银杏内酯及其类似物溶剂化的量子化学研究*

陈建忠 陈凯先 蒋华良** 顾健德 朱维良 胡增建 嵇汝运
(中国科学院上海药物研究所,国家新药研究开放实验室,上海 200031)

摘要 在现代医药研究中,银杏内酯受到高度的重视,最常见的是用于治疗哮喘和支气管炎.药理研究表明其对血小板激活因子(platelet-activating factor, PAF)有显著抑制活性.我们用半经验量子化学计算方法 AM1-SM1 计算了银杏内酯分别在正十六烷和水溶液中的分子结构和电子结构,计算结果阐释银杏内酯类化合物与受体的氢键和疏水作用模式.

关键词 银杏内酯 溶剂化作用 量子化学 偏最小二乘法(PLS)

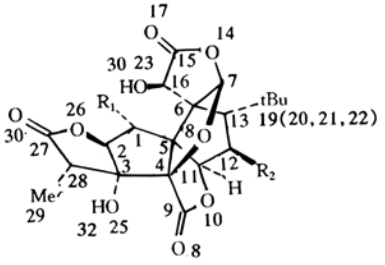
银杏是我国传统的中草药,早在 5 000 年前,我国民间就有将它作为药物的记载.在现代医学中,银杏内酯受到高度的重视,最常用的是用于治疗哮喘和支气管炎.药理研究表明干燥的银杏树叶的提取物对血小板激活因子(PAF)有显著抑制活性[1]. PAF 是一种生物调节因子,通过对高亲和力受体的作用(EC_{50}约 10^{-10} mol/L)[2], 在过敏症、狂热、哮喘等疾病中起着重要的作用,因而,适合于临床应用的 PAF 抑制剂的发展显得非常重要[3].

我们用比较力场分析(CoMFA)方法对 24 个银杏内酯类化合物进行了三维定量构效关系(3D-QSAR)研究,得到了 3D-QSAR 模型和可能的活性构象[4]. 为了进一步阐述银杏内酯类化合物的作用机理,以得到更多的设计新化合物的线索,我们用量子化学计算方法 AM1[5]计算了上述 24 个银杏内酯类化合物的分子结构和电子结构,用 Cramer/Truhlar 模型计算各化合物分别在水和正十六烷中的电子结构,以模拟 PAF 受体的亲水和亲脂环境并用偏最小二乘法(PLS)方法对量化参数和生物活性之间的关系进行了定量构效关系(QSAR)研究,由此得到了银杏内酯类化合物与其作用"靶标"PAF 受体可能的相互作用模式.

1 计算方法

所计算的分子见结构式 **1**～**24**(图 1),直接采用 CoMFA 分析的构象作为在量子化学计算的起始构象.用半经验量子化学计算方法 AM1 优化前述活性构象,收敛条件按程序固有的设定值,得到了分子生成焓、轨道能、分子静电荷、分子偶极矩和键级等量子化学参数.同时用 AM1-SM1 方法[6]计算了各个分子分别在正十六烷和水溶液中的电子结构,以模拟药物和受体的作用.溶剂化能用 Cramer/Truhlar 模型[7,8]计算.Cramer/Truhlar 计算方法是一种半经验方法,简述如下.

