

定量结构 – 活性相关法及其在食品研究中的应用前景

郭新竹 宁正祥 华南理工大学食品与生物工程学院 广州 510640

摘 要 定量结构 – 活性相关 (QSAR) 从研究化合物的分子结构入手, 运用适当的描述符, 建立起结构和生物活性之间的定量关系。本文概述了 QSAR 方法的基本原理、研究方法及其在食品研究中的应用前景。

关键词 定量结构 – 活性相关 食品 生物活性

Abstract QSAR is a method to obtain quantitative equations between activity of chemicals and their structure, which were presented with certain descriptors. In this review, the basic principle, research methods and applications in food research of QSAR were introduced.

Key words Quantitative Structure – Activity Relationship (QSAR) Food Activity

有机化合物的定量结构 – 活性相关 (Quantitative Structure – Activity Relationship, QSAR) 的研究最初是作为定量药物设计的一个研究分支领域, 是为了适应合理设计生物活性分子的需要而发展起来的。它对于设计和筛选生物活性显著的药物以及阐明药物的作用机理等均具有指导作用, 因此日益受到重视^[1]。

早在 100 多年前, 人们就认识到化合物的生物效应与它们的物理性质有很大关系, 如溶解度、表面张力、分配系数等, 到 20 世纪初, 人们开始建立结构 – 活性关系的经验式。60 年代, Hansch 和 Free – Wilson 运用统计方法并借助计算机建立起结构 – 活性关系表达式, 标志着 QSAR 时代的开始^[2], 特别是近 30 年来, 由于计算机技术的发展和运用, 使 QSAR 的研究日益成熟, 其应用范围也正迅速扩大^[3]。目前, 在国际上已成为一个相当活跃的研究领域, 是环境化学、生物化学、计算机化学以及药物化学中的一个前沿课题, 并且正在向食品研究领域渗透。本文概述了 QSAR 方法的基本原理、常用研究方法以及在食品中的应用前景, 以期能使该方法能被更多的人了解并在食品研究领域得到更广泛的应用。

1 QSAR 法原理

QSAR 方法是使用物理化学或理论参数来预测分子物理化学性质或生物活性, 其基本假设是化合物的性质依赖其结构, 可表述为:

$$P = f(s)$$

P 表示分子可测定的物理、化学、药理或毒理学性质, s 表示整个分子或亚结构碎片经验或非经验常数。s 可以是下列性质: (1) 分子的物理性质, 如熔点、蒸汽压、分配系数或物理化学常数, 如立体、电子、疏水性常数或线性溶剂化能参数等; (2) 量子化学参数, 如最高占有轨道能级 E_{HOMO} , 最低空轨道能级 E_{LUMO} , 偶极矩, 原子电子密度等^[4]; (3) 根据化学图论衍生的拓扑学参数, 如分子连接性指数, 边邻接指数等^[5]。

除相关性外, 从 QSAR 中还能得到以下信息^[3-6]:

(1) 相关分析可帮助判断药物作用机理:

(2) 相关分析可以内推和外推, 用以预测结构相似化合物的活性, 内推可以预测结构类型非常相似的化合物的活性, 或物理化学性质相似化合物的活性, 外推可以预测化合物对人体的活性。

(3) 可预测改变被分析物的化学结构是否可行。

2 QSAR 研究方法

目前比较普遍使用的 QSAR 方法有五种, 即辛醇/水分分配系数法、线性溶解能关系 (Linear Solvation Energy Relationship, LSER) 法、分子连接性指数法、Free – Wilson 法以及量子化学法。

2.1 辛醇/水分分配系数法^[7]

在 QSAR 研究中, 辛醇 – 水分分配系数 (K_{ow}) 是最普遍的理化参数。 $\log K_{\text{ow}}$ 作为一种亲脂性或疏水性键合的度量参数, 在化合物和大分子或受体相互作用中具有关键作用, $\log K_{\text{ow}}$ 与各种生物活性, 如多种药效、毒性 (LD_{50})、杀虫活性等具有较明显的相关性; 同时, 有大量证据表明, 药物的亲脂特性在药物代谢中是一重要影响因素, 不同类型的化合物在各种化中的吸收分配和排泄与 $\log K_{\text{ow}}$ 具有紧密的依赖关系。随着 K_{ow} 值的增大, 毒性增强, 当 K_{ow} 值增加到一定值时, 低水溶性的化合物随 K_{ow} 的增大, 毒性减弱, 因此通常用 K_{ow}^2 对低水溶性化合物的毒性进行修正:

$$\log(1/\text{LC}_{50}) = \log K_{\text{ow}} - b(\log K_{\text{ow}})^2 + C$$

2.2 线性溶解能关系法 (LSER 法)^[7, 8]

