

第四章 毒作用机制

第四章 毒作用机制

总览

第一节 毒物的ADME过程与靶器官

- 一、从接触部位进入血循环
- 二、从血液循环进入靶部位
- 三、增毒与解毒

第二节 靶分子的反应

- 一、反应的类型
- 二、毒物对靶分子的影响

第三节 细胞调节功能障碍

- 一、细胞应激
- 二、细胞调节功能障碍
- 三、细胞稳态失调

第四节 修复障碍

- 一、损伤修复机制
- 二、修复障碍及其引起的毒作用

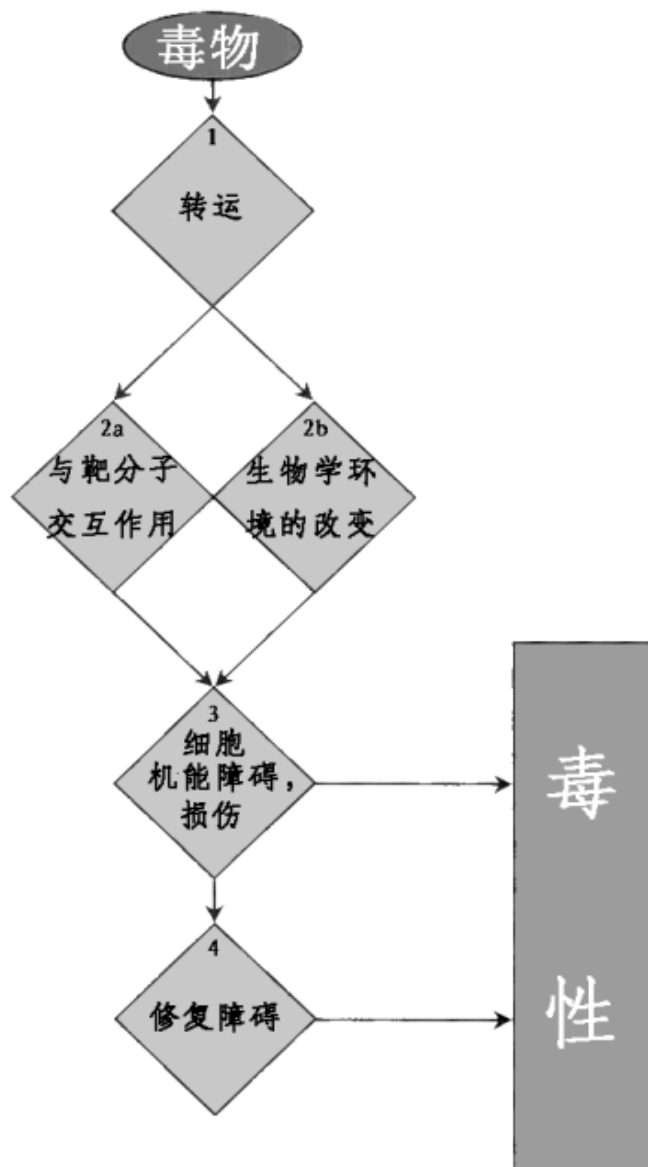
第五节 毒物毒作用的表观遗传机制

- 一、表观遗传调控机制
- 二、毒物毒作用的表观遗传机制

- 一、毒性引起细胞调节功能 障碍
- 二、毒性引起细胞维持功能障碍

5th Edition

从毒物到毒性的表达（毒效）



这章告诉我们什么？

🎵 毒作用机制研究的内容：

🔓 毒物如何进入机体？

🔓 毒物怎样与靶分子相互作用？

🔓 毒物怎样表现其有害作用？

🔓 机体对有害作用的反应如何？



为什么要研究化学物毒作用的机制？ (研究外源化学物毒作用机制的意义)

📢 为更清楚地解释描述毒理学资料、评价特定外援化学物引起有害效应的概率、制定预防策略、设计危害程度较小的药物和工业化学物以及开发对靶生物具有良好选择毒性的杀虫剂提供科学依据；

