

DOI: 10.7524/AJE.1673-5897.20220222005

姜允申. 量子毒理学的理论依据、研究方法与未来发展[J]. 生态毒理学报, 2022, 17(6): 472-476

Jiang Y S. Quantum toxicology: Theory basis, research methods, future development [J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 2022, 17(6): 472-476 (in Chinese)

## 量子毒理学的理论依据、研究方法与未来发展

姜允申\*

南京医科大学机构公共卫生学院毒理学系, 南京 211166

收稿日期: 2022-02-22 录用日期: 2022-08-31

**摘要:** 量子是现代物理的重要概念, 是推动物质世界运动的基础。量子力学是研究微观粒子运动规律的学科, 它主要研究原子、分子以及原子核和基本粒子的结构、性质的基础理论。所有生命系统都由微小的分子组成, 而分子的性质由量子力学描述, 量子现象在生命过程中发挥重要作用, 这是量子毒理学的理论依据。本文介绍了量子毒理学的理论基础、研究方法和未来发展。

**关键词:** 量子毒理学; 研究方法; 未来发展

文章编号: 1673-5897(2022)6-472-05 中图分类号: X171.5 文献标识码: A

## Quantum Toxicology: Theory Basis, Research Methods, Future Development

Jiang Yunshen\*

Department of Toxicology, School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China

Received 22 February 2022 accepted 31 August 2022

**Abstract:** Quantum is an important concept of modern physics and the basis for promoting the movement of the material world. Quantum mechanics is the basic theory for studying the motion law of microscopic particles. It mainly studies the structure and properties of atoms, molecules, atomic nuclei and elementary particles. All life systems are composed of tiny molecules, and the properties of molecules are described by quantum mechanics. Quantum phenomena play an important role in the life process, which is the theoretical basis of quantum toxicology. This paper introduces theoretical basis, research method of quantum toxicology and its future development.

**Keywords:** quantum toxicology; research method; future development

量子理论是德国物理学家 M. 普朗克 (Max Planck) 在 1900 年提出的, 1905 年著名天才物理学家爱因斯坦提出光量子假设, 进一步发展了量子概念。1900 年普朗克在热辐射的研究中第 1 次窥见了量子, 1900 年 12 月 24 日他在德国物理学会议

上, 宣布了他的伟大发现——能量量子化假说。根据这一假说, 在光波的发射和吸收过程中, 发射体和吸收体的能量变化是不连续的。能量值只能取某个最小能量元的整数倍, 这一最小能量元称为“量子”。普朗克的量子概念, 第 1 次向人们揭示了

第一作者: 姜允申(1940—), 男, 教授, 研究方向为毒理学, E-mail: yujdx@sina.cn

\* 通信作者 (Corresponding author), E-mail: yujdx@sina.cn

微观世界自然过程的非连续本性或量子本性。虽然他的理论有争议,但根据现有的证据,有些部分已被普遍接受<sup>[1-2]</sup>。

### 1 理论依据(Theory basis)

量子(quantum)是现代物理的重要概念,自1900年普朗克提出后,经爱因斯坦、玻尔、德布罗意、海森堡、薛定谔、狄拉克和波恩等完善,在20世纪的前半期初步建立了完整的量子力学理论。绝大多数物理学家将量子力学视为理解和描述自然的基本理论。量子是能表现出某物质或物理量特性的最小单元。能量子是能量的最小单位,物体吸收或发射电磁辐射只能以能量量子的方式进行。所有生命系统都由微小的分子组成,而分子的性质由量子力学描述。现已发现许多生命现象都与量子效应有关,如在酶的催化反应中有量子隧穿效应。DNA的断裂及大脑思维意识与量子叠加、量子纠缠等有关。由于相同的量子反应的传入,中枢神经细胞对相同的量子基本会产生相同的细胞反应,这种对量子相同或相似的反应,可能是记忆和思维的基础,量子科学可能是破解生命及意识之奥秘的工具<sup>[3-6]</sup>。

