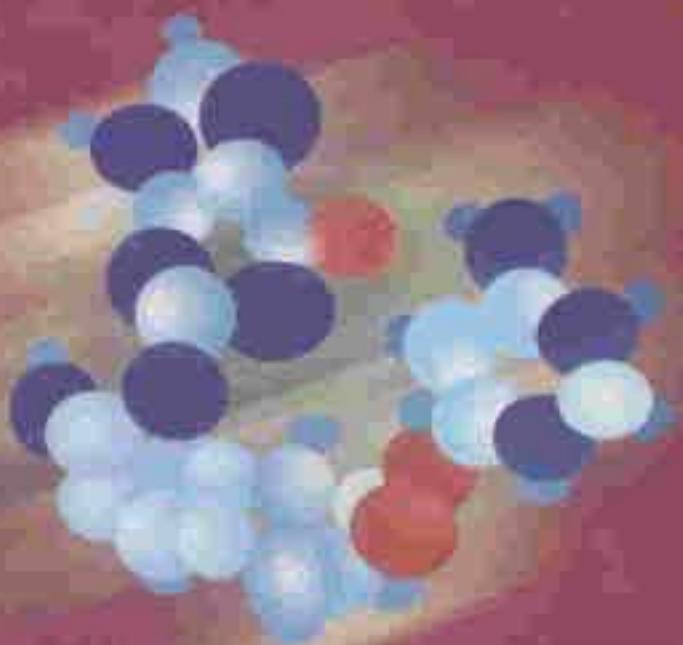
双区理论

致癌机理和致癌剂的非经验定量结构生理效应关系

戴乾圜 著



科学出版社

需要全本请访问 www.ertongbook.com

CHINA

中国科学院科学出版基金资助出版

双区理论

致癌机理和致癌剂的非经验定量结构生理效应关系

戴乾圜 著

科学出版社

2000

CHINA

内 容 简 介

本书全面系统地介绍作者多年来对致癌机理和致癌剂的结构与生理效应关系的研究所得出的理论——双区理论。

全书共 6 章，分别介绍环境中的化学致癌剂及其环境影响；致癌剂的化学结构与生理效应之间的关系；多环芳烃结构与致癌性能关系的定量理论处理所揭示的致癌机理；双区理论在化学致癌作用中的普遍意义；内源物致癌作用、物理和病毒致癌作用及致癌机理的探讨；双区理论的实验证明和应用前景。

本书可供从事环境化学、药物化学、有机化学、生物化学、基础医学、分子生物学、分子遗传学等方面的科技工作者和大专院校师生参考。对于从事癌的化学与分子生物学研究工作者也有较大参考价值。

图书在版编目(CIP)数据

双区理论：致癌机理和致癌剂的非经验定量结构生理效应关系
戴乾圃著. -北京：科学出版社，2000
ISBN 7-03-007126-3

Ⅰ. 双… Ⅱ. 戴… Ⅲ. 致癌因素：致病化学因素-研究 Ⅳ. R730.231

中国版本图书馆 CIP 数据核字(1998)第 34250 号

科 学 出 版 社 出版
北京东黄城根北街 16 号
邮政编码：100717

新 华 印 刷 厂 印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经销

*

2000 年 3 月第 一 版 开本：787×1092 1/16
2000 年 3 月第一次印刷 印张：22
印数：1—1 200 字数：502 000

定价：55.00 元

（如有印装质量问题，我社负责调换（新欣））

CHINA

序

早年本人从事天然有机化合物的合成和结构分析等方面的实验工作。1956 年以后至 10 年动乱的近乎 20 年间，作者很少有从事实验研究的机会，只好利用一切可以利用的时间，学习数学和量子化学，希望在分子结构与生理效应之间的关系方面做一些工作。1978 年秋以前，终于使阐明致癌机理的双区理论获得了基本的结果，于是整理成文于 1979 年初在全国会议上宣读，并于 1979 年 10 月在《中国科学》上发表。

1980 年，荷兰壳牌石油公司技术经理兼壳牌毒理研究所所长 S. Herzberg 博士发现了双区理论，并亲自来华拟邀请我赴欧合作。不幸次年 Herzberg 罹患心脏病卧床至今，使双区理论失去了一次重大的国际支持。后来 B. Pullman 看到我发表的双区理论，并与我建立了通讯联系。1983 年，我应邀赴美国哥伦布市主持多环芳烃国际会议理论分会，并作关于双区理论的特邀报告。会后，应许多与会学者的推荐，美国《环境科学与工艺》杂志以“来自中国的理论”为副标题，介绍了双区理论。之后，我多次受到国际会议和若干国际学术单位的邀请，主持会议或作邀请报告，使双区理论开始在国际上受到注意。

双区理论主要是一个化学理论，它首次将一种生理现象即分子结构与致癌性能之间的关系，用分子结构与一种特定的双官能化学活性之间的关系，作出了合理的解释。双区理论不仅可以对各类化合物的致癌性能作出解释，而且可以定量地预测和计算各种物质的致癌潜力。1979 年，为了解释为什么致癌作用是由 DNA 互补碱基的横向交联所诱发，我提出互补碱基同时受到损伤的交联是难以修复的，当其以极小的概率使转录酶的基因突变成逆转录酶的基因时，则可能通过逆转录机制感染周围的 DNA，并经历潜伏期而引发细胞的癌变。分子生物学并非我所长，我只不过希望能够解释双区理论所发现的规律。没有想到，1987 年美国人的实验工作证明，病毒致癌作用是由控制转录的基因的变异所引起，碰巧与我的双区理论观点相一致。因此，之后双区理论在国际上受到更多的注意。受世界理论有机化学家协会前主席齐司马礼雅(I. G. Csizmadia)教授的委托，由我国老一辈著名化学家邢其毅、唐敖庆、唐有祺、徐光宪四位院士签名支持，1991 年在北京由我主持召开了“癌研究的化学与分子生物学的近代进展”国际会议。中国科学院前院长卢嘉锡院士参加了会议。会后德国斯普林格出版社与科学出版社联合出版了文集。

