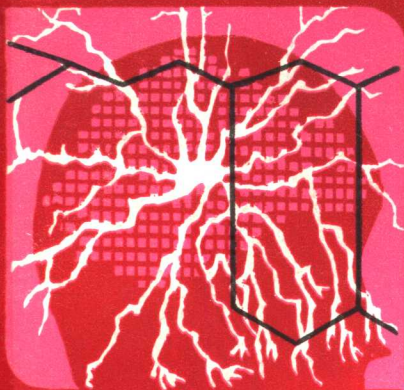


遗传与疾病

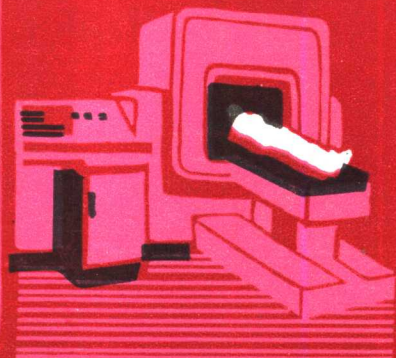
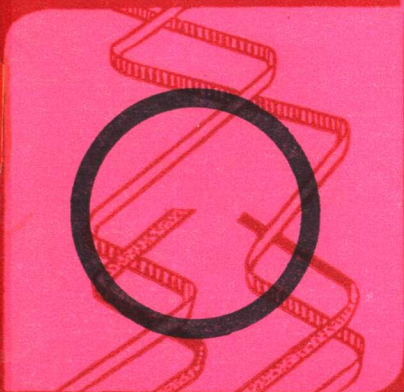
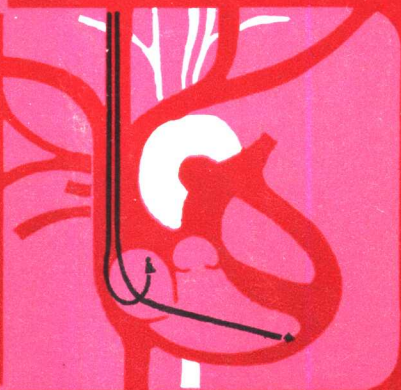
李璞 编



医学新知丛书 ▶



● 人民卫生出版社



70875

医学新知丛书(1)

遗传与疾病

李璞 编



C0146341



八 四 一 一

医学新知丛书(1)

遗传与疾病

李 璞 编

人民卫生出版社出版

(北京市崇文区天坛西里10号)

天津新华印刷四厂印刷

新华书店北京发行所发行

787×1092毫米32开本 3印张 62千字

1984年5月第1版 1984年5月第1版第1次印刷

印数：00,001—14,120

统一书号：14048·4651 定价：0.33元

〔科技新书目72—75〕

《医学新知丛书》前言

医学科学在现代科学技术的推动下飞速发展，知识更新速度不断增加。非生命科学与生命科学相结合，社会科学与自然科学相结合，宏观和微观的新概念不断进入医学领域，新兴学科、边缘学科不断出现，医学科学研究在深度和广度上不断取得进展，为揭示人的生命现象、探索疾病规律提出了很多新理论，为临床防治工作提出了很多新的途径和方法。为帮助广大医务人员学习、运用新理论、新技术、新方法，以更新五、六、七十年代相对过时的知识，我们组织出版《医学新知丛书》。

《医学新知丛书》以丛书的形式按学科或专题分册陆续出版，它将反映近年来国内外在医学领域中的新知识、新进展、新课题和新学科。丛书以医学院校毕业后从事多年医学工作的人员为主要读者，亦可供其它各级医务人员以及医药卫生界业务领导干部、医学生阅读参考。丛书各分册的作者都是从事各项专业工作的专家。我们要求各分册都能以精辟的语言表达出本学科(专题)的基本理论、主要问题、特点及发生发展规律，深入浅出，联系临床实际，以便从事医学不同专业工作人们学习和运用，并从中了解医学发展的动向，扩大眼界，开阔思路。全套丛书计划编写约一百种，力求达到每门新学科都有一本普及性的读物。

