

YIXUE YICHUANXUE

● 付四清 主编

医学遗传学



华中科技大学出版社
<http://www.hustp.com>

医学遗传学

主 编 付四清
编 者 (以姓氏笔画为序)
付四清 刘 云 肖福英
罗 纯 贲亚琍 唐艳平

华中科技大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

医学遗传学/付四清 主编. —武汉:华中科技大学出版社,2007 年1 月
ISBN 978-7-5609-3918-6

I. 医… II. 付… III. 医学遗传学-医学院校-教材 IV. R394

中国版本图书馆CIP 数据核字(2006)第159092 号

医学遗传学

付四清 主编

策划编辑:胡章成

责任编辑:叶 兰 周铁波

责任校对:刘 竣

封面设计:刘 卉

责任监印:张正林

出版发行:华中科技大学出版社

武昌喻家山 邮编:430074 电话:(027)87557437

录 排:华中科技大学惠友文印中心

印 刷:湖北新华印务有限公司

开本:787×1092 1/16

印张:19.75

字数:465 000

版次:2007 年1 月第1 版

印次:2007 年1 月第1 次印刷

定价:29.80 元

ISBN 978-7-5609-3918-6/R • 67

(本书若有印装质量问题,请向出版社发行部调换)

前 言

医学遗传学是生物医学科学领域中发展较快的学科之一,尤其是在过去的十多年中,在国际人类基因组计划的推动下获得了迅猛的发展。目前,已被认识的遗传病的种类达8 000多种,基因诊断方法不断改进与完善,新的致病基因检出与定位日益迅速,基因治疗也从实验室进入临床应用。

我国医学院校都十分重视医学遗传学,将之列为必修课或必选课。我们编写这本教材的宗旨是:循序渐进,易学好教,把遗传学的基本原理与医学实践紧密结合,同时适当介绍学科发展的前沿问题,启发学生的学习兴趣,培养知识面广阔的医学生。

本书的编写工作主要由华中科技大学同济医学院医学遗传学教研室的教师承担,同时也邀请有关院校的教师参加了部分内容的编写。具体分工是:华中科技大学同济医学院的付四清老师编写了第一章、第三章、第五章、第九章、第十章、第十三章中的第一至第三节和第十四章;川北医学院的刘云老师编写了第二章;襄樊职业技术学院的罗纯老师编写了第四章、第八章和第十三章中的第四节;桂林医学院的肖福英老师编写了第六章;江汉大学的贲亚俐老师编写了第七章;华中科技大学同济医学院的唐艳平老师编写了第十一章和第十二章。

感谢编者们的辛勤工作和大力支持,感谢华中科技大学出版社的热心配合。

由于教材编写过程匆忙,欠妥之处在所难免。欢迎使用本教材的师生对本书的内容、编排形式等方面提出宝贵意见,使之更趋完善,从而更有效地在培养医学生中发挥作用。

付四清

2006年12月

目 录

第一章 绪论	(1)
第一节 医学遗传学是遗传学与医学的相互渗透	(1)
第二节 医学遗传学的历史	(2)
第三节 遗传性疾病	(5)
第二章 遗传的细胞学基础	(10)
第一节 染色质与染色体	(10)
第二节 人类染色体	(15)
第三节 细胞分裂	(20)
第四节 配子发生	(24)
第三章 遗传的分子基础	(27)
第一节 基因的本质	(27)
第二节 基因的概念	(28)
第三节 基因的复制与表达	(34)
第四节 基因突变	(38)
第五节 表遗传学	(47)
第四章 单基因遗传	(52)
第一节 单基因遗传的基本概念和研究方法	(52)
第二节 单基因病的遗传方式	(54)
第三节 两种单基因病或性状的遗传	(77)
第四节 分析单基因病应注意的几个问题	(79)
第五节 单基因病的再发风险估计	(83)
第五章 线粒体遗传病	(88)
第一节 人类线粒体基因组	(88)
第二节 线粒体 DNA 突变与疾病	(94)
第六章 多基因遗传病	(100)
第一节 多基因遗传的特点	(100)
第二节 多基因遗传病	(102)
第三节 多基因遗传病再发风险的估计	(114)
第四节 多基因遗传病的研究策略	(117)
第七章 染色体病	(121)
第一节 染色体畸变	(121)

