



面向 21 世纪 课 程 教 材
Textbook series For 21st Century

分子毒理学基础

夏世钧 吴中亮 主编



湖北科学技术出版社

面向 21 世纪 课 程 教 材
Textbook series For 21st Century

分子毒理学基础

夏世钧 吴中亮 主编



湖北科学技术出版社

图书在版编目 (C I P) 数据

分子毒理学基础 / 夏世钧, 吴中亮主编. — 武汉: 湖北
科学技术出版社. 2001. 5
ISBN 7-5352-2593-4

I. 分… II. ①夏… ②吴… III. 分子—毒理学 IV. R99

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2001) 第 05541 号

分子毒理学基础

© 夏世钧 吴中亮 主编

策 划: 李慎谦 武又文
责任编辑: 武又文

封面设计: 王 梅
督 印: 苏江洪

出版发行: 湖北科学技术出版社
地 址: 武汉市武昌黄鹤路 75 号

电话: 86782508
邮编: 430077

印 刷: 武汉市科普教育印刷厂

邮编: 430035

850mm × 1168mm 16 开 23.25 印张
2001 年 5 月第 1 版

560 千字
2001 年 5 月第 1 次印刷

印数: 0 001—5 000
ISBN 7-5352-2593-4/R · 560

定价: 38.00 元

本书如有印装质量问题 可找承印厂更换



面向 21 世纪 课程教材

内 容 提 要

本书是在毒理学和卫生学等学科教学的基础上,吸收国内外最新的研究资料编写而成。其中有些内容是编写者的研究成果。全书十八章,约 50 余万字。以外源化合物的毒性机制为核心,就代谢酶类、受体、细胞损伤、化学致癌以及生殖发育、神经、免疫等系统,即毒理学的几项重要分支学科加以系统的阐述。另外还介绍了分子流行病学、分子生物学的基本方法、人类基因组和国际互联网上的分子毒理学的信息来源。本书主要读者为学习毒理学的研究生,兼作教师参考书,也可供大学生拓展知识作参考。凡是从事卫生、毒理、药理等相关学科工作的医生和科技人员亦可参考。

《分子毒理学基础》

主 编 夏世钧 (华中科技大学同济医学院)
吴中亮 (广州医学院)
副主编 陈家堃 (广州医学院)
袁 晶 (华中科技大学同济医学院)

(以下按姓名汉语拼音字顺排列)

编 委 董胜璋 (中山医科大学)
顾祖维 (上海市疾病预防控制中心)
黄幸纾 (浙江大学医学院)
蒋义国 (广州医学院)
石 年 (华中科技大学同济医学院)
朱心强 (浙江大学医学院)
编写人员 邓茂先 (华西医科大学)
郭红卫 (复旦大学公共卫生学院)
李 斌 (复旦大学公共卫生学院)
陆亚松 (复旦大学公共卫生学院)
彭良斌 (华中科技大学同济医学院)
宋伟民 (复旦大学公共卫生学院)
孙秀发 (华中科技大学同济医学院)
谭宗庆 (华西医科大学)
王爱国 (华中科技大学同济医学院)
严 红 (华中科技大学同济医学院)
杨爱华 (华中科技大学同济医学院)
杨克敌 (华中科技大学同济医学院)

序

毒理学是医学,尤其是预防医学的一门重要的分支学科;从广义的角度看也与生命科学有密切的联系。最近三四十年来,分子生物学一方面本身有突飞猛进的发展,同时也深入渗透到生命科学的各个分支学科,使这些分支学科出现了许多新的概念和重要突破,毒理学也不例外。毒理学是研究外源化合物对机体的损害作用、即毒性作用及其机理的科学,借助分子生物学本身的发展和进步及其对毒理学的渗透,使毒理学深入到过去未曾达到的分子水平,并有分子毒理学的形成。分子毒理学是以分子生物学的概念和方法、探讨外源化合物对机体的损害作用及其机理的科学。当然,分子毒理学的形成只是毒理学发展史上的一个阶段,毒理学还将随着自然科学、特别是生命科学的进步,深入到更高的层次和更深的水平。

