

1-脱氧野尻霉素与糖代谢酶相互作用的分子动力学计算

李林¹, 周虹², 唐忠海¹, 苏小军^{1,3}, 李清明¹, 郭时印¹

(1. 湖南农业大学食品科技学院, 湖南长沙 410128) (2. 湖南农业科学院作物研究所, 湖南长沙 410125)

(3. 湖南省作物种质创新与资源利用重点实验室, 湖南长沙 410128)

摘要: 1-脱氧野尻霉素(DNJ)是从桑叶中发现的一种天然生物碱, 由于其结构与葡萄糖相似, 可竞争性抑制糖苷酶活性, 从而显著降低多糖的降解水平。本试验采用分子对接和分子动力学模拟方法, 从 PTP1B、PPAR α 、PPAR γ 、 α -淀粉酶(α -Amylase)和 α -葡萄糖苷酶(α -Glucosidase)等蛋白中确定了 DNJ 的作用靶标, 并阐明其作用模式。结果表明, α -Glucosidase 与 DNJ 的结合力有绝对优势, 进一步的氢键分析和能量分解结果表明, Glu268、Asp330 和 Asp199 是关键残基, 在 DNJ 与 α -葡萄糖苷酶结合中有重要作用, 其作用方式是形成稳定的氢键作用, 静电力作用和极性溶剂化能是主要的结合力来源。DNJ 小分子通过与上述关键残基的作用稳定结合在 α -葡萄糖苷酶口袋内部, 从而抑制 α -葡萄糖苷酶的生物活性, 发挥降血糖作用。上述研究从分子结构层面阐明了 DNJ 和 α -Glucosidase 的作用模式, 为基于 DNJ 结构进行理想药物的设计和小分子数据库的虚拟筛选提供了参考。

关键词: 1-脱氧野尻霉素; 分子对接; 分子动力学模拟

文章编号: 1673-9078(2018)06-143-148

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2018.6.019

Molecular Dynamics of the interaction between the Connecting Mode of DNJ and Sugar Metabolic Enzymes by Molecular Docking

LI Lin¹, ZHOU Hong², TANG Zhong-hai¹, SU Xiao-jun^{1,3}, LI Qing-ming¹, GUO Shi-yin¹

(1.College of Food Science and Technology, Hunan Agricultural University, Changsha 410128, China)

(2.Crops Research Institute, Hunan Academy of Agr. Sei, Changsha 410125, China)(3.Key Laboratory for Crop

Germplasm Innovation and Utilization of Hunan Province, Changsha 410128, China)

Abstract: 1-Deoxynojirimycin (DNJ) is a natural alkaloid found in mulberry leaf, which can significantly delay the degradation process of polysaccharides as a potent glycemic enzyme due to similar to the structure of glucose. This experiment identified the targets of DNJ and clarified their action models from PTP1B, PPAR alpha, PPAR gamma, alpha Amylase (alpha Amylase) and alpha glycosidase enzymes (alpha -glucosidase) in protein by the molecular docking and molecular dynamics simulation method. The results showed that the alpha -glucosidase had absolute advantages to bind DNJ, further analysis of the hydrogen bond and the decomposition results showed that the Glu268, Asp330 and Asp199 were the key residues, which played an important role in the combination of DNJ and alpha Glucosidase. Its function was to form stable hydrogen bonds, and electrostatic force and polar solvation were the main sources of binding force. DNJ played the role of hypoglycemia by inhibiting the bioactivity of alpha glucosidase through combination with the above residues. The study illustrated the action mode of DNJ and alpha -glucosidase from the molecular structure level, which provided a clue to rational drug design and virtual screening of small molecule database based on the structure of DNJ.

Key words: 1-Deoxynojirimycin (DNJ); molecular docking; molecular dynamics

现有研究报道, 1-脱氧野尻霉素(DNJ)由于其结构与葡萄糖相似, 可竞争性抑制糖苷酶活性, 从而显著降低多糖的降解水平, 现有关于 DNJ 的研究集中分离

收稿日期: 2018-02-01

基金项目: 湖南省教育厅科学研究项目 (14B091)

