



分子对接探究阿魏酸护肤功效的分子机制

薛永红, 孙夏慧, 赵丽萍, 余雪琪
(山东仙瑟医疗科技有限公司, 山东济南, 250000)
DOI:10.61369/CDCST.2025030008

摘 要: 采用分子对接技术探究阿魏酸与皮肤关键靶点的相互作用模式, 解析其美白、舒缓及抗皱功效的分子机制。从 PDB 数据库获取酪氨酸酶、NF- κ B、PAR2、MMP-1 和 MMP-2 的三维结构, 利用 AutoDockTools-1.5.6 软件对阿魏酸进行分子对接, 分析结合能及关键氨基酸相互作用。阿魏酸与酪氨酸酶、NF- κ B、PAR2、MMP-2 的结合能分别为 -4.10 kCal/mol、-3.81 kCal/mol、-3.10 kCal/mol、-4.09 kCal/mol, 通过氢键、疏水作用及 π - π 相互作用结合于各靶点活性位点; 与 MMP-1 无结合能力, 结合能为 +9.40 kCal/mol。结论: 阿魏酸可通过靶向调控酪氨酸酶、NF- κ B、PAR2 及 MMP-2, 发挥美白、抗炎及抗皱功效, 为其在功能性护肤品中的应用提供结构生物学依据。

关键词: 阿魏酸; 分子对接; 酪氨酸酶; 核转录因子 κ B; 蛋白酶激活受体 2; 基质金属蛋白酶

作者简介: 薛永红, 山东仙瑟医疗科技有限公司总经理。E-mail: ytxyh1003@126.com。



薛永红

阿魏酸 (Ferulic acid, 化学名 3-甲氧基-4-羟基肉桂酸) 作为肉桂酸衍生物, 广泛存在于当归、川芎等中药材及大米、小麦等谷物中^[1]。其分子结构中的酚羟基与共轭双键赋予多重皮肤生理活性^[2]: 在抗氧化层面, 阿魏酸可通过清除活性氧 (ROS)、抑制脂质过氧化、螯合 Cu (II)/Fe (II) 金属离子及下调 NOX 家族等自由基相关酶活性, 阻断氧化应激损伤^[3,4]; 美白机制研究表明, 阿魏酸能靶向抑制酪氨酸酶活性, 作为黑色素合成的限速酶, 酪氨酸酶通过催化酪氨酸转化为多巴调控色素生成, 其活性抑制可显著减少黑色素沉积^[5]; 抗炎方面, 阿魏酸可干预人角质形成细胞 (HKC) 中 TNF- α 、IL-8 等炎症因子的分泌, 进而调控 NF- κ B 信号通路的激活级联^[6,7]。然而, 尽管阿魏酸在抗氧化、美白、抗炎等方面的功效已被广泛证实, 其多靶点协同作用的整体分子机制仍缺乏系统性解析, 尤其是与皮肤关键靶点的直接作用模式尚未明晰。

皮肤的生理状态受到多种生物分子的调控, 其中酪氨酸酶、核转录因子 κ B (NF- κ B)、蛋白酶激活受体 2 (PAR2) 及基质金属蛋白酶 (MMP-1、MMP-2) 在皮肤的色素沉着、炎症反应、细胞信号传导以及皮肤老化等过程中起着关键作用^[8]。酪氨酸酶是黑色素合成的关键酶, 其活性直接影响皮肤色素沉着程度^[9]。NF- κ B 是一种重要的转录因子, 参与多种炎症相关基因的表达调控, 在皮肤炎症反应中扮演重要角色^[10]。PAR2 主要参与皮肤细胞的信号传导, 与皮肤的感知、炎症以及伤口愈合等过程相关^[11]。MMP-1 和 MMP-2 属于基质金属蛋白酶家族, 在皮肤中主要负责降解细胞外基质成分, MMP-1 主要用于胶原蛋白 I、II、III 等, MMP-2 主要降解明胶、胶原蛋

白 IV 等, 它们的过度表达会导致皮肤中细胞外基质的降解失衡, 进而引发皮肤松弛、皱纹等老化现象^[12,13]。因此, 研究阿魏酸与这些靶点的相互作用, 对于揭示其护肤功效的分子机制具有重要意义。

