

ERG 已得到了广泛的应用,一方面它作为反映网膜功能一个重要指标,用来研究网膜的适应、颜色分辨、时间分辨等特性。另一方面在临床上也普遍地应用于网膜疾病的诊断及疗效和愈后的分析。ERG 源起的研究无疑对它的应用产生深刻的影响:ERG 源起愈清楚,它的应用的基础便愈坚实,分析便愈可靠。

ERG 主要成分的源起和性质由于微电极网膜内、细胞内记录技术的发展,已经向前跨了一大步,当然还有许多工作要做,但问题逐渐明朗,总的轮廓已经清楚了。今后研究的重点将不单是着眼于这一方面,而是结合它的离子机制试图阐明某些更基本的问题:视觉系统兴奋的产生,信息的传递。以感受器电位为例,目前的研究推向视色素吸收光子量子后怎样引起 RP, RP 怎样在感受细胞中传播,超极化的 RP 又如何引起突触后膜的兴奋等方面。具体的说,钙离子和环化 AMP 是否是感受细胞膜功能变化的中间媒介?一个视色素分子的激活可以导致多少钠通道的关闭?这种钠流的改变是否足以影响突触后膜?b 波的研究则和神经胶质细胞的性质结合在一起,以说明它们在维持感受细胞的正常功能及维持和调节网膜的离子环境中的作用。这些工作将进一步加深人们对 ERG 性质的认识,也将增加 ERG 作为反映网膜功能的指标的价值。

主要参考文献

- [1] Rodieck, R. W.: *The Vertebrate Retina*, 1973.
- [2] Granit, R.: *Sensory Mechanism of the Retina*, Oxford University Press, 1947.
- [3] Brown, K. T. & Wiesel, T. N.: *J. Physiol. (Lond.)*, 153, 229, 1961.
- [4] Murakami, M. & Kaneko, A.: *Nature (Lond.)*, 210, 103, 1966.
- [5] Tomita, T.: *Quart. Rev. Biophys.*, 3, 179, 1970.
- [6] Witkovsky, P. et al.: *J. Gen. Physiol.*, 61, 401, 1973.
- [7] Бызов, А. Л. и Ханг, Р.: *Физиол. Журн. СССР*, 52, 250, 1966.
- [8] Knave, B. et al.: *Vision Res.*, 12, 1669, 1972.
- [9] Miller, R. F. & Dowling, J. E.: *J. Neurophysiol.*, 33, 323, 1970.
- [10] Armington, J. C.: *The Electroretinogram*, Academic Press, 1974.
- [11] Toyoda, J. et al.: *Vision Res.*, 9, 453, 1969.
- [12] Baylor, D. A. & Fuortes, M. G. F.: *J. Physiol. (Lond.)*, 207, 77.
- [13] Sillman, A. J. et al.: *Vision Res.*, 9, 1443, 1969.
- [14] Brown, J. E. & Pinto, L. H.: *J. Physiol. (Lond.)*, 236, 575, 1974.
- [15] Korenbrot, J. I.: *Expt. Eye Res.*, 16, 343, 1973.
- [16] Lasansky, A. & Marchiafava, P. L.: *J. Physiol. (Lond.)*, 236, 171, 1974.
- [17] Arden, G. B.: *The Eye*, 2A, 2nd ed., 1976. Academic Press.
- [18] Mori, S. et al.: *Jap. J. Physiol.*, 26, 219, 1976.

[本文于 1977 年 10 月 18 日收到]

在我国发现的异常血红蛋白

秦文斌

(包头医学院)

一、前言

自从 Pauling 等人发现 Hb S 以来,异常血红蛋白的研究工作有了飞速发展。发展迅速的主要原因,是这些研究具有多种的科学意义。因为,它涉及到生物化学、医学、遗传学和人类学

等许多学科的进展。为了寻找这种血红蛋白,世界上许多国家都组织过人力进行居民普查,在此基础上对所发现的异常血红蛋白进行深入研究,从而充实和提高上述各学科的现代知识。现在,全世界已经发现异常血红蛋白 250 余种。不仅数量增多,质量也有了进一步提高。过去,我

们只知道由单一氨基酸置换所造成的血红蛋白变异物,近来则发现不少双氨基酸置换、氨基酸缺失、氨基酸增多、多肽链融合等更为复杂的异常血红蛋白。这些进展,从分子水平上,更加丰富了生物化学、医学和遗传学知识。

国内异常血红蛋白的研究工作,最早的是地中海贫血,这方面郁、林二氏已有评论。关于典型的异常血红蛋白,任、卢二氏的综述较为详细。他们在写这篇文章时国内尚无典型异常血红蛋白的报告,所以提议国内科学工作者“加速此项研究,以期迎头赶上”。在这以后,全国各地陆续发现了不少异常血红蛋白。根据现有资料,我们已经有可能初步总结一下国内这方面的研究情况。

