

重组融合蛋白抗体偶联药物靶向 EGFR 结合自由能的探究

刘梦婷¹, 郭一涵¹, 刘思雨¹, 韩田超¹, 李艺涵¹, 马艳英², 赵四敏², 赵文伯^{*1}

(1. 郑州师范学院 化学化工学院, 河南 郑州 450044

2. 郑州大学附属肿瘤医院 病理科, 河南 郑州 450008)

摘要: 基于力达霉素的重组融合蛋白抗体偶联药物具有靶向表皮生长因子受体 (EGFR) 的功能, 但不同结构的重组融合蛋白抗体偶联药物的靶向能力尚未见报道。采用 ZDOCK 软件将 3 种抗体偶联药物 Fv-LDP-D3-AE (Fv 是抗 EGFR 单链可变区片段, LDP 是力达霉素辅基蛋白, D3 人血清白蛋白 (HSA) 的结构域 III, AE 是力达霉素烯二炔发色团)、Fv-LDP-AE、LDP-D3-AE 分别与 EGFR 对接得到相应复合物, 通过动力学模拟分析了 3 种复合物结构的稳定性, 采用 MM-GBSA 方法研究了抗原 EGFR 与抗体 Fv-LDP-D3-AE、Fv-LDP-AE 和 LDP-D3-AE 的结合自由能, 其结合自由能分别为: -84.17、-65.94 和 -51.95 kcal/mol。动力学模拟结果显示 Fv-LDP-D3-AE 和 Fv-LDP-AE 能与 EGFR 形成稳定结构, LDP-D3-AE 与 EGFR 的结合稳定性相对较差。非键相互作用分析表明, 范德华力主导了抗原 EGFR 与抗体 Fv-LDP-D3-AE、Fv-LDP-AE 和 LDP-D3-AE 的相互作用, 其次是静电作用力, 抗体片段 Fv 主要作用于 EGFR 的 I 亚区。Fv-LDP-D3-AE 与 EGFR 结合时, ASP54 和 EGFR 中的 ARG48、TYR101 为结合自由能的重要贡献者, 其中 ASP54 和 ARG48 形成氢键和盐桥。Fv-LDP-AE 与 EGFR 结合时 Fv-LDP-AE 中的 TYR35、ASP33 和 EGFR 中的 LEU14、ARG125、THR15 是结合自由能的重要贡献者, 其中 ASP33 和 ARG125 形成了氢键和盐桥。LDP-D3-AE 与 EGFR 结合时 LDP-D3-AE 中的 PHE2 和 EGFR 中的 SER356、PHE156、ARG353 为结合自由能的重要贡献者, 其中 PHE2 和 EGFR 的 ARG353 形成了氢键。

关键词: 表皮生长因子受体; 抗体偶联药物; 分子对接; 分子动力学模拟; 抗原抗体复合物体系

中图分类号: O62 **文献标识码:** A **文章编号:** 0258-3283(2026)--

DOI: 10.13822/j.cnki.hxsj.2025.0299

Computer-assisted study of the mechanism of action of antibody-conjugated drugs targeting EGFR recombinant fusion protein

LIU Meng-ting¹, GUO Yi-han¹, LIU Si-yu¹, HAN Tian-cha¹, LI Yi-han¹, MA Yan-ying², ZHAO Si-min², ZHAO Wen-bo^{*1} (1. School of Chemistry and Chemical Engineering, Zhengzhou Normal University, Zhengzhou 450044, China, 2. Department of Pathology, Tumor Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou 450008, China)

Abstract: A recombinant fusion protein-based antibody-drug conjugate utilizing lidamycin targets the epidermal growth factor receptor (EGFR). However, the targeting capabilities of antibody-drug conjugates with different structural configurations have not yet been reported. In this study, the three antibody-drug conjugates Fv-LDP-D3-AE, Fv-LDP-AE, and LDP-D3-AE (where Fv is the anti-EGFR single-chain variable fragment, LDP is the lidamycin apoprotein, D3 is domain III of human serum albumin, and AE is the lidamycin enediyne chromophore) were individually docked with EGFR using ZDOCK software to obtain the corresponding complexes. The structural stabilities of the three complexes were analyzed using molecular dynamics simulations. The binding free energies between the antigen EGFR and the antibodies Fv-LDP-D3-AE, Fv-LDP-AE, and LDP-D3-AE were calculated using the MM-GBSA method, yielding values of -84.17, -65.94, and -51.95 kcal/mol, respectively. Molecular simulations revealed that Fv-LDP-D3-AE and Fv-LDP-AE formed stable structures with EGFR, whereas the binding stability of LDP-D3-AE to EGFR was relatively poor. Non-bonded interaction analysis indicated that van der Waals forces were dominant between the EGFR antigen and the antibodies Fv-LDP-D3-AE, Fv-LDP-AE, and LDP-D3-AE, followed by electrostatic interactions. The antibody fragment Fv primarily acts on subdomain I of EGFR. When Fv-

