

文章编号: 1005-8893 (2000) 04-0027-03

真空条件下 β -环糊精和对甲酚包结过程的分子动力学模拟^{*}

殷开梁¹, 陈正隆²

(1. 江苏石油化工学院 化学工程系, 江苏 常州 213016; 2. 台湾中山大学 化学系, 台湾 高雄 80424)

摘要: 报道了真空状态下主体 β -环糊精和客体对甲酚在两种不同起始状态下发生包结作用过程的分子动力学模拟结果。研究表明, 真空状态下主体 β -环糊精和客体对甲酚能发生包结作用, 且因主客体间的范德华作用使得包结过程中甲酚的甲基总是先进入环糊精的腔内, 这些和水溶液中的 NMR 研究的结果完全一致。

关键词: β -环糊精; 对甲酚; 包结作用; 分子动力学模拟; 范德华作用

中图分类号: O 6-04

文献标识码: A

环糊精 (Cyclodextrin, 简称 CD) 是由至少六个环葡萄糖 (寡糖) 单元通过 1, 4-糖苷键聚集而成的筒状分子。每个环糊精分子都有一个中空的环境疏水腔, 腔的窄端口连接伯羟基 (6-OH), 宽端口连接两个仲羟基 (2-OH、3-OH)。CD 的腔内含有分别由六至八个 H (3) 或 H (5) 原子 (分别对应 α -CD、 β -CD 和 γ -CD) 构成的氢环及相应数量的醚氧构成的氧环, 因此腔体的内侧是疏水的, 可以和多种客体分子发生包结作用^[1, 2]。CD 的结构见图 1:

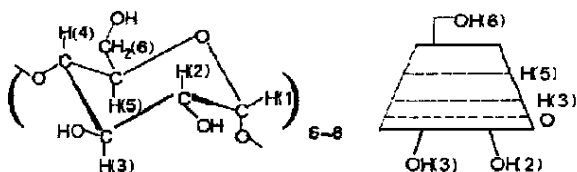


图 1 CD 寡糖单元结构及 CD 分子的侧面示意图

近几年, 对 CD 的研究主要集中在其性质方面, 因为 CD 可通过形成主客体包结物来催化不同的有机反应, 这点和酶非常相似^[3]。为能更好地理解 CD 的催化性质, 了解 CD 包结物的形成机理, 已有多种 CD 主客体包结作用的物理化学模型提出^[4, 5]。至于 CD 与客体分子间包结作用存在的驱

动力, 有人认为包括以下几种力: van der Waals 作用、氢键力、疏水作用、CD 腔体中高能水的释放、大环应力的释放及溶剂表面张力的影响等, 其中 van der Waals 作用 (真空中和水中) 和疏水作用 (在水中) 被认为是最主要的^[1, 2, 4, 6]。已发表的对 CD 包结物驱动力和结构的研究包括实验、某些分子力学的计算 (半经验力场的计算) 和分子动力学的计算^[6-8]。

近年来, 本研究小组已开展了利用 ¹H NMR, EPR, IR, UV-Vis 等光谱和波谱手段对不同的环糊精主体与芳香客体间包结作用进行研究的工作^[9, 10], 近期我们利用分子动力学模拟手段对 β -CD 和对甲酚间包结作用进行计算, 本文报道其中包结过程的部分结果。

1 计算方法

利用 MSI 公司开发的 Cerius² 软件包中的 DYNAMICS SIMULATION、MINIMIZER 及 OFF METHODS 模块进行分子动力学模拟实验。系统的条件设为 N, V, T ($T = 300$ K) 恒定, 运动方程用 Verlet 的“跳蛙法”, 时间步长设定为 1 fs。

^{*} 收稿日期: 2000-10-10

所有的模拟均在 OctaneTM 工作站上进行, 结果分析在 Net Terms 系统上实现。模拟选用的力场为 UFF^[11] (universal forcefield), UFF 是一种纯粹对角化的谐函数力场。结果分析中采用的键伸展、键弯曲、van der Waals 及静电作用则分别应用了谐函数形式、三种类型的 Fourier 余弦展开形式、Lennard-Jones 势能及原子单极和屏蔽的库仑力形式。

本实验我们选择了四种体系作为研究对象: 游离 CD、游离对甲酚、两种不同起始状态 (主客体相对位置不同: 酚羟基 (I) 和酚甲基 (II) 分别朝向 CD 的宽端口) 的主体 CD 和客体对甲酚。CD 和对甲酚分子各自预平衡足够时间, 然后对四种体系进行分子动力学模拟, 记录在真空状态下的运动轨迹, 前二者为 30 ps, 后二者为 100 ps。模拟中考虑了包括氢原子在内的所有原子。

