红葱中小分子化合物对透明质酸酶的分子对接研究

李慕紫[1]，王庆华[2]，黄建蓉[3]，王红星[4]
（1.广东药科大学中药学院，广东广州 510006）（2.广东药科大学基础学院，广东广州 510006）
（3.广东药科大学食品科学学院，广东中山 528453）（4.广州白云华南生物科技有限公司，广东广州 510545）

摘要：鸢尾科植物红葱是我国西南地区民间药用植物。由于红葱化学成分分离纯化及鉴定方面的原因，妨碍了红葱药理学研究的深入。本文基于文献收集到的已知化学结构的 39 种红葱化学成分，利用分子模拟对接软件 AutoDock 4.2，以分子对接结合自由能为标准，评价红葱化学成分与透明质酸酶（HAase）间的相互作用，从中筛选出 HAase 抑制剂，同时采用 Elson-Morgan 改良法测定红葱不同极性提取物对 HAase 活性的影响。实验中筛选出 10 个与 HAase 结合较好的化合物，其中化合物 37，33 的对接结合能最低，分别为-7.73 和-7.72 kcal/mol，提示其可能具有较强的 HAase 抑制活性。实验结果显示 HAase 分子中氨基酸残基 TYR75、ASN37 和 GLU131 是化合物与酶形成氢键的重要作用位点。酶活性测定实验显示红葱不同极性提取物对 HAase 有一定的抑制作用。本研究结果为进一步探讨红葱化学成分对 HAase 活性的影响提供了参考依据。

关键词：红葱；分子对接；透明质酸酶；虚拟筛选
文章篇号：1673-9078(2017)6-87-93 DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2017.6.013

Molecular Docking Study on the Interaction between Hyaluronidase and Small-molecule Compounds in *Eleutherine americana*

LI Mu-zi[1], WANG Qing-hua[2], HUANG Jian-rong[3], WANG Hong-xing[4]
(1.School of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China)
(2.School of Basic Courses, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China)
(3.School of Food Science, Guangdong Phamaceutical University, Zhongshan 528453, China)
(4.Guangzhou Baiyun South China Bio-technology Co., Ltd, Guangzhou 510545, China)

Abstract: *Eleutherine americana* is a folk medicinal plant common in Southwest China. Issues of isolation, purification, and identification of chemical constituents of *Eleutherine americana* have limited an in-depth study of its pharmacology. In this study, based on the 39 known chemical components of *Eleutherine americana* described in the literature, the interaction between hyaluronidase (HAase) and the chemical constituents of *Eleutherine americana* was evaluated using the molecular docking simulation software AutoDock4.2, using the binding free energy in molecular docking as the standard. HAase inhibitors were selected, and the effects of *Eleutherine americana* extracts with different polarities on HAase activity were also determined with a modified Elson-Morgan method. Ten compounds that were predicted to have good binding with HAase were screened out. Among them, compounds 37 and 33 had the lowest binding free energies, at -7.73 and -7.72 kcal/mol, respectively, implying a good inhibitory effect on HAase activity. The experimental results showed that amino acid residues TYR75, ASN37, and GLU131 of HAase were critical reactive sites responsible for the formation of hydrogen bonds between compounds and HAase. The enzyme activity results also showed that extracts of *Eleutherine americana* with different polarities had different inhibitory effects on HAase. This study provides a reference basis for a further exploration of the effects of the chemical constituents in *Eleutherine americana* on HAase activity.

