

儿童少年卫生学研究进展⑨

— 双生子研究

主 编 季成叶

副主编 陈天娇 李玉玲



北京大学医学出版社

儿童少年卫生学研究进展^⑨

——双生子研究

主 编 季成叶

副主编 陈天娇 李玉玲

编 委 (按姓氏笔画排序)

王 伟	李玉玲	李红娟	何鲜桂
张 悦	陈天娇	季成叶	甄 宏

北京大学医学出版社

ERTONG SHAONIAN WEISHENGXUE YANJIU JINZHAN^⑨——SHUANGSHENGZI
YANJIU

图书在版编目 (CIP) 数据

儿童少年卫生学研究进展^⑨: 双生子研究/季成叶主编.
—北京: 北京大学医学出版社, 2014. 1
ISBN 978-7-5659-0733-3

I. ①双… II. ①季… III. ①双生—少年儿童—生长
发育—研究 IV. ①R179

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2013) 第 310300 号

儿童少年卫生学研究进展^⑨——双生子研究

主 编 季成叶

出版发行: 北京大学医学出版社 (电话: 010-82802230)

地 址: (100191) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

网 址: <http://www.pumpress.com.cn>

E - mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 北京京华虎彩印刷有限公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 董采莹 责任校对: 金彤文 责任印制: 张京生

开 本: 787mm×1092mm 1/16 印张: 13 字数: 328 千字

版 次: 2014 年 1 月第 1 版 2014 年 1 月第 1 次印刷

书 号: ISBN 978-7-5659-0733-3

定 价: 55.50 元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

前 言

双生子研究是人类遗传学领域的经典研究方法之一。近百年来许多研究方法逐渐落伍淘汰，而双生子法仍在广泛使用，原因是伴随现代科学的发展，人们需要解决的人体、人群的疾病和性状等问题越来越复杂，分子流行病学不可能全部解决这些问题，需要双生子法等遗传流行病学方法的配合，从人群出发去研究这些问题，探索各种复杂疾病的病因和病理机制等。双生子研究在完成这些目标的过程中确实有无可替代的优越性。

利用双生子法，围绕青春期发育调控机制的遗传和环境影响因素进行研究，其根本目的是探讨如何在青少年生长发育的遗传轨迹基础上，通过采取有针对性的环境改善措施，包括改善营养、增强体育锻炼、建立合理生活制度和及早诊治神经-内分泌疾病等，促进儿童在青春期这一关键阶段的遗传潜力得到最充分的发挥，因而在儿少卫生学领域有较大的实际意义。

近几十年来，我国儿少卫生学领域在生长发育方面的研究不断深入，进展很快。其中，由北京大学儿童青少年卫生研究所季成叶及其研究生们完成的国家自然科学基金双生子研究项目，样本量较大，取得大量非常有价值的观测数据资料，在基础领域和方法学上也有不少突破。本书以这些研究成果为基础，汇编成册出版，与同行交流，以引发更为深入的研究。根据儿少卫生学以学龄青少年为主要研究对象的特点，其中必然要经过个体变化大、影响深远的青春期，需要主动提供干预的程度也高；双生子研究是探索生长发育影响因素良好的天然素材，有着美好的发展前景。

感谢国家自然科学基金会多年来的支持、指导与帮助，感谢北京大学公共卫生学院、儿童青少年卫生研究所和各合作单位同仁的关爱与帮助，感谢北京大学医学出版社对本书出版的大力支持，感谢本书责任编辑董采萱老师的辛勤耕耘。

对书中以及我们的项目研究中存在的不足甚至错误，敬请读者和同行们给予批评、指正，我们不胜感激！

季成叶

2013年10月 北京

目 录

上篇 基础篇

生长发育的遗传基础.....	3
家族性遗传影响和双生子研究基础	12
双生子研究的技术和方法	19
双生子卵性鉴定	32
基础篇参考文献	37

下篇 研究篇

双生子儿童体格发育指标遗传度分析	41
不同发育期双生子皮褶厚度及体成分分析	44
学龄双生子儿童头面部特征的遗传学分析	48
汉族双生子儿童体格发育指标的遗传效应	56
汉族儿童青少年体型遗传的双生子研究	59
3~6岁双生子体型遗传分析	64
1995年苏州地区双胎妊娠结局分析	68
活产双胎低出生体重儿影响因素分析	72
SHP基因多态性与出生体重和胰岛素敏感性关系的双生子研究	76
出生体重与胰岛素敏感性关系的双生子研究	81
体脂及瘦素对女性青春期内分泌发育调控的双生子研究	86
遗传与环境因素对女性青春期内分泌发育的影响	90
儿童青少年体成分影响因素的双生子研究	94
儿童青少年双生子瘦素遗传度估计及影响因素分析	98
双生子儿童贫血状况分析.....	102
双生子儿童智力影响因素分析.....	105
青春期内分泌发育前后儿童智力的遗传效应.....	110
遗传和环境效应对儿童青少年智力影响的双生子研究.....	114
遗传和环境因素对双生子学龄儿童行为的影响.....	118
双生子的血清脂质和脂蛋白遗传度及影响因素分析.....	123
女性青春期内分泌血清游离胰岛素样生长因子-1水平变化的双生子研究	126
儿童青少年双生子胰岛素敏感性的遗传度估计及影响因素分析.....	131
遗传-环境效应对学龄期女孩唾液睾酮影响的双生子研究	137

