

“头孢配酒”临床悲剧案例的分子机制新解析

周志[†], 练玉峨[†], 李雨晴[†], 高辉^{*}, 易伟^{*}

广州医科大学药学院, 广州 511436

摘要: “头孢配酒”引发的临床悲剧屡有报道、层出不穷, 其原因常被解释为头孢菌素类抗生素药物中含有的甲硫四氮唑或甲硫三嗪侧链抑制了乙醛脱氢酶, 从而使得乙醛蓄积中毒(双硫仑样反应)。但最近的多项临床案例显示即便不含甲硫四氮唑或甲硫三嗪的头孢药物, 如头孢他啶等也可导致乙醛蓄积中毒, 这些现象无法用已有的传统机制合理解释, 可能蕴含着新的机制有待阐明。笔者授课时启发同学们将所学计算模拟工具应用于揭示生活化学现象, 比如“头孢配酒”现象案例。本文通过分子对接、分子动力学模拟和分子力学泊松-玻尔兹曼表面积(MMPBSA)分别探究头孢哌酮、头孢曲松和头孢他啶与乙醛脱氢酶(ALDH2)的结合模式, 进而揭示头孢菌素类抗生素与ALDH2作用新机制。本教学案例不仅为“头孢配酒, 说走就走”网络流行语提供更全面更有深度的科学新解释(新科普), 有助于激发大学生关注探寻日常生活中化学现象背后的科学内涵, 更重要的是为“头孢配酒”引发临床悲剧案例现象在分子层面的机制创新提供新颖启示和理论依据。

关键词: 头孢菌素类抗生素; 乙醛脱氢酶2; 分子对接; 分子动力学模拟; 生活化学

中图分类号: G64; O6

New Insights into the Molecular Mechanism Behind Clinical Tragedies of “Cephalosporin with Alcohol”

Zhi Zhou [†], Yu-E Lian [†], Yuqing Li [†], Hui Gao ^{*}, Wei Yi ^{*}

School of Pharmaceutical Sciences, Guangzhou Medical University, Guangzhou 511436, China.

Abstract: The combination of cephalosporins and alcohol, commonly known as “taking cephalosporin with alcohol”, has frequently led to clinical tragedies. Traditionally, this is attributed to the inhibition of aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) by the methylthiotetrazole or methyltriazine side chains present in certain cephalosporin antibiotics, resulting in acetaldehyde accumulation and toxicity (disulfiram-like reaction). However, recent clinical cases show that even cephalosporins lacking these side chains, such as ceftazidime, can cause acetaldehyde accumulation, suggesting a potential new mechanism that the existing explanation does not cover. During the lecture, the authors inspired students to apply computational simulation tools to explore everyday chemical phenomena, such as the “cephalosporin with alcohol” scenario. This study uses molecular docking, molecular dynamics simulation, and molecular mechanics Poisson-Boltzmann surface area (MMPBSA) calculations to investigate binding modes of cephoperazone, ceftriaxone, and ceftazidime with ALDH2, uncovering a new mechanism of interaction between cephalosporins and ALDH2. This case study not only provides a deeper scientific explanation of the popular online phrase “taking cephalosporin with alcohol is danger to health” but also encourages students to explore the scientific basis of everyday chemical phenomena. More importantly, it offers novel insights and theoretical evidence for the

收稿: 2024-03-29; 录用: 2024-07-04; 网络发表: 2024-09-19

[†]共同第一作者, 对本工作有同等贡献

^{*}通讯作者, Emails: gaoh9@gzhmu.edu.cn (高辉); yiwei@gzhmu.edu.cn (易伟)

基金资助: 广东省研究生教育创新计划项目-研究生示范课程建设项目(2021SFKC070); 2023年广医大一流专业建设项目-教学改革研究项目; 2022年广东省本科高校教学质量与教学改革工程建设项目(粤教高函【2023】4号)

molecular mechanisms underlying clinical tragedies caused by cephalosporin-alcohol interactions.

Key Words: Cephalosporin antibiotics; Aldehyde dehydrogenase 2; Molecular docking; Molecular dynamics simulation; Life chemistry

1 引言

“头孢配酒”引发的临床悲剧不胜举，其原因往往被解释为头孢类抗生素药物中含有的甲硫四氮唑或甲硫三嗪侧链抑制了乙醛脱氢酶从而使得乙醛蓄积中毒(双硫仑样反应)^[1]。而人类乙醛脱氢酶(ALDH)蛋白超家族由19个已知的NAD⁺依赖酶组成，它们不可逆地将内源和外源性的醛氧化成相应的羧酸。ALDH2同工酶主要与乙醛解毒有关，它在乙醛代谢中发挥主要作用^[2]。ALDH2位于12号染色体(12q24.12)上，由13个外显子组成，全长约44 kb。ALDH2在脂肪组织和肝脏组织中都有丰富的表达，其中肝脏中有胞浆和线粒体两种亚型^[3]。ALDH2由四个相同的单体组成，每个单体包含三个功能域：辅酶或辅因子NAD⁺结合域(8–135, 159–270)、催化域(271–470)和寡聚化域(140–158, 486–495)^[4]。

据统计，世界上有8%的人口，主要是东亚后裔，携带ALDH2*2等位基因，这种等位基因编码一种无功能的ALDH2，导致饮酒后乙醛无法代谢，在血液，肝脏和大脑等器官中造成乙醛蓄积^[5]。双硫仑作为一种强效的ALDH2抑制剂(戒酒药物)，在临床上用于治疗慢性酒精中毒、酒精中毒性精神病。然而，由于其疗效不佳和患者遵从行为差，其使用并不广泛^[6]。双硫仑与酒精发生化学反应，抑制乙醛脱氢酶，使乙醇在体内氧化为乙醛后，不能再继续分解氧化，使得体内乙醛积蓄，从而导致脸红、恶心、头痛、心悸和全身不适等^[7]。

