

量子药理学及其在我国现状

翁 元 凯

(中国药科大学物理化学教研室, 南京)

提 要

本文试图使药物化学家和药理学家充分了解量子药理学在研究和开发新药中的作用。文中先简单说明量子药理学的兴起,尔后分四段叙述,即理论基础;扼要介绍常用的半经验方法;被计算的分子性质,特别是电荷分布和分子静电势;以及量子药理学在我国现状。

物质的基本描述方法是量子力学,它惯于用数学形式表达物理现象的本质,使人们对微观世界的认识日益深入。运用量子力学的理论和方法处理化学问题的量子化学,已成功地揭示了分子性质、分子间相互作用和化学反应的本质等问题。这启示人们用同样的方法,从原子和分子中的电子行为着手去探索别的有关学科的本质问题,例如去研究药理学的问题,就成为很自然的趋势。虽然药理学是涉及药物分子与机体相互作用的学科,而机体又是复杂的有机体,其组织和生化反应既严密又精巧地互相配合,但一切生命现象均遵循已知的物理化学定律,所以用量子力学的理论和方法去研究药理学的问题乃是可行的,这样就逐渐形成了量子药理学这门边缘学科。

一、理 论 基 础

量子药理学是从求解生物活性分子的定态薛定谔方程 $\hat{H}\Psi = E\Psi$ 开始的,式中 $\hat{H}$ 是哈密顿算符, Ψ 是生物活性分子的波函数,它是在多维空间中的坐标和自旋变量的函数,包含该分子的所有稳定态信息。一旦求得波函数 Ψ ,原则上就可用下式求出各种可观测量 G 的期望值: $\langle G \rangle = \langle \Psi | \hat{G} | \Psi \rangle$ 。生物活性分子是多原子分子,其能量关系极为复杂,经作出以下基本

近似:(一)绝热近似,也称 Born-Oppenheimer 近似,即把电子运动和原子核运动分开来考虑,并把核看成相对于电子是固定的;(二)非相对论近似,即把电子的质量视为不变;(三)忽略磁相互作用(除了需特别考虑自旋耦合的情况以外),电子能量的哈密顿算符(用原子单位)可表为:

$$\hat{H} = -\frac{1}{2} \sum_i \nabla_i^2 - \sum_{\alpha} \sum_i (Z/r_{\alpha i}) + \sum_{i>j} \sum_i 1/r_{ij}$$

式中下标 i, j 指电子,下标 α 指核, r 为距离, Z 为原子序数;第一项是电子的动能算符,第二项为电子与核的吸引能,末项为电子间的排斥能。由于排斥能 $1/r_{ij}$ 同时包含电子 i 和电子 j 的坐标,不能分离变量,故薛定谔方程难于精确求解,常采用分子轨道近似方法。

分子轨道法认为:分子中每个电子各自独立地在分子实和其它电子所产生的平均势场中运动,每个电子都有相同形式的单电子哈密顿算符 $\hat{h}_i$,每个电子的波函数 ϕ_i (即分子轨道)是算符 $\hat{h}_i$ 所对应的薛定谔方程: $\hat{h}_i \phi_i = \epsilon_i \phi_i$ 的解;整个分子的波函数 Ψ 可用这些分子轨道的乘积来描述。这个假定是分子轨道法的基础,称为分子轨道近似;它所隐含的物理模型是

独立电子模型。

根据两个电子不能占有同一轨道的 Pauli 原理,知分子波函数应是反对称的,即交换任意两个电子的标号,波函数 Ψ 要改变符号,故 Ψ 应以 Slater 行列式表出。Slater 行列式用其主对角元已足够定义它,所以含有 $2n$ 个电子的闭壳层分子(药理学感兴趣的多属闭壳层分子)的 Slater 行列式常简写成下式:

$$\Psi(1, 2, \dots, 2n-1, 2n) = |\phi_1(1)\phi_1(2)\dots\phi_n(2n-1)\phi_n(2n)| \quad (1)$$

式中 ϕ_i 表示包含自旋函数 α , $\bar{\phi}_i$ 包含自旋函数 β ; 归一化常数明显是 $\frac{1}{\sqrt{2n!}}$, 故略去。

单电子哈密顿算符 $\hat{h}_i$ 为:

$$\hat{h}_i = -\frac{1}{2}\nabla_i^2 - \sum_a Z_a/r_{ai} + \sum_{j(\neq i)} \int \phi_j^2/r_{ij} dv_j \quad (2)$$

