

• 研究论文 •

DNA 小沟结合药物 DB818 的分子动力学模拟和结合自由能分析

马国正* 刘 聪 求亚芳 南俊民

(华南师范大学化学与环境学院 广州 510006)

摘要 采用分子动力学模拟了 DNA 小沟结合芳香二脒药物 DB818 形成的复合物. 通过 5 ns 的模拟研究表明: DB818 药物分子可紧密结合在 DNA 的 AATTC 小沟区域, 和双螺旋 d[CGCGAATTCGCG]₂ 形成稳定的复合物. 由于噻吩硫原子的弱电负性, 使 DB818 能够以更大的伸展程度与 DNA 的小沟结合, 形成更强的结合力. DB818 苯并咪唑的氮原子能够与 DNA 7 位和 19 位 T 碱基上的氧原子形成两个稳定的氢键, 同时, DB818 末端氨基氮原子分别与 DNA 的 20 位 T 碱基的氧原子和 9 位 C 碱基的氧原子形成两个氢键. 另外, 运用 MM_PBSA 方法计算了 DB293-DNA 和 DB818-DNA 复合物的结合自由能, 计算结合能与实验值能较好的吻合, 通过比较其结合自由能, 从热力学能量角度说明了 DB818 有较大的熵值与较小的焓值贡献, 从而与 DNA 小沟结合的结合力比 DB293 强. 本文在分子水平上提供了 DB818 直接与双螺旋 DNA 相互作用的结构及复合物的动态变化情况, 为设计出更高生物活性的 DNA 小沟结合剂提供一定的理论依据.

关键词 小沟结合; DB818; DNA; 动力学模拟; 结合自由能计算

Minor Groove Binding between DB818 and DNA: a Molecular Dynamics Simulation and Binding Free Energy Analysis

Ma, Guozheng* Liu, Cong Qiu, Yafang Nan, Junmin

(School of Chemistry & Environment, South China Normal University, Guangzhou 510006)

Abstract Molecular dynamics simulations were used to investigate the interaction of DB818 with the DNA oligonucleotide d[CGCGAATTCGCG]₂. A 5 ns MD calculation was performed to study the DB818-DNA complex and the results indicated that DB818 was inserted in the minor groove of DNA, binding to the region of duplex AATTC bases. The enhanced binding of DB818 to DNA is primary due to a more favorable curvature contribution and matches well the DNA minor groove topology. The bifurcated pair of H-bonds was formed between nitrogen atom of the benzimidazole ring and oxygen atoms of the thymine 7 and thymine 19, and other two specific H-bonds were formed between nitrogen atom of the amidinium group and oxygen atoms of thymine 20 and cytosine 9. Furthermore, the binding free energy of DB293-DNA and DB818-DNA complexes was calculated with MM_PBSA methods, and all of results were consistent with the literature data. Thermodynamics analysis showed that the enhanced binding of DB818 to AATT was due to much larger entropy and less enthalpy contribution. Molecular dynamics studies complement the structural analysis and offer a clear picture of the complex, providing the theoretical guidance for the design of biologically active minor groove agents.

Keywords minor groove binding; DB818; DNA; molecular dynamics simulation; free energy analysis

* E-mail: gzma@scnu.edu.cn

Received March 31, 2008; revised September 28, 2008; accepted November 28, 2008.

广东省自然科学基金(No. 07300160)资助项目.

