



供本科生复习考试用

供研究生入学考试用

供同等学力人员申请硕士学位考试用

医学遗传学

应试指南

主 编 吴白燕



医学专业

本科生复习考试
研究生入学考试

指导丛书

北京大学医学出版社

一、专业 本科生复习考试
研究生入学考试 指导丛书

医学遗传学应试指南

主 编 吴白燕
副主编 张 涛
编 委 (按书中章序排列)
吴白燕(北京大学医学部)
张 涛(北京大学医学部)
章远志(北京大学医学部)
刘 林(北京大学医学部)
宋书娟(北京大学医学部)

北京大学医学出版社

YIXUE YICHUANXUE YINGSHI ZHINAN

图书在版编目(CIP)数据

医学遗传学应试指南/吴白燕主编. —北京:北京大学医学出版社, 2003. 5

ISBN 7-81071-445-7

I. 医… II. 吴… III. 医学遗传学—医学院校—
教学参考资料 IV. R394

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2003)第 021295 号

北京大学医学出版社出版发行

(100083 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内)

责任编辑:暴海燕

责任校对:焦 娴

责任印制:郭桂兰

北京地泰德印刷有限公司印刷 新华书店经销

开本:787mm×1092mm 1/16 印张:11.25 字数:285 千字

2003 年 4 月第 1 版 2003 年 4 月第 1 次印刷 印数:1—6000 册

定价:16.80 元

版权所有 不得翻印

前 言

为了帮助读者学习和复习《医学遗传学》课程,我们编写了《医学遗传学应试指南》一书。本书编委会成员是工作在教学第一线的骨干教师,他们具有丰富的教学经验和体会。该书共有 13 章,每章包括三部分内容:① 基本要求,对该章的内容进行提炼、归纳和总结。② 测试题,是本书的主要内容,包括名词解释、填空题、选择题和问答题等题型。③ 参考答案,其中选择题分 A、B、X 三种题型,A 型题为单项选择题,B 型题为配伍题,先给出 5 个备选答案,然后提出若干个问题,每一备选答案可用一次或多次,也可一次也不选用,每题选配一个最适答案。X 型题为多项选择题,要求在备选答案中选出 2 个或 2 个以上的正确答案。问答题只给出答案要点。

本书主要面向医学院校本科生,是为广大医学生课后复习考试之用。也可作为研究生、青年教师和医师自学、复习或教学参考之用。更可作为研究生入学考试复习之用。希望读者通过学习本书,能更好的理解和掌握《医学遗传学》课程的重点、难点,并顺利通过考试。

由于我们的水平有限,编写时间仓促,书中难免有不当之处,恳请专家和读者批评指正。

编者

2003

目 录

第一章 概 论.....	(1)
基本要求.....	(1)
测试题.....	(4)
参考答案.....	(6)
第二章 遗传的分子基础.....	(8)
基本要求.....	(8)
测试题.....	(14)
参考答案.....	(19)
第三章 人类染色体.....	(23)
基本要求.....	(23)
测试题.....	(29)
参考答案.....	(34)
第四章 染色体畸变与染色体病.....	(38)
基本要求.....	(38)
测试题.....	(44)
参考答案.....	(51)
第五章 单基因遗传和单基因遗传病.....	(56)
基本要求.....	(56)
测试题.....	(63)
参考答案.....	(73)
第六章 线粒体遗传病.....	(77)
基本要求.....	(77)
测试题.....	(80)
参考答案.....	(82)
第七章 多基因遗传病.....	(84)
基本要求.....	(84)
测试题.....	(86)
参考答案.....	(90)
第八章 群体中的基因频率及遗传平衡.....	(92)
基本要求.....	(92)
测试题.....	(99)
参考答案.....	(106)
第九章 分子病与遗传性酶病.....	(110)
基本要求.....	(110)
测试题.....	(116)

参考答案..... (121)

第十章 药物遗传学..... (125)

 基本要求..... (125)

 测试题..... (127)

 参考答案..... (129)

第十一章 遗传与肿瘤..... (132)

 基本要求..... (132)

 测试题..... (136)

 参考答案..... (140)

第十二章 遗传病的诊断、防治与治疗 (143)

 基本要求..... (143)

 测试题..... (152)

 参考答案..... (158)

第十三章 人类基因组学..... (164)

 基本要求..... (164)

 测试题..... (171)

 参考答案..... (172)

第一章 概 论

基本要求

一、基本概念

遗传学(genetics)是研究生物遗传与变异现象的本质和规律的一门科学。遗传是生物的一种属性,是生命世界的一种自然现象,是指生物在繁殖过程中,子代与亲代的相似现象。遗传使生命体的特征得以延续。变异则是指生物在世代延续的过程中,子代与亲代、子代个体间的差异。遗传和变异是遗传信息决定的,因此遗传学也就是研究生物体遗传信息的组成、传递和表达规律的一门科学。

