doi：10.13413/j.cnki.jdxblxb.2024185

金鸡菊苷与 CYP3A4/CYP2D6 的结合特性和稳定性

李 丽，李 媛，陶彦舟，廉 笛，崔晶晶，杜雨桐
（长春师范大学 化学学院，长春 130032）

摘要：采用光谱分析和计算机模拟技术研究金鸡菊苷与 CYP3A4/CYP2D6 的结合特性和稳定性. 结果表明：金鸡菊苷以静态猝灭为主、动态猝灭为辅的方式猝灭细胞色素 P450 同工酶(CYPs)的固有荧光；金鸡菊苷与 CYP3A4 的结合力大于与 CYP2D6 的结合力；金鸡菊苷与 CYPs 发生相互作用形成复合物；金鸡菊苷与 CYPs 结合，导致 CYPs 二级结构发生改变；金鸡菊苷主要通过氢键和范德华力与 CYPs 结合；金鸡菊苷与两种 CYPs 形成的复合物稳定.

关键词：金鸡菊苷；细胞色素 P3A4；细胞色素 P2D6；结合特性；稳定性
中图分类号：O65 **文献标志码**：A **文章编号**：1671-5489(2024)06-1491-08

Binding Characteristics and Stability of Coreopsin with CYP3A4/CYP2D6

LI Li, LI Yuan, TAO Yanzhou, LIAN Di, CUI Jingjing, DU Yutong
(*College of Chemistry, Changchun Normal University, Changchun* 130032, *China*)

Abstract: The binding characteristics and stability of coreopsin with CYP3A4/CYP2D6 was studied by using spectroscopy analysis and computer simulation techniques. The results show that the intrinsic fluorescence of cytochrome P450 proteins (CYPs) is quenched mainly by static quenching and supplemented by dynamic quenching. The binding capacity of coreopsin with CYP3A4 is greater than that of CYP2D6. The coreopsin interacts with CYPs to form a complex. The binding of coreopsin to CYPs leads to changes in the secondary structure of CYPs. The coreopsin mainly binds to CYPs through hydrogen bonds and van der Waals forces. The complex formed by coreopsin and two types of CYPs is stable.

Keywords: coreopsin; cytochrome P3A4; cytochrome P2D6; binding characteristics; stability

0 引 言

CYP3A4 和 CYP2D6 为 CYP450 代谢酶中两种重要亚型酶，分别参与 50%和 25%以上的临床药物代谢[1-2]. 研究已证明由同一种细胞色素 P450 同工酶(CYP)代谢的两种以上药物同时服用，可导致药物相互作用，增加联合用药风险[3-4]. 一些黄酮抑制 CYP3A4 或 CYP2D6 活性而导致相互作用的研究已引起人们广泛关注[1-5]. 两色金鸡菊具有预防糖尿病、降血压、抗氧化和抗炎等多种生物活性，其主要活性成分为黄酮[6]. 金鸡菊苷(图 1)是一种来源于两色金鸡菊的黄酮类成分[7]. 研究金鸡菊苷与

收稿日期：2024-04-29.
第一作者简介：李 丽(1969—)，女，汉族，博士，教授，从事分析化学的研究，E-mail：lilchem@163.com.
基金项目：吉林省科技厅国际合作项目(批准号：20210402049GH)和长春师范大学研究生创新项目(批准号：YJSCX2024026).

CYP3A4/CYP2D6 相互作用对预知其与某些药物是否发生相互作用具有重要意义.

本文通过光谱分析 CYP3A4/CYP2D6 与金鸡菊苷结合前后的特征光谱及二级结构的变化. 利用计算机模拟金鸡菊苷与两种 CYPs 最佳结合模式,及其形成复合物的稳定性. 提示金鸡菊苷与一些由 CYP3A4 和 CYP2D6 负责代谢的药物同时服用可增加药物相互作用风险.

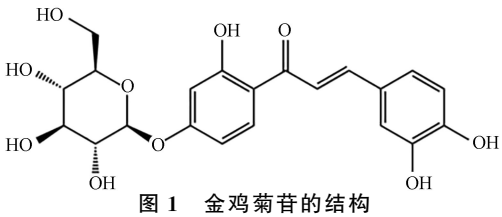


图 1 金鸡菊苷的结构

Fig. 1 Structure of coreopsin

1 实 验

1.1 材料与仪器

CYP3A4 和 CYP2D6 购于美国 Sigma 公司,金鸡菊苷购于宝鸡辰光生物科技有限公司,其他试剂均为国产分析纯试剂.

F-7000 型荧光光谱仪(日本岛津公司),MOS-500 型圆二色谱仪(法国 Biologic 公司),Cary300 型紫外-可见分光光度计(美国安捷伦公司).

1.2 方 法

1.2.1 荧光光谱

将金鸡菊苷滴入 CYPs(11 μmol/L)中,使金鸡菊苷终浓度分别为 0,4.6,13.79,22.96,32.12,41.25,50.37 μmol/L. 分别于 298,303,310 K 孵育 30 min. 荧光测定条件:激发和发射狭缝宽度为 5 nm,激发波长为 280 nm,波长为 295～450 nm. 于 298 K,$\Delta\lambda=15$,60 nm 测定同步荧光光谱,样品浓度与荧光光谱的样品浓度相同. 扫描范围为 220～400 nm,激发波长为 210～350 nm,增量为2 nm. 测量三维荧光光谱时的 CYPs 和金鸡菊苷浓度分别为 11,50.37 μmol/L.