含甲硫四氮唑或甲硫三嗪侧链的抗生素能抑制大鼠肝脏线粒体的乙醛脱氢酶和乙醛的氧化^[8]。临床研究表明，与双硫仑样反应中有关的抗生素是头孢菌素类抗生素，特别是那些含有甲硫四氮唑(MTT)取代基的抗生素(例如头孢替坦、头孢哌酮、头孢孟多)。头孢曲松是第三代头孢菌素，通常用于儿科的呼吸系统、泌尿生殖道和中枢神经系统感染。头孢曲松不具有甲硫四氮唑侧链，但它有甲硫三嗪侧链，头孢曲松与含酒精药物制剂使用时也会发生双硫仑样反应^[9]。临床案例还显示即便不含甲硫四氮唑或甲硫三嗪的药物如头孢他啶等也可导致乙醛蓄积中毒^[10]，这些现象使得传统的机制解释完全失效，进而亟待新机制的阐明。头孢菌素类抗生素(如图1)所致双硫仑样反应的机制尚未完全明确，目前临床尚无明确的诊断标准。

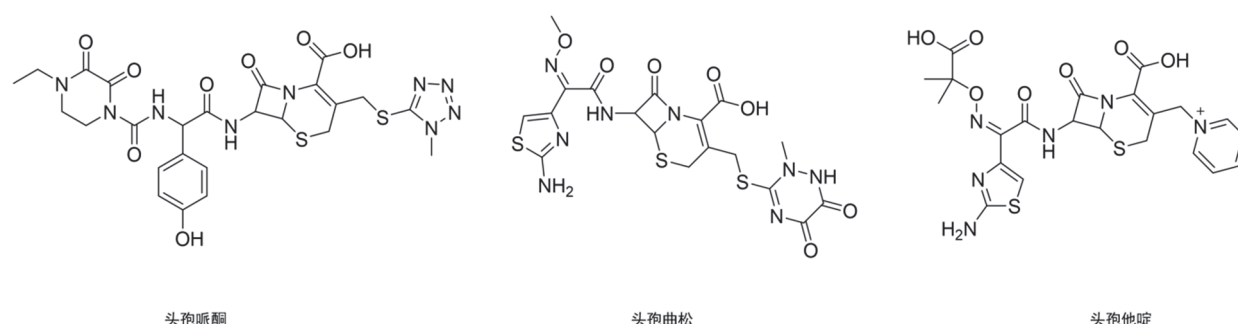


图1 部分代表性头孢菌素化合物的结构

笔者讲授计算模拟的化学应用课程时，启发同学们联系实际、学以致用，围绕生活中化学现象展开思考以及将所学计算模拟工具^[11]应用于揭示生活化学现象，比如“头孢配酒”现象案例。本文通过分子对接、分子动力学模拟和分子力学泊松-玻尔兹曼表面积(MMPBSA)探究头孢哌酮、头孢曲松和头孢他啶与乙醛脱氢酶(ALDH2)的结合模式，进而揭示头孢菌素类抗生素与ALDH2作用新机制。

2 实验部分

2.1 分子对接

从RCSB蛋白数据库下载ALDH2的晶体结构(PDB ID: 2VLE)^[12], 在晶体结构中, 因为辅因子NAD⁺在蛋白2VLE中缺失, 通过与蛋白1CW3的A链进行叠合, 得到带有辅因子NAD⁺的复合物结构。从PubChem数据库中下载小分子头孢哌酮、头孢曲松、头孢他啶的三维结构, 并作为配体结构。据报道, ALDH2二聚体界面上的残基影响了催化和辅因子结合域的稳定性^[13]。因此, 本研究采用二聚体的蛋白结构进行分子对接和动力学模拟。

使用AutoDockTools-1.5.7软件给蛋白去水、加氢, 计算Gasteiger电荷, 添加AD4原子类型, 生成蛋白的PDBQT格式。使用AutoDockTools-1.5.7软件生成小分子相应的PDBQT格式。对接口袋中心参考大豆昔分子在2VLE的结合口袋的位置。使用AutoDock Vina 1.1.2^[14]对化合物头孢哌酮、头孢曲松、头孢他啶以及乙醇与ALDH2进行分子对接, 并挑选出打分最好的结果进行分子动力学模拟。

2.2 分子动力学模拟

分子动力学模拟通过Gromacs软件(版本2021.6)进行。本研究用ORCA^[15]对小分子的结构在水的溶剂环境下采用B97-3c的方法进行优化, 优化后的结构再用Multiwfn^[16]计算RESP电荷。配体分子采用General Amber Force Field (GAFF)进行模拟, 而蛋白采用AMBER99SB-ILDN力场^[17]进行模拟。使用TIP3P水模型^[18]对体系进行溶剂化, 然后添加钠离子中和体系。首先, 使用最速下降法进行能量最小化, 去除体系中原子之间不合理的碰撞。然后对体系进行100 ps NVT和300 ps的NPT平衡。最后, 在NPT条件下进行50 ns的分子动力学模拟。体系中采用V-rescale恒温器^[19]进行温度耦合(298.15 K), 利用C-rescale耦合算法^[20]进行压力耦合。使用particle-mesh Ewald方法^[21]计算静电相互作用, 短程非键相互作用的截断值设置为1.2 nm。

