

第一章 绪论（易考君之正文）

遗传现象(遗传基础问题)

先天禀赋、其子类父、男女同姓、其生不蕃；
一母生九子、连娘十个样。
古希腊亚里斯多德——“类生类”。
英皇维多利亚家族(XR)，皇室病——即血友病。

健康：指受遗传结构控制的代谢方式与人体环境保持平衡。
健康：机体代谢与周围环境保持平衡受遗传控制

疾病：由于遗传结构缺陷或环境的显著改变，打破平衡。
疾病：代谢异常或环境改变打破平衡——遗传缺陷

遗传与变异

- 1、**遗传：**亲代将自己的特性相对稳定的传给子代。
- 2、**变异：**即子代与亲代不同之处。
- 3、**遗传与变异的关系：**遗传是稳定的，遗传保证了生物物种的稳定和种族的延续，变异为遗传提供了新的材料，使生物物种得以进化，它们既对立又统一。

医学遗传学的任务（临床层次）：在于揭示各种遗传性疾病的传递规律、发病机制、诊断和防治措施；遗传医学则为遗传病患者提供临床服务，包括：遗传病的诊断，治疗、筛选、预防、咨询、随访等。

21 世纪医学遗传学研究的重点（研究层次）：将是多基因复杂病和癌肿，因为随着人类基因组测序的完成，所有的单基因病的致病基因必将全部得到鉴定。

非编码 DNA 序列的生物系意义（最高层次）：2001 年人类基因组测序测得 DNA94%的序列，其中只有 3 万—4 万个基因编码 Pr，仅占整个 DNA 序列 1.1%—1.4%，还有大量的非编码的 DNA 序列，有何生物意义，这将是 21 世纪医学遗传学面对的黑洞。

人类基因组—生命的“天书”揭密，将使 21 世纪的医学发生革命性变化，随着个体化基因组医学、基因组的揭密，基因芯片的临床应用，将使每个人的 DNA 序列都得到测定，因此，临床医生可以根据每个人的生物学密码，制定个人特异的治疗方案。

人类基因组学的研究，将破译 DNA 序列中蕴藏的全部信息，揭示人体生理和病理过程的分子基础，并逐步认识生命的起源、进化、遗传、发育、衰老以及死亡的本质，为人类疾病的预测、诊断、预防和治疗提供最为合理和有效的方法和途径。

基因组医学的未来

- 在 5~10 年内，常规的基因诊断将能够预测个体对某些常见疾病和遗传性癌症的易感风险；
- 在 5~10 年内，对肿瘤特征的基因诊断将能够对许多癌症作早期诊断；
- 在 10~20 年内，安全的基因治疗将成为对某些遗传病的有效治疗手段；
- 在 10~20 年内，安全的基因疫苗将成为对某些癌症的有效治疗手段；
- 在 10~20 年内，针对特定病原生物基因组的基因疫苗将会普遍用于预防；
- 在 10~20 年内，针对个体基因型的特异、高效、低毒性的基因药物将会广泛使用；
- 在 50 年内，人类许多疾病发生、发展的分子机理将会阐明，并能够在疾病症状出现前或早期在基因水平上得以诊断和治疗；
- 在 50 年内，与许多复杂性疾病发生、发展相关的基因变异及其环境的诱导作用将会阐明，并能够通过改变生活习惯和改进环境条件来降低患病风险，使得对这些疾病的预防成为可能。

发展史

1859	报道第一例先天性代谢病	
1866	分离律、自由组合律	Mendel
1869	首次分离 DNA	Miescher
1903	遗传因子在染色体上	Sutton & Boveri
1909	遗传因子改称“基因”	Johannsen
1910	连锁与互换定律	Morgan
1944	证明 DNA 是遗传物质	Avery
1953	DNA 双螺旋结构	Watson & Crick
1956	确定人体细胞染色体数为 46 条	蒋有兴 Levan
1966	阐明 DNA 遗传密码	Nirenberg, Ochoa, Khorana
1970	试管内合成基因	Khorana
1972	DNA 克隆技术	
1975	DNA 测序	
1985	PCR 技术	
1990	临床基因治疗	
1991	人类基因组研究 15 年规划启动	
1994	人类基因内阻连锁图	
1998	人类基因组物理图	
2000	人类基因组序列工作草图	
2001	人类基因组 94% 序列草图作出初步分析	
2003	人类基因组测序完成：即“人类基因组计划”（HGP）。	

最新分析报告

基因组序列共包含 28.5 亿个核苷酸，涵盖了 99% 以上的常染色体基因组序列；准确率为 99.999%，误差小于 1/10 万分之一的精确版人类基因组图谱，也就是说误差率只有 1/10 万，比最初制订的目标精确了 10 倍。进一步纠正蛋白编码基因的数量，仅为 2 万~2.5 万个，而非原先估计的 3 万~3.5 万个。人类基因组有 19599 个已经获得确定的蛋白编码基因，另外还有 2188 段可能为蛋白编码基因的 DNA 序列。人类基因重复片段高达 5.3%，覆盖了 5.3% 的人类基因组。IHGSC 所完成的测序工作不仅完整而且精确。该基因组序列的资料已于 2003 年 4 月被载入免费公用数据库。

遗传病概述

一、基本概念

1、遗传性疾病 (HD)

指生殖 C 或受精卵遗传物质发生改变所致疾病;

或凡是由于遗传物质基础即基因发生了改变所引起的疾病。

2、先天性疾病 (CD) 凡是出生以前就已经形成的疾病, 说明胚胎期就已经发生了病理改变, 包括大部分遗传病。

3、HD 与 CD 的关系: 遗传性疾病并不都是先天的,

如: 秃头 (AD)、痛风、舞蹈病 (AD)、高血压、精神分裂症。

又如小脑运动失调 35~40 岁发病 (AD)。

同样, 先天性疾病并不都是遗传病,

如疯疹病毒引起的先天聋哑、心脏病、白内障, 它们并不遗传。

二、遗传病的特点

- 1、垂直传递 (传播方式): 即上下代之间按一定的方式垂直传递, 不会呈“水平方式”传递, 不会延伸至无亲缘关系的个体。
- 2、遗传物质的突变引起。
- 3、先天性 (指由生殖 C 带来) 即“先天禀赋”或生来就有的特性。
- 4、家族性。
- 5、终生性。
- 6、患者与亲代之间有一定比例。

三、遗传病的分类

按遗传病的传递方式和遗传物质改变的程度可分为: 基因病和染色体病。

- (一)、单基因病: 一对染色体上单个基因或一对等位基因发生突变所致, 该类疾病病种多, 群体发病率低 (1%—1/10000), 家族发病率高, 患者同胞发病率为 1/4 或 1/2, 与亲属级别无关。
- 分为: ①AD 常显 ②AR 常隐 ③XD 伴 X 显 ④XR 伴 X 隐 (5 Y)

(二)、多基因遗传病

指两对以上基因和多种环境因素共同作用引起的遗传病。

群体发病率高, 患者后代发病率低, 一般在 0.1—1%, 且与亲属级别有关, 如先天畸形、高血压、动脉粥样硬化、糖尿病、哮喘、自身免疫性疾病、老年痴呆、癫痫、精神分裂症、类风湿性关节炎, 智能发育不全等。

(三)、染色体病

指由于染色体异常 (畸变) 所致的疾病, 占遗传病的总数 10%。

包括: ①染色体结构异常, ②染色体数目异常。

(四)、体 C 遗传病

发生在特异的体 C 中, 体 C 的基因突变是此类疾病的基础, 如恶性肿瘤、白血病; 自身免疫缺陷等经典的遗传病不包括这类遗传病。

(五)、线粒体遗传病

线粒体是半自主性细胞器, 是核以外唯一含有 DNA 的细胞器, 具有自己的 Pr 翻译系统和遗传密码, 这类疾病很少。

医学遗传学学科

- | | |
|-----------|-----------|
| 1、细胞遗传学 | 2、生化遗传学 |
| 3、分子遗传学 | 4、药物遗传学 |
| 5、免疫遗传学 | 6、行为遗传学 |
| 7、生态遗传学 | 8、辐射遗传学 |
| 9、体 C 遗传学 | 10、癌肿遗传学 |
| 11、群体遗传学 | 12、遗传流行病学 |
| 13、临床遗传学 | 14、基因组学 |
| 15、基因工程 | 16 生殖遗传学 |
| 17、优生学 | |