Key words: *Eleutherine americana*; molecular docking; hyaluronidase; virtual screening

收稿日期：2016-10-25
基金项目：广东省科技计划项目（2014A020208134）
作者简介：李慕紫（1992-），女，硕士研究生，研究方向：中药活性成分研究与新药开发
通讯作者：王庆华（1969-），男，教授，主要从事生物化学与分子生物学研究

鸢尾科植物红葱（*Eleutherine americana* Merr.et K.Heyne）是云南、广西等西南地区少数民族和当地汉族群众传统民间药用植物，亦可作为野菜食用[1]。红葱味苦，性凉，其鳞茎常用于治疗心悸、头晕、外伤出血、痢疾、吐血、咯血和闭经腹痛，有清热解毒、利尿除湿、活血散瘀、消肿止痛及止血之功效。长期

以来，由于产地的局限，红葱的价值并未得到重视。目前已从红葱中分离出蒽醌、萘酚和萘醌类活性化学成分及其衍生物，其中蒽醌类最可能是提取物红色素的主要成分。现代药理研究表明红葱具有抗菌[2]、抗氧化[3]、抗肿瘤和抗 HIV 病毒等作用。此外，红葱提取物具有较强的抑制酪氨酸酶活性[4]，这些研究成果预示了红葱产品将有着较为广泛的应用范围，可以在食品加工、功能食品、植物饲料添加剂、功能性化妆品、植物原料药等方面有很好的应用前景。

透明质酸酶（Hyaluronidase，HAase，EC:3.2.1.35）是一种黏多糖水解酶，该酶通过切断透明质酸 N-乙酰氨基葡糖的 β-1，4 糖苷键产生寡糖，增大体液粘度。研究表明，体内Ⅰ型过敏反应与 HAase 活性有关[5]。为了进一步拓宽红葱提取物应用范围，本文对红葱提取物展开基于透明质酸酶的抗过敏功效研究，探讨红葱小分子成分与透明质酸酶蛋白结合的机制。由于红葱已分离鉴定的单体成分有限，而且很难获得足够实验用量的单体成分，现研究仍局限于成分复杂的提取物，因而妨碍了红葱药理学研究的深入。AutoDock 4.2 是目前较为常用的分子对接软件，包括 AutoGrid 与 AutoDock 两个子程序，能预测配体小分子与生物大分子靶标相互作用，获得分子间相互作用的信息。本文利用 AutoDock 4.2 对文献报道已知结构的红葱小分子化合物与 HAase 的 3D 结构进行分子模拟对接，从中筛选最为可能的 HAase 抑制成分，并采用 Elson-Morgan 法验证红葱对 HAase 的抑制效果，初步评价红葱抗过敏活性的功效。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 仪器

752 型紫外分光光度计，上海菁华科技仪器有限公司；FA 2104 型电子天平，上海舜宇恒平科学仪器有限公司；HH-1 型电子恒温水浴锅，金坛市杰瑞尔电器有限公司。

1.1.2 试剂

透明质酸酶、透明质酸钠购自 Sigma 公司，大黄素标准品，鸢尾苷标准品购于成都瑞芬思生物科技有限公司；甲醇、浓硫酸、磷酸氢二钠、磷酸二氢钾、氯化钠、氢氧化钠、无水碳酸钠、浓盐酸、对-二甲氨基苯甲醛（DMAB）、乙酰丙酮、冰乙酸和无水氯化钙等均为国产分析纯。

1.1.3 受体准备

HAase 的 X 衍射晶体三维结构文件（来自 Protein Data Bank，PDB code：2PE4，解析度为 2.0Å，三维结构见图 1），为哺乳动物来源的透明质酸氨基葡糖苷酶[6]。由一条单链 A 组成，5 个独立的配体分别是 ACT、BMA、MAN、NAG 和 GOL。用软件 chimera 1.10 处理 HAase 的三维结构，保留 A 链，删除所有配体分子，使活性中心充分暴露，保存为 PDB 格式备用。

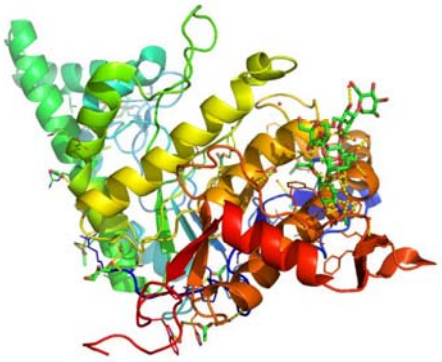


图 1 透明质酸酶的三维晶体结构图

Fig.1 X-ray structure of hyaluronidase (HAase)