致癌机理研究的开创人，Daudel 教授是欧洲科学院院长。欧洲科学院的全称是欧洲自然科学、社会科学和文艺科学院，在其仅有的 116 位院士中，拥有 50 位以上的诺贝尔奖获得者。十分幸运的是，通过上述文集，Daudel 教授发现了双区理论。1994 年，Daudel 教授邀请我担任欧洲科学院院士。在欧洲科学院院士中，为所在国院士者称为衔称院士，而非所在国院士者称为通讯院士。1995 年，我接到欧洲科学院的通知：我已被遴选为欧洲科学院通讯院士。这是双区理论所获得的最高国际荣誉。

一个在发展中国家中生活的科学工作者，不可能奢望自己的理论会被国外的学者所证实。作为一个地方大学的教师，也不可能奢望自己能够获得必要的资金。我多么希望能够在我自己的手上，通过实验令人信服地证明双区理论。多年来我只好采取日积月累的方

CHINA

式，点点滴滴汇集所需的实验手段。至今，除常规的有机合成和有机分析的设备以外，配备了硅图的计算平台和 Gaussian 94，剑桥微软 ChemOffice，三立的 SYBYL 等计算软件，在分子生物学方面具有超净台、PCR 仪等必要设备，在 HPLC/MS 仪器上具有适合研究天然产物和生物大分子的 APCI 和 ESI 鉴定器。近年来，我们正成功地运用碱洗脱法，证明了许多环境致癌剂的确代谢形成双官能烷化剂，而分离桥接互补碱对的工作正在进行。

借此机会，深切地感谢我历年来的合作者，如书中的引文所指出，他们在发展双区理论的过程中均作出了贡献。致癌作用是一个十分复杂的现象，作者的研究不得不涉及十分广泛的学术领域，必须不断地学习新的知识和领域。凡对作者所不熟悉的方面，若有蹈邯郸学步之嫌，尚望教正。

