

多核芳烃致癌 K、L 和 Bay 区理论研究

白 迺 彬

(中国科学院上海冶金研究所)

多核芳烃的电子结构和致癌活性的研究是量子生物化学的一个重要课题。从 1938 年 Schmidt 开始,经过 Pullman、Herndon、Berger 等人的工作,一直延续至今。量子生化工作者不断改进自己的计算方法,寻找描述致癌活性更为有效的结构指数,分析分子中的致癌关键部位,于是出现了 K、L 和 Bay 区理论。这些理论与致癌物质体内代谢作用的实验工作一起,加深了人们对致癌物质分布及致癌历程的了解,从而为防癌工作提供了依据。

一、K、L 区理论

多核芳烃是煤焦油中的主要成分,燃料和烟草的不完全燃烧向大气释放大量的多核芳烃。最初,根据流行病学的调查,人们感到癌症与某些多核芳烃有联系。50 年前 Cook 等通过在老鼠体内做的实验,首先报道了纯芳香烃致癌。以后,又用几十种芳香烃做了动物试验。根据当时的实验结果,1938 年 Schmidt 等认为:具有致癌活性的芳香烃,可能存在某种区域,它具有最高的电子密度,易于进行亲电子反应,作用于细胞受体之上。他们用价键法计算了 π 电子自由价作为结构指数,通过比较,发现致癌活性与蒽和类似分子的 9、10 位有关,也与菲和类似分子的 9、10 位双键有关。后来,就把它分别叫做 L 区和 K 区。图 1 示出苯并 [a] 蒽的

L 区和 K 区。

在 50 年代 Pullman^[1] 等完整地阐述了芳香烃致癌的 K、L 区理论。他们认为:诱发癌的反应应该发生在 K 区的双键上,而在 L 区的反应则不是活性的。他们应用 HMO 法计算了 K 区、L 区的结构指数,并用以关联致癌活性,起初十分失望,没有一种简单的指标是有效的。后来,他们选择了一种复合指标来标志反应能力。对 K 区用键定域能(扰乱一个共轭分子的电子结构,使一对 π 电子定位在两个相邻碳原子间所需能量)和碳定域能(使两个电子定位在发生反应的一个碳原子上因而不参与共轭所需能量)之和;对 L 区用对位定域能(使两个电子同时定位在碳原子所需能量)与碳定域能之和。1955 年,他们提出了定量的判据:一个致癌芳香烃必须具有 K 区,其复合指数应小于 3.31β (β 为共振积分,其值约为 20 千卡/克分子),如果分子还有 L 区,则 L 区的复合指数须大于 5.66β 。它不但成功地划分了已知有致癌活性的芳香烃分布区域,而且还对未知物做了预见。如二苯并 [a, j] 蒽,当时尚不明确它是否致癌,经过计算,正确地判别为致癌物,后来,为实验所证实。K、L 区理论因此为当时人们接受。

鉴于 Pullman 的复合指数比较复杂,1967 年 Memory 用 HMO 法计算并提出了一种超离域能力指数 I_K 和 I_L 来标志 K 区和 L 区的反应能力。原子 r 的超离域能力 S_r 定义为:

$$S_r = 2 \sum_i \frac{C_{ir}^2}{m_i}$$

式中 C_{ir} 是原子 r 在 MO_i 中的系数,而 m_i 则

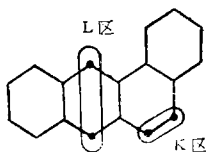


图 1 苯并 [a] 蒽的 L 区和 K 区

来自于 MO 能级公式的系数项:

$$\varepsilon_i = \alpha + m_{i\beta}$$

I_K 和 I_L 即为 K 区和 L 区的两个原子超离域能力之和。应用这样简单的指数可以得到与 Pullman 同样好的结果。如果一个芳香烃是致癌的,那么其分子必须有一个 K 区,而且必须 $I_K \geq 2.05(I/\beta)$; 如果分子中还包含有 L 区, I_L 必须 $\leq 2.30(I/\beta)$ 。