溶剂在化学品的溶解过程中有着重要作用, 对溶质的影响相当复杂。包含溶剂效应的 QSAR 方程往往包含以下多种信息: (1) 极性溶剂的极化能; (2) 溶剂作为氢键供体或受体的能力; (3) 对溶质的分离或抑制作用等。由 Kamlet 等人以线性自由能关系 (LFER) 为基础发展起来的线性溶解能关系 (LSER) 用以拟合溶解度及溶质在两相间的分配系数取得了很大的成功^[3]。

该法认为化合物的性质及毒性和溶质、溶剂反应有关,分子的特征可以用四个参数来描述,称为溶剂化色散参数(Slovatochromic Parameters),它们是: V ——溶质分子的体积; π ——分子的极性; α ——质子给予能力; β ——质子接受能力。

然而,LSER所需要的参数主要由实验测定,费时费力,难以适应QSAR研究的需要。

2.3 分子连接性法^[9]

分子连接性法是Randic于1975年提出的^[10],经Kier和Hall的扩充和发展,现在已成为一种比较成熟的方法。该法是根据分子中各个骨架原子相连接来描述的结构性质,是一种拓扑指数,不是理化参数。该法是以大家熟知的结构式为基础定量表示分子结构的,是从骨架结构式中原子的相邻关系得到的非经验定量数据。

分子连接性指数有零阶项(0X)、一阶项(1X)等,根据分子结构和原子的类型,可以计算各阶项值。大量统计结构表明,分子连接性能与多种理化性质建立相关关系,因为分子连接性指数是由分子结构式算得的,这说明了它有可能定量表示对性质有影响的分子结构,并可以预测分子结构的变化对生物活性的影响。

2.4 Free-Wilson法^[11]

Free-Wilson法又称基团贡献模型法,其基本假设:一种给定的亚结构对分子总活性有一个累加或固定的贡献,对于分子中所有取代基对活性的贡献可以表示成:

$$\text{Log}(1/C) = A + \sum \sum G_{ij} X_{ij}$$

式中: A 为基准化合物理论活性对数值;

G_{ij} 是第 i 取代位置上取代基 i 的基团活性贡献;

X_{ij} 是指示变量,用以表示取代基 i 在第 j 位置上的有无,若有取代基 i 则 X_{ij} 取1.0,无取代基 i , X_{ij} 取0。

从这个模型可以看出,任一特定取代基的活性贡献大小取决于它在母体分子中的不同位置。

Free-Wilson法建立的结构-活性关系式较简单而直接,但只适合于存在多取代位的情况。该法未假定任何模型参数或物理性质作为决定生物活性的关联因素,因而所得结果提供信息不多,其应用前提为结构相关的分子,对于不属于同一系列的化合物用处不大。

2.5 量子化学法^[12]

随着计算机技术的进步和普及,量子化学在QSAR研究中的应用已日趋广泛,并在研究酶的活性、致癌物和麻醉剂的生物毒性以及预测化学品的物理、化学性质等方面获得了很大成功。采用各种量子化学计算方法获得的量化参数,特别是原子的基本电荷、最高占有轨道能 E_{HOMO} 、最低空轨道能级 E_{LUMO} 、前沿轨道电荷密度、超离域度和极化率等,已经证明与不同的生物活性相关。

由于量子化学参数包含大量物理信息,将其用于QSAR研究主要有以下两个优点:(1)化合物和它们的取代度仅通过分子结构就可以直接定性;(2)化合物的各种活动方式可以根据化合物的化学活性直接描述,这样QSAR模型也能表示化合物分子的物理化学特性,可以用于解决化合物的其他活性问题。

目前,量子化学计算主要从两个方面应用于QSAR研究:第一,应用于物理化学参数的计算,使得对理化参数的计算更加准确。对理化参数所表征的物理意义的认识更为明确;第二,直接应用于QSAR研究,比如用量子化学计算得到的电子效应参数代替Hansch方程中的电性参数进行回归分析,从而研究化合物的生物活性与其电子结构间的定量关系^[13]。

应注意到的是:量子化学方法是在真空状态下处理药物分子的,而实际上药物则是在各种各样的溶剂中呈现活性。此外,量子化学计算的一般没有考虑到反应过程中的熵变,以上这些都有可能造成处理结果与实际情况之间的差异。

