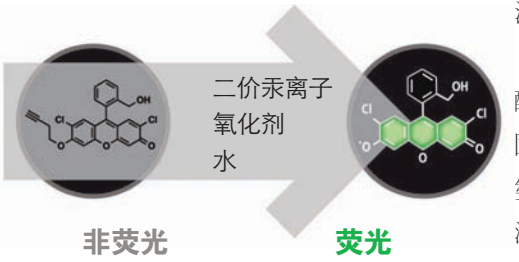
荧光探针检测汞

汞具有神经系统毒性，可能导致记忆丧失、认识和行为异常、头痛、失眠、周围神经损伤、震颤和运动功能障碍。根据国际化学安全规划署的资料，在移除汞暴露源之后，这些症状会随之消失。现在，可以通过一种新型的化学探针使汞源的移除更加容易，它可以与鱼或牙科用汞化物中的汞发生反应并发出明亮的绿光。最终，这种探针可以用来检测家庭食用的受污染的鱼类或者牙科诊所周围污水中的汞。

发明者，匹兹堡大学化学系副教授Kazunori Koide，根据一个简单的、在本科生有机化学课程中就可以学到的原理发明了这种探针：汞可以将炔转化成酮。Koide的团队从商用二氯荧光黄合成一种含酮化合物，当汞剂将炔转化成酮时，该化学反应可以产生绿色的荧光信号，它的强度与汞存在的含量一致。“这是一种非常直接的方法，” Koide说，“但是没有人想过这样做。”

2008年12月10日的《美国化学学会杂志》（*Journal of the American Chemical Society*）登载的文章记录了该探针在现实生活中的良好表现。用氧化剂处理一片一角钱币大小的鲑鱼肉使释放出的汞形成甲基汞，然后浸泡在炔测试溶液。在30分钟内，样品中的汞已将测试溶液转化为酮，并发射出强烈的荧光信号。随后，研究人员将一小块经由唾液润湿的薄布贴在一枚牙齿的表面（牙科诊所拔下的牙齿，先前曾用银汞合金作过补牙处理，可能含有50%的汞）。当把溶剂涂到到布上时，它的绿色荧光信号比对照组未贴在牙齿上的口水润湿软布要强烈得多。



已知含硫氨基酸半胱氨酸与鱼体内的汞结合十分牢固，但Koide不能确定半胱氨酸在其他富含硫的食品如洋葱和鸡蛋中汞的反应是否也会与牙科用汞化物中的汞相一致。在另外一项实验中，是将填充汞化物的两颗牙齿浸泡在半胱氨酸溶液中1小时。与浸泡在35°C的水中的牙齿相比，填充的牙齿向半胱氨酸溶液中释放出大量的汞。

其他科学文献中提到的汞探针大多是基于汞和硫族的化学反应。然而，由于硫的试验很容易在贮藏过程中发生氧化，使它们难以实际应用于环境检测。而检测环境样品中汞的标准方法——原子吸收光谱法——又太昂贵。“我们并不是要与原子吸收光谱法竞争，” Koide说，“我们是想进行一些探索去填补空白，让普通民众可以使用。”

Koide的荧光探针“提供了一个检测复杂样品中汞的聪明的化学方法，”加州大学伯克利分校的助理化学教授Chris Chang说，“该试验简易而敏感，扩大应用的前景很好。”Koide和他的同事希望将这一化学工具制成套件，并正调整该方法，使之便于消费者使用，例如寻找安全的化学品在测试前将鱼体内剧毒的甲基汞转化为毒性较低的其他汞化物。

–Carol Potera

译自 *EHP* 117:A60 (2009)

发育免疫毒性综述

现有关于环境污染物不良反应的大部分知识来自以成年动物为研究对象的实验室评定。但是，新的线索显示很多疾病——包括过敏、哮喘、1型糖尿病、动脉粥样硬化、白血病甚至自闭症——可能起源于在生命早期甚至出生前暴露于有毒物质导致的免疫系统破坏。美国康奈尔大学兽医学院的免疫毒理学教授Rodney Dietert应《化学毒理学研究》（*Chemical Research in Toxicology*）之邀在其2009年1月份发表的一篇发育免疫毒性（developmental immunotoxicity, DIT）综述中写道：对成年动物进行的常规安全筛查可能会忽略生命早期免疫易感性的潜在窗口。