1997-09-30 收稿,1998-01-22 收修改稿
* 自然科学基金资助项目(批准号:29403027)
** 联系人

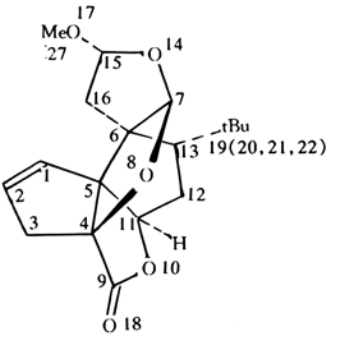


1：R_1 = O(24)H(31)，R_2 = H

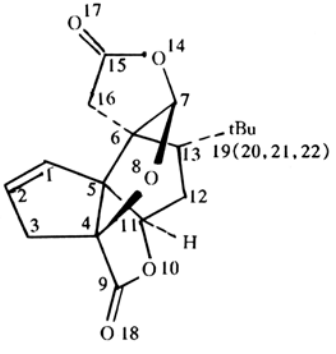
2：R_1 = H，R_2 = H

3：R_1 = O(24)H(31)，R_2 = O(26)H

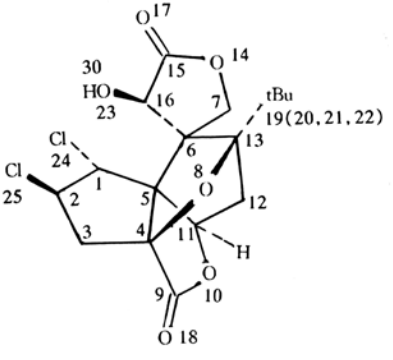
4：R_1 = H，R_2 = O(26)H



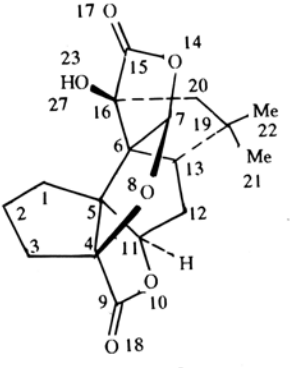
5



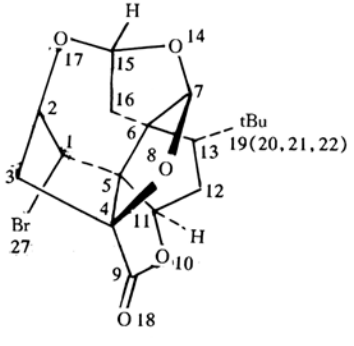
6



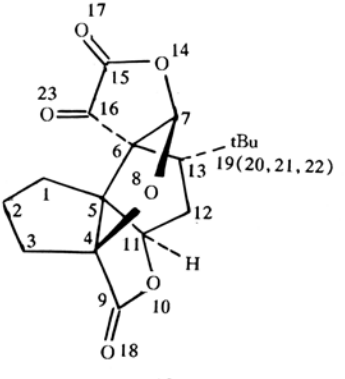
7



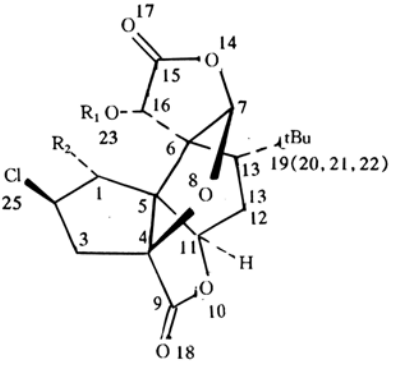
8



9



10



11：R_1 = H，R_2 = H

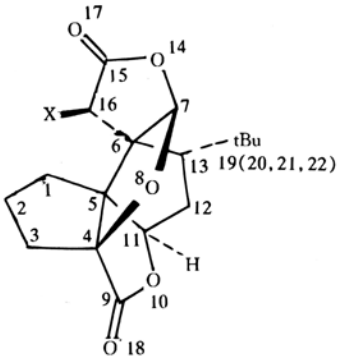
12：R_1 = OCH_2OCH_3，R_2 = OCH_2OCH_3

13：R_1 = H，R_2 = Cl

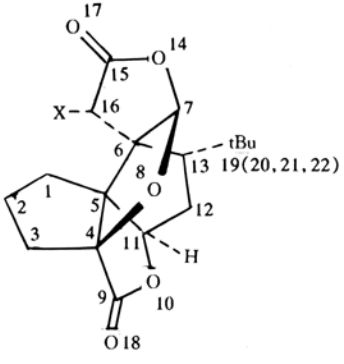
14：R_1 = OCH_2OCH_3，R_2 = Cl

转下页

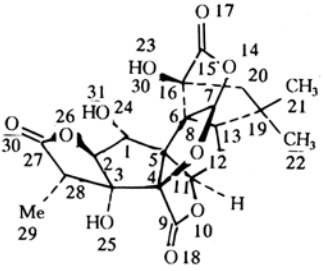
接上页



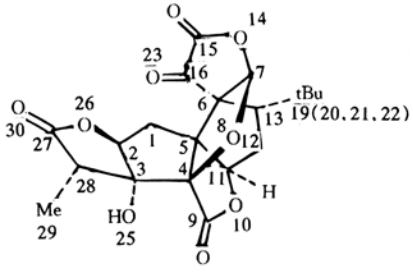
15: X = OH
16: X = $OCOCH_3$
17: X = OCH_2OCH_3



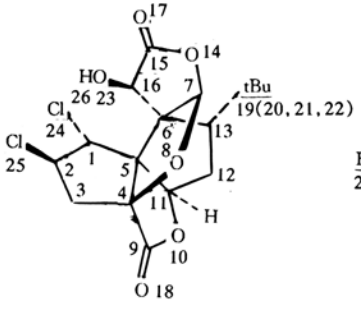
18: X = OH
19: X = $OCOCH_3$
20: X = OCH_2OCH_3



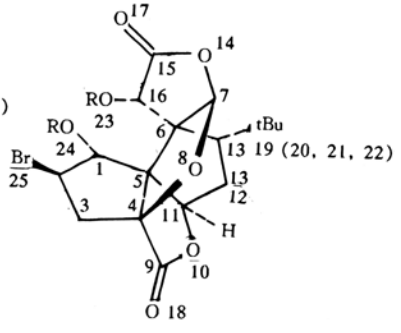
21



22



23



24: R = CH_2OCH_3

图 1 银杏内酯及类似物的结构式

Cramer/Truhlar 模型将分子的溶剂化能表示为:

$$\Delta H_f^{sov}(S) = \Delta H_f^{soln}(S) - \Delta H_f^{g}(S) = E_{S\Sigma} + E_{CD}, \tag{1}$$

其中 $\Delta H_f^{soln}(S)$和 $\Delta H_f^{g}(S)$分别表示溶质在液相和气相中的生成热, $E_{S\Sigma}$表示溶质与溶剂分子库仑相互作用的加和, E_{CD}表示由于溶质的加入,溶剂分子由聚体态变到分裂态的裂解能. $E_{S\Sigma}$和 E_{CD}计算公式如下:

$$E_{S\Sigma} = -\left(1 - \frac{1}{\varepsilon}\right)\left(\sum_{A}^{n}\sum_{B}^{m} Z_A Q_B \Gamma_{AB} - \sum_{A}^{n}\sum_{\mu\in A}\sum_{B}^{n} P_{\mu\mu} Q_B \Gamma_{AB}\right), \tag{2}$$

$$E_{CD} = \sum_{A}^{n} \delta_A A_A, \tag{3}$$

$$Q_B = -\left(1 - \frac{1}{\varepsilon}\right)\left(Z_A - \sum_{\mu\in A} P_{\mu\mu}\right), \tag{4}$$

其中 A 求和遍及所有溶质分子, B 求和遍及所有虚拟溶剂分子的原子, ε 为溶剂的介电常数, Z_A 为溶质的原子序数, Q_B 为溶剂分子的虚拟电荷, Γ_{AB}为溶质-溶剂分子作用的平均库仑积分, $P_{\mu\mu}$为溶质分子密度矩阵对角元, A_A 为溶质分子每个原子的溶剂可及性表面, σ_A 为溶剂的

经验参数，不同溶剂的 σ_A 也各异。在计算分子在溶液中的电子结构参数时所用的有效 Hamilton 算符为 H_{eff}：

$$H_{eff} = H^0 + \Delta H_f^{sov}(S), \tag{5}$$

其中 H^0 为溶质分子在气相时的 Homilton 算符. 这样 H_{eff}相当于溶质分子在气相时的 Hamilton 算符 H^0 上加一微扰相 $\Delta H_f^{sov}(S)$，然后用自洽场迭代的方法解下列方程：

$$H_{eff}\Psi_s = E_s\Psi_s, \tag{6}$$

其中 Ψ_s 为溶质在溶液中的波函数，E_s 为溶质分子在溶液中的总能量.

由上可见，Cramer/Truhlar 模型计算溶剂化能是比较严格的，Heher[9]验证结果表明，用这种方法计算的溶剂化能与实验值的相关性在 95% 以上，所以我们采用此模型计算银杏内酯类化合物的溶剂化能.

对于溶剂效应，最好是用溶剂化自由能 ΔG^0 来表示. 因银杏内酯类化合物的刚性比较大，分子在气相到溶液中的熵变化不会太大，由热力学公式 $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$ 可知，在比较不同银杏内酯类化合物的溶液化自由能时可直接用 ΔH 近似表征.