式中 ϕ_j^2 表示 j 电子在空间的几率密度分布, $e\phi_j^2$ 就是 j 电子在空间的电荷分布,即电子云。在 dV_j 体积元内, j 电子的电子云与 i 电子的排斥能为 $e^2\phi_j^2 dv_j/r_{ij}$; j 电子的全部电子云与 i 电子的排斥能应是对 j 电子云所分布的全部空间积分,即 $e^2 \int \phi_j^2 dv_j/r_{ij}$ 。这种排斥能已不属瞬时性的,而是对 j 电子在空间的位置平均化后的排斥能,或者说是 j 电子的平均电场对 i 电子的排斥能。其它电子与 i 电子的排斥能也依此处理。这样, i 电子与其它所有电子的排斥能总和为 $\sum_{j(\neq i)} e^2 \int \phi_j^2 dv_j/r_{ij}$, 使用原子单位则应把 e^2 略去,便成为 $\sum_{j(\neq i)} \int \phi_j^2 dv_j/r_{ij}$ 。因其它电子的坐标都在对电子云分布空间积分时去掉了,故只剩下 i 电子的坐标,于是, $\int \phi_j^2 dv_j/r_{ij}$ 只是 i 电子坐标的函数, $\hat{h}_i$ 就成为单电子算符。(2) 式是由 Hartree 提出的,若分子波函数 Ψ 是分子轨道 ϕ_i 的简单乘积而不是行列式,则用(2)式去求分子波函数 Ψ 是正确的。要计算 Ψ 的行列式形式,就应该用改进的 Hartree-

$$\text{Fock 方程 } \hat{F}_i \phi_i = \epsilon_i \phi_i \quad (3)$$

可以证明^[1], Fock 算符 $\hat{F}$ 为:

$$\hat{F}(1) = -\frac{1}{2}\nabla_1^2 - \sum_a (Z_a/r_{a1}) + \sum_i (2\hat{J}_i - \hat{K}_i) \quad (4)$$

式中, $\hat{J}_i$ 、 $\hat{K}_i$ 是与 $\hat{H}$ 算符中的 $1/r_{ij}$ 项有关的算符。

$$\hat{J}_i \phi_i(1) = \int \phi_i^*(2)(1/r_{12})\phi_i(2)dv_2\phi_i(1) \quad (5)$$

$\hat{J}_i$ 称库仑算符,表示处于分子轨道 ϕ_i 上的一个电子对处于 ϕ_i 上的一个电子的排斥能。

$$\hat{K}_i \phi_i(1) = \int \phi_i^*(2)(1/r_{12})\phi_i(2)dv_2\phi_i(1) \quad (6)$$

$\hat{K}_i$ 称交换算符,是轨道 ϕ_i 上的电子与轨道 ϕ_i 上的电子互相交换的算符,表示分子波函数反对称化所引起的自旋平行电子间的作用。

$\hat{F}$ 是单电子算符, Hartree-Fock 方程是单电子微分方程。 $\hat{F}$ 依赖于自己的本征函数(即分子轨道)而这本征函数原先又是不知道的,所以 Hartree-Fock 方程必须用迭代过程求解,直至分子轨道自洽。

把未知的分子轨道展开成与其有关的已知原子轨道的线性组合,即 $\phi_i = \sum_r c_{ir} x_r$, Hartree-Fock 方程可写成

$$\hat{F} \sum_r c_{ir} x_r = \epsilon_i \sum_r c_{ir} x_r, \text{ 用 } x_r \text{ (包括 } x_i \text{ 在内的归一化原子轨道集合中的任意一个) 乘方程的两边,并对空间坐标 } (dv) \text{ 积分,得}$$

$$\sum_r c_{ir} \int x_s \hat{F} x_r dv = \epsilon_i \sum_r c_{ir} \int x_s x_r dv \quad (7)$$

引入缩写符号

$$F_{sr} = \int x_s \hat{F} x_r dv \quad (8)$$

$$S_{sr} = \int x_s x_r dv,$$

(7) 式便成为

$$\sum_r c_{ir} (F_{sr} - \epsilon_i S_{sr}) = 0 \quad (9)$$

(9) 式是一个久期方程,称 Hartree-Fock-Roothaan (HFR) 方程,它和 Hartree-Fock 方程不同,已不再是微分方程而是代数方程了。(9)

式只有在其系数行列式为零时,即 $|F_{rr} - \epsilon_i S_{rr}| = 0$, 才有非零解。展开行列式,得到一个含 ϵ_i 的多项式,它的根就是分子轨道能量。然后把 ϵ_i 轮流代入久期方程,从而得到所期望的原子轨道系数 c_{ir} 。