DIT的一个中心原则是出生前和围产期的免疫系统对毒性刺激具有独特的敏感性。例如，Dietert和他的同事发表在2006年1月份《毒理学与环境卫生杂志，B辑：评论》（*Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B Critical Reviews*）的研究显示，出生前暴露二噁英导致免疫毒性的剂量约比造成成年人损害的剂量低100倍。此外，在生命的不同阶段发生不同的免疫过程。例如，在生命的早期，抗病的T细胞在胸腺发育，但是成年后主要在其他组织产生。另外，某些化学物质在成年暴露时只能引起暂时的免疫系统变化，但是在胎儿或早期新生儿时期暴露却可导致持久的变化。

一些安全筛查贯穿整个生命周期，但是DIT检测通常只在成年人数据提示出现免疫毒性之后开始。“Dietert的综述重点表明DIT检测是成人免疫系统毒理学检测的补充方法，当发育中的免疫系统可能暴露于外源性物质时应考虑该检测。”NIEHS环境自身免疫组主任Fred Miller说，“然而，DIT检测揭示了有关合适的剂量、暴露的时间和暴露途径的重要问题，这些都应在免疫系统发育的不同阶段予以检测，取决于预期的人体暴露。”

诸如如何执行DIT检测的问题已在世界范围讨论了近十年。但是美国环保署毒理学家Susan Makris认为还需要针对细化DIT检测的筛查条例作进一步的研究，筛查步骤应该随不同化学物质进行调整。”例如，必需从给药方面考虑化学物质的药代动力学（化学物品如何

Kazunori Koide, Joseph Tart/EHP

代谢），”她说。否则，检测就无法准确模拟现实生活的暴露情况。

位于美国首都华盛顿的国际生命科学学会健康与环境研究所执行主任Michael Holsapple认为，真正需要的是制定和落实DIT检测条例，包括确定促使检测条例落实的触发物——可以穿越胎盘或经由乳汁分泌的触发物。“如果胎儿或者新生儿暴露过低而被忽视，就说明在评估风险方面的DIT检查几乎没有什么用处，”他解释说，“这些和其他种种因素似乎在对DIT检测成为一项全球性策略的前提提出了质疑。”

一旦协议完成，许多监管机构将发生变化。“但是即使在使用何种检测上取得一致意见，也必须按协议规定的执行单位对这些实验研究乃至逐个的化合物加以落实。”Makris说。

也许DIT检测规范化的最大障碍是寻找可靠的方式产生早期暴露对成年人健康影响的证据。“只有通过发展和落实DIT监测条例，才可能发现生命早期化学物质暴露、疾病发作及生命后期阶段的发展的关系和特征，”Holsapple说，“这些条例如果要覆盖Dietert博士所说的全部范围，那么它们将相当复杂。”

–Angela Spivey

译自 *EHP* 117:A149 (2009)

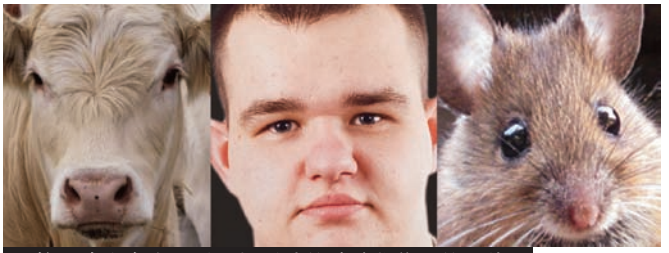
多肽阵列突破物种屏障

磷酸盐基团与蛋白质或小分子结合称为磷酸化作用，是细胞调控蛋白质活性的基本途径之一。它几乎能调控细胞一生中的各个方面，包括细胞的代谢、增殖、活性、分化、凋亡以及激素和生长因子信号的传递。蛋白激酶是一种能促进大量分子交互作用的酶类。已知有超过500种特异的激酶以及三分之一的哺乳动物的蛋白表达与磷酸化现象有关，通过高通量分析对激酶活性进行的研究表明优先被考虑的是搜寻候选药品的药学家和探索有害物质的环境学家。

