

实用遗传性代谢病学

刘道生 徐永富 等编著

中华医学会湖北分会

实用遗传性代谢病学

武 汉 医 学 院

刘道生 徐永富 刘树茂
蔡一德 顾援朝 杨爱德

编著

中华医学会湖北分会

前 言

本世纪初, Garrod 在仔细观察和研究了戊糖尿症、白化病、尿黑酸尿症和胱氨酸尿症之后, 于1908年提出了著名的科学概念——遗传性代谢病。从此揭开了遗传性代谢病研究的序幕。

几十年来, 经过广大科研工作者和临床医师等的共同努力, 不仅进一步认识了大量的新病种(型), 而且在病因学、遗传学、发病机理、临床表现、诊断与治疗诸方面也取得了重大进展, 其中对有些病的研究已进入分子水平。有人预计, 到提出“遗传性代谢病”概念一百周年(2008年)之际, 认识的遗传性代谢病病种将达到12,000种。现在, 遗传性代谢病的研究正在深入发展, 并且一门新兴的学科——遗传性代谢病学已应运而生了。

近些年来, 我国北京、上海、广州和武汉等地对一些常见的遗传性代谢病开展了规模较大的普查工作, 取得了可喜成绩, 每年发表在国内期刊上的文献数以百计, 且有逐年增加的趋势; 我院和有关单位还开设了遗传性代谢病专科门诊和遗传咨询工作。为了促进我国这一学科的进一步发展, 我们根据国内外的研究资料和自己的实践编写了“实用遗传性代谢病学”, 供广大临床医师和有关科研工作者查阅、参考。全书共分二篇十一章。第一篇总论, 包括五章: 第一章代谢病的遗传学基础、第二章遗传性代谢病的发病机理、第三章遗传性代谢病的临床特征、第四章遗传性代谢病的诊断、第五章遗传性代谢病的治疗与预防; 第二篇各论, 包括六章: 第六章遗传性糖代谢病、第七章遗传性脂质代谢病、第八章遗传性氨基酸代谢病、第九章遗传性血浆循环蛋白或酶代谢病、第十章遗传性核酸代谢病、第十一章遗传性卟啉代谢病。

在本书的编写过程中, 哈尔滨医科大学张积寅副教授、四川省人民医院杨国英主任, 以及我院何善述副教授和赵修竹教授等都给予热情的关心、支持、审查书稿或提出宝贵意见和建议, 在此一并表示衷心感谢。

由于遗传性代谢病是一门边缘学科, 涉及内容多、学科广, 加上我们的知识水平和能力有限, 书中的缺点、错误和不足之处在所难免, 敬请广大读者不吝指出。

作 者

1984 年夏

目 录

第一篇 总 论	
第一章 代谢病的遗传学基础····· 1	
第一节 遗传信息的分子基础与传递····· 1	
一、DNA 的分子结构与复制····· 1	
二、RNA 的分子结构和种类····· 2	
三、遗传信息的转录····· 2	
四、遗传信息的翻译····· 2	
五、中心法则····· 4	
第二节 基因的表达与调控····· 5	
一、基因与性状····· 5	
二、基因表达的调节与控制····· 5	
三、基因突变····· 6	
(一)突变的诱因····· 7	
(二)突变的分子基础····· 9	
(三)突变发生的时期····· 9	
(四)基因突变的特征····· 10	
第三节 单基因病的传递方式····· 10	
一、常染色体显性遗传····· 10	
(一)显性遗传····· 10	
(二)共显性遗传····· 11	
(三)不完全显性遗传····· 12	
二、常染色体隐性遗传····· 12	
三、X连锁遗传····· 13	
(一)X连锁显性遗传····· 13	
(二)X连锁隐性遗传····· 13	
四、Y连锁遗传····· 14	
第二章 遗传性代谢病的发病机理····· 15	
第一节 蛋白质或酶缺陷的分子基础····· 15	
一、结构基因的点突变····· 15	
二、结构速率假说····· 16	
三、调节基因突变····· 17	
四、翻译后修饰缺陷····· 17	
第二节 代谢与临床效应····· 18	
一、主要代谢途径阻断····· 18	
1 代谢反应的前身物蓄积····· 18	
2 正常的次要代谢途径开放, 毒性副产物堆积····· 20	
3 代谢终产物缺乏····· 20	
4 反馈抑制作用消失····· 21	
二、膜转运缺陷····· 22	
三、循环蛋白缺陷或异常····· 23	
四、辅酶结合或生成缺陷····· 24	
五、药物代谢失常····· 25	
六、结构蛋白异常····· 26	
第三节 代谢病与环境····· 27	
第三章 遗传性代谢病的临床特征····· 29	
一、神经系统症状····· 29	
二、消化系统症状····· 31	
三、造血系统症状····· 32	
四、循环系统症状····· 33	
五、呼吸系统症状····· 34	
六、泌尿系统症状····· 34	
七、皮肤和毛发异常····· 34	
八、五官异常····· 35	
九、头颅及面部异常····· 36	
十、骨骼发育障碍····· 36	
十一、特殊气味····· 36	
第四章 遗传性代谢病的诊断····· 41	
第一节 产前诊断····· 41	
一、羊水上清液检测····· 41	
二、羊水细胞检测····· 42	
三、羊水细胞性染色质检测····· 43	
四、母血、尿检测····· 43	
五、基因工程用于产前诊断····· 43	
六、胎儿镜检查····· 47	
七、绒毛细胞检测····· 47	
第二节 症状前诊断····· 47	
一、新生儿遗传性代谢病普查····· 47	

二、杂合子携带者检出	49
第三节 现症病人的诊断	49
一、病史与体检	52
二、系谱分析	52
三、常规实验室检查	53
四、特殊检查	56
五、确诊检查	56
第五章 遗传性代谢病的治疗	
与预防	59
第一节 遗传性代谢病的治疗	59
一、产前治疗	59
二、症状前治疗	59
三、现症病人治疗	60
第二节 遗传性代谢病的预防	63
一、婚前预防	63
二、产前预防	65
三、症状前预防	66

