

医学遗传学基础

医学遗传学基础

杜传书 主编

R394/.JNCs

人民卫生出版社

医学遗传学基础

杜传书 主编

杜传书 刘希贤 李 璞
夏家辉 陈仁彪 张思仲 编写
李崇高 李麓芸 许延康

人 民 卫 生 出 版 社

医学遗传学基础

杜传书 主编

人民卫生出版社出版

(北京市崇文区天坛西里10号)

四川新华印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

787×1092毫米16开本 11印张 237千字

1986年9月第1版 1986年9月第1版第1次印刷

印数：00,001—32,500

统一书号：14048·5192 定价：1.90元

〔科技新书目114—69〕

编写说明

医学遗传学是遗传学与医学相结合的一门边缘学科，它将遗传学原理和技术应用于医学实践。作为一门独立课程，它是普通遗传学（一般在生物学中讲授）与临床遗传学（临床各科讲授）之间的桥梁。

由于遗传病的发病率及病种在不断增加，对人类健康的威胁日益严重，加之实行计划生育提高人口素质的需要，医学遗传学近年来得到迅猛发展，人们日益认识到它在现代医学中的重要地位。许多医学院校已经或准备开设医学遗传学课程，但到目前为止，仍没有一本合适的教材。1984年6月中国遗传学会教育工作委员会在武汉召开了“全国医学遗传学教学研讨会”，应与会代表一致要求，会议草拟了“医学遗传学”教学大纲，并由几所医学院校参加成立了教材编写小组。本书就是在这次会议的推动下，在人民卫生出版社的大力支持下诞生的。

在内容安排上，本教材系以普通遗传学为基础，较全面地介绍医学遗传学涉及各个领域及国内外新成就，旨在为学习临床遗传学打下一较牢固的基础。由于教学时数的限制，本书还不能从广度和深度上全面地反映国内外新动向。学生在课余还可参考书末列出的有关教科书、参考书或专著。

鉴于“医学遗传学”是新开课程，80年代以前毕业的医务人员都需要补上这一课，故本书除适用于高等医学院校本科生教学外，也适用于从事临床和科研工作的广大医务工作者参考。

本书仅是几所医学院校联合编写的一本试用教材，作为抛砖引玉，我们殷切期望更多更好的教材或教科书问世。在此基础上才有可能产生一部水平较高又适合教学需要的全国医药院校教材。

编写组

1985年4月于广州

目 录

第一章 医学遗传学概论	1
第一节 医学遗传学的研究对象和范围.....	1
第二节 医学遗传学的发展史.....	1
第三节 医学遗传学在现代医学中的地位.....	2
第四节 医学遗传学的研究技术和方法.....	3
第五节 遗传性疾病概述.....	5
遗传病的概念.....	5
遗传病的分类.....	6
遗传病的发病率.....	7
第二章 单基因病	8
第一节 基因突变.....	8
基因突变的概念.....	8
基因突变的种类.....	9
基因突变的分子基础.....	11
DNA 损伤的修复.....	13
第二节 遗传方式.....	15
基本类型.....	15
两种单基因性状伴随遗传.....	23
第三节 基因突变致蛋白质合成异常.....	25
血红蛋白病.....	25
受体蛋白缺陷.....	31
第四节 基因突变致酶合成异常.....	32
酶缺乏致代谢中间产物堆积和排出.....	33
酶缺乏致代谢底物堆积.....	34
酶缺乏致代谢终产物缺乏.....	34
酶缺乏致副产物堆积.....	34
酶缺乏致对药物反应失常.....	36
酶缺乏致反馈抑制减弱.....	36
基因突变与多种酶缺陷.....	37
酶活性升高导致产物生成增多.....	37
第三章 多基因病	39
第一节 多基因遗传的特点.....	39
第二节 多基因病.....	41
易患性与发病阈值.....	41
遗传度（遗传力）.....	42

