

doi: 103969/j.issn.0490-6756.2017.03.020

分子动力学研究抗体 SPE7 与抗原 Alizarin red 的相互作用机制

刘进庆¹, 梁志强¹, 王伟¹, 伊长虹¹, 李洪云¹, 赵娟¹, 张庆刚²

(1. 山东交通学院理学院, 济南 250357; 2. 山东师范大学物理与电子科学学院, 济南 250014)

摘要: 研究抗原与抗体的相互作用机制在治疗与抗体相关疾病药物的研发中起到重要作用. 采用分子动力学模拟和 MM-PBSA(molecular mechanics-Poisson Boltzmann surface area)以及溶解相互作用能 SIE(solvated interaction energy)方法研究了抗原 Alizarin red(AZN)与抗体 SPE7 的结合模式. 研究结果证明范德华作用主导了抗原 AZN 与抗体 SPE7 的相互作用. 基于残基能量分解的计算表明抗原 AZN 能与残基 H-W35、H-Y105、L-Y34 和 L-W93 产生较强的相互作用, 此结果表明 AZN 与 SPE7 分离残基间的 π - π 相互作用驱动了 AZN 与 SPE7 的结合. 期望这个研究能为治疗与抗体相关疾病药物的研发提供重要的理论指导.

关键词: 分子动力学; 抗体; MM-PBSA; 结合自由能; 回旋半径; SIE

中图分类号: Q641.12 **文献标识码:** A **文章编号:** 0490-6756(2017)02-0340-07

Insight into interaction mechanism of antibody SPE7 with antigen Alizarin red by molecular dynamics simulations

LIU Jin-Qing¹, LIANG Zhi-Qiang¹, WANG Wei¹, YI Chang-Hong¹,
LI Hong-Yun¹, ZHAO Juan¹, ZHANG Qing-Gang²

(1. School of science, Shandong Jiaotong University, Jinan 250357, China;

2. College of Physics and Electronics, Shandong Normal University Jinan 250014, China)

Abstract: The interaction mechanism of antigens with antibodies plays an important role in development of drugs curing diseases related with antibodies. In this work, molecular dynamics simulations combined with molecular mechanics-Poisson Boltzmann surface area (MM-PBSA) method and solvated interaction energy (SIE) were carried out to study the binding mode of antigen Alizarin red (AZN) to antibody SPE7. The results show that van der Waals interaction is a main force to control the interaction of AZN with SPE7. The calculations from residue-based free energy decomposition indicates that the π - π interaction of AZN with separate residues in SPE7 drives the binding of AZN to SPE7. More detailed, AZN produces strong interactions with the residues H-W35, H-Y105, L-Y34 and L-W93 in SPE7. We expect that this work can provide theoretical guidance for the development of drugs targeting the interactions of antigens with antibodies.

Keywords: Molecular dynamics; Antibody; MM-PBSA; Binding free energy; Gyration radius, SIE

收稿日期: 2016-04-13

基金项目: 国家自然科学基金(11504206, 11274206); 山东省高等学校科技计划项目(J14LJ07)

作者简介: 刘进庆(1971-), 男, 山东单县人, 硕士, 研究方向为生物大分子数值计算. E-mail: ljqs987330@163.com

1 引言

抗原入侵到人体内对人类身体健康造成很大威胁,给人体组织带来一定程度的损害.面对抗原入侵,人体内会产生一定的免疫反应,诱发抗体抵抗病毒,从而保护人类的身体健康.先前的研究表明:对抗原入侵做出相应的抗体种类是有限的,而现有抗原种类却是无限的^[1, 2].故而一个问题摆在医疗工作者和科学研究人员面前,有限的抗体如何能抵抗无限抗原的入侵呢?为阐明该问题,Pauling 等人认为抗体应有不同构象,但这些构象却拥有相同的结合位点^[3].基于这种观点,单一抗体可能与多种抗原相结合,或对多种抗原产生交叉性反应^[4].因此,在分子原子层次上研究抗体构象多样性的分子机理将会对人类的身体健产生重要意义.

