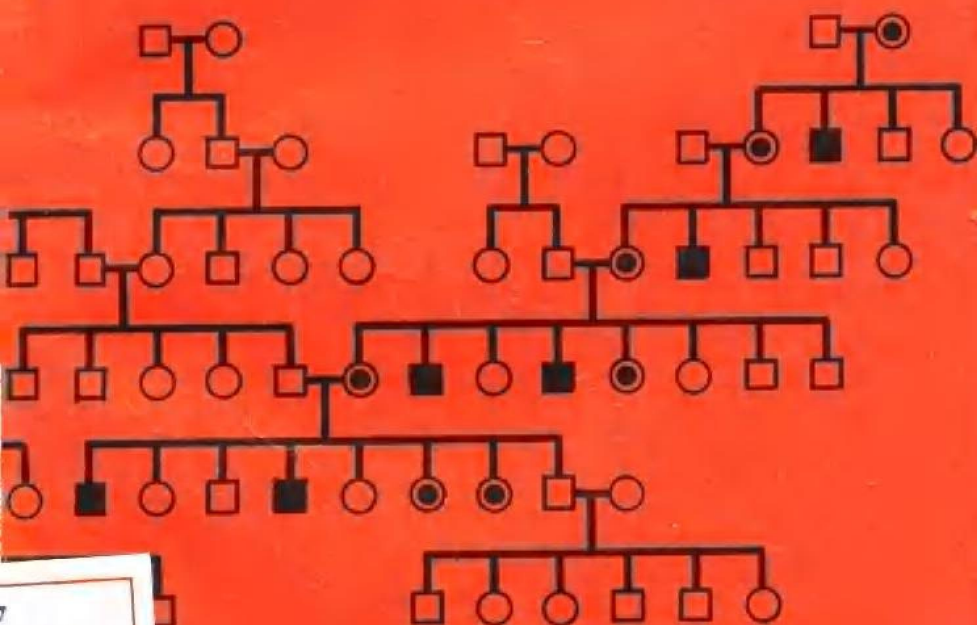


人类疾病的遗传基础

〔美〕卡尔 H. 玛恩查 著



7
663.1
7

科学普及出版社

人类疾病的遗传基础

[美] 卡尔·H·玛恩查 著

罗逊 万正忠 译

章静波 校

科学普及出版社

内 容 提 要

这本书简明而系统地介绍了遗传学的基础知识、遗传与疾病的关系以及遗传病的治疗举例。可供广大医生, 计划生育工作者, 优生优育宣传员及准备做父母的读者参考。

随着科学的发展与普及, 特别是人类广泛开展优生优育活动, 医学遗传学的知识就越来越为人们所关注, 故本书也将为那些希望了解医学遗传学知识的人们提供有用的资料。

The Genetic Basis for Human Disease

Karl H. Muench, M. D.

1979 by Elsevier North-Holland, Inc.

* * *

人类疾病的遗传基础

[美] 卡尔·H·玛恩查 著

罗逊 万正忠 译

章静波 校

责任编辑: 战立克

封面设计: 王序德

*

科学普及出版社出版 (北京海淀区白石桥路32号)

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

北京朝阳区展望印刷厂印刷

*

开本: 787×1092毫米 1/32 印张: 3²/₄ 字数: 82千字

1984年7月第1版 1984年10月第1次印刷

印数: 1—9,500册

定价: 0.50元

统一书号: 14051·1049

本社书号: 0856

目 录

绪言.....	I
第一章 细胞遗传学.....	5
第二章 孟德尔遗传学.....	26
第三章 遗传标记与疾病的关联.....	55
第四章 多基因或多因子遗传.....	63
第五章 遗传表达的生物化学.....	71
第六章 遗传与癌.....	95
第七章 遗传疾病的治疗.....	103

绪 言

在美国，大多数医生没有受过足够的遗传学方面的教育。这个事实并不使人感到惊奇，不用说过去，就是现在医学院里也未正式开设人类遗传学课程。在美国医学院协会1977年至1978年的教学大纲上，135所美国和加拿大医学院校中，只有67所院校(占50%)的课程表里，有遗传学这门课程。这些课的总课时平均为24小时。对比之下，却有15所医学院校设有人类性知识方面的课程。而这些课的总课时平均为27小时(从人类遗传学需要研究人类性的知识这个意义上讲，这种对比是很有意思的)。

