α -二羰基化合物的结构-致突活性关系*

周志刚¹ 戴乾圆²

(1. 北京大学环境科学中心, 北京 100871 E-mail: thorchem@solaris.bjpu.edu.cn;

2. 北京工业大学癌化学与生物工程中心, 北京 100022)

摘要 采用 AM1 方法计算 6 个 α -二羰基化合物与 DNA 碱基鸟嘌呤环外 N² 发生亲电加成反应的速率控制步骤的活化能及分子结构和电子结构, 研究其结构-致突活性关系. 多元线性回归结果表明: 可用烷化反应活化能、LUMO 能量、分子量表面积比和羰基碳原子的正电性表示化合物的致突活性指数, 获得很好的回归效果(回归系数 $R = 0.9998$). 以本文提出的方程对这些化合物的致突性进行计算, 所得到的结果与实验结果吻合得很好.

关键词 α -二羰基化合物, 构效关系, 致突性, 活化能, AM1.

The Structure-Mutagenicity Relationship for α -Dicarbonyl Compounds*

Zhou Zhigang¹ Dai Qianhuan²

(1. The Center of Environmental Science, Peking Univ., Beijing 100871, China E-mail: thorchem@solaris.bjpu.edu.cn;

2. the Engineering Center of Chemistry and Biology, Beijing Polytechnic Univ., Beijing 100022)

Abstract The activation energy of basic reactions of α -dicarbonyl compounds with N²-Guanine and structure and electrical properties were computed using AM1 semiempirical method. The quantitative structure-activity relationship analysis was carried out by multiple regression method and a quantitative equation (Regr. Coef. $R = 0.9998$) was introduced which consists of activation energy, LUMO energy, charge on carbonyl carbon and ratio of weight to surface of molecular. The mutagenic activities calculated by this equation are well accordant with the experimental results.

Keywords α -dicarbonyl compounds, QSAR, mutagenesis, activation energy, AM1.

近年来发现某些食物中含有 α -二羰基化合物^[1], 在某些动物组织和尿中也发现甲基乙二醛等, 可能为细胞代谢产物^[2]. 多年来的研究证实, 许多 α -二羰基化合物具有致突性^[3,4]. Bjeldanes 和 Chew 在 Ames 实验用 TA98 和 TA100 链研究了几种 α -二羰基化合物的致突性, 其中乙二醛、丁二酮和 1,2-环己二酮的致突性与剂量有相关性, 乙二醛的致突性最强^[5]. 在其他的实验中 α -二羰基化合物的致突活性顺序基本一致. 针对实验得到的各 α -二羰基化合物的致突活性差异, 有些学者尝试实验研究其物化性质或反应性探索它们的结构-活性关系. 本文采用 AM1 方法计算了乙二醛(Gly)、甲基乙二醛(MeG)、丁二酮(DMG)、3,4-己二酮(DEG)、苯基乙二苯(PhG) 和 1,2-环己二酮

(CyHDO) 与 DNA 碱基发生 S_N² 烷化加成反应的速率控制步骤的活化能和分子的结构、轨道及电性等参数, 研究它们的致突活性机制.

1 模型和计算方法

α -二羰基化合物可以与 DNA 碱基烷化加成生成碱基加合物, Shaporo 等分离得到了乙二醛与鸟嘌呤(G)的加合物^[6]. 由于 DNA 碱基中鸟嘌呤的亲核性最强, 环外 N² 原子处于 DNA 双螺旋结构的外边, 易于接触外源物而发生反应. 同时该原子在互补碱基对中参与形成

* 国家自然科学基金资助项目, 批准号: 29377269 (Project Supported by the National Natural Science Foundation of China, numbered: 29377269)
作者简介: 周志刚(1967~), 男, 博士研究生
收稿日期: 1999-01-20

氢键, 烷化后易于产生突变. 故此, 本文以 α -二羰基化合物烷化鸟嘌呤环外 N^2 的反应为模型计算各烷化反应速率控制步骤的活化能.

计算时, 对所有反应物、过渡态结构及产物均进行了全几何构型优化, 并对过渡态进行了简并振动常数计算, 确认结构的合理性, 并用内禀反应坐标(IRC)确认诸相关结构之间的联系. 由于计算的是同类反应物的同种反应, 电子相关能在结果比较中大部分互抵, 故在上述计算中均未考虑电子组态的相互作用.