迄今为止,多种抗原与抗体复合物的晶体已被确定,这为进一步研究抗体与抗原的相互作用机理提供了一定的结构基础.这些结构表明通过共享的分子化学和分子结构的相似性能实现抗体对抗原的交叉性反应^[5].例如:HIV-1 的 P24 蛋白抗体不仅能抵抗自身的抗原,而且还能与不相关的肽类抗原结合^[6].溶解素酶(lysozyme)的抗体 D1.3 除与溶剂素酶产生强烈的相互作用外,还能够与抗独特性抗体(anti-idiotypic antibody)形成较强烈的结合^[7].因此在原子层次上揭示抗体与多种抗原相互结合的潜在机理,对于临床上研发治疗与抗体相关疾病的药物具有重要作用.

研究表明 Tawfik 等人研究的单克隆免疫球蛋白抗体 SPE7 能有效地抵抗抗原 AZN.抗体 SPE7 与抗原 AZN 产生了较强的相互作用,它们间的相互作用强度在 K_i 值上达到 40 nM^[8].而且能够与 SPE7 结合口袋内的多个疏水性残基形成较强的疏水作用.因此从原子层次上研究 AZN 与 SPE7 的相互作用机制,将有利于多种疾病治疗药物的设计与研发.

全原子的分子动力学模拟和结合自由能预测是研究配体与蛋白质相互作用的重要工具^[9-12].不同模拟方法的组合已经在许多生命体系的研究中获得重要成功.因此,在当前的工作中,选择了抗原 AZN 和抗体 SPE7 作为研究对象. AZN 与 SPE7 的结构如图 1 所示.采用分子动力学模拟与基于分子力学的泊松-玻尔兹曼结合表面积(MM-PBSA)和溶解相互作用能方法计算 AZN 与 SPE7

的结合自由能,进而揭示它们的作用机理.目前基于此配体与抗体 SPE7 的原子层次的研究尚未清楚,有待于进一步详细研究.该研究定能为与抗体相关疾病治疗药物的研发提供重要的理论指导.

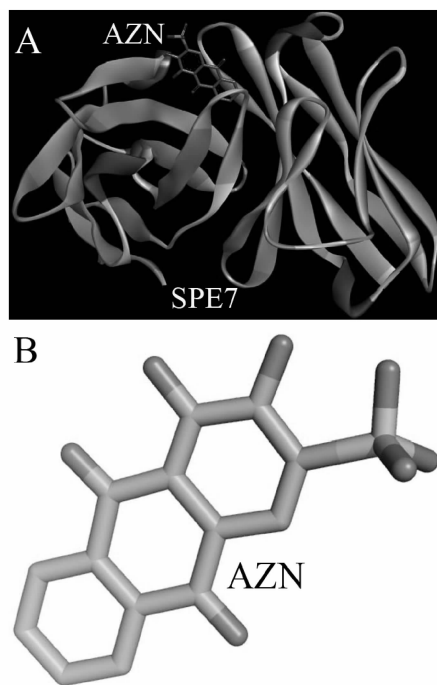


图 1 分子结构:(A) AZN-SPE7 复合物结构;
(B) 抗原 AZN 的结构.

Fig. 1 Molecular structures: (A) AZN-SPE7 complex, (B) antigen AZN.

2 计算方法

2.1 分子动力学模拟

从蛋白质库提取的晶体结构(1OAR)被用作动力学模拟的初始构象.在体系初始化过程中,原有晶体结构中所有的水分子均被保留在初始模型中,采用 Amber^[13]中的 leap 模块将缺失的氢原子连接到相应的重原子. SPE7 和水分子的力场参数均由 Amber 中的 FF03^[14]力场产生.抗原分子 AZN 的力场参数由 GAFF 力场产生^[15],且将源自半经验方法 AM1 的 BCC 电荷分配给 AZN 的每一个原子.复合体 SPE7-AZN 被溶解在显性的 TIP3P 的水盒子里,且将水盒子边缘与复合体最近原子的距离设为 12.0 Å.三个钠离子添加到水和复合体组成的系统,以确保 SPE7、AZN、离子和水分子组成的系统呈电中性.