作者对中国科学院科学出版基金和科学出版社的支持，表示衷心的感谢。

戴乾圜

于北京工业大学

1999 年 10 月

需要全本请访问 www.ertongbook.com

CHINA

目　录

绪论 …… 1

第一章　环境中的化学致癌剂及其环境影响 …… 7

1.1　癌症病因的近代认识 …… 7

§1.1.1　癌症病因的环境化学因素重要性 …… 7

§1.1.2　遗传因子与癌症发病率的关系 …… 7

§1.1.3　致癌病毒与癌症发病率的关系 …… 8

§1.1.4　环境中化学致癌剂研究的重要性 …… 8

1.2　环境致癌剂和环境癌 …… 9

§1.2.1　多环芳烃 …… 9

§1.2.2　霉菌毒素 …… 10

§1.2.3　N-亚硝基化合物 …… 12

§1.2.4　食品中的杂环芳胺 …… 13

§1.2.5　辐射和氡等放射性元素 …… 14

1.3　大环境中的特殊致癌物质污染 …… 15

§1.3.1　氯化物和含氯农药 …… 15

§1.3.2　食品添加剂中或其他生活需要而使用过的致癌物质 …… 16

§1.3.3　天然产物或天然药材中的致癌物质 …… 17

§1.3.4　化妆品中的潜在致癌物质 …… 18

§1.3.5　烟和酒中的致癌物质 …… 19

1.4　职业环境致癌剂和职业癌 …… 19

§1.4.1　芳香胺 …… 20

§1.4.2　大环境致癌剂在职业环境中的存在 …… 20

§1.4.3　卤化物、环氧化物、醛和烷化剂 …… 21

§1.4.4　氯乙烯和其他高聚物单体 …… 21

§1.4.5　联氨及其衍生物 …… 21

§1.4.6　石棉、铍、镉、铬、镍、砷和其他无机致癌物质 …… 21

1.5　致癌剂的环境效应及癌的预防医学 …… 22

§1.5.1　发展癌现象 …… 22

§1.5.2　癌的环境影响和潜在的化学致癌因子 …… 23

§1.5.3　胃癌发病率与化学因素的关系 …… 25

§1.5.4　食道癌与环境中化学因素的关系 …… 25

§1.5.5　肝癌与环境中化学因素的关系 …… 26

§1.5.6　肺癌与环境中化学因素的关系 …… 27

§1.5.7　结肠癌与环境中化学因素的关系 …… 27

§1.5.8　女性癌症与环境中化学因素的关系 …… 28

§1.5.9　鼻咽癌与环境中化学因素的关系 …… 28

CHINA

§1.5.10 环境癌的预防及其可能性 …… 29
参考文献及注释 …… 31
第二章 致癌剂化学结构与其生理效应之间关系的研究 …… 35
2.1 化学结构与其生理效应之间关系的研究 …… 35
§2.1.1 理论有机化学研究中的三个方面 …… 35
§2.1.2 结构生理效应之间关系的研究 …… 35
2.2 自由能线性关系式和定量结构与化学活性间关系的研究 …… 36
§2.2.1 Hammett 自由能线性关系式 …… 36
§2.2.2 自由能线性关系式研究的发展 …… 39
§2.2.3 Taft 关系式,诱导、共轭与空间效应的分离 …… 41
§2.2.4 分子结构的连接性指数 …… 44
§2.2.5 溶剂、试剂等对反应的定量影响 …… 46
§2.2.6 自由能线性关系式的概括和发展 …… 47
2.3 经验性的定量结构与生理效应间关系的研究 …… 47
§2.3.1 经验性定量结构生理效应间关系研究 …… 47
§2.3.2 油水分配系数和 Hansch 碎片计算法 …… 48
§2.3.3 极性基团共轭相互作用对油水分配系数的影响 …… 53
§2.3.4 分子中电子组态和空间结构对油水分配系数的影响 …… 55
§2.3.5 经验性定量构效关系研究的发展及局限性 …… 58
2.4 非经验性的定性结构与生理效应间关系的研究 …… 59
§2.4.1 生理效应机理的受体学说 …… 59
§2.4.2 理论分子生物学的奠基,致癌作用的蛋白质互变异构假说和 K 区理论 …… 65
§2.4.3 致癌物代谢实验所得到的认识,致癌作用的亲电理论和湾区理论假说 …… 70
2.5 致癌剂的非经验定量构效关系的研究 …… 73
§2.5.1 非经验定量构效关系研究的目的和策略 …… 73
§2.5.2 致癌物大规模量子化学计算的人工智能方法——一揿子分子轨道法 …… 74
§2.5.3 构效关系非经验定量处理可能使用的理论计算方法 …… 78
§2.5.4 从结构生理性能谱中揭示未知机理的人工智能方法——定量分析模式辨认 …… 94
§2.5.5 借通式计算分子轨道参数 …… 96
参考文献及注释 …… 98
第三章 多环芳烃结构致癌性能关系的定量理论处理所揭示的致癌机理——双区理论 …… 103
3.1 多环芳烃结构致癌性关系研究的背景 …… 103
§3.1.1 多环芳烃结构致癌性能谱阐释的早期研究 …… 103
§3.1.2 细胞色素 P450 和多环芳烃的代谢研究 …… 104
3.2 多环芳烃致癌性能的研究与双区理论的提出 …… 107
§3.2.1 多环芳烃与 DNA 加合物的形成及与 K 区和湾区理论的关系 …… 107
§3.2.2 多环芳烃致癌性代谢活化及代谢脱毒的综合代谢过程 …… 109
§3.2.3 双区理论,多环芳烃结构致癌作用的特定双官能烷化性质 …… 112
§3.2.4 基于双区理论的多环芳烃致癌性的定量预测 …… 117
§3.2.5 DNA 股间互补碱对横向交联的重要性及化学致癌作用的双区理论机理 …… 119

§3.2.6 双区理论在阐明化学、物理和病毒致癌作用机理方面的普遍意义 …… 125
3.3 多环芳烃的一揽子分子轨道计算和结构预测计数 …… 126
§3.3.1 一揽子分子轨道计算的人工智能策略 …… 126
§3.3.2 一揽子分子轨道计算的线性符号 …… 126
§3.3.3 PAH 的结构预测计数 …… 128
§3.3.4 PAH 分子图的自动产生 …… 129
§3.3.5 邻接矩阵和 HMO 参数的自动获得 …… 132
§3.3.6 一揽子分子轨道计算在高级分子轨道理论上的应用 …… 133
§3.3.7 一揽子分子轨道计算在其他化合物人工智能计算上的普遍意义 …… 134
3.4 多环芳烃的结构资料 …… 135
§3.4.1 多环芳烃结构资料的注解 …… 135
§3.4.2 苯系稠合核的多环芳烃母体特征数一览 …… 135
§3.4.3 多环芳烃结构预测和计数的若干问题 …… 141
参考文献及注释 …… 142
第四章 双区理论的致癌机理在化学致癌作用中的普遍意义 …… 146
4.1 荧蒽系的定量结构致癌活性关系 …… 146
§4.1.1 荧蒽系等非交变烃的结构致癌性关系 …… 146
§4.1.2 非交变烃致癌性构效关系的定量处理 …… 147
§4.1.3 若干非交变烃代谢趋归的双区理论预言 …… 149
§4.1.4 双区理论关于非交变烃代谢趋归预言的实验证明 …… 150
§4.1.5 非交变烃代谢趋归和致癌性能的高级分子轨道计算 …… 150
4.2 甲基、烷基、环戊并及环已并多环芳烃以及胆蒽系的定量结构致癌活性关系…… 152
§4.2.1 甲基多环芳烃的代谢及烷基 α-位阳离子对致癌活性的作用 …… 152
§4.2.2 甲基的空间效应及动态推电子效应对 APAH 致癌活性的影响 …… 155
§4.2.3 代谢惰性取代基对芳烃致癌活性的影响——甲氧基、氰基和氟原子的影响 …… 157
§4.2.4 代谢活性取代基对芳烃致癌活性的影响——羟基取代的影响 …… 158
§4.2.5 烷基取代多环芳烃结构致癌活性关系的定量处理 …… 159
§4.2.6 DNA 股间交联引发致癌作用的早期实验证明 …… 174
4.3 芳胺结构致癌活性关系的双区理论定量阐释 …… 174
§4.3.1 双区理论的实验证据 …… 174
§4.3.2 芳胺致癌代谢活化的双官能性质 …… 175
§4.3.3 芳胺双官能致癌机理的结构与致癌性能关系 …… 177
§4.3.4 芳胺的定量结构致癌活性关系 …… 178
§4.3.5 芳胺的代谢趋归与双区理论的预言一致 …… 181
4.4 N,N-二甲基氨基偶氮苯及其某些衍生物结构与致癌活性的定量研究…… 181
§4.4.1 N,N-二甲氨基偶氮苯衍生物的致癌活性 …… 181
§4.4.2 N,N-二甲氨基偶氮苯及其衍生物的综合代谢 …… 182
§4.4.3 N,N-二甲氨基偶氮苯及其衍生物结构致癌活性的定量处理 …… 182
§4.4.4 N,N-二甲氨基偶氮苯的构效关系与生物定量中的"测不准" …… 185
4.5 N-亚硝基化合物的定量结构致癌活性关系及其致癌作用机理 …… 186
§4.5.1 双区理论及其在 N-亚硝基化合物上的推广 …… 186

