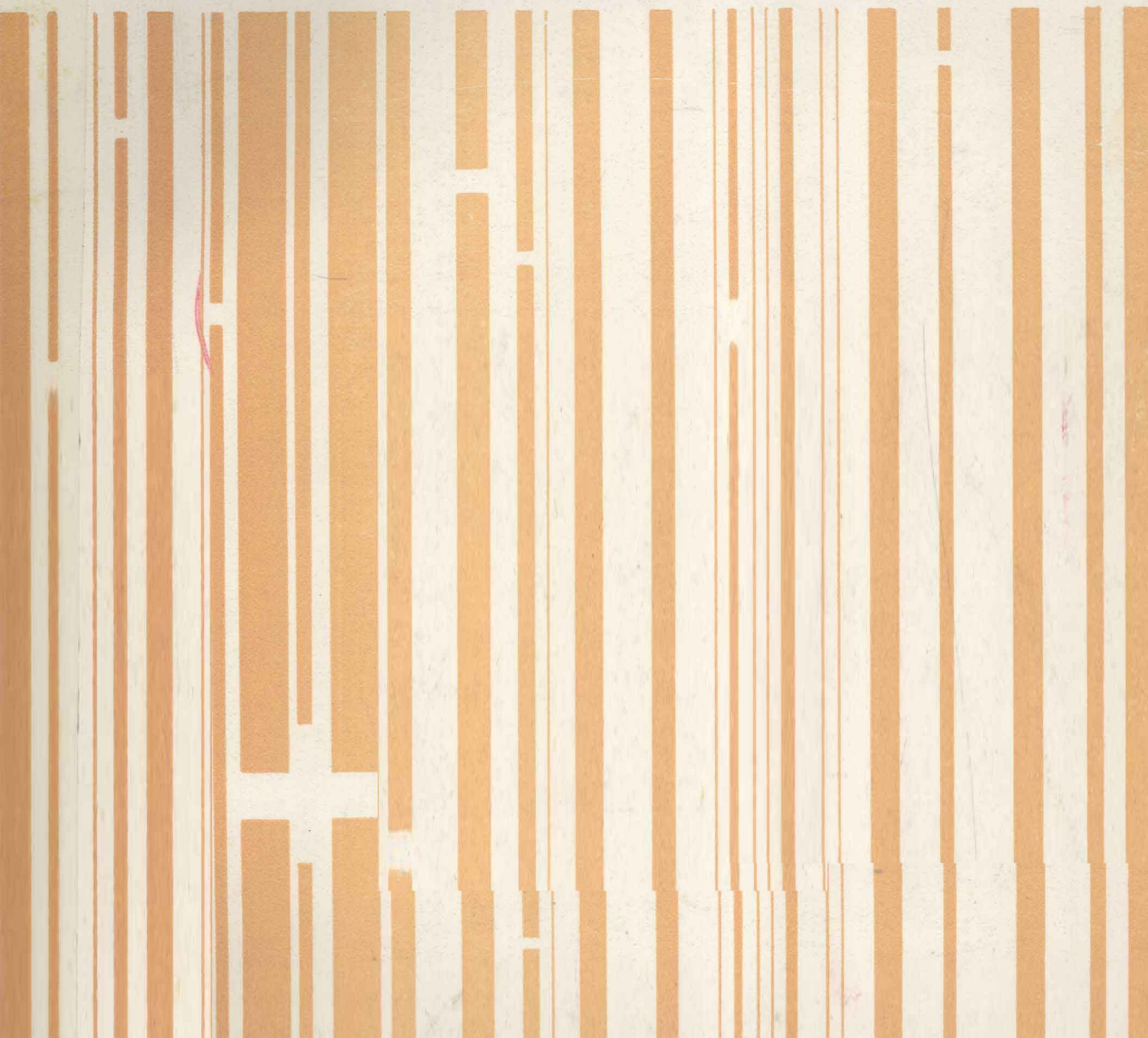


高等医药院校选修教材
供基础、预防、临床、口腔医学类专业用

医学遗传学基础

杜传书 主编

人 民 卫 生 出 版 社



第 2 版

医学遗传学基础

医学遗传学基础

第 2 版

人民卫生出版社



高等医药院校选修教材

(供基础、预防、临床、口腔医学类专业用)

医学遗传学基础

杜传书 主编

杜传书 刘希贤 李璞 编写
陈仁彪 张思仲 李麓芸

人民卫生出版社

编写说明

本书前身《医学遗传学基础》自1985年出版以来，已作为部分高等医药院校本科班教材试用了三年，已经全国高等医学院校临床医学专业第二届教材评审委员会审定，作为教材之一，供各类医学专业教学选用。

