

硝基多环芳烃的致突变性与理化参数之间的 定量结构活性关系*

余 刚

徐晓白

(清华大学环境工程系 北京) (中国科学院生态环境研究中心 北京)

摘 要 硝基多环芳烃因具有直接致突变性、潜在致癌性以及环境中的广泛存在而引起人们的关注。本文在硝基多环芳烃的致突变活性与理化参数(正辛醇-水分配系数、水溶解度、分子连接性指数)之间建立了10个定量结构活性关系式。并利用溶解度与致突变性之间的结构活性关系对50种硝基多环芳烃的致突变能力进行预测,正确率达78%。

关键词 硝基多环芳烃 致突变性 理化参数 定量结构活性关系

引 言

多环芳烃的结构与致癌性能的关系一直是一个非常活跃的研究领域。在近30年中,曾提出了诸如“K-区理论”、“湾区理论”等许多有价值的理论^[1]。70年代末我国学者戴乾圜在分析两种理论的基础上研究提出了“多环芳烃的致癌性能的定量分子模型——双区理论”^[2-3],令人满意地解释了多环芳烃的致癌性。几年前,王连生等比较全面地研究了多环芳烃的正辛醇-水分配系数、水溶解度以及分子连接性指数与致癌性的关系^[4-6],并提出了相应的定量结构-活性关系式,使预测致癌性能的准确度有了进一步提高。

有关多环芳烃的硝基取代物——硝基多环芳烃的研究要晚得多。在70年代末、80年代初期,因发现硝基多环芳烃具有直接致突变性和它们在环境中的存在^[7-9],人们才对它们给予极大的关注。目前关于这类化合物的结构-活性关系研究得较少,定量结构-活性关系更是如此。白乃彬等^[10]在研究影响硝基多环芳烃致突变性的结构因素时发现,单硝基化合物的分子最低未占轨道能

(Elumo)与致突变性分级活性指标间有大致相关趋势,Elumo越低,活性越高,只是他们在定量结构-活性关系上未作进一步研究。我们结合其它文献报道的致突变性(表1),在LogTA与Elumo以及正辛醇-水分配系数、溶解度、分子连接性指数之间进行相关性分析,得到了一些有意义的结果。

1 正辛醇-水分配系数与致突变性的关系

Shutsterman等^[18]在研究杂芳香三氮烯类化合物的致突变性时发现,化合物的致突变性与疏水性、电子效应有关,并得到了定量方程。对于硝基多环芳烃,我们考虑疏水性的作用,在致突变性、Elumo能、LogKow之间进行相关性分析,得到以下方程:

方程(1)~(3)中Elumo项前的系数是负的,这表明分子最低未占轨道能量低的物质,对致突变性更有利;LogKow前的系数是正的,这意味着化合物的疏水性越高,致突变性越强。疏水性的这种作用可以这样来解释:在硝基多环芳烃致突变机理中,硝基还原是一个重要过程。为了完成这个过程,硝基化合物必须穿透细胞膜,然后被还原酶活化,最后必须转移到与DNA发生反应的位置。在