CHINA

§4.5.2 定量阐析模式辨认的发展和N-亚硝基化合物的结构致癌性能关系 …… 187
§4.5.3 定量分析模式辨认证明NNC是借引发DNA互补碱对交联而启动致癌作用 …… 190
§4.5.4 定量分析模式辨认揭示的电荷因素,空间因素对NNC引发横向交联的影响 …… 192
§4.5.5 环状N-亚硝基化合物致癌性的构效关系的双区理论阐释和邻近基团参与作用 …… 195
§4.5.6 N-亚硝基化合物中亚硝基的旋转能障及反位基团优先代谢现象 …… 196
§4.5.7 N-亚硝基化合物的定量模式辨认结果 …… 198
4.6 氮杂多环芳烃致癌性的定量结构致癌性关系 …… 204
§4.6.1 氮杂多环芳烃代谢趋归的MNDO计算 …… 204
§4.6.2 氮杂多环芳烃的致癌性构效关系 …… 205
§4.6.3 氮杂多环芳烃致癌性的定量处理 …… 206
4.7 无机化合物致癌机理的探讨 …… 208
§4.7.1 无机物致癌作用的可能机理 …… 208
§4.7.2 无机金属离子致癌作用机理的络合物生成说 …… 209
§4.7.3 无机物质致癌作用的代谢制约机理 …… 211
参考文献及注释 …… 211
第五章 内源物、物理因素和病毒的致癌作用及其致癌机理的探讨 …… 215
5.1 内源物致癌作用 …… 215
§5.1.1 激素代谢平衡的丧失所引致的致癌作用 …… 215
§5.1.2 雌烯醇和雌烷醇的代谢及其与DNA的结合 …… 217
§5.1.3 天然雌激素的代谢及其与DNA的结合 …… 219
§5.1.4 醌和半醌所诱发的活性氧物类及其作用 …… 221
5.2 物理因子的致癌作用 …… 223
§5.2.1 紫外线的致癌作用及其致癌机理的研究 …… 223
§5.2.2 电离辐射所引起的致癌作用 …… 225
§5.2.3 电磁场的促癌作用 …… 227
5.3 异物植入以及石棉和纤维的致癌作用 …… 227
§5.3.1 石棉和其他纤维的致癌作用 …… 227
§5.3.2 异物植入所引致的致癌作用 …… 230
5.4 活性氧物类的产生及其在物理致癌作用中的意义 …… 231
§5.4.1 氧化还原酶体系 …… 231
§5.4.2 氧在生物体系中的活化 …… 232
§5.4.3 自由基清除剂及其对抗活性氧物类的保护作用 …… 233
5.5 病毒的致癌作用 …… 235
§5.5.1 致癌病毒及其致癌作用 …… 235
§5.5.2 RNA致癌病毒的致癌作用及逆转录 …… 240
§5.5.3 DNA致癌病毒的致癌作用及逆转录的影响 …… 242
§5.5.4 致癌基因 …… 244
§5.5.5 肿瘤抑制基因 …… 248
参考文献及注释 …… 251
第六章 致癌机理和双区理论的验证,发展和前瞻 …… 257
6.1 双区理论在致癌作用分子机理研究中的意义 …… 257

§6.1.1 DNA 互补碱对间共价交联是环境致癌物诱发细胞癌变的主要形式 …… 257
§6.1.2 致癌机理与抗癌机理的区别和相互关系 …… 259
§6.1.3 致癌作用的靶的和防护屏障 …… 262
6.2 致癌物质代谢趋归的双官能活化特征 …… 264
§6.2.1 多环芳烃中活性 K 区代谢产物的分离 …… 264
§6.2.2 非交变烃代谢趋归的双区理论预言和实验证明 …… 265
§6.2.3 芳香胺代谢趋归的双区理论预言和实验证明 …… 267
6.3 致癌物质与 DNA 相互作用的双官能烷化性质 …… 269
§6.3.1 鉴别 DNA 股间交联的研究方法 …… 269
§6.3.2 互补碱对间或非互补碱对间交联的发生与烷化中心距离的关系 …… 273
§6.3.3 致癌物质诱发 DNA 股间交联的实验证明 …… 274
§6.3.4 致癌物质引起 DNA-DNA 股间交联的普遍性 …… 278
6.4 致突变试验显示阴性的致癌剂和非 DNA 共价键合型致癌剂 …… 283
§6.4.1 致突变试验作为致癌性的短期实验预测方法 …… 283
§6.4.2 关于非基因毒性和外基因毒性观点的商榷 …… 284
§6.4.3 致癌剂的分类和 DNA 共价键合型致癌剂 …… 288
§6.4.4 非 DNA 共价键合的 DNA 直接作用型致癌剂 …… 290
§6.4.5 非 DNA 共价键合的 DNA 间接作用型潜在致癌剂 …… 295
6.5 双区理论致癌机理的分子生物学 …… 297
§6.5.1 双区理论致癌机理的分子生物学意义 …… 297
§6.5.2 DNA 股间互补碱对交联引起真核细胞难以修复的损伤 …… 301
§6.5.3 控制转录基因的突变在启动细胞癌变的重要性 …… 307
§6.5.4 逆转录在细胞突变和致癌过程中的重要性 …… 310
§6.5.5 逆转录酶和逆转录体诱发染色体的突变和启动细胞的癌变 …… 312
6.6 致癌物的消除,癌的化学预防及双区理论在抗癌剂设计方面的应用 …… 314
§6.6.1 污染源中环境致癌物质的消除 …… 314
§6.6.2 环境致癌作用的化学预防 …… 315
§6.6.3 抗癌烷化剂抗癌机理的双区理论探讨 …… 322
§6.6.4 高选择性铂系抗癌剂的研制 …… 323
参考文献及注释 …… 328
主题索引 …… 336



