

医学遗传学基础

主编:郑 红 李晓雯 陈 迪 程晓丽

主审:刘运卿

中国人口出版社

中国人口出版社

编 委 成 员

主审 刘运卿

主编 郑 红 李晓雯 陈 迪 程晓丽

编委 (按姓氏笔画为序)

左超成 刘运卿 刘 华 齐 华 陈 迪

李晓雯 杨如镜 连建华 宋国英 郑 红

胡佐芳 唐 文 高斐文 游文凤 程晓丽

前 言

随着医学科学的发展,医学遗传学已成为现代医学中的一个十分活跃的领域,并迅速向医学各学科渗透。遗传性疾病以及与遗传密切相关的恶性肿瘤、心血管疾病等已成为临床常见病多发病。作为医务工作者应该具备一定的遗传学基本理论知识和处理遗传病的基本技能。另一方面,控制人口数量,提高人口质量是我国计划生育工作的基本内容,应用遗传学的知识和技术,提高人们的健康素质则是医学遗传学的一项长远目标,因此即使是非专业人员也应对医学遗传学的基本理论和方法有所了解。本书系统介绍了医学遗传学的基础理论知识,同时兼顾临床医学实践的需要。既可供医学专科学子学习使用,也可供临床医师和计划生育工作者等有关科技人员阅读。

本书共分十二章,在编写过程中,力求内容丰富、重点突出、文字简炼、条理清晰。为了理论联系实际,书后附有实验技术以供参考。

本书参阅引用了部分公开发表刊物的图表和实例,为节省篇幅,不再另列参考书目。

由于编者水平有限,欠妥及错误之处在所难免。诚恳希望同行专家、使用本书的师生和广大读者提出宝贵意见。

编委会

1997年4月于郑州

目 录

第一章 绪论	(1)
第一节 医学遗传学的研究对象和任务	(1)
一 医学遗传学的分支学科	(1)
二 遗传病概述	(2)
三 医学遗传学在医学中的地位	(3)
第二节 医学遗传学发展史	(3)
第三节 遗传病的研究方法和技术	(4)
第二章 遗传的细胞学基础	(7)
第一节 细胞的形态	(7)
一 细胞的一般结构	(8)
二 膜相结构	(10)
三 非膜相结构	(16)
四 细胞核	(17)
第二节 细胞周期	(19)
一 间期的特点	(20)
二 丝裂期的特点	(21)
第三节 配子发生与减数分裂	(22)
一 配子发生	(22)
二 减数分裂	(24)
第三章 遗传的分子基础	(28)
第一节 核酸	(28)
一 核酸的化学组成和种类	(28)
二 DNA 的分子结构	(29)
三 DNA 的复制	(30)
四 RNA 的结构和功能	(31)
第二节 基因的结构	(32)
一 基因的概念	(32)
二 结构基因的分子结构	(32)
第三节 结构基因的表达	(33)
一 转录	(33)
二 翻译	(33)
三 中心法则	(37)
第四节 基因突变	(37)

一	基因突变的概念和基本特征	(37)
二	基因突变的种类	(38)
三	基因突变的表型效应	(39)
第四章	单基因遗传病	(42)
第一节	基因型和表现型	(42)
第二节	单基因性状的遗传	(42)
一	系谱的绘制及分析	(43)
二	常染色体显性遗传	(43)
三	常染色体隐性遗传	(49)
四	性连锁遗传	(51)
五	从性遗传和限性遗传	(54)
六	两种单基因性状的伴随遗传	(55)
第三节	遗传异质性	(56)
第五章	多基因遗传病	(58)
第一节	多基因遗传与数量性状	(58)
第二节	多基因假说与多基因遗传特点	(59)
一	多基因假说	(59)
二	多基因遗传特点	(59)
第三节	多基因遗传病	(60)
一	易患性变异与发病阈值	(60)
二	遗传度	(61)
三	多基因遗传病发病风险估计	(62)
第六章	染色体病	(65)
第一节	人类染色体及其正常核型	(65)
一	人类染色体的形态特征	(65)
二	人类的正常核型	(66)
第二节	人类的性别决定与性染色质	(69)
一	性别决定	(69)
二	性染色质	(69)
第三节	染色体畸变	(70)
一	染色体畸变的原因	(70)
二	染色体数目异常	(71)
三	染色体结构异常	(72)
第四节	染色体病	(74)
一	染色体病的一般症状	(74)
二	常见的染色体病	(75)
第七章	群体遗传学	(79)
第一节	基因频率与基因型频率	(79)

