

IDH1R132H 突变蛋白与其抑制剂 AG-881 的分子动力学模拟研究邵婷婷^{1,2},孔晓华²,靳京^{2,3},孟凡翠^{2,3,4},刘巍^{2,3,4}

(1 天津医科大学药学院,天津 300070; 2 天津药物研究院有限公司天津市新药设计与发现重点实验室,天津 300450; 3 释药技术与药动学国家重点实验室,天津 300301; 4 天津药物研究院中国医学科学院药物代谢新技术创新单元,天津 300301)

[摘要] **目的:**采用分子动力学模拟方法研究化合物 AG-881 (vorasidenib) 抑制 IDH1R132H 突变蛋白的作用机制。**方法:**分别构建激活态的 IDH1R132H 突变蛋白结构和失活态的 AG-881-IDH1R132H 突变蛋白结构,置于立体水盒子内,进行 100 ns 的分子动力学模拟,比较不同体系的蛋白构象并分析氢键、能量和主成分等性质。**结果:**底物 α -KG 可使 IDH1R132H 突变蛋白稳定在活化状态的闭合构象。AG-881 作用于蛋白二聚体界面的变构位点后,使 IDH1R132H 突变蛋白处于非活化状态的开放构象,发挥抑制作用。在作用过程中,氨基酸残基 Gln277 在 AG-881 的结合中起重要作用。同时,疏水作用和氢键在 AG-881 与 IDH1R132H 突变蛋白的结合中也做出重要贡献。此外,卤键也起到一定作用。**结论:**分子动力学模拟可以作为变构抑制剂设计的有效辅助手段,探索研究 AG-881 抑制 IDH1R132H 突变蛋白活性的潜在作用机制,进一步为以 IDH1 突变蛋白为靶点的新药研发提供一定的理论指导。

[关键词] 异柠檬酸脱氢酶 1; 分子动力学; AG-881; 氨基酸残基; 变构位点

[中图分类号] R965 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)06-0610-08

Molecular dynamics simulation study of IDH1R132H mutant protein and its inhibitor AG-881SHAO Ting-ting^{1,2}, KONG Xiao-hua², JIN Jing^{2,3}, MENG Fan-cui^{2,3,4}, LIU Wei^{2,3,4}

(1 Pharmacy College, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2 Tianjin Key Laboratory of Molecular Design and Drug Discovery, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300450, China; 3 State Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Pharmacokinetics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300301, China; 4 Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Research Unit for Drug Metabolism, Chinese Academy of Medical Sciences, Tianjin 300301, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the mechanism of compound AG-881 on inhibiting IDH1R132H mutant protein by molecular dynamics method. **Methods:** The activated IDH1R132H protein structure and inactivated AG-881-IDH1R132H protein structure were constructed respectively and placed in a stereoscopic box. Molecular dynamics simulations were carried out on each system for 100 ns. The protein conformations of different systems were compared, and hydrogen bond analysis, energy analysis and principal component analysis (PCA), etc. were performed. **Results:** Substrate α -KG could stabilize IDH1R132H protein in the activated closed conformation. After

[基金项目] 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2019-I2M-5-020)

[作者简介] 邵婷婷,女,硕士研究生,主要从事药理学研究。E-mail:shaoting710@163.com。

[通讯作者] 孟凡翠,女,研究员,主要从事计算机辅助药物设计与虚拟筛选研究。E-mail:mengfc@tjpr.com。刘巍,男,研究员,主要从事新药筛选与评价研究。E-mail:liuw@tipr.com.cn。

AG-881 acted on the allosteric site of the protein at dimer interface, it made *IDH1R132H* in the open conformation of inactive state. In this process, amino acid residue Gln277 participated into the binding of AG-881. At the same time, hydrophobic occupation and hydrogen bond contributed mainly to the binding of AG-881 to *IDH1R132H*. In addition, halogen bond also played a certain role. **Conclusion:** Molecular dynamics simulation can be used as an effective aid for allosteric inhibitor design, and the potential mechanism of AG-881 inhibiting *IDH1R132H* activity can be studied, which can further provide theoretical guidance for the development of new drugs targeting *IDH1* mutant proteins.

