

HIV 辅助受体 CCR5 常见小分子抑制剂抑制效果的综合评价*

焦诗卉, 何 淼

(中山大学生命科学学院, 广东 广州 510275)

摘 要: 通过系统比较 CCR5 常见小分子抑制剂的抑制效果, 寻找 CCR5 的优化对接靶点, 筛选最优抑制剂, 为新型抑制剂的研发提供理论依据。基于 Material Studio 软件, 我们构建了 7 类 29 种小分子抑制剂的三维结构, 全面模拟了各种抑制剂与 CCR5 对接的效果; 利用分子对接绝对自由能、相对自由能、对接姿态百分比和 Lib-Dock 综合得分等参数评估小分子抑制剂的抑制效果。研究初步发现, CCR5 小分子抑制剂的最优对接位点是第二个胞外环与 N 末端之间的 site4。小分子抑制剂的抑制效果由强到弱排序依次为: 抑制剂 27 (吡咯烷类)、抑制剂 8 (苯并环庚烯类)、抑制剂 12 (哌啶类)、抑制剂 14 (螺环二酮哌啶类)、抑制剂 21 (4-哌啶-1-丁胺类)、抑制剂 5 (天然小分子类) 和抑制剂 17 (托品烷类); 其研究表明, 吡咯烷类抑制剂 27 可能成为 CCR5 最优抑制剂候选对象。

关键词: discovery studio; CCR5; HIV-1; 小分子抑制剂

中图分类号: Q354 **文献标志码:** A **文章编号:** 0529-6579 (2012) 06-0097-06

Inhibition Evaluation of Common Small Molecule Inhibitors of CCR5 for HIV

JIAO Shihui, HE Miao

(School of Life Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510275, China)

Abstract: The study endeavors to find the optimal inhibitor and the best poses of CCR5 for HIV by comparing the inhibition of common small molecule inhibitors systematically. The results will be helpful to design new drugs of inhibitors. The 3D structures of 29 kinds of small molecule inhibitors from 7 classes were built by using Material Studio software. The docking results that each inhibitor docks with CCR5 protein were obtained. Several parameters had been used to evaluate the inhibition effects of these molecules, which include absolute free energy, relative free energy, docking attitude percentage and LibDock composite score et al. And finally the study also revealed the optimal site of CCR5 which located in the second cell outer ring and the N-terminal. The inhibitions from strong to weak are sorted as following: Inhibitor 27 (pyrrolidine), inhibitors (benzo cycloheptane vinyl), inhibitor 12 (piperidine), inhibitor 14 (spiro diketone piperidine), inhibitor 21 (4-piperazine pyridine-1-the butylamine class), 5 inhibitors (natural small molecule class), inhibitor 17 (tropicamide alkanes). Among which, inhibitor 27 (pyrrolidine) may be the candidate of optimal inhibitor of CCR5 protein.

Key words: discovery studio; CCR5; HIV-1; small molecule inhibitor

* 收稿日期: 2012-04-09

基金项目: 国家自然科学基金重大研究计划培育资助项目 (91130009); 广东省科技计划项目重大专项资助项目 (2003A3080503)

作者简介: 焦诗卉 (1990 年生), 女, 硕士研究生; 通讯作者: 何淼; E-mail: lsshem@mail.sysu.edu.cn

CC 趋化因子受体 5 (CC chemokine receptor 5, CCR5) 与大多数趋化因子受体一样, 属于 G 蛋白偶联受体, 介导的信号传导通路为 Gq 途径; 它主要由以下几个部分组成: 胞外 N 末端, 3 个胞外环, 7 个跨膜区域和胞内 C 末端^[1]。CCR5 是细胞膜上单核-巨噬细胞亲和性的 HIV-1 辅助受体, 也是 β 趋化因子 MIP-1 α 、MIP-1 β 、RANTES 等的天然受体。

