



化学品甲状腺干扰效应的计算毒理学研究进展

杨先海^{①②}, 陈景文^{①*}, 李斐^③

① 大连理工大学环境学院, 工业生态与环境工程教育部重点实验室, 大连 116024;

② 环境保护部南京环境科学研究所, 南京 210042;

③ 中国科学院烟台海岸带研究所, 烟台 264003

* 联系人, E-mail: jwchen@dlut.edu.cn

2014-12-29 收稿, 2015-01-24 接受, 2015-05-07 网络版发表

国家自然科学基金(21325729, 21137001)资助

摘要 人工合成化学品引发的内分泌干扰效应(如甲状腺干扰效应)引起了全世界的广泛关注. 在当前全球市场使用的14万多种人工合成化学品中, 仅部分化学品具有内分泌干扰效应信息. 由于整体动物实验成本高、耗时长, 难以对所有潜在内分泌干扰物(EDCs)进行逐个筛查. 因此, 需要发展化学品环境内分泌干扰效应的计算毒理学方法, 用于筛查潜在EDCs及辅助筛选环境优先污染物. 本文总结了化学品甲状腺干扰效应的计算毒理学研究进展, 主要包括甲状腺干扰物与甲状腺素受体、甲状腺素运载蛋白、甲状腺素磺酰基转移酶相互作用的分子机制及相应干扰效应的定量构效关系模型研究进展. 对基于计算毒理学方法开展甲状腺干扰效应方面的研究进行了展望.

关键词

甲状腺干扰效应
甲状腺干扰物
计算毒理学
分子模拟
定量构效关系

甲状腺素(THs)是脊椎动物分泌的一种激素, 其分子结构如图1所示. THs具有重要的生理功能^[1-5], 例如促进机体的生长和发育, 促使神经系统和脑系统的分化、发育、成熟, 尤其对胎儿神经和脑系统的发育及其功能完善有十分重要的作用; 调节糖、蛋白、脂肪的代谢; 调节心血管系统以及调控生殖系统等. 然而, 流行病学调查、野外监测、体内实验结果都表明, 一些外源性物质能影响甲状腺系统发育和生理功能^[6-10], 影响THs体内平衡^[11,12], 进而影响中枢神经系统和脑发育^[13-15], 扰乱生殖系统^[5,16]等, 这类物质被称为甲状腺素干扰物(TDCs).

TDCs干扰THs信号通路的机制包括^[17]: 干扰下丘脑-垂体对甲状腺的调控^[18-21]、干扰THs合成^[17,22,23]、干扰THs转运^[24-35]、激活或抑制THs受体介导的信号转导^[36-45]和抑制THs代谢^[23,46-49]. 目前已甄别了部分具有甲状腺干扰效应的化合物(表S1). 然而, 在国际市场上年使用量 ≥ 1 t的化学品超过14万种, 且还有大量年使用量 < 1 t的化学品^[50], 这些化

品中还可能含有潜在TDCs. 由于整体动物实验成本高、耗时长, 很难对所有潜在TDCs进行逐一筛查, 因此, 有必要发展化学品甲状腺干扰效应的计算毒理学方法^[51], 用于筛查潜在TDCs及确定优先污染物.

甲状腺干扰效应的相关毒性作用通路显示, 小分子与甲状腺系统生物大分子的相互作用是激素分子介导产生生理功能, 亦或TDCs引发内分泌相关疾病和导致内分泌功能紊乱的分子基础. 因而, 揭示TDCs与甲状腺系统生物大分子的作用机制, 将有助于构建潜在TDCs的虚拟筛选方法^[52]. 分子结构是决定化合物理化属性、环境迁移转化行为和甲状腺干扰效应等毒理学效应的内因. 因此, 研究TDCs分子结构中的关键共性基团, 在甲状腺系统生物大分子与TDCs相互作用中的贡献, 有利于揭示甲状腺干扰效应的作用机制.

从表S1可以看出, 可电离基团(如羟基(-OH)、羧基(-COOH)、磺酸基(-SO₃H)等)、芳环和卤素基团是TDCs的重要结构特征. 具有强干扰效应的TDCs一般

引用格式: 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. 科学通报, 2015, 60: 1761-1770

Yang X H, Chen J W, Li F. Progress in computational toxicology for evaluation of thyroid disrupting effects of chemicals (in Chinese). Chin Sci Bull, 2015, 60: 1761-1770, doi: 10.1360/N972014-01401

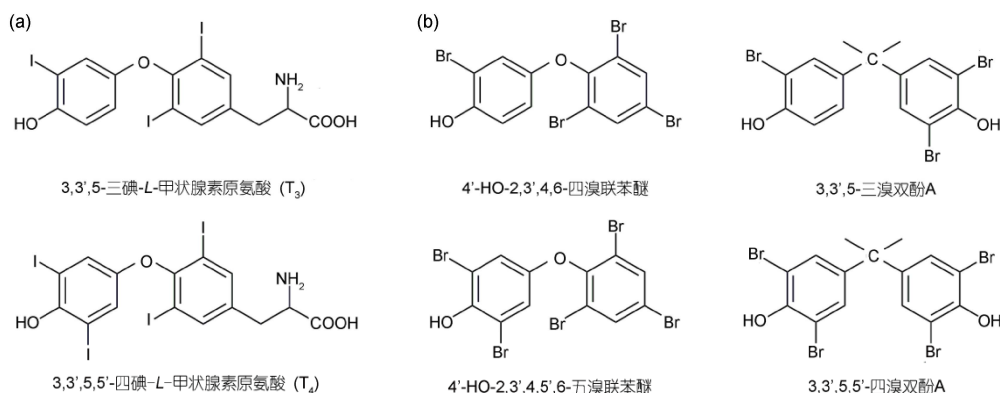


图1 甲状腺素(a)及部分甲状腺干扰物(b)的分子结构

Figure 1 Chemical structure of thyroid hormones (a) and some thyroid disrupting chemicals (b)

都同时含有上述3类基团,例如,与母体化合物2,2',4,4'-四溴联苯醚相比,其羟基代谢产物6'-HO-2,2',4,4'-四溴联苯醚、5-HO-2,2',4,4'-四溴联苯醚、3-HO-2,2',4,4'-四溴联苯醚对运甲状腺素蛋白(TTR)的干扰效应(半数效应浓度, IC_{50})分别提高了240, 1440, 2118倍^[33],说明-OH的引入可显著提高化合物对TTR的干扰效应;而五氯酚和五溴酚对TTR的干扰效应分别比二氯酚和二溴酚提高了22^[26]和122^[29]倍,说明增加卤素基团也可提高化合物的干扰效应.此外,卤代烷酸的分子结构中不含芳环,芳环结构的缺失导致卤代烷酸与TTR的相互作用强度远低于卤代酚类化合物^[34],说明芳环结构在化合物与TTR结合过程中也有不可忽视的作用.揭示上述3类基团在TDCs与甲状腺系统生物大分子结合过程中的作用,有助于潜在TDCs的甄别及优先污染物的确定.因此,本文在总结上述3类基团在TDCs与甲状腺系统生物大分子作用机制的基础上,介绍TDCs对甲状腺素受体TR β 、甲状腺素转运蛋白(TTR和TBG)和甲状腺素代谢酶THS干扰效应的定量构效关系(QSAR)模型的研究进展^[35,38,43,50,53-61].

