

生物金属与胆固醇相互作用的经验势函数计算 *

曹 槐 谢小光

(云南大学化学系, 现代生物学中心, 昆明 650091)

关键词: 生物金属, 胆固醇, 相互作用, 动脉粥样硬化

流行病学调查和医学实验均证实, 以胆固醇在动脉血管壁沉着、形成病灶及纤维增生使管壁变硬为特征的动脉粥样硬化 (AS), 与血中某些金属元素的水平密切相关 [1]. 一些临床医学观测报道了冠心病患者血中金属元素铜、锌、铬、镉等的水平与胆固醇含量变化的关系 [2-6], 以期通过改善人体内微量元素的失调来抑制 AS 的发生和发展.

AS 患者血中生物金属铜、锌、铬、镉水平与胆固醇含量有关, 可能意味着两者存在某种相互作用制约关系. 本文通过金属 - 胆固醇间、胆固醇分子间、受金属离子影响的胆固醇分子间的各种模型构造, 选用恰当的经验势函数, 计算这些模型的相互作用能, 试图从分子水平来探索这几种金属元素在高胆固醇血症中所扮演的角色.

1 计算方法

包括有点电荷、Lenard-Jones 6-12 参数的 6-12-1 势能函数

$$E = \sum_{ij} \left(-\frac{A_{ij}}{r_{ij}^6} + \frac{B_{ij}}{r_{ij}^{12}} + \frac{C_{ij}q_iq_j}{r_{ij}} \right) \quad (1)$$

被广泛用来计算生物分子与水及 Na^+ 、 Ca^{2+} 的相互作用 [7-9]. 方程 (1) 中的三项分别来自于分子间作用力的色散力、短程排斥力以及静电力. 考虑到分子处于另一分子 (或离子) 所产生的电场中时, 由于极化作用, 而需在方程 (1) 中添加极化能项 [10]. 如果采用原子 (离子) 极化率和点电荷模型, 原子 i 在电荷为 q_j 的电场中被极化的极化能为

$$E_{ij} = -\frac{1}{2}\alpha_i q_j^2 / r_{ij}^4 \quad (2)$$

于是, 总的相互作用能便可表达为

$$E = \sum_{ij} \left(-\frac{A_{ij}}{r_{ij}^6} + \frac{B_{ij}}{r_{ij}^{12}} + \frac{C_{ij}q_iq_j}{r_{ij}} - \frac{1}{2} \cdot \frac{\alpha_i q_j^2 + \alpha_j q_i^2}{r_{ij}^4} \right) \quad (3)$$

方程 (3) 所给出的 6-12-1-4 势函数中, 参数 A_{ij} 、 B_{ij} 进一步表示为 [11]

$$A_{ij} = \frac{3}{2}e^2 \left(\frac{\hbar}{m^{\frac{1}{2}}} \right) \alpha_i \alpha_j / [(\alpha_i / N_i)^{\frac{1}{2}} + (\alpha_j / N_j)^{\frac{1}{2}}] \quad (4)$$

1995-01-23 收到初稿, 1995-04-08 收到修改稿. 联系人: 曹槐. * 云南省教委基金资助项目

$$B_{ij} = \frac{1}{2} A_{ij} (R_i^W + R_j^W)^6 \quad (5)$$

C_{ij} 是与电子电荷 e 及介电常数 (真空或介质) 有关的常数. 各式中, i 指分子 1 中的原子, j 指分子 2 中的原子. 参数 q_i 、 α_i 、 R_i^W 、 N_i 分别指原子 i 的净电荷、极化率、范德华半径和有效价电子数. r_{ij} 指原子 i 、 j 间的距离, m 为电子的静质量. 当这些公式用于金属离子-分子相互作用时, j 专指离子, 对其求和只有一项, 相应参数分别为离子电荷、离子极化率、离子半径等. 方程 (3) 成功地用于讨论分子间或分子-离子间的相互作用 [12-14].

