中科院上海药物研究所

博士学位课程考试综述报告

（专业基础/专业综述）

综述题目QM/MM方法及其在药物化学中的应用简介

研究生姓名 杨 卓

学科(专业) 药物设计学

指导教师 朱维良 研究员

2014年01月

 QM/MM方法及其在药物化学中的应用简介

# 摘要

药物化学研究的目的之一是基于复合物结构计算蛋白-配体之间的相互作用。比较常用的方法是利用经典的分子力场来描述受体-配体之间的相互作用，但是经典分子力场最严重的缺陷在于固定的原子电荷，导致其不能准确的处理有关极化、电荷转移等的静电相互作用。因此将量子力学（QM）与分子力学（MM）结合得到的QM/MM方法逐步成为研究蛋白-配体相互作用的有力工具。本文简单介绍了QM/MM方法的原理以及其在药物设计尤其是分子对接中的一些应用实例，说明了QM/MM在药物化学中最近的研究方向。

关键词： QM/MM；静电相互作用；分子对接；极化；非经典相互作用

# 1 引言

 在计算蛋白-小分子相互作用时，静电相互作用是其中最重要的组成成分[[1-3](#_ENREF_1)]。在药物化学相关的应用软件中，发展处理静电相互作用的方法时，必须注意该方法能同时适用于基于配体的药物设计以及基于受体的药物设计[[4](#_ENREF_4)]。在基于受体的药物设计中，描述静电相互作用主要是利用分子力学（Molecular Mechanics, MM）力场（Force Fields, FF）中的经典势能来实现的[[5-10](#_ENREF_5)]。现如今，虽然分子力场在生物学相关的计算模拟中的价值无可比拟[[11-15](#_ENREF_11)]，但当前的应用都是基于经验的力场，因而只能近似的描述势能面。在分子力场中，静电相互作用通常被简单地定义为两个静态点电荷之间的库仑相互作用。由于这种静态的电荷处理方法，分子力场无法表现由于周围环境变化而导致的体系电荷的变化，以至于不能定量的解释或比较实验中观察到的微小变化[[16-21](#_ENREF_16)]。对于某些体系，部分利用基于力场的打分函数进行的分子对接，结果甚至逊于基于小分子2D、3D相似性的筛选方法[[19-21](#_ENREF_19)]。

 为了更精确的确定蛋白-小分子相互作用能面，必须借助于量子力学。但是，将量子力学方法用于生物体系必须要有所权衡，因为量化计算需要耗费巨大的计算资源；如果将熵效应也考虑进去的话，这个问题就变得更加重要。

 近年来，各类软件的开发及硬件技术的突破发展，使得量子力学与计算机辅助药物设计的经典方法在特定阶段的联用取得了明显的进展[[17](#_ENREF_17)]。在将量子力学方法逐步引入传统的分子力学方法的过程中，量子力学/分子力学（Quantum Mechanics/ Molecular Mechanics, QM/MM）杂交方法的出现和发展自然是水到渠成。在过去的近20年中，QM/MM方法作为十分有力的工具，解决了生物领域中的许多化学问题。以应用QM/MM方法解决有关蛋白问题而发表的刊物数量以惊人的速度增长着。在Pubmed中以“QM/MM”关键词搜索，数年中一直呈现增长的趋势（图1）。虽然这种搜索不能完全反映QM/MM在生物体系中的应用，但也能说明该方法在生物领域研究的稳步发展。

图1 Pubmed中以“QM/MM”为关键字搜索得到的发表刊物数据

 简单来说，QM/MM方法是将整个体系分为两部分处理：生物大分子体系中的极小一部分（例如配体小分子、或者配体分子及其周围有相互作用的蛋白残基）用量子力学方法处理（基于电子密度的方法或基于波函数的方法）；剩下的大部分用分子力学的方法处理。QM/MM方法并不是唯一一种应用量子力学进行基于受体的药物设计方法；完全避开分子力场，而使用线性标度的半经验量子力学方法也可以用来处理配体小分子和整个蛋白质[[18](#_ENREF_18), [22](#_ENREF_22)]。在此，不多做赘述。

 本文对近些年应用QM/MM方法在药物化学领域的研究工作进行了简单总结，将简单的介绍QM/MM方法的基础理论以及利用该方法定量的计算并描述蛋白-配体之间的相互作用。

# 2 QM/MM原理简述

 QM/MM杂交方法在1976年被Warshel 和Levitt首次提出[[23](#_ENREF_23)]，二人因此和另一位在“开发多尺度复杂化学系统模型领域”作出巨大贡献的Karplus共享了2013年诺贝尔化学奖。Senn及Thiel对QM/MM的各种方法及其在生物系统的应用做了极为详尽的综述[[24](#_ENREF_24)]。在QM/MM中，生物大分子体系被分为QM层及MM层。在药物设计涉及的体系中，高层（QM层）一般包括（非共价结合的）配体小分子（区域X），而蛋白质（区域Y）则在低层（MM层）以分子力场处理（图2）。