作者简介: 李林 (1993-), 女, 硕士, 研究方向: 营养与食品卫生

通讯作者: 郭时印, 男, 博士, 副教授, 研究方向: 食品营养, 功能食品

提取工艺的优化、提取物生物活性和物理化学性质的研究^[1]。DNJ 同时与糖尿病相关的五种酶作用的机制尚未见报道, 在相互作用机制没得到合理阐述之前, 传统的体外筛选试验往往具有很大盲目性与随机性, 成本较高, 也将影响 DNJ 在食品或药品中的开发及利用。

分子对接是将配体分子置于受体分子的活性位点

附近, 搜索分子自身的构象和位置, 得到与分子间相互作用的最佳匹配模式。目前已经广泛应用于小分子与蛋白结合模拟方面, 在候选药物活性化合物的发现及其与靶标的结合方式方面已经得到认可^[2]。分子动力学模拟方法是一种具有确定性的模拟方法, 其通过求解一组原子运动方程得到整个体系的相空间运动轨迹, 再利用统计学方法得到其宏观性质。分子对接是从整体上考虑配体小分子与受体大分子(生物大分子)的结合情况, 在一定程度上能有效地防止不同方式里部分作用稍好但整体效果不完善这种高频出现的尴尬现象。其科学性及其确定性越来越受到科研工作者的青睐^[3]。另外有很多研究者感兴趣但目前的条件无法进行的实验也能通过计算得以完成, 比如分子动力学模拟可以在纳秒级对分子行为进行分析。

但是分子对接这项技术的缺陷也十分明显, 在分子对接体系中, 我们在很多情况下默认小分子和生物大分子进行的是刚性对接即不考虑分子的振动转动等因素对配体与受体结合的影响, 而实际环境中小分子配体和生物大分子都是处于一个不断变化的过程中, 所以还需要借助分子动力学更好地模拟小分子配体和生物大分子的最真实的模拟情况。基于此, 本试验采用分子对接和分子动力学模拟方法, 从 PTP1B、PPAR α 、PPAR γ 、 α -淀粉酶(α -Amylase)和 α -葡萄糖苷酶(α -Glucosidase)等蛋白中确定了DNJ的作用靶标, 并阐明其作用模式。

1 计算方法

1.1 分子对接

分子对接的准备工作均在 UCSF Chimera^[4]中进行。首先, 从 RCSB Protein Data Bank 上下载 PTP1B、PPAR α 、PPAR γ 、 α -淀粉酶和 α -葡萄糖苷酶的晶体结构(PDB 编号: 4Y14、5HYK、3U9Q、4GQR 和 3WY2, 分辨率: 1.90Å、1.83Å、1.52Å、1.20Å 和 1.47Å)。去除蛋白晶体中多余肽链和溶剂小分子, 除 PPAR γ 保留 A、B 两链外, 其他蛋白均保留 A 链。配体分子 1-脱氧野尻霉素的三维结构下载自 PubChem。然后, 采用 DockPrep 模块为蛋白添加氢原子, 为蛋白和配体分子分别添加 AMBERff4SB 力场和 AM1-BCC 电荷^[5,6], 并对配体分子进行了充分的能量优化。接着, 采用 DMS 工具以半径为 1.4Å 的探针生成受体的分子表面, 以晶体中的配体化合物所在位置为对接口袋, 使用 sphgen 模块生成围绕活性位点的球状集合(Spheres), 选择距离活性位点中心 8Å 以内的球集, 包围球集盒子大小设为 12Å×12Å×12Å。使用 DOCK

6.7^[7,8]软件包的 Grid 程序生成用于能量打分的 Grid 文件。在本对接研究中, 采用半柔性对接方法(即配体分子的构象可发生变化, 蛋白受体的结构保持刚性), 为各体系分别生成 10000 个不同的分子构象取向, 计算配体分子与结合位点的静电力和范德华力贡献, 加和得到 Grid 打分。经过聚类分析(RMSD 截断值为 2.0Å, 避免生成冗长多余构象), 得到若干打分最佳的对接构象。采用人工分析方法, 从各体系中选取一个最佳构象用于分子动力学模拟。