然而,这里遇到了一个困难。从(8)、(4)、(5)、(6)式可知,行列式中的矩阵元 F_{rr} 通过算符 $\hat{F}$ 依赖于分子轨道 ϕ_i , 而 ϕ_i 又依赖于原子轨道系数 c_{ir} 。在此,又出现了求解 ϕ_i 须先知道 ϕ_i 的困难,因此,也必须用迭代法。首先,粗略估计一套系数 c_{ir} , 一般取 Hückel 分子轨道法(HMO)算出的系数,用它求出矩阵元 F_{rr} , 然后解久期方程(9)式,给出一套改进的系数。重复这过程直到所得出的一套系数和构成 F_{rr} 所用的那套系数在一定限值内相同,即输入系数和输出系数自洽为止。

如果在求解 HFR 方程时,不使用经验数据将积分参量化,也不忽略任何种类的积分,那就是“从头计算法”(ab initio)。从头计算法是现今流行的量子化学计算方法。

但是,矩阵元 F_{rr} 包含大量下述类型的遍及原子轨道 x 的积分

$$\int x_r(1)x_s(1)1/r_{12}x_t(2)x_u(2)d\tau_1d\tau_2,$$

缩写形式为 $\langle rs|tu \rangle$ 。如果原子轨道 x_r 等集在不同原子上,这类积分计算起来特别困难,尤其是那些包含三中心或四中心的积分,更是如此,致使从头计算法是目前科技计算中耗计算机时最多的课题之一。

二、常用的半经验方法

为避免从头计算法的复杂计算,常使用近似性更大的计算方法。这些计算方法主要是在求解分子轨道时省去某些积分或用经验参数代替一些积分,统称为半经验分子轨道法。半经验分子轨道法的计算量显著减少,因而较为实用。

半经验分子轨道法分为处理 π 价电子和处理全部价电子两大类。每一类中又分为单电子法和双电子法两种,前者忽略了电子间的相互

作用,后者则考虑了电子间的排斥能,兹择要介绍如下:

一 π 价电子处理 只考虑 π 价电子,是 π 价电子近似,对于共轭分子是十分成功的。这一近似的物理含义是假定共轭分子有一固定的 σ 电子骨架,分子状态的变化只是 π 电子引起的。

1. 单电子法

简单分子轨道法(HMO),忽略了 $\hat{H}$ 中的电子相互作用项,并把所有重迭积分都取零。

改进的 HMO 法,对直接键连原子的重迭积分取经验值。

2. 双电子法

PPP 法,考虑了电子之间的相互作用,及采用了零微分重迭(ZDO)。于是,在所有的 $\langle rs|tu \rangle$ 型积分中,只剩下了 $\langle rr|uu \rangle$ 型积分项不为零,其中 x_r, x_t 可以是同一原子上的原子轨道,是为单中心积分,也可以是不同原子上的轨道而为双中心积分。这样,包括一部分单中心积分如 $\langle rs|rs \rangle$, 其中 x_r, x_s 属于同一原子的不同轨道,大部分双中心积分,以及全部的三中心积分和四中心积分均被忽略。

二 全价电子处理 对于非平面型分子,已不能将 π 电子单独分离出来,必须将 σ 电子包括在内的所有价电子都考虑进去。

1. 单电子法,推广的 HMO 法(EHMO) 略去 $\hat{H}$ 中电子相互作用的位能项, $\hat{H}$ 不给出具体形式,几乎所有的积分都用经验参数表示。

2. 双电子法

全略微分重叠(CNDO),在自洽场计算中,对大量电子排斥作用的积分,采取零微分重叠近似。

间略微分重叠(INDO),保留全部的单中心微分重叠积分,即除了原来的库仑积分 $\langle rr|ss \rangle$ 外,还保留 x_r, x_s 都属于同一原子的交换积分 $\langle rs|rs \rangle$ 。

改良间略微分重叠(MINDO),在 INDO 法的基础上,改进了一些经验参数的选定。

三、被计算的分子性质

量子药理家十分感兴趣的一个课题是结构-活性关系的研究。这种研究通常以受体图象的形式概括出来,它试图指出受体分子与兴奋剂或拮抗剂分子之间应答的基本性质。现今盛行的观点是想通过详细研究与受体结合的小分子去反推受体图象,特别是,如果小分子活性的变化是其化学和物理性质的函数。因受体受到神经递质分子或药物分子的影响时,必须通过两者电子云之间的相互作用来进行,所以在量子药理学的应用中,电荷分布的描述处于头等重要的地位,尤其是目前实验还难于达成而作为理论方法应该获得的关于分子内部电荷分布的信息。

