

$\Delta, \Lambda - [\text{Co}(\text{phen})_2\text{tpphz}]^{3+}$ 与 B-DNA 相互作用的分子模拟

杨 频* 熊振海

(山西大学分子科学研究所 太原 030006)

摘要 针对国际上对金属配合物同 DNA 间作用机理的争议,采用分子模拟手段在 MM2 力场下,搭建并优化了手性金属配合物 $\Delta, \Lambda - [\text{Co}(\text{phen})_2\text{tpphz}]^{3+}$ 及 B-DNA[d(GTCGATCGAC)₂] 的模型,继而对其相互作用进行了模拟.得出的结论是:对所采用的 B-DNA 片断,该金属配合物有明显的立体选择性, Δ 型配合物从小沟插入占明显优势,而且,总体来看,从 AT 区插入更易进行.

关键词 分子模拟, MM2 力场, docking, B-DNA, 金属配合物

Molecular Modeling of the Interaction between $\Delta, \Lambda - [\text{Co}(\text{phen})_2\text{tpphz}]^{3+}$ and B-DNA

YANG Pin* XIONG Zhen-Hai

(Institute of Molecular Science, Shanxi University, Taiyuan, 030006)

Abstract Molecular modeling methods have been applied to characterization of the interaction between a chiral metal complex $[\text{Co}(\text{phen})_2\text{tpphz}]^{3+}$ {where phen = 1, 10-phenanthroline, tpphz = tetrapyrrodo [3, 2-a; 2', 3'-c; 3'', 2''-h; 2''', 3'''-j] phenazine} and an oligonucleotide (B-DNA fragment). The nature of two types of binding, a subject currently in controversy, was explored. Barton et al. proposed that there was enantioselective DNA binding by the octahedral complexes and intercalative access by these complexes from the major groove. Norden et al. suggested that both enantiomers bound extremely strongly to DNA from the minor groove without any noticeable enantioselectivity. Our results support and extend structural models of the minor groove based upon Norden's studies and Barton's enantioselectivity model.

Keywords molecular modeling, MM2 forcefield, docking, B-DNA, metal enantiomers

八十年代初, Barton 发现由平面配基配位的 Ru^{2+} 和 Co^{3+} 的八面体手性配合物均具有识别 DNA 二级结构的能力,从而发展了一种能识别 DNA 二级结构的手性配合物的探针^[1],此后人们设计合成了一系列的 DNA 结构探针,其中, $[\text{M}(\text{phen})_2\text{dppz}]^{n+}$ 类手性金属配合物被认为将成为最有希望的一种结

构探针^[2].然而,该类配合物与 DNA 的相互作用机理至今仍颇有争议.最为典型的两种观点是由 Barton 和 Norden 各自领导的课题组提出的. Barton 认为,金属配合物从 DNA 的大沟插入,并提出两种作用模式^[2]:正面(head-on)模式和侧面(side-on)模式,其中正面模式以 dppz 的头部平行插入到 DNA

* E-mail: yangpin@sxu.edu.cn

收稿日期:2000-11-21,修回日期:2001-03-02,定稿日期:2001-03-29,国家自然科学基金(29871020)和山西省自然科学基金资助项目

(Received November 21, 2000. Revised March 2, 2001. Accepted March 29, 2001)

碱基对之间;侧面模式则是碱基对轴线和 dppz 轴线成一定角度,并认为,空间位阻将导致金属配合物与 DNA 作用的立体选择性^[3].与之相反,Norden 则认为,金属配合物与 DNA 作用体现不出立体选择性.而且他进一步指出,插入过程应该在小沟进行^[4,5].

