

# 典型有机污染物的毒理学机制

# Outlines

- 典型有机物毒性作用类型
- 典型有机物的分子毒性机制
- 典型有机物遗传毒理学原理

# 一. 典型有机物毒性作用类型

- 有机物对环境生物的毒性作用从发生的时间快慢上，可以分为：
  - 急性毒性
  - 亚急性毒性
  - 亚慢性毒性
  - 慢性毒性等
- 从有毒物质作用的部位及产生的影响上来划分，包括**功能性和形态学变化**两种类型

# 急性毒性和慢性毒性

- **急性毒性**：机体在一次或24小时内多次大剂量接触外来化合物后，在短时间内所引起的中毒效应，出现的快慢和剧烈程度可因所接触外来化合物的性质和数量的不同而不同。
- **慢性毒性**：生物体绝大部分时间或终生反复接触小剂量外来化合物所引起的毒性效应。慢性毒性的特点是剂量较低和时间较长，引起的损伤出现缓慢、细微、易呈耐受性并可能通过遗传贻害后代。
- **亚慢性毒性**：在相当于1 / 10左右生命期间，连续反复接触外来化合物所引起的毒性效应。
- 急、慢性毒性可以在程度上、发生的部位上及性质上不同。一次“急性”地施予一种化合物可能产生一种慢性的效应，也可能是化合物的每次施予都产生急性效应，却没有慢性效应。

## ■ 从有毒物质作用的部位及产生的影响上来划分，包括**功能性和形态学变化**两种类型

- 遗传毒性：遗传物质DNA等的损伤
- 免疫毒性：对免疫系统的损伤或抑制等
- 细胞毒性：对细胞本身结构和功能的损害
- 生化毒性：对细胞生理、生化过程的损害，例如对抗氧化系统酶活性的影响等。
- 形态组织及行为学效应：造成生物个体形态学变化，导致智力、行为异常等。

- **遗传毒性**：化合物可以对生物的遗传过程、遗传结构和遗传功能发生影响，如对遗传物质DNA，RNA等的损伤，使生物细胞在遗传性质上发生变化。如基因突变、肿瘤、癌症以及部分致畸形变化等。
- **免疫毒性** 外源性有机化合物对生物机体免疫系统机能造成的损害。主要表现为免疫功能抑制或缺损，改变机体的防御机制、降低机体的抵抗力，以及造成机体自身破坏性变态反应等。
- **细胞毒性** 有机物对细胞的生理功能、形态结构所造成的损害。

- **生化毒性** 从生物化学角度研究有机物对生物体的生物化学过程所导致的影响。其实化合物对生物的任何毒性都涉及到对生物的生化过程的影响，所以生化毒性为所有其他毒性的基础。
- **形态组织变化** 化合物作用于生物体所导致的形态、结构等解剖学上的变化。
- **行为变化** 化合物作用于动物体所导致的行为的变化。例如污染物造成两栖动物过早或延迟的变态行为，以及POPs物质造成鱼类洄游行为变化等

## 二. 典型有机物的分子毒性机制

- 典型有机物分子在生物体内的**化学反应类型**
- 外源性有机物在生物体内的**转化过程**
- 典型有机物的**特异性和非特异性毒性反应机制**
- 有机物特异性(反应性)与非特异性(非反应性)**毒性的判别**



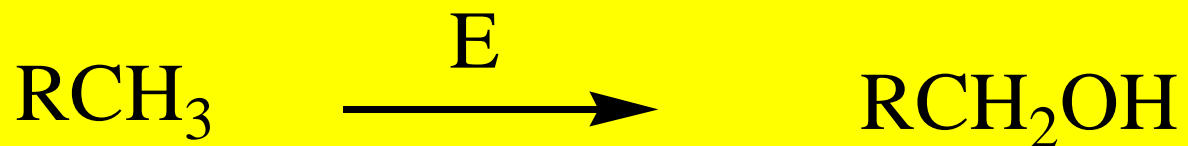
# 1.典型有机物的体内化学反应类型

- 进入生物体的化学物质，必然与体液或细胞内生物大分子物质发生生物化学反应。
- 这种反应既能使生物体正常的生理、生化功能发生改变，同时也使化合物本身的结构产生变化；
- 通过这种生物代谢转化，能使化合物生物活(毒)性增加(致毒作用)或减少(降解或解毒作用)，从而使有机物的毒性呈现复杂形式。
- 这种生化反应主要有：**氧化、还原、水解和结合作用**等类型。

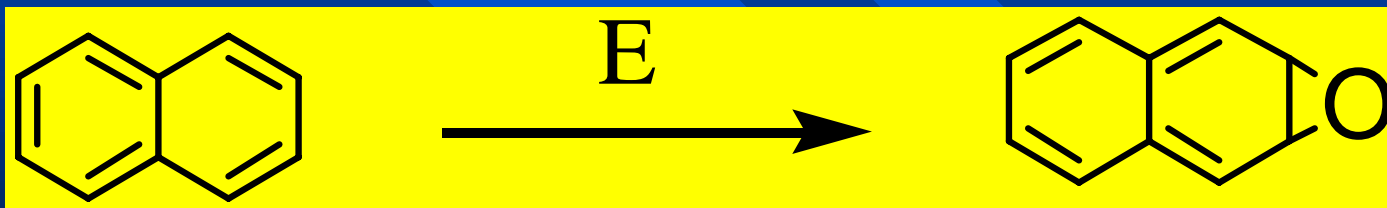
## (1) 氧化反应

- 氧化定义为失电子的过程。根据这个定义，氧化剂获得电子，属于亲电剂。在有机化学中，氧化可以表现为分子中引入氧原子或分子转化为更高价的氧化态。
- 主要包括烷烃、烯烃和芳烃的环氧化，芳香胺中叔胺N-羟化，硫醚的S—氧化以及氧化脱烃，脱胺、脱硫、脱卤等作用。
- 在这类反应中，大都必需有微粒体酶系参与，其中醇类和醛类的脱氢作用需辅酶—I（NAD）参与，单胺及双胺的氧化则需单胺或双胺氧化酶

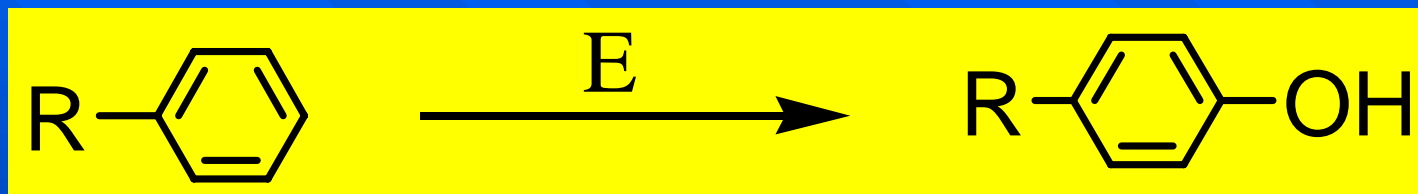
■ 烷烃氧化:



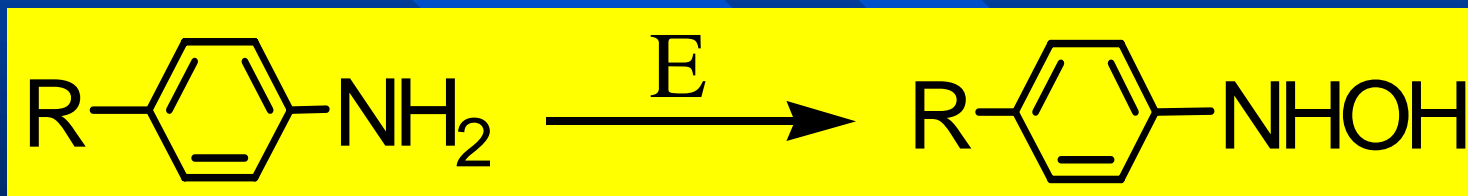
■ 芳烃氧化:



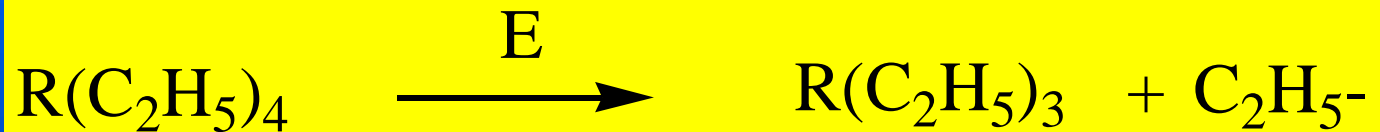
■ 芳烃羟化:



■ N—羟化:



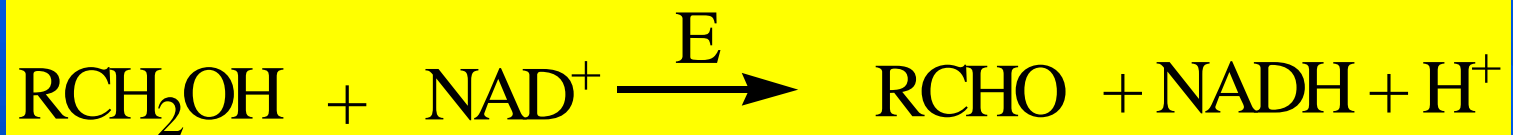
■ 脱烃反应:



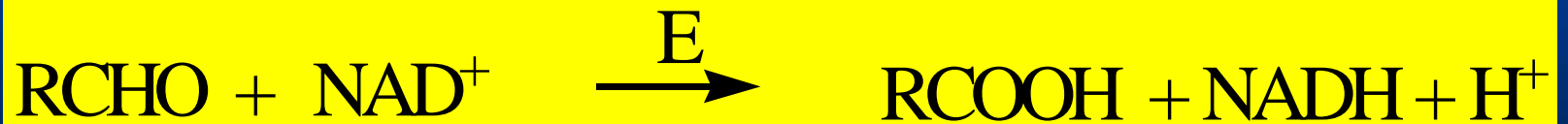
■ 脱硫反应:



■ 醇脱氢反应:



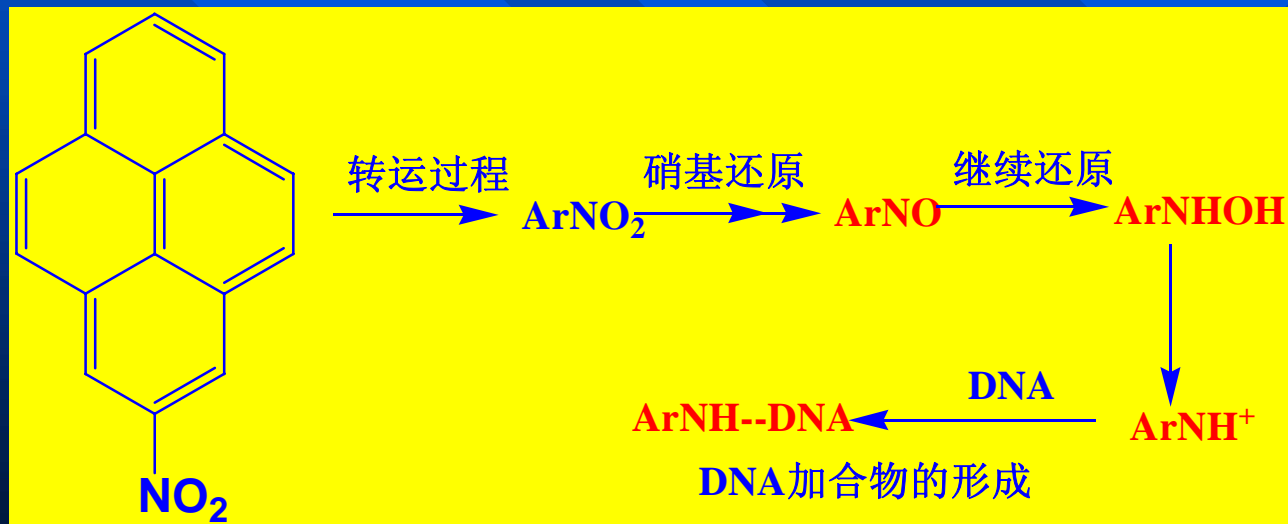
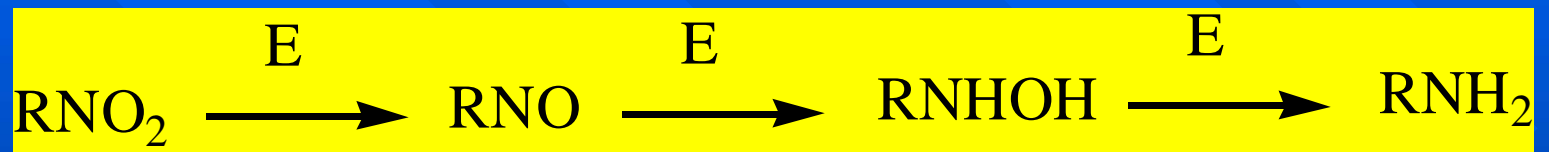
■ 醛脱氢反应:



## (2)还原反应

- 还原反应定义为获得电子的反应，即一个电子从电子给予体或还原剂转移到电子接受体或氧化剂上，即得到电子的过程。
- 化合物在生物体内的还原反应较氧化作用少见，较多出现的反应是硝基化合物的还原和卤代烃类物质的还原性脱卤，在这些反应中需有微粒体酶的催化。

## ■ 硝基类还原:





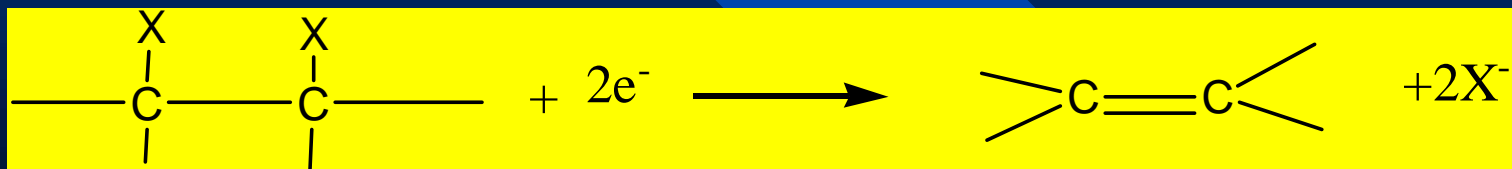
## ■ 还原性脱卤:



— 氢解:



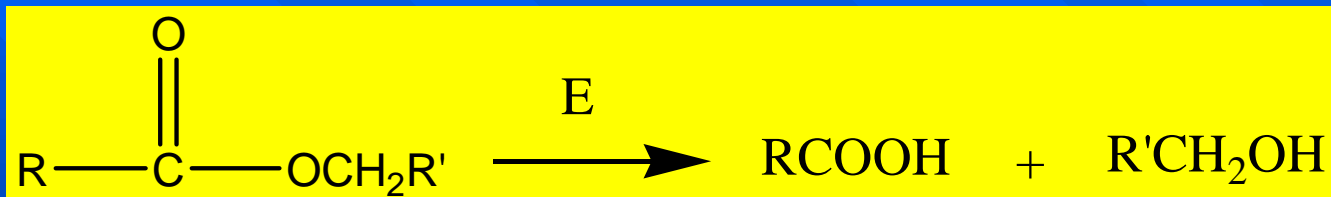
— 连位脱氯:



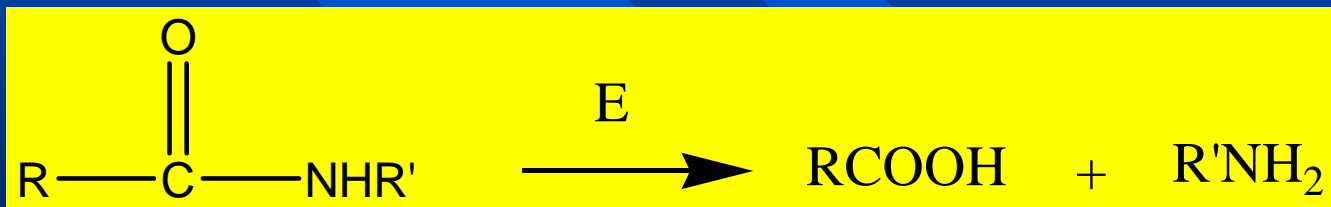
# (3)水解反应

- 有机物水解时，一个亲核基团（水或羟基离子）进攻亲电基团（C，P），并且取代一个离去基团（Cl<sup>-</sup>，苯酚盐等）
- 主要有酯类、酰胺类和腈类有机物。
- 酯类化合物主要水解为羧酸和醇类化合物；酰胺类化合物水解为相应的羧酸和胺类化合物；芳香腈水解为相应的羧酸和胺，脂肪腈则先转化为腈醇，再水解生成醛及氢氰酸。
- 水解作用过程中，需生物水解酶系促成完成。

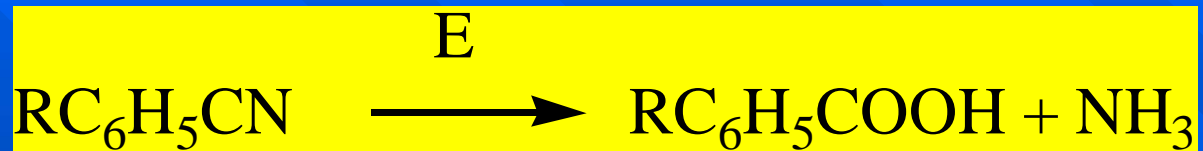
## ■ 酯的水解:



## ■ 酰胺水解:



■ 芳香腈类:



■ 脂肪腈类;



## (4)结合偶联反应

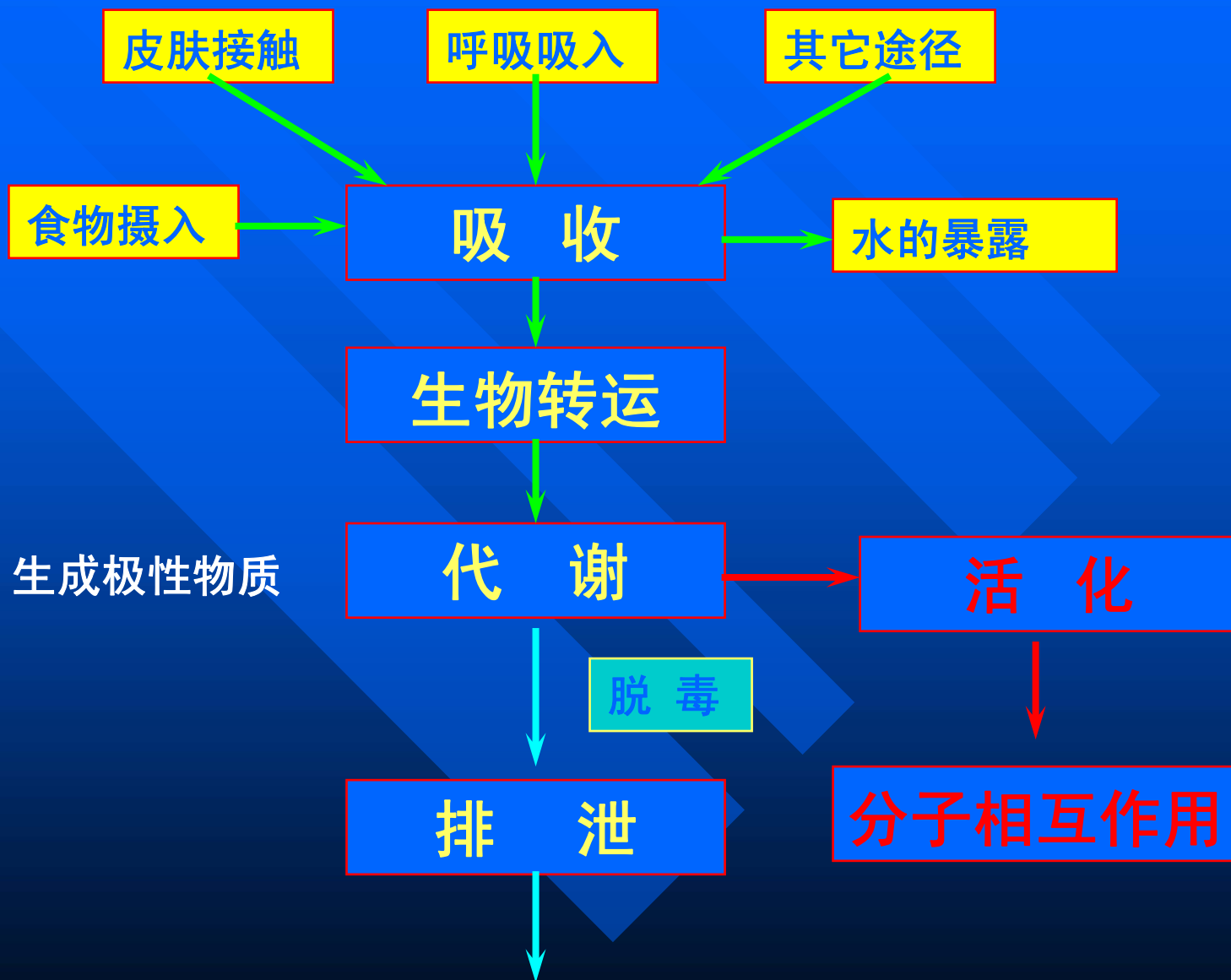
- 化合物在生物体内的结合偶联作用主要是葡萄糖醛酸结合，巯基物结合，乙酰化结合，甲基化结合，氮基物及核酸，蛋白质等生物大分子结合。
- 其中带有羟基、羧基和某些巯基的化合物大都可与葡萄糖醛酸结合生成葡萄糖苷酸；
- 醇、酚或芳胺类物质能与生物体内硫化物结合产生硫酸酯；
- 胺基及酰胺基类化合物在细胞内可形成乙酰化类物质
- 芳香类物质可与氨基酸结合形成肽合物。

## 2. 外源性有机物在生物体内的转化过程

- 有机污染物进入生物体，通常要发生一系列的过程，通常称为ADME，即
  - 吸收（ADSORPTION）
  - 分配（DISTRIBUTION）
  - 代谢（METABOLISM）
  - 排泄（EXCRETION）
- 在酶的作用下生物对有机物进行的各种复杂生物转化，可归纳为两种类型，即为I相反应和II相反应。

# I 相反应

毒代谢动力学阶段



# I 相反应

- 有毒的外源性物质通常是脂溶性化合物，能透过含脂的细胞膜，与脂蛋白结合并输送到各部分。如果能转化为水溶性或带极性的功能团(如-OH，-SH，-NH<sub>2</sub>，-COOH等)，机体则对它们比较易于分解代谢。
- I相反应就是经过氧化、还原和水解向外源有机物质中引入极性基团。
- I相反应绝大多数是在P-450(微粒体混合功能氧化酶)的酶系统催化作用下进行。它主要位于细胞的微粒体中，酶的活性部位含有一个铁离子，它能从2价变到 3价或返回变化，不断改变其价态。
- 当外源性有机物质进入细胞，酶与外源物质及一个氧分子相结合，生成底物-细胞色素P-450复合物，并将氧原子转移到外源性物质上去，形成羟化物。



# II相反应

毒物药效学阶段

与细胞质转运蛋白结合



作用位点



与大分子相互作用  
(DNA、RNA等)



分子生化响应



生理响应

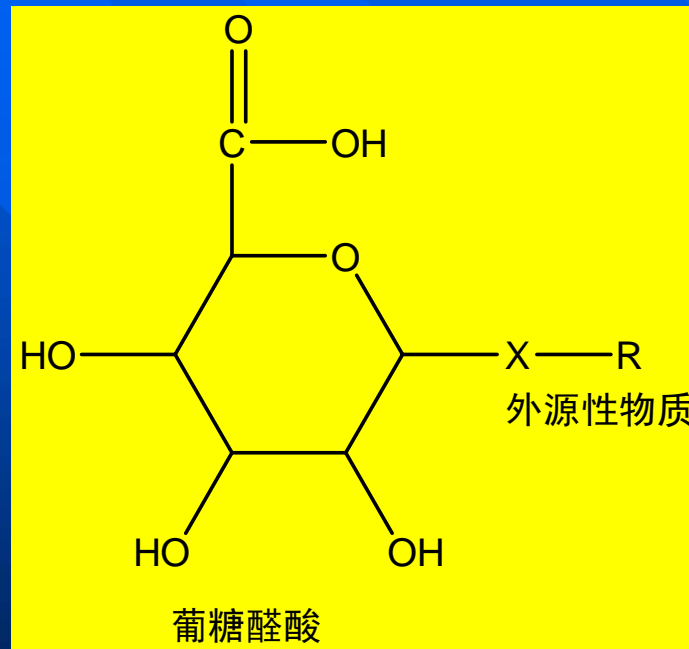


生物机体的毒性效应

# II 相反应

- II相反应是结合反应，包括底物与机体的内源性物质的结合，属于需能的生物合成。在反应过程中经酶的作用，使一些内源性基团结合到 I相反应的产物上。这种结合产物的脂溶性进一步减小，水溶性增加，其毒性通常比原来化合物降低，更利于从体内排出。
- II相反应的内源性结合剂和相应的酶，主要包括葡萄糖醛酸及其葡萄糖醛酸基转移酶、谷胱甘肽及其谷胱甘肽转移酶、硫酸酯及其磺酸转移酶、乙酰基及其乙酰化作用的乙酰转移酶。

# 葡萄糖苷酸化反应



- $-\text{X}-\text{R}$ 代表结合在葡醛酸上的外源物质， $\text{R}$ 代表有机基团部分。

### 3. 特异性和非特异性毒性反应机制

有机物进入生物体发生物理、化学反应导致对生物的毒性，有两种反应机制：

- 特异性(或反应性)毒性反应机制
- 非特异性（非反应性）毒性反应机制。

# 特异性毒性

- 所谓特异性毒性是指化合物结构上存在特异性(反应性)的化学基团，这些基团按某种特异的空间结构或空间排列，能与生物受体分子发生某种化学键和物理学反应(作用)的一类毒性。
- 由于分子间的化学键合和物理吸引所包含的力基本是短距力，因此，化合物的特异性活性基团与生物大分子互补基团间的契合是高度关联的。
- 在这类反应中化合物分子的大小、空间构型、以及活性基团的性质与空间结构等因素的影响极为重要。