第二篇 各 论

第六章 遗传性糖代谢病	68
红细胞的蛋白或酶代谢病	68
遗传性高铁血红蛋白血症	68
血红蛋白M病	68
高铁血红蛋白还原酶缺乏症	71
磷酸戊糖途径	72
葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症	73
6-磷酸葡萄糖酸脱氢酶缺乏症	80
谷胱甘肽还原酶缺乏症	81
谷胱甘肽过氧化酶缺乏症	82
谷胱甘肽(GSH)合成缺陷	82
红细胞糖酵解缺陷性溶血性贫血	83
丙酮酸激酶缺乏症	83
己糖激酶缺乏症	86
磷酸己糖异构酶缺乏症	86
磷酸果糖激酶缺乏症	86
磷酸丙糖异构酶缺乏症	87
3-磷酸甘油醛脱氢酶缺乏症	88
磷酸甘油酸激酶缺乏症	88
2,3-二磷酸甘油酸变位酶	
缺乏症	89

腺苷三磷酸酶缺乏症	90
丙酮酸脱羧酶缺乏症	90
二氢硫辛酸转乙酰酶缺乏症	90
二氢硫辛酸脱氢酶缺乏症	91
丙酮酸羧化酶缺乏症	91
糖元代谢病	91
糖元代谢病0型	96
糖元代谢病I型	97
糖元代谢病II型	100
糖元代谢病III型	102
糖元代谢病IV型	104
糖元代谢病V型	105
糖元代谢病VI型	106
糖元代谢病VII型	107
糖元代谢病VIII型	107
糖元代谢病IX型	107
糖元代谢病X型	107
糖元代谢病XI型	108
糖元代谢病XII型	108
粘多糖沉积病	108
粘多糖沉积病I型	110
粘多糖沉积病II型	115
粘多糖沉积病III型	116
粘多糖沉积病IV型	117
粘多糖沉积病VI型	119
粘多糖沉积病VII型	120
粘多糖沉积病VIII型	121
糖吸收缺陷病	122
先天性蔗糖-异麦芽糖吸收不良症	122
先天性乳糖吸收不良症	124
先天性葡萄糖-半乳糖吸收不良症	125
半乳糖血症	127
半乳糖激酶缺乏性半乳糖血症	128
半乳糖-1-磷酸尿苷转移酶缺乏性	
半乳糖血症	129
尿苷二磷酸半乳糖-4-表异构酶	
缺乏症	131
果糖代谢病	131
原发性果糖尿症	131

遗传性果糖不耐受症·····	132	嗜苏丹性脑白质营养不良·····	198
肝果糖-1,6-二磷酸酶缺乏症·····	135	异染性脑白质营养不良·····	198
第七章 遗传性脂质代谢病·····	140	粘硫脂沉积病·····	201
血浆脂质代谢异常·····	140	Fabry 氏病·····	203
血浆脂质的代谢·····	140	GM ₁ 神经节苷脂沉积病·····	205
血浆脂蛋白的代谢·····	142	GM ₂ 神经节苷脂沉积病·····	207
高脂蛋白血症·····	144	GM ₃ 神经节苷脂沉积病·····	209
原发性高脂蛋白血症 I 型·····	146	Wolman 氏病·····	210
原发性高脂蛋白血症 II a 型·····	148	遗传性共济失调多发性神经炎	
家族性联合高脂蛋白血症·····	151	综合征·····	211
多基因性高胆固醇血症·····	152	蜡样脂褐质沉积病·····	212
原发性高脂蛋白血症 III 型·····	152	酸性磷酸酶缺乏症·····	214
原发性高脂蛋白血症 IV 型·····	155	肾上腺脑白质营养不良·····	214
原发性高脂蛋白血症 V 型·····	158	Cockayne 氏综合征·····	215
家族性高 α 脂蛋白血症·····	159	粘脂沉积病·····	215
脑-腱黄色瘤病·····	159	粘脂沉积病 I 型·····	216
脂蛋白蓄积症·····	160	粘脂沉积病 II 型·····	217
无 β 脂蛋白血症·····	160	粘脂沉积病 III 型·····	218
低 β 脂蛋白血症·····	162	粘脂沉积病 IV 型·····	219
α -脂蛋白缺乏症·····	162	岩藻糖沉积病·····	219
家族性卵磷脂胆固醇乙酰转移酶		甘露糖沉积病·····	221
缺乏症·····	163	涎酸沉积病·····	222
低脂血症·····	164	第八章 遗传性氨基酸代谢病·····	228
类固醇激素代谢病·····	164	苯丙氨酸和酪氨酸代谢病·····	230
类固醇激素的代谢·····	164	苯丙酮尿症·····	232
先天性肾上腺皮质增生症·····	168	典型苯丙酮尿症·····	233
21-羟化酶缺乏症·····	170	母源性苯丙酮尿症·····	236
11 β -羟化酶缺乏症·····	172	轻型苯丙酮尿症·····	237
17 α -羟化酶缺乏症·····	173	暂时性苯丙酮尿症·····	237
类脂性肾上腺增生·····	174	二氢喋啶还原酶缺乏症·····	237
3 β -羟类固醇脱氢酶缺乏症·····	174	二氢生物喋呤合成酶缺乏症·····	238
醛固酮代谢异常·····	183	持续性高苯丙氨酸血症·····	239
18-羟化酶缺乏症·····	183	酪氨酸沉积症·····	239
18-羟类固醇脱氢酶缺乏症·····	184	新生儿酪氨酸血症·····	239
类固醇 5 α -还原酶缺乏症·····	185	持续性酪氨酸血症·····	240
脂质沉积病·····	187	遗传性酪氨酸血症·····	240
弥漫性脂肪肉芽肿病·····	189	Richner-Hanhart 综合征·····	241
尼曼-匹克氏病·····	190	尿黑酸尿症·····	241
高雪氏病·····	193	白化病·····	243
Krabbe 氏综合征·····	196	甲硫氨酸代谢病·····	245

