

文章编号: 1000-4556(2007)04-0519-07

AT1 受体拮抗剂 V8、V12 和 BZI8 结构的量子化学研究

张会婷^{1,2*}, 王 琳^{1,2}, 危 佳^{1,2}, 何宏庆¹, 杨明晖¹[1. 波谱与原子分子物理国家重点实验室(中国科学院 武汉物理与数学研究所), 湖北 武汉 430071;
2. 中国科学院 研究生院, 北京 100049]

摘 要: 基于 Mavromoustakos 等人的分子动力学和蒙特卡罗方法结果, 本文利用量子化学计算的方法研究了 SARTANS(沙坦)类的 3 种 AT1 受体拮抗剂(V8、V12 和 BZI8). 在 B3LYP/6-31G(d)方法下计算得到了 3 种药物分子的平衡几何结构, 并且采用 B3LYP-GIAO/6-311G(d, p)方法计算了这些药物分子中的质子化学位移. 通过研究结果可以看出, 本文采用量子化学方法计算得到的 3 种分子的结构与 Mavromoustakos 等人通过分子动力学和蒙特卡罗方法得到的结果比较接近, 计算结果与核磁共振实验的 ROE 数据和 ^1H 谱相比吻合得较好, 说明所获得的结构较为合理. 另外通过对所获得分子结构进行叠合分析发现, 同属 SARTANS 类的 3 种分子在联苯咪唑环区域具有很大的相似性.

关键词: 量子化学; 化学位移; 密度泛函; AT1 受体拮抗剂**中图分类号:** O641.12 **文献标识码:** A

引言

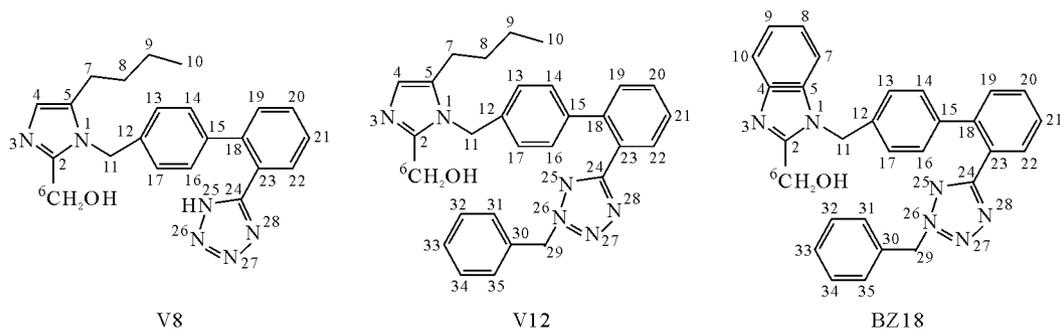
肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAS)在调节血压、维持水电解质平衡和高血压病的发病中起着极其重要的作用. 血管紧张素 II (Ang II)水平的异常持续增高与高血压、心力衰竭等疾病直接有关, 阻断 Ang II 与其特异性的受体结合, 能起到心脑血管的保护作用^[1]. Ang II 受体有四种亚型, 即 AT1、AT2、AT3 和 AT4. AT1 受体是一种膜受体, 它介导 Ang II 受体的所有病理生理功能, 包括平滑肌收缩, 醛固酮和儿茶酚胺释放、促进细胞增殖等. 目前临床使用的 Ang II 受体拮抗剂均为选择性的 AT1 受体拮抗剂, 与

收稿日期: 2007-05-09; 收修改稿日期: 2007-07-11

作者简介: 张会婷(1982-), 女, 河南禹州人, 硕士研究生, 无线电物理专业, E-mail: zhanght@wipm.ac.cn. * 通讯联系人.

AT1 受体跨膜结构域中的氨基酸相互作用, 占据了 7 条螺旋线之间的空间, 从而阻止 Ang II 和 AT1 受体的结合.

