

[文章编号] 1674-8115(2011)06-0775-03

· 论著 ·

部分雌激素的计算机分子结构模型分析

颜君杰，陆阳

(上海交通大学医学院药学院, 上海 200025)

[摘要] 目的 探讨部分雌激素结构特征, 对 Schueler 雌激素活性规则作出补充。方法 应用化学生物分子模型及仿真软件 ChemBio3D Ultra 11.0 对常见的甾体类雌激素(雌二醇)和非甾体类雌激素(反-己烯雌酚)的三维结构模型进行观察, 分析原子间距、共轭平面等主要参数。结果 甾体类雌激素分子结构参数符合 Schueler 雌激素结构活性要求, 而某些非甾体类雌激素分子结构参数不符合 Schueler 雌激素结构活性要求。反-己烯雌酚的苯环平面与烯键平面成 56.7° 和 72.6° 夹角。结论 雌激素化合物中的甾体母核可能是满足 Schueler 活性要求的必要条件, 反-己烯雌酚的共轭平面受侧链的空间位阻影响而形成夹角。

[关键词] 雌激素; 结构特征; 三维结构模型

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2011.06.020

[中图分类号] R962

[文献标志码] A

Computer-based molecular structure model analysis of some estrogens

YAN Jun-jie, LU Yang

(Department of Pharmacy, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, China)

[Abstract] Objective To explore the structure features of some estrogens, and make supplementation to Schueler rule of estrogen activity. Methods Biomolecular model and computer-based simulation software ChemBio3D Ultra11.0 were employed to observe the three dimensional structure model of common estrogens including steroid estrogen (estradiol) and non-steroidal estrogen (diethylstibestrol), and parameters of molecular distance and conjugate planes were analysed.

Results The molecular structure parameters of steroid estrogen were inline with estrogen activity as described by Schueler rule, while some molecular structure parameters of non-steroidal estrogen were not. The angles between the planes of benzene rings and alkene in diethylstibestrol were 56.7° and 72.6° respectively. Conclusion The steroid nuclei of estrogens are important for estrogen activity as described by Schueler rule. The conjugate plane in diethylstibestrol is not coplanar due to intramolecular steric interaction.

[Key words] estrogen; structure feature; three-dimensional structure model

雌激素分为甾体类和非甾体两类。甾体类雌激素包括雌二醇、雌酮和雌三醇, 非甾体类雌激素主要以二苯乙烯类化合物反-己烯雌酚为代表。两类雌激素活性相似, 但结构骨架差异较大。雌激素与雌激素受体(estrogen receptors, ERs)结合发挥雌激素样活性。有研究^[1]表明, ERs 中与配体雌激素结合的配体结合区包括 12 个 α 螺旋(H1-H12)和 2 个 β 反向折叠结构, ERs 通过调整自身结构适应结合不同雌激素的结构^[2]。1946 年, Schueler 根据甾体类雌激素的结构特征, 提出雌激素结构活性的基本要求——分子中在一刚性甾体母核两端的富电子基团间距约为 0.855 nm, 分子宽度约为 0.388 nm^[3]。但是非甾体类雌激素的空间结构与上述甾体类雌激素

的结构特征比较以及进一步解释未见相关报道。

在化学分子结构和药物分子的构效关系研究中, 运用计算机软件 Chem3D 模拟生物分子和药物分子结构是一种常用且有效的方法^[4], 并广泛用于化学分子三维模型的构造、相应键参数的测量以及能量的研究^[5, 6]。这一方法应用于雌激素受体的甾体二价配基的设计、结构特征鉴定以及亲和力研究^[7], 也被用于潜在亲骨性雌激素前药的合成研究^[8]。

本研究应用 Chem3D 的新版本 ChemBio3D Ultra 11.0 模拟部分雌激素分子的三维空间结构模型, 观察并分析其分子平面夹角和原子间距等参数^[9, 10], 并讨论其结构特征。

[作者简介] 颜君杰(1987—), 男, 硕士生; 电子信箱: yjj0567011@yahoo.com.cn。

[通信作者] 陆阳, 电子信箱: luyangssmu@yahoo.com.

1 方法

使用 ChemBio3D Ultra 11.0 软件画出甾体类雌激素和反 - 己烯雌酚等部分非甾体类雌激素的初始结构, 再运用软件工具中能量最小化功能进行优化^[11, 12], 使分子模型由初始结构优化为最小能量化的优势空间构象, 逐一测量分析各雌激素化合物的原子间距、平面夹角等相关参数。在各分子空间结构中, 选定母核两端富电子基团所连接的碳原子, 测量富电子基团间距; 选定母核两侧烃链末端碳原子, 测量分子宽度。在反 - 己烯雌酚的空间结构模型中, 选定烯键双碳原子和苯环与烯键相连的碳以及相邻碳原子, 测量烯键所在平面与苯环平面所成夹角。

2 结果

2.1 甾体类雌激素

观察天然甾体类雌激素雌二醇、雌酮和雌三醇的三维结构模型, 其母核为刚性甾体结构, 富电子基团间距为 0.858~0.860 nm, 分子宽度为 0.388~0.389 nm, 符合 Schueler 提出的雌激素活性的基本结构要求(图 1、表 1)。

