们使用 IgGM 论文发布的 SAb-23H2-Abdataset，对抗体重链和轻链的每个互补决定区进行重新设计，以测试模型 [12], ，并将性能与当前基于结构的抗体逆折叠模型进行比较 [10, 12, 24]。我们为每种抗体设计 10 个突变体，每个模型的实验大约需要数小时才能完成。值得注意的是，由于缺乏标准数据集划分，目前的抗体设计模型通常使用最新的公开数据集或专有抗体数据进行训练，并自行定义训练集和测试集划分，这可能导致数据泄漏。我们已确认，评估中的测试数据与 GABIF 的训练数据没有重叠。对于结合亲和力估计，我们使用一个基于针对特定抗原的抗体-抗原亲和力数据训练的第三方预测器，并用其评估 50 种设计的抗体。我们还进行了消融实验，探讨在抗体数据集上微调 GraDe-IF 的效果，以及全步引导相较于最终步骤引导的影响。

4.1 序列和结构评估指标

在基准数据集上设计全部六个互补决定区的实验结果如表1所示:

表1 抗体设计模型的评估指标（**粗体** 数字表示最佳性能）

指标	模型	CDR						总计
		H1	H2	H3	L1	L2	L3	
CAAR	GABIF	0.750	0.718	0.541	0.698	0.708	0.592	0.668
	AntiFold	0.749	0.738	0.584	0.751	0.767	0.751	0.723
	DiffAb	0.773	0.794	0.565	0.698	0.527	0.702	0.677
	IgGM	0.790	0.727	0.467	0.568	0.445	0.621	0.603
MSR ↑	GABIF	0.841	**0.909**	**1.000**	0.841	0.705	**1.000**	**0.883**
	AntiFold	**0.886**	**0.909**	**1.000**	0.818	0.523	0.886	0.837
	DiffAb	0.818	0.750	0.955	0.818	0.727	0.909	0.830
	IgGM	0.795	0.864	0.955	**0.932**	**0.795**	0.955	**0.883**
均方根偏差 ↓ 野生型:10.043	GABIF	12.211	**12.248**	**13.601**	11.639	11.710	11.946	**12.226**
	AntiFold	13.216	13.824	14.150	12.820	11.610	**11.270**	12.815
	DiffAb	**11.995**	13.760	14.318	12.288	11.998	13.383	12.957
	IgGM	12.549	13.214	15.571	**11.108**	**11.256**	12.255	12.659
TM评分 ↑ 野生型:0.800	GABIF	0.748	**0.752**	**0.721**	**0.766**	0.764	0.765	**0.753**
	AntiFold	**0.762**	0.728	0.712	0.755	0.765	**0.781**	0.750
	DiffAb	0.756	0.732	0.703	0.764	**0.776**	0.745	0.746
	IgGM	0.743	0.740	0.694	0.766	0.773	0.753	0.745
局部距离差异测试 ↑ 野生型:0.855	GABIF	0.839	0.840	0.824	0.843	0.842	0.836	0.837
	AntiFold	0.844	0.837	**0.827**	**0.845**	0.846	**0.842**	**0.840**
	DiffAb	**0.845**	**0.840**	0.824	0.842	**0.847**	0.839	0.840
	IgGM	0.842	0.836	0.817	0.840	0.845	0.831	0.835
DockQ ↑ 野生型:0.657	GABIF	0.565	**0.585**	**0.518**	**0.614**	0.605	0.593	0.580
	AntiFold	**0.597**	0.569	0.517	0.605	0.612	**0.616**	**0.586**
	DiffAb	0.595	0.565	0.512	0.612	**0.624**	0.582	0.582
	IgGM	0.576	0.561	0.482	0.600	0.611	0.568	0.566

对于序列评估，评估指标包括 CAAR 和 MSR。值得注意的是，AAR 反映了去噪输出与原始序列之间的相似性。在训练过程中，AAR 越高，表明模型越能准确捕捉真实的氨基酸概率分布。然而，在推理过程中，过高的 AAR 可能会降低采样多样性，甚至无法生成新颖序列。因此，在推理阶段，必须在 AAR 的保真度与多样性之间进行适当权衡。我们在序列评估指标中同时报告 CAAR 和 MSR。如表 1所示，CAAR 与 MSR 呈负相关。虽然 GABIF 的 CAAR 略低于 AntiFold 和 DiffAb，但其性能优于 IgGM，并取得了最高的 MSR。这表明 GABIF 在保真度和多样性之间实现了良好平衡。