收稿日期: 2025-10-22; **修回日期:** 2026-04-03; **接受日期:** 2026-05-13

基金项目: 2024 年国家级大学生创新创业训练计划项目 (202412949005); 郑州师范学院大学生创新训练计划项目 (DCZ2026028, DCY2023003)。

作者简介: 刘梦婷 (2003-), 女, 河南驻马店人, 本科生, 主要研究方向为生物信息学。

通讯作者: 赵文伯, E-mail: wbzhao@zznu.edu.cn。

LDP-D3-AE bound to EGFR, ASP54 in Fv-LDP-D3-AE, along with ARG48 and TYR101 in EGFR, were key contributors to the binding free energy, with ASP54 and ARG48 forming hydrogen bonds and salt bridges, respectively. In the binding of Fv-LDP-AE to EGFR, TYR35 and ASP33 in Fv-LDP-AE and LEU14, ARG125, and THR15 in EGFR are important contributors to the binding free energy, where ASP33 and ARG125 form hydrogen bonds and salt bridges, respectively. In the binding of LDP-D3-AE to EGFR, PHE2 in LDP-D3-AE, along with SER356, PHE156, and ARG353 in EGFR, are key contributors to the binding free energy, with PHE2 forming a hydrogen bond with ARG353 of EGFR.

Keywords: epidermal growth factor receptor; antibody-conjugated drugs; molecular docking; molecular dynamics simulation; antigen-antibody complex system

抗体偶联药物(ADCs)是将抗体的选择性与化药的杀伤性相结合,从而精准识别杀伤肿瘤细胞,减小对正常细胞的毒性^[1]。ADCs作为一种癌症靶向治疗药物,用其靶向肿瘤过表达的表皮生长因子受体(EGFR)是一个很有吸引力的治疗策略。EGFR属于跨膜受体酪氨酸激酶(ErbB)家族,是一个含有1186个氨基酸的跨膜糖基化蛋白,由细胞外配体结合结构域、跨膜结构域以及细胞内结构域这3个不同部分构成(图1)。其中胞外结构域由621个氨基酸组成,由I、II、III、IV这4个亚区构成^[2],见图2。EGFR与配体(EGF)结合后在胞外发生二聚化,激活细胞内酪氨酸蛋白激酶,使C末端酪氨酸残基磷酸化,触发Ras、Raf、PI3K等下游酶,启动复杂交织的信号传导通路,以此调控细胞生长、分化与凋亡^[3]。EGFR受体的过表达或突变会导致下游信号通路的失调,与多种表皮生长相关肿瘤的发病机理密切相关^[4],是肿瘤靶向治疗的热门靶点之一。

力达霉素(LDM)由北京协和医学院甄永苏院士团队首次从链霉菌(C-1027)中分离,属于大分子烯二炔类抗肿瘤抗生素,由辅基蛋白(LDP)与极具细胞毒性的烯二炔发色团(AE)以非共价键结合而成^[5]。人血清白蛋白(HSA)的结构域III(D3)能增强巨噬细胞的内吞作用。何石明^[6]通过克隆形成实验、EdU染色分析等方法证实了Fv-LDP-D3-AE对EGFR的过磷酸化及癌细胞的克隆增殖有很好的抑制作用,可在体外抑制癌细胞迁移,诱导自噬,破坏线粒体结构,阻滞细胞于G2/M周期,引发癌细胞凋亡,其中Fv是抗EGFR单链可变区片段。王晓飞^[7]通过ELISA和流式细胞术分析重组蛋

