

2, 3-二羟基-5-甲氧羰基苄基胺羧酰胺螯合剂 促排铀酰的计算机模拟研究

王勇为 颜庆瑜 谢毓元

(中国科学院上海药物研究所, 上海 200031)

用改进的计算机模型模拟研究了铀酰离子中毒血液体系在加入 2, 3-二羟基-5-甲氧羰基苄基胺羧酰胺螯合剂前后的各种配位平衡, 讨论了铀酰离子的中毒浓度和螯合剂的剂量对螯合效率的关系, 评估了这些螯合剂对铀酰离子的迁移能力和对体内必需金属离子的影响。

关键词: 计算机模拟 铀酰 胺羧酰胺螯合剂 配位平衡

血液是一个多金属多配体体系, 所有金属离子和配体之间竞相结合形成各种配合物, 这些竞争反应影响螯合剂与金属离子的整合率, 因此有必要了解金属离子在各个配体之间的分配情况, 这比仅考虑金属离子和螯合剂的稳定常数要真实得多。

Perrin 用 COMICS 程序模拟计算了铜和铅的螯合剂促排⁽¹⁾, Jones 等用模型法研究了镉从人体的排除⁽²⁾, Duffield 等用模型法进行了钷在人血液中的物种分析和氨基酸促排研究^(3, 4)。我们已经进行了一些 2, 3-二羟基-5-甲氧羰基苄基胺羧酰胺螯合剂与金属离子的配位平衡研究^(5, 6), 本文对血液中铀酰中毒和用这些螯合剂(CA2-CA6)促排进行模拟研究, 并简化了计算模型。

结 果 与 讨 论

一. 组份的选择和模型的建立

以前的模拟研究尽可能把血液中的配体和金属离子包括在内, 并考虑所有的配位平衡, 计算量太大, 这对促排研究不一定有意义, 我们所关心的是螯合剂对铀酰离子的整合效率和有多少必需金属离子与之结合。因此本研究只选择浓度高、生成常数大的组份, 并且只考虑这些组份间的主要平衡。表 1 列出了血浆模型计算中涉及的 4 个金属离子和 24 个配体及它们的浓度^(1, 7)。

选这样 4 个金属离子是合理的。因为在血浆中除 Na^+ 、 K^+ 外, 它们为主要金属。铜和锌是人体中重要的微量元素, 钙和镁在血清中的游离浓度很高, 一直被认为是影响螯合剂效率的首要金属离子。由于只对甘氨酸和谷氨酸进行了混配配位平衡研究, 我们对氨基酸作“归类合并”, 例如丙氨酸、缬氨酸和甘氨酸都属中性氨基酸, 从结构和生成常数来看三元配合物的形成和生成常数应和甘氨酸基本相同, 因此在计算中把这些氨基酸作为一个配体来处理。另外还考虑了一个大分子: 血清白蛋白, 它是重金属的输送蛋白之一, BSA 和 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、

Cu^{2+} 、 Zn^{2+} 及 UO_2^{2+} 的生成常数已有报道^[8-10]。采用简化模型, 只需一百多个物种就可进行计算。

表 1 血浆模型计算中的金属离子和配体以及它们的浓度

Table 1 Selected Metal Ions and Ligands and Their Concentrations in Computer Simulation

metal ion	Mg^{2+}	Ca^{2+}	Cu^{2+}	Zn^{2+}
conc.(mol / l)	1.1×10^{-3}	2.5×10^{-3}	1.1×10^{-6}	1.5×10^{-5}

ligand	conc.(mol / l)	ligand	conc.(mol / l)	ligand	conc.(mol / l)
* glycinate	2.43×10^{-4}	methionate	2.90×10^{-5}	prolinate	2.11×10^{-4}
alanate	3.70×10^{-4}	phenylalanate	6.40×10^{-5}	carbonate	2.45×10^{-2}
valinate	2.27×10^{-4}	HO-prolinate	7.00×10^{-6}	phosphate	3.81×10^{-4}
leucinate	1.24×10^{-4}	cystinate	2.30×10^{-5}	citrate	1.13×10^{-4}
isoleucinate	6.50×10^{-5}	* * glutamate	4.80×10^{-5}	lactate	1.82×10^{-3}
glutaminatc	5.21×10^{-4}	aspartate	5.00×10^{-6}	salicylate	5.00×10^{-6}
asparaginatc	5.50×10^{-5}	* * * serinate	1.22×10^{-4}	oxalate	1.20×10^{-5}
arginate	9.50×10^{-5}	threoninate	1.50×10^{-4}	albumin	6.10×10^{-4}

*, * * and * * * refer to values 1.70×10^{-3} mol / l, 5.30×10^{-5} mol / l and 3.72×10^{-4} mol / l to be used in simulation respectively.

