

蛋白质和核酸遗传病

曾 溢 滔 主 编

上海科学技

蛋白质和核酸遗传病

曾溢滔 主编

编者

刘祖洞 黄淑贞 赵善政 顾可梁 徐家善

上海科学技术出版社

编辑 吴德才

2201/17

蛋白质和核酸遗传病

曾溢滔 主编

上海科学技术出版社出版

(上海瑞金二路450号)

新华书店上海发行所发行 上海新华印刷厂印刷

开本 787×1092 1/16 印张 20:28 字数 490,000

1981年8月第1版 1981年8月第1次印刷

印数 1—5,000本

书号: 14119·1449 定价: 1.90元

目 录

前言	1
序	3

1 疾病的遗传学基础

1.1. 染色体和遗传	5	1.2.2.6. 遗传密码	33
1.1.1. 人类染色体	5	1.2.2.7. 核糖体	34
1.1.2. 性别的决定	6	1.2.2.8. 转运 RNA	35
1.1.3. 家系中的遗传方式	7	1.2.2.9. 氨酰基 tRNA 合成酶	36
1.1.3.1. 常染色体显性遗传	7	1.2.2.10. 蛋白质的生物合成	37
1.1.3.2. 常染色体隐性遗传	10	1.2.2.11. 中心法则和它的发展	42
1.1.3.3. 中间遗传	15	1.2.3. 基因的本质	43
1.1.3.4. X连锁隐性和显性遗传	18	1.2.3.1. 基因和 DNA	43
1.2. 基因、核酸和蛋白质	21	1.2.3.2. 生化突变型	45
1.2.1. DNA 的分子结构与复制	21	1.2.3.3. 人的先天代谢缺陷	46
1.2.1.1. 两种核酸及其分布	21	1.2.3.4. 一基因一多肽学说	47
1.2.1.2. DNA 的化学结构	22	1.2.4. 基因突变的分子基础	48
1.2.1.3. DNA 模型	23	1.2.4.1. 碱基类似物的诱发突变	48
1.2.1.4. DNA 的复制	24	1.2.4.2. 改变 DNA 化学结构的诱变剂	49
1.2.2. DNA 与蛋白质合成	28	1.2.4.3. 结合到 DNA 分子上的化合物	51
1.2.2.1. 性状和蛋白质	28	1.2.4.4. 基因突变与氨基酸顺序	52
1.2.2.2. 蛋白质的结构和组成	29	1.2.5. 酶和蛋白质合成的遗传调节	54
1.2.2.3. DNA 的功能	30	1.2.5.1. 调节基因的概念	54
1.2.2.4. RNA 的分子结构	30	1.2.5.2. 蛋白质合成的结构速率控制	56
1.2.2.5. 信使 RNA	31	1.3. 遗传与环境在病因中的作用	57

2 血红蛋白分子病

2.1. 正常血红蛋白的结构	60	2.2.1. 血红蛋白携带氧的功能	63
2.1.1. 一级结构	62	2.2.2. 血红蛋白的氧亲和力	66
2.1.2. 二级结构	62	2.2.2.1. 玻尔效应(Bohr effect)	66
2.1.3. 三级结构	62	2.2.2.2. CO ₂ 的结合	67
2.1.4. 血红素	63	2.2.2.3. DPG 的结合	
2.1.5. 四级结构	63	2.3. 血红蛋白的分子遗传学	
2.2. 血红蛋白的功能	63	2.3.1. 人体血红蛋白的	

2.3.1.1. 血红蛋白的发育变化	68
2.3.1.2. 血红蛋白的结构变异	69
2.3.2. 血红蛋白结构变异的分子遗传学基础	69
2.3.2.1. 控制珠蛋白合成的基因	69
2.3.2.2. 珠蛋白结构变异的本质	70
2.3.3. 血红蛋白合成速率的变异	73
2.3.3.1. 珠蛋白合成的控制	74
2.3.3.2. 珠蛋白缺乏的原因	74

3 血浆蛋白病

3.1. 血浆蛋白总论	100
3.1.1. 血浆蛋白的理化特性、分子结构特点	100
3.1.1.1. 各种血浆蛋白的理化特性	101
3.1.1.2. 各种血浆蛋白的分子结构特性, 正常含量和生理功能	103
3.1.2. 血浆蛋白的生理作用	106
3.1.2.1. 血浆蛋白为维持生命所必需	106
3.1.2.2. 营养作用	106
3.1.2.3. 维持血浆胶体渗透压	106
3.1.2.4. 缓冲作用	106
3.1.2.5. 运输功能	106
3.1.2.6. 润滑作用	107
3.1.2.7. 免疫作用	107
3.1.2.8. 凝血作用和纤溶作用	107
3.1.2.9. 提供酶类	108
3.1.3. 血浆蛋白的体内分布	108
3.1.3.1. 生理情况	108
3.1.3.2. 血浆蛋白分布异常的机理	108
3.1.3.3. 病理性体液中的血浆蛋白	109
3.1.4. 血浆蛋白的合成代谢	111
3.1.4.1. 血浆蛋白的合成器官	111
3.1.4.2. 合成血浆蛋白的细胞超微结构	111
3.1.4.3. 血浆蛋白的合成机理异常	111
3.1.5. 血浆蛋白的分解代谢	112
3.1.5.1. 血浆蛋白的分解处	112
3.1.5.2. 血浆蛋白的分解异常	112
3.1.6. 血浆蛋白的体外丢失	112
3.1.6.1. 丢失的途径	112
蛋白尿	112
蛋白丢失	113