一	基因频率	(79)
二	基因型频率	(79)
第二节	遗传平衡定律	(79)
一	遗传平衡定律	(79)
二	等位基因频率计算	(80)
第三节	影响遗传平衡的因素	(82)
一	突变对基因频率的影响	(83)
二	选择对基因频率的影响	(83)
三	近亲婚配对基因频率的影响	(84)
第四节	遗传负荷	(86)
第八章	肿瘤遗传学	(87)
第一节	肿瘤发生中的遗传因素	(87)
一	肿瘤发病率的种族差异	(87)
二	肿瘤的家族聚集现象	(87)
三	单基因遗传的肿瘤	(88)
四	多基因遗传的肿瘤	(89)
五	染色体异常与肿瘤	(89)
六	肿瘤的遗传易感性	(91)
第二节	肿瘤发生的遗传机理	(91)
一	体细胞突变学说	(92)
二	二次突变论	(92)
三	染色体不平衡假说	(92)
四	基因外调节学说	(92)
五	癌基因学说	(92)
六	抑癌基因假说	(93)
七	肿瘤发生的多因素、多阶段	(94)
第九章	遗传病的检出与诊断	(95)
第一节	遗传病的检出	(95)
一	群体普查与家系调查	(95)
二	双生子法	(95)
三	伴随性状的研究	(96)
四	疾病组分分析	(97)
第二节	遗传病的诊断	(97)
一	临床症状和体征检查	(97)
二	系谱分析	(98)
三	细胞遗传学检查	(98)
四	基因产物分析	(99)
五	皮肤纹理分析	(100)

第十章 遗传病的防治.....	(104)
第一节 优生学.....	(104)
一 优生学的概念.....	(104)
二 优生学研究的内容.....	(104)
三 优生学的分类.....	(104)
第二节 遗传病的预防.....	(105)
一 遗传病的群体普查.....	(105)
二 环境保护与遗传病的预防.....	(105)
三 遗传携带者的检出.....	(106)
四 遗传咨询.....	(106)
五 婚姻及生育指导.....	(106)
六 产前诊断.....	(107)
第三节 遗传病的治疗原则.....	(110)
一 基因治疗.....	(110)
二 酶及代谢水平治疗.....	(110)
三 临床水平治疗.....	(111)
第十一章 遗传咨询.....	(112)
第一节 遗传咨询的对象.....	(112)
第二节 遗传咨询的内容.....	(112)
第三节 遗传咨询的步骤.....	(113)
一 遗传病的确诊及遗传方式的确定.....	(113)
二 遗传病的复发风险的计算.....	(113)
三 提出建议和对策.....	(118)
第四节 遗传咨询应注意的事项.....	(118)
第十二章 重组 DNA 技术及其在医学中的应用.....	(120)
第一节 重组 DNA 技术的基本方法.....	(120)
一 人工构建重组 DNA 分子.....	(120)
二 重组 DNA 导入宿主细胞.....	(122)
三 重组体的扩增、筛选、表达.....	(122)
第二节 重组 DNA 技术在医学中的应用.....	(123)
一 在基因定位中的应用.....	(123)
二 在制药工业中的应用.....	(123)
三 基因诊断.....	(123)
四 基因治疗.....	(127)
实验技术.....	(128)
实验一 显微镜结构和使用.....	(128)
实验二 细胞有丝分裂.....	(133)
实验三 小鼠骨髓细胞染色体制备与观察.....	(136)

实验四	人类染色体核型分析.....	(141)
实验五	人类染色体畸变与染色体病.....	(145)
实验六	人类性染色质检查与观察.....	(148)
实验七	人类 ABO 血型鉴定与遗传分析	(150)
实验八	正常人皮肤纹理分析.....	(152)

第一章 绪论

第一节 医学遗传学的研究对象和任务

医学遗传学(medical genetics)是研究人类疾病与遗传关系的一门学科,主要研究人类病理性状的遗传规律及其物质基础,通过研究人类疾病的发生发展与遗传因素的关系,提供诊断、预防和治疗遗传病的依据及手段。因此医学遗传学是由遗传病作为纽带把遗传学与医学结合起来的一门边缘学科。