二. 铀酰离子在血浆中的分配

当不存在螯合剂, 考虑了 75 个配合物, 在 $\text{pH} = 7.4$, 计算了不同铀酰总浓度(为了模拟不同程度的中毒)的分配(见表 2)。

表 2 $\text{pH} = 7.4$ 时铀酰在血浆中的分配(T_{UO_2} %)

Table 2 Distribution of Uranyl in Blood Plasma at $\text{pH} 7.4$ (T_{UO_2} %)

species	uranyl conc.(mol / l)		
	1×10^{-2}	1×10^{-3}	1×10^{-4}
$\text{UO}_2(\text{Alb})_0.6$	10	92	97
$\text{UO}_2(\text{Gly})(\text{OH})$	15	0	0
$\text{UO}_2(\text{CO}_3)_2$	54	2	0
$\text{UO}_2(\text{CO}_3)_3$	16	2	0
free Mg^{2+}	95	87	87
free Ca^{2+}	94	84	78
$\text{Cu}(\text{Alb})$	99	33	4
$\text{Cu}(\text{Alb})_2$	0	66	96
$\text{Zn}(\text{Alb})$	0	98	100
$\text{Zn}_2(\text{Alb})$	9	2	0

Alb = albumin, Glu = glutamate, Ser = serinate, Cit = citrate

结果表明, 当血浆中 UO_2^{2+} 总浓度低于 10^{-3} mol / l 时, UO_2^{2+} 主要与白蛋白结合, 且基本上不影响必需金属的分布。当 UO_2^{2+} 浓度较高达到 10^{-2} mol / l 时, UO_2^{2+} 除与白蛋白结合

外, 主要与碳酸根结合; 必需金属分布发生明显变化: Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 的游离浓度增大, 结合在锌上的白蛋白基本上被取代, 铜和白蛋白由 1:2 结合为主变为 1:1 结合为主。

三. 螯合剂对铀酰的螯合效率和副作用

存在螯合剂时, 算得的 UO_2^{2+} 的主要物种见表 3, 图 1—图 5 反映了螯合剂与各金属离子的百分结合率和螯合剂总浓度的关系。

可以看到, 在此系列中 CA5 是比较理想的螯合剂, 在较低浓度 ($5 \times 10^{-4} \text{ mol/l}$) 可获得较高的螯铀率 (76%), 除了 Zn^{2+} 损失较严重 (57%), Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 和 Cu^{2+} 没有显著减少。然而, 增加螯合剂的浓度并没有好处, 虽然螯铀率提高了, 但和必需金属损失相比意义不大。CA3 和 CA4 也是比较理想的铀螯合剂, 它们在较低浓度 ($1 \times 10^{-3} \text{ mol/l}$) 的螯铀率超过 60%, 且对 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Cu^{2+} 的影响较小, 但 Zn^{2+} 损失很大。其他螯合剂必须在超过血液中 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 浓度时才有可观的螯铀率, 但必需金属除 Cu^{2+} 外都有严重迁移。由表 3 可见铀配合物的主要形式是螯合剂和体内小分子配体的混配配合物。虽然氨基酸浓度高, 和 UO_2^{2+} 结合的稳定性也大, 但柠檬酸、草酸和乳酸等一些有机含氧酸参与的混配物占支配地位。5 个螯合剂的螯铀能力为:

$$\text{CA5} > \text{CA3}, \text{CA4} > \text{CA6} > \text{CA2}$$

这个顺序与螯合剂和 UO_2^{2+} 和稳定性顺序并不一致。

表 3 螯合剂存在时铀酰在血浆中的分配

Table 3 Percentage of Uranyl in Mixed Ligand Fraction in Presence of Chelating Agents

($\text{pH} = 7.4$, $C_{\text{UO}_2} = 1 \times 10^{-4} \text{ mol/l}$, $C_{\text{CA}} = 5 \times 10^{-3}$)