1.2.2 紫外光谱

将金鸡菊苷加入 CYPs(11 μmol/L),得到与 1.2.1 节中相同浓度的金鸡菊苷溶液,进行紫外光谱测试,以相同浓度的金鸡菊苷为空白. 紫外光谱的波长为 200～400 nm,狭缝宽度为 1 nm.

1.2.3 圆二色光谱

CYPs 浓度为 11 μmol/L,分别配制 n(金鸡菊苷):n(CYPs)=0∶1,4.6∶1,9.2∶1 的溶液用于测定 CD 光谱,采用 Dichroweb 计算 CYPs 二级结构变化.

1.2.4 计算机模拟

从 PDB(protein data bank)下载 CYP3A4(1TQN)和 CYP2D6(3QM4)模板,在 King Draw 中优化金鸡菊苷 3D 结构,利用 Autodock 4.0 对接,对接盒子尺寸为 5.0 nm×5.0 nm×5.0 nm,格框间距为 0.037 5 nm,对接次数为 100 次. 采用 PyMOL(1.7.2)处理结果.

利用 Gromacs 2020.6 进行动力学模拟. 选择 AMBER99SB-ILDN 和 Gaff 作为 CYPs 和金鸡菊苷力场. 建立 TIP3P 模型,建立水盒子,添加 Na^+ 平衡体系;将分子对接结果作为初始结构,采用最快下降法进行最大步数(50 000 步)的能量最小化. 宏观正则系综(NVT)和等温等压(NPT)平衡采用优化体系步长为 2 fs,总时长为 100 ps. 模拟温度为 298 K,模拟时间为 100 ns,时间间隔为 2 fs. 通过均方根偏差(RMSD)、均方根浮动(RMSF)和回旋半径(R_g)评估稳定性.

2 结果分析与讨论

2.1 荧光猝灭机理

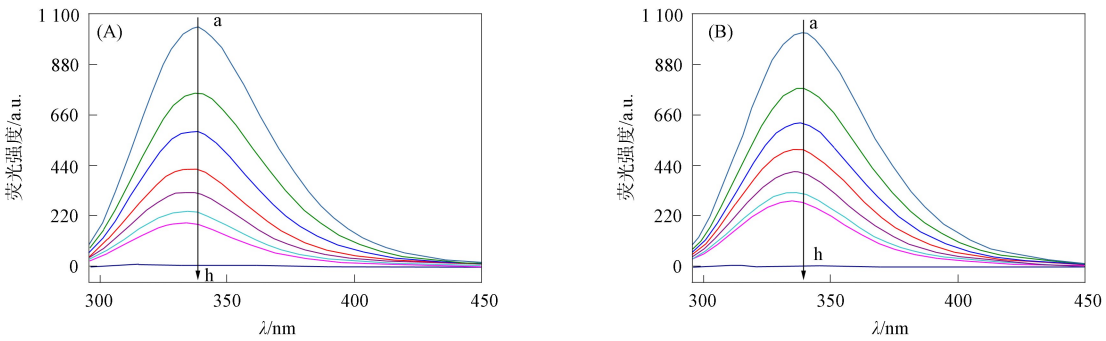
CYP3A4-金鸡菊苷和 CYP2D6-金鸡菊苷的荧光光谱如图 2 所示. 由图 2 可见,两种 CYPs 在 338 nm 附近出现强荧光发射峰,其中金鸡菊苷的荧光强度很低,可忽略. 加入金鸡菊苷降低了 CYPs 的荧光强度,并导致 CYPs 的峰蓝移,表明金鸡菊苷与 CYPs 结合可有效猝灭 CYPs 内源性荧光,使发射基团处于更疏水环境[8]. CYP3A4-金鸡菊苷和 CYP2D6-金鸡菊苷的 Stern-Volmer 曲线如图 3 所示.

由图 3 可见，金鸡菊苷的浓度 c 与 F_0/F 的曲线弯向 y 轴，并向上伸展，表明金鸡菊苷对 CYPs 的猝灭机制是混合型猝灭. 利用

$$\frac{F_0}{F}=e^{K_{sv}c}, \tag{1}$$

$$\frac{F_0}{F}=1+K_{sv}c=1+K_q\,\tau_0 c \tag{2}$$

计算 K_{sv}和 K_q，结果列于表 1，其中 c 为金鸡菊苷浓度，F_0和 F 分别表示 CYPs 和金鸡菊苷-CYPs 的荧光强度，K_{sv}和 K_q分别表示 Stern-Volmer 猝灭常数和猝灭速率常数，τ_0表示 CYPs 平均寿命($\tau_0=10^{-8}$ s). 由表 1 可见，K_{sv}值随温度的升高而降低，K_q高于最大动态猝灭常数(2×10^{10} L/(mol · s))，表明反应体系猝灭方式主要为静态猝灭[9].



曲线 a～g 为 c(金鸡菊苷)=0,4.6,13.79,22.96,32.12,41.25,50.37 μmol/L；曲线 h 为 c(CYPs)=11 μmol/L.

