

医学笔记系列丛书

青春不能没有梦想
生活不能没有乐趣
学习不能没有方法
考试不能没有智慧

医学遗传学笔记

主编 王修海

- 【板书与教案栏=你的万能听诊器】 如影随形配规划，听课时候手不忙
- 【词汇与解释栏=你的招牌手术刀】 医学词汇全拿下，走遍世界处处狂
- 【测试与考研栏=你的诊断叩诊锤】 毕业考研都通过，金榜题名在考场
- 【锦囊妙记框=你的速效救心丸】 歌诀打油顺口溜，趣味轻松战遗忘
- 【开心一刻框=你的笑气氧化亚氮】 都说学医太枯燥，谁知也能笑得欢
- 【助记图表框=你的彩色多普勒】 浓缩教材书变薄，模块自导不夸张
- 【随想心得框=你的必需维生素】 边学边想效率高，迟早都能用得上



科学出版社
www.sciencep.com

医学笔记系列丛书

医学遗传学笔记

主 编 王修海

编 者

王振华 刘金成 张 锋 战玉竹 滕 蕾

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

本书是医学笔记系列丛书的一本,结构概括为“三栏三框”:①板书与教案栏:严格与国家规划教材配套,省去记录时间,集中听课而效率倍增;②词汇与解释栏:采取各种记忆词汇的诀窍,掌握医学专业词汇,提高竞争实力;③测试与考研栏:众采著名医学院校考试辅导习题和考研真题,高效指导考研方向;④轻松一刻框:精选中外幽默笑话,激活麻痹和沉闷的神经;⑤锦囊妙记框:浓缩精华,巧妙归纳,轻松速记,深刻难忘;⑥随想心得框:留给您的私人空间,边学边想,真正地把书本知识变成自己的知识。

本书是各大、中专院校医学生学习、记忆及应考的必备书,同时也可作为医学院校老师备课和教学的参考书。

图书在版编目(CIP)数据

医学遗传学笔记 / 王修海主编. —北京:科学出版社,2006.7

(医学笔记系列丛书)

ISBN 7-03-017438-0

I. 医… II. 王… III. 医学遗传学—医学院校—教学参考资料
IV. R394

中国版本图书馆CIP数据核字(2006)第063480号

责任编辑:康 蕾 吴茵杰 王 晖 / 责任校对:包志虹

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>

源海印刷有限责任公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2006年7月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2006年7月第一次印刷 印张:10 1/2

印数:1—5 000 字数:304 000

定价:19.80 元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈明辉〉)

目 录

第一章 绪论	(1)
第二章 人类基因	(7)
第三章 基因突变	(17)
第四章 基因突变的分子细胞生物学效应	(24)
第五章 单基因疾病的遗传	(29)
第六章 疾病的多基因遗传	(37)
第七章 线粒体疾病的遗传	(42)
第八章 基因变异的群体行为	(49)
第九章 人类染色体	(58)
第十章 染色体畸变	(66)
第十一章 单基因遗传病	(74)
第十二章 多基因遗传病	(85)
第十三章 线粒体疾病	(91)
第十四章 染色体畸变引起的疾病	(99)
第十五章 免疫缺陷	(109)
第十六章 遗传与肿瘤发生	(119)
第十七章 出生缺陷	(128)
第十八章 遗传疾病的诊断	(138)
第十九章 遗传病的治疗	(146)
第二十章 遗传咨询	(154)

第一章 绪 论

板书与教案栏——浓缩教材精华，打破听记矛盾

第一节 医学遗传学的任务和范畴

1. 医学遗传学就是用人类遗传学的理论和方法来研究这些“遗传病”从亲代传至子代的特点和规律、起源和发生、病理机制、病变过程及其与临床关系(包括诊断、治疗和预防)的一门综合性学科。
2. 医学遗传学侧重于遗传病的病因学、病理生理学的研究。医学遗传学往往是从医学角度来研究人类疾病与遗传的关系。因此,医学遗传学也可以说是一门由遗传病这一纽带把遗传学和医学结合起来的边缘学科。
3. 临床遗传学或遗传医学侧重于遗传病的预防、诊断和治疗等内容。
4. 人类遗传学主要从人种和人类发展史的角度来研究人的遗传性状,同时广泛地研究形态结构、生理功能上的变异。

第二节 医学遗传学发展简史

1. Mendel 于 1865 年发表的《植物杂交实验》一文揭示了生物遗传性状的分离和自由组合规律,这是科学意义上的遗传学诞生的标志。
2. 1901 年, Garrod 描述了 4 个黑尿症家系,首次提出了先天性代谢病的概念;1903 年, Farabee 指出短指(趾)为显性遗传性状。
3. 1908 年, Hardy 和 Weinberg 研究人群中基因频率的变化,提出遗传平衡定律,奠定了群体遗传学的基础。
4. 1909 年, Nilsson 研究数量性状的遗传,用多对基因的加性效应和环境因素的共同作用阐述数量性状的遗传规律。
5. 20 世纪的 20 年代到 40 年代, Griffith 和 Avery 用肺炎链球菌(肺炎双球菌)转化实验证明了 DNA 是遗传物质。