遗传病的研究方法

一、家系调查

根据其具有家族倾向和垂直传递的特点, 通过对患者及其亲属的调查, 并与群体发病率比较, 确定是否与遗传有关。

二、系谱分析

对某些单基因遗传病先证者家系进行追溯, 对其家庭成员进行记录, 绘成系谱图, 再进行分析, 按传递规律判断属何种遗传病。

三、核型分析 (细胞学检查)

- 1、染色体常规核型分析
- 2、显带核型分析

四、分子生物学技术 (基因诊断和治疗)

即基因测序、定位。

第二章 人类基因

1、期末重点：

2、期末难点：

3、期末指导：（重点正文内容）

基因的概念

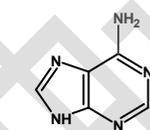
基因是 DNA 分子的功能片断，或 DNA 分子中碱基的排列顺序，也即遗传信息的基本单位，或称遗传物质的基本单位。

现代遗传学认为：基因是决定一定功能产物的 DNA 序列，这种功能产物主要是 RNA 和蛋白质，它决定细胞内 RNA 和 Pr（包括酶分子）等的合成，从而决定生物的遗传性状，总之：基因是具有特定“遗传效应”的 DNA 片段。

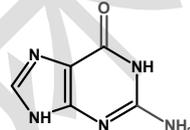
基因的特性

从分子水平理解基因有三个基本特征：

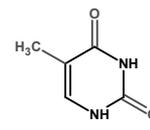
- 1、可以自我复制
- 2、决定性状
- 3、可以突变



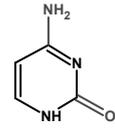
腺嘌呤(adenine, A)



鸟嘌呤(guanine, G)



胸腺嘧啶(thymine, T)



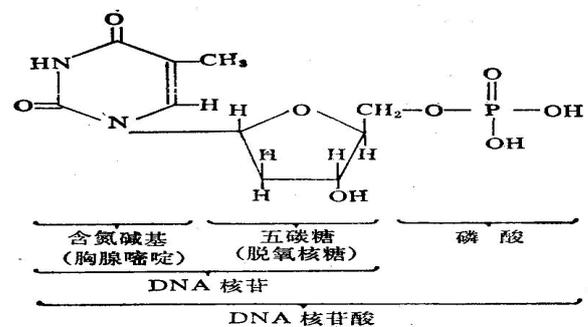
胞嘧啶(cytosine, C)

基因的化学本质——DNA 分子

一、DNA 分子组成

三大基本成分：即磷酸 (P)、脱氧核糖、含 N 碱基。

碱基：腺嘌呤 (A)、鸟嘌呤 (G)、胞嘧啶 (C)、胸腺嘧啶 (T)



四种脱氧核苷酸：

- 脱氧腺嘌呤核苷酸 ——dAMP
- 脱氧鸟嘌呤核苷酸 ——dGMP
- 脱氧胞嘧啶核苷酸 ——dCMP
- 脱氧胸腺嘧啶核苷酸——dTMP

两个单核苷酸之间由 3'、5' **磷酸二酯键**相连

多核苷酸链：核苷酸之间以磷酸二酯键连接形成多核苷酸链，即核酸。

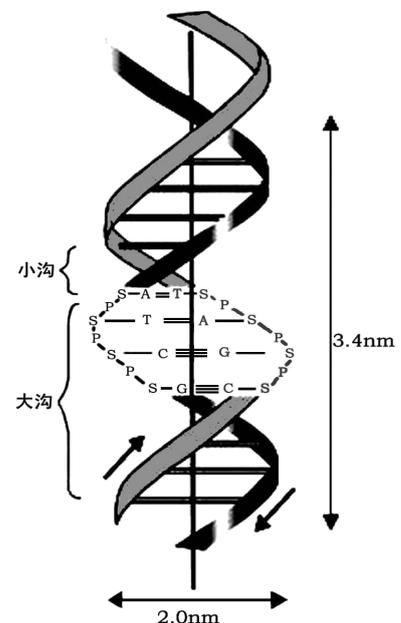
二、DNA 的分子结构模型（双螺旋模型）

Watson 和 Crick1953 年提出“双螺旋模型”。

- 1、每个 DNA 分子是由两条互相缠绕，且方向相反的多核苷酸长链组成，脱氧核糖和 P 在两条链外侧，碱基在内。
- 2、两条链上的单核苷酸是相对的，相对的核苷酸中碱基按互补原则配对，中间以氢键结合：A=T、T=A、C≡G、G≡C。这里：A+G=T+C
- 3、两条互补链并不是呈直线排列，而是缠绕一“轴向”盘旋成双股螺旋分子，P 和糖是 DNA 分子的骨架。

基因组的概念：

- 1、是人体所有遗传信息的总和
 - 2、包括核基因组和线粒体基因组
 - 3、人类体细胞含有 2 个基因组，即 23 条染色体为一个基因组。
- 父源一组、母源一组



DNA 双螺旋结构模型要点

(Watson, Crick, 1953)

磷酸-脱氧核糖骨架在外侧，螺旋直径为 2nm。
大沟(major groove)小沟(minor groove)。

两链间碱基通过氢键配对 (A=T; G=C)；
碱基对垂直螺旋轴居双螺旋内侧。
螺距 3.4nm, 10bp/圈

氢键维持双链横向稳定性，碱基堆积力维持双链纵向稳定性。

人类基因的结构特点

基因的分类：人类基因或基因组中的功能序列可分为四大类：

1、单一基因 (solitary gene) 【又称单一序列】

指人的基因组中 25%-50% 蛋白质基因在单倍体基因组中只有一份

2、基因家族 (gene family)：指有许多基因是重复的多拷贝，这一部分基因属于两个或更多个相似基因家族

或指许多功能相似的基因成簇或分散在基因组中，这些具有相似功能的基因称“基因族”，或“多基因家族”。
多基因家族：指由一个祖先基因经过重复和变异所产生的一组来源相同、结构相似、功能相关的基因。

- ① 一个基因多次拷贝：序列高度同源，成簇排列在同一条染色体上，形成一个基因簇，这些基因可能同时发挥作用，或在不同发育阶段表达，这一类基因主要编码 rRNA 和 tRNA。
- ② 基因超家族：不同基因成簇地分布在几条染色体上，这些基因序列不同，但编码功能相似，即编码同一类的蛋白质。如血红 Pr 基因家族， α -珠 Pr 基因家族； β -珠 Pr 基因家族。

3、拟基因：又称假基因，是一种畸变基因，

由功能正常基因发生突变，插入导致不能表达而形成，或指有些基因的结构与有功能的基因相似，但不能表达。
原因：这些基因起初可能是有功能的，但在复制时，编码序列或调控元件发生突变，或是插入了 mRNA 逆转录的 cDNA，缺少基因表达所需的启动子序列，因此变成了无功能的基因。

4、串联重复基因：其基因组组成呈串联重复排列：即重复多拷贝序列或称高度重复序列如：

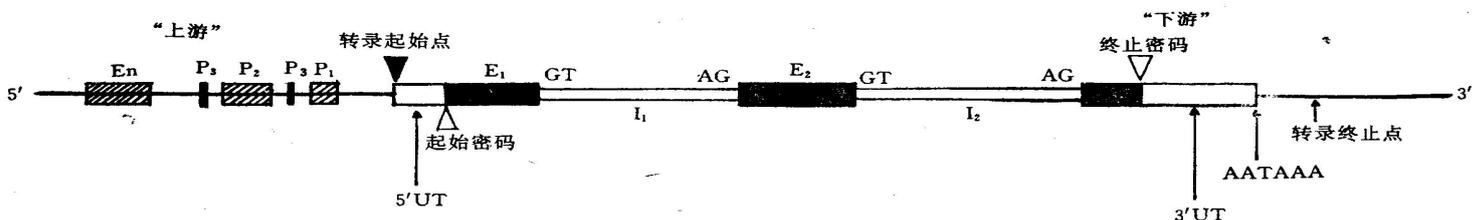
45SrRNA, 5SrRNA, tRNA, 组蛋白基因等；人类基因组中合成 45SrRNA、5SrRNA、各种 tRNA 的基因和控制组蛋白的基因；这些基因是呈串联重复排列的，基因的每个拷贝几乎完全相同，但在基因间的间隔 DNA 相差很大。

