525

R994
Y57

现代遗传学丛书

遗传毒理学

Genetic Toxicology

印木泉 主编

科学出版社

北京

内 容 简 介

本书是《现代遗传学丛书》之一，国内第一部遗传毒理学专著。主要内容包括遗传毒理学的发展简史和今后的发展趋势，遗传毒物在体内的生物转运和转化，DNA 损伤及修复，遗传毒物的类型和形成机制，遗传毒作用与细胞周期、信号转导、细胞凋亡、细胞分化的关系，遗传毒性的后果（如肿瘤、心血管疾病、衰老等），遗传毒性检测策略和方法及其在环境和人群监测、化学物安全性评价中的应用，危险度的评价方法和遗传毒作用的干预等。内容全面、新颖，特别在学术思想上首次将遗传毒作用与细胞周期、信号转导、凋亡、分化、疾病联系起来专章讨论。

本书可供医药卫生、生物学、遗传学、环境科学等专业的教师、研究生、大学生，以及有关科研人员参考。

图书在版编目（CIP）数据

遗传毒理学 Genetic Toxicology/印木泉主编. —北京：科学出版社，2002.10

（现代遗传学丛书 谈家桢主编）

ISBN 7-03-010001-8

Ⅰ.遗… Ⅱ.印… Ⅲ.遗传学：毒理学 Ⅳ.R99

中国版本图书馆 CIP 数据核字（2002）第 000515 号

责任编辑：刘 安 霍春雁 / 责任校对：包志虹

责任印制：刘士平 / 封面设计：韦万里

科学出版社 出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码：100717

http://www.sciencep.com

新蕾印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2002 年 10 月第 一 版 开本：787×1092 1/16

2002 年 10 月第一次印刷 印张：38

印数：1-2 500 字数：870 000

定价：76.00 元

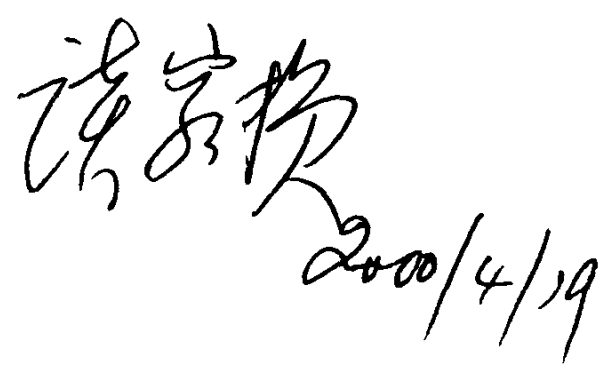
（如有印装质量问题，我社负责调换〈新欣〉）

《现代遗传学丛书》序

《现代遗传学丛书》诞生于我国“科学的春天”。1978 年，在中国遗传学会成立大会上，经科学出版社罗见龙、蒋伯宁先生提议，大会代表一致同意由我的老师——中国遗传学的先驱和奠基人之一李汝祺教授和本人主编这一套遗传学基础理论系列书，以供生命科学领域的科研人员、教师、研究生和高年级大学生阅读。根据当时的约定，本丛书的组稿原则是按学科发展的需要与可能，成熟一本列选一本。

本丛书的第一个分册是 1981 年出版的盛祖嘉教授的《微生物遗传学》，此书出版后曾经过修订再版，印数已超过 27000 册。紧接着，发育遗传学创始人之一李汝祺教授亲自完成的《发生遗传学》（上、下册）于 1985 年问世，被我国遗传学界誉为“中国遗传学的经典著作”。我和李汝祺先生曾请李竞雄院士撰写《植物细胞遗传学》，此书在 1993 年由李竞雄与宋同明二位教授合作完成。本丛书于世纪之交又出版了童克中、刘良式、盛志廉、陈瑶生和孟金陵等教授分别撰写的《基因及其表达》、《植物分子遗传学》、《数量遗传学》、《植物生殖遗传学》4 个分册，受到读者的欢迎。今年内本丛书还将出版张玉静教授主编的《分子遗传学》、童克中教授所著的《基因及其表达》第二版、吴常信院士主编的《动物遗传学》、盖钧镒教授主编的《植物数量性状遗传体系》、顾万春教授主编的《统计遗传学》，以及为推动遗传学出版物中符号的使用与国际接轨，由王金发教授主译的《TIG 遗传命名指南》等。接下来将出版的还有吴旻院士主编的《肿瘤遗传学》、印木泉教授主编的《遗传毒理学》、刘良式教授主编的《植物分子遗传学》第二版、杜若甫教授主编的《中国人群体遗传学》、陈竺和强伯勤院士主编的《基因组学》，以及盛祖嘉、陈永青和毛裕民教授编著的《微生物遗传学》第三版等等。藉本丛书扩大开本之际，特作此序，并感谢童克中教授为丛书封面的设计提出反映学科内涵的创意。

