

• 方法探讨 •

氯代芳烃类化合物毒性及三维结构的定量关系研究

郭亦然, 张燕玲, 乔延江*

(北京中医药大学中药学院, 北京 100102)

[摘要] 目的: 建立氯代芳烃类化合物毒性的三维定量构效关系模型, 探索研究化合物毒性数据和三维结构参数之间关系的新方法。方法: 利用比较分子相似性指数分析方法(CoMSIA), 建立了一组具有发光菌毒性的氯代芳烃类化合物的三维定量构效关系模型。结果: 得到了较好的构效关系模型, 其交叉验证相关系数 $q^2 = 0.702$, 非交叉验证相关系数 $r^2 = 0.947$, 标准偏差 $SE = 0.151$, $F = 18.027$ 。结论: 该模型具有较好的预测能力, 表明降低甲基对位负电性或减弱甲基邻位、间位、对位取代基亲水性可以降低化合物毒性。

[关键词] 化合物毒性; 氯代芳烃; 三维构效关系; 比较分子相似性指数分析

[中图分类号] R283.6 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2006)07-0063-04

3D-QSAR Discovery of Toxicity and Chemical Parameters of chloro-Arenes Drugs

GUO Yi-ran, ZHANG Yan-ling, QIAO Yan-jiang*

(Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China)

[Abstract] **Objective:** To predict the relationship between the toxicity and the structural parameters of chloro-Arenes drugs, a 3D-QSAR (three dimensional quantitative structure-activity relationship) model was established. **Methods:** By determining their lowest energy conformation, molecules are aligned according to one specific rule and the scope of the molecular field is defined around the aligned molecules. The characters of the molecule field such as the electrostatic field energy, steric field energy and also the field energy of hydrophobic region are calculated. Then Partial Least Square (PLS) method is exploited to analyze the relationship between the toxicity of compounds and characters of the molecular field and finally Comparative Molecular Similarity Indices Analysis (CoMSIA) model was built. **Results:** The cross-validated q^2 of the model is 0.702 and the cross-validated r^2 is 0.947, so the predictive abilities of this model is considerable. **Conclusion:** This model has a good predictive ability. To decrease the negative charge of substituent in the *para*-position of methyl or decrease the hydrophilic property of substituent in the *para*-position, *meta*-position and *ortho*-position of methyl can decrease the toxicity.

[Key words] Toxicity of compound; chloro-Arenes; 3D-QSAR; CoMSIA

大部分工业有机污染物对水生生物呈现非反应性毒性机制^[1]。对该类化合物的结构和毒性关系的深入研究, 可以更好地了解此类化合物的生物活性,

并预测有机污染物对水生生物的非反应性毒性。

本文通过比较分子相似性指数分析(Comparative Molecular Similarity Indices Analysis, CoMSIA)方法^[2]进行氯代芳烃类化合物对发光菌的急性毒性与其分子特征之间的三维定量结构-性质相关关系(three dimensional quantitative structure-activity relationship, 3D-QSAR)的研究, 探讨了三维定量构效关系方法在

[收稿日期] 2006-04-14

[基金项目] 高校博士点学科点专项科研基金(20030026004)、国家 973 计划资助项目(2005CB523401)

[通讯作者] 乔延江, Tel: (010) 84738601

毒性化合物性质预测中的应用,建立了较好的 3D-QSAR 模型。

1 方法

1.1 化合物的选择 明亮发光杆菌(*photobacterium phosphoreum*) 在正常生活状态下能产生荧光,当受到外界因素影响,如化合物的毒性作用时,发光减弱,并呈线性相关^[1]。通过测定发光菌发光度的变化来量度由微生物、重金属及有机污染物等引起的急性生物毒性,相比传统生物检测方法,更简便、快捷、灵敏、重复性好、精度高。因此发光细菌法既是水环境污染事故应急监测的处理技术,也是其他领域一种新的实验测试工具。