📢 毒理学作为工具学科，通过对外源化学物机制的研究，有利于人们对机体基本生理和生化过程以及人类某些重要疾病病理过程的进一步认识。

第一节 毒物的ADME过程与靶器官

一、从接触部位进入血液循环

🎵 毒物的吸收

🎵 毒物进入体循环前的消除

二、从血液循环进入靶部位

ECHE吸收-入血液循环-入细胞外间隙-入细胞。

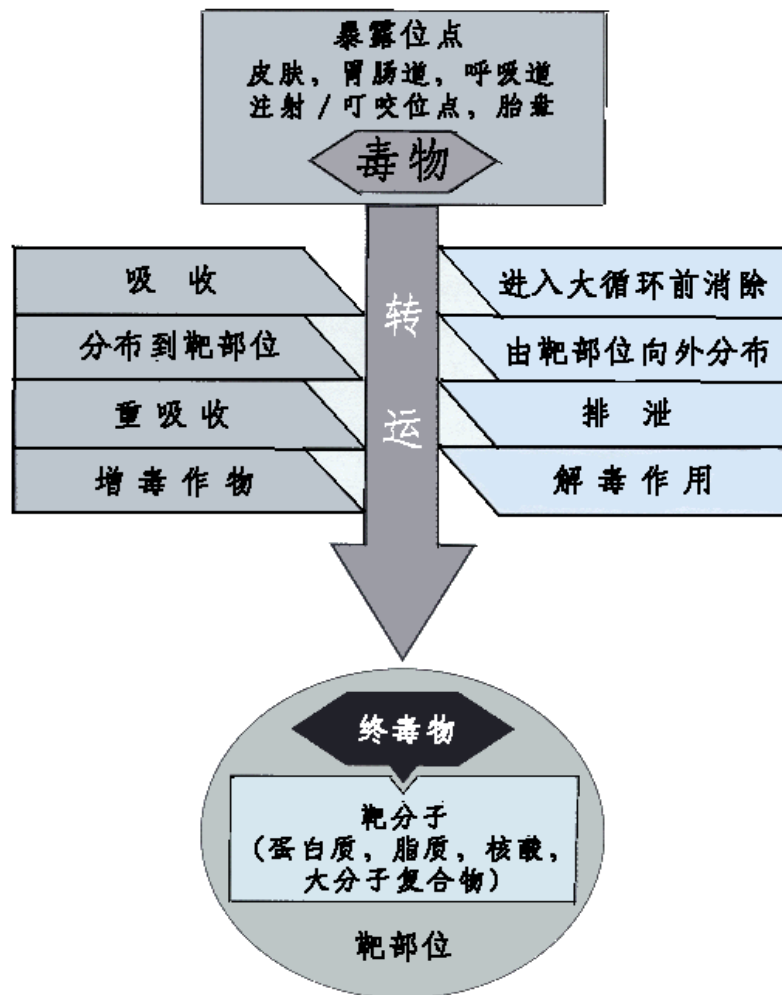
🔴 CHE如何进入细胞？

ECHE血浆中经水相细胞间隙或穿细胞孔道和（或）穿越细胞膜扩散。

⇒ 影响因素：

脂溶性、分子大小与形状、电离度。

⇒ 脂溶性CHE易进入细胞；水溶性CHE局限于细胞外空间。



🎵 促进毒物分布到靶部位的机制

- ① 毛细血管 内皮多孔形
- ② 专一化膜转运
- ③ 细胞器内蓄积 **pH陷阱**
- ④ 可逆性细胞内结合 黑色素

质子化：获得一个氢离子，而带正电，使它具备更强的亲电性。

🎵 妨碍毒物分布到靶部位的机制

P₇₉ (二)

🎵 排泄与重吸收

- 涉及排泄器官——肾和肝
- 排泄物的脂溶性和水溶性
- 肝肾仅能有效清除高亲水性和离子化的化学物的原因
- 非挥发性高亲脂性化学物的消除途径、效率？
- 关于重吸收对化学物脂溶性的要求，
- 尿液的酸碱性对弱有机酸和弱有机碱重吸收的影响
- 转运蛋白作用



