

PBBs 分子多光谱效应 3D-QSAR 模型构建及其在分子修饰中的应用

杨璐泽, 刘 淼*

吉林大学新能源与环境学院, 吉林 长春 130012

摘 要 多溴联苯(PBBs)作为一种添加型阻燃剂,可从产品中缓慢释放出来,并在环境介质和生物体中富集并产生危害,红外和紫外光谱可以对 PBBs 进行检测,具有检测迅速、无二次污染、操作简单等优点。结合功效系数法综合 PBBs 红外振动和紫外吸收两种光谱效应,构建兼具双光谱效应的 CoMFA 模型,根据模型三维等势图设计红外、紫外光谱增强的衍生物,并对衍生物进行稳定性、功能性和环境友好性评价。研究表明,CoMFA 模型主成分 n 为 3,交叉验证系数 q^2 为 0.532(>0.5),表明所建模型具有好的预测能力;模型标准偏差 SEE 为 0.013(<0.95),检验值 F 为 38.281,非交叉验证系数 R^2 为 0.935(>0.9),表明模型具有较好的拟合能力;加扰稳定性试验参数 Q^2 为 0.51, cSDEP 为 0.04, dq^2/dr^2_{yy} 为 0.95 (<1.2),模型具有好的鲁棒性;通过测试集进行外部验证,标准误差 SEP 为 0.03, r^2_{pred} 为 0.73(>0.6),表明模型具有好的外部预测能力,立体场和静电场贡献率分别为 44.8%和 55.2%。根据模型三维等势图信息引入正电性、体积大的取代基团对目标分子 PBB-153 进行取代修饰,共设计了 7 个 PBB-153 衍生物,双光谱效应综合值较目标分子增加 10.15%~29.12%。高斯计算结果表明所设计的衍生物吉布斯自由能值小于 0,正频值大于 0, C-Br 键解离焓与目标分子相比变化较小,衍生物具有较好的环境稳定性和功能性。此外,所设计的衍生物环境持久性、远距离传输性、毒性和生物富集性降低,具有环境友好性特征。模型验证发现衍生物红外、紫外单光谱效应均上升,衍生物(4-OCN-5-NO-PBB-153)两种光谱变化比率为 0.79,接近模型所设置的权重比例 1:1,且双光谱效应模型三维等势图基本包含了单光谱效应模型三维等势图的信息,所构建的综合模型具有一定的准确性和可靠性。所建立的双光谱效应模型可以实现对两种单光谱效应的同步修饰和综合分析,为其他污染物光谱检测综合评价提供思路。

关键词 多溴联苯; 红外/紫外光谱; 三维定量构效关系; 功效系数法; 分子修饰

中图分类号: O657.3 **文献标识码:** A **DOI:** 10.3964/j.issn.1000-0593(2021)02-0430-05

引 言

多溴联苯(PBBs)是一类溴系阻燃剂,其中 PBB-153 分子被列为持久性有机污染物^[1]。研究者从大气^[2]、地表水^[3]、土壤^[4]等环境基质,以及人血清^[5-6]、鸟类^[7]、鱼类^[8]等生物体中均检测到了 PBBs,浓度范围为 0.024~6 800 $\text{ng} \cdot \text{g}^{-1}$ 。

红外光谱具有仪器操作简单、无二次污染等优点;紫外光谱具有检测迅速、能够在线监测等优点。环境中 PBBs 多为痕量,目前的光谱检出限较高,如红外检测限为 1%,无法满足对 PBBs 准确的测定。研究红外和紫外光谱强度可以分析 PBBs 的检测难易程度,但单一的光谱数据无法实现双

光谱效应的综合分析。

计算部分 PBBs 分子的红外和紫外光谱,尝试构建兼具两种光谱效应的 PBBsCoMFA 模型并设计光谱检出能力增强的 PBBs 衍生物,为其他污染物光谱检测综合评价提供思路。

1 实验部分

1.1 基于高斯计算的 PBBs 红外和紫外光谱检测性分析

利用 Gaussian 09 软件^[9]在 B3PW91/6-31G* 水平基于密度泛函和含时密度泛函理论分别计算 16 个 PBBs 分子的红外光谱和紫外光谱,获取分子最高红外振动和紫外吸收强度,以评价 PBBs 的环境检出性。