本章重点提示

1. 掌握医学遗传学、遗传病、遗传医学、先天性疾病、家族性疾病、疾病基因组学等概念;掌握遗传因素在疾病发生、发展和康复中的作用;掌握遗传病的特征及其分类。
2. 熟悉遗传病的研究方法及其对策;熟悉医学遗传学与现代医学的关系。
3. 了解医学遗传学发展简史及其分科。

6. 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。
7. 19 世纪 20 年代, 对一些先天性代谢缺陷疾病的生化机制逐步阐明, 并提出了一种基因一种酶的学说。
8. 1952 年, 徐道觉等建立低渗制片技术(蒋有兴等使用秋水仙碱获得了更多中期细胞分裂像)后, 证实人体细胞染色数目为 46。标志着细胞遗传学的建立, 并相继发现一些染色体病。
9. 20 世纪 70 年代, 限制性内切酶开始使用; 1978 年, Y W Kan(简悦威)开展产前基因诊断; 80 年代出现聚合酶链反应(PCR)技术。
10. 20 世纪 90 年代开始人类基因组计划。

第三节 遗传病概述

一、遗传病的概念

1. 经典的概念: 遗传病是指遗传因素作为惟一或主要病因的疾病。遗传病或遗传性疾病是其发生需要有一定的遗传基础, 通过这种遗传基础, 按一定的方式传于后代发育形成的疾病。
2. 现代医学概念: 遗传病的概念有所扩大, 遗传因素不仅仅是一些疾病的病因, 也与环境因素一起在疾病的发生、发展及转归中起关键性作用。

二、遗传病的特点

1. 遗传病的传播方式: 如果是遗传性的, 一般以“垂直方式”出现, 不延伸至无亲缘关系的个体。
2. 遗传病的数量分布: 患者在亲祖代和子孙中是以一定数量比例出现的, 即患者与正常成员间有一定的数量关系。
3. 遗传病的先天性: 遗传病往往有先天性特点, 但不是所有的遗传病都是先天性的; 反过来, 先天性疾病也有两种可能性, 即有些先天性疾病是遗传性的。
4. 遗传病的家族性: 遗传病常常表现为家族性, 但不是所有的遗传病都表现为家族性; 反过来, 家族性疾病可能是遗传的, 但不是所有的家族性疾病都是遗传的。
5. 遗传病的传染性: 在目前已知的疾病中, 人类朊蛋白病是一种既遗传又具传染性的疾病。

三、人类遗传病的分类

(一) 按人体系统分类

遗传病 { 神经系统遗传病
血液系统遗传病
生殖系统遗传病
心血管系统遗传病
泌尿系统遗传病
内分泌系统遗传病

(二) 按照遗传方式进行分类



(三) 现代医学遗传学将人类遗传病划分为五类

1. 单基因病: 单基因病由单基因突变所致。这种突变可发生于两条染色体中的一条, 由此所引起的疾病呈常染色体(或性染色体)显性遗传; 这种突变也可同时存在于两条染色体上, 由此所引起的疾病呈常染色体(或性染色体)隐性遗传。
2. 多基因病: 多基因病是有一定家族史但没有单基因性状遗传中所见到的系谱特征的一类疾病, 如先天性畸形及若干人类常见病。环境因素在这类疾病的发生中起不同程度的作用。
3. 染色体病: 染色体病是染色体结构或数目异常引起的一类疾病。从本质上说, 这类疾病涉及一个或多个基因结构或数量的变化, 因此其对个体的危害往往大于单基因病和多基因病。
4. 体细胞遗传病: 体细胞遗传病只在特异的体细胞中发生, 体细胞基因突变是此类疾病发生的基础。这类疾病包括恶性肿瘤、白血病、自身免疫缺陷病以及衰老等。
5. 线粒体遗传病: 线粒体遗传病就是由线粒体 DNA 缺陷引起的疾病, 包括 Leber 遗传性视神经病等。

四、在线《人类孟德尔遗传》

1. “在线《人类孟德尔遗传》(OMIM)”为“Online Mendelian Inheritance in Man”的简称。
2. 由美国 Johns Hopkins 大学医学院 Victor A McKusick 教授主编的《人类孟德尔遗传》(Mendelian Inheritance in Man; Catalogs of Human Genes and Genetic Disorders, 简称 MIM) 一书, 一直是医学遗传学最权威的百科全书和数据库, 被誉为医学遗传学界的“圣经”。
3. MIM 包括所有已知的遗传病、遗传决定的性状及其基因, 除了简略描述各种疾病的临床特征、诊断、鉴别诊断、治疗与预防外, 还提供已知有关致病基因的连锁关系、染色体定位、组成结构和功能、动物模型等资料, 并附有经缜密筛选的相关参考文献。
4. MIM 制定的各种遗传病、性状、基因的编号, 简称 MIM 号, 为全世界所公认。有关疾病的报道必须冠以 MIM 号, 以明确所讨论的是哪一种遗传病。
5. 联机形式的“在线《人类孟德尔遗传》”于 1987 年应运而生, 并且免费供全世界科学家浏览和下载。



【教训】老师: “犯一次错误, 应该吸取一次教训。”

学生: “这我清楚。”

老师: “那你为什么屡教不改?”

