

白藜芦醇类似物 NF-κB 活性构效关系研究

Structure-activity relationship of NF-κB inhibition from resveratrol analogues

刘连新 刘 郁 何伟平

LIU Lian-xin LIU Yu HE Wei-ping

(徐州工业职业技术学院化学工程技术学院, 江苏 徐州 221140)

(School of Chemical Engineering, Xuzhou College of Industrial Technology, Xuzhou, Jiangsu 221140, China)

摘要:基于文献提供的 NF-κB 活性数据,利用量化取代基和取代位置的方法,通过计算机编程,根据迭代优化算法得到 17 种白藜芦醇类似物的描述符。结合线性回归,建立了白藜芦醇类似物 NF-κB 活性的定量构效关系模型。结果表明,不同取代基对白藜芦醇类似物 NF-κB 抗癌活性的贡献顺序为:—OH>—Naphthyl>—CF₃>—MeO>—Me₂N>—F, 各取代位置对白藜芦醇类似物 NF-κB 抗癌活性的贡献顺序为:3 位>4 位>5 位。

关键词:白藜芦醇;定量构效关系;取代基;线性回归

Abstract: Based on the NF-κB inhibition data provided by literature, the descriptors of 17 resveratrol analogues were obtained through the iterative method for optimization, according to the approach of quantifying substituent and substituted positions. The Quantitative Structure-activity Relationship model was built up by using multiple linear regression analysis. The results showed that the sequence of substituents to inhibit the activation of the oncogenic transcription factor NF-κB was —OH > —Naphthyl > —CF₃ > —MeO > —Me₂N > —F, and the NF-κB inhibition of 3th substituted position was greater than the one of 4th substituted position, and the inhibition of 4th substituted position was greater than the one of 5th substituted position.

Keywords: resveratrol analogues; quantitative structure-activity relationship; substituent; linear regression

白藜芦醇化学名为 3,4',5-三羟基-反式-二苯乙烯,结构式见图 1。其属于非黄酮类多酚化合物,是植物在真菌感染、紫外线照射等不利条件时产生的一种植物抗毒素,主要存在于虎杖、葡萄、花生等植物中^[1-2]。研究发现白藜芦醇具有多方面的药理活性,如抗肿瘤、抗心血管疾病、抗炎、抗氧化等,可以用于医药^[3-5]、食品^[6]、保健品^[7-8]等领域。然而,

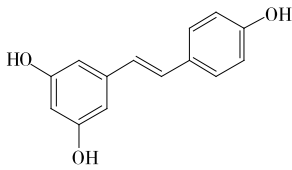


图 1 白藜芦醇化学结构式

Figure 1 Chemical structural formula of resveratrol

由于其在植物中含量低,导致提取效率低、成本高^[9-10],加之临床用药量大,因此以白藜芦醇为先导物,寻找与发现新的具有更高生物活性的白藜芦醇类似物是近年来药物研究与开发的热点之一^[11-13]。

研究分子的生理活性与其化学结构的关系,有助于揭示其内在的变化规律^[14-15],从而为设计新型分子提供重要方法。NF-κB 是最重要的氧化还原敏感的转录因子,与细胞的生存和死亡密切相关。Holmesmcnary 等^[16]研究表明白藜芦醇可抑制 NF-κB 的核转位及 IκB 的降解,从而抑制致癌转录因子的作用;Kang 等^[17]测定白藜芦醇类似物的 NF-κB 活性数据,并定性分析了试验结果。为了进一步揭示分子结构与 NF-κB 活性之间的规律,本试验拟利用定量结构—活性关系(QSAR)研究白藜芦醇类似物结构与 NF-κB 活性之间的关系,旨在为设计抗癌活性优良的新型分子提供指导。

1 数据、描述符及算法

1.1 数据

17 个白藜芦醇类似物分子均来自文献^[17],其活性数据以文献提供的半数有效剂量 IC₅₀ 表示,单位为 μmol/L,在定量构效关系研究中以其对数 lg(IC₅₀) 表示活性。白藜芦醇类似物的分子结构示意图见图 2,白藜芦醇类似物 NF-κB 活性数据及描述符见表 1。

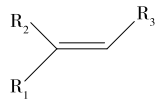


图 2 白藜芦醇类似物的分子结构示意图

Figure 2 Structural scheme of resveratrol analogues

基金项目:徐州市科技创新专项资金(编号:KC15H0071);徐州工业职业技术学院科技基金资助项目(编号:XGY201409)

