

紫草素衍生物定量构效关系的量子化学研究

马晓东 李重九

(中国农业大学 理学院, 北京 100094)

摘要 为探讨紫草素衍生物结构与其抗植物病毒活性之间的关系,采用 Gaussian 03 程序量子化学的从头算法对 9 种紫草素衍生物进行了量子化学计算。将得到的分子空间结构、轨道能量、轨道组成、净电荷等性质进行分析,并与实验得到的生物活性参数进行对比研究。结果表明:紫草素衍生物抗植物病毒活性与化合物的前沿分子轨道 LUMO 能级存在负相关性($R^2 = 0.6266$);此类化合物与受体作用时,可能与受体发生电子转移,形成电子配合物,从而发挥药效;萘醌环结构应为此类化合物的活性关键部位,R 基团为有效的结构修饰点。

关键词 紫草素衍生物;定量构效关系;抗病毒活性;量子化学

中图分类号 O 64.121

文章编号 1007-4333(2006)04-0121-04

文献标识码 A

Quantum study on structure-activity relationship of shikonin derivates

Ma Xiaodong, Li Chongjiu

(College of Science, China Agricultural University, Beijing 100094, China)

Abstract The quantum chemistry calculation of shikonin derivates was carried out by the Gaussian 03 Program Package to investigate the relationship between the structure of shikonin derivates and its activity of anti-phytovirus. The geometrical configuration, orbital energy, orbital composition and net charge of each atom of the molecules were analyzed and the relationship between anti-phytovirus activities and the quantum chemical properties was studied. The conclusions were as follows: 1) the anti-phytovirus activities of shikonin derivates have a linear relationship with energy and composition of LUMO and the LUMO molecular orbitals play important role in the anti-phytovirus activities; 2) the active sites of shikonin derivates were at the structure of naphthaquinone, and R groups was an effective structure modified site; 3) when the compound molecule interacted with the target acceptor, the electron transfer between the shikonin derivates molecule and the target acceptor might be happened to form the electron-transferred-complex.

Key words shikonin derivates; quantitative structure-activity relationship; anti-virus activity; quantum chemistry

紫草为药典收载的临床常用传统中药,为紫草科(Boraginaceae)多年生草本植物。入药的为新疆紫草(*Arnebia euchroma* (Royle) Johnst.)、紫草(*Lithospermum erythrorhizon*, Sieb. et Zucc.)及黄花紫草(*Arnebia guttata* Bunge, 又名内蒙紫草)的干燥根,此外滇紫草和藏紫草等的根也作为药用。紫草始载于《神农本草经》,有很高的医药价值^[1-6]。

近年来对紫草提取物药效的研究主要集中在其抗炎作用、抗肿瘤、保肝及免疫作用等;对其杀菌作

用的研究集中于紫草水提物对金黄色葡萄球菌大肠杆菌的抑制等。

从紫草中分离出的一系列萘醌类化合物对烟草花叶病毒、黄瓜花叶病毒等多种植物病毒有灭活作用^[7]。关于此类化合物结构与抗植物病毒活性关系的研究尚未见报道。本研究采用量子化学从头计算方法^[8-10]对 9 种紫草素衍生物进行结构计算,旨在探讨这类化合物的量化参数与抗植物病毒活性之间的关系,以期改造药物结构,进而开发新型抗植

收稿日期: 2005-12-02

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30371670)

作者简介: 马晓东,讲师,博士研究生, E-mail: dongxm@cau.edu.cn; 李重九,教授,博士生导师,通讯作者,主要从事抗植物病毒剂、农药残留分析研究, E-mail: cjuli@cau.edu.cn

