

[英] W. G. 理查兹 著

# 量子 药理学

科学出版社

## 内 容 简 介

本书主要介绍分子量子力学的方法及其在药理学中的运用。

全书共四部分。第一部分简要介绍分子药理学的概貌，着重介绍神经系统中的介质、受体、有关药物及有关实验技术。第二部分扼要介绍分子量子力学的基本原理，各种近似分子轨道方法以及被计算的分子性质。第三部分讨论各种理论在药物构象、溶剂效应、受体图象以及活性相关等方面的应用。第四部分编纂了一九七六年底以前的有关重要文献的目录。

本书理论性较强。可供高等院校及科研单位从事量子化学、药物化学、药理学、理论物理等专业的师生及科研人员参考。

W. G. Richards

## QUANTUM PHARMACOLOGY

Butterworth & Co. Ltd., 1977

## 量 子 药 理 学

[英] W. G. 理查兹 著

卓济苍 苏怀德 译

\*

科学出版社出版

北京朝阳门内大街137号

中国科学院印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

\*

1981年4月第一版 开本：787×1092 1/32

1981年4月第一次印刷 印张：8 3/4

印数：0001—5,020 字数：198,000

统一书号：13031·1514

本社书号：2077·13—10

定价：1.35元

## 译 者 的 话

量子药理学是用分子量子力学方法研究药理学问题的一门新兴科学。它是七十年代随着分子药理学的发展以及电子计算机在分子量子力学中的广泛应用而产生的边缘性学科。本书是第一本介绍量子药理学的著作，它是由英国量子化学家 W. G. Richards 于 1977 年编著的。正如作者在前言中所指出的：“本书的标题就容易使人产生疑问。甚至于即使宽宏大量的人也会觉得将分子量子力学方法开始应用于药物化学未免不太成熟，而怀疑者们肯定会觉得要想用纯理论计算的方法去弄清楚药理学中的问题又太复杂了。”“但是，这些疑虑是与分子药理学和分子量子力学的现状不一致的。这两门学科现在都已发展到了一门学科的问题很容易受到另一门学科的方法影响的地步。妨碍量子化学广泛应用于药物化学的主要障碍是精通这两门学科的人太少了。一般说来，药物化学家接受的是有机化学的训练，而量子化学家比起使用剂量反应曲线或神经刺激来说，却更多地是使用计算机和代数。”

作者根据自己从事量子药理学研究的经验而极力呼吁量子化学家、药物化学家和药理学家合作。本书正是为此目的而编写的。它企图使药物化学家和药理学家能够充分认识分子量子力学的方法和用途，以便应用这种技术；同时也向了解这种技术的量子化学家表明，使用这种方法可以解决哪些问题。为此，作者给全书安排了四部分内容以引导读者有步骤有重点地熟悉它们，而且可以使熟悉其中一两部分的读者避开那些自己熟悉的部分而去研读那些相对独立而完整的其

他部分。在对分子药理学和分子量子力学作了简要说明之后，二者的相互应用放进了第三部分。第四部分则是截至一九七六年底的完整的主题文献目录。这样，对于这些题目比较生疏而又有兴趣试用这种技术的研究者们就可以在使用普通计算程序而且没有以往的工作背景的情况下开始探索性工作。

但是，由于量子药理学还很不成熟，该领域有很多问题尚未解决，因此就不但需要有关学科的通力合作，而且很需要慎重行事。不过，只要小心，理论方法还是可以启发实验结构方法（如 X-衍射法和核磁共振）、与它们并行而且还能补充它们。

由于近年来量子生物学发展十分迅速，该书所收材料比较新颖，介绍也颇简明，对国内有关教学和科研有一定参考价值，因此我们翻译了它。为便于读者阅读，我们对部分药物增添了结构式并用“\*”号加以注明。对个别术语作了核对并加附了原文。对于原书个别明显错误则在翻译过程中直接作了纠正。对于书中个别提法粗略之处则在“基本正确”的前提下未予改动或注释。书末附中英名词对照以便查阅。本书导论和第一部分由苏怀德主译，第二、三部分由卓济苍主译。限于译者水平，译文中定有不少错误和不妥之处，希望读者批评指正。