2 结果和讨论

为观察真空条件下 CD 能否与对甲酚发生包结作用, 且发生包结作用时酚甲基和酚羟基哪个先插入 CD 的疏水腔中, 我们选择了前述的 I、II 两种起始状态的系统进行分子动力学模拟。为便于讨论和理解, 图 2 和图 3 给出了结构和变量示意图:

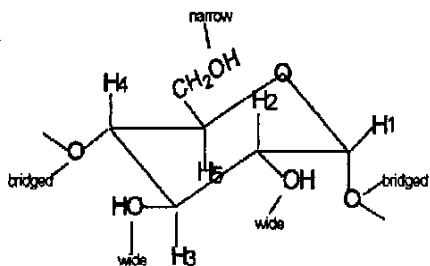


图 2 CD 寡糖单元示意图

图 3 中: a , b , c 轴: 以氧桥质心为坐标原点的 Cartesian 坐标; θ : 苯环平面法向量与 a 轴间的夹角; ϕ : 苯环平面法向量在 bc 平面的投影与 b 轴的夹角; θ_1 : 由酚羟基氧指向苯环质心的向量与苯环质心指向氧桥质心的向量间的夹角; d_{pa} : 苯环质心至 a 轴的垂直距离; d_{pbc} : 苯环质心与 bc 平面的距离, 即二者的相对位置, 苯环质心在 bc 平面以上为负, 以下为正。

图 4 给出了定向角 θ_1 及苯环质心与氧桥平面相对位置 d_{pbc} 的轨迹。从图 4 (a) 和 4 (b) 2 ps 之前的轨迹中可观察到前者的苯环存在明显的翻转, 而后者没有, 这表明包结过程发生时酚甲基比酚羟

基更容易插入主体 CD 的腔体中。真空中的这一结果和同一系统在水溶液中的 NMR 实验结果完全吻合^[12]。从图 4 中还可看出, 2 ps 后甲酚分子在 CD 腔体内围绕着氧桥平面上下运动。

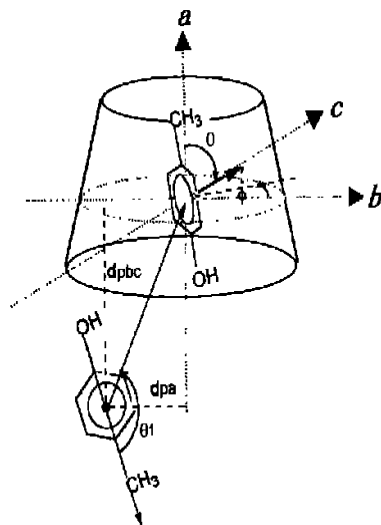
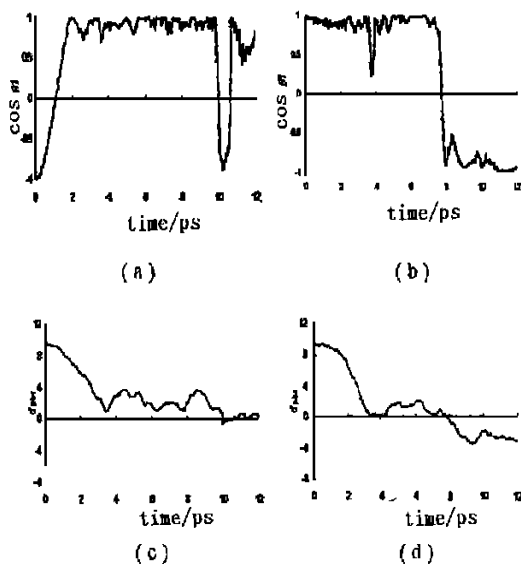


图 3 系统变量示意图



(a) (c) 始态为 I; (b) (d) 始态为 II

图 4 两种不同起始状态的主客体系统在最初 12 ps 内定向角 θ_1 和相对位置 d_{pbc} 的轨迹

图 5 给出了对苯酚的所有原子和主体 CD 的各 14 个宽口氧和氢、各七个桥氧、H3、H5、C6 (CH₂)、窄口氧和氢之间的 van der Waals 作用能的轨迹, 可以看出在包结作用发生时 (约最初的 3 ps 之内) van der Waals 作用能逐渐减小, 说明前述苯环翻转的途径是能量较低途径。有人认为酚甲基优先插入 CD 腔体可归因于 CD 腔体的疏水作用或

