

· 综 述 ·

砷代谢相关酶及其基因多态性研究进展

侯文胜¹ (综述), 裴秋玲² (审校)

(1. 中国石油集团石油卫生技术服务中心, 河北 廊坊 065000 2 山西医科大学公共卫生学院毒理学教研室, 山西 太原 030001)

摘要: 地方性砷中毒是一种严重危害健康的地方病, 研究发现, 高砷暴露环境下的个体并不都患病, 提示除环境因素外, 个体的遗传易感性在砷中毒的发病过程中可能也起着重要作用。砷在体内的代谢过程涉及许多酶促和/或非酶促反应过程, 现在研究较多的砷代谢酶促反应 3种相关酶是谷胱甘肽 S转移酶 (GSIO 1-1)、嘌呤核苷磷酸化酶 (PNP)、三价砷甲基转移酶 (CYT19/AS3MT), 围绕上述酶及其基因多态性展开综述。

关键词: 地方性砷中毒; 谷胱甘肽 S转移酶 (GSIO 1-1); 嘌呤核苷磷酸化酶 (PNP); 三价砷甲基转移酶 (CYT19/AS3MT); 基因多态性

中图分类号: R599 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2011)04-0272-05

Research progress on arsenic metabolism related enzymes and their gene polymorphism

HOU Wen-sheng¹, PEI Qiu-ling²

(*: Occupational Health Technology Service Center, China Petroleum Group Langfang 065000, China)

Abstract: Endemic arsenism is an endemic that seriously affected people's health. Researches disclosed that despite some people exposed to high concentration of arsenic but they were not sick, suggesting that individual susceptibility may also play some important role in the pathogenesis of arsenism. The metabolic process of arsenic in the body involved both enzymatic and non-enzymatic reaction. recent studies focused on glutathione S transferase Omega 1-1 (GSIO 1-1), purine nucleoside phosphorylase (PNP) and trivalent arsenic methyltransferase (CYT19/AS3MT). The arsenic metabolism related enzymes and their gene polymorphism were reviewed in this paper.

Key words: endemic arsenism; glutathione S transferase Omega 1-1 (GSIO 1-1); purine nucleoside phosphorylase (PNP); arsenite methyltransferase (CYT19/AS3MT); gene polymorphism

地方性砷中毒是一种严重危害健康的地方病, 主要分为饮水型和燃煤型, 中国、印度、尼日利亚等 20 余个国家出现过饮水型砷中毒的病例, 我国大陆饮水型砷中毒病区主要分布于新疆、内蒙古、山西等 12 个省 (区), 受影响人数达 200 多万人^[1]。砷对健康的危害是多方面的, 摄入体内的砷可经血液迅速分布至全身, 皮肤、肝脏、肺脏等均可受累; 砷还是国际肿瘤机构 (IARC) 确认的人类致癌物之一, 长期接触高浓度无机砷可引发皮肤细胞癌变及肺脏、肝脏等脏器的肿瘤。近来流行病学研究发现, 高砷暴露环境下的个体并不都患病, 提示除环境因素外, 个体的遗传易感性在砷中毒的发病过程中可能起着重要作用。而砷在体内的代谢过程涉及到许多酶促和/或非酶促反应过程, 本文拟就砷代谢酶促反应的 3 种相关酶: 谷胱甘肽 S 转移酶 Omega 1-1 (GSIO 1-1)、嘌呤核苷磷酸化酶 (PNP)、三价砷甲基转移酶 (CYT19/AS3MT) 的作用及其基因多态性的研究进展做一综述。