丛书自组稿以来，受到了医学界老一辈科学家和有关学科中青年技术骨干人员的关心和支持，在此谨致谢意。并欢迎广大读者对已出版的丛书分册提出意见和建议。

我们热忱地希望，《医学新知丛书》能为我国医药卫生事业的现代化建设作出贡献。

《医学新知丛书》编委会

陈文杰 王宝恩 余铭鹏

周佳音 杨国忠 李兰山

南 潮

一九八三年九月

前 言

医学遗传学是研究疾病与遗传关系的一门学科。由于医学遗传学的研究使我们对遗传病的认识日益深刻化，甚至在某些重要问题上带来有决定性意义的认识，因此，它是医学中一个不可缺少的部分。

我国对医学遗传学的研究在细胞遗传学、生化遗传学和临床遗传学上有一定的基础，并已取得相当的成果。但在某些重要领域如遗传流行病学和遗传毒理学方面，尽管与医学实践密切相关，却缺少深入、系统的工作。

另一方面，近几年来对染色体的研究和对基因的研究也都出现了一些对医学实践来说是至关重要的成果。

由于历史的原因，我国的临床医生大部分未曾深入学过医学遗传学，因而对它缺少全面、系统地了解，对它的新进展可能更是知之甚少。然而，七十年代以来知识的更新速度是很快的，医学也不例外。为了使临床医生们补上这一课，本书主要介绍染色体和基因研究中一些与医学实践密切相关的问题及其新发展，以及临床遗传学、遗传毒理学、遗传流行病学中的若干重要问题。介绍时尽可能结合我国实际情况，使读者能对医学遗传学中的新概念、新方法、新发展有一个概要了解，便于接受、领会现代的医学文献，能够顺利地进行遗传咨询和遗传流行病学调查等工作。

由于时间仓促，本书错误之处在所难免，望读者及时指出，以便订正。

李 璞

1983年6月于哈尔滨

目 录

前言

一、染色体研究与临床实践	1
(一) 染色质与染色体的微细结构	3
(二) 染色体的半保留复制和姐妹染色单体交 换	5
(三) 肿瘤染色体的非随机改变	8
(四) 高分辨显带	9
(五) 银染核仁形成区和银染近端着丝粒染色体联 合的原理和应用	10
二、基因的研究与临床实践	13
(一) 基因的结构和表达	13
(二) 基因的调控	15
1. 转录前的调控	15
2. 转录后的调控	16
3. 翻译的调控	16
4. 翻译后的调控	17
(三) 基因定位	17
(四) 癌基因	20
1. 病毒癌基因与细胞原癌基因	20
2. 癌基因的表达与致癌	21
3. 癌基因的定位	25
三、临床遗传学的一些问题	26
(一) 单基因病	27

1. 遗传方式的识别·····	28
2. 遗传的异质性·····	35
(二) 多基因病 ·····	36
1. 易患性与遗传度·····	38
2. 多基因病的识别·····	39
3. 多基因病复发风险的估计·····	40
(三) 出生缺陷和先天畸形 ·····	42
1. 单个基因突变所致畸形·····	42
2. 多基因遗传的畸形·····	43
3. 染色体畸变所致的畸形·····	43
4. 致畸因子的影响·····	43
(四) 遗传咨询与产前诊断 ·····	45
1. 遗传咨询·····	46
2. 产前诊断·····	56
四、遗传毒理学的一些问题 ·····	59
(一) 致变、致癌、致畸因子的检测方法 ·····	59
1. Ames 法·····	59
2. 姐妹染色单体交换法·····	60
3. 微核试验·····	60
(二) 避孕药安全性的遗传学监测 ·····	61
1. 体外 SCE 检测法·····	61
2. 体内 SCE 检测法·····	62
3. 微核法·····	62
4. 体外检测服药人的 SCE 法·····	62
5. 体外检测服药人的 Ag-NOR 和 Ag-AA 法·····	62
(三) 妊娠前后环境因子的遗传毒理学监测 ·····	63
五、遗传流行病学的一些问题 ·····	64
(一) 遗传病的普查 ·····	64

