

生物学研究概说

# 人类遗传学

〔英〕 J. H. 爱德华兹 著



科学出版社

## 内 容 简 介

本书是 J. M. 阿什沃思主编的《生物学研究概说》丛书之一。书中主要讨论了人类的遗传、变异及人为的选择作用;并对遗传机制和这一机制可能的失灵及其导致疾病的方式提供了一个初步的介绍。

本书可供医学及遗传学科研工作者及大专院校有关师生参考。

J. H. Edwards  
Outline Studies in Biology  
HUMAN GENETICS  
Chapman and Hall 1978

· 生物学研究概说 ·

### 人 类 遗 传 学

〔英〕 J. H. 爱德华兹 著

曾 泓 译

吴 旻 校

责任编辑 蒋伯宁

科学出版社出版

北京朝阳门内大街 137 号

中国科学院印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

\*

1981 年 9 月第 一 版 开本: 787×1092 1/32

1981 年 9 月第一次印刷 印张: 3 5/8

印数: 0001—11,550 字数: 81,000

统一书号: 13031·1678

本社书号: 2301·13—10

定价: 0.60 元

# 目 录

|                    |     |
|--------------------|-----|
| 导言.....            | 1   |
| 第一章 遗传的单位.....     | 3   |
| 第二章 染色体.....       | 13  |
| 第三章 基因的本质.....     | 22  |
| 第四章 孟德尔遗传式的变异..... | 27  |
| 第五章 整体性遗传.....     | 41  |
| 第六章 防御系统的疾病.....   | 49  |
| 第七章 其它疾病.....      | 57  |
| 第八章 人为选择作用.....    | 63  |
| 第九章 突变和疾病.....     | 74  |
| 第十章 另一些课题.....     | 81  |
| 建议进一步阅读的书刊.....    | 101 |
| 名词解释.....          | 106 |

## 导 言

很早以前人们就意识到孩子总是像他们的父母，这种现象对于《创世纪》的作者们无疑是很明显的，大概对于荷马史诗的听众们也是不言而喻的。

但是，对于表现出的这种相似性的机制，以及自然环境或象教育和医药等这些人为环境，对这种天生的变异的增强或压抑作用的程度怎样，则在这一机制的几个主要环节被发现和阐明之前，人们是一无所知的。

在人类遗传学中，正如在天文学中一样，人们对自己的过去和将来的自发好奇心，导致了广泛和多样的信仰：从天圆地方的宇宙观和相信占星术到认为智力、行为和疾病与生物上的亲子关系无关等等。

本书目的在于对遗传的机制和这一机制可能的失灵及其导致疾病的方式，作一初步介绍。

本书重点在于讨论人类遗传学，但由于人的基本遗传机理与其他哺乳动物并无很大差别，因此我们也希望它对那些主要兴趣在于其它动物（小鼠或牲畜）的人们也会有些帮助。本书是在伯明翰大学对医科学生讲课的教材基础上编写的，其中包括了 Alan McDermott 博士所讲授的细胞遗传学。他本人也参加了这套丛书的编写工作。

总的来说，本书使用的方法是机械论和演绎法，着重介绍具有自体生殖和自我复制特点的遗传因子的必然结果。这些因子，在 1978 年，我们可以认为它们的存在确实是已被“承认”了。

本书不是用通常的方法来发展主题的,因为从传统上讲,医科学学生的学习都是从解剖室开始的,从明显可见的到看不见的结构。但是现在看来时机已经成熟,我们也可以象讲授几何学、天文学、物理学和化学一样,先确定一些最基本的成分,从这些基本成分开始,象孩子玩积木一样,不断发展直至构成具有不证自明性质的公认的结构来。

## 第一章 遗传的单位

一个简单的遗传模型是这样的：假设存在大量的遗传单位，每一个单位决定某种特征，例如眼睛的颜色；或者决定一个特征的某一部分，例如使身高增加百分之一腕尺。这些单位在受精的时候融合，在繁殖时分开。这种模型的概念在早期的遗传研究工作中就有所体现，它足以解释父母和孩子之间的相似性。

但是这种遗传单位的融合学说无法解释兄弟姐妹之间的差异，或者说无法解释遗传性变异的持续性。在孟德尔的模型中，这些单位被他称之为因子。这些因子在受精到受孕之间并不融合，它们被完整地、独立地传下去，每个单位都有一半的机会进入每个配子。孟德尔模型同以上模型的重要区别在于：只有这些单位的效应有时会被“融合”。也就是有这样一种模型，其中不变的遗传单位可以维持一个稳定的遗传变异，它能解释孩子们之间的相似性和相异性，也能象孟德尔那样解释豌豆后代的相似性和相异性。