1 体内砷的代谢过程及与之相关的酶

无机砷 (iAs^0) 进入体内后在肝脏内发生还原和氧化甲基化的基本过程是: 砷酸 (砷酸还原酶/嘌呤核苷磷酸化酶) →

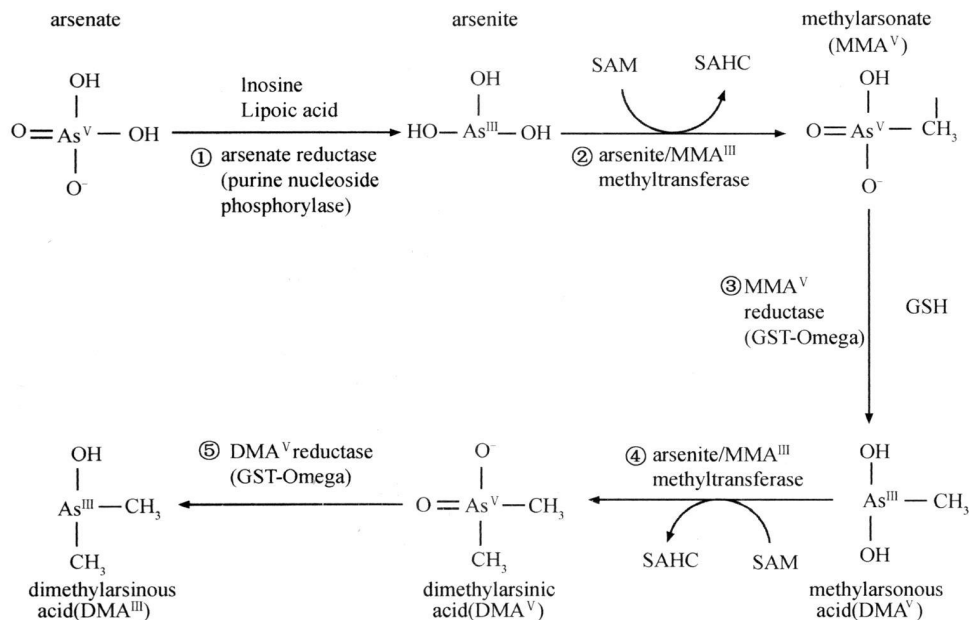
亚砷酸 (砷甲基化) → 五价单甲基砷酸 (还原酶/谷胱甘肽 S 转移酶 Omega) → 三价二甲基砷酸 (砷甲基化) → 五价单甲基砷酸 (还原酶/谷胱甘肽 S 转移酶 Omega) → 三价二甲基砷酸 (见图 1^[2])。

也有研究发现, 砷代谢还有 DMA^{III} (二甲基砷酸) 氧化甲基化 → $TMAO$ (trimethylarsine oxide 氧化三甲砷), 其进一步还原 → TMA (trimethylarsine 三甲砷) 这一过程^[3]。以前的研究发现 MMA^V 远不如无机砷的毒性强, 故认为砷在体内的甲基化是一个解毒过程^[4]。2001 年 Aposhian 等用仓鼠评价了 MMA^{III} 和 iAs^{III} 的毒性, 惊奇地发现 MMA^{III} 的急性毒性是 iAs^{III} 的 4 倍^[5]。 MMA^V 、 MMA^{III} 、 DMA^V 和 DMA^{III} 均可引起细胞染色体畸变和姊妹染色体互换等 DNA 损伤, MMA^{III} 毒作用强于 MMA^V , DMA^V 作用最强^[6]; DNA 损伤由强到弱的顺序是: $DMA^{III} > MMA^{III} > iAs^{III}$ 和 $iAs^0 > MMA^V > DMA^V$ ^[7]。以上研究都表明砷在体内的甲基化并不完全是解毒过程。

以上代谢过程中出现了四步还原反应: iAs^0 还原为 iAs^{III} , MMA^V 还原为 MMA^{III} , DMA^V 还原为 DMA^{III} 和 $TMAO$ 还原为 TMA 。Radabaugh 等研究发现 iAs^0 还原为 iAs^{III} 的还原酶为 PNP^[8,9], 也有人对 PNP 和 iAs^0 还原为 iAs^{III} 之间的关系产生怀疑, 因这些研究中只用到了小鼠^[10], 有研究显示可能是 GSIO 1-1^[6]。2005 年有学者在人红细胞的溶胞产物和小鼠肝脏