艾滋病 (Acquired immunodeficiency syndrome, AIDS) 是由人类免疫缺陷病毒 (Human immunodeficiency virus, HIV) 感染引起的。在 HIV 的感染过程 (图 1) 中, HIV 与靶细胞融合, 主要由包被糖蛋白 gp120 和跨膜亚基 gp41 介导。gp120 与靶细胞上的 CD4 分子和辅助受体 (CCR5 或 CXCR4) 先后结合, 导致 gp41 的构型发生改变, 形成 6 股 α -螺旋束核心结构, 将病毒包膜与靶细胞膜拉近, 并发生融合, 完成病毒进入宿主细胞的感染过程。因此, 如果能够有效抑制 CCR5 的作用, 就能抑制 HIV 进入靶细胞, 从而有效预防或治疗 HIV 的感染。

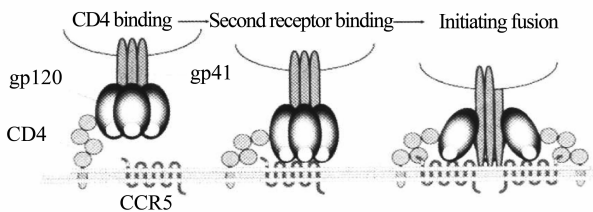


图 1 HIV 与细胞相互作用示意^[2]

Fig. 1 HIV-cell interaction process

抑制剂的关键作用是抑制 CCR5 蛋白与 gp120 结合, 从而有效阻碍 HIV 病毒进入靶细胞。1999 年, 自从日本 Takeda 公司成功开发出第一种 CCR5 小分子拮抗剂—TAK-779 以来, 针对 CCR5 的小分子抑制剂研究进展迅猛, 相继出现了多种 TAK-779 的衍生物; 例如, Yao Liu (2008) 等人合成了 TAK-779 酮衍生物, 证明其能有效抑制 HIV-1。2007 年, 由辉瑞公司研发的 CCR5 趋化因子受体拮抗剂马拉韦罗 (Maraviroc) 成为了第一个被批准上市的 CCR5 拮抗剂药物。随后, SCH-C (SCH 351125) 及其衍生物 SCH 350634, SCH 350581, SCH 417690 (Vicriviroc) 也相继开发并应用于临床^[3]。我国学者针对 CCR5 的小分子抑制剂进行的综述中, 将目前开发并进入临床研究的小分子抑制剂分为 7 类: 天然小分子类、苯并环庚烯类、哌啶

类、螺环二酮哌啶类、托品烷类、4-哌啶-1-丁胺类和吡咯烷类^[4]。

目前, 有关 CCR5 常见抑制剂抑制效果的比较研究尚未见报道。本文通过构建 CCR5 常见抑制剂的三维结构, 系统模拟各种抑制剂与 CCR5 蛋白分子的对接模式。通过比较各抑制剂对接模式的优劣, 评估抑制剂的抑制效果; 并尝试寻找 CCR5 蛋白的优化对接靶点, 筛选 CCR5 的候选最优抑制剂, 为相关理论研究和药物设计提供参考。

1 数据与方法

1.1 数据来源

CCR5 蛋白三维结构信息下载自 NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) 的蛋白数据库。

CCR5 小分子抑制剂的基本化学结构和基本分类方法参照刘瑶等 (2007) 的工作^[4]。本文研究对象为 CCR5 小分子 7 类的 29 种常见抑制剂, 主要包括: 天然小分子类 (抑制剂 1-6)、苯并环庚烯类 (抑制剂 7-8)、哌啶类 (抑制剂 9-13)、螺环二酮哌啶类 (抑制剂 14-16)、托品烷类 (抑制剂 17)、4-哌啶-1-丁胺类 (抑制剂 18-23) 和吡咯烷类 (抑制剂 24-29)。

1.2 数据处理与模拟分析

1.2.1 构建抑制剂的三维结构 采用 Accelrys 公司的 Material Studio 5.5 (MS) 软件的 Materials Visualizer 模块, 构建抑制剂的三维结构, 按照药效团分类输出图形。

1.2.2 模拟小分子抑制剂与 CCR5 蛋白分子对接效果 使用 Discovery Studio 2.5 (DS) 软件的 LibDock 模块模拟小分子抑制剂与 CCR5 蛋白分子的对接效果, 根据抑制剂与靶点对接时的对接模式和亲和力进行综合打分。参数设置如下: Numbers of Hotspots 为 0.25; Docking Preference 为 User Specified; Conformation Method 为 BEST; Parallel Processing 为 True。

