

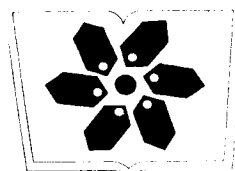
遗传药理学

周宏灏

主编



科学出版社



中国科学院科学出版基金资助出版

遗传药理学

周宏灏 主编

科学出版社

内 容 简 介

本书是我国第一部遗传药理学著作,获得了中国科学院科学出版基金的资助。主编是中南大学周宏灏教授。

本书系统论述了遗传在药物反应中的作用、药物代谢酶和非药物代谢酶的遗传药理学、药物受体遗传学、药物代谢和反应的种族差异、特发性疾病与遗传药理学和基因治疗、遗传药理学和药物开发等。内容新颖、充实,尤其是结合中国国情和国人的民族特点,较多地阐述了我国人群遗传药理学的特性,反映了我国遗传药理学研究的特色和先进水平。

本书可供药理研究人员、药物开发人员、医学院校学生及教师等学习、参考。

图书在版编目(CIP)数据

遗传药理学/周宏灏主编.-北京:科学出版社,2001.2
ISBN 7-03-008606-6

I. 遗… II. 周… III. 遗传学:药理学 IV. R96

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2000)第 63420 号

科学出版社 出版

北京东黄城根北街 16 号
邮政编码:100717

新蕾印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2001 年 2 月第 一 版	开本:787×1092 1/16
2001 年 2 月第一次印刷	印张:29 1/4
印数:1—2 300	字数:679 000

定价:89.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换(新欣))

作者名单

主编:

周宏灏 中南大学遗传药理教研室

作者:(按姓氏笔画为序)

王连生	中南大学遗传药理教研室
刘昭前	中南大学遗传药理教研室
朱冰	中南大学遗传药理教研室
何楠	中南大学遗传药理教研室
肖洲生	中南大学遗传药理教研室
陈主初	中南大学肿瘤研究所
陈国林	中南大学遗传药理教研室
周宏灏	中南大学遗传药理教研室
欧阳冬生	中南大学遗传药理教研室
赵靖平	中南大学精神卫生研究所
钟向阳	中南大学遗传药理教研室
贺智敏	中南大学肿瘤研究所
曹亚	中南大学肿瘤研究所
程泽能	中南大学遗传药理教研室
舒焱	中南大学遗传药理教研室
韩兴梅	中南大学遗传药理教研室

前 言

药物反应个体差异是临床用药中的普遍现象,认识和阐明药物反应个体和群体间差异及其机制是提高药物治疗水平、改善人们生活质量的重要课题。遗传药理学的任务是阐明遗传在机体对药物和外源性物质反应个体变异中的作用,特别是着重运用基因组顺序和顺序变异的信息来阐明药物反应个体差异发生机制的一门学科。

药物反应遗传变异的研究无论是研究范围,还是临床意义,近些年来国际上的进展都十分迅速,而今遗传药理学已成为生命科学中发展迅速和备受关注的研究领域,因为它从基因到基因的表达来解释药物治疗效应和不良反应的根本机制,因为它运用分子生物学的最新技术和方法来研究药物的作用,也因为把它从最分子水平的学科到最临床水平的学科,包括药理学、生理学、遗传学、基因组学、临床医学、流行病学、统计学、生物信息学、生物计算机学等多学科联合起来阐明药物的作用和作用机制。我国遗传药理学的研究在近十多年来有了很大的进步,在某些领域也进入了国际先进行列。虽有研究经费和队伍的限制,但在今后很多年内如果充分利用我国众多人口和多民族的遗传资源,选择有基础的、具有优势的领域,必定会有长足的发展。

为了给我国医药学工作者提供一本较为系统阐述遗传药理学的参考书,我们编撰了这本专著。无论是国外还是国内,迄今还没有一本系统的遗传药理学著作,因此,我们编写这样一本系统遗传药理学无疑还是一种尝试。