希望上述遗传学家的这些著作能引出我国年轻一代遗传学者层出不穷的佳作，为推动我国生命科学基础学科更加健康和迅速地发展，为我国的科技现代化做出应有的贡献。



前　言

遗传毒理学作为一门独立的学科始于1969年，它是遗传学与医学的交叉学科，也是毒理学的一个分支。遗传毒理学研究化学物和辐射等环境因子诱发的致突变效应，以及接触诱变剂后导致的致突变后果。致突变效应包括诱发损伤和遗传学改变，其范围可以是一个或几个碱基对（基因突变）到染色体结构（染色体畸变）或数目（非整倍体或多倍体）的大改变。人类接触诱变剂后，如在生殖细胞中的突变率增加，可引起子代的遗传性疾病发生率的上升，如诱发体细胞突变，则可引起个体的各种异常，最显著的是肿瘤。因此，遗传毒性效应受到毒理学家和遗传学家的严重关注。30余年来，遗传毒理学方面的努力集中于三个方面：①应用测试系统检测诱变剂；②研究致突变机制；③系统评价诱变剂对健康的危害。但是，至今国内尚无一本遗传毒理学的专著。为了全面总结我国30余年来在此领域的研究成果和经验，全面阐明遗传毒理学的原理、检测方法和应用；同时为了充分介绍国内外的研究现状和发展趋势，促进本学科的发展，特编著此书，供从事此领域研究和工作的科学技术工作者，以及有关教师与学生参考。

本书分为4个部分，即遗传毒理学的基础知识（第一章至第六章），遗传毒作用与细胞增殖、分化、细胞周期、信号转导和细胞凋亡等的关系，以及遗传毒性和疾病的关系（第七章至第十一章），遗传毒性的检测（第十二章至第十三章），遗传毒理学的应用（第十四章至第十七章）。这样安排可能有助于拓宽读者的适用面。本书编著时，尽可能注意到紧扣遗传毒理学主题，阐述的对象是遗传毒物；阐明的生物效应是遗传毒性（遗传毒作用）；研究的是人类生殖细胞或体细胞突变对人类健康的危害；应用的范围是遗传毒性的评价、干预和危险度评估等。本书编著取材立足于国内，充分吸收国外最新资料，以求本书的内容能跟得上时代的发展。但是，由于我们水平有限，时间仓促，仍不免存在疏误和缺点；在运用具有前瞻性的《TIG遗传命名指南》统一全书有关基因及其表型与产物符号时，有的符号与当前的习惯用法不尽相同，不妥之处亦望读者一并批评指正。

近年来，随着人类基因组计划的研究进展，不仅引起在生命科学各个层面的突破，而且也渗透到突变研究领域，将突变研究与基因组研究相结合，开辟了一个新的领域，称为突变研究基因组学。它将应用遗传学知识于环境医学领域，研究遗传毒物对基因的效应，以及基因对遗传毒物反应所产生的特异蛋白，阐明疾病与遗传毒性的关系，为预防提供可靠的依据。因此，遗传毒理学在21世纪必将进一步发挥其特有的作用，在快速发展中迎接大变革的挑战，毒理学家和遗传学家的想象力和创新意识将是成功的先决条件。

本书得到了中国科学院出版基金的资助，科学出版社生命科学编辑部为本书出版做了大量的工作，尤其是刘安、霍春雁、谢灵玲等老师在编写过程中，对规范用词给予了许多指导，为本书顺利出版起了很重要的作用，在此表示衷心的感谢。

印木泉

2002年7月26日

目　　录

《现代遗传学丛书》序

前言

第一章　概述 …… (1)

第一节　遗传毒理学的基本概念 …… (1)

第二节　遗传毒理学的研究内容、任务和方法 …… (2)

一、研究内容 …… (2)

二、研究任务 …… (4)

