

# IQ型致突變物形成的模式系統研究

李輝

中山醫學院 生化學科

## 一. 前言

近年來，在烤或油炸魚肉和牛肉中發現有兩大類的異環狀胺類致突變物。一類是由胺基酸或蛋白質熱解到 300 °C 以上時產生，例如色胺酸熱解生成 Trp-P-1 和 Trp-P-2 (Sugimura 等, 1977) (1), 麩胺酸熱解生成 Glu-P-1 和 Glu-P-2 (Yamamoto 等, 1978) (2), 鳥胺酸熱解生成 Orn-P-1 (Yokota 等, 1981) (3), 苯丙胺酸熱解生成 Phe-P-1 (Sugimura 等, 1977) (1), 以及大豆球蛋白熱解生成 AαC 和 MeAαC。以上這些熱解物對沙門氏桿菌 TA98+S。均具有致突變性，而且最近幾年除了 AαC 和 MeAαC 外，其他熱解物都被證明對老鼠都是致癌物，能引起肝癌、腸癌等消化性器官癌症。

另一類異環狀胺類是 IQ 型致突變物，包括有 IQ, MeIQ 和 MeIQx, Kasai 等 (1981) (4)。首先由烤乾沙丁魚中發現，後來陸續在牛肉汁 (Hargraves 和 Parize, 1983) (5), 和炸牛排、炸漢堡肉中找到 (Knize 等, 1987) (6)。它們是到今天已知對 Ames test 具有最強的致突變性。至於致癌性則不如其致突變性，僅為中等強度的致癌物。如 Table 1 和 Fig 1 所示。其化學構造如 Fig 1。

第一類異環狀胺類致突變物形成的原因較單純，所以不在本篇中討論。第二類異環狀胺類——IQ 型致突變物，它們的前驅物在最近幾年的模式系統中已有突破性的成果，而他們形成中發生的化學反應機制，仍有待進一步研究。本篇綜論主要由梅納反應開始產生 IQ 類化合物的前驅物——Pyridines, Pyrazines 和 醃類，然後再由參與梅納反應的反應物——醃類，胺基酸，以及肉類食品中含有特別豐富的肌酸或肌酸酐，對致突變物形成的影響，作一整理介紹於后：

## 二. 梅納反應

梅納反應在食物貯存和加熱處理上對食物的品質影響相當重要。它在食物中的反應速率則由加熱的溫度和食物的含水量來決定，例如含水量很低的乾燥食物，如穀類、麵粉在 100 °C 以下就會發生梅納反應，若超過 100 °C 則其

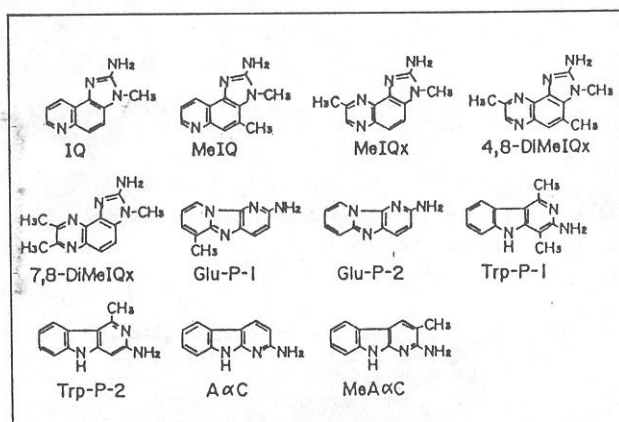


Fig. 1. Chemical structures of mutagenic heterocyclic amines.

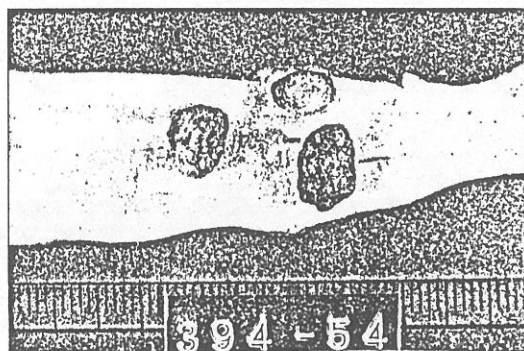


Fig. 2. Multiple colon tumors induced by IQ in a male rat.

圖一 圖二

TABLE 1.  
INCIDENCES OF TUMORS IN THE LIVER, FORESTOMACH AND LUNG IN CDF<sub>1</sub> MICE GIVEN IQ DIET

Chemical	Sex	Effective number of mice <sup>a</sup>	Number of mice with tumors					
			Liver		Forestomach		Lung	
			Hepato-cellular adenoma	Hepato-cellular carcinoma	Papilloma	Squamous cell carcinoma	Adenoma	Adeno-carcinoma
IQ (0.03%)	M	39	8	8	11	5	13	14
	F	36	5	22	8	3	7	8
None	M	33	2	0	1	0	4	3
	F	38	0	0	0	0	3	4

<sup>a</sup> Number of mice surviving on day 394.