DNA 小沟是酶和蛋白质转录控制的主要靶标,同时也是药物设计以及 DNA 序列选择识别的重要靶标^[1]. 许多 DNA 小沟结合剂, 诸如贝尼尔(berenil), 戊双脒(pentamidine), 呋喃二脒(furamidine)及其类似化合物都有明显的抗原生动物活性^[2~4]. 其中, 戊双脒已经在人类早期非洲锥虫病(human African trypanosomiasis, HAT)、利什曼病以及和艾滋病相关的卡氏肺囊虫肺炎(pneumocystis carinii pneumonia, PCP)中得到了重要的应用^[5]. Pafuramidine 作为呋喃二脒的口服前药, 已经在抗疟疾病的应用中进入临床二期实验, 在抗 HAT 和 PCP 疾病的应用中已经进入临床三期实验^[6~8]. 进一步研究发现, 许多芳香二脒化合物不仅具有抗原虫活性, 而且表现出杀虫及抗细菌、真菌、病毒和肿瘤的活性^[9,10]. 近年来, 对新型二脒化合物的设计、抗菌作用机理的研究以及发现新的活性物质和新的抗菌疗效, 是国外的研究热点, 而国内有关这方面的研究报道还很少^[11~15]. Wilson 小组和 Boykin 小组一直致力于此类化合物的合成、作用机理和生物活性等方面的研究^[16~18], 已经有许多较高活性的化合物被合成并测试, 还得到了一些芳香二脒化合物与 DNA 的复合物晶体结构, 如呋喃二脒和 CGP 40125A 等. 现已证明^[19], 芳香二脒类化合物大都结合在富 AT 碱基 DNA 的小沟区域, 通过氢键、范德华力和疏水作用等结合. Wilson 等^[20~22]合成了很多新的 DNA 结合剂, 其中比较特殊的是, 在芳香二脒化合物 DB293 的基础上, 以噻吩取代呋喃形成的芳香二脒 DB818, 通过量热、光谱等实验方法研究表明: 在与富 AT 碱基的 DNA 小沟结合时, DB818 的结合力约是 DB293 的 10 倍.

为了更好地理解 DB818 比 DB293 在 DNA 小沟域有较强的结合力, 从分子水平探讨此种相互作用的本质, 我们进行了分子动力学模拟的研究, 以期能阐明此种作用力产生的微观机理, 并对设计有更高结合力、高效杀菌的芳香二脒化合物提供一定的理论依据.

1 模型和计算

1.1 模型及力场参数

芳香二脒化合物 DB293, DB818 是重要的 DNA 小沟结合剂, 结构如图 1 所示. DB818-DNA 复合物的几何构型取自蛋白质晶体数据库(Protein Data Bank), 编号 1VZK. DB293-DNA 复合物由于没有晶体结构, 初始构型在 1VZK 的晶体构型上搭建. 药物-DNA 复合物初始构型由 DSModeling 1.1 程序(Accelrys, San Diego, CA, USA)构建, DNA 螺旋采用 CURVES 程序^[23]进行结构分析, 小分子几何构型采用 Gaussian 03 程序在 B3LYP/6-31G** 水平进行优化. 所有计算都是在 PC-CLUSTER 上完成的.

药物分子力场采用 HF/6-31G*方法计算静电势, 用

Amber 自带的 Restrained Electrostatic Potential (RESP)电荷拟合程序计算 DB818, DB293 部分电荷, 不存在的范德华非键参数用 Antechamber 程序产生.

1.2 分子动力学

所有的分子动力学模拟都采用 Amber 7 程序包中的 Sander 模块. 采用 FF-02 力场来模拟 DNA 复合物和溶剂体系. 模拟温度为 300 K, 复合物体系用 Na^+ 中和至电中性, 质心周围包 0.8 nm 水分子, 水溶液采用显性 TIP3P 模型. SHAKE 算法^[24]用来限制所有含氢键的伸缩, 模拟步长为 2 fs, 非键对每 10 步更新一次, 非键相互作用截距为 0.9 nm. 分子动力学模拟分为三步: 首先进行 2000 步最陡下降法来消除分子间的高能碰撞, 然后采用 $1.7 \times 10^{21} \text{ kJ}/(\text{mol} \cdot \text{m}^2)$ 的谐振力来限制 DNA 和药物分子, 进行 20 ps 的限制性 Particle-Mesh Ewald (PME) 动力学模拟, 最后进行 5 ns 的非限制性动力学模拟进行数据收集, 每隔 500 步记录一次轨迹文件, 在最后 1 ns 的动力学轨迹中每 10 ps 取一个构象共 100 个构象用于自由能分析.

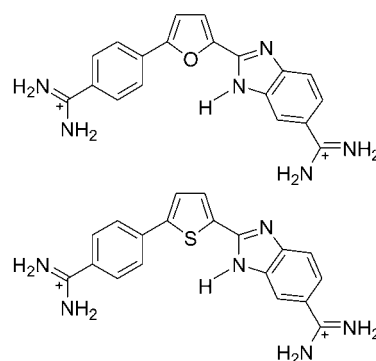


图 1 芳香二脒化合物 DB293 和 DB818 的结构示意图

Figure 1 Structures of DB293 and DB818

1.3 自由能计算

自由能计算采用 AMBER 7 程序中的 MM_PBSA 方法, 溶质熵采用 Nmode 模块计算.