使用 MOPAC6.3 进行反应活化能、分子结构和电性计算. 分子初始结构建立、分析和分子物理特性计算均采用 Alchemy 软件. 使用 STATISTICA 软件对数据进行相关分析和多

元线性回归时, 使用标准回归方法. 整个计算工作在 P-200PC 机上完成.

2 计算结果与讨论

2.1 活化能及分子特性参数计算

计算得到的乙二醛及同系物与 G 环外 N^2 反应速率控制步骤的活化能(Act. E.)、分子轨道能级、分子量(Weight, W)、分子体积(Volume, V)、分子椭圆度(Ovality, O)、分子表面积(Surface, S)和参与反应的羰基碳原子的电荷(Charge)的值见表 1. 表 1 中还列出了由这些参数值计算得到的各分子量体积比(W/V)、分子量表面积比(W/S)、分子量椭圆度比(W/O)、表面积体积比(S/V)及前线轨道能差(LU-HO).

表 1 活化能及分子特性参数

化合物	$S \times 10^{-2}$ /nm ²	$V \times 10^{-3}$ /nm ³	O	W	W/V /nm ⁻³	W/S /nm ⁻²	W/O	S/V /nm ⁻¹	Charge /e	E_{LUMO} /eV	E_{HOMO} /eV	ΔE_{LU-HO} /eV	Act. E. /kJ·mol ⁻¹
Gly	73.81	48.93	1.141	58.04	1186	78.63	50.87	15.08	0.203	-0.063	-10.57	10.51	214.3
MeG	97.36	66.61	1.225	72.06	1082	74.02	58.82	14.62	0.234	-0.556	-10.54	9.985	215.1
PhG	174.1	136.5	1.358	148.2	1085	85.10	109.1	12.75	0.282	-0.793	-10.02	9.228	215.1
CyHDO	138.9	106.1	1.282	112.1	1057	80.71	87.49	13.09	0.230	-0.353	-10.34	9.985	248.5
DMG	118.1	83.49	1.278	86.09	1031	72.89	67.34	14.15	0.241	0.0836	-10.43	10.52	237.0
DEG	162.0	117.4	1.398	114.1	972.3	70.44	81.67	13.80	0.236	0.220	-10.29	10.51	240.9

2.2 构效关系分析

一般认为 α -二羰基化合物的致突性是与其与 DNA 碱基发生亲电烷化而产生的. 这样该亲电反应速率控制步骤的活化能、羰基碳原子的正电性、前线轨道能级状态决定着其反应活性; 同时由于化合物的油水分配系数等物化参数及结构特征等影响着分子在生物体内的

富集、传输和穿透细胞膜的能力等, 对其发生致突作用产生影响. 对于特征官能团相同的同系物, 这些特性参数差异可由分子结构特性参数来描述. 故此对各化合物的反应特性和结构特性参数与其致突活性指数进行了相关性分析, 得到的相关性系数矩阵如表 2 所示.

根据相关性分析结果可以看出, 反应活化

表 2 分子的反应、结构特性参数和致突活性指数相关性系数矩阵

	Act. E.	E_{LUMO}	ΔE_{LU-HO}	W/V	W/S	S/V	W/O	Charge
log(MI)	-0.828	-0.640	-0.394	0.895	0.545	0.328	-0.267	-0.140
Act. E.	1	0.509	0.353	-0.700	-0.317	-0.382	0.224	-0.107
E_{LUMO}		1	0.932	-0.343	-0.745	0.428	-0.452	-0.570
ΔE_{LU-HO}			1	-0.121	-0.779	0.688	-0.736	-0.785
W/V				1	0.528	0.443	-0.397	-0.357
W/S					1	-0.527	0.547	0.4038
S/V						1	-0.973	-0.767
W/O							1	0.836

