中国科学 B辑:化学 2008 年 第 38 卷 第 4 期: 301 ~ 307
www.scichina.com chem.scichina.com
《中国科学》杂志社
SCIENCE IN CHINA PRESS

环糊精二聚体的分子动力学模拟与自由能计算

孙婷婷, 蔡文生, 邵学广*

南开大学化学系, 天津 300071

* 联系人, E-mail: xshao@nankai.edu.cn

收稿日期: 2008-03-06; 接受日期: 2008-03-17

国家自然科学基金(批准号: 20573102)和教育部博士点基金(批准号: 20050055001)资助项目

摘要 采用分子动力学方法模拟了天然α, β, γ-环糊精(cyclodextrin, CD)二聚体以及6-*O*-(4-hydroxybenzoyl)-β-CD(HB-β-CD)二聚体在真空和水溶液环境下的结构和相互作用. 利用自由能微扰方法计算了三种取向二聚体的结合自由能, 以判断其稳定性差异. 结果表明, 在真空中由于分子间氢键作用, 3 种天然 CD 均以大口端-大口端为优势稳定取向, 在溶液中三种天然 CD 二聚体平衡后的结构受到水的影响发生了很大的变化, 且稳定性降低, 而两个HB-β-CD 形成的相互包结的二聚体的结构变化不大. 自由能计算的结果表明, 无论在真空还是溶液中, 由于包结作用 HB-β-CD 二聚体的小口端-小口端为明显的优势取向, 且稳定性要远远大于天然β-CD 二聚体.

关键词
环糊精二聚体
分子动力学
自由能微扰

常见的环糊精(cyclodextrin, CD)有α-, β-, γ-CD, 分别包含6, 7, 8个葡萄糖单元[1]. 由于具有疏水空腔, 使其可与多种客体分子形成包结物, 从而改善客体分子的溶解度, 稳定性等[2]. 因此CD在食品、医药、化妆品等领域得到广泛应用[3,4]. CD分子在与客体分子进行包结时, 除了以 1∶1 的比例形成包结物外, 还可以形成 2∶1 或 2∶2 的包结物, 甚至是*n*∶1 式的轮烷分子项链[5], 因此需要研究两个CD分子的结合方式. 尽管已有实验报道了三分子准轮烷的晶体结构中穿越在链状分子上的CD二聚体的取向, 但在水溶液中仍不能排除三种取向的可能性[6]. 在分子项链中用NMR和X射线衍射实验方法确定的CD在链上排列方式也只是该超分子结构的平均信息[7]. 另外, 实验中还观测到关于桥联式, 或者是以包结形式形成的超分子二聚体[8,9], 并通过NMR、微量量热法和扫描隧道显微镜的方法研究了他们在溶液中和固态中的超分子组装行为. 然而, 目前为止关于天然CD二聚体的研究则很少有文献报道[10], 而大部分都是分子动力学(molecular dynamics, MD)模拟[11~14]和量化计算[15~17]的结果.

本文采用 MD 模拟与自由能微扰(free energy perturbation, FEP)方法研究了天然 CD 二聚体在真空中和溶液中各种可能取向的相互作用和结合自由能: 大口端-大口端(head-to-head, HH), 大口端-小口端(head-to-tail, HT)以及小口端-小口端(tail-to-tail, TT), 并分析了溶剂的影响. 与文献[12]相比, 在结合自由能的计算方法上不同; 而且, 我们还用同样的方法进一步对β-CD衍生物 6-*O*-(4-hydroxybenzoyl)-β-CD(HB-β-CD)所形成的包结式二聚体进行了研究, 并与天然 CD 二聚体的相互作用和结合自由能进行了比较.

1 理论和方法

1.1 分子模型

α-, β-, γ-CD单体的初始结构来自于其三维晶体结构[18~20], HB-β-CD的初始结构是在单体结构的基础上由Insight Ⅱ[21]构建, 根据图 1 所示模型, 搭建