1 甲状腺素受体干扰效应的计算毒理学模拟

1.1 甲状腺素受体与TDCs作用的机制

Li等人^[43,53]采用分子对接,分析了甲状腺素受体TR β 与18种羟基多溴联苯醚(HO-PBDEs)及2种多溴联苯醚(2,4,6-三溴联苯醚和2,3,4,5,6-五溴联苯醚)的相互作用.发现TR β 与HO-PBDEs之间可形成氢

键、 π - π 、疏水相互作用.所形成的氢键有2种类型,一类是HO-PBDEs中羟基氧与精氨酸282(Arg 282)和异亮氨酸276(Ile 276)残基中氢之间形成的氢键,另一类是HO-PBDEs中羟基氢原子与亮氨酸341(Leu 341)残基中羧基氧之间形成的氢键(图2).但在2,4,6-三溴联苯醚和2,3,4,5,6-五溴联苯醚与TR β 的氨基酸残基之间未发现氢键作用. HO-PBDEs中芳环可与苯丙氨酸272和455(Phe 272和Phe 455)残基中芳环形成 π - π 相互作用.另外, HO-PBDEs分子和TR β 受体结合空腔周围的氨基酸残基(如组氨酸242(His 242)、色氨酸214(Trp 214)和丙氨酸291(Ala 291)残基)间存在疏水相互作用. Li等人^[54]采用对接方法也发现TR β 与HO-PBDEs之间可形成氢键. Ren等人^[38]研究了10个HO-PBDEs与TR α /TR β 的相互作用.发现低溴代(主要为1-4溴取代)的HO-PBDEs趋向于结合到TR α /TR β 活性空腔的内部,并与TR α 的苏氨酸275(Thr 275)和甘氨酸278(Gly 278)残基形成氢键、与TR β 的精氨酸282(Arg 282)残基形成氢键;而高溴代(主要为5-7溴取代)的HO-PBDEs趋向于结合到TR α /TR β 活性空腔的外部.

上述结果表明,氢键、 π - π 、疏水相互作用是影响HO-PBDEs与TR β 相互作用的主要因素.因此,需要基于上述相互作用筛选合理的分子结构参数,建立QSAR模型.此外,目前研究仅涵盖了部分HO-PBDEs和PBDEs与TR β 的相互作用机制,仍需要进一步研究其他类型TDCs与TR α /TR β 的作用机制.

1.2 甲状腺素受体与TDCs作用的QSAR模型

目前,关于TDCs与TR受体相互作用的QSAR模

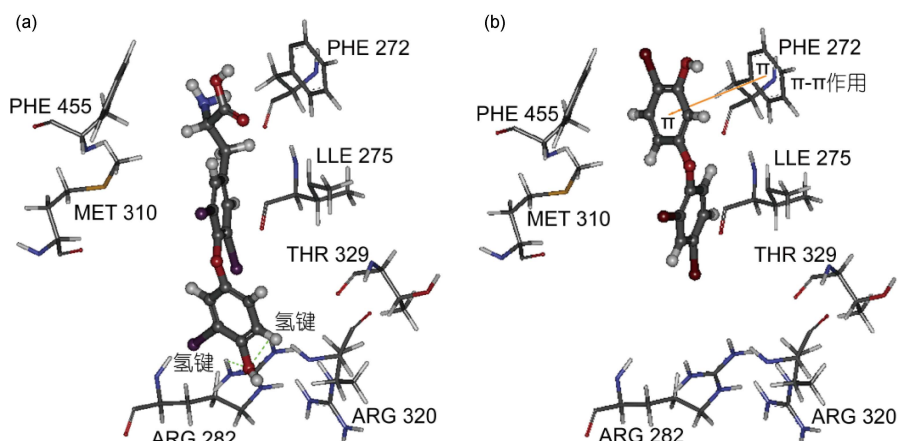


图2 (网络版彩色)T₃(a)和3'-HO-2,4,4'-三溴联苯醚(b)在TRβ活性位点(PDB ID: 1NAX)的结合构象

Figure 2 (Color online) Interactions of T₃ (a) and 3'-HO-2,4,4'-tribrominated diphenyl ether (b) with hTRβ (PDB ID: 1NAX)

型研究很有限(表1), 且都是涉及TRβ. Li等人^[43,53]假设HO-PBDEs与TRβ的相互作用与以下两个过程有关: (1) 化合物在水相和生物相间的分配; (2) HO-PBDEs分子与TRβ间的相互作用. 因此, 选取并计算了12个理论分子结构描述符来表征这些相互作用. 采用正辛醇-水分配系数($\log K_{OW}$)、分子体积(V)、溴原子数(n_{Br})、平均分子极化率(α)和偶极矩(μ)来表征化合物的分配过程; 选取分子最高占据轨道能(E_{HOMO})、分子最低未占据轨道能(E_{LUMO})、羟基氢原子的形式电荷(q_{OH})、羟基氧原子的形式电荷(q_{OH})、醚键氧原子的形式电荷(q_O)、亲电性指数(ω)和芳香性指数(I_A)来表征HO-PBDEs分子与受体TRβ间的静电相互作用. 参照经济合作与发展组织(OECD)关于QSAR模型的构建和验证导则来构建QSAR模型, 毒性指标(endpoint)是HO-PBDEs诱导产生20%最大效应时的浓度(REC_{20}). 采用偏最小二乘回归(PLS)构建模型, 最优模型如表1所列.

该模型具有较好的拟合优度($R^2_{训练集} = 0.91$, $RMSE_{训练集} = 0.42$)和稳健性($Q^2_{CUM} = 0.87$). $Q^2_{验证集}$ 和 $RMSE_{验证集}$ 分别为0.50和0.73, 说明模型具有较好的预测能力. 此外, Li等人^[43]采用欧几里德距离方法和Williams图表征了该QSAR模型的应用域. 从该模型可以看出, HO-PBDEs结合TRβ的活性随其分子中溴原子取代个数的增多而增强; 2013年, Ren等人^[38]的实验结果进一步证实了这个预测.

此外, 基于HO-PBDEs与TRβ的相互作用数据($-\log REC_{20}$), Li等人^[54]应用比较分子相似性指数(CoMSIA)方法构建了 $-\log REC_{20}$ 的QSAR模型(表1).

模型结果表明, $-\log REC_{20}$ 与立体场、静电场、氢键供体场和氢键受体场有关, 且4种场对 $-\log REC_{20}$ 的贡献率分别为1.7%, 44.8%, 21.6%和31.6%, 说明HO-PBDEs与TRβ的相互作用主要与静电和氢键相互作用相关.

2 甲状腺素运载蛋白干扰效应的计算毒理学模拟

2.1 甲状腺素运载蛋白与TDCs作用机制分析

对于羟基等基团, 一般认为其主要与甲状腺素运载蛋白形成氢键相互作用. Cao等人^[35]和Yang等人^[55]采用分子对接, 研究了HO-PBDEs与人运甲状腺素蛋白(hTTR)的相互作用, 发现HO-PBDEs的羟基可与hTTR的残基形成氢键相互作用. Cao等人^[35]还发现HO-PBDEs中羟基可与人甲状腺素结合球蛋白(hTBG)中丝氨酸266(Ser 266)残基形成氢键相互作用.