图2 一般QM/MM计算中对体系的划分示意图

根据这样的划分，整个系统的汉密尔顿量（*H*）可以以公式（1）表示：

 $H=H\_{QM}+H\_{MM}+H\_{QM/MM}$ （1）

其中，*H*QM表示QM层中配体小分子所有粒子的汉密尔顿量；*H*QM/MM表示QM层配体中的粒子与MM层蛋白质中的粒子之间相互作用的汉密尔顿量，这一项包括了范德华相互作用和静电相互作用。范德华相互作用可以用分子力场中简单的方程形式如Lennard-Jones势函数表示；而静电项则进入Fork矩阵以自洽场（Self-Consistent Field, SCF）方法处理。这样的处理并不会增加自洽场的复杂度，因为MM层的原子只是被当做额外的原子核处理，这样就可以有效地实现MM层对分子轨道的极化。这种处理方法被称为电子包埋（Electronic Embedding, EE）[[25](#_ENREF_25)]。而当QM层与MM层的分割跨越了一个或多个化学键时，QM/MM方法的处理才变得十分复杂[[26](#_ENREF_26)]。在药物设计中，在处理金属酶抑制剂、阳离子-π、卤键相互作用等有关电荷转移或电荷异向分布的情况时，蛋白质的部分残基需要包含在QM层中计算，所以QM层与MM层的分割点往往就会跨越共价键。如今已发展出了多种方法用来处理这种边界问题，其中经典的方法如添加连接原子，以ONIOM（Our own N-layered Integrated molecular Orbital and molecular Mechanics）法为代表[[27-29](#_ENREF_27)]；局部自洽场方法（Localized Self-Consistent Field method, LSCF）[[30](#_ENREF_30)]，也被经常称为冻结轨道方法（frozen orbital method）；以及广义杂交轨道方法（Generalized Hybrid Orbital approach, GHO）[[31](#_ENREF_31)]。但如果边界的划分不穿过共价键，以上方法都是等价的。

 若以公式（1）算得体系的汉密尔顿量H，则电子基态可表示为$\left⟨Ψ\right⟩$，总能量则是QM层与MM层各自的能量以及两者之间相互作用能之和，即：

 $E=E\_{QM}+E\_{QM/MM}+E\_{MM}$ （2）

 在冻结轨道方法和GHO方法中，默认地按照公式（2）计算各项能量；而在ONIOM方法中，QM/MM项能量则按照公式（3），以外推的方法分别计算等式右边3项各自独立的能量：

 $E=E\left(QM\right)\_{X}+E\left(MM\right)\_{X+Y}-E\left(MM\right)\_{X}$ （3）

 其中，$E\left(QM\right)\_{X}$是区域X以量子力学计算的能量，$E\left(MM\right)\_{X+Y}$是分子力场计算的整个体系（X及Y）的能量，$E\left(MM\right)\_{X}$是分子力场计算的区域X的能量。在ONIOM方法中，公式（3）右边的每一项能量里都包含了区域X与区域Y的静电相互作用，以这种方式实现了电子包埋；而按照公式（3）的计算方法，MM层的静电相互作用会相互抵消，只留下QM层的计算结果；同时区域X与区域Y之间的范德华相互作用只保留了MM层计算的结果（包含在$E\left(MM\right)\_{X+Y}$项中）[[25-29](#_ENREF_25)]。

# 3 QM/MM在蛋白-配体结合能计算中的应用

 虽然以目前的水平，在分子对接中将QM/MM的能量作为打分函数来进行高通量虚拟筛选还不可能实现，但是需要指出的是，QM/MM方法与经典的打分函数相比，确实可以提高打分的准确度。Parks等人[[32](#_ENREF_32)]研究了HCV NS5B病毒的非核酸类聚合酶抑制剂(2Z)-2-(benzoylamino)-3-[4-(2-bromophenoxy)phenyl]-2-propenoate与该蛋白的结合模式，发现QM/MM能量越低的构象，其与复合物晶体（PDB ID：1YVF）的RMSD值越小。Khandelwal等人[[33](#_ENREF_33), [34](#_ENREF_34)]则更进一步，利用QM/MM线性回归的方法计算蛋白-小分子的结合自由能。在该方法中，结合自由能被拟合成QM/MM相互作用能的MD总体均值与溶剂可及面积（Solvent-Accessible Surface Area, SASA）的线性组合：

 $∆G=α×∆\left〈E\_{QM}+E\_{QM/MM}\right〉+γ×∆\left〈SASA\right〉$ （4）

其中，α和γ为可调参数；$∆$表示蛋白-配体复合物与单独配体、蛋白之间在溶液中的差值；括号表示总体均值。Khandelwal等共研究了28个不同的配体与Zn2+金属蛋白MMP-3和 MMP-9的结合，结果显示，计算的理论水平越高、模拟的复杂度越高，算得的结合自由能与实验值的相关性越高：最开始以分子对接软件中的打分函数预测$∆G$，与实验值的相关性极差（R2 = 0.057）；第二步，将对接后的复合物构象进行分子力场优化，再计算结合自由能，相关性有所提高（R2 = 0.425）；进行分子动力学优化后，相关性有了很大的提高，达到R2 = 0.817；最后，用QM/MM能量代替MM能量计算前面提到的两项，相关度有了进一步提高（R2 = 0.903）。