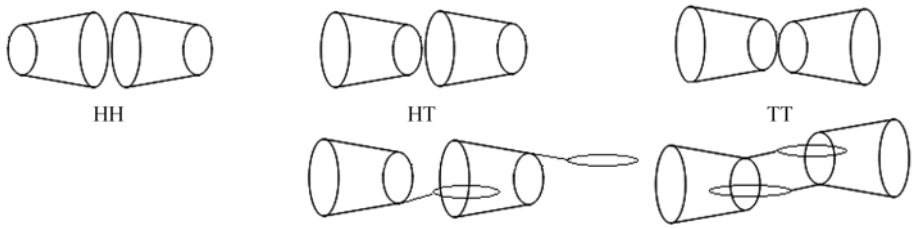

图 1　天然 CD 二聚体(上)和 HB-β-CD 二聚体(下)的取向模型

各种取向的CD二聚体分子, 使得两个CD单体质心的间距约为 8 Å, 在包结二聚体中(只有HT和TT两种)两个CD糖苷键氧原子质心间距为 7.5 Å. 在溶液中模拟时, 把二聚体置于一个长方体水盒中, 并应用周期性边界条件溶剂化整个体系, 每个体系中都包含 1000 个水分子, 采取TIP3P[22]水模型.

1.2　MD 模拟

对真空和溶液中的CD单体和二聚体分别进行 4 次动力学模拟. 模拟计算利用免费的并行分子动力学软件NAMD2.6[23]. 采用在CHARMM力场基础上进行修正的专门用于糖类化合物的CSFF (Carbohydrate Solution Force Field)[24]力场. 首先对体系在真空中采用共扼梯度法优化构型, 然后进行 5 ns的分子动力学模拟. 提取真空中各构型的平衡态置于包含 1000 个水分子的溶液中, 再进行 6 ns的分子动力学模拟. 真空中和溶液中的积分步长分别为 0.5 fs和 2 fs, 系综分别为NVT和NPT. 温度和压力分别为 300 K和 1 atm (1 atm = 1.01325×10^5 Pa). 真空中和溶液中的范德华截断半径分别为 60 Å和 12 Å, 长程静电相互作用采用Paricle-Mesh Ewald (PME)[25]方法计算.

1.3　FEP 方法

采用FEP方法[26]计算CD分子之间的结合自由能. 图 2 所示为相应的热力学循环图. 其中, ΔG_3 为二聚体的结合自由能, ΔG_1 为自由的CD单体消失过程的自由能变化; ΔG_2 是二聚体中一个CD消失过程的自由能变化. $\Delta G_4 = 0$, ΔG_1 和ΔG_2 可以由FEP计算得到, 则所求的$\Delta G_3 = \Delta G_1 - \Delta G_2$. NAMD2.6 内置了FEP计算功能, 我们仍然利用NAMD2.6 实现所有的FEP计算. 初始结构来自于动力学模拟的结果. 为了使自由能计算收敛, CD的消失过程被分成了不均等的106个小窗口计算(接近结束时, 窗口宽度逐步减小), 在真空中和溶液中模拟的时间为 4.24 ns.

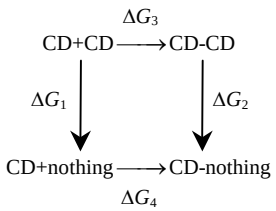

图 2　热力学循环图

2　结果与讨论

2.1　天然 CD 二聚体在真空中的结构和相互作用

对真空中α-, β-, γ-CD 二聚体的 3 种取向分别进行 5 ns 的模拟后发现, 除了α-CD-HT 和β-CD-HT, 其余构型在模拟过程中均保持初始取向不变, 图 3 给出了三种代表性的结构, 图3(a)为β-CD-HH平衡后的结构, 两个 CD 分子排布得非常整齐, α-CD-HH 的结构与图 3(a)类似, γ-CD-HH 中两个 CD 分子有些错位(图 3(b)). α-CD-HT 和β-CD-HT 在模拟中很快就开始翻转, 在 1 ns 左右就达到了平衡, 前者翻转成了垂直构型(图 3(c)), 后者则翻转成 HH 取向. α-CD-TT、β-CD-TT 和γ-CD-TT 则在模拟中都发生了错位(图略).