对在医科大学基础课程中，学过遗传学的医生们来说，遗传学这个名词会使他们联想起果蝇和老鼠。另有一些医生当谈到遗传学时，他们会联想起使婴儿和儿童衰弱的遗传疾病。例如唐氏综合征(Down's syndrome)和囊性纤维样变性(Cystic fibrosis)的病儿。然而，由于医学上，甚至法律上的一些原因，越来越多的成年患者提出了有关遗传学方面的问题。因此现在的门诊医生必须对这些问题作出回答或提供一些资料。

为什么人们越来越需要了解遗传学方面的知识呢？第一，经过研究，发现越来越多的疾病在病因学方面与遗传有关或者部分地与遗传有关。如在癌症中死亡率最高的肺癌和迟发性皮肤卟啉症(porphyrria cutanea tarda)就是这种例子；第二，我们以前所知道的一些遗传性疾病，例如某些形式的痛

风症的生物化学机制通过研究逐渐得以阐明；第三，有些研究进展正在为除基因型遗传病以外的许多遗传病提供治疗方法。特别是1972年的某些研究成果论证了一个有机体的基因能够共价结合到另一个有机体的基因上，从而形成一个崭新的遗传工程研究领域；第四，大规模地提倡控制生育和流产的合法化，使计划生育成为更加现实的问题，从而促使更多的人关心遗传的论点；最后，是由于新闻界在理论新闻报导中，用了大量的篇幅向人们报导了遗传学方面引人注目的进展。

遗传疾病给人们带来的负担是巨大的。据估计，1976年美国有1,200万人患遗传性疾病，由于这种病而死亡的人数比由于心脏病而死亡的人数多6.5倍。进一步的估计表明，在因病住院的病人中，有30%的儿科病人和10%的成年病人为遗传疾病患者。

在过去，患有遗传疾病的儿童的寿命与一般成年人的寿命无法比较，可是现在他们不仅可以活下来，而且还能结婚、生育孩子。威尔逊氏病 (Wilson's disease) 和苯丙酮尿症 (phenylketonuria) 的患者就是如此。患囊性纤维样变性的成年病人也不再是罕见的了。这些在年龄和生殖类型方面的变化，为从事成年人疾病治疗的住院医生提出了新的问题。

住院医生们偶尔会觉得难以回答临床实践中遇到的遗传学问题。这时他在法律上有责任去找专家来会诊，至少也应提出请专家会诊的建议。在美国，要找到能够诊断遗传病的医生比寻找其它方面的医学专家要困难得多。这是因为在当地的电话簿上，一般不注明临床遗传学家的学科专长。产生这种情况的原因，是由于遗传学不属于美国医学会承认的69个临床专科之一。对比之下，营养学和催眠术被承认为专门

学科，糖尿病也同样得到了承认（在本书中，我将讨论糖尿病在遗传方面的情况）。在加拿大的加拿大医学遗传学院，对已经具备了必要的医学遗传学知识，并且获得了哲学博士、医学博士、科学博士学位的人要进行资格鉴定。美国也在酝酿建立一个类似的资格鉴定机构。有了这种机构的鉴定和承认，达到美国医学遗传学专家的人数就会增加。在国际遗传服务册(International Directory of Genetic Services) 上列有能够提供遗传咨询的一系列中心(ed. 5 White Plain, N.Y. The National Foundation—March of Dimes, 1977)。

人们在什么时候才需要住院医生或遗传病会诊医生提供遗传咨询呢？当病人出现以下几种已知的和新近发现的病症时，他们就特别需要遗传咨询：

1. 新生儿出现的解剖缺陷；
2. 性器官、第二性征、以及性功能发育不正常和有不育症；
3. 多次流产或小产；
4. 智力发育不正常；
5. 体格发育不正常；
6. 染色体异常；
7. 代谢性疾病；
8. 以及任何已知的遗传病。

上述的指征常常也适用于那些本人没有患病，但却是病人家属成员者。尤其在他们即将结婚，即将做父母，或者怀孕时，就更加需要遗传咨询。特别需要遗传咨询的是高年孕妇，在怀孕期间受到药物作用，射线照射和患传染病的孕妇。最后，有血缘关系的配偶在新婚之前也是遗传咨询的一个指征。

遗传咨询可以作为有指征病人医疗保健的一部分，但是90%有指征的病人实际上得不到这样的咨询。因此，本书也许有助于满足住院医生们的急切需要。

第一章 细胞遗传学

人类的染色体组型

人的结构蛋白和酶蛋白的单个编码基因总数约有 5 万多个。这些基因包含在每一个二倍体细胞中的 46 条染色体的 DNA 里。这 46 条染色体的典型图象如图 1 所示。它是在外