三、增毒与解毒

(一) 终毒物的形成与增毒

🎵 终毒物的分类：

✓ 亲电子剂

✓ 自由基

✓ 亲核物

✓ 活性氧化还原反应物

○ 终毒物

是指与内源靶分子（如受体、酶、DNA、微丝蛋白、脂质）反应或严重地改变生物学（微）环境、启动结构和/或功能改变（其结果表现为毒性）的物质。

○ 终毒物可以为：

- 原化学物（母化合物）
- 代谢物
- 活性氧（氮）
- 内源化学物

表 1 终毒物的来源及其类型

1. 原外源化合物作为终毒物

铅离子

河豚毒素

TCDD

异氰酸甲酯

HCN

CO

2. 外源化合物的代谢物作为终毒物

苦杏仁苷

砷酸盐

氟乙酰胺

1, 2-亚乙基二醇

己烷

乙酰氨基酚

CCl₄

苯并(a)芘(BP)

苯并(a)芘(BP)

→ HCN

→ 亚砷酸盐

→ 氟柠檬酸

→ 草酸, 乙二酸

→ 2, 5-己二酮

→ N-乙酰-p-苯醌亚胺

→ CCl₃OO[•]

→ BP-7, 8-二醇-9, 10-环氧化物

→ BP 自由基阳离子

3. 活性氧或活性氮作为终毒物

过氧化氢

敌草快, 阿霉素, 呋喃妥英

Cr(V), Fe(II), Mn(II), Ni(II)

百草枯 → O₂^{-•} + NO[•]

→ 羟基自由基(HO[•])

→ 过氧亚硝基(ONOO⁻)

4. 内源化合物作为终毒物

磺胺类药物 → 白蛋白结合的胆红素

CCl₃OO[•] → 不饱和脂肪酸

CCl₃OO[•] → 不饱和脂肪酸

CCl₃OO[•] → 不饱和脂肪酸

HO[•] → 蛋白质

→ 胆红素

→ 脂质过氧自由基

→ 脂质烷氧自由基

→ 4-羟基壬醛

→ 蛋白羧基

☹增毒或代谢活化

定义：毒物经生物转化为有害产物的过程。

原因及结果：

- 增毒过程使生物学微环境和/或它们的化学结构发生了不利于机体的变化。
- 通过生物转化而获得更有效地与特定受体或酶相互作用的结构特征和反应性。
- 增毒使外源化学物转变为：
 - (1) 亲电物(electrophiles);
 - (2) 自由基(free radicals);
 - (3) 亲核物(nucleophiles);
 - (4) 氧化还原性反应物(redox-active reductants)

增加其反应性，从而更易于与带有重要功能基

👍 亲电物的形成

○ 亲电物

是指含有一个缺电子原子(带部分或全部正电荷)的分子,它能够通过和亲核物中的富电子原子共享电子对而发生反应。

○ 亲电物的形成

☞ 通过插入一个氧原子而产生

☞ 共轭双键形成

☞ 键异裂

☞ 金属的氧化还原

表 2 亲电代谢物产生的毒性

亲电子代谢物	源毒物	催化增毒酶	毒性作用
1. 非离子亲电物			
(1) 醛，酮			
乙醛	乙醇	ADH	肝纤维化（？）
佐美酸葡萄糖醛酸苷	佐美酸	GT→异构化作用	免疫反应（？）
2，5—己二酮	己烷	p450	轴索疾病
(2) α，β—不饱和醛，酮			
丙烯醛	丙烯醇	ADH	肝脏坏死
丙烯醛	丙烯胺	MAO	血管损伤
粘糠醛	苯	多个酶	骨髓损伤
4—羟基壬醛	脂肪酸	脂质过氧化作用	细胞损伤（？）
(3) 苯醌，苯醌亚胺			
DES—4，4′—苯醌	DES	过氧化物酶	致癌作用（？）
N—乙酰基—p—苯醌亚胺	对乙酰氨基酚	p450，过氧化物酶	肝脏坏死
(4) 环氧化物，芳烃氧化物			
黄曲霉素 B ₁ -8，9-环氧化物	黄曲霉素 B ₁	p450	致癌作用
2—氯环氧乙烷	氯化乙烯	p450	致癌作用
溴苯 3，4-环氧化物	溴苯	p450	肝脏坏死
BP-7，8-二醇	苯并（a）芘	p450	致癌作用
-9，10-环氧化物			
(5) 亚砷			
硫代乙酰胺 S 氧化物	硫代乙酰胺	FMO	肝脏坏死
(6) 亚硝基化合物			

