

Density Functional Theory Calculation Aided Screening of SARS-CoV-2 RNA Polymerase Inhibitors

Li Zhang, Kaiyun Pan, Xiaoling Zhang, Weiming Sun*

School of Pharmacy, Fujian Medical University, Fuzhou Fujian
Email: *sunwm@fjmu.edu.cn

Received: Apr. 9th, 2020; accepted: Apr. 29th, 2020; published: May 6th, 2020

Abstract

Remdesivir (GS-5734) is a valuable nucleoside RNA polymerase inhibitor, which is considered to be a potential drug for curing COVID-19 and has been used in clinical trials now. In this paper, six potential RNA polymerase inhibitors were compared with Remdesivir based on the density functional theory (DFT). By comparing electronic structure properties of the chosen inhibitors with Remdesivir, it is found that the dipole moment, energy gap, and conceptual density functional parameters of compound 6 were similar to those of Remdesivir, indicating its potential of serving as inhibitor of SARS-CoV-2 RNA polymerase. Moreover, the potential inhibitory ability of compound 6 against SARS-CoV-2 was further confirmed by molecular docking study. This paper is expected to provide a quantum chemical computation aided strategy for further screening drug candidates.

Keywords

Remdesivir, SARS-CoV-2, RNA Polymerase Inhibitor, Quantum Chemistry

新型冠状病毒(SARS-CoV-2) RNA聚合酶抑制剂的密度泛函理论计算辅助筛选

张莉, 潘凯云, 张小玲, 孙伟明*

福建医科大学药学院, 福建 福州
Email: *sunwm@fjmu.edu.cn

收稿日期: 2020年4月9日; 录用日期: 2020年4月29日; 发布日期: 2020年5月6日

*通讯作者。

文章引用: 张莉, 潘凯云, 张小玲, 孙伟明. 新型冠状病毒(SARS-CoV-2) RNA 聚合酶抑制剂的密度泛函理论计算辅助筛选[J]. 药物化学, 2020, 8(2): 29-37. DOI: 10.12677/hjmce.2020.82005

摘要

瑞德西韦(Remdesivir, GS-5734)是一种在研的核苷类RNA聚合酶抑制剂,被认为是治疗新冠肺炎(COVID-19)的候选药物,现已被批准用于临床试验阶段。本文以瑞德西韦为参考,基于密度泛函理论(DFT),对六种RNA聚合酶抑制剂进行了进一步的量子化学辅助筛选。将六种药物分子的电子结构性质与瑞德西韦进行了系统的对比,发现化合物6的偶极矩、能隙值、概念密度泛函参数均与瑞德西韦相近,因此推测该化合物也可能是一种潜在的SARS-CoV-2病毒RNA聚合酶的抑制剂。最终,通过分子对接实验进一步证实了化合物6对SARS-CoV-2 RNA聚合酶的潜在抑制能力。本文有望为候选药物的进一步筛选提供一种量子化学计算辅助手段。

关键词

瑞德西韦, SARS-CoV-2, RNA聚合酶抑制剂, 量子化学

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

近二十年来,各种病毒引起的传染性疾病频发,不但影响到人类的正常生活,也严重影响到了国家安全稳定。迄今,引起人畜共患病的冠状病毒有三种,即SARS-CoV、MERS-CoV和SARS-CoV-2。2020年初,新型冠状病毒SARS-CoV-2引起的新冠肺炎(COVID-19)席卷全球,给人类带来了巨大的生命和财产损失。目前,尚无针对COVID-19的特异性治疗方法。因此,迫切需要找到有效的抗病毒药物来对抗这种疾病。一种快速有效的药物发现方法是测试现有的抗病毒药物是否能有效地治疗其他相关的病毒感染。其中RNA聚合酶抑制剂瑞德西韦因其对SARS-CoV、MERS-CoV和埃博拉病毒的良好药效[1][2]而被寄予厚望。最新报道表明:该药物在体外实验可以有效抑制SARS-CoV-2病毒[3],因此很快开展了临床用药试验。美国、欧洲和日本的联合科技团队发布的首份临床研究结果报告显示:53名新冠病毒感染者使用瑞德西韦后,其中68%的患者的呼吸苦难症状得以改善[4]。但是,从创新靶向药物开发的科学严谨性与流程规范性和复杂性上考量,SARS-CoV-2并非完全等同于SARS-CoV、MERS-CoV及埃博拉病毒在内的任何一个病毒,因此不能仅仅寄希望于瑞德西韦这一种抗病毒药物,目前亟待发现更多可用于抑制SARS-CoV-2病毒RNA聚合酶的核苷类抑制剂。