逆折叠模型根据给定结构生成新型抗体序列。为评估所设计抗体的结构质量，我们使用 AlphaFold3[2] 预测抗原-抗体复合物结构。作为对照，我们还预测了天然野生型（WT）序列的复合物结构，以确保评估流程一致地采用 AlphaFold3。为确保 AlphaFold3 预测的可靠性，仅保留 lDDT 评分高于 0.8 的 WT 抗体进行评估。

如表 1所示，GABIF 的均方根偏差最低，TM评分最高。AntiFold 在局部距离差异测试和 DockQ 上表现最佳，GABIF 则略逊一筹。此外，GABIF 在所有评估指标上均优于 IgGM，且已证实这两个模型均不存在数据泄漏风险。

进一步比较各个互补决定区后发现，GABIF 在重链的重链互补决定区2和重链互补决定区3上表现更优。重链互补决定区3通常被视为决定抗体特异性的关键区域，且往往具有高度可变性 [33]。因此，GABIF 在重链互补决定区3上的优异表现凸显了其在抗体设计中的实际应用价值。

4.2 结合亲和力估计

以往的计算抗体评估工作主要局限于序列和结构评估指标。在我们的工作中，我们不仅引入了回归器引导以提升亲和力，还提出了结合亲和力评估方法。对于计算机模拟结合亲和力估计，我们选用外部预测器 AlphaBind [3] 来评估所设计抗体的结合亲和力。与训练通用亲和力预测器相比，训练抗原特异性亲和力预测器更容易，且准确性更高。因此，我们使用 AlphaBind 提供的深度突变扫描数据集，其中包含超过 36,000 个 HER2 特异性抗体（PDB编号：1n8z）重链互补决定区3突变体的亲和力值 [34], ，并据此训练模型作为评判器。随后，使用该模型评估每个模型设计的 50 个重链互补决定区3突变体的亲和力。AlphaBind 中的结合亲和力以转换后的 Kd 表示。Kd 值越低，结合亲和力越强。预测的亲和力如图3所示，其中红色虚线表示野生型抗体的亲和力。与该线重合的数据点表明设计序列与天然序列相同，意味着设计失败。如图3所示，DiffAb 未能设计出新序列，AntiFold 也遭遇了设计失败。总体而言，各模型设计的突变体表现出比深度突变扫描突变体更好的亲和力，这表明人工智能模型在抗体设计方面的潜力

超过了传统理性设计。IgGM 设计的突变体亲和力最高，其次是 GABIF 和 AntiFold。结合结构评估结果来看，IgGM 较差的折叠能力可能导致其亲和力预测准确度较低。总之，GABIF 在结构和结合亲和力评估指标方面均表现出色。