1.2 分子动力学模拟

选取各体系打分最佳的构象(构象 1)作为分子动力学模拟的初始结构, 所有准备和模拟工作均在 Amber14 和 AmberTools15^[9]中进行。采用 tLeap 工具为受体蛋白和配体小分子分别添加 AMBERff14SB 和 GAFF 力场, 小分子采用 AM1-BCC 方法计算的电荷。然后, 体系采用 TIP3P 水模型, 水箱大小为 10Å, 添加抗衡离子(counter ions)使体系接近电中性。经过以下步骤使体系达到平衡:(1) 2000 步能量优化: 复合物原子添加约束力 100 kcal/(mol·Å²), 其中前面 800 步采用最陡下降法, 然后共轭梯度法进行之后 1200 步的优化;(2) 3000 步能量优化: 受体重原子添加约束力 50 kcal/(mol·Å²), 前面 1000 步采用最陡下降法, 接着 2000 步采用共轭梯度法;(3) 8000 步能量优化: 不加约束力, 前面 2000 步最陡下降法, 接着 6000 步采用共轭梯度法;(4) 50 ps 的加热相: 受体和配体全部原子添加约束力 100 kcal/(mol·Å²), 最终温度为 298 K;(5) 50 ps 平衡相: 受体和配体全部原子添加约束力 50 kcal/(mol·Å²), 采用 NPT 系综(isothermal isobaric ensemble);(6) 100 ps 平衡相: 受体和配体全部原子加约束力 50 kcal/(mol·Å²), 采用 NPT 系综。但考虑到计算代价, 对各个体系仅进行 1ns 的 NPT 系综动力学模拟, 采用朗之万动力学(Langevin dynamics)方法控制体系温度, 设定碰撞频率(collision frequency)为 10 ps⁻¹, 所有形成共价键的氢原子采用 SHAKE^[10]算法加以约束, 远程静电相互作用(long range electrostatic interactions)采用 Particle Mesh Ewald(PME)^[11]方法进行处理, 范德华相互作用(vander Waals interactions)截断值设为 10Å。采用 MM/GBSA^[12]方法计算结合自由能。

出于计算资源成本与计算结果精度的考虑, 首先采用 Amber14 为各体系进行 1ns 的分子动力学模拟, 通过结合自由能计算, 确定 DNJ 的潜在作用靶标, 然后, 对该体系进行 20 ns 的分子动力学模拟, 利用氢键分析和能量分解手段, 阐明其相互作用模式及降血

糖作用的分子机制。

2 计算结果

2.1 分子对接结果

采用 DOCK6.7 预测配体小分子 DNJ 与 PTP1B、PPAR α 、PPAR γ 、 α -淀粉酶 (α -Amylase) 和 α -葡萄糖苷酶 (α -Glucosidase) 等蛋白的结合模式, 经过聚类计算, 各自得到 2~4 个对接构象, 打分情况如表 1 所示

表 1 配体小分子 DNJ 与各受体蛋白的对接打分 (kcal/mol)

Table 1 Scores of DNJ docking with the proteins

蛋白	构象	Grid Score	Grid_vdw	Grid_es	Int_energy
PTP1B	1	-33.526402	-28.460762	-5.065640	1.467090
	2	-33.045422	-29.031895	-4.013528	0.839287
	3	-30.731607	-26.407534	-4.324074	0.589947
PPAR α	1	-37.396637	-33.962250	-3.434386	0.953073
	2	-36.622688	-35.032803	-1.589887	0.834032
	3	-36.397545	-33.323387	-3.074158	0.977712
	4	-35.872520	-32.063995	-3.808524	0.710467
PPAR γ	1	-34.473911	-31.285425	-3.188488	0.715960
	2	-33.464188	-32.227863	-1.236326	0.664409
	3	-33.410492	-32.251617	-1.158874	1.035504
	4	-32.804859	-32.887695	0.082834	1.049354
α -Amylase	1	-38.748493	-24.281540	-14.466954	0.591870
	2	-37.084122	-27.344671	-9.739452	1.234777
α -Glucosidase	1	-40.920902	-29.966759	-10.954144	0.656316
	2	-37.295692	-28.502220	-8.793472	1.339453

对接构象的 Grid Score 总打分在 -41~-30 kcal/mol 之间, 尽管静电力贡献 Grid_es 差异相对较大, 但同一体系的对接构象之间的范德华力贡献 Grid_vdw 差别不大, 因而构象间 Grid Score 总打分差别不大。这是因为小分子 DNJ 结构简单且体积小, 可变构象少, 导致它与各蛋白的接触面积较小, 疏水作用不明显。经分析, 在各蛋白口袋中, DNJ 各对接构象的取向和结合方式较为接近, 因此, 选取打分最佳的对接构象 (构象 1) 用于后续研究。

