

综述。

自1967年Field等发现poly I:poly C能诱导干扰素以来,其最大的贡献之一是用于超诱导产生了大量的人纤维母细胞干扰素^[22],这使干扰素在临床上大量应用有了可能,并已取得很大进展^[23]。poly I:poly C本身在临床上也作了不少尝试,但至今尚未在临床正式应用上获得良好的效果。主要问题是药物制备,剂量以及用药方式方法等等不够妥当之故。1969年,我们着手从事干扰素治疗肿瘤的研究,因当时得不到可供使用的干扰素,便先从干扰素诱导物入手,合成了poly I:poly C,1970年用于动物试验,发现poly I:poly C对小鼠实体肿瘤L₁₂₁₀有抑制作用,在病毒性疾病治疗上也与其他同志作了一些工作,但以后因客观缘故而中断,1976年我们又重新兼顾这项工作,在合成方法上作了一些改进,获得了较好的产品,并在临床进行了试用,患者每隔2天左右肌肉注射0.5—1.0毫克,未发现任何毒性反应,用于慢性迁延性肝炎近100例,获得较好效果。详情另文发表。鉴于干扰素已成功地用于治疗骨髓肉瘤^[22],

我们也想用poly I:poly C治疗肿瘤患者作一些探索。

撰写此文时承王德宝教授的指导与修改,承王启松、姜艳春等同志的各种帮助与指正,特此一并致谢。

参 考 文 献

- [13] Nirenberg, M. W. et al.: Informational Macromolecules, p. 451, Academic Press New York, 1963.
- [14] Ochoa, S.: Ibid, p. 437.
- [15] 安藤俊夫:《蛋白质,核酸,酵素》,12, 954, 1967.
- [16] 中国科学院上海生物化学研究所二室:《生物化学与生物物理学报》,1978年,第10卷,第二期.
- [17] Rottman, F.: Biochemistry, 7, 2634, 1968.
- [18] Zmudzka, B. et al.: Biochem. Biophys. Res. Comm., 37, 895, 1969.
- [19] Thang, M. N.: Biochem. Biophys. Acta, 108, 125, 1965.
- [20] Madison, J. T. et al.: Biochem. Biophys. Acta, 145, 825, 1967.
- [21] Kimbal, M. E. et al.: Ibid, 1, 1721, 1974.
- [22] Billiau, A. et al.: Viral, 19, 1, 1973.
- [23] J. Infect. dis. 1976, June, Suppl., 干扰素专题讨论会.

[本文于1978年6月30日收到]

休克尔分子轨道法与药物作用*

翁 元 凯

(南京药学院物理化学教研组)

随着数学、物理学的迅速发展以及它们对药学学科的渗透,药物研究逐渐由过去的宏观状态步入微观结构(原子、分子)的新层次。近十余年来,分子轨道理论结合高速电子计算机的使用,使设计制造指定疗效的药物、逐渐成为现实。通过这种分子水平的研究,有可能定量地阐明药物的化学结构与药物疗效间的关系,因而在实践上将有助于解决多种重大疾病的防治。

寻找新药、以往多采用“尝试法”,即将一个具有一定生物活性的化合物作为母体,进行各

种化学反应,合成一系列衍生物,经过生物试验,从中找出有医疗用途的药物,这种方法的命中率较低,一般约在 10^{-4} ^[1],从微观结构水平阐明药物的作用原理,就有可能很大地提高寻找有效药物的几率。

药物研究进入微观领域,近年来尽管进展迅速,但对于阐明药物作用的基本规律、药物的定量构效关系等重大理论问题来说,还只是一个开端。要提高这种研究的水平,必须继续付

* 本文曾于南京药学院1977年科学报告会上宣读,并经修改。

出艰巨的劳动。当然,已经积累起来的经验必将加速这种研究。

本文先对休克尔分子轨道理论作扼要介绍,然后对采用分子轨道理论计算取得较好效果的药物,诸如胆碱酯酶抑制剂、安定药、抗菌剂等作一定的报道,以引起广大药学工作者学习量子化学和药学基础理论的兴趣,为赶超世界药学先进水平和早日实现四个现代化的宏伟目标服务。

一、休克尔分子轨道的理论大意

用量子力学理论处理原子、分子问题,首先是建立及求解薛定谔方程(波动方程),得到体系的能量(E)及波函数(ϕ),然后再进行其它计算以及阐明由此导出的结论。

分子是多电子体系,精确求解薛定谔方程有困难,必须作近似,常采用的是休克尔分子轨道理论(简称 HMO),即简单分子轨道理论。

1. 基本论点

(1) 分子中的每一电子有一系列可能的运动状态,每一个运动状态可用一个三维空间的分布函数 $\phi(x, y, z)$ 来描述, ϕ 称为分子轨道函数,简称分子轨道(MO)或波函数。 ϕ 在空间各点有不同的数值,且有正有负; $\phi^2 d\tau$ 表示该电子出现在体积元 $d\tau$ 内的几率, ϕ^2 则为几率密度即习称的电子云密度。

