

国外优秀教材

P R I N C I P L E S O F
M E D I C A L G E N E T I C S

医学遗传学原理

第二版

T. D. 盖莱哈特
〔美〕F. S. 柯林斯 著
D. 金斯伯格
孙开来 等 译



科学出版社

医学遗传学原理

[美]T.D. 盖莱哈特 F.S. 柯林斯 D. 金斯伯格 著
孙开来 等 译

科学出版社

2001

内 容 简 介

近年来人类分子细胞遗传学迅猛发展,尤其在人类基因组计划方面取得了重大成就。本书运用这些新成就,结合遗传学基本理论,系统而有重点地阐述了遗传学在医学中的重要作用;基因和染色体的结构与功能;群体遗传学与多基因遗传;现代分子生物学各种技术;人类疾病的细胞与分子遗传学机理;致病基因的定位与克隆;人类基因组学;临床遗传学;癌遗传学与基因治疗等章节。书后还附有每章的问题与答案,有助于加深对内容的理解。

本书是世界著名的遗传学家,美国 NIH 人类基因组研究所主任 F.S. Collins 和密歇根大学 T.D. Gelehrter 教授等编著的医学遗传学名著《医学遗传学原理》的第二版,译文较好地保持了原书的风格,是一本值得推荐的教科书和参考用书。适合作为医科院校的本科教材,也可供临床医生和医学遗传学研究人员及相关研究人员参考使用。

This is a translation of

Principles of Medical Genetics, Second Edition

Thomas D. Gelehrter, Francis S. Collins, David Ginsberg

Copyright © 1998 Williams & Wilkins

Published by arrangement with Lippincott Williams & Wilkins Inc., U.S.A.

* 本书中提供了一些药物使用的明确指示、不良反应、剂量和给药时间等,但这些都有可能发生变化。强烈建议读者仔细阅读药品包装上由其制造商提供的数据和治疗说明。

图书在版编目(CIP)数据

医学遗传学原理/(美)盖莱哈特(Gelehrter, T.D.) (美)柯林斯(Collins, F.S.),
(美)金斯伯格(Ginsburg, D.)著;孙开来等译. - 北京:科学出版社, 2001.2
ISBN 7-03-008746-1

I. 医… II. ①盖…②柯…③金…④孙… III. 医学遗传学 IV. R394

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2000)第 68301 号

科学出版社 出版

北京东黄城根北街 16 号
邮政编码:100717

新蕾印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

2001 年 2 月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

2001 年 2 月第一次印刷 印张: 25 插页: 2

印数: 1—5 000 字数: 568 000

定价: 42.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈环伟〉)

译者名单

主 译:孙开来

副主译:熊第志 赵彦艳

译 者 (依姓氏笔画为序):

马鸣超	王 敏	王红杨
付 浩	吕晶玉	孙开来
孙秀菊	孙 森	李福才
邱广蓉	邱广斌	房 凯
赵 震	赵彦艳	贺 光
康 宁	曹 慧	富伟能
熊第志		

中译本序

很高兴也很荣幸应邀为《医学遗传学原理》中译本作序。谨代表我的合作者 Thomas Gelehrter 和 David Ginsburg, 祝贺孙博士和他的同事们完成了这项翻译工作, 使中国的医学生和卫生保健专业人员更易理解遗传医学这个迅速发展领域的原理。仅在短短的几年中, 遗传学从一门神秘的学科发展成为生物医学研究中主要的科学。在未来的几十年中, 遗传学在医学的主流实践中将显示突出的作用。因此, 每位医生必须熟知这个领域的原理, 并准备将其应用于医治繁多病种的患者。

作为国际人类基因组计划的结果, 遗传学在过去的十年中有着引人注目的快速进展。2000 年 6 月宣布了覆盖人类 DNA 90% 的“工作草图”已经完成。更值得高兴的是, 这项工作世界各地 16 个中心共同完成的。他们孜孜不倦地工作, 极其快速地取得大量数据, 并在每天将这些信息输送到公共区域。为此作出历史性里程碑贡献的 6 个国家之中, 就有中国。因此, 您的国家应当分享这一重大成就所带来的荣誉。