[Key words] isocitrate dehydrogenase 1; molecular dynamics; AG-881; amino acid residue; allosteric site

异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)是参与细胞能量代谢的限速酶,包括3种亚型IDH1, IDH2和IDH3^[1]。IDH突变会导致其正常功能缺失,催化 α -酮戊二酸(α -ketoglutarate, α -KG)转化为致癌代谢物2-羟基戊二酸(2-hydroxyglutaric acid, 2-HG)^[2], 2-HG竞争性抑制一系列 α -KG依赖性双加氧酶活性,从而导致DNA或组蛋白过甲基化^[2-4],进而引起多种恶性肿瘤的发生,包括急性骨髓性白血病(acute myelogenous leukemia, AML)^[5]、神经胶质瘤^[6]以及软骨肉瘤^[7]等。

IDH突变常发生在AML早期,因IDH突变独特的蛋白结构和功能特征促进了小分子抑制剂的发现。AGI-5198是第一个有效抑制IDH1突变的分子,在其体外实验中观察到D-2HG的产生减少90%,但其整体药动学和药效学特性使其未能成功进入临床应用^[8]。经过一系列的化学特性优化后产生了具有更好药理活性的IDH1突变抑制剂AG-120, IDH2突变抑制剂AG-221,两者已被美国FDA批准用于治疗AML。在实体瘤中, IDH抑制剂也成为目前的研究热点。其中,神经胶质瘤中最常见的为IDH1R132H突变,约占所有IDH突变的90%^[9],提示IDH成为开发治疗神经胶质瘤小分子药物的一个有潜力的药物靶标。

AG-881(vorasidenib)是由Celgene公司和Agiost公司共同开发的小分子IDH抑制剂,主要用于治疗IDH突变晚期实体瘤(包括低级别胶质瘤),目前处于Ⅲ期临床试验阶段^[10]。已有研究表明,AG-881与IDH1R132H突变蛋白的结合模式为:AG-881结合在IDH1R132H突变蛋白二聚体的界面,未与突变位点氨基酸残基His132有直接作用,并且远离底物结合位点(催化腔),提示AG-881不是直接通过与His132结合发挥抑制作用,而是通过变构作用影响催化活化位点的结构,进一步发挥抑制活性^[11]。但

是,AG-881与IDH1R132H突变蛋白结合后如何影响酶活性的分子机制仍不清楚。本文将利用分子动力学模拟技术探索研究AG-881对IDH1R132H突变蛋白的抑制模式,以期为IDH1突变蛋白为靶点的小分子变构抑制剂的研发提供理论基础。

材料与方法

1 体系构建

从RCSB PDB数据库中获取ID:6VEI^[10]和4KZO^[12],其中,前者为IDH1R132H突变蛋白与已知抑制剂AG-881, NADPH共结晶结构(即非活化状态,开放构象),后者为IDH1R132H突变蛋白与 α -KG, NADP⁺共结晶结构(即活化状态,闭合构象),通过删除晶体结构中的水分子,加氢等过程,分别得到IDH1R132H-NADPH-AG-881复合物体系以及IDH1R132H-NADP⁺复合物体系。6VEI为IDH1R132H突变蛋白与已知抑制剂AG-881的晶体结构。4KZO为IDH1R132H突变蛋白与 α -KG, NADP⁺和Ca²⁺的复合物,其中Ca²⁺为催化活性所必需,与Asp275, Asp279链及另一条链的Asp252螯合。

2 分子动力学模拟

IDH1突变蛋白的力场参数由pdb2gmx工具得到,所用力场为AMBER99SB力场^[13]。NADPH和NADP⁺的力场参数文件取自网站(<http://research.bmh.manchester.ac.uk/bryce/amber>)。采用B3LYP/6-31G(d)方法对AG-881和 α -KG进行结构优化,然后,在同一水平进行静电势拟合(restrained electrostatic potential, RESP),得到二者的力场参数。将复合物结构置于立方体水盒子中,边界设为1 nm,加反离子中和体系。首先,对体系采用最速下降法进行能量最小化。然后,依次进行100 ps NVT和100 ps NPT的限制性分子动力学模拟对体系进行松弛。最

后,进行 100 ns 的分子动力学模拟并保存轨迹。温度和压力耦合方法分别选择 V-rescale 和 Parrinello-Rahman 方法。参考温度设为 300 K,步长设为 2 fs。长程静电作用采用 Particle Mesh Ewald(PME)方法,短程静电作用采用 cut-off 方法,截断半径设为 1.2 nm。