自由能 G_{tot} 可认为是分子力学能 E_{MM} , 溶剂化能 $G_{\text{solvation}}$ 和熵三者的贡献.

$$G_{\text{tot}} = E_{\text{MM}} + G_{\text{solvation}} - T\Delta S \quad (1)$$

T 代表温度, S 代表熵.

$$E_{\text{MM}} = E_{\text{int}} + E_{\text{vdW}} + E_{\text{elec}} \quad (2)$$

$$E_{\text{int}} = E_{\text{bonds}} + E_{\text{angles}} + E_{\text{dihedrals}} \quad (3)$$

分子力学能的计算采用和分子动力学相同的立场参数, 包括内能、范德华作用和静电作用. 溶剂化能包括极性溶剂化能 G_{PB} 和非极性溶剂化能 G_{nonpolar} :

$$G_{\text{solvation}} = G_{\text{PB}} + G_{\text{nonpolar}} \quad (4)$$

溶剂效应中, 极性部分对自由能的贡献 G_{PB} 采用 Delphi II 软件包通过求解 Poisson-Boltzmann 方程的有限差分方法计算得到. 在计算分子的静电势分布时, 溶液的离子强度都设置为 0.00. 对于溶液条件下的体系, 外部介电常数设置为 80.0, 介电常数设置为 1.0, 格点设为 0.05 nm. DNA 的电荷来自于 AMBER 力场, 而二肽小分子的电荷则采用静电势收敛电荷.

非极性溶剂化能采用下式进行计算:

$$G_{\text{nonpolar}} = \gamma S_A + b \quad (5)$$

S_A 是溶剂可及化表面面积(SAS), $\gamma = 2.27 \times 10^{21} \text{ kJ} \cdot \text{m}^{-2}$, $b = 3.85 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$. 计算 SAS 采用 MSMS 程序的 Sanner 算法, 探针分子的直径为 0.14 nm, 原子直径取自 PARASE 参数.

2 结果和讨论

2.1 复合物结构分析

复合物分子动力学模拟(MD)的均方根偏差(RMSD)值是衡量体系是否稳定的重要依据, 图 2 为药物-DNA 复合物的 RMSD 随时间变化图. 由图所示, 体系经过 200 ps MD 模拟后达到平衡状态, RMSD 值稳定在 0.25 nm 左右. 此外, 在 200 ps 的 MD 之后, 体系势能也趋向最小值而达到稳定, 从而为药物-DNA 复合物能够稳定存在提供了有力的证据.

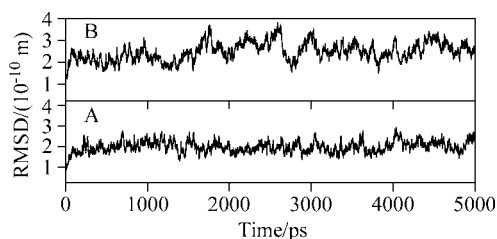


图 2 药物-DNA 复合物的 RMSD 随时间变化图

Figure 2 Root-mean-square deviation of Drug-DNA complex from the initial structures as a function of time

A—DNA-DB818; B—DNA-DB293

DNA 小沟的结构及动力学研究对于 DNA-蛋白以及 DNA-药物分子的识别有非常重要的作用^[25,26]. 小沟宽度^[27,28]定义为: DNA 双螺旋一条链的磷酸氧原子 ($O1P$) P_i 与另一条链的 P_{i+3} 的距离减去 0.58 nm (两个磷原子半径). 本文考察了芳香二肽药物分子在 DNA 小沟域结合位点附近的小沟宽度变化, 如图 3 所示.

如上图所示, 两个芳香二肽小分子都紧密结合在 DNA 的 AATT 碱基小沟处, AATT 碱基的小沟宽度都有不同程度的变窄. DB818-DNA 复合物和 DB293-DNA 复合物相比, DB818-DNA 复合物在 TT 碱基处有更小的

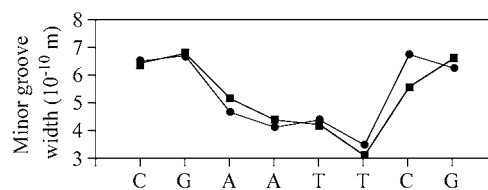


图 3 DNA 双螺旋小沟宽度示意图

Figure 3 Minor groove width using curves for the time-averaged structures of the DB293-DNA complex (circles), DB818-DNA complex (squares)

