



污染物与生物大分子互作及效应研究前沿与展望

高彦征^{1*}, 张效伟^{2*}, 朱利中^{3*}

1. 南京农业大学土壤有机污染控制与修复研究所, 南京 210095;

2. 南京大学环境学院, 污染控制与资源化研究国家重点实验室, 南京 210023;

3. 浙江大学环境与资源学院, 杭州 310058

* 联系人, E-mail: gaoyanzheng@njau.edu.cn; zhangxw@nju.edu.cn; zlj@zju.edu.cn

Frontiers and perspectives in biomacromolecule and pollutant interaction

Yanzheng Gao^{1*}, Xiaowei Zhang^{2*} & Lizhong Zhu^{3*}

¹ Institute of Organic Contaminant Control and Soil Remediation, Nanjing Agricultural University, Nanjing 210095, China;

² State Key Laboratory of Pollution Control & Resource, School of the Environment, Nanjing University, Nanjing 210023, China;

³ College of Environmental and Resource Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China

* Corresponding authors, E-mail: gaoyanzheng@njau.edu.cn; zhangxw@nju.edu.cn; zlj@zju.edu.cn

doi: 10.1360/TB-2022-1140



高彦征

南京农业大学教授、江苏特聘教授。主要从事土壤污染控制与修复、农业固废无害化与资源化、污染生态学方向研发工作。

环境污染与健康的关系是交叉学科领域中重要的热点研究方向之一。当前, 重金属、有机毒物等各类有毒化学物质通过多种途径进入环境, 病毒、有害基因等生物污染事件多发, 严重危害人类健康和生态安全^[1,2]。通过对195个国家和地区84个疾病负担风险因素的研究发现, 环境因素与全球约60%的死亡有关^[3,4]; 基于暴露-疾病关联性, 每年全球约有900万例人群死亡归因于空气、水和土壤污染, 占有死亡人数16%^[5]; 环境污染也会引发生态系统损害和生物多样性下降, 欧盟研究认为, “污染”是生物多样性丧失的五大直接驱动因素之一。显然, 环境污染问题仍然是当前制约经济社会可持续发展、影响人类健康和生态安全的一个重大障碍。

污染引发的健康问题往往与其对生命体的脱氧核糖核酸(DNA)、蛋白质、酶等生物大分子结构和功能改变有关。环境中污染物与生物大分子结合, 进而引起基因异常表达、细胞增殖等, 最终导致生命体的生殖毒性、致癌性等危害效应^[6]; 阐明污染物与生物大分子的相互作用、效应及机制, 这是破解其人群和生态健康危害的理论关键之一。近些年来, 国内外该领域研究取得诸多进展。计算模拟和谱学技术被用于深入揭示污染物与生物大分子的相互作用及效应, 高通量组学方法和线粒体DNA变化被用于污染物的毒性甄别与风险指示, 污染物与质粒互作影响抗性基因水平转移和扩散。这些进展推动了污染物与生物大分子互作及效应的理论完善和技术发展。

在污染物与生物大分子互作研究方法方面, 计算模拟和谱学技术得到广泛应用和快速发展。借助结构生物学与深度学习技术, 大量生物大分子晶体结构得到解析, 为利用计算模拟来分析污染物-生物大分子互作的构效关系、进而筛查风险污染物奠定了基础。计算模拟可以降低识别风险污染物的实验成本, 增加环境