作者简介:刘连新,女,徐州工业职业技术学院副教授,硕士。

通讯作者:何伟平(1983—),男,徐州工业职业技术学院讲师,硕士。

E-mail:252927740@qq.com

收稿日期:2016—04—02

表 1 白藜芦醇类似物 NF-κB 活性数据及描述符
Table 1 NF-κB inhibition data and descriptors for resveratrol analogues

序号	R ₁	R ₂	R ₃	IC ₅₀	lg(IC ₅₀)	描述符 P
1	4-HOPh	H	3,5-(HO) ₂ Ph	16.1	1.207	4.050
2	4-HOPh	H	3,4-(HO) ₂ Ph	12.7	1.104	3.980
3	4-HOPh	H	3,5-(MeO) ₂ Ph	19.5	1.290	4.920
4	3,5-(HO) ₂ Ph	H	4-FPh	52.1	1.717	5.108
5	3,5-(HO) ₂ Ph	H	4-CF ₃ Ph	12.9	1.111	4.259
6	3,4-(HO) ₂ Ph	H	4-MeOPh	12.2	1.086	4.487
7	3,4-(HO) ₂ Ph	H	3-FPh	10.3	1.013	4.200
8	3,4-(HO) ₂ Ph	H	4-FPh	17.9	1.253	5.038
9	3,4-(HO) ₂ Ph	H	4-CF ₃ Ph	14.8	1.170	4.189
10	3,4-(HO) ₂ Ph	H	2-Naphthyl	6.91	0.839	3.500
11	4-MeOPh	H	3,5-(MeO) ₂ Ph	28.3	1.452	5.427
12	4-MeOPh	H	3,4-(MeO) ₂ Ph	52.0	1.716	5.333
13	3,5-(MeO) ₂ Ph	H	4-FPh	37.5	1.574	5.978
14	3,5-(MeO) ₂ Ph	H	2-Naphthyl	18.8	1.274	4.440
15	3,4-(MeO) ₂ Ph	H	3-MeOPh	17.3	1.238	4.677
16	3,4-(MeO) ₂ Ph	H	3-FPh	38.8	1.589	5.047
17	3,4-(MeO) ₂ Ph	H	4-Me ₂ NPh	34.7	1.540	5.408

1.2 描述符

已有的白藜芦醇类似物的活性构效关系研究,大多基于量子化学等方法^[18-19]。然而,由于相关描述符不能直观获取,使用起来很不方便。考虑到分子活性的差异主要由取代基不同引起,故本研究中量化取代基及取代位置作为描述符,以便建立直观的构效关系模型。

17 个分子的取代基集中在 R₁ 和 R₃ 上(见图 3),若将萘基视为取代基,则共有 6 种取代基:—OH、—MeO、—CF₃、—F、—Naphthyl、—Me₂N,主要的取代位置有 3、4、5。

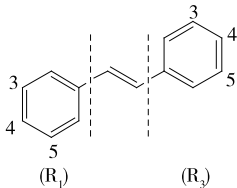


图 3 白藜芦醇类似物分子的母体结构

Figure 3 Parent structural formula of resveratrol analogues

本研究中将各取代基及取代位置使用具体数值量化: kHO 、 $kMeO$ 、 kCF_3 、 kF 、 $kNaphthyl$ 、 kMe_2N 、 p_3 、 p_4 、 p_5 (因为“萘基”仅可能存在 2 位,故不再设置参数 p_2)。为了方便讨论,本研究规定 $kHO=1$ 、 $p_3=1$,并将各取代基参数与位置参数的乘积加和作为 NF-κB 活性的描述符 P 。以编号 10 的分子(见表 1)为例,其描述符 P 的计算方法如下:

$$P = p_3 \times kOH + p_4 \times kOH + kNaphthyl . \tag{1}$$

1.3 算法

为了获得 kHO 、 $kMeO$ 、 kCF_3 、 kF 、 $kNaphthyl$ 、 kMe_2N 、

p_3 、 p_4 、 p_5 的数值,本研究通过 Visual Basic 6.0 编程,由以下算法完成。

(1) 令 $kHO=1$ 、 $p_3=1$,随机设置其他取代基参数与位置参数初值。计算 17 个分子的 P 值,并由此拟合 $P-\lg(IC_{50})$,计算拟合优度 R 。

