DOI:10.7524/j.issn.0254-6108.2013.07.010

异味阈值与分子结构特征关系的研究进展*

范小芬 刘杰民** 伊芹 王蕾

(北京科技大学化学与生物工程学院,北京,100083)

摘要 异味阈值和分子结构间的关系,受到阈值准确识别和嗅觉产生机制研究的制约,是一个非常复杂的问题.本文简要介绍了多元线性回归、拓扑指数、神经网络和分子生物学等几种研究异味阈值和分子结构关系的方法,探讨了目前存在的问题以及未来的发展趋势.

关键词 异味阈值,多元线性回归,拓扑指数,神经网络,分子生物学.

随着工业的迅猛发展和城市化进程加快,异味污染问题日益严重.公众对异味投诉的比例越来越大,比如澳大利亚异味投诉占到环境污染总投诉的90%,美国异味投诉占到全部空气污染投诉的50%以上,日本异味投诉每年可以达到两万多件^[1].在我国异味投诉仅仅次于噪声排在第二位,呈逐年递增的趋势.

国外已经把异味物质从大气污染物中单独分离出来成为公害的一种,实行了专项立法,我国也建立了相应的恶臭污染物排放标准和空气质量测定的国家标准,但是有些污染物即使含量很低,没有超过规定限量,由于异味阈值低而刺激性气味却很强,众多污染物的互相叠加,异味不能忽视^[2].

异味阈值是判断化合物致臭难易程度的主要依据之一^[3],通过三点比较式臭袋法、动态稀释法、气相色谱-嗅觉测定联用(GC-O)等方法,目前已积累了大量的异味物质阈值数据,对界定典型环境下不同化合物对异味强度的贡献发挥了重要作用.嗅觉产生机制包括立体化学理论、振动理论、膜刺激理论、官能团理论、渗透与穿透理论、酶理论等^[4],表明异味物质的分子结构是影响嗅觉的重要因素.

异味阈值作为异味物质典型特征之一,深入研究其与分子结构的关系,对准确评价异味污染具有重要参考价值.由于受到阈值准确识别和嗅觉产生机制研究的制约,关于异味化合物的阈值和分子结构间的关系研究相对较少^[5],本文简要介绍几种关于异味阈值和分子结构间关系的研究方法,并对目前存在的问题以及未来的发展趋势做一些探讨.

1 几种常见研究异味阈值和分子结构关系的方法

1.1 多元线性回归

化合物进入嗅觉系统的过程包括挥发、溶解、吸附和与特异性蛋白结合的过程,考虑嗅辨生理过程的复杂性,嗅辨结果往往受化合物多方面结构因素和物化性质的影响.利用多元线性回归方法研究异味阈值和分子结构间的关系,主要选取分子中碳链的长度、取代基类型、官能团种类和位置等结构参数,以及分子尺寸、溶解度、极性 etc 物化参数,建立多元线性模型,有利于界定因素影响大小,对进一步探讨异味形成机理提供有力支撑.

色谱保留值能反映分子中取代基的数目、类型及位置对化合物性质的影响,Mihara等^[6]在60种吡嗪类化合物的异味阈值和色谱保留值之间建立了两个参数模型,研究取代基的类型和位置对异味阈值的影响,发现对于同分异构体其阈值和保留值之间具有不同的线性关系,且随着亲油性的增大异味阈值减小.亲油性和水溶性是影响异味物质阈值的显著因素,Laffort等^[7]采用基于色谱法建立化合物溶解度参数的理化分析法来研究异味阈值和分子结构间的关系,表明嗅觉受体细胞^[8]对异味物质识别过程中

2012年12月18日收稿.

* 国家高技术研究发展(863)计划(2012AA030302);国家自然科学基金(21277011);新世纪优秀人才支持计划(NCET-09-0218);中央高校基本科研基金(FRF-TP-10-004B);北京市科技新星交叉项目资助(XXHZ201207)资助.