有文献[1]报道了 13 种氯代芳烃对发光菌半数发光抑制浓度,其 $\lg EC_{50}$ 值如表 1 所示。本文以此为基础进行三维结构与毒性数据相关性研究。任选表 1 中两个化合物为测试集,其余为训练集,用于模型计算。

表 1 小分子的理化参数及透皮吸收活性
氯代芳烃对发光菌的毒性

化合物	$-\lg EC_{50}$	预测	残差
1, 2, 4, 5-四氯苯	5.51	5.352	0.158
1, 2, 3-三氯苯	4.53	—	—
1, 3-二氯苯	4.24	4.154	0.086
氯苯	3.86	3.84	0.016
2, 4, 5-三氯甲苯	4.86	4.927	-0.067
对-氯甲苯	3.88	3.895	-0.015
间-硝基氯苯	4.05	4.047	0.003
1, 2, 4-三氯苯	4.50	4.732	-0.0232
1, 4-二氯苯	4.39	4.425	-0.035
1, 2-二氯苯	4.38	4.465	-0.085
对-溴氯苯	4.50	4.414	0.096
2, 5-二氯甲苯	4.38	4.295	0.085
对-硝基氯苯	3.94	—	—

注:本表数据引自参考文献[1]王连生、韩朔睥、分子结构、性质与活性[M].北京:化学工业出版社,1997,P361-363.

1.2 计算方法 本文利用 CoMSIA 方法研究黄酮类化合物的定量结构-保留相关关系,CoMSIA 方法是在比较分子力场分析(Comparative Molecular Field Analysis, CoMFA)方法^[3]基础上发展起来的建立化合物结构与其性质之间相互关系的计算方法,对 5 类物化性质(立体场、静电场、疏水场、氢键给体场和氢键受体场)进行评价。CoMSIA 方法采用具有物化特性且与距离有关的高斯类型函数分别计算各力场能,避免了 CoMFA 方法中因定义分子表面附近网格点上能量阈值而造成的结果差异,从而更合理地反映药物与受体作用的真实情况^[4]。

CoMSIA 和 CoMFA 具有相似的原理。用一组结构相似化合物以同一种方式作用于一个受体,那么它们的生物活性取决于各化合物周围分子场的差别,这种分子场可以反映药物分子和受体之间非键相互作用的特性^[5]。CoMSIA 计算分为三个步骤:首先,确定活性分子的活性构象,按照一定的规则进行分子的叠合;其次,在叠合好的分子周围定义分子场的空间范围,在定义的空间按照一定的步长均匀划分产生格点;在每个格点上用探针离子来评价格点上的分子场特征,在 CoMSIA 分子中采用不同的分子场势能函数;最后,通过偏最小二乘(PLS)方法建立化合物活性和分子场特征之间的关系^[6]。

本文所有工作均在 SGI 公司(Silicon Graphics, Inc.)的 Silicon Graphics O₂ 可视化工作站上,基于 Tripos 公司 Sybyl 6.6 分子模拟系统下完成,计算过程中若无特别指明,所用参数均为软件中的默认值。

1.2.1 构象分析和分子叠加 在 SGI 工作站上应用 Sybyl6.6 软件包中 Sketch 构建分子结构,用 systematic search 方法搜寻其最低能量构象,并将其默认为药物的优势构象^[7](当多个构象同时具有最低能量的时候,选择出现概率最大的那个构象作为药物可能的优势构象);参数设定为:可旋转键为全部;步长为 10 度;最大能量差异为 99999;其余参数为默认值。对已优化的该类化合物加载 Gasteiger-Hucke 电荷^[8]。

1.2.2 构效关系的建立 根据分子叠加结果,在叠合好的分子周围定义分子场的空间范围,使用探针原子为 sp³ 杂化的碳原子,原子半径为 0.1nm,带 e⁺ 电荷,网格步长为 0.02nm,分别计算格点上的分子场特征。

应用偏最小二乘(Partial Least Square, PLS)方法^[9]建立化合物的毒性和分子场特征之间的关系。静电场能、立体场能、氢键给体场和受体场能的势能值,以及文献中所提供的化合物毒性数据都用于模型的 PLS 计算。

