

[英] A. E. H. 埃默里 著

医学遗传学基础



科学出版社

76395

医学遗传学基础

〔英〕A. E. H. 埃默里 著

厉鼎明 译

罗会元 校



2210/05

内 容 简 介

本书根据《医学遗传学基础》第六版本译出。内容包括遗传学史、遗传的化学基础、生化遗传、常见病遗传、药物遗传、群体遗传与自然选择、辐射和人类遗传、重组 DNA 和遗传工程、遗传学与医生等 12 章。书后附有参考文献和英汉对照词汇表。全书概念清楚,很有实用价值。可供医务工作者、医学院校与综合性大学生物系师生与研究生、遗传学与生物学工作者参考。

Alan E. H. Emery

ELEMENTS OF MEDICAL GENETICS 6th ed.

Churchill Livingstone, 1983

医学遗传学基础

【英】A. E. H. 埃默里 著

厉鼎明 译

罗会元 校

责任编辑 刘 安

科学出版社出版

北京朝阳门内大街 137 号

中国科学院印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

1986 年 11 月第 一 版 开本: 787×1092 1/32

1986 年 11 月第一次印刷 印张: 9 3/4

印数: 0001—4,200 字数: 221,000

统一书号: 14031·95

本社书号: 4043·14

定价: 2.30 元

第六版序言

如同以前的版本一样,在这本小书中,我不打算全面介绍医学遗传学。因为我相信,沟通令人兴奋的观点,比仅仅获得详细的资料更为重要。本书各章都有参考书目,供有志于更深入探讨这一学科的学生之用。(致谢从略)

A. E. H. 埃默里

1983于爱丁堡

中文版序言

随着医疗卫生事业的发展和生活条件的普遍改善，传染病和营养性疾病的发病率和死亡率逐渐下降。这些变化的结果是，遗传病变得越来越突出。这本小书的目的是为了向医科学生提供人类遗传学的基础知识，尤其是联系到医疗实践的有关知识。

我很高兴这本书译成中文出版，我真诚地希望中国医科学生会觉得这本书对他们的学习有所裨益。

A. E. H. 埃默里

译 者 的 话

正如埃默里教授在中文版序言中所述,由于卫生事业的发展和生活条件普遍改善,传染病和营养性疾病的发病率和死亡率随之下降,遗传病变得越来越突出。近十年来,医学遗传学发展极为迅速:前天,我们仍在猜测人可能有 48 条染色体;昨天,我们已明确人只有 46 条,即 23 对染色体;今天,我们已弄清染色体一定部位的分子排列及所携带的遗传信息;可以预期,明天我们将可以用正常的基因准确无误地去替换有缺陷的基因……。医学遗传学横向各领域渗透,纵向分子水平飞速发展,为预防和治疗遗传病开拓了广阔的道路。无疑,它将成为未来预防医学的一个重要组成部分。

由于国内目前有关医学遗传学的专著不多,而埃默里教授的《医学遗传学基础》一书材料丰富,叙述深入浅出,象扫描器一样,把整个医学遗传学领域全都扫到。译者十分欣赏埃默里在这本书序言中的一句话“沟通令人兴奋的观点,比仅仅获得资料更为重要”。这本书各章都有参考书目,供有志于更深入探讨这一学科的研究者之用。埃默里是英国爱丁堡大学医学院人类遗传学教授,他写的这本《医学遗传学基础》于 1968 年在美国初版,以后不断再版。已被翻译成多国文字,被西方医学院校广泛选为教科书。现在这个译本是根据 1983 年的第 6 版译出,第 6 版除增收了直至 82 年的有关新资料外,还增加了“重组 DNA 和遗传工程”一整章,这是一本经得起考验、很有实用价值的教科书。

翻译这本书的目的十分简单,希望没有机会或能力直接

看英文的医务工作者和医科学生能尽快全面地了解医学遗传学的有关知识，尽快地把医学遗传学知识应用到医学临床实践及教学中，为提高医疗水平、发展中国医学科学事业做些铺路的工作。

