

医学遗传学实训指导及习题集

主编 谌蓉 何露



中南大学出版社

医学遗传学实训指导及习题集

主 编 湛 蓉 何 露



中南大学出版社
www.csupress.com.cn

图书在版编目(CIP)数据

医学遗传学实训指导及习题集/湛蓉,何露主编.

—长沙:中南大学出版社,2016.8

ISBN 978-7-5487-2455-1

I. 医... II. ①湛...②何... III. 医学遗传学-高等职业教育-
教学参考资料 IV. R394

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2016)第 189843 号

医学遗传学实训指导及习题集

主编 湛 蓉 何 露

☐责任编辑 李 娟

☐责任印制 易红卫

☐出版发行 中南大学出版社

社址:长沙市麓山南路

邮编:410083

发行科电话:0731-88876770

传真:0731-88710482

☐印 装 湖南省汇昌印务有限公司

☐开 本 787×1092 1/16 ☐印张 10 ☐字数 243 千字

☐版 次 2016 年 8 月第 1 版 ☐印次 2016 年 8 月第 1 次印刷

☐书 号 ISBN 978-7-5487-2455-1

☐定 价 26.00 元

图书出现印装问题,请与经销商调换

《医学遗传学实训指导及习题集》编委会

主 编: 谌 蓉 何 露

副主编: 李学军 曾凡胜 李 瑜

编 者: 何雪梅 李默思 周 琳 罗 伟 杨 杰

前 言

近年来,随着医疗技术水平的提高,传染病等其他疾病多数都已得到控制,而遗传病却越来越成为严重威胁人类健康的常见病和多发病。作为一名医务工作者,有必要了解遗传病的特征、发病病因和发病机制以及常见遗传病。

《医学遗传学》课程是基础医学与临床医学之间的一门重要的桥梁课程。医学遗传学实验是医学遗传学课程的重要组成部分。实验课有助于学生进一步了解和掌握本学科的基本实验内容和操作技能,习题有助于学生加深和巩固基础理论知识。我校属于医学类高职高专院校,更注重对技能型人才的培养,因而结合我校学生学习的实际情况,我们编写了这本《医学遗传学实训指导及习题集》。

在本书的编写过程中,我们参考借鉴了全国高等医学院校教材及相关资料,在此向相关作者致以诚挚的谢意。

参编人员为长期从事教学工作和实验工作的教师,衷心感谢各位编者的辛勤付出。鉴于编者教学经验和学术水平有限,加上时间仓促,难免会有错漏不妥之处,敬请各位提出批评指正。

编者
2016 年 7 月

目 录

第一部分 实训指导 (1)

 实验须知 (1)

 实训一 人类非显带染色体核型分析 (3)

 实训二 细胞分裂 (5)

 实训三 人类 X 染色质标本的制备与观察 (8)

 实训四 人类正常性状的遗传学分析 (10)

 实训五 单基因遗传病的系谱分析 (13)

 实训六 人类皮纹观察与分析 (16)

 实训七 遗传咨询 (20)

 实训八 人体外周血淋巴细胞培养及染色体标本制备 (22)

 实训九 人类染色体 G 显带技术及 G 显带核型分析 (25)

 实训十 综合性实验——基因检测 (31)

第二部分 习题集 (35)

 第一章 医学遗传学绪论 (35)

 第二章 遗传的细胞基础 (40)

 第三章 遗传的分子基础 (54)

 第四章 遗传的基本规律 (63)

 第五章 单基因遗传与单基因病 (73)

 第六章 分子病和遗传性酶病 (87)

 第七章 多基因遗传病 (92)

 第八章 染色体畸变与染色体病 (100)

 第九章 线粒体遗传病 (114)

 第十章 肿瘤与遗传 (117)

 第十一章 遗传病的诊断、治疗和预防 (127)

 参考答案 (134)

 附 录 (147)

 参考文献 (151)

第一部分 实训指导

实验须知

一、医学遗传学实验目的和要求

医学遗传学实验是医学遗传学课程的重要组成部分。实验课有助于学生加深和巩固基础理论知识，并进一步了解和掌握本学科的基本实验内容和操作技能。在培养学生提出问题、分析问题和解决问题能力方面具有重要的作用。实验课要求学生做到以下几点：