迄今关于钆类配合物与 DNA 作用的报道较多,而有关钴类配合物与 DNA 的作用,则只有 Arounaguiri^[6]和本课题组进行了研究,在实验上存在着如下不足:(1)未能拆分外消旋配合物 $\Delta, \Lambda - [\text{Co}(\text{phen})_2\text{dppz}]^{3+}$ (Δ 为右手螺旋构型),进而得到纯的对映体,所以不能深入研究手性配合物与 DNA 作用的立体选择性;(2)只给出金属配合物与 DNA 作用的方式为插入式,却不能给出明确的插入方向和位点;在分子模拟上^[7]存在着 DNA 片断较小(主要计算了六聚体)和配体只研究了 dppz 一种平面分子的缺憾,尚不足以充分证明两种作用模式的对错.

与 dppz 类似的一个配体是 tpphz. tpphz 的共平面性要比 dppz 更强,因而插入到 DNA 中应具有更大的亲和性.同时,由于 tpphz 的强共轭效应,其金属配合物作为一种良好的电子转移体,有望用来当作 DNA 电子转移体系的电子接受体^[8].

表 1 钴原子及相关氮原子的原子类型

Table 1 Atom types of Co and correlative N

	VDW	MaxRing	Rect. Type	Geometry
N _{Co}	1.392 ^a	—	—	Trigonal planar
Co _{Ligand}	1.260 ^b	—	N-Co	6 Ligand

a. 参数来自 Cs ChemOffice ultra 软件库; b. 参数来自文献: Joseph, J.; Gajewski, J. *Comput. Chem.* **1998**, *19*, 1167; VDW: 该原子的范德华作用半径, 单位: 0.1 nm; MaxRing: 表示原子的最大成环数.

其他结构只需指明原子类型即可(系统自动处理).

我们知道,通过分子力学手段,我们可以采用适当的力场搭建并优化一个化合物的模型.在这个过程中,我们要先为所搭建的化合物选择适当的力场参数(包括原子类型等)以便确定其原子半径,介电常数等计算其构象势能所需的数值,从而计算整个化合物模型的势能.然后,按照各种数学计算方法,通过不断移动原子的空间位置,我们就可以得到这个势能的最小值,此时的化合物模型结构可以认为是最稳定的.此时的势能值我们称为优化能.

在进行分子力学计算时,选择合适的力场是非常重要的.各种力场之间的差异及优劣已有专文评述^[9,10],本文选择了同时可以处理 DNA 和金属配合物的力场 MM2 力场.

本文选择钴(III)作为配合物中心,采用分子力学模拟手段研究了金属配合物 $\Delta, \Lambda - [\text{Co}(\text{phen})_2\text{tpphz}]^{3+}$ 与 B-DNA $[\text{d}(\text{GTCCATCGAC})_2]$ 的相互作用过程,进而论证 Barton 和 Norden 的观点哪一个更为合理.

1 基本原理和计算方法

在搭建、优化金属配合物、优化 DNA 模型及两者相互作用的分子模拟中,本文均采用剑桥软件公司推出的 CS Chem3D Pro4.0 软件.

本文软件环境假定所有过程在理想气体中进行,所采用力场为 MM2 力场.在用 Docking 模拟过程中,采用非键力场方程如下:

$$E_{\text{inter}} = \sum \sum (A_{ij}/r_{ij}^{12} - B_{ij}/r_{ij}^6 + q_i q_j / \epsilon r_{ij})$$

前面两项是 Lennard-Jones 势能,后面一项是 Coulomb 势能,非距离依赖性介电常数 ϵ 为 1.5.

软件 Chem3D 中没有钴原子的有关数据,在搭建该模型过程中,我们采用的有关参数如下:

表 2 MM2 原子类型参数

Table 2 MM2 atom types of Co and correlative N

	R*	Eps	Lone Pairs	Atomic Weight
N _{Co}	1.820 ^a	0.055 ^a	—	14.003 ^a
Co _{Ligand}	1.260 ^b	0.200 ^a	—	58.933 ^a

a, b 同表 1; R*: 原子半径, 单位: 0.1 nm; Eps: 表示硬度因子 (hardness factor), 它是 Epsilon 力场的一个常数.

