

甘草皂苷类化合物结构与保肝活性关系的 DFT 研究

刘靖丽^{1*}, 闫浩¹, 王钰莹¹, 王文亮²¹陕西中医药大学药学院, 咸阳 712046; ²陕西师范大学化学化工学院, 西安 710119

摘要:三萜皂苷类化合物是中药甘草保肝作用的主要药效物质。本文以甘草中的三种皂苷类化合物甘草酸、单葡萄糖醛基甘草次酸和甘草次酸为研究对象,采用密度泛函理论方法(DFT)在 B3LYP/6-31 + G* 水平上,对三萜皂苷类化合物进行量子化学计算。依据化合物的几何结构、NPA 电荷、偶极矩、溶剂化能和前线轨道能等参数,分析甘草中皂苷类化合物的结构与保肝活性之间的关系,以期对中药甘草的深入研究与开发提供理论基础。计算结果表明,三种甘草皂苷类化合物的活性部位在五环三萜上,而糖环不是其药理活性部位,但是糖环的结构和数目会影响药物分子的理化性质。根据前线分子轨道能级之差 ΔE 值可知,三种化合物的保肝活性顺序为:GA > GAMG > GL。

关键词:甘草酸;甘草次酸;单葡萄糖醛基甘草次酸;DFT

中图分类号:O641

文献标识码:A

文章编号:1001-6880(2020)9-1515-07

DOI:10.16333/j.1001-6880.2020.9.009

Density functional theory study on the relationship between structure and hepatoprotective activity of saponins from licorice

LIU Jing-li^{1*}, YAN Hao¹, WANG Yu-ying¹, WANG Wen-liang²¹College of Pharmacy, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China;²School of Chemistry and Chemical Engineering, Shaanxi Normal University, Xi'an 710119, China

Abstract: Triterpenoid saponins are the main components of licorice, which have extensive biological and pharmacological activities, including hepatoprotective, antiviral and anti-inflammatory effects. In order to study the relationship between the structure and hepatoprotective activity of three saponins, the density functional theory (DFT) B3LYP method with 6-31 + G* basis set was used to optimize the structure of glycyrrhizin (GL), glycyrrhetic acid monoglucuronide (GAMG) and glycyrrhetic acid (GA). The properties of triterpenoid saponins have been discussed in detail based on their molecular structures, NPA charges, dipole moments, solvation energies and the energies of the frontier molecular orbitals. The results showed that the active sites of the three saponins were pentacyclic triterpenes, while the sugar ring was not the pharmacologically active site. However, the structure and the number of sugar ring would affect the physicochemical properties of drug molecules. The results showed that the frontier molecule orbitals were important for hepatoprotective activity, the lower energy gap between HOMO and LUMO $\Delta E_{(LUMO-HOMO)}$, the stronger activity of the compounds would be. As a result, it was revealed that the hepatoprotective activity of the compounds goes along with the series GA > GAMG > GL. The calculated results were in good agreement with the experimental results.

Key words: glycyrrhizin; glycyrrhetic acid; glycyrrhetic acid monoglucuronide; structure; activity

甘草为豆科植物甘草 (*Glycyrrhiza uralensis* Fisch.) 的根及根状茎,属多年生草本植物,是一种补益中草药,具有补脾益气,祛痰止咳,清热解毒,调和诸药等功效^[1]。现代药理研究表明^[2],甘草具有

抗氧化、抗肿瘤、抗病毒、抗炎以及保肝等活性,是常用的抗肝损伤中药之一。甘草中的活性成分主要为三萜皂苷类和黄酮类化合物,其次有香豆素类、生物碱和多糖等^[3-5],其中三萜皂苷类成分被认为是甘草保肝活性的主要药效物质,甘草酸制剂已用于临床抗乙型肝炎病毒(HBV)的治疗。药理研究证实,甘草酸保肝作用与抑制神经氨酸酶和磷脂酶 A2 的活性有关^[6]。基于构效关系的基本理论,可以预测甘

收稿日期:2020-02-23 接受日期:2020-07-09

基金项目:陕西省教育厅项目(17JK0199);陕西省高校科协青年人才托举计划(20170406)