2.4. 血红蛋白病的分子病理学	74
2.4.1. 异常血红蛋白病的分子病理学	75
2.4.1.1. 分子外部的氨基酸替代	75
2.4.1.2. 分子内部的氨基酸替代	78
2.4.2. 地中海贫血的分子病理学	85
2.4.2.1. α 地中海贫血	85
2.4.2.2. β 地中海贫血	88
结束语	94

3.1.6.4. 胃肠道中血浆蛋白的降解	114
3.2. 血清白蛋白	114
3.2.1. 白蛋白的特性、结构和遗传分型	114
3.2.1.1. 物理性质	114
3.2.1.2. 化学性质	115
3.2.1.3. 生物特性	117
3.2.1.4. 遗传分型	117
3.2.2. 白蛋白的生理功能和代谢	118
3.2.2.1. 生理功能	118
3.2.2.2. 代谢	119
3.2.3. 血清白蛋白的生理变化和病理变化	121
3.2.3.1. 生理变化	121
3.2.3.2. 病理变化	121
3.3. α_1 -抗胰蛋白酶(α_1 -AT)	125
3.3.1. α_1 -AT 的性质、结构和遗传分型	125
3.3.1.1. 物理性质	125
3.3.1.2. 化学性质	125
3.3.1.3. 免疫性质	125
3.3.1.4. 生物学性质	126
3.3.1.5. 遗传分型	126
3.3.2. α_1 -AT 缺乏与肺气肿	127
3.3.3. α_1 -AT 缺乏与肝脏疾病	129
3.3.4. α_1 -AT 缺乏的实验诊断方法	129
3.3.4.1. α_1 -AT 含量测定	129
3.3.4.2. 血清胰蛋白酶抑制力(STIC)测定	129
3.3.4.3. 血清蛋白电泳	129
3.3.5. α_1 -AT 缺乏症的预防和治疗	130
3.3.5.1. 预防	130
3.3.5.2. 治疗	130
3.3.6. 小结	130

3.4. 铜蓝蛋白	130
3.4.1. 铜蓝蛋白的理化性质、免疫性质和遗传变种	131
3.4.1.1. 物理性质	131
3.4.1.2. 化学性质	131
3.4.1.3. 免疫性质	132
3.4.1.4. 遗传变种	132
3.4.2. 铜蓝蛋白的生理功能、代谢和正常水平	133
3.4.2.1. 生理功能	133
3.4.2.2. 代谢	134
3.4.2.3. 正常水平	134
3.4.3. 铜蓝蛋白的病理变化	135
3.4.4. 遗传性铜蓝蛋白缺乏症——肝豆状核变性	136
3.4.4.1. 定义	136
3.4.4.2. 遗传	136
3.4.4.3. 发病原因	136
3.4.4.4. 临床表现	136
3.4.4.5. 生化诊断依据	136
3.4.4.6. 治疗原则	137
3.5. 结合珠蛋白(Hp)	137
3.5.1. 结合珠蛋白的特性、结构和分型	137
3.5.1.1. 物理特性	137
3.5.1.2. 化学性质	138
3.5.1.3. 免疫性质	140
3.5.1.4. 遗传分型	141
3.5.2. 结合珠蛋白的生理功能和代谢	143
3.5.2.1. 生理功能	143
3.5.2.2. 代谢	143
3.5.2.3. 生理变化	143
3.5.3. 结合珠蛋白与临床疾病的联系	144
3.5.3.1. 高结合珠蛋白血症	144
3.5.3.2. 低结合珠蛋白血症	145
3.5.4. 小结	145
3.6. 运铁蛋白	145
3.6.1. 运铁蛋白的特性、结构和分型	145
3.6.1.1. 物理特性	145
3.6.1.2. 化学特性和结构	146
3.6.1.3. 免疫性质	147
3.6.1.4. 遗传分型	148
3.6.2. 运铁蛋白的生理功能和代谢	148
3.6.2.1. 生理功能	148
3.6.2.2. 代谢	149
3.6.2.3. 运铁蛋白运输铁离子的机理	151
3.6.3. 运铁蛋白和临床疾病	152
3.6.4. 遗传型无运铁蛋白血症	152
3.7. 补体系统	153
3.7.1. 补体系统的组成和命名	153
3.7.1.1. 补体系统的组成	153
3.7.1.2. 补体抑制因子	153
3.7.1.3. 备解素因子	153
3.7.2. 补体系统各成分的理化特性	154
3.7.2.1. C1q	154
3.7.2.2. C1r 和 C1s	154
3.7.2.3. C2	155
3.7.2.4. C3、C4 和 C5	155
3.7.2.5. C6~C9	155
3.7.2.6. C _i 抑制物	155
3.7.2.7. C3b 灭活素	156
3.7.2.8. 过敏毒素灭活素	156
3.7.2.9. 备解素	156
3.7.2.10. B 因子(即 C3 活化素原)	156
3.7.2.11. D 因子	156
3.7.3. 补体的活化过程	156
3.7.3.1. 补体活化的传统途径	156
3.7.3.2. 补体活化的替代途径	158
3.7.4. 补体的生物学效应	160
3.7.4.1. 灭活病毒	161
3.7.4.2. 促进吞噬	161
3.7.4.3. 免疫粘附	161
3.7.4.4. 免疫共聚作用	161
3.7.4.5. 过敏毒性	161
3.7.4.6. 白细胞趋化作用	161
3.7.4.7. 解毒作用	161
3.7.4.8. 释放激肽	161
3.7.4.9. 凝血作用	161
3.7.4.10. 溶细胞作用	161
3.7.5. 补体的病理损害机理	161
3.7.5.1. 溶血性疾病	162
3.7.5.2. 免疫复合物病	163
3.7.6. 补体的异常	164
3.7.6.1. 获得性补体异常	164
3.7.6.2. 遗传性异常	166
3.7.7. 补体分析的实验室检查要点	
3.8. 免疫球蛋白	