2 结果和讨论

2.1 搭建并优化金属配合物构型

按照上面给出的方法和参量,搭建手性金属配合物,进而进行分子动力学模拟,从 0 K 加热直到配合物结构明显脱离平衡状态(由软件自行确定).动力学过程的参数分别为:步长: 2 fs, 构想间隔: 10 fs, 加热速率: 4.186 8 kJ/(ps · atom) [1.0 kcal/(ps · atom)].从中取得如下数据后,逐一进行几何优化,结果见表 3.由表中数据,选取构象左手 26、右手 24 为最佳构象.

2.2 搭建并优化 DNA 构象

本文搭建 DNA 初始构象时采用的初始模型是从美国医学会核酸库^[11]下载的 1D29,其序列为 $\text{d}[\text{CGTGAATTCACC} - \text{GCACTTAAGTGC}]$.经过对该模型中碱基对的修正,并且进行 MM2 力场下的分子

动力学处理及几何优化后,我们得到了所需 DNA 模 行检验中所使用的有关结构参数^[12]见表 4.
型 d[GTCGATCGAC - CAGCTAGCTG]. 在该模型进

表 3 手性金属配合物构型优化得出的最小能量(kJ·mol⁻¹)

Table 3 The optimal energy of the chiral metal complex (kJ·mol⁻¹)

左手				右手			
构象序号	温度/K	构象初始能	优化能	构象序号	温度/K	构象初始能	优化能
26	28.21	145.907	124.224 9	4	4.97	128.153 8	124.523
46	42.44	175.711 2	127.433 2	24	29.24	143.039 1	124.248 3
68	58.62	203.437	125.741 3	45	40.69	168.592	125.341 9
88	81.91	221.619	125.358 2	67	53.35	202.376 9	130.083 9
107	100.03	226.434 7	124.891	88	80.96	213.822	127.690 3
129	125.48	253.816 4	126.312	108	109.8	227.368 8	128.825 3
149	129.27	283.877 2	131.574 8	128	117.3	250.572 4	125.331
171	151.57	295.014 1	129.730 5	151	135.57	277.544 6	124.139 5
191	188.6	293.366 6	125.572 2	172	161.34	302.803 2	123.820 4
211	202.59	340.843 2	125.843 4	192	177.73	322.697 2	124.429 6
233	189.54	385.76	126.101	211	200.46	307.273 9	124.395 7
253	243.74	361.719 8	125.213 8	231	209.1	368.933 3	127.117 5
271	258.78	156.817 4	124.140 3	249	245.41	362.580 6	134.024 9
293	259.57	418.883 5	126.312	271	262.02	389.427 7	126.089 7
315	272.42	376.491 7	131.139 4	291	277.28	396.416 7	129.041 4
341	298.44	413.262 7	125.321 8	308	274.75	415.701 5	126.320 8
1 336	338.28	438.190 5	127.937 7	323	295	425.396 5	132.369 9
1 344	334.79	60 168.9	142.473 9				