TABLE 2. Maillard Reaction Products Found in Model Systems and Cooked Meats (I Shibamoto, 1980, 1983)

Compounds	Number of derivatives	
	model systems	cooked meat
Furans	77	36
Thiophenes	41	29
Thiazoles, Thiazolines, Thiazolidines	35	14
Pyrazines	60	52
Pyrroles	57	5
Imidazoles	31	0
Pyridines	8	12
Miscellaneous heterocyclic compounds	44	12

表一 表二

反應速率會迅速增快。尤其在含水量低的食物中更為明顯。

烹調食物當然亦會發生梅納反應，對食物的風味質地、色澤都有好的影響，同時又會產生具有抗氧化性和抗微生物感染的梅納反應產物，因此梅納反應對食物的貯存和品質都有益處。但是它也會造成食物的失色、變味以及蛋白質變性，失去某些重要胺基酸，例如離胺酸，而降低了食物的營養價值。

Shibamoto (1983) (7)，由模式系統和煮肉汁中分離確定了八個組的異環狀化合物，它們都是經由梅納反應而產生的，每一組都含有許多不同的衍生物，如 Table 2 所列。其中最重要的產物是 Pyrazine (Hodge, 1967) (8)。大多數的梅納反應產物都沒有致突變性，僅有少數幾種具有，例如 Pyrazine 類的 tricyclio-pyrazine, nitroimidazole 等具有致突變性。在短期的動物實驗

(1~7 天) 中，梅納反應產物對肝臟和腎臟具有毒性。而在中期的動物實驗 (三個月) 的結果卻又沒有毒性。因此，梅納反應的產物對內臟的毒性尚未確定，可是梅納反應會形成致突變物則早已經被證實。產生致突變物的反應條件和發生梅納反應的最佳條件相符合，例如含水量低，PH 值傾鹼性，反應物濃度較高，溫度超過 100 °C，以及反應時間，有關這方面的研究非常的多。作者亦曾在煮沸豬肉汁的模式系統中發現致突變的產生和上述條件幾乎一致，如 Fig 3, 4, 5, 6 所示。因此我們可以說食物中致突變物的形成化學反應一定包括有梅納反應。直接形成致突變物，或形成致突變物的前驅物，Jägerstad (1983) (10)，提出梅納反應的產物——Pyridines 和 Pyrazines 可能是 IQ 和 MeIQ 的前驅物，當時他提出這個假說主要依據 IQ 的化學構造來推測的。亦即 IQ 是由 Pyrazine 或 Pyridine 和醛類行結合反應而形成

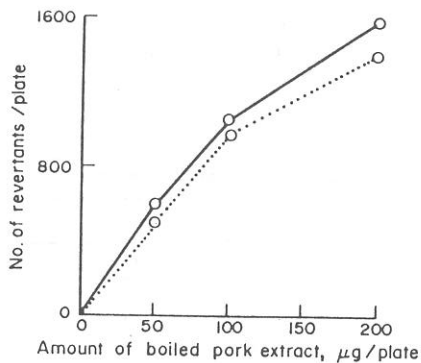


Fig. 3 Dose response curves for the mutagenicity of boiled pork extract tested with *Salmonella typhimurium* strains TA1538 (---○---) and TA98 (····○····).

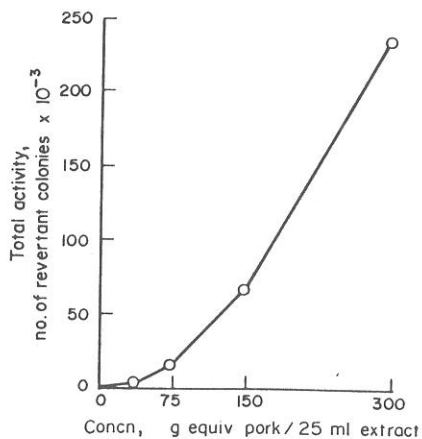


Fig. 4 The effects of different concentrations of ground pork in the extract on the mutagenicity in *Salmonella typhimurium* strain TA1538 of boiled pork extract after refluxing at 102°C for 12 hr.

圖三 圖四

的。Pyridine 和 Pyrazine 是典型的梅納反應產物，經由 Strecker 裂解形成的 Amadori 化合物，醛類亦可能是胺基酸經 Strecker 裂解而形成，至於 IQ 化合物的 imidazole 部份則可能由 creatine 來的。整個形成途徑如 Fig 7 所示。

Jägerstad 等 (1983) (11)，將葡萄糖、胺基酸、肌酸或肌酸酐混合在含有 14% 水的 diethylene glycol 中以 128 °C 狀態迴流兩小時，這種反應模式系統，主要在模仿人們在烤、油炸等調理食品的反應溫度和食品中的含水量，由於 diethylene glycol 是一良好的熱傳導劑，因此在此狀態較適宜發生梅納反應而形成致突變物或其前驅物。由 Table 3 可知加入梅納反應的產物— 2-methylpyridine 和 2,5-dimethylpyrazine 到丙胺酸或甘胺酸的模式系統中，可增強 50% 和 80% 的致突變性。同樣的在肉汁的模式系統中，梅納反應也會影響致突變物的形成。牛肉中的葡萄糖愈高，油炸過程中形成的褐變顏色愈強，致突變性亦愈高。(Jägerstad, 1982)。但稀釋的還原糖和胺類混合液，在 100 °C 狀態加熱迴流的梅納反應產物對 TA 98+S<sub>0</sub> 就沒有致突變性 (< 0.1%)，祇有在含水量 3~10 ml 的 diethylene glycol 模式系統中才會形成致突變物。(Jägerstad, 1983) (11)。

Reuterswärd (1981) (12)，曾測定生牛肉中參與梅納反應的反應物含量，葡萄糖含有 0.1%，Glucose-6-Phosphate 有 0.2%，肌酸含有 0.4% 且在油炸過程中有一半會轉變為肌酸酐。胺基酸在生牛肉中含量有 0.1~0.3%，大約一半以上是丙胺酸、麩胺酸和牛磺酸 (taurine)，它們各佔 0.01~0.05% (Sulser,

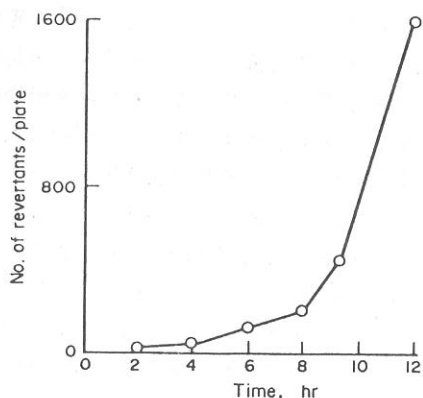


Fig. 5 The effects of boiling time (under reflux at 102°C) on the mutagenicity in *Salmonella typhimurium* strain TA1538 of a boiled pork extract containing 5 g equivalents of fresh ground pork in each ml of extract.