3.8.1. 免疫球蛋白的分类和结构	168
3.8.1.1. 免疫球蛋白的基本结构	168
3.8.1.2. 各类免疫球蛋白的构型特点和亚类	170
3.8.1.3. 免疫球蛋白分子结构的解剖	173
3.8.1.4. 链间解离	174
3.8.1.5. 免疫球蛋白的不同结构和分子的异质性	174
3.8.2. 免疫球蛋白的理化和生物学特性	174
3.8.2.1. IgG	174
3.8.2.2. IgA	176
3.8.2.3. IgM	176

3.8.2.4. IgD	177
3.8.2.5. IgE	177
3.8.3. 免疫球蛋白的正常代谢及其血浆含量的生理变化	177
3.8.3.1. 免疫球蛋白的合成	177
3.8.3.2. 免疫球蛋白的分解代谢	178
3.8.3.3. 血清 Ig 含量的生理变化	178
3.8.3.4. 免疫球蛋白在体内的分布	179
3.8.4. 免疫球蛋白的疾病生化学	180
3.8.4.1. 无丙球蛋白血症和低丙球蛋白血症	180
3.8.4.2. 异常丙球蛋白血症	181
3.8.4.3. 高丙球蛋白血症	182

4 先天性代谢缺陷概述

4.1. 先天性代谢缺陷的表现	191
4.1.1. 代谢紊乱	191
4.1.1.1. 酶缺陷导致产物生成的缺乏	191
4.1.1.2. 酶缺陷导致底物及其衍生物的积聚	192
4.1.1.3. 酶活力升高导致产物生成增多	192
4.1.2. 临床症状	192
4.2. 先天性代谢缺陷的病因	193
4.2.1. 酶缺陷的本质	193
4.2.2. 症状表现的本质	194
4.3. 先天性代谢缺陷的诊断	195
4.3.1. 临床体检	195
4.3.2. 实验诊断	195
4.3.2.1. 代谢物的测定	195
4.3.2.2. 缺陷酶的分析	196
4.3.2.3. 家系分析	196
4.4. 先天性代谢缺陷的防治	197

4.4.1. 先天性代谢缺陷的预防	197
4.4.1.1. 杂合体的检出	197
4.4.1.2. 筛选检查	197
4.4.1.3. 出生前诊断	198
4.4.2. 先天性代谢缺陷的治疗	199
4.4.2.1. 限制底物的摄入	199
4.4.2.2. 补充疗法	199
4.4.2.3. 排除疗法	199
4.4.2.4. 供给维生素辅助因子	199
4.4.2.5. 代谢抑制剂的应用	199
4.4.2.6. 避免诱病的因素	200
4.4.2.7. 酶的诱导	200
4.4.2.8. 补充缺失的酶或蛋白质	200
4.4.2.9. 器官的移植	200
4.4.2.10. 基因的校正	200
结束语	200

5 氨基酸代谢病

5.1. 氨基酸的营养和分布	203
5.1.1. 氨基酸的需要	203
5.1.1.1. 需要量	203
5.1.1.2. 影响需要量的因素	204
5.1.1.3. 必需氨基酸缺乏的症状	204
5.1.1.4. 氨基酸过多的毒害	204
5.1.2. 体液中的氨基酸	204