1.1.4 配体分子准备

通过文献[7]获得 39 个红葱已知化学成分，其中萘酚类化合物 17 个，萘醌类 9 个，蒽醌类 13 个。使用 ChemBio3D Ultra 14.0 绘制化合物三维结构[8]，对部分小分子化合物进行 MM2 Minimize Energy 力场优化，将转化好的分子保存为 PDB 格式备用。

1.1.5 AutoDock 4.2 软件分子对接步骤及对接参数的设置

AutoDock 4.2 软件包括 AutoGrid 和 AutoDock 两个程序以及可视化的图形编辑器 AutoDock Tools 1.5.4，用 AutoDock Tools 1.5.4 软件处理受体分子：去水加氢，计算 Gasteiger 电荷，合并非极性氢原子。AutoDock Tools 1.5.4 软件中的 Ligand 子程序包可对红葱小分子化合物进行处理，计算配体可旋转键个数，保存为 pdbqt 格式。使用 AutoGrid 进行能量格点计算，格点盒子（gridbox）设置为 60 Å×60 Å×60 Å，格点间距 0.375 Å，格点中心坐标为默认受体活性中心，运行 AutoGrid 进行格点能量计算[9]。对接构象搜索采用马克遗传算法[10]（Lamarckian genetic algorithm，LGA），算法对接的轮数（number of GA runs）设为 50，能量评估的最大数目（max number of evals）设为 250 万，平移步骤大小（rate of crossover）为 0.8，其他参数取默认值，运行 AutoDock 程序，获得化合物的最低能量值，对接结合能越低，说明小分子与酶结合能力越强，作用效果越好。

1.2 实验方法

1.2.1 磷酸盐缓冲液(PBS)的配制

称取磷酸氢二钠 7.95 g，磷酸二氢钾 0.762 g，氯化钠 7.213 g，双蒸水定容至 1 L，缓冲液 pH 7.4，4 ℃储存。

1.2.2 样品处理

取干燥破碎的红葱适量，60%乙醇提取两次，料液比 1:8，每次 1 h，合并滤液，分别用石油醚、氯仿、乙酸乙酯、正丁醇萃取，水浴蒸干得五段不同极性的萃取物，精密称取干燥粉末各 50 mg，用 PBS 溶解，定容至 50 mL，为样品溶液。大黄素、鸢尾苷标准品分别用甲醇溶解，用 PBS 稀释至 0.01 mg/mL，备用。

1.2.3 HAase 活性测定步骤

抗过敏活性测定采用改进后的 Elson-Morgan 法，以抑制率作为 HAase 抑制剂抗过敏效应的考察指标[11]。取 0.25 mmol/L 的 $CaCl_2$ 溶液 0.1 mL 和 0.5 mL HAase 溶液 37 ℃保温 20 min；加入样品液 0.5 mL，37 ℃保温培养 20 min；加入 0.5 mL 透明质酸钠液（0.4 mg/mL），37 ℃保温 30 min；加入 0.1 mL NaOH 溶液 (0.4 mol/L)，0.5 mL 乙酰丙酮溶液（乙酰丙酮 3.5 mL 溶于 50 mL、1 mol/L 碳酸钠溶液中，现配），置于沸水浴中加热 15 min 后立即冷却 5 min；加入埃尔利希试剂（1.6 g DMAB 溶于 30 mL 浓盐酸和 30 mL 无水乙醇中）1 mL，用 3 mL 无水乙醇进行稀释，放置 20 min 显色，在 530 nm 处测定吸光度[12]。

透明质酸酶抑制率 (%)=[(A-B)-(C-D)]/(A-B) ×100%

式中：A 为对照溶液(用 PBS 代替样品溶液)；B 为对照空白溶液(用 PBS 代替样品溶液及酶液)；C 为试样溶液；D 为试样空白溶液(用 PBS 代替酶液)。