收稿日期: 2020-01-06, 修订日期: 2020-04-26

基金项目: 国家自然科学基金项目(61876071)和吉林省科技发展计划项目(20180201003SF)资助

作者简介: 杨璐泽, 1995 年生, 吉林大学新能源与环境学院博士研究生 e-mail: yanglz19@mails.jlu.edu.cn

* 通讯作者 e-mail: liumiao@jlu.edu.cn

1.2 基于功效系数评价法的 PBBs 多光谱效应综合评价体系

功效系数法首先对评价指标进行无量纲化处理,赋予各评价指标权重,求出加权线性综合值,公式见式(1)和式(2)

$$F_i = 60 + 40(x - x_{\min}) / (x_{\max} - x_{\min}) \quad (1)$$

$$F = 0.5F_1 + 0.5F_2 \quad (2)$$

式中, i 为 PBBs 不同光谱($i=1, 2$ 分别为红外和紫外光谱强度), x_{\min} 和 x_{\max} 分别为 i 光谱强度最小值和最大值, F_i 为 i 光谱无量纲化处理的数值, F 为两种光谱加权后的的综合值。

1.3 兼具双光谱效应的 PBBs CoMFA 模型构建

在 Sybyl-x2.0 软件中画出 PBBs 的分子结构,再应用其中的 Minimize 模块将所有分子优化为最稳定结构。以 3:1 比例^[10-12] 随机选择 12 个 PBBs 分子为训练集,其余为测试集,构建 PBBs 双光谱效应的 CoMFA 模型。

对模型进行偏最小二乘法分析,采用抽一法对训练集化合物进行交叉验证(评价参数:交叉验证系数 q^2 和最佳主成分数 n);通过非交叉验证回归进行回归分析(评价参数:非交叉验证系数 R^2 ,标准偏差 SEE、检验值 F),并得到分子力场(立体场、静电场)贡献率;采用加扰稳定性试验检验模型的鲁棒性(评价参数 Q^2 , cSDEP, dq^2/dr^2yy);采用交叉验证法检验模型的外部预测能力(评价参数 SEP 和 r_{pred}^2),分析所建立模型的三维等势图,确定引入取代基团的位点和性质。

1.4 基于高斯计算的 PBBs 衍生物稳定性、功能性评价

利用 Gaussian 09 软件在 B3PW91/6-31G * 水平基于密度泛函理论计算 PBBs 衍生物的正频(frequency)、吉布斯自由能(ΔG)和 C-Br 键解离焓(dissociation enthalpy)。正频和 ΔG 评价 PBBs 衍生物的稳定性,正频为正数,说明分子可以在环境中存在; ΔG 为负值说明衍生物合成反应可以自发进行。理论上,C-Br 键解离焓降低的 PBBs 衍生物具有更好的阻燃性。

2 结果与讨论

2.1 兼具双光谱效应的 PBBsCoMFA 模型构建及分析

2.1.1 PBBs 双光谱效应 CoMFA 模型构建

PBBs 分子最高红外振动和紫外吸收强度值代表相应的光谱检测灵敏度。表 1 列举了 PBBs 最高红外振动和紫外吸收强度计算值、去量纲数值及两种光谱强度综合效应值。以具有最高的双光谱强度综合值的 PBB-153 分子为模板分子对 PBBs 进行公共骨架叠合,建立 PBBs 双光谱效应的 CoMFA 模型。结果表明,CoMFA 模型主成分 n 为 3,交叉验证系数 q^2 为 0.532(>0.5),表明所建模型具有好的预测能力;模型标准偏差 SEE 为 0.013(<0.95),检验值 F 为 38.281,非交叉验证系数 R^2 为 0.935(>0.9),表明模型具有较好的拟合能力;加扰稳定性试验参数 Q^2 为 0.51, cSDEP 为 0.04, dq^2/dr^2yy 为 0.95(<1.2),模型有良好的鲁棒性;通过测试集进行外部验证,标准误差 SEP 为 0.03, r_{pred}^2 为 0.73(>0.6),表明模型具有好的外部预测能力^[13]。同时,立体场和静电场的贡献率分别为 44.8%和 55.2%。