编写本书的主要目的是将遗传药理学作为一门完整的学科介绍给读者。本书主要对象是从事医学基础学科教学、科研的专业人员,高等医学院校的研究生和本科生,也是临床医生提高用药水平的参考书。本书也适用于广大药学工作者和新药开发研究人员。

本书在编写过程中得到了中南大学遗传药理研究室全体同事的支持,这本书得以较快完成,不无他们的奉献。中国科学院出版基金的资助,一些专家对我们编写本书的鼓励和支持以及科学出版社为本书的出版所做的大量工作,都为本书能够顺利出版起了很重要的作用,在此表示衷心的感谢。

本书各章作者虽均在遗传药理学领域内从事研究、教学多年,但毕竟囿于知识水平,错漏在所难免,敬请专家、同行和广大读者批评指正。

周宏灏

2000年7月

·i·

目 录

第一篇 总 论

第一章 绪论	3
第一节 遗传药理学的产生和发展.....	3
第二节 遗传药理学的任务和研究内容.....	5
第三节 遗传药理学多态性.....	7
第四节 遗传药理学的传统研究方法.....	9
第五节 遗传药理学的现代研究方法	13
第六节 遗传药理学在临床药物治疗学中的意义	18
第七节 遗传药理学对新药开发的影响	20
第二章 遗传药理学的遗传学基础	24
第一节 遗传的细胞学基础	24
第二节 遗传的分子基础	26
第三节 基因的一般结构	27
第四节 调控基因及其产物	29
第五节 基因的基本特性	30
第六节 人类基因组结构	33
第七节 遗传方式及其分析	36
第八节 群体中的基因	40
第九节 多态性	43
第十节 常用的分子生物学研究方法	44
第十一节 经典遗传学的研究方法	48

第二篇 药物代谢酶的遗传药理学

第三章 细胞色素 P450 酶系	53
第一节 细胞色素 P450 的一般特征	53
第二节 肝微粒体细胞色素氧化酶 CYP450 的纯化	62
第三节 CYP1	76
第四节 CYP2	82
第五节 CYP3A	98
第六节 CYP450 的诱导和抑制	107

第四章 药物代谢转移酶	123
第一节 N-乙酰化转移酶	123
第二节 甲基转移酶	138
第三节 尿苷二磷酸-葡萄糖醛酸转移酶	148
第四节 磺基转移酶	159
第五节 药物葡萄糖苷化	165
第六节 谷胱甘肽 S-转移酶	166
第五章 药物经酯酶代谢的遗传药理学	174
第一节 丁酰胆碱酯酶	174
第二节 对氧磷酶/芳香基酯酶	187
第六章 药物脱氢酶的遗传变异	198
第一节 乙醇脱氢酶	198
第二节 乙醛脱氢酶	206
第三节 三甲胺 N-氧化的遗传多态性	216
第七章 药物氧化还原酶	223
第一节 单胺氧化酶	223
第二节 超氧化物歧化酶	227
第三节 半胱氨酸衍生物的 S-氧化活性变异	232
第四节 过氧化氢酶	235

第三篇 非药物代谢酶的遗传药理学

第八章 非药物代谢酶的遗传变异	243
第一节 α_1 -抗胰蛋白酶缺陷	243
第二节 糖皮质激素可治性醛固酮过多症	249
第三节 甘草致假醛固酮过多症	252
第四节 吡哆醇(维生素 B ₆)反应性贫血	254
第五节 果糖不耐受症	256
第六节 乳糖不耐受症	258
第九章 血浆蛋白结合的遗传药理学	262
第一节 概述	262
第二节 血浆蛋白的遗传变异	267
第三节 血浆蛋白的遗传变异型对药物结合的影响	269
第四节 血浆蛋白结合的种族差异	272
第五节 其他血浆蛋白与药物结合的遗传药理	274
第六节 影响血浆蛋白结合的非遗传因素	274
第十章 未确定蛋白的结构变异	277
第一节 氨基糖苷类抗生素致聋	277