孟德尔同时还提出了基因效应不相等的概念，当接受了两个不同的因子时，由于其中之一的效应大大地压倒另一个，以致使后者完全不表现出来。孟德尔称这种效应为显性和隐性，并用这两个词来形容这些因子。

他首先引入用大小写字母代表遗传因子并以大写表示显性的方法。他引用图（图 1.1）来表示“因子”及其产生的“效果”。

在这种图表中，两个配子可以组成各种可能的等位基因

|      |   | 雌性配子 |    |
|------|---|------|----|
|      |   | A    | a  |
| 雄性配子 | A | AA   | Aa |
|      | a | aA   | aa |

图 1.1 孟德尔图。

对，也可以反过来从所有可能的基因对中推导出两类配子 (a 和 A)。但产生出来的配子和参与受精的配子不同，前者当然或者都是精子或者都是卵子。

孟德尔把这些现象总结为两个“定律”。第一定律说的是：一个有机体所产生的任何一个配子都有相等的机会携有组成这个有机体的雄性或雌性配子所提供的遗传因子。也就是说，遗传物质均等地分裂，Bateson 故意把这个字错译成分离，因为他不接受这一过程是被动的说法。孟德尔第二定律认为一对对基因位点也是相互独立地传递下去的。但这一定律仅适合于那些并未因位于同一条染色体上而被机械地联系在一起。也就是说，那些是不连锁的位点。所有的高等生物都有许多染色体，因此大部分的位点都是不连锁的。

在受精后，A 和 a 两个因子共存。当 A 是显性且 A 的效应之表达不依赖于 a 时，带有 AA，Aa 和 aA 的个体之间从外表上是无法区分的。

孟德尔的模型在一个无名杂志上发表了 40 年后，直到本世纪初才得到了广泛的使用。最初认为这个模型无法解释分级的或称连续的遗传变异，例如身高。但 Fisher 在 1918 年发表的论文表明，一个由很多独立因子构成的模型能够精确地解释人类身高的遗传问题。从而改变了过去对这个模型的看法。

英格兰的医生 Garrod 曾认为，这种因子的本质是所谓“酵素”的制造者，而后“一个基因一种酶”的学说，则在用一种

称为链孢霉 (*Neurospora*) 的真菌所做的实验中直接地证明了。光学显微镜和电子显微镜的发展,对遗传决定子或称因子及其产物的分离,检测和鉴定方法的进步为我们提供一个精密的遗传因素级系,其中孟德尔的因子,现在称之为“基因”,可以认为是蛋白质合成的一个单位。由于每一个基因都有其位置或位点,同时一个基因又往往以几种形式存在(即等位基因),所以最好是尽量避免使用“基因”这个字,因为它常常被含糊地既用来表示位点又用来表示等位基因。应该使用位点和等位基因的提法。图 1.2 表示遗传因素的级系,其中的数字不是很准确的(人类的单倍体有 23 条染色体,小鼠有 20 条。从数量上看赤麂的染色体最少,只有 7 条;而犀牛最多,有 80 条)。在方法的精确度范围内,所有哺乳动物都有数量相同的