为了大家的利益, 我希望中译本的读者能够理解遗传学变革在所有医学领域的巨大潜能, 并将有助于在中国使这些可能前景变为现实。



Francis S. Collins

医学博士, 理学博士

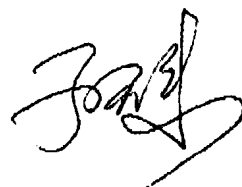
美国卫生研究院人类基因组研究所所长

译者序

《医学遗传学原理》一书的中译本出版了。这是我国医学遗传学教育的一个重要事情。此书自 1991 年问世后,我们就采用为我校七年制和英语医学班的教材。多年来的教学实践,我们体会到这是一本很好的医学遗传学教科书。我们也曾向国内医学院校推荐此书,许多单位也采用为教科书或参考书。作者对遗传学的基本理论知识紧密结合医学实践作了深入而精确的论述。通过疾病来阐述遗传学的基本原理是此书的最主要特色。1998 年的第二版又补充了近年来细胞和分子遗传学进展的新成果,特别是人类基因组计划取得巨大的成就,使医学遗传学已成为医学中发展最快的学科,也是现代医生和医务人员必修之课。正如 Collins 在为中译本所写序言中指出:“在未来的几十年中,遗传学在医学的主流实践中将显示突出的作用。”

中译本的出版得到科学出版社生物编辑部的大力支持。特别是原著作者之一,世界著名遗传学家,美国国立卫生研究院国家人类基因组研究所主任 F.S.Collins 博士代表三位作者为中译本撰写了序言,这无疑是对我们也是对我国医学遗传学界的巨大鼓励。中译本的问世,也是中国医科大学医学遗传学教研室全体师生共同努力学习的成果。由于我们水平有限,译文难免有错误之处,敬请医学遗传学界的专家和同志们予以指正。

我们希望《医学遗传学原理》一书中译本的出版将对我国医学遗传学教育的普及与提高起到促进作用。



孙开来

2000 年 10 月

目 录

中译本序

译者序

第二版序言

第一版序言

第一章 遗传学在医学中的作用	(1)
第二章 基因和染色体的结构和功能	(8)
第三章 孟德尔式遗传	(24)
第四章 群体遗传学和多因素遗传	(45)
第五章 分子遗传学:基因结构、调节和操作	(63)
第六章 人类疾病的分子遗传学——血红蛋白病	(92)
第七章 人类疾病的生化和分子遗传学	(117)
第八章 细胞遗传学	(149)
第九章 人类基因组解剖学:基因定位、连锁及定位克隆	(190)
第十章 人类基因组计划	(227)
第十一章 癌遗传学	(238)
第十二章 临床遗传学	(266)
第十三章 基因治疗	(303)
第十四章 伦理的思考	(320)
词汇表	(331)
问题和答案	(346)

第一章 遗传学在医学中的作用

大自然运行的轨迹万一有显露她脱离常轨之处,那正是她更易于展露其神秘之处;欲要推进医学朝着正确的实践方向发展,最好的方法也莫过于潜心通过仔细研究稀罕病例来揭示普遍的自然规律了。因为,人们业已发现,在几乎所有的事物中,它们所蕴涵的普遍适用的特性,除非我们失去了拥有它们的权利,或者它们在某些方面自乱阵脚,否则我们是很难察觉这些特性的。

——William Harvey, 1657

人们对遗传因素在人类疾病发生中的作用的认知,促使临床遗传学成为医学中发展最迅速的学科之一。随着在发达国家营养性和传染性疾病的明显减少,人们对人类疾病的遗传因素的决定作用愈加重视;业已证明,重大疾病如冠状动脉疾病、糖尿病、高血压和主要精神病的病因具有重要遗传因素。与此同时,分子遗传学和基因定位的进展促进了基础遗传学理论知识的爆炸性发展。已鉴定大约 600 个染色体的基因座,在每个位点上都有一个或多个特异的致病性突变;许多这些新资料的信息资源被直接应用于深入阐明疾病的发病机制和完善病人的诊断和治疗。更恰当地讲,遗传学这些新进展的重大贡献就在于预防和(或)防止疾病,这一方向必然是现代医学的焦点。检测个体发病风险的遗传筛选、完善的遗传诊断、遗传咨询和产前诊断都是新的遗传学知识在现代医学实践的应用。基因治疗试验也已经开始应用于治疗特异性疾病,并将对未来的临床医学产生巨大影响。最近,医学遗传学已成为美国医学专业委员会的第 24 个成员,这是在 12 年内所认识的第一个新专业。鉴于遗传学对预防和防止临床疾病的贡献越来越大,遗传服务一定能成为任何一个新的健康保险计划的一个组成部分。

一、遗传病的影响

与普通的观念相反,许多遗传病并非罕见,而且实际上是多种疾病和死亡的重要原因。遗传病从个体上看是稀少的,但从整体上看却是发病率和死亡率的一个主要原因。大约有 3% 的孕产婴儿患有明显遗传病,或者有跛足、智力低下等出生缺陷,或者夭折。在不列颠哥伦比亚省,对一百多万 25 岁以下个体的调查显示至少 1/20 个体患有由重要遗传因素造成的严重疾病。许多遗传病的慢性特征给病人、家庭和整个社会带来了沉重的医疗、经济和精神负担。