图 2　CYP3A4-金鸡菊苷(A)和 CYP2D6-金鸡菊苷(B)的荧光光谱

Fig. 2　Fluorescence spectra of CYP3A4-coreopsin (A) and CYP2D6-coreopsin (B)

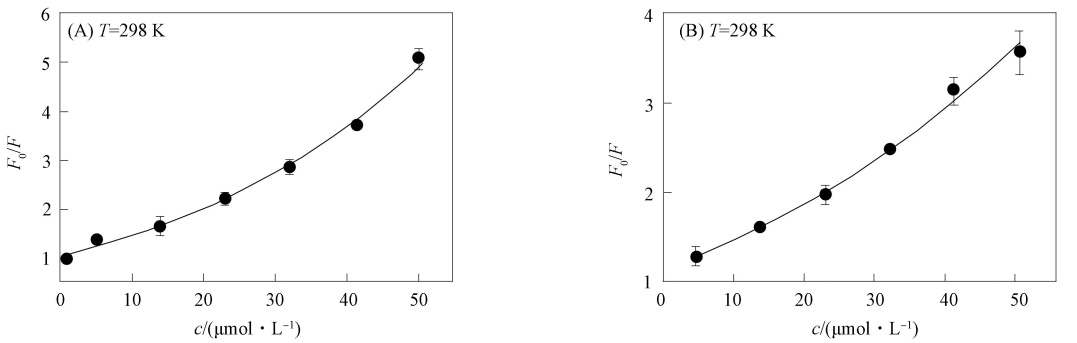


图 3　CYP3A4-金鸡菊苷(A)和 CYP2D6-金鸡菊苷(B)的 Stern-Volmer 曲线

Fig. 3　Stern-Volmer curves of CYP3A4-coreopsin (A) and CYP2D6-coreopsin (B)

表 1　金鸡菊苷与 CYPs 作用的猝灭常数和猝灭速率常数

Table 1　Quenching constants and quenching rate constants of interaction between coreopsin and CYPs

复合物体系	温度 T/K	$10^4\times$猝灭常数 K_{sv}/(L · mol^{-1})	$10^{12}\times$猝灭速率常数 K_q/(L · (mol · s)$^{-1}$)	R^2
CYP3A4-金鸡菊苷	298	2.86±0.23	2.86±0.23	0.996 3
	303	2.35±0.12	2.35±0.12	0.985 7
	310	1.54±0.19	1.54±0.19	0.972 9
CYP2D6-金鸡菊苷	298	2.25±0.11	2.25±0.11	0.992 6
	303	1.77±0.14	1.77±0.14	0.973 4
	310	1.27±0.21	1.27±0.21	0.978 9

CYP3A4-金鸡菊苷和 CYP2D6-金鸡菊苷的 Benesi-Hildebrand 曲线和 Van't Hoff 图如图 4 所示. 由图 4 可见，$1/(F-F_0)$与浓度的倒数呈线性相关，与浓度平方的倒数呈非线性，说明 CYPs-金鸡菊苷的化学计量比是 1∶1. 根据

$$\frac{1}{F-F_0}=\frac{1}{F_1-F_0}+\frac{1}{K_b(F_1-F_0)c^n}, \tag{3}$$

$$\ln K_b=\frac{-\Delta H^0}{RT}+\frac{\Delta S^0}{R}, \tag{4}$$

$$\Delta G^0=\Delta H^0-T\Delta S^0=-RT\ln K_b \tag{5}$$

计算结合常数、反应的Gibbs自由能变(ΔG^0)、焓变(ΔH^0)和熵变(ΔS^0)，计算结果列于表2. 其中，F_1为金鸡菊苷过量时CYPs的荧光强度，K_b和n表示结合常数和结合位点数，R为热力学常数，T为温度(K). 由表2可见，K_b值在10^4～10^5 L/mol之间，表明金鸡菊苷与CYPs间存在中等及较强的亲和力. K_b值与温度呈负相关，说明温度升高，CYPs-金鸡菊苷复合物的稳定性降低. CYP3A4-金鸡菊苷强于CYP2D6-金鸡菊苷的结合能力[10]. $\Delta G^0<0$表示相互作用为自发过程，$\Delta H^0<0$表明CYPs-金鸡菊苷形成是放热的，ΔH^0和ΔS^0均小于0表明氢键和范德华力为主要作用力.

