

自相关拓扑指数与取代芳烃生物活性的定量关系*

Quantitative Structure-Activity Relationship of Substituted Aromatics with Autocorrelation Topological Index

秦正龙

Qin Zhenglong

(徐州师范大学化学系, 江苏徐州 221116)

(Department of Chemistry, Xuzhou Normal University, Xuzhou, Jiangsu, 221116, China)

摘要: 根据成键原子的结构特征, 定义其生物活性的点价为 A_i , 由 A_i 建构自相关拓扑指数 $'F$, 用其 0 阶指数 0F 、1 阶指数 1F 研究取代芳烃对斜生栅列藻 (*Scenedsmus obliquus*)、发光菌 (*Photobacterium phosphoreum*) 的急性毒性, 并给出相关方程, 其二元相关系数分别为 0.948 和 0.933, 均优于相应的文献方法。

关键词: 自相关拓扑指数 取代芳烃 定量结构-活性相关 斜生栅列藻 发光菌

中图分类号: O625; O621.2

Abstract: A novel autocorrelation topological index $'F$ based on the A_i which is a characteristic value of bioactivity for atom iis produced. The zero topological index 0F and the first topological index 1F among $'F$ are highly correlated with the acute toxicity of substituted aromatic compounds to *Scenedsmus obliquus*, *Photobacterium phosphoreum*. Their correlation coefficients are 0.948, 0.933 respectively. Their correlativities are even better than those reported in the corresponding literatures.

Key words: autocorrelation topological index, substituted aromatic, QSAR, *Scenedsmus obliquus*, *Photobacterium phosphoreum*

近年来, 根据图论发展起来的分子拓扑结构参数, 以其计算简单、应用方便、预测准确、所用参数不依赖于实验等优点, 而在 QSAR/QSPR 领域中发挥重要作用^[1,2]。随着化学工业的发展, 大量的化学品被排放到生态环境中, 而大多数化学品都对人和其他生物有直接或潜在的毒性危害。受时间和资金的限制, 人们不能一一测定这些化学品的毒性。因此, QSAR 模型的建立和发展显得尤为重要, 有了这些模型, 就能根据化合物较易测量或计算的理化参数对其毒性进行定量估算, 为风险评价提供科学依据。本文首先提出表征成键原子生物活性的点价 A_i , 由 A_i 建构一个新的连接性指数 $'F$, 并用 0 阶指数 0F 、1 阶指数 1F 研究了取代芳烃对斜生栅列藻、发光菌的急性毒性, 均取得了优于文献方法[3]的结果。

1 理论与方法

在数学上, 函数 $Y = f(x)$ 的自相关函数 $F(t)$

定义为:

$$F(t) = \int f(x)f(x+t)dx, \quad (1)$$

如果 $f(x)$ 所描述的是随 x 变化的某种理化性质, 则 $F(t)$ 反映了这种理化性质的分布情况。如把分子以隐氢图表示, 其自相关函数 $F(t)$ 可表示为 $'F$, 并称为自相关拓扑指数:

$$'F = F(t) = \sum f(i)f(j), \quad (2)$$

式中, i, j 为隐氢图中相距路径长度为 t 的 2 个(非氢)原子, $f(i), f(j)$ 为 i, j 原子的某种理化性质。任何物质的生物活性都是与组成物质的原子类型及其结构密切相关, 即与组成原子的结构特征密切相关。笔者以成键原子 i 的电负性 (x_{pi})、价电子数 (m_i)、电子层数 (n_i)、孤对电子数 (k_i)、自旋平行的单电子数 (t_i) 进行表征, 考察取代芳烃的活性与其组成原子结构的关系, 定义成键原子生物活性的点价 A_i 为:

$$A_i = m_i [n_i - (x_{pi}/x_{pc})^{1.5} (m_i - 1) / (m_c - 1) (t_i/t_c) (1 + k_i)^{0.125} (n_i - 1)^{0.01} - (t_c/t_i) h_i], \quad (3)$$

式中, $W_i = 0.6(n_i - 2)^{0.25}$, m_c, t_c, x_{pc} 分别是碳原子的价电子数、自旋平行的单电子数和电负性; h_i 为与