1962年 Arcos 从另一角度批评 K 、 L 区理论。指出:用单一电子因素来关联致癌能力,过于简略,分子的几何因素也应有所贡献。他假定:平面芳烃分子在细胞受体上的活动是落于某一定大小和一定形状区域内的,分子面积过大,将不利于反应部位相接触;分子面积过小,易于从反应区脱附,使反应机会减少。他用一个包围分子的最小矩形 $a \times b$ 之积标志芳烃分子参加反应的障碍面积。他统计了74种芳香烃致癌活性,找到致癌能力最强时,分子障碍面积约 120 埃²。

随着量子化学计算的发展,有人认为 Pullman 所用的 HMO 法过于简略,而用自洽场(SCF)法重新计算多核芳烃的结构指数。但是,这些计算,对于已做过致癌能力试验的六个环以上的芳香烃,工作量太大而难于进行。可是,1974年 Herndon^[2] 发现对于多核芳烃,Pauling 键级和 SCF 定域能之间存在良好的线性对应关系(相关系数为 0.995),故可考虑用 Pauling 键级代替 SCF 定域能来表示 K 、 L 区的反应

能力。他用 Pauling 键级并综合考虑了分子的几何条件,计算了 58 个已知致癌芳烃的致癌活性指数,建立了第一个定量估计多核芳烃致癌活性的公式:

$$\text{致癌活性 Iball 指标} = -47.8 + 274.15P_K - 179.1P_L - 4.3\Delta \quad (1)$$

式中 P_K 和 P_L 分别为 K 区、 L 区之 Pauling 键级, Δ 是分子总碳原子数与 24 之差, 24 代表具有最强致癌能力的多核芳烃所具有碳原子统计平均数。Herndon 的计算结果,与实验结果大致符合。

二、Bay 区理论

虽然 K 、 L 区理论工作者经过 20 多年的努力,计算日臻完善,并且计算结果与致癌活性实验大致相符。但是,它并没有指明,多核芳烃进入人体后,形成什么和怎样形成最终致癌物质。遗憾的是,根据 K 区理论提供的线索,合成出来的 K 区环氧化物,总是致癌活性较低。实验的失败使人们对 K 区理论产生怀疑。1974年 Sims^[4] 等通过实验观测指出:多核芳烃的关键代谢位置可能不在 K 区,而在其它区域。以后不断有新的实验结果报道^[3]。Sims^[4]、Weinstein^[5]、Levin^[6] 研究了苯并[a]芘: Levin^[7]、Wood^[8] 等研究了苯并[a]蒽: Wood 等^[9,10] 研究了二苯并[a,h]蒽和蒽,都发现反应并不在 K 区,而在 Bay 区进行,如图 2 所示。

由图 2 可见,处于 Bay 区的苯并[a]芘的

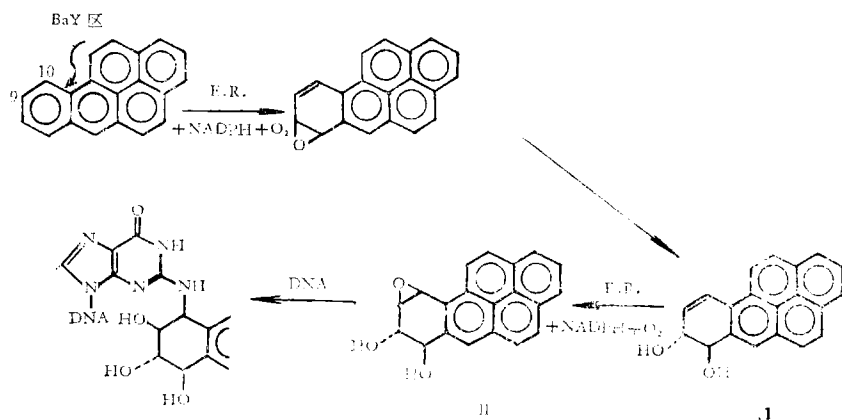


图 2 多核芳烃致癌反应 Bay 区历程
(II 为最终致癌物质; E. R. 是内质网)

9,10位间键的特性对致癌反应有关键作用。于是出现了 Bay 区致癌理论,引起了量子生化工作者的兴趣。1978 年 Berger 等^[1]应用 Bay 区的原子超离域能力指数粗略地划分了 23 个多核芳烃的致癌能力大小,结果略优于 K 区和 L 区的计算值。其结果列于表 1。