由于分子毒理学的形成和发展主要是最近几年。分子毒理学专著国外很少,国内尚未见出版。夏世钧教授和全国一些有关专家学者费时两年,编写了这本《分子毒理学基础》。书中不仅对传统的毒理学概念和现象从分子水平角度做了深入的阐明,而且对受体、生物标志物、癌基因及抑癌基因、细胞凋亡、DNA加合物以及细胞色素 P450 酶系都列入专门章节,结合毒理学概念和内容作了详尽阐明。再有,对分子毒理学常用的分子生物学技术也详加叙述,可供毒理学工作者实验室工作的参照。本书详细而具体地介绍了环境基因组计划和国际互联网上有关分子毒理学信息来源及检索方法,有助于毒理学工作者在实际工作中不断获得新的信息和资料以扩大知识领域。

在拟定本书编写大纲过程中,曾经以卫生毒理学教学大纲作为参考,所以更适于作为卫生毒理学专业研究生学习以及本科生课外阅读之用。预期本书的出版将对卫生毒理学在我国的发展起一定的促进作用。

刘毓谷

2000 年元月 8 日

前 言

由于分子生物学的发展,许多毒理学问题,尤其是毒性的机制,得到了在分子水平上的阐明,分子毒理学便应运而分化和发展起来,有的学者将此事称之为毒理学的一场革命。我们在卫生毒理学、劳动卫生学、环境卫生学、营养与食品卫生学等学科的教学工作中,曾不断引用有关事例以充实教学内容。但补充毕竟是有限的。21世纪,从生物医学学科发展的意义上看,可将其称之为“分子生物学世纪”,在面向这一振奋人心时刻的今天,我们深感有必要开设一门“分子毒理学”课程,作为医学院校研究生的专业课和本科学生的选修课,以适应飞速发展形势的需要。

同济医科大学公共卫生学院曾作过一项研究:“面向21世纪预防医学教育体系及方略研究”,研究报告指出,必须加强基础理论的教学。分子毒理学便成为体现这种设想而考虑开设的课程。编写一本《分子毒理学》教材也就提到日程上了。广州医学院的教授们也有同感。这时恰巧又读到加拿大学者 Josephy 主编的“Molecular Toxicology”(1997)一书。两院遂立即着手开展编写工作。考虑到分子毒理学的系统理论涉及的领域广泛,实有必要邀请更多学者参与此事,事实上也得到了许多学者和专家的支持。经过反复商讨,在卫生毒理学教学大纲的基础上,拟定出分子毒理学的编写大纲,由在国内外从事过有关研究的专家、教授和博士们分别执笔,经过两次审稿、定稿会议讨论与多次修改,历时两年,终于完成了这部《分子毒理学基础》的稿件。全书十八章,以外源化合物毒性的分子机制为核心,就代谢酶类、受体、细胞损伤、化学致癌以及生殖发育、神经、免疫等系统,即毒理学的几项重要分支学科加以系统的阐述。另外几章,分别介绍了生物标志物与分子流行病学、几种主要的分子生物学方法的基本原理和基因组计划与国际互联网上的分子毒理学的信息来源。希望在广泛参考、借鉴与引用国内外新成就的基础上,能反映分子毒理学当今的进展,给学习人员以一个比较完整的分子毒理学基本概念。

由于由多位作者分头执笔,或持有的观点不同,或写作的风格各异,或取材的繁简有别,本书均予以充分尊重;惟某些重复及使用的术语难于统一等事,尚请读者见谅。

由于主编人员业务水平所限,本书势必存在不少缺点乃至错误,敬请读者不吝批评指教。

湖北科学技术出版社及华中科技大学同济医学院、广州医学院的领导与有关同仁,对本书的编写与出版给予了鼎力支持,在此谨表衷心的感谢。

编 者

2001年1月

目 录

绪论	1
一、概述	1
二、简史	2
三、展望	4
第一章 外源化合物的代谢：I 相代谢	6
第一节 微粒体混合功能氧化酶系	6
一、基本组成及相关特性	7
二、催化氧化反应的类型	8
第二节 黄素单加氧酶	11
一、基本性质及相关特性	11
二、催化机制	13
三、催化的主要反应类型	14
第三节 非微粒体氧化酶	14
一、醇脱氢酶	14
二、醛脱氢酶	15
三、醛或酮还原酶	15
四、胺氧化酶	15
五、钼羟化酶	16
第四节 环氧化物水解酶	16
一、基本性质	16
二、微粒体环氧化物水解酶	17
三、胞液环氧化物水解酶	18
第五节 还原反应和水解反应	19
一、还原反应	19
二、水解反应	20
第二章 外源化合物的代谢：II 相代谢	23
第一节 葡萄糖醛酸转移酶	23
一、葡萄糖醛酸结合反应	23
二、葡萄糖醛酸的结合部位与类型	24
三、尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶	25
四、葡萄糖醛酸结合的毒副作用	27