2.2 分子动力学模拟

2.2.1 RMSD 分析

为了解体系动力学过程的稳定性以及结合自由能取样的合理性, 使用 Cpptraj 模块对动力学骨架进行 RMSD 分析。体系动力学平衡阶段的第一个构作为 RMSD 的参照构象, 只考虑蛋白的骨架原子 (CA、C 和 N 原子) 和配体分子的重原子。

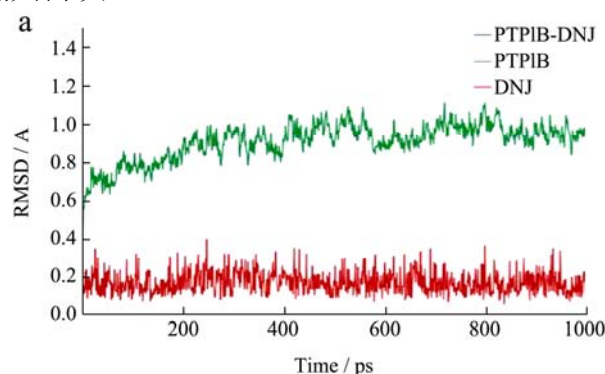
RMSD 的变化显示了体系整体结构的波动情况。如表所示, 各体系整体和蛋白自身在经历短暂的时间后迅速达到平稳, DNJ 小分子在 PPAR α -DNJ 体系中 500 ps 附近出现了跳跃, 然后立即进入新的平台。检查结构发现, 该微小的跳跃 (小于 0.5 Å) 是由

于 DNJ 小分子轻微的构象调整, 由于形成新的氢键而立即稳定下来。因此, 各体系已达到平衡状态, 可进行后续分析。

2.2.2 结合自由能计算

Amber14 中结合自由能是通过分子动力学轨迹进行定点采样统计得到的平均值。

在本研究中, 对整个平衡阶段 1 ns 的动力学轨迹进行采样, 选取 200 帧, 采用 MM/GBSA 方法进行结合自由能计算。出于计算成本的考虑, 结合自由能计算中并未考虑熵的贡献。然而, 由于 DNJ 小分子为一小环结构, 结合前后自身构象变化不大, 蛋白受体也未见发生较明显的蛋白运动, 因此, 熵对结合力计算影响不大。



