

文章编号 :1009 - 038X( 2002 )03 - 0249 - 05

# 灵芝酸的分子结构与生物活性的关系

杨海龙 , 吴天祥 , 章克昌

( 江南大学 生物工程学院 , 江苏 无锡 214036 )

**摘 要 :**用量子化学半经验方法( AM1 )计算了从发酵生产的灵芝菌丝体中纯化得到的灵芝酸组分 M1 和 M2 的分子轨道和电子结构 . 结果表明 :M1 和 M2 的分子轨道组成及电子结构较为相似 , 但在前线轨道上存在差异( M1 的 LUMO 能量较低 ) , 它们的生物活性相近但又有差别 , 与灵芝酸 M1 和 M2 抑菌试验的结果相符 . 此外 , 从理论上探讨了灵芝酸分子结构与生物活性间的关系 .

**关键词 :**灵芝酸 ; 分子结构 ; 生物活性

中图分类号 :O 561.1

文献标识码 :A

## The Relationship Between Molecular Structure and Activity of Ganoderma Acid

YANG Hai-long , WU Tian-xiang , ZHANG Ke-chang

( School of Biotechnology , Southern Yangtze University , Wuxi 214036 , China )

**Abstract :** The molecular orbitals and electron structure of ganoderma acid M1 and M2 , purified from fermented mycelia , were calculated by semi-empirical method( AM1 ). The results showed that the ganoderma acid M1 and M2 were similar in the structure of orbitals and charges , but different in their frontier orbitals( the energy of LUMO in M1 was lower ). It was indicated that they were similar in bio-activities , agreed with the result of their anti-microbial tests . The relationship between electron structure and bio-activity is discussed in this paper .

**Key words :** Ganoderma acids ; molecular structure ; bio-activity

灵芝( *Ganoderma lucidum* ) 是中国的传统名贵中药 . 现代药理研究表明 : 灵芝具有抗衰老、提高机体免疫功能、保肝护肝、抑制肿瘤等功效<sup>[1]</sup>. 灵芝酸是灵芝的一类 , 具有抗 HIV-1 型病毒等多种生物活性的三萜类化合物<sup>[2,3]</sup>. 作者通过液体深层发酵 , 从灵芝的发酵菌丝体中分离、纯化出了灵芝酸组分 M1 和 M2 , 定性测定了其分子结构并研究了其生物活性<sup>[4,5]</sup>. 为进一步揭示灵芝酸结构与生物活性间的关系 , 采用量子化学计算程序研究了灵芝酸 M1

和 M2 的电子结构及分子轨道构成 .

### 1 计算方法

灵芝酸 M1 和 M2 的分子结构及原子序号见图 1、图 2. 以 CambridgeSoft 公司的组合软件 Chemoffice2001 搭建灵芝酸 M1 和 M2 的分子结构 , 以分子力学 MM2 模块搜寻能量最低结构( 参数为 MM2 力场原有参数 , RMS 为 0.1 ) , 再以 MOPAC/AM1

收稿日期 2001 - 12 - 28 ; 修订日期 2002 - 03 - 12 .

作者简介 : 杨海龙 ( 1969 - ) , 男 , 浙江永嘉人 , 发酵工程博士研究生 .

万方数据

计算它们的电荷结构和分子轨道组成( RHF-SCF 方 法 )所有计算均在 PC 机上进行.