** 通讯联系人, Tel:13641282399; E-mail: liujm@ustb.edu.cn

的分子间作用力为范德华力和氢键作用力。

Buchbauer 等^[9]通过多元线性回归(MLR)和比较分子场分析(CoMFA)两种方法建立 46 种吡嗪类化合物的异味阈值与分子结构间的数学模型,能够预测吡嗪衍生物的阈值,标志 MLR 和 CoMFA 是设计新异味化合物以及阐明异味-受体之间相互作用机制的重要方法。Edwards 等^[10]采用线性回归方程测定 53 种同系列醇类化合物和 74 种吡嗪衍生物的异味阈值来研究定量构效关系,表明分子大小是此回归模型中的一个主要影响因素。可以看出吡嗪衍生物的异味阈值受分子中的取代基种类、取代基位置、分子大小以及相应的物化参数等因素影响。

Jurs 等^[11]研究了 58 种不同结构化合物的异味阈值和分子结构间的关系,表明分子量以及原子的电负性会影响阈值,且分子中的不饱和现象也增大了化合物的异味强度。Czerny 等^[12]通过研究 30 种酚类化合物的异味阈值、气味属性和分子结构间的关系,得出阈值明显与苯酚环上烷基取代基的位置有关,且酚类物质中的酚羟基在异味特性中起着重要作用。Tan 等^[13]从分子水平研究醇、酯、醛、酮等化合物的异味阈值与分子结构间的定量关系,发现阈值和分子中的氢原子数目之间具有简单的多元非线性关系。采用 GC-O 的稀释分析法测出一系列饱和脂肪醛、醋酸盐、乙酯、单萜、以及醇类物质等的异味阈值来研究气味强度和物质结构之间的关系,发现链状单萜的阈值相比其它环状化合物较低,且烷基支链是较低阈值的一个先决条件^[14]。Cometto-Muñiz 等^[15]采用空气稀释嗅觉测量法测得一系列化合物的阈值结果为:乙酯 > 乙酸辛酯 > 乙酸丁酯 > 乙酸己酯,阈值的差异与碳链的长度密切相关。栾锋等^[16]用 32 种挥发性有机化合物的结构参数分别建立了线性和非线性模型来预测异味化合物的阈值,并进行定量构效关系的研究,从而为预测挥发性有机化合物的异味阈值提供了一个简单、有效的途径。

Laska 等^[17]研究了老鼠和蛛猴对于吡嗪衍生物的嗅觉敏感性和吡嗪环上烷基数量间的关系,结果表明都呈显著的正相关。Larsson 等^[18]用 5 只小鼠来检测 7 种芳香醛,结果是叔丁基苯丙醛的检测阈值远远低于其它异味物质,并且是关于此物种报道中的最低异味阈值,可能原因是当芳环上的醛基邻位无烷基取代基时,醛基对位上的叔丁基是导致小鼠对叔丁基苯丙醛极高灵敏性的主要因素。Güven 等^[19]用老鼠探究脂肪族羧酸的阈值和碳链长度、有无支链以及支链位置之间的关系,发现无支链羧酸的阈值和碳链长度之间呈非线性,羧基旁带支链羧酸的阈值和碳链长度之间呈显著正相关,对于支链在末端的羧酸则无此相关性,老鼠相比其它哺乳动物对短链(C2—C4)脂肪族羧酸比较敏感,对于长链(C5—C8)羧酸则相对不敏感,表明异味构效关系是异味类型和物种种类综合作用的特异性。

1.2 拓扑指数法

拓扑指数是定量构效关系理论计算参数之一,为反映分子的大小、形状、分支等结构特征的分子结构数学描述符,从而对分子结构信息进行数值化,目前为止,已提出 200 多种不同类型的拓扑指数^[20]。Vityuk^[21]通过矩阵计算构建拓扑指数,以数字代码的形式将异味化合物的性质量化,研究了 30 种环己酮衍生物的异味性质,结果表明薄荷味和花香味的性质与分子结构有显著关系。Gorbachov 等^[22]设计拓扑指数来表征分子结构,研究了 181 种具有龙脑香气味有机化合物的异味特征与分子结构间的关系,得出当分子结构具有特定原子组成和电子信息时,化合物才具有龙脑香气味。Amboni 等^[23]通过采用多种拓扑指数表征分子结构,来研究 27 种脂肪族酯的结构与其异味特征中水果香味的关系。