激酶组（生物基因组中关于蛋白激酶的部分）的磷酸化现象和特征在小鼠中已得到了详细说明，但小鼠模型只适用于一部分的人类疾病。其他物种也许能为人类的特殊疾病或体检状况提供更精确的模型，但是很多动物的磷酸化特征还远未可知。而目前已知的是数量不断扩张的物种基因组的特异组合。这已足够使用快速而经济有效的方式排列多肽阵列来描绘激酶的活性，就像萨斯喀彻温大学研究者所阐明的那样。

“这表明蛋白序列可被预测，”萨斯喀彻温大学的疫苗与传染性疾病组织及国际疫苗中心（VIDO/InterVac）的项目管理者，科学家斯Scott Napper解释道，“你不必借助于现有的磷酸化数据库。你能从一些物种外推到另外的物种。”

在《科学信号》（*Science Signaling*）杂志2009年1月20日发表的一篇文章中，Napper和他的同事提供了序列预测的方法。概括地说，这一方法基于特定蛋白质中磷酸化位点周围的氨基酸序列——对应于磷酸化作用的生物功能——该方法在不同的物种间经常是保守的。



调控细胞生命中几乎一切活动的磷酸化作用的具体细节，在不同物种间大部分是守恒的。

作为一种原理验证的示例，这一示例关注于人类和小鼠细胞内曾显示出经历过磷酸化的特定蛋白质，Napper团队定制了一种表达母牛细胞中相应蛋白质的阵列。明确的是，他们确定了与所关注的通路相应的磷酸化现象，使用公共数据库确定了人类对应于磷酸化位点的多肽序列，搜索与人类序列相匹配的牛类多肽，最终确定人类和牛类的多肽来自功能上一致的蛋白质。这些磷酸化位点被排列在载片上接触来自母牛细胞的蛋白激酶，以确定其磷酸化活性。

Napper认为这一方法十分经济有效。花费2天和100美元，就能制造一个能表现300个不同磷酸化现象的阵列。而使用常规方法获得这些资料，需要很长的时间以及成千上万的美元。而且在很多情况下，一般得不到种族特异性抗体。“和传统方法相比，多肽阵列优化了所得数据的数量并减少了实验室产生的浪费，”Napper说道，“另外，我们调整了实验规程，在信号检测中不再需要放射性能量了。”

发展多肽阵列的动机来自于耐普正在进行的对约尼（Johne）病的研究，这是一种能导致牛、羊及其他反刍动物死亡的肠道感染性疾病。新的阵列能解决该疾病长期存在的问题，Napper说道。“通过观察家畜体内各种病原体的机制，阵列有能力提供新的治疗方法减少这些病原体在环境中的传播。”

Napper还认为多肽阵列为初步观察细菌抑制宿主免疫反应的机制提供了可能。《胃肠道学新观点》（*Current Opinion in Gastroenterology*）2008年1月的一篇综述指出，治疗约尼病的结论超越了兽医的领域：造成这种情况的细菌可能与人类的克罗恩（Crohn）病相关。理解与约尼病相关的磷酸化现象，能找出治疗克罗恩病的方法。另外，NIEHS呼吸生物学科学家B. Alex Merrick认为，利用多肽阵列测试炎症信号有利于在研究针对环境病原体的新药物时进行的筛选。

“关键之处以及我们感到兴奋的原因是其中蕴含的生物学信息，”VIDO/InterVac中心的首席执行官Andrew Potter说道，“如果我们有新的见解来解决我们正研究的问题，那将是一个巨大的进步。”

–Tim Lougheed

译自 *EHP* 117:A194 (2009)

Left to right: Scott Napper; Marfor/Shutterstock; Creative Commons