偶极诱导匹配机理^[7], 而我们的结论是在真空条件下主客体间的 van der Waals 作用能的影响是一具决定作用的因素。

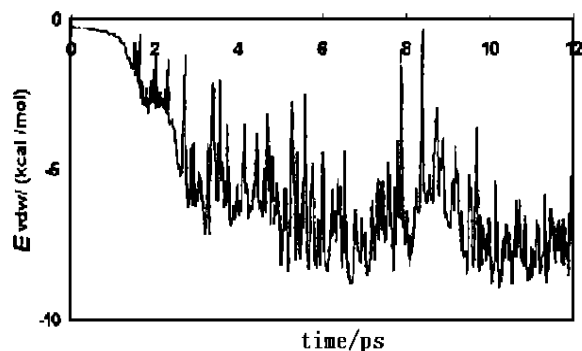


图5 始态为图1的 van der Waals 作用能轨迹

值得一提的是, 图4(a)或(b)中, 2ps 以后的定向角 θ_1 余弦的显著变化归因于苯环质心与氧桥平面相对位置的变化(从平面下方运动到平面上方), 而非另一次翻转。

3 结 论

真空条件下, 主体环糊精和客体甲酚能发生包结作用, 包结作用发生时甲酚的酚甲基总是先进入 CD 的疏水腔中, 这一现象和水溶液中的实验结果完全吻合。导致这一现象的原因是酚甲基先入是采取了主客体间 van der Waals 作用能较小的途径。

参考文献:

[1] Bergeron R J, Channing M A, Giberly G J, et al. Disposition Requirements for Binding in Aqueous Solution of Polar Substrates in

the Cyclohexaamylose Cavity [J]. J Am Chem Soc, 1977, 99 (15): 5 146—5 151.

[2] Bergeron R J, Channing M A, McGovern K A. Dependence of Cycloamylose—substrate Binding on Charge [J]. J Am Chem Soc, 1977, 100 (9): 2 878—2 883.

[3] Fromming K H, Szejtli J. Cyclodextrins in Pharmacy [M]. Dordrecht: Kluwer Academic, 1994. 445.

[4] Gelb R I, Schwartz L M, Cardelino B, et al. Binding Mechanisms in Cyclohexaamylose Complex [J]. J Am Chem Soc, 1981, 103: 1 750—1 757.

[5] Casu B, Reggiani M, Gallo G G, et al. Conformation of O-methylated Amylose and Cyclodextrins [J]. Tetrahedron, 1968, 24: 803—821.

[6] Grigera J R, Caffarena E R, de Rosa S. Computer Simulation of the Cyclodextrin—phenylalanine Complex [J]. Carbohydr Res, 1998, 310: 253—259.

[7] Kitagawa M, Hoshi H, Sakurai M, et al. A Molecular Orbital Study of Cyclodextrin Inclusion Complexes. I. The Calculation of the Dipole Moments of α -cyclodextrin—aromatic Guest Complexes [J]. Bull Chem Soc Jpn, 1988, 61: 4 225—4 229.

[8] Matsui Y. Molecular Mechanical Calculation on Cyclodextrin Inclusion Complexes. I. The Structure of α -cyclodextrin Complexes Estimated by van der Waals Interaction Energy Calculation [J]. Bull Chem Soc Jpn, 1982, 55 (4): 1 246—1 249.

[9] 殷开梁, 徐端钧, 徐元植. 2, 3, 6-三甲氧基 β -环糊精与取代苯酚包结作用的¹H NMR 研究 [J]. 波谱学杂志, 1999, 16 (6): 559—562.

[10] 殷开梁, 刘加庚, 徐端钧. β -环糊精和甲酚包结体动态结构及平衡常数的 NMR 研究 [J]. 无机化学学报, 2000, 16 (1): 147—150.

[11] Rapé A K, Casewit C J, Colwell K S, et al. The Universal Force Field Used by the Calculation of the Molecular Dynamics Simulations [J]. J Am Chem Soc, 1992, 114: 10 024—10 035.

[12] Inoue Y, Okuda T, Miyata Y, et al. NMR Studies of Cycloamylose Inclusion—complexes with p-substituted Phenols [J]. Carbohydr Res, 1984, 125: 65—76.

Molecular Dynamics Simulation of Binding Process of β -cyclodextrin and p-cresol in Vacuum

YIN Kai-liang¹, Cheng-lung Chen²

(1. Department of Chemical Engineering, Jiangsu Institute of Petrochemical Technology, Changzhou 213016, China; 2. Department of Chemistry, National Sun Yat-sen University, Kaohsiung 80424, Taiwan)

Abstract: In this paper we report the results of molecular dynamics simulation of the binding process of host β -cyclodextrin and guest p-cresol started from two different initial states in vacuum. The study shows that the binding interaction due to the van der Waals interactions between the host and guest molecules and the phenol methyl group always inserted into the CD cavity first. These entirely agreed with that obtained by NMR studies of the same system in aqueous solution.

Key word: β -cyclodextrin; p-cresol; binding; molecular dynamics simulation; van der Waals interaction