



中国科学院教材建设专家委员会规划教材
全国高等医药院校规划教材

供临床、预防、基础、口腔、麻醉、影像、药学、检验、护理、法医等专业使用

案例版TM

医学遗传学

第2版

主 编 税青林



科学出版社



中華民國教育部審定
全國各級各類學校教學用書

九年一貫課程教科書 國語 國文 第一冊

第一冊

國語讀本

第一冊

第一冊



第一冊

中国科学院教材建设专家委员会规划教材
全国高等医药院校规划教材

案例版TM

供临床、预防、基础、口腔、麻醉、影像、药学、检验、护理、法医等专业使用

医学遗传学

第2版

主 编 税青林

副 主 编 谭湘陵 申本昌 唐艳平 焦海燕

编 委 (按姓氏笔画排序)

申本昌(广州医学院)

朱金玲(佳木斯大学)

李佩琼(广州医学院)

余 红(泸州医学院)

沈 滢(河南科技大学医学院)

张 政(重庆医科大学)

张德刚(北华大学医学院)

陈绍坤(泸州医学院)

周 勇(新疆医科大学)

单长民(滨州医学院)

侯 威(辽宁医学院)

聂晨霞(长治医学院)

唐艳平(华中科技大学同济医学院)

税青林(泸州医学院)

焦海燕(宁夏医科大学)

谭湘陵(南通大学生命科学学院)

秘 书 余 红

科 学 出 版 社

北 京

· 版权所有 侵权必究 ·

举报电话:010-64030229;010-64034315;13501151303(打假办)

郑 重 声 明

为顺应教育部教学改革潮流和改进现有的教学模式,适应目前高等医学院校的教育现状,提高医学教学质量,培养具有创新精神和创新能力的医学人才,科学出版社在充分调研的基础上,引进国外先进的教学模式,独创案例与教学内容相结合的编写形式,组织编写了国内首套引领医学教育发展趋势的案例版教材。案例教学在医学教育中,是培养高素质、创新型和实用型医学人才的有效途径。

案例版教材版权所有,其内容和引用案例的编写模式受法律保护,一切抄袭、模仿和盗版等侵权行为及不正当竞争行为,将被追究法律责任。

图书在版编目(CIP)数据

医学遗传学:案例版 / 税青林主编. —2版. —北京:科学出版社,2012.1
中国科学院教材建设专家委员会规划教材·全国高等医药院校规划教材
ISBN 978-7-03-032806-9

I. 医… II. 税… 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(2011)第 235140 号

责任编辑:朱 华 邹梦娜 / 责任校对:包志虹

责任印制:刘士平 / 封面设计:范璧合

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

新科印刷有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2007年1月第 一 版 开本:850×1168 1/16

2012年1月第 二 版 印张:14 1/2 插页:1

2012年2月第七次印刷 字数:512 000

定价:39.80 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

第 2 版前言

《医学遗传学》案例版 2007 年出版发行以来,被众多院校选用并受到广泛好评。为跟进学科发展,同时认真总结经验,使本教材更加成熟,特色更为鲜明,积极推动我国医学遗传学课程教学的改革,我们启动了本教材第 2 版的编写。

《医学遗传学》案例版第 2 版在第 1 版的基础上进行修订,内容编排基本保持了第 1 版的体系,但作了部分调整,删除了辐射遗传学,新增了表观遗传学一章。编写过程中各部分内容均有更新,力求反映学科新进展和成果,增添新知识,例如小 RNA 在调节基因组表达和功能中的作用、端粒酶与肿瘤发生、染色体芯片分析技术与染色体核型分析及相应的描述方式,以及一些新成果在临床的运用等。同时,对各部分的案例设置、编排和描述也作了修改,使之更贴合主体内容和教学实际,符合临床规范。本书内容主要面对各专业本科学学生,也适于研究生及其他各层次教学使用。

本书的编写和出版,得到各作者单位的大力支持,审定稿时得到广州医学院的鼎力协助,科学出版社对修订工作亦给予了关注和指导。在此对上述单位和同志们表示衷心感谢。同时感谢第 1 版的编委朱志强、李红智、张闻、徐瑞成、梁敏仪。

尽管各位编者以精益求精的态度,为提高本书的质量做了极大努力,但由于水平限制,本书仍不可避免地存在某些缺陷和不足,热忱希望使用本书的师生提出宝贵意见,以便再版时更臻完善。

税青林
2011 年 9 月

第 1 版前言

这本案例版医学遗传学教材,是根据教育部《2003~2007 年教育振兴行动计划》提出的深化教学改革的要求,为适应医学教育改革的需要,借鉴国外以问题为中心的先进教学模式而编写的。本教材以提高教学质量,培养具有创新精神和创新能力的医学人才为目的,在不改变现有教学体制、教学核心内容的情况下,增加临床真实病例,从案例引申出医学遗传学基本理论的讲述,并结合理论知识对案例进行分析、归纳。教材中案例来源于鲜活的临床实践活动,具有知识性、趣味性、典型性、启发性、真实性等特点,它可以弥补传统教材森严和乏味的局限性,充分调动学生学习的积极性和创造性,激发学生学习的内在动机和热情,加强基础学科与临床的联系和结合,使学生感到学有所用。这一点是本教材有别于其他教材的特色之处。

这部教材在内容组织上尽量反映学科的新进展,体现 21 世纪医学的时代精神,力求思想性、科学性、先进性和实用性的统一。随着人类基因组计划的完成,对整个医学遗传学和生物医学产生了巨大影响,它对理解人类遗传信息的构成和认识人类疾病的遗传基础发挥了积极的带动作用。从医学科学的发展来看,未来的医学工作者应该具有利用医学遗传学原理研究疾病的发生机制,并从医学遗传学的角度探讨疾病的诊断、治疗和预防的基本思路和基本手段。医学遗传学作为横跨基础医学与临床医学的桥梁课程,如何适应这一发展,是我们编写时必须注意的原则。因此本教材着力于疾病与遗传关系的介绍,把着眼点从狭隘的遗传病扩展到针对绝大多数疾病的遗传学分析。