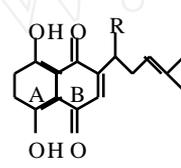
物病毒剂提供参考数据。

1 材料与方法

1) 紫草素衍生物。9种紫草素衍生物由中国农业大学质谱实验室分离纯化,采用UV、IR、NMR和MS确定其分子结构(表1)。

表1 紫草素衍生物的结构式及抗烟草花叶病毒活性

Table 1 Molecule formula and anti-TMV activity of shikonin derivatives

化合物序号	R 基团	IC ₅₀ / (μg/mL)	结构式
1	-H	14.3	
2	-OCOCH ₂ CH(CH ₃) ₂	14.5	
3	-OCOCH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	14.5	
4	-OCOCH=C(CH ₃) ₂	16.6	
5	-OCOCH(CH ₃) ₂	9.9	
6	-OCOCH ₂ CH ₃	7.5	
7	-OCOCH ₃	9.5	
8	-OH	20.0	
9	-OCOCH ₂ C(CH ₃) ₂ OH	15.0	

注: 抑制中浓度,表示抑制50%烟草花叶病毒感染活性时药剂的质量浓度。全文同。

2) 供试病毒。烟草花叶病毒(tobacco mosaic virus, TMV),中国农业大学质谱实验室纯化。

3) 生物测定。9种紫草素衍生物的抗植物病毒活性测定采用叶盘法,参照文献[11]进行。

4) 构型优化。利用 Gaussian 03 程序中量子化学从头算法对紫草素衍生物进行构型优化。9种化合物的分子构型优化均采用 RHF/6-31G^[12-13] 基组进行全参数优化。

2 结果与讨论

2.1 构型优化

本研究优化得到的化合物(以化合物6为例)分子基本骨架为萘醌环(图1(a)),羟基萘醌结构的A、B环形成一个稳固的平面刚性结构,可以自由转动的C12—C18单键连接着能与环共轭的支链结构,分子保持一定的柔性。

优化后的化合物分子空间构型为“Y”形(图1(b))。当R基团被不同种类的基团取代时,分子骨架基本不受影响。

2.2 分子轨道

根据分子轨道理论^[14-15],前沿分子轨道及其附近的分子轨道对分子的生物活性影响最大,活性分子与受体生物大分子的相互作用主要发生在两者的前沿分子轨道附近。前沿分子轨道包括最高占据轨道(highest occupied molecular orbital, HOMO)及最低空轨道(lowest unoccupied molecular orbital, LUMO)。HOMO附近的占据轨道有利于提供电子, LUMO附近的空轨道则有利于接受电子。

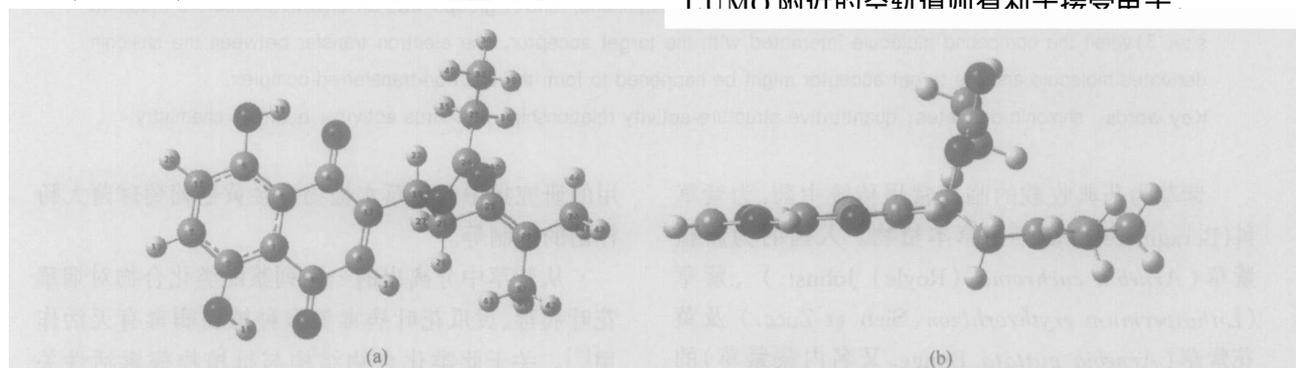


图1 优化后紫草素衍生物(以化合物6为例)的原子编号顺序(a)及空间构型(b)