然而, 含羟基、羧基、磺酸基等基团的TDCs, 在生理pH(人类血浆~7.4)和实验pH(7~8)条件下可能电离. Yang等人^[56]采用量子力学耦合分子力学(QM/MM)的优化方法, 研究了-OH基团解离行为对卤代酚类化合物与hTTR的相互作用的影响. 他们分析了卤代酚类化合物与hTTR的相互作用势($\log RP$), 发现 $\log RP$ 与卤代酚类化合物 pK_a 存在显著的负相关关系, 即具有较小 pK_a 值的化合物与hTTR的相互作用能力较强. 由于 pK_a 值越小, 在给定pH条件下化合物将存在更多阴离子形态, 意味着取代酚类化合物

表 1 甲状腺系统生物大分子相关的 QSAR 模型

Table 1 Summary of QSARs models for thyroid hormone system biomacromolecule

建模算法	模型表达式、预测变量及模型验证与表征结果 ^{a)}	应用域	参考文献
TRβ 偏最小二乘 (PLS) 回归模型	$-\log \text{REC}_{20}^b = 5.73 \times 10 + 8.01 \times 10^{-1} n_{\text{Br}} + 9.62 \times 10^{-1} \log K_{\text{OW}} - 4.95 \times 10 I_A + 2.8 E_{\text{LUMO}} - 1.66 \omega + 3.26 \times 10^{-2} \mu^2$ (μ^2 是偶极矩的平方) $n_{\text{训练集}} = 14, R^2_{\text{训练集}} = 0.91, Q^2_{\text{CUM}} = 0.87, \text{RMS}_{\text{训练集}} = 0.42, n_{\text{验证集}} = 4, Q^2_{\text{验证集}} = 0.50, \text{RMSE}_{\text{验证集}} = 0.73$; 适用于 HO-PBDEs	是	[43]
比较分子相似性指数 (CoMSIA) 模型	$-\log \text{REC}_{20}$ 与立体场、静电场、氢键供体场、氢键受体场有关 $n_{\text{训练集}} = 14, R^2_{\text{训练集}} = 0.95, Q^2_{\text{LOO}} = 0.57, n_{\text{验证集}} = 4, R^2_{\text{验证集}} = 0.85$; 适用于 HO-PBDEs	否	[54]
hTTR PLS 回归模型	$\log RP = -9.07 + 4.08 \times 10 q_{\text{pmax}} + 3.93 \text{MATS6v}$, q_{pmax} 是分子最正形式电荷, MATS6v (Moran autocorrelation of lag 6 weighted by van der Waals volume) 是范德华体积加权的 Moran 自相关指数 ^[58,62] $n_{\text{训练集}} = 9, R^2_{\text{训练集}} = 0.96, Q^2_{\text{LOO}} = 0.91, \text{RMSE}_{\text{训练集}} = 0.29$, $n_{\text{验证集}} = 8, R^2_{\text{验证集}} = 0.93, Q^2_{\text{验证集}} = 0.90, \text{RMSE}_{\text{验证集}} = 0.47$; 适用于 HO-PBDEs, PBDEs, TBBPA, 2,4,6-三溴酚、六溴环十二烷 (HBCDs)、四溴双酚 A 双(二溴丙基)醚 (TBBPA-DBPE)	是	[58]
多元线性回归 (MLR) 模型	$\log K = -1.6 \times 10^{-1} \log K_{\text{OW}}^2 + 2.34 \log K_{\text{OW}}$ $n_{\text{训练集}} = 14, R^2_{\text{训练集}} = 0.88$; 适用于 HO-PBDEs	否	[35]
CoMSIA 模型	$\log RP$ 与立体场、静电场、疏水场、氢键供体场有关 $n_{\text{训练集}} = 22, Q^2_{\text{LOO}} = 0.75, n_{\text{验证集}} = 6, R^2_{\text{验证集}} = 0.93$; 适用于 PBDEs, HO-PBDEs	否	[55]
基于 k -最邻近方法 (k -NN) 的分类模型	模型涉及的分子描述符包括: 分子结构中酚羟基个数 (n_{ArOH}) 和 Sanderson 电负性加权的位移值 (DISPe, displacement value/weighted by Sanderson electronegativity) ^[59,62] $n_{\text{训练集}} = 20, \text{NER}_{\text{训练集}} = 0.95, S_{\text{n,训练集}} = 1, S_{\text{p,训练集}} = 0.87, n_{\text{验证集}} = 9, \text{NER}_{\text{验证集}} = 0.89, S_{\text{n,验证集}} = 0.8, S_{\text{p,验证集}} = 1$; 适用于 2,4,6-三溴酚、HBCDs, HO-PBDEs, PBDEs, TBBPA, TBBPA-DBPE	是	[59]
基于 k -NN 的分类模型	模型涉及的分子描述符包括: 化合物平均分子量 (A_{MW}) 和分子质量加权的杠杆自相关指数 (HATS6m, leverage-weighted autocorrelation of lag 6 / weighted by mass) ^[60,63] $n_{\text{训练集}} = 10, S_{\text{n,训练集}} = 1, S_{\text{p,训练集}} = 1, n_{\text{验证集}} = 9, S_{\text{n,验证集}} = 1, S_{\text{p,验证集}} = 1$ 适用于 PFCs	是	[60]
基于 k -NN 的分类模型	模型涉及的分子描述符包括: n_{ArOH} , HATS6m 和 Br-Br 键在拓扑距离 3 上出现的频率 (F03[Br-Br], frequency of Br-Br at topological distance 3) ^[61,62] $n_{\text{训练集}} = 37, \text{NER}_{\text{训练集}} = 0.84, S_{\text{n,训练集}} = 0.91, S_{\text{p,训练集}} = 0.79, n_{\text{验证集}} = 16, \text{NER}_{\text{验证集}} = 0.81, S_{\text{n,验证集}} = 0.89, S_{\text{p,验证集}} = 0.86$; 适用于 HBCDs, HO-PBDEs, PBDEs, PFCs, TBBPA, TBBPA-DBPE, 2,4,6-三溴酚	是	[61]
PLS 回归模型	$\log RP = -4.69 \times 10^{-1} - 3.19 R5u + 7.51 \times 10^{-1} F07[\text{C-O}] + 1.58 n_{\text{ArOH}}, R5u$ (R autocorrelation of lag 5 / unweighted) 是未加权的 R 自相关指数, F07[C-O] (frequency of C-O at topological distance 7) 是 C-O 键在拓扑距离 7 上出现的频率 ^[61,62] $n_{\text{训练集}} = 23, R^2_{\text{训练集}} = 0.89, Q^2_{\text{LOO}} = 0.81, \text{RMSE}_{\text{训练集}} = 0.42, n_{\text{验证集}} = 9, \text{CCC index} = 0.95, Q^2_{\text{验证集}} = 0.93, \text{RMSE}_{\text{验证集}} = 0.34$; 适用于 HBCDs, HO-PBDEs, PBDEs, PFCs, TBBPA, TBBPA-DBPE, 2,4,6-三溴酚	是	[61]
PLS 回归模型	$\log RP = -4.37 \times 10^{-1} - 1.26 \times 10^{-1} \text{p}K_a - 3.16 q_{\text{O}^-_{\text{adj}}} + 1.84 \times 10^{-2} \log D$, $\text{p}K_a$ 是酸解离常数, $q_{\text{O}^-_{\text{adj}}}$ 是经电离形态修正的氧原子形式电荷, $\log D$ 是正辛醇-水分配系数 $n_{\text{训练集}} = 38, R^2_{\text{训练集}} = 86, Q^2_{\text{CUM}} = 0.84, \text{RMSE}_{\text{训练集}} = 0.51, n_{\text{验证集}} = 9, R^2_{\text{验证集}} = 0.95, Q^2_{\text{验证集}} = 0.93, \text{RMSE}_{\text{验证集}} = 0.32$; 适用于 HBCDs, HO-PBDEs, HO-PCBs, HO-PCDD/Fs, PBDEs, PCBs, TBBPA, TBBPA-DBPE, 2,4-二溴酚, 2,4,6-三溴酚, 五溴酚, 3,3',5-三溴双酚 A, 3,3',5,5'-四氯双酚 A	是	[56]
TBG MLR 模型	$\log K = -1.6 \times 10^{-1} \log K_{\text{OW}}^2 + 2.30 \log K_{\text{OW}}$ $n_{\text{训练集}} = 14, R^2_{\text{训练集}} = 0.74$; 适用于 HO-PBDEs	否	[35]
THS MLR 模型	$IC_{50} = 2.30 \times 10^2 \text{p}K_a + 9.78 \times 10 n_{\text{Br}} + 3.20 \times 10^2 (\text{para OH}) - 1.77 \times 10^3$, para OH 是邻位 $n_{\text{训练集}} = 13, R^2_{\text{训练集}} = 0.64$; 适用于 HO-PBDEs	否	[50]