第二节 临床上较常见的染色体病·····	(134)
第八章 群体遗传学·····	(150)
第一节 群体中的遗传平衡·····	(150)
第二节 影响遗传平衡的因素·····	(153)
第三节 近亲婚配·····	(157)
第四节 遗传负荷·····	(160)
第九章 人类疾病的生化与分子遗传学·····	(162)
第一节 血红蛋白病·····	(162)
第二节 血友病·····	(180)
第三节 胶原蛋白病·····	(182)
第四节 受体蛋白病·····	(184)
第五节 膜转运载体蛋白病·····	(185)
第六节 酶蛋白病·····	(187)
第十章 肿瘤遗传学·····	(194)
第一节 肿瘤与遗传关系的宏观研究·····	(195)
第二节 恶性肿瘤的遗传·····	(196)
第三节 恶性肿瘤与染色体不稳定综合征·····	(199)
第四节 染色体畸变与肿瘤·····	(201)
第五节 肿瘤相关基因·····	(206)
第六节 肿瘤发生的遗传学说·····	(210)
第十一章 基因定位·····	(213)
第一节 基因定位的方法·····	(215)
第二节 基因定位的应用·····	(217)
第十二章 人类基因组计划·····	(220)
第一节 人类基因组和人类基因组计划·····	(220)
第二节 HGP 研究在医学研究中的意义·····	(220)
第三节 人类基因组研究的主要内容·····	(221)
第四节 人类基因组研究的方法和策略·····	(224)
第五节 人类基因组研究的社会、法律及伦理问题·····	(230)
第十三章 临床遗传学·····	(232)
第一节 遗传病的诊断·····	(232)
第二节 遗传病的治疗·····	(244)
第三节 遗传病的预防·····	(248)
第四节 医学遗传学中的伦理问题·····	(251)

第十四章 生物信息学技术资源及其利用·····	(261)
第一节 因特网基础·····	(261)
第二节 生物信息学概况·····	(264)
第三节 人类基因组研究的相关信息资源·····	(264)
第四节 网络期刊·····	(272)
第五节 人类基因组研究信息资源的利用·····	(274)
第六节 生物信息与蛋白质组学·····	(275)
第七节 生物信息与生物芯片·····	(278)
汉英名词对照·····	(279)
英汉名词对照·····	(292)
参考文献·····	(305)

第一章 绪 论

第一节 医学遗传学是遗传学与医学的相互渗透

医学遗传学(medical genetics)是遗传学与医学相结合的一门边缘学科,是遗传学原理在医学领域中的应用,而医学实践又不断丰富和发展遗传学。因此,医学遗传学既是一门基础学科,也是一门应用学科。作为基础学科,它是遗传学的一部分。遗传学(genetics)是研究生物发育与功能的信息的储存、传递和实现规律的一个科学分支。医学遗传学研究的对象是人。对人类自己的关注,促使人们不但从理论意义上,而且从人类健康的实际价值上审查医学遗传学的科学成果。因此,医学遗传学也是一门应用学科。一个多世纪以来,遗传学与医学一直双向相互作用,特别是人类基因组计划研究的进展,使这种作用愈益深刻并获得累累硕果。例如:通过对 β -珠蛋白生成障碍性贫血患者 β 基因的大量突变研究,总结出真核生物基因的许多基本特征;许多癌症与特定的染色体重排有关,这些特定的染色体是重要的诊断和预后指标,克隆这些断裂点区域可以发现一些新的基因,可对正常和异常生长调控机制有更好的了解。因此,医学的成就已促使遗传学不断发展;而另一方面,遗传学研究对医学的贡献更为明显。医学在其大部分历史进程中是一个描述性的学科,虽然描述疾病的自然病史和各种治疗策略的效果是很有价值的,但医学上极为重要的进展却通常来自于对更为基础的科学原理进行阐明和随后应用于临床实践,为人类的健康服务。医学遗传学在最基础的水平,即基因本身,研究人类疾病。因此,遗传学的发展自然会对临床医学产生深远的影响,而且这些影响将持续增长。一个突出的例子是镰状细胞贫血症。这种能引起贫血和骨骼、关节、腹部疼痛的疾病已经被认识几百年了,但其病因却一直不清楚,直到1910年芝加哥的一个心脏病学家 James Herrick首次发现在受累个体中存在异常形态的红细胞。40年后,Pauling 证明了镰状细胞贫血患者血红蛋白的电泳特性与正常血红蛋白的电泳特性不同,而且受累儿童的父母既有正常血红蛋白,又有异常血红蛋白。1956年,Ingram 利用肽链指纹技术显示出这种差异是由于血红蛋白 β 链第6位的谷氨酸被缬氨酸替代所致。随后,在核苷酸水平确认其突变是T代替A的单个碱基置换,现在已可在DNA水平进行产前诊断。这样一种严重的、临床上复杂的疾病,只是由30亿个核苷酸中的1个核苷酸改变所致,这样的事实是不能被描述性方法所预测的,它有力地证明了把遗传学方法应用到医学上是极有意义的。同时它还表明:单个基因的突变能对多个器官系统产生复杂的临床效应。因此,医学遗传学是一个宽广的学科,与所有临床学科都有一定范围的重叠。越来越多的医生认识到医学实践中所遇到的一些问题(例如某些疾病的病因、发病机制、病变过程、预防和诊治等)需要用遗传学的理论和方法才能解决。例如:为什么有高血压家族史的人更易患高血压病;为什么同一药物对患有同一疾病的不同患者