1.3 小分子抑制剂抑制作用评估

在分子对接的模拟过程, 可以得到分子对接绝对自由能 (Absolute Free Energy, 记为 AFE)、对接姿态数 (Conf Number, 记为 CN)、相对自由能 (Relative Free Energy, 记为 RFE), 以及 LibDock 综合得分 (LibDock Score, 记为 LDS) 等参数值。其中, 绝对自由能和相对自由能代表了该抑制剂与位点对接所需的能量, 通常绝对自由能和相对自由能越低, 表明该对接位点的对接越紧密, 即抑制剂对该位点的抑制作用越强。对接姿态数越大, 表明

抑制剂与该位点作用的可能性越大。LibDock 综合得分是 LibDock 模块综合绝对自由能、相对自由能和对接姿态数后, 对该对接姿态的综合性打分; LibDock 综合得分越高, 抑制剂对该位点的抑制作用越强。最后, 利用 Excel 将综合得分均值排序, 分析和评估抑制剂与 CCR5 靶点相互作用效果。

2 结果与分析

2.1 构建小分子抑制剂的三维结构

基于 MS 软件, 我们分别构建了 7 类抑制剂的三维结构。初步比较发现, 各类抑制剂之间均具有部分相似的结构, 该结构可能是抑制剂的药效团, 即与 CCR5 结合的部位。

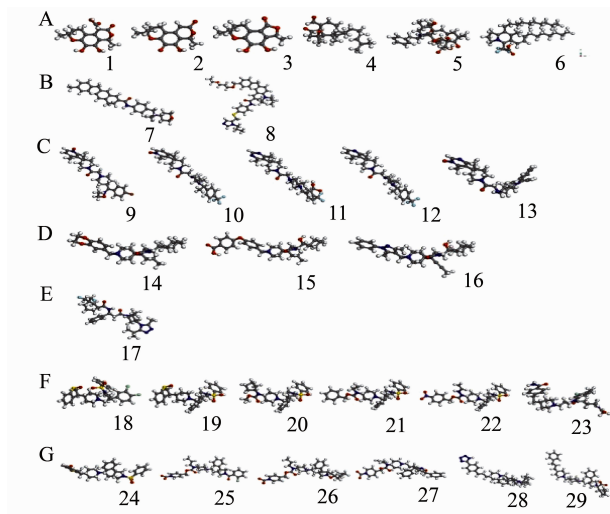


图 2 29 种小分子抑制剂的三维结构

Fig. 2 The 3D structure of twenty nine kinds of inhibitors

A: 天然小分子类, 包括: 抑制剂 1-6; B: 苯并环庚烯类, 包括: 抑制剂 7-8; C: 哌啶类, 包括: 抑制剂 9-13; D: 螺环二酮哌啶类, 包括: 抑制剂 14-16; E: 托品烷类, 包括: 抑制剂 17; F: 4-哌啶-1-丁胺类, 包括: 抑制剂 18-23; G: 吡咯烷类, 包括: 抑制剂 24-29

2.2 小分子抑制剂对接位点与评估

研究证实, 小分子抑制剂与 CCR5 蛋白选择的结合位点主要在胞外部分^[12-13]。同时, 兼顾考虑到 CCR5 蛋白胞外 N 末端的结构特点, 在 CCR5 蛋白潜在的 13 个可能结合位点中, 我们缩小研究范围, 主要关注 site2, site4, site6 和 site8 等 4 个结合位点 (图 3)。

2.2.1 CCR5 的 4 个可能结合位点与小分子抑制剂的对接结果 综合各抑制剂对 site2, 4, 6, 8 的 LibDock 综合得分, 以及各抑制剂与该 4 个位点结合的可能姿态数得到表 1, 即各抑制剂与候选位点的 LibDock 综合得分均值以及可能结合姿态数占总姿态数的百分比。

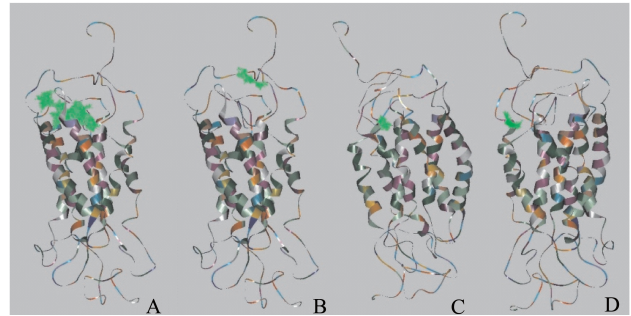


图 3 CCR5 蛋白的 4 个可能结合位点

Fig. 3 The four possible binding sites of CCR5 protein

A: site2; B: site4; C: site6; D: site8; 其中, 上部为细胞外 N-term, 下部为细胞内 C-term; 绿色的部分是结合具体区域