针对SARS-CoV-2的药物筛选,北京望石智慧科技有限公司利用蛋白同源建模、计算化学虚拟筛选技术及基于人工智能的化合物筛选技术,发现二十余个核苷母核分子在末端三磷酸化后均可能对SARS-CoV-2病毒RNA聚合酶具有潜在的抑制作用,并向社会免费公开所有相关数据[5]。本文基于望石智慧筛选出来的六种典型的RNA聚合酶抑制剂,借助量子化学计算将其几何构型和电子结构性质与瑞德西韦进行了对比分析,以期筛选抗病毒药物提供一种新思路。

2. 计算方法

首先在M06-2X/6-31G(d)理论计算水平下对如表1所示的7种SARS-CoV-2抑制剂的初始结构进行几何优化,获得稳定分子构型。随后,在M06-2X/6-311+G(d,p)水平下计算了7种药物分子的电子结构性质。此外,本文采用自洽反应场(Self-Consistent Reaction Field, SCRF)方法中的极化连续介质模型

(Polarized Continuum Model, PCM) [6] [7]模拟了水溶剂环境。本文所有计算都是采用量子化学计算程序包 Gaussian 16 [8]完成。分子构型和轨道图则用 Gaussview 软件[9]生成。采用 Multiwfn 程序包[10]结合 VMD 软件[11]获得静电势。分子对接是基于望石智慧公开的蛋白质模型(瑞德西韦与 SARS-CoV-2 RNA 聚合酶复合物结构), 使用 SYBYL-X 2.0 对接软件完成。

3. 结果与讨论

3.1. 几何构型

本文研究的 7 种 RNA 聚合酶核苷类抑制剂均来自于专利报道(见表 1)。如图 1 所示, 这 7 种 RNA 聚合酶抑制剂具有不同的核苷母核结构。与瑞德西韦不同, 候选抑制剂化合物 1~6 并不包含磷酸骨架结构。

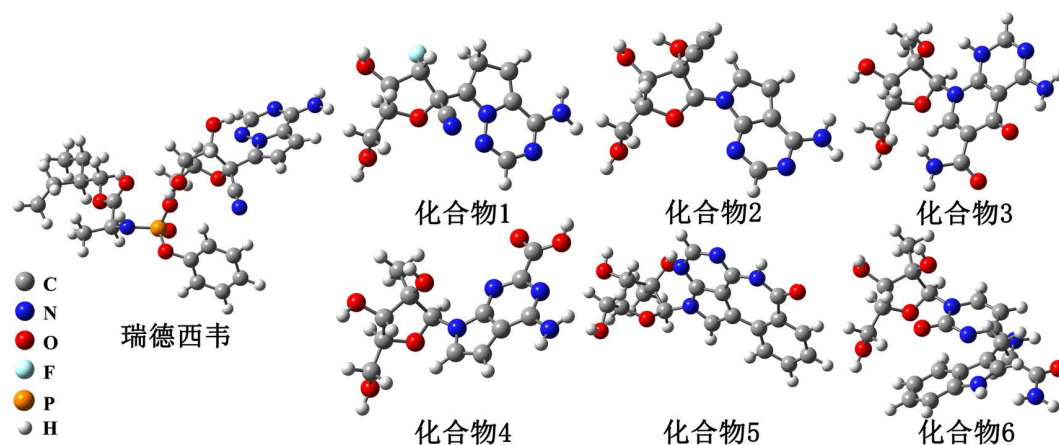


Figure 1. The geometric structures of seven SARS-CoV-2 inhibitors optimized at the M06-2X/6-31G (d) level
图 1. 七种 SARS-CoV-2 抑制剂在 M06-2X/6-31G (d)水平下优化的几何结构

Table 1. The Patent number and chemical formula for seven inhibitors

表 1. 七种抑制剂对应的化学式及专利号

药物分子	化学式	专利号
瑞德西韦	$C_{27}H_{35}N_6O_8P$	WO2012012776A1
化合物 1	$C_{12}H_{13}N_5O_3F$	WO2012037038
化合物 2	$C_{13}H_{13}N_4O_4$	WO2017189978
化合物 3	$C_{14}H_{18}N_5O_6$	WO2003093290
化合物 4	$C_{13}H_{16}N_4O_6$	WO2002057425
化合物 5	$C_{19}N_4O_5H_{18}$	WO2009040269
化合物 6	$C_{21}N_5O_6H_{25}$	WO2003093290

3.2. 电子结构

3.2.1. 偶极矩与电荷分布

药物分子的偶极矩可以影响药物分子和药物受体的相互作用。因此, 偶极矩的研究分析对于药物研发具有重要的研究价值。偶极矩的大小可以反映分子极性的大小, 偶极矩越大, 分子极性越强, 有利于药物分子在体内环境中的扩散与吸收, 反之亦然。如表 2 所示, 七种抑制剂的偶极矩数值从大到小顺序为: 7.63 a.u. (化合物 3) > 4.24 a.u. (化合物 4) > 3.09 a.u. (化合物 6) > 2.98 a.u. (瑞德西韦) > 2.93 a.u. (化合