甲硫氨酸血症	246	赖氨酸羟化酶缺乏症	278
同型胱氨酸尿症	246	赖氨酸氧化酶缺乏症	278
胱硫醚尿症	251	脯氨酸和羟脯氨酸代谢病	279
胱氨酸尿症	252	高脯氨酸血症	279
胱氨酸沉积病	256	高羟脯氨酸血症	281
亚硫酸氧化酶缺乏症	259	氨基酰脯氨酸(二肽)酶缺乏症	282
β -硫基乳酸-半胱氨酸二硫化物 尿症	259	组氨酸代谢病	283
牛磺酸尿症	260	组氨酸血症	284
色氨酸代谢病	260	肌肽血症	285
Hartnup 病	260	高 β -丙氨酸血症	286
色氨酸血症	262	甘氨酸代谢病	288
犬尿氨酸尿症	263	高甘氨酸血症	288
羟基犬尿氨酸尿症	263	高肌氨酸血症	289
黄尿酸尿症(维生素 B ₆ 有效型)	263	原发性草酸尿症和草酸沉积病	290
尿兰母尿症	263	D-甘油酸血症	292
二羟基吡啶尿症	263	三甲胺尿症	292
吡啶丙烯酰甘氨酸尿症	264	甘氨酸尿症和葡糖甘氨酸尿症	292
枝链氨基酸代谢病	264	谷氨酸代谢病	292
高缬氨酸血症	265	焦谷氨酸尿症	294
高亮氨酸-异亮氨酸血症	265	γ -谷氨酰半胱氨酸合成酶缺乏 症	295
枫糖尿症	266	谷胱甘肽血症	296
异戊酸血症	269	谷胱甘肽还原酶和过氧化酶缺 乏症	296
β -甲基巴豆酰甘氨酸尿症	270	维生素 B ₆ 有效型 惊厥	297
丙酸血症	271	尿素循环氨基酸代谢紊乱	297
甲基丙二酸尿症	272	氨基甲酰磷酸合成酶缺乏症 (高氨血症 I 型)	298
α -甲基乙酰乙酸尿症	274	鸟氨酸氨基甲酰转移酶缺乏症 (高氨血症 II 型)	298
赖氨酸代谢病	275	精氨酸代琥珀酸合成酶缺乏症 (瓜氨酸血症)	300
高赖氨酸血症	275	精氨酸代琥珀酸裂解酶缺乏症	301
持续性高赖氨酸血症	275	精氨酸酶缺乏症(高精氨酸 血症)	303
周期性高赖氨酸血症	276		
酮戊二酸尿症	276		
α -酮己酸尿症	277		
α -氨基己二酸尿症	277		
六氢吡啶羧酸血症	277		
赖氨酸尿症(高氨基二羧酸 尿症)	277		
酵母氨酸尿症	277		
羟赖氨酸血症	278		
		第九章 遗传性血浆循环蛋白或酶 代谢病	308
		凝血因子缺陷	308
		无纤维蛋白原血症	310
		异常纤维蛋白原血症	311

先天性凝血酶原缺乏症·····	313	C5 缺乏症·····	352
凝血因子 V 缺乏症·····	313	C5 功能不全·····	353
凝血因子 VII 缺乏症·····	314	C6 缺乏症·····	353
凝血因子 X 缺乏症·····	315	C7 缺乏症·····	354
凝血因子 XII 缺乏症·····	315	C8 缺乏症·····	354
凝血因子 XIII 缺乏症·····	316	无白蛋白血症·····	354
Fletcher 因子缺乏症·····	316	运铁蛋白缺乏症·····	355
Fitzgerald 因子缺乏症·····	316	运钴素 I 缺乏症·····	356
血友病·····	317	先天性 α_1 -抗胰蛋白酶缺乏症·····	357
血友病 A·····	317	结合珠蛋白缺乏症·····	358
血友病 B·····	321	肝豆状核变性·····	359
血友病 C·····	322	硬发综合征·····	363
血管性假血友病·····	323	天冬氨酰葡萄糖胺尿症·····	365
免疫球蛋白异常·····	328	沙拉病·····	367
低丙种球蛋白血症·····	332	胆硷酯酶缺陷·····	367
Bruton 型低丙种球蛋白血症·····	332	肠激酶缺乏症·····	368
瑞士型低丙种球蛋白血症·····	334	肠脂酶缺乏症·····	368
婴儿暂时性低丙种球蛋白血症·····	335	低磷血症·····	368
选择性免疫球蛋白缺乏症·····	335	Duchenne 型进行性肌营养	
选择性 IgA 缺乏症·····	335	不良症·····	369
附：分泌片缺乏症·····	337	Bernard-Soulier 氏综合征·····	372
选择性 IgM 缺乏症·····	337	先天性血小板无力症·····	373
IgM 增高型 X-连锁性免疫缺		原发性血液凝固不全·····	374
陷病·····	337	储存池病·····	374
选择性 IgG 缺乏症·····	338	阿斯匹林样缺陷病·····	375
选择性 IgE 缺乏症·····	338	释放反应和凝血因子 VIII 缺陷·····	376
变异型免疫缺陷病·····	338	血小板 3 因子缺乏症·····	376
Wiskott-Aldrich 氏综合征·····	339	慢性肉芽肿病·····	377
补体缺陷·····	340	髓过氧化物酶缺乏症·····	380
C1 缺乏症·····	344	第十章 遗传性核酸代谢病·····	384
C1q 缺乏症·····	344	痛风·····	386
C1r 缺乏症·····	344	自毁容貌 (Lesch-Nyhan)	
C1s 缺乏症·····	345	综合征·····	391
C1 抑制剂缺乏症·····	345	遗传性黄嘌呤尿症·····	394
假性遗传性血管神经性水肿·····	348	核苷磷酸化酶缺乏症·····	396
C2 缺乏症·····	348	遗传性乳清酸尿症·····	397
C3 缺乏症·····	350	着色性干皮病·····	398
C3b 灭活剂缺乏症·····	351	毛细血管扩张性共济失调症·····	403
C4 缺乏症·····	352	范可尼 (Fanconi) 氏贫血·····	405
C5 的遗传性缺陷·····	352	Bloom 氏综合征·····	406

第十一章 遗传性卟啉代谢病·····	408	十六烷三甲基溴化铵浊度试验·····	423
先天性红细胞生成性卟啉症·····	410	白蛋白浊度试验·····	423
迟发性皮肤型卟啉症·····	413	二、脂质代谢病·····	424
原卟啉症·····	415	血清乳糜微粒试验·····	424
急性间歇性卟啉症·····	416	三、氨基酸代谢病·····	424
遗传性粪卟啉症·····	418	尿三氯化铁试验·····	424
变异性卟啉症·····	419	尿 2,4-二硝基苯胂试验·····	424
附录 遗传性代谢病常用的检验		尿硝普钠试验·····	424
方法·····	422	Guthrie 试验·····	425
一、糖代谢：·····	422	四、卟啉代谢病·····	426
尿果糖试验·····	422	尿卟啉醋酸沉淀法·····	426
尿乳糖试验·····	422	五、其他·····	426
尿半乳糖粘液酸试验·····	422	糖元测定·····	426
尿粘多糖测定·····	423	葡萄糖-6-磷酸酶测定·····	427
甲苯胺蓝试验·····	423		