因 PAF 受体的三维结构尚未确定，我们不能直接计算银杏内酯与 PAF 受体的相互作用能，所以我们用上述计算方法，计算银杏内酯类化合物在不同溶剂中的溶剂化能，来近似地模拟银杏内酯类化合物的作用. 具体计算时，我们用银杏内酯类化合物在十六烷中的溶剂化能模拟分子的疏水性，而用水分子中的溶剂化能模拟分子的极化、亲水和氢键等作用.

2　结果与讨论

2.1　量子化学研究

表 1 列出的分子在气相和溶液中的生成热和偶极矩 AM1 的计算结果表明，分子在正十六烷和水溶液中的生成热与气相相比，均有所降低，并且在水溶液中的溶剂化能大于十六烷中溶剂化能. 这说明了这两种溶剂均能稳定银杏内酯类化合物. 同时说明了银杏内酯类化合物与 PAF 受体结合时的疏水作用、极化作用和氢键作用均很重要；并且极化比疏水的作用更大. PAF 受体为七螺旋跨膜结构的 G-蛋白，与一般的球蛋白质不同，其跨膜蛋白的外边由疏水性残基组成，有利于与酯质环境作用，内部是由亲水性的极性残基组成[10]. 银杏内酯在水溶液中的溶剂化能比在十六烷基大，这一结果表明，银杏内酯作用于 PAF 受体时，其活性部位可能在膜蛋白内部，而不在膜蛋白的外部.

由表 1 还可以看到，分子在溶液中的偶极矩比气相中的大，这是由溶剂分子的诱导作用引起的，并且在水溶液中的偶极矩比在十六烷中的大，这表明银杏内酯类化合物与 PAF 受体作用时，由于受体极性残基的诱导作用，化合物的极性变大，更有利于药物分子与受体的结合，这是所谓的药物-受体相互作用的“诱导契合”的一个简单例证(见下 PLS 分析部分).

表 2 列出了分子在气相和溶液中的前线轨道能级，与气相相比，溶液相中的最高占有轨道(HOMO)和最低空轨道(LUMO)能级均有所下降，其中水溶液轨道能下降比十六烷中多，这可能也与水溶液中分子较稳定有关.

表 3 列出了所有银杏内酯类化合物共同氧原子(即 A, B, C, D, E 环上的氧原子)的原子净电荷，由表 3 知，与气相相比，在溶液中，A, B, C, D, E 环上的氧原子所带的负电荷均有所增加，

表 1 分子在气相中和溶液中偶极矩 AM1 计算结果[a)]

编号	ΔH_f^g	D^g	ΔH_f^h	D^h	ΔH_f^a	D_f^a	ΔH_f^{sov}(h)	ΔH_f^{sov}(a)	ΔH(h→a)
1	−397.516 0	6.812 2	−417.351 9	6.873 6	−429.686 7	7.378 7	−19.84	−32.17	−12.33
2	−354.451 3	6.344 7	−374.375 5	6.399 5	−384.033 8	6.829 2	−19.92	−29.58	−9.66
3	−440.946 7	5.393 6	−461.235 8	5.444 2	−478.193 8	5.874 6	−20.29	−37.25	−16.96
4	−397.962 8	4.792 0	−418.492 1	4.833 1	−432.779 2	5.166 9	−20.53	−34.82	−14.29
5	−234.721 9	4.880 3	−253.243 5	4.916 5	−260.136 7	5.204 5	−18.52	−25.41	−6.89
6	−177.875 8	5.816 9	−194.520 2	5.856 5	−198.155 9	6.146 8	−16.64	−20.28	−3.64
7	−224.519 5	2.644 4	−246.713 3	2.668 2	−260.755 2	2.779 5	−22.19	−36.24	−14.04
8	−242.994 5	5.772 7	−259.321 4	5.813 2	−263.464 0	6.122 5	−16.33	−20.47	−4.14
9	−188.562 5	6.654 8	−207.186 8	6.704 3	−209.096 7	7.031 9	−18.62	−20.53	−1.91
10	−222.973 0	4.055 4	−239.141 7	4.078 1	−242.474 6	4.247 9	−16.17	−19.50	−3.33
11	−288.711 6	4.731 5	−308.249 9	4.757 3	−320.541 5	4.990 8	−19.54	−31.83	−12.29
12	−371.031 9	6.328 9	−392.744 1	6.373 3	−397.201 2	6.775 9	−21.71	−26.17	−4.46
13	−248.814 2	4.566 4	−269.843 3	4.592 2	−280.494 9	4.823 3	−21.03	−31.68	−10.65
14	−291.301 6	5.702 4	−313.617 9	5.739 3	−320.838 2	6.046 8	−22.32	−29.54	−7.22
15	−241.518 4	5.320 5	−258.170 6	5.356 0	−263.596 5	5.645 6	−16.65	−22.08	−5.43
16	−276.788 3	5.516 8	−294.823 7	5.552 6	−296.711 1	5.864 2	−18.04	−19.92	−1.89
17	−283.938 8	6.044 2	−301.635 8	6.085 8	−302.660 4	6.431 0	−17.70	−18.72	−1.02
18	−246.801 0	5.355 3	−263.656 3	5.393 8	−269.653 7	5.688 9	−16.86	−22.85	−6.00
19	−281.663 1	6.002 3	−299.662 9	6.042 6	−301.623 0	6.392 2	−18.00	−19.96	−1.96
20	−289.503 6	5.474 7	−307.691 7	5.515 9	−310.721 4	5.842 4	−18.19	−21.22	−3.03
21	−396.994 8	7.944 6	−416.229 7	8.005 0	−426.608 8	8.605 3	−19.23	−29.61	−10.38
22	−333.518 3	6.387 4	−352.586 5	6.430 9	−359.085 4	6.788 7	−19.07	−25.57	−6.50
23	−251.289 1	5.967 8	−272.977 6	6.012 9	−285.892 7	6.317 0	−21.69	−34.60	−12.92
24	−365.674 3	6.691 0	−378.215 8	6.739 4	−378.684 7	7.171 8	−12.54	−13.01	−0.47

a)表中原子编号见图 1,g 代表气相,h 代表十六烷溶液,a 代表水溶液,D 为分子偶极矩,ΔH_f^{sov}(h)为分子在十六烷中的溶剂化能,ΔH_f^{sov}(a)为分子在水溶液中的溶剂化能,ΔH_f^{sov}(h→a)为分子从十六烷转移到水溶液中的生成热差