2 结果与分析

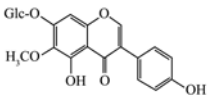
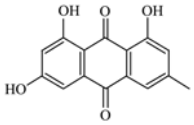
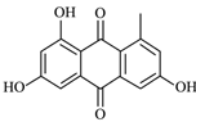
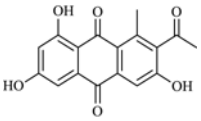
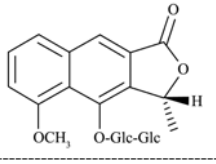
2.1 分子对接准确性验证

为验证 AutoDock 4.2 参数设置与对接结果的准确性，将 2PE4 活性中心的 ACT 小分子取出作为配体，与处理好的受体分子重新对接，对接后的 ACT 分子的最低结合能构像与原分子构象的均方根偏差 RMSD=0.71 Å，小于 2 Å，显示两者构像重复性高，说明本实验中设置的对接参数合理，能较好地建立小分子与酶活性中心的结合模型。

2.2 对接结果分析

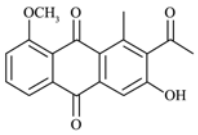
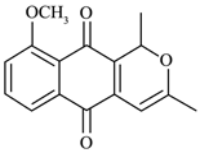
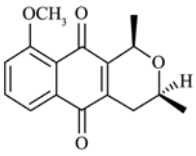
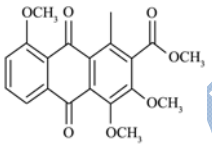
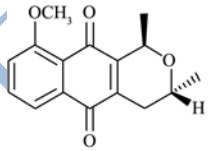
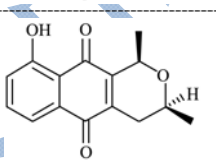
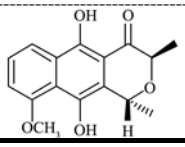
表 1 10 个红葱小分子化合物与 HAase 的对接结果

Table 1 Docking results of ten small-molecule compounds in *Eleutherine americana* with HAase

对接序号	构像信息			化合物	化合物结构	氢键作用残基	氨基酸残基
	结合能	抑制常数/μM	分子间结合能/(kcal/mol)				
鸢尾苷	-5.46	98.83	-8.75	Tectoridin		GLU131 GLU325 ASP206	TYR247、202 ARG134 TRP321 GLN288 GLU131、325 ASP206、129 SER323 THR293
大黄素	-7.11	6.17	-8.00	Emodin		TYR75 ASN37	TYR247、286、75、202 ASN37 TRP321 ILE73 GLU131
37	-7.73	2.17	-8.62	erythrolaccin		TYR75 ASN37 GLU131	TYR286、75、202 ASN37 TRP321 ILE73 GLU131
33	-7.72	2.21	-8.91	2-acetyl-3,6,8-trihydro-1-methyl-anthraquinone		TYR75 ASN37 GLU131	TYR286、75、202 ASN37 TRP321 ILE73 GLU132
4	-7.23	5.05	-10.5	eleuthoside B		TYR247 ASP129	TYR247、202、286、75、210 VAL127 TRP321 ILE73 GLU131 SER245 ASP206 ARG134

转下页

接上页

35	-7.09	6.33	-7.99	eleuthraquinone A		GLY203 ARG134	TYR247、202 ASP292、206 TRP130 PHE204 GLU203、131 ARG134、265 SER245
23	-7.06	6.72	-7.36	9-methoxy-1,3-dimethyl-1H-naphtho[2,3-c]pyran-5,10-dione		TYR247	TYR247、202、286、75 TRP321 ILE73 ASN37 GLU131
18	-6.99	7.55	-7.29	eleutherine		TYR247	TYR247、202、286、75 TRP75 ILE73 GLU131
31	-6.95	8.04	-7.85	3,4,8-trihydromexyl-1-methyl-anthra-9,10-quinone-2-carboxylic acid methyl ester		GLY203 ARG134 TRP130	TYR247、202、240 ASP206 TRP133 PHE204 GLU131 SER245 ARG265、134 LYS144
19	-6.83	9.83	-7.13	isoeleutherine		TYR247	TYR247、202、286、75 TRP321 ILE73 ASN37 GLU131
27	-6.63	13.77	-6.9	3,4-dihydro-9-hydroxy-1,3-dimethyl-1H-naphtho [2,3-c] pyran-5,10-dione		TYR247	TYR247、202、286、75 TRP321 ILE73
2	-6.53	16.4	-7.42	hongconin		TYR247 TYR75	TYR247、202、286、75 TRP321 ASN37 GLU131 ILE73