张敦伟

南京大学教授。主要从事生态毒理学和环境风险防控理论与方法研究,重点研究化学污染物预测毒理学、水环境生物多样性监测与生态健康评估。



朱利中

浙江大学教授,中国工程院院士。主要从事污染物多介质界面行为与调控、土壤污染控制与修复等研究。

污染物的毒性机制信息,在有限时间内对数百万个化合物与生物大分子互作关系及致毒风险进行虚拟筛查。谭皓月等人^[7]综述了分子对接、分子动力学模拟、机器学习辅助模拟等常用计算模拟方法在解析污染物-生物大分子互作关系及效应中的应用。谱学技术已被深度用于剖析重金属和有毒有机物与生物大分子的构效关系研究。渠晨晨等人^[8]综述了生物大分子与重金属互作研究方法及作用机制。高能分辨荧光检测X射线吸收光谱使重金属配位和电子结构得到展示,可准确识别蛋白质分子和细菌细胞中Cu(II)、Zn(II)、Hg(II)等重金属的配位结构^[9];利用X射线发射谱(XEs)发现半乳糖氧化酶中Cu(I)与1个酪氨酸和2个组氨酸配位, Cu 3d_{x²-y²}作为前线分子轨道参与了O₂的活化^[10];借助三维荧光光谱分析发现, Cu(II)、Pb(II)、Cd(II)等重金属离子可淬灭牛血清蛋白色氨酸荧光^[11];二维相关傅里叶红外光谱分析表明, *Burkholderia* sp. MBR-1胞外DNA可通过嘌呤和磷酸基结合Cd(II)和Ni(II),导致DNA结构异化^[12]。秦超等人^[6,13,14]揭示了邻苯二甲酸酯、多环芳烃(PAHs)、有机氯农药等有毒有机物与胞外DNA非共价结合及机制,借助于荧光猝灭、红外光谱等技术,发现胸腺嘧啶为PAHs与鲑鱼精DNA结合的主要位点,并造成DNA分子局部损伤、扭曲或降解。未来谱学技术与计算模拟、人工智能等结合将为深入揭示污染物与生物大分子互作关系提供有力支撑。

在污染物毒性甄别与风险指示方面,基于生物及其大分子响应的高通量组学方法和线粒体DNA指示取得良好进展。从众多环境污染物中筛选出高毒性、高风险污染物是开展风险防控的前提和基础。组学技术具有全基因组覆盖、通量高、支持大数据分析等优势,为创新污染物测试与筛查方法提供了机遇。闫路等人^[4]综述了高通量组学方法在有毒污染物筛查与风险评估中的应用及机制。这些组学技术主要包括基因组(genome)、转录组(transcriptome)、蛋白组(proteome)、代谢组(metabolome)等,其通过批量检测污染暴露后生物体内几乎所有基因、蛋白、代谢物的变化来解析污染物毒性,可以从不同功能水平增加数据分析的维度,以人源细胞为受试体的转录组学测试为例,组学技术可以实现对将近2万个基因的转录本进行测试及分析;组学技术与化学分析结合还可准确识别复合污染场景下造成生态与健康风险的关键致毒物质^[15]。线粒体DNA(mtDNA)拷贝数及表观遗传调控对于线粒体行使功能至关重要,mtDNA拷贝数的变化可指示生命体细胞对污染所致氧化应激反应的早期分子事件^[16],当暴露于导致活性氧增加的污染环境时,mtDNA明显比核DNA积累更多的氧化应激损伤,mtDNA异常也正作为一种可能的环境污染暴露的敏感生物标志物而受到关注。郑婧等人^[17]综述了各类污染物暴露引起mtDNA拷贝数和表观遗传修饰变化的最新进展,指出发展更准确、灵敏的mtDNA分析与测序手段将成为线粒体研究的一个热点和重要方向,深入揭示污染物毒性效应的mtDNA响应机制,有望进一步推动mtDNA作为预防和诊断污染物暴露所致疾病的潜在靶点。

一些DNA上携带抗生素抗性基因(antibiotic resistance genes, ARGs),污染物与这些抗性质粒的结合及效应问题受到广泛关注。ARGs作为一种新兴污染物正严重威胁着人类健康,应对抗生素耐药性已成为一项全球性挑战^[18]。环境中常见有机污染物、纳米物质(nanomaterials, NMs)往往与抗生素抗性质粒共存,并可通过互作进而影响ARGs的传播和扩散。基因水平转移是ARGs传播扩散的主要途径^[19]。胡小婕等人^[20]系统综述了有机污染物对抗生素抗性基因接合、转化、转导等水

