

## 蛋白质错误折叠为自闭症的分子学机制提供可能的解释



De Jaco A, Comoletti D, Kovarik Z, Gaietta G, Radić Z, Lockidge O, et al. 2006. 一项与自闭症相关的突变揭示了内质网滞留 $\alpha$ 、 $\beta$ -水解酶折叠蛋白家族的共同机制。J Biol Chem 281:9667-9676

到目前为止，我们对有关自闭症的病因学以及生理学机制的了解还相当有限，尽管neuroigin 3基因突变已引起了研究者的关注。在美国国立环境卫生研究院（NIEHS）的资助下，加州大学圣地亚哥分校的Mark H. Ellisman、Palmer Taylor和他们的同事发现，编码丁酰胆碱酯酶（BChE）和乙酰胆碱酯酶（AChE）基因序列的同源突变会导致蛋白表达缺陷，这与neuroigin 3基因突变的表现相似，为发现自闭症背后的分子基础带来一线希望的光芒。

Neuroigin、BChE和AChE同属于 $\alpha$ 、 $\beta$ -水解酶折叠蛋白家族。neuroigin 3基因突变，使得精氨酸取代半胱氨酸出现在合成的蛋白中，双生子研究显示，这会使得大多数表达的蛋白滞留在内质网。而最终到达细胞表面的蛋白，则与其配体 $\beta$ -neurexin的结合力较差，表明可能存在一些蛋白质的错误折叠。目前已知，错误折叠的蛋白质会导致细胞内质网应激，而这反过来可以触发细胞死亡，导致人体疾病，比如神经进行性退化、心脏病和糖尿病等等。

在这项研究中，研究人员使用共聚焦荧光显微镜法和低聚糖进程分析法，来观察精氨酸取代半胱氨酸的突变对BChE和AChE的影响是否相同，尽管这两种蛋白有不同的齐聚反应能力。通过在BChE和AChE的cDNA中插入同源突变，研究人员发现这种突变在两种胆碱酯酶中都导致内质网滞留，而后这些蛋白质很可能被蛋白酶水解。作者推测，改变细胞内氧化还原参数可能有助于这些蛋白的正常折叠和输出。

—Jerry Phelps

译自 EHP 114:A409 (2006)

## 子宫内膜异位和PCB暴露

《光化层》（Chemosphere）杂志2006年5月发表的一项研究表明，子宫内膜异位症可能与一些持久污染物的暴露有关，比如多氯联苯类（PCBs）。子宫内膜异位症可以导致不孕症，它困扰着10%的美国生育期妇女。研究人员测量了因可疑子宫内膜异位症或其它妇产科问题而进行腹腔镜检查的妇女血液PCB水平。结果发现，与对照组相比，经组织学确诊为子宫内膜异位症的女性，其PCB水平更高。

罗马Superiore di Sanità研究所的毒理学家Elena De Felip及其同事测量了人体组织中含量最多的11种PCB同源物。结果发现，在20~40岁的80名女性中，确诊为子宫内膜异位症的40名妇女PCB同源物总水平比对照组高1.6倍，其中PCBs 138、153和180在子宫内膜异位的妇女中尤其高。已有报道称这三种同源物具有雌激素样作用，可以干扰激素调节活动。

PCB自上世纪30年代开始使用，主要用于电气设备中。虽然现在已经不再使用，但这类化学物可以通过食物链蓄积，鱼、肉、蛋、奶是PCB的主要来源。但是饮食似乎不能解释这两组妇女PCB水平的差异，因为据De Felip介绍“这些妇女的饮食习惯基本相同。”

De Felip认为，机体对PCB解毒和清除的不同也许可以解释这种差别。这些解毒过程由多态性酶调控，因此，De Felip认为人体毒物动力学活性的不同可能是患子宫内膜异位症女性体内有较高浓度PCB水平的原因，而这也可能是人体对该疾病易感性不同的原因。

有关子宫内膜异位症和PCB的研究还存在一些局限性。研究者只是依据毒性作用选择了广泛存在的几种PCB进行测量，比如选择了在动物实验中表现出致癌性的PCB。因此，儿童健康与人类发展研究中心流行病学所主任Germaine Buck Louis称：“我们的研究结果只能揭示部分原因。”

在《人类生殖》（Human Reproduction）杂志2005年1月发表的一项研究中，Buck Louis的研究组测量了进行腹腔镜检查的84名妇女的62种PCB同源物。结果发现，在确诊为子宫内膜异位症的妇女中，4种具有抗雌激素作用的PCB水平比对照组高3.77倍。“我们现在没有完全弄清楚具有雌激素和抗雌激素活力的PCB的真正作用。”Buck Louis称。但是不同的PCB之间以及它们和其它化学物之间的交互作用可能与导致子宫内膜异位症有关。

最近PCB检测方法的进步使得更多PCB同源物可以在更低的浓度下测量出来。“患有子宫内膜异位症的妇女可能会有其他女性体内所没有的低水平PCB同源物。”Buck Louis表示。而且，母乳喂养会降低妇女体内的PCB水平，所以，未患子宫内膜异位症的妇女中较低的PCB浓度也可能是因为她们经历了更多的怀孕和哺乳。“子宫内膜异位症研究中没有找到理想的对照组人群，”Buck Louis表示，“这个问题没有简单的答案。”

—Carol Potera

译自 EHP 114:A404 (2006)