两个 CD 分子可以紧密地结合在一起, 主要是由于静电和范德华相互作用. 图 4 分别给出了 3 种取向α-, β-, γ-CD 二聚体在模拟过程中分子间的相互作用能. 从图 4(a)~(f)可以看出, α-CD 和β-CD 二聚体中除了α-CD-HT 外, 其余都是静电相互作用占主导. 对于α-CD-HT 取向来说, 随着二聚体构型迅速的翻转成垂直构型(如图 3(c)), 其中一个环糊精分子更紧密地嵌入到另一个 CD 大口端的空腔内, 范德华作用增强,

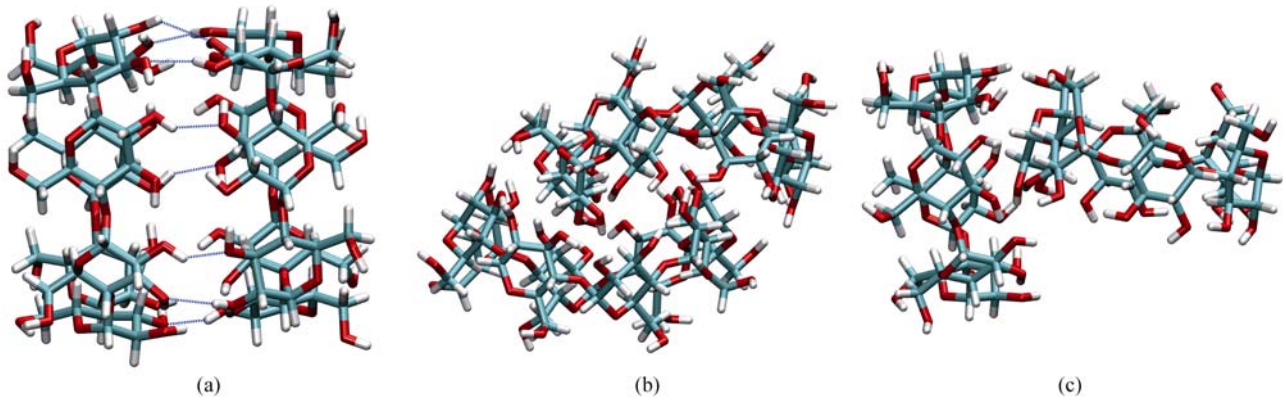

图 3　真空中 5 ns MD 模拟后几种代表性的平衡结构

(a) β-CD-HH 及分子间氢键; (b) γ-CD-HH; (c) α-CD-HT

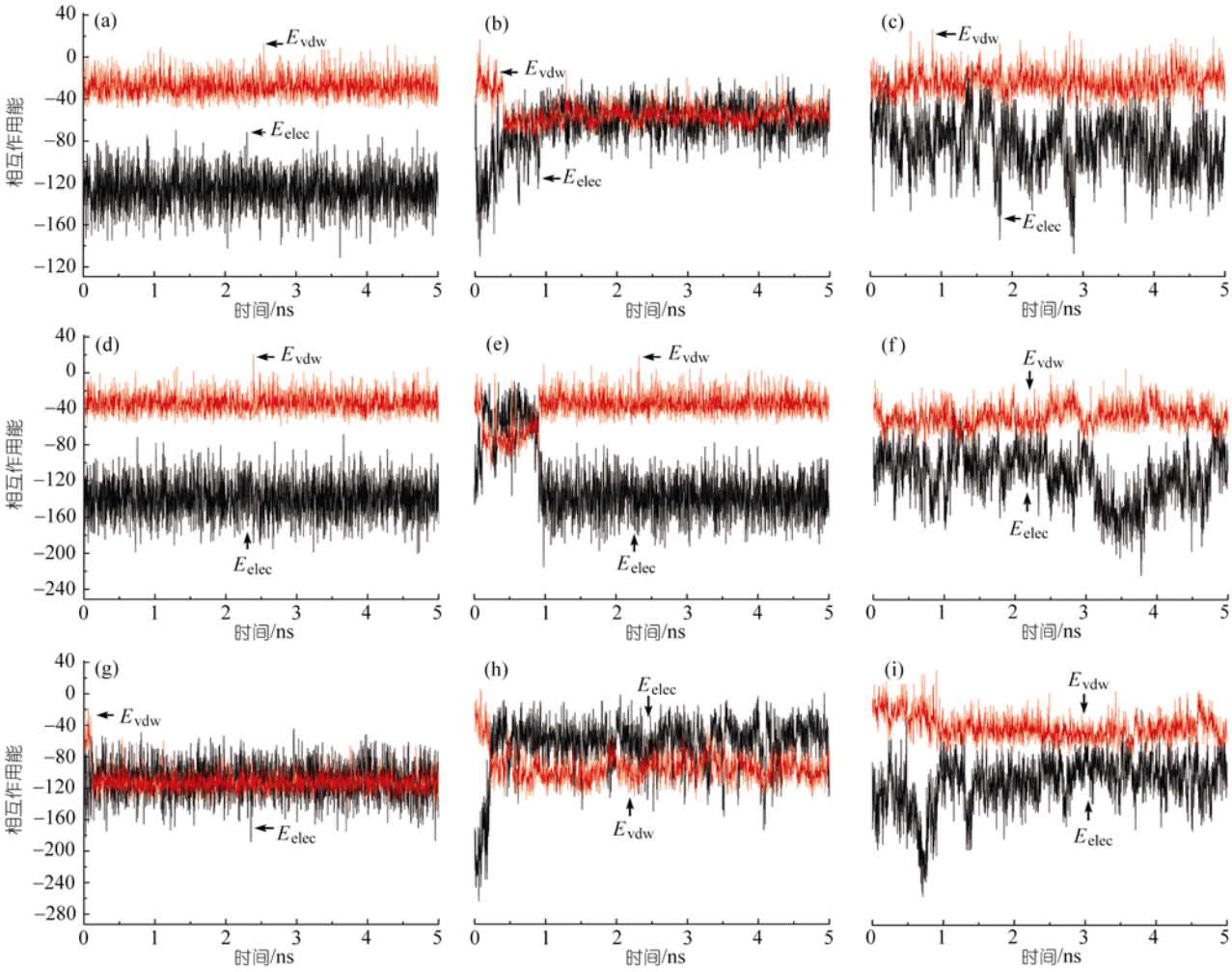

图 4　CD 二聚体在真空中的相互作用能(kJ·mol^{-1})随时间的变化

(a) α-CD-HH; (b) α-CD-HT; (c) α-CD-TT; (d) β-CD-HH; (e) β-CD-HT; (f) β-CD-TT; (g) γ-CD-HH; (h) γ-CD-HT; (i) γ-CD-TT

但静电相互作用减弱. 与α-CD-HT 相比, β-CD-HT 的波动更加剧烈, 在 1 ns 时就已经完全翻转成了β-CD-HH 取向, 相互作用能的变化如图 4(e)所示. 