平转移的影响及机制。总体来看,多数有机污染物可通过施加选择性压力、引起氧化应激反应、改变细胞膜通透性和细胞接触效率、调节三磷酸腺苷合成和群体感应等机制促进ARGs接合转移。秦超等人^[21]发现,邻苯二甲酸酯与抗生素抗性质粒结合可导致质粒团聚、受体细胞膜通透性降低、菌内氧化应激水平增加、三磷酸腺苷转化降低,最终抑制ARGs转化。虽然理论上有机污染物也具有影响ARGs转导的潜力,但相关研究仍几近空白,亟待开拓。人工合成纳米材料(engineered nanomaterials, ENMs)和微纳塑料的大规模生产和应用使其环境浓度持续增加,预计到2050年土壤中ENMs含量将达10 µg/kg。土壤-植物系统被认为是抗性细菌和ARGs进入食物链的主要途径,陈菲然等人^[22]系统阐述了ENMs和微纳塑料对ARGs在土壤-植物系统中迁移与传播的影响及机制,Ag NMs、CuO NMs、TiO₂/Ag/GO NMs等ENMs可通过积累胞内活性氧、增加细胞膜透性、上调接合相关基因表达等来促进ARGs传播,也可通过影响土壤微生物抗性组和植物根系形貌与分泌功能,进而调控抗生素抗性细菌和ARGs从根际向植物的迁移。化学污染物种类繁多,其与抗生素抗性质粒互作的复合污染过程及调控原理研究才刚开始,诸多规律及机制仍待探索。

确保环境安全、保障人类健康、促进经济社会可持续发展,这是当前我国面临的艰巨任务。阐明污染物与生物大分子互作规律及效应,有望增进人们对环境污染与健康效应关系的认识 and 了解,并据此提出科学高效的污染管控举措。为此,本专题总结了近些年来污染物与生物大分子互作及效应方面的前沿进展,展望了该领域未来发展方向。在此,衷心感谢各位撰稿专家及《科学通报》编辑部给予本专题出版的支持与帮助。

