

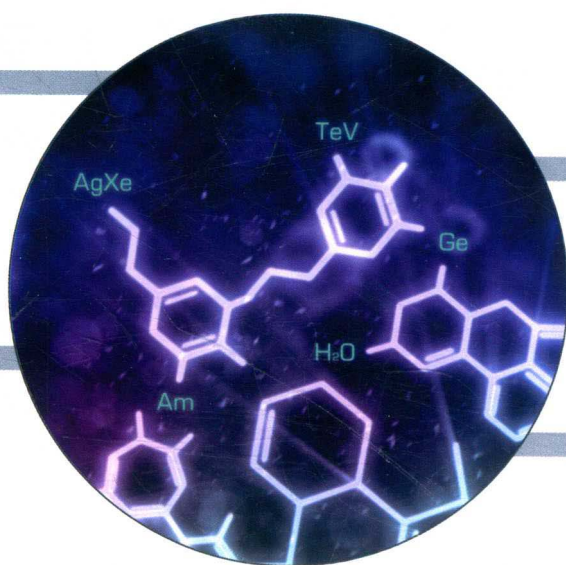
MOLECULAR RECOGNITION

in medicinal research

药物研究中的 分子识别

(第2版)

杨 铭 主编



北京大学医学出版社

药物研究中的分子识别

Molecular Recognition in Medicinal Research

(第2版)

主 编 杨 铭

副主编 周田彦 肖苏龙 于晓琳 于德红

编 者 (按姓名汉语拼音排序)

郝美荣	何梅孜	林 伟	王 文
肖苏龙	徐志栋	杨 铭	杨晓达
于德红	于晓琳	袁德凯	周田彦
朱树梅			

北京大学医学出版社

YAOWU YANJIU ZHONG DE FENZI SHIBIE

图书在版编目 (CIP) 数据

药物研究中的分子识别 / 杨铭主编. —2 版.

—北京: 北京大学医学出版社, 2015. 8

ISBN 978-7-5659-1113-2

I. ①药… II. ①杨… III. ①药理学 - 分子
IV. ①R966
中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2015) 第 095784 号

药物研究中的分子识别 (第 2 版)

主 编: 杨 铭

出版发行: 北京大学医学出版社

地 址: (100191) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

电 话: 发行部 010-82802230; 图书邮购 010-82802495

网 址: <http://www.pumpress.com.cn>

E-mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 北京瑞达方舟印务有限公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 陈 然 责任校对: 金彤文 责任印制: 李 啸

开 本: 850mm×1168mm 1/16 印张: 12.25 字数: 375 千字

版 次: 1999 年 3 月第 1 版 2015 年 8 月第 2 版 2015 年 8 月第 1 次印刷

书 号: ISBN 978-7-5659-1113-2

定 价: 50.00 元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

本书由

北京大学医学科学出版基金

资助出版

第2版前言

分子识别是在分子水平上分子间有目的的选择性作用，是药物与生物靶分子相互作用的分子基础，也是分子组装、自组装选择性作用研究的核心内容。化学与生物学的结合，构筑了越来越多的研究分子识别的领域和课题，在药物与生物靶分子、蛋白质与核酸、核酸与核酸、蛋白质与蛋白质的相互作用中寻找结构选择性规律的研究发展迅速，特别是小分子与生物大分子相互作用的分子识别研究作为化学生物学的核心，不仅将成为化学科学发展的新的增长点，也将是深入研究生命体系中化学问题的新的前沿。本书将介绍分子识别的基本概念、基本理论和研究方法，并且对基于药物与内源性主要生物靶分子相互识别的药物设计进行详细讨论。《药物研究中的分子识别》承蒙广大读者的厚爱，得以再版。作为《药物研究中的分子识别》的新版，不仅更充分体现了生命科学领域各学科间深层次的交叉，而且将力求反映出化学与生物学、数学、物理学等各一级学科间的相互渗透，特别着重于国内外生命体系中分子识别的研究现状和最新发展趋势及其与现代药物研究的关系。

《药物研究中的分子识别》2版，从内容上除了对原有的八章进行补充，修订及重编外，又增加了四章，全书共十二章。具体改动说明如下。

关于核酸的新分子结构除增加了“第六章 G-四链体核酸的结构及功能的分子机制”外，由于RNA在基因表达调控中的作用和机制是近年来生命科学领域研究的热点，RNA选择性剪接、RNA水平的编辑、snRNA在细胞核内参与转录调控等方面格外引人注目。siRNA和miRNA又是最近新发现的两类小分子RNA，所以本书还增加了一章“第七章 小分子干扰RNA生物效应中的分子识别”。

