

拓扑指数与 β -胡萝卜素溶解性能的相关性

堵锡华, 陈艳

(徐州工程学院化学化工学院, 江苏 徐州 221008)

摘要: 分子结构表征是分子设计中不可缺少的重要技术。利用分子图形学技术和 AM1 算法获得连接性指数^mL 和系列拓扑参数, 对 β -胡萝卜素溶解性能做定量结构-性质研究, 建立能预测 β -胡萝卜素溶解度的关系模型, 得到多元回归方程, 其复相关系数(R^2_{Adj})为 0.9124, 标准偏差为 0.338, 估算值与实验值的平均误差为 0.208, 估算结果和实验值基本吻合。

关键词: 连接性指数; 拓扑参数; β -胡萝卜素; 溶解度; 定量结构-性质相关

Correlation between Topological Indexes and lgS of β -Carotene

DU Xi-hua, CHEN Yan

(School of Chemistry and Chemical Engineering, Xuzhou Institute of Technology, Xuzhou 221008, China)

Abstract A new connectivity index^mL and some topological parameters such as $^0\chi$, $^3\chi$, $^5\chi$ and I_1 were obtained by molecular graphics techniques and AM1 method to analyze the quantitative structure-property relationship (QSPR) of solubility (lgS) of β -carotene and a multiple regression model for predicting the lgS of β -carotene was established. The multiple regression coefficient (R^2_{Adj}) and the standard deviation were 0.9124 and 0.338, respectively. The estimated lgS values were in good agreement with the observed values with a mean deviation of 0.208.

Key words: connectivity index; topological parameter; β -carotene; solubility; QSPR

中图分类号: O641.12; TS202

文献标识码: A

文章编号: 1002-6630(2009)17-0038-03

β -胡萝卜素 (β -carotene, BC) 是类胡萝卜素 (carotenoids) 中活性最高、也是最重要的一种, 它广泛存在于胡萝卜、黄色南瓜、西兰花、哈密瓜、芒果、木瓜、马铃薯、玉米、番茄、柑橘等橘红色或橘黄色水果蔬菜中, 是一种具有重要生理功能的天然色素, 也是合成 VA 的前体, 它广泛应用于药品、保健食品添加剂和化妆品助剂等。 β -胡萝卜素可以通过多种机制影响肿瘤的发生与发展, 既可以调节肿瘤的起始也可以抑制肿瘤细胞生长并促进细胞凋亡^[1], 有良好的抗染色体畸变、清除自由基作用, 能预防心脑血管疾病和癌症的发生^[2-4]。另一方面, 由于 β -胡萝卜素为对称性分子, 在其共轭多烯键两端有两个紫罗兰酮环, 极易氧化, 导致不稳定而分解, 这就限制了其应用, 需要选择合适的溶剂作为载体来提高稳定性, 而且高剂量的 β -胡萝卜素能诱导代谢酶如细胞色素 P450 水平升高, 可引起共致癌效应^[5], 因此对 β -胡萝卜素的分析一直是世界各国研究的热点^[6]。目前主要通过薄层层析、柱层析、

高效液相色谱、液质联用法等^[7-9]方法来对其进行研究, 使用 QSPR (quantitative structure-property relationships) 方法对 β -胡萝卜素性质进行研究则并不多见^[10]。

分子连接性指数 (molecular connectivity), 又称 Chi 指数, 是由 Randic 提出并由 Kier 和 Hall 等发展形成的系列指数, 在分子结构领域, 已经成为一种应用最广泛的拓扑指数; 电性拓扑状态指数 (E-state indices) 是 Kier 和 Hall 提出的一种原子级指数, 它既可以表现原子的电子性质和拓扑性质, 又能够表现该原子所受环境的影响, 也广泛应用于 QSPR 研究。定量结构-性质相关性研究被广泛应用于预测各种药物的毒性、生物活性等方面的研究^[11-12], 在前期^[13-15]工作基础上, 构建了一种新的连接性指数^mL, 并使用程序软件^[16]计算得到其中两种拓扑指数^[17]分子连接性指数和电性拓扑状态 (E-State) 指数, 经过优化筛选用其中 4 个变量结合建构的新的连接性指数与 β -胡萝卜素在不同溶剂中的溶解性能进行相关性分析, 建立了优良预测模型, 取得了与文献[10]方法

收稿日期: 2009-04-23

基金项目: 江苏省青蓝工程科研基金项目 (QL20072); 徐州市科技计划研究项目 (XM08C015);