# 非特异性毒性

- 非特异性毒性是指由于化合物具有某种不依赖于特殊结构的物理性质，能产生相似的一类生物活性反应的毒性。
- 这类化合物与结构特殊性化合物不同，在化学结构上有小的变化时，所引起的毒理学反应的性质和强度几乎无变化；而且非特异性作用常与化合物的热力学活性直接相关，热力学活性高常意味着毒性作用大都呈效应—剂量的函数关系。
- 非特异性毒性可以认为基本由化合物的物理学性质产生的一种类同效应的药理学反应，这种性质可以出现在化学性质不同的化合物中。

# 特异性毒性机制作用

- 神经系统毒性
- 呼吸作用毒性
- 核苷酸及氨基酸的代谢毒性
- 内分泌系统毒性
- 免疫系统毒性
- 生殖毒性
- 遗传毒性

# （1）神经系统毒性

- ①抑制神经突触的传递 神经原与神经原之间，神经与肌肉或腺体之间以突触相接触，它们中间是有空隙，突触前膜释放**神经传递物质**，扩散到突触后膜上，使二者得以连接。神经传递物质多样，以乙酰胆碱为最重要。
- 突触前膜放出乙酰胆碱，扩散在突触空隙，到达突触后膜，突触后膜上有乙酰胆碱受体，乙酰胆碱与受体结合，激活受体，引起去极化，产生动作电位。而扩散出来的乙酰胆碱及受体上的乙酰胆碱也随即被乙酰胆碱酶所分解。



- 烟碱、巴丹等化合物占领乙酰胆碱的受体
- 有机磷及氨基甲酸酯抑制乙酰胆碱酯酶
- 狄氏剂、六六六、环戊二烯类杀虫剂引起轴突末端大量释放化学物质
- 有机磷酸酯及氨基甲酸酯使释放出来的化学物质积累在突触之间。
- 它们都阻断突触的传递，从而引起毒性。

## ■ ②抑制神经轴突的传导

- 神经冲动是沿着轴突传递至中央神经系统的，神经冲动的传递与神经细胞膜内外离子进出所引起的电位变化密切相关。
- DDT、除虫菊酯、河豚毒等抑制神经细胞膜上的离子通道，从而造成对神经传导的抑制。

## (2) 呼吸作用毒性

- 呼吸过程为生物体通过氧化有机物质(如糖类、脂类和蛋白质物质)而取得能量的过程。
- 糖类物质先被**糖解**，再经过**三羧酸循环**，所产生的还原氢经**呼吸链传递**到氧，变成水和二氧化碳，还原氢传递的过程和**氧化磷酸化过程**相偶连，产生生物能够利用的 ATP。
- 化合物特异地抑制产生能量过程中的任何步骤都可以引起毒性。

- ①抑制糖解 抑制糖解的毒剂不多，由于糖解过程被抑制，利用磷酸己糖旁路依然可以呼吸，所以一般对呼吸影响不大。这类化合物有锑化合物和砷化物等。
- ②抑制三羧酸循环 三羧酸循环是蛋白质、脂肪、碳水化合物代谢所必经的共同过程，是产生能量过程的至关重要的步骤，它由一系列酶组成，对这些酶的抑制造成对生物的毒性。这类化合物有：氟乙酸、氟乙酰胺及其类似物，亚砷酸等。

- **③抑制呼吸链** 呼吸链同三羧酸循环一样重要，它由一系列酶、细胞色素、脂溶性苯醌等组成，对这些成分的抑制或反应，使呼吸链的电子传递阻断，从而抑制呼吸，这类化合物有HCN、鱼藤酮、放线菌素A、有机硫氰酸酯等。
- **④氧化磷酸化解偶联剂** 呼吸链不是单独起作用，而是和氧化磷酸化配合联结，当这种联系被破坏时，呼吸链电子传递所产生的能量就不能生成 ATP，而只是以热能的形式散发出去。这类化合物有二硝基苯酚化合物、五氯苯酚、水杨酰替苯胺类等，其中以水杨酰替苯胺类为目前已知最强的解偶联剂。

### (3) 核苷酸及氨基酸的代谢毒性

- 化合物抑制各种核苷酸和氨基酸的生物合成，而引起毒性。
- 这类化合物通常和正常代谢过程的某一中间化合物类似，而与特异的酶结合进而抑制该酶的活性，从而造成毒性。
- 这类化合物种类较多，如叶酸的取代物，不正常氨基酸，取代的嘌呤和取代的嘧啶等。

## 4. 特异性(反应性)与非特异(非反应性)性毒性的判别

### ■ 毒性的一般分类:

#### – 非反应性毒性

- » 惰性化合物
- » 次惰性化合物

#### – 反应性毒性

- » 反应性化合物
- » 特殊反应性化合物

### ■ 毒性的一般分类:

#### – 非反应性毒性

- » 麻醉性化合物
- » 极性麻醉性化合物

#### – 反应性毒性

- » 亲电反应性
- » 前亲电反应性
- » 呼吸作用抑制
- » 亲核加成、亲核取代

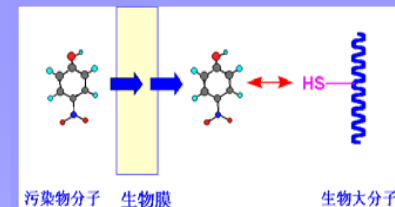
# 判别方法（1）—额外毒性法

- 由于反应性毒性是与生物体内的特定部位、特定过程发生作用，所以，反应性毒性大于非反应性毒性。
- 一般认为若化合物毒性的测定值大于10倍的按其亲脂性所计算出来的**基本毒性**则可以判定为反应性毒性。

$$TR = \frac{LC_{50,baseline}}{LC_{50,exp}}$$

式中  $TR$  为实验值与估算的基本毒性比值； $LC_{50, baseline}$  代表估算的化合物的基本毒性， $LC_{50,exp}$  代表化合物毒性的实际测定值。





## ■ 临界体积理论与麻醉性QSAR方程

➤ 非反应性有机污染物穿过细胞膜进入了细胞类脂双层结构组织，当达到临界体积，由于化学物质的膨胀阻塞了离子通道，破坏了细胞正常代谢作用，产生了可逆的麻醉毒性作用，毒性效应的大小和化合物的亲脂性大小成正比，即：

$$\log (1/C) = a \log K_{ow} + C$$

- 可以用  $\log K_{ow}$  来定量预测麻醉性毒性

■ 当 $1 < TR < 10$ 时，化合物为非反应性化合物

- 基本毒性（非极性麻醉）， $TR = 1$ ，1-5
- 极性麻醉性化合物， $5 < TR < 10$

■ 当 $TR > 10$ ，化合物为反应性化合物。

- 反应性化合物， $10 < TR < 10000$
- 特异性反应性化合物， $10 < TR < 100000$

化合物分子结构

利用QSAR计算基本毒性的效应浓度

根据TR分类方法进行分类

第一类

第二类

第三类

第四类

其他

1.0

最小=5 最大=10

最小=10 最大=1万

最小=10 最大=1万

X

应用毒性区间因子RF

估计效应浓度区间

$EC/RF_{\text{最大}} < \text{效应浓度估算值} EC < EC/RF_{\text{最小}}$

用定量结构-活性关系方法化合物进行分类的基本步骤

# 1) 惰性化合物

- 这类化合物的毒性作用完全是非特异性的，当非反应性有机污染物穿过细胞膜进入了细胞类脂双层结构组织，当达到临界体积，由于化学物质的膨胀阻塞了离子通道，破坏了细胞正常代谢作用，产生了可逆的麻醉毒性作用。
- 它们的毒性大小全部由化合物的疏水性决定，毒性效应的大小和化合物的疏水性大小成正比，它们的毒性称为基本毒性或最小毒性。文献中，这种毒性作用往往又被称为非极性麻醉(nonpolar Narcosis)作用。
- 值得注意的是这类化合物在急性毒性实验中视为惰性的，在慢性毒性实验中也可以被认为是惰性的，因而，可以用亚慢性的无效应浓度(NOEC)的QSAR方程来估算无效应浓度(NOECs)。

## 2)次惰性化合物

- 考虑到总体的急性效应，这类化合物不能说是反应性化合物，但是比惰性化合物的毒性稍微大一些。这些化合物的作用机制常被称为所谓的“极性麻醉”(Polar Narcosis)作用。在生理上，惰性化合物和次惰性化合物的区别还不能说明。
- 这类化合物往往拥有一些氢键给予基团，如酚和胺等，另外还包括大部分的醚、酯类化合物等。其毒性大于基本毒性的部分主要是由于氢键所引起的。
- 这类化合物的TR值一般在5和10之间。

### 3)反应性化合物

- 这类化合物非选择性地和生物分子中常见的一些化学结构反应，如环氧化物和蛋白质丝氨酸残基中的巯基反应。典型的反应包括：
  - 亲电反应
  - 氧化磷酸化解偶联作用
  - 亲核加成
  - Schiff碱形成作用
  - 亲核取代
  - 氧化还原反应等
- TR为10至1万。

## 4)特殊作用反应性化合物

- 这类化合物的作用机理种类多样，它们和生物体内的某种受体分子发生特异的作用。如有机磷酸酯抑制乙酰胆碱酯酶，DDT和神经细胞中的钠离子通道反应。
- 它们的TR为10至1万。
- 主要有DDT及其类似物，有机锡化合物，有机磷硫代硫酸酯，（二硫代）氨基甲酸酯

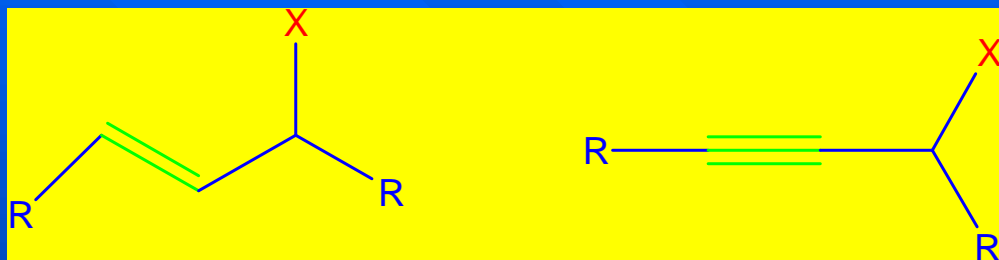
## 判别方法（2）—特征性结构法

- 不需要实验测定，完全基于分子结构
- 根据化合物特殊的反应性亚结构特征来判别

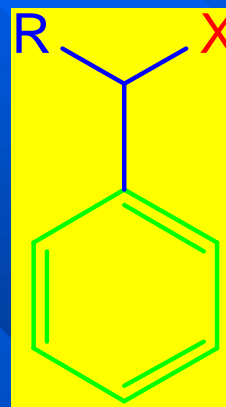


# 典型的反应性结构

- (1) 烯丙基/炔丙基活化作用：化合物在碳-碳双键或碳-碳三键的 $\alpha$ 位置上有离去基团的化合物



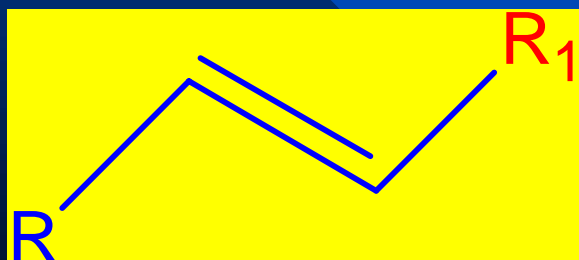
- (2) 有苯环活化作用，芳香键的 $\alpha$ 位置上有易离去基团的化合物
- (3) 其它在双键和三键的 $\alpha$ 位置上有易离去基团的化合物