三、研究方法 …… (4)

第三节　遗传毒理学的历史 …… (6)

一、遗传毒理学的由来 …… (6)

二、遗传毒理学在我国的发展 …… (8)

第四节　遗传毒理学的现状和展望 …… (9)

一、我国遗传毒理学的研究现状 …… (9)

二、遗传毒理学展望 …… (13)

参考文献 …… (14)

第二章　遗传物质的结构与功能 …… (15)

第一节　基因与 DNA …… (15)

一、基因的发现 …… (15)

二、DNA 的发现 …… (15)

三、DNA 的结构 …… (16)

四、DNA 的复制 …… (18)

第二节　染色体与基因组 …… (22)

一、染色体概述 …… (22)

二、真核生物染色体的基本结构 …… (22)

三、原核生物染色体的特点 …… (26)

四、真核生物基因组的特点 …… (27)

五、基因组研究现状 …… (30)

第三节　细胞分裂 …… (30)

一、有丝分裂 …… (30)

二、减数分裂 …… (32)

第四节　蛋白质的生物合成 …… (34)

一、mRNA 与遗传密码子 …… (34)

二、tRNA 及其功能 …… (36)

此为试读，需要完整PDF请访问：www.ertongbook.com

三、核糖体 …… (37)
四、蛋白质的生物合成 …… (38)
五、蛋白质前体的加工 …… (40)
第五节　基因表达调控概述 …… (41)
一、原核生物基因表达调控 …… (41)
二、真核生物基因表达调控 …… (45)
参考文献 …… (50)
第三章　遗传毒物在体内的生物转运 …… (51)
第一节　概述 …… (51)
第二节　细胞膜与毒物转运 …… (52)
一、被动转运 …… (53)
二、特殊转运 …… (54)
第三节　吸收 …… (55)
一、吸收的测定 …… (55)
二、经胃肠道吸收 …… (56)
三、经呼吸道吸收 …… (57)
四、经皮肤吸收 …… (59)
五、经其他途径吸收 …… (60)
第四节　分布、蓄积与贮存 …… (60)
一、分布容积 …… (61)
二、毒物在组织中的蓄积和贮存 …… (61)
三、血脑屏障 …… (63)
四、经胎盘转运 …… (64)
五、毒物再分布 …… (65)
第五节　排出 …… (65)
一、随尿排出 …… (65)
二、随粪便排出 …… (66)
三、随呼气排出 …… (68)
四、经其他途径排出 …… (68)
参考文献 …… (70)
第四章　遗传毒物在体内的代谢转化 …… (71)
第一节　几个基本概念 …… (71)
第二节　Ⅰ相代谢反应 …… (72)
一、氧化－还原反应 …… (72)
二、水解反应 …… (76)
第三节　Ⅱ相代谢反应 …… (78)
一、谷胱甘肽结合 …… (78)
二、葡糖醛酸结合 …… (79)

三、*N*－乙酰化 …… (80)
四、硫酸盐化 …… (81)
五、甲基化 …… (82)
第四节　代谢基因多态性 …… (82)
一、细胞色素 P－450 基因超家族多态性 …… (84)
二、谷胱甘肽 *S*－转移酶(GST)基因超家族多态性 …… (86)
三、*N*－乙酰基转移酶(NAT)基因家族多态性 …… (88)
第五节　外源物质与基因以及基因与基因的相互关系 …… (90)
一、外源物质与基因的相互关系 …… (90)
二、外源物质代谢酶之间的相互关系 …… (91)
参考文献 …… (92)
第五章　DNA 损伤与修复 …… (93)
第一节　DNA 损伤 …… (93)
一、DNA 的自发性改变和损伤 …… (93)
二、环境因子所致的 DNA 损伤 …… (100)
第二节　DNA 修复 …… (109)
一、损伤的逆转——O^6－烷基鸟嘌呤由烷基转移酶的修复 …… (110)
二、碱基切除修复 …… (112)
三、核苷酸切除修复 …… (120)
四、链断裂的修复 …… (126)
五、跨损伤的 DNA 合成 …… (134)
六、错配修复 …… (139)
第三节　DNA 损伤诱发的细胞反应 …… (144)
参考文献 …… (144)
第六章　遗传毒性的类型及其形成机制 …… (147)
第一节　遗传毒性的类型 …… (147)
一、基因突变 …… (147)
二、染色体畸变 …… (153)
三、染色体数目异常 …… (160)
四、DNA 损伤 …… (161)
五、诱重组效应 …… (162)
第二节　遗传毒性的形成机制 …… (162)
一、直接以 DNA 为靶的损伤机制 …… (162)
二、不以 DNA 为靶的损伤机制 …… (174)
第三节　影响遗传毒性的因素 …… (175)
一、损伤的类型 …… (175)
二、DNA 损伤修复基因的遗传变异 …… (176)
三、遗传不稳定性 …… (177)