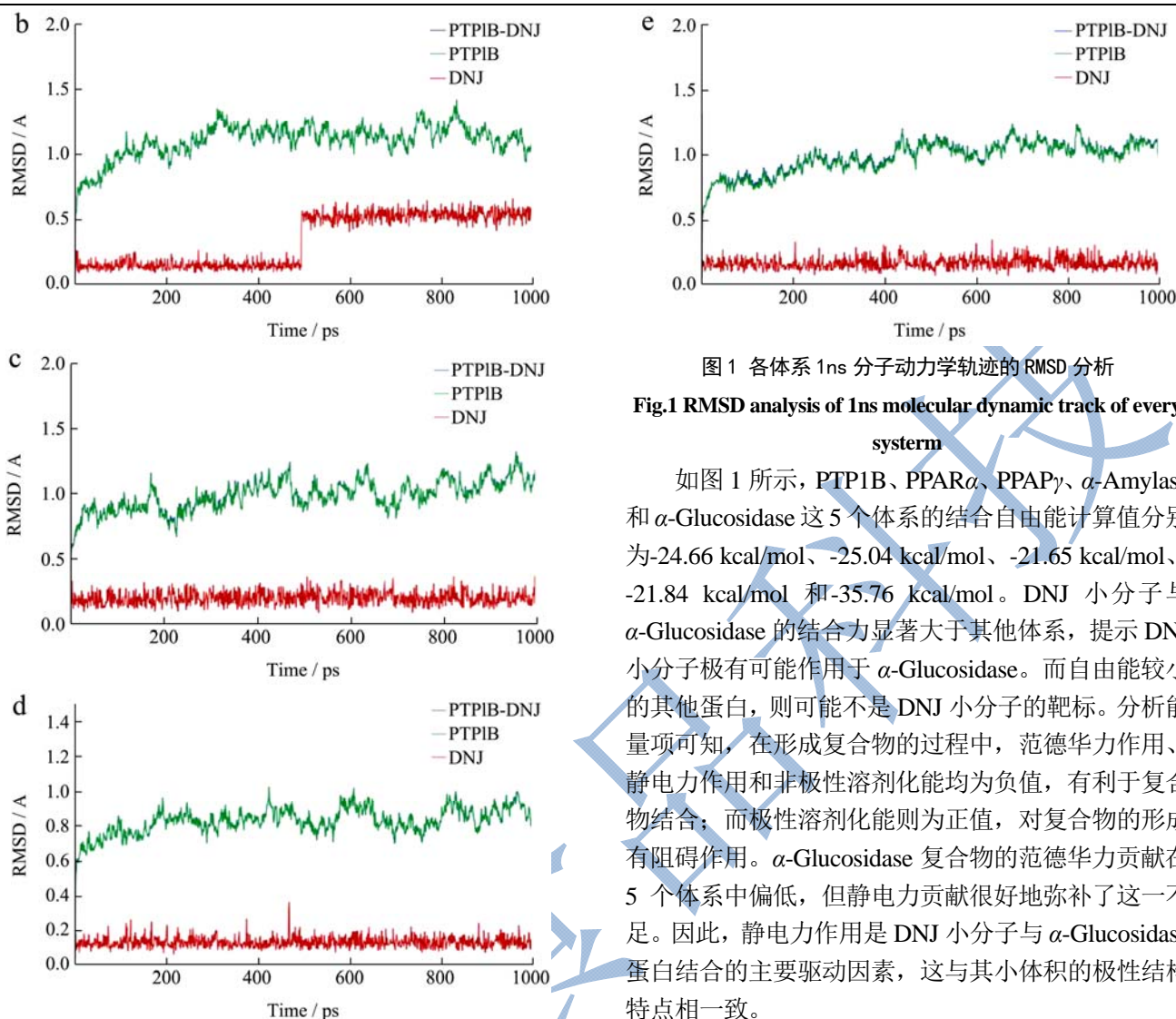


图1 各体系 1ns 分子动力学轨迹的 RMSD 分析

Fig.1 RMSD analysis of 1ns molecular dynamic track of every system

如图 1 所示, PTP1B、PPAR α 、PPAP γ 、 α -Amylase 和 α -Glucosidase 这 5 个体系的结合自由能计算值分别为 -24.66 kcal/mol、-25.04 kcal/mol、-21.65 kcal/mol、-21.84 kcal/mol 和 -35.76 kcal/mol。DNJ 小分子与 α -Glucosidase 的结合力显著大于其他体系, 提示 DNJ 小分子极有可能作用于 α -Glucosidase。而自由能较小的其他蛋白, 则可能不是 DNJ 小分子的靶标。分析能量项可知, 在形成复合物的过程中, 范德华力作用、静电力作用和非极性溶剂化能均为负值, 有利于复合物结合; 而极性溶剂化能则为正值, 对复合物的形成有阻碍作用。 α -Glucosidase 复合物的范德华力贡献在 5 个体系中偏低, 但静电力贡献很好地弥补了这一不足。因此, 静电力作用是 DNJ 小分子与 α -Glucosidase 蛋白结合的主要驱动因素, 这与其小体积的极性结构特点相一致。

表 1 各体系的结合自由能 (kcal/mol)

Table 2 Free Combined energy of every system (kcal/mol)

能量项	PTP1B 复合物		PPAR α 复合物		PPAP γ 复合物		α -Amylase 复合物		α -Glucosidase 复合物	
	平均值	偏差	平均值	偏差	平均值	偏差	平均值	偏差	平均值	偏差
VDW	-15.58	2.69	-26.60	1.80	-23.48	1.92	-16.96	2.80	-17.90	3.18
ELE	-37.90	8.80	-14.16	2.48	-23.01	3.61	-36.60	7.12	-55.98	5.79
INT	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
EGB	31.87	5.32	19.46	1.47	28.66	2.12	34.72	3.66	41.57	3.08
ESURF	-3.05	0.14	-3.73	0.07	-3.82	0.10	-3.00	0.13	-3.45	0.11
G gas	-53.48	7.69	-40.77	2.38	-46.49	3.61	-53.55	5.78	-73.88	4.75
G solv	28.82	5.23	15.73	1.46	24.83	2.09	31.71	3.63	38.12	3.10
TOTAL	-24.66	3.79	-25.04	2.11	-21.65	2.58	-21.84	3.87	-35.76	3.10

