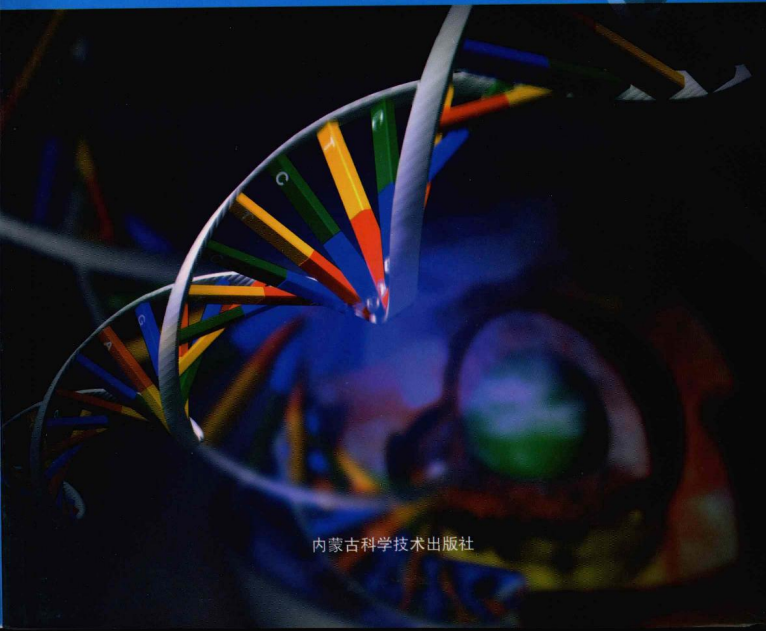


临床 遗传学

Clinical Genetics

白海花 编著



内蒙古科学技术出版社

临床遗传学 Clinical Genetics

白海花 编著

内蒙古科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

临床遗传学 / 白海花编著. —赤峰: 内蒙古科学技术出版社, 2007. 12

ISBN 978 - 7 - 5380 - 1653 - 6

I. 临… II. 白… III. 医学遗传学 IV. R394

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 196184 号

出版发行: 内蒙古科学技术出版社

地 址: 赤峰市红山区哈达街南一段 4 号

邮 编: 024000

电 话: (0476) 8231924

出 版 人: 额敦桑布

责任编辑: 斯日古楞

封面设计: 永 胜

印 刷: 赤峰地质宏达印刷有限责任公司

开 本: 850 × 1168 1/16

印 张: 13.75

字 数: 360 千

印 数: 1—1 000 册

版 次: 2007 年 12 月第 1 版

印 次: 2007 年 12 月第 1 次印刷

定 价: 38.00 元

本书由

国家自然科学基金(30560060)

内蒙古教育厅(NJ05072)项目基金

资助出版

前 言

20 世纪后半叶生命科学各领域所取得的巨大进展,特别是分子生物学的突破性成就,使生命科学在自然科学中的位置起了革命性的变化。很多科学家认为,在未来的自然科学中,生命科学将要成为带头学科,甚至预言 21 世纪是生物学世纪。

随着生命科学的进步,医学获得极大发展,从医学的研究模式上,从传统的经验治疗发展到实验基础上;在研究层次上,医学向微观和宏观发展,分子医学和系统医学并进。然而人类健康仍然面临许多疾病的威胁,如心血管病、脑血管病、恶性肿瘤及病毒感染等疾病威胁人类健康的第一杀手。从遗传学的角度看,所有人类疾病的产生、发展及治疗,都会或多或少的与遗传学相关。2005 年人类基因组计划的测序工作的完成,为全部遗传信息的破译奠定基础。与重要疾病有关的基因将被陆续发现,其中特别引人注目的是控制衰老与细胞程序性死亡的基因、控制细胞增殖的系列基因、新的癌基因与抑癌基因等。这些基因的发现与其生物学功能的释明将大大提高对人类对生命及其疾病本质的认识。

