

# 分子模拟研究 1,3,4-噻二唑类衍生物 对 AChE/BChE 的生物活性和选择性机理

赵腾腾, 杨雪雨, 王亚莉, 朱小蕾

(南京工业大学化工学院, 材料化学工程国家重点实验室, 江苏 南京 210009)

**[摘要]** 乙酰胆碱酯酶(AChE)和丁酰胆碱酯酶(BChE)均属于胆碱酯酶类(ChEs),具有不同的催化特性及抑制模式,是具有高度同源性的两种蛋白质,在神经系统中发挥着重要的作用.揭示胆碱酯酶抑制剂的选择性机理是开发新型的阿尔茨海默症药物的重要课题.我们研究了3种1,3,4-噻二唑抑制剂对AChE/BChE的生物活性和选择性机理.采用MM-PBSA方法对3种抑制剂与AChE/BChE之间的相互作用能进行了计算.研究结果表明,3种抑制剂对AChE均表现出较高的活性,说明这3种抑制剂能够选择性抑制AChE,所得计算结合自由能排序与抑制剂的实验抑制常数吻合较好.

**[关键词]** 胆碱酯酶, 1,3,4-噻二唑类抑制剂, 分子动力学模拟, MM-PBSA 方法, 选择性

**[中图分类号]** O643.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-4616(2018)01-0055-06

## Studies on Mechanism of Bioactivity and Selectivity of 1,3,4-Thiadiazol Inhibitors to AChE/BChE by Molecular Dynamic

Zhao Tengting, Yang Xueyu, Wang Yali, Zhu Xiaolei

(State Key Laboratory of Materials-Oriented Chemical Engineering, College of Chemical Engineering, Nanjing Tech University, Nanjing 210009, China)

**Abstract:** Acetylcholinesterase (AChE) and butyrylcholinesterase (BChE) both belonging to the family of cholinesterases (ChEs), which differ in their catalytic properties and inhibition patterns, are highly homologous proteins and play important roles in the cholinergic nervous system. Revealing selectivity mechanism of inhibitors to cholinesterases is an important issue to develop potential Alzheimer's drugs. In current work, we investigate the bioactivity and selectivity of three 1,3,4-thiadiazol inhibitors to AChE/BChE. The binding interactions between the three inhibitors and AChE/BChE are examined based on the MM-PBSA method. The results demonstrate that three kinds of inhibitors show higher activity to AChE than BChE, and illustrate that the three inhibitors can inhibit AChE selectively. The rank of calculated binding free energies is in good agreement with experimental inhibiting constants of the three inhibitors.

**Key words:** cholinesterase, 1,3,4-thiadiazol inhibitors, molecular dynamics simulation, MM-PBSA method, selectivity

阿尔茨海默症(AD)是人类可能患有的认知障碍最严重的疾病之一,据预测,65岁以上的人群中大约有6%都患有阿尔茨海默症<sup>[1]</sup>.阿尔茨海默症是老年期痴呆的一种,是一种复杂的进行性脑神经组织退化的疾病,主要表现为渐进性记忆障碍、认知功能障碍及语言障碍等神经精神症状<sup>[2]</sup>.阿尔茨海默症的主要病因是基底前脑胆碱能神经递质乙酰胆碱(ACh)和丁酰胆碱(BCh)的不足,ACh和BCh分别在乙酰胆碱酯酶(AChE)和丁酰胆碱酯酶(BChE)的催化作用下发生快速分解.AChE主要存在于胆碱能神经末梢突触间隙中,以极高的效率水解ACh.BChE也被称为血浆胆碱酯酶,广泛分布于组织和血浆中<sup>[3]</sup>.因此,抑制AChE和BChE两种酶的生物活性是治疗阿尔茨海默症的一个非常有效的方法<sup>[4]</sup>.