二、在我国发现的异常血红蛋白

国内关于 β -链地中海贫血的研究工作开展较早。这类疾病涉及到多肽链的合成速度,但不产生异常血红蛋白,这里不再赘述。 α 链地中海贫血略有不同,它由于缺少 α -链而产生 β -或 γ -链的四聚物,从而形成可检出的异常血红蛋白。国外华侨中,关于Hb H和Hb Bart's的发现较早。国内关于这两种血红蛋白的报道,则首先见于林、郁二氏。在此期间,湖南医学院生化教研组等单位,组织人力去我国广西僮族自治区进行了异常血红蛋白的普查工作。他们在这里发现了9例血红蛋白变异物。其中5例是Hb E的杂合体、2例为Hb H的杂合体、另两例分别命名为Hb N Wunming(武鸣)、Hb Nanning(南宁)。随后唐氏等又报告一个Hb H-Bart's病的家族,可见我国 α -链地中海贫血也是比较多的。与此同时,吴氏等报告在上海地区发现两种M型异常血红蛋白,并分别命名为Hb M Shanghai-1及Hb M Shanghai-2。这样,在我国也发现了M型的异常血红蛋白。后来,曾氏发现两例不稳定血红蛋白,分别命名为Hb Shanghai-1及Hb Shanghai-2。他还注意到两例Hb Bart's(Hb H)病,体检者红细胞中除含Hb H和Bart's外,尚有“慢泳Hb I”(位于Hb A与A₂之间)及“慢泳Hb II”(位于Hb A₂之

阴极侧)。作者根据自己的实验,证明“Hb I”为 $\alpha\beta$ 二聚物,“Hb II”为游离的 α 链。

后来,在我国台湾省也陆续发现了一些异常血红蛋白: Hb G Hsinchu(新竹)、Hb G Szuhu(四湖)、Hb G Taichung(台中)、Hb G Taipei(台北)、Hb G Taiwan-Ami(台湾省、亚美族)、Hb J Kaohsiung(高雄)、Hb J Meinung(美浓)、Hb J Taichung、Hb K Kaohsiung及Hb Ta-Li(大理)。1972年,我们于呼和浩特遇到一种G型异常血红蛋白,命名为Hb G α Huhehaote,后来,于包头市又遇到一种D型血红蛋白变异物,称Hb D β Paotow,还遇到一种快泳异常血红蛋白,与常见各型快泳血红蛋白不尽相同,暂称Hb Paotow。1975年初,我们调查了内蒙古自治区蒙古族牧民中异常血红蛋白的分布情况。遇到两种D型血红蛋白变异物,一种是 α 链异常、一种是 β 链异常,后者是否与包头市汉族中所遇者相同,目前尚不能确定。这两种异常血红蛋白,分别命名为Hb D α Inner Mongolia(内蒙古)及Hb D β Wulanhua(乌兰花)。1975年底,我们在协助广西田阳县人民医院陈国芳医生等检查血红蛋白病时,发现此地有Hb Constant Spring(简称Hb CS)及CS型血红蛋白H病。过去在国外华侨和港澳同胞中还发现过三种血红蛋白变异物: Hb Q Chinese(中国人)、Hb G α Chinese[=Hb G Honolulu(火奴鲁鲁),=Hb G Singapore(新加坡),=Hb G Hong Kong(香港)]及Hb G β Chinese,这样,在国内外中国人中间发现的异常血红蛋白已经达到了28种。

必须指出,1975年在我国广东省还发现有Hb S,只因先检者的母亲为非洲人,故未列入上述28种之中。此外,最近得知,在我国四川省、海南岛等地,也陆续发现不少Hb H、Hb Bart's、Hb E,也有不稳定血红蛋白,尚待发表。

三、中国人异常血红蛋白的生物化学

蛋白质结构与功能的关系,乃是现代生物化学、分子生物学重要研究课题之一。而异常血红蛋白则是研究这一问题的相当理想的天然

样品。现在,我国已经陆续发现了较多的这类变异物,经过深入研究,它一定会给蛋白质的生物化学带来新的知识。

1. 相对电泳速度

电泳技术是检查异常血红蛋白的重要方法之一,异常血红蛋白可按其电泳位置(硷性 pH 时)分成快泳、M 型(电泳速度与 Hb A 相同或极近)和慢泳等几类。

目前,在中国人中间发现的异常血红蛋白,从这方面来看,也是丰富多彩的(图 1)。

相对电泳速度,主要取决于蛋白质的净电荷。对于血红蛋白来说更是如此,因为,异常血红蛋白的分子量与正常成分相比,一般都相差很小。Hb Constant Spring 比较特殊。它是在 α