*通信作者 Tel:86-015591019337; E-mail: sculijl@126.com

草中的三萜皂苷类成分具有与甘草酸相似的保肝活性,且这些成分在结构上的差异会导致活性的强弱不同。文献已报道了大量有关甘草次酸保肝作用的研究^[7]。因此本文拟通过理论计算方法从分子水平上阐明甘草皂苷类化合物的结构与保肝活性之间关系。

甘草酸(glycyrrhizin, GL)、单葡萄糖醛酸基甘草次酸(glycyrrhetic acid monoglucuronide, GAMG)和甘草次酸(glycyrrhetic acid, GA)是甘草中三种主要的皂苷类成分(分子结构如图1所示),从分子结构上来说,三个化合物属于五环三萜类化合物。GA是五环三萜皂苷的苷元部分,GAMG由五环三萜皂苷通过 β -1,3-糖苷键与一分子葡萄糖醛酸相连构成,GL由五环三萜皂苷通过 β -1,2-糖苷键和 β -1,3-糖苷键与两分子葡萄糖醛酸相连构成。上世纪40

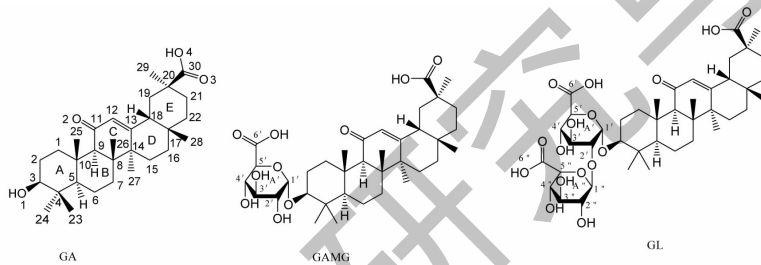


图1 甘草中皂苷类化合物的分子结构

Fig. 1 The molecular structures of saponins from licorice

1 计算方法

采用密度泛函(density function theory, DFT)理论 B3LYP 方法以 6-31 + G* 为基组对甘草中的三个皂苷类化合物的分子结构进行全优化和频率计算。频率计算表明,优化得到的结构是能量极小结构,最后进行 NPA(natural population analysis)电荷和前线分子轨道分析。基于三种化合物结构参数、NPA 电荷、和前线分子轨道等量子化学参数,分析三种甘草皂苷类化合物的结构和活性之间的关系及规律。溶剂效应以水作为溶剂,采用 PCM 模型^[14],所有的计

算均由 Gaussian 16^[15] 程序完成。

年, Ruzicka 小组^[8,9]最先研究并确认了甘草次酸 GA 的分子结构。随后 Lythgoe 和 Trippett^[10]确定了甘草酸结构中糖环的连接方式,从而确定了甘草酸的分子结构。晶体结构^[11]表明甘草次酸的 A、B、D 和 E 环均是椅式构象,而 C 环是信封式的构象。

课题组一直致力于采用 DFT 方法研究中药有效成分的结构与活性的关系^[12,13],最近研究了甘草中黄酮类化合物的抗氧化活性,为甘草在抗氧化领域的开发与应用提供了理论基础。为了更加深入地研究中药甘草的化学成分与药理活性之间的关系,本文以甘草中皂苷类化合物为研究对象,采用密度泛函理论方法来研究甘草酸、单葡萄糖醛酸基甘草次酸和甘草次酸的结构与保肝活性关系,以期对中药甘草的研究与开发提供理论支撑。

算均由 Gaussian 16^[15] 程序完成。

2 结果与讨论

2.1 分子的几何构型和结构参数

采用密度泛函理论 B3LYP 方法,以 6-31 + G* 为基组对三种甘草皂苷类化合物甘草酸、单葡萄糖醛酸基甘草次酸和甘草次酸的分子结构进行了全优化,获得了能量极小的稳定结构。三种皂苷类化合物的部分几何结构参数列于表 1,并与甘草次酸的晶体结构^[11]进行比较。