作为遗传学的一个分支,临床遗传学注重从临床角度研究疾病的遗传学本质,研究遗传学在疾病的产生、发展、治疗、康复中的作用,研究与遗传病相关的诊断、治疗、预防与遗传咨询等相关方面。本书共分两篇,第一篇为临床遗传学基础理论部分,着重介绍临床遗传学的基本理论、基本分析方法和再发风险的推算,遗传病的诊断、治疗、预防和遗传咨询等。第二篇结合具体临床病例,扼要介绍一些主要遗传病的临床表现、遗传学机理、诊断和防治以及遗传咨询等。本书适合作为临床医学、高护、医学检验等专业的临床遗传学课程教材。也可作为临床医生和医药科研人员的参考书。

本书的写作,得到了中国医学科学院基础医学研究所邱长春教授,内蒙古大学扈廷茂教授、哈斯阿古拉教授,内蒙古民族大学刘宗瑞教授、吉日木图教授、马永山教授、张昕原教授、白旭华副教授的热情支持和指教,在此表示衷心的感谢。为了本书按时出版,内蒙古大学璁莫汗博士,内蒙古民族大学吴慧光、刘海萍、陈宇杰、苏雅拉图等老师作了大量的校编工作,为本书的出版和质量保证作出了贡献,在此一并表示感谢。本书引用了有关学科进展的国内外文献资料,在此对这些参考文献的作者致以衷心的感谢!由于时间仓促、本人水平有限等原因难免出现错误,敬请读者对本书的不足之处给予指正。

白海花

2007 年 12 月于呼和浩特

目 录

第一篇 基础部分

第一章 临床遗传学概论	(3)
第一节 临床遗传学研究内容	(3)
第二节 遗传病的分类	(4)
第三节 临床遗传学的现状及前景	(5)
第二章 临床遗传学细胞基础	(8)
第一节 染色质和染色体	(8)
第二节 人类正常染色体	(10)
第三节 染色体畸变	(13)
第四节 分子细胞遗传学	(17)
第三章 临床遗传学分子基础	(22)
第一节 基因的概述	(22)
第二节 人类基因组	(22)
第三节 基因突变	(24)
第四节 基因表达与调控	(25)
第五节 致病基因鉴定技术	(28)
第四章 孟德尔式遗传基础	(31)
第一节 系谱与系谱分析法	(31)
第二节 单基因病遗传方式及其特点	(32)
第三节 两种单基因病或性状的遗传规律	(37)
第四节 单基因遗传病风险估计中概率的应用	(39)
第五章 线粒体疾病的遗传基础	(44)
第一节 线粒体 DNA 结构及其特性	(44)
第二节 线粒体基因突变的类型与修复	(46)
第三节 线粒体疾病临床表现与诊断	(47)
第四节 线粒体疾病再发风险率的估计	(48)
第六章 多基因遗传病和出生缺陷基础	(50)
第一节 多基因遗传病	(50)

第二节 出生缺陷	(58)
第七章 遗传病的诊断和治疗	(63)
第一节 遗传病的诊断	(63)
第二节 遗传病的治疗	(72)
第八章 遗传病的预防与遗传咨询	(78)
第一节 遗传病的预防	(78)
第二节 遗传咨询	(80)
第三节 遗传登记	(86)
第九章 遗传流行病学基础	(89)
第一节 概 述	(89)
第二节 研究方法	(90)
第三节 遗传流行病学发展趋势	(95)

第二篇 临床部分

第十章 染色体综合征	(99)
第一节 常染色体病	(99)
第二节 性染色体病	(107)
第十一章 先天性代谢病	(112)
第一节 糖代谢病	(112)
第二节 氨基酸代谢病	(114)
第三节 其他代谢疾病	(117)
第十二章 血液、心血管遗传病	(121)
第一节 遗传性血液系统病	(121)
第二节 遗传性心血管系统疾病	(127)
第十三章 遗传性神经、肌肉疾病	(134)
第一节 神经系统遗传病	(134)
第二节 遗传性肌肉疾病	(137)
第十四章 皮肤、骨骼系统遗传病	(143)
第一节 遗传性皮肤疾病	(143)
第二节 骨骼系统遗传病	(147)