沟宽度, 而且, C 碱基处的小沟宽度也有所变窄. 这就意味着 DB818 在与 DNA 小沟结合时, 比 DB293 有更大范围的结合, 能够和更多的 DNA 小沟碱基相互作用, 更加适应 DNA 小沟域的拓扑结构, 从而也预示着 DB818 与 DNA 小沟结合时可有更强的结合力. DB818-DNA 复合物的 C 碱基小沟宽度变窄, 主要原因在于 DB818 的硫原子电负性较小, 能伸展的程度较大, 与 DNA 小沟构象吻合较好, 使得 DB818 比 DB293 能与更多 DNA 小沟碱基相互作用. 通过对 DB818 小沟结合位点分析, 我们得出 B818 末端氨基 N(5)原子能与 DNA 的 9 位 C 碱基氧原子形成氢键. DB818 能与 DNA 小沟处的 AATTC 这 5 个碱基相互作用, 而 DB293 只能与 DNA 小沟处的 AATT 这 4 个碱基相互作用, DB818 与 DNA 小沟的结合力更大.

由于复合物体系 MD 在 200 ps 就达到稳定, 从而采用 1.0~5.0 ns 间包含 4000 个构象的轨迹文件来提取平均结构, 图 4a 为 1.0~5.0 ns 的 MD 模拟后 DB818-DNA 复合物体系的平均结构示意图, 如图所示, DB818 药物分子紧密结合在双螺旋 $d[CGCGAATTCGCG]_2$ 的小沟区域, 小分子和 DNA 都经过一定程度的扭曲和翻转, 使药物分子构型和 DNA 小沟域的形状相吻合, 这和实验结果相一致^[20].

2.2 小沟域结合位点分析

由图 4a 可以看出, 药物分子结合的主要部位位于 DNA 小沟区域的 AATTC 碱基处, 除了分子之间的范德华作用力之外, 还有更强的氢键作用. 图 4b 表示出了 DB818-DNA 复合物的氢键结合模式图. 同时, 我们也动态地监测了其氢键距离的变化, 如图 5 所示.

由图 5 可以看出, 19 位胸腺嘧啶的氧原子和 DB818 的 25 位 N(2)原子之间的距离在 0.260~0.300 nm 之间, 平均距离 0.278 nm; 而 7 位胸腺嘧啶的氧原子和 DB818 的 25 位 N(2)原子之间的距离在 0.270~0.310 nm 之间, 平均距离 0.273 nm; 20 位 T 碱基的 O(2)原子与 DB818 末端氨基 N(3)原子之间的距离在 0.280~0.310 nm 之间, 平均距离为 0.293 nm; 9 位 C 碱基的 O(2)原子与 DB818

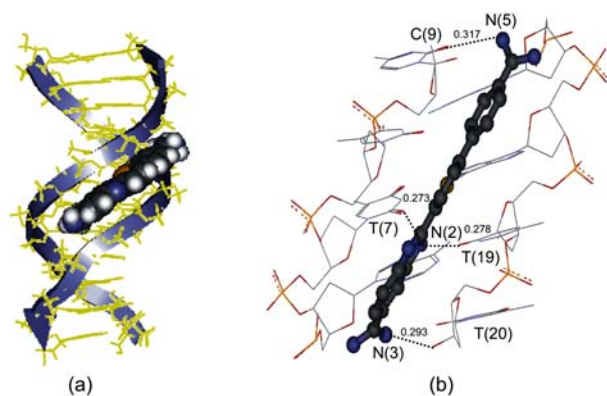


图 4 (a) DB818-DNA 复合物的平均结构和(b) DB818 的结合位点示意图

Figure 4 (a) The 1.0~5.0 ns time-averaged structure of DB818-DNA complex and (b) DB818 binding to the AATTC region of d [CGCGAATTCGCG]₂ (the H-bond is shown by dotted line)

