

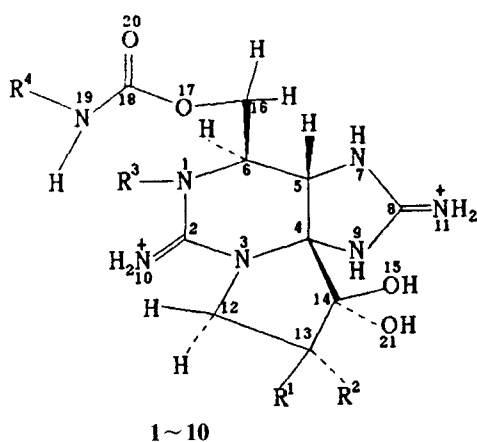
# 石房蛤毒素 (STX) 衍生物的电子结构与毒性-结构关系研究

陈常英\* 潘心富 孙跃光 陈春华

(中国人民解放军药物化学研究所, 药物分子设计实验室, 北京, 102205)

本文对十个石房蛤毒素 (Saxitoxin, STX) 衍生物进行了量子化学 (INDO) 计算, 得到了多种电子结构信息. 据此研究了它们的电子结构特征, 确定了它们的活性部位. 通过构效关系研究, 发现某些电子结构指数与毒性之间存在较好的相关关系. 这些结果为讨论该类化合物的作用机理、与受体之间的相互作用及进一步的分子设计提供了有价值的信息.

**关键词:** 石房蛤毒素 (STX), 量子化学计算, 电子结构, 相关分析, 构效关系.



石房蛤毒素 (Saxitoxin, STX) 是已知毒性最强的海生神经毒素之一. Schantz 等人在 1957 年从寄生的石房蛤属双壳类软体动物的麻痹性贝毒 (Paralytic Shellfish Poison, PSP) 中首次分离出 STX 毒素<sup>[1]</sup>, 随后他们又从链藻属浮游生物中分离出该毒素, 并在 1975 年阐明了 STX 的结构<sup>[2]</sup>. 其他学者也陆续在有毒扇贝和贻贝中发现了包括 STX 在内的一些毒素<sup>[3]</sup>. 目前已从有关贝类和藻类中分离和鉴定了十多种结构与 STX 相似、药理作用相同的麻痹性贝类毒素. 现已查明其毒素来源是几种原膝沟藻 (Protogonyaulax), 滤食性贝类则通过摄食藻

表 1 STX 衍生物 1~10 的结构和生物活性

	名称**	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	LD <sub>50</sub> (μmol · kg <sup>-1</sup> )*
1	GTX <sub>3</sub>	OSO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	H	H	H	0.022
2	GTX <sub>1</sub>	H	OSO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	OH	H	0.024
3	STX	H	H	H	H	0.029
4	GTX <sub>2</sub>	H	OSO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	H	H	0.030
5	neoSTX	H	H	OH	H	0.040
6	GTX <sub>4</sub>	OSO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	H	OH	H	0.076
7	PX <sub>2</sub>	OSO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	H	H	SO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	0.233
8	GTX <sub>6</sub>	H	H	OH	SO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	0.434
9	GTX <sub>5</sub>	H	H	H	SO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	0.468
10	PX <sub>1</sub>	H	OSO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	H	SO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	2.992

\* LD<sub>50</sub>表示受试小鼠的半数致死剂量 (ip.).

\*\* 中、英文全名: Saxitoxin (STX), 石房蛤毒素; Neosaxitoxin (neoSTX), 新石房蛤毒素; Gonyautoxins 1~6 (GTX<sub>1~6</sub>), 膝沟藻毒素; Protogonyautoxins 1~2 (PX<sub>1~2</sub>), 原膝沟藻毒素.

类而将其所含毒素富集于体内. 人或动物一旦摄入这些毒素, 就将产生麻痹及其它症状, 严重者会导致死亡. 其药理作用相同于河豚毒素 (Tetrodotoxin, TTX), 能专一性地阻断细胞膜上的钠通道, 因而是研究膜通道的重要工具药. 为了解该类毒素的电子结构特征, 以探讨其活性部位、作用方式及构效关系, 并为今后的分子设计提供依据, 我们对分离提取的十个 STX 衍生物 **1~10** (见结构式及表 1)<sup>[3]</sup> 进行了量子化学计算, 并对所得结果进行了分析和讨论.