表 1 甘草中三种皂苷类化合物的几何结构参数

Table 1 Calculated and experimental geometric parameters of saponins from licorice

| 种类 Species | 实验值 Exp ^[11] | 甘草次酸 GA | 单葡萄糖醛酸基甘草次酸 GAMG | 甘草酸 GL |
|---------------|----------------------------|------------|---------------------|-----------|
| C3-O1 | 0.144 9 | 0.143 5 | 0.145 4 | 0.145 0 |
| C11-O2 | 0.121 7 | 0.122 9 | 0.122 9 | 0.122 7 |
| C30-O3 | 0.120 8 | 0.121 4 | 0.121 3 | 0.121 3 |
| C30-O4 | 0.132 0 | 0.136 1 | 0.136 1 | 0.135 8 |

续表 1 (Continued Tab. 1)

| 种类 Species | 实验值 Exp ^[11] | 甘草次酸 GA | 单葡萄糖醛基甘草次酸 GAMG | 甘草酸 GL |
|---------------|----------------------------|------------|--------------------|-----------|
| C12-C13 | 0.133 8 | 0.134 9 | 0.134 9 | 0.134 7 |
| C2-C3-O1 | 110.4 | 111.2 | 113.6 | 114.0 |
| C4-C3-O1 | 109.7 | 112.6 | 114.4 | 114.1 |
| C9-C11-O2 | 124.8 | 124.1 | 124.1 | 124.4 |
| C12-C11-O2 | 119.2 | 119.2 | 119.2 | 119.0 |
| C20-C30-O3 | 125.8 | 126.8 | 126.7 | 126.6 |
| C20-C30-O4 | 112.2 | 112.1 | 112.1 | 112.2 |
| O3-C30-O4 | 122.0 | 121.1 | 121.1 | 121.2 |

注:键长的单位是纳米,键角的单位是度。

Note: Bond lengths in nm and angles in degree.

由表 1 可见,优化得到的三个化合物 GL、GAMG 和 GA 的结构参数十分接近,五环三萜部分的结构与 GA 的晶体结构参数基本吻合,说明糖基化对五环三萜的结构影响很小。从分子结构上来看,GA 属于五环三萜类化合物,由 A、B、C、D 和 E 五个六元环耦合而形成的一个苷元,而 GAMG 和 GL 则是在 GA 的结构上进行了糖基化修饰。

药物分子的构象对其活性具有重要的影响,尤其是六元环的构象问题一直以来都被化学家和药学家所关注^[16]。为了阐明三个化合物中五环三萜的构象,运用 Berces^[17] 对环内扭转角的定义, $T = \{\tau_1,$

$\tau_2, \tau_3, \tau_4, \tau_5, \tau_6\}$ 则分别定义为由 $C_1C_2C_3C_4$ 、 $C_2C_3C_4C_5$ 、 $C_3C_4C_5O_5$ 、 $C_4C_5O_5C_1$ 、 $C_5O_5C_1C_2$ 、 $O_5C_1C_2C_3$ 构成的环内扭转角,表 2 列出了五个环的环内扭转角。

从表 2 可以,三个化合物的五环三萜部分的构象基本一致,说明糖基化对苷元部分的构象没有影响。由五个环的 $\{\tau_1, \tau_2, \tau_3, \tau_4, \tau_5, \tau_6\}$ 可知, A 环和 B 环是稳定的椅式构象,而 C 环、D 环和 E 环则发生了不同程度地扭转。所有环与环之间的耦合都是反式的,除了 D 和 E 环是顺式的。

表 2 三个甘草皂苷类化合物的环内扭转角

Table 2 The torsional angles of the ring for three saponins from licorice

| 环 Ring | 扭转角 Tot. | 实验值 Exp ^[11] | 甘草次酸 GA | 单葡萄糖醛基甘草次酸 GAMG | 甘草酸 GL |
|-----------|-------------|----------------------------|------------|--------------------|-----------|
| A 环 | τ_1 | -58.2 | -56.0 | -57.2 | -57.2 |
| | τ_2 | 58.5 | 55.6 | -59.2 | 59.1 |
| | τ_3 | -54.6 | -51.9 | -55.3 | -55.4 |
| | τ_4 | 53.5 | 53.1 | 54.1 | 54.2 |
| | τ_5 | -53.2 | -53.3 | -53.2 | -53.4 |
| | τ_6 | 54.3 | 52.3 | 52.4 | 52.6 |
| B 环 | τ_1 | 57.7 | 58.7 | 58.7 | 59.0 |
| | τ_2 | -46.3 | -47.4 | -47.7 | -48.0 |
| | τ_3 | 45.1 | 45.5 | 45.8 | 46.0 |
| | τ_4 | -51.1 | -50.6 | -50.8 | -50.6 |
| | τ_5 | 59.8 | 57.5 | 57.6 | 57.3 |
| | τ_6 | -65.6 | -63.7 | -63.7 | -63.6 |
| C 环 | τ_1 | -62.8 | -59.3 | -59.1 | -59.0 |
| | τ_2 | 36.9 | 38.2 | 38.1 | 37.5 |
| | τ_3 | -5.4 | -9.1 | -9.2 | -8.6 |