四、细胞增殖与突变 …… (177)
参考文献 …… (177)
第七章 遗传毒物与细胞死亡 …… (178)
第一节 细胞凋亡和非凋亡性死亡 …… (178)
第二节 细胞凋亡概论 …… (179)
一、细胞凋亡执行器与蛋白酶半胱天冬酶级联反应 …… (179)
二、半胱天冬酶的结构 …… (180)
三、半胱天冬酶的激活 …… (181)
四、半胱天冬酶的底物 …… (183)
第三节 遗传毒物诱导细胞凋亡的信号及其转导通路 …… (186)
一、由 P53 蛋白介导的细胞凋亡 …… (186)
二、经第二信使神经酰胺介导的细胞凋亡 …… (190)
三、经应激信号转导通路触发细胞凋亡 …… (193)
四、经死亡因子受体触发凋亡的信号转导通路 …… (194)
五、钙过荷诱发的细胞凋亡 …… (197)
六、由线粒体触发细胞凋亡和线粒体死亡信号的整合作用 …… (198)
七、MYC 与细胞凋亡 …… (204)
第四节 细胞凋亡信号转导通路的负调控机制 …… (204)
一、半胱天冬酶的哺乳类内源性抑制物 …… (204)
二、其他细胞信号转导通路对凋亡发生的负调控性影响 …… (207)
第五节 细胞的非凋亡性死亡 …… (209)
第六节 细胞凋亡的生物学特征及其检测 …… (209)
一、根据凋亡细胞出现的终末表现设计的检查 …… (210)
二、根据凋亡发生机制设计的检测技术 …… (212)
参考文献 …… (213)
第八章 细胞信号转导与遗传毒物作用机制 …… (216)
第一节 细胞信号转导概论 …… (216)
一、间隙连接细胞间信号传递 …… (217)
二、细胞胞内和核受体介导的细胞信号转导 …… (218)
三、细胞表面受体介导的细胞信号转导 …… (224)
第二节 遗传毒物作用与细胞信号转导 …… (251)
一、芳烃受体与遗传毒物作用 …… (251)
二、视黄酸受体与视黄酸致畸作用 …… (253)
三、发育性信号转导通路与发育异常和肿瘤发生 …… (254)
四、DNA 损伤剂诱发的细胞信号转导 …… (256)
五、肿瘤跨膜信号转导通路中信号蛋白的功能异常与细胞增殖控制失常 …… (265)
六、佛波酯类促癌物生物学效应与蛋白激酶 C 激活 …… (268)
第三节 非 DNA 损伤驱动的突变形成 …… (269)

一、低等生物中的非 DNA 损伤驱动的突变 …… (269)
二、体细胞超突变 …… (270)
三、α 粒子辐射的“旁观者效应” …… (271)
第四节　细胞信号转导介入 DNA 损伤剂诱发的基因突变 …… (272)
一、DNA 损伤剂的暴露可诱发广泛的基因表达改变 …… (272)
二、DNA 损伤剂诱发未受直接攻击的碱基的突变 …… (273)
三、低保真度 DNA 聚合酶与非定标性突变 …… (274)
四、DNA 聚合酶酶谱改变与细胞信号转导通路的激活 …… (274)
参考文献 …… (275)
第九章　细胞周期及其调控与遗传毒理 …… (279)
第一节　细胞周期及其主要事件 …… (279)
一、细胞周期的概念和时相的划分 …… (279)
二、细胞周期各时相的主要事件 …… (282)
第二节　哺乳动物细胞周期的调控 …… (286)
一、细胞周期调控机制的分子基础 …… (286)
二、CDK 的调控机制 …… (291)
三、细胞周期的调控 …… (294)
第三节　遗传毒作用与细胞周期 …… (298)
一、细胞周期监控机制的破坏 …… (298)
二、细胞周期驱动机制的破坏 …… (303)
三、可遗传人体肿瘤易感综合征 …… (304)
四、常见的环境遗传毒性应激 …… (306)
参考文献 …… (309)
第十章　发育分化与遗传毒理 …… (311)
第一节　发育过程的遗传调节 …… (311)
一、定位信息 …… (312)
二、组织者 …… (312)
三、脑部的分节 …… (312)
四、同源(异型)框基因:限定前后体轴定位特性 …… (313)
五、左右不对称的确立 …… (314)
六、神经管的基因调节 …… (314)
七、神经管中基因与致畸剂的相互作用 …… (315)
八、对生长、死亡和分化的直接影响 …… (316)
九、肽类诱导信号 …… (316)
十、疏水性配体 …… (318)
十一、信号整合问题 …… (319)
十二、全能性的维持 …… (320)
十三、细胞反应:由致畸剂引起的细胞周期变化和细胞死亡 …… (320)

