

五种西佛碱配合物对金黄色葡萄球菌代谢抑制的 热化学研究

刘 义 冯 英 谢昌礼 屈松生*

(武汉大学化学系, 武汉 430072)

冯长建 乐芝凤 张香才 吴自慎

(华中师范大学化学系, 武汉 430070)

用微量热法研究了五种西佛碱金属配合物对金黄色葡萄球菌代谢抑制作用。发现不同西佛碱金属配合物对金黄色葡萄球菌的作用效果不同, 其药效为: $\text{Cu}(\text{---})\text{-L} > \text{Cu}(\text{---})\text{-OVG} > \text{Co}(\text{---})\text{-L} > \text{Zn}(\text{---})\text{-OVG} > \text{Zn}(\text{---})\text{-L}$, 半抑制浓度 HIC 依次增大。不同金属配合物作用下, 金黄色葡萄球菌代谢热谱有所不同, 说明不同西佛碱金属配合物对金黄色葡萄球菌作用的方式不同。

关键词: 西佛碱金属配合物 金黄色葡萄球菌 微量热法 热化学

微量热法用于研究药物对微生物的作用, 可得到很多信息^[1]。我们已对细菌代谢进行过研究, 获得了完整的热谱^[2]。这种热谱在相同的条件下, 具有良好的重现性和明显的特征性, 可作为细菌的“指纹图”。进一步还可以求出它们的生长速率常数、传代时间和激活能^[3], 及其他的热力学参数^[4]。对结构不同的西佛碱金属配合物, 与细胞作用的效果亦应有所不同, 这些差异在热谱上将有所反映。弄清这些差异及化合物的构效关系, 以及获得不同的化合物对细菌代谢影响方面的信息, 无疑对于指导药物合成, 探讨构效关系, 药物筛选等均有重要的意义。

本文用 LKB-2277 生物活性监测系统, 研究了五种西佛碱金属配合物对金黄色葡萄球菌代谢抑制作用。根据细菌生长期的热谱, 求算了细菌生长的速率常数、传代时间和半抑制浓度 HIC 等参数, 定量地说明了五种西佛碱配合物对金黄色葡萄球菌的抑制情况。

实 验 部 分

一. 仪器

瑞典产 LKB-2277 生物活性监测系统, 系统恒温于 30 , 恒温精度为 ± 0.0001 。其原理、结构、性能和操作详见文献^[5]。

二. 实验材料

* 收稿日期: 1995-07-05。

国家自然科学基金资助项目。

* 通讯联系人。

第一作者: 刘 义, 男, 25 岁, 博士研究生, 现从事生物热化学和热分析研究。

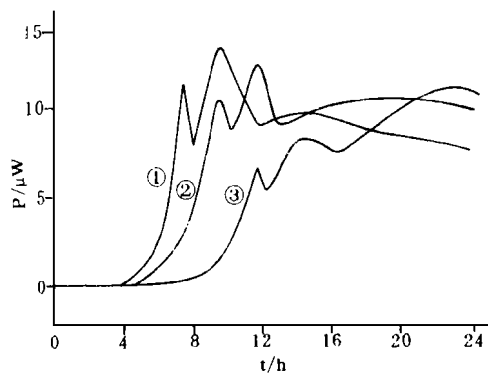


图3 金黄色葡萄球菌在 $\text{Cu}(\text{II})\text{-L}$ 作用下代谢热谱

Fig. 3 Thermograms of *S. aureus* under the effect of $\text{Cu}(\text{II})\text{-L}$

①20 $\mu\text{g/ml}$ ②49 $\mu\text{g/ml}$ ③80 $\mu\text{g/ml}$

到了各种不同情况下的代谢热谱,如图2~7所示。这些图谱在相同条件下,有良好的重现性。

图2~7中细菌生长期热谱曲线中的数据,按指数生长模型^[5],以 $\ln P_t$ 对 t 进行不同浓度下的生长速率常数 k 。由 $t_G = \lg 2/k$ 得出不同条件下的细菌传代时间 t_G 。同时对细菌生长期的热谱进行积分,得细菌在生长期的发热量 Q ,如表1所示。

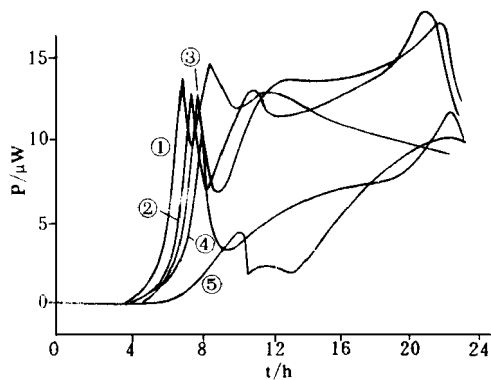


图5 金黄色葡萄球菌在 $\text{Co}(\text{II})\text{-L}$ 作用下代谢热谱

Fig. 5 Thermograms of *S. aureus* under the effect of $\text{Co}(\text{II})\text{-L}$