注：“-Glc”代表葡萄糖苷。

运用 AutoDock 4.2 软件，将红葱已鉴定的 39 个小分子化合物作为配体分别与 HAase 进行分子对接，以已知活性较强的 HAase 抑制剂鸢尾苷分子作为阳性对照，筛选出 10 个结合能较低的化合物（见表 1），其中萘酚类化合物 3 个，萘醌类 3 个，蒽醌类 4 个。由表可知同属蒽醌类的化合物 37 和 33 结合能分别为 -7.73 和-7.72 kcal/mol，远低于其它化合物。用 Pymol 软件分析化合物 37（脱氧赤虫胶）、化合物 33 和化合物 37 的结构类似物大黄素与 HAase 结合的最佳构像、活性中心及对接相互作用残基（见图 2）。活性中心分析图显示红葱小分子化合物均进入了酶的口袋状活性中心与多肽链氨基酸残基产生作用。分析影响模拟软件对接打分的作用力有范德华力、静电引力、氢键作用力、亲水及疏水作用力[13,14]，10 种化合物与受体存在作用力的氨基酸残基主要有 TYR247、202、286、75、210，VAL127，TRP321、130，ILE73，GLU131、325，SER245、323，ARG134，TRP321，GLN288，ASP206、129 等，且与受体的氨基酸残基相互作用的主要是疏水性残基。对接结果还显示静电引力和氢键对结合能的贡献较大，产生氢键相互作用的氨基酸残基有 TYR247，GLU131、325，ASP206，TYR75，ASN37，ASP129，GLY203，ARG134 等。结合能最低的化合物 37 和 33 上的羟基分别与酶活性中心的 TYR75、ASN37 及 GLU131 形成氢键，显示这三个残基对酶活性的重要性。

分子模拟对接结果表明红葱中蒽醌类化合物与 HAase 对接结合能最低，模拟抑制常数最小，预示其具有较强的抑制作用。此外在红葱已发现的主要活性成分红葱甲素（-5.58 kcal/mol）、异红葱甲素（-6.18 kcal/mol）、红葱乙素（化合物 18）、异红葱乙素