将原有的“第三章 反义核酸的分子识别与药物设计”扩展为两章“第四章 RNA的分子识别与反义技术”和第五章“三链核酸的分子结构及其反基因策略中的分子识别”，力求增加最新进展的介绍以使内容更丰富，更系统化，更具有前沿性。

由于核酸与蛋白质的相互作用是生命科学领域更基础的课题，与分子识别密切相关，所以，在介绍DNA、RNA等遗传信息分子的结构和功能研究中的分子识别的基础上，新版又增加了一章“第十一章 核酸与蛋白质的相互作用中的分子识别”。

把1版的“第四章 以DNA为靶的小分子药物研究中的分子识别”的主要内容添加到2版的“第三章 DNA作为药物靶标的分子识别基础”中，以使该部分内容更充实。

把“分子识别的研究方法”单独编排在第十二章，同时增加了小分子与生物大分子相互作用的特异性研究及核酸与蛋白质的相互作用的研究技术简介。希望能够对读者关于分子识别的方法学研究方面有所启发。同时增加《药物研究中的分子识别》的实用性，使该书不仅具学术价值，更具实际意义。

2版的《药物研究中的分子识别》，是在1版的基础上增加了近十多年来分子识别领

域重要的研究成果和最新进展。希望它无论对生物学、化学工作者，还是药学工作者都将是一本富有启发性的参考书。但由于时间有限，水平有限，本书的编撰难免有错误和不足，恳请指正。

还特别需要说明的是，本书是在北京大学医学出版社出版基金资助下出版的。在此，仅致以深深的谢意！同时感谢责编的努力。还要感谢我的同仁和学生们的感谢他们在分子识别研究课题中所做的大量工作。最后特别诚挚感谢天然药物及仿生药物国家重点实验室的王夔院士和张礼和院士以及美国 GSU 的 David Boykin 教授和 David Wilson 教授在我课题组分子识别研究方向上所给予的指导、支持和帮助！

杨 铭
2015 年春

第 1 版序

在各种化学物质的应用中，关键性能之一是作用的选择性。从分析鉴定、化学诊断、农药和医药的作用，到体内为数众多又互相牵连但又各行其事的生化过程，以及精确的生物合成，无不需要选择性和可靠性。

在化学和生物化学发展历史中，对选择性的认识和利用，一直是一个主题。最早研究反应选择性的是分析化学家。Feigl 的经典著作 *Specific, Selective and Sensitive Reactions* 最先总结了避免干扰、提高分析检出选择性的方法。但最早发现结构选择性的是生物化学家。他们为解释酶对底物的选择性，设想了一些模型，其中一些概念与方法成为现在这方面研究的基础。这两方面的研究实际上开拓了两个领域，一是识别某一分子或离子，另一是识别一个分子（主要是大分子）的局部结构。这两方面都因生物学与化学的融合在本世纪中叶以后有了新的发展。不过开始化学家与生物学家在思路和方法上有很大不同。在北欧传统继承下来的化学家中，澳大利亚的 Perrin 开创了用计算机模拟体液中多金属多配体体系中的物种平衡，企图解释在如此复杂的体液中为什么能各就各位，各行其事。其后瑞士的 Sigel 用 Perrin 的思路和方法试图解决核酸对氨基酸（蛋白质）的识别。他以三元体系（一金属两配体体系）中混合配体络合物的稳定化为主线分析核酸如何选择氨基酸。他是以化学家观点对生物体系内选择性进行研究。他用的仍然是络合物溶液化学的方法，他所做的推论仅仅是按混配络合物中两种不同配体相互作用强度进行的。因此距离生物大分子参与的结构选择性尚远。较早把化学与生物学融合从结构选择性讨论分子识别的是化学家出身的 Perrin 的同事 Albert。他所写的 *Selective Toxicity* 是一本开创性的专著。由于 Albert 既有像 Perrin 那样的宏观化学基础，又是对有机化学有研究的专家，他在研究药物和毒物作用的选择性方面有独到之处。尽管化学家在探索反应选择性上多有建树，但始终缺少从微观结构解释分子识别的思路。这一点是重要的，尤其是在生命过程中。那里不只是在为数众多的分子中要识别和选择所需的分子，还要在一个分子或一个分子组装体中识别和选择所需的位点。事实上，生物学家早已在酶 - 底物、激素 - 受体、抗原 - 抗体相互作用中想到了这种局部结构识别。但是，真正认识和观察这种识别是在 20 世纪 60 年代以后 X 射线晶体分析用于生物大分子之后。以此为契机，化学与生物学会合，构筑了一系列研究分子识别的领域和课题。这些研究在药物与靶分子的相互作用、蛋白质与核酸的相互作用、蛋白质与蛋白质的相互作用中寻找结构选择性规律，在 20 世纪 60 年代以后进展迅速。20 世纪 80 年代以后，又有两个重要推动力使分子结构识别研究进一步提高。一是计算机图形显示技术，一是超分子化学。目前我们依赖这些概念和方法就有可能更有效地设计有高度结构选择性的药物、催化剂、探针等等。它将成为今后