的疗效不同(有人显效,有人无效,有人表现出严重的副作用);第一胎生了一个有先天缺陷的婴儿,第二胎也为先天缺陷患儿(再发)的危险有多大,是否可能生出健康的第二胎?

20世纪50年代以来,随着染色体显带技术、DNA重组技术、PCR技术的发现和应用,细胞遗传学、分子遗传学进入了鼎盛发展时期,遗传学与医学结合,相继形成了人类细胞遗传学(human cytogenetics)、人类生化遗传学(human biochemical genetics)、人类分子遗传学(human molecular genetics)、人类群体遗传学(human population genetics)、免疫遗传学(immunogenetics)、药物遗传学(pharmacogenetics)、辐射遗传学(radiation genetics)、遗传毒理学(genetic toxicology)、体细胞遗传学(somatic cell genetics)、行为遗传学(behavior genetics)、发育遗传学(developmental genetics)、肿瘤遗传学(cancer genetics)和临床遗传学(clinical genetics)等数十个医学遗传学相关学科。

医学遗传学与人类遗传学的研究对象都是人类。人类遗传学(human genetics)探讨人类性状(包括正常性状和病理性状)的遗传规律及其物质基础,例如毛发的颜色、是否有耳垂等。在临床上,这些变异并不干扰或破坏正常的生命活动,其临床意义不大。而医学遗传学则主要研究人类(包括个体和群体)病理性状的遗传规律及其物质基础,它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、预防和治疗遗传病的科学依据和手段。可以说,医学遗传学是一门由遗传病这一纽带把遗传学和医学结合起来的边缘学科。

第二节 医学遗传学的历史

一、遗传病的早期认识

18世纪与19世纪早期的医学文献中的一些报道表明,能仔细观察的人才能正确认识与疾病遗传有关的一些现象。例如,Maupertius于1752年发表了一个家系四代中有多指(趾)的报道,并证明该性状可由父亲或母亲传递。

这个时期最引人注目的是英国医生 Joseph Adams(1756—1818)的工作:

- (1) 区分了隐性疾病与显性疾病,并建议对遗传病进行登记。
 - (2) 发现隐性疾病中,父母常为近亲,在隔离的群体中,隐性疾病的高频率可能是由于近交。
 - (3) 遗传性疾病不一定出生时就有,它们可以在不同年龄显现。
 - (4) 某些疾病倾向只是在环境因素的影响下才导致疾病的显现,即使易感者不患病,其后代仍受到威胁。
 - (5) 家系内发病年龄的相关资料可用于遗传咨询。
 - (6) 临床上相同的疾病可有不同的遗传基础。
 - (7) 于1814年出版了《假设的疾病的遗传性质论》一书,为遗传咨询提供了基础。
 - (8) 遗传性疾病患者的生育能力低,如果无新生突变的话,这些疾病将最终消失。
- 另外,德国的内科教授 C. F. Nasse 在1820年正确认识到血友病 X-连锁隐性遗传的一个

最重要的特点,并提供了一个典型的大家系。

二、孟德尔遗传定律首次应用于人类疾病研究

1902年,加罗德(A. E. Garrod, 1858—1936)发表了《尿黑酸尿症的发病率:关于化学个体性的研究》一文,这是孟德尔的基因概念第一次被用于人类的疾病。加罗德提到孟德尔发现的遗传定律,认为“它提供了这些现象的合理解释”,符合隐性的遗传方式。加罗德还提出,遗传的易感性或素质是大多数疾病而不只是遗传性代谢病的易患因素。这些观点是目前试图找出常见病病因中特定基因工作的基础。加罗德应用了孟德尔定律,发展了一个新的研究领域——人类生化遗传学。加罗德所做的这些研究,尽管在科学史上第一次明确地揭示了某些疾病和基因之间的关系,开辟了一个新的认识领域,提供了把正常人和遗传性异常病人的生物化学加以比较的研究方法,但并没有引起科学界的重视。加罗德的发现,如同孟德尔的发现一样,遭到了科学界的冷落。这样,“以致直到20世纪30年代重新发现他的学说为止,它对遗传学的概念很少有什么影响”。

