

全国卫生院校高职高专教学改革实验教材

医学遗传与优生

YIXUE YICHUAN YU YOU SHENG

● 助产、护理等专业用 ●

主编 王学民



高等教育出版社

全国卫生院校高职高专教学改革实验教材

医学遗传与优生

助产、护理等专业用

主 编 王学民
副主编 连丽君 涂 冰
主 审 陈可夫
编 者 (以姓氏拼音为序)

郭建荣 廊坊市卫生学校
何 毅 重庆医科大学卫生学校
连丽君 长治卫生学校
沈 兰 云南医学高等专科学校
邵韵平 黄山卫生学校
涂 冰 常德职业技术学院
王瑞林 辽源市中心医院
王学民 荆门职业技术学院
王敬红 唐山职业技术学院
于全勇 莱阳卫生学校
钟守琳 荆门职业技术学院

高等教育出版社

内容提要

本书根据教育部《2004—2007 年职业教育教材开发编写计划》教职成司函([2004]13 号)的精神编写而成。

全书分九章,内容包括绪论、遗传的分子基础、遗传的细胞基础、遗传的基本规律、单基因遗传与单基因病、多基因遗传与多基因病、染色体畸变与染色体病、遗传病的诊断、治疗和预防、优生、实验指导等。

本书紧紧围绕培养高等卫生职业应用型专门人才这个目标,坚持贴近学生、贴近社会、贴近岗位的原则。章节编排格式新颖,叙述通俗易懂,图表应用得当。删去了同类教材中的“群体遗传”等偏深偏难的内容,增加了“人类基因组计划”等新知识。以常见的案例或现象激发学生学习兴趣,使学生带着问题去学习、去探究。

本教材适于卫生职业学校助产、护理、药剂、检验、影像及中西医结合等专业师生使用,也可作相关专业的成人教育教材,还可供在职妇幼保健、计划生育等人员参考。

图书在版编目(CIP)数据

医学遗传与优生/王学民主编. —北京:高等教育出版社, 2005. 10

助产、护理等专业用

ISBN 7-04-017887-7

I. 医… II. 王… III. ①医学遗传学-高等学校:技术学校-教材②优生学-高等学校:技术学校-教材
IV. R394

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2005)第 113214 号

策划编辑 秦致中 责任编辑 贾 非 封面设计 于文燕 责任绘图 朱 静
版式设计 胡志萍 责任校对 王效珍 责任印制 宋克学

出版发行 高等教育出版社
社 址 北京市西城区德外大街 4 号
邮政编码 100011
总 机 010-58581000

购书热线 010-58581118
免费咨询 800-810-0598
网 址 <http://www.hep.edu.cn>
<http://www.hep.com.cn>

经 销 北京蓝色畅想图书发行有限公司
印 刷 北京人卫印刷厂

网上订购 <http://www.landráco.com>
<http://www.landracó.com.cn>

开 本 787×1092 1/16
印 张 8
字 数 180 000

版 次 2005 年 10 月第 1 版
印 次 2005 年 10 月第 1 次印刷
定 价 13.10 元

本书如有缺页、倒页、脱页等质量问题,请到所购图书销售部门联系调换。

版权所有 侵权必究

物料号 17887-00

前 言

为落实《国务院关于大力推进职业教育改革与发展的决定》中提出的“积极推进课程和教材改革,开发和编写反映新知识、新技术、新工艺、新方法,具有职业教育特色的课程和教材”的要求,2004年3月,教育部职成司颁布了关于《2004—2007年职业教育教材开发编写计划》的通知,根据“通知”中关于“积极开发编写新兴专业课程教材和教学改革试验教材”的要求,我们编写了这本教材。

医学遗传学是遗传学理论与医学实践相结合的一门交叉学科,是医学领域中发展迅速的前沿学科,是卫生职业教育中的一门不可缺少的基础课。它的任务是从医学角度专门研究人类各种生命现象和疾病与遗传的关系。其主要内容包括两部分:一是遗传学的基础理论知识,如遗传的分子和细胞基础、遗传的基本规律等;二是遗传学的理论与方法在医学实践中的应用,如常见遗传病和遗传病的诊治、咨询、预防及优生等。

本教材是紧紧围绕培养高等卫生职业应用型专门人才这个目标而编写的,充分体现以应用为目的,以必需、够用为度,以讲清概念、强化应用为教学重点,不追求精、尖、深、偏,坚持贴近学生、贴近社会、贴近岗位的原则,融传授知识、培养能力、提高素质为一体。为此,本书删去同类教材中“群体遗传”、“统计学在医学遗传学中的应用”等内容,增加了“人类基因组学”、“基因治疗”、“肿瘤与遗传”等内容。

本教材以新颖的格式编排,每一章前有“学习目标”,按掌握、理解、了解三个层次明确对本章主要内容所应掌握的程度,然后是“问题驱动”,引出一个与本章内容有关的遗传现象、病例或者故事,使学生带着强烈的求知欲去学习。章后有“内容提要”,对本章内容作简单的归纳和总结,章后还附有“思考题”,便于学生巩固教材内容,加强各知识点的联系,增强综合运用能力。

本书分九章。编写分工如下:沈兰,第一章;于全勇,第二章;涂冰,第三章;郭建荣,第四章;钟守琳,第五章;邵韵平,第六章;连丽君,第七章和第八章;何毅,第九章;王敬红,实验指导。荆门职业技术学院陈可夫教授为全书进行了审定。

