

苯基硫脲味觉的遗传学研究进展

The Advance of Genetics Studies on Phenylthiocarbamide Tasting

李辉

苯基硫脲 (PTC) 普遍存在于日常生活的各种物品里, 是我们常接触的一种化学物质。PTC 有一定的苦味, 但人们对它的尝味能力差异极大。有的个体对 10^{-7} g/L 浓度的 PTC 溶液都能敏感地尝出苦味, 而有的却连结晶 PTC 都尝不出。自 30 年代以来, 有许多科学工作者曾对 PTC 味觉及其遗传学作过不同程度的研究。本文简略地介绍一下本项研究的进展。

对 PTC 的尝味能力的差异是 1931 年由 Fox 发现的。1932 年 Snyder 描述了 PTC 味盲的特征 (尝不出 0.1g/L 的 PTC 溶液的苦味)。1997 年在纪念这一发现 65 周年时, Nebert 建议把它定为遗传药理学发展史上的第一个事件。其它事件是 1956 年 G6PD 缺陷, 1959 年 N-乙酰化多形性, 1964 年乙醇脱氢酶和乙醛脱氢酶引起的乙醇代谢遗传多样性, 1977 年异喹胍和鹰爪豆碱氧化多形性, 1980 年 CYP2D6 基因和硫代别嘌呤甲基转移酶多形性等的发现。可见 PTC 味觉的研究在遗传学领域地位是极重要。

1986 年 Shepard 据基础研究认为在黑人和白人两个种族中, 新生儿甲状腺机能缺失呆小症的发生频率与 PTC 味觉差异应有共同的产生基础。很早就有人断言 PTC 味盲与呆小症是有关系的。PTC 在结构上与丙烷基硫尿嘧啶和自然界中普遍存在的抗甲状腺化合物 L-甲状腺肿因子很相似, 都有共同的基团 $N=C-S$, 这类化学物质都有抗甲状腺作用并且都不能被 PTC 味盲者辨识。几乎所有的甲状腺机能缺失呆小症患者都是 PTC 味盲。对人类 PTC 味觉的机理有几种假设。一种普遍的观点认为与唾液中的一种成份有关。1949 年 Cohen 和 Ogdon 宣称 PTC 只有溶在自身的唾液中才能被有尝味能力的人尝出。当把舌面弄干, 把 PTC 溶在他人的唾液中, 就无法尝出。另外有人认为 PTC 味觉与味蕾细胞上的某些跨膜蛋白有关。近年来有大量嗅觉基因被找到并发现其编码的是鼻粘膜细胞上的各种跨膜蛋白, 并以之感受各类气体分子。味觉基因很有可能与嗅觉基因是同源的, 其作用机理也可能有很大的相似处, 也可能更复杂。或许是唾液中的某种蛋白在 PTC 作用下改变构型, 并刺激味蕾细胞跨膜蛋白引起神经冲动。两种蛋白分别由两个异染色体上的基因编码,

其中一个就是 PTC 基因。

PTC 味觉一般是用阈值法来测试的。即 1g/L 的 PTC 水溶液为 1 号液，再逐次减半稀释成 2 号、3 号直至 14 号液。受测者从 14 号液起品尝到一个能辨出苦味的浓度。辨识度在 1 号到 4 号（浓度为约 0.1g/L~1g/L）为味盲。在随机人群中，1 号到 4 号人数依次减少。而有尝味能力的人其能力也基本呈正态分布，8 号为峰值。尝味能力强的人能辨出三千万分之一克/升浓度的 PTC 溶液。

PTC 味盲的比例在各个人群中差异是极大的。在北美，黑人的味盲比例仅为 3% 而白人高达 30%。在中国各民族间的差异比较大，西北的民族比例较高，而南部民族较低，汉族各地的人群中味盲比例都很近 10%。所以，PTC 味盲比例一直是一项重要的民族遗传体质特征参数。由于 PTC 味盲是个无碍性状，所以起源很早，并得以保留。PTC 味盲基因在长期演化过程中必然形成了多态性。这也可以用来研究人群间的遗传关系。

PTC 辨识能力一直被认识是显性的。1989 年 Reddy & Rao 通于对 100 个家庭的 PTC 味觉遗传性的研究，得出结论：PTC 辨识能力受诸多因素的影响，而主要是由一个不完全显性的基因所控制的。同年 Olson 等研究了 120 个家庭，得到了数据符合一个二基因模式。其中一个控制 PTC 味觉，另一个控制更泛的尝味能力。这与前文所假设的 PTC 味觉机理是相吻合的。这个控制泛尝味能力的基因编码的很可能就是苦味蕾的跨膜受体蛋白。这种跨膜受体蛋白可能只有四种基本形式。在我们研究的人群中，这种泛尝味能力的差异并不大，所以 PTC 味觉遗传可以简化成一个单基因模式。