多基因病的特征	42
多基因病复发风险的估计	43
第四章 染色体畸变及染色体病	46
第一节 人类染色体的基本研究方法	46
第二节 人类染色体的命名	47
人类细胞遗传学命名的国际体制	47
人类细胞遗传学高分辨带命名的国际体制	48
第三节 染色体畸变	49
染色体数目畸变	49
染色体结构畸变	52
第四节 染色体病	59
常染色体病	60
性染色体病	63
携带者	65
第五节 脆性X染色体综合征	65
第五章 群体遗传学	67
第一节 基因频率	67
第二节 群体中的遗传平衡	68
Hardy-Weinberg 定律	68
突变对遗传平衡的影响	71
选择对遗传平衡的影响	71
第三节 遗传负荷	76
第四节 近亲婚配	77
第五节 遗传漂变	81
第六节 移居	82
第六章 药物遗传学	84
第一节 药物反应的遗传基础	84
琥珀酰胆碱敏感性	84
异烟肼慢灭活	84
葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症	85
无过氧化氢酶症	87
苯硫脲味盲	88
血卟啉症	88
第二节 毒物反应的遗传基础	88
酒精中毒	89
吸烟与慢性阻塞性肺疾患	89
第七章 肿瘤与遗传	91
第一节 肿瘤发病中的遗传因素	91
肿瘤的家族聚集现象	91

肿瘤发病率的种族差异	92
遗传性肿瘤	92
肿瘤的遗传易感性	93
染色体不稳定综合征	93
第二节 肿瘤和染色体异常	95
肿瘤的染色体异常	95
染色体异常在肿瘤发生中的意义	97
第三节 肿瘤发病的遗传机理	98
体细胞突变学说	98
两次突变学说	98
基因外调节学说	98
癌基因学说	98
第八章 免疫遗传学	101
第一节 抗原遗传	101
红细胞抗原遗传	101
白细胞抗原遗传	101
第二节 抗体遗传	104
第三节 补体遗传	104
第四节 组织不相容性	105
输血和组织器官移植	105
胎母不相容性和新生儿溶血症	106
第五节 免疫遗传标志与疾病关联	107
第六节 遗传性免疫缺乏症	108
第九章 体细胞遗传学和基因定位	10 ⁹
第一节 体细胞遗传学简介	109
体细胞遗传学技术	109
体细胞杂交	111
第二节 人类基因定位	113
基因定位和基因图	113
人类基因定位的方法	119
人类基因定位的实践意义	122
第十章 遗传病的诊断原则	124
第一节 遗传病的一般诊断	124
病史、症状和体征	124
系谱分析	126
染色体和性染色质检查	127
生物化学检查	129
细胞培养	129
皮纹学与遗传病的诊断	130

第二节 产前诊断.....	133
产前诊断的对象.....	133
产前诊断方法及应用.....	134
第十一章 优生学及遗传病防治原则.....	138
第一节 优生学.....	138
优生学的概念与简史.....	138
优生学的任务和分类.....	138
遗传咨询.....	139
优生学对提高人口质量的意义.....	141
第二节 遗传病的预防原则.....	141
避免不适当接触致变剂.....	141
遗传携带者的检出.....	142
婚姻指导及选择性流产.....	143
症状出现前预防.....	144
第三节 遗传病的治疗原则.....	144
出生后治疗.....	144
子宫内治疗.....	147
第十二章 遗传工程及其在医学中的应用.....	148
第一节 遗传工程的概念.....	148
第二节 基因工程的基本方法.....	148
工具酶.....	149
基因的分离和合成.....	150
基因运载体.....	151
目的基因与运载体结合.....	152
转化、无性繁殖和表达.....	153
第三节 基因工程技术在医学中的应用及前景.....	153
遗传病的诊断和产前诊断.....	154
基因定位的应用.....	155
生物制品和制药工业中的应用.....	155
遗传病基因治疗的尝试和前景.....	156