1905年,德裔物理学家爱因斯坦把量子概念引用到光的传播过程,提出光量子(概念)。并提出光同时具有波动和粒子的性质。即光的“波粒二象性”。量子化现象主要表现在微观物理世界,描述微观物理世界的物理理论是量子力学,它是研究原子、分子以及原子基本粒子的结构和性质的基本理论,是近代物理的基础理论之一。1926年,美国物理学家吉尔伯特·路易斯正式命名光量子为光子。它是电磁辐射的载体。量子是推动物质世界运动的基础,在原子内部,电子围绕原子核在无垠的空间作永恒的运动,电子本身就是能量,不存在能量消耗,电子的损耗就是在弱核力作用下衰变成电磁波、光能放射出去。就是我们观察到的元素颜色,光能子是决定宏观宇宙一切物质形态的唯一因素。物质所含光能力的多少决定了物质从固态到液态再到气态的物理变化过程。光能子在化学变化中,深入物质分子内部,利用光能子上下、左右、前后3种不同的震动属性,把原子与原子充分咬合在一起形成新的物质。关于量子论述的文章很多。普朗克发现能量是一点一点离散的,他把这个能量子叫做量子。此后爱因斯坦对此关注,他感到对于光来说,量子化是必然的选择,1905年他发表一篇文章,提出光量子的假说,即光是由离散的能量粒子光量子组成,这

解释了光电效应中无法用经典电磁理论解释的现象。这篇题为《关于光的产生和转变的一个启发试探性的观点》后来赢得诺贝尔奖<sup>[1]</sup>。光量子在某些情况下,会对生物体有一定的伤害,如激光、紫外线甚至荧光,不同的光谱对生物体的作用不同。光子的静止质量都不会超过 $10^{-54}$  kg,由于研究光量子对人体的危害,产生了初始的量子毒理学研究,随着量子科学的发展,利用量子力学、量子化学和量子生物学等的理论与方法,研究外源性化学物质对生物体的毒害作用(如中毒、致癌和致突变等)更丰富了量子毒理学的研究内容。所有生命系统都是由微小的分子组成,而分子的性质由量子力学描述,量子现象在生命过程中发挥重要作用,如量子隧穿效应在酶催化反应中起作用。量子毒理学的研究也离不开量子生物学,量子生物学是一门研究生命物质微观结构的理论性学科,它是量子力学和分子生物学相结合的产物,在电子一级水平上研究生命过程奥秘的新兴边缘学科。1900年Plank建立量子概念,1902年Devrise提出突变实质上也是不连续的一种表现,因此,无论是物理学或者是生物学几乎同时得出不连续的概念,它也是用量子力学的理论来研究生物学过程中分子动态结构和能量转移。量子生物学现象在纳米尺度进行。因此可以用量子科学的理论与方法研究毒理学<sup>[7-18]</sup>。

毒理学是一门研究化学物质对生物体的毒性反应、严重程度、发生频率和毒性作用机制的科学,也是对毒性作用进行定性和定量评价的科学,现已发展成为具有一定基础理论和实验手段的独立学科,并已逐渐形成一些新的毒理学分支。如分子毒理学研究采用分子生物学的理论、技术和方法来研究毒理学问题,如体外采用细胞培养等检测基因毒性,整体动物试验采用转基因动物模型,这对于阐明外源性化学物质的毒性及其机制均有重要意义<sup>[14-27]</sup>。

量子毒理学从原子、分子的电子行为出发探索外源性化学物质的毒性本质,通过量子化学的计算所得分子结构的信息,能够在电子水平从多方面研究毒物与受体相互作用的构效关系及毒作用机制,为设计合理解毒方案,开辟了新的广阔的领域<sup>[2-3]</sup>。量子毒理学对毒作用基团、结构特征、毒作用分子的排列方式及与机体的靶分子(受体)相互作用的研究为毒理学深入研究奠定了基础,也为预测和防治提供了参考。如今应用量子科学理论与方法研究化学物质的毒性以及三致作用的文献越来越多。量子毒