第二节	铍致肺部疾患·····	279
第三节	香豆素抗凝耐受·····	280
第四节	乙型肝炎疫苗耐受·····	281
第五节	长 Q—T 间期综合征·····	282
第六节	视黄酸耐受·····	284
第七节	类固醇致青光眼·····	286
第八节	血栓形成倾向(APC 耐受) ·····	287

第四篇 药物受体的遗传变异

第十一章	受体的遗传多态性·····	293
第一节	受体的分类和结构及作用机制·····	293
第二节	受体遗传多态性与药物效应·····	297
第三节	肾上腺素受体的遗传多态性·····	301
第四节	阿片受体的遗传多态性·····	306
第五节	多巴胺受体的遗传多态性·····	307
第六节	其他受体的遗传多态性·····	309
第十二章	药物受体反应性遗传变异·····	312
第一节	细胞核受体和细胞表面受体·····	313
第二节	囊性纤维增生·····	316
第三节	胰岛素受体和胰岛素抵抗·····	318
第四节	恶性高热·····	322
第五节	视网膜色素变性·····	323
第六节	血管加压素抵抗·····	324
第七节	抗雄激素物质及前列腺癌·····	327
第八节	雌激素抵抗·····	328

第五篇 药物代谢和反应种族差异

第十三章	药物反应种族差异概论·····	335
第一节	种族与遗传药理学·····	335
第二节	药物代谢酶变异的类型和原因·····	337
第三节	群体差异的分类·····	337
第四节	药物反应种族差异的产生原因·····	339
第十四章	心血管药物代谢和反应的种族差异·····	341
第一节	β 肾上腺素受体阻断剂 ·····	341
第二节	阿托品 ·····	346
第三节	钙拮抗剂·····	347
第十五章	中枢神经系统药物代谢和反应的种族差异·····	353

第一节	抗抑郁药和神经安定剂·····	353
第二节	可待因、右美沙芬、可卡因与吗啡·····	359
第三节	苯妥英 4'-羟基化的遗传药理学变异 ·····	365
第四节	对乙酰氨基酚·····	368
第五节	咖啡因、茶碱、可可碱·····	374
第六节	咪达唑仑·····	376
第十六章	其他类药物的代谢和反应的种族差异·····	378
第一节	奥美拉唑·····	378
第二节	羧甲司坦·····	380
第三节	华法林·····	381
第四节	氯胍·····	382
第五节	氯唑沙宗·····	384
第六节	红霉素·····	385
 第六篇 肿瘤的遗传药理学与基因治疗 		
第十七章	癌与遗传药理学·····	391
第一节	化学致癌物与癌·····	391
第二节	药物代谢酶基因多态性与肿瘤易感性·····	394
第三节	化学致癌物遗传药理学的任务和目的·····	404
第十八章	人类疾病的基因治疗·····	407
第一节	基因治疗概述·····	407
第二节	基因转移的基本方法·····	408
第三节	特异表达的基因治疗载体的构建·····	413
第四节	肿瘤的基因治疗进展·····	415
第五节	心血管疾病的基因治疗·····	427
第六节	艾滋病的基因治疗·····	431
第七节	其他遗传病基因治疗·····	437
索引 ·····		446