主要参考书

索引

第一章 医学遗传学概论

第一节 医学遗传学的研究对象和范围

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理论与实践中的应用, 而医学遗传学的新发现又丰富和发展了遗传学。具体来讲, 医学遗传学是研究人类 (包括个体和群体) 病理性状 (特征, character 或 trait) 的遗传规律及其物质基础。人类遗传学 (human genetics) 则更广泛地探讨人类性状 (包括正常性状与病理性状) 的遗传和变异规律及其物质基础。因此, 可以认为医学遗传学是人类遗传学的主要组成部分。医学遗传学通过研究人类疾病发生发展与遗传因素的关系, 提供诊断、预防和治疗遗传性疾病的科学根据, 进而对提高人类健康素质作出贡献。

医学遗传学不仅与基础学科——生物学、生物化学、微生物学、免疫学、病理学、药理学、卫生学等密切有关, 而且渗透于临床医学各学科。研究临床学科各种遗传病的诊断、产前诊断、预防、遗传咨询和治疗的分支学科称为临床遗传学 (clinical genetics)。

医学遗传学主要由人类细胞遗传学 (human cytogenetics) 和人类生化遗传学 (human biochemical genetics) 组成。它们分别从形态学和生物化学角度阐明人类性状遗传变异的物质基础。分子遗传学 (molecular genetics) 是生化遗传学的新发展, 使人们能以从基因水平揭示遗传病的本质, 从而开辟了基因诊断、预防和治疗遗传病的途径。

与医学遗传学密切相关的还包括其他遗传学分支, 如群体遗传学 (population genetics)、免疫遗传学 (immunogenetics)、药物遗传学 (pharmacogenetics)、发育遗传学 (developmental genetics)、辐射遗传学 (radiation genetics)、行为遗传学 (genetics of behavior)、体细胞遗传学 (somatic cell genetics)、肿瘤遗传学 (cancer genetics)、优生学 (eugenics)、基因工程学 (genetic engineering) 等。其中一些内容将在有关章节中提到。

第二节 医学遗传学的发展史

医学遗传学是借助于现代生物学的研究方法, 在遗传学的理论指导下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每一新的成就都非常迅速地应用于研究人类本身的疾病, 因而医学遗传学近年来得以突飞猛进。

医学遗传学发展的早期受孟德尔经典遗传学的影响, 对遗传病的传递方式作了大量描述。直至本世纪初, 随着染色体制备和观察方法的建立以及生物化学检测方法的发展, 人类细胞遗传学和生化遗传学才发展起来。

1952年以前, 人类体细胞染色体数一直被误认为48条。由于徐道觉和Hughes于1952年建立了低渗法制片技术, 以及庄有信和Levan (1956) 使用秋水仙碱获得更多分裂

中期细胞后,才证实人体细胞的染色体数为46条。随着外周血染色体制片技术的建立,一批学者发现人类某些疾病与染色体异常有关。例如1959年相继发现先天愚型的核型为21三体型(47, XX(XY), +21)(Lejeune等)、先天性睾丸发育不全(Klinefelter综合征)为47, XXY(Jacob和Strong)、性腺发育不全症(Turner综合征)为45, X等。1970年Caspersson应用特殊处理方法使每条染色体显示出特殊带型(显带技术)。1978年Yunis将这一技术加以发展使带型显示更加精细(高分辨显带技术)。这样不仅能准确辨认每条染色体,而且能观察到染色体上更细微的变化,使人类对染色体异常所致疾病的认识更加深化。