对于γ-CD 二聚体, 由于柔性较大, 在模拟过程中的变化也较大, 如γ-CD-HH 在平衡后两个 CD 分子都向对方弯曲, 形成了紧紧咬合的结构(图 3(b)), 使其 CD 间范德华作用增强. 总之, 3 种取向中静电相互作用强弱的顺序为: HH > TT >HT, 且在 HH 取向中, 静电相互作用的贡献是决定性的.

本文采用的 CHARMM 力场中没有单独的氢键能量项, 氢键被认为是静电和范德华作用的自然结果. 氢键的差异体现在静电相互作用能的变化上. 分子间形成的氢键越多, 静电相互作用往往越强. 表 1 为根据 MD 轨迹统计得到的 9 种结构中两个 CD 之间形成的平均氢键数, 顺序为: HH > TT > HT, 与上述静电相互作用强弱顺序一致. 表明氢键相互作用是 HH 取向的主要因素. 图 3(a)显示了β-CD-HH 5 ns 平衡结构中的分子间氢键, 可见两个 CD 大口端的 OH 之间形成了 8 个氢键.

2.2 天然 CD 二聚体在真空中的结合自由能

根据图 2 所示的热力学循环, 对每一取向, 用 FEP方法计算双消失过程的自由能变化, 即ΔG_1 和 ΔG_2, 两者之差即为CD二聚体的结合自由能(ΔG_3), 结果如表 1 所示. 可见真空环境下, α-, β-和γ-CD二聚体都以HH取向结合自由能最低, 故该取向最稳定. 通过 2.1 节的分析可知, 这是由于HH取向中, CD分子间形成的氢键较多, 氢键相互作用的贡献使得此取向最为稳定. 这与量化计算的结果 [16]以及分子力学和分子动力学对真空中CD二聚体研究所得的结果 [11]一致.