本教材的编写原则是：①在广泛征求1985年版使用的经验和教训基础上加以修改，使之更切合本科生的教学实际；②尽可能反映本学科近年来国内外的新概念、新成就及新技术，特别是分子遗传学应用于医学领域的内容，因此，对第二、四、七、八、九及十二章较原书作了较大修改；③由于字数的限制，本版删除了与相邻学科特别是生物学有较多重复的内容，如遗传病的遗传方式、多基因遗传的基本概念、细胞有丝分裂及染色体正常结构和一般畸变机理等；④为了保持教材的连续性，便于教师掌握基本内容和积累教学经验，本书保留了1985年版的章节和大部分内容；⑤鉴于教材评审委员会有关教材编写人数的限制，原来的作者未能全部参加这次修订工作，谨致歉意。

有些院校将这门课程列为必修课，有的列为选修课，而且缺乏统一的学时要求，因此各院校和进修班可以根据自己的特点选择本书部分内容进行讲授。为了培养学生的自学能力，学生在学有余力的情况下，对本书阐述不够详尽的部分，可选读书末所列的主要参考资料。

最后，由于主客观原因，本书仍有不尽人意之处。望读者在使用过程中提出宝贵意见，供今后修订时参考。

编写组

1988年于广州

目 录

第一章 医学遗传学概论	1
第一节 医学遗传学的研究对象和范围	1
第二节 医学遗传学的发展史	1
第三节 医学遗传学在现代医学中的地位	2
第四节 医学遗传学的研究技术和方法	3
第五节 遗传病概述	5
一、遗传病的概念	5
二、遗传病的分类和发病率	6
第二章 单基因病	7
第一节 基因突变	7
一、基因突变的概念	7
二、基因突变的种类	8
三、基因突变的分子基础	10
四、DNA损伤的修复	12
五、基因活性调控系统的基因突变	14
第二节 单个基因突变	14
一、基因突变的表达	14
二、突变基因无规律性的表达	15
第三节 家庭法则	16
一、常染色体单基因遗传的家庭法则	16
二、性染色体单基因遗传的家庭法则	17
三、确认与校正	17
第四节 基因突变致酶合成异常	19
一、遗传性酶病发生的原因	19
二、遗传性酶病分类	19
第五节 基因突变致蛋白质合成异常	27
一、血红蛋白病	28
二、胶原蛋白病	36
三、膜蛋白病	37
四、受体(蛋白)病	38
第三章 多基因病	39
第一节 多基因病	39
一、易患性与发病阈值	39
二、遗传率(遗传度)	40
三、多基因病的特征	41
四、多基因病复发风险的估计	41
第二节 多基因病遗传率的计算	43

第四章 染色体病	51
第一节 人类染色体的基本研究方法	51
第二节 人类染色体的命名	52
一、人类细胞遗传学命名的国际体制	52
二、人类细胞遗传学高分辨带命名的国际体制	53
第三节 染色体畸变	56
一、染色体数目畸变	56
二、染色体结构畸变	56
三、在细胞周期的不同时期所致染色体畸变的特点	56
四、个体发育的不同阶段所致染色体畸变的特点	59
第四节 染色体病	60
一、常染色体病	60
二、性染色体病	63
三、携带者	66
第五节 脆性X染色体综合征	68
第五章 群体遗传学	70
第一节 群体中的遗传平衡	70
第二节 突变与选择	72
第三节 遗传负荷	76
第四节 近亲婚配	77
第五节 遗传漂变	81
第六节 移居	82
第六章 药物遗传学	84
第一节 药物反应的遗传基础	84
一、琥珀酰胆硷敏感性	84
二、异烟肼慢灭活	84
三、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症	85
四、血卟啉症	87
第二节 毒物反应的遗传基础	88
一、酒精中毒	88
二、吸烟与慢性阻塞性肺疾患	89
三、吸烟与肺癌	89
第七章 肿瘤与遗传	91
第一节 肿瘤发病中的遗传因素	91
一、肿瘤的家族聚集现象	91
二、肿瘤发病率的种族差异	92
三、遗传性肿瘤	92
四、染色体不稳定综合征	93
五、肿瘤的遗传易感性	94
第二节 肿瘤和染色体异常	94
一、肿瘤的染色体异常	95