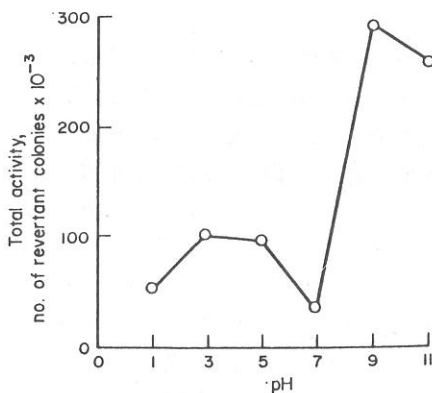


Fig. 6 The effects of pH on the mutagenicity in *Salmonella typhimurium* strain TA1538 of boiled pork extract containing 6 g equivalents of fresh ground pork in each ml extract after refluxing at 102°C for 12 hr.

圖五

圖六

TABLE 3  
Effect of Adding a Pure Maillard Reaction Product (5 mmol) in Experiments Listed in Table 1 (Creatinine Used Instead of Creatine)

Amino compound	Added product	Rev/ $\mu$ mol amino acid	Rev/plate for sample of		
			10 $\mu$ l	20 $\mu$ l	50 $\mu$ l
Glycine	—	460 $\pm$ 59	75 $\pm$ 11	164 $\pm$ 12	350 $\pm$ 65
Glycine	2-Methylpyridine	689 $\pm$ 137 <sup>a</sup>	134 $\pm$ 16	234 $\pm$ 44	472 $\pm$ 58
Glycine	2,5-Dimethylpyridine	688 $\pm$ 154 <sup>a</sup>	133 $\pm$ 32	242 $\pm$ 11	452 $\pm$ 54
L-Alanine	—	354 $\pm$ 64	60 $\pm$ 17	105 $\pm$ 10	325 $\pm$ 17
L-Alanine	2-Methylpyridine	642 $\pm$ 93 <sup>a</sup>	118 $\pm$ 21	232 $\pm$ 15	460 $\pm$ 30

<sup>a</sup>  $p < 0.001$  (compared with no added Maillard product).

### 表三

1978)。因此在正常狀態下，在肉類食品烹調過程中發生梅納反應的主要影響因素必然是胺基酸。而前面的 Jägerstad 所設計的模式系統，葡萄糖、胺基酸和肌酸都在 1~2%，大約為生牛肉的十倍，假使生牛肉中甘胺酸的含量為 0.01% 則大約每克牛肉含有 1  $\mu$ mole 的甘胺酸。理論上，在烹調後應生成 400 反突變菌落數/公克牛肉，這個數據和實際烤牛肉所形成的致突變性相符合。因此再一次證實梅納反應是形成食物致突變物的主要化學反應。為了進一步了解參與梅納反應的各個反應物對致突變物形成的影響，茲再分別探討之。Table 4 將生肉中葡萄糖、肌酸和各種胺基酸的含量列出。

### 三. 胺基酸的影響

Yoshida 和 Okamoto (1980) (13)，就將各種胺基酸和葡萄糖的水溶液加熱到 100 °C 迴流八小時，然後將此反應液以 NaOH 調 pH 值到 11.0，再用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取之，此抽取物以 Ames 方法測定其致突變性，發現 18 種胺基酸中僅有精胺酸、離胺酸和肌酸對 TA98+S。有致突變性，而對 TA 100 則僅有酰胺酸有致突變性。此結果如 Table 5 所示。

Jägerstad (1983) (11)，在另一種模式系統中，亦測定胺基酸對致突變物形成的影響情形。他們用水和 diethylene glycol (1:6) 的溶液來溶解各種胺基酸、肌酸和葡萄糖，然後加熱到 130 °C 二小時，此反應產物直接以水稀釋十倍，然後取 10, 20, 50  $\mu$ l 做致突變性檢定，結果如 Table 6 所示，在二十一種胺基酸中具有較強的致突變性反應的僅有酰胺酸和甘胺酸，其餘的幾乎是沒有反應。比較以上兩種不同模式系統的結果可發現幾乎沒有共同點。這可能是兩種模式系統的差異太大，

### 表四

TABLE 4. Naturally Occurring Concentrations of Glucose, Creatin(in)e and Free Amino Acids in Fresh Muscle

Precursors	% (wet weight)	Ref
Glucose	0.12	1
Glucose-6-P	0.30	1
Glucose-1-P	0.008	1
Fructose-6-P	0.06	1
Creatine-P	0	1
Creatine	0.4	2
Creatinine	0.01	3
Free amino acids, total	0.1-0.3	4
Alanine	0.01-0.05	4

1: Fabiansson and Reuterswärd, (1985)

2: Jägerstad et al., (1983a)

3: A. Laser Reuterswärd, unpublished

4: Sulser, (1978)

首先是反應物不相同，後者除了胺基酸和葡萄糖之外還有肌酸，因此其致突變物產物可能和前者不同，另一個就是含水量不同、和加熱溫度，這三個因素都對梅納反應有很大的影響，所以不能單由胺基酸的改變來探討。不過我們在這兩種模式系統的實驗中知道肌酸可能是形成致突變物的重要前驅物。