a) $n_{\text{训练集}}$ 和 $n_{\text{验证集}}$ 分别代表训练集和验证集化合物的个数, $R^2_{\text{训练集}}$ 和 $R^2_{\text{验证集}}$ 代表实测值与预测值的相关系数, Q^2_{CUM} 是模型所提取的所有 PLS 主成分所能解释的因变量总方差的比例, Q^2_{LOO} 是“去一法”交叉验证系数的平方, $Q^2_{\text{验证集}}$ 是验证集外部可解释方差, $\text{RMSE}_{\text{训练集}}$ 和 $\text{RMSE}_{\text{验证集}}$ 代表均方根误差, P 为显著性水平, $\text{NER}_{\text{训练集}}$ 和 $\text{NER}_{\text{验证集}}$ 代表正确率, $S_{\text{n,训练集}}$ 和 $S_{\text{n,验证集}}$ 代表敏感性, $S_{\text{p,训练集}}$ 和 $S_{\text{p,验证集}}$ 代表特异性. b) REC_{20} 是化合物诱导产生 20% 最大效应时的浓度; RP 是某化合物与甲状腺素 T_4 竞争结合 hTTR 的相对效应势, 其定义见下文式(3); K 是化合物与 hTTR/hTBG 的结合常数; IC_{50} 是化合物抑制甲状腺素磺酸基转移酶代谢 3,3'-二碘甲状腺素原氨酸 (T_2) 的半数效应浓度

阴离子形态与hTTR的相互作用强于其分子态. 相互作用能的计算结果也表明, 卤代酚类化合物的阴离子形态与hTTR的相互作用能的绝对值($|E_{\text{int}}|$)高于相应分子形态与hTTR的 $|E_{\text{int}}|$ 值, 进一步证明阴离子形态的卤代酚和分子形态的卤代酚与hTTR具有截然不同的作用强度.

通过分析非键相互作用, Yang等人^[56]发现卤代酚类化合物的阴离子(O^-)基团可与hTTR中赖氨酸15(Lys 15)残基侧链的氨基阳离子($-\text{NH}_3^+$)形成离子对(静电)相互作用, O^- 基团还可与hTTR中残基形成氢键. 由于形成具有方向性的离子对(静电)、氢键等相互作用, 导致卤代酚类化合物的 O^- 基团在hTTR配体结合空腔中具有优势取向, 即指向结合空腔的入口方向(图3). 分析73个hTTR晶体结构中可电离配体的结合模式, 也发现晶体结构中配体的阴离子基团也具有相同的优势取向. 这个结果说明, 电离的阴离子形态和未电离的分子形态的卤代酚与hTTR具有截然不同的分子作用机制, 研究TDCs的甲状腺素干扰效应时, 需要考虑TDCs中羟基、羧基、磺酸基等基团离子化对干扰效应的影响.

Yang等人^[56]研究还发现, TDCs中芳环还可与hTTR的Lys15残基侧链的 $-\text{NH}_3^+$ 形成阳离子- π 相互作用, 且化合物解离后, 可增强阳离子- π 相互作用. 卤素基团可通过卤键(主要是卤-氧键)和卤-氢键、诱导效应和疏水效应影响有机卤化合物与hTTR的相互作用. 卤键和卤-氢键的形成, 增强了有机卤化合物与hTTR的相互作用. 对可电离化合物, 卤素基团可通过诱导效应影响化合物的 pK_a 值, 进而通过影响化合物在水或生理环境中的电离程度而影响其与hTTR的相互作用; 疏水效应也是卤素基团影响PBDEs等不可电离化合物与hTTR相互作用的主要因素^[57].

综上, 分子模拟的结果, 初步阐明了TDCs分子结构中羟基等可电离基团、芳环、卤素基团在其与hTTR与结合过程中的作用机制, 可电离卤代化合物与hTTR的相互作用具有形态依赖性, 且可电离卤代化合物阴离子形态与hTTR的作用强于其对应的分子形态. 在构建QSAR模型时, 需要筛选相关参数用于表征化合物电离作用的影响.

前人曾推测卤代酚类化合物表现较强hTTR干扰活性的原因是其具有类似于THs的酚羟基结构(图1).

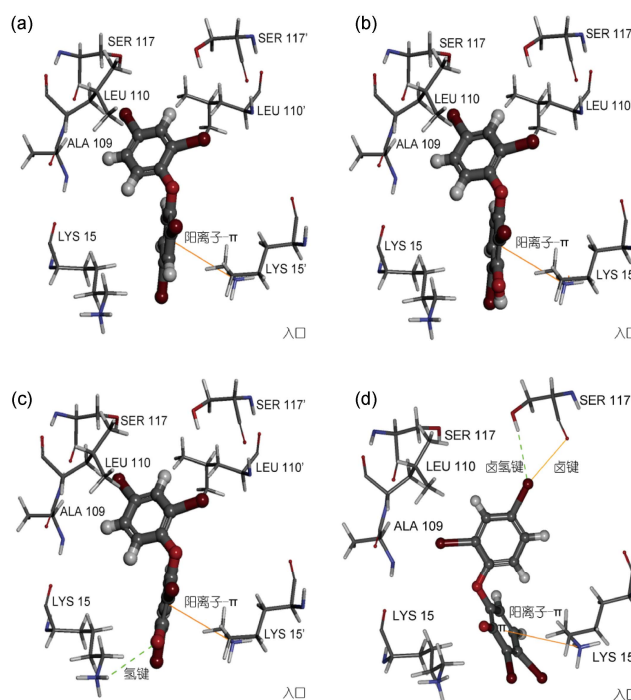


图3 (网络版彩色)hTTR 活性位点(PDB ID: 1ICT)的结合构象. (a) 2,2',4,4'-四溴联苯醚: 分子态(b)和阴离子形态(c)的 3-羟基-2,2',4,4'-四溴联苯醚; (d) 阴离子形态的 2'-羟基-2,3',4,4'-四溴联苯醚