2 实验结果

2.1 分子叠合 此类小分子化合物都是氯代芳烃类化合物,因此采用苯分子为叠合母核,对训练集分子进行分子叠合,所得叠合图见图 1。

2.2 CoMSIA 模型建立 随机选取化合物 1, 2, 3-三氯苯、对-硝基氯苯为测试集,表 1 中其余 11 个化合物为训练集,通过训练集所得 CoMSIA 模型中:交叉

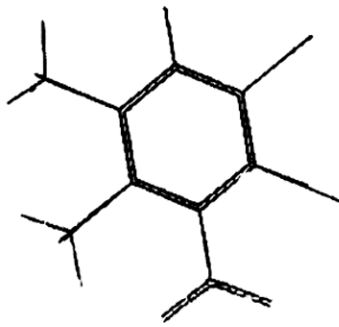


图1 以苯为模板进行叠合图

验证相关系数 q^2 为 0.702, 最佳主成分数为 5。由最佳主成分数建立的 CoMSIA 模型的传统相关系数 $r^2 = 0.947$, $F = 18.027$, 标准偏差 SE(standard error) = 0.151。各个参数对所建构效关系方程的贡献分别是: 立体场为 8.2%, 静电场为 61.0%, 疏水场为 30.9%。该 CoMSIA 模型对 11 个化合物的活性预测值与实验测定值的相关图见图 2。

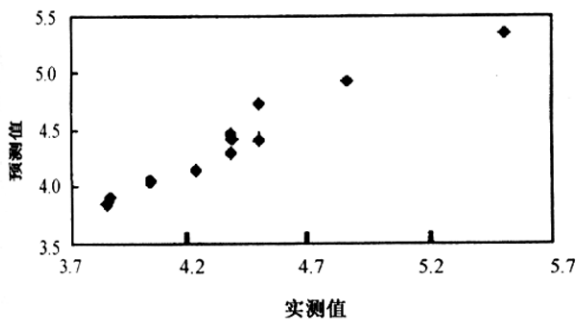


图2 化合物实验值与模型预测值相关图

表3显示了利用训练集化合物得到的 CoMSIA 模型对预测集化合物 1,2,3-三氯苯、对-硝基氯苯进行预测得到的活性预测值与实验测定值的比较, 此预测结果表明此方程是可靠的, 对氯代芳烃类化合物的毒性预测具有一定的意义。

表2 CoMSIA 模型对测试集的预测结果

化合物	实测值	预测值	残差
1,2,3-三氯苯	4.53	4.780	-0.250
对-硝基氯苯	3.94	4.109	-0.169

所建立的模型为立体场、静电场、氢键给体场及氢键受体场等势图形式, 以便于分析、预测。图3为 CoMSIA 立体场等势图, 图4为静电场等势图, 图5为 CoMSIA 氢键给体场和氢键受体场等势图。

在立体场和静电场等势图中, 绿色 (Green) 区域表示在该区域引入体积较大的基团将有利于提高化合物毒性, 而黄色 (Yellow) 区域则表明该区域附近不宜引入体积较大的取代基, 否则会降低化合物毒性; 红色 (Red) 区域表示引入负电性基团使化合物毒性

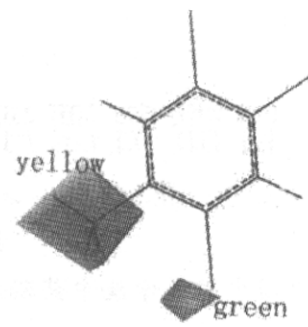


图3 CoMSIA 立体场等势图

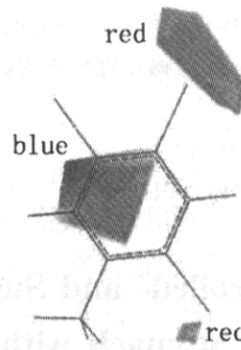


图4 CoMSIA 静电场等势图

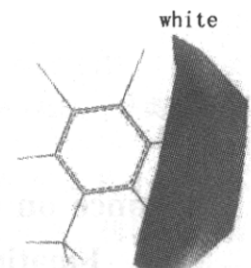


图5 CoMSIA 氢键给体场和氢键受体场等势图

将提高, 蓝色 (Blue) 区域则表示引入正电性基团有助于提高化合物毒性。在疏水场等势图中, 白色 (White) 区域表示在该区域引入亲水基团, 提高化合物毒性, 黄色 (Yellow) 区域表示在该区域引入疏水基团, 提高化合物毒性。