人类生化遗传学的发展应追溯到1902年Garrod对尿黑酸尿症(alkaptonuria)的观察,他认为此病是由于某一代谢环节出现了先天性缺陷,提出了“先天性代谢差错(缺陷)”(inborn error of metabolism)的概念。至1948年发现先天性高铁血红蛋白血症是由于黄递酶缺乏以及1952年证明糖原沉积病I型是由于葡萄糖-6-磷酸酶缺乏引起后才得以确认遗传性酶缺陷可以引起一类疾病(遗传性酶病)。目前已证实的遗传性酶病达200种左右。另一方面,Pauling(1949)在研究镰形细胞性贫血时发现电泳慢速HbS,提出蛋白质分子的遗传性变异可以引起疾病,他称之为分子病(molecular disease)。1956年Ingram通过氨基酸顺序分析证明HbS是由于珠蛋白 β 链第6位谷氨酸转变为缬氨酸所致。这一工作导致了后来从基因水平研究疾病发生的原因,对遗传病的“逆向诊断”(reverse diagnosis,在未发病前预测某种遗传病的发生)和防治开辟了新的途径。

应当指出,七十年代初期发展起来的体细胞遗传学,使原来需要通过对人类整体观察若干世代才能获得的材料,可以在离体细胞培养的条件下短期内完成。它对人类基因定位、发育、肿瘤发生、致变剂检测、疾病异质性的发现以及基因治疗等都有重要作用。

在实际应用方面,遗传病的普查、携带者的检出、产前诊断及早期防治,特别是基因水平的诊断和早期诊断近年来都已取得了令人鼓舞的成果。

我国医学遗传学的实验研究始于六十年代。1962年项维、吴旻等报告了中国人染色体组型,开始了细胞遗传学的研究。1963年报告了血红蛋白病和遗传性葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症的一批成果,体现了生化遗传学的萌芽。近年来,在细胞遗传学、血红蛋白分子病、遗传性代谢病、免疫遗传学、肿瘤遗传学、眼科及神经系统遗传病、皮纹学、酶和蛋白质多态现象、优生学、遗传咨询以及诱变剂检测等方面取得了一大批成果,在高分辨显带技术、血红蛋白分子病理学、地中海贫血的基因诊断和产前诊断以及某些酶的变异型研究,都已赶上或接近世界水平。深信在不久的将来,我国医学遗传学将会出现崭新的局面。

第三节 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,发展十分迅速,日新月异。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,活婴中有遗传病者占

23~25%。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。

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，迄至1983年9月已达3550种（表1-1）。染色体病已报告的也在400种以上。这就不能不引起人们极大的重视。

表1-1 人类单基因病(及性状)的统计 (McKusick)

表 型	Verschuer	人类孟德尔式遗传病(性状)						
		1958	1966	1968	1971	1975	1978	1982
常 显	285	269 (+ 568)	344 (+ 449)	415 (+ 528)	583 (+ 635)	736 (+ 753)	934 (+ 893)	996 (+ 959)
常 隐	89	237 (+ 294)	280 (+ 349)	365 (+ 418)	466 (+ 481)	521 (+ 596)	588 (+ 710)	599 (+ 741)
X 伴 性	38	68 (+ 51)	68 (+ 55)	86 (+ 64)	93 (+ 78)	107 (+ 98)	115 (+ 128)	118 (+ 137)
累 计	412	574 (+ 913)	692 (+ 853)	866 (+ 1010)	1142 (+ 1194)	1364 (+ 1447)	1637 (+ 1731)	1713 (+ 1837)
总 数	412	1487	1545	1876	2336	2811	3368	3550

注：括号内数字代表未充分肯定者

2.许多严重危害人类健康的常见病已经证明与遗传因素有关。例如肿瘤、糖尿病、动脉粥样硬化、高血压病、精神分裂症等。过去所谓不明原因的疾病，现在已有些确证为遗传病。可以预言，随着遗传病病因发病机理的阐明，人们将面临预防和治疗遗传病的艰巨任务，这是一个广阔的领域等待开拓。

3.优生学是人类关注的一个重要课题。我国实行计划生育，这个问题更为突出。提高后代健康素质是医学遗传学的一项长远目标。

综上所述，加强医学遗传学的教育，普及医学遗传学知识，积极研究遗传病的病因发病机理从而找出诊断和防治方法，以及充分推广应用已经获得的科研成果于临床实践和计划生育工作，是医学工作者刻不容缓的重要任务。