在英国,对 1 200 多名住院儿童死因的两项调查显示,遗传性疾病占死亡率的 38% ~ 42% (表 1-1)。在北美的两项调查发现,近 17 000 名住院儿童中明显的遗传性疾病占

表 1-1 英联邦中幼儿死亡中的遗传成分*

死亡原因	纽卡斯尔	伦 敦
染色体的	2.5%	} 12.0%
单基因的	8.5%	
多基因的	31.0%	25.5%
非遗传的/未知的	58.0%	62.5%
总死亡数	1041	200

* 引自1. Robert DF, Chavez J, Court SDM: The genetic component in child mortality. Arch Dis Child 45: 33 ~ 38, 1970.

2. Carter CO: Changing patterns in the causes of death at the Hospital for Sick Children. Great Ormond St J 11: 65 ~ 68, 1956.

5% ~ 10%。如果把与遗传因素相关的疾病包括在内,则有三分之一到一半以上的患儿为遗传性疾病(表 1-2)。而且,遗传病患者住院次数和时间均增加。虽然在成人中由遗传引发的疾病发病率还不清楚,但估计至少 10% 的住院成年病人为遗传性疾病。因此,遗传性疾病确实造成了严重的经济和医疗负担。

表 1-2 北美医院儿科就诊患者中遗传病所占有的百分率*

原 因	西雅图	蒙特利尔
染色体的	0.6%	0.4%
单基因的	3.9%	6.9%
多基因的	48.9%	29.0%
非遗传的	46.6%	63.7%
就诊总数	4 115	12 801

* 引自1. Hall JC, Powers EK, McIlvaine RT, Ean VH: The frequency and financial burden of genetic disease in a pediatric hospital. Am J Med Genet 1:417 ~ 436, 1978.

2. Scriver CR, Neal JL, Saginur R, Clow A: The frequency of genetic diseases and congenital malformation among patients in a pediatric hospital. Can Med Assoc J 108: 1111 ~ 1115, 1973.

除了外伤,“非遗传性”一词就成了误称,因为难以想像任一疾病是完全非遗传的。任何个体的发育取决于遗传和环境因素的相互作用。在整个发育过程中,遗传因子尽管表达各异,但从妊娠开始就一直存在,而环境影响在不断变化。由于所有人体健康和疾病的改变在某种程度上都具遗传性,因此所有疾病都是遗传性的。曾经有人认为传染性疾病是非遗传性疾病的鲜明例证,因为已经确定了该病的特异外源性病原体。然而,现已知道许多宿主防御因子是由遗传决定的,它们在感染易感性以及对传染源的免疫应答方面起着十分重要作用。因此,即使是有明确的外源性病因的疾病,遗传因素仍起关键作用。这种理论可更精妙地解释像酒精中毒这样常见问题的原因。

遗传因素在人类变异和疾病中的作用特点和作用程度是人类遗传学和医学遗传学领域的研究内容。鉴定疾病的易感遗传因子以及具有遗传易感素质的个体是发现疾病重要环境因素的有力手段。

但看起来有些矛盾的是,鉴定疾病的遗传因子最重要的益处之一并非是其具有基因治疗的潜力(尽管那可以成为一个激动人心的希望),更多的是对遗传易感个体采取环境监控,把握治疗和预防机会。

二、遗传病的主要类型

遗传性疾病通常分为三大类:染色体病、单基因病和多基因或多因素病。人类癌症分子基础研究的最新进展需要增加第四类,即体细胞遗传缺陷。每一类将在下面简单地讨论并在以后的每一章节更深入地详述。

(一) 染色体病

这类疾病是由于整条染色体或部分染色体的增加或缺失所致,将在第八章详细论述。因为每条染色体有数万个基因,所以染色体病的体征通常十分明显,大多数染色体病的特征为生长迟缓、智力低下和各种身体异常。临床上典型的染色体异常约占初生儿的1%,住院儿童的1%,死亡儿童的2.5%。失去或获得整条染色体一般难以存活,是自然流产或夭折的主要原因。染色体异常几乎占自然流产的一半,约15%的妊娠已知以流产告终,这样看来1/4的胎儿可能出现染色体异常。因此,染色体疾病的主要影响发生在出生前(图1-1)。