分子对接 (Molecular Docking) 作为一种计算化学方法, 能够在原子水平上模拟小分子与生物大分子的结合方式, 预测结合模式和结合能力, 在药物设计、生物分子相互作用研究等领域应用广泛^[14]。本研究采用分子对接技术, 以阿魏酸为小分子配体, 上述五种蛋白为受体蛋白, 探究阿魏酸护肤功效的分子机制, 为特色功能性成分分子机制的深入研究提供参考。

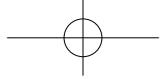
1. 软件与数据库

1.1 软件

本研究使用了 ChemDraw 软件用于化学结构绘制; OpenBabel 2.4.1 软件进行分子结构格式转换, 其可从开源网站 <http://openbabel.org/> 免费下载获取; AutoDockTools-1.5.6 用于分子对接, 该软件由 Scripps Research Institute 开发, 可在其官方网站 <https://ccsb.scripps.edu/software/autodocktools/> 下载; PyMol 软件用于对接结果的可视化, 可从 <https://pymol.org/2/> 下载。

1.2 数据库

有机小分子生物活性数据库 Pubchem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 用于获取阿魏酸的三维结构; 靶点预测/检测数据库 PDB (<http://www.rcsb.org/>)、蛋白质数据库 Uniport (<https://www.uniprot.org/>)、功效靶点收集数据库



NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>)、GeneCards (<http://www.genecards.org>) 用于获取受体蛋白的相关信息。

2. 实验方法

2.1 小分子配体及受体蛋白结构文件准备

从 PubChem 下载阿魏酸 SDF 格式三维结构, 经 OpenBabel 2.4.1 转换为 mol2 格式。通过 UniProt ID 获取受体蛋白序列信息, 通过 PDB 数据库下载对应三维结构。利用 AutoDockTools-1.5.6 预处理: 阿魏酸添加 Gasteiger 电荷、定义可旋转键; 受体蛋白去除无关原子, 通过查阅文献及相关数据库, 确定酪氨酸酶活性中心附近的关键氨基酸残基位置, 以此确定其活性位点中心坐标。

2.2 分子对接过程

使用 AutoDockTools 1.5.6 进行分子对接。首先, 在软件中设置对接参数, 采用拉马克遗传算法 (Lamarckian Genetic Algorithm, LGA) 进行全局搜索。设置初始种群数量为 150, 最大遗传代数为 250000, 能量评估次数为 2500000。然后以确定的靶点中心坐标为基准, 设置在 x、y、z 三个方向上的搜索范围及格点间距。将预处理后的阿魏酸分子和受体蛋白导入 AutoDockTools 软件中, 进行分子对接计算。对于每个受体蛋白, 均独立进行 50 次对接计算, 以确保结果的可靠性和稳定性。

2.3 分子对接结果评价

小分子配体与受体蛋白的结合能是评价对接结果的重要指标。结合能为负, 说明对接可以自然发生, 结合能越负, 表明结合能力越强; 结合能为正, 说明对接不成功。在 AutoDockTools 1.5.6 软件计算完成后, 从输出结果文件中提取阿魏酸与各受体蛋白的结合能数据。

2.4 结果可视化

使用 PyMol 软件将对接结果可视化。将对接得到的阿魏酸与受体蛋白的复合物结构文件导入 PyMol 软件中, 清晰展示阿魏酸在受体蛋白活性位点的结合位置。利用软件的测量工具, 测量阿魏酸与受体蛋白形成氢键的键长、角度等参数, 标注参与相互作用的氨基酸残基, 直观呈现阿魏酸与受体蛋白之间的相互作用细节。同时通过 <https://proteins.plus/> 网站, 分析对接复合物的结构, 观察阿魏酸与受体蛋白的结合模式, 包括氢键形成、疏水相互作用、 $\pi-\pi$ 相互作用等非共价相互作用的情况, 进一步评估阿魏酸与受体蛋白的结合稳定性和相互作用方式。