续表 2(Continued Tab. 2)

| 环 Ring | 扭转角 Tor. | 实验值 Exp ^[11] | 甘草次酸 GA | 单葡萄糖醛基甘草次酸 GAMG | 甘草酸 GL |
|-----------|-------------|----------------------------|------------|--------------------|-----------|
| D 环 | τ_4 | 1.1 | 2.1 | 2.2 | 2.3 |
| | τ_5 | -28.1 | -24.6 | -24.6 | -25.1 |
| | τ_6 | 58.3 | 52.4 | 52.3 | 52.7 |
| | τ_1 | -41.8 | 27.8 | 27.8 | 27.8 |
| | τ_2 | 58.1 | -61.8 | -61.1 | -61.4 |
| | τ_3 | -61.0 | 33.4 | 32.1 | 33.1 |
| E 环 | τ_4 | 48.7 | 20.4 | 21.6 | 20.4 |
| | τ_5 | -37.4 | -56.4 | -56.8 | -56.0 |
| | τ_6 | 33.1 | 29.6 | 29.5 | 29.3 |
| | τ_1 | -50.2 | 45.6 | 45.0 | 45.5 |
| | τ_2 | 59.0 | -58.6 | -59.5 | -58.7 |
| | τ_3 | -57.7 | 9.3 | 10.7 | 9.7 |
| | τ_4 | 53.7 | 48.3 | 47.5 | 47.9 |
| | τ_5 | -48.6 | -60.8 | -61.4 | -60.5 |
| | τ_6 | 44.0 | 12.1 | 13.2 | 12.1 |

2.2 NPA 电荷分析

药物分子通过与体内的酶发生相互作用而发挥药效,而药物分子的电荷分布直接影响着药物与受

体的活性结合位点及作用强弱。三种甘草皂苷类化合物主要原子的 NPA 电荷列于表 3。

表 3 三个甘草皂苷类化合物的 NPA 电荷值

Table 3 The values of NPA charge for three saponins from licorice

| 原子 Atom | 甘草酸 GL | 单葡萄糖醛基 甘草次酸 GAMG | 甘草次酸 GA | 原子 Atom | 甘草酸 GL | 单葡萄糖醛基 甘草次酸 GAMG | 甘草次酸 GA |
|------------|-----------|------------------------|------------|------------|-----------|------------------------|------------|
| C1 | -0.454 | -0.455 | -0.457 | C18 | -0.291 | -0.288 | -0.273 |
| C2 | -0.498 | -0.494 | -0.481 | C19 | -0.440 | -0.443 | -0.443 |
| C3 | 0.102 | 0.100 | 0.109 | C20 | -0.177 | -0.177 | -0.153 |
| C4 | -0.113 | -0.113 | -0.074 | C21 | -0.461 | -0.462 | -0.456 |
| C5 | -0.235 | -0.236 | -0.249 | C22 | -0.456 | -0.456 | -0.459 |
| C6 | -0.456 | -0.456 | -0.444 | C23 | -0.688 | -0.689 | -0.685 |
| C7 | -0.448 | -0.448 | -0.447 | C24 | -0.678 | -0.678 | -0.675 |
| C8 | -0.052 | -0.052 | -0.030 | C25 | -0.676 | -0.676 | -0.675 |
| C9 | -0.318 | -0.318 | -0.324 | C26 | -0.682 | -0.682 | -0.679 |
| C10 | -0.075 | -0.075 | -0.040 | C27 | -0.660 | -0.661 | -0.658 |
| C11 | 0.560 | 0.559 | 0.561 | C28 | -0.676 | -0.675 | -0.675 |
| C12 | -0.331 | -0.332 | -0.320 | C29 | -0.670 | -0.668 | -0.666 |
| C13 | 0.116 | 0.118 | 0.075 | C30 | 0.833 | 0.832 | 0.846 |
| C14 | -0.106 | -0.106 | -0.071 | O1 | -0.583 | -0.581 | -0.753 |
| C15 | -0.453 | -0.453 | -0.451 | O2 | -0.570 | -0.572 | -0.562 |
| C16 | -0.453 | -0.453 | -0.454 | O3 | -0.610 | -0.606 | -0.605 |
| C17 | -0.085 | -0.085 | -0.044 | O4 | -0.723 | -0.728 | -0.713 |