Jägerstad 解釋為何在他的模式系統中，不同的胺基酸產生致突變物的差異會那麼的大？可能由於不同的胺基酸形成 Pyridine 和 Pyrazine 的能力不同而造成。Wang 和 Odell (1973) (14)，曾將各種胺基酸加熱到 180 °C 四小時，結果發現酰胺酸能產生最多的 Pyrazines。因此，胺基酸在形成致突變物的角色上可能扮演經梅納反應產生致突變物的前驅物。

1984年開始，Jägerstad 的實驗室 (15)、(16)，就開始先前的 14% 水的 diethylene glycol 為溶劑，將甘胺酸或酰胺酸或丙胺酸和葡萄糖以及肌酸或肌酸酐混合起

TABLE 5 MUTAGENICITY OF REFLUXED PRODUCTS OF AMINO ACIDS AND SOME NITROGENOUS COMPOUNDS WITH THE ADDITION OF GLUCOSE

Nitrogenous compounds refluxed for 8 hr	Mutagenicity (His <sup>+</sup> revertants/10 m mol nitrogenous compound*)			
	TA 98		TA 100	
	+S-9 Mix	-S-9 Mix	+S-9 Mix	-S-9 Mix
Glycine	0	0	0	0
L-Alanine	0	0	0	0
L-Valine	0	0	0	0
L-Leucine	0	0	0	0
L-Serine	0	0	0	0
L-Threonine	0	0	0	0
L-Phenylalanine	0	0	0	0
L-Tyrosine**	—	—	—	—
L-Tryptophan	0	0	0	0
L-Methionine	0	0	0	0
L-Cystine**	—	—	—	—
L-Aspartic acid	0	0	0	0
L-Glutamic acid	0	0	0	0
L-Arginine	3740	0	0	0
L-Lysine	1529	0	10592	0
L-Histidine	0	0	0	0
L-Proline	0	0	0	0
Creatine	5712	0	0	0
Adenine	0	0	0	0
Albumin***	0	0	0	0

For details of sample preparation see text.

\* Each value is an average of 2 experiments and spontaneous revertant colonies (TA 98, +S-9: 39; TA 98, -S-9: 29; TA 100, +S-9: 171; TA 100, -S-9: 184) have been subtracted.

\*\* Refluxing was difficult by the forming of precipitate.

\*\*\* per 5 g of albumin.

TABLE 6

Mutagenic Activities in Ames Test towards TA98 in the Presence of S9 Mix after Refluxing a Solution of Creatine (10mmol), D-Glucose (5.0mmol) and an Amino Acid (10mmol) or Albumin (1.0g) in Water (10ml) and Diethylene Glycol (50ml) for 2h

Amino compound	Temperature (°C) <sup>a</sup>	Final pH <sup>b</sup>	Res/μmol amino acid	Res/plate <sup>c</sup> for sample of		
				10 μl	20 μl	50 μl
L-Threonine	132	6.9	1068 ± 281	140 ± 26	422 ± 66	—
Glycine	129	6.6	410 ± 59	71 ± 11	131 ± 13	—
L-Lysine	130	6.1	246 ± 108	45 ± 15	75 ± 42	—
L-Alanine	130	6.9	199 ± 32	31 ± 7	64 ± 4	—
L-Serine	130	6.9	197 ± 85	35 ± 17	63 ± 23	—
L-Leucine	131	7.2	161 ± 22	26 ± 4	55 ± 5	—
L-Histidine	130	7.0	126 ± 33	21 ± 7	41 ± 7	—
L-Arginine <sup>d</sup>	130	6.2	101 ± 29	18 ± 5	32 ± 10	—
L-Valine	130	6.9	91 ± 29	14 ± 5	33 ± 9	59 ± 8
L-Isoleucine	130	6.8	75 ± 26	14 ± 4	22 ± 8	—
L-Asparagine	127	6.7	63 ± 23	—	22 ± 5	64 ± 13
L-Tyrosine	126	5.8	56 ± 23	—	19 ± 9	45 ± 17
L-Aspartic acid	129	6.6	55 ± 17	—	19 ± 8	40 ± 15
L-Phenylalanine	131	6.7	50 ± 26	17 ± 6	23 ± 8	26 ± 4
L-Tryptophan	132	6.8	50 ± 27	12 ± 10	17 ± 9	19 ± 10
L-Cysteine <sup>d</sup>	128	6.7	40 ± 13	—	12 ± 7	20 ± 13
L-Methionine	128	7.4	34 ± 17	—	14 ± 5	14 ± 5
L-Glutamine	133	5.6	33 ± 12	—	13 ± 4	27 ± 3
L-Proline	131	5.1	31 ± 22	—	9 ± 6	18 ± 3
L-Glutamic acid	128	7.1	30 ± 13	—	10 ± 7	27 ± 3
L-Cystine	128	6.4	19 ± 8	—	7 ± 3	13 ± 2
Albumin	124	6.5	0	0	0	0

<sup>a</sup> Mean of four observations at 30-min intervals.

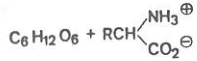
<sup>b</sup> After cooling; mean of two experiments.

<sup>c</sup> Mean and SD of twelve observations after subtraction of spontaneous revertants (20).

<sup>d</sup> As monohydrochloride.

表五 表六

Maillard reaction

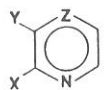


hexose amino acid

aldol condensation

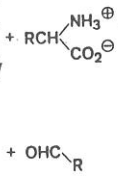
Amadori rearrangement

Strecker degradation

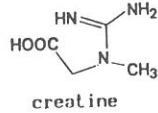


Pyridine  
(Z=C)

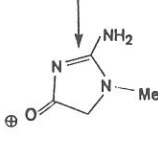
Pyrazine  
(Z=N)



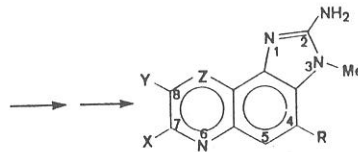
aldehyde



creatine



creatinine



	X	Y	Z	R
IQ:	H	H	C	H
MeIQ:	H	Me	C	H
MeIQx:	H	Me	N	H
7DiMeIQx:	Me	Me	N	H
4DiMeIQx:	H	Me	N	Me

Figure 7. Suggested pathway for the formation of the genotoxic methyl derivatives of imidazoquinolines and imidazoquinoxalines (Jägerstad et al., 1983a).

