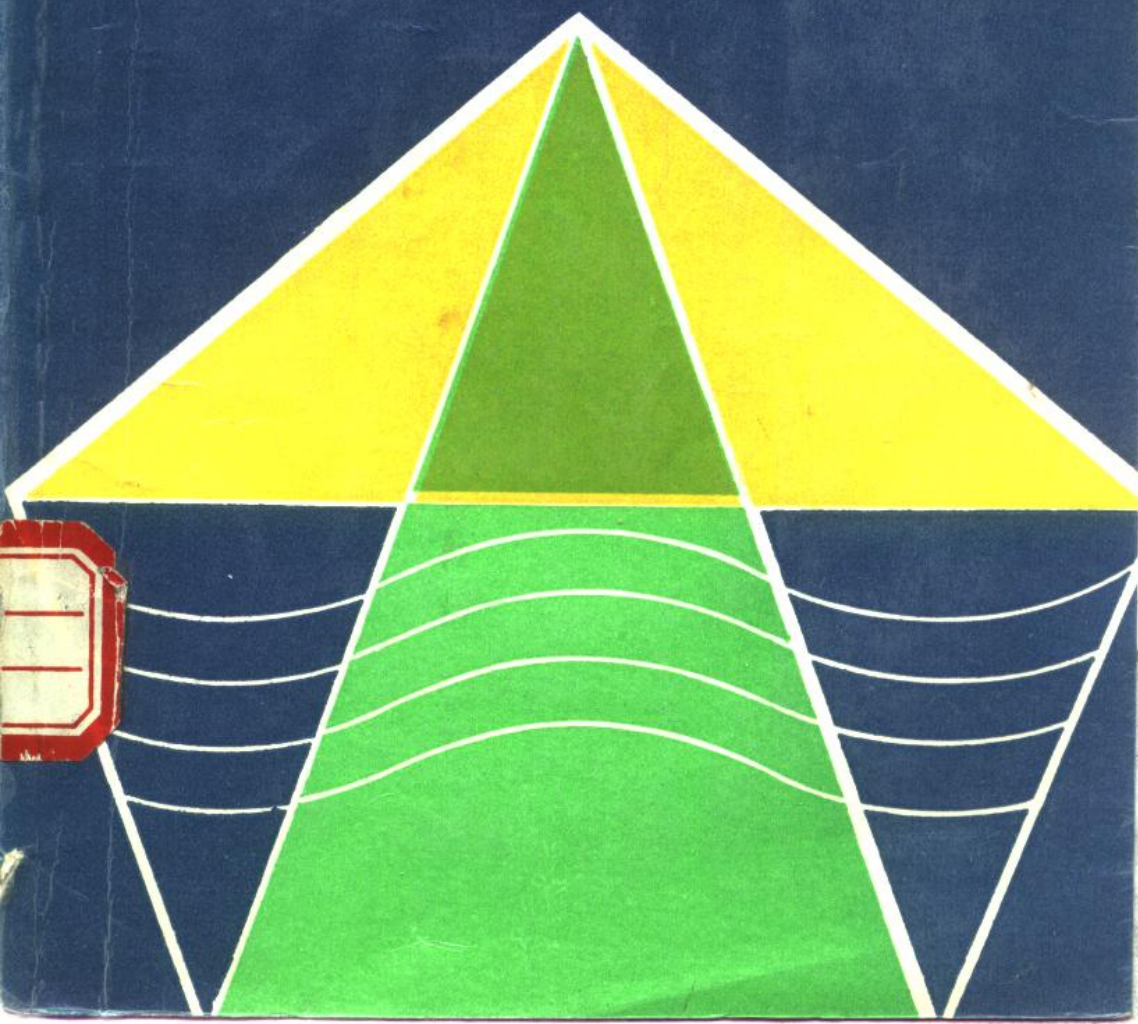


医学遗传学

陈秀珍 左伋 主编
上海医科大学出版社



R394
CX2
C2

85463

医学遗传学

主编 陈秀珍 左 伋
编写 严明仁 (潍坊医学院)
宋玉兰 (山西医学院)
王兴琳 (遵义医学院)
范朝红 (遵义医学院)
左 伋 (上海医科大学)
陈秀珍 (上海医科大学)
主审 许由恩 李 敏