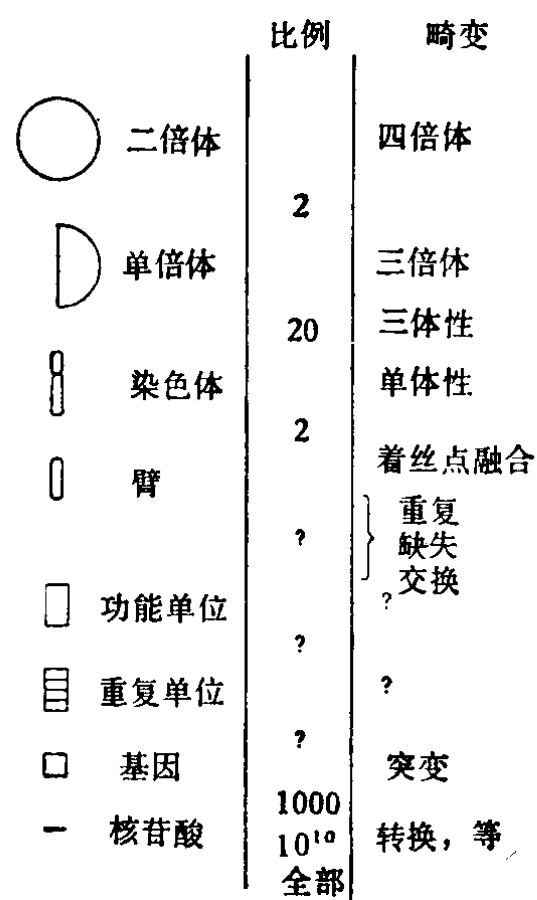


图 1.2 遗传的级系。

DNA，即每个配子中含  $3-4 \times 10^9$  核苷酸对。

另外，还有一些由各种不同的 DNA 所构成的，未知其来源及功能的遗传成分。它们无规律地分布于主要类型的 DNA 之中。在人类这些部分大约占全部 DNA 的 3%，在小鼠大约占 10%。这些 DNA 在相近的种系之间变化很大，它的发现是过去 10 年中遗传学的主要成就之一。

这一部分 DNA 被称为随体 DNA。因为在超速离心时它们总是沉降在主要类型 DNA 近旁。我们知道遗传物质中的 4 种核苷酸各自具有不同的分子量，而随体 DNA 中所含的 4 种核苷酸的比例与主要 DNA 不同。本书不准备继续深入讨论它们，因为目前还不太了解它们与正常或病态变异之间的关系，甚至我们还不太清楚它们是否是必不可少的或具有某些功能。它们不同于那些已经属于生命的巧妙的寄生物\*。

在象线粒体这样的细胞器中也发现了自身复制的 DNA 成分。由于对它们的变异所造成的后果一无所知，这里我们也将不去考虑它们。看来，线粒体是真实繁殖的，虽然许多而如果不是绝大多数，与线粒体有关的酶是在细胞核 DNA 上编码的。如果不是全部那也有大多数的线粒体是来自母方的。目前还不清楚是否精子尾根部的少数线粒体在受精后能存活下来。

## 1.1 核 苷 酸

DNA 的构成成分，如同拉链一样，也有一个个的单位，这就是碱基。这些碱基和与其相反的碱基配对，并由脱氧核糖

---

\* 指病毒。——译者

骨架把它们串在一起。在这个脱氧核糖链上，相邻的脱氧核糖是由磷酸键连接的。一条拉链只含有 2 种连接程式，凸起和凹陷，它们相间排列，每个拉链单位既有一个凸起也有一个凹陷。假如这样一个单位一面是平的，另一面或是凸起或是凹陷，这就可以构成一种简单的结构。这个结构中 2 条链可以分开，然后各自通过与一些散在备用的单位按凹凸关系结合，就可重新组成 2 条完全相同的拉链。这一过程可以无限地重复下去。对于有  $n$  个单位的拉链来说，将会有  $2^n$  种不同的变异形式。

遗传密码有 4 种不同的组成成分：腺嘌呤、胸腺嘧啶、鸟嘌呤和胞嘧啶。或分别写作 A、T、G、C。因为胸腺嘧啶和胞嘧啶具有嘧啶碱基(一个环)，而腺嘌呤和鸟嘌呤是嘌呤碱基(两个环)，所以前者较小。我们可以把它们记作：

AtGc

这里使用一般不常用的小写字表示嘧啶。含有一个嘌呤碱基的核苷酸和含有一个嘧啶碱基的核苷酸可以配成一个核苷酸对。配对时形成的键的数目也有所不同；在胞嘧啶和鸟嘌呤之间有 3 条氢键，而腺嘌呤和胸腺嘧啶之间只有 2 条。因此我们可以把密码写成：

AtGc      粗体字表示以 3 条氢键相连。

只有当所有的对子的总长度都一样（即因为嘌呤和嘧啶的大小不同，所以配对时要大小搭配），同时对子之间的氢键数目也都相等时，才可能有稳定的配对。这样当确定一条链：

AtGcG\* Atct,

另一条链就是：

tAcGctAG\*\*A,

---

\*、\*\* 原文为 g，应改为 G。——译者

因此每一条链都是可以复制的。如果复制品再复制的话,又会产生出最初的原型。复制意味着与原型相反的拷贝。这如同印刷和摄影一样,而不是繁殖的同意语。这就构成了遗传密码,由  $n$  个核苷酸所组成的密码其信息量可高达  $4^n$  种不同可能性所含有的信息。或者,如果用“比特”表示则是  $2^n$  比特(“比特”是在 2 种可能性中选择 1 种时所含的信息量)。

