

利用前线分子轨道能预测有机物生物毒性的方法

黄庆国 韩朔睽 王连生

(南京大学环境科学与工程系, 南京, 210008)

摘 要

本文以线性自由能理论为基础提出了一种利用分子轨道能预测有机物生物毒性的方法, 并利用这种方法建立了预测氯代芳烃化合物发光菌毒性的定量相关方程。

关键词: 预测方法, 分子轨道能, 氯代芳烃。

在环境科学研究中, 定量结构-活性相关方程(QSARs)常被用来建立同系列有机污染物的某些生物毒性与其分子结构参数之间的定量相关关系^[1]。成熟的QSAR方程可以用来预测未知活性化合物的生物活性, 这对于有毒化合物的初步筛选, 降低毒性评价工作的昂贵费用都有着重要的意义。长期以来, 有机化合物的前线分子轨道能在有机化学的理论和实践中得到了广泛的应用。事实证明, 化合物的最高占据轨道能(E_{homo})和最低空轨道能(E_{lumo})可以有效的反映该物质反应性的强弱。

1. 理论

人们普遍认为, 化合物对生物体产生效应是因为它与体内的受体发生了相互作用^[2]。这种作用通常包括电荷迁移键、氢键和色散力等。本文将表征化合物反应活性的前线分子轨道能引入QSAR方程以解决这一问题。

“受体学说”认为大多数化合物与受体的作用是可逆的, 表示如下:



$$[RA] = K \cdot [A] \cdot [R] \quad (2)$$

式中, A为有机物; R为受体; RA为被结合的受体; K为平衡常数。

“受体学说”假设生物效应是药物-受体相互作用导致的递变结果, 递变效应的大小仅与药物所占据的受体部位的数量成正比:

$$E = K_c \cdot [RA] = K_c \cdot K \cdot [A] \cdot [R] \quad (3)$$

E为生物效应, K_c 为比例常数, K为平衡常数, 由(3)式可得:

$$1/[A] = K_c \cdot K \cdot [R] / E \quad (4)$$

(4) 式中 $[A]$ 代表化合物在生物体内的浓度, 而人们在进行水生生物毒性评价时所考查的通常是水体中毒物的浓度 $[A]_w$, 当达到平衡时 $BCF = [A] / [A]_w$, 代入 (4) 式得:

$$1/[A]_w = BCF \cdot K_c \cdot K \cdot [R] / E \quad (5)$$

取对数得:

$$-\lg [A]_w = \lg BCF + \lg K + \lg K_c + \lg [R] / E \quad (6)$$

在同一种生物毒性实验中所测试的生物反应指标是相同的, 即 E 相同, 通常是半数抑制效应, 可用 EC_{50} 表示。

设生物体内受体总浓度为 $[R]_t$, 则 $[R] = [R]_t - [RA]$, 同种生物体的 $[R]_t$ 恒定, 又根据递变效应假说, 产生相同生物效应时 $[RA]$ 相等, 因而 (6) 式中 $[R]$ 是一个恒定的常数。又由于 (6) 式中的 K_c 是一个比例常数, E 表示一种相同的生物效应, 也是常数, 因而可令:

$$e = \lg K_c + \lg [R] / E \quad (7)$$

e 为常数。以往的研究表明水生生物对有机物的富集主要是分配过程^[5]:

$$\lg BCF = c \cdot \lg K_{ow} + d \quad (8)$$

c, d 为常数。(6) 式中的 K 为有机物与受体之间结合的平衡常数, 由于受体的结构是一定的, 当有机物的结构近似时, 可以根据线性自由能相关理论推断 K 与化合物本身的反应活性相关^[1], 而对于取代芳烃, 前线分子轨道能可以很好地表征化合物的反应活性^[1], 因而可以假定:

$$\lg K = a \cdot E_{\text{homo}} + b \cdot E_{\text{lumo}} + c \quad (9)$$

a, b, c 为常数, 将 (7), (8), (9) 代入 (6) 式, 合并有关常数得到:

$$-\lg EC_{50} = a \cdot \lg E_{\text{homo}} + b \cdot \lg E_{\text{lumo}} + c \cdot \lg K_{ow} + d \quad (10)$$

2. 操作步骤

(1) 收集系列化合物的毒性数据; (2) 计算化合物的前线分子轨道能; (3) 计算化合物的正辛醇/水分配系数; (4) 建立预测化合物生物毒性的方程; (5) 利用预测方程计算未知毒性化合物的毒性参数。

3. 计算方法

(1) 分子轨道能计算方法 采用 Hückel 分子轨道 (HMO) 法计算, 有关参数摘自文献 [3]。

(2) $\lg K_{ow}$ 的计算 采用 Hansch 方法计算^[4]。

(3) 建立预测模型的方法 采用正向逐步回归分析建立相关方程, 具体方法详见参

考文献 [2], 通过这种方法得到的方程只包含贡献显著的自变量. 选入和剔除自变量的临界 F 值取 4.0.