3 讨论

通常交叉验证相关系数 $q^2 > 0.5$ 即表明由相应的变量所建立的模型具有较好的预测能力^[10], 本模型 q^2 值为 0.702, 表明该模型具有较好的预测能力。

从 CoMSIA 模型各个参数对所建构效关系方程的贡献可以看出化合物立体场对化合物毒性的影响较小, 因此在此不作讨论。从 CoMSIA 静电场和疏水场等势图中可以看出: 在此 CoMSIA 模型中, 在甲基对位负电性增高, 则毒性提高; 在甲基邻位、间位、对位取代基亲水性越强则毒性越高; 例如 2,4,5-三氯甲苯的毒性比 2,5-二氯甲苯的毒性要高。

实验结果表明, 本实验建立的 CoMFA 模型具有较好的预测能力; 通过模型预测, 降低甲基对位负电性或减弱甲基邻位、间位、对位取代基亲水性可以降低此类化合物毒性。

氯代芳烃类化合物属于持久性有机污染物, 污染面积广且毒性较大, 对生态环境和人体健康都构成极大威胁。本文利用发光菌法, 对氯代芳烃类合

物的生物毒性进行三维结构的 QSAR 研究,建立了较好的三维结构——保留时间的 CoMFA 模型,探讨了小分子化合物毒性数据预测的方法。通过此实验,可以指导利用 QSAR 方法预测环境中未明成分的此类化合物的污染程度,并提供相关的结构类别信息:为进一步研究揭示有机污染物致毒机理以及利用 QSAR 方法指导化合物毒性数据预测提供了依据。

[参考文献]

- [1] 王连生、韩朔睽. 分子结构、性质与活性[M]. 北京: 化学工业出版社, 1997. P361-363.
- [2] Cramer RD III, Patterson DE, Bunce JD. Comparative Molecular Field Analysis (CoMFA) 1. Effect of shape on Binding of Steroids to Carrier Proteins[J]. Am Chem Soc 1988, 110: 5959-5967.
- [3] Klebe G, Abraham U, Mietzner T, Molecular Similarity Indices in a Comparative Analysis (CoMSIA) of Drug Molecular to Create and Predict their Biological Activity[J].

Med Chem, 1994, 37: 4130-4146.

- [4] 李伟, 易翔, 肖培根, 等. 五味子素类抑制 HIV 活性的三维定量构效关系研究[J]. 化学学报, 2002, 60(7): 1311-1317.
- [5] 刘仲杰, 刘叔倩. 三维定量构效关系最新研究进展[J]. 河北科技大学学报, 1999, 20(1): 17-21.
- [6] 侯廷军, 徐筱杰. 比较分子场分析方法研究的最新进展[J]. 化学进展, 2001, 13(6): 436-440.
- [7] 张燕玲, 王耘, 李伟, 等. 酚类小分子透皮吸收的三维定量构效关系研究[J]. 北京中医药大学学报, 2003, 26(6): 30-32.
- [8] 张燕玲, 郭亦然, 王耘, 等. 化合物色谱保留参数与其三维结构关系的研究[J]. 色谱, 2005, 23(3): 223-228.
- [9] Dun IIIWJ, Wolds, Edlund U. Quant Struct-Act Relat[J]. 1984, 3: 131.
- [10] 万升标, 易翔, 郭宗儒. 1-咪唑基苯并二氮杂卓类法呢基蛋白转移酶抑制剂的三维定量构效关系研究[J]. 药学学报, 2001, 36(6): 423-426.