

芳烃类有机物结构与活性相关的模式参数研究*

王连生 刘征涛 周风帆 于红霞

高 鸿

(南京大学环境科学系, 南京 210008)

(南京大学化学系)

摘要 从理论上探讨有机物生物活性效应的相关模式, 选用 7 种典型分子表征参数, 对 47 种芳香烃类有机物的大型溞 (*Daphnia magna*) 毒效应 (EC_{50} 、 LC_{50}) 进行相关分析。结果表明, 芳烃类有机物分子对生物活性的影响为: 疏/亲水性 > 电性效应 > 空间效应。实验给出了多元优化回归方程。

关键词 相关模式, 结构活性, 分子表征参数, 芳烃类有机物。

定量结构与活性相关 (QSAR) 研究在估测化合物生物效应方面已有成功报道, 其中以估算有机物在生物体内的毒性作用及富集影响较多见^[1]; 认为化合物的生物活性效应主要与分子的电性、立体结构和疏水性相关; 选用的基本分子表征参数有理化常数、超热力学常数、量子化学常数和分子连接性指数。由 Hansch 等^[2,3]得出的经验结构-活性估算模式可表示为:

$$E = a + \sum_{j=1}^{j=n} b_j X_j + e_j \quad (1)$$

式中, E 为生物效应参数, a 为常数, X_j 为分子表征参数, b_j 为参数的贡献系数, e_j 为随机变量因子。由于分子表征参数 X_j 的选择尚未标准化, 且多用于经验估测, 使 QSAR 的理论研究和实际应用受到限制^[1]。本文通过参数相关分析, 从多个信息参数中筛选 7 种典型分子表征参数为研究对象, 对 47 种芳香烃类有机物的大型溞 (*Daphnia magna*) 毒效应 (EC_{50} 、 LC_{50}) 进行相关分析, 探讨结构-活性相关模式和估测参数。

1 材料与方法

1.1 化合物

卤代苯类、苯胺类、硝基苯类、甲苯类等 47 种取代芳烃化合物, 样品均为分析纯。

1.2 选用分子参数

溶解度 (S)、辛醇/水分配系数 (K_{ow})、取代基立体效应常数 (E_s)、疏水键合力常数 (π_x)、电子效应常数 (σ_x)、分子连接性指数 (1X)、价指数 ($^1X'$)。各参数估算方法及数据参见文献^[4—7]。

其中, E_s 为校正 Taft 参数, 杂原子校正点价取 $Cl: 0.69$, $Br: 0.26$, $F: 0.21$, $I: 0.16$ 。

1.3 生物活性测定

选用世界种水生物大型溞 (*Daphnia magna* straus) 为受试物, 测定 48h 的效应浓度 (EC_{50}) 和半致死浓度 (LC_{50}), 方法参见文献^[8]。试验水质, 水温: $21 \pm 1^\circ C$, $DO: 8.2 \pm 0.5 mg/L$, $pH: 7.2 - 7.8$, 硬度 (as $CaCO_3$): $115.0 \pm 8.0 mg/L$, 电导: $180 - 250 \mu S/cm$, $COD_{Mn}: 1.02 - 1.20 mg/L$, 光照: $16h/d$ 。实验数据用 AST-386 型计算机进行处理, 置信限 $P \geq 0.95$ 。

2 结果与讨论

2.1 基本理论模式

有机物对生物体的剂量-效应反应式表示为: $M + B \xrightleftharpoons[K_2]{K_1} BM$ (2)

$$\text{则: } 1/K = \frac{[M][B]}{[BM]} \quad (3)$$

(2)、(3) 式中, M 为有机物, B 为生物靶分子, K_1 、 K_2 为速率常数, K 为反应平衡常数。方括号中各项均指物质浓度。设靶分子总浓度为 $[B]_t$, 则 $[B]_t = [B] + [BM]$ 代入 (3) 式得:

$$[BM] = \frac{[M][B]_t}{1/K + [M]} \quad (4)$$

设活性效应 E 与 $[BM]$ 成正比, 则当 $[BM] \rightarrow [B]_t$

* 国家自然科学基金资助项目
1993 年 9 月 3 日收到修改稿

时,产生最大活性效应 E_m ,由(4)可得:

$$E = \frac{E_m \cdot [M]}{1/K + [M]} \quad (5)$$

由(3)代入(5)得:

$$E_f = \frac{E_m}{E} = \frac{[B]}{[BM]} + 1 \quad (6)$$

(6)式中 E_f 为活化效应参数。经对数处理由(6)得:

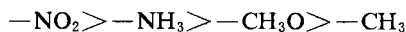
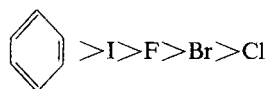
$$\log E_f = \log \frac{[B]}{[BM]} \quad (7)$$

以校正活性效应参数 E_f 代 E_f ,并引入比例常数 A 及常数项 C 则得:

$$\log E_f = A \log \frac{[B]}{[BM]} + C \quad (8)$$

(8)式给出有机物的生物活性效应取决于有机物(M)与靶分子(B)的结合量 $[BM]$ 和反应过程中靶分子含量 $[B]$ 。对于系列有机物作用于同类靶分子的反应,由于 B 的反应特性相似,则 M 的反应特性是决定 $[BM]$ 的主要变动因子,故有机物(M)的信息参数可表现较好的结构-活性相关性。可见,式(8)从理论上表述了式(1)的经验结构-活性模式。

表1中生物活性值 EC_{50} 、 LC_{50} 的线性相关性(r)达 97.5%,2者变化趋势基本一致。各取代基生物活性大小比较结果为:



2.2 模式参数选择

选用的各参数分别代入式(1)得单参数相关方程,各方程系数见表2。在实验所测的4类有机物中,各表征参数对活性效应的贡献略有不同,但47种有机物的总体相关性($\sum r/n$)分析表现为:

$$\log K_{ow} > {}^1X^v > \pi_x > \log S > E_s > \sigma_x > {}^1X \quad (9)$$

这一排列较客观地反映了4类实验有机物各表征参数在活性效应贡献中的总趋势。

各参数表征的分子信息可分别为: K_{ow} 、 S 代表有机物结合生物体疏/亲水相到达靶分子的能

力,其最终也与分子的结构、电性相关^[9]; π_x 为有机物取代基与靶分子间的键合程度; σ_x 可表示取代基与靶分子间的轨道电子效应; E_s 为取代基立体效应; 分子拓扑参数 ${}^1X^v$ 表现特征取代基的一维结构和价键效应; 1X 则仅反映非特征取代基的平面结构及键合效应。结合(9)式可知,对于实验所取有机物的生物活性贡献中,有机分子的疏/亲水性(K_{ow})>电性效应(π_x 、 σ_x)>空间效应(E_s); 且电性效应中,键合效应(π_x)>电子效应(σ_x)。

2.3 多参数相关分析

对所取7种参数进行相关分析,(9)式中前3个参数的累计方差贡献为96.5%,当增加 E_s 因子时,累计方差贡献可为97.6%。由于 E_s 参数贡献增加不多(1.1%),且 E_s 值计算也不够简便,故选用 $\log K_{ow}$ 、 π_x 、 ${}^1X^v$ 3个主参数进行模式估算。各类有机物的多元回归方程系数值见表3。表3中4类有机物的相关性(r)所不同,除卤代苯类($r=0.86$)外, $r>0.93$ 。可见,所选多参数估测模式的相关性大于单参数相关分析结果(表2)。用该3种主参数估测模式得出的47种有机物回归方程为:

$$\begin{aligned} \log EC_{50} = & 3.421 - 0.954 \log K_{ow} + 0.576 \pi_x + \\ & 0.112 {}^1X^v \quad (10) \\ r = & 0.902 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \log LC_{50} = & 3.684 - 0.981 \log K_{ow} + 0.588 \pi_x + \\ & 0.141 {}^1X^v \quad (11) \\ r = & 0.907 \end{aligned}$$