医学遗传学不仅与免疫学、生物化学、微生物学、病理学、药理学、流行病学与基础医学关系密切,而且已渗透到放射科学、儿科学、眼科学、耳鼻喉科学、妇科学、法医学、神经病学和精神病学等临床各学科之中。

一、医学遗传学的分支学科

随着医学科学和生命科学的发展,从分子水平、细胞水平、个体水平和群体水平等各个不同层次研究医学遗传学的各种问题,使医学遗传学得到迅速发展,研究范围也逐渐拓展,已形成了多个分支学科:

人类细胞遗传学(human cytogenetics)用形态学的方法,从细胞角度研究人类染色体的结构和数目畸变类型及其与疾病的关系,以及人类染色体的精细结构、畸变发生机制及频率等。

医学细胞遗传学(medical cytogenetics)研究人类染色体的结构、畸变类型及其与疾病的关系。侧重研究染色体病与染色体畸变关系称临床细胞遗传学(clinical genetics)。探讨人群中染色体多态现象及染色体畸变类型和发生频率称群体细胞遗传学(population cytogenetics)。

人类生化遗传学(human biochemical genetics)主要研究人类基因的表达与蛋白质(酶)的合成,基因突变所致蛋白合成异常与遗传病发病机理等。

医学生化遗传学(medical biochemical genetics)从生物化学水平上研究血红蛋白病等分子病和苯丙酮尿症等先天性代谢缺陷的发病机理的学科。

人类分子遗传学(human molecular genetics)研究人类遗传物质的结构和功能、人体基因组序列测定、DNA 分析、基因诊断和基因治疗的科学。

医学分子遗传学(medical molecular genetics)从基因水平揭示各种遗传病的本质,从而完善基因诊断、预防、治疗遗传病的科学。

人类群体遗传学(human population genetics)研究人群中各种基因频率、基因型频率的分布及其规律,探讨影响群体中基因频率改变的因素。人类群体遗传学的临床应用称为遗传流行病学,它研究人群中各种遗传病的种类、发病率、传递方式、异质性、致病基因频率、携带者频率、突变率、遗传负荷及其影响因素,从而了解遗传病在人类群体中的流行动向,为预防、监测遗传病提供必要的依据。

免疫遗传学(immunogenetics)是研究基因、抗原、抗体和补体之间相互关系,以及正常和异常免疫反应的遗传机理和遗传方式的科学。

药物遗传学(pharmacogenetics)研究药物代谢的遗传差异和不同个体对药物反应的遗传机理,对临床上合理用药,减少不良反应有指导意义。

遗传毒理学(genetic toxicology)用遗传学的方法研究环境中各种化学物质(包括药品和食品)的遗传危害性和损伤机体的因素和检出方法,筛选出危害人类基因库的遗传毒性物质,阐明遗传毒性物质的致癌、致畸、致突变机理的一门学科。

肿瘤遗传学(cancer genetics, oncogenetics)是研究肿瘤发生与遗传关系的学科。与肿瘤发生有关的遗传机理很复杂,如视网膜母细胞瘤属单基因遗传;慢性粒细胞白血病属染色体病,而大多数肿瘤属体细胞遗传病。从分子水平探讨肿瘤的发生机理,发现癌基因和肿瘤抑制基因,为人类攻克肿瘤奠定了坚实基础。

体细胞遗传学(somatic cell genetics)是以体外培养的细胞为材料进行遗传学研究的学科。由于体细胞在体外适当培养条件下可大量增殖并可进行人工杂交,可以克服人类遗传学研究中存在的人类世代长、子代数少和不能进行有目的婚配等困难。该学科主要研究内容有细胞培养、细胞杂交、人类基因定位和基因转移技术等。

辐射遗传学(radiation genetics)研究各种电离辐射对遗传物质的损伤及其监测和预防。电离辐射包括天然辐射(如宇宙辐射和地球辐射)和人工辐射(如核爆炸、放射治疗和放射诊断等)两类。辐射遗传研究的重要内容是评价本底辐射和人工辐射引起的遗传效应,建立起有效措施,保护人类遗传物质免受辐射损害。

