

DOI:10.7524/j.issn.0254-6108.2024062601

CSTR:32061.14.hjhx.2024062601

卢鸿泽, 艾玥洁. 全氟和多氟烷基化合物 (PFASs) 对水生生物急性毒性机制的理论计算研究[J]. 环境化学, 2025, 44(1): 10-27.

LU Hongze, AI Yuejie. Theoretical computational study on the mechanisms of acute toxicity of per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) to aquatic organisms[J]. Environmental Chemistry, 2025, 44 (1): 10-27.

全氟和多氟烷基化合物 (PFASs) 对水生生物急性毒性机制的理论计算研究*

卢鸿泽 艾玥洁**

(华北电力大学环境科学与工程学院, 北京, 102206)

摘要 全氟和多氟烷基物质 (PFASs) 是水环境中普遍存在的持久性化合物, 具有生物累积性和生物毒性, 对动植物和人类健康构成潜在威胁. 尽管近年来已有大量关于 PFASs 毒性的研究, 但对其水生毒性的关键影响因素仍缺乏深入探讨. 除生物实验外, 计算模型在获取 PFASs 的毒理学数据和信息方面发挥了至关重要的作用. 本研究通过构建 PFASs 单一水生生物急性毒性和食物链联合毒性 2D-QSAR 模型, 研究了 PFASs 对水生生物毒性的主要影响因素和毒性机理. 结果表明, PFASs 分子的水生急性毒性与其得失电子能力、静电相互作用能力、疏水性和生物累积性密切相关. 通过分子对接技术发现, PFASs 主要通过范德华力和静电相互作用与水生生物的靶蛋白结合, 从而导致毒性效应. 此外, 采用分子动力学模拟研究了不同环境条件对 PFASs 水生生物毒性的影响. 模拟结果显示, 溶剂化效应对 PFASs 的水生毒性具有显著影响, 同时温度和离子强度条件对不同的水生生物表现出不同的影响. 本研究从计算模型的角度揭示了 PFASs 对水生生物的毒性机制, 为未来研究新型 PFASs 的毒性特性提供了理论依据.

关键词 全氟和多氟烷基化合物, 水生生物, 急性毒性, 定量构效关系, 分子对接, 分子动力学模拟.

中图分类号 X171.5; O6 **文献标识码** A

Theoretical computational study on the mechanisms of acute toxicity of per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) to aquatic organisms

LU Hongze AI Yuejie**

(School of Environmental Science and Engineering, North China Electric Power University, Beijing, 102206, China)

Abstract Per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) were persistent compounds widely present in aquatic environments, exhibiting bioaccumulative and biotoxic properties that posed potential threats to the health of animals, plants and humans. Despite extensive research on the toxicity of PFASs in recent years, there remained a lack of comprehensive investigation into the key factors influencing their aquatic toxicity. In addition to the biological experiments, computational modeling played a crucial role in obtaining toxicological data and information on PFASs. In this study, 2D-QSAR model was constructed to assess the acute toxicity of PFASs to aquatic organisms and their combined toxicity within food chains, aiming to investigate the key factors and toxic mechanisms of PFASs. The results indicated that the aquatic acute toxicity of PFASs was closely related to their

2024年6月26日收稿(Received: June 26, 2024).

* 国家自然科学基金(22076044)资助.

Supported by the National Natural Science Foundation of China (22076044).

** 通信联系人 Corresponding author, E-mail: aiyuejie@ncepu.edu.cn

inherent properties, such as electron affinity, hydrophobicity and bioaccumulation. Molecular docking studies revealed that PFASs primarily interacted with target proteins of aquatic organisms through van der Waals and electrostatic interactions, thereby inducing toxic effects. Furthermore, molecular dynamics simulations were employed to study the influence of various environmental conditions on the aquatic toxicity of PFASs. The simulation results demonstrated that solvation effects significantly impacted on the acute toxicity of PFASs to aquatic organisms. Additionally, the temperature and ionic strength exhibited varying impacts on different aquatic organisms. This study revealed the toxic mechanisms of PFASs to aquatic organisms from the perspective of computational models, providing a theoretical basis for future research on the toxic characteristics of novel PFASs.

Keywords per- and polyfluoroalkyl substances, aquatic organisms, acute toxicity, quantitative structure-activity relationship(QSAR), molecular docking, molecular dynamics simulation.

全氟和多氟烷基化合物(PFASs)是一类人工合成化合物,其结构由氢原子被氟原子取代的烷基链和亲水官能团构成^[1-2].随着全氟辛酸磺酸(PFOS)和全氟辛酸羧酸(PFOA)的使用受到限制^[3-4],市场上涌现出大量短链和新型 PFASs 替代物^[5-9].PFASs 具有极强的 C—F 键,表现出疏水疏油性、热稳定性和化学稳定性等特性^[10-11].在电镀、消防泡沫、皮革和纺织品等制造行业广泛应用^[1,12-16].此外,PFASs 广泛存在于水、土壤和大气等环境介质中^[1,17].由于其结构稳定且在环境中难以降解,会逐渐在食物链中累积富集并传播至人体的血液和肝脏等组织器官中^[18],进而对人体神经系统、生殖系统、肝脏系统和内分泌系统造成损害^[18-19].研究表明,PFASs 在水环境中大量存在且对水生生物和水生生态系统均具有危害^[20].因此,研究 PFASs 在水生生态系统中对不同营养级生物的毒性影响对评估水生系统中 PFASs 的毒理学特性至关重要.

鱼类、大型溞类和藻类常被作为研究水生生态系统中污染物影响的典型模型,它们分别处于不同的营养级,具有强大的繁殖能力,并形成食物链关系^[21-24].研究 PFASs 对这些物种的毒性影响有助于揭示 PFASs 在水体环境中的行为、潜在危害以及对人体健康的威胁^[25].例如,Guillette 等^[26]的研究表明 PFASs 会导致鱼类的免疫和肝脏功能受损.Huang 等^[27]的研究显示,PFASs 会在鱼类的血液和肝脏中积累,并导致肝脏出现氧化应激现象.对大型溞的研究表明,PFOS 和 PFOA 混合物对其具有协同的急性和慢性毒性作用,主要表现在抑制多种酶的活性上^[28].Jeong 等^[29]的研究发现,PFOS 会影响大型溞的体重和 AChE 等酶的活性.此外,研究表明,PFASs 会对藻类细胞膜造成损害,降低叶绿素含量,并损害其抗氧化系统^[30].Liu 等^[31]对小球藻的研究显示,六氟环氧丙烷二聚酸(GenX)暴露会抑制其生长,并对其光合系统产生了负面影响.综上所述,选择鱼类、大型溞类和藻类作为水生生物种模型研究 PFASs 的毒性作用,有助于深入理解这些物质在水生生物体内的生物累积特征及其潜在的生态风险.

相比于传统的生物实验,采用计算模型来探究 PFASs 的毒性机制能够提高研究效率并降低成本^[32].定量构效关系(QSAR)模型通过量化分子结构与生物活性之间的关系,能够有效预测化合物的生物活性并解释其毒性机理,在医药、生物学和环境化学等多个领域具有广泛应用^[33-34].此外,已有研究采用 QSAR 模型结合分子对接和分子动力学(MD)模拟的方法来研究 PFASs 的生物毒性.例如,Yang 等^[35]使用 MD 模拟研究了全氟烷基酸化合物(PFCs)与人体转甲状腺素蛋白(hTTR)的结合机制.结果显示,PFCs 可与 hTTR 中的相关残基形成静电相互作用和氢键作用.该研究还建立了 QSAR 模型来解析结合机制,结果与分子对接和分子动力学模拟相一致.尽管有研究采用 QSAR 模型探究 PFASs 对人体的危害,但针对 PFASs 在水生环境中的毒性机制,现有的 QSAR 研究较少且局限于单一水生生物种和 PFASs 类型.例如,Zhang 等^[36]采用 QSAR 模型分析了影响 PFASs 对大型溞和藻类生物毒性的关键因素.然而,该研究中使用的描述符和 PFASs 种类较为有限,缺乏对 PFASs 水生毒性作用机制的深入理解.因此,研究 PFASs 在水生环境中的毒性机制能够弥补 PFASs 毒性数据和信息不足的问题.

本研究利用多元线性回归(MLR)建模方法构建了 PFASs 单一水生生物毒性和水生食物链联合毒性的 2D-QSAR 模型.通过深入分析 2D-QSAR 模型结果,揭示了 PFASs 对水生生物急性毒性的主要影

响因素和作用机制. 该模型旨在预测 PFASs 对单一水生生物和水生食物链联合毒性. 此外, 研究结合了分子对接技术, 针对鱼类、大型溞类和藻类 3 种水生生物的相关蛋白质受体, 从分子层面探索了 PFASs 的毒性作用机制. 通过分子动力学模拟, 还探讨了不同环境条件对 PFASs 水生毒性的影响. 这些研究成果有助于深化对 PFASs 水生毒性机制的理解, 为预测 PFASs 对水生生物的毒性提供重要参考, 并为未来研究新型 PFASs 化合物及其毒性机理提供了重要的理论支持.

1 研究方法(Research methods)

1.1 PFASs 水生生物急性毒性数据来源

本研究采用美国环境保护署 (Environmental Protection Agency, EPA) 开发的 EPI (Estimation Programs Interface) suiteTM. Ver.4.11 软件中的 ECOSAR 模块, 收集了 122 种 PFASs 对鱼类、大型溞类和藻类的急性毒性数据, 包括鱼类的 96 h 半致死浓度 (LC₅₀)、大型溞类的 48 h 半致死浓度 (LC₅₀) 以及藻类的 96 h 半效应浓度 (EC₅₀). 毒性数值越低表示对应 PFASs 的毒性越强.

1.2 TOPSIS 综合评价

本研究采用最优解理想度排序方法 (Technique for Order Preference by Similarity to Ideal Solution, TOPSIS) 模型进行数学评价, 以评估鱼类、大型溞类和藻类的食物链联合毒性. 该模型确定每个指标的理想最优解和最劣解, 并计算与理想解的距离最短、与最劣解的距离最远的替代方案, 以进行评价^[37]. 该模型的主要特点在于能够将不同量纲的指标组合成一个综合评分, 通常取值范围在 0 到 1 之间. 针对 PFASs 对水生生物的食物链联合毒性评估, 本研究选取鱼类、大型溞类和藻类的急性毒性的最大值作为理想最优解, 最小值作为最劣解, 并采用了 3 : 2 : 1 的权重比进行计算. 具体的计算方法如下所述:

决策矩阵 \mathbf{x} :

$$\mathbf{x} = \begin{bmatrix} x_{11} & \cdots & x_{1n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ x_{m1} & \cdots & x_{mn} \end{bmatrix} \quad (1)$$

归一化决策矩阵:

$$r_{ij} = x_{ij} / \sqrt{\sum_{i=1}^n x_{ij}^2}, i = 1, 2, \dots, n; j = 1, 2, \dots, m \quad (2)$$

式中, x_{ij} 为急性毒性数据值; i 表示 PFASs 中第 i 个样本; j 表示鱼类、大型溞类及藻类急性毒性指标; m 为样本个数, $m=122$; n 为选取的水生生物物种总数, $n=3$.