第一章 代谢病的遗传学基础

孟德尔最早提出的遗传基本单位，至少包括3种性质：1.控制生物体的特殊功能；2.复制，并将其功能一代一代传下去；3.可发生突变，并产生功能上的变异体。这些性质应在机体的所有的细胞中都存在。经过漫长的研究发现，一切生物的全部性状都是由位于染色体上的遗传物质—基因控制的。为了更好地认识遗传与代谢病的关系，本章主要讨论遗传信息的分子基础，基因的表达与调控以及单基因遗传病的传递方式。

第一节 遗传信息的分子基础与传递

一、DNA的分子结构与复制 DNA是遗传物质，染色体是DNA的载体，所以首先要了解DNA的分子结构和它的复制方式。

生物体内核酸有两种即DNA和RNA。在说明DNA的结构和复制以前，首先说明一下DNA和RNA的化学组成和它们的分布。

核酸是由单核苷酸组成的，每一个核苷酸由三部分组成：一个磷酸分子，一个戊糖分子，一个碱基分子。

两种核苷酸的主要区别是：DNA含有的糖分子是脱氧核糖，RNA含有的糖分子是核糖。DNA含有的碱基是腺嘌呤(A)、胞嘧啶(C)、鸟嘌呤(G)、和胸腺嘧啶(T)；RNA含有的碱基是腺嘌呤、胞嘧啶、鸟嘌呤和尿嘧啶(U)。

DNA在细胞核内的染色体上，它是染色体的主要成份。少量的DNA在细胞质的线粒体中。RNA在细胞核和细胞质中都有。在核内的主要集中在核仁上，少量在染色体上。

1. DNA的分子结构 DNA是由两条多核苷酸链组成的。每个核苷酸是由碱基与脱氧核糖和磷酸连结构成的。因为碱基有四种，所以组成的核苷酸也有四种，即腺嘌呤脱氧核苷酸、胞嘧啶脱氧核苷酸、鸟嘌呤脱氧核苷酸和胸腺嘧啶脱氧核苷酸。核苷酸的连结通过磷酸残基，每一磷酸残基通过磷酸二酯键把一个脱氧核糖分子的3'碳原子与下一个脱氧核糖的5'碳原子相连接。因为两条多核苷酸链通过碱基之间的氢键把两条链固定在一起，所以一条链的走向是3'→5'，而另一条链则是5'→3'走向。两条链之间，A只能与T配对，G只能与C配对。两条平行螺旋的多核苷酸链的螺距为34Å，一螺距内有10对碱基，排列成梯形，每对碱基之间的距离为3.4Å(图1-1)。

一对核苷酸的分子量约为700，DNA的分子量据估计约为 $3 \times 10^6 \sim 12$ ，故一个DNA分子大致有4千至40亿个核苷酸对。一个DNA分子是很长的纤丝，所以DNA分子在细胞中是摺叠又摺叠。

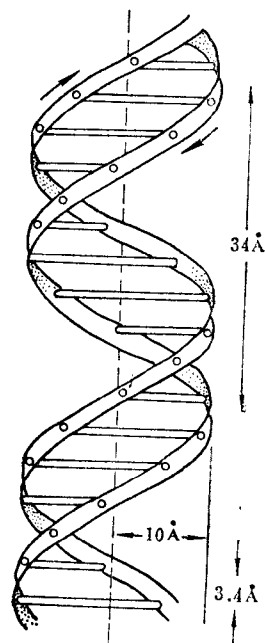


图1-1 DNA分子的双螺旋结构模型

2. DNA的复制 遗传信息贮存在DNA分子的碱基顺序上,在细胞分裂时必须保持不变,所以一个DNA分子复制时,产生的两个分子必须一样,而且也跟亲代分子相同。

DNA复制时,两条核苷酸链的螺旋解开,碱基显露出来,碱基对间的氢键断裂,DNA分子象拉链一样地拉开,它们按照碱基配对的要求,吸收周围已合成好的核苷酸,然

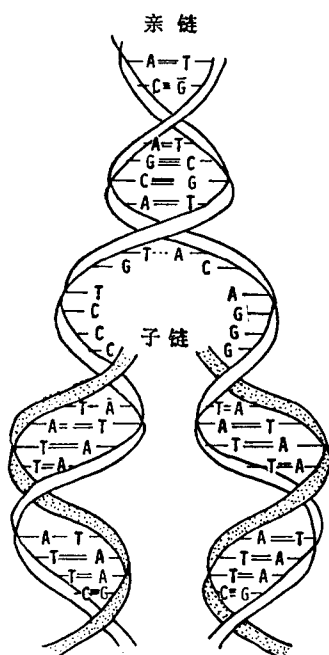


图 1-2 DNA的“半保留”复制示意图

然后在邻接的核苷酸间形成磷酸二酯键,这样一条新的互补的核苷酸链就出现了。复制完毕时,新形成的两个DNA分子完全一样,也与亲代分子完全一样。DNA复制时,每个分子都以它自己为模板,这种复制形式叫半保留复制(图1-2)。

二、RNA的分子结构和种类 RNA分子也是由核苷酸组成的,通常是单链分子。这种核苷酸中的糖是核糖,而不是脱氧核糖,它所包含的4种碱基中没有胸腺嘧啶,而是尿嘧啶(即含有A、G、C、U碱基)。U和A也形成氢键。现在知道RNA的种类有下列三种:

1. 信使RNA(mRNA) 这种RNA单链的长短不一。mRNA是以DNA双链中的一条链为模板转录出的遗传信息,然后到细胞质的核蛋白体上,作为进行蛋白质合成的模板,因此称为“mRNA”。

2. 转移RNA(tRNA) tRNA也是单链,但常常部分扭曲成双链螺旋状,似三叶草形,靠近柄部有CCA三个碱基,与之相对的一端呈球形,为反密码环,环上有三个碱基称反密码子。tRNA是一种小型的核糖核酸,约含80个核苷酸。在蛋白质合成时把氨基酸分子转运到核蛋白体的mRNA上,所以叫转移RNA,每种氨基酸各有一种或一种以上的tRNA来转运。tRNA是从

DNA分子上转录以后,通过核膜进到细胞质中的。

3. 核蛋白体RNA(rRNA) 它是构成核蛋白体的主要成分,所以叫核蛋白体核糖核酸。核蛋白体是蛋白质合成的主要场所,而且mRNA结合到核蛋白体上时,才能起模板作用。rRNA也是从DNA上转录以后到细胞质中的。

三、遗传信息的转录 在细胞中,遗传信息表达的第一步就是转录。DNA分子中的遗传信息传递到mRNA上的过程叫转录。转录时DNA分子的双链解开,其中的一条多核苷酸链不起作用称无意义链,另一条作为RNA合成的模板,进行碱基配对,A与U配对,C与G配对,合成一条mRNA单链,DNA的遗传信息即转录到mRNA上。mRNA通过核膜进入细胞质,附在核蛋白体上。