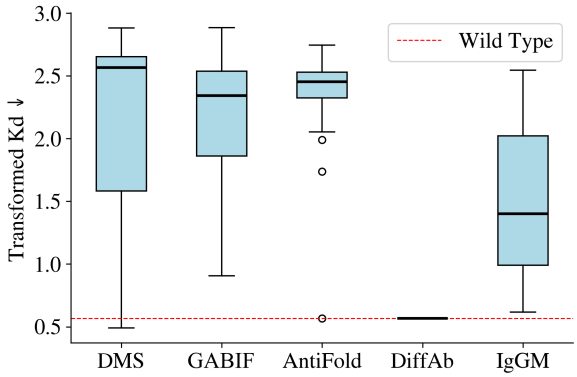


图 3 不同模型设计的 HER2 抗体互补决定区3 突变体经 AlphaBind 预测的亲和力。红色虚线表示野生型抗体的结合亲和力。

4.3 消融实验

为探究 GABIF 各组成部分的影响，我们进行了消融实验，结果如表 2 和图 C1 所示（见附录 C）。从表 2可以看出，原始 GraDe-IF 的 CAAR 远低于其他模型，这表明通用蛋白质逆折叠模型在抗体数据上的表现不佳。在抗体数据集上微调后，CAAR 显著提升。与未使用引导的模型相比，使用引导的模型 CAAR 略有下降，这说明引导有助于生成不那么像天然抗体的序列。ProAffinity-GNN 预测的亲和力以 pKa 表示，其中 $\mathrm{pKa} = -\log \mathrm{Ka} = \log \mathrm{Kd}$，且 $\Delta\mathrm{pKa} = \mathrm{pKa}(\text{突变体}) - \mathrm{pKa}(\text{野生型})$。因此，$\Delta$pKa 越小，Kd 的降幅越大，亲和力的提升也越显著。不使用引导时，突变体的亲和力低于天然抗体；加入 ProAffinity-GNN 引导后，亲和力则有所提升。然而，全步引导模型的结构指标不如未使用引导的模型，均方根偏差甚至超过了原始 GraDe-IF。相比之下，最终步骤版本的亲和力有所提升，且在所有结构评估中表现最佳，这证实了上述结论：GABIF 在结构指标和结合亲和力指标方面均表现出色。

图 C1 展示了 AlphaBind 对不同版本 GABIF 预测的抗体亲和力。所有模型设计的亲和力均高于 DMS 数据。与表 Δ中的 pKa 2类似，随着引导干扰的增加，Kd

表 2 消融实验的评估指标。**粗体** 数字表示最佳性能。“Finalstep”表示仅在最终去噪步骤应用引导的 GABIF，“完整步骤”表示在整个扩散过程中始终应用引导的 GABIF，“微调”表示未使用引导的微调后 GABIF 模型，“原始”则指原始 GraDe-IF 模型。

指标	模型	CDR						总计
		H1	H2	H3	L1	L2	L3	
CAAR	最终步骤	0.750	0.718	0.541	0.698	0.708	0.592	0.668
	完整步骤	0.706	0.657	0.519	0.656	0.694	0.573	0.634
	微调	0.777	0.730	0.579	0.682	0.682	0.608	0.677
	原始	0.550	0.542	0.413	0.401	0.523	0.355	0.464
MSR ↑	最终步骤	0.841	0.909	**1.000**	0.841	0.705	**1.000**	0.883
	完整步骤	0.886	0.977	**1.000**	0.864	0.727	0.977	0.905
	微调	0.818	0.841	**1.000**	0.841	0.705	**1.000**	0.867
	原始	**1.000**	**1.000**	**1.000**	**0.977**	**0.864**	**1.000**	**0.973**
ΔpKa ↓	最终步骤	-0.007	-0.004	-0.008	-0.007	-0.001	-0.003	-0.005
	完整步骤	**-0.009**	**-0.005**	**-0.028**	**-0.008**	**-0.003**	**-0.007**	**-0.010**
	微调	-0.004	-0.003	0.027	-0.004	0.001	0.004	0.004
	原始	0.023	0.013	0.024	0.013	0.000	0.025	0.016
均方根偏差 ↓ 野生型：10.043	最终步骤	**12.211**	12.248	13.601	**11.639**	11.710	**11.946**	**12.226**
	完整步骤	12.896	12.234	13.688	13.287	11.672	12.634	12.735
	微调	12.980	12.175	13.749	12.204	11.342	12.297	12.458
	原始	13.119	**12.071**	**12.676**	12.233	**10.711**	14.301	12.519
TM评分 ↑ 野生型:0.800	最终步骤	0.748	0.752	**0.721**	0.766	0.764	0.765	**0.753**
	完整步骤	0.746	**0.754**	0.714	0.746	0.767	0.755	0.747
	微调	0.742	0.747	0.714	**0.768**	0.769	0.756	0.749
	原始	**0.750**	0.746	0.698	0.759	**0.781**	**0.767**	0.745
局部距离差异测试 ↑ 野生型: 0.855	最终步骤	0.839	0.840	0.824	**0.843**	0.842	**0.836**	**0.837**
	完整步骤	**0.841**	**0.842**	0.822	0.839	0.843	0.834	0.837
	微调	0.839	0.838	**0.825**	0.841	0.842	0.836	0.837
	原始	0.834	0.836	0.815	0.839	**0.847**	0.820	0.832
DockQ ↑ 野生型:0.657	最终步骤	0.565	0.585	0.518	**0.614**	0.605	**0.593**	**0.580**
	完整步骤	**0.572**	**0.594**	0.502	0.589	0.609	0.583	0.575
	微调	0.560	0.577	**0.521**	0.610	0.608	0.579	0.576
	原始	0.565	0.562	0.499	0.597	**0.628**	0.526	0.563