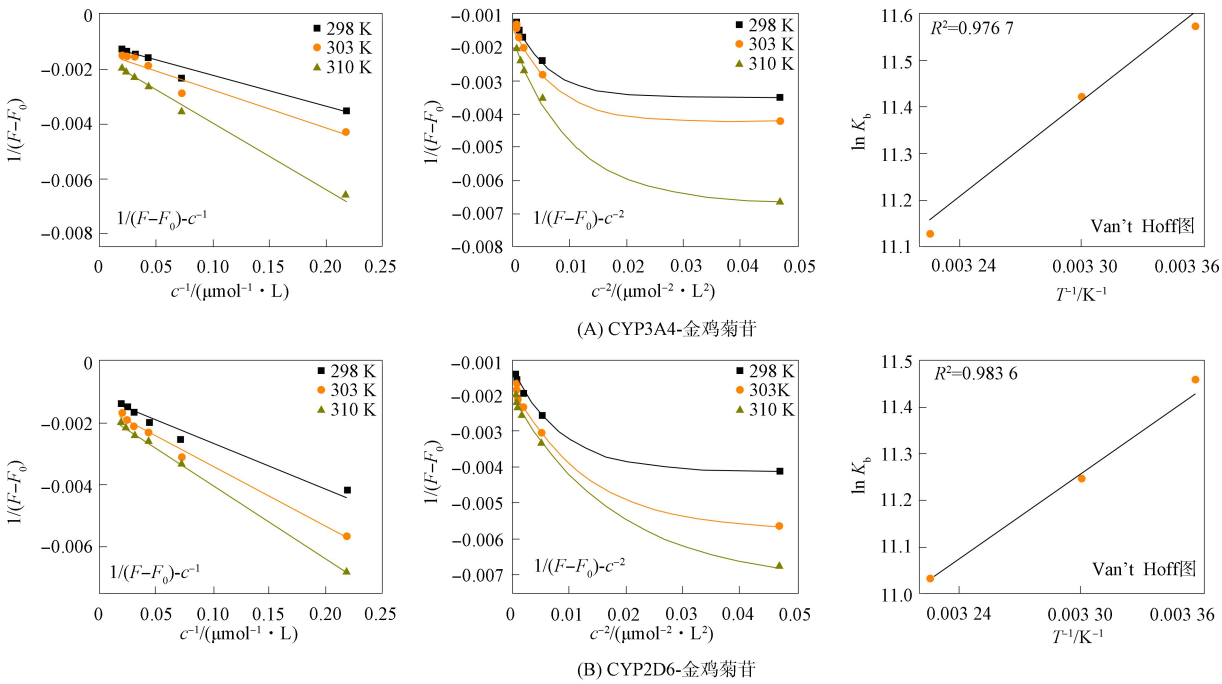


图4 CYP3A4-金鸡菊苷(A)和CYP2D6-金鸡菊苷(B)的Benesi-Hildebrand曲线和Van't Hoff图

Fig. 4 Benesi-Hildebrand curves and Van't Hoff diagrams of CYP3A4-coreopsin (A) and CYP2D6-coreopsin (B)

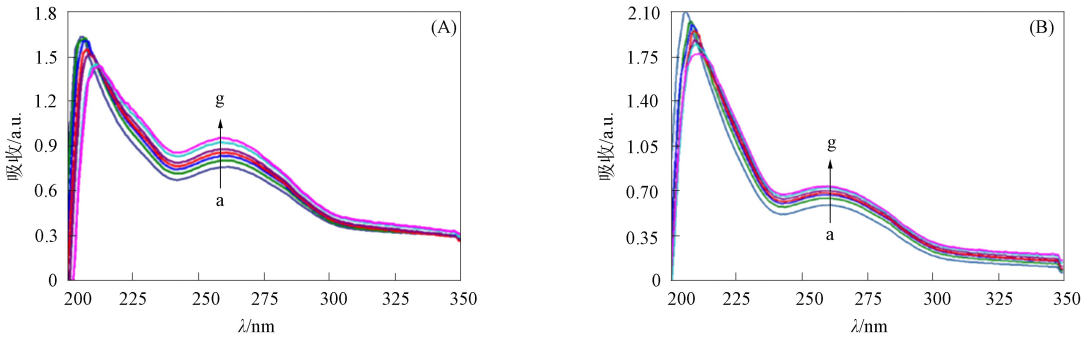
表2 CYPs-金鸡菊苷的结合常数和热力学参数

Table 2 Binding constants and thermodynamic parameters of CYPs-coreopsin

复合物体系	T/K	$10^4\times$结合常数 K_b/(L·mol^{-1})	焓变 ΔH^0/(kJ·mol^{-1})	Gibbs自由能变 ΔG^0/(kJ·mol^{-1})	熵变 ΔS^0/(J·(mol·K)$^{-1}$)
CYP3A4-金鸡菊苷	298	10.62±0.13	−28.88±0.09	−28.68±0.10	−0.93±0.08
	303	9.15±0.14		−28.78±0.05	
	310	6.78±0.02		−28.67±0.04	
CYP2D6-金鸡菊苷	298	9.49±0.18	−29.22±0.12	−28.38±0.13	−2.82±0.06
	303	7.65±0.09		−28.36±0.04	
	310	6.00±0.12		−28.34±0.10	

2.2 CYPs二级结构变化

图5为CYP3A4-金鸡菊苷和CYP2D6-金鸡菊苷的紫外光谱. 由图5可见，随着金鸡菊苷浓度的增大，位于206 nm处的峰强度下降并伴随明显红移，位于258 nm处的峰未移动但强度显著增加. 两个复合体系的紫外光谱的变化趋势相似，表明两种CYPs-金鸡菊苷复合物形成导致蛋白多肽链改变[11-12].