3. 实验结果

3.1 小分子配体阿魏酸及5种受体蛋白结构

小分子配体阿魏酸平面及三维结构, 如图1所示。

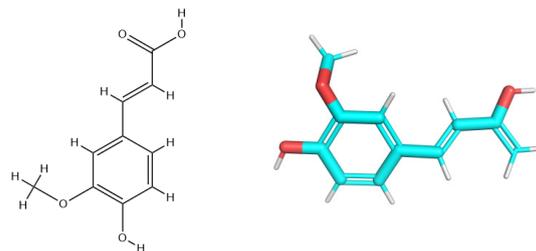


图1 小分子配体阿魏酸平面及三维结构图

经 PyMol 处理后的酪氨酸酶、NF- κ B、PAR2、MMP-1、MMP-2 五种受体蛋白的三维结构, 如图2所示。



图2 酪氨酸酶、NF- κ B、PAR2、MMP-1、MMP-2 五种受体蛋白的三维结构图

3.2 阿魏酸与5个受体蛋白分子对接结果

基于小分子配体与受体蛋白分子对接方法, 阿魏酸与5个受体蛋白分子对接结果如表1所示。结果显示, 阿魏酸与酪氨酸酶受体蛋白 (P14679)、NF- κ B 受体蛋白 (P19838)、PAR2 受体蛋白 (P55085) 及 MMP-2 受体蛋白 (P08253), 均具有良好的结合能力, 结合能分别为 -4.10 kcal/mol, -3.81 kcal/mol、 -3.10 kcal/mol 及 -4.09 kcal/mol。阿魏酸与 MMP-1 受体蛋白 (P03956) 无结合能力。

表1 阿魏酸与5个受体蛋白结合能

配体成分	CAS号	受体蛋白	UniProt ID	结合能 / kcal · mol ⁻¹
阿魏酸	1135-24-6	酪氨酸酶	P14679	-4.10
		NF- κ B	P19838	-3.81
		PAR2	P55085	-3.10
		MMP-1	P03956	9.40
		MMP-2	P08253	-4.09

基于 PyMol 软件, 阿魏酸与酪氨酸酶受体蛋白的对接可视化如图3所示。由此可知, 阿魏酸结合于酪氨酸酶的疏水空腔口处, 通过氢键与酪氨酸酶上的 Phe9 结合, 同时与 Met98 和 Gln96 残基形成疏水相互作用, 主要作用力为氢键和疏水相互作用。

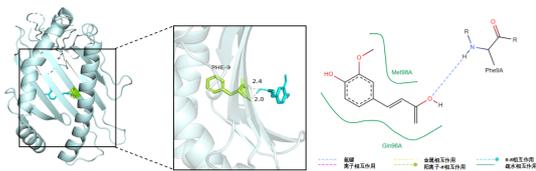
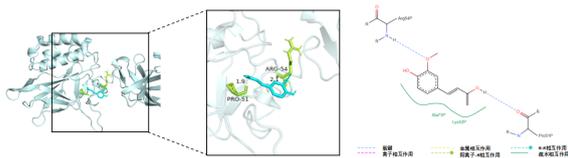


图3 阿魏酸与酪氨酸酶对接位点、氨基酸残基及作用力图示

基于 PyMol 软件, 阿魏酸与 NF- κ B 受体蛋白的对接可视化如图 4 所示。由此可知, 阿魏酸结合于 NF- κ B 的疏水空腔外部, 通过氢键与 NF- κ B 上的 Arg54 和 Pro51 结合, 同时与 Ala73 和 Lys52 残基形成疏水相互作用, 主要作用力为氢键。

图4 阿魏酸与 NF- κ B 对接位点、氨基酸残基及作用力图示

基于 PyMol 软件, 阿魏酸与 PAR-2 受体蛋白的对接可视化如图 5 所示。由此可知, 阿魏酸结合于 PAR-2 的外表面, 通过氢键与 PAR-2 上的 Ser245 结合, 同时与 Val205、Val250、Leu246 和 Leu164 残基形成疏水相互作用, 主要作用力为氢键和疏水相互作用。

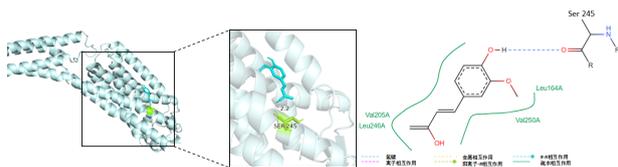


图5 阿魏酸与 PAR-2 对接位点、氨基酸残基及作用力图示

基于 PyMol 软件, 阿魏酸与 MMP-2 受体蛋白的对接可视化如图 6 所示。由此可知, 阿魏酸结合于 MMP-2 的疏水空腔内部, 通过氢键与 MMP-2 上的 Ala85 结合, 与 His124 形成 $\pi-\pi$ 相互作用, 同时与 Val117、His120、His124 和 His84 残基形成疏水相互作用, 主要作用力为氢键和疏水相互作用。