断裂基因：指真核生物的结构基因，由编码的外显子和非编码的内含子组成，两者相间排列；

断裂基因结构中外显子-内含子的接头区是一高度保守的一致序列，称为外显子-内含子接头；

结构基因：是指在构成基因的特定 DNA 片段中，一段 DNA 序列储存着一个特定的 RNA 分子的序列信息，此段 DNA 一级结构决定该 RNA 分子的一级结构，这一段 DNA 称为结构基因；

结构基因编码：仅为一些特定功能的 RNA 编码；表达蛋白质；



En: 增强子; P1, P2, P3 启动子 (TATA 框、CAAT 框、GC 框); E: 外显子; I: 内含子; UT: 非翻译区;

GT-AG: 外显子-内含子接头

主体部分 (编码区) — 内含子、外显子

侧翼顺序 (调控区) — 启动子 (TATA 框、CAAT 框、GC 框)、增强子、终止子

编码序列和非编码序列

- 1) 外显子——指 DNA 序列中的编码序列。“外显子”被剪接后连在一起形成成熟的 mRNA，指导蛋白质合成。
- 2) 内含子——指 DNA 序列中的非编码序列。“内含子”能够转录 RNA，在翻译成蛋白质之前被加工剪接掉因此不包含在 mRNA 序列中。另外真核生物基因的大小相差悬殊，一般情况下，基因越大，外显子越多；但内含子可能远远大于编码序列，也有内含子中含有其它基因的编码序列，这种情况称“基因内基因”。

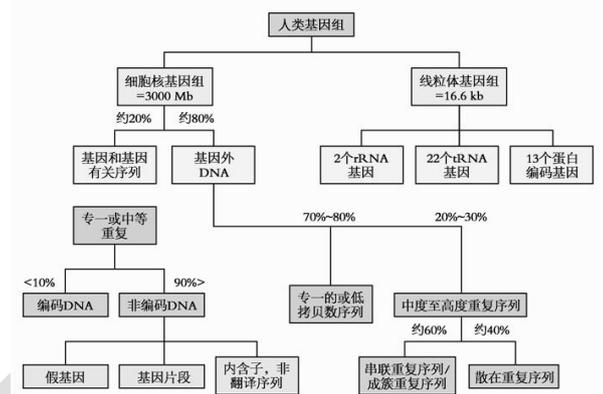
断裂基因的特点：即 GT-AG 法则

断裂基因结构中外显子-内含子的接头是一高度保守的一致序列，称为外显子-内含子接头，即 GT-AG 接头。

侧翼序列或称“调控序列”：基因第一个外显子和最后一个外显子的外侧是一段不能被转录的非编码区，

也就是基因的两侧有一段不被转录的序列，称“侧翼序列”。侧翼序列虽然不被转录，

但他含有基因的调控序列，对该基因的活动有重要影响；侧翼序列一般含有“启动子”、“增强子”和“终止子”。



- 1) 启动子：位于基因转录起始点上游 100—200bp 处（范围）；是 RNA 聚合酶与模板 DNA（转录因子）互相作用的核苷酸序列或结合区段，是识别转录起始部位的信号，能启动基因转录；目前已发现有三种启动序列：即“TATA 框”“CAAT 框”和“GC 框”。（或称三个 DNA 序列元件）。
- 2) 增强子：“增强子”是一个短序列元件，特异性地结合于转录因子，能增强基因的转录活性，它可以位于转录起始点的上游，也可以位于下游，与启动子相距 1000bp—3000bp 以上，当它被激活时，转录活性增强 200 倍以上。
- 3) 终止子：“终止子”位于 3' 非编码区下游，由 AATAAA 段反向重复（回文序列）、（倒位重复）组成，AATAAA 是 PolyA（多聚腺苷酸）附加信号，PolyA 构成转录的终止信号，因回文序列转录后形成发夹结构，阻碍 RNA 聚合酶连续移动，转录终止。

基因结构小结：

- 1、外显子、内含子、启动子、增强子、终止子。
- 2、GT—AG 法则。

人类基因组的结构和功能特点：

在人类基因组中（单倍体），存在大量的重复序列，短的仅含 2 个碱基，长的多达数百、上千个碱基；可分为**高度重复序列（highly repetitive sequences）、中度重复序列（moderately repetitive sequences）、单拷贝或低度重复序列（single copy sequences）**等三种；

反向重复序列（inverted repeats）：指两个顺序相同的互补拷贝在 DNA 链上呈反向排列；一种形式为两个反向排列的拷贝之间隔着一段间隔顺序如：
5' AAACCACCGCTGGTAGCGGTGGTTT3'
3' TTTGGTGGCGACCATCGCCACCAA5'
另一种是两个拷贝反向串联在一起，也称为回文结构（palindrome）；

1、重复多拷贝序列：（串联重复 DNA 序列）

概述：高度重复序列重复频率可达 106 次，包括反向重复序列、卫星 DNA 等，约占 10-15%；这类 DNA 由非编码的 DNA 重复串联排列，分散或局限在基因组的某区域，高度重复，分为：高重复序列和反重序列。
高度重复序列：指在一个基因组中存在大量拷贝的 DNA 序列，重复的拷贝数 106—108，散在分布于基因组中，占基因组 DNA 10%—30%，这些序列通常很短，一般在 6—200bp，因序列短缺乏转录必须的启动子，故没有转录能力，不编码任何 Pr，高度重复序列大多集中在异染色质区，

卫星 DNA：占整个基因组序列 10-15%，5bp.10bp.20bp.200bp 聚集在某些染色体着丝粒周围，通过密度梯度离心后，在 DNA 主峰旁形成“卫星状”，故称“卫星 DNA”。也有位于染色体臂或端粒区，现研究证明位于染色体的异染色质区，高度重复、重复长度可达 105bp。

卫星 DNA（satellite DNA）：指有些高度重复的 DNA 序列的碱基组成和浮力密度同主体 DNA 有区别，在浮力密度梯度离心时可形成不同于主 DNA 带的卫星带；

根据核心顺序的长短分为**大卫星 DNA、小卫星 DNA、微卫星 DNA**。

- ① 大卫星 DNA（macrosatellite DNA）又称为长串联重复序列；总长度 100kb~几个 Mb；根据浮力密度的不同分为 I、II、III、IV 和 α 、 β 卫星 DNA；各类型都由不同的重复顺序家族组成；
- ② 小卫星 DNA（minisatellite DNA）由中等大小的串联重复序列构成，总长约 0.1~20kb，分布在所有染色体，往往近于端粒处；
端粒 DNA：指在染色体末端由 6bp 序列串联重复组成的 10—15kb DNA 序列，它是在端粒酶作用下加到染色体末端，保持染色体完整。
高度小卫星 DNA：指由 9—64kb 重复串联组成位于染色体端粒附近和其它区域。
- ③ 微卫星 DNA：由单个、双个、三个或四个核苷酸重复序列组成，分散在基因组中，它们很少出现在编码 DNA 序列中，但在基因中或基因附近的“三核苷酸重复”与某些遗传病有关，如脆性 X 染色体综合症等。

微卫星 DNA（microsatellite DNA）重复单位为 1~5 bp，重复次数为 10~60 次，总长度小于 150bp，常见以 (AC)_n 和 (TG)_n 二聚核苷酸为重复单位，由 Miesfeld 1981 年发现；

高度重复序列的功能：

参与复制水平的调节；如反向重复序列常存在于 DNA 复制起点区的附近，是一些蛋白质的结合位点；
参与基因表达的调控；
参与染色体配对；

2、中度重复 DNA 序列和可动因子（也即分散重复 DNA 序列）

指以不同的量分布于整个基因组的部位，在一个基因组中出现 102—105 拷贝的 DNA 序列，长度为 300~7000bp，这些 DNA 序列在长度和拷贝数量上有很大的差异，占整个基因组的 25~40%，它可分为两类：

（1）、短分散核元件（SINE）

占人类基因组的 7%，这些间隔的 DNA 长度 300~500bp，但拷贝数目可达 75 万个以上，这些分散核元件常位于基因的非编码区，可能与基因表达的调控有关。