第十五章 眼、耳、口腔遗传病	(154)
第一节 眼科遗传病	(154)
第二节 耳鼻咽喉科遗传病	(158)
第三节 口腔科遗传病	(159)
第十六章 免疫与内分泌系统遗传病	(163)
第一节 免疫系统遗传病	(163)
第二节 内分泌系统遗传病	(165)
第十七章 肿瘤遗传病	(170)
第一节 实体性肿瘤	(170)
第二节 白血病	(175)
第三节 综合征	(176)
附录 1 临床遗传学常用计算机资源简介	(180)
附录 2 临床遗传学常用实验技术	(185)
附录 3 医学伦理学	(204)

第一篇

基础部分

第一章 临床遗传学概论

临床遗传学 (clinical genetics) 是遗传学与医学相结合的一门边缘学科, 是医学遗传学的一个重要分支, 是研究遗传性疾病的预防、诊断和治疗的学科。临床遗传学的研究对象是遗传病, 它的主要研究任务是研究遗传病的发病机制、传递方式, 以及遗传病的诊断、治疗、预后、再发风险和预防的方法, 从而控制遗传病在一个家族中再发, 降低它在人群中的危害, 为提高人类的健康和人口素质作出贡献。

第一节 临床遗传学研究内容

临床遗传学的内容非常宽泛, 其主要的领域包括以下几点。

一、遗传咨询

对遗传病患者及其家属所提出的有关疾病的问题, 由医生或从事医学遗传学的专业人员就该类疾病的病因、遗传方式、诊断、治疗和预后, 以及患者同胞、子女复发风险等问题进行解答, 并提出建议和指导, 以供患者或其家属参考。遗传咨询是在家庭范围内预防遗传病患儿出生的有效方法与手段。它可以降低遗传病患儿的出生率, 进而降低遗传的发病率。

二、细胞遗传学实验室诊断

对遗传病患者进行染色体水平的诊断, 项目内容可涉及儿科、妇产科、肿瘤科、血液科、泌尿外科以及出生缺陷患者等等。随着检测方法与技术的不断进步, 如细胞培养技术、低渗技术、染色体显带技术等, 临床细胞遗传学也得到了巨大发展。细胞遗传学的研究内容主要包括组织培养技术、染色体的各种染色和显带技术、核型分析等。细胞遗传学实验室诊断技术主要应用于产前诊断、出生后诊断等染色体发生异常的遗传病患者。

三、生化遗传学实验室诊断

遗传学 (genetics) 是研究生物遗传和变异 (即亲子间异同) 规律的学科。正是因为遗传现象的存在, 人类才能保持形态、生理和生化等特征的相对稳定。但是遗传的结果还有一种可能, 即各种生物所生的后代又不完全象亲代, 子代各个体间也不完全一样, 这种亲子代间的差异称为变异。生物是多样的, 人类也不例外。除一卵双生外, 不可能存在两个遗传基础完全一致的个体。在分子水平上分析这些遗传学上决定性差异的性质和效应是人类生化遗传学的主要内容。

遗传性疾病的发生是遗传物质变异所致, 但发病是通过遗传物质的表达物质蛋白质 (酶) 表现所致。1909 年, Garrod 在其代表作《先天性代谢缺陷》中提出了某些遗传病是由于体内缺少某种特定的酶导致的先天性代谢缺陷。这是首次提出的先天性代谢缺陷这个概念。同时, 这项研究是首次将遗传学和生物化学结合起来, 开创了生化遗传学。1949 年, 美国化学家、两次诺贝尔奖获得者 Pauling 发现镰刀状细胞贫血症患者的异常血红蛋白与正常血红蛋白的电泳迁移速度不同, Pauling 认为这是由于两种血红蛋白分子间存在化学差异所致, 首次提出了“分子病”的概念。该病是由于

核酸碱基异常而导致蛋白质分子结构异常,核酸调控表达异常,继而导致蛋白质分子合成数量异常,故称分子病。遗传性疾病中由于人体内某种酶的遗传缺陷而产生的疾病,一般称为先天性代谢缺陷。但酶就是蛋白质分子,因此先天性代谢缺陷和分子病严格来说很难区分。目前,生化遗传学实验室诊断主要研究的内容是对遗传病患者进行生化、酶水平的诊断,逐步开发对其临床各科疾病诊断的新方法,以及从事对遗传性疾病的临床诊断和治疗,提出对疾病的预防措施。