上海医科大学出版社

责任编辑 于伟英

封面设计 吴 平

医学遗传学

主编 陈秀珍 左 俊

上海医科大学出版社出版

(上海市医学院路 138 号)

(邮政编码 200032)

新华书店上海发行所经销

商务印书馆上海印刷厂印刷

开本 850×1168 1/32 印张 7 字数 181 000

1991 年 6 月第 1 版 1991 年 6 月第 1 次印刷

印数 1—13 000

ISBN 7-5627-0094-X/R·85

科目 245-335

定价: 3.20 元

序

医学遗传学是遗传学和医学相互渗透而形成的一门具有一定应用价值的学科。近年来,随着重组 DNA 技术的建立和分子遗传学学科的兴起及其在基础医学和临床医学各方面所取得的进展,使医学遗传学的研究进入了一个崭新的境地。

最近有机会阅读由上海医科大学、潍坊医学院、山西医学院和遵义医学院联合编写的《医学遗传学》一书的书稿,觉得这是一本颇具特色的医学遗传学书籍。首先,它在内容的介绍上有点有面,既照顾到医学遗传学的基本知识,如遗传性疾病的发生机理、传递规律、诊治及预防原则等;同时对该领域中的某些最新进展也作了较详细的描述,如肿瘤发生的癌基因和抗癌基因假说、基因诊断和基因治疗的最新成就等。其次,全书的字数不多,但简明扼要,文字简洁,因而便于阅读与理解。第三,该书的编写格式颇具新意,主要以专题形式出现,文中的标题均力图表达该段内容的主要精神,使读者在阅读前,就预先对该段内容有了整体的了解。

总之,在阅读之余,感到这是一本普及加提高的《医学遗传学》读本,适合于医学院校各专业的高年级学生和综合性大学生物系的学生阅读与参考;更是临床各科医生学习医学遗传学的好材料。

由于时间仓促,本书不当之处,希望读者及时地向编者提出,以促进他们的改进。

许由恩

1990 年 10 月 31 日

前 言

这本《医学遗传学》是由潍坊医学院、山西医学院、遵义医学院和上海医科大学等四个单位的专业人员合编而成的，旨在为医学院校各专业的大学生、医院各专科的临床医生提供一本合适的读本。基于这一目的，编写者没有按照其他有关书籍按学科编排的习惯，而是以专题的形式展开讨论。在第一、第二专题中，从正常基因和染色体谈起，分析这些基因的染色体是如何突变的，突变的基因和染色体又是如何从个体、家系和群体三个不同水平影响遗传和表达的。在这两个专题的基础上，第三专题则集中讨论了现代临床医学中的一些较为突出的遗传学问题。同时，在编写形式上，编写者也作了一些努力，即在每一专题前都作了简要的介绍；在每个章节中均有提要式标题对将要讨论的内容进行概括。这些都将便于读者的阅读与掌握。当然，这样的编写形式是否能达到编写者的目的，还需要由读者来鉴定。

本书在编写过程中得到了许由恩教授、李采娟教授的热情鼓励 and 大力支持，并在百忙中审阅了全书；上海医科大学出版社的编辑同志对编写工作给予了很多的指导；各编写单位的领导也给予了极大的关心，在此一并致谢。