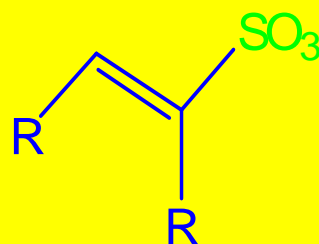
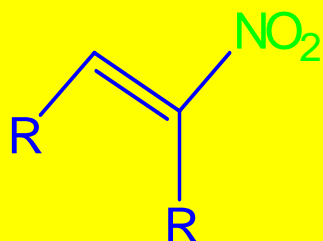
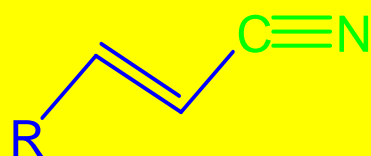
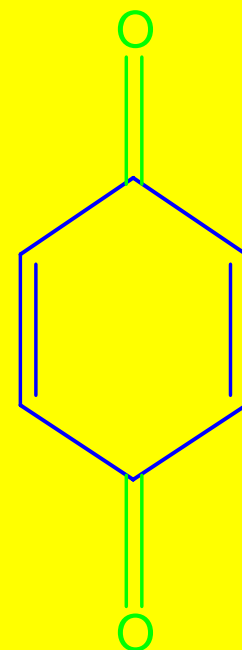
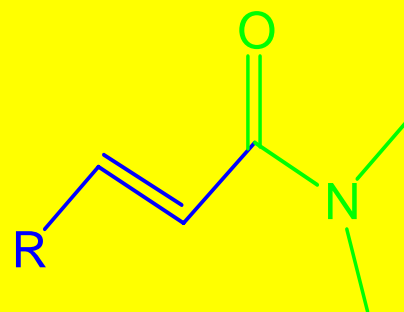
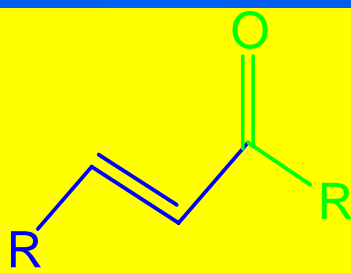
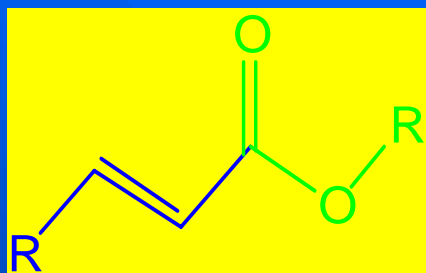


- (4) 有一个三元杂原子环（例如环氧化物）

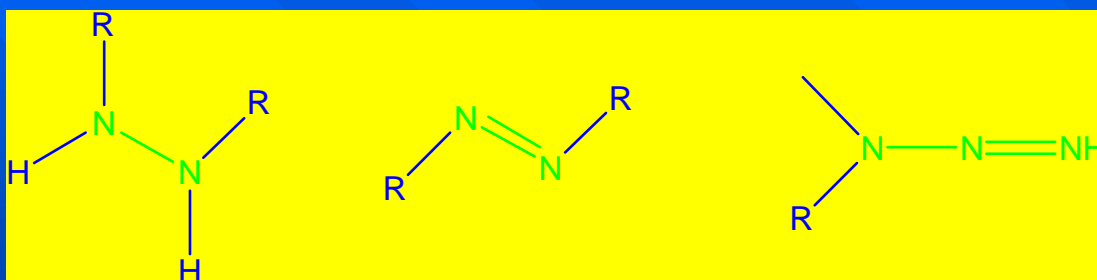


- (5) 化合物在双键和三键的 $\alpha$ 位置上含有能离子化的取代基 $R_1$ （例如羰基、腈基、酰胺基、磺酸基等）





- (6) 肼或其他分子中含有氮-氮单、双、三键的化合物

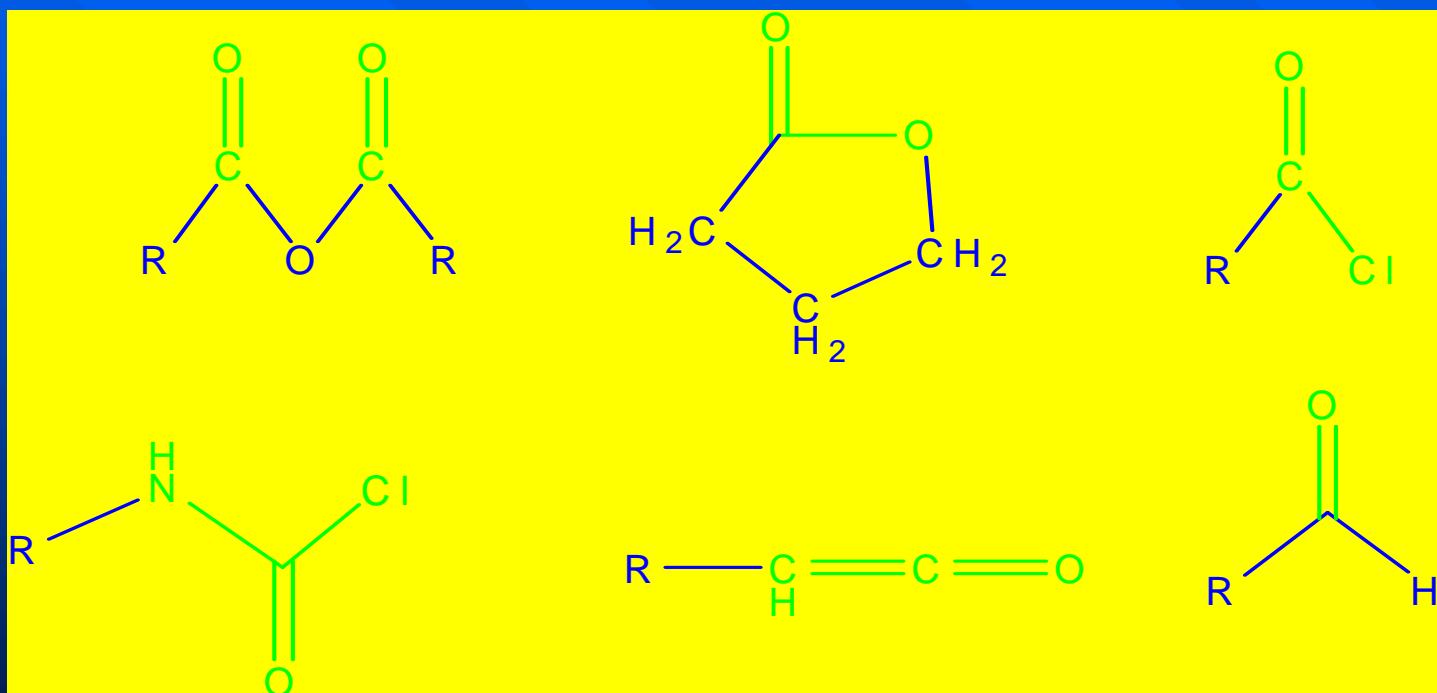


- (7) 活化的脒，例如 $\alpha$ -羟基脒、烯丙基、炔丙基脒



## (8) 含有以下结构:

- 酸酐、内酯、酰卤、酰胺基卤、烯酮、醛等



# 三. 典型有机物遗传毒理学原理

- 1. 典型有机物遗传毒理作用类型
- 2. 典型致癌有机物与作用机理
- 3. 典型有机物致癌活性的预测模型

# 1. 典型有机物遗传毒理作用类型

- 遗传毒性是有机物对生物遗传的损伤，是后果最严重的损伤。
- 化合物进入生态环境后，可能对生物体有直接或间接的**致癌、致畸、致突变**毒性作用
- 癌症是生物遗传基因受到变化的严重后果，根据流行病学资料，认为80%—90%的癌症与环境因子有关，环境中的一些有害化学品是致癌作用的来源。
- 研究化学物质对生物遗传的毒害机理，为化学物质的控制提供依据是环境毒理学的紧迫任务。

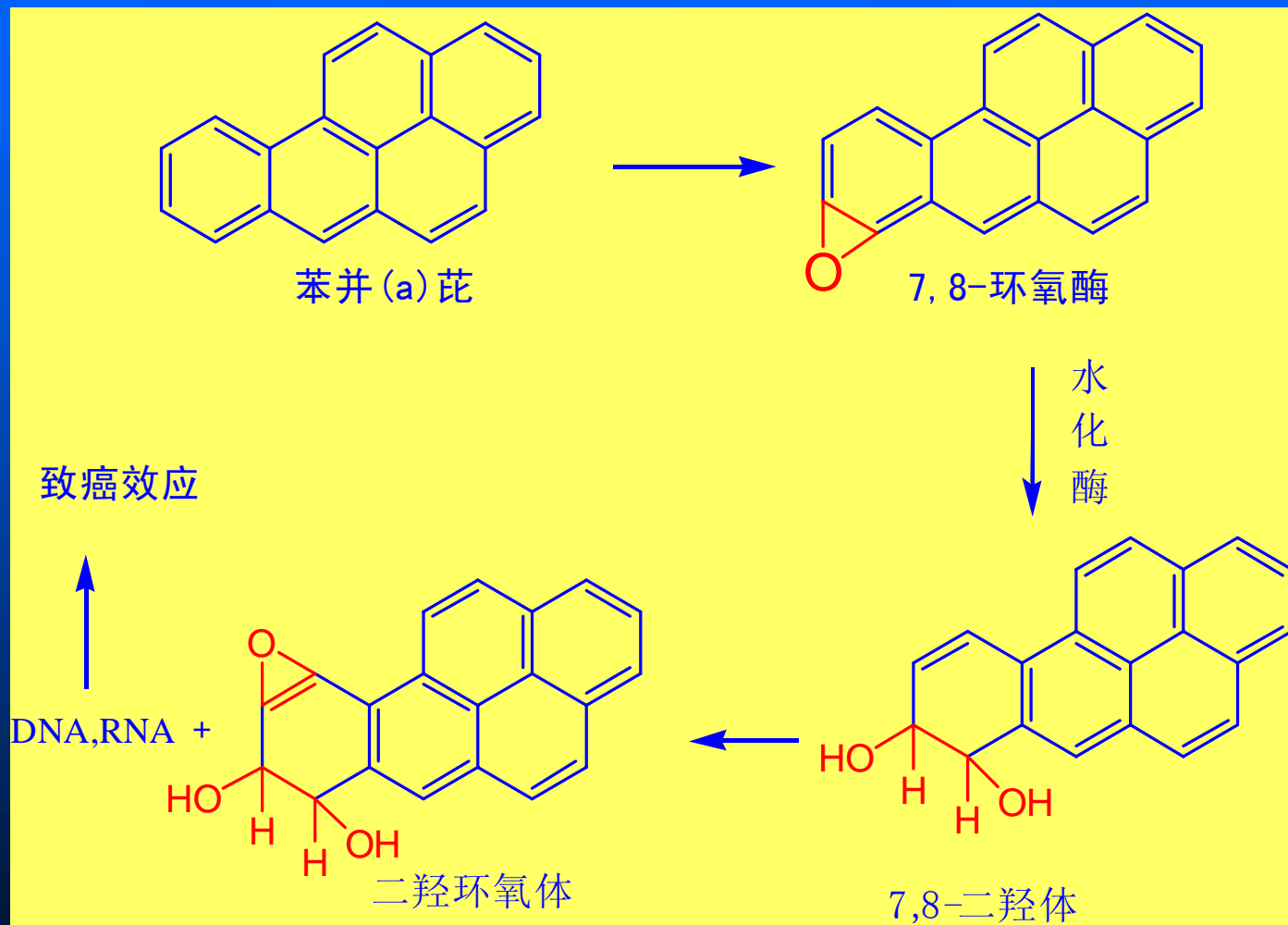
# 1. 典型有机物遗传毒理作用类型

## ■ 致癌性

- 根据化合物进入机体是否经生物转化，可将化学品分为**直接型致癌物**和**诱导型致癌物**。
- **直接致癌物**进入生物体后，直接作用于DNA、RNA或蛋白质等生物大分子而产生肿瘤。
- **诱导型致癌物**进入生物体后，需经一定的代谢转化过程，诱导产生致癌活性物质，再与生物靶分子作用而产生癌变肿瘤。
- 致癌物在生物体内的活化反应过程，本质上都需要相关生物酶的参与。



# 苯并[ $\alpha$ ]芘的诱导型致癌反应过程



- 化合物的致癌过程大多有**引发**(形成癌细胞)和**促发**(产生癌症)两个阶段，某些致癌物兼有引发和促发作用，称为**全致癌物**。
- **结合作用的结构基础**：致癌化合物大多含低 / 高电子密度的活性原子，这些有亲电或亲核基团的化合物，与生物大分子相应的电子基团作用，而使遗传基因 DNA 受到非正常改变。
- 当这种改变不能被生物体恢复或错误修复时，造成细胞中 DNA 基因发生结构变异而导致癌症。

## ■ 致突变性

- ❖ 致突变是生物体的遗传物质如染色体和脱氧核糖核酸(DNA)在化学(化学品)、物理(紫外线、电子辐射、核辐射)和生物(病毒体)诸因素作用下, 发生突变而引起的一种病变。
- ❖ 突变分为染色体畸变和基因突变两种
- ❖ 致突变与癌变有密切联系, 一定程度上是癌变的分子基础。很多研究表明致癌与致突变之间具有显著的正相关性, 因此, 很多致突变性的检测方法被用来作为快速检验和初步筛选环境污染物致癌性的方法。

# 染色体畸变和基因突变

- ❖ 染色体畸变主要表现为染色体数目和结构的异常变化。例如染色体畸形变化、姐妹染色体交换、细胞微核的产生、染色体断裂等。如在芳烃类、氯丁烯等化合物作用时，生物体血淋巴细胞的染色体结构畸变率可明显增高。
- ❖ 基因突变有碱基置换型和移码型两种，前者是由于DNA碱基的非正常配对造成；后者是由于碱基的增加和缺失所致。
- ❖ 由化学致突变物引起的各种基团变异，极少数可能对机体无害，但大多数突变对生物体都产生危害影响，导致一系列的遗传障碍和症状。