胆碱酯酶抑制剂已经被批准为治疗早期AD患者的有效药物.目前对AChE抑制剂的研究主要集中在他克林<sup>[5]</sup>、多奈哌齐<sup>[6]</sup>、加兰他敏<sup>[7]</sup>、利凡斯的明<sup>[8]</sup>等药物.然而,这些抑制剂的药效是有限的,且药物

收稿日期:2017-03-22.

基金项目:国家自然科学基金项目(20706029、20876073、91434109).

通讯联系人:朱小蕾,博士,教授,研究方向:分子模拟的研究工作. E-mail: xlzhu@njtech.edu.cn

副作用比较大,有毒性.最近的研究集中在寻找一些新型的、副作用小的化合物,作为 AChE 和 BChE 新型的抑制剂. Skrzypek<sup>[9]</sup> 等人设计并合成了一类代谢更为稳定的新型 AChE/BChE 抑制剂,即 1,3,4 噻二唑类衍生物,但这类抑制剂对 AChE/BChE 的详细的机制并不清楚,该问题的解决有利于设计高效的 AChE/BChE 抑制剂,从而加速实验进程.我们从原子水平上对这类抑制剂与胆碱酯酶的相互作用和选择性进行了研究.研究表明,3 种抑制剂在 AChE 中均表现出较高的活性,说明这 3 种抑制剂能够选择性抑制 AChE,所得计算结果与实验上抑制剂的抑制常数吻合较好.

本文中,我们采用分子对接、分子动力学(MD)模拟及结合自由能计算等方法对 3 种抑制剂与 AChE/BChE 的结合机理、生物活性和选择性进行了研究,并将计算结果与实验结果进行了对比.本文的研究为今后设计具有更高抑制效果的 AD 药物提供了一定的理论指导.

## 1 计算方法

### 1.1 初始结构构建

AChE 和 BChE 的初始晶体结构是从 PDB 数据库(AChE:代码 1EEA,分辨率为 2.5 Å<sup>[10]</sup>;BChE:代码 1POI,分辨率为 2.0 Å<sup>[11]</sup>)中提取的,这两个蛋白质分别只含有 1 条链,且通过序列比对,发现两种蛋白质的序列同源性高达 53%.除去该晶体结构中的配体、结晶水分子和氢原子,作为初始的蛋白质结构.用画图软件构建 3 个 1,3,4-噻二唑类衍生物,并在 B3LYP/6-31G\* 水平上用 Gaussian 09 软件进行优化得到最优结构,优化后的结构作为分子对接所需配体的初始结构.3 种抑制剂的结构如图 1 所示.

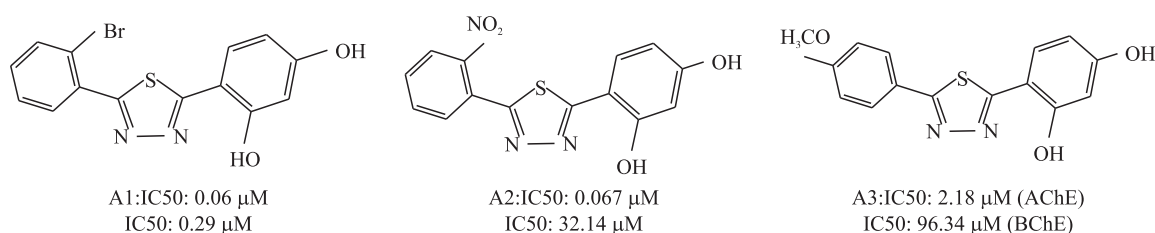


图 1 3 种抑制剂的分子结构

Fig. 1 Molecular structures of three inhibitors

### 1.2 对接方法

基于 Autodock4.0 软件的拉马克遗传算法<sup>[12]</sup>,分别对 AChE/BChE 与 3 种抑制剂进行分子对接,将极性氢原子添加到蛋白质的各个残基上,再将科尔曼联合原子电荷添加到胆碱酯酶的部分原子上.在对接过程中,将受体的格点盒子大小设置为 65 Å×65 Å×65 Å.用遗传算法共进行 200 次独立对接计算,然后从对接构象的最大簇(均方根偏差 RMSD 设定为 2.0 Å)选出最优构象,最终得到的复合物体系即可用于之后的 MD 模拟过程.