(2) 每一分子轨道有一相应的能量 E_i , E_i 表示在该轨道上的电子电离时所需的能量。分子的总能量等于被电子占有的分子轨道的能量的总和。

(3) 每一分子轨道最多只能容纳 2 个电子,且自旋相反。

(4) 电子尽先占据能量最低的分子轨道。能量最高的已占有电子的轨道称为最高被占分子轨道(HOMO),尚无电子占有的能量最低轨道称为最低空穴分子轨道(LEMO),两者统称为前线轨道。

(5) 分子轨道在各原子核附近,近似于各原子轨道(AO),因此分子轨道可看成是各原子轨道的线性组合(LCAO)。分子轨道的能量低

于原子轨道的能量者称为成键分子轨道,反之则称为反键分子轨道。

(6) σ 键电子和 π 键电子是相互独立的,即 π 键电子是在 σ 键所形成的分子骨架中运动。

(7) 忽略不相邻原子轨道间的相互作用,即认为不相邻原子间的交换积分为零。

$$\int \phi_i H \phi_j d\tau = 0 \quad (i \text{ 与 } j \text{ 不相邻}) \quad (1)$$

相邻原子间的交换积分用 β 表示,其数值与原子的种类有关

$$\int \phi_i H \phi_j d\tau = H_{ij} = \beta, \beta \text{ 为负值 } (i \text{ 与 } j \text{ 相邻}) \quad (2)$$

忽略所有重叠积分

$$\int \phi_i \phi_j d\tau = \delta_{ij} = 0 \quad (i \neq j) \quad (3)$$

把库仑积分视为未成键前原子轨道上的电子的电离能,以 α 表之,

$$\int \phi_i H \phi_i d\tau = H_{ii} = \alpha$$

(8) 在求解波函数 ψ 时,把分子中的电子看成是单个电子在核及其它电子的平均势场中运动,使多电子问题简化,为求解单电子的薛定谔方程。对于共轭分子,只处理 π 电子,把平面内的 σ 电子系统连同核和内层电子看成刚性的分子实。单电子的薛定谔方程为

$$H\psi = E\psi \quad (4)$$

其中,

$$H = -\frac{\hbar^2}{8\pi^2 m} \nabla^2 + V$$

称为哈密顿算符,

$$\nabla^2 = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2}$$

称为拉普拉斯算符, ψ 是 π 电子的分子轨道, E 是能量;在哈密顿算符中,前项是电子的动能

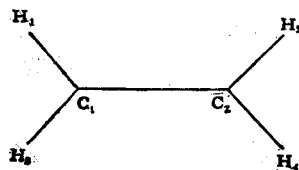


图 1 乙烯分子的示意图

项, 后项是刚性分子实对电子产生的库仑位能项。

2. 分子轨道计算

下面以乙烯为例, 示出简单分子轨道理论的计算法。

根据实验测定, 乙烯分子是平面型的, 即 C_1 、 C_2 、 H_1 、 H_2 、 H_3 、 H_4 原子(图 1) 共处于一个平面上。两个 C 原子用 sp^2 杂化轨道相互成键并与四个 H 原子成键, 均为 σ 键(图 2, a); C 原子的 2 个 $2p_z$ 轨道垂直于分子平面并形成 π 键(图 2, b)

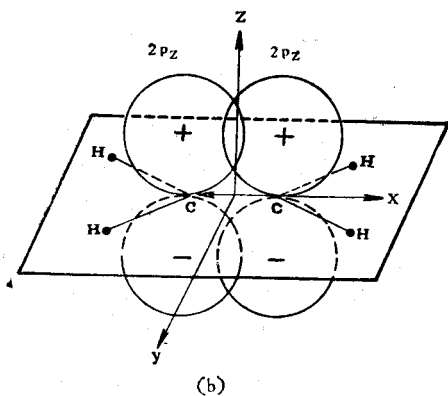
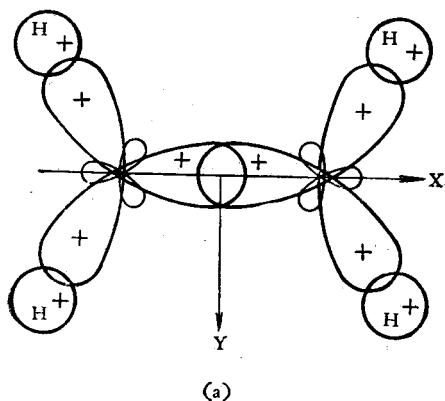