第四节 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细胞学、组织学、生物化学、免疫学等学科的研究技术。这些技术当应用于遗传学实践时得到了发展。例如目前普遍使用的具有特征性的技术：染色体观察技术和基因分析技术。

医学遗传学的研究方法针对不同的研究目的而设计。常用的方法有下列几类：

1.群体筛选法 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。这种普查一般用于下列目的：①了解某种遗传病的患病率及基因频率；②筛选遗传病的预防和治疗对象；③筛选某种遗传病，特别是隐性遗传病的杂合体携带者；④探讨某种疾病是否有遗传因素参与。

为了后一目标，普查还需在特定人群（例如患者亲属）中进行。由于遗传病往往有家族聚集现象（family aggregation），故可通过调查某病在患者亲属中的发病率，并将其与一般人群发病率进行比较，从而确定该病与遗传是否有关。如果此种疾病与遗传

有关, 则患者亲属发病率应高于一般人群。如果将亲属再细分为一级亲属(父母、同胞及子女)、二级亲属(祖父母、外祖父母、孙子女、外孙子女、叔舅姨姑、侄和外甥)及三级亲属(堂表兄妹、曾祖父母等), 则发病率应表现为一级亲属>二级亲属>三级亲属>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。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。例如精神分裂症女性患者生育子女后, 常寄养他人家中。Heston 和 Denny 调查了寄养子女和非寄养子女精神病及有关疾病发病情况, 表明二者之间有显著差异(表1-2)。

表1-2 精神分裂症母亲的寄养子女与非寄养子女精神障碍发病情况

	非寄养子女(对照组)	寄养子女(观察组)
子女人数	50(平均36.3岁)	47(平均35.8岁)
精神分裂症	0	5
精神缺陷	0	4
病态人格	2	9
神经官能症	7	13
住精神病院或入狱1年以上	2	11

2. 系谱分析 详第二章第二节。

3. 双生子法 双生子法(twin method)是人类和医学遗传学的重要研究方法。双生分两种: 一种称为单卵双生(或同卵双生, 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, 故它们的遗传特性基本相同, 性别及表现型都极相似。另一种称为双卵双生(或异卵双生, dizygotic twin, DZ), 是由于两个卵子同时分别各与一个精子受精而发育成的两个胚胎, 故其遗传特性仅与同胞相似, 性别可以相同, 也可以不同, 表现型特征可以不相似。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现型的影响; 双卵双生子在同一环境中生长, 可以研究不同基因型的表现型效应。通过比较单卵双生和双卵双生某一性状(或疾病)发生的一致性(concordance), 可以估计该性状(或疾病)发生中遗传因素所起的作用。这种作用可用百分率(%)来表示, 称为发病一致率(同病率)。发病一致率可由下式计算出:

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

如结核病MZ同病率为74%, DZ同病率为28%, 可以认为结核病的发生有一定遗传背景。

4. 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。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、合并症等有显著差异, 则应考虑该病与遗传可能有关。这种调查最好安排在种族混杂居住的地区进行, 以排除环境因素对调

查结果的影响。

5. 疾病组分分析 疾病组分分析 (component analysis) 是指对待比较复杂的疾病, 特别是其发病机理未完全弄清的疾病, 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 (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因素控制。

6. 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 (linkage), 即两个基因位点同在一个染色体上; 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。后者不是由于连锁, 但机理不明。属于连锁的伴随性状如Rh阳性血型常伴随椭圆形红细胞增多症。这是因为控制这两种性状的基因都在第一号染色体上, 而且非常接近。前者定位于短臂3区5带 (1p35), 后者定位于短臂3区2带 (1p32)。属于关联的伴随性状如O型血型者, 消化性溃疡发病率较其他血型高30~40%。晚近, 较多用的遗传标记为HLA系统 (参阅第七章)。有时, 某种已确定的遗传病也可作为遗传标记使用。例如溃疡性结肠炎与强直性脊椎炎常伴发, 由于后者已经证明为遗传病, 前者则可认为与遗传因素有关。

