科学通报
第41卷 第3期 CHINESE SCIENCE BULLETIN 1996年2月

应用理论溶剂化变色参数预测取代芳烃对水生生物的急性毒性*

陈景文 冯 流 赵元慧 王连生**
(南京大学环境科学与工程系,南京 210093)

关键词 取代芳烃 急性毒性 MNDO QSAR 水生生物

定量结构-活性相关(QSAR)是对有机化学品进行危害性评价的必要手段之一[1]. 成熟的QSAR方程可以应用于预测未知化合物的生物活性,这对于有毒化合物的初步筛选,降低评价工作的昂贵费用都有着重要意义. 本文以"线性溶解能关系(LSER)"和"理论溶剂化变色参数"为基础,应用半经验分子轨道MNDO计算的结构参数,研究了卤代苯、苯胺、苯酚、硝基苯等化合物对发光菌(*Photobacterium phosphoreum*),大型蚤(*Daphnia magna Straus*)和呆鲦鱼(*Pimephales promelas*)的急性毒性与其结构的定量关系.

1 材料与方法

(1)对发光菌的毒性 参照文献[2]方法,应用Dxy-2型生物毒性测定仪,测定了20℃ 15 min使发光菌发光减少一半时的化合物浓度值(EC_{50}/mol·L^{-1}),测定值列于表1.

(2)对大型蚤的急性毒性 参照国家标准方法[3],以重组淡水[3]为稀释水,测得化合物的半数活动抑制浓度(EC_{50}/mol·L^{-1}),测定值列于表1.

(3)呆鲦鱼的急性毒性 流水法测定的呆鲦鱼96 h半数致死浓度值(LC_{50}/mol·L^{-1})取自文献[4].

(4)量子化学参数 半经验分子轨道MNDO法计算的分子结构参数取自文献[5,6],其中,V_{mc}= 分子Van der waals体积,π= 分子的极化度体积/V_{mc},HOMO= 最高占据分子轨道能,LUMO= 最低未占据分子轨道能,ε_b=(化合物的HOMO−水的LUMO)/100,ε_a=(化合物的LUMO−水的HOMO)/100,q^-和q^+为极限形式电荷(most negative and positive formal charge).

2 结果与讨论

本文所研究的苯系物对生物的毒性呈非反应性毒性机制[7],其毒性大小主要决定于化合物在水相和生物相间的分配. 化合物在生物相和水相之间的分配取决于化合物、生物体和水体之间的各种相互作用,其中以疏水和非疏水二种作用尤为重要. 由Kamlet等人[8]发展起来的

1995-05-24收稿,1995-09-11收修改稿
*国家自然科学基金资助项目
**联系人

表 1 化合物的毒性数据及量子化学参数

化合物	发光菌($-\log EC_{50}$)		大型蚤($-\log EC_{48}$)		呆鲦鱼($-\log LC_{50}$)		量子化学参数					
	测定值	预测值	测定值	预测值	测定值	预测值	V_{mc}	π	ε_b	q^-	ε_a	q^+
苯	3.34	3.13	3.34	3.22	3.40	3.27	0.846	0.120	0.148	0.059	0.159	0.059
甲苯	3.08	3.52	3.48	3.62	3.32	3.62	1.000	0.123	0.147	0.101	0.124	0.081
邻二甲苯		3.47	3.64	3.65	3.48	3.88	1.232	0.117	0.147	0.106	0.124	0.081
间二甲苯	3.65	3.47	3.58	3.65		3.88	1.232	0.117	0.147	0.106	0.124	0.081
对二甲苯	3.68	3.53	3.69	3.70	4.21	3.93	1.216	0.119	0.146	0.095	0.124	0.058
氯苯	3.86	3.53	4.87	3.70	3.77	3.59	0.994	0.124	0.151	0.112	0.121	0.078
1,2-二氯苯	4.38	4.19	4.28	4.27	4.40	4.36	1.143	0.127	0.153	0.082	0.117	0.083
1,3-二氯苯	4.24	4.20	4.21	4.26	4.30	4.32	1.148	0.127	0.153	0.099	0.117	0.092
1,4-二氯苯	4.39	4.15	4.16	4.24	4.62	4.28	1.146	0.127	0.153	0.100	0.116	0.085
1,2,3-三氯苯	4.53	4.72	473	4.76	4.89	4.98	1.295	0.129	0.156	0.071	0.114	0.087
1,2,4-三氯苯	4.50	4.80	4.70	4.79	5.05	4.99	1.295	0.130	0.155	0.088	0.113	0.099
1,2,3,5-四氯苯	5.58	5.24	5.22	5.20		5.55	1.451	0.131	0.157	0.077	0.110	0.102
1,2,4,5-四氯苯	5.51	5.37	5.46	5.31	5.85	5.70	1.448	0.132	0.157	0.060	0.109	0.103
溴苯	3.78	4.06	4.18	4.10	3.89	4.14	1.054	0.128	0.150	0.085	0.121	0.074
3,4-二氯甲苯	4.36	4.47	4.57	4.67	4.74	4.79	1.327	0.126	0.162	0.086	0.116	0.083
2,4,5-三氯甲苯	4.86	4.95	4.86	4.95		5.33	1.487	0.128	0.154	0.093	0.112	0.086
苯酚	3.64	3.64	3.49	3.46	3.51	3.12	0.892	0.126	0.143	0.248	0.124	0.193
4-氯苯酚	4.48	4.09	4.14	3.89		3.69	1.060	0.127	0.146	0.243	0.120	0.197
2-甲基苯酚	3.75	3.78	3.71	3.57	3.77	3.48	1.090	0.122	0.143	0.249	0.137	0.195
3-甲基苯酚	3.81	3.98		3.76	3.29	3.59	1.060	0.126	0.143	0.249	0.124	0.192
4-硝基苯酚	4.05	4.32	3.97	4.15	3.36	3.61	1.092	0.132	0.153	0.334	0.113	0.204
2,4-二甲基苯酚		3.96		3.79	3.86	3.87	1.294	0.120	0.142	0.250	0.124	0.194
苯胺	3.28	3.64	3.17	3.58	2.84	3.25	0.954	0.128	0.142	0.228	0.125	0.133
硝基苯	3.82	3.54	3.75	4.72	3.02	3.91	1.017	0.131	0.158	0.342	0.110	0.095
2-硝基甲苯	3.91	3.92	4.18	4.01	3.57	3.41	1.158	0.132	0.156	0.330	0.114	0.084
萘	4.86	4.88	4.78	4.67		5.23	1.363	0.130	0.140	0.058	0.119	0.060