表 2 分子在气相和溶液相中的前线轨道能[a)]

编号	E_{HOMO}^g	E_{LUMO}^g	E_{HOMO}^h	E_{LUMO}^h	E_{HOMO}^a	E_{LUMO}^a
1	−11.128 14	0.148 91	−11.132 42	0.138 70	−11.248 94	0.012 64
2	−11.107 34	0.287 55	−11.109 87	0.279 73	−11.203 85	0.177 40
3	−11.179 83	0.068 71	−11.180 43	0.056 84	−11.266 27	−0.085 83
4	−11.164 65	0.204 32	−11.164 71	0.194 90	−11.242 41	0.077 42
5	−10.453 49	0.294 39	−10.453 34	0.292 842	−10.468 05	0.277 97
6	−10.518 75	0.265 15	−10.518 18	0.264 49	−10.525 87	0.254 36
7	−11.048 53	0.322 51	−11.051 67	0.322 02	−11.134 01	−0.303 25
8	−10.882 13	0.566 94	−10.882 24	0.562 43	−10.950 96	0.499 01
9	−10.944 47	−0.038 50	−10.944 79	−0.037 36	−11.011 45	−0.051 18
10	−10.998 21	−0.963 38	−11.002 61	−0.969 86	−11.093 55	−1.056 19
11	−11.168 97	0.413 55	−11.173 83	0.406 42	−11.271 66	0.321 76
12	−10.935 30	0.622 40	−10.937 83	0.618 52	−11.007 92	0.548 62
13	−11.263 36	0.229 18	−11.268 40	0.226 71	−11.355 52	0.201 45
14	−11.033 83	0.326 70	−11.036 64	0.324 97	−11.135 93	0.304 70
15	−10.993 14	0.519 01	−10.99 491	0.513 31	−11.075 40	0.438 61
16	−10.969 52	0.305 75	−10.971 10	0.301 24	−11.052 87	0.228 23
17	−10.893 92	0.691 47	−10.895 71	0.688 76	−10.990 51	0.627 85
18	−10.909 84	0.517 63	−10.910 04	0.512 44	−10.980 37	0.441 38
19	−10.926 06	0.393 61	−10.926 95	0.388 39	−11.003 79	0.314 39
20	−10.852 14	0.564 94	−10.852 67	0.560 25	−10.924 80	0.486 63
21	−11.157 28	0.179 59	−11.159 34	0.170 05	−11.253 23	0.052 08
22	−11.234 09	−1.196 34	−11.240 50	−1.205 06	−11.359 83	−1.327 78
23	−11.271 10	0.320 79	−11.275 46	0.320 86	−11.357 95	0.307 91
24	−10.838 47	0.205 03	−10.838 31	0.207 03	−10.880 92	0.206 67

a)表中原子编号见图 1,g,h 和 a 的含义同表 1

表 3　部分氧原子在气相和溶液中所带原子净电荷的 AM1 计算结果[a)]