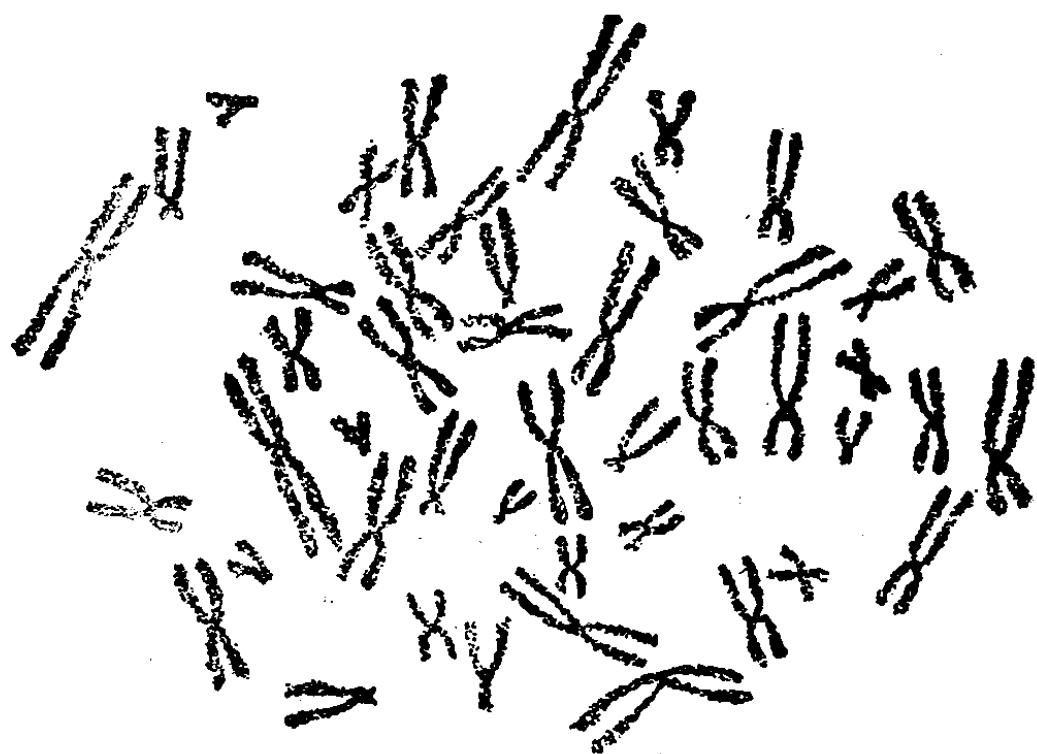


图 1 被阻止在细胞分裂中期，经过低渗液处理，而得到的分散的人类男性染色体图象。每条染色体有两条姐妹染色单体，它们在着丝粒处连接起来。

在人类，二倍体细胞的染色体数目是 46

周淋巴细胞经过组织培养，刺激其分裂，使之停止在分裂中期，再通过低渗处理而显现出来的。如果把图 1 的染色体剪下来，按照同源染色体配对排列，就得到人们所熟悉的如图 2 所示的染色体组型(Karyotype)。在不进行分裂的细胞中，