链 C 端上多接出 31 个氨基酸,整个血红蛋白分子共多出 62 个氨基酸,分子量大一些,可能影响到电泳速度。必须指出,CS 型血红蛋白 H 病患者红细胞中,除上述 Hb¹ Constant Spring (此时称为 Hb CS₁)外,有时还能看到 Hb CS₂、Hb CS₃、……。它们的电泳位置,有的出现在 HbA 与 A₂ 之间,有的出现于 Hb CS₁ 之后(阴极侧)。目前认为,它们可能是 Hb CS₁ 的分解产物, C 端接出部分少于 31 个氨基酸,短的程度不一样。还有 Hb Ta-Li,² 也比较特殊。它泳速较慢的原因,主要不是净电荷,而是由于分子间的相互作用。

我国 28 种异常血红蛋白中,快泳者 9 种, M 型两种,不稳定血红蛋白两种,慢泳者 15 种。其中负电性最强的是 Hb H, 这一点国际上也是如此。就主要成分而言,中国人异常血红蛋白中正电性最强的是 Hb E, 世界上则是以 Hb C 为泳速最慢。如果考虑到次要异常成分,则我们所遇到的 Hb D₂ Inner Mongolia ($\alpha_2^D \delta_2^A$), 是目前国内最慢的异常血红蛋白,其次就是 Hb G₂ Huhehaote ($\alpha_2^G \delta_2^A$)。还有 Hb Constant Spring, 它的电泳位置也在 Hb E 之后,与 Hb C 的位置比较接近。

2. 粗结构 (Gross structure)

血红蛋白的粗结构是指其多肽链组成而言,对于异常血红蛋白来说,就是它的那一种多肽链异常的问题。分析异常多肽链的方法有数种,其中不需特殊仪器和药品的还是血红蛋白杂交试验。我们用这种办法鉴定出 Hb G Huhehaote 为 α 链异常, Hb D Inner Mongolia 和 Hb Constant Spring 也都是 α 链异常。属于 β 链异常者有 Hb D Paotow、Hb D Wulanhua 及 Hb Paotow。中国人 26 种异常血红蛋白(未包括 Hb H 和 Hb Bart's) 中,已弄清异常链者 22 种(见表 1)。

由表 1 可以看出, β -链变异的机会要比 α -链多一些。

这种现象,在国外异常血红蛋白研究的早期就已注意到,当时由于例数少,无法确定其在统计学上是否有意义。现在,世界上已弄清结构的血红蛋白变异物达到了 250 余种,它们中

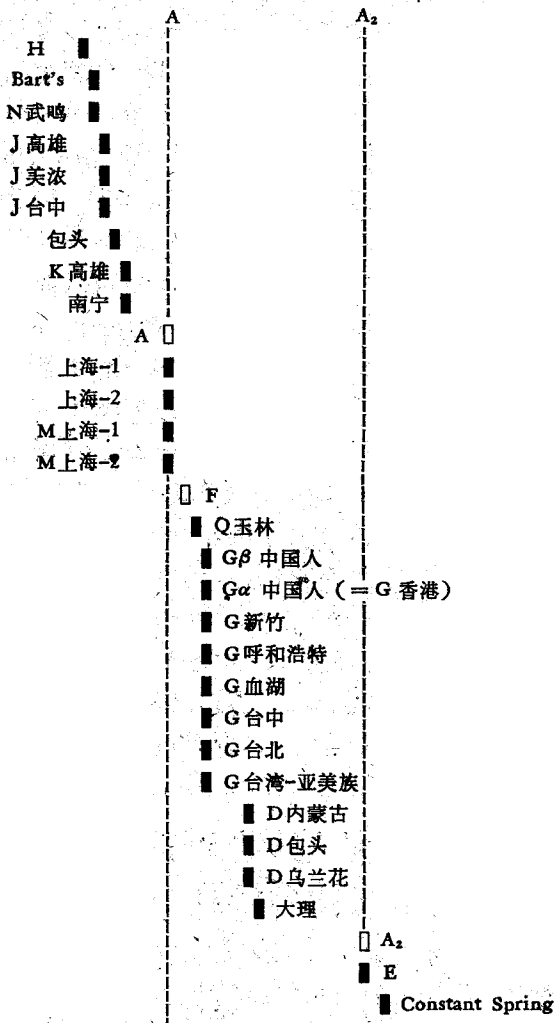


图 1 中国人异常血红蛋白的电泳位置(示意图)