Fig. 1 Optimized geometrical configurations and atom number of shikonin derivatives (Compound 6)

表2示出9种紫草素衍生物的IC₅₀与2个前沿轨道(HOMO和LUMO)能量、HOMO与LUMO轨道能级差 $E_{\text{LUMO}}(-1)$ 轨道能量、HOMO(-1)轨道能量、分子总能量 $E(\text{RHF})$ 之间的关系。可以看出:所有化合物无论活性高低,其HOMO轨道能量值都为-0.31左右,差异不大;而不同化合物的

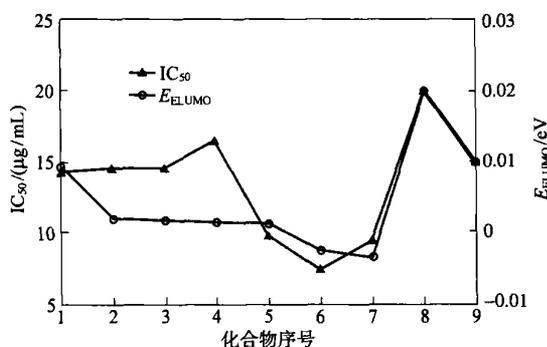
LUMO轨道能量相互之间差异较大。从LUMO轨道能量来看,多数分子的LUMO轨道能量为正值,轨道能量最高(0.02009)的化合物8的活性最低;而活性较大的化合物6和7的LUMO轨道能量为负值,说明活性较高的化合物的LUMO轨道能量较低。这表明当该类药物分子与靶标相互作用时,

表 2 9 种紫草素衍生物的 IC_{50} 与前沿轨道附近的分子轨道能级、轨道能级差及分子能量的关系Table 2 Relationship between IC_{50} of 9 shikonin derivates and their energy level, level difference as well as molecular energy near the frontier orbit

化合物序号	分子式	$IC_{50}/(\mu\text{g}/\text{mL})$	$E_{HOMO(-1)}/\text{eV}$	E_{HOMO}/eV	E_{LUMO}/eV	$E_{LUMO(+1)}/\text{eV}$	能级差 E/eV	分子能量/eV
1	$C_{16}H_{16}O_4$	14.3	-0.33832	-0.30653	0.00915	0.11554	0.31568	-914.6436154
2	$C_{21}H_{24}O_6$	14.5	-0.35118	-0.31224	0.00187	0.10725	0.31411	-1258.336400
3	$C_{21}H_{24}O_6$	14.5	-0.34892	-0.31065	0.00172	0.10798	0.31237	-1258.328221
4	$C_{21}H_{22}O_6$	16.6	-0.34645	-0.31079	0.00154	0.10871	0.31233	-1257.164236
5	$C_{20}H_{22}O_6$	9.9	-0.34842	-0.31082	0.00143	0.10811	0.31225	-1219.299187
6	$C_{19}H_{20}O_6$	7.5	-0.34630	-0.31350	-0.00236	0.10608	0.31114	-1180.274571
7	$C_{18}H_{18}O_6$	9.5	-0.34926	-0.31472	-0.00331	0.10530	0.31141	-1141.242806
8	$C_{16}H_{16}O_5$	20.0	-0.35039	-0.30892	0.02009	0.11196	0.32901	-989.4686548
9	$C_{21}H_{24}O_7$	15.0	-0.34719	-0.31293	0.00986	0.10605	0.32279	-1333.176363

注: $E = E_{LUMO} - E_{HOMO}$

LUMO 轨道能量的大小起重要作用。

图 2 为 9 种化合物的 IC_{50} 与 E_{LUMO} 的相关图。图 2 9 种紫草素衍生物的 IC_{50} 与 LUMO 轨道能级相关图
Fig. 2 Correlations between IC_{50} and LUMO energy level of 9 shikonin derivates

