

## 知识介绍

## 定量结构-活性关系研究方法

秦正龙 冯长君

(徐州师范大学化学系, 江苏 徐州 221116)

**摘要:**定量结构-活性相关(QSAR)是从分子结构入手,应用适当的描述符建立分子结构与生物活性之间的定量关系。介绍了定量结构-活性相关的基本原理、研究方法及其意义,讨论了各种方法的优缺点及适用范围,并对其发展趋势进行了展望。

**关键词:**定量结构-活性相关;基本原理;研究方法;发展趋势

中图分类号:O621.29

文献标识码:A

文章编号:0253-4320(2004)S1-0222-02

## Research methods of quantitative structure-activity relationship

QIN Zheng-Long, FENG Chang-jun

(Department of Chemistry, Xuzhou Normal University, Xuzhou 221116, China)

**Abstract:** Quantitative structure-activity relationship (QSAR) is a method to obtain quantitative equations between biological activity of chemicals and their structure, which are presented with proper descriptors. The basic principle, research methods and significance of QSAR were introduced, and the development trend of QSAR was discussed.

**Key words:** quantitative structure-activity relationship; basic principle; research method; development trend

定量结构-活性相关(Quantitative Structure-Activity Relationship, QSAR)研究起始于药物设计合成领域<sup>[1]</sup>,通过研究生物活性和理化参数之间的相关性预测新化学品的活性,指导新药和杀虫剂的合成。20世纪60年代,Hansch等运用统计方法并借助计算机技术建立起结构-活性关系表达式,标志着QSAR时代的开始<sup>[2]</sup>。近年来,随着计算机技术的不断发展, QSAR研究日趋成熟,应用范围不断扩大,目前在国际上是一个相当活跃的研究领域,成为环境化学、生物化学、计算机化学及药物化学中的一个前沿课题<sup>[3]</sup>。笔者主要介绍定量结构-活性关系的基本原理、研究方法、重要意义及发展趋势。

## 1 原理

QSAR方法的基本假设是化合物的性质依赖其结构,可表示为: $A = f(S)$ 。其中, $A$ 表示分子的可以测定的物理、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,它可以是下列性质<sup>[4]</sup>: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(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,如最高占据分子轨道能  $E_{\text{HOMO}}$ ,最低未占据分子轨道能

$E_{\text{LUMO}}$ 、偶极矩、原子电子密度等;③根据化学图论衍生的拓扑学参数,如分子连接性指数、自相关拓扑指数、边邻接指数等。

## 2 研究方法

QSAR发展至今,许多新方法不断涌现。目前国内外比较普遍使用的QSAR法有以下7种。

2.1 辛醇/水分配系数法<sup>[5]</sup>

辛醇/水分配系数( $K_{\text{ow}}$ )是QSAR研究中最常用、最重要的理化参数。 $\lg K_{\text{ow}}$ 作为一种亲脂性或疏水性键合的度量参数,在化合物、大分子或受体相互作用中起着关键作用。 $\lg K_{\text{ow}}$ 与各种生物活性,如多种药效、毒性、杀虫活性等具有明显的相关性;同时,大量证据表明,药物的亲脂特性在药物代谢中是一个重要的影响因素,不同类型的化合物在各种变化中的吸收分配和排谢与 $\lg K_{\text{ow}}$ 具有紧密的依赖关系。

许多化合物的 $\lg K_{\text{ow}}$ 可通过实验测定,也可以用碎片常数法进行估算,还可以用Hansch和Leo编制的计算机程序计算得到。辛醇/水分配系数法参数较易得到,计算简单,已成为人们普遍接受的方法。

## 2.2 线性自由能法

线性自由能(LFER)法是由Hansch等人<sup>[6]</sup>提出

的。Hansch认为,如果不考虑有机物在生物体内的代谢,那么生物毒性可以认为是该物质的立体效应(Taft常数 $E_s$ )、电子效应(Hammett常数 $\sigma$ )及疏水效应( $\lg K_{ow}$ )的函数。多数的Hansch相关方程中并不一定同时包含 $E_s$ 、 $\sigma$ 、 $\lg K_{ow}$  3个参数,如果有有机物分子不太大,那么电子效应和立体效应有时便可忽略,这便是常用的辛醇/水分配系数法。由于Hansch法的参数较易获得,而且具有一定的理论意义,有助于人们了解生物活性的作用机制,因此也是人们常用的方法。

### 2.3 线性溶剂化能相关法

线性溶剂化能相关(LSER)法是由Kamlet等人<sup>[7]</sup>提出的。他们认为化合物的性质及其活性与溶质和溶剂的反应性质有关,分子的特征可用4种溶剂化显色参数表征:分子体积 $V_i$ ,分子极性(偶极性/极化度) $\pi$ ,氢键给予体酸性能力参数 $\alpha$ ,氢键接受体碱性能力参数 $\beta$ 。