四、分子遗传学诊断与治疗

(一) 分子遗传学诊断

对遗传病患者从致病基因的角度进行诊断,确诊遗传病,并在此基础上研究基因治疗的方法与手段等问题。当前,分子生物学技术的迅速发展,对医学科学的进步产生了巨大推动作用。在分子生物学理论和技术发展基础上建立起来的一门全新的诊断技术就是分子诊断。人类对疾病的实验室诊断,不再限于检测体液中蛋白质类、糖类和其他物质浓度的改变,而是可以应用分子生物学技术从 DNA 水平检测与分析疾病发生的原因、追踪疾病发展过程、鉴别感染的病原微生物以及筛选有效的治疗药物等。

(二) 治疗

1990 年进行的世界上首次的“基因治疗”,即 ADA(腺苷脱氨酶)缺陷症的治疗,证明基因治疗在适当的情况下是一种有效的、崭新的治疗方法。基因诊断不但已被使用于越来越多的遗传病的产前诊断,而且也已于高危人群的临床症状前诊断和基因携带者的诊断。此前,很多遗传病在出现症状前,不可能通过常规检查得到确诊,但在分离到致病基因后,就可能通过 DNA 分析得到诊断,从而可以采取某些有效的预防或治疗措施,如肝豆状核变性、家族性高胆固醇血症等。在 X 连锁隐性遗传疾病中,致病基因携带者的鉴定特别重要。这是因为 X 连锁隐性的致病基因,一般是通过身为携带者的母亲而传递给儿子的,儿子为半合子,因而发病。但通常也不可能通过常规检查,确定母亲是否为致病基因携带者,必须通过 DNA 分析才有可能确定,如缺失型 Duchenne 型肌营养不良、倒位型血友病 A 等。随着分子遗传学的发展,在越来越多的多因子遗传病中,已发现有易感基因,如家族性肿瘤(如家族性乳腺癌、结肠直肠癌等)、高血压、动脉硬化、精神分裂症等疾病。如通过 DNA 分析,在高危人群中(如患者的亲属)能检出易感基因的携带者,就有可能采取有效的干预措施,预防或推迟发病。在这方面,将会有巨大的发展。基因诊断不但已在人类遗传病中得到广泛的应用,而且也已于各种传染性疾病,如病毒性与细菌性疾病的诊断。预计在本世纪,很多疾病的基因诊断和基因治疗技术将在医院实验室得到普及。

第二节 遗传病的分类

随着医学的发展和人们生活水平的不断提高,人类对自身健康状况的要求也逐步提高,这就要求我们医务工作者不断提高专业技术水平,开发出更新更好的诊治技术,应用、服务于临床。同时,遗传病的内涵在扩展,日新月异的生命科学技术突破,越来越清楚地表明人类一切性状(形态结构、生理功能、生化特点、免疫反应,甚至精神活动)总的来说都是遗传因素和环境因素相互作用的结果。人类的健康决定于遗传结构与其周围生活环境相互作用的平衡。遗传物质的改变或环境因素的改变均可导致这种平衡的破坏而产生疾病。换句话说,所有疾病(外伤性疾病除外)都有遗传因素在起作用,只是程度有所不同而已。在某些疾病中,遗传起决定性的作用,如血友病、

白化病、色盲等。这些是“传统”的遗传病。在另一些疾病中,环境因素则起主要的作用,如传染病、营养性疾病。还有一些疾病中,两者皆起重要的作用,如动脉硬化、糖尿病、精神分裂症、肿瘤等的所谓“多因子遗传病”。

根据遗传物质改变的不同,目前已将遗传病分为单基因病、多基因病、染色体病和体细胞遗传病等四类。具体讲,单基因病是指受一对主基因影响而发生的疾病,如血友病、早老症等,目前已有 4000 多个不同的疾病被确定为单基因病。多基因病则是由遗传因素和环境因素的共同作用造成的,一些常见的疾病和畸形,如先天性心脏病、高血压、糖尿病、冠状动脉病、精神分裂症、唇腭裂、脊柱裂等都属于多基因病。从现有资料看,我国多基因病中常见病的群体发病率相加已在 15% 以上。染色体病是由于染色体数目或结构改变所致的疾病,常表现为复杂的综合征。体细胞遗传病是由于体细胞中遗传物质改变所致的疾病,一般不向后代传递。发病率不断上升的恶性肿瘤就属于体细胞遗传病。一般认为 80% 的肿瘤是环境引起,20% 肿瘤是遗传因素引起的。然而,环境因素只有在细胞的遗传物质的结构和功能受到损伤的基础上才可能引发癌变。