分子连接性指数^[24]是在 Randic 分子支化度指数^[25]的基础上,根据拓扑学原理发展起来的使分子间结构差异定量化的一种新的图论指数。以与原子数目种类以及周围环境有关的数据为参数,使之与化合物的多种理化性质和生物活性定量联系起来^[26-27]。李红蕾等^[28]从异味物质的阈值出发,研究黄酒中的醇、酯、酸、醛等气味强度和分子连接性指数之间的定量关系,确定黄酒的特征香气成分,从而可推测出黄酒中风味物质的成香机理。秦正龙等^[26]根据分子结构特征和酯、酮性质的关系,定义一个新的分子连接性指数 K ,研究了茶香气单体酮的 K 和阈值的相关性,拟合 7 种茶香单体酮的 1 阶指数 1K 、3 阶指数 3K 与阈值之间的线性关系式能够有效预测单体酮同系物的阈值,从而为定量研究茶叶香味化合物的结构和性质间的关系以及预测理化性质提供了一种新的方法。

王克强等^[29]使用拓扑方法研究脂肪醇的异味阈值和分子结构间的关系,结果表明脂肪醇的阈值主要与分子大小和羟基的位置有关,建立的定量关系式既能表征脂肪醇结构和阈值间的关系,也能预测异味阈值。胡昕昕等^[30]基于脂肪醇分子结构特征与化学拓扑环境建立了 4 种分子结构指数,即距离连接

性指数、取代基指数、取代基位置指数和羟基原子指数,结合路径数^[31]和脂肪醇分子中的碳原子数,与 99 种脂肪醇的异味阈值进行关联,可充分说明脂肪醇的异味阈值主要由分子大小、取代基类型以及位置决定。

1.3 神经网络

神经网络试图模拟由相互关联的神经元组成大脑皮层的功能,设置的网络层会不断修正数据函数以致输出值会尽可能地接近可能的目标值^[14]。Luan 等^[32]通过性质的统计分析和预测程序(CODESSA)以及最佳多元线性回归(BMLR)选择 6 个分子的描述量作为支持向量机(SVM)和径向基神经网络(RBFNN),用阈值取对数后的均方根(RMS)进行方法的评估,来进行定量构效关系(QSPR)的研究,得出的 QSPR 模型为预测吡嗪类化合物的异味阈值提供了一个快速、简单、有效的方法。

Chastrette 等^[5]通过一个三层反向传播神经网络来研究 99 种脂肪族醇类物质的异味阈值与分子结构间的关系,采用 45 种具有樟脑味同系列醇类化合物建立阈值模型来预测化合物的阈值,能正确估计 90% 以上樟脑味化合物的阈值。

Wailzer 等^[33]采用人工神经网络(ANN)对 98 种吡嗪类化合物的气味类型进行分类并预测其异味阈值,98 种吡嗪类化合物分为 3 类:青草味、柿子椒味和果仁味,影响阈值的主要因素是取代基中第一个原子的价态,价态越负化合物的气味强度越大,另一个影响因素是分子的表面积,表面积介于 200—250 Å²之间的化合物阈值较低,并且神经网络关于此 3 种气味化合物的阈值预测模型具有很好的相关性。这些良好的相关性表明人工神经网络能有效地用于定量构效关系的研究^[34]。