收稿日期: 2011-03-04; 修回日期: 2011-05-30

作者简介: 侯文胜 (1979-) 男, 医师, 医学硕士, 主要从事职业卫生工作



注: arsenate—砷酸, arsenite—亚砷酸, MMA—单甲基砷酸, DMA—二甲基砷酸

图 1 砷代谢过程示意图

的胞质溶胶中研究发现作为砷酸盐还原酶的两种候选酶——甘油醛-3-磷酸盐脱氢酶 (GAPDH) 和磷酸甘油酸酯激酶 (RGK), 而且证实 GAPDH 具有砷酸盐还原酶活性, 但体内作用还不清楚^[11]。Yin 等^[12] 研究发现, MMA^V 还原为 MMA^{III} 和 DMA^V 还原为 DMA^{III} 这两步反应的还原酶都是 GSTO 1-1。Waters 等^[13] 研究发现 AS₃MT 催化 TMAO 还原为 TMA, 期间经过三步氧化甲基化反应过程: As^{III} 甲基化为 MMA^V, MMA^{III} 甲基化为 DMA^V 和 DMA^{III} 氧化甲基化为 TMAO, 并进一步显示是 AS₃MT 在这三个氧化甲基化反应中起作用^[14]。

2 GSTO 1-1 作用及其基因多态性

GSTO 是 GSTs 的一个新的超家族, 除了硫醇转移酶和脱氢抗坏血酸还原酶活性外, 还具有人类 MMA^V 和 DMA^V 还原酶活性, 是环境致癌物无机砷代谢过程中的一种限速酶^[7]。近来发现 GSTO 1-1 存在于大量的哺乳动物体内, 在正常组织细胞中 GSTO 1-1 含量丰富, 尤其是肝细胞、巨噬细胞、神经胶质细胞和内分泌细胞。这些发现和已知的 GSTO 1-1 活性说明了其具有与其他 GSTs 不同的生物学功能^[12]。

基因库中 GSTO 1-1 基因位于染色体 10^q25.1 上, 包含 6 个外显子和 5 个内含子, 基因序列全长 12.5 kb 编码 241 个氨基酸序列。Yu 等对 22 名欧洲后裔和 24 名本土美国人的 GSTO 1-1 基因多态性进行分析, 发现了 33 个多态性位点, 6 个位于外显子上, 其中 4 个是错义突变位点, 并且欧洲后裔和本土美国人的多态性位点有很大差异, 其中 19 个多态性位点是欧洲后裔所特有, 12 个多态性位点是本土美国人所特有, 只有 2 个多态性位点是他们所共有的; 欧洲后裔人群 A140D, E155de 和 E208K 三种多态现象在本土美国人群中均不存在, 而本土美国人群 A236V 多态现象前者则没有, 但是这些基因的多态性是否会引引起人体砷代谢的变化, 作者未作进一步探

讨^[15]。Mamei 等对墨西哥的 75 名饮水型慢性砷暴露居民的 GSTO 1-1 基因多态性和尿中砷代谢产物变化的关系进行了研究, 发现了一些与砷代谢个体差异有关的可疑多态性位点, 但对这些相关基因型和代谢表型的确定并没有进一步研究^[16]。Tanaka-Kagawa 等检测了人类 GSTO 1-1 基因的两个变异体 (A140As^P 和 Th217As^S) 对 MMA^V 还原能力的差异, 结果发现变异体 A140As^P 的还原能力与野生型相同, 变异体 Th217As^S 与野生型相比其 V_{max} 和 K_m 分别下降了 56% 和 64%^[17]。

Schmuck 等^[18] 的研究证实 GSTO 1-1 对于 MMA^V 和 DMA^V 具有显著的活性, 而且发现 GSTO 1-1 的 A140 和 D140 亚型的硫醇转移酶、脱氢抗坏血酸还原酶、MMA^V 还原酶和 DMA^V 还原酶活性没有差异; 与之比较, E155 缺失对于所有研究的酶作用底物特异的活性增加了 2~3 倍。他的另一研究中则指出, 虽然最近研究发现在个别高砷暴露的人群中 GSTO 1-1 遗传多态性和异常尿砷排泄量有一定的联系, 但不同的 GSTO 1-1 变异体的 MMA^V 还原酶活性仍不清楚^[19]。

迄今为止, 所研究的人群中 E155 缺失等位基因具有很低的发生频率, 纯合子非常罕见, Whitbread 等^[20] 对非洲人、中国人和澳大利亚人的 GSTO 1-1 基因功能及多态性进行研究, 发现只有一名中国人出现了突变纯合子, 但观察到 2 个错义突变位点 (A140D 和 E155de), 包含在 Yu 等^[15] 所发现的 4 个错义突变位点中。有研究显示 T217N 置换造成了 GSTO 1-1 的 MMA^V 还原酶活性显著下降^[17], 然而这种观察的关联性目前还不清楚, 虽然这种置换在 SNP (single nucleotide polymorphisms) 数据库中有报道, 但在对人类的研究中还没有发现, 可能是一个罕见基因或者 EST (expressed sequence tags) 测序错误的结果^[15,16,20]。梁冰等^[21] 应用 PCR-RFLP 技术检测了