四、遗传信息的翻译 遗传信息的翻译是在细胞质中的核蛋白体上进行的。mRNA按照由DNA转录的信息控制蛋白质(包括各种酶)合成的过程叫翻译。

1. 遗传密码 构成蛋白质的氨基酸有20种。这些氨基酸先连接成多肽链,然后形成具有一定空间结构的蛋白质。各种蛋白质的不同主要是多肽链中氨基酸的数量、种类和排列顺序的不同决定的。在翻译时,四种碱基怎样才能译出20种氨基酸?如果一个碱基所代表的信息决定一个氨基酸,那么总信息量只有4种,则20种氨基酸就无法被译出,如果是两个相邻的碱基所代表的信息决定一个氨基酸,则总信息量也只有 $4^2=16$ 种,也不够决定20种氨基酸的信息量。如果是三个相邻的碱基组成一个密码,译成一个氨基酸,总信息量为 $4^3=64$,就能

完成20种氨基酸的翻译任务。于是，就提出三联体理论。其后经过实验证明，这个理论是正确的，并称 mRNA 分子中每三个相邻核苷酸为三联体，而把三联体叫做密码子。

在64种密码子中，有61种是氨基酸的密码。每个氨基酸可以有1—6种密码。其中 AUG 不但是甲硫氨酸的密码，也是“起步”信号。UAA、UAG、UGA 是无意义密码即不代表任何氨基酸。但它们是终止密码，也就是蛋白质合成的终止信号(表 1—1)。

表 1—1 遗传密码表

5'-末端碱基	中 间 碱 基				3'-末端碱基
	U	C	A	G	
U	苯丙氨酸	丝氨酸	酪氨酸	半胱氨酸	U
	苯丙氨酸	丝氨酸	酪氨酸	半胱氨酸	C
	亮氨酸	丝氨酸	终止	终止	A
	亮氨酸	丝氨酸	终止	色氨酸	G
C	亮氨酸	脯氨酸	组氨酸	精氨酸	U
	亮氨酸	脯氨酸	组氨酸	精氨酸	C
	亮氨酸	脯氨酸	谷氨酰胺	精氨酸	A
	亮氨酸	脯氨酸	谷氨酰胺	精氨酸	G
A	异亮氨酸	苏氨酸	门冬酰胺	丝氨酸	U
	异亮氨酸	苏氨酸	门冬酰胺	丝氨酸	C
	异亮氨酸	苏氨酸	赖氨酸	精氨酸	A
	甲硫氨酸或甲酰甲硫氨酸	苏氨酸	赖氨酸	精氨酸	G
G	缬氨酸	丙氨酸	门冬氨酸	甘氨酸	U
	缬氨酸	丙氨酸	门冬氨酸	甘氨酸	C
	缬氨酸	丙氨酸	谷氨酸	甘氨酸	A
	缬氨酸	丙氨酸	谷氨酸	甘氨酸	G

[注] 上表的读法是先读左边的碱基，再读中间的碱基，最后读右边的碱基。表中所对应的氨基酸即为这个“三联体”所代表的氨基酸。例如 UCA 代表丝氨酸，CAU 代表组氨酸，而 ACU 则代表苏氨酸。

2. 遗传密码的翻译 mRNA、tRNA 从细胞核中转录后进入细胞质内，mRNA 的一端附着于核蛋白体上。在翻译过程中，常常是几个核蛋白体同时参加，这种结构叫多聚核蛋白体。

蛋白质合成时，tRNA 要把氨基酸运到核蛋白体上。要这样做时，每个 tRNA 分子必须与相应的氨基酸分子结合，形成氨酰基-tRNA。这个结合是在一组氨酰基-tRNA 合成酶催化下进行的。这些酶有两个主要作用：①氨基酸与 ATP 结合，使氨基酸激活；②把激活了的氨基酸转移到 tRNA 上。不同的氨基酸和它相应的 tRNA 结合是由不同的酶来催化的，所以有多少氨基酸，就有多少氨酰基-tRNA 合成酶。带有氨基酸的 tRNA，即可以转移到核蛋白体上了。氨酰基-tRNA 的一端与氨基酸结合，另一端被称为“反密码端”，它有三个核苷酸，即为反密码子。反密码子在翻译过程中是关键性的，它带着特定的氨基酸去辨认 mRNA 上相应的密码子位置，如谷氨酸 tRNA 的反密码子 [CUU] 可辨认密码子 GAA。

第一个氨基酸-tRNA 的反密码子和密码子结合，接着第二个氨基酸-tRNA 进入与第一个相邻的第二个密码子的位置。完整的核蛋白体有两个供 tRNA 附着的位置，一个位置叫做氨基酸附着位置，是进入的 tRNA 结合的地方，称为“**A**位”。另一个位置叫做肽基位置，称为“**P**”位。进入的 tRNA 分子在它所带的氨基酸形成肽链后，就从“**A**”位上移到“**P**”位上，同时核蛋白体向一个方向移动相当于一个三联体的距离。这样新的 mRNA 密码子就在“**A**”位上显露出来，然后第一个 tRNA 离开核蛋白体，第二个氨基酸-tRNA 进入核蛋白体。如此重复，肽链就不断延长，一直进行到终止密码子(UAA、UAG 或 UGA)的地方，蛋白质合成即告结束。同时，mRNA 在酶的作用下与核蛋白体分开(图 1—3)。

