

Xyloketal 的分子结构与其抑制钙离子通道活性的理论研究^{*}

陈海燕^{1,2}, 余志刚², 林永成²

(1. 广西大学化学化工学院, 广西南宁 530004;

2. 中山大学化学与化学工程学院, 广东广州 510275)

摘要: 采用量子化学半经验方法 PM3 对结构新颖的活性化合物 xyloketal 进行了几何构型优化。根据计算结果分析了 xyloketal 的分子结构与抑制钙离子通道活性的构效关系, 结果表明 xyloketal 抑制钙离子通道与分子的体积、疏水参数和前线分子轨道的能量等显著相关。

关键词: 量子化学; 分子结构; xyloketal; 构效关系; 钙离子通道

中图分类号: O641 **文献标识码:** A **文章编号:** 0529-6579 (2009) 04-0070-04

Theoretical Study on the Xyloketal Molecular Structure and its Inhibitory Calcium Channel Activity

CHEN Haiyan^{1,2}, SHE Zhigang², LIN Yongcheng²

(1. College of Chemistry and Chemical Engineering, Guangxi University, Nanning 530004, China;

2. School of Chemistry and Chemical Engineering, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510275, China)

Abstract: The optimized geometries and electronic structures of xyloketal were calculated by the semi-empirical method PM3. The relationship of the xyloketal molecular structures and its inhibitory Calcium channel activity was analyzed based on the calculated results. It was found that there were correlations between the frontier molecular orbital HOMO, the molecular volume and the ClogP of the xyloketal.

Key words: quantum chemistry; molecular structure; xyloketal; structure-activity relationship (SAR); Calcium channel

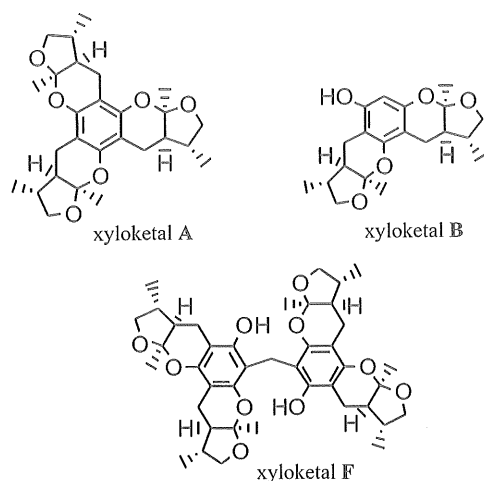
心血管疾病是指心脏或血管变形引起的一大类疾病, 是严重危害人类健康尤其是中老年人健康的一种常见疾病, 包括高血压、动脉粥样硬化、心肌梗塞、心功能不全、心律失常和脑血管梗塞等。研究发现, 细胞内钙超载是引起心血管疾病的主要原因之一。钙离子通道拮抗剂能抑制细胞外钙离子内流, 使心肌和血管平滑肌细胞内缺乏足够的钙离子使血管松弛, 外周血管阻力下降, 血压降低。因此钙离子通道拮抗剂已成为一种主要的心血管类药物^[1]。

海洋微生物作为海洋药物开发的一个热点^[2-3], 本课题组近年来从南海红树内生真菌分离得到一系列结构新颖的活性化合物^[4-9], 尤其从鹿角菌 *Xylaria* sp. (No. 2508) 分离得到骨架奇特的活性新化合物 xyloketal A; B, C, D, E^[6] 和 F^[7], 其中同浓度 (0.03 $\mu\text{mol/L}$) 的 A、B、F 对 L 型钙离子通道的阻抗速率分别为 21.47%, 12.05% 和 50.33%^[7-10]。为了进一步研究 xyloketal 的电子结构与其阻抗 L 型钙离子通道活性的关系, 进行了半经验的量化计算, 讨论了其构效关系。

* 收稿日期: 2008-12-15

基金项目: 国家“863”计划资助项目 (2006AA09Z422, 2006AA09Z419); 国家自然科学基金资助项目 (20572136, 40776073); 广西自然科学基金资助项目 (桂科自 0728257)。

作者简介: 陈海燕 (1976 年生), 男, 副教授; 通讯作者: 余志刚; E-mail: cesshzhg@mail.sysu.edu.cn



1 计算方法

Xyloketal A、F 的结构参数分别采用其单晶 X-射线衍射测定结果^[6-7]; xyloketal B 的结构参数用 xyloketal A 的单晶数据构建。采用 Gaussian 03 程序^[11]中的半经验方法 PM3 对各化合物分别进行结构优化(采用最严格的收敛标准)和频率分析。所有频率为正,确定优化构型为平衡构型。对平衡构型进行单点能计算得到各种量化参数。以上全部计算在 Windows XP Pentium III - 1.0G CPU 的 PC 上进行。