130例燃煤型砷中毒患者和 140名健康人的 GSTO 1A^{140AsP} 基因位点的多态性。结果表明, 病例组中携带 GSTO 1 140A^{140AsP}/A^{140AsP}/A^{140AsP} (杂合型+突变纯合型) 基因型个体的比例略高于对照组, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。De Chaudhuri 等^[22]在孟加拉西部的砷中毒病区选择了 25位砷致皮肤损伤患者和 25位非损伤患者, 采用 PCR-RFLP 技术检测了这些病人的 GSTO 1 (A^{140AsP} -/AGG G^{1208LYS}) 基因的 3 个位点的多态性, 结果未发现病例组与对照组在 GSTO 1 (A^{140AsP} -/AGG G^{1208LYS}) 几个基因型的分布上存在差异 ($P_{A^{140AsP}} = 0.27$ $P_{-/AGG} = 0.44$ $P_{G^{1208LYS}} = 0.23$)。Engström 等^[23]对阿根廷北部的 147 位妇女的 GSTO 1 (UniGene Accession no Hs190028) 进行了测序, 结果并未发现等位基因频率 $> 20\%$ 的基因多态性, 这一结果说明在人群中 GSTO 1 多态性的频率太低尚不能对尿砷有影响作用。但在研究中他们发现了一种新的基因变异型, T2562C (一个杂合型携带者), 该基因型尚需进一步研究其分布规律。Anna-Lena 等^[24]对欧洲中部 414 名对象进行调查, 检测其 GSTO 1 基因多态性, 运用多重线性回归方法分析了 GSTO 1 的 3 个基因型与尿液中 %DMA %MMA 和 %iAs 的关系, 结果发现 GSTO 1 的多态性与 %DMA %MMA 和 %iAs 均无相关关系, 这一结果也说明 GSTO 1 与砷代谢调控可能无关, 在还原反应过程中可能无还原酶或者出现了其他特殊的酶。

3 PNP 作用及其基因多态性

哺乳动物体内的 PNP 功能之一是催化次黄嘌呤和鸟嘌呤的核糖和 2 脱氧核糖核苷进行可逆的磷酸裂解反应, 生成嘌呤碱基和核糖 (脱氧核糖)-1 磷酸盐。缺乏该酶的儿童均呈现严重的 T 细胞免疫缺乏症, 而 B 细胞功能正常。近年来对 PNP 缺陷的研究比较多, 当 PNP 有缺陷时, T 细胞就不能复制从而不能激活 B 细胞和预防感染, 造成一种严重的联合免疫缺陷 (SCID)。儿童如果 PNP 酶有缺陷, 就容易出现感染、自身免疫性疾病、神经功能缺陷和癌症。然而如果 PNP 缺陷儿童能够避免感染和接触致癌物, 他们就有机会生存更长时间。

研究证实 PNP 是广泛存在于体内的砷酸盐还原酶^[25], 但到目前为止, PNP 在砷酸盐的还原反应过程中的作用还不清楚^[10, 26]。基因库中人类 PNP 基因位于染色体 14q13.1 上, 包含 6 个外显子和 5 个内含子, 基因序列全长 7.6kb 编码 289 个氨基酸序列。美国亚利桑那州的一项调查研究发现欧洲后裔和本土美国人 PNP 基因的多态性位点有 48 个, 其中 6 个多态性位点位于基因的外显子上, 并且 PNP 基因的多态性位点在欧洲后裔和本土美国人之间存在差异, 11 个多态性位点是欧洲后裔所特有, 13 个多态性位点是本土美国人所特有, 24 个多态性位点是 2 种人种所共有。其中有一个错义突变 (G51S) 和一个在已知的增强区基因内多态性位点^[15], G51S 在欧洲后裔和本土美国人群中的发生率分别为 14% 和 35%。De Chandhur 等^[22]采用 PCR-RFLP 技术分析了 229 例砷中毒病例和 199 名正常人群的 PNP 的 3 个基因多态性位点 (His20His, G51Ser, Pro57Pro), 结果发现病例组与对照组