第一篇 总论

第一章 绪 论

第一节 遗传药理学的产生和发展

“遗传药理学”一词来自“pharmacogenetics”，其广义定义是研究任何有生命的物种因先天性遗传变异而发生的对外源性物质(xenobiotics)反应异常的一门科学。因此，遗传药理学原则适用于所有的生物体，包括细菌、昆虫、哺乳动物、植物等。这符合古希腊时关于“pharmacogenetics”一词的含义，因其时“pharmacon”一词包括魔力、药物、毒物，也就是说这一词不只是指的药物，而且意在“外源性物质”，即在宿主体外生成的具有生物活性的物质，和“内源性物质(endobiotics)”，如激素相对应。然而，在现代，前缀“pharmaco-”常表示狭义的“药物”，因此，现今的遗传药理学就被限定在研究机体遗传变异引起的药物反应异常的范围之内。而遗传学家和其他领域的学者，将对环境化合物引起的各种反应称为“生态遗传学(ecogenetics)”，有时也用“毒物遗传学(toxicogenetics)”或者“环境遗传学(enviromental genetics)”等词。农学家关心的杀虫剂耐受性或者细菌学家关心的细菌对抗生素的耐受性，实际都与遗传药理学现象有关，但他们倾向于称之为反应变异，而不涉及遗传药理学。

一、遗传药理学的起源

早在 19 世纪后半叶，就发现许多药物进入体内后需经生物转化后才排出体外。在 Mendel 发现遗传规律后，法国 Cuenot 和英国 Garrod 等提出了遗传物质在药物的体内转化中起决定作用的理论，他们又几乎同时将遗传物质和体内药物转化酶联系在一起。Garrod 认为是酶参与了外源性物质在体内的转化过程，并认定缺乏这类酶的个体不具有药物转化机制。Garrod 于 1909 年进一步认为缺损基因的遗传可引起特异性酶缺失，从而导致诸如白化病、尿黑酸尿、胱氨酸尿、戊糖尿等疾患，他称这些异常为“先天性代谢缺陷”，并进而在 1931 年指出，个体对药物反应的差异是遗传结构的差异所致。

二、遗传药理学的发展

遗传药理学较重要的发展时期是在 20 世纪 50 年代，Motulsky 和 Vogel 正式将遗传药理学作为一门药理学分支提出来。Motulsky 在 1957 年认为对药物的异常反应有时是由于遗传决定的酶缺损而引起的，Vogel 则于 1959 年首先使用“遗传药理学(pharmacogenetics)”这一名词。在这 10 年当中，研究者们获得了很多证据支持遗传缺损和药物异常反应之间的联系。

在遗传药理学发展过程中具有里程碑意义的工作有：① 1956 年，Carson 等发现对伯氨喹敏感的红细胞内谷胱甘肽浓度降低，是由于葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)的缺乏所

致。② Kalow 和 Genest 于 1957 年证实对肌松药琥珀胆碱的异常反应是血清胆碱酯酶的低亲和力变异所致,而不是胆碱酯酶含量不足引起。他们建立了一种简单而有效的体外试验方法,用血清或血浆来诊断对药物的高敏个体,区别非典型性、杂合子携带者和纯合子普通胆碱酯酶 3 种表型。③ Evans 等于 1960 年报告的关于异烟肼代谢率的遗传控制和慢、快乙酰化代谢者的区分,为遗传药理学的一项经典研究。这一研究至今仍然是如何研究药代动力学遗传性状的模板。

近 20 年来,遗传药理学的发展迅速,表现在细胞色素 P450 氧化代谢酶超家族中的一系列特异性氧化酶被纯化;其代谢底物,特别是具有遗传性缺陷的一些氧化酶的特异性底物被大量发现。而且,从 DNA 水平对一些遗传药理学现象进行了深入研究,从而阐明了引起变异的特异性核苷酸突变和由这些突变产生的异常蛋白质的遗传基础。具有分子缺陷的药物代谢酶被不断发现,研究手段也在不断改善。随着基础研究的进展,对遗传缺陷引起的异常临床表现及不良反应有了更多的认识,同时新的遗传药理学诊断方法也在临床中得到应用。