2 结果与讨论

2.1 优化构型

从表 1 看出各化合物苯环的碳-碳键长比苯的键长(0.139 0 nm)稍长一点(相差最小 0.000 7 nm,最大达 0.051 1 nm),这是各化合物苯环与其相连氧原子的共轭效应引起;同时也看出各化合物优化构型苯环部分的键角都在其 sp^2 标准键角 120° 左右;从苯环部分的二面角看苯环共轭情况: $A > B > F$ 。

2.2 前线分子轨道

根据前线分子轨道理论,前线分子轨道(HOMO、LUMO)及其附近的分子轨道对活性的影响最大。HOMO 及其邻近的占有轨道具有优先提供电子的作用,而 LUMO 及其邻近的分子轨道具有优先接受电子的作用。按照分子生物学的观点,药物作用于受体,实际上是药物分子与受体分子之间的相互作用,因此一种化合物的药理活性应该与该分子的前线分子轨道有密切关系。故对各化合物的前线分子轨道进行了归一化,得到前线分子轨道中各原子的归一化常数(表 2),由表 2 可见 xyloket-

als 化合物的 HOMO、LUMO 都是由苯环上的碳原子组成。

表 1 优化构型苯环部分的键长、键角和二面角
Table 1 Partial bond lengths, bond angles and dihedral angles of the benzene ring in the compounds

	A	B	F
键型	键长/nm		
C(1)-C(2)	0.140 3	0.140 3	0.141 0
C(1)-C(6)	0.140 6	0.140 5	0.140 9
C(2)-C(3)	0.140 6	0.140 8	0.139 9
C(3)-C(4)	0.140 3	0.140 2	0.141 0
C(4)-C(5)	0.140 6	0.140 2	0.139 8
C(5)-C(6)	0.140 3	0.139 8	0.141 1
键型	键角/ $^\circ$		
C(2)-C(1)-C(6)	118.393	118.221	117.624
C(1)-C(2)-C(3)	121.603	121.867	121.369
C(2)-C(3)-C(4)	118.393	117.973	118.881
C(3)-C(4)-C(5)	121.603	121.664	121.587
C(4)-C(5)-C(6)	118.393	118.838	117.926
C(1)-C(6)-C(5)	121.603	121.429	122.602
键型	二面角/ $^\circ$		
C(6)-C(1)-C(2)-C(3)	0.903	0.925	-0.961
C(2)-C(1)-C(6)-C(5)	-0.903	-0.424	0.595
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-0.903	-1.050	1.129
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	0.903	0.682	-0.917
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-0.903	-0.211	0.553
C(4)-C(5)-C(6)-C(1)	0.903	0.076	-0.393

表 2 化合物前线分子轨道的归一化常数

Table 2 The normalized constants of the frontier molecular orbital (PM3)

化合物	HOMO	LUMO
A	C1(0.109) C3(0.307)	C1(0.178) C2(0.283)
	C4(0.061) C6(0.170)	C4(0.245) C5(0.203)
B	C1(0.210)	C3(0.214)
	C3(0.168) C4(0.113)	C4(0.115) C6(0.309)
F	C14(0.149) C24(0.081)	C15(0.110) C29(0.074)
	C67(0.149) C77(0.081)	C30(0.154) C68(0.110)
	C78(0.140)	C78(0.114) 79(0.074)
		C80(0.154)

2.3 量化参数与钙离子通道抑制活性

许多钙离子通道亚型已经被鉴定,并根据它们不同的药理学和电生理学特性分类为 N 型、L 型、P 型等^[12]。其中 L 型钙离子通道(L-type calcium channels, I_{Ca-L})是最典型的电位依赖性离子通道,为高分子糖蛋白复合体,由 α_1 、 α_2 、 β 、 δ 和 γ 亚单位构成, α_1 亚单位具有 L 型通道阻滞剂的结合位点。每个 α_1 亚单位包含有 4 个同源的重叠单位,