由于 K_{ow} 、 π_x 分别表征分子的疏/亲水性和键合效应,而1阶价分子连接性指数 ${}^1X^v$ 是分子中所有单一路径碎片成键原子点价乘积平方根的倒数项和,对于分子中存在非 σ 价电子(π 、孤电子对)的取代芳烃类有机物,存在 ${}^1X^v < {}^1X$ (表1),则 ${}^1X^v$ 既有表征分子一维平面的结构信息,也含杂原子的价电子信息。因此,式(10)、(11)中 K_{ow} 、 π_x 、 ${}^1X^v$ 3参数即可基本表征分子的整体结构-性质信息。从(10)、(11)式的相关分析来看, r 值平均达0.904,即有较高的相关性的估测值,可用其估算实验芳烃类分子的生物毒效应。当然,进一步提高精确度的优化模式参数值得深入

研究。

表 1 取代芳烃选择参数及生物活性值¹⁾

取代芳烃	LgS ²⁾	LgK _{ow} ²⁾	E _S ³⁾	π_{X} ³⁾	σ_{X} ³⁾	¹ X ⁴⁾	¹ X ^{V4)}	LgEC ₅₀ ⁵⁾	LgLC ₅₀ ⁵⁾
苯	2.95	2.12	0.00	0.00	0.00	3.00	2.50	1.58	1.74
1-氯苯	2.61	2.84	0.27	0.71	0.30	3.39	3.01	1.46	1.68
1,2-二氯苯	2.17	3.38	0.54	1.42	0.74	3.80	3.54	1.34	1.58
1,3-二氯苯	2.08	3.38	0.84	1.42	0.60	3.79	3.52	1.33	1.53
1,4-二氯苯	2.06	3.39	1.14	1.42	0.46	3.97	3.52	1.26	1.52
1,2,3-三氯苯	1.07	4.24	0.81	2.13	1.11	4.22	4.07	0.72	0.96
1,2,4-三氯苯	0.96	4.25	1.11	2.13	0.97	4.20	4.05	0.61	0.92
1,2,3,4-四氯苯	0.54	5.03	1.08	2.84	1.48	4.61	4.58	0.49	0.67
1,2,4,5-四氯苯	0.51	5.05	1.38	2.84	1.34	4.60	4.58	0.46	0.61
六氯苯	-2.10	6.41	1.42	4.26	2.22	5.46	5.64	0.14	0.34
五氯酚	0.87	5.01	2.04	2.88	2.59	5.46	5.20	-2.07	-1.90
溴苯	2.54	2.79	0.08	0.86	0.31	3.39	3.44	1.39	1.59
对-氯溴苯	1.73	3.72	0.95	1.57	0.46	3.79	3.97	2.24	1.50
间-二溴苯	1.85	3.81	0.46	1.72	0.62	3.79	4.42	1.02	1.26
对-二溴苯	1.31	4.25	0.76	1.72	0.46	3.79	4.42	0.71	0.95
氟苯	2.46	2.61	0.78	0.14	0.20	3.39	3.52	1.31	1.51
碘苯	2.41	3.32	-0.16	1.12	0.27	3.39	3.75	0.67	0.99
联苯	0.84	4.23	-0.24	1.96	0.03	3.80	3.81	0.65	0.93
苯胺	3.61	0.95	0.63	-1.23	-0.42	3.39	2.64	1.56	1.72
1,2-氯苯胺	3.43	1.83	0.90	-0.52	0.21	3.80	3.16	1.14	1.31