表1 在中国人中间发现的异常血红蛋白

血红蛋白名称	异常链	螺旋号	顺序号	氨基酸置换等
包头	β			
Constant Spring	α	HC3 后	142—172	O $\rightarrow$ 谷-NH ₂ 等
D包头	β			
D内蒙古	β			
D乌兰花	α			
E	β	B8	26	谷 $\rightarrow$ 赖
G α 中国人	α	B11	30	谷 $\rightarrow$ 谷-NH ₂
G β 中国人	β			
G新竹	β	B4	22	谷 $\rightarrow$ 丙
G呼和浩特	α			
G四湖	β	EF4	80	天-NH ₂ $\rightarrow$ 赖
G台中	α	EF3	74	天 $\rightarrow$ 组
G台北	β	B4	22	谷 $\rightarrow$ 甘
G台湾-亚美族	β	B7	25	甘 $\rightarrow$ 精
J高雄	β	B3	59	赖 $\rightarrow$ 苏
J美浓	β	D7	56	甘 $\rightarrow$ 天
J台中	β	H7	129	丙 $\rightarrow$ 天
K高雄	β	G15	113	缬 $\rightarrow$ 谷
M上海-1	β			
M上海-2	β			
N武鸣	?			
南宁	?			
O玉林	?			
上海-1	α			
上海-2	$\beta(?)$			
大理	β	EF7	83	甘 $\rightarrow$ 半胱

间 α 与 β -链异常的比例也大致如此。

出现这一关系的原因尚不清楚, Ingram 的解释是: α -链异常既影响胎儿, 也影响成人, 而且无法补偿; β -链异常则只影响成人, 还可用增加胎儿血红蛋白的办法来补救。这样, 在进化过程中, β -链异常被保留下来的机会就相对多一些。

3. 化学结构

28 种异常血红蛋白中, 已确定其化学(一级)结构者共 13 种(见表 1)。这些血红蛋白变异物的一级结构改变绝大多数都是属于单一氨基酸置换者。只有 Hb Constant Spring 特殊, 它属于多肽链延长, 氨基酸增多类型的异常血红蛋白。前边已经提到, 这种血红蛋白是在其 α 链 C 端上多接出来 31 个氨基酸, 具体组成和顺序如下: 谷-丙-甘-丙-丝-缬-丙-缬-脯-脯-丙-NH₂

精-色-丙-丝-谷-精-丙-亮-亮-脯 (组丝亮)-NH₂

精-脯-苯-亮-缬-苯-谷。这是 HbCS₁。若是 HbCS₂, 则少三个氨基酸, 没有最后的缬-苯-谷, 亦即由 α 链 C 端多接出来 29 个氨基酸。国际上还发现有双氨基酸置换, 氨基酸缺失及多肽链融合等类型的血红蛋白变异物, 目前国内尚未见报道。

上述 13 种异常血红蛋白中, 氨基酸置换的位置, 分布也比较广(见图 2)。就 β -链异常的各种血红蛋白来说, 氨基酸置换并不局限于肽链的特定区段。从所置换的氨基酸种类来看, 也是多种多样的。有的是酸性氨基酸换成中性或硷性氨基酸, 有的是中性氨基酸换成酸性或硷性者, 也有的是硷性氨基酸换成了中性氨基酸等等。

异常血红蛋白的相对电泳速度, 主要取决于其分子中氨基酸的置换情况。从表 2 可以看出, 置换前后氨基酸的电荷几乎都有些改变, 这就是造成电泳方法容易检出异常血红蛋白的主要原因。但是, 如前所述, Hb Ta-Li 的情况稍特殊。它电泳速度较慢的原因, 主要不是由于电荷改变, 而是因为分子大小发生了变化。这种血红蛋白, 由于其 β -链第 83 位的甘氨酸置换成半胱氨酸, 容易因形成分子间二硫键而发生聚合。分子增大是其电泳速度变慢的主要原因。Hb Ta-Li 对热稍不安定, 也可能与此性质有关。前边也曾提到, Hb Constant Spring 的电泳速度较慢。现在, 我们来看一看它多出来的 31 个氨基酸, 就会发现其中有四个硷性氨基酸(三个精氨酸, 一个组氨酸), 一个酸性氨基酸(谷氨酸)。正电性很强, 电泳位置很靠阴极, 这是容易理解的。

4. 物理结构

从二级结构角度来考察中国人异常血红蛋白的氨基酸置换情况时, 可以看到, 有 9 个氨基酸置换的位置是处于 α -螺旋区段中, 只有三个是在非螺旋区段里(见表 1)。螺旋区段中氨基酸的置换机会大于非螺旋区段, 这一点国外异常血红蛋白也有类似情况, 其意义不明。但正

常血红蛋白中也是螺旋区段中氨基酸数目多于非螺旋区段,所以这种分布也可能没有什么特殊意义。

在三级结构方面,中国人异常血红蛋白的氨基酸置换位置,都不是处于与血红素直接联系的地位。值得注意的是 Hb M Shanghai-1、2。目前国际上所发现的 M 型 Hb,绝大多数都是组→酪,从而造成酪氨酸的酚基与 Fe^{3+} 结合而

使后者固定于高铁状态。唯有 Hb M Milwaukee $\beta 67(EH)$ 缬→谷稍特殊,但其作用机制也差不多,此时是谷氨酸的酸基与 Fe^{3+} 形成盐键,并将 E7 处的组氨酸残基推出血红素“窑洞”。我国上海发现的 Hb M,从光谱分析等方面来看,与已知 M 型 Hb 还有不同之处,其氨基酸置换的种类或位置也可能不一样,这是有待进一步研究的问题。