物 2) > 2.32 a.u. (化合物 1) > 1.65 a.u. (化合物 5)。从整体上看, 除了化合物 3 和化合物 4 有较大的偶极矩外, 其他几种化合物的偶极矩均相对较小。由表 2 可知, 化合物 3 和化合物 4 拥有比瑞德西韦更大的偶极矩, 说明两种化合物较瑞德西韦而言更容易在体内环境中扩散与吸收; 而化合物 2 和化合物 6 的偶极矩数值与瑞德西韦相差甚微, 表明这两种化合物拥有和瑞德西韦相似的水溶性。

Table 2. The dipole moment (μ), vertical ionization energy (VIE), vertical electronic affinity (VEA), electronegativity (χ), hardness (η), softness (S), and electrophilic index (ω) of seven potential inhibitors at the M06-2X/6-311 + G (d, p) level

表 2. 七种潜在抑制剂分子在 M06-2X/6-311 + G (d, p)水平下计算得到的偶极矩(μ)、垂直电离能(VIE)、垂直电子亲和势(VEA)、电负性(χ)、硬度(η)、软度(S)和亲电指数(ω)

性质	瑞德西韦	化合物 1	化合物 2	化合物 3	化合物 4	化合物 5	化合物 6
μ/au	2.98	2.32	2.93	7.63	4.24	1.65	3.09
VIE/eV	6.58	4.33	5.34	3.47	6.43	6.35	6.12
VEA/eV	0.90	2.68	2.44	1.73	2.10	2.31	0.98
χ/eV	3.74	3.50	3.89	2.60	4.27	4.33	3.55
η/eV	2.84	0.82	1.45	0.87	2.17	2.02	2.57
ω/eV	2.47	7.46	5.22	3.89	4.20	4.63	2.45
S/eV^{-1}	0.18	0.61	0.20	0.58	0.23	0.25	0.19

研究分子的电荷布居特征有助于详细分析分子的亲电反应和亲核反应的活性位点, 以及分子间的相互作用。基于自然键轨道(Natural Bond Orbital, NBO)计算的自然布居分析(Natural Population Analysis, NPA)电荷是目前最为常用的电荷布居研究策略[12]。因此, 本文使用 Gaussian 16 程序包内置的 NBO 程序, 在 M06-2X/6-311 + G (d, p)水平下对七种新型冠状病毒抑制剂进行 NBO 计算, 得到 NPA 电荷图, 列于图 2 (绿色区域表示正电荷, 红色区域表示负电荷)。

如图 2 所示, 七种 SARS-CoV-2 抑制剂的负电荷(红色区域)主要分布在 O 原子和 N 原子上。具体来说, 六种化合物嘧啶环上相连的伯胺或仲胺结构的 N 原子拥有较大的负电荷, 这一点与瑞德西韦相似。这些伯胺或仲胺结构的 N 原子上的孤对电子能够与嘧啶环产生 $p-\pi$ 共轭, 而且这种富电子的离域 π 键使之易与病毒 RNA 聚合酶的亲电部位产生相互作用。另外, 由于 O 原子具有强电负性, 对电子产生了吸引, 使得这七种化合物中的咪唑环上的 O 原子、咪唑环上取代基侧链的甲醇基上的 O 原子均具有较大的负电荷。

六种 SARS-CoV-2 抑制剂的正电荷(绿色区域)主要集中在 H 原子和部分 C 原子上。根据图 2 观察到, 这六种化合物咪唑环上羟基 H 原子的电荷与瑞德西韦同个部位 H 原子的电荷相差甚微。此外, 还观察到这七种化合物咪唑环上羟基 H 原子的电荷大于其它部位 H 原子的电荷, 推测可能是由于羟基中的 O 原子吸电子所致。当抑制剂进攻病毒 RNA 聚合酶时, 这些带有较大正电荷的氢原子作为良好的亲电子体, 可能更容易与 RNA 聚合酶中氨基酸残基上的 N、O 等原子结合, 形成氢键。不同于其他五种化合物, 由于化合物 6 咪唑环附近的 O 和 N 原子带有强电负性, 对嘧啶环上的 C 原子有吸引作用, 导致其嘧啶环上与 O、N 原子相连的 C 原子带有较大的正电荷。这一点同瑞德西韦是一样的, 它们都是由于同时受到 N 原子和 O 原子吸引而产生较大的正电荷。但不同的是, 瑞德西韦最大的正电荷分布在 P 原子上, 而化合物 6 最大的正电荷处于 C 原子上。

3.2.2. 静电势分析

生物分子与药物之间的相互作用主要包括以静电相互作用主导的氢键、卤键等, 而静电势 (Electrostatic Potential, ESP)是与静电效应关系最密切的实空间函数, 非常适合分析静电主导的弱相互作用