白与EGFR蛋白和胰腺肿瘤细胞的结合活性中发现,重组蛋白Fv-LDP和Fv-LDP-D3与EGFR蛋白的结合效率高且一致,而LDP-D3组未检测到结合亲和力。通过噬菌体展示技术筛选的抗EGFR单链可变片段(scFv)和D3构建了一种新的重组蛋白Fv-LDP-D3-AE。

生物实验证实Fv-LDP-D3具有靶向EGFR和巨噬细胞强化的双功能,对肿瘤细胞有显著的增殖抑制作用,但其靶向EGFR并与之相互作用的机制并不清晰。基于生物实验与生物分子计算机模型紧密结合的观点^[8],本研究以EGFR与基于力达霉素的重组融合蛋白抗体偶联药物相互作用的三维结构为研究对象,利用分子对接、动力学模拟等方法研究EGFR与Fv-LDP-D3-AE、EGFR与Fv-LDP-AE相互作用模型,模拟二者之间可能结合的部位,旨在为揭示其靶向机制提供理论支撑。

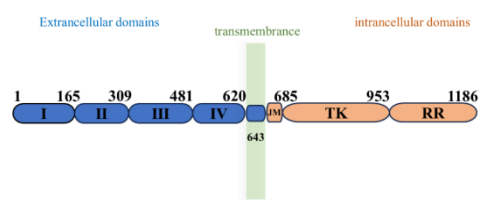


图1 EGFR 结构域
Fig.1 EGFR domain

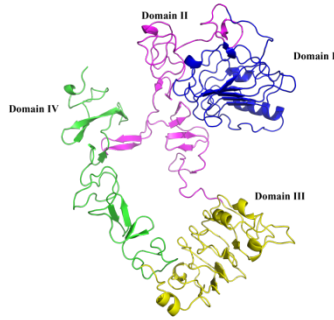


图 2 EGFR 胞外结构域

Fig.2 EGFR extracellular domain

1 计算方法

1.1 分子对接

1.1.1 抗原抗体对接

从 PDB 数据库中下载 EGFR 的晶体结构和氨基酸序列 (PDB ID: 1NQL^[9]), 使用 Pymol 软件^[10]完成 EGFR 蛋白的预处理。本课题组前期研究获得 Fv-LDP-D3-AE、Fv-LDP-AE 和 LDP-D3-AE 的稳定三维结构模型^[11]。本研究采用 ZDOCK (3.0.3 版) 软件预测抗原抗体有可能的结合方式^[12], 采用 ZDOCKScore^[9]对对接结构进行评分排序, 选取评分最高的对接结果作为候选模型。

1.1.2 使用 PDBePISA 和 pymol 分析两蛋白之间的相互作用

利用 PDBePISA 网站分析蛋白复合体对接模型中的相互作用面的大小和自由能的高低^[13]。利用 Pymol 软件对蛋白三维结构进行可视化, 分析抗原和抗体之间的相互作用, 预测相互作用的氨基酸残基。

1.2 分子动力学模拟

采用 Gromacs 2024.3^[14]分别对 Fv-LDP-D3-AE-EGFR、Fv-LDP-AE-EGFR 和 LDP-D3-AE-EGFR 的最优构象进行动力学模拟。每个模拟体系均采用 TIP3P 水模型^[15], 置于显性正十二面体水分子模型中, 蛋白质采用 AMBER99SB 力场^[16], 配体采用 GAFF 力场^[17], 其中配体参数由 Multiwfn 3.8 (dev)^[18]与 Sobotop 1.0 (dev4)^[19]生成。向体系添加抗衡离子 (Na⁺和 Cl⁻) 保持其电中性, 通过最陡下降法和共轭梯度法将系统能量最小化, NVT 系综和 NPT 系综对其两相平衡 100 ps, 模拟时长 100 ns。

1.3 结合自由能计算和能量分解

分别提取 EGFR 与 3 种抗体偶联药物的复合物结构稳定后 10 ns 动力学轨迹的 200 个构象, 采用 MM-GBSA^[20-22]计算 EGFR 与 Fv-LDP-D3-AE、Fv-LDP-AE 及 LDP-D3-AE 的结合自由能、进行氨基酸残基自由能分解^[23]。计算公式如下:

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

$$\Delta E_{\text{gas}} = \Delta E_{\text{vdw}} + \Delta E_{\text{elec}} \quad (2)$$