1974 年发现 PTC 味觉与 Kell 血型是相关的。同年 Grandall & Spence 测试了常染色体上的 18 个其它位点与它的相关性，结果没有一个是相关的。1978 年，Keats 等比较了一些数据，证实 Kell 和 PTC 都与被认为在 7 号染色体上的 Colton, Km 和 Kidd (Jk) 相关。1984 年 Spence 等也分析出了两组新的 Kell 与 PTC 相关的数据。Conneally 等于 1976 年最初报道相关性时，估计 $\theta=0.045$ ；而新数据得出 $\theta=0.28$ （男 $\theta=0.29$ ，女 $\theta=0.23$ ）。所有报道数据 $\theta=0.14$ （优势对数 $\text{lod}=8.94$ ）。这些统计显著性地证明 Kell 与 PTC 连锁不平衡的存在。1986 年出现了一个小插曲，Azen 等研究发现，鼠唾液中的富脯氨酸蛋白基因与一些苦味化合物的味觉基因是连锁的。因此，推断人的 PTC 基因与 12

号染色体上的唾液富脯氨酸蛋白类基因是连锁的。但 1988 年 O'Hanlon 推翻了这一论断。Kell 血型基因定位在 7 号染色体长臂 33 (7q33), 所以 PTC 基因也应在 7q 上。但 PTC 基因的精确定位还未开始。最近, 国外多家实验室对现已被证明有相对较多基因的 7 号染色体进行重点破译, 这给寻找 PTC 基因带来极大便利。

PTC 味觉的研究在遗传学研究中的地位相当重要。由于它基本是单基因遗传的, 该基因所在的 7 号染色体状况也将很清楚, 所以找到该基因的困难是不太大的。得到该基因, 并进一步搞清 PTC 味觉的分子机理, 也将是所有味觉机理研究的一个突破口。(1998-11)

参 考 文 献

1. Allisen, A.C.; Blumbeng, B.S.: Ability to taste PTC among Alaskan Eskimos and other populations. *Hum. Biol.* 31: 352-359, 1959.
2. Azen, E.A.; Lush, I.E.; Taylor, B.: Close Linkage of mouse genes for salivary proline-rich proteins and taste. *Trends Genet.* 2:199-200, 1986.
3. Chautard-Freire-Maia, E.A.: Linkage relationships between 22 autosomal markers. *Ann. Hum. Genet.* 38:191-198, 1974.
4. Cohen, J.; Ogdon, D.P.: Taste blindness to PTC as function of Saliva. *Science* 110:532-533, 1949.
5. Conneally, P.M.; Dumont-Driscoll, M.; Huntzinger, R.S.; Nance, W.E.; Jackson, C.E.; Linkage relations of the loci for kell and PTC taste sensitivity. *Hum. Hered.* 26:267-271, 1976.
6. Grandall, B.F.; Spence, M.A.: Linkage relations of the PTC Locus I. *Hum. Hered.* 24:247-252, 1972.
7. Fox, A.L.: Tasteblindness. *Science* 73:14 only, 1931.
8. Harris, H.; Kalmus, H.: The measurement of taste sensitivity to PTC. *Ann. Eugen.* 15:24-31, 1949.
9. Jones, P.n.; Mdachlan, G.J.: Fitting mixture distributions to PTC sensitivity. *Am. J. Hum. Genet.* 48:117-120, 1991.
10. Kalmus, H.: Improvements in the classification of the taster genotypes. *Ann. Hum. Genet.* 22:222-230, 1958.
11. Kalmus, H.: PTC testing of infants. *Ann. Hum. Genet.* 40:139-140, 1976.
12. Keats, B.J.B.; Merton, N.E.; Rao, D.C.: Possible Linkage (Lod score over 1.5) and a tentative map of the Jk-Km linkage Group. *Cytogenet. Cell Genet.* 22:304-308, 1978.
13. Keats, B.J.B.; Morton, N.E.; Rao, D.C.; Williams, W.R.: A SOURCE Book for Linkage in Man, Baltimore: Johns Hopkins Univ. Press (pub) 1979.
14. Nebert, D.W.: Pharmacogenetics: 65 candles on the cake. (Editorial) *Pharmacogenetics* 7: 435-440, 1997.
15. O'Hanlin, K.; Welssbecker, K.; Cortessis, V.; Spence, M.A.; Azen, E.A.; Genes for salivary proline-rich proteins and taste for PTC are not closely linked in humans. *Cytogenet. Cell Genet.* 49:315-317, 1988.
16. Olson, J.M.; Boehnke, M.; Neiswanger, K.; Roche, A.F.; Siervogel, R.M.: Alternative genetic models for the inheritance of the PTC taste deficiency. *Genet. Epidemiol.* 6:423-434, 1989.
17. Rao, D.C.; Morton, N.E.; Residual family resemblance of PTC taste sensitivity. *Hum. Genet.* 36:317-320, 1977.
18. Reddy, B.M.; Rao, D.C.: PTC taste sensitivity re visited: complete sorting test supports residual family resemblance. *Genet. Epidemiol.* 6:413-421, 1989.
19. Shepard, T.H.: PTC non-tasting among congenital athyreotic cretins: further studies in an attempt to explain the increased incidence. *J. Clin. Invest.* 40:1751-1757, 1961.
20. Snyder, L.H.: Studies in human inheritance. IX. The inheritance of taste deficiency in man. *Ohio J. Sci.* 32:436-440, 1932.
21. Spence, M.A.; Falk, C.T.; Neiswanger, K.; Field, L.L.; Marazita, M.L.; Allen, F.H., Jr. et al: Estimating the recombination frequency for the PTC-Kell linkage. *Hum. Genet.* 67:183-186, 1984.