(2) 依次从参数集 $X=\{kMeO, kCF_3, kF, kNaphthyl, kMe_2N, p_4, p_5\}$ 中选取某一变量,改变其大小,例如 $kMeO=kMeO+d$ (迭代步长 d 初值设为 1),重新计算 17 个分子的 P 值,并由此拟合 $P-\lg(IC_{50})$,计算拟合优度 R 。若拟合优度变好,则保留这一更改。

否则,恢复原参数值,并转向相反改变,例如 $kMeO=kMeO-d$,重新计算 17 个分子的 P 值,并由此拟合 $P-\lg(IC_{50})$,计算拟合优度 R 。若拟合优度变好,则保留新的更改,否则恢复原参数值,即放弃该参数的本次更改。

(3) 循环步骤(2),直至所有参数不再更改。

(4) 修改步长 d 为原迭代步长的 1/10,重复步骤(2)、(3),直至 $d=0.01$,输出各取代基参数与位置参数。

2 模型分析及检验

2.1 模型分析

各参数的迭代结果见表 2,其中 d 为迭代步长, N 为该步长下的总迭代次数。

改变初值,重新进行迭代,其结果见表 3。

由表 2、3 可知,当 $d=0.01$ 时,不同初值的迭代结果趋于一致,故在计算中取 $d=0.01$ 时的参数较为合理。另外, $\lg(IC_{50})$ 值越小表示抑制致癌转录因子的作用越显著,即抗癌活性越强;观察最终参数取值可知:各取代基对 NF-κB 抗

癌活性的贡献顺序为:—OH>—Naphthyl>—CF₃>—MeO>—Me₂N>—F,各取代位置对 NF-κB 抗癌活性的贡献顺序为:3 位>4 位>5 位。

由表 2、3 得到的描述符 *P* 列于表 1,其 NF-κB 活性的构效关系模型见式(2)。该构效关系模型预测值见表 4。

lg(*IC*₅₀)=0.335*P*−0.272 (*n*=17,*R*²=0.729,*F*=40.241)。

(2)

由表 4 可知,预测值的最大误差为 16.2%(即 4 号分子),预测值低于试验值,可能是计算该分子的描述符 *P* 时,高估了一 F 对分子 NF-κB 活性的抑制作用。除 4 号分子外,大部分分子的 NF-κB 活性与预测值较为吻合。

2.2 模型检验

为了检验模型的稳健性,从表 1 中前 15 个分子依次抽出序号为 1、6、11 共 3 个分子(同样方法剔除 2、7、12,依次类推),用表 1 中余下的 14 个分子作训练集进行建模。采用前述算法,确定的参数及建模结果见表 5。

由表 5 可知,利用各组训练集获得的参数分布规律基本一致,得到的模型系数也相近,拟合优度介于 0.80~0.94。由于本研究数据来源于文献,样本数较少,获得的模型一定程度地受到样本数的影响。因此,在试验许可的条件下,若继续增加训练集的样本数,则可以进一步提高模型的稳健性。

表 2 参数的迭代结果 I
Table 2 The iteration result of parameters I

<i>d</i>	<i>N</i>	<i>kHO</i>	<i>kMeO</i>	<i>kCF</i> ₃	<i>kF</i>	<i>kNaphthyl</i>	<i>kMe</i> ₂ <i>N</i>	<i>p</i> ₃	<i>p</i> ₄	<i>p</i> ₅
—	0	1	1.1	1.2	1.3	1.4	1.5	1	1.1	1.2
1	4	1	2.1	1.2	3.3	0.4	2.5	1	2.1	2.2
0.1	8	1	2.1	1.5	3.1	0.4	2.1	1	2.2	2.2
0.01	149	1	1.34	1.14	1.71	1.01	1.39	1	1.49	1.56

表 3 参数的迭代结果 II
Table 3 The iteration result of parameters II

<i>d</i>	<i>N</i>	<i>kHO</i>	<i>kMeO</i>	<i>kCF</i> ₃	<i>kF</i>	<i>kNaphthyl</i>	<i>kMe</i> ₂ <i>N</i>	<i>p</i> ₃	<i>p</i> ₄	<i>p</i> ₅
—	0	1	2	3	4	5	6	1	2	3
1	6	1	3	2	5	−1	3	1	3	3
0.1	14	1	3.2	1.9	5	−1.1	3.1	1	2.7	2.5
0.01	345	1	1.34	1.14	1.71	1.01	1.39	1	1.49	1.56