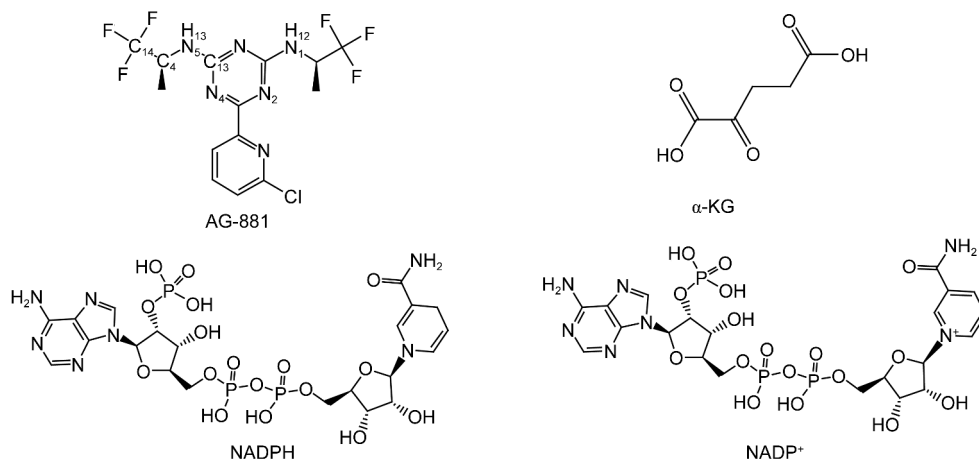


图 1 各配体的结构示意图

结果

1 体系稳定性

为了考察模拟体系的稳定性,计算了各体系模拟时间内蛋白骨架原子相对于初始优化结构的均方根位移(root mean square displacement, RMSD),结果见图 2A。6VEI 体系在前 40 ns 时间内具有较大的波动但之后趋于稳定,说明体系基本达到平衡。4KZO 体系的 RMSD 值在模拟时间内明显小于 6VEI 体系,且无明显波动,表明该体系相较于 6VEI 更稳定。2 个体系平衡后的 RMSD 值分别约为 0.14 和 0.19 nm,均 < 0.2 nm,说明 100 ns 的模拟时间足以使体系达到平衡,平衡后的轨迹可用于后续统计分析。2 个体系的均方根涨落(root mean square fluctuation, RMSF)结果见图 2B 和图 2C。除 C 端外,RMSF 值均 < 0.3 nm,再次证明了 2 个体系的稳定性。对于 4KZO 体系,A 链和 B 链的 RMSF 变化趋势基本相似。6VEI 体系则有所不同,A 链和 B 链的 RMSF 值存在差异,特别是氨基酸残基 95 ~ 109,134 ~ 153,275 ~ 288。这可能与 6VEI 体系中抑制剂 AG-881 在二聚体界面处的结合(氨基酸残基 Tyr272, Asp273, Val276, Gln277, Ser280, Val281 为变构位点组成结合口袋)有关,AG-881 结合导致二聚体的对称性降低,从而使得 2 条链的 RMSF 值变化

配体与 *IDH1* 突变蛋白之间的结合自由能采用分子力学泊松-玻尔兹曼表面积(Molecular Mechanics-Poisson-Boltzmann Surface Area, MM-PBSA)方法计算^[14]。所有计算均在 GROMACS 5.1 软件^[15-16]中进行。

出现差异。

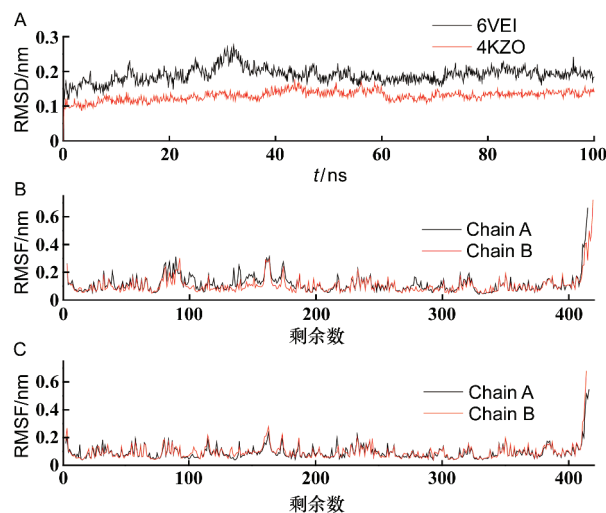


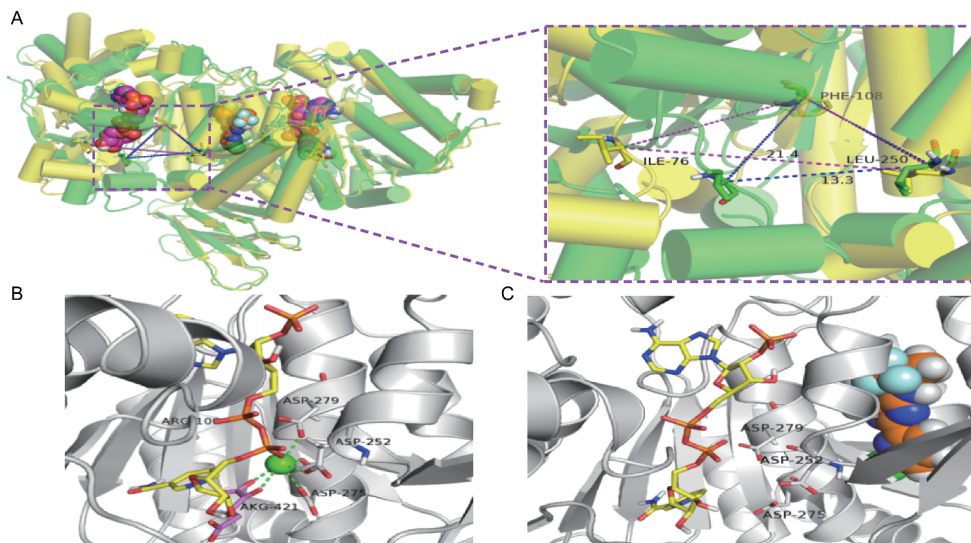
图 2 不同体系的 RMSD 值(A)及 6VEI 体系(B)和 4KZO 体系(C)的 RMSF 值

