



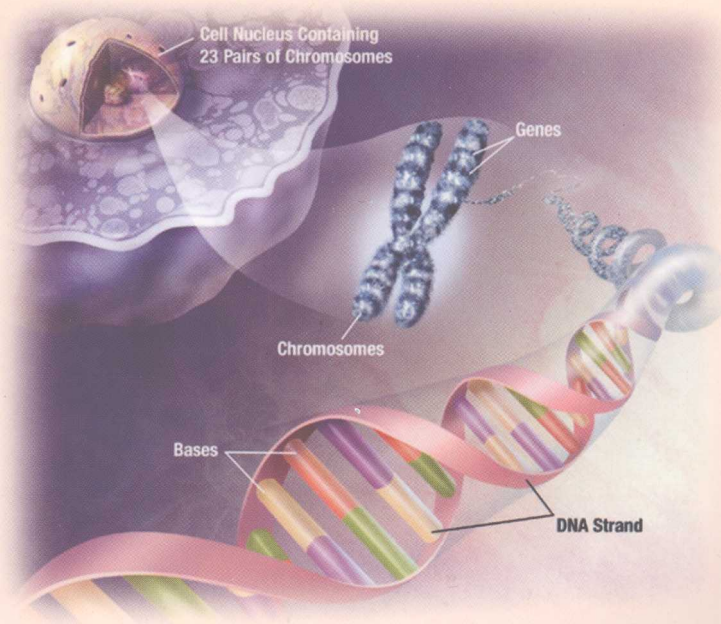
中国科学院教材建设专家委员会规划教材
全国高等医学院校规划教材

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



医学遗传学

税青林 李红智 主编



 科学出版社
www.sciencep.com

中国科学院教材建设专家委员会规划教材
全国高等医学院校规划教材

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

主 编 税青林 李红智
副主编 谭湘陵 梁敏仪 唐艳平
编 委 (按姓氏笔画排序)
朱志强 沈阳医学院
李红智 温州医学院
余 红 泸州医学院
沈 滢 河南科技大学医学院
张 闻 昆明医学院
张德刚 北华大学基础医学院
陈绍坤 泸州医学院
聂晨霞 长治医学院
徐瑞成 武警医学院
唐艳平 华中科技大学同济医学院
梁敏仪 广州医学院
税青林 泸州医学院
焦海燕 宁夏医学院
谭湘陵 南通大学生命科学学院
编写秘书 余 红

科学出版社

北 京

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,李红智主编. —北京:科学出版社,2007
中国科学院教材建设专家委员会规划教材·全国高等医学院校规划教材
ISBN 978-7-03-019824-2

I. 医… II. ①税… ②李… 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(2007)第 134152 号

责任编辑:夏 宇 李国红 / 责任校对:鲁 素
责任印制:刘士平 / 封面设计:黄 超

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 蕾 印 刷 厂 印 刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2007年8月第 一 版 开本:850×1168 1/16

2007年8月第一次印刷 印张:15 1/4 插页:1

印数:1—5 000 字数:545 000

定价:34.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换<环伟>)

前 言

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。本教材以提高医学教学质量,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。这一点是本套教材有别于其他教材的特色之处。