本书第一至第八章和第十六章由我院药物研究所副所长刘维勤教授校订，第九至第十二章和第十七章由我院生物物理教研组主任林克椿副教授校订，第十三至第十五章由我院无机物化教研组主任王夔副教授校订，导论则由刘、林两位共同校订。对于他们的精心校订和热情帮助，译者表示衷心感谢。

一九七九年六月于北京医学院

## 前 言

本书的标题就容易使人产生疑问。甚至于即使宽宏大量的人也会觉得将分子量子力学方法开始应用于药物化学未免不太成熟，而怀疑者们肯定会觉得要想用纯理论计算的方法去弄清药理学中的问题又太复杂了。

但是，这些疑虑是与分子药理学和分子量子力学的现状不一致的。这两门学科都已发展到了一门学科的问题很容易受到另一门学科的方法影响的地步。妨碍量子化学广泛应用于药物化学的主要因素是精通这两门学科的人太少了。一般来说，药物化学家接受的是有机化学的训练，而量子化学比起使用剂量反应曲线或神经刺激来说，却是更多地使用计算机和代数。

本书的目的就是使药物化学家和药理学家能够充分地认识分子量子力学的方法和用途，以便于应用这种技术；同时，也向掌握了这种技术的理论工作者表明，这些方法可以解决哪些问题，由于很多重要问题尚未解决，因此这是很复杂的领域之一，所以慎重行事是很重要的。遗憾的是，尽管当给了人们怎样使用标准计算机程序以后再去计算一个指定分子的分子轨道十分简单，而且某些很容易操作的标准计算程序确实也已发表了，但是都没有包含系统完善的内容。只要小心，理论方法的贡献就可以启发实验结构方法(如 X-衍射法和核磁共振)、与它们并行而且还能补充它们。

本书的意图是引导这两学科的专家去熟悉这四部分内容。这样，熟悉其中一部分内容的读者就可避开这一部分而

去熟悉相对独立而完整的其他部分。在对分子药理学和分子量子力学作了简要说明之后，二者的相互应用放进了第三部分。第四部分则是截至 1976 年底的完整的主题文献目录。这样，对于这些题目比较生疏而又有兴趣试用这种技术的研究者们，就可以在使用普通计算程序而且没有以往背景的情况下对于其过去的工作获得一个有用而完整的说明。（下略）

W. G. 理查兹，1977

# 目 录

|                    |            |
|--------------------|------------|
| 译者的话               | iii        |
| 前言                 | v          |
| 导论                 | 1          |
| <b>第一部分 分子药理学</b>  | <b>8</b>   |
| 第一章 生物学中的小分子       | 8          |
| 第二章 定量药理学          | 26         |
| 第三章 乙酰胆碱           | 39         |
| 第四章 儿茶酚胺           | 56         |
| 第五章 组胺             | 70         |
| 第六章 中枢神经系统介质和药物    | 82         |
| 第七章 麻醉药            | 102        |
| 第八章 其他方面           | 108        |
| <b>第二部分 分子量子力学</b> | <b>121</b> |
| 第九章 波函数与轨道         | 121        |
| 第十章 近似波函数          | 138        |
| 第十一章 被计算的分子性质      | 150        |
| 第十二章 进行计算          | 169        |
| <b>第三部分 理论用于实验</b> | <b>182</b> |
| 第十三章 构象            | 182        |
| 第十四章 溶剂化作用         | 195        |
| 第十五章 受体制图          | 206        |
| 第十六章 活性相关          | 216        |

|                |     |
|----------------|-----|
| 第十七章 结论.....   | 224 |
| 第四部分 文献目录..... | 228 |
| 英汉名词对照.....    | 251 |



