

基础知识

人类生化遗传学和疾病

曾溢滔 黄淑帧

(上海市儿童医院医学遗传研究室)

人类生化遗传学是一门边缘学科,它研究人类遗传物质的生化性质及其对人体蛋白质合成和代谢的调节控制,从而揭示人类遗传性状的发育和遗传疾病的生化本质。

人类的遗传性状千变万化,但归根结底都和蛋白质的特性有关。人体内的蛋白质有5—10万种,每一种蛋白质都有一定的分子结构,分布在身体的一定部位,执行着一定的生理功能。例如结缔组织和肌肉中的结构蛋白使组织维持一定的形状;红细胞中的血红蛋白负责给身体组织输送氧气;此外,人体内还有各种各样的酶,它们也是蛋白质,负责催化新陈代谢的一系列生化反应,而表现出一系列的生理生化特征。

蛋白质的合成是受遗传物质即脱氧核糖核酸(DNA)控制的,因此人体的任何遗传特征及其变异都可以归结到DNA对蛋白质合成控制的问题上。如果DNA分子结构改变了,由它所决定的蛋白质也就发生变化,从而引起遗传性状的改变,或者导致遗传疾病,主要包括分子病和先天性代谢缺陷。下面对这两类疾病分别作简要的介绍。

分子病

分子病是指由于蛋白质分子合成的异常而引起的疾病,这是由于DNA分子上的碱基排列发生错乱所致。在一般情况下, DNA分子上的碱基排列是相当稳定的,从而保证DNA所控制的蛋白质合成的稳定性。但是世代相传的遗传物质,由于物理或化学等原因,偶尔也会发生突变,例如, DNA分子上某一个碱基被替代了、增多了或者缺失了,总之,如果DNA分子上的碱基排列发生改变,那么由它所控制合成的蛋白质分子的结构,也就出现相应的变化。变化了的蛋白质分子如果扰乱人体的正常生理功能,就可能引起一系列的病理生理变化,导致遗传疾病,称为分子病。

分子病的种类很多,原则上讲,人体内有多少种蛋白质,就可能有多少种分子病。其中研究得最深入的

是血红蛋白病,包括异常血红蛋白病和地中海贫血症二种类型。

(一) 异常血红蛋白病

血红蛋白(Hb)是红细胞内的主要蛋白质,由血红素和珠蛋白二部分组成。一个珠蛋白分子包含二对(4条)肽链,一对是 α 链,一对是非 α 链(β 、 δ 或 γ 链),由这4种肽链组合成人体的3种血红蛋白成份:HbA($\alpha_2\beta_2$), HbA₂($\alpha_2\delta_2$)和HbF($\alpha_2\gamma_2$)。其中, α 链由141个氨基酸构成,其他肽链各由146个氨基酸构成。每种肽链上的氨基酸排列都是严格一定的,如果肽链上某一个氨基酸被另一个氨基酸替代了,便产生异常血红蛋白分子,导致异常血红蛋白病。例如我们在上海发现一例病人,经过血红蛋白结构分析,证实她的血红蛋白分子发生了变化,即 β 链第6位的谷氨酸变成缬氨酸,生成一种新的血红蛋白分子,叫做血红蛋白S。我们最近还遇到一例溶血性贫血病人,研究表明,他的血红蛋白分子结构也发生了变化,不过不是发生在 β 链第6位,而是第7位的谷氨酸变成赖氨酸,称为血红蛋白Siriraj。

那么这二位病人的血红蛋白分子结构为什么会发生改变呢?我们知道,正常血红蛋白 β 链的第6位和第7位都是谷氨酸,决定谷氨酸的mRNA遗传密码子的碱基排列是GAA,假使这个密码子当中有一个碱基发生改变,例如第二位的A替换为U,密码子就变成GUA,这个密码子决定缬氨酸,导致血红蛋白S。如果密码子的第一个碱基G变成A,密码子便变成AAA,结果组合赖氨酸,生成血红蛋白Siriraj。象这样由于单个碱基替代而产生单个氨基酸异常的血红蛋白,迄今已发现200多种。

(二) 地中海贫血症

有一些血红蛋白病患者,其血红蛋白分子的结构并未发现异常,而是肽链合成的数量缺乏,由于此病从前多在地中海地区发现,所以称为地中海贫血症。若减少或缺乏的是 α 链,称为 α -地中海贫血症,是 β 链,则称为 β -地中海贫血症,其余类推。我们最近发现一例患者,她合成的血红蛋白 δ 链和 β 链都减少,这是一种罕见的疾病,称为 $\delta\beta$ 地中海贫血症。关于地中海贫血的分子遗传学,没有异常血红蛋白病那样清楚。近几年来通过DNA分子杂交试验,证明可能是控制血红蛋白肽链合成的DNA缺失了,因而不能合成相应的肽链(如 α -地中海贫血);也可能DNA并没有缺失,而是由于DNA发生异常,因而不能转录mRNA,或者转录得的mRNA没有功能,因而不能以正常的速度合成血红蛋白的肽链(如 β 地中海贫血)。地中海贫血症是一类复杂的综合征,它的研究将为阐明蛋白质