与此同时,在搞清疾病的发病机理后,进一步的基因治疗在临床的应用也就为期不远了。而上述所有工作都是在临床遗传学的工作范围内,因此该学科是极有发展前途的。

出生缺陷(Birth Defects)是指任何出生时已存在的影响人体结构和功能的异常,但有可能在出生时并没有显现出来。出生缺陷既可造成胎儿或婴儿死亡,又易导致存活儿终生残疾。中国是世界上出生缺陷高发国家之一,我国 8000 万残疾人口中有 70% 由出生缺陷所致。全国每年发生的出生缺陷有 50 万至 60 万例,占出生人口的 4% ~ 6%,约占全世界的 20%。其中遗传因素引发的出生缺陷占到 25%。中国人口中每隔 30 秒就增加一个出生缺陷儿,这个数字还不包括发生在以后时期的出生缺陷。随着婚检制度的取消,婴儿出生缺陷率在近几年更是陡然上升。缺陷婴儿一旦出生,就注定了个人和家庭痛苦终生!据不完全统计,若发病率降低 1% 左右,每年将为国家节省疾病相关费用约 60 亿元。此外,人类生存环境的污染日益严重,增加了基因突变的可能性,也增加了群体的遗传负荷。

大多数遗传病虽没有有效的治疗方法,但若能得到确诊,根据该病的遗传方式、再现风险、有无产前诊断方法,就有可能防止再生一个患类似疾病的孩子。我国人口政策的特点(独生子女政策),也促使遗传病诊疗服务提上日程。1994 年,我国公布的《母婴保健法》中一个重要的内容就是如何防止严重遗传病患儿的出生。这是提高我国出生人口素质的基础。由于种种原因,这方面的工作进展很慢。WHO/WAOPBD 联合召开的专家会议报告(2000)指出出生缺陷已成为患病、残疾、痛苦和死亡的主要原因,发展中国家已经到了给予出生缺陷必要关注的时候,发展中国家应给予必要的投入。

第三节 临床遗传学的现状及前景

临床遗传学是人类医学遗传学的一个重要组成部分,它起始于 20 世纪 50 年代,近 10 年来得以迅速发展。目前,出生缺陷和临床遗传学在发达国家的医学领域中处于越来越重要的地位。它不仅在医学领域受到关注,而且越来越多地受到政府和公众的注意。在发达国家,此学科目前已建设正规并且具有一定的规模。据报道,在 1994 年美国商业部就开始把 DNA 诊断作为美国 21 世纪具有战略意义 5 个竞争性行业之一,认为基因诊断将有可能成为预测医学的有力手段,并拨巨款给予支持。目前,欧美发达国家已有较完善的针对人类遗传病的临床遗传学科和诊疗服务体系。仅北美地区,就有数百个实验室提供针对数千种遗传病的检测服务。

从上个世纪 90 年代,人类启动了一项举世瞩目、越国界、跨世纪的科学壮举——“人类基因组计划”,它是有史以来生命科学中最重要的巨大工程,其最终目的在于测定人类基因组的全部序列(约 30 亿碱基对),以找出人体的全部(3~4 万个)基因及其在染色体上的位置。这将为 21 世纪的“分子医学”奠定坚实的基础。2006 年 5 月 18 日,1 号染色体的基因序列发表,标志着人类基因组测序计划的完成。通过“定位克隆”与“定位候选克隆”,已发现一大批人类重要疾病的致病基因和相关基因。这些基因的获得使人们在基因诊断方面取得了巨大的进展。人类遗传性疾病按目前统计,单基因病约 6000 多种,截止 2007 年 5 月 21 日,McKusick 疾病和性状或基因座已达 17691 种,其中常染色体遗传 16588 种,X 连锁 984 种,Y 连锁 56 种,线粒体遗传 63 种,已经定位人类基因数为 10249 个,其中染色体 1 号 987 个,2 号 634 个,3 号 548 个,4 号 384 个,5 号 490 个,6 号 614 个,7 号 454 个,8 号 359 个,9 号 380 个,10 号 355 个,11 号 639 个,12 号 539 个,13 号 191 个,14 号 312 个,15 号 297 个,16 号 393 个,17 号 600 个,18 号 145 个,19 号 669 个,20 号 254 个,21 号 132 个,22 号 253 个,X 染色体 576 个,Y 染色体 44 个。染色体疾病与异常 600 多种。可见临床遗传学的发展可谓任重而道远。