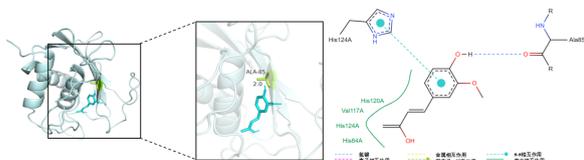


图6 阿魏酸与 MMP-2 对接位点、氨基酸残基及作用力图示

4. 结果讨论

在酪氨酸酶相关研究中, 已有体外实验通过酶活性检测法, 发现阿魏酸能够显著抑制酪氨酸酶的活性, 与本研

究中阿魏酸与酪氨酸酶具有良好结合能力的结果相符, 表明阿魏酸可能通过与酪氨酸酶结合, 影响其活性中心结构, 从而抑制酪氨酸酶活性, 减少黑色素合成, 实现美白功效^[5,15]。此外, 有细胞实验表明阿魏酸能够抑制炎症刺激下细胞中 NF- κ B 的激活及其下游炎症因子的表达, 这与本研究中阿魏酸能与 NF- κ B 结合的结果相互印证, 提示阿魏酸可能通过与 NF- κ B 结合, 阻碍其信号传导通路, 发挥抗炎舒缓功效^[6]。在 PAR2 方面, 相关研究通过细胞信号转导实验, 发现阿魏酸能够调节 PAR2 介导的细胞内信号通路, 与本研究中阿魏酸和 PAR2 的结合结果一致, 说明阿魏酸与 PAR2 的结合可能影响其信号传导功能, 进而对皮肤生理状态产生影响。关于 MMP-2, 已有研究在皮肤成纤维细胞模型中, 证实阿魏酸能够抑制紫外线诱导的 MMP-2 表达上调, 结合本研究中阿魏酸与 MMP-2 的结合能力, 推测阿魏酸可能通过与 MMP-2 结合, 直接影响其活性或调节其表达水平, 减少细胞外基质的过度降解, 起到抗皱作用。

5. 结论与展望

本研究采用分子对接技术研究了阿魏酸与 5 种受体蛋白的相互作用。研究表明, 阿魏酸与酪氨酸酶、NF- κ B、PAR2 及 MMP-2 四种受体蛋白具有良好的结合能力, 结合能分别为 -4.10 kCal/mol、-3.81 kCal/mol、-3.10 kCal/mol、-4.09 kCal/mol, 而与 MMP-1 受体蛋白无结合能力。综上所述, 阿魏酸可能通过调节酪氨酸酶、NF- κ B、PAR2 及 MMP-2 等受体蛋白, 从而发挥美白、舒缓及抗皱等护肤功效, 为特色功能性成分分子机制的深入研究提供了参考。然而, 本研究仅为基于分子对接的理论模拟研究, 后续还需进一步开展细胞实验、动物实验以及人体试验, 从不同层面验证阿魏酸与这些受体蛋白的相互作用及其对皮肤生理功能的影响。同时, 阿魏酸在皮肤中的代谢过程、与其他皮肤内源性物质的相互作用等方面也有待深入研究, 以全面揭示阿魏酸的护肤功效机制, 为在化妆品领域的更合理应用提供坚实的理论基础。

参考文献

- [1]王继龙, 陈方圆, 刘晓霞, 等. 当归提取物及其活性成分在化妆品中的应用 [J]. 香料香精化妆品, 2021, 3: 101-104.
- [2]PAIVA, LÍVIA BRENELLI DE, GOLDBECK, R, SANTOS, W D D, et al. Ferulic Acid and Derivatives: Molecules with Potential



Application in the Pharmaceutical Field[J]. *Braz J Pharm Sci*, 2013, 49: 395-411.

[3]NEOPANE, D, ANSARI, V A, SINGH, A. Ferulic Acid: Signaling Pathways in Aging[J]. *Drug Res*, 2023, 73(6): 318-324.