青春期女性血清瘦素及可溶性瘦素受体的双生子研究·····	141
遗传与环境因素对双生姊妹性激素的影响·····	146
男童垂体-性腺轴激素遗传效应的双生子分析 ·····	149
男童血清雄激素遗传效应影响的双生子分析·····	152
青岛市 6~18 岁女性双生子血清硫酸脱氢表雄酮水平的研究 ·····	156
A Twin Study for Serum Leptin, Soluble Leptin Receptor, and Free Insulin-Like Growth Factor-I in Pubertal Females ·····	159
An Application of Salivary DNA in Twin Research of Chinese Children ·····	170
Association of $\beta 3$ Adrenergic Receptor and Peroxisome Proliferator-activated Receptor Gamma 2 Polymorphisms with Insulin Sensitivity: A Twin Study ·····	178
Genetic and Environmental Influences on Serum Lipids and the Effects of Puberty: A Chinese Twin Study ·····	188

生长发育的遗传基础

季成叶 汪玲 陈天娇

1 发育遗传学概述

发育遗传学 (developmental heredity) 主要研究人类受精卵发育的程序如何编码在基因组上, 并使基因按一定的时空顺序来表达、控制各种组织蛋白的合成, 使细胞分化、形成器官, 发育为婴儿, 并经各发育阶段成长至成人。

伴随遗传学理论和实验技术的发展, 关于遗传因素对生长发育影响的研究已深入到各作用机制相关领域, 尤其是通过对各类血缘关系群体的调查 (如双生子研究、家系调查等), 观察体格、生理、心理等生长发育指标在家系、亲属间的相似程度, 来反映其遗传方式与规律。研究证实, 各种生长发育指标都是多基因遗传和各种环境因素的综合反映; 遗传倾向在生长发育中逐步表达; 遗传的影响主要通过多个等位基因、功能基因团等共同实现。以身高为例, 控制生长速度、发动生长突增、维持身高生长轨迹性的基因都不同, 其功能组合和调控机制复杂。新生儿出生时的身长与父母身高的关系尚不明显; 0~1 岁是出生后身高增长最快的时期, 每个婴儿都遵循这一规律。1 岁后遗传对身高的影响逐渐显现。继承父母矮个基因的儿童除符合该规律外, 还体现来自双亲的遗传影响——2 岁后出现比一般儿童更明显的生长减速现象, 即身高的年增长速度持续处在正常范围低限。继承父母高个基因的儿童相反, 2 岁后的身高年增长速度通常处于正常范围高限。

分析遗传性疾病的生长发育障碍表现是发育遗传学的另一重要研究领域。随着分子生物学、分子遗传学的进展, 许多遗传性疾病的病因在分子水平被阐明。人类基因组建立, 基因定位、基因诊断、基因治疗等技术的应用, 也为早期检测、诊断遗传性疾病导致的生长发育障碍开拓了新的途径。

2 染色体和基因

个体继承双亲的全部遗传物质都存在于精子和卵子这两个细胞的核内。染色体在细胞的有丝分裂阶段形态最恒定, 分化最清晰, 所以细胞有丝分裂中期是进行染色体分析的通用时相。

2.1 常染色体与性染色体 染色体 (chromosome) 由核酸和蛋白质构成, 主要功能是储存、传递遗传信息, 控制体细胞的分化和发育。正常人体细胞中有 23 对、46 条染色体。每对染色体由两条形态、功能相同, 分别来自父、母的染色体组成, 称为“同源染色体”。每条染色体都由两条染色单体相连于一个着丝粒而构成。着丝粒将染色体分成两臂——长臂 q 和短臂 p。23 对染色体中, 1~22 号染色体男女共有, 称为常染色体; 另两条为性染色体——X 和 Y。人的性别在受精时由精子、卵子所含的性染色体共同决定, 男性为 46, XY; 女性为 46, XX。

2.2 核型 染色体核型的表达由染色体总数、性染色体组成。正常核型表达为 46,

XX, 指染色体总数为 46 条, 性染色体 XX, 属正常的女性核型。异常的染色体核型表达有两种: ①数目异常: 如 47, XY, +21, 个体为男性, 细胞含 47 条染色体, 第 21 号染色体多一条, 即“21 三体综合征 (先天愚型)”, 属常染色体数目异常。②结构异常: 如 46, XY, 5P-, 个体为男性, 第 5 号染色体短臂缺失, 即“猫叫综合征”, 属常染色体结构异常。

2.3 染色体显带 染色体经一定程序处理并用特定染料染色后, 在显微镜下显示深浅不同的条纹, 或荧光显微镜下显现不同强度的荧光节段, 即染色体带。不同染色体有不同形态的带, 称为“带型”。将染色体带显示的过程称为染色体显带。染色体高分辨显带技术的问世标志着染色体研究进入分子生物学水平, 因为显带技术不仅有助于识别染色体, 而且为深入研究染色体异常、人类基因定位创造条件。

染色体的化学组成主要是 DNA 和组蛋白。体细胞内的 DNA 是由两条多核苷酸链结合成的一条双螺旋分子结构, 每个基因都是该链上一个特定的区段, 所以基因就是遗传的分子基础。

