

· 前沿评述 ·

环境污染物计算毒理学分析及环境行为模拟研究进展

唐才明^{1,2}, 金佳滨^{1,2}, 彭先芝¹

(1. 中国科学院广州地球化学研究所, 有机地球化学国家重点实验室, 广东 广州 510640; 2. 中国科学院大学, 北京 100049)

摘要:根据国内外研究报道,系统地总结了计算毒理学和化合物环境行为模拟在环境科学领域的研究进展,包括二者的概念、理论、研究方法以及在环境研究中的应用;分析了计算毒理学和化合物环境行为模拟在发展中所面临的挑战,并提出对策;展望了计算毒理学和化合物环境行为模拟在环境研究中的发展前景。

关键词:计算毒理学;环境行为模拟;环境污染物;计算化学;逸度模型

中图分类号:R994.6;X501

文献标识码:A

文章编号:1674-6732(2016)02-0001-08

Research Advances in Computational Toxicological Assessment and Environmental Behavior Modeling of Pollutants

TANG Cai-ming^{1,2}, JIN Jia-bin^{1,2}, PENG Xian-zhi¹

(1. State Key Laboratory of Organic Geochemistry, Guangzhou Institute of Geochemistry, Chinese Academy of Sciences, Guangzhou, Guangdong 510640, China; 2. University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

Abstract: In light of published studies, we systematically reviewed the advances of computational toxicology and environmental behavior modeling in environmental research, including their concepts, theories, study methods, and applications. In addition, we analyzed the challenges during the development of computational toxicology and environmental behavior modeling, and proposed corresponding solutions. In the end, the developmental prospect of computational toxicology and environmental behavior modeling was positively anticipated.

Key words: Computational toxicology; Environmental behavior modeling; Environmental pollutants; Computational chemistry; Fugacity model

1 计算毒理学概述

自20世纪中叶以来,伴随着计算机的发明和相关技术的飞速发展,计算机在化学和生命科学中的应用呈现出日新月异的景象,相关的子学科如计算化学及计算生物学得以蓬勃发展。2013年的诺贝尔化学奖颁给了3位美国计算化学家马丁·卡普拉斯(Martin Karplus),迈克尔·莱维特(Michael Levitt)和亚利耶·瓦谢尔(Arieh Warshel),以奖励他们在“发展复杂化学体系多尺度模型”研究方向所做的贡献;这3位科学家用他们开发的计算机模拟系统揭示了蛋白质跟其它化合物之间的反应机理。1998年的诺贝尔化学奖得主波普(John A.

Pople)也是一位计算化学家,他因提出波函数方法而获奖;他也是著名计算化学软件GAUSSIAN的开发。在计算机技术的辅助下,今天的化学家可以在电脑上模拟出化合物逼真复杂的分子模型,进而预测化学实验的最终结果。

在计算化学和计算生物学的基础上,科学家们将计算机技术应用于毒理学中,发展出一门新的毒理学子学科,即计算毒理学(Computational Toxicol-

收稿日期:2015-09-30

基金项目:国家自然科学基金资助项目(41372358)。

作者简介:唐才明(1983—),男,工程师,博士生,研究方向为分析化学和环境科学。

ogy)。计算毒理学是一个广义术语,涵盖所有与毒理学相关的计算机辅助信息学、数据挖掘及计算模拟技术等,包括暴露模拟、基于生理学的药物动力学模拟、剂量效应模拟等^[1];它是研究化合物化学结构与毒理效应之间的关系,其方法可以用于预测化合物的毒理学性质^[2]。美国环境保护局(EUSEPA)对计算毒理学的定义是:利用数学及计算机模拟技术来预测和阐明化合物的毒副作用及作用机制;涉及计算化学、分子生物学、计算生物学(生物信息学)和系统生物学等学科^[3]。计算毒理学研究始于20世纪80年代,出现的背景为传统化合物毒性动物测试方法费用高、耗时长,而待筛查化合物数量增长迅速,加上日益增大的动物权利保护社会舆论压力。至今,化学品的数量已经异常庞大;至2015年7月4日,美国化学文摘社(CAS)已经登记了100 302 000余种化合物,而且还以每天15 000余种的速度增加^[4]。传统的化合物环境风险性实验测评效率(1种/2—3 a)远不能满足进入市场新化学品环境风险测评需求(约1 000种/a);目前已有超过100 000种进入市场的化学品未经过环境风险评价^[5-6]。对所有化学品进行传统的动物毒性测试是不现实的,因而目前仅有相对于总量非常少的一部分化合物具有实测的动物毒性数据。由此,基于计算机技术的计算毒理学成为筛查有毒化合物及评估毒性的高效工具,在一些情况下可以替代传统毒性测试方法。

目前,科学家已经对很多化合物进行了传统的动物毒性测试(尽管这个比例相对于化合物总量非常小),积累了大量化合物毒性数据和结构信息。在这些数据的基础上,利用计算机技术建立化合物毒性预测模型,就能预测没有实测毒性数据的化合物(如新合成和新发现化合物)的毒理学性质及毒性作用机理。在药物研发工业中,计算毒理学已被广泛应用于药物先导化合物的安全评估,且一般认为对化合物毒性的预测越早越好,以减少安全问题和利益损失,即“早失败,少损失”^[7]。