有两种直观描述分子内电荷分布的方法,即空间电荷分布图和分子静电势图。

一 电荷分布 分子间的相互作用主要是电子云的作用,电子云就是电子在空间的电荷分布。分子的电荷分布可提示其作用点,电荷密度较高的部位,可能与受体的正电部位作用,电荷密度较低的部位可能与受体的负电部位结合。Richards^[2] 采用对球体积分的方法解决了从分子波函数直接计算分子内电荷分布的问题。以 R 为半径的球体内的电荷是:

$$Q(R) = \int_0^{2\pi} \int_0^\pi \int_0^R \Psi^* \Psi r^2 \sin \theta dr d\theta d\phi$$

用原子轨道线性组合,则

$$Q(R) = \sum_r D_{rr} \int x_r^2 dv + \sum_{rs} D_{rs} \int x_r x_s dv$$

其中 D_{rs} 为密度矩阵,即 $D_{rs} = \sum_i n_i c_{ir} c_{is}$

运用分子轨道法,可以很快地把波函数计算出来,所以只要把球体的中心放在坐标原点上,就能够计算出任意球体内的电荷。例如,要计算分子的每个原子为中心的共价半径球体内的电荷,可以轮流把每个原子放在坐标原点上进行多次计算。事实上,有一种方便的矩阵变换可使计算结果进行换算,以致实际上只须计算一次就可以。

二 分子静电势 分子静电荷是指单位正

电荷(即质子)接近未受微扰分子时的相互作用能。若 $\rho(1)$ 是一级电荷密度,则在分子附近空间某点 k 处的静电势为:

$$V(k) = \sum_a \frac{Z_a}{R_{ak}} - \int \rho(1) \frac{1}{r_{1k}} dv_1$$

$$\rho(1) = \sum_i^{\text{占有}} n_i \phi_i^*(1) \phi_i(1)$$

分子静电势揭示了分子静电性质的准确图象,用于研究化学反应性,比单个原子的电荷密度更能反映实际。陈凯先等^[3]用自编的分子静电势计算程序 ESP 对组胺及其衍生物的阳离子进行了计算。图 1 是组胺阳离子在咪唑环平面上的静电势图。从图 1 可以看到,除了咪唑环 1 位上氮原子的附近区以外,分子体系的其余部分均被正电势的套所包围,表明在距受体较远时,组胺阳离子就整体而言,是一个带正电的实体,由此可以推测受体应带一定的负电荷。当两者以静电吸引而接近时,组胺的静电势特征细节将被受体进一步辨认而结合。Lavery 等^[4]把生物大分子酵母 tRNA 作为已知受体进行静电势计算。他们先将 tRNA 分成许多亚单元,分割的原则是在作量化计算时使静电微扰减至最小,用从头计算法算出这些亚单元的波函数,再作电荷密度的多中心多极展开,然后算出亚单元内各个原子 2 Å 以外任何点的静电势。最后,重叠各亚单元的静电势,便得到整个大分子的静电势。

至于其它的分子性质如能量、几何形状、构

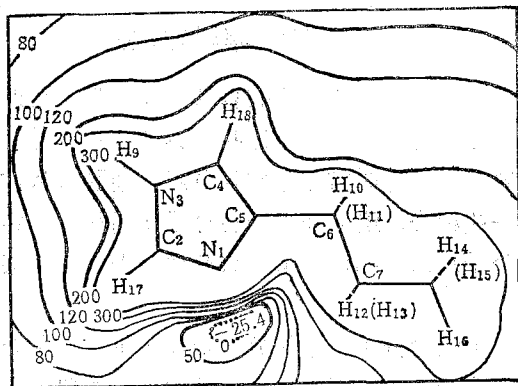


图 1 组胺阳离子在咪唑环平面上的静电势图

象、构象自由能、电离势和电子亲合势、前沿轨道电荷值等的计算,可参阅文献^[2]。

四、在我国现状

量子药理学研究起始于 60 年代初,第一本量子药理学专著于 1977 年问世,由 Richards 撰写,1983 年出第二版^[2]。我国起步较晚,始于 70 年代末,起初出现了一些综述^[5-7]。稍后,陆续报道了实验结果,多从药物分子本身结构出发进行探讨,缺少药物与受体或酶等生物大分子相互作用的了解。近年来,则多从药物与生物大分子两方面进行研究以及采用动态结构研究方法以确定优势构象及其能量计算。