LSER法的局限性是化合物的上述4种参数难以获得。 $V_i$ 可以用结构参数、键长及键角通过计算得到,也可用McGowan法进行估算,其他参数可用紫外光谱及可见光谱测得。许多化合物的上述参数尚未确定,因此在一定程度上限制了该法的应用。

### 2.4 基团贡献法

基团贡献法主要由Wilson等在对化合物亚结构信息和生物活性的相关研究基础上建立的<sup>[8]</sup>。该方法认为一种给定的亚结构对分子的总活性有一个累加或固定的贡献,且一种特定的亚结构对活性的贡献依赖于取代基在母体环结构上的位置。

基团贡献法不必计算化合物的理化参数,通过回归分析,将数据拟合成某一模式进行计算,从而确定每一种可能的取代基在特定取代位置上对分子活性的影响。该法仅适用于具有相同母体结构的化合物。尽管该法不能直接给出活性机制,但因其方法简单,常被用来对化合物毒性进行初评。

### 2.5 分子连接性指数法

分子连接性指数法是由Kier等根据图论方法与拓扑指数的关系发展的一种新的拓扑学方法<sup>[9]</sup>。该方法根据分子中各个骨架原子排列或连接方式的不同来描述分子的结构性质,反映分子中原子的价键连接状况及分支的多少。

分子连接性指数有0价项( ${}^0\chi^v$ )、1价项( ${}^1\chi^v$ )、2价项( ${}^2\chi^v$ )等,可以根据分子的结构式和原子的点价计算得到。分子连接性指数能反映分子的立体结构和杂原子的价电子信息,并直观显示分子结构对化

学反应性质和生物活性的影响。由于其具有方便、简单且不依赖于实验等优点,近年来得到广泛的应用和发展<sup>[10]</sup>。

### 2.6 量子化学法

通过对有机物分子进行量子化学计算,可以全面获得有关分子的电子结构和立体结构信息,如分子轨道能级、原子的电荷密度、偶极矩、分子净电荷以及优势构象等。

目前,量子化学主要从2个方面应用于QSAR研究:①应用于物理化学参数的计算,使得对理化参数的计算更为准确,对理化参数所表征的物理意义的认识更为明确。②直接应用于QSAR研究,比如用经量子化学计算得到的电子效应参数代替Hansch方程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之间的定量关系。

由于量子化学参数包含大量的物理信息,将其用于QSAR研究主要有以下2个优点:①化合物及其取代物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都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,可用于解决化合物的其他活性问题。

### 2.7 分子表面积法

Hermans等人首次从分子结构角度计算了分子总表面积(TSA),并从理论上建立了溶解度与TSA的关系,另外一些学者研究了有机物的生物毒性与分子表面积之间的相关性<sup>[11]</sup>。

TSA的计算方法有Hermans法、Valvnsni法等,但计算过程比较复杂,应用计算机程序(Nemesis)计算较为简单。

## 3 研究意义

QSAR的主要作用表现在:①产生先导化合物。在计算机的帮助下,通过立体模型或多元回归分析某一系列的化合物,再结合生物测定,确定先导化合物。②优化先导化合物。运用QSAR理论指导选择取代基,采用内插或外推法优化先导化合物,设计活性更加优良的化合物。③从分子水平和亚分子水平上阐明作用机制。Nishika等用牛红细胞测定了53种具有邻位、间位及对位取代基的衍生物活性,运用QSAR分析阐明了N-甲基氨基甲酸酯类化合物对酶的抑制反应机制。邓洁等<sup>[12]</sup>用量子化学方法研究了沙蚕毒素系列化合物中二硫代磺酸盐类杀虫剂的电子结构,认为解毒剂与杀虫剂生成复合物可能

(下转第225页)

$\text{Ni}^{2+}$ )型交换树脂在微波或常规加热下进行交换,得到具有层间配位功能的蒙脱土。实验证明,在微波加热条件下用阳离子交换树脂和蒙脱土交换效果比较好<sup>[3]</sup>,因为用溶液和蒙脱土交换时,阳离子进入蒙脱土层间的同时会有部分阴离子附着在蒙脱土上,而洗去这些阴离子是很繁杂的工序;采用阳离子交换树脂与蒙脱土进行交换,在蒙脱土上没有检验出卤素负离子,所以不需洗涤。微波加热的热效应来自微波辐射场中物质的离子、极性分子等,它的优点是加热迅速,并可使加热物质内外一起受热,因而加热更加均匀,热效率高,离子交换度高。