表 1 Bay 区超离域能指数 I_B 与致癌活性对应表		
化 合 物	I_B	致 癌 活 性
二苯并 [a, i] 蒽	2.407	++++
二苯并 [a, h] 蒽	2.390	++++
苯并 [a] 丁省	2.375	-
三苯并 [a, e, i] 蒽	2.361	++
苯并 [a] 蒽	2.358	++++
二苯并 [a, l] 蒽	2.335	+++
苯并 [a] 蒽	2.333	+
二苯并 [a, h] 蒽	2.318	++
苯并 [g] 蒽	2.309	++
二苯并 [a, c] 蒽	2.308	+
二苯并 [a, i] 蒽	2.307	+
己省	2.303	?
苯并 [e] 蒽	2.301	+
三亚苯	2.275	-
戊省	2.275	-
蔡并 [2, 3-b] 蒽	2.274	++
蒽	2.273	-
菲	2.272	-
苯并 [b] 蒽	2.264	-
蒽	2.261	+
丁省	2.242	-
苯并 [c] 菲	2.238	+
蒽	2.205	-
蔡	2.177	-

这说明:量子生化计算必须根据实验结果加以修正和发展;而另一方面它也为实验工作者提供许多思路和计算工具,向更深的层次揭示致癌历程的奥秘。

三、多核芳烃致癌能力的参数图

前已说明,为了关联多核芳烃的致癌能力,不但要考虑关键区域的电子因素,还要同时考虑几何因素。在 Berger 和 Herndon 工作的基础上,我们尝试用参数图分析的方法^[12],对 58 个多核芳烃进行致癌能力的区域划分,进一步

探讨 Bay 区致癌理论。

现已对 58 个多核芳烃做过致癌能力的试验^[2]。其中有 22 个化合物注射到试验动物上产生肉瘤,或者对试验动物进行皮试时,产生乳腺癌和皮癌。特别其中有 10 个致癌化合物研究较为仔细,且它们的致癌能力较强,其 lball* 指标列于表2。当我们分析这 58 种多核芳烃的分子结构时,首先看到有 14 种化合物没有 Bay 区,它们之中绝大部分没有致癌能力,少部分即使有致癌能力,也不明显。另外有三种化合物,四苯并蔡、二苯并 [c, g] 菲、二苯并 [b, g] 菲,虽有 Bay 区,但因存在较大空间障碍,使上述 Bay 区致癌历程难于进行,也没有致癌能力。情况列于表 2。余下 41 种化合物的致癌能力的参数示于图 3:

图 3 多核芳烃致癌能力键参数图

●——(-), ▲——(+)(++), ■——(+++)(++++)

图 3 纵坐标 S 是多核芳烃分子参加反应的障碍面积 (Incumbrance area)。在计算时,应用了以下参数:芳烃相邻碳原子距离为 1.41 埃;芳环间在单键相连时,C—C 键长取 1.54 埃;芳环上 C—H 基的 Van dev Waals 直径为 3.70 埃。为了易于比较,计算时所有多核芳烃皆取平面。图 3 横座标 P_B 是 Bay 区的 Pauling π 键级,为表征 Bay 区键定域能的键参数。