十四、有关致畸剂对基因表达影响的研究技术 …… (321)
十五、骨形态发生蛋白 …… (324)
十六、基因组印迹 …… (328)
第二节 衰老的遗传基础 …… (333)
一、老年遗传学研讨的对象和范围 …… (333)
二、衰老过程中所涉及的基因类别 …… (333)
三、低等生物的衰老研究 …… (334)
四、人类衰老的研究 …… (335)
五、转基因小鼠与同源重组 …… (336)
六、其他方面的研究 …… (337)
第三节 发育与遗传毒理 …… (339)
一、致畸剂与诱变剂的相关性 …… (339)
二、环磷酰胺直接作用于 DNA …… (339)
三、视黄酸参与发育的基因调控 …… (340)
四、出生前死亡与基因损伤的关系 …… (341)
五、化学物诱导小鼠模型中胚胎基因表达的改变 …… (343)
参考文献 …… (343)
第十一章 遗传毒性与疾病 …… (345)
第一节 概述 …… (345)
一、环境因素和遗传因素在疾病发生中的作用 …… (345)
二、遗传毒理学在疾病研究中的意义 …… (346)
三、突变的后果 …… (347)
四、突变研究基因组学——遗传毒理学研究的新领域 …… (349)
第二节 肿瘤 …… (350)
一、已鉴定的人类致癌物 …… (350)
二、遗传毒性与肿瘤的关系 …… (359)
三、遗传毒性在肿瘤发生过程中的作用 …… (368)
第三节 心血管疾病 …… (371)
一、动脉粥样硬化 …… (372)
二、高血压 …… (374)
三、高脂蛋白血症 …… (376)
四、缺血性脑血管病 …… (380)
第四节 其他常见的多基因病 …… (384)
一、糖尿病 …… (384)
二、衰老 …… (387)
三、神经退行性疾病 …… (390)
四、骨质疏松 …… (394)
第五节 生殖细胞突变的毒性效应 …… (395)

一、对人类基因库的影响 …… (396)
二、对人类后代健康的影响 …… (396)
参考文献 …… (400)
第十二章 遗传毒性检测方法及其评价 …… (402)
第一节 遗传毒理学测试的常规分类 …… (402)
第二节 基因突变测试概述 …… (404)
一、微生物突变分析 …… (404)
二、哺乳动物细胞突变分析 …… (408)
三、昆虫突变分析 …… (409)
四、哺乳动物体内突变分析 …… (410)
第三节 染色体畸变测试 …… (413)
一、染色体结构畸变的检测 …… (413)
二、染色体数目改变的检测 …… (416)
第四节 其他 DNA 损伤标志的测试 …… (419)
一、DNA 链断裂 …… (419)
二、体细胞重组 …… (419)
三、DNA 加合物 …… (420)
四、DNA 修复检测 …… (421)
五、姐妹染色单体交换分析 …… (421)
六、细胞转化分析 …… (422)
第五节 现代分子生物学技术在基因突变检测中的应用 …… (422)
一、PCR－单链构象多态性分析 …… (423)
二、变性梯度凝胶电泳 …… (424)
三、双链构象多态分析法 …… (425)
四、变性－高压液相色谱分析 …… (425)
五、特异性等位基因扩增 …… (426)
六、化学裂解错配碱基法 …… (426)
七、酶错配切割法 …… (426)
八、切割酶片段长度多态性分析 …… (427)
九、限制性酶切位点突变分析 …… (427)
十、连接酶链式反应 …… (428)
十一、微卫星 DNA 分析 …… (429)
十二、单核苷酸多态性分析 …… (430)
十三、基因的体外诱变 …… (430)
十四、DNA 直接测序法 …… (430)
十五、单细胞凝胶电泳 …… (432)
十六、DNA 芯片 …… (432)
参考文献 …… (433)