NPA 电荷分析是根据原子所带电荷值大小来表示其对电子的吸引能力。由原子的 NPA 电荷数据可知,NPA 电荷值越小,其对电子的吸引能力越弱;反之,NPA 电荷值越大,原子对电子的吸引能力越强。从表 3 可以看出,三个化合物电荷分布规律极为相似,负电荷主要分布在 4 个 O 原子和五环三萜的 C 原子上,说明三个化合物的五环三萜部分与受体蛋白的正电性区域相作用。这与分子对接的结果一致,羧基与酶活性位点带正电的精氨酸相互结合^[18]。正电荷则主要分布在 A 环的 C3、C 环的 C11 和 E 环的 C30 原子上。随着糖环个数的增加,三个化合物各个原子所带的电荷呈现减小的趋势,原因在于糖环是吸电子基。对于 GA 而言,C 原子所带的正电荷顺序为:C30(0.846) > C11(0.561) > C3(0.109),与其所相连的羧基、羰基和羟基的吸电子能力顺序一致。GA 的 C12,C13 采取的是 sp^2 的杂化形式: $\psi_{C12-C13}^{NBO} = 0.706 4\sigma_{sp^{1.58}(C_{12})} + 0.707 9\sigma_{sp^{1.69}(C_{13})}$,而其它的 C 原子采取的都是 sp^3 的杂化。因此,五环三萜的 A 环、C 环和 E 环是主要的活性位置,结构修饰和改造主要集中在 A 环、C 环和 E 环上,关于 GL 和 GA 的结构修饰国内外学者进行了大量的研究^[19-21]。

2.3 溶剂化能和偶极矩

为了模拟溶剂对皂苷类化合物药理活性的影响,以水为溶剂对三个皂苷类化合物进行结构优化

和频率计算,得到了三种皂苷类化合物在溶液中的热力学参数。表 4 给出了三个皂苷类化合物的溶剂化能和偶极矩。由表 4 可见,三个皂苷类化合物中 GL 的溶剂化能远远大于 GAMG 和 GA 的溶剂化能,达到 -275 a. u.,说明 GL 的水溶性极强;三个皂苷类化合物中 GA 的溶剂化能最小,说明 GA 的水溶性极弱。因此,通过溶剂化能的计算,可以判断三个皂苷类化合物的水溶性顺序为:GA < GAMG < GL,与此相反,可以推断三个化合物的脂溶性顺序为:GA > GAMG > GL。

另一方面可以通过偶极矩的大小来判断化合物的极性。由表 4 偶极矩的数据可知,无论在气相还是水溶液中,GL 的极性最强,GAMG 极性次之,GA 极性较小。GL 包含两个葡萄糖醛酸基,它的水溶性和极性最强,不易透过细胞膜,所以 GL 的生物利用度低,在体内很难直接发挥药效作用。脱糖后的苷元,极性减小,脂溶性增加,更利于肠道的吸收,故 GA 在体内吸收快,能较好的发挥药效作用。GAMG 具有一个葡萄糖醛酸基,极性中等,位于 GL 和 GA 之间,具有很好的跨膜运输能力、更易于溶解,生物利用度更好。GA 不含葡萄糖醛酸基,所以它的亲脂性最强,水溶性最弱,导致其在血液中不宜溶解、运输,因而 GA 很难在体内发挥药效。因此合成高生物活性的 GAMG,在生物医药领域具有非常广泛的应用前景。

