## 第二章 明察秋臺的 Garrod

人类的各种遗传性状,都与蛋白质的特性有关。革命导师恩格斯(1820-1895)的名言: "生命是蛋白体的表现形式",便很通俗地阐释了这一点。突变基因通过改变多肽链的质和量,使得由一条或多条肽链组成的蛋白质发生缺陷,由此导致疾病。通常,根据缺陷蛋白对机体所产生的影响不同,把这类疾病(单基因病)分为分子病(molecular disease)和先天性代谢缺陷(inborn errors of metabolism)两类。分子病是指由于基因突变使蛋白质的分子结构或合成的量异常,直接引起机体功能障碍的一类疾病。包括血红蛋白病、血浆蛋白病、受体病、膜转运蛋白病、结构蛋白缺陷病、免疫球蛋白缺陷病等;先天性代谢缺陷也称酶蛋白病(enzymopathy),是指由于基因突变造成催化机体代谢反应的某种特定酶的缺陷,使得机体某些代谢反应受阻而间接地引起疾病,如苯丙酮尿症、葡糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症、α1-抗胰蛋白酶缺乏症等。实际上,所有的生化遗传病均为分子病。

先天性代谢缺陷一词是由英国著名的内科医生Archibald Edward Garrod (1857-1936)在仔细观察和研究了尿黑酸尿症(alkaptonuria)等疾病之后,于1902年提出来的。病理学大师Virchow(1821-1902)曾于1866年首先报道了1例67岁的尿黑酸尿症男性患者。Garrod在临床中发现,尿黑酸尿症的显著特征之一是患者排出的尿中含有大量的尿黑酸,日排出量达好几克。而尿黑酸在正常人的尿液中并不存在。尿黑酸尿症患者的尿色存在着明显的异常,刚排出时尿色正常,放置后迅速转为黑色。因此,尿黑酸尿症在婴儿期就能够被发现,因为婴儿在尿布上会留下特殊的颜色。尿黑酸尿症患者一般身体健康,只是在年老时特别容易罹患褐黄病(ochronosis)和关节炎。褐黄病即由于机体缺乏尿黑酸乳糖,造成尿黑酸代谢异常,褐黄色色素颗粒沉着在真皮、汗腺、软骨、韧带和肌腱,皮肤色素沉着以颊、前额、腋和生殖器部位最为明显。通过临床

摄食试验,Garrod还发现,尿黑酸尿症患者排出的尿黑酸量会随着食用蛋白的量的增加而升高,尿黑酸的排泄也会由于摄食苯丙氨酸和酪氨酸的某些衍生物而增高。这些衍生物似乎可以看作是分解代谢的中间产物。Garrod因而推测,尿黑酸虽然从未在组织中检出过,但它是苯丙氨酸和酪氨酸分解代谢的一种正常中间产物;尿黑酸尿症患者由于缺乏一种必需的酶(尿黑酸氧化酶),从而阻断了尿黑酸的降解。Garrod认为,在正常个体中存在的尿黑酸是微量的,因为它很快形成,也很快降解;而在尿黑酸尿症患者中,尿黑酸不能进一步降解,往往在尿黑酸代谢的主要场所——肝细胞中积聚起来,并渗入循环系统,然后大量排入尿中。

那么,引起这种代谢阻断发生的物质基础究竟是什么呢?为此,Garrod开始不辞辛劳地调查尿黑酸尿症患者的家族史。结果惊奇地发现,虽然本病极为罕见,但总是可以在家系中找出1例以上的患者,往往2个或几个兄弟姐妹同时患病,而患者的双亲和子代以及其他亲属却正常。另外,患者的双亲常常具有血缘关系(如堂表兄妹),而家族中往往并没有患病的记录。在Garrod于1901年发现的11例患者中,至少有3例患者的双亲为堂表亲;于1902年发现的10个和1908年报告的17个家系中,分别有6个和8个家系中的患者的双亲为堂表亲,而同一时期英国的堂表亲结婚发生率估计不超过3%。

由于尿黑酸尿症的家系如此特殊,Garrod没有任何犹豫,肯定了这种病症具有一种先天性或遗传性基础。为此,Garrod立刻虚心地请教了剑桥大学教授、时任英国遗传学会主席的William Bateson(1861-1926)。当时,适逢孟德尔遗传定律刚刚被重新发现,不重视或不以为然的人大有所在。但Bateson是在遗传学发展史的第一个十年中坚决捍卫、诠释、发展和推广孟德尔理论的核心人物。故Bateson指出,尿黑酸尿症的这种现象完全可以用刚刚被重新发现的孟德尔定律加以解释。如果尿黑酸尿症是由一个罕见的孟德尔因子(即基因)所决定的,则分析和预测这些家系就会出现上述情况。即尿黑酸尿症的遗传方式与隐性遗传相符,患病个体是致病因子的纯合子。于是,Garrod得出结论:尿黑酸尿症