[4]MANCUSO, A, CRISTIANO, M C, PANDOLFO, R, et al. Improvement of Ferulic Acid Antioxidant Activity by Multiple Emulsions: In Vitro and In Vivo Evaluation[J]. *Nanomaterials*, 2021, 11(2): 425-438.

[5]DENG, S, JIN, J, WU, H. Research Progress on the Application of Ferulic Acid in Cosmetics[J]. *Chin Surfact Deterg Cosmet*, 2024, 54(12): 891-898.

[6]ZHOU, Z, SHI, T, HOU, J, et al. Ferulic Acid Alleviates Atopic Dermatitis-Like Symptoms in Mice via Its Potent Anti-Inflammatory Effect[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2020, 42(2): 156-164.

[7]DE-JIAN, D. Protective Effects of Ferulic Acid on Human Keratinocyte[J]. *Herald Med*, 2011, 30(8): 982-984.

[8]JEAN, K, KRUTMANN, A, ANNE, et al. The Skin Aging Exposome[J]. *J Dermatol Sci*, 2017, 85(3): 152-161.

[9]任倩倩, 吴华, 金建明. 化妆品植物原料(II)——抑制酪氨酸酶活性的植物美白原料的研究与开发[J]. *日用化学工业*, 2021,

51(3): 201-208.

[10]TILSTRA, J S, CLAUSON, C L, NIEDERNOFER, L J, et al. NF- κ B in Aging and Disease[J]. *Aging Dis*, 2011, 2(6): 449-465.

[11]FAN, M, FAN, X, LAI, Y, et al. Protease-Activated Receptor 2 in Inflammatory Skin Disease: Current Evidence and Future Perspectives[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1448952.

[12]VISSE, R, NAGASE, H. Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitors of Metalloproteinases: Structure, Function, and Biochemistry[J]. *Circ Res*, 2003, 92(8): 827-839.

[13]IVANOVA, P, MANEVA, A. Matrix Metalloproteinases (MMPs) in Skin and Oral Pathology - Premalignant Diseases, Spinocellular Carcinoma and Basocellular Carcinoma (Markers)[J]. *Int J Contemp Res Rev*, 2021, 12(08):20289-20372.

[14]赵斯琪, 孟宏, 易帆. 计算机辅助药物设计用于化妆品植物源功效原料筛选的建议[J]. *日用化学工业*, 2019, 49(4):253-257.

[15]HASSAN, M, ASHRAF, Z, ABBAS, Q, et al. Exploration of Novel Human Tyrosinase Inhibitors by Molecular Modeling, Docking and Simulation Studies[J]. *Interdiscip Sci Comput Life Sci*, 2016, 10(1): 68-80.

Explore the Molecular Mechanism of the Skin Care Efficacy of Ferulic Acid by Molecular Docking Technology

Xue Yong-hong, Sun Xia-hui, Zhao Li-ping, Yu Xue-qi
(Shandong Xianse Medical Technology Co., Ltd., Jinan, Shandong, 250000)

Abstract : To investigate the interaction patterns of ferulic acid with key skin targets using molecular docking technique, and to elucidate the molecular mechanisms underlying its whitening, soothing, and anti-wrinkle effects. Three-dimensional structures of tyrosinase, NF- κ B, PAR2, MMP-1, and MMP-2 were obtained from the Protein Data Bank (PDB). Molecular docking of ferulic acid was performed using AutoDockTools-1.5.6 software, followed by analysis of binding energies and key amino acid interactions. Ferulic acid exhibited favorable binding to tyrosinase, NF- κ B, PAR2, and MMP-2 with binding energies of -4.10 kCal/mol, -3.81 kCal/mol, -3.10 kCal/mol, and -4.09 kCal/mol, respectively, via hydrogen bonds, hydrophobic interactions, and π - π interactions at the active sites of these targets. No binding was observed with MMP-1, with a binding energy of +9.40 kCal/mol. Ferulic acid exerts whitening, anti-inflammatory, and anti-wrinkle effects by targeting and regulating tyrosinase, NF- κ B, PAR2, and MMP-2, providing a structural biological basis for its application in functional skin care products.

Keywords : Ferulic acid; Molecular docking; Tyrosinase; Nuclear factor kappa B (NF- κ B); Protease-activated receptor 2 (PAR2); Matrix metalloproteinase