遗传学研究的主要内容包括:① 遗传物质的本质,包括遗传物质的化学本质、组成、结构以及它所包含的遗传信息等;② 遗传物质的传递,包括遗传物质的复制以及它的传递规律等;③ 遗传信息的实现,包括基因的表达与调控等;④ 遗传物质的改变,包括基因的突变和染色体的改变等。

人类遗传学(human genetics)是研究人类遗传与变异的科学。它研究人类形态、结构、生理、生化、免疫、行为等各种性状的遗传与变异规律、人类群体的遗传规律以及人类遗传性疾病的发生机理、传递规律以及预防等。

医学遗传学(medical genetics)是研究人类疾病与遗传的关系,主要研究遗传病的发病机理、传递规律、诊断、治疗和预防等的一门科学。是人类遗传学的一门重要分支学科。

临床遗传学(clinical genetics)是运用医学遗传学的原理和方法,研究临床各种遗传病的诊断、预防 and 治疗的学科。

二、医学遗传学相关学科

细胞遗传学(cytogenetics):主要研究细胞染色体的形态结构、行为作用以及染色体畸变及其与疾病的关系。此外还涉及细胞质和其他细胞器遗传作用的研究。

生化遗传学(biochemical genetics):主要研究遗传物质的理化性质及其对蛋白质生物合成和机体代谢的调控、基因突变机制和基因突变效应。

分子遗传学(molecular genetics):研究遗传物质的结构和变异。主要研究基因的结构、表达、调控和突变等。医学分子遗传学主要从 DNA 水平研究遗传病致病基因的结构和突变以及基因诊断和治疗等。

群体遗传学(population genetics):研究群体中的遗传结构及其变化的规律。医学群体遗传学或遗传流行病学(genetic epidemiology)是研究群体中遗传病的种类、发病率、遗传方式、基因频率、携带者频率以及影响其变化的因素和规律,以控制遗传病在人群中的流行。

体细胞遗传学(somatic genetics):用离体培养的体细胞为材料进行遗传学研究。研究基因的结构功能、基因表达及其调控、基因突变、基因定位、细胞分化、个体发育和肿瘤的发生过程等。

药物遗传学(pharmacogenetics):又称药理遗传学,主要研究遗传因素对药物代谢的影响,特别是药物反应个体差异的遗传基础,为指导医生用药的个体化原则提供理论依据。

免疫遗传学(immunogenetics):研究免疫反应的遗传基础与遗传调控,例如抗原的遗传控制、抗体多样性产生的遗传机理、补体的遗传基础等,为控制免疫过程、阐明免疫缺陷病提供手段。

肿瘤遗传学(cancer genetics):研究肿瘤的发生、发展的遗传基础。对阐明肿瘤发生机理、肿瘤的诊断、治疗和预防具有重要意义。

辐射遗传学(radiation genetics):研究电离辐射对生物产生的遗传效应即各种辐射对遗传物质的损伤效应及其检测和预防。

生态遗传学(ecological genetics):研究群体中不同基因型对各种环境因子的特殊反应和适应特点,即从遗传学角度研究环境中物理、化学和生物的各种有害因素在群体的不同个体中所引起的不同反应,以探索他们对这些环境因子敏感的遗传基础。

行为遗传学(behavior genetics):研究行为的遗传控制,是社会学、心理学和精神病学与遗传学的结合。

发育遗传学(developmental genetics):研究发育过程中基因的表达调控,包括出生缺陷的发生机理。

三、医学遗传学的研究方法

(一) 群体筛查法

选定某一人群,用简便、准确的方法对某种疾病进行普查,获得该群体的发病率,如发现一种疾病的患者亲属中的发病率高于一般人群,而且具有特定发病年龄,可以认为疾病有遗传基础。

(二) 系谱分析法

在初步确认某种病可能为遗传病后,收集其家族全部成员中发病情况,绘成系谱(pedigree),依系谱特征进行分析,确定其遗传方式,可以确认为单基因病中的某一类型的遗传病。

如果对该病的几个系谱进行分析后无法确认为单基因病中的任何一种类型,则要考虑为多基因病了。

(三) 双生子法

双生可分为两类:

单卵双生(monozygotic twin,MZ)

双卵双生(dizygotic twin,DZ)