## 计 算 方 法

应用 INDO 方法对十个 STX 衍生物进行了量子化学计算, 所需分子结构参数由有关文献中获得<sup>[4]</sup>, 个别基团参考了有关基团的结构数据, 并在此基础上应用 DPCILO 程序<sup>[5]</sup>对这些基团进行了构象优化. 利用 INDO 波函数计算分子静电势<sup>[6]</sup>, 得到了静电势等值图. 这些方法经多年应用证明可靠<sup>[7~9]</sup>. 所有分子结构输入数据均经 Dreiding 分子模型检验, 计算与静电势绘图均在 Siemens 7760 计算机上完成.

## 结 果 与 讨 论

**分子轨道** 根据分子轨道理论, 前线轨道 (HOMO 和 LUMO) 对分子的生物活性影响最大<sup>[10]</sup>. 我们在多年研究的基础上曾提出, 较大的药物分子由于分子轨道很多而往往形成能带结构, 因而在前线轨道附近的分子轨道也能发挥极重要的作用<sup>[7]</sup>. HOMO (最高占据分子轨道) 及其附近的占据轨道有优先提供电子的重要作用, LUMO (最低空分子轨道) 及其附近的空轨道有优先接受电子的重要作用. 表 2 列出了前线轨道附近的分子轨道, 紧靠 HOMO 的占据轨道为 HOMO(-1), 其次为 HOMO(-2)……; 紧靠 LUMO 的空轨道为 LUMO(+1), 其次为 LUMO(+2)……. 各栏中第一行为轨道能级, 下面所列原子为该轨道主要成分 (依原子轨道系数大小而定, 系数大者贡献大), 原子后的数据为该原子在该分子轨道中所占百分比 (由轨道系数计算).

表 1 列有 **1~10** 的 LD<sub>50</sub> 值. 由表 2 可见, 毒性强的化合物 **1~6** 的 HOMO 主要成分均为 O(20), N(19) 和 O(17), 因而它们是重要的供电子部位. 在毒性较弱的化合物 **7, 8, 9, 10**

表 2 前线轨道附近的分子轨道能级 (a. u.)、轨道主要成分及所占比重 (%)

	HOMO(-2)	HOMO(-1)	HOMO	LUMO	LUMO(+1)	LUMO(+2)
<b>1</b>	-0.6899	-0.6869	-0.6826	-0.2929	-0.2741	-0.2497
	O(22) 10.6	O(24) 43.9	O(17) 10.0	C(2) 8.1	C(2) 8.1	C(4) 9.8
	O(24) 33.2	O(25) 35.8	N(19) 22.7	N(3) 8.9	N(3) 10.0	C(5) 11.5
	O(25) 28.2		O(20) 62.7	C(4) 20.0	C(4) 9.7	S(23) 9.2
	O(26) 20.0			C(8) 13.8	C(8) 10.8	
				N(9) 12.9	C(5) 11.3	
<b>2</b>	-0.6962	-0.6946	-0.6784	-0.2905	-0.2726	-0.2464
	O(23) 12.2	O(17) 8.7	O(17) 10.2	C(2) 8.2	C(2) 7.9	C(5) 8.6
	O(25) 25.4	N(19) 25.2	N(19) 22.4	N(3) 9.1	N(3) 10.3	S(24) 13.5
	O(26) 33.0	O(20) 60.0	O(20) 63.1	C(4) 20.3	C(4) 9.6	
	O(27) 18.8			C(8) 13.6	C(8) 10.7	
				N(9) 12.8	C(5) 11.3	
					N(7) 12.5	

(续表 2)