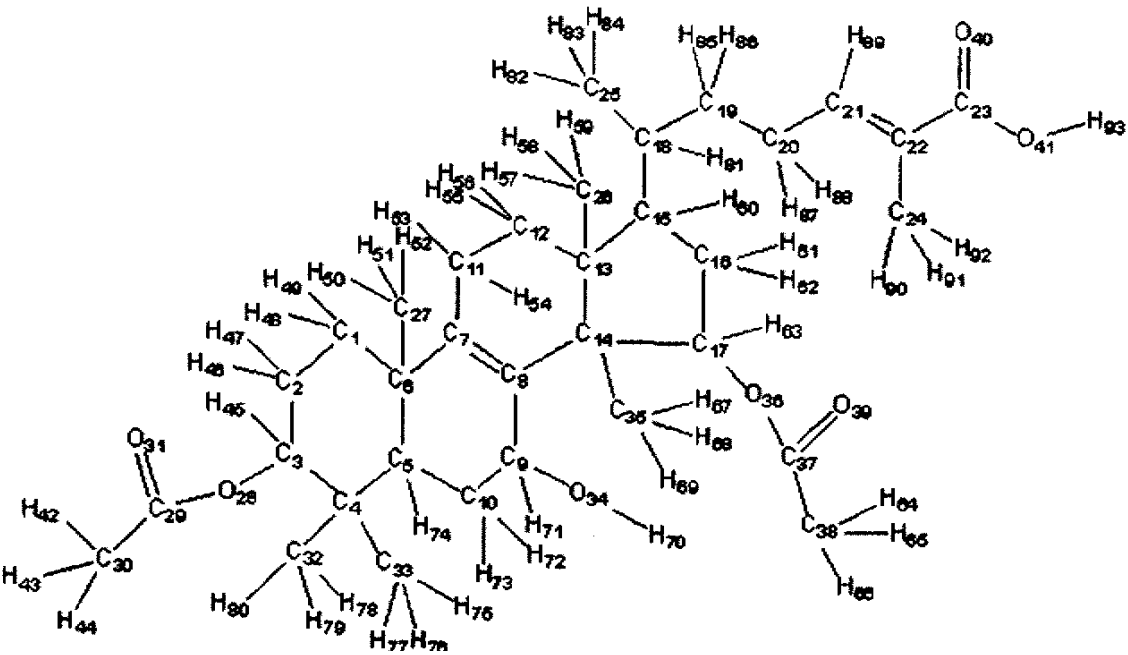


图 1 灵芝酸 M1 的结构  
Fig.1 The structure of ganoderma acid M1

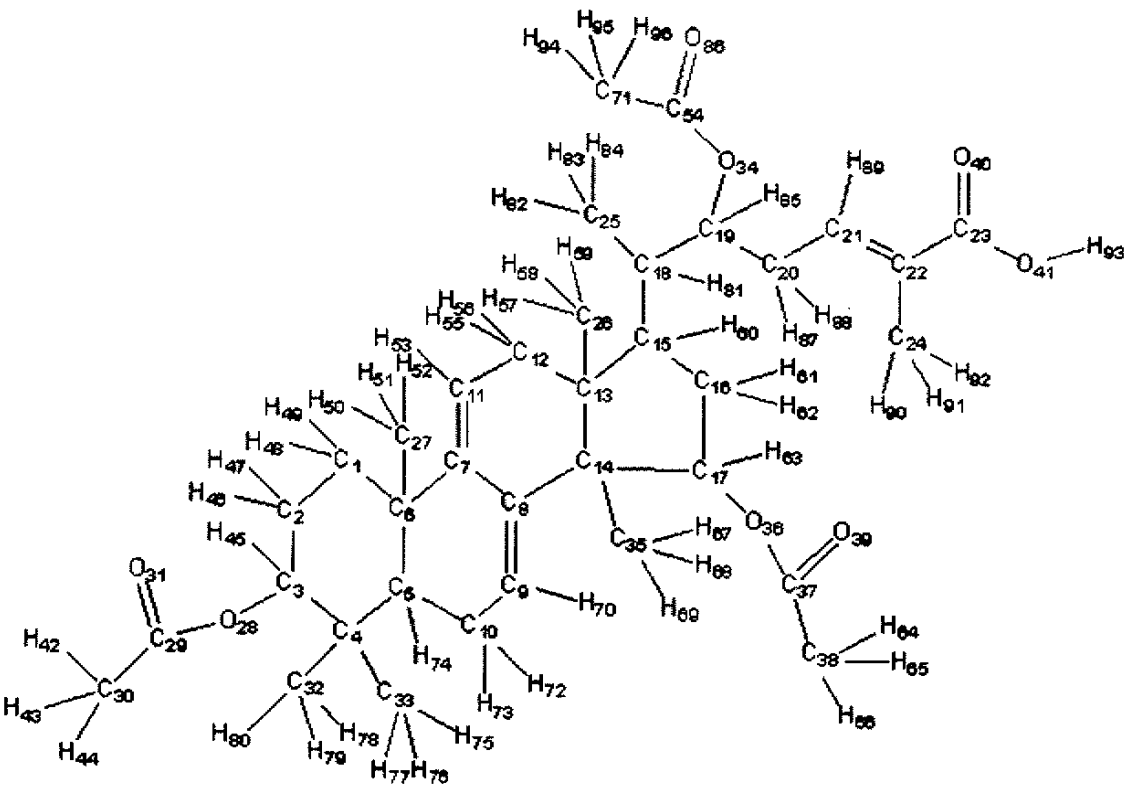


图 2 灵芝酸 M2 的结构  
Fig.2 The structure of ganoderma acid M2

2 结果与讨论

2.1 灵芝酸 M1 和 M2 的分子轨道组成

表 1 列出了两个分子的前线轨道及其临近的 10 个分子轨道,可见灵芝酸 M1 和 M2 的分子轨道结构相近,M1 与 M2 的 LUMO + 1 至 LUMO + 4 分子轨道、M1 的 HOMO - 1 至 HOMO - 5 分子轨道、M2 的 HOMO - 1 至 HOMO - 8 分子轨道能级差较小( < 1.0 eV ),这说明这些分子轨道有群电子作用.M1 的 HOMO - 1 至 LUMO + 2 能级值比 M2 的低,在前线分子轨道方面,M1( LUMO 为 - 0.25442 eV ,HOMO 为 - 9.22386 eV )比 M2( LUMO 为 0.27683 eV ,HOMO 为 - 8.83440 eV )的要低.两个分子的分子轨道组成相近,但前线轨道的能级又存在一定的差异,这预示着灵芝酸 M1 和 M2 的生物活性可能相似但又有差别.灵芝酸 M1 和 M2 分子的 HOMO 与 LUMO 分别见图 3、图 4.由图中可见,灵芝酸 M1 和 M2 分子骨架上双键及 C( 9 )所连基团( M1 为-H 和-OH ,M2 为-H )的不同对两个分子前线轨道的差异影响较大,而 C( 19 )所