本教材按54学时编写,其中理论40学时,实验14学时,具体学时分配建议见下表。各校可根据实际情况,选取不同的教学内容进行教学。

序号	教学内容	理论	实践	合计
1	绪论	2		2
2	遗传的分子基础	4		4
3	遗传的细胞基础	8	8	16
4	遗传的基本规律	6		6
5	单基因遗传与单基因病	6	5	11
6	多基因遗传与多基因病	2	0.5	2.5
7	染色体畸变与染色体病	2	0.5	2.5
8	遗传病的诊断、治疗和预防	4		4
9	优生	6		6
合计		40	14	54



限于编者学识水平和编写能力,编写时间仓促,书中难免有错误和不妥之处,诚恳希望读者提出宝贵意见。

本书在编写过程中,参考并吸收了部分高等院校和中等职业学校相关教材的成果,得到了编者所在单位领导的大力支持和帮助,在此表示衷心的感谢!

王学民

2005年4月

目 录

第一章 绪论	1	一、染色体的形态特征	28
第一节 医学遗传学简介	1	二、人类染色体核型	29
一、医学遗传学的概念	1	三、性染色质	30
二、医学遗传学的研究范围	2	第三节 细胞增殖周期	32
三、医学遗传学的发展	2	一、细胞增殖周期的概念	32
第二节 遗传病概述	4	二、细胞增殖周期各个时期的特点	33
一、遗传病的概念和特征	4	三、有丝分裂的意义	33
二、遗传病的分类和发病率	5	第四节 减数分裂与配子发生	34
三、遗传病的危害	5	一、减数分裂的概念和过程	35
四、遗传病的研究方法和技术	6	二、配子发生	37
第二章 遗传的分子基础	9	第四章 遗传的基本规律	40
第一节 遗传物质的结构和功能	9	第一节 分离定律	40
一、DNA 的化学组成和分子结构	9	一、分离现象	41
二、DNA 的功能	10	二、对分离现象的遗传分析	42
三、RNA 的结构和功能	11	三、分离定律的细胞学基础	43
第二节 基因的结构和功能	11	第二节 自由组合定律	43
一、基因的概念及种类	11	一、自由组合现象	44
二、真核细胞结构基因的结构	12	二、自由组合现象的遗传分析	44
第三节 基因的复制与表达	13	三、自由组合定律的细胞学基础	45
一、基因的复制	13	第三节 连锁与互换定律	45
二、基因的表达	13	一、完全连锁遗传	46
第四节 人类基因组	16	二、不完全连锁遗传	46
一、细胞核基因组	16	三、连锁与互换定律的细胞学基础	47
二、人类基因组计划	16	四、互换率	47
第五节 基因突变	17	第五章 单基因遗传与单基因病	50
一、基因突变的概念	17	第一节 系谱与系谱分析	50
二、诱发基因突变的因素	18	第二节 常染色体遗传病	51
三、基因突变的类型	18	一、常染色体显性遗传病	51
四、基因突变与遗传病	19	二、常染色体隐性遗传病	56
第三章 遗传的细胞基础	22	第三节 性连锁遗传病	60
第一节 细胞	22	一、X 连锁显性遗传病	60
一、细胞的类型和基本结构	22	二、X 连锁隐性遗传病	62
二、真核细胞的结构与功能	22	三、Y 连锁遗传病	66
第二节 人类染色体	28	第四节 单基因病的有关问题	66



一、表现度和外显率·····	66	一、手术治疗·····	90
二、表型模拟·····	67	二、药物治疗·····	91
三、基因多效性和遗传异质性·····	67	三、饮食治疗·····	91
四、从性遗传和限性遗传·····	68	四、基因治疗·····	91
五、遗传早发·····	69	第三节 遗传病的预防·····	92
六、遗传印迹·····	69	一、避免不当接触致畸剂·····	92
第六章 多基因遗传与多基因病 ·····	71	二、遗传病的群体普查·····	92
第一节 多基因遗传的概念和特点·····	71	三、遗传病携带者的检出·····	93
一、数量性状与质量性状·····	71	四、婚姻指导及选择性流产·····	93
二、多基因遗传假说·····	72	五、新生儿筛查与出生前预防·····	94
三、多基因遗传的特点·····	72	六、遗传咨询·····	94
第二节 多基因病·····	73	第九章 优生 ·····	97
一、易患性和发病阈值·····	74	第一节 优生概述·····	97
二、遗传度·····	74	一、优生学概述·····	97
三、多基因病的特点·····	75	二、优生学发展简史·····	98
四、多基因病发病风险的估计·····	75	三、现代优生学研究范围·····	99
第七章 染色体畸变与染色体病 ·····	77	第二节 影响优生的因素·····	100
第一节 人类染色体畸变·····	77	一、环境因素对优生的影响·····	100
一、染色体数目畸变·····	77	二、营养因素对优生的影响·····	101
二、染色体结构畸变·····	78	三、孕妇妊娠合并症及妊娠并发症对胎儿的影响·····	101
第二节 染色体病·····	80	四、孕妇心理因素对胎儿的影响·····	102
一、常染色体病·····	80	五、孕期用药对胎儿的影响·····	102
二、性染色体病·····	82	六、孕妇不良嗜好对胎儿的影响·····	103
三、两性畸形·····	83	七、胎教对胎儿的影响·····	104
第三节 肿瘤与遗传·····	83	第三节 优生咨询与优生措施·····	105
一、肿瘤发生中的遗传现象·····	83	一、婚前优生咨询与措施·····	105
二、肿瘤的染色体异常·····	84	二、孕前优生咨询与措施·····	105
三、肿瘤相关基因·····	84	三、孕期优生咨询与措施·····	106
第八章 遗传病的诊断、治疗和预防 ·····	86	附录 实验指导 ·····	108
第一节 遗传病的诊断·····	86	实验一 动植物细胞的结构·····	108
一、临床诊断·····	86	实验二 细胞的有丝分裂·····	109
二、系谱分析·····	87	实验三 人类非显带染色体核型分析·····	110
三、细胞遗传学检查·····	87	实验四 X 染色体的标本制备与观察·····	115
四、生化检查·····	88	实验五 人类正常性状的调查·····	115
五、基因诊断·····	88	实验六 系谱分析·····	116
六、皮纹分析·····	89	实验七 人类遗传病·····	117
七、产前诊断·····	89		
第二节 遗传病的治疗·····	90		