(6) 亚硝基—磺胺甲基异噻唑 磷酯	磺胺甲基异噻唑	p450	免疫反应
对氧磷	对硫磷	p450	ChE 抑制
(7) 酰卤化物			
光气	氯仿	p450	肝脏坏死
三氟乙酰基氯化物	氟烷	p450	免疫性肝炎
(8) 硫羰乙酰卤化物			
2, 3, 4, 4—四氯硫丁基 —3—烯醇酸氯化物	HCBD	GST→GGT →DP→C β CL	肾小管坏死
(9) 硫乙烯酮			
氯—1, 2, 2—三氯乙烯 —硫乙烯酮	HCBD	GST→GGT →DP→CC β L	肾小管坏死

2. 阳离子亲电子物

(1) 碳鎓离子

苯甲基碳鎓阳离子	7, 12—DMBA	p450→ST	致癌作用
碳鎓阳离子	DENA	p450→s. r.	

(2) 氮鎓离子

芳基氮鎓离子	AAF, DMAB, HAPP	p450→ST	致癌作用
--------	--------------------	---------	------

(3) 铊离子

表铊离子	1, 2—二溴乙烷	GST	致癌作用
------	-----------	-----	------

(4) 金属离子

二价汞离子	汞元素	过氧化物酶	脑损伤
二水合二氨基铂离子 (II)	顺铂	s. r.	肾小管坏死

注：AAF=2-乙酰氨基芴，ADH=醇脱氢酶，

CC β L=半胱氨酸结合 β 裂解酶； ChE=乙酰胆碱酯酶；

DENA=二乙基亚硝胺； DMAB=N, N-二甲基-4-氨基偶氮苯；

7, 12-DMBA=7, 12-二甲基苯并蒽； DES=二乙基己烯雌酚；

DP=二肽酶； FMO=黄素单加氧酶；

GT=尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶； GGT= γ 谷氨酰基转移酶；

GST=谷胱甘肽硫转移酶； HAPP=杂环芳香胺热裂解产物；

HCBD=六氯丁二烯； p450=细胞色素p450；

ST=磺基转移酶； s.r.=自发重排

X自由基形成

- 自由基 (free radicals)

是独立游离存在的带有不成对电子的分子、原子或离子。是由于化合物的共价键发生均裂而产生。

- 自由基特点:

顺磁性

化学性质活泼

反应性极高

半减期极短 (一般仅能以 μS 计)

作用半径短。

- 自由基在生物学和医学领域的应用

肿瘤、辐射损伤、老化和某些疾病 (白内障、糖尿病、精神病、肺气肿、炎症和缺血性疾病)

中毒机理研究

X自由基的类型
见下页表。

表 3: 与生物体系有关的自由基类型

自由基类型	实例	评价
1.以氢为中心	H 原子 (一个质子, 一个电子)	从含碳化合物抽取 H 原子常启动自由基链式反应, 例如 $\cdot\text{OH}$ 能通过从膜脂肪酸侧链抽出 H 而启动脂质过氧化: $\text{LH} + \cdot\text{OH} \rightarrow \text{L}\cdot + \text{H}_2\text{O}$
2.以碳为中心	三氯甲基自由基 ($\cdot\text{CCl}_3$)	通过 H 抽取反应形成的膜脂质中的碳中心自由基 ($\text{L}\cdot$), 为 CCl_4 毒性的主要动因。
3.以硫为中心	烷硫自由基 $\text{R}-\text{S}\cdot$	巯基化合物氧化时产生的活性自由基 (由过渡金属促发)
4.以氮为中心	苯基二肼自由基 $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}=\text{N}\cdot$	参与苯肼的红细胞毒性
5.以氧为中心	无机: 超氧阴离子 ($\text{O}_2\cdot^-$) 羟基自由基 ($\cdot\text{OH}$) 有机: 烷氧自由 ($\text{L}\text{O}\cdot$) 烷过氧自由基 ($\text{L}\text{O}_2\cdot$)	氧化应激自的主要动因: $\cdot\text{OH}$ 十分活跃, $\text{O}_2\cdot^-$ 较弱 由 $\text{L}\cdot$ 与 O_2 反应产生 ($\text{L}\text{O}_2\cdot$), 或由金属依赖的脂质过氧化产物破坏产生 $\text{LO}\cdot$ 和 $\text{L}\text{O}_2\cdot$, 任何碳中心自由基通常迅速与 O_2 反应产生过氧自由基, 如: $\cdot\text{CCl}_3 + \text{O}_2 \rightarrow \text{CCl}_3\text{O}_2\cdot$ (三氯甲基过氧自由基)
6.过渡金属离子	$\text{Cu}^+/\text{Cu}^{2+}$, $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ $\text{Ti}^{3+}/\text{Ti}^{4+}$	接受和供给电子的能力使它们成为自由基反应的重要催化剂