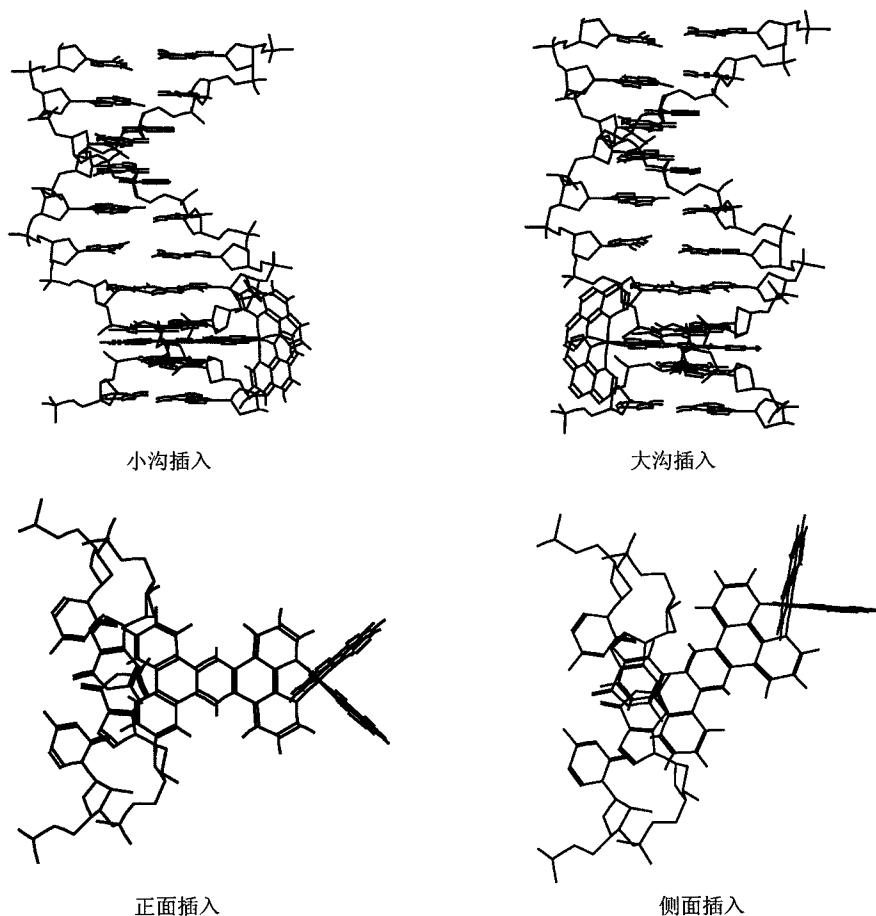


图 1 配合物以不同方式插入两碱基对之间

Fig. 1 Complex intercalates into the base pair by different style

表 4 DNA 特征表

Table 4 Characterization of DNA

特征	B-DNA
螺旋方向	右手性
每圈螺旋的碱基数	10
每一碱基对的上升距离	0.340 nm
螺距	0.340 nm
每一碱基对在螺旋中旋转的角度	36°
大沟	宽和中等深
小沟	窄和中等深
P 原子链	平滑线
螺旋半径	1.18 nm

对模型检验得到的结构参数如下:

A 链 (GTCCGTCG): 每一碱基在螺旋中转过角度为 36.70°, 每一碱基上升的距离为 0.348 nm, DNA 螺旋半径为 0.949 nm, 与所采用结构标准相比, 误差分别为 1.91%, 2.30%, -1.42%.

B 链 (CAGCTGCAGC): 每一碱基在螺旋中转过角度为 36.70°, 每一碱基上升的距离为 0.348 nm, DNA 螺旋半径为 0.960 nm, 与所采用结构标准相

比, 误差分别为 1.89%, -0.59%, -0.26%.

由以上数据对照可知, 所搭建的 DNA 构象是可用的.

2.3 金属配合物同 DNA 片断相互作用的分子模拟

本工作采用 Docking^[9] 方式, 即固定 DNA 结构, 使两种手性配合物分别采取正面 (head-on) 和侧面 (side-on) 两种方式, 从大沟、小沟两个方向插入到两对碱基对平面之间及同一对碱基对之间 (各种插入方式见图 1).