[13]。因此,对于静电势的分析有利于深入了解配合物分子结构中的电荷相关性质。由图3可知,七种化合物的嘧啶环、吡咯环上的N原子,呋喃环上的O原子均具有负的静电势分布,这与NPA电荷分析结果一致,表明上述的N原子和O原子均为给电子体。其中,化合物1、2、5、6的最大负电势分别为-62.90、-65.74、-47.00、-61.58 kcal/mol,主要集中在呋喃环的O原子中;化合物3和化合物4最大负电势分别为-91.41和-64.65 kcal/mol,分布在羰基附近;而瑞德西韦的最大负电势为-61.05 kcal/mol处于与P原子相连的O原子上。整体上,瑞德西韦和化合物6的最大负电势数值(-61.58 kcal/mol)仅相差0.53 kcal/mol,说明这两种抑制剂作用于病毒RNA聚合酶的位点可能是相同的。

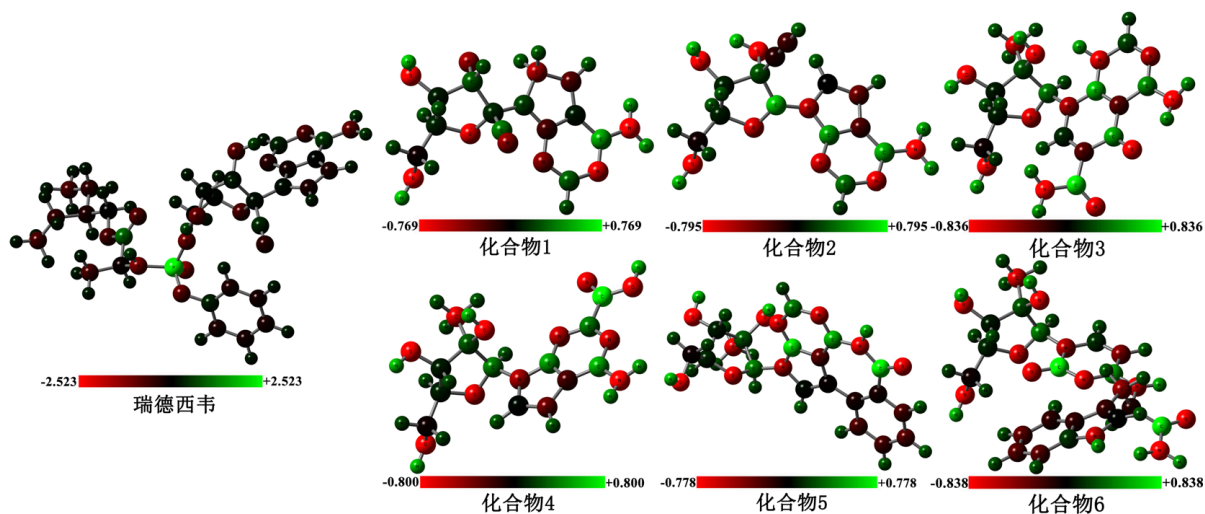


Figure 2. NPA charge population diagram of SARS-CoV-2 inhibitors at the M06-2X/6-311 + G (d, p) level

图2. 七种 SARS-CoV-2 抑制剂在 M06-2X/6-311 + G (d, p)水平下的 NPA 电荷分布图

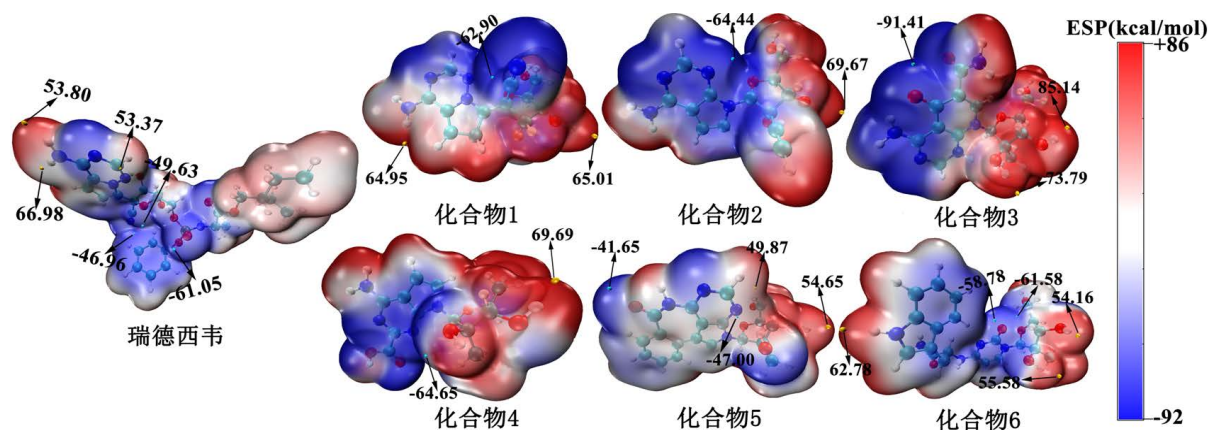


Figure 3. The electrostatic potentials of SARS-CoV-2 inhibitors at the M06-2X/6-311 + G (d, p) level