注: O_2 本身是自由基, 双原子氧分子有 2 个不同配对电子, 所以氧经单电子还原为 $\text{O}_2\cdot^-$ (一个不配对电子) 和双电子还原为 H_2O_2 (没有不配对电子), 故 H_2O_2 不是合格的自由基, 虽然它能形成 $\cdot\text{OH}$ 而成为重要的氧化剂。

- 活性氧 (reactive oxygen species, ROS)
是一个集合名词, 包括:
氧中心自由基: $O_2\cdot$ 和 $\cdot OH$
非自由基衍生物: H_2O_2 、单线态氧 Δg 、
次氯酸 ($HOCl$)
过氧化物、氢过氧化物
内源性脂质
外源化学物的环氧代谢物
这些含有化学性质活泼的含氧功能基团。

○ 介绍几种主要的活性氧

1. 单线态氧

Δ 单线态氧 (ΔgO_2)

Σ 单线态氧 ($\Sigma g+O_2$)

2. 超氧阴离子自由基

3. 过氧化氢 (H_2O_2)

4. 羟基自由基 ($\cdot OH$)

5. 臭氧 (O_3)

6. 氮的氧化物 [NO 、 NO_2 、过氧亚硝基 ($ONOO^-$)]

7. 次氯酸 ($HOCl$)

👉 自由基的来源

1. 生物系统产生的自由基

- 1) 胞浆中的小分子：儿茶酚胺类、黄素类、四氢喋呤类、醌类自氧化过程可促使 O_2 的还原而产生氧自由基。
- 2) 胞浆蛋白质：某些胞浆酶如黄嘌呤氧化酶可通过酶促循环而直接还原分子氧自由基及 H_2O_2 ，可能还有羟基自由基。
- 3) 膜酶活性反应
- 4) 吞噬细胞的吞噬过程及“呼吸爆” (respiratory burst)
- 5) 过氧化酶体
- 6) 线粒体电子传递过程
- 7) 微粒体电子传递系统

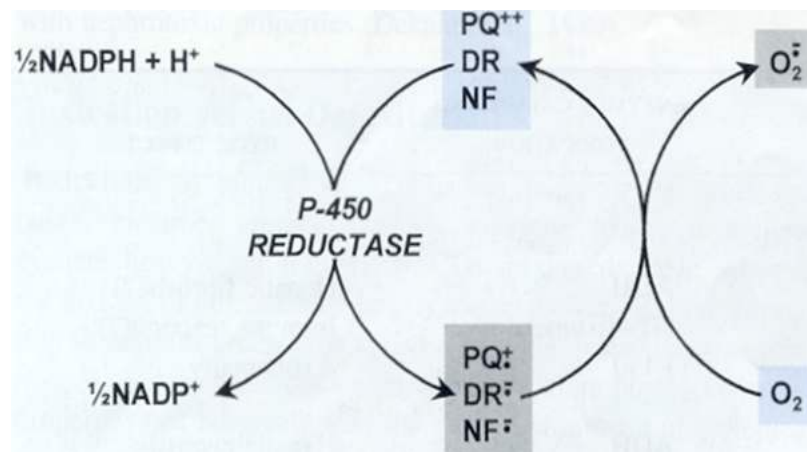
2. 外源化学物的氧化还原代谢产生自由基

百草枯 (PQ^{++})