图 2 乙烯的 σ 键和 π 键

根据前节论点 (5), 乙烯的 π 键分子轨道可表示为

$$\psi = C_1\phi_1 + C_2\phi_2 \quad (5)$$

其中 ϕ_i 为原子轨道, 并已归一化, 即

$$\int \phi_i^2 d\tau = 1;$$

C_i 为原子轨道系数。

要确定 C_i 值及求解 ψ 和相应的能量 E , 将

(5) 式代入 (4) 式

$$H(C_1\phi_1 + C_2\phi_2) = E(C_1\phi_1 + C_2\phi_2) \quad (6)$$

用 ϕ_1 左乘 (6) 式, 并在整个空间对 $d\tau$ 积分, 得

$$\begin{aligned} & \int \phi_1 H(C_1\phi_1 + C_2\phi_2) d\tau \\ &= \int \phi_1 E(C_1\phi_1 + C_2\phi_2) d\tau \\ &= C_1 \int \phi_1 H \phi_1 d\tau + C_2 \int \phi_1 H \phi_2 d\tau \\ &= C_1 E \int \phi_1 \phi_1 d\tau + C_2 E \int \phi_1 \phi_2 d\tau \quad (7) \end{aligned}$$

为了简化, 令

$$\begin{aligned} \int \phi_1 H \phi_1 d\tau &\equiv H_{11}, \quad \int \phi_1 H \phi_2 d\tau \equiv H_{12}, \\ \int \phi_1 \phi_2 d\tau &\equiv S_{12} \end{aligned}$$

(7) 式可写成

$$C_1 H_{11} + C_2 H_{12} = C_1 E + C_2 E S_{12}$$

或

$$C_1(H_{11} - E) + C_2(H_{12} - E S_{12}) = 0 \quad (8)$$

同理, 用 ϕ_2 左乘 (6) 式并经处理得

$$C_1(H_{12} - E S_{12}) + C_2(H_{22} - E) = 0 \quad (9)$$

(8)、(9) 两式组成二元 (C_1 , C_2) 齐次线性方程组, 只有当系数行列式等于零才有非零解, 即

$$\begin{vmatrix} H_{11} - E & H_{12} - E S_{12} \\ H_{12} - E S_{12} & H_{22} - E \end{vmatrix} = 0 \quad (10)$$

(8)、(9) 两式合称为久期方程组, (10) 式称久期行列式, 由此可解出能量 E 的值, 应用论点 (7), (10) 式简化成

$$\begin{vmatrix} \alpha - E & \beta \\ \beta & \alpha - E \end{vmatrix} = 0$$

或

$$(\alpha - E)^2 - \beta^2 = 0$$

$$\left. \begin{aligned} \text{从 } \alpha - E + \beta &= 0 \text{ 得 } E_1 = \alpha + \beta \\ \text{从 } \alpha - E - \beta &= 0 \text{ 得 } E_2 = \alpha - \beta \end{aligned} \right\} \quad (11)$$

将 (8)、(9) 两式按论点 (7) 简化, 得

$$\left. \begin{aligned} C_1(\alpha - E) + C_2\beta &= 0 \\ C_1\beta + C_2(\alpha - E) &= 0 \end{aligned} \right\} \quad (12)$$

将 (11) 式中的 E_1 代入 (12) 式, 得

$$C_1 = C_2$$

将 (11) 式中的 E_2 代入 (12), 得 $C_1^2 = C_2^2$

因而

$$\phi_1 = C_1\phi_1 + C_2\phi_2 = C_1(\phi_1 + \phi_2) \quad (13)$$

$$\phi_2 = C_1'\phi_1 + C_2'\phi_2 = C_1'(\phi_1 - \phi_2) \quad (14)$$

对(13)式用归一化条件

$$\begin{aligned} \int \phi_1^2 d\tau &= \int C_1^2(\phi_1 + \phi_2)^2 d\tau \\ &= C_1^2 \int (\phi_1^2 + 2\phi_1\phi_2 + \phi_2^2) d\tau \\ &= C_1^2 \left[\int \phi_1^2 d\tau + 2 \int \phi_1\phi_2 d\tau \right. \\ &\quad \left. + \int \phi_2^2 d\tau \right] = C_1^2(1 + 1) \\ &= 2C_1^2 = 1 \end{aligned}$$