第一章 绪 论

学习目标

1. 掌握医学遗传学的概念
2. 掌握遗传病的概念及其分类
3. 了解遗传病的研究方法和技术
4. 了解遗传病对我国人群的危害情况
5. 了解医学遗传学的各研究领域及其发展

遗传疾病对人类健康的危害日益突出,2005年1月人类孟德尔遗传在线(OMIM)统计公布的人类单基因疾病、性状或基因座有15 843种,许多严重危害人类健康的常见疾病如恶性肿瘤(癌症)、糖尿病、冠心病、动脉粥样硬化、高血压和精神分裂症等现在已被证实与遗传因素密切相关。据医学遗传学家的估计,人类群体中约20%~25%的人患有各种不同种类、不同程度的遗传相关疾病,我们每个人平均都是5~6种有害基因的携带者,这绝非危言耸听,而是事实。医学遗传学是研究遗传病的科学,是医学生必须掌握的基础知识。

第一节 医学遗传学简介

一、医学遗传学的概念

遗传学(genetics)是专门研究生物遗传与变异的本质和规律的科学。人类很早就注意到遗传和变异是生物界的一种普遍现象。俗话说“种瓜得瓜,种豆得豆”,这就是对遗传现象的形象说明。遗传(heredity)是指生物繁殖过程中,子代与亲代相似的现象。不仅是形态外貌上相似,而且在生物的结构、生理和生化特征等方面都相似,以保持世代间的延续,保持物种的相对稳定。变异(variation)则是指生物在世代间延续的过程中,子代与亲代、子代个体之间的差异。俗话说“一母生九子,连娘十个样”,这种差异称为变异。遗传与变异是生命活动的基本特征之一,也是生物界的共同特征。人类对遗传与变异本质和规律的研究,是为了将研究成果应用于生产实践,能动地改造生物,更好地为人类造福。

医学遗传学(medical genetics)是医学与遗传学相互渗透的一门交叉学科。它是遗传学知识在医学中的应用,是现代医学中的一个新领域。医学遗传学的研究对象是人类有关遗传的疾病,即遗传病,主要是研究遗传病的发病机制、传递规律、再发风险、诊断、治疗和预防等,以降低人群中遗传病的发生率,提高人类的健康水平。

随着医学的发展,医学家们发现在实践中所遇到的一些问题(如某些疾病的病因、发病机制、病变过程、预防和诊治等)需要用遗传学的理论才能得以解决。由于新方法、新技术的引入,



人们对遗传病的认识不断深入,遗传物质改变所引起的疾病种类也日渐增多,原先严重威胁人类的烈性传染病已基本得到控制,从而使与遗传有关的一些疾病在临床医学中处于突出地位。同时,随着人口的不断增加,不少国家都采取了控制人口的措施,人们在少生的同时更渴望能够优生。这些都会使医师们在临床工作中遇到越来越多的遗传学问题。因此,医学遗传学成为现代医学生必须掌握的重要基础课程。

二、医学遗传学的研究范围

20 世纪 50 年代以来,随着细胞遗传学、生物化学、分子遗传学、免疫学等学科的飞速发展,大大推动了医学遗传学的发展。当前,人类性状与遗传、人类疾病与遗传等方面的研究已渗透到基础医学以及临床医学的各学科中,在分子、细胞、个体和群体等各个层次所进行的医学遗传学研究,均已取得了丰硕的成果,从理论和实践上又丰富和发展了遗传学。根据不同的角度可将医学遗传学的研究范围分为以下几类:

1. 从研究技术层次分
 - 细胞遗传学
 - 生化遗传学
 - 分子遗传学
2. 从研究对象分
 - 群体遗传学
 - 体细胞遗传学
 - 基因工程
3. 从与其他学科的结合分
 - 肿瘤遗传学
 - 免疫遗传学
 - 药物遗传学
 - 辐射遗传学
 - 发育遗传学
 - 行为遗传学
 - 优生学

三、医学遗传学的发展

医学遗传学早期受孟德尔、摩尔根经典遗传学的影响,对遗传病的来源及传递方式作了朴实的描述。20 世纪初,随着染色体制备技术和观察方法的建立,生物化学理论和实验手段的发展,人类细胞遗传学和生化遗传学才迅速成长起来。