1.4 分子生物学

分子生物学的研究结果^[35-37]证实了异味阈值与分子结构之间存在一定的关系,如嗅觉细胞的应激响应与异味化合物的分子结构密切相关,嗅觉系统化学感应纤毛的腺苷酸环化酶活性与刺激物的分子结构相关。但嗅觉细胞的响应具有选择性,每种化合物选择性激发多种特异性气味受体反应,多种应激信号的组合最终传输至大脑形成嗅觉感知,因此现阶段无法完全依靠分子生物学方法研究嗅觉感知与分子结构的关系,有关此方面报道也较少。

Kajiya 等^[38]发现脊椎动物的嗅觉受体对异味的响应具有选择性,并且与异味化合物的分子结构有关。Gaillard 等^[39]采用电生物感知成像技术来检测克隆的人类和老鼠的嗅觉感知神经细胞 OR912-93 对刺激物的应激反应程度,通过对比 70 种化合物对 OR912-93 的刺激响应,表明碳链长度、官能团的类型以及位置影响嗅觉神经细胞对异味化合物的选择性响应。Løtvedt 等^[40]通过检测老鼠和蛛猴对 8 种结构类似的 C₆脂肪醇、醛类化合物的嗅觉灵敏度,定量构效关系表明官能团的类型及其在碳链上的位置影响着嗅觉灵敏度。Katada 等^[41]通过计算机模拟分子对接,功能分析得出 OR 蛋白与异味分子的特异性结合影响着嗅觉感知结果。

2 目前存在的问题

相比之下,关于异味化合物的阈值和分子结构间的关系研究相对较少,主要是受到阈值准确识别和嗅觉产生机制研究的制约。

首先,异味产生机理的研究还不完善,人们对嗅觉系统的认识水平还不足以揭示嗅辨机理,或无法解释某些异味现象。无论是从生理学角度对嗅辨过程的认识,还是从分子学角度对化合物分子结构与其所产生嗅辨刺激关系的了解都存在较大差距。

同时由于异味阈值测量工作相对繁琐,且需要专业嗅辨人员完成,测定方法主要有三点比较式臭袋法、动态稀释法和气相色谱-质谱联用法,但测量标准与测量方法尚未统一,测量受嗅辨员的生活环境和个人喜好等主观因素影响相对较大,异味阈值测定结果存在较大差异,有些甚至相差几个数量级^[3],给相关研究工作对阈值的引用带来了极大的不便。

目前研究多采用经验/半经验总结的方式进行,即通过多项实例的解析,导出经验法则,未能给出具有变化规律的模型/公式。尽管有些结果能够在一定范围内解释嗅辨现象,但这种方法的缺点是缺乏系统性,没有普遍意义。研究阈值与分子结构间关系的对象大体局限于同系列的化合物,其研究结果的应用推广受到极大的限制。

3 展望

随着嗅觉产生机制研究的不断深入,典型异味物质到达嗅觉系统内部后所刺激的特异嗅蛋白将得到确认.充分考虑异味物质从体外传递至嗅觉系统内部、异味刺激物与嗅觉蛋白的结合过程,通过分子对接等方法,选择合适的分子结构特征参数,有望在异味阈值与分子结构间关系的研究领域取得突破进展.研究成果可实际应用于预测具有特定分子结构化合物的异味阈值,或通过特定的异味性质来设计相应结构的分子,并能为异味治理技术提供一定的理论依据.