表 4 三个甘草皂苷类化合物的溶剂化能和偶极矩

Table 4 Solvation energies (ΔE) (a. u.) and dipole moments (Debye) of three saponins from licorice

| 化合物 Compound | ΔE | ΔE^0 | ΔG | 偶极矩 μ | |
|-----------------|------------|--------------|------------|-----------|-------|
| | | | | Gas phase | Water |
| 甘草酸 GL | -275.22 | -275.02 | -275.04 | 12.20 | 9.04 |
| 单葡萄糖醛基甘草次酸 GAMG | -0.024 | -0.026 | -0.027 | 4.56 | 6.95 |
| 甘草次酸 GA | -0.015 | -0.016 | -0.016 | 3.98 | 6.00 |

注: ΔE 为溶剂化能; ΔE^0 为溶剂化能 ΔE 与零点校正能之和; ΔG 是在温度为 298K 时的溶剂化自由能。

Note: ΔE is the solvation energy; ΔE^0 is the zero-point-energy corrected for ΔE ; ΔG is the solvation free energy at 298 K.

2.4 前线分子轨道及轨道能分析

根据前线分子轨道理论^[22],化合物的前线分子轨道能级直接影响化合物的生物活性。最高占据轨道 HOMO 的能级大小决定了化合物的给电子能力,HOMO 轨道能级越大,化合物的给电子能力越强;最低空轨道 LUMO 的能级大小决定了化合物接受电子的能力,LUMO 轨道的能级越小,化合物越容易接受电子。表中 $\Delta E_{(LUMO-HOMO)}$ 为最高占据轨道能量 E_{HOMO} 与最低空轨道能量 E_{LUMO} 的差值。

$\Delta E_{(LUMO-HOMO)}$ 的大小反映了电子从最高占据轨道向最低空轨道跃迁的能力,其值越小,电子越容易跃迁,活性就越强。三种皂苷类化合物的前线分子轨道如图 3 所示,轨道能级相关数据列于表 5。

由 ΔE 的大小可知,GA 的活性是最强的,GAMG 次之,GL 的活性最弱。Wei 等^[3]研究了甘草皂苷类化合物对抗 HBV 肝损伤关键靶标神经氨酸酶的活性,其中 GL 抑制神经氨酸酶的 IC_{50} 值为 $27.6 \pm 1.1 \mu M$ 。基于化合物的靶蛋白活性评价信

表 5 三个甘草皂苷类化合物的最高占据轨道能和最低空轨道能以及两者之差

Table 5 The energies of HOMO, LUMO and the energy gap between HOMO and LUMO of three saponins from licorice (kcal)

| 能级 Energies | 甘草次酸 GA | 单葡萄糖醛基甘草次酸 GAMG | 甘草酸 GL |
|--------------------------|------------|--------------------|-----------|
| $E_{(HOMO)}$ | -146.26 | -142.79 | -142.25 |
| $E_{(LUMO)}$ | -33.18 | -29.53 | -28.75 |
| $\Delta E_{(LUMO-HOMO)}$ | 113.08 | 113.26 | 113.50 |

息,利用分子对接研究化合物结构与靶点的关系模型,探讨构效关系^[18],结果表明,甘草皂苷类化合物与神经氨酸酶活性位点的分子对接结果与活性实验呈现一定的相关性,活性越高,即相应的 IC_{50} 值越小,能量值越大,化合物与靶点结合越好。GAMG 与神经氨酸酶结合能为-58.522 8 kcal/mol, GL 与神经氨酸酶结合能为-71.763 5 kcal/mol,由此可推测 GAMG 的保肝活性强于 GL。Tao 等^[23]研究了 GL 和 GAMG 对人源肿瘤细胞的毒活性,发现 GL 和 GAMG 无显著的细胞毒活性,而水解后的苷元 GA 的细胞毒活性增强。因此结合实验活性数据和计算所得 ΔE 值,可以得出,三种化合物的保肝活性顺序为:GA > GAMG > GL。