化学和生物学的主要内容。

杨铭教授所编写的这本书包括分子识别的概念和研究方法，并且对基于药物与靶分子相互识别的药物设计做了详细的讨论。它对生物学、化学和药物化学工作者都是一本富有启发性的参考书。

王 夔

一九九八年八月二十四日

目 录

第一章 分子识别的理化基础..... 1	第二节 RNAi 在抗肿瘤抗病毒应用中的分子识别..... 107
第二章 分子识别为基础的计算机辅助药物设计 16	第八章 酶学研究中两个重要进展和分子识别..... 112
第一节 计算机辅助药物设计 16	第一节 核酶..... 112
第二节 基于分子识别对蛋白质结构预测 25	第二节 抗体酶..... 115
第三章 DNA 作为药物靶标的分子识别基础 30	第九章 以蛋白酶为靶的合理药物设计中的分子识别..... 119
第一节 DNA 分子的高级结构特征..... 31	第一节 概述..... 119
第二节 小分子药物与 DNA 不同作用方式中的分子识别 33	第二节 丝氨酸蛋白酶抑制剂设计中的分子识别..... 122
第四章 RNA 的分子识别与反义技术 52	第三节 病毒 3C 蛋白酶抑制剂的设计中的分子识别..... 125
第一节 RNA 分子结构与功能概述..... 52	第四节 β -内酰胺水解酶抑制剂设计中的分子识别..... 127
第二节 反义核酸与反基因策略中的分子识别 56	第五节 腺苷高半胱氨酸水解酶抑制剂中的分子识别..... 128
第三节 反义技术应用中的分子识别 ... 58	第六节 HIV 相关酶抑制剂设计中的分子识别..... 130
第五章 三链核酸的分子结构及其反基因策略中的分子识别 66	第十章 以受体为靶的药物设计中的分子识别..... 136
第一节 三螺旋 DNA 的分子结构特征 66	第一节 受体的基本概念..... 137
第二节 三螺旋 DNA 的稳定性研究 ... 69	第二节 以受体为靶的药物分子设计 139
第三节 三链 DNA 的功能及应用 72	
第六章 G-四链体核酸的结构及功能的分子机制 79	第十一章 核酸与蛋白质的相互作用中的分子识别..... 148
第一节 G-四链体 DNA 的结构 79	第一节 核酸与蛋白质相互作用的分子基础..... 148
第二节 G-四链体的生物学功能 85	第二节 能与蛋白质结合的 DNA 结构域模式..... 149
第三节 G-四链体在药物研究中的分子识别 90	第三节 蛋白质与 RNA 相互作用中的分子识别..... 153
第七章 小分子干扰 RNA 生物效应中的分子识别..... 102	第四节 蛋白质与核酸的非特异性与特
第一节 RNA 干扰的机制 102	

异性相互作用.....	155	机制研究方法.....	170
第五节 第五节 以核酸和蛋白质相互作用为基础 HIV-1 Tat-TAR 结合抑制剂设计中的分子识别.....	158	第二节 测定小分子与 DNA 结合强度的光谱滴定方法.....	174
第十二章 分子识别的研究方法.....	169	第三节 小分子药物与 DNA 作用的特异性研究.....	177
第一节 DNA 与小分子作用方式的分子		第四节 研究蛋白质-核酸相互作用的技术.....	181

第一章 分子识别的理化基础

一、前言

分子识别是在分子水平上分子间有目的的选择性作用，是药物与生物靶分子相互作用的分子基础。药物研究中的分子识别是指药物分子对生物大分子靶之间的选择性作用规律。分子间专一性的相互作用源于分子间的识别，与分子结构密切相关。实际上，它不仅包括分子与分子间的识别，亦包括分子中某一部分结构对另一部分结构的识别，也就是说，分子识别已不是认识某种分子，而是认识分子中的某一部分结构。特别是在一个有序的高级结构的体系中，自己能够识别应该结合的方式而产生分子的自组装体则更是赋予了分子识别以更深的意义。100年前 E. Fisher 用“锁匙”学说来描述分子识别，还只是针对刚性分子，之后 Koshland 提出的诱导契合学说则是开始趋向柔性分子的识别，这就是说不仅有一级结构的识别，而且有二级结构、三级结构的识别，而这种识别在化学及生命过程中是非常重要的，也是药物分子（常统称为配基或底物）与蛋白质、核酸、生物受体等生物靶分子（常统称为受体）相互识别的关键所在^[1-3]。在本章中，我们将从决定这种识别的分子间相互作用力、能量及影响识别的小分子的结构因素诸方面对分子识别的理化基础进行阐述。