	HOMO(-2)	HOMO(-1)	HOMO	LUMO	LUMO(+1)	LUMO(+2)
3	-0.7216 O(15) 16.1 C(4) 13.6	-0.6827 N(19) 27.0 O(20) 57.9	-0.6639 O(17) 10.1 N(19) 16.4 O(20) 70.6	-0.1820 C(2) 34.6 C(8) 14.4 N(1) 7.2 N(9) 7.1	-0.1659 C(2) 17.1 C(8) 39.2 N(7) 8.1 N(9) 7.3 N(11) 7.6	-0.1435 C(2) 16.3 N(3) 7.6 N(1) 16.3 N(10) 10.4
4	-0.6934 O(22) 10.5 O(24) 33.2 O(25) 28.2 O(26) 20.0	-0.6884 O(24) 38.8 O(25) 44.3	-0.6809 O(17) 10.2 N(19) 22.4 O(20) 63.3	-0.2916 C(2) 8.2 N(3) 8.8 C(4) 20.1 C(8) 13.8 N(9) 12.7	-0.2739 C(2) 8.1 N(3) 10.0 C(4) 9.5 C(8) 10.5 C(5) 11.5 N(7) 12.4	-0.2480 C(5) 9.3 S(23) 12.0
5	-0.7155 O(17) 12.0 N(1) 16.8 N(3) 10.8	-0.6782 O(17) 7.4 N(19) 29.9 O(20) 58.0	-0.6594 O(17) 10.2 N(19) 16.5 O(20) 70.4	-0.1849 C(2) 35.4 N(1) 8.8 N(10) 7.0 C(8) 13.1	-0.1698 C(2) 15.4 C(8) 37.1 N(7) 7.6 N(11) 7.3	-0.1556 C(2) 18.4 N(1) 17.5 N(3) 9.0 C(8) 7.1
6	-0.6933 O(25) 33.6 O(26) 42.8	-0.6911 O(23) 11.8 O(25) 35.2 O(26) 25.2 O(27) 18.9	-0.6790 O(17) 10.1 N(19) 22.5 O(20) 63.1	-0.2928 C(2) 8.1 N(3) 9.1 C(4) 20.0 C(8) 13.8 N(9) 13.0	-0.2739 C(2) 8.0 N(3) 10.5 C(4) 9.8 C(5) 11.3 C(8) 10.8 N(7) 12.5	-0.2488 C(4) 9.6 C(5) 11.3 S(24) 9.4
7	-0.6902 O(22) 11.7 O(24) 35.0 O(25) 25.0 O(26) 18.7	-0.6820 O(28) 31.7 O(29) 40.2	-0.6623 N(19) 24.7 O(28) 28.1 O(29) 21.0	-0.2917 C(2) 8.0 N(3) 8.8 C(4) 20.1 C(8) 13.9 N(9) 13.0	-0.2731 C(2) 7.9 N(3) 10.5 C(4) 9.8 C(5) 11.4 C(8) 10.6 N(7) 12.7	-0.2489 C(4) 9.7 C(5) 11.5 S(23) 8.2
8	-0.6878 O(20) 26.9 O(24) 24.4 O(25) 25.0 O(26) 17.7	-0.6771 O(24) 31.3 O(25) 39.2	-0.6572 N(19) 24.9 O(24) 27.7 O(25) 21.1	-0.2873 C(2) 6.9 C(4) 18.7 C(8) 16.0 N(9) 14.1	-0.2683 C(2) 8.6 N(3) 11.1 C(4) 11.3 C(5) 12.8 C(8) 9.0 N(7) 12.3	-0.2360 C(2) 9.0 C(4) 10.5 C(5) 14.0 C(8) 9.3
9	-0.6915 O(20) 25.7 O(23) 26.0 O(24) 13.4 O(25) 18.2	-0.6806 O(23) 31.6 O(24) 39.8	-0.6608 N(19) 24.7 O(23) 28.0 O(24) 20.9	-0.2862 C(2) 7.0 C(4) 18.9 C(8) 15.8 N(9) 14.0	-0.2673 C(2) 8.5 N(3) 10.5 C(4) 11.1 C(5) 13.1 C(8) 9.0 N(7) 12.4	-0.2364 C(2) 9.0 C(4) 9.9 C(5) 13.5 C(8) 7.8
10	-0.6925 O(20) 24.5 O(28) 26.4 O(29) 13.2 O(30) 18.3	-0.6816 O(28) 31.7 O(29) 40.2	-0.6619 N(19) 24.7 O(28) 28.2 O(29) 21.0	-0.2893 C(2) 8.2 N(3) 8.8 C(4) 20.3 C(8) 13.7 N(9) 12.8	-0.2718 C(2) 7.8 N(3) 9.8 C(4) 9.6 C(5) 12.0 C(8) 10.4 N(7) 12.6	-0.2464 C(5) 9.3 S(23) 11.6

中, N(19) 连接一个  $\text{SO}_3^-$  取代基, 该基团的氧原子构成 HOMO 及其附近占据轨道的主要成分[表 2 化合物 7 中 O(28), O(29); 8 中 O(24), O(25); 9 中 O(23), O(24) 和 10 中 O(28), O(29) 均为该  $\text{SO}_3^-$  基团中氧原子在该化合物中的原子编号], 成为主要供电子部位. 这一变化使活性下降, 这是因为该基团影响了 O(20) 和 O(17) 的电子密度. 由于硫原子所带正电荷甚多 (净电荷为 2.00), 致使负电荷向  $\text{SO}_3^-$  基团转移, 其结果表明, 减少 O(20), O(17) 的电子密度对提高生物活性不利. 看来 O(20) 附近区域的空间位置也有利于同受体结合. 除侧链基团  $\text{R}^4$  的变化对活性影响较大外, 其余母核上取代基虽也在 HOMO 附近轨道占有一定成分, 但对活性影响有限, 说明这些基团的负电部位没有与受体的主要正电部位结合.