## 导 论

在二十世纪二十年代和三十年代，创建量子力学的天才们曾经预言过实验化学的结局，认为它将仅仅成为应用数学的一个分支而已。这类早期的愿望或者忧虑已经证明是没有根据的。尽管从原则上说 Schrödinger 方程拥有了全部答案，但是实际上实验化学仍在日益发展。

在长达三十余年的时期中，理论化学家不得不满足于氢原子方程式的精确解以及很小的化学实体诸如氦原子、氢分子离子、顶多还有氢分子等有限领域内的近似解。假若有人翻阅某些理论化学杂志，他相信理论家仍热衷于这些小体系，这是可以理解的。然而，大约从 1960 年以后，在质和量两方面都有了飞速的变化，这种变化不是由于理论上的进展，而是由于效率日增的计算机的出现带来的。

仅只使用粗糙原始的数学技巧，计算机就已能使理论化学家在任意选定的精确水平上，对越来越大的分子体系的 Schrödinger 方程式求出近似解。现在已有很多例子说明，理论计算可以比实验得出更为精确细致的分子性质。这种计算可能是很耗费计算机的使用时间的，人们也可能怀疑所进行的某些计算的固有价值。但是，目前分子量子力学方法对于解答分子物理学的问题已足够成熟，这是无可争议的。例如，水分子 ( $\text{H}_2\text{O}$ ) 在两个 OH 键之间夹有一个键角，它所算得的精确度可以超过光谱学的测试能力。氨分子 ( $\text{NH}_3$ ) 转化的势垒只要非常细致地计算，就可以计算到所要求的任何精确度。甚至对于一个很小的能量差别，例如 CH 的射电天文

学测定中所察觉到的能级之间的差别，都已经计算得比实验室实验可能达到的更为精确了。

对于一个被考虑成孤立的分子物种中的分子物理学问题，正在通过很多方式加以解决。测定一种分子性质，例如键长或偶极矩，比起计算这些数值来也许更可取些或者更经济些，但这些计算还是可以作的。当实验不能进行时，这或许因为这些分子物种不能被合成，或者不太稳定以及在实验条件下寿命很短，在这些场合下，计算就更为有用。这种计算是把分子当作一个完全孤立于空间的体系来看待的。对于和气相光谱学研究或星际空间有关的实验状况来说，这是一种合理的近似。

就分子所含有的原子数而论，属于最精确的理论方法研究对象的那些分子，比起对于分子药理学家具有关键意义的很多分子例如神经介质或药物来，只是稍微小一些。因此使用同样类型的理论计算去探讨药理学家希望解答的那些问题，是颇为吸引人的。

但是，在作这种尝试之前，必须先讨论几个非常重要的额外条件和应该注意之点。如果要使理论计算不致于天真到可笑的程度，药理学的许多方面是必须强调的。

一个明显的理论上的限制是由于下述事实带来的，即与理论化学家们颇有信心地掌握的分子相比，药理学家感兴趣的那些分子就算是够大的了。这就意味着，即使采用比较精确的方法计算分子波函数，也需要花大量的计算时间。作为一种代替措施，这里可以采用一种速度较快但可靠性较差的近似算法。在后面我们更详细地讨论这个问题时将会弄清楚，近似法代替比较精确的理论方法看来更为必要。因为我们不是对某种单个的分子实体感兴趣，而是对一系列化合物，进而对一大批几何形状、构象以及每种互变异构的或离子的形态

感兴趣。进行大量计算的必要性，迫使我们采用近似的或半经验的分子轨道方法。

在这些半经验的分子轨道方法中没有一个是足够可靠，以致可以毫无疑问地接受它的预报。因此，对任何理论计算的首要条件就是结果和预报应该与测得的物理性质相符合。可以用来检验计算的合理性的明显实验结果有：X-线结晶衍射图、用核磁共振证实溶液构象或说明电荷分布的偶极矩测量等，在某些情况下，核四极共振研究或中子散射结果的数据也是有用的。

