

YIXUE
YICHUANXUE

21世纪高等医药院校教材

医学 遗传学

唐艳平 主编 ●

湖北科学技术出版社

21 世纪高等医药院校教材

医学遗传学

主 编 唐艳平

编 者 (以章节出现先后为序)

唐艳平(同济医学院)

秦志峰(南华大学)

滕 云(同济医学院)

付四清(同济医学院)

王 慧(同济医学院)

田 虹(同济医学院)

张忠海(三峡大学医学院)



湖北科学技术出版社

目 录

第一章 绪论	(1)
第一节 医学遗传学研究的对象和范围	(1)
第二节 医学遗传学的发展史	(2)
第三节 医学遗传学的研究技术和方法	(4)
第四节 遗传性疾病	(6)
第二章 遗传的细胞学基础	(10)
第一节 细胞增殖	(10)
第二节 减数分裂	(14)
第三节 配子的发生	(17)
第三章 遗传的分子基础	(19)
第一节 DNA 的结构与特征	(19)
第二节 核基因及其表达与调控	(22)
第三节 突变和修复	(30)
第四章 单基因病的遗传方式	(35)
第一节 单基因病的遗传方法	(36)
第二节 影响单基因遗传病分析的几个问题	(53)
第三节 两种单基因病或性状的遗传规律	(60)
第五章 单基因遗传病	(62)
第一节 血红蛋白病	(62)
第二节 血友病	(77)
第三节 胶原蛋白病	(79)
第四节 受体蛋白病	(82)
第五节 膜转运载体蛋白病	(83)
第六节 酶蛋白病	(84)
第六章 线粒体遗传病	(92)
第一节 人类线粒体基因组	(92)
第二节 线粒体 DNA 突变与疾病	(95)

第七章 多基因遗传病	(100)
第一节 多基因遗传病的概念与特点	(100)
第二节 多基因遗传病	(102)
第八章 人类染色体和染色体疾病	(112)
第一节 人类染色体	(112)
第二节 染色体畸变	(119)
第三节 染色体病	(132)
第九章 医学遗传学相关技术	(145)
第一节 重组 DNA 技术	(145)
第二节 分子杂交原理及其应用	(148)
第三节 聚合酶链式反应	(152)
第四节 连锁分析	(155)
第五节 DNA 测序	(156)
第六节 限制性片段长度多态性	(157)
第七节 荧光原位杂交	(157)
第八节 基因芯片	(158)
第十章 基因定位	(160)
第一节 基因定位的方法	(161)
第二节 基因定位的应用	(163)
第十一章 人类基因组计划	(166)
第一节 人类基因组和人类基因组计划	(166)
第二节 HGP 研究在医学研究中的意义	(166)
第三节 人类基因组研究的主要内容	(167)
第四节 人类基因组研究的方法和策略	(169)
第五节 人类基因组研究的社会、法律及伦理问题	(174)
第十二章 遗传病的诊断、预防和治疗	(175)
第一节 遗传病的诊断	(175)
第二节 遗传病的预防	(179)
第三节 遗传病的治疗	(185)
第十三章 肿瘤遗传学	(189)
第一节 肿瘤发生中的遗传因素	(189)
第二节 肿瘤的染色体异常	(194)
第三节 肿瘤发病的遗传机理	(197)

第四节	肿瘤治疗·····	(204)
第五节	肿瘤基因组研究计划进展·····	(205)
第十四章	免疫遗传学·····	(206)
第一节	红细胞抗原遗传·····	(206)
第二节	主要组织相容性抗原遗传·····	(209)
第十五章	群体遗传学·····	(216)
第一节	遗传平衡定律及其应用·····	(216)
第二节	影响群体遗传平衡的因素·····	(220)
第三节	近婚系数·····	(226)
第十六章	药物遗传学·····	(231)
第一节	药物代谢的遗传基础·····	(231)
第二节	药物反应异常的遗传基础·····	(232)
第三节	毒物反应的遗传基础·····	(234)
第四节	药物基因组研究在医学中的应用前景·····	(235)
第十七章	发育遗传学·····	(237)
第一节	早期胚胎发育的遗传控制·····	(237)
第二节	遗传因素所致的畸形·····	(240)
第三节	环境因素所致的畸形·····	(240)
第四节	环境因素与遗传因素在畸形中的相互作用·····	(242)
第五节	致畸剂的检出·····	(243)
第十八章	行为遗传学·····	(246)
第一节	行为遗传现象·····	(246)
第二节	行为遗传的特点·····	(246)
第三节	行为遗传研究的对象·····	(247)
第四节	行为遗传研究的主要方式·····	(247)
第五节	行为遗传异常相关的疾病遗传·····	(247)
参考文献	·····	(249)