厉鼎明 1983 年 7 月

目 录

第一章	遗传学的发展·····	1
第二章	遗传的化学基础·····	14
第三章	生化遗传学·····	32
第四章	染色体和染色体异常·····	55
第五章	发育遗传学·····	102
第六章	家系遗传·····	119
第七章	一些常见病的遗传因素·····	144
第八章	药物遗传学·····	169
第九章	群体遗传学和自然选择·····	184
第十章	辐射和人类遗传·····	212
第十一章	重组 DNA 和遗传工程·····	227
第十二章	遗传学与医生·····	241
	英汉对照词汇表·····	281

第一章 遗传学的发展

早期阶段

通过观察迦勒底(古巴比伦)石雕上描绘的有关马鬃某些特点的遗传谱系,有关遗传的概念,至少可以追溯到 6,000 年前。在人类本身的遗传方面,大约在 1,500 年前的犹太教法典中,已经提到血友病的遗传情况。尽管存在这些予人印象深刻的历史记录,有关遗传的概念直到较近的时期,大致上还是推测性的。事实上,一些未开化的人,至今仍然认为性行为与怀孕或生育无关。

公元前三世纪时, Aristotle 提出这样的看法: 男性精液来自血液,具有使胚胎获得生命的能力,而胚胎则是月经血在子宫内凝聚而成。这种看法,在将近 2,000 年时间里普遍为人们所接受,直到十七世纪, William Harvey 的研究成果才改变了人们的看法。Harvey 以研究血液循环而闻名。他的研究表明,在交配后不同时期杀死的鹿中,不存在任何月经血凝聚的证据,但是,整个妊娠期间,鹿胎逐渐增大,结构渐趋复杂。首先认识到卵子和精子结合是受孕怀胎的根本,应归功于荷兰科学家 Regnier de Graaf。在十七世纪后半期,他描写了哺乳动物卵巢中的隆起物。这些含有未受精卵或卵细胞的隆起物,现在被称为 Graafian 滤泡。这样,他就首次提出了精子并不是唯一的遗传物质的看法。这一看法,解释了何以母体和父体一样会把本身的特性传给下一代。不过,这一看法,经历了许多年,才被人们普遍接受。

Pierre Louis Moreau de Maupertuis 于 1698 年出生在法国。通过 Bentley Glass 教授对 Maupertuis 生平的研究,我们认识到他是一个自然科学家,他的见解超越了他那个时代的观点。Maupertuis 研究了一些遗传性状,如多指、头发和皮肤的色素缺乏(白化病),从谱系研究显示这两种情况的遗传方式是不同的。他坚定地认为父母双方对于子女的形成,具有同等的影响。他用动物繁殖试验,提供了实验证明。Maupertuis 关于遗传的结构基础的想法是新奇的,在许多方面,和孟德尔在百年后系统阐述的看法类似。Maupertuis 提出遗传粒子的看法,他认为每一个遗传粒子注定形成身体的某一特定部分,而身体的每一部分是由两个遗传粒子结合而成,一个来自父体,另一个来自母体,而这两个粒子中的一个,可能处于支配地位,因而子女可能更象其父或母。

孟 德 尔 学 说

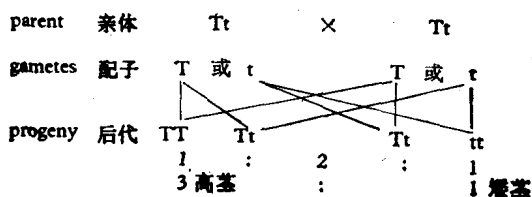
我们现在的遗传学概念,是十九世纪下半叶,通过摩拉维亚的僧侣孟德尔的工作才真正开始的。孟德尔经过细心而艰苦地分析各种豌豆杂交的结果,作出了伟大的发现。在当时来说,这类试验并非首创。T. A. Knight 于 1823 年,在英格兰报道过各种豌豆杂交的结果。Knight 发现在第一代(F_1)中,种子的颜色表现有显性现象,譬如黄色豌豆与绿色豌豆杂交,所有 F_1 豌豆全是黄色,黄色支配绿色。如果 F_1 豌豆自花授粉繁殖,第 2 代(F_2)会同时存在黄和绿两种豌豆。其他一些人也得出过类似的结果。但是,这些早期的研究者中,没有一个人记录过这些不同杂交结果产生不同类型后代的实际数字。在孟德尔之前,显然没有人提到遗传单位的概念,它有一定的统计规律可循,这是孟德尔的重大贡献。