加权归一化矩阵:

$$v_{ij} = r_{ij} \times w_j, i = 1, 2, \dots, n; j = 1, 2, \dots, m \quad (3)$$

式中, w_j 为指标 j 的权重且 $\sum_{j=1}^n w_j = 1$.

确定理想最优解 A_j^+ 和最劣解 A_j^- 的表达式如下:

$$A_j^+ = \max_{i=1,2,\dots,n} v_{ij}, j = 1, 2, \dots, m \quad (4)$$

$$A_j^- = \min_{i=1,2,\dots,n} v_{ij}, j = 1, 2, \dots, m \quad (5)$$

计算样本 i 与理想最优解 d_i^+ 和最劣解 d_i^- 距离的表达式如下:

$$d_i^+ = \sqrt{\sum_{j=1}^m (A_{j=1}^+ - v_{ij})^2} \quad (6)$$

$$d_i^- = \sqrt{\sum_{j=1}^m (A_{j=1}^- - v_{ij})^2} \quad (7)$$

评估综合评价得分 S_i 值的表达式如下:

$$S_i = d_i^- / (d_i^+ + d_i^-) \quad (8)$$

1.3 分子描述符计算

本文基于密度泛函理论 (DFT), 采用 Gaussian 09 软件包在 B3LYP/6-31G*水平下, 对 122 个 PFASs 的分子结构进行了初步优化. 随后, 针对结构最稳定的 PFASs 分子, 本文分别使用 def2-TZVP 基组和 def2-TZVPD 基组进行了单点能量计算, 以获得 12 个量子化学参数, 详见表 1. 这些参数包括总能量 (TE, eV)、最高占据分子轨道能 (E_{HOMO} , eV)、最低未占据分子轨道能 (E_{LUMO} , eV)、最正密里根电荷数 (q^+ , eV)、最负密里根电荷数 (q^- , eV)、偶极矩 (μ , Debye) 以及四极矩 (Q_{xx} , Q_{yy} , Q_{zz} , Q_{xy} , Q_{xz} , Q_{yz} , Debye-Ang). 同时, 本文使用 EPI suiteTM.Ver.4.11 软件预测了 PFASs 的 6 个物理化学参数, 包括分子质量 (MW)、辛醇/水分配系数 ($\lg K_{ow}$)、蒸汽压 ($\lg PL$)、沉积物吸附系数 ($\lg K_{oc}$)、生物富集因子 ($\lg BCF$) 和水中溶解度 ($\lg \text{Wat Sol}$). 所有 PFASs 分子的物理化学参数和量子化学参数值详见表 S1 中.

表 1 量子化学参数及计算方法

Table 1 Quantum chemical parameters and calculation methods

量子化学描述符 Quantum chemistry descriptors	单位 Units	泛函/基组 Functional/Basis set
Total energy	eV	B3LYP/def2-TZVP
E_{HOMO}	eV	B3LYP/def2-TZVP
E_{LUMO}	eV	B3LYP/def2-TZVP
q^+	eV	B3LYP/def2-TZVP
q^-	eV	B3LYP/def2-TZVP
μ	Debye	B3LYP/def2-TZVPD
Q_{xx}	Debye-Ang	B3LYP/def2-TZVPD
Q_{yy}	Debye-Ang	B3LYP/def2-TZVPD
Q_{zz}	Debye-Ang	B3LYP/def2-TZVPD
Q_{xy}	Debye-Ang	B3LYP/def2-TZVPD
Q_{xz}	Debye-Ang	B3LYP/def2-TZVPD
Q_{yz}	Debye-Ang	B3LYP/def2-TZVPD

1.4 Pearson 相关性分析及特征值异常性分析

本文对计算得到的 18 个量化参数和物化参数值进行离差标准化处理. 随后, 利用 Python 软件编辑器编写程序代码, 对标准化后的数据集进行 Pearson 相关性分析, 计算得到每个特征值之间的 Pearson 相关性系数 (PCC). 根据 PCC 进行初步筛选, 以确保任意两特征值间的相关性均在合理范围内 (即 $|PCC| < 0.9$). 最后, 根据初步筛选得到的特征值, 判断特征值是否存在异常, 其转化函数为:

$$x_{\text{new}} = (x_i - \mu_x) / \sigma_x \quad (9)$$

式中, x_{new} 和 x_i 分别为 PFASs 参数的标准化特征值和原始特征值; μ_x 和 σ_x 分别为 PFASs 分子关键特征值的平均数和均方差.

1.5 二维定量构效关系 (2D-QSAR) 模型构建

本研究按照 3:1 的比例将原始数据集划分为训练集和测试集. 随后, 根据因变量样本数与自变量的比例 (5:1), 进一步将训练集中的样本数据划分. 以 PFASs 对鱼类、大型溞类和藻类的单一急性毒性值以及水生食物链联合毒性值作为因变量, 以经过最终筛选得到的量化参数和物化参数作为自变量, 采用 SPSS 软件中的多元线性回归方法 (multiple linear regression, MLR) 构建 PFASs 单一水生急性毒性和食物链联合毒性的 2D-QSAR 模型.

本研究采用相关系数 R 、相关系数界值 R' 以及留一交叉验证相关系数 Q^2_{LOO} 来评估模型效果 [36,38-39]. 模型的应用域通过 Williams 图来表征, 即将化合物的杠杆值与标准残差作图. 相关计算公式详见表 S2, 并使用 Python 软件实现.

1.6 分子对接

本研究选取了鱼类肝脂肪酸结合蛋白 (LFABP)、大型溞乙酰胆碱酯酶 (AChE) 以及藻类叶绿体光

系统 II 中的 DI 蛋白(PDB:1FC6)作为受体. 蛋白质模型和基因序列均来自 Uniprot(<https://www.uniprot.org/>)和 RCSB PDB(<https://www.rcsb.org/>)网站. 由于在鱼类物种中缺乏相关的 LFABP, 本研究采用同源建模的方法, 以人肝脂肪酸结合蛋白(PDB: 3STK)为模板蛋白, 通过在 SWISS-MODEL 网页(<https://swissmodel.expasy.org/>)上输入 3STK 蛋白的 FASTA 序列建立了鱼类 LFABP 模型, 并利用 SAVES 服务器(<https://saves.mbi.ucla.edu/>)上的 PROCHECK 检测对模型进行了质量评估, 结果表明得到的模型构型合理(图 S1). 本研究选取 PFOS 分子作为 PFASs 配体的代表, PFOS 分子模型采用 Gaussian 09 软件在 B3LYP/6-31G*水平下进行优化. 所有的分子对接研究均在 Autodock Vina 软件上进行. 使用 MGLTools 界面对所有蛋白质受体和配体进行预处理, 包括去除受体中的水分子模型和多余的配体模型, 并对其进行加氢和加电荷处理, 同时对配体进行电荷计算并确定其扭转键. 通过设置网格框大小(40×40×40)和中心位置以包裹受体活性对接位点. 最后, 利用软件中的 Docking 模块分别对 PFOS 模型与鱼类、大型溞类和藻类的受体模型进行分子对接研究. 分子对接结果采用 Discovery studio visualizer 软件进行可视化和相互作用分析.

1.7 分子动力学模拟

本文根据分子对接得到的蛋白质-配体复合物构建了分子动力学(MD)模拟模型. 蛋白质-配体复合物被放置于一个立方体盒子中, 盒子边界距离设置为 0.8 nm, 通过 GROMACS 软件的 solvate 命令填充水分子. 随后, 使用 Na⁺或 Cl⁻离子替换部分水分子, 以中和体系的总电荷. 模拟过程中, 采用周期性边界条件以消除边界效应. 所有模型均使用 GROMOS96 54a7 力场参数, 其中, 水分子模型选用了 SPC 模型. 长程库伦相互作用通过 Particle Mesh Ewald(PME)方法处理, 库伦和范德华相互作用的截断半径均设置为 1.0 nm. 模拟的总步数设置为 5000000 步, 时间步长为 2 fs. 整个模拟过程在恒温恒压(NPT)系统下进行, 温度保持在 298.15 K, 压力维持在 1 bar. 最后, 通过选取一段达到平衡态的模拟轨迹, 利用 Molecular Mechanics-Poisson Boltzmann Surface Area(MM-PBSA)方法计算蛋白质-配体复合物的平均结合自由能. 上述模拟和计算均通过 GROMACS 软件完成. 具体计算公式如下.

结合自由能定义为:

$$\Delta G_{\text{bind}} = G_{\text{complex}} - G_{\text{free-protein}} - G_{\text{free-ligand}} \quad (10)$$

根据定义,在溶液中可将分子的自由能写为:

$$G = E_{\text{gas}} - TS_{\text{gas}} = G_{\text{solvation}} \quad (11)$$

其中的溶剂化自由能又可分解为极性部分和非极性部分:

$$G_{\text{solvation}} = G_{\text{polar}} + G_{\text{nonpolar}} \quad (12)$$

在 MM-PBSA 方法中, 气相的能量和熵的贡献根据 MM 方法计算:

$$E_{\text{gas}} = E_{\text{MM}} = E_{\text{bond}} + E_{\text{angle}} + E_{\text{dihedral}} + E_{\text{vdw}} + E_{\text{coulomb}} \quad (13)$$

$$S_{\text{gas}} = S_{\text{MM}} \quad (14)$$

其中 E_{bond} 、 E_{angle} 和 E_{dihedral} 分别对应于键, 键角和二面角的相互作用, E_{vdw} 和 E_{coulomb} 分别代表范德华和库仑静电相互作用.

MD 模拟计算研究分为两组. 第一组分析了在水溶液环境和常温常压条件下(298.15 K, 1 bar), PFOS 与 3 种不同营养级生物毒性靶标受体的结合自由能($\Delta E_{\text{binding}}$), 以初步评估 PFOS 对水生物种的毒性, 并将这一模拟计算结果作为后续研究的基准. 第二组分析通过调整 MD 模拟参数, 包括溶剂化、恒定温度和溶液中的离子强度, 研究了不同环境条件对 PFOS 水生毒性的影响, 以深入探讨 PFASs 对水生生物的毒性机制. 在探讨溶剂化效应对 PFASs 水生生物毒性的影响时, 本文分别在水盒子中添加了 20%(V/V)的甲醇和正己烷作为极性溶剂和非极性溶剂, 以研究溶剂极性对 PFOS 水生毒性的影响. 在模拟温度对 PFASs 水生毒性的影响时, 本文通过改变 MD 模拟中的温度参数, 分别设定了高温(313.15 K)和低温(273.15 K)两种环境条件, 计算 PFOS 与 3 类水生生物体内毒性靶标受体的结合自由能, 以评估不同温度对 PFOS 水生毒性的影响. 在探究不同离子强度对 PFASs 水生生物毒性的影响时,

本文通过调节模拟溶剂中 NaCl 的浓度 (0.1、0.6、1 mol·L⁻¹), 研究不同离子强度条件下 PFOS 对水生生物的毒性影响.