1923—1952 年,由于低渗制片技术的建立和使用秋水仙碱获得更多中期细胞分裂相,证实了人类体细胞染色体数目为 46 条。1959 年相继发现先天愚型为 21 三体、Klinefelter 综合征为 47,XXY、Turner 综合征为 45,X 等染色体改变,标志着临床遗传学的建立。1970 年, Caspersson 应用喹啉因氮芥荧光染色使每对染色体显示特殊带型(显带技术)。1978 年 Yunis 应用同步培养法,使细胞分裂停留于中期之前各期,显示出更多带型(高分辨显带技术)。这样,对染色体序号的确认、对染色体上微细变化以及对染色体疾病的认识都不断深化。染色体脆性部位与脆性 X 综合征的研究开辟了细胞遗传学的新领域。荧光原位杂交(FISH)使细胞遗传学获得了新的应用方向。通过细胞遗传学与分子遗传学的结合,现在已能用显微切割的方法,切下染色体特定区带进行微克隆,进而认识某区带所含 DNA 顺序的结构和功能,这将有助于对遗传病特别是染



染色体病发生原因的认识。

人类生化遗传学的发展应追溯到 1902 年 Garrod 对尿黑酸尿症等病的观察。Garrod 认为,某一代谢环节出现先天性差错可以导致遗传病。1952 年证实糖原贮积病 I 型是由于葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏引起的,在这之后才确认 Garrod 的判断是正确的。这类疾病目前称为遗传性酶缺陷或遗传性酶病。另一方面,1949 年 Pauling 在研究镰形红细胞贫血时提出蛋白质分子的变异可引致一类疾病,他称之为分子病(molecular disease)。1956 年他的同事 Ingram 证实镰形红细胞贫血是由于球蛋白 β 链单个氨基酸置换引起的。现在已经知道免疫球蛋白、胶原蛋白、膜蛋白、凝血因子等变异均可引起分子病。20 世纪 70 年代崛起的分子遗传学将遗传病的研究推向了一个新的阶段。一大批遗传病因都从分子水平得以阐明,并迅速在基因定位、基因诊断、产前诊断以及基因治疗等方面取得了丰硕成果。

展望未来,现代医学遗传学正在研究的热门课题是:

1. 人类基因组计划(human genome project) 为了全面认识和了解人类基因组的全部分子结构和功能,从 1990 年起,世界各国联合开展这个全面测序作图的宏伟计划,花费了巨额经费,组织了大量分子生物学家以科研集团军的方式攻关,对人类基因组的 3×10^9 个碱基对,约 3 万~4 万个基因进行了全序列测序,绘制了详尽的遗传图谱,对其中的主要基因进行了功能分析。2003 年 4 月 15 日,美、英、日、法、德、中 6 国联合发表声明,人类基因组全序列图已完成。在人类基因组计划的测序任务中,我国承担了 1% 基因序列的测序工作。人类基因组全序列测定的完成,标志着现代医学的发展已逐步进入到“基因组医学”的时代。下一步的工作方向由原来的结构基因组学转为功能基因组学。

2. 基因定位(gene location) 基因定位就是要将结构基因和有价值的 DNA 片段定位于染色体的某一区带,由此绘制出人类基因定位图。这对克隆新的基因、了解基因功能与调节基因间相互关系、基因与进化间相互关系以及阐明遗传病遗传方式、病因、发病机制、遗传咨询及产前诊断都极为重要。

3. 遗传病病因及发病机制的阐明 随着分子遗传学的发展,许多单基因遗传病的病因得到阐明,甚至发现其异质性,但目前发现的单基因病和性状中,从蛋白质或酶水平证实病因者不到 1/10。这些疾病发病机制的研究仍是薄弱环节。对多基因病如动脉粥样硬化、精神分裂症、糖尿病等的分子水平研究仍在起始阶段,对这些领域的研究还需加强。

4. 肿瘤遗传学 肿瘤是危害人类健康的重要疾病,近年来对癌基因、肿瘤抑制基因、肿瘤转移基因和肿瘤转移抑制基因的发现及深入研究无疑是对肿瘤的发生、恶性转化以及转移机制的重大突破。但要彻底了解各种肿瘤的发生发展机制仍有很大距离,而这些基因研究将为肿瘤的防治奠定基础。

5. 基因诊断 基因诊断,特别是基因产前诊断是目前预防遗传病的主要手段。日新月异的各种方法使基因诊断日臻完善和简化,目前正拓宽可用此法诊断遗传病的领域。原则上所有的单基因病都可能进行基因诊断,要达到此目标尚需大量的工作。早期(植入前)和母血产前基因诊断成了现今的热门话题。

6. 基因治疗 基因治疗的目标是要用正常基因取代致病基因,达到根治遗传病的目的。目前,这一工作已在许多实验室中进行,并已取得了瞩目的成果。有些方法已开始进入人体试验阶段,有望在个别病种的治疗中取得突破。



第二节 遗传病概述

一、遗传病的概念和特征

遗传性疾病简称遗传病(hereditary disease, inherited disease, genetic disease),是指由细胞内遗传物质发生改变而引起的疾病。根据定义,遗传病具有以下几方面的特征:

1. 遗传物质的改变 这是遗传病与其他疾病的本质区别,是遗传病的根本属性。细胞内遗传物质的改变方式主要有基因突变和染色体畸变两大类。遗传物质的改变可以发生在生殖细胞或受精卵内,形成基因病和染色体病,也可以发生在体细胞内,形成体细胞遗传病,如肿瘤。线粒体内基因的突变也被认为是细胞内遗传物质的改变,形成线粒体遗传病。

2. 垂直传递 在遗传病中,生殖细胞或受精卵的遗传物质发生改变可以传给下代,具有垂直传递的特征。但不是每个遗传病的家系中都可观察到这一现象,因为有的患者是首次突变而产生的病例,是家系中的首例。有些遗传病特别是染色体异常的患者,由于活不到生育年龄或不育,以致观察不到垂直传递的现象。还有些类型的遗传病在系谱中表现为散发病例。在体细胞遗传突变基础上造成的体细胞遗传病,一般并不在上下代之间垂直传递。