LUMO 及其附近空轨道的主要成分分别是以 C(2) 和 C(8) 为中心的两个胍基区域, 这两个区域通过 C(4) 和 C(5) 联成一片, 在与受体作用时成为强大的接受电子的正电中心. 无论各取代基如何变化, LUMO 及其附近空轨道主要成分基本保持不变, 表明两个胍基区域是该类毒素维持生物活性的基本活性部位.

**电荷分布** 表 3 给出了主要原子的净电荷. 可以看出 O(20), O(17), O(21), O(15), N(19) 带有较多负电荷, C(2), C(8) 带有大量正电荷, 它们分别具有供电子和接受电子的能力. 在化合物 7, 8, 9, 10 中, N(19) 的负电荷大幅度增加, 显然是受到硫原子的很大影响, 从而使 O(20), O(17) 的电子密度减少, 造成活性下降. 为了验证这一设想, 我们计算了该区域的电子密度, 结果确实如此 (见表 4).

表 3 某些原子净电荷 (a. u.)

	O(15)	O(17)	O(20)	O(21)	N(19)	C(2)	C(8)
1	-0.42	-0.44	-0.52	-0.43	-0.46	0.69	0.72
2	-0.41	-0.44	-0.52	-0.43	-0.47	0.63	0.71
3	-0.40	-0.38	-0.52	-0.41	-0.36	0.58	0.59
4	-0.41	-0.44	-0.52	-0.43	-0.46	0.69	0.71
5	-0.40	-0.38	-0.52	-0.41	-0.36	0.54	0.59
6	-0.42	-0.44	-0.52	-0.43	-0.47	0.64	0.72
7	-0.42	-0.44	-0.52	-0.43	-0.70	0.70	0.72
8	-0.44	-0.44	-0.52	-0.44	-0.70	0.63	0.71
9	-0.44	-0.44	-0.52	-0.45	-0.70	0.70	0.72
10	-0.41	-0.44	-0.52	-0.43	-0.70	0.70	0.72

表 4 同活性相关的某些量子化学指数

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<i>D</i>	8.9988	8.3500	9.3472	8.9488	9.1378	7.9883	6.4522	7.7942	7.4245	5.1185
<i>I</i>	4.1110	4.1032	4.2919	4.0667	4.3105	3.8123	3.5536	4.1105	3.6473	3.0867
<i>I</i> *	4.1821	4.0978	3.9361	3.9699	4.0533	3.7496	3.3332	3.6175	3.5647	2.9681

*D*: O(17), N(19), O(20) 在占据轨道[HOMO~HOMO(-10)]中的总电子密度.

*I*: C(2), N(1), N(3), N(10) 在空轨道[LUMO~LUMO(+6)]中的总轨道指数.

*I*\*: C(8), N(7), N(9), N(11) 在空轨道[LUMO~LUMO(+6)]中的总轨道指数.

分子静电势计算更能反映电荷分布的客观情况, 图 1 和 2 显示在两个胍基附近存在强正电势场, 有宽广的正电区域, 因而在与受体结合时能够发挥正电中心的重要作用.