表 1 CCR5 可能的结合位点与小分子抑制剂结合综合得分
Table 1 The LibDock Score of docking between possible CCR5sites and small molecule inhibitors

位点	LibDock 综合得分	对接姿态百分比/%
site2	85.885	0.78
site4	87.358	96.05
site6	69.365	1.51
site8	60.715	1.66

在表 1 中, 初步比较 4 个位点的 LibDock 综合得分, 可知 Site 4 的综合得分最高, 表明小分子抑制剂在该位置与 CCR5 蛋白结合最紧密。

分别统计 4 个位点所有可能的对接姿态数目占总的可能结合姿态数目的百分比 (Docking Attitude Percent, 记为 DAP), 发现在 site 4, 对接姿态百分比达到了 96.05%。因此, 推断 CCR5 的 site 4 是小分子抑制剂的主要作用位点, 该位点也可能是抑制效果最优的位点。

2.2.2 小分子抑制剂的抑制作用分析与评估 系统计算各类小分子抑制剂与 CCR5 的 site4 结合的主要参数, 包括 AFE、RFE、GP 和 LDS 的均值。具体计算结果见表 2。

表 2 各类小分子抑制剂与 CCR5 的 site4 结合的相关参数
Table 2 The inhibitions of docking between site 4 and small molecule inhibitors

类别	抑制剂编号	绝对自由能 AFE	相对自由能 RFE	LibDock 综合得分 LDS	对接姿态 百分比 (DAP) / %
天然小分子	抑制剂 5	95.233	7.697	90.213	0.90
	抑制剂 1	31.288	4.520	76.687	2.25
	抑制剂 4	49.507	9.511	75.959	5.68
	抑制剂 6	388.040	10.916	74.871	5.34
	抑制剂 3	19.252	2.165	70.138	1.24
	抑制剂 2	53.432	0.004	69.001	0.51
苯并环庚烯类	抑制剂 8	102.125	9.053	104.643	1.57
	抑制剂 7	94.600	9.857	63.827	1.41
哌啶类	抑制剂 12	86.639	12.204	102.000	5.17
	抑制剂 10	78.993	13.549	83.107	4.38
	抑制剂 11	79.789	12.146	82.661	5.51
	抑制剂 13	101.407	11.179	79.336	5.40
	抑制剂 9	73.386	9.995	77.825	5.28
螺环二酮 哌啶类	抑制剂 14	46.884	11.416	97.735	5.56
	抑制剂 16	63.627	13.819	87.979	4.95
	抑制剂 15	81.769	14.615	77.049	4.27
托品烷类	抑制剂	1 772.370	6.793	79.874	0.67
4-哌啶-1 -丁胺类	抑制剂 21	59.581	8.672	96.808	5.34
	抑制剂 19	78.296	12.523	92.739	3.77
	抑制剂 20	62.288	9.798	90.639	5.17
	抑制剂 18	79.702	13.490	88.507	2.36
	抑制剂 23	68.946	10.745	86.309	4.16
	抑制剂 22	90.285	11.329	83.529	2.87
吡咯烷类	抑制剂 27	77.362	11.101	106.864	2.47
	抑制剂 28	57.307	9.581	105.969	5.40
	抑制剂 26	64.211	7.064	102.695	1.07
	抑制剂 29	63.392	14.125	97.491	0.51
	抑制剂 25	74.655	9.004	97.429	1.69
	抑制剂 24	78.235	11.951	91.494	5.12

依照 LibDock 综合得分排序, 抑制剂 5、8、12、14、17、21 和 27 在各自类别内综合得分最高。因此, 这 7 种抑制剂对 CCR5 蛋白的抑制作用可能相对较强。比较对接姿态百分比与 LibDock 综合得分 2 个参数值, 发现 LibDock 综合得分的高低与对接姿态百分比的大小并无直接联系。同时, 考虑对接的相对自由能和绝对自由能, 进一步发现, 该 3 个数值共同影响了 LibDock 的综合得分。