本教材还注意内容的系统性和完整性,增设了发育遗传学、行为遗传学、辐射遗传学等三章。发育遗传学、行为遗传学是医学遗传学非常活跃的两个分支学科,可能是医学遗传学未来发展的生长点;随着社会的不断进步,辐射的遗传学问题也受到高度重视。这些章节的内容将有助于相关问题的学习和探讨。

由于本教材的创新性,编写缺乏参考,给各位编委的编写工作提出了更高要求,加上各位编委平常都肩负着繁重的教学和科研任务。参加本书编写的各位编写人员,克服时间紧、任务重等重重困难,以高度的职业精神和负责态度精心编写并出色完成任务,借此机会对参编的各位专家表示衷心的感谢。

由于编写时间仓促,加上我们的水平限制,本教材欠妥之处在所难免,希望使用本书的师生提出批评和建议,以便再版时修订。

税青林
2007 年 6 月

目 录

第一章 医学遗传学概论	(1)	第二节 染色体病	(83)
第一节 医学遗传学及其研究范围	(1)	第九章 分子病与先天性代谢缺陷病	(93)
第二节 医学遗传学的发展简史和发展趋向	(1)	第一节 分子病	(93)
第三节 遗传因素在疾病发生中的作用	(3)	第二节 先天性代谢缺陷病	(105)
第四节 遗传性疾病的特征和类型	(3)	第十章 群体中的基因	(113)
第五节 识别疾病遗传基础的方法	(4)	第一节 群体遗传学基本概念	(113)
第二章 遗传的细胞学基础	(7)	第二节 群体中的遗传平衡	(113)
第一节 染色质与染色体	(7)	第三节 影响遗传平衡的因素	(116)
第二节 人类染色体	(11)	第四节 遗传负荷	(122)
第三节 细胞分裂	(16)	第十一章 表观遗传学	(123)
第三章 遗传的分子基础	(20)	第一节 表观遗传修饰机制	(123)
第一节 基因的概念	(20)	第二节 表观遗传与疾病	(127)
第二节 人类基因组 DNA	(20)	第三节 表观遗传与衰老	(130)
第三节 基因的结构与功能	(23)	第四节 表观遗传的生物学意义	(130)
第四节 基因突变	(28)	第十二章 遗传与肿瘤发生	(132)
第五节 DNA 损伤的修复	(30)	第一节 肿瘤的遗传现象	(132)
第四章 人类基因的研究	(32)	第二节 肿瘤的遗传易感性	(135)
第一节 基因操作	(32)	第三节 染色体异常与肿瘤	(136)
第二节 基因定位	(33)	第四节 基因突变与肿瘤	(138)
第三节 疾病相关基因的克隆	(35)	第五节 肿瘤发生的遗传学理论	(141)
第四节 人类基因组计划	(38)	第十三章 免疫遗传学	(143)
第五章 单基因遗传病	(43)	第一节 红细胞抗原遗传	(143)
第一节 单基因遗传病的遗传方式	(43)	第二节 白细胞抗原遗传	(146)
第二节 影响单基因遗传病分析的若干问题	(55)	第三节 抗体遗传	(150)
第六章 线粒体遗传病	(59)	第四节 T 细胞受体遗传	(154)
第一节 线粒体基因组	(59)	第十四章 药物遗传学	(156)
第二节 线粒体基因组突变与疾病	(63)	第一节 药物反应的遗传基础	(156)
第七章 多基因遗传病	(68)	第二节 环境因子反应的遗传基础	(162)
第一节 多基因遗传	(68)	第三节 药物基因组学	(164)
第二节 多基因遗传病	(69)	第十五章 发育遗传学	(166)
第三节 多基因遗传病的研究方法和策略	(73)	第一节 发育概论	(166)
第八章 染色体病	(77)	第二节 发育的遗传控制	(168)
第一节 染色体畸变	(77)	第三节 发育缺陷	(171)
		第十六章 行为遗传学	(175)
		第一节 人类行为遗传的特点	(175)

第二节 行为遗传的方式	(176)	第四节 基因治疗	(198)
第三节 行为遗传学的主要研究方法	(177)	第十九章 遗传病的预防	(204)
第四节 人类一些行为的遗传	(180)	第一节 遗传病的普查	(204)
第十七章 遗传病的诊断	(185)	第二节 遗传筛查	(204)
第一节 遗传病的临床诊断	(185)	第三节 遗传咨询	(206)
第二节 细胞遗传学检查	(186)	第四节 婚姻和生育指导	(212)
第三节 生化检查	(186)	第五节 产前诊断	(212)
第四节 基因诊断	(187)	附录	(217)
第十八章 遗传病的治疗	(196)	参考文献	(220)
第一节 手术治疗	(196)	中英文名词索引	(221)
第二节 药物治疗	(197)	彩图	
第三节 饮食治疗	(198)		

第一章 医学遗传学概论

第一节 医学遗传学及其研究范围

医学遗传学(medical genetics)是医学与遗传学相结合的一门边缘学科,它主要研究人类疾病的发生、发展和转归与遗传因素的关系,同时探讨疾病诊断、预防 and 治疗的遗传学方法及手段,以改善人类的健康水平。

医学遗传学以人类遗传学为基础,在遗传学理论指导下,借助现代生物学的研究方法而迅速发展,至今它的研究范围不断扩大,已成为由众多分支学科组成的、广泛涉及基础与临床学科的综合性学科。医学遗传学的主要分支学科包括:

1. 细胞遗传学(cytogenetics) 从染色体的结构和行为方面研究疾病的遗传机制及其规律。具体内容包括人类染色体畸变类型、发生频率、发生机理及与疾病的关系。现已认识到 100 余种人类染色体异常综合征和 10 000 余种异常核型。随着新技术的不断应用,细胞遗传学将对染色体的分子结构及其缺陷有更深刻的认识。

2. 分子遗传学(molecular genetics) 用现代分子生物学技术,从基因的结构、突变、表达、调控等方面研究疾病分子水平的改变,同时探讨疾病的基因诊断、基因治疗的方法和手段。

3. 生化遗传学(biochemical genetics) 应用生物化学的方法,研究遗传物质的理化性质、蛋白质和酶的生物合成、机体的代谢及调控机制等的变化。这使人们认识到分子病(molecular disease)和遗传性代谢病(genetic metabolic disease)的发生机理及其对人类的危害。