收稿日期:1993-09-03

* 本工作得到国家自然科学基金资助

表 1 14种硝基多环芳烃的致突变性和理化参数

编号	化 合 物	致突变性(Rve/nmol)			LogKow ⁽¹¹⁾	LogS ⁽¹²⁾ (mol/m ³)	X _v	Elumo(ev)
		LogTA ₉₈	LogTA ₁₀	LogTA ₅₃₈				
1	1-硝基萘	-0.16	0.51	-1.31	3.05	-1.38	3.910	0.0089
2	2-硝基萘	-0.30	0.40	-1.70	3.20	-1.37	3.904	0.0139
3	2-硝基蒽	2.95	3.05		4.19	-3.22	5.309	-0.0092
4	2-硝基菲	2.11	1.79		4.37	-3.22	5.315	0.0272
5	1-硝基蒽	2.66	2.26	1.93	5.06	-4.21	6.065	-0.0132
6	2-硝基蒽	3.35	2.67		4.96	-4.20	6.059	0.0074
7	4-硝基蒽	3.39	2.77		4.96	-4.21	6.060	-0.0083
8	1,3-二硝基蒽	5.04	3.38	4.90	4.70	-4.87	6.570	-0.0423
9	1,6-二硝基蒽	5.06	4.09	4.79	4.70	-4.87	6.570	-0.0485
10	1,8-二硝基蒽	5.41	4.74	5.54	4.70	4.87	6.570	0.0475
11	1,3,6-三硝基蒽	4.61	3.87	4.31	4.44	-5.53	7.075	-0.0749
12	1-硝基苯并(a)蒽	3.20	3.16		5.80	-6.05	7.476	-0.0246
13	3-硝基苯并(a)蒽	3.03	3.28		5.80	-6.05	7.476	-0.0223
14	6-硝基蒽	2.43	2.27		4.37	-5.08	6.732	0.0009

$$\text{LogTA}_{98} = -41.15\text{Elumo} + 0.853\text{LogKow} - 1.60 (r = 0.846, s = 0.989, n = 14) \quad (1)$$

$$\text{LogTA}_{100} = -29.00\text{Elumo} + 0.614\text{LogKow} - 0.57 (r = 0.893, s = 0.605, n = 14) \quad (2)$$

$$\text{LogTA}_{1538} = -55.21\text{Elumo} + 1.440\text{LogKow} - 5.21 (r = 0.968, s = 0.899, n = 7) \quad (3)$$

硝基多环芳烃的这种移动过程中,疏水性都可能对其有影响。同时,疏水性也可能影响活化的化合物(可能是nitreniumion)与DNA的最初连接。

以上方程是疏水性在硝基多环芳烃致突变性方面起作用的重要证据。或许可以推断,疏水性对其致癌性也有作用。

2 溶解度与致突变性的关系

溶解度是影响污染物环境行为的重要性质,有机物在水中的溶解度亦是其亲脂性的一种量度。在前面的研究中我们发现,硝基多环芳烃的水溶解度与草鱼体内的生物富集因子有较好的相关性^[14]。由于硝基多环芳烃的活化过程中其反应速度与分子形状、溶解度、正辛醇-水分配系数等因素有关。据此,我们在溶解度、Elumo能与致突变性之间进

行相关分析,得到以下方程(4)~(6):

如果我们单独考虑溶解度因素,用预测的50个化合物的溶解度对LogTA₉₈作图(图1)。

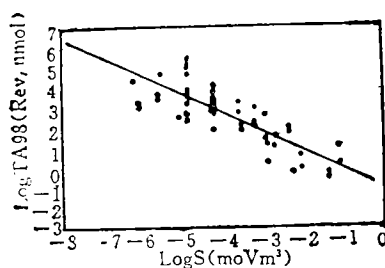


图1 硝基多环芳烃溶解度与致突变性LogTA₉₈之间的相关性

由图可见二者之间的线性关系比较明显。进行相关性分析得出的结果见方程(7):

$$\text{LogTA}_{98} = -30.62\text{Elumo} - 0.542\text{LogS} + 0.236 (r = 0.857, s = 1.011, n = 14) \quad (4)$$

$$\text{LogTA}_{100} = -21.50\text{Elumo} - 0.388\text{LogS} + 0.758 (r = 0.885, s = 0.626, n = 14) \quad (5)$$

$$\text{LogTA}_{1538} = -12.41\text{Elumo} - 1.38\text{LogS} + 3.21 (r = 0.968, s = 0.896, n = 7) \quad (6)$$

$$\text{LogTA}_{98} = -0.960\text{LogS} - 1.081 (r = 0.813, s = 0.92, n = 0.50) \quad (7)$$