人类的认识发展,有其内在的、逻辑的历史进程。就学科的形成和发展来讲,只有当各个独立学科得到相应的发展之后,才能在两个学科之间铺设新的桥梁,从而在两个学科的结合部产生新的学科分支。就加罗德对遗传性疾病的研究来说,他是在做着把医学研究和人类遗传学的研究结合起来的工作。而当时的遗传学,作为一门学科,尚处在形成之中。1900年,孟德尔的经典论文才被重新发现。1902年,贝特森才把孟德尔开辟的研究领域称为遗传学。1904年,萨顿才发现孟德尔因子和染色体之间的联系。1909年,约翰逊才将孟德尔因子称为基因。在这种情况下,加罗德实际上是把孟德尔定律应用于人类遗传学和医学,显然是走在了时代的前面。

三、医学遗传学的兴起

医学遗传学早期受孟德尔、摩尔根经典遗传学的指引,对遗传病的来源和传递方式作了朴实的描述。20世纪50年代以来,医学遗传学有了迅猛的发展,这主要是由于细胞遗传学、生化遗传学、免疫学与分子遗传学实验技术的发展对其起了推动作用。

(一) 医学遗传学与染色体实验技术的发展

1952年,徐道觉等建立了低渗制片技术,可使细胞膨胀、染色体分散,便于观察。1956年,蒋有兴等利用秋水仙素(colchicine)阻止细胞进入分裂后期,使分裂中期图形增多,并通过观察人胎肺组织培养细胞,首先正确鉴定了人体细胞的染色体数目为46,且被迅速应用于临床。1959年,相继发现唐氏综合征为21三体(Lejeune等);Klinefelter综合征为47,XXY(Jacob和Strong);Turner综合征为45,X等染色体改变。1960年,Nowell等应用植物血凝素(phytohaemagglutinin, PHA)使体外培养的人体淋巴母细胞化而进入分裂。同年, Moorhead等综合应用各项新技术,建立了人体外周血体外培养和染色体制片等一套实验技术。1970年, Caspersson应用喹啉因氮芥荧光染色使每对染色体显示特殊带型(显带技术)。1978年,

Yunis应用同步培养法,使细胞分裂停留于中期之前的各期,显示出更多带型(高分辨显带技术)。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都不断深化。染色体脆性部位与脆性 X 综合征的研究开辟了细胞遗传学的新领域。荧光原位杂交(FISH)使细胞遗传学获得了新的应用方向。通过细胞遗传学与分子遗传学的结合,现在已能用显微切割(micro-dissection)的方法,切下染色体特定区带进行微克隆,进而认识某区带所含 DNA 顺序的结构和功能,这将有助于认识遗传病特别是染色体病。

(二) 医学遗传学与生物化学实验技术的发展

前已述及,加罗德对尿黑酸尿症等病的观察。他认为某一代谢环节出现先天性缺陷,可以导致遗传病。这类疾病现称为遗传性酶缺陷或遗传性酶病,目前已证实的有 200 多种。20 世纪 50 年代以来,生化实验技术和分析方法的发展,提高了对先天性代谢病的研究和临床诊断水平。例如:由层析法检出尿液中的异常代谢产物;由电泳技术检出异常血红蛋白分子;淀粉凝胶电泳可检出包括酶在内的蛋白质的结构异常。这使医学遗传学在理论研究和实际应用方面都向前跨越了一大步。

理论研究方面最突出的是对血红蛋白病的研究。Pauling 等(1949)在研究镰状细胞贫血时发现电泳慢速的 HbS,提出蛋白质分子的遗传变异可导致一类疾病,他称之为分子病。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(β 链第 6 位谷氨酸被缬氨酸所替代)引起。现已知免疫球蛋白、胶原蛋白、膜蛋白、凝血因子等遗传变异均可产生分子病。

在实际应用上,医学遗传学开辟了治疗某些遗传病的有效途径。苯丙酮尿症的治疗标志着这方面的重大进展。1953 年,Bickel 等提出,通过控制新生儿的苯丙氨酸摄入量,能有效地防止苯丙酮尿症的发展,并取得了治疗效果。此项工作对开展早期检出遗传病的研究以及寻找防治和控制先天性代谢病的有效方法起到了推动作用。

(三) 医学遗传学与分子遗传学实验技术的发展

20 世纪 70 年代崛起的分子遗传学将遗传病的研究推向了一个新的阶段。一大批遗传病因都从分子水平得以阐明,并迅速在基因定位、基因诊断、产前诊断以至于基因治疗方面取得了丰硕成果。