理学研究外源性化学物质与机体靶分子的作用:(1)与化学物质的稳定性有关;(2)与分子的结构与功能有关;(3)与分子之间的相互碰撞及相互反应等有关;(4)与分子与分子之间的相互关系有关。量子毒理学与量子力学、量子化学和量子生物学等都有密切关系。量子毒理学与医学、药学的关系也十分密切,量子药理学研究药物的正面作用,即治疗作用,以及药物是否变质等。量子毒理学研究外源性化学物质对生物机体的负面效应即毒害效应。量子毒理学研究毒作用机制,哪些化学键稳定,哪些化学键不稳定,化学物质的致癌机理,以及化学物质抗癌机制。量子生物学是利用量子理论来研究生命科学的一门学科,包含利用量子力学研究生物过程和分子动态结构。量子毒理学还可对化学物质的遗传毒性及对胎儿发育影响的预测有帮助。因此建立量子毒理学十分必要。

1930年物理学家P.约尔丹提出突变是一种量子过程。1938年R.F.施密特就已开始对致癌芳香烃化合物进行研究,试图说明致癌活性与分子的结构之间的关系。以后经过普尔曼等的完善,现已成为量子生物学的一个重要组成部分。1944年薛定谔在《生命是什么——生物细胞的物理学见解》一书中详尽阐述了宇宙万物本质上互相联系,互相影响。如今量子理论用来解释许多现象,也在许多科技领域得到应用,如量子通讯、量子加密、量子测量、量子计算机、核磁共振和量子医学等<sup>[6-7,11-12]</sup>。

## 2 研究方法 (Research methods)

1900年普朗克提出辐射量子假说,假定电磁场和物质交换能量是以间断的形式(能量子)实现的。能量的大小同辐射频率成正比,从而得出普朗克公式,正确地给出了黑体辐射能量分布。1905年爱因斯坦引进了光量子(光子)的概念,并给出了光子的能量、动量与辐射的频率和波长的关系,成功解释了光电效应。其后他又提出固体的振动能量也是量子化的。1913年玻尔提出原子的量子理论,原子中的电子只能在分立的轨道上运动。原子具有确定的能量,它所处的这种状态叫“定态”。1926年薛定谔建立了波动力学。1927年海森堡得出测不准关系。量子力学可以解释原子和亚原子的各种现象。量子力学的5个基本原理。(1)波函数假设微观物理系统的状态由一个波函数完全描述。(2)量子态演化假设。量子系统状态随时间的演化满足薛定谔方程。(3)算符假设。量子力学中可观测量由厄米算符来