2 模型和参数

胆固醇的晶体结构数据取自文献 [15], 经直角坐标变换后, 其分子中的原子位于一个近似为 $1.85 \times 0.57 \times 0.65 \text{nm}^3$ 的长方体中. 从边缘氢原子间范德华作用力考虑, 选择相互作用的两个胆固醇分子在 z 轴相距 0.8nm . 金属离子的作用位置, 根据对胆固醇分子计算的 CNDO 原子净电荷的最负点, 定为 B、C 环共用键的 C8(-0.154) 和醇羟基的 O(-0.350). 铬、铜复合物在这两个作用位置分别进行构型优化, 得出能量极小时的几何方位, 再计算 CNDO/M 原子净电荷以用于相互作用能的计算. 方程 (3)、(4) 中的非键势参数列于表 1, 分别引自文献 [16-18].

CNDO/M 以文献 [19] 为蓝本移植, 相互作用能程序为自己编制, 二者均采用 FORTRAN-77 在 Suntech 486 微机机上计算.

表 1 非键势参数

Table 1 Non-bonded potential parameters

	Species	$10^{10} R_i^W/\text{m}$	$10^{30} \alpha_i/\text{m}^3$	N_i
1	H	1.200	0.420	0.85
2	C(-CH ₃)	1.700	0.930	5.20
3	C(\CO)	1.770	1.510	5.20
4	C(other)	1.770	1.650	5.20
5	O(-COOH)	1.500	0.840	7.00
6	O(-OH)	1.520	0.590	7.00
7	Cu ²⁺	0.720	0.294	19.52
8	Zn ²⁺	0.740	0.288	19.91
9	Cd ²⁺	0.970	1.090	27.59
10	Cr ³⁺	0.630	0.383	18.30

表 2 胆固醇分子间、复合物间、分子-离子间相互作用能 ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)

Table 2 Interaction energies ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) of cholesterols, complexes, and cation-cholesterol

Molecule species	E_{el}^a		E_{pol}		E_{dis}		E_{rep}		E_t	
	C8	O	C8	O	C8	O	C8	O	C8	O
Cholesterols	0.159		-0.033		-12.6		0.071		-12.4	
Cholesterol-Cu ^{b)}	634.7	676.5	-47.4	-49.8	-12.9	-13.1	0.071	0.071	574.5	613.8
Cholesterol-Cr	1480	1432	-112.1	-94.6	-12.7	-13.2	0.071	0.071	1356	1324
Cu ²⁺	11.7	-39.8	-2852	-589.4	-194.9	-27.7	815.1	19.1	-2218	-637.6
Zn ²⁺	11.7	-39.8	-2852	-589.4	-191.6	-27.2	846.9	19.8	-2185	-636.6
Cd ²⁺	11.7	-39.8	-2853	-590.1	-655.2	-90.8	5396	118.3	1899	-602.3
Cr ³⁺	17.6	-59.7	-6418	-1326	-246.6	-34.7	795.2	18.6	-5851	-1485

a) E_{el} , E_{pol} , E_{dis} , E_{rep} and E_t indicate electrostatic, polarization, dispersion, repulsion, and total energy respectively.

b) Cholesterol-Cu and cholesterol-Cr show the interaction of two complexes.

3 结果和讨论

计算所得胆固醇分子间、复合物间、金属离子 - 胆固醇分子间各类相互作用能列于表 2.

(1) 表中结果显示, 在范德华力作用范围内, 胆固醇分子间相互作用能是负值, 意味着分子间为吸引易结合. 当其与 $\text{Cu}(\text{II})$ 或 $\text{Cr}(\text{III})$ 形成复合物后, 相互作用能变为正值且升高很大, 对 $\text{Cu}(\text{II})$ 是 574 和 $614\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, 对 $\text{Cr}(\text{III})$ 是 1356 和 $1324\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. 复合物间变为静电排斥. 说明若血中 Cu^{2+} 、 Cr^{3+} 缺乏, 胆固醇分子间因吸引增强可能较易沉着. 这一点与医学报道冠状动脉狭窄者血中铬含量降低而胆固醇增高, 呈显著负相关^[2]; 铜缺乏导致高胆固醇血症, 诱发 AS^[4] 是一致的.