 除了线性回归拟合方法，在对果糖-1,6-双磷脂酶抑制剂的研究中，自由能微扰（Free Energy Perturbation, FEP）技术也被用来计算不同抑制剂对蛋白的相对结合强度[[35](#_ENREF_35)]。虽然需要的计算量高于上文提到的线性拟合方法，但是自由能微扰方法的优点是不需要进行线性回归的参数化。Reddy等人[[35](#_ENREF_35)]研究蛋白-配体相互作用时，以半经验的AM1方法处理小分子、分子力场方法处理蛋白质和溶剂，算得的溶剂化自由能差与实验测得的结果十分吻合，但是耗费的CPU机时是传统自由能微扰方法的3-5倍。与单纯基于分子力场的自由能微扰方法相比，基于量子力学的自由能微扰法虽然只是稍微提高了计算的准确度，但是免去了对不同小分子进行参数化这一耗时步骤。

# 4 配体的极化及配体原子电荷

 近年来，许多研究纷纷强调了分子对接过程中配体的极化效应[[17](#_ENREF_17), [36](#_ENREF_36), [37](#_ENREF_37)]。其中一部分研究利用QM/MM方法重新计算了对接过程的某些阶段中小分子的静电势电荷，用来表示小分子的波函数受蛋白极化作用的影响；而另一部分研究的重点则是极化作用对QM/MM总能量的贡献，并以此来评估极化效应在蛋白-配体结合中的影响。

 自从Cho等[[17](#_ENREF_17)]将QM/MM方法单纯用于重计算配体电荷以来，QM/MM方法在该领域取得了广泛的应用。Cho等人在该项研究中发展了一种“最适生存”（Survival Of the Fittest, SOF）算法，将QM/MM电荷计算引入分子对接，且并不需要预先知道蛋白-配体复合物的晶体结构。具体的实施方法是将Schrodinger软件包中的计算QM/MM的算法QSite[[38](#_ENREF_38)]与对接程序Glide[[39](#_ENREF_39)]相结合。在此项研究中，作者比较了不同小分子在QM/MM对接、QM对接以及经典MM对接中的结果。QM/MM对接指的是将复合物晶体中的配体设为QM层，蛋白设为MM层，重新计算配体电荷并再以Glide将其对入蛋白中；QM对接与其过程类似，只是计算配体电荷是以气相中QM计算得到的。对三种方法以其对接产生的构象与晶体结构之间的RMSD值评价。在40个不同的蛋白-配体体系中，FF对接的平均RMSD值为1.81Å；QM对接的平均RMSD降到了~1.35 Å；而QM/MM对接的平均RMSD值更是只有0.43 Å。在此基础上，作者将SOF算法进入Glide，用来对接没有复合物晶体结构的小分子与蛋白，步骤如下：以SOF算法挑出的一轮标准Glide对接中排名前5的配体构象，以QM/MM单点能计算每个构象的小分子静电势电荷，再将被赋予新的电荷的小分子重新进行一轮Glide对接，最后以库伦相互作用和范德华相互作用的和（Glide能量）作为标准挑出第二轮对接中最合适的构象。对于测试体系，SOF方法的引入将平均RMSD值由1.77 Å降到0.88 Å。但是值得注意的是，虽然对于大多数体系来说，SOF方法极大地提高了对接的准确性；但是也有一小部分体系，SOF方法没能得到理想的对接构象。对于这一点，作者认为可能的原因是没有考虑溶剂效应以及Glide打分函数里存在的某些不足。

 由上文中的例子可见，量子力学极化配体的对接方法（QM-polarized ligand docking, QPLD）有着非常出色的表现，而Zhong等[[40](#_ENREF_40)]则应用这种方法来计算配体-蛋白的结合自由能。他们以Duocamycin与DNA的复合物晶体为研究体系，比较了以QPLD方法得到的配体电荷与以气相中固定的静电势配体电荷（Restrained-ESP, RESP）分别进行MD模拟与MM-GBSA计算结合自由能。结果表明，无论是MD轨迹的RMSD值还是MM-GBSA算得的结合自由能，QPLD模型都明显优于固定电荷模型。与实验测得的-22.7kcal/mol[[41](#_ENREF_41)]相比，QPLD模型得到的-16.11kcal/mol较RESP模型的-10.05kcal/mol更为接近。

 对于上文提到的SOF方法不能准确处理的某些金属蛋白酶体系，Cho和Rinaldo等提出在计算QM/MM电荷时，将金属离子包含在QM区域，以提高对接的准确性[[42](#_ENREF_42)]。实验证明，对于含有Zn、Mg、Mn和Fe离子的蛋白酶，扩大QM区域确实可以提高对接准确度，但同时也提出了新的问题：之前QPLD方法的失败是源于对接时配体电荷分配的失败还是源于分子力场对蛋白电荷错误的赋值？