本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,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,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1章 医学遗传学概论	1	第2节 染色体病	91
第1节 医学遗传学及其研究范围	1	第9章 分子病与先天性代谢缺陷病	101
第2节 医学遗传学的发展简史和发展 趋向	1	第1节 分子病	101
第3节 遗传因素在疾病发生中的作用	3	第2节 先天性代谢缺陷病	114
第4节 遗传性疾病的特征和类型	4	第10章 群体中的基因	123
第5节 识别疾病遗传基础的方法	5	第1节 群体遗传学基本概念	123
第2章 遗传的细胞基础	7	第2节 群体中的遗传平衡	124
第1节 染色质与染色体	7	第3节 影响遗传平衡的因素	126
第2节 人类染色体	10	第4节 遗传负荷	132
第3节 细胞分裂	17	第11章 遗传与肿瘤发生	134
第3章 遗传的分子基础	21	第1节 癌家族与家族性癌	134
第1节 基因的概念	21	第2节 遗传性肿瘤与遗传性癌变综合征	135
第2节 人类基因组 DNA	21	第3节 肿瘤的遗传易感性	137
第3节 基因的结构与功能	24	第4节 染色体异常与肿瘤	138
第4节 基因突变	30	第5节 基因突变与肿瘤	140
第4章 人类基因的研究	34	第6节 肿瘤发生的遗传学说	144
第1节 基因操作	34	第12章 免疫遗传学	146
第2节 基因定位	36	第1节 红细胞抗原遗传	146
第3节 疾病相关基因的克隆	39	第2节 白细胞抗原遗传	149
第4节 人类基因组计划	41	第3节 抗体遗传	153
第5章 单基因遗传病	47	第4节 T细胞受体遗传	157
第1节 单基因遗传病的遗传方式	47	第13章 药物遗传学	159
第2节 影响单基因遗传病分析的若干 问题	61	第1节 药物反应的遗传基础	159
第6章 线粒体遗传病	65	第2节 环境因子反应的遗传基础	165
第1节 线粒体基因组	65	第3节 药物基因组学	167
第2节 线粒体基因组突变与疾病	67	第14章 辐射遗传学	170
第7章 多基因遗传病	73	第1节 辐射的剂量单位	170
第1节 多基因遗传	73	第2节 人类的辐射环境	171
第2节 多基因遗传病	75	第3节 辐射诱发的突变	172
第3节 多基因遗传病的研究方法和策略	79	第4节 辐射的生物学效应	174
第8章 染色体病	84	第5节 辐射对人类的遗传危害的评价	176
第1节 染色体畸变	84	第15章 发育遗传学	178
		第1节 发育概论	178
		第2节 发育的遗传基础	180

第3节 发育缺陷	183	第2节 药物治疗	208
第16章 行为遗传学	187	第3节 饮食治疗	209
第1节 人类行为遗传的特点	187	第4节 基因治疗	210
第2节 行为遗传的方式	188	第19章 遗传病的预防	217
第3节 行为遗传学的主要研究方法	189	第1节 遗传病的普查	217
第4节 人类行为的遗传	193	第2节 遗传筛查	217
第17章 遗传病的诊断	196	第3节 遗传咨询	218
第1节 遗传病的临床诊断	196	第4节 婚姻和生育指导	226
第2节 细胞遗传学检查	197	第5节 产前诊断	226
第3节 生化检查	197	参考文献	231
第4节 基因诊断	198	中英文名词对照	233
第18章 遗传病的治疗	207	彩图	239
第1节 手术治疗	207		

第 1 章 医学遗传学概论

第 1 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、发生机制及与疾病的关系。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)的发生机制及其对人类的危害。

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制,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制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。

第 2 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

笔记栏

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制。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 用肺炎链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(chromosome 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,在反求遗传学(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陷症(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 $(3\sim 10)\times 10^6$ 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的研究;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(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 3 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、先天性肌弛缓、血友病 A 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)的婴儿吃了乳食以后,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感性的高低。不同疾病,遗传因素对其发病作用的大小是不同的,遗传因素在易感性上所起作用的大小称遗传率。遗传率愈高,遗传因素对发病的作用愈大,环境因素所起的作用愈小。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，这类疾病损失的修复过程与遗传类型有关。

第 4 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) 是遗传物质改变所导致的疾病。遗传物质的改变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在出生时就已经具有，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能是遗传的，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，表现先天性发病的特点；但也有一些先天性疾病是非遗传的因素所致，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的，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 5 类：

1. 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。

2. 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，又称为复杂性疾病 (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。

3. 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。

4. 染色体病 (chromosome 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。

5. 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到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5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:

1. 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。

2. 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。

3. 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。

发病一致率(%)=同病双生子对数/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

4. 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。

5. 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。

6. 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。

7. 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,已有人工定向复制可传代的动物模型,大大地丰富了这一手段。

8. 染色体分析 对多发性畸形、体格或智力发育不全的患者、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2章 遗传的细胞基础

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,所谓的遗传规律其实就是遗传物质在细胞中传递和表达的规律。在有性生殖的生物中,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和功能,对研究人类的遗传与变异现象是非常重要的。

第1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DNA螺旋化的最高形式。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

1. 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。

2. 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等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。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。

3. 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,与基因的选择性表达有关,非组蛋白可以被磷酸化,是基因表达调控的重要环节。

4. RNA 染色质中含有少量RNA,其含量变化较大。这类RNA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(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。