近年来,由于认识到计算毒理学的重要性,USEPA、美国食品药品监督管理局(USFDA)、美国辛拉库斯研究公司(SRC)、欧共体(EC)的健康及消费者研究所、经济合作与发展组织(OECD)的化学品管理局(ECHA)和保加利亚“Prof. As. Zlatarov”大学的数学化学实验室(LMC)等机构开展了一系列工作来发展计算毒理学。USEPA首先实

施了一个名为“计算毒理学研究(CompTox)”的项目^[3],以期建立计算机模型来预测化合物的毒性及对人体健康可能造成的不良影响;并在2006年建立了国家计算毒理中心,为全美国的相关研究人员提供毒性数据计算服务及培训。该中心的2个主要研究内容如下:(1)利用数学和先进计算机模型来协助评估化学品对人体健康和环境的危害及风险;(2)利用先进信息科学、高通量筛查技术及系统生物学建立稳健和灵活的计算工具来筛查海量化合物的潜在毒性。USEPA还联合其他机构如SRC开发了一系列毒理预测软件和数据库^[8-11]。EC的健康及消费者研究所成立了计算毒理学联合研究中心,为政府部门提供毒性预测方法,包括计算方法和定量结构毒性关系(QSTR)计算模型^[12]。OECD的ECHA联合LMC实验室开发了QSAR Toolbox等软件,用于预测化合物的毒性,LMC实验室还进行了大量与计算毒理学相关的研究^[13]。

2 计算毒理学研究方法

计算毒理学方法可以分为两种类型,即基于化合物本身化学结构的计算方法和基于毒性作用靶标的计算方法。其中基于化合物化学结构的方法不需要明确化合物的毒性作用机制,只需要提供化合物的化学结构;这类方法又可以分为以下两种类型:即统计数值法^[14]和规则式推理法^[15]。而基于毒性作用靶标(生物大分子如蛋白质)的方法则需要清楚的化合物毒理学机制,也即需要明确有毒化合物作用于哪些生物大分子而导致毒性作用,该方法因而又被称为分子机理法^[16]。

计算毒理学方法一般是基于结构-性质/活性关系(SAR/SPR)这一思想的,目前研究得最多的是定量结构-性质/活性关系(即QSAR或QSPR)方法。QSAR/QSPR方法通过测量或计算化合物的特征参数(分子结构描述符),进而利用这些参数建立数学模型(计算机程序)来估测化合物的物理化学和生物化学性质(包括毒性)。QSAR/QSPR方法建立的步骤一般包括:(1)选择一系列具有代表性的化合物;(2)通过查找数据库和文献,收集所选择化合物的物理化学性质及活性数据;(3)利用计算化学软件(如GAUSSIAN和HyperChem等量子化学软件)获得化合物的分子结构描述符;(4)应用统计学方法(统计软件如SPSS)在化合物的物理化学性质/活性数据和所选择的分子描述符

之间建立 QSAR/QSPR 模型,常用的统计学方法有回归分析、主成分分析、聚类分析、遗传算法和人工神经网络等,其中多元回归分析目前应用得最为广泛;(5)评估和验证模型的拟合度、稳健性和预测能力等;6)应用所建立的 QSAR/QSPR 模型来预测未知化合物的物理化学性质和活性(如毒性)。

目前,已经有较多的商业软件和免费软件可供研究人员进行毒理学计算,如 MCASE (CASE, CA-SETOX)^[17]、TOPKAT^[18]、COMPACT^[19]和 CADD^[20]等。MUSTER 等^[15]对药物研发行业常用的毒性预测软件做了综述,评价了包括上述四种在内的 20 种毒性预测软件。近几年,PharmoGo 公司与 USEPA 和美国国家环境健康研究所(NIEHS)合作开发了 ADMET Predictor 软件;该软件可用于预测化合物(包括药物和环境污染物)的吸收、分布、代谢、排泄及毒性(ADME/T)^[21]。USEPA 与 SRC 公司联合开发了 Estimation Program Interface (EPI) Suite 软件;该软件不仅可以计算化合物的重要物理化学参数,还可以对化学物的环境行为和生态毒性进行预测和评估^[10];此外,USEPA 还开发了 ECOSARTM 软件^[9]和 Toxicity Estimation Software Tool (TEST)软件^[11],可以分别用于化合物的水生生物毒性和包括三致作用(致畸、致癌、致突变)在内的毒性预测。EC 的化合物风险评估软件 VEGA 和 OECD 与 LMC 联合开发的 Toolbox 软件,可用于预测和评估化合物生态毒性和动物毒性^[12]。

借助这些商业或免费计算毒理学软件,研究人员可方便预测缺少实测毒性数据化合物毒性,而不需进行繁琐的 QSAR 模型建立过程,也不需要较完善地量子化学和计算化学背景知识和经验。

3 计算毒理学在环境研究中的应用

计算毒理学最初广泛应用于药物研发行业,后来也逐渐应用于环境科学研究。环境科学家利用基于 QSAR 的计算毒理学方法,研究环境污染物的分子结构与毒性(生态毒性)之间的关系,建立化学结构-毒理学性质之间的关系模型,进而对环境中的已知/未知化合物和尚未投入使用的新化合物进行生态毒性评估。基于 QSAR 方法的计算毒理学是有机污染化学和生态毒理学的一个新研究领域,目前是化合物环境风险评估和人体健康风险评估的一种可靠的、高效的手段^[22]。