编号	O8			O10			O14			O17			O18		
	g	h	a	g	h	a	g	h	a	g	h	a	g	h	a
1	−0.354 1	−0.354 8	−0.380 7	−0.483 8	−0.484 9	−0.513 5	−0.437 6	−0.438 5	−0.465 7	−0.442 7	−0.444 0	−0.470 2	−0.453 1	−0.454 4	−0.480 3
2	−0.398 0	−0.398 8	−0.423 9	−0.422 3	−0.423 2	−0.448 2	−0.450 6	−0.451 4	−0.477 2	−0.447 5	−0.448 8	−0.473 6	−0.433 0	−0.434 2	−0.458 2
3	−0.386 2	−0.387 1	−0.416 1	−0.446 1	−0.447 6	−0.478 2	−0.448 6	−0.449 5	−0.478 6	−0.446 3	−0.447 7	−0.474 9	−0.439 3	−0.440 6	−0.467 9
4	−0.423 7	−0.424 7	−0.452 2	−0.399 5	−0.400 3	−0.427 7	−0.462 1	−0.463 0	−0.490 2	−0.450 9	−0.452 0	−0.478 0	−0.422 7	−0.424 0	−0.449 5
5	−0.501 0	−0.502 7	−0.528 1	−0.367 6	−0.368 1	−0.389 0	−0.452 9	−0.453 7	−0.476 9	−0.454 4	−0.454 9	−0.475 9	−0.452 5	−0.453 6	−0.474 4
6	−0.421 3	−0.422 4	−0.442 0	−0.390 8	−0.391 2	−0.408 3	−0.453 9	−0.454 8	−0.474 2	−0.493 0	−0.494 5	−0.514 3	−0.455 0	−0.456 1	−0.473 8
7	−0.403 7	−0.405 3	−0.429 3	−0.434 2	−0.435 2	−0.457 1	−0.439 6	−0.440 4	−0.461 2	−0.498 9	−0.500 4	−0.522 4	−0.467 1	−0.468 5	−0.489 1
8	−0.400 2	−0.401 2	−0.421 0	−0.409 5	−0.410 3	−0.429 4	−0.456 7	−0.457 3	−0.476 6	−0.488 2	−0.489 4	−0.510 2	−0.462 0	−0.463 2	−0.482 3
9	−0.388 5	−0.389 7	−0.411 2	−0.440 1	−0.440 7	−0.459 6	−0.445 3	−0.446 2	−0.468 0	−0.489 7	−0.491 2	−0.514 3	−0.445 0	−0.446 1	−0.464 5
10	−0.396 2	−0.392 2	−0.415 5	−0.422 0	−0.422 6	−0.440 5	−0.435 7	−0.436 3	−0.454 2	−0.423 0	−0.423 8	−0.439 1	−0.455 1	−0.456 2	−0.473 8
11	−0.417 8	−0.418 8	−0.441 4	−0.442 1	−0.443 0	−0.465 2	−0.442 7	−0.443 5	−0.466 4	−0.481 0	−0.482 4	−0.505 9	−0.466 0	−0.467 2	−0.488 2
12	−0.413 7	−0.414 8	−0.440 3	−0.435 6	−0.436 5	−0.461 6	−0.444 0	−0.444 8	−0.470 9	−0.462 6	−0.464 2	−0.492 3	−0.470 4	−0.471 8	−0.496 1
13	−0.429 5	−0.430 4	−0.451 2	−0.418 6	−0.419 4	−0.439 2	−0.426 2	−0.427 0	−0.447 7	−0.473 1	−0.474 4	−0.495 5	−0.453 1	−0.454 3	−0.473 2
14	−0.460 6	−0.461 6	−0.483 7	−0.409 9	−0.410 8	−0.431 6	−0.454 1	−0.455 0	−0.478 5	−0.460 7	−0.462 1	−0.486 4	−0.446 0	−0.447 2	−0.467 4
15	−0.418 2	−0.419 5	−0.441 5	−0.437 1	−0.437 9	−0.457 9	−0.447 7	−0.448 6	−0.470 0	−0.492 5	−0.493 9	−0.515 9	−0.466 2	−0.467 4	−0.487 1
16	−0.428 3	−0.429 5	−0.452 3	−0.435 5	−0.436 3	−0.457 3	−0.468 7	−0.469 4	−0.492 2	−0.477 8	−0.479 1	−0.502 3	−0.468 2	−0.469 5	−0.490 4
17	−0.445 7	−0.447 0	−0.470 4	−0.419 1	−0.419 9	−0.440 9	−0.469 6	−0.470 6	−0.494 8	−0.478 3	−0.479 8	−0.505 1	−0.460 0	−0.461 3	−0.482 3
18	−0.432 4	−0.433 4	−0.454 5	−0.413 7	−0.414 3	−0.433 9	−0.446 5	−0.447 2	−0.467 6	−0.474 2	−0.475 5	−0.497 1	−0.462 2	−0.463 5	−0.483 4
19	−0.420 1	−0.421 2	−0.443 5	−0.424 5	−0.425 1	−0.445 7	−0.469 9	−0.470 6	−0.492 3	−0.457 9	−0.459 0	−0.481 1	−0.463 3	−0.464 5	−0.485 3
20	−0.418 9	−0.420 0	−0.442 3	−0.411 0	−0.411 6	−0.432 7	−0.473 5	−0.474 2	−0.497 0	−0.486 0	−0.487 7	−0.513 7	−0.460 3	−0.461 6	−0.483 0
21	−0.326 3	−0.326 9	−0.351 4	−0.448 8	−0.449 9	−0.477 8	−0.441 3	−0.441 9	−0.466 6	−0.463 9	−0.465 1	−0.490 1	−0.490 0	−0.491 6	−0.519 1
22	−0.366 6	−0.367 4	−0.390 7	−0.445 6	−0.446 4	−0.469 6	−0.441 5	−0.442 2	−0.464 8	−0.396 5	−0.397 3	−0.414 7	−0.475 4	−0.476 7	−0.500 7
23	−0.424 6	−0.425 5	−0.446 3	−0.390 6	−0.391 3	−0.410 7	−0.453 2	−0.453 9	−0.474 4	−0.432 2	−0.433 2	−0.451 8	−0.444 5	−0.445 6	−0.464 4
24	−0.424 1	−0.425 3	−0.451 0	−0.424 7	−0.425 6	−0.450 3	−0.445 8	−0.446 6	−0.472 7	−0.467 7	−0.469 4	−0.497 5	−0.466 4	−0.467 8	−0.492 1

a)原子编号见图 1，g，h，a 的含义同表 1

表 4 分子在气相和溶液相中部分键的键级 AM1 的计算结果[a)]

编号	O8 – O7			O9 – O18			O9 – O10			O7 – O14		
	g	h	a	g	h	a	g	h	a	g	h	a
1	0.981 9	0.981 8	0.976 7	1.896 0	1.895 3	1.886 1	0.994 4	0.994 4	0.988 6	0.930 6	0.930 2	0.922 1
2	0.980 5	0.980 4	0.975 6	1.897 9	1.897 2	1.888 5	0.989 7	0.989 7	0.984 1	0.932 3	0.931 9	0.924 4
3	0.979 8	0.979 7	0.974 1	1.904 0	1.903 3	1.893 8	0.981 6	0.981 6	0.974 4	0.933 0	0.932 6	0.924 3
4	0.978 3	0.978 2	0.972 8	1.905 7	1.905 1	1.896 1	0.977 3	0.977 2	0.970 3	0.934 8	0.934 4	0.926 7
5	0.952 9	0.952 6	0.947 2	1.885 2	1.884 6	1.876 7	0.983 8	0.983 7	0.978 2	0.968 1	0.967 9	0.963 0
6	0.972 7	0.972 6	0.968 7	1.879 1	1.878 5	1.871 6	0.996 8	0.996 8	0.992 9	0.945 3	0.934 5	0.940 2
7	0.947 0	0.946 6	0.940 1	1.882 7	1.882 0	1.874 0	0.998 1	0.998 1	0.994 1	0.959 0	0.958 6	0.952 1
8	0.981 6	0.981 5	0.978 1	1.876 2	1.875 6	1.868 1	0.997 8	0.997 8	0.993 6	0.934 1	0.933 8	0.928 1
9	0.970 6	0.970 4	0.966 0	1.882 0	1.881 3	1.874 0	0.997 3	0.997 3	0.993 3	0.954 1	0.953 9	0.949 2
10	0.980 1	0.980 0	0.976 8	1.881 9	1.881 4	1.874 6	0.995 8	0.995 8	0.991 9	0.933 8	0.933 5	0.928 7
11	0.978 6	0.978 5	0.974 1	1.878 3	1.877 7	1.869 5	1.005 1	1.005 1	1.000 9	0.932 8	0.932 5	0.926 0
12	0.974 2	0.974 0	0.968 9	1.875 0	1.874 3	1.864 6	1.005 6	1.005 7	1.000 9	0.939 1	0.938 8	0.931 6
13	0.977 9	0.977 7	0.973 8	1.882 3	1.881 7	1.874 5	1.001 3	1.001 3	1.997 2	0.934 2	0.933 9	0.928 1
14	0.972 0	0.971 9	0.967 4	1.881 6	1.881 0	1.873 2	0.999 9	0.999 9	0.995 4	0.941 9	0.941 6	0.967 4
15	0.983 9	0.983 8	0.980 0	1.878 2	1.877 5	1.869 9	0.997 5	0.997 5	0.993 2	0.928 3	0.928 0	0.921 9
16	0.982 2	0.982 1	0.978 0	1.877 9	1.877 2	1.869 0	0.997 1	0.997 1	0.992 5	0.932 1	0.931 7	0.925 5
17	0.977 9	0.977 8	0.973 5	1.877 6	1.876 8	1.868 6	0.996 1	0.996 0	0.991 3	0.936 3	0.936 0	0.929 7
18	0.988 1	0.988 1	0.984 7	1.875 3	1.874 6	1.866 7	0.999 6	0.999 6	0.995 3	0.927 0	0.926 7	0.920 4
19	0.984 1	0.984 0	0.980 2	1.876 8	1.876 0	1.867 8	0.997 3	0.997 3	0.992 7	0.932 6	0.932 3	0.926 1
20	0.987 2	0.987 1	0.983 5	1.874 0	1.873 2	1.964 7	1.000 7	1.000 7	0.996 2	0.927 8	0.927 4	0.920 5
21	0.973 8	0.973 6	0.967 9	1.864 6	1.863 8	1.852 8	1.018 3	1.018 4	1.014 1	0.938 5	0.938 2	0.931 0
22	0.970 8	0.970 6	0.965 5	1.872 3	1.871 6	1.862 1	1.011 0	1.011 0	1.007 0	0.940 3	0.940 0	0.934 2
23	0.978 4	0.978 3	0.974 4	1.883 7	1.883 1	1.875 9	0.998 3	0.998 3	0.994 0	0.940 7	0.940 4	0.935 2
24	0.974 5	0.974 4	0.969 3	1.874 9	1.874 0	1.864 3	1.005 6	1.005 7	1.000 9	0.939 1	0.938 7	0.931 6