2.1.2 PBBs 双光谱效应 CoMFA 模型三维等势图分析

以目标分子 PBB-153(图 1)为例,分析 PBBs 双光谱效应 CoMFA 模型的三维等势图(图 2)。三维等势图静电场(a)和立体场(b)中,在蓝色区域和绿色区域内引入正电性大和体积大的基团、在红色区域和黄色区域内引入负电性大和体积小的基团会增强相应的性质^[14]。图 2 中,蓝色分布在 3,3'和 6'号取代基末端,红色分布在 4 和 5 号取代基末端;绿色分布在 4 和 5 号取代基末端,黄色分布在 3'号取代基附近。结合等势图选择负电性强、体积大的基团修饰目标分子 4 和 5 号位点。

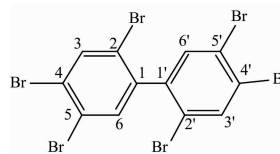


图 1 PBB-153 分子结构图

Fig. 1 Molecular structure of PBB-153

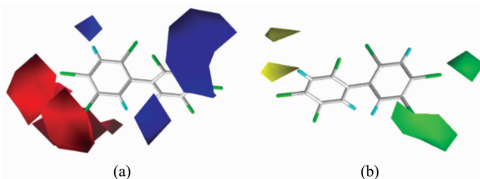


图 2 CoMFA 静电场(a)、立体场(b)三维等势图

Fig. 2 Contour maps of CoMFA model, electrostatic fields (a); steric fields (b)

2.2 高光谱检出能力的 PBB-153 衍生物设计及评价

2.2.1 PBB-153 衍生物设计及双光谱综合检出能力预测

根据双光谱效应 CoMFA 模型三维等势图,对 PBB-153 分子进行取代修饰,设计了 7 个 PBB-153 衍生物,预测衍生物的双光谱综合效应值(表 1),衍生物综合效应值增加范围为 10.15%~29.12%,综合效应值升高的衍生物 4、5 号位点取代基团与 Br 原子相比均具有更高的负电性和体积,符合三维等势图信息。

2.2.2 高光谱检出能力 PBB-153 衍生物环境稳定性和功能性评价

PBB-153 衍生物的环境稳定性和功能性评价参数值列于表 2。7 个衍生物的 ΔG 均小于 0,正频均为正数。衍生物 C-Br 键解离焓较目标分子变化较小,保留了目标分子的阻燃特性,说明所设计的衍生物均具有良好的环境稳定性和功能性。

2.2.3 高光谱检出效应 PBB-153 衍生物环境友好性评价

利用 EPIWEB 数据库^[15] 预测 PBB-153 衍生物的 POPs 参数(表 3)。生物降解性是评估污染物环境持久性的重要依据^[16],衍生物的生物降解能力变化为 28.48%~60.59%,衍生物的生物降解性均高于目标分子;衍生物 $\log t_{1/2}(\text{air})$ 变化比率范围为 -64.22%~-26.93%,所设计的衍生物在空气中的半衰期均低于目标分子;衍生物 $\log LC_{50}$ 变化比率为 34.51%~171.71%,毒性均降低;衍生物 $\log K_{ow}$ 值变化比

表 1 PBB-153 衍生物双光谱效应预测值和变化比率

Table 1 Prediction of combined effect values and change rate of PBB-153 derivatives for double spectral properties

No.	PBBs derivatives	Combined effect values of double spectral properties (logF)	Change rate of F/%
0	PBB-153	1.98	
1	4-NO-5-OCHO-PBB-153	2.09	29.12
2	4-NO-5-ONO ₂ -PBB-153	2.04	15.88
3	4,5-SO ₃ H-PBB-153	2.03	12.46
4	4-OCN-5-NO-PBB-153	2.05	18.58
5	4-OCHO-5-NO-PBB-153	2.02	10.15
6	4-COOH-5-NO-PBB-153	2.09	30.62
7	4-COOH-5-ONO-PBB-153	2.04	15.61