合成速率的遗传控制提供宝贵的资料。

先天性代谢缺陷

先天性代谢缺陷是指人体内由于酶的遗传性缺陷而产生的疾病。酶是人体内生化反应的催化剂，它的缺乏往往表现为代谢的紊乱，导致代谢疾病，所以通常称为先天性代谢缺陷。

人体内酶的种类繁多，分布广泛，迄今发现的由于酶缺乏引起的疾病将近千种，成为人体最庞大的一类遗传病。例如单是氨基酸代谢缺陷就达 80 多种，其中研究得最多的是苯丙氨酸代谢病，下面就以此为例作介绍。

苯丙氨酸是人体内的一种必需氨基酸，在人体内的代谢途径和代谢缺陷表示于图 1 中。

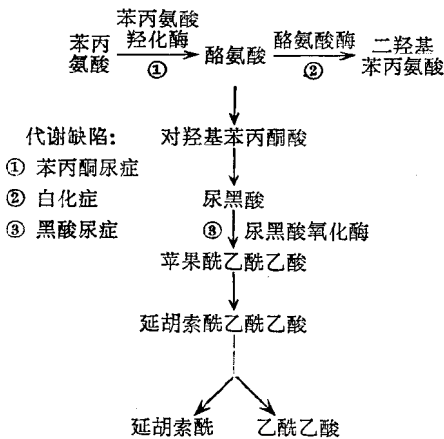


图 1 苯丙氨酸的代谢和代谢缺陷

在苯丙氨酸的代谢中发现了多种先天性缺陷，其中重要的有以下三种：

(一) 苯丙酮尿症

此病患者体内缺乏苯丙氨酸羟化酶，苯丙氨酸不能代谢为酪氨酸，使体内酪氨酸酸缺乏，而苯丙氨酸大量积聚，苯丙氨酸在血中的浓度可以升高几倍到几十倍，过量的苯丙氨酸还通过另一代谢支路转变为苯丙酮酸等衍生物从尿中大量排出，所以叫做苯丙酮尿症。由于患者血和脑内积聚大量苯丙氨酸，抑制了 5-羟色胺的合成，影响大脑的正常发育，出现癫痫和智力低下；此外，由于酪氨酸是黑色素的原料，酪氨酸缺乏的结果，生成的黑色素就不足，所以患者的肤色浅白，头发发黄。

(二) 白化症

白化症病人由于缺乏酪氨酸酶，黑色素细胞不能生成黑色素，致使皮肤、毛发和眼睛均缺乏黑色素，并

表现畏光和视力减退症状。

(三) 黑酸尿症

如果缺乏尿黑酸氧化酶，尿黑酸便不能代谢而从肾脏排出。这种尿液若与空气接触，尿黑酸便氧化而呈黑色，称为黑酸尿症。由于尿黑酸的溶解度低而易在关节沉积，常导致关节炎等症状。

从上述苯丙氨酸代谢病的介绍可以看出，先天性代谢缺陷的本质在于酶合成的缺陷。这可能由于控制酶合成的 DNA 碱基发生变化，因此合成的酶结构异常，功能也异常；或者由于基因的调节控制发生缺陷，致使酶蛋白不能合成。不管具体的原因如何，先天性代谢缺陷的病理学都是由于酶的缺陷导致代谢发生阻滞，结果代谢产物生成减少或者堆积过多。如果代谢物的变化影响到人体的正常生理生化机能，便会出现代谢疾病。

展 望

人类生化遗传学近二十年来取得了巨大的进展，不仅证实了在微生物研究中获得的遗传密码理论适用于人类，而且能够在分子水平上阐明人类遗传性状的发育和许多遗传疾病的本质。通过对异常血红蛋白及各种酶变型的分子结构的分析和代谢缺陷的研究，加深了人们对蛋白质结构和功能的认识，阐明了不少过去没有认识的代谢途径及其遗传控制。但是和原核生物相比，我们对于人体基因的结构和功能的认识还很不够。目前世界上有几个研究组正在从事人体基因的结构和它对人体蛋白质合成和代谢调节的研究。可以相信，人类生化遗传学将为生物化学、分子遗传学、分子进化以及遗传工程等研究开辟广阔的道路。

由于近代诊断技术的发展，我们已经鉴定出近 3000 种人类遗传疾病，随着对这些遗传疾病的生化本质的认识，我们能够采取一些相应的措施来进行防治。例如苯丙酮尿症患者因为酶的缺陷而不能代谢苯丙氨酸，我们可以从小就控制患者的苯丙氨酸饮食，从而使患儿智力正常发育。对于某些因代谢物积累过多而引起的代谢病，可以用药物排除过多的代谢物或者采用竞争抑制剂防止代谢物在体内积聚过多；相反，对于某些因酶的缺乏而致代谢产物生成不足的病人，可以人为地补给不足的代谢物而使症状缓解。但是绝大多数遗传病单靠调节代谢物往往难以控制疾病的发展，必须从根本上纠正缺陷的遗传物质，使蛋白质合成正常，这就是近年来发展起来的新兴学科——遗传工程的一个重要内容。虽然遗传工程应用于人类遗传病的治疗尚存在许许多多的困难，但从长远来说，遗传工程可能为人类遗传疾病，包括癌症的防治开辟新的道路。

参考文献(从略)