3. 终生性 积极的防治有可能防止发病或改善临床症状,但多数遗传病目前尚不能改变遗传的物质基础,终生难以治愈。

4. 先天性 大多数遗传病具有先天性的特征,如果遗传病的致病基因或染色体异常在出生前即已表达,这种遗传病当然具有先天性,如多指、唇裂、脊柱裂、白化病以及先天愚型等。但不是所有的遗传病都是先天性的,有些遗传病的致病基因在出生后的漫长生命过程中才逐步表达,因此不表现为先天性。如 Huntington 舞蹈病是一种典型的常染色体显性遗传病,但它往往在患者 40 岁以后才发病。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,如白化病,有些则是获得性的,如妇女妊娠时因风疹病毒感染,致胎儿患有先天性心脏病,但这不是遗传的。

5. 家族性 遗传病由于共同的致病基因继承而往往表现有发病的家族聚集性,如上述的 Huntington 舞蹈病常表现为在亲代与子代间代代相传。但不是所有的遗传病都表现为家族性,一些常染色体隐性遗传病如白化病就看不到家族聚集现象而常常是散发病例。家族性疾病也有可能是环境因素造成的,例如在某些缺碘地区,甲状腺功能低下所致痴呆病就有发病的家族聚集现象,但是,不能认为这是遗传病。

遗传病的基本特征是由遗传物质改变所引起的,当然,这并不是说环境因素在发病中不起什么作用,相反,一些遗传病的发病在不同程度上需要环境因素的作用。

依疾病发生中遗传因素和环境因素所起作用的大小,可以把疾病分为几类:

1. 遗传因素决定发病,看不到特定环境因素的作用 这类疾病主要由遗传因素决定发病,例如成骨不全症、先天聋哑、甲型血友病和染色体病等。

2. 基本是由遗传因素决定发病,但需要环境中一定的诱因才能发病 例如苯丙酮尿症的发病除纯合隐性的基因型(aa)外,还要摄入高苯丙氨酸食物才能诱发本病。蚕豆病的发病除致病基因所致的 G6PD 缺陷外,还要摄入某些药物或蚕豆才能诱发溶血性贫血。



3. 遗传因素和环境因素对发病都有作用 例如在哮喘的发病因素中,遗传因素约占 80%,环境因素只起 20% 的作用。在消化性溃疡的发病因素中,遗传因素约占 30%~40%,环境因素所起的作用较大,可占 60%~70%。

4. 基本上是由环境因素决定发病而与遗传因素无关 例如,某些烈性传染病、外伤等。

上述 1,2,3 三类疾病都有一定的遗传基础,都属于遗传病。

二、遗传病的分类和发病率

根据遗传物质改变和传递情况的不同,遗传病一般可分为染色体病(chromosomal disease)和基因病(genic disease)。基因病又分为单基因病(monogenic disease)和多基因病(polygenic disease)。20 世纪 90 年代根据医学遗传学的新进展,提出遗传病还应包括体细胞遗传病(somatic cell genetic disease)和线粒体遗传病(mitochondrial genetic disease)。

1. 染色体病 由于染色体数目或结构异常(畸变)使基因组平衡被破坏所导致的疾病,称为染色体病。它们往往具有多种临床表现,故又称为染色体异常(畸变)综合征(chromosome aberration syndrome),可分为常染色体异常综合征和性染色体异常综合征两大类。迄今,世界上已鉴定的染色体数目、结构异常约在 900 种以上,已确定的染色体病超过 100 种。

2. 单基因病 受一对等位基因控制的疾病,即由于一对染色体(同源染色体)上单个基因或一对等位基因发生突变所引起的疾病,呈孟德尔式遗传。人类的单基因病及异常性状已达 15 843 种之多。人群中约有 4%~5% 的人受累于单基因病,多数单基因病发生率较低,一般低于 1/1 000。

3. 多基因病 由两对或两对以上(即若干对)基因和环境因素共同作用所致的疾病,称为多基因病,又称多因子病。目前已认识的多基因病,估计不少于 100 种,人群中约有 15%~20% 的人受累于某种多基因病。多数多基因病发生率较高,一般高于 1/1 000,多为常见病。

4. 体细胞遗传病 这是 20 世纪 90 年代以来被确认的一类遗传病,是指体细胞内遗传物质改变而引起的疾病。例如,肿瘤被称为体细胞遗传病,因在其发生发展中,遗传物质的异常起着重要作用。在肿瘤中,有些是按照孟德尔方式遗传的,有些是肿瘤遗传的“易感基因”和环境因素共同作用所造成的,还有一些是由于特定基因发生体细胞突变所引起的。这种在体细胞遗传物质改变(体细胞突变)的基础上发生的体细胞遗传病,一般并不在上下代之间垂直传递。

5. 线粒体遗传病 因线粒体基因突变造成的疾病,称为线粒体遗传病,是一组独特的与线粒体传递有关的遗传病。在精子和卵子结合形成受精卵时,只有极其少量的精子细胞质参与,故线粒体的突变基因在绝大多数情况下由卵子传递给后代,呈现为母系遗传(matrilinear inheritance)。

现已发现人类有些神经系统疾病和神经肌肉疾病与线粒体 DNA 突变有关。如 Leber 遗传性视神经病、眼肌麻痹、视网膜色素变性、心肌病综合征(Kearns - Sayre 综合征)、神经性肌虚弱、共济失调及色素性视网膜炎综合征等。