2.3 天然 CD 二聚体在溶液中结构的变化和结合自由能

提取各 CD 二聚体在真空中的平衡结构, 置于水溶液环境中进行 6 ns MD 模拟, 以得到它们在溶液环境中的稳定结构. 经过多次平行模拟发现, 二聚体在溶液中的结构与真空中相比发生了很大的变化. 表 2 为 MD 轨迹中 CD 之间和 CD 与溶剂间的相互作用能以及氢键的统计结果. 与真空中相比溶液中 CD 分子间的静电相互作用减弱, 范德华作用成为主要作用.

α-CD 二聚体的 3 种取向都倾向于形成两个 CD 相互垂直的结构, 类似图 3(c). 统计初始阶段和平衡阶段的相互作用能得知, CD 间的相互作用减弱, 而 CD 与水的相互作用增强. 这是由于 CD 与水分子之间的氢键相互作用, 减弱了 CD 分子之间赖以稳定存在的静电(氢键)相互作用(表 2), 从而打破了 HH 的取向. 对于α-CD-HT 来说, 在真空中是垂直取向, 分子间的氢键数最少, 在溶液中依然保持垂直取向不变. α-CD-TT 尽管也由静电能主导, 但明显弱于 HH, 水分子的介入使得两个 CD 分子迅速分开, 形成两个相对独立的 CD 单体. 在平行的 4 次模拟中有 3 次在最后的 2 ns 左右两个 CD 分子重新结合, 形成垂直型结构. 所以在 FEP 计算中, 只对初始结构为垂直型结构的α-CD 二聚体进行了计算.

表 1 真空中两个 CD 分子间的平均氢键数(N_{hbonds})和结合自由能(kJ·mol^{-1})的统计结果 a)

	α-CD			β-CD			γ-CD		
	HH	HT	TT	HH	HT	TT	HH	HT	TT
N_{hbonds}	7.1	2.2	2.5	7.6	–	3.1	5.0	1.7	2.6
ΔG_3	–84.4	–55.6	–50.1	–75.5	–	–47.1	–79.5	–69.4	–53.9

a) 氢键的判断标准为: O—H···O > 135°, 且 O···O < 3.1 Å

表 2 CD 溶液中二聚体 MD 轨迹的统计分析 a)

取向	E_{elec}	E_{vdw}	$N_{CD\text{-}CD}$	$N_{CD\text{-}Wat}$	ΔG_3
α-CD-HH	–33.2	–57.5	1.1	40.9	–13.1
β-CD-HH	–33.8	–55.4	1.1	47.0	–1.8
γ-CD-HH	–61.4	–99.0	2.1	53.8	–0.7
γ-CD-HT	–38.9	–79.9	1.0	53.7	–3.3

a) E_{elec} 和 E_{vdw} 分别代表两个 CD 之间的平均静电相互作用能和范德华相互作用能. $N_{CD\text{-}CD}$ 和 $N_{CD\text{-}Wat}$ 分别是两个 CD 之间以及 CD 与水分子之间形成的平均氢键数. ΔG_3 是 CD 二聚体的结合自由能. 能量单位为 kJ·mol^{-1}

对于β-CD 二聚体, HH 形成了与图 3(c)类似, 只是开口略小的“V”型结构. HT 在真空中平衡后就已经转变成 HH 结构, 所以没有再做溶液中的计算. TT 中两个 CD 分子则迅速分开, 并且在多次模拟中几乎没有出现长时间的结合. 这可能是由于原本较弱的小口端之间的氢键作用受水的影响进一步减弱, 不足以支持两个 CD 分子结合在一起. 因此, 只对“V”型结构的β-CD 二聚体进行了 FEP 计算.

对于γ-CD 二聚体的 HH 取向, 在模拟中有一次保持 HH 不变(类似图 3(b)), 其余三次则形成了与图 3(c)类似但开口略小的“V”型结构, 说明这两种类型都有可能出现, 而 HT 取向平衡的结果同样也是形成了“V”型. TT 取向则迅速分开, 形成两个 CD 单体. 所以, 在 FEP 计算中, 分别选择了 HH 型和“V”型为初始结构.