USEPA 发起了一个名为“Tox Cast”项目,利用

计算毒理学方法建立环境污染物结构-效应关系模型,并应用建立的模型预测和评估环境污染物毒性,包括致癌性、发育和生殖毒性、神经毒性和免疫毒性等,进而筛选出优先监控的环境污染物^[23]。

近年来,国外环境研究领域出现了一些关于污染物计算毒理学分析的报道,应用的计算毒理学方法涉及量子化学和分子连接性指数法等。MCGRATH 等^[24]基于麻醉毒理机制,建立了污染物对藻类生物的麻醉靶位脂质模型,结果表明污染物的辛醇-水分配系数的对数值(LogKow)与污染物对藻类的半数有效浓度的对数值 Log(EC50)具有良好的线性关系,所得结果跟先前的研究报道相符,进而说明藻类的敏感性跟其他水生生物相近。NENDZA 等^[25]利用实验方法测定了芳香胺对小球藻的毒性,在此基础上建立了芳香胺的 LogKow 联合量子化学描述符跟芳香胺对小球藻毒性的计算毒理学模型;此模型的相关系数很好($R^2 = 0.939$),表明芳香胺对小球藻的毒性跟其 LogKow 值以及其跟生物大分子发生的反应有关。DJOMO 等^[26]研究了 PAHs 对栅藻的毒性,发现 PAHs 对栅藻的毒性与其物理化学性质和栅藻种类有关,极性(LogP)和挥发性较小的化合物毒性较小。Grote 等^[27]研究了 PAHs 对藻类生物的光诱导毒性,结果发现分子最高占有轨道能跟分子最低空轨道能之间的差值可以作为 PAHs 对栅藻的光诱导毒性的定性指标。VEITH 等^[28]研究了苯酚和苯胺类化合物对鱼的毒性跟这些化合物的平均超域离能、极性(LogP)和最低分子空轨道能之间的关系,建立了相应的 QSAR 模型,并根据化合物的毒性作用方式将这些化合物分为 2 类:一类是活性较低的,且毒性变化仅仅决定于极性的化合物;另一类是毒性更大的化合物,这类化合物毒性的增加可能是因其与细胞内亲核物质存在较强的电子相互作用所致。

国内与计算毒理学相关的环境科学研究起步相对较晚。目前,研究人员越来越多地利用计算毒理学方法来预测和评估化合物的毒性,在一些领域取得了一些进展,还发表了一些优秀的综述^[29-33]。国内与计算毒理学相关的环境研究主要集中在生态毒理学领域,如利用多元线性回归分析和神经网络等方法构建 QSAR 模型,研究卤代多环芳烃类(PAHs)、胺类和硝基苯类等化合物对水生生物的毒性。张晓龙^[34]利用多元线性回归模型及支持向量机方法,建立了八类苯系化合物的结构-毒性关

系模型,并从分子水平阐明了有机污染物的毒性作用机理。郭小玲^[35]以斜生栅列藻为受试生物,测定了21种卤代PAHs的48 h急性毒性和8 d慢性毒性,采用辛醇-水分配系数(Kow)法、量子化学法、基团贡献法和分子连接性指数法,对卤代PAHs的急性、慢性毒性数据建立了QSAR模型;该模型能很好地预测卤代PAHs对斜生栅列藻的毒性。陆光华等^[36]利用OECD的方法测定了40种取代PAHs对绿藻的48 h急性毒性,并用量子化学方法建立了分子最低空轨道能、分子最高占有轨道能、范德华面积及分子量跟取代PAHs对绿藻的毒性之间的QSAR模型;研究表明,取代PAHs对绿藻的毒性主要与分子的轨道能和空间参数相关。冯长君等^[37]基于基团贡献法的思想,建立了18种苯酚和苯胺类化合物的连接性指数对绿藻急性毒性的QSAR模型,模型拟合度优于之前相应文献的研究结果。袁星等^[38]测定了16种苯胺及苯酚类化合物对鲤鱼的96 h急性毒性,利用量子化学半经验法,建立了QSAR模型;研究表明,分配过程和化合物跟细胞大分子之间的电子相互作用是影响这两类化合物对鱼类毒性的主要因素。戴朝霞等^[39]建立了105种取代芳香族化合物对发光菌、四膜虫、大型蚤和斑马鱼等四种水生生物的毒性QSAR模型,发现这些化合物对斑马鱼的毒性主要决定于其疏水性。程艳等^[40]利用基于QSAR模型的计算毒理学软件ECOSAR(V0.99 h, USEPA)对欧洲化学品管理局(ECHA)公布的15种高关注化合物(SVHC)进行了生态毒理风险预测;研究结果表明,对于邻苯二甲酸二丁酯和蒽,4,4'-二氨基二苯甲烷等九种化合物,毒性预测结果与实验结果较为接近;危害性分级预测结果显示,这九种化合物具有极高的风险性,这与ECHA将它们判定为高关注化合物的结论相符。吴惠丰等^[41]联合利用分子模拟和光谱实验方法,研究了持久性有机污染物2,2',4,4'-四溴联苯醚对抑癌基因p53启动子区域片段的相互作用机理;模拟结果表明,2,2',4,4'-四溴联苯醚以部分嵌插及沟槽结合的模式跟p53启动子区域片段进行相互作用;而光谱实验则验证了分子模拟结果。陈浮等^[42]利用分子对接和分子动力学模拟方法研究了四种咪唑离子液体与萤火虫荧光素酶的结合方式;研究结果表明,四种咪唑离子液体可分为两对,每对咪唑离子液体与荧光素酶具有相似或相同的结合模式。