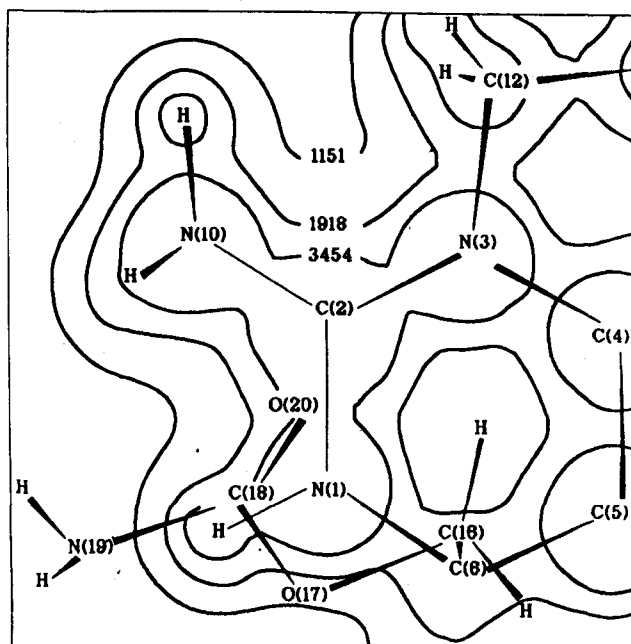


图 1 STX 在 C(2)—N(1)—N(10)平面上的分子静电势等值图  
能量单位为 kJ/mol

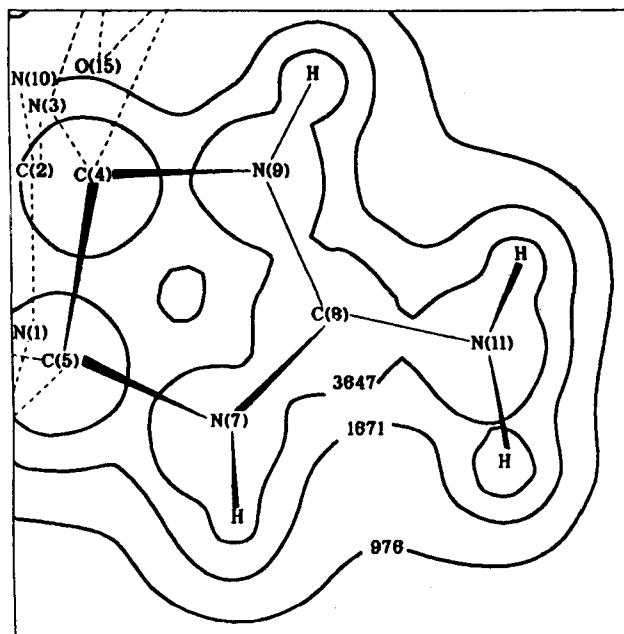


图 2 STX 在 C(8)—N(9)—N(11)平面上的分子静电势等值图  
能量单位为 kJ/mol

**电子结构与生物活性的相关关系** 根据所计算的这十个化合物的结果与分析, 可以看出它们在与受体相互作用时, 两个胍基区域是主要的接受电子部位, O(20), N(19), O(17) 区

域是重要的供电子部位. 为进一步研究它们对生物活性的影响规律, 我们计算了这些重要活性部位的电子密度或轨道指数. 前已提及, 虽然这些化合物每个都有一百多条分子轨道, 但起作用的分子轨道主要集中在前线轨道附近. 另外, 经过对分子轨道系数的研究后发现, O(20), N(19), O(17) 的轨道电子密度主要集中在紧靠 HOMO 的十条占据轨道之内, 而胍基作为主要成分主要集中在紧靠 LUMO 的六条空轨道以内. 对每条分子轨道进行计算既过于繁琐, 也无此必要. 由于以上原因, 我们在紧靠 HOMO 的十条占据轨道中计算了 O(20), N(19), O(17) 的电子密度, 在紧靠 LUMO 的六条空轨道中计算了胍基的轨道指数 (空轨道中只能计算轨道指数). 结果列于表 4 (化合物编号依活性大小由强到弱排列).

由表 4 可见, 前线轨道附近占据轨道中 O(20), N(19), O(17) 区域的电子密度与这些化合物的毒性有明显的统计上的规律, 趋向于正比关系. 前线轨道附近空轨道中两个胍基的轨道指数 (由轨道系数得到) 与毒性之间也有如此倾向. 为进一步探讨这种关系, 我们对上述量子化学指数与毒性之间分别进行了回归分析, 结果列于表 5.

表 5 某些量子化学指数同生物活性之间的相关分析

回 归 方 程	<i>n</i>	<i>R</i>	<i>S</i>	<i>F</i>	$\alpha$	<i>t</i> <sub>1</sub>	<i>t</i> <sub>2</sub>
$Y = a + bX$							
$\log(1 / LD_{50}) = -2.89 + 0.49D$	10	0.90	0.32	36.86	0.01		
$\log(1 / LD_{50}) = -5.12 + 1.56I$	10	0.83	0.43	18.11	0.01		
$\log(1 / LD_{50}) = -5.70 + 1.78I^*$	10	0.94	0.25	65.88	0.01		
$Y = a + b_1X_1 + b_2X_2$							
$\log(1 / LD_{50}) = -1.91 + 0.64D + 0.56I$	10	0.91	0.35	15.91	0.01	2.25	0.57
$\log(1 / LD_{50}) = -5.57 + 0.028D + 1.69I^*$	10	0.94	0.27	28.23	0.01	0.13	2.23

*n*: 参加回归的化合物数目; *R*: 相关系数; *S*: 标准离差; *F*: 确定显著性水平检验值;  $\alpha$ : 显著性水平; *t*: 方程中自变量贡献检验值, *t* 值大者贡献大.