4. 群体遗传学(population genetics) 研究人群中的遗传结构及其变化规律。遗传流行病学(genetic epidemiology)是这一学科的重要领域,它探讨群体中某些遗传病的发生率、遗传方式、致病基因频率及其影响因素,以控制遗传病在人群中的流行。

5. 免疫遗传学(immunogenetics) 研究包括抗原、抗体和补体等免疫活性物质的遗传控制,以及免疫反应的遗传基础,为控制免疫过程、阐明免疫缺陷病提供手段。同时这一领域的研究成果对输血、组织器官移植等临床实践具有重要指导意义。

6. 药物遗传学(pharmacogenetics) 是生化遗传学的一个分支。它研究药物代谢的遗传差异和药物

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根据。

7. 肿瘤遗传学(cancer genetics) 研究肿瘤发生、发展的遗传因素。它探讨恶性肿瘤发生、发展中染色体的变化、癌基因与抑癌基因的作用,突变的修复缺陷等,不仅有助于阐明肿瘤的发病机理,而且对肿瘤的早期诊断、预防和治疗提供新的方法。

8. 体细胞遗传学(somatic cell genetics) 通过体细胞,特别是离体培养的体细胞进行遗传学研究,它对基因定位、细胞分化、个体发育、肿瘤的发生以及基因治疗都提供了重要的研究手段。

9. 行为遗传学(genetics of behavior) 研究人类行为的遗传控制,包括人类正常及异常的社会行为、个性、智力、精神性疾病发生的遗传基础。其研究成果可望为异常行为的发生、预防智力低下儿童的出生带来行之有效的措施。

10. 发育遗传学(developmental genetics) 研究发育过程中,双亲基因组的作用、同源框的作用、基因的表达时序等。此外,阐明各种先天畸形的发生机理也是发育遗传学的重要任务。

11. 辐射遗传学(radiation genetics) 主要研究电离辐射对人类遗传的效应。这一领域在估计和评价各种电离辐射对遗传物质的损伤效应,制订各种监测和预防措施方面具有重要意义。

12. 表观遗传学(epigenetics) 研究不涉及 DNA 序列改变的基因表达和调控的可遗传修饰,如 DNA 甲基化、组蛋白的修饰,染色质高级结构的重建等。表观遗传学是继人类基因测序以后人类遗传的重要研究方向之一,它的研究和应用不仅对阐明基因表达、调控、遗传有重要作用,而且在肿瘤、免疫等许多疾病的发生和防治以及干细胞定向分化研究、基因芯片中亦具有十分重要的意义。

第二节 医学遗传学的发展简史和发展趋向

关于遗传的概念至少可追溯到古希腊 Hippocrates 时代之前,当时人们已经认识到某些疾病可能在家庭中传递。大约 1 500 年前,犹太教法典就有对“易出血者”的某些男性亲属免除割礼的规定,说明人们当时已对血友病的遗传规律有了一定认识。18 世纪中叶,法国人 Moreau de Maupertuis 对多指和白化

病进行了家系调查,指出这两种性状有不同的遗传方式。

1865年,Mendel发表了他的豌豆杂交实验的论文,阐述了遗传的基本规律。直到1900年他的工作才被重新发现,这标志着现代遗传学的诞生。这个由豌豆试验得出来的遗传法则,不仅适合于有性生殖的动植物,同样也适合于人类的遗传,它为医学遗传学的发展铺平了道路。

先天性代谢缺陷是最早进行实验研究的遗传病。1899年,Garrod发表了有关黑尿病的论文,此后又对黑尿病、白化病、胱氨酸尿症和戊糖尿症进行了较深入的研究,并于1908年出版了《先天性代谢缺陷》一书,初步阐明了这些疾病的遗传方式和发病机理。Garrod的研究成果促进了人类生化遗传学的产生和发展,所以他成为生化遗传学研究的创始人。

1908年,Hardy和Weinberg在研究了人类群体中基因频率变化规律后,共同提出了遗传平衡定律,这是人类群体遗传学诞生的标志。

1909年,Nilsson-Ehle H对数量性状的遗传作了重要论述,认为数量性状的遗传基础是多个微效基因的加性作用,提出了多因子遗传。

1924年,Bernstein阐明了ABO血型的遗传规律,提出该血型系统受一组复等位基因控制,从而奠定了免疫遗传学研究的基础。

1949年,Pauling在研究了镰状细胞贫血患者的血红蛋白后提出了分子病的概念,他发现镰状细胞贫血患者的血红蛋白分子HbS的电泳性质不同于正常人的血红蛋白HbA,并且认为该病的发生是血红蛋白分子结构异常的结果。到1956年,Ingram阐明了镰状细胞贫血患者的异常血红蛋白HbS与正常的血红蛋白HbA相比仅有一个氨基酸的差异,即HbS是由HbA分子中 β 谷氨酸被缬氨酸取代的结果。这样便为分子病的概念提供了实验证据。

20世纪40年代,Griffith和Avery用肺炎双球菌转化实验证明了DNA是遗传物质,1953年,Watson和Crick研究了DNA的分子结构,提出了DNA的双螺旋模型,使人们认识了遗传物质的化学本质,标志着分子遗传学的开始。

1952年,徐道觉和Hughes建立了低渗处理法制片技术,为精确地观察和计数染色体奠定了基础。1956年,庄有兴(Tjio Joe Hin)和Levan首次发现人的体细胞的染色体数目为46条,标志着人类细胞遗传学的建立。1959年相继发现先天愚型为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,从此出现了染色体病(chromosomal disease)的概念。

1970年,开创了染色体研究的新领域——显带技术。该技术不仅使人们能够更精确地鉴定每条染色体,而且可准确地识别染色体出现的细微结构畸

变,对于人类的基因定位也具有重大的意义。1986年荧光原位杂交(FISH)的建立,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,可以用显微切割(micro-dissection)的方法,切下染色体特定区带进行微克隆,进而认识该区带所含DNA序列的结构和功能。