行为遗传学(behavior genetics)是研究人类智力、个性、身高、体重等性状及癫痫、躁狂抑郁症、精神分裂症等异常行为的学科。行为性状多属于多基因遗传。

优生学(eugenics)是以遗传为基础,研究并提出有效的社会措施,以降低人群中有害基因的频率,逐步消除有害基因,保持和增加有利基因频率,并创造条件促进优秀素质的充分发展,从而改进人群遗传素质的科学。

基因工程(genetics engineering)也称 DNA 重组技术,是指把生物中的 DNA(目的基因)经过与载体结合导入受体细胞中,使目的基因在受体细胞中表达为新的遗传性状。DNA 重组技术为人类遗传病和根治提供科学根据。

二、遗传病概述

遗传病是指生殖细胞或受精卵的遗传物质发生突变或畸变所引起的疾病。遗传病往往具有垂直传递的特点。因为肿瘤细胞内发现 DNA 的特异性克隆性改变,肿瘤细胞的子细胞也是肿瘤细胞,所以肿瘤是一种体细胞遗传病,这与生殖细胞或受精卵的遗传物质发生改变所发生的遗传病有所区别。由于遗传方式的不同,遗传病发生的年龄和亲子发病的数目比例也各有不同。一卵双生高于二卵双生的同病率。

先天性疾病虽然多是遗传病,并不能把先天性疾病统称为遗传病。先天性疾病是指婴儿出生就表现出来的疾病。如孕早期感染风疹病毒引起的婴儿患先天性心脏病或先天性白内障,药物引起的畸胎、产伤等都是先天性疾病。

家族性疾病是指表现出有家族聚集现象的疾病。尽管大多数的遗传病表现有家族性,但家族性疾病并不都是遗传病,如饮食中缺乏维生素 A 可使一家多个成员患夜盲症,而

夜盲症却不是遗传病。

三、医学遗传学在医学中的地位

目前传染病、营养缺乏病和由环境因素引起的疾病已基本得到控制,遗传病和由遗传与环境共同作用所致的疾病已成为临床常见多发病。某些疾病的病因、发病机理、预防和治理等问题用遗传学的理论和方法可以得到解决,所以医学遗传学已成为医学中十分重要的学科。遗传病严重威胁人类的生命和健康,影响人口素质的提高,医学遗传学在人类与疾病斗争中发挥着越来越重要的作用。

据统计,1994年单基因病及异常性状已有6678种。1990年发现的染色体异常已达734种,多基因病有100多种,有300余种遗传病伴有智力低下,1300多种严重危害人类健康。

人群中约有0.5%~1%的人患染色体病,4%~8%的人患单基因病,15%~25%的人患多基因病。总计约有1/4以上的人受遗传病所累。

我国每年约有1500万~2000万婴儿出生,其中有1%~2%患出生缺陷,出生缺陷中有80%是遗传因素引起的。总计在活产儿中有4%~5%为遗传所致的缺陷。

肿瘤、糖尿病、先天性心脏病、原发性高血压、动脉粥样硬化、冠心病、支气管哮喘和精神分裂症等,现已证实为遗传病。我国各类精神病患者达1000万以上,其中精神分裂症患者500万以上。遗传病目前一般不能根治,往往危害终生,严重影响寿命,遗传病所造成的寿命缩短是心血管疾病的4.5倍,脑溢血的10倍,癌症的6倍。随着这类疾病病因的阐明,人们将从环境和遗传两个方面提出根治对策。

染色体异常是不孕、不育的主要原因之一,平均每10对夫妇中有一对出现原发不育。早孕前半期出现的自发流产中约60%是染色体异常造成的,早孕后半期自发流产中15%~20%是由染色体异常所致,中孕期间的流产10%也是由染色体异常造成的。反复自发流产、死产和原因不明的新生儿死亡中,双亲之一为平衡易位的风险高达20%。

遗传学在现代医学中的地位可以从诺贝尔奖获得情况中反映出来:从1933年首次给遗传学方面的科研成果奖到1995年颁发的60次奖中,遗传学及相关的学科成果占了21次,为获奖次数的35%。

从以上几个方面反映了该学科的重要性,作为一个医务工作者应对遗传病有足够认识,了解和掌握遗传病的检出、诊断、遗传方式、预防和治疗的原则,以便更好地开展防病治病工作。同时应对分子水平的研究更上一层楼。医学遗传学在现代生物学领域中已有非常重要的地位,被誉为现代医学的五大支柱课之一。