基因的复制以 DNA 复制为基础。在细胞周期中, DNA 双螺旋的两条互补链间的氢键断裂, 双螺旋解旋, 然后在特异性酶的作用下以每股链的碱基顺序为模板, 吸收周围的游离核苷酸, 按碱基互补原则合成新的互补链。新、旧两股链结合, 形成与原碱基顺序完全相同的两条 DNA 双螺旋体, 具备完全相同的遗传信息, 从而保证亲-子代间的遗传连续性。因此, DNA 分子碱基对的排列顺序蕴藏着个体与其所有生命活动相关的、由氨基酸排列顺序体现的遗传信息。

基因 (gene) 是细胞内遗传信息的结构-功能单位, 通过特定的表达方式控制、影响个体的发生和发育。基因有两大功能: ①通过半保留复制, 将母细胞遗传信息传递给子细胞, 既保障个体的生长发育, 又在繁衍过程中保持遗传性状的稳定。②经过翻译、转录而控制蛋白质合成, 构成各种细胞和组织, 生成各种酶来催化生命活动中的各种生化反应, 影响遗传性状的形成, 并使遗传信息得以表达。一旦 DNA 的分子结构发生改变, 它所控制的蛋白质的氨基酸顺序也将发生改变, 这就是突变, 也是异常性状和遗传病的由来。广义的突变可分为染色体畸变和基因突变两大类。

3 染色体畸变

染色体畸变 (chromosome aberration) 指染色体的数目、结构发生变化, 可以是染色体数目的成倍增加, 也可以是某一染色体上整条或部分节段的增减。由于染色体或其节段上基因群的增减或位置变化, 使基因间的作用失去平衡, 从而影响物质代谢过程, 并对机体产生不同程度的损害。染色体畸变是引发染色体病的根本原因。

3.1 染色体数目异常 染色体在减数分裂或有丝分裂时不分离, 故不能平均分配到两个子细胞内。若为前者, 将出现两种配子, 一种配子缺乏某一号染色体, 另一配子则多一个染色体; 这些配子与正常配子结合, 就使子代发生该号染色体的单体病或三体病。若为后者 (整个染色体组都不分离), 将使受精卵具有 $23+46=69$ 或 $46+46=92$ 条染色体, 分别称为“三倍体” (triploid) 和“四倍体” (tetraploid), 合称“多倍体”。多倍体的遗传信息明显异常, 多数子代早就流产, 故临床罕见。若染色体不分离畸变发生在受精后, 将产生嵌合体 (mosaic), 体内存在两种或以上的细胞株, 其染色体数目不同。该不分离畸变现象发生愈

晚，体内正常二倍体细胞所占比例愈大，临床症状通常愈轻。此外，染色体在细胞有丝分裂的中后期，某一染色单体向一极移动时，可能会因某种原因而滞留于细胞质中，最终被分解而消失。这种丢失也是嵌合体的一种形成方式。

3.2 染色体结构畸变 染色体在某些物理、化学因素作用下会发生断裂。细胞中现存的修复机制可使大多数节段按原结构在断面重新连接，恢复原状，该过程称为“愈合”或“重建”。但是，愈合过程中一旦染色体的断裂面有黏合倾向，就可导致染色体以不同方式与邻近断片重接，形成各种错误结构的染色体，表现为多种类型的染色体结构畸变，如缺失、易位、倒位、插入、环状染色体、等臂染色体等。染色体某一片段的丢失和重复常引起严重病变，甚至导致子代死亡。断裂片段不在原位重建，而是连接到另一染色体上，称为“易位”。易位后若基因没有丢失或增加，称为“平衡易位”，子代易患染色体病。一条染色体的长、短臂同时发生断裂，则可伴随着丝点节段的长、短臂断端相接，形成“环状染色体”。若断裂表现为着丝点的横向分裂，将形成“等臂染色体”。

导致染色体畸变的原因有电离辐射、化学药物、毒物和某些生物因素（如病毒感染）等，如：①父母生育年龄过大（尤其是母亲已 35 岁以上），生殖细胞在母体停留时间过久，受各种因素的影响机会多，易使染色体在减数分裂过程中不分离，导致染色体数目异常。②放射线：人类染色体对辐射甚为敏感，孕妇接触放射线后，子代发生染色体畸变的危险显著增加。③病毒感染：引发传染性单核细胞增多症、流行性腮腺炎、风疹、肝炎等疾病的病毒都可引发染色体断裂，造成胎儿染色体畸变。④化学因素：许多化学药物、抗代谢药物、毒物都可导致染色体畸变。⑤遗传因素：染色体异常的父母可能会将该异常遗传给子代。

4 基因突变

基因突变（gene mutation）指组成 DNA 分子的核苷酸顺序或数目发生改变。其中，仅涉及 DNA 分子中单个碱基的改变为“突变”，涉及 DNA 分子中多个碱基改变的有缺失、重复和插入等。根据不同原因，突变可分为自发突变和诱发突变。自发突变指在自然状态下环境中某些致突变物所引起的突变；诱发突变则是人为的，用能引起 DNA 改变的一些外界物理、化学因素来诱发。基因突变可发生在个体发育的任何阶段，还可发生于体细胞、生殖细胞的任何分期。生殖细胞对外环境敏感性较高，突变概率也高，一旦发生，可遗传给后代。突变若发生在体细胞中，一般不直接遗传给下一代，但可引起突变个体的某些体细胞改变遗传结构，成为某些病理变化的基础。