这些理论计算应该和实验所见相符合，但不一定完全一致。因为必须再次强调，这些计算一般是对孤立的气相分子进行的，而结晶衍射图则是对固态进行的，至于核磁共振最经常是在相当浓的溶液中进行。

这三种环境，没有一种恰巧相当于药理学家感兴趣的分子在一个生命系统的生物过程中所涉及的那种情况。在那样的环境中，那些分子可能存在于一种蛋白质表面的脂肪相或水相内，附近有各种离子，而且它们以一种与在所谓生理 pH 溶液中发现的绝大多数物种都不相同的离子形态出现。

对于水作为一种溶剂如何影响气相分子这个令人不解的问题，理论家正在花费巨大的精力。这种困难的然而有价值的问题即使得到解决，也不会为气相计算结果可以直接移到生物状态下提供全部解答。

药理学上感兴趣的分子在活性状态下的合适的生物环境的性质还不知道。于是，唯一能促使理解可前进进一步的途径，就是去做那些通常在生物实验中所做的事情，即当有很多个变量时，其中某些还不知道，人们就希望区分出某个特定参数的效应。通常的惯例是做一系列实验，然后运用统计处理使活性和参数之间的重要而有意义的关系变得明显起来。这与

物理学家使用统计学的方式很不相同。物理学家要测量一个事件而已知所有其它变数都是固定的，统计学只不过是作为估计所测定的某个单一性质的精确度的工具，而这种性质在一系列重复试验的结果中，已经被测定了。

关于这种合适环境的确切性质问题使得理论化学家也像任何药物化学家在寻找分子结构和生物活性之间的相互关系时一样处于完全同样的困惑之中。我们肯定要考虑一系列具有种种生物活性的化学上类似的分子，而且要探索一种能阐明这种生物活性变化的适当理论。这种分子系列的选择在一定限度内将是任意的，而且如果得到一种令人信服的理论的话，也只有凭统计的证明才会使人满意。

关于单个分子物种的很多计算已分别发表。这些资料并不是没有意义的，而且已证明它们对实验工作者很有帮助，但是，仅靠它们不能对活性的任何成因提供一种合乎逻辑的理论解释。例如单分子的一系列计算，可以对一个柔性分子物种的可变构象提供一个势能面，它应当被认为是分子模型的一种精细的形式而不是其最终形式。

任何试图推断结构与活性关系的药物化学家将会发现一些很有启发性的分子模型，例如 Dreiding 模型或近似的空间填充式 CPK (Corey, Pauling, Kolthun) 模型等。这些模型对生物小分子中那些根据原子之间排斥作用应予以排除的分子形状作了很好的提示。但是，空间填充模型把原子比拟成具有坚硬边界的形体，当分子中的一个基团接近另一个基团时，计算以势能变化的形式提供一个“柔软的边界”，而不是在坚硬边界互相接触的那些点上给出一种截然分明的指标。

至少在小分子领域内没有人厚着脸皮去发表那些玩弄分子模型的结果，但是对于进行计算的那些人却不能也这么说。对于单一物种进行构象计算是有意义的，但是就提供一种活

性理论而言它们肯定是嫌不够的。分子形状和电荷分布对于活性来说是必要的，它们的精确描述只能从研究一系列化合物中得来，尤其是对这种系列中每个成员的所有可能的离子和互变异构形态的种种构象加以考虑才更为可取。因此，这种理论的可靠性客观上受到符合于这种理论的化合物数目的制约。可信度可能随着试验例数的增多而加大，同时这种理论也可能被进一步的实验所驳倒或修改。