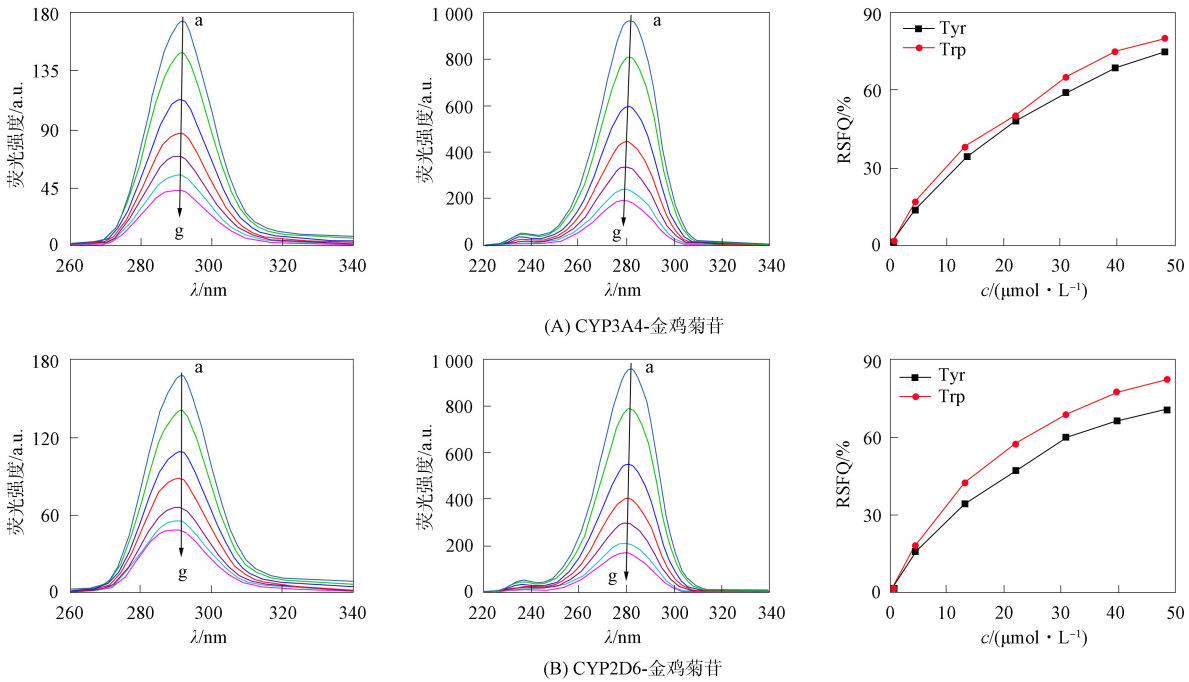
曲线 a～g 为 c(金鸡菊苷)=0,4.6,13.79,22.96,32.12,41.25,50.37 μmol/L.

图 5　CYP3A4-金鸡菊苷(A)和 CYP2D6-金鸡菊苷(B)的紫外光谱

Fig. 5　UV spectra of CYP3A4-coreopsin (A) and CYP2D6-coreopsin (B)

酪氨酸(Tyr)和色氨酸(Trp)为蛋白主要荧光团，同步荧光光谱在 $\Delta\lambda=15,60$ nm 处可监测 Tyr 和 Trp 变化. 图 6 为 CYP3A4-金鸡菊苷和 CYP2D6-金鸡菊苷的同步荧光光谱. 由图 6 可见，随着金鸡菊浓度的增大，两种 CYPs 的荧光强度有规律地降低. Tyr 和 Trp 发生微小蓝移，表明 Tyr 和 Trp 残基暴露在亲水性较低的环境中. 荧光猝灭比(RSFQ)分析表明，金鸡菊苷对 CYPs 荧光猝灭主要来自 Trp 的贡献[9]. RSFQ 的表达式为

$$\mathrm{RSFQ}=1-\frac{F}{F_0}. \tag{6}$$



(A) CYP3A4-金鸡菊苷

(B) CYP2D6-金鸡菊苷

曲线 a～g 的 c(金鸡菊苷)=0,4.6,13.79,22.96,32.12,41.25,50.37 μmol/L.

图 6　CYP3A4-金鸡菊苷(A)和 CYP2D6-金鸡菊苷(B)的同步荧光光谱

Fig. 6　Synchronous fluorescence spectra of CYP3A4-coreopsin (A) and CYP2D6-coreopsin (B)

CYP3A4,CYP3A4-金鸡菊苷和 CYP2D6,CYP2D6-金鸡菊苷的三维荧光光谱如图 7 所示. 由图 7 可见，金鸡菊苷与 CYPs 结合后，峰 1 的荧光强度显著下降并出现微小蓝移，表明金鸡菊苷导致 Trp 和 Tyr 微环境疏水性增强. 峰 2 的荧光强度显著下降并发生微小蓝移，表明金鸡菊苷和 CYPs 结合导致酶肽链改变.

图 8 为 CYP3A4-金鸡菊苷和 CYP2D6-金鸡菊苷的 CD 光谱. 由图 8 可见，在 209,222 nm 处有两条负 CD 谱带，属于 α-螺旋典型特征，两条负带强度随金鸡菊苷的加入而下降. CYPs-金鸡菊苷的二级

结构变化列于表3. 由表3可见，当金鸡菊苷比例增加时，两种CYPs的α-螺旋变化明显，表明金鸡菊苷主要通过增加α-螺旋改变CYPs构象[13].