三、遗传病的危害

1. 遗传因素造成的出生缺陷危害严重 所谓出生缺陷是指一个新生儿在出生时机体就已经存在缺陷,包括形态结构的异常,功能、代谢、行为的异常。根据 1987 年我国 29 省市的初步调



查,先天畸形即出生缺陷中形态结构异常的发生率为1.3%,其中无脑儿、脑积水、脊柱裂、唇裂和腭裂、指(趾)畸形的发生率占前五位。粗略推算,我国近12亿人口中每年出生约2400万人,其中约20万~25万人是由于遗传因素而造成的先天畸形。除这些肉眼可诊断的先天畸形外,某些出生缺陷如遗传性酶病则需依靠特殊技术才能诊断。还有一些疾病如红绿色盲、假性肥大型肌营养不良、血友病A等在儿童期才能检出或发病。总之,每年活产婴儿中约有4%~5%的人具有遗传性缺陷。

2. 遗传病是造成智力低下的重要因素 据全国8省市调查,0~14岁儿童智力低下的总发生率约为1.5%。遗传因素在智力低下的病因中占有重要地位。即智力低下可由染色体病、单基因病、多基因病所致。此外,环境因素(包括社会、文化、教育等不利因素以及产前、产时、产后发生的脑损伤)也是智力低下的重要因素。智力发育本身也多为遗传和环境相互作用的结果。

3. 在整个人群中,各种遗传病的受累人数很多 如单基因病和异常性状有15843种之多,估计在人群中约有4%~5%的人为某种单基因病所累。多基因病虽仅有100余种,但多基因病发病率高,且多为常见病,总的估计,人群中约有15%~20%的人受累于某种多基因病。染色体病约有100种,人群中染色体异常的受累者约有0.5%~1%。三者合计,人群中约有20%~25%的人患有某种遗传病。此外,还有体细胞遗传病,如恶性肿瘤的严重危害和线粒体遗传病等。随着研究技术的发展,发现愈来愈多的常见病与遗传因素有关,或者就是遗传性疾病。

4. 在人群中的正常人,虽然未患遗传病,但很可能是某种致病基因的携带者,可将致病基因传递给后代,成为后代人群中遗传病发病的潜在威胁 尤其是当前在我国工农业发展的同时,环境污染日益严重,各种致突、致癌、致畸因素对遗传物质的损害,将增加人群中致病的突变基因,增加遗传病的发生,严重危害人们的健康素质,对此必须给予高度重视。

四、遗传病的研究方法和技术

尽管人类遗传学是遗传学中的一个分支学科,但其研究方式和研究方法却与普通遗传学的方式显著不同,其根本原因是以人类为研究对象毕竟与研究其他生物有完全不同的特点。经典遗传学家的常规实验手段就是设计和实施各种不同类型的杂交,然后再根据杂交后代的统计分析,来揭示各种遗传方式和遗传规律。但是普通遗传学研究的基本实验条件在研究人类遗传时都难以实现,这是因为:其一,人类的个体之间遗传背景差别往往较大,又不可能人为制造人类“无性繁殖系”和“纯系”作为实验材料;其二,不可能按照人为设计去对人类进行实验性婚配,显然这是违背人类法律和伦理道德的;其三,人类所生活的社会环境也不受遗传学家所控制和支配;其四,人类世代交替周期太长(约20年才一代),世代之间繁衍的后代数量也太少(1~10几个),难以满足统计上的数量要求。正因如此,人类遗传学研究相对起步较晚,而且逐渐形成了一整套有别于普通遗传学的研究方法,其主要方法有:

1. 群体筛查法 选定某一人群,用简便、准确的方法对某种疾病进行普查,普查中特别注意该病发病的家族聚集性以及是否有特定的发病年龄。如果发现一种疾病的患者亲属中的发病率高于一般人群,而且一级亲属的发病率>二级亲属的发病率>三级亲属的发病率>一般群体发病率,并有特定发病年龄,则表明不同的遗传继承关系影响该病发生,可以认为该病有遗传基础。为了排除同一家族成员的共同生活环境对该病发病的影响,可与家族中非血亲的发病率进行比较,往往可以得出初步的结论。



2. 系谱分析 即对患者家族所有成员的发病情况追溯式调查记录,并以细胞遗传学或分子遗传学的技术检查结果,绘制成系谱图,以确定这种遗传病在某个家族中的分布状况及遗传方式,该方法现用来鉴别单基因遗传病及其遗传方式。

3. 双生儿分析法 这是人类遗传学的一种特殊研究方法,双生分为两类:即同卵双生和异卵双生,前者是因为一个受精卵分裂成两个个体,所以其遗传型基本相同,性别一致,表型也极为相似。异卵双生只不过是同时受孕的两个受精卵发育成两个个体,所以他们虽然是同胞生,其实也只相当于非同胎的兄弟姐妹关系,遗传特征相似而并不相同。对比同卵双生和异卵双生疾病发病一致性的差异,即可估计出某种疾病是否有遗传基础。如果同卵双生的一致性远高于异卵双生的一致性,就表示这种病与遗传有关;如果二者差异不显著,则表明遗传对这种病的发病不起作用。因此人类遗传学利用对双生儿的调查,可有效地分析鉴别某种疾病或性状是否由遗传因素所决定。此外,对同卵双生儿在不同哺育条件下的情况调查,有助于分析判断遗传因素以及环境因素分别对某种表型的形成所起作用的大小。