1,3-氯苯胺	3.39	1.88	1.20	-0.52	0.07	3.79	3.15	1.13	1.27
1,4-氯苯胺	3.29	1.90	1.50	-0.52	-0.43	3.79	3.15	1.10	1.21
对-溴苯胺	3.12	2.21	1.01	-0.37	-0.43	3.79	3.59	0.81	1.03
间-碘苯胺	2.41	2.85	0.77	-0.11	0.02	3.79	3.90	0.51	0.65
2,6-二氯苯胺	2.61	2.56	1.17	0.19	0.58	4.20	3.67	0.72	0.96
3,4-二氯苯胺	2.49	2.74	1.47	0.19	0.44	4.20	3.67	0.78	0.99
2,4-二氯苯胺	2.46	2.75	1.47	0.19	0.58	4.22	3.69	0.76	0.94
3,4-氯氟苯胺	2.09	2.93	1.68	-0.38	0.55	4.22	3.71	0.59	0.63
对-二胺苯	3.57	2.09	1.86	-2.46	-1.32	3.79	2.79	1.16	1.26
二苯胺	0.41	3.89	0.39	0.73	-0.10	4.20	3.98	0.18	0.35
硝基苯	3.17	1.80	-1.28	-0.28	0.75	3.39	3.36	1.45	1.57
邻-氯硝基苯	3.19	2.21	-1.01	0.43	1.08	3.80	3.89	0.51	0.62
间-氯硝基苯	3.19	2.22	-1.01	0.43	0.01	3.79	3.84	0.43	0.49
对-氯硝基苯	3.16	2.24	-1.01	0.43	0.95	3.79	3.84	0.38	0.48
1,2-二硝基苯	3.43	1.67	-0.48	0.76	1.42	3.80	3.91	0.14	0.27
1,3-二硝基苯	3.43	1.67	-0.48	0.76	1.49	3.79	3.89	0.08	0.15
1,4-二硝基苯	3.40	1.69	-0.46	0.76	1.56	3.79	3.89	-0.18	0.10
二硝基溴苯	3.24	2.14	-0.20	1.20	1.64	3.80	4.69	-0.20	-0.12
间-二硝基甲苯	2.71	2.44	-0.56	-0.30	0.86	3.79	4.37	0.92	1.10
对-二硝基甲苯	2.65	2.42	-0.56	-0.30	0.66	3.79	4.39	0.90	1.04
邻-硝基甲苯	2.51	2.50	-1.28	0.20	0.64	4.20	3.77	0.95	1.11
间-硝基甲苯	2.37	2.52	-1.28	0.20	0.71	4.20	3.78	0.96	1.11
对-硝基甲苯	2.35	2.52	-0.98	0.20	0.61	4.22	3.78	0.93	1.10
邻-硝基苯胺	2.83	2.33	-0.65	-1.51	0.55	3.80	3.53	0.71	0.87
间-硝基苯胺	2.80	2.37	-0.65	-1.51	0.52	3.79	3.54	0.64	0.82
对-硝基苯胺	2.74	2.34	-0.45	-1.51	0.52	3.79	3.54	0.61	0.78
对-硝基甲醛	3.22	2.02	-0.58	-0.93	0.56	3.79	3.48	0.87	1.06