 另外值得强调的一点是：无论是用QM方法还是QM/MM方法计算的静电势拟合原子电荷，都依赖于静电势拟合的方法。常用的拟合方法如Merz-Kollman（MK）、Chelp、ChelpG，拟合时在分子范德华表面外侧一定范围内选一批格点，通过最小二乘法拟合得到原子的静电势电荷。不同方法的主要区别在于格点位置及范围的选取和拟合过程的细节。有关原子电荷的计算方法对比可见Lu等的综述[[43](#_ENREF_43)]，在此不再赘述。

# 5 蛋白质的极化

 与配体极化相比，在QM/MM计算中考虑蛋白质的极化也渐渐得到人们的重视。但是，由于大部分蛋白质在计算中仍以分子力场进行描述，所以若想进一步提高计算相互作用能的精度就必须考虑整个蛋白的极化。近年来，可极化分子力场的研究发展迅速[[16](#_ENREF_16), [18](#_ENREF_18), [44-51](#_ENREF_44)]，其中一些方法需要预先设定参数（如原子的可极化率、电负性等）；另一些如X-POL力场[[51](#_ENREF_51)]则利用QM/MM原位计算静电力场参数，因而不需要预设参数。相似的还有Gascón等发展的迭代可变方法[[52](#_ENREF_52), [53](#_ENREF_53)]，也是利用原位QM/MM计算蛋白的原子电荷。

# 6 非典型相互作用

如引言中所述，在分子力场中，静电相互作用通常被简单地定义为两个静态点电荷之间的库仑力。由于这种静态的电荷处理方法，分子力场无法表现由于周围环境变化而导致的体系电荷的变化，也无法处理具有电荷各向异性的基团或原子。

 阳离子-π相互作用一种存在于阳离子和芳香性体系之间的相互作用，被认为是一种新型的分子间相互作用[[54](#_ENREF_54), [55](#_ENREF_55)]，其在配体识别及催化中的应用已被广泛研究，但研究的手段大多为共结晶或者残基突变试验[[55](#_ENREF_55)]。Abdel-Halim等[[56](#_ENREF_56)]模建了ρ1 GABAC受体的N端配体结合结构域，并用QM/MM计算模拟了loop C在激动剂或拮抗剂结合时不同的构象，解释了激动剂或拮抗剂的作用原理，并指出了与配体结合及/或控制蛋白通道的重要的氨基酸残基。

 卤键相互作用的产生是由于共价结合的重卤素原子在电荷分布上具有各向异性，而一般的分子力场无法描述这一性质，所以计算模拟生物大分子与配体之间的卤键相互作用基本均依赖于QM/MM方法[[57](#_ENREF_57)]。Xu等[[58](#_ENREF_58)]设计了一系列含卤素的PDE5抑制剂，并以QM/MM方法计算了其与蛋白形成卤键的相互作用能，并发现实验测得的分子活性随计算得到的卤键强度变大而增强，最终以复合物的晶体结构证明了QM/MM优化及能量计算是可靠的。

# 7总结

 QM/MM方法在药物设计中的逐步应用，说明了对蛋白-配体相互作用的描述变得越来越准确。上文中也简单介绍了QM/MM方法被用来改善传统分子力场对接的准确度，但是总的来说QM/MM方法的应用不仅受限于新的虚拟筛选方法的发展，还受限于对于具体蛋白靶标性质的了解。表1中列出了一部分利用QM/MM方法的研究，部分说明了QM/MM在药物化学中的研究方向。

表1 药物化学领域应用QM/MM方法的部分实例

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Protein System** | **Test of Docking****Methods** | **Simulation Type and QM/MM Method** | **Computational Target** | **Ref.** |
| Tripsin, sugar binding proteins, tRNA Synthetases | Yes | SOF, OPLS-AA, ligand charges derived from QLPD | RMSD | [[17](#_ENREF_17)] |
| Hepatitis C virus polymerase |  | Optimization, DFT/CHARMM | RMSD, QM/MM interaction energy | [[32](#_ENREF_32)] |
| matrix metalloproteinase-3,9 | Yes | MD DFT/OPLS-AA | Binding free energy (Linear responseQM/MM) | [[33](#_ENREF_33), [34](#_ENREF_34)] |
| Fructose-1,6-Bisphosphatase |  | MD, AM1/MM | Relative solvation and binding freeenergies | [[35](#_ENREF_35)] |
| HIV-1 protease |  | MD, AM1/CHARMM | Structural properties, InteractionEnergy Decomposition | [[36](#_ENREF_36)] |
| Various proteins | Yes | Optimization, DFT/AMBER | RMSD | [[37](#_ENREF_37)] |
| DNA | Yes | MD, AMBER, ligandcharges derived from QLPD | Binding free energy (MM-PBSA) | [[40](#_ENREF_40)] |
| Various metalloproteins | Yes | SOF, OPLS-AA, ligand charges derived from QLPD | RMSD | [[42](#_ENREF_42)] |
| CDK2 |  | MD, AM1/OPLS-AA | Binding free energy (linearregression) | [[59](#_ENREF_59)] |
| HIV-1 integrase |  | MD, AM1/OPLS-AA | Averaged QM/MM interaction energy | [[60](#_ENREF_60), [61](#_ENREF_61)] |
| Various proteins | Yes | Optimization, AM1/AMBER | RMSD | [[62](#_ENREF_62)] |
| iGluRs | Yes | Normal Mode Analysis and docking,DFT/OPLS-AA | RMSD | [[63](#_ENREF_63)] |
| HIV-1 protease |  | MD, DFT/AMBER | Structural Properties | [[64](#_ENREF_64)] |
| HIV-1 integrase |  | MD, PM3/CHARMM | Structural Properties | [[65](#_ENREF_65)] |
| Alanine Racemase |  | MD, AM1/DFT/CHARMM | Reaction energy profiles | [[66](#_ENREF_66)] |
| β-lactamase |  | AM1/DFT/CHARMM | Reaction energy profiles | [[67](#_ENREF_67)] |
| HIV-1 protease |  | Optimization, DFT/AMBER | X-ray structural refinement, energyprofiles | [[68](#_ENREF_68)] |