■ **致畸性：** 指新的生物体从母体出生前，所导致的机体结构异常的不良作用。化合物致畸作用有下述几种。

❖ **基因突变和染色体异常** 致畸化合物使细胞中的DNA链上的核苷酸序列产生错乱，导致后代细胞的分裂发生改变。

❖ **对核苷酸合成及其功能的损害** 化合物对胚胎细胞及快速增殖的新生组织产生早期不良影响。

❖ **对细胞分裂的损害** 化合物对细胞分裂的各阶段表现广泛的作用，对DNA合成的阻碍可使染色体、微小管的生成及其后的分化发生障碍而导致畸变。

❖ **对酶的损害** 化合物对发育中的胚细胞或胚胎组织中的酶产生损害作用，导致发育异变。如某些氨基酸的转变而引发畸变。

在对化合物进行环境遗传风险评价时，除应进行必要的致癌、致突变、致畸实验外，还应注意结合流行病学研究，才可保证有正确的结论。

## 2. 典型致癌有机物与作用机理

### ■ (1) 癌症起因学说：

- 病毒致癌学说
- 外界致癌化学物质致癌学说



致癌基因

- 启动子插入学说
- 点突变学说

- 癌症基本上已肯定是致癌基因引起的，致癌基因在正常细胞中都存在，但没有表达，是不活化的，因而又称它为**原癌基因**。
- 原癌基因必需活化之后，才能产生转化蛋白。关于原癌基因是如何被活化的，目前有两种学说：即**启动子插入学说**和**点突变学说**
- **1)启动子插入模式** 该学说认为，人或其他脊椎动物中存在原癌基因，但无活性，不能转化为癌。反转录病毒的启动子有些象转位子，可在不同基因之间转来转去，一旦插入原癌基因适当位置，即可促使其表达而转化为癌症。



- **(2)点突变模式：**癌症为人或脊椎动物中的原癌基因经活化造成的。或者说，致癌基因因为原癌基因被致癌物质作用而改变形成的。
- 致癌物质作用于原癌基因的DNA上，引起了某一特殊的改变，变成了另一个基因(致癌基因)。
- 通常的情况下，这个基因产生于细胞分裂旺盛的组织，是不遗传的。而原癌基因是本身就存在的，是可遗传的。

- 一般致癌物质只引起原癌基因形成致癌基因，称为**引发物质**
- 但致癌基因的表达需要另一些化学物质来使其完成，这些物质本身不引起致癌基因的生成，但是使致癌基因表达出来，叫**促成物质**。
- 引发物质一般是亲电物质，与DNA发生反应，作用机制与基因诱变剂的作用相似；促成物质可以不跟DNA发生作用，引起细胞形态及功能上的改变，导致癌症。
- 在少数情况下，有一些物质兼有这两种作用（**全致癌物**）。这两类物质一般都叫做致癌物质。

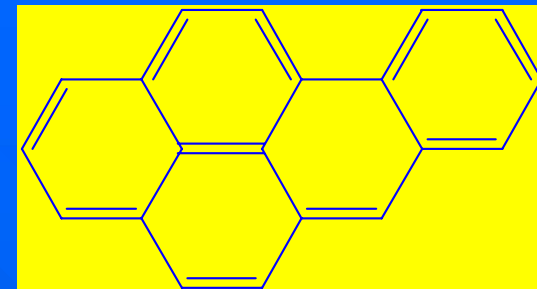
## (2) 常见的致癌有机物

□ 当前已知的致癌有机物质大致有如下种类：

- 多环芳烃
- 芳香胺化合物
- 烷化剂
- 卤代烃
- 肼的衍生物
- N—亚硝基化合物
- 三氮烯
- 黄曲霉毒素
- 偶氮化合物
- 有机金属化合物

□ 很多化合物都要有一个代谢活化过程，才会导致生物活性。体内和体外的研究表明，最终致癌物通常都是一个能和DNA、RNA和蛋白质反应的亲电物质。

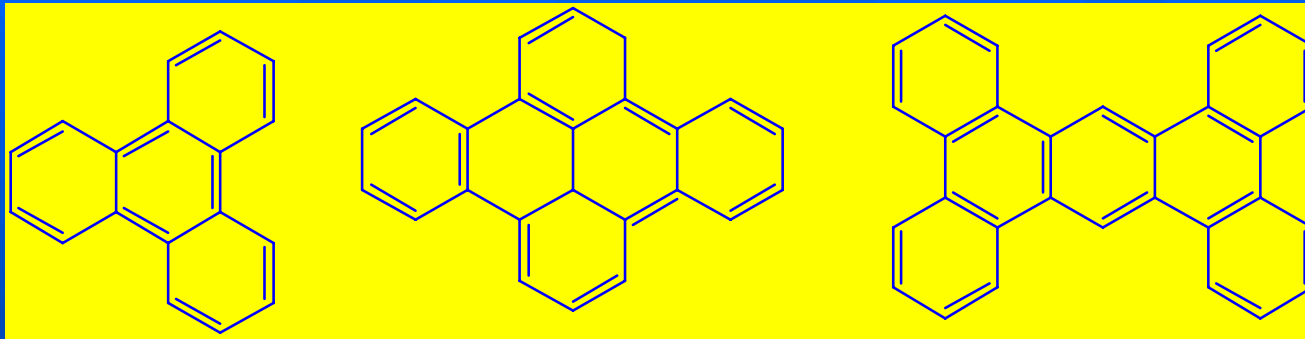
## (1)多环芳烃（PAHs）



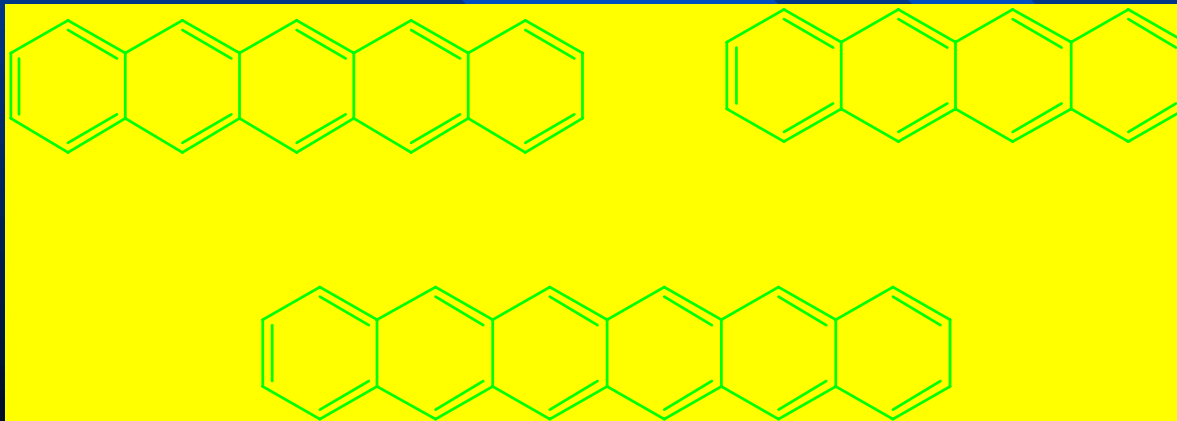
- 石油、煤炭等燃料不完全燃烧和高温处理的产物之一
- 种类繁多（30000）、分布广泛、污染严重（大气、水、食品、香烟）
- 最典型的致癌有机物（2000，500，200）
- 疏水性、低水溶性、持久性、半挥发性、生物累积性、毒性

# 多环芳烃的结构

- (1) 具有稠环多苯结构的化合物如三亚苯，苯并蒽，苯并蒽等



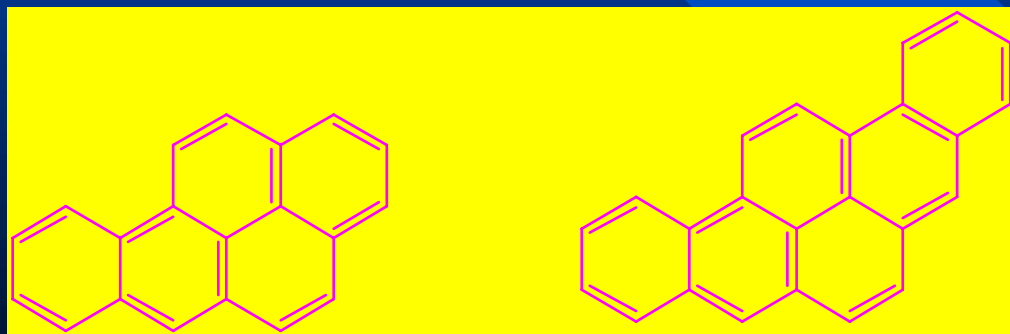
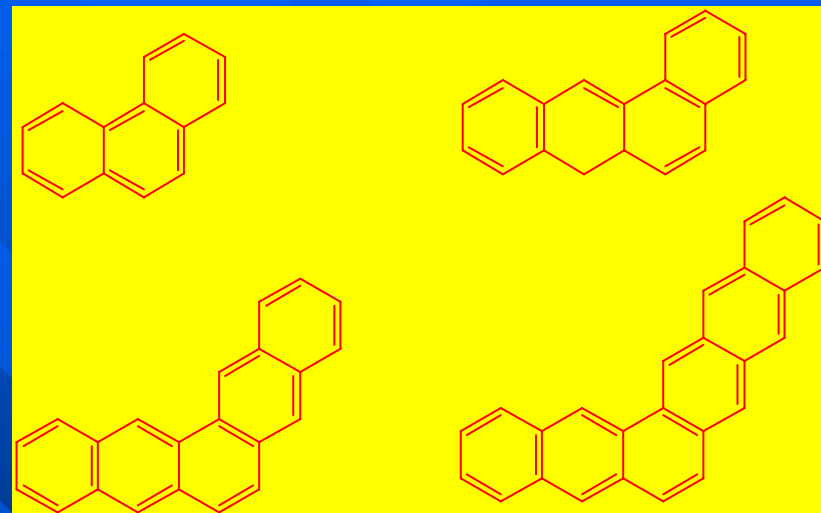
- (2) 成直线排列的PAHs: 例如蒽、丁省、戊省等



# 多环芳烃的结构

- (3) 角状排列的PAHs: 如菲、苯并[a]蒽、蒽并[2,3-a]蒽等。

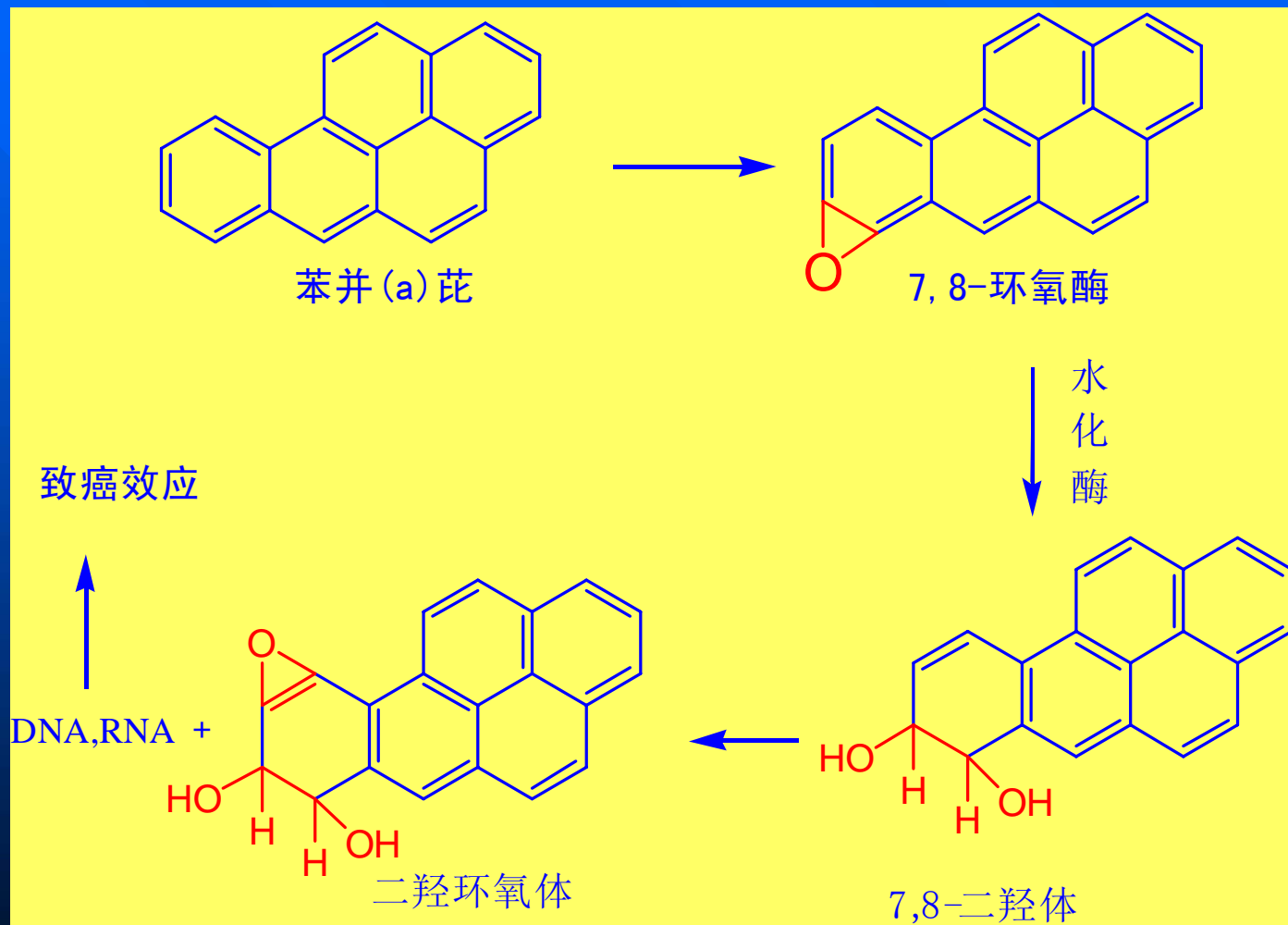
- (4) 结构更复杂的稠环烃: 例如苯并[a]芘、二苯并[a,i]芘等



# 多环芳烃的致癌机理

- **致癌剂—DNA的配合物假说：**PAH能与DNA和蛋白质分子进行共价结合，PAH致癌剂对小鼠的DNA的共价结合有很强的遗传依赖性；苯并芘与小牛胸腺DNA以一个致癌分子比50000个核酸的比例进行结合。
- 多环芳烃难以直接与生物进行化学反应，在反应之前，它首先转化为极性和活性更大的代谢物，PAH与生物体内的生物大分子的结合以及PAH代谢活化这两个过程哪个重要还不能肯定。
- 根据对致癌性多环芳烃分子结构的观察并结合一些实验现象，目前有**K区理论**、**湾区理论**和**双区理论**等用以预测多环芳烃的致癌性。