需要全本请访问 www.ertongbook.com

CHINA

绪　论

本书将综述作者在化学致癌剂和化学致癌机理方面的研究。20 年前，作者提出了阐明化学致癌机理的双区理论(Di-region Theory)，双区理论提出以后使过去难以解释的各类致癌物质的分子结构与其致癌性能之间的关系，可以用分子结构与化学活性之间的关系合理地阐释。在提出双区理论的过程中，作者拟定了称为非经验定量结构生理效应关系(Non-Empirical Quantitative Structure-Biological Activity Relationship)的研究方法。因此，本书在简单阐述非经验定量结构生理效应关系的基础上，将主要介绍双区理论在阐明化学致癌剂的结构生理效应关系方面的应用，展望其可能的应用前景。当然，对于化学致癌剂的环境影响，癌的化学预防等一般性问题，本书也将有所探讨。作者奢望，本书既是一本介绍双区理论这一科学成果的专著，也是探讨化学致癌剂和致癌机理的一本著作。在进入正文以前，首先说明几个问题，不过这里不再援引文献，有关文献引用可以参看正文。双区理论的近期综述，可以参看分子工程杂志(Mol. Eng. 1998, No. 1)。此外，科学通报也将刊登一篇双区理论的综述，希望该综述能够与本书同时与读者见面。

本书第一章，综述环境中的化学致癌剂的研究及其近年来的研究进展。在本书第二章中，作者指出 Linus Pauling 在其晚年，对分子结构与生理效应间关系的研究给予了高度的重视。1975 年，Pauling 将理论有机化学划分成三个关系，即分子结构与化学活性、物理性质及生理效应之间的关系。Pauling 指出："对于前两个关系或相关性，我们已有深刻的了解，而对最后一个关系的研究，我们至今的探讨仍然收效甚微"。可见，分子结构与生理效应之间关系的研究，即根据物质的分子结构非经验性地预言其生理效应，或者进而计算生理活性的强度的问题，是本世纪以来的一个有待突破的问题。Pauling 写道："这一问题，仍然是科学上最大而且最为重要的课题之一，它正向年轻一代的科学工作者提出了挑战"。

在环境中的化学致癌剂的研究中，人们历来希望将分子结构与生理效应关系的研究，作为阐明化学致癌机理的一个突破口。O. Schmidt 和 R. Daudel 在探讨多环芳烃致癌作用的机理时，首次将量子化学用于生理活性的研究。之后 B. 和 A. Pullman 基于量子化学，探讨多环芳烃结构致癌性能关系时，提出了 K 区理论。J. M. Miller 和 E. C. Miller 基于代谢研究，提出了关于致癌剂代谢形成的亲电中间体概念。D. M. Jerina 也是在探讨多环芳烃结构致癌性能关系的时候，提出了湾区理论。这一系列研究，不仅是结构致癌性能关系的著名学说，而且在整个结构生理效应关系的研究领域，也是具有最重要影响的代表性工作。上述 Daudel，Pullmans 等的研究是一种非经验的定性结构生理效应关系研究，即希望通过理论化学计算，判别多环芳烃母体是否致癌，至于 Millers 和 Jerina 的工作则实质上只是经验性的定性结构生理效应关系方面的工作，但原则上这类工作可以通过计算而提高其理论水平，我们将上述工作均列入非经验定性结构生理效应关系研究的范畴。目前，简称为 QSAR 的所谓定量结构生理效应关系(Quantitative Structure-Biological Activity Relationship)，实质上只是一种经验性的工作，它不可能阐明有关现象的机理，而主

CHINA

要是寻求若干结构参数与实验之间的数值拟合。

我们认为，分子结构与生理效应之间关系的研究或者简称为构效关系研究的目的，是将这种关系解释成为分子结构与化学活性之间的关系，或者分子结构与物理性质之间的关系，或者是这两种关系的结合，显然不存在任何与物质化学活性或物理性质完全无关的、不可知的神秘的构效关系。一旦我们能够用化学活性或物理性质，阐释物质的分子结构与其生理效应之间的关系，则我们必然会达成对有关生理效应机理的深刻理解。生理效应的量也是非常重要的，因为定量的数据较定性的数据蕴含着远为更多的信息。因此，我们在前人工作的基础上，提出了非经验定量结构生理效应关系研究(Non-Empirical Quantitative Structure-Biological Activity Relationship，NEQSAR)的策略和方法。在第二章中，我们将在综述 QSAR 的方法和致癌剂的非经验定性结构生理效应关系研究的基础上，阐述非经验定量结构生理效应关系的研究策略和方法。在致癌机理的研究中，我们提出了两种适用于 NEQSAR 研究的人工智能的方法。其中，无需输入任何数据而指令计算机从事整类化合物的自动大规模量子化学计算的方法，称为一揽子分子轨道计算(Wholesale Molecular Orbital Calculation，WMO)。此外，还发展了利用计算机从大量数据中，自动抽象、概括生物代谢客观规律的方法，称为定量分析模式辨认(Quantitative Analysing Pattern Recognition，QAPR)。WMO 和 QAPR 也将在第二章中讨论。

40 年代后半期，抗癌剂在治疗癌症方面开始获得愈益广泛的应用。经验证明，一切在癌化疗中显示有效的烷化剂，均是双官能烷化剂或者在体内代谢生成双官能烷化剂，这一经验性的认识至今仍然没有例外。于是，在科学界中产生了一种误解，即除抗癌烷化剂都是双官能烷化剂以外，而所有的致癌剂则误认为都是单官能烷化剂。1979 年，作者根据 NEQSAR 研究提出并推广双区理论以来，发现多数环境中的致癌剂，都在体内代谢生成双官能烷化剂，其在 DNA 互补碱基上所产生的共价横向交联，将启动细胞的癌变。K. W. Kohn 借其所发展的 DNA 损伤碱洗脱过滤法，研究了许多抗癌烷化剂均能引起 DNA-DNA 股间交联或 DNA-蛋白质之间的交联。用近代的半经验或非经验量子化学计算，可以准确地预言致癌剂的代谢趋归。