参考文献

- 1 Vermeulen R, Schymanski E L, Barabasi A L, et al. The exposome and health: Where chemistry meets biology. *Science*, 2020, 367: 392–396
- 2 Pallen M J, Wren B W. Bacterial pathogenomic. *Nature*, 2007, 449: 835–842
- 3 Factors G R. Global, regional, and national comparative risk assessment of behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*, 2017, 390: 38
- 4 Yan L, Gou X, Xia P, et al. Omics-based high throughput toxicity screening and risk assessment of pollutants (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2022, 67: 4159–4169 [闫路, 苟潇, 夏普, 等. 基于组学的污染物高通量毒理学筛查与风险评估. *科学通报*, 2022, 67: 4159–4169]
- 5 Landrigan P J, Fuller R, Acosta N J R, et al. The Lancet Commission on pollution and health. *Lancet*, 2018, 391: 462–512
- 6 Cheng H, Qin C, Yang B, et al. Non-covalent binding interaction between phthalic acid esters and DNA. *Environ Inter*, 2022, 161: 107095
- 7 Tan H Y, Zhang R, Chen Q C, et al. Computational toxicology studies on the interactions between environmental contaminants and biomacromolecules (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2022, 67: 4180–4191 [谭皓月, 张荣, 陈钦畅, 等. 基于计算毒理的环境污染物-生物大分子相互作用研究. *科学通报*, 2022, 67: 4180–4191]
- 8 Qu C C, Cai P, Shi K X, et al. Methods and mechanisms of the interactions between biomacromolecules and heavy metals (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2022, 67: 4192–4205 [渠晨晨, 蔡鹏, 史凯祥, 等. 生物大分子与重金属互作研究方法 with 微观机制. *科学通报*, 2022, 67: 4192–4205]
- 9 Manceau A, Nagy K L, Glatzel P, et al. Acute toxicity of divalent mercury to bacteria explained by the formation of dicysteinate and tetracysteinate complexes bound to proteins in *Escherichia coli* and *Bacillus subtilis*. *Environ Sci Technol*, 2021, 55: 3612–3623
- 10 Lim H, Baker M, Cowley R E, et al. K β X-ray emission spectroscopy as a probe of Cu(I) sites: Application to the Cu(I) site in preprocessed galactose oxidase. *Inorg Chem*, 2020, 59: 16567–16581
- 11 Plotnikova O A, Mel'nikov A G, Mel'nikov G V, et al. Quenching of tryptophan fluorescence of bovine serum albumin under the effect of ions of heavy metals. *Opt Spectrosc*, 2016, 120: 65–69
- 12 Peng T J, Liao W Q, Gu G H, et al. Insights into the role of extracellular DNA in heavy metal adsorption. *Sci Total Environ*, 2022, 808: 152067
- 13 Qin C, Yang B, Cheng H, et al. Non-covalent binding interaction and mechanism between polycyclic aromatic hydrocarbons and extracellular DNA (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2022, 67: 74–84 [秦超, 杨兵, 程浩, 等. 多环芳烃与胞外DNA非共价结合及机制. *科学通报*, 2022, 67: 74–84]
- 14 Qin C, Yang B, Zhang W, et al. Organochlorinated pesticides expedite the enzymatic degradation of DNA. *Commun Biol*, 2019, 2: 81
- 15 Neale P A, Braun G, Brack W, et al. Assessing the mixture effects in *in vitro* bioassays of chemicals occurring in small agricultural streams during rain events. *Environ Sci Technol*, 2020, 54: 8280–8290
- 16 Lee, H C, Yin P H, Lu C Y, et al. Increase of mitochondria and mitochondrial DNA in response to oxidative stress in human cells. *Biochem J*, 2000, 348: 425–432
- 17 Zheng J, Liu Y, Wang H L. Toxicity of environmental pollutants for mitochondrial DNA alteration (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2022, 67: 4170–4179 [郑婧, 刘艳, 汪海林. 环境污染物的毒性作用与线粒体DNA的变化. *科学通报*, 2022, 67: 4170–4179]

- 18 Chen Q L, Hu H W, Yan Z Z, et al. Cross-biome antibiotic resistance decays after millions of years of soil development. *ISME J*, 2022, 16: 1864–1867
- 19 Ochman H, Lawrence J G, Groisman E A. Lateral gene transfer and the nature of bacterial innovation. *Nature*, 2000, 405: 299–304
- 20 Hu X J, Qin C, Gao Y Z. Organic contaminants influence the horizontal transfer of antibiotic resistance genes (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2022, 67: 4224–4235 [胡小婕, 秦超, 高彦征. 有机污染物对抗生素抗性基因水平转移的影响及机制. *科学通报*, 2022, 67: 4224–4235]
- 21 Qin C, Cheng H, Xu Y, et al. Effects and mechanisms of phthalates on the transformation of antibiotic resistance genes into *Escherichia coli* (in Chinese). *Sci Sin Chim*, 2022, 52: 1852–1862 [秦超, 程浩, 徐燕星, 等. 邻苯二甲酸酯对大肠杆菌转化抗生素抗性基因的影响及机制. *中国科学: 化学*, 2022, 52: 1852–1862]
- 22 Chen F R, Xu Y N, Du H, et al. Nanomaterials and environmental antimicrobial resistance: Propagation and inhibition of antibiotic resistance gene flow in the soil-plant system (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2022, 67: 4206–4223 [陈菲然, 许一诺, 杜昊, 等. 纳米材料与环境抗生素耐药性: 抗性基因流在土壤-植物系统中的迁移与阻断. *科学通报*, 2022, 67: 4206–4223]