对比 MZ 和 DZ 疾病发病一致性(disease concordance)的差异即可估计出某种疾病是否有遗传基础。发病的一致性是指双生子中一个患某种疾病,另一个也发生同样的疾病,简称同病率。如果 MZ 的一致性远高于 DZ 的一致性,就表示这种疾病与遗传有关;如果二者的差异不显著,则表明遗传因素在这种病所起的作用不大。

同病率的计算:

$$\text{同病率(CMZ 或 CDZ)} = \frac{\text{同病(同性状) 双生子对数}}{(\text{MZ 或 DZ}) \text{ 总双生子对数}} \times 100\%$$

根据 MZ 和 DZ 的同病率(CMZ 和 CDZ),可以求出疾病(或性状)的遗传率。

$$h^2 = \frac{\text{CMZ} - \text{CDZ}}{1 - \text{CDZ}} \times 100\%$$

(四) 疾病组分分析法

疾病组分分析法(component analysis)又称亚临床标记法(subclinical marker)研究。对比较复杂的疾病,可只对某一发病环节(组分)进行单独的遗传学研究,如果证明该组分受遗传控制,则可认为这种疾病也受遗传因素控制。

(五) 关联分析法

关联(association)是指两种遗传上独立的性状非随机的同时出现,而且并非连锁(linkage)所致。如果其中一种性状决定于某个基因座的等位基因,就可作为遗传标记(genetic marker),来检测另一种性状是否与之关联,如果确定有关联,则表明后一性状也有遗传基础。

(六) 染色体分析法

对一些有多发畸形、体格和智力发育不全的患者或是孕早期有反复流产的妇女,如果怀疑有染色体改变,经过核型分析可以确认是否有染色体异常的病因。

四、遗传病的概述

(一) 遗传病的概念

遗传病(hereditary disease; inherited disease; genetic disease)是遗传物质发生改变所导致的疾病。遗传物质的改变可以发生在生殖细胞或受精卵,也可以发生在体细胞内。通常,遗传病具有垂直传递的特征,即上、下代之间按一定的方式传递,其传递的不是疾病本身,而是已发生了的突变而造成遗传病的遗传物质,这就是后代发生与亲代相同遗传病的遗传物质基础。

大多数遗传病是先天性的,并且往往表现有家族聚集现象,但必须明确,遗传性疾病并不等于先天性疾病,遗传性疾病也不等于家族性疾病。因此,我们要了解什么是先天性疾病?什么是家族性疾病?以及遗传病与先天性疾病、家族性疾病的区别。

先天性疾病(congenital disease)是指出生时即表现出来的疾病。分为遗传性和非遗传性两种类型。遗传性的先天性疾病就是遗传病,是遗传物质发生改变所致。非遗传性的先天性疾病是由于环境因素作用所致,不是遗传病。例如,母亲在妊娠早期(前三个月内)感染风疹病毒,可使胎儿产生先天性心脏病或先天性白内障。另一方面,并非所有的遗传病都表现为先天性疾病,有些遗传病在出生时并无症状,而发育到一定年龄时才发病。例如,假性肥大型肌营养不良症,通常在儿童期发病;遗传性舞蹈病(Huntington 舞蹈病),在 25~45 岁才发病。

遗传病(特别是显性遗传病)常表现出家族聚集现象。这种具有家族聚集现象的疾病,即在一个家庭中不止一个成员罹患同一种疾病称为家族性疾病(familial disease)。家族性疾病的发生也有遗传因素和非遗传因素两种。除遗传因素外,一些环境因素和生活习惯也可导致家族性疾病的发生,如缺碘地区甲状腺功能低下所致痴呆性家族。又如夜盲症,是由于家庭饮食中长期缺乏维生素 A 所引起,这些家族性疾病是由于共同生活环境所造成的,并非遗传病。此外,一些遗传病(特别是隐性遗传病和染色体病)并不一定表现家族聚集现象。由此可知:① 遗传病往往表现为家族聚集性疾病,具有家族聚集现象,但也可能呈散发性,无家族史;② 某些家族性疾病并不是遗传病。

(二) 人类遗传病的类型

1. 染色体病

这类疾病是由于整条染色体或部分染色体缺失所致。由于染色体数目或结构异常(畸变)使基因组平衡被破坏所导致的疾病,称为染色体病。因为每条染色体有大量的基因,所以染色体病的体征通常十分明显,而且由于染色体的异常导致的疾病具有多种临床表现,故又称染色体异常综合征,分为常染色体遗传综合征和性染色体综合征两大类。

2. 单基因病

单基因病是指受一对等位基因所控制的疾病,即是由于一对染色体(同源染色体)上单个基因或一对等位基因发生突变所引起的疾病。单基因病包括以下几类:

常染色体显性遗传病

常染色体隐性遗传病

X 连锁显性遗传病

X 连锁隐性遗传病

Y 连锁遗传病

3. 多基因病

多基因病是指由两对或两对以上基因和环境因素共同作用所导致的疾病,又称多因子病。多为常见病、多发病。

4. 体细胞遗传病

体细胞遗传病是指由于体细胞中遗传物质改变所导致的疾病。上述三大类遗传疾病的异常是在人体所有细胞,包括生殖细胞(精子和卵子)的 DNA 都有异常并能传递给下一代,而体细胞遗传疾病只在特异的体细胞中发生。体细胞遗传的一个范例是癌,各种肿瘤的发生中都涉及特定组织中的染色体和癌基因或抑癌基因的变化。现已清楚,所有人类癌症都是 DNA 突变所致,使其成为最常见的遗传病。一些先天性畸形也属于体细胞遗传病。

5. 线粒体病

由于线粒体基因突变导致的疾病称为线粒体遗传病。线粒体疾病通常影响神经和肌肉的能量产生。这类疾病以一种独特的母系方式传递。

测试题

一、名词解释

1. Medical genetics	医学遗传学
2. Disease concordance	发病的一致性
3. Hereditary disease	遗传病
4. Human genetics	人类遗传学
5. Somatic hereditary disease	体细胞遗传病
6. Clinical genetics	临床遗传学
7. Familial disease	家族性疾病
8. Congenital disease	先天性疾病
9. Genetics	遗传学
10. Cytogenetics	细胞遗传学
11. Molecular genetics	分子遗传学
12. Population genetics	群体遗传学
13. Immunogenetics	免疫遗传学
14. Association	关联
15. Pharmacogenetics	药物遗传学
16. Cancer genetics	肿瘤遗传学

- | | |
|----------------------------|---------|
| 17. Developmental genetics | 发育遗传学 |
| 18. Component analysis | 疾病组分分析法 |
| 19. Biochemical genetics | 生化遗传学 |
| 20. Behavior genetics | 行为遗传学 |

二、填空题

1. 由于染色体数目或结构异常(畸变)所导致的疾病,称为_____。
2. 多基因病是指由两对或两对以上基因和_____共同作用所导致的疾病。
3. 先天性疾病是指_____的疾病。分为_____和_____两种类型。
4. 由于线粒体基因突变导致的疾病称为_____。这类病通过_____传递。
5. 双生可分为_____和_____两类。
6. 关联是指_____,而且并非连锁所致。
7. 具有家族聚集现象的疾病,即在一个家庭中不止一个成员罹患同一种疾病称为_____。
8. 分子遗传学主要研究_____等。
9. 单基因病包括以下几类:_____,_____,_____,_____和_____。
10. 体细胞中遗传物质的突变导致的疾病称为_____。
11. 双生子法是通过对比_____和_____疾病发病一致性的差异,估计出某种疾病是否有遗传基础。
12. 家族性疾病的发生有_____因素和_____因素两种。
13. 生殖细胞或受精卵的遗传物质发生改变所引起的疾病,称为_____。具有_____传递的特征。

三、选择题

A 型题

1. 受一对等位基因所控制的疾病,即是由于一对染色体(同源染色体)上单个基因或一对等位基因发生突变所引起的疾病称为()
 - A. 染色体病
 - B. 单基因病
 - C. 多基因病
 - D. 体细胞遗传病
 - E. 线粒体病
2. 先天性疾病是指()
 - A. 出生时即表现出来的疾病

B. 先天畸形

- C. 遗传性疾病
- D. 非遗传性疾病
- E. 以上都不是

3. 系谱分析法可确认以下哪类疾病的类型()

- A. 多基因遗传病
- B. 单基因遗传病
- C. 染色体遗传病
- D. 线粒体遗传病
- E. 体细胞遗传病

四、问答题

1. 什么是遗传病? 遗传病的主要类型有哪几种?
2. 如何区别遗传病、先天性疾病和家族性疾病?
3. 简述医学遗传学的主要研究方法。

4. 对一种复杂的疾病,如何确定其是有遗传因素控制的?

