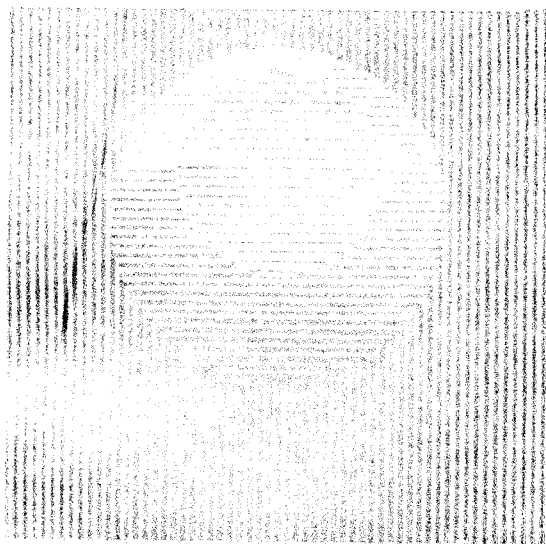


生化毒理学导论

〔美〕 依·霍奇森 著
弗·格恩里

吕伯钦 等译



人民卫生出版社

Introduction to Biochemical Toxicology

Ernest Hodgson, Frank E. Guthrie

Elsevier North Holland, Inc.

Elsevier, New York, 1980

责任编辑 范君媿

生化毒理学导论

〔美〕 依·霍奇森 著
弗·格恩里

吕伯钦 刘玉瑛 等译

人民卫生出版社出版
(北京市崇文区天坛西里10号)

北京市卫顺排版厂印刷
新华书店北京发行所发行

787×1092毫米32开本 19½印张 4插页 411千字

1987年11月第1版 1987年11月第1版第1次印刷

印数: 00,001—2,600

ISBN 7-117-00462-2/R·463 定价: 4.35元

统一书号: 14048·5502

〔科技新书目 155—81〕

前 言

由于环境和生化毒理学培训规划得到美国国立环境卫生科学研究所培训基金委员会 (ES-07046) 的拨款资助, 在北卡罗来纳州大学讲授生化毒理学课程已有若干年了。学生和教员的困难是缺乏这个科目的合适教科书。某些药理学课本虽有很多好的内容, 但其目的不是专为研究毒物编写的。本书适用于开始攻读高级研究生的水平, 其内容主要限于研究毒物生物化学及其吸收、分布、代谢、作用方式及消除。

编者们都主张, 所讲述的课文必须对基本内容尽可能地作一简明扼要的介绍。为此, 本书似乎对研究生会感到太简单。为了进一步理解, 此书删去了参考文献, 而在每章末尾列出建议读物, 使学生得以扩大有关领域的各方面知识。de Bruins (Elsevier 1976) 编著的生化毒理学值得向读者推荐, 这是一本附有广泛文献目录的参考书。

本书对具有生物学和化学 (包括生物化学) 足够基础的每个学生, 应是易于了解的。我们的经验是, 当学生缺乏生物化学基础知识时, 应劝告他们推迟从事生化毒理工作。

由于以前未将这一领域写成一本单独的教科书, 本书的编写是一个新的尝试, 所以下一版也许会与这一版完全不同。作者不仅欢迎对所述内容, 而且也欢迎对本书的选材方面提出建设性批评和建议, 以确保改进和修订。对于那些使用本书于教育目的的观点将予以特别重视。

除了作者对各章进行审阅外, 在备课过程中下述同事起到良好的评阅人的作用, 对他们的贡献特此致谢: 国立环境

卫生科学研究所的J. R. Bend, E. McConnell, R. M. philpot, B. R. Smith, L. Valcovic 和A. Wilson; 查贝尔山的北卡罗来纳州大学的F. E. Bell, S. G. Chaney, J. L. Irvin, P. G. Kaufman, H. C. Smith 和J. H. Wilson; 北卡罗来纳州大学的C. E. Anderson, E. V. Caruolo, R. C. Fites, H. R. Horton, S. C. Huber, D. Huisingh, R. C. Noggle, J. F. Roberts P. V. Shah 和 D. S. Smith; 美国农业部的 C. F. Arntzen 和 H. M. Hall; 密西西比医学中心大学的 H. M. Mehendale; 南亚拉巴马大学的L. G. Tate和渥太华 Carleton 大学的B. A. Pappas。同时向为本书所做的熟练打字和编辑助理 Faye Lloyd 先生致谢。