三、人类基因组计划促进了遗传药理学的发展

20 世纪 80 年代后期开始的人类基因组研究计划(human genome project, HGP)是当前国际生物医学领域内的一项具有重大意义的研究项目。自 1990 年 10 月美国正式启动人类基因组计划以来,我国和英国、德国、法国、丹麦、意大利、日本等国家相继开展了人类基因组研究。人类基因组计划的总体目标是用 15 年(1990~2005 年)的时间完成人类所有 24 条染色体的 3×10^9 bp(碱基对)核苷酸序列分析。计划内容包括人类基因组作图(遗传图谱、物理图谱及序列分析);基因鉴定;基因组研究技术的建立、创新和改进;模式生物基因组的作图和测序;信息系统的建立、信息的储存、处理及相应软件的开发;人类基因组计划有关的理论、法律和社会问题的研究;研究人员的培训;技术转让及产业开发;研究计划的外延。

人类基因数估计为 60 000~70 000,其核苷酸序列约含总数为 30 亿个碱基对。自这一计划开始以来,完成作图的基因数逐年迅猛增加。在计划开始前,大约只有 5000 个基因被作图,但到 1996 年,则增加到 16 000 个基因,而到 1998 年,则达到 30 261 个,几乎完成一半(图 1-1)。

人类基因组计划的实施对遗传药理学的研究和发展具有十分重大的意义。截至 1996 年为止,通过定位方法就已经对 16 种疾病基因作图,并找出了其中 7 个(44%, 7/16)基因的表达序列标志(expressed sequence tags, EST),到 1999 年 10 月,增加到 11 个,达 69%(11/16)。包括囊性纤维化、视网膜母细胞瘤、阿尔茨海默病等。除了产前诊断试验,产生疾病的基因的鉴定可能是发现这种基因正常功能和识别真正疾病过程的第一步,这些都是合理治疗的必要条件。现确信至少有 30 种以上的隐性疾患。因此可以预料,随着人类基因组信息的迅速增加,将加速一些疾病分子机制的阐明,例如恶性高热。这些信息将有助于引起一些遗传药理学异常的多态基因座位的阐明,如遗传药理学个体差异、药物反应异常、化学物质引起的畸形或癌症。大多数药物代谢酶系统的特征是基因和基因产物的多重性。细胞色素 P450 超家族由 13 个家族和许多亚家族组成(Gonzalez, 1989)。在一种生物中,药物代谢酶 P450 的数量为 20~100。人类基因组计划将最终提供所有 P450 系列