（化合物 19）中，对接结果预示其也具有 HAase 抑制活性。

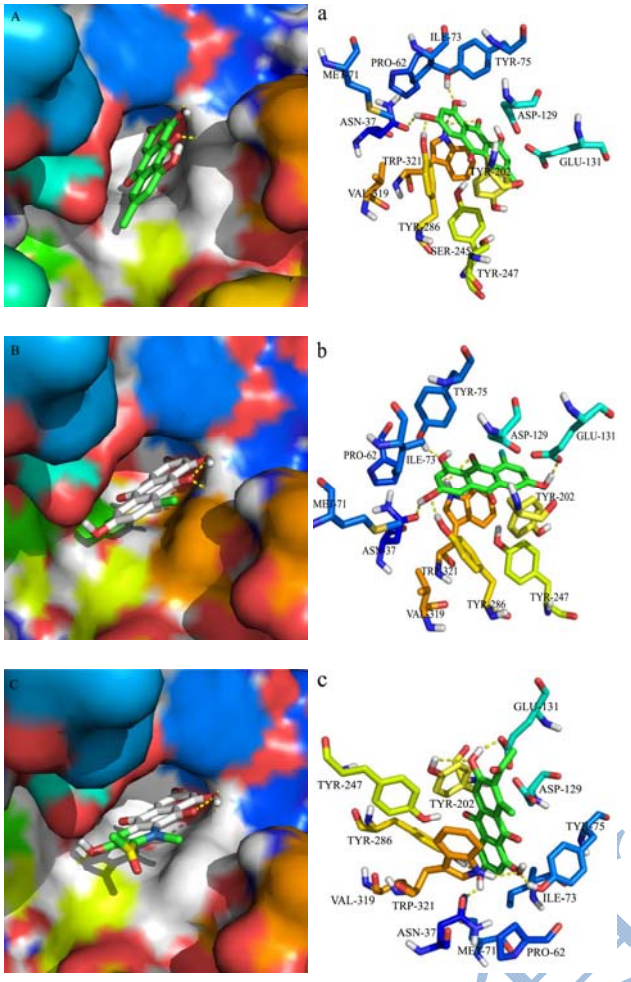


图 2 大黄素、化合物 37，化合物 33 进入酶的活性口袋及相互作用图

Fig.2 Docking of emodin, compound 37, and compound 33 into the pocket of HAase and detailed illustrations of the corresponding interactions

注：图 A、B、C 依次为大黄素、化合物 37、化合物 33 进入酶的活性口袋；a、b 和 c 为相互作用图。

2.3 配体羟基数目、空间位置对结合能的影响

为验证蒽醌结构上的羟基与酶活性中心基团形成氢键作用力对结合能的贡献，对化合物 37 的结构进行改造（结构式见图 3），单独去除化合物 37 中 R 位甲基，R_1 位、R_2 位和 R_3 位上的羟基，得到新的配体 pdb 结构与受体对接（结合能见表 2），比较各结构类似物与酶对接结合能的变化，探索氢键对其结合能的影响，蒽醌环上 R_3、R_2 和 R_1 位羟基同时存在，与活性中心残基所形成的氢键键能对结合能的贡献最大。大黄素 R_3 位羟基因空间距离过大无法与氨基酸残基形成氢键，导致结合能增大。分别用 H 取代 R_1、R_2 和 R_3 位的羟基，对接结果显示 R_2 位羟基对结合能的影响最大，其次是 R_1 位，R_3 位最小，且 R_2 羟基形成氢键对结合能的贡献大于 R_1，R_3 位的总和。

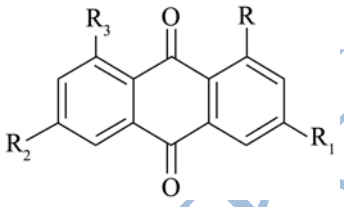


图 3 化合物 37 衍生结构

Fig.3 Derivative structure of compound 37

表 2 化合物 37 衍生结构对应结合能

Table 2 Corresponding binding energy of compound 37 derivative structures

编号	化合物结构				结合能
	R	R_1	R_2	R_3	
1	OH	CH_3	OH	OH	-7.11
2	CH_3	OH	OH	OH	-7.73
3	H	OH	OH	OH	-7.61
4	CH_3	H	OH	OH	-7.28
5	CH_3	OH	H	OH	-7.06
6	CH_3	OH	OH	H	-7.61
7	CH_3	H	H	OH	-6.78
8	CH_3	H	OH	H	-7.2
9	CH_3	OH	H	H	-6.96
10	CH_3	H	H	H	-6.58

注：编号 1 和 2 分别为大黄素和化合物 37 结构式。

2.4 透明质酸酶抑制活性实验结果

由表 1 可知，化合物 37 结构与蒽醌类标准品大黄素十分相似，且分子对接结合能也较接近，为验证分子模拟软件预测性能，因此本文采用 Elson-Morgan 法测定红葱石油醚层、氯仿层、乙酸乙酯层、正丁醇层、乙醇层提取物以及大黄素对透明质酸酶的抑制作用，阳性对照选用已知对透明质酸酶有较好抑制作用的鸢尾苷。三者在同一浓度水平上按“1.2.3”项下步骤测定 HAase 的抑制活性（见表 3）。