绝非由病菌引起,也非因某种一般功能偶然失调所导致,而是由一种存在着双份异常的孟德尔因子所导致的某一种酶的先天性缺乏才引起的。孟德尔遗传因子可能以某种方式影响人体中生化途径的特定化学产物。

在临床工作中, Garrod先后遇到了4种与代谢有关的疾病: 尿黑酸尿症、白化病、胱氨酸尿症和戊糖尿症。为了解释这类疾病的病因, 他于1902年提出了"先天性代谢缺陷"这一概念。Garrod十分敏锐地认为, 这类疾病都是由某种酶的缺乏所引起的代谢障碍, 故可统称为"代谢病"。

从此,尿黑酸尿症就作为人类隐性遗传的首例而载入了史册。Garrod关于尿黑酸尿症的论断于1958年由La Du等学者予以证实。正是由于Garrod明察秋毫的观察力、科学的思维和严谨的作风,使他成为人类生化遗传学的创始人。他提出的先天性代谢缺陷概念远远地走在了时代的前面——Garrod和Bateson都与遗传学大师孟德尔一样,是超越其时代的人物。特别值得一提的是,Garrod是最早提出"精准医学(precision medicine)"的人,是当之无愧的"Father"!

人生并非一帆风顺。在生活上,Garrod育有3个儿子和1个女儿。但在那个凄风苦雨的动荡年代,大儿子(28岁)和二儿子(20岁)分别在第一次世界大战中殒命,小儿子(21岁)也于1919年不幸死于西班牙流感大瘟疫。在事业上,就人类医疗保健科学的发展来看,直到20世纪30年代、甚至40年代,对人类健康威胁最大的仍然是天花、霍乱、肺炎、肺结核和流感等感染性疾病,以及营养不良、寄生虫病等。故医学科学研究的目光基本盯在如何预防和有效治疗这些疾病的问题上,科学界的注意力也都集中在这些方面。正因为如此,从1901到1945年,获得诺贝尔医学奖的,都是有关治疗传染病、营养不良和寄生虫病等方面的研究成果。而就Garrod当时所探讨的遗传病而言,它们给人类造成的威胁,相对说来尚不突出。特别是Garrod在临床上研究的4种疾病,有的一般并不影响人的生活质量,有的则较少影响人体健康。因此,从世俗的实用角度,自然不会引起更多的医生和学者去关注和研究这类"罕见"疾病(rare disease)。另外,从人类认识发展的逻辑过程来看,Garrod的研究超越了时代,的的确确

是一种超时代的发现。因为直到1902年,Bateson才把孟德尔开辟的研究领域称为"遗传学(genetics)"; 1904年,美国遗传学家Walter Sutton(1877-1916)和德国生物学家Theodor Boveri(1862-1915)才分别独立发现孟德尔因子和染色体之间的联系,提出"遗传的染色体学说"; 1909年,丹麦植物学家Wilhelm Johannsen(1857-1927)才将孟德尔因子称为"基因"(gene); 1941年,美国遗传学家George Beadle(1903-1989)和生物化学家Edward Tatum(1909-1975)才从他们多年研究粗糙链孢霉(Neurospora crassa)营养缺陷型的工作中提出"一个基因决定一种酶"的假说; 1958年,法国生物化学家Bert La Du等才证实了Garrod半个世纪前已经提出的尿黑酸尿症病因假设的正确性。因此,Garrod的研究成果与孟德尔定律同样遭到了三十多年的无人问津,实在是不足为奇。但是,当今天人类把目光瞄向生物医学的研究热点:各种层出不穷的"组学"和精准医学时,却实在是不应该忘记大师Garrod的功劳!

## 参考文献

- 1. 高翼之. 遗传学第一个十年中的 W. 贝特森. 遗传. 2001; 23 (3):251-254.
- 2. La Du BN Jr. Are we ready to try to cure alkaptonuria? Am J Hum Genet. 1998;62(4):765-767.
- 3. Perlman RL, Govindaraju DR. Archibald E. Garrod: the father of precision medicine. Genet Med. 2016; 18(11):1088-1089.
- 4. Piro A, Tagarelli G, Lagonia P, et al. Archibald Edward Garrod and alcaptonuria: "Inborn errors of metabolism" revisited. Genet Med. 2010; 12(8):475-476.
- 5. Prasad C, Galbraith PA. Sir Archibald Garrod and alkaptonuria -'story of metabolic genetics'. Clin Genet. 2005; 68(3):199-203.
- 6. Scriver CR. Garrod's foresight; our hindsight. J Inherit Metab Dis. 2001; 24(2):93-116.

(张咸宁)