3 结果与讨论

3.1 分子对接

头孢哌酮、头孢曲松、头孢他啶以及乙醇与ALDH2的对接打分在表1中列出。从初步的打分结果看, 头孢哌酮与ALDH2的结合最强, 头孢曲松、头孢他啶与ALDH2的结合能力中等, 而乙醇与ALDH2的结合能力最小。分子对接结果表明头孢与ALDH2之间相互作用明显强于乙醇与ALDH2之间的结合, 一定程度上反映了乙醇与头孢菌素类抗生素同时使用时, 头孢可能会干扰到乙醇在体内的正常代谢。但是对接打分的结果不能作为一种准确的标准判断分子与蛋白的结合状况, 所以后续用这三个复合物进行分子动力学模拟。

表1 分子对接的打分结果

化合物	A链/(kcal·mol ⁻¹)	B链/(kcal·mol ⁻¹)
头孢哌酮	-6.4	-7.0
头孢曲松	-5.1	-5.3
头孢他啶	-4.7	-4.6
乙醇	-2.2	-2.2

3.2 分子动力学模拟

3.2.1 均方根偏差(RMSD)

均方根偏差(RMSD)反映出复合物体系相对于初始构象之间原子位置的偏差加和, 体现出体系的整体波动。模拟过程中RMSD值越大, 分子较初始结构的构象变化就越明显。我们统计了动力学模

拟过程中二聚体和单体的蛋白骨架的均方根偏差(图2)。通过比较二聚体的平均RMSD, 可得知乙醇-ALDH2体系在分子动力学模拟过程中波动较大, 平均RMSD值为0.189 nm。 , 头孢他啶-ALDH2体系和头孢曲松-ALDH2体系在分子动力学模拟过程中波动较小, 平均RMSD值分别为0.142和0.135 nm, 而头孢哌酮-ALDH2体系在模拟过程中波动最小, 平均RMSD值仅为0.133 nm。。

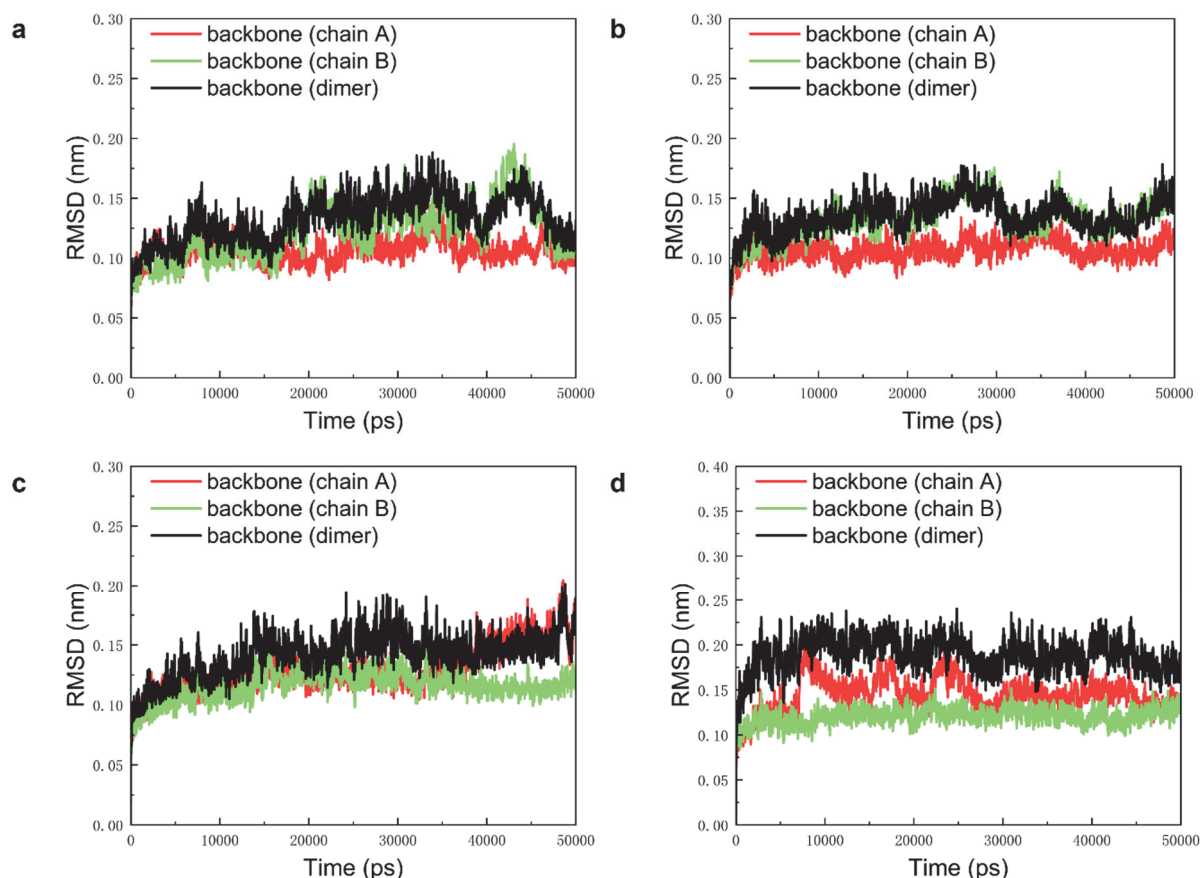


图2 头孢哌酮 (a)、头孢曲松 (b)、头孢他啶 (c)、乙醇 (d)与ALDH2的均方根偏差分析图

电子版为彩图, 下同

从图2中看出不同体系的RMSD值在40–50 ns趋于相对稳定的状态。因此, 选择40–50 ns的轨迹进行后续的分析。两个单体(A链和B链)表现出不同程度的结构波动, 乙醇-ALDH2和头孢他啶-ALDH2中蛋白的B链在动力学模拟过程中比较稳定, 头孢哌酮-ALDH2和头孢曲松-ALDH2的体系中A链更加稳定。较小的RMSD意味着结构更加接近晶体结构。因此, 我们选择RMSD结果较小的单体进行后续分析(表2)。