(2) 金属离子与胆固醇的相互作用顺序为 $\text{Cr}^{3+} > \text{Cu}^{2+} \sim \text{Zn}^{2+} \gg \text{Cd}^{2+}$. 由上述铜、铬对胆固醇沉着所起作用的分析看, Zn^{2+} 似乎也有与 Cu^{2+} 类似的影响. 文献 [5] 提到, 低锌水平与 AS 的危险性增加相联系. 有趣的是, Zn^{2+} 、 Cu^{2+} 与胆固醇相互作用能接近 (在 C8 位分别是 2185 和 $2220\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, 在 O 位分别是 637 和 $638\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$). 不难设想, 若两种离子都存在, 它们在与胆固醇的结合作用方面会相互竞争. 锌、铜为第一长周期末两位过渡元素, 有结构相似之处, 在血中可能存在一大致平衡的量. 若平衡失调, 则会干扰各自的正常功能. 有关锌、铜综合作用与 AS 关系的报道^[2,3,6] 指出, Zn^{2+} 高 Cu^{2+} 低干扰胆固醇正常代谢, 使血中胆固醇含量增高.

(3) Cd^{2+} 与前三种离子相比, 相互作用能高出许多, 其与胆固醇结合的趋势远不如 Cr^{3+} 、 Cu^{2+} 、 Zn^{2+} , 故对胆固醇分子间的吸引沉着没有负效应. 这一点与镉损害心肌细胞, 心肌梗塞患者血中镉浓度显著为高^[3] 并无矛盾.

(4) 生物金属与 AS 关系研究的报道虽不少, 但确切机制尚不清楚. 这除了 AS 有多种病因外, 不同金属元素间的相互作用也应注意. 本文从相互作用能来说明四种元素与高胆固醇血症的相关性, 这种相关性与医学实验事实吻合. 注意到补锌可以治疗实验性 AS 以及镉引起的动物高血压, 但锌高亦会引发 AS^[20]. 因此, 重视生物金属水平及其相互作用, 保障人体健康, 是值得进一步研究的问题.

参 考 文 献

- 1 Borhani N O. *Circulation*, 1981, 63:260A
- 2 王晓非, 马挺光. 中华心血管病杂志, 1988, 16:347
- 3 荣焯之, 赵美华, 陈家洲等. 中华心血管病杂志, 1983, 11:256
- 4 Nordstrom J W. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1982, 36:788
- 5 高秋华. 微量元素, 1992, 1:4
- 6 王加玘, 申晓或, 郝惠莲等. 中华心血管病杂志, 1991, 19:24
- 7 Scordamaglia R, Cavallone F, Clementi E. *J. Am. Chem. Soc.*, 1977, 99:5545, 5531
- 8 Goodfellow J M. *J. Theor. Biol.*, 1984, 107:261
- 9 Robert J E, Goodfellow J M. *J. Theor. Biol.*, 1987, 127:403
- 10 Barnes P, Finney J L, Nicholas J D, et al. *Nature*, 1979, 282:459
- 11 Scott R A, Scheraga H A. *J. Chem. Phys.*, 1966, 45:2091
- 12 Liu Ciquan, Cao Huai, Wang Ying, et al. *J. Mol. Sci.*, 1986, 4:301
- 13 曹 槐. 云南大学学报 (自然科学版), 1988, 10:359
- 14 江寿平, 乐树云, 吴伟雄. 生物化学与生物物理学报, 1981, 13:485
- 15 Weber H P, Craven B M, Sawzik P, et al. *Acta Cryst.*, 1991, B47:116

- 16 游效曾. 科学通报, 1974, 9:419
17 Momany F A, Carruthers L M, McGuive R F, et al. *J. Phys. Chem.*, 1974, 78:1595
18 谢有畅. 结构化学, 北京: 人民教育出版社, 1979
19 王志中, 李向东. 半经验分子轨道理论与实践, 北京: 科学出版社, 1981
20 王钟林. 国外医学 (生理病理与临床), 1980, 1:30

Calculation of the Potential Function of the Interaction between Biometals and Cholesterol

Cao Huai Xie Xiaoguang

(*Department of Chemistry, Modern Biology Center, Yunnan University, Kunming 650091*)

Abstract The electron information of the molecules, cholesterol, chromium- and copper-cholesterol complexes, was calculated by CNDO/M. And, using the interaction potential function method, the intermolecular interaction energies between cholesterols, the complexes, and Cu^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+} , Cr^{3+} -cholesterol complexes were obtained. Based on the interaction energy, the medical role of biometals in hypercholesterolemia concerned with arteriosclerosis were explained successfully.

Keywords: Biometals, Cholesterol, Interaction, Arteriosclerosis