学生: “我是为了吸取更多的教训才这样做的。”

OMIM 的网址是: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>。

6. 截至 2003 年 12 月 26 日的统计, OMIM 总条目为 15 040 个, 与人类疾病或性状相关的基因座为 11 189 个, 仅有表型描述的为 1458 个, 其他条目 2393 个。

五、疾病的发生与遗传因素和环境因素的关系

1. 完全由遗传因素决定发病。
2. 基本上由遗传决定, 但需要环境中一定诱因的作用。
3. 遗传和环境因素对发病都有作用, 在不同的疾病中, 其遗传度各不相同。
4. 发病完全取决于环境因素, 与遗传基本上无关。

六、遗传病在医学实践中的一些问题

- (一) 医生如何确定患者所患疾病是否有遗传性
1. 需要医师具有丰富的临床经验、全面的遗传学知识。
 2. 还需要足够的实验室技术(包括分子诊断)来辅助诊断。
 3. 计算机软件用于遗传病的诊断, 为医师确定患者所患疾病是否具有遗传性提供了有力的手段。
- (二) 再发风险率
1. 再发风险率, 是病人所患的遗传性疾病在家系亲属中再发生的风险率。
 2. 影响再发风险率的因素较多, 因此人们很难对遗传病的再发风险率制定出一个标准。
 3. 任何一种遗传病都有一个群体风险率的基线, 即任何一次妊娠所生子女其群体风险率有些是根据疾病的遗传方式决定的, 有些是基于经验概率得到的。
- (三) 遗传性疾病的群体负荷
1. 负荷是指遗传病在群体中的严重程度, 通常用发生率来表示。
 2. 发生率越高, 群体中的遗传有害性越高, 人类需要的对应措施越多, 也可以说是负荷也越大。
- (四) 遗传病与医学伦理
1. 遗传性疾病的产前诊断问题
 - (1) 产前诊断技术上的安全性。
 - (2) 产前诊断实施后对患病胎儿的医学措施的“合法性”、“合理性”、“可靠性”、“安全性”等。
 2. 遗传病的症状前诊断问题
 - (1) 是否有有效的医学措施使症状前患者免受“未来”疾病的困扰。
 - (2) 个人隐私问题。
 3. 基因治疗问题
 - (1) 基因诊断、基因治疗在技术上的安全性问题。
 - (2) 诊断及治疗措施的“合法性”、“合理性”等问题。
 - (3) 基因治疗措施对人类基因组的安全控制问题等。
 4. 宗教、伦理、道德、法律也都是遗传病临床实践中需要重视的问题。

第四节 遗传病的研究策略

一、单基因遗传病的研究

1. 早期对遗传病的研究首先集中在由遗传损伤而引起的生化功能如酶或蛋白质缺陷上, 然后通过蛋白质的信息设计出核酸探针, 筛选特定的文库从而获得相应遗传病的致病基因, 这就是所谓的功能克隆。
2. 基因产物不明的单基因病, 研究策略是位置克隆。该方法首先进行致病基因的染色体定位, 然后寻找相



应染色体位置上的大片段基因组克隆,在其中分析可能存在的功能基因,并在患者中进行候选基因的突变分析,最后才对确定的候选基因进行功能研究,早先也称该方法为逆向遗传学。

3. 基因的定位成为致病基因克隆的关键,在缺乏任何遗传病相关 DNA 序列信息的情况下,应用最多的定位方法是连锁分析。

二、多基因遗传病的研究

1. 患病同胞对法(ASP法):ASP法的研究对象是各家系中的患病同胞对,并寻找共同出现概率超过 1/4 的遗传标志,则该标志本身或其周围存在疾病相关基因。
2. 患病家系成员法:分析对象扩展到整个家系的所有成员,该方法解决了家系资料来源不足的问题,但分析效能低于 ASP 法。
3. 传递不平衡检验法:多基因疾病相关基因定位的另一方法是建立于群体水平上,即在病例和对照群体中寻找某一遗传标记与疾病表型的关联。这种关联一般表明遗传标记即易感基因或与易感基因存在连锁不平衡,当然,如果样本的选择出现偏倚,就会出现假性关联。所以,当初步分析发现可疑相关后,可用此加以验证。
4. 数量性状位点分析:通过这种遗传定位和基因克隆,可以将一个复杂的多基因系统分解成一个个单基因,使人们能够像分析质量性状那样分析数量性状,这不仅大大加深了人们对数量性状基础的认识,也将大大增强人们对数量性状的操纵能力。
5. 生物统计模型拟合:生物统计模型拟合在分析家系或双生子的相关与回归方面具有许多优点。来自不同家系关系的资料可以结合在一个模型内进行遗传、环境以及遗传和环境交互作用的分析,从而为复杂的行为研究带来变革。

三、染色体病的研究

1. 羊水染色体检查产前诊断技术:对于染色体病的产前诊断而言,最常用的是通过羊水、绒毛和胎儿血检查胎儿染色体有无异常。
2. 胚胎着床前诊断技术:对受精卵即可进行染色体检查。
3. 对患儿的风险进行预测和评估:探讨染色体不分离过程中所涉及的生物分子、生理途径及环境诱因,并借此找出可靠的指标对有关人群出生患儿的风险进行预测和评估。