在 cond α 20 ($P = 0.02$), cond α 51 ($P = 0.04$) 和 cond α 57 ($P = 0.04$) 位点上的多态性分布差别有统计学意义, 这可能是由于 G51Ser 在 cond α 51 上的多态性位于磷酸盐或 PNP 酶的砷结合区域附近, 在这个位置的替代物可以产生一些结构性修饰从而影响蛋白质功能。这一结果说明 PNP 多态性与砷中毒有关, 这对研究砷中毒的易感性具有重要意义。

PNP 与体内砷代谢的关联性, 迄今为止各种观点难以统一^[11]。虽然在 PNP 缺陷病例和正常人群中更多的多态性位点被发现, 但他们并未被证实在砷代谢过程中发挥作用。对于 PNP 在砷代谢中的作用及其基因多态性与砷代谢产物谱和地方性砷中毒易感性的关系还需进一步的研究。

4 CYT19/AS₃MT 作用及其基因多态性

自 1951 年 Challenge 在真菌中发现无机砷的甲基化过程以来, 已经在鼠类、狗、家兔等多种实验动物和人体内得到证实。随着无机砷甲基转移酶和单甲基砷甲基转移酶从家兔、仓鼠、恒河猴肝脏和 Chan 人类肝细胞中分离纯化的成功, 无机砷在体内甲基化的基本过程也得到较为深入的阐明。

机体内砷的甲基化是在甲基转移酶 (methyltransferase) 催化下进行的。但是, 由于砷的甲基转移酶类——无机砷甲基转移酶和单甲基砷甲基转移酶均以三价砷而非五价砷作为反应底物, 因此进入体内的 iAs^{III} 首先需被还原为 iAs^{III}。这一还原过程主要是在 iAs^{III} 还原酶催化下完成, 另外, 还原型谷胱甘肽 (GSH) 作用下的非酶促反应也可能参与。还原生成的 iAs^{III} 能够以 S 腺苷甲硫氨酸 (SAM) 作为甲基供体, 在 iAs^{III} 甲基转移酶催化下生成 MMA^V, 这是砷的第一步甲基化过程。而后 MMA^V 被还原为 MMA^{III}, 进而在 MMA^{III} 甲基转移酶的作用下生成 DMA^V, 这是砷的第二步甲基化过程。在有些动物体内可能还存在着第三步甲基化过程, 并可以生成三甲砷酸 (TMA^V)^[27]。

Li^[28]、Thomas 等^[29]曾经报道在啮齿类动物体内, AS₃MT 作为砷的甲基转移酶在 SAM 为甲基供体的前提下可使 iAs^{III} 甲基化为 MMA^V, MMA^{III} 甲基化为 DMA^V。基因库中人类 AS₃MT 基因位于染色体 10q24.32 上, 包含 12 个外显子和 11 个内含子, 基因序列跨越 32384 个碱基, 编码 338 个氨基酸。Wood 等^[30]对生活在高砷区的 60 例美籍非洲人 (AA) 和 60 例美籍高加索人 (CA) 的 AS₃MT 基因进行分析, 发现 AS₃MT 基因有 27 个单核苷酸多态性位点, AA 有 22 个多态性位点, CA 有 21 个多态性位点, 其中有 3 个错义突变: A173W, M287T 和 T306I, 其中处在第 9 外显子的 M287T 突变在两组人群的发生率分别为 10.8% 和 10.0%, 实验后发现 Th²⁸⁷ 同种异构酶活性和蛋白表达水平分别为野生型的 350.0% 和 190.0%; 其中 1 例美籍非洲人的突变体 Th¹⁷³ 酶活性和蛋白表达水平分别是野生型的 31.0% 和 20.0%; 还有 1 例美籍高加索人的突变体 Ie306 酶活性和蛋白表达水平分别为野生型的 4.8% 和 4.4%。Marín 等^[31]对墨西哥 135 例暴露于饮水砷为 5.5~43.3 μ g/L 的人群 AS₃MT 基因多态性和尿内甲基化砷代谢产物之间的关系进行研究, 发现研究的人群中 AS₃MT 基因上有 3 个多态性位点和 DMA/MMA 的比例有显著