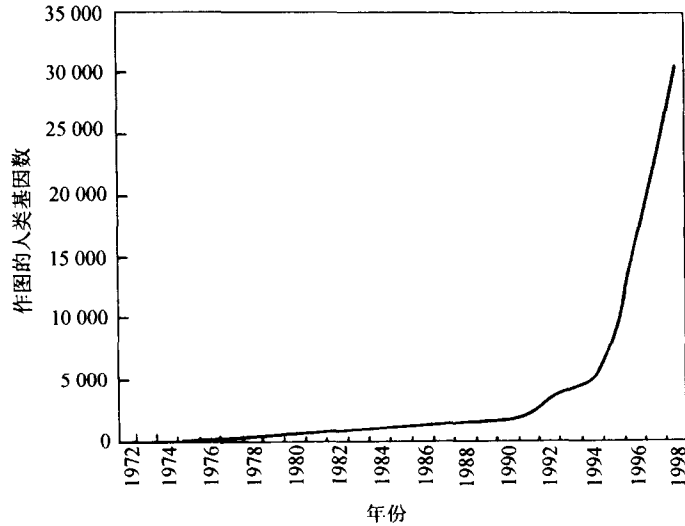


图 1-1 各年作图的人类基因数

和解释这一超家族以及其他超家族基因的复杂性。

第二节 遗传药理学的任务和研究内容

一、遗传药理学的目的和任务

药物反应个体差异是临床用药中的常见现象,认识和阐明药物反应个体和群体间差异的产生机制是提高药物治疗效果、改善人们生活质量的重要课题。遗传药理学的任务是阐明遗传在机体对药物和外源性物质反应(治疗效应和不良反应)个体变异中的作用,特别是着重运用基因组顺序和顺序变异的信息来阐明药物反应个体差异的发生机制。也就是说,遗传药理学的任务是从生物化学、药理学、遗传学和基因组学多学科研究与药物反应有关的蛋白质和相关基因,阐明决定药物反应个体差异的根本机制。这里所指的药物包括小分子的有机物和诸如肽类和寡核苷酸类在内的大分子物质。这里所提的蛋白质和相关基因包括细胞色素 P450、N-乙酰基转移酶、磺基转移酶、UDP-葡萄糖醛基转移酶、p-糖蛋白、有机阴离子和阳离子的转运、多特异性药物耐受蛋白、 β 受体、多巴胺受体、5-羟色胺受体、脂氧化酶、磷酸二酯酶、GTP-结合蛋白及其他一些可能有关的蛋白质和相关基因等。

经过近 20 年来的研究,已证实了多种对药物反应有决定作用的蛋白质,具有显著功能意义的多态性(发生率等于或大于 1% 的常见遗传性变型)特征。催化药物生物转化的酶的功能性多态性的发现,最早是通过药物治疗反应出现异常表型(如“快”代谢和“慢”代谢)的临床观察而得以实现的,比如代谢异烟肼的 N-乙酰基转移酶-2 (N-acetyltransferase-2, NTA2) 和代谢异喹肼的细胞色素 P4502D6 (CYP2D6) 的多态性。不仅是药物代谢酶,而且,迄今还发现和阐明了若干有功能意义的、在疾病的病因和药物治疗中起作用的靶受体和靶蛋白的遗传变异体,如脂蛋白在阿尔茨海默病 (Alzheimer 病, 曾称老年前期痴呆) 和 β_2 肾上腺素能受体变异体在哮喘中的作用。今后一些年,由于分子生物

学、遗传学、基因组技术的综合应用,可望促进更多影响药物治疗的靶酶或靶受体变异体的发现和阐明。

药物反应遗传变异的研究无论是研究范围还是临床意义,近年来国际上的进展都十分迅速,例如人体和实验动物的单核苷酸多态性(SNPs)的发现和阐明就是一个例子。在很多情况下,由单基因多态性引起的药物反应性状的变异,可能导致功能损害或完全丧失(少数情况下也可能通过不同的机制引起功能增强)。食物、年龄、性别或环境暴露等也可改变药物反应性状。某些决定药物反应变异的蛋白和相关基因也同时与某些疾病的病理生理有关。而且,某些疾病可能由多基因决定(如动脉粥样硬化、某些癌症、神经退行性疾病),阐明这些疾病的病因也是有效治疗这些疾患的重要方面。

近些年来,遗传药理学已成为生命科学中发展迅速和备受关注的研究领域,因为它从基因到基因的表达来解释药物治疗效应和不良反应的根本机制,运用分子生物学的最新技术和方法来研究药物的作用,把从最分子水平的学科到最临床水平的学科,包括药理学、生理学、遗传学、基因组学、临床医学、流行病学、统计学、生物信息学、生物计算机学等多学科联合起来阐明药物的作用和作用机制。

我国遗传药理学的研究在近十多年来有了很大的进步,在某些领域也进入了国际先进行列。虽有研究经费和队伍的限制,但在今后很多年内如果充分利用我国众多人口和多民族的遗传资源,选择有基础的、具有优势的领域重点突破,必定会有长足的发展,跻身世界遗传药理学的先进研究行列。

二、遗传药理学的研究内容

遗传药理学研究的内容甚为广泛,可以概括为:① 以对药物的敏感性增高或降低为特征的异常反应及引起这些反应异常的遗传机制;② 因对药物耐受而引起的治疗失败;③ 因药物代谢酶诱导导致恶化的疾患;④ 可能因长期慢性用药而引起的疾患;⑤ 病因不明的可能与药物有关的疾患;⑥ 与食物有关的疾患;⑦ 药物代谢多态性;⑧ 受体多态性。