Ernest Hodgson

Frank E. Guthrie Raleigh,

北卡罗来纳州

目 录

前言	〔1〕
第一章 生化毒理学: 定义和范围 Ernest Hodgson 和 Frank E. Guthrie	1
1.1 引言	1
1.2 毒理学与其它学科的关系	2
1.3 毒理学的范围	3
1.4 生化毒理学	5
1.4.1 总的叙述	5
1.4.2 侵入的门户	6
1.4.3 分布	6
1.4.4 代谢	7
1.4.5 作用部位	9
1.4.6 排泄	10
1.5 结论	10
建议读物	11
第二章 吸收和分布 Frank E. Guthrie	12
2.1 吸收	12
2.1.1 生物膜	12
2.2.1 a 电离子化作用	14
2.2.1 b 分配系数	17
2.1.2 转运机制	19
2.1.2 a 被动转运	19
2.1.2 b 过滤作用	20
2.1.2 c 特殊转运	20

2.1.2 d	细胞内噬作用 (endocytosis)	20
2.1.3	通透速率	21
2.1.4	哺乳动物的通透途径	22
2.1.4 a	皮肤的通透能力	23
2.1.4 b	胃肠道的通透能力	26
2.1.4 c	呼吸道的通透能力	28
2.1.5	一些非哺乳动物系统的吸收	31
2.1.5 a	鳃	31
2.1.5 b	无脊椎动物	31
2.1.5 c	植物	33
2.2	分布	36
2.2.1	体液所致的分布	36
2.2.2	配位体-蛋白质的相互反应	40
2.2.3	结合的类型	41
2.2.3 a	共价结合	42
2.2.3 b	非共价结合	42
2.2.4	相互作用的实验研究	43
2.2.4 a	研究方法	43
2.2.4 b	有关的因素	44
2.2.4 c	资料的分析	45
2.2.4 d	竞争性结合	47
2.2.4 e	影响分布的其它因素	48
	建议读物	48
第三章	毒物代谢动力学 Daniel B. Tuey	51
3.1	引言	51
3.2	基本概念	52
3.2.1	指数曲线的增长和衰减	52
3.2.2	曲线拟合法	54
3.2.3	药代动力学模式	56

3.3 毒代动力学的解析法	57
3.3.1 毒代动力学的解析模式	57
3.3.2 单室模式	58
3.3.2 a 一级消除	58
3.3.2 b 一级吸收	61
3.3.2 c 恒定输入 (constant input)	63
3.3.3 二室模式	64
3.3.4 慢性摄入	67
3.4 毒代动力学的合成法	69
3.4.1 生理性房室模式	69
3.4.2 物质平衡和流量-限制转运	70
3.4.3 多氯联苯(一个例子)	71
3.4.4 六溴联苯(一个例子)	76
建议读物	83
第四章 毒物代谢 I 相反应 Ernest Hodgson and Walter C. Dauterman	85
4.1 引言	85
4.2 微粒体混合功能氧化作用	85
4.2.1 微粒体和混合功能氧化作用: 一般情况	85
4.2.2 混合功能氧化酶系统中的酶组份和细胞色素 P450 的反应机制	87
4.2.3 细胞色素 P450的分布	93
4.2.4 细胞色素 P450 的多样性和混合功能氧化酶系的纯 化和重组	95
4.2.5 微粒体混合功能氧化酶反应	99
4.2.5 a 环氧化和芳基羟化作用	99
4.2.5 b 脂族羟化作用	101
4.2.5 c 脱烷基作用: O-, N-, 及S-脱烷基作用	101
4.2.5 d N-氧化作用	104