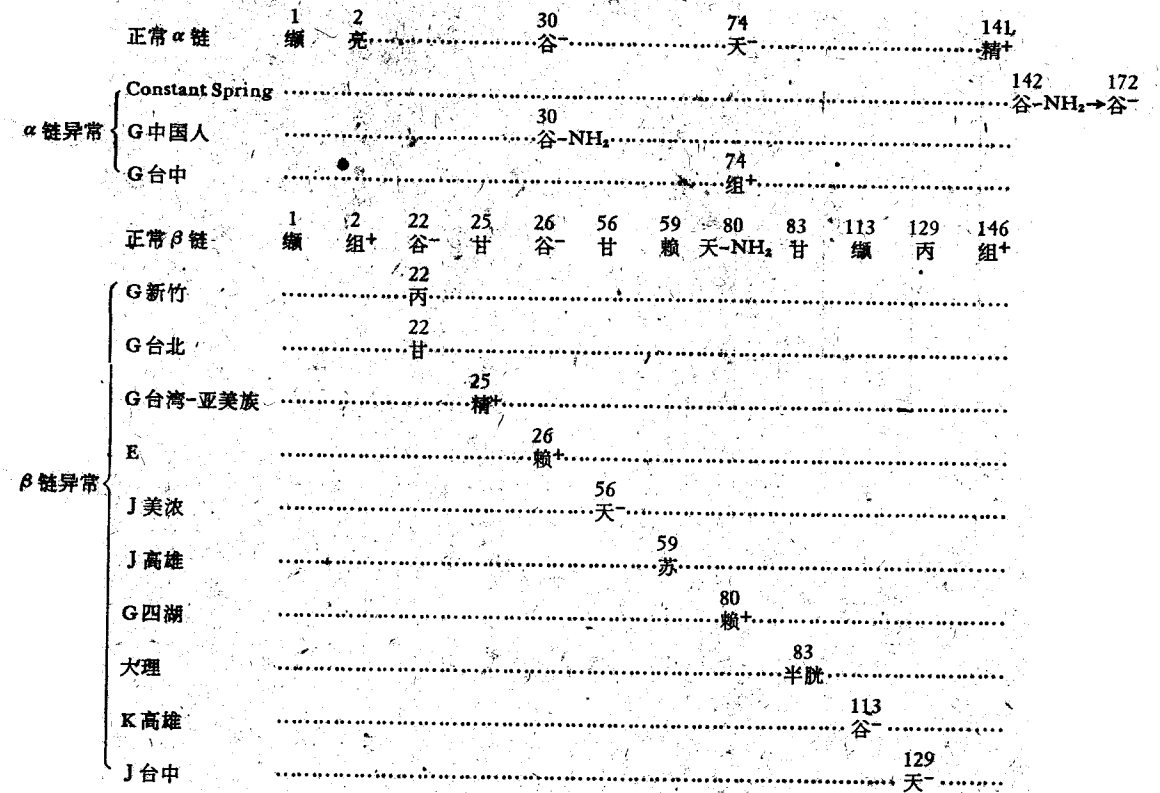


图2 中国人异常血红蛋白的化学结构

中国人异常血红蛋白中,涉及到四级结构问题的有以下三种。首先是Hb G α Chinese ($\beta 30$, B11, 谷→谷→NH₂)。现在已知,在正常的Hb A分子中, $\alpha 1$ 亚单位B11处的谷氨酸,是与 $\beta 1$ 亚单位中H2处的脯氨酸发生联系。变异后,B11处的谷氨酸置换成谷-NH₂。此时,除电泳行为外,其他性质方面未见明显异常。其次是Hb E ($\beta 26$, B8, 谷→赖)。正常Hb A时,B8处的谷氨酸是与B12处的精氨酸形成盐键。现在,谷氨酸换成了赖氨酸不仅上述盐键不能形成,而且另外又导入一个正电荷,这样就又破坏了精氨酸与 α -链之间的氢键。所以,Hb E分

子中,正常 α -链与异常 β -链之间的亲和力减弱,整个分子对氧的亲和力也有所降低。最后是Hb K Kaohsiung (= Hb New York = B115, G15, 缬→谷)。置换的结果引入一个负电荷,它的位置是在血红蛋白分子表面裂隙的深处,这样就会引起B12处精氨酸,B8处谷氨酸及G19处组氨酸的空间关系发生变化。

四、中国人异常血红蛋白的临床表现

如果将异常血红蛋白按有、无临床表现分成两类,则我国目前所发现者绝大部分都是没

有临床表现的。例如，过去在我国广西和台湾省所发现的异常血红蛋白，它们有不少都是健康人中间普查时找到的。国际上所发现的异常血红蛋白，也是大都没有临床表现，少数伴有疾病。这种情况是可以理解的。在长期进化过程中，血红蛋白基因可能发生多次突变，有的对健康无害，有的有害，甚至威胁生命。损害越大者，越不容易生存下来，其中有些可能自行消灭。所以，保存下来的，多为对健康无害，即使有害，也往往不是致命的。今天国内外异常血红蛋白的现状，基本如此。