Figure 3 (Color online) Conformations of 2,2',4,4'-tetrabrominated diphenyl ether (a), the neutral form (b), and the anionic form of 3-HO-2,2',4,4'-tetrabrominated diphenyl ether (c), and the anionic form of 2'-HO-2,3',4,4'-tetrabrominated diphenyl ether (d) adopted in the binding site of hTTR (1ICT)

然而,根据晶体结构分析,THs(如T₄)的酚羟基结构指向hTTR活性位点内部(即指向丝氨酸117(Ser 117)残基),而其解离的羧基则指向空腔入口方向(即指向赖氨酸15(Lys 15)残基).然而无论是分子模拟结果,还是晶体结构分析,都表明TDCs中酚羟基更多地指向活性位点入口.这表明羟基等可电离基团在与hTTR的相互作用中,发挥的是T₄中羧基的功能,而不是T₄中酚羟基结构的功能.

2.2 甲状腺素运载蛋白与TDCs作用的QSAR模型

目前,关于hTTR与TDCs相互作用的QSAR模型有8个(表1)^[35,55,56,58~61].其中,有6个模型依照OECD导则而构建,这些模型都具有较好的拟合优度、稳健性、预测能力,因此,可用于预测应用域内其他化合物与T₄竞争结合TTR活性位点的能力.这些模型涵盖的化合物类别包括HBCDs, HO-PBDEs, HO-PCBs, HO-PCDD/Fs, PBDEs, PCBs, PFCs, TBBPA-DBPE、溴酚、卤代双酚A类化合物.

Papa课题组^[58,59]计算了数百个Dragon描述符,采用PLS或 k -最邻近方法(k -NN)构建了QSAR模型和分类模型.他们发现酚羟基个数(n_{ArOH})、分子最正形式电荷(q_{pmax})等是重要的预测变量. Yang等人^[51]基于PBDEs和HO-PBDEs构建了能预测hTTR干扰效应的CoMSIA模型,该模型使用立体场、静电场、疏水场和氢键受体场作为预测变量. Cao等人^[35]采用log K_{OW} 构建了一个非线性模型,用于表征HO-PBDEs对hTTR的干扰效应.

Yang等人^[56]根据分子模拟所揭示的作用机制,选取16个分子描述符用于表征hTTR与卤代酚类化合物的相互作用.采用正辛醇-水分布系数(log D)、分子质量(M_{w})和卤素原子数(n_{X})来表征疏水相互作用;选用 E_{HOMO} , E_{LUMO} 、分子中最正氢原子电荷(q_{H^+})、分子中最负碳原子电荷(q_{C^-})和分子中最负氧原子电荷(q_{O^-})表征化合物与hTTR间的静电相互作用、电子供体-受体相互作用和氢键相互作用;采用 I_{A} 表征 π 相互作用;使用非键相互作用能(E_{int})表征化合物在hTTR活性位点的结合能力;为了表征分子和离子形态对化合物与hTTR结合作用的影响,采用式(1)对 E_{HOMO} , E_{LUMO} , q_{C^-} , q_{O^-} 和 E_{int} 进行了形态修正,以获取 $E_{\text{HOMO-adj}}$, $E_{\text{LUMO-adj}}$, $q_{\text{C}^{\text{adj}}}$, $q_{\text{O}^{\text{adj}}}$ 和 $E_{\text{int-adj}}$.

$$X_{\text{adj}} = \delta_{\text{HA}} \cdot X_{\text{HA}} + \delta_{\text{A}^-} \cdot X_{\text{A}^-}, \quad (1)$$

$$\begin{aligned} \delta_{\text{HA}} &= \frac{[\text{HA}]}{[\text{HA}] + [\text{A}^-]} = \frac{1}{1 + 10^{\text{pH} - \text{pK}_{\text{a}}}}, \\ \delta_{\text{A}^-} &= \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}] + [\text{A}^-]} = \frac{10^{\text{pH} - \text{pK}_{\text{a}}}}{1 + 10^{\text{pH} - \text{pK}_{\text{a}}}}, \end{aligned} \quad (2)$$

其中, X_{HA} 和 X_{A^-} 分别是分子态和阴离子态的描述符, δ_{HA} 和 δ_{A^-} 分别是分子态和离子态的比例分数.

QSAR建模的指标是取对数的相对效应势(log RP):

$$\log RP = \log \frac{IC_{50, \text{T}_4}}{IC_{50, \text{TDC}_4}}, \quad (3)$$

其中, IC_{50, T_4} 和 IC_{50, TDC_4} 分别是T₄和TDCs的半数竞争效应浓度.采用PLS建模,所构建的模型列于表1中.这个模型筛选出3个预测变量: pK_{a} , $q_{\text{O}^{\text{adj}}}$ 和log D . pK_{a} 具有负的系数,说明具有较小 pK_{a} 值的化合物,其干扰效应更强; $q_{\text{O}^{\text{adj}}}$ 表征了化合物与蛋白形成离子对相互作用的能力,其值越负,离子对相互作用越强,导致的干扰效应也越强; log D 可表征化合物与蛋白之间的疏水相互作用.这个研究表明,化合物 pK_{a} 值可用于定量评估可电离化合物对hTTR的干扰效应,即对结构类似的化合物, pK_{a} 值小的化合物对hTTR的作用能力强于 pK_{a} 值大的化合物.

此外, Cao等人^[35]采用log K_{OW} 构建了一个非线性模型,用于表征HO-PBDEs对hTBG的干扰效应(表1).

3 甲状腺素代谢酶干扰效应的计算毒理学模拟

在作用机制方面, Butt和Stapleton^[50]采用分子对接,模拟HO-PBDEs与甲状腺素磺酰基转移酶(SULT1A1)的相互作用,发现所有对位取代的HO-PBDEs可与SULT1A1中赖氨酸106(Lys 106)和组氨酸108(His 108)残基形成氢键.除了单溴、双溴、三溴取代的HO-PBDEs外,邻位和间位取代的HO-PBDEs都不与Lys 106和His 108形成氢键.目前,对HO-PBDEs分子结构中芳环和溴原子在其与SULT1A1结合过程中的作用仍不清楚.