此为试读，需要完整PDF请访问：www.ertongbook.com

第十三章　遗传毒理学试验策略和资料的评价…… (439)
第一节　遗传毒性或诱变性与致癌性…… (439)
第二节　实验结果外推的可能性和局限性…… (440)
第三节　实验结果的判断…… (440)
一、初评 …… (441)
二、综合评价 …… (443)
第四节　单个测试系统结果的评价…… (443)
一、真阳性与假阳性 …… (443)
二、真阴性与假阴性 …… (444)
三、灵敏度与特异度 …… (444)
四、符合率与预测价值 …… (445)
第五节　组合试验的选择及其结果的评价…… (446)
一、组合试验的选择 …… (446)
二、组合试验结果的评价 …… (447)
第六节　组合试验的优化和分阶段试验…… (449)
第七节　职业人群遗传毒理效应的监测…… (450)
一、现状与进展 …… (450)
二、监测的策略和注意事项…… (453)
第八节　确认人类致癌剂的艰巨性及其可能的途径…… (454)
参考文献…… (455)
第十四章　遗传毒理学在环境和人群监测中的应用…… (456)
第一节　环境复杂混合物的监测…… (457)
一、环境采集样品的遗传毒性监测 …… (457)
二、空气、水、土壤现场环境的遗传毒性监测…… (468)
第二节　人群监测…… (471)
一、血细胞在人群监测中的应用 …… (472)
二、非血细胞在人群监测中的应用 …… (473)
三、生殖细胞突变的监测 …… (476)
四、生物标志物在人群监测中的应用 …… (477)
参考文献…… (487)
第十五章　遗传毒理学在各类化学品安全性评价中的应用…… (489)
第一节　农药…… (489)
一、农药的种类 …… (489)
二、农药的遗传毒理学评价…… (490)
三、日本及欧洲的农药测试准则 …… (491)
第二节　医药和生物制品…… (492)
一、药物 …… (492)
二、生物制品 …… (498)

三、国际协调会议(ICH)的指导原则及遗传毒性试验 …… (499)
第三节　食品及其添加剂 …… (503)
一、食品 …… (503)
二、食品添加剂 …… (504)
三、高分子聚合物食品包装材料和食具容器 …… (505)
四、新资源食品 …… (505)
第四节　化妆品 …… (506)
参考文献 …… (506)
第十六章　遗传毒性的干预 …… (508)
第一节　抗突变与抗癌作用 …… (508)
一、抗诱变剂与抗致癌剂的类别 …… (508)
二、抗诱变剂与抗致癌剂的作用机制 …… (510)
第二节　抗突变与抗癌作用的评价 …… (524)
一、方法学的发展 …… (524)
二、抗诱变剂作用的评价 …… (527)
第三节　肿瘤的化学预防 …… (532)
一、肿瘤与环境的关系 …… (532)
二、癌症的化学预防 …… (533)
参考文献 …… (536)
第十七章　遗传危险度评定 …… (537)
第一节　基本概念 …… (537)
一、危险度评定 …… (537)
二、危险度管理 …… (538)
三、遗传危险度评定 …… (538)
第二节　遗传危险度评定中的危害鉴定 …… (538)
一、结构与活性的关系 …… (539)
二、遗传危害鉴定与诱变性测试 …… (541)
第三节　剂量－反应评定 …… (543)
一、剂量分析 …… (543)
二、剂量－反应分析 …… (545)
第四节　环境与人类监测 …… (548)
第五节　暴露评定 …… (549)
一、基本概念 …… (549)
二、暴露评定 …… (550)
第六节　遗传危险度特征描述 …… (552)
一、定性危险度评定 …… (552)
二、人类遗传危险度外推 …… (553)
三、危险度的量化 …… (557)