参考答案

一、名词解释

1. 医学遗传学:是研究人类疾病与遗传的关系,主要研究遗传病的发病机理、传递规律、诊断、治疗和预防等的一门科学。
2. 发病的一致性:是指双生中一个患某种疾病,另一个也发生同样的疾病。
3. 遗传病:是遗传物质发生改变所导致的疾病。
4. 人类遗传学:是研究人类遗传与变异的科学。
5. 体细胞遗传病:是指由于体细胞中遗传物质改变所导致的疾病。
6. 临床遗传学:是运用医学遗传学的原理和方法,研究临床各种遗传病的诊断、预防 and 治疗的学科。
7. 家族性疾病:具有家族聚集现象的疾病,即在一个家庭中不止一个成员罹患同一种疾病称为家族性疾病
8. 先天性疾病:是指出生时即表现出来的疾病。分为遗传性和非遗传性两种类型。
9. 遗传学:是研究生物遗传与变异现象的本质和规律的一门科学。
10. 细胞遗传学:主要研究细胞染色体的形态结构、行为作用以及染色体畸变及其与疾病的关系。此外还涉及细胞质和其他细胞器遗传作用的研究。
11. 分子遗传学:研究遗传物质的结构和变异。主要研究基因的结构、表达、调控和突变等。
12. 群体遗传学:研究群体中的遗传结构及其变化的规律。
13. 免疫遗传学:研究免疫反应的遗传基础与遗传调控,例如抗原的遗传控制、抗体多样性产生的遗传机理、补体的遗传基础等,为控制免疫过程、阐明免疫缺陷病提供手段。
14. 关联:是指两种遗传上独立的性状非随机的同时出现,而且并非连锁所致。
15. 药物遗传学:又称药理遗传学,主要研究遗传因素对药物代谢的影响,特别是药物反应个体差异的遗传基础,为指导医生用药的个体化原则提供理论依据。
16. 肿瘤遗传学:研究肿瘤的发生、发展的遗传基础。对阐明肿瘤发生机理、肿瘤的诊断、治疗和预防具有重要意义。
17. 发育遗传学:研究发育过程中基因的表达调控,包括出生缺陷的发生机理。
18. 疾病组分分析法:对比较复杂的疾病,可只对某一发病环节(组分)进行单独的遗传学研究,如果证明该组分受遗传控制,则可认为这种疾病也受遗传因素控制。
19. 生化遗传学:主要研究遗传物质的理化性质及其对蛋白质生物合成和机体代谢的调控、基因突变机制和基因突变效应。
20. 行为遗传学:研究行为的遗传控制,是社会学、心理学和精神病学与遗传学的结合。

二、填空题

1. 染色体病
2. 环境因素
3. 出生时即发病 遗传性 非遗传性

4. 线粒体病 母系
5. 单卵双生 双卵双生
6. 两种遗传上独立的性状非随机的同时出现
7. 家族性疾病
8. 基因的结构、表达、调控和突变
9. 常染色体显性遗传病 常染色体隐性遗传病 X 连锁隐性遗传病 X 连锁显性遗传病 Y 连锁遗传病
10. 体细胞遗传病
11. MZ DZ
12. 遗传 非遗传
13. 遗传病 垂直

三、选择题

A 型题

1. B 2. A 3. B

四、问答题

1. 答:遗传病是遗传物质发生改变所导致的疾病。遗传物质的改变可以发生在生殖细胞或受精卵,也可以发生在体细胞内。通常,遗传病具有垂直传递的特征。遗传病主要类型有:
① 染色体病 ② 单基因病 ③ 多基因病 ④ 线粒体病 ⑤ 体细胞遗传病
2. 答:遗传病是遗传物质发生改变所导致的疾病。先天性疾病是指出生时即表现出来的疾病。分为遗传性和非遗传性两种类型。遗传性的先天性疾病就是遗传病,是遗传物质发生改变所致。非遗传性的先天性疾病是由于环境因素作用所致,不是遗传病。另一方面,并非所有的遗传病都表现为先天性疾病,有些遗传病在出生时并无症状,而发育到一定年龄时才发病。家族性疾病是指具有家族聚集现象的疾病,即在一个家庭中不止一个成员罹患同一种疾病。家族性疾病的发生也有遗传因素和非遗传因素两种。除遗传因素外,一些环境因素和生活习惯也可导致家族性疾病的发生,如夜盲症,是由于家庭饮食中长期缺乏维生素 A 所引起,这些家族性疾病是由于共同生活环境所造成的,并非遗传病。此外,一些遗传病(特别是隐性遗传病和染色体病)并不一定表现家族聚集现象。由此可知:①遗传病往往表现为家族聚集性疾病,具有家族聚集现象,但也可能呈散发性,无家族史;②某些家族性疾病并不是遗传病。
3. 答:研究遗传病的主要方法有以下几种:
(1) 群体筛查法
(2) 系谱分析法
(3) 双生子法
(4) 疾病组分分析法
(5) 关联分析法
(6) 染色体分析法
4. 对比较复杂的疾病,可采用疾病组分分析法进行研究,即可只对某一发病环节(组分)进行单独的遗传学研究,如果证明该组分受遗传控制,则可认为这种疾病也受遗传因素控制。