关系。对这种关系进行分析后,发现只有在研究的儿童(7~11岁)中存在这种联系。排除儿童后再进行分析,成人中(18~79岁)就没有这种基因关联。对AS₃MT进行测序,发现有一个位于287位氨基酸位置的错义突变M287T,但没有发现和表现型之间存在关系。Engstrom等^[23]采用Taqman assay技术对阿根廷北部妇女的AS₃MT(UniGene: Hs123461)多态性进行了检测,结果在初步筛查中观察到了9个曾报道过的多态性位点,其中有3个多态性(G12390C, C14215T, G35991A)频率>20%,剩余6个中有1个(Me287Thr)是外显子多态性,其他均为内含子多态性(C5019T, a36-bp deletion at5051, T5194G, a deletion ofTTT at8788, T12590C)。其中G12390C, C14215T, G35991A多态性与砷代谢产物之间存在相关性,携带等位基因突变基因型的个体其尿液中% MMA降低而% DMA增高。G35991A多态性的3个基因型组之间尿液% MMA, % DMA, DMA/MMA之间差别有统计学意义($P < 0.001$)。

Anna Lena等^[24]对欧洲中部414名对象进行调查,对AS₃MT(Hs34492)进行基因测序,运用多重线性回归方法分析了AS₃MT的3个基因型与尿液中% DMA, % MMA和% As的关系,结果发现AS₃MT的多态性与% DMA, % MMA均存在相关关系($P < 0.01$)。携带M287T(C>T)基因型者% MMA较高,这一结果与Drobna等^[32]通过体外研究发现的正常细胞系比AS₃MT沉默的细胞系里的% DMA降低42%的结果相符合,但与先前墨西哥和阿根廷的调查结果不一致。Martin等^[33]认为人体内有上百种不同的甲基转移酶,AS₃MT不可能是唯一调控砷甲基化的酶,这就提示在今后的研究中应该考察多个甲基转移酶的交互作用。

以上的基因组学和功能基因组学的研究结果显示,对AS₃MT进行基因测序来研究各种突变成为一种前提,从而有助于对于砷的毒性、砷的致癌性的危险性或者用含砷药物治疗疾病出现个体差异进行深入研究。

5 小结

综上所述,众多研究均显示3种砷代谢相关酶GSIO1-1, PNP, AS₃MT基因在人群中存在多态现象,但是这些基因的多态性是否会影响到砷代谢产物种类和含量,进而影响到砷的毒性大小,并影响机体对砷中毒的易感性,尚未作进一步的探讨。对砷代谢产物和砷代谢相关酶类的研究,有助于阐明砷对机体的毒性作用及其机制,由于受众多因素的影响,砷代谢过程比较复杂,特别是砷代谢的确切通路、在体内的分布和存在形式、相关酶类的确认及其相关基因多态性的研究仍有待更深入的研究。大部分研究只观察分析了单个基因与砷的关系,作者认为应该深入研究多个砷代谢相关基因之间的联合作用及基因与环境之间的交互作用。

参考文献:

[1] 金银龙, 梁超轲, 何公理, 等. 中国地方性砷中毒分布调查(总报告) [J]. 卫生研究, 2003, 32(6): 519-540

[2] Aposhian HV, Zakharyan RA, Avramidi et al. A review of the enzymology of arsenic metabolism and a new potential role of hydrogen peroxide in the detoxication of the trivalent arsenic species [J]. Toxicol

ology and Applied Pharmacology 2004, 198(1): 327-335.

[3] Adair BM, Waters SB, Devesa V, et al. Commonalities in metabolism of arsenicals [J]. Environ Chem 2005, 2(3): 161-166.

[4] 李达圣, 安冬. 砷中毒疾病机理研究进展 [J]. 中国现代临床医学, 2005, 4(5): 32-37

[5] Andrewes P, Kitchen KT, Wallace K. Dimethylarsine and trimethylarsine are potent genotoxins in vitro [J]. Chem Res Toxicol 2003, 16(8): 994-1003

[6] Radabaugh TR, Sampaio Reyes A, Zakharyan RA, et al. Arsenate reductase II, Purine nucleoside phosphorylase in the presence of dihydrolypoic acid is a route for reduction of arsenate to arsenite in mammalian systems [J]. Chem Res Toxicol 2002, 15(5): 692-698.