Butt和Stapleton^[50]还构建了HO-PBDEs抑制甲状腺素磺酰基转移酶转化3,3'-二碘甲状腺素原氨酸(T₂)的抑制效应(IC_{50})的QSAR模型(表1).结果表明, IC_{50} 与 pK_{a} 、溴原子数和对位羟基数相关.由于化合物 IC_{50} 越小,意味着其对甲状腺素磺酰基转移酶转化3,3'-二碘甲状腺素原氨酸(T₂)的抑制效应就越强.所建模

型中, pK_a 具有正的系数, 说明 pK_a 越小的HO-PBDEs抑制效应越强。如前所述, TDCs与hTTR的相互作用也与 pK_a 相关, pK_a 越小, 干扰效应越强。HO-PBDEs与甲状腺素磺酸基转移酶的相互作用是否也具有形态依赖性需要进一步研究。

4 展望

外源化合物与内分泌系统生物大分子的相互作用是内分泌相关危害效应的重要“分子起始事件”(molecular initiating events, MIEs), 因此, 揭示外源化合物与内分泌系统生物大分子的作用机制, 将有利于揭示环境内分泌干扰效应相关的“有害结局路径”(adverse outcome pathway, AOP)^[64-66], 进而可服务于化学品环境管理^[67]。就甲状腺系统而言, 目前, 仅研究了TDCs与3类4种生物大分子(即TR β , hTTR, hTBG, SULT1A1)相互作用的分子机制及构建了相应干扰效应的QSAR模型。而TDCs对甲状腺系统其他生物大分子的干扰效应机制, 仍有待进一步研究。

在作用机制方面, 目前仅针对hTTR, 初步分析了TDCs分子结构中羟基等可电离基团、芳环、卤素基团在其与蛋白结合过程中的作用机制。特别是发现可电离卤代化合物与hTTR的相互作用具有形态依赖性, 且可电离卤代化合物阴离子形态与hTTR的作

用强于其对应的分子形态。除hTTR外, 还可能存在其他生物大分子与TDCs的相互作用受离子化的影响。具有类似作用机制的生物大分子应具有以下特征: 其活性位点应含有酸性或碱性氨基酸残基。晶体结构分析结果发现, hTBG活性位点含2个精氨酸(Arg)残基和1个赖氨酸(Lys)残基, 甲状腺素硫酸基转移酶活性位点含2个赖氨酸(Lys)残基和1个组氨酸(His)残基, 说明hTBG等生物大分子与TDCs的作用也可能具有酸碱解离的形态依赖性。此外, 不同物种的相同蛋白具有一定的同源性和功能的保守性, 例如, 对TTR而言, 人与哺乳类如野猪(*Sus scrofa*)、鸟类如原鸡(*Gallus gallus*)、爬行类如松果蜥(*Tiliqua rugosa*)、两栖类如牛蛙(*Rana catesbeiana*)、硬骨鱼类如海鲷(*Sparus aurata*)的TTR氨基酸序列同源性分别是85%, 73%, 66%, 62%, 48%^[68]。因此, 需要探索不同物种生物大分子与可电离化合物的相互作用是否遵循相似的作用机制。在此基础上, 可针对作用机制差异大的物种开展进一步研究。

在潜在干扰物筛查方面, 已有研究采用QSAR模型^[69-71]或分子对接等分子模拟方法^[72-74]从数据库中筛选具有潜在雌激素受体或雄激素受体干扰效应的化合物。然而, 还没有研究针对甲状腺干扰效应开展类似研究。

参考文献

- Hulbert A J. Thyroid hormones and their effects: A new perspective. *Biol Rev Camb Philos Soc*, 2000, 75: 519-631
- Zoeller R T, Tan S W, Tyl R W. General background on the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis. *Crit Rev Toxicol*, 2007, 37: 11-53
- Williams G R. Neurodevelopmental and neurophysiological actions of thyroid hormone. *J Neuroendocrinol*, 2008, 20: 784-794
- Danzi S, Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *Med Clin North Am*, 2012, 96: 257-268
- Krassas G E, Poppe K, Glinioer D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev*, 2010, 31: 702-755
- Melzer D, Rice N, Depledge M H, et al. Association between serum perfluorooctanoic acid (PFOA) and thyroid disease in the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey. *Environ Health Perspect*, 2010, 118: 686-692
- Winquist A, Steenland K. Perfluorooctanoic acid exposure and thyroid disease in community and worker cohorts. *Epidemiology*, 2014, 25: 255-264
- Jung H, Hong Y, Lee D, et al. The association between some endocrine disruptors in human plasma and the occurrence of congenital hypothyroidism. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2013, 35: 278-283
- Langer P. The impacts of organochlorines and other persistent pollutants on thyroid and metabolic health. *Front Neuroendocrinol*, 2010, 31: 497-518
- Barter R A, Klaassen C D. Reduction of thyroid hormone levels and alteration of thyroid function by four representative UDP-glucuronosyltransferase inducers in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1994, 128: 9-17
- Rathore M, Bhatnagar P, Mathur D, et al. Burden of organochlorine pesticides in blood and its effect on thyroid hormones in women. *Sci Total Environ*, 2002, 295: 207-215
- Dallaire R, Dewailly E, Pereg D, et al. Thyroid function and plasma concentrations of polyhalogenated compounds in Inuit adults. *Environ Health Perspect*, 2009, 117: 1380-1386