参 考 文 献

- [1] Nicell J A. Assessment and regulation of odor impacts[J]. Atmospheric Environment, 2009, 43: 196-206
- [2] Nobuo O. Selectable one or two-dimensional gas chromatography-olfactometry / mass spectrometry with preparative fraction collection for analysis of ultra-trace amounts of odor compounds[J]. Journal of Chromatography A, 2011, 1218: 3180-3185
- [3] 赵鹏, 刘杰民, 伊芹, 等. 异味污染评价与治理研究进展[J]. 环境化学, 2011, 30(1): 310-325
- [4] 王锡臣, 赵玉玲. 气味分子的结构理论[J]. 化学教育, 1995, 16(8): 1-3
- [5] Chastrette M, Cretin D, Aidi C E. Structure-odor relationships: Using neural networks in the estimation of camphoraceous or fruity odors and olfactory thresholds of aliphatic alcohols[J]. Journal of Chemical Information and Computer Sciences, 1996, 36: 108-113
- [6] Mihara S, Masuda H. Structure-odor relationships for disubstituted pyrazines[J]. Food Chemistry, 1988, 36: 1242-1247
- [7] Laffort P, Patte F. Solubility factors established by gas-liquid chromatography[J]. Journal of Chromatograph, 1987, 406: 51-74
- [8] Laing D G, Legha P K, Jinks A L, et al. Relationship between molecular structure, concentration and odor qualities of oxygenated aliphatic molecules[J]. Chemical Senses, 2003, 28: 57-69
- [9] Buchbauer G, Klein C T, Wailzer B, et al. Threshold-based structure-activity relationships of pyrazines with bell-pepper flavor[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2000, 48(9): 4273-4278
- [10] Edwards P A, Anker L S, Jurs P C. Quantitative structure-property relationship studies of the odor threshold of odor active compounds[J]. Chemical Senses, 1991, 16: 447
- [11] Jurs P C, Edwards P A. Correlation of odor intensities with structural properties of odorants[J]. Chemical Senses, 1989, 14(2): 281-291
- [12] Czerny M, Brueckner R, Kirchoff E. The Influence of molecular structure on odor qualities and odor detection thresholds of volatile alkylated phenols[J]. Chemical Senses, 2011, 36(6): 539-553
- [13] Tan Y, Siebert K J. Quantitative structure-activity relationship modeling of alcohol, ester, aldehyde and ketone flavor thresholds in beer from molecular features[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2004, 52(10): 3057-3064
- [14] Rossiter K J. Structure-odor relationships[J]. Chemical Reviews, 1996, 96, 3201-3240
- [15] Cometto-Muñiz J E, Cain W S, Abraham M H, et al. Concentration-detection functions for the odor of homologous *n*-acetate esters[J]. Physiology & Behavior, 2008: 658-667
- [16] 栾锋, 郭丽, 陈岩, 等. 有机挥发性化合物阈值与分子结构之间的定量关系研究[J]. 烟台大学学报, 2010, 23(4): 272-276
- [17] Laska M, Persson O, Hernandez Salazar L T. Olfactory sensitivity for alkylpyrazines — A comparative study in CD-1 mice and spider monkeys[J]. Journal of Experimental Zoology A, 2009, 311: 278-288
- [18] Larsson L, Laska M. Ultra-high olfactory sensitivity for the human sperm-attractant aromatic aldehyde bourgeonal in CD-1 mice[J]. Neuroscience Research, 2011, 71: 355-360
- [19] Güven S C, Laska M. Olfactory sensitivity and odor structure-activity relationships for aliphatic carboxylic acids in CD-1 mice[J]. Public Library of Science ONE, 2012, 7(3): 1-9
- [20] 王登菊, 周如金, 郎春燕, 等. 拓扑指数及其应用[J]. 计算机与应用化学, 2012, 29(4): 457-460
- [21] Vityuk M V. Descriptor-topological model of a molecule in the analysis of structure-odorant activity of cyclohexanone derivatives[J]. Pharmaceutical Chemistry Journal, 1994, 28(11): 829-832
- [22] Gorbachov M Y, Rossiter K J. A new electronic-topological investigation of the relationship between chemical structure and ambergriis odour[J]. Chemical Senses, 1999, 24: 171-178
- [23] Amboni R D M C, Junkes B S, Yunes R A, et al. Quantitative structure-odor relationships of aliphatic esters using topological indices[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2000, 48: 3517-3521
- [24] Kier L B, Hall L H. Molecular connectivity in structure activity analysis[M]. New York: Academic Press, 1986: 82
- [25] Randic M. On characterization of molecular branching[J]. Journal of the American Chemical Society, 1975, 97(23): 6609-6615
- [26] 秦正龙, 吴俊明. 食品香味物质结构与性质的定量关系[J]. 食品工业科技, 2005, 26(11): 191-192
- [27] 戴树桂, 黄国兰, 张育红, 等. QSAR 计算中的分子连接性指数法[J]. 环境化学, 1994, 13(3): 15-17
- [28] 李红蕾, 冯涛. 黄酒风味物质的香气强度与结构关系的研究进展[J]. 上海应用技术学院学报, 2011, 11(1): 37-41
- [29] 王克强, 李勤. 脂肪醇的味阈值与分子结构之间的定量关系[J]. 有机化学, 2000, 20(3): 382-387
- [30] 胡听听, 郭洪敏, 陆云龙, 等. 脂肪醇味阈值的拓扑研究[J]. 精细化工, 2006, 23(7): 676-682