二、分子间的作用能与作用力

大量研究结果表明，要直接测定两个微观对象（原子、分子）之间的相互作用力是不可能的，但许多情况下可以测出相互作用能量。按照物理学的观点，力是能量的导数，所以了解分子之间相互作用的能量就知道了相互作用力，可以根据能量来衡量力的大小^[4-5]。

分子间作用能所依赖的独立变量的数目随分子大小的增大而增多。如两个原子的相互作用能 (E) 只是相互间距离 (R) 的函数， E 与 R 的关系如图 1-1 所示。

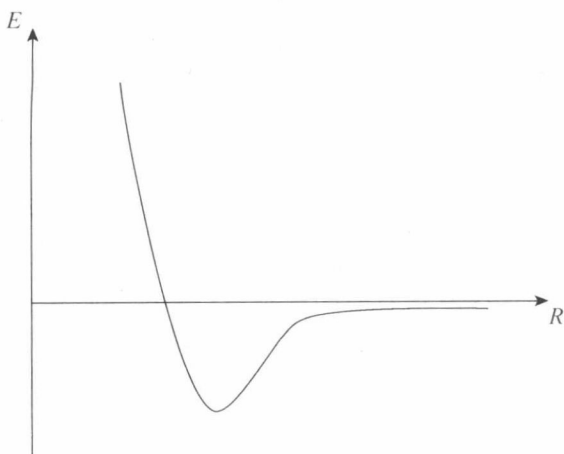


图 1-1 双原子间作用能 E 和原子间距 R 的函数关系

当两个氩原子相距很远时,可以认为两者间没有作用力,规定此时体系势能为零;当距离到一定程度时,表现为引力势能;两个原子进一步靠近时,则斥力势能占优势。能量最低的距离叫平衡间距 (R_e),两个氩原子的平衡间距为 $3.76 \times 10^{-10} \text{ m}$ 。

对于一个原子和一个双原子分子作用,则作用能有 3 个变量 R 、 θ 及 r , θ 是原子与双原子分子中心的连线与双原子分子中两个原子连线的夹角, r 是双原子分子的两个原子核间的距离。对于两个双原子分子,则需 6 个独立变量 ($R, \theta_1, \theta_2, \varphi, r_1, r_2$), 其中 φ 是两个分子间中心轴与各自双原子核间连线所形成的平面之间的夹角 (二面角)。对于含有 N_1 和 N_2 个原子的两个分子之间的作用能,其独立变量数为 $3(N_1 + N_2) - 6$, 其中每个分子含有 $3N_1 - 6$ 和 $3N_2 - 6$ 个振动坐标 (vibrational coordinate) 用来描述分子的几何构型,还剩 6 个变量 ($R, \theta_1, \chi_1, \theta_2, \chi_2, \varphi$) 决定分子的位置和方面。 χ_1, χ_2 分别代表分子 1 和分子 2 在 θ_1 和 θ_2 时的取向 (图 1-2)。如 $(\text{H}_2\text{O})_2$ 分子有 12 个变量,其中 6 个与两个水分子的振动坐标有关,这 6 个决定水分子的位置与方向。

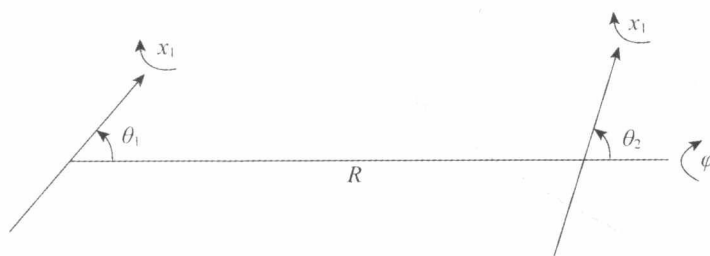


图 1-2 描述两个相互作用的非线性分子的位置和方向的 6 个变量 $R, \theta_1, \chi_1, \theta_2, \chi_2, \varphi$