### 1.3 分子动力学模拟

我们采用 AMBER10.0 软件分别对 6 个复合物体系进行 MD 模拟,本文中受体和配体的力场分别为 AMBERFF03<sup>[13]</sup> 和 GAFF<sup>[14]</sup> 力场.将 6 个复合物体系分别融入到 1 个溶剂为 TIP3P 水分子模型<sup>[15]</sup> 的盒子中,盒子半径为 10 Å.氢原子通过 LEaP 模块添加,残基的质子化状态在中性的 pH 下采用默认,为了使整个系统呈电中性,我们分别在 AChE 和 BChE 系统中加入了 10 个 Na<sup>+</sup> 和 5 个 Cl<sup>-</sup>.然后对每个体系进行优化,并将各个体系从 0 K 升温到 300 K,然后在 NPT 系综( $P=1$  atm,  $T=300$  K)<sup>[16]</sup> 下对每个体系进行 30 ns 的 MD 模拟.

### 1.4 结合自由能计算

每个复合物体系的结合自由能是通过 AMBER10.0 中的 MM-PBSA 程序<sup>[17]</sup> 计算得到的.对于每个体系,取稳定后的最后 5 ns 的 MD 轨迹,提取 200 个构象对抑制剂与 AChE 的结合自由能进行计算来研究生物活性.配体与受体结合自由能( $\Delta G_{\text{bind}}$ )可表述为<sup>[18]</sup>:

$$\Delta G_{\text{bind}} = \Delta G_{\text{complex}} - (\Delta G_{\text{protein}} + \Delta G_{\text{ligand}}), \quad (1)$$

$$\Delta G_{\text{bind}} = \Delta E_{\text{gas}} + \Delta G_{\text{sol}} - T\Delta S, \quad (2)$$

$$\Delta E_{\text{gas}} = \Delta E_{\text{ele}} + \Delta E_{\text{vdw}}, \quad (3)$$

$$\Delta G_{\text{sol}} = \Delta G_{\text{polar}} + \Delta G_{\text{nonpolar}}, \quad (4)$$

$$\Delta G_{\text{nonpolar}} = \gamma(\text{SASA}) + \beta, \quad (5)$$

其中  $\Delta G_{\text{complex}}$ 、 $\Delta G_{\text{protein}}$  和  $\Delta G_{\text{ligand}}$  分别代表复合物、蛋白质和配体的自由能. 气相分子力学能  $\Delta E_{\text{gas}}$  可进一步分解成静电能( $\Delta E_{\text{ele}}$ )和范德华作用能( $\Delta E_{\text{vdw}}$ ). 溶剂化自由能( $\Delta G_{\text{sol}}$ )可以分为两部分:极性溶剂化自由能( $\Delta G_{\text{polar}}$ )和非极性溶剂化自由能( $\Delta G_{\text{nonpolar}}$ ).

## 2 结果与讨论

### 2.1 对结构象结合模式

在本文中,我们将 3 种 1,3,4-噻二唑抑制剂分别对接到 AChE/BChE 中. 在 3 个抑制剂与 AChE 的对接结构中,3 个抑制剂都处于由残基 Asp72、Phe78、Ser81、Trp84、Gly118、Tyr121、Ser122、Ile287、Phe288、Phe290、Phe330、Tyr334 和 His440 组成的疏水口袋中. 与之相比,与 BChE 对接的复合物结构中,3 个抑制剂位于由 Val70、His77、Gly78、Met81、Gly117、Gln119、Trp231、Ala277、Leu286、Ser287、Asn289 和 Phe329 组成的疏水性口袋中,这与其他文献的对接研究结果一致.