二、第	异常在肿瘤发生中的意义	97
第三节	瘤发病的分子遗传机理	97
一、体	突变	97
二、第	学说	98
第八章	遗传学	100
第一节	原遗传	100
一、第	抗原遗传	100
一、第	抗原遗传	101
第二节	二体遗传	104
第三节	补体遗传	105
第四节	组织不相容性	106
一、	输血和器官移植	106
二、	胎母不相容性和新生儿溶血症	107
第五节	免疫遗传标志与疾病关联	108
第六节	遗传性免疫缺乏症	109
第九章	体细胞遗传学和基因定位	111
第一节	体细胞遗传学简介	111
一、	体细胞遗传学技术	111
二、	体细胞杂交	113
第二节	人类基因定位	115
一、	基因定位和基因图	115
二、	人类基因定位的原理和方法	116
三、	人类基因定位的医学意义	119
第十章	遗传病的诊断原则	121
第一节	病史、症状和体征	121
第二节	系谱分析	122
第三节	染色体检查	122
第四节	生物化学检查	123
第五节	皮纹检查	123
第六节	产前诊断	126
一、	产前诊断的对象	127
二、	产前诊断方法及应用	127
第十一章	优生学及遗传病的防治	131
第一节	优生学	131
第二节	遗传病的预防原则	132
一、	环境保护	132
二、	遗传携带者的检出	132
三、	遗传咨询	133
四、	婚姻指导及选择性流产	135
五、	症状出现前预防	136
第三节	遗传病的治疗原则	136

一、外科疗法	139
二、内科疗法	137
三、基因疗法	138
第十二章 基因工程技术及其在医学中的应用	139
第一节 基因工程的基本方法	139
一、工具酶	139
二、基因运载体	140
三、基因的分离与合成	141
四、目的基因与运载体结合	141
五、重组DNA分子的扩增与表达	142
第二节 基因工程技术在医学中的应用	142
一、遗传病病因研究	142
二、遗传病的诊断和产前诊断	143
三、基因定位的应用	147
四、生物制品和制药工业中的应用	147
五、基因治疗	148
主要参考资料	149
索引	151

第一章 医学遗传学概论

第一节 医学遗传学的研究对象和范围

医学遗传学(medical genetics)是医学与遗传学相结合的一门边缘学科,是遗传学知识在医学领域中的应用。而医学遗传学的理论和实践又丰富和发展了遗传学。医学遗传学的研究对象是人类,它主要研究人类(包括个体和群体)病理性状(trait,或特征 character)的遗传规律及其物质基础。而人类遗传学(human genetics)则在更广泛的基础上探讨人类性状(包括正常性状与病理性状)的遗传现象及其物质基础。医学遗传学通过研究人类疾病的发生发展与遗传因素的关系,提供诊断、预防和治疗遗传病和与遗传有关疾病的科学根据及手段,从而对改善人类健康素质作出贡献。

医学遗传学不仅与生物学、生物化学、微生物及免疫学、病理学、药理学、组织胚胎学、卫生学等基础医学密切相关,而且已经渗入各临床学科之中。研究临床各种遗传病的诊断、产前诊断、预防、遗传咨询和治疗的分支学科称为临床遗传学(clinical genetics)。

医学遗传学主要由人类细胞遗传学(human cytogenetics)和人类生化遗传学(human biochemical genetics)组成。它们分别用形态学和生物化学方法研究人类性状变异的物质基础。而分子遗传学(molecular genetics)是生化遗传学的发展和继续;分子细胞遗传学(molecular cytogenetics)则是细胞遗传学与分子遗传学结合的产物。它们互相补充,将来甚至会融为一体,使人们能从基因水平揭示各种遗传病的本质,从而不断完善基因诊断、预防、甚至治疗遗传病的措施。

与医学遗传学密切相关的还包括其他遗传学分支,如群体遗传学(population genetics)、免疫遗传学(immunogenetics)、药物遗传学(pharmacogenetics)、发育遗传学(developmental genetics)、辐射遗传学(radiation genetics)、行为遗传学(genetics of behavior)、体细胞遗传学(somatic cell genetics)、肿瘤遗传学(cancer genetics)、优生学(eugenics)、基因工程学(genetic engineering)等。其中一些内容将在有关章节中提到。

第二节 医学遗传学的发展史

医学遗传学早期受孟德尔、摩尔根经典遗传学的指引,对遗传病的来源及传递方式作了朴实的描述。本世纪初,随着染色体制备技术和观察方法的建立,生物化学理论和实验手段的发展,人类细胞遗传学和生化遗传学才迅速成长。

1923~1952年,人类体细胞染色体数一直被误认为48个。由于徐道觉(T. C. Hsu)和Hughes于1952年建立了低渗法制片技术,以及蒋有兴(T. J. Tjio)和Levan(1956)使用秋水仙碱获得更多中期细胞分裂相后,才证实人体细胞染色体数目为46。随着外周血染色体制片技术的建立,一批学者发现人类某些疾病与染色体异常有关。如1959年相继发现先天愚型为21三体型(Lejeune等)、先天性睾丸发育不全(Klinefelter

综合征)为47,XY(Jacob和Strong)、性腺发育不全症(Turner综合征)为45,X等。1970年Caspey应用喹吖因氮芥荧光染色使每对染色体显示特殊带型(显带技术)。继后,Yunis应用同步培养法,使细胞分裂停留于中中期之前各期,显示出更多带型(高分辨技术)。这样,对染色体序号的确认、对染色体上微细变化以致对染色体疾病的认识不断深化。与此同时,对X染色体脆性部位与智力低下关系的揭示、对各染色体脆位与癌症关系的研究,开辟了细胞遗传学的新领域。通过细胞遗传学与分子遗传学结合,科学家们正从亚细胞水平探讨某些遗传病发生的奥秘,且已获得初步成果。