1) EC₅₀, LC₅₀以 mg/L 计 2) 为文献[4]值及文献[7]估算值 3) 以文献[6]计算值 4) 以文献[5]计算值 5) 实测值

表 2 各参数估算 EC₅₀相关方程系数值¹⁾

化合物		LgS	LgK _{ow}	E _s	π _X	σ _X	¹ X	¹ X ^v
卤代苯类	a	0.57	2.32	1.44	1.49	1.53	4.67	4.10
	b	0.27	0.35	-0.87	-0.33	-0.92	-0.97	-0.82
	r	0.80	0.89	0.64	0.80	0.71	0.77	0.81
硝基苯类	a	-0.10	2.01	-0.35	0.88	0.96	8.06	4.87
	b	0.36	-0.47	-1.02	-0.95	-0.57	-2.04	-1.16
	r	0.89	0.90	0.85	0.89	0.59	0.75	0.82
苯胺类	a	-0.14	2.02	0.31	0.74	0.93	4.63	3.56
	b	0.37	-0.48	0.41	-0.32	-0.43	0.97	-0.78
	r	0.88	0.90	0.60	0.71	0.53	0.69	0.90
甲苯硝基苯胺类	a	2.40	-3.27	0.57	0.90	0.17	-0.40	-2.53
	b	-0.60	1.69	-0.31	0.17	1.02	0.31	0.91
	r	0.76	0.89	0.67	0.90	0.72	0.40	0.92
Σr/n		0.837	0.901	0.692	0.843	0.668	0.657	0.874

1) a, b 为相关方程 LogEC₅₀ = a + b(参数)的系数, r 为相关系数

表 3 选择参数多元回归方程系数¹⁾

化合物	LogEC ₅₀ /LC ₅₀	A	B	C	D	r	n
卤代苯类	EC	3.47	-0.93	0.52	0.05	0.84	18
	LC	3.69	-0.98	0.59	0.07	0.88	18
苯胺类	EC	2.83	-0.29	0.02	-0.37	0.94	12
	LC	3.26	-0.34	0.11	-0.39	0.95	12
硝基苯类	EC	-10.71	-0.97	-3.60	3.84	0.93	8
	LC	-9.43	-1.01	-3.40	3.53	0.95	8
甲苯硝基苯胺类	EC	-0.02	0.15	0.13	0.15	0.93	9
	LC	1.66	-0.02	0.18	-0.15	0.94	9

1) 回归方程为: LogEC₅₀(LC₅₀) = A + BLogK_{ow} + Cπ_X + D¹X^v, n 为化合物个数

3 结 论

(1)从理论上表述了有机物生物活性效应取决于有机物(M)与生物靶分子(B)的结合量[BM]和反应过程中靶分子含量[B]。

(2)实验中得出芳烃类有机物分子对生物活性的贡献为:疏/亲水性>电性效应>空间效应,且电性效应中,键合效应>电子效应。

(3)经参数相关分析,依实验值得出了多元优化估算模式,可表现出较高的回归相关性。

参考文献

1 Elzerman A W. Environ. Toxicol. Chem. . 1992,11(5):885

2 Hansch C et al. . J. Am. Chem. Soc. . 1964,86(8),1616

3 Kamlet M J et al. . J. Pharm. Soc. . 1986,75(4),338

4 Verschuere K. Handbook of Environmental Data on Organic chemicals. New York:Van N. R. Comp. ,1983

5 王连生. 分子连接性与分子结构活性. 北京:中国环境科学出版社,1992:10—190

6 王尔华. 定量药物设计, 北京:人民卫生出版社,1983:40—218

7 Lyman W J et al. . Handbook of Chemical Property Estimation Methods. New York :Mc Graw-Hill Comp. ,1982:2—48

8 Stephenson R R et al. . Environ. Poll. . 1985,10(1):95

9 Shipman L L et al. J. Med. Chem. . 1974,17(6):582

Abstracts

Chinese Journal of Environmental Science

Characteristics in Mutagenicity of the Drinking Water from Representative Areas in China. Xu Fengdan et al. (Institute of Environmental Health Monitoring, CAPM, Beijing 100021); *Chin. J. Environ. Sci.*, **15**(3), 1994, pp. 1—6

The tap waters, raw waters and chlorinated raw waters from the waterworks in Shanghai, Kunming, Harbin, Shengyang, Guangzhou, Wuhan and Shenzhen cities were studied for their characteristics in mutagenicity by using an Ames Test. All the tap waters were found to contain direct mutagens of frameshift, with strain TA98 to be the most sensitive strain for such a monitoring. The chlorinated raw waters from all the cities except for Shenzhen were found to have significantly a stronger mutagenic activity than their raw waters in both strain TA98 and TA100, with and without S9, as evaluated in terms of relative activity by water volume (rev./L) or by weight of water concentrate (rev./mg), particularly in the case of Shanghai. The results provide a scientific basis for selecting representative cities to study the mechanism on the formation of toxic chlorinated organics during chlorination of drinking water.