圖七

來加熱到 128 °C 二小時，然後再經一系列的純化步驟，包括 XAD-2 Column Chromatography, Acid-Base Partition, Blue-Cotton Absorption 以及 HPLC，最後再以 UV, IR 和 NMR 來確定純化物的化學構造。結果他們在甘胺酸、葡萄糖和肌酸的模式系統中分離純化出兩種致突變物——MeIQ<sub>x</sub> 和 7,8-DiMeIQ<sub>x</sub>。在酰胺酸的模式系統中，他們純化確定另一種新的致突變物——4,8-DiMeIQ<sub>x</sub>，它的致突變性較甘胺酸的高出六倍，而產生的 MeIQ<sub>x</sub> 僅佔整個致突變性的 25%，其他 75% 的致突變性則是由 4,8-DiMeIQ<sub>x</sub> 表現出來的。在苯丙胺酸 (18) 的模式系統中則產生另一種新的致突變物——PhIP (Shioya, 1987) 如 Fig 8、9、10，它產生的量為 MeIQ<sub>x</sub> 的 10 倍，為 IQ 的 100 倍，(Felton, 1986) (19)。Table 7, 8 將這些模式系統形成的致突變物和所佔的致突變性整理出來 (17)，我們會發現胺基酸對形成致突變物的種類有相當大的影響，可能無法單由形成 Pyrazine 的多少來解釋。

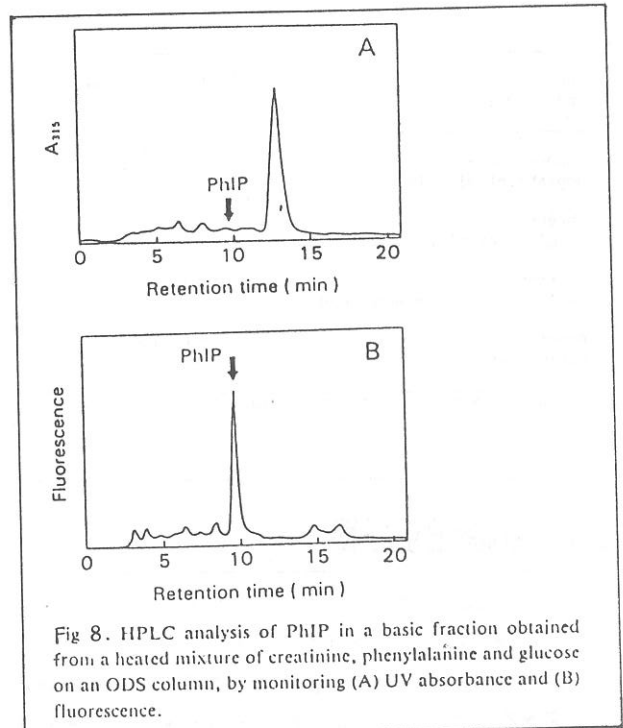


Fig 8. HPLC analysis of PhIP in a basic fraction obtained from a heated mixture of creatinine, phenylalanine and glucose on an ODS column, by monitoring (A) UV absorbance and (B) fluorescence.

圖八

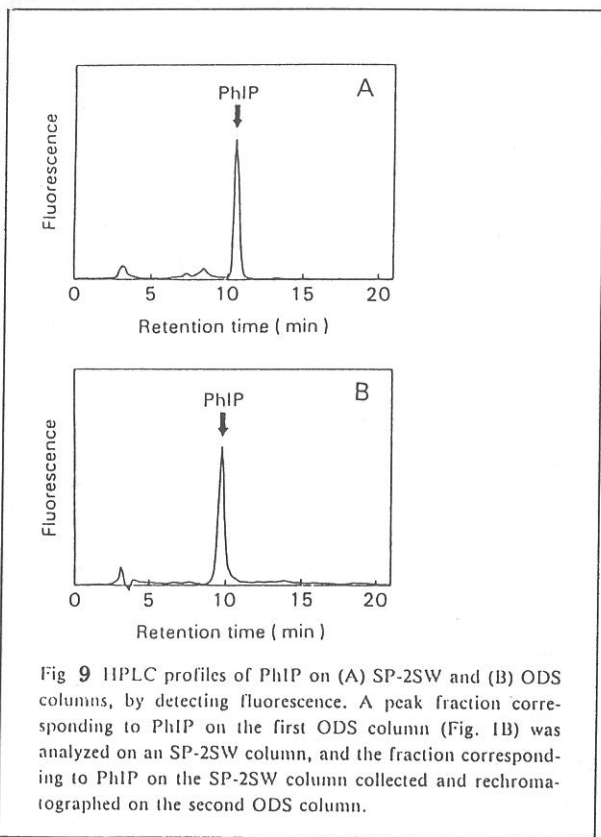


Fig 9 HPLC profiles of PhIP on (A) SP-2SW and (B) ODS columns, by detecting fluorescence. A peak fraction corresponding to PhIP on the first ODS column (Fig. 1B) was analyzed on an SP-2SW column, and the fraction corresponding to PhIP on the SP-2SW column collected and rechromatographed on the second ODS column.

圖九 表七

Table 7.