第一章 概 论

第一节 医学遗传学研究的对象和范围

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。人类遗传学(human genetics)探讨人类正常性状与病理性状的遗传现象及其物质基础。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。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,因此可认为医学遗传学是人类遗传学的重要的一部分。

医学遗传学在其发展过程中,已经建立了许多分支学科,其中主要有:

1. 细胞遗传学(cytogenetics) 研究人类染色体数目和结构异常的类型、发生率频、产生机制及其与疾病的关系。到目前为止,人们已经认识到 100 多种染色体异常综合症和 10 000 多种罕见的异常核型。

2. 分子遗传学(molecular genetics) 用分子生物学的方法,从基因的结构、突变、表达及其调控等方面研究遗传病的分子改变,为遗传病的基因诊断、产前诊断、基因治疗提供新的策略和手段。

3. 生化遗传学(biochemical genetics) 用生物化学的方法研究遗传病中的蛋白质或酶的变化以及核酸的相应改变,使人们认识到分子病和遗传性代谢性疾病对人类健康的危害。

4. 群体遗传学(population genetics) 研究群体中基因的行为,探讨人类正常和病理性状在群体中分布及变迁的规律,从群体水平对遗传病的防治作远期效果估价。群体细胞遗传学和遗传流行病学是这一学科的分支。

5. 免疫遗传学(immunogenetics) 研究免疫现象的遗传基础。从分子水平阐明人类免疫现象的遗传和变异规律以及与遗传有关免疫性疾病的遗传背景,以揭示生物免疫现象的本质及遗传控制。

6. 药物遗传学(pharmacogenetics) 是生化遗传学的一个分支。研究药物反应个体差异的遗传基础。在理论上,它从一个侧面阐明遗传易感性的物质基础;在实践上,为指导医生用药的个体化原则提供理论根据。

7. 辐射遗传学(radiation genetics) 研究辐射对生物产生遗传效应的规律。从进化来看,确定辐射对地球上所有生物的遗传效应,可以达到影响整个生物圈的进化过程。

8. 毒理遗传学(toxico genetics) 是用遗传学方法研究环境因素对遗传物质的损害、产生机制及子代影响的一门学科。具体包括致变、致癌及致畸的“三致”效应及其检测和评价这类效应的一套手段。

9. 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研究基因的作用。它为基因的调节、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。

10. 行为遗传学(genetics of behavior) 研究基因对人类和动物行为的影响。这门学科对阐明人类正常及异常的社会行为、个性、智力、神经病和精神病的发生和表现都极为重要。

11. 发育遗传学(developmental genetics) 研究基因对发育过程的控制与调节,研究基因在发育不同阶段的表达及调控机制。

12. 肿瘤遗传学(cancer genetics) 研究肿瘤发生、发展的遗传因素,研究恶性变、发展、转移的遗传基础。它不仅有助于探讨肿瘤的病因和发病机制,而且对肿瘤的早期诊断、预后和防治提供科学根据。

13. 基因工程(genetic engineering) 基因工程是一种新技术,即将基因加以人工改造而表达为新性状的科学,在人类遗传病的基因诊断及基因治疗中有重要作用。

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、遗传咨询和治疗的学科,现有时也称为临床遗传学(clinical genetics)。