### 2.2 体系的稳定性

抑制剂的结构差异造成了对接构象的差异,且两者的结合过程也是动态的,这也造成了动力学特性发生变化. 本文对 6 个复合物体系进行了 30 ns 的分子动力学模拟. 在 12 ns 后,6 个体系均达到稳定,如图 2(a),它们的 RMSDs 值最终均稳定在 1.7 Å 附近,所有体系均处于平衡,表明 MD 平衡的稳定性和后续的能量和结构分析是合理的. 本文还计算了蛋白质的回旋半径(Radius of Gyration, Rg),研究两种胆碱酯酶残基的致密性. 如图 2(b)所示,是 6 个复合物体系的回旋半径随时间的变化曲线. 从图中可以看出,每个体系的回旋半径基本上都能保持稳定,表明两种胆碱酯酶体系并未因为抑制剂的结合而导致蛋白质残基的致密性发生变化,模拟过程中蛋白也是稳定的.

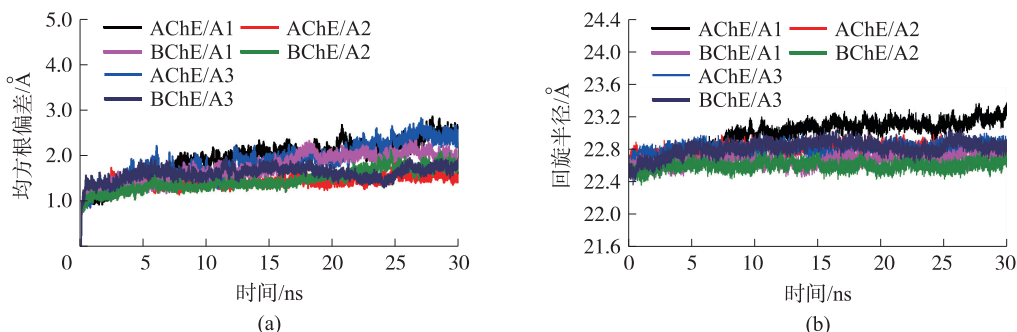


图 2 6 个复合物的均方根偏差(a)和回旋半径(b)值随时间的变化

Fig. 2 The RMSD(a) and Radius(b) of backbone atoms of six complexes as a function of time

### 2.3 抑制剂对 AChE 和 BChE 的生物活性

抑制剂与胆碱酯酶的结合自由能计算是衡量抑制剂活性的重要方法,且计算得到的结合自由能与实验上比较更能进一步判断计算的准确性. 我们利用 MM-PBSA 方法对 6 个复合物体系的结合自由能进行了计算,结果列于表 1 中. A1~A3 对 AChE 的结合自由能分别为: -27.53 kcal/mol, -25.83 kcal/mol 和 -21.31 kcal/mol,与实验中抑制剂生物活性(IC50 值分别为 0.06 μmol/L, 0.67 μmol/L, 2.18 μmol/L)一致; A1~A3 对 BChE 的结合自由能分别为: -25.16 kcal/mol, -24.80 kcal/mol 和 -19.11 kcal/mol,同样与实验中的生物活性(IC50 值分别为 0.29 μmol/L, 32.14 μmol/L, 96.34 μmol/L)相一致. 而且在表 1 中,可以看出 3 种抑制剂在 AChE 中均表现出较高的活性,对两种胆碱酯酶具有选择性. 实验中抑制剂对 3 种抑制剂的选择指数分别为: 4.8, 47.9 和 44.2<sup>[9]</sup>,可见模拟结果与实验数据也能很好地吻合.

从表 1 中可以看出,静电能( $\Delta E_{\text{ele}}$ )、范德华作用项( $\Delta E_{\text{vdw}}$ )和非极性溶剂化自由能( $\Delta G_{\text{nonpolar}}$ )对结合是有利的. 在结合中,范德华作用都起主导作用. 尽管气相的静电能( $\Delta E_{\text{ele}}$ )对结合是有利的,但也不能完全抵消极性去溶剂能( $\Delta G_{\text{pol}}$ )对结合的不利影响. 因此,净的静电能( $\Delta E_{\text{ele+pol}}$ )对结合是不利的.