Docking 过程中, 先将金属配合物中的 tpphz 部分完全插入到 DNA 中, 将此时插入深度定为 9, 然后每抽出 0.32 nm 后取一个位点, 进行构型能量优化, 结果如表 3, 表 4 中数据: Δ, Δ , 分别代表 $\Delta -$, $\Delta -$ 配合物; H, S 分别代表正面、侧面插入方式; 9, 6, 3, 0 分别表示插入深度, 单位为 0.1 nm; 表中数值表示优化后的能量, 单位: kJ/mol. 对我们研究的碱基序列作如下标记:

```
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
G T C G A T C G A C
C A G C T A G C T G
```

表 5 从大沟方向 (正面和侧面) Δ 和 $\Delta -$ 型配合物插入两碱基对间的优化能 (kJ·mol⁻¹)Table 5 Optimal energy of intercalating from major groove (kJ·mol⁻¹)

		C3G3 - G4C4	G4C4 - A5T5	A5T5 - T6A6	T6A6 - C7G7	C7G7 - G8C8
Δ	0	644.665 5	668.363 2	685.73	663.455	675.572 8
	3	604.628 3	682.232 8	674.272 4	606.813 9	632.848 2
	6	641.828 9	625.549 8	776.859 5	566.353	630.970 9
H	9	615.350 7	646.696 9	623.198 5	580.561 4	617.320 2
		C3G3 - G4C4	G4C4 - A5T5	A5T5 - T6A6	T6A6 - C7G7	C7G7 - G8C8
Δ	0	697.457 2	652.748 5	712.072 1	663.072 3	679.353 1
	3	684.095 9	606.494 8	583.508 9	535.278 6	638.997 8
	6	640.345 9	655.250 5	574.944	617.374 2	604.720 5
H	9	648.673 1	635.493 9	577.442 6	615.243 6	673.940 8
		C3G3 - G4C4	G4C4 - A5T5	A5T5 - T6A6	T6A6 - C7G7	C7G7 - G8C8
Δ	0	611.114 6	639.655 5	638.417 1	663.227 2	2 951.822
	3	564.716	2 914.012	614.742	668.666 7	—
S	6	3 045.879	—	3 370.178	5 692.918	—
		C3G3 - G4C4	G4C4 - A5T5	A5T5 - T6A6	T6A6 - C7G7	C7G7 - G8C8
Δ	9	617.599 5	626.598 6	622.519 4	660.835 7	2 814.839
	6	586.265	637.709 9	645.539 7	649.098 4	—
	3	637.678 5	575.034 4	588.33	4 819.982	—
S	0	750.236	744.31	796.882 7	—	—

在生理环境中, 很少出现如加热、光照等反应条件, 因此, 室温下, 可提供的能量大约为 29.307 6 kJ/mol (7 kcal/mol)^[16]. 考虑到计算所得构象势能值与实际物质生成热之间的差别, 我们设定, 如果在一次将配合物从 DNA 螺旋外部向 DNA 内部插入的 Docking 过程中, 插入后的体系能量低于插入前的能量 (或者某个插入位点的体系能量低于前一个位点

的体系能量) 超过 30 kJ/mol, 那么, 认为这次插入是成功的; 否则, 插入不能进行. 在插入过程中, 体系将停留在第一个能量极低的位置. 在本模拟体系中, $\Delta -$, $\Delta -$ 配合物的孤立能量分别为 29.6762 和 29.670 6 kJ/mol, DNA 的孤立能量为 157.457 9 kJ/mol. 因此, $\Delta -$, $\Delta -$ 配合物插入的体系在插入前的体系总能量分别为 187.134 1 和 187.128 5 kJ/mol.

表 6 从小沟方向(正面和侧面) Δ 和 Δ -型配合物插入两碱基对间的优化能($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)Table 6 Optimal energy of intercalating from minor groove ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)