3 QSAR在食品研究中的应用

3.1 食品成分的功能性和结构之间关系探讨

类黄酮广泛存在于蔬菜、茶、水果等天然食物中,有许多生物化学和药理学活性,例如,可减少心血管疾病的发生、抑制白细胞自我吞噬、抗病毒、抗炎止痛和抗致癌物等作用。但并非所有类黄酮都有这些对人体有益的作用,而且作用效力也各有不同。

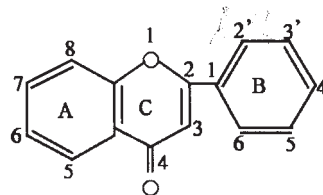


图1 类黄酮基本结构

类黄酮的生理活性其结构之间存在明显关系,其基本结构是2-苯基-苯并吡(图1)^[13]。MacGregor等报道C3位的羟基、C2、C3之间的双键和C4上的酮基对类黄酮体现抗突变活性是必须的,C5、C7位的羟基是有抗黄曲霉素诱变作用的必需结构^[14]。

对类黄酮的结构和抗突变效应之间的关系进行了研究^[13]。用于表示分子结构特征(包括疏水性、电荷特性、分子大小和形状等)的分子描述符有:C3、C5、C4位的电子密度,C2和B环之间的扭转角(ϕ),C3侧链的长度(d_L),类黄酮和基本结构之间的体积差(d_V),类黄酮分子的偶极矩(μ),体积/表面积比(V/S)和B环Hammett系数(σ)。经回归分析得出如下方程(-logIC反映抗突变活性):

$$\begin{aligned} -\log IC = & 52.0 - 31.5[V/S] - 3.43 \times 10^{-3}[\phi] + 6.12[\sigma] \\ & + 2.40 \times 10^{-4}[d_V] + 0.52[d_L] + 0.63[\mu] + 0.57[C4'] - 2.42 \\ & [C3] + 1.03[C5] \quad (r = 0.775) \end{aligned}$$

由结果可看出 V/S 对抗突变活性的影响最大, σ 和 $C4'$,C3上的电子密度也对活性有显著影响。 V/S 值小的平面分子有高抗诱变活性。由此可从类黄酮的结构对其活性作出预测。

3.2 食品中毒性成分结构和活性关系研究

如何降低香烟的毒性也是许多学者研究的目标,降低香烟毒性的第一步是分辨有关化合物并了解其毒性。对香烟烟雾冷凝物中122种化合物的毒性进行了研究^[15],发现毒性和结构存在显著相关。其中最毒性的化合物为酚,对3,4-位取代的37种酚的毒性和结构之间的关系进行了研究,其中23个酚取代物的QSAR方程为:

$\log 1/IC_{50} = 1.58\sigma + 0.211\log K_{OW} + 3.10$ ($m = 23$, $r^2 = 0.898$, $s = 0.191$)

可以看出其毒性与物质的 Hammett 系数和疏水性有关。而其他 14 种吸电子取代酚的生物活性则只与疏水性有关, 其 QSAR 方程为:

$$\log 1/IC_{50} = 0.621\log K_{OW} + 2.35$$

也有人对食品烹调过程中形成的 66 中芳香胺和 99 种杂环胺的致癌性进行过 QSAR 研究^[16], 发现致突变能力直接与芳香系统大小和环内 N 原子数(孤对电子对与 π 电子云)有关, 在环 N 原子上存在甲基取代物致癌力与母体胺的 E_{LUMO} 呈反相关。

在许多食品和日常用品中都加有芳香物质, Rosenkranz 等^[17]利用 CASE 和 MULTICASE 专家系统对 151 种物质致癌性进行了研究。利用分子碎片度, 距离参数, 电荷指数(分子轨道能量, 电荷密度)及辛醇/水分配系数等描述符进行了整体 QSAR 和局部 QSAR 的研究, 可以较好地预测这些物的致癌力。

3.3 防腐剂结构与活性关系的研究

对一组有抗菌活性的卤代苯酚进行了 QSAR 研究^[6], 结果表明, 分子连接性的一个指数能与以酚系数对数形式表示的活性建立较明显的相关关系, 回归可得到如下方程^[11]:

$$\log PC = 6.308 - 21.41/X \quad (r = 0.975, s = 0.20, n = 49)$$

结果说明 $\log PC$ 值随着 X 的减小而减小, 故可预测当烷基链侧链分支增多时, $\log PC$ 会减小, 并可看出卤素原子的种类与搞菌活性无关。

在对苯甲酸、肉桂酸和苯甲醛等 QSAR 研究中^[18], 发现辛醇-水分配系数在描述这些物质的抗李斯特菌活性中是一个很重要的参数, 得到的回归方程在实验条件下拟合较好。