第二节 医学遗传学的发展

一、医学遗传学的发展史

医学遗传学借助于现代生物学的研究方法,在遗传学理论指导和实验方法广泛采用的基础上发展起来的。人类在遗传学中获得的第一新的成就都非常迅速地应用于研究人类的疾病,因而医学遗传学近年来得以突飞猛进。

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。上世纪初,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,由于低渗制片技术的建立(徐道觉等)和使用秋水仙碱获得了更多中期细胞分裂相(蒋有兴等)后,才证实人体细胞染色数目为46。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,标志着临床遗传学的建立。1970年Caspersson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(1978)应用同步培养法,使细胞分裂停留于中期之前各期,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-dessection)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,这将有助于对遗传病特别是染色体病发生奥秘的认识。

人类生化遗传学的发展应追溯到1902年Garrod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。

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,他称之为分子病。1956年他的同事Ingram证实HbS是由于球蛋

白 β 链单个氨基酸置换($\beta 6$ 谷 $\rightarrow$ 缬)引起。现知免疫球蛋白、胶原蛋白、膜蛋白、凝血因子等遗传变异均可产生分子病。目前已证实的分子病约有 200 种。

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,并迅速对基因定位、基因诊断及产前诊断以至基因治疗取得丰硕成果。展望未来,现今医学遗传学正在研究的热门课题是:

1. 人类基因组计划(human genome project) 是一项国际性的研究课题,目的是描绘人类基因组图谱。该项目由美国能源部(DOE)和国立健康研究所(NIH)草拟和筹资,并在 1990 年正式启动。其目标是完成人类基因组整个物理图谱和遗传图谱,参加绘制人类基因组图谱的美、英、日、法、德、中 6 国科学家 2001 年 2 月 12 日公布了更加准确、清晰、完整的人类基因组图谱。国际权威科学刊物《自然》也以 60 多页的篇幅刊登题为《人类基因组的初步测定和分析》的学术论文,这是首次全面介绍人类基因组工作框架图的“基本信息”。同一期杂志上还发表了多篇相关论文,涉及人类基因组图谱的绘制方法、Y 染色体图谱、生殖细胞形成过程中染色体交换基因序列的方式、人体单核苷多态性数据等。这个计划也要求发展各种新技术和方法,训练科学家们利用这一新的工具最终提高人类的健康水平。此外,该计划预算的 5% 用于分析这方面知识将会引起的伦理学,社会学和法律问题以及对考虑到公众意见的相应政策的制定。

2. 基因定位 基因定位就是要将结构基因和有价值的 DNA 片段定位于染色体的某一区带,由此绘制出人类基因定位图。这对克隆新的基因、了解基因功能与调节、基因间相互关系、基因与进化以及阐明遗传病遗传方式、病因及发病机制、遗传咨询及产前诊断都极重要。

3. 遗传病病因及发病机制的阐明 尽管随着分子遗传学的发展,许多单基因遗传病的病因得到阐明,甚至发现其异质性。但目前发现的 6 000 多种单基因病和性状中,从蛋白质或酶水平证实病因者不到 1/10。这些疾病发病机制的研究仍是薄弱环节。对多基因病如动脉粥样硬化、精神分裂症、糖尿病等的分子水平研究仍在起始阶段。

4. 肿瘤遗传学 肿瘤是危害人类健康的大患。近年来对癌基因、肿瘤抑制基因以及肿瘤转移基因和肿瘤转移抑制基因的发现及深入研究无疑是对肿瘤的发生、恶性转化、转移的重大突破。但要彻底了解各种肿瘤的发生发展机制仍有很大距离。而这些基因研究将为肿瘤的防治奠定基础。

5. 基因诊断 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,目前正拓宽可用此法诊断遗传病的领域。原则上所有的单基因病都可能进行基因诊断,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。

6. 基因治疗 基因治疗的目标是要用正常基因取代致病基因,达到根治遗传病的目的。目前这一工作已在许多实验室进行,并已取得瞩目的效果。有些遗传病已开始进入人体试验阶段,可望在本世纪末或下世纪初在个别病种取得突破。目前似乎人们更热衷于肿瘤的基因治疗。

二、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,并迅速向医学各学科渗透。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,1989 年我国新生儿普查中约有