遗传药理学的具体研究内容涉及下述一些方面:

(1) 阐明在决定药物反应个体差异中起作用、最终可能有功能意义的候选蛋白和它们的相关基因与它们的基因家族,以及导致药物反应多态性的常见基因多态性,例如:

- 1) 药物生物转化(代谢)酶。
- 2) 调控细胞内向和外向通透的转运蛋白。
- 3) 靶受体和靶酶。
- 4) 信号传递复合物。
- 5) 上述系统和物质的控制与调节。
- 6) 上述系统和物质的相互作用和多效反应。

(2) 开发和建立离体和在体模型(包括人类、动物和非哺乳类种属)和计算机模型,并认识和查明这些模型的特性,以便用来研究人类基因(包括单基因和多基因)及其多态性和它们在药物反应个体差异中的功能作用,例如:

- 1) 转基因动物模型。
- 2) 有相似遗传机制的其他有机生物体模型。
- 3) 细胞培养和微生物模型。

4) 可用于分析功能效应的计算机模型。

5) 发现和确立可用于确定表型的工具药(探药)。

(3) 对家系、病人、人群进行遗传学和分子生物学方面的流行病学研究,发现和阐明与药物反应变异相关的候选基因。包括:

1) 系谱连锁分析。

2) 同胞配对研究。

3) 相关等位基因研究。

4) 相关全基因组研究。

5) 人群的流行病学研究。

(4) 阐明药物反应蛋白和相关基因在疾病发生等方面的作用,包括:

1) 影响恶性肿瘤生成的药物反应蛋白和相关基因及多态性的遗传学、分子生物学和流行病学研究。

2) 与心血管、肺、血液学系统有关的药物反应蛋白和相关基因。

3) 小儿反应蛋白和相关基因。

4) 环境对药物反应蛋白和相关基因的影响。

5) 参与精神疾患和认知障碍治疗的药物反应蛋白和相关基因。

6) 可能参与老年人中药物不良反应和药物相互作用的药物反应蛋白和相关基因。

7) 参与酒精效应或是改变酒精效应的药物反应蛋白和相关基因。

第三节 遗传药理学多态性

一、表型和基因型

遗传药理学多态性是一种孟德尔或单基因性状,由同一正常人群中的同一基因位点上具有多个等位基因引起,并由此导致药物和机体的相互反应出现多种表型,这多个等位基因中的任何一对等位基因决定的表型的发生频率应在1%以上。如果发生率低于1%,则称为罕见性状,由自发性突变引起。应当指出,把发生率定在高于1%才能成为常见型或多态性是人为的。具有重要遗传药理学意义的是药物代谢酶(表1-1)和受体的多态性。

表 1-1 遗传性药物代谢酶变异

丁酰胆碱酯酶(BChE)	乙醛脱氢酶(ALDH)
血清对羧酶和芳香酯酶	二氢嘧啶脱氢酶
异喹胍-司巴丁氧化酶(CYP2D6)	N-乙酰基转移酶-2(NAT2)
美芬妥因羟化酶(CYP2C19)	UDP-葡萄糖醛酸基转移酶(UDPGT)
多巴胺 β 羟化酶(DH)	硫羟甲基转移酶
过氧化氢酶	儿茶酚氧位甲基转移酶(COMT)
超氧化物歧化酶(SOD)	硫嘌呤甲基转移酶
单胺氧化酶(MAO)	酚磺酰基转移酶(PST)
乙醇脱氢酶(ADH)	谷胱甘肽转移酶(GST)