表 2 硝基多环芳烃致突变性的实验值与预测值

编 号	化 合 物	LogS	LogTA ₉₈	
			预测值(等级)	实验 ⁽¹⁶⁾ (等级)
1	5-硝基茚	-1.12	-0.01(-/+)	0.08(-/+)
2	6-硝基茚	-1.12	-0.01(-/+)	0.96(-/+)
3	4-硝基联苯	-2.25	1.08(+)	-0.30(-/+)
4	3,4'-二硝基联苯	-2.90	1.70(+)	0.23(-/+)
5	4,4'-二硝基联苯	-2.90	1.70(+)	1.17(+)
6	2,3',4-三硝基联苯	-3.56	2.34(+++)	2.03(+++)
7	3,3',4-三硝基联苯	-3.56	2.34(+++)	2.05(+++)
8	22',44'-四硝基联苯	-4.21	2.96(+++)	2.66(+++)
9	33',44'-四硝基联苯	-4.23	2.98(+++)	2.85(+++)
10	1-硝基萘	-1.38	0.24(-/+)	-0.60(-/+)
11	2-硝基萘	-1.37	0.23(-/+)	-0.30(-/+)
12	1,3-二硝基萘	2.04	0.88(-/+)	0.05(-/+)
13	1,5-二硝基萘	-2.05	0.89(-/+)	0.52(-/+)
14	1,6,7-三硝基萘	-2.70	1.51(+)	1.51(+)
15	3-硝基茈	-2.36	1.18(+)	1.77(+)
16	5-硝基茈	-2.36	1.18(+)	1.91(+)
17	3-硝基-1,2-二氢茈	-2.75	1.56(+)	1.00(+)
18	2-硝基茈	-2.96	1.76(+)	1.43(+)
19	3-硝基-9-茈萸	-2.96	1.76(+)	2.58(+++)
20	2,5-二硝基茈	-3.62	2.39(+++)	3.20(+++)
21	2,7-二硝基茈	-3.61	2.39(+++)	2.67(+++)
22	2-硝基蒽	-3.22	2.01(+++)	2.95(+++)
23	2-硝基菲	-3.22	2.01(+++)	2.11(+++)
24	9-硝基菲	3.23	2.01(+++)	2.25(+++)
25	1-硝基荧蒽	-4.21	2.96(+++)	2.74(+++)
26	2-硝基荧蒽	-4.21	2.96(+++)	2.99(+++)
27	3-硝基荧蒽	-4.21	2.96(+++)	3.74(+++)
28	7-硝基荧蒽	-2.21	2.96(+++)	2.05(+++)
29	8-硝基荧蒽	-2.21	2.96(+++)	4.05(+++)
30	1,2-二硝基荧蒽	-4.87	3.59(+++)	5.02(+++)
31	2,3-二硝基荧蒽	-4.87	3.59(+++)	2.62(+++)
32	2,4-二硝基荧蒽	-4.87	3.59(+++)	3.11(+++)
33	2,5-二硝基荧蒽	-4.87	3.59(+++)	2.32(+++)
34	3,4-二硝基荧蒽	-4.87	3.59(+++)	3.62(+++)
35	3,7-二硝基荧蒽	-4.86	3.59(+++)	5.08(+++)
36	3,9-二硝基荧蒽	-4.87	3.59(+++)	5.02(+++)
37	1,2,4-三硝基荧蒽	-5.59	4.29(+++)	3.56(+++)
38	2,3,5-三硝基荧蒽	-5.59	4.25(+++)	3.44(+++)
39	1-硝基蒽	-4.21	2.96(+++)	2.66(+++)
40	2-硝基蒽	-4.21	2.95(+++)	3.35(+++)
41	4-硝基蒽	-4.21	2.96(+++)	3.39(+++)
42	1,3-二硝基蒽	-4.87	3.59(+++)	5.04(+++)
43	1,6-二硝基蒽	-4.87	3.59(+++)	5.06(+++)
44	1,8-二硝基蒽	-4.87	3.59(+++)	5.41(+++)
45	2,7-二硝基蒽	-4.85	3.58(+++)	4.58(+++)
46	1,3,6-三硝基蒽	-5.53	4.23(+++)	4.61(+++)
47	1,3,6,8-四硝基蒽	-6.19	4.86(+++)	4.30(+++)
48	6-硝基蒽	5.08	3.80(+++)	2.43(+++)
49	1-硝基苯并(a)蒽	-6.05	4.73(+++)	3.20(+++)
50	3-硝基苯并(a)蒽	-6.05	4.73(+++)	3.03(+++)