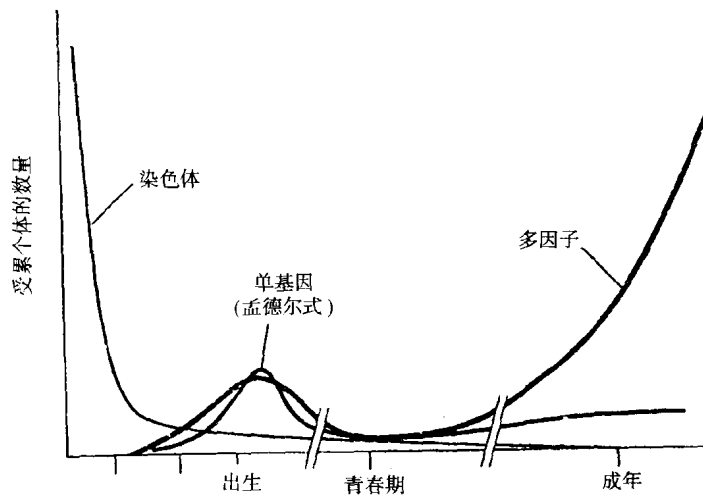


图1-1 主要类型遗传疾病的表达年龄。该模式图显示了患有染色体疾病、单基因疾病和多因素遗传疾病的患者产前和出生后的不同阶段的相对数量。

主要染色体疾病的典型例子是Down综合征,由21三体型所致,即21号染色体有三个拷贝,而不是通常的两个。这种疾病约占活婴的1/800,且随着孕妇年龄增长而增加。Down综合征表现为生长迟缓,不同程度的但多为严重的智力低下以及身体异常,包括上斜眼,过去曾不幸地称为“蒙古症”。其中与之相关的大多数先天畸形为先天性心脏缺陷,这是Down综合征儿童死亡的主要原因。21三体型也明显降低了胎儿的宫内存活率,而受累胎儿多数自然流产。Down综合征是在人类中发现的第一个染色体病,并且首次表明染色体物质的改变可引起智力低下和严重的先天异常。Down综合征也是最先进行羊

水穿刺产前诊断的疾病之一。

(二) 单基因病

单基因病是由单个基因突变所致,严重影响患者的健康。正如所料,单基因病是按单纯的孟德尔方式遗传(见第三章),所以又称为孟德尔疾病。现在约有 4 000 多个不同的疾病确定为单基因病,以常染色体显性、常染色体隐性或 X 连锁方式遗传。其中某些疾病将在以后的章节详细论述。单基因病占儿科住院人数和儿童死亡率的 5%~10%。尽管单基因病在成人中的重要性正在逐渐受到重视,但它主要发生在新生儿和幼儿阶段(图 1-1)。虽然许多单基因病比较罕见,但有些却很普遍并危害健康。家族性高胆固醇血症有较高的早期冠状动脉疾病发病风险,发病率约 1/500。家族性乳腺癌和遗传性结肠癌的发病率约为 1/300。在美国每 400 个黑人中有 1 人患镰状细胞贫血,每 2 000 个白人中有 1 人患囊性纤维化。镰状细胞贫血是第一个在分子水平上确定的遗传性疾病,它的研究成为现代分子遗传学应用于临床疾病的一个模型。这足以证明单基因病是分子遗传学进展对了解和治疗疾病作出重大贡献的领域。

线粒体染色体上的基因同核染色体上基因一样也能发生突变。线粒体疾病通常影响神经和肌肉的能量产生,在细胞衰老中起作用。这些疾病以一种独特的母系方式遗传,将在第三章进行讨论。

(三) 多基因或多因素疾病

这类疾病是由多个基因相互作用所致,其中一些可能起主要作用,但多数为相对微弱作用。这类疾病既是最常见的又是最不了解的人类遗传性疾病。掌握常见慢性疾病的遗传学基础代表了当代医学遗传学所面临的挑战。这种多基因疾病包括成年的常见疾病如糖尿病、高血压、冠状动脉疾病和精神分裂症,还包括常见的先天缺陷如唇裂、腭裂和许多先天性心脏病。这些疾病占儿科住院的 25%~50%,约占儿童病死率的 25%~35%。许多这类疾病的长期性可能对成人造成沉重负担。因此,多基因病在新生儿和成人时期的临床影响都是非常重大的(图 1-1)。从理论上说,探索几个或众多基因间累加效应或相互作用而导致疾病易感性以及适当环境因素的影响,具有一定挑战性。希望分子遗传学方法、基因定位和遗传流行病的结合将有助于疾病特异性的遗传因子和决定疾病易感性的遗传异质性的鉴定。相互作用如何引起疾病的模式,确定遗传因子性质及其在这些疾病中作用的方法将在第四章和第九章中讨论。

(四) 体细胞遗传病

体细胞遗传病同上述三大类疾病不同点在于三大类疾病的遗传异常是在人体所有细胞包括生殖细胞(精子和卵子)的 DNA 中并能传递给下一代,而体细胞遗传疾病只在特异的体细胞中发生。体细胞遗传病的一个范例是癌,其恶性表型的发展通常是控制细胞