注: VDW 为范德华作用能; ELE 为静电力作用能; INT 为键、键角和二面角能;

G gas=VDW+ELE+INT; EGB 为极性溶剂化能; ESURF 为非极性溶剂化能;

Gsolv 为总溶剂化能; TOTAL 为总结合自由能。

2.2.3 能量分解

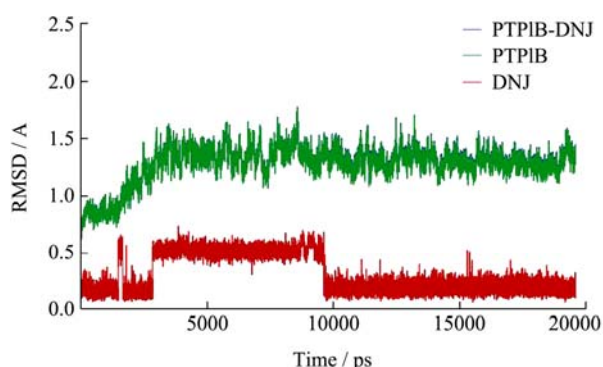


图2 α -Glucosidase-DNJ体系20 ns分子动力学轨迹的RMSD分析

Fig.2 RMSD analysis of 20 ns molecular dynamic track of 2α -glucosidase-DNJ system

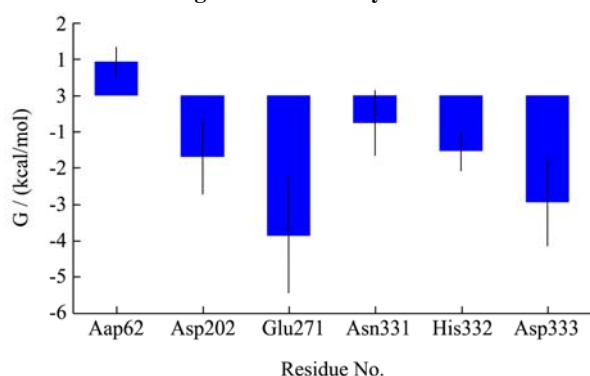


图3 α -Glucosidase与DNJ小分子结合的关键相互作用

Fig.3 Important interactions between α -glucosidase and DNJ

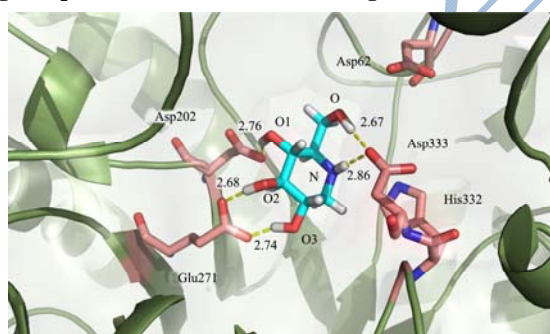


图4 α -Glucosidase与DNJ小分子的结合模式

Fig.4 Combining mode of α -glucosidase with DNJ

表2 采用MM/GBSA方法进行能量分解的主要贡献残基各部分能量值(kcal/mol)

Table 3 The energy value of the main residues analysed with MM/GBSA method (kcal/mol)

残基	范德华力		静电力		极性溶剂化能		非极性溶剂化能		总结合自由能	
	平均值	偏差	平均值	偏差	平均值	偏差	平均值	偏差	平均值	偏差
Asp62	-0.28	0.07	1.72	0.90	-0.50	0.77	-0.02	0.01	0.92	0.41
Asp202	-0.36	0.68	-8.12	1.54	6.91	1.44	-0.12	0.02	-1.70	1.03
Glu271	0.88	1.10	-15.85	2.24	11.25	1.45	-0.14	0.02	-3.86	1.60
Asn328	-0.55	0.38	-0.70	1.00	0.53	0.33	-0.05	0.02	-0.77	0.92
His332	-0.74	0.38	-0.86	0.62	0.11	0.27	-0.05	0.01	-1.54	0.56
Asp333	-0.04	0.83	-9.80	1.60	7.08	1.26	-0.19	0.02	-2.95	1.20