连基团( M1 为两个-H ,M2 为-H 和-OAc )的不同对它们前线轨道的差异影响较小.

2.2 灵芝酸 M1 和 M2 的电荷结构

表 2 列出了两个分子中各原子上的电荷数值,可见 M1 和 M2 的电荷结构大体相近,但也有相异之处( 第 9 号 C 原子 M1 为 0.03646 ,M2 为 - 0.20760 ;19 号 C 原子 M1 为 - 0.25252 ,M2 为 0.01472 ;另外 M2 的 54、71、86 原子分别为 C、C、O 原子,M1 的为 H 原子),在第 9 号 C 原子上 M1 连接的是 OH ,M2 连接的是 H ;在第 19 号 C 原子上 M1 连接的是 2 个 H ,M2 连接的是一个 H 一个 OAc.两个分子外围的氢原子全都呈正电荷,而骨架原子大多呈电负性,在 M1 的 41 个骨架原子中只有 C( 3 )、C( 9 )、C( 17 )、C( 23 )、C( 29 )和 C( 37 )原子为正电荷,在 M2 的 44 个骨架原子中只有 C( 3 )、C( 17 )、C( 19 )、C( 23 )、C( 29 )、C( 37 )和 C( 54 )原子为正电荷.灵芝酸 M1 和 M2 分子结构上的差异( 第 9、19 号 C 原子所连基团的不同 )在各自的电荷结构上得到了充分的反映.