7. 动物模型 人类病理性状遗传控制的研究受到许多限制, 而动物中有许多自发遗传病或人工培养的遗传病模型可以作为研究人类遗传病的重要参考。但由于人与动物有很大差别, 故所得结论不能机械地搬用于人。属于这类模型的有: 犬的血友病、小鼠的低色素性及溶血性贫血、NZB株小鼠的十二指肠溃疡病、鸽的动脉粥样硬化以及大鼠的高血压病等。✓

第五节 遗传性疾病概述

遗传病的概念

遗传性疾病简称遗传病 (hereditary disease 或 inherited disease) 是指生殖细胞或受精卵的遗传物质发生突变 (或畸变) 所引起的疾病, 通常具有垂直传递和终生性的特性。

上述概念强调了遗传病的四个特征: ①遗传性, 即有由上代传至下代的特征。这一特征并非在所有病例都能见到。这是因为有些遗传病特别是染色体异常者, 由于不育或活不到生育年龄, 以致观察不到垂直传递的特征。②遗传物质 (主要指基因染色和体) 的突变 (或畸变)。这是遗传病不同于其他疾病的主要依据, 也是垂直传递的基础。③生殖细胞或受精卵而不是体细胞遗传物质突变。体细胞突变是不能遗传的。④终生性。积极防治是可以改善症状或疾病进程 (改变表型特征), 但目前尚不能改变遗传的物质基础。

遗传病与先天性疾病 (congenital disease) 有所区别。后者是指个体出生后即表现出来的疾病。如果表现为形态结构异常称为先天畸形 (congenital anomaly)。尽管许多遗传病都在出生后即能见到, 但先天性疾病不都是遗传病。例如先天性梅毒、某些先天性心脏病 (妊娠期病毒感染)、某些药物引起畸形、产伤等。

遗传病也应与家族性疾病 (familial disease) 加以区别。家族性疾病是指表现出家族聚集现象的疾病, 即在一个家庭中有两个以上成员罹患。尽管不少遗传病 (特别是显性遗传病) 常见多个家庭成员患病, 但也有许多遗传病无家族史 (特别是隐性遗传病和染色体病)。故用“家族性”代表“遗传性”不够确切。当某一疾病有家族史而未证明属遗传病时可暂用“家族性”一词, 但当明确为遗传病后应不再使用。

✓ 遗传病的分类

遗传病一般按表 1-3 的方法分类, 主要分为基因病 (genic disease) 与染色体病 (chromosomal disease)。基因病又分为单基因病 (monogenic disease) 和多基因病 (polygenic disease)。

表1-3 遗传病分类

基因病
单基因病
常染色体显性遗传病
常染色体隐性遗传病
X伴性显性遗传病
X伴性隐性遗传病
Y伴性遗传病
多基因病
染色体病
染色体数量异常
染色体结构异常

在遗传病的分类中遇到的一个重要问题是遗传异质性 (heterogeneity)。所谓遗传异质性是指表现型一致的个体可以具有不同的基因型。应用在遗传病上, 则指具有相同或相似临床表现的遗传病 (往往诊断为同一疾病), 可以有不同的遗传基础。例如, 现已可将先天性耳聋分为124种不同遗传基础的类型。