- 13 Weiss B, Landrigan P J. The developing brain and the environment: An introduction. *Environ Health Perspect*, 2000, 108: 373–374
- 14 Lloyd-Smith M, Sheffield-Brotherton B. Children's environmental health: Intergenerational equity in action—A civil society perspective. *Ann NY Acad Sci*, 2008, 1140: 190–200
- 15 Bouchard M F, Bellinger D C, Wright R O, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder and urinary metabolites of organophosphate pesticides. *Pediatrics*, 2010, 125: 1270–1277
- 16 Dittrich R, Beckmann M W, Oppelt P G, et al. Thyroid hormone receptors and reproduction. *J Reprod Immunol*, 2011, 90: 58–66
- 17 Miller M D, Crofton K M, Rice D C, et al. Thyroid-disrupting chemicals: Interpreting upstream biomarkers of adverse outcomes. *Environ Health Perspect*, 2009, 117: 1033–1041
- 18 Rudén C, Hansson S O. Registration, evaluation, and authorization of chemicals (REACH) is but the first step—how far will it take us? Six further steps to improve the European chemicals legislation. *Environ Health Perspect*, 2010, 118: 6–10
- 19 Kavlock R, Dix D. Computational toxicology as implemented by the U.S. EPA: Providing high throughput decision support tools for screening and assessing chemical exposure, hazard and risk. *J Toxicol Environ Health Pt B Crit Rev*, 2010, 13: 197–217
- 20 Zhang J, Jiang Y, Zhou J, et al. Elevated body burdens of PBDEs, dioxins, and PCBs on thyroid hormone homeostasis at an electronic waste recycling site in China. *Environ Sci Technol*, 2010, 44: 3956–3962
- 21 Chevrier J, Harley K G, Bradman A, et al. Polybrominated diphenyl ether (PBDE) flame retardants and thyroid hormone during pregnancy. *Environ Health Perspect*, 2010, 118: 1444–1449
- 22 Zota A R, Park J S, Wang Y, et al. Polybrominated diphenyl ethers, hydroxylated polybrominated diphenyl ethers, and measures of thyroid function in second trimester pregnant women in California. *Environ Sci Technol*, 2011, 45: 7896–7905
- 23 Liu C, Ha M, Cui Y, et al. JNK pathway decreases thyroid hormones via TRH receptor: A novel mechanism for disturbance of thyroid hormone homeostasis by PCB153. *Toxicology*, 2012, 302: 68–76
- 24 Schmutzler C, Bacinski A, Gotthardt I, et al. The ultraviolet filter benzophenone 2 interferes with the thyroid hormone axis in rats and is a potent *in vitro* inhibitor of human recombinant thyroid peroxidase. *Endocrinology*, 2007, 148: 2835–2844
- 25 Schmutzler C, Hamann I, Hofmann P J, et al. Endocrine active compounds affect thyrotropin and thyroid hormone levels in serum as well as endpoints of thyroid hormone action in liver, heart and kidney. *Toxicology*, 2004, 205: 95–102
- 26 van den Berg K J. Interaction of chlorinated phenols with thyroxine binding sites of human transthyretin, albumin and thyroid binding globulin. *Chem Biol Interact*, 1990, 76: 63–75
- 27 Lans M C, Klasson-Wehler E, Willemsen M, et al. Structure-dependent, competitive interaction of hydroxy-polychlorobiphenyls, hydroxy-dibenzo-*p*-dioxins and hydroxy-dibenzofurans with human transthyretin. *Chem Biol Interact*, 1993, 88: 7–21
- 28 Cheek A O, Kow K, Chen J, et al. Potential mechanisms of thyroid disruption in humans: Interaction of organochlorine compounds with thyroid receptor, transthyretin, and thyroid-binding globulin. *Environ Health Perspect*, 1999, 107: 273–278
- 29 Meerts I A, van Zanden J J, Luijckx E A, et al. Potent competitive interactions of some brominated flame retardants and related compounds with human transthyretin *in vitro*. *Toxicol Sci*, 2000, 56: 95–104
- 30 Legler J, Ceniñ P H, Malmberg T, et al. Determination of the endocrine disrupting potency of hydroxylated PCBs and flame retardants with *in vitro* bioassays. *Organohalogen Compound*, 2002, 56: 53–56
- 31 Hamers T, Kamstra J H, Sonneveld E, et al. *In vitro* profiling of the endocrine-disrupting potency of brominated flame retardants. *Toxicol Sci*, 2006, 92: 157–173
- 32 Harju M, Hamers T, Kamstra J H, et al. Quantitative structure-activity relationship modeling on *in vitro* endocrine effects and metabolic stability involving 26 selected brominated flame retardants. *Environ Toxicol Chem*, 2007, 26: 816–826
- 33 Hamers T, Kamstra J H, Sonneveld E, et al. Biotransformation of brominated flame retardants into potentially endocrine-disrupting metabolites, with special attention to 2,2',4,4'-tetrabromodiphenyl ether (BDE-47). *Mol Nutr Food Res*, 2008, 52: 284–298
- 34 Weiss J M, Andersson P L, Lamoree M H, et al. Competitive binding of poly- and perfluorinated compounds to the thyroid hormone transport protein transthyretin. *Toxicol Sci*, 2009, 109: 206–216
- 35 Cao J, Lin Y, Guo L H, et al. Structure-based investigation on the binding interaction of hydroxylated polybrominated diphenyl ethers with thyroxine transport proteins. *Toxicology*, 2010, 277: 20–28
- 36 Jones P D, Hu W, De Coen W, et al. Binding of perfluorinated fatty acids to serum proteins. *Environ Toxicol Chem*, 2003, 22: 2639–2649
- 37 Chen Y M, Guo L H. Fluorescence study on site-specific binding of perfluoroalkyl acids to human serum albumin. *Arch Toxicol*, 2009, 83: 255–261
- 38 Ren X M, Guo L H, Gao Y, et al. Hydroxylated polybrominated diphenyl ethers exhibit different activities on thyroid hormone receptors depending on their degree of bromination. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2013, 268: 256–263
- 39 Arulmozhiraja S, Shiraishi F, Okumura T, et al. Structural requirements for the interaction of 91 hydroxylated polychlorinated biphenyls with estrogen and thyroid hormone receptors. *Toxicol Sci*, 2005, 84: 49–62

- 40 Gauger K J, Giera S, Sharlin D S, et al. Polychlorinated biphenyls 105 and 118 form thyroid hormone receptor agonists after cytochrome P4501A1 activation in rat pituitary GH3 cells. *Environ Health Perspect*, 2007, 115: 1623–1630
- 41 Shiizaki K, Asai S, Ebata S, et al. Establishment of yeast reporter assay systems to detect ligands of thyroid hormone receptors alpha and beta. *Toxicol In Vitro*, 2010, 24: 638–644
- 42 Kojima H, Takeuchi S, Uramaru N, et al. Nuclear hormone receptor activity of polybrominated diphenyl ethers and their hydroxylated and methoxylated metabolites in transactivation assays using Chinese hamster ovary cells. *Environ Health Perspect*, 2009, 117: 1210–1218
- 43 Li F, Xie Q, Li X H, et al. Hormone activity of hydroxylated polybrominated diphenyl ethers on human thyroid receptor-beta: *In vitro* and *in silico* investigations. *Environ Health Perspect*, 2010, 118: 602–606
- 44 Ibhazehiebo K, Iwasaki T, Kimura-Kuroda J, et al. Disruption of thyroid hormone receptor-mediated transcription and thyroid hormone-induced Purkinje cell dendrite arborization by polybrominated diphenyl ethers. *Environ Health Perspect*, 2011, 119: 168–175
- 45 Iwasaki T, Miyazaki W, Takeshita A, et al. Polychlorinated biphenyls suppress thyroid hormone-induced transactivation. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 299: 384–388
- 46 Li N, Wang D, Zhou Y, et al. Dibutyl phthalate contributes to the thyroid receptor antagonistic activity in drinking water processes. *Environ Sci Technol*, 2010, 44: 6863–6868
- 47 Li J, Ma M, Wang Z J. A two-hybrid yeast assay to quantify the effects of xenobiotics on thyroid hormone-mediated gene expression. *Environ Toxicol Chem*, 2008, 27: 159–167
- 48 Butt C M, Wang D, Stapleton H M. Halogenated phenolic contaminants inhibit the *in vitro* activity of the thyroid-regulating deiodinases in human liver. *Toxicol Sci*, 2011, 124: 339–347
- 49 Schuur A G, Legger F F, van Meeteren M E, et al. *In vitro* inhibition of thyroid hormone sulfation by hydroxylated metabolites of halogenated aromatic hydrocarbons. *Chem Res Toxicol*, 1998, 11: 1075–1081
- 50 Butt C M, Stapleton H M. Inhibition of thyroid hormone sulfotransferase activity by brominated flame retardants and halogenated phenolics. *Chem Res Toxicol*, 2013, 26: 1692–1702
- 51 Richardson V M, Staskal D F, Ross D G, et al. Possible mechanisms of thyroid hormone disruption in mice by BDE 47, a major polybrominated diphenyl ether congener. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2008, 226: 244–250
- 52 Rabinowitz J R, Goldsmith M R, Little S B, et al. Computational molecular modeling for evaluating the toxicity of environmental chemicals: Prioritizing bioassay requirements. *Environ Health Perspect*, 2008, 116: 573–577
- 53 Li F. Computational simulation and validation on the estrogenic and thyroid hormone activities of some organic chemicals (in Chinese). Doctor Dissertation. Dalian: Dalian University of Technology, 2010 [李斐. 部分有机污染物雌激素效应和甲状腺激素效应的计算模拟与验证. 博士学位论文. 大连: 大连理工大学, 2010]
- 54 Li X, Ye L, Wang X, et al. Combined 3D-QSAR, molecular docking and molecular dynamics study on thyroid hormone activity of hydroxylated polybrominated diphenyl ethers to thyroid receptors β . *Toxicol Appl Pharmacol*, 2012, 265: 300–307
- 55 Yang W H, Shen S, Mu L L, et al. Structure-activity relationship study on the binding of PBDEs with thyroxine transport proteins. *Environ Toxicol Chem*, 2011, 30: 2431–2439
- 56 Yang X H, Xie H B, Chen J W, et al. Anionic phenolic compounds bind stronger with transthyretin than their neutral forms: Nonnegligible mechanisms in virtual screening of endocrine disrupting chemicals. *Chem Res Toxicol*, 2013, 26: 1340–1347
- 57 Yang X H, Cai X Y, Chen J W, et al. Effects of halogenation on binding interaction between halogenated thyroid disrupting chemicals and transthyretin (in Chinese). *Chin Sci Bull (Chin Ver)*, 2014, 59: 2673–2680 [杨先海, 蔡喜运, 陈景文, 等. 含卤有机化合物与甲状腺素转运蛋白相互作用的卤代效应. 科学通报, 2014, 59: 2673–2680]
- 58 Papa E, Kovarich S, Gramatica P. QSAR modeling and prediction of the endocrine-disrupting potencies of brominated flame retardants. *Chem Res Toxicol*, 2010, 23: 946–954
- 59 Kovarich S, Papa E, Gramatica P. QSAR classification models for the prediction of endocrine disrupting activity of brominated flame retardants. *J Hazard Mater*, 2011, 190: 106–112
- 60 Kovarich S, Papa E, Li J, et al. QSAR classification models for the screening of the endocrine-disrupting activity of perfluorinated compounds. *SAR QSAR Environ Res*, 2012, 23: 207–220
- 61 Papa E, Kovarich S, Gramatica P. QSAR prediction of the competitive interaction of emerging halogenated pollutants with human transthyretin. *SAR QSAR Environ Res*, 2013, 24: 599–615
- 62 Todeschini R, Consonni V. *Molecular Descriptors for Chemoinformatics*. 2nd ed. Weinheim: Wiley-VCH, 2009
- 63 Consonni V, Todeschini R, Pavan M. Structure/response correlations and similarity/diversity analysis by GETAWAY descriptors. 1. Theory of the novel 3D molecular descriptors. *J Chem Inf Comput Sci*, 2002, 42: 682–692
- 64 Ankley G T, Bennett R S, Erickson R J, et al. Adverse outcome pathways: A conceptual framework to support ecotoxicology research and risk assessment. *Environ Toxicol Chem*, 2010, 29: 730–741