2.2 非甾体类雌激素

应用 ChemBio3D 观察反 - 己烯雌酚以及其他非甾体类雌激素化合物 1、2、3、4(图 2) 的富电子基团

间距和分子宽度, 除了化合物 3 的富电子基团间距约为 0.866 nm, 分子宽度约为 0.386 nm 外, 其他非甾体类雌激素富电子基团间距均大于 0.873 nm, 且分子宽度与 0.388 nm 差异较大(表 2)。

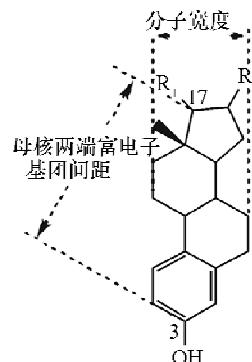


图 1 甾体类雌激素的分子结构

Fig 1 Molecular structure of steroid estrogen

表 1 雌二醇、雌酮、雌三醇富电子基团间距和分子宽度

Tab 1 Molecular width and distance between electron-rich groups located at the endpoints of estradiol, estrone and estriol

甾体类雌激素	富电子基团间距/nm	分子宽度/nm
雌二醇 R1: OH, R2: H	0.860	0.389
雌 酮 R1: =O, R2: H	0.858	0.388
雌三醇 R1: OH, R2: OH	0.859	0.389

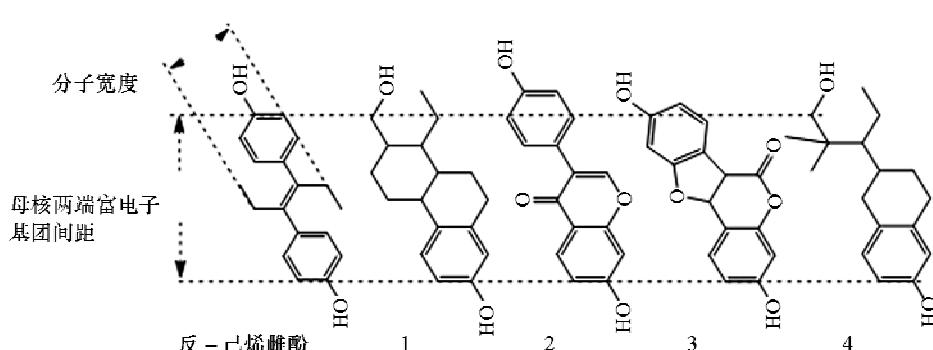


图 2 部分非甾体类雌激素

Fig 2 Some non-steroidal estrogens

表 2 非甾体类雌激素的富电子基团间距和分子宽度

Tab 2 Molecular width and distance between electron-rich groups of nonsteroidal estrogens

非甾体类雌激素	富电子基团间距/nm	分子宽度/nm
反 - 己烯雌酚	0.941	0.390
化合物 1	0.873	0.385
化合物 2	0.939	0.357
化合物 3	0.866	0.386
化合物 4	0.914	0.380

在测量上述非甾体类雌激素键参数的过程中, 注意到它们的化学结构中都具有苯酚结构(图 3), 但其母核的共轭体系有差异。其中以二苯乙烯为母核的反 - 己烯雌酚的整个母核参与形成共轭体系, 具有苯环 - 烯键 - 苯环的大 π - π 共轭体系。反 - 二苯乙烯具有苯环 - 烯键 - 苯环结构, 且在同一平面上。具有同样结构母核的反 - 己烯雌酚苯环所在平面与双键所在平面分别成 56.7° 和 72.6° 夹角。

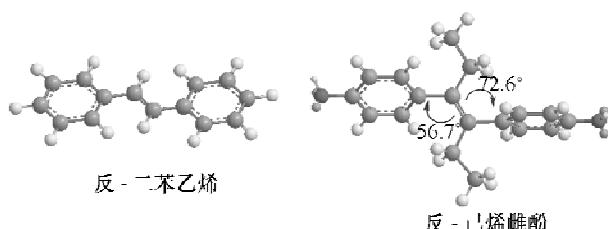


图 3 反 - 二苯乙烯和反 - 己烯雌酚的三维空间模型

Fig 3 Three dimensional structure models of (E)-1, 2-diphenylethene and diethylstilbestrol