4 污染物环境行为模拟概述

化合物的环境行为是指化合物进入环境后,在环境基质中的分布、迁移、降解及归宿等。进入环境后,化合物会发生一系列的物理、化学及生物变化,包括溶解、吸附、分配、迁移、挥发、水解、光解、氧化还原、生物代谢及生物富集等环境行为,进而产生生态环境效应。化合物的这些环境行为跟它们的物理化学及生物化学性质相关,包括Kow、辛醇-空气分配系数(Koa)、土壤-沉积物有机碳吸附常数(Koc)、溶解度、生物富集因子(BCF)、生物放大因子(BAF)、生物降解性及逸度等^[43]。

传统的化合物环境行为研究主要有实际调查、化合物含量分析及实验室模拟等,需要大量人力物力。目前已知的化合物数量已超一亿,各类环境污染物也层出不穷,数量非常庞大。因此用传统方法来研究所有已知、未知及潜在污染物的环境行为几乎是不可可能的。

至今,基于计算化学的QSAR模型已经成为获取化合物与环境行为相关的物理化学及生物化学性质信息的一种可行、有效的手段。利用计算化学软件获取化合物的各种分子描述符,然后利用QSAR模型(或相关软件)计算出化合物的各种物理化学及生物化学性质参数,再建立化合物的环境行为参数与物理化学参数之间的数学模型(如逸度模型),以此来预测和评估化合物的环境行为。近年来,一些研究人员利用适当的方法建立了化合物环境行为预测模型,并取得了一定的成果。

5 污染物环境行为模拟研究方法

目前,在环境研究领域,已经有较多可用于模拟有机污染物环境行为的数学模型。这些模型包括:MACKAY建立的逸度模型^[44]、MCKONE等^[45]建立的多相总暴露模型(CalTox)、THOMAN等^[46]建立的毒害物质物理化学模型(大湖模型)、SCHNOOR等^[47]建立的农药迁移和生物富集模型、YOSHIDA等^[48]建立的多相非稳态平衡模型、BURNS等^[49]提出的暴露分析模型系统(EXAMS)等;另外还有一些常用的模型,如USEPA的农药根区模型(PRZM)^[50]和环境浓度通用预测模型(水生生物模型)GENEEC^[51]等。上述模型都已经被应用于污染物环境行为的模拟预测,其中最常用的为MACKAY建立的逸度模型。该模型主要有3个优点:(1)模型结构简单,容易与计算机辅助技术

相结合,能减少计算量,还可进行可视化操作,便于应用和推广;(2)参数输入容易,需输入的参数为化合物物理化学性质参数、环境属性参数和污染物排放参数;(3)可计算出化合物的迁移和转化速率,能方便地阐释化合物去除途径,为防控污染物提供参考依据。

一些研究机构已经开发出一些商业或免费软件供环境研究人员进行化合物环境行为模拟方面的研究。如上述 USEPA 联合 SRC 公司开发的 EPI 软件,利用该软件可以方便地计算出化合物的物理化学和生物化学参数,并且可以容易地获得化合物的环境行为信息,包括 BCF、BAF、降解半衰期、污水处理厂去除途径和去除率、挥发半衰期、各种环境介质中的分配系数和相应的逃逸半衰期等。LMC 实验室开发的 CATABOL 软件可用于化合物的环境归宿计算模拟和生态毒性预测(LMC, CATABOL),另外也可以用于预测污染物在环境中的代谢途径和代谢产物。美国明尼苏达大学的科学家开发出了化合物代谢途径预测系统(UM-PPS)^[52-5],该系统可以供研究人员在线预测化合物的代谢途径和代谢产物。另外,软件 Path-Pred^[56]和 Meteor^[57]也可以用于预测化合物的代谢途径以及提供可能的代谢产物信息;前者是一种对外源物质生物降解途径的多步反应预测工具;后者基于哺乳动物生物转化反应,能够预测绝大多数有毒代谢物,并提供相关的参考文献。

6 化合物环境行为模拟应用研究

化合物环境行为计算模拟研究已经发展了较长时间,已有非常多的文献报道了与此相关的研究,其中与逸度模型相关的研究最多。“逸度”是 LEWIS 于 1901 年提出的概念,是一种用于描述化合物在各相中平衡的热力学标准,比化学位更易于应用。逸度模型是加拿大多伦多大学环境模型研究中心(CEMC)的 MACKAY 教授于 1979 年开发出来的;该模型基于质量平衡原理和热力学理论,遵循以逸度代替浓度原则^[58]。随后,MACKAY 和合作者在多篇发表的文章中详细介绍了逸度模型的基本理论和概念、计算方法和模型特点等,并探讨了模型的优缺点和可行性等,阐明了逸度容量和逸度等概念,还利用逸度模型评估了 BCF 与 Kow 之间的关系^[44,59]。针对 I 级和 II 级逸度模型的缺点,MACKAY 建立了并验证了 III 级和 IV 级逸度模