表2 头孢哌酮、头孢曲松、头孢他啶、乙醇与ALDH2的均方根偏差平均值和标准误

体系	A链/nm	B链/nm	二聚体/nm
头孢哌酮-ALDH2	0.106	0.122	0.133
头孢曲松-ALDH2	0.107	0.132	0.135
头孢他啶-ALDH2	0.129	0.116	0.142
乙醇-ALDH2	0.145	0.120	0.189

3.2.2 均方根波动(RMSF)

均方根波动(RMSF)反映了复合物中残基的柔性,较高的RMSF值表示蛋白的二级结构更加松散。我们计算了40–50 ns单体的蛋白骨架的RMSF值,头孢哌酮-ALDH2、头孢曲松-ALDH2、头孢他啶-ALDH2以及乙醇-ALDH2的RMSF值分别是0.051、0.054、0.051和0.056 nm。RMSF曲线所示(图3)头孢哌酮-ALDH2复合物体系中波动较为明显的蛋白残基是Ala31-Ser33、Pro145-Gly148和Pro496-Ser500。头孢曲松-ALDH2复合物体系中波动较为明显的蛋白残基是Ala10-Gln14和Pro496-Ser500。头孢他啶-ALDH2复合物体系中波动较为明显的蛋白残基是Pro496-Ser500。乙醇-ALDH2复合物体系中波动较明显的蛋白残基是Asp147-Gly148和Pro496-Ser500。这些氨基酸均远离底物结合区域,因此对配体分子与ALDH2的结合影响较小。

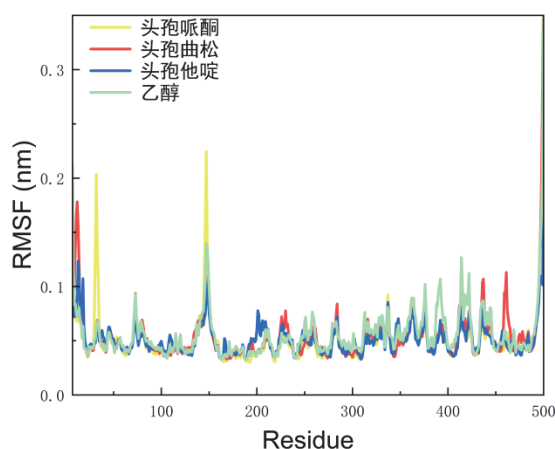


图3 头孢哌酮、头孢曲松、头孢他啶、乙醇与ALDH2的均方根波动分析图

3.2.3 回转半径(Gyrate, R_g)

回转半径是指物体微分质量假设的集中点到转动轴间的距离。 R_g 值越小,生物分子微分质量与轴线之间的距离就越小,生物分子就越折叠蜷缩; R_g 值越大,生物分子微分质量与轴线之间的距离就越大,生物分子就越柔顺伸展。因此,在模拟过程中 R_g 值的变化可以从侧面反映出生物分子的伸缩折叠状况且其折叠程度与其致密性直接相关。我们计算了稳定单体蛋白骨架的 R_g 值,头孢哌酮-ALDH2、头孢曲松-ALDH2、头孢他啶-ALDH2以及乙醇-ALDH2的 R_g 值分别是2.374、2.369、2.371和2.370 nm。这些体系的回旋半径数值相差很小,在动力学模拟过程中基本在2.35–2.40 nm的范围内,说明这些体系的结构具有较好的刚性和致密性(图4)。

3.2.4 氢键数目

氢键在各种生物过程中发挥着重要作用,如分子识别、结构稳定性和酶催化。研究复合物体系在模拟过程中氢键的变化有助于了解配体分子与靶点蛋白的结合稳定性。本研究统计了动力学模拟过程中氢键数量的变化(图5)。从图中可知,头孢哌酮-ALDH2体系在模拟过程中,0–20 ns形成的氢键数目最高达到7个,在40–50 ns时氢键数量趋于稳定状态,多数为4–5个。而头孢曲松-ALDH2体系在模拟过程中,0–20 ns时多数形成4–6个氢键,在40–50 ns时氢键数量趋于稳定状态,数量稳定在4–5个。而头孢他啶与ALDH2在模拟过程中氢键数目比较少,最多只形成2个氢键,在40–50 ns时形成0–1个氢键。此外,乙醇-ALDH2在模拟过程中氢键数目一般,在40–50 ns时形成1–2个氢键。

3.2.5 结合自由能

我们采用40–50 ns的稳定时段进行结合自由能的研究。首先,去除体系中的水分子和离子,从40–50 ns的轨迹中提取50帧构象,利用gmx_MMPBSA^[22]进行结合自由能分析。计算求得的总的结合

自由能由气相能(ΔG_{gas})和溶剂化能(ΔG_{solv})组成(具体公式如(1)所示)。气相能由非键相互作用的范德华能(ΔE_{vdW})和静电能(ΔE_{elec})组成, 而溶剂化能由极性溶剂化能(ΔE_{gb})和非极性溶剂化能(ΔE_{surf})组成。

$$\Delta G_{\text{bind}} = \Delta G_{\text{gas}} + \Delta G_{\text{solv}} = \Delta E_{\text{vdW}} + \Delta E_{\text{elec}} + \Delta E_{\text{gb}} + \Delta E_{\text{surf}} \quad (1)$$