2 结果与讨论 (Results and discussion)

2.1 PFASs 水生联合急性毒性计算及毒性水平鉴定

表 2 中列出了 122 种 PFASs 对鱼类、大型溞类和藻类的急性毒性值 (Fish LC₅₀、*Daphnia magna* LC₅₀ 和 Green algae EC₅₀), 及其在水生食物链中的联合毒性. 分析结果显示, 对于同一类 PFASs 分子, 随着碳链长度的增加, 急性毒性值逐渐降低. 根据中国生态环境部 2004 年颁布的新化学物质危害评估导则 (HJ/T154—2004) 中的生态毒理学危害性分级标准, 可将 PFASs 对三类物种的急性毒性水平划分为 4 类, 即极高毒性 (急性毒性值 ≤ 1 mol·L⁻¹)、高毒性 (急性毒性值 > 1—10 mol·L⁻¹)、中毒性 (急性毒性值 > 10—100 mol·L⁻¹) 和低毒性 (急性毒性值 > 100 mol·L⁻¹). 评估结果显示, 相较于短链 PFASs 分子 (C < 6, PFASs; C < 7, PFCAs), 长链 PFASs 化合物 (C ≥ 6, PFASs; C ≥ 7, PFCAs)^[1] 对鱼、大型溞和藻类均表现出极高毒性和高毒性效应. 另外, 部分短链 PFASs 化合物对这 3 类物种的毒性效应属于中毒性和低毒性. 然而, 对于特定的 PFASs 化合物, 如全氟烷基碘化物、氟调聚物碘化物、甲基丙烯酸氟调聚物和全氟烷磺酰氟, 相较于长链 PFASs, 其短链 PFASs 化合物对鱼类、大型溞和藻类也表现出极高和高毒性效应.

表 2 PFASs 对鱼类、大型溞类和藻类的单一水生急性毒性值和食物链联合毒性值

Table 2 Individual aquatic acute toxicity values and combined food chain toxicity values of PFASs to fish, *daphnia magna* and algae

序号 No.	化合物 Compounds	鱼类半致死浓度/ (mol·L ⁻¹) Fish LC ₅₀	大型溞类半致死浓度/ (mol·L ⁻¹) <i>Daphnia</i> LC ₅₀	藻类半效应浓度/ (mol·L ⁻¹) Algae EC ₅₀	水生食物链联合毒性 Aquatic food chain combined toxicity
1*	PFBA	1322.594	760.58	597.144	0.12742903
2*	PFPeA	408.974	250.178	253.58	0.042259562
3*	PFHxA	121.927	79.399	103.822	0.0139303
4*	PFHpA	35.429	24.523	41.429	0.004648256
5	PFOA	10.1	7.437	16.22	0.001587975
6*	PFNA	2.837	2.222	6.258	0.000556553
7*	PFDA	0.788	0.656	2.386	0.000199232
8	PFUnDA	0.217	0.192	0.901	7.23364×10 ⁻⁵
9*	PFDoDA	0.059	0.056	0.338	2.64914×10 ⁻⁵
10*	PFTTrDA	0.016	0.016	0.126	9.72447×10 ⁻⁶
11	PFTeDA	0.004	0.005	0.047	3.58793×10 ⁻⁶
12	PFPeDA	0.00116	0.00131	0.017	1.2783×10 ⁻⁶
13*	PFHxDA	0.000309	0.000374	0.006	4.36927×10 ⁻⁷
14	PFHpDA	0.0000823	0.000106	0.002	1.31916×10 ⁻⁷
15*	PFODA	0.000028	0.0000298	0.000837	4.33115×10 ⁻⁸
16	PFBS	3597.024	2008.247	1395.165	0.337737871
17*	PFPeS	1051.869	624.692	560.288	0.10471243
18*	PFHxS	301.319	190.354	220.417	0.03265096
19	PFHpS	84.968	57.098	85.357	0.010376131
20*	PFOS	23.664	16.916	32.647	0.003393291
21*	PFNS	6.525	4.961	12.362	0.001145789
22	PFDS	1.784	1.443	4.642	0.000398089

续表 2

序号 No.	化合物 Compounds	鱼类半致死浓度/ (mol·L ⁻¹) Fish LC ₅₀	大型溞类半致死浓度/ (mol·L ⁻¹) <i>Daphnia</i> LC ₅₀	藻类半效应浓度/ (mol·L ⁻¹) Algae EC ₅₀	水生食物链联合毒性 Aquatic food chain combined toxicity
23	PFUnDS	0.484	0.417	1.731	0.000141267
24*	PFD ₀ DS	0.131	0.12	0.642	5.08332×10 ⁻⁵
25*	C6-PFPA	366.583	229.563	256.359	0.039171476
26	C8-PFPA	28.791	20.401	37.972	0.004024898
27*	C10-PFPA	2.171	1.74	5.399	0.000467241
28*	C6/C6-PFPIA	0.02	0.018	0.09	7.15676×10 ⁻⁶
29	C8/C8-PFPIA	0.000102	0.000118	0.00162	1.03361×10 ⁻⁷
30	C6/C8-PFPIA	0.00145	0.00147	0.012	9.06543×10 ⁻⁷
31	PFHxI	0.193	0.154	0.462	4.03143×10 ⁻⁵
32*	PFOI	0.015	0.013	0.067	5.31624×10 ⁻⁶
33*	4:2FTI	0.339	0.261	0.683	6.2197×10 ⁻⁵
34*	6:2FTI	0.027	0.023	0.103	8.31275×10 ⁻⁶
35*	8:2FTI	0.002	0.002	0.015	1.14215×10 ⁻⁶
36*	4:2FTO	1.418	1.005	1.87	0.00019833
37	6:2FTO	0.125	0.1	0.312	2.69591×10 ⁻⁵
38*	8:2FTO	0.01	0.009	0.048	3.78582×10 ⁻⁶
39*	4:2FTOH	23.74	14.879	16.675	0.00254361
40*	6:2FTOH	2.056	1.458	2.724	0.000288289
41*	8:2FTOH	0.165	0.132	0.411	3.55359×10 ⁻⁵
42	10:2FTOH	0.013	0.011	0.059	4.66705×10 ⁻⁶
43	4:2FTAC	1.093	1.034	0.224	0.000124835
44*	6:2FTAC	0.663	0.409	0.122	6.1955×10 ⁻⁵
45	8:2 FTAC	0.379	0.153	0.063	3.14627×10 ⁻⁵
46	10:2FTAC	0.209	0.055	0.031	1.62978×10 ⁻⁵
47*	4:2FTMAC	0.466	0.423	0.086	5.19111×10 ⁻⁵
48*	6:2FTMAC	0.068	0.066	0.049	8.64116×10 ⁻⁶
49	8:2FTMAC	0.009	0.01	0.026	2.25318×10 ⁻⁶
50	10:2FTMAC	0.00127	0.00139	0.014	1.05391×10 ⁻⁶
51	4:2monoPAP	36.607	22.772	24.739	0.00387751
52	6:2monoPAP	2.969	2.09	3.784	0.000407584
53*	8:2monoPAP	0.229	0.182	0.549	4.78688×10 ⁻⁵
54*	10:2monoPAP	0.017	0.015	0.077	6.11026×10 ⁻⁶
55*	4:2diPAP	0.026	0.023	0.106	8.50995×10 ⁻⁶
56*	4:2/6:2diPAP	0.00194	0.00194	0.015	1.14074×10 ⁻⁶
57*	6:2diPAP	0.00014	0.000158	0.002	1.32543×10 ⁻⁷
58	6:2/8:2diPAP	0.0000099	0.0000126	0.000267	0
59*	4:2FTAL	4.248	4.072	7.871	0.000768957
60*	6:2FTAL	1.169	0.575	1.505	0.000152117
61*	8:2FTAL	0.297	0.075	0.266	3.04663×10 ⁻⁵
62*	10:2FTAL	0.072	0.009	0.045	6.33202×10 ⁻⁶
63*	4:2FTUAL	0.303	36.904	25.243	0.003862241

续表 2

序号 No.	化合物 Compounds	鱼类半致死浓度/ (mol·L ⁻¹) Fish LC ₅₀	大型溞类半致死浓度/ (mol·L ⁻¹) <i>Daphnia</i> LC ₅₀	藻类半效应浓度/ (mol·L ⁻¹) Algae EC ₅₀	水生食物链联合毒性 Aquatic food chain combined toxicity
64	6:2FTUAL	0.318	4.22	4.628	0.000521024
65*	8:2FTUAL	0.305	0.441	0.776	7.46967×10 ⁻⁵
66	10:2FTUAL	0.278	0.044	0.123	2.27772×10 ⁻⁵
67	PFPeAL	7.268	8.899	15.393	0.001517982
68*	PFHpAL	2.032	1.277	2.989	0.000295289
69*	PFNAL	0.521	0.168	0.533	5.77057×10 ⁻⁵
70*	6:2 FTCA	13.326	9.652	19.669	0.001988517
71	8:2FTCA	1.059	0.868	2.947	0.000249589
72*	10:2FTCA	0.08	0.075	0.422	3.3251×10 ⁻⁵
73*	6:2FTUCA	25.416	17.842	31.951	0.003462117
74*	8:2FTUCA	2.043	1.623	4.844	0.000423579
75	10:2FTUCA	0.156	0.141	0.699	5.57513×10 ⁻⁵
76	4:2FTSA	10988.335	5859.815	3367.618	1
77	6:2FTSA	900.811	543.667	520.667	0.091369865
78	8:2FTSA	69.818	47.67	76.108	0.008848871
79	10:2FTSA	5.217	4.031	10.726	0.000971326
80	PBSF	0.544	0.42	0.8	8.2096×10 ⁻⁵
81*	PHxSF	0.161	0.048	0.128	1.58933×10 ⁻⁵
82	POSF	0.045	0.005	0.019	3.62262×10 ⁻⁶
83	FBSA	14.007	9.183	0.562	0.001325519
84*	FHxSA	2.064	0.73	0.11	0.000165587
85*	FOSA	0.285	0.054	0.02	2.15315×10 ⁻⁵
86*	MeFBSA	6.809	3.601	0.302	0.000597995
87	MeFOSA	0.136	0.021	0.011	1.01913×10 ⁻⁵
88	EtFBSA	3.624	2.494	4.114	0.000468759
89	EtFOSA	0.062	0.008	0.005	4.61988×10 ⁻⁶
90	FBSE	37.082	30.717	1.332	0.003902539
91	FHxSE	5.288	2.364	0.254	0.000444101
92*	FOSE	0.716	0.173	0.046	5.49514×10 ⁻⁵
93*	FBSAA	265.131	197.722	10.007	0.026488379
94	FHxSAA	37.475	15.085	1.888	0.003076566
95*	FOSAA	5.043	1.096	0.339	0.00038407
96	MeFBSE	27.26	20.487	1.025	0.002735816
97	MeFHxSE	3.853	1.563	0.193	0.000316828
98*	MeFOSE	0.519	0.114	0.035	3.95546×10 ⁻⁵
99*	EtFBSE	12.62	7.564	0.528	0.001154656
100	EtFHxSE	1.769	0.572	0.099	0.000140048
101*	EtFOSE	0.237	0.041	0.018	1.78344×10 ⁻⁵
102*	MeFBSAA	194.609	131.673	7.687	0.018642529
103*	MeFHxSAA	27.279	9.963	1.438	0.002199973
104	MeFOSAA	3.652	0.72	0.257	0.000276526

