

# 人類遺傳之近貌

許子文 施俊雄



以往人類遺傳的研究多半注重調查工作，例如對一性格有遺傳的趨勢時就去調查並訪問親屬的關係，資料獲得以後，可以把家譜整理起來，予以統計上的處理，以求此性格的遺傳方式。但由於①人的子代數目太少不適於處理及統計。②人不能拿來做實驗。③人的世代不能久等。遠不如果蠅之實驗，一代世代只需二三星期而且產卵三四百更不如(Bacteria或Phagocytes等微生物一個世代只需幾分鐘(或幾小時)內即可完成，所以人並不是一種合宜的研究材料。

但最近人類遺傳研究的方法有180°的改變，大家都注意到基因(gene)的生化問題及個別差異。因為有關遺傳學的知識如基因的構造及其作用等接近生化境界的問題就可以在我們自己身體內研究探討。所謂生化遺傳學Biochemical Genetics即係指此而言。

自一九三六年Euphrussi及Beadle二者報告有關果蠅眼色與gene的關係謂基因可控制色素的形成影響眼色。一九四五年Beadle et Teelium二氏報告麵包霉(Neurospora)變種的實驗指出一個基因可控制一連串生化作用中某一酶(enzyme)的產生因而倡導One-gene-one-enzyme的理論。

然而於一九〇二年英國一醫生Garrod就已發表Alcaptonuria是由基因突變而引起的。一九〇九年他著「Inborn errors of metabolism」一書，謂人類代謝病是先天的，黑尿病患者之軟骨變硬而黑，尿排出身體後與空氣接觸而變黑，其原因是顯性的正常基因發生突變(mutation)不能製造Oxidase所致，正常時，此Enzyme存在血清中能分解黑尿酸(homogentisic acid)為醋醃乙酸(acetoacetic acid)再氧化為CO<sub>2</sub>和H<sub>2</sub>O，故正常尿為淺黃色。

所謂突變者乃基因內之原子發生重新排列(Rearrangement)於是gene有新之性質(freshing properties)

突變乃驅進進化(evolution)因子之一，若無突變就無變化，而生命就不能改變原始形狀(Primitive form)而進化然而大多數之突變物(mutant)皆為有害甚至令人致命的，突變之因很多諸如化學因素芥子氣、UV ionizing Radiation皆是，但基因突變無此酶時則黑尿酸不能被分解故得黑尿，其作用如下：正常基因(顯性)可製造此Enzyme則

Homogentisic acid → acetoacetic acid → CO<sub>2</sub> + H<sub>2</sub>O

突變gene(隱性)不能作此Enzyme則

Homogentisic acid no oxidase, 無作用

這是一個很明顯的例子說明基因與酶的關係，這早在果蠅眼色與麵包酶實驗之前就已知道了，最近文獻上此類的報告漸多，不少先天性的代謝病是遺傳的。更將遺傳與生化緊緊的連繫在一起。在此我們將介紹幾個gene突變而引起的代謝病及幾個因染色體數目上的錯亂而引起的其他病症。

(一)Gene突變而引起的代謝病：

①鎌形貧血(Sickle cell anemia)

患者RBC形狀變態或為鎌刀形，或其他不規則之狀，美國黑人具此變態血球者頗多，中國人亦有此病，即是inborn error of metabolism可見是Congenital disease (Enzyme deficiency disease) 鎌形貧血為顯性基因所控制正常人為隱性其因子如下：

SS—鎌形貧血可能致死

Ss—僅血球變態而不貧血

ss—正常

一九四九年Pauling, Han, Singer et wells, 等人報告謂此種人之Hb與正常人有異，即在電泳(electrophoresis)時鎌形貧血者SS其Hb走向一極而正常Hb其ss則走向另一極，而Ss居中間此種現象必然與此三種不同Hb之Chemical structure有關。

一九五八年Ingram更進一步將Hb分解為二十八個不同之Peptide，又以電泳法及dialysis(透析法)同時分析這些肽基乃得知SS與ss者Hb之相差異在於某一肽基之構造不同。此肽基在正常及鎌形貧血之血紅素均含有八個阿米諾酸(Amino acid)但其中之一(第六個AA)不同，其餘均相似，其Sequence如下：

a. 正常血紅素

血紅素A..... Valine-Histidine-Leucine-Threonine-Proline-Glutamine-Glu-Lys-

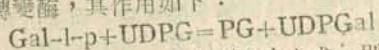
b. 鎌形血紅素

血紅素S..... Val-His-Leu-Thr-pro-vil-Gu-Lys- 唯其如此始可解釋為何在電泳時此兩種血紅素之移動方向(mobility direction)不同。

②半乳糖過敏症(Galactosemia)

Galatose Sensitivity亦為Congenital disease乃隱性基因所致，患者如不禁食半乳糖則tissue injury如內障(Cataract)肝硬變(liver cirrhosis)及腦功能退化等。同時尿中亦有半乳糖出現——半乳糖尿(Galactosuria)