2 催化位点结构

AG-881 与 *IDH1R132H* 突变蛋白结合后会影响 *IDH1R132H* 突变蛋白的催化活性,因此,对 *IDH1R132H* 突变蛋白的 2 处催化空腔进行结构分析。图 3A 为 6VEI 和 4KZO 体系的叠合图,由图可见当 AG-881 与 *IDH1R132H* 突变蛋白的变构位点结合后,催化活性口袋相较于无抑制剂时出现结构调

整。通过结构分析发现,氨基酸残基 Ile76 和另一条链的 Leu250 分别位于催化空腔(NADPH/NADP⁺)的入口两侧,Phe108 位于催化空腔的底部。在分子动力学模拟过程中,这几个重要氨基酸残基之间距离或夹角的变化都会引起催化空腔的构象变化,进而会影响底物与催化空腔的结合,最终影响

IDH1R132H 突变蛋白的催化活性。因此,定义 Ile76 和 Leu250' 的骨架 C α 原子之间的距离作为催化空腔的宽度,Ile76, Phe108, Leu250' 的骨架 C α 原子组成的夹角作为催化空腔的张开角度,并对 6VEI 和 4KZO 这 2 个体系分别进行了计算。



A:4KZO(绿色)与6VEI(黄色)体系的叠合图;B:4KZO 催化位点结构;C:6VEI 催化位点结构

图3 4KZO 与 6VEI 体系催化活性口袋结构图

图 4 为模拟过程中催化空腔开口处残基距离和夹角的概率分布,从中可以看出 4KZO 体系的 2 个催化空腔不论是距离还是夹角都非常相似,而 6VEI 体系的一侧催化腔构象与 4KZO 差异不大,另一侧距离和夹角的分布范围则明显不同。具体来看,6VEI 体系的 2 个空腔宽度(即 Ile76 与 Leu250 的距离)分别约为 1.4 和 2.2 nm,而 4KZO 体系的 2 个空腔宽度相似,约为 1.25 nm。6VEI 体系的 2 个夹角

平均值分别为 62.08° 和 36.65°,而 4KZO 体系的 2 个张开角度分别为 35.46° 和 33.98°。即当 AG-881 作用于 *IDH1R132H* 突变蛋白二聚体界面处的变构空腔时,催化空腔的宽度相较于无抑制剂时变大,且一侧空腔宽度明显大于另一侧,*IDH1R132H* 突变蛋白处于无催化活性的开放构象;而无抑制剂时则处于有催化活性的关闭构象。