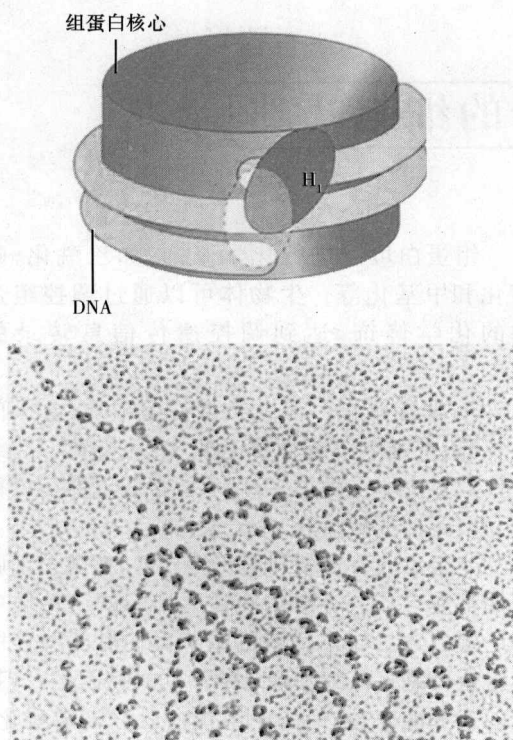


图 2-1 核小体(模式图及电镜图)

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。

1. 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。

2. 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、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完全清楚,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级结构模型(multiple coiling model)和染色体的支架-放射环结构模型(scaffold-radial loops structure model)。

(一) 四级结构模型

染色质的四级结构模型认为,从 DNA 包装成染色单体经历了 4 个主要阶段,即四级结构。由 DNA 与组蛋白包装成核小体,在组蛋白 H_1 的介导下核小体彼此连接形成直径约 10nm 的核小体串珠结构,这是染色体构建的一级结构。不过在活细胞中,染色质很少以这种伸展的串珠状形式存在。当细胞核经温和的处理后,在电镜下往往会看到直径为 30nm 的染色质纤维。那么核小体如何包装成 30nm 的染色质纤维呢?如图 2-2 所示,组蛋白 H_1 具有成群地与 DNA 结合的特性,30nm 的螺线管是因 H_1 分子聚集而导致的一种结构。在有组蛋白 H_1 存在的情况下,由直径 10nm 的核小体串珠结构螺旋盘绕,每圈 6 个核小体,形成外径 30nm,内径 11nm 的螺线管(solenoid)。组蛋白 H_1 位于中空的螺线管内部,是螺线管形成和稳定的关键因素。螺线管是染色体构建的二级结构。Bak 等(1977)从人胎儿离体培养的分裂细胞中分离出染色体,经处理后,在电镜下看到直径 0.4 μ m,长 11~60nm 的染色线,称为单位线(unit fiber)。在电镜下观察,判明单位线是由螺线管螺旋化形成的直径为 0.4 μ m 的圆筒状结构,称为超螺线管(super solenoid),这是染色体构建的三级结构。这种超螺线管进一步螺旋,形成长 2~10 μ m 的染色质单体,即染色体构建的四级结构。

根据四级结构模型,从 DNA 到染色体经过了四个层次的包装:

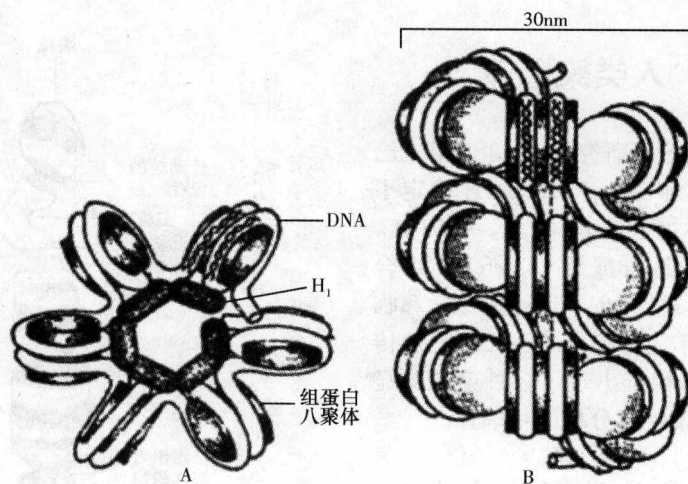


图 2-2 30nm 染色质纤维螺线管模型

A. 顶面观, 示 H_1 的作用; B. 侧面观

DNA $\xrightarrow{\text{压缩 7 倍}}$ 核小体 $\xrightarrow{\text{压缩 6 倍}}$ 螺线管
 $\xrightarrow{\text{压缩 40 倍}}$ 超螺线管 $\xrightarrow{\text{压缩 5 倍}}$ 染色体