在我国,由于种种原因,临床遗传学长年一直没有形成一个固定专业,可以说尚处于起始的阶段。我国一些医学院校和大的医疗机构虽有类似的诊疗服务,但多处于分散、无序状态。遗传病临床诊疗与实验室检测工作往往散布在医院和院校的基础部(基础研究所),形不成合力。临床遗传学专业发展的滞后,严重影响了我国临床各科对疑难疾病诊疗水平的提高。同时,由于该专业人才无归属感,人才流失、队伍萎缩,更加限制了该学科的发展。

特别值得关注的是,由于遗传病诊治和预防的管理条例缺乏,我国目前还没有一个临床遗传学诊断实验室获得国际认可,因而无法加入国际协作。而且,目前没有一个全国性的机构来综合管理现有散在的遗传诊断实验室,也没有专门的认证系统来评估这些散在实验室是否具备临床遗传学诊断的能力。

正因如此,建立临床遗传学科和有效开展遗传医学服务,是实现国家提出的在未来 15 年内,将我国出生缺陷发生率控制在 3% 以下这一战略目标的必要措施。当前亟待通过临床医生和实验室人员的系统规范培养、整合资源和制定行业规范来提升专业水平。

在这项任务的完成过程中,临床遗传医生将承担主要的责任。然而,我国临床遗传专业队伍的状况究竟如何?其素质与组织能否完成这一艰巨的任务?多年来,我国的临床遗传学没有得到应有的重视,以致从事遗传咨询与产前诊断(即遗传服务)的人员的素质,大多不符合要求。目前,我国还没有规范化的培养临床遗传医生的方案,因此各地遗传服务的质量参差不齐。除一些大医学院校外,从事遗传服务工作的医务人员主要是未经培训的儿科或妇产科医生。从事遗传服务的单位,不但物质条件差,而且各自为政,没有很好地组织起来,以致需要会诊与转诊的患儿,不能得到及时的安排。如此,患儿不能得到正确处理。我国计划生育的二胎问题,实质上是遗传病的诊断与产前诊断问题。不能确诊第一个孩子患的病是否是遗传病,是什么遗传病,就很难正确指导父母再次生育的问题。目前这方面工作的情况,实难令人满意。从事临床遗传的工作者必须加强学习,努力赶上国际水平,才能很好完成我们的任务。

人类基因组研究计划完成后,人们将找到人类全部基因,其中有许多将被证明是疾病的易感基因。因此,临床遗传学的范畴将远远超越主要是在婴幼儿期发病的传统遗传病,而将包括医学的所有分支。临床遗传医生不但要能处理遗传病患者,还要能解决某一健康人是否需要进行肿瘤易感基因等检测,将来是否会得某种晚发的遗传病(如 Huntington 病、Alzheimer 病等)等问题。医学将变得越来越有预见性和预防性,因为诊断与治疗将更为准确有效。因此从现在起,临床工

作者在处理患者时,就开始从致病基因、易感基因、基因诊断、基因治疗诸方面进行考虑,丰富自己的临床实践,以迎接 21 世纪新医学遗传学的到来。

目前,不但公众对疾病中的遗传因素知之甚少,而且医务人员对遗传也知之不多。临床遗传医生除了必须努力学习新的知识外,还有传播医学遗传学知识的任务。要通过各种渠道进行传播,包括报纸、杂志、广播、电视以及其他媒体,使广大群众了解遗传因素在疾病中的重要性与必要性,及时征求临床遗传医生的意见,以保护自身与亲属,以及患者与患者亲属的健康。