$$\therefore C_1 = \frac{1}{\sqrt{2}},$$

$$\text{即 } \phi = \frac{1}{\sqrt{2}}(\phi_1 + \phi_2) \quad (15)$$

对(14)式进行归一化,得

$$C_1' = \frac{1}{\sqrt{2}},$$

$$\text{即 } \phi_2 = \frac{1}{\sqrt{2}}(\phi_1 - \phi_2) \quad (16)$$

(15)式,(16)式就是乙烯的 π 电子的分子轨道,(11)式是相应的能量。

因交换积分 β 为负值(见论点(7)),所以 $E_1 <$

$\alpha \approx E_c, 2p_x$, 即 ϕ_1 分子轨道的能量比碳原子 $2p_x$ 轨道的能量低,故 ϕ_1 为成键分子轨道。

$E_2 > \alpha \approx E_c, 2p_x$, 即 ϕ_2 的能量比 $2p_x$ 的能量高,所以 ϕ_2 是反键分子轨道。

乙烯的分子轨道及电荷分布见图3。

从图3可看出,成键轨道 ϕ_1 的电子几率密度 ϕ^2 的值,在两核间较大,表示核间的电子云密度较分子外侧的要大,即成键电子在核间停留的时间较长,由于它们对核的吸引作用,就把两核联系在一起,在反键轨道 ϕ_2 中,电子云远离核间区,而集中于两核外侧,它们从两核外侧对核的吸引加上两核间的相斥,促使两核趋向于分离。可见,按照分子轨道理论,原子间化学键的形成是由于电子转入成键分子轨道的必然结果。

上述处理方法可推广到含任意数目原子轨道的分子。例如,某一分子轨道是四个原子轨道 $\phi_1, \phi_2, \phi_3, \phi_4$ 的线性组合,则久期方程组可表述如下:

$$C_1(H_{11} - E) + C_2(H_{12} - ES_{12}) + C_3(H_{13} - ES_{13}) + C_4(H_{14} - ES_{14}) = 0$$

$$C_1(H_{12} - ES_{12}) + C_2(H_{22} - E) + C_3(H_{23} - ES_{23}) + C_4(H_{24} - ES_{24}) = 0 \quad (17)$$

$$C_1(H_{13} - ES_{13}) + C_2(H_{23} - ES_{23}) + C_3(H_{33} - E) + C_4(H_{34} - ES_{34}) = 0$$

$$C_1(H_{14} - ES_{14}) + C_2(H_{24} - ES_{24}) + C_3(H_{34} - ES_{34}) + C_4(H_{44} - E) = 0$$

由相应的久期行列式,可展开成含 E 的四次方程,从而求得 E 的四个根,其中两个最小值就是成键轨道的能量;原子轨道系数 C_i 可把 E 代入(17)式及应用归一化条件而求得。

下面就是丁二烯的分子轨道及其能量:

$$\begin{aligned} \phi_1 &= 0.3717\phi_1 + 0.6015\phi_2 \\ &\quad + 0.6015\phi_3 + 0.3717\phi_4, \\ E_1 &= \alpha + 1.618\beta \end{aligned}$$

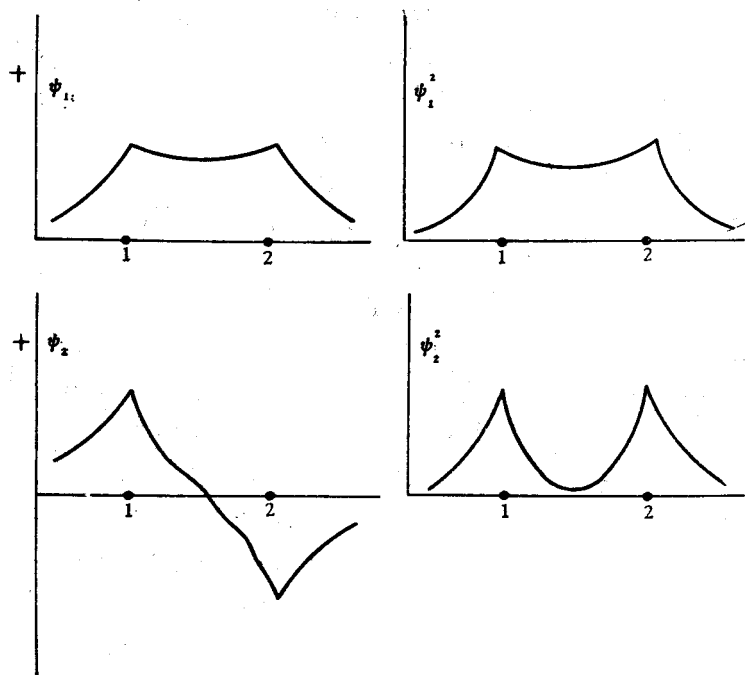


图3 乙烯的分子轨道及电荷分布

$$\begin{aligned}\phi_2 &= 0.6015\phi_1 + 0.3717\phi_2 - 0.3717\phi_3 \\ &\quad - 0.6015\phi_4, E_2 = \alpha + 0.618\beta \\ \phi_3 &= 0.6015\phi_1 - 0.3717\phi_2 - 0.3717\phi_3 \\ &\quad + 0.6015\phi_4, E_3 = \alpha - 0.618\beta \quad (18) \\ \phi_4 &= 0.3717\phi_1 - 0.6015\phi_2 + 0.6015\phi_3 \\ &\quad - 0.3717\phi_4, E_4 = \alpha - 1.618\beta\end{aligned}$$