①10 $\mu\text{g/ml}$ ②20 $\mu\text{g/ml}$ ③30 $\mu\text{g/ml}$

④50 $\mu\text{g/ml}$ ⑤100 $\mu\text{g/ml}$

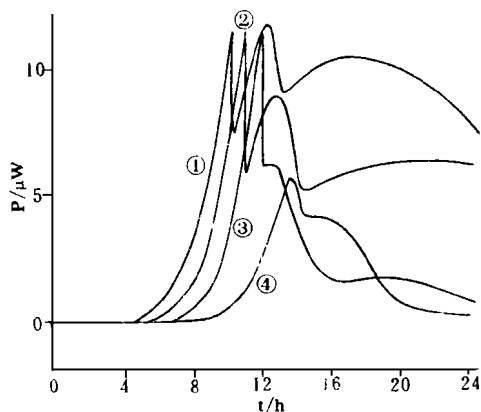


图4 金黄色葡萄球菌在 $\text{Cu}(\text{II})\text{-OVG}$ 作用下代谢热谱

Fig. 4 Thermograms of *S. aureus* under the effect of $\text{Cu}(\text{II})\text{-OVG}$

of $\text{Cu}(\text{II})\text{-OVG}$

①12 $\mu\text{g/ml}$ ②35 $\mu\text{g/ml}$ ③50 $\mu\text{g/ml}$

④100 $\mu\text{g/ml}$

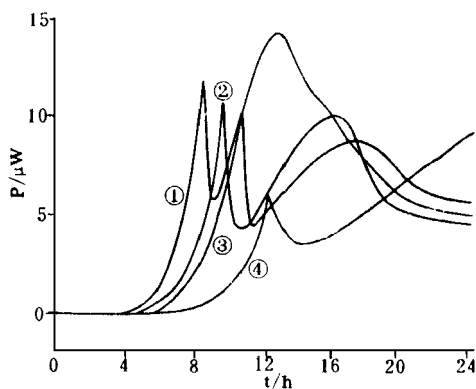


图6 金黄色葡萄球菌在 $\text{Zn}(\text{II})\text{-OVG}$ 作用下代谢热谱

Fig. 6 Thermograms of *S. aureus* under the effect of $\text{Zn}(\text{II})\text{-OVG}$

①30 $\mu\text{g/ml}$ ②60 $\mu\text{g/ml}$ ③100 $\mu\text{g/ml}$

④120 $\mu\text{g/ml}$

图 7 金黄色葡萄球菌在 $Zn()-L$ 作用下代谢热谱

Fig. 7 Thermograms of *S. aureus* under the effect of $Zn()-L$
① 50 $\mu g/ml$ ② 100 $\mu g/ml$ ③ 120 $\mu g/ml$
④200 $\mu g/ml$

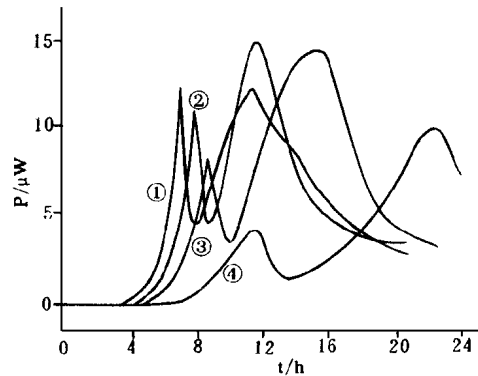


表 1 金黄色葡萄球菌在不同条件下的 k 、 t_G 和 Q

Table 1 Rate Constant k , Generation Time and Heat Output Q of *S. Aureus* under Different Condition at 303 K

drug	$C(\mu g/ml)$	$k(min^{-1})$	$t_G(min)$	$Q(J)$
control	0	0.01983	34.9	0.04072
	20	0.01614	42.9	0.04381
$Cu()-L$	40	0.01143	60.6	0.05353
	80	0.00905	72.6	0.03189
	10	0.01752	39.6	0.05216
$Co()-L$	20	0.01683	41.2	0.05040
	30	0.01605	42.9	0.04496
	50	0.01364	50.0	0.04320
	100	0.01036	66.8	0.03420
	50	0.01974	35.1	0.04201
$Zn()-L$	100	0.01504	46.1	0.04291
	120	0.01422	48.7	0.03632
	200	0.01003	69.1	0.03330
	12	0.01847	37.5	0.04348
$Cu()-OVG$	35	0.01592	43.5	0.04504
	50	0.01400	49.5	0.03654
	100	0.00899	77.1	0.03258
	30	0.01843	37.6	0.04421
$Zn()-OVG$	60	0.01505	46.1	0.04144
	100	0.01123	61.7	0.05162
	120	0.00923	75.1	0.02891