5.1.2.1. 氨基酸的消化和吸收	204
5.1.2.2. 正常状态下体液的氨基酸含量	205
5.1.2.3. 病理状态下氨基酸含量的变化	205
5.2. 氨基酸分解代谢病	207
5.2.1. 芳香族氨基酸代谢缺陷	207
5.2.1.1. 苯丙氨酸和酪氨酸的代谢	207
5.2.1.2. 苯丙氨酸代谢缺陷: 苯酮尿症	209

5.2.1.3. 苯丙氨酸代谢的其他缺陷	213
5.2.1.4. 酪氨酸代谢缺陷	213
5.2.1.5. 黑酸尿症	214
5.2.1.6. 白化病	216
5.2.2. 支链氨基酸代谢缺陷	219
5.2.2.1. 支链氨基酸的代谢	219
5.2.2.2. 枫糖尿症	221
5.2.2.3. 高缬氨酸血症	223
5.2.2.4. 异戊酸血症	223
5.2.2.5. 新型的支链氨基酸代谢病	224
5.2.3. 含硫氨基酸代谢缺陷	226
5.2.3.1. 含硫氨基酸的代谢	226
5.2.3.2. 同型胱氨酸尿症	227
5.2.3.3. 非经典的同型胱氨酸血症	230
5.2.3.4. 其他含硫氨基酸代谢病	231
5.2.4. 尿素循环缺陷	232
5.2.5. 赖氨酸代谢缺陷	236
5.2.5.1. 赖氨酸的中间代谢	236
5.2.5.2. 高赖氨酸血症	236
5.2.5.3. 其他的赖氨酸代谢缺陷	238
5.2.6. 甘氨酸和肌氨酸代谢缺陷	238
5.2.6.1. 甘氨酸和肌氨酸的代谢	238
5.2.6.2. 高甘氨酸血症	240
5.2.6.3. 高肌氨酸血症	241

5.2.7. 亚氨基酸代谢缺陷	242
5.2.7.1. 高脯氨酸血症	242
5.2.7.2. 羟脯氨酸血症	244
5.2.8. 咪唑氨基酸代谢缺陷	246
5.2.8.1. 组氨酸血症	246
5.2.8.2. 肌肽血症	249
5.2.9. 丙氨酸和色氨酸代谢缺陷	250
5.2.9.1. β -丙氨酸的代谢缺陷	250
5.2.9.2. 色氨酸代谢缺陷	253
5.3. 氨基酸转运病	253
5.3.1. 氨基酸在细胞膜上的转运	254
5.3.1.1. 膜的结构和功能	254
5.3.1.2. 氨基酸转运的遗传控制	256
5.3.2. 专一性氨基酸转运病	257
5.3.2.1. 胱氨酸尿症	257
5.3.2.2. 高胱氨酸尿症	260
5.3.2.3. 高氨基二酸尿症	260
5.3.2.4. Hartnup 病	261
5.3.2.5. 家族性的肾型亚氨基甘氨酸尿症	262
5.3.3. 广泛性氨基酸转运病	263
5.3.3.1. Fanconi 综合征	264
5.3.3.2. Lowe 氏眼-脑-肾综合征	264

6 嘌呤和嘧啶代谢病

6.1. 嘌呤代谢病	272
6.1.1. 嘌呤的代谢	272
6.1.1.1. 嘌呤的生物合成	272
6.1.1.2. 嘌呤代谢的酶系	272
6.1.1.3. 嘌呤代谢的调节	273
6.1.2. 痛风	273
6.1.2.1. 临床表现	273
6.1.2.2. 生化异常	276
6.1.2.3. 痛风的分类	276
6.1.2.4. 发病机理	277
6.1.2.5. 遗传	279
6.1.2.6. 诊断	279
6.1.2.7. 治疗	280
6.1.3. 自毁容貌综合征	280
6.1.3.1. 临床表现	280
6.1.3.2. 酶的缺陷	281

6.1.3.3. 生化异常	281
6.1.3.4. 病因分析	281
6.1.3.5. 遗传	283
6.1.3.6. 诊断和治疗	283
6.1.4. 黄嘌呤尿症	283
6.1.4.1. 临床特征和生化异常	283
6.1.4.2. 病因和遗传	283
6.1.4.3. 诊断和治疗	283
6.2. 嘧啶代谢病	284
6.2.1. 乳清酸的代谢	284
6.2.1.1. 乳清酸的生物合成	284
6.2.2. 乳清酸尿症	284
6.2.2.1. 临床表现	284
6.2.2.2. 发病机理	284
6.2.2.3. 遗传	284
6.2.2.4. 诊断和	284