我国属于有临床表现的异常血红蛋白，首先是早期发现的 Hb H、Hb Bart's 和 Hb E，其次是 Hb M Shanghai-1, 2，再其次是不稳定血红蛋白 Hb Shanghai-1, 2，还有 Hb Constant Spring、Hb H 和 Hb Bart's 实际上属于 α -地中海贫血范畴，因篇幅有限，这里不再赘述。

M 型异常血红蛋白的最明显临床表现就是发绀(青紫)，这一点正是 Hb M Shanghai-1, 2 携带者就诊的主要原因。但是，通过进一步检查，证明先检者和其各代亲属中携带 Hb M 者，除表现为青紫外，其他均未见异常。尤其是其中 Hb M Shanghai-2 家系，他的成员有好多是体力劳动者，但从无气急和其他心血管疾病。不稳定血红蛋白病的临床表现也变动较大，最常见的是溶血性贫血、黄疸、“浓茶尿”(尿中有双吡咯化合物)及脾肿大等。在我国上海发现的两例不稳定血红蛋白病，也都有上述临床表现。

Hb Constant Spring 与 Hb A 的杂合体，多无临床表现，可有轻度贫血。这种血红蛋白的纯合体则有脾肿大和轻度贫血。在我国广西所遇到者都是杂合体，无明显临床表现。但是，当这种杂合体患者与标准型 α -地中海贫血病人结婚时，其子女中可出现 CS 型血红蛋白 H 病。后者常有肝脾肿大、严重贫血，对儿童的健康和生命威胁很大。

五、中国人异常血红蛋白的分子遗传学

目前认为，正常人血红蛋白的结构基因组

至少有：Hb α /Hb α ，Hb β /Hb β ，Hb γ /Hb γ ，Hb δ /Hb δ ，此外还有相应的调节和操纵基因等。现在我国发现的异常血红蛋白，Hb β 结构基因变异者较多，Hb α 突变者较少，还没有遇到 Hb γ 和 Hb δ 变异的例子。中国人异常血红蛋白，大多数都是非等位基因突变的结果，只有 Hb G Hsin Chu 和 Hb G Tai Pei 是等位的(参见图 2)。结构基因 Hb β 突变时，红细胞中只出现一种异常血红蛋白，而 Hb α 变异时，则在红细胞中可查出两种异常血红蛋白。在这方面，我们所遇到的 Hb G Huhchaote 就是一个例子。由于它是结构基因 Hb α 的变异产物，所以可通过图 3 方式在杂合体患者的红细胞中同时出现四种血红蛋白：Hb A、Hb G α Huhchaote(即图中之 Hb 呼 $_1$)、Hb A $_2$ 及 Hb A $_2$ G α Huhchaote(即图中之

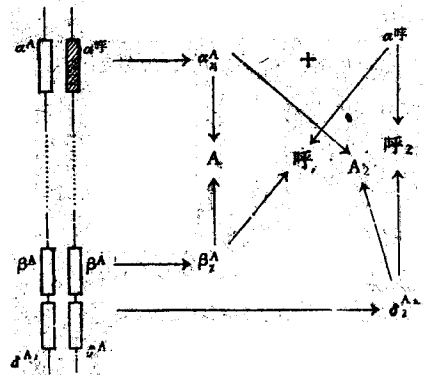


图 3 Hb G α 呼 $_1$ 和杂合体的遗传型(左)和表现型(右)

Hb 呼 $_2$)。

关于 Hb α 结构基因位点的数目问题。过去认为只有一个位点，近来又认为有两个位点。但是，仍有矛盾，故最近多认为，世界上可能有两类人群，其一有双 α 位点，另一只有单一 α 位点。中国人情况如何？首先，在我国发现的异常血红蛋白中， β 链异常的杂合体，其红细胞中 Hb A 与异常 Hb 的比例常常大致相等；而 α 链异常的杂合体中，Hb A 与异常 Hb 之比往往接近于 3:1(例如，Hb G α Huhchaote、Hb D α Inner Mongolia 的含量都大致为 25%)。这一事实，支持 Hb β 基因为单一位点，Hb α 基因有两个位点。在 α -地中海贫血的分子遗传学方面，也有