第二章 遗传的分子基础

基本要求

一、DNA 是遗传物质

DNA 具有普遍性、恒定性和稳定性等遗传物质应该具备的基本特征。肺炎双球菌的转化实验直接证明了 DNA 是遗传物质。

二、DNA 的组成和结构

DNA 由脱氧核糖核苷酸组成,后者由磷酸、脱氧核糖和含氮碱(A、G、T 和 C)组成。不同类型的脱氧核糖核苷酸借助 3'、5'磷酸二酯键串联聚合成的多核苷酸链,即是 DNA 的一级结构。其中,不同碱基的组成和排列方式决定了 DNA 的性质。DNA 二级结构表现为双螺旋结构,其特点如下:

1. DNA 由两条反向平行的脱氧多核苷酸链组成。一条链的磷酸二酯键为 5'→3',另一条为 3'→5'。两链以脱氧核糖和磷酸形成的长链为基本骨架,围绕同一中心轴构成右手螺旋结构(B 型 DNA)。

2. 碱基在双螺旋内侧,双链上的碱基以氢键相连,其中 G 与 C 通过三个氢键配对($G \equiv C$),A 与 T 通过两个氢键配对($A = T$)。

人类细胞核内 DNA 双螺旋通常以特定方式与一些组蛋白结合,以染色质形式存在。在细胞分裂期,它们进一步盘旋成超级螺线管,最终缠绕成染色(单)体。

三、基因的概念和结构

(一) 基因的概念

基因是特定的 DNA 片段,带有遗传信息,可通过控制细胞内 RNA 和蛋白质(酶)的合成,进而决定生物的遗传性状。基因可自我复制,可发生突变和重组。

基因分结构基因和调控基因。

结构基因指能决定蛋白质或酶分子结构的基因。它们可编码多肽链中的氨基酸,从而决定肽链中氨基酸的种类和序列。结构基因突变,会引起相应的蛋白质分子结构发生改变,常表现为蛋白质或酶活性异常。

调控基因指可调节控制结构基因表达的基因。调控基因突变可导致一个或多个蛋白质(酶)合成量的改变。

(二) 基因的分子结构

真核生物及人类结构基因的编码序列是不连续的,被非编码序列所分隔,形成嵌合排列的断裂形式,称为断裂基因。

构成基因的 DNA 两条多核苷酸链中,一条链为编码链,其碱基序列储存着遗传信息;另

一条链为模板链,是 RNA 合成(转录)的模板,它与编码链互补,故又称反编码链。

表示基因结构时,通常只写编码链的核苷酸序列,并把编码链的 5'端写在左边,3'端写在右边,即编码链方向为 5'→3'。基因中某结构位点(如转录起点)的 5'端区域称该位点的上游,其 3'端区域为该位点的下游。以该位点为坐标原点(o),上游碱基对以 -bp 表示,下游碱基对用 +bp 表示。

人类结构基因可分成若干部分:①编码区,包括外显子和内含子;②侧翼序列,位于编码区两侧,包括调控区、前导区和尾部区。调控区包括编码区上游(5'端)的启动子和增强子,及其下游(3'端)的终止子等。前导区和尾部区分别为编码区外 5'端和 3'端的可转录的非翻译区。

1. 外显子和内含子

大多数真核生物结构基因的编码序列不连续,被非编码序列分隔开来。其中,编码序列称外显子,它是基因中可表达为多肽的部分,非编码序列称为内含子或插入序列。内含子也可转录到前 mRNA 中,但在 mRNA 成熟过程被剪切掉,最终不能翻译成多肽片段。

2. 外显子与内含子接头

外显子与内含子相连接的部位通常是一段高度保守的特定序列,即内含子 5'端都是 GT 开始,3'端都是 AG 结尾,这种接头方式称为“GT—AG 法则”。这两组碱基是真核基因中普遍存在的,在 RNA 中对应为 GU—AG,是 RNA 剪接的信号。

3. 侧翼序列

侧翼序列指第一个外显子和最末一个外显子的外侧存在的非编码区,主要包含一些基因调控序列,如启动子、增强子、终止子等结构。它们参与基因表达的控制。

(1) 启动子 启动子指位于转录起始点上游的特定序列,是转录起始时 RNA 聚合酶识别和结合的位点,与转录的启动有关,但本身并不转录。常见有下列三种启动子序列。

① TATA 框 位于转录起始点上游的 -20~-50bp(碱基对)处。由 TATA $\begin{smallmatrix} A & A \\ T & T \end{smallmatrix}$ 7 个碱基组成,其中,第 5、7 位碱基可有两种变换,可能是 A 或 T。它是转录因子 EF II 和 RNA 聚合酶 II 识别和作用部位,保证转录起始的精确性并控制转录水平。