词汇与解译栏——扫荡医学词汇,添加克争虎翼

human[ˈhju:mən]n. 人,人类;a. 人类的,人性的,有同情心

genetics[dʒiˈnetiks]n. 遗传学;human genetics 人类遗传学

clinical[ˈklinik(ə)l]a. 临诊的,临床的,医院的,诊所的;clinical genetics 临床遗传学

genetic[dʒiˈnetik]a. 遗传的,起源的

medicine[ˈmedsin,-disin]n. 药,医学,内科学,内服药;vt. 给……用药

genetic medicine 遗传医学

disease[diˈzi:z]n. 疾病;dis 不[例,disable 使不能(dis 不 + able 能)] + ease 容易,舒服→不舒服→疾病;
同义词:illness,sickness



知识
积累

【巧合】语法课上,约翰思想开了小差。突然老师问道:“约翰,你能说出两个代词吗?”
约翰站起来,摇摇头说:“谁?我?”

genetic disease 遗传病

prion[praɪ'əʊnɪd]n. 朊蛋白; human prion diseases 人类朊蛋白病

somatic[səʊ'mætɪk]a. 身体的, 肉体的, 体的

cell[sel]n. 细胞

disorder[dis'ɔ:də]n. 病症, (机能)紊乱, 障碍

somatic cell genetic disorder 体细胞遗传病

recurrence[ri'kʌrəns]n. 复发, 再发生; re 再, 又[例, renounce 斥责(re 再 + nounce 说→说了又说→斥责)] + cur 跑 + rence 的→再跑来→复发→再复发

risk[rɪsk]vt. 冒……的危险; n. 冒险, 风险

recurrence risk 再发风险

functional['fʌŋkʃənl]a. 功[机, 职, 官]能的, 职务上的, (人)在起作用的

positional[pə'zɪʃənl]a. 位置的, 职务的

cloning['klɒnɪŋ]n. 克隆化, 建立无性繁殖系

positional cloning 位置克隆法

functional cloning 功能克隆法

heredity[hi'redɪti]n. 遗传, 遗传性, 遗传特征

测试与考研狂——驰骋考研战场, 成就高分能手

(一) 名词解释

1. 分子遗传学 (中国人民公安大学, 2005)

2. medical genetics

(医学遗传学复习指南和题集, 2005)

3. genetic disease (医学遗传学复习指南和题集, 2005)

4. genetic medicine

(医学遗传学复习指南和题集, 2005)

_____、_____和_____等。

6. 单基因病包括 _____、_____、_____、
_____和_____等。

7. 遗传病的主要临床特点是 _____、_____
_____和_____等。

(医学遗传学复习指南和题集, 2005)

(二) 填空题

1. 医学遗传学是一门介于基础与临床之间的桥梁学科, 是_____与_____相结合的结果。

2. 人类遗传病的主要类型是_____、_____
_____和_____。

3. 体细胞遗传病主要包括 _____、_____
_____以及_____等。

4. 根据遗传因素和环境因素的关系, 把人类遗传病的发生分为 _____、_____
_____和_____等。

5. 迄今为止, 人类第 1 至第 3 代遗传标记分别是

(三) 问答题

1. 请列出 5 种有关遗传学研究的期刊(要求国际 SCI 杂志 2 种, 国内核心杂志 3 种)。并列 5 项遗传学最新进展知识。 (复旦大学, 2001)

2. 人类基因病分为哪几类及各类的定义, 并举例说明。 (湖南医科大学, 1999)

3. 试述人类疾病与遗传的关系。

(青岛大学医学院, 2003)

4. 试述遗传病的主要特点。

(医学遗传学复习指南和题集, 2005)

5. 试述遗传病的种类及其特点。

(医学遗传学复习指南和题集, 2005)



第二章 人类基因

板书与教案栏——浓缩教材精华，打破听记矛盾

第一节 基因的概念

1. 经典遗传学概念:基因是具有特定“遗传效应”的 DNA 片段,它决定细胞内 RNA 和蛋白质(包括酶分子)等的合成,从而决定生物遗传性状。
2. 现代遗传学概念:基因是决定一定功能产物的 DNA 序列。这种功能产物主要是蛋白质和 RNA。一个基因的结构除了编码特定功能产物的 DNA 序列外,还包括对这个特定产物表达所需的邻近 DNA 序列。

第二节 基因的化学本质

一、DNA 分子组成

1. 组成 DNA 分子的基本单位是脱氧核苷酸。
2. 每个脱氧核苷酸由磷酸、脱氧核糖和含氮碱基组成。
3. 碱基有四种:腺嘌呤(A)、鸟嘌呤(G)、胞嘧啶(C)和胸腺嘧啶(T)。
4. 碱基的不同,可以构成四种不同的脱氧核苷酸:脱氧腺嘌呤核苷酸(dAMP,A)、脱氧鸟嘌呤核苷酸(dGMP,G)、脱氧胞嘧啶核苷酸(dCMP,C)和脱氧胸腺嘧啶核苷酸(dTMP,T)。
5. 四种脱氧核苷酸按一定顺序排列起来构成脱氧多核苷酸长链(DNA 单链),每条脱氧核苷酸单链都有 3' 端和 5' 端。
6. 两个相邻的脱氧核苷酸之间通过磷酸二酯键相连接。