续表 2

序号 No.	化合物 Compounds	鱼类半致死浓度/ (mol·L ⁻¹) Fish LC ₅₀	大型溞类半致死浓度/ (mol·L ⁻¹) <i>Daphnia</i> LC ₅₀	藻类半效应浓度/ (mol·L ⁻¹) Algae EC ₅₀	水生食物链联合毒性 Aquatic food chain combined toxicity
105*	EtFBSAA	89.968	48.546	3.951	0.007948404
106	EtFHxSAA	12.514	3.645	0.734	0.000977823
107	EtFOSAA	1.667	0.262	0.13	0.000124996
108	HFPO-DA	161.736	104.154	130.56	0.018119105
109	HFPO-TA	2.615	2.061	5.966	0.000526278
110	HFPO-TeA	0.038	0.036	0.242	1.88449×10 ⁻⁵
111	PFMOAA	6135.377	3269.282	1872.76	0.558082147
112*	PFO2HxA	554.883	333.786	315.653	0.056110932
113	PFO3OA	46.572	31.626	49.374	0.005828572
114*	PFO4DA	3.734	2.862	7.377	0.000675493
115	PFO5DoA	0.29	0.251	1.069	8.69157×10 ⁻⁵
116*	PF4OPeA	1063.263	619.43	513.099	0.103739999
117	PF5OHxA	324.452	201.064	215.02	0.034141975
118	EEA	40.674	27.917	45.548	0.005223694
119*	ADONA	122.081	80.095	108.438	0.014169139
120	6:2Cl-PFESA	5.336	4.088	10.508	0.000963037
121	8:2Cl-PFESA	0.398	0.354	1.479	0.000120362
122*	OBS	13.027	9.756	13.682	0.001667386

注: *为训练集. Note: * is training set.

2.2 PFASs 参数筛选及水生急性毒性 2D-QSAR 模型构建

2.2.1 Pearson 相关性分析

针对 18 个分子描述符参数, 本文采用 Pearson 相关性分析剔除了相关性较强的参数 ($|PCC| \geq 0.9$). 通过图 1 的分析可知, PFASs 分子的 $\lg K_{oc}$ 和 $\lg K_{ow}$ 、 $\lg K_{oc}$ 和 MW 以及 TE 和 MW 之间的 $|PCC|$ 均大于 0.9, 先前的研究结果表明 $\lg K_{ow}$ 和 TE 为影响 PFASs 水生毒性的重要因素^[36]. 因此, 在本研究中剔除参数 $\lg K_{oc}$ 和 MW, 选用余下的 $\lg K_{ow}$ 、 $\lg PL$ 、 $\lg BCF$ 、 $\lg Wat Sol$ 、TE、 E_{HOMO} 、 E_{LUMO} 、 q^+ 、 q^- 、 μ 、 Q_{xx} 、 Q_{yy} 、 Q_{zz} 、 Q_{xy} 、 Q_{xz} 和 Q_{yz} 参数进行特征值异常性分析.

2.2.2 特征值异常性分析

通过公式(9)对 Pearson 相关系数法筛选出的 16 个特征值进行标准化处理(图 2), 发现在标准化处理后, 特征参数 Q_{yy} 、 Q_{xz} 和 Q_{yz} 的数值分布超出了 $[-3, 3]$ 范围, 因此本研究剔除了这些异常参数. 最终结果如图 3 所示, 以余下的 13 个参数作为自变量进行 QSAR 建模.

2.2.3 PFASs 水生急性毒性 2D-QSAR 模型构建及机理分析

为进一步研究 PFASs 对水生生物的毒性作用机制, 本节以 Pearson 相关性分析和特征值异常性分析筛选的 13 个 PFASs 理化参数和量化参数为自变量, 以 PFASs 对鱼类、大型溞类和藻类的单一急性毒性和联合毒性作为因变量, 借助 SPSS 软件中 MLR 方法构建 PFASs 单一水生急性毒性和水生食物链联合毒性 2D-QSAR 模型, 具体建模方程如下:

鱼类 ($n=65$ $R=0.725 > R'=0.396$ $P=0$ $Q^2_{LOO}=0.566$):

$$y = 255.134 - 78.141 \lg K_{ow} - 21.358 \lg PL - 137.616 \lg BCF - 33.353 \lg Wat sol + 0.109 TE - 3038.383 E_{HOMO} + 707.769 E_{LUMO} + 162.876 q^+ + 185.419 q^- - 41.515 \mu + 3.782 Q_{xx} + 1.509 Q_{zz} - 0.335 Q_{xy} \quad (15)$$

大型溞类 ($n=65$ $R=0.743 > R'=0.396$ $P=0$ $Q^2_{LOO}=0.596$):

$$y = 163.020 - 46.549 \lg K_{ow} - 15.148 \lg PL - 82.127 \lg BCF - 19.022 \lg Wat sol + 0.066 TE - 1824.891 E_{HOMO} + 397.305 E_{LUMO} + 90.868 q^+ + 132.815 q^- - 23.511 \mu + 2.265 Q_{xx} + 1.177 Q_{zz} - 0.228 Q_{xy} \quad (16)$$

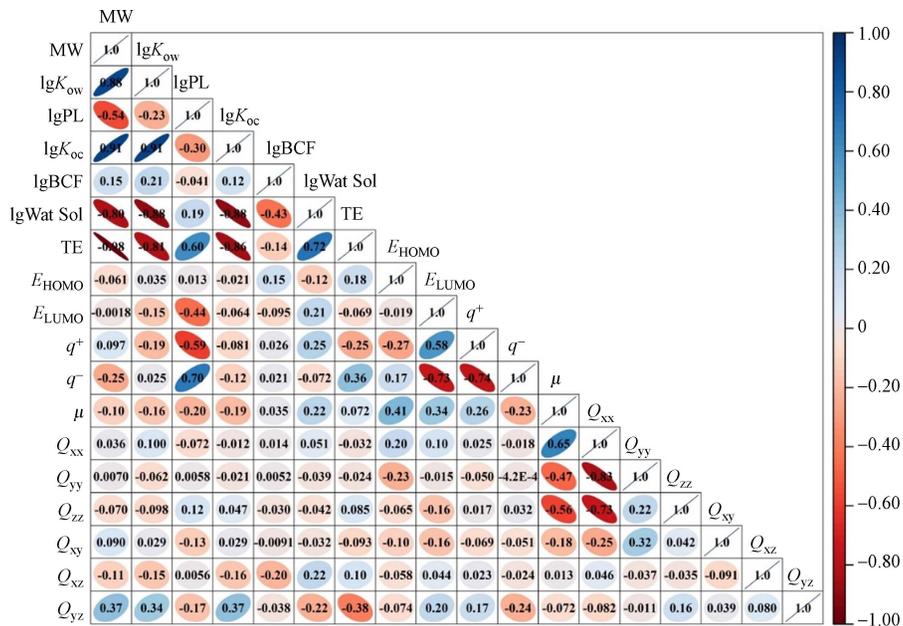


图 1 PFASs 分子描述符间的皮尔逊相关性系数

Fig.1 Pearson correlation coefficients among molecular descriptors of PFASs

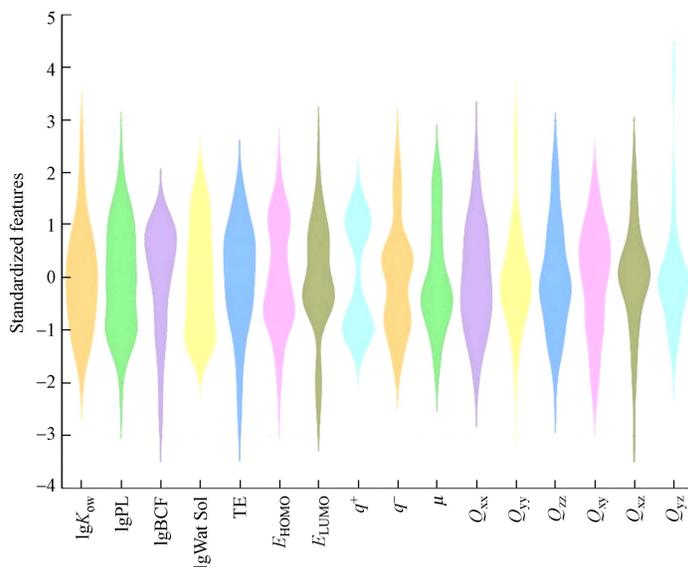


图 2 PFASs16 个特征参数的标准化特征值

Fig.2 Standardized characteristic values of 16 feature parameters of PFASs

藻类($n=65$ $R=0.755 > R'=0.396$ $P=0$ $Q^2_{LOO}=0.613$):

$$y = 134.930 - 47.272 \lg K_{ow} - 10.436 \lg PL - 67.019 \lg BCF - 17.932 \lg \text{Wat sol} + 0.041 TE - 1723.722 E_{HOMO} + 487.599 E_{LUMO} + 53.663 q^+ + 140.690 q^- - 29.449 \mu + 1.972 Q_{xx} + 0.959 Q_{zz} - 0.052 Q_{xy} \quad (17)$$

水生食物链联合毒性($n=65$ $R=0.740 > R'=0.396$ $P=0$ $Q^2_{LOO}=0.589$):

$$y = 0.026 - 0.008 \lg K_{ow} - 0.002 \lg PL - 0.014 \lg BCF - 0.003 \lg \text{Wat sol} + 1.059 \times 10^{-5} TE - 0.308 E_{HOMO} + 0.071 E_{LUMO} + 0.015 q^+ + 0.022 q^- - 0.004 \mu + 3.756 \times 10^{-4} Q_{xx} + 1.737 \times 10^{-4} Q_{zz} - 2.796 \times 10^{-5} Q_{xy} \quad (18)$$

方程中, 参数 n 代表样本数; R 代表相关系数; R' 代表相关系数界值; P 代表显著性水平. 方程的相关系数 R 均大于 R' ; 显著性水平参数 $P < 0.05$, 说明 (15)、(16)、(17) 和 (18) 回归模型均满足相关性系数显著性检验要求; 留一交叉检验相关系数 Q^2_{LOO} 均大于 0.5, 说明模型具有一定的稳健性和预测性.