(二) 遗传病的登记	65
1. 个人病情卡	65
2. 个人发育史卡	65
3. 个人婚姻和生育史卡	65
4. 亲属病情卡	65
(三) 携带者频率与遗传负荷	66
(四) 近亲婚配的危害	70
(五) 智力的遗传基础与智力低下的遗传问题	71
1. 智力的遗传基础	71
2. 智力低下的遗传问题	76
六、遗传工程的原理与应用	80
(一) 基因的分离与合成	81
1. 化学合成法	81
2. 酶促合成法	81
(二) 运载体的选择	81
(三) 限制性内切酶的切割与连接酶的连接	81
(四) 导入细胞后检测基因产物	82
(五) 基因工程的应用	82
1. 生长激素释放抑制因子的基因工程法生产	82
2. 胰岛素的基因工程法生产	84
3. 生长激素的基因工程法生产	84
4. 乙型肝炎疫苗的制备	84
参考文献	85

一、染色体研究与临床实践

自从庄有兴 (Tjio) 和 Levan (1956) 发现人体细胞中的染色体为 46 条, 而不是过去认为的 48 条以后, 大大促进了人们对人类染色体的研究。1960 年, 在美国丹佛召开第一届国际人类染色体研究会议, 制定了丹佛体制 (Denver system), 确定了人类染色体的命名标准。人类体细胞的染色体共有 23 对, 分属 7 组: A 组包括第 1~3 对, 体积大, 有中央和亚中着丝粒; B 组包括第 4~5 对, 体积较大, 有亚中着丝粒; C 组包括第 6~12 对, 体积中等, 有亚中着丝粒; D 组包括第 13~15 对, 有近端着丝粒, 中等大小; E 组包括第 16~18 对, 有中央和亚中着丝粒, 体积较小; F 组包括第 19~20 对, 有中央着丝粒, 体积小; G 组包括第 21~22 对, 有近端着丝粒, 体积最小。以上 22 对染色体是男、女性体细胞所共有, 叫常染色体 (autosome)。另外一对叫性染色体 (sex chromosome), 女性有两条 X 染色体, 有亚中着丝粒, 体积中等, 属于 C 组; 男性有一条 X 染色体和一条 Y 染色体, 后者有近端着丝粒, 体积小, 属于 G 组。因此, 女性核型为 46, XX, 男性者为 46, XY。

1959 年, Lejeune 发现先天愚型 (Down 综合征) 患者细胞中多了一条小染色体, 并确证为 21 号染色体, 因此, 先天愚型患儿的核型为 47, XX 或 XY, +21。这是首次认识的染色体病 (chromosome disease)。

1969 年, Caspersson 用阿的平 (Quinacrine) 处理人的染色体, 在其长轴上显示出一个个明暗程度不同的荧

光带，叫Q显带。这样，开始出现了显带技术（banding technique）。以后，又出现了用 Giemsa 染料显示的G显带、用碱处理后专门显示着丝粒区的C显带、用银染法专门显示核仁形成区的N显带以及用特殊处理后显示与G显带染色深浅恰恰相反的R显带。显带技术的出现有力地推动了染色体的研究。1971年，巴黎会议规定了显带核型的带型标准。

每条染色体都以显著的形态特征作为界标将它分为若干区（region），每个区中都含有一定数量、一定排列顺序、一定大小和染色深浅不同的带（band），这就构成了每条染色体的带型（banding pattern）。

区和带的命名是从着丝粒开始向臂的远端序贯编号，“1”是最靠近着丝粒的，其次是“2”…等。界标处的带应看作此界标以远区的“1”号带。

一个带的名称用连续书写的四个符号表示。例如9q34表明为9号染色体长臂上3区4带。如果此带中有若干亚带，则在带的号序之后加小数点，然后写上亚带的编号。例如9q34·1表明为此带中的第1个亚带（图1）。