一个与两个 α 位点的不同假说。在国内广西、国外华侨中所遇的 CS 型血红蛋白 H 病，也是支持双 α 位点假说的。

中国人异常血红蛋白，就已做氨基酸顺序分析者而言，它们绝大多数都是属于单一氨基酸置换类型，也就是说这些血红蛋白结构基因的突变只发生于 DNA 链中的一个硷基，在转录过程中造成信使 RNA 中一个相应硷基的改变，从而表现为异常血红蛋白中一个氨基酸的置换。现代分子遗传学知识认为，一个含氮硷的变异，是通过三联密码的改变来体现其对氨基酸的指导作用。因此，异常血红蛋白一级结构的研究，对了解、考验遗传密码学说具有重大意义。现将中国人异常血红蛋白的氨基酸置换、其相应的三联码，以及由此导出的单一含氮硷变异列于表 2，以供参考。

在这里还必须提到“终止密码”问题。前边已经提到，Hb Constant Spring 的特点是在正常 α 链的 C 端又多出来 31 个氨基酸。这种现象如何解释？目前认为，它可能是终止密码发生突变的结果。大家知道，mRNA 上的终止密码是 UAA 或 UAG。现在，外接 31 个氨基酸的头一个是谷氨酰胺，它的遗传密码是 CAA 或 CAG，如果这里边 U 突变为 C，终止密码就变成了谷氨酰胺的遗传密码。UAA 或 UAG 突变为 CAA 或 CAG，后者可使翻译成谷氨酰胺，失去了“终止”含意，所以多肽链就继续延长下去，直

到下一个终止密码为止。这样一来，Hb Constant Spring 的发现，首先说明，在人类的分子遗传机制中也会有终止密码的存在。此外，它还提示我们，正常 α 链基因，在其终止密码之外尚有一段遗传物质。这段物质中，至少尚含有 100 个 ($31 \times 3 = 96$) 左右硷基。在这里，我们又一次看到了异常血红蛋白研究的重要意义。

六、中国人异常血红蛋白的人类学研究

1. 出现频率

1958 年，Vella 等人曾于国外华侨中调查异常血红蛋白的发病情况，所得结果是出现频率为 3.7‰，1964 年，国内湖南医学院等单位于广西僮族自治区进行调查时，所得发病率为 6.75‰，几乎超出 Vella 等人结果的一倍。我国台湾省的调查结果是，异常血红蛋白的出现频率约为 1.5‰，我们在内蒙古自治区蒙族牧民中发现异常血红蛋白的出现频率约为 5.3‰，在包头市汉族工人中为 5.7‰ 左右。出现频率的上述差异，可能是由许多原因造成的。调查人数多少可能是重要因素之一，民族特点也应引起注意。

2. 民族特点

国内发现的异常血红蛋白，绝大多数来自汉族，但也有一些是少数民族。广西调查的 1,334 人都是僮族，而其中异常血红蛋白的出现频率

表 2 中国人异常血红蛋白中氨基酸置换的三联密码

氨基酸置换	三 联 密 码 改 变	含 氮 硷 改 变	血 红 蛋 白 名 称
谷→谷-NH ₂	GAA 或 GAG→CAA 或 CAG	C→A	G 中国人
谷→赖	GAA 或 GAG→AAA 或 AAG	G→A	E
谷→甘	GAA 或 GAG→GGA 或 GGG	A→G	G 台北
谷→丙	GAA 或 GAG→GCA 或 GCG	A→C	G 新竹
天→组	GAU 或 GAC→CAU 或 CAC	G→C	G 台中
天-NH ₂ →赖	AAU 或 AAC→AAA 或 AAG	U→A, G; C→G, A	G 四湖
丙→天	GCU 或 GCC→GAU 或 GAC	C→A	G 台中
甘→精	GGA 或 GGG→AGA 或 AGG	G→A	J 台湾-亚美族
甘→天	GGU 或 GGC→GAU 或 GAC	G→A	J 美农
甘→半胱	GGU 或 GGC→UGU 或 UGC	G→U	大理
缬→谷	GUA 或 GUG→GAA 或 GAG	U→A	K 高雄
赖→苏	AAA 或 AAG→ACA 或 ACG	A→C	J 高雄
O(终止)→谷-NH ₂ ...	UAA 或 UAG→CAA 或 CAG	U→C	Constant Spring

又非常高,民族特点不容忽视。在我国台湾省亚美族中所发现的异常血红蛋白也具有民族特点。在这里共调查 1,571 名亚美人,发现 9 人有此血红蛋白,出现频率达 5.7‰,可见亚美族中异常血红蛋白的出现频率也是相当高的。另外,在这里还普查过 3,000 名其他少数民族,但未见这种异常血红蛋白。由此得出结论,这种异常血红蛋白可能是亚美族所特有的,故将其定名为 Hb G Taiwan-Ami。我们在内蒙古自治区蒙族和汉族中,都发现有 Hb D β (是否全同尚待深入研究),且出现频率也都约为 4‰,但在蒙族中发现 Hb D α (出现频率约 1.3‰),在汉族中发现 Hb Paotow(快泳 β 链异常血红蛋白,出现频率约 1.4‰),是否有民族特点?值得注意。还有 Hb Constant Spring,我们是在广西僮族中发现的。国外华侨首先发现于广东人,港澳同胞中发现于南方人。看来,这种异常血红蛋白可