编号	O15 – O14			O15 – O17			O11 – O10			O4 – O8		
	g	h	a	g	h	a	g	h	a	g	h	a
1	1.000 2	1.000 2	0.994 2	1.872 5	1.871 8	1.861 3	0.951 2	0.950 7	0.942 5	0.970 0	0.969 6	0.963 2
2	0.996 7	0.996 6	0.990 8	1.872 7	1.871 9	1.862 0	0.952 5	0.952 1	0.944 6	0.971 3	0.971 0	0.965 0
3	0.997 7	0.997 6	0.991 2	1.875 0	1.874 3	1.863 6	0.954 5	0.954 1	0.945 1	0.970 9	0.970 6	0.963 8
4	0.994 1	0.994 0	1.987 8	1.875 3	1.874 6	1.864 3	0.956 0	0.955 6	0.947 4	0.972 3	0.971 9	0.965 6
5	0.936 6	0.936 3	0.929 6	0.984 6	0.984 5	0.980 7	0.955 2	0.954 8	0.948 1	0.978 3	0.978 0	0.973 5
6	0.990 4	0.990 4	0.986 0	1.861 7	1.860 9	1.852 8	0.951 0	0.950 6	0.944 9	0.972 0	0.971 8	0.967 8
7	1.021 0	1.021 2	1.018 1	1.855 3	1.854 5	1.845 4	0.960 5	0.960 2	0.954 3	0.983 0	0.982 7	0.978 6
8	1.011 8	1.011 9	1.008 4	1.860 5	1.859 8	1.851 0	0.950 1	0.949 7	0.943 5	0.967 0	0.966 7	0.962 1
9	0.952 2	0.952 0	0.946 9	0.962 7	0.962 5	0.957 9	0.951 6	0.951 2	0.945 4	0.968 1	0.967 8	0.963 5
10	1.003 4	1.003 4	0.999 6	1.888 9	1.888 5	1.883 9	0.951 7	0.951 4	0.945 7	0.966 2	0.966 0	0.961 7
11	1.010 0	1.010 0	1.006 0	1.863 2	1.862 4	1.852 9	0.945 4	0.944 9	0.937 6	0.971 9	0.971 6	0.967 0
12	0.996 7	0.996 7	0.991 4	1.871 4	1.870 5	1.859 1	0.945 9	0.945 4	0.937 0	0.971 6	0.971 3	0.965 9
13	1.008 3	1.008 4	1.004 6	1.867 1	1.866 4	1.858 1	0.949 2	0.948 8	0.942 7	0.972 5	0.972 2	0.968 0
14	0.991 9	0.991 8	0.986 9	1.877 6	1.576 9	1.867 5	0.949 9	0.949 4	0.942 9	0.974 3	0.974 1	0.969 6
15	1.016 6	1.016 7	1.013 1	1.857 4	1.856 6	1.847 6	0.951 1	0.950 7	0.944 5	0.967 4	0.967 1	0.962 5
16	1.005 5	1.005 5	1.001 0	1.871 3	1.870 6	1.861 5	0.951 2	0.950 8	0.944 1	0.967 4	0.967 1	0.962 2
17	0.999 9	0.999 9	0.995 1	1.868 0	1.867 2	1.857 1	0.951 8	0.951 4	0.944 7	0.969 3	0.969 0	0.964 1
18	1.013 0	1.013 0	1.009 3	1.855 4	1.854 6	1.845 3	0.948 8	0.948 4	0.941 8	0.964 8	0.964 5	0.959 5
19	0.997 6	0.997 6	0.993 0	1.873 5	1.872 8	1.863 8	0.950 2	0.949 8	0.943 0	0.966 6	0.966 3	0.961 2
20	1.012 4	1.012 5	1.008 6	1.844 5	1.843 4	1.831 6	0.948 1	0.947 7	0.940 6	0.965 1	0.964 8	0.959 5
21	0.998 8	0.998 8	0.993 0	1.877 1	1.876 4	1.866 5	0.945 3	0.944 8	0.936 3	0.972 5	0.972 2	0.966 0
22	0.986 4	0.986 2	0.980 4	1.906 6	1.906 3	1.901 7	0.949 1	0.948 7	0.941 5	0.973 0	0.972 8	0.964 7
23	0.980 9	0.980 8	0.975 5	1.898 0	1.897 5	1.890 7	0.951 9	0.951 5	0.945 5	0.970 5	0.970 3	0.965 9
24	0.9968	0.9968	0.9915	1.8717	1.8708	1.8594	0.9460	0.9455	0.9371	0.9712	0.9709	0.9655