从图3可以明显看出,多核芳烃的致癌能力

* 癌发生率的指标。

表 2 多核芳烃致癌活性区域分布表

无 Bay 区		(-) 区				(+) (++) 区				(+++)(++++) 区**	
化 合 物	活性	化 合 物	P	S	活性	化 合 物	P	S	活性	化 合 物	活性
萘	(-)	三 亚 苯	0.656	108	(-)	菲	0.600	79	(+)	苯并 [a] 蒽	(++++)
蒽	(-)	二苯并 [e,l] 蒽	0.526	126	(-)	蒽	0.625	95	(+)	二苯并 [a,l] 蒽	(++++)
丁省	(-)	苯并 [a] 丁省	0.556	127	(-)	苯并 [c] 菲	0.625	98	(+)	二苯并 [a,h] 蒽	(++++)
戊省	(-)	二苯并 [a,c] 蒽	0.546	134	(-)	苯并 [a] 蒽	0.571	106	(+)	二苯并 [a,i] 蒽	(++++)
蒽 [2,1-a] 蒽	(-)	二苯并 [a,l] 丁省	0.563	137	(-)	二苯并 [a,i] 蒽	0.583	116	(+)	二苯并 [a,e] 蒽	(+++)
花	(-)	三苯并 [a,c,i] 蒽	0.563	142	(-)	苯并 [c] 蒽	0.615	116	(+)		
萘 [2,3-e] 花	(-)	四苯并 [a,c,h,i] 蒽	0.550	145	(-)	苯并 [e] 蒽	0.545	118	(+)	苯并 [b] 蒽	(-)
萘 [2,3-a] 丁省	(-)	苯并 晕苯	0.588	145	(-)	苯并 [g] 蒽	0.571	119	(++)		
戊菲	(-)	苯并 [a] 戊省	0.545	148	(-)	二苯并 [a,b] 蒽	0.583	119	(++)		
蒽	(+)	二苯并 [a,i] 丁省	0.563	149	(-)	菲并 [2,3-b] 蒽	0.572	126	(+)		
晕苯	(+)	二苯并 [a,h] 花	0.750	157	(-)	萘并 [2,3-b] 蒽	0.750	129	(++)		
苯并 [1,12] 花	(+)	二苯并 [a,h] 戊省	0.550	158	(-)	三苯并 [a,e,i] 蒽	0.630	165	(++)		
蒽 蒽 蒽	(+)	二苯并 [a,c] 丁省	0.529	158	(-)						
佩蒽	(+)	苯并 [c] 戊菲	0.588	158	(-)	蒽	0.615	110	(-)		
		二苯并 [a,l] 戊省	0.550	171	(-)	皮蒽	0.652	150	(-)		
四苯并萘*	(-)	四苯并丁省	0.571	171	(-)						
二苯并 [c,g] 菲*	(-)	三苯并 [a,e,i] 丁省	0.583	171	(-)						
二苯并 [b,g] 菲*	(-)	二苯并 [b,k] 花	0.714	172	(-)						
		二苯并 [1,2-b,k] 蒽	0.542	179	(-)						
		四苯并 [a,e,hi,gr] 戊省	0.636	184	(-)						
		二苯并 [2,3-bh] 蒽	0.731	188	(-)						
17	12	21			21	21			19	6	5

* 分子 Bay 区有空间障碍

** P、S 数值见表 3

依其结构不同,分为三个区域。致癌能力 Iball 指标大于 50 者居于中央;致癌能力 Iball 指标在 0—50 之间的,在它的外围,无致癌能力的在更外围。大致是:由 Bay 区 Pauling π 键级 $P_0 = 0.667$, $S_0 = 120$ 埃²向外,沿辐射方向,致癌能力由强变弱,到失去致癌能力,呈现十分有趣的分布。我们将实验活性数据和图 3 分布点对应列于表 2 中。对于 58 个多核芳烃,有出入的有 8 个,占 1/7,出入较大的,仅有苯并 [b] 蒽、皮蒽、蒽三个化合物,皆比前人的划分为好。图 3 所示分界线方程将由下面导出。

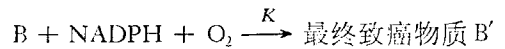
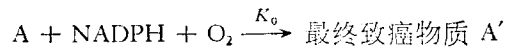
四、Bay 区 π 键级、分子大小与致癌能力关系

基于图 3 的致癌能力分布情况,我们有理由假设,在 $P_0 = 0.667$, $S_0 = 120$ 埃²区附近存在一假想的化合物 A,它的致癌能力最大,若其

致癌反应速度常数为 K_0 ,便有:

$$K_0 = \frac{KT}{h} \exp[-G_0^*/RT] \\ = \frac{KT}{h} \exp[-\Delta H_0^*/RT] \exp[\Delta S_0^*/R] \quad (2)$$

若有一多核芳烃 B 与 A 同时进入人体,将与体内的 NADPH 和 O_2 产生相似平行竞争反应,生成各自的最终致癌物质。用下式表示:



令 K 为第二个反应常数:

$$K = \frac{KT}{h} \exp[-G^*/RT] \\ = \frac{KT}{h} \exp[-\Delta H^*/RT] \exp[\Delta S^*/R] \quad (3)$$