4.2.5 e	氧化脱氨作用	105
4.2.5 f	S-氧化作用	106
4.2.5 g	P-氧化作用	106
4.2.5 h	脱硫作用和酯键断裂	107
4.3	微粒体的其它氧化作用	108
4.4	非微粒体的氧化作用	109
4.4.1	(乙)醇脱氢酶	109
4.4.2	醛脱氢酶	110
4.4.3	胺氧化酶	110
4.4.3 a	单胺氧化酶	110
4.4.3 b	双胺氧化酶	111
4.5	还原反应	112
4.5.1	硝基还原	112
4.5.2	偶氮还原	112
4.5.3	五价砷还原为三价砷	113
4.5.4	二硫化物的还原作用	114
4.5.5	酮和醛的还原	114
4.5.6	亚砷和N-氧化物的还原	114
4.5.7	双键的还原	114
4.6	水解作用	115
4.7	环氧化物的水合作用	116
4.8	DDT-脱氯化氢酶	117
	建议读物	118

第五章 毒物代谢 II 相反应 Walter

C. Dauterman	121
5.1 引言	121
5.2 糖苷的结合作用	121
5.2.1 葡萄糖醛酸化物	122

5.2.1 a	O-葡萄糖醛酸化物	123
5.2.1 b	N-葡萄糖醛酸化物	124
5.2.1 c	S-葡萄糖醛酸化物	125
5.3	硫酸结合	126
5.4	甲基转移酶	128
5.4.1	N-甲基化作用	128
5.4.2	O-甲基化作用	129
5.4.3	S-甲基化作用	131
5.4.4	元素的生物甲基化作用	131
5.5	谷胱甘肽 S-转移酶	131
5.6	酰化作用 (Acylation)	135
5.6.1	乙酰化作用	135
5.6.2	氨基酸的结合作用	136
5.6.3	脱乙酰基作用	137
5.7	磷酸结合作用	137
	建议读物	138

第六章 比较毒理学 Arun P. Kulkarni 和 Ernest

Hodgson	140
6.1 引言	140
6.2 分类群中的差异	142
6.2.1 生物毒性	142
6.2.2 生物体内的代谢	143
6.2.2 a 与生物大分子的结合	144
6.2.2 b 生物半减期	145
6.2.2 c 生物体内代谢产物的生成	146
6.2.3 体外代谢试验与生化依据	161
6.2.3 a I 相反应	161
6.2.3 b II 相反应	167

6.3 选择性	168
6.4 遗传差异	170
6.4.1 体内毒性	171
6.4.2 代谢产物的生成	172
6.4.3 酶的差别	174
6.5 结语	176
建议读物	176
第七章 影响外来物代谢的生理因素	
Walter C. Dauterman	178
7.1 引言	178
7.2 年龄和发育	178
7.3 性别差异	181
7.4 激素	183
7.4.1 甲状腺激素	183
7.4.2 肾上腺激素	184
7.4.3 胰岛素	185
7.4.4 其它激素	185
7.5 妊娠	186
7.6 饮食	186
7.7 疾病	189
建议读物	191
第八章 影响外来物代谢的化学因素与环境因素	
Ernest Hodgson	193
8.1 化学因素	193
8.1.1 抑制	194
8.1.1 a 抑制类型: 示范试验	194
8.1.1 b 协同作用和增毒作用	203
8.1.1 c 拮抗作用	205

8.1.2 诱导	207
8.1.2 a 混合功能氧化酶诱导的特异性	207
8.1.2 b 哺乳动物诱导机制和遗传学	210
8.1.2 c 诱导作用	212
8.1.2 d 混合功能氧化酶以外的外来物	
代谢酶的诱导	214
8.1.3 双相效应: 抑制和诱导	214
8.2 环境因素	216
8.2.1 温度	216
8.2.2 电离辐射	217
8.2.3 光	217
8.2.4 湿度	218
8.2.5 海拔	218
8.2.6 其它应激因素	218
建议读物	218
第九章 毒物的消除及其代谢物 H. B. Matthews	221
9.1 引言	221
9.2 肾排泄	222
9.2.1 肾小球过滤	222
9.2.2 肾小管的重吸收	223
9.2.3 肾小管的分泌	224
9.2.4 影响肾脏排泄外来物的因素	224
9.3 肝脏的排泄	225
9.3.1 肝脏的形态学	226
9.3.2 胆汁的形成与分泌	227
9.3.3 肠肝循环	228
9.4 肾和肝排泄外来有机化合物的实例	229
9.4.1 极性对吸收和排泄的影响	229
9.4.2 促进外来物排泄的代谢	230