表 1 用 MM-PBSA 方法计算得到的蛋白质-配体复合物的结合自由能项

Table 1 Binding free energy components for the six complexes by using MM-PBSA method

kcal/mol

复合物/能量	$\Delta E_{ele}$	$\Delta E_{vdW}$	$\Delta E_{gas}$	$\Delta G_{pol}$	$\Delta G_{nonpolar}$	$\Delta G_{sol}$	$\Delta G_{bind}$
AChE/A1	-7.05	-40.11	-66.92	23.43	-5.29	18.14	-27.53
BChE/A1	-14.61	-39.76	-54.37	34.27	-5.06	29.21	-25.16
AChE/A2	-27.90	-39.02	-51.14	46.44	-5.34	41.10	-25.83
BChE/A2	-11.75	-38.94	-50.70	31.02	-5.13	25.90	-24.80
AChE/A3	-11.03	-38.61	-45.67	35.28	-5.46	29.83	-21.31
BChE/A3	-12.24	-34.27	-46.51	32.16	-4.75	27.40	-19.11

为了深入地研究蛋白质的每个残基在复合物体系中发挥的作用,我们对每个残基进行了能量分解. 6 个体系分解到每个残基的结合自由能如图 3 所示. 图 3 中我们列出了能量小于-0.8 kcal/mol 的残基,A1 与 AChE 的结合亲和力的关键残基为 F75、F78、W84、G118、F288、F330、L333 和 Y334,这些关键残基的结合自由能总和为-12.10 kcal/mol; AChE/A2 体系的关键残基有: W84、G118、Y121、I287、F290、F330、F331、Y334、H440,这些关键残基的结合自由能总和为:-11.84 kcal/mol; AChE/A3 体系的关键残基有: F78、G119、Y121、F288、R289、F290、F331、Y334,结合自由能之和为-11.20 kcal/mol. 3 种抑制剂与 AChE 的关键残基的结合自由能总和与其生物活性 A1>A2>A3 相一致. 从图 3 中还可以看出,在区分 3 种抑制剂对 AChE 的生物活性中,残基 W84、G118、F330 起着至关重要的作用. 同样的,3 种抑制剂与 BChE 的关键残基(A1: F76、H77、G117、L286、V288、F329、H438; A2: F73、W82、G117、W231、L286、F329; A3: G117、Q119、L286、V288),结合自由能之和分别为:-9.35 kcal/mol,-8.67 kcal/mol 和-4.47 kcal/mol,与实验上的生物活性也一致. 从图 3 可以直观的看出,对 A1~A3/AChE 复合物体系结合贡献比较大的残基数量要比 A1~A3/BChE 体系的多,且结合自由能的值也比较大,进一步揭示了抑制剂对 AChE 的选择性.