阿霉素 (DR)

呋喃妥英 (NF)

PQ^{++} , DR, NF 产生的 $O_2 \cdot^-$ 不是这些外源物质毒作用过程的最终阶段, 因为 $O_2 \cdot^-$ 能产生反应性更强的羟基自由基。



👍 亲核物的形成

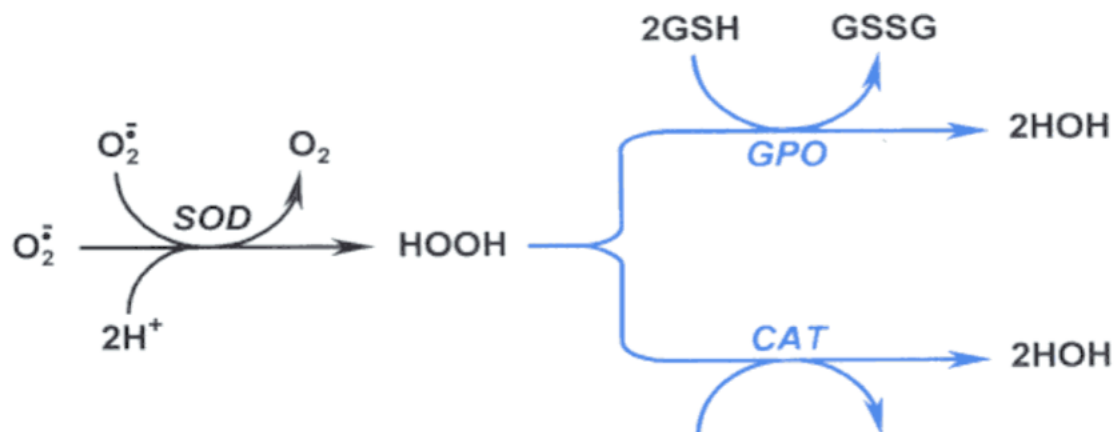
是毒物活化作用较少见的一种机制。如苦杏仁经肠道细菌 β -糖苷酶催化形成氰化物。

👍 活性氧化还原还原反应物的形成

氧化还原循环形成的外源性自由基以及 O_2^- 和 $\cdot NO$ 能还原结合于铁蛋白的 $Fe(III)$ ，随后以 $Fe(II)$ 形式将其释放，由此形成的 $Fe(II)$ 催化 H_2O_2 形成

（二）解毒

1. 无功能基团毒物的解毒：I、II相代谢解毒。
2. 亲核物的解毒：在亲核功能基团上的结合反应解毒
3. 亲电物的解毒：谷胱甘肽结合
环氧化物水化酶催化
金属离子由金属硫蛋白形成复合物
4. 自由基的解毒（仅举此例子，下页）
5. 蛋白质毒素的解毒