染色体的显带技术不仅使我们能够识别核型中的每一条染色体，而且对核型中染色体的微小结构改变也能准确检出。因此，这大大促进了对染色体病的研究。

自从 Rowley (1973) 用G显带技术证实了慢性粒细胞性白血病的 Ph^1 染色体并非21号染色体的缺失，而是9/22

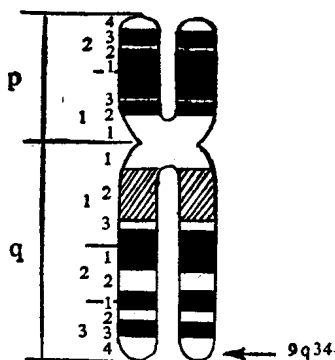


图1 9号染色体的带型

易位，即t(9; 22)(q34; q11)的结果。这更大大刺激了研究者们对显带分析在临床方面的应用。现在已认识到染色体病 350 余种，主要都涉及染色体的结构改变。

染色体异常在人类群体中的发生率约为 1%。染色体病患者最常见的临床表现是体格和智力发育迟缓、躯体各部位和各器官的多发畸形，严重的多不能活过儿童期，轻的则可活至成年。一些染色体平衡易位携带者虽无临床症状，但是由于所形成的配子有不平衡的染色体，受精后常常导致流产或死产。不少性染色体异常虽然不影响个体生存，但是由于生殖器官发育的缺陷，往往不能生育。对这些情况，一般的临床医生可能已有不同程度的了解，不准备赘述，下面仅就近年来引人注目的几方面新发展，略作介绍。

(一) 染色质与染色体的微细结构

染色质(chromatin)是构成细胞核的主要物质，在间期核中，光镜下可看到分布不均的染色深浅不同的颗粒状或网状物质，染色浅的部分叫常染色质(euchromatin)；染色深的部分叫异染色质(heterochromatin)。在电镜下，可以看到染色质中有分散的串珠状结构，这是由一个个结构亚单位构成的(图 2)。这些结构亚单位叫核体(nucleosome)。

每个核体由一个 8 个组蛋白(histone)分子组成的核心和围绕它的 DNA 双螺旋所构成。组蛋白核心由 H₂A、H₂B、H₃、H₄ 各二个分子构成，略呈扁圆形；DNA 双螺旋围绕核心 1 $\frac{3}{4}$ 圈，约有 140 个碱基对。两个核体之间由一段裸露的 DNA 相连，这段 DNA 长约 60 个碱基对，叫连接区(linker)(图 3)。组蛋白 H₁可能附着在连接区。