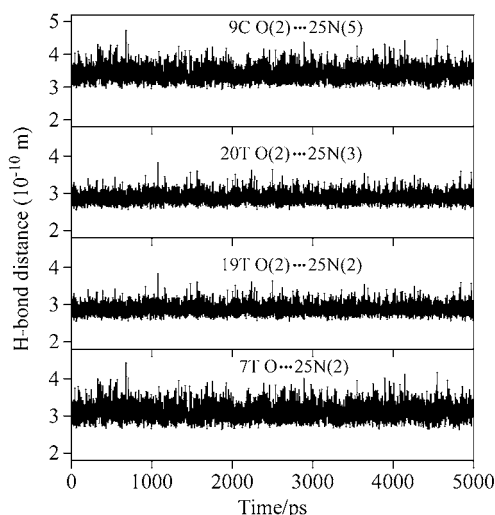


图 5 DB818 氮原子和 DNA 碱基形成氢键的距离随时间变化图

Figure 5 H-bond distances between N atom of DB818 and DNA bases as a functions of time

末端氨基 N(5)原子之间的距离在 0.300~0.340 nm 之间, 平均距离为 0.317 nm. 从而 DB818 苯并咪唑的一个氮原子和 7 位以及 19 位 T 碱基的两个氧原子形成了两个非常稳定的氢键, 20 位 T 碱基的一个氮原子和 DB818 末端氨基的氮原子形成一个稳定的氢键, 同时, 9 位 C 碱基的一个氧原子和 DB818 另一端氨基的氮原子形成一个较弱的氢键. 这些氢键的存在对 DB818 与 DNA 小沟的结合起了至关重要的作用.

2.3 DNA 小沟域结合药物的构象分析

研究已经证明, 芳香二脒化合物大都结合在 DNA 的 AATT 碱基小沟域, 但结合能力差别不大. 直到人工合成 DB818 分子, 仅仅是一个原子的改变, 就发现其结

合力约是 DB293 的 10 倍. 本文从分子动力学的角度, 动态考察了 DB818-DNA 复合物的构象变化, 研究表明: 药物分子紧密结合在 DNA 小沟区域的 AATTC 碱基附近, 在药物的结合位点处形成 4 个比较稳定的氢键. 与 DB293 相比, DB818 化合物以噻吩取代了呋喃, 由于硫原子比氧原子的电负性小, DB818 在与 DNA 小沟结合的时候, 可认为有 AATTC 共 5 对碱基与药物分子相互作用, 这点也可以从图 3 中相对应的这 5 对碱基小沟宽度变窄而得到说明.

我们比较了 DB293 和 DB818 这两种药物的优化构象(如图 6a)以及在 DNA 在 B3LYP/6-31G**水平对两个芳香二脒化合物进行几何构型优化, 优化后的构象叠合如图 6a 所示. 凹面半径定义为: 二脒分子末端氨基氮原子之间最短距离的一半. 通过比较两个芳香二脒分子的凹面半径, DB293 为 0.708 nm, DB818 为 0.755 nm, 由此可以看出, 优化后 DB818 构象比优化后 DB293 的构象有更大的凹面半径. 通过药物分子在 DNA 小沟域的叠合(如图 6b 所示)发现, 有更大凹面半径的芳香二脒化合物 DB818 比 DB293 能更好的结合在 DNA 小沟域. 一般芳香二脒化合物大都结合在 DNA 小沟 AATT 这四对碱基处, 而 DB818 则可以结合在 AATTC 这 5 对碱基处. 同样作为 DNA 小沟域的结合剂, DB818 由于有更大的凹面半径, 能够更加吻合 DNA 小沟域的拓扑构象, 从而结合力更强, 而结合力强的芳香二脒分子就是更好的潜在抗寄生虫药物.

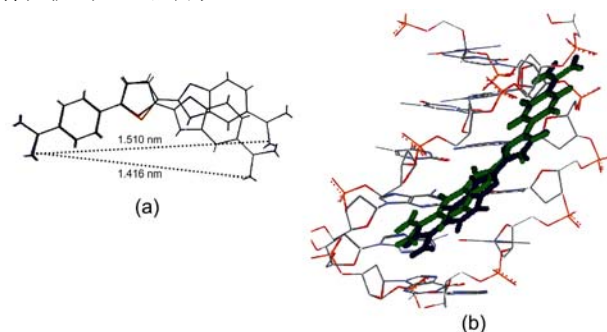


图 6 (a) DB818 和 DB293 的优化构象比较和(b)将 DB818 和 DB293 优化后的构象在 DNA 的小沟处的叠合示意图

Figure 6 (a) Comparison of the optimized structures of DB818 and DB293 (b) Overlay of the optimized structure of DB818 (gray) and DB293 (black) into the binding site of the DNA

2.4 复合物结合自由能分析

作为对动力学轨迹分析的一个重要补充, 我们进行了 DNA 小沟结合二脒分子的结合自由能计算. DNA-二脒复合物的结合自由能由下面的公式计算得到:

$$\Delta G_{\text{bind}} = G_{\text{complex}} - (G_{\text{receptor}} + G_{\text{ligand}}) \quad (6)$$

其中复合物、受体和配体的自由能 G 值都是对动力

学轨迹中 100 个构象的平均值, 通过公式(1)计算得到.