表 3 透明质酸酶抑制率实验结果

Table 3 Experimental results of the inhibition of hyaluronidase activity

样品名称	鸢尾苷	大黄素	石油醚层	乙酸乙酯层	氯仿层	正丁醇层	乙醇层
抑制率/%	63.16	42.86	50.40	79.95	81.00	85.75	87.86

结果显示大黄素与红葱不同极性段提取物均具有透明质酸酶抑制活性，且抑制能力基本处在同一数量级水平，正丁醇等极性部位抑制率高于鸢尾苷，有较好的抑制活性，但鉴于红葱提取物成分复杂，结合分子对接的结果，推测红葱中蒽醌类化合物，如化合物 37 和 33 等，抑制透明质酸酶活性的能力应大大强于大黄素。

3 结论

3.1 随着结构生物学的发展，人们对生物大分子的研究从三维结构测定进入到生物大分子与其生物学功能关系的研究阶段。小分子物质对生物分子靶标之间的作用不仅包括选择过程还包括键合过程，决定分子识别过程一个关键性原则是互补性原则（即空间结构和电性特征互补）。Autodock 对受体与配体分子的空间结构进行格点能量计算，并考虑配体分子的柔性键，是活性预测和相互作用分析中较为常用的软件[15]。

3.2 本文通过实验与分子模拟对接技术相结合的方法从红葱中筛选 HAase 的抑制活性成分。运用 AutoDock 4.2 分子对接软件筛选出 10 个与 HAase 结合作用较好的潜在抑制成分，其中蒽醌类化合物 37、化合物 33 以及化合物 37 的结构类似物大黄素的最低结合能分别为-7.73、-7.72 和-7.11 kcal/mol。对各小分子化合物与 HAase 的结合能进行分析，结果表明静电引力和氢键相互作用对结合能的贡献较大，与受体的氨基酸残基相互作用的主要是疏水性残基。对接结果发现蒽醌结构中的羟基基团分别与透明质酸酶活性中心的 TYR75、ASN37 和 GLU131 形成氢键对结合能产生影响。ChemBio3D Ultra 14.0 对小分子化合物进行 MM2 力场优化，能使小分子尽可能处于同一平面，对于部分配体来说，优化结构可以与大分子受体蛋白更好地结合，但对于部分小分子物质，反而减少了与受体的接触面，不利于分子键合，MM2 能量最小化反而会使结合能降低。

3.3 透明质酸酶活性抑制试验表明红葱提取物与大黄素对 HAase 具有较好的抑制活性，抑制能力基本处于同一水平。在尚未分离获得红葱有效成分之前，本研究采用分子对接技术，为从分子水平了解红葱抑制透明质酸酶活性的作用机制以及筛选蒽醌类结构的化合物作为透明质酸酶抑制剂提供了参考，也为红葱提取物在皮肤抗过敏方面的应用提供了依据。

参考文献

[1] 陈善信,华青.民族药小红蒜的生药鉴定[J].中国民族民间医药杂志,1999, 6: 357-359
CHEN Shan-xin, HUA Qing. Pharmacognostic identifies on ethnic drug Xiao Hong Suan [J]. Chinese Journal of Ethnomedicine and Ethnopharmacy, 1999, 6: 357-359

[2] 潘俊,张焱珍,李晚谊,等.红葱抑制植物病原菌活性成分研究[J].西南农业学报,2011,24(6):2246-2248
PAN Jun, ZHANG Yan-zhen, LI Wan-yi, et al. Study on the fungitoxic active composition of *Eleutherine* plicata extracts [J]. Southwest China Journal of Agricultural Sciences, 2011, 24(6): 2246-2248

[3] Kusuma I W, Arung E T, Rosamah E, et al. Antidermatophyte and antimelanogenesis compound from *Eleutherine americana* grown in indonesia [J]. Journal of Natural Medicines, 2010, 64(2): 223-226