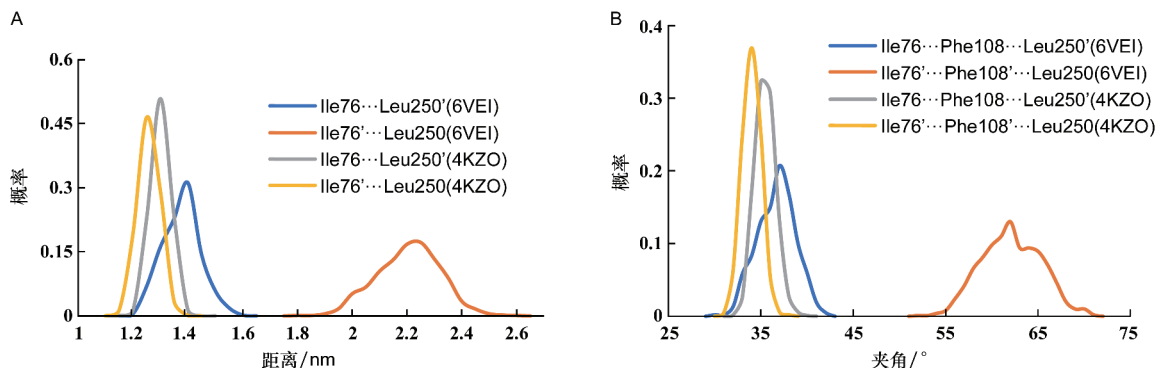


图4 催化空腔开口处残基距离(A)和夹角(B)的概率分布图

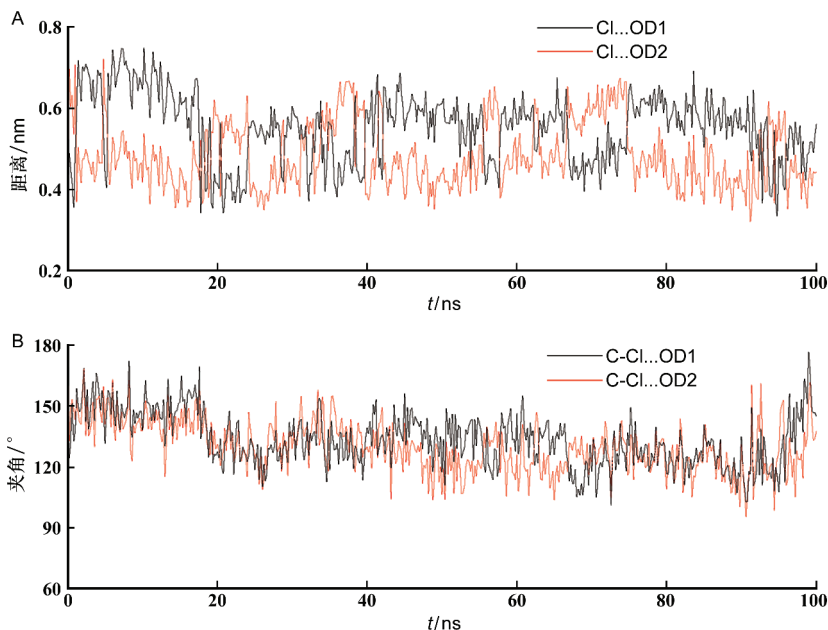


图6 AG-881 氯原子与 Asp273 羧基氧原子之间形成的卤键距离(A)和键角(B)

4 能量

基于后 20 ns 的轨迹计算所得的 AG-881 与 *IDH1R132H* 突变蛋白的结合自由能信息见表 2。二者的总结合自由能为 $-(156.58 \pm 13.91) \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ ，对该体系而言，范德华作用、静电作用和溶剂可及表面(solvent accessible surface area, SASA)有利于 *IDH1R132H* 突变蛋白与配体 AG-881 形成稳定的抑制剂复合物，而极性溶剂化能则不利于与其结合，说明 AG-881 与 *IDH1R132H* 突变蛋白的作用模式主要为疏水占据，同时，氢键也起了一定的作用。

表2 MM-PBSA 方法计算所得 AG-881 的结合自由能 $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$

项目	能量	AG-881
非极性能量项	范德华作用	-218.90 ± 11.33
	SASA	-19.66 ± 0.75
极性能量项	静电作用	-46.84 ± 8.06
	极性溶剂化能	128.82 ± 7.48
	结合自由能	-156.58 ± 13.91

为了考察 *IDH1R132H* 突变蛋白的 2 条链上各残基在与 AG-881 结合中的贡献，将能量按照残基进行分解，结果见图 7。AG-881 的 2 个取代基虽然对称，但由于含氯吡啶结构的不对称性，导致 *IDH1R132H* 突变蛋白的 2 条链上相同残基的贡献

有所不同，但主要参与作用的残基相似。例如：Gln277 在 AG-881 和 *IDH1R132H* 突变蛋白的结合中起着重要的作用，分别贡献了 -25.60 和 $-41.78 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ 。这与前面的氢键分析结果一致，其中一个 Gln277 参与形成氢键的出现概率明显大于另一个 Gln277。另一个差异较大的残基为 Ser280，这是因为其中一个 Ser280 参与了与 AG-881 的氢键形成，而另一个则未参与。空腔底部 2 个残基 Tyr272，Asp273 的贡献也存在明显差异，这主要是因为 AG-881 苯环上的氯原子朝向其中一个 Tyr272 的羟基和 Asp273 的羧基，且氯原子可与 Asp273 的羧基氧原子形成卤键，而另一侧的 Tyr272 和 Asp273 则无此作用，仅为疏水作用。此外，其他氨基酸残基如 Val255, Met259, Val276, Trp124 等作用强度相似。