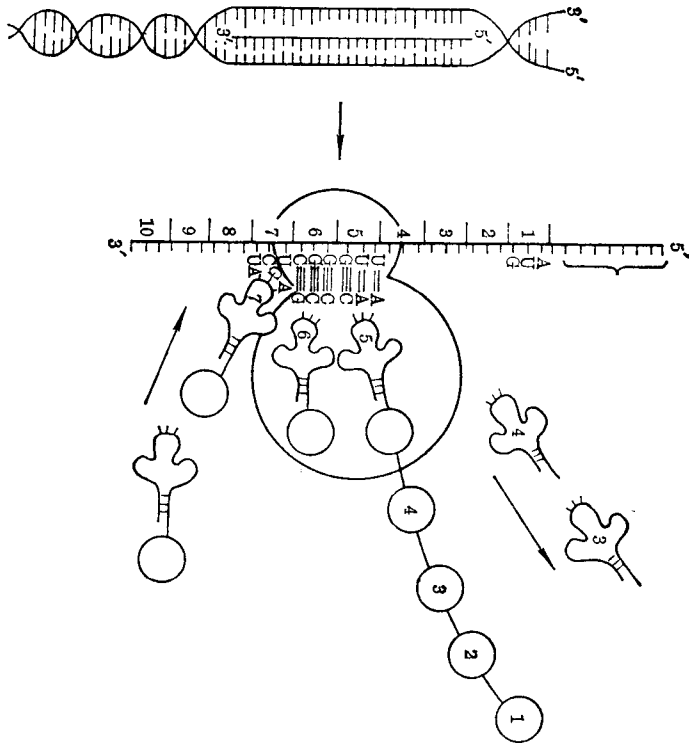


图 1—3 DNA 遗传信息转录和翻译示意图

如此重复，肽链就不断延长，一直进行到终止密码子(UAA、UAG 或 UGA)的地方，蛋白质合成即告结束。同时，mRNA 在酶的作用下与核蛋白体分开(图 1—3)。

五、中心法则 通过遗传密码在蛋白质合成中的作用使我们看到 DNA 核苷酸顺序决定了 mRNA 中的核苷酸顺序，而 mRNA 中的核苷酸顺序又决定了蛋白质中的氨基酸顺序，从而决定了蛋白质的特异性。所以 DNA 中 4 种核苷酸的排列顺序即为遗传信息。人通过精子和卵子的结合，将亲代的遗传信息传给子代。为此我们把 DNA、RNA 和蛋白质的关系，也就是遗传信息

传递的方向称为中心法则，其内容概括为下面三点：

①DNA 链上核苷酸排列的顺序就是遗传信息。

②DNA 的两条多核苷酸链各以自己为模板，按碱基互补原则合成新的互补链，这是 DNA 的复制。

③以 DNA 双链中的一条链为模板，互补地合成 mRNA，这是转录。然后以一个密码子决定一个氨基酸的方式，按 mRNA 的核苷酸顺序合成多肽，这是翻译。

但是现在对中心法则有了新的发展，许多 RNA 病毒能够以 RNA 为模板合成 RNA，即由 RNA→DNA→RNA 进行遗传信息的传递，这种方式叫做逆转录，有人称之为新的中心法则。中心法则加以修改后 DNA、RNA、蛋白质的关系如图 1—4 所示。

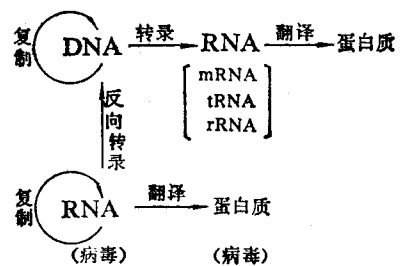


图 1—4 中心法则示意图

第二节 基因的表达与调控

一、基因与性状 一个性状指的是一个个体在发育中形成的或完全发育好的任何一种可观察的表现，如一种生化特性、一种细胞形状、一种解剖结构、一种器官功能或一种精神特征。人类的一切遗传性状都是在个体发育过程中，通过新陈代谢而形成的。新陈代谢每一步都需要酶的催化。而酶是一种蛋白质，它的合成是受基因控制的，当基因发生突变，它所控制的酶也发生改变，从而导致性状的改变。人体内蛋白质种类可达10万种左右，分布在身体的一定部位，执行一定的生理功能，其中有的是结构蛋白，有的是功能蛋白，如免疫球蛋白、酶蛋白等。它们都具有专一的功能，所以说基因发生突变，遗传性状也将发生改变，或导致遗传性疾病。

现在以人的尿素循环代谢为例说明基因如何控制酶的合成，影响性状的发育（请见297页）。尿素代谢过程中每一种酶的缺乏都会引起疾病。精氨酸代琥珀酸尿症是由于缺乏精氨酸代琥珀酸裂解酶，这种酶能把精氨酸代琥珀酸分解为精氨酸和延胡索酸。精氨酸代琥珀酸是尿素循环的中间产物，在正常情况下其量极微，但这时却大量出现，血清中的含量升高，因此大量地排入尿中，多数病人表现出某种程度的智力障碍并会出现痉挛等神经异常。患者由于纯合隐性基因的存在，使这种酶不能合成，所以出现精氨酸代琥珀酸尿症。

又譬如精氨酸血症是缺乏精氨酸酶，患者由于纯合隐性基因的存在，致使精氨酸酶不能合成，患者常有惊厥、重度智力障碍等。

尿素循环中各种酶的缺乏所致的代谢紊乱是在肝中，而临床异常主要表现在中枢神经系统。严重的智力障碍是各种酶缺乏的共同特征，这可能是血氨水平升高的毒性效应引起的。

基因控制的酶不仅参与氨基酸及其衍生物代谢，而且也参与其他物质的代谢。譬如参与碳水化合物代谢的糖元代谢病Ⅰ型（Von Gierke氏病）。正常情况下，糖元以中等量贮存在肝和肾中，成为身体的主要糖元贮备，而且极易转变为葡萄糖。但是，患者由于纯合隐性基因存在，葡萄糖-6-磷酸酶缺乏，以致糖元的分解过程发生障碍，过多的糖元聚积在肝脏和肾脏中，使这两个器官显著增大，婴儿期一般无明显症状，随年龄增长，就表现出低血糖症状，如呕吐、昏睡、惊厥等，同时新生儿发育迟缓，形成侏儒状，呈肥胖体态，肌无力，行走困难。

糖元代谢病Ⅱ型（Pompe病），由于存在纯合隐性基因，患儿缺乏 α -1,4-葡萄糖苷酶，致使患儿心脏、肝脏、肌肉及其他器官出现不同程度的糖元累积，造成器官肿大及功能不全。婴儿各器官细胞在超微结构上表现出溶酶体异常的特征。

上面资料表明，一种基因控制着一种酶的合成。其实基因作用的原始产物是多肽链，每个结构基因决定专一的多肽链合成，多肽链本身又可以参加不止一种的反应途径，即多肽链可以有独立的机能，也可以是构成蛋白质的亚单位，也就是说一种酶或一种蛋白质可以受几个基因控制，所以有人提出“一个基因一个多肽链”假说。根据这个假说，DNA分子中的遗传信息经过转录和翻译，控制多肽链的合成。