本章重点提示

1. 掌握基因、断裂基因、基因组、密码子与反密码子、RNA 编辑、人类基因组计划、结构基因组学、功能基因组学、疾病基因组学和蛋白质组学等概念。
2. 掌握基因、基因组组成和 RNA 编辑及其意义;掌握人类基因组计划研究内容和后基因组计划研究内容。
3. 熟悉基因的化学本质,DNA 分子结构及其特征;熟悉基因概念的演变、遗传密码的通用性与兼并性;熟悉基因复制、基因表达以及基因表达的控制。
4. 了解人类基因组计划已取得的成就与蛋白质组学研究的进展。

二、DNA 分子结构

1. DNA 由两条碱基互补的、反向平行排列的脱氧核苷酸单链所组成,一条是 5'→3'端,另一条是 3'→5'端,碱基互补的方式是 A 与 T 或 T 与 A, C 与 G 或 G 与 C 相对应。
2. 在自然情况下,绝大多数 DNA 分子的两条互补链围绕一“主轴”向右盘旋形成双螺旋结构。
3. 四种碱基(A、T、G、C)的排列顺序在不同的 DNA 分子中各不相同,储存着各种生物性状的遗传信息。
4. 双螺旋的表面形成两条凹槽,一面宽而深,称深沟;另一面狭而浅,称之浅沟。

第三节 人类基因和基因组的结构特点

一、基因的结构

(一) 基因的分类

1. 单一基因:在人的基因中,25%~50% 的蛋白质基因在单倍体基因组中只有一份,称为单一基因或单一序列。
2. 基因家族:从已克隆的许多基因发现,它们都不完全是单拷贝,有的是重复的多拷贝,这一部分基因属于两个或更多个相似基因的家族,称为基因家族。
3. 拟基因:拟基因或假基因是一种畸变基因,即核苷酸序列同有功能的正常基因有很大的同源性,但由于突变、缺失或插入以致不能表达,所以没有功能。
4. 串联重复基因:相关的几个基因呈串联重复排列,这类基因叫做串联重复基因。它们不同于成倍基因,编码同一种或近乎同一种的 RNA 或蛋白质,rRNA, tRNA 基因的每个拷贝完全或几乎完全相同,但在基因间的间隔 DNA 相差很大。组蛋白基因家族较复杂,但每种组蛋白基因的拷贝完全相同。

(二) 断裂基因

1. 真核生物的结构基因是断裂基因。
2. 由编码的外显子 and 非编码的内含子组成,二者相间排列。不同基因所含内含子数目和大小也不同。
3. 断裂基因中的内含子和外显子的关系不完全是固定不变的,有时会出现这样的情况,即在同一条 DNA 分子上的某一段 DNA 顺序,在作为编码某一条多肽链的基因时是外显子,但是它作为编码另一条多肽链的基因时是内含子,这是由于 mRNA 剪接加工的方式不同所致。
4. 每个断裂基因中第一个外显子的上游和最末一个外显子的下游,都有一段不被转录的非编码区,称为侧翼顺序。
5. 断裂基因结构中外显子-内含子的接头区是一高度保守的一致顺序,称为外显子-内含子接头。每个内含子的两端具有广泛的同源性和互补性,5'端起始的两个碱基是 GT, 3'端最后两个碱基是 AG,通常把这种接头形式叫 GT-AG 法则。

二、基因组的组成

(一) 单拷贝序列

1. 在基因组中仅有单一拷贝或少数几个拷贝,序列长度在 800~1000bp 之间。
2. 其中有些是编码细胞中各种蛋白质和酶的结构基因。
3. 单拷贝或低拷贝 DNA 序列可占到人类基因组的 60%~70%。



【DNA 的化学组成】

腺嘌呤, 鸟嘌呤, 胞尿胸腺是嘧啶。
碱基核糖加磷酸, 核苷酸则可定型。

(二) 重复多拷贝序列

1. 简单序列 DNA
 - (1) 简单序列 DNA 以 5bp、10bp 或 20bp、200bp 为一个重复单位,它们串联重复很多次,约占整个基因组的 10%~15%,大多数重复次数多(高度重复),长度可达 10^5 bp,即为简单序列 DNA 或卫星 DNA。
 - (2) 通过原位分子杂交检测,已知简单序列的 DNA 大多数位于染色体的着丝粒或染色体的臂和端粒区,进一步研究证明是位于染色体的异染色质区。
 - (3) 由 15~100bp 组成的重复单位,重复 20~50 次形成的 1~5kb 的短 DNA,叫小卫星 DNA,又叫可变数目串联重复(VNTR),比上述的卫星 DNA(10^5 bp)短。
 - (4) 而在基因组的间隔序列和内含子等非编码区内,广泛存在着与小卫星 DNA 相似的一类小重复单位,重复序列为 1~6bp,称为微卫星 DNA 或 STR,如 $(A)_n/(T)_n$ 、 $(CA)_n/(TG)_n$ 、 $(CT)_n$ 、 $(AG)_n$ 等。
2. 中度重复 DNA 是以不同的量分布于整个基因组的部位。这些间隔的 DNA 长度可短至 100~500bp,称为短分散元件,也可长达 6000~7000bp,称为长分散元件,占整个基因组的 25%~40%。
3. *Alu* 家族
 - (1) 是短分散元件典型的例子,是人类基因组含量最丰富的中度重复顺序,占基因组总 DNA 含量的 3%~6%,长达 300bp,在一个基因组中重复 30 万~50 万次。
 - (2) 在 *Alu* 序列内含有一个限制性内切酶 *Alu* I 的特异性识别位点 AGCT,因此这一序列称为 *Alu* 序列,它可被 *Alu* I 酶裂解为 170bp 和 130bp 的两个片段。
4. *Kpn* I 家族
 - (1) 用限制性内切酶 *Kpn* I 消化,可分解成四个长度不等的片段,分别是 1.2kb、1.5kb、1.8kb 和 1.9kb,即所谓的 *Kpn* I 家族,形成 6.5kb 的中度重复顺序,拷贝数为 3000~4800 个。
 - (2) *Kpn* I 家族成员顺序比 *Alu* 家族长,散在分布,约占人体基因组的 3%~6%。其功能不清。