为缓解系统内原子间一些不合理的接触,采用 Amber 中的 Sander 模块对每一个系统执行两步的系统优化:先约束溶质,优化溶剂和中和离子,

约束力常数为 $100 \text{ kcal}/(\text{mol} \cdot \text{\AA}^2)$; 然后无约束地对整个系统优化. 优化均先执行 1500 步的最陡下降优化, 随后执行 3000 步的共轭梯度优化. 其后在 1000 ps 内把系统的温度从 0 K 缓慢地加热到 300 K, 再进行 1000 ps 的常温 300 K, 常压 1 标准大气压的动力学平衡. 最后对 SPE7-AZN 复合系统的执行 20 ns 无约束分子动力学模拟. 模拟期间采用 SHAKE 方法约束与氢原子相连化学键的伸缩^[16]. 模拟积分步长为 2 fs. PME 方法用来计算长程的静电相互作用. 采用周期性边界条件以消除溶剂盒子的边缘效应^[17]. 涉及静电相互作用和范德华相互作用的非成键相互作用的截断值设为 12.0 \AA . 同时, 监测和评估主链原子相对于晶体结构的 RMSD 随时间的函数, 以判断系统平衡的是否可靠.

2.2 MM-PBSA 方法计算结合自由能

采用 MM-PBSA 方法计算抗原 AZN 与 SPE7 的结合自由能. 从分子动力学模拟轨迹中每隔一定的时间间隔取出体系的结构, 删掉构象中的水分子和钠离子, 使用下面方程计算结合自由能.

$$\Delta G = \Delta E_{\text{MM}} + \Delta G_{\text{sol}} - T\Delta S \quad (1)$$

方程中 ΔE_{MM} 表示气相中的分子力学能, ΔG_{sol} 表示溶解自由能对 AZN 与 SPE7 结合的贡献, $T\Delta S$ 表示熵变, 是指 AZN 结合前后运动自由度的变化对结合自由能的贡献. 第一项 ΔE_{MM} 由以下两部分构成:

$$\Delta E_{\text{MM}} = \Delta E_{\text{ele}} + \Delta E_{\text{vdw}} \quad (2)$$

式中 ΔE_{ele} 和 ΔE_{vdw} 分别表示气相中抗原 AZN 与抗体 SPE7 间产生的静电相互作用和范德华相互作用. 溶解自由能也可分解成如下两个成分:

$$\Delta G_{\text{sol}} = \Delta G_{\text{pb}} + \Delta G_{\text{surf}} \quad (3)$$

式中 ΔG_{pb} 和 ΔG_{surf} 分别代表极性溶解自由能和非极性溶解自由能对 AZN 与 SPE7 结合的贡献. 前者由有限差分法求解泊松-玻尔兹曼方程获得, 计算中溶质和溶剂的电介常数分别设定为 1.0 和 80.0. 后者使用如下经验方程求解:

$$\Delta G_{\text{surf}} = \gamma \times \text{SASA} + \beta \quad (4)$$

式中 γ 和 β 的值设定为 $0.00542 \text{ kcal}/(\text{mol} \cdot \text{\AA}^2)$ 和 $0.92 \text{ kcal}/\text{mol}$. 最后一项 $T\Delta S$ 是抗原 AZN 结合诱导的自由度的变化形成的熵变对结合自由能的贡献, 该项使用简振模和传统的热力学进行计算.

2.3 溶解相互作用能方法计算

SIE 方法能快速合理地计算配体与蛋白质间

的结合自由能^[18], 该方法能有效地研究配体与蛋白质的结合模式. 本研究从动力学模拟轨迹的最后 10 ns 以 100 ps 的时间间隔取出的 100 个构象用于 SIE 方法计算结合自由能. SIE 方法计算结合自由能的原理如下:

$$\Delta G_{\text{bind}} = \alpha \times [\Delta E_c(D_m) + \Delta G_{\text{vdw}} + \Delta G^R + \Delta G_{\text{cav}}(\rho)] + C \quad (5)$$