徐州工程学院培育项目 (XKY2008312); 徐州工程学院重点科研基金项目 (XKY2007105)

作者简介: 堵锡华 (1963—), 男, 教授, 学士, 主要从事环境污染、药物和食品构效关系研究。E-mail: dxh@xzit.edu.cn

同样令人满意的估算结果, 预测模型的相关系数达到0.97, 属于显著性相关, 它对寻找β-胡萝卜素高溶解性能的溶剂具有一定的实际意义。

1 材料与方法

1.1 材料与试剂

β-胡萝卜素、四氢呋喃、二氯甲烷、甲苯、环己烷、环己酮、乙醚、正己烷、乙酸乙酯、丙酮、2-丙醇、乙醇、乙腈、甲醇、水、苯、甲基叔丁基醚、二甲基甲酰胺。

1.2 仪器

V9680 计算机(Chemoffice2005、MATLAB7.0.1、SPSS13.0 软件)。

1.3 方法

采用MCI方法, 所有分子采用Chemoffice2005中的Chem3D 9.0构建分子结构, 在MATLAB中使用文献编写程序得到拓扑指数, 结合本实验定义原子特征值构建的新指数, 用SPSS进行相关性分析, 所有计算均在V9680计算机上完成。

2 结果与分析

2.1 新的连接性指数构建

表1 拓扑参数与β-胡萝卜素溶解度的相关性

Table 1 Correlations between topological parameters and lgS of β-carotene

溶剂分子	0x_c	3x_c	5x_c	I_1	1L	lgS		
						实验值	估算值	误差
1	3.237	0	0	0	9.165	4.00	3.75	-0.25
2	2.972	0	0	0	21.618	3.78	3.70	-0.08
3	4.387	0	0.304	2.083	20.928	3.60	3.54	-0.06
4	4.243	0	0.750	0	12.000	3.30	3.02	-0.28
5	4.444	0	0.632	0	15.895	3.30	3.64	0.34
6	3.823	0	0	3.979	5.993	3.00	2.49	-0.51
7	4.828	0	0.250	4.464	8.828	2.78	2.83	0.05
8	4.024	0	0	3.172	9.472	2.70	3.17	0.47
9	2.908	0	0	3.056	6.238	2.30	1.87	-0.43
10	3.025	0	0	3.445	5.142	1.60	1.80	0.20
11	2.154	0	0	1.681	2.785	1.48	1.59	0.11
12	1.947	0	0	1.431	4.395	1.00	1.50	0.50
13	1.447	0	0	1.000	0.969	1.00	1.06	0.06
14	0	0	0	0	0	0	-0.16	-0.16
15	3.464	0	0.222	0	18.000	3.60	3.61	0.01
16	4.908	0.204	0	7.771	9.357	3.00	3.00	0
17	3.433	0	0	3.375	6.407	2.30	2.33	0.03

注: 1.四氢呋喃; 2.二氯甲烷; 3.甲苯; 4.环己烷; 5.环己酮; 6.乙醚; 7.正己烷; 8.乙酸乙酯; 9.丙酮; 10. 2-丙醇; 11.乙醇; 12.乙腈; 13.甲醇; 14.水; 15.苯; 16.甲基叔丁基醚; 17.二甲基甲酰胺。

溶质与溶剂分子间的作用力决定了物质溶解或不溶解, 而溶质和溶剂都必须克服自身分子间的作用才能相

互扩散^[10], 溶质与溶剂的这一性质与其分子中原子的本性和成键环境有关, 通过考察文献[10]中列出的β-胡萝卜素在17种溶剂中的溶解度, 定义溶剂分子的原子特征值(δ_i)。

$$\delta_i = [(x_c - 1.42)/(x_i - 1.42)]^a(4 - h_i)^{5 - m_i} \quad (1)$$

$$a = (m_i - 4)(-1)^{m_i}$$

式中: m_i 为 i 原子的价电子数; x_c 为碳原子的电负性; x_i 为 i 原子的电负性; h_i 为与 i 原子直接连接的氢原子数; $|5 - m_i|$ 为取绝对值。

由 δ_i 得到新的1阶连接性指数 1L :

$$^1L = \sum (x_i \cdot x_j)^{0.5} \quad (2)$$

将17种溶剂分子的连接性指数 1L 值列入表1中。

2.2 拓扑参数的计算

分子的结构决定着分子的性质, 为此首先应用ChemDraw Ultra 9.0软件构建文献[9]中所列的17个溶剂分子的结构, 在MATLAB软件环境下调用溶剂分子的3D分子结构, 通过计算可以得到多种拓扑参数^[17], 经过多次筛选分析, 这里选取分子连接性指数中的 0x_c 、 3x_c 和 5x_c , 电性拓扑状态(E-State)指数中的 I_1 , 将这些指数也列入表1中(这里对水分子的指数值全部取0)。