C : concentration of the drug

由 k 随配合物浓度变化的情况, 可得出 $k \sim C$ 关系式及其相关系数 R 。定义半抑制浓度(HIC)为: 当细菌生长速率常数被抑制为未加药时的 1/2 时, 所对应的配合物浓度。于是由 $k \sim C$ 关系式, 可得出不同配合物的 HIC。如表 2 所示。

表 2 不同配合物的 $k \sim C$ 式和 HIC
Table 2 $k \sim C$ Equations and HIC of Different Complexes

complex	$k \sim C$ equation	R	HIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
$\text{Cu}(\text{---})\text{-L}$	$k = 0.02011 - 0.000267C + 1.5943 \times 10^{-6}C^2$	0.9934	58.8
$\text{Co}(\text{---})\text{-L}$	$k = 0.01830 - 8.1398 \times 10^{-5}C$		103.0
$\text{Zn}(\text{---})\text{-L}$	$k = 0.02512 - 0.000120C + 2.2331 \times 10^{-7}C^2$		204.7
$\text{Cu}(\text{---})\text{-OVG}$	$k = 0.01964 - 1.0755 \times 10^{-4}C$	0.9990	90.4
$\text{Zn}(\text{---})\text{-OVG}$	$k = 0.02136 - 1.0150 \times 10^{-4}C$	0.9993	112.8

由表 2 可见, 五种配合物的效果为: $\text{Cu}(\text{---})\text{-L} > \text{Cu}(\text{---})\text{-OVG} > \text{Co}(\text{---})\text{-L} > \text{Zn}(\text{---})\text{-OVG} > \text{Zn}(\text{---})\text{-L}$ 。

讨 论

热谱反映了在西佛碱金属配合物作用下, 金黄色葡萄球菌代谢活性变化的情况。其生长速率常数的变化和 HIC 值, 可作为评价西佛碱金属配合物抑菌作用的一个定量标准。一般地说, 随着浓度的增大, (1) 细菌代谢的停滞期(lag phase)增长; (2) 其整个代谢过程的时间增长; 代谢峰略向后移; (3) 生长期中最大发热功率 P_{max} 减小; (4) 传代时间增长。实验的结果表明, k 随西佛碱金属配合物浓度 C 的变化, 不同的配合物有不同的关系式, 有的为线性关系, 有的则不是(如表 2 所示)。由热谱可得出细菌在生长期的发热量 Q 。

由热谱可见, 五种西佛碱金属配合物作用下, 金黄色葡萄球菌代谢热谱稍有不同。说明不同的西佛碱金属配合物对金黄色葡萄球菌代谢抑制作用的方式不同, 从而抑制效果也不同。由微量热所得的结果, 反映了其代谢活性的变化, 从而反映了不同配合物作用下, 细菌的生理、生化和代谢特征的变化。

微量热法得出的结果比经典的琼脂平板法快得多, 且能自动跟踪记录, 并有很好的重现性和灵敏度。本文的结果说明: 用微量热法研究药物对细菌抑制作用, 可为药物筛选和确定药物对细菌作用提供定量的依据。此项工作对于药学、化学、医学等学科的交叉研究, 药物筛选以及探讨药物的构效关系等有重要意义。

参 考 文 献

[1] Xie, Changli et al, *Thermochimica Acta*, **197**, 101-107(1992).
[2] 谢昌礼等, 微生物学报, **29**(2), 149-151(1989).
[3] 汤厚宽等, 物理化学学报, **3**(2), 113-116(1987).
[4] Xie, Weihong et al, *Thermochimica Acta*, **195**, 297-302(1992).
[5] Xie Changli et al, *Thermochimica Acta*, **123**, 33-41(1988).
[6] 冯长建等, 华中师范大学学报(自然科学版), **28**(4), 499-502(1994).

THERMOCHEMICAL STUDY ON THE INHIBITION OF SCHIFF BASE METAL COMPLEXES TO THE METABOLISM OF *S. AUREUS*

Liu Yi Feng Ying Xie Changli Qu Songsheng

(*Department of Chemistry, Wuhan University, Wuhan 430072*)

Feng Changjian Yue Zhifeng Zhang Xiangcai Wu Zishen

(*Department of Chemistry, Huazhong Normal University, Wuhan 430070*)

In this paper, the inhibition of five kinds of Schiff base metal complexes on *S. aureus* have been studied by the method of microcalorimetry. The results show that different kind of complex has different effect on *S. aureus*, it follows the sequence of $\text{Cu}(\text{---})\text{-L} > \text{Cu}(\text{---})\text{-OVG} > \text{Co}(\text{---})\text{-L} > \text{Zn}(\text{---})\text{-OVG} > \text{Zn}(\text{---})\text{-L}$, their half inhibitory concentrations(HIC) are increased respectively. Under the action of different complexes, their metabolic thermograms are different, the mechanisms of their actions are also different.

Keywords: microcalorimetric method Schiff base metal complex *S. aureus*
thermochemistry