6.2.2.5. 遗传性乳清酸尿症的变型	286
附录	
I 先天性代谢缺陷英中病名对照	289

II 先天性代谢缺陷的分类	293
III 常用的新生儿代谢缺陷筛选检 查法	315

前 言

十多年来,随着实验技术的进步,遗传性代谢病研究取得巨大进展,发现新病种与日俱增,研究深度逐步进入分子水平,每年发表的遗传性代谢病研究论文数以万计,分散在医学和生物学各门学科的书刊杂志。因此,广大医学临床和科学工作者迫切要求出版一些能系统地介绍遗传性代谢病的有关科学知识和近代进展的书籍,这就是我们编写本书的目的。

本书比较系统地讨论了蛋白质和核酸的遗传性代谢病。全书共分六章:第一章应用近代遗传学概念阐明疾病的遗传学基础,第二章和第三章分别介绍血红蛋白分子病和血浆蛋白分子病,从蛋白质的结构和功能联系,从分子遗传学和分子病理学角度讨论分子病的本质,第四章根据生物化学和遗传学的知识,讨论先天性代谢缺陷的基本概念,最后,在第五章和第六章专门讨论氨基酸代谢病以及嘌呤和嘧啶代谢病。

遗传性代谢病研究所以吸引着医学临床和科学工作者的注意,除了因为有些代谢病发

病率较高且有严重的临床症状外,大多数遗传性代谢病都属于罕见病,但通过对这些罕见的代谢病的研究,可以帮助我们弄清人体正常代谢的性质及其遗传控制,指导我们进行代谢病的预防和治疗。因此,研究罕见的代谢病同样具有重大的科学价值。所以,我们在本书里尽可能全面地罗列和介绍各种罕见的代谢病。

本书于1978年夏脱稿,承蒙复旦大学谈家桢教授、浙江医科大学郁知非教授和上海市儿童医院黄中主任审阅部分章节,并蒙上海市静安区中心医院姚光弼主任、上海卫生干部进修学院周恒铎老师审阅全稿,提出宝贵意见,特别是谈家桢教授还在百忙中为本书作序,在此一并致以衷心的感谢。

由于遗传性代谢病研究的进展十分迅速,涉及的学科相当广泛,加上编者的知识和经验有限,本书中缺点错误在所难免,恳切希望读者批评指正。

编 者 1980年春

序

代谢病 (metabolic diseases) 是医学和生物学研究的一个重要课题。遗传性代谢病是指蛋白质生物合成异常引起的一类疾病。如果异常的是酶, 那么由酶所催化的中间代谢便发生缺陷, 称为先天性代谢缺陷 (inborn errors of metabolism); 如果异常的是结构蛋白等蛋白质分子, 由此引起的疾病称为分子病 (molecular disease)。从 Garrod (1908) 提出先天性代谢缺陷的概念和 Pauling (1949) 提出分子病的概念到现在, 已经发现的遗传性代谢病约二千余种, 成为人类最庞大的一类疾病。

遗传性代谢病的研究涉及医学和生物学的各个领域, 已引起临床医学、病理学、实验医学、以及遗传学、生物化学、分子生物学, 甚至物理学和化学工作者的重视。由于各学术领域的科学工作者对代谢病进行了大量的工作, 已使某些代谢病研究深入到分子水平。不仅从分子遗传学研究蛋白质生物合成的异常, 而且从分子病理学探讨代谢病的病因, 并应用近代科学技术产前诊断遗传性代谢病。最近几年, 还出现了从量子生物学角度研究

代谢病本质的探索性工作。另一方面, 通过遗传性代谢病的研究, 弄清了人体一些物质的代谢途径及其遗传控制, 帮助阐明蛋白质多态现象的本质和人类遗传变异的规律, 以及生长、分化和其他基本的生物学问题, 成为基础理论研究和临床相结合促进科学发展的范例。

国内, 六十年代初逐步开展了遗传性代谢病的研究工作, 在血红蛋白病和蚕豆病等方面的研究取得了一些进展, 但总的来说, 国内的遗传性代谢病研究工作做得不多, 研究面不够广, 研究的深度特别是从分子遗传学方面探讨代谢病的本质做得更少, 这与临床工作中经常遇到的代谢病问题, 以及近代分子生物学的突飞猛进远远不相适应。因此, 今后必须加强这方面的研究工作。这里, 我高兴地向读者推荐这本书, 它比较全面而系统地介绍了蛋白质和核酸遗传病。我希望通过这本书引起大家对代谢病的重视, 深入开展研究, 加速我国医学和生物科学的发展。

谈家桢 1980年春

[illegible]

刘 祖 洞

代谢病的种类很多,本书讨论的是蛋白质和核酸的遗传性代谢病。不论那一类代谢病,从临床特征、病理变化和生理异常来看,都可归之于某一种酶(蛋白质)的先天缺陷,而某一种酶(蛋白质)的先天缺陷又可归之于某一异常的遗传物质(基因)。这种情况现在通称为“先天代谢缺陷”(inborn error of metabolism)。早在七十年前,英国医生 Garrod^[1] 已注意到这种情况,并开始使用这个名称了。