孟德尔 1822 年 7 月 22 日出生于摩拉维亚的海因村道夫城。摩拉维亚当时是奥地利的一部分，现在属于捷克斯洛伐克。1843 年，孟德尔成为奥古斯丁教派的教士时，取名格里戈。看来他似乎是由于经济的原因，而不是强烈的宗教信仰使他成为僧侣的。在他成为教士后，为了当教师，他曾在维也纳大学学习物理、数学、动物学和植物学。但是他没能通过教师合格考试。1853 年，他前往布隆（现为捷克斯洛伐克的布尔诺）修道院任职，他那著名的豌豆实验就是在布隆进行的。他的植物育种试验占去他绝大部分时间，直到 1868 年，他被选为修道院院长。此后他的时间主要花在行政职务和企图劝说政府免除修道院的纳税工作上。他还对气象学有兴趣；他又是个养蜂爱好者，不过他不是为了蜂蜜，而是为了研究不同种类蜜蜂杂交的结果。孟德尔慷慨、聪明，具有幽默感。他喜欢下棋，欣赏上等雪茄，他也喜欢吃喝。他不得不时时节制饮食以控制体重。1884 年 1 月 6 日，孟德尔患肾炎去世。

孟德尔在植物育种试验中，挑选了豌豆的七对相对性状进行研究。例如，圆种子或皱种子，高茎或矮茎、紫花或白花等等。每一种试验中，他只取其中某一对性状进行杂交。他对 F_1 杂种植株进行分类，然后让它们自花授粉，再研究 F_2 代的情况。在七对性状中，每一对的 F_1 代，总是和某一亲本类型相似。例如，高茎品种与矮茎品种杂交时， F_1 全是高茎。那些在杂种植株中表现出来的性状，称为显性性状；相反，未表现出来的性状，称为隐性性状。

让 F_1 自花授粉，获得的结果更为有趣。孟德尔发现 F_2 代中，有些表现显性性状，而其他则表现隐性性状。不仅如此，他还发现在 F_2 代，显性性状与隐性性状有一定的比例，即 3:1，没有发现过渡类型。举例来说。 F_2 的 1,064 株豌豆中，787 是高的，277 是矮的，比例为 2.84:1。所有相对性状的实验结果

加在一起,显性性状与隐性性状的比例是 2.98:1。如果现在让所有 F_2 中具有隐性性状的后代自花授粉,那么所有的后代 F_3 , 全部具有隐性性状,即全部为矮茎。但是,如果具有显性性状的 F_2 自花授粉的话,其中三分之二的后代,显性与隐性的比例是 3:1, 和 F_1 的比例相类似。剩下的三分之一高茎 F_2 自花授粉时,所有后代都呈显性性状。诚如孟德尔指出的,如果这一代的显性性状按自花授粉的后代分析的话,第二代的 3:1 比例,可以分为 1:2:1。这些结果可用下述的方式来解释:每一个体具有决定一个性状的两个遗传因子,正如孟德尔强调的,亲本只将两个遗传因子中的一个传递给某一特定的后代。至于哪一个遗传因子,则完全是随机的。这就是孟德尔的第一定律,或分离定律。在生殖细胞或配子的形成中,一对相对性状彼此分离。如果高的亲本植物用 TT 来表示,矮的用 tt 表示,那么 F_1 代中的高茎杂种植株可用 Tt 来表示。当后者形成配子时,每一个配子将含有 T 遗传因子或 t 遗传因子。如果让杂种个体进行自花授粉,那么两种不同类型配子的结合,可能出现下面的情况:



另外一种表示不同配子结合的图解方式是 Punnett 方图

(以著名植物遗传学家 R. C. Punnett 的名字命名)。

		雄性配子	
		T	t
雌性配子	T	TT	Tt
	t	Tt	tt

现在介绍一些术语可能是适当的。上文已经指出过，每一个体，就每一性状而言，具有两个遗传因子。如果这些遗传因子是一样的，那么这样的个体就叫做纯合的 (homozygous)，如果不是一样的 (如 Tt)，就称为杂合的 (heterozygous)。在杂合状态，如果一种性状表现出来，即为显性 (dominant) 性状，相反即为隐性 (recessive) 性状。约 50 年前，Johannsen，一个丹麦植物学家，为这些遗传因子创造了“基因” (gene) 这个词。构成相对性状的基因称为等位基因 (allelomorphs 或简写为 alleles)。因此豌豆就有两个等位基因控制高度：一个管高，一个管矮。