值逐渐降低。在 ProAffinity-GNN 和 AlphaBind 中观察到的一致趋势验证了计算机模拟 亲和力预测的准确性。

总之，微调和最终步骤引导都能有效提升模型的性能，使 GABIF 能够设计出性能更优、亲和力更高的抗体突变体。

5 结论

总之，我们提出了一种用于可控抗体设计和性质感知蛋白质逆折叠的引导回归器扩散框架。通过将外部亲和力预测器整合到离散扩散采样过程中，所提出的 GABIF 能够面向任务生成抗体，在提升结合亲和力的同时保持较强的结构一致性。实验结果表明，GABIF 的性能可与多个最先进基线相媲美。更广泛地说，我们的结果表明，将预训练生成建模与引导

扩散相结合，为可控治疗性蛋白质设计提供了一种有前景的范式。未来，我们计划将该框架扩展至更广泛的生物分子生成任务，包括酶工程和多目标蛋白质优化。

附录 A 采样新型抗体

GABIF 生成新型抗体序列的详细算法总结如下：算法 1。模型首先从噪声分布中采样，然后通过去噪网络对输入进行迭代去噪。结合亲和力预测器 ProAffinity-GNN 预测生成抗体的亲和力，并计算亲和力提升方向的梯度，从而引导抗体生成朝着更高亲和力的方向进行。值得注意的是，对于最终步骤引导方法，仅在最终步骤应用引导。

算法 1 GABIF 引导采样 参数：引导缩放参数 α**输出：生成的抗体序列** $\boldsymbol{X}_0^{aa}$**1：从噪声分布** $\boldsymbol{X}_T^{aa}$ **~Uniform(**$\mathcal{A}$**) 中采样。 2：对于** t **到** $\{T, T-1, \ldots, 1\}$**，执行 3：通过去噪网络预测** $\tilde{p}(\boldsymbol{X}_0^{aa}|\boldsymbol{X}_t^{aa})$**。 4：根据公式 7 计算** $p_\theta(\boldsymbol{X}_{t-1}^{aa}|\boldsymbol{X}_t^{aa})$**。 5：使用 ProAffinity-GNN 预测** $\boldsymbol{X}_t^{aa}$ **的亲和力，并计算亲和力提升方向的梯度。 6：根据公式 10 计算引导后的** $\hat{}p_\theta(\boldsymbol{X}_{t-1}^{aa}|\boldsymbol{X}_t^{aa})$**。 7：采样** $\boldsymbol{X}_{t-1}^{aa} \sim \hat{}p_\theta(\boldsymbol{X}_{t-1}^{aa}|\boldsymbol{X}_t^{aa})$**。 8：循环结束。 9：采样**$\boldsymbol{X}_0^{aa} \sim \hat{}p_\theta(\boldsymbol{X}_0^{aa}|\boldsymbol{X}_1^{aa})$**。 10：返回** $\boldsymbol{X}_0^{aa}$

附录 B 评估指标定义

本文使用的指标由序列评估指标和结构评估指标组成。

序列评估指标包括：

- CAAR：互补决定区中氨基酸的恢复率（AAR）。
- MSR：突变成功率，指成功突变中与天然序列不同的突变所占比例。

结构评估使用 OpenStructure [35], 进行，该工具提供了便捷的命令行界面（CLI），用于衡量预测结构与野生型结构之间的多种指标。结构评估指标包括：

- 均方根偏差：两个结构在最优叠合后对应原子之间的平均距离。均方根偏差越低，表示结构相似性越高。

• TM评分 [36]：模板建模评分，是经蛋白质长度归一化后两个蛋白质结构的整体结构相似性。它对局部偏差不太敏感，取值范围为 0 到 1；通常，评分高于 0.5 表示折叠正确 [37]。