# 参考文献

1. Sheinerman, F. B.; Norel, R.; Honig, B. Electrostatic aspects of protein-protein interactions. *Current Opinion in Structural Biology* **2000,** 10, 153-159.

2. Norel, R.; Sheinerman, F.; Petrey, D.; Honig, B. Electrostatic contributions to protein-protein interactions: Fast energetic filters for docking and their physical basis. *Protein Science* **2001,** 10, 2147-2161.

3. Lee, L. P.; Tidor, B. Barstar is electrostatically optimized for tight binding to barnase. *Nature Structural Biology* **2001,** 8, 73-76.

4. McInnes, C. Virtual screening strategies in drug discovery. *Current Opinion in Chemical Biology* **2007,** 11, 494-502.

5. Weiner, P. K.; Kollman, P. A. AMBER - ASSISTED MODEL-BUILDING WITH ENERGY REFINEMENT - A GENERAL PROGRAM FOR MODELING MOLECULES AND THEIR INTERACTIONS. *Journal of Computational Chemistry* **1981,** 2, 287-303.

6. Brooks, B. R.; Bruccoleri, R. E.; Olafson, B. D.; States, D. J.; Swaminathan, S.; Karplus, M. CHARMM - A PROGRAM FOR MACROMOLECULAR ENERGY, MINIMIZATION, AND DYNAMICS CALCULATIONS. *Journal of Computational Chemistry* **1983,** 4, 187-217.

7. Weiner, S. J.; Kollman, P. A.; Case, D. A.; Singh, U. C.; Ghio, C.; Alagona, G.; Profeta, S.; Weiner, P. A NEW FORCE-FIELD FOR MOLECULAR MECHANICAL SIMULATION OF NUCLEIC-ACIDS AND PROTEINS. *Journal of the American Chemical Society* **1984,** 106, 765-784.

8. Weiner, S. J.; Kollman, P. A.; Nguyen, D. T.; Case, D. A. AN ALL ATOM FORCE-FIELD FOR SIMULATIONS OF PROTEINS AND NUCLEIC-ACIDS. *Journal of Computational Chemistry* **1986,** 7, 230-252.

9. Lii, J. H.; Allinger, N. L. THE MM3 FORCE-FIELD FOR AMIDES, POLYPEPTIDES AND PROTEINS. *Journal of Computational Chemistry* **1991,** 12, 186-199.

10. Jorgensen, W. L.; Maxwell, D. S.; TiradoRives, J. Development and testing of the OPLS all-atom force field on conformational energetics and properties of organic liquids. *Journal of the American Chemical Society* **1996,** 118, 11225-11236.

11. Kaminski, G.; Duffy, E. M.; Matsui, T.; Jorgensen, W. L. FREE-ENERGIES OF HYDRATION AND PURE LIQUID PROPERTIES OF HYDROCARBONS FROM THE OPLS ALL-ATOM MODEL. *Journal of Physical Chemistry* **1994,** 98, 13077-13082.

12. Cornell, W. D.; Cieplak, P.; Bayly, C. I.; Gould, I. R.; Merz, K. M.; Ferguson, D. M.; Spellmeyer, D. C.; Fox, T.; Caldwell, J. W.; Kollman, P. A. A 2ND GENERATION FORCE-FIELD FOR THE SIMULATION OF PROTEINS, NUCLEIC-ACIDS, AND ORGANIC-MOLECULES. *Journal of the American Chemical Society* **1995,** 117, 5179-5197.

13. MacKerell, A. D.; Bashford, D.; Bellott, M.; Dunbrack, R. L.; Evanseck, J. D.; Field, M. J.; Fischer, S.; Gao, J.; Guo, H.; Ha, S.; Joseph-McCarthy, D.; Kuchnir, L.; Kuczera, K.; Lau, F. T. K.; Mattos, C.; Michnick, S.; Ngo, T.; Nguyen, D. T.; Prodhom, B.; Reiher, W. E.; Roux, B.; Schlenkrich, M.; Smith, J. C.; Stote, R.; Straub, J.; Watanabe, M.; Wiorkiewicz-Kuczera, J.; Yin, D.; Karplus, M. All-atom empirical potential for molecular modeling and dynamics studies of proteins. *Journal of Physical Chemistry B* **1998,** 102, 3586-3616.