CA	no	main species	P	CA	no	main species	P
CA2	111	$\text{UO}_2(\text{CA2})(\text{Cit})$	5	CA5	118	$\text{UO}_2(\text{CA5})(\text{Cit})$	2
		$\text{UO}_2(\text{CA2})(\text{Cit})\text{H}$	32			$\text{UO}_2(\text{CA5})(\text{Cit})\text{H}$	24
		$\text{UO}_2(\text{CA2})(\text{Gly})$	8			$\text{UO}_2(\text{CA5})(\text{Cit})\text{H}_2$	4
		$\text{UO}_2(\text{CA2})(\text{Lac})$	9			$\text{UO}_2(\text{CA5})(\text{Lac})$	38
CA3	111	$\text{UO}_2(\text{CA3})(\text{Cit})$	5			$\text{UO}_2(\text{CA5})(\text{Lac})\text{H}$	26
		$\text{UO}_2(\text{CA3})(\text{Cit})\text{H}$	10	CA6	112	$\text{UO}_2(\text{CA6})(\text{Cit})$	4
		$\text{UO}_2(\text{CA3})(\text{Oxa})\text{H}$	2			$\text{UO}_2(\text{CA6})(\text{Cit})\text{H}$	11
		$\text{UO}_2(\text{CA3})(\text{Lac})$	74			$\text{UO}_2(\text{CA6})(\text{Oxa})\text{H}$	2
CA4	114	$\text{UO}_2(\text{CA4})(\text{Cit})$	13			$\text{UO}_2(\text{CA6})(\text{Lac})$	55
		$\text{UO}_2(\text{CA4})(\text{Cit})\text{H}$	17				
		$\text{UO}_2(\text{CA4})(\text{Oxa})\text{H}$	5				
		$\text{UO}_2(\text{CA4})(\text{Lac})$	56				

no—number of species, P—percentage

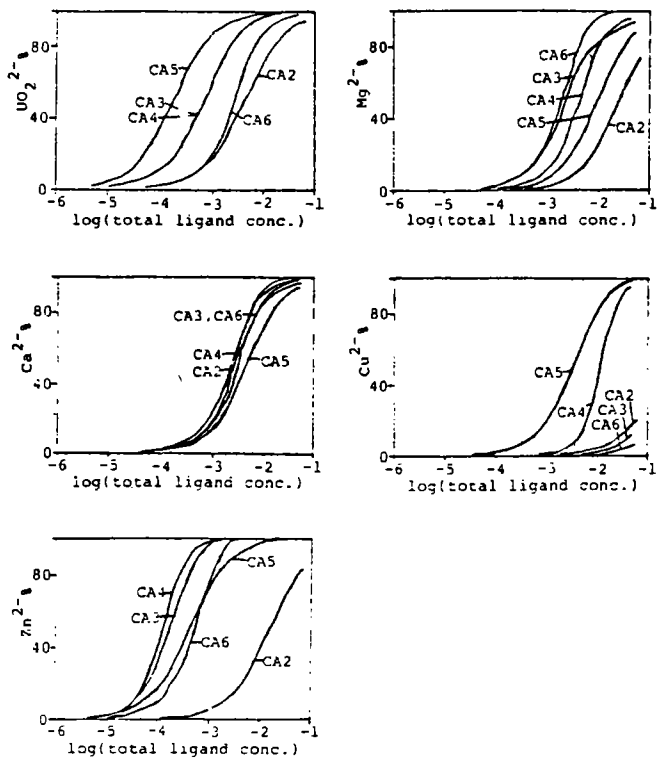


图 1-图 5 金属离子百分结合率与配体浓度关系图

Fig.1-Fig.5 Curves for metal binding percentage versus log ligand concentration

若体内 UO_2^{2+} 浓度较高，则铀配合物的形式有所变化(以 CA5 为例，见表 4)，氨基酸参与混配物的形成，CA5 还开始形成螯合剂的二元配合物。表 5 反映了各螯合剂在不同 UO_2^{2+} 总浓度下达到相同整铀率时必须金属的迁移情况。结果表明,在高 UO_2^{2+} 浓度整合因螯合剂浓度提高而引起更多的必需金属损失。而另一方面，在 UO_2^{2+} 浓度从 10^{-4} mol/l 增至 10^{-3} mol/l 时，螯合剂浓度不必十倍地增加，也能达到同样的整铀效果而 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 损失不至很大。

四.小结

模拟计算表明混配配合物是结合铀的主要方式。从整合效率和螯合剂浓度或铀酰浓度的关系可知，当体内 UO_2^{2+} 浓度接近或超过小分子配体浓度时，虽然整铀率不降低，但减小了混配物的形成或增加了必需金属的损失而间接降低螯合剂的效果。必需金属的损失是螯合剂毒性的主要原因，对于 Cu^{2+} ，只有在螯合剂浓度很高时才有明显的迁移作用，而 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Zn^{2+} 的损失足以产生生理效应。只有象 CA5 这样的螯合剂，在低剂量可整合大部分铀，而与必需金属的结合较少看来是有前途的。