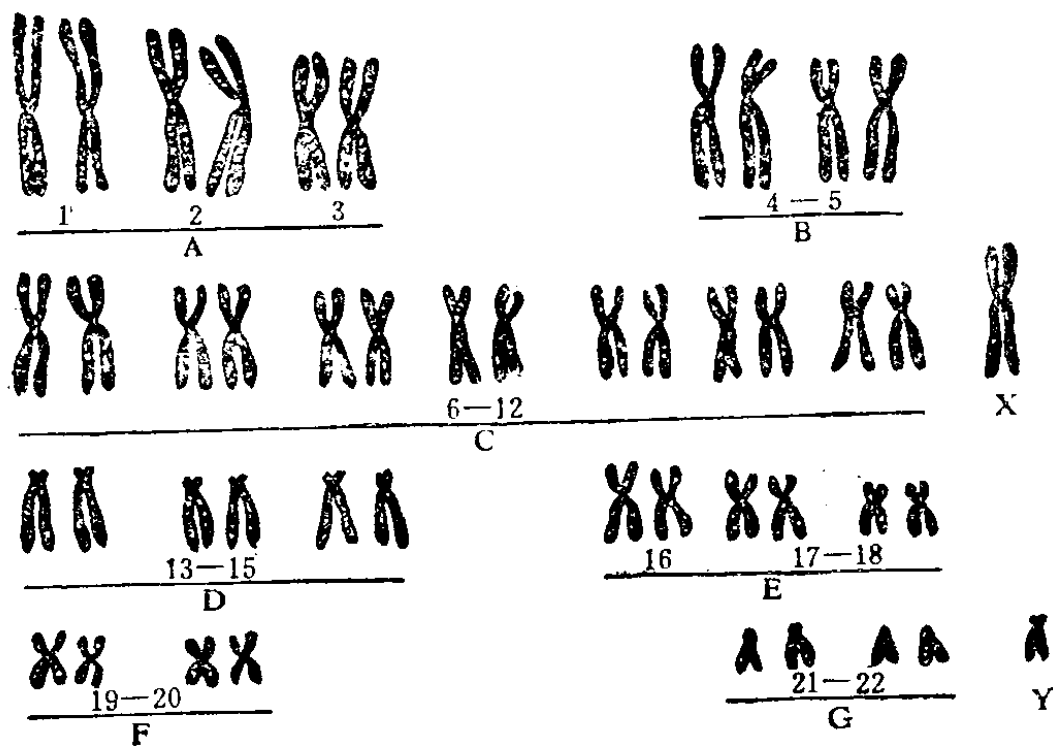


图 2 一张从图 1 剪下来的染色体照片。按照大小，从 A 到 G 排列成 7 组，每组内的染色体又根据着丝粒的位置进行排列。要把 X 和 Y 染色体分别与 C 组和 B 组中的染色体区分是困难的。如果不做染色体显带染色，B、C、D、F 和 G 组内的染色体也常常是难以区别的

染色体不是均匀浓缩的，其数量只有这些可见染色体的一半而在细胞分裂前染色体数量要增加一倍。在 23 对染色体中，22 对为常染色体 (autosomes)，一对为性染色体 (sex chromosomes)。这一对性染色体在女性表现为 XX，在男性表现为 XY。在每一对染色体中，一条来源于母亲，另一条来源于父亲。这些染色体可以从它们的大小和着丝粒的位置，以及用

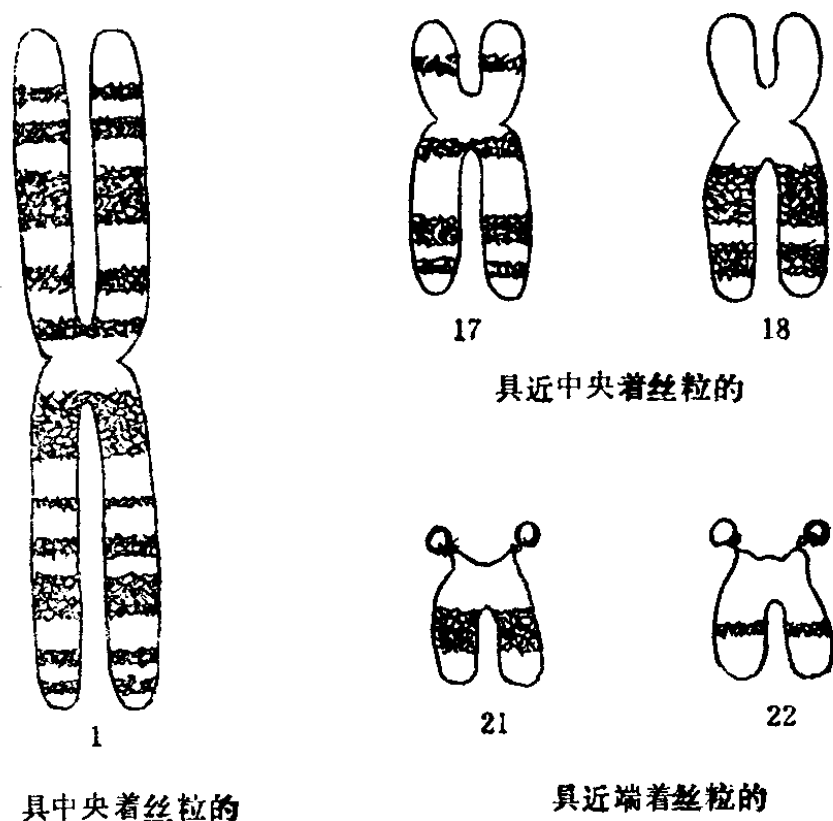


图 3 人染色体在大小和着丝粒位置(近端着丝粒、中央着丝粒)方面的差异。我们看到 17 号和 18 号染色体, 21 号和 22 号染色体的理想的合成带型。如果不分带的话, 这些染色体就难以区别。另外, 我们还看到近端着丝粒染色体有随体。由于不浓缩的染色质染色差, 所以, 染色质就能从染色体主体上识别出来。但是, 不同带型的显带基本原理目前还不清楚