- [31] 王化云. 烷烃异构体的结构排序与热力学性质的变化规律[J]. 化学学报, 1993, 51(3): 216-223
- [32] Luan F, Wang X H, Liu H T, et al. Studies on the quantitative relationship between the olfactory thresholds of pyrazine derivatives and their molecular structures[J]. Flavour and Fragrance Journal, 2009, 24(2): 62-68
- [33] Wailzer B, Klocker J, Buchbauer G, et al. Prediction of the aroma quality and the threshold values of some pyrazines using artificial neural networks[J]. Journal of Medical Chemistry, 2001, 44(3): 2805-2813
- [34] Korichi M, Gerbaud V, Talou T, et al. Computer-aided aroma design. II. Quantitative structure-odour relationship [J]. Chemical Engineering and Processing, 2008, 47: 1912-1925
- [35] Gaillard I, Rouquier S, Chavanieu A, et al. Amino-acid changes acquired during evolution by olfactory receptor 912-93 modify the specificity of odorant recognition[J]. Human Molecular Genetics, 2004, 13(7): 771-780
- [36] Ryszard F, Robert K. Olfactory receptors and the mechanism of odor perception[J]. Polish Annals of Medicine, 2013, accepted
- [37] Jaeger S R, McRae J F, Salzman Y, et al. A preliminary investigation into a genetic basis for cis-3-hexen-1-ol odour perception: A genome-wide association approach[J]. Food Quality and Preference, 2010, 21: 121-131
- [38] Kajiya K, Inaki K, Tanaka M, et al. Molecular bases of odor discrimination: Reconstitution of olfactory receptors that recognize overlapping sets of odorants[J]. The Journal of Neuroscience, 2001, 21(16): 6018-6025
- [39] Gaillard I, Rouquier S, Pin J P, et al. A single olfactory receptor specifically binds a set of odorant molecules[J]. European Journal of Neuroscience, 2002, 15(3): 409-418
- [40] Løtvedt P K, Murali S K, Hernandez Salazar L T, et al. Olfactory sensitivity for "green odors" (aliphatic C6 alcohols and C6 aldehydes) — A comparative study in male CD-1 mice (*Mus musculus*) and female spider monkeys (*Ateles geoffroyi*) [J]. Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 2012, 101(3): 450-457
- [41] Katada S, Hirokawa T, Oka Y, et al. Structural basis for a broad but selective ligand spectrum of a mouse olfactory receptor: Mapping the odorant-binding site[J]. The Journal of Neuroscience, 2005, 25(7): 1806-1815

The progress of the relationship between odor threshold and characteristics of molecular structure

FAN Xiaofen LIU Jiemin* YI Qin WANG Lei

(School of Chemistry and Biological Engineering, University of Science and Technology Beijing, Beijing, 100083, China)

ABSTRACT

With the restriction of the olfactory mechanism and the accurate identification of threshold, the relationship between odor threshold and molecular structure was very complicated. In this paper, several methods including multiple linear regression (MLR), topological index, neural network and molecular biology were briefly introduced, and the development trend was also discussed.

Keywords: odor threshold, MLR, topological index, neural network, molecular biology.