

文章编号 : 0253-9950(2003)02-0081-05

^{153}Sm 骨肿瘤治疗药物配体结构 与生物活性相关性研究

魏洪源, 罗顺忠, 刘国平, 杨玉青, 蒋树斌

中国工程物理研究院 核物理与化学研究所, 四川 绵阳 621900

摘要: 使用 Material Studio 2.0 分子模拟软件对 17 个 ^{153}Sm 骨肿瘤治疗药物配体分子进行了分子建模, 用分子力学和分子动力学方法进行了结构优化, 找到了最优构象。使用半经验分子轨道软件包 Vamp 计算了配体分子在水溶液中的单点能, 获得了 LUMO, HOMO 轨道能级、偶极矩、离域能、生成焓等微观结构参数。在此基础上用 QSAR 分析软件 TsarTM3.3, 进行了 ^{153}Sm 配合物的生物活性与配体分子结构的定量关联(活性参数选用注射 2 h 后骨的放射性摄取率 $\text{BU}/(\% \cdot \text{g}^{-1})$), 建立了有一定预报能力的 QSAR 方程。

关键词: 分子模拟; QSAR; 骨肿瘤治疗药物

中图分类号: O615.4 **文献标识码:** A

有机化合物结构与生物活性定量相关(QSAR)的研究, 是为了适应合理设计生物活性分子的需要而发展起来的, 它对于设计和筛选生物活性显著的药物, 以及阐明药物的作用机理等均具有指导作用。近 20 多年来, 随着计算机技术的高速发展和分子模拟技术的广泛应用, 使 QSAR 研究提高到了一个新的水平, 其应用范围也正迅速扩大。目前, QSAR 不仅已成为计算机辅助药物设计(CADD)的一种重要方法, 而且在环境化学等领域中也得到了广泛的应用。

反映分子结构的特征变量很多, 常用的有疏水性参数、电子参数、立体参数、拓扑指数等。近年来, 随着量子化学方法本身的不断完善, 量子化学在 QSAR 领域也得到越来越多的应用^[1]。通过量子化学计算, 将获得的某些结构参数作为结构变量与化合物分子的生物活性进行定量构效关系研究。

^{153}Sm 标记的亲骨类试剂作为骨肿瘤治疗药物已经得到广泛的研究^[2], 开展 ^{153}Sm 标记的此类化合物构效关系研究, 可以为设计、筛选或预测任意生物活性的化合物指明方向; 对其它核素标记的体内导向化合物的设计和研究也具有一定的

指导意义。本文对 ^{153}Sm 标记物的配体分子的结构参数和生物活性进行关联, 得到相关性很好的 QSAR 方程。

1 计算方法和结果

1.1 分子建模和结构优化

在本所工作站(HP Netsever LH6000U3)上进行建模和结构优化, 运用 Material Studio 2.0 分子模拟软件中的 3D model 模块建模, 用 Discover 模块对分子结构进行优化, 采用 Compass 力场。Compass 是 PCFF 力场的最新版本, 是第一个由凝聚态性质以及孤立分子的各种从头算和经验数据经参数化并得到广泛验证的从头算力场, 使用 Compass 力场可以在很大的温度、压力范围内精确地预测出孤立体系或凝聚态体系中各种分子的结构、构象、振动以及热物理性质。为避免 MM(分子力学)法得到的结构为能量局部最小而非全局最小, 本文将 MM 和 MD(分子动力学)结合起来。首先用 MM 方法进行初始结构优化, 优化算法为交智能最小化, 参数设置为: 最陡下降法收敛判据 10 kcal/mol; 接着用共轭梯度法继续进行能量优化, 直到体系能量均方根偏差(RMSD)值小于 0.1 kcal/mol/Å 为止, 牛顿法(Newton)为

收稿日期: 2002-06-27; 修订日期: 2002-09-13

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(29971027); 中国工程物理研究院核物理与化学研究所所长基金资助项目(703)

作者简介: 魏洪源(1973—), 男, 四川绵阳人, 硕士研究生, 放射化学专业。

BFGs 收敛(判据 0.01 kcal/mol)。然后在 298 K 下对体系进行 10 ps(皮秒)的分子动力学模拟。模拟系综为 NVT,时间步长为 1.0 fs(飞秒),每 100 步记录一次轨迹信息。从 MD 模拟得到的低能构象再做 MM 优化,得到能量最优构象。