Waston 和 Crick(1953)关于 DNA 双螺旋结构的发现标志着分子遗传学的开始。Aber 和 Nathans(1968)发现并使用了限制性内切酶,这是 DNA 重组的重要工具酶。Sanger(1977)提出了用双脱氧核苷酸进行 DNA 测序。Mullis(1985)提出了利用聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR 法)进行 DNA 片段的体外扩增。这些技术在临床上的应用极大地推动了医学遗传学的发展。例如,Kan 等(1976、1978)应用 DNA 分析技术,就胎儿羊水 DNA 作出 α -珠蛋白生成障碍性贫血、镰状细胞贫血的产前诊断。基因诊断是目前预防遗传病的主要手段。日新月异的各种方法使基因诊断日臻完善和简化,目前正拓宽可用此手段诊断遗传病的领域。原则上所有的单基因病都可以进行基因诊断,但实际中要达到此目标尚需做大量的工作。早期(植入前)和母血产前基因诊断成了现今的热门话题。分子遗传学技术应用于肿瘤的研究揭示了原癌基因(proto-oncogene)和(或)肿瘤抑制基因(tumor suppressor gene)的突变

是肿瘤发生的分子基础,从而确定肿瘤是一种体细胞遗传病。

20 世纪 90 年代初,基因治疗(gene therapy)进入临床实验阶段。严重联合免疫缺陷病和血友病 B 的临床实验都取得了令人鼓舞的治疗效果。1999 年,法国的学者在造血干细胞水平上对两名严重联合免疫缺陷病的患儿进行了基因治疗,经过 10 个月的观察、随访,疗效良好,从而实现了真正意义上的基因治疗。

1990 年开始启动的“人类基因组计划”(human genome project, HGP)是一项国际性的研究课题,目的是描绘人类基因组图谱。该项目已于 2004 年 10 月完成,这必将对生命科学各学科的发展产生巨大的推动作用。

四、我国医学遗传学的发展

我国的医学遗传学是在国家把优生优育作为基本国策后发展起来的。早期研究的重点是染色体异常、血红蛋白病、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症、肿瘤等的诊断和调查。在此基础上,于 1982 年开始建立独立的医学遗传学教研室,随后医学遗传学教材和大型参考书相继出版,《遗传与疾病》也于 1984 年底创刊。1986 年成立了中华医学遗传学会,促进了医学遗传学在我国的发展、传播和对外交流。在其后的 20 年中,医学遗传学研究的方法、深度和广度均有迅猛的发展,特别是最近几年,我国医学遗传学取得了一系列重大成果。近年来,我国科学家充分发挥人类遗传资源优势,在重要疾病基因的定位和克隆方面取得了一系列突破性进展。例如:克隆了遗传性乳光牙本质 I 型、骨质疏松-假性神经胶质瘤综合征、A-1 型短指(趾)畸形症、家族性心房颤动、儿童白内障等疾病的致病基因;精确定位了 2 型糖尿病、原发性高血压、鼻咽癌的基因;高质量完成了“人类基因组计划”1%的测序任务;参与组织人类基因组“HapMap”国际合作项目,承担了 10%的任务。

第三节 遗传性疾病

一、遗传性疾病的概念

遗传性疾病(hereditary disease, inherited disease 或 genetic disease)简称遗传病,是指由于遗传物质(基因或染色体)发生突变(或畸变)所引起的疾病,通常在上、下代之间按一定的方式垂直传递(vertical transmission)。

遗传物质虽然存在于人体的细胞内,但它们只能通过两性生殖细胞结合才能按一定的方式传给后代个体。由亲代个体传给后代的是遗传物质(遗传信息),而不是性状(包括病理性状)本身。后代个体从亲代生殖细胞获得遗传信息,并按照这些信息经过生长、发育过程才表达出该遗传信息控制的性状或临床症状。这就是遗传病致病基因表达的过程。因此,遗传病一般具有以下特点。

1. 垂直传递

遗传病在有血缘关系的个体之间有一定的发病比例,一般不延伸到无血缘关系的个体,例如配偶、甥娘、舅母等。这是遗传病区别于其他疾病的主要特点之一。许多遗传病,特别是显性遗传的疾病往往具有家族聚集性,但遗传病并不是都有家族性。例如:有的患者是首次突变产生的病例,是家系中的首例;一些常染色体隐性遗传病常常是散发的;有的染色体病患者由于活不到生育年龄或不育以致观察不到垂直传递而成散发病例。所以,不能认为散发的疾病就不是遗传病。目前,我国一对夫妇只生一个孩子,我们看到的往往也是散发的。当然,家族性疾病(familial disease)也并不都是遗传病。所谓家族性疾病,是指在一个家庭中两个或两个以上的成员患同一种疾病,它可能是由遗传因素所致,也可能是因为同一家族的不同成员由于生活条件相同、某些环境因素所引起的疾病表现出发病的家族性,如麻风病、糙皮病和营养性夜盲等。