表 1 灵芝酸 M1 和 M2 的分子轨道能量

Tab.1 The molecular orbital energy of ganoderma acid M1 and M2

| M1 分子     |           |           |            | M2 分子     |         |           |            |
|-----------|-----------|-----------|------------|-----------|---------|-----------|------------|
| 轨道        | 能量/eV     | 轨道        | 能量/eV      | 轨道        | 能量/eV   | 轨道        | 能量/eV      |
| LUMO + 10 | 2.99380   | HOMO      | - 9.22386  | LUMO + 10 | 2.31323 | HOMO      | - 8.83440  |
| LUMO + 9  | 2.98389   | HOMO - 1  | - 9.94584  | LUMO + 9  | 2.01162 | HOMO - 1  | - 10.02450 |
| LUMO + 8  | 2.83247   | HOMO - 2  | - 10.35057 | LUMO + 8  | 1.96696 | HOMO - 2  | - 10.04725 |
| LUMO + 7  | 2.30613   | HOMO - 3  | - 10.36646 | LUMO + 7  | 1.89913 | HOMO - 3  | - 10.09872 |
| LUMO + 6  | 1.99844   | HOMO - 4  | - 10.69309 | LUMO + 6  | 1.87535 | HOMO - 4  | - 10.31011 |
| LUMO + 5  | 1.97377   | HOMO - 5  | - 10.89528 | LUMO + 5  | 1.80934 | HOMO - 5  | - 10.43517 |
| LUMO + 4  | 1.67946   | HOMO - 6  | - 10.96492 | LUMO + 4  | 1.26545 | HOMO - 6  | - 10.64301 |
| LUMO + 3  | 1.40049   | HOMO - 7  | - 11.08284 | LUMO + 3  | 1.25281 | HOMO - 7  | - 10.72536 |
| LUMO + 2  | 1.09898   | HOMO - 8  | - 11.15870 | LUMO + 2  | 1.19753 | HOMO - 8  | - 10.84169 |
| LUMO + 1  | 0.62296   | HOMO - 9  | - 11.22479 | LUMO + 1  | 0.68782 | HOMO - 9  | - 11.11680 |
| LUMO      | - 0.25442 | HOMO - 10 | - 11.29269 | LUMO      | 0.27683 | HOMO - 10 | - 11.23553 |

表 2 灵芝酸 M1 和 M2 的原子电荷

Tab.2 Atom electron of ganoderma acid M1 and M2

| M1 分子  |           |         |         | M2 分子  |           |         |         |
|--------|-----------|---------|---------|--------|-----------|---------|---------|
| 原子序号   | 电荷        | 原子序号    | 电荷      | 原子序号   | 电荷        | 原子序号    | 电荷      |
| C( 1 ) | - 0.24152 | H( 71 ) | 0.16549 | C( 1 ) | - 0.24131 | H( 45 ) | 0.16397 |
| C( 2 ) | - 0.27470 | H( 72 ) | 0.15315 | C( 2 ) | - 0.29132 | H( 74 ) | 0.13970 |
| C( 3 ) | 0.02148   | H( 73 ) | 0.14443 | C( 3 ) | 0.01660   | H( 70 ) | 0.19803 |
| C( 4 ) | - 0.07047 | H( 53 ) | 0.13693 | C( 4 ) | - 0.07984 | H( 72 ) | 0.13966 |
| C( 5 ) | - 0.12647 | H( 54 ) | 0.13917 | C( 5 ) | - 0.13289 | H( 73 ) | 0.15059 |