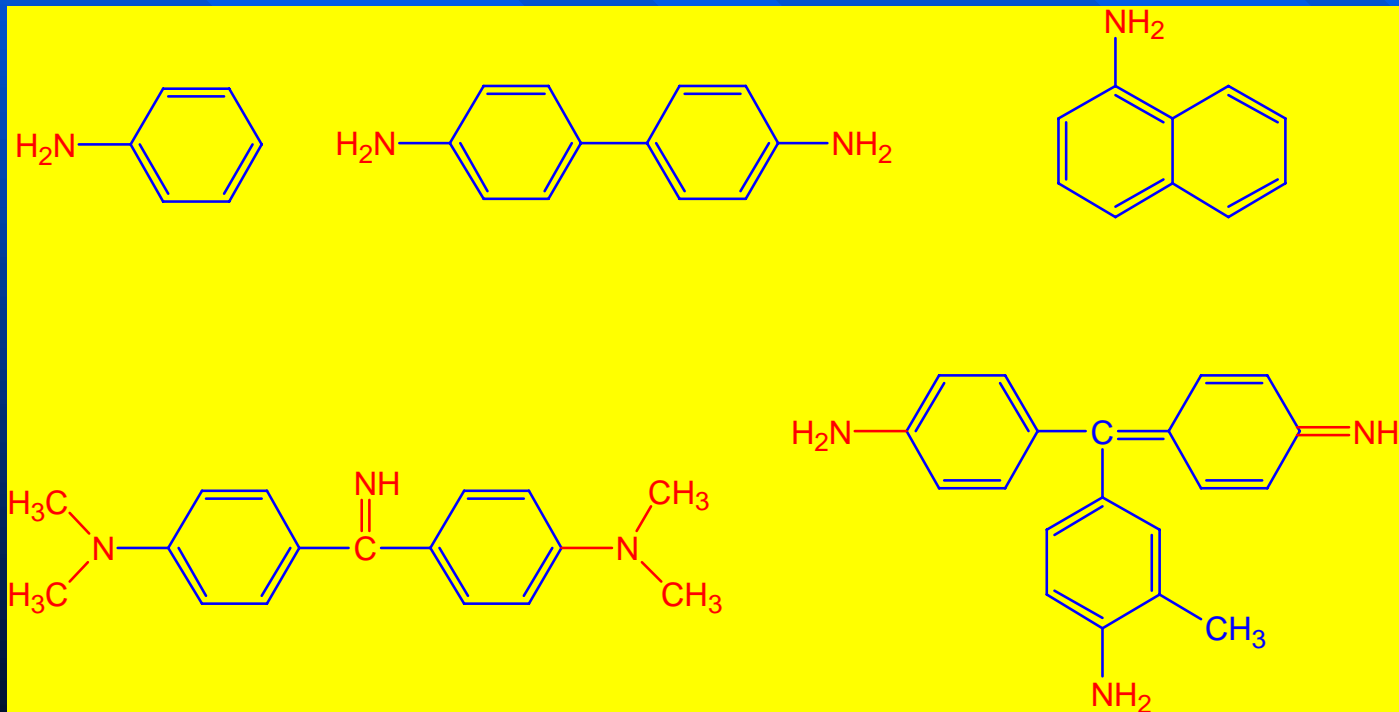
# 苯并[ $\alpha$ ]芘的诱导型致癌反应过程





## 2) 芳香胺化合物

- 人工合成染料
- 典型致癌物质：膀胱癌、肝癌、大肠癌



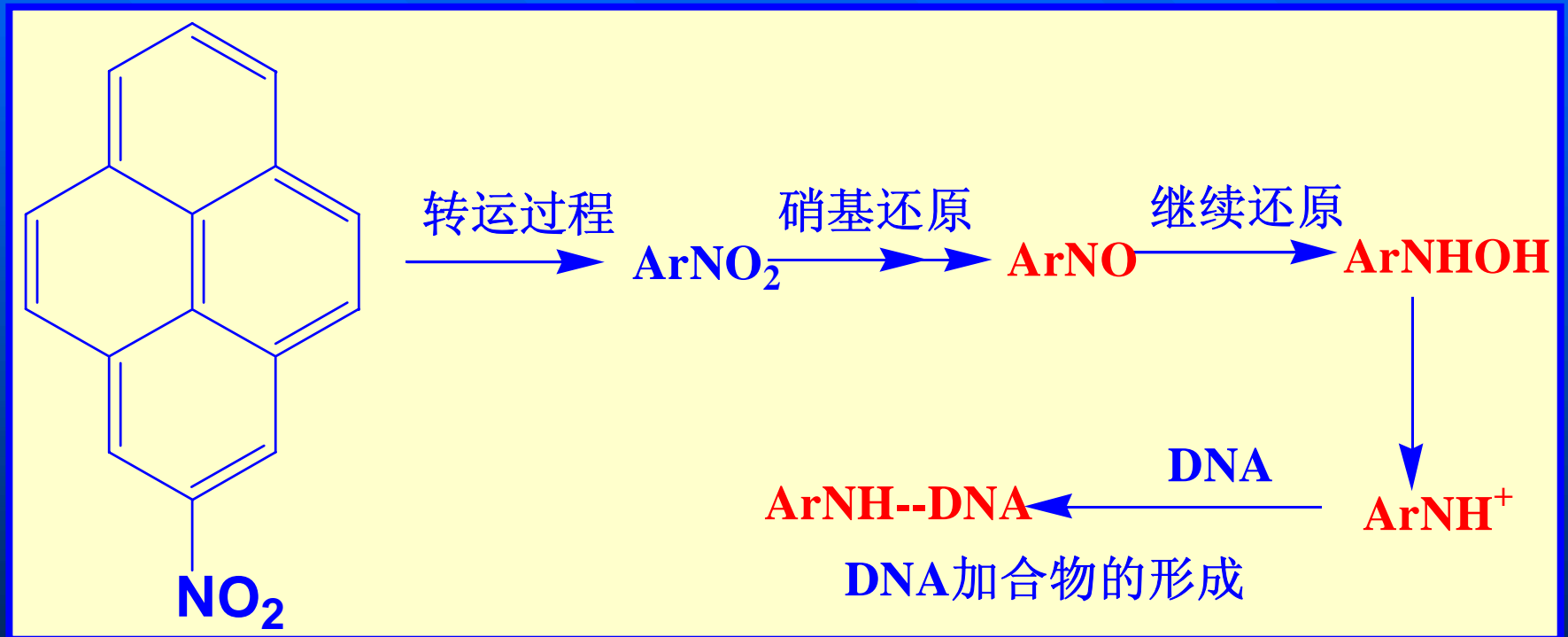
## (2) 芳香胺化合物的致癌机理

- 芳香胺类的致癌作用需要**代谢活化**过程，其致癌作用是化合物在生物作用下才转变成最终致癌物形式。
- 芳香胺化合物在机体内会发生比较复杂的化学变化
  - **N—羟基化作用：**
    - » 氧化反应：
    - » 还原反应：
  - **酯化反应：N-羟基乙酰化，硫酸酯、氨基甲酸酯、磷酸酯、葡萄糖醛酸酐**

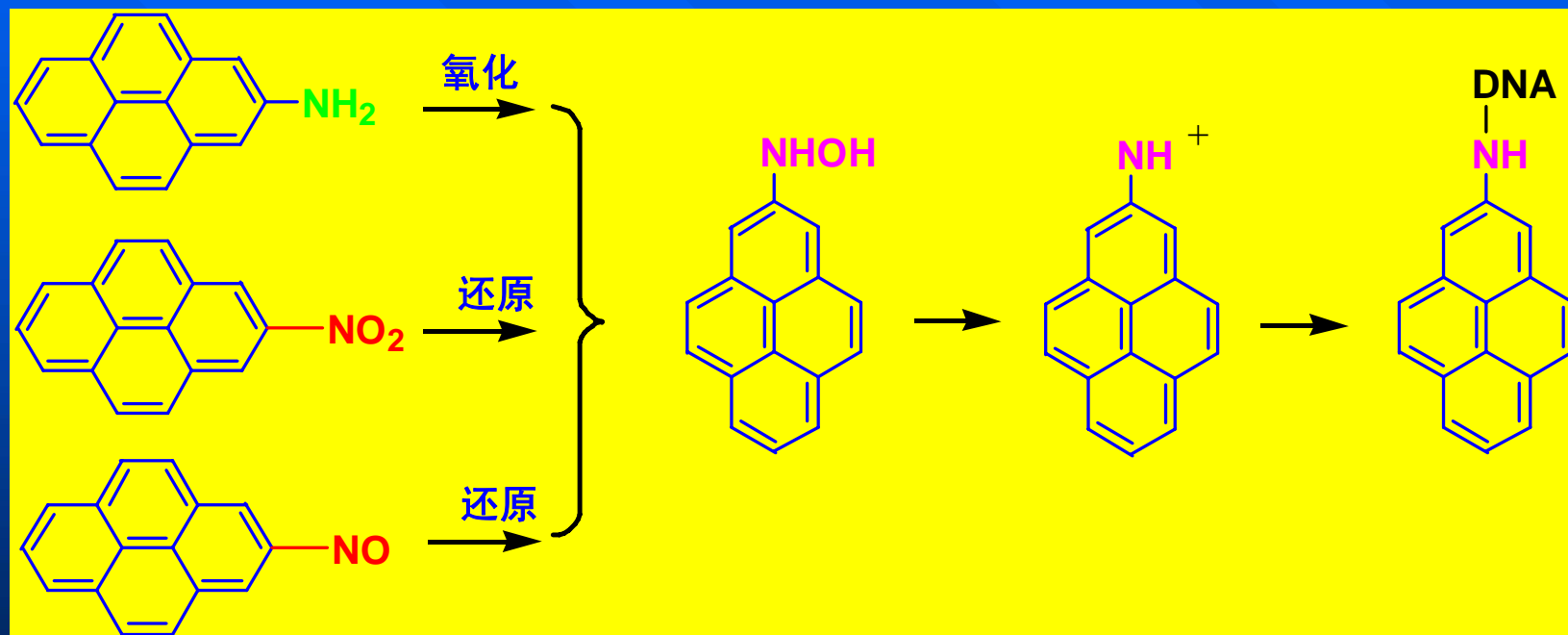
# N—羟基化作用

- 有充足的证据表明N—羟基化作用是芳香胺转化成最终致癌形式的首要步骤，N—羟基化衍生物可以由胺基氧化或硝基、亚硝基还原产生。
  - 氧化：伯、仲胺比较容易，肝脏细胞内质网：混合功能氧化酶
  - 还原：芳香胺上的硝基、亚硝基、N-氧化物等
- 有一些化合物还需要进一步的活化步骤，此步骤发生到什么程度取决于该N—羟基衍生物的活性。从文献中可以得到如下规律：强致癌性与芳基所含二个或更多共轭或稠合芳环的结构有关；胺基氮上的取代基由于阻碍N—羟基化而能改变芳香胺的致癌性。