第二节 谷胱甘肽转移酶	28
一、概述	28
二、谷胱甘肽转移酶的毒理学意义	31
第三节 磺基转移酶	33
一、概述	33
二、生物学功能	35
第四节 N-乙酰基转移酶	37
一、概述	37
二、N-乙酰转移酶的多态性	38
第三章 细胞色素 P450 酶系	42
第一节 简史	42
第二节 细胞色素 P450 命名法	42
第三节 细胞色素 P450 的分布	43
一、在自然界的分布	43
二、在组织器官中的分布	44
三、在细胞内的分布	44
第四节 细胞色素 P450 的性质与结构	45
一、光谱分析	45
二、细胞色素 P450 的分子结构	46
三、细胞色素 P450 的立体结构	47
第五节 细胞色素 P450 酶系的催化反应	49
一、催化反应	49
二、催化反应的分子机制	51
第六节 细胞色素 P450 的诱导与抑制	53
一、诱导作用	53
二、抑制作用	58
第七节 细胞色素 P450 基因的多态性	60
一、概述	60
二、细胞色素 P450 遗传多态性的分子机制	61
第八节 健康效应	62
一、药物代谢	62
二、疾病	63
三、肿瘤	63
第四章 受体与分子毒理学	67
第一节 受体的一般概念	67
一、受体与配体	67
二、受体的特性	67
三、受体的分类及其基本作用原理	68

四、受体检测的两种方法	69
第二节 几种细胞内受体与外源化合物的毒作用机制	71
一、卤代芳烃与芳烃受体	71
二、过氧化物酶体增殖剂及其激活受体	72
三、雌激素干扰物与雌激素受体	77
四、抗雄激素与雄激素受体	80
第五章 细胞损伤的分子机理	84
第一节 自由基与氧化损伤	84
一、自由基的来源	84
二、机体内自由基清除系统	86
三、自由基导致氧化损伤	87
第二节 外源化合物对生物大分子的共价结合	93
一、非共价结合	93
二、共价结合	93
第三节 外源化合物与细胞钙稳态破坏	95
一、细胞内钙稳态	95
二、外源化合物引起的细胞钙稳态失调	97
三、钙稳态失调引起细胞损害的机理	100
第六章 化学物的致突变作用	102
第一节 DNA 的损伤	102
一、基因的结构和功能	102
二、DNA 的化学损伤	103
三、基因突变	105
第二节 DNA 修复	113
一、直接修复	113
二、碱基切除修复	114
三、核苷酸切除修复	114
四、复制后 DNA 修复	114
五、损伤的 DNA 复制	114
六、错配修复	115
七、DNA 损伤修复与突变的关系及其影响因素	115
第三节 诱变试验	115
一、组合试验在检出化学诱变剂中的作用	116
二、发展生殖细胞诱变试验和种系突变试验	117
三、基因突变的分子水平测试系统	117
第七章 化学致癌	118
第一节 化学致癌研究历史	118
第二节 化学致癌物的分类	119