Key words: drinking water, chlorination, mutagenicity Ames Test.

QSAR Model Parameters Research on Substituted Aromatic Compounds. Wang Lianshen, Liu Zhengtao et al. (Department of Environmental Science, Nanjing University, Nanjing 210008); *Chin. J. Environ. Sci.*, **15**(3), 1994, pp. 7—10

The quantitative structure activity relationships (QSAR) between acute toxicities of 47 substituted aromatic compounds to *Daphnia magna* (48h, EC₅₀/LC₅₀) and seven classical parameters of molecules had been investigated. The biological effects were found to be mainly related to K_{ow} (octanol/water partition coefficient), π_x (hydrophobic bonding effects), $^1X^v$ (substituent molecular connectivity index). The contribution rank of the aromatics in quantitative relationships was: hydrophobicity/hydrophilicity > electronic effects > steric effects.

Key words: aromatic derivative, toxicity effects, parameters analysis, QSAR.

Development of the Technology for Immobilizing Microorganism on a PVA Entrapped Activated Carbon and Its Application to Degradation of Isocarbophos. Chen Ming, Luo Qifang (Institute of Environmental Medicine, Tongji Medical University, Wuhan 430030); *Chin. J. Environ. Sci.*, **15**(3), 1994, pp. 11—14

A technology has been developed for immobilizing microorganism on an activated carbon which has

been entrapped by using polyvinyl alcohol (PVA) as an entrapping agent. The preferable preparation processes were given for such an immobilization. The trial study on application of this technology to degradation of isocarbophos, an organophosphorus pesticide, was conducted. The results show that the immobilized microorganism can be effective in a wider range of temperatures, pH values, and concentrations of isocarbophos in water. During a 3 month period of continuous operation, 55%—72% of the pesticide were removed from water if it had an initial concentration of 1300—2500mg/L by COD_{Cr} in water and was degraded in a thermostatic vibratile table (30°C, 150rpm) for 24 hours (HRT).

Key words: isocarbophos, immobilized microorganism, PVA, activated carbon, organophosphorus pesticides.

Characterization of the Ca-Fe-S-Si-O System as a Final Product of High Temperature Coal Briquet Sulfur Capture. Lin Guozhen, Xiao Peilin et al. (Research Center for Eco-Environmental Sciences, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100085); *Chin. J. Environ. Sci.*, **15**(3), 1994, pp. 15—17

The ash from burning a coal briquet with an additive (Si, Fe) for sulfur capture was characterized by using a X-ray powder diffraction method and a X-ray fluorescent spectrometry, giving the same chemical composition as that derived from the elemental analysis data. The results also indicated that CaSO₄ was the major constituent of the ash; the content of sulfur in the ash was found to be 7.33% by weight; and the ash had a composition of Ca-Fe-S-Si-O showing a higher rate of sulfur capture.

Key words: coal briquet, sulfur capture, XRPD, XRFA.

Simulating Study on an Artificial Clay Layer Suppressed Movement of Waterborne Salt through the Sediments of Oxidative Ponds in Salinized Areas During Dry Seasons. Wang Hong, Ye Changming, Yin Chengqing (Research Center for Eco-Environmental Sciences, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100085); *Chin. J. Environ. Sci.*, **15**(3), 1994, pp. 18—21

The modelling studies have been qualitatively carried out on the movement of waterborne salt through different stratified structures of the sediment of oxidative ponds in a salinized Xiaqinghe area during dry seasons by using simulated soil columns in laboratory. The results show that the homogenous earth of original sediment has a high ability to transport water and is prone to allow water to be evaporated, making the waterborne salt to be carried up and largely accumulated on the surface of pond bottom. The maximum suction head to maintain such