		C3G3 - G4C4	G4C4 - A5T5	A5T5 - T6A6	T6A6 - C7G7	C7G7 - G8C8
Δ	0	746.164 4	757.091 9	757.439	771.692 1	767.995 6
	3	813.084 9	793.343 3	757.277	805.398	767.568 1
	6	697.631 4	704.290 1	664.894 8	683.394 2	732.427 5
H	9	694.428 1	592.111 5	620.858 5	651.284 4	653.713 1
			C3G3 - G4C4	G4C4 - A5T5	A5T5 - T6A6	T6A6 - C7G7
Δ	0	732.420 4	765.62	760.540 6	770.289 1	765.075 3
	3	775.549 9	736.956 8	734.491 2	777.797 7	777.761 7
	6	668.941 4	639.548 4	659.058 8	723.948	691.201 7
H	9	711.531 2	635.463 7	657.275 3	640.353 9	732.971 8
			C3G3 - G4C4	G4C4 - A5T5	A5T5 - T6A6	T6A6 - C7G7
Δ	0	748.965 8	733.543 3	721.537 2	742.835 9	763.897 2
	3	730.129 4	674.105 8	705.720 7	719.292 2	770.028 7
	6	667.736 8	713.283 3	684.100 5	718.693 1	623.659 4
S	9	3 643.726	3 730.62	5 606.917	3 413.782	4 319.815
			C3G3 - G4C4	G4C4 - A5T5	A5T5 - T6A6	T6A6 - C7G7
Δ	0	742.654 6	730.298 9	709.144 7	727.467 8	733.194 1
	3	781.549 5	687.056	706.389 4	691.621 7	754.359 2
	6	647.661 1	659.155 1	617.142 7	742.034 1	642.508 8
S	9	8 579.515	6 045.894	6 343.161	6 247.924	8 854.073

从表 3 和表 4 可以发现,当两种配合物插入到两对相邻的碱基对之间时,各种插入方式的结果如下:

Δ , 正面, 大沟插入: 在所选各插入位点上, 插入都可以进行. 但是配合物的最终停留位置在中后部, 插入深度在 0.3 ~ 0.6 nm 之间.

Δ , 正面, 小沟插入: 在位点 G4C4 - A5T5 和 A5T5 - T6A6 中, 插入深度在 0.9 nm 以上, 事实上此时整个 tpphz 片已完全插入到 DNA 中(图 2).

Δ , 正面, 小沟插入: 在此种插入方式中, 有两个位点: A5T5 - T6A6 和 C7G7 - G8C8, 插入深度都在 0.9 nm 以上, 也即整个 tpphz 片已完全插入到 DNA 中.

Δ , 正面, 大沟插入: 这种插入方式只有位点 C7G7 - G8C8 插入深度在 0.9 nm 以上.

由于本试验中确定插入深度只计算水平深度, 所以在同一深度上, 侧面方式插入要比正面方式插入的 tpphz 平面面积大得多(图 1). 所以, 事实上, 以侧面方式插入时在插入深度为 0.6 nm 时, tpphz 平面就已插入大部分(图 2 右). 因此在考虑侧面方式插入中, 可以只考虑插入深度为 0, 0.3, 0.6 nm 时的情况. 这样就会发现:

在 Δ , 侧面, 小沟插入中, 除位点 G4C4 - A5T5 外, 其他位点插入深度均为 0.6 nm 以上, 即 tpphz 已插入大部.

在 Δ , 侧面, 小沟插入中, 除位点 T6A6 - C7G7

外, 其他位点插入深度均为 0.6 nm 以上, 即 tpphz 已插入大部.

在 Δ , 侧面, 大沟、 Δ , 侧面, 大沟插入中, 所有的位点上配合物的最终停留位置都在 0 ~ 0.3 nm 之间.

由以上讨论可以看出, 插入在两对碱基对之间时, 正面和侧面两种插入方式都是可以进行的. 而且, 在正面插入中, 配合物的最终停留点上配体 tpphz 能够完全插入的位点共有 5 个, 从小沟插入的共四个, 占百分之八十, 从大沟插入的只有一个, 占百分之十; 在侧面插入中, 配合物的最终停留点上配体 tpphz 能够完全插入的位点共有 12 个, 小沟插入的占百分之百. 所以, 我们可以认为, 以这两种方式插入时, 小沟插入均比大沟插入更易进行.