人类生化遗传学的发展应追溯到1902年Garrod对尿黑酸尿症、白化病、胱氨酸尿症及戊糖尿症的观察。他认为某一代谢环节出现先天性差错(inborn error of metabolism)可以导致遗传病。1948年发现黄递酶缺乏以及1952年证实糖原贮积病I型是由于葡萄糖-6-磷酸酶缺乏引起才确认Garrod的论断是正确的。这类疾病现称为遗传性酶缺陷或遗传性酶病。目前已证实的遗传性酶病有200多种。另一方面,Pauling(1949)在研究镰形细胞性贫血时发现电泳慢速的HbS,提出蛋白质分子的遗传变异可引致一类疾病,他称为分子病(molecular disease)。1956年他的同事Ingram证实HbS是由于珠蛋白 β 链单个氨基酸置换($\beta^{64}\text{Glu}\rightarrow\text{Val}$)引起。现知免疫球蛋白、脂蛋白、胶原蛋白、受体蛋白、膜蛋白、凝血因子等遗传变异均可产生分子病。目前已证实的分子病有110种左右。

应当指出,60年代发展起来的体细胞遗传学,将在体的研究转移到离体,使人类若干世代观察才能获得的材料,得以在短期内完成。这对基因定位、发育、肿瘤发生、致变剂检测、遗传异质性的发现以及基因治疗的尝试都起了重要作用。70年代崛起的基因工程技术更将遗传病的研究推向一个新阶段,对遗传病病因的认识,基因定位、基因诊断及产前诊断以至基因治疗都开辟了新途径,已成为现代医学研究的热门课题。

我国医学遗传学的实验研究始于60年代。1962年项维、吴旻等报告了中国人染色体组型,开始了细胞遗传学的研究。1963年报告了血红蛋白病和遗传性葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症的一批成果,体现了生化遗传学的萌芽。近年来,在细胞遗传学、血红蛋白分子病、遗传性代谢病、免疫遗传学、肿瘤遗传学、眼科及神经系统遗传病、皮纹学、酶和蛋白质多态现象、优生学、遗传咨询以及诱变剂检测等方面都取得了一大批成果。在高分辨显带技术、异常血红蛋白病、地中海贫血、血友病、苯酮尿症、假肥大性肌营养不良等病的基因诊断以及某些酶病的变异型研究,都已赶上或接近世界水平。深信在不久的将来,我国医学遗传学将会出现崭新的局面。

第三节 医学遗传学在现代医学中的地位

医学遗传学已经成为现代医学中一个十分活跃的领域,发展十分迅速,日新月异。分析其原因是:

1. 遗传病对人类健康的威胁日益严重。传染病得到或基本得到控制后,遗传病的相对发病率正在增长。据估计,1岁以内的死因,先天畸形占首位;活婴中有遗传病者占23~25%。约10%的孕妇流产是因为染色体异常。3%的儿童有智力发育不全,其中4/5为遗传病引起。

人类遗传病的病种在不断增长。据Mckusick统计,人类单基因病及异常性状。

至1987年4月15日已达4101种(表1-1)。染色体病也已逾千种。这不能不引起人们极大的关注。

表 1-1 人类单基因病及异常性状的统计 (McKusick)

表 型	人类孟德尔式遗传病(性状)								
	1966	1968	1971	1975	1978	1982	1983	1986	1987, 4
常 显	269 (+568)	344 (+449)	415 (+528)	583 (+635)	736 (+753)	934 (+893)	996 (+959)	1172 (+1029)	1273 (+1075)
常 隐	237 (+294)	280 (+349)	365 (+418)	466 (+481)	521 (+596)	588 (+710)	599 (+741)	610 (+810)	620 (+837)
X连锁	68 (+51)	68 (+55)	86 (+64)	93 (+78)	107 (+98)	115 (+128)	118 (+137)	124 (+162)	132 (+164)
累 计	574 (+913)	692 (+853)	866 (+1010)	1142 (+1194)	1364 (+1447)	1637 (+1731)	1713 (+1837)	1906 (+2001)	2025 (+2076)
总 数	1487	1545	1876	2336	2811	3368	3550	3907	4101

注: 括号内数字代表未充分肯定者

2. 有些严重危害人类健康的常见病已证明与遗传因素有关。诸如肿瘤、糖尿病、动脉粥样硬化、冠心病、高血压病、精神分裂症等; 过去有些“不明原因”的疾病, 现已确证为遗传病。可以预料, 随着这类疾病病因发病机理的进一步阐明, 人们将从环境和遗传两个方面提出防治对策, 这是一个正在开拓的广阔领域。