续表 2

| M1 分子 |          |       |         | M2 分子 |          |       |         |
|-------|----------|-------|---------|-------|----------|-------|---------|
| 原子序号  | 电荷       | 原子序号  | 电荷      | 原子序号  | 电荷       | 原子序号  | 电荷      |
| α(6)  | -0.01891 | H(55) | 0.13133 | α(6)  | -0.01751 | H(53) | 0.18507 |
| α(7)  | -0.09818 | H(56) | 0.12799 | α(7)  | -0.07479 | H(55) | 0.14065 |
| α(8)  | -0.12284 | H(60) | 0.13684 | α(8)  | -0.06598 | H(56) | 0.14336 |
| α(9)  | 0.03646  | H(61) | 0.15396 | α(9)  | -0.20760 | H(60) | 0.14637 |
| α(10) | -0.29412 | H(62) | 0.12658 | α(10) | -0.22165 | H(61) | 0.14047 |
| α(11) | -0.21601 | H(63) | 0.15670 | α(11) | -0.21806 | H(62) | 0.15384 |
| α(12) | -0.23655 | H(81) | 0.14487 | α(12) | -0.21095 | H(63) | 0.17361 |
| α(13) | -0.05643 | H(85) | 0.13623 | α(13) | -0.04884 | H(81) | 0.16372 |
| α(14) | -0.01062 | H(86) | 0.13501 | α(14) | -0.03653 | H(85) | 0.17270 |
| α(15) | -0.14091 | H(87) | 0.15130 | α(15) | -0.14377 | H(87) | 0.17546 |
| α(16) | -0.28272 | H(88) | 0.15031 | α(16) | -0.26774 | H(88) | 0.16443 |
| α(17) | 0.01195  | H(89) | 0.21912 | α(17) | 0.02132  | H(89) | 0.23624 |
| α(18) | -0.15195 | H(90) | 0.14105 | α(18) | -0.16626 | H(90) | 0.14166 |
| α(19) | -0.25252 | H(91) | 0.13621 | α(19) | 0.01472  | H(91) | 0.15150 |
| α(20) | -0.24873 | H(92) | 0.13206 | α(20) | -0.27194 | H(92) | 0.12356 |
| α(21) | -0.12101 | H(82) | 0.12048 | α(21) | -0.14333 | H(82) | 0.12715 |
| α(22) | -0.23524 | H(83) | 0.11054 | α(22) | -0.16421 | H(83) | 0.11171 |
| α(23) | 0.38363  | H(84) | 0.13738 | α(23) | 0.38599  | H(84) | 0.14406 |
| α(24) | -0.32011 | H(57) | 0.13425 | α(24) | -0.30358 | H(57) | 0.13894 |
| α(25) | -0.34004 | H(58) | 0.11087 | α(25) | -0.34192 | H(58) | 0.11026 |
| α(26) | -0.33492 | H(59) | 0.14978 | α(26) | -0.34498 | H(59) | 0.15186 |
| α(27) | -0.34082 | H(50) | 0.13418 | α(27) | -0.33305 | H(50) | 0.13224 |
| α(28) | -0.31530 | H(51) | 0.12219 | α(28) | -0.32735 | H(51) | 0.12016 |
| α(29) | 0.15315  | H(52) | 0.11890 | α(29) | 0.35581  | H(52) | 0.12931 |
| α(30) | -0.17560 | H(42) | 0.13427 | α(30) | -0.36600 | H(42) | 0.16552 |
| α(31) | -0.32322 | H(43) | 0.13535 | α(31) | -0.39071 | H(43) | 0.16695 |
| α(32) | -0.32884 | H(44) | 0.14601 | α(32) | -0.33436 | H(44) | 0.16604 |
| α(33) | -0.34249 | H(78) | 0.11672 | α(33) | -0.34010 | H(78) | 0.12056 |
| α(34) | -0.38916 | H(79) | 0.13092 | α(34) | -0.32219 | H(79) | 0.11537 |
| α(35) | -0.33909 | H(80) | 0.12950 | α(35) | -0.34034 | H(80) | 0.14976 |
| α(36) | -0.29762 | H(75) | 0.12422 | α(36) | -0.30604 | H(75) | 0.11843 |
| α(37) | 0.34782  | H(76) | 0.12322 | α(37) | 0.14588  | H(76) | 0.11984 |
| α(38) | -0.40461 | H(77) | 0.13304 | α(38) | -0.17700 | H(77) | 0.13219 |
| α(39) | -0.34907 | H(70) | 0.26363 | α(39) | -0.31823 | H(67) | 0.12337 |
| α(40) | -0.33622 | H(67) | 0.11867 | α(40) | -0.39979 | H(68) | 0.12543 |
| α(41) | -0.34544 | H(68) | 0.12719 | α(41) | -0.37487 | H(69) | 0.13895 |
| H(48) | 0.13443  | H(69) | 0.13524 | α(54) | 0.15309  | H(64) | 0.14459 |
| H(49) | 0.14282  | H(64) | 0.17532 | α(71) | -0.17838 | H(65) | 0.13816 |
| H(46) | 0.15006  | H(65) | 0.15118 | α(86) | -0.31921 | H(66) | 0.13588 |
| H(47) | 0.14554  | H(66) | 0.17383 | H(48) | 0.13428  | H(93) | 0.28322 |
| H(45) | 0.16950  | H(93) | 0.26488 | H(49) | 0.13197  | H(94) | 0.13539 |
| H(74) | 0.14514  |       |         | H(46) | 0.18220  | H(95) | 0.13998 |
|       |          |       |         | H(47) | 0.13978  | H(96) | 0.15113 |