② CAAT 框 位于转录起始点上游约 -70~-100bp 处,由 GG $\begin{smallmatrix} C \\ T \end{smallmatrix}$ CAATCT 9 个碱基构成,其中第 3 位可变。它也是 RNA 聚合酶的一个结合位点,控制转录的启动和频率。

③ GC 框 有两份拷贝,分别位于 CAAT 框的两侧,由 GGCGGG 6 个碱基组成。GC 框具有激活转录的功能。

并非所有真核生物的启动子都同时含有上述三种结构框序列。

(2) 增强子 增强子是一段能增强启动子转录效率的特定序列。不同基因的增强子序列各不相同,它们位于转录起始点的上游或下游。增强子通常与特异性细胞因子相互作用而加强转录,从而决定基因表达的组织特异性。

(3) 终止子 终止子是位于基因末端的一段特定序列,具有终止转录的功能。终止子位于转录终止点的上游,由“回文序列”及其下游的约 6 对 A—T 碱基(A 均在模板链)共同组成。其中,回文结构由一个轴心序列及其两侧的反向重复(互补)序列组成,其转录形成的 RNA 可自身碱基配对,形成发夹结构,随后连接由 AAAAAA 转录成的一串 U。发夹结构阻碍 RNA 聚合酶的继续移动,同时,由于 RNA 中的 U 与 DNA 中的 A 结合不稳,致使 RNA 脱离 DNA

模板,促进 RNA 聚合酶的解离,终止转录。

(三) 人类基因组

基因组指生物成熟生殖细胞(单倍体细胞)DNA 分子上的全部基因总和。人类基因组包括细胞核基因组和线粒体基因组。

核基因组含有人类的绝大多数基因,存在于核内线状的 DNA 分子上,细胞分裂期则在染色体上。正常人体细胞含两套染色体($2n$),故含两个核基因组。核基因组主要由单一序列和重复序列组成。前者主要是结构基因和假基因结构,后者包括高度重复序列,中度重复序列以及基因家族和基因簇中的一些同源序列等等。

线粒体基因组存在于细胞质线粒体中的环状 DNA 分子上,它相对独立,只含 37 个基因,每个细胞中线粒体基因组多达数千。

四、基因的功能

基因的功能包括遗传信息的储存、复制和表达三个方面。其功能的实现,依赖于 DNA 的复制、转录和翻译。

DNA 分子中的核苷酸序列储存着极为丰富的遗传信息。DNA 可通过自我复制,将亲代 DNA 的遗传信息准确地传递给子代 DNA;通过转录将遗传信息传递给 mRNA,后者通过翻译指导蛋白质的合成。

(一) 遗传信息的储存

DNA 的核苷酸序列中,相邻的三个核苷酸构成一个三联体遗传密码,决定多肽链上的一个氨基酸。遗传密码通常以 mRNA 上的核苷酸表示,如果用 DNA 中的编码链表示,应把密码子的 U 改成 T。遗传密码具有通用性、兼并性和方向性。

(二) 基因的复制

基因的复制是伴随着 DNA 的复制而实现的,其过程发生在细胞周期的 S 期(DNA 合成期)。DNA 的复制方式为半保留复制。首先,DNA 双螺旋链间的氢键断裂,双链分离成两股单链,然后每条单链各自作为模板,以四种三磷酸脱氧核苷酸(dATP、dGTP、dCTP 和 dTTP)为原料,按照碱基配对原则,合成新的互补链。这样合成的两个子代 DNA 与亲代 DNA 是一样的。它们中的一条单链来自亲代,另一条链是新合成的,故称半保留复制。

DNA 的复制需要解旋酶、解链酶、引物酶、核酸酶、DNA 聚合酶和 DNA 连接酶等酶及蛋白因子的参与。

(三) 基因的表达

基因表达指储存在基因中的遗传信息,通过转录和翻译,转变成蛋白质或酶分子,形成生物体特定性状的过程。

1. 转录

以 DNA 为模板,在 RNA 聚合酶作用下合成 RNA 的过程称转录。真核生物及人类的转录过程在细胞核中进行。

转录时,细胞核中 DNA 分子的局部双链在酶的作用下暂时解旋,以其中一条 DNA 链(如 $3' \rightarrow 5'$)作为 RNA 合成的模板链,按碱基互补配对原则(RNA 中以 U 代 T 和 DNA 的 A 配对),以四种三磷酸核苷酸(ATP、GTP、CTP、UTP)为原料,在 RNA 聚合酶的催化下(沿 DNA $3' \rightarrow 5'$ 滑动)合成出一条单链的 RNA, RNA 合成方向为 $5' \rightarrow 3'$ 。