第七节　遗传危险度的影响因素 …… (558)
一、内源因素 …… (558)
二、背景突变率 …… (559)
三、细胞繁殖和细胞类型 …… (559)
四、性别 …… (560)
五、年龄 …… (560)
六、饮食 …… (560)
七、经济和社会因素 …… (560)
八、暴露持续时段 …… (560)
索引 …… (564)

第一章 概 述

第一节 遗传毒理学的基本概念[1]

遗传毒理学(genetic toxicology)是研究化学物质和辐射及其他环境因子的致突变效应,以及接触诱变剂后对人类健康的后果。

变异与突变众所周知,自然界中的任何生物物种,其形态和生理特征虽有千差万别,但在其生物进化过程中,都能以相对稳定的生命形式和物种而存在,并继续不断繁衍后代。这种长期保持遗传性状相对稳定的能力源自遗传物质。生物体的遗传物质主要是染色体。染色体主要由 DNA 和组蛋白组成。DNA 是遗传的物质基础。生物的一切遗传特性均由基因控制。基因是在染色体上占有一定位置的遗传单位,是 DNA 分子的一个片段,携带有遗传信息。保持遗传性状的相对稳定,依赖于 DNA 的特殊结构及精确的复制,以及高保真度的修复能力。但是,各生物物种的个体和各代间仍存在差异,称之为变异(variation)。突变(mutation)是指生物体的遗传物质发生了突然的、根本的、可遗传的变化,因为这种变化起源于基因和染色体,因此,是可遗传的变异。化学物质或其他环境因素引起遗传物质发生突变的能力称为诱变性(mutagenicity)。化学物质和其他环境因素引起生物体遗传物质的突变效应,称为致突变作用(mutagenesis)。当遗传物质发生突变后,其子代可形成不同于亲代遗传性状的生物体,称为突变体(mutant)。

1. 自发突变与诱发突变

突变依其发生的方式可分为自发突变(spontaneoue mutation)和诱发突变(induced mutation),自发突变是由于普遍存在的未知因素作用下,在自然条件下发生的突变。自发突变的发生过程长,且频率很低,物种的进化与自发突变密切相关。诱发突变是由已知的某种化学、物理和生物等因素所引起的突变,它的发生过程短,且频率高。这种突变在一定条件下,将对人类健康造成不可逆的危害。

2. 诱变剂

凡能引起生物体遗传物质发生改变的化学物质或任何环境因子(envirnmental agent),称之为诱变剂(mutagen),也有人译为致突变原、致突变物、诱变原等。由于这些物质对生物体的作用点是遗传物质,故也称为遗传毒物(genotoxic agent),突变可以是一个或几个碱基对的变化(基因突变),也可以是染色体结构(染色体畸变)或数目(非整倍体和多倍体)改变的大变化,因此对后者也称为断裂剂(clastogen)和非整倍体物(aneugen)。凡是化学物质和其他环境因子本身能引起突变者,称之为直接诱变剂(direct mutagen);而有些化学物质本身并不能引起突变,必须经体内代谢活化,其代谢产物才具有诱变性,这类物质称为间接诱变剂(indirect mutagen),或称为前诱变剂(promutagen)。

3. 遗传毒性(genotoxicity)和遗传毒理学

已如上述,诱变剂又称为遗传毒物。从另一角度而言,遗传毒物的生物效应即为遗传毒性,这种毒性作用是由于化学物和其他环境因子与 DNA 相互作用,引起生物细胞基因组分子结构的特异改变,这种有害作用即为遗传毒性。也可以说,它是诱变性的深入描述,揭示了这种毒性作用的终点。遗传毒理学正是研究化学物质和其他环境因子对 DNA 损伤的遗传学改变,以及对细胞和机体损害的机制。所以,人类接触诱变剂,受人关注的理由:一是增加了人类生殖细胞的突变率,以引起后代遗传性疾病发生率的增加;二是体细胞突变可导致接触个体的各种异常,最显著的是肿瘤。因此,遗传毒理学发展迅速,备受毒理学家们关注。

第二节　遗传毒理学的研究内容、任务和方法[1,2,7]

毒理学研究的对象是毒物。遗传毒理学作为毒理学的一个分支,其研究的对象则是遗传毒物,即研究人类生产和生活环境中遇到的各种化学、物理和生物等环境因子能导致生物体遗传物质的损伤或遗传学改变的任何物质或因子。