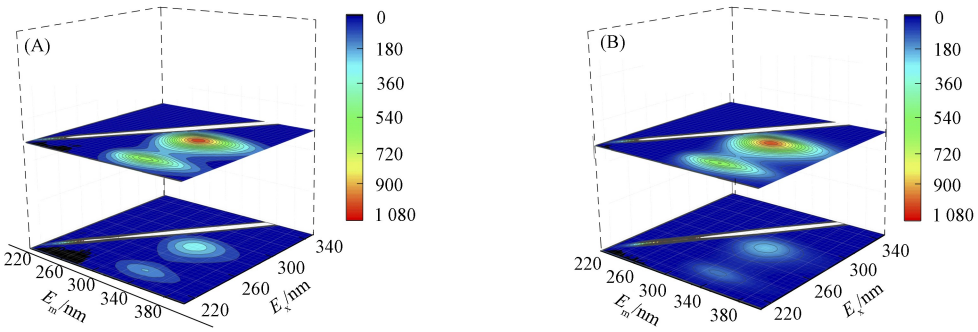
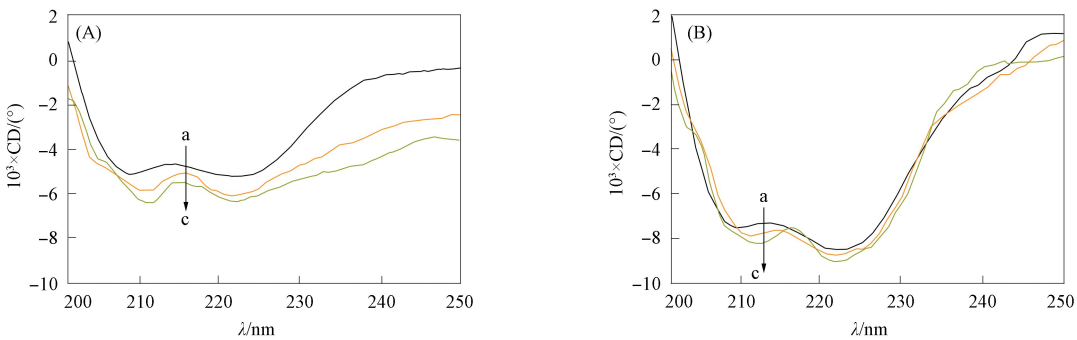


图7 CYP3A4,CYP3A4-金鸡菊苷(A)和CYP2D6,CYP2D6-金鸡菊苷(B)的三维荧光光谱

Fig. 7 Three dimensional fluorescence spectra of CYP3A4,CYP3A4-coreopsin (A) and CYP2D6,CYP2D6-coreopsin (B)



曲线a～c为c(金鸡菊苷)=0,50.6,101.2 μmol/L.

图8 CYP3A4-金鸡菊苷(A)和CYP2D6-金鸡菊苷(B)的CD光谱

Fig. 8 CD spectra of CYP3A4-coreopsin (A) and CYP2D6-coreopsin (B)

表3 CYPs-金鸡菊苷的二级结构变化

Table 3 Secondary structure change of CYPs-coreopsin

复合物体系	α-螺旋/%	β-折叠/%	无规则卷曲/%
CYP3A4	63±0.11	6±0.09	30±0.03
n(CYP3A4)∶n(金鸡菊苷)=1∶4.6	67±0.05	5±0.02	28±0.03
n(CYP3A4)∶n(金鸡菊苷)=1∶9.2	73±0.01	2±0.07	25±0.13
CYP2D6	82±0.09	10±0.18	8±0.07
n(CYP2D6)∶n(金鸡菊苷)=1∶4.6	86±0.04	7±0.01	7±0.03
n(CYP2D6)∶n(金鸡菊苷)=1∶9.2	88±0.04	6±0.08	6±0.04

2.3 计算机模拟

根据最多亲和构象簇和最小能量选择最佳对接模式，结果如图9所示. CYP3A4/CYP2D6-金鸡菊苷对接能量分别为－32.65,－31.52 kJ/mol，与荧光测量ΔG略有不同[14]. 由图9可见，金鸡菊苷与CYP3A4中的ALA305 (0.255 nm)、SER312 (0.402 nm)和LEU483 (0.349,0.347,0.475 nm)形成5个氢键. 金鸡菊苷与CYP2D6中的ALA209 (0.348 nm)和ALA209 (0.351 nm)形成2个氢键. 因为ΔE_2(范德华能、氢键能和脱溶剂自由能)大于ΔE_3(静电能)，表明两种复合物主要通过氢键和范德华力形成[15].

图10为CYP3A4-金鸡菊苷和CYP2D6-金鸡菊苷的模拟动力学图. 由图10可见，CYPs与金鸡菊苷结合后，RMSD在0.1～0.3 nm内波动，表明金鸡菊苷与CYPs形成稳定复合物[16]. RMSF可分析蛋白柔韧性和氨基酸运动变化[17]. CYPs与金鸡菊苷结合后，部分氨基酸残基略高于游离CYPs的RMSF值，表明金鸡菊苷增强了这些残基的柔韧性，而部分残基略小于游离CYPs的RMSF值，表明金鸡菊苷使这些残基的自由度降低[18]. CYPs与金鸡菊苷结合后，在0～100 ns时间内，R_g值在一定

范围内波动：当复合物略大于游离 CYPs 的 R_g 值时，说明金鸡菊苷使 CYPs 结构变松散；当复合物略小于游离 CYPs 的 R_g 值时，说明金鸡菊苷使 CYPs 结构变得更紧密[19]. 计算机模拟结果表明，加入金鸡菊苷改变了 CYPs 的二级结构.