- 65 Vinken M. The adverse outcome pathway concept: A pragmatic tool in toxicology. *Toxicology*, 2013, 312: 158–165
- 66 Peng S Q. The definition of AOP in risk assessment and considering in its Chinese translation (in Chinese). *Chin J Pharmacol Toxicol*, 2013, 27(Suppl): 305 [彭双清. 危险度评定中AOP的概念以及关于其中文译名的思考. *中国毒理学与毒理学杂志*, 2013, 27(增刊): 305]
- 67 Tollefsen K E, Scholz S, Cronin M T, et al. Applying adverse outcome pathways (AOPs) to support integrated approaches to testing and assessment (IATA). *Regul Toxicol Pharmacol*, 2014, 70: 629–640
- 68 Power D M, Elias N P, Richardson S J, et al. Evolution of the thyroid hormone-binding protein, transthyretin. *Gen Comp Endocrinol*, 2000, 119: 241–255
- 69 Oberg T. Virtual screening for environmental pollutants: Structure-activity relationships applied to a database of industrial chemicals. *Environ Toxicol Chem*, 2006, 25: 1178–1183
- 70 Hong H, Tong W, Fang H, et al. Prediction of estrogen receptor binding for 58000 chemicals using an integrated system of a tree-based model with structural alerts. *Environ Health Perspect*, 2002, 110: 29–36
- 71 Liu H, Papa E, Walker J D, et al. In silico screening of estrogen-like chemicals based on different nonlinear classification models. *J Mol Graph Model*, 2007, 26: 135–144
- 72 Amadasi A, Mozzarelli A, Meda C, et al. Identification of xenoestrogens in food additives by an integrated *in silico* and *in vitro* approach. *Chem Res Toxicol*, 2009, 22: 52–63
- 73 Larsson A, Eriksson L A, Andersson P L, et al. Identification of the brominated flame retardant 1,2-dibromo-4-(1,2-dibromoethyl) cyclohexane as an androgen agonist. *J Med Chem*, 2006, 49: 7366–7372
- 74 Ginex T, Dall'Asta C, Cozzini P. Preliminary hazard evaluation of androgen receptor-mediated endocrine-disrupting effects of thioxanthone metabolites through structure-based molecular docking. *Chem Res Toxicol*, 2014, 27: 279–289

Progress in computational toxicology for evaluation of thyroid disrupting effects of chemicals

YANG XianHai^{1,2}, CHEN JingWen¹ & LI Fei³

¹ Key Laboratory of Industrial Ecology and Environmental Engineering (Ministry of Education), School of Environmental Science and Technology, Dalian University of Technology, Dalian 116024, China;

² Nanjing Institute of Environmental Science, Ministry of Environmental Protection, Nanjing 210042, China;

³ Yantai Institute of Coastal Zone Research, Chinese Academy of Sciences, Yantai 264003, China

There is increasing concern worldwide regarding potential endocrine disrupting effects of anthropogenic chemicals. To date, more than 140000 synthetic chemicals have been used in consumer products; however, information regarding the endocrine disrupting effects of the majority of these compounds is either limited or unavailable. Because of time and cost limitations, *in vivo* testing of all potential endocrine-disrupting chemicals (EDCs) is unrealistic. Thus, development of computational toxicology-based methods is necessary to test and screen potential EDCs and assist in setting priority pollutants. In this study, the current progress of computational toxicology models on thyroid disrupting effects is reviewed. In this regard, the interaction mechanisms between thyroid-disrupting chemicals (TDCs) and thyroid hormones (THs) receptors, TDCs and THs transport proteins, TDCs and THs sulfotransferase isozymes and the corresponding quantitative structure-activity relationship (QSAR) models are summarized. Finally, further investigations into the computational toxicology of thyroid disrupting effects are discussed.

thyroid disrupting effects, thyroid disrupting chemicals, computational toxicology, molecular modeling, quantitative structure-activity relationship

doi: 10.1360/N972014-01401

补充材料

表 S1 具有甲状腺干扰效应的化合物种类及其作用机制

本文以上补充材料见网络版 csb.scichina.com. 补充材料为作者提供的原始数据, 作者对其学术质量和内容负责.