在天然小分子化合物类别中, 通过比较 LibDock 综合得分, 初步得到该类别抑制剂的排序, 即: 抑制剂 5 > 抑制剂 1 > 抑制剂 4 > 抑制剂 6 > 抑制剂 3 > 抑制剂 2。Yoganathan 等 (2003) 的实验结论发现, 甲氧基二氢暗褐菌素 (抑制剂 1)、暗褐菌素 (抑制剂 2) 和 Fuscinarin (抑制剂 3) 对 CCR5 蛋白抑制的 IC_{50} 值分别为 154、21 和 80

$\mu\text{mol/L}^{[5]}$, 支持了我们的结论。该 IC_{50} 值可以表示化合物对 CCR5 蛋白的抑制作用, 因此该值越大, 表明对 CCR5 蛋白的抑制作用越强。

另一部分学者研究抑制剂对 $[^{125}\text{I}]$ -RANTE 与表达 CCR5 的中国仓鼠细胞 (CHO) IC_{50} 值, 该值表明了化合物对 RANTE 的抑制作用, 因此数值越大, 对 RANTE 的抑制作用越强, 并对 CCR5 的抑制作用越弱。根据他们的研究, 研究发现 Sch351125 (抑制剂 9) 对 $[^{125}\text{I}]$ -RANTE 与表达 CCR5 的中国仓鼠细胞 (CHO) 的 IC_{50} 值为 $9.0 \text{ nmol/L}^{[6]}$; Sch417690 (抑制剂 12) 的抗病毒活性要比 Sch351125 (抑制剂 9) 高近 10 倍, 其对 R5 型 HIV-1 的 IC_{50} 值为 $0.1 \sim 3 \text{ nmol/L}^{[7]}$ 。Wood A 等^[8]研发了进入临床 III 期的小分子抑制剂 UK-427857 (抑制 17), 可以有效阻断 $[^{125}\text{I}]$ -RANTE

与 CCR5 的结合, 其 IC_{50} 值为 7.18 nmol/L。以上实验结果支持了计算得到抑制剂的抑制效果排序的结论, 即: 抑制剂 12 > 抑制剂 17 > 抑制剂 9。

此外, 默克公司研制的 1, 3, 4 - 三取代吡咯烷化合物 (抑制剂 24), 其抗 CCR5 的 IC_{50} 值为 26 nmol/L。根据该类化合物改进获得的抑制剂 28 和 29, 其 IC_{50} 值分别为 0.13 和 2.5 nmol/L^[9]。同样支持了关于吡咯烷类化合物抑制效果排序的计算推断, 即: 抑制剂 28 > 抑制剂 29 > 抑制剂 24。

2.2.3 候选抑制剂与 site 4 对接效果模拟 基于 Discovery Studio 软件, 可以获得抑制剂与 CCR5 蛋白对接的结果, 放大对接位点, 去掉未与位点结合的分子, 分析与位点结合的分子个数, 以及所占的位点面积 (图 4)。

初步比较发现, 抑制剂 8 (图 4B) 与 site4 的结合区域明显大于其它抑制剂。按照结合区域的大小排序, 依次为抑制剂 14 (图 4D)、抑制剂 27 (图 4G)、抑制剂 21 (图 4F)、抑制剂 12 (图 4C)、抑制剂 5 (图 4A) 和抑制剂 17 (图 4E)。

但是, 基于 LibDock 综合得分得出的抑制剂效果排序为: 抑制剂 27 > 抑制剂 8 > 抑制剂 12 > 抑制剂 14 > 抑制剂 21 > 抑制剂 5 > 抑制剂 17。两种方式获得排序不完全一致, 表明结合区域的大小与抑制剂的抑制效果不完全具有正相关关系。可能是结合部位的分子类型或分子结构会影响到 LibDock 综合得分。