a) 原子编号见图 1, g, h, a, 的含义同表 1

水溶液中增加的程度比十六烷中的大，这也是由于极化作用引起的．如果和 PAF 受体结合，由于极性残基的诱导作用，使氧原子的负电荷增加，而其他在气相中带正电荷原子的正电荷(未列出)相应地增加，有利于药物与受体的静电相互作用．表 4 列出了银杏内酯类化合物 A，B，C，D，E 环中与氧原子相连的部分键的键级．与气相相比，这些键的键级均有所降低，并且在水溶液中降低的程度明显增加，也是由于溶质-溶剂分子的极化作用造成的．这进一步表明银杏内酯类化合物与极性溶剂存在极性作用，同时氧原子可以与水溶液的氢原子形成氢键．由此我们推测，银杏内酯类化合物与 PAF 受体相互作用时，既存在着极性相互作用和静电相互作用，也有氢键相互作用．

2.2　定量构效关系(QSAR)研究

以上我们由溶剂化效应计算结果，定性推测了银杏内酯类化合物与 PAF 受体作用的模式．为定量研究银杏内酯类化合物电子结构参数、溶剂化能与活性之间的关系，我们用偏最小二乘法(PLS)进行了 QSAR 分析，得到 QSAR 模型，结果见表 5，表 6 和图 2．PLS 分析表明，

表 5　PLS 分析结果

模式	交叉验证			非交叉验证		
	化合物数	r^2	组份数	r^2	s	F
A	24	0.277	9	0.865	0.406	10.006
	22[a)]	0.552	8	0.932	0.275	22.283
B	24	0.471	9	0.864	0.409	9.847
	23[b)]	0.527	9	0.900	0.349	13.042
C	24	0.388	9	0.847	0.433	8.593
	22[a)]	0.523	8	0.918	0.302	18.257

a) 删去化合物 6 和 15，b)删去化合物 6

表 6　由 PLS 分析所得到各模型的活性预测值

编号	EA[a)]	模式 A		模式 B		模式 C	
		PA[b)]	δ[c)]	PA[b)]	δ[c)]	PA[b)]	δ[c)]
1	6.22	6.010	0.212	5.787	0.435	5.951	0.271
2	4.75	5.264	−0.514	5.190	−0.441	5.259	−0.509
3	4.77	4.612	0.157	4.606	0.163	4.594	0.175
4	3.89	3.926	−0.039	4.073	−0.186	3.966	−0.079
5	3.92	3.861	0.060	3.778	0.143	3.816	0.104
6	4.10	−	−	−	−	−	−
7	4.42	4.514	−0.094	4.501	−0.081	4.529	−0.108
8	5.04	4.668	0.368	4.587	0.449	4.698	0.338
9	5.54	5.661	−0.123	5.705	−0.167	5.763	−0.225
10	4.74	4.565	0.180	4.529	0.216	4.707	0.038
11	5.96	6.008	−0.049	6.207	−0.249	6.163	−0.204
12	6.52	6.607	−0.084	6.429	0.094	6.269	0.254
13	6.40	6.241	0.157	5.977	0.421	6.283	0.115
14	6.70	6.553	0.146	6.642	0.057	6.440	0.259
15	4.12	−	−	4.699	−0.580	−	−
16	4.89	4.908	−0.022	4.668	0.219	4.798	0.088
17	5.03	5.238	−0.211	5.036	−0.009	5.145	−0.118
18	4.89	5.328	−0.442	5.049	−0.163	5.383	−0.497
19	4.96	4.898	0.061	4.841	0.118	4.808	0.151
20	4.68	4.665	0.023	4.762	−0.085	4.649	0.028
21	6.15	6.105	0.050	6.161	−0.006	6.069	0.086
22	5.41	5.654	−0.245	5.776	−0.367	5.665	−0.257
23	5.89	5.623	0.263	5.964	−0.078	5.655	0.231
24	6.22	6.076	0.146	6.127	0.095	6.363	−0.141

a) EA 为活性实验值，b) PA 为活性预测值，c) δ 为残差

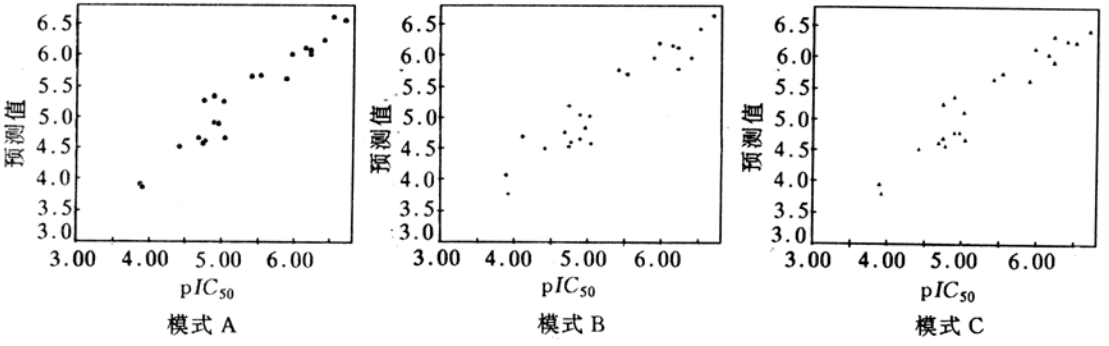


图 2 活性实验值与化合物量子化学性质预测值相关图

银杏内酯类化合物前线轨道能与其活性之间没有明显的相关性,说明银杏内酯类化合物与 PAF 受体结合时不太可能形成电荷转移复合物.