第二节 医学遗传学发展史

早在公元二世纪犹太教法典中规定男孩出生要作“割礼”术(阴茎包皮环切术),有的男孩手术出血不止而死亡,他们发现了血友病,而且知道病来自健康的母亲。18世纪中期法国的Maupertuis研究了白化病和多指的遗传现象,并提出了遗传粒子的看法。1814年Joseph Adams出版了《论临床所见疾病的遗传可能性》一书,是近代有关遗传病的最

早的系统论述,内容涉及先天性疾病,家族性疾病同遗传病之间的差别,遗传病同发病年龄、环境促发因子、近亲结婚之间的关系等,全面触及了遗传病的一些基本问题。1883年 Galton 提出“优生学”这一概念。1886年 Mendel 用豌豆做杂交实验,揭示了生物性状的分离和独立分配两个遗传基本规律。1903年 Sutton 和 Boveri 各自提出了染色体学说,认为染色体携带遗传因子。1901年 Morgan 用果蝇作实验发现了基因连锁和互换规律。1905年 Farabee 首次报道了人类的某些疾病如短指畸形的遗传符合孟德尔定律。1908年数学家 Hardy 和医生 Weinberg 通过各自独立的研究提出 Hardy-Weinberg 定律即遗传平衡法则,奠定了人类群体遗传的理论基础。1900年 Landsteiner 发现了人类红细胞 ABO 血型。1924年 Bernstein 提出了 ABO 血型遗传的复等位基因假说,标志着免疫学和遗传的一个分支免疫遗传学的诞生。1902年 Garrod 对尿黑酸尿症进行研究,他称之为先天性代谢缺陷。1941年 Beadle 和 Tatum 通过红色链孢霉育种实验提出了“一个基因一种酶”的概念。1952年 Cori 证实糖原累积病 I 型肝细胞中缺乏葡萄糖-6-磷酸脱氢酶。1953年 Jervis 发现苯丙酮尿症缺乏苯丙氨酸羟化酶。这类疾病现称为遗传性酶缺陷或遗传性酶病,数百种遗传性酶病几乎都是隐性遗传病。1949年 Pauling 在研究镰形细胞贫血病时发现电泳慢速的 HbS,提出蛋白质分子的遗传性变异可引起一类疾病,称之为分子病,使人类生化遗传学得到进一步发展。

1952年美籍华人徐道觉和 Hughes 建立了低渗制片技术,1956年 Levan 使用秋水仙碱获得更多中期分裂相,使得染色体制备技术得到了进一步发展,确认了人的染色体为 46 条。1970年 Caspersson 等应用特殊的处理方法使每条染色体显示出了特征性的带型(显带技术)是染色体研究上的一个重大突破,不仅能够准确辨认每条染色体,而且能够观察到染色体上的细微变化。1978年 Yunis 将显带技术进一步发展,使带型更加精细(高分辨显带技术),标志着人类染色体研究进入了新的阶段。

1978年, Y. W. Kan 第一次将重组 DNA 技术应用于遗传病的研究,从而开创了遗传病研究以及预防的新里程,直接从 DNA 水平研究遗传性疾病的发病机制,进行遗传病的基因诊断和基因治疗。DNA 聚合酶链式反应(PCR)技术,酵母人工染色体(YAC)技术和快速 DNA 序列测定技术等的出现和应用,对人类基因组全部 DNA 序列的分析有了必要的手段。基因诊断、基因治疗已成为现代医学的热门课题,必将对人类健康和生物医学的发展产生重大影响。

40~50 年代我国已进行了一些遗传病和临床病例报告,实验研究始于 60 年代,1962 年项维和吴旻绘制了中国人核型图。1963 年报告了血红蛋白病和葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)的一批研究成果。1978 年中国遗传学会的成立及 1979 年全国第一次人类医学遗传学论文报告会的召开,1986 年中华医学会医学遗传学会成立并且有了“中华医学遗传学杂志”会刊,促进和加速了我国医学遗传学的发展。90 年参与了基因组计划和新的致病基因的克隆,标志着我国基因治疗研究跨入了世界先进行列。

第三节 遗传病的研究方法和技术

群体筛查法,又称群体遗传学调查或遗传病流行病学调查,用一种或几种高效、简便、

准确的方法对一定范围内的人群进行遗传或性状的调查,以了解某种遗传病的发病率和致病基因频率;确定遗传病的预防和治疗对象;筛出隐性遗传病杂合子携带者;判断某种疾病是否与遗传因素有关。