表示。(4)测量假设若算符 $F$ 为力学量,其正交归一化本征函数。(5)粒子全同性假设。在量子系统中存在内禀性完全相同的粒子,对任意2个这样的粒子进行交换,不会改变系统的状态。量子力学研究微观粒子的运动规律,从电子水平研究化学物质的结构、性质、毒性。研究方法有薛定谔方程、演化算符、矩阵方法等。20世纪50、60年代国外相继出现量子化学、量子生物学和量子药理学等分支学科。量子力学还可以阐明生物分子的结构及其功能。Enoch和Roberts<sup>[24]</sup>2013年使用量子力学计算预测LLNA中迈克尔受体的皮肤致敏效力。我国在20世纪70、80年代开展了量子化学、量子力学和量子药理学研究,发表了许多文章,并将量子化学的方法应用到毒物、药物研究中,甚至应用到环境保护的研究中<sup>[13-20]</sup>。在量子毒理学中使用量子化学的方法较多,密度泛函理论(DFT)法与NON-DFT法<sup>[3]</sup>,其中有半经验方法(semi-empirical method)<sup>[13]</sup>、从头算法(ab initio method)、SCF-Xa方法、赝势价轨道从头计算法和POST-HF法。1986年,陈凯先等用量子化学赝势价电子从头算法研究二氯二氨合铂的构型-活性关系。量子化学软件也很多,如Gaussian程序、Chemoffice程序、Gaussview程序和Xian-ci等。2011年德国学者Manzetti<sup>[4]</sup>在*Toxicology*杂志上发表“Quantum toxicology—A potential perspective in toxicology”,同年又出版专著*Quantum Chemical Toxicology: Theory, Methods and Applications on Nanoparticles and Molecular Carcinogens*<sup>[3]</sup>介绍了量子化学的研究方法。量子生物学研究生物过程和量子水平的分子动态结构,它可以进一步阐明细胞的分化和新陈代谢的机理,它还可以研究遗传和变异、衰老和癌变,它能研究蛋白质电子结构、酶作用机理。在大脑思维意识中均表现有量子叠加、量子纠缠、量子隧穿,甚至量子混沌模式等量子生物学效应。量子生物学研究方法较多,如LoPachin等<sup>[9]</sup>报道亲电-2型烯烃的神经毒性机制,用量子力学参数描述SOFT-SOFT相互作用,有学者用疏水口袋(hydrophobic pockets)来提出麻醉作用的量子假设<sup>[7-10]</sup>,麻醉剂能够结合某些神经蛋白的疏水“口袋”,并通过破坏这些伦敦力来消融意识等<sup>[28]</sup>。如今还发展了许多实验技术,如超快光谱、时间分辨显微镜、单分子光谱和单粒子成像等均可应用到量子毒理学研究上,这些实验技术的发展,使得人们能够在越来越小的分辨率兼时间尺度上研究生物动力学,揭示生命

系统功能的各种过程。2011年以后我国也相继出现理论毒理学、计算毒理学和量子毒理学等研究文章。量子生物学可应用于化学反应、酶催化和DNA突变<sup>[29]</sup>,未来有望利用量子力学计算和解析生命现象。我们可根据研究目的,选择研究方法,今后还会发展新方法和研究程序。

### 3 未来发展(Future development)

随着量子科学的发展,人类掌握了微观世界,这会改变人类未来世界。量子力学是20世纪初在物理实验基础上建立起来的,通过建立数学模型成功解释实验现象,以后这些数学推导方程式不断完善,依据这些数学推导取得了许多重要发现,同时在实验与应用中取得极大成功。量子力学就是在这样的数学推导中,形成一套成功的理论体系。量子力学的理论与研究方法也在不断发展,并结合到许多学科,它不但研究生物过程,还研究分子的动态结构。如量子有机化学、量子无机化学、量子生物化学、量子病理学和量子免疫学等。量子化学发展更快,研究方法、计算的方程、计算软件和程序不断出新。我国量子生物学也在积极开展,中南大学基础医学院肿瘤研究所王雅丽等也在开展了量子生物学在生物医学领域的研究,相信不久将来会取得重要成果。

量子科学正在而且还将为人类的发展提供更为巨大的前景。这将极大地推进社会的发展进步。量子毒理学也同样研究外源性化学物质作用于生物机体的危害作用及其作用机制、影响因素等,是进行毒作用定性、定量评价的科学。量子生物学研究小分子、肽类以及大分子如蛋白质的电子结构,研究酶作用机理,研究生物分子的电子结构与反应活性,甚至研究大脑,有学者用锂同位素、精神类药物及麻醉剂等研究其作用机制等,大脑的思维来源于量子机制,因大脑也是原子组成,而所有的原子都遵循量子物理的法则<sup>[8-10]</sup>。这些科技的进步对量子毒理学的研究都会起到推动作用,近年来,量子科学发达的国家将量子科学作为国家战略在发展,美国在量子计算的综合实力全球领跑,目前已形成了政府、科研机构、产业和投资力量多方面协同的良好局面。我国也紧密跟随。量子技术全球竞争加剧。目前量子计算机在200 s内完成百万量子采样。计算能力大大提高,今后在人体复杂的组织、器官与外源性化学物质的作用上可以应用。量子传感器可以检测极其微小的变化,可以监测地下、地上环境微小变化,在生态毒理、环境毒理研究中可以应用。2021年美国加