1.2 量子化学计算

将优化后获得的分子最优构象放入 Vamp 模块中进行计算。Vamp 是半经验的分子轨道软件包,计算精度介于分子力场方法和量子化学第一

原理计算方法之间,能够计算分子在真空中或在溶剂中的能量,以及静电性质参数。本文计算了配体分子在水溶液中的单点能。参数设置为:溶剂选择为水,Hamiltonian type 为 PM3,收敛判据设为标准设置,算法为 Annihilater UHF Hartree-Fock (AUHF) 方法。计算获得的信息有:LUMO, HOMO 轨道能级、偶极矩、离域能、生成热等微观结构参数。结果列入表 1。

表 1 配体分子 Vamp 量子化学计算结果

Table 1 The descriptor of ligand molecules calculated by Vamp software

简称 (Abbreviation)	核排斥能 (Nuclear Energy) /eV	10^{30} 极化率 (Mean Polarizability) / m^3	E_{total} /eV	H^{η} (kcal·mol ⁻¹)	I /eV	E_{LUMO} /eV	E_{HOMO} /eV	μ /Debye
EDTA	24 969	28.969	- 4 510.3	$\sqrt[3]{4}$ 57.82	9.010 5	0.035 856	$\sqrt[3]{9}$ 0.010 5	3.882 7
NTA	11 117	17.11	$\sqrt[3]{3}$ 021.9	$\sqrt[3]{286}$.04	9.895 6	0.158 42	$\sqrt[3]{9}$ 0.895 6	3.818 9
DCTA	31 831	38.062	$\sqrt[3]{5}$ 218.7	$\sqrt[3]{676}$.22	9.603 4	0.061 416	$\sqrt[3]{9}$ 0.603 4	4.212 9
DTPA	35 284	39.85	$\sqrt[3]{6}$ 005.4	$\sqrt[3]{2}$ 811.3	9.490 8	- 0.168 71	$\sqrt[3]{9}$ 0.490 8	1.841 6
HEDTA	21 492	29.272	$\sqrt[3]{4}$ 212.9	$\sqrt[3]{583}$.33	9.423 2	0.350 64	$\sqrt[3]{9}$ 0.423 2	4.954 3
DOTA	40 897	46.235	$\sqrt[3]{5}$ 860.3	$\sqrt[3]{991}$.69	9.222 2	0.484 83	$\sqrt[3]{9}$ 0.222 2	5.922 8
HEDTMP	29 540	32.145	$\sqrt[3]{5}$ 047.5	- 1 075.5	8.994 4	0.165 15	$\sqrt[3]{8}$ 0.594 4	10.38
NTMP	19 048	22.525	$\sqrt[3]{4}$ 037.5	$\sqrt[3]{540}$.89	8.318 6	0.514 29	$\sqrt[3]{8}$ 0.318 6	9.201 6
DCTMP	45 943	45.01	$\sqrt[3]{6}$ 434.7	$\sqrt[3]{893}$.2	8.622	0.564 87	$\sqrt[3]{8}$ 0.622	13.547
DTPMP	59 712	49.279	$\sqrt[3]{7}$ 641.1	$\sqrt[3]{1}$ 103.7	8.997	0.313 32	$\sqrt[3]{8}$ 0.997	15.037
TTHMP	77 183	60.938	$\sqrt[3]{9}$ 500.6	$\sqrt[3]{2}$ 695.4	8.713 9	$\sqrt[3]{1}$ 0.036 9	$\sqrt[3]{8}$ 0.713 9	8.486 4
EDTMP	36 786	35.796	$\sqrt[3]{5}$ 840.4	$\sqrt[3]{810}$.47	8.430 5	0.648 71	$\sqrt[3]{8}$ 0.430 5	15.155
MEDTMP	38 198	38.046	$\sqrt[3]{6}$ 000.6	$\sqrt[3]{973}$.69	9.336 5	0.266 14	$\sqrt[3]{9}$ 0.336 5	14.2
OEDTMP	44 144	43.802	$\sqrt[3]{6}$ 523	$\sqrt[3]{988}$.31	8.773 9	0.220 15	$\sqrt[3]{8}$ 0.773 9	10.784
TEDTMP	42 808	41.576	$\sqrt[3]{6}$ 350.4	$\sqrt[3]{4}$ 283.9	8.454 7	0.153	$\sqrt[3]{8}$ 0.454 7	13.494
MADMP	11 284	18.209	$\sqrt[3]{2}$ 930.4	$\sqrt[3]{341}$.84	9.127 2	0.020 06	$\sqrt[3]{9}$ 0.127 2	5.161 3
HDATMP	45 337	46.436	$\sqrt[3]{6}$ 478	$\sqrt[3]{1}$ 468.5	8.679 6	0.163 75	$\sqrt[3]{8}$ 0.679 6	13.392