基因突变大体有以下类型：①同义突变：密码子有简并性。单个碱基置换后，mRNA 的密码子编码的氨基酸在改变前后是一样的，肽链中出现同一氨基酸，翻译成的多肽无变化。②错义突变：DNA 分子中的核苷酸被置换后改变了 mRNA 上的遗传密码，导致合成的多肽链中某个氨基酸被另一个氨基酸取代。有些错义突变不影响蛋白质或酶的生物活性，无明显表型效应，对人体无影响，但在某些情况下可导致严重后果。③无义突变：单个碱基置换，导致终止密码子（UAG、UAA、UGA 等）出现，多肽链提前终止合成，产生的蛋白质或酶都无活性，或丧失正常功能。④终止密码突变：DNA 分子中的终止密码子突变。当它成为编码氨基酸的密码子时，多肽链的合成将持续，多肽链一直延长到遇到下一个终止密码子时才停止，形成过长的异常肽链。⑤移码突变：DNA 链上插入或丢失 1~2 个甚至多个碱基（但不是三联体密码子及其倍数），读码时原有密码子发生移位，导致插入、丢失碱基

部位以后的编码都改变,使译出的氨基酸顺序也发生相应改变。⑥整码突变:在 DNA 链的密码子之间插入或丢失一个或几个密码子,导致合成的肽链增加或减少氨基酸。⑦染色体错配和不等交换:减数分裂时同源染色体间的联会、配对不精确,发生不等交换,造成基因缺失和重复。

基因突变导致各种不同的后果。突变的分子基础是 DNA 分子改变,故突变可能导致蛋白质中氨基酸的改变,引起个体的性状变化。有些突变造成的后果轻微,对机体产生的效应很难察觉;有些突变虽可造成人体组成的遗传学差异,但该差异对人体无明显影响,有些突变甚至还能增强机体的适应和生存能力。但是,大多数基因突变对个体是不利的,不仅可造成遗传易感性,还可导致遗传性疾病。严重的基因突变会造成死胎、自然流产和出生后很快夭折。

5 生长发育性状的功能基因结构

5.1 基因的遗传效应功能 基因是 DNA 分子上有遗传效应的分子片段(特定的核苷酸序列)的总称。基因在染色体上呈线性排列,通过复制把遗传信息传递给子代,并使这些信息适时表达。研究还表明:有些基因通过对蛋白质的合成作用来控制某些性状;另一些基因在蛋白质合成中并不是模板,只是起调节作用。

5.2 基因的结构 DNA 序列由编码序列和非编码序列两部分构成,编码序列不连续,被非编码序列分隔。基因需具备两个基本条件:①含有能产生某一特定 RNA 转录产物所需的所有 DNA 序列;②非编码区包括多个特定信号区和初级转录物的切接区。一旦这些 RNA 加工信号发生突变,可通过阻止功能性 mRNA 的产生来阻断肽链的表达。

5.3 基因的分类 按基因所处 DNA 分子的不同区段(出现功能差异)可将其分成以下几类:①结构基因(structural gene),指某些能决定某种蛋白质多肽链或酶分子结构的基因,包括两大区域:一是编码区,包括外显子与内含子;二是侧翼序列,位于编码区的上下游两侧,含调控区,包括启动子、增强子等。结构基因突变可导致特定蛋白质(或酶)的一级结构改变,或影响蛋白质/酶的量及其功能。②调控基因(regulator and control gene),指某些可启动或关闭基因转录,增强或抑制基因表达的基因。调控基因突变可影响一个或多个结构基因的功能,或导致一个或多个蛋白质(或酶)的量发生改变。③核糖体,包括 RNA 基因(rRNA 基因)和转运 RNA 基因(tRNA 基因)。这类基因只能转录产生相应的 RNA 而不能翻译成多肽链。④启动子(promoter)和操纵子(operator),前者是转录时 RNA 聚合酶与 DNA 结合的部位,后者是调节基因产物与 DNA 结合的部位。它们都是不转录的 DNA 片段,实际上属于准基因水准。

6 生长发育性状的基因表达

6.1 基因的表达(gene expression) 基因表达指储存遗传信息的基因经过一系列步骤(转录、翻译、产生活性蛋白质)而表现出生物功能的全过程。rRNA 或 tRNA 都有翻译蛋白质的功能;它们经转录和转录后的加工过程,生成成熟的 rRNA 或 tRNA,这就是其基因的表达。

6.2 基因组和基因产物 基因组由生物体中所有包含在染色体和线粒体上的 DNA 组成,可提供个体发育、生活、繁殖所需的全部遗传信息。人类基因组含基因数约 10 万个,

所含遗传信息并非同时表达。一个组织细胞通常只有部分基因表达，其他多数基因处于沉静状态。哺乳动物细胞中，开放转录的基因数约 1 万个；即使是蛋白质合成量多、基因开放比例高的肝细胞，一般也只有不超过 20% 的基因在表达。在不同组织的不同发育阶段，细胞质中的 mRNA 种类不断变化，使不同组织在不同阶段合成不同的蛋白质。正因为每种 mRNA 都只含编码某特定蛋白质的核苷酸序列，所以体内不同细胞尽管可能含同一基因组，却产生不同的基因产物。