9.4.2 a	降解代谢	231
9.4.2 b	氧化代谢	231
9.4.3	不良代谢外来物的排泄	232
9.4.4	分子量对排泄的影响	232
9.5	外来物经肺的消除	234
9.5.1	影响外来物呼出的因素	234
9.5.2	挥发性外来物经肺呼出的实例	234
9.5.3	肺泡支气管的转运机制	235
9.6	有毒无机外来物的消除	236
9.6.1	氟和铯	236
9.6.2	镉	236
9.6.3	汞	237
9.6.4	硒和铍	237
9.6.5	铅	238
9.7	有毒外来物消除的次要途径	238
9.7.1	与性别有关的消除途径	239
9.7.1 a	乳汁	239
9.7.1 b	卵	240
9.7.1 c	胎儿	241
9.7.2	消化道的消除	242
9.7.3	外来物未明确的消除途径	244
	建议读物	245

第十章 毒物-受体的相互作用: 基本原则

A. Russell Main	246
10.1 引言	246
10.2 受体	247
10.2.1 受体概念的起源	247
10.2.2 真正受体的鉴定	249
10.2.3 受体的性质	250

10.3	信使	251
10.3.1	信使: 神经递质和激素	251
10.3.2	信使结构的分类	252
10.4	作为受体的酶	254
10.5	毒物-受体相互作用的理论	255
10.6	受体与毒物	262
	建议读物	263
第十一章	胆硷酯酶抑制剂 A. Russell Main	265
11.1	引言	265
11.2	底物的特异性和胆硷酯酶的分类	267
11.3	酰化了的中间体和胆硷酯酶活性部位	273
11.3.1	酰化了的中间体	273
11.3.2	胆硷酯酶的活性部位	276
11.3.3	对高浓度底物抑制作用的解释	282
11.4	可逆抑制剂	283
11.5	胆硷酯酶的不可逆性抑制剂	286
11.5.1	不可逆性抑制的动力学	286
11.5.2	PI_{50}	286
11.5.3	双分子速率常数 k_1	287
11.5.4	亲和力常数 (k_d) 和酰化常数 (k_2)	292
11.5.5	活性部位的氨基甲酸化和脱氨基甲酸化作用	295
11.5.6	底物和可逆抑制剂存在时的抑制	297
11.6	自发性再生、老化及复活剂	299
11.6.1	自发性再生	299
11.6.2	老化或脱烷基	301
11.6.3	复活剂	302
11.6.4	胆硷酯酶抑制剂——有机磷酸酯和氨基甲酸酯的结构	305
	建议读物	306

第十二章 中枢神经系统的生化毒理学

Richard B. Mailman	308
12.1 引言	308
12.2 血脑屏障	309
12.3 毒物在中枢神经系统中的代谢	311
12.4 毒物的生化作用部位	312
12.4.1 神经细胞和突触传递	313
12.4.2 特异性生化作用部位	315
12.4.2 a 递质(调节物)水平的变化	315
12.4.2 b 受体的相互作用	316
12.4.2 c 环核苷酸的生物化学	318
12.4.2 d 离子的平衡和流动	318
12.4.2 e 中间代谢和其它作用部位	319
12.5 特殊机制及其实例	320
12.5.1 原发作用与续发作用	320
12.5.1 a 神经递质的耗竭	320
12.5.2 天然毒素	324
12.5.2 a 植物产品	325
12.5.2 b 微生物和真菌毒素	326
12.5.2 c 动物产物	328
12.5.3 药物	328
12.5.3 a 主要的安定剂	328
12.5.3 b 乙醇	329
12.5.3 c 麻醉剂	330
12.5.4 重金属	330
12.5.5 在长期或慢性毒物接触中所考虑的问题	332
12.5.5 a 毒物接触后所致变化的类型	332
12.5.5 b 在神经系统毒理学中的发育因素	333
12.6 结语	334