AT1 受体拮抗剂是通过模拟 AngII 的 C 端片段设计出来的^[2,3], 分为肽类拮抗剂和非肽类拮抗剂两种. 非肽类 AT1 受体拮抗剂是近年来医学上广泛使用的药物, 对血管紧张素 AT1 受体具有特异性和选择性. 第一种成功投入市场的非肽类 AT1 受体拮抗剂是 1995 年由 Dupont Merck Pharm 开发的 losartan(洛沙坦). 到目前为止, 所有的 SAR-TANS 类 AT1 受体拮抗剂都是由洛沙坦衍生出来的. 主要有: valsartan、irbesartan、candesartan、eprosartan、telmisartan、tasosartan、enoltasartan、V8、V12 和 BZI8 等^[4], 在本文中, 我们将具体研究 V8、V12 和 BZI8 这 3 种 AT1 受体拮抗剂分子, 图 1 给出了它们的化学结构.



V8 的二面角: $\tau_1 = \text{C18-C23-C24-C25}$, $\tau_2 = \text{C19-C18-C15-C14}$, $\tau_3 = \text{C17-C12-C11-N1}$, $\tau_4 = \text{C12-C11-N1-C2}$, $\tau_5 = \text{N1-C2-C6-O}$, $\tau_6 = \text{C2-C6-O-H}$, $\tau_7 = \text{C8-C7-C5-N1}$, $\tau_8 = \text{C9-C8-C7-C5}$, $\tau_9 = \text{C10-C9-C8-C7}$

V12 的二面角: $\tau_1 = \text{C3-C2-C6-O}$, $\tau_2 = \text{C2-C1-C11-C2}$, $\tau_3 = \text{C1-C5-C7-C8}$, $\tau_4 = \text{C5-C7-C8-C9}$, $\tau_5 = \text{C7-C8-C9-C10}$, $\tau_6 = \text{C8-C9-C10-H}$, $\tau_7 = \text{C1-C11-C12-C17}$, $\tau_8 = \text{C14-C15-C18-C19}$, $\tau_9 = \text{C18-C23-C24-C25}$, $\tau_{10} = \text{C25-C26-C29-C30}$, $\tau_{11} = \text{C26-C29-C30-C31}$

BZI8 的二面角: $\tau_1 = \text{C3-C2-C6-O}$, $\tau_2 = \text{C5-C1-C11-C2}$, $\tau_3 = \text{C1-C11-C12-C14}$, $\tau_4 = \text{C16-C15-C18-C19}$, $\tau_5 = \text{C22-C23-C24-C25}$, $\tau_6 = \text{C25-C26-C29-C30}$, $\tau_7 = \text{C26-C29-C30-C31}$

图 1 AT1 受体拮抗剂 V8、V12 和 BZI8 的化学结构

Fig. 1 Chemical structures of the AT1 antagonists V8, V12 and BZI8

实验上研究此类分子的手段很多, 其中核磁共振(NMR)方法是一个比较重要的手段. 核磁共振方法得到的化学位移包含着分子结构及分子相互作用的丰富信息. 通过这些重要信息, 我们可以定性和定量的解析许多重要的分子结构. Mavromoustakos 等^[5,6]人结合 NMR 实验数据, 采用分子动力学(MD)和蒙特卡罗(MC)方法, 研究了 V8、V12 和 BZI8 的分子结构, 获得了一些可能的几何构型. 然后通过结合 NMR 实验的 ROE 数据以及与原型药物分子 losartan 的叠合, 确定了 3 种药物分子的几何构型. 由于他们在 MD 和 MC 计算中采用分子力学力场的精度不高, 并且计算结果中没有包括化学位移数据, 我们认为需要对这 3 个分子的结构做进一步的研究. 本文中, 我们以 Mavromoustakos 等所获得分子的几何结构出发, 采用量子化学方法对其进行更精确的几何结构优化计算, 并且通过化学位移的计算, 来进一步研究这 3 种分子合理的几何构型.