4 结束语

科学的发展需要从经验向理论性过渡, 从描述性向推理性、从定性向定量、从宏观状态向微观结构发展。研究分子的基本结构特征和生物活性的关系, 可以根据已阐明的构效关系的结果, 为设计、筛选或预测任意化合物的生物活性指明方向, 并根据化学反应知识探求生理活性物质与生物体系的相互作用规律, 推论生物活性呈现的机制。

食品中成分复杂, 对其生物活性的评价是一项巨大的工程, 如能引入 QSAR 方法, 则必能大大提高食品成分毒性和功能性的预测能力^[18], 而且能更有目的地开发一些新的添加剂。QSAR 将现代合成化学、药物化学、环境化学、计算机化学及农药学等推进到一个新的领域, 也有望开拓食品成分研究的一条新思路。

参考文献

- 1 周卫红, 苗志伟, 文欣等. 药物分子设计与定量药效关系研究进展. 天津师大学报(自然科学版), 1999, 19(1): 35~39.
- 2 Hansch C., Fujita T. A method for the correlation of biological activity and chemical structure. J. Am. Chem. Soc., 1964, 86(3): 1616~1623.
- 3 Strfons., Joachim A., Rainer B. Quantitative structure activity relationship studies. Chemosphere, 1995, 30(12): 2397.

- 4 藉国东, 赵元慧, 袁星. 量化参数及其在定量结构-活性-性质相关研究中的应用. 东北师大学报自然科学版, 1998, (4): 47~53.
- 5 戴家银, 靳立军, 王连生. 分子拓扑学参数及其在定量结构-活性相关(QSAR)研究中的应用. 环境科学进展, 1998, 6(4): 56~63.
- 6 王连生, 韩朝晖. 有机物定量结构-活性相关. 中国环境科学出版社, 1993.
- 7 Carlsen, L. Sorensen, P. B. Thomsen, M. Partial order ranking-based QSAR's: estimation of solubilities and octanol-water partitioning. Chemosphere, 2001, 43(3): 295~302.
- 8 Murray, J. S., Politzer P., Famini, G. R. Theoretical alternatives to linear solvation energy relationships. Journal of molecular Structure: THEOCHEM. 1998, 454(2-3): 299~306.
- 9 王尔华. 分子连接性及其在定量构效关系中的应用. 国外医学药学分册, 1979, 6(3): 129.
- 10 Randic, M. On characterization of molecular branching. J. Am. Chem. Soc., 1975, 97: 6609~6615.
- 11 Waisser, K., Gregor, J., Kubicova, L. et al. New groups of antimicrobial agents: 6-chloro-3-phenyl-4-thioxo-2H-1,3-benzoxazine-2(3H)-ones and 6-chloro-3-phenyl-2H-1,3-benzoxazine-2,4(3H)-dithiones. European Journal of Medicinal Chemistry, 2000, 35(7): 733~741.
- 12 Karelson M., Lobanov V. s. Quantum-chemical descriptors in QSAR/QSPR studies. chem. Rev., 1996, 96: 1072~1043.
- 13 Ho lee, Hyeyeong Yeom, Young Goo Kim et al. Structure-related inhibition of human hepatic caffeine N3-demethylation by naturally occurring flavonoids. Biochemical Pharmacology, 1998, 55: 1369~1375.
- 14 MacGregor J. T., Jurd L. Mutagenicity of plant flavonoids: structural requirement for mutagenic activity in Salmonella typhimurium. Mutat. Res., 1978, 54: 297~309.
- 15 Smith, C. J., Hansch C. The relative toxicity of compounds in mainstream cigarette smoke condensate. Food and Chemical Toxicology, 2000, 38: 637~646.
- 16 Hatah, F. t.; colvin, M. E. Quantitative structure-activity (QSAR) relationships of mutagenic aromatic and heterocyclic amines. Mutation Research, 1997, 376(1-2): 87~96.
- 17 Rosenkranz, H. s., Zhang Y. P., Klopman, G. Studies on the potential for genotoxic carcinogenicity of fragrances and other chemicals. Food and Chemical Toxicology, 1998, 36: 687~696.
- 18 Ramos-Nino, M. E., Clifford, M. N., Adams, M. R. Quantitative structure activity relationship for the effect of benzoic acids, cinnamic acids and benzaldehydes on Listeria monocytogenes. J. Appl. Bacteriol. 1996, 80: 303~310.
- 19 Munro, I. C., Kennepohl, E., Kroes, R. A procedure for the safety evaluation of flavouring substances. Food and Chemical toxicology, 1999, 37: 207~232.