## 2.2 单体的引入

按适当的比例将具有配位功能的蒙脱土与液态单体或单体溶液充分混合,在一定的温度下搅拌,利用单体与蒙脱土层间阳离子的配位作用将单体引入蒙脱土层间。对单体的要求是必须具有配位能力,因而对单体的选择有一定限制,带有羟基、氨基、羧基、氰基等含有 N、O 原子的单体都具有较强的配位能力。由于单体与蒙脱土层间阳离子之间的作用力是配位键力,所以单体一旦与层间阳离子发生配位作用被引入层间后,就不易游离出来。而蒙脱土有机化处理时,单体或聚合物与蒙脱土层间的作用力

属于较弱的分子间作用力,故比较容易从蒙脱土层间游离出来。

## 2.3 原位聚合

利用与纯聚合物树脂合成相似的链式聚合或逐步聚合反应,在合适的条件下使单体在蒙脱土层间进行原位聚合,得到聚合物/蒙脱土纳米复合材料。需要注意的是在聚合过程中,蒙脱土层间与层外在空间阻碍、单体浓度、pH 值、引发剂或催化剂等方面的差别,可能引起蒙脱土内外单体聚合速度的不同;聚合热效应对原有单体配位作用的破坏,也可能使部分单体从蒙脱土层间游离出来,减少蒙脱土层间聚合物的数量,因而采用该方法得到的也不都是完全剥离型的纳米复合材料。

## 3 研究现状

田一光等人采用单体配位插层原位聚合法制备了多种聚合物/蒙脱土纳米复合材料,如尼龙-6、聚丙烯腈、聚丙烯酰胺、不饱和聚酯树脂等与蒙脱土的纳米复合材料。其中尼龙-6/蒙脱土<sup>[4]</sup>是由己内酰胺和镍基蒙脱土配位后,在催化剂的作用下开环聚合制备的。X 射线衍射(XRD)、透射电镜(TEM)测试结果表明,蒙脱土的硅酸盐片层已被撑开至

(上接第 223 页)

是解毒作用的重要原因。①进行化学品的生态风险性评价。如果仅以实验工作为基础来进行化学品的生态风险性评价,其工作量很大,并且在时间上是永远滞后的,会导致大量有毒有害化学品未经评价而进入环境中,造成对环境的不可逆转的污染和破坏。QSAR 已为化学品的生态风险性评价提供了一种简便、经济且可信赖的重要方法。

## 4 发展趋势

QSAR 法研究将呈现以下发展趋势:①综合性。QSAR 主要研究化合物结构与生物活性之间的定量函数关系,因而它是一个覆盖化学与生命科学的交叉学科点,越来越多地借助于数学、计算机科学、化学、生物学、物理学等学科的理论与方法。②理论性。这主要是将量子化学、量子生物学和拓扑学的原理广泛应用在 QSAR 中。量子力学方法能够对每一种化合物的电子结构、立体结构做出计算,它对化合物结构与活性的描述更加全面、细致,物理意义更加清晰,理论性更强。③程序化。即专家系统和数据库的开发和研制。这样的程序采用模式识别等先

进的数学方法,能自动采用量子力学等方法生成结构描述符、自动选择参数、自动建立 QSAR 方程并自动进行预测。

## 参考文献

- [1] Blum D J W, Speece R E. [J]. Environ Sci Technol, 1990, 24(3): 284 - 293.
- [2] Hansch C, Fujita T. [J]. J Am Chem Soc, 1964, 86(3): 1616 - 1626.
- [3] Karelson M, Lobanov V S. [J]. Chem Rev, 1996, 96(5): 1027 - 1043.
- [4] 王连生, 韩朔葵. 分子结构、性质与活性[M]. 北京: 化学工业出版社, 1997. 60 - 139.
- [5] Carlsen L, Sorensen P B, Thomsen M. [J]. Chemosphere, 2001, 43(3): 295 - 302.
- [6] Kutter E, Hansch C. [J]. Med Chem, 1969, 12(4): 647 - 652.
- [7] Kamlet M J, Doherty R M, Taft R W, et al. [J]. Environ Sci Technol, 1987, 21(2): 149 - 155.
- [8] Lyman W J, Reehl W F. Handbook of chemical property estimation methods[M]. New York: McGraw-Hill Press, 1982. 130 - 170.
- [9] Kier L B, Hall L H. Molecular connectivity in chemistry and drug research[M]. New York: Academic Press, 1976. 52 - 278.
- [10] 秦正龙, 冯长君. [J]. 有机化学, 2003, 23(7): 654 - 658.
- [11] 张大仁, 黄庆国. [J]. 环境化学, 1994, 13(3): 234 - 238.
- [12] 邓洁, 史鸿运. [J]. 农药, 1996, 35(8): 12 - 14. ■