1. 实验课前做好预习，明确实验目的、实验原理。
2. 复习相关理论知识，熟悉实验的主要步骤。
3. 初步估计和判定实验的可能结果。

二、实验操作过程中的注意事项

1. 认真操作，仔细观察实验现象并及时记录，综合分析得出实验结论。
2. 如果实验结果与理论结果不一致，须及时进行科学分析，判断结果的可靠性，寻找出现误差的原因。
3. 各种实验试剂用后放回原处，瓶盖封严，轻拿轻放。
4. 使用微量加样器时，一定调整好取用量，按使用要求操作。
5. 实验室应保持肃静，注意清洁卫生，实验中用过的废弃物品要及时清理，避免堵塞下水管道。

三、实验后的注意事项

1. 实验后，整理清洁所用仪器、设备，注意放回原位，以备下次使用。
2. 如有仪器损坏，要及时填写破损报告，并报告老师。
3. 离开实验室前，检查并关闭门、窗、水、电。

四、实验室的意外处理

实验室如遇着火、烫伤等意外事件发生，必须镇静做紧急处理，并立即报告老师。

1. 着火：如遇酒精灯推倒或其他原因着火，首先将一切易燃品移至远处，然后用水扑灭或者切断电源。

2. 烧伤：皮肤被火灼伤，用烫伤软膏涂抹，如伤势较重，立即送医院治疗。

3. 如有毒药品泼溅到皮肤上，如 EB，同位素等，应用大量清水进行清洗，必要时，去医院处理。

4. 割伤出血：遇玻璃等锐器割伤出血，可用碘酒或消毒酒精消毒后，用纱布包扎。如有玻璃留在伤口，应去医院并在处理前先取出。

实训一 人类非显带染色体核型分析

【实验目的】

1. 了解正常人类细胞染色体的形态和数目。
2. 掌握染色体分类、分组识别的特征。
3. 掌握核型分析的基本方法。

【实验原理】

人类非显带染色体的核型分析是研究染色体的一项基本内容,是发现和确定染色体异常和染色体畸变的基本手段和诊断基础。人类正常体细胞中含有 46 条染色体,称二倍体(以 $2n=46$ 表示)。根据人类细胞染色体命名的国际体制(ISCN),人类体细胞的 46 条染色体分成 23 对,22 对常染色体按长度递减依次编为 1~22 号,性染色体分别称为 X 和 Y。根据各对染色体的长度和着丝粒位置的不同,46 条染色体划分为 A、B、C、D、E、F、G 组 7 个组。其中 X 染色体按大小和着丝粒的位置列入 C 组,Y 染色体列入 G 组。

核型是一个体细胞内全部染色体排列所组成的图像。一般通过显微镜照相和描绘的方法获得。核型分析可用于人类染色体病的诊断、胎儿性别和染色体病的产前诊断,以及肿瘤的临床诊断、预后及药物疗效观察等。

【实验用品与材料】

显微镜、香柏油、二甲苯、擦镜纸、人类常规制备的染色体标本片、人类中期非显带染色体照片(附录 1)、核型分析报告单(附录 2)、剪刀、胶水、镊子、棉签。

【实验内容及方法】

(一) 人类染色体标本片的观察

取非显带染色体标本片,先在低倍镜下观察,选择染色体形态良好,分散适中的中期分裂象,移至视野中央,然后换油镜仔细观察分析染色体的形态特征,区分中央着丝粒染色体、亚中着丝粒染色体、近端着丝粒染色体,并对染色体进行计数。

(二) 染色体非显带核型分析

1. 计数: 取人类非显带染色体放大照片,统计染色体总数,确定染色体数目有无异常。
2. 剪排: 沿着染色体轮廓逐个将染色体剪下来,初步按大小依次排列。
3. 分组编号: 根据表 1-1 中各组染色体的特征和鉴别要求分组、编号。可按下列顺序进行: A 组—B 组—D 组—G 组—F 组—E 组—C 组。

4. 粘贴: 用棉签沾取少量胶水, 将染色体按分组和序号粘贴在报告单上。
- 注意: 染色体短臂朝上, 长臂朝下, 每条染色体的着丝粒位于一条水平线上。
5. 结果分析: 按“染色体总数, 性染色体组成”的格式记录核型。如: 46, XY, 表示正常男性核型。