将 IC_{50} 与 LUMO 轨道能量进行线性拟合, 得到线性拟合公式 $Y_{ELUMO} = 0.0015 X_{IC_{50}} - 0.0158$, 相关系数 $R^2 = 0.6266$ 。可以看出, IC_{50} 与 LUMO 能量

存在一定的线性关系。 IC_{50} 越小, 其相应的生物活性越大。因此, 该类化合物的生物活性与分子的 LUMO 轨道能级成反比, LUMO 轨道能级越低其生物活性越大。说明这类化合物分子在与病毒作用时由 LUMO 轨道接受靶标分子提供的电子。

为了更直观、形象地分析前沿分子轨道的分布, 笔者利用 Gaussian View 软件计算得到了紫草素衍生物(以化合物 6 为例)的 HOMO 和 LUMO 轨道图(图 3)。可见, LUMO 轨道和 HOMO 轨道在空间的分布主要由萘醌环、羟基以及 C18、O23 组成的轨道构成。前沿轨道的主要成分都处在对羟基萘醌环上, 说明对羟基萘醌环是保持该类化合物生物活性的关键部位。

由于 LUMO 轨道成分主要分布在 B 环上, 因此 B 环对保持分子活性有重要作用。不同 R 基团的作用在于改变了 B 环的电子云密度分布, 使 LUMO 轨道能量发生变化, 从而影响生物活性。

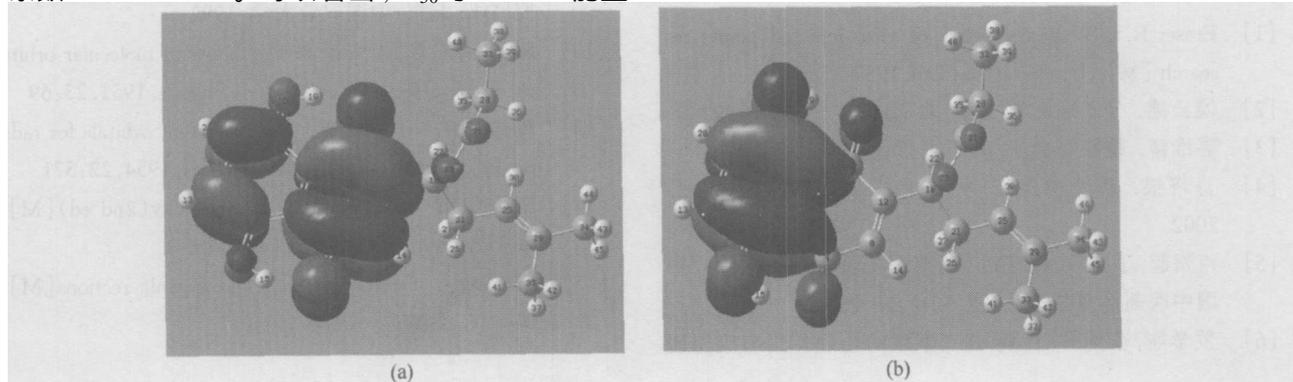


图 3 化合物 6 的 LUMO(a) 和 HOMO(b) 轨道分布图

Fig. 3 Orbits distributions of LUMO (a) and HOMO (b) of the compound 6

2.3 电荷分布

表3列出了9种紫草素衍生物的部分原子电荷分布。B环中的C8和C12原子是高活性紫草素衍生物中LUMO及其附近空轨道的主要成分,它们均带负电荷。带负电荷最少的化合物6和7的活性最高,同时这2个化合物在远端C28和C32上所带的负电荷最多,而在C18上所带的正电荷最少。这些