超氧化物歧化酶（SOD），谷胱甘肽氧化酶（GPX）和过氧化氢酶（CAT）对超氧阴离子自由基（ $O_2^{\cdot-}$ ）的解毒作用

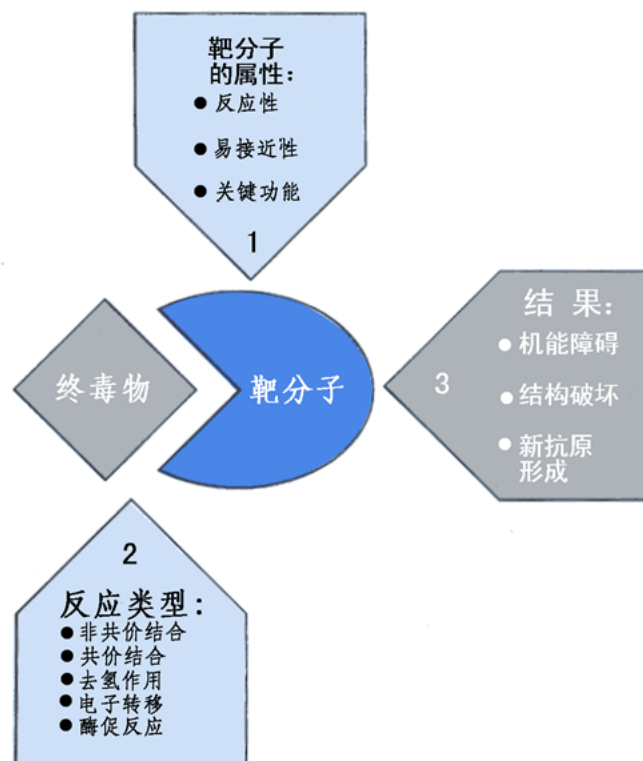
☹️ 解毒过程失效

1. 解毒能力耗竭（解毒酶、共底物、抗氧化剂）
2. 解毒酶失活
3. 某些结合反应被逆转
4. 解毒过程产生潜在的有害副产物



第二节 （终毒物与）靶分子的反应

✂ 终毒物和靶分子的反应是毒性发展的第二阶段



♪所有内源性分子都是毒物的潜在靶分子。

♪作为靶分子的条件：

- ✓合适的反应性；
- ✓合适的空间结构；
- ✓接触足够的终毒物浓度；
- ✓位于反应活性化学物临近或接近其形成部位（酶）

♪某种毒物引起毒性的靶分子的确认：

- ✓终毒物与靶标反应并对其功能产生不良影响；
- ✓终毒物在靶部位达到有效浓度；
- ✓终毒物以某种机制与所观察的毒性相关的方式改变靶标分子。

本节掌握:

一、反应类型

- (一) 非共价结合
- (二) 共价结合
- (三) 去氢反应
- (四) 电子转移
- (五) 酶促反应

二、毒物对靶分子的影响

- (一) 靶分子功能失调
- (二) 靶分子的结构破坏
- (三) 新抗原形成



一、反应的类型

(一) 非共价结合(noncovalent binding)

🎵定义:

通过非极性交互作用或氢键与离子键等非共价结合方式与膜受体、细胞内受体、离子通道和某些酶等靶分子结合。

🎵特点:

- 毒物原子的空间排列使其与内源性分子的互补部位结合。
- 非共价键结合的键能相对较低, 因此是**可逆的**。

🎵 非共价结合的例子：

- 番木鳖碱 (strychnine) 与脊髓运动神经元甘氨酸受体的结合
- TCDD与芳烃受体的结合
- 蛤蚌毒素 (saxitoxin) 与钠通道的结合
- 佛波酯与蛋白激酶C的结合
- 杀鼠灵 (warfarin) 与维生素K2, 3-环氧化物还原酶的结合

2. 共价结合 (covalent binding)

是**不可逆**的，这种结合持久地改变内源分子，具有重要的毒理学意义。

- 亲电子剂（电荷/半径比，软、硬）

- 中性自由基（如： $\text{HO}\cdot$ 、 $\text{NO}_2\cdot$ 和 $\text{Cl}_3\text{C}\cdot$ ）

- **亲核毒物**：倾向于与亲电性内源分子反应（体内亲电物罕见，只有少数亲核物与体内亲电内源物反应）例子：胺类、胍类与吡哆醛共价反应；一氧化碳、氰化物、硫化氢、叠氮化物与Hb中的Fe形成的配位共价键。