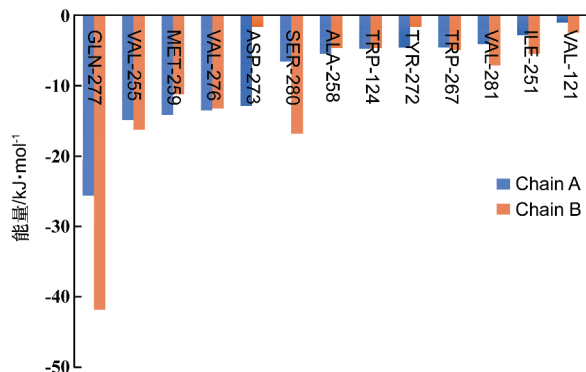


图7 与 AG-881 作用的各残基能量贡献值

5 自由能景观图

对 6VEI 体系进行主成分分析,前 2 个主成分数值分别为 2.73 和 1.82,贡献率分别为 24.7% 和 16.5%。自由能景观图基于 PC1 和 PC2 产生,用于评价 AG-881 与 *IDH1R132H* 突变蛋白结合的构象稳定性,结果见图 8。该图中蓝色区域代表低能构象状态,可见 6VEI 体系主要有 3 处能量最低点:A(白色碳原子)、B(紫色碳原子)和 C(黄色碳原子),其中 A 处能量略低于其他 2 处。AG-881 在 A、B 和 C 中的构象基本相似,吡啶环和中间三嗪环的构象略有偏移。为了衡量偏移程度,测量了 AG-881 吡啶环上氯原子与 Asp273 的羧基氧原子之间的距离,其中构象 A 中该距离为 0.36 nm,构象 B 和 C 中分别为 0.35 和 0.33 nm。差异主要出现在一侧三氟甲基(CF₃),由图可见构象 B 中的 CF₃ 和甲基的位置明显与构象 A 和 C 不同,其中 CF₃ 朝向 Met259 方向,而其他 2 个结构中 CF₃ 朝向 Trp267 方向。该差异是由 C4-N5 键旋转导致,因此可由二面角 C14-C4-N5-C13 表示,构象 A 中该二面角为 139°,而构象 B 中该二面角为 93.1°。构象 A 和 C 叠合较好,唯一不同是 CF₃ 中氟原子的朝向略有不同。上述分析结果表明三氟异丙基结合处的残基柔性大,可以通过结构调整容纳不同构象的抑制剂,这可为以后 *IDH1R132H* 突变蛋白抑制剂的设计提供思路。

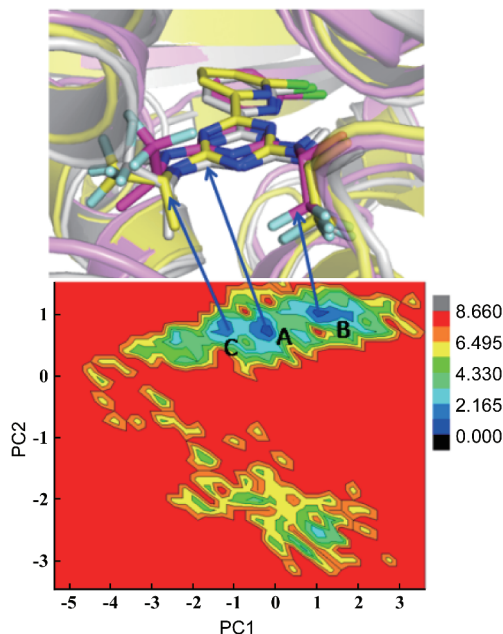


图 8 6VEI 体系的自由能景观图及能量最低点的代表性结构

PCA 分析结果见图 9,由图可见 2 个体系的主成分运动存在明显差异。4KZO 体系的蛋白运动主要出现在 2 条蛋白链的 C 端,其他位置则几乎未有明显运动,表明在底物结合状态下整个体系非常稳定。6VEI 体系存在明显运动,除了蛋白 C 端外,还有多处出现明显移动,且多集中在一侧蛋白链上。最大位移发生在催化腔周围,但抑制剂在所处二聚体界面变构位点的周围残基几乎未发生明显移动,说明抑制剂与 *IDH1R132H* 突变蛋白的结合非常稳定。这也与前面的结构分析结果一致。

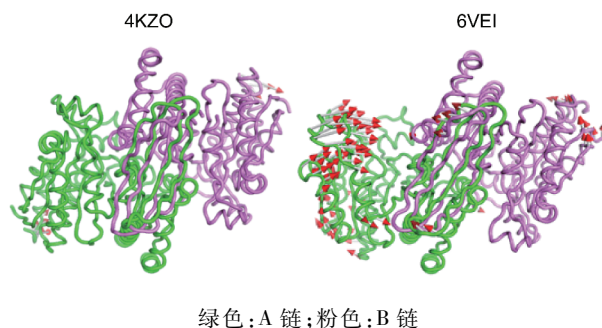


图 9 4KZO 和 6VEI 蛋白运动刺猬图

讨论

神经胶质瘤是最常见的原发性中枢神经系统肿瘤,约占所有颅内原发肿瘤的 50%。2008 年,Parsons 等^[6]首次发现胶质瘤中的 *IDH1* 基因存在突变,并且与胶质瘤的发生、发展及预后有一定的相互关系。有证据表明,相比正常细胞,*IDH1* 突变会导致 2-HG 的表达量显著提高^[2],进而影响 α -KG 依赖的双加氧酶所参与的一系列细胞内生理活动。因此,突变型 *IDH1* 被视为致癌基因,同时也为脑胶质瘤药物研发提供了新的路径。