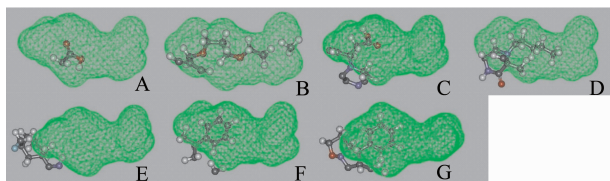


图 4 抑制剂 5、8、12、14、17、21 和 27 分别与 site4 结合姿态放大图

Fig. 4 Enlargement of docking between inhibitors

5, 8, 12, 14, 17, 21 and 27 with site 4

(A-G 分别表示抑制剂 5、8、12、14、17、21、27)

3 讨论

CCR5 是目前治疗 HIV-1 的新型靶点, 有效抑制 CCR5 便能够有效控制 HIV-1 病毒感染细胞。目前, 国际上针对 CCR5 抑制剂的研究倍受关注。本文利用 Accelrys 公司的软件 Discovery Studio 的 LibDock 模块成功模拟了小分子抑制剂与 CCR5 蛋白

的对接, 计算推测了抑制剂的抑制效果排序, 模拟了对接效果, 为进一步药物开发和临床使用提供了参考。

计算分析得到了抑制剂的抑制效果排序, 即: 抑制剂 27 > 抑制剂 8 > 抑制剂 12 > 抑制剂 14 > 抑制剂 21 > 抑制剂 5 > 抑制剂 17; 并且, 初步发现 CCR5 蛋白与小分子抑制剂结合的位置可能主要在第二个胞外环。因此, 未来的小分子抑制剂的开发应着眼于 CCR5 的第二个胞外环, 对哌啶类的抑制剂 27 进行修饰可能会发现具有更强抑制效果的抑制剂。

然而, 相关实验检测吡啶类生物碱 anibamine 的三氟醋酸盐 (抑制剂 6), 蛇胞菌素 c (抑制剂 4) 和 19, 20 - 环氧松胞菌素 Q (抑制剂 5) 对 CCR5 的抑制效果, 获得的 IC_{50} 值分别为 1、40 和 60 $\mu\text{mol/L}$ ^[10]。实验结果与计算推测结论: 抑制剂 4 > 抑制剂 5 > 抑制剂 6, 并不完全符合。可能的原因是, 软件设计中未考虑到蛋白与小分子抑制剂在对接时可能发生构象的改变。

另外, TAK-220 (抑制剂 23) 具有很好的 CCR5 拮抗作用, IC_{50} 值 3.5 $\mu\text{mol/L}$; 它可以与 CCR5 上的第 4、5、6 跨膜区结合^[11], 这与实验的结论有所不同。可能的原因在于, 本文分析了与大多数抑制剂结合的 CCR5 第二个胞外环, 而 TAK-220 是一个较特殊的抑制剂, 与大多数小分子抑制剂结构差异较大, 这可能是导致抑制剂 23 抑制作用较低的一个重要原因。

虽然小分子抑制剂对 CCR5 具有很强的抑制作用, 但是, 它们易造成抗性的产生, 导致拮抗剂的功能下降或丧失。通常小分子抑制剂只能作用于 CCR5 的单个位点, 而多肽抑制剂则能够与 CCR5 蛋白相互作用, 从而结合多个位点。因此, 多肽抑制剂具有更高的临床意义, 这也可能是未来 CCR5 拮抗剂开发的方向。

参考文献:

- [1] DEL CORNO M, LIU QH, SCHOLS D, et al. HIV-1 gp120 and chemokine activation of Pyk2 and mitogen-activated protein kinases in primary macrophages mediated by calcium-dependent, pertussis toxin-insensitive chemokine receptor signaling [J]. Blood, 2001, 98(10): 2909 - 2916.
- [2] 韩燕星, 蒋建东. CCR5: HIV-1 药物的新靶点 [J]. 中国医学科学院学报, 2003, 25(5): 635 - 639.
- [3] CECILE L. T, FRANCOISE G, CHRISTOPHER K, et al. Anti-human immunodeficiency virus interactions of SCH-C