求(3)/(2),则有:

$$K/K_0 = \exp[-\Delta G^*/RT + \Delta G_0^*/RT] \quad (4)$$

进一步对方程(4)进行级数展开,作为一级近似,取其前两项,得:

$$\begin{aligned} K/K_0 &= 1 - (\Delta G^\ddagger - \Delta G_0^\ddagger)/RT \\ &= 1 - [\Delta H^\ddagger - \Delta H_0^\ddagger]/RT \\ &\quad + [\Delta S^\ddagger - \Delta S_0^\ddagger]/R \end{aligned} \tag{5}$$

式中活化焓一项一般与能量有关。对于我们所考虑的反应体系,可取其正比于 Bay 区的定域能或 π 键级。活化熵项对于我们所考虑的体系与几何因素有关,可取其正比于分子障碍面积。对于一系列相似反应,比例数可视为近似相等,于是式(5)经整理为:

$$\begin{aligned} K &= K_0 - a\Delta P_B - b\Delta S \\ &= K_0 - a|P - P_0| - b|S - S_0| \end{aligned} \tag{6}$$

式中 a 、 b 皆为正的常数。当取 lball 致癌能力指标正比于上述反应速度常数 K ,并将 10 个经过较仔细实验研究的多核芳烃化合物之 lball 值, P_B 、 S 值依式(6)做最小二乘法线性拟合,得到 a 、 b 和 K_0 值,即有:

$$\text{lball} = 91.7 - 728\Delta P_B - 1.11\Delta S \tag{7}$$

当 lball 为 50 和 0 时,即为图3中分界线方程。

式(7)之计算值与实验值并列于表 3,示于图 4。由表 3 可看到符合良好。经计算实验值与计算值之相关系数达到 0.975。应该指出:皮葱、苣和苯并 [b] 葱,根据 Bay 区理论分子存在 Bay 区,能量上也接近 $P_0 = 0.667$,分子大小接近 120 埃²,似乎应有较强之致癌活性。现据式(7)计算之 lball 值亦列入表 3,以期引起实验工作者的注意。

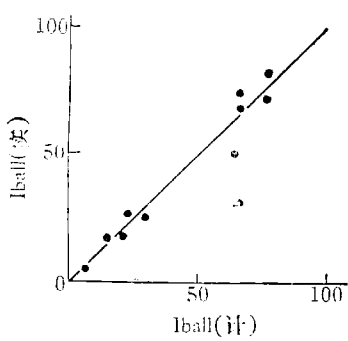


图 4 多核芳烃致癌能力计算值实验值相关性图

表 3 多核芳烃致癌能力计算值与实验值比较表

化 合 物	P_B	S 埃 ²	lball(实)	lball(计)
苯并 [a] 葱	0.571	106	5	6
三苯并 [a,e,i] 苣	0.630	165	17	15
苯并 [g] 葱	0.571	119	18	21
二苯并 [a,h] 葱	0.583	119	26	29
苯并 [2,3-b] 苣	0.750	129	27	22
二苯并 [a,e] 苣	0.647	132	50	64
二苯并 [a,h] 苣	0.692	127	68	66
苯并 [a] 苣	0.667	106	72	76
二苯并 [a,i] 苣	0.643	129	74	65
二苯并 [a,l] 苣	0.687	119	82	77
苯并 [b] 葱	0.636	127	(-)	60
苣	0.615	110	(-)	43
皮葱	0.651	150	(-)	43

五、结 语

我们用式(1)和式(7)同时计算表 3 中所列之前十种致癌化合物 lball 指标,与实验值比较,各自的相关性列于表 4:

表 4 致癌能力计算值与实验值相关性表

	本 文	Herndon ^[2]
区	Bay	K, L
参 数	2	3
平均离差	±1.8	±8.2
最大离差	±14	±25
r	0.975	0.935

由表 4 明显看出:由 Bay 区历程导出之式(7)比由 K、L 区历程导出之式(1)计算值更接近于实验数据,且式(7)比式(1)所用参数为少,物理意义更加明确。应用式(1)划分致癌能力分布区域时,有 15 个未能测出有致癌能力的 lball 值计算反为正值,大约占总数 1/4 以上。因此,我们的计算表明: Bay 区历程比较合理。