3. 控制人口数量, 提高人口质量是我国实行计划生育的基本内容。因此, 应用遗传学知识和技术、提高后代健康素质是医学遗传学的一项长远目标。

第四节 医学遗传学的研究技术和方法

由于医学遗传学是一门边缘学科, 因此它广泛地采用了形态学、生物化学、免疫学、生物统计学等研究技术。这些技术当应用于遗传学实践时得到了发展。如医学遗传学中的染色体观察技术、基因分析技术等。

医学遗传学的研究方法针对不同的研究目的而设计。常用的方法有下列几类:

1. 群体筛查法 采用一种或几种高效、简便并有一定准确性的方法, 对某一人群进行某种遗传病或性状的普查。这种普查一般用于下列目的: ①了解某种遗传病的患病率及基因频率; ②筛选遗传病的预防和治疗对象; ③筛选某种遗传病, 特别是隐性遗传病的杂合体携带者; ④探讨某种疾病是否有遗传因素参与。

为了后一目标, 普查还需在特定人群(例如患者亲属)中进行。通过患者亲属发病率与一般人群发病率比较, 从而确定该病与遗传是否有关。如果此种疾病与遗传有关, 则患者亲属发病率应高于一般人群。而且发病率还应表现为一级亲属(父母、同胞、子女) > 二级亲属(祖父母、孙子女、叔舅姨姑、侄甥) > 三级亲属(堂表兄妹、曾祖父母等) > 一般人群。

由于同一家族成员往往有相同或相似的生活环境, 故在确定某病亲属患病率是否较高时, 应排除环境因素影响的可能性。通常采用的方法是: ①将血缘亲属与非血缘亲属加以比较。此时应该见到血缘亲属患病率高于非血缘亲属。②养子女调查, 即调查患者寄养子女与养母亲生子女间患病率的差异。例如精神分裂症女性患者生育子女后, 常寄养

他人家中。Heston和Denny调查了寄养子女和非寄养子女精神病及有关疾病发病情况，表明二者之间有显著差异（表1-2）。

表 1-2 精神分裂症母亲的寄养子女与非寄养子女
精神障碍发病情况

	非寄养子女（对照组）	寄养子女（观察组）
子女人数	50(平均36.3岁)	47(平均35.8岁)
精神分裂症	0	5
精神缺陷	0	4
病态人格	2	9
神经官能症	7	13
住精神病院或入狱1年以上	2	11

2. 系谱分析法 通常用以辨别单基因病抑或多基因病、确定遗传方式、开展遗传咨询及产前诊断、探讨遗传异质性等（参阅《医用生物学》及本书第十章）。

3. 双生子法 双生分两种：一种称为单卵双生（同卵双生，monozygotic twin, MZ），是受精卵在第一次卵裂后，每个子细胞各发育成一个胚胎，故它们的性别相同，遗传特性及表型特征也基本相同；另一种称为双卵双生（异卵双生，dizygotic twin, DZ），来源于两个卵子分别与精子受精而发育成的两个胚胎，故其性别不一定相同，遗传特征及表型仅有某些相似。两种双生子可从外貌特征、皮纹、血型、同工酶谱、血清型，特别是HLA型别加以鉴定。单卵双生子在不同环境中生长发育可以研究不同环境对表型的影响；双卵双生子在同一环境中发育生长可以研究不同基因型的表型效应。通过比较单卵双生和双卵双生某一性状（或疾病）的发生一致性（concordance），可以估计该性状（或疾病）发生中遗传因素所起作用的大小。一般可用发病一致率（同病率）来表示。

$$\text{发病一致率(\%)} = \frac{\text{同病双生子对数}}{\text{总双生子(单卵或双卵)对数}} \times 100$$

例如结核病MZ同病率为74%，DZ同病率为28%，可以认为结核病的发生有一定遗传背景。

4. 种族差异比较 种族是在繁殖上隔离的群体，也是在地理和文化上相对隔离的人群。各个种族的基因库（群体中包含的总的遗传信息）彼此不同。如果某种疾病在不同种族中的发病率、临床表现、发病年龄和性别、合并症等有显著差异，则应考虑该病与遗传可能有关。这种调查最好安排在种族混杂居住的地区进行，以排除环境因素对调查结果的影响。

5. 疾病组分分析 疾病组分分析(component analysis)是指对待比较复杂的疾病，特别是其发病机理未完全弄清的疾病，如果需要研究其遗传因素，可以将疾病“拆开”来对其某一发病环节（组分）进行单独的遗传学研究。这种研究方法又称为亚临床标记(subclinical marker)研究。如果证明所研究的疾病组分受遗传控制，则可认为这种疾病也有遗传因素控制。