有报道显示^[20-22],*IDH1* 抑制剂主要通过高通量筛选得到先导化合物,其主要以氢键和静电作用与 *IDH1* 突变蛋白骨架结合,作用于同源二聚体 *IDH1* 的 2 个亚基交界处,如 GSK321,DS-100b 以及 BAY1436032。其中,GSK321 与 AG-881 相同,不与 NADP⁺ 或 His132 残基直接作用。Yukino 等^[23]发现 DS-100b 直接影响了变构口袋中天氨酸残基的空间排列,进而降低二价阳离子与底物之间的亲和力发挥抑制作用。这种结合的稳定性主要是依靠疏水作用以及羧基与 Arg119 之间形成的盐桥。随后,Pusch 等^[24]发现 BAY1436032 的苯并咪唑支架和苯

胺氮与 *IDH1R132H* 突变蛋白的 2 条链上的 Ser280 形成了 2 个氢键,这与本文研究结果相似,异丙基苯基和环己基都插入到结合腔的疏水口袋中,而羧基则通过盐桥与 His132 相互作用。可见,*IDH1R132H* 突变蛋白变构位点的构象依赖于结合配体,如残基 Val281, Gly284, Tyr285 等在开放状态下为 loop 结构,而在闭合状态为部分螺旋结构^[25]。此外,还有少数抑制剂如 HMS-101^[26-27],作为 NADPH 或 α -KG 的竞争性抑制剂,直接结合到 *IDH1* 突变蛋白的活性部位,从而发挥抑制作用。

综上所述,本文采用分子动力学模拟方法对 *IDH1R132H* 突变蛋白进行了研究,通过比较不同体系的构象并进行氢键、能量和主成分等性质分析,结果发现底物 α -KG 使 *IDH1R132H* 突变蛋白稳定维持在活化状态的关闭构象;小分子化合物 AG-881 与金属离子结合的螺旋紧密结合,使 *IDH1R132H* 突变蛋白处于非活化状态的开放构象。因 AG-881 的不对称性导致结合后 *IDH1R132H* 突变蛋白二聚体的对称性降低,从而使得 2 条链的 RMSF 值变化出现差异。此外,2 条链的催化空腔的宽度相较于无抑制剂时变大,但一侧空腔宽度明显大于另一侧。同时,PCA 分析结果表明在抑制剂存在时,除了蛋白 C 端外,催化腔周围也发生了明显移动,且多集中在一侧蛋白链上。在神经胶质瘤领域,通过以上研究不但能深入了解 AG-881 的结构特征以及 *IDH1R132H* 突变蛋白的结合模式,也为今后研发以 *IDH1R132H* 突变蛋白为靶点,具有透过血脑屏障的小分子变构抑制剂提供一定的理论基础。

[参 考 文 献]