生长的基因发生突变所致。现已清楚,所有人类癌症都是 DNA 突变所致,使其成为最常见的遗传病。导致癌的各种遗传机制将在第十一章讨论。

三、遗传学与医学的相互渗透

几十年来,遗传学基础学科和医学临床学科一直是双向相互作用并且成果累累。在其早期阶段,遗传学倾向于植物和动物饲养,属昆虫学家的范畴,而并非医生的领域。孟德尔在 19 世纪 60 年代通过豌豆实验已能系统地表达基因概念。他采取计划交配,并观察数代,发现了决定性因素,而这在人类研究中是难以获得的。同样,Thomas Hunt Morgan 和其他人利用果蝇的传代期短和基因组相对简单(同哺乳动物相比)的特点,对果蝇(*Drosophila melanogaster*)进行研究,获益很大。然而,人类遗传学萌发于 20 世纪初,对一些重要理论的认识和探索要比其他物种更深奥。群体遗传学、多态性的研究(第九章)和生化遗传学(第七章)就是突出的例证。近几年,这种趋势仍在继续,新学科层出不穷。正如第十一章要论述的那样,人类肿瘤遗传学的新领域表明人类细胞携带一组基因叫“癌基因”,另一组叫“肿瘤抑制基因”。它们在正常情况下参与形成失控的生长方式。这些基因的某些突变能使生长方式失控,我们认为是癌症。癌基因和肿瘤抑制基因的发现已证明了在癌症、病毒学和遗传学之间的一种不曾预料的联系,并把生物学和生化学的不同领域联系起来。许多癌症同特定的染色体重排有关,这也是重要的诊断和预后指标。克隆这些断裂点区域可以发现一些新的基因,并对正常和异常生长调控机制有更好的了解。而且,已经鉴定的几个癌基因或肿瘤抑制基因的遗传性突变可能导致出生缺陷而不是癌!最后,在家族性癌综合征中起作用的基因的克隆和鉴定揭示了在细胞生长的调控过程中的一些鲜为人知的步骤。例如,神经纤维增生症 I 型基因的克隆(第三章和第九章中讨论)得出一个惊人的发现:这个基因不只是肿瘤抑制基因,而且它的产物神经纤维素在涉及癌基因 *RAS* 和鸟苷三磷酸酶的正常生化信号传导通路中起关键作用!

因此,医学的成就已促使遗传学和基础生物学的不断深化发展。在另一方面,遗传学研究对医学的贡献甚至更为明显。在当今科技医疗保健系统中,我们很容易忘记医学在其大部分历史进程中是一个描述性的学科。虽然描述方法对于决定疾病的自然病史和记述各种治疗策略的效果是很有价值的,但医学上极为重要的进展却通常来自于对更为基础的科学原理的阐明和随后应用于临床实践。医学遗传学在最基本水平,即基因本身,研究人类疾病。因此,遗传学上的发展自然地临床医学具有深远影响,而且这些影响将持续增长。

一个首要例子是分子病的概念,它是由 Pauling 根据镰状细胞贫血第一次提出的。这种疾病在西非作为一种持续一生的,能引起贫血、骨骼、关节和腹部疼痛的疾病已经被认识几百年了,但其实际病因却一直不清,直到 1910 年芝加哥的一个心脏病学家 James Herrick 首次发现在受累个体中存在异常形态的红细胞。四十年后,Pauling 证明了镰状细胞贫血患者血红蛋白的电泳特性与正常血红蛋白不同,而且受累儿童的父母显示出既有正常的,又有异常的血红蛋白。1956 年 Ingram 利用肽链指纹技术显示出这种差异是由于血红蛋白 β 链第 6 位的谷氨酸被缬氨酸替代所致。随后,在核苷酸水平确认突变是 T 代替

A 的单个碱基置换,而且现在可根据 DNA 分析进行产前诊断(详见第六章)。这样一种严重的和临床上复杂的疾病,只是由 30 亿个核苷酸中的一个核苷酸改变所致,这样的事实在前几个世纪却不能凭借那些成为医学特征的描述性方法所预测出来。这一事实有力地证明了把遗传学方法应用到医学上是极有意义的。它还表明了一个重要事实:单个基因变化能对多个器官系统具有复杂的临床效应。医学遗传学因此是一个宽广的学科,与其他所有临床学科有很大范围的重叠。