对于那些在隔离的环境中按自己的方式工作的理论家来说，以一系列化合物及其活性来做工作的必要性还存在着更进一步的问题。他从哪儿可以得到这些资料呢？在药理学文献中充满了带有种种不同活性的类似化合物的表格，所以这个问题看来好像是个可笑的问题。但是，正如我们后面将讨论到的那样，药理学家在处理生物活性的数据时，由于存在许多可能的变量，所以存在很多问题。很多已出版的著作参考的是活的动物实验(体内实验)，此时诸如动物的体重、年龄或性别等变量可能是重要的，因为可能成为影响吸收、代谢之类的因素。甚至于用组织或生命系统的某些部分进行实验(体外实验)，也严格地取决于完成实验的具体方法。有些理论家就像对待已发表的物理测量数据那样，以物理科学为基础处理已发表的生物数据，对于这些科学家来说，这种情况是个巨大的陷阱。从不同来源得到的有关同一问题的数据可能是不能互相比较的。根据作者的经验和处理这个问题的最保险、最满意的方式是直接和研究这些分子的有机化学家一起工作，并且和研究生物测量法的药理学家合作。这意味着，这种理想的合作要和制药公司的研究组协同进行，而根据作者的经验和证明非常鼓舞人心或在科学上很有益的这类合作，是很罕见的。

提出这么多忠告，也许有必要讲清楚：虽然要冒这么多

风险,为什么把理论化学的方法应用到药理学上来,看来还是适时的,除了在纯理论和较比深奥的领域中科学家们希望解决明显重要的以及恐怕是有关联的问题外,原因还很多,既有理论上的,又有实践上的,还有商业上的。

首先,存在着一些重要的因素,对于它们除了通过计算以外,任何其它方法都是无法发现的。在考虑结构与活性的关系时,运用由结晶学家或核磁共振波谱学家测得的结构,除了周围环境影响这个明显的事实以外,在逻辑上也没有理由假定,一个小分子在生物系统中行使其功能时,采取它在固体或大量溶液中的稳定形态。的确,在物理生物化学的许多领域内,一种分子与另一种分子之间相互结合所引起的构象变化是一种很基本的性质。令人满意的计算不仅应当指明分子的哪一种形态是可能的结晶结构或溶液结构(即使对于简单分子,两个也经常是不一样的),而且应当指明在超过最稳定的形态的任何一个给定的能量范围内所有可能的形状。仔细地进行计算可以指明一种作为活性先决条件的精确的非平衡形态,或亚稳态之间相互转变的势垒以及这种转变的近似速率常数。在这方面,理论计算对实验结构是一种补充,甚至可能是必要的增补。如果我们把一个分子的构象势能描绘成以等势线组成的图象,那么假若我们略去环境的微扰,X-线数据将势能面提供一个可能与最低点相应的单个点;核磁共振则为任何最低点附近的区域提供详细的图象,这种区域的深度足以提供处于平衡状态下大量的构象异构体,而且只要仔细地进行理论计算,就可以提供一个非常详细的完整图象,包括峰值、斜率以及阱深。

计算法的另一个优点是,不仅能够求得给定组分原子的构型的分子能量,而且能求得任何分子性质,不论是整个分子的性质还是该分子内较重要的局部点的性质。在结构与活性

关系这个领域中，大量的努力是在寻找可测定的分子总体性质和活性之间的关系。理论计算所提供的并不只是整个分子的有关性质和偶极矩等，而且是一些特定原子上的电荷或任何其它的亚分子性质。

一旦计算法证明了它们可以对活性产生满意的解释，那么第三个可能的优点就显而易见了。不必首先合成分子，就可以进行计算。因此，如果在计算上有把握，那么在有机化学家开始其合成工作、药理学家开始其试验以前，就可以进行计算。按理说，通过剔除那些未必有价值的东西，就将大大地减少合成和筛选的分子数目。这虽是将来的事，但若一旦达到，就会给有机化学家的工作以更大的促进，因为他们就必须把特异的性质设计到少数他们打算制备的分子中去。在寻找更有效的药物的过程中，减少合成和筛选的化合物的数目在商业上也会产生吸引力。