3. 去氢反应

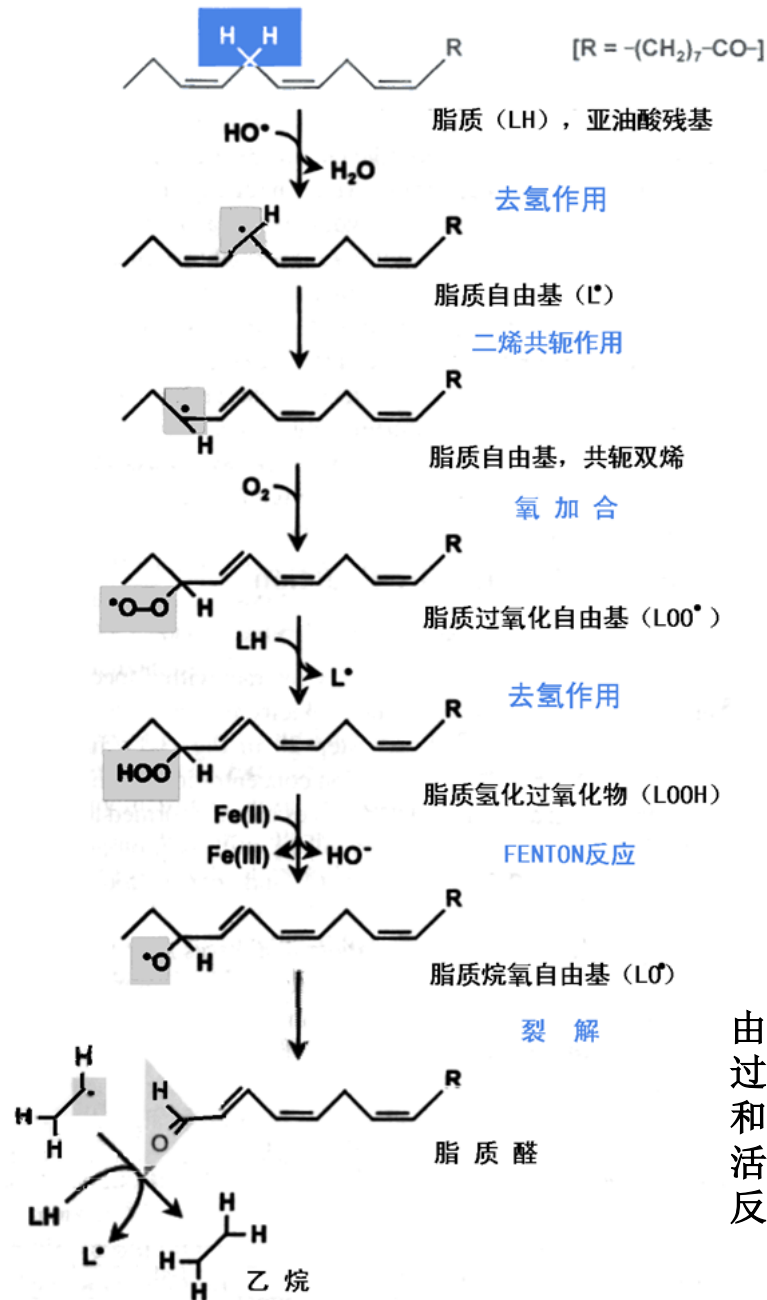
(hydrogen abstraction) (自由基作用)

Y 自由基迅速引起内源性分子去氢，生成新的**内源性自由基**。

Y 使游离氨基酸或氨基酸残基的CH₂基团去氢，转变为羰基化合物，并进一步与胺类化合物反应，形成**DNA或蛋白质交联**。

Y 自由基脱氧核糖去氢并产生C-4' 自由基，引发**DNA链断裂**

Y 脂肪酸去氢产生脂质自由基启动**脂质过氧化**



由羟基自由基 (HO•) 启动的脂质过氧化反应。许多产物, 如自由基和 α , β -不饱和醛, 都具有反应活性, 而其它产物如乙烷, 不具有反应活性却是脂质过氧化的指示剂

4. 电子转移(electron transfer)

如化学物能将血红蛋白中的Fe (II) 氧化为Fe (III) , 形成高铁血红蛋白血症。

5. 酶促反应(enzymatic reaction)

少数毒素(蓖麻蛋白、细菌毒素、白喉毒素等)通过酶促反应作用于特定靶蛋白上。

二、毒物对靶分子的影响

(一) 靶分子功能失调

○ 对蛋白质靶:

∞ 活化靶蛋白分子，模拟内源性配体

∞ 抑制靶分子的功能（酶、受体、通道、复合物）

○ 对DNA靶:

干扰DNA的模板功能，化学物与DNA共价结合引起复制期间核苷酸错配。

(二) 靶分子结构的破坏

形成加合物

发生交联

断裂

改变内源性分子的一级结构

(三) 新抗原形成

第三节 细胞调节功能障碍

引言

☞毒物与靶分子反应并导致细胞功能损害，是毒性发展过程的第三阶段。

☞细胞功能障碍的顺序：

外界有害刺激（毒物）

细胞——细胞应激——细胞损伤加重——细胞调节功能障碍——细胞稳态失调——细胞死亡

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/436055054050011001>