血红蛋白的例子还证明了第二个事实:突变的研究能对结构功能关系产生更透彻深入的认识。随着对镰状血红蛋白的描述,我们现在认识到它的破坏性是由于有利于血红蛋白在细胞内多聚化造成的。接着,又有 300 多个其他突变血红蛋白被描述。其中有些可能位于血红蛋白多肽链的非关键部位,没有功能上的后果;另一些位于血红素结合部位附近,能导致血红蛋白分子所携带的铁氧化(高铁血红蛋白症)。那些影响高(低)氧亲和力的平衡的突变能产生高亲和力的血红蛋白,不易释放氧。通过确定这些不同情况的突变位点,珠蛋白分子各个部位的功能作用开始显示出来。其他遗传病如葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症、囊性纤维化、甲型和乙型血友病的详细分子水平分析结果证明这些疾病都类似地存在复杂的基因突变,可以改变或破坏相关基因产物的功能。

血红蛋白的研究对于我们了解人类生物学所作出的贡献难以言表,这也正是用这本教材的一整章(第六章)来讲述它的原因。它还揭示了另一个重要的道理:对一个特定的基因-蛋白系统进行仔细研究所学到的东西能使我们更好了解其他系统。

分子医学的概念不断地拓宽。例如,冠状动脉疾病是西方世界一个主要死亡原因。人们注意到高血清胆固醇与冠状动脉血栓形成风险增高的相关性已经有几十年了,但其遗传模式和导致胆固醇增高的代谢途径仍不清楚。具有高胆固醇水平的家族成员皮肤和肌腱内有胆固醇沉积,而且突发心脏病的危险性极高(见第七章)。Goldstein 和 Brown 集中对这类占心脏病 5% 的家族进行研究,证明细胞表面存在一个富含胆固醇的脂蛋白受体,称为低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL),还发现这类患者存在 LDL 受体缺陷。用遗传方法阐明其重要的代谢途径对于我们了解胆固醇代谢和普通动脉硬化的原因有很大帮助。甚至不仅如此,它还扩展了我们对细胞表面受体生物学的整个现象的理解,包括这些受体是如何合成的,是如何定位在细胞膜上的,又是如何将它们的配体携带入细胞内部(这个过程称为受体介导的胞吞作用)。

这个例子还表明了另一重要方面,就是在本章开头引语中 William Harvey 清楚认识到的:对罕见遗传突变的研究可以对理解正常功能提供有力的途径。在现代医学中可以发现这种方法获得成功的许多例子。

四、小 结

几年前,仅几所医学院校开设医学遗传学课程。今天,大多医学生都得到医学遗传学的直接教授,而且这种重视有增加的趋势。医学遗传学与临床医学、医学遗传学与其提供的许多医学科学基础之间的直接关系使对这个领域的了解成为现代医生所必需的。幸运的是,掌握本书着重教授的一系列基本原理就可以应付复杂情况了。对于有许多东

西要记忆的医学生来说,遗传学可以成为一种极受欢迎的小憩——一个真正理性的、逻辑的、令人满意的学科。我们生活在一个遗传学发明的年代,同 500 年前的哥伦布和他当代的探险家和制图员一样令人激动。我们对人种遗传多样性的兴趣逐渐增加,使我们强调个体的特性。对疾病遗传基础的深入了解将对疾病预防起核心作用,这也是未来医学的焦点。

推 荐 读 物

Harvey W, quoted by Garrod A. The lesson of rare maladies. *Lancet* 1928; 1: 1055 ~ 1066.

McKusick VA. Medical Genetics. A 40-year perspective on the evolution of a medical specialty from a basic science. *JAMA* 1993; 270:2351 ~ 2356.

Motulsky AG. Michael Brown and Joseph Goldstein. The 1985 Nobel Prize in Physiology or Medicine. *Science* 1986; 231: 126 ~ 129.

Neel JV. Physician to the gene pool. Genetic lessons and other stories. New York: J Wiley & Sons, 1994.

Stamatoyannopoulos G, Nienhuis AW, Majerus PW, Varmus H. The molecular basis of blood disease. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1994.

Weatherall DJ. The new genetics and clinical practice. 3rd ed. New York: Oxford Univ Press, 1991.