Garrod 注意到遗传性代谢病的另一个特征,就是家族性分布。虽然代谢病就每一种讲,是一种稀有病,可是在一个家族内往往可以找到几个人有这种病,而他们的父母或其他亲戚看来是相当正常的。还有,双亲常常有亲缘关系,大都是表兄妹结婚。Garrod 看到这些情况,便下结论说,这种代谢病有遗传基础。他跟遗传学家 Bateson 讨论,后者认为,这情况很容易用那时刚发现的孟德尔定律(Mendel's laws)来说明。

Garrod 对先天代谢病的说明是这样的:一种特定酶的缺失,使正常代谢反应的某一点上出现障碍,结果,在障碍前面的代谢物积累起来,而障碍以后的代谢物不能形成,从而出现代谢病的各种生化学、病理学和临床上的变化。

尽管代谢病有关的酶(蛋白质)可以很不相同,所造成的代谢紊乱和临床病变也是多种多样的,但是相当大量的代谢病都可用一个简单的程序来说明:在遗传上有异常基因的存在,在生化上造成酶结构的改变,使催化性能有缺陷,或使酶极不稳定,很容易在组织中

破坏,引起酶的缺失,或形成的酶的数量减少或根本不产生,使酶的活性不足或完全没有。

蛋白质和核酸代谢病的发生,自然跟其它代谢病一样,也是由于酶(蛋白质)的缺陷,而酶的缺陷又追溯到异常基因的存在,所以我们在这一章里,先尽可能以代谢病为例,说明各种遗传方式,然后从分子遗传学角度,讨论基因、核酸和蛋白质的关系,作为本书以后各章的基础。在本章的结尾,提一提遗传与环境的关系。

1.1. 染色体和遗传

对遗传现象有兴趣的人,总想找寻遗传的物质基础。大家知道,动物和植物由亿万细胞组成,每个细胞有一个核,核中有一定数目的微小结构,叫做染色体(chromosome)。为什么这样称呼,因为它们对某些染料有亲和力。但是到1903年医科学生 Sutton^[2] 才把遗传现象和这些微小结构联系起来,这就是所谓遗传的染色体学说(chromosome theory of heredity)。根据这个学说,染色体带有遗传因子或基因,而细胞分裂中的染色体行为为孟德尔式遗传(Mendelian inheritance)提供了根据。所以我们先从染色体谈起,然后谈到各种遗传方式。

1.1.1. 人类染色体

染色体存在于细胞核中,通常只有在细胞分裂时经过特殊染色后才可以清楚地看到。因为在这个时候,染色体浓缩,变粗,更容易

染上颜色。染色体的绝对长度和一般外形时有变动,这看分裂细胞的来源、处理的方法和染色的种类而定,但在一般情况下,依然保留它们的个体性。

不同生物的染色体数不同,但对每一个种来说是恒定的。图 1-1 是正常人的染色体,共有 46 个。每一染色体含有两个染色单体(chromatids),而两个染色单体相连的地方是着丝粒(centromere)。各个染色体上的着丝粒位置不同,有位于中部的,有接近中部的,一直到几乎位于端部的,从而使染色体两臂的长短有各种不同的变化。还有各个染色体的长度相差也很大,最长的染色体大约是 7μ , 约为最短染色体长度的 5 倍。把人的 46 个染色体依照着丝粒位置和相对长度,顺序地排成 23 对。除一对与性别决定直接有关

的性染色体(sex-chromosomes)以外,其余 22 对常染色体(autosomes)分别给以 1 到 22 号码。这 23 对染色体归并为 7 群,性染色体中的 X 染色体属于 C 群,而性染色体中的 Y 染色体很小,属于 G 群^[8]。染色体群与群间是易于分开的,但在某些群内个别染色体间,单是根据着丝粒位置和染色体相对长度,还不能十分确切地分离开。现在染色技术有了很大进步,原来不能相互区分的染色体,已可一一地加以区分了(表 1-1)。

表 1-1 人的染色体的分群

群	号 码	长 度	着丝粒位置
A	1~3	很 长	中间附近
B	4~5	长	亚 中 间
C	6~12, X	中 等	亚 中 间
D	13~15	中 等	近 端
E	16~18	相当短	中间附近
F	19~20	短	中 间
G	21~22, Y	很 短	近 端

1.1.2. 性别的决定

上面已讲过,人的 46 个染色体可配成 23 对,其中 22 对在男性和女性是一样的,叫做常染色体。另一对性染色体在女性中是两个 X 染色体,通常记作 XX,而男性中,只有一个 X 染色体,还有一个是很小的 Y 染色体,通常记作 XY。形成生殖细胞时,要经过减数分裂。减数分裂时,染色体数从 46 个减为 23 个。每个配子从 22 对常染色体中各得到一个,是 22 个常染色体。但性染色体在男女中不同,女性中是同样的一对,形成的卵子中总是得到一个 X,所以女性只能产生一种卵,有 22 个常染色体和一个 X 染色体,记作 $22 + X$,而男性中性染色体不同,形成的精子或得到 X 染色体,或得到 Y 染色体,所以男性可以产生两种精子,一种记作 $22 + X$,一种记作 $22 + Y$ 。带有 X 的卵子与带有 X 的精子结合,得到 XX 合子,发育成为女性;带有 X 的卵子与带有 Y 的精子结合,发育成为男性。人的性