我们可以把这种结构看作是一条拉链扣,或一架梯子。这个梯子的横档是碱基对,它们的支持物是由磷酸酯键连接的骨架。这个梯子盘绕成螺旋,即是双螺旋。对于初等水平说来,遗传分子的性质足以用一条拉链或梯子的模型来概括。

## 1.2 基 因

核苷酸的顺序既可以通过它的变化(梯子的横档)来表达信息,也可以通过它们之间一致的磷酸二酯键连接保持连贯。在那些具有裸露染色体(或称染色线)的生物中,基因是以染色线片断中所含有的信息来规定的,而不是象早期提出的“念珠”模型那样,是以某种结构为基础的独特功能单位。

尽管并无任何证据表明基因之间有任何结构上的不连续性。为了方便起见,还是使用位点这个字来表示这种功能单位的位置。

所谓基因之间的不连续性指的是表现在功能水平上而言的,因为一条连续的遗传分子(DNA)指导着一系列不连续的氨基酸链的合成。

我们可以把基因定义为编码蛋白质的单位。通常蛋白质都含有 200—300 氨基酸,或者是这样大小的肽链的复合物。确定一个氨基酸需要 3 个核苷酸,所以除去起始密码、终止密码和一些未知功能的编码外,合成一条蛋白质肽链大约需要

600—900 个核苷酸。家兔血红蛋白的编码要比其所含 150 个氨基酸所需的 450 个核苷酸编码，至少长 200 个核苷酸。

由于每一个配子携带的核苷酸对超过  $3 \times 10^9$ ，且大多数蛋白质编码所需的核苷酸对少于  $10^3$ ，所以  $3 \times 10^9$  核苷酸对可以编码  $3 \times 10^6$  即三百万个基因。甚至在大大扣除掉那些为染色体联会、惰性间隔段、合成 RNA 的重复序列、随体等所需的“结构”成分外，这些核苷酸仍足以构成一百万个基因或者在人体最小的染色体上编码两万个基因。

这样看来能够合成的蛋白质是太多了，但这并不是不可能的。大部分蛋白质可能仅具有一些从属的或微小活性的功能，其中很多就象一部大字典中的许多字那样，只有其历史上的意义。另外，许多基因是双份的，或是在多位点编码的。如人的血红蛋白就是这样。

### 1.3 结 构 单 位

在细菌中已知许多这样的例子：参与系列性代谢作用的酶编码于一组相邻的位点上，而这一整列蛋白质合成基因的基因序列，有时称为结构基因，它们受与其相连的“调节基因”的整体控制。仅有一小部分基因是以这样方式整合在一起的。在哺乳动物中，则很少发现具有相关功能的基因位点整合在一起。而相反的例子却很多。胎儿及成体的主要血红蛋白链都是在相距很远的位点上编码的。已知小鼠的这些位点位于不同的染色体上。免疫球蛋白的重链和轻链的编码也同样位于不同的染色体上。

在葡萄糖的主要代谢途径中，6-磷酸葡萄糖酸脱氢酶编码于第一号染色体，而 6-磷酸葡萄糖脱氢酶编码于 X 染色体。

无疑，某些相关而连续的系统还保留着它们在过去久远

年代中的关系，但对这方面目前所知甚少。因此如果没有对于“调节”基因的了解，“结构基因”这个字也就毫无必要了。以后除非特别指出，基因，或等位基因的含义就是一个蛋白质的编码单位。

## 1.4 重 复 单 位

所有的细胞都需要大量的象核糖体这种标准化的细胞器，蛋白质的合成就在它上面进行。这些核糖体从 DNA 的许多位点上直接地复制出来，在这些位点上有许多相同的 DNA 片断。转移 RNA(tRNA) 也同样是由这样的重复单位编码的。有证据表明存在另一些重复单位，其中一些长度并不足以编码一个蛋白质。这些短单位显得特别令人费解，它们广泛地散布在基因组中，同时又具有很高的种属特异性。

## 1.5 染 色 体 臂

大多数人类染色体都具有两条臂，一般画的时候总是短臂在上长臂在下。在小鼠、牛、绵羊、马等动物中，几乎全部染色体都是一条臂大大长于另一条臂，短臂有时甚至看不见。是什么原因造成这种情况还不清楚。另外，在某些物种中染色体之间可以相互很相象，而在其它物种中则很不同，譬如人的染色体就可以根据其形状分成几组。造成这种现象的原因也不清楚。