2.3 指数与β-胡萝卜素溶解度的回归分析

选取分子连接性(Chi)指数中的3个指数、E-State指数中的1个指数、建构的 1L 指数作为变量, 与β-胡萝卜素在17种溶剂中的溶解度(lgS)用最小二乘法进行回归分析, 得到回归方程如下:

$$\lg S = 1.155^0 x_c + 4.811^3 x_c - 2.602^5 x_c - 0.472 I_1 + 0.02^1 L - 0.161 \quad (3)$$

回归方程中: n 为回归样本数, $n=17$; R 为相关系数, $R=0.9694$; S 为标准误差, $S=0.338$; R_{adj}^2 为调整判定系数, $R_{adj}^2=0.9124$; F 为Fischer检验值, $F=34.330$ 。根据式(3)得到lgS的估算值与实验值基本吻合, 两者的平均误差为0.208, 实验值、估算值及误差也一并列入表1中。通过表1的数据反应出根据预测方程进行计算得到的胡萝卜素溶解度与实验值的误差大小, 一定程度上反应了预测方程的可靠性。

2.4 预测模型 Jackknifed 法检验

一个预测模型除有较好的相关性, 还必须有良好的稳定性, 所以, 前面所建构的模型虽有了良好的相关性, 但稳健性还需要进行检验。为检验预测模型的稳健性, 用Jackknifed法对模型进行交互检验, 即每次剔除一个分子, 用余下的16个分子作训练集建模, 这样就可得到17个模型, 有17个相关系数检验值(表2), 相关系数在0.9569~0.9772之间, 其中剔除乙醚分子时, 相关系数最大, 对该分子进行预测, 误差也最大, 这可能与乙醚直链中氧原子对β-胡萝卜素的溶解性能影响比较大有关。通过对17个Jackknifed相关系数作直方图(图1), 可以看出Jackknifed相关系数基本成正态分布;

表2 Jackknifed 相关系数的检验
Table 2 Jackknifed validation of correlation coefficients

剔除分子	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
相关系数	0.9709	0.9671	0.9676	0.9730	0.9729	0.9772	0.9694	0.9762	0.9745	0.9693	0.9680	0.9732	0.9654	0.9569	0.9674	0.9690	0.9694

作控制图(图2),可以看出只有一个相关系数检验值落在控制区外, Jackknifed 相关系数平均值($r=0.9698$)与模型(3)的基本一致。从这里可以看出,所建模型具有可接受的总体稳健性,反应在直方图上,检验的相关系数集中于平均值附近,呈现正态分布规律。

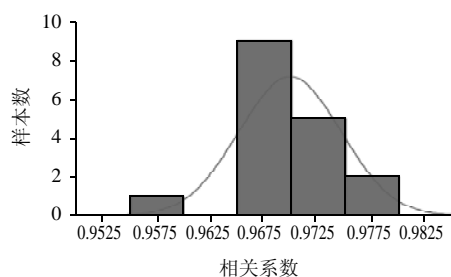


图1 Jackknifed 相关系数直方图

Fig.1 Jackknifed histogram of correlation coefficients

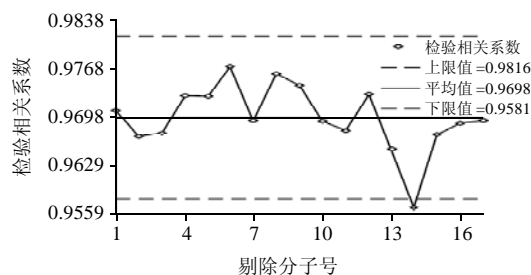


图2 Jackknifed 相关系数控制图

Fig.2 Jackknifed control chart of correlation coefficients

3 讨论

当溶质在溶剂中溶解时,影响溶解度的因素除了外在因素——温度和压力等外,还有重要的内在因素——溶质和溶剂本身的特性,以及分子极性和相互吸引力,如金属键、离子键、共价键、氢键、偶极力、诱导偶极力和分散力等。从 β -胡萝卜素在17种不同溶剂中的溶解度大小可以看出,一般分子大的有机溶剂, β -胡萝卜素在其中的溶解度就大,这可能与两者之间的作用力有关。