6.3 基因表达的组织特异性 (tissue specificity) 不同组织细胞中不仅表达的基因数量不同，基因表达的程度、种类也不同，此即基因表达的组织特异性。生物个体的各种组织细胞都有相同的染色体数目，每个细胞所含的 DNA 量也相近。以往认为只有生殖细胞能繁衍后代，但伴随研究进展，目前已能将一些植物的体细胞（如叶细胞）培育成完整的植株，使山羊的乳腺细胞在适当条件下分化、发育成山羊（克隆羊）。这表明这些体细胞也像生殖细胞一样含有调控个体发育、生存、繁殖的全部遗传信息。不过，这些遗传信息的表达受到严格调控，各细胞只合成其自身结构、功能所需的蛋白质。例如：肝细胞中涉及编码鸟氨酸循环酶类的基因表达水平高于其他组织细胞，但它合成的只是肝特有的精氨酸酶等；胰岛 β 细胞专门合成胰岛素；甲状腺 C 细胞则专一分泌降钙素。某一类细胞特定的基因表达方式，决定了该细胞特有的形态和功能。若基因表达的调控过程发生变化，细胞的形态、功能也随之改变。正常细胞转化为癌细胞的过程，就首先出现基因表达方面的改变。

6.4 基因表达的阶段特异性 (stage specificity) 细胞分化发育在不同时期有不同的基因表达方式，即基因表达的阶段特异性。受精卵含有发育为成熟个体的全部遗传信息；在个体发育、分化的各阶段，各种基因严格、有序地表达。通常胚胎期开放的基因数量最多；伴随分化，某些基因关闭，某些基因则转而开放。在胚胎发育的不同阶段、不同部位细胞开放的基因及其开放的程度也不一样，合成蛋白质的种类、数量都不同，说明基因的表达调控有很高的时空有序性，逐步生成形态和功能各不同、极其协调、巧妙有序的组织、器官和脏器。即使是同一细胞，处在不同细胞周期的基因表达和蛋白质合成状况也不尽相同。这一细胞生长过程中有序的基因表达、调控过程，正是生长发育的分子学基础。

6.5 基因表达的分类 当生物体所在环境的营养、温度、湿度、酸度等条件发生变化时，该生物体将改变自身的基因表达，以调整体内执行相应功能的蛋白质的种类、数量，改变自身的代谢、活动等，来适应环境。生物体内的基因根据其变化与环境变化的关系，有两类表达方式：①结构性表达 (constitutive expression)：基因的表达不因环境变动而变化。其中，某些基因表达的产物是细胞或生物体整个生命过程都持续需要和必不可少的。这种表达是细胞最基本的基因表达方式。结构性表达也非一成不变，其表达的强弱也受一定调控。②适应性表达 (adaptive expression)：基因的表达水平易受环境变化的影响。环境变化导致基因表达水平增高，称为“诱导”，这类基因称为“可诱导基因”；相反，环境变化导致基因表达水平降低，称为“阻遏”，这类基因称为“可阻遏基因”。

6.6 基因表达的关键点 从基因的遗传信息转化为蛋白质转录、加工、转运、翻译、mRNA 降解和修饰等过程，都存在调控基因表达的关键点，在表达过程中表现出不同的调控方式 ①转录调控：细胞通过控制基因转录 mRNA 的拷贝数来调控基因产物。例如，红细胞中组成血红蛋白的 α 、 β 多肽基因快速、大量转录，产生大量 mRNA 分子，形成大量血红蛋白分子。其他细胞都有这些基因，但不转录。②转录后调控：有些 mRNA 被从细胞核

输送到细胞质里，在被翻译前需要经过化学修饰。未经修饰的 mRNA 不能与核糖体结合，不能被翻译成蛋白质。③翻译调控：细胞通过限制核糖体与 mRNA 结合，或限制多肽链延长，来调节 mRNA 的翻译速率。④翻译后调控：一些特殊功能蛋白质还需要翻译后的修饰，以去掉多肽链的一些氨基酸，或加上一些化学基团（糖类、磷酸基团等）。例如，胰腺最初产生的消化酶——糜蛋白酶原——是没有活性的，它离开胰腺进入小肠后，被其他酶裂解（去掉部分氨基酸）而变成能分解蛋白质的活性糜蛋白酶。该机制还能限制糜蛋白酶对自身内脏的分解活性，阻止自身消化。

7 基因调控和细胞分化

个体通过基因调控来控制表达，完成细胞分化的过程，这是促进、保障生长发育的基本机制。基因表达的主要过程是基因的转录和信使核糖核酸（mRNA）的翻译。体内每个细胞都有全套基因，但不同时表达，而是通过不同类细胞来执行不同功能：有的基因开启，有的关闭。上文提及的血红蛋白基因只在红细胞中表达，而消化酶只在消化腺细胞中表达等，就是复杂的基因调控机制存在的例证。

7.1 遗传信息的基因调控 生长发育的基础是细胞体积增大、细胞数目增多，其分子生物学基础则是蛋白质、核酸的生物合成。精子、卵子内存在的亲代遗传物质决定了受精卵染色体所含的全部基因信息，胚胎发育是这些基因组的选择性、程序性表达过程。基因对遗传性状的影响通过控制个体组织的不同部分和不同体积增加来实现，表现为在发育的一定时期内支配细胞的代谢速度和分裂快慢，通过酶、抗原、激素及其他化学活性物质，控制不同时空的生物变化。从细胞内的变化看，个体发育是一系列有序进行的生化过程，有不同基因及其产物的作用和相互作用，在此基础上才出现各类组织器官的表现型，最终形成一个成熟的个体。