1.3%有严重的出生缺陷或先天畸形,据估计,其中有70%~80%涉及遗传因素;活婴中有遗传病者约占24%。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。其次,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1993年11月1日已达6457种。染色体畸变综合征在100种左右,加上异常核型近1000种。多基因病估计不少于100种。由于后者多为常见病,故人类约有1/5~1/4的人患有某种遗传病或与遗传有关的疾病。这不能不引起人们极大的关注。当然报告病种的增加,一方面是由于对遗传病认识水平的提高,对过去已存在的遗传病加以确认;但另一方面是基于研究方法的进步,从原有遗传病中分出了若干亚型。但无论如何,遗传病病种的增加仍是不容忽视的事实。

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制的进一步阐明,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。

第三节 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。医学遗传学的研究方法需针对不同的研究目的而设计。这里主要介绍一些为确定某种疾病是否有遗传因素参与而常用的方法。

一、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。这种普查需在一般人群和特定人群(例如患者亲属)中进行。主要目的是为了了解某种遗传病在群体中的发病率及其各种基因型频率,与家系调查相结合探讨某种疾病是否与遗传因素有关。

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。

群体筛查法通常采用的方法是:

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。

二、系谱分析法

根据先证者线索调查家族成员的发病情况,绘制成系谱图进行分析,通常用调查某一疾病在患者亲属中的发病情况,并与一般人群的发病率进行比较,确定疾病属于单基因遗传,还是多基因遗传,或者其他遗传方式,开展遗传咨询,进行产前诊断,探讨遗传异质性。

三、双生子法

双生子分两种: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、HLA 型或 DNA 多态性加以鉴定。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。

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

如果某一疾病在两种双生子中的发病一致率差异没有显著性, 说明该病主要有环境因素产生, 如果某一疾病在两种双生子中的发病一致率差异十分显著, 说明该病的发生与遗传因素有关。

四、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。种族的差异具有遗传学基础。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。它们之间在血型、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, 常安排在不同种族居民混杂居住的地区进行, 最好选择生活习惯和经济条件比较接近的对象。

五、疾病组分分析

是指对待比较复杂的疾病, 特别是其发病机制未完全弄清的疾病, 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。

六、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或关联。

连锁即两个基因座位同在同一条染色体上, 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。

关联指两种遗传上无关的性状非随机的同时出现。如 O 型血者十二指肠溃疡发病率较其他血型高 30% ~ 40%。较多用的遗传标记为 HLA(human leucocyte antigen)系统。HLA 包括 7 个连锁座位(A, B, C, D, DR, DP, DQ)148 个复等位基因。例如强直性脊柱炎与 HLA 系统的 B27 等位基因有关联。强直性脊柱炎患者中 HLA - B27 频率非常高,相对风险比为 87.4,即有 B27 者,患本病风险是无 B27 者的 87.4 倍。

最近已广泛使用 DNA 多态遗传标记作连锁或关联分析的标记,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随发生,由于后者已证明为遗传病,故前者可认为与遗传因素有关。

七、动物模型

由于直接研究人类遗传病受到某些限制,如人类每世代的时间很长,不可能进行随机杂交实验等,因而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。近年来研究成功的转基因动物,特别是转基因小鼠的基因敲入和敲出技术,已使人工定向复制可传代的动物模型成为可能。值得注意的是动物模型研究结论应用于人类时应慎重。

八、分子生物学方法

分子生物学方法主要是采用基因克隆、基因定位等方法,寻找已经确定为与遗传因素有关的疾病的基因,最终将基因定位于染色体的具体位点,并克隆出与疾病相关基因,研究疾病在分子水平的产生机制,为遗传病的诊断、治疗、预防提供新的方法。人类基因组全序列的测定,为寻找疾病的相关基因提供了良好的基础与手段。

第四节 遗传性疾病

一、遗传因素在疾病发生中的作用

人们对疾病有着不同的认识。因此疾病也有各种各样的定义。遗传学家往往认为形态或代谢异常的性状就是疾病;临床学家则认为疾病是有特定症状和体征的病态过程;生物学家将疾病看成是内环境稳态的失衡。