其中 ϕ_1 、 ϕ_2 是成键轨道, ϕ_3 、 ϕ_4 是反键轨道; 当四个碳原子的四个 $2p_z$ 电子转入 ϕ_1 和 ϕ_2 轨道时, 就形成包含四个碳原子的大 π 键。

对于含有 i 个原子轨道的分子, 则分子轨道 ϕ 为

$$\phi = \sum_i C_i \phi_i \quad (19)$$

久期方程组为

$$\sum_i C_i (H_{ij} - ES_{ij}) = 0$$

久期行列式为

$$|H_{ij} - ES_{ij}| = 0 \quad (20)$$

(20) 式的全式是

$$\begin{vmatrix} H_{11} - ES_{11} & H_{12} - ES_{12} & \cdots & H_{1n} - ES_{1n} \\ H_{21} - ES_{21} & H_{22} - ES_{22} & & H_{2n} - ES_{2n} \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ H_{n1} - ES_{n1} & H_{n2} - ES_{n2} & & H_{nn} - ES_{nn} \end{vmatrix} = 0 \quad (21)$$

关于含有杂原子的共轭分子, 因杂原子的电负性与碳原子的不同, 所以库仑积分和交换积分的值也会有所改变。一般的处理方法是把苯的库仑积分(α_0)和交换积分(β_0)作为标准, 再加以适当校正。若共轭分子中的杂原子用 x 表示, 则

$$\alpha_x = \alpha_0 + h \times \beta_0$$

$$\beta_{cx} = k_c \times \beta_0$$

其中 h 、 k 为参数。这样就可利用 HMO 法计算含有杂原子的共轭分子, 详情可参阅有关文献[2], 此处从略。

3. 分子轨道指数

分子轨道理论的基本运算结果是轨道能量 E_i 及轨道系数 C_{ir} 。从这两个值, 可计算得到许多描述分子轨道性质的参数, 称为分子轨道指数, 重要的分子轨道指数有如下述:

(1) 电荷值 是指所有分子轨道中的 π 电

子对 r 原子提供的总电荷值, 记作 q_r 。

设填有 1 个 π 电子的分子轨道为

$$\phi = C_1\phi_1 + C_2\phi_2 + C_3\phi_3 + \cdots = \sum_r C_r \phi_r$$

则 $\phi^2 d\tau$ 为 1 个电子在 $d\tau$ 体积元内出现的几率, $\int \phi^2 d\tau$ 为该电子在分子轨道界面内出现的总几率, 即为 1。

$$\begin{aligned}\int \phi^2 d\tau &= \int \left(\sum_r C_r \phi_r \right)^2 d\tau = \sum_r C_r^2 \int \phi_r^2 d\tau \\ &\quad + 2 \sum_{r \neq r'} C_r C_{r'} \int \phi_r \phi_{r'} d\tau = \sum_r C_r^2 \\ &\quad + 2 \sum_{r \neq r'} C_r C_{r'} \int \phi_r \phi_{r'} d\tau = 1 \quad (22)\end{aligned}$$

其中假定原子轨道 ϕ_r 已经归一化。

在 HMO 近似法中, 重叠积分(S_{rr})被略去, (22)式便成为

$$\int \phi^2 d\tau = \sum_r C_r^2 = 1 \quad (23)$$

若取电子电荷 e 值为电荷单位, 则 C_r^2 可看成是分配在 r 原子上的电荷值。

设基态时, 共有 i 个被占据轨道(且每个轨道占有 2 个电子), 那么 r 原子上的总电荷值为

$$q_r = \sum_i 2C_{ir}^2 \quad (24)$$

下面以丁二烯的基态为例, 说明电荷值的计算:

丁二烯在基态时, 占有电子的分子轨道有两个, 即 ϕ_1 及 ϕ_2 (见 (18) 式)

$$\begin{aligned}\phi_1 &= 0.3717\phi_1 + 0.6015\phi_2 + 0.6015\phi_3 \\ &\quad + 0.3717\phi_4\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\phi_2 &= 0.6015\phi_1 + 0.3717\phi_2 - 0.3717\phi_3 \\ &\quad - 0.6015\phi_4\end{aligned}$$