（2）、长分散核元件（LINE）：

占人类基因组的 5%，长度可达 6000—7000bp，拷贝数目在 20—50 万个。
核元件：指间隔的 DNA 片段，尤其是指那些中度重复的 DNA。

3、单拷贝序列

指在单倍体基因组中只出现一次或数次，在人类基因组中约占 60-65%；大多数编码蛋白质的结构基因属这一类。“单拷贝序列”又称非重复序列或单一基因，在基因中仅有单一拷贝或少数几个拷贝，长度在 800-1000bp 之间。

基因的功能（生物学特性）

一、基因是遗传信息的储存单位

1、遗传信息：DNA 分子中碱基的排列顺序。一个 DNA 分子中有大量的多核苷酸对，核苷酸中碱基对不同排列顺序就蕴藏着遗传信息。

2、遗传密码：DNA 转录的 mRNA 链上每 3 个相邻碱基序列构成一个三联体，每个三联体能编码一种氨基酸，三联体又称三联体密码、遗传密码或密码子，遗传密码是遗传信息的具体表现形式。mRNA 链上 4 种碱基以三联体形式组合成 4³，即 64 种遗传密码。其中 61 种为 20 种 aa 编码，3 种为终止密码。

3、遗传密码的特性

- 1) 通用性：**一般情况下病毒、原核生物、真核生物、人类都能通用。
- 2) 简并性：**几个密码编码一种 aa。
- 3) 起始密码和终止密码：**如有的既可作起始密码，也可编码 aa。如 AUG 既是起始密码又能编码甲硫氨酸。另有 UAA、UAG、UGA 不编码任何 aa，只作终止密码。

二、基因可以自我复制

- (一)、复制子：基因复制是以 DNA 复制为基础的，真核生物 DNA 分子上有多个复制起始点，一个复制起始点所复制的 DNA 区段为复制单位，称“复制子”。
- (二)、复制过程

- 1、DNA 双螺旋分子在解旋酶的作用下解旋、氢链断开、两链分开。
- 2、两条链根据自身的碱基在细胞核中按互补的原则进行碱基配对，即 A=T、T=A、C=G、G=C，又在连接酶作用下形成一条新多核苷酸链，并与原有的多核苷酸母链形成新的双螺旋结构。

三、基因的表达

即基因将贮存的遗传信息编码成由 aa 组成的多肽链，即蛋白质或酶，从而决定生物各种性状，基因表达包括两个步骤：

(一) 转录

- 1、概念：① 在 RNA 聚合酶催化下，DNA 以一条链为模板，以 ATP、CTP、GTP、UTP 为前体 RNA 合成 RNA 的过程称“转录”；或：DNA 将遗传信息传递到 RNA 的过程。
② 转录在细胞核中进行，5' → 3' 方向转录；一般包括起始、延伸和终止 3 个连续步骤；转录要在启动子和 RNA 聚合酶的作用下从转录起始点开始，以碱基互补的方式合成一个 RNA。这种新合成的 RNA 称核内异质 RNA 或不均一核 RNA (hnRNA-)。DNA 中 3' → 5' 称有义链（模板链）或 Watson 链，另一条则称编码链或 Crik 链或称反义链。
③ 转录的产物包括：mRNA、rRNA、tRNA

2、转录产物的加工：加工一般包括戴帽、加尾和剪接。

- 1)、戴帽（加帽）：即在初级转录物 5' 端加上一个甲基化核苷酸，即加上“7-甲基鸟嘌呤核苷酸”帽，封闭了 3RNA 的 5' 端称加帽。
加帽的功能①保护 RNA 转录本避免外切核苷酸酶 5' → 3' 消化。
②有利于 RNA 从细胞核运到细胞质。
③便于 RNA 剪接。
④有助于细胞质中的核糖体识别 mRNA。

第一个字母	第二个字母				第三个字母
	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	天冬酰胺	丝氨酸	U
	异亮氨酸	苏氨酸	天冬酰胺	丝氨酸	C
	异亮氨酸	苏氨酸	赖氨酸	精氨酸	A
	甲硫氨酸 (起始)	苏氨酸	赖氨酸	精氨酸	G
G	缬氨酸	丙氨酸	天冬氨酸	甘氨酸	U
	缬氨酸	丙氨酸	天冬氨酸	甘氨酸	C
	缬氨酸	丙氨酸	谷氨酸	甘氨酸	A
	缬氨酸 (起始)	丙氨酸	谷氨酸	甘氨酸	G

(三)、基因复制的特点

- 1、**互补性：**即子链与模板链碱基互补。
- 2、**半保留性：**DNA 分子以两条链各为模板合成新 DNA 过程称复制，新合成 DNA 双链中保留了一条原有 DNA 分子的旧链，故称“半保留制”。
- 3、**反向平行性：**即 5' → 3' 3' → 5'
- 4、**不对称性：**DNA 的复制是不对称的，即以 3' → 5' 复制时，子链是连续的，而 5' → 3' 复制时，子链是不连续的，首先在引发体的起始引发下合成大量 DNA 小片段，称冈崎片段，冈崎片段在 DNA 连接酶作用下连接成一条长链。
- 5、**不连续性：**即复制子

2)、加尾：即在初级转录物 3' 端加上“多聚腺苷酸”尾，

也称 PolyA 化。

加尾的作用：

- ①促使 mRNA 从核进入质。
- ②稳定 mRNA 分子。
- ③有利于核糖体识别 mRNA。

3) 剪接：转录是把基因的外显子和内含子转录成 RNA 序列，这个原始 RNA 转录本称为异质 RNA (hnRNA) 或称为不均一核 RNA。在剪接酶的作用下，把内含子非编码序列切除，再将外显子编码序列由连接酶逐段连接起来，形成成熟的 mRNA 分子，称“剪接”。每个内含子的 5' 端起始处有 GT 序列，3' 端尾部有 AG 序列，这两个序列为高度保守的一致序列，它们是酶切和拼接的信号。同样，tRNA、rRNA 的转录最后也要经过相应的加工和修饰过程，才具有功能。

(二) 遗传信息的翻译

以 mRNA 为模板指导蛋白质合成的过程（三种 RNA 的作用）：

- 1)、mRNA 携带遗传信息，作为 Pr 合成的模板。
- 2)、tRNA 转运活化的 aa 并识别 mRNA 分子上的遗传密码。
- 3)、rRNA 与 Pr 结合形成核蛋白体，作为 Pr 合成的场所，把各种特定的 aa 连接成多肽链。

四、基因表达的调控：

(一)、原核生物基因表达的调控（转录水平）

“大肠杆菌乳糖操纵子假说”1、结构基因 2、操纵基因 3、启动子 4、调节基因，

(二)、真核生物基因表达的调控

1、转录前调控

染色质螺旋化程度与基因转录活性有关，

第一、疏松的常染色质可进行转录，异固缩的异染色质由于 DNA 螺旋化阻碍 RNA 聚合酶作用而抑制了转录；也就是组蛋白乙酰化和 DNA 甲基化的关系。

第二、染色质中的组蛋白能非特异性地非组蛋白则能特异性地解除组蛋白的抑制作用而开始转录。

2、转录水平调控

1) 顺式作用元件和转录因子：

顺式作用元件：是指存在于基因内的那些参与转录调控的 DNA 序列，包括启动子、增强子等。

启动子中有一些保守序列能与转录因子特异性结合；调节基因的转录，这些元件称“顺式作用元件”，功能仅限于 5' 端侧翼序列 TATA 框、CAAT 框。也即启动与转录因子结合才能进行转录。

2) 反式作用因子（元件）和转录因子：真核细胞中的 RNA 聚合酶本身不能启动转录，必须有许多转录因子特异结合在基因上游的顺式作用元件；激活 RNA 聚合酶，从转录起始点开始合成 RNA。

反式作用因子：是指能够与顺式作用元件结合，参与转录调控的 Pr 分子。

反式作用因子又称“转录因子”