均说明增加B环的正电性有利于该类化合物活性的提高。因此,R基团的拉电子诱导效应越强,越有利于提高该类化合物的生物活性。

LUMO及其附近的空轨道具有接受电子的作用,在与生物大分子作用时,萘醌环与R基团的酯羰基形成的大共轭体系能有效地结合并转移电子,从而表现出更好的活性。

表3 9种紫草素衍生物中部分原子的净电荷

Table 3 Electron density of some atoms in 9 shikonin derivatives

化合物序号	IC ₅₀ / (μg/mL)	C8	C12	C18	C24	C28	C32
1	14.3	-0.292 234	-0.017 066	-0.311 079	—	—	—
2	14.5	-0.270 924	-0.011 857	0.143 986	0.797 237	-0.482 434	-0.145 501
3	14.5	-0.275 791	-0.014 845	0.155 389	0.805 353	-0.325 027	-0.497 623
4	16.6	-0.237 322	-0.013 605	0.102 78	0.770 381	-0.395 826	0.156 144
5	9.9	-0.282 199	-0.016 42	0.159 178	0.800 478	-0.312 816	-0.489 031
6	7.5	-0.250 129	-0.002 621	0.095 127	0.792 397	-0.461 634	-0.478 291
7	9.5	-0.249 985	-0.001 617	0.096 911	0.776 505	-0.637 995	-0.518 334
8	20.0	-0.268 813	-0.004 276	0.153 027	-0.253 295	0.086 245	0.175 245
9	15.0	-0.260 640	-0.002 917	0.126 404	0.799 104	-0.491 402	0.326 606

3 结 论

1)紫草素衍生物活性的关键部分是羟基萘醌环结构,R基团是有效的修饰点,可有效地改变LUMO轨道能量。

2)LUMO轨道对此类化合物的生物活性起着重要的作用。

3)紫草素衍生物类化合物与受体分子相互作用时,萘醌环与R基团的酯羰基形成的大共轭体系能有效地与受体的负电性区域结合,接受并转移受体提供的电子。

参 考 文 献

- [1] Fraser R S S. Biochemistry of virus-infected plants research [M]. London: Press Ltd, 1987
- [2] 侯云德. 分子病毒学[M]. 北京: 科学出版社, 1992
- [3] 裘维蕃. 植物病毒学[M]. 北京: 科学出版社, 1985
- [4] 肖培根. 新编中药志[M]. 北京: 化学工业出版社, 2002
- [5] 卢贺起, 丁家欣, 魏雅川. 紫草的实验研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 1998, 5(1): 20-23
- [6] 罗学娅, 李明辉, 吕莉, 等. 紫草的药理作用与应用研究进展[J]. 大连大学学报, 2004, 25(2): 80-83
- [7] Li Chongjiu, Fukushi Yukiharu, Kawabata Jun, et al. Antiviral and antifungal activities of some naphthoquinones isolated from the roots of lithospermum erythrorhizon[J]. Journal of Pesticide Science, 1998, 23(1): 54-57
- [8] Clark T. A handbook of computational chemistry: a practical guide to chemistry structure and energy calculations[M]. New York: Wiley, 1985
- [9] Hehre W J, Radom L, Shleyer P V R, et al. Ab initio molecular orbital theory[M]. New York: Wiley, 1986
- [10] Stewart J J P. Reviews in computational chemistry (Volume 1)[M]. New York: VCH, 1990
- [11] 李重九. 紫草中抗病毒活性物质及其作用方式的研究[D]. 北京: 中国农业大学, 1992
- [12] Roothan C C J. New developments in molecular orbital theory[J]. Reviews of Modern Physics, 1951, 23: 69
- [13] Pople J A, Nesbet R K. Self-consistent orbitals for radicals[J]. Journal of Chemical Physics, 1954, 22: 571
- [14] Richard W G. Quantum Pharmacology (2nd ed) [M]. Oxford: Butterworth & Co Ltd, 1983
- [15] Fleming I. Frontier orbitals and organic reactions[M]. New York: Wiley, 1974