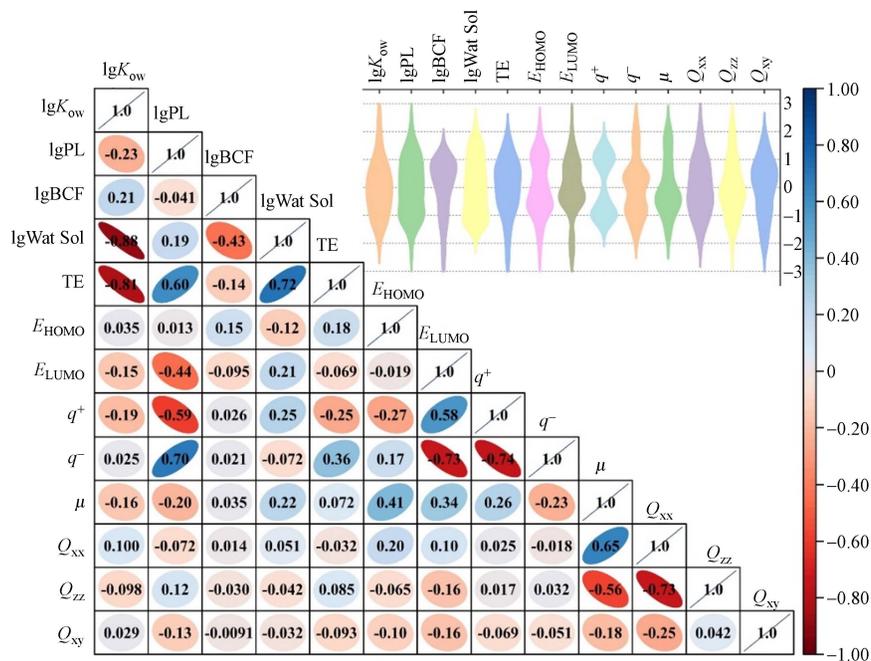


图3 皮尔逊相关性分析和特征值异常性分析筛选结果

Fig.3 Pearson correlation analysis and characteristic values anomaly analysis screening results

分析 2D-QSAR 相关模型参数发现, PFASs 分子的 $\lg K_{ow}$ 、 $\lg PL$ 、 $\lg BCF$ 、 $\lg Wat sol$ 、 E_{HOMO} 、 μ 、 Q_{xx} 和 Q_{zz} 参数的系数均为负值, 表明前述参数与 PFASs 对 3 类营养级水生生物的单一毒性和联合毒性呈负相关关系, 即随特征参数值的升高, PFASs 的水生急性毒性呈现增强趋势. $\lg K_{ow}$ 与 PFASs 的疏水性相关, 较高 $\lg K_{ow}$ 的 PFASs 分子在水生生物体内与生物大分子更容易形成疏水相互作用, 其在水中的毒性效应就越显著^[40-41]. $\lg BCF$ 能够表征 PFASs 分子在生物体内累积富集的程度, 随着 $\lg BCF$ 值的增加, PFASs 更容易在生物体内累积富集, 从而表现出更高的生物毒性^[42-43]. 另外, 上述模型中 E_{LUMO} 参数的系数为正值, 表明该参数与 PFASs 的水生毒性呈正相关关系. 已有研究表明 E_{HOMO} 和 E_{LUMO} 与化合物的电离势相关, 其可分别表征化合物的亲核性和亲电性^[40], 说明 PFASs 的水生急性毒性水平与 PFASs 分子的得失电子能力相关. E_{LUMO} 与 E_{HOMO} 的能量之差, 即 Energy gap, 可充分表征化合物分子的稳定性, 较低 Energy gap 值的化合物在反应中的反应性较高^[44], 理论上其产生的水生生物毒性就越强, 因此, PFASs 分子的 E_{HOMO} 值越大、 E_{LUMO} 值越小, 其得失电子能力越强, 对水生生物的急性毒性水平就越高. 此外, 研究表明软亲核试剂具有较高的 E_{HOMO} , 而软亲电试剂具有较低的 E_{LUMO} ^[44], 而具有较高 E_{HOMO} 和较低 E_{LUMO} 的 PFASs 分子其水生急性毒性较强, 因此软亲核试剂和软亲电试剂的 PFASs 分子一般显示出更高的毒性.

进一步分析发现 TE、 q^+ 和 q^- 的系数均为正值, 说明前述参数与 PFASs 的单一水生生物毒性和联合毒性呈正相关关系, 即随特征参数值的降低, PFASs 的急性毒性呈现增强趋势. q^- 可以用于表征 PFASs 分子与毒性作用靶标受体的静电相互作用能力, 具有较低 q^- 的 PFASs 分子更容易与氨基酸残基之间形成电荷转移相互作用, 从而使 PFASs 表达出更高的生物毒性^[40].

通过分析表 3 可知, 回归模型 (15)、(16)、(17) 和 (18) 中具有较大标准化系数的参数为 $\lg K_{ow}$ 、 $\lg BCF$ 和 $\lg Wat sol$. 这表明 $\lg K_{ow}$ 、 $\lg BCF$ 和 $\lg Wat sol$ 在模型中的贡献率较高, 强调了 PFASs 的疏水性和生物累积性对其水生生物毒性的关键影响^[45].

整体而言, PFASs 分子对水生生物的急性毒性与 PFASs 的得失电子能力、静电相互作用能力、疏水性和生物累积性密切相关. 随 PFASs 得失电子能力、静电相互作用能力、疏水性和生物累积性的增强, PFASs 对水生生物可能具备更强的水生急性毒性, 由其结构特性对水生态系统中不同营养级生物产生单一或联合急性毒性需要重点关注.

表 3 鱼类、大型溞类和藻类的单一急性毒性以及水生食物链联合毒性的 QSAR 模型标准化系数

Table 3 Standardized coefficients of QSAR models for the individual acute toxicity of fish, *daphnia* and algae, as well as aquatic food chain combined toxicity

特征名称 Feature variables	鱼类 Fish	大型溞类 Daphnia	藻类 Algae	水生食物链联合毒性 Aquatic food chain combined toxicity
$\lg K_{ow}$	-0.584245364	-0.591648753	-0.701479091	-0.603424299
$\lg PL$	-0.153478559	-0.18504573	-0.14883392	-0.171576358
$\lg BCF$	-0.524719841	-0.5323229	-0.507168069	-0.526420694
$\lg Wat Sol$	-0.391168029	-0.37924601	-0.417406398	-0.388324539
TE	0.317239648	0.323919821	0.236401964	0.313555898
E_{HOMO}	-0.255726667	-0.261098137	-0.287936617	-0.264246316
E_{LUMO}	0.066690069	0.063639559	0.091186159	0.068216999
q^+	0.103737349	0.098383152	0.067834161	0.096068008
q^-	0.064321738	0.078322294	0.096864397	0.076153396
μ	-0.171026928	-0.164649624	-0.240782344	-0.176352986
Q_{xx}	0.154663097	0.157488045	0.160061432	0.156326377
Q_{zz}	0.035040558	0.046469764	0.044190877	0.041043656
Q_{xy}	-0.014712591	-0.017018383	0.00455692	-0.012503005

2.2.4 应用域表征

水生食物链联合毒性 QSAR 模型能够有效综合 3 种单一水生生物毒性 QSAR 模型的应用领域,因此,本研究通过 Williams 图(图 4)重点对模型(18)的适用范围进行了表征和分析,其余模型(15)、(16)和(17)的应用域表征见图 S2. 图 4 展示了标准化残差值和杠杆值的关系,警戒杠杆值(h^*)为 0.431. 在模型的应用域内,化合物的预测准确性较高;而对于应用域外的化合物,则存在较大的预测不确定性^[46]. 在训练集和测试集中,有 3 种 PFASs(包括 PFBA、PFPeDA 和 4:2FTSA)被认为是离群点,其标准化残差值超过 3,杠杆值小于 h^* ,其余化合物均位于应用域内. 这些离群点均为短链 PFASs,其毒性值被低估. 根据第 2.1 节和表 2 的分析,这些短链 PFASs 表现出低毒性的特征,具有较高的急性毒性值. 先前的研究指出,有机污染物对水生生物的高急性毒性值的准确评估存在一定挑战^[47],这可能是导致所建立的 QSAR 模型在这些化合物预测中表现出显著不确定性的原因.

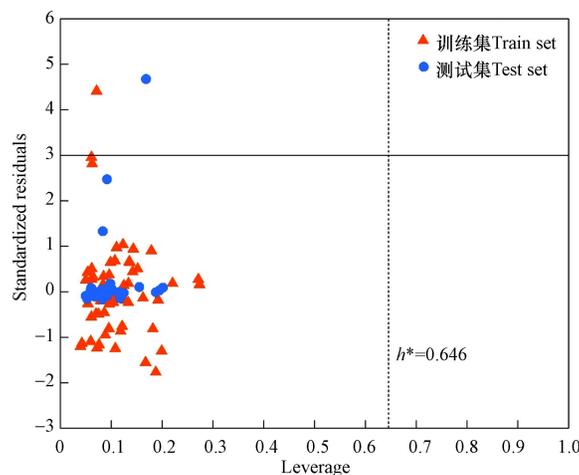


图 4 水生食物链联合毒性 QSAR 模型的 Williams 图

Fig.4 Williams plot of QSAR model for aquatic food chain combined toxicity

2.3 分子对接研究 PFASs 与水生生物受体的毒性作用机制

为了深入研究 PFASs 对水生生物的毒性作用机制,本研究利用分子对接技术分析了 PFASs 分子与鱼类、大型溞类和藻类体内毒性靶标受体之间的相互作用模式,揭示了 PFOS 与上述毒性靶标相互

作用的关键氨基酸残基. 通过图 5 和图 6 的结果显示, 本文发现 PFOS 与鱼体 LFABP 受体相互作用时, 关键的相互作用位点包括 ARG125、THR105、ASN114、PHE98 和 LEU74 残基, 主要形成静电相互作用、氢键相互作用、卤素键和疏水相互作用. 在分析 PFOS 与大型溞体内 AChE 受体的相互作用时, 本文发现 PFOS 与 AChE 受体的 LEU461、PHE504、ASP247、TYR507 和 TRP259 残基之间形成了氢键相互作用、卤素键和疏水相互作用. 对于 PFOS 与藻类体内 1FC6 蛋白受体的相互作用分析, 本文发现 PFOS 与 GLN220、LYS397、TYR213 等残基形成了氢键相互作用, 与 LEU165、GLU166、ILE167 和 GLN401 则形成了卤素键作用, 与 LEU212 和 PHE140 形成了疏水相互作用. 此外, 3 类受体中还存在许多氨基酸残基与 PFOS 之间形成的范德华力相互作用. 总结来看, PFOS 与鱼类、大型溞类和藻类体内毒性靶标受体的相互作用主要涉及范德华力、氢键、卤素键和疏水相互作用. 值得注意的是, 在 PFOS 与鱼体内 LFABP 受体的结合过程中, 观察到较强的静电相互作用力, 其可能是由于鱼体内肝脂脂肪酸受体特定氨基酸残基的电荷特性所致. 综上所述, PFOS 与 3 种水生生物体内靶标受体形成的非键相互作用均受到范德华力的显著影响, 其是 PFOS 对水生生物产生毒性作用的一个重要影响因素. 在 PFOS 对鱼体内 LFABP 受体产生不良影响过程中, 静电相互作用也具有重要作用.