能较多见于我国南方,我们在内蒙检查过两千以上的北方人,尚未遇到一例这种异常成分。

3. 地理分布

中国人异常血红蛋白的地理分布见图 4。由此图可以看出,目前所发现的血红蛋白变异物,其特点是:沿海地区较多,内地较少,南方较多,北方较少。造成这种分布状态的原因可能很多。例如,在我国南部的一些邻国中曾经发现过一些异常血红蛋白,有的出现频率还很高(在泰国, Hb E 约达 13‰),所以早些时候就有人估计在我国南方靠近这些国家的省份中可能有异常血红蛋白存在。但是,无论如何,目前这种地理分布状态,不可能是我国异常血红蛋白的真实分布情况。我们相信,内地和北方各省份中也还会有一些血红蛋白变异物存在。例如, Hb G Huhehaote 携带者的原籍是山西人,而 Hb G Hsinchu 先检者是由辽宁省迁到台湾省的。



图 4 中国人异常血红蛋白的地理分布

Hb Pastow 的原籍是辽宁省辽中县人, Hb D β 则来自甘肃、河北、内蒙等, 从以上事实初步也能看出一些问题。

七、结 束 语

大约在十七年前, 国内还没有遇到典型的异常血红蛋白。当时, 我国科学工作者曾就此事提醒大家注意。经过十多年的时间, 现在我国境内已经发现了 20 余种异常血红蛋白。这些血红蛋白, 无论从电泳行为、异常链的种类, 以及氨基酸置换等情况来说, 都是多种多样的。

这些成果, 无疑会使生物化学、医学、遗传学和人类学等方面知识更加丰富多彩。当然, 科学在不断发展, 异常血红蛋白的研究工作也在不断深入。我国科学工作者还要努力, 以期在我国也能发现双氨基酸置换、氨基酸缺失、多肽链融合之类更为复杂的异常血红蛋白。这类血红蛋白的发现和研究, 又会将有关科学向前推进一步。

参 考 资 料

(从略)

[本文于 1977 年 9 月 13 日收到]

λ 噬菌体及其在遗传工程中的应用(二)

劳 为 德

(中国科学院生物物理研究所三室)

四、 λ DNA 的基因与基因功能

在作 λ 遗传学分析的时候, 一种方法是利用突变体可查觉的异常来明确基因的功能和排列; 另一种方法通过原噬菌体缺失, 转导噬菌体及品系间杂交来排列遗传位点的次序。为了说明这个问题, 分两个方面介绍, 一个是 λ 的突变体, 另一个是染色体的畸变。

(一) 突变体

1. 噬斑类型突变体

人们首先注意到的 λ 突变是引起噬斑形态的变化。野生型 λ 的噬斑是大而混浊的噬斑, 这是由于一部分噬菌体溶原所致。从这当中可以分离出小噬斑突变体 (s, m, p), 清亮斑突变体 (c) 和边缘模糊界限不清的突变体 (f)。清亮斑突变体对于深入了解溶原性很有价值, 由于清亮斑表型是不能建立溶原的结果, 因此所感染的细胞只有一个裂解周期的生长。清亮斑突变体是在 cI、cII 和 cIII 三个基因上有变化。其中 cI 是编码阻遏物的, Jacob-Monod 分离出一个温敏的 cI 突变体, 含有这一突变体作为原噬菌体的溶原菌可以由升高温度来诱导, 说明

它的基因产物是一种蛋白质。但这类突变体不适于所有功能的遗传分析。

2. 烈性突变体

λ 的一种突变体称为烈性突变体 (λ vir), 它对阻遏物不敏感, 能在 λ 溶原菌上形成噬斑。这种突变发生在免疫区内, 包括三个突变; 其中 $\nu 1$ 和 $\nu 3$ 连在一起位于 cI 的右边, $\nu 2$ 在 N 的附近。从 λ vir 噬菌体分离出来的 DNA, 其 λ 阻遏物的亲和力比野生型 DNA 要低。而且带有 $\nu 2$, $\nu 3$ 和 $\nu 1$ 突变的 DNA, 全都降低了跟阻遏物的亲和力。我们知道, 阻遏物中断着 cI 两边的基因的表达, 因为它跟两个操纵基因 (O_L 和 O_R) 结合, 从两个方向控制着两边的操纵子读出(起点在免疫区)。

3. 寄主范围突变体

细菌本身有一些突变种是抗噬菌体感染的。这是由于细胞表面发生变化使噬菌体不能吸附上去。但噬菌体也能紧接着产生能吸附上这种细菌突变株的突变体。曾经分离出一种 λ 的寄主范围突变体 (h), 它能在抗 λ 的菌株 CR63 上形成噬斑, 但不能在其它抗 λ 的细菌突变株上形成噬斑。