1 计算方法

基于 Mavromoustakos 等人采用 MD 和 MC 的模拟结果, 本文对 SARTANS 类的 3 种 AT1 受体拮抗剂(V8、V12 和 BZI8)分别在 B3LYP/6-31G(d)水平下^[7,8]进行了平衡几何构型的优化, 并且计算了得到了它们的几何振动频率. 在质子化学位移的计算中采用的是规范不变原子轨道(GIAO)方法, 为了保证计算精度, 对氢原子增加了一个极化基函数, 采用 B3LYP/6-311G(d, p)方法完成. 所有计算均采用 Gaussian03 量子化学软件包^[9]完成.

2 结果和讨论

相对于键长伸缩振动和键角弯曲振动, 分子中二面角的振动相对比较柔性. 因此对于相对较大的有机分子和生物分子而言, 二面角就是确定结构非常重要的一个参数. 图 1 中定义了 3 种药物分子的二面角.

表 1 为优化前后结构的二面角比较. 其中 init 的数据是表示文献中采用 MD/MC 计算所获得的二面角, Cal 为本文计算的结果. 通过计算发现, 3 种分子的几何构型在优化前后的变化不大, 但是某些基团的相对位置产生变化. 如 V12 和 BZI8 的主要变化都是在四唑环和苯甲基, 与初始结构相比, 苯甲基环都更靠近于联苯环, 结构更紧凑. V8 二面角中变化比较明显的是 τ_3 和 τ_5 , 即咪唑环与苯环的相对方向以及羟甲基的方向发生了改变. 图 2 给出了 3 种 AT1 受体拮抗剂分子优化后的结构. 本文在 B3LYP/6-31G(d)水平下对 3 种分子进行了振动频率分析. 其振动频率均未出现虚频, 从而说明计算得到的分子结构是稳定的.

表 1 V8、V12 和 BZI8 分子的初始结构和优化之后平衡结构的二面角

Table1 Dihedral angle of initial geometry and optimized geometry of V8, V12, and BZI8

Angle(°)	V8		V12		BZI8	
	Init.	Cal.	Init.	Cal.	Init.	Cal.
τ_1	-36.0	-17.0	7.3	10.5	17.1	20.5
τ_2	-49.0	-66.6	105.7	107.6	-72.6	-65.4
τ_3	-80.6	-5.9	-178.6	-179.1	126.7	121.4
τ_4	-87.4	-82.9	179.3	179.4	-111.9	-119.6
τ_5	156.5	59.1	174.9	179.7	-133.7	-160.5
τ_6	38.2	59.7	59.8	59.8	-163.3	-84.1
τ_7	-77.7	-81.9	-50.6	-26.5	75.2	110.6
τ_8	179.6	177.8	-79.0	-49.3		
τ_9	66.4	64.9	-64.1	-34.0		
τ_{10}			108.1	74.2		
τ_{11}			86.5	50.6		