表 1 和 2 列出了 DNA-二脒复合物对分子动力学取样的平均分子力学能、极性溶剂化能、非极性溶剂化能和构象熵的贡献.

根据计算方法中的公式(1)和(6), 我们可以计算出通过 MM_PBSA 方法估算的 DNA-DB293 复合物的结合自由能 $\Delta G_{\text{tot}} = -43.50 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, 与实验值 $-40.17 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 吻合较好. 在形成复合物的过程中, 非极性溶剂化能 $\Delta G_{\text{nonpolar}} = -4.85 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, 范德华作用 $\Delta E_{\text{vdw}} = -193.55 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, 有利于配体的结合; 而静电作用 $\Delta E_{\text{ele}} + \Delta G_{\text{PB}} = 55.84 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, 主要表现为静电溶剂化能 ΔG_{PB} 不利于配体的结合, 尽管静电作用能 ΔE_{ele} 能部分补偿, 总的表现为不利于配体的结合. 这和众多的文献报道是一致的^[29~32].

同样, 根据计算方法中的公式(1)和(6), 我们可以计算出通过 MM_PBSA 方法估算的 DNA-DB818 复合物的结合自由能 $\Delta G_{\text{tot}} = -51.56 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, 与实验值 $-48.12 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 吻合较好. 在形成复合物的过程中, 非极性溶剂化能 $\Delta G_{\text{nonpolar}} = -4.98 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, 范德华作用 $\Delta E_{\text{vdw}} =$

$-209.74 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, 有利于配体的结合; 而静电作用 $\Delta E_{\text{ele}} + \Delta G_{\text{PB}} = 78.32 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, 主要表现为静电溶剂化能 ΔG_{PB} 不利于配体的结合, 尽管静电作用能 ΔE_{ele} 能部分补偿, 总的表现为不利于配体的结合. 这和众多的文献报道是一致的^[29~32].

比较表 1 和 2 的结果, 我们可以看出: 通过 MM_PBSA 方法计算的结合自由能和实验值能较好的吻合. DB818 与 DNA 片段 d(CGCGAATTCGCG)₂ 的结合自由能比 DB293 与 d(CGCGAATTCGCG)₂ 的结合自由能高 $8.06 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, 即对富 AT 碱基的 DNA, DB818 比 DB293 有更强的结合力. 通过公式 $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$, 我们也可以计算出形成复合物 DNA-DB818 的 $\Delta H = -136.41 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, $-T\Delta S = 99.07 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, DNA-DB293 的 $\Delta H = -142.57 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, $-T\Delta S = 84.85 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. $\Delta(\Delta H) = \Delta H_{\text{DB818}} - \Delta H_{\text{DB293}} = -6.16 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, $-\Delta(T\Delta S) = -[(T\Delta S)_{\text{DB818}} - (T\Delta S)_{\text{DB293}}] = 14.22 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, 从而可以证明: DB818 的 $-(T\Delta S)$ 对结合的贡献占主导作用, 而 ΔH 贡献较小. 因此 DB818 与 DNA 的结合比 DB293 强可认为是一种熵驱动结合作用的缘故.