产生遗传异质性的原因, 可以是单一基因位点上的不同突变造成了复等位基因, 例如不同血型 (ABO 血型) 的人相互输血造成的溶血反应; 也可以是由于不同基因位点的突变, 造成相同或相似的表型效应 (临床症状和体征)。例如一个代谢过程往往受多种酶所控制, 不同位点基因突变造成的各种酶的变异, 均可影响这一代谢过程的进行, 因而临床上有相同或相似表现。比如糖原贮积病可由于糖原降解过程中多种酶的遗传性缺乏引起 (现已知有13种类型, 反映13种酶或激酶的遗传性缺乏)。各型糖原贮积病都表现出糖原在肝中沉积致肝肿大的表型特征。但应指出, 这种临床表现 (表现型) 的相似性仅是相对的。如果提高观察技术, 仔细分析临床症状, 认真总结遗传方式, 往往发现它们仍具有各自的特点。提高检查技术可以发现各型糖原贮积病缺乏的酶以及堆积的中间产物各不相同; 综合分析病例可以见到有的伴有低血糖, 有的伴有中枢神经系统病变, 有的可见肌肉损害; 系谱分析则可从大多数常染色体隐性遗传方式中分出一种X伴性遗传类型 (Ⅱ型)。

认识遗传病分类学中遗传异质性, 可以帮助人们发现更多遗传病的亚型。正确理解

和诊断有相同临床表现的不同遗传病，对遗传病的预后、预防和治疗都是重要的。就以遗传咨询而论，如果是同一遗传病的两个隐性致病基因携带者，他们生出患儿的风险是 $1/4$ ；但如果是不同遗传基础仅有相同表现的遗传病，则这两种隐性致病基因携带者结合，他们将无生出患儿的风险。

遗传病的发病率

由于诊断手段的限制，遗传病发病年龄的差异，以及医生经验的局限性，使得遗传病发病率的统计有较大偏差。根据一些材料，总的估计是：活婴中，遗传病总发病率为 $4 \sim 6\%$ ，其中染色体病 0.5% ，单基因病 $0.2 \sim 1.3\%$ ，多基因病为 4% 左右。

（中山医科大学 杜传书）

第二章 单基因病

第一节 基因突变

基因突变的概念

突变 突变是指遗传物质发生的可遗传的变异。广义的突变可分为两类：①染色体畸变 (chromosomal aberration)，即染色体数目和结构的改变；②基因突变 (gene mutation)，即个别基因的改变。狭义的突变仅指基因突变。

从细胞水平上理解，基因为染色体上的一“点”（位点，locus），因此，基因突变又称点突变 (point mutation)。但从分子水平上看，基因突变是指基因在结构上发生碱基对组成或排列顺序的改变，它只涉及到基因部分的变化，是新基因产生的方式。

体细胞突变和生殖细胞突变 基因突变可发生在个体发育的任何阶段，体细胞或生殖细胞周期的任何分期。如果突变发生在体细胞中，那么，突变的变异只能在体细胞中传递。因此体细胞突变不能直接遗传下代。

生殖细胞的突变率比体细胞高，这是因为生殖细胞在减数分裂时对外界环境具有较高的敏感性。如果显性突变基因在生殖细胞中发生，它们的效应可能通过受精卵而直接遗传后代并立即在子代中表现出来；如果突变基因是隐性的，则其效应就可能被其等位基因所遮盖。如果突变发生在某一配子中，那么，在子代中只有某一个体有可能承继这个突变基因。另外，如果突变发生在配子发生的早期阶段（如发生在成熟分裂的性母细胞），则有多个配子都有可能接受这个基因，因此，突变基因传到后代的可能性就会增加。

基因突变的后果 基因突变可有如下几种情况：

1. 变异的后果轻微 对个体不产生可察觉的有害效应或有利效应，从进化观点看，这种突变称为“中性突变” (neutral mutation)。
2. 造成正常人体生物化学组份的遗传学差异 这种差异对人体并无影响。例如血清蛋白类型、ABO血型、组织相容性抗原 (HLA) 类型以及各种同工酶，但在某种情况下也会产生严重后果，例如不同血型间输血，同种移植产生排斥反应等。
3. 可能给个体的生育能力和生存带来一定的好处 例如，HbS突变基因杂合体比正常的HbA纯合体更能抗恶性疟疾，有利于个体的生存。
4. 不利于个体的生育能力和生存，引起遗传性疾病 这包括基因突变致蛋白质异常的分子病及遗传性酶缺陷病等遗传病。据估计，人类有50,000个结构基因对，正常人的基因位点处于杂合状态的可占18%，一个健康人至少带有5～6个处于杂合状态的有害突变，这些突变如在纯合状态时就会产生有害后果。
5. 致死突变 造成死胎、自然流产或出生后夭折等。