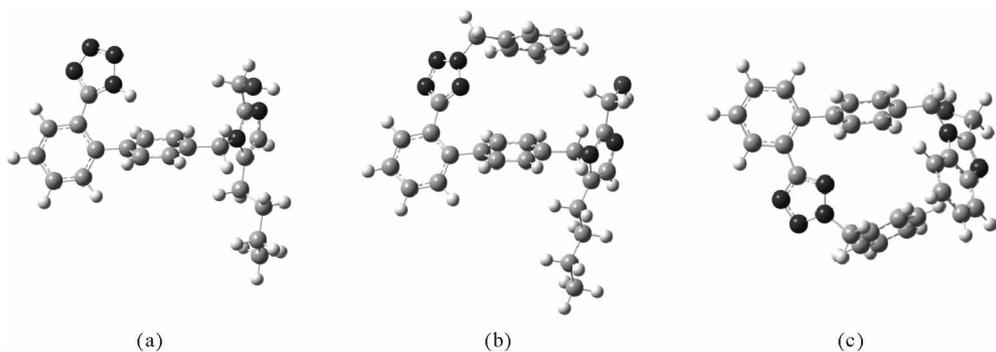


图 2 AT1 受体拮抗剂(a) V8、(b) V12 和(c) BZI8 优化之后的结构

Fig.2 Optimized structures of (a) V8, (b) V12 and (c) BZI8

表 2 为 3 种分子在真空中优化之后结构的 ROE(旋转坐标系下的 NOE)计算值和实验值的比较. 从表中可以看出, 实验值和计算值基本符合. 说明计算结果和实际的结构比较相近, 表 2 的计算结果基本上正确反映了分子中各个基团之间的相对位置. 同时也说明了 Mavromoustakos 等人采用 MD 和 MC 方法和我们使用量子化学得到的几何结构都是合理的.

表 2 V8、V12 和 BZI8 分子 ROE 数据的实验值和计算值的比较

Table 2 Experimental and computational results of ROEs of V8, V12 and BZI8

V8			V12			BZI8		
Protons	Distance(nm)		Protons	Distance(nm)		Protons	Distance(nm)	
	Exp.	Cal.		Exp.	Cal.		Exp.	Cal.
10-8	0.276	0.262						
9-7	0.253	0.256						
10-7	0.319	0.262						
11-6	0.230	0.263	11-6	s	0.255	11-6	vs*	0.203
11-7	0.231	0.252	11-7	s	0.252	11-7	s	0.282
11-8	0.318	0.234						
11-9	0.351	0.374						
11-13/17	0.225	0.265	11-32/34	m	0.457			
6-13/17	0.223	0.322	6-13/17	s	0.323	6-13/17	s	0.277
7-13/17	0.258	0.326						
8-13/17	0.305	0.478						
9-13/17	0.306	0.531						
19-14/16	0.199	0.293	29-14/16	s	0.517	29-14/16	s	0.476
8-4	0.239	0.349						
7-4	0.267	0.28				7-29	m	0.312
9-4	0.317	0.505						

* vs: very strong (0.20~0.25 nm), s: strong (0.25~0.30 nm), m: medium (0.30~0.35 nm)

表 3 是平衡结构质子化学位移的计算值与 NMR 实验值的比较. 从表中可以看出, 我们计算的质子的化学位移与实验值的误差都在 δ 1.00 以内, 与实验值吻合的比较, 说明计算得到的几何结构是比较合理的.

表 3 V8、V12、BZI8 分子中质子化学位移的实验值和理论值(以 TMS 为参考)

Table 3 Experimental and computational results of chemical shifts for the protons of V8, V12 and BZI8 (respect to TMS)

Peak no.	V8/ δ_{H}		V12/ δ_{H}		BZI8/ δ_{H}	
	Exp.	Cal.	Exp.	Cal.	Exp.	Cal.
4	7.45	6.98	7.43	6.78		
6	4.75	4.74	4.72	4.57	4.83	5.42
7	2.41	2.34	2.38	1.99	7.49	7.68
8	1.40	1.56	1.40	1.52	7.30	7.42
9	1.25	1.49	1.24	1.19	7.30	7.41
10	0.81	1.14	0.80	0.97	7.68	7.98
11	5.41	5.70	5.39	4.60	5.59	5.54
13/17	7.12	7.26	7.06	6.61	7.16	7.70
14/16	7.12	7.26	6.98	7.09	6.95	7.18
19/20	7.60	7.96	7.57	7.49	7.52	7.41
21	7.59	7.73	7.57	7.49	7.56	7.59
22	7.68	7.63	7.73	8.52	7.71	8.68
29			5.13	5.40	5.05	4.77
33			7.24	8.20	7.21	7.26
32/34			7.22	7.49	7.19	7.18
31/35			6.84	7.24	6.79	6.31