从多核芳烃的拓扑来看,有 L 区的分子或者无 Bay 区,或者 Bay 区 Pauling π 键级与 $P_0 = 0.667$ 有较大偏离。因此, K、L 区指标之综合可能在若干化合物中与 Bay 区指标有粗略的对应性。这或许是早期 K、L 区理论计算与实验值大致相符的巧合之点。

由式(7)来看, a 大于 b , 说明反应的电子因素所起的作用比几何因素所起的作用为重要, 只有当分子过大或过小时, 第三项才是有意义的因素。

致癌反应不在定域能更小的K区, 而在Bay区进行, 本身是一个耐人寻味的理论问题。随着多核芳烃体内代谢作用的实验工作的深入进行, 这个谜将逐步揭开, K、L区和Bay区的孰是孰非才能最后搞清楚。

参 考 文 献

[1] Pullman, A. et al.: *Adv. Cancer Res.*, **3**, 117, 1955.

- [2] Herndon, W. C.: *Int. J. Quantum Chem.*; Quantum Biology Symp., **1**, 123, 1974.
[3] Miller, E. C.: *Cancer Res.*, **38**, 1487, 1978.
[4] Sims, P. et al.: *Nature*, **252**, 326, 1974.
[5] Weinstein, I. B. et al.: *Science*, **193**, 592, 1976.
[6] Levin, W. et al.: *Cancer Res.*, **37**, 2721, 1977.
[7] Levin, W. et al.: *Cancer Res.*, **38**, 1705, 1978.
[8] Wood, A. W. et al.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **72**, 680, 1976.
[9] Wood, A. W. et al.: *Cancer Res.*, **38**, 1976, 1978.
[10] Wood, A. W. et al.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **78**, 847, 1977.
[11] Berger, G. D. et al.: *Tetrahedron Letters*, **3**, 231, 1978.
[12] 陈念始: 《键参数函数及其应用》, 科学出版社, 1976.

[本文于1979年2月26日收到]

免 疫 球 蛋 白 的 结 构 与 功 能*

周 虞 灿

(中国科学院西北高原生物研究所)

免疫球蛋白(简称Ig), 在人体上已发现有五类: IgG、IgA、IgM、IgD及IgE。根据结构和功能的差异, 有的又细分为若干亚类, 如IgG分为IgG1、IgG2、IgG3、IgG4等。

五类Ig中, IgG含量最多, 功能了解得最详尽, 结构也研究得最清楚。60年代, 基于化学法和酶解法的研究, 提出Ig分子的四链化学结构。70年代运用物理学方法, 又提出以同源辖区(homology domain)为基本单位的Ig分子三维结构。目前Ig的结构离全部弄清尚早, 但已取得相当满意的结果, 并提出了不少关于结构的新概念。

本文在叙述抗体结构时, 以“碎片”(fragment)代表酶解产物, 如Fab碎片, Fc碎片等; 小于碎片或肽段的称为区段(region), 简称“区”, 如不变区, 可变区, 绞链区(hinge region), 变换区(switch region)等; 比区段更小的肽段称“片段”(segment), 如超可变片段。

一、Ig的基本结构

基本结构模型 Ig通常由二种肽链组

成, 分子量大的(约50000)叫重链(简称H链: Heavy), 分子量小的(约25,000)叫轻链(简称L链: Light)。在聚合的Ig中(如聚合的IgA和IgM), 还有第三种肽链, 与聚合有关, 故称J(Join)链, 分子量约15,000, 轴比17.9, 富含半胱氨酸, 它连接在 α 或 μ 链倒数第二个半胱氨酸残基上。

任一单体Ig分子都由二条相同的H链和二条相同的L链组成, “四链结构”由此得名。两条H链通过二对二硫键共价维系, 两条L链分别与H链配对, 由一对二硫键在L链C端处与H链共价相连, 形成左右对称的分子结构(图1)。自从电镜和X线衍射法等引入这一研究领域以来, 对四链结构的认识更加丰富。图1是IgG分子“Y”形的基本结构模型^[1], 连接 C_{H1} 和 C_{H2} 的肽段(图中粗线所示)就是IgG分子的“绞链区”, 约含25个氨基酸残基, 其中以脯氨酸比例最高。绞链区有较大的柔性, C端部位易受蛋白水解酶作用、横切成二部分, 如用木

* 1980年3月第三次修改稿。