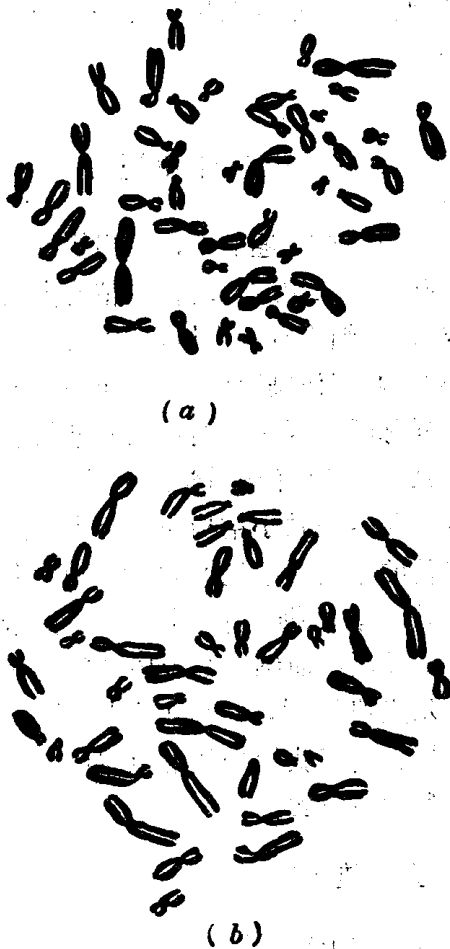


图 1-1 正常人有 46 个染色体
(a)女 (b)男

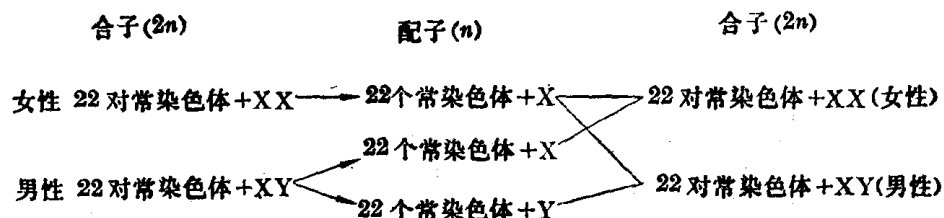


图 1-2 人的性别决定

别决定形式可图解如上(图 1-2):

讲了人类染色体的分类和性别决定的形式以后,我们可以根据遗传的染色体学说,用染色体上的基因来说明代谢病等各种遗传病的遗传方式了。

1.1.3. 家系中的遗传方式

研究人类疾病的遗传方式，一般从家系分析(pedigree analysis)着手，根据病人口述和家庭访问，画成家系，然后从病员在家系中的分布情况，判断疾病的遗传方式。

从家系来研究遗传，除了可以帮助我们了解疾病的遗传方式外，还有其它重要理由。我们了解某种疾病的遗传方式以后，询问病员亲属他们自己的发病可能性以及出生患病儿童的机会时，我们就可根据有关疾病的遗传方式，给以应有的指导。此外，家族史往往可以帮助诊断。如一个孩子被带到医生那里，因为这个孩子脸色不好，出现轻度黄疸，怀疑染上了肝炎，但按肝炎治疗无效。医生进一步检查病人时，询问家族内是否还有其它人也有这种情况。发现连续三代的亲属中也有类似患者，这样医生就考虑可能是遗传性的溶血性贫血，进行血红蛋白检查，根据患者的异常血红蛋白特性和病人在家系内的分布情况，诊断为一种不稳定血红蛋白病^[2]。所以了解了家族史，有助于对疾病的正确诊断。

绘制家系图时，先从有某种遗传病的人开始，通过这个人，使医生注意到了这个家系。这个人就称为先证者[propositus(男性), proposita(女性), propositi(复数)]，先证者在家系中的地位用箭头指出。然后询问兄弟姊妹

有无同样疾病，问到父方和母方亲属的身体情况，把问到的情况仔细地记录下来，以便进一步分析。

1.1.3.1. 常染色体显性遗传 疾病的遗传方式有几种,其中有一种是常染色体显性遗传(autosomal dominant inheritance)。以这种方式遗传时,每一患病个体有一患病的亲体,而且患者的男女比率大致相等。

我们现在先用一遗传性青紫病的家系来说明常染色体显性遗传^[5]。青紫是一种血红蛋白病，病人在出生时，指(趾)甲、嘴唇、口腔粘膜和皮肤都呈青紫色，此外没有其它症状，对日常活动和体力劳动也无影响。关于青紫的病因和临床症状在血红蛋白分子病一章中(第78页)还要详细谈到。