DNA 经过四级的包装共压缩 8 400 倍。人的每条染色体 DNA 分子平均长 5cm ($5 \times 10^4 \mu\text{m}$), 而细胞核的直径约 $5\mu\text{m}$, 染色体里 DNA 压缩近万倍所构建的四级结构模型很好地解释了 DNA 分子的压缩率问题。

(二) 染色体的支架-放射环结构模型

四级结构虽有不少合理部分, 但在如何形成超级螺线管、染色单体的解释上难以令人信服。

20 世纪 80 年代以来, 一个新的学说——染色体“袈环”模型(loop model)引起了人们的重视。该模型认为, 在染色体中有一个由非组蛋白构成的纤维网, 称为染色体支架(chromosome scaffold)。两条染色单体的非组蛋白支架在着丝粒区域相连接。直径 30nm 的螺线管一端与支架的某一点结合, 另一端向周围辐射呈环状迂回后再回到结合点处, 两个结合在支架上的点靠得很近。这样的环状螺线管称为袈环, 袈环总长在 520nm 左右。袈环沿染色单体纵轴中央向四周伸出, 呈放射状。每 18 个袈环在同一平面散开形成一个单位, 叫做微带。在一条染色单体上, 不同的横切面都分布着类似的微带, 总数约 106 个(图 2-3)。

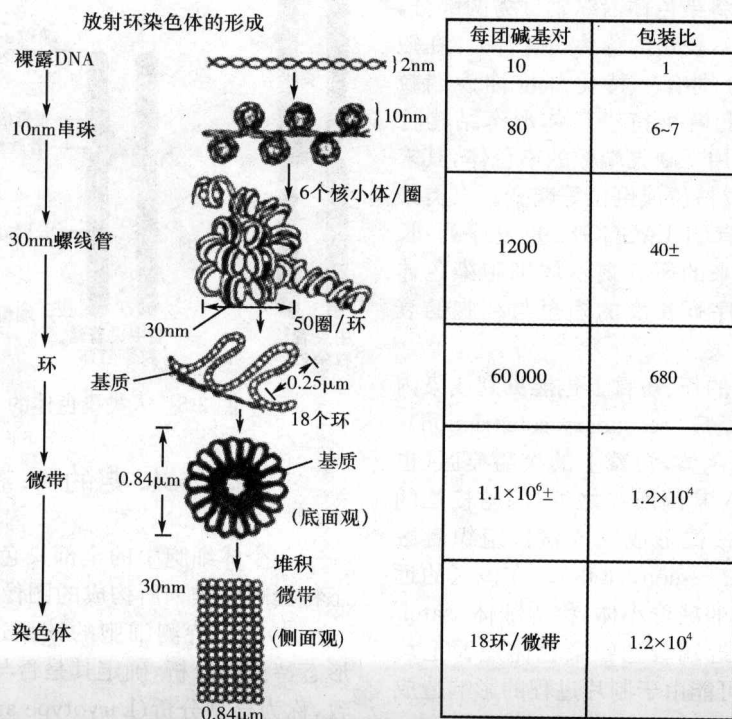


图 2-3 染色体的支架-放射环结构模式图

第2节 人类染色体

对人类染色体的分析研究早在 19 世纪就已经开始,但直到 1956 年 Tjio 和 Levan 才确定了人类体细胞中染色体的数目是 46 条。1959 年,Down 综合征、Turner 综合征及 Klinefelter 综合征的染色体异常的发现,开创了细胞遗传学和临床疾病相结合的新研究领域——临床细胞遗传学。20 世纪 70 年代,相继出现了多种染色体显带技术,大大提高了染色体分析的精确性。