常规或荧光染料染色后的特殊带型来加以区别。因此, 第 17 对和第 18 对染色体, 虽然它们染色体大小相似, 两者都是亚中央着丝粒, 但仍可以通过带型的不同来加以区别, 如图 3 所示。

有丝分裂和减数分裂

在有丝分裂或体细胞分裂期间，每条染色体首先复制，产生具有 4 条染色单体的结构，然后对称地分裂，把一个副本分配给每个相同的双倍体的子细胞，如图 4 所示。生殖细胞与此不同，生殖细胞形成单倍体卵细胞或精子的分裂，必

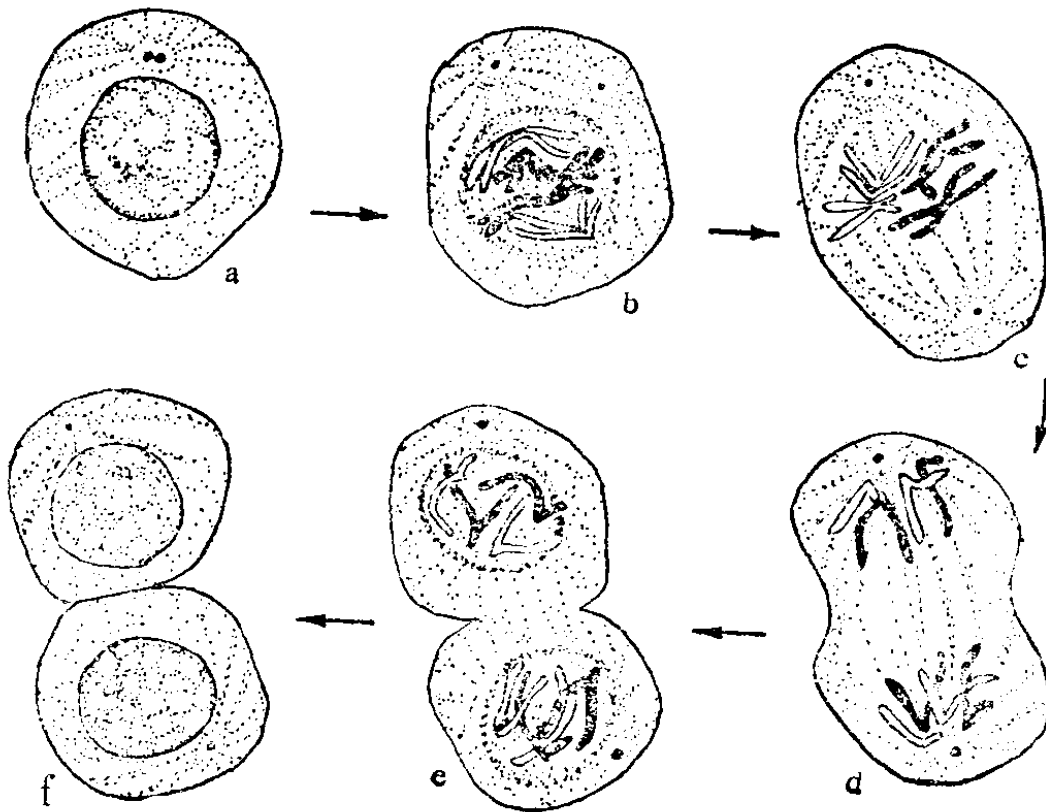


图 4 有丝分裂过程。为简明起见，仅示出人的 23 对染色体中的两对染色体。在进行有丝分裂时，从 (a) 到 (b) 每一个染色体完成了自己的复制，并且浓缩产生特有的、在着丝点位置被连接的姐妹染色单体。如图中 (c) 所示的分裂中期。从 (c) 到 (d) 为复制了的染色体进一步分裂的过程。每一个子细胞 (f) 都具有二倍体细胞原来的染色体构造和母细胞 (a) 的 DNA 含量