14. Halgren, T. A. MMFF VII. Characterization of MMFF94, MMFF94s, and other widely available force fields for conformational energies and for intermolecular-interaction energies and geometries. *Journal of Computational Chemistry* **1999,** 20, 730-748.

15. Scott, W. R. P.; Hunenberger, P. H.; Tironi, I. G.; Mark, A. E.; Billeter, S. R.; Fennen, J.; Torda, A. E.; Huber, T.; Kruger, P.; van Gunsteren, W. F. The GROMOS biomolecular simulation program package. *Journal of Physical Chemistry A* **1999,** 103, 3596-3607.

16. Halgren, T. A.; Damm, W. Polarizable force fields. *Current Opinion in Structural Biology* **2001,** 11, 236-242.

17. Cho, A. E.; Guallar, V.; Berne, B. J.; Friesner, R. Importance of accurate charges in molecular docking: Quantum mechanical/molecular mechanical (QM/MM) approach. *Journal of Computational Chemistry* **2005,** 26, 915-931.

18. Patel, S.; Brooks, C. L., III. Fluctuating charge force fields: Recent developments and applications from small molecules to macromolecular biological systems. *Molecular Simulation* **2006,** 32, 231-249.

19. Zhang, Q.; Muegge, I. Scaffold hopping through virtual screening using 2D and 3D similarity descriptors: Ranking, voting, and consensus scoring. *Journal of Medicinal Chemistry* **2006,** 49, 1536-1548.

20. Hawkins, P. C. D.; Skillman, A. G.; Nicholls, A. Comparison of shape-matching and docking as virtual screening tools. *Journal of Medicinal Chemistry* **2007,** 50, 74-82.

21. McGaughey, G. B.; Sheridan, R. P.; Bayly, C. I.; Culberson, J. C.; Kreatsoulas, C.; Lindsley, S.; Maiorov, V.; Truchon, J.-F.; Cornell, W. D. Comparison of topological, shape, and docking methods in virtual screening. *Journal of Chemical Information and Modeling* **2007,** 47, 1504-1519.

22. Raha, K.; Peters, M. B.; Wang, B.; Yu, N.; WollaCott, A. M.; Westerhoff, L. M.; Merz, K. M., Jr. The role of quantum mechanics in structure-based drug design. *Drug Discovery Today* **2007,** 12, 725-731.

23. Warshel, A.; Levitt, M. THEORETICAL STUDIES OF ENZYMIC REACTIONS - DIELECTRIC, ELECTROSTATIC AND STERIC STABILIZATION OF CARBONIUM-ION IN REACTION OF LYSOZYME. *Journal of Molecular Biology* **1976,** 103, 227-249.

24. Senn, H. M.; Thiel, W. QM/MM methods for biomolecular systems. *Angew Chem Int Ed Engl* **2009,** 48, 1198-229.

25. Vreven, T.; Byun, K. S.; Komaromi, I.; Dapprich, S.; Montgomery, J. A., Jr.; Morokuma, K.; Frisch, M. J. Combining quantum mechanics methods with molecular mechanics methods in ONIOM. *Journal of Chemical Theory and Computation* **2006,** 2, 815-826.

26. Raha, K.; Merz, K. M. Large-scale validation of a quantum mechanics based scoring function: Predicting the binding affinity and the binding mode of a diverse set of protein-ligand complexes. *Journal of Medicinal Chemistry* **2005,** 48, 4558-4575.

27. Maseras, F.; Morokuma, K. IMOMM - A NEW INTEGRATED AB-INITIO PLUS MOLECULAR MECHANICS GEOMETRY OPTIMIZATION SCHEME OF EQUILIBRIUM STRUCTURES AND TRANSITION-STATES. *Journal of Computational Chemistry* **1995,** 16, 1170-1179.

28. Svensson, M.; Humbel, S.; Froese, R. D. J.; Matsubara, T.; Sieber, S.; Morokuma, K. ONIOM: A multilayered integrated MO+MM method for geometry optimizations and single point energy predictions. A test for Diels-Alder reactions and Pt(P(t-Bu)(3))(2)+H-2 oxidative addition. *Journal of Physical Chemistry* **1996,** 100, 19357-19363.

29. Vreven, T.; Morokuma, K. On the application of the IMOMO (integrated molecular orbital plus molecular orbital) method. *Journal of Computational Chemistry* **2000,** 21, 1419-1432.

30. Philipp, D. M.; Friesner, R. A. Mixed ab initio QM/MM modeling using frozen orbitals and tests with alanine dipeptide and tetrapeptide. *Journal of Computational Chemistry* **1999,** 20, 1468-1494.

31. Gao, J. L.; Amara, P.; Alhambra, C.; Field, M. J. A generalized hybrid orbital (GHO) method for the treatment of boundary atoms in combined QM/MM calculations. *Journal of Physical Chemistry A* **1998,** 102, 4714-4721.