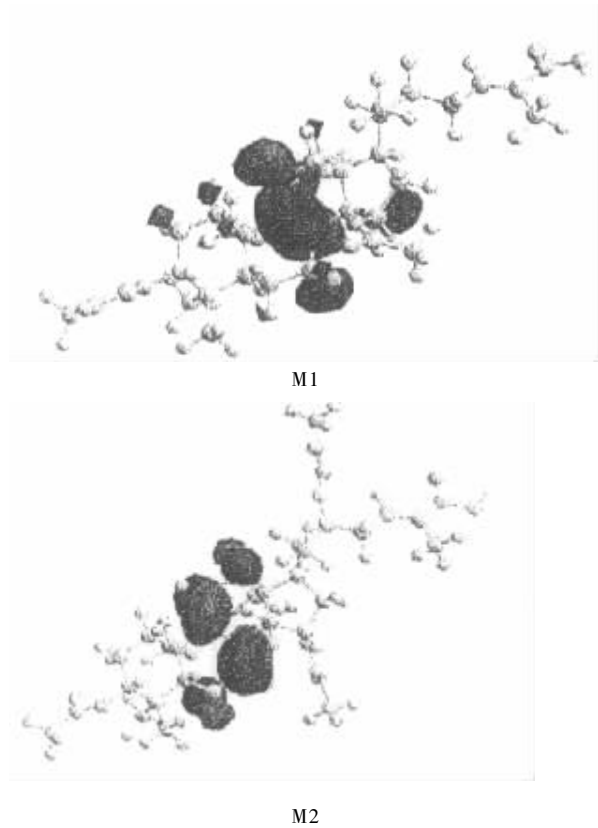


图 3 灵芝酸 M1 和 M2 的 HOMO 表面

Fig.3 The HOMO surface of ganoderma M1 and M2

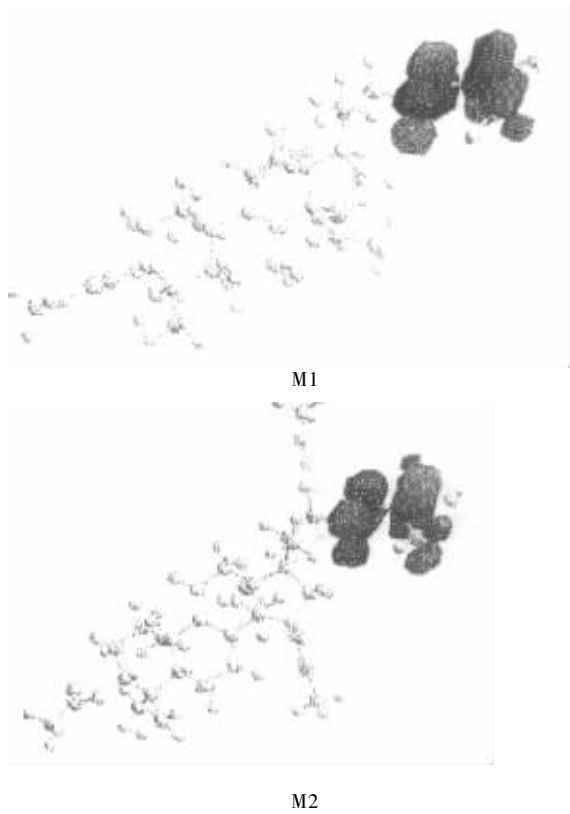


图 4 灵芝酸 M1 和 M2 的 LUMO 表面

Fig.4 The LUMO surface of ganoderma M1 and M2

3 结 论

化合物的生物活性是由其分子结构决定的 ,化合物与生物受体相互作用( 立体相互作用、轨道相互作用、电性相互作用等 )才能显现其活性 .随着计算机科学的发展 ,量子化学计算能方便地计算出化合物分子的结构组成、理化性质及其反应活性等 ,已成为化学及生物科学相关领域工作者研究化合物性质的辅助工具 .灵芝酸 M1 和 M2 都为四环三萜酸类化合物 ,量子化学半经验方法 AM1 的计算结果反映了它们结构上的差异 ,即  $\alpha(9)$  及  $\alpha(19)$  所连基团不同 .它们的分子轨道组成及电荷结构方面具有许多相似之处 ,推测它们可能有相近的生物活性 ;在前线轨道方面 ,M1 的 LUMO 为  $-0.25442\text{ eV}$  ,M2 的 LUMO 为  $0.27683\text{ eV}$  ,M1 的 HOMO 为

$-9.22386\text{ eV}$  ,M2 的 HOMO 为  $-8.83440\text{ eV}$  ,这又预示着它们的差异 .抑菌实验表明 ,它们均能抑制大肠杆菌、产气杆菌、金黄色葡萄球菌及肠炎杆菌的生长 ,但灵芝酸 M1 的抑菌能力较 M2 为强<sup>[4,5]</sup> .根据前线轨道理论 ,一个分子的最高占有轨道 (HOMO) 和最低空轨道 (LUMO) 是决定其性质和活性的关键 ,灵芝酸 M1 的 LUMO 能量较低 ,接受外来电子的能力强 ,从而具有较强的反应活性 ,AM1 的计算较好地解释了实验结果 .