各碳原子上的电荷值为

$$\begin{aligned}q_1 &= \sum_i 2C_{i1}^2 = 2 \times (0.3717)^2 + 2 \\ &\quad \times (0.6015)^2 = 1.000\end{aligned}$$

$$q_2 = 2 \times (0.6015)^2 + 2 \times (0.3717)^2 = 1.000$$

$$q_3 = 2 \times (0.6015)^2 + 2 \times (-0.3717)^2 = 1.000$$

$$q_4 = 2 \times (0.3717)^2 + 2 \times (-0.6015)^2 = 1.000$$

(2) 净电荷 r 原子的净电荷(Q_r)是 r 原

子提供给 π 电子体系的电子数 (K_r) 与其电荷值 (q_r) 之差。

$$Q_r = K_r - q_r \quad (25)$$

K_r 可为 1 (供给 1 个 π 电子的原子) 或 2 (供给孤对电子的原子)

(3) 键级 键级表示两相邻原子间的成键强度, 故应与原子轨道重叠的多少有关。原子轨道重叠的多少又应与该两原子轨道在组成分子轨道时所作的贡献有关, 即与原子轨道的系数有关。第 i 个分子轨道中 1 个电子对相邻两原子 r, s 间所提供的键级 (P_{rs}^i) 可看成是两原子轨道系数的乘积, P_{rs}^i 常称为分键级 (Fractional Bond order)

$$P_{rs}^i = C_{ir} \cdot C_{is} \quad (26)$$

若成键轨道有 i 个, 每个轨道上均占有 2 个电子, 则 r, s 原子间的键级应是加合遍及所有被占轨道的分键级, 即

$$P_{rs} = \sum_i 2P_{rs}^i = \sum_i 2C_{ir} \cdot C_{is} \quad (27)$$

仍以丁二烯为例, π 键在各碳原子间的键级为

$$C_1 - C_2: P_{12} = 0.3717 \times 0.6015 = 0.2235$$

$$P_{12}^2 = 0.6015 \times 0.3717 = 0.2235$$

$$P_{12} = 2P_{12}^1 + 2P_{12}^2 = 0.894$$

$$C_2 - C_3: P_{23} = 0.6015 \times 0.6015 = 0.3618$$

$$P_{23}^2 = 0.3717 \times (-0.3717) = -0.1381$$

$$P_{23} = 2P_{23}^1 + 2P_{23}^2 = 0.447$$

$$C_3 - C_4: P_{34} = 0.6015 \times 0.3717 = 0.2235$$

$$P_{34}^2 = (-0.3717) \times (-0.6015)$$

$$= 0.2235$$

$$P_{34} = 2P_{34}^1 + 2P_{34}^2 = 0.894$$

以上讲的是 π 键的键级。如果把 $C - C\sigma$ 键的键级 (常看成 1) 也考虑进去, 则相邻原子 r, s 间的总键级 P_{rs} 为

$$P_{rs} = P_{rs}(\sigma) + P_{rs}(\pi) = 1 + P_{rs} \quad (28)$$

例如, 在丁二烯分子中,

$$P_{34} = 1 + 0.894 = 1.894$$

对于共轭分子, 键级越大则键长越短, 键能越大, 成键效应越好。

(4) 自由价 分子中某原子 r 的自由价 F_r

是该原子的最大成键度 $N_{\max}$ 与实际成键度 N_r 之差, N_r 可用该原子与相邻原子间的总键级之和来表示, 即

$$F_r = N_{\max} - N_r = N_{\max} - \sum_i P_{rs} \quad (29)$$

碳原子的最大成键度为 4.732^[3]。

对于丁二烯, 各碳原子的自由价为

$$F_1 = 4.732 - (2P_{C-H} + P_{12,\sigma} + P_{12,\pi})$$

$$= 4.732 - (2 + 1 + 0.894)$$

$$= 0.838$$

$$F_2 = 4.732 - (P_{C-H} + P_{12,\sigma} + P_{23,\sigma}$$

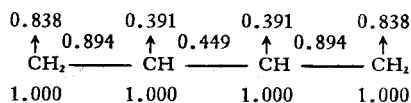
$$+ P_{12,\pi} + P_{23,\pi})$$

$$= 4.732 - (1 + 1 + 1 + 0.894 + 0.447)$$

$$= 0.391$$

由于对称性, $F_3 = F_2, F_4 = F_1$

把电荷值、键级、自由价的数值标记在结构式的适当地方, 就构成“分子图”, 丁二烯的分子图如下



其中自由价用 $\uparrow$ 标出。分子图可以粗略地示出分子中各个键的极性以及各原子的化学活性。电荷值可以判断离子型反应中各原子的活性。亲核试剂易在电荷值最大处发生反应; 亲电试剂易在电荷值最小处发生反应; 自由价最大处容易发生自由基反应。如果各原子的电荷值都相等, 则离子型反应也在自由价最大处发生, 例如丁二烯容易发生 1, 4 加成反应就是一例。