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

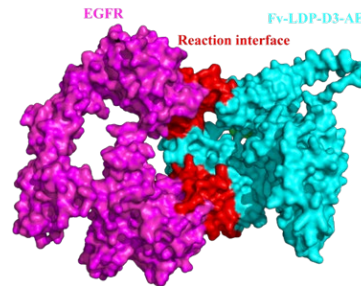
式中, ΔE_{gas} 为气相中的内能; ΔG_{sol} 为溶剂化自由能, 包括非极性溶剂化能 ΔG_{surf} 和极性溶剂化能 ΔG_{gb} ; $T\Delta S$ 是熵效应对结合能的贡献; ΔE_{vdw} 为范德华力作用能; ΔE_{elec} 为静电作用能。

本文主要研究抗原和抗体的结合模式, 熵效应对结合自由能的影响可以忽略不计^[24,25]。

2 结果与讨论

2.1 分子对接结果分析

EGFR 与 Fv-LDP-D3-AE 排名前十的构象得分为 1397.699、1353.186、1260.13、1239.186、1236.598、1234.312、1219.991、1219.528、1204.841、1189.811, 取打分最高结果的蛋白对接构象作为分析对象, 上传至 PDBePISA 网站得到蛋白复合体中的相互作用面的大小和的自由能的高低。结果显示二者相互作用表面积为 1974.3\AA^2 及 ΔG 为 -16.4 kcal/mol 。EGFR 与 Fv-LDP-D3-AE 相互作用界面如图 3 所示, 相互作用的氨基酸残基如图 4 所示。三维结构显示靶向 EGFR 的 Fv 部分三维结构显示对接到了 EGFR 的大部分 I 亚区, 少部分对接到 III 亚区, 此位置与生长因子 EGF 对接位置有部分重合, 在通过内化作用抑制肿瘤增殖的同时可抑制 EGFR 的二聚化。



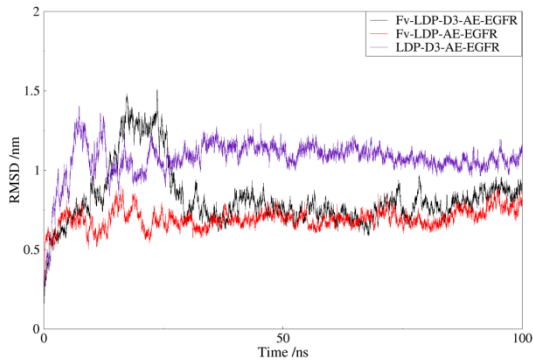


图7 3种复合物在模拟过程中蛋白骨架 RMSD 的变化

Fig.7 Changes of protein skeleton RMSD in three complexes during simulation

2.2.2 均方根波动分析

均方根波动 (RMSF) 用于评估残基在模拟时的波动情况, RMSF 值越大, 残基越灵活; RMSF 值相对较小, 则残基构象稳定 [27]。图 8 为 3 种复合物的 RMSF, 图 8a 中 Fv-LDP-D3-AE 残基编号 135~361 的区域数值波动小, 表明该区域柔性较小, 为保守区域; EGFR 末端波动大, 表明这一区域柔性较强。由图 8b 知 Fv-LDP-AE 残基编号为 135~230 和 250~350 的区域数值波动小, 表明这些区域柔性较小, 为保守区域; EGFR 残基编号 305 附近和末端数值波动较大, 该区域柔性较强。图 8c 表明 LDP-D3-AE 残基编号 150~270 数值波动较小, 为保守区域; EGFR 末端及残基编号 320 附近波动数值较大, 说明该区域柔性较强。