Model system (amino acid)	Isolated compounds
Glycine (Jägerstad et al., 1984; Negishi et al., 1984)	MeIQx (80%) 7,8-DiMeIQx (20%)
Threonine (Negishi et al., unpublished)	MeIQx (25%) 4,8-DiMeIQx (75%)
Glycine <sup>1</sup> (Grivas et al., unpublished)	MeIQx IQ
Alanine <sup>1</sup> (Grivas et al., 1985)	4,8-DiMeIQx (MeIQ)

<sup>1</sup> Fructose was used instead of glucose

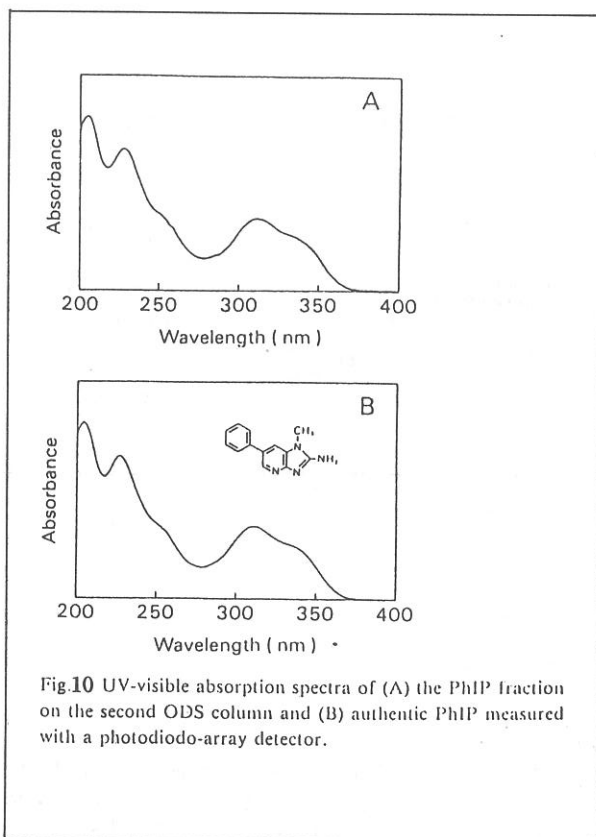


Fig.10 UV-visible absorption spectra of (A) the PhIP fraction on the second ODS column and (B) authentic PhIP measured with a photodiode-array detector.

圖十 表八

TABLE 8. Concentrations of Identified Mutagens in Meat Products

Source	IQ ppb	MeIQx ppb
Fried beef (Nagao et al., 1983)	0.6	2.4
Ground beef patties (Hargraves and Pariza, 1983)	ND	0.45
Fried ground beef 1) (Felton et al., 1984)	0.002	1
Beef extract (Hayatsu et al., 1983)	20-30	200-300
Beef extract (Hargraves and Pariza, 1983)	ND	28

ND = not detectable  
1) 1.5 ppb additional mutagens

#### 四. 肌酸的影響

Yoshida (1982) (20), 曾將加有或不加肌酸的胺基酸在電烤箱中加熱到 200 °C 一個小時, 結果發現不加肌酸, 僅有胺基酸的一組中, 色胺酸、離胺酸和精胺酸會形成致突變物, 而加有肌酸的一組, 則 18 種胺基酸都會產

生致突變物, 而且其致突變性較前一組高出 12 ~ 100 倍, 其結果如 Table 9 所示。因此我們可知道肌酸在沒有葡萄糖和水的情況下, 肌酸對形成致突變物具有重大的影響。在生肉中根本不含色胺酸、離胺酸, 而含有酥胺酸、苯丙胺酸、甲硫胺酸、纈胺酸、脯胺酸和絲胺酸, 以及肌酸。所以人們在烹調肉類食品會產生這類的致突變物。

在 Nes 的水溶液模式系統中<sup>(2)</sup>，我們更能看出肌酸對致突變物的形成的影響，由 Fig 11，可知無論在 Gly-Glucose pH9.0 或 Thr-Glucose pH10.5 的水溶液模式系統中，它們產生的致突變性和肌酸的添加量呈線性濃度關係。若肌酸含量低於 0.1 M 時則就不會產生致突變物。他又以 HPLC 分離致突變物，結果如 Fig 12，在 Thr-Glucose pH10.5 的模式系統中，不加肌酸時所形成的致突變物之 retention time 為 51 分鐘，而加肌酸的主要致突變物之 retention time 為 34 分鐘，因此我們可知不同的反應物會形成不同的致突變物，而肌酸在烹調肉類形成的致突變物中是主要的前驅物。以 Jägerstad 的理論，肌酸是提供 IQ 型致突變物化學構造的 imidazole 部份，所以在有肌酸的模式系統中形成的致突變物必為 IQ 型化合物，如前一節所述。

## 五. 糖的影響

糖是參與梅納反應的兩種反應物之一。梅納反應發生的初期，有環的裂解和還原糖的烯醇化，使 cyclic hemiacetal forms 轉變為 acyclic carbonyls。各種糖產生 carbonyl forms 的能力大多不同，例如葡萄糖僅有 0.02%，木糖 (D-xylose) 有 0.17%，而核糖是現今已知具有產生 carbonyl forms 最高的糖類。大體而言，五碳糖大多較六碳糖在發生梅納反應上為快。若依糖參與梅納反應的反應性來排列，依序為：木糖 > 阿拉伯糖 > 葡萄糖 > 乳糖 > 麥芽糖 > 果糖。<sup>(2)</sup>

Spingan 和 Garvil (1979)<sup>(23)</sup>，將不同的糖—NH<sub>4</sub>OH 水溶液煮沸迴流 80 分鐘進行梅納反應，其反應物以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取，在 Ames test 測定其致突變性