通常可以用 Born - Oppenheimer 近似来确定分子间作用势能 $E(R, \theta, r)$ 。但在处理实际问题时,为方便起见,通常把分子间相互作用力分为两类,即强相互作用 (主要指共价键) 和弱相互作用 (又称分子间力,包括范德华力、氢键等)。前者通常维持分子的基本结构,它是使分子中或分子间的原子之间结合的主要相互作用,这些作用决定着生物大分子的一级结构。也有部分药物是通过强相互作用起作用的,其结合能远远超过分子的平均热能 kT , (k 是 Boltzmann 常数, T 是绝对温度)。在正常体温时,分子的平均热能相当于 2.5 kJ/mol (0.6 kcal/mol)。弱相互作用在数值上虽比强相互作用小得多,但它在维持生物大分子的二级、三级、四级结构中以及在维持其功能活性中起着相当重要的作用,也是药物与受体识别的重要识别方式。分子识别的真正动力是分子自身的结构,如前面提到的,一般较小的分子我们称为配体,较大的分子称为受体。而分子识别可以理解为配体与受体选择性地结合,并可能具有专一性功能的过程。受体与配基的相互作用作为一种化学反应,必然有成键过程,因此,一定有能量的释放,根据 Hammett 方程

$$\Delta G = -RT \ln K_a \quad \text{式 1-1}$$

此处的 R 是气体常数, T 是绝对温度, K_a 是结合平衡常数, ΔG 是成键时释放的自由能,在一定的温度条件下, ΔG 与结合平衡常数 K_a 成正比。而与 K_d (解离常数) 成反比, K_d 愈小,说明受体与配基的相互作用时释放的能量愈大,成键性愈好,配基与受体的亲和性好, K_d 是评估受体结合特性的物理量,因此,在受体和配基结合研究中测定受体的 K_d 的变化,借以说明受体和配基结合时成键状态是否发生改变,是个十分重要的研究指标。药物与生物大分子相互作用类型见表 1-1。

表 1-1 药物与生物大分子作用成键类型

类型	键能 (kcal/mol)	键半径 (mm)	相关性质参数
共价键	40~110	—	键能
非共价键			
离子键	5	0.5~1.0	原子静电荷
加强离子键	10	0.5~1.0	原子静电荷
离子-偶极作用	1~7	0.5~1.0	原子电荷密度
偶极-偶极作用	1~7	0.2~0.4	原子电荷密度
氢键	1~7	0.2~0.4	原子电负性
电荷转移作用	1~7	0.2~0.4	电离势、电子亲合势
疏水作用	1~2 (—CH ₂) 5 (苯基)	0.2~0.4	分配系数、克分子折射
范德华力	0.5~1	0.2~0.4	极化率、等张比容

注：1kcal/mol=4.18kJ/mol

下面我们将逐一介绍这些成键类型。

(一) 共价键

20 世纪初，Lewis 等提出了原子价的电子理论，首次指出原子间共用电子对可以生成共价键，满足“八隅律”。这个理论解释了大量事实，但对价键的方向和许多与“八隅律”矛盾的事例无法解释。直到 1927 年 Heitler 和 London 用量子力学处理氢分子问题之后，发展了价键（VB）理论和分子轨道（MO）理论，许多实质性问题才得以解决。现在，人们对共价键已有比较充分的了解，它是原子间较强的结合力，也是一些药物在体内起作用的机制。

一般说来，每种原子都有确定数目共价键，这是由原子的大小和原子外层的电子数目决定的。生物系统中常见的 6 种元素：C、H、N、P、O、S，这些原子极易与其他原子形成共价键，很少单独存在。每一种原子都有和其他原子形成共价键的特征数目：H 是 1 个；C 是 4 个；N 是 3 个，最多形成 4 个（如 NH₄⁺）；P 能形成 5 个共价键，这是由于体积大的 P 有更大的空间容纳电子。同理，O 可以形成 2 个共价键，而 S 的数目为 2 个或 6 个。

共价键的形成和断裂伴有很大的能量变化。按热力学的观点，双原子分子 A-B 的键能是指在 0.103MPa 和 298K 时反应体系，即 AB（g）→A（g）+ B（g）中焓的改变量，它可以直接从热化学测量中测到。表 1-2 列出了生物系统中一些重要的共价键的键能。

表 1-2 生物系统中重要共价键键能 (kJ/mol 298K)

单键	能量	单键	能量	双（三）键	能量
O—H	465	S—H	364	C=O	708
H—H	436	C—N	293	C=N	615
P—O	352	C—S	289	C=C	620
C—H	415	N—O	201	P=O	501
C—O	343	S—S	264	C≡C	812
C—C	331				

共价键的形成还有精确的成键方向，我们用键角来表示键与键之间的夹角，这个角度决定于中心原子外层电子轨道的相互排斥作用。例如，CH₄ 中中心原子 C 和 4 个 H 形成正四面体，任意两个 C-H 键之间夹角为 109.5°，这里每 1 个键都是单键，C 和 H 共享一对电子。当 1 个 C 和 3 个其他原子相连时，则有 1 个原子和 C 分享两对电子形成双键，此时 C 和其他 3 个原子