4. 染色体分析 人类的遗传疾病中有一类是染色体病,是由染色体数目异常或结构异常引起的,这些畸变都可以通过染色体检查来鉴别。

5. DNA 分析 对于由基因突变所引起的遗传病可依靠多种分子生物学技术来鉴定诊断,例如限制性片段长度多态性(RFLP)连锁分析、DNA 重组分析、DNA 指纹分析和 mRNA 差异显示等技术。

6. 种族差异比较 种族是在繁殖上隔离的群体,也是在地理和文化上相对隔离的人群。各个种族的基因库(群体中包含的总的遗传信息)彼此不同。如果某种疾病在不同种族中的发病率、临床表现、发病年龄、发病性别以及合并症有显著差异,则应考虑该病与遗传密切相关。例如,中国人的鼻咽癌发病率在世界上居首位。在中国出生侨居美国的华侨鼻咽癌发病率比当地美国人高 34 倍。当然,不同种族生活的地理环境、气候条件、饮食习惯以及社会经济状况等方面也各不相同,故在调查不同种族发病率及发病情况时,应严格排除这类环境因素的影响。

其他人类遗传病的研究方法还有疾病组分分析、伴随性状研究和动物模型等。人类遗传学研究虽起步较晚,但到 20 世纪 60~70 年代,在分子生物学技术兴起的促进下,人类遗传学研究得以迅猛发展,到 80 年代,它后来居上,已经成为生命科学领域中的前沿学科和领头学科。现在以人类基因组作图为重点的人类遗传学研究成果和各种先进技术手段,正在有力地带动着整个生命科学的飞速发展。



内容提要

医学遗传学主要是研究遗传病的发病机制、传递规律、再发风险、诊断、治疗和预防等,以降低人群中遗传病的发生率,提高人类的健康水平。它是医学与遗传学相互渗透的一门交叉学科。遗传学是研究生物遗传与变异的本质和规律的科学。

遗传病是指由细胞内遗传物质改变所引起的疾病。细胞内遗传物质的改变方式主要有基因突变和染色体畸变两大类。遗传物质的改变可以发生在生殖细胞或受精卵内,形成基因病和染色体病,通常具有垂直传递的特点;遗传物质的改变也可以发生在体细胞内,形成体细胞遗传病,如肿瘤,但体细胞遗传病不存在垂直传递的特点;线粒体内基因的突变可形成线粒体病,具有母



系遗传的特点。根据遗传物质改变和传递情况的不同,遗传病可分为单基因病、多基因病、染色体病、体细胞遗传病和线粒体遗传病五类。

大多数遗传病为先天性疾病,并往往具有家族聚集现象,但遗传性疾病不等于先天性疾病,遗传性疾病也不等于家族性疾病。

生物的正常性状或绝大多数异常性状(疾病),都是遗传物质和发育过程中的环境条件相互作用的结果。

当前,遗传病是危害人类健康的常见病、多发病,因此研究遗传病对人类的危害、遗传病的发病机制、传递规律、诊断和防治等问题,是人们普遍关注的极为重要的问题。医学遗传学课程是医学教育中不可缺少的重要基础医学课程之一。医务工作者必须掌握、熟悉并了解相关内容,为改善人类健康素质,做出自己应有的贡献。



思考题

1. 什么是遗传病?可分为哪几类?
2. 遗传病与先天性疾病、家族性疾病有什么不同?
3. 遗传病对人群的危害情况如何?
4. 常用遗传病的研究方法和技术有哪些?

第二章 遗传的分子基础

学习目标

1. 掌握基因的概念,了解真核细胞基因的结构特点及功能,了解人类基因组计划
2. 掌握 DNA 的化学组成,理解 DNA 结构与功能的关系
3. 掌握基因突变的概念、特性及类型,了解基因突变的后果

1977 年 9 月 30 日,在我国辽宁省某县的一个农民家庭里,诞生了一个遍体黑毛的男孩,这惊呆了他的父母。这一消息也传遍了大江南北,许多人将其视为“怪物”。为什么会生出这样的“毛孩”?通过本章的学习,你将找到上述问题的答案。

第一节 遗传物质的结构和功能

科学事实已经证明,地球上所有生物都含有核酸。核酸是遗传的物质基础,是生物遗传信息的载体。核酸可分为两类,一类是脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA),另一类是核糖核酸(ribonucleic acid, RNA)。绝大多数生物以 DNA 作为遗传物质,极少数生物(如 RNA 病毒),由于没有 DNA 只有 RNA,故这些生物的遗传物质是 RNA。

一、DNA 的化学组成和分子结构

1. DNA 的化学组成 DNA 是生命大分子,其基本组成单位是脱氧核苷酸。一个脱氧核苷酸分子由脱氧核糖、磷酸和含氮碱基三部分组成。碱基分为两类:嘌呤碱和嘧啶碱。前者包括腺嘌呤(adenine, A)和鸟嘌呤(guanine, G),后者包括胞嘧啶(cytosine, C)和胸腺嘧啶(thymine, T)。由于组成 DNA 的碱基有四种,故组成 DNA 的脱氧核苷酸也有四种,即腺嘌呤脱氧核苷酸(dAMP)、鸟嘌呤脱氧核苷酸(dGMP)、胞嘧啶脱氧核苷酸(dCMP)和胸腺嘧啶脱氧核苷酸(dTMP)。