- [1] KAMINSKA B, CZAPSKI B, GUZIK R, *et al.* Consequences of IDH1/2 mutations in gliomas and an assessment of inhibitors targeting mutated IDH proteins[J]. *Molecules*, 2019, 24(5): 968.
- [2] DANG L, WHITE DW, GROSS S, *et al.* Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate[J]. *Nature*, 2009, 462(7274): 739-744.
- [3] XU W, YANG H, LIU Y, *et al.* Oncometabolite 2-hydroxyglutarate is a competitive inhibitor of α -ketoglutarate-dependent dioxygenases[J]. *Cancer Cell*, 2011, 19(1): 17-30.
- [4] CHOWDHURY R, YEOH KK, TIAN YM, *et al.* The oncometabolite 2-hydroxyglutarate inhibits histone lysine demethylases[J]. *EMBO Rep*, 2011, 12(5): 463-469.
- [5] MARDIS ER, DING L, DOOLING DJ, *et al.* Recurring mutations found by sequencing an acute myeloid leukemia genome[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(11): 1058-1066.
- [6] PARSONS DW, JONES S, ZHANG XS, *et al.* An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme[J]. *Science*, 2008, 321(5897): 1807-1812.
- [7] AMARY MF, BACSI K, MAGGIANI F, *et al.* IDH1 and IDH2 mutations are frequent events in central chondrosarcoma and central and periosteal chondromas but not in other mesenchymal tumours[J]. *J Pathol*, 2011, 224(3): 334-343.
- [8] POPOVICI-MULLER J, SAUNDERS JO, SALITURO FG, *et al.* Discovery of the first potent inhibitors of mutant IDH1 that lower tumor 2-HG *in vivo*[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2012, 3(10): 850-855.
- [9] CHO YS, LEVELL JR, LIU G, *et al.* Discovery and evaluation of clinical candidate IDH305, a brain penetrant mutant IDH1 inhibitor[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2017, 8(10): 1116-1121.
- [10] KONTEATIS Z, ARTIN E, NICOLAY B, *et al.* Vorasidenib (AG-881): a first-in-class, brain-penetrant dual inhibitor of mutant IDH1 and 2 for treatment of glioma[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2020, 11(2): 101-107.
- [11] MA R, YUN CH. Crystal structures of pan-IDH inhibitor AG-881 in complex with mutant human IDH1 and IDH2[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(4): 2912-2917.
- [12] RENDINA AR, PIETRAK B, SMALLWOOD A, *et al.* Mutant IDH1 enhances the production of 2-hydroxyglutarate due to its kinetic mechanism[J]. *Biochemistry*, 2013, 52(26): 4563-4577.
- [13] HORNAK V, ABEL R, OKUR A, *et al.* Comparison of multiple Amber force fields and development of improved protein backbone parameters[J]. *Proteins*, 2006, 65(3): 712-725.
- [14] KUMARI R, KUMAR R, CONSORTIUM OSD, *et al.* G_mmpbsa: a GROMACS tool for high-throughput MM-PBSA calculations[J]. *J Chem Inf Model*, 2014, 54(7): 1951-1962.
- [15] ABRAHAM MJ, MURTOLA T, SCHULZ R, *et al.* GROMACS: High performance molecular simulations through multi-level parallelism from laptops to supercomputers[J]. *SoftwareX*, 2015, 1-2: 19-25.
- [16] HESS B, KUTZNER C, VAN DER SPOEL D, *et al.* GROMACS 4: algorithms for highly efficient, load-balanced, and scalable molecular simulation[J]. *J Chem Theory Comput*, 2008, 4(3): 435-447.
- [17] DUAN Z, LIU JQ, NIU LP, *et al.* Discovery of DC_H31 as potential mutant IDH1 inhibitor through NADPH-based high throughput screening[J]. *Bioorg Med Chem*, 2019, 27(15): 3229-3236.
- [18] CAVALLO G, METRANGOLO P, MILANI R, *et al.* The halogen bond[J]. *Chem Rev*, 2016, 116(4): 2478-2601.
- [19] WANG KH, PENMATSU A, GOUAUX E. Neurotransmitter and psychostimulant recognition by the dopamine transporter[J]. *Nature*, 2015, 521(7552): 322-327.
- [20] ZHENG BS, YAO Y, LIU Z, *et al.* Crystallographic investigation and selective inhibition of mutant isocitrate dehydrogenase[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2013, 4(6): 542-546.
- [21] OKOYE-OKAFOR UC, BARTHOLDY B, CARTIER J, *et al.* New IDH1 mutant inhibitors for treatment of acute myeloid leukemia[J]. *Nat Chem Biol*, 2015, 11(11): 878-886.
- [22] PIROZZI CJ, REITMAN ZJ, YAN H. Releasing the block: setting differentiation free with mutant IDH inhibitors[J]. *Cancer Cell*, 2013, 23(5): 570-572.
- [23] MACHIDA Y, NAKAGAWA M, MATSUNAGA H, *et al.* A potent blood-brain barrier-permeable mutant IDH1 inhibitor suppresses the growth of glioblastoma with IDH1 mutation in a patient-derived orthotopic xenograft model[J]. *Mol Cancer Ther*, 2020, 19(2): 375-383.
- [24] PUSCH S, KRAUSERT S, FISCHER V, *et al.* Pan-mutant IDH1 inhibitor BAY 1436032 for effective treatment of IDH1 mutant astrocytoma *in vivo*[J]. *Acta Neuropathol*, 2017, 133(4): 629-644.
- [25] ZOU FX, PUSCH S, HUA J, *et al.* Identification of novel allosteric inhibitors of mutant isocitrate dehydrogenase 1 by cross docking-based virtual screening[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2018, 28(3): 388-393.
- [26] CHATURVEDI A, GOPARAJU R, GUPTA C, *et al.* *In vivo* efficacy of mutant IDH1 inhibitor HMS-101 and structural resolution of distinct binding site[J]. *Leukemia*, 2020, 34(2): 416-426.
- [27] 谷书凯, 王哲, 侯廷军, 等. 分子动力学模拟和机器学习结合在药物设计领域的应用[J]. *中国现代应用药学*, 2022, 39(21): 2804-2808.

编辑:刘卓越/接受日期:2022-09-02