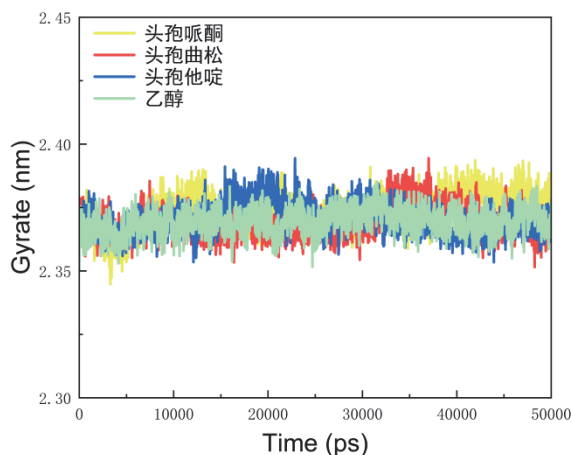


图4 头孢哌酮、头孢曲松、头孢他啶、乙醇与ALDH2的回转半径分析图

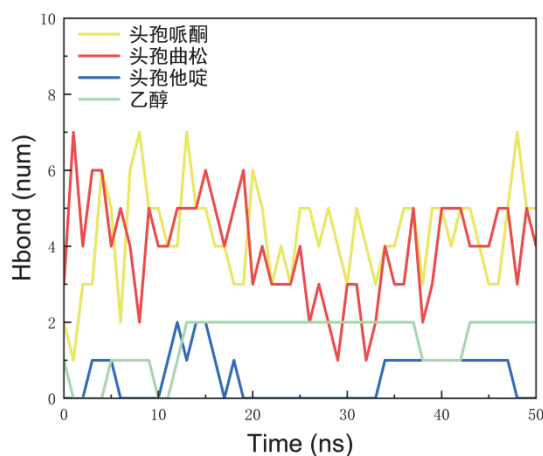


图5 头孢哌酮、头孢曲松、头孢他啶和乙醇与ALDH2的氢键数目分析图

从总的结合自由能中可知头孢哌酮与ALDH2结合最稳定, 结合自由能为 $-40.2 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。头孢曲松与ALDH2结合能为 $-37.4 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, 头孢他啶与ALDH2结合能较小, 为 $-25.9 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。而乙醇与ALDH2的结合自由能最小, 只有 $-16.6 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。计算模拟反映了乙醇与头孢菌素类抗生素同时使用时, 头孢菌素类抗生素与ALDH2优先结合, 可能导致乙醇无法在体内正常代谢, 从而引发中毒现象。

从表3的数据可以看出, 范德华能、静电能和非极性溶剂化能有利于配体的结合, 而极性溶剂化能均不利于配体的结合。其中, 头孢哌酮-ALDH2的气相能比头孢曲松-ALDH2小, 只有 $-118.4 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。但头孢曲松-ALDH2的极性溶剂化能抵消了大部分的气相能, 所以总的结合自由能小于头孢哌酮-ALDH2。通过比较四组体系的气相能, 发现乙醇-ALDH2的气相能最小, 只有 -31.8

kcal·mol⁻¹, 与其他体系相差很大, 也从一定程度说明乙醇与ALDH2的结合不稳定。

表3 头孢哌酮、头孢曲松、头孢他啶、乙醇与ALDH2的结合自由能

体系	$\Delta E_{vdw}/$ (kcal·mol ⁻¹)	$\Delta E_{elec}/$ (kcal·mol ⁻¹)	$\Delta G_{gas}/$ (kcal·mol ⁻¹)	$\Delta E_{gb}/$ (kcal·mol ⁻¹)	$\Delta E_{surf}/$ (kcal·mol ⁻¹)	$\Delta G_{solv}/$ (kcal·mol ⁻¹)	$\Delta G_{bind}/$ (kcal·mol ⁻¹)
头孢哌酮-ALDH2	-64.8	-53.6	-118.4	86.6	-8.5	78.2	-40.2
头孢曲松-ALDH2	-52.6	-67.9	-120.5	89.6	-6.5	83.2	-37.4
头孢他啶-ALDH2	-52.4	-54.3	-106.7	87.5	-6.7	80.8	-25.9
乙醇-ALDH2	-3.5	-28.3	-31.8	17.2	-2.0	15.2	-16.6

3.2.6 聚类构象分析

本研究对40–50 ns的轨迹进行聚类, 得到具有代表性的构象进行结合模式的分析。头孢哌酮、头孢曲松、头孢他啶、乙醇与ALDH2的相互作用通过Biovia Discovery Studio Visualizer 2019可视化GUI工具展示(图6), 而复合物之间的三维相互作用图则通过pymol绘制(图7–10)。