群体调查的内容可以分为以下几个方面:群体基本资料,包括群体结构、家庭结构、不同年龄的性比等。生育状况,包括多胎率、死亡率、早产与死产率、新生儿死亡率、婴幼儿死亡率、流产史等。近婚情况,包括近亲婚配率、近亲婚配类型、平均近婚系数、近亲婚配子女的健康状况等。异族通婚情况,异族通婚率及子女健康的关系,人体测量资料,包括身高、坐高、腿长、骨盆宽、指距、眼距、乳头距等。人体特征,包括内眦赘皮、眼色、发色、蒙古胎记等。发育与寿命,包括初潮年龄、绝经年龄、寿命等。智商测验,遗传疾病的发病率,染色体多态性、化验、影像检查等。

家系调查,即在同一疾病患者的各级亲属中进行发病率的调查分析。遗传病往往有家族倾向或家族聚集现象,可通过对某种疾病在患者各级亲属的发病率与一般群体发病率进行比较,从而判断该病是否与遗传有关,如与遗传有关,则患者亲属总发病率应高于一般群体发病率或对照的非患者亲属发病率,且一级亲属(父母、同胞、子女)>二级亲属(祖父母、孙子女、叔舅姨姑、侄甥)>三级亲属(堂表兄妹、曾祖父母等)>一般人群,同时还应排除环境因素对亲属发病率的影响(比较血缘亲属与非血缘亲属的发病率,患者寄养子女与养母亲子女间的发病率)。

系谱分析,即对遗传病患者家族各成员的发病情况进行详细调查,再以特定的符号格式绘制成反映家族各成员相互关系和发病情况的图解,然后根据孟德尔定律对各成员的表现型和基因型进行分析,判断某病是单基因病还是多基因病,并可探讨遗传异质性,还常用于遗传咨询中发病风险的估计、遗传病的诊断及产前诊断。

双生子法是一项重要的人类和医学遗传学研究方法。双生子可分为单卵双生(monozygotic twin, MZ)和双卵双生(dizygotic twin, DZ)两种。MZ是由一个受精卵经第一次卵裂后,每个子细胞各自发育成一个个体的,他们的性别必然相同,遗传特性及表型特征也基本相同。DZ是由两个卵细胞分别各与一个精子受精而发育成的个体,其性别不一定一致,遗传特性与同胞兄弟姐妹相似。可以从相貌特征、皮纹、血型、同功酶型、血清型、特别是HLA型鉴定两种双生子。比较MZ和DZ中某种疾病或某症状发生的一致性可以估计遗传因素对疾病发生中所起作用的大小。

$$\text{发病一致率(\%)} = \frac{\text{同病双生子对数}}{\text{总双生子(MZ或DZ)对数}} \times 100$$

一致率高的说明遗传因素在疾病发生中起作用大。

在体质形态上具有共同遗传特征(如肤色、发色、发形、眼色等)的人群称为人种(种族)。各个种族的基因库彼此不同。世界上有6种重要的种族,即高加索人(白种人)、黑种人、亚洲蒙古种人、美洲印第安人、澳大利亚种人和巴斯克种人。不同种族的肤色、发色、身材等外形特征及血型、HLA型、PTC味觉等性状的基因频率均不相同,说明不同的遗传基础。某种疾病的发病率、临床表现、发病年龄和性别、合并症等在不同的种族中有显著差异,则应考虑该病与遗传有关。种族差异调查最好在种族混杂居住地区进行,以排除环境因素对调查结果的影响。中国人鼻咽癌的发病较白种人高,美国的华人中鼻咽癌的发

病率比当地美国人高 34 倍,已证明鼻咽癌与 HLA-B_{w40} 相关联。

疾病组分分析是对比较复杂的一些疾病研究其与遗传因素的关系,将疾病分解成不同的组分进行研究,如果证明所研究的疾病组分受遗传控制,则可认为这种疾病也受遗传因素控制,如动脉粥样硬化症可对其高血脂、高血压、动脉壁通透性的研究即属疾病组分分析研究。伴随性状是指两种同时出现的性状,如某一疾病常伴随另一已确定的由遗传决定的性状或疾病同时出现,则说明该病与遗传有关。一是基因连锁关系,例如血友病 A、G6PD 和红绿色盲的基因位点都在 Xq28, Rh 血型阳性与椭圆形红细胞增多症的基因位点十分接近,分别在 1P35 和 1P32。另一种是遗传关联,是某性状与已知的遗传性状进行关联性观察,即两种遗传上无关的性状非随机同时出现,如 O 血型者十二指肠溃疡病发病率较其血型高 30%~40%。HLA-B₂₇ 与强直性脊柱炎,HLA-B₈ 与慢性活动性肝炎都相关联。