4. 实例介绍及注意事项

以氯代芳烃化合物的发光菌毒性为例来介绍前线分子轨道能法在预测生物毒性方面的应用.

发光菌毒性测定以 30min 半数发光率抑制为终点效应, EC_{50} 数据摘自文献 [5], 受试物包括氯代苯、氯代苯酚、氯代苯胺和氯代吡啶共 50 种化合物. 按照前面所述方法计算这 50 种化合物的 $\lg K_{ow}$, E_{homo} 和 E_{lumo} 值. 将 EC_{50} 值对其它参数进行逐步回归分析得到下述方程.

$$-\lg EC_{50} = 0.4512 \lg K_{ow} - 2.068 E_{homo} + 1.393 \quad (n=50, R=0.89) \quad (11)$$

E_{lumo} 参数未能进入方程 (11), 这表明在本文所涉及的化合物范围以内 E_{lumo} 对 $\lg EC_{50}$ 的影响不显著.

考虑到生物毒性实验本身的重现性较差, 以及本文所涉及的化合物结构范围较宽, 方程 (11) 取得 0.89 的相关系数是令人满意的. 用方程 (11) 计算大多数化合物的 $\lg EC_{50}$, 计算值与实测值的差别在实验误差以内.

为了检验方程 (11) 对发光菌毒性的预测能力, 本文验证了 3 种化合物的毒性数据, 它们是 2, 3, 4-三氯苯胺、2, 3, 5-三氯苯和五氯苯酚, 计算结果如下:

2, 3, 4-三氯苯胺: $\lg K_{ow} = 3.72$, $E_{homo} = 0.5068$, 则

$$-\lg EC_{50} = 0.4512 \times 3.72 - 2.068 \times 0.5068 + 1.393 = 2.02 \quad (\text{实验值 } 1.92)$$

2, 3, 5-三氯苯: $\lg K_{ow} = 4.95$, $E_{homo} = 0.8872$, 代入式 (11)

$$-\lg EC_{50} = 0.4512 \times 4.95 - 2.068 \times 0.8872 = 1.79 \quad (\text{实验值 } 1.66)$$

五氯苯酚: $\lg K_{ow} = 6.16$, $E_{homo} = 0.7148$, 则

$$-\lg EC_{50} = 0.4512 \times 6.16 - 2.068 \times 0.7148 + 1.393 = 2.69 \quad (\text{实验值 } 2.71)$$

从上述介绍和计算可以看出, 方程 (11) 对氯代芳烃化合物发光菌毒性具有较好的预测能力. 这个例子说明本文所介绍的前线分子轨道能法在生物毒性的预测和有毒化合物的筛选中有一定的应用前景. 应当指出, 在具体应用这种方法时, 应对下列问题引起足够的重视:

(1) 量子化学计算方法的精度: 本文采用 HMO 法进行计算, 这种计算的特点是操作简便, 有利于推广, 对芳烃化合物的相对活性有较好的计算结果. 但是当化合物的结构范围进一步扩大时, 就应当考虑采用其它计算方法, 比如 EHMO, CNDO, 或者 INDO 法等等.

(2) 由于本文所介绍前线分子轨道能法是建立在线性自由能相关的理论基础上的, 因而它要求化合物-受体之间具有类似的作用方式, 所以只能在一定的化合物结构范围以内才能建立起显著相关的预测方程. 反过来, 这个预测方程也只能严格适用于已定的化合物结构范围以内.

参 考 文 献

- [1] 徐景达等译, 1987. 药物结构与活性的关系. 人民卫生出版社
- [2] 王尔华, 1983. 定量药物设计. 人民卫生出版社
- [3] 刘次全主编, 1990. 量子生物学及其应用. 高等教育出版社
- [4] 王连生, 1990. 有机污染物化学. 科学出版社
- [5] Devillers J et al., 1986. A New Approach in Ecotoxicological QSAR Study. *Chemosphere*, 15 (8) : 993

THE ESTIMATION METHOD FOR THE TOXICITY OF CHLORINATED AROMATICS ON THE BASIS OF FRONTIER MOLECULAR ORBITAL ENERGY

Huang Qingguo Han Shaokui Wang Liansheng

(Department of Environmental Science and Engineering, Nanjing University, Nanjing, 210008)

ABSTRACTS

In this paper, an estimation method for the toxicity of organic compounds through frontier molecular orbital energy is proposed basing on the liner free energy theory. As a result of this method, an equation is provided to predict the toxicity of chlorinated aromatics to photobacteria phosphoreum.

Keywords: estimation method, molecular orbital energy, chlorinated aromatics.