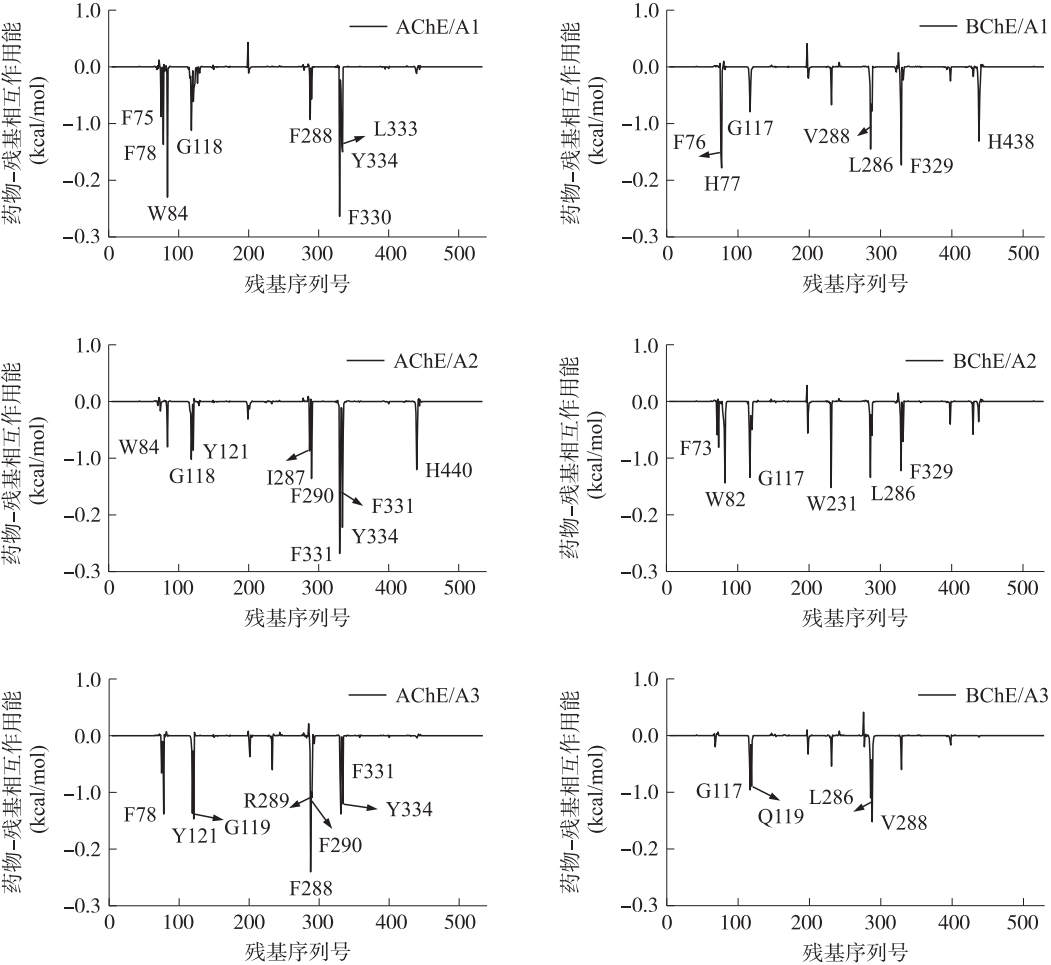


图 3 AChE/BChE 抑制剂复合物体系中抑制剂-残基之间的相互作用谱图

Fig. 3 Interaction spectra of inhibitor-residue pair in the protein-inhibitor complexes

我们通过表 1 得知范德华作用对复合物的结合起主导作用,抑制剂 A1, A2, A3 与 AChE/BChE 间的范德华作用能分别为  $-40.11$  kcal/mol,  $-39.02$  kcal/mol,  $-38.61$  kcal/mol 和  $-39.76$  kcal/mol,  $-38.94$  kcal/mol,  $-34.27$  kcal/mol, 均和抑制剂的生物活性  $A1 > A2 > A3$  一致, 而且 3 种抑制剂和两种胆碱酯酶的结合自由能也反映出了抑制剂对两种酶的选择性。