3 讨 论

上述雌激素中, 天然甾体类雌激素的富电子基团间距和分子宽度都符合 Schueler 的雌激素结构活性的基本要求。非甾体类雌激素的数据与结构活性要求的数值有所差异。只有化合物 3 的富电子基团间距 0.866 nm、分子宽度 0.386 nm 与 Scheuler 的要求接近, 反 - 己烯雌酚等其余非甾体类雌激素的富电子基团间距均远大于 0.855 nm。这一结果与一些药物化学教科书的相关描述(非甾体化合物显示雌激素活性都符合 Schueler 的基本要求)有出入。结构分析表明, 甾体类雌激素富电子基团的母核都是由 3 个六元环和 1 个五元环稠合而成的刚性 A 环芳香类甾体母核, 由于其刚性作用, 其 3 位和 17 位与富电子基团相连的碳原子空间相对位置和分子宽度都很稳定, 键参数也符合 Schueler 的结构活性的基本要求。非甾体类雌激素富电子基团之间的母核结构不一, 其中化合物 3 的母核是 3 个六元环和 1 个五元环稠合而成的刚性结构, 其结构参数最接近 Schueler 的要求。其他 4 个非甾体类激素化合物的母核结构刚性较弱, 结构参数容易受官能团的空间位阻和共轭效应等影响而改变。因此, 在 Scheuler 的雌激素结构活性基本要求中, 分子中的刚性甾体母核是富电子基团间距 0.855 nm 和分子宽度 0.388 nm 的必要条件。

应用 ChemBio3D 观察反 - 己烯雌酚及其类似物共轭体系的构象, 发现有 π - π 共轭体系的反 - 二苯乙烯的苯环和双键在同一平面, 而具有同样共轭体系的二苯乙烯类化合物反 - 己烯雌酚的苯环和双键不在同一平面。从空间结构上分析, 由于与反 - 二苯乙烯相连的 2 个乙基和同侧苯环产生了空间位阻, 迫使苯环旋转, 形成了苯环和双键有 56.7° 和 72.6° 夹角的结构, 影响共轭平面的形成。并且, 在化合物的紫外吸收光谱中, 随着共轭效应减弱, 吸收峰会发生蓝移, 最大紫外吸收波长变短。具有共平面共轭体系的反 - 二苯乙烯的最大紫外吸收波长为 295.5 nm, 反 - 己烯雌酚的最大紫外吸收波长为

242 nm^[16]。说明反 - 己烯雌酚的共轭效应比反 - 二苯乙烯弱。结合模型分析, 可以推断反 - 己烯雌酚的共轭平面因侧链的空间位阻被破坏, 影响了共轭体系, 使得苯环的大 π 电子轨道与双键的 π 电子轨道部分共轭, 减弱了其共轭程度。

本研究计算了几种常见的雌激素结构模型的键参数, 观察了这些参数与报道的结构活性要求的差异, 讨论了反 - 己烯雌酚等非甾体类雌激素的共轭构象, 这些工作为此类化合物构效关系的研究提供了参考。

[参考文献]

- [1] 张岚, 郭豫杰, 鲁维飞, 等. 雌激素受体研究进展[J]. 上海畜牧兽医通讯, 2006, (5): 10-11.
- [2] Wiese TE, Dukes D, Brooks SG. A molecular modeling analysis of diethylstilbestrol conformations and their similarity to estradiol-17 β [J]. Steroids, 1995, 60(12): 802-808.
- [3] 郑虎. 药物化学[M]. 6 版, 北京: 人民卫生出版社, 2007: 386.
- [4] Gani R. Computer-aided methods and tools for chemical product design[J]. Chem Eng Res Des, 2004, 82(11): 1494-1504.
- [5] Limaye AC, Inamdar PY, Dattawadkar SM, et al. Personal computer-based visualization of three-dimensional scalar and vector fields: an application to molecular graphics[J]. J Mol Graph, 1996, 14(1): 19-22, 25-27.
- [6] Wang LJ, Li BH, Guo ZY, et al. Energetic study of diastereoselective thio-Claisen rearrangement[J]. J Mol Catal A: Chem, 2000, 160(2): 377-381.
- [7] LaFrate AL, Carlson KE, Katzenellenbogen JA. Steroidal bivalent ligands for the estrogen receptor: design, synthesis, characterization and binding affinities[J]. Bioorg Med Chem, 2009, 17(10): 3528-3535.
- [8] Orme MW, Labroo VM. Synthesis of β -estradiol-3-benzoate-17-(succinyl-12A-tetracycline): A potential bone-seeking estrogen[J]. Bioorg Med Chem Lett, 1999, 4(11): 1375-1380.
- [9] Abou-Mesalam MM, El-Naggar IM. Chemical deposition of zirconium doped tin silicate ion-exchanger and its characterization [J]. J Radioanal Nucl Chem, 2009, 279(1): 333-340.
- [10] Li Z, Wan H, Shi Y, et al. Personal experience with four kinds of chemical structure drawing software: review on ChemDraw, Chem-Window, ISIS/Draw, and ChemSketch [J]. J Chem Inf Comput Sci, 2004, 44(5): 1886-1890.
- [11] Bajda M, Bucki A, Szleke J, et al. Determination of lipophilicity of α -(4-phenylpiperazine) derivatives of N-benzylamides using Chromatographic and computational methods[J]. Biomed Chromatogr, 2008, 22(4): 428-432.
- [12] Nikolic K, Agababa D. Prediction of hepatic microsomal intrinsic clearance and human clearance values for drugs[J]. J Mol Graph Model, 2009, 28(3): 245-252.
- [13] 王蓓, 彭池方, 薛传来. 己烯雌酚完全抗原的合成及分析[J]. 化工学报, 2007, 58(6): 1523-1528.