6. 伴随性状研究 在疾病的研究中，如果某一疾病经常伴随另一已确定由遗传决

定的性状或疾病出现,则说明该病与遗传有关。性状的伴随出现可以是由于基因连锁(linkage),即两个基因位点同在一个染色体上;也可以是由于关联(association),即两种遗传上无关的性状非随机的同时出现。属于连锁的伴随性状如椭圆形红细胞增多症常见于Rh血型阳性者。现知这两种性状的基因紧密连锁,前者定位于1号染色体短臂3区2带(1p32);后者定位于1p35。属于关联的伴随性状如O型血者十二指肠溃疡发病率较其他血型高30~40%。最近,较多用的遗传标记为HLA系统(参阅第七章)。已确定的遗传病也可作为遗传标记,如溃疡性结肠炎常与强直性脊柱炎伴发,由于后者已证明为遗传病,故前者可认为与遗传因素有关。

7. 动物模型 由于直接研究人类遗传病受到某些限制,故动物中存在的自发遗传病或诱发遗传病模型可以作为研究人类遗传病的辅助手段。但应注意所得结论仅可作参考,但不能搬用于人类。这类动物模型有:犬血友病、小鼠的地中海贫血、NBS株小鼠的十二指肠溃疡病、鸽的动脉粥样硬化、大鼠的高血压病等。

8. 离体细胞研究 借助离体细胞培养(cultured cell)进行遗传学研究是现代遗传学的重要研究方法之一。建立某种罕见遗传病或异常核型的细胞株(cell line)长期在液氮中保存,可以节省时间并可供许多实验室使用,并可长时期甚至在病人死后仍提供研究材料。对突变细胞的表达、绘制基因图、细胞分化和恶性转化研究都非常有价值(参阅第九章)。

第五节 遗传病概述

一、遗传病的概念

遗传病(genetic disease, inherited disease, hereditary disease)是指个体生殖细胞或受精卵的遗传物质发生突变(或畸变)所引起的疾病,通常具有垂直传递和终生性的特征。

上述概念强调了遗传病的四个特征:①遗传性,即有由上代传至下代的特征。这一特征并非在所有病例都能见到。这是因为有些遗传病特别是染色体异常者,由于不育或活不到生育年龄,以致观察不到垂直传递的特征。②遗传物质(主要指基因和染色体)的突变(或畸变)。这是遗传病不同于其他疾病的主要依据,也是垂直传递的基础。③生殖细胞或受精卵而不是体细胞遗传物质突变。体细胞突变是不能遗传的。④终生性。积极防治可以改善症状或疾病进程(改变表型特征),但尚不能改变遗传的物质基础。

遗传病与先天性疾病(congenital disease)有所区别。后者是指个体出生后即表现出来的疾病。如果伴有形态结构异常,称为先天畸形(congenital anomaly)。目前,先天性疾病有用出生缺陷(birth defect)一词取代的倾向。尽管许多遗传病都能在出生后查出,但先天性疾病不都是遗传病。例如先天性梅毒、某些妊娠期病毒感染引起的先天性心脏病、药物引起的畸胎、产伤等。

遗传病也应与家族性疾病(familial disease)加以区别。家族性疾病是指表现出家族聚集现象的疾病,即在一个家庭中有两个以上成员罹患。尽管不少遗传病(特别是显性遗传病)常见多个家庭成员患病,但也有许多遗传病无家族史(特别是隐性遗传病和染色体病)。故用“家族性”代表“遗传性”不够确切。当某一疾病有家族史而未证明属

遗传病时可暂用“家族性”一词，但当明确为遗传病后应不再使用。

二、遗传病的分类和发病率

遗传病一般分为基因病(genic disease)与染色体病(chromosomal disease)。基因病又分为单基因病(monogenic disease)和多基因病(polygenic disease)。单基因病可按遗传方式而细分；染色体病可按常染色体和性染色体异常分两大类（表1-3）。

表 1-3 遗传病的分类及发病率

分 类	发病率(%)
基因病	
单基因病	3.5
常染色体显性遗传病	0.9
常染色体隐性遗传病	1.3
性连锁遗传病	0.3*
其他遗传病	1.0
多基因病	18.0
染色体病	0.54
常染色体异常	0.36
性染色体异常	0.182

* 不计红绿色盲

遗传病的发病率目前还缺乏确切的资料。这是由于诊断的水平、研究的方法、群体的选择以及分类的标准不同，各地区不同学者报告有较大差别。在我国还缺乏全面的调查和确诊手段的建立。表1-3中列出的数字仅为粗略估计，其中染色体病的发病率比较准确。

（中山医科大学 杜传书）

第二章 单基因病

第一节 基因突变

一、基因突变的概念

突变 突变是指遗传物质发生的可遗传的变异。广义的突变可分为两类：①染色体畸变(chromosomal aberration),即染色体数目和结构的改变；②基因突变(gene mutation),即个别基因的改变。狭义的突变仅指基因突变。