转录因子根据与 DNA 结合的结构域分为：

- ①螺旋—转角—螺旋蛋白质
- ②锌指蛋白
- ③亮氨酸拉链蛋白
- ④螺旋—环—螺旋蛋白

另外：不同 RNA 聚合酶催化转录的 RNA 不一样：RNA 聚合酶 I 催化转录 rRNA

RNA 聚合酶 II 催化转录 mRNA

RNA 聚合酶 III 催化转录 tRNA 和 5srRNA

3、转录后调控

即 hnRNA 加工成成熟 RNA 的过程

4、翻译后调控

即指翻译后对多肽链的加工与修饰过程

第三章 基因突变

1、期末重点：

2、期末难点：

3、期末指导：（重点正文内容）

突变：指由于内外因素的影响，引起遗传物质的改变以及由此所引起表现型的改变，称“基因突变”。

突变包括染色体畸变和基因突变。

基因突变：指染色体上 DNA 分子结构中碱基的变化称“基因突变”，或称 DNA 分子中某一点发生了化学改变，亦称“点突变”。

诱发基因突变的因素

根据基因突变发生的原因，将突变分为：自然突变和诱发突变。

自然突变：突变是自然发生的，在自然条件下未经人工处理。

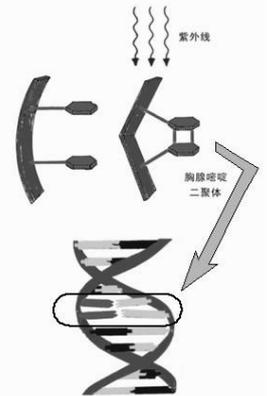
诱发突变：经人工处理，或人为外界条件引起的突变，能诱发基因突变的各种内外环境因素 统称为“诱变剂”；由于突变的本质都是 DNA 改变，因此把诱发突变的因素统归为：

一、物理因素：

1、**紫外线：**DNA 结构损伤，DNA 相邻的嘧啶类碱基合成嘧啶二聚体，常见如图：

2、**电离辐射：**X-射线、γ 射线、中子射线、Co60 等，击中 DNA 链，能量被 DNA 吸收，导致 DNA 链和染色体的断裂，片段发生重排。

紫外线诱发的胸腺嘧啶二聚体的形成



二、化学因素：

1、**羟胺 (HA)：**羟胺可使胞嘧啶 C 的化学成分发生改变，而不能正常地与 G 配对，改为与 A 互补，经两次复制后，C-G 就变成了 T-A。如图所示。

2、**亚硝酸或含亚硝基化合物：**这类物质可以使碱基脱去氨基 (-NH₂)，而产生结构改变，如 A 被脱去氨基后就变成了次黄嘌呤 (H) 不再与 A 配对变为与 C 配。

3、**烷化剂：**甲醛、氯乙烯、氮芥等是具有高度诱变活性的烷化剂，可将烷基 (CH₃-、C₂H₅-等) 引入多核苷酸链上的任何位置，被烷基化的核苷酸将产生错误配对而引起突变，如烷化 G 可与 T 配对，形成 G-C→A-T 的转换。

4、**碱基类似物：**如 5-溴尿嘧啶 (5-BU)、2-氨基嘌呤 (2-AP) 等，可取代碱基而插入，引起 DNA 分子突变。5-BU 的化学结构与 T 很相似，它既可与 A 配对，也可与 G 配对。

三、生物因素：

1、**病毒。**

2、**真菌、细菌等：**真菌和细菌主要是通过产生的毒素或代谢产物能诱发基因突变，如各种霉菌物都有致突变作用，甚至致癌 (Ca)。

基因突变的特点

1、**多向性：**指同一基因位点上的基因可独立发生多次不同的突变，而形成复等位基因，

后者是指在某一群体中，同一基因位点上存在的 3 个或 3 个以上的等位基因。(复等位基因只能存在群体中，不可能在同一个体中产生)。

2、**可逆性：**基因发生突变的方向是可逆的，即基因 A 可以突变为其等位基因 a，反过来 a→A，前者为正突变，后者称回复突变。

3、**有害性：**绝大多数突变是有害的，目前发现人类遗传病绝大多数都是由基因突变引起的；

生殖细胞或受精卵基因突变是大多数遗传病的原因，体细胞突变一般是肿瘤发生的基础；但突变也是生物进化重要基础。

4、**稀有性：**基因突变在自然界是稀有的，各种基因在一定体都有一定的自发突变率，

高等生物基因的突变率一般为每代 10⁻⁸~10⁻⁵/生殖 C，即每代每 10 万至 1 亿个生殖 C 中有一个基因突变。

5、**随机性：**突变的发生对于不同个体、细胞或不同基因来说，都是随机的。

6、**可重复性：**对于任何一个基因位点来说，突变并不只是发生一次或有限 N 次，而总是以一定的频率反复发生。

基因突变的类型和分子基础

一、**点突变 (静态突变)：**点突变是 DNA 链中一个或一对碱基发生的改变，包括碱基替换和移码突变。

1、**碱基替换：**指 DNA 分子中一个碱基被另一个碱基代替，从而使被替换部位的三联体密码意义发生改变，

可分为：转换：即一种嘌呤——嘧啶配对被另一种嘌呤——嘧啶对替换：G-C→A-T。

颠换：即一种嘌呤——嘧啶配对被另一种嘧啶——嘌呤对所替换：A→T→C→G。

1)、同义突变：碱基替换后，变成另一密码子——	正常	<u>AGT</u> <u>CAG</u> <u>CAG</u> <u>CAG</u> <u>TTT</u> <u>TTA</u> <u>CGT</u> <u>AAC</u> <u>CCG</u> ... DNA
—		Met Gln Gln Gln Phe Leu Arg Asn Pro 氨基酸
但所编码的氨基酸没变。	同义突变	<u>AGT</u> <u>CAG</u> <u>CAG</u> <u>CAG</u> <u>TTT</u> <u>TT</u> <u>G</u> <u>CGT</u> <u>AAC</u> <u>CCG</u> ... DNA
		Met Gln Gln Gln Phe Leu Arg Asn Pro 氨基酸
2) 错义突变：碱基替换后，变成编码另一 aa 的密码子—	正常	<u>AGT</u> <u>CAG</u> <u>CAG</u> <u>CAG</u> <u>TTT</u> <u>TTA</u> <u>CGT</u> <u>AAC</u> <u>CCG</u> ... DNA
—		Met Gln Gln Gln Phe Leu Arg Asn Pro 氨基酸
影响蛋白质的功能。	错义突变	<u>AGT</u> <u>CAG</u> <u>CAG</u> <u>CAG</u> <u>TTT</u> <u>T</u> <u>C</u> <u>ACGT</u> <u>AAC</u> <u>CCG</u> ... DNA
		Met Gln Gln Gln Phe Ser Arg Asn Pro 氨基酸
3) 无义突变：碱基替换后，使编码氨基酸的密码子变成终止密码，多肽链变短，蛋白质无活性或活性降低。		

2、移码突变：在碱基序列中插入或丢失一个或几个碱基——
结果突变点以后的碱基序列都发生变化。

正常 AGT CAG CAG CAG TTT TTA CGT AAC CCG... DNA
Met Gln Gln Gln Phe Leu Arg Asn Pro 氨基酸

移码突变 AGT CAG CAG CAG TTT TAC GTA ACC CG... DNA
(一个碱基缺失) Met Gln Gln Gln Phe Tyr Val Thr Arg 氨基酸

二、动态突变：短串联重复序列的重复次数发生明显增加——
从而导致遗传病的发生。

正常 AGT CAG CAG CAG TTT TTA CGT AAC CCG... DNA
Met Gln Gln Gln Phe Leu Arg Asn Pro 氨基酸

动态突变 AGT CAG CAG CAG CAG CAG CAG CAG CAG... DNA
(三核苷酸重复) Met Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln 氨基酸

另外还有：

终止密码突变：终止密码突变成 aa 密码，引起肽链延长。

调控序列突变：主要使 Pr 合成的速度或效率发生改变，进而影响着这些 Pr 的功能，并引起疾病。

内含子与外显子剪接点突变：即 GT-AG 中的任一碱基发生置换而导致剪辑和加工异常不能形成正确的 mRNA 分子。

DNA 损伤的修复

突变可以发生，但在体内存在着自我修的能力。
即 DNA 分子中一条链上发生了损伤和突变，
而另一条互补链中则贮存有正确的信息，
它们可以互补形成一条新链。

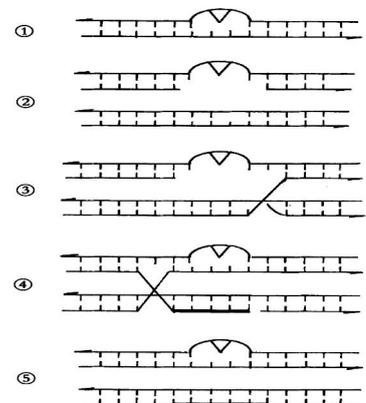
一、紫外线引起 DNA 损伤的修复途径： DNA 分子被紫外线照射后，使用一条链上的两个相邻嘧啶核苷酸之间出现共价连接，形成嘧啶二聚体，即 (T-T)。