32. Parks, J. M.; Kondru, R. K.; Hu, H.; Beratan, D. N.; Yang, W. Hepatitis C virus NS5B polymerase: QM/MM calculations show the important role of the internal energy in ligand binding. *Journal of Physical Chemistry B* **2008,** 112, 3168-3176.

33. Khandelwal, A.; Lukacova, V.; Comez, D.; Kroll, D. M.; Raha, S.; Balaz, S. A combination of docking, QM/MM methods, and MD simulation for binding affinity estimation of metalloprotein ligands. *Journal of Medicinal Chemistry* **2005,** 48, 5437-5447.

34. Khandelwal, A.; Balaz, S. QM/MM linear response method distinguishes ligand affinities for closely related metalloproteins. *Proteins-Structure Function and Bioinformatics* **2007,** 69, 326-339.

35. Reddy, M. R.; Erion, M. D. Relative binding affinities of fructose-1,6-bisphosphatase inhibitors calculated using a quantum mechanics-based free energy perturbation method. *Journal of the American Chemical Society* **2007,** 129, 9296-+.

36. Hensen, C.; Hermann, J. C.; Nam, K. H.; Ma, S. H.; Gao, J. L.; Holtje, H. D. A combined QM/MM approach to protein-ligand interactions: Polarization effects of the HIV-1 protease on selected high affinity inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry* **2004,** 47, 6673-6680.

37. Illingworth, C. J. R.; Morris, G. M.; Parkes, K. E. B.; Snell, C. R.; Reynolds, C. A. Assessing the Role of Polarization in Docking. *Journal of Physical Chemistry A* **2008,** 112, 12157-12163.

38. Peters, E. C.; Gray, N. S. Chemical proteomics identifies unanticipated targets of clinical kinase inhibitors. *Acs Chemical Biology* **2007,** 2, 661-664.

39. Rabindran, S. K.; Discafani, C. M.; Rosfjord, E. C.; Baxter, M.; Floyd, M. B.; Golas, J.; Hallett, W. A.; Johnson, B. D.; Nilakantan, R.; Overbeek, E.; Reich, M. F.; Shen, R.; Shi, X. Q.; Tsou, H. R.; Wang, Y. F.; Wissner, A. Antitumor activity of HKI-272, an orally active, irreversible inhibitor of the HER-2 tyrosine kinase. *Cancer Research* **2004,** 64, 3958-3965.

40. Zhong, H.; Kirschner, K. N.; Lee, M.; Bowen, J. P. Binding free energy calculation for duocarmycin/DNA complex based on the QPLD-derived partial charge model. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2008,** 18, 542-545.

41. Spiegel, K.; Rothlisberger, U.; Carloni, P. Duocarmycins binding to DNA investigated by molecular simulation. *Journal of Physical Chemistry B* **2006,** 110, 3647-3660.

42. Cho, A. E.; Rinaldo, D. Extension of QM/MM docking and its applications to metalloproteins. *J Comput Chem* **2009,** 30, 2609-16.

43. 卢天; 陈飞武. 原子电荷计算方法的对比. *Acta Phys.⁃ Chim. Sin* **2012,** 28.

44. Stern, H. A.; Kaminski, G. A.; Banks, J. L.; Zhou, R. H.; Berne, B. J.; Friesner, R. A. Fluctuating charge, polarizable dipole, and combined models: Parameterization from ab initio quantum chemistry. *Journal of Physical Chemistry B* **1999,** 103, 4730-4737.

45. Kaminski, G. A.; Stern, H. A.; Berne, B. J.; Friesner, R. A.; Cao, Y. X. X.; Murphy, R. B.; Zhou, R. H.; Halgren, T. A. Development of a polarizable force field for proteins via ab initio quantum chemistry: First generation model and gas phase tests. *Journal of Computational Chemistry* **2002,** 23, 1515-1531.

46. Ren, P. Y.; Ponder, J. W. Consistent treatment of inter- and intramolecular polarization in molecular mechanics calculations. *Journal of Computational Chemistry* **2002,** 23, 1497-1506.

47. Piquemal, J. P.; Williams-Hubbard, B.; Fey, N.; Deeth, R. J.; Gresh, N.; Giessner-Prettre, C. Inclusion of the ligand field contribution in a polarizable molecular mechanics: SIBFA-LF. *Journal of Computational Chemistry* **2003,** 24, 1963-1970.

48. Ren, P. Y.; Ponder, J. W. Polarizable atomic multipole water model for molecular mechanics simulation. *Journal of Physical Chemistry B* **2003,** 107, 5933-5947.

49. Yu, H. B.; Hansson, T.; van Gunsteren, W. F. Development of a simple, self-consistent polarizable model for liquid water. *Journal of Chemical Physics* **2003,** 118, 221-234.

50. Maple, J. R.; Cao, Y. X.; Damm, W. G.; Halgren, T. A.; Kaminski, G. A.; Zhang, L. Y.; Friesner, R. A. A polarizable force field and continuum solvation methodology for modeling of protein-ligand interactions. *Journal of Chemical Theory and Computation* **2005,** 1, 694-715.