二、基因表达的调节与控制 1961年，Jacob和Monod根据大肠杆菌中影响某些诱导酶合成的研究，提出了“操纵子学说”。他们认为，根据基因在决定蛋白质合成中的不同作用，一般可把基因分为两大类型：①结构基因，它们决定每种蛋白质一级结构的氨基酸顺序和排列。②调节基因，它们在一定细胞内环境中控制特定蛋白质的合成速率。他们还指出与代谢

功能相关的蛋白质结构基因，常常是在一条染色体上，组成一个连锁群，在功能上它们是有活性的(形成 mRNA)，还是受阻遏(不形成 mRNA) 由位于结构基因一端的叫做“操纵基因”的状态来决定。这种在一个操纵基因控制下的一群邻接的结构基因，称为一个操纵子。后来又发现，在形成 mRNA 时，RNA 多聚酶先结合到启动基因，启动基因位于调节基因与操纵基因之间。RNA 多聚酶结合到启动基因后，相连的若干结构基因作为一个转录单位，形成 mRNA。这个学说认为，调节基因的产物也是一种蛋白质，功能起阻遏物的作用，控制操纵基因的状态，从而影响邻近的结构基因活性。

例如大肠杆菌对乳糖代谢所需的酶系包括三种酶。这三种酶的合成由乳糖操纵子中的三个结构基因决定。这三个结构基因是：lacZ 决定半乳糖苷酶，催化乳糖水解为葡萄糖和半乳糖；lacY 决定半乳糖苷透膜酶，它是一种膜结合蛋白质，促进乳糖进入细胞；lacA 决定乙酰转移酶。

大肠杆菌并不是任何时候都产生这三种酶的。它们只有在培养基中有乳糖存在时才产生这三种酶。乳糖称为诱导物，由它诱导产生的三种酶称为诱导酶。

调节基因产生的阻遏物，在没有乳糖存在时，它与操纵基因结合，操纵基因关闭，干扰 RNA 多聚酶与启动基因的结合，从而三种结构基因停止转录 mRNA，乳糖代谢必需的三种酶合成停止。

当乳糖存在时，乳糖进入细胞，作为诱导物与阻遏物结合，使阻遏物的构型改变，不能和操纵基因结合，操纵基因开放，RNA 多聚酶结合到启动基因上，三种结构基因开始转录和产生正常的三种酶，分解乳糖。乳糖被分解后，阻

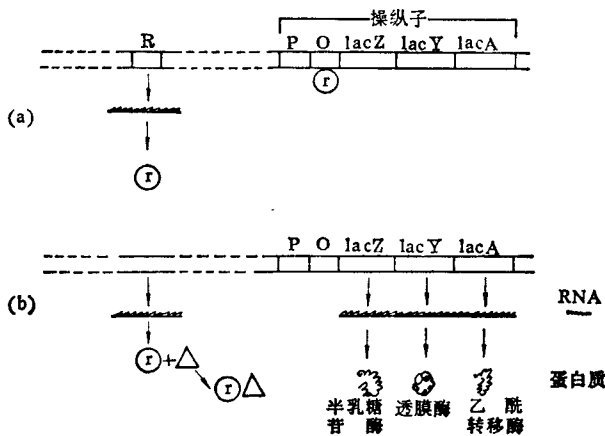


图 1—5 乳糖操纵子和它的调节基因

O: 操纵基因 P: 启动基因 R: 调节基因
Lac Z Lac Y lac A: 结构基因

遏物又产生作用，酶的合成停止(图 1—5)。

如果结构基因 lacY 突变，一般只会影响相应半乳糖苷透膜酶的合成。然而调节基因突变只会影响操纵子结构基因所决定的三种酶合成速率，而并不改变它们的结构。假如调节基因突变改变阻遏物的构型，不与操纵基因结合，则结构基因不受控制地合成三种酶。假如调节基因产生的阻遏物是另一种方式的构型变化，它不与诱导物结合，而总是和操纵基因结合，则三种结构基因就不能转录 mRNA，相应的三种酶也就不能产生。

关于真核生物的基因调节系统，要比单细胞的微生物复杂的多，迄今为止从某一方面证明真核生物基因调节系统的直接证据极少。对于 Jacob—Monod 的操纵子学说的“调节基因”或“操纵基因”在哺乳动物或人类是否存在，也还缺乏肯定的资料。关于真核生物基因调节系统，虽然提出一些假说，但目前尚未研究清楚，所以不再赘述了。

三、基因突变 所谓基因突变，就是一个基因变为它的新等位基因。这种突变也称点突变，它是遗传物质 DNA 分子链上某一个碱基或某一段 DNA 由于某种原因所引起的分子结构的变化。

突变普遍存在于包括人类在内的各种生物中。等位基因或复等位基因都是通过突变而形成的。大部分突变是有害的，因为遗传物质的改变必然扰乱了原有遗传结构的谐调，所以产生有害影响，突变的结果就形成了遗传病。1978年据 McKusick 的报导，人类由于单基因突变而引起的遗传性状和遗传性疾病不少于 2,735 种。现在有人报告单基因突变引起的遗传病已达 3,000 多种。随着医学遗传学研究的深入，更多的遗传病将会被发现。

(一) 突变的诱因 在自然状态下，基因的突变称自然突变或自发突变；由于物理、化学、生物因素诱发的突变称诱发突变，下面就诱发突变的各种因素分别叙述。

1. 物理因素 α 、 β 和 γ 射线的电离辐射，对人体长时间或大量、甚至长时间小剂量的作用都能使某些组织细胞发生突变或癌变。例如在放射性矿山工作的工人中，肺癌的发生率较高，在日本广岛原子弹爆炸后的幸存者中患白血病的人多。X 射线同 γ 射线一样具有引起突变的作用，医源性 X 射线工作的人，患癌症的人高于一般人。孕妇腹部经受 X 射线检查所生下的儿童，患白血病的发生率比一般儿童高 2 倍。电离辐射引起的突变，有人提出是体细胞或生殖细胞遗传物质 DNA 结构的改变。如人类中纯合隐性基因 (xx) 所决定的着色性干皮病，在受到紫外线辐射时，皮肤癌的发病率显著增高。正常人因紫外线引起染色体 DNA 损伤时，细胞能够迅速修复 (图 1—6)。用正常人和患者皮肤的成纤维细胞在体外培养做实验，发现细胞 DNA 常在两个邻接的嘧啶之间形成胸腺嘧啶二聚体，这些异常的分子部分很容易被正常细胞切除，但患者细胞的这种能力不及正常细胞的十分之一。在照射正常细胞后，先出现 DNA 的单股断裂数增加，然后又减少，这种改变是正常细胞切除二聚体必要的步骤，而患者的细胞则不表现这种改变，这表明患者细胞 DNA 的损伤缺少修复能力，这是由于 DNA 修复系统的酶缺少所造成的。