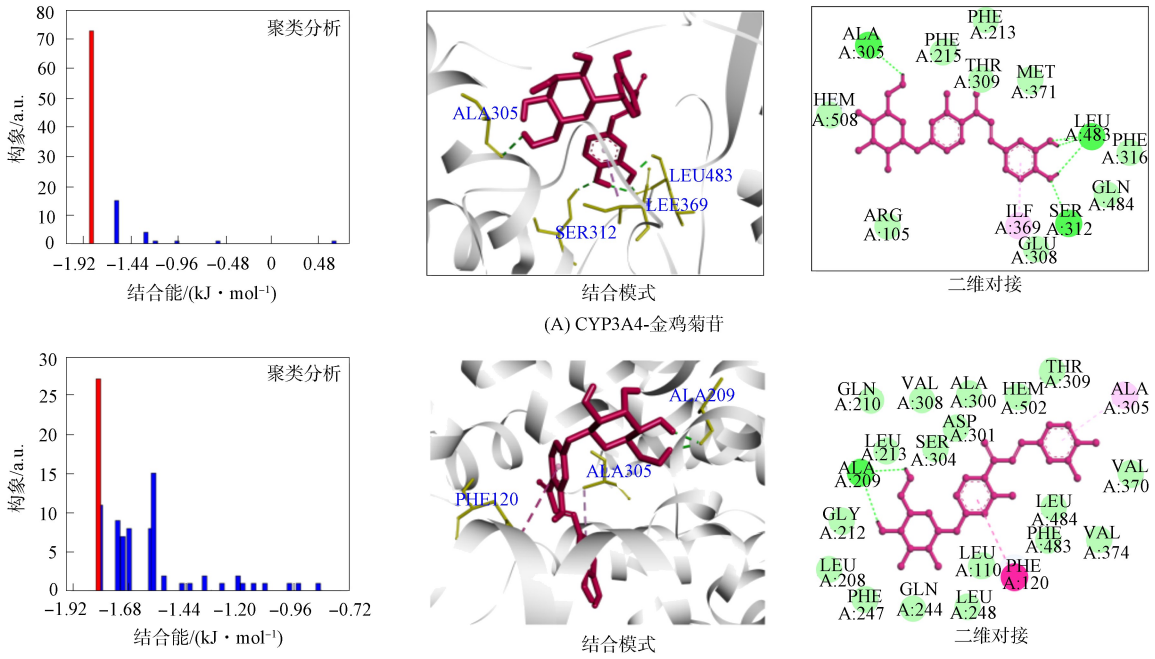


图 9　CYP3A4-金鸡菊苷（A）和 CYP2D6-金鸡菊苷（B）的最佳对接模式

Fig. 9　Best docking mode of CYP3A4-coreopsin（A）and CYP2D6-coreopsin（B）

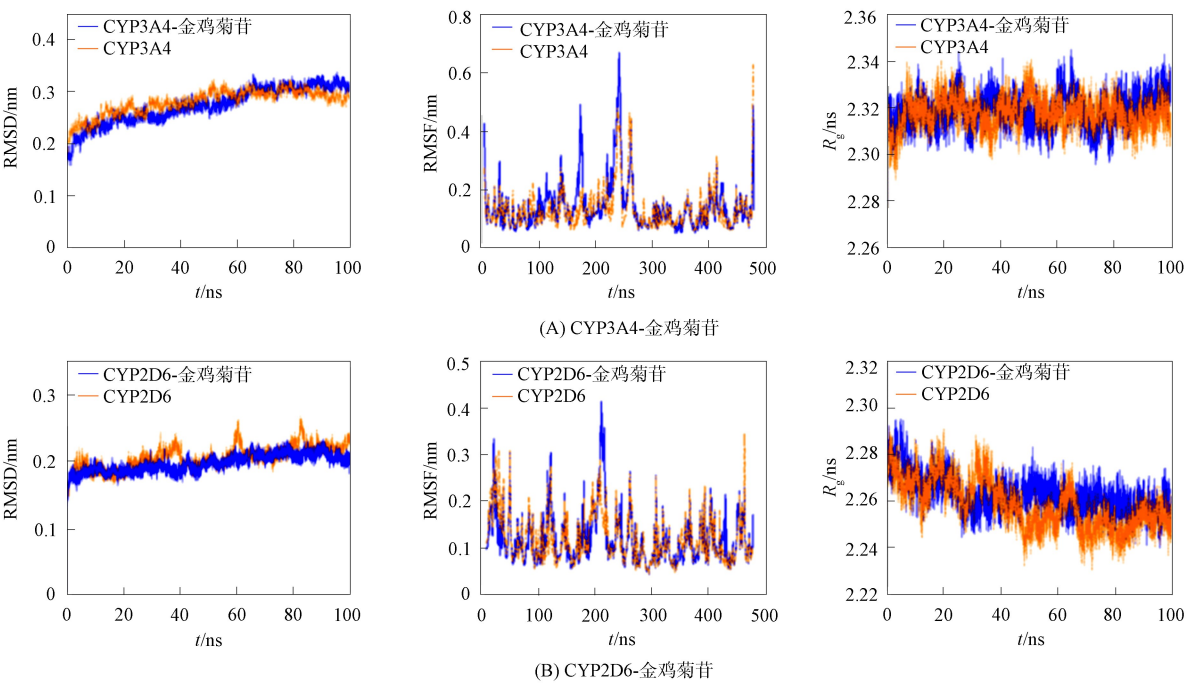


图 10　CYP3A4-金鸡菊苷（A）和 CYP2D6-金鸡菊苷（B）的模拟动力学图

Fig. 10　Simulated dynamic diagrams of CYP3A4-coreopsin（A）and CYP2D6-coreopsin（B）

综上所述，金鸡菊苷对 CYPs 表现出静态猝灭为主、动态猝灭为辅的猝灭机制；金鸡菊苷与 CYPs 结合，改变了 CYPs 的二级结构；金鸡菊苷通过氢键和范德华力与 CYPs 形成复合物，复合物体系稳定. 研究结果表明，金鸡菊苷与一些由 CYP3A4/CYP2D6 负责代谢的药物同时服用可增加药物相互作用风险.