由于编写者水平有限，本书中一定有不少不足之处；特别是对这样的编排方式是否合理并为读者们所接受，编写者还心中无数，特祈求读者不吝赐教，以求今后改进。

编 者

1990年10月定稿于上海

目 录

绪论	1
第一节 医学遗传学的任务和范畴	1
第二节 遗传病概述	4
基因及基因缺陷	7
第一章 基因及其特性	8
第一节 基因的化学组成	8
第二节 基因的生物学特性	12
第二章 基因突变	16
第一节 基因突变的分子机理	16
第二节 基因突变引起性状改变的机理	24
第三章 突变基因的遗传方式	32
第一节 系谱及系谱分析法	32
第二节 单基因遗传	33
第三节 两种单基因性状伴随遗传	45
第四节 孟德尔经典遗传方式的补充	48
第五节 多基因遗传	52
第四章 突变基因在群体中的行为	71
第一节 基因频率及其平衡	71
第二节 基因突变率	76
第三节 选择与突变基因频率	80
第四节 随机遗传漂变和移居与突变基因频率	82
第五节 突变基因构成的遗传负荷	83
第六节 近亲结婚与突变基因频率	84
第五章 突变基因引起的疾病	90
第一节 分子病	90
第二节 先天性代谢缺陷	99

第三节 多基因遗传病	104
染色体及染色体缺陷	108
第六章 染色体及其生物学特性	109
第一节 染色质与染色体	109
第二节 核型与染色体显带	115
第七章 染色体畸变	126
第一节 染色体畸变发生的原因	126
第二节 染色体数目异常及其产生机理	127
第三节 染色体结构畸变及其产生机理	133
第八章 染色体畸变引起的主要疾病	141
第一节 常染色体病	142
第二节 性染色体病	147
第三节 染色体异常携带者	152
与临床医学有关的医学遗传学问题	157
第九章 肿瘤发生的遗传学问题	158
第一节 肿瘤发生的遗传现象	158
第二节 肿瘤发生的遗传机理	161
第十章 与临床免疫有关的遗传学问题	167
第一节 红细胞抗原遗传与临床	167
第二节 白细胞抗原遗传与器官移植	171
第三节 HLA 和 ABO 血型与疾病的关联	173
第四节 原发性免疫缺陷症	175
第十一章 药物体内代谢过程中的遗传学问题	176
第一节 药物代谢的遗传与变异	178
第二节 遗传病患者对某些药物的异常反应	180
第十二章 重组 DNA 技术在遗传病研究中的应用	181
第一节 遗传病基因的定位	183
第二节 遗传病的 DNA 诊断	185
第三节 遗传病的基因治疗	189
第十三章 遗传病的诊断与防治	193
第一节 遗传病的诊断	193

第二节	遗传病的治疗	202
第三节	遗传病的预防	205
第十四章	优生	209
第一节	优生学的形成与发展	209
第二节	优生学研究的主要内容	211
第三节	我国目前可行的一些优生措施	212
第四节	优生工作发展中的一些问题	215

绪 论

第一节 医学遗传学的任务和范畴

医学遗传学是探索人类疾病与遗传的关系，进而达到控制人类疾病之目的的一门学科

随着医学科学的发展，医学家们发现在临床实践中所遇到的一些问题(如某些疾病的病因、发病机理、病变过程、预防和诊治等)需要用遗传学的理论才能得以解决。例如：为什么有高血压家族史的人更易患高血压病？第一胎生了一个有先天缺陷的婴儿，第二胎的再发危险性有多大，是否可以再生第二胎？先天愚型(一种由于染色体异常而引起的痴呆症)是如何发生的，它在新生儿中出现的机会为什么随母亲年龄的增大而增加？这类疾病能不能得到有效的根治？怎样才能预防这类疾病的发生而达到优生之目的？如此等等。随着人口的不断增加，不少国家都采取了控制人口的措施，使人们在少生的同时更渴望得到优生；另一方面，原先严重威胁人类的烈性传染病已基本得到控制，更使与遗传有关的一些疾病在临床医学中处于突出地位。这些都将会使医生们在临床工作中遇到越来越多的遗传学问题。因此在大力普及遗传学知识的同时，必须强调临床工作者学习遗传学理论和方法的重要性。