在第三章和第四章中，我们通过量子化学计算和其他理论方法，证明多环芳烃，非交变烃，烷基代多环芳烃，芳香胺，偶氮染料，N-亚硝基化合物，氮杂多环芳烃，氮杂芳香胺和霉菌毒素等中的致癌物质，都在体内代谢以后形成双官能生物烷化剂。而其中的强力致癌剂，将主要在 DNA 互补碱基之间引起共价交联。我们通过量子化学计算，借超热力学假定摸拟其双官能交联的趋势，可以准确地计算和预言上述各种化学致癌剂的致癌潜力。最近，我们借 Kohn 的 DNA 损伤碱洗脱过滤法，系统地证明上述各类致癌物质在代谢活化以后，均引起 DNA-DNA 股间交联和 DNA-蛋白质间交联，用蛋白质水解酶 K 除去 DNA-蛋白质交联产物以后，发现与抗癌剂只引起较低比率的 DNA-DNA 股间交联不同，苯并[a]芘等强力致癌剂以高达 95%的比率引起 DNA-DNA 股间交联，可能表明平面性的苯并[a]芘分子首先在 DNA 双股之间发生嵌入作用，而引起高比率的 DNA 股间交联。目前，还缺乏直接鉴别互补碱基之间发生交联及其交联程度的方法，当然通过烷化剂桥接交联碱基的分离，原则上可以判别交联是在互补碱基或者是在非互补碱基之间发生。例如，已经证明氮芥所引起的交联主要是在间隔一个碱对的两个鸟嘌呤之间，而氯乙基亚硝基脲所引起的交联主要是在鸟嘌呤-胞嘧啶互补碱基之间发生。近来的工作初步表明，强

CHINA

力的致癌剂可以引起 DNA 的股间交联，水解后在 HPLC 上分离，借我们实验室的岛津 HPLC/MS QP8000 仪器，借大气压化学电离或电子喷射鉴定器鉴定，原则上可以分别鉴别 MW2000 和 130 000 的分子离子，因此不难鉴定互补碱基之间桥接交联产物的存在，有关工作将陆续发表。显然，具有强力致癌作用的致癌剂，将主要在 DNA 互补碱基之间发生交联，证实双区理论所预言的这一客观规律，将只是时间的问题。

本书将化学致癌剂分为两个大类，即 DNA 共价键合型致癌剂以及非 DNA 共价键合型致癌剂。我们分别简称之为第一类和第二类致癌剂。环境中的大多数致癌剂都是 DNA 共价键合型致癌剂，双区理论证明这一类致癌剂在体内都代谢生成双官能烷化剂。第一类致癌剂包括大环境中致癌的多环芳烃、非交变烃、烷基代多环芳烃、氮杂多环芳烃、N-亚硝基化合物和黄曲霉素等霉菌毒素，肉和其他蛋白质食品在褐化过程中产生的氮杂芳香胺，致癌的偶氮染料型食品色素以及酒精饮料中的氨基甲酸乙酯等，这些都可在体内代谢生成双官能烷化剂，并与 DNA 发生双官能股间交联。第二类致癌剂是在研究抗癌剂和物质的致突变作用中发现的，参照抗癌剂的研究可以进一步再划分为四个亚类。其中的抗代谢中间体，DNA 嵌入剂两个亚类，需要大剂量，长期使用才能产生致癌作用，一般都是微弱致癌剂(+)。当然，若第二类致癌剂中含有烷化基团或代谢后可以产生的烷化基团，则其致癌能力可以加强。此外，在抗癌剂筛选中，还发现有拓扑异构酶抑制剂和微管束抑制剂两种潜在的致癌剂。第二类致癌剂中的后两个亚类，证明都是致突变的，但其是否具有致癌作用，则尚未见有关的实验结果。第二类致癌剂是以药物或兽药的形式存在，也存在于某些有毒的植物中，在职业环境的极个别情况也可能发现这种致癌剂。本书的第三和第四章，均只讨论第一类致癌剂。第二类致癌剂只在第六章中有所探讨。将致癌剂进一步分为上述两大类，也是本书所提出的一个新观点，双区理论探讨了绝大多数环境中致癌剂类型以后，发现了上述致癌剂分类范畴。

在第五章中，将探讨内源物和物理致癌作用的可能致癌机理。并综述病毒致癌作用的若干近期工作。作者于 80 年代初指出：双区理论可能对内源物致癌作用、物理致癌作用和病毒致癌作用均具有普遍意义。内源物在近几年来研究中所取得的重大进展，是发现雌激素经代谢活化，也能与 DNA 发生共价键合。有意思的是，雌激素与 DNA 共价键合的曾经证明过的方式之一，是首先发生氧化生成 16α-醇，再经磺基转移酶催化而生成活性酯，于是通过 16-位碳阳离子而在 DNA 上发生亲电烷化。然而，不同的实验则证明，其 A 环经氧化生成 3,4-位邻醌，于是其 1-位发生亲电反应而在 DNA 上烷化。显然，上述两个烷化位置可能正是双区理论所指出的双官能烷化的两个反应中心。紫外射线能够引起 DNA 股间交联，则是早就知道的事实。近来，我们将石棉与细胞一起进行长时间的共同培育，发现石棉能够引起 DNA-DNA 的交联。在第五章中，我们努力收集内源物致癌作用，以及各种物理致癌作用的最新资料，探讨其与 DNA 股间交联的关系，以为进一步的探讨打下基础。从已有的资料看来，内源物致癌作用以及各种物理致癌作用，很可能也是由 DNA 股间互补碱基的共价交联所启动，这当然还有待进一步的证据。

