



分子病簡介

王耀東

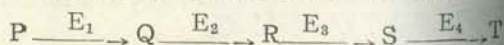
醫科主任

正如近年來盛極一時的所謂分子生物學 (Molecular biology), 基於分子的觀點來研究生體內各種生化學的變化一樣, 在醫學的領域內, 目前也流行着自分子的觀點研究疾病, 藉以探明種種疑難雜症的本態, 進而可針對原因提出有效的防治方法。凡是依據此種觀點而加以研究的疾病, 概可泛稱為分子病 (Molecular disease), 這正是現代醫學界中最時髦、最受注目的一大目標。例如像先天性代謝障礙 (Inborn error of metabolism), 這一類的疾患, 在過去醫師們僅知其為一種先天遺傳的疾病, 具有那些症狀, 但却不知其所以然。後來隨着生理學及生化學的發展, 而現在更可用研究分子病的方法加以探究, 終能獲知這是由於全代謝通路或某一部分代謝反應過程上的缺陷所招致的代謝異常的現象。我們知道, 體內所有各種物質的代謝, 都須按照一連串細小的反應過程依次進行下去, 每一個反應步驟都受一種特別的酵素 (enzyme) 所支配。假使其中任何一種酵素有缺損, 則此一步反應便不能完成, 影響所及並使以下的各步反應也隨之中斷, 遂使原受該酵素所催化 (Catalyzed) 而應起代謝作用的物質蓄積於體內, 結果乃於尿或血液中出現了這種不正常的中間代謝產物。倘若沒有任何酵素的缺損, 則此物質自可循正常的代謝過程進行到底, 而以完全代謝後的終末產物出現於血, 尿或其他排泄物中, 這是正常的現象。至於因酵素缺損而引起的代謝異常何以會有遺傳性的問題, 則需明瞭代謝過程中的任何特殊酵素皆係接受遺傳

基因 (gene) 控制之事實, 任何一種酵素發生缺損等異常變化時, 常就是表示控制該酵素合成之遺傳因子已發生了某種異常的變化。茲將因作用於代謝反應中的酵素異常所可能引起的代謝過程變化幾種形式列述於下:

1、代謝通路之中斷:

假定體內某一物質之完全的代謝通路為:



式中P代表代謝開始時最初的基質 (Primary Substrate), T為代謝的終末產物 (Terminal Product), Q, R, S均為中間產物。 E_1, E_2, E_3, E_4 各代表一種特殊的酵素。倘若在每一步反應中所需之各種特殊酵素均屬完整無缺, 則此一物質之代謝通路自可按箭指方向從頭進行到底, 造成正常代謝的終末產物。如果催化 $S \rightarrow T$ 反應的特殊酵素, E_4 起了變化, 也就是說由於控制 E_4 合成的遺傳基因 (位於染色體上) 突然發生變異, 致使該酵素持有異樣的分子構造而失去其原有之活性時, 則必然將中斷 $S \rightarrow T$ 的代謝反應, 正常代謝的終末產物T就不能生成或僅有微量, 而中間代謝產物S則有多量蓄積於體內, 結果乃形成此種中間代謝產物排泄於體外之異常現象。

茲舉一實例加以說明; 吾人已知人體內有一種稱為 Phenyl-alanine 的必需氨基酸 (essential amino acid), 其正常而完全的代謝通路為: Phenylalanine $\xrightarrow{\text{Phenylalanine hydroxylase}}$

Tyrosine $\xrightarrow{\text{Transaminase}}$ P-hydroxyl-
Phenyl-pyruvic acid $\xrightarrow{\text{P-hydroxyl-phenyl-pyruvic Oxidase}}$ Homogentisic acid

Homogentisic oxidase $\rightarrow$ Maleyl-acetoacetic

acid $\xrightarrow{\text{Isomerase}}$ Fumaryl-acetoacetic
Glutathione

acid $\xrightarrow{\text{Fumarylacetoacetic Hydroase}}$

$\rightarrow$ Fumaric acid + Acetoacetic acid.