以上述溶液环中各个平衡结构作为起始结构, 进行 FEP 计算, 根据计算得到的水溶液中的双消失过程(图 2)的自由能变化, 最后得到的结合自由能如表 2 最后一列所示. 结合自由能的结果表明了在溶液中α-CD 二聚体以垂直型为相对稳定结构, 但是它的结合自由能较小, 说明二聚体的结合不是十分稳定, 而β-CD 和γ-CD 二聚体的结合自由能更接近于 0, 因此在溶液中很难形成二聚体, 而可能以单体的形式存在. 这可能就是实验上很难直接测得环糊精二聚体存在的原因. 另外, 溶液中的结合自由能与真空中相比都大大降低, 主要原因是 CD 与水之间产生了较强的氢键相互作用, 削弱了 CD 分子间的氢键相互作用(见表 2). 对于α-CD 二聚体在溶液中的稳定结构与文献[12]的结论基本一致, 但对于β-和γ-CD 二聚体则有些差异. 这可能是由于采用的电荷不同(本文采用的电荷是CHARMM力场提供的标准电荷), 得到在溶液中的平衡结构不同而引起的. 不过在CD的晶体结构中可以发现与本文结论类似的空间排布方式[18~20].

2.4 HB-β-CD 二聚体的模拟和结合自由能

从上述自由能的结果得知, 天然CD二聚体在溶液中的结合并不十分稳定, 并且通过实验的方法也很难直接确定溶液中二聚体的空间排布[6]. 为了进行对比研究, 我们用同样的方法模拟了有实验报道HB-β-CD二聚体[27]在真空和水溶液中的行为, 并计算了相应的结合自由能. 实验结果表明, 两个HB-β-CD形成了相互包结的TT取向的二聚体[24], 为了比较不同结合方式的结合自由能, 我们对可能形成包结二聚体的两种取向(HT, TT)均进行了MD模拟和FEP计算.

通过对真空和溶液中 HB-β-CD-TT 二聚体重原子均方根偏差(root mean square deviation, RMSD)分析(图 5(a))可知, 无论是在真空中还是在水溶液中, 二聚体的结构都比较稳定. 另外, 为了对比取代基在包结空腔中的相对位置, 对两个 HB-β-CD 末端的羟基氧原子的距离进行了分析(图 5(b)), 在真空中和溶液中的平均距离分别为 11.9 Å 和 11.8 Å. 可见, 在两种环境中苯环的包结深度相似, 说明溶剂对二聚体结构的影响不大. 图 5(c)为溶液中 HB-β-CD-TT 二聚体 4 ns MD 模拟的平衡结构(真空中结构类似). 分子间相互作用和氢键的统计以及计算得到的结合自由能见表 3.

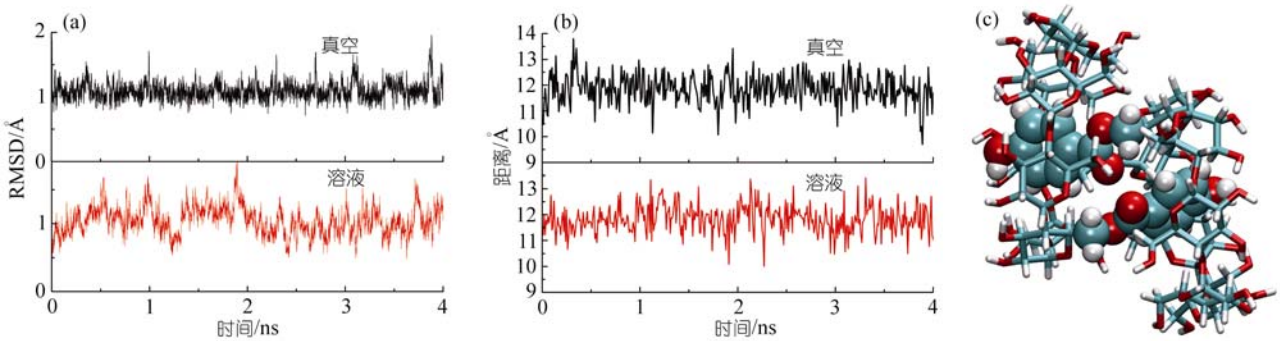

图 5　HB-β-CD 二聚体的 MD 轨迹分析

(a) 真空和溶液中 HB-β-CD-TT 二聚体重原子的 RMSD 随时间的变化; (b) 真空和溶液中两个 HB-β-CD 末端的羟基氧原子的距离随时间的变化; (c) HB-β-CD-TT 二聚体在溶液中模拟后的平衡结构(水分子已移除)

表 3　HB-β-CD 二聚体的两种取向在真空和溶液中的相互作用能、氢键数以及结合自由能统计 a)