州大学洛杉矶分校成立了美国第一所量子生物学中心,英国、德国、日本和丹麦也相继设立量子生物研究的学术中心,但我国还没有专门的量子生物研究机构。量子革命即将到来。所有生命系统都由分子组成,基本上所有分子都由量子力学描述。人类经历了“工业文明时代”“信息文明时代”即将迈进“量子文明时代”。量子虽小,但作用巨大。将对人类文明产生重大的影响。量子毒理学今后有着广阔的发展前景

### 参考文献(References):

- [1] Mehra J. The Historical Development of Quantum Theory [M]. Springer, 1982: 4-9
- [2] Asher P. Quantum Theory [M]. Kluwer Academic Pub, 1995: 6-12
- [3] Manzetti S. Quantum Chemical Toxicology: Theory, Methods and Applications on Nanoparticles and Molecular Carcinogens [M]. LAP: LAMBERT Academic Publishing, 2011: 23
- [4] Manzetti S. Quantum toxicology—A potential perspective in toxicology? [J]. Toxicology, 2011, 288(1-3): 56-57
- [5] 姜允申, 莫宝庆. 量子毒理学在药理学和毒理学上的潜在发展与应用[J]. 生态毒理学报, 2019, 14(6): 322-324
- Jiang Y S, Mo B Q. Potential development of quantum toxicology in pharmacology and toxicology [J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 2019, 14(6): 322-324 (in Chinese)
- [6] Loew G H, Kurkjian E, Rebagliati M. Metabolism and relative carcinogenic potency of chloroethylenes: A quantum chemical structure-activity study [J]. Chemico-Biological Interactions, 1983, 43(1): 33-36
- [7] Matta C F, Boyd R J. eds. The Quantum Theory of Atoms in Molecules (From Solid State to DNA and Drug Design) [M]. Kluwer Academic Pub, 1995: 12
- [8] Hameroff S. Anesthesia consciousness and hydrophobic pockets: A unitary quantum hypothesis [J]. Toxicology Letters, 1998, 100-101: 31-39
- [9] LoPachin R M, Gavin T, Geohagen B C, et al. Neurotoxic mechanisms of electrophilic type-2 alkenes: Soft-soft interactions described by quantum mechanical parameters [J]. Toxicological Sciences, 2007, 98(2): 561-570
- [10] Kihlstrom J F, Cork R C. Consciousness and Anesthesia [M]. Wiley & Sons Ltd., 2007: 11
- [11] Lewis-Bevan L, Little S B, Rabinowitz J R. Quantum mechanical studies of the structure and reactivities of the diol epoxides of benzo[c]phenanthrene [J]. Chemical Research