从环境与机体统一的观点看,疾病是环境因素和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具体分析。

二、遗传性疾病的概念

遗传性疾病(hereditary disease, inherited disease, genetic disease)简称遗传病,是指生殖细胞或受精卵的遗传物质(染色体和基因)发生突变(或畸变)所引起的疾病,通常具有垂直传递的特征。

上述定义强调了遗传学病的三个特征:

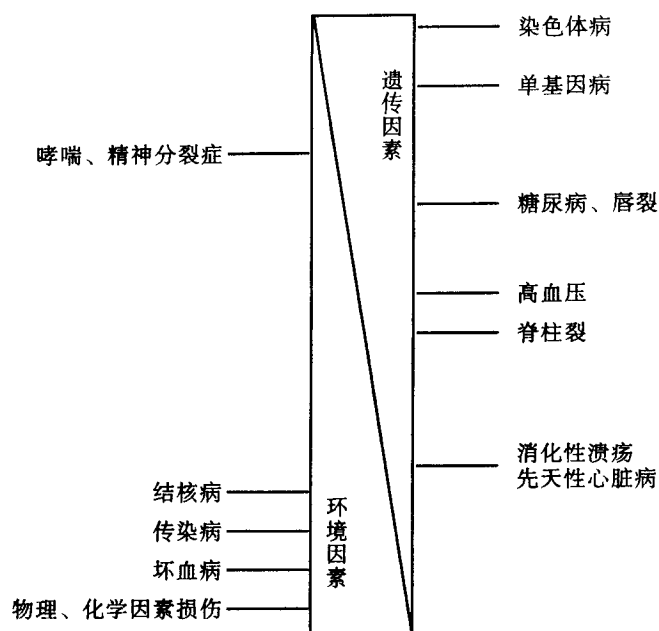


图 1-1 遗传和环境因素对疾病的影响

1. 垂直传递。遗传病不同于传染病的水平传递,而是具有上代往下代传递的特点。但不是每个遗传病的家系中都可观察到这一现象。因为有的患者是首次突变产生的病例。是家系中的首例;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。

2. 有遗传物质的改变。主要是指基因突变或染色体畸变所导致的疾病。这是遗传的物质基础。

3. 不是任何细胞的遗传物质改变都可以传给下代,所以必须强调生殖细胞或受精卵的遗传物质发生改变。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,但放射病不能传给下一代。所以这里必须强调生殖细胞或受精卵中的遗传物质发生改变,如果体细胞遗传物质突变传给了子细胞,这种情况可以认为是一种体细胞遗传病,有人将肿瘤看成是一种体细胞遗传病。

遗传病不应与先天性疾病(congenital disease)等同看待。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)。应该指出,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,但也有某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 15g 以上才发病,故 80% 病例发病年龄在 40 岁以上。

遗传病也与家族性疾病(familial disease)加以区别。家族性疾病是指某一疾病在一个家族中具有多发性。当然,许多遗传病(特别是显性遗传病)常见家族聚集现象,但也有不少遗传病(特别是隐性遗传病和染色体病),并不一定有家族史,一些罕见的常染色体显性遗传病或 X 连锁的遗传病可能是由于新的突变基因所致,加之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。故“家族性”一词一般用于表达未弄清病因而又怀疑可能为遗传病时,但在弄清病因后,应该代之以“遗传性”。

三、遗传病的分类及发病率

遗传病一般分为以下几类:

(一)染色体病(chromosomal disease)

这是由于染色体畸变即数目和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,从而产生整条染色体或染色体节段超过或少于二倍数的个体。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 Down 综合征(先天愚型)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。出生时染色体病发生率约为 7%,在妊娠首 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有 10 000 多种已确定或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 染色体的称为性染色体病。

(二)单基因病(single - gene diseases, monogenic disease)

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,这个基因就称为主基因(major gene),由它所导致的疾病就称为单基因病。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,所以又称孟德尔式疾病(Mendelian disorder)。包括以下几类:

1. 常染色体显性遗传病(autosomal dominant inheritance, AD) 主基因位于 1~22 号染色体上,杂合子即可发病。

2. 常染色体隐性遗传病(autosomal recessive inheritance, AR) 主基因位于 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-连锁显性遗传病(X-linked dominant inheritance, XD) 主基因位于 X 染色体上,杂合子或半合子均可发病。

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

5. Y 连锁遗传病(Y-linked inheritance disease) 一种疾病的致病基因位于 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)。

目前已知,单基因遗传病或性状有 6 678 种,其中 AD 占 4 458 种,AR 占 1 730 种,性连锁遗传病占 412 种(1994 年)。

(三)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,即其遗传规律不服从孟德尔式遗传而呈多基因遗传(polygenic inheritance)。

tance)或多因子遗传(multifactorial inheritance, MF)。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方发病,所以也称为多因子病(multifactorial disease)。

(四)线粒体基因病(mitochondrial genic diseases)

是由于线粒体 DNA(mtDNA)上的基因突变所致的遗传病,呈母系遗传。

(五)体细胞遗传病(somatic cell genetic disease)

为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、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,如孕期感染麻疹病毒导致的先天性心脏病。

(唐艳平)

第二章 遗传的细胞学基础

生物繁育的基础是细胞的增殖(cell proliferation),细胞的增殖又是细胞生命活动的重要特征,它是一种极为复杂的生物学现象,包括细胞的生长、DNA 的复制和细胞分裂三个部分。细胞的增殖是通过细胞增殖周期实现的。

第一节 细胞增殖

一、细胞增殖周期

细胞在分裂之前,必须进行各种物质的准备,然后才能进行细胞分裂。细胞分裂前重要的物质准备之一是遗传物质载体 DNA 的复制。物质准备不仅包括这些物质在数量上的积累,同时也包括它们被及时地装配成需要的结构或者被修饰到一定的分子结构和功能状态。如新复制的 DNA 和新合成的组蛋白必须装配成染色质,中心体物质准备之后必须装配成新的中心体等。这些必要的结构如果装配不完全或者不正常,细胞也不能正常分裂,最终将导致细胞死亡。由此可见,细胞分裂的物质准备过程是一个十分复杂而又必须精确的生命活动过程。经过物质准备之后,细胞开始进行分裂。细胞分裂过程也是一个十分复杂而又必须精确的生命过程。如果细胞分裂过程紊乱,如染色体包装不正常、染色体运动失调、遗传物质不能平均分配到两个子细胞中等等,也将导致细胞的死亡。子代细胞形成之后,又将开始新一轮的物质积累,准备下一轮的细胞分裂。如此周而复始,细胞的数量不断增加。这种细胞物质积累与细胞分裂的循环过程,称为细胞周期(cell cycle)或细胞繁殖周期(cell reproductive cycle)即从一次细胞分裂结束开始,经过物质积累过程,直到下一次细胞分裂结束为止,称为一个细胞周期。人们最初从细胞形态变化考虑,将细胞周期简单地划分为两个相互延续的时期,即细胞有丝分裂期(mitosis)和位于两次分裂期之间的分裂间期(interphase)。分裂间期是细胞增殖的物质准备和积累阶段,分裂期是细胞增殖的实施过程。细胞经过细胞分裂间期和细胞分裂期,完成一个细胞周期,细胞数量也相应地增加一倍。

应用放射自显影技术研究细胞周期,把细胞周期划分为 G_1 期(DNA 合成前期)、S 期(DNA 合成期)、 G_2 期(间期 2 或 DNA 合成后期)和 M 期(有丝分裂期)四个时期,如图 2-1。