高凤兰等^[8]在研究对抗小鼠有机磷酸酯中毒有效的双吡啶季铵盐时,用 EHMO 法计算了 23 个化合物,发现吡啶环 II 和羰基可能是化合物的活性部位,其中影响抗毒效价的因素有二个,即吡啶环 II LUMO(最低空位轨道)的原子轨道系数符号的排列及 LUMO 中羰基碳原子的约化电荷。化合物与胆碱 N 受体结合有较强烈的选择性,根据计算,提出了可能的作用模式,推测 N 受体活性部位除有文献报道的阴离子部位、亲酯中心、疏水区域外,还可能有轨道作用部位。彭师奇等^[9]根据 X 光衍射数据,用量子化学 EHMO 法计算 18 个 N-(α , β -双取代-4-氯桂皮酰基) 另丁胺化合物的构象势能面,确定与能量极小的分子稳定构象相适应的苯环与碳碳双键间的扭角 θ_1 , 和羰基与碳碳双键间的扭角 θ_2 的值,以及它们的抗惊活性。讨论了 θ_1 和 θ_2 与抗惊活性间的关系;提出了该类化合物与受体结合,产生抗惊厥作用的模型。邵俊等^[10]应用 CNDO/2 法计算了两个胰岛素分子在不同距离和不同取向时的相互作用能,并试图对上述问题的研究提供线索。这对探讨胰岛素及其类似物与受体的相互作用和它们在溶液中的行为有着重要意义。谭载友^[11]用 HMO 法研究了甲基化对胞嘧啶结构的影响。由结构指数可见,甲基化后的胞嘧啶分子,除 C₅ 或 C₆ 位的自由价数值有变化外,其余各项结构指数均无太大变化。这样的结果表明,甲

基化对胞嘧啶分子的行为无明显影响,也就是说甲基化作用不是引起碱基错配的原因,对 DNA 的模板性质没有影响,不可能增加基因突变率。曲筠等^[12]用 CNDO/2 法计算了 $[(\text{NH}_3)_2\text{PtX}_2]$ 、 $[(\text{CH}_3\text{NH}_2)_2\text{PtX}_2]$ 等 4 个系列的 23 种配合物的电子结构,并讨论了结构与其抗癌活性间的关系。本文作者等^[13,14]用 HMO 法计算棉酚及某些简单芳香族化合物的分子轨道指数,发现这些化合物分子中具最大正电荷的羟基氧原子的亲核超离域度 (S^N) 与其对大鼠精子的抑制作用一致,并提出了这些化合物抑精作用的可能机制;又计算了棉酚与胸腺嘧啶分子中的净电荷分布,发现两者结构式有六处相邻原子的电荷符号相反,表示棉酚很可能以共轭平面平行地插入到 DNA 分子双螺旋结构的碱基片层之间,与其中的胸腺嘧啶碱基以弱相互作用的极性键形成复合物,这种结合是可逆的,不影响 DNA 的一级结构。

量子药理学作为研创新药的重要基础理论,已在我国逐步应用,但在深度和广度方面与世界水平相比,有较大差距。当今,如何发展已取得的成就以及提供必要条件进一步推动量子药理学研究,是很值得重视的。

参 考 文 献

- [1] Lowe, JP: *Quantum Chemistry*, Academic Press, New York, 1978, 509—519.
- [2] Richards, WG: *Quantum Pharmacology*, Butterworths, London, 1983, 148.
- [3] 陈凯先等:《分子科学与化学研究》1983,3(1),25.
- [4] Lavery, R. et al.: *Theoret. Chim. Acta*, 1980, 57, 233.
- [5] 嵇汝运:《国外医学药学分册》1979, 6(1), 1; 6(2), 65.
- [6] 李栋等:《医药工业》1980, (9), 9.
- [7] 翁元凯:《生物化学与生物物理进展》1979, (6), 15.
- [8] 高凤兰等:《药学报》1988, 23(5), 336.
- [9] 彭师奇等:《药学报》1986, 21(1), 20.
- [10] 邵俊等:《高等学校化学学报》1988, 9(5)529.
- [11] 谭载友:《广东医药学院学报》1987, 3(1), 16.
- [12] 曲筠等:《药学报》1986, 21(8), 586.
- [13] 翁元凯等:《药学报》1986, 21(1), 65.
- [14] 翁元凯等:《生物物理学报》1987, 3(2), 126.

[本文于 1988 年 3 月 5 日收到]