表 1-1 人类染色体分组、编号及主要形态特征

组号	染色体号	大小	着丝粒位置	次缢痕	随体	可鉴别程度
A	1~3	最大	1、3 中央; 2 亚中	1 号常见	—	可鉴别
B	4~5	次大	亚中	—	—	难鉴别
C	6~12、X	中等	亚中	9 号常见	—	难鉴别
D	13~15	中等	近端	—	有	难鉴别
E	16~18	较小	16 中央; 17、18 亚中	—	—	16 可鉴别, 17、18 难鉴别
F	19~20	次小	中央	—	—	难鉴别
G	21~22、Y	最小	近端	—	21、22 有, Y 无	可鉴别

【注意事项】

1. 实验操作时不宜面对剪下的染色体大声说话、咳嗽和打喷嚏, 以免染色体吹跑遗失。
2. 剪贴时应注意一对染色体要排列紧密, 不要有间隔, 而每对之间要有间隔。着丝粒都要排列在横线上。上下线染色体要求对齐排列。
3. 按染色体轮廓剪成长方形, 以便排列、配对和粘贴。

【实验结果与实验报告】

1. 每人交一份剪贴好的染色体核型分析报告单。
2. 进行性别诊断并写出核型。

【思考题】

什么是核型与核型分析? 正常男性与正常女性的核型如何表示?

实训二 细胞分裂

【实验目的】

1. 掌握细胞有丝分裂临时装片的制作。
2. 熟悉动植物有丝分裂和减数分裂过程及各期的特征。
3. 了解动植物细胞有丝分裂的异同点及减数分裂的重要意义。

【实验原理】

有丝分裂是真核生物体细胞增殖的分裂方式。一次有丝分裂过程中,细胞分裂一次,DNA 复制一次,染色体同时也分裂了一次,并且精确地平均分配到两个子细胞中。因此每个子细胞都含有与原来亲代细胞相同的染色体数,这样保证了子细胞具有与亲代细胞完全相同的遗传信息,从而保证了机体所有细胞染色体数目的恒定性。

减数分裂是二倍体生殖细胞在形成配子时的一种特殊的细胞分裂形式,研究减数分裂在细胞遗传学的理论和应用上都有重要意义。对人类减数分裂的研究可以阐明一些染色体畸变的根本原因。

【实验用品与材料】

1. 试剂: 质量分数为 15% 的盐酸、95% 乙醇、0.01g/mL 的甲紫溶液(或醋酸洋红液)、清水。
2. 器材: 显微镜、剪刀、镊子、培养皿、广口瓶、载玻片、盖玻片、吸水纸、擦镜纸、带橡皮头的铅笔。
3. 标本: 洋葱根尖、洋葱根尖纵切片、马蛔虫横切片。

【实验内容及方法】

(一) 洋葱根尖的培养

在上实验课前的 3~4 天,取广口瓶装满清水,将洋葱放在广口瓶上,让洋葱的底部接触瓶内的水面,然后放在温暖的地方培养。等到根长约 5cm 时,取生长健壮的根尖制成临时装片。

(二) 临时装片的制作

1. 取材与解离: 取材时间最好是选择上午 10 点至下午 2 点。用剪刀剪取洋葱根尖 2~3mm,立即放入盛有盐酸和酒精混合液(体积比 1:1)的培养皿中,在室温下解离 3~5 分钟,直到根尖酥软为止。

2. 漂洗: 待根尖酥软后, 用镊子夹出放入盛有清水的培养皿中漂洗 10 分钟。一方面是为了洗去药液, 防止解离过度; 另一方面因为染色液是碱性, 若不漂洗, 酸碱会发生反应, 不利于着色。

3. 染色: 把根尖放入盛有甲紫溶液(或醋酸洋红液)的培养皿中染色 3~5 分钟。能被碱性染液染成深色的物质是染色体。

4. 制片: 用镊子将根尖取出放在载玻片上, 滴一滴清水后用镊子把根尖弄碎, 盖上盖玻片, 在盖玻片上再加一块载玻片, 然后用拇指轻压载玻片, 使细胞分散开。

(三) 观察有丝分裂

1. 观察制作的洋葱根尖装片。

2. 观察洋葱根尖纵切片: 洋葱细胞有 16 条染色体, 有丝分裂过程上基本上是相同的。

取洋葱根尖纵切片, 先在低倍镜下观察, 找到根尖的生长区, 生长区的细胞排列紧密, 分裂旺盛, 可找到不同分裂时期的细胞。然后换高倍镜, 根据各期特点寻找间期、前期、中期、后期、末期的细胞, 其特点如下:

(1) 前期: 细胞核膨大, 染色质缩短变粗成为染色体, 核仁、核膜消失, 染色体分散在细胞内。

(2) 中期: 每个染色体由两条染色单体组成, 集中排列在细胞的赤道面上, 同时形成纺锤体。

(3) 后期: 着丝粒纵裂一分为二, 姐妹染色单体分离, 形成两组染色体, 分别移向细胞的两极。

(4) 末期: 移到两极的染色体再解旋为染色质, 核仁、核膜出现, 形成新细胞核。此外, 在赤道板处形成细胞板, 进而在细胞板的两侧形成细胞壁, 最后分隔成为两个子细胞。

(四) 观察减数分裂

在显微镜下, 观察马蛔虫细胞减数分裂各期图。

先用低倍镜找到细胞分裂相较多的视野, 可见有处于不同时期的细胞, 然后逐步找出减数分裂各期分裂象, 用高倍镜(或油镜)仔细观察, 着重观察第一次减数分裂的形态变化。

1. 第一次分裂

(1) 前期 I: 此期时间长而且变化复杂, 按染色体的形态变化又分为五个时期。

①细线期: 染色体细而长, 其上经常有染色粒以固定的距离排列, 染色体相互绕成一圈, 核仁明显。

②偶线期: 同源染色体联会配对, 每对染色体形成一个二价体, 染色体形态仍较细长。

③粗线期: 染色体变得粗短, 每一条染色体都由两条染色单体构成, 一个二价体包括四条染色单体, 构成四分体, 同源染色体间开始发生交叉, 但在形态上难以见到。

④双线期: 染色体继续缩短变粗, 同源染色体开始分离, 但不完全分开, 在交叉的部位连在一起。镜下可看到交叉现象, 且交叉逐渐端化, 因此, 可看到染色体形态上呈 X 形、0 形和 ∞ 形, 核仁显著变小。

⑤终变期: 染色体更粗短, 相互排斥而分离, 由于四分体间交叉点的位置不同而呈现

出“0”、“8”、“X”、“+”等各种形状，核仁、核膜消失，此时染色体形态最清楚，便于计数。

(2) 中期 I：四分体排列于赤道板上。

(3) 后期 I：每个四分体分为两个二分体，并移向两极。

(4) 末期 I：二分体移到两极，分别形成两个细胞核。

2. 第二次分裂：与有丝分裂过程相似，最后形成四个子细胞。但分裂象较小，以二分体为单位进行分裂。

(1) 前期 II：时间很短或根本缺如。

(2) 中期 II：各二分体排列在中央赤道板上。

(3) 后期 II：染色体(二分体)的着丝粒一分为二，姐妹染色单体分开，分别移向两极。

(4) 末期 II：移向两极的染色体(单分体)分别形成两个细胞核，每个核中含有 n 个单分体。

【实验结果与实验报告】

绘出洋葱根尖细胞有丝分裂各时期图。

【思考题】

1. 比较动植物细胞有丝分裂的不同。

2. 减数分裂有何生物学意义？为什么说减数分裂是遗传学三大定律的细胞学基础？

实训三 人类 X 染色质标本的制备与观察

【实验目的】

1. 初步掌握 X 染色质标本的制备方法。
2. 学会观察识别 X 染色质，熟悉其形态特征、数目及所在部位。
3. 了解 X 染色质形成的原理及 X 染色质检查的临床意义。