须是减数分裂(meiosis)。在减数分裂中，第一次分裂或叫做减数分裂就导致了分离；每一对染色体之中的一条，进入一个子细胞，如图 5 所示。受精过程是把一条母源染色体和一

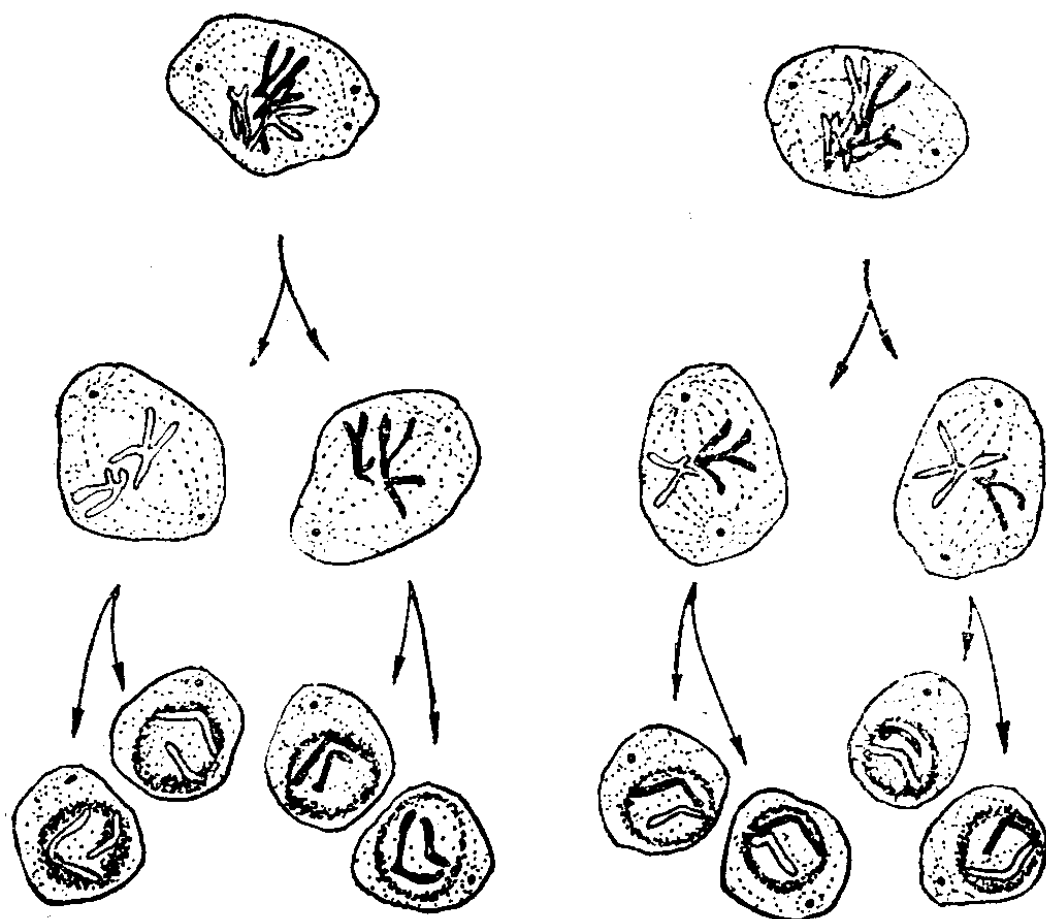


图 5 减数分裂过程。同样地仅示出两对染色体。在第一次减数分裂时，每一对染色体分离。两对独立分配的染色体可能产生四种(2^2)组合，如图解中间部分所示。为此，23 对染色体可能产生 2^{23} 个，即 840 万个组合。在第二次减数分裂时，象有丝分裂一样，复制了的染色体分裂产生染色体为单倍体的配子。原先的每对染色体有一条染色体到配子中

条父源染色体带到合子(zygote)中组成一对染色体。因此，从某种意义上讲，分离是受精的倒转。孟德尔第一定律的实质是，母源染色体和父源染色体（或母源染色体和父源染色

体上相应的位点)在受精过程中结合到一起;在配子发生过程中,特别是在减数分裂时又各自分离(segregate)。然而,任何一个配子都包含着母源染色体和父源染色体随机的、独立的分配(independent assortment)。这种随机的分配,就是孟德尔第二定律的实质。

减数分裂期间染色体的自由组合,是不同个体遗传组成差异的一个主要原因。由于每个配子有来自 23 对染色体的 2^{23} (8 百万) 个可能的染色体组合,所以,每一对亲体提供给子女的可能染色体组合有 $2^{23} \times 2^{23} = 7 \times 10^{13}$ 个。