•lDDT [38]：局部距离差异测试，通过比较邻域内原子间距离的保持情况来评估局部原子级准确性。该指标无需叠合，分数越高表示局部结构准确性越好。

• DockQ [39]：用于量化生物分子对接模型质量的分数，综合了界面均方根偏差（iRMSD）、配体均方根偏差（LRMSD）以及恢复的天然接触比例（fnat）等指标。分数越高，表示对接预测越准确。

附录 C 消融实验中的结合亲和力估计

我们通过 AlphaBind 测试 GABIF 不同版本采样抗体的结合亲和力，以探究微调和引导的影响。结果如图 C1所示。不同模型预测的 ΔpKa（表 2）和转换后的 Kd（图 C1）呈现出一致的趋势，验证了计算机模拟的结合亲和力估计的可靠性。

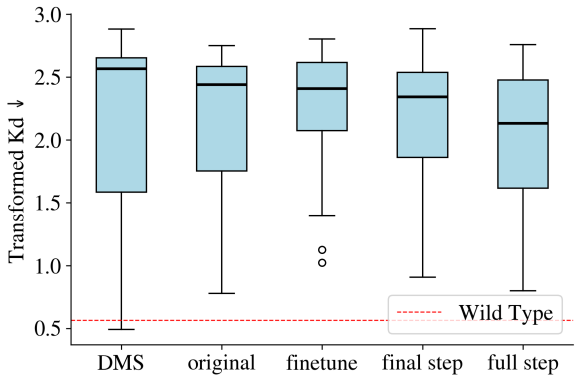


图 C1 GABIF 在消融实验中设计的 HER2 抗体 CDR-H3 突变体经 AlphaBind 预测的亲和力（“最终步骤”指采用最终步骤引导的 GABIF 模型，“完整步骤”指采用全步引导的 GABIF 模型，“微调”指不使用引导的 GABIF 模型（仅进行微调），“原始”指原始 GraDe-IF）

参考文献

[1] Jumper, J.、Evans, R.、Pritzel, A.、Green, T.、Figurnov, M.、Ronneberger, O.、Tunyasuvunakool, K.、Bates, R.、Žídek, A.、Potapenko, A.、Bridgland, A.、Meyer, C.、Kohl, S.A.A.、Ballard, A.J.、Cowie, A.、Romera-Paredes, B.、Nikolov, S.、Jain, R.、Adler,J.、Back, T.、Petersen, S.、Reiman, D.、Clancy, E.、Zielinski, M.、

Steinegger, M., Pacholska, M., Berghammer,T., Bodenstein, S.,Silver,D.,Vinyals, O., Senior, A.W., Kavukcuoglu, K., Kohli, P., Hassabis, D.：利用 AlphaFold 实现高精度蛋白质结构预测。《自然》**596**（7873），583–589（2021）
https://doi.org/10.1038/s41586-021-03819-2

[2] Abramson, J., Adler, J.,Dunger, J., Evans, R., Green, T., Pritzel, A., Ronneberger,O., Willmore, L., Ballard, A.J., Bambrick,J., Bodenstein, S.W., Evans, D.A.,Hung, C.-C., O' Neill, M., Reiman, D., Tunyasuvunakool,K.,Wu, Z., Žemgulyt˙e, A., Arvaniti, E., Beattie, C., Bertolli, O., Bridgland, A., Cherepanov, A., Congreve, M., Cowen-Rivers, A.I., Cowie, A., Figurnov, M., Fuchs, F.B., Gladman, H., Jain, R., Khan, Y.A., Low, C.M.R., Perlin, K., Potapenko, A., Savy, P., Singh, S., Stecula, A., Thillaisundaram, A., Tong, C., Yakneen, S., Zhong, E.D., Zielinski, M., Žídek, A., Bapst, V., Kohli, P., Jaderberg, M., Hassabis, D., Jumper, J.M.：利用AlphaFold3准确预测生物分子相互作用的结构。《自然》**630**(8016), 493–500(2024)https://doi.org/10.1038/s41586-024-07487-w