[7] Zakharyan RA, Sampaio Reyes A, Healy SM, et al. Human monomethylarsonic acid [MMA-(V)] reductase is a member of the glutathione S-transferase superfamily [J]. Chem Res Toxicol 2001, 14(8): 1051-1057

[8] Gregus Z, Nemeti B. Purine nucleoside phosphorylase as a cytosolic arsenate reductase [J]. Toxicol Sci 2002, 70(1): 13-19

[9] Nemeti B, Gregus Z. Reduction of arsenate to arsenite in hepatic cytosol [J]. Toxicol Sci 2002, 70(1): 4-12

[10] Nemeti B, Csanaky J, Gregus Z. Arsenate reduction in human erythrocytes and rats. Testing the role of purine nucleoside phosphorylase [J]. Toxicol Sci 2003, 74(1): 22-31.

[11] Nemeti B, Gregus Z. Reduction of arsenate to arsenite by human erythrocyte lysate and rat liver cytosol. Characterization of a glutathione and NAD-dependent arsenate reductase linked to glycolysis [J]. Toxicol Sci 2005, 85(2): 847-858

[12] Yin ZL, Dahlstrom JE, LeCouteur DG, et al. Immunohistochemistry of omega class glutathione S-transferase in human tissues [J]. J Histochem Cytochem 2001, 49(8): 983-987.

[13] Waters SB, Devesa V, Del Razo LM, et al. Endogenous reductants support the catalytic function of recombinant rat cytochrome b5-dependent glutathione S-transferase [J]. Chem Res Toxicol 2004, 17(3): 404-409

[14] Waters SB, Devesa V, Fricke MW, et al. Glutathione modulates recombinant rat arsenic (+3 oxidation state) methyltransferase catalyzed formation of trimethylarsine oxide and trimethylarsine [J]. Chem Res Toxicol 2004, 17(12): 1621-1629

[15] Yu L, Kallak G, Guthrie E, et al. Genetic variation in genes associated with arsenic metabolism: glutathione S-transferase omega 1-1 and purine nucleoside phosphorylase polymorphisms in European and indigenous Americans [J]. Environ Health Perspect 2003, 111(11): 1421-1427

[16] Mamell L, Garcia Vargas G, Chowdhury UK, et al. Polymorphisms in the human monomethylarsenic acid (MMAV) reductase/hGSIO1 gene and changes in urinary arsenic profiles [J]. Chem Res Toxicol 2003, 16(2): 1507-1513.

[17] Tanaka Kagawa T, Jinno H, Hasegawa T, et al. Functional characterization of two variant human GSIO1-1s (A4440ASP and Th217ASn) [J]. Biochem Biophys Res Commun 2003, 301(2): 516-520

[18] Schmuck EM, Board PG, Whitbread AK, et al. Characterization of the monomethylarsenate reductase and dehydroascorbate reductase

activities of omega class glutathione transferase variants: implications for arsenic metabolism and the age at onset of Alzheimer's and Parkinson's diseases [J]. *Pharmacogenetics and Genomics* 2005 15 (7): 493-501.

[19] Mameel L L, Garcia Vargas G G, Chowdhury U K, et al. Polymorphisms in the human monomethylarsonic acid (MMA^V) reductase/IGS101 gene and changes in urinary arsenic profiles [J]. *Chem Res Toxicol* 2003 16 (12): 1507-1513.

[20] Whitehead A K, Tetlow N, Eyre H J, et al. Characterization of the human omega class glutathione transferase genes and associated polymorphisms [J]. *Pharmacogenetics* 2003 13 (3): 131-144.

[21] 梁冰, 张爱华, 奚绪光, 等. GSTO基因多态性与燃煤污染型砷中毒易感性的关系 [J]. *环境与职业医学*, 2007 24 (2): 129-132.

[22] De Chaudhuri S, Ghosh P, Samal J, et al. Genetic variants associated with arsenic susceptibility: study of purine nucleoside phosphorylase, arsenic (+3) methyltransferase, and glutathione S-transferase omega genes [J]. *Environ Health Perspect* 2008 116: 501-505.