遗传疾病动物模型的建立、染色体分析、离体细胞研究都是常用的遗传疾病研究方法。

(刘运卿)

第二章 遗传的细胞学基础

细胞是人体的基本结构单位和功能单位。一个成年人体约有 1800 万亿个细胞,每个细胞就贮存着该个体的全部遗传信息,因此,细胞学知识就构成了遗传学的基础。

第一节 细胞的形态

细胞的形态多种多样,但是对一种细胞来说形态多是固定的,并且,细胞的形态总是与其功能相适应,例如肌细胞呈长梭形,适应于收缩活动;血细胞多呈圆形或圆饼形,便于在血管中运行;神经细胞具有许多突起,易于感受刺激,传导兴奋。(图 2—1)

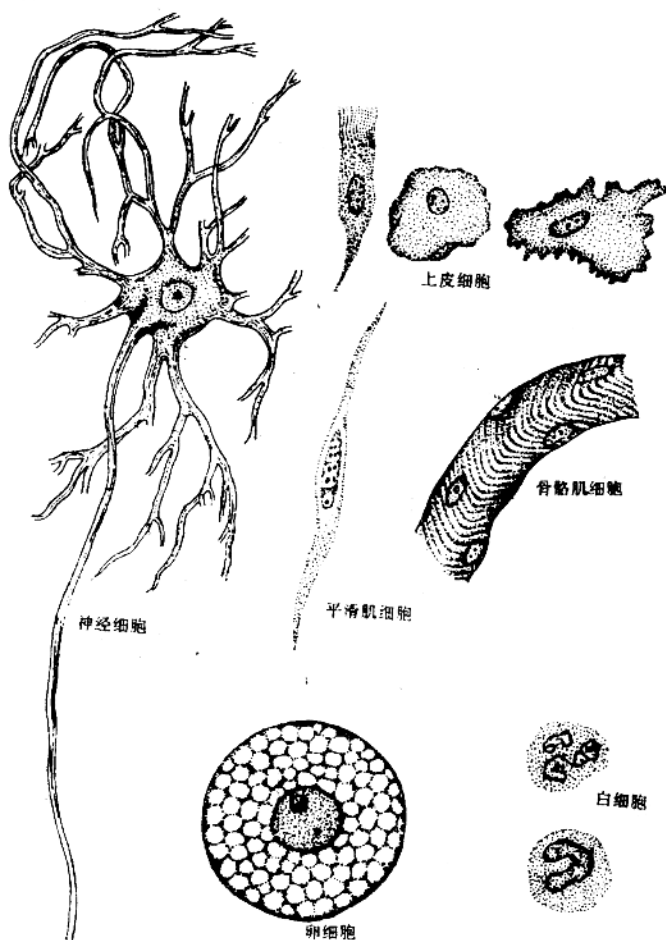


图 2—1 各种细胞的不同形态

(自南京医学院组织胚胎学教研组等, 1963)

一、细胞的一般结构

细胞一般可分为两大类,即原核细胞(prokaryotic cell)和真核细胞(eukaryotic cell)。原核细胞是指在细胞外部有质膜包围,仅有少数简单的细胞器。细胞内含有核物质(DNA),没有核膜包围,因此不能把核物质集中到一定的区域内形成一定的“核”,称为拟核(图 2—2)如细菌(bacteria)和支原体(mycoplasma)等。