## 1.6 染色体单倍体组

这是有性生殖的单位。

## 1.7 二倍体组

存在于正常哺乳动物的细胞核中，是细胞繁殖的单位。

## 1.8 遗传的级系

以上所述的这一套机制构成了一种级系，其中每一个构成部分都是由比它低级的几个乃至更多的构成部分所组成的。

所有这些成分都必须能复制。而在这样做的过程中难免发生错误或突变，其中某些突变还将传给后代。如果没有这种错误也就不会有进化。但一个物种如果出现过多的复制错误，也就无法与其对手竞争。所有的遗传成分都以不同的速度在突变，在级系中级别越高，突变也就越快。在遗传级系的任何水平上突变率都不会超过每代每个单位一次。

## 1.9 蛋白质的合成

遗传物质的主要功能首先是自身复制，其次就是指导一种非永久性的结构——蛋白质的合成。蛋白质的合成起始于打开 DNA 上的一个片断，使碱基暴露，以 4 种碱基（腺嘌呤、鸟嘌呤、胞嘧啶、尿嘧啶）合成出与这一 DNA 互补的 RNA（RNA 中没有胸腺嘧啶）。从 DNA 上将这条 RNA 释放，这条 RNA 从细胞核进入细胞质，它与核糖体的 2 个亚基相遇，这 2 个亚基发生聚合，套住了 RNA 的起始端。然后这条 RNA 穿过核糖体亚单位上的沟槽移动。在移动过程中，转移 RNA（它是一种小分子，其一端可以识别 RNA 的三体密码，另一端

可以与氨基酸松散地结合)协助完成遗传密码的翻译。翻译的结果是产生一条氨基酸链,即蛋白质。

目前对于细菌的蛋白质合成已经有了较好的了解。在细菌中转录和翻译是沿着染色体进行的。在真核生物中,转录产生一些很长的 RNA,其中有些区域是加上去的而不是转录的。这条长链被切分成几段转录单位,从细胞核内输出进入细胞质,另一部分则显然在细胞核内分解掉。

在某些特别的细胞中,例如未成熟的哺乳动物红细胞,信使 RNA 可以维持许多天,并以每秒钟很多核苷酸或每个核糖体每分钟几个蛋白质分子的速度指导合成上百万个分子。

### 1.10 转录的失调

酶系统出现任何缺陷都可能是危及生命的。由于任何细胞都仅转录其 DNA 的一小部分,因此分化必然与确定被转录的部位有关。转录的缺陷可以解释这些情况:即合成的蛋白质在质量上是正常的,但在合成的数量不足。某些乙型地中海贫血是因为血红蛋白合成不足,其所以不足则是由于信使 RNA 在尚未被充分使用多次前就降解了。

### 1.11 翻译的错误

任何一个能产生异常翻译的突变型 tRNA 都会导致翻译的错误。在高等动物中,这种突变没有足够的活性使其能够遗传下去,它可能以所谓致死显性出现。某些核苷酸的改变会使 mRNA 自身过分盘绕以致无法舒展。但这只在理论上具有可能性,即使确实存在,也是很难发现的。

## 第二章 染色体

人类有46条染色体,其中 44 条不论在男性还是女性都配成 22 对。还有 2 条性染色体,在男性中这是 2 条不同的染色体。

性染色体以外的那些染色体称为常染色体。性染色体有时又叫异染色体 (*allosomes*)。但这个名词一般不用于人的性染色体;而 X 染色体和性染色体则常常被混淆甚至错误地使用。染色体常常可以这样观察到: 在一种刺激物的存在下,组织培养中的淋巴细胞进入分裂;通过加入一种能阻止有丝分裂进行的物质使进入分裂的细胞累积起来。即将分离形成子细胞核的染色体具有以着丝点相连的双重结构\*。着丝点是所有染色体上都能见到的缢痕。它与纺锤丝相连,而后者使染色体在分裂后分离。具有代谢活性的染色体是一股非常纤细的细丝,常规显微镜下所能见到的几乎全部细胞核内的染色物质都是由它构成的。