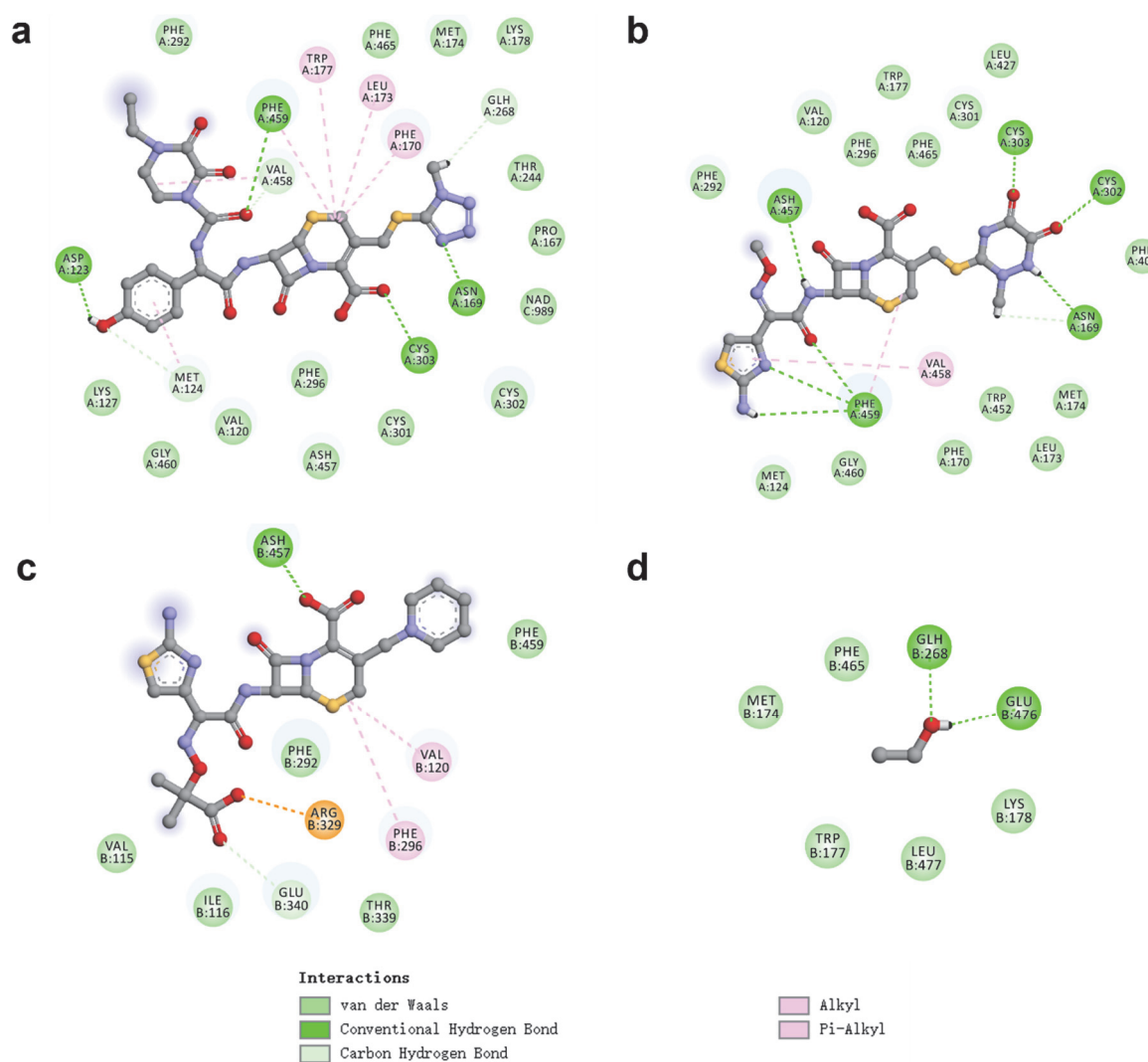


图6 头孢哌酮 (a)、头孢曲松 (b)、头孢他啶 (c)、乙醇 (d)与ALDH2的二维结合模式图

头孢哌酮与ALDH2主要形成氢键、疏水和范德华作用(图7)。其中, 头孢哌酮与ALDH2的Asp123、Cys303、Asn169和Phe459形成传统的氢键, 这些氢键在稳定复合物结构中起到了关键作用。此外, 头孢哌酮还与ALDH2的Met124、Gln268和Val458形成碳原子参与的新型氢键, 这种相互作用虽然不及传统氢键强, 但同样对复合物稳定性有所贡献。除了上述的氢键作用外, 头孢哌酮还与ALDH2的Val458、Phe459、Trp177、Leu173、Phe170和Met124形成疏水作用, 有助于头孢哌酮与ALDH2的紧密结合, 并进一步稳定了它们的复合物结构。

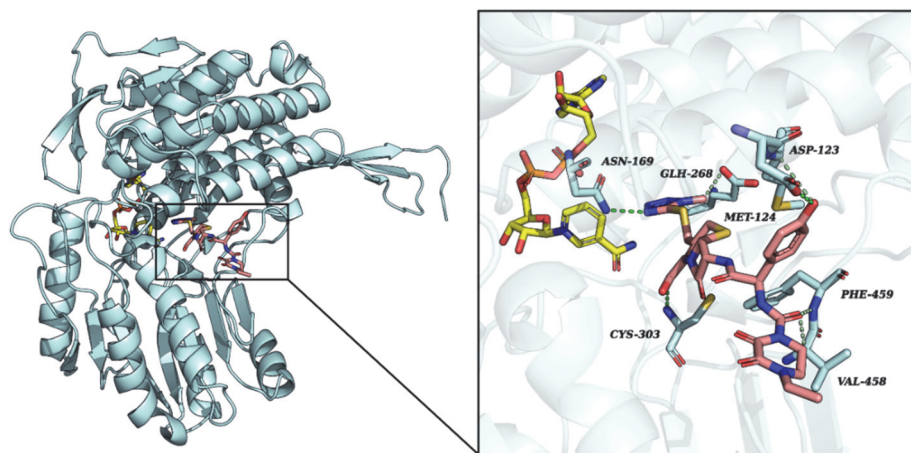


图7 头孢哌酮与ALDH2的三维结合模式图

头孢曲松与ALDH2主要形成氢键、疏水和范德华作用(图8)。其中, 头孢曲松与ALDH2的Asn169、Cys302、Cys303、Asp457和Phe459形成稳定的氢键。此外, 头孢曲松还与ALDH2的Asn169形成碳原子参与的新型氢键, 虽然作用较弱, 但在稳定复合物结构中仍起到了一定的作用。值得注意的是, 头孢曲松还与ALDH2的Val458和Phe459形成疏水作用, 促进了头孢曲松与ALDH2的结合。