A 光复活修复： C 中存在光复活酶(被光激活)识别并与二聚体结合，利用光能解开二聚体达到修复目的。
光修复分 5 步：①完整 DNA 片段 ②UV (紫外线)照射形成 T-T ③光复合酶识别二聚体并与之结合 ④光能和酶将二聚体分开 ⑤DNA 构型恢复正常，酶释放。

B 切除修复。 切除修复也称暗修复，其过程：

- 1、内切酶：DNA 分子被 UV 照射形成的“T-T”在内切酶的作用下，在它的附近切开一个切口。
- 2、外切酶：在外切酶的作用下，扩大此切口，并将二聚体片段切除。
- 3、DNA 聚合酶：在此酶的作用下，用互补的核苷酸，将切除的部分补上。
- 4、DNA 连接酶：在此酶的作用下，封闭切口，恢复正常的 DNA 分子结构。

C 重组修复： 此种修复发生在复制之后，含有 T-T 其他结构损伤的 DNA 仍可进行修复——



二、电离辐射引起的 DNA 损伤的修复， 此修复的机制还不清楚。

- 1、超快修复：大约 2 分钟内。
- 2、快修复：能使超快修复所余断裂修复 90%。
- 3、慢修复：它是由重组修复系统对快修复所不能修复的单链断裂部分加以修复的过程。
需时间长，一般 40-60 分钟。

三、修复能力缺陷或降低的后果：

- 1、染色体畸变率增高
- 2、形成正常组织能力降低，抵抗能力降低
- 3、造成大量组织死亡

第四章 单基因遗传及遗传病

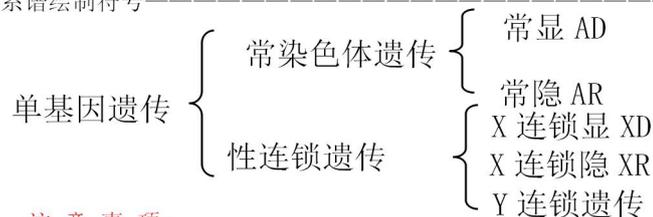
遗传病： 指生殖 C 或受精卵的遗传物质发生突变所引起的疾病。

单基因遗传病： 指由一对同源染色体上的单个基因

或一对等位基因发生突变所引起的疾病。

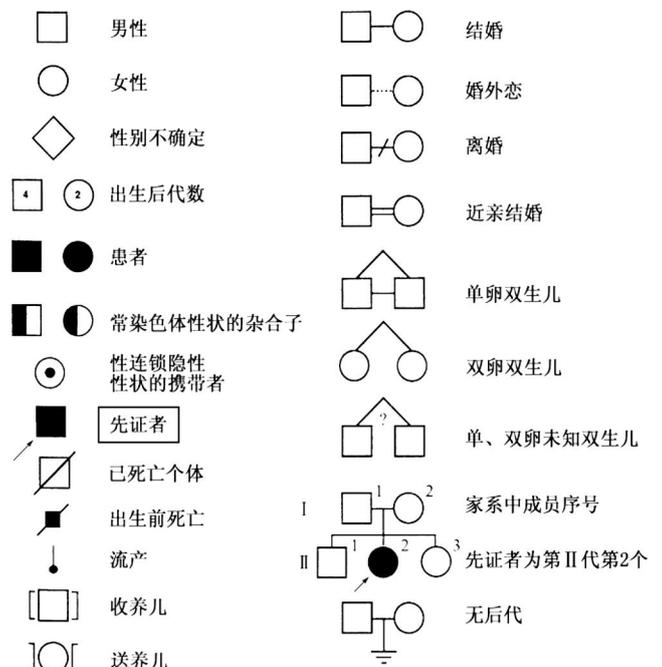
系谱与系谱分析法

- 1、系谱：从先证者入手，对家族所有成员包括旁系，直系亲属关系制成图谱。
- 2、先证者：临床上第一个被发现的遗传病患者
- 3、系谱分析法：根据系谱图，分析疾病传递规律，确定传递方式，以及遗传因素的作用，为诊断、治疗和预防同类遗传病提供依据。
- 4、系谱绘制符号——



注意事项：

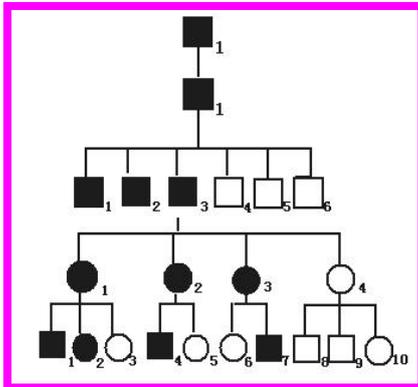
同一代成员应在同一水平线上，标明代 (罗马数) 和序号 (阿拉伯数)
一般调查到患者的三代亲属；
符号大小一致，姐妹弟兄方向不要画反；



由系谱分析判断遗传方式及估计发病风险

如何判断遗传方式？

确定显性遗传还是隐性遗传(区别是代代遗传还是隔代遗传)；确定常染色体还是性染色体遗传(区别男女比例)
初步确定遗传方式后验证---用所学系谱特征；如何估计发病风险？ $\times \times \circ$ 具体情况具体分析！



白色额发家系

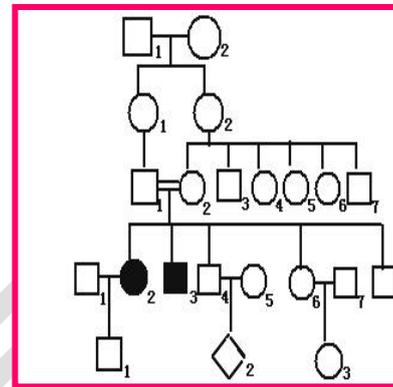
判断遗传方式：

代代遗传——显性遗传；

男女患者比例均等——常染色体遗传；

验证：父母双亲正常，子女一般不发病。

结果：AD；



斑状角膜变性家系

判断遗传方式：

不连续遗传——隐性遗传；

男女发病机会均等——常染色体遗传；

验证：近亲婚配后代发病率增高；

结果：AR；

遗传的细胞学基础

生殖C的减数分裂 (Meiosis)：指有性生殖的生物在配子发生过程中DNA的一次复制和两次核分裂，通过这一过程由双倍体C产生单倍体C。

过程：

1) 第一次减数分裂：

前期I：从形态上又分为五个时期。

①细线期：染色体细长如丝。

②偶线期：同源染色体联会配对。

同源染色体：指一个细胞里形状、结构相同，一条来自父方、一条来自母方，上面具有相同基因（等位基因）的一对染色体。

③粗线期：染色体浓缩变短、变粗，每条染色体由两条单体组成（二分体），中间有着丝点相连，非姊妹染色体发生片断交换；交换一定要发生在非姊妹染色体之间才有生物学意义。

④双线期：同源染色体之间互相排斥而趋于分开，只是在交叉部位仍连在一起。

⑤终变期：染色体浓缩变短、变粗、螺旋化达到最高度，核膜、核仁开始消失，染色体开始向赤道移动，纺锤体开始形成。

中期I：染色体排列在赤道板上，纺锤体形成，同源染色体的着丝点逐渐远离，着丝点没分裂。

后期I：纺锤体收缩，两条同源染色体分开，分别移向两极，同源染色体数目减半。

末期I：核膜、核仁重新形成，接着进行胞质分裂，成为两个子细胞，染色体解螺旋，又变成细丝状，第一次减数分裂结束，由于同源染色体分到了两个子细胞，所以染色体数目减半，这是减数分裂的核心。