20世纪70年代以来分子遗传学将遗传病的研究推向了一个新的阶段。一大批遗传病病因都从分子水平得以阐明,人们越来越清楚地认识到,只有进行基因水平的研究,才能真正找到致病的根本原因,也才能对疾病进行最有效的防治。近年来,在反向遗传学(reverse genetics)思路指导下,对一些不明原因的遗传病进行了DNA标记连锁分析,使DNA标记逐渐逼近最终找到致病基因。由此已找到诸如Duchenne肌营养不良(Duchenne muscular dystrophy, DMD)的抗肌营养不良蛋白(dystrophin)基因和囊性纤维化(cystic fibrosis, CF)的跨膜调节蛋白(transmembrane regulator)基因等。各种新技术新方法的应用(如PCR技术、RFLP分析)使人类基因组DNA分析的效率大为提高,这为基因诊断的广泛开展奠定了基础。重组DNA技术的应用则为实施人类遗传病的基因治疗(gene therapy)提供了强有力的工具。20世纪90年代初,基因治疗进入了临床试验阶段,由腺苷脱氨酶(adenosine deaminase, ADA)缺乏引起的严重联合免疫缺乏症(severe combined immunodeficiency, SCID)和由凝血因子缺乏引起的血友病B,基因治疗的临床试验都已得到初步的治疗效果。人类癌基因和抗癌基因的发现、定位和分离为人类最终攻克恶性肿瘤奠定了基础。

1990年,人类基因组计划(human genome project, HGP)作为一项国际协作的大课题被提出。计划要在15年(1990~2005年)的时间内完成DNA测序,同时制定人类基因组的连锁图(遗传图)和物理图。人类基因组计划是生物医学领域的阿波罗登月计划,包括中国在内的多个国家纷纷投入大量资金推进这一计划的实施。2000年6月26日美国总统克林顿和英国首相布莱尔宣布人类基因组序列工作草图诞生。2001年2月15日美、英、日、法、德、中六国国际人类基因组测序联合体发表了根据人类基因组94%序列草图作出的初步分析。2004年10月21日,Nature杂志公布了人类基因组的完成序列。2006年5月18日英、美科学家在Nature杂志上报告了人类第一号染色体的基因测序图,这个染色体是人类“生命之书”中最长也是最后被破解的一章。

人类基因组计划这个人类分子遗传学的登峰之作给21世纪的生物医学科学带来一场遗传学革命,使医学遗传学走向21世纪的大发展。

目前,医学的发展正走向基因组医学时代。由基因组医学推动的临床医学研究,将从结构基因组,功

能基因组和蛋白质组水平上认识疾病;从基因和环境相互作用水平上研究疾病;通过疾病基因组早期诊断、预防、治疗疾病;通过药物基因组、环境基因组深入到个体化医疗。

虽然人类基因组计划完成了人类基因序列的解析,但大部分的基因仍然不了解其功能,基因组的结构分析自然转向功能基因组学(functional genomics)。功能基因组的研究,主要包括蛋白质组、转录组、代谢组、癌基因组、疾病基因组、药物基因组、环境基因组和行为基因组等。如蛋白质组计划,用计算机模拟蛋白质的折叠,把三维结构搞清楚。转录组是要确认转录子,了解所有的真基因。癌基因组的两个目标,一是将所有与癌症有关的染色体不规则断裂都搜集起来,用计算机分析找出其规律;二是通过流行病学研究将与癌症相关的所有基因型找出来。在功能基因组时代,编码蛋白质的基因序列的揭示,为利用转基因动、植物生物学反应器制备相应蛋白质提供了条件。人类基因组 DNA 序列绝大多数均为非编码序列。这些非编码序列究竟有何生物学意义,也是 21 世纪人类与医学遗传学必须面对的问题。

根据国际人类基因组测序联合体对人类基因组 DNA 完成序列的分析,人类基因组只有 2 万~2.5 万个编码蛋白质的基因,仅占人类基因组全序列的 1.1%~1.4%,发现人类基因组有 $(3\sim10)\times10^6$ 个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)。21 世纪医学遗传学研究的重点将是多基因的复杂疾病和肿瘤,它们涉及多个遗传基因和环境因素之间的相互作用。SNP 是研究复杂疾病和肿瘤极好的多态性遗传标志。多基因复杂病和肿瘤无疑也涉及基因组的调控机制,这也是 21 世纪医学遗传学必须研究的课题。

新世纪的医学将是循证的、个体化的系统医学,系统生物学将成为新世纪医学发展的核心驱动力。对人体健康和病理状态的充分了解,需要对人体在分子、细胞、组织、器官和总体层面上的系统结构和动力学进行深入研究;对重要人类疾病的控制和预防,需要发展新的、系统的模式,包括从机制性研究到临床诊断、治疗。基因芯片(chip)亦称微阵列(microarray)进入临床运用时,不仅可以高效进行分子诊断,而且可以鉴定每个人基因组的表达格局,即解读基因组的生物学密码。临床医生可以根据每个人的生物学密码,制定个人特异的治疗方案;临床医生还可以根据每个人的生物学密码判断多基因复杂病的发病风险,通过改进生活方式,防止发病,使医疗服务从治病走向防病。随着更多位点的致病基因和易感基因被揭示,基于靶点的药物设计和筛选必将加快药物发现、发展的过程,而体细胞基因治疗将可能成为临床疾病的常规疗法。我们还应该充分重视基于遗传和环境流行病学的公共卫生事业,因为它强调的是预

防,会影响到一大群人,甚至整个社会。

第三节 遗传因素在疾病发生中的作用

各种生物包括人体在内,都以其独特的代谢方式利用周围环境获得的物质维持生命。个体独特的代谢方式决定于各自独特的遗传结构。所谓健康,即是人体遗传结构控制下的代谢方式与周围环境保持平衡。遗传结构的缺陷或环境的改变都可打破这种平衡而产生疾病。现代医学认为,绝大多数疾病的发生、发展和转归都是遗传和环境综合作用的结果。疾病发生、发展过程中机体与致病因素交互作用,这些交互作用或使机体对致病因素产生保护性反应并去除有害因素,或有害因素对机体产生异常损伤,导致疾病的发生。与环境一样,遗传因素也在疾病的发生、发展和转归中起着关键性作用。不同疾病病因中遗传因素和环境因素所占比重不同,依据遗传因素和环境因素在疾病发生中所起作用的大小,可以把疾病分为几类:

(1) 完全由遗传决定发病,看不到特定环境因素的作用。如成骨不全症、甲型血友病和染色体病等,这些疾病的发生完全取决于突变的基因或畸变的染色体。

(2) 基本由遗传因素决定,但需一定环境诱因才发病。例如半乳糖血症必须是纯合隐性基因型(aa)的婴儿吃了乳制食品以后,才诱发本病。蚕豆病具有致病基因所致的 G6PD 缺陷,但吃蚕豆或服用某些氧化型药物如伯氨喹啉等以后才诱发溶血性贫血。

(3) 遗传因素和环境对发病都有作用。在这类疾病中,遗传基础是多基因,它和环境共同决定机体易患性的高低。不同疾病,遗传因素对其发病作用的大小是不同的,遗传因素在易患性上所起作用的大小称遗传率。遗传率越高,遗传因素对发病的作用越大,环境因素所起的作用越小。例如,唇裂和腭裂、哮喘、精神分裂症、幼年型糖尿病等遗传率为 75%~80%,环境因素只起 20%~25% 的作用;消化性溃疡、先天性心脏病的遗传率为 30%~40%,环境因素所起的作用较大,占 60%~70%。

(4) 完全由环境因素决定发病,与遗传因素基本无关。例如外伤等。但有人认为,这类疾病损伤的修复过程与遗传类型有关。

第四节 遗传性疾病的特征和类型

一、遗传性疾病的特征

遗传性疾病(genetic disease)是遗传物质结构及表达变化所导致的疾病。遗传物质的变化既可发生

在生殖细胞,也可发生在体细胞。遗传病通常具有三个基本特征:

1. 遗传物质改变 所有遗传病都有遗传物质的改变,这是遗传病发生的物质基础。遗传物质改变包括细胞核中的基因突变和染色体畸变,还有细胞质中线粒体 DNA 的改变。

2. 遗传性 异常的遗传物质通过复制由母细胞传递给子细胞,而这种遗传物质在细胞之间的传递又可构成个体间由亲代传给子代的基础。所以,在一些家系中可以看到遗传病由上代向下一代传递,但不是每个遗传病的家系中都可观察到这一现象。

3. 先天性 遗传病的先天性是指患者发病的基础一般出生时就已经具有,也有一些疾病一出生就表现出相应的症状和体征。

在认识遗传病时应注意以下两点:

(1) 遗传病不应与先天性疾病等同起来:先天性疾病(congenital disease)是指个体出生后即表现出来的疾病。引起先天性疾病的原因可是遗传的,也可能是非遗传的因素。许多遗传因素引起的疾病在出生后即可见到异常,表现先天性发病的特点;但也有些先天性疾病是非遗传因素所致,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。如遗传性小脑性共济失调症患者出生时表型正常,一般到 35 岁以后才逐渐发病,看来是后天性发生的,可却是单基因改变所致,所以属于遗传病。

据估计,先天性疾病中,已肯定主要为遗传因素引起的占 10% 左右,主要在子宫中或产程中获得的也约占 10%,尚不能分清(包括遗传与环境因素共同作用)的约占 80%。

(2) 遗传病应与家族性疾病加以区别:家族性疾病(familial disease)是指某种表现出家族聚集现象的疾病,即在一个家庭中不止一个成员罹患。遗传病的发病由于从共同祖先继承了致病基因,所以可以表现出家族聚集性。然而,由于共同环境因素作用于同一家庭的不同成员,也可导致发病的家族性。例如,由于碘缺乏引起甲状腺功能低下所致的痴呆症就常呈家族性发病,但不能认为它是遗传病。另一方面,也有不少遗传病(特别是隐性遗传病和染色体病),通常并没有家族史,呈散发性,但不能因此否认它们是遗传病。还有些遗传病患者是新的突变产生的病例;有些遗传病(特别是染色体异常)的患者,由于活不到生育年龄或不育,以致观察不到垂直传递的现象;一些遗传病是体细胞的遗传物质的改变所引起,例如人在遭受电离辐射后可以产生放射病,此时,皮肤细胞、骨髓细胞等体细胞的遗传物质可以发生改变,但这类病不能传给下一代。这些情况下也观察不到遗传病的家族性发病特点。

二、遗传病的分类

根据遗传物质的结构和功能改变的不同,可将遗传病分为五类:

(一) 单基因病

由于染色体上某一对基因发生突变所致的疾病称为单基因病(single gene disease)。目前已认识的单基因病达 6 000 种以上。单基因病呈明显的孟德尔式遗传。根据致病基因是位于常染色体上还是 X 染色体或 Y 染色体上,是显性还是隐性,单基因遗传病又分为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 连锁隐性遗传病和 Y 连锁遗传病。

(二) 多基因病

多基因病(polygenic disease)是由多对基因与环境因素共同作用所致的疾病,由于病因复杂,又称为复杂疾病(complex disease)。这类疾病都是一些常见病和发育畸形,它们的发病率一般高于 1/1 000。多基因病有家族聚集现象,但没有单基因病那样明确的家系传递格局。

(三) 线粒体遗传病

线粒体中所含 DNA,是独立于细胞核染色体外的遗传物质,称线粒体基因组。这些线粒体基因突变所导致的疾病,称线粒体遗传病(mitochondrial genetic disease)。这类疾病通过母亲向下一代传递。

(四) 染色体病

染色体病(chromosomal disease)是染色体的数目或结构异常引起的一类疾病。由于染色体病往往涉及多个基因,所以常表现出复杂的临床综合征。除部分特殊的染色体结构畸变外,染色体病一般不在家系中传递。目前已知的染色体病有 300 多种。新生儿中染色体病的发生率约为 7%,在妊娠头 3 个月的自发流产中,染色体畸变约占一半。

(五) 体细胞遗传病

体细胞内遗传物质改变所产生的疾病称为体细胞遗传病(somatic cell genetic disease)。这类遗传病一般不向后代传递,但随着细胞分裂增殖,可产生具有同样遗传物质改变的子细胞。例如,各种肿瘤的发病都涉及特定组织细胞中的染色体或癌基因、抑癌基因的变化,故肿瘤属于体细胞遗传病。另外,某些先天性畸形也属体细胞遗传病。

第五节 识别疾病遗传基础的方法

前已述及,在许多疾病的发病中遗传因素都起着大小不同的作用,医学遗传学的任务在于揭示疾病过

程中的遗传因素。怎样识别疾病的遗传基础呢?通常可采用如下一些方法:

一、群体筛查法

选定某一人群,采用简便、精确的方法对某种疾病进行普查。这种普查需在一般人群和特定人群(如患者亲属)中进行。通过患者亲属发病率与群体发病率的比较,如果患者亲属的发病率高于一般人群,而且发病率还表现为一级亲属(父母、同胞、子女)大于二级亲属(祖父母、孙子女、叔舅姨姑、侄甥),二级亲属大于三级亲属(堂表兄妹、曾祖父母等),三级亲属大于一般人群,则表明遗传继承关系影响该病发生,可以认为该病有遗传基础。为了排除同一家族成员的共同生活环境对发病的影响,可将血缘亲属与非血缘亲属加以比较,此时具有遗传基础的疾病血缘亲属发病率高于非血缘亲属。

二、系谱分析法

系谱分析(pedigree analysis)是遗传病分析的常用方法。通常在初步确认一种病可能是遗传病后,对患者家族成员的发病情况进行全面调查,绘成系谱,根据系谱特征进行分析,往往可以确定单基因病的遗传类型和方式。如果不具备单基因病的遗传特点,而比较患者一级亲属的发病率和一般群体的发病率,符合 Edward 公式 $f=\sqrt{P}$,则可认为这种病有多基因的遗传基础。

三、双生子法

双生子分两种:一种为单卵双生(monozygotic twins, MZ),是受精卵在第一次卵裂后,每个子细胞彼此分开,各发育成一个胚胎。由于两个胚胎来自同一受精卵,所以他(她)们的遗传基础和遗传特征相同。另一种称为双卵双生(dizygotic twins, DZ),是两个卵子分别与精子受精而发育成的两个胚胎,故其遗传基础和遗传特征像一般同胞一样,仅有某些相似。通过比较单卵双生和双卵双生某疾病发生的一致性(concordance),可以估计该疾病是否有遗传基础。如果,单卵双生的发病一致性远高于双卵双生,则表明这种疾病与遗传有关;如果两者差异不显著,则表明这种疾病与遗传因素没有直接关系。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,精神分裂症 MZ 发病的一致率为 80%,DZ 发病的一致率为 13%,因此,可以认为精神分裂症的

发生有遗传基础。麻疹 MZ 和 DZ 发病的一致率几乎相同,它的发生与遗传因素关系较小。表 1-1 列举了一些疾病的发病一致率。

表 1-1 几种疾病单卵双生子与双卵双生子发病一致率的比较

疾病	发病一致率(%)	
	单卵双生	双卵双生
先天愚型	89	7
精神分裂症	80	13
结核病	74	28
糖尿病	84	37
原发性癫痫	72	15
十二指肠溃疡	50	14
麻疹	95	87

四、种族差异比较

种族是在地理、文化和繁殖上相对隔离的群体。各个种族的基因库彼此不同。不同种族的肤色、发型、发色、虹膜颜色、颧骨外形、身材等外部形态性状都显示出遗传学差异,在血型、组织相容性抗原(HLA)类型、血清型、同工酶谱等的基因型频率也不相同。因此,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、合并症有显著差异,则应考虑该病与遗传密切相关。例如中国人的鼻咽癌发病率在世界上居首位。在中国出生侨居美国的华侨鼻咽癌发病率比当地美国人高 34 倍。当然,不同种族生活的地理环境、气候条件、饮食习惯、社会经济状况等方面也各不相同,故在调查不同种族发病率及发病情况时,应严格排除这类环境因素的影响。

五、疾病组分分析

对待发病机制未完全弄清的复杂的疾病,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基础。例如,冠心病是有复杂病因的疾病,高血脂症是其组分之一,已知家族性高胆固醇血症是常染色体显性遗传的,据此可以认为冠心病是受遗传控制的。

六、伴随性状研究

所谓伴随性状是指两种同时出现的性状。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),即两个基因座位同一条染色体上;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。例如,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 1p32,后者定位于 1p35。HLA 系统的 B27 是位于 6p21.3 的单基因决定的抗原,在正常人中检出率仅为 1%,但在强直性脊柱炎患者中检出率达 90%,这表明 HLA-B27 与强直性脊柱炎之间关联,即强直性脊柱炎的发生有遗传基础。有时,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。最近已广泛使用 DNA 多态标记来检测一些疾病与之是否关联。

七、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,不能搬用于人类。近年来转基因动物,特别是转基因小鼠,人工定向复制可传代的动物模型,大大地丰富了这一手段。

八、染色体分析

对多发性畸形、体格或智能发育不全等疾病的患者、孕早期反复流产的妇女,经过染色体检查、核型分析,可以确认是否存在染色体异常的病因。

(税青林)

第二章 遗传的细胞学基础

细胞是生物体结构和功能的基本单位,遗传与变异这种生命现象是以细胞的生命活动为基础的。遗传物质存在于细胞核中,而遗传规律其实就是指遗传物质在细胞中如何传递和表达的规律。在有性生殖的生物当中,世代相传的性状是两性生殖细胞结合后发育表达的结果。上下代之间传递的并不是遗传性状本身,而是控制遗传性状的遗传物质。因此,了解细胞内遗传物质的结构、功能及其传递规律,对研究人类的遗传、变异和认识遗传性疾病是非常重要的。

第一节 染色质与染色体

染色质(chromatin)与染色体(chromosome)是同一物质在细胞间期和分裂期的不同表现形式。染色质是指间期细胞核内能被碱性染料染色的物质,由DNA、组蛋白、非组蛋白及少量RNA组成,是间期细胞遗传物质存在的形式。染色体一词来自希腊文chroma(颜色)和soma(体),是指细胞在有丝分裂或减数分裂过程中,由染色质聚缩而成的棒状结构,是间期细胞染色质多级螺旋折叠的结果。实际上染色质和染色体二者之间的区别并不在于化学组成上的差异,而是在于构象不同,反映了它们在细胞周期中不同的功能阶段。间期的染色质有利于遗传信息的复制和表达,分裂期的染色体有利于遗传物质的平均分配。