第二章 基因和染色体的结构和功能

明后天我和 Crick 将寄一篇短文给《自然》杂志,提出我们的(DNA)结构可能的模型,同时强调它的暂定特征和目前尚缺乏支持它的证据。即使错了,我认为也很重要,因为它提供由互补链组成一种结构的具体例子。如果这种模型正确,那么我想关于 DNA 以自我复制的方式,我们会做出些小贡献。

——James Watson, 1953 年 3 月 12 日给 Max Delbrück 的信

为说明人类遗传学基本原理,我们必须从 DNA 开始。DNA 即脱氧核糖核酸,是生命的基本分子。精巧的人类基因组 DNA 编码着指导人类细胞生长、分裂、分化成特定的结构以及细胞对环境变化反应的所有指令。而且,所有遗传病的基础根本上都是建立在 DNA 序列的变化之上。总体上,对 DNA 及其组装形成的染色体的结构和功能的了解是医学遗传学和医学的基础,尤其当这些领域已经从描述性科学转向分子科学时。

本书的一些读者可能对本章及下章的内容已经很熟悉了。然而,本章之所以包含这些基本的内容,是因为考虑到对医学遗传学感兴趣的读者具有不同的背景。

一、DNA 是遗传物质

从 19 世纪 60 年代开始,人们就已经知道染色体含有 DNA 并引起遗传性状。但在 20 世纪较早年代,大多数生物学家都比较熟悉可能提供信息的蛋白质及其 20 个氨基酸的构件,因而倾向于认为染色体的蛋白质成分才是真正的遗传物质。直到由引起肺炎的肺炎球菌提供了一种遗传分子的生物学鉴定的发展才解决了这个问题。引起人类疾病的肺炎球菌是光滑的、发光的、有黏膜的菌落,而不致病的肺炎球菌外表粗糙(现在已经知道归因于是否存在或缺乏厚的多糖细胞壁)。活着的粗糙型细菌与经热处理杀死的光滑型菌落混合后,就能使一小部分转化为光滑型。1944 年, Avery、Macleod、McCarty 等通过研究这种“转化因子”的性质确切地证明了这种“转化因子”的本质并不是蛋白质而是 DNA。这个基本的研究提供了一个新的基本范例并使遗传学进入现代革命的时期。

二、DNA 的结构

由于证明 DNA 本身携带遗传信息,在第二次世界大战末期,一些实验室把注意力转向 DNA 的物理结构。1953 年, Watson 和 Crick 应用 Wilkins 和 Franklin 精细的 X 射线晶体衍射分析数据推测出 DNA 的正确结构(图 2-1)。人们对 DNA 自身是一个长的多聚体并