可能现在多数人都会同意：致癌作用是由 DNA 或基因的难以修复的变异所启动。即今天多数人都会认可致癌作用的体细胞变异学说。不过，在这一十分简单的问题上，科学界曾经走过一条崎岖的弯路。1969 年，Huebner 和 Todaro 提出了致癌基因(oncogene)假说，致癌基因假说认为：在一切哺乳动物或甚至一切生物的细胞中，存在一种异常的，无用

CHINA

的，有害的，专门产生癌症的，来源于我们祖先的祖先，即病毒的致癌基因，“致癌基因”作为永远潜伏的生癌因子，虽经亿万年的演化仍然残存于哺乳动物的细胞中，一旦受辐射，化合物，老化等的启动作用，将萌发而产生癌症。Temin 后来的综述，虽然建议以“原病毒”来替代“致癌基因”的概念，但实际通过其重大的影响支持了这种学说，使之产生广泛的影响。由于方法学方面的原因，直到 80 年代末以前，还没有适当的方法可以证明癌症是由基因即 DNA 的变异所诱发。正是由于这种困难，使 Huebner 和 Todaro 的“致癌基因”假说的影响，一直延续到 80 年代末期。例如，Hathway 1986 年的著作仍然未加分辨地认为“致癌基因”假说是里程碑性质的贡献。双区理论通过 NEQSAR 的研究发现，致癌作用不仅是一种双官能烷化作用，而且两个烷化中心的最优距离大约为 280～300pm 之间，这正好与 DNA 互补碱基成对亲核原子之间的距离相匹配，表明致癌作用的靶的必然是 DNA 的互补碱基。因此，双区理论用 NEQSAR 方法，证明了致癌作用是由 DNA 的突变所引起，即致癌作用必然是基因毒性的。不过，致癌作用是否必然与 DNA 的变异相关联，至今并非是完全没有争议的。Ames 实验等短期实验方法得到广泛使用以来，发现若干致癌剂在 Ames 实验等致突变实验中却得到负的结果。因此，有人认为对致突变作用具正效应的致癌剂是基因毒性的，而对致突变作用呈负效应的致癌剂是非基因毒性的。后来，有人建议将非基因毒性称为表基因毒性(epigenetic toxicity)。作者在第六章指出，分析所有对致突变作用呈负效应的致癌剂以后，发现这里有两种情况。第一种情况是所使用的代谢活化系统不够活泼，或者方法本身不能作出判别。这时往往使用其他致突变系统，如微核试验，非整倍体试验，小鼠斑点试验等其他方法，则有关的致癌物均显示明确的基因毒性。第二种情况是有关的致癌剂是嵌入剂或抗代谢中间体，或者在体内可以转变成抗代谢中间体。即有关的致癌剂是第二类致癌剂，其最终的间接作用也是基因毒性的，但短期试验方法通常难以表现其基因毒性。按照作者的观点，目前的实验还未能证明存在着任何一种非基因毒性的致癌剂，因此不具基因毒性的致癌剂是不可能存在的。在本书中将进一步论证上述观点。

本书的第五章和第六章的有关章节，也将综述病毒致癌作用研究的近代进展。为了解释 DNA 互补碱基的共价交联为什么会诱发癌症，作者于 1979 年提出假说认为，DNA 互补碱基之间的共价交联，是哺乳动物细胞难以修复的损伤。这种损伤可能通过互补移码变异，而以极小的概率使转录酶的基因，突变形成逆转录酶的基因，于是蕴含错误信息的 DNA 分子，通过逆转录而感染周围的正常 DNA 分子，经历潜伏期而最终引起细胞的癌变。由于双区理论通过 NEQSAR，证明了致癌作用是由 DNA 的变异所诱发，因此能够较早地恢复了染色体的变异诱发癌症的学说。不过，上述观点也需要有所补充。我们在第六章的论证中指出：甚至在原核细胞中，其点突变如 GC→AT，GC→TA 等的点突变，相当大的成分是由互补碱基的交联所引起。已有的实验发现，2-乙酰胺基芴引起高达 95% 以上的移码变异，而甲磺酸乙酯则引起高达 97% 的 GC→AT 的点突变。因此，移码变异和各种点突变都可以作为 DNA 发生进一步变异的基础。不过，上述观点与致癌作用的近代分子生物学的研究是没有矛盾的，并且上述论述较早地表达了若干重要的观点。致突变谱是难以解释的，本书借双区理论对致突变谱提出了若干合理的解释。

1987 年，美国 R. Tjian(美籍华人田氏)等人在病毒的研究中，借实验证明病毒的致癌作用，是由控制转录的正常的基因所启动，这正好与作者于 8 年前在化学致癌机理的研究

中，所得到的结论相一致。从文献上看，正是作者首次根据理论和实验研究指出：致癌作用是由正常基因的变异所引起，而且是由生命活动中最重要的基因的变异所引起，即转录酶基因的变异或即控制转录的基因的变异所启动。大约在 90 年代以前，一般认为 Huebner 和 Todaro 的“致癌基因”存在于正常细胞中，称为“原祖致癌基因”(proto-oncogene)，即由病毒经长期演化仍然残存的可以萌发成为癌症的异常的致癌基因。在致癌的逆病毒中，发现存在与原祖致癌基因的碱基次序高度一致，或者能够依靠互补的氢键而互相匹配结合的基因，称为致癌基因。病毒中的致癌基因都是发生了变异的原祖致癌基因，称为病毒致癌基因或简写成 v-致癌基因，原祖致癌基因即正常细胞中的所谓“致癌基因”，也称为细胞致癌基因或者简写成 c-致癌基因。90 年代以来，愈来愈多的细胞生物学家承认，所谓原祖致癌基因即 c-致癌基因都是细胞中的正常组分，对细胞的生长、分裂和繁殖等起着最为关键性的作用。实验证明，c-致癌基因或者与转录过程直接相关的转录因子等相关，或者与转录过程的信息系统的基因即激酶、激酶接受体或生长因子等相关。致癌的逆病毒通过逆转录使正常的 c-致癌基因，突变成发生了变异的 v-致癌基因时，则可能丧失对细胞生长的控制而促使细胞的无限生长，分裂，从而引起细胞的癌变。目前，已经鉴别了大约 60 种的所谓致癌基因，不过，没有任何一种单一的致癌基因能够诱发细胞的癌变，启动细胞的癌变往往是多种致癌基因和其他因素协同作用的结果。癌的细胞生物学研究在 80 年代末以来的另一重要成果，是在细胞中发现了肿瘤抑制基因，肿瘤抑制基因的缺失或变异，将丧失对细胞癌变的控制而容许细胞的癌变。目前，已经发现了不足 20 种的肿瘤抑制基因，若干肿瘤抑制基因可以控制特定癌症的萌发。