第四节 基因的生物学特性

一、遗传信息的储存单位

1. 在 DNA 的脱氧核苷酸长链上,每三个相邻碱基序列构成一个三联体,每个三联体密码能编码某种氨基酸,所以三联体是遗传信息的具体表现形式。因而,三联体又称三联体密码、遗传密码或密码子。
2. 编码 20 种氨基酸的密码子是由 4 种碱基以三联体形式组合成 64 种遗传密码。其中,61 个密码子分别为 20 种氨基酸编码,其余 3 个不编码氨基酸,为蛋白质合成的终止信号,即终止密码子。
3. 至 1967 年,正式完成了遗传密码表(遗传密码词典)的编制工作,不过 DNA 编码蛋白质是通过编码 RNA 序列来实现的,所以遗传密码中的 4 种碱基是构成 mRNA 的碱基,即 A、G、C、U(尿嘧啶)。

(一) 遗传密码



松松(到)

【有层次的掌声】一位年迈的校长,在给同学们讲演。过了几个小时,校长如梦初醒地说道:“我觉得很奇怪,为什么每次讲完一层意思,都听见两波式的鼓掌?”

后来,经过仔细观察,终于明白了,原来是专心听讲的人的掌声,吵醒了打瞌睡的人,所以引起了第二波的掌声。“同学们我观察得对不对?”

校长话音刚落,全场哄堂大笑,又是一层两波式的掌声。这时,校长也发出了笑声。他的笑声又引来了第三波的掌声。

(二) 遗传密码的特性

1. 遗传密码的通用性:在绝大多数情况下,遗传密码在病毒、原核生物、真核生物乃至人类的整个生物界中都是通用的。但这种通用性并不是绝对的,也有一些例外存在。
2. 遗传密码的简并性:在 61 种编码氨基酸的密码中,除蛋氨酸和色氨酸分别仅有一种密码子外,其余氨基酸都被 2~6 个密码子编码,这种几个遗传密码编码一种氨基酸的现象称为遗传密码的简并性。
3. 起始密码:在 64 个密码子中,AUG 显得很特殊,若位于 mRNA 的 5'端的起始处,则是蛋白质合成的起始信号,称为起始密码子。
4. 终止密码:UAA、UAG 和 UGA 三个密码子不编码任何氨基酸,而是作为肽链合成的终止信号,称为终止密码子。

二、基因通过自我复制保持遗传的连续性

(一) DNA 双螺旋结构解旋为两条单股的多核苷酸链

1. 亲代 DNA 分子由解旋酶作用。
2. 从复制起点开始,双链之间的氢键断开,成为两条单股的多核苷酸链。
3. 复制的起点是特异的,由特定的碱基序列组成。
4. 真核生物具有数个复制起点序列,复制从多个位点开始并同时进行。

(二) DNA 分子的每一股单链都可作为模板进行自我复制

1. 以每股单链为模板,在 DNA 聚合酶的作用下,逐个将单核苷酸串联成一定长度的多聚核苷酸片段,再经 DNA 连接酶的作用聚合成一条完整的 DNA 新链。

2. 在新链的复制过程中具有一定的特点

- (1) 互补性:在 DNA 复制时,作为模板的 DNA 单链按照碱基互补原则,来选择合成 DNA 新链的相应单核苷酸。
- (2) 半保留性:复制结束后,两条模板链(亲链)本身就分别成为子代 DNA 分子双链中的一条链,即在每个子代 DNA 分子的双链中,总是保留着一条亲链。DNA 的这种复制方式称为半保留复制。
- (3) 反向平行性:复制时,如模板链是 5'→3',那么新合成的子链就是 3'→5';反之,模板链是 3'→5',子链则是 5'→3'。
- (4) 不对称性:DNA 的复制是不对称的,即以 3'→5'亲链作模板时,其子链合成是连续的;而以 5'→3'亲链作模板时,子链的合成则是不连续的。以 5'→3'亲链作模板时,首先在引发体的起始引发下,合成数以千计的 DNA 小片段,称为冈崎片段,然后,在 DNA 连接酶的作用下,将冈崎片段连接起来,新生链逐渐加长,直至合成一条完整的新链。
- (5) 不连续性:真核细胞的 DNA 包含多个复制起点,其 DNA 的复制是以复制单位进行的。复制单位是介于两个复制起点之间的能独立进行复制的 DNA 区段。