表 4 白藜芦醇类似物 NF-κB 活性与预测值对比
Table 4 The comparison of predictive values with NF-κB inhibition data for resveratrol analogues

序号	lg(<i>IC</i> ₅₀)	预测值	误差	序号	lg(<i>IC</i> ₅₀)	预测值	误差
1	1.207	1.084	−0.102	10	0.839	0.900	0.072
2	1.104	1.061	−0.039	11	1.452	1.545	0.064
3	1.290	1.376	0.066	12	1.716	1.514	−0.118
4	1.717	1.438	−0.162	13	1.574	1.730	0.099
5	1.111	1.154	0.039	14	1.274	1.215	−0.047
6	1.086	1.230	0.133	15	1.238	1.294	0.045
7	1.013	1.134	0.120	16	1.589	1.418	−0.108
8	1.253	1.415	0.129	17	1.540	1.539	−0.001
9	1.170	1.131	−0.034				

表 5 NF-κB 活性与描述符的回归结果
Table 5 Regression results of descriptors and NF-κB inhibition data

序号	<i>kHO</i>	<i>kMeO</i>	<i>kCF</i> ₃	<i>kF</i>	<i>kNaphthyl</i>	<i>kMe</i> ₂ <i>N</i>	<i>p</i> ₃	<i>p</i> ₄	<i>p</i> ₅	回归模型	<i>R</i> ²
1	1	1.38	1.16	1.67	1.12	1.25	1	1.59	1.54	lg(<i>IC</i> ₅₀)=0.348 <i>P</i> −0.392	0.767
2	1	1.10	1.05	1.65	0.67	1.82	1	0.88	1.22	lg(<i>IC</i> ₅₀)=0.577 <i>P</i> −0.576	0.872
3	1	1.24	1.10	1.73	1.26	1.17	1	1.56	1.57	lg(<i>IC</i> ₅₀)=0.561 <i>P</i> −1.264	0.866
4	1	1.28	1.12	1.39	0.86	1.25	1	1.32	1.26	lg(<i>IC</i> ₅₀)=0.486 <i>P</i> −0.709	0.827
5	1	1.21	1.13	1.43	1.07	1.25	1	1.27	1.32	lg(<i>IC</i> ₅₀)=0.590 <i>P</i> −1.016	0.645

3 结论

为了进一步揭示白藜芦醇类似物分子结构与 NF- κ B 活性之间的关系,在前人的研究基础上,通过量化取代基和取代位置的方法研究了其构效关系,结果表明:—OH 对白藜芦醇类似物抗癌活性的贡献最大,—Naphthyl 对抗癌活性的贡献次之;各取代位置中,3 位取代的抗癌活性贡献最大。结合线性回归,得到了统计意义明显的定量构效关系模型,为下一步设计合成新型高效的白藜芦醇类似物分子提供了指导。

参考文献

[1] 魏萌, 王水兴, 陆豫. 虎杖中的白藜芦醇分离、提取及 HPLC 检测的研究[J]. 食品科技, 2006, 31(8): 118-121.

[2] AHMADI M K, PFEIFER B A. Recent progress in therapeutic natural product biosynthesis using *Escherichia coli*[J]. Current Opinion in Biotechnology, 2016, 42: 7-12.

[3] 韩雪莲. 白藜芦醇及其衍生物和类似物抗肿瘤研究进展[J]. 化工进展, 2014, 33(6): 1 526-1 532.

[4] ZHANG Hong-xia, DUAN Guo-li, WANG Chang-nan, et al. Protective effect of resveratrol against endotoxemia-induced lung injury involves the reduction of oxidative/nitrative stress[J]. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics, 2014, 27(2): 150-155.

[5] 陈靓, 王明凤, 关艳, 等. 冰片对反式白藜芦醇药动力学的影响研究[J]. 湖北大学学报: 自然科学版, 2015, 37(4): 316-321.

[6] 丁刘刚, 晏日安, 黄雪松, 等. 功能性食品配料白藜芦醇的合成方法[J]. 现代食品科技, 2007, 23(3): 83-85.

[7] 陈红英, 冀雅静, 吴丹, 等. 白藜芦醇对于小鼠败血症休克的保护作用及其作用机制的研究[J]. 中国药理学通报, 2015, 31(9): 1 216-1 221.

[8] 李燕玲, 王文敏. 白藜芦醇抗氧化作用在神经保护中的研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2010, 37(2): 154-157.