图3. 七种 SARS-CoV-2 抑制剂在 M06-2X/6-311 + G (d, p)水平下的 ESP 等势面图

包含瑞德西韦在内的7种抑制剂的静电势较正的区域主要集中在H原子和部分C原子上。其中化合物1、2、3、4、5的最大正电势分别为65.01、69.92、85.14、69.69、54.65 kcal/mol,主要分布在与呋喃环相连的羟基的H原子上。而化合物6最大正电势为62.78 kcal/mol,分布在与N原子相连的H原子上,这一点与瑞德西韦相同。因此我们推测当靠近病毒的RNA聚合酶时,这些与N原子相连的H原子可能更容易进攻RNA聚合酶氨基酸残基上的N、O原子等亲核位点,形成氢键。上述静电势的分布与NPA电荷分布的情况是一致的,为进一步筛选新冠病毒抑制剂提供了理论参考。

3.3. 前线分子轨道

根据前线分子轨道理论, 能量最高的占据分子轨道(Highest Occupied Molecular Orbital, HOMO)与能量最低的未占据分子轨道(Lowest Unoccupied Molecular Orbital, LUMO)是决定体系发生化学反应的关键。因此, 研究药物分子的前线轨道可以为探索作用机理和确定活性部位提供重要信息[14]。本文得到瑞德西韦和其他六种抑制剂在水环境中的 HOMO 和 LUMO 轨道及其 HOMO-LUMO 能隙值如图 4 所示。

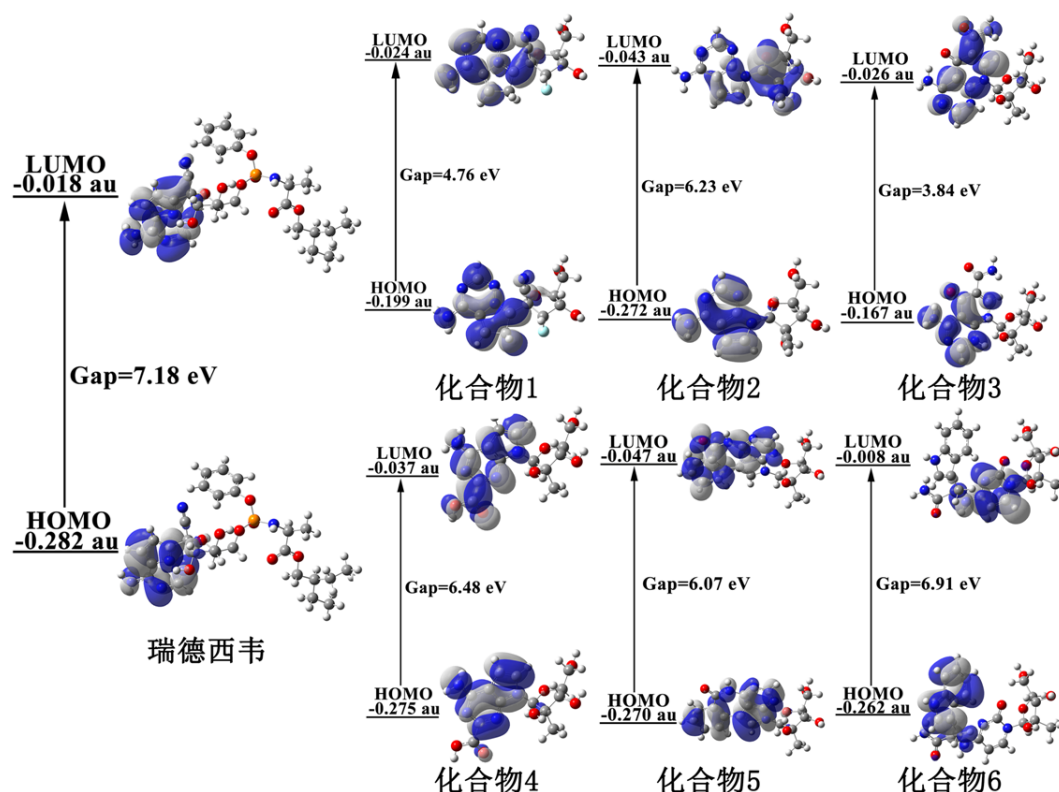


Figure 4. The frontier molecular orbitals of SARS-CoV-2 inhibitors at the M06-2X/6-311+G (d, p) level
图 4. 七种 SARS-CoV-2 抑制剂在 M06-2X/6-311 + G (d, p) 水平下的前线分子轨道图