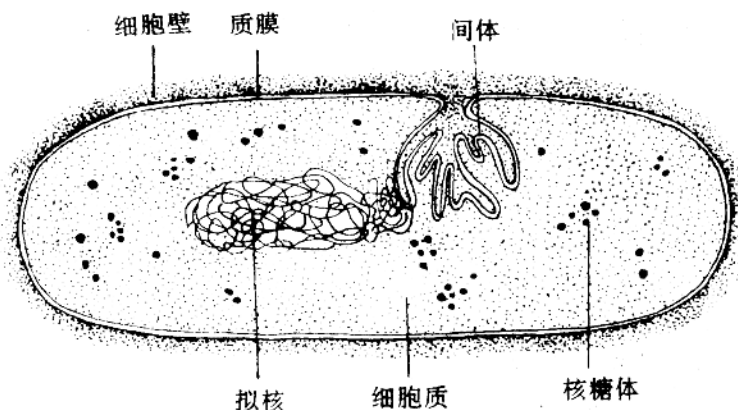


图 2—2 原核细胞模式图,细菌

(自 C. J. Flickinger 等, 1979)

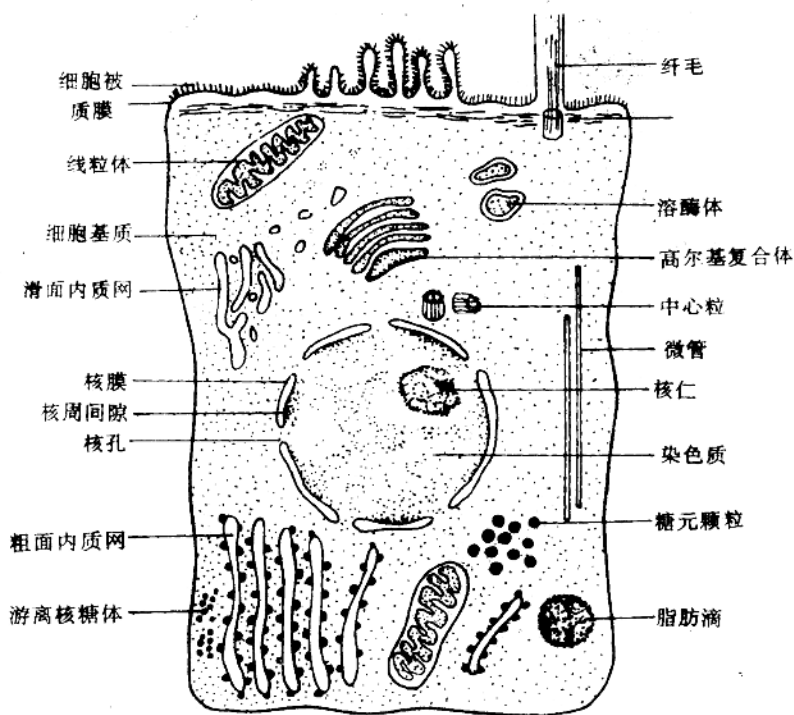


图 2—3 真核细胞模式图

真核细胞是指原核细胞发展到出现了核的结构,称为真核细胞(图 2—3)。真核细胞的主要特征是细胞内的区域化和膜性细胞器的形成。因此,真核细胞的出现为细胞内各种代谢提供了理想的环境,即在细胞内能更加迅速地、有条不紊地同时进行各种代谢反应。

关于细胞的结构,过去在光学显微镜下,一直将细胞的结构分为三部分:即细胞膜(cell membrane)、细胞质(cytoplasm)和细胞核(nucleus)。但在电镜下观察细胞的结构,就将其分为膜相结构(membranous structure)和非膜相结构(nonmembranous structure)两大类(表 2—1)。

表 2—1 光镜下及电镜下的动物细胞结构分类

光 镜 下		电 镜 下	
细 胞 膜	质 膜		细胞膜(质膜)
			线粒体
	线粒体	膜相结构	高尔基复合体
	高尔基复合体		内质网
细胞质			溶酶体
	中 心 体		微体(过氧化物体)
			核膜
	细胞基质		核糖体
			中心体
	核 膜		微管
			微丝
	核 仁	非膜相结构	中等纤维
细 胞 核			微梁网格系统
	染色质(染色体)		细胞基质
			核仁
	核基质		染色体(染色质)
			核基质

细胞内各种膜相结构的膜,都具有相似的基本结构形式,在电镜下高度放大,可以清晰地看到,膜是由三层结构组成的,两层致密的深色带位于两侧,其厚度约为 20 埃;中间一层疏松的浅色带,其厚度平均约为 35 埃,三层的总厚度约为 75 埃。现在一般都把这三层结构形式作为一个单位,称为单位膜(unit membrane)。细胞内各种膜结构都是在单位膜的基础上形成的。