线性溶解能关系分别采用分子体积(V_i)，偶极性-极化性(π^*)，分子在形成氢键时给出质子能力(α_m)和接受质子能力(β_m)等4种溶剂化变色参数来描述疏水性和非疏水性相互作用，LSER用于拟合与溶解、分配有关的性质及生物非反应性毒性，取得较大的成功．但由于溶剂化变色参数较难获得而限制了该法的应用．

本文应用 Famini[5,6] 等人提出的理论 LSER 参数，分别用 ε_b+q^- 和 ε_a+q^+ 来表征分子在形成氢键时接受质子的能力和给出质子的能力，用 V_{mc} 来表征分子体积，用 π 来表征分子的偶极性-极化性，得理论线性溶解能关系的一般形式为

$$SSP=SSP_0+aV_{mc}+b\pi+c\varepsilon_b+dq^-+e\varepsilon_a+fq^+, \tag{1}$$

其中 SSP 表示与溶质-溶剂相互作用有关的性质，常以某测得值的对数表示，SSP_0 及 $a\sim f$ 为系数．

利用(1)式对表1中取代芳烃化合物毒性数据进行反向逐步回归分析，得如下方程：

发光菌：
$$-\log EC_{50}=-9.78+2.07V_{mc}+86.0\pi+4.62(\varepsilon_a+q^+)-2.92q^-, \tag{2}$$
$$n=24,\ r^2=0.833,\ SD=0.274,\ F=29.7$$

大型蚤：　$-\log EC_{50} = -8.01 + 1.81\,V_{mc} + 62.6\,\pi + 14.8\,\varepsilon_b + 2.60\,q^+ - 2.62\,q^-$,　(3)

$n=24,\ r^2=0.930,\ SD=0.159,\ F=62.2$

呆鰉鱼：　$-\log LC_{50} = -7.12 + 2.82\,V_{mc} + 62.9\,\pi + 3.46\,(\varepsilon_a + q^+) - 5.26\,q^-$,　(4)

$n=21,\ r^2=0.868,\ SD=0.273,\ F=33.8$

式中 n 表示化合物数，r 为复相关系数，SD 为方程的标准方差，F 为方程的方差比.

方程(2)，(3)和(4)都具有较大的相关系数和方差比及较小的标准偏差，相关关系都非常显著，说明应用理论溶剂化变色参数来拟合取代芳烃对水生生物的急性毒性是成功的. 表1中大部分化合物的毒性预测值与测定值的差别在实验误差之内，由于本文化合物的结构范围较宽以及生物实验误差较大，因而可以用这些方程来预测取代芳烃对相应水生生物的急性毒性.

从方程(2)，(3)和(4)可以看出，增大取代芳烃的分子体积(V_{mc})、偶极性-极化性(π)，ε_a，q^+ 及减小 q^- 均可以增大其对发光菌和呆鰉鱼的毒性. 而对于大型蚤，增大取代芳烃的 ε_b 值，亦可增大毒性. 从以上方程还可以看出，分子的偶极性-极化性是毒性的主要影响因素. 因而，应用理论溶剂化变色参数有助于我们对毒性影响因素及毒性机制的了解.

由于理论溶剂化变色参数具有明确的物理意义，而且可以从分子结构精确计算而得，因而可成功地应用于部分取代芳烃化合物对水生生物的毒性研究，从而为定量构效关系研究开辟了一条新路.

参　考　文　献

1 Blum D J W, Speece R E. Determing chemical toxicity to aquatic species. Environ Sci Technol, 1990, 24(3): 284～293

2 南京大学环境科学系环境生物学教研室编. 环境生物学实验技术与方法. 南京：南京大学出版社，1989. 145～151

3 国家环境保护局. 水和废水标准监测方法. 北京：中国环境科学出版社(第三版)，1989. 534～537

4 Hall L H, Maynard E L. Strusture-activity relationship studies on the toxicity of benzene derivatives: III. prediction and extension to new substituents. Environ Toxicol Chem, 1989, 8(5): 431～436

5 Wislon L Y, Famini G R. Useing theoretical descriptors in quantitative structure-Activity relationships: some toxicological indices. J Med Chem, 1991, 34(5): 1 668～1 674

6 Famini G R, Carl A P, Wilson L Y. Using theoretical descriptors in quantitative structure-activity relationships: some physicochemical properties. J Phy Org Chem, 1992, 5: 395～408

7 Verhaar H J M, Leeuwen C J V, Hermens J L M. Classifying environmental pollutants: I. structure-activity relationships for prediction of aquatic toxicity. Chemosphere, 1992, 25(4): 471～491

8 Kamlet M J, Doherty R M, Taft R W *et al*. Solubility properties in ploymers and biological media: 8. An analysis of the factors that influence toxicity of organix nonelectrolytes to the golden orfe fish (*leuciscus ides melanotus*). Environ Sci Technol, 1987, 21(2): 149～155