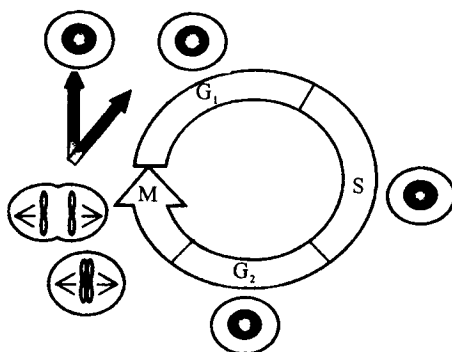


图 2-1 细胞周期

二、细胞增殖周期各时相的特点

细胞周期最重要的事件有二个:一是 DNA 在 S 期精确复制(染色体精确复制);二是遗传物质平均分配到两个子细胞(在 M 期,染色体平均分配到两个子细胞),但是,每个时相都有一些特定的重要事件发生。

(一)G₁期(DNA 合成前期)

细胞体积增大,有 RNA、核糖体及多种蛋白质合成(结构蛋白、酶),特别是 DNA 聚合酶含量开始增加主要合成 S 期 DNA 复制所必须的酶类。

不同的细胞,周期时间各有不同,其主要差别是在 G₁期的长短不一,总的来说,S 期、G₂期和 M 期的时间长度是相当稳定的,而 G₁期在不同的细胞中差别却相当悬殊。

细胞周期时间(cell cycle time)是指细胞从第一次有丝分裂结束,到第二次有丝分裂结束所经历的时间。不同组织细胞的周期时间可以有很大差别,有的只需几十分钟(如早期胚胎细胞),有的要几十个小时(某些上皮细胞和离体培养细胞),也有的要 1~2 年(肝、肾实质细胞)甚至更长的时间,但在适宜条件下同一种细胞的周期时间是相对稳定的。

环境条件或生理状况的改变会引起细胞周期时间的变化,如以 28 天为一个周期的子宫内膜细胞,接受激素作用后可以缩短到几天;又如有机体的失血过程可以刺激造血细胞的周期变短。G₁期时间变化大的最根本原因是具有一个调节细胞增殖周期开和关的“阀门”,称为限制点(restriction point, R 点)。它接受多种环境信号的调节,控制着细胞增殖活动的进程,是细胞增殖与否的转折点。由于 R 点的限制作用将 G₁期细胞分为三种不同状态的细胞群:连续分裂细胞(增殖细胞)、G₀期细胞(暂时不增殖细胞)、不分裂细胞(分化细胞)。

G₁期后阶段至 S 期,与 DNA 合成有关的一些酶的活性增高,特别是 DNA 聚合酶活性急剧增高。G₁期末是推进细胞周期的一个关键时刻,细胞一旦进入 S 期,没有外界条件的干预,细胞必然完成该细胞周期。G₁期也是药物等因素作用于细胞周期的一个敏感时期。

(二)S 期(DNA 合成期)

S 期(DNA synthetic phase)中细胞完成 DNA 的复制。使体细胞的 DNA 含量由 2C 增加到 4C。DNA 在每一细胞周期中都必须得到全部复制,并且只能复制一次,这些特性对维持细胞的遗传稳定性有重要意义。

DNA 复制是增殖的基础,只有完成 DNA 复制以后细胞才能进入 M 期。另外发现,DNA 损伤以后也会使 M 期延迟,直到 DNA 的损伤被修复以后,细胞才能进入 M 期,这是防止遗传性损伤的自我保护机制。有人推测是由单链 DNA 产生的一种 M 期延迟信号所致。

在 DNA 复制过程中需要不断地合成蛋白质,许多与 DNA 复制相关的酶在 S 期合成,另外,组蛋白的合成也是重要的部分,细胞质中合成各种组蛋白并迅速进入细胞核,与新复制的 DNA 组装成核小体。

(三)G₂期(DNA 合成后期)

G₂期(gap 2 或 DNA post-synthetic)是为细胞开始有丝分裂进行各项准备的阶段,强烈地进行 RNA 和蛋白质的合成,主要是有丝分裂促进因子(M-phase promoting factor, MPF)的活化和有关细胞骨架系统重新组装的蛋白质合成,有些蛋白质是 G₂期所独有的,抑制这些蛋白质的合成,细胞就不能进行有丝分裂,它们对染色质凝集、纺锤体形成和细胞质分裂起重要作用。

(四) M 期 (mitotic phase)