在孟德尔以前，普遍认为：来自父母双方的遗传物质在怀孕时混合，每一亲本都把自己每一性状的一小部分传给下一代。但是，孟德尔证明，那不是事实。高茎植物不一定把它的高的性状的一部分传给它们所有的后代。如果是杂合子，高的基因或矮的基因，有相等的机会传给下一代。同样，一个多指 (显性遗传因子决定的) 的人，多指基因或正常基因，都有相等机会遗传给任何一个孩子，而每一个孩子并不从父母任何一人那里得到他们每一性状的一部分。使人惊奇的是，孟德尔系统地阐述了这一看法，而却丝毫不知道遗传因子或基

因的本质。

有人争辩说，孟德尔的实验结果几乎是过于理想了。孟德尔得到不同类型的后代的数字，极端接近人们对孟德尔理论所期望的数值。已故著名统计学家 Ronald Fisher 爵士曾细心地分析过孟德尔的实验数据，得出结论说，孟德尔的实验不是发现，而只是证实他在做实验时已具有的想法。即便如此，孟德尔的想法在那个时代，仍然是革命性的。孟德尔实验结果的可靠性，从那时以来，已在无数生物体中得到证实。而孟德尔学说，现在已成为所有遗传学理论的基础。

孟德尔在 1865 年向布隆自然历史学会呈交了他的实验结果。第二年，这些实验结果被发表在该学会的学报上。但是他的成果在将近 50 年里，基本上没有人知道，原因不完全清楚。一个说法是，布隆自然历史学报是个不出名的学报。但是，在那时，这个学报并不象人们所可能想象的那么不出名，因为这个学报至少被送到 120 个学会、学院和图书馆。更为可能的是，19 世纪中叶的科学家们根本对这个实验结果没有思想准备。孟德尔同时期的人们全神贯注于达尔文的进化论和物种起源学说。可能他们曲解了孟德尔的工作，认为他也是研究同样的问题，但是得出了错误的结论。甚至 Carl Nägeli，当时植物杂交的世界权威，也没有看出孟德尔实验结果的重大意义。而 Nägeli 还是孟德尔的好友和导师。一位年轻的俄国植物学家，Ivan Fyodorovich Schmalhausen，是孟德尔同代人中似乎唯一能够理解孟德尔工作重要意义的人。Ivan 在他的博士论文中提到孟德尔实验的意义。然而孟德尔的遗传定律，直至 1900 年，一直不为人们所知，但却在短短的几个月内分别被三位生物学家重新发现。他们是，阿姆斯特丹大学植物学教授 Hugo de Vries、杜宾根大学植物学家 Carl Correns 和离维也纳很近的埃斯林根农业实验站的助理 Erich von

Tschermak-Seysenegg。这三项研究，彼此独立地获得孟德尔曾得到过的同样结论。遗憾的是，在孟德尔的工作被普遍认为是人类历史上最重要的科学发现之一的前 16 年，孟德尔就去世了。

遗传的染色体理论

随着对孟德尔遗传兴趣的增加，对于遗传的物质基础有种种推测。众所周知，亿万细胞组成植物和动物体，而每一细胞含有一个细胞核，在细胞核中有大量细微的线状结构，称为染色体（chromosomes）。之所以称为染色体，因为这种结构对特定的染料有亲和力。但是，直至 1903 年，当 Walter S. Sutton 和 Theodor Boveri 各自提出染色体学说之前，遗传现象和这些细微结构之间的联系尚未被认识。按照这个理论，染色体携带遗传因子或基因。在细胞分裂时，染色体的活动为孟德尔遗传提供了解释。遗传的染色体理论是生物学最重要的概念之一，下面将会有更详细的讨论。有趣的是，当 Sutton 还是个医科学生时，就作出了这一重大贡献。之后，他成为一个外科医生，在 39 岁那年死于阑尾炎。他一直没有回到那使他出名的研究领域。但是，现代细胞遗传学之父，也许应该是德国植物学家 Emil Heitz。他在大约 50 年前，第一个说明染色体的纵向区别，形成常染色质（euchromatin——遗传活跃部分）和异染色质（heterochromatin——遗传不活跃部分）。