一、人类染色体的形态结构

在细胞增殖周期中的不同时期,染色体的形态结构不断地变化。在有丝分裂中期的染色体的形态是最典型的,可以在光学显微镜下观察,常用于染色体研究和临床上染色体病的诊断。

每一中期染色体都具有两条染色单体(chromatid),互称为姐妹染色单体,它们各含有一条 DNA 双螺旋链。两条单体之间由着丝粒(centromere)相连接,着丝粒区富含重复序列 DNA 构成的异染色质,着色浅并向内缢缩,故着丝粒区也被称为主缢痕(primary constriction)。着丝粒的外侧为动粒,是纺锤体微管附着处,在细胞分裂中与染色体的运动密切相关,失去着丝粒的染色体片段通常不能在分裂后期向两极移动而丢失。着丝粒将染色体沿纵轴分为两部分,较长的称为长臂(q),较短的称为短臂(p)。在短臂和长臂的末端分别有一特化部位称为端粒(telomere)。端粒起着维持染色体形态结构稳定性和完整性的作用。缺失端粒的染色体,其末端会彼此黏合,形成易位或倒位等畸变。人类染色体端粒 DNA 含有 (TTAGGG)_n 重复序列,长度 5~20kb。近年来的研究揭示体细胞染色体端粒的重复 DNA 序列长度的缩短与细胞的衰老和肿瘤的发生有关。

在有些染色体的长、短臂上也能见到浅染内缢的节段,称为次缢痕(secondary constriction)。人类近端着丝粒染色体,短臂上的次缢痕区(也称随体柄)是 rRNA 基因所在之处,因与核仁的形成有关,故称为核仁形成区或核仁组织者区(nucleolar organizer region, NOR)。在该区的远侧可见到染色较深的球形小体,称为随体(satellite)。人类的 5 对近端着丝粒染色体短臂上均有随体存在,但也可能由于制片过程的影响造成随体丢失(图 2-4)。

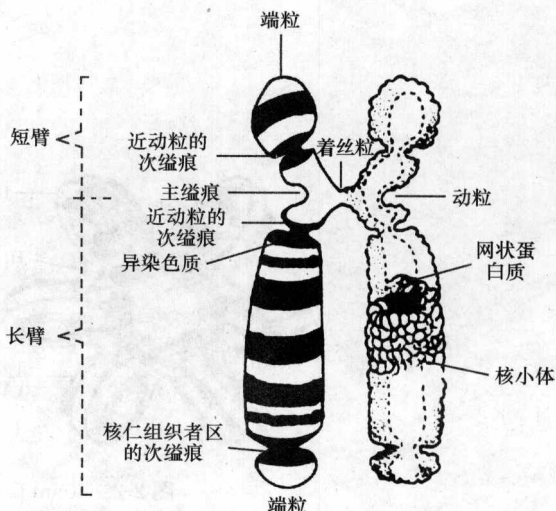


图 2-4 中期染色体的形态特征

根据着丝粒的位置可将人类染色体分为 3 种类型:①中央着丝粒染色体(metacentric chromosome),着丝粒位于染色体纵轴的 1/2~5/8 处,两臂长短相近;②亚中央着丝粒染色体(sub-metacentric chromosome),着丝粒明显偏离中央,位于染色体纵轴的 5/8~7/8 之间,将染色体分为长短不同的两个臂;③近端着丝粒染色体(acrocentric chromosome),着丝粒靠近一端,位于染色体纵轴的 7/8~末端之间,短臂很短(图 2-5)。

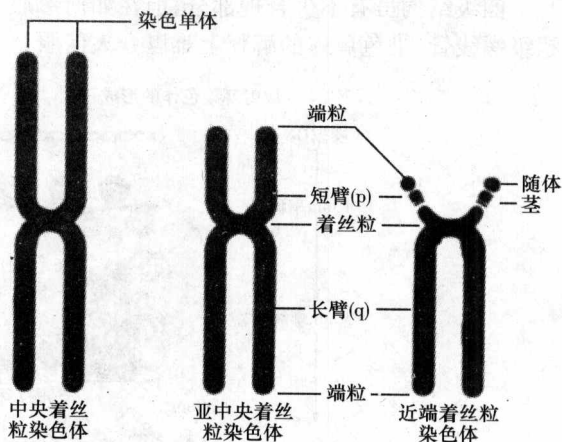


图 2-5 人类染色体的 3 种类型

二、人类的正常核型

一个体细胞中的全部染色体,按其大小、形态特征顺序排列所构成的图像就称为核型(karyotype)。将待测细胞的核型进行染色体数目、形态特征的分析,确定其是否与正常核型完全一致,称为核型分析(karyotype analysis)。