由表 5 可见, O(20), N(19), O(17) 区域的电子密度 *D* 同毒性  $\log(1 / LD_{50})$  为正相关 ( $R=0.90$ ), 电子密度越大 (即供电子能力越强) 毒性越大. 在化合物 7, 8, 9, 10 中, 由于 N(19) 上的  $SO_3^-$  取代基使 O(20), N(19), O(17) 区域的电子密度减少而降低了化合物的毒性. 以 C(2) 和 C(8) 为中心的两个胍基的轨道指数 (分别为 *I* 和  $I^*$ ) 与毒性之间亦为正相关关系 (相关系数分别为 0.83 和 0.94), 轨道指数越大 (即接受电子能力越强), 毒性也越大.

为了体现分子中正、负电中心的综合影响, 将 *D*, *I* 和 *D*,  $I^*$  分别与生物活性指数  $\log(1 / LD_{50})$  进行二元回归分析, 得到了较好的相关结果 (表 5, 相关系数分别为 0.91 和 0.94), 表明这些因素对生物活性均有不同程度的贡献. 由表 5 的 *t* 值分析可见, 在 *D* 与 *I* 比较中, *D* 的贡献较大. 在 *D* 与  $I^*$  比较中,  $I^*$  的贡献较大. 由此看来, 在影响 STX 衍生物生物活性的诸因素中, 以 C(8) 为中心的胍基最重要, 它比以 C(2) 为中心的胍基在接受电子方面作用更大. 其次是 O(20), N(19), O(17) 供电子区域的影响. 相关分析结果表明, 电子结构与毒性之间存在着内在联系, 进一步提示该类化合物在与受体相互作用时, 胍基区域 (特别是以 C(8) 为中心的胍基区域) 与 O(20), N(19), O(17) 区域是重要活性部位, 对生物活性有极重要的影响.

## 参 考 文 献

- [1] Schantz, E. J.; Mold, J. D.; Stanger, D. W.; Shavel, J.; Rjel, F. J.; Bowden, J. P.; Lynch, J. M.; Wyler, R. S.; Riegel, B.; Sommer, H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 79, 5230.
- [2] Schantz, E. J.; Ghazarossian, V. E.; Schnoes, H. K.; Strong, F. M.; Springer, J. P.; Pezzanite, J. O.; Clardy, J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97, 1238.
- [3] Hashimoto, K.; Noguchi, T., *Pure Appl. Chem.*, **1989**, 61 (1), 7.
- [4] Bordner, J.; Thiessen, W. E.; Bates, H. A.; Rapoport, H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97, 6008.
- [5] 李玉林, 连洪寿, 胡建国, 陈常英, 陈冀胜, 徐筱杰, 关 玥, 罗 宇, 唐有祺, 物理化学学报, **1989**, 5, 681.
- [6] 陈常英, 李玉林, 陈冀胜, 任镜清, 化学学报, **1990**, 48, 660.
- [7] Chen, C.-Y.; Li, L.-M., *Int. J. Quantum Chem.*, **1983**, 23, 1597.
- [8] 陈常英, 李玉林, 陈冀胜, 化学学报, **1988**, 46, 734.
- [9] 陈常英, 李玉林, 连洪寿, 陈冀胜, 物理化学学报, **1990**, 6, 17.
- [10] 福井谦一著, 李荣森译, “化学反应与电子轨道”, 科学出版社, 北京, **1985**.

**The Studies on Electronic Structure and Structure-Activity  
Relationship of STX Derivatives**

Chen, Chang-Ying\* Pan, Xin-Fu Sun, Yue-Guang Chen, Chun-Hua

(Laboratory of Molecular Design of Drug, Institute of Pharmaceutical Chemistry,  
the Chinese People's Liberation Army, Beijing, 102205)

**Abstract**

The quantum chemical (INDO) calculations have been undertaken for 10 STX derivatives, various informations of electronic structure were obtained. The feature of electronic structure and active site in these compounds were investigated on the basis of calculated results. It was found that there are remarkable correlation relationships between some indices of electronic structure and the toxicity by the studies of structure-activity relationship. These results provides useful informations for discussion on acting mechanism, interaction with receptor and further molecular design.