根据结合自由能计算结果,推测 α -Glucosidase 是 DNJ 小分子的靶标。为深刻理解它们的相互作用模式以及更具体地分析作用的选择性问题,对该体系增加 20 ns 的动力学模拟,并对体系进行能量分解,采用 MM/GBSA 方法计算所有残基的贡献。

为考察体系在长时间模拟中是否发生较大的构象变化,进行了RMSD分析。结果表明(图2),蛋白骨架原子经过约 3 ns 的运动调整后,达到长时间的平衡。DNJ分子在 3 ns 时发生了较明显的构象变化,并维持至 10 ns,但之后恢复到原来的构象,并最终达到平衡,一直维持到模拟结束。因此,截取 10 ns 后的轨迹进行聚类分析、氢键分析和结合自由能相关计算。

能量分解结果表明(图3),Glu271、Asp333 和 Asp202 在DNJ与 α -Glucosidase结合中作用明显。其他残基,如His332、Asn331 也对复合物的形成做出正向贡献,而Asp62 则不利于复合物的形成。对于DNJ和 α -Glucosidase的复合物,范德华力和非极性溶剂化能的贡献很小,上述重要残基的结合力贡献主要来自静电力作用和极性溶剂化能,但两者发生一定程度的抵消。

Asp202 中的羧基带负电,与 DNJ 小分子的 O1 羟基之间存在很大的静电吸引力,真空静电作用能为 -8.12 ± 1.54 kcal/mol,但极性溶剂化能为 6.91 ± 1.44 kcal/mol;氢键分析表明,两者之间形成一个平均长度 2.76 Å,键角 159.55° 的氢键,占有率达 98.14%,非常稳定。Glu271 的羧基与 DNJ 的 O2 和 O3 分别形成 2 个氢键作用,键长 2.68 Å 和 2.74 Å,键角 164.83° 和 158.35°,占有率 89.22% 和 105.05% (表明在模拟过程中,羧基发生旋转,存在 O3 原子同时与羧基的两个氧原子形成氢键的情况)。因此,其静电力贡献最大,达到 -15.85 kcal/mol,极性溶剂化能虽然也增大不少,综合而言,总结合力贡献也为最大 (-3.86 kcal/mol)。Asp333 的羧基 O 原子同时与 DNJ 的羟基 O 原子和 N 原子形成氢键作用,键长 2.67 Å 和 2.866 Å,键角 162.38° 和 161.17°,占有率 96.55% 和 74.05%。

这为 DNJ 分子的结合提供了 -9.80 ± 1.60 kcal/mol 的静电力作用, 由于极性溶剂化能的抵消作用, 总结合自由能贡献为 -2.95 ± 1.20 kcal/mol。Asp62 的静电力作用为正值, 极性溶剂化能抵消不了其排斥作用, 因而远离 DNJ 分子。His332 的各项作用力均较小, 累计的结合自由能仅 -1.54 kcal/mol。其范德华力和静电力均为负值, 这提示, 结合其带正电的特性可通过结构修饰、添加羧基一类带负电或作为氢键供体的取代基有利于增强 DNJ 的结合力。图 4 中 DNJ 显示为棍棒模型, 酶显示为飘带构型, 所有关键氨基酸残基显示为棍棒模型, 氢键显示为黄色虚线。

表 4 主要残基的氢键分析

Table 4 Hydrogen bond analysis of main residues

受体	供体	距离/Å	角度/°	占有率/%
ASP202-OD1	DNJ-O1-H	2.76	159.55	98.14
ASP333-OD1	DNJ-O-H	2.67	162.38	96.55
ASP333-OD1	DNJ-N-H	2.86	161.17	74.05
GLU271-OE1	DNJ-O2-H	2.68	164.83	89.22
GLU271-OE2	DNJ-O3-H	2.74	158.39	105.05

3 结论

3.1 经过试验, 得出五个与糖尿病相关的蛋白质酶分子 PTP1B、PPAR α 、PPAR γ 、 α -淀粉酶和 α -葡萄糖苷酶分别与小分子 DNJ 的分子对接计算的结果, 根据对接打分和结合模式分析, 初步认为 DNJ 小分子的作用靶标可能是 α -淀粉酶和 α -葡萄糖苷酶。