与瑞德西韦相似, 六种化合物的 HOMO 轨道主要集中在吡咯环上。其中, 化合物 1、2、3、4 可通过伯胺结构中 N 原子上的孤对电子与所连接的嘧啶环形成 $p-\pi$ 共轭, 因此它们的 HOMO 轨道上还分布于嘧啶环上。由于化合物 5 上的苯并氮杂萘环对其 HOMO 轨道也有一定的贡献, 所以该化合物的 HOMO 轨道与上述四种化合物略有差别。对于化合物 6 而言, 其 HOMO 轨道的电子云虽未在嘧啶环上有分布, 但苯环内的 π 电子对 HOMO 轨道有一定的贡献。因此, 化合物 6 与瑞德西韦相比, 其 HOMO 轨道电子云的分布并没有较大的区别。另外, 化合物 6 的 HOMO 轨道还分布在仲胺结构中的 N 原子上。从图 4 可以看出, 与嘧啶环相连的仲胺结构上的 N 原子能连接两侧杂环形成共轭, 因此可以形成离域程度更高的分子轨道。

化合物 2 的 LUMO 轨道电子云虽然在嘧啶环也有分布, 但主要还是集中在咪唑环上, 而其他五种 SARS-CoV-2 抑制剂的 LUMO 轨道电子云主要集中在嘧啶环上, 与瑞德西韦相似。其中, 化合物 1、4、5、6 的 LUMO 电子云在嘧啶环上的分布几乎与瑞德西韦相同, 主要分布在嘧啶环的 π 轨道之上。这就意味着当此类抑制剂靠近冠状病毒 RNA 聚合酶时, 嘧啶环可能是与冠状病毒 RNA 聚合酶中富电子区域

产生相互作用的主要部位。由图 4 可知, 六种 SARS-CoV-2 抑制剂的能隙值均小于瑞德西韦。除了化合物 1 和化合物 3 外, 其他四种新型冠状病毒抑制剂的能隙值在 6.07~6.91 eV, 数值较大。化合物 6 与瑞德西韦的能隙值分别为 6.91 eV 和 7.18 eV, 相差最小, 表明化合物 6 可能具有和瑞德西韦相似的化学稳定性。

3.4. 概念密度泛函分析

众所周知, 配合物的量子化学参数对其实际应用非常重要。因此, 本文计算了七种潜在抑制剂的垂直电离能(Vertical Ionization Energy, VIE)、垂直电子亲和势(Vertical Electronic Affinity, VEA)以及采用概念密度泛函理论(Conceptual Density Functional Theory, CDFT)定义下的电负性(χ)、硬度(η)、软度(S)和亲电指数(ω)等理化性质[15] [16] [17], 其计算公式如下:

$$\chi = \frac{|VIE + VEA|}{2} \quad (1)$$

$$\eta = \frac{VIE - VEA}{2} \quad (2)$$

$$\omega = \frac{\chi^2}{2\eta} \quad (3)$$

$$S = \frac{1}{2\eta} \quad (4)$$

由表 2 可以看出, 化合物 6 的概念密度泛函参数数值与瑞德西韦最为相似, 表明这两种抑制剂可能具有相似的生物活性。具体来说, 化合物 1 和化合物 3 具有较低的垂直电离能, 因此具有一定的还原能力。化合物 2、4、5 虽具有较大的垂直电离能, 但硬度数值都较小, 说明其稳定性不如瑞德西韦。化合物 6 的垂直电离能数值和硬度数值较大, 稳定性较好。值得注意的是, 化合物 6 和瑞德西韦电负性参数仅相差 0.19 eV, 软度仅相差 0.01 eV⁻¹。而且, 化合物 6 和瑞德西韦的 VEA 分别为 0.98 eV 和 0.90 eV, 亲电指数分别为 2.45 eV 和 2.47 eV, 表明化合物 6 的亲电性能和瑞德西韦十分相似, 因此也可能与 SARS-CoV-2 RNA 聚合酶富电区域结合, 进而阻止病毒 RNA 合成, 以抑制新型冠状病毒复制。

3.5. 分子对接

分子对接是一种模拟小分子与受体之间静电、疏水、氢键、 π - π 堆积等相互作用的计算机模拟技术[18] [19]。本文基于对接的准确性、打分函数、分子形态的相似性[20] [21] [22]等因素的考量, 采用了 SYBYL 软件上的“Surflex-dock”功能模块对七种抑制剂与 SARS-CoV-2 RNA 聚合酶模型进行分子对接。对接时所用的三维聚合酶模型结构来源于望石智慧公开的蛋白质模型[4]。在对接预处理过程中, 抽离出原复合物中的瑞德西韦, 然后对其他六种抑制剂进行分子对接研究, 所得复合物结构如图 5 所示。