[23] Engstrom K S, Broberg K, Concha G, et al. Genetic polymorphisms influencing arsenic metabolism: Evidence from Argentina [J]. *Environ Health Perspect* 2007 115: 599-605.

[24] Lindberg A L, Kumar R, Goessler W, et al. Metabolism of low-dose inorganic arsenic in a central European population: influence of sex and genetic polymorphisms [J]. *Environ Health Perspect* 2007 115: 1081-1086.

[25] Waalkes M P, Liu J. Purine nucleoside phosphorylase: A fortuitous cytosolic arsenate reductase [J]. *Toxicol Sci* 2002 70 (1): 1-3.

[26] Patterson T J, Ngom A, Anton P A, et al. Biological activity of inorganic arsenic and antimony reflects oxidation state in cultured human keratinocytes [J]. *Chem Res Toxicol* 2003 16 (12): 1624-1631.

[27] Zakhar'yan R A, Ayala Fierro F, Cullen W R, et al. Enzymatic methylation of arsenic compound VIII monomethylarsonous acid (MMA^{III}) is the substrate for MMA methyltransferase of rabbit liver and human hepatocytes [J]. *Toxicol Appl Pharmacol* 1999 158 (1): 9-15.

[28] Lin S, Shi Q, Nix F B, et al. A novel S-adenosyl-L-methionine-dependent arsenic(III) methyltransferase from rat liver cytosol [J]. *J Biol Chem* 2002 277 (13): 10795-10803.

[29] Thomas D J, Waters S B, Sjöbom M. Elucidating the pathway for arsenic methylation [J]. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004 198 (3): 319-326.

[30] Wood T C, Saivaganne O E, Mukherjee B H, et al. Human arsenic methyltransferase (A-S₃MT): Pharmacogenetics, gene resequencing and functional genomics studies [J]. *J Biol Chem* 2006 281 (11): 7364-7373.

[31] Maria M, Lishi Yu, Yeliza Y, et al. Developmentally restricted genetic determinants of human arsenic metabolism: association between urinary methylated arsenic and CYT19 polymorphisms in children [J]. *Environ Health Perspect* 2005 113 (6): 775-781.

[32] Drobna Z, Xing W, Thomas D J, et al. shRNA silencing of A-S₃MT expression minimizes arsenic methylation capacity of HepG2 cells [J]. *Chem Res Toxicol* 2006 19: 894-898.

[33] Martin J L, McMillan F M. SAM (dependent) 1 AM: the S-adenosylmethionine dependent methyltransferase fold [J]. *Curr Opin Struct Biol* 2002 12: 783-793.

几种抗氧化剂对甲基汞所致神经损伤的防治作用

刘巍, 徐兆发

(中国医科大学公共卫生学院环境卫生学教研室, 辽宁 沈阳 110001)

摘要: 甲基汞主要造成中枢神经系统损伤, 其机制尚未被完全阐明, 氧化损伤可能是甲基汞所致神经毒性的主要病因。抗氧化剂是一类低毒高效, 具有多种生物活性的物质, 本文就甲基汞所致脑氧化损伤的机制及几种抗氧化剂的抗氧化机制进行简要介绍, 为甲基汞中毒的防治提供理论参考。

关键词: 甲基汞; 氧化损伤; 还原型谷胱甘肽; N-乙酰半胱氨酸; 茶多酚; 五味子乙素

中图分类号: R994.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1002-221X(2011)04-0276-04

Research progress on antioxidants against neurotoxicity induced by methylmercury

LIU Wei, XU Zhao-fa

(Department of Environmental Health School of Public Health, China Medical University, Shenyang 110001, China)

Abstract: Brain is the main target organ poisoned by methylmercury, the mechanism of the neurotoxicity is still not quite clear. It was suggested that oxidative damage might play a key role in methylmercury induced neurotoxicity. Antioxidants are a kind of the substances with low toxicity and high bioactivity. In this paper, the mechanisms of neurotoxicity caused by methylmercury and the antagonistic effect of antioxidants were reviewed.

Key words: methylmercury; oxidative injury; reduced glutathione; N-acetylcysteine; tea polyphenols; schisandrin B

收稿日期: 2010-11-18 修回日期: 2011-03-23

作者简介: 刘巍 (1986-), 男, 硕士在读, 从事重金属毒理学研究。

通讯作者: 徐兆发, 教授, 博士生导师。