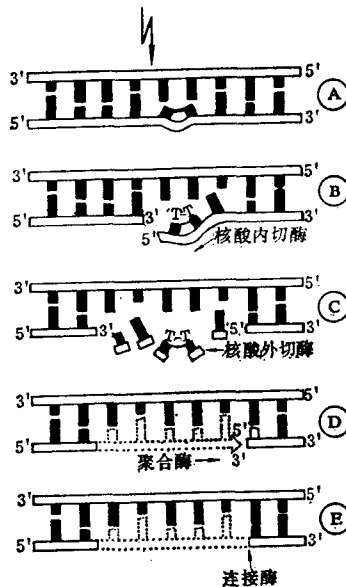


图 1—6 DNA 分子的损伤与修复

- A. 受紫外线作用后产生二聚体
- B. 受损的 DNA 链由一分子内切酶辨别并切开
- C. 这一段链由分子外切酶切下
- D. 裂口由 DNA 聚合酶填补
- E. 由 DNA 连接酶把合成的片段连接上去

2. 化学因素 1919 年有人用煤焦油成功地在家兔中诱发皮肤癌以后，已知致癌致突变的化学物质有 1,000 多种，其中包括无机物和很多有机物。

① 无机物中砷、石棉、铬化合物、钴化合物、镍化合物等。在铬酸盐矿和石棉工业工作的工人中肺癌的发病率要比一般人群高的多。镍精炼厂的工人往往易发生鼻窦炎。

现在已知亚硝酸是一种可以引起很多生物突变的诱变剂，亚硝酸钠 (NaNO_2) 经常被用为鱼、肉、乳酪等食品的防腐剂。 NaNO_2 和鱼、猪肉在胃中 pH4 的环境下合成硝基胺。实验表明，硝基胺对多种动物有致突变和致癌的作用。

亚硫酸氢钠 (NaHSO_3) 在食品工业上也是广泛地用于果汁和酒类制作的防腐剂，现在发现对大肠杆菌有致突变作用。

过氧化氢 (H_2O_2) 在工业上广泛用为木材、纸张、纺织等漂白的材料和塑料的原料。实

验表明对大肠杆菌有诱变作用，对小鼠有致癌作用。

②有机化合物致突变的种类则更多。烷化剂的种类很多，如芥子气、硫酸二乙酯、亚硝基胍等，很多烷化剂不仅有毒，而且是致突变和致癌剂。所以这种工业周围保护环境免受污染是很重要的。

结构复杂的杂环烃(如甲基胆蒎)，存在于煤烟和汽车废气中的苯并芘以及煤焦油染料的某些中间体，如 β -萘胺、二苯胺与联苯胺已查明是有效的致癌剂。

工业上用作化工原料以及谷物防腐剂之用的甲醛(HCHO)，用果蝇做实验，发现其诱变率相当高。乙醛(CH₃CHO)是制造醋酸的原料，也被广泛用作果品和鱼的防腐剂，实验表明它可以引起果蝇基因突变。气态化合物塑料工业原材料氯乙烯会导致一种罕见的肝脏肿瘤〔血管肉瘤〕。

农药中的除草剂2,4-D、杀虫剂三聚氰酰胺、DDT等具有诱变作用。用DDT对果蝇、大鼠和人的离体细胞培养证实有诱变作用。有机汞浸种剂处理人的离体细胞发现会引起染色体断裂。

碱基类似物，如5-氟尿嘧啶(5-FU)、5-溴尿嘧啶(5-BU)、2-氨基嘌呤(2-AP)、6-巯基嘌呤(6-MP)、阿糖胞苷(Ara-C)、抗叶酸剂中的氨甲喋呤(MTX)、氨喋呤等都有诱变作用。

药物中镇静剂如氯丙嗪、眠尔通、东莨菪碱，镇吐剂如反应停，也是有诱变作用的。

3. 生物因素 某些种类的霉菌(真菌)也会产生诱变物质，如丝裂霉素C、放线菌素D、黄曲霉素等，实验表明会使各种生物发生基因突变。

某些种类的植物，如苏铁，它常被热带及部分亚热带人用作食物或药物，苏铁含有一种苏铁素，用果蝇做实验，会引起基因突变。

现在已有约150多种不同的病毒被证明在动物和植物中会诱发肿瘤。肿瘤病毒分RNA病毒和DNA病毒两大类。RNA肿瘤病毒约100种，在动物界广泛分布。在肿瘤细胞中常有完整的病毒颗粒含有逆转录酶。DNA肿瘤病毒约有50种，除疱疹病毒在自然界中较少发现有致癌作用外，麻疹病毒、风疹病毒、流感病毒等感染细胞后，均有可能引起染色体断裂或基因突变。妊娠初期病毒感染引起胎儿体细胞突变而导致胎儿畸形。某些致癌病毒，如肖普氏乳头瘤病毒只有非常有限的宿主范围，而且在一种宿主中能诱发产生多种完全不同的肿瘤。有些肿瘤病毒，如小鼠乳腺瘤病毒开始只是形成良性肿瘤，在宿主体内有适宜的条件时会产生恶变。有些病毒，如劳斯(Rous)氏肉瘤病毒能直接将细胞转化成生长迅速的完全自主的肿瘤细胞类型。

病毒引起的突变和癌变机理尚不十分清楚。DNA肿瘤病毒感染细胞后，病毒DNA可直接与细胞的DNA整合，从而扰乱了细胞内代谢机构而使细胞癌变。RNA肿瘤病毒诱发癌变有三种学说：①前病毒学说[provirus theory]：RNA肿瘤病毒有一种逆转录酶。这种病毒侵入细胞后，能以病毒RNA作为模板，合成具有病毒遗传信息的DNA，故被称为前病毒。这种合成的DNA再与细胞DNA整合致使细胞癌变，同时病毒在癌变细胞中继续增殖。②致癌基因理论[oncogene theory]：脊椎动物在其细胞内携带着某种未表现出来的致癌病毒基因组，这种病毒遗传信息是在进化的某个较早时期整合入DNA的，并作为所有脊椎动物细胞染色体DNA中固有的一部分而持续存在，它是以垂直传递方式从亲代传至子代。而在生癌与不生癌的个体之间的差别，仅仅在于病毒基因是表达出来还是受到抑制。而如果受到某些因素的作用，如射线、致癌化学物质作用时，则这种抑制被解除，致癌基因的功能