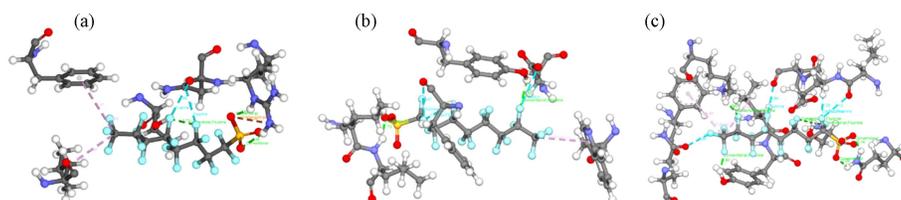


图 5 PFOS 配体与不同水生生物受体的分子对接构型

(a) 鱼类 LFABP 受体, (b) 大型溞类 AChE 受体, (c) 藻类 1FC6 受体.

注: 灰色表示碳(C), 白色表示氢(H), 红色表示氧(O), 蓝色表示氮(N), 青色表示氟(F)和黄色表示硫(S)

Fig.5 The molecular docking configurations of the PFOS ligand with different aquatic receptors

(a) the fish LFABP receptor, (b) the *daphnia* AChE receptor and (c) the algae 1FC6 receptor

Note: gray represents carbon (C), white represents hydrogen (H), red represents oxygen (O), blue represents nitrogen (N), cyan represents fluorine (F) and yellow represents sulfur (S)

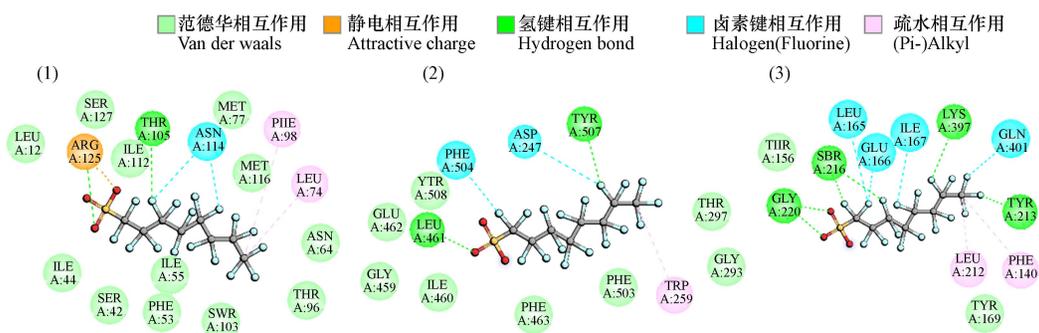


图 6 PFOS 配体分别与不同水生生物受体的分子对接二维平面构型

(1) 鱼类 LFABP 受体, (2) 大型溞类 AChE 受体和(3) 藻类 1FC6 受体

注: 灰色表示碳(C), 红色表示氧(O), 青色表示氟(F)和黄色表示硫(S)

Fig.6 The two-dimensional molecular docking configurations of the PFOS ligand with different aquatic receptors

(1) the fish LFABP receptor, (2) the *daphnia* AChE receptor and (3) the algae 1FC6 receptor

Note: gray represents carbon (C), red represents oxygen (O), cyan represents fluorine (F) and yellow represents sulfur (S)

2.4 分子动力学模拟研究 PFASs 对水生生物的毒性作用机制

本研究使用分子对接结果作为初始构型, 采用分子动力学模拟方法研究 PFASs 对水生生物的毒性作用机制, 并结合 1.7 节中介绍的模拟实验方案, 研究了不同环境条件对 PFASs 水生毒性的影响(图 7). 通过计算蛋白质-配体复合物的均方根偏差(RMSD), 初步判断复合物体系结构是否处于稳定状态. 如图 8 所示, PFOS 与 3 类受体在 3 ns 后均趋于稳定状态, 其 RMSD 值分别稳定在 0.25、2 和 0.35. 选取模拟轨迹中 8—10 ns 的时间段, 采用 MM-PBSA 方法分别计算鱼类、大型溞类和藻类受体-配体复合物体系结合自由能大小. 结果如表 4 所示, 对照组中 PFOS 与 3 类物种受体的结合自由能分别为

(-126.502 ± 11.607)、(-101.015 ± 12.336)、(-39.925 ± 14.539) $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. 这些结果表明 PFOS 对 3 类营养级水生生物均具有毒性作用, 且毒性大小由高营养级向低营养级呈递减趋势, 与原始急性毒性数据及 QSAR 模型数据结果相符.

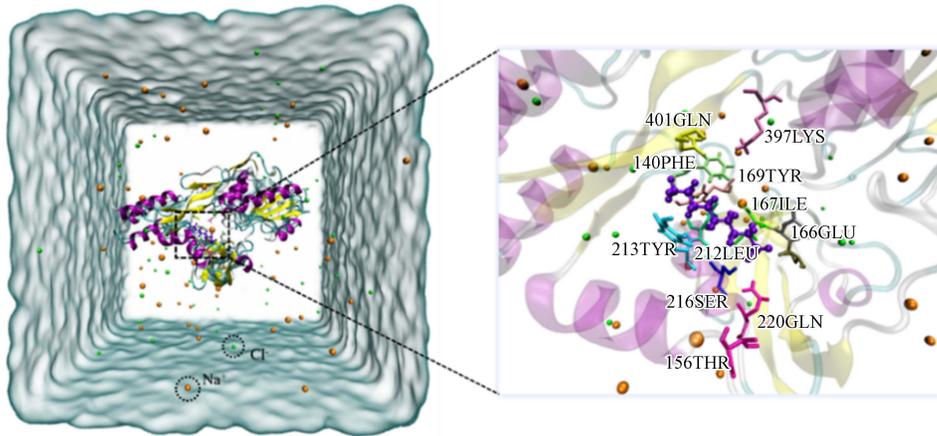


图 7 $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ NaCl 溶液中的藻类 1FC6 受体与 PFOS 配体在活性位点处的构型

Fig.7 The configuration of the algae 1FC6 receptor and the PFOS ligand at the active site in $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ NaCl solution

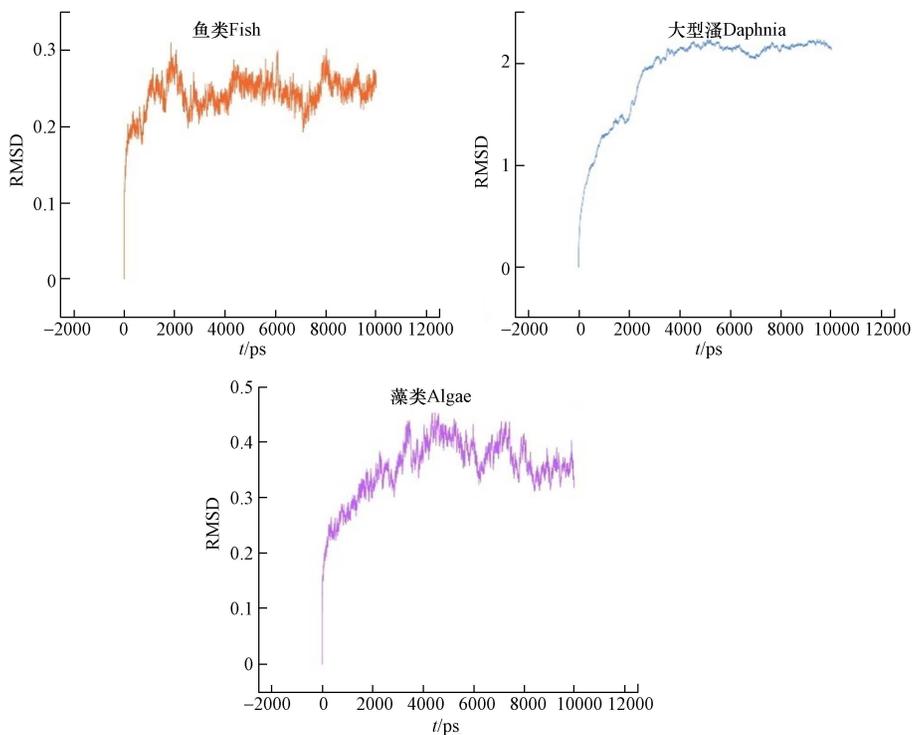


图 8 PFOS 配体分别与鱼类 LFABP 受体、大型溞类 AChE 受体和藻类 1FC6 受体的均方根偏差(RMSD)

Fig.8 The root mean square deviation (RMSD) of the PFOS ligand with the fish LFABP receptor, the *daphnia* AChE receptor and the algae 1FC6 receptor, respectively

表 4 常温常压模拟条件下 PFOS 配体分别与 3 类水生生物受体的 MM-PBSA 的计算结果

Table 4 The MM-PBSA calculation results of PFOS ligand binding to three classes of aquatic organism receptors under normal temperature and pressure simulation conditions

复合物 Complex	范德华相互作用/ ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) E_{vdw}	库伦静电相互作用/ ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) E_{ele}	极性溶剂化相互作用/ ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) E_{pol}	结合自由能/ ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) E_{binding}
鱼类-PFOS复合物	-164.172 ± 8.069	-135.446 ± 15.984	191.516 ± 13.703	-126.502 ± 11.607
大型溞类-PFOS复合物	-170.929 ± 9.341	36.950 ± 17.532	49.673 ± 18.927	-101.015 ± 12.336
藻类-PFOS复合物	-124.864 ± 9.444	83.837 ± 19.968	15.242 ± 19.260	-39.925 ± 14.539

本研究通过分别添加 20%(V/V) 甲醇和 20%(V/V) 正己烷溶剂, 探讨了溶剂化效应对 PFOS 水生生物毒性的影响. 结果表明(详见表 5), 在 20% 甲醇溶液条件下, PFOS 与鱼类、水蚤类和藻类受体的结合自由能分别为 (-136.857 ± 11.898) 、 (-125.582 ± 20.041) 、 (-93.726 ± 21.961) $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. 与对照组相比, 极性溶剂条件下 PFOS 与水生生物受体的结合自由能增大, 表明其毒性增强. 而在 20% 正己烷溶液条件下, PFOS 与鱼类、水蚤类和藻类受体的结合自由能分别为 (-62.248 ± 10.870) 、 (-55.550 ± 19.154) 、 (-0.890 ± 14.106) $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, 表明在非极性溶剂条件下 PFOS 与水生生物的结合自由能减小, 其毒性减弱. 此外, $\lg K_{ow}$ 作为一种溶剂化特性, 在 QSAR 模型分析与 PFASs 毒性显著相关, 这一结果与 MD 模拟结果一致^[40].