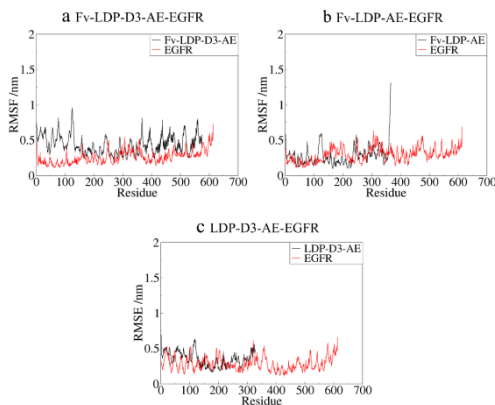


图8 3种复合物的氨基酸残基均方根波动

Fig.8 Root mean square fluctuation of amino acid residues in three complexes

2.2.3 回旋半径分析

回旋半径 (R_g) 评估蛋白质在动力学模拟过程中的紧凑性和灵活性, 指示蛋白质的稳定性 [28]。图 9 显示 3 种复合物的 R_g 随时间的变化, 由图 9 得 Fv-LDP-D3-AE-EGFR 的回旋半径在 30 ns 后趋于稳定, 波动范围稳定在 4.01 nm, 表明其紧密程度高且结构稳定; Fv-LDP-AE-EGFR 的整体结构在 R_g 为 3.67 nm 的位置附近上下波动, 紧密度高且结构稳定; LDP-D3-AE-EGFR 的回旋半径在 25 ns 后趋于稳定, 在 3.68 nm 附近波动, 表明其紧密程度高且结构稳定。

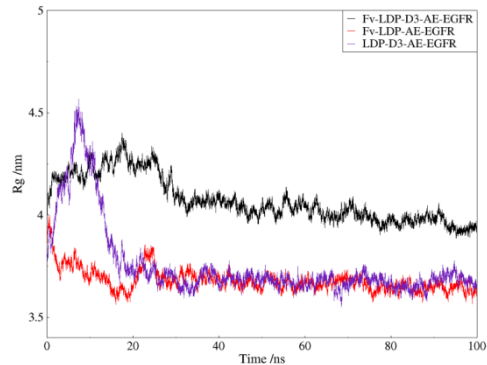


图9 3种复合物的回旋半径随时间变化

Fig.9 Radius of gyration of the three complexes changes with time

2.2.4 非键相互作用分析

图 10~12 分别展示了动力学模拟之后 Fv-LDP-D3-AE、Fv-LDP-AE 和 LDP-D3-AE 与 EGFR 之间的非键相互作用。由图 10 可知, Fv-LDP-D3-AE 与 EGFR 结合时主要能量贡献残基集中于 Fv-LDP-D3-AE 的 35~245 区域和 EGFR 的 I 亚区; Fv-LDP-D3-AE 中的 ASP54 和 EGFR 中的 ARG48 为结合自由能的重要贡献者, 二者形成氢键和盐桥。由图 11 可知, Fv-LDP-AE 与 EGFR 结合时主要能量贡献残基集中于 Fv-LDP-AE 的 35~161 区域和 EGFR 的 I 亚区; Fv-LDP-AE 中的 ASP33 和 EGFR 中的 ARG125 形成了氢键和盐桥, 是结合自由能的重要贡献者。由图 12 可知, LDP-D3-AE 与 EGFR 结合时主要能量贡献残基集中于 LDP-D3-AE 的 2~120 区域和 EGFR 的 I 亚区, 少部分集中在 EGFR 的 III 亚区; LDP-D3-AE 中的 PHE2 和 EGFR 中的 ARG353 形成了氢键, 是结合自由能的重要贡献者。从相互作用类型来看, 氢键与盐桥是促进抗肿瘤蛋白与 EGFR 抗