2. DNA 的分子结构 DNA 分子是由几千至几千万个脱氧核苷酸聚合而成的,相邻的脱氧核苷酸之间通过 3',5'-磷酸二酯键连接起来(图 2-1a),即一个脱氧核苷酸上的磷酸,既与自身脱氧核糖上的第 5'碳原子以酯键相连,又与另一个脱氧核糖第 3'碳原子以酯键相连,形成一个磷酸二酯键,把两个脱氧核苷酸连在一起。这样,通过 3',5'-磷酸二酯键把许多个脱氧核苷酸一一连接起来,形成一条多脱氧核苷酸链。

1953 年, Watson 和 Crick 提出了 DNA 分子双螺旋结构模型(图 2-1c),阐述了 DNA 分子的空间结构,该模型的主要内容是:① DNA 分子由两条方向相反的多脱氧核苷酸链构成,一条从 3'→5',另一条从 5'→3';② 两条多脱氧核苷酸链平行地围绕同一中心轴向右盘旋,形成右手双螺旋结构;③ 在双螺旋结构中,磷酸和脱氧核糖交替排列,位于双螺旋结构的外侧,构成 DNA 分



子的基本骨架;④ 碱基位于双螺旋结构的内侧。两条链上的碱基一一对应,彼此通过氢键相结合,组成互补碱基对,A 与 T 以二个氢键相连(用 $A=T$ 表示),G 与 C 以三个氢键相连(用 $G\equiv C$ 表示)(图 2-1b)。DNA 分子中这种碱基互补配对关系称为碱基互补规律。根据这一规律,只要知道 DNA 分子中一条链的碱基顺序,就可推知另一条链的碱基顺序;⑤ DNA 分子相邻碱基对的间距为 0.34 nm,每螺旋一周包含 10 个碱基对(bP),即螺距为 3.4 nm,螺旋直径为 2 nm。

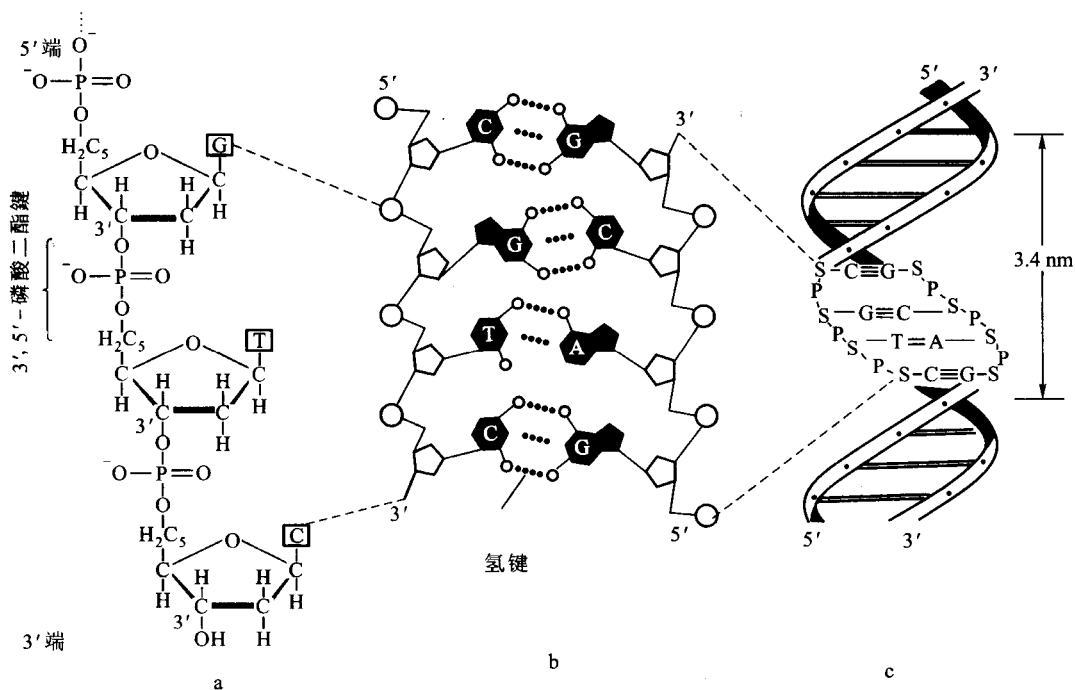


图 2-1 DNA 分子结构及碱基互补配对示意图

a. 相邻脱氧核苷酸的 3',5'磷酸二酯键连接 b. DNA 两条链之间碱基互补配对关系 c. DNA 双螺旋结构模型

二、DNA 的功能

1. 储存遗传信息 在 DNA 分子中,位于两条链外侧的是脱氧核糖和磷酸,它们交替排列顺序不变,不可能决定着 DNA 种类的多样性。位于两条链之间的是碱基,虽然组成 DNA 分子的碱基只有 4 种,但是 DNA 相对分子质量巨大,它所含的碱基对的数目很多,其排列顺序是随机的,这就决定了 DNA 分子的多样性和复杂性。假如一段 DNA 分子含有 100 个碱基对,则该段碱基就可有 4^{100} 种不同的排列方式,即可以形成 4^{100} 种不同类型的 DNA,所以,决定生物各种性状的遗传信息就储存在碱基对的排列顺序中。这些蕴藏在 DNA 分子碱基排列顺序中的信息称为遗传信息(genetic information),这也是我们通常用碱基排列顺序表示 DNA 分子的原因所在。

2. DNA 的复制 以 DNA 分子的两条链为模板,在 DNA 聚合酶的作用下互补合成子代 DNA 的过程称为 DNA 的复制(replication)。DNA 复制时,首先 DNA 的双螺旋结构在酶的作用下局部解旋,然后分别以两条链为模板,吸收周围游离的脱氧核苷酸,在 DNA 聚合酶的催化作用下,按