表 5 配体-受体复合物分别在 20% 甲醇和 20% 己烷溶液中的分子动力学模拟计算结果

Table 5 Molecular dynamics simulation results of ligand-receptor complexes in 20% methanol and 20% hexane solutions, respectively

复合物 Complex	溶剂 Solvent	范德华相互作用/ ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) E_{vdw}	库伦静电相互作用/ ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) E_{ele}	极性溶剂化相互作用/ ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) E_{pol}	结合自由能/ ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) $E_{binding}$
鱼类-PFOS复合物	水	-164.172 ± 8.069	-135.446 ± 15.984	191.516 ± 13.703	-126.502 ± 11.607
	甲醇(20%, V/V)	-149.909 ± 7.746	-148.720 ± 21.006	179.928 ± 16.039	-136.857 ± 11.898
	己烷(20%, V/V)	-89.103 ± 7.894	-127.594 ± 16.125	166.008 ± 13.770	-62.248 ± 10.870
大型水蚤类-PFOS复合物	水	-170.929 ± 9.341	36.950 ± 17.532	49.673 ± 18.927	-101.015 ± 12.336
	甲醇(20%, V/V)	-137.142 ± 15.782	-41.375 ± 19.707	70.292 ± 14.067	-125.582 ± 20.041
	己烷(20%, V/V)	-149.941 ± 8.559	0.742 ± 21.671	110.807 ± 31.454	-55.550 ± 19.154
藻类-PFOS复合物	水	-124.864 ± 9.444	83.837 ± 19.968	15.242 ± 19.260	-39.925 ± 14.539
	甲醇(20%, V/V)	-145.532 ± 11.957	-151.733 ± 29.962	220.744 ± 21.928	-93.726 ± 21.961
	己烷(20%, V/V)	-132.224 ± 8.915	20.475 ± 19.342	126.006 ± 19.335	-0.890 ± 14.106

MD 模拟计算不同温度条件对 PFASs 水生毒性的结果表明(表 6), 在 278.15 K 和 318.15 K 温度下, PFOS 与鱼类受体的结合自由能分别为 (-125.803 ± 10.699) $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 和 (-128.367 ± 14.438) $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, 与水蚤类受体复合物的结合自由能分别为 (-82.546 ± 4.301) $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 和 (-61.869 ± 11.181) $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, 与藻类受体复合物的结合自由能分别为 (-14.755 ± 19.730) $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 和 (-19.814 ± 10.680) $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. 与对照组相比, PFOS 与鱼类受体的结合能力在不同温度条件下无显著影响, 而与水蚤类和藻类物种受体在低温和高温条件下结合能力均显著下降.

表 6 278.15、298.15、318.15 K 温度下配体-受体复合物的分子动力学模拟计算结果

Table 6 Molecular dynamics simulation results of ligand-receptor complexes at temperatures of 278.15, 298.15, 318.15 K, respectively

复合物 Complex	温度/K Temperature	范德华相互作用/ ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) E_{vdw}	库伦静电相互作用/ ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) E_{ele}	极性溶剂化相互作用/ ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) E_{pol}	结合自由能/ ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) $E_{binding}$
鱼类-PFOS复合物 Fish-PFOS complex	278.15	-147.036 ± 11.611	-194.607 ± 14.386	233.357 ± 13.149	-125.803 ± 10.699
	298.15	-164.172 ± 8.069	-135.446 ± 15.984	191.516 ± 13.703	-126.502 ± 11.607
	318.15	-155.014 ± 15.365	-191.790 ± 20.118	235.968 ± 11.942	-128.367 ± 14.438
大型水蚤类-PFOS复合物 <i>Daphnia</i> -PFOS complex	278.15	-146.565 ± 8.293	-8.998 ± 16.647	89.816 ± 17.212	-82.546 ± 4.301
	298.15	-170.929 ± 9.341	36.950 ± 17.532	49.673 ± 18.927	-101.015 ± 12.336
	318.15	-152.399 ± 8.975	18.115 ± 30.024	88.624 ± 27.073	-61.869 ± 11.181
藻类-PFOS复合物 Algae-PFOS complex	278.15	-122.821 ± 13.460	90.512 ± 22.131	32.320 ± 26.749	-14.755 ± 19.730
	298.15	-124.864 ± 9.444	83.837 ± 19.968	15.242 ± 19.260	-39.925 ± 14.539
	318.15	-135.743 ± 11.553	47.583 ± 28.508	84.377 ± 6.359	-19.814 ± 10.680

水中离子强度能够影响水生物种的生理状况, 因此, 水中离子强度可能对水生生物组织中 PFASs 的毒性作用具有一定影响. 由表 7 中 MD 计算结果可知, 在 0.1、0.6、1 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 NaCl 浓度下,

PFOS 与鱼类受体的结合自由能分别为 (-124.694 ± 9.861) 、 (-116.360 ± 16.182) 、 (-119.863 ± 14.917) $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, 其结合自由能无显著变化, 而 PFOS 与水蚤类及藻类受体的结合自由能分别为 (31.702 ± 12.868) 、 (2.872 ± 14.113) 、 (66.295 ± 23.973) $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 及 (0.280 ± 15.115) 、 (2.500 ± 16.444) 、 (21.310 ± 11.549) $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, 均为正值. 结果表明, 在一定离子强度条件下, PFOS 与鱼类生物受体的结合能力无显著变化, 而与水蚤类和藻类生物受体的结合能力显著降低.

表 7 NaCl 浓度分别为 0.1、0.6、1 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时配体-受体复合物的分子动力学模拟计算结果

Table 7 Molecular dynamics simulation results of ligand-receptor complexes at NaCl concentrations of 0.1, 0.6, 1 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, respectively

复合物 Complex	NaCl/ ($\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	范德华相互作用/ ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) E_{vdw}	库伦静电相互作用/ ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) E_{ele}	极性溶剂化相互作用/ ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) E_{pol}	结合自由能/ ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) E_{binding}
鱼类-PFOS复合物 Fish-PFOS complex	0	-164.172 ± 8.069	-135.446 ± 15.984	191.516 ± 13.703	-126.502 ± 11.607
	0.1	-157.771 ± 9.086	-187.942 ± 16.014	238.860 ± 14.519	-124.694 ± 9.861
	0.6	-152.825 ± 9.780	-165.361 ± 13.384	220.216 ± 14.168	-116.360 ± 16.182
	1	-146.544 ± 14.694	-163.274 ± 27.731	207.116 ± 26.236	-119.863 ± 14.917
大型水蚤类-PFOS复合物 <i>Daphnia</i> -PFOS complex	0	-170.929 ± 9.341	36.950 ± 17.532	49.673 ± 18.927	-101.015 ± 12.336
	0.1	-142.792 ± 7.510	143.973 ± 23.438	46.414 ± 19.640	31.702 ± 12.868
	0.6	-170.729 ± 7.728	116.128 ± 24.750	73.824 ± 24.629	2.872 ± 14.113
	1	-143.026 ± 9.699	185.967 ± 34.741	39.209 ± 43.124	66.295 ± 23.973
藻类-PFOS复合物 Algae-PFOS complex	0	-124.864 ± 9.444	83.837 ± 19.968	15.242 ± 19.260	-39.925 ± 14.539
	0.1	-120.556 ± 8.550	83.668 ± 16.481	51.460 ± 13.060	0.280 ± 15.115
	0.6	-126.559 ± 10.802	28.340 ± 22.413	83.884 ± 27.601	2.500 ± 16.444
	1	-129.374 ± 11.888	-6.653 ± 21.713	173.339 ± 20.881	21.310 ± 11.549

综上所述, PFOS 对 3 类营养级水生生物受体均具有一定结合能力, 呈现出一定毒性作用, 且毒性大小由高级营养级向低级营养级呈递减趋势. 在研究溶剂化效应对 PFOS 水生毒性的影响时发现, 极性溶剂化条件能够增强 PFOS 对鱼类、水蚤类和藻类生物受体的结合能力, 表明其毒性增强, 而非极性溶剂化条件能够降低 PFOS 与鱼类、水蚤类和藻类生物受体的结合自由能, 表明其毒性减弱, 说明溶剂化条件对 PFOS 在水生生物体内的毒性具有重要影响; 在高温、低温和一定离子强度的条件下, PFOS 对鱼类生物受体的结合能力无显著影响, 但对水蚤类和藻类生物受体的结合自由能有所降低.

3 结论(Conclusion)

深入研究 PFASs 毒性机制对维护人体健康和生态环境安全至关重要. 本研究旨在探究 PFASs 对水生生物的急性毒性机制, 并得出以下结论: (1) 构建了 PFASs 水生急性毒性的 2D-QSAR 模型. 模型机理分析显示, PFASs 分子的得失电子能力、静电相互作用能力、疏水性和生物累积性与其对水生生物的急性毒性密切相关; (2) 通过分子对接技术研究了 PFOS 与水生生物的毒性作用机制. 研究结果显示, PFASs 主要通过范德华力与水生生物靶蛋白结合, 静电相互作用在 PFOS 与鱼类靶蛋白结合中也发挥重要作用; (3) 通过分子动力学模拟研究了不同环境条件对 PFOS 水生生物毒性的影响. 发现溶剂化效应可改变 PFOS 与 3 类营养级生物受体的结合自由能大小, 进而影响 PFOS 的毒性作用, 极性溶剂化条件下 PFOS 与 3 类营养级生物受体的结合自由能增大, 毒性显著增强, 而非极性溶剂化条件下则相反; 在高温、低温和一定离子强度条件下, PFOS 与鱼类生物受体的结合自由能无显著变化, 但会使 PFOS 与水蚤类和藻类生物受体的结合自由能减小, 降低其毒性影响. 本研究从计算模型的角度揭示了 PFASs 对水生生物的毒性影响及作用机制, 为未来研究新型 PFASs 水生生物毒性提供了重要的理论依据.