由图 5 可见, 七种抑制剂都位于 SARS-CoV-2 RNA 聚合酶的活性口袋内。观测配体的形状, 可发现七种抑制剂对接后的构象与望石智慧提供的晶体结构较为接近。由图 5 可知, 六种抑制剂对接整体打分值(Total Score, TS)皆小于瑞德西韦。打分数值与配体 - 受体的解离平衡常数的负对数(-logKd)相关, 得分越高说明药物分子与受体的结合越稳定[23]。从图 5 可知化合物 6 的得分与瑞德西韦接近, 评分较高, 说明化合物 6 与 SARS-CoV-2 病毒 RNA 聚合酶之间的亲和力较大, 且与瑞德西韦同该靶点结合能力相当。因此, 可以推断化合物 6 也可以与新冠病毒的 RNA 聚合酶有效结合, 从而抑制病毒的复制过程。

4. 结语

本论文基于密度泛函理论, 针对瑞德西韦和其他六种潜在 SARS-CoV-2 抑制剂的电子结构、前线分

子轨道及理化性质等进行了系统的比较。理论计算结果表明：化合物 6 的电荷分布、轨道性状、概念密度泛函参数以及与 SARS-CoV-2 RNA 聚合酶对接情况都与瑞德西韦最为接近，说明化合物 6 也能与新

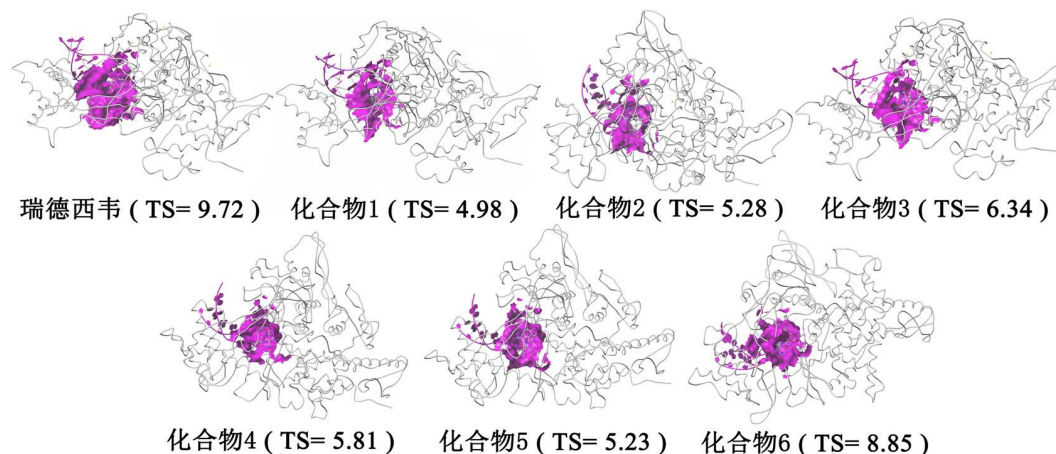


Figure 5. Docking maps and total scores of seven inhibitors to SARS-CoV-2 RNA polymerase
图 5. 七种抑制剂与 SARS-CoV-2 RNA 聚合酶模型分子对接结构图和打分值

冠病毒的 RNA 聚合酶进行特异性结合，从而抑制病毒的复制过程，进而起到治疗新冠肺炎的作用。本论文提出了一种通过量子化学计算获得药物分子的电子结构性质和概念密度泛函参数等，辅助进一步筛选临床前候选药物分子的新思路。

致 谢

作者感谢北京望石智慧科技有限公司 2020 年 2 月 5 日向科研人员共享已公开专利中部分涵盖的 RNA 聚合酶核苷类抑制剂的可编辑结构化数据。

基金项目

福建省科技创新联合资金项目(2017Y9122)和福建省高校杰出青年科研人才计划(2018B032)。

参考文献

- [1] Sheahan, T.P., Sims, A.C., Graham, R.L., *et al.* (2017) Broad-Spectrum Antiviral GS-5734 Inhibits Both Epidemic and Zoonotic Coronaviruses. *Science Translational Medicine*, **9**, eaal3653. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aal3653>
- [2] Tchesnokov, E.P., Feng, J.Y., Porter, D.P., *et al.* (2019) Mechanism of Inhibition of Ebola Virus RNA-Dependent RNA Polymerase by Remdesivir. *Viruses*, **11**, 326. <https://doi.org/10.3390/v11040326>
- [3] Wang, M., Cao, R., Zhang, L., *et al.* (2020) Remdesivir and Chloroquine Effectively Inhibit the Recently Emerged Novel Coronavirus (2019-nCoV) *in Vitro*. *Cell Research*, **30**, 269-271. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
- [4] 望石智慧. 靶向 RNA 聚合酶核苷类化合物抑制 2019-nCoV 潜在应用的再发现[EB/OL]. <http://www.stonewise.cn/newsinfo/2102661.html>, 2020-02-06.
- [5] Grein, J., Ohmagari, N., Shin, D., *et al.* (2020) Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 1-10. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007016>
- [6] Miertus, S. and Tomasi, J. (1982) Approximate Evaluations of the Electrostatic Free Energy and Internal Energy Changes in Solution Processes. *Chemical Physics*, **65**, 239-245. [https://doi.org/10.1016/0301-0104\(82\)85072-6](https://doi.org/10.1016/0301-0104(82)85072-6)
- [7] Miertuš, S., Scrocco, E. and Tomasi, J. (1981) Electrostatic Interaction of a Solute with a Continuum. A Direct Utilization of AB Initio Molecular Potentials for the Prediction of Solvent Effects. *Chemical Physics*, **55**, 117-129. [https://doi.org/10.1016/0301-0104\(81\)85090-2](https://doi.org/10.1016/0301-0104(81)85090-2)
- [8] Frisch, M.J., Trucks, G.W., Schlegel, H. B., *et al.* (2016) Gaussian 16, Revision A.03. Gaussian, Inc., Wallingford.