在染色体组合中, Y 染色体只能来自父系,它只具有一个人们已知的基因,男性性腺的主要决定簇,这就是 H—Y 抗原基因。

交 换

染色体的断裂,交换与重组提供了更多的变异。这种变异的过程发生于减数分裂期两个同源染色单体之间,称为交换(crossing over),如图 6 所示。交换形成了染色体的交叉(chiasma),而且这种减数分裂标本的交叉可在显微镜下计数。在交换时,一条染色单体基因位点上的等位基因(allele)与同源染色单体相应位点上的等位基因进行交换。这种重组为在连接位点上的等位基因的分离提供了条件。单个交换过程的 4 个配子产物是两个重组体和两个非重组体。所以同一染色体上的基因被称作同线的基因(syntenic)。交换的频率很大,以致长染色体两端的基因都能独立分离。

在体细胞中,姐妹染色单体互换(姐妹染色单体交换)发生在有丝分裂期间。但是,对于体细胞这种交换的原因目

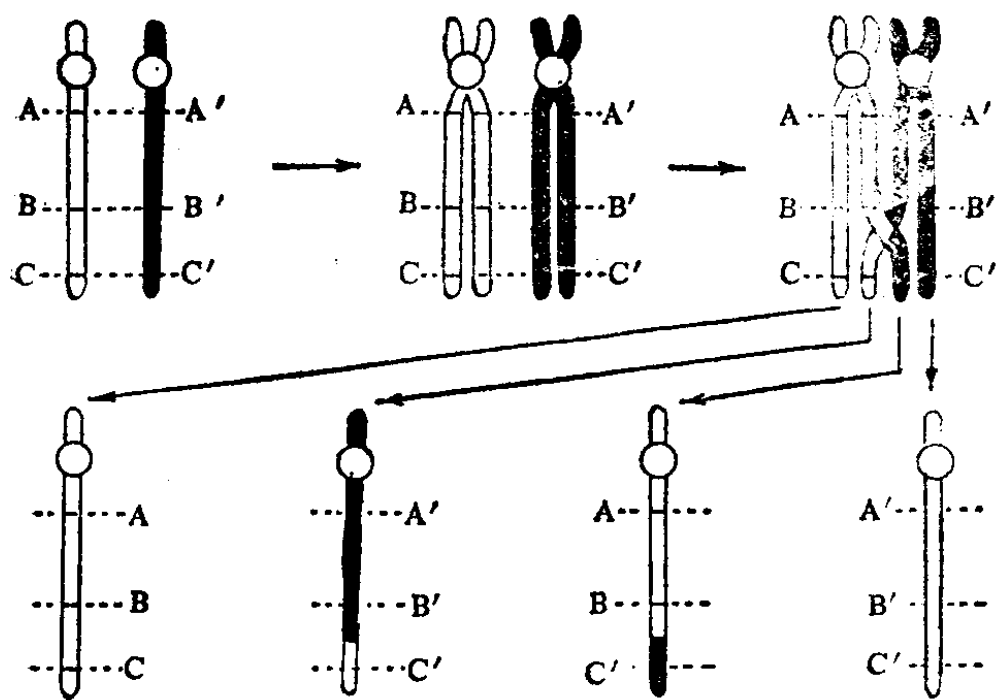


图 6 交换发生于减数分裂中的配对期间。此图中每条染色体首先复制，然后，同源染色单体断开，交换和重新连接，形成了两个重组体和两个非重组体的配子。例如，A 和 A' 是一对等位基因。在一个位点上一个基因只能发生数种可能变异中的两种

前还不清楚。

等位基因的随机分配产生了无数不同的配子(gamete)。即使我们保守地设想每个人只有 1 万个基因，母系和父系的等位基因只有 10% 的不同，并且每个染色体只有一个交换，那么单独一个人也能产生 6×10^{43} 个不同配子。一个人一生中产生的精子(10^{12} 个)或卵子(400 个)只是其可能产生配子中的极小的一部分。由此看来，除了单卵双生(monovular twins)部分例外之外，每人在整个历史中，包括过去和将来，在遗传学上都是独特的。