由表 1 可以看出静电能影响着抑制剂的生物活性和选择性, 其中氢键作用有很大的影响。AChE/A1 体系中, A1 与相邻残基形成了两个稳定的氢键, 分别形成于 A1 的氧原子(O13)与 Tyr334 的氮原子以及 A1 上氧原子(O13)与 Leu333 的氧原子之间, MD 过程中氢键占有率分别为 98.62% 和 56.14%, 键长平均为  $3.34$  Å 和  $3.31$  Å; AChE/A2 体系中有 1 个稳定的氢键, 即 A2 上的氧原子(O8)与残基 His440 上的氮原子之间, 占有率为 85.63%, 键长为  $3.02$  Å; AChE/A3 体系中, A2 上的氮原子(N8)与 Phe288 上的氮原子, A2 上的氮原子(N9)与 Arg289 上的氮原子之间形成了两条稳定的氢键, 占有率分别为 53.86% 和 50.60%, 键长分别为  $3.30$  Å 和  $3.24$  Å。同样的, BChE/A1 体系中, A1 上的氧原子(O13)与残基 His438 上的氧原子之间形成了 1 条稳定的氢键, 占有率为 95.44%, 键长为  $2.88$  Å; BChE/A2 体系中, A2 上的氧原子(O7)与 His438 上的氧原子之间形成了 1 条占有率为 96.66% 的氢键, 占有率为  $2.87$  Å; BChE/A3 体系中, A3 上的两个氮原子(N8/N9)与 Val288 上的氮原子之间形成了两条稳定的氢键, 占有率分别为 99.22% 和 78.30%, 键长为  $3.05$  Å 和  $3.20$  Å。此外, 3 种抑制剂还与两种酶周围的残基形成了疏水作用, 这些氢键作用和疏水作用在模拟初期都有些波动, 后来都趋于平稳, 表明氢键作用和疏水作用可以使 3 种抑制剂稳定在结合位点。

### 3 结论

本文通过分子对接, 分子动力学模拟及 MM/PBSA 能量计算分析等方法, 从原子水平上研究了 3 个 1,3,4-噻二唑类衍生物与 AChE/BChE 的相互作用, 并揭示了该类抑制剂对 AChE 的选择性抑制机理。分子对接结果表明, 抑制剂与两种胆碱酯酶具有相似的结合模式。结合自由能的计算结果与抑制剂的实验生物活性吻合较好。3 个 AChE 复合物体系的药物-残基间的相互作用要比相对应的 BChE 复合物体系的更强, 特别重要的是, 范德华作用能决定了 3 种抑制剂均能够选择性抑制 AChE。本文的工作为今后设计具有更高的抑制活性和选择性的阿尔茨海默病药物提供了理论依据和指导。

### [参考文献]

- [1] CHEN Y, LIN H, YANG H, et al. Discovery of new acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibitors through structure-based virtual screening[J]. Rsc advances, 2017, 7:3 429-3 438.
- [2] ZHANG C, DU Q Y, CHEN L D, et al. Design, synthesis and evaluation of novel tacrine-multialkoxybenzene hybrids as multi-targeted compounds against Alzheimer's disease[J]. European journal of medicinal chemistry, 2016, 116:200-209.
- [3] CHEN X, FANG L, LIU J J, et al. Reaction pathway and free energy profile for butyrylcholinesterase-catalyzed hydrolysis of acetylcholine[J]. Journal of physical chemistry B, 2011, 115:1 315-1 322.
- [4] Di LAZZARO V, OLIVIERO A, PILATO F, et al. Neurophysiological predictors of long term response to AChE inhibitors in AD patients[J]. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 2005, 76:1 064-1 069.
- [5] CAMPS P, FORMOSA X, GALDEANO C, et al. Tacrine-based dual binding site acetylcholinesterase inhibitors as potential disease-modifying anti-Alzheimer drug candidates[J]. Chem Biol Interact, 2010, 187:411-415.
- [6] SUGIMOTO H, YAMANISHI Y, IIMURA Y, et al. Donepezil hydrochloride (E2020) and other acetylcholinesterase inhibitors[J]. Current medicinal chemistry, 2000, 7:303-339.
- [7] MARCO L, do CARMO C, GALANTHAMINE M. A natural product for the treatment of Alzheimer's disease[J]. Recent patents on CNS drug discovery, 2006(1): 105-111.
- [8] BONO G F, SIMÃO S D P, BATISTELA M S, et al. Furtado-alle butyrylcholinesterase: K variant, plasma activity, molecular forms and rivastigmine treatment in Alzheimer's disease in a Southern Brazilian population[J]. Neurochemistry international, 2015, 81:57-62.
- [9] SKRZYPEK A, MATYSIAK J, NIEWIADOMY A, et al. Synthesis and biological evaluation of 1,3,4-thiadiazole analogues as novel AChE and BuChE inhibitors[J]. European journal of medicinal chemistry, 2013, 62:311-319.