70 年代初，Baltimore 和 Temin 的逆转录酶的发现是一个里程碑性质的成果。作者在研究双区理论的过程中，曾经预言逆转录酶和逆转录过程对致癌作用的重要性，当然作者相信这一预言，将会在化学致癌、物理致癌以及病毒致癌作用中都会得到证实。不过，80 年代以来，逆转录酶在致癌作用、生命活动以及演化过程中的重要性，正愈来愈多地获得实验证明。过去认为致癌 DNA 病毒与诱发细胞的癌变与逆转录无关，近来证明乙型肝炎 DNA 病毒在其繁殖和诱发正常细胞癌变中均与逆转录酶的作用有关。因此，无论致癌 RNA 病毒或致癌 DNA 病毒都涉及到逆转录酶的作用。近来的研究证明，可转移因子实际上是一个逆转录体，在其两个末端重复序之间，蕴含着逆转录过程所需要的一切信息，从而使之在基因组中发生转移和整合。细菌中则有相应的逆转录子的存在。而在正常细胞中，合成端粒的端粒酶中除 RNA 作为合成端粒的模板以外，其中的蛋白质组分就是一种逆转录酶。根据致突变的研究，一般而论，致突变剂只引起负或正的移码变异，以及各种形式的点突变。然而，在癌细胞的染色体中，我们发现基因的各种移位转移、染色体中基因的翻转和基因的放大等等，这类突变均可能是由逆转录过程在移码变异和点突变的基础上而进一步引起的。目前，已经发现：致突变剂或致癌剂可以在大肠杆菌中，化学诱发类噬菌体的产生。而可以引发白血病、淋巴瘤、鼻咽癌和肝细胞癌的致癌剂，除在动物中引发相应的癌症以外，也在相应的癌细胞中诱发产生相应的类 RNA 病毒或类 DNA 病毒的粒子。这些有待进一步探讨的现象，与双区理论的致癌机理是一致的。

在第六章中，作者将讨论双区理论的实验验证，作者的实验室借 Kohn 所发展的碱洗脱过滤法，证明致癌的多环芳烃、致癌的氮杂芳烃、致癌的芳香胺、致癌的偶氮染料、致癌的无机金属离子和致癌的常规致突变剂如肼，均与致癌剂剂量相关地引起 DNA-DNA 和

DNA-蛋白质之间的交联。分离致癌剂引起的桥接互补碱基的工作正在进行。一个新的发现是，苯并[a]芘代谢活化以后，大约 95%引起的是 DNA-DNA 股间交联，而只有很少的成分是 DNA-蛋白质之间的交联。许多抗癌剂则往往 DNA-蛋白质交联的比率，高于其引起的 DNA-DNA 股间交联。其他强力致癌剂也均引起较高的 DNA-DNA 交联比率。可能，平面性的并且富于电子的苯并[a]芘分子，在 DNA 上的嵌入作用，引导致癌剂区域选择性地与 DNA 双螺旋发生反应。此外，作者也展望了与致癌机理密切相关的若干问题的进展，如致突变作用及其突变谱的可能产生机理，非 DNA 共价键合型致癌剂及其作用机理，逆转录过程研究的进展等等。这些问题对致癌机理研究的进一步发展，可能会有新的启示。

此外，作者综述了近年来关于癌的化学预防剂的研究进展，目前已经研究过的癌化学预防剂可能可以分为三类，即活性物类捕获剂、氧化还原酶增效剂和转录受体激活剂三类。最后一个分类，是作者建议的，其机理研究还作得很少，希望通过强调这一类型的癌化学预防剂，能够引起继后的更多研究。癌化学预防剂的研究也与双区理论有关，例如曾经证明癌化学预防剂 3-吲哚-甲醇只抑制致癌剂的两个烷化中心之一而就可以发挥抑癌作用。癌化学预防剂的研究只停留于食品成分的研究，自然界的芳香成分根据不成文的流行病调查，显然也具有抑癌作用，当然其动物实验具有更多的困难，但希望今后能有人研究，这个研究对化妆品显然也有意义。因此，现将老伴所绘牡丹与致癌物分子摆在一起作为封面底图，意味着牡丹的芳香会将毒性化解，希望这不仅是艺术，也希望会成为科学。作者提出双区理论以后，一直企图将双区理论应用于抗癌剂的设计和研制，希望能够在高选择性抗癌剂和治疗疑难癌症的抗癌剂的合成方面，有所突破。本书将简单介绍其中已经获得专利授权的若干工作。

双区理论使我国在致癌剂和致癌机理方面的研究，受到国际科学界的注意。而老骥伏枥，虽壮心不已，然夕阳无限好，即便人活百岁，终将退出舞台。作者借此机会将这一成果奉献给我国青年一代，希望他们在生命科学研究中能够得到有力的支持，使我国在致癌剂和致癌机理的研究走在世界水平的前列。

需要全本请访问 www.ertongbook.com