基因突变的种类

按照基因结构改变的类型，突变一般可分为碱基置换突变、移码突变及染色体的错误配对和不等交换三种。

碱基置换突变 一个碱基对的改变而造成的突变称为碱基置换突变。凡是一个嘌呤被另一个嘌呤所取代，或者一个嘧啶被另一个嘧啶所取代的置换称为转换(transition)；而一个嘌呤被另一个嘧啶所取代，一个嘧啶被另一个嘌呤所替代的置换称为颠换(transversion) (图2-1)，这样可能有4种不同的转换和8种不同的颠换。碱基置换导致蛋白质氨基酸组成的改变可影响蛋白质或酶的生物功能。

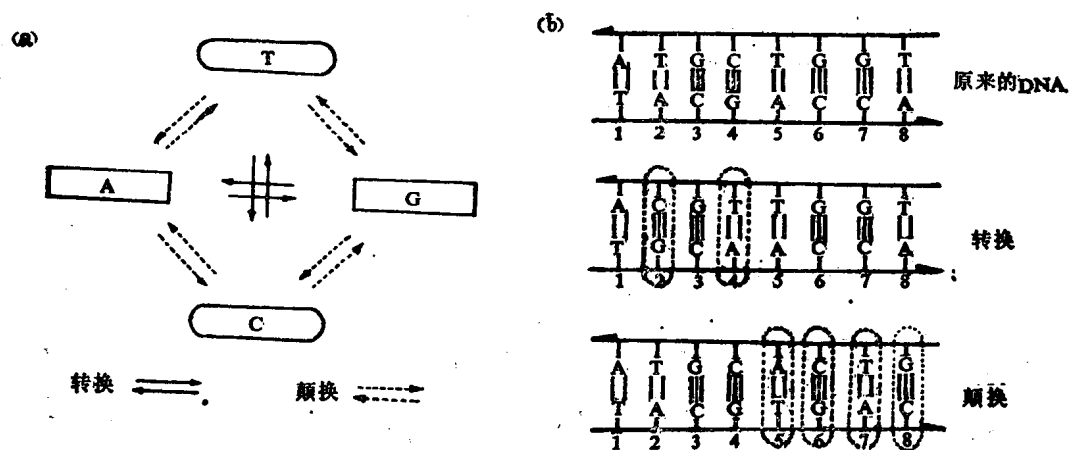


图2-1 碱基置换的几种可能形式

- (a) 碱基转换和颠换；
 (b) DNA双链一段中，碱基对置换的例子

移码突变 在DNA分子中插入或缺失一个或几个核苷酸（但不是3个或3的倍数）造成这一位置以后的一系列编码发生移位错误的突变，称为移码突变(frame-shift mutation) (图2-2)。

酪 UAC	丝 AGU	脯 CCU	苏 ACA	谷 GAA		正常密码子顺序
酪 UAC	精 AGA	丝 UAC	酪 UAC	精 AGA	A	第二个密码子插入一个碱基
(终止) UAA	缬 GUC	亮 CUA	谷氨 CAG	AA		第一个密码子缺失一个碱基

图2-2 移码突变引起编码顺序改变的示意图

移码突变引起蛋白质的氨基酸顺序发生改变，影响蛋白质或酶的生物功能，干扰细胞代谢过程。

染色体的错误配对和不等交换 减数分裂期间，同源染色体间的同源部分发生联会和交换，如果联会时配对不精确，会发生不等交换(unequal crossing-over)，造成一部分基因缺失和一部分基因重复。例如，人体血红蛋白的突变型中，有些是起源于缺失了一个基因的一部分或两个或几个相邻基因的一部分，而不是起源于点突变。例如Hb Lepore