参考文献 (References)

- [1] BUCK R C, FRANKLIN J, BERGER U, et al. Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances in the environment: Terminology, classification, and origins[J]. *Integrated Environmental Assessment and Management*, 2011, 7(4): 513-541.
- [2] ARVANITI O S, ANDERSEN H R, THOMAIDIS N S, et al. Sorption of perfluorinated compounds onto different types of sewage sludge and assessment of its importance during wastewater treatment[J]. *Chemosphere*, 2014, 111: 405-411.
- [3] WANG T, WANG Y W, LIAO C Y, et al. Perspectives on the inclusion of perfluorooctane sulfonate into the Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants[J]. *Environmental Science & Technology*, 2009, 43(14): 5171-5175.
- [4] LU Y, LIANG Y, ZHOU Z, et al. Possible fluorinated alternatives of PFOS and PFOA: Ready to go?[J]. *Environmental Science & Technology*, 2019, 53(24): 14091-14092.
- [5] MAHONEY H, XIE Y W, BRINKMANN M, et al. Next generation per- and poly-fluoroalkyl substances: Status and trends, aquatic toxicity, and risk assessment[J]. *Eco-Environment & Health*, 2022, 1(2): 117-131.
- [6] WANG Y, CHANG W G, WANG L, et al. A review of sources, multimedia distribution and health risks of novel fluorinated alternatives[J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2019, 182: 109402.
- [7] LIU F Q, PIGNATELLO J J, SUN R Z, et al. A comprehensive review of novel adsorbents for per- and polyfluoroalkyl substances in water[J]. *ACS ES& T Water*, 2024, 4(4): 1191-1205.
- [8] ZHANG B, HE Y, YANG G, et al. Legacy and emerging poly- and perfluoroalkyl substances in finless porpoises from East China Sea: Temporal trends and tissue-specific accumulation[J]. *Environmental Science & Technology*, 2022, 56(10): 6113-6122.
- [9] 刘梦琳, 王冰菁, 宿琪, 等. 六氟环氧丙烷三聚体羧酸 (HFPO-TA) 污染现状和生物毒性研究进展 [J]. *环境化学*, 2024, 43(5): 1415-1428.
- LIU M L, WANG B J, SU Q, et al. A review of contamination status and biotoxicity of hexafluoropropylene oxide trimer acid(HFPO-TA)[J]. *Environmental Chemistry*, 2024, 43(5): 1415-1428 (in Chinese).
- [10] SINCLAIR E, KANNAN K. Mass loading and fate of perfluoroalkyl surfactants in wastewater treatment plants[J]. *Environmental Science & Technology*, 2006, 40(5): 1408-1414.
- [11] LAU C, ANITOLE K, HODES C, et al. Perfluoroalkyl acids: A review of monitoring and toxicological findings[J]. *Toxicological Sciences*, 2007, 99(2): 366-394.
- [12] LU G H, GAI N, ZHANG P, et al. Perfluoroalkyl acids in surface waters and tapwater in the Qiantang River watershed-Influences from paper, textile, and leather industries[J]. *Chemosphere*, 2017, 185: 610-617.
- [13] WANG Z Y, DeWITT J C, HIGGINS C P, et al. A never-ending story of per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs)?[J]. *Environmental Science & Technology*, 2017, 51(5): 2508-2518.
- [14] KOTTHOFF M, MÜLLER J, JÜRLING H, et al. Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances in consumer products[J]. *Environmental Science and Pollution Research International*, 2015, 22(19): 14546-14559.
- [15] BARZEN-HANSON K A, ROBERTS S C, CHOYKE S, et al. Discovery of 40 classes of per- and polyfluoroalkyl substances in historical aqueous film-forming foams (AFFFs) and AFFF-impacted groundwater[J]. *Environmental Science & Technology*, 2017, 51(4): 2047-2057.
- [16] PREVEDOUROS K, COUSINS I T, BUCK R C, et al. Sources, fate and transport of perfluorocarboxylates[J]. *Environmental Science & Technology*, 2006, 40(1): 32-44.
- [17] WANG T Y, WANG P, MENG J, et al. A review of sources, multimedia distribution and health risks of perfluoroalkyl acids (PFAAs) in China[J]. *Chemosphere*, 2015, 129: 87-99.
- [18] FENTON S E, DUCATMAN A, BOOBIS A, et al. Per- and polyfluoroalkyl substance toxicity and human health review: Current state of knowledge and strategies for informing future research[J]. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 2021, 40(3): 606-630.
- [19] SUNDERLAND E M, HU X C, DASSUNCAO C, et al. A review of the pathways of human exposure to poly- and perfluoroalkyl substances (PFASs) and present understanding of health effects[J]. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, 2019, 29(2): 131-147.
- [20] AHRENS L, BUNDSCHUH M. Fate and effects of poly- and perfluoroalkyl substances in the aquatic environment: A review[J]. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 2014, 33(9): 1921-1929.
- [21] SAVOCA D, PACE A. Bioaccumulation, biodistribution, toxicology and biomonitoring of organofluorine compounds in aquatic organisms[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(12): 6276.
- [22] MA T T, YE C R, WANG T T, et al. Toxicity of per- and polyfluoroalkyl substances to aquatic invertebrates, planktons, and microorganisms[J]. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2022, 19(24): 16729.
- [23] SCHMALE M C, NAIRN R S, WINN R N. Aquatic animal models of human disease[J]. *Comparative Biochemistry and Physiology. Toxicology & Pharmacology*, 2007, 145(1): 1-4.
- [24] DAI Z N, XIA X H, GUO J, et al. Bioaccumulation and uptake routes of perfluoroalkyl acids in *Daphnia magna*[J]. *Chemosphere*, 2013, 90(5): 1589-1596.

- [25] 黄柳青, 王雯冉, 张浴瞳, 等. 地表水中全氟及多氟烷基化合物 (PFASs) 的污染现状研究进展 [J]. *环境化学*, 2024, 43(3): 693-710.
HUANG L Q, WANG W R, ZHANG Y T, et al. Research progress on the pollution status of per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) in surface water: A review [J]. *Environmental Chemistry*, 2024, 43(3): 693-710 (in Chinese).
- [26] GUILLETTE T C, McCORD J, GUILLETTE M, et al. Elevated levels of per- and polyfluoroalkyl substances in Cape Fear River Striped Bass (*Morone saxatilis*) are associated with biomarkers of altered immune and liver function [J]. *Environment International*, 2020, 136: 105358.
- [27] HUANG J, LIU Y, WANG Q Y, et al. Concentration-dependent toxicokinetics of novel PFOS alternatives and their chronic combined toxicity in adult zebrafish [J]. *Science of the Total Environment*, 2022, 839: 156388.
- [28] YANG H B, ZHAO Y Z, TANG Y, et al. Antioxidant defence system is responsible for the toxicological interactions of mixtures: A case study on PFOS and PFOA in *Daphnia magna* [J]. *Science of the Total Environment*, 2019, 667: 435-443.
- [29] JEONG T Y, YUK M S, JEON J, et al. Multigenerational effect of perfluorooctane sulfonate (PFOS) on the individual fitness and population growth of *Daphnia magna* [J]. *Science of the Total Environment*, 2016, 569/570: 1553-1560.
- [30] MOJIRI A, NAZARI VISHKAEI M, ANSARI H K, et al. Toxicity effects of perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorooctane sulfonate (PFOS) on two green microalgae species [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(3): 2446.
- [31] LIU X L, LI Y Y, ZHENG X W, et al. Anti-oxidant mechanisms of *Chlorella pyrenoidosa* under acute GenX exposure [J]. *Science of the Total Environment*, 2021, 797: 149005.
- [32] BENIGNI R, GIULIANI A. Putting the predictive toxicology challenge into perspective: Reflections on the results [J]. *Bioinformatics*, 2003, 19(10): 1194-1200.
- [33] MURATOV E N, BAJORATH J, SHERIDAN R P, et al. QSAR without borders [J]. *Chemical Society Reviews*, 2020, 49(11): 3525-3564.
- [34] LIN X Q, LI X, LIN X B. A review on applications of computational methods in drug screening and design [J]. *Molecules*, 2020, 25(6): 1375.
- [35] YANG X H, LYAKURWA F, XIE H B, et al. Different binding mechanisms of neutral and anionic poly-/perfluorinated chemicals to human transthyretin revealed by in silico models [J]. *Chemosphere*, 2017, 182: 574-583.
- [36] ZHANG J W, ZHANG M T, TAO H Y, et al. A QSAR-ICE-SSD model prediction of the PNECs for per- and polyfluoroalkyl substances and their ecological risks in an area of electroplating factories [J]. *Molecules*, 2021, 26(21): 6574.
- [37] PAVIĆ Z, NOVOSELAC V. Notes on TOPSIS method [J]. *International Journal of Research in Engineering and Science*, 2013(2): 5-12.
- [38] GU W W, LI X X, DU M J, et al. Identification and regulation of ecotoxicity of polychlorinated naphthalenes to aquatic food Chain (green algae-*Daphnia magna*-fish) [J]. *Aquatic Toxicology*, 2021, 233: 105774.
- [39] 覃礼堂, 刘树深, 肖乾芬, 等. QSAR 模型内部和外部验证方法综述 [J]. *环境化学*, 2013, 32(7): 1205-1211.
QIN L T, LIU S S, XIAO Q F, et al. Internal and external validitions of QSAR model: Review [J]. *Environmental Chemistry*, 2013, 32(7): 1205-1211 (in Chinese).
- [40] KARELSON M, LOBANOV V S, KATRITZKY A R. Quantum-chemical descriptors in QSAR/QSPR studies [J]. *Chemical Reviews*, 1996, 96(3): 1027-1044.
- [41] TUPPURAINEN K. Frontier orbital energies, hydrophobicity and steric factors as physical qsar descriptors of molecular mutagenicity. A review with a case study: MX compounds [J]. *Chemosphere*, 1999, 38(13): 3015-3030.
- [42] MENGER F, POHL J, AHRENS L, et al. Behavioural effects and bioconcentration of per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) in zebrafish (*Danio rerio*) embryos [J]. *Chemosphere*, 2020, 245: 125573.
- [43] ZHONG W J, ZHANG L Y, CUI Y N, et al. Probing mechanisms for bioaccumulation of perfluoroalkyl acids in carp (*Cyprinus carpio*): Impacts of protein binding affinities and elimination pathways [J]. *Science of the Total Environment*, 2019, 647: 992-999.
- [44] FLEMING I. *Molecular orbitals and organic chemical reactions* [M]. New York: Wiley, 2010.
- [45] GALLAGHER A, KAR S, SEPÚLVEDA M S. Computational modeling of human serum albumin binding of per- and polyfluoroalkyl substances employing QSAR, read-across, and docking [J]. *Molecules*, 2023, 28(14): 5375.
- [46] 丁蕊, 陈景文, 于洋, 等. 基于集成学习算法构建有机化学品鱼体生物富集因子的 QSAR 预测模型 [J]. *环境化学*, 2021, 40(5): 1295-1304.
DING R, CHEN J W, YU Y, et al. Using ensemble learning algorithms to develop QSAR models on bioconcentration factors of organic chemicals in multispecies fish [J]. *Environmental Chemistry*, 2021, 40(5): 1295-1304 (in Chinese).
- [47] LEVET A, BORDES C, CLÉMENT Y, et al. Acute aquatic toxicity of organic solvents modeled by QSARs [J]. *Journal of Molecular Modeling*, 2016, 22(12): 288.