遗传病是垂直传递而不是水平传递的。但在目前已知的疾病中,人类朊蛋白病(human prion diseases)则是一种既遗传又具传染性的疾病。朊病毒(prion)不仅是一种具有传染能力的蛋白质病毒,而且还是一种能够决定细胞性状的非孟德尔遗传因子。目前认为导致疯牛病、人的震颤病(kuru病)和致死性家族性失眠症的朊病毒是一种能够迅速繁殖、传染的蛋白质病原体。PrP^{Sc}以其本身为模板,把细胞中具有正常功能的PrP^C转变为病原体。这两种蛋白质分子的一级结构相同,但它们的立体构象不同,PrP^{Sc}比PrP^C具有高得多的 β 折叠结构。这种错误折叠本身或通过使其他蛋白质的错误折叠进而引起脑组织的海绵状病变,最终导致脑功能紊乱,称为蛋白折叠病。

2. 有特定的发病年龄(onset age)

遗传病可见于任何年龄。有些在出生后即表现异常,如唐氏综合征、先天性肾上腺增生综合征等;有些在婴儿期发病,如婴儿型黑矇性白痴、婴儿型脊肌萎缩症等;有些在儿童期发病,如假肥大性肌营养不良、结节性硬化症等;少年期发病的有肝豆状核变性、少年型脊肌萎缩症等;青春期才发病的有腓骨肌萎缩症、强直性肌营养不良等;成年后期至中年期发病的有遗传性共济失调、遗传性舞蹈病(Huntington chorea);中年到老年发病的有橄榄、脑桥、小脑萎缩等。需要指出的是,不应把遗传病与先天性疾病(congenital disease)同等看待。先天性疾病是指个体出生后即表现出来的疾病。如果主要表现为形态结构异常,则称为先天畸形(congenital anomaly)。许多遗传病在出生后即可见到,因此大多数先天性疾病实际上是遗传病,但也有一些先天性疾病是在子宫中获得的,如风疹病毒感染引起的某些先天性心脏病、药物引起的畸形等。反之,有些出生时未表现出来的疾病也可以是遗传病。如原发性血色病(primary hemochromatosis)是一种铁代谢障碍疾病,但铁要积存到15 g以上才发病,故80%的病例发病年龄在40岁以上。

3. 疾病的发生在单卵双生(monozygotic twins)中较双卵双生(dizygotic twins)中高

单卵双生是由一个受精卵发育成两个胎儿,他们的基因型和性别完全相同;双卵双生是由单侧或双侧卵巢同时排出两个卵子分别与精子受精发育而成,他们基因型的相同程度与同一母体的各次单胎妊娠胎儿一样,性别可能相同,也可能不同。如果一对双生儿的两个成员都表现出某一相同的性状或患同一种疾病,就称这对双生儿在这一性状上是一致的,或同病一致性(concordance),可用公式表示为

同病一致率(%) = 同病双生子对数 / 总双生子(单卵或双卵)对数 × 100

表 1-1 列出了几种疾病在单卵双生与双卵双生发病的一致率,由此可看出,对于遗传性疾病,其同病一致率在单卵双生中明显高于在双卵双生中。

表 1-1 几种疾病在单卵双生与双卵双生的同病一致率

疾 病	同病一致率	
	单卵双生/(%)	双卵双生/(%)
唐氏综合征	89	7
精神分裂症	80	13
原发性癫痫	72	15
糖尿病	56	11
甲状腺功能亢进	47	6
冠心病	46	11
先天性髋关节脱臼	42	3
麻疹	97	94
猩红热	54	47

二、遗传因素和环境因素在遗传病发生中的作用

生物的性状是由基因与环境共同作用的结果,遗传性疾病的发生也是如此。当然,对于不同的遗传病,遗传因素所起的作用大小不同(图 1-1)。环境因素不仅包括外界环境如工作、生活环境等,也包括体内环境如激素水平等。