(5) 分子总能量 (E) 所有被占分子轨道的能量的总和,

$$E = 2 \sum_{i=1}^{n^*} E_i \quad (30)$$

(6) 电离能 (I) 从分子的最高被占轨道上取走一个电子所需的能量, 也就是最高被占轨道能量的负值,

$$I = -E_{n^*}^* \quad (31)$$

物质的电离能愈小, 则该物质就是愈好的

n^* 表示最高被占轨道 (HOMO)

电子给予体。

(7) 电子亲合能 (A) 分子获得一个电子所放出的能量, 也就是最低空穴轨道能量的负值,

$$A = -E_{n+1}^* \quad (32)$$

(8) 前线轨道电荷值 (f_r) 前线轨道的两个 π 电子分配在 r 原子上的电荷值,

$$f_r = 2C_r^2 \quad (33)$$

对于亲核反应, 用 f_r^N 表示; 对于亲电反应则用 f_r^E 表示。

(9) 超离域度 (S_r) 用轨道能量校正后的电荷值,

$$S_r = 2 \sum_{i=1}^n C_{ir}^2 / E_i \quad (34)$$

对于亲核反应, 用 S_r^N 表示, 对于亲电反应则用 S_r^E 表示。

二、药物作用的分子机理

分子间形成络合物是常见的现象, 分子络合物的形成, 过去多认为是范德华力或氢键在起作用, 现今逐渐认为是由于分子间发生电荷迁移的结果。药物作用不外乎是药物分子与受体大分子间的相互作用, 彼此间形成络合物是习见的一种类型。所以, 在叙述药物作用的分子机理前, 先对电荷迁移络合物作一介绍。

Mulliken^[4] 根据碘的苯溶液产生一新吸收带的实验事实, 提出了电荷迁移络合物的形成学说。其基本论点是: 原子、离子及分子均可作为电子给予体或电子接受体; 电荷迁移络合物的形成是由于两个分子共享电荷, 其中一个分子为电子给予体, 另一分子为电子接受体, 电子并不完全发生转移, 类似于配位键。基于上述论点, 电荷迁移络合物是介于范德华相互作用及电子完全转移反应之间的产物, 有一个电子从给予体的 HOMO 转移到接受体的 LEMO, 孤对电子或高电荷区的定域电子也可发生电荷迁移。

芳香分子的电荷迁移络合物最为熟知, 它们是缺电子芳香分子(电子接受体)与富电子芳

香分子(电子给予体)相互作用的产物。当这些分子在空间的取向使芳香环趋于互相平行以及分子中心的投影比较密合的情况下, 它们的 π 电子轨道就有可能达到最大程度的重叠, 形成电荷迁移络合物。对苯醌和对苯二酚以 1:1 结合成的醌氢醌就是一个典型例子。

电荷迁移络合物的形成, 常伴随颜色变化, 反映在光谱上就是有新吸收带产生; 电荷迁移络合物的结合比较弱, 因此容易回收得到未受变化的原物。

电子给予体有(1)富于 π 电子的分子, 例如烯烃、炔烃和含有给电子基团的芳香族化合物, (2)具有孤对电子的分子, 如 ROH 、 R_2S 、 R_2SH 、 RI 、 R_3N 、 R_2O 等。

电子接受体有(1)缺少 π 电子的分子, 例如四氰基乙烯、四氯苯醌、三硝基苯等, (2)具有弱酸性氢的分子, 例如 Br_3CH 、 ROH 、 ArOH 、 RSH 等。

药物和受体有时均可作为给予体, 有时作为接受体, 有时兼作两者, 因为它们往往既有富电子区域又有缺电子区域。

抗胆碱酯酶药物是通过下述途径与酶作用^[5]: (1)以电荷迁移或静电吸引的方式与胆碱酯酶蛋白分子表面的阴离子部位结合, (2)以羧基碳的亲电性质与酶表面的酯解部位结合。