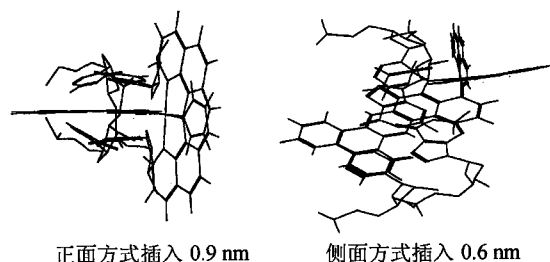


图 2 配合物以不同方式和深度插入两碱基对之间

Fig. 2 The complex intercalates into the base pair from different direction and different depth

我们所搭建的金属配合物模型中, tpphz 部分的

横向直径约为 0.907 1 nm, 这个数值要比大沟宽度 (2.985 7 nm)、小沟宽度 (1.585 1 nm) 都小得多. 也就是说, 如果只考虑这些因素, 那么, 无论在大、小沟都能顺利插入. 显然, 影响插入的还有其他作用因素存在. 我们认为, 主要是大沟比小沟拥有更多的碱基骨架, 而且, 碱基伸展方向朝向大沟, 所以大沟插入比小沟插入存在更多的空间位阻, 如图 3 所示.

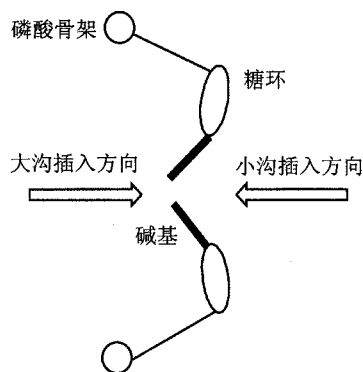


图 3 插入方向与碱基、糖环伸展方向示意图

从小沟方向插入时, tpphz 插入方向与碱基、糖环方向一致, 所以它们之间不易产生高能接触; 而大沟方向则相反

Fig. 3 The orientation of the intercalating and the base pair and the saccharide ring

When intercalating from minor groove, the direction of tpphz is same to base pair and saccharide ring so that high energy is not easy to get; but when intercalating from major groove, the case is the other way round

从以上数据中, 我们还可以看到整个插入过程中, 配合物的最终停留点位于配合物的中后部, 这同实验结果^[11]基本一致.

2.4 插入前后 DNA 结构的变化

图 4 是插入前后 DNA 的结构图. 由图可见, 插入金属配合物后, DNA 局部的结构遭到了破坏: 插入位点碱基间距离在插入配合物后基本上增大了一倍, 其他位点上 DNA 结构则基本不变.

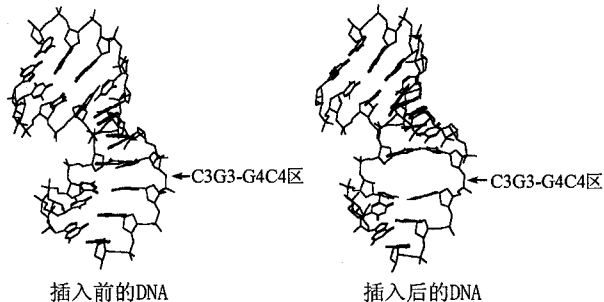


图 4 插入前后 DNA 结构的变化

Fig. 4 The difference between before and after the intercalating of structure of DNA

2.5 金属配合物的立体选择性和最佳作用位点的进一步分析

在考察金属配合物与 DNA 相互作用时, 插入步长为 0.3 nm, 可能因步长值较大而未能体现出金属配合物的立体选择性. 对此, 我们选取了 A₅T₅-T₆A₆ 区进行立体选择性和最佳作用位点的考察, 计算结果如表 7.