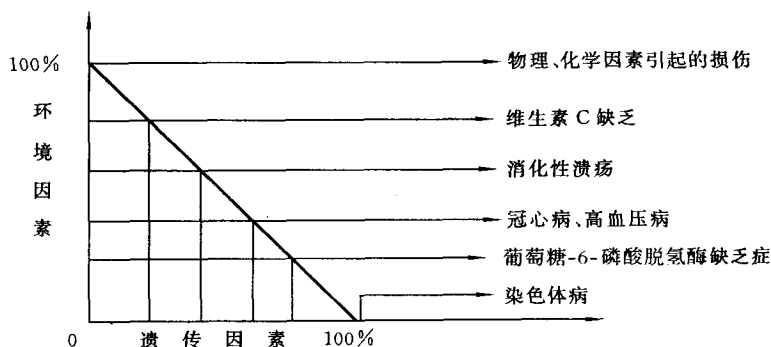


图 1-1 遗传因素和环境因素在疾病发生中的相互作用

(1) 一些遗传病几乎完全由遗传因素决定,这类疾病的发生并非与环境因素无关,只是看不出什么特定的环境因素是发病所必需的。例如单基因遗传病中的先天性成骨不全症、白化病、血友病 A 和一些染色体病等。

(2) 有些遗传病基本上是由遗传决定的,但需要环境中一定诱因的作用。例如葡萄糖-6-

磷酸脱氢酶缺乏症(俗称蚕豆病)除了有遗传基础外,吃了蚕豆或服用抗疟药物伯氨喹啉等以后才诱发溶血性贫血。

(3) 有些遗传病(如多基因病)的发生,通常是遗传因素和环境因素都起了一定的作用,其中遗传基础所起作用的大小称为遗传度(heritability)。在不同的多基因病中,其遗传度各不相同。例如在唇裂、腭裂、先天性幽门狭窄等畸形中,遗传度都在70%以上,说明遗传因素对这些疾病的发生较为重要,但环境因素也是不可缺少的。而先天性心脏病、十二指肠溃疡、某些糖尿病等的发生,环境因素的作用比较重要,遗传因素的作用较小,不足40%,但是就其发病来说,也必须有遗传基础。

研究表明,过去认为完全与遗传无关的某些烈性传染病、外伤等也受遗传因素制约。例如:已发现控制对脊髓灰质炎病毒敏感性的基因定位于19q13;烧伤、烫伤等外伤的修复也与个体的遗传类型有关。

因此,从环境与机体统一的观点来看,疾病是环境因素与机体相互作用而形成的一种特殊的生命过程,伴有组织器官形态、代谢和(或)功能的改变。任何疾病的发生都是环境因素与遗传因素相互作用的结果。但在某一具体疾病发生中,环境因素与遗传因素的相对重要性则要视不同的情况具体分析。

三、遗传病的分类

(一) 染色体病

染色体病(chromosomal disease)是由于染色体畸变即数目异常和(或)结构畸变所引起的疾病。可因生殖细胞发生和受精卵早期发育过程中发生了差错,从而产生染色体数目超过或少于二倍体数的个体。虽然它们的基因是正常的,但基因组的平衡被破坏,表现为各种先天性发育异常。由于每条染色体都载有许多基因,染色体畸变导致的染色体病往往涉及许多基因,所以常表现为复杂的综合征。例如唐氏综合征即由于第21号染色体多了一条,成为21三体性。染色体病通常不在家系中传递,但也有可传递的。出生时染色体病的发生率约为7%,在妊娠头3个月的自发流产中,染色体畸变约占50%。目前发现的人类染色体数目异常和结构畸变的有10 000多种已确定,已描述过的综合征有100多种。这些染色体畸变如涉及第1~22号染色体,称为常染色体病;如涉及性染色体(X、Y染色体),则称为性染色体病。

(二) 单基因病

人类体细胞中染色体是成对的,其上的基因也是成对的。如果一种遗传病的发病涉及一对基因,则由它所导致的疾病就称为单基因病(single-gene diseases, monogenic disease)。单基因病通常呈现特征性的家系传递格局,它的遗传符合孟德尔遗传定律,所以又称为孟德尔式疾病(Mendelian disorder),包括以下几类。

(1) 常染色体显性(autosomal dominant, AD)遗传病:致病基因位于1~22号染色体上,往往杂合子即可发病。

(2) 常染色体隐性(autosomal recessive, AR)遗传病:致病基因位于1~22号染色体上,

杂合子不发病,但为致病基因携带者,纯合子才发病。

(3) X-连锁显性(X-linked dominant, XD)遗传病:致病基因位于 X 染色体上,杂合子或半合子均可发病。

(4) X-连锁隐性(X-linked recessive, XR)遗传病:致病基因位于 X 染色体上,杂合子不发病,纯合子或半合子发病。

(5) Y-连锁遗传(Y-linked inheritance disease)病:致病基因位于 Y 染色体上,它将随 Y 染色体而传递,从男性传给男性,有致病基因即发病,呈全男性遗传(holandric inheritance)。