程中 ΔE_c 和 ΔG_{vdw} 分别为分子间的库伦相互作用和范德华相互作用. 它们通常使用分子力学进行计算, 相应的力场常数取自 FF03 力场. 第二项 ΔG^R 表示配体结合前后反应场能的变化, 该项由 BRI BEM 方法和溶剂探针半径求解泊松方程获得^[19]. 第四项 ΔG_{cav} 反应配体结合诱导的溶剂可及表面积的变化. 参数 α 为对应熵变的比例系数, D_m 是溶质内部的介电常数, ρ 是线性标度的范德华半径系数, 而 C 表示一个能量常数. 在当前的计算研究中 α 、 D_m 、 ρ 和 C 分别设定为 0.1048, 2.25, 1.1, $0.0129 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{\AA}^{-2}$ 和 $-2.89 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ ^[19]. 该方法已经成功地用于研究抑制剂与多种蛋白质的相互作用机制^[20-24]. 因此本工作采用 SIE 方法计算 AZN 与 SPE7 结合自由能, 研究它们间的结合模式.

3 结果与讨论

3.1 动力学平衡的稳定性

在当前的工作中, 采用抗体 SPE7 主骨架原子的均方根偏差 (RMSD) 评估系统模拟平衡的可靠性. 正是基于此思想, 动力学模拟的轨迹被用之计算抗体骨架原子相对于其初始优化结构的 RMSD 随时间的演化关系, 坐标的涨落信息被描绘于图 2 中. 图 2 表明动力学模拟开始 5 ns 后模拟系统已经趋近平衡. 由图 2 观察到 RMSD 的平均值大约为 1.31 \AA , 其在平衡位置的涨落范围小于 0.59 \AA . 此结果暗示所获得的分子动力学模拟轨迹能可靠地用于结合自由能预测的构象系综的统计取样.

3.2 结构变化

为了评估 AZN 结合对抗体 SPE7 结构的影响, 抗体 SPE7 中所有 C_α 原子的涨落 (RMSF) 被计算且显示在图 3 中. 依据图 3, AZN 结合对 SPE7 的内部结构动力学产生不同程度的影响. 由图 3 观察到, 在 AZN 与抗体 SPE7 结合的复合物中, 残基 42、120、145、163、173、178 和 188 附近产生较大的原子涨落. 该结果证明 AZN 或许严重影

响这些区域的残基与其的相互作用, 进而影响到抗体 SPE7 内部结构动力学的变化. 回旋半径是另一个粗略评估蛋白涨落和动力学平衡一个重要工具. 在当前的工作中, 抗体 SPE7 的回旋半径随时间的演化关系被计算且显式在图 4 中, 图 4 表明 SPE7 的整体结构在回旋半径为 17.4 \AA 的位置附近上下涨落, 且也说明体系在 5 ns 后达到了平衡.

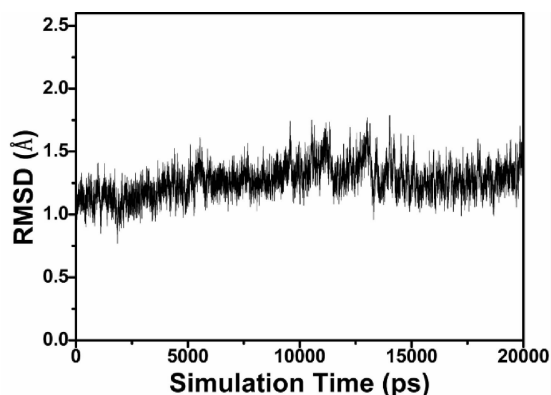


图 2 MD 模拟中抗体 SPE7 主链原子的均方根偏差
Fig. 2 Root-mean-square deviation of backbone atoms in antibody SPE7 during molecular dynamics simulations.

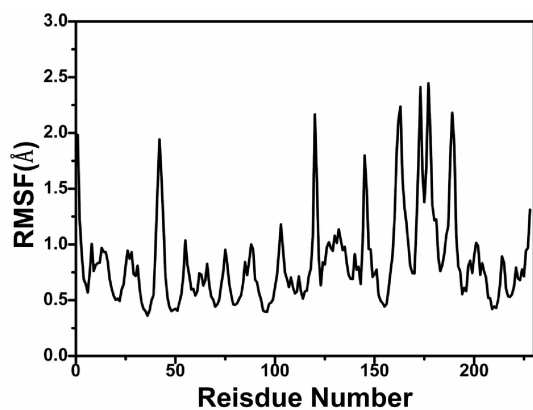


图 3 动力学模拟过程中残基 C_{α} 原子的平均涨落.
Fig. 3 Root-mean-square fluctuation of C_{α} atoms in SPE7 during molecular dynamics simulation.