从分子结构上看, V12 除了四唑末端苯甲基之外, 其他结构与 V8 相同. BZI8 和 V12 相比, 只是在咪唑环上有所不同, BZI8 的咪唑环上连接的是一个苯环, 而 V12 的咪唑环上连接的是一个丁基. 因此, 我们将 V8 与 V12、V12 与 BZI8 的平衡几何结构进行叠合^[10,11](图 3)来研究他们平衡结构的相似性. 从图 3 可以看出, V8 与 V12 的联苯咪唑片断都匹配的很好(RMSD=0.029 nm), 整个结构的相似性很高. 在 V12 与 BZI8 的叠合中, 将咪唑环上的 N(1, 3)和 C(2, 4, 5)叠合在一起. 从图 3 看出, 他们的联苯咪唑片段匹配的很好(RMSD=0.081 nm). 然而, 两个分子的四唑环在联苯模块的两侧分布. 这可能是咪唑环上连接的基团不同造成的.

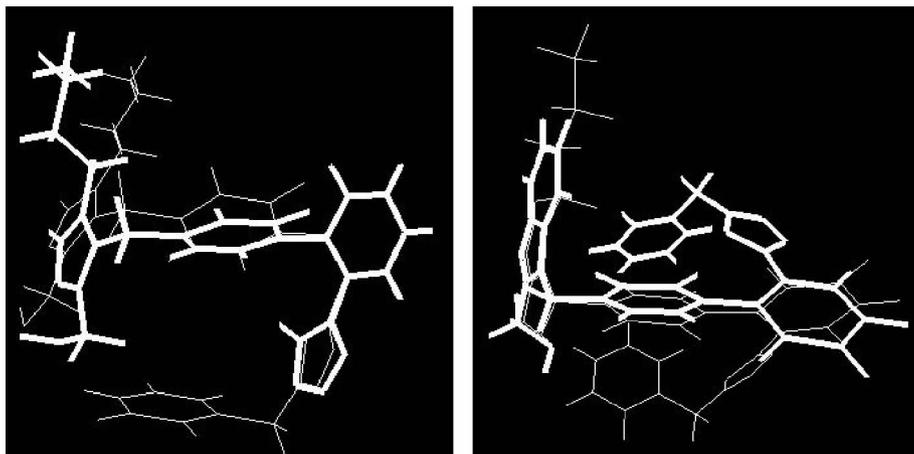


图 3 左图为 V8(粗线)与 V12(细线)叠合, 右图为 BZI8(粗线)与 V12(细线)的叠合
Fig.3 The left figure is the superimposition of V8 (thick line) with V12 (thin line) and the right side is the superposition of BZI8 (thick line) with V12 (thin line)

3 结论

本文采用量子化学方法以 Mavromoustakos 等所获得的结构出发, 研究了 SARTANS 类的 3 种 AT₁ 受体拮抗剂(V8、V12 和 BZI8)分子的几何结构、振动频率和化学位移. 计算结果与 Mavromoustakos 等人采用分子动力学和蒙特卡罗方法的模拟结果比较接近, 优化前后的几何结构变化不大, 证明了我们得到的几何结构以及 Mavromoustakos 等人得到的结构都较为合理. ROE 和 NMR 的计算值和实验值吻合得较好. 通过结构叠合研究发现, 对于同为 SARTANS 类的分子, 我们所研究的 3 种分子在结构上有很大相似性, 这可为以后对该类分子的药物设计提供一个结构上的依据.