紅血球中聚集Gal-1-P患者出生後如禁食半乳糖則病態全消，如不禁食將得病，一九五九年Kalckar報告，謂此病乃因galactose之metabolism發生障礙，即正常時galactose與glucose一樣被利用為energy source及合成為半乳糖昔，根據Leloir氏，其過程中有三個酶其中之一為Gal-1-p uridylyltransferase 係轉變酶，其作用如下：



但如gene突變則妨礙轉變酶之合成，則半乳糖的代謝受阻如不禁食半乳糖則形成Galactosemia此症即為一雙隱gene所致，則患者父母之一必為異性合子，如以galactose tolerance test測驗其對galactose反應如何，結果顯示Tolerance降低。又將患者其雙親及正常人之Hb鑑定其Gal-1-p uridylyl transferase之活動情況及結果

可知gene之同異型合子與enzyme之關係又由此法可查出懷孕的母親Pregnancy mother為異性合子或正常，因而可以預防胎兒對galactose敏感之危險。

③Primaquine過敏症：Primaquine (為治malaria之藥品)投藥給病人，有RBC hemolysis而成 anemia，血中胆紫過多，最後則Bone marrow乃起不正常的血球出現。如停止投藥則反應消除，但病即復發。Chicago University之Alving等用犯人作實驗結果：不是每人都有此反應，只不過一些黑人才有，他們於一九五九發表論文謂Primaquine過敏患者之生化特性為：

- Glutathione (GSH) 含量減低
- Glutathione (GSH) 不穩定
- G-6-P-dehydrogenase減少活動

乃選出GSH stability test作為檢定對Primaquine過敏之方法即將全血以acetyl phenyl hydrazine處理後加溫，然後比較加溫前後GSH含量結果正常人加溫前後之GSH含量不變，但過敏者則有顯著之減低，此症為遺傳者為顯性性聯基因 (Sex-linked gene) 所致，如此GSH stability test則

- ♂ 有二因子式 xY (正常)  
XY (敏感者)
- ♀ 有三因子式 xx (正常)  
Xx (中間)  
XX (敏感)

如再以G-6-Dehydrogenase test結果與GSH stability test者相同兩者測驗結果之關係數為0.79最後以生物體內溶血作用測驗亦附合，但究竟Primaquine過敏者之溶血與GSH及G-6-P dehydrogenase之關係如何現在尚未知道，以上所舉例都在指明人類某種代謝病是由遺傳病的，如從生化上着手研究其病則不例外enzyme or protein合成受到gene mutation之干擾而未能作好，由此可知Gene的作用與生化有密切之關係所以我們以為人類遺傳

之研究之方向是轉變了，由應用方面轉到基本方面。

(二) 染色體數目錯亂而引起的疾病 (Chromosome aberration)

所謂染色體錯亂是指染色體數目反常，或者染色體折斷而斷後又接上可是接到了這樣的事，在drosophila的染色體上是不難發現的。但人類很少，可能是我們還不知道罷了。人的Chromosome之基因數以前認為是48個或49對，但現在的觀念是46個或23對，這是因一九五二年Tizio et puck以Tissue culture所得之Cell用hypotonic Solution 染色法使破壞檢查結果23對是人染色體正常之基數其中一個來自父親另一個來自母體。

22對……… Somatic Chromosome  
Y………母 } Sexual Chromosome  
X………父 }

現在舉的病例都是與Chromosome number有關。如果染色體數目有異於23對者則得此病。

- ①mongolism：白痴其症狀為兩眼向上向外(故稱mongoloid)有時生內障(Cataract)，舌背中有縱走之裂隙，時常伸出舌，未控制涎液，小指裏面節間僅有一條橫摺，手掌後有異，手指短。白痴在歐洲之比例為1:600，中國人可能被少黑人更少僅1—2:1000，一九五九年Turpi et al報告白痴之染色體數目為四七，即最小一對染色體有三個故稱Triplo 23rd。一九六〇年Cribbee et Lowrance報告Triplo of 23rd之成因是在卵成熟時，其第二十三對染色體行動有異而不分裂形成non-disjunction故受精時多了一個染色體，此染色體為二三對中最小者，但多此一Chromosome等於多一串gene且等於多了此等白質之合成導致細胞代謝作用有異故此病影響遍及全身，一九五四Peurose謂non-disjunction of the autosome與母親之年紀有關，正常母親在20—25yrs而mongloid者母親生子在40—45yrs間，Peurose又謂，其多遺傳親之個性，因其含有二個染色體母體。
- ②Klinefellers syndrome (seminiferous tubule dysgenesis)  
特徵，外表似男人 testes小，組織退化無成熟過程(Spermatogenesis)臉、腋及陰部毛全身俱女性之脂肪分佈，表皮及口腔膜是Sex Chromatin positive，一九五九Tacobson's報告Klinefeller's syndrome患者中有染色體四七個即二二對somatic chromosome為xxy，亦為non-disjunction之故。
- ③Turners syndrome (Gonado dysgenesis)  
特徵：身為女性至成熟期無Second sex characteristics ovary雛型，Sex chromatin negative  
一九五九Ford謂此病人之Chromosome數目為四五個，即xo。亦是由non-disjunction之故。
- ④Superfemale  
染色體亦為四七個，即(22對+3×)