三、基因表达

基因表达是把基因所储存的遗传信息转变为由特定的氨基酸种类和序列构成的多肽链,再由多肽链构成蛋白质或酶分子,从而决定生物各种性状(表型)的过程。



【DNA 的分子结构】

脱氧多核苷酸链, 两链并联双螺旋。
腺胸鸟胞双双接, 紧缩绞成麻花辫。

- (一) 转录
1. 转录过程
 - (1) 在起始阶段, RNA 聚合酶 II 与启动子结合, 即可启动 RNA 的转录合成。已发现的一些启动子包括 TATA 框(TATA box)、CAAT 框(CAAT box)、GC 框(GC box)以及增强子等, 它们构成了结构基因的侧翼序列, 是人类基因组的一些特殊序列, 称为调控序列。
 - (2) 延伸过程是 RNA 聚合酶 II 由全酶构型变为主酶构型, 并沿着模板链的 3'→5'方向移动, 并精确地按照碱基互补原则, 以三磷酸核苷酸(UTP、CTP、GTP 和 ATP)为底物, 在 3'端逐个添加核苷酸, 使 mRNA 不断延伸。
 - (3) 终止是 RNA 聚合酶 II 在 DNA 模板上移动到达终止信号时, RNA 合成的停止。
 2. 转录产物的加工和修饰
 - (1) “加帽”: 即在初级转录物的 5'端加上“7-甲基鸟嘌呤核苷酸”帽子($m^7\text{GpppN}$)。
 - (2) “加尾”: 大多数真核生物的初级转录物均需在 3'端加上“多聚腺苷酸(poly A)”尾, 也称为 poly A 化。
 - (3) 剪接: 在剪接酶的作用下, 将内含子非编码序列切除, 再将外显子编码序列由连接酶逐段连接起来, 形成成熟的 mRNA 分子。每个内含子的 5'端起始处有 GT 序列, 3'端尾部有 AG 序列, 这两个序列为高度保守的一致序列, 它们是酶切和拼接的信号。
- (二) 翻译
1. 翻译是以 mRNA 为模板指导蛋白质合成的过程。
 2. 蛋白质合成是在细胞质内的核糖体上进行的。
 3. mRNA 携带遗传信息, 作为合成蛋白质的模板; tRNA 转运活化的氨基酸和识别 mRNA 分子上的遗传密码; 核糖体是蛋白质合成的场所, 把各种特定的氨基酸分子连接成多肽链。
 4. 蛋白质合成通常分为三个阶段: 起始、延长和终止。每个阶段都涉及许多不同而重要的生化过程。
 5. 要成为有功能的成熟的翻译产物, 需要对合成初级翻译产物进行加工。
- (三) RNA 编辑及其意义
1. RNA 编辑是导致形成的 mRNA 分子在编码区的核苷酸序列不同于它的 DNA 模板相应序列的过程。

编辑的形成包括:

 - (1) 尿嘧啶核苷酸的加入或删除。
 - (2) C→U、A→G 或 G→A 的 RNA 碱基转换。
 - (3) C→G、G→C 或 U→A 的碱基颠换。
 - (4) 编辑从 mRNA 的 3'→5'方向进行。
 2. RNA 编辑的生物学意义
 - (1) 通过编辑的 mRNA 具有翻译活性。
 - (2) 使该 mRNA 能被通读。
 - (3) 在一些转录物 5'末端可创造生成起始密码子 AUG, 以调节翻译活性。
 - (4) RNA 编辑可能与生物进化有关。
 - (5) RNA 编辑不偏离中心法则, 因为提供编辑的信息源仍然来源于 DNA 贮藏的遗传信息。

四、基因表达的控制

1. 基因表达控制的特点是在特定时间和特定细胞中激活特定的基因, 从而实现“预订”的、有序的分化发育过程。
2. 真核生物基因表达调控是通过多阶段水平实现的, 即转录前、转录水平、转录后、翻译和翻译后等五个水平。



轻松一刻

【不是叫你闻的】老师:“家长同志, 您应该好好给您儿子洗澡了, 没有一个同学愿意跟他坐在一起, 没有一个人忍受得了。”

家长:“这关您什么事? 我儿子是来学习的, 不是送来让您闻的, 他又不是薄荷花!”

第五节 人类基因组计划

一、人类基因组计划的概念

1. 人类基因组是人的所有遗传信息的总和。人类基因组包括两个相对独立而又相互关联的基因组:核基因组与线粒体基因组。
2. “人类基因组计划(HGP)”是20世纪90年代初开始的全球范围的全面研究人类基因组的重大科学项目。
3. HGP是美国科学家在1985年率先提出的,旨在阐明人类基因组DNA 3.2×10^9 个核苷酸的序列,发现所有人类基因并阐明其在染色体上的位置,破译人类全部遗传信息,使得人类第一次在分子水平上全面地认识自我。
4. HGP的整体目标是阐明人类遗传信息的组成和表达,为人类遗传多样性的研究提供基本数据,揭示1万余种人类单基因异常和上百种严重危害人类健康的多基因病的致病基因或者疾病易感基因,建立对各种基因病新的诊治方法,从而推动整个生命科学和医学领域发展。
5. HGP的基本任务是建立人类基因组的结构图谱,即遗传图、物理图、转录图与序列图,并在“制图-测序”的基础上鉴定人类的基因,绘出人类的基因图。
6. 从基因组学的范畴来说,从1990~2003年HGP的重点在于研究人类基因组的结构,属于基因组学的最基础的结构基因组学的研究。
7. HGP的科学意义是奠定了阐明人类所有基因功能的功能基因组学研究的基础。