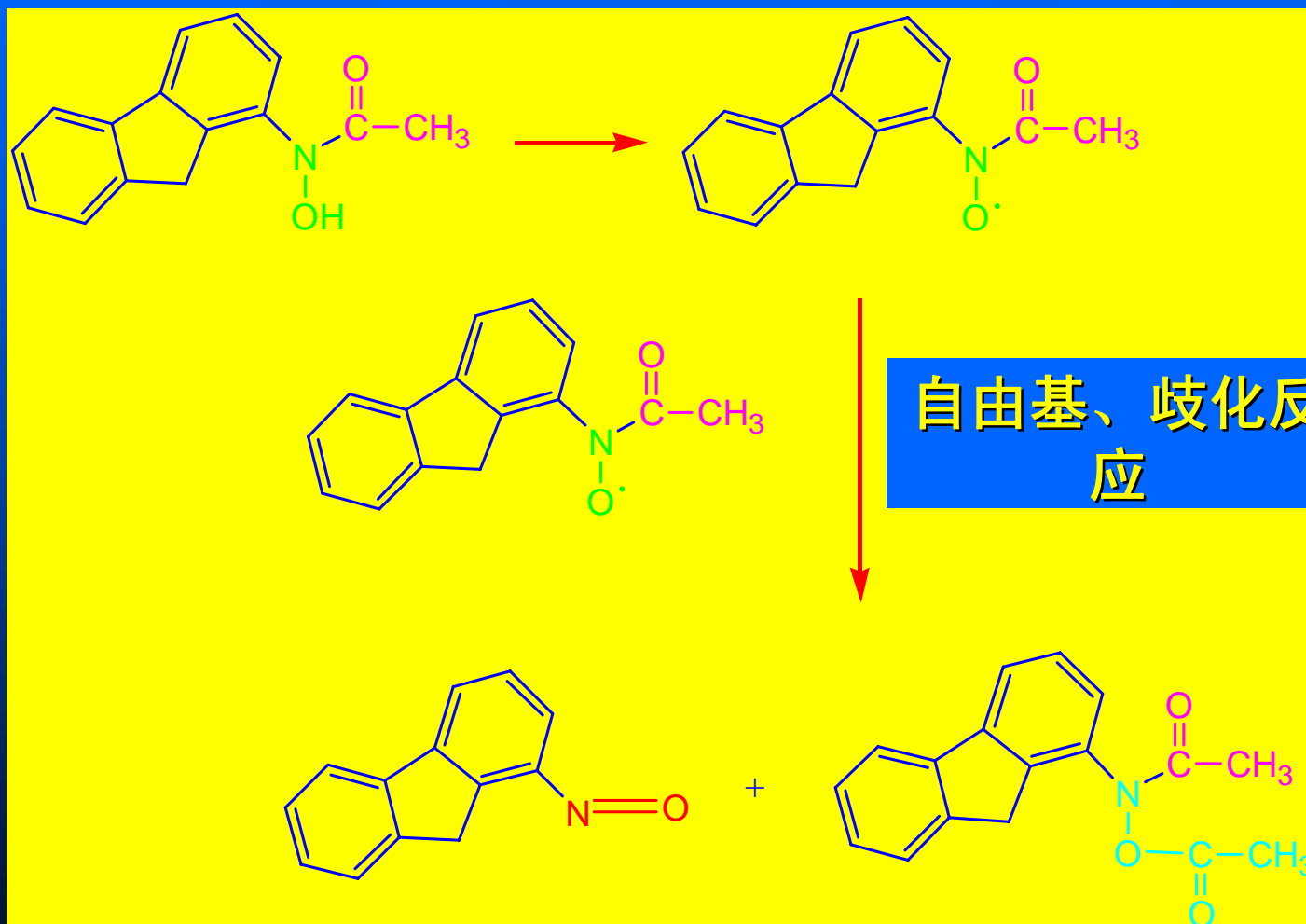
# 硝基PAH的N-羟基化与致癌机制



# 芳香胺化合物的N-羟基化与致癌机制

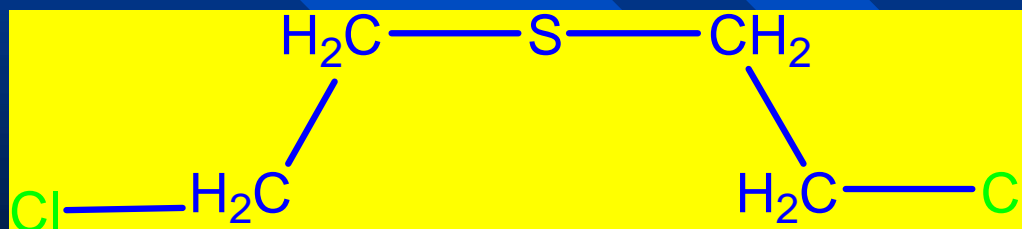


# 酯化反应：N-羟基乙酰化



### (3)烷化剂

- 主要指能与核酸、蛋白质大分子发生烷基化反应，从而导致致突变性和致癌性的一类有机污染物。
- 主要有黄曲霉毒素、二烷基亚硝胺、多环芳烃、氯代烃、芥子气、化疗剂等。



芥子气

### (3) 烷化剂的致癌作用

- 烷化剂是初始致癌物，即它的致癌性来自它的本身而不是来自他的某一代谢产物。
- 烷化剂致癌作用机理是化合物对遗传物质特别是DNA的烷基化作用导致遗传密码错编而引起。
- 烷化剂通常在DNA亲核性较弱的部位(如鸟嘌呤的O~6位置)发生反应，使产生密码错编碱基，引起基因突变从而导致癌症的发生。



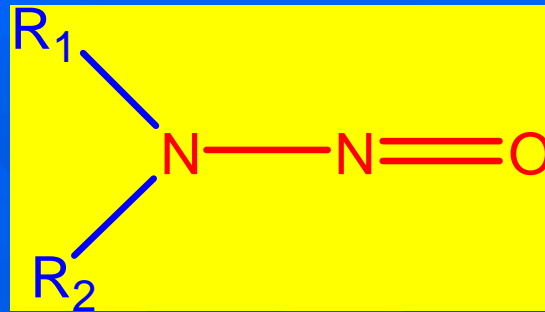
## (4)卤代烃

- 应用广泛：各种产品的合成原料、中间体、阻燃剂、有机溶剂、食品添加剂、杀虫剂、药品。
- 污染严重、分布广
- 主要包括氯代烷烃、氯代烯烃、氯代醚、氯代苯、多溴联苯、多氯联苯、二恶英、有机氯农药等
- 在众多的卤代烃中目前发现大约有50种以上的这类化合物中能够引起一种或多种动物产生肿瘤，在体外实验中对动物具有诱变作用。
- 5种强致癌物：双氯甲醚、N,N-双（2-氯乙基）-2-萘胺、氯乙烯、2,3,7,8-TCDD、多氯联苯

# 卤代烃的致癌性

- 这些化合物无论从结构、代谢过程及生物活性，还是致癌性都是不同的。
- 它们之中有些是直接致癌物，有些是前致癌物，即通过所谓的后生机理致癌，有些化合物既是前致癌物也是直接致癌物，有些化合物是促致癌物，有些化合物缺少足够的证据证明其有致癌性。
- 从大量的文献中看出，许多实验结果是矛盾的，这就很难判断某一种化合物是否有致癌性。对卤代烃化合物的致癌机理还有待进一步的研究。

## (5)N-亚硝基化合物



R1和R2为烷基或芳香基



**N-亚硝胺化合物**

(对称、不对称、环状)

R1为烷基或芳香基，R2为酰基



**N-亚硝酰胺化合物**

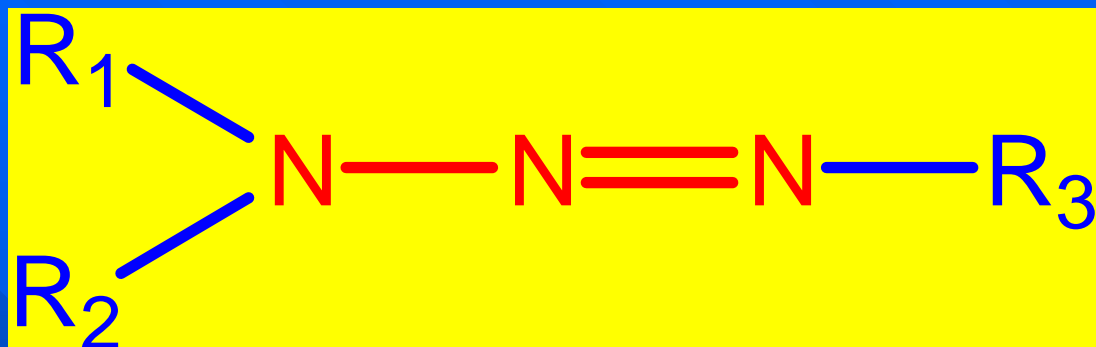
# N-亚硝基化合物环境来源

- 食品：腌、熏制品（咸肉、火腿、香肠、咸鱼等）
- 烟草、烟雾：烟草生物碱在烟草加工或燃烧过程中发生亚硝化作用形成。
- 化妆品：在雪花膏、洗发水、唇膏制造中用做乳化剂。
- 药物：含有氨基的药物在合成或储存过程中发生亚硝化反应。
- 农药：农药杂质。
- 橡胶化学品和制品

# N-亚硝基化合物的致癌性

- 它们可分为两大类，N-亚硝基胺类和N-亚硝酰胺类。
- 亚硝胺是一类化学稳定性化合物，需要通过代谢作用才会致癌，且致癌位置常常远离接触位置
- N-亚硝酰胺类是化学活性化合物，多数情况下它们不需要通过代谢就能在接触处与非接触处致癌。

## (6) 三氮烯



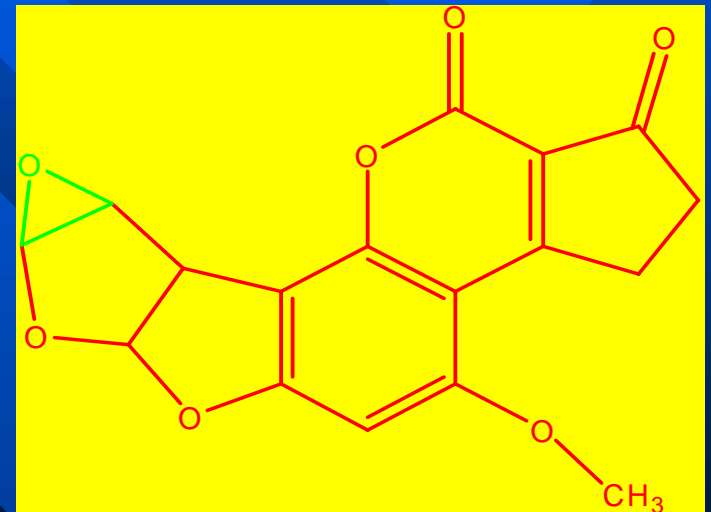
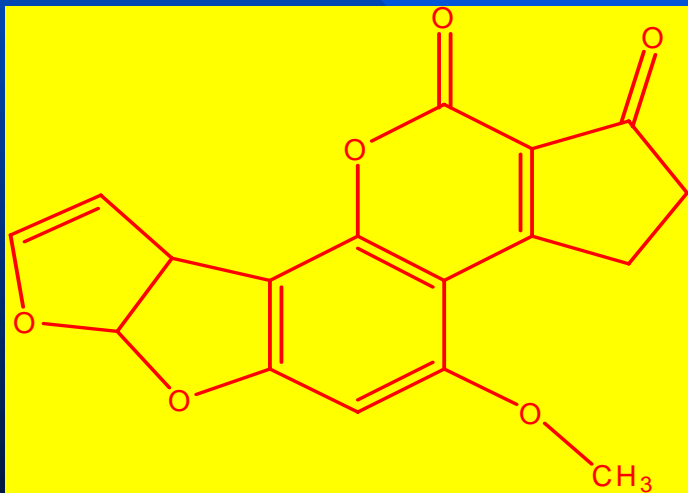
- 快速印染工业，例如纺织印染
- 合成橡胶工业：起泡剂
- 药品：治疗各种癌症和细菌感染
- 稳定性比较差，不易合成，具有许多互变异构体

# 三氮烯的致癌性

- 三氮烯化合物所以有致癌性是因为它们是一种亲电试剂，且具有高反应活性。
- 除致癌性外，三氮烯化合物还有致畸效应。
- 对于一种易变的三氮烯化合物，它能很快解离出叠氮阳离子，所引起的癌变一般是在给药部位，
- 而对于较稳定的三氮烯化合物，一般需要酶的激活，才能解离或者水解代谢，因而才有活性。
- 三氮烯是一种**前致癌物**，这些化合物需酶促作用活化，形成亲电性的前致癌物或终致癌物，与生物大分子结合，并且在远离作用部位引起癌变。

## (7) 黄曲霉毒素

- 黄曲霉毒素同其他外来化合物一样，在动物体内主要是在微粒体混合功能氧化酶的作用下进行代谢的；在代谢过程中产生的**活性亲电性环氧化物**与细胞大分子如DNA，RNA和蛋白质的多种亲合中心发生共价反应，造成对细胞或有机体的生物损伤，这种机理可以用来解释多种黄曲霉毒素的毒性、致癌性和基因毒性效应。