不感到惊奇,但谁也没有预想到 DNA 是由相互逆向的两条链缠绕而成。

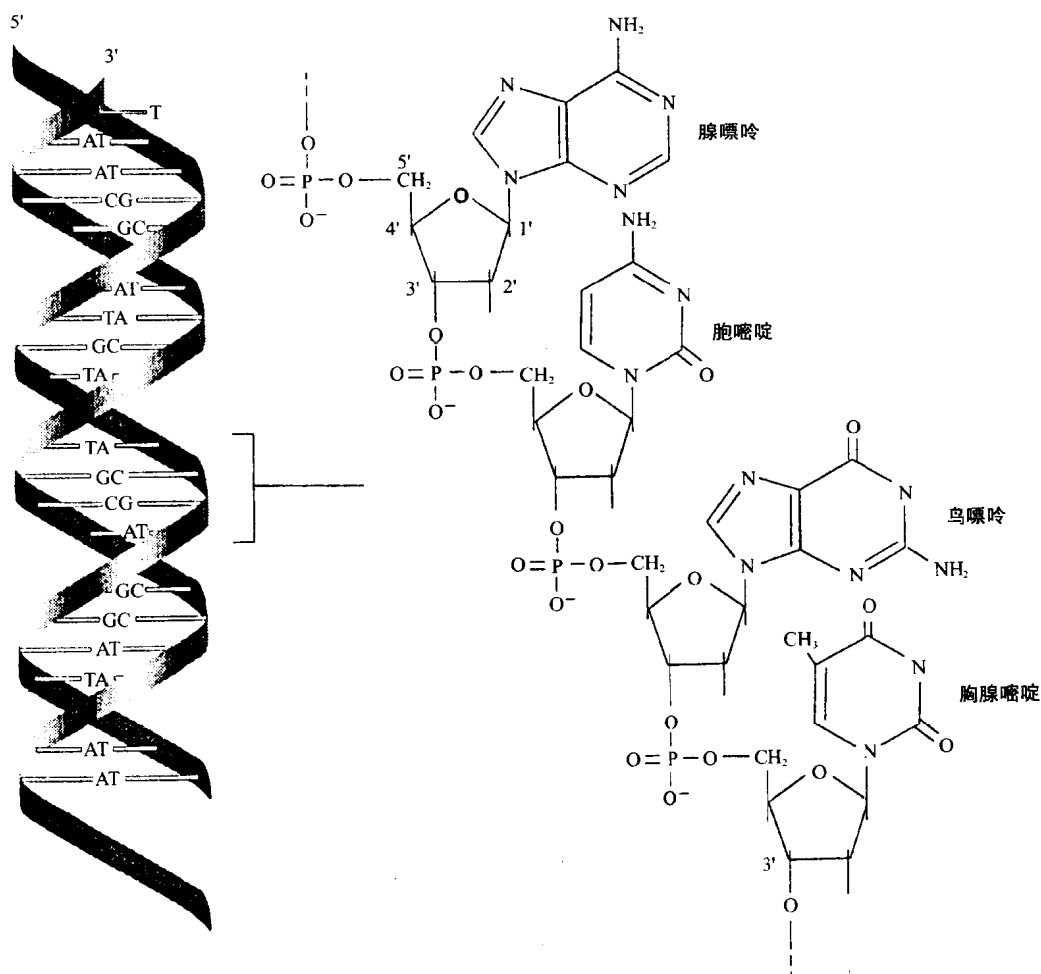


图 2-1 DNA 结构。左侧为 DNA 双螺旋的示意图,条带代表糖-磷酸骨架,碱基排列在中间。注意 A 总是与 T 配对,G 总是与 C 配对。右侧为一条链上 4 个核苷酸的扩展图示,表示 5'-ACGT-3' 序列的全部化学结构(一个核苷酸由一个糖、一个磷酸及附着的一个碱基组成)。注意 5' 和 3' 的标志用来表示 DNA 链的极性,指的是一个脱氧核糖环上碳的序号。

DNA 的分子结构以图解描述如图 2-1 和图 2-2(空间模型),由双螺旋组成。双螺旋每条链的“骨架”由不变顺序糖-磷酸-糖-磷酸的多聚体构成,糖为脱氧核糖,磷酸通过酯键与其 5' 和 3' 羟基相连。糖环的 1' 位与含有氮的四种“碱基”之一相连。其中两个是嘌呤碱基,即腺嘌呤(A)和鸟嘌呤(G);另外两个是稍小一些的嘧啶碱基,即胞嘧啶(C)和胸腺嘧啶(T)。Watson 和 Crick 正确地推测出碱基几乎像一堆硬币一样,以每 $3.4\text{\AA}$ 相隔平铺于双螺旋内部。双螺旋结通过 A 和 T 碱基、G 和 C 碱基之间所形成的氢键相结合,其中每一个称为“碱基对”(base pair)(图 2-3)。因此 DNA 双链是“互补”的,若一条链为 5'-ATGCCAG-3',那么另一条链一定是 5'-CTGGCAT-3',这 7 个碱基对(bp)完全的双链结构

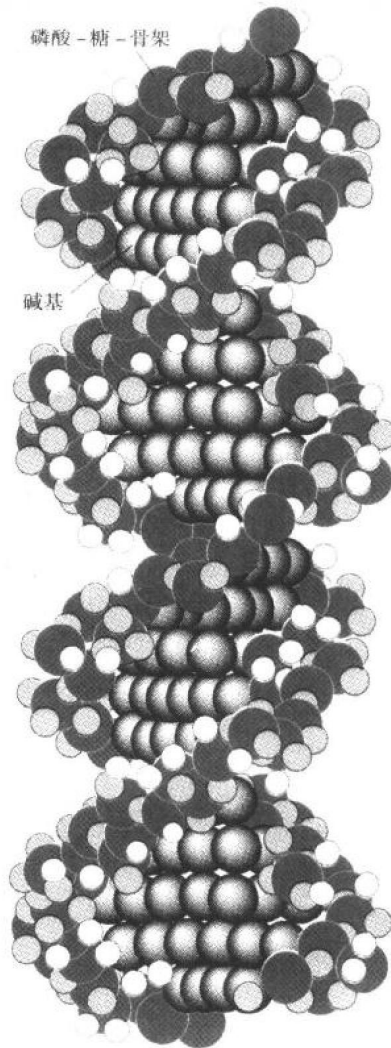


图 2-2 DNA 的空间模型。

如下：

5'-ATGCCAG-3'

3'-TACGCTC-5'

这种 A 与 T、G 与 C 的配对解释了 Chargaff 原则的基础，在 DNA 结构阐明以前就已推测出这一原则，该原则指出在一个特定物种的 DNA 中，A 和 T 碱基的百分率相同，G 和 C 的百分率也相同。

应该仔细地指明这种结构的若干特征：

1. 根据 DNA 链中碱基的序列，它提供了储存和编码大量信息的方法。若一个分子长 N 个碱基，那么可能有 4^N 可能的排列序列。一个生物体的全部 DNA 序列含有它的全部遗传信息，称为基因组。最小病毒的基因组只有几千个碱基对，仅含有少数基因。然而，若沿着进化树前进，则基因组的大小及复杂性以非线性方式增加，从细菌的 4×10^6 bp