【实验原理】

根据 Lyon 假说，女性间期细胞核内的 X 染色体中只有一条有转录活性，能活跃地进行复制和转录，其余的 X 染色体以“失活”的形式存在，没有转录活性。因而正常女性的间期细胞核中就有一条“失活”的 X 染色体形成的，不具有转录活性并呈异固缩状态的 X 染色质，也称 X 小体或巴氏小体。X 小体的数目是 X 染色体数目减 1。若女性细胞中有三条 X 染色体，则在间期细胞核中能看到两个 X 小体。正常男性只有一条 X 染色体，因而不发生异固缩，间期体细胞中见不到 X 小体。但先天性睾丸发育不全症患者（核型：47, XXY），在细胞核中也可见到 X 染色质。因此通过 X 染色质数目的检查，可以鉴定胎儿的性别和畸形，具有重要的临床意义。

X 染色质大多位于间期细胞核膜内侧缘，直径 1 微米左右，被碱性染料浓染。其形状不一，有球形、扁凸状、三角形和半圆形等。正常女性间期细胞中，X 染色质阳性检出率为 20% ~ 70%，大多为 30% ~ 50%，高时可达 70% 以上；男性细胞中则平均低于 1%。可采用口腔黏膜上皮细胞、绒毛细胞、羊水细胞等进行检查。

【实验用品与材料】

1. 试剂：0.85% 生理盐水、甲醇、冰醋酸、95% 乙醇、硫堇染液、香柏油、二甲苯。
2. 器材：光学显微镜、离心机、小吸管、载玻片、盖玻片、烧杯(50mL)、量筒(50mL)、染色缸、小吸头、牙签、片盘、镊子、擦镜纸。
3. 标本：人口腔黏膜上皮细胞

【实验内容及方法】

1. 取 5mL 离心管，加入 5mL 0.85% 生理盐水。
2. 受检者漱口 3 ~ 4 次后，用牙签钝端刮取口腔颊部黏膜，在同一部位连续刮取数次，置离心管内生理盐水中涮洗，弃掉牙签。用吸管轻轻吹打涮洗下来的细胞，然后以 1500r/min 离心 10 分钟。
3. 弃上清液，加入新鲜配制的固定液（甲醇：冰醋酸 = 3 : 1）5 mL，轻轻吹打均匀，室温固定 10 分钟。

4. 1500r/min 离心 10 分钟, 弃上清液, 留下细胞团, 加固定液数滴(加入量视底物量而定), 充分混匀成悬液。取细胞悬液滴在清洁的载玻片上, 每片约 2 滴, 空气干燥。

5. 硫堇染色法:

- (1) 将空气干燥后的制片放入蒸馏水中漂洗数分钟。
- (2) 将标本置入 5mol/L HCl 溶液中, 室温下水解 10 分钟。
- (3) 在新鲜的蒸馏水中漂洗四次, 充分洗掉 HCl。
- (4) 将制片置入硫堇染液中染色 30 分钟。
- (5) 在蒸馏水漂洗后, 晾干, 加 50% 酒精漂洗一次。
- (6) 70% 酒精分色半分钟。
- (7) 95%、100% 酒精脱水各 1~2 分钟。
- (8) 二甲苯透明两次(1~2 分钟), 加拿大树胶封片。

6. 镜检: 先在低倍镜下找到细胞较集中而又均匀分散的细胞群, 观察到染成蓝黑色的细胞核, 然后转油镜观察 X 染色质。

【注意事项】

1. 口腔颊部刮片时, 用力要适当、均匀, 以求刮下的细胞可以观察到 X 染色质。
2. 掌握好盐酸水解的时间和温度。
3. 计数时, 凡位于细胞核中间的浓染小体均不予计数。

【实验结果与实验报告】

1. 绘出一个所观察的含有 X 染色质的口腔黏膜上皮细胞。
2. 镜检 100 个细胞, 统计含有 X 染色质细胞的百分比。

【思考题】

简述 X 染色质的形成机制。

实训四 人类正常性状的遗传学分析

【实验目的】

1. 掌握 ABO 血型鉴定的原理及方法。
2. 理解共显性和不完全显性的概念，练习基因频率和基因型频率的计算。
3. 通过人类各种性状的调查分析，了解其遗传方式，初步培养群体调查和系谱分析的能力。

【实验原理】

人类的各种性状都是由特定的基因控制而形成的。由于每个人的遗传基础不同，某一特定的性状在不同人的身上会有不同的表现。对特定群体进行某一性状的调查，并将调查材料进行整理分析，可以初步了解此性状的遗传方式、控制该性状的基因的性质，并能计算出该群体中相应的基因型频率和基因频率。