通过照像得到染色体的照片,然后把染色体剪下来,按照它们的大小、形状和染色特性排列起来,就得到了具有特征的核型 (*karyotype*, 即染色体组型)(图 2.1)。使用现代染色体技术,每一条染色体都能辨认出来。根据许多染色体上存在的微小差异,可将任何一个个体与其它的个体相区别。

染色体的数目可能会由于过多或太少而偏离正常核型,这称为数量异常。单个染色体的异常则称为结构异常。在某

---

\* 2 条染色单体。——译者注

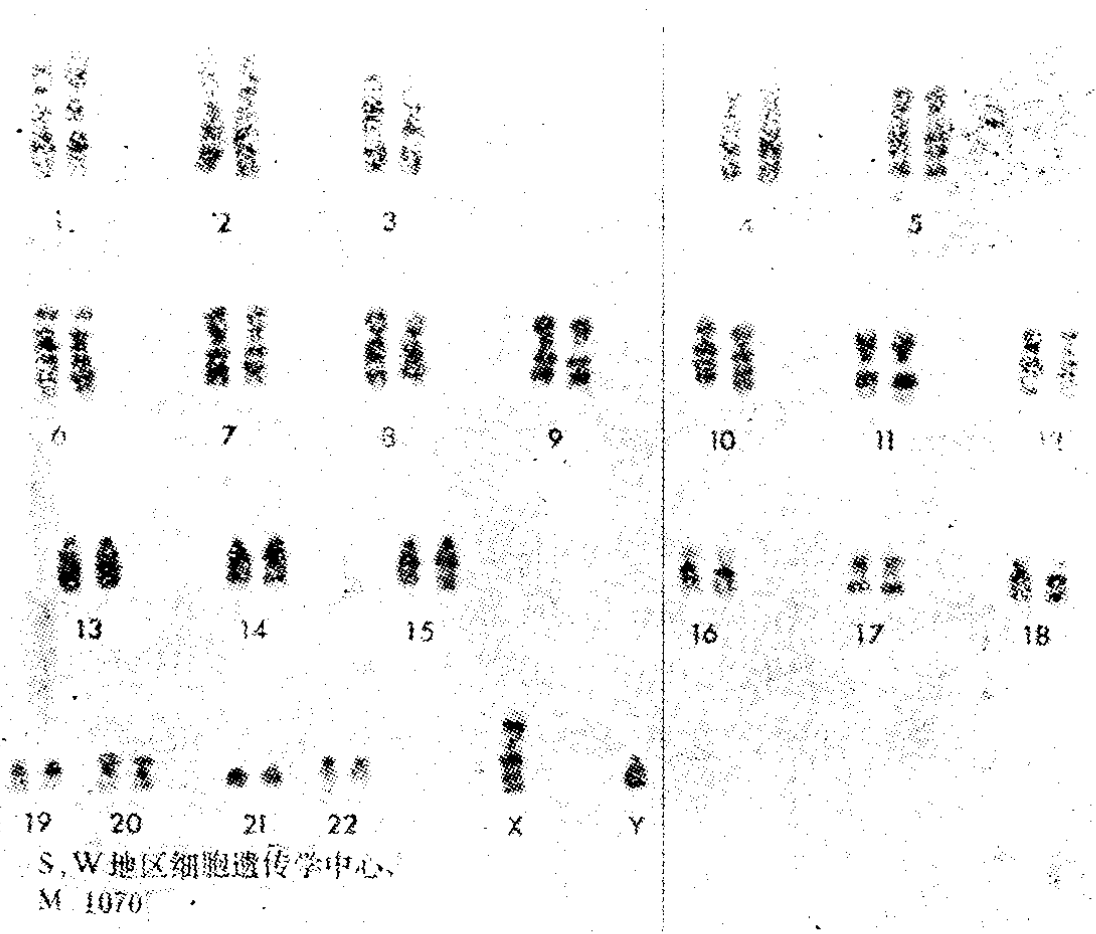


图 2.1 人类男性的核型。

种情况下，2 个染色体可以融合起来，这时结构异常就会导致数量上的异常。

为了方便起见我们将常染色体的异常与性染色体的异常分开来讨论。

## 2.1 常染色体畸变

已知大约 20% 的受精卵是在子宫内死亡的，结果造成流产。但是一般仍会有一些细胞存活下来，如果能用它们建立组织培养，就可以观察它们的染色体。现已明确，大部分这种流产都是染色体数量异常。最常见的有：多一条常染色体，丢失一条性染色体或增加一整套单倍体，即有 69 条染色体，