存在于一个平面上，原子在双链轴上不能自由转动，这种双键的刚性结构对蛋白质、核酸等生物大分子的形成具有很大意义。在生物系统中，两个原子很少分享 6 个电子，因此，很少形成三键。此外，外层电子轨道中不成键孤对电子也能影响键角的大小，比如 H₂O 中两个 H-O 键之间的夹角为 104.5°，小于正四面体时的夹角，这就是 O 的孤对电子的排斥作用所引起的。

通过衍射、光谱等实验，已测定大量分子立体构型的数据，获得许多分子中成键原子间的距离。由实验结果得知，在不同分子中两个原子间形成相同类型的化学键时，键长相近，这说明共价键键长有一定的守恒性。通过实验测定各种共价化合物的键长，求出它们的平均值，即得到共价键的键长。根据键长可以求出原子的共价半径，如实验测定 C-C 单键键长为 154pm，取该值的一半可以当作 C 原子的共价半径，即 77pm。表 1-3 中列出生物体系中常见原子的共价半径数据，利用这些数据又可近似算出键长。

表 1-3 生物体系中主要原子的共价半径 (pm)

共价单键	原子	C	H	N	P	O	S
	共价半径	77	32	75	106	73	102
共价双键	原子	C	N	O	S		
	共价半径	67	62	60	94		

如前所述，共价键有一定的大小和方向，是有机分子之间最强的作用力。药物与受体的某(些)原子共享一对或数对电子，构成共价键合。共价键能很高，除非被体内特异的酶解可使其断裂外，很难恢复原形，成键过程是不可逆过程。不可逆共价作用的药物常形成长期的药理效应及毒理效应，这类作用方式常见抗癌药、抗寄生虫药、化疗药、抗生素、杀虫剂等。药物的主要共价结合方式有烷基化作用、酰基化作用和磷酸化作用，一些实例见表 1-4。药物的共价基团往往具有较高的化学活性而缺乏特异选择性。有些药物或毒物本身结构并不包含共价结合基团，而是在人体内转化生成共价结合基团，所生成的化合物再和生物分子以共价键相互作用。自力霉素和致癌物苯并蒽已被证实先在体内转化，再通过生成正碳离子而发生烷基化作用。

表 1-4 药物的主要共价结合方式

方式	作用基团	药物举例
烷基化	N-氯乙基	氮芥药物、环磷酰胺
	正碳离子	甲磺酸乙酯
	氮丙啶基 (aziridine)	氮丙啶苯醌
	双氧乙基	T-2 毒素
酰基化	β-内酰胺基	青霉素、头孢菌素
	氨甲酰基	毒扁豆碱
	邻二甲酸酐基	斑螫素
磷酸化	磷酸基	丙氟磷 (PFP)

(二) 非共价键

生物体系中分子识别的过程不仅包含了化学键的形成，而且具有选择性的识别。共价键存在于一个分子或多个分子的原子之间，决定分子的基本结构，是分子识别的一种方式。而非共价键(又称次级键或弱作用键)决定生物大分子和分子复合物的高级结构，在分子识别中起着更重要的作用，许多药物也是通过非共价作用而起到药效的。

非共价键在此是指分子间或基团间弱相互作用的总称。其本质离不开分子间的静电作用，虽然分子间也有磁力和重力作用，但一般予以忽略。从分子间势能出发，我们把各种非共价键分为两大类：长距离作用和短距离作用，两种类型的作用能又是由不同形式的能量所组成（表 1-5）。前者本质上为离子、偶极矩、诱导偶极矩之间的作用力，其分子间作用的势能随分子间距离以 R^{-m} 下降（ m 是正整数），各种作用详见表 1-6。而短距离分子间的作用能随一个 e^{-aR} 倍于含 R 的多项式而减小，其库仑力和交换能可以用孤立分子的电子波函数的重叠来解释，而在长距离作用中通常认为电子只属于某一特定的分子，没有必要考虑这种重叠。

表 1-5 分子间相互作用能的分类

距离	能量形式	斥力（+）或引力（-）	加和性
短	电子波函数重叠（库伦、交换）	±	无
长	静电能	±	有
	诱导能	—	无
	色散能	—	几乎无
	共振作用	±	无
	磁力	±	弱

表 1-6 一些分子间作用能与距离的关系

作用力类型	能量与距离的关系
荷电基团静电作用	$1/R$
离子-偶极	$1/R^2$
离子-诱导偶极	$1/R^3$
偶极-偶极	$1/R^6$
偶极-诱导偶极	$1/R^6$
诱导偶极-诱导偶极	$1/R^6$
非键排斥	$1/R^9 \sim 1/R^{12}$