型;III、IV 级逸度模型增加了污染物的排放、迁移和转化等环境行为^[60-62]。USEPA 的 EPI suite 软件就配备了 III 级逸度计算模块。一些环境科学家还建立了多种各级别的多介质逸度模型,用于模拟预测污染物在各种环境介质中的环境行为^[63-66]。

在国内,现在已有较多关于环境污染物多介质逸度模型的研究报道。戴树桂等^[67]首次在国内将逸度模型引入污染物的环境风险评价,以硝基苯为研究化合物,评估了硝基苯对水生生物和人体健康的不良影响。叶常明等^[68]首次在国内系统地介绍了逸度模型的理论、概念及计算方法。赵南霞等^[69]建立了 III 级多介质逸度模型,并实现了模型的软件化,用于研究松花江流域环境中有机污染物的环境行为和归宿;利用该软件,可以计算出有机污染物在水体、空气、土壤、底泥和水生生物体内的分布、停留时间和迁移速率。唐明金等^[70]利用逸度模型计算了珠三角地区 16 种 PAHs 在各种环境介质中的浓度及界面间的迁移通量。董继元等^[71]利用 III 级逸度模型计算了稳态假设下苯并(a)芘在兰州地区的大气、水体、土壤和沉积物之间的迁移通量及浓度水平;研究结果表明,兰州地区苯并(a)芘的主要来源为化石燃料燃烧和大气平流输入,土壤则是苯并(a)芘的最大储存库。除与逸度模型相关的研究外,国内还有研究人员根据密度泛函理论和应用功能树方法,建立了预测有机污染物在环境中的吸附和降解模型,建立的模型具有较高的预测准确度,预测结果能为污染物生态环境风险评价提供理论指导^[72-73]。

近年来,一些研究直接利用软件(如 EPI Suite V4.1)和在线计算系统(如 UM-PPS)来模拟预测污染物的环境行为,包括降解途径、方式和代谢产物等。HOWARD 等^[74]利用 EPI Suite 软件从 22 263 种商业化学品中筛选出 610 种可能具有持久性和生物富集性(P&B)的化合物,并认为这些化合物需要做进一步的研究。随后,HOWARD 等^[75]用相同的方法计算了 USFDA 药品数据库中已经在环境中发现的 275 种药物的物理化学性质、BCF 及生物降解性等数据,发现 92 种药物具有潜在生物富集性,121 种具有潜在持久性;另外,除去已经在环境中发现的 275 种药物之外,在 300 种高产量(HPV)药物中发现有 58 种同时具有持久性和生物富集性,有 48 种具有持久性。最近,HOWARD 等^[76]又用 EPI Suite 软件联合 UM-PPS 软件

从之前研究的610种化合物中筛选出320种具有潜在持久性和生物富集性的化合物,其中39种为副产品或杂质,281种为转化产物。Ng等^[77]利用UM-PPS软件模拟预测了一些污染物的转化产物,并用EPI Suite软件计算了这些化合物的物理化学性质(如Kow、Koc和亨利常数等)和环境行为参数(如拟一级氢氧自由基反应速率常数和生物降解半衰期等)。STREMPER等^[78]根据欧盟的“化学品注册、评估、许可和限制”(REACH)法规,利用EPI Suite和ECOSAR软件,计算了95 000种化学品的持久性、生物富集性及毒性(PBT)数据,发现约3%的化合物可被判定为PBT化合物。HELBLING等^[79]使用LC-HRMS联合UM-PPS系统对化合物的转化产物进行靶向和非靶向筛查,建立了高通量筛查环境介质中微量有机污染物的微生物转化产物的方法,鉴定了多种已报道和未报道的农药转化产物。MCLACHLAN等^[80]使用风险评估鉴定及评级模型(RAIDAR, V 2.0^[81])结合EPI Suite软件筛查出有研究意义的污染物和识别出可能存在的未知污染物,然后利用多种实验筛查技术(如GC-MS、QTOF-HRMS和LC-MS/MS等)对预测的污染物进行靶向性筛查和鉴定;他们将这种方法应用于215种有机硅化合物,发现了3种之前没识别的污染物,说明该方法可以用于筛选和鉴定潜在的环境污染物。

国内也有一些研究人员利用计算机软件计算模拟了一些环境污染物环境行为,获得了相关数据。黄俊等^[82]根据荷兰PBT化合物筛选流程,利用软件EPI Suite V3.1对《中国现有化学物质名录》中的26707种化合物进行计算,筛选出111种潜在的POPs,结果表明计算机软件可以用于POPs的初步筛选。王昭等^[83]利用EPI Suite V3.2计算了中国《水中优先控制污染物黑名单》中的58种污染物在土壤中的半衰期(DT₅₀)和Koc,进而计算了各有机污染物的地下水污染指数;结果表明,Koc对化合物淋溶迁移性的贡献比DT₅₀大,并与地下水污染指数存在较好的相关性,而化合物的其他物理化学性质(如Kow和溶解度等)跟地下水污染指数的相关性则不明显。刘敏等^[84]利用EPI Suite V4.0计算了全氟丁基磺酸钾的生物富集系数,结果表明该化合物不具备生物富集性,跟全氟辛基磺酸钾的生物富集性有明显的差异。