M 期细胞周期中有丝分裂期占用的时间较短,但细胞形态结构的变化最大,生化活动亦极为复杂。M 期发生的主要事件有:染色质组装成染色体;有丝分裂器和收缩环的形成,核仁的消失和重建。此期中确保亲本细胞核染色体精确均等地分配给两个子细胞核,使分裂后细胞保持遗传上的一致性。这一过程是连续而复杂的动态变化,为了叙述方便起见,人们一般按先后顺序把 M 期分为前期、中期、后期和末期(图 2-2)。

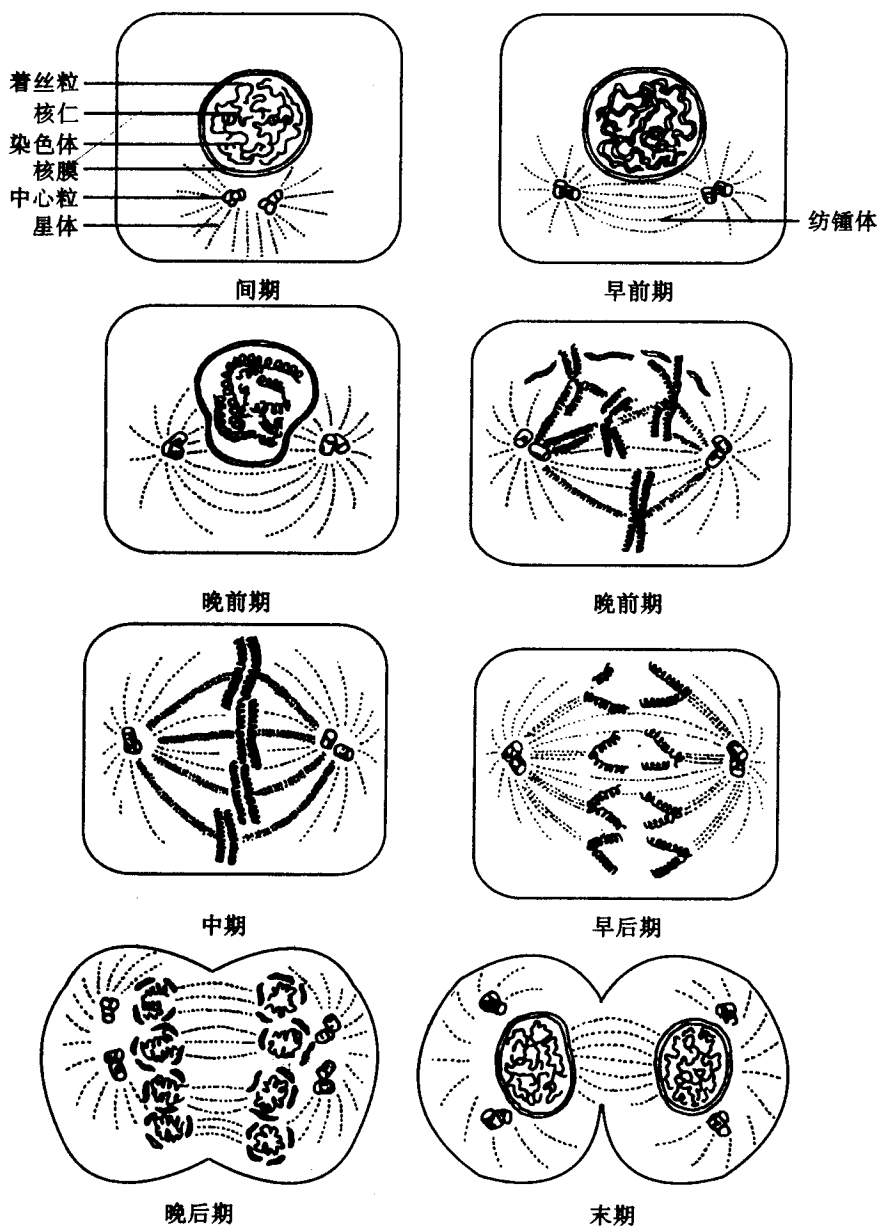


图 2-2 动物细胞的有丝分裂