简单地说，上述这些与人类遗传密切相关的疾病称为遗传病(genetic disease)。用人类遗传学(human genetics)的理论和方法来研究遗传病从亲代传至子代的特点和规律、起源和发生、病理机制、病变过程及其与临床关系、诊断、治疗和预防的一门综合性学科称为医学遗传学(medical genetics)。新近也有人将侧重于遗传病预防、诊断和治疗等的临床研究列入临床遗传学(clinical

genetics)的范畴,而医学遗传学则侧重于遗传病的基础研究。

前已述及,医学遗传学是以人类遗传学为基础的。它们都以人为研究对象,这是它们的共同点。不同的是,人类遗传学主要从人种和人类发展史的角度来研究人的遗传性状,例如人体形态的测量以及人种的特征,同时也广泛地研究形态结构、生理机能上的变异,例如毛发的颜色、耳的形状等。在临床上,这些变异并不干扰或破坏正常的生命活动,因此其临床意义不大。而医学遗传学往往是从医学角度来研究人类疾病与遗传的关系。因此,医学遗传学也可以说是一门由遗传病这一纽带把遗传学和医学结合起来的边缘学科。

医学遗传学也是一门由许多分支学科组成的综合性学科

构成人类遗传学的众多分支学科在用于遗传病研究时,也组成了医学遗传学的主要内容,主要有:

1. 生化遗传学(biochemical genetics) 这是一门研究遗传物质的理化性质、蛋白质的生物合成及其代谢调控、基因突变的机制以及由于基因突变所产生的代谢缺陷(即基因病)的学科。近年来,由于分子遗传学理论和技术的广泛应用,不仅使人们对人类正常及病理性状的遗传本质有了进一步的认识,而且也为基因病的诊治打下了一定的基础。

2. 细胞遗传学(cytogenetics) 它把遗传学的研究和细胞学的研究结合了起来,从细胞学的角度,主要是从染色体的结构和行为来研究染色体病的遗传机理及其规律。随着物理化学技术的不断引用,细胞遗传学将对染色体的分子结构及其缺陷作出更多的探索,从而为降低群体中染色体病的发生率而服务。

3. 免疫遗传学(immunogenetics) 主要研究抗原、抗体、补体及干扰素等免疫活性物质的遗传控制,以及正常和异常免疫反应的遗传机理及遗传方式。它的研究为临床实践中的输血、器官移植和遗传性免疫缺陷症提供了理论基础。

4. 遗传流行病学(genetic epidemiology) 也称临床群体遗传学(clinical population genetics), 它应用群体遗传学的方法, 研究和分析人类群体遗传病的分布规律及行为, 辨析遗传因素和环境因素在疾病发生中的作用, 为遗传病的群体监控和预防制定适当的对策和措施。

5. 体细胞遗传学(somatic cell genetics) 它是以人类体外培养的二倍体细胞为材料, 研究 DNA 复制、基因突变、基因调控、肿瘤细胞形成机理等遗传学基本问题的一门学科。这一学科的研究, 不仅在理论上具有重要意义, 也为遗传病的诊断开辟了新途径。

6. 药物遗传学(pharmacogenetics) 也称药理遗传学。是遗传学和药物学结合而发展起来的边缘学科。主要研究遗传因素对人体药物反应能力在个体差异间的影响。它对于临床工作中的合理用药, 减少不良反应, 达到有效的治疗目的起着十分重要的作用。近年来, 这一学科还得到了进一步扩展, 形成了以研究群体中不同基因型个体对各种环境因素的特殊反应及适应特点为主要内容的生态遗传学(ecogenetics)。

7. 辐射遗传学(radiation genetics) 研究电离辐射对人类遗传的效应及其规律, 并对辐射对人类的遗传风险作出评估, 从而建立有效的措施, 保护人类免受辐射的损害。

8. 肿瘤遗传学(cancer genetics) 它着重研究肿瘤发生、发展的遗传学原理。近年来, 由于癌基因和抗癌基因的发现, 使肿瘤的遗传学研究得到了迅速的发展, 肿瘤这一危害人类的一大疾患可望得到有效的诊治和预防。