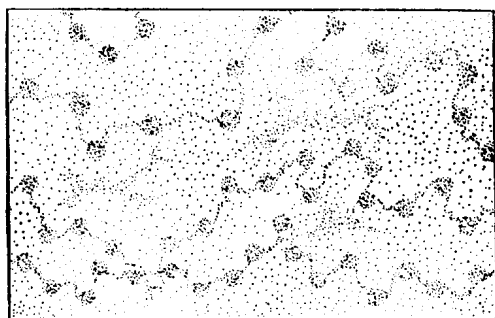


图 2 染色质的超微结构图（示核体）

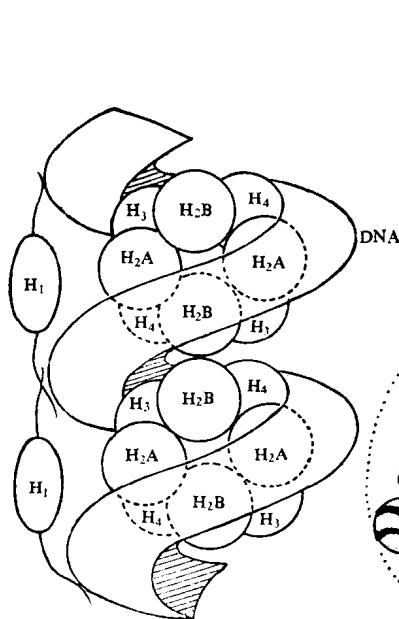


图 3 核体的结构图解

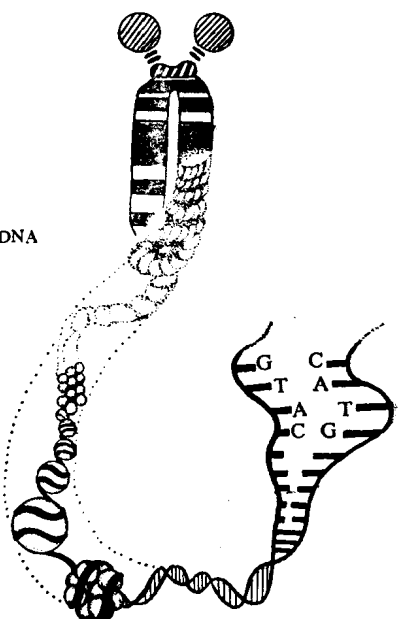


图 4 染色体的微细结构图解

在常染色质区，核体呈分散状态；在异染色质区，核体

密集排列，每6个核体相绕成一圈，共同形成管状结构，称为螺线管(solenoid)。因此，常染色质与异染色质区的DNA螺旋化程度有所不同。只有分散的常染色质区的DNA才能进行转录，异染色质区的DNA由于高度螺旋化而不能进行转录。

在分裂的细胞核中，染色质的螺线管进一步螺旋化而成超螺线管(supersolenoid)，其长度缩短40倍。超螺线管在光镜下已被看到，相当于染色线(chromonema)。超螺线管再螺旋化或折叠即形成染色单体(chromatid)或染色体(chromosome)(图4)。这样，在复制的染色体中，每条染色单体包含一个完整的DNA分子，其长度约几厘米，但是由于反复地螺旋化，其长度缩短近万倍($7 \times 6 \times 40 \times 5 = 8400$ 倍)，所以染色单体只长约几微米(1微米 = $1/1000$ 毫米)。

上述在细胞分裂过程中，染色体(或染色单体)的形成；是DNA不断螺旋化的结果，是一个有效的包装过程。只有这样才能保证复制后的DNA均等地分入子细胞中，使它们得到相同的遗传信息。

(二) 染色体的半保留复制和 姐妹染色单体交换

构成染色体的DNA分子是在细胞周期的S期复制的。复制时，DNA的双链解开，互为模板，同化核中的脱氧核苷酸，以互补方式合成另一个互补链。结果，在复制后的两个DNA分子中，各有一个原有的链，一个新合成的链。这种复制的方式叫半保留复制。

在外周血淋巴细胞的体外加PHA的培养中，如果同时

加 5-溴脱氧尿苷 (BrdU)，在 DNA 合成过程中，BrdU 将取代胸腺嘧啶 (T) 而掺入新合成的链中。由于 BrdU 可使 DNA 分子相对解旋，所以当用 Giemsa 染色后，含有 BrdU 的链将染色较浅。这样，在经过两个细胞周期的中期染色体中，一条染色单体的 DNA 两条链均含 BrdU，所以染色较浅；另一条染色单体的 DNA 中，一条链含有 BrdU，另一条链不含 BrdU，所以染色较深。这种一条染色体的两条染色单体染色深浅不同的技术叫分化染色。分化染色成功有力地证实了 DNA 的半保留复制 (图 5)。