截至 2005 年 12 月 7 日,单基因遗传病或性状有 164 20 种,其中常染色体遗传 153 85 种, X-连锁遗传 916 种, Y-连锁遗传 56 种,线粒体遗传 63 种。

(三) 多基因病

多基因病(polygenic diseases)是由于多个基因与环境因子共同作用所引起的遗传病。多基因病包括两种情况:①由一个主基因和其他基因加上环境因子共同作用所引起;②由相当多的微效基因(minor gene)共同参与加上环境因子引起。由于这类疾病是由多个基因所控制的,因此它的遗传方式十分复杂。多基因病包括一些先天性发育异常和一些常见病,有家族聚集现象,但无单基因病那样明确的家系遗传传递格局,即其遗传规律不遵循孟德尔遗传规律,而呈多基因遗传(polygenic inheritance)或多因子遗传(multifactorial inheritance)。由于多基因病的病因复杂,既涉及遗传物质,又需要环境的作用才能发病,所以也称为多因子病(multifactorial disease)。这类疾病过去在临床上常常说有一定的遗传因素(体质或素质),近年来的研究表明,它们所具有的就是多基因(易感基因)决定的遗传基础,这类疾病具有常见性、多发性的特点,是目前医学研究的重点。

(四) 线粒体基因病

线粒体基因病(mitochondrial genetic diseases)是由于线粒体 DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)上的基因突变所致的遗传病,呈母系遗传。尽管线粒体基因病的发生是由一对等位基因所控制的,但其遗传不遵循孟德尔定律,因此可将其独立为一类遗传病。

(五) 体细胞遗传病

体细胞遗传病(somatic cell genetic disease)是体细胞中遗传物质改变所致的疾病,因为它是体细胞中遗传物质的改变,所以一般并不向后代传递。已知肿瘤起源于体细胞遗传物质的突变,尽管这种突变不会传给个体的后代,但是这种体细胞的突变可以在个体的体内随着细胞的分裂而不断传给新产生的子代细胞,所以肿瘤被称为体细胞遗传病,各种肿瘤的发生都涉及特定的组织中的染色体、原癌基因、抑癌基因的改变。有的先天性畸形是在发育过程中某些细胞的遗传物质的改变而引起的,所以这些先天性畸形也属于体细胞遗传病,如孕期感染风疹病毒导致的先天性心脏病。

(付四清)

第二章 遗传的细胞学基础

细胞是人体结构和功能的基本单位,遗传信息的储存、复制、转录和翻译都在细胞中完成。遗传信息的载体是细胞核中的染色体,遗传物质的传递及其变异则通过繁殖来完成,而繁殖活动是以细胞分裂为基础进行的,所以细胞学中染色体和细胞增殖的相关知识就构成了遗传学的基础内容。

第一节 染色质与染色体

染色质(chromatin)指间期细胞核中可被碱性染料着色的物质,是呈伸展状态的 DNA 蛋白纤维。染色体(chromosome)则是细胞处于分裂期时由染色质高度盘绕、折叠而成的棒状结构。因此,染色质和染色体是同一物质在细胞周期不同时期不同形态结构的表现形式。

一、染色质的化学组成

染色质是由 DNA 和相关蛋白组成的核蛋白复合体,其化学成分主要是 DNA、组蛋白、非组蛋白和 RNA。其中 DNA 和组蛋白的含量较为稳定,两者比例是 1:1,非组蛋白的含量变化较大,与所处的细胞的生理状态有关,而 RNA 含量最少。

(一) 染色质 DNA

细胞核的 DNA 是和蛋白质结合在一起以染色质形式存在的,DNA 是染色质的主要化学成分,携带大量的遗传信息。人类一个基因组的 DNA 分子约为 3.0×10^9 bp,包括单一序列(unique sequence)和重复序列(repetitive sequence),后者又依其重复程度的不同而分为中度重复序列和高度重复序列。

(二) 染色质蛋白质

1. 组蛋白

组蛋白(histone)属于碱性蛋白,富含带正电荷的精氨酸和赖氨酸,与酸性的 DNA 紧密结合,维持染色质的结构。组蛋白根据其功能的不同可分为两大类型,即核小体组蛋白(nucleosomal histone)(包括 H_2A 、 H_2B 、 H_3 和 H_4)和 H_1 组蛋白。组蛋白与 DNA 的结合可抑制 DNA 的复制和转录。

2. 非组蛋白

非组蛋白(nonhistone)为酸性蛋白,含有较多的天门冬氨酸和谷氨酸,带负电荷,与特定的 DNA 序列相结合,所以又称为序列特异性 DNA 结合蛋白(sequence specific DNA bind-