7 挑战与展望

人类已经进入大数据时代,计算机技术尤其是计算机网络技术迅速发展,基于计算机技术的预测与模拟已经应用到各行各业。新时代的计算毒理学把高通量筛选与先进的计算机技术结合起来,以期取代传统的毒理学动物实验,更快速、更高效地获取化合物的毒理学性质信息;基于计算机算法的化合物环境行为模拟技术也在环境研究中发挥着日益重要的作用,逐渐成为传统实测研究的一种可替代手段。虽然计算毒理学和化合物环境行为模拟在环境研究领域具有广阔而深远的研究和应用前景,但是这两种技术目前还处于发展阶段,面临较多挑战。最主要的挑战在于计算和模拟结果的准确性和可靠性。这需要多领域(包括计算机科学、毒理学、化学及环境科学等)的研究人员一起协作,开发出更准确的预测模型及计算方法,更接近地模拟化合物在复杂生物体和环境中的真实状态,以获得更接近真实的计算模拟结果。

在未来,随着计算机科学、计算化学、结构生物学等学科的进一步发展,加上化合物的实测毒性数据和环境行为参数的不断增加,更多更精准的计算方法将会被开发出来,而基于计算毒理学和化合物环境行为模拟的研究结果也将会更加准确可靠。

致谢:感谢广州质谱中心的支持。

[参考文献]

- [1] SINGH A V, KAVLOCK R J, RICHARD A M, et al. Computational Toxicology [M]. In Comprehensive Toxicology (Second Edition), edited by McQueen C A, Elsevier press, Oxford, 2010, 307-337.
- [2] 朱永亮, 叶祖光. 计算毒理学与中药毒性预测的研究进展[J]. 中国新药杂志, 2011(20): 2424-2429.
- [3] USEPA, A Framework for a Computational Toxicology Research Program [R]. US Environmental Protection Agency, Office of Research and Development, Washington, DC, 2003. [2015-08-10]. http://www.epa.gov/ncet/download_files/basic_information/comptoxframework06_02_04.pdf.
- [4] CAS REGISTRYSM, Chemical Abstracts Service (CAS), 2015. [2015-08-10]. <http://www.cas.org>.
- [5] JUDSON R, RICHARD A, DIX D J, et al. The toxicity data landscape for environmental chemicals [J]. Environmental Health Perspectives, 2009, 117(5): 685-695.
- [6] 陈景文. 计算(预测)毒理学: 化学品风险预测与管理工具[J]. 科学通报, 2015, 60(19): 1749-1750.
- [7] MERLOT C. Computational toxicology - a tool for early safety evaluation [J]. Drug discovery today, 2010, 15(1): 16-22.