原特异性结合的重要作用力。

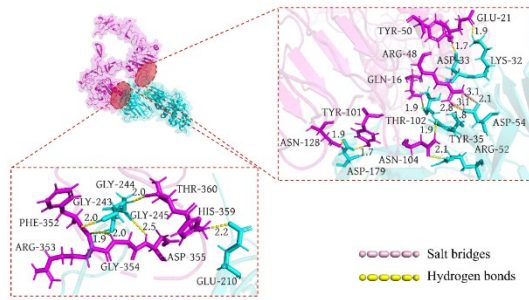


图 10 Fv-LDP-D3-AE 与 EGFR 之间的相互作用力

Fig.10 Interaction force between Fv-LDP-D3-AE and EGFR

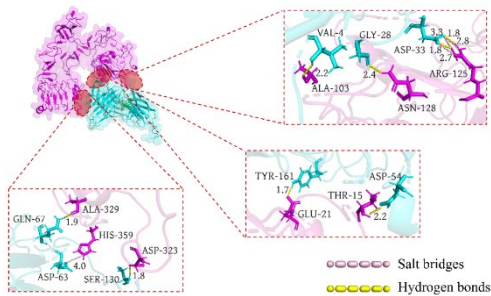


图 11 Fv-LDP-AE 与 EGFR 之间的相互作用力

Fig.11 Interaction force between Fv-LDP-AE and EGFR

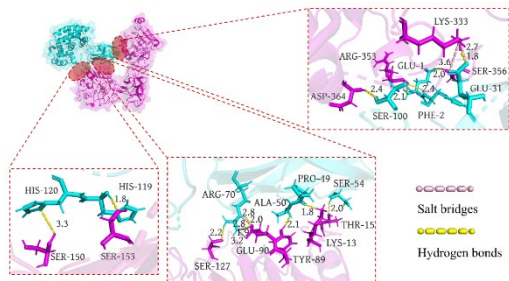


图 12 LDP-D3-AE 与 EGFR 之间的相互作用力

Fig.12 Interaction force between LDP-D3-AE and EGFR

2.3 结合自由能计算结果

通过 MM-GBSA 计算 3 种复合物的结合自由能，由表 1 可知，EGFR 与 3 种抗体偶联药物的结合自由能均为负值，说明对接复合物均会自发形成键合。结合的主要贡献来自于范德华力和静电作用力，小部分来自于非极性溶剂化能，而极性溶剂化能在很大程度上对其结合是不利的。

表 1 3 种复合物的结合自由能和能量分项

Tab.1 Binding free energy and energy subentry of

the three complexes

	ΔE_v	ΔE_{el}	ΔG_s	ΔG_g	ΔG_s	ΔE_{ga}	ΔG_{bi}
Complex	dw	cl	ur	t	olve	s	nd
Co	(k	(k	(k	(k	(k	(k	(k
mp	cal·	cal·	cal·	cal·	cal·	cal·	cal·
lex	mol·	mol·	mol·	mol·	mol·	mol·	mol·
	1)	1)	1)	1)	1)	1)	1)
Fv-LD							
P-D3	-	-	-	467.	447.	--	-
AE	134.	397.	20.2	37	11	531.	84.1
EGFR	04	24	6			28	7
Fv-LD							
P-AE	-	--	-	299.	280.	-	-
AE	146.	199.	19.3	42	13	346.	65.9
EGFR	-	93	14	0		07	4
Fv-LD							
P-D3	-	-	-	104.	93.8	-	-
AE	82.6	63.1	11.0	81	1	145.	51.9
EGFR	-	4	1	0		75	5

2.4 单个氨基酸残基的能量分解结果

分别对 3 种复合物的氨基酸残基进行能量分解，明确抗原抗体结合过程中发挥关键作用的残基，结果如图 13~15 所示。图中标注的氨基酸残基能量贡献值均超过 2 kcal/mol，侧链能量分布与总能量基本保持一致。图 13 表明 Fv-LDP-D3-AE 中编号 35 和 54 及 EGFR 中编号 20、48、50、101、128、353 和 359 的氨基酸能量主要分布在侧链上，二者结合过程中共有 7 个残基产生较强的相互作用，包括抗体 Fv-LDP-D3-AE 的 ASP54 和 GLY245，抗原 EGFR 的 ARG48、ARG353、TYR101、SER99 和 ASN128。图

14 表明 Fv-LDP-AE 中编号 56 和 64 及 EGFR 中编号 13、103、104 和 361 的氨基酸能量主要分布在主链上，二者结合时相互作用较强的残基有 Fv-LDP-AE 的 TYR35、ASP33 和 TYR161，EGFR 的 LEU14、ARG125 和 THR15。图 15 表明 LDP-D3-AE 中编号 49、50、53、100 和 119 及 EGFR 中编号 15、153、353、355、和 363 氨基酸能量主要分布在主链上，二者结合过程中相互作用较强的残基有 LDP-A3-AE 的 PHE2，EGFR 的 SER356 及 PHE156。3 种复合物中氨基酸的分布区域与 RMSF 的分析结果相吻合，说明这些区域是蛋白质的保守区域。

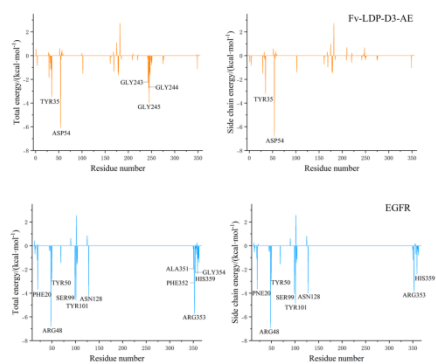


图 13 Fv-LDP-D3-AE-EGFR 的残基能量分解图
Fig.13 Residue energy decomposition diagram of Fv-LDP-D3-AE-EGFR