2) 第二次减数分裂：前期II、中期II、后期II、末期II。

比较：

第一次减数分裂：23对同源染色体分别进入两个子C（数目减半）第二次减数分裂：每个子C只有23条单体（实质上是丝分裂）

生物学意义：

1)、遗传物质在数量上的恒定，保持了物种的相对稳定。

2)、减数分裂过程中，同源染色体的彼此分离，每个生殖C只能得到同源染色体的一条，这正是等位基因彼此分离的细胞学基础。
等位基因：在同源染色体上位置相同、控制相同性状的一对基因，称“等位基因”。

3)、非同源染色体在减数分裂过程中随机组合，然后进入同一个生殖C，这一点正是非等位基因自由组合的细胞学基础。

4)、减数分裂过程中，非姊妹染色单体发生片段交换，这一点正是基因互换的细胞学基础。

配子的发生——配子：指单倍体的生殖细胞。

精子的发生：精子发生于雄性动物睾丸曲细精管的上皮C，在附睾中成熟，最后形成具有一定生殖功能的精C。

卵细胞的发生：卵细胞发生于卵巢的生发上皮——成熟于卵巢。

卵细胞发生的特点

1) 卵原C的增殖是在胚胎期的卵巢中进行的，出生后的卵原C逐渐退化，仅有少量稳定下来，性成熟后，

每月有一个成熟卵泡排放，所以人的一生大约只有400个左右的初级卵C得到发育。

2) 女性初级卵母C的成熟分裂是在胚胎期3个月左右就已开始，5-6月后进入第一次减数分裂前期，

出生前后才到终变期，以后即停止于此，直到排卵前，第一次减数分裂才完成。

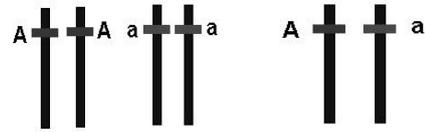
3) 第二次减数分裂必须在精子的穿入的刺激下才能完成。如果排出的卵细胞24小时中间不能与精子相遇而受精，那么即行退化。

根据以上特点可以分析，为什么女性年龄越大，所生小孩先天性疾病的的可能性越大的原因。因为年龄越大，第一次减数分裂持续时间越长容易造成染色体的不分离，从而引起先天性、遗传性疾病（主要指染色体病或基因病）。

遗传的基本定律

(一)、分离定律 (孟德尔第一定律)

- 1、性状：指生物的形态和生理特征，性状是受基因控制的；
- 2、显性和隐性：生物的性状有显性和隐性之分
 - 1) 显性：子代表现出来的性状，“显性”
 - 2) 隐性：子代不能表现出来的性状，“隐性”
- 3、显性基因：控制显性性状的基因称“显性基因”
- 4、隐性基因：控制隐性性状的基因称“隐性基因”
- 5、纯合子：一对等位基因彼此相同，没有显隐性之分；
- 6、杂合子：一对等位基因彼此不同，有显隐性之分



纯合子：如果在同一个位点上两个等位基因是相同的，称为纯合子，这样的个体称为纯合体

杂合子：如果在同一个位点上两个等位基因是不同的，称为杂合子，这样的个体称为杂合体

- 7、表现型：生物所表现出来的性状称“表现型”
- 8、基因型：与表现有关或决定表现型的基因组称“基因型”

分离律的实质：

- 1、在体细胞中，等位基因是同时存在的，一个来自父方，一个来自母方，当生殖细胞进行减数分裂时，等位基因跟随同源染色体彼此分离，分别进入不同的配子，结果每个配子只有等位基因中的一个。
- 2、杂合子个体中等位基因彼此不同，在形成配子时，等位基因彼此分离，互不影响，产生不同的配子，数目相同。分离律讨论的是一对染色体上的一对基因的遗传方式。

(二) 自由组合律 (孟德尔第二定律)：

自由组合律的实质： 两对或两对以上等位基因分别在两对同源染色体上的遗传规律，也即非同源染色体上的基因的传递规律。

细胞学基础： 生殖 C 在减数分裂形成配子时，非同源染色体可以自由组合地进入一个配子，位于非同源染色体上的非等位基因在形成配子时同样地进行自由组合。

(三) 连锁互换律：摩尔根 (Morgan) 定律

- 1、连锁：指控制许多性状的许多基因位于一条染色体上，不发生分离，A、B、C 三个基因位于一条染色体上，呈连锁遗传，而 a、b、c 三个基因位于同源染色体的另一条了，也呈连锁遗传。
- 2、互换：在减数分裂过程中，由于同源染色体的姊妹染色单体发生片段交换，连锁基因也可发生交换现象，形成新的连锁关系，这也是生物多样性和变异的细胞学基础。

这里：互换一定是在子 1 代产生配子时发生，子 2 代才表现出来。

- 互换的特点：**
- 1、基因在染色体上呈直线排列。
 - 2、一对染色体上不同对基因之间，位置距离越大，其互换率越高。
 - 3、基因连锁群与染色体单倍数相等。

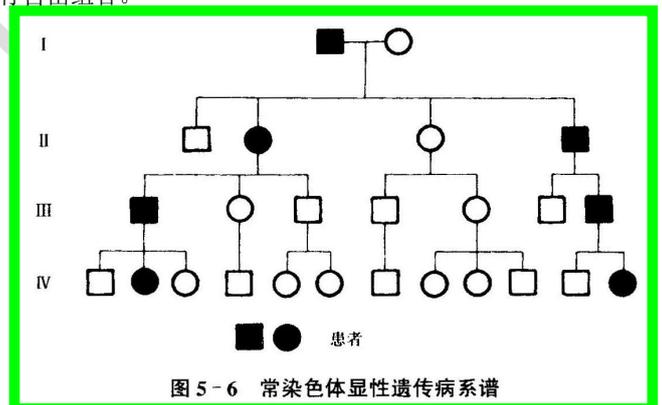


图 5-6 常染色体显性遗传病系谱

常染色体显性遗传

AD 概念： 指一种遗传性状或遗传病，其基因位于常染色体上，并且是显性基因起作用。

这里显性基因是致病基因，隐性基因正常。通常显性基因为大写字母，隐性基因用小写字母表示。

AD 基因型： AA、Aa、aa。

AA 为显性患者、Aa 为杂合患者、aa 为正常。(A 为显性致病基因，a 为隐性正常基因)

AD 基因型、婚配类型与子代发病风险

(1) 亲代: Dd x dd			(2) 亲代: Dd x Dd		
	患者	正常		患者	患者
子代基因型:	Dd	dd	DD	Dd	dd
表现型:	患者	正常	严重(致死)患者	正常	
概率:	1/2	1/2	1/4	2/4	1/4
概率比:	1	1	3		1

AD 遗传的特点：

- 1、患者双亲中往往有一个发患者。
- 2、患者同胞中发病患者的数量约占 1/2；男女发病机会均等，而且每个同胞发病的机会均为 1/2。
- 3、系谱中连续几代看到发患者，如出现外显不全时，也可有隔代遗传现象。
- 4、双亲无病时，子女一般不发病。

遗传分析 (婚配类型与子代发病风险) 显性致病基因的频率

假如显性致病基因 A 的频率为 1/100~1/1000。

那么出现 AA 纯合的频率应该是 1/1 万~1/10 万，

出现 Aa 杂合子的频率就应该是 2Pq 即：1/50~1/500。人群患者中绝大多数为 Aa，

如果 Aa 杂合子与正常人婚配，那么他们每生一个孩子发病的可能性都是 1/2

AD 病例

- 1、家族性高胆固醇血症
- 2、家族性多发性结肠息肉病
- 3、家族性痛风
- 4、再障

5、N 纤维瘤
6、Huntington 舞蹈病：
大脑基底神经节变性导致进行性加重的不自主舞蹈样动作、进行性加重的智能障碍、痴呆；致病基因定位于 4p16.3
(CAG)n 正常人 n=9-34
患者 n=36-120

7、Marfan 综合征 (蜘蛛脚样指、趾)
纤维蛋白原的缺陷引起骨骼、心血管、眼的症状；
临床特征：身体瘦高、肢长；
躯体的上半与下半的比例降低；
两臂伸长的长度大于身高，
四肢细长、手指如蜘蛛样；
常见鸡胸或漏斗胸；
致病基因定位于 15q14-q21，
FBN1 基因长约 110kb, 65 个外显子；
该病的突变在不同病例中有明显差异，
有外显子缺失 (51, 60-62)，
单个碱基转换和颠换以及终止密码子突变；