[4] 何云,王庆华,王晓艺,等.红葱提取物对酪氨酸酶的抑制作用[J].中国民族民间医药杂志,2014,23(10):13-14
HE Yun, WANG Qing-hua, WANG Xiao-yi, et al. Inhibition of *Eleutherine plicata* extract on tyrosinase [J]. Chinese Journal of Ethnomedicine and Ethnopharmacy, 2014, 23(10): 13-14

[5] 孙丽华,陈铭学.天然产物中透明质酸酶抑制剂的研究[J].天然产物研究与开发,2001,13(4):76-78
SUN Li-hua, CHEN Ming-xue. The study of hyaluronidase inhibitor in natural products [J]. Natural Product Research and Development, 2001, 13(4): 76-78

[6] Chao K L, Muthukumar L, Herzberg O. Structure of human hyaluronidase-1, a hyaluronan hydrolyzing enzyme involved in tumor growth and angiogenesis [J]. Biochemistry, 2007, 46(23): 6911-6920

[7] 徐巧林,何春梅,曾雷,等.红葱化学成分与药理活性研究进展[J].广东林业科技,2014,30(2):82-89
XU Qiao-lin, HE Chun-mei, ZENG Lei, et al. Research advances on chemistry and pharmacology of eleutherine bulbosa [J]. Forestry and Environmental Science, 2014, 30(2): 82-89

[8] Fujitani N, Sakaki S, Yamaguchi Y, et al. Inhibitory effects of microalgae on the activation of hyaluronidase [J]. Journal of Applied Phycology, 2001, 13(6): 489-492

[9] Zeng H, Ma J, Yang R, et al. Molecular interactions of flavonoids to hyaluronidase: insights from spectroscopic and molecular modeling studies [J]. Journal of Fluorescence, 2015, 25(4): 941-959

[10] 陈亮,王鑫,冯心池,等.分子对接技术筛选石菖蒲中 γ-氨基丁酸转氨酶抑制成分[J].沈阳药科大学学报,2015,3: 204-207
CHEN Liang, WANG Xin, FENG Xin-chi, et al. Molecular

docking-based virtual screening of GABAT inhibitors from *Acorus tatarinowii* schott [J]. Journal of Shenyang Pharmaceutical University, 2015, 3: 204-207

[11] 李子丹,邓薇,何聪芬,等.25 种植物及单体抗敏抗刺激功效的筛选[J].亚太传统医药,2011,7(5):19-21
LI Zi-dan, DENG Wei, HE Cong-fen, et al. Anti-allergy and anti-irritant activities of 25 plant samples [J]. Asia-Pacific Traditional Medicine, 2011, 7(5): 19-21

[12] 赵丰丽,李洁荣,杨健秀.黄皮叶不同溶剂提取物抗过敏活性研究[J].食品工业科技,2009,30(1):110-112
ZHAO Feng-li, LI Jie-rong, YANG Jian-xiu. Study on antiallergic activity of *Clausena lansium* (Lour.) Skeels leaves extracts with different solvent [J]. Science and Technology of Food Industry, 2009, 30(1): 110-112

[13] Zeng H, Hu G, 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

[14] Botzki A, Rigden D J, Braun S, et al. L-Ascorbic acid 6-Hexadecanoate, a potent hyaluronidase inhibitor X-ray structure and molecular modeling of enzyme-inhibitor complexes [J]. Journal of Biological Chemistry, 2004, 279(44): 45990-45997

[15] 管骁,刘静,苏淅娜,等.血管紧张素转化酶抑制二肽抑制 ACE 作用的柔性分子对接[J].食品科学,2015,36(5):1-6
GUAN Xiao, LIU Jing, SU Xi-na, et al. Flexible molecular docking of interaction between angiotensin I-converting enzyme (ACE) inhibitory dipeptides and ACE [J]. Food Science, 2015, 36(5): 1-6

现代食品科技