原子 i 直接相连的氢原子数。已知碳原子的价电子数、自旋平行的单电子数和电负性依次为 4、2、2.55, 溴原子的孤对电子数、价电子数、电子层数、自旋平行的单电子数、电负性依次为 3、7、4、1、2.96, 代入式(1) 计算得溴原子的 A_{Br} 为 5.20076, 同法可计算氯原子的 A_{Cl} 为 3.59420, 氨基中氮原子的 A_N 为 -5.52812, 硝基中氮原子、氧原子的 A_N 和 A_O 分别为 -4.19479、-5.97495。对于碳原子, 从式(1) 得到:

$$A_{c_i} = m_{c_i} - h_i = 4 - h_i, \quad (4)$$

可见, A_{c_i} 与 Randic 的碳原子支化度^[4] 是一致的。

以分子图的邻接矩阵为基础, 定义能够表征取代芳烃生物活性的自相关拓扑指数(iF), 其中 0 价项(0F)、1 价项(1F) 分别为:

$$^0F = \sum (A_i), \quad (5)$$

$$^1F = \sum (A_i \cdot A_j), \quad (6)$$

式中, 0F 等于分子中每一原子的贡献之和; 1F 等于分子中每一化学键的贡献之和。例如对氯甲苯, 其 0F 、 1F 值分别为: $^0F = 4 \times 3 + 2 \times 4 + 1 + 3.59420 = 24.594$, $^1F = 4 \times (3 \times 4) + 2 \times (3 \times 3) + 4 \times 1 + 4 \times 3.59420 = 84.377$ 。

2 0F 、 1F 与取代芳烃对斜生栅列藻、发光菌急性毒性的相关性

将文献[3] 中取代芳烃对斜生栅列藻的急性毒性 ($-\lg EC_{50}$) 及由(3)、(5)、(6) 式计算的相应 0F 、 1F 列于表1, 用最小二乘法拟合它们之间的线

表1 取代芳烃的 0F 、 1F 及其对斜生栅列藻、发光菌的毒性数据

取代芳烃	0F	1F	$-\lg EC_{50}^{1)}$		$-\lg EC_{50}^{2)}$	
			测定值	计算值	测定值	计算值
六氯苯	45.565	182.261	—	—	6.32	6.18
1,2,3,4-四氯苯	36.377	138.507	—	—	5.51	5.27
1,2,3-三氯苯	31.783	117.130	4.16	4.48	4.53	4.82
1,4-二氯苯	27.188	94.754	3.75	3.91	4.39	4.36
1,3-二氯苯	27.188	94.754	4.01	3.91	4.24	4.36
1,2-二氯苯	27.188	95.754	3.97	3.93	4.38	4.37
溴苯	24.201	80.803	3.55	3.56	3.78	4.06
1,4-二溴苯	30.402	107.606	4.42	4.26	4.54	4.64
1,3-二溴苯	30.402	107.606	4.53	4.26	4.99	4.64
对氯溴苯	28.795	101.180	4.15	4.09	4.50	4.50
2,5-二氯甲苯	29.188	105.754	4.41	4.19	4.38	4.57
对氯甲苯	24.594	84.377	3.77	3.64	3.88	4.13
对二甲苯	22.000	74.000	3.16	3.36	3.68	3.90
2,4,5-三氯甲苯	33.783	127.130	4.79	4.74	4.86	5.02
甲苯	20.000	64.000	2.94	3.11	3.08	3.69
对硝基氯苯	7.450	113.725	3.61	3.75	3.94	4.02
间硝基氯苯	7.450	113.725	3.77	3.75	4.05	4.02
硝基苯	2.855	93.348	3.19	3.22	3.82	3.58
3,4-二氯硝基苯	12.043	135.120	4.40	4.30	4.12	4.46
对硝基甲苯	4.855	103.348	3.53	3.48	3.90	3.79
间硝基甲苯	4.855	103.348	3.43	3.48	3.74	3.79
间氯苯甲醛	20.619	75.452	3.50	3.35	4.00	3.88
对氯苯甲醛	20.619	75.452	3.47	3.35	4.15	3.88
3,4-二氯苯甲醛	25.213	95.829	—	—	4.68	4.31
2,4,6-三氯苯甲醛	27.254	101.108	—	—	4.51	4.45
2,4-二氯苯胺	22.660	79.641	—	—	4.09	4.00
3,4-二氯苯胺	22.660	79.641	—	—	4.20	4.00
对氯苯胺	18.066	58.264	3.03	2.94	3.57	3.55
对溴苯胺	19.673	64.691	—	—	3.92	3.69
苯胺	13.472	37.888	—	—	3.28	3.12
1,2,4-三氯苯	31.783	116.130	4.10	4.46	—	—
氯苯	22.594	74.377	3.41	3.38	—	—
间二甲苯	22.000	74.000	3.15	3.36	—	—
邻硝基甲苯	4.805	104.348	3.53	3.49	—	—
邻二甲苯	22.000	75.000	3.42	3.38	—	—

1) 为斜生栅列藻毒性数据; 2) 为发光菌毒性数据。

(下转第6页)