【实验用品与材料】

1. 试剂：抗 A、抗 B 标准血清、生理盐水。
2. 器材：70% 酒精棉球、消毒干棉球、一次性采血针、载玻片、消毒牙签、吸管。

【实验内容及方法】

检测自己的血型，观察卷舌等性状，对自己的家族进行调查，绘制系谱图，确定该性状的遗传特性，同时对本班同学的性状及基因型作统计。

(一) 人类 ABO 血型检测

ABO 血型是人体的一种遗传性状，受 9 号染色体上一组复等位基因(I^A 、 I^B 、 i) 控制，是红细胞血型系统的一种。人类的红细胞表面有 A 和 B 两种抗原，血清中有抗 B(β 凝集素) 和抗 A(α 凝集素) 两种天然抗体，依抗原和抗体存在的情况，可将人类的血型分为 A、B、AB、O 四种血型(表 4-1)。

表 4-1 ABO 血型遗传特征

表型	基因型	红细胞膜上的抗原	血清中的天然抗体
A	I ^A I ^A 、I ^A i	A	抗 B(β)
B	I ^B I ^B 、I ^B i	B	抗 A(α)
AB	I ^A I ^B	A、B	—
O	ii	—	抗 A(α)、抗 B(β)

根据抗 A 和抗 B 可分别与 A 抗原和 B 抗原结合而使红细胞凝集的原理，可对未知血型进行鉴定。给定抗 A 和抗 B 两种标准血清，如果受检者红细胞只在抗 A 中发生凝集的为 B 型，只在抗 B 中凝集的为 A 型，在两种标准血清中都凝集的为 AB 型，都不凝集的为 O 型。

一般实验室常用的方法有试管法与玻片法。试管法的优点是敏感，较少发生假凝集；玻片法则简便易行，但若控制不好，易发生不规则的凝集现象。本实验采用玻片法。

1. 标记：取一张清洁的双凹载玻片，在两端上角用记号笔分别标记抗 A 和抗 B，用吸管分别吸取抗 A 和抗 B 标准血清各一滴，滴入玻片相应部位。

2. 采血：用 70% 酒精棉球消毒受检者的耳垂或指端，用一次性采血针刺破皮肤，待出血后用一次性采血针的一端沾血少许，搅拌在 A 型标准血清中，拌匀后再用一次性采血针的另一端沾血少许，搅拌在 B 型标准血清中。切记不能使 A、B 血清相混。

3. 观察：静置 1 分钟后，观察凝集现象。凡红细胞分散者为不凝集，而红细胞成群且有粘连者为凝集。不明显的用显微镜观察。

4. 判断：根据 ABO 血型检查结果，判断血型。

(二) 性状调查

以下所列为人体的几种单基因性状，请选择几种性状对班级同学进行调查，统计结果，并根据表型计算出这个小群体中相应的基因频率。或对自己的家族成员进行调查，绘系谱图，分析该性状的遗传特性，验证决定该性状的基因的性质。

1. 卷舌性状：在人群中，有的人能够卷舌，即舌的两侧能在口腔中向上卷成筒状(U 形)，称为卷舌者，受显性基因(T) 控制，为显性性状，有的人则不能。

2. 眼睑性状：人群中的眼睑可分为单重睑(俗称单眼皮，又叫上睑赘皮) 和双重睑(俗称双眼皮) 两种表型。一般认为双眼皮受显性基因控制，为显性性状；单眼皮为隐性性状。但对这类性状的性质和遗传方式目前尚有争论，还有待进一步研究。

3. 耳垂性状：人群中的不同个体的耳朵可明显区分为有耳垂与无耳垂两种情况。其中有耳垂为显性性状，无耳垂为隐性性状。

4. 前额发际：人群中，有的人前额发际基本上属于平线，有的人在前额正中发际向下延伸呈峰形，即明显地向前突出形成 V 字形，称寡妇尖。后者为显性性状。调查班级中同学的前额发际，呈峰形者记为" V"，平线者为"—"。

5. 发式和发旋：人类的发式有卷发和直发之分。东方人多为直发，为隐性性状，卷发则为显性性状。每个人头顶稍后方的中线处都有一个发旋(有的人可不止一个)，其螺旋