从两个分子的前线轨道看 ,灵芝酸 M1 和 M2 前线轨道的差异主要是由于分子骨架上双键及  $\alpha(9)$  上所连基团的不同 ,为此 ,作者认为它们间生物活性的差异亦是由骨架上双键及  $\alpha(9)$  上所连基团的不同引起的 ,而 C (19) 上所连基团的不同对活性的差异影响较小 .

参考文献 :

[ 1 ] 赵东旭 , 杨新林 , 王帮武 , 等 . 灵芝研究的若干进展 [ J ] . 食用菌学报 , 1999 , 6 ( 3 ) : 59 - 64 .  
[ 2 ] MEKKAWY S , MESELHY M R , NAKAMURA N , et al . Anti - HIV - 1 protease substances from *Ganoderma lucidum* [ J ] . *Phytochem* , 1998 , 49 ( 6 ) : 1651 - 1657 .  
[ 3 ] MIN B S , NAKAMURA N , MIYASHIRO H , et al . Triterpenes form the spores of *Ganoderma lucidum* and their inhibitory activity against HiV - 1 protease [ J ] . *Chem Pharm Bull* , 1998 , 46 ( 10 ) : 1607 - 1612 .  
[ 4 ] 李平作 . 灵芝深层发酵生产生物活性物质的研究 [ D ] . 无锡 : 无锡轻工大学 , 1997 .  
[ 5 ] 李平作 , 章克昌 . 灵芝发酵菌丝体中灵芝酸的分离纯化及生物活性检测 [ J ] . 天然产物研究与开发 , 1999 , 11 ( 4 ) : 67 - 70 .