一、染色质的化学组成

通过分离胸腺、肝或其他类型细胞的细胞核,使用去垢剂再离心收集染色质进行生物化学分析,确定染色质的主要化学成分是DNA和组蛋白,还有非组蛋白和少量的RNA。DNA与组蛋白是染色质的稳定成分,而非组蛋白和RNA的含量则随生理状态变化。

(一) DNA

DNA是染色质的主要组成成分,也是遗传信息的携带者,遗传信息就蕴藏在DNA的核苷酸序列中。对于每一物种来说,其细胞内DNA的含量是恒定的,如人体一个成熟生殖细胞中的DNA序列约含 3.2×10^9 个核苷酸对,构成了人类细胞中约2万~2.5万个编码蛋白质的基因。

(二) 组蛋白

组蛋白是构成染色质的主要蛋白质成分,富含精氨酸和赖氨酸带正电荷的碱性蛋白,可分为 H_1 、 H_2A 、 H_2B 、 H_3 和 H_4 五类。几乎所有真核细胞都含这五种组蛋白,而且含量丰富,每个细胞每种类型的组蛋白约 6×10^7 个分子。在这五类组蛋白中, H_1 进化保守性最小,有种属和组织特异性,与染色质高级结构的形成有关。其他四类在进化上高度保守,都没有种属和组织特异性,尤其是 H_3 和 H_4 进化上保守性最强。 H_2A 、 H_2B 、 H_3 和 H_4 常聚合成多聚体参与维持染色质的结构。

组蛋白可以进行化学修饰,如乙酰化、磷酸化和甲基化等。生物体可以通过调控组蛋白的化学修饰,达到调控遗传信息转录的目的。

(三) 非组蛋白

非组蛋白是一类酸性蛋白质,含天门冬氨酸、谷氨酸等酸性氨基酸,带负电荷。非组蛋白数量少但是种类多,用双向凝胶电泳可以得到500多种不同组分,分子量为15~100kDa。

非组蛋白有种属和组织特异性,在整个细胞周期都能合成。一般功能活跃组织的染色质中非组蛋白含量比不活跃的组织高。有实验表明非组蛋白是真核细胞转录的活动调控因子,能帮助DNA分子折叠,以形成不同的结构域,从而有利于DNA的复制和基因的转录,与基因的选择性表达有关,非组蛋白还可以被磷酸化,是基因表达调控的重要环节。

(四) RNA

染色质中含有少量RNA,其含量变化较大,是染色质中正常组分还是转录出来的尚有争论。

二、染色质的分子结构

染色质的结构是指染色质的化学组分间彼此的关系和构象,特别是DNA与组蛋白之间的关系和构象。Kornberg等人(1974)根据染色质的酶切降解和电镜观察,明确提出核小体(nucleosome)是构成染色质的基本结构单位(图2-1),若干个核小体重复排列,便形成直径约10nm的串珠状纤维,即是染色质的基本结构。

核小体由五种组蛋白和长约 200 个碱基对左右的 DNA 组成。其中 H_2A 、 H_2B 、 H_3 及 H_4 各 2 个分子组成一个八聚体核心颗粒,核心颗粒的形状是一个扁圆形球体,直径约 10nm。双股螺旋 DNA 分子绕在八聚体外面,绕 1.75 圈(约 140~160 个碱基对)后离开这个八聚体又去缠绕另一个八聚体 1.75 圈。如此这

样就将一个个扁圆形球体的八聚体连成一串。两个八聚体之间有一段约 50~60 个碱基对长度的 DNA,叫做连接 DNA(linker DNA)。组蛋白 H_1 不参与八聚体的构成,而是位于连接 DNA 当中。现在一般认为,核小体核心颗粒与含 1 分子 H_1 的连线共同组成一个完整的核小体。

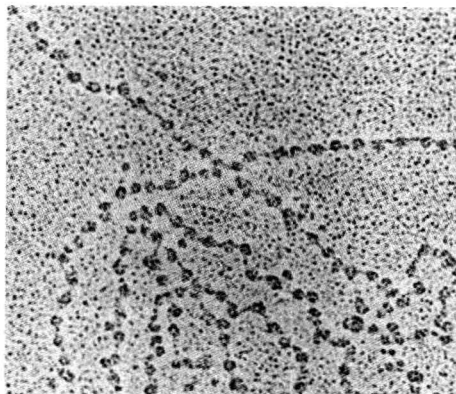
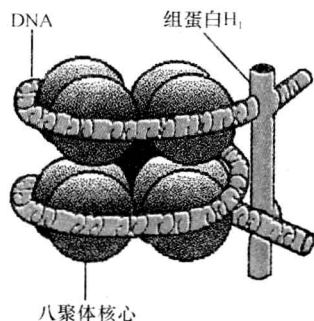


图 2-1 核小体(模式图及电镜照片)

三、染色质的类型

间期细胞核中的染色质可根据其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。

(一) 常染色质

常染色质螺旋化程度低,纤维直径 10nm,呈松散伸展状,分散度大,染色比较浅而且均匀。常染色质含有单一或中度重复序列的 DNA,具有转录活性,常位于间期细胞核的中央部位。

(二) 异染色质

异染色质螺旋化程度较高,常呈凝集状态,纤维直径 25nm 左右,染色较深,多分布在核膜内表面,有的与核仁相结合,构成核仁相随染色质。异染色质为间期核中不活跃的染色质,其 DNA 复制较晚,含有重复 DNA 序列,很少进行转录。异染色质又分为结构异染色质(constitutive heterochromatin)和兼性异染色质(facultative heterochromatin)两种。

结构异染色质是异染色质的主要类型,在各种细胞中都是处于凝缩状态,一般为高度重复的 DNA 序列,没有转录活性,常见于染色体的着丝粒区、端粒区、次缢痕,以及 Y 染色体长臂远端 2/3 区段。

兼性异染色质是在特定细胞或在一定发育阶段由常染色质凝缩转变而形成,也叫功能异染色质。在浓缩时其基因失去了活性,无转录功能;当处于松散状态时,又能转变为常染色质,恢复其转录活性。兼

性异染色质在功能上参与染色质高级结构的形成,作为核 DNA 的转座元件,引起遗传变异,如 X 染色质就是一种兼性异染色质。

四、性染色质

性染色质(sex chromatin)是性染色体(X 和 Y 染色体)的异染色质在间期细胞核中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)。