- (SCH 351125), a CCR5 antagonist with other antiretroviral agents *in vitro* [J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2002, 46(5): 1336 - 1339.
- [4] 刘瑶, 苏靖, 李松. CCR5 小分子拮抗剂类抗艾滋病药物研究进展[J]. 国外医学药学分册, 2007, 1(34): 7 - 11.
- [5] YOGANATHAN K, ROSSANT C, NG S, et al. 10-Methoxydihydrofusicin, fusicinarin, and fusicin, novel antagonists of the human CCR5 receptor from *Oidiodendron griseum* [J]. J Nat Prod, 2003, 66(8): 1116 - 1117.
- [6] PALANI A, SHAPIRO S, CLADER J W, et al. Discovery of 4-[(z)-(4-bromophenyl)-(ethoxyimino)methyl]-1-[(2,4-dimethyl-3-pyridinyl)carbonyl]-4-methyl-1,4'-bipiperidine N-oxide (SCH351125): an orally bioavailable human CCR5 antagonist for the treatment of HIV infection [J]. J Med Chem, 2001, 44(21): 3339 - 3342.
- [7] STRIZKI JM, TREMBLAY C, XU S, et al. Discovery and characterization of vicriviroc (SCH 417690), a CCR5 antagonist with potent activity against human immunodeficiency virus type 1 [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2005, 49(12): 4911 - 4919.
- [8] WOOD A, AMLOUR D. The discovery of the CCR5 receptor antagonist, UK-427,857, a new agent for the treatment of HIV infection and AIDS [J]. Prog Med Chem, 2005, 43: 239 - 271.
- [9] LYNCH C L, GENTRY A L, HALE J J, et al. CCR5 antagonists: bicyclic isoxazolidines as conformationally constrained N-1-substituted pyrrolidines [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2002, 12(4): 677 - 679.
- [10] JAYASURIYA H, HERATH K B, ONDEYKA J G, et al. Isolation and structure of antagonists of chemokine receptor (CCR5) [J]. J Nat Prod, 2004, 67(6): 1036 - 1038.
- [11] MASAO N, KATSUNORI T, TOSHIYA N, et al. Analysis of binding sites for the new small-molecule CCR5 antagonist TAK-220 on human CCR5 [J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2005, 49(11): 4708 - 4715.

~~~~~  
(上接第 86 页)

- [12] ZHANG L S, WONG K H, YIP H Y, et al. Effective photocatalytic disinfection of *E. coli* K-12 using AgBr/Ag/Bi<sub>2</sub>WO<sub>6</sub> nanojunction system irradiated by visible light: the role of diffusing hydroxyl radicals [J]. Environmental Science & Technology, 2010, 44(4): 1392 - 1398.
- [13] ELAHIFARD M R, RAHIMNEJAD S, HAGHIGHI S, et al. Apatite-coated Ag/AgBr/TiO<sub>2</sub> visible-light photocatalyst for destruction of bacteria [J]. Journal of the American Chemical Society, 2007, 129(31): 9552 - 9553.
- [14] XIAO X, ZHANG W-D. Facile synthesis of nanostructured BiOI microspheres with high visible light-induced photocatalytic activity [J]. Journal of Materials Chemistry, 2010, 20(28): 5866 - 5870.
- [15] WANG W, HUANG F Q, LIN X P. *x*BiOI - (1 - *x*) BiOCl as efficient visible-light-driven photocatalysts [J]. Scripta Materialia, 2007, 56(8): 669 - 672.
- [16] ZHANG X, ZHANG L Z, XIE T F, et al. Low-temperature synthesis and high visible-light-induced photocatalytic activity of BiOI/TiO<sub>2</sub> heterostructures [J]. The Journal of Physical Chemistry C, 2009, 113(17): 7371 - 7378.
- [17] CHANG X, HUANG J, TAN Q Y, et al. Photocatalytic degradation of PCP-Na over BiOI nanosheets under simulated sunlight irradiation [J]. Catalysis Communications, 2009, 10(15): 1957 - 1961.
- [18] DAI G, YU J G, LIU S. Synthesis and enhanced visible-light photoelectrocatalytic activity of p-n Junction BiOI/TiO<sub>2</sub> nanotube arrays [J]. The Journal of Physical Chemistry C, 2011, 115(15): 7339 - 7346.
- [19] ZHANG X, AI Z H, JIA F L, et al. Generalized one-pot synthesis, characterization, and photocatalytic activity of hierarchical BiOX (X = Cl, Br, I) nanoplate microspheres [J]. The Journal of Physical Chemistry C, 2008, 112(3): 747 - 753.