7.2 细胞分化的基因活性差异 分化是指某胚胎细胞发育为有特殊结构、功能的专一化细胞的过程，是含相同基因组的细胞中不同基因表达的结果。人体每一部分都由大量功能专一的细胞组成。其实，所有这些细胞都来自一个共同的单细胞，通过有丝分裂而产生，含相同的遗传信息。这些细胞的类型差异关键取决于基因活性的差异。一个特定基因在某些细胞中有活性，在另一些细胞中则没有活性。例如，只有红细胞能产生血红蛋白，神经细胞也有同样能产生血红蛋白的基因，却处于失活状态。两种细胞之所以会存在结构、功能差异，正是因为它们的基因在胚胎早期接受不同的调控信息而实现了分化。

7.3 细胞分化的决定 生物体按遗传特性严格规定的模式分化，从而决定某一细胞群何时、何地、在何种状态下表达哪些基因。不同基因被激活，转录出不同的 mRNA，产生各种特异性蛋白质和酶，最终分化为不同结构、功能的细胞。细胞分化的通常顺序是化学分化→形态分化→功能分化。细胞出现上述分化前所发生的决定细胞分化方向的内在过程，称为“细胞分化的决定”过程。分化决定前，细胞有高度可塑性和多向分化性；一旦分化决定，它们就只能朝专一方向分化。

8 性别决定区基因和性分化

性发育是一个极其复杂的过程，包括性别决定、性分化发育等步骤。性别决定是指具有双潜能的胚胎生殖腺发育成睾丸或卵巢，性分化则导致男女不同的内外生殖器形成。性别

的形成过程表现为以 SRY 基因为主导、多基因共同参与、协调表达的调控模式。研究性别发育的分子遗传学机制，有助于揭示人类性发育障碍的致病机制。

8.1 性别特征 男女性发育包括性腺、内外生殖器、第二性征等发育。因此，可将人的性别特征分为染色体性别、性腺性别、身体性别等，染色体性别在其中起决定作用。正常的性分化发育中，个体的染色体、性腺及其性别应该完全一致；若不一致，提示存在性发育畸形性疾病，应进一步检查、分析原因。

8.2 性别决定区基因 性别的决定、分化、发育取决于性染色体的组成，也需要性染色体、常染色体上其他一些相关基因的共同参与。一旦受孕，来自双亲的基因将组合在同一受精卵内。受精的瞬间，精子携带的 X 或 Y 染色体和卵细胞的 X 染色体组合，决定胎儿的性别，即：性染色体为 XY 的受精卵将发育为男性，而性染色体为 XX 的受精卵发育为女性。然而，这一过程实际上非常复杂。Y 染色体上有决定睾丸分化的基因，称为“睾丸决定因子”（testis determining factor, TDF），在性别分化中起关键作用。Sinclair 等（1999）对 TDF 基因进行克隆和定位，将其命名为“性别决定区基因”（sex determining region on Y, SRY），定位于 Y 染色体短臂。TDF 在性别的决定、分化过程中发挥“开关”式主导作用。

8.3 性分化 在正常的性器官分化过程中，无论男、女基因型的胎儿，在发育开始的最初几周内其性器官无解剖上的区别。孕后第 6 周左右出现原始性腺，有双向发育趋势，既可能发育成睾丸，也可能发育成卵巢。大约孕 8 周时，原始性腺分化成功能性睾丸，具备分泌睾酮的能力；若向女性方向发育，则一直推迟到孕后约 12 周才出现卵巢分化。研究表明：性器官分化的方向取决于胎儿的睾酮水平；若缺乏适量的睾酮，则不管何种基因型性别，其性器官均朝女性的方向分化发育，原始中肾旁管（苗勒管）管系统分化、发育成女性的子宫、输卵管和一部分阴道；该分化过程不依赖卵巢激素。若是正常的男性发育，因体内存在一种抑制苗勒管系统分化的物质，且体内的雄激素又刺激中肾管（又称沃尔夫管，Wolffian duct）系统分化，就会形成男性的输精管、精囊和射精管。约从孕 14 周开始，男、女胎儿的内生殖器解剖结构将出现明显差异。

9 性分化和性激素作用的基因调控

9.1 决定性分化的基因群 原来以为人的性别主要由 Y 染色体上的 SRY 基因决定。但是，近年来的大量研究发现，体内许多基因都参与男、女性腺的分化调控。换言之，完成该任务的基因实际上是一个群体，包括：常染色体基因，如 SOX9、WT1、SF1、MIS、SIPs；X 染色体上的 DAX1 等基因；男性向睾丸方向分化的关键基因 SRY、SF1、SOX9 和 Dhh 等；女性向卵巢方向（包括输卵管、子宫、宫颈、阴道）分化、发育的 Wnt4、Fgf、Hoxa9、Hoxa 10、Hoxa 11、Hoxa 13 等基因。性腺决定后，男性的性发育主要是激素依赖过程。在 SRY 基因作用下，胎儿睾丸细胞分泌的睾酮和苗勒管分泌的抑制因子 MIS 共同发挥作用。两者的功能、作用机制不尽相同，但在维持男性正常性分化方面目标一致。此外，这些激素的同族受体在靶组织中的表达也很关键。