参 考 文 献

[1] WILKINSON G R. Cytochrome P4503A (CYP3A) Metabolism: Prediction of *in vivo* Activity in Humans [J]. Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics, 1996, 24(5): 475-490.

[2] INGELMAN-SUNDBERG M. Genetic Polymorphisms of Cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): Clinical Consequences, Evolutionary Aspects and Functional Diversity [J]. The Pharmacogenomics Journal, 2005, 5(1): 6-13.

[3] WANG Y R, WANG C X, WANG S H, et al. Cytochrome P450-Based Drug-Drug Interactions of Vonoprazan *in vitro* and *in vivo* [J]. Frontiers in Pharmacology, 2020, 11: 53-62.

[4] GUO Y, CHEN Y, TAN Z R, et al. Repeated Administration of Berberine Inhibits Cytochromes P450 in Humans [J]. European Journal of Clinical Pharmacology, 2012, 68(2): 213-217.

[5] NIU L F, DING L N, LU C Y, et al. Flavokawain A Inhibits Cytochrome P450 *in vitro* Metabolic and Inhibitory Investigations [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2016, 191: 350-359.

[6] 姚新成, 田丽萍, 秦冬梅, 等. 两色金鸡菊化学成分及生物活性研究进展 [J]. 西北药学杂志, 2014, 29(6): 655-658. (YAO X C, TIAN L P, QIN D M, et al. Research Advances in the Chemical Constituents and Biological Activities of *Corepsis tinctoria* Nutt [J]. Northwest Journal of Pharmacy, 2014, 29(6): 655-658.)

[7] 姜保平, 许利嘉, 贾晓光, 等. 两色金鸡菊的化学成分和药理作用研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(5): 567-573. (JIANG B P, XU L J, JIA X G, et al. Research Progress on the Chemical Constituents and Pharmacological Activities of *Coreopsis tinctoria* [J]. Modern Drugs & Clinic, 2014, 29(5): 567-573.)

[8] XIONG G Y, GAO X Q, WANG P, et al. Comparative Study of Extraction Efficiency and Composition of Protein Recovered from Chicken Liver by Acid-Alkaline Treatment [J]. Process Biochemistry, 2016, 51(10): 1629-1635.

[9] REN S C, LI K K, LIU Z L, et al. Research on the Influences of Five Food-Borne Polyphenols on *in vitro* Slow Starch Digestion and the Mechanism of Action [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2019, 67(31): 8617-8625.

[10] 卫莺. 有机锡抗癌化合物与CYP3A4代谢酶的相互作用 [D]. 太原: 山西医科大学, 2017. (WEI Y. Interaction of Organotin Anticancer Compounds with CYP3A4 Metabolic Enzymes [D]. Taiyuan: Shanxi Medical University, 2017.)

[11] ZHU M Q, WANG L J, WANG Y, et al. Biointeractions of Herbicide Atrazine with Human Serum Albumin: UV-Vis, Fluorescence and Circular Dichroism Approaches [J]. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2018, 15(1): 116-1-116-16.

[12] METI M D, XU Y, XIE J F, et al. Multi-spectroscopic Studies on the Interaction between Traditional Chinese Herb, Helicid with Pepsin [J]. Molecular Biology Reports, 2018, 45(6): 1636-1646.

[13] XU Y J, DAI T T, HUANG K C, et al. Analyses on the Binding Interaction between Rice Glutelin and Conjugated Linoleic Acid by Multi-spectroscopy and Computational Docking Simulation [J]. Journal of Food Science and Technology, 2020, 57(3): 886-894.

[14] ZENG H J, HU G Z, YOU J, et al. Spectroscopic and Molecular Modeling Investigation on the Interactions between Hyaluronidase and Baicalein and Chrysin [J]. Process Biochemistry, 2015, 50(5): 738-745.

[15] SHAO Y X, ZHAO P, LI Z, et al. The Molecular Basis for the Inhibition of Human Cytochrome P450 1A2 by Oroxylin and Wogonin [J]. European Biophysics Journal, 2012, 41(3): 297-306.

[16] BHARDWAJ P, BISWAS G P, MAHATA N, et al. Exploration of Binding Mechanism of Triclosan towards Cancer Markers Using Molecular Docking and Molecular Dynamics [J]. Chemosphere, 2022, 293: 133550-1-133550-10.

[17] PAUL S K, SADDAM M, RAHAMAN K A, et al. Molecular Modeling, Molecular Dynamics Simulation, and Essential Dynamics Analysis of Grancalcin: An Upregulated Biomarker in Experimental Autoimmune Encephalomyelitis Mice [J]. Heliyon, 2022, 8(10): e11232-1-e11232-14.

[18] WU X Q, ZHANG G W, HU M M, et al. Molecular Characteristics of Gallocatechin Gallate Affecting Protein Glycation [J]. Food, Hydrocolloids, 2020, 105: 105782-1-105782-11.

[19] ZHOU B J, ZHOU H, XU L N, et al. An Insight into the Interaction between Indisulam and Human Serum Albumin: Spectroscopic Method, Computer Simulation and *in vitro* Cytotoxicity Assay [J]. Bioorganic Chemistry, 2022, 127: 106017-1-106017-13.

(责任编辑: 单 凝)