- [8] USEPA, Criteria used by the PBT Profiler. [2015-08-10]. <http://www.pbtprofiler.net/criteria.asp>.
- [9] USEPA, ECOSAR. [2015-08-10]. <http://www.epa.gov/oppt/newchems/tools/21ecosar.htm>.
- [10] USEPA, EPI V4.1. [2015-08-10]. <http://www.epa.gov/opptintr/exposure/pubs/episuite.htm>.
- [11] USEPA, TEST. [2015-08-10]. <http://www.epa.gov/nrmrl/std/qsar/qsar.html>.
- [12] EC, VEGA. [2015-08-10]. <http://www.vega-qsar.eu/index.php>.
- [13] LMC, CATABOL. [2015-08-10]. <http://oasis-lmc.org/products/models/environmental-fate-and-ecotoxicity/catabol-301c.aspx>.
- [14] GARG D, GANDHI T, MOHAN C G. Exploring QSTR and toxicophore of hERG K⁺ channel blockers using GFA and HypoGen techniques [J]. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 2008, 26(6): 966-976.
- [15] MUSTER W, BREIDENBACH A, FISCHER H, et al. Computational toxicology in drug development [J]. *Drug discovery today*, 2008, 13(7): 303-310.
- [16] NESTLER E J. Molecular mechanisms of drug addiction [J]. *Neuropharmacology*, 2004, 47: 24-32.
- [17] MATTHEWS E J, CONTRERA J F. A New Highly Specific Method for Predicting the Carcinogenic Potential of Pharmaceuticals in Rodents Using Enhanced MCASE QSAR-ES Software [J]. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 1998, 28(3): 242-264.
- [18] VENKATAPATHY R, MOUDGAL C J, BRUCE R M. Assessment of the oral rat chronic lowest observed adverse effect level model in TOPKAT, a QSAR software package for toxicity prediction [J]. *Journal of chemical information and computer sciences*, 2004, 44(5): 1623-1629.
- [19] LEWIS D F V. COMPACT: a structural approach to the modeling of cytochromes P450 and their interactions with xenobiotics [J]. *Journal of Chemical Technology and Biotechnology*, 2001, 76(3): 237-244.
- [20] VEDANI A, DOBLER M, LILL M A. The challenge of predicting drug toxicity in silico [J]. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, 2006, 99(3): 195-208.
- [21] ShanghaiPharmoGo Co., Limited. [2015-08-10]. <http://www.pharmogo.com/products.php?act=show&id=131>.
- [22] KAVLOCK R J, DIX D J. Computational toxicology as implemented by the US EPA: providing high throughput decision support tools for screening and assessing chemical exposure, hazard and risk [J]. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*, 2010, 13(2-4): 197-217.
- [23] DIX D J, HOUCK K A, MARTIN M T, et al. The ToxCast program for prioritizing toxicity testing of environmental chemicals [J]. *Toxicological Sciences*, 2007, 95(1): 5-12.
- [24] MCGRATH J A, PARKERTON T F, DI TORO D M. Application of the narcosis target lipid model to algal toxicity and deriving predicted-no-effect concentrations [J]. *Environmental toxicology and chemistry*, 2004, 23(10): 2503-2517.
- [25] NENDZA M, MULLER M. Discriminating toxicant classes by mode of action: 2. Physico-chemical descriptors [J]. *QSAR-Quantitative Structure Activity Relationships*, 2000, 19(6): 581-598.
- [26] DJOMO J E, DAUTA A, FERRIER V, et al. Toxic effects of some major polyaromatic hydrocarbons found in crude oil and aquatic sediments on *Scenedesmus subspicatus* [J]. *Water research*, 2004, 38(7): 1817-1821.
- [27] GROTE M, SCHÜÜRMAN G, ALTENBURGER R. Modeling photoinduced algal toxicity of polycyclic aromatic hydrocarbons [J]. *Environmental science & technology*, 2005, 39(11): 4141-4149.
- [28] VEITH G D, MEKENYAN O G. A QSAR approach for estimating the aquatic toxicity of soft electrophiles [QSAR for soft electrophiles] [J]. *Quantitative Structure-Activity Relationships*, 1993, 12(4): 349-356.
- [29] 李杰, 李柯佳, 张臣, 等. 计算系统毒理学: 形成、发展及应用 [J]. *科学通报*, 2015, 60(19): 1751-1760.
- [30] 杨先海, 陈景文, 李斐. 化学品甲状腺干扰效应的计算毒理学研究进展 [J]. *科学通报*, 2015, 60(19): 1761-1770.
- [31] 王婷, 林志芬, 田大勇, 等. 有机污染物的混合毒性 QSAR 模型及其机制研究进展 [J]. *科学通报*, 2015, 60(19): 1771-1780.
- [32] 潘柳荫, 吕翮, 庄树林. 分子动力学模拟在有机污染物毒性作用机制中的应用 [J]. *科学通报*, 2015, 60(19): 1781-1788.
- [33] 邵红巍, 闻洋, 苏丽敏, 等. 有机污染物在鱼体内临界浓度研究进展 [J]. *科学通报*, 2015, 60(19): 1789-1795.
- [34] 张晓龙. 苯系化合物结构与毒理学性质的定量构效关系研究 [D]. 北京: 北京工业大学, 2013.
- [35] 郭小玲. 卤代芳烃对斜生栅列藻的毒性及其 QSAR 研究 [D]. 南京: 河海大学, 2007.
- [36] 陆光华, 耿亮. 取代芳烃对藻类毒性与结构参数之间的定量关系研究 [J]. *环境科学研究*, 2005, 17(6): 73-75.
- [37] 冯长君, 李鸣建. 取代芳烃与 3 种生物急性毒性的定量构效关系 [J]. *吉林大学自然科学学报*, 2001(4): 93-99.
- [38] 袁星, 袁晓凡, 赵元慧. 取代苯胺、苯酚对鲤鱼毒性的定量构效关系 [J]. *东北师大学报: 自然科学版*, 2001, 33(1): 70-73.
- [39] 戴朝霞, 赵劲松, 陈振翔, 等. 取代芳香族化合物对 4 种水生生物的毒性研究 [J]. *中国环境科学*, 2005, 25(2): 165-168.
- [40] 程艳, 陈会明, 于文莲, 等. QSAR 技术对高关注化学物质生态环境毒理风险预测 [J]. *环境科学研究*, 2009(7): 817-822.
- [41] 吴惠丰, 曹璐璐, 李斐, 等. 典型持久性有机污染物与抑癌基因相互作用的分子模拟与验证 [J]. *科学通报*, 2015, 60(19): 1804-1809.
- [42] 陈浮, 刘树深, 余沫, 等. 基于咪唑离子液体与萤火虫荧光素