二、结构基因组学

- | | | | |
|---------|---|---|--|
| (一) 遗传图 | { | 1. 遗传图又称“连锁图”。它是以具有遗传多态性的遗传标记作为“位标”,以遗传学距离为“图距”的基因组图。 | |
| | | 2. 遗传学距离以厘摩(cM)表示。 | |
| | | 3. 作为DNA的遗传标志是第一代标RFLP、第二代标志STR和第三代标志SNP。 | |
| | | 4. 两个标志之间的平均距离为0.7cM,人类基因组的遗传距离大小为3600cM。 | |
| (二) 物理图 | { | 1. 物理图是以一段已知核苷酸序列的DNA片段,称为序列标记部位(STS)为“位标”,以bp, kb和Mb作为图距的基因组图。 | |
| | | 2. 物理图的基本原理是把庞大的、无从下手的人类基因组先“敲碎”,再拼接,以便既能随意研究又能清楚地知道研究内容所处的染色体位置。 | |
| (三) 转录图 | { | 1. 转录图将最终成为基因图,如果获得了mRNA(或cDNA)序列,就获得了基因功能的主要部分。cDNA片段称为表达序列标记(EST)或“表达序列”图,即人类的“基因图”的雏形。 | |
| | | 2. 意义 | (1) 它能为估计人类基因的数目提供较为可靠的依据。 |
| | | | (2) 它提供的不同组织(空间)、不同发育阶段(时间)的基因表达的数目、种类及结构,特别是序列的信息。 |
| | | | (3) 提供了鉴定基因的探针,以EST就可从“全长cDNA文库”到全长cDNA,再进而从不同“基因组文库”中筛选全长的基因。 |
| | | | (4) 本身就有直接的经济价值,如作为基因诊断探针。 |



【DNA复制】

DNA复DNA, 双链解开各新配。

A-T、G-C对应补, 成链有赖聚合酶。

半旧半新两子链, 形若单轨分双轨。

- (四) 序列图 { 1. 序列图是人类基因组的核苷酸序列图,也就是分子水平的最高层次的、最详尽的物理图。
2. 测定的总长度约为 1m,由 30 多亿核苷酸组成的序列图是人类基因组计划中最为明确、最为艰巨的定量、定质(准确性)、定时的任务。

三、后基因组时代

1. 后基因组计划,即功能基因组学,就是在基因组的层次上,研究基因的表达、调控与功能。

2. 后基因组计划包括

- (1) 人类基因组多样性计划(HGDP):是研究各人群的基因组,比较不同人种、民族、族群基因组的差异,探讨人类进化的历史,研究不同人群间对疾病的易感性和抗性上的差异,为预防医学提供基础。
- (2) 比较基因组学:比较基因组学是指在基因组的层次上,比较不同基因组之间的异同。致病基因的鉴定、肿瘤“表达图”的构建,以及不同组织、不同时间的“基因图”的构建,都已属于比较基因组的范畴。而“人类基因组计划”中的“模式动物”基因组研究,更是比较基因组学的重要内容。
- (3) 工业基因组学:是研究基因组学的工业应用的学科。作为动物反应器来生产人类生物制品的转基因猪、牛、鸡都已问世。能够提供人体器官的转基因动物已在实验室进行尝试。在基因组层次上改良原有的遗传结构来培育新的动、植物品种也已取得可喜的进展。
- (4) 药物基因组学:是研究药物人体作用的遗传分布,以满足临床需要。遗传多样性对个体差异、临床症状的长短、费用和临床治疗的疗效等有决定因素,全基因组扫描可以用来寻找这些遗传多态性。得到影响药物作用的多态性后,可以优化药物设计和发现新化合物等。
- (5) 疾病基因组学:主要任务是分离重要疾病的致病基因与相关基因,以及确定其发病机制。近年来,心血管病、糖尿病、阿尔茨海默病(老年痴呆症)、精神分裂症等多基因疾病的发病率在中国不断增高,在大城市已接近西方国家水平。
- (6) 蛋白质组学:研究细胞或组织中基因组所表达的全部蛋白质,尤其是不同生命时期,或正常、或疾病、或给药前后的全部蛋白质的变化。

词汇与解释栏——扫荡医学词汇,添加虎争龙斗

deoxyribonucleic [di:'ɒksi,raɪbəu'nju:klɪ:ɪk] *adj.* 脱氧核糖

acid ['æsɪd] *n.* 酸; *adj.* 酸的,讽刺的

deoxyribonucleic acid DNA 脱氧核糖核酸

gene [dʒi:n] *n.* 基因,因子

sequence ['si:kwəns] *n.* 次序,顺序,序列; *seq* 跟[例, consequence 后果] + *ence* 名词后缀→跟着→按照顺序

simple-sequence DNA 简单序列

flanking sequence 侧翼序列



【兽中之王】老师问乔吉:“你知道什么是兽中之王吗?”

乔吉回答:“知道。是汤姆的爸爸。”

“为什么?”老师对这回答不满意。

“因为他爸爸是动物园的主管!”