一、按化学性质分类·····	119
二、按作用机制分类·····	120
三、作用结果分类·····	121
第三节 化学致癌物的代谢活化·····	122
第四节 化学致癌机制·····	125
一、化学致癌物与生物大分子的作用·····	125
二、细胞凋亡与化学致癌·····	130
三、化学致癌的非遗传机制·····	132
四、化学致癌的多阶段过程·····	133
第五节 化学物致癌性的鉴定·····	136
第八章 癌基因与抑癌基因 ·····	140
第一节 癌基因·····	140
一、原癌基因和癌基因的概念·····	140
二、癌基因的发现·····	140
三、细胞原癌基因·····	141
四、原癌基因的功能与分类·····	141
五、原癌基因的激活机制·····	144
六、癌基因的协同作用·····	147
第二节 抑癌基因·····	147
一、概述·····	147
二、抑癌基因的发现与存在证据·····	147
三、已发现和鉴定的抑癌基因·····	149
四、几种抑癌基因简介·····	150
第三节 肿瘤发生多阶段过程中癌基因与抑癌基因的作用·····	152
第九章 几种化学致癌物 ·····	156
第一节 多环芳烃·····	156
一、概述·····	156
二、代谢过程·····	156
三、致癌作用·····	160
四、生物标志物·····	161
第二节 芳香胺类化合物·····	162
一、概述·····	162
二、代谢活化·····	163
三、与生物大分子的作用·····	164
四、致癌作用·····	165
第三节 N-亚硝胺类·····	166
一、概述·····	166
二、致癌性·····	167

三、代谢和致癌机制·····	168
四、与人类癌症的关系·····	169
第四节 黄曲霉毒素·····	170
一、概述·····	170
二、生物转运和生物转化·····	171
三、生物活性·····	172
四、DNA 加合物的形成 ·····	173
五、生物标志物·····	173
第十章 DNA 加合物 ·····	176
第一节 DNA 加合物的形成及其结构 ·····	176
第二节 DNA 加合物的来源及分类 ·····	179
第三节 DNA 加合物的生物学意义 ·····	180
一、与突变和肿瘤的关系·····	180
二、DNA 加合物与抗癌药物 ·····	182
三、DNA 加合物与衰老及神经性疾病 ·····	182
四、DNA 加合物与几种日常生活活动 ·····	182
第四节 DNA 加合物的检测技术 ·····	183
一、 ³² P-后标记法 ·····	183
二、免疫学方法·····	183
三、荧光测定法·····	183
四、色谱-质谱法 ·····	184
五、碱洗脱法·····	184
六、序列测定法·····	184
第五节 DNA 加合物与环境生物监测 ·····	185
第十一章 生殖系统的分子毒理学·····	187
第一节 外源化合物对配子发生的影响·····	187
一、配子发生过程·····	188
二、与配子发生有关的基因·····	189
三、其他影响配子发生、成熟和运动的因子·····	192
第二节 外源化合物对生殖细胞 DNA 损伤及其检测 ·····	194
一、生殖细胞 DNA 变性、DNA 断裂及其检测·····	194
二、生殖细胞染色体损伤及其检测·····	195
三、生殖细胞基因突变及其检测·····	197
第十二章 发育的分子毒理学·····	204
第一节 概述·····	204
一、发育毒理学的形成与发展·····	204
二、发育过程中的应激反应与适量刺激学说·····	204
三、致畸性可以遗传·····	205

四、发育毒理学的意义·····	206
第二节 发育的阶段与过程·····	207
一、胚胎的着床前期·····	208
二、器官形成期·····	208
三、母体感受性·····	209
四、发育毒性阈值·····	210
第三节 发育过程中的信号转导通路·····	211
一、主要的信号通路及其在发育中的作用·····	211
二、信号通路与信号转导·····	212
三、信号产生失常对细胞发育错误导向·····	213
四、信号转导调节失常·····	213
第四节 外源化合物对胎儿和婴幼儿健康的影响·····	213
一、胎儿、婴幼儿和儿童暴露于外源化合物的特点·····	214
二、外源化合物对胎儿和婴幼儿健康的影响·····	214
第五节 发育毒性机制和致病机制·····	217
一、畸形发生的分子机制·····	217
二、致病机制·····	218
三、发育免疫毒性机制·····	219
四、发育神经毒性机制·····	220
五、反应停的发育毒性机制·····	223
六、烟碱对牙胚发育的毒性机制·····	224
七、儿童肿瘤·····	224
第六节 发育毒性评价方法简介·····	225
一、国际通用规范·····	225
二、代替试验·····	225
三、安全性评价·····	226
第十三章 免疫系统毒性反应·····	229
第一节 概述·····	229
一、免疫系统的结构与功能·····	229
二、体液免疫和细胞介导免疫·····	233
三、免疫系统对毒作用的易感性·····	235
第二节 免疫毒性反应及其机制·····	236
一、免疫抑制·····	236
二、超敏反应·····	241
三、自身免疫和自身免疫疾病·····	243
第三节 免疫毒性研究方法·····	244
一、免疫学方法·····	244
二、分子毒理学方法·····	244