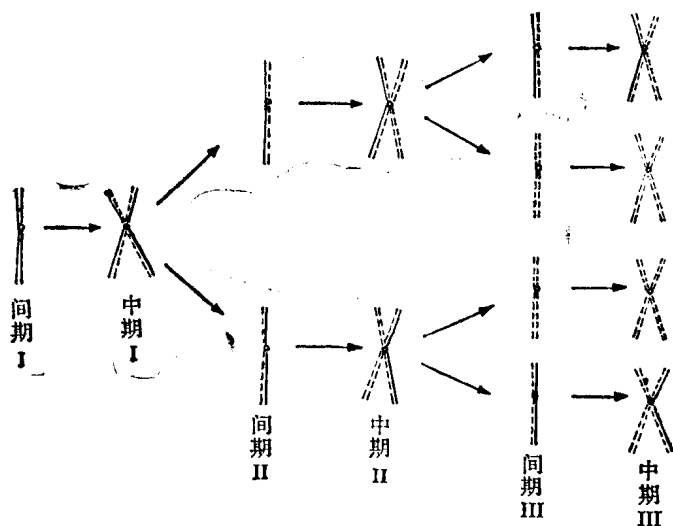


图 5 DNA 的半保留复制与染色体的分化染色

(虚线代表有 BrdU 参入的 DNA 单链)

染色体的分化染色不仅证实了 DNA 的半保留复制，还可以清晰地看出两条姐妹染色单体之间是否存在交换。一条

染色体复制而来的两条染色单体叫姐妹染色单体 (sister chromatid)，用分化染色法可显示她们着色一深一浅，如果她们之间发生片段的交换，则可从着色深浅变化上明确鉴别 (图 6)。



图 6 姐妹染色单体交换图
箭头示有交换

姐妹染色单体交换 (sister chromatid exchange, SCE) 表明了染色体有不稳定性或损伤。如果 SCE 率有明显的增高，则表明染色体受到环境中一定因素的影响，或是受到遗传缺陷的内在制约所致。现在已知，Bloom 综合征 (BS)、Fanconi 贫血 (FA) 毛细血管扩张性共济失调 (AT)、着色性干皮病 (XP) 等隐性遗传病都是染色体不稳定综合征，其 SCE 或是自发地增高，或是在某些因素影响下可明显地增高。

诱发 SCE 增高的环境因素包括许多致变剂 (mutagen)、致癌剂 (carcinogen) 和致畸剂 (teratogen)。

正因为上述情况，SCE 的检测已成为检出环境中的致变剂、致癌剂、致畸剂的敏感而有效的手段之一。

(三) 肿瘤染色体的非随机改变

近年来对肿瘤细胞的染色体分析表明,恶性肿瘤中染色体的改变是非随机的。Mitelman 曾汇总分析了 1871 例肿瘤患者的显带核型分析结果,认为恶性肿瘤的染色体畸变可以分为二类:一类畸变的断裂点是专一的,这代表致变剂作用下所发生的原发改变。例如在慢性粒细胞性白血病(CML)中,90%以上有 Ph^1 易位,而 90% 以上的 Ph^1 易位的断裂点是相同的,即为 $t(9; 22)(q34; q11)$ 。又如 Burkitt 淋巴瘤(BL)的特异畸变是 $t(8; 14)$, $8q23\sim24$ 是特异的断裂点。急性原粒细胞性白血病(M_2)的 $t(8; 21)$ 、急性早幼粒细胞性白血病(M_3)的 $t(15; 17)$ 也是如此。另一类畸变的断裂点是可变的,但是总有一小段缺失或重复的片段是相同的,所以也是非随机的。这是在原发改变的促进作用下所产生的继发改变。例如少数 CML 的 Ph^1 染色体是由涉及 3 或 4 条染色体的复杂易位所形成,可是其中总是包括 22 号和 9 号染色体。又如 CML 的急变中,8 号、17 号、22 号染色体常有变化:8 号常常出现三体(93.3%),17 号常常出现 17 长臂等臂染色体, $i(17q)$ (68.7%),22 号常常出现 2Ph^1 (90.1%)。恶性淋巴瘤(ML)中, $14q+$ 最为常见,且断裂点相同,这是原发的改变;参与 $14q+$ 形成的染色体主要有 1、8、11 和 18 号,这些继发的改变也是非随机地发生的。

关于肿瘤细胞中染色体畸变的机理,Rowley 首先提出可转位成分(transposable element)的行为可导致特定易位的产生,使原来受到调控的基因因为易位而邻近强大的启动子,得以表达而导致恶性肿瘤的产生。例如细胞癌基因