3.3 MM-PBSA 计算

AZN 与抗体的结合自由能可用之评估它们间结合的强弱. 为达到这一目标, 应用 MM-PBSA 方法计算了 AZN 与抗体 SPE7 的结合自由能以及各成分的贡献, 计算所使用的 100 个构象取自最后 10 ns 的动力学模拟轨迹, 表 1 列出了相应的能量信息. 依据表 1, AZN 与抗体 SPE7 的结合自由能

为 $-15.05 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$. 此结果表示 AZN 与抗体 SPE7 能产生比较强的亲和能.

由表 1 发现, 影响 AZN 与抗体 SPE7 结合的因素有 5 个, 这 5 个因素分别为 AZN 与 SPE7 间的静电相互作用 ΔE_{ele} 、范德华相互作用 ΔE_{vdw} 、非极性溶解自由能 ΔG_{surf} 、极性溶解自由能 ΔG_{pb} 以及熵变 $-T\Delta S$. AZN 与抗体 SPE7 的范德华作用大约为 $-61.22 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$, 该因素为 AZN 与 SPE7 的结合提供了有利贡献. AZN 与抗体 SPE7 间产生了 $-7.03 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ 的非极性溶解自由能, 其也有利于 AZN 与抗体 SPE7 的结合. 表 1 表明 AZN 与抗体 SPE7 产生了较强的静电相互作用, 其作用强度为 $-42.08 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$, 虽然该相互作用有利于 AZN 与抗体的结合, 但是更强的不利于抗原结合的极性溶解自由能为 73.02 kcal/mol . 因此这种不利因素完全抵消了有利因素的静电相互作用, 故总体来看极性溶解自由能削弱了 AZN 与抗体 SPE7 的结合. 运动自由度诱导的熵变对结合自由能的贡献为 $22.26 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$, 此结果证实熵效应也严重削弱了 AZN 与抗体 SPE7 的结合. 简言之, 范德华作用是 AZN 与抗体 SPE7 的结合的主要力量.

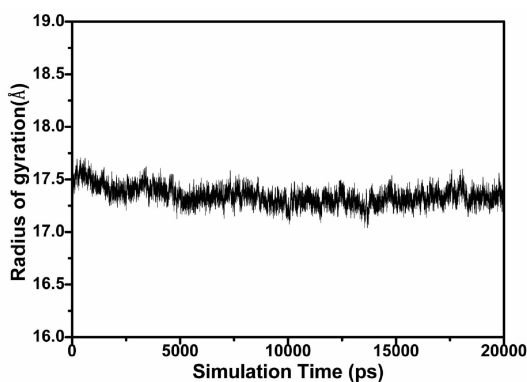


图 4 动力学模拟过程中抗体 SPE7 的回旋半径
Fig. 4 Gyration radius of antibody SPE7 during molecular dynamics simulations

3.4 SIE 计算

本工作也采用 SIE 方法计算了 AZN 与 SPE7 间的结合自由能, 以便与 MM-PBSA 计算的结果进行比较. 计算结果显示在表 2 中. 表 2 表明 AZN 与 SPE7 的结合自由能为 $-14.15 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$. 本结果与 MM-PBSA 计算的结果比较接近. 这说明我们当前的计算是可靠的.

表 1 采用 MM-PBSA 方法计算所得到的自由能成分(kcal/mol)^a

Tab.1 Results of free energies (in kcal/mol) calculated by MM-PBSA method

Component	Complex		SPE7		AZN		Delta	
	Mean	Std	Mean	Std	Mean	Std	Mean	Std
E_{ele}	-5459.27	76.10	-5258.72	75.48	-158.47	2.56	-42.08	4.61
E_{vdw}	-818.97	20.55	-764.84	20.44	7.08	2.40	-61.22	3.18
E_{int}	4301.78	41.01	4198.98	41.17	102.80	5.75	0.00	0.00
E_{gas}	-1976.46	80.25	-1824.57	79.66	-48.59	5.95	-103.30	5.34
G_{surf}	57.17	0.74	59.14	0.74	5.06	0.07	-7.03	0.12
G_{pb}	-2268.11	64.84	-2301.69	64.57	-39.45	1.68	73.02	3.79
G_{sol}	-2210.94	64.59	-2242.54	64.32	-34.39	1.71	65.99	3.78
G_{pbele}	-7727.38	27.04	-7560.40	26.54	-197.92	1.76	30.94	4.44
G_{pbtot}	-4187.40	42.11	-4067.12	42.06	-82.97	5.45	-37.31	4.78
-TS	2239.95	0.00	2199.40	0.00	62.81	0.00	22.26	0.00
ΔG_{bind}							-15.05	