9. 行为遗传学(genetics of behavior) 研究遗传因素对人类行为影响的学科称为行为遗传学。它将逐步揭示人类行为的本质, 充分发挥人类潜能, 更好地为社会生活服务。

10. 优生学(eugenics) 它以医学遗传学为基础, 研究并提出有效的社会措施, 以降低人群中有害基因的频率, 逐步消灭有害基因; 保持和增加有利基因频率并创造条件促进优秀素质的充分

发展,从而改善人类素质。

第二节 遗传病概述

任何疾病的发生都可视为遗传与环境共同作用的结果,但在不同的疾病中它们所起作用的大小不一

人类的一切正常的或异常的性状总起来看都是遗传与环境共同作用的结果,但它们在每一具体性状的表现上可能不尽相同,可归纳为:

(1)完全由遗传因素决定发病,看不出环境因素的作用。但是,这类病的发病并非与环境因素无关,只是看不出什么特定的环境因素是发病所必需的,例如单基因遗传病中的先天性成骨不全症、白化病、血友病 A 以及一些染色体病等。

(2)基本上由遗传决定,但需要环境中的一定诱因的作用。例如单基因遗传病中的苯丙酮尿症,在 30 年前人们只知道它与遗传有关,近年来知道吃了含苯丙氨酸量多的食物才诱发本病;蚕豆病除有遗传基础外,吃了蚕豆以后才诱发溶血性贫血。

(3)遗传因素和环境因素对发病都有作用,在不同的疾病中,其遗传度各不相同。也就是说,遗传因素对发病作用的大小是不同的。例如唇裂、腭裂、先天性幽门狭窄等畸形中,遗传度都在 70% 以上。说明遗传因素对这些疾病的发生较为重要,当然环境因素也是不可缺少的。精神发育障碍、精神分裂症等病也是如此。另一些病,例如先天性心脏病、十二指肠溃疡、成年型糖尿病等的发生中,环境因素的作用是重要的,遗传因素的作用较小,遗传度不足 40%,但是就其发病来说,也必需有这个遗传基础。还有一些病例如脊柱裂、无脑儿、高血压病、冠心病等的发病,遗传因素和环境因素都相当重要,遗传度约 50%~60% 左右。

上述这类疾病过去在临床上常常说有一定的遗传因素(体质

或素质),近年来的研究表明,它们所具有的就是多基因的遗传基础。

(4) 发病完全取决于环境因素,与遗传无关。例如烧伤、外伤等。

遗传病以遗传物质的突变为发病基础,具有先天性、家族性等特点

1. 遗传病的概念 遗传性疾病是指某些疾病的发生需要有一定的遗传基础,通过这种遗传基础,按一定的方式传于后代。应该说明,由亲代传递到后代的是遗传性疾病的遗传信息,后代即按照这种遗传信息发育形成遗传疾病。因此,传递的并非现成的疾病,只是某种疾病的发病基础。

遗传性疾病除了上面讲过的遗传物质基础外,在临床上:①患者在亲祖代和子孙中是以一定数量比例出现的(即患者与正常成员间有一定的数量关系);②该病不延伸至无亲缘关系的个体。就是说,如果某些疾病是由于环境因素致病,在一代中应该是按“水平方式”出现,如果是遗传性的,一般则是以“垂直方式”出现,这在显性遗传方式时特别突出;③如果是遗传性疾病,单卵双生比异卵双生同时患病的机会大得多。