虽然所涉及的问题远不是那么简单，但是把量子力学应用到药理学问题上似乎仍有许多优点。量子力学之所以特别合适，是因为它能以相当直接的方式告诉我们分子内的电子密度。必须记住，原子核只提供了一个骨架，在它周围包围着可以改变的电子密度。当一个小分子接近一个受体分子的活性部位时，这两个物种的电荷密度将发生变化而相互作用。如果可以用一个不严格的术语的话，那么受体“见到的”好象是一种电子密度构成的云而不是一组点状的原子。

试图来确定药理学家和药物化学家都希望解答的问题也许是冒失的，但却是有启发性的。这就是他们希望知道“一种活性分子在它起主要作用的一瞬间，它所呈现的精确的三维电子密度究竟是什么样的？”分子量子力学则可能是提供这一答案的最好手段。

# 第一部分 分子药理学

---

## 第一章 生物学中的小分子

分子生物学的成就已经几乎使每个人都确信，生物学原则上最终是可以在分子水平上得以阐明的。显然，生物的结构是以蛋白质、核酸、碳水化合物、脂类和其他多聚有机分子为基础的。相当奇特的是，在很多方面，这些含有数千个原子的巨大分子物种却比或许仅含有二十来个原子的小分子更好理解，尽管后者在生物学中也有着极大的重要性。

这些小分子的主要作用是在控制系统中。甚至在植物中，小分子在控制上的作用也是明显的、可以确证的。激素常常是小分子，非常小的量就可以显著地影响生长或习性，不仅对植物是如此，对人也是如此。例如，妇女的生殖周期就受释放入血流中的甾体激素的控制。激素产生缓慢的反应和持久的控制，因为“信息”以分子形式流入血中后需要一段时间才能达到生命系统的各个地方。只要激素分子存在，它的作用就会一直持续着。对于较高等的生物，快速的反应和控制由神经系统产生。身体内远不只是一套起功能作用的结构。它可以检查出那些对它有影响的变化并借自身调节产生相应的反应。神经细胞并不是像电线那样无限长的传导者，而是各自具有一定的长度。神经细胞之间以及神经和受它们控制的肌肉之间的联系是属于化学性质的。这些化学物质或神经介质都是小分子，它们同样是有高效力的。从这个意义上说，很小量地注射至生命系统中就能够产生显著的效力。



大部分药理学是研究关于各种神经介质作用方式的，分子药理学则试图在分子水平上弄明白这些介质的作用。

由有机化学家合成的某些分子常常类似于天然存在的具有活性的分子(但在生命系统中并未发现它们)，当注射它们时，产生类似于天然化合物的效应，这可能是替代后者所起的作用。这些分子和天然发现的分子称为激动剂。

生物控制中小分子作用方式的理论(后面将详细讨论)包括小分子和具有特定活性位置的大分子之间的相互作用。也就是说，这些小分子(或者是神经介质或者是合成激动剂)和受体相互作用。某些合成的非天然的分子可以像天然活性分子一样和同样的受体结合，按照这种方法，可以阻断受体，还可以使天然介质失效。像这种有阻断作用的分子就叫做“拮抗剂”。拮抗剂完全可以像它们将妨碍其发生作用的分子一样地与受体结合，或者由于对天然过程的某些别的干扰，其结果就可以产生它们的拮抗作用。下一章我们将更详细地讨论它们。

“药物”包括激动剂和拮抗剂。在给定的条件下，它们产生临床希望的结果，例如降低血压或增加心率。

当集中考虑一个特定分子在一个生物机理中的作用时，分子药理学处于极先进的状态之中。在这种生物机理中，这种特定小分子的性质是十分明确的，而且化学结构上的微小变化就会引起生物活性上的巨大变化。另一大类活性分子特异性低，或者似乎根据其物理性质并非化学结构而产生一定的效应(例如依数性)。

对于后一类，活性的解释并不像小分子和受体结合最终产生明显的反应那样正好是分子水平的。为此，我们将主要讨论受体概念似乎最有根据的那些情况，首先是考虑神经系统。