这里,我们先介绍一个青紫病家系(图1-3)。在这个家系中,我们可以看到有几个特点:

• 病人双亲中,总有一方是有病的。换句话说,这病由患者直接传给患者。

• 男女患者的数目大致相同，即不分男女，都有同等机会生这种病。

病人所生的小孩中，大约有一半的人患这病。

与患者个体有血缘关系的正常亲属不会生出有病的子女。

因为男女都可有病,与性别无关,所以我们认为这病是由基对常染色体上的基因决定的。常染色体是成对的,所以常染色体上的基因也是成对的。如把这对有关的基因称之为M和m,那末M和m就是一对等位基因(alleles),因为这两基因位于某一对常染色体上的同一位点(locus)。又如假定M和m同时

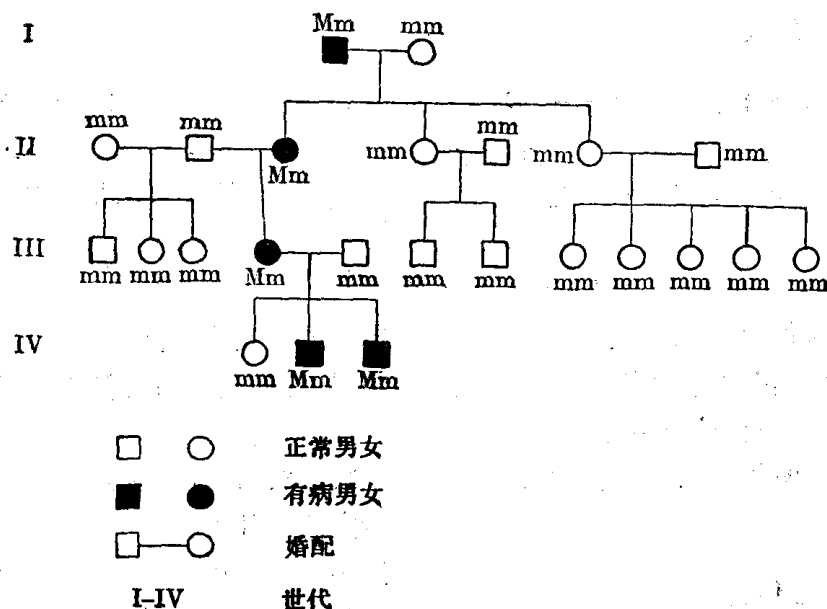


图 1-3 遗传性青紫的一个家系

时,只有M基因的作用显示出来,呈现某种临床症状,而m基因的作用不表达出来,我们就把M基因称为显性基因 (dominant gene),而把它的等位基因 m 称为隐性基因 (recessive gene)。显性基因通常用大写英文字母表示,而相对的隐性等位基因用小写英文字母表示。根据上面的假定,现在我们就把青紫病人记作Mm,而把正常人记作mm。青紫病人的显性基因一定来自双亲中的一方,所以双亲中的一方也是Mm,也有青紫,这样就出现连续传代的现象。患病个体的有血缘关系的正常亲属都是 mm,所以不会出生有病的子女。

有病或无病,这是表现出来的性状,遗传学上称之为表型(phenotype),例如有青紫和没有青紫是不同的表型。控制各种表型的遗传组成,叫做基因型或遗传型(genotype),例如青紫病人的基因型是 Mm,正常人的基因型是mm。基因型Mm的人,两基因不同,称为杂合体(heterozygote),而基因型 mm 的人,两基因相同,称为纯合体(homozygote)。基因型和表型的关系清楚以后,我们就可把这家系中每一人的基因型一一注明了。

因为M对m是显性,M基因的作用在杂合体上表现出来,而且M和m这对等位基因是

在常染色体上,所以我们说,青紫的遗传方式是常染色体显性遗传。

这儿还要谈两个问题,使我们对疾病的遗传方式和有关基因的传递规律可有进一步的了解。

以常染色体显性方式遗传的疾病,患者个体事实上都是杂合体,他们有一引起病理变化的显性基因和一正常的等位基因,例如象上述青紫患者那样。在代谢病方面,显性基因的纯合体一般难以看到,因为根据推测,显性纯合体一定要比杂合体严重得多,很可能在生命的早期消失了。

不过严格地说,一个性状以显性方式遗传时,一对同源染色体的相应位点上的那个基因都是显性时,与只有一个显性而另一个是隐性时,表型上应该是一样的。这样的例子在代谢病方面是不容易找到的,但是有一些生理性状的显性遗传方式符合这个要求,有关耳垢的遗传就是这方面的一个例子。耳垢看来是一个正常性状,但因与狐臭有关,所以也是一个病理性状。通过耳垢这个例子,我们要说明孟德尔式遗传中,亲代配子如何产生,子裔表型如何分离,使我们对显性遗传方式有更透彻的了解,同时对于以后将要说的