能、LUMO 能量、分子量体积比、分子量表面积

比与致突活性指数有较显著的相关性. 选取这

些参数进行多元线性回归分析。尽管相关性分析结果中羰基碳原子的正电性与致突指数的相关性不显著,但由于其对亲电反应发生的重要

性,所以在回归分析中也考虑了该参数。回归得到效果较好的 4 个回归模型列于表 3。

从回归分析结果看出,活化能、LUMO 轨

表 3 多元线性回归分析结果

序号	回归公式	回归系数 R	F 值	显著性概率 P
1	$\log(\text{MI}) = 11.69 - 0.03830 \times \text{Act. E.} - 1.968 \times \text{LUMO} + 0.02220 \times \text{W/V}$	0.975	12.6	< 0.0745
2	$\log(\text{MI}) = 82.26 - 0.1009 \times \text{Act. E.} - 3.825 \times \text{LU-HO} + 0.004152 \times \text{W/V} - 83.87 \times \text{Charge}$	0.992	16.0	< 0.185
3	$\log(\text{MI}) = 16.35 - 0.06175 \times \text{Act. E.} - 3.812 \times \text{LUMO} + 0.009798 \times \text{W/V} - 41.60 \times \text{Charge}$	0.9996	296	< 0.0435
4	$\log(\text{MI}) = 30.22 - 0.08943 \times \text{Act. E.} - 3.541 \times \text{LUMO} + 0.091848 \times \text{W/S} - 58.75 \times \text{Charge}$	0.9998	543	< 0.032

道能量、分子量表面积比和参与反应的羰基碳原子正电性对致突指数有较大的影响。它们分别代表烷化反应难易程度、分子的亲电性和分

子的结构特征。回归分析得到的公式 4 效果最好,按此公式计算出的致突活性指数与实验结果吻合很好(见表 4)。

表 4 致突活性指数(MI)的计算值和实验值^[4]

化合物	Gly	MeG	PhG	CyHDO	DMG	DEG
MI	3.7×10^6	1.0×10^6	1.1×10^5	145	22.8	2.8
log MI	6.57	6.00	5.04	3.16	1.36	0.45
计算值	6.57	6.00	5.05	3.16	1.26	0.52

烷化亲电加成反应速率控制步骤的活化能与致突指数较好的相关性,说明亲电烷化 DNA 碱基模型对于 α -二羰基化合物的致突反应是合理的;LUMO 的能量与致突指数的相关性比 LUMO-HOMO 的能量更好,也说明亲电反应模型的合理性。Dorado 研究结果^[4]认为: α -二羰基化合物的致突性与极谱还原半波电势相关。而极谱还原半波电势与 LUMO 的能量是相关的。羰基碳原子上的正电性对于其亲电反应的发生是重要的,回归分析显示出其对致突性的贡献。王连生等^[7]曾成功的将多环芳烃的分子表面积引入双区理论^[8]。分子表面积与分子在溶液中的许多特性有关,而分子量表面积比可以更合理地表示这些特性,同时又使不同分子有可比性。本文引入分子量表面积比参数,结果表明该参数与化合物的致突性有较好的相关性,获得理想的回归结果,说明以分子量表面积比表示其物化结构特征是合理的。

参 考 文 献

1 Hsieh O, Huang A S and Chang S S. Isolation and Identifi-

- fication of Objectionable Volatile Flavor Compounds in Defatted Soybean Flour. *J Food Sci.*, 1981, **47**(1): 16 ~ 18
- 2 Zlatk is A, Brazeli R S and Poole C F. The Role of Organic Volatile Profiles in Clinical Diagnosis. *Clinic Chem.*, 1981, **27**(7): 789 ~ 797
- 3 Lawrence M, Holly H, Monica H et al. Naturally Occurring Carbonyl Compounds Are Mutagens in Salmonella Tester Strain TA104. *Mutation Research*, 1985, **148**(1): 25 ~ 34
- 4 Dorado L, Ruiz M and Mellado J. A Contribution to the Study of the Structure-Mutagenicity Relationship for α -Dicarbonyl Compounds Using the Ames Test. *Mutation Research*, 1992, **269**(3): 301 ~ 306
- 5 Bjeldanes F and Chew H. Mutagenicity of 1,2-Dicarbonyl Compounds: Maltol, Kojic Acid, diacetyl and Related Substances. *Mutation Research*, 1979, **67**(3): 367 ~ 371
- 6 Shapiro R and Hachmann. The Reaction of Guanine Derivatives with 1, 2-Dicarbonyl Compounds. *Biochemistry*, 1966, **5**(11): 2799 ~ 2807
- 7 王连生,汪小江,黄庆国.多环芳烃的分子表面积与双区理论. *环境化学*, 1992, **11**(4): 1 ~ 6
- 8 戴乾圆.化学致癌剂及化学致癌机理的研究.多环芳烃致癌性能的定量分子轨道模型——双区理论. *中国科学(B 辑)*, 1979, (10): 964 ~ 977