表 1 DNA-DB293 复合物的 MM_PBSA 计算的能量^a

Table 1 MM_PBSA results of DNA-DB293 complex

Contribution	DNA-DB293		d(CGCGAATTCGCG) ₂		DB293	
	MEAN/(kJ·mol ⁻¹)	STD	MEAN/(kJ·mol ⁻¹)	STD	MEAN/(kJ·mol ⁻¹)	STD
E_{MM}	233.84	0.35	5646.02	51.82	-394.38	2.17
G_{nonpolar}	148.32	0.19	141.04	0.18	12.13	0.01
G_{PB}	-23361.33	32.43	-27471.01	43.00	-770.40	1.00
$G_{\text{solvation}}$	-23213.01	32.36	-27329.97	42.90	-758.27	1.00
TS	2739.52	3.18	2629.60	2.54	208.99	0.26
G_{tot}	-25718.69		-24313.55		-1361.64	
ΔG_{bind}	-43.50					
Experiment ^[20]	-40.17					

^a E_{MM} 为分子力学能, G_{PB} 为极性溶剂化能, G_{nonpolar} 为非极性溶剂化能, G_{tot} 为根据公式(1)的计算值, ΔG_{bind} 为根据公式(6)的计算值, Experiment 为实验值, MEAN 为平均值, STD 为标准偏差.

表 2 DNA-DB818 复合物的 MM_PBSA 计算的能量^a

Table 2 MM_PBSA results of DNA-DB818 complex

Contribution	DNA-DB818		d(CGCGAATTCGCG) ₂		DB818	
	MEAN(kJ·mol ⁻¹)	STD	MEAN(kJ·mol ⁻¹)	STD	MEAN(kJ·mol ⁻¹)	STD
E_{MM}	16.40	0.06	5608.32	51.67	-598.52	5.01
G_{nonpolar}	148.20	0.21	140.92	0.19	12.26	0.01
G_{PB}	-23394.88	34.94	-27492.52	47.45	-764.33	2.24
$G_{\text{solvation}}$	-23246.68	34.94	-27351.60	47.46	-752.07	2.24
TS	2706.84	2.81	2579.23	3.21	212.46	0.31
G_{tot}	-25937.12		-24322.51		-1563.05	
ΔG_{bind}	-51.56					
Experiment ^[20]	-48.12					

^a E_{MM} 为分子力学能, G_{PB} 为极性溶剂化能, G_{nonpolar} 为非极性溶剂化能, G_{tot} 为根据公式(1)的计算值, ΔG_{bind} 为根据公式(6)的计算值, Experiment 为实验值, MEAN 为平均值, STD 为标准偏差.

3 结论

通过对 DB818-DNA 复合物的分子动力学模拟研究表明: DB818 与 DNA 的小沟相结合. 由于噻吩硫原子的弱电负性, 使 DB818 能够以更大的凹面半径和伸展程度与 DNA 的小沟域拓扑构象相吻合, 从而与更多的 DNA 小沟碱基相互作用, 紧密结合在 DNA 小沟域的 AATTC 碱基处. DB818 分子的 4 个氮原子分别和 DNA 的 T 碱基(7 位, 19 位, 20 位)的氧原子以及 C 碱基的氧原子形成 4 个稳定的氢键. 氢键作用的存在, 对 DNA 小沟以较强力与 DB818 相结合起了重要的作用. 并且, 通过 MM_PBSA 方法进行两种二脒复合物的结合自由能分析, 表明非极性溶剂化能和范德华力是形成复合物的主要驱动力, DB818 与 DNA 的结合自由能, 由于有更大的熵值贡献, 而比 DB293 的结合自由能大, 这就从能量角度上说明了 DB818 比 DB293 对富 AT 碱基 DNA 有更强的结合力. 我们有理由认为, 设计能更加与 DNA 小沟域拓扑构象相吻合的芳香二脒化合物, 这类化合物可有更强的结合力和更好的抗菌疗效.