21 世纪的医学必将“分子”化,也就是说,必须追根到疾病的“基因与分子发病机制”水平。所以,临床遗传医生任重道远。让我们从事临床遗传工作的全体同仁,齐心协力,努力奋斗,以不辜负人民对我们的期望。

主要参考文献

1. 陈竺主编. 医学遗传学. 北京: 人民卫生出版社, 2001
2. 刘权章主编. 临床遗传学彩色图谱. 北京: 人民卫生出版社, 2006
3. 傅松滨主编. 医学遗传学. 北京: 科学出版社, 2001
4. 王培林, 傅松滨主编. 医学遗传学. 北京: 人民卫生出版社, 2002
5. 陆国辉, 徐湘民. 临床遗传咨询. 北京: 北京大学出版社, 2007
6. 朱平主编. 临床分子遗传学. 北京: 北京医科大学出版社, 2002
7. 康格非. 临床生物化学与生物化学检验[M]. 人民卫生出版社, 1998 年第二版
8. 左俊. 医学遗传学[M]. 人民卫生出版社, 2005 年第四版
9. 白海花. 医学细胞生物学与医学遗传学基础[M]. 吉林人民出版社, 2003 年
10. 罗会元. 我国临床遗传学的展望[J]. 中华儿科杂志, 1999, 9: 531 - 532
11. 齐瑛. 临床遗传学的任务与前景[J]. 中国优生与遗传杂志, 2002, 10(1): 10 - 11
12. 杜传书. 临床遗传学[M]. 广东科技出版社, 1984 年 10 月第 1 版
13. Simonelli F, Ziviello C, Testa F, et al. Clinical and Molecular Genetics of Leber's Congenital Amaurosis: A Multicenter Study of Italian Patients. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., Sep 2007, 48: 4284 - 4290
14. Slater O and Shipley J. Clinical relevance of molecular genetics to paediatric sarcomas. J. Clin. Pathol., Nov 2007, 60: 1187 - 1194
15. Wang G and Watts C. The Role of Genetics in the Provision of Essential Public Health Services. Am J Public Health, Apr 2007, 97: 620 - 625
16. Karagiannis A, Mikhailidis DP, Athyros VG, et al. Pheochromocytoma; an update on genetics and management. Endocr. Relat. Cancer, Dec 2007, 14: 935 - 956
17. Furnari FB, Fenton T, Bachoo RM, et al. Malignant astrocytic glioma: genetics, biology, and paths to treatment. Genes & Dev., Nov 2007, 21: 2683 - 2710
18. Feldmann G and Maitra A. Molecular Genetics of Pancreatic Ductal Adenocarcinomas and Recent Implications for Translational Efforts. J. Mol. Diagn., Mar 2008, 10: 111 - 122
19. Saferstein B. Process Narratives, Grey Boxes, and Discourse Frameworks: Cognition, Interaction, and Constraint in Understanding Genetics and Medicine. European Journal of Social Theory, Aug 2007, 10: 424 - 447

第二章 临床遗传学细胞基础

临床细胞遗传学是临床遗传学的主要部分,它通过研究人类染色体的数目、结构及功能的异常改变阐明疾病的发生机制,指导对疾病的诊断及发病风险的估计,是进行临床遗传学研究的重要理论基础。

第一节 染色质和染色体

细胞核内包含有由 DNA 和蛋白质构成的小体,称为染色体(chromosome)。间期染色体结构疏松,称为染色质(chromatin);有丝分裂过程中染色质凝缩变短,形成染色体。其实染色质与染色体只是同一物质在不同细胞周期的表现。染色体(染色质)是遗传信息的载体,是遗传的物质基础。

一、染色质

染色质是间期细胞核内由 DNA、组蛋白、非组蛋白及少量 RNA 组成的线形复合结构,是间期细胞遗传物质存在的形式。其中 DNA 与组蛋白的含量比较恒定,而非组蛋白的含量变化较大, RNA 含量最少。