^a E_{ele} 和 E_{vdw} 分别表示静电作用能和范德华作用能, E_{int} 表示由键伸、键角弯折和二面角扭转贡献的内能, $E_{gas} = E_{ele} + E_{vdw} + E_{int}$; G_{surf} 和 G_{pb} 分别是非极性溶剂化能和极性溶剂化能, $G_{sol} = G_{surf} + G_{pb}$; $G_{pbele} = E_{ele} + G_{pb}$; $G_{pbtot} = G_{sol} + E_{gas}$; TS 自由度变化对自由能的贡献。

表 2 SIE 方法计算的结合自由能及各能量成分

Tab.2 Binding free energies and energy components (in kcal/mol) calculated by SIE method

Components	WT PR	
	Mean	std
ΔE_{vdw}	-67.81	3.21
ΔE_c	-46.92	3.14
ΔG^R	19.27	1.63
ΔG_{av}	-11.91	0.24
C	-2.89	0.00
ΔG_{bind}	-14.15	0.82

表中所有的能量单位均是 kcal/mol.

表 2 表明结合自由能包括 4 个成分, 即库仑相互作用能 ΔE_c 、范德华相互作用能 ΔG_{vdw} 、反应场能 ΔG^R 和表面积相关的疏水性作用能 ΔG_{av} , 其中 ΔE_c 、 ΔG_{vdw} 和 ΔG_{av} 有利于 AZN 与 SPE7 的结合, 而 ΔG^R 削弱了 AZN 的结合. ΔG_{vdw} 和 ΔG_{av} 应该与非极性相互作用有关, 而 ΔE_c 和 ΔG^R 与极性相互作用相关, 因此表 2 表明虽然库仑相互作用为 AZN 的结合提供有力贡献, 但是这个有利贡献完全被反应场能抵消. 通过比较表 2 的各能量成分发现: 范德华相互作用驱动了 AZN 与 SPE7 的结合, 该结果与先前的 MM-PBSA 计算相吻合.

3.5 结构-亲和能关系

为详细地评估每一个残基对 AZN 结合的贡献及探索 AZN-SPE7 的结构与亲和能关系, 使用基于残基的能量分解方法计算了 AZN 与 SPE7 中

每一个残基的相互作用能, 其计算结果描绘在图 5 中. 取自动力学模拟轨迹的最小能量结构被采用以便再现 AZN 与抗体中重要残基的相对几何位置(图 6).

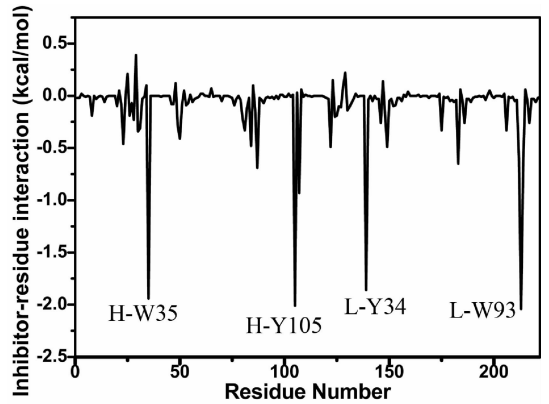


图 5 抗原 AZN 与抗体 SPE7 各残基的相互作用谱
Fig. 5 AZN-residue interaction spectrum between AZN and antibody SPE7

由图 5 观察到, AZN 与 SPE7 中 4 个残基产生较强的相互作用. 这 4 个残基包括 H-W35, H-Y105, L-Y34 和 L-W93. H 和 L 分别表示抗体 SPE7 的链 H 和 L. 图 5 表明抗原 AZN 与 H-W35, H-Y105, L-Y34 及 L-W93 的相互作用均强于 1.5 kcal/mol.