染色体上的基因图

在减数分裂中，当两个基因位点属于不同染色体对时，它们就能够独立的分离。在配子中，两个相应位点之一的一个特定的等位基因和其它位点上特定的等位基因出现的机率都是 0.5。这个 0.5 的机率是由完全独立的和非连锁的位点产生的。相应地，同一染色体上并列的基因位点一起分离，如果基因位点之间没有一个交换，它们的重组片段即为 0。可能发生这种交换的机率便为两个位点间距离的直接函数，或者以此构成基因图。因此，重组片段 (recombination fraction) 就有从 0 到 0.5 的不同，这就是交换机率的标志。当两个位点重组片段为 0.01 时，其遗传学图距就是 1 分摩尔根 (centi Morgan, cM)。位点间的实际物理距离并非精确地相当于重组片段，但是，对于低值的重组片段来说却是较一致的。由于较大的物理图距中可测量的交换或重组小于预期值，所以，在较高值时这种一致性就减少了。这种减少的产生很可能是因为较大的距离上发生双交换 (double crossovers)，而双交换可以取消两个相同位点间单交换所形成的重组体。

在人体睾丸组织的活检中，可以看到 22 对常染色体上染色体交叉的平均数目为 52 个。然而，由于一个交换产生的重组体和非重组体配子的数目是相同的，所以每个交换相当于 0.5 的重组片段和 50 个分摩尔根的图距。这样在人的单倍染色体组中，具有遗传性的总长度大约是 $52 \times 50 = 2600$ 分摩尔根。假设每个交换为 50 分摩尔根，一个 200 分摩尔根长的染色体就可能为交换提供充足的机会（重组频率在女性

比男性高 50%，但其原因到目前为止还不清楚)。

基因图的资料来自于两类研究。第一类是连锁的研究，这类研究告诉我们：在一个不位于特定染色体上的连锁群中的位点彼此是多么地接近。第二类研究是确定染色体上所具备的基因，从而把同一染色体上的基因联结，在图上绘制出来。图 7 所显示的就是第一号染色体的基因图。家系的分析是确定连锁的一种方法。例如，我们以一个色盲和 6-磷酸葡萄糖脱氢酶(G 6 PD)缺失的双倍杂合体的妇女为例，则如图 8 所示。在这个病例中，通过家系的研究我们知道这两个

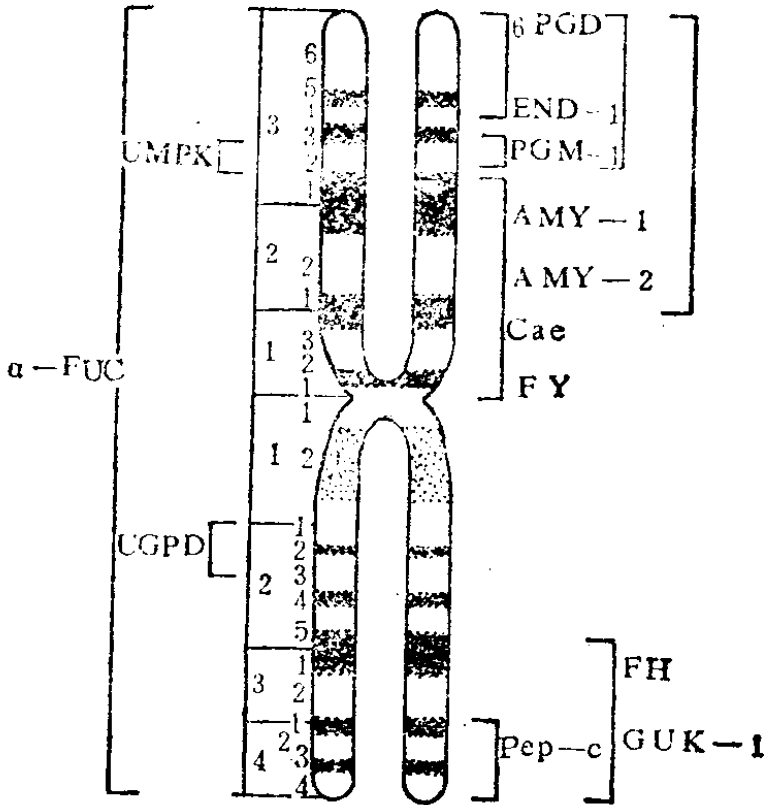


图 7 为 1 号染色体的基因图。图中指出了目前已描绘到 1 号染色体上的几个基因位点。例如 Fy [达非(Duffy)血型] 基因在着丝粒近侧；E1-1(椭圆红血球病-1) 基因在短臂 (q) 的远侧；pep-C 基因[肽酶-C(peptidase-C)] 在长臂(p)的远侧末端