(一) 丹佛体制

丹佛体制是1960年在美国丹佛城(Denver)召开的第1届国际细胞遗传学会议上确定的人类染色体命名标准体制。根据这一命名体制,人体细胞的46条染色体按其大小和着丝粒位置分为A、B、C、D、E、F、G 7个组,从大到小依次排

列,A组最大,G组最小。其中,1~22号为男女共有,称常染色体(autosome);其余一对因男女性别而有差异,为性染色体(sex chromosome),女性为两条X染色体,男性为一条X染色体和一条Y染色体。X染色体列入C组,Y染色体列入G组(表2-1,图2-6)。

表 2-1 人类非显带染色体的分组及各组形态特征

组序	染色体编号	形态大小	着丝粒位置	随体	次缢痕	组内各染色体鉴别程度
A	1~3	最大	1,3 为中夹着丝粒 2 为亚中夹着丝粒	无	常见 1	可鉴别
B	4~5	次大	亚中夹着丝粒	无		不易区分
C	6~12,X	中等	亚中夹着丝粒	无	常见 9	不易区分
D	13~15	中等	近端着丝粒	有	13 偶见	不易区分
E	16~18	小	16 为中夹着丝粒 17,18 为亚中夹着丝粒	无	16 常见	可鉴别
F	19~20	次小	中夹着丝粒	无		不易区分
G	21~22,Y	最小	近端着丝粒	21,22 有,Y 无		不易区分

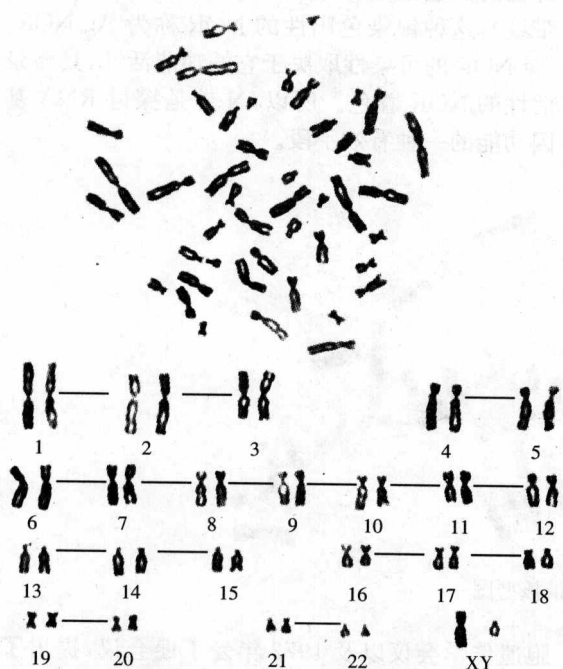


图 2-6 人类正常非显带核型(男性)

核型的描述包括两部分内容,第一部分是染色体总数,第二部分是性染色体的组成,两者之间用“,”分隔开。正常女性核型描述为:46,XX,正常男性核型描述为:46,XY。在正常核型中,染色体是成对存在的,每对染色体在形态结构、大小和着丝粒位置上基本相同,其中一条来自父方的精子,一条来自母方的卵子,称为同源染色体(homologous);而不同对染色体彼此称为非同

源染色体。

由于非显带染色体标本不能将每一条染色体本身的特征完全显示出来。因此,只能根据各染色体大致特征(大小、着丝粒位置)来识别染色体,而对组内相邻号的染色体之间很难区分;同时,对于染色体所发生的一些结构畸变,如易位、倒位和微小的缺失等均不能检出,这对染色体异常,特别是结构畸变的研究与临床应用受到极大的限制。

(二) 染色体显带技术

1968年,瑞典细胞化学家 Caspersson 等应用荧光染料氮芥喹吖因(quinacrine mustard, QM)处理染色体后,在荧光显微镜下可观察到染色体沿其长轴显示出一条条宽窄和亮度不同的横纹,即染色体的带(band)。随后又出现了其他几种染色体显带技术。显带技术可将人类的24种染色体显示出各自特异的带纹,称为带型(banding pattern)。

1. Q 显带(Q banding) 前面提到的,用氮芥喹吖因处理染色体后,在荧光显微镜下可看到染色体显示出的宽窄和亮度不同的横纹,即染色体的Q带。

2. G 显带(G banding) 将染色体标本用碱、胰蛋白酶或其他盐溶液处理后,再用 Giemsa 染液染色,染色体上出现与Q带相类似的带纹,在普通显微镜下,可见深浅相间的带纹,称G带