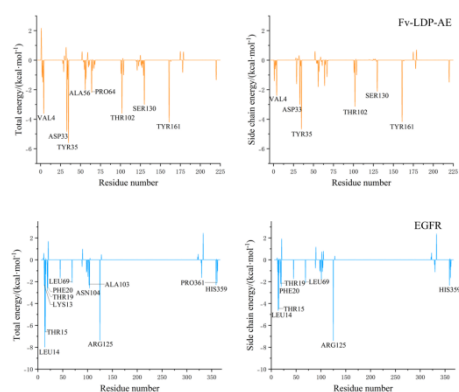


图 14 Fv-LDP-AE-EGFR 的残基能量分解图
Fig.14 Residue energy decomposition diagram of Fv-LDP-AE-EGFR

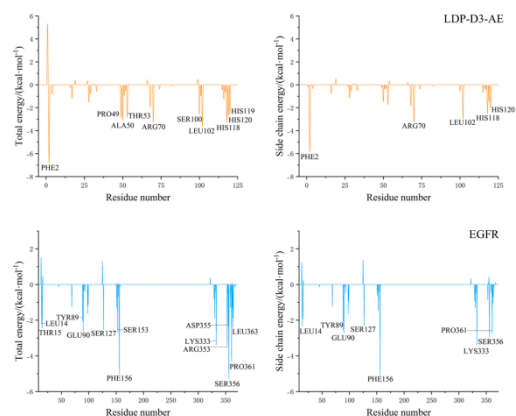


图 15 LDP-D3-AE-EGFR 的残基能量分解图
Fig.15 Residue energy decomposition diagram of LDP-D3-AE-EGFR

3 结论

对接结果表明 Fv-LDP-D3-AE 和 Fv-LDP-AE 通过 Fv 部分主要结合在 EGFR 的第 I 亚区，D3 有助于提升抗体与靶点的结合紧密程度，从而增强靶向效率。LDP-D3-AE 不含 Fv，其 LDP 部分虽也能与 EGFR 的 I、III 亚区结合，但亲和力较弱。充分分析模拟结果，抗体 Fv-LDP-D3-AE、Fv-LDP-AE 及 LDP-D3-AE 与抗原 EGFR 的结合自由能分别为 -84.17、-65.94 和 -51.95 kcal/mol。结果表明 EGFR 与 Fv-LDP-D3-AE 和 Fv-LDP-AE 的结合非常稳定，与 LDP-D3-AE 结合的稳定性和亲和力不如其余两种，MM-GBSA 分析进一步验证了 3 种复合物的结合亲和力，发现范德华力是促进复合物形成的主要作用力。

参考文献:

- [1]Yang M M, Wang H. *Curr. Biotechnol.*, 2025, **15**(3): 388-395.
杨明明, 王辉. *生物技术进展*, 2025, **15**(3): 388-395.
- [2]Bajaj M, Waterfield M D, Schlessinger J, Taylor W R, Blundell T. *Biochim. Biophys. Act.*, 1987, **916**(2): 220-226.
- [3]Ogiso H, Ishitani R, Nureki O, Fukai S, Yamanaka M, Kim J H, Saito K, Sakamoto A, Inoue M, Shirouzu M, Yokoyama S. *Cell*, 2002, **110**(6): 775-787.
- [4]Bessman N J, Bagchi A, Ferguson K M, Lemmon M

- A. *Cell Rep.*, 2014, **9(4)**: 1306-1317.
- [5]Zhen Y S, Ming X Y, Yu B, Otani T, Saito H, Yamada Y. *J. Antibiot.*, 1989, **42(8)**: 1294-1298.
- [6]He S M. Studies on the Antitumor Efficacy of an EGFR-Targeting Recombinant Fusion Protein and its Antibody-drug Conjugate Against Esophageal Cancer and the Mechanism of Action. Beijing: Beijing Union Medical College, 2022.
何石明. 靶向EGFR的重组融合蛋白及其抗体偶联药物的抗食管癌活性和作用机制研究. 北京: 北京协和医学院, 2022.
- [7]Wang X F, Sheng W J, Wang Y Y, Li L, Li Y, Zhang S H, Liu X J, Chen S Z, Zhen Y S. *Mol. Pharm.*, 2018, **15(6)**: 2403-2412.
- [8]Shang G G, Zhang J H, Lü Y G, Yun J. *Int. J. Ophthalmol.*, 2011, **4(1)**: 8-13.
- [9]Kozakov D, Hall D R, Xia B, Porter K A, Padhorny D, Yueh C, Beglov D, Vajda S. *Nat. Protoc.*, 2017, **12(2)**: 255-278.
- [10]DeLano W L. *CCP4 Newsl. Protein Crystallogr.*, 2002, **40(1)**: 82-92.
- [11]Liu M T, Guo Y H, Meng Z, Liu S Y, Han T C, Zhao W B. *Chem. Reagents*, 2025, **47(8)**: 16-22.
刘梦婷, 郭一涵, 孟姿, 刘思雨, 韩田超, 赵文伯. 化学试剂, 2025, **47(8)**: 16-22.
- [12]Pierce B G, Wiehe K, Hwang H, Kim B H, Vreven T, Weng Z. *Bioinformatics*, 2014, **30(12)**: 1771-1773.
- [13]Feng F Z. Resveratrol Attenuates Renal Inflammation And Promotes Autophagy In Diabetic Nephropathy Rats By Targeting The SphK1 Pathway Via Sirt1. Guangdong: Southern Medical University, 2022.
冯福珍. 白藜芦醇通过Sirt1介导SphK1信号通路对糖尿病肾病大鼠肾脏炎症与自噬的影响. 广东: 南方医科大学, 2022.
- [14]Abraham M J, Murtola T, Schulz R, Páll S, Smith J C, Hess B, Lindahl E. *SoftwareX*, 2015, **1**: 19-25.
- [15]Mark P, Nilsson L. *J. Phys. Chem. A*, 2001, **105(43)**: 9954-9960.
- [16]Hornak V, Abel R, Okur A, Strockbine B, Roitberg A, Simmerling C. *Proteins: Struct., Funct., Bioinf.*, 2006, **65(3)**: 712-725.
- [17]Wang J, Wolf R M, Caldwell J W, Kollman P A, Case D A. *J. Comput. Chem.*, 2004, **25(9)**: 1157-1174.
- [18]Lu T, Chen F W. *J. Comput. Chem.*, 2012, **33(5)**: 580-592.
- [19]Lu T, Sobtop, Version 1.0 (dev4) <http://sobereva.com/soft/Sobtop/>. Accessed on Apr. 12, 2025.
- [20]Valdés-tresanco M S, Valdés-tresanco M E, Valiente P A, Moreno E. *J. Chem. Theory Comput.*, 2021, **17(10)**: 6281-6291.
- [21]Genheden S, Ryde U. *Expert. Opin. Drug Discovery*, 2015, **10(5)**: 449-461.
- [22]Miller B R, Mcgee Jr T D, Swails J M, Homeyer N, Gohlke H, Roitberg A E. *J. Chem. Theory Comput.*, 2012, **8(9)**: 3314-3321.
- [23]Kollman P A, Massova I, Reyes C, Kuhn B, Huo S, Chong L, Lee M, Lee T, Duan Y, Wang W, Donini O, Cieplak P, Srinivasan J, Case D A. *Acc. Chem. Res.*, 2000, **33(12)**: 889-897.
- [24]Hou T, Wang J, Li Y, Wang W. *J. Chem. Inf. Model.*, 2011, **51(1)**: 69-82.
- [25]Rastelli G, Rio A D, Degliesposti G, Sgobba M. *J. Comput. Chem.*, 2010, **31(4)**: 797-810.
- [26]Cohen F E, Sternberg M J. *J. Mol. Biol.*, 1980, **138(2)**: 321-333.
- [27]Li D D, Wu T T, Yu P, Wang Z Z, Xiao W, Jiang Y, Zhao L G. *ACS Omega*, 2020, **5(26)**: 16307-16314.
- [28]Bettadj F Z Y, Benchouk W, Guendouzi A. *Comput. Biol. Med.*, 2024, **183**: 109203.