9.2 性腺的分化 男、女不同的性腺分化机制和过程如下：

9.2.1 原始性腺形成 在胚胎第 4~5 周，中胚层分化出生殖嵴，是生殖腺的起源。第 6 周生殖上皮向生殖嵴深部增生，形成生殖（细胞）索；深层有大型原始生殖细胞，由内胚层卵黄囊壁的细胞迁移而来，形成原始性腺。原始性腺尚未分化而有双重潜能，可分化为辜

丸,也可分化为卵巢。

9.2.2 睾丸的分化 性染色体 XY 核型决定了男性睾丸的分化。胚胎第 7 周性染色体为 XY 的原始性腺髓质受 Y 染色体短臂上的睾丸决定因子 TDF 启动而分化为睾丸;原始生殖细胞分化为精原细胞,一部分生殖索细胞分化为支持细胞,与精原细胞共同构成曲精管,另一部分生殖索细胞则分化成睾丸间质细胞,组成睾丸。胚胎第 8~9 周起睾丸开始具备分泌睾酮的功能。

9.2.3 卵巢的分化 卵巢的分化发育除需两条完整的 X 染色体和常染色体外,还需促卵泡激素(FSH)的参与。性染色体为 XX 的原始性腺没有 TDF 的启动作用,故髓质逐步退化,皮质逐渐发育并向卵巢分化。胚胎第 17~20 周时,皮质中的生殖索细胞形成许多细胞团,发育成卵泡细胞,其中较大的是卵原细胞(可借此识别卵巢结构)。第 20~25 周时胎儿 FSH 分泌达到高峰,初级卵泡形成;胚胎 7 个月时所有卵原细胞均进入减数分裂期,从卵原细胞逐步发育成卵细胞。

9.2.4 睾丸和卵巢下降 原始性腺在腹腔后上方,自生殖腺尾端到阴囊或大阴唇间形成一条长索状结构,即“引带”。其后,在胚胎体迅速增大和引带作用下,性腺逐渐下降,胚胎第 18 周时位置移至骨盆边缘。出生后,卵巢还将继续下降到骨盆正常位置。睾丸则在胚胎第 18 周后逐渐下降,胎儿 6 个月时降至腹股沟管内口,7 个月开始沿腹股沟管下降,8 个月左右降入阴囊。睾酮促进睾丸的下降。

9.3 内生殖器分化 内生殖器来源于中胚层发生的原始生殖道——一对中肾管和一对中肾旁管,其分化依赖胎儿睾丸分泌的睾酮和中肾旁管抑制因子。男性在胚胎第 8~9 周时,在睾酮作用下中肾管开始分化为附睾管、输精管、精囊腺和射精管,第 14 周时完成。男胎儿的睾丸支持细胞分泌中肾旁管抑制因子,抑制中肾旁管分化发育,直到胚胎 3 个月时中肾旁管退化,头端一部分残留并形成睾丸附件,尾端形成前列腺囊和精阜。女胎儿的中肾旁管因不受抑制而继续发育,分成三段:头段发育成输卵管;中段左右合并为一个管道,管壁加厚,管腔增大,形成子宫体和子宫底;尾端左右融合成管道状的子宫颈和阴道上 2/3 段;末端突起、增生,形成窦结节。无论有无卵巢,都不影响中肾旁管的分化。

9.4 外生殖器分化 外生殖器原基在胚胎早期即形成,但因无激素参与而无法区分性别。胚胎第 8 周时这些原基若有雄激素支配,将向男性方向分化;若无雄激素支配,就向女性方向分化。在胚胎第 10~12 周时可从外生殖器上大体辨别性别。自胚胎第 8~12 周开始,在雄激素参与下,外生殖器的分化加快,第 8 周时胎儿睾丸所分泌的睾酮可通过血液循环作用于外生殖器原基,在 5 α -还原酶作用下转化为二氢睾酮(DHT);DHT 与靶细胞的雄激素受体结合,使外生殖器原基向男性发育:生殖结节长大为阴茎龟头;尿道沟两侧尿道襞由后端向龟头融合,形成阴茎;生殖隆突后移并相互合并,形成阴囊。女性胎儿逐渐发育为女性外生殖器:生殖结节长大,形成阴蒂;尿道襞不融合,成为小阴唇;尿道窦背侧壁窦结节增生、中空,形成阴道的下 1/3 段;一部分尿道窦形成尿道,于胚胎第 14 周时固定;尿道窦大部分加宽、变浅,和尿道共同形成阴道前庭;生殖隆突进而发育成大阴唇。

9.5 性激素的作用 各类雌激素和雄激素在青春期发育过程中,在下丘脑-垂体-性腺轴的调控下,对男、女孩分别完成性发育、走向性成熟发挥关键作用,主要作用于以下环节:与生长激素联合、协同,促进以生长突增为主的青春期发育;促进性器官成熟、第二性征发育;男孩精子成熟,出现遗精,女孩排出卵子,形成月经周期;促进青少年个体的心

理、行为和社会成熟。上述过程自始至终体现出基因调控的关键作用，表现在：①男、女青春发育的顺序和程度；②各类激素合成的量和时空作用；③下丘脑-垂体-性腺轴对下游激素负反馈信号的反应和调节。无论男孩还是女孩，也无论青春期内发育变化的千差万别，规律性都很显著。遗传基因决定的轨迹作用及其调节、控制，是其关键的影响所在。