以上是从分子间作用的势能来考虑的，而实际工作中，我们常用各种力来表示这些相互作用，每一种作用力都源于上述分子间作用能的一种或多种的组合，我们通常称为氢键、范德华力、疏水作用、静电作用等。这些分子间作用大多在 10kJ/mol 以下，比通常的共价键小 1~2 个数量级，作用范围为 0.2~1nm（表 1-1）。除氢键外，一般没有方向性和饱和性，虽然一个这样的作用力很弱，但很多分子间作用力的合力是很大的。同时，它们比共价键更易破坏，有一定的灵活性，这正是它们在很多生物过程中发挥分子识别作用的基础。

实验证据表明，配基与受体相互作用的最显著特点是可逆反应，因此，它们之间的作用力大多数是属于较弱的次级键，其中包括静电作用、氢键、范德华力和疏水键等，这些次级键作用力的性质分述如下：

1. 静电作用 静电作用是指荷电基团、偶极以及诱导偶极之间的各种静电吸引力。酶、核酸、生物膜、蛋白质等生物大分子的表面都有可电离的基团和偶极基团，易与含极性基团的配基生成离子键和其他静电作用。这些生物大分子的活性中心大都有极性区域。就药物而言，它和受体的最初作用通常是由于生物大分子活性中心的极性基团对它的吸引所引起，许多药理效应的关键作用步骤要求通过电荷中心的作用来实现。许多药物的基本药效基团是由一些极性基团构成，如季胺基、叔胺基、羰基、酰胺基、磺酰胺基、酯基、醚基、腈基等，但并非药物

结构中所有的极性基团都必定参与离子键或极性键的形成,许多情况下是通过影响药物的吸收、转运、代谢、发布等过程或对药效基团产生诱导共轭效应而间接影响药理作用。

静电作用包括离子键、离子偶极和偶极-偶极等三个方面的相互作用。分述如下。

(1) 离子键:在生理条件下,一些氨基酸如精氨酸、赖氨酸可以形成正离子,含有这些氨基酸的蛋白质受体在体内就可形成阳离子,而核酸的核糖磷酸主链的离子化磷酸残基可以形成阴离子,这些结构为有机离子提供了键合部位,它们可以与电性相反的配基或药物分子以离子键形式相结合,这种离子键可以解离,因此离子间的吸引力是可逆结合。其作用大小可用式 1-2 表示:

$$E = \frac{q_1 q_2}{Dr} \quad \text{式 1-2}$$

式中 q_1 、 q_2 ——离子的电量
 r ——两个离子间的距离
 D ——介质的介电常数

(2) 离子-偶极相互作用:配基或药物分子和受体分子中 O、S、N 或 C 等原子的电负性均不相等,这些原子由于电负性的差值可以产生偶极现象,这种偶极部分与持久电荷可以形成静电作用。离子-偶极相互作用一般比离子键小得多,键能与距离的平方差成反比,由于偶极矩是个向量,电荷与偶极的取向会影响药物-受体的作用强度,随方向的变化而变化。其强度由式 1-3 表示。

$$E = \frac{Ne \cdot \mu \cos \theta}{D(r^2 - d^2)} \quad \text{式 1-3}$$

式中 N ——阿伏加德罗常数
 μ ——偶极矩
 θ ——偶极方向与电荷至偶极中心连线的夹角
 e ——电荷电量
 D ——介电常数
 r ——电荷与偶极中心的距离
 d ——偶极矩长度

有充分证据的离子-偶极相互作用的例子不多,但普鲁卡因及其衍生物的局部麻醉作用已证明与酯羰基的偶极性质有关。

(3) 偶极-偶极相互作用:两个原子的电负性不同,产生价键电子的极化作用,成为持久的偶极。偶极-偶极相互作用的大小,取决于偶极的大小,也和它们之间的距离和相互位置有关。这种相互作用非常普遍,常发生在水溶液中。水分子是偶极分子,它可与带有羰基或杂原子的药物作用。这些药物也可与蛋白质、核酸等生物大分子中的极性基团作用。偶极-偶极作用的强度比离子-偶极作用小,但比偶极-诱导偶极作用大,而且其大小也与偶极的方向有关。两个偶极间的作用大小由式 1-4 表示

$$E = \frac{2\mu_a \mu_b \cos \theta_1 \cos \theta_2}{d^3 \cdot D} \quad \text{式 1-4}$$

偶极-偶极作用对配基-受体相互作用的特异性和立体选择性非常重要。氢键可以看作是偶极-偶极相互作用的一种特殊情况。

2. 氢键

(1) 氢键的形成:氢键是由两个负电性原子对氢原子的静电引力所形成,是一种特殊的偶极-偶极键。它是质子给予体 X-H 和质子接受体 Y 之间一种特殊类型的相互作用,是一种在流动的 H 原子和电负性很强的杂原子之间作用的键,即 X-H……YR。其中 X、Y 表示 F、O、N、Cl 和 S 等电负性大而半径小的原子。在氢键中,最常见的质子给予体有 OH、NH,