每个重复单位都有 6 个跨膜域^[13]。

构效关系研究^[14-15]表明化合物的活性与其前线分子轨道、疏水常数等相关。以计算的量化参数为自变量、同浓度 (0.03 $\mu\text{mol/L}$) 下对 L 型钙离子通道的阻抗速率为因变量 (表 3), 进行回归得方程

$$I_{\text{Ca-L}} = 11.69732 + 1616.97306 \times E_{\text{LUMO}} \\ R = 0.6031 \quad (1)$$

$$I_{\text{Ca-L}} = 2132.61 + 6623.07 \times E_{\text{HOMO}} \\ R = 0.9581 \quad (2)$$

$$I_{\text{Ca-L}} = -203.46538 + 705.9035 \times \Delta E_{\text{LUMO-HOMO}} \\ R = 0.2469 \quad (3)$$

$$I_{\text{Ca-L}} = -25.92137 + 0.01334 \times V \\ R = 0.9964 \quad (4)$$

$$I_{\text{Ca-L}} = -31.65545 + 11.71798 \times \text{ClogP} \\ R = 0.9754 \quad (5)$$

从式 1~3 可以看出随着前线分子轨道能级的增大, 化合物抑制钙离子通道的活性增强, 但化合物抑制钙离子通道的活性与前线分子轨道能隙大小没有多少相关 ($R = 0.2469$)。从式 2 的 R 值 ($R = 0.9581$) 看出 HOMO 的能级大小与化合物抑制钙离子通道的活性显著相关。据 2.2 前线分子轨道

的分析知 xyloketal 的 HOMO 为苯环上的 π 键, 结合 L 型钙离子通道含有较多阳离子的结构特点^[16], 由此推测 xyloketal 的 HOMO 与钙离子通道发生了 π -阳离子相互作用。

从式 4 可以看出随着分子体积的增大, 化合物抑制钙离子通道的活性增强, 而且从 R 值 ($R = 0.9964$) 看出分子体积的大小与化合物抑制钙离子通道的活性显著相关。

药物研究表明化合物具有合适的 ClogP 才能通过生物膜起作用。ClogP 大, 药物的脂溶性高, 容易进入通过组织和器官的膜进入到作用部位; ClogP 小, 水溶性高, 较难透过生物膜。从式 5 可以看出化合物的 ClogP 增大, 化合物抑制钙离子通道的活性增大, 从 R 值 ($R = 0.9754$) 看出 ClogP 的大小与化合物抑制钙离子通道的活性显著相关。而 L 型钙离子通道是一种膜蛋白, 化合物的 ClogP 大些, 有利于其通过生物膜达到作用位点。

总之, 根据以上分析, 结合钙离子通道的孔道阻滞机制^[17], 推测 xyloketal A、B、F 与钙离子通道发生相互作用而阻塞通道, 从而抑制了钙离子通道。关于 xyloketal 与钙离子通道的作用细节, 需通过分子动力学模拟或分子对接进行深入研究。

表 3 化合物 xyloketal 的量化参数与其抑制 L 型钙离子通道速率

Table 3 the quantum chemical parameters and the inhibitory L-type calcium channel rate of the compounds

化合物	E_{LUMO} /eV	E_{HOMO} /eV	$\Delta E_{\text{LUMO-HOMO}}$ /eV	V ($\text{bohr}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$)	ClogP ^a	$I_{\text{Ca-L}}/\%$ ^b
B	0.001 516 9	-0.319 29	0.320 808	2 749.139	3.490	12.05%
A	0.015 169 0	-0.319 59	0.334 760	3 697.029	4.966	21.47%
F	0.013 468 0	-0.314 45	0.327 918	5 669.468	6.804	50.33%

a: ClogP 通过网络计算, <http://www.daylight.com/daycgi/clogp>; b: 参考文献^[7,10]

参考文献:

- [1] 华维一. 药物化学[M]. 北京: 高等教育出版社, 2004: 146.
- [2] BLUNT J W, COPP B R, HU W P, et al. Marine natural products [J]. Nat Prod Rep, 2008, 25(1): 35.
- [3] 林永成. 海洋微生物及其次生代谢产物[M]. 北京: 化学工业出版社, 2003.
- [4] CHEN G Y, LIN Y C, WEN L, et al. Two new metabolites of a marine endophytic fungus (No. 1893) from an estuarine mangrove on the South China Sea coast [J]. Tetrahedron, 2003, 59: 4907.
- [5] GUO Z Y, SHAO C L, SHE Z G, et al. ¹H and ¹³C NMR assignments for two oxaphenalenones bacillosporin C and D from the mangrove endophytic fungus SBE-14 [J]. Magn Reson Chem, 2007, 45(5): 439.
- [6] LIN Y C, WU X Y, FENG S, et al. Five unique compounds: xyloketal from mangrove fungus *Xylaria* sp. from the South China Sea coast [J]. J Org Chem, 2001, 66(19): 6252.
- [7] WU X Y, LIU X H, LIN Y C, et al. Xyloketal F: a strong L-calcium channel blocker from the mangrove fungus *Xylaria* sp. (#2508) from the South China Sea coast [J]. Eur J Org Chem, 2005, (19): 4061.
- [8] WU X Y, LIU X H, JIANG G C, et al. Xyloketal G, a novel metabolite from the mangrove fungus *Xylaria* sp. 2508 [J]. Chem Nat Comp, 2005, 41(1): 27.
- [9] LIU X, XU F, ZHANG Y, et al. Xyloketal H from the mangrove endophytic fungus *Xylaria* sp. 2508 [J]. Russian Chemical Bulletin, 2006, 55(6): 1091.