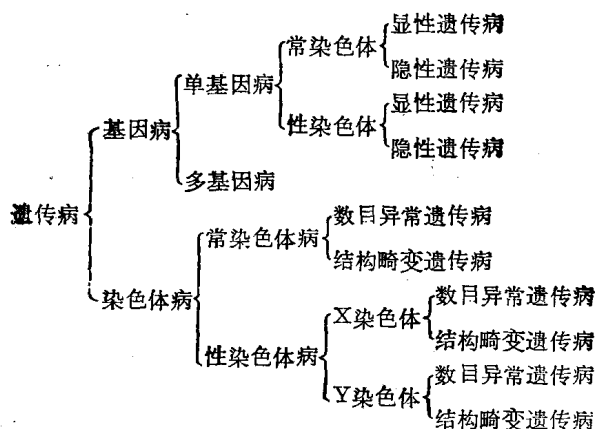
2. 遗传病的特点 遗传病往往有先天性、家族性等特点。所谓先天性是指生来就有的,如白化症是一种常染色体隐性遗传病(详见后),婴儿刚出生时就表现有“白化”症状。但不是所有的遗传病都是先天的,如Huntington舞蹈病是一种典型的常染色体显性遗传病,但它往往在35岁以后才发病。反过来,先天性疾病也有两种可能性,即有些先天性疾病是遗传的,如白化症;有些则是获得性的,如妇女妊娠时因风疹病毒感染,致胎儿患有先天性心脏病,出生时虽然具有心脏病,但这不是遗传的。家族性是指疾病的发生具有家族聚集性。遗传病常常表现为家族性,如上述的Huntington舞蹈病常表现为亲代与子代间代代相传;但不是所有的遗传病都表现为家族性,如白化症,在家系中很可能仅仅是偶发的,患儿的父母亲均为正常。反过来,家族性疾病可能是遗传的,

如 Huntington 舞蹈病;但不是所有的家族性疾病都是遗传性的。如有一种夜盲症(即当光线比较弱时,视力极度降低的一种疾病)是由于饮食中长期缺乏维生素 A 所引起的。如同一家庭饮食中长期缺乏这种物质,则这个家庭中的若干成员就有可能出现夜盲症。这一类家族性疾病是由于共同环境条件的影响,不是出自遗传原因,如果在饮食中补充足够的维生素 A 后,全家病员的病情都可以得到改善。所以说,由于维生素缺乏所引起的夜盲症,尽管表现有家族性,但它不是遗传病。

所以,对于医学工作者来说,掌握一定的医学遗传学知识,将有助于在工作中对遗传病的正确认识,以便采取相应的诊断、治疗和预防措施。

人类遗传病按照遗传物质的突变方式及传递规律进行分类

人类遗传病的种类繁多,据统计,目前每年新发现的遗传性综合征有 100 种左右;面对种类如此众多的遗传病,科学家们做了以下的分类:



本书是以此分类进行描述的,但在临床上,人类遗传病多按人体系统分类。

(陈秀珍 左 伋)

基因及基因缺陷

提要 基因是携有一定遗传信息的 DNA 片段,通常由内含子和外显子相隔排列组成。基因通过复制并随着细胞分裂过程,实现遗传物质在世代间的稳定传递;基因通过转录和转录后的翻译过程,实现遗传物质在细胞中的准确表达。在物理、化学和生物等环境因素的影响下,组成 DNA 分子的碱基及其排列顺序就可能发生改变,导致基因突变。尽管不同的环境因素所致突变的方式和后果都不尽相同,但基因突变往往有其共同的特征。就个体而言,由于突变基因的不正常表达,使细胞中的酶或非酶性蛋白质的质或量发生改变,并因此影响到机体的代谢活动,而引起先天性代谢缺陷和分子病,就家庭而言,突变基因和正常基因一样,按孟德尔遗传方式实现世代间的传递,并在家系中呈现一定的表达形式,因此,进行系谱分析将有助于识别突变基因的存在及其遗传规律;就群体而言,突变基因一直处于不断发生的突变和不断发生的选择之间的平衡与失平衡转化之中。

第一章 基因及其特性

基因是细胞内遗传信息的结构和功能单位，是 DNA 分子中的一个片段，由特定的核苷酸按一定的碱基顺序排列而成，这些碱基顺序本身便构成了生物体的遗传信息，能通过准确的自我复制而世代相传，并通过特定的表达方式控制和影响生物体的发生和发育。