1.3 TsarTM3.3 ADME 模块计算

ADME(Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion)是处理与化合物的吸附、分布、代谢和排泄相关参数的专用模块。获得的参数有:氢键受体数目、氢键给体数目、配体脂水分配系数($\lg P$)、分子体积、成药规则违反数、相对分子质量。计算结果列入表 2。其中成药规则是 Lipinski^[31]等通过总结 2 245 个药物分子的共同性质最先提出来的,当符合成药规则(相对分子质量 < 500,氢键受体数 10,氢键给体数 5, $\lg P < 5$)时,药物分子易于肠道的吸收和在体内的转运、分布、代谢及清除。当药物分子违反这一判据(特别是 2 条以上),就会因吸收和体内转运问题而影响药效。

1.4 生物活性

选用注射¹⁵³Sm 标记配合物 2 h 后的骨摄取率为生物活性数据。¹⁵³Sm 氨基酸类配合物的骨摄取率取自文献[4],¹⁵³Sm 氨基膦酸类配合物的骨摄取率由本实验室和文献[5,6]获取,具体数据和分子的简称列入表 3。

1.5 ¹⁵³Sm 标记亲骨类配合物定量构效关系的建立

用 TsarTM3.3 软件包中回归分析模块进行回归分析,建立结构-活性关系。数学方法采用最小二乘法的多元回归分析方法,即将获得的所有结构参数作为变量供计算机初选计算,程序给出最佳的定量构效关系方程。进行拟合函数的统计评价,评价是指标有线性回归系数、标准偏差、交叉验证和 F 检验系数。计算机给出的最佳 QSAR

方程如下:

$$BU = -29.39/x_{10} + 12.455/x_{14} - 790.9/x_{20} - 82.38. \quad (1)$$

(若 $x_{10} = 0$, 则此项没有)

式中, $BU/(\% \cdot g^{-1})$ 为注射 2 h 后骨的放射性摄取率; x_{10} 为成药规则违犯数 (ADME Violations);

x_{14} 为分子表面积 (VAMP Surface Area); x_{20} 为最高占有轨道 (HOMO)。样本数 $n = 15$, 多元相关系数 $r = 0.9600$, 标准偏差 $s = 5.020$, F 检验值 $F = 0$, 交叉验证系数 $r^2(CV) = 0.5904$ 。

表 2 配体分子的 ADME 参数计算结果

Table 2 The descriptor of ligand moleculars calculated by ADME software

简称 (Abbreviation)	氢键受体数 (H-bond Acceptors)	氢键给体数 (H-bond Donors)	lg P	成药规则违反数 (Violations)	MR/cm ³	M _r	10 ²⁰ S/m ²	V/(mL·mol ⁻¹)
EDTA	10	4	-1.70	0	62.346	292.28	232.99	213.48
NTA	7	3	-1.22	0	38.242	191.16	186.98	136.15
DCTA	10	4	-0.437	0	78.428	346.38	299.83	256.32
DTPA	13	5	-2.18	1	86.449	393.4	366.17	285.93
HEDTA	9	4	-1.68	0	62.553	278.3	272.14	210.18
DOTA	12	4	-1.92	1	96.415	404.48	347.26	300.54
HEDTMP	12	7	0.368	2	68.558	372.18	265.06	230.23
NTMP	10	6	0.464	1	49.437	299.07	208.97	177.77
DCTMP	14	8	1.81	2	93.355	490.26	344.25	314.99
DTPMP	18	10	0.627	3	105.11	573.25	362.32	353.65
TTHMP	22	12	0.709	3	132.94	708.32	524.59	448.62
EDTMP	14	8	0.546	2	77.272	436.16	296.07	266.25
MEDTMP	14	8	0.959	2	81.691	450.19	321.52	282.31
OEDTMP	14	8	0.823	2	94.49	496.28	337.53	309.95
TEDTMP	15	8	0.381	2	88.316	480.22	351.57	300.48
MADMP	7	4	0.362	0	39.621	219.09	181.9	139.87
HDATMP	14	8	1.84	2	95.984	492.28	360.18	315.18

表 3 ¹⁵³Sm 亲骨类配体配合物的生物活性参数

Table 3 The bioactivity descriptor of ¹⁵³Sm-labelled bone-seeking radiopharmaceuticals