(上接第 109 页)

4 大米蒸煮中试

在北京工商大学食堂进行中试,并随机抽取 200 位同学,依据 GB/T 15682—2008 对米饭食用品质进行评分,结果见表 2,各项打分采用平均值加标准差表示,除去 29 份不合格的打分,有效打分 171 份。

由表 2 可知,设计的蒸汽米饭机蒸煮的米饭在色香味等方面均有较高的评价,感官评价总分 87 分,结果较满意。

5 结论

本研究针对目前市售米饭机的不足,设计了一种新型的蒸汽米饭机,该机米饭蒸煮传动采用钢丝网带不仅满足了前期对米饭机提出的结构简单,故障率小,维修点少,产量可调等要求,而且还通过在米饭蒸煮传输带下面安装高压水喷头,巧妙地实现了米饭自动生产蒸煮、清洗一体的功能,真正实现一机多用。

[9] 张贵娟, 杨涛, 罗非君, 等. 白藜芦醇的提取与检测方法研究进展[J]. 食品与机械, 2013, 29(2): 234-237.

[10] 刘嫔, 欧阳梦云, 王燕, 等. 刺葡萄酒渣中白藜芦醇的超声辅助提取工艺优化[J]. 食品与机械, 2014, 30(6): 160-164.

[11] JEONG S H, HANH T M, KIM H K, et al. HS-1793, a recently developed resveratrol analogue protects rat heart against hypoxia/reoxygenation injury via attenuating mitochondrial damage[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2013, 23(14): 4 225-4 229.

[12] JOHN S E S, JENSEN K C, KANG S S, et al. Design, synthesis, biological and structural evaluation of functionalized resveratrol analogues as inhibitors of quinone reductase 2 inhibitors for chemoprevention of cancer[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2013, 21(19): 6 022-6 037.

[13] 高鸿杰, 吴靓, 蒋国飞, 等. 白藜芦醇类似物及其合成研究进展[J]. 化工生产与技术, 2014, 21(5): 33-37.

[14] 程云辉, 曾知音, 郭建伟, 等. 抗氧化肽的酶法制备及其构效关系的研究进展[J]. 食品与机械, 2009, 25(6): 174-180.

[15] 安啸, 陆珏婕, 杜琪珍. 香菇多糖结构分析和构效关系研究进展[J]. 食品与机械, 2007, 23(6): 122-125.

[16] HOLMESMCNARY M, BALDWIN A S. Chemopreventive properties of trans-resveratrol are associated with inhibition of activation of the κ B kinase[J]. Cancer Research, 2000, 60(3): 3 477-3 483.

[17] KANG S S, CUENDET M, ENDRINGER D C, et al. Synthesis and biological evaluation of a library of resveratrol analogues as inhibitors of COX-1, COX-2 and NF- κ B[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2009, 17(3): 1 044-1 054.

[18] 常勇慧, 文庞伟. 白藜芦醇化合物抗直肠癌定量构效关系[J]. 湖北农业科学, 2013, 52(24): 6 129-6 131.

[19] 吕丽爽, HO Chi-Tang, 汤坚. 二苯乙烯苷和白藜芦醇抗氧化构效关系研究[J]. 食品与机械, 2009, 25(5): 57-58.

参考文献

[1] 范林啸. 立式米饭机: 中国, 201520148043.4[P]. 2011-04-27.

[2] 中根卓也. 一种燃烧器具及连续自动米饭机: 中国, 03110700.1[P]. 2004-10-27.

[3] 陈斌, 刘成梅, 顾林. 食品加工机械与设备[M]. 北京: 机械工业出版社, 2008: 12-14.

[4] BALTA Berna, SONMEZ Fazil O, CENGIZ Abdulkadir. Experimental identification of the torque losses in V-ribbed belt drives using the response surface method[J]. Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part D: Journal of Automobile Engineering, 2015, 229(8): 1 070-1082.

[5] 陆伟培. 关于测量大米的密度的实验[J]. 物理通报, 2001(2): 24-25.

[6] 辛承梁, 张齐庄. 高压水射流技术在清洗行业中的应用[J]. 化学清洗, 1998(2): 23-26.

[7] 廖华林, 李根生, 李敬彬, 等. 径向水平钻孔直旋混合射流喷嘴流场特性分析[J]. 煤炭学报, 2012(11): 1 895-1 900.

[8] 刘建瑞, 文海罡, 高振军, 等. 射流喷嘴几何参数对灌溉泵自吸性能的影响[J]. 农业工程学报, 2012(24): 47-54.