表 2 PBB-153 衍生物稳定性和功能性评价

Table 2 Stability and functional evaluation of PBB-153 derivatives

No.	PBBs derivatives	$\Delta G/(a. u.)$	Frequency	Dissociation enthalpy/(a. u.)	Change rate/%
0	PBB-153		20.27	83.37	
1	4-NO-5-OCHO-PBB-153	-0.18	16.31	82.75	-0.75
2	4-NO-5-ONO ₂ -PBB-153	-0.17	12.10	82.81	-0.68
3	4,5-SO ₃ H-PBB-153	-0.17	16.60	83.24	-0.16
4	4-OCN-5-NO-PBB-153	-0.15	15.48	82.72	-0.78
5	4-OCHO-5-NO-PBB-153	-0.19	17.56	83.51	0.16
6	4-COOH-5-NO-PBB-153	-0.19	15.41	83.21	-0.20
7	4-COOH-5-ONO-PBB-153	-0.21	16.05	83.24	-0.16

表 3 PBB-153 衍生物环境友好性评价参数

Table 3 Environmental friendliness parameters of PBB-153 derivatives

No.	PBBs derivatives	$\log K_{ow}$	Chagerate /%	$\log(t_{1/2})$ (air)	Chagerate /%	$\log LC_{50}$	Chagerate /%	Biodegradation value	Chagerate /%
0	PBB-153	9.10		1.92		-3.66		1.00	
1	4-NO-5-OCHO-PBB-153	6.24	-31.43	0.71	-63.24	-0.61	83.27	1.60	60.59
2	4-NO-5-ONO ₂ -PBB-153	7.69	-15.49	1.40	-26.93	-2.40	34.51	1.42	42.53
3	4,5-SO ₃ H-PBB-153	3.21	-64.73	1.39	-27.56	2.63	171.71	1.55	55.58
4	4-OCN-5-NO-PBB-153	5.80	-36.26	0.69	-64.22	-0.76	79.12	1.46	46.54
5	4-OCHO-5-NO-PBB-153	6.24	-31.43	0.69	-64.22	-0.61	83.27	1.28	28.48
6	4-COOH-5-NO-PBB-153	6.73	-26.04	0.89	-53.50	-0.60	83.75	1.54	54.57
7	4-COOH-5-ONO-PBB-153	6.73	-26.04	0.72	-62.29	-0.07	97.97	1.51	51.56

率为-15.49%~-64.73%，PBB-153 衍生物分子生物富集性均降低。筛选得到衍生物具有更好的环境友好性。

2.3 PBBs 双光谱效应 CoMFA 模型验证

2.3.1 基于红外、紫外单光谱效应预测值的 CoMFA 模型验证

建立红外和紫外单光谱效应 CoMFA 模型并预测 PBB-153 衍生物的红外和紫外单光谱效应值(表 4)。衍生物的最高红外和紫外强度均上升,说明所建立的双光谱 CoMFA 模型可有效实现红外振动和紫外吸收强度增强的 PBBs 衍生物设计。4 号衍生物两种光谱变化比率为 0.79,接近模型所设置的权重 1:1,说明所构建双光谱 CoMFA 模型具有一定的准确性。

2.3.2 基于红外、紫外单光谱效应三维等势图的 CoMFA 模型可靠性分析

为验证双光谱效应 CoMFA 模型是否涵盖了两种单光谱效应特性,表 5 列出了 PBB-153 分子光谱双效应与单效应模型的三维等势图。紫外单光谱效应模型立体场等势图中绿色区域主要分布于 4,5,4',5'位点,与双光谱模型等势图一致,而红外单光谱效应模型立体场全部位点均处于黄色区域内。比较双光谱效应和单光谱效应静电场等势图可发现,4 号位点均处于红色区域,双光谱效应和红外单光谱效应 5 号位点均处于红色区域,三个模型的静电场等势图具有一定的相似性。此外,三个模型立体场影响均低于静电场,双光谱效应 CoMFA 模型等势图基本包含了两个单光谱效应模型等势图的信息,可为同时设计红外振动、紫外吸收单光谱效应增强的衍生物提供方案,具有一定的可靠性。