名称 (Name)	简称 (Abbreviation)	BU/(%·g ⁻¹)	名称 (Name)	简称 (Abbreviation)	BU/(%·g ⁻¹)
乙二胺四乙酸	EDTA	43.3	二乙基三胺基五亚甲基膦酸	DTPMP	16
次氮三乙酸	NTA	56.8	三乙基四胺基六亚甲基膦酸	TTHMP	15
1,2-环己二胺基四乙酸	DCTA	37.5	乙二胺四亚甲基膦酸	EDTMP	26
二乙基三胺基五乙酸	DTPA	0.19	1,2-丙二胺四亚甲基膦酸	MEDTMP	26.5
N-(羟乙基)乙二胺四乙酸	HEDTA	47.6	二乙醚二胺四亚甲基膦酸	OEDTMP	25.5
1,4,7,12-N-环十二烷四亚甲基膦酸	DOTA	0.34	二乙硫醚二胺四亚甲基膦酸	TEDTMP	33.1
N-(羟乙基)乙二胺基四亚甲基膦酸	HEDTMP	27	甲基胺基二亚甲基膦酸	MADMP	
次氮三亚甲基膦酸	NTMP	38	1,6-己二胺基四亚甲基膦酸	HDATMP	
1,2-环己二胺四亚甲基膦酸	DCTMP	25			

2 讨论

通过所建立的定量构效关系方程可以知道,影响这一类化合物生物活性(骨摄取率)的主要因素是:配体分子表面积、配体分子的最高占有轨道能级以及成药规则违犯数,这也同此类 ^{153}Sm 标记骨肿瘤治疗药物的摄取机理一致。目前认为骨摄取主要取决于体内的两个过程^[2]:亲骨试剂通过血液运输到达骨表面的过程,以及到达骨表面后与骨矿物相羟基磷灰石(HA)的化学吸附过程。成药规则正是对药物体内代谢输运行为的一个综合评价。可以预测在满足这一规则的前提下,标记药物有可能有更好的骨摄取率。 ^{153}Sm 配合物到达骨表面后,多齿磷酸配合物与骨无机羟基磷灰石(HA)中的 Ca^{2+} 形成桥键而进行化学吸附。HOMO轨道能级高的配体提供孤对电子的能力强,更易与 Ca^{2+} 的空轨道成键,因此骨摄取率高。同样分子表面积小的,在HA表面吸附的位点相对多,骨摄取率高。

定量构效关系方程计算的骨摄取率与实验值的比较结果示于图1。从图1可以看出,计算值和实验值非常接近,方程的统计评价也表明方程有很好的相关性,因此本方程能够很好地对此类化合物的骨摄取率进行预测,为新型药物分子的设计提供参考。

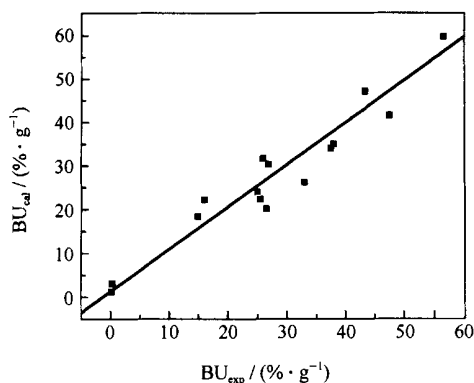


图1 生物活性实验值和方程预报值比较

Fig. 1 Plot of observed BU vs the values predicted according to Eq. (2)

氨基酸类和磷酸类配体与 $^{153}\text{Sm}^{3+}$ 形成配合物时,配体分子的HOMO的电子(如P、N、O上的孤对电子)和 $^{153}\text{Sm}^{3+}$ 空的d轨道形成配位键,因此HOMO轨道能级低的配体提供孤对电子的能力弱,难以形成配合物。杨玉青^[7]等研究了 153

Sm标记7种氨基膦类化合物的制备难易程度。结果发现,在研究的7种烷基膦酸化合物中,与 ^{153}Sm 标记配合的难度排序如下: $^{153}\text{Smr-MADMP} > ^{153}\text{Smr-HDATMP} > ^{153}\text{Smr-NTMP} > ^{153}\text{Smr-DCTMP} > ^{153}\text{Smr-EDTMP} > ^{153}\text{Smr-DTPMP} > ^{153}\text{Smr-HEDTMP}$ 。这和相应的配体分子的HOMO能量高低(MADMP < HDATMP < DTPMP < DCTMP < EDTMP < HEDTMP < NTMP)顺序基本一致。NTMP出现异常的原因可能为:EDTMP等为长链的多齿配体分子,与 $^{153}\text{Sm}^{3+}$ 形成具有稳定的五元和六元环的螯合物^[8]。NTMP分子则因不能形成含五元和六元环的螯合物从而使其与 ^{153}Sm 配合变得困难。