表 4 不同铀酰浓度时血浆中的主要配合物和百分含量

Table 4 Dominant Complexes and Percentage at Various Uranyl Concentrations in Blood Plasma (pH = 7.4, $C_L = 1 \times 10^{-2} \text{ mol/l}$)

main species	uranyl conc. (mol/l)	
	1×10^{-2}	1×10^{-4}
$\text{UO}_2(\text{CA5})$	10	—
$\text{UO}_2(\text{CA5})(\text{Gly})$	2	—
$\text{UO}_2(\text{CA5})(\text{Gly})\text{H}$	15	—
$\text{UO}_2(\text{CA5})(\text{Cit})$	—	2
$\text{UO}_2(\text{CA5})(\text{Cit})\text{H}$	—	24
$\text{UO}_2(\text{CA5})(\text{Cit})\text{H}_2$	—	4
$\text{UO}_2(\text{CA5})(\text{Oxa})$	—	2
$\text{UO}_2(\text{CA5})(\text{Lac})$	11	39
$\text{UO}_2(\text{CA5})(\text{Lac})\text{H}$	7	26

表 5 不同铀酰浓度下螯合剂和各金属离子的百分结合率(pH = 7.4)

Table 5 Binding Percentage of Metal Ions with Chelating Agents at Various Uranyl Concentrations (pH = 7.4)

CA	$C_L \cdot 10^3$ mol/l	$C_{\text{UO}_2} \cdot 10^3$ mol/l	$C_L : C_{\text{UO}_2}$	metal ion				
				UO_2^{2+}	Mg^{2+}	Ca^{2+}	Cu^{2+}	Zn^{2+}
CA2	25.1	1.00	25.1	75	51	94	14	69
	11.1	0.10	111	75	29	86	4	42
CA3	10.0	1.00	10.0	95	91	85	2	100
	5.00	0.10	50.0	93	79	69	1	100
CA4	3.16	1.00	3.2	74	31	53	5	100
	1.76	0.10	17.6	75	21	40	2	100
CA5	1.50	1.00	1.5	77	5	12	23	75
	0.50	0.10	5.0	76	3	7	10	57
CA6	6.31	1.00	6.3	71	87	81	1	100
	5.00	0.10	50.0	74	85	77	0	100

参 考 文 献

- [1] Agarwal, R. P., Perrin, D. D., *Agents and Actions*, 6, 667(1976).
- [2] Jones, D., Smith, G. L., May, P. M., Williams, D. R., *Inorg. Chim. Acta*, 93, 93(1984).
- [3] Berthon, G., Matuchansky, C., May, P. M., *J. Inorg. Biochem.*, 13, 63(1980).
- [4] Duffield, J. R., May, P. M., Williams, D. R., *J. Inorg. Biochem.*, 20, 199(1984).

- [5] 王勇为、颜庆瑜、谢毓元, 无机化学学报, (1994).
- [6] 王勇为、颜庆瑜、谢毓元, 无机化学学报, (1994).
- [7] May, P. M., Linder, P. W., Williams, D. R., *J. C. S. Dalton*, 588(1977).
- [8] Osterberg, R., *Metal Ions in Biological Systems*, Vol. 3, p. 78, Marcel Dekker, Inc., New York, (1974).
- [9] Ryall, R. G., *Competitive Dialysis Studies of Metal-Protein Equilibria*, Ph. D. Thesis(Australian National University, Canberra, 1975).
- [10] Chevri, S., Likhner, D., *Med. Radiol.*, 13(8), 53(1968).

COMPUTER SIMULATION OF URANYL DECORPORATION USING CHELATING AGENTS 2, 3-DIHYDROXY-5- CARBOMETHOXYBENZYL AMINOCARBOXYLIC ACID AMIDE

Wang Yongwei Yan Qingyu Xie Yuyuan

(Shanghai Institute of Materia Medica, Academia Sinica, Shanghai 200031)

An improved computer model that is used to simulate uranyl equilibria in blood plasma in absence or presence of aminocarboxylic acid amide chelating agents was established. The relationships between uranyl toxic concentrations, doses of chelating agent and chelating efficiency were discussed. The relative ability of these chelating agents to mobilize uranyl and certain essential metals has thus been assessed.

Keywords: computer simulation uranyl complex equilibrium
aminocarboxylic acid amide chelating agent