依据图 4, AZN 与 L-W93 的相互作用最强, 其作用强度为 -2.06 kcal/mol. 图 5 表明该相互作用主要来自 AZN 的 3 并疏水性环与残基 L-W93 疏水性环间平行的 π - π 相互作用. 图 6 表明 H-

W35 疏水性环也与 AZN 的 3 并疏水性环形成 $\pi-\pi$ 相互作用, 但它们并不平行, 且两环间的距离较远, 故其间的相互作用较弱, 相互作用强度为 -1.94 kcal/mol (图 5)。从结构上看(图 6), H-Y105 的苯环与抗原 AZN 的 3 并疏水性环相邻近且相互平行, 因此它们间易于形成平行的 $\pi-\pi$ 相互作用, 图 5 表明该相互作用强度达到 -2.04 kcal/mol。尽管残基 L-Y34 的疏水性苯环也能与 AZN 的 3 并疏水性环形成 $\pi-\pi$ 相互作用, 但两环相对位置并不平行且距离较远(图 6), 因此 AZN 与 L-Y34 间的相互作用稍弱一点, 其作用强度达到 -1.86 kcal/mol。上述结果表明, 抗原 AZN 与抗体 SPE7 间关键残基的 $\pi-\pi$ 相互作用驱动了抗原与抗体的结合。这为药物设计提供一个理论暗示: 如何优化药物分子与抗体间的 $\pi-\pi$ 相互作用将有利于治疗抗体相关疾病药物的研发。

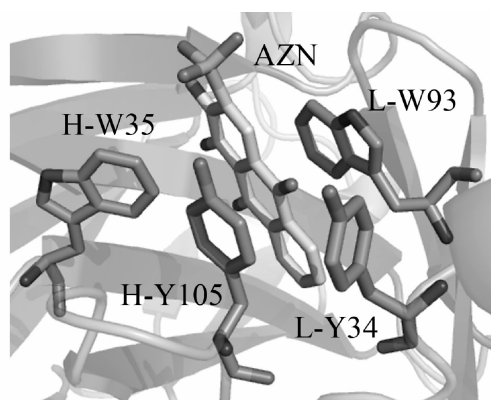


图 6 在 AZN-SPE7 复合物中涉及关键作用的残基与抗原 AZN 的相对几何位置

Fig. 6 Relative geometry of the key residues to antigen AZN in the AZN-SPE7 complex

4 结 语

在当前的研究工作中, 20-ns 的分子动力学模拟与 MM-PBSA 和 SIE 方法相结合研究了抗原 AZN 与抗体 SPE7 的相互作用机制, 研究结果证明范德华作用是 AZN 与抗体 SPE7 的相互作用的主要力量。采用基于残基能量分解的方法计算了抗原 AZN 与 SPE7 各残基的相互作用。结果表明 AZN 与残基 H-W35、H-Y105、L-Y34 和 L-W93 产生较强的相互作用, 同时该结果也表明 AZN 与 SPE7 残基间的 $\pi-\pi$ 相互作用驱动了 AZN 与 SPE7 的结合。期望这个研究能为治疗与抗体相关疾病药物的研发提供重要的理论指导。

参考文献:

- [1] Gallucci S, Lolkema M, Matzinger P. Natural adjuvants: endogenous activators of dendritic cells [J]. *Nat Med*, 1999, 5: 1249.
- [2] Srithayakumar V, Castillo S, Rosatte R C, *et al.* MHC class II DRB diversity in raccoons (*Procyon lotor*) reveals associations with raccoon rabies virus (Lyssavirus) [J]. *Immunogenetics*, 2011, 63: 103.
- [3] Pauling L. A theory of the Structure and process of formation of antibodies * [J]. *J Am Chem Soc*, 1940, 62: 2643.
- [4] Christian R B, Zuckermann R N, Kerr J M, *et al.* Simplified methods for construction, assessment and rapid screening of peptide libraries in bacteriophage [J]. *J Mol Biol*, 1992, 227: 711.
- [5] Charbonnier J B, Golinelli-Pimpanau B, Gigant B, *et al.* Structural convergence in the active sites of a family of catalytic antibodies [J]. *Science*, 1997, 275: 1140.
- [6] Keitel T, Kramer A, Wessner H, *et al.* Crystallographic analysis of anti-p24 (HIV-1) monoclonal antibody cross-reactivity and polyspecificity [J]. *Cell*, 1997, 91: 811.
- [7] Fields B A, Goldbaum F A, Ysern X, *et al.* Molecular basis of antigen mimicry by an anti-idiotope [J]. *Nature*, 1995, 734: 739.
- [8] James L C, Roversi P, Tawfik D S. Antibody multispecificity mediated by conformational diversity [J]. *Science*, 2003, 299: 1362.
- [9] Guo Z, Luo F, Cheng Y. Ab initio calculation of phase transition and thermodynamic properties of BaSe under high pressure [J]. *J Sichuan Univ: Nat Sci Ed* (四川大学学报: 自然科学版), 2014, 51: 1289.
- [10] Chen J, Wang X, Zhu T, *et al.* A comparative insight into amprenavir resistance of mutations V32I, G48V, I50V, I54V and I84V in HIV-1 protease based on thermodynamic integration and MM-PBSA methods [J]. *J Chem Inf Model*, 2015, 55: 1903.
- [11] Chen J. Drug resistance mechanisms of three mutations V32I, I47V and V82I in HIV-1 protease toward inhibitors probed by molecular dynamics simulations and binding free energy predictions [J]. *RSC Adv*, 2016, 6: 58573.
- [12] Cheng W Y, Liang Z Q, Zhang Q G, *et al.* Insight into p53-MDM2 interaction based on molecular dynamics simulation and molecular mechanics [J]. *J*

- At Mol Phys, 2012, 29: 393.
- [13] Case D A, Darden T A, Cheatham III T E, *et al.*. AMBER 12 [M]. San Francisco: University of California, 2012.
- [14] Duan Y, Wu C, Chowdhury S, *et al.* A point-charge force field for molecular mechanics simulations of proteins based on condensed-phase quantum mechanical calculations [J]. J Comp Chem, 2003, 24: 1999.
- [15] Wang J, Wolf R M, Caldwell J W, *et al.* Development and testing of a general amber force field [J]. J Comput Chem, 2004, 25: 1157.
- [16] Coleman T G, Mesick H C, Darby R L. Numerical integration [J]. Ann Biomed Eng, 1977, 5: 322.
- [17] Darden T, York D, Pedersen L. Particle mesh Ewald: An $N \cdot \log(N)$ method for Ewald sums in large systems [J]. J Chem Phys, 1993, 98: 10089.
- [18] Naim M, Bhat S, Rankin K N, *et al.* Solvated interaction energy (SIE) for scoring protein-ligand binding affinities. 1. Exploring the parameter space [J]. J Chem Inf Model, 2007, 47: 122.
- [19] Purisima E O. Fast summation boundary element method for calculating solvation free energies of macromolecules [J]. J Comput Chem, 1998, 19: 1494.
- [20] Cui Q, Sulea T, Schrag J D, *et al.* Molecular dynamics-Solvated interaction energy studies of protein - protein interactions: The MP1-p14 scaffolding complex [J]. J Mol Biol, 2008, 379: 787.
- [21] Purisima E O, Nilar S H. A simple yet accurate boundary element method for continuum dielectric calculations [J]. J Comput Chem, 1995, 16: 681.
- [22] Chen J, Wang J, Zhu W. Binding modes of three inhibitors 8CA, F8A and I4A to A-FABP studied based on molecular dynamics simulation [J]. PloS one, 2014, 9: e99862.
- [23] Wang Y-T, Su Z-Y, Hsieh C-H, *et al.* Predictions of binding for dopamine D2 receptor antagonists by the SIE method [J]. J Chem Inf Model, 2009, 49: 2369.
- [24] 邓骛远, 杨阳, 高鹏, 温文婷, 马福林, 孙群. 耐辐射菌 *Micrococcus luteus* SC1204 总蛋白双向电泳体系的建立 [J]. 四川大学学报: 自然科学版, 2016, 53: 58.