- in Toxicology, 1995, 8(4): 499-505
- [12] Karelson M, Lobanov V S, Katritzky A R. Quantum-chemical descriptors in QSAR/QSPR studies [J]. Chemical Reviews, 1996, 96(3): 1027-1044
- [13] 刘洋. 取代苯类化合物对水生生物急性毒性的半经验量化计算研究[D]. 呼和浩特: 内蒙古大学, 2013: 10-30  
Liu Y. A semi-empirical quantum chemical computational study of acute toxicity of substituted benzene compounds to aquatic organisms [D]. Hohhot: Inner Mongolia University, 2013: 10-30 (in Chinese)
- [14] Kostal J. Quantum Mechanics Approaches in Computational Toxicology [M]. Wiley & Sons Ltd., 2018: 9-80
- [15] Goldblum A, Loew G H. Quantum chemical studies of anaerobic reductive metabolism of halothane by cytochrome P-450 [J]. Chemico-Biological Interactions, 1980, 32(1-2): 83-99
- [16] 戴乾圆. 双区理论: 致癌机理和致癌剂的非经验定量结构生理效应关系[M]. 北京: 科学出版社, 2000: 9-72
- [17] 赵蔡斌, 闵锁田, 葛红光, 等. 用量子化学研究 3-取代吡啶酮类化合物抗肿瘤活性的构效关系[J]. 计算机与应用化学, 2008, 25(1): 90-92  
Zhao C B, Min S T, Ge H G, et al. Study structure-activity relationship of 3-substituted indolin-2-ones antitumor activities on quantum chemistry [J]. Computers and Applied Chemistry, 2008, 25(1): 90-92 (in Chinese)
- [18] van Acker S A, de Groot M J, van den Berg D J, et al. A quantum chemical explanation of the antioxidant activity of flavonoids [J]. Chemical Research in Toxicology, 1996, 9: 1305-1312
- [19] 苏彦雷, 张骥, 蒋建勤, 等. 量子化学算法分析蒙古黄芪中部分黄酮类化合物抗氧化作用机制[J]. 中国药科大学学报, 2011, 42(1): 39-43  
Su Y L, Zhang J, Jiang J Q, et al. Antioxidant mechanism analysis of some flavones from Astragalus membranaceus (Fish.) Bge. Var. mongholicus (Bge.) Hsiao by quantum chemistry [J]. Journal of China Pharmaceutical University, 2011, 42(1): 39-43 (in Chinese)
- [20] 苏彦雷, 薛倩, 王文习, 等. 量子化学算法分析 5-氟尿嘧啶抗肿瘤作用机制[J]. 中南药学, 2016, 14(2): 142-144  
Su Y L, Xue Q, Wang W X, et al. Antitumor mechanism of 5-fluorouracil by quantum chemistry [J]. Central South Pharmacy, 2016, 14(2): 142-144 (in Chinese)
- [21] Ouyang Q, Wang L R, Mu Y, et al. Modeling skin sensitization potential of mechanistically hard-to-be-classified aniline and phenol compounds with quantum mechanistic properties [J]. B M C Pharmacology and Toxicology, 2014, 15: 76
- [22] 周慧, 王朝杰. 抗癌铂类药物的结构与性质的量子化学计算比较研究[C]//中国化学会第九届全国量子化学会议论文集. 桂林: 中国化学会, 2005: 352
- [23] 吴子斌, 王立衡, 张文斌. 3 种铂类化合物抗癌活性的量子化学计算研究[J]. 计算机与应用化学, 2012, 8: 971
- [24] Enoch S J, Roberts D W. Predicting skin sensitization potency for Michael acceptors in the LLNA using quantum mechanics calculations [J]. Chemical Research in Toxicology, 2013, 26(5): 767-774
- [25] 吴加金. 梭曼等毒剂中毒老化速度的分子轨道理论分析[J]. 中国人民解放军军事医学科学院院刊, 1982(1): 71-78
- [26] Reenu Vikas. Exploring the role of quantum chemical descriptors in modeling acute toxicity of diverse chemicals to *Daphnia magna* [J]. Journal of Molecular Graphics and Modelling, 2015, 61: 89-101
- [27] LoPachin R M, Gavin T, Geohagen B C, et al. Neurotoxic mechanisms of electrophilic type-2 alkenes: Soft soft interactions described by quantum mechanical parameters [J]. Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology, 2007, 98(2): 561-570
- [28] Hameroff S. Anesthesia, consciousness and hydrophobic pockets—A unitary quantum hypothesis of anesthetic action [J]. Toxicology Letters, 1998, 100-101: 31-39
- [29] Bím D, Navrátil M, Gutten O, et al. Predicting Effects of Site-Directed Mutagenesis on Enzyme Kinetics by QM/MM and QM Calculations: A Case of Glutamate Carboxypeptidase II [J]. The Journal of Physical Chemistry B, 2022, 126(1): 132-143