参考文献:

- [1] Lv Zhuo-ren(吕卓人). Clinical application and research feature of angiotensin II receptor antagonist(血管紧张素 II 受体拮抗剂临床与研究热点)[J]. Cont Med Edu(继续医学教育), 2006, 20(1): 19-23.
- [2] Duncia J V, Chiu A T, Carini D J, *et al.* The discovery of potent nonpeptide angiotensin II receptor antagonists; a new class of potent antihypertensives[J]. J Med Chem, 1990, 33(5): 1 312-1 329.
- [3] Wexler R R, Greenlee W J, Irvin J D, *et al.* Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists: The next generation in antihypertensive therapy[J]. J Med Chem, 1996, 39(3): 625-656.
- [4] de Gasparo M, Catt K J, Inagami T, *et al.* International union of pharmacology. XXIII. The angiotensin II receptors[J]. Pharmacol Rev, 2000, 52(3): 415-472.
- [5] Zoumpoulakis P, Politi A, Grdadolnik S G, *et al.* Structure elucidation and conformational study of V8 :A novel synthetic non peptide AT₁ antagonist[J]. J Pharm Biomed Anal, 2006, 40:1 097-1 104.
- [6] Zoumpoulakis P, Zoga A, Roumelioti P, *et al.* Conformational and biological studies for a pair of novel synthetic AT(1) antagonists: stereoelectronic requirements for antihypertensive efficacy[J]. J Pharm Biomed Anal, 2003, 31(5): 833-844.
- [7] Ye Jin-xing(叶金星), Cheng Guo-bao(程国宝), Hu Jie-han(胡皆汉). Study on computational chemistry of el-

- emene and its derivatives(榄香烯及其衍生物的计算化学研究)[J]. Chinese J Magn Reson(波谱学杂志), 2000, 17(2): 115–120.
- [8] Su Yong-chao(苏永超), Zheng An-min(郑安民), Li Shen-hui(李申慧), *et al.* Quantum chemical calculation on ^{13}C NMR shifts of small drug molecules(药物小分子化学位移的量子化学计算研究)[J]. Chinese J Magn Reson(波谱学杂志), 2006, 23(3): 293–301.
- [9] Frisch M J, Trucks G W, Schlegel H B, *et al.* Gaussian 03[CP] B.05 edit. Gaussian Inc Pittsburgh PA. 2003.
- [10] Mavromoustakos T, Kolocouris A, Zervou M, *et al.* An effort to understand the molecular basis of hypertension through the study of conformational analysis of losartan and sarmesin using a combination of nuclear magnetic resonance spectroscopy and theoretical calculations[J]. J Med Chem, 1999, 42(10): 1 714–1 722.
- [11] Zoumpoulakis P, Grdadolnik S G, Matsoukas J, *et al.* Structure elucidation and conformational properties of eprosartan a non peptide Angiotensin II AT(1) antagonist[J]. J Pharm Biomed Anal, 2002, 28(1): 125–135.

Quantum Chemical Investigation of the Structure and Chemical Shifts of AT1 Antagonists V8, V12 and BZI8

ZHANG Hui-ting^{1,2*}, WANG Lin^{1,2}, WEI Jia^{1,2},
HE Hong-qing¹, YANG Ming-hui¹

[1. State Key Laboratory of Magnetic Resonance and Atomic and Molecular Physics

(Wuhan Institute of Physics and Mathematics, Chinese Academy of Sciences), Wuhan 430071, China;

2. Graduate School of the Chinese Academy Sciences Beijing 100049, China]

Abstract: Starting from the structures of Mavromoustakos' molecular dynamics and Monte Carlo simulations, the equilibrium geometry structures and the vibrational frequencies of the SARTANS group AT1 antagonists V8, V12 and BZI8 were calculated at the B3LYP/6-31G(d) level, and the chemical shifts of the protons were calculated by B3LYP-GIAO method with the basis set of 6-311G(d, p). The computational results were found in reasonable agreement with the NMR experimental data of ROE and the ^1H spectrum. Few differences were found between the structures of Mavromoustakos's and ours'. It is postulated that both the structures obtained are reasonable. With superimposition of the optimized structure, there is similarity in the biphenyl imidazole rings of the three molecules belonging to SARTANS group.

Key words: quantum chemical calculation, chemical shift, DFT, AT1 antagonists

* Corresponding author; Zhang Hui-ting, E-mail: zhanght@wipm.ac.cn.