Furukawa 等^[6]提出,试剂中偶联基团的变化及螯合环的大小都可能提高选择性。AADMB 中含有-COOH 结构,该试剂能与金属离子形成两个六员环的螯合结构^[6],特别是螯合环中含有双键时,六员环显得更稳定^[7]。

参考文献:

- 1 Guev S J, Zhvakina M V, Dazhina L G, et al. Determination of michel and galliam with some antipyrilazo compovnds, Zh Anal Khim, 1980, 38(7): 1274.
- 2 艾 萍, 徐其亨. 3 种新的安替比林偶氮衍生物的合成及其分析应用. 化学试剂, 1990, 12(5): 277.
- 3 薛 光, 丘星初, 朱盈权, 等. 络合物组成的测定方法. 成

都: 四川科学技术出版社, 1985.

- 4 褚少凤, 刘 巍, 田应朝, 等. 钼与 2-(4-安替比林偶氮)-5-氨基苯甲酸的显色反应的研究及其在应用. 云南大学学报(自然科学版), 2002, 24(4): 306.
- 5 Furukawa M, Shibata S. Inorganic specerophotometry, organic reagents, shozo. Bunseki, 1980, (5): 330.
- 6 沈含熙, 李建军. 杂环偶氮类有机试剂结构与性能的关系. 分析化学, 1989, 17(3): 279.
- 7 慈云祥, 周天泽. 分析化学中的配位化合物. 北京: 北京大学出版社, 1986.

(责任编辑: 邓大玉)

(上接第 2 页)

性回归方程为:

$$-\lg EC_{50} = 1.2913 + 2.7332 \times 10^{-2} {}^0F + 1.9846 \times 10^{-2} {}^1F, \quad (7)$$

$$n = 27, r = 0.948, s = 0.154, F = 106.46,$$

式中, n 为样本数, r 为相关系数, s 为估计标准误差, F 为 Fischer 检验值。(7) 式的相关性优于文献^[3]中(10)式的 0.933, 其 s 值下降了 18.9%。由(7)式给出的计算值见表 1, 从表 1 可见, 计算值与其实验值较好吻合。

将 30 种取代芳烃对发光菌的急性毒性 ($-\lg EC_{50}$) 的实验值^[3] 与对应的 0F 、 1F 关联, 建立的数学表达式为:

$$-\lg EC_{50} = 2.1586 + 3.0957 \times 10^{-2} {}^0F + 1.4307 \times 10^{-2} {}^1F, \quad (8)$$

$$n = 30, r = 0.934(0.913), s = 0.223, F = 92.26,$$

括号中为文献^[3] 使用多种特殊连接性指数 Δ^0X^V 、 Δ^1X^V 、 Δ^2X^V 、 Δ^3X^V 、 Δ^4X^rV 、 $\Delta^4X^rV_c$ 、 $\Delta^5X^rV_c$ 分别和辛醇/水分配系数 ($\lg K_{ow}$) 同一 $-\lg EC_{50}$ 回归的最佳二元相关系数。可见, 本文给出的相关性更优, 其 s 值只有文献的 89.2%, 说明 0F 、 1F 蕴含了多种特殊连接性指数、 $\lg K_{ow}$ 尚未揭示的影响其生物毒性的因素。用(8)式来估算其毒性, 从表 1 可见, 结果和实验值基本吻合。

3 结果与讨论

A_i 是表征成键原子生物活性的特征值。考察卤代苯、苯胺类、硝基苯类等取代芳烃对斜生栅列藻、发光菌的急性毒性发现, 其毒性与其组成原子及其取代基密切相关, 含氨基等取代芳烃的急性毒性较低; 含氯、溴、硝基、烷基等取代芳烃的急性毒性较高, 且随着取代基数目的增多而增大。

由 0F 、 1F 建立的取代芳烃生物活性的数学模型, 涉及的生物有斜生栅列藻、发光菌; 涉及苯环上连有 Cl、Br、NH₂、NO₂、CHO、CH₃ 等众多官能团的取代芳烃, 因此, 本文的 QSAR 模型具有生物种类和化合物类型的广泛性, 而且估算的结果优于相应的文献, 为定量估算和预测同类型其他化合物的活性提供了参考依据。

参考文献:

- 1 秦正龙. 脂肪醇物理化学性质的分子拓扑研究. 有机化学, 2002, 22(6): 436~439.
- 2 Blum D J W, Speece R E. Determining chemical toxicity to aquatic species. Environ Sci Technol, 1990, 24(3): 248~293.
- 3 王连生, 韩翔葵. 有机污染化学进展. 北京: 化学工业出版社, 1998. 193~197.
- 4 Randic M. On characterization of molecular branching. J Am Chem Soc, 1975, 97(23): 6609~6615.

(责任编辑: 黎贞崇)