常染色体隐性遗传

AR 概念：指一种遗传性状或遗传病，其基因位于常染色体上，而且是隐性基因起作用。

隐性遗传：由隐性基因控制的性状或疾病

AR 基因型：DD、Dd、dd。

这里显性基因 D 是正常的，隐性基因 d 是致病的，DD 为显性正常，

Dd 为杂合子（隐性致病基因携带者、表型正常），dd 为患者。

AR 基因型、婚配类型与子代发病风险

1、亲代：Dd x Dd	2、亲代：DD x Dd	3、亲代：dd x Dd
正常(携) 正常(携)	正常 正常(携)	患者 正常(携)
子代基因型：DD Dd dd	子代基因型：DD Dd	子代基因型：dd Dd
表现型：正常 正常(携) 患者	表现型：正常 正常(携)	表现型：患者 正常(携)
概率：1/4 2/4 1/4	概率：1/2 1/2	概率：1/2 1/2
概率比：3 : 1	概率比：1 : 1	概率比：1 : 1
在表现型正常同胞中杂合子概率是？ 2/3		

这种情况与 AD 易混淆，称为类显性遗传

AR 遗传的特点：

- 1、患者双亲往往表现无病，但都是致病基因携带者。
- 2、患者同胞中发病率近 1/4，患儿正常的同胞中有 2/3 的可能性为携带者。
- 3、系谱中看不到连续几代的遗传，往往是散在的。
- 4、近亲婚配发病率高。

1、近亲婚配相关概念：

- 1) 近婚：指三代以内旁系血亲和三代以内直系血亲所构成的婚姻关系。
- 2) 血亲：在遗传学上的含意是指具有或多或少共同遗传基础的个体。
- 3) 直系血亲：指父母与子女，祖父母、外祖父母与孙子女、外孙子女。
- 4) 旁系血亲：指兄弟姐妹、堂表兄弟姐妹、以及叔、伯、舅、姑、姨、甥、侄等，他们都有三代以内的共同长辈。
- 5) 近亲：具有共同祖先。
- 6) 亲属级别：
 - 一级亲属：父母子女、同胞。
 - 二级亲属：叔、舅、姑、姨、伯、侄男、侄女、甥生、甥女。
 - 三级亲属：堂表兄弟姐妹。
- 7) 血亲和亲戚：血亲不等于亲戚。
 - 如：哥哥、姐姐、弟弟、妹妹是血亲。嫂、姐夫、弟媳、妹夫是亲属。
 - 又如：姑妈、姨妈、舅舅、叔伯是血亲。姑父、姨父、舅妈、婶婶是亲属

上述种种亲属都是仅仅与血亲“联姻”而建立的一种社会关系，而并没产生“血亲”关系。

2、近婚发病率高（指隐性遗传病）：

原因：堂表兄妹所具的基因有 1/8 的可能性相同
这样就使隐性有害基因纯合的可能性大大增加。

3、群体中致病基因的频率：

- 1) AR 一般为 0.01~0.001.即 1/100~1/1000。
- 2) 那么群体中致病基因的携带者的频率就应为 1/50~1/500。

4、近婚与随机婚配发病率比较：

近亲婚配时复发风险升高的机理

亲缘系数：有共同祖先的两个人，在某一点上具有同一基因的概率。

一级亲属	父母—子女	1/2	兄弟姐妹之间	1/2
二级亲属	(外)祖父母—孙子女	1/4	叔姑舅姨—侄甥	1/4
三级亲属	堂(表)兄弟姐妹	1/8		

例 1：某遗传病的群体发病率为 1 / 10000，则人群中携带者的频率为 1 / 50。

随机婚配时，子女的复发风险为：

$$1 / 50 * 1 / 50 * 1 / 4 = 1 / 10000$$

表兄妹婚配时，子女的复发风险为：

$$1 / 50 * 1 / 8 * 1 / 4 = 1 / 1600$$

二者相比，相差 $1 / 1600 \div 1 / 10000 = 6.25$ (倍)

AR 病例

- 1、镰状红 C 贫血。
- 2、苯丙酮尿症
- 3、白化症。
- 4、先天性聋哑。
- 5、尿黑酸症。
- 6、半乳糖血症。
- 7、囊性纤维化
主要累及器官是胰腺和肺
破坏胰腺外分泌功能；
累及支气管腺体，致慢性气管炎及肺部感染合并肺气肿；
胆道系统阻塞引起胆汁性肝硬化；
累及肠道腺体时出现胎粪性肠梗阻；
- 8、早老症(progeria)
呈侏儒状
呈老年人的面容
提前发生动脉硬化
智力发育延迟
- 9、软骨发育不全症 II 型
主要累及四肢骨骼；
短肢侏儒，前臂和小腿显著缩短
小腿尤其；
指(趾)端呈球状突起；

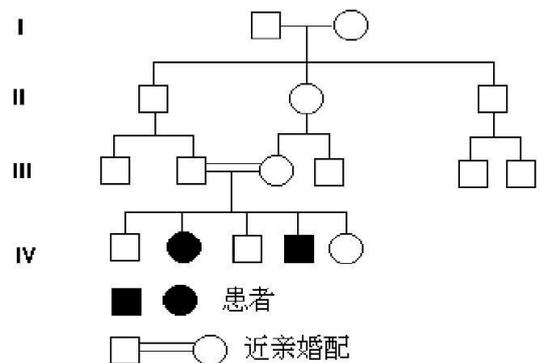


图 2 常染色体隐性遗传病系谱

X 连锁显性遗传

XD 概念：致病基因在 X 染色体上，而且是显性基因起作用，其遗传方式“XD”。

由于致病基因是显性的，并位于 X 染色体上。

因此，不论男性或女性，只要有致病基因就会发病。

XD 基因型、婚配类型与子代发病风险

1、亲代： $X^A Y$ x XX
 男性患者 正常女性

子代基因： $X^A X$ XY
 表现型：女患 正常男性
 概率： $1/2$ $1/2$
 概率比：1 : 1

2、亲代： $X^A X$ x XY
 女患 正常男性

子代基因： $X^A X$ $X^A Y$ XX XY
 表现型：女患 男患 正常女性 正常男性
 概率： $1/4$ $1/4$ $1/4$ $1/4$
 概率比：1 : 1 : 1 : 1

每胎出生患者的机会是 1/2。

3、亲代： $X^A X$ x $X^A Y$
 女患 男患

子代基因： $X^A X^A$ $X^A Y$ $X^A X$ XY
 表现型：女患 男患 女患 正常男性
 概率： $1/4$ $1/4$ $1/4$ $1/4$
 概率比：3 : 1

每胎出生患者的机会是 3/4。

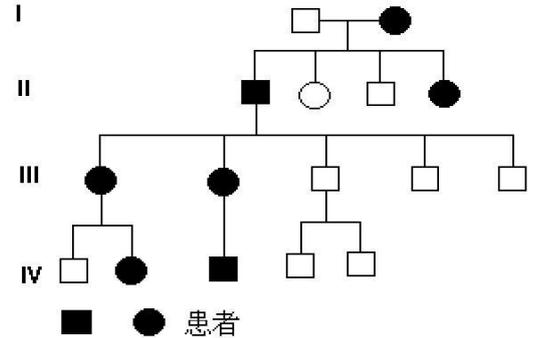


图 3 X 伴性显性遗传病系谱

XD 的特点：

- 1、患者的双亲有一个是患者，双亲无病时子女一般不发病。
- 2、男性患者的后代中，女儿都发病，儿子都正常。
- 3、女性患者的后代中，子女各有 1/2 的可能性发病。
- 4、人群中女性患者多于男性患者，前者病性较轻。
- 5、连续几代遗传，患者正常后代的子女不会有致病基因给下一代。

XD 病例

- 1、抗维生素 D 佝偻病。
- 2、遗传性肌营养不良（假甲状旁腺功能减退）
- 3、遗传性慢性肾炎
- 4、低磷酸盐血症(抗维生素 D 佝偻病)
 身材矮小；
 可伴有佝偻病或骨质疏松症的各种表现；
 女性发