果 蝇

1905 年以前，大部分遗传学实验都是在植物中进行的。该年，Castle 给实验室引进了一种动物，成为以后许多年遗

传学研究的主要工具。这就是果蝇。对那些研究遗传学的人来说,果蝇具有明显难得的优点。首先,它很容易在实验室内繁殖。其次,一只雌蝇可产成千上万的卵,繁殖极快,因而有可能在一年内研究 20 至 25 代。对人来说,25 代可能需要 750 年。最后一个优点是,最常用于遗传学研究的黑腹果蝇只有 4 对染色体,而每对染色体又有独特的外观,因而容易相互识别。

还有,在果蝇幼虫的唾液腺(以及在少数其他组织)中的染色体是自然界中最大的染色体之一。它们至少比体内其他细胞的染色体要大 100 倍。增大的原因至今还不很清楚。唾液腺染色体具有独特的横带图形,这些横带表示不同基因的位置。已有一些实例证明,有可能把特定基因的位置确定在非常小的一组带、甚至一条带上。

哥伦比亚大学的摩尔根(Thomas Hunt Morgan)和他的学生 Calvin Bridges 以及 A. H. Sturtevent 是最先研究果蝇遗传学的人。他们确定了遗传单位或基因是沿染色体的全长呈特定的线形排列。他们繁殖实验的结果常能用唾液腺染色体的细胞学研究来证实。在 1933 年,Alfred Nobel 100 周年诞辰时,摩尔根因为研究果蝇的成就获得诺贝尔奖。他表现出独特的性格,婉言拒绝参加奢华浪费的 100 周年盛宴,而在 1934 年才到斯德哥尔摩作接受诺贝尔奖的演说。

人类遗传学的开始

我们现在可以回到人类遗传学奠基人的一些工作上了。诚然,对人类遗传学的兴趣不是突然出现的。我们已知道十八世纪 Maupertius 如何研究白化病和多指的遗传现象。1803 年,Otto 有关新汉普夏郡血友病家族的报道,显然是最早清

楚描述血友病临床特征与遗传方式的报道，它是由身为健康携带者的母亲传给儿子，但绝不会由患病的父亲传给儿子。某种性状如果是以这种方式传递，我们称之为性连锁遗传。这点以后将会再讨论。

我认为人类遗传学的奠基人是 Joseph Adams。他是十九世纪初伦敦的一位药剂师兼内科医生。1814 年，他出版了一本名为《论疾病的遗传可能性》一书，他对医学遗传学很多基本原理具有相当的洞察力。在家系图的基础上，他清楚地鉴别了“家族性的”（隐性）和“遗传的”（显性）疾病之间的不同。他强调了遗传易感性与导致疾病的环境因素的相互作用。他预见到遗传异质性 (genetic heterogeneity) 的可能性，且建议建立遗传病登记制度。遗憾的是，Joseph Adams 没有得到人们更多的公认。

本世纪开始之前，大多数人类遗传学的研究者主要兴趣在于追溯谱系。除了少数对近亲婚配影响的研究外，人类遗传学的其他方面几乎不受重视。查理士·达尔文是最先一批对近亲繁殖影响感兴趣的科学家之一，他自己就与他的堂妹结婚。他的植物育种实验结果使他得到如下结论：在没有亲缘关系的生物体间杂交（远系繁殖）得到的后代，较有亲缘关系的生物体间杂交（近系繁殖）所得到的后代更为茁壮。1856 年，法国神经病学家 Meniere 认为，聋哑病人在近亲婚配的子代中较为常见。不过，从全面考虑，我们的人类遗传知识，几乎没有什么进展。

Johannsen 是第一个弄清楚基因型（遗传组成）与表型（个体的外表——基因型与环境相互作用的结果）的区别的人。豌豆可有基因型 Tt ，但是表型是矮的，因为它生长在阴暗或者缺水的地方。1875 年，Francis Galton 爵士首次弄清了人类中自然本性的影响与环境因素影响之间的差别。Galton，象他著