[3]Agarwal, A.A., Harrang, J., Noble, D., McGowan, K.L., Lange, A.W., Engelhart, E., Lahman, M.C., Adamo, J., Yu, X., Serang, O., Minch, K.J., Wellman, K.Y., Younger, D.A., Lopez, R.M., Emerson, R.O.：AlphaBind：一种用于预测和优化抗体-抗原结合亲和力的领域专用模型。bioRxiv（2024）
https://doi.org/10.1101/2024.11.11.622872https://www.biorxiv.org/content/early/2024/11/11/2024.11.11.622872.full.pdf

[4] Baek, M., DiMaio, F., Anishchenko, I., Dauparas, J., Ovchinnikov, S., Lee, G.R., Wang, J., Cong, Q., Kinch, L.N., Schaeffer, R., 等, Baker, D.：利用三轨神经网络准确预测蛋白质结构及相互作用。《科学》**373**（6557），871–876（2021）https://doi.org/10.1126/science.abj8754

[5] Lin, Z., Akin, H., Rao, R., Hie, B., Zhu, Z., Lu, W., Smetanin, N., Verkuil, R., Kabeli, O., Shmueli, Y., Santos Costa, A., Fazel-Zarandi, M., Sercu, T., Candido, S., Rives, A.：使用语言模型进行进化尺度的原子级蛋白质结构预测。《科学》**379**（6637），1123–1130（2023）https://doi.org/10.1126/science.ade2574
https://www.science.org/doi/pdf/10.1126/science.ade2574[6] Madani, A., Krause, B.,Greene, E.R., Subramanian, V., Sercu, T., Darnell,R.B.,Karpatne, A., Olivetti, E., Tang, H.,Rives,A., 等：大型语言模型跨多种蛋白质家族生成具有功能的蛋白质序列。《自然·生物技术》**41**（8），1099–1106（2023）
https://doi.org/10.1038/s41587-022-01618-2https://doi.org/10.1038/s41587-022-01618-2。PMID: 36692140[7] Hsu, C., Verkuil, R., Liu, J., Lin, Z., Hie, B., Sercu, T., Lerer, A., Rives, A.：从数百万个预测结构中学习逆折叠。bioRxiv（2022）
h
t
t
p
s://
d
o
i.
org/10.1101/2022.04.10.487779https://
www.biorxiv.org/content/early/2022/09/06/2022.04.10.487779.full.pdf[8] Meier, J., Rao, R., Verkuil, R., Liu, J., Sercu, T., Rives, A.：语言模型支持对突变对蛋白质功能影响的零样本预测。载于：

Ranzato, M., Beygelzimer, A.,Dauphin,Y., Liang, P.S., Vaughan,J.W.（编）：神经信息处理系统进展，第34卷，第29287–29303页。Curran Associates 公司，???（2021）。
https://proceedings.neurips.cc/paper_
files/paper/2021/file/f51338d736f95dd42427296047067694-Paper.pdf

[9] Nijkamp, E., Ruffolo, J.A., Weinstein, E.N., Naik, N., Madani, A.: Progen2：探索蛋白质语言模型的边界。CellSystems**14**(11), 968–9783 (2023)
https://doi.org/10.1016/j.cels.2023.10.002

[10] Luo, S., Su, Y., Peng, X., Wang, S., Peng, J., Ma, J.: 利用基于扩散的生成模型设计并优化蛋白质结构的抗原特异性抗体。载于：Oh, A.H., Agarwal,A., Belgrave,D., Cho,K.（编）《神经信息处理系统进展》（2022）。
https://openreview.net/forum?id=jSorGn2Tjg