	取向	E_{elec}	E_{vdw}	$N_{CD\text{-}CD}$	$N_{CD\text{-}Wat}$	ΔG_3
真空	HB-β-CD-HT	−120.2	−86.7	4.5	–	−107.4
	HB-β-CD-TT	−77.9	−175.8	1.1	–	−139.2
溶液	HB-β-CD-HT	−41.0	−130.2	0.88	47.9	−32.3
	HB-β-CD-TT	−55.7	−172.5	0.88	45.5	−54.6

a) 能量单位为 $kJ\cdot mol^{-1}$, 所有变量的含义与表 2 相同

可见, 在两种环境中都是 TT 取向的优势明显, 与实验结果一致. 能量的主要贡献均来自范德华作用(见表 3), 这显然是由于小口端的取代基团被包结到对方的空腔中. 轨迹跟踪表明, CD 间极少量的氢键主要存在于两个 HB-β-CD 小口端的羟基之间. 另外, 与表 2 中β-CD 二聚体的结合自由能相比, 无论是在真空中还是在溶液中 HB-β-CD 二聚体的稳定性远远大于β-CD 二聚体.

3　结论

利用 MD 方法模拟了α-, β-, γ-CD 二聚体以及 HB-β-CD 二聚体在真空和溶液中的结构, 并采用 FEP 方法计算了不同取向的二聚体在不同相中的结合自由能, 通过自由能的比较得出每一种二聚体的稳定取向. 在真空中 3 种天然 CD 的 HH 取向最稳定, 与已有的理论预测结果一致, 也是准轮烷晶体中常见的结构形式. 分析表明, 分子间氢键是 HH 二聚体稳定存在的主要因素. 在溶液中, 受水的影响分子之间的空间排布发生了变化, 与文献预测结果有所不同; 二聚体的稳定性也明显降低, 或者可能很难存在. HB-β-CD-TT 二聚体由于相互包结, 范德华作用增强, 受水的影响小, 且二聚体的稳定性与β-CD 二聚体相比明显提高.

参考文献

1 Szejtli J. Introduction and general overview of cyclodextrin chemistry. Chem Rev, 1998, 98(5): 1743—1753[DOI]

2 Hedges A R. Industrial applications of cyclodextrins. Chem Rev, 1998, 98(5): 2035—2044[DOI]

3 Loftsson T, Duchene D. Cyclodextrins and their pharmaceutical applications. Int J Pharm, 2007, 329(1-2): 1—11[DOI]

4 Hicks K B, Haines R M, Tong C B S, Sapers G M, El-Atawy Y, Irwin P L, Seib P A. Inhibition of enzymatic browning in fresh fruit and vegetable juices by soluble and insoluble forms of β-cyclodextrin alone or in combination with phosphates. J Agric Food Chem, 1996, 44(9): 2591—2594[DOI]

5 Dodziuk H. Cyclodextrins and their complexes: Chemistry, analytical methods, applications. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2006

6 Eliadou K, Yannakopoulou K, Rontoyianni A, Mavridis I M. NMR detection of simultaneous formation of [2] and [3] pseudorotaxanes in aqueous solution between α-cyclodextrin and linear aliphatic α, ω-amino acids, an α, ω-diamine and an α, ω-diacid of similar length, and comparison with the solid-state structures. J Org Chem, 1999, 64(17): 6217—6226[DOI]

7 Miyake K, Yasuda S, Harada A, Sumaoka J, Komiyama M, Shigekawa H. Formation process of cyclodextrin necklace-analysis of hydrogen bonding on a molecular level. J Am Chem Soc, 2003, 125(17): 5080—5085[DOI]

8 Liu Y, Li L, Chen Y, Yu L, Fan Z, Ding F. Molecular recognition thermodynamics of bile salts by β-cyclodextrin dimers: Factor governing the cooperative binding of cyclodextrin dimers. J Phys Chem B, 2005, 109(9): 4129—4134[DOI]

9 Harada A. Supramolecular polymers based on cyclodextrins. J Polym Sci Part A-Polym Chem, 2006, 44(17): 5113—5119[DOI]

10 Arakawa R, Yamaguchi T, Takahashi A, Fujimoto T, Kaneda T. Identification of face-to-face inclusion complex formation of cyclodextrin bearing an azobenzene group by electrospray ionization mass spectrometry. J Am Soc Mass Spectrom, 2003, 14(10): 1116—1122[DOI]