表 7 A₅T₅-T₆A₆ 区立体选择性和最佳作用位点计算值

Table 7 Calculating result of enantioselectivity and the most optimal interaction site in region A₅T₅-T₆A₆

步长/10 nm	E/(kJ·mol ⁻¹)	
	Λ -[Co(phen) ₂ tpphz] ³⁺	Δ -[Co(phen) ₂ tpphz] ³⁺
1	741.941 1	743.981 8
1.5	731.149 3	730.253 3
2	696.732 9	721.894 8
2.5	695.452 6	677.888 6
3	613.236 8	612.990 2
3.5	581.530 2	603.988 6
4	582.197 1	587.402 6
4.5	590.738 6	600.809 6
5	615.793 3	633.309 6
5.5	570.510 5	473.725 5^a
6	531.306 6^a	477.396 1
6.5	556.906 4	507.440 2
7	559.701 1	526.506 8

a: 黑体字代表能量最小值

从表 7 数据可以看出, 插入的最佳位置应该在配合物的中后部. 由于 Δ -[Co(phen)₂tpphz]³⁺ 插入到 DNA 的优化能量明显低于 Λ -[Co(phen)₂tpphz]³⁺, 看来, 在插入过程中, Δ -[Co(phen)₂tpphz]³⁺ 要比 Λ -型异构体更易进行.

3 结论

从以上分析可见, 手性金属配合物 Δ, Λ -[Co(phen)₂tpphz]³⁺ 只有从两对碱基对之间采用正面方式或者侧面方式插入小沟中才可以保证体系能量变化值小于零, 也即保证两者相互作用的顺利进行; 在立体选择性上, Δ -[Co(phen)₂tpphz]³⁺ 更占优势. 也即, 关于存在正面和侧面两种插入方式以及立体异构性上我们的结果支持 Barton 的观点; 但是, 在大、小沟选择上, 我们的结果支持 Norden 的观点.

References

- 1 Barton, J. K.; Damishefsky, A. T.; Golberg, J. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 2172.
- 2 Barton, J. K. *Inorg. Chem.*, **1997**, *36*, 33.
- 3 Pyle, A. M.; Rehmann, J. P.; Meshoyrer, R.; Kumar, C. V.; Turro, N. J.; Barton, J. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 3051.
- 4 Eriksson, M.; Leijon, M.; Hiort, C.; Norden, B.; Graslund, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 4933.
- 5 Liort, C. H.; Lincon, P.; Norden, B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 3448.
- 6 Arounaguiri, S.; Maiva, B. G. *Inorg. Chem.*, **1996**, *35*, 4267.
- 7 Yang, P.; Han, D. *Science of China, Ser. B*, **2000**, *43*(5), 516.
- 8 Bolger, J.; Gourdon, A.; Ishow, E.; Launay, J. - P. *Inorg. Chem.*, **1996**, *35*, 2937.
- 9 Gundertofte, K.; Palm, J.; Pettersson, I.; Stamvik, A. *J. Comput. Chem.*, **1991**, *12*(2), 200.
- 10 Gundertofte, K.; Liljefors, T.; Norrby, P. - O.; Pettersson, I. *J. Comput. Chem.*, **1996**, *17*(4), 429.
- 11 <http://ncbi.nlm.nih.gov/Entrez>.
- 12 Shen, T. *Biochemistry*, China High Education Press, Beijing, **1989**, p.339 (in Chinese).
- 13 Santos - Filho, O. A.; Figlleroa - Villar, J. D.; Araujo, M. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1997**, *7*(13), 1797.
- 14 Chen, W.; Turro, C.; Friedman, L. A.; Barton, J. K.; Turro, N. J. *J. Phys. Chem.*, **1997**, *101*, 6995.
- 15 Li, S.; Jiao, K. - F.; Zheng, Z. - B.; Lu, Z. - Z.; Xie, Y. - D. *Computers and Applied Chemistry*, **1995**, *12*, 38 (in Chinese).

(Ed. PAN Bing - Feng)

(ZHENG Guo - Cheng)