圖十一 圖十二

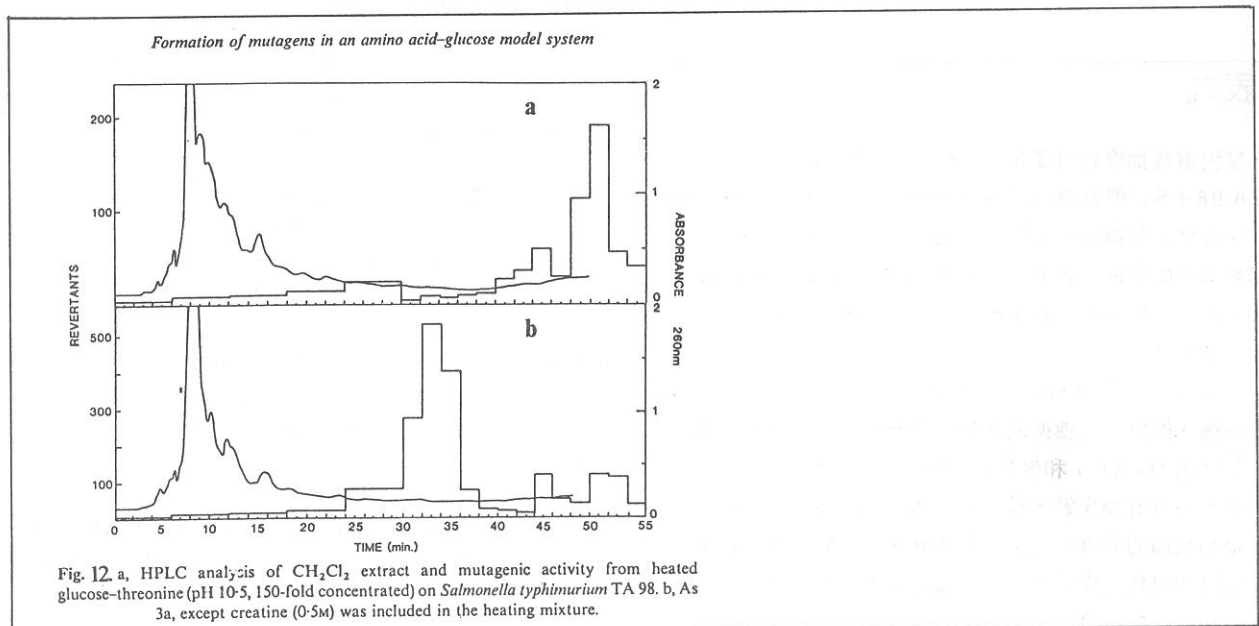
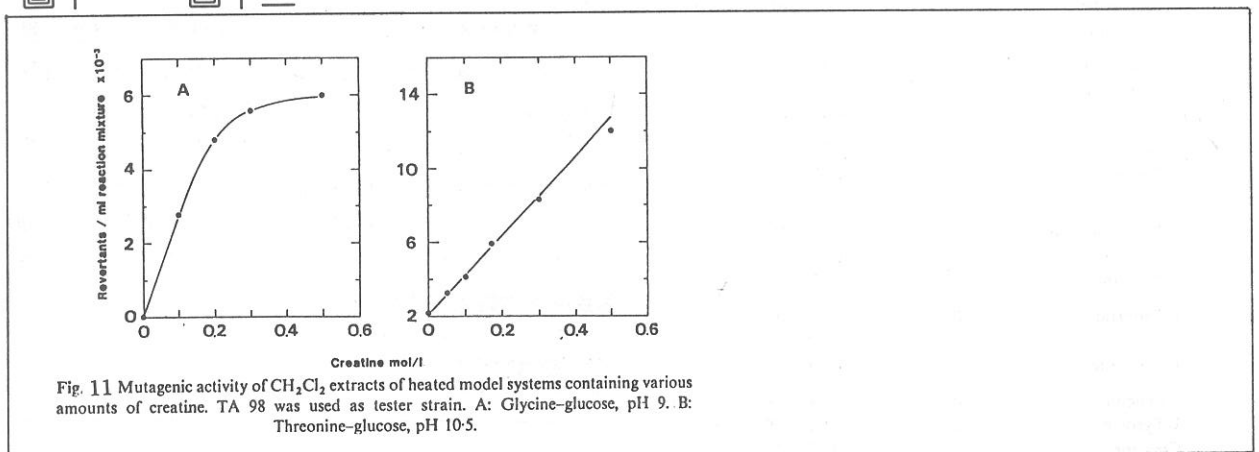




TABLE 9 MUTAGENICITY OF HEATED PRODUCTS OF AMINO ACIDS WITH OR WITHOUT ADDITION OF CREATINE AT 200°C

One mmol of each of amino acids was heated with or without one mmol of creatine and the mutagenic activity of the basic fraction of the products was examined on TA 98 in the presence of S-9 Mix. For mutagenicity assay, 1/5 of the sample solution for the heating product of amino acid alone, and 1/10 to 1/100 of the sample solution for the ones of amino acid with creatine were added per plate. After subtracting the spontaneous revertant colonies (30), the results are shown as revertant colonies per 1 mmol of amino acid.