References

- Dervan, P. B.; Edelson, B. S. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2003**, *13*, 284.
- Cory, M.; Tidwell, R. R.; Fairley, T. A. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 431.
- Fairley, T. A.; Tidwell, R. R.; Donkor, I.; Naiman, N. A.; Ohemeng, K. A.; Lembardy, R. J.; Bentley, J. A.; Cory, M. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 1746.
- Wilson, W. D. *Science* **2002**, *295*, 2103.
- Das, B. P.; Boykin, D. W. *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 531.
- Bouteille, B.; Oukem, O.; Bisser, S.; Dumas, M. *Fundam. Clin. Pharmacol.* **2003**, *17*, 171.
- Fairlamb, A. H. *Trends Parasitol.* **2003**, *19*, 488.
- Ismail, M. A.; Brun, R.; Easterbrook, J. D.; Tanious, F. A.; Wilson, W. D.; Boykin, W. D. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 4761.
- Stanley, W. C. *Fundam. Clin. Pharmacol.* **2003**, *17*, 133.
- Vartivarian, S.; Anaissie, E.; Bodey, G.; Sprigg, H.; Rolston, K. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1994**, *38*, 624.
- Hu, L.; Arafa, R. K.; Ismail, M. A.; Wenzler, T.; Brun, R.; Munde, M.; Wilson, W. D.; Nzimiro, S.; Samyesudhas, S.; Werbovetz, K. A.; Boykin, D. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 247.
- Mathis, A. M.; Bridges, A. S.; Ismail, M. A.; Kumar, A.; Francesconi, I.; Anbazhagan, M.; Hu, Q. Y.; Tanious, F. A.; Wenzler, T.; Saulter, J.; Wilson, W. D.; Brun, R.; Boykin, D. W.; Tidwell, R. R.; Hall, J. E. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2007**, *51*, 2801.
- Munde, M.; Ismail, M. A.; Arafa, R.; Peixoto, P.; Collar, C. J.; Liu, Y.; Hu, L. X.; David-Cordonnier, M. H.; Lansiaux, A.; Bailly, C.; Boykin, D. W.; Wilson, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13732.
- Huang, T. L.; Bacchi, C. J.; Kode, N. R.; Zhang, Q.; Wang, G. D.; Yartlet, N.; Rattendi, D.; Londono, I.; Mazumder, L.; Eynde, J. J. V.; Mayence, A.; Donkor, I. O. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2007**, *30*, 555.
- Liu, Y.; Kumar, A.; Boykin, D. W.; Wilson, W. D. *Biophys. Chem.* **2007**, *131*, 1.
- Laughton, C. A.; Tanious, F.; Nunn, C. M.; Boykin, D. W.; Wilson, W. D.; Neidle, S. *Biochemistry* **1996**, *35*, 5655.
- Nguyen, B.; Lee, M. P.; Hamelberg, D.; Joubert, A.; Bailly, C.; Brun, R.; Neidle, S.; Wilson, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13680.
- Nguyen, B.; Hamelberg, D.; Bailly, C.; Colson, P.; Stanek, J.; Brun, R.; Neidle, S.; Wilson, W. D. *Biophys. J.* **2004**, *86*, 1208.
- Wilson, W. D.; Nguyen, B.; Tanious, F. A.; Mathis, A.; Hall, J. E.; Stephens, C.; Boykin, D. W. *Curr. Med. Chem.-Anti-Cancer Agents* **2005**, *5*, 389.
- Mallena S.; Lee M. P. H.; Bailly C.; Neidle S.; Kumar A.; Boykin D. W.; Wilson W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13659.
- Goodwin, K. D.; Lewis, M. A.; Tanious, F. A.; Tidwell, R. R.; Wilson, W. D.; Georgiadis, M. M.; Long, E. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7846.
- Scott, R. W. J.; Sivadinarayana, C.; Wilson, O. M.; Yan, Z.; Goodman, D. W.; Crooks, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1380.
- Lavery, R.; Sklenar, H. *J. Biomol. Struct. Dyn.* **1989**, *6*, 63.
- Ryckaert, J. P.; Ciccotti, G.; Berendsen, H. J. *J. Comput. Phys.* **1977**, *23*, 327.
- Boutonnet, N.; Hui, X.; Zakrzewska, K. *Biopolymers* **1993**, *33*, 479.
- Stofer, E.; Lavery, R. *Biopolymers* **1993**, *34*, 337.
- Hamelberg, D.; McFail-Isom, L.; Williams, L. D.; Wilson, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10513.
- Ma, G.-Z.; Jiang, Y.-J.; Yu, Q.-S. *Acta Chim. Sinica* **2007**, *65*, 284 (in Chinese).
(马国正, 蒋勇军, 俞庆森, 化学学报, **2007**, *65*, 284.)
- Chong, L. T.; Duan, Y.; Wang, L.; Msssova, I.; Kollman, P. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1999**, *96*, 14330.
- Novotny, J.; Bruccoleri, R. E.; Davis, M.; Sharp, K. A. *J. Mol. Biol.* **1997**, *268*, 401.
- Sharp, K. A. *Biophys. Chem.* **1996**, *61*, 37.
- Tanious, F. A.; Hamelberg, D.; Bailly, C.; Czarny, A.; Boykin, D. W.; Wilson, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 143.

(A0803312 Zhao, X.; Zheng, G.)