由于原子净电荷、键级在气相、十六烷和水溶液中的计算值有很好的相关性,$r^2 \cong 1$,因此,在 PLS 分析时,除溶剂化能外,其他参数均取气相计算值.首先,我们取表 1 中的偶极矩 D,$\Delta H_f^{sov}(h)$,表 3 中各氧原子净电荷——q_{O8}, q_{O10}, q_{O14}, q_{O17}, q_{O18}和表 4 中的键级 P_{O8-C7}, P_{C9-O18}, P_{C9-O10}, P_{C7-O14}, $P_{C15-O17}$, $P_{C15-O14}$, $P_{C11-O10}$和 P_{C4-O8}作为描述因子,进行 PLS 分析,结果列于表 5 中. 24 个化合物交叉验证 r^2 值为 0.277 .除去其中残差较大的 2 个化合物——化合物 6 和化合物 15 后,重新进行 PLS 分析,得交叉验证 r^2 为 0.552,非交叉验证 $r^2 = 0.932$,标准误差为 0.275,F 值为 22.283,可信度大于 99%,最后的活性预测值列于表 6 中.然后,我们分别取表 1 中的 $\Delta H_f^{sov}(a)$, $\Delta\Delta H_f^{sov}(h \rightarrow a)$,其他参数同上,作为描述因子,进行 PLS 分析,方法同上,结果列于表 5 和表 6. 各模型预测值和实验值的相关性用图 2 表示.

各模型的回归方程如下:

$$\begin{aligned} -\log C = {} & 44.501 + 0.332 \times D - 14.806 \times q_{O8} - 20.190 \times q_{O10} + 29.696 \times q_{O14} - \\ & 6.995 \times q_{O17} + 31.399 \times q_{O18} + 2.164 \times P_{O8-C7} - 12.916 \times P_{C9-O18} + \\ & 48.392 \times P_{C9-O10} + 36.227 \times P_{C7-O14} - 7.951 \times P_{C15-O14} + 1.962 \times \\ & P_{C15-O17} - 45.564 \times P_{C11-O10} - 46.414 \times P_{C4-O8} - 0.077 \times \Delta H_f^{sov}(h), \end{aligned} \quad (7)$$

$$\begin{aligned} -\log C = {} & 81.588 + 0.192 \times D - 12.191 \times q_{O8} - 21.815 \times q_{O10} + 13.225 \times \\ & q_{O14} - 5.343 \times q_{O17} + 47.839 \times q_{O18} - 1.397 \times P_{O8-C7} - 13.951 \times \\ & P_{C9-O18} + 69.162 \times P_{C9-O10} + 66.105 \times P_{C7-O14} - 10.671 \times \\ & P_{C15-O14} + 2.429 \times P_{C15-O17} - 98.876 \times P_{C11-O10} - 72.534 \times \\ & P_{C4-O8} - 0.036 \times \Delta H_f^{sov}(a) \end{aligned} \quad (8)$$

$$\begin{aligned} -\log C = {} & -3.769 + 0.231 \times D - 14.124 \times q_{O8} - 21.501 \times q_{O10} + 27.778 \times q_{O14} - \\ & 8.212 \times q_{O17} + 41.252 \times q_{O18} + 14.224 \times P_{O8-C7} - 15.794 \times P_{C9-O18} + \\ & 68.955 \times q_{C9-O10} + 36.877 \times P_{C7-O14} - 13.561 \times P_{C15-O14} + 2.011 \times \\ & P_{C15-O17} - 34.309 \times P_{C11-O10} - 25.510 \times P_{C4-O8} - 0.018\Delta\Delta H_f(h \rightarrow a). \end{aligned} \quad (9)$$

由表 6 和图 2 知,通过 PLS 分析,我们得到较好的 QSAR 模型,可能会有很好的预测能

力，活性与偶极矩成正比，说明极性大的分子有利于活性的提高；活性与 O8，O10，O17 原子所带的负电荷成正比，说明这些原子所带的负电荷有利于活性的提高，提示这些原子与受体通过静电相互作用结合（氢键作用），与上述定性分析一致，活性与 O14 和 O18 所带负电荷成反比，表明 O14 和 O18 与受体作用时不是通过静电相互作用，这与 CoMFA 结果一致．键级的系数关系也说明了活性与各键的强度的关系，值得一提的是，活性与 C9═O18 键级成反比，进一步说明在 O18 与受体间存在氢键，CoMFA 研究表明，受体可能与 O18 原子形成双重氢键，而与 O17 原子形成单氢键．由方程(8)和(9)可知，活性分别与 ΔH_f^{sov}(h)和 ΔH_f^{sov}(a)成反比，而 ΔH_f^{sov}(h)和 ΔH_f^{sov}(a)可表征药物与受体的结合自由能，这表明银杏内酯类化合物的活性与其与受体的相互作用能成正比，由方程(9)可知，活性与 $\Delta\Delta H_f^{sov}$(h→a)成反比，而 $\Delta\Delta H_f^{sov}$(h→a)是分子从十六烷中转移到水溶液中焓的变化，表明药物在亲水性环境中比在疏水性环境中来得稳定，这就从半定量的角度阐明了银杏内酯类化合物与 PAF 受体的作用位点在膜蛋白的内部．

参　考　文　献

1 Vargaftig B B, Braquet P. PAF acether today——Relevance for acute experimental anaphylaxis. Brit Med Bull, 1987, 43: 312～335

2 Braquet P, Spinnewyn B, Braquet M, et al. Bn 52021 and related compounds: A new series of highly specific PAF-acether receptor antagonists isolated from *Ginkgo biloba*. Blood and Vessel, 1985, 16: 559～572

3 Hanahan D J. Platelet activating factor: A biologically active phophogly-ceride. Ann Rev Biochem, 1986, 55: 483～509

4 Chen J Z, Hu L H, Jiang H L, et al. The CoMFA study on the Ginkgolides' analogues. The Fifth China-Japan Joint Symposium on Drug Design and Development. Chengdu, 1997. 81～82

5 Dewar M J S, Zoebisch E G, Healy E F, et al. AM1: A new general purpose quantum mechanical molecular model. J Am Chem Soc, 1985, 107: 3 902～3 909

6 SPARTAN(Computer Program), Version 4.0 Irvine. California: Wavefunction, Inc, 1994

7 Cramer C J, Truhlar D G. General parameterized SCF model for free energies of solvation in aqueous solution. J Am Chem Soc, 1991, 113: 8 305～8 311

8 Cramer C J, Truhlar D G. An SCF solvation model for the hydrophobic effect and absolute free energies of aqueous solvation. Science, 1992, 256: 213～217.

9 Heher W J. Experiments in Computational Organic Chemistry. California: Wave function Inc Irvine, 1993

10 Kajihara A, Komooka H, Kamiya K, et al. Three-dimensional model of the human PAF receptor. J Lipid Mediators Cell Signalling, 1994, 9: 185～196