(一)常染色质和异染色质

间期细胞核的染色质可根据其所含核蛋白分子螺旋化程度以及功能状态的不同,分为常染色质(euchromatin)和异染色质(heterochromatin)两类。常染色质在细胞间期螺旋化程度低,呈松散状,染色较浅而均匀,含有单一或重复序列的 DNA,具有转录活性,常位于间期细胞核的中央部位。间期解螺旋,分裂时形成螺旋,分裂中期达到高峰。异染色质在细胞间期螺旋化程度较高,呈凝聚状态,而且染色较深,多分布在核膜的表面,其 DNA 复制较晚,含有重复 DNA 序列,很少进行转录或无转录活性,为间期核中不活跃的染色质。异染色质通常具有三个特点:①在细胞间期处于凝聚状态。②是遗传惰性区,只含有不表达的基因。③复制时间晚于其他染色质区域。

(二)性染色质

性染色质(sex chromatin)是 X 和 Y 染色体在间期细胞核中的显示出来的一种特殊结构。包括 X 染色质(X chromatin)和 Y 染色质(Y chromatin)。

1. X 染色质

1949 年 Barr 等人在雌猫神经元细胞核中发现一种浓缩小体,在雄猫中则见不到这一结构。进一步研究发现,除猫以外,其他雌性哺乳类动物(包括人类)也同样有这种显示性别差异的结构。而且不仅是神经元细胞,在其他细胞的间期核中也可以见到这一结构。称之为性染色质,也称 X 染色质(见图 2-1)。正常女性的间期细胞核中紧贴核膜内缘有一个染色较深,大小约为 $1\mu\text{m}$ 的椭圆形小体,即 X 染色质。正常男性则没有 X 染色质。X 染色质的数目比 X 染色体数目少 1。

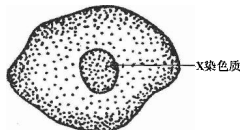


图 2-1 X 染色质

1961 年, Mary Lyon 提出了 X 染色体失活的假说 (Lyon 假说), 要点如下: ①失活发生在胚胎发育早期 (人类晚期囊胚期)。②X 染色体的失活是随机的, 异固缩的 X 染色体可以来自父亲, 也可以来自母亲。③失活是完全的, 雌性哺乳动物体细胞内仅有一条 X 染色体是有活性的。另一条 X 染色体在遗传上是失活的。④失活是永久的和克隆式繁殖的。一旦某一特定的细胞内的 X 染色体失活, 那么由此细胞而增殖的所有子代细胞也总是这一个 X 染色体失活。如果是父源的 X 染色体失活, 则其子细胞中失活的 X 染色体也是父源的, 所有这个细胞的子代细胞中都将表达有活性的母源 X 染色体。因此, 失活是随机的, 但却是恒定的。

需要指出的是, 虽然 X 染色体失活通常是随机的, 但结构异常的 X 染色体, 如有缺失的 X 染色体是优先失活的; 另一方面, 在 X 染色体平衡易位携带者个体中, 通常是正常的 X 染色体优先失活。另外值得注意的是, 虽然 X 失活是广泛的, 但并不是完全的, 失活的 X 染色体上基因并非都失去了活性, 有一部分基因仍保持一定活性。

2. Y 染色质

正常男性的间期细胞用荧光染料染色后, 在细胞核内可出现一强荧光小体, 直径为 $0.3\ \mu\text{m}$ 左右, 称为 Y 染色质 (图 2-2)。Y 染色体长臂远端部分为异染色质, 可被荧光染料染色后发出荧光。这是男性细胞中特有的, 女性细胞中不存在。细胞中 Y 染色质的数目与 Y 染色体的数目相同。

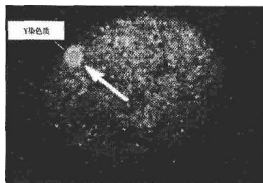


图 2-2 Y 染色质

二、染色体

染色体是指在细胞分裂期, 染色质通过盘旋折叠压缩近万倍, 包装成大小不等、形态各异的短棒状结构。人的一个细胞核中的染色体 DNA 连接起来全长可以达到 1.74m , 而细胞核直径仅为 $5\ \mu\text{m}$ 左右, 因此, DNA 是以螺旋和折叠的方式压缩起来的, 压缩比例高达上万倍, 这种压缩的最初级结构就是核小体 (nucleosome)。