51. Xie, W.; Gao, J. Design of a next generation force field: The X-POL potential. *Journal of Chemical Theory and Computation* **2007,** 3, 1890-1900.

52. Gascon, J. A.; Leung, S. S. F.; Batista, E. R.; Batista, V. S. A self-consistent space-domain decomposition method for QM/MM computations of protein electrostatic potentials. *Journal of Chemical Theory and Computation* **2006,** 2, 175-186.

53. Menikarachchi, L. C.; Gascon, J. A. Optimization of cutting schemes for the evaluation of molecular electrostatic potentials in proteins via Moving-Domain QM/MM. *Journal of Molecular Modeling* **2008,** 14, 479-487.

54. Gallivan, J. P.; Dougherty, D. A. Cation-pi interactions in structural biology. *Proc Natl Acad Sci U S A* **1999,** 96, 9459-64.

55. Zacharias, N.; Dougherty, D. A. Cation-pi interactions in ligand recognition and catalysis. *Trends Pharmacol Sci* **2002,** 23, 281-7.

56. Abdel-Halim, H.; Hanrahan, J. R.; Hibbs, D. E.; Johnston, G. A.; Chebib, M. A molecular basis for agonist and antagonist actions at GABA(C) receptors. *Chem Biol Drug Des* **2008,** 71, 306-27.

57. Lu, Y.; Liu, Y.; Xu, Z.; Li, H.; Liu, H.; Zhu, W. Halogen bonding for rational drug design and new drug discovery. *Expert Opin Drug Discov* **2012,** 7, 375-83.

58. Xu, Z.; Liu, Z.; Chen, T.; Chen, T.; Wang, Z.; Tian, G.; Shi, J.; Wang, X.; Lu, Y.; Yan, X.; Wang, G.; Jiang, H.; Chen, K.; Wang, S.; Xu, Y.; Shen, J.; Zhu, W. Utilization of Halogen Bond in Lead Optimization: A Case Study of Rational Design of Potent Phosphodiesterase Type 5 (PDE5) Inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry* **2011,** 54, 5607-5611.

59. Alzate-Morales, J. H.; Contreras, R.; Soriano, A.; Tunon, I.; Silla, E. A computational study of the protein-ligand interactions in CDK2 inhibitors: Using quantum mechanics/molecular mechanics interaction energy as a predictor of the biological activity. *Biophysical Journal* **2007,** 92, 430-439.

60. Alves, C. N.; Marti, S.; Castillo, R.; Andres, J.; Moliner, V.; Tunon, I.; Silla, E. A quantum mechanics/molecular mechanics study of the protein-ligand interaction for inhibitors of HIV-1 integrase. *Chemistry-a European Journal* **2007,** 13, 7715-7724.

61. Alves, C. N.; Marti, S.; Castillo, R.; Andres, J.; Moliner, V.; Tunon, I.; Silla, E. A quantum mechanic/molecular mechanic study of the wild-type and N155S mutant HIV-1 integrase complexed with diketo acid. *Biophysical Journal* **2008,** 94, 2443-2451.

62. Beierlein, F.; Lanig, H.; Schurer, G.; Horn, A. H. C.; Clark, T. Quantum mechanical/molecular mechanical (QM/MM) docking: an evaluation for known test systems. *Molecular Physics* **2003,** 101, 2469-2480.

63. Sander, T.; Lijefors, T.; Balle, T. Prediction of the receptor conformation for iGluR2 agonist binding: QM/MM docking to an extensive conformational ensemble generated using normal mode analysis. *Journal of Molecular Graphics & Modelling* **2008,** 26, 1259-1268.

64. Suresh, C. H.; Vargheese, A. M.; Vijayalakshmi, K. P.; Mohan, N.; Koga, N. Role of structural water molecule in HIV protease-inhibitor complexes: A QM/MM study. *Journal of Computational Chemistry* **2008,** 29, 1840-1849.

65. Nunthaboot, N.; Pianwanit, S.; Parasuk, V.; Ebalunode, J. O.; Briggs, J. M.; Kokpol, S. Hybrid quantum mechanical/molecular mechanical molecular dynamics simulations of HIV-1 integrase/inhibitor complexes. *Biophysical Journal* **2007,** 93, 3613-3626.

66. Major, D. T.; Gao, J. A combined quantum mechanical and molecular mechanical study of the reaction mechanism and alpha-amino acidity in alanine racemase. *Journal of the American Chemical Society* **2006,** 128, 16345-16357.

67. Hermann, J. C.; Ridder, L.; Hotje, H. D.; Mulholland, A. J. Molecular mechanisms of antibiotic resistance: QM/MM modelling of deacylation in a class A beta-lactamase. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2006,** 4, 206-210.

68. Fanfrlik, J.; Brynda, J.; Rezac, J.; Hobza, P.; Lepsik, M. Interpretation of Protein/Ligand Crystal Structure using QM/MM Calculations: Case of HIV-1 Protease/Metallacarborane Complex. *Journal of Physical Chemistry B* **2008,** 112, 15094-15102.