- 酶的结模式预测混合物毒性[J]. 科学通报, 2015, 60(19): 1810-1819.
- [43] 丁飞. 以 HSA 为模型评价几类典型农用化学品的潜在生物效应[D]. 北京: 中国农业大学, 2013.
- [44] MACKAY D. Finding fugacity feasible [J]. *Environmental Science & Technology*, 1979, 13(10): 1218-1223.
- [45] MCKONE T E, ENOCH K G. CalTOX (registered trademark), A multimedia total exposure model spreadsheet user's guide. Version 4.0 (Beta) [CP]. Lawrence Berkeley National Laboratory, 2002. [2015-08-10]. <https://escholarship.org/uc/item/9j74302f>.
- [46] THOMANN R V, DI TORO D M. Physico-chemical model of toxic substances in the Great Lakes [J]. *Journal of Great Lakes Research*, 1983, 9(4): 474-496.
- [47] SCHNOOR J J, MCAVOY D C. Pesticide transport and bioconcentration model [J]. *Journal of the Environmental Engineering Division*, 1981, 107(6): 1229-1246.
- [48] YOSHIDA K, SHIGEOKA T, YAMAUCHI F. Multi-phase non-steady state equilibrium model for evaluation of environmental fate of organic chemicals [J]. *Toxicological & Environmental Chemistry*, 1987, 15(3): 159-183.
- [49] BURNS L A, CLINE D M, LASSITER RR. Exposure analysis modeling system (EXAMS): User manual and system documentation [M]. Environmental Research Laboratory, Office of Research and Development, US Environmental Protection Agency, 1982.
- [50] CHARLES N, SMITH L A. User's manual for the pesticide root zone model (PRZM): Release 1 [M]. Environmental Research Laboratory, Office of Research and Development, US Environmental Protection Agency, 1984.
- [51] PARKER R D, NELSON H P, JONES R D, et al. GENECC: a screening model for pesticide environmental exposure assessment [C]. *Proceedings of the International Exposure Symposium on Water Quality Modeling*. 1995: 485-490.
- [52] University of Minnesota, UM-PPS. [2015-08-10]. <http://eawag-bbd.ethz.ch/>.
- [53] ELLIS L B M, GAO J, FENNER K, et al. The University of Minnesota pathway prediction system: predicting metabolic logic [J]. *Nucleic acids research*, 2008, 36 (suppl 2): W427-W432.
- [54] PRASSE C, WAGNER M, SCHULZ R, et al. Biotransformation of the antiviral drugs acyclovir and penciclovir in activated sludge treatment [J]. *Environmental science & technology*, 2011, 45(7): 2761-2769.
- [55] HELBLING D E, HOLLENDER J, KOHLER H P E, et al. Structure-based interpretation of biotransformation pathways of amide-containing compounds in sludge-seeded bioreactors [J]. *Environmental science & technology*, 2010, 44(17): 6628-6635.
- [56] PathPred. [2015-08-10]. <http://www.genome.jp/tools/pathpred/>.
- [57] Meteor. [2015-08-10]. <http://www.lhasalimited.org/products/meteor-nexus.htm>.
- [58] MACKAY D. Multimedia environmental models: the fugacity approach [M]. CRC press, 2010.
- [59] MACKAY D, PATERSON S. Calculating fugacity [J]. *Environmental Science & Technology*, 1981, 15(9): 1006-1014.
- [60] MACKAY D. Correlation of bioconcentration factors [J]. *Environmental Science & Technology*, 1982a, 16(5): 274-278.
- [61] MACKAY D, PATERSON S. Fugacity revisited [J]. *Environmental science & technology*, 1982b, 16(12): 654A-660A.
- [62] MACKAY D, PATERSON S. Evaluating the multimedia fate of organic chemicals: a level III fugacity model [J]. *Environmental Science & Technology*, 1991, 25(3): 427-436.
- [63] Aronson D, Boethling R, Howard P, et al. Estimating biodegradation half-lives for use in chemical screening [J]. *Chemosphere*, 2006, 63(11): 1953-1960.
- [64] KHAN S J, ONGERTH J E. Modelling of pharmaceutical residues in Australian sewage by quantities of use and fugacity calculations [J]. *Chemosphere*, 2004, 54(3): 355-367.
- [65] SETH R, WEBSTER E, MACKAY D. Continued Development of A Mass Balance Model of Chemical Fate in a Sewage Treatment Plant [J]. *Water Research*, 2008, 42(3): 595-604.
- [66] HOLLANDER A, SAUTER F, DEN HOLLANDER H, et al. Spatial variance in multimedia mass balance models: Comparison of LOTOS-EUROS and Simple Box for PCB-153 [J]. *Chemosphere*, 2007, 68(7): 1318-1326.
- [67] 戴树桂, 张明顺, 庄源益. 底泥中氮的主要迁移转化过程及其转化模型的研究 [J]. *环境科学学报*, 1990, 10(1): 1-9.
- [68] 叶常明, 颜文红. 多介质环境循环模型的研究进展 [J]. *环境科学进展*, 1994, (1): 9-25.
- [69] 赵南霞, 翟平阳. 松花江有机毒物环境归宿模型及程序设计 [J]. *哈尔滨工业大学学报*, 2001, 33(4): 479-480.
- [70] 唐明金, 徐志新, 左谦, 等. 粤港澳地区多环芳烃的多介质归宿 [J]. *生态环境*, 2006, 15: 670-673.
- [71] 董继元, 王式功, 高宏, 等. 兰州地区苯并(a)芘的环境多介质迁移和归宿模拟 [J]. *生态环境*, 2008, 17: 2150-2153.
- [72] 张馨元, 谢宏彬, 尉小旋, 等. 计算模拟掺氮碳纳米管与水中芳香类污染物的吸附作用 [J]. *科学通报*, 2015, 60(19): 1796-1803.
- [73] 李彦莹, 李雪花, 杨先海, 等. 有机污染物生物降解性预测模型 [J]. *生态毒理学报*, 2012, 7(5): 549-555.
- [74] HOWARD P H, MUIR D C G. Identifying new persistent and bioaccumulative organics among chemicals in commerce [J]. *Environmental science & technology*, 2010, 44(7): 2277-2285.
- [75] HOWARD P H, MUIR D C G. Identifying new persistent and bioaccumulative organics among chemicals in commerce II: pharmaceuticals [J]. *Environmental science & technology*, 2011, 45(16): 6938-6946.
- [76] HOWARD P H, MUIR D C G. Identifying new persistent and bioaccumulative organics among chemicals in commerce. III: By-products, impurities, and transformation products [J]. *Environ-*