[11]Bennett, N.R., Watson, J.L., Ragotte, R.J., Borst, A.J., See, D.L., Weidle, C., Biswas, R., Shrock, E.L., Leung, P.J.Y., Huang, B., Goreshnik, I., Ault, R., Carr, K.D., Singer, B., Criswell, C., Vafea- dos, D., Garcia Sanchez, M., Kim, H.M., Vázquez Torres, S., Chan, S., Baker, D.：原子级精确的单域抗体从头设计。bioRxiv（2024）
https://doi.org/10.1101/2024.03.14.585103https://www.biorxiv.org/content/early/2024/03/18/2024.03.14.585103.full.pdf[12] Wang, R., Wu, F., Gao, X., Wu, J., Zhao, P., Yao, J.：IgGM：一种用于功能性抗体和纳米抗体设计的生成模型。载于：第十三届国际学习表征会议（2025）。https://openreview.net/forum?id=zmmfsJpYcq[13]Zhou, Z., Yin, Y., Han, H., Jia, Y., Koh, J.H., Kong, A.W.-K., Mu, Y.：Proaffinity-gnn：一种通过整理后的数据集和图神经网络进行基于结构的蛋白质-蛋白质结合亲和力预测的新方法。《化学信息与建模杂志》**64**（23），8796–8808（2024）[14] Sohl-Dickstein, J., Weiss, E., Maheswaranathan, N., Ganguli, S.：利用非平衡热力学进行无监督深度学习。载于：Bach,F.,Blei,D.（编）《第32届国际机器学习会议论文集》。机器学习研究论文集，第37卷，第2256–2265页。PMLR，???（2015）。
https://proceedings.mlr.press/v37/sohl-dickstein15.html[15] Ho, J., Jain, A., Abbeel, P.：去噪扩散概率模型。载于：第34届神经信息处理系统国际会议论文集。NIPS '20。Curran Associates 公司，雷德胡克，纽约州，美国（2020）[16] Chen, N., Zhang, Y., Zen, H., Weiss, R.J., Norouzi, M., Chan, W.：Wavegrad：估计用于波形生成的梯度。载于：国际学习表征会议（ICLR）（2021）。海报。
https://openreview.net/forum?id=NsMLjcFaO8O

[17] Mittal, G., Engel, J., Hawthorne, C., Simon, I.：利用扩散模型进行符号音乐生成。载于：第22届国际音乐信息检索学会会议（ISMIR 2021）论文集（2021）。https://archives.ismir. net/ismir2021/paper/000058.pdf[18]Seff, A., Zhou, W., Damani, F., Doyle, A., Adams, R.P.：通过可逆归纳构造生成离散对象。载于：神经信息处理系统进展（NeurIPS），第33卷（2019）。NeurIPS 2019 海报。https://arxiv.org/abs/1907.08268[19] Vignac, C., Krawczuk, I., Siraudin, A., Wang, B., Cevher, V., Frossard, P.：Digress：用于图生成的离散去噪扩散。载于：国际学习表征会议（ICLR）（2023）。海报。https://openreview.net/forum? id=v7XRoHQaQp[20] Alley, E.C., Khimulya, G., Biswas, S., AlQuraishi, M., Church, G.M.：利用基于序列的深度表征学习实现统一的理性蛋白质工程。《自然·方法》16（12），1315–1322（2019）https://doi.org/10.1038/s41592-019-0598-1[21] Shin, J.-E., Riesselman, A.J., Kollasch, A.W., McMahon, C., Simon, E., Sander, C., Manglik, A., Kruse, A.C., Marks, D.S.：使用自回归生成模型进行蛋白质设计和变体预测。《自然·通讯》12（1），2403（2021）https://doi.org/10.1038/s41467-021-22732-w[22] Saka, K., Kakuzaki, T., Metsugi, S., Kashiwagi, D., Yoshida, K., Wada, M., Tsunoda, H., Teramoto, R.：利用基于长短期记忆网络的深度生成模型，根据噬菌体展示文库进行抗体设计和亲和力成熟。《科学报告》11（1），5852（2021）https://doi.org/10.1038/s41598-021-85274-7[23] Akbar, R., Bashour, H., Rawat, P., Robert, P.A., Smorodina, E., Cotet, T.-S., FlemKarlsen, K., Frank, R., Mehta, B.B., Vu, M.H., 等：基于机器学习的适用型单克隆抗体设计的进展与挑战。mAbs 14（1），2008790（2022）https://doi.org/10.1080/19420862.2021.2008790[24] Høie, M.H., Hummer, A., Olsen, T.H., Aguilar-Sanjuan, B., Nielsen, M., Deane, C.M.：AntiFold：利用逆折叠改进基于抗体结构的设计（2024）[25] Yi, K., Zhou, B., Shen, Y., Lio, P., Wang, Y.G.：用于逆向蛋白质折叠的图去噪扩散。载于：第三十七届神经信息处理系统会议（2023）。https://openreview.net/forum?id=u4YXKKG5dX[26]Austin, J., Johnson, D.D., Ho, J., Tarlow, D., Berg, R.：离散状态空间中的结构化去噪扩散模型。载于：Ranzato, M., Beygelzimer, A., Dauphin, Y., Liang, P.S., Vaughan, J.W.（编）《神经信息处理系统进展》，第34卷，第17981–17993页。Curran Associates 公司，???（2021）。https://proceedings.neurips.cc/paper_files/paper/2021/file/