DNA 含有众多的基因,并非所有基因的模板链都是同一条 DNA 单链,究竟以哪条链作

为转录模板链,由启动子在哪条链上来决定,这种转录方式称不对称转录。

转录终产物 RNA 包括 mRNA、tRNA 和 rRNA,分别称信使 RNA、转移 RNA 和核糖体 RNA。RNA 要经过加工和修饰才能成熟,具备正常功能。成熟的 mRNA 还可进一步翻译出蛋白质。

mRNA 的成熟包括剪接、戴帽、添尾等加工过程。

剪接:刚转录出来的前 mRNA 含有基因内含子、外显子、前导区和尾部区相对应的全部序列。在剪接酶作用下,内含子相对应的序列被切除,外显子对应的序列连接起来。剪接点是内含子对应序列 5'端 GU 和 3'端 AG 与两侧外显子对应序列的相接处。

戴帽:前 mRNA 的成熟过程要在 5'端加上 7-甲基鸟嘌呤核苷三磷酸(m^7Gppp)。此结构称“帽子”。

添尾:前 mRNA 成熟通常要加上一段多聚腺苷酸(poly A)尾巴,约 100~200 个 A。polyA 尾巴加在前 mRNA 3'端加尾信号序列 AAUAAA 后面。

戴帽和加尾可增强 mRNA 稳定性,避免降解,有助于成熟的 mRNA 从细胞核进入细胞质,帽子结构还是核糖体小亚基的识别信号,可促进 mRNA 与核糖体结合,以便翻译。

2. 翻译

mRNA 指导下的蛋白质生物合成称翻译。翻译过程实际上就是把 DNA 转录到 mRNA 的遗传信息“解读”为多肽链上的氨基酸种类和顺序的过程。翻译过程十分复杂,需要 mRNA、tRNA、rRNA、核糖体、有关酶以及蛋白质辅助因子的共同作用,需要各种活化的氨基酸作为原料,依赖 ATP、GTP 提供能量,整个过程在细胞质进行,可分成几个步骤:

(1) 氨基酰-tRNA 的形成 氨基酸在氨基酰-tRNA 合成酶和 ATP 的作用下被激活,并与相应的 tRNA 结合成氨基酰-tRNA 复合物。

(2) 肽链合成起始 在起始因子(IF)作用下,核糖体的小亚基结合到 mRNA 的起始密码子 AUG 上。同时,具起始作用的蛋氨酰-tRNA(原核生物为甲酰蛋氨酰-tRNA)通过 tRNA 的反密码子 UAC 配对结合上去,然后,核糖体大亚基与小亚基结合成起始复合物。

(3) 肽链延长 核糖体有两个氨酰 tRNA 的结合位点——P 位(肽位)和 A 位(氨基酰位)。起始的蛋氨酰-tRNA 结合在 P 位,随后根据 A 位上的密码子,带有相应反密码子的氨基酰-tRNA 能正确进入 A 位,在转肽酶催化下,P 位上的氨酰基结合到 A 位的氨基酰-tRNA 上,形成二肽酰-tRNA。空载的 tRNA 从 P 位脱离。然后,A 位上的肽酰-tRNA 在移位酶和 GTP 作用下,移到 P 位。随后,核糖体从 mRNA 5'端向 3'端移动一个密码子的距离。空载的 A 位根据其面对的密码子即刻接受一个相应的氨基酰-tRNA……,如此反复进行,肽链延长。此过程需要延长因子(EF)和 GTP 参与。

(4) 肽链终止 核糖体沿 mRNA 由 5'端向 3'端不断移动,当 A 位出现终止密码子(UAA、UAG 或 UGA)时,不再有任何氨基酰-tRNA 进入 A 位,此时释放因子(RF)结合上去并发挥作用,使肽酰-tRNA 酯键断裂,核糖体释放出多肽和 tRNA,并与 mRNA 分离,进一步解离成两个亚基,肽链合成完毕。

新合成的多肽需要进一步加工、修饰才能具有生物学功能。翻译后修饰包括某些氨基酸的磷酸化、乙酰化、羟基化、糖基化、脂化等等。加工主要是肽链的剪裁和聚合。例如,人类 α 、 β 珠蛋白多肽链必需各结合一个血红素,构成单体,再聚合成 $\alpha_2\beta_2$ 四聚体,才能携带氧气和二氧化碳。

转录和翻译是基因中的遗传信息表现为特定性状的两个功能过程,它们紧密联系,分别在