## (8) 偶氮化合物和肼的衍生物

- 偶氮化合物和肼的衍生物是强致癌物，它们致癌具有器官选择性，主要诱发肝脏、肠和胃器官的肿瘤，尤其是诱发**结肠癌**。
- 肼的衍生物代谢过程中会产生氧化偶氮化合物，而氧化偶氮化合物经过酶催化或非酶催化转变成**烷基化试剂**。这些化合物在生物化学上抑制核酸和蛋白质的合成。

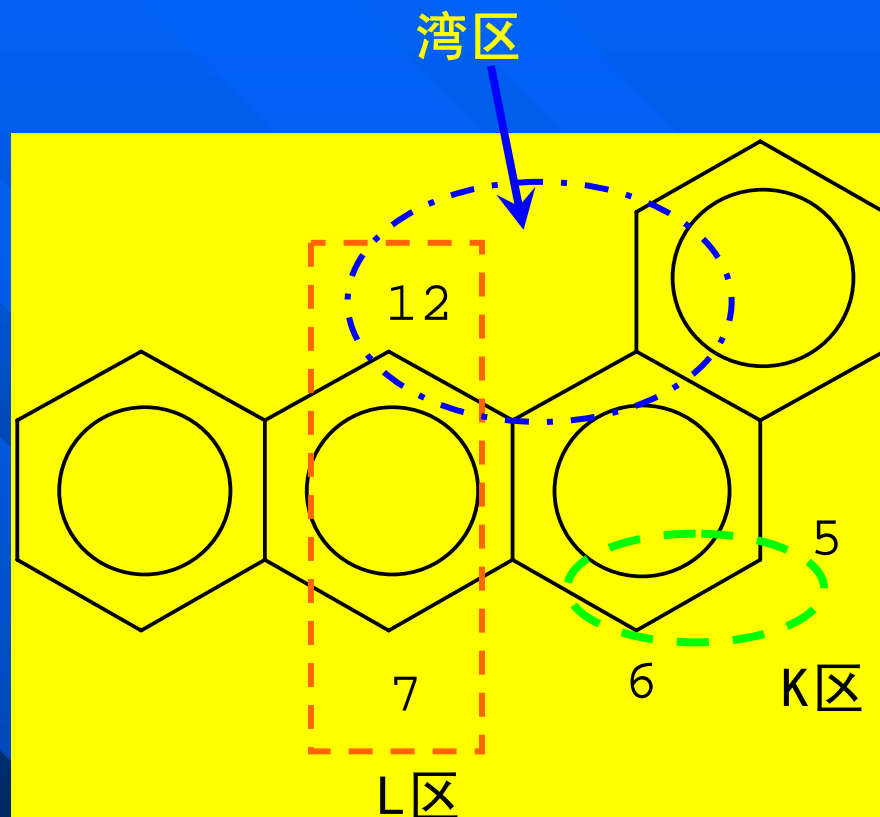


### 3. 典型有机物致癌活性的预测模型

- 由于有机物分子结构及其致癌机理的多样性，以及生物体内生化生理过程的复杂性，人们难以了解化合物在体内的具体反应过程并判断某一种化合物是否具有致癌性。
- 大量的遗传毒性实验结果与化合物结构的关系以及流行病学观察，已经得到一系列化合物致癌性与分子结构的关系，并建立了相应的经验预测模型。
- 比较常见的是PAH的致癌预测模型（包括K区理论、湾区理论和双区理论）

# (1) 多环芳烃致癌活性的预测模型

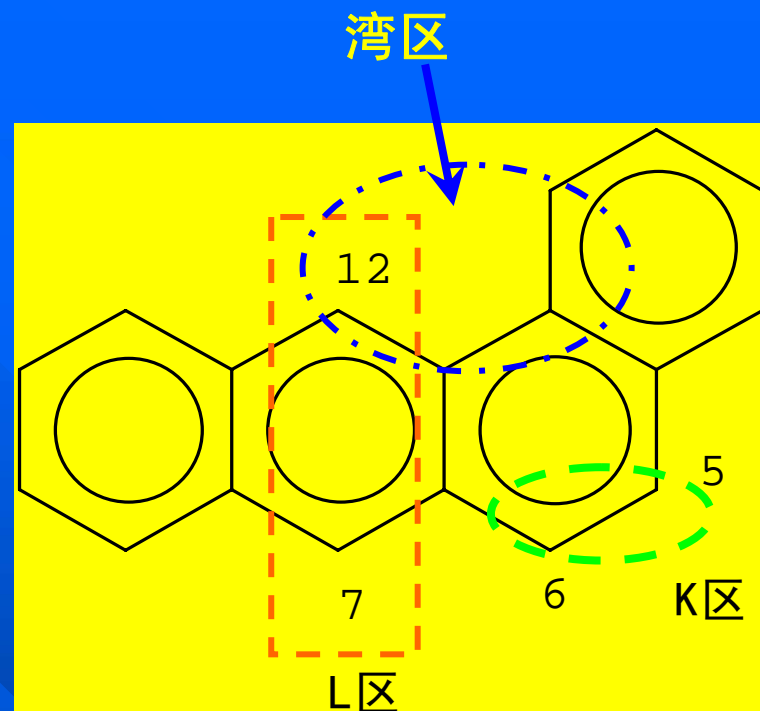
- K区理论
- 湾区理论
- 双区理论



苯并(a)蒽的K区和L区

# K区理论

- Pullman (1955) 提出PAH致癌活性的K区理论
- 认为PAH分子中存在K区和L区两个活性区域，K区在致癌过程中起主要作用，而L区则起负作用。K区越活泼，L区越不活泼，则PAH的致癌活性越强。

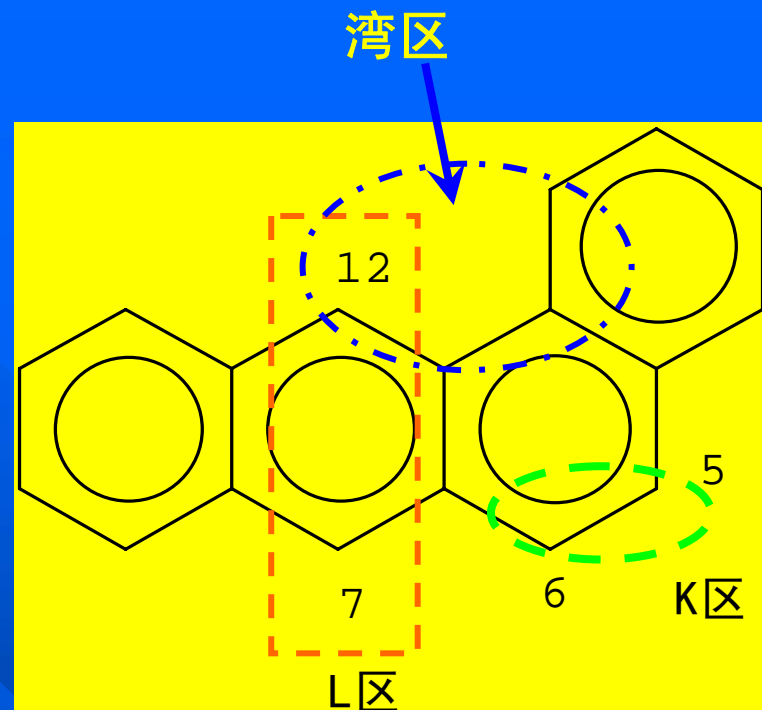


苯并(a)蒽的K区和L区

- 以复合定域能LE作为定量参数，满足 $LE_{K区} \leq 3.31 \beta$ ，而且 $LE_{L区} \geq 5.66 \beta$ 的PAH具有致癌性（ $\beta$ 为共振积分单位，kcal/mol）

# 湾区理论

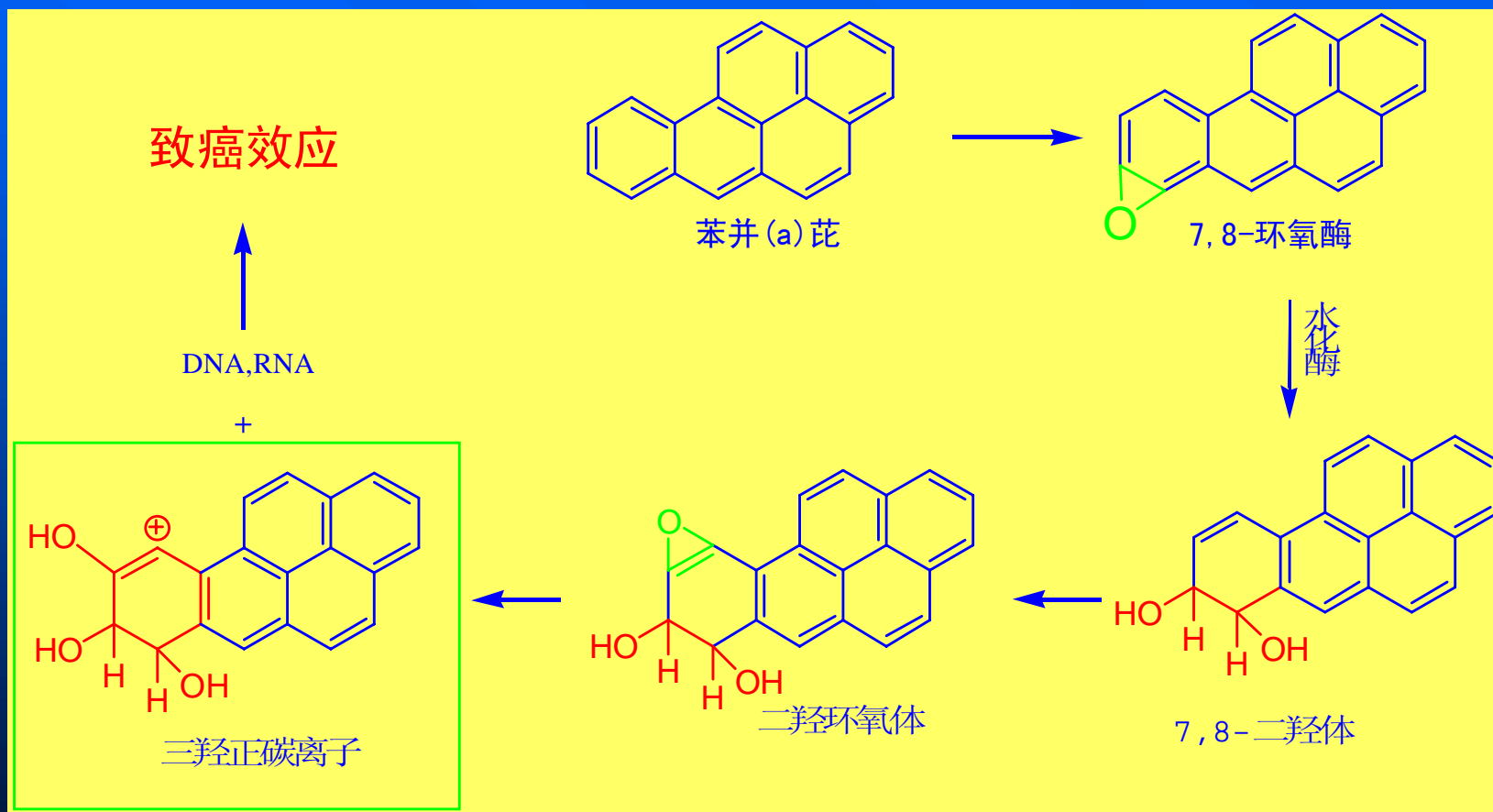
- Jerina等从PAH在生物体内代谢实验的基础上提出了PAH致癌性的湾区理论
- 研究发现：很多PAH的最终致癌物为二氢二醇环氧化物（位于湾区角环上），对于致癌作用非常关键，因此认为湾区对于PAH分子致癌是非常重要的因素。



苯并（a）蒽的K区和L区

- Jerina用湾区理论没有给出定量的结构-活性关系预测模型，而是以量子化学计算得到的离域能  $\Delta E$  和电荷密度  $\theta_b$  来定性判别其致癌性。 $\Delta E$  越大， $\theta_b$  越小，则致癌性越强。（三羟基正碳离子）

# 苯并[ $\alpha$ ]芘的诱导型致癌反应过程



# 双区理论

- 戴乾園等提出了PAH致癌性的双区理论，认为PAH具有致癌性的充分必要条件是分子内存在两个亲电性区域，两亲电中心的距离在2.8-3.0Å之间（正好接近于DNA双螺旋结构的互补碱基亲核中心的距离）。
- PAH致癌性的定量计算公式：

$$\lg K = 4.75\Delta E_1\Delta E_2^3 - 0.0512n\Delta E_2^{-3}$$

- 式中，第一项为活化项，第二项为脱毒项， $\Delta E_1$  是具有最高离域能的角环或次角环的离域能， $\Delta E_2$  为具有次高离域能的角环或次角环的离域能。n为脱毒区的总数

- $\text{LogK}$  小于或等于6, (--) 不致癌
- $\text{LogK} = 6—15$ , (+) 微弱致癌
- $\text{LogK} = 15—45$ , (++) 致癌
- $\text{LogK} = 45—75$ , (+++) 显著致癌
- $\text{LogK} = 75$  以上, (+++++) 强力致癌





非常感谢！