我们利用式(7)对 LogTA_{98} 进行预测,结果列在表2中。为了便于比较,采用Klopman⁽¹⁵⁾建议的分级方法: LogTA_{98} 小于1的为无活性(以-/+表示);在1与2之间的为弱活性(以+表示);在2与3之间的为中等活性(以++表示);3以上的为强活性(以+++表示)。分级结果亦列在表2中。对比预测结果与实验结果可知,正确率达78%。

方程(4)~(7)中, LogS 前的系数是负的,这表明溶解度小的化合物在显示致突变性时更有利。这种关系可能是因为溶解度小的化合物,其脂溶性较强,它们较容易富集

$$\text{LogTA}_{98} = -30.70\text{Elumo} + 0.708\text{Log}^1\text{Xv} - 1.78 (r = 0.857, s = 1.012, n = 14) \quad (8)$$

$$\text{LogTA}_{100} = -21.55\text{Elumo} + 0.507\text{Log}^1\text{Xv} - 0.687 (r = 0.885, s = 0.627, n = 14) \quad (9)$$

$$\text{LogTA}_{1538} = -12.27\text{Elumo} + 1.819\text{Log}^1\text{Xv} - 8.42 (r = 0.968, s = 0.896, n = 7) \quad (10)$$

由于致突变过程所包括的作用机理非常复杂,加上样品不纯常常影响致突变性的测定结果,我们所采用的致突变性数据有些是几个实验室测定结果的平均值,其中有些数据之间相差较大,所以在式(1)~(10)所示的定量结构活性关系中具有一定的偏差,这是不必奇怪的。但是这些工作对预测硝基多环芳烃的致突变性、研究其致突变机理仍有较大的意义。我们认为,如果对大量不同结构的硝基多环芳烃进行研究,对分子能量、理化参数进行综合考虑,将得到更有意义的结果。

4 参 考 文 献

- 1 Lowe, J. P., Silverman, B. D. Carcinogenicity of polycyclic aromatic hydrocarbons: A dialogue, *J. Mol. Struct.* 1988, 179, 47
- 2 戴乾圆. 化学致癌剂及化学致癌机理的研究——多环芳烃致癌性能的定量分子轨道模型——“双区理论”. *中国科学*, 1979, 10, 964
- 3 陈洪, 戴乾圆. 多环芳烃“双区”理论的定量研究. *环境化学*, 1982, 1(4), 253
- 4 王连生, 汪小江, 许鸥咏等. 多环芳烃的分配系数与双区理论. *环境科学学报*, 1987, 7(2), 240
- 5 王连生, 汪小江. 多环芳烃的溶解度与双区理论. *中国科学(B辑)*, 1988, 9, 906

在生物体内, 这使硝基多环芳烃有更多的机会被还原, 进而与DNA发生作用。

3 分子连接性指数与致突变性

硝基多环芳烃是疏水性比较高的化合物,测定它们的正辛醇-水分配系数和溶解度比较麻烦。虽然可以用Leo法估算Kow,常常误差较大。由于溶解度等参数与分子连接性指数有关,而分子连接性指数在较大程度上反应出分子结构的变化。分子连接性指数大,分子表面积增大,难以穿过细胞膜。用分子连接性指数与致突变性相关,得到以下方程:

$$\text{LogTA}_{98} = -30.70\text{Elumo} + 0.708\text{Log}^1\text{Xv} - 1.78 (r = 0.857, s = 1.012, n = 14) \quad (8)$$

$$\text{LogTA}_{100} = -21.55\text{Elumo} + 0.507\text{Log}^1\text{Xv} - 0.687 (r = 0.885, s = 0.627, n = 14) \quad (9)$$

$$\text{LogTA}_{1538} = -12.27\text{Elumo} + 1.819\text{Log}^1\text{Xv} - 8.42 (r = 0.968, s = 0.896, n = 7) \quad (10)$$