从细胞水平上理解,基因为染色体上的一“点”,因此,基因突变又称点突变(point mutation)。但从分子水平上看,基因突变是指基因在结构上发生碱基对组成或排列顺序的改变,它只涉及到基因部分的变化,是新基因产生的方式。

体细胞突变和生殖细胞突变 基因突变可发生在个体发育的任何阶段,体细胞或生殖细胞周期的任何分期。如果突变发生在体细胞中,突变的变异只能在体细胞中传递。因此体细胞突变不能直接遗传下代。

生殖细胞的突变率比体细胞高,这是因为生殖细胞在减数分裂时对外界环境具有较高的敏感性。如果显性突变基因在生殖细胞中发生,它们的效应可能通过受精卵而直接遗传后代并立即在子代中表现出来;如果突变基因是隐性的,则其效应就可能被其等位基因所遮盖。如果突变发生在某一配子中,那么,在子代中只有某一个体有可能承继这个突变基因。另外,如果突变发生在配子发生的早期阶段(如发生在成熟分裂的性母细胞),则有多个配子都有可能接受这个基因,因此,突变基因传到后代的可能性就会增加。

基因突变的后果 基因突变可有如下几种情况:

1. 变异的后果轻微 对个体不产生可察觉的效应,从进化观点看,这种突变称为“中性突变”(neutral mutation)。

2. 造成正常人体生物化学组份的遗传学差异 这种差异对人体并无影响。例如血清蛋白类型、ABO血型、组织相容性抗原(HLA)类型以及各种同工酶。但在某种情况下也会发生严重后果,例如不同血型间输血,同种移植产生排斥反应等。

3. 可能给个体的生育能力和生存带来一定的好处 例如, HbS突变基因杂合体比正常的HbA纯合体更能抗恶性疟疾,有利于个体生存。

4. 不利于个体的生育能力和生存,引起遗传性疾病 这包括基因突变致蛋白质异常的分子病及遗传性酶缺陷病等遗传病。据估计,人类有50 000个结构基因对,正常人的基因位点处于杂合状态的可占18%。一个健康人至少带有5~6个处于杂合状态的有害突变,这些突变如在纯合状态时就会产生有害后果(参阅第五章)。

5. 致死突变 造成死胎、自然流产或出生后夭折等。

二、基因突变的种类

按照基因结构改变类型，突变一般可分为碱基置换突变、移码突变及染色体错误配对和不等交换三种。

碱基置换突变 一个碱基对的改变而造成的突变称为碱基置换突变。凡是一个嘌呤被另一个嘌呤所取代，或者一个嘧啶被另一个嘧啶所取代的置换称为转换(transition)；一个嘌呤被另一个嘧啶所取代或一个嘧啶被另一个嘌呤所替代的置换称为颠换(transversion) (图 2-1)，这样可能有 4 种不同的转换和 8 种不同的颠换。但自然界的突变，

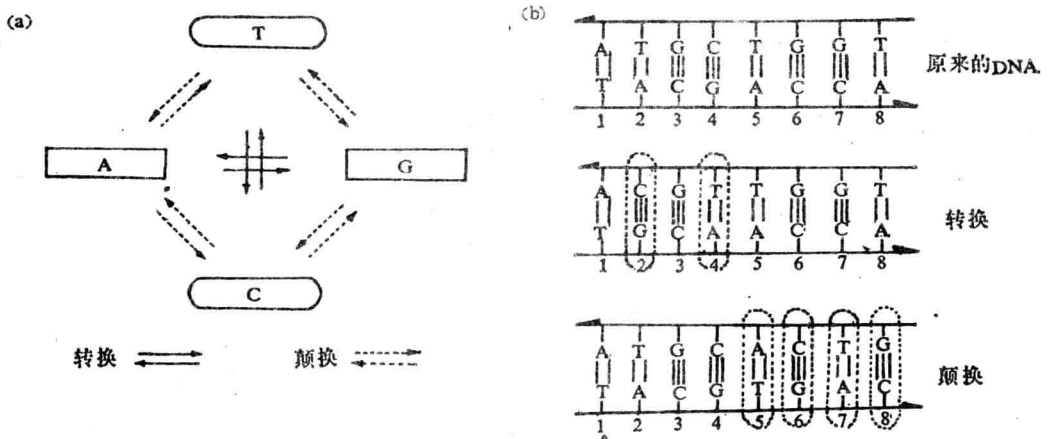


图 2-1 碱基置换的几种可能形式

(a) 碱基转换和颠换；(b) DNA 双链一段中，碱基对置换的例子

转换多于颠换。碱基置换导致蛋白质氨基酸组成的改变可影响蛋白质或酶的生物功能。

移码突变 在 DNA 分子中插入或缺失一个或几个核苷酸 (但不是 3 个或 3 的倍数) 造成这一位置以后的一系列编码发生移位错误的突变，称为移码突变 (frame-shift mutation) (图 2-2)。