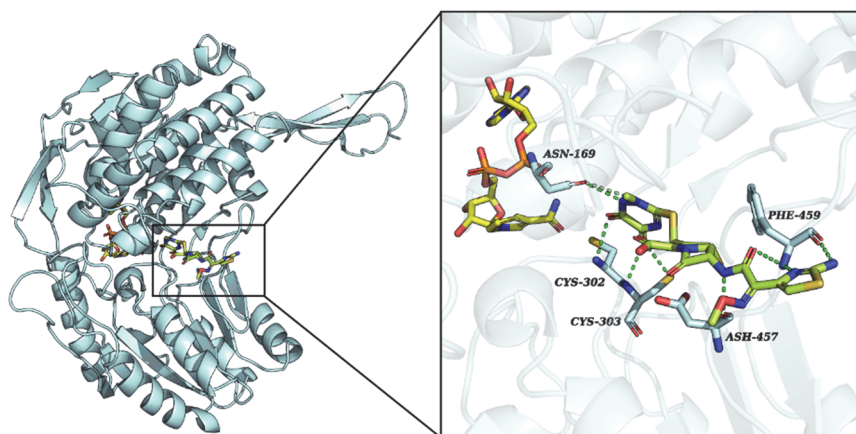


图8 头孢曲松与ALDH2的三维结合模式图

头孢他啶与ALDH2主要形成氢键、静电、疏水和范德华作用(图9)。其中, 头孢他啶与ALDH2的Asp457形成传统的氢键。头孢他啶与ALDH2的Glu340形成碳原子参与的新型氢键。头孢他啶还与ALDH2的Arg329形成静电作用。此外, 头孢他啶与ALDH2的Val120和Phe296形成疏水作用。这些相互作用共同促进了头孢他啶与ALDH2的结合。

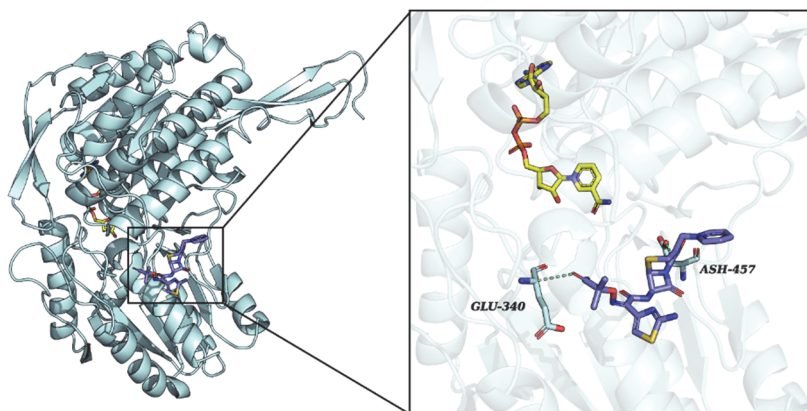


图9 头孢他啶与ALDH2的三维结合模式图

从相互作用的结合模式可以看出, 头孢哌酮和头孢曲松与ALDH2的氢键比头孢他啶多, 相互作用的氨基酸残基数量也远超过头孢他啶。这就意味着头孢他啶使用期间饮酒引发的中毒机制可能并不仅限于与ALDH2相互作用, 很有可能还受到其它酶的相互作用。上述模拟计算也得到最近发表的实验观察结果(通过头孢哌酮和头孢他啶给药后饮酒大鼠血液中乙醇、乙醛代谢数据以及肝脏ADH、ALDH活性的变化, 表明头孢哌酮引起双硫仑样反应的原因主要来自于对肝脏ALDH活性的抑制, 而头孢他啶并非如此)的支持^[23]。

而乙醇与ALDH2主要形成氢键和范德华相互作用(图10), 与上述的三个体系相比, 乙醇与ALDH2相互作用的偏少。乙醇只与ALDH2的Glu268和Glu476氨基酸残基形成传统的氢键。通过对比这四个体系的结合模式, 可以清晰地看出乙醇与ALDH2的结合稳定性相对较弱。这是因为乙醇与ALDH2之间的相互作用位点较少, 且缺乏如疏水作用和静电相互作用的结合力。