一、研 究 内 容

遗传毒理学研究内容的特点主要有三方面,即致突变机制、诱变剂的检测和对健康的危险度评定。

(一) 研究致突变机制

遗传毒性作用的发展过程,从机制上讲,首先也有与一般毒性作用发展相一致的过程,包括 4 个阶段,第一阶段是从诱变剂接触生物体并到达靶分子的过程,即吸收、分布、排泄或重吸收、活化和解毒等;第二阶段是具有活性的化学物与靶分子相互作用的过程;第三阶段是诱变剂诱发靶分子的功能异常;第四阶段是分子修复机制的异常,这是一个导致毒性作用发展的全过程。而致突变机制,在此基础上,还有诱变剂与 DNA 相互作用的机制,从而引起各种类型的基因突变,以及不以 DNA 为靶而形成遗传毒性的机制。此外,还应研究诱发突变后,导致疾病结局的机制,如突变到肿瘤的发生、发展机制。

(二) 检测诱变剂

应用各种检测系统检测化学物或其他环境因子是否具有诱变性以及刻画其特征,如诱变剂系直接诱变剂或间接诱变剂,可诱发基因突变或染色体断裂/非整倍体物质。诱发的基因突变是碱基对置换或移码突变、诱发染色体结构的改变抑或数目异常,这些都是诱变剂检测的内容。为此目的,遗传毒理学家们建立了许多体内、体外试验(称之为测试系

统),这些试验以不同的遗传学终点为观察终点,以不同的生物体或生物细胞为遗传指示物。当前,又建立了许多分子终点的新方法,以提供化学物诱发分子损伤的证据,为遗传毒理学开辟了新的前景。例如,单细胞凝胶电泳试验(Comet 试验)、荧光原位杂交(Fish)技术、应用转基因动物等,不仅推动了检测诱变剂,并可检测慢性或低剂量接触条件下的DNA 损伤。

(三)评定诱变剂对健康的危险度

危险度评定(risk assessment)是对人类检测诱变剂后,潜在遗传毒性作用的量化与特征化评价过程。为此,研究的内容包括:

1. 化学物质或其他环境因子的定性、定量鉴定

正如所述,应用各种测试系统鉴定人类接触的化学物质和其他环境因子的诱变性,并观察剂量-效应(反应)关系,以此对照人类接触水平,评价对人的相对危险度。

2. 环境中诱变剂的监测

为评定某一诱变剂对人健康的危险度,并予以量化,首先须了解该诱变剂在环境中的存在量及其迁移规律,这样才能建立"接触-剂量-反应"间的量化关系,为此,目前开展了许多利用动、植物的现场监测诱变剂的方法、现场采集样品的方法,以及在进行致突变试验前对环境样品预处理方法等的研究。

3. 生物标志物的研究

从接触诱变剂到出现各种损害,其中经历一个发展过程。在这过程中机体出现一系列的变化,这些变化能尽早被识别,就是依靠识别的标志物(marker),利用人体不同的生物材料,检查接触遗传毒物(或其代谢物)的数量、遗传毒物引起的生物效应、机体对遗传毒物反应的能力与水平。这些利用生物材料识别的标记,就是生物标志物(biomarker),它可在危险度评定时,提供人体接触剂量、生物效应和个体易感性的资料。目前,已建立了许多分子和细胞生物标志物,如微核、SCE、DNA 加合物、癌基因或抑癌基因的过量表达产物等。

4. 人群监测

对那些已知或怀疑接触诱变剂的人群进行筛检,有助于接触量和危险度的评定;监测可采用人类生殖细胞和体细胞。应用生殖细胞的监测有益于评定子代遗传性疾病的危险度;应用体细胞的监测可评定接触个体的危险度,而且,检测体细胞致突变效应的方法更为先进。以往普遍应用人类血细胞(如淋巴细胞、红细胞)作为"岗哨细胞",测定接触的生物标记,提供健康危险的早期警示信号。现在认为,应用其他易于获得的而更能代表疾病靶细胞的人类细胞,在危险度评定及疾病预防研究中更为可信。目前研究较多的细胞类型包括:口腔黏膜细胞、鼻腔黏膜细胞、头皮毛囊细胞、痰液细胞、支气管肺泡灌洗液中的细胞、脱落的结肠细胞、泌尿道上皮细胞、宫颈上皮细胞。通常选用的生物标记有:微核、

此为试读,需要完整PDF请访问: www.ertongbook.com