- [10] KRYGER G S I, SUSSMAN J L. Structure of acetylcholinesterase complexed with E2020(Aricept): implications for the design of new anti-Alzheimer drugs[J]. Structure with folding and design, 1999.
- [11] NICOLET Y, LOCKRIDGE O, MASSON P, et al. Crystal structure of human butyrylcholinesterase and of its complexes with substrate and products[J]. The journal of biological chemistry, 2003, 278: 41 141–41 147.
- [12] GARRETT M M, DAVID S G, ROBERT S H, et al. Automated docking using a lamarckian genetic algorithm and an empirical binding free energy function[J]. Journal of computational chemistry, 1998, 19: 1 639–1 662.
- [13] CORNELL W D, CIEPLAK P, BAYLY C I, et al. A second generation force field for the simulation of proteins, nucleic acids, and organic molecules[J]. Journal of the American chemical society, 1995, 117: 5 179–5 197.
- [14] WANG J M, WOLF R M, CALDWELL J W, et al. Development and testing of a general amber force field[J]. Journal of computational chemistry, 2004, 25: 1 157–1 174.
- [15] JORGENSEN W L, CHANDRASEKHAR J, MADURA J D, et al. Comparison of simple potential functions for simulating liquid water[J]. The journal of chemical physics, 1983, 79: 926–935.
- [16] ANDERSEN H C. Molecular dynamics simulations at constant pressure and/or temperature[J]. The journal of chemical physics, 1980, 72: 2 384–2 393.
- [17] KUMARI R, KUMAR R, LYNN A. g\_mmpbsa-a GROMACS tool for high-throughput MM-PBSA Calculations[J]. Journal of chemical information and modeling, 2014, 54: 1 951–1 962.
- [18] SAIZ U L, CABRERA M A, FROEYEN M. Exploring the conformational changes of the ATP binding site of gyrase B from Escherichia coli complexed with different established inhibitors by using molecular dynamics simulation[J]. J Mol Graph Model, 2011, 29: 726–739.

[责任编辑:顾晓天]

(上接第54页)

- [22] BAEK R H, BAEK C K, JUNG S W, et al. Characteristics of the series resistance extracted from Si nanowire FETs using the Y-function technique[J]. IEEE Trans Nano Technol, 2010, 9: 212–217.
- [23] LIN D W, CHENG M L, WANG S W, et al. A Constant-mobility method to enable MOSFET series-resistance extraction[J]. IEEE electron device Lett, 2007, 28: 1 132–1 134.
- [24] HO C S, LO Y C, CHANG Y H, et al. Determination of gate-bias dependent source/drain series resistance and effective channel length for advanced MOS devices[J]. Solid-state electron, 2006, 50: 1 774–1 779.
- [25] MEIJER E J, GELINCK G H, Van VEENENDAAL E, et al. Scaling behavior and parasitic series resistance in disordered organic field-effect transistors[J]. Applied physics letters, 2003, 82(25): 4 576–4 578.
- [26] CHEN W P N, SU P, GOTO K I, et al. Series resistance and mobility extraction method in nanoscale MOSFETs[J]. J Electro Chem Soc, 2009, 156(1): H34–H38.
- [27] CAMPBELL J P, CHEUNG K P, SUEHLE J S, et al. A simple series resistance extraction methodology for advanced CMOS devices[J]. IEEE electron device letters, 2011, 32(8): 1 047–1 049.
- [28] CAMPBELL J P, CHEUNG K P, DROZDOV S A, et al. Channel length-dependent series resistance? [C]//Silicon nanoelectronics workshop (SNW). Hawaii, USA; IEEE, 2012: 1–2.
- [29] MA L J, JI X L, CHEN Y C, et al. Extraction of channel length independent series resistance for deeply scaled metal-oxide-semiconductor field-effect transistors[J]. Chinese physics letters, 2014, 31(9): 097302.

[责任编辑:顾晓天]