图 2 为优化好的三个化合物的前线分子轨道图,前线轨道图可以直观地反映化合物的电子云分

布情况。由图 2 可看出,对于 GL 来说,HOMO 轨道主要分布在 A 环和 C 环上,而 LUMO 轨道分布在 C 环上,两个葡萄糖环上没有分布,说明两个葡萄糖环不是甘草酸的活性部位,这与我们研究灯盏花乙素的抗氧化活性结果是一致的^[12]。对于 GAMG 来说,前线分子轨道的分布类似于甘草酸。同样 HOMO 轨道主要分布在 A 环和 C 环上,而 LUMO 轨道则分布在 C 环上。葡萄糖环对前线轨道没有贡献,亦说明 GAMG 的活性与葡萄糖环无关。对于 GA 来说,前线轨道的分布与 GL 和 GAMG 的前线轨道分布是类似的,HOMO 轨道主要分布在 A 环和 C 环上,而 LUMO 轨道则分布在 C 环上。由此说明,三个化合物的活性部位都在五环三萜上,与其连接的糖环无关。然而糖环可以增加化合物的水溶性,提高化合物在血液中的溶解度和生物利用度。

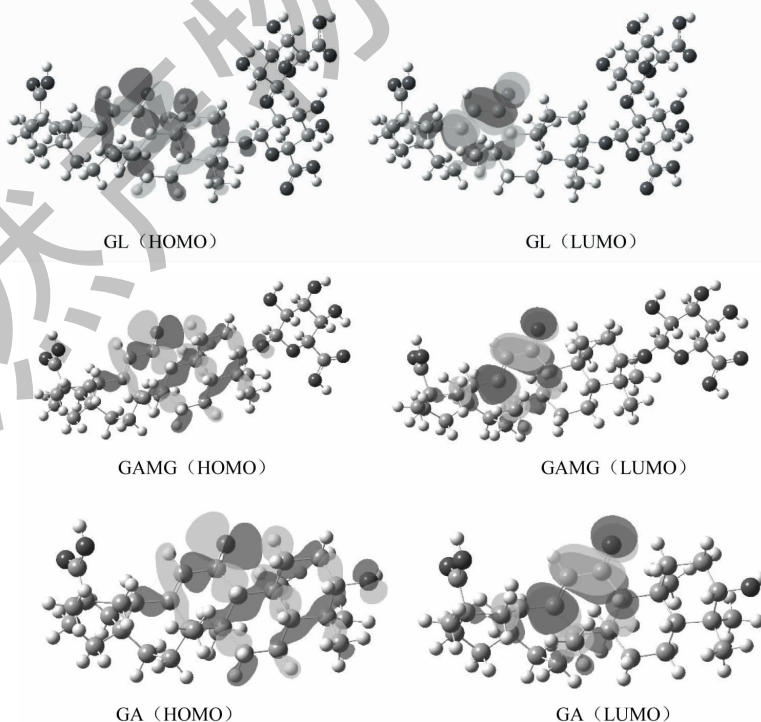


图 2 三种甘草皂苷类化合物的前线分子轨道图

Fig. 2 The frontier molecule orbitals of three saponins from licorice

3 结论

本文通过密度泛函(DFT)理论,采用 B3LYP/6-31 + G* 方法,对甘草中三种皂苷类化合物甘草酸、单葡萄糖醛基甘草次酸和甘草次酸的结构与抗 HBV 肝损伤活性关系进行了理论研究。优化了化合物的分子结构和空间构象,计算了 NPA 电荷、溶剂化能和前线分子轨道等量子化学参数。结果表明,糖基化对五环三萜皂苷类化合物的构象基本没有影响;随着糖环个数的增加,GA、GAMG 和 GL 所带的电荷减小,三个化合物的偶极矩依次增加,分子的极性增强,水溶性增加,脂溶性减弱。前线分子轨道表明,三种甘草皂苷类化合物的活性部位在五环三萜上,而糖环不是其药理活性部位,但是糖环可以增加药物分子的偶极矩,提高药物在体内的生物利用度。通过实验活性数据和计算所得 ΔE 值可知,三种化合物的保肝活性顺序为:GA > GAMG > GL。