(下转第 77 页)

分子质量小被吸附于凝胶柱上,从而达到分离目的。

实验中 DHCO 和 Triol 均显示具有类似胆甾醇“流动性缓冲剂”的作用。氧化甾醇胆甾烷母核羟基或酮基取代位置与数量同氧化甾醇与磷脂结合率及膜流动性与通透性等性质的“构效关系”正在进一步研究中。研究结果将促进新型脂质囊泡作为“流动性缓冲剂”的开发与运用。

参考文献:

- [1] 武博达. 影响脂质体稳定性的主要因素及对策[J]. 养殖与饲料, 2007, 6(6): 59-62.
WU Boda. The main factors affecting the stability of liposomes and the corresponding strategy [J]. Animals Breeding and Feed, 2007, 6(6): 59-62.
- [2] 史向阳, 孙曹民, 吴世康. 胶原、壳聚糖包覆的小单层脂质体的体外稳定性评价[J]. 生物物理学报, 1998, 14(4): 635-641.
SHI Xiangyang, SUN Caomin, WU Shikang, et al. The stability evaluation of Collagen, chitosan-coated small unilamellar liposomes in vitro[J]. Acta Biophysica Sinica, 1998, 14(4): 635-641.
- [3] SHINITZKY M, BARENHOLZ Y. Fluidity parameters of lipid regions determined by fluorescence polarization [J]. Biochimica et Biophysica Acta, 1978, 515(4): 367-394.
- [4] 姚殿军, 俞路. 脂质体及其在化妆品中的应用[J]. 日用化学工业, 1994, 6: 32-35.
YAO Dianjun, YU Lu. Liposomes and their application in cosmetics[J]. China Surfactant Detergent & Cosmetics, 1994, 6: 32-35.
- [5] 纪俊敏, 谢文磊. 脂质体作为药物载体的研究进展[J]. 郑州工程学院学报, 2002, 23(4): 68-72.
JI Junmin, XIE Wenlei. Progress in the study of liposome as drug carrier[J]. Journal of Zhengzhou Grain College, 2002, 23(4): 68-72.
- [6] LIU W Y, GUO R. The interaction between morin and CTAB aggregates [J]. J Colloid Interf Sci, 2005, 290(2): 564-573.
- [7] YOKOYAMA S, TAKEDA T, ABE M. Preparation of ganglioside GM3 liposomes and their membrane properties [J]. Colloid Surf B, 2003, 27(2-3): 181-187.

(上接第72页)

- [10] 罗景慧. 海洋天然产物的药理学活性及西洛他唑的作用与机制研究 [D]. 广州: 中山大学, 2004.
- [11] FRISCH M J, TRUCKS G W, SCHLEGEL H B, et al. Gaussian 03, Revision C. 02 [P]. Gaussian, Inc Pittsburgh, PA, 2004.
- [12] CATTERALL W A. Structure and regulation of voltage-gated calcium channels [J]. Annu Rev Cell Dev Biol, 2000, 16: 521.
- [13] SYLVAIN R, FLORENCE L. Ca^{2+} currents in compensated hypertrophy and heart failure [J]. Cardio Res, 1998, 37: 300.
- [14] 俞庆森, 邹建卫, 胡艾希, 等. 药物设计 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2005: 128.
- [15] KARALSON M, LOBANOV V S, KATRITZKY A R. Quantum-chemical descriptors in QSAR/QSPR studies [J]. Chem Rev, 1996, 96(3): 1027.
- [16] 张朝, 翟溯澜. 心肌细胞 L 型钙离子通道分子结构与疾病 [J]. 河南大学学报: 医学版, 2007, 26(3): 1.
ZHANG Chao, ZHAI Sulan. Myocardial cells L-type calcium ion channel molecular structure and disease [J]. J Henan Univ: Med Sci, 2007, 26(3): 1.
- [17] CATTERALL W A, STRIESSNIG J. Receptor sites for Ca^{2+} channel antagonists [J]. Trend in Pharmacol Sci, 1992, 13(6): 256.