(一) X 染色质

1949 年, Barr 等在雌猫神经细胞间期核中发现了一种浓缩小体,直径约为 $1\mu\text{m}$,但雄猫神经细胞核中却没有这种结构(图 2-2)。进一步的研究发现,除猫以外,其他雌性哺乳动物神经细胞及其他细胞间期核中也同样具有这种显示性别差异的结构。大部分正常女性的上皮细胞、成熟中性粒细胞、成纤维细胞及口腔黏膜细胞的间期核也有这种特征性的结构,而男性没有,把这种结构称为 X 染色质(X chromatin)或 X 小体,又叫 Barr 小体。

为什么人类正常女性间期细胞核中有一个 X 染色质而正常男性没有这种小体呢? 1961 年, Mary Lyon 提出了 X 染色体失活的假说(Lyon 假说)来说明 X 染色质形成的机制。Lyon 假说的观点如下:①正常女性体细胞内仅有 1 条 X 染色体有活性,另一条 X 染色体在遗传上是失活的,在间期细胞核中高度螺旋化而呈异固缩的 X 染色质。②X 染色体的失活开始于胚胎早期,大约在受精后的第 16 天。而在此之前所有体细胞中的 2 条 X 染色体

都具有活性。③X染色体的失活是随机的,即异固缩的X染色体可以来自父亲,也可以来自母亲。但是,一旦某一特定细胞内的1条X染色体失活,那么由此细胞增殖的所有子细胞也总是这1条X染色体失活,即如果某一细胞的父源X染色体失活,则由其分裂而形成的子细胞中失活的X染色体也是父源的。虽然X染色体失活是随机的,但结构异常的X染色体,或有缺失的X染色体是优先失活的;另外,在X染色体平衡易位携带者个体中,通常比正常的X染色体优先失活。

X染色质为紧贴核膜内缘,染色较深,大小约为 $1\mu\text{m}$ 的椭圆形小体。正常女性间期细胞核内X染色质数目总比X染色体数目少1,即X染色质数=X染色体数-1。例如,核型为46,XX的正常女性有1个X染色质;47,XXX的超雌综合征女性则有2个X染色质;而核型为46,XY的正常男性及核型为45,X的Turner综合征女性细胞中X染色质数为0。也就是说,当某一个体具有额外的X染色体时,该染色体也是失活的,这种个体细胞中也只有1条X染色体具有遗传活性;对于正常男性

及具有1条X染色体的女性,单条X染色体并不发生异固缩的现象,在任何时候都有活性,所以细胞中不存在X染色质。

由于正常女性体细胞中的1条X染色体发生了异固缩,失去了转录活性,这样就保证了男女性个体X染色体上的基因产物在数量上基本一致,这称为X染色体的剂量补偿(dosage compensation)。需要指出的是,失活的X染色体上的基因并非都失去了活性,有一部分基因仍保持一定活性。有关数据表明,人类X染色体上约有 $1/3$ 的基因可能逃避完全失活。因此X染色体数目异常的个体在表型上有别于正常个体,出现多种临床症状。例如,47,XXY的个体表现为Klinefelter综合征;而47,XXX的个体则表现为超雌综合征。而且X染色体数目越多,表型的异常更严重。

近年的研究表明,X染色体失活的机制是相当复杂的。Mattei等认为,在人类X染色体Xq11.2~Xq21.1区域可能存在1个失活中心,X染色体的失活是从这个失活中心开始的。

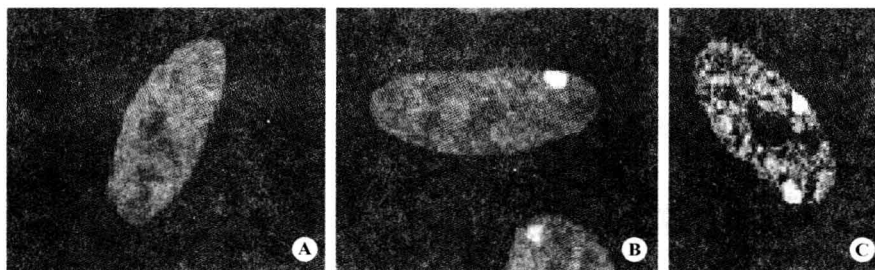


图2-2 A含0个X染色质,核型可能为45,XO或46,XY;B含1个X染色质,核型可能为46,XX或47,XXY;C含2个X染色质,核型可能为47,XXX

(二) Y染色质

正常男性间期细胞用荧光染料染色,在荧光显微镜下可观察到细胞核内有1个直径约 $0.3\mu\text{m}$ 的强荧光小体,这是Y染色体长臂远端的异染色质,称为Y染色质(Y chromatin)或Y小体(图2-3)。细胞中Y染色质的数目与Y染色体数目相同。例如,核型为47,XXY的个体,其X染色质与Y染色质的数目均为1;核型为47,XYY个体的X染色质数为0,Y染色质数为2。

临床通过性染色质检查,可诊断某些性染色体病;在产前诊断中,通过羊水细胞的性染色质检查可鉴定胎儿的性别,对防止性连锁遗传病患儿的出生有一定的意义。

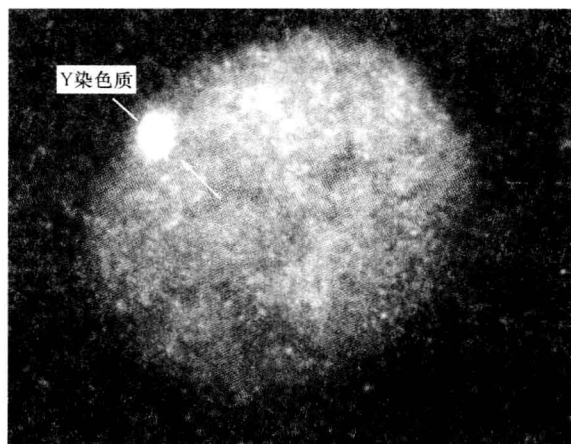


图2-3 Y染色质

五、染色体的组装

染色质与染色体是同一种物质的不同存在形

式。然而关于染色质如何包装成染色体至今还不清楚,现在人们在公认染色质的基本结构单位是核小体的基础上,普遍接受关于染色体构建的四