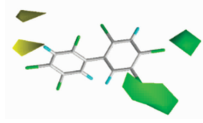
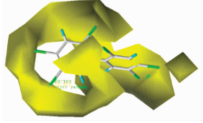
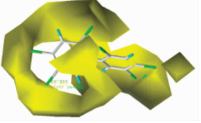
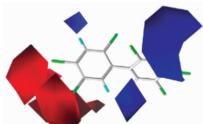
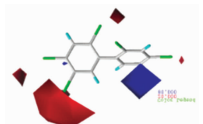
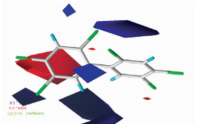
表 4 PBB 衍生物的红外振动和紫外吸收最高强度及变化比率

Table 4 The highest IR vibration and UV absorption intensity and their change ratio for PBB derivatives

No.	PBB derivatives	Highest IR vibration intensity	Change rate/%	Highest UV absorption intensity	Change rate/%	The ratio of two spectral changes
0	PBB-153	688.69		5 019.07		
1	4-NO-5-OCHO-PBB-153	1 981.53	187.72	6 792.04	35.32	5.31
2	4-NO-5-ONO ₂ -PBB-153	1 241.65	80.29	15 275.66	204.35	0.39
3	4,5-SO ₃ H-PBB-153	1 725.84	150.60	8 336.81	66.10	2.28
4	4-OCN-5-NO-PBB-153	1 218.99	77.00	9 885.53	96.96	0.79
5	4-OCHO-5-NO-PBB-153	1 081.43	57.03	5 164.16	2.89	19.73
6	4-COOH-5-NO-PBB-153	1 990.67	189.05	2 3442.29	367.06	0.52
7	4-COOH-5-ONO-PBB-153	1 406.05	104.16	5 610.48	11.78	8.84

表 5 红外振动、紫外吸收单光谱效应和双光谱效应 CoMFA 模型三维等势图

Table 5 The contour maps of CoMFA models of single activity and double activities of the IR vibration and UV absorption spectra

	CoMFA model of double activities	CoMFA model of IR vibration spectrum	CoMFA model of UV absorption spectrum
Steric	 44.8%	 44.1%	 39.8%
Electrostatic	 55.2%	 55.9%	 60.2%

3 结 论

构建了兼具红外振动、紫外吸收双光谱效应的 CoMFA

模型, 成功设计并筛选了 7 个双光谱强度上升、环境稳定、功能性良好同时环境友好性改善的 PBB-153 衍生物, 提升了 PBBs 的检出灵敏度, 为污染物多光谱检测和分子修饰提供研究思路。

References

- [1] LIU Guo-ruì, LI Li, SUN Su-fang, et al(刘国瑞, 李 丽, 孙素芳, 等). Progress in Chemistry(化学进展), 2014, 1(8): 1434.
- [2] ZHENG Xiao-yan, YU Jian-zhao, XU Xiu-yan, et al(郑晓燕, 于建钊, 许秀艳, 等). Chinese Journal of Chromatography(色谱), 2015, 3(10): 1071.
- [3] Daso A P, Fatoki O S, Odendaal J P. Environmental Science and Pollution Research, 2013, 20(8): 5168.
- [4] YANG Yan, WEN Xin, PENG Ming-guo, et al(杨 彦, 温 馨, 彭明国, 等). China Environmental Science(中国环境科学), 2017, 37(12): 4781.
- [5] Yang Q Y, Qiu X H, Li R, et al. Chemosphere, 2013, 91(2): 205.
- [6] Jacobson M H, Darrow L A, Barr D B, et al. Environmental Health Perspectives, 2017, 125(9): 1.
- [7] Sun Y X, Luo X J, Ling M, et al. Environmental Pollution, 2011, 162: 381.
- [8] Chokwe T B, Okonkwo J O, Sibali L L, et al. Environ. Sci. Pollut. Res. Int., 2015, 22(15): 11922.
- [9] Qu R J, Liu H X, Feng M B, et al. J. Chem. Eng. Data, 2012, 57: 2442.
- [10] Ren Z X, Wang Y W, Xu H L, et al. Int. J. Environ. Res. Public Health, 2019, 16: 1.
- [11] Tong L D, Guo L X, Lv X J, et al. Journal of Molecular Graphics and Modelling, 2017, 71: 1.
- [12] Silakari O, Chand S, Bahia M S. Molecular Informatics, 2012, 31: 659.
- [13] Zhao Y S, Zhao J H, Huang Y, et al. Journal of Hazardous Materials, 2014, 278: 320.
- [14] Lin Hui, Li Shengrong, Li Shiyao, et al. Letters in Drug Design & Discovery, 2017, 14(3): 306.
- [15] Kuramochi H, Takigami H, Scheringer M, et al. Science of The Total Environment, 2014, 491-493: 108.