3.2 之后再对 5 种蛋白分别进行了 1 ns 的分子动力学模拟, 采用 MM/GBSA 方法计算了各体系的结合自由能。比较发现, α -葡萄糖苷酶与 DNJ 的结合力有绝对优势。因而, 推测 α -葡萄糖苷酶是 DNJ 的一个作用靶标。通过延长模拟时间 (20 ns) 及引入氢键分析、聚类分析和能量分解等多种分析方法, 从分子水平上精确地阐明了 DNJ 与 α -葡萄糖苷酶的相互作用模式(结合模式、作用力类型及大小) 与 DNJ 降血糖作用的分子机制。

3.3 氢键分析和能量分解结果表明, Asp202、Glu271 和 Asp333 是最主要的关键残基, 在 DNJ 与 α -葡萄糖苷酶结合中有重要作用, 其作用方式是形成稳定的氢键作用, 其次为 Asn331 和 His332, 通过疏水作用和静电吸引增强 DNJ 的结合力。由于 DNJ 分子体积小, 范德华力和非极性溶剂化能贡献相对较低, 静电力作用和极性溶剂化能是主要的结合力来源。DNJ 小分子通过与上述关键残基的作用稳定结合在 α -葡萄糖苷酶口袋内部, 从而抑制 α -葡萄糖苷酶的生物活性, 发挥降血糖作用。

参考文献

- [1] 李有贵, 林天宝, 钟石, 等. 桑叶 1-脱氧野尻霉素生长分布规律研究[J]. 浙江农业学报, 2014, 26(5): 1240-1245
LI you-gui, LIN Tian-bao, ZHONG Shi, et al. Regularities of distribution of mulberry leaf 1-deoxyribotomycin growth [J]. Zhejiang Agricultural Journal, 2014, 26(5): 1240-1245
- [2] 邓玉玲, 余璐, 黄强. 人类蛋白激酶组的多靶点分子对接系统[J]. 物理化学学报, 2016, 32(9): 2355-2363
DENG Yu-ling, YU Lu, HUANG Qiang. Multi-target molecular docking system of human protein kinase group [J]. Journal of Physical Chemistry, 2016, 32(9): 2355-2363
- [3] 刘冠辰. 分子动力学模拟及在生物大分子模拟领域的应用[J]. 吉林化工学院学报, 2015, 11: 112-116
LIU Guan-chen. Molecular dynamics simulation and application in biomolecular simulation [J]. Journal of Jilin University of Chemical Technology, 2015, 11: 112-116
- [4] Pettersen E F, Goddard T D, Huang C C, et al. UCSF Chimera—a visualization system for exploratory research and analysis [J]. Journal of Computational Chemistry, 2004, 25(13): 1605-1612
- [5] Jakalian A, Bush B L, Jack D B, et al. Fast, efficient generation of high-quality atomic Charges. AM1-BCC model: I. Method [J]. Journal of Computational Chemistry, 2000, 21(2): 132-146
- [6] Jakalian A, Jack D B, Bayly C I. Fast, efficient generation of high-quality atomic charges. AM1-BCC model: II. Parameterization and validation [J]. Journal of Computational Chemistry, 2002, 23(16): 1623-1641
- [7] Lang P T, Brozell S R, Mukherjee S, et al. DOCK 6: Combining techniques to model RNA-small molecule complexes [J]. Rna, 2009, 15(6): 1219-1230
- [8] Mukherjee S, Balias T E, Rizzo R C. Docking validation resources: protein family and ligand flexibility experiments [J]. Journal of Chemical Information and Modeling, 2010, 50(11): 1986-2000
- [9] D A Case, J T Berryman, R M Betz, et al. Amber 2015, University of California, San Francisco, 2015
- [10] Jean-Paul Ryckaert, Giovanni Ciccotti, Herman J C Berendsen. Numerical integration of the cartesian equations of motion of a system with constraints: Molecular dynamics of n-alkanes [J]. Journal of Computational Physics, 1977, 23(3): 327-341
- [11] Tom Darden, Darrin York, Lee Pedersen. Particle mesh ewald: An $n \log(n)$ method for ewald sums in large systems [J].

Journal of Chemical Physics, 1993, 98

[12] Z H Yu, X Wen, Z Xi. Insight into herbicide resistance of W574L mutant *Arabidopsis thaliana* acetohydroxyacid

synthase: molecular dynamics simulations and binding free energy calculations [J]. *Sci. China Chem.*, 2010, 53(1): 91-10