Amino acids	Mutagenicity (His <sup>+</sup> revertants/mmol of amino acid)	
	Heated without creatine	Heated with creatine
1-Cystine	0	65.5 × 10 <sup>4</sup>
1-Threonine	0	13.5 × 10 <sup>4</sup>
1-Phenylalanine	0	11.2 × 10 <sup>4</sup>
1-Methionine	0	10.7 × 10 <sup>4</sup>
1-Tryptophan	0.11 × 10 <sup>4</sup>	9.5 × 10 <sup>4</sup>
1-Valine	0	4.9 × 10 <sup>4</sup>
1-Proline	0	4.7 × 10 <sup>4</sup>
1-Serine	0	2.1 × 10 <sup>4</sup>
1-Lysine	0.10 × 10 <sup>4</sup>	0.77 × 10 <sup>4</sup>
1-Glutamic acid	0	0.52 × 10 <sup>4</sup>
1-Alanine	0	0.34 × 10 <sup>4</sup>
1-Arginine	0.10 × 10 <sup>4</sup>	0.12 × 10 <sup>4</sup>
1-Aspartic acid	0	0.11 × 10 <sup>4</sup>
Glycine	0	0.10 × 10 <sup>4</sup>
1-Histidine	0	0.10 × 10 <sup>4</sup>
1-Leucine	0	0.08 × 10 <sup>4</sup>
1-Tyrosine	0	0.08 × 10 <sup>4</sup>
Creatine	—	0.02 × 10 <sup>4</sup>

## 表九

，發現這些抽取物對 TA 100 的致突變性都很低，而對 TA 98+S，則具有很高的致突變性。這些糖包括阿拉伯糖、去氧葡萄糖、半乳糖、葡萄糖和木糖。同時他們也發現致突物的形成量和 Pyrazine 的形成量呈一平行線關係，由此可知在此模式系統中，梅納反應是形成致突變物的主要機制。

Grivas (1986) (24)，以 Jägerstad 相同的模式系統，僅將葡萄糖換成果糖來研究形成致突變物。他純化確定出 Me IQ<sub>x</sub> 和少量的 IQ，而 IQ 在 Jägerstad 的系統中沒有發現過，Grivas 認為或許是果糖的還原性較葡萄糖高的原故。在另一個實驗，Grivas 又由丙胺酸、肌酸和果糖的模式系統中純化確定出 4,8-DiMe IQ<sub>x</sub>，這和酥胺酸的模式系統為同一化合物 (17)。由以上結果

我們認為，最主要形成的致突變物為 imidazoquinoxaline，而 imidazoquinoline 則僅產生微量。

Yoshida (1984) (25)，在沒有糖的模式系統下，直接以電烤箱加熱脯胺酸和肌酸到 180°C 一小時，也會形成 IQ。

## 六. 結語

由以上討論的各種模式系統的開發和研究，已得到 IQ 類致突變物的形成前驅物和可能化學合成途徑。近年來分析儀器的驚人進步，使得如食物這種含有複雜化學成份之間化學反應產物也都能分離、純化和確定出所要找的化合物，因此許多在模式系統中形成的新的致突變物，如 Me IQ<sub>x</sub> 的甲基衍生物，都一個一個的被確定。但是這些化合物都非常稀有，所以研究它們形成的化學反應機構就很困難進行。

人們在日常烹調肉類時都會形成 IQ 型致突變物，現在還沒有人估算每天每人吃進多少 IQ 類化合物，可是我們可以預期 IQ 類化合物可能是引起人類消化性癌症的起始劑之一。尤其人們在美食當前，很少人會去評估這類化合物對人體的傷害，因此我們除了要探討 IQ 類化合物形成的機制之外，還應該更積極的去尋找抑制或減少 IQ 類化合物的致突變性和致癌性的有效方法，才是根本解決食物致突變物對人體的危害。

## 參考文獻

1. Sugimura T. et Al. (1977) Proc. Jpn. Acad., 53, 58-61.
2. Yamamoto T., et al. (1978) Proc. Jpn. Acad., 54B, 248-250.
3. Yokoto M., et al. (1981) Chem. Pharm. Bull., 29, 1474-1475.
4. Kasai H., et al. (1980) Proc. Jpn Acad., 56B, 278-283.
5. Hargraves W.A., et al. (1983) Cancer Res., 43, 1467-1472.
6. Knize M.G., et al. (1987) Mutat. Res., 178, 25-32.
7. Shibamoto T. (1983) In: "Instrumental analysis of foods" (Voll) New York: Academic Press PP 229-278.
8. Hodge J.E., et al. (1976) In: Principle of Food science, Part 1, Food Chemistry, New York: Marcel Dekker PP 41-138.
9. Lin J-Y, et al. (1982) Fd. Chem. Toxic., 20, 531-533.
10. Jagerstad M. (1983) In: "The Maillard Reaction in Foods and Nutrition". Washinton DC: ACS Symposium Series 215, American Chemical Society, PP 507-519.
11. Jagerstad M., et al. (1983) Food Chem., 12, 255-264.
12. Laser Reutersward A. et al. (1981) Influence of low-voltage stimulation on post-mortem biochemistry in normal and DFD beef. Proc. 27th European Meat Research Workers, Vienna, A: 43.

13. Yoshida D., et al. (1980) *Agric. Biol. Chem.*, 44, 2521-2522.
14. Wang P.S., et al. (1973) *J. Agric. Food Chem.*, 21, 868-870.
15. Jagerstad M., et al. (1984) *Mutat. Res.*, 126, 239-244.
16. Negishi C., et al. (1984) *Mutat. Res.*, 140, 55-59.
17. Jagerstad M., et al. (1986) *Genetic Toxic. Diet*, 155-167.
18. Shioya M., et al. (1987) *Mutat. Res.*, 191, 133-138.
19. Felton J.S., et al. (1986) *Carcinogen*, 7, 1081-1086.
20. Yoshida D., et al. (1982) *Agric. Biol. Chem.* 46, 1069-1070.
21. Nes I.F. (1987) *Food Chem.*, 24, 137-146.
22. Powrie W.D., et al. (1986) *Environ. Health Prosp.*, 67, 47-54.
23. Spingan N.E., et al. (1979) *J. Agric. Food Chem.*, 7, 1319-1321.
24. Gravis S., et al. (1986) *Food Chem.*, 20, 127-136.
25. Yoshida D., et al. (1984) *Agric Biol. Chem.*, 48, 241-243.