建议读物	335
第十三章 毒物对氧化和光合磷酸化的作用	
Dolald E. Moreland	337
13.1 氧化磷酸化和呼吸	337
13.1.1 引言	337
13.1.2 电子的传递和磷酸化	339
13.1.3 电子传递机制	341
13.1.4 ATP的生成	342
13.1.4 a 化学渗透假说	342
13.1.4 b 化学假说	343
13.1.4 c 构象偶联假说	343
13.1.5 研究方法	343
13.1.6 动植物线粒体之间的区别	345
13.1.7 抑制剂的分类	346
13.1.7 a 电子传递的抑制剂	347
13.1.7 b 解偶联剂	347
13.1.7 c 能量传递的抑制剂	348
13.1.7 d 多种类型的抑制	349
13.2 光合磷酸化和光合成	350
13.2.1 引言	350
13.2.2 光诱发的电子传输	351
13.2.3 抑制剂的分类	353
13.2.3 a 电子传递的抑制剂	353
13.2.3 b 解偶联剂	355
13.2.3 c 能量传输抑制剂	355
13.2.3 d 抑制性解偶联剂	355
13.2.3 e 电子受体	356
13.2.4 整体植物的研究	356
建议读物	357

第十四章 毒物对核酸和蛋白质代谢的作用

David J. Holbrook, Jr.	359
14.1 引言	359
14.1.1 前体对大分子的掺入	359
14.1.2 前体掺入与大分子合成速度的相关关系	361
14.1.3 组织内细胞的不匀一性	362
14.1.4 大分子合成间的相互关系	363
14.2 DNA合成	364
14.2.1 细胞周期和 DNA 合成期	364
14.2.2 DNA 复制	364
14.2.3 DNA 聚合酶	365
14.2.4 前体掺入 DNA	367
14.2.5 肝脏再生和部分肝切除的模型	367
14.3 毒物对DNA代谢的改变	368
14.3.1 毒物与胸苷对 DNA的掺入	368
14.3.2 毒物和肝细胞的不匀一性	370
14.4 RNA 的合成	371
14.4.1 多种形式 RNA 的合成	371
14.4.1 a 核糖体 RNA	371
14.4.1 b 信使 RNA	372
14.4.1 c 转移 RNA	373
14.4.2 哺乳动物的 RNA 聚合酶	373
14.4.3 前体对 RNA 的掺入	375
14.5 毒物对RNA代谢的改变	378
14.5.1 毒物对整个细胞、细胞核和细胞浆的各种 RNA 中前体掺入的作用	378
14.5.2 毒物对 RNA聚合酶的作用	380
14.6 蛋白质合成	383
14.6.1 蛋白质合成的逐个步骤	388

14.6.2 游离的和与膜结合的多核糖体上的 蛋白质合成	386
14.7 毒物对蛋白质代谢的改变	387
14.8 小结	390
建议读物	391
第十五章 遗传毒物 Daniel S. Grosch	394
15.1 引言	394
15.2 细胞抑制剂	396
15.2.1 特异性纺锤体毒物	396
15.2.2 非特异性物质	401
15.2.3 细胞松弛素	401
15.3 染色体的损害	402
15.3.1 检查方法	402
15.3.2 致效应物质	403
15.3.3 作用方式	405
15.4 基因突变	407
15.4.1 遗传密码的改变	407
15.4.2 检查方法	409
15.4.2 a 高等生物体	409
15.4.2 b 通过哺乳动物的影响所改良的 微生物试验	411
15.4.2 c 哺乳动物细胞培养试验	412
15.4.3 分子现象	413
15.4.4 化学致突变物的类型	415
15.4.4 a 损坏型	415
15.4.4 b 叠加型	416
15.4.4 c 置换型	420
15.4.5 结果的定量与比较	421
15.5 人类关心的大事	424