第一节 基因的化学组成

科学家们的研究已经证实 DNA 是基因的主要携带者；并已阐明了 DNA 在生活细胞中的存在形式即 DNA 的双螺旋结构模式；基本揭示了 DNA 与染色体的关系及其在细胞分裂不同时期中的行为；并且认识到 DNA 可以通过转录和转译等程序使遗传信息转为蛋白质的结构和功能，进而决定性状的产生。现在科学家们不仅能分离出所需要的基因，同时，还实现了基因在不同细胞间的转移，这些都为人们进一步了解基因、定向地操纵和改造基因，实现人类遗传病的防治，改善人体素质起了巨大的推动作用。

DNA 是一条双螺旋分子结构

人体细胞中的 DNA 是由两条多核苷酸链结合而成的，每条多核苷酸链又是由许多单核苷酸以磷酸二酯键相互连接而成的，两条链之间则按照碱基互补的原则通过氢键结合配对，即腺嘌呤(A)与胸腺嘧啶(T)以两个氢键连接，鸟嘌呤(G)与胞嘧啶(C)以三个氢键连接，形成一条螺旋形梯形结构(图 1-1)。

在一定条件下，DNA 双螺旋两链之间的氢键可以断裂和重

建,因而出现双股 $\rightleftharpoons$ 单股的可逆转变。例如,在有丝分裂的间期, DNA 双螺旋首先解旋,两链分开,然后以两股旧链作为模板,各合成另一股互补链,接着新旧两链联合,形成一条新的 DNA 双螺旋。这样从一条双螺旋复制成两条完全相同的双螺旋。在有功能的细胞里, DNA 双链也必须解开,以便于反编码链上的碱基顺序被转录成一条互补的 mRNA 顺序。待转录完毕, mRNA 单链脱离后, DNA 双链便重新联合,恢复原来的双螺旋状态。

上述 DNA 双链的分合,在适当的人为条件下也可以进行。例如, DNA 水溶液经过高温处理, DNA 双链便解开成为两条单链,此时失去原有活性,故称这个过程为变性;变性的 DNA 在缓缓降温条件下,两条单链重新联合,恢复双链结构

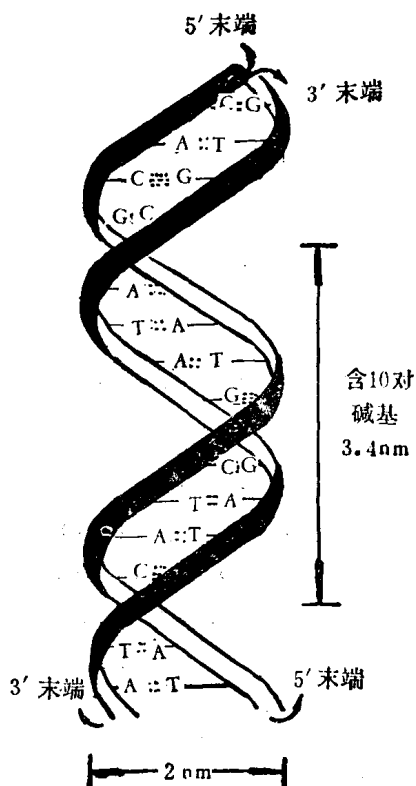


图 1-1 DNA 的双螺旋结构

及其活性,这一过程叫做复性或退火。DNA 的双链或单链状态可用一定的方法加以检测,如用吖啶橙染液染色,在荧光显微镜下观察,双链呈绿色荧光,单链呈红色荧光;也可用测定 DNA 的紫外线(260 nm)吸收值加以区别,由双链解开成单链时吸收值升高(增色效应),而由单链重联为双链时则吸收值降低(减色效应)。

DNA 双螺旋的变性与复性在分子生物学和分子遗传学中应用甚广。根据两条单链重联的快慢,可以计算基因组的大小,基因组越大,所含核苷酸越多,复性时间越长;也可以发现重复顺序的