酪UAC	丝 AGU	脯 CCU	苏 ACA	谷 GAA	正常密码子顺序
酪UAC	精 AGA	丝 UCC	酪 UAC	精 AGA	A.....第二个密码子插入一个碱基
(终止)UAA	缬 GUC	亮 CUA	谷氨 CAG	AA	第一个密码子缺失一个碱基

图 2-2 移码突变引起编码顺序改变的示意图

移码突变引起蛋白质的氨基酸顺序发生改变，影响蛋白质或酶的生物功能，干扰细胞代谢过程。

染色体的错误配对和不等交换 减数分裂期间，同源染色体间的同源部分发生联会和交换，如果联会时配对不精确，会发生不等交换(unequal crossing-over)，造成一部分基因缺失和一部分基因重复。例如，人体血红蛋白的突变型中，有些是起源于缺失

了一个基因的一部分或两个或几个相邻基因的一部分，而不是起源于点突变。例如Hb Lepore是由 δ 链的氨基端部分同 β 链的羧基端部分所组成（参阅31页）。非同源部分配对和不等交换的另一种结果是基因重复，即具多份完整的基因复本（拷贝）。基因重复在进化上有重要意义，因为当原有基因或某些基因中复本发生突变时个体不致失去或改变原有的功能，而且新的突变基因还可能适应新的环境，适应于自然选择，从而有利于进化。例如，人体血红蛋白的 α 、 β 、 γ 和 δ 的氨基酸顺序有许多同源部分，表明这些基因可能来源于一个共同基因（参阅28页）。

按照遗传信息的改变性质，突变又可分为如下几种情况：

同义突变 由于密码子具有兼并性，使改变后的密码子与改变前所编码的氨基酸一样，肽链中出现同一氨基酸。例如DNA分子中，GCG的第三位G被A取代而成GCA，则mRNA中相应的密码子CGC就被转录为CGU，但是CGC和CGU都是精氨酸的密码子，这些密码子有如“同义词”，翻译成的多肽链没有变化，这种突变称为同义突变(same-sense or synonymous mutation)。同义突变除了核苷酸顺序分析外，不易检出。据估计，这样的突变频率占碱基置换总数的四分之一左右。

错义突变 凡是DNA分子中的核苷酸置换后改变了遗传密码，从而影响合成的多肽链中一个氨基酸被另一氨基酸所取代，这种情况称为错义突变(mis-sense mutation)。因为多肽链的氨基酸顺序决定蛋白质的二级、三级和四级结构，所以有些错义突变会产生失活或部分失活的多肽，或改变其理化特性从而表现出突变型。例如人的正常血红蛋白 β 链的第6个氨基酸是谷氨酸，当它被缬氨酸替代时，形成HbS，就会导致镰形细胞性贫血(sickle cell anemia)，如果被赖氨酸替代，将产生HbC病，表现为轻度贫血(图2-3)。

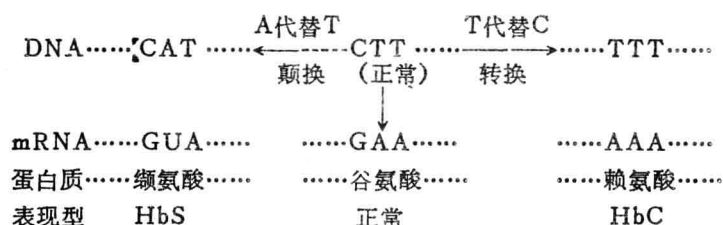


图 2-3 错义突变图解

无义突变 当碱基置换或移码导致mRNA上出现三个终止（无义）密码子(UAG、UAA、UGA)中的一个时，多肽链提前终止合成，所产生的蛋白质失去活性或丧失正常的功能，称为无义突变(non-sense mutation)。例如，DNA分子中ATG的G被T代替时，相应的mRNA上的密码子便从UAC变成UAA，UAA是终止信号，因此翻译便到此停止，肽链缩短。多数情况下会影响蛋白质的功能。

终止密码突变 当DNA分子中的一个终止密码发生突变，成为氨基酸编码的密码子时，多肽链的合成将继续进行下去，肽链延长，直至遇到下一个终止密码时方停止，因而形成了延长的异常肽链，这种突变称为终止密码突变(terminator codon mutation)，也是一种延长突变(elongation mutation)，例如人的血红蛋白 α 链突变型Hb Constant Spring比正常的 α 链多31个氨基酸（参阅 页）。

抑制基因突变 当基因内部不同位置上的不同碱基发生了两次突变，其中一次抑制