检测 DNA 基因多态性和基因型常用 DNA 印迹法(Southern blotting),但由之检出的基因型并不一定和临床表型相关,异喹肼氧化代谢多态性就属于这种情况。有研究者从 53 名受试者的基因组 DNA 中,选取 20 名作限制性酶切试验,发现仅 7 人未查出限制性片段长度多态性,在其余 13 人中,有 14 种等位基因形成了 *CYP2D6* 基因簇,而这些等位基因中,只有两种与弱代谢表型相关。这一现象显然表明,如果蛋白多态性研究表明在人群中某种蛋白表达的遗传变异程度大,可能意味着其 DNA 多态性的程度甚至更大,因为许多 DNA 变异是无效多态性,也就是说它们在人群中不产生“药理学”表型差异。例如,如果突变等位基因在人群中的频率是 1%(DNA 多态性),但仅在纯合子个体中引起不同的药物反应,而这种纯合子表型仅有 1/10 000,因此不符合与“临床性”遗传多态性。因此,遗传药理学多态性的定义应当包括基因型和表型频率。

二、遗传多态性和人类基因的多样性

分子生物学技术的突破,使得阐明发生多态性的机制成为可能。通过基因克隆、快速 DNA 测序、限制酶分析法等,已经查明了许多人类基因结构和组成的特征。现已清楚,较高等生物的大多数基因不是以单一拷贝存在,而是以不同基因数组成的基因簇存在,30% 以上的 DNA 具有多个拷贝。在发生过程中,DNA 序列改变的频率随着所检查的基因区域而变。一般来说,功能越是重要的 DNA 区域,序列改变的频率越低。功能不重要的基因比功能重要的基因发生高。例如,不表达的、无功能的假基因的核苷酸替代的频率最高,而有重要功能的基因,诸如组蛋白、细胞色素 C 的基因发生核苷酸替代的频率就很低。例如,与异喹肼 4-羟化酶或 *CYP2D* 簇相关的基因位于 22 号染色体长臂,大鼠有 5 个基因,而人类仅有 3 个,分别为 *CYP2D6*、*CYP2D7* 和 *CYP2D8*,后两个为假基因。*CYP2D6* 基因位点具有高度的多态性。例如,迄今已发现总数达 53 个等位基因和 48 个突变基因,它们编码为 EM 和 PM。这些变异体从 *CYP2D6* 基因的完全缺失,到基因扩增而导致在同一个体多达 12 个 *CYP2D6* 基因的拷贝。在 PM 中 70% 以上的无效基因是因一个内含子突变引起,而 PM 的其余 30%,*CYP2D6**5(*CYP2D6* 基因的完全缺失)构成了其中的 15%,*CYP2D6**3、*7、*8、*11 和 *12 一起组成了剩下的 15%。已经查明,虽有至少 10 个以上的等位基因组成了白人中的 PM 表型个体,缺失的事实可能表明人类 *CYP2D6* 基因可能本来就丧失。常见的 *CYP2D6**4 在亚洲人中不存在,可以解释为何其 EM 发生率高。但在亚洲人的 EM 中,代谢率分布偏移(代谢率高于白人,即 *CYP2D6* 酶活性低于白人),是由非常高的 *CYP2D6**10 分布率引起。正常白人人群的 5%~10% 携带这种基因的不同突变等位基因,导致正常基因产物 *CYP2D6* 的缺失,可能提示在这一人群中根本就不存在正常的 *CYP2D6* 基因。

确有越来越多的证据表明多态性影响机体对外界环境发生反应的一些功能,如免疫系统、药物代谢和环境中的化学物质灭活的酶促过程。相反,杂合型或多等位性(即具有影响相同或相异遗传特征的多个等位基因)较少发生在细胞基本功能和它们各种基本功能的调控机制方面。

对于影响药物反应的常见的遗传多态性,大多数变异体是隐伏的,而且一般不会影响发病率或死亡率,只有在个体接触药物或化学物质时才被发现。例如,带有发生遗传变异的血清胆碱酯酶或乙醛脱氢酶的个体,只是在应用肌肉松弛药琥珀胆碱或饮酒时才会发