3 结论

通过分子模拟和半经验量化计算获得了:LUMO, HOMO轨道能级、偶极矩、离域能、生成焓等微观结构参数。在此基础上用QSAR分析软件TsarTM3.3进行了 ^{153}Sm 配合物的生物活性与配体分子微观结构的定量关联,建立了QSAR方程。通过建立的QSAR方程可知,HOMO能量高的配体分子有助于提高骨摄取率,同时减少配体分子的表面积也可以提高骨摄取率,这对设计新型骨肿瘤治疗药物有一定指导作用。

参考文献:

- [1] 陈凯先, 蒋华良, 嵇汝运. 计算机辅助药物设计——原理、方法及应用[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2000. 149~151.
- [2] OLKERT W A, HOFFMAN T J. Therapeutic Radiopharmaceuticals[J]. Chem Rev, 1999, 99: 2 262~2 267.
- [3] LIPINSKI C A. Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Development Setting[J]. Adv Drug Deliv Rev, 1997, (23): 3~25.
- [4] ABRAMS M J. Advances in Metals in Medicine[M]. London: JAI Press Inc, 1993. 134~135.
- [5] LUO Shurzhong, PU Marfei, QIAO Jian. A Potential Bone Tumor Therapeutic Agent $^{153}\text{Smr-EDTMP}$: Its Synthesis and Preliminary Structure Analysis[J]. J Radio Nucl Chem, 1992, 160(2): 443~448.
- [6] 吕恭序, 徐仁峰. 钐-153标记的多胺甲基膦酸化合物的研究[J]. 核化学与放射化学, 1999, 21(4): 239~245.

- [7] YANG Yu-qing, LUO Shur-zhong, HE Jia-heng, et al. Relationship Between the Structure of Different Phosphonates and The Preparation of Corresponding Complexes Labelled With ¹⁵³Sm[J]. J Radioanal Nucl Chem, 2003, 256 (1) :133 ~ 136.
- [8] JURISSON S, BERNING D, WEI Jia. Coordination Compounds in Nuclear Medicine [J]. Chem Rev, 1993, 93 : 1 137 ~ 1 156.

STUDY OF QSAR FOR ¹⁵³Sm COMPLEXES AS BONE SEEKING AGENT

WEI Hong-yuan, LUO Shur-zhong, LIU Guo-ping,
YANG Yu-qing, JIANG Shu-bin

Institute of Nuclear Physics and Chemistry, Chinese Academy of Engineering Physics, Mianyang 621900, China

Abstract: The molecular modeling software, Material Studio 2.0, is employed to build the molecular models for the 17 ¹⁵³Sm-labelled bone-seeking radiopharmaceuticals. Their structures are first optimized with molecular mechanics and then the predominant conformations are found by using molecular dynamics. Energies of the 17 ligands in aqueous solution are calculated by the semi-empirical orbital computation software package Vamp. A series of microscopic parameters such as LUMO and HOMO energies, delocalization energies and heat of formation are obtained. By choosing ADME violation number x_{10} , surface area x_{14} , and HOMO energy x_{20} as descriptors, a satisfactory QSAR equation is found by using QSAR analysis software TsarTM3.3 for bone uptake (BU/(%·g⁻¹)) 2 h post injection. The equation is $BU = -29.39/x_{10} + 12455/x_{14} - 790.9/x_{20} - 82.38$ with $n = 15$, $r = 0.9600$, $s = 5.020$, $F = 0$, $r^2(CV) = 0.5904$.

Key words: molecular simulation; QSAR; ¹⁵³Sm complexes

新书介绍

放射性废物的安全管理

Safety of Radioactive Waste Management

本书 2000 年由国际原子能机构出版。

国际原子能机构具有以下职能:(1)制定电离辐射防护的国际安全标准;(2)应各国要求提供这些标准。为此,机构不但制定了大量的放射性废物安全管理标准,而且还制定了若干方法,以促进国际安全标准在废物管理工作中实施。

其中一个重要方法是加强专家之间的信息交流。机构通过专家间交换出版物和电子刊物,尤其是通过专家与决策者在国际会议上的广泛接触做到了这一点。《放射性废物的安全管理》国际会议就是由国际原子能机构主办的,于 2000 年 3 月 13 ~ 17 日在西班牙的 Cordoba 召开。会议旨在召集世界上的资深专家共同讨论放射性废物管理中的安全问题,并达成共识。

大会包括 8 个技术分会,内容涉及了放射性废物管理中的一些基本问题。具体内容如下:放射性废物管理设施选址的安全问题、放射性废物预处理管理的安全问题、放射性废物近地表处置的安全问题、放射性废物地质处置的安全问题、废放射性源的安全管理,以及放射性废物超越边界的迁移等。