[16] LI Yan-ying, LI Xue-hua, YANG Xian-hai, et al(李彦莹, 李雪花, 杨先海, 等). Asian Journal of Ecotoxicology(生态毒理学报), 2012, 7(5): 549.

Construction of a 3D-QSAR Model With Dual Spectral Effects and Its Application in Molecular Modification of Environmentally Friendly PBBs

YANG Lu-ze, LIU Miao*

College of New Energy and Environment, Jilin University, Changchun 130012, China

Abstract As a kind of additive flame retardant, polybrominated biphenyls (PBBs) will be released from the product slowly and enriched in environmental media and organisms to cause harm. Infrared and ultraviolet spectra can detect PBBs, which have the advantages of rapid detection, no secondary pollution and simple operation, etc. In this paper, the efficacy coefficient method was used to synthesize the two spectral effects of infrared vibration and ultraviolet absorption of PBBs and a CoMFA model with dual spectral effects was established. PBB-153 Derivatives with increased infrared and ultraviolet spectral intensity are designed according to the contour maps of the model. The stability, functionality and environmentally friendliness of derivatives were evaluated. The results showed that the main component n of the CoMFA model is 3, and the cross-validation coefficient q^2 was 0.532 (>0.5), indicating that the model has a good prediction ability; SEE was 0.013 (<0.95), F was 38.281, and non-cross-validation coefficient R^2 was 0.935 (>0.9), which indicates that the model has the good fitting ability; the scrambling stability test parameters Q^2 , cSDEP and dq^2/dr^2_{yy} were 0.51, 0.04, and 0.95 (<1.2), respectively, the model has good robustness. External verification was constructed through the test set, SEP was 0.03, r^2_{pred} was 0.73 (>0.6), indicating that the model has a good external prediction ability, and the steric and electrostatic field's contribution rates are 44.8% and 55.2%, respectively. According to the contour maps' information of the model, 7 PBB-153 derivatives were designed, the change rates of comprehensive values of the dual spectral increased ranged 10.15%~29.12%. The Gaussian calculation results showed that the Gibbs free energy value of the derivative was less than 0 and the frequency was greater than 0. The C-Br bond dissociation enthalpy changed slightly, indicating that the derivatives have good environmental stability and function. In addition, the environmental persistence, long-distance transmission, toxicity and bioenrichment of all derivatives were reduced, and the environmental friendliness was improved. Model validation results showed that the derivatives' single effects of infrared and ultraviolet were rising, and two spectral intensities changed the ratio of derivative No. 4 (4-OCN-5-NO-PBB-153) was 0.79, close to the set proportion of 1 : 1, and the contour maps of dual effects basically contained the information of that of the single spectra effects model, indicating that the established CoMFA model has a certain accuracy and reliability. The established CoMFA model can accomplish the modification and comprehensive analysis of two single spectral effects simultaneously, providing the idea for the comprehensive evaluation of the spectral detection of other pollutants.

Keywords Polybrominated biphenyls; Infrared/Ultraviolet spectrum; 3D-QSAR; Efficacy coefficient method; Molecule modification

(Received Jan. 6, 2020; accepted Apr. 26, 2020)

* Corresponding author