而 SH 是很弱的质子给予体。质子接受体均有未成键的 p 电子或 π 电子，通常有 OH、OR、 NH_2 、N（芳香氮）、 $\text{NH}-\text{R}$ 、卤素、SR、 $\text{C}=\text{C}$ 、 $\text{C}=\text{N}$ 等。在生物体系中，基本溶剂水以及蛋白质、核酸等都含有大量能形成氢键的基团。药物进入生物体系以及构成特殊状态与受体分子间相互作用的过程中，氢键对分子的取向有非常重要的作用。最常见的氢键在羟基和胺基之间形成。如核酸碱基之间形成的氢键（图 1-3）。此外，生物体系中超分子的自组装也离不开氢键的参与，比如 tRNA 分子中的 $\text{A}:\text{U}$ 以及 $\text{G}:\text{C}$ 残基间二氢键作用以及聚合物中 G 残基环状氢键的堆积作用。

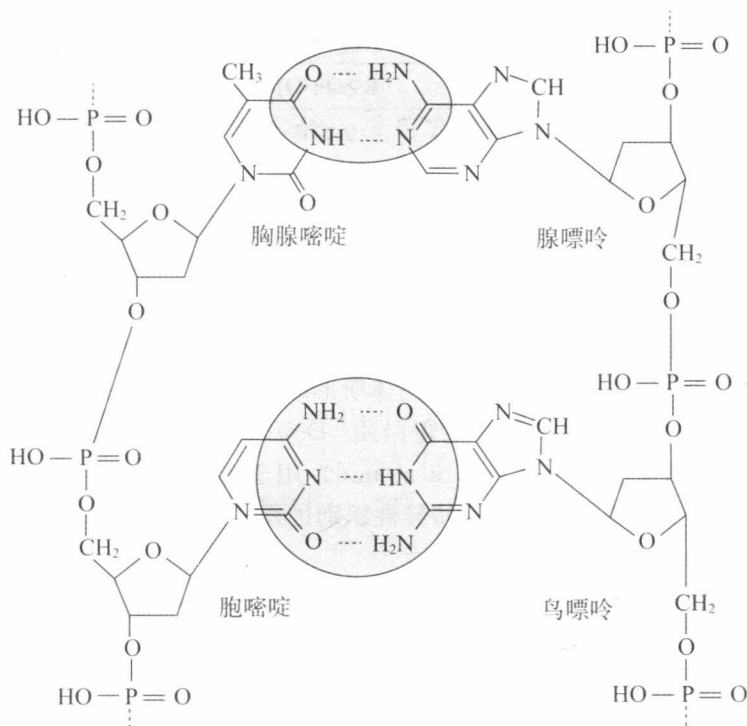


图 1-3 核酸碱基之间形成的氢键

(2) 氢键的大小及方向：氢键的大小通常由氢键的键能来描述，它是指发生下列过程所需要的能量。



氢键的键能比共价键弱，比范德华力强，在生物体系中通常为 $8.4\sim 33.4\text{kJ/mol}$ ($2\sim 8\text{kcal/mol}$)。键长为 $0.25\sim 0.32\text{nm}$ ，比共价键键长短。氢键虽然很弱，但对稳定生物大分子的高级结构起重要作用。

氢键的方向用键角来表示，是指 $\text{X}-\text{H}$ 与 $\text{H}\cdots\cdots\text{Y}$ 之间的夹角，一般为 $180^\circ\sim 125^\circ$ ，最强的氢键是 X、H、Y 均在一条直线上，即键角为 180° ，非直线型氢键比直线型弱，一般只有 8.4kJ/mol (2kcal/mol) 左右，比水分子氢键的特征值 20.9kJ/mol (5kcal/mol) 弱得多，但许多这样的弱作用的合力是很大的，对稳定生物大分子的高级结构起重要作用。

总的说来，氢键的形成不像共价键那样需要严格的条件，其键长、键角、方向性等各个方面都可在相当大的范围内变化，具有一定的适应性和灵活性。氢键键能不大，但对物质性质影响却很大。一方面是由于物质内部趋于尽可能多地生成氢键而降低体系的能量，这又称为形成氢键最多原理；另一方面因为键能小，它的形成和破坏所需的活化能小，加上形成氢键的空间条件比较灵活，在物质内部分子间和分子内不断运动变化的条件下，氢键能不断地断裂和形成。保持一定数量的氢键结合，对物质的理化性质非常重要。

(3) 氢键的分类：氢键在自然界的广泛存在确立了它在化学、生物学等领域的重要地位。