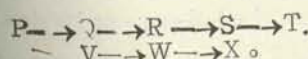
代謝到最後之終末產物 Fumarate (Fumaric acid) 及 Acetoacetate 乃排泄於尿中，可算是尿中的正常成分。

然而有些人則由於遺傳基因之缺陷，致無法合成 Homogentisate oxidase 這種酵素，於是在上述代謝過程中之 Homogentisic acid 即無法變成 maleyl-acetoacetic acid，遂使整個代謝路自此中斷，而有大量的中間代謝產物 Homogentisic acid 沉積於骨或關節的軟骨中，此種病態情況稱為 Ochronosis；同時亦可排泄於尿中，致使尿變黑，這就是具有家族遺傳性的所謂黑尿症 (Alcaptonuria)

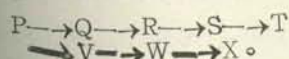
二、代謝側徑的形成：

在某一物質的代謝過程中，除了主要的代謝大道之外，還可能有一些側徑小路可走。仍就前述的範例來說，例如開始進入代謝的物質 P，其大部分固然主要是依照：

$P \rightarrow Q \rightarrow R \rightarrow S \rightarrow T$ ，可是有少部分的 P 亦可沿另一條側徑 $P \rightarrow V \rightarrow W \rightarrow X$ 進行，可同時用下式表示之：



如果其主要的代謝徑路於 $S \rightarrow T$ 間中斷，而 P 的蓄積物又按側徑之反應方向進行，則中間代謝產物 V, W, X 之量大為增加，積蓄體內過多則引起病態。



在上一實例中，Phenylalanine 的代謝過程中，除了可經由 Homogentisic acid 的主徑向下反應之外，亦有由 Tyrosine 經 Dopa 而生成 melanine 的反應過程。又倘若由於 Phenylalanine hydroxylase 的遺傳缺陷，致不能把 Phenylalanine 氧化為 Tyrosine，而有大部分的 Phenylalanine 將發展成另一側徑反應生成 Phenyl pyruvate, Phenyl a-

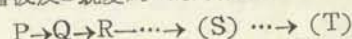
ctate Phenyl acetate 及 Phenylacetyl glutamine 等之 Phenyl ketone 體。這種異常大量之中間代謝物存積在體內必障害神經組織，而有痴呆及癲癇發作等症，同時並有大量的 Phenylpyruvic acid 自尿中排出。這是另一種常見於兒童的先天性代謝障礙，其名為苯酮尿症 (Phenylketouria)

三、酵素之突然變異：

由於突然變異，致使代謝過程中的某一特殊酵素發生變化。比如在前述 $R \xrightarrow{E_3} S$ 代謝反應中的酵素 E_3 發生改變時，則可能形成新的代謝產物 A，即 $P \rightarrow Q \rightarrow R \rightarrow A \rightarrow \dots \rightarrow (S) \rightarrow \dots \rightarrow (T)$ 改變了原來的代謝形式，因而亦有因 A 積蓄過多而致病的情形。例如血色素 (Hemoglobin) 是球蛋白 globulin 和鐵色素 heme 的複合體，在分子量為 67,000 的蛋白體的半分子中，即有 19 種不同的氨基酸共約 300 個排成系列。依 Ingram 氏的研究報告稱，當血色素 A (Hb-A) No. 4 的 Peptide 之第 6 位的氨基酸是 glutamic acid。如變換為 Valine 時，就成為 Hb-s；若變換為 Lysine 時，則成為 Hb-。僅僅是這一個氨基酸極微小的分子構造上的改變，就足以使個體罹患嚴重的貧血 (Sickle cell anemia) 甚而死亡。

四、酵素反應平衡之變化

在酵素系的化學反應過程中，如遇反應平衡發生變化時，譬如由於催化 $R \xrightarrow{E_3} S$ 反應的酵素 E_3 不健全，致引起 R 的活性增強，因而亦形成代謝的異常。更由於中間代謝產物 R 之繼續大量積蓄的結果，遂影響波及 B 變為 C 的酵素系。



再就前述苯酮尿症 (phenyl ketouria) 的病例來看，在患者血液中由於 Phenylalanine 之過量積蓄，致使 Tyrosine 轉變為 Melanine 的代謝反應受阻，而呈現色素沉着減少之情況。

綜上所述，凡屬由於酵素缺陷而致的各種代謝障礙，均有一共同的特徵，即由於某些中間代謝產物在體內大量蓄積的結果，遂使吾人能自患者之血或尿中檢出此類於正常代謝情況中捕捉不到的中間代謝產物。有時吾人為推斷代謝反應發生障礙之所在，常對某一疑為不能代謝之物質作額外的大量給予，以測驗該物質是否果真不能代謝而大量蓄積於體內，從而可以確斷該分子病細節，既有助於推動生化學及生理學的進步，更可增強我們所能用於診斷、治療及預防疾病的手段！