参考文献

- Chinese Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China: Vol I (中华人民共和国药典:第一部) [M]. Beijing: China Medical Science Press, 2010:255-258.
- Ji S, Li Z, Song W, et al. Bioactive constituents of *Glycyrrhiza uralensis* (licorice): discovery of the effective components of a traditional herbal medicine [J]. J Nat Prod, 2016, 79: 281-292.
- Wei JH, Zheng YF, Li CY, et al. Bioactive constituents of oleanane-type triterpene saponins from the roots of *Glycyrrhiza glabra* [J]. J Asian Nat Prod Res, 2014, 16: 1044-1053.
- Fu Y, Chen J, Li YJ, et al. Antioxidant and anti-inflammatory activities of six flavonoids separated from licorice [J]. Food Chem, 2013, 141: 1063-1073.
- Zheng YF, Qi LW, Cui XB, et al. Oleanane-type triterpene glucuronides from the roots of *Glycyrrhiza uralensis* Fischer [J]. Planta Med, 2010, 76: 1457-1463.
- Zheng YF, Wei JH, Fang SQ, et al. Hepatoprotective triterpene saponins from the roots of *Glycyrrhiza inflata* [J]. Molecules, 2015, 20: 6273-6283.
- Yang XY, Su XL. Pathways and their mechanisms of hepatoprotective effect of glycyrrhetic acid [J]. Chin J Histochem Cytochem (中国组织化学与细胞化学杂志), 2019, 28: 66-70.
- Ruzicka L, Jeger O, Ingold W. Information on triterpenes-New evidence of the different state of the carboxyl group with oleanolic acid and glycyrrhetic acid [J]. Helv Chim Acta, 1943, 26: 2278-2282.
- Jeger O, Norymberski J, Ruzicka L. Information on triterpenes-an oxidation product C₃₂H₄₆O₅ from acetyl-ss-amyrin and two isomeric oxidation products C₃₃H₄₆O₇ from acetyl-oleanolic acid methylester and acetyl-glycyrrhetic acid methylester [J]. Helv Chim Acta, 1944, 27: 1532-1543.
- Lythgoe B, Trippett S. The constitution of the disaccharide of glycyrrhonic acid [J]. J Chem Soc, 1950, 8: 1983-1990.
- Campsteyn H, Dupont L, Lamotte J, et al. Crystal and molecular structure of glycyrrhetic acid acetone monohydrate [J]. Acta Crystallogr Sect B, 1977, 33: 3443-3448.
- Liu JL, Li N, Yan H, et al. Structure-antioxidant activity relationship of scutellarin and its aglycone [J]. Nat Prod Res Dev (天然产物研究与开发), 2018, 30: 1334-1339.
- Liu JL, Jin RY, Zhang GH, et al. Density functional theory studies on structure-antimalarial activity relationship of artemisinin and its analogues [J]. Nat Prod Res Dev (天然产物研究与开发), 2019, 31: 47-51.
- Tomasi J, Persico M. Molecular interactions in solution: an overview of methods based on continuous distributions of the solvent [J]. Chem Rev, 1994, 94: 2027-2094.
- Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, et al. Gaussian 16, Revision A. 01 [CP]. Gaussian Inc, Wallingford CT, 2015.
- Cremer D, Pople JA. General definition of ring puckering coordinates [J]. J Am Chem Soc, 1975, 97: 1354-1358.
- Berces A, Whitfield DM, Nukada T. Quantitative description of six-membered ring conformations following the IUPAC conformational nomenclature [J]. Tetrahedron, 2001, 57: 477-491.
- Wei JH. Bioactive constituents of oleanane-type triterpene saponins from the roots of *Glycyrrhiza glabra* [D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine (南京中医药大学), 2015.
- Zhou F, Wu GR, Cai DS, et al. Synthesis and biological activity of glycyrrhetic acid derivatives as antitumor agents [J]. Eur J Med Chem, 2019, 178: 623-635.
- Li Y, Feng L, Song ZF, et al. Synthesis and anticancer activities of glycyrrhetic acid derivatives [J]. Molecules, 2016, 21: 199.
- Xu B, Wu GR, Zhang XY, et al. An over-view of structurally modified glycyrrhetic acid derivatives as antitumor agents [J]. Molecules, 2017, 22: 924.
- Janak JF. Proof that $\partial E / \partial n_i = \epsilon$ in density-functional theory [J]. Phys Rev B, 1978, 18: 7165-7168.
- Tao WW, Duan JA, Yang NY, et al. Chemical constituents of triterpenoid saponins from *Glycyrrhiza uralensis* [J]. Chin Trad Herb Drugs (中草药), 2013, 44: 1552-1557.