本实验建构的新的连接性 L ,不但能反映分子的大小、形状,还能反映分子支化的程度,蕴涵了丰富的空间结构信息。另外又采用了分子连接性指数和电性拓扑状态指数,这两种指数不但能反映分子的体积大小,而且能揭示原子的固有电性以及所处的局部拓扑环境,

由于 β -胡萝卜素是 C_{40} 类萜化合物,分子中存在多个共轭双键结构,受溶剂分子影响就较为复杂,从而使得其在不同溶剂中的溶解度大小规律性较差。因此,本实验采用了建构的新的连接性指数结合能反映原子固有电性及拓扑状态的 Chi 指数与 E -State指数,对 β -胡萝卜素的溶解性能有良好的相关关系。通过建构的预测模型,可以寻找获得对 β -胡萝卜素高溶解性的溶剂,充分发挥 β -胡萝卜素在医疗上的效用价值。

参考文献:

- [1] 王景川, 庞广昌. β -胡萝卜素的抗肿瘤作用及其分子机制研究进展[J]. 食品科学, 2008, 29(10): 665-669.
- [2] MANITTO P, SPERANZA G, MONTI D, et al. Singlet oxygen reactions in aqueous solution. Physical and chemical quenching rate constants of crocin and related carotenoids[J]. Tetrahedron Letters, 1987, 28(36): 4221-4224.
- [3] AGARWAL S, RAO A V. Tomato lycopene and low density lipoprotein oxidation: a human dietary intervention study[J]. Lipids, 1998, 33(10): 981-989.
- [4] BUB A, WATZL B, ABRAHAMSE L. Moderate intervention with carotenoid-rich vegetable product reduces lipid peroxidant in men[J]. The Journal of Nutrition, 2000, 130(9): 2200-2206.
- [5] PAOLINI M, ANTELLI A, POZZETTI L, et al. Induction of cytochrome P450 enzymes and over-generation of oxygen radicals in β -carotene supplemented rats[J]. Carcinogenesis, 2001, 22(9): 1483-1495.
- [6] PALOZZA P, MUZZALUPO R, TROMBINO S, et al. Solubilization and stabilization of β -carotene in niosomes: delivery to cultured cells[J]. Chemistry and Physics of Lipids, 2006, 139(1): 32-42.
- [7] RAMNATHAN S P. Simultaneous determination of vitamin A and β -carotene in dietary supplements by liquid chromatography[J]. Journal of AOAC International, 2002, 85(5): 1127-1135.
- [8] 孙健, 彭宏祥, 董新红, 等. 甘薯中 β -胡萝卜素 HPLC 测定方法分析[J]. 食品科技, 2009, 34(1): 236-239.
- [9] 李红陵, 魏沙平. 高效液相色谱法测定西红柿籽油中的 β -胡萝卜素[J]. 食品科学, 2003, 24(6): 122-123.
- [10] 张爱, 赵波, 王正武. 基于量子化学计算的溶解性能的 QSPR 研究[J]. 食品科学, 2007, 28(9): 68-71.
- [11] 吴文娟, 赖塔, 郑康成, 等. 抗癌性吡啶啉生物碱的定量构效关系[J]. 物理化学学报, 2005, 21(1): 28-32.
- [12] XIE H P, JIANG J H, CUI H, et al. A new redundant variable pruning approach* minor latent variable perturbation_PLS used for QSAR studies on anti-HIV drugs[J]. Computers and Chemistry, 2002, 26(6): 591-600.
- [13] 堵锡华. 多氯联苯热力学性质的构效关系[J]. 化工学报, 2007, 58(10): 2432-2436.
- [14] 堵锡华, 顾菊观. 修正的拓扑指数及在色谱分析中的应用[J]. 分析化学, 2005, 33(4): 553-556.
- [15] 堵锡华. 二噁英类化合物多氯代二苯并呋喃色谱保留值与基团修饰指数的相关性[J]. 化工学报, 2005, 56(10): 1955-1961.
- [16] 胡黔楠, 梁逸曾, 王亚丽, 等. 直观队列命名法的基本原理及其在矩阵与拓扑指数计算中的应用[J]. 计算机与应用化学, 2003, 20(4): 386-390.
- [17] 张婷, 梁逸曾, 赵晨曦, 等. 基于分子结构预测气相色谱程序升温保留指数[J]. 分析化学, 2006, 34(11): 1607-1610.