色胺类安定药的活性与前线轨道电荷值 (f^E) 有密切的联系; 丙嗪类药物的活性则与 E_{n+1}^* 及 f^E 均有较好的一致性^[6]。

硝基咪唑类药物的抗菌活性与连接硝基的碳原子的超离域度 (S^N) 有很好的 consistency^[7]。

磺胺药抑制大肠杆菌的活性指数随着 (N^1) 原子电荷值的减少而减弱, 仅少数是例外^[8]。苯甲酰磺胺类衍生物抑制大肠杆菌的最低有效克分子浓度 (C_r) 与分子轨道指数之间有如下关系式^[9]

$$\log(1/C_r) = 2.04C_N + 149.69Q_N - 1549.99Q_N^2 + 17.63$$

对苯磺胺类衍生物的关系式为

$$\log(1/C_r) = 2.26C_N + 122.36Q_N$$

式中 C_N 是最低空穴分子轨道上的酰胺氮 (N^1) 的原子轨道系数, Q_N 是 N^1 的净电荷值。

参 考 文 献

- [1] Ariëns, E.: Drug Design (Academic Press, New York), 1, p. 2, 1971.
- [2] Streitwieser, A.: Molecular Orbital Theory for Organic Chemists, New York, Chap. 5, 1961.
- [3] 刘若庄:《化学通报》1977年,第6期,第50页。

- [4] Mulliken, R. S.: J. A. C. S., 72, 600, 1950; 74, 811, 1952.
- [5] Ariëns, E.: Drug Design, 1, 434, 1971.
- [6] Merrill, C. R. et al.: Biochem Biophys. Acta, 118, 316, 1966.
- [7] Hirano, K. et al.: Bull. Chem. Soc. Jap., 40, 2229, 1967.
- [8] Foerzler, E. C., Martin, A. N.: J. Pharm. Sci., 56, 608, 1967.
- [9] Cammarata, A.: J. Med. Chem., 11, 1111, 1968.

[本文于 1978 年 8 月 24 日收到]

蛇 毒 的 生 物 化 学 (续)

蛇毒对血液和心血管系统的作用及临床应用

涂光传 阮长耿

(云南省动物研究所)(苏州医学院血研室)

以前曾^[1]综述了蛇毒神经毒素、膜活性多肽以及蛇毒酶的有关研究资料,本文将着重介绍作用于血液和心血管系统的酶和蛋白质的生物化学性质及其在临床上的应用。

一、蛇毒对凝血系统的作用

蛇毒对凝血系统的作用早已为人们所注意,两百年前,把蛇毒分成促凝和抗凝两大类,但实际上许多蛇毒同时兼有这两类活性。蛇毒对凝血系统的作用可以归结为图 1。

1. 蛇毒的促凝作用

蛇毒的促凝作用主要表现为凝血酶样作用、凝血酶原激活作用和第 X 因子激活作用。

凝血酶样作用 蝮亚科 (Crotalidae) 蛇毒含有一种氨基酸酯酶,由于它能转换纤维蛋白原为纤维蛋白,因而被称为“凝血酶样酶 (Thrombin-like Enzyme)”。

凝血酶样酶已在蝮蛇属、矛头蝮属、响尾蛇属、巨蝮属以及烙铁头属的十几种毒蛇的蛇毒中找到(见表 1),其中以红口蝮蛇 (Agkistrodon rhodostoma)^[2]、矛头蝮蛇 (Bothrops atrox) 以及东部菱斑响尾蛇 (Crotalus adamanteus)^[4]蛇毒的

凝血酶样酶研究最为深入。

纯化的凝血酶样酶与凝血酶 的相似之处是:(1)能水解纤维蛋白原,生成纤维蛋白单体;(2)能水解胰蛋白酶专一性的底物对甲苯磺酰精氨酸甲酯 (TAME) 和苯甲酰精氨酸乙酯 (BAEE),其最适 pH 为 8.5—9;(3)能使血小板的形态发生变化释放 ADP 和 5-羟色胺 (Serotonin);(4)能为二异丙基磷酰氟 (DFP) 抑制,是一个以丝氨酸为活性中心的酶;(5)物理化学性质相近(表 2)。

它与凝血酶的不同之处是:(1)水解纤维蛋白原时仅释放一种纤维蛋白多肽 A (或 B),而不是同时释放两种纤维蛋白多肽 A 和 B (见图 2);(2)不激活凝血因子 II、V、VII、VIII、IX、X、XI、XII 及 XIII;(3)由于不激活第 XIII 因子,生成的纤维蛋白单体不能聚合,因而容易分解和从血循环中消除;(4)不为肝素、人血清凝血酶抑制剂、卵白蛋白以及大豆胰蛋白酶抑制剂所抑制;(5)即使在低浓度(1 微克/1 毫升)对热已很稳定。

第 X 因子激活作用 圆斑蝥蛇 (Russells viper) 蛇毒(简称 RVV)是人们最熟悉和作用最