958c530554f78bcd8e97125b70e6973d-Paper.pdf

[27] Jiang, K., Yan, Z., Di Bernardo, M., Sgrizzi, S.R., Villiger, L., Kayabolen, A., Kim, B.J., Carscadden, J.K., Hiraizumi, M., Nishimasu, H., Gootenberg, J.S., Abu- dayyeh, O.O.：借助 EVOLVEpro 蛋白质语言模型进行快速计算机模拟定向进化。《科学》387(6732)，6006（2025）https://doi.org/10.1126/science.adr6006。访问日期：2025-04-29[28] Dhariwal, P., Nichol, A.：扩散模型在图像合成方面优于生成对抗网络。在：Ranzato, M., Beygelzimer, A., Dauphin, Y., Liang, P.S., Vaughan, J.W.（编），《神经信息处理系统进展》第34卷，第8780–8794页。Curran Associates 公司，???（2021）。https://proceedings.neurips.cc/paper_files/paper/2021/file/49ad23d1ec9fa4bd8d77d02681df5cfa-Paper.pdf[29] Orengo, C.A., Michie, A.D., Jones, S., Jones, D.T., Swindells, M.B., Thornton, J.M.：CATH——蛋白质结构域结构的层级分类。《结构》5(8)，1093–1109（1997）[30] Dunbar, J., Krawczyk, K., Leem, J., Baker, T., Fuchs, A., Georges, G., Shi, J., Deane, C.M.：SAbDab：结构抗体数据库。《核酸研究》42(D1)，1140–1146（2014）[31] Satorras, V.G., Hoogeboom, E., Welling, M.：E(n)等变图神经网络。在：《国际机器学习会议》，第9323–9332页（2021）。PMLR[32] He, X.-h., Li, J.-r., Xu, J., Shan, H., Shen, S.-y., Gao, S.-h., Xu, H.E.：利用生成式扩散模型进行人工智能驱动的抗体设计：当前见解与未来方向。《中国药理学报》46(3)，565–574（2025）https://doi.org/10. 1038/s41401-024-01380-y。出版商：Springer 科学与商业媒体有限责任公司。访问日期：2025-05-23[33] Gabrielli, E., Pericolini, E., Cenci, E., Ortelli, F., Magliani, W., Ciociola, T., Bistoni, F., Conti, S., Vecchiarelli, A., Polonelli, L.：抗体互补决定区（CDR）：连接适应性免疫与先天性免疫的桥梁。《PLOS ONE》4(12)，8187（2009）[34] Mason, D.M., Friedensohn, S., Weber, C.R., Jordi, C., Wagner, B., Meng, S.M., Ehling, R.A., Bonati, L., Dahinden, J., Gainza, P., 等：通过深度学习从抗体序列预测抗原特异性，以优化治疗性抗体。《Nature Biomedical Engineering》5(6)，600–612（2021）[35] Biasini, M., Schmidt, T., Bienert, S., Mariani, V., Studer, G., Haas, J., J ohner, N., Schenk, A.D., Philippsen, A., Schwede, T.：OpenStructure：用于计算结构生物学的集成软件框架。《生物晶体学》69(5)，701–709（2013）

[36] Zhang, Y., Skolnick, J.：用于自动评估蛋白质结构模板质量的评分函数。《Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics》**57**(4)，702–710（2004）
[37] Xu, J., Zhang, Y.：蛋白质结构相似性的 TM评分**26**(7)，889–895（2010）[38] Mariani, V., Biasini, M., Barbato, A., Schwede, T.：lDDT：利用距离差异测试比较蛋白质结构和模型的局部无叠合评分。《生物信息学》**29**(21)，2722–2728（2013）
[39] Basu,S.,Wallner, B.：DockQ：蛋白质-蛋白质对接模型的质量度量。《PLOS ONE》**11**(8)，0161879（2016）