11 Bonnet P, Jaime C, Morin-Allory L. α-, β-, and γ-cyclodextrin dimers. Molecular modeling studies by molecular mechanics and molecular dynamics simulations. J Org Chem, 2001, 66(3): 689—692[DOI]

12 Boonet P, Jaime C, Morin-Allory L. Structure and thermodynamics of α-, β-, and γ-cyclodextrin dimers. Molecular dynamics studies

of the solvent effect and free binding energies. J Org Chem, 2002, 67(24): 8602—8609[DOI]

13 Pozuelo J, Mendicuti F, Mattice W L. Inclusion complexes of chain molecules with cycloamyloses. 2. molecular dynamics simulations of polyrotaxanes formed by poly(ethylene glycol) and α-cyclodextrins. Macromolecules, 1997, 30(12): 3685—3690[DOI]

14 Pozuelo J, Mendicuti F, Mattice W L. Inclusion complexes of chain molecules with cycloamyloses Ⅲ. molecular dynamics simulations of polyrotaxanes formed by poly(propylene glycol) and β-cyclodextrins. Polym J, 1998, 30(6): 479—484[DOI]

15 Rudyak V Y, Avakyan V G, Nazarov V B, Voronezheva N I. DFT calculation of α-cyclodextrin dimers. contribution of hydrogen bonds to the energy of formation Russ. Chem Bull, 2006, 55(8): 1337—1345[DOI]

16 Nascimento C S, Anconi C P A, Dos Santos H F, de Almeida W B. Theoretical study of the α-cyclodextrin dimer. J Phys Chem A, 2005, 109(14): 3209—3219[DOI]

17 Avakyan V G, Nazarov V B, Alfimov M V, Bagatur'yants A A, Voronezheva N I. The role of intra- and intermolecular hydrogen bonds in the formation of β-cyclodextrin head-to-head and head-to-tail dimers. the results of *ab initio* and semiempirical quantum-chemical calculations. Russ Chem Bull, 2001, 50(2): 206—216 [DOI]

18 Harata K. The structure of the cyclodextrin complex. Ⅰ. The crystal and molecular structure of the α-cyclodextrin-*p*-iodoaniline complex. Bull Chem Soc Jpn, 1975, 48(9): 2409—2413[DOI]

19 Lindner K, Saenger W. Crystal and molecular structure of cyclohepta-amylose dodecahydrate. Carbohydr Res, 1982, 99(2): 103—115 [DOI]

20 Harata K. The structure of the cyclodextrin complex. ⅩⅩ. Crystal structure of uncomplexed hydrated γ-cyclodextrin. Bull Chem Soc Jpn, 1987, 60(8): 2763—2767 [DOI]

21 Insight Ⅱ User Guide. San Diego, CA: Accelrys Software Inc, 2005

22 Jorgensen W L, Chandrasekhar J, Madura J D, Impey R W, Klein M L. Comparison of simple potential functions for simulating liquid water. J Chem Phys, 1983, 79(2): 926—935[DOI]

23 Phillips J C, Braun R, Wang W, Gumbart J, Tajkhorshid E, Villa E, Chipot C, Skeel R D, Kale L, Schulten K. Scalable molecular dynamics with NAMD. J Comput Chem, 2005, 26(16): 1781—1802[DOI]

24 Kuttel M, Brady J W, Naidoo K J. Carbohydrate solution simulations: producing a force field with experimentally consistent primary alcohol rotational frequencies and populations. J Comput Chem, 2002, 23(13): 1236—1243[DOI]

25 Darden T, York D, Pedersen L. Particle mesh Ewald: An $N\cdot\log(N)$ method for Ewald sums in large systems. J Chem Phys, 1993, 98(12): 10089—10092[DOI]

26 Chipot C, Pohorille A. Free energy calculations: Theory and applications in chemistry and biology. Berlin: Springer-Verlag, 2007

27 Liu Y, Fan Z, Zhang H Y, Yang Y W, Ding F, Liu S X, Wu X, Wada T, Inoue Y. Supramolecular self-assemblies of β-cyclodextrins with aromatic tethers: factors governing the helical columnar versus linear channel superstructures. J Org Chem, 2003, 68(22): 8345—8352[DOI]