10 基因突变和性分化发育异常

正常情况下，控制生物性别的相关基因可适时、适宜表达，引发一系列性发育过程。一旦性染色体和（或）常染色体的相关基因发生畸变或突变，可引起性分化障碍、性发育异常。不过，控制性发育的基因谱并非引起分化发育障碍的唯一因素，其他因素（产前或产后）也会改变基因决定的性状，导致异常。

10.1 性腺分化异常 因性别决定区基因（SYR）突变或部分突变引起，如：男 XX，男性性发育不良；女 XY，女性无正常性发育。

10.2 下丘脑-垂体-性腺轴分化异常 多见以下三类：①男、女均表现为性发育不全，较常见者有 LBM 综合征 [常染色体隐性遗传 (AR)]、特发性垂体性幼稚 (AR)、性幼稚-嗅觉丧失综合征 [性连锁遗传 (XD) 或常染色体显性遗传 (AD)]、Prader-Willi 综合征 (染色体 15q11-13 缺失)、促黄体生成素缺乏症 (AR) 等。②多基因遗传性疾病，典型者如体质性青春期发育延迟。③性早熟，典型者如特发性性早熟 (AD)。

10.3 性激素合成障碍 多见三类：①女性无性发育，男性呈明显女性化倾向，如 20, 22-碳链酶缺乏症 (AR)、17-羟化酶缺乏症 (AR)、17, 20-碳链酶缺乏症 (XR 或限男性 AD) 等。②男性性发育不全，伴女性化倾向，如 5 α -还原酶缺陷症 (AR)、3 β -羟脱氢酶缺乏症 (AR，若发生在女性，可导致男性化)、17 β -还原酶缺陷症 (AR)、女性性发育不全。③男性性早熟，女性男性化，如 21-羟化酶缺陷症 (AR) 和 11-羟化酶缺陷症 (AR) 等。

10.4 雄激素受体异常 仅限男性，性连锁方式遗传，如：①睾丸完全不发育，完全女性化；②睾丸部分不发育，不完全女性化；③男性 I 型假两性畸形，部分出现女性化发育异常等。

家族性遗传影响和双生子研究基础

季成叶 陈天娇

1 生长发育的家族性遗传

所谓遗传，指在受精卵形成瞬间或其后的发育过程中，基因携带的遗传信息经过表达，从亲代传递到子代，形成具有一定相似性状的子代的过程。“性状”，泛指个体身上可观察到的所有特征，大到形态发育、体质类型、身体解剖结构、器官功能、心理特征等，小到某一生化特性、细胞类型及细胞、分子、基因水平的功能演进过程。遗传信息的亲-子代传递过程称为家族性遗传（family heredity），是生长发育性状的主要遗传方式。同一种族的亲代和子代许多性状非常相似，但有些性状存在差异，后者称为“变异”（variation）。分析亲-子代间的性状相似性或变异，有助了解遗传（基因）信息的传递特点。但是，分析遗传对生长发育的影响不能脱离环境，因为所有性状都在基因、环境的相互作用下才能形成，两者交互作用、密不可分。为研究方便，可人为将其分开。此时，用作遗传分析的相似性状称为“单位性状”，而那些有差异的性状称为“相对性状”。基因提供形成某种性状的基础和内在潜能，但是否真能形成该性状，取决于基因环境（遗传背景）和外在环境（生活环境）的共同影响。

所有反映体格、心理、生理功能、运动素质的生长发育指标都和遗传有很大关系，且绝大多数受多基因的影响。例如，控制身高的等位基因有很多对，分别在严格的遗传轨迹和基因调控作用下，控制不同时期、不同阶段的生长幅度和速度；多对基因的控制有累加作用。坐高的控制基因数量没有身高多，影响没有那样复杂，突出表现在学龄初期和青春发育后期；换言之，在一些个体差异相对较小的年龄（除外青春期）群体，在反映遗传影响（尤其是种族遗传）上，坐高较身高更具稳定性，更能凸现差异。来自家系和双生子的研究结果大体相似：身高的遗传度为男子 79%，女子 92%；坐高的遗传度均为 85%。国外有学者将子代和亲代的身高相互关系用以下公式表示：

$$\text{儿子身高} = [(\text{父身高} + \text{母身高}) \times 1.08] / 2$$

$$\text{女儿身高} = (\text{父身高} \times 0.923 + \text{母身高}) / 2$$

控制某性状的基因数量越多，子代该性状的变异程度越大。所以，一方面身高和其他指标一样，有明显的家族聚集性；另一方面，该差异也比其他指标更复杂，更难以预测。很难笼统地说，“父母都高，子女一般会高；父母都矮，子女一般会矮”。换言之，上述公式只提供一种概率：若父母都高，孩子成为高个的概率大，但也可能比父母更矮；父母都矮，子女中也会有高个出现，只是其发生概率较小。若父母一高一矮，子女的身高更是参差不齐。人类千百年来在对环境的适应过程中，个体的身高会出现一个自动向该群体平均身高靠拢的趋势。换言之，若父母身高都矮，子女的身高一般会高于双亲中的相对高个者；若父母身高都很高，则子女的身高一般会矮于双亲中的相对高个者。儿童青少年卫生学教科书内阐述的生