三、重症联合免疫缺陷小鼠·····	245
四、转基因和基因敲除动物·····	246
第十四章 神经系统的分子毒理学·····	249
第一节 概述·····	249
一、神经毒性及神经毒理学·····	249
二、神经毒性损害的特点·····	250
三、神经毒物·····	251
第二节 神经毒性作用机制·····	251
一、神经递质与神经毒性·····	252
二、受体与神经毒性·····	252
三、细胞信号转导与神经毒性·····	253
四、神经胶质细胞在神经毒性发生中的作用·····	254
第三节 神经毒理学研究方法·····	255
一、研究对象·····	256
二、生物化学方法·····	257
三、分子生物学方法·····	259
第四节 分子神经毒理学研究实例·····	260
一、拟除虫菊酯对兴奋性氨基酸—谷氨酸在神经系统中分布的影响·····	260
二、拟除虫菊酯对 Glu 递质传递过程影响·····	260
三、拟除虫菊酯对中枢神经系统信号转导过程的影响·····	261
四、拟除虫菊酯对神经细胞损伤机制的研究·····	264
第十五章 分子生物标志物与流行病学研究·····	268
第一节 生物标志物·····	268
一、概述·····	268
二、生物标志物的分类·····	269
第二节 生物标志物在分子流行病学研究中的作用·····	272
一、分子流行病学概述·····	272
二、暴露与效应关系的系统论·····	273
三、生物标志物在流行病学及职业医学研究中的作用·····	273
第三节 生物标志物的流行病学研究·····	275
一、暴露生物标志物·····	275
二、效应生物标志物·····	276
三、易感性生物标志物·····	278
四、分子生物标志物与肿瘤危险度评价·····	278
第十六章 分子毒理学的基本方法·····	281
第一节 亚细胞组分的制备·····	281
一、细胞膜的制备·····	281
二、微粒体的制备·····	282

三、线粒体的制备·····	283
第二节 组织与细胞的核酸制备·····	284
一、真核基因组 DNA 的制备·····	284
二、真核细胞总 RNA 的制备·····	285
第三节 分子生物学基本技术与原理·····	287
一、质粒 DNA 的制备·····	287
二、核酸限制性内切酶·····	290
三、DNA 序列分析·····	292
四、分子杂交·····	295
五、聚合酶链反应·····	298
六、基因突变·····	301
第四节 分子生物学技术在毒理学研究中的应用·····	304
一、PCR-SSCP 技术·····	305
二、荧光原位杂交技术·····	307
三、单细胞凝胶电泳技术·····	310
四、基因差异分析技术·····	312
五、转基因动物·····	316
六、基因芯片技术·····	319
第十七章 环境基因组·····	324
第一节 环境基因组的概念及研究意义·····	324
一、基本概念·····	324
二、环境基因组的研究意义·····	325
第二节 环境基因组计划·····	327
一、环境基因组计划的确立及其目标·····	327
二、环境基因组计划研究的疾病及候选基因·····	327
三、GeneSNPs 数据库·····	328
第三节 环境基因组研究的策略与内容·····	328
一、研究策略·····	328
二、研究内容·····	329
第四节 我国的环境基因组研究·····	331
第十八章 国际互联网上的分子毒理学相关信息资源·····	334
第一节 专业文献的网上检索·····	334
一、中国期刊网期刊数据库·····	334
二、Medline 数据库·····	335
第二节 网上分子生物学数据库与利用·····	335
一、主要分子生物学数据库·····	335
二、电子邮件检索·····	337
三、网上分子生物学软件·····	337

第三节 分子毒理学相关的网络期刊·····	338
第四节 分子毒理学的专业网站/页 ·····	339
一、UKEMS 分子遗传学与毒理学中心网站·····	339
二、Vanderbilt 分子毒理学中心网页 ·····	340
三、Penn 分子毒理中心网页 ·····	340
四、细胞色素 P450 网页 ·····	340
五、其他分子毒理学专业网页·····	340
索引·····	342