与基因易感性相关的呼吸效应

Wenten M, Berhane K, Rappaport EB, Avol E, Tsai W-W, Gauderman WJ, 等，*TNF*-308改变了被动吸烟与呼吸道疾患导致的学校缺课之间的关系，《美国呼吸系统护理杂志》，172:1563–1568, 2005

儿童被动吸烟的健康危害非常高。据估计，儿童被动吸烟对于哮喘的患病率的归因危险度为9%，对于由于下呼吸道症状而入院治疗的归因危险度为25%。根据第三次国家健康和营养调查结果，4~11岁儿童中有43%的人在家里被动吸烟。现在，受NIEHS资助的Frank D. Gilliland、Rob McConnell、W. James Gauderman、Louis Dubeau、Edward Avol、Kiros Berhane以及他们南加州大学医学院的同事们已经证明具有特定基因结构的儿童，因被动吸烟使他们罹患呼吸道疾患的危险性大大增高。

利用儿童健康研究的数据，该小组调查了1996年1~6月间27所加州小学里1351名四年级学生缺课情况，他们将因疾病而缺课的学生分为非呼吸道疾病和呼吸道疾病，然后把后者再分为上呼吸道疾病（流涕/喷嚏、喉痛、耳痛）和下呼吸道疾病（湿咳、气喘、哮喘）。他们还收集了学生的健康史，包括哮喘史，家庭中被动吸烟和过敏原接触情况等。

研究者还采集每一位调查对象的口腔细胞，以判断学生肿瘤坏死因子TNF-α基因型。TNF-α是被动吸烟炎症反应中的一个重要的细胞因子。TNF基因通常在启动子G-308A位点出项变异，一些研究认为这与TNF-α表达调节相关。

家中被动吸烟的学生与没有被动吸烟的学生相比较，患下呼吸道疾病而缺课的危险性要增高51%。在*TNF*-308上至少有一对A等位基因变异的学生中，这种相关性非常清晰。具有AA或AG基因型的学生，因患病而缺课的危险性增加75%。且有A变异的儿童，家中被动吸烟更容易患呼吸道疾病导致缺课，特别是患下呼吸道疾病。与那些具有GG基因型且没有被动吸烟的学生相比较，具有A等位基因且家中有2个或以上吸烟者的儿童由于下呼吸道疾病而呆在家中的可能性是其的4倍。

针对香烟烟雾所致的氧化应激，机体产生炎症反应，研究者们假定*TNF*基因变异能够加强机体的炎症反应。他们还注意到由于大多数人被动吸烟，进一步研究应集中于确定基因敏感组，这样就能够采取行动以减少他们的暴露。

–Tanya Tillett

译自 *EHP* 114:A221 (2006)

Corbis

帕金森病基因和氧化应激

针对果蝇*Drosophila*的两个独立研究显示与家族性帕金森病相关的基因可能会保护神经元免受氧化损坏。缺失*DJ-1*基因的果蝇显示出对广泛使用的农药具有选择性敏感性，这些农药主要通过氧化应激杀死神经元。这项研究发表在2005年9月《当代生物》（*Current Biology*）杂志上，正常情况下，“*DJ-1*起到了保护神经元免受到不同氧化刺激的作用。”Darren Moore说，他是约翰·霍普金斯大学医学院的教授，已对这一基因进行研究。然而，如果由于遗传突变或有毒有害物质暴露，*DJ-1*停止工作，氧化应激可能会杀死产生多巴胺的神经元，导致大脑受损。

培养细胞以及小鼠基因剔除的实验研究提示*DJ-1*基因突变能使细胞对氧化应激不良反应变得敏感。不稳定的氧分子能与细胞里一些特定成分发生反应，这一过程类似于使铁生锈，这时就会产生这类氧化损伤。许多环境因素，如特定农药的暴露会产生这些不稳定的氧分子。

为了搞清楚*DJ-1*如何于这些氧化应激剂发生作用，宾西法尼亚大学的生物教授Nancy Bonini和她的同事们首先在*Drosophila*果蝇中鉴定出*DJ-1*，他们发现*DJ-1*有两种存在方式：*DJ-1*α（主要表现在试验中）和*DJ-1*β（表现在任何地方）。然后，她们创造了一个完全缺失这两种形式的*Drosophila*突变株。

缺失*DJ-1*的果蝇具有正常的存活时间，也没有神经退化。但是，当Bonini和她的同事们将果蝇暴露于除草剂百草枯时，*DJ-1*突变株较正常果蝇死亡加快。突变株还表现出对杀虫剂鱼藤酮和过氧化氢具有显著的敏感性，他们均能促进氧化应激。这一结果说明*DJ-1*通常起到抗氧化应激的作用，如果失活会导致神经元对氧化损伤的敏感性。该小组还发现暴露于百草枯能导致*DJ-1*β蛋白质的生化改变，Bonini认为这种改变会多少影响*DJ-1*的保护神经元抗氧化损伤的能力。

在其他文章，国家神经混乱和中风研究所的研究员Kyung-Tai Min和他的同事们检测了*Drosophila*果蝇的*DJ-1*突变物的不同类型。他们通过在基因中插入突变物来破坏*DJ-1*β的功能。然而，Min说，令他们惊讶的是他们发现在这些突变种中的多巴胺神经元较正常果蝇的神经元存活时间延长许多。他们还发现他们的*DJ-1*β突变株较正常的果蝇对百草枯更有抗性。

进一步的实验表明了这些果蝇由于*DJ-1*β的缺失一定程度上刺激了*DJ-1*α的补偿性上调作用，从而提高了*DJ-1*α的表达，作者认为，正是*DJ-1*α保护果蝇免受百草枯诱发的氧化损伤。当他们用过氧化氢处理相同的果蝇时，却发现他们的*DJ-1*β突变株较正常的果蝇更易提前死亡。Min认为这表明*DJ-1*α和*DJ-1*β能针对不同类型的氧化应激剂，发挥细胞保护作用。

根据Moore的理论，没有一种*DJ-1*果蝇的突变株能产生一种理想帕金森病治疗模式，因为果蝇并没有表现人类因*DJ-1*突变而造成的神经退化。然而，Bonini认为对*Drosophila*果蝇中*DJ-1*的研究能加深我们对这些基因的基础活动的理解，也将有助于弄清楚他们在帕金森病中的关键作用。

–Melissa Lee Phillips

译自 *EHP* 114:A96 (2006)