- 6 王连生等. 有机污染化学进展. 南京: 南京大学出版社, 1991, 86
- 7 Pitts, J. N., Grosjean, D., Mischke, T. M., et al. Mutagenic activity of airborne particulate organic pollutants. *Toxicol. Let.* 1977, 1:65
- 8 Talcott, R. E., Wei, E. Airborne mutagens bioassayed in *Salmonella Typhimurium*, *J. Nat. Cancer Institute*. 1977, 58, 449
- 9 Rosenkranz, H.S. Direct-acting mutagens in diesel extracts: magnitude of the problem, *Mutat. Res.*, 1982, 101, 1
- 10 白乃华, 王忠成. 硝基多环芳烃结构对鼠伤寒沙门氏菌致变性能关系的研究. *环境化学*, 1989, 8(6), 15
- 11 余刚, 徐晓白. 硝基多环芳烃的正辛醇-水分配系数. *环境化学*, 1993, 12(4):299
- 12 Yu Gang, Xu Xiaobai. Investigation of aqueous solubilities of nitro-PAHs by dynamic couple-column HPLC, *Chemosphere*, 1992, 24(12), 1699
- 13 Shutsterman, A. J., Debnath, A. K., Hansch, C., et al., Mutagenicity of dimethyl heteroaromatic triazenes in the Ames test: the role of hydrophobic and electronic effects, *Mol. Pharmacol.*, 1989, 36, 939
- 14 Klopman, G., et al. Structural requirements for the mutagenicity of environmental nitroarenes, *Mutat. Res.* 1984, 126(3), 227
- 15 余刚, 徐晓白. 硝基多环芳烃的致突变性-结构关系研究进展. *重庆环境科学*, 1993, 15(5):34

(下转第41页)

收集和运送, 分类处理和利用。

加强目前现有的城市生活垃圾收集、运输、堆放的管理, 防止裸露堆化给地下水和周围环境带来的严重影响。

减少城市生活垃圾的发生量的主要措施是: 提高废品回收效率, 增加气体燃料的供应, 增加半成品的供应, 以及控制城市人口的增长。

综上所述, 如何尽快解决我国城市生活垃圾的收集、运输、处理等一系列技术管理

问题, 已成为我国环境科学工作者面临的又一重大问题, 应引起我国环保部门及环保工作者的高度重视。

4 参 考 文 献

- 1 荆治严. 环境科学丛刊, 1992, 11(3);
- 2 高吉喜等. 环境科学进展, 1993, 1(5);
- 3 毛文水, 文剑平. 中国的环境问题与对策. 北京: 中国科学技术出版社, 1993

STATUS QUO AND TECHNICAL RESPONSE STRATEGY OF MUNICIPAL REFUSE IN CHINA

Liu Xinying

(Research Centre for Eco-Environmental Sciences, Academia Sinica Beijing)

Abstract This paper dealt with the dumping and component of domestic refuses from the cities of China and the techniques for treating them, the response strategies was also recommended for the treatment of municipal refuses.

Key words Domestic refuse Component Treatment technology

(上接第16页)

THE QSARs BETWEEN MUTAGENICITIES AND PARAMETER OF NITRO-PAHs

Yu Gang

(Department of Environmental Engineering, Tsinghua University Beijing)

Xu Xiaobai

(Research Center for Eco-environmental Sciences, Academia Sinica Beijing)

Abstract Nitrated polycyclic aromatic hydrocarbons(nitro-PAHs) are a class of important pollutants with significant direct-acting mutagenicity and potential carcinogenicity. They have been detected in many environmental samples, such as air particulates, diesel engine exhausts, river sediments, etc. This paper mainly concerns with some of the structure-activity relationships of nitro-PAHs. 10 Linear equations of Quantitative structure-activity relationships between the parameter and mutagenicities of nitro-PAHs were described. The mutagenicities of 50 nitro-PAHs were predicted from their solubilities for the first time with satisfaction.

Key words Nitrated PAHs Mutagenicity Physico-chemical Parameter Quantitative Structure-activity Relationships(QSARs)