- [9] Dennington, R., Keith, T. and Millam, J.G. (2016) GaussView, Version 6. Semichem Inc., Shawnee Mission.
- [10] Lu, T. and Chen, F. (2012) Multiwfn: A Multifunctional Wavefunction Analyzer. *Journal of Computational Chemistry*, **33**, 580-592. <https://doi.org/10.1002/jcc.22885>
- [11] Humphrey, W., Dalke, A., Schulten, K., *et al.* (1996) VMD: Visual Molecular Dynamics. *Journal of Molecular Graphics*, **14**, 33-38. [https://doi.org/10.1016/0263-7855\(96\)00018-5](https://doi.org/10.1016/0263-7855(96)00018-5)
- [12] Kuruvilla, T.K., Prasana, J.C., Muthu, S., *et al.* (2018) Quantum Mechanical and Spectroscopic (FT-IR, FT-Raman) Study, NBO Analysis, HOMO-LUMO, First Order Hyperpolarizability and Molecular Docking Study of Methyl[(3R)-3-(2-methylphenoxy)-3-phenylpropyl]amine by Density Functional Method. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, **188**, 382-393. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2017.07.029>
- [13] Mutter, S.T. and Platts, J.A. (2011) Density Functional Theory Studies of Interactions of Ruthenium-Arene Complexes with Base Pair Steps. *The Journal of Physical Chemistry A*, **115**, 11293-11302. <https://doi.org/10.1021/jp2049487>
- [14] Streitwieser, A. (2013) Molecular Orbital Theory for Organic Chemists. In: *Pioneers of Quantum Chemistry*, American Chemical Society, Washington DC, 275-300. <https://doi.org/10.1021/bk-2013-1122.ch009>
- [15] Hutama, A.S., Huang, H. and Kurniawan, Y.S. (2019) Investigation of the Chemical and Optical Properties of Halogen-Substituted N-methyl-4-piperidone Curcumin Analogs by Density Functional Theory Calculations. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, **221**, Article ID: 117152. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2019.117152>
- [16] Parr, R.G., Donnelly, R.A., Levy, M., *et al.* (1978) Electronegativity: The Density Functional Viewpoint. *The Journal of Chemical Physics*, **68**, 3801-3807. <https://doi.org/10.1063/1.436185>
- [17] Parr, R.G., Szentpaly, L.V. and Liu, S. (1999) Electrophilicity Index. *Chemical Reviews*, **121**, 1922-1924. <https://doi.org/10.1021/ja983494x>
- [18] Badrinarayan, P. and Narahari Sastry, G. (2011) Virtual High Throughput Screening in New Lead Identification. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, **14**, 840-860. <https://doi.org/10.2174/138620711797537102>
- [19] Kitchen, D.B., Decornez, H., Furr, J.R., *et al.* (2004) Docking and Scoring in Virtual Screening for Drug Discovery: Methods and Applications. *Nature Reviews Drug Discovery*, **3**, 935-949. <https://doi.org/10.1038/nrd1549>
- [20] Kellenberger, E., Rodrigo, J., Muller, P., *et al.* (2004) Comparative Evaluation of Eight Docking Tools for Docking and Virtual Screening Accuracy. *Proteins*, **57**, 225-242. <https://doi.org/10.1002/prot.20149>
- [21] Jain, A.N. (2004) Ligand-Based Structural Hypotheses for Virtual Screening. *Journal of Medicinal Chemistry*, **47**, 947-961. <https://doi.org/10.1021/jm030520f>
- [22] Cleves, A.E. and Jain, A.N. (2006) Robust Ligand-Based Modeling of the Biological Targets of Known Drugs. *Journal of Medicinal Chemistry*, **49**, 2921-2938. <https://doi.org/10.1021/jm051139t>
- [23] 冀树伸, 黄新安, 罗荣华, 等. 分子对接技术筛选抗 HIV-1 逆转录酶活性化合物[J]. 广州中医药大学学报, 2015, 4(4): 725-728.