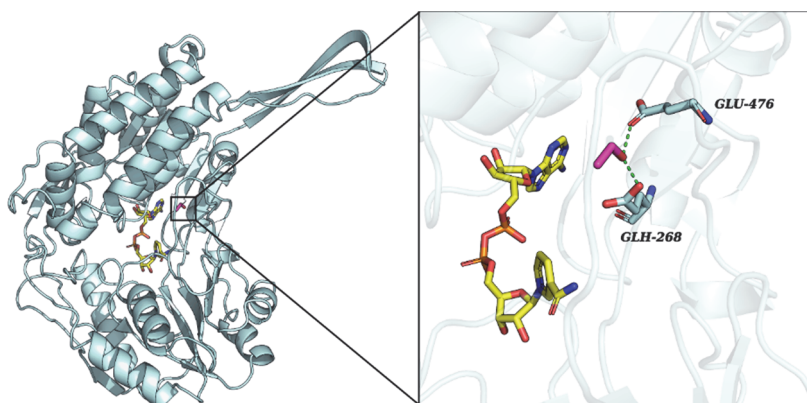


图10 乙醇与ALDH2的三维结合模式图

4 结语

本文基于笔者所创设的本科生通识教育课“药物发现与生活药学”(32课时, 已开设5学期, 选课人数累计超过370人, 得到学生们的普遍欢迎与积极反馈)与讲授的研究生课程“药物设计导论”(30课时, 已开设6学期, 选课人数累计超过600人, 获批广东省研究生教育创新计划项目——研究生示范课程建设项目), 授课时启发同学们学以致用, 将所学计算模拟工具应用于揭示日常生活现象, 比如“头孢配酒”现象案例。我们通过分子对接、分子动力学模拟和分子力学泊松-玻尔兹曼表面积分析了三种头孢菌素类抗生素头孢哌酮、头孢曲松、头孢他啶以及乙醇与ALDH2的结合模式和结合自由能。在显式溶剂中使用经典力场的分子动力学模拟能够生成合理的蛋白质-配体复合物构象。结

合MM-PBSA的分析, 头孢哌酮、头孢曲松、头孢他啶以及乙醇与ALDH2的结合自由能分别是-40.2、-37.4、-25.9和-16.6 kcal·mol⁻¹。计算模拟研究诠释了不含甲硫四氮唑或甲硫三嗪的药物头孢他啶也可能与ALDH2靶点结合, 对靶点起到一定的抑制作用。模拟结果也反映了乙醇与头孢菌素类抗生素同时使用时, 头孢菌素类抗生素与ALDH2优先结合, 可能导致乙醇无法在体内正常代谢, 从而引发中毒现象。该教学案例不仅为“头孢配酒, 说走就走”网络流行语提供更全面更有深度的科学新解释(新科普), 有助于激发大学生关注探寻日常生活中化学现象背后的科学内涵, 更重要的是为“头孢配酒”引发临床悲剧案例现象在分子层面的机制创新提供新颖启示和理论依据。

参 考 文 献

- [1] Mergenhagen, K. A.; Wattengel, B. A.; Skelly, M. K.; Clark, C. M.; Russob, T. A. *Antimicrob. Agents Ch.* **2020**, *64* (3), e02167.
- [2] Zakhari, S.; Li, T.-K. *Hepatology* **2007**, *46* (6), 2032.
- [3] Oyama, T. *Front. Biosci.* **2005**, *10* (1-3), 951.
- [4] Johansson, K.; Ramaswamy, S.; Eklund, H.; El-Ahmad, M.; Hjelmqvist, L.; Jörnvall, H. *Protein Sci.* **1998**, *7* (10), 2106.
- [5] Edenberg, H. J.; McClintick, J. N. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* **2018**, *42* (12), 2281.
- [6] Skinner, M. D.; Lahmek, P.; Pham, H.; Aubin, H.-J. *PLoS One* **2014**, *9* (2), e87366.
- [7] Brooks, P. J.; Enoch, M.-A.; Goldman, D.; Li, T.-K.; Yokoyama, A. *PLoS Med.* **2009**, *6* (3), 1.
- [8] Freundt, K.; Schreiner, E.; Christmann-Kleiss, U. *Arzneimittel-Forsch.* **1986**, *36* (2), 223.
- [9] Small, S. M.; Bacher, R. S.; Jost, S. A. *J. Pediatr. Pharmacol. Ther.* **2018**, *23* (2), 168.
- [10] 苏玉华. 中国民族民间医药, **2013**, *22*, 73.
- [11] 苑世领, 张恒, 张冬菊. 分子模拟-理论与实验. 北京: 化学工业出版社, 2016.
- [12] Lowe, E. D.; Gao, G.-Y.; Johnson, L. N.; Keung, W. M. *J. Med. Chem.* **2008**, *51* (15), 4482.
- [13] Larson, H. N.; Weiner, H.; Hurley, T. D. *J. Bio. Chem.* **2005**, *280* (34), 30550.
- [14] Eberhardt, J.; Santos-Martins, D.; Tillack, A. F.; Forli, S. *J. Chem. Inf. Model.* **2021**, *61* (8), 3891.
- [15] Neese, F. *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2022**, *12* (5), e1606.
- [16] Lu, T.; Chen, F. *J. Comput. Chem.* **2012**, *33* (5), 580.
- [17] Lindorff - Larsen, K.; Piana, S.; Palmo, K.; Maragakis, P.; Klepeis, J. L.; Dror, R. O.; Shaw, D. E. *Proteins* **2010**, *78* (8), 1950.
- [18] Jorgensen, W. L.; Chandrasekhar, J.; Madura, J. D.; Impey, R. W.; Klein, M. L. *J. Chem. Phys.* **1983**, *79* (2), 926.
- [19] Bussi, G.; Donadio, D.; Parrinello, M. *J. Chem. Phys.* **2007**, *126* (1), 014101.
- [20] Bernetti, M.; Bussi, G. *J. Chem. Phys.* **2020**, *153* (11), 114107.
- [21] Essmann, U.; Perera, L.; Berkowitz, M. L.; Darden, T.; Lee, H.; Pedersen, L. G. *J. Chem. Phys.* **1995**, *103* (19), 8577.
- [22] Valdés-Tresanco, M. S.; Valdés-Tresanco, M. E.; Valiente, P. A.; Moreno, E. *J. Chem. Theory Comput.* **2021**, *17* (10), 6281.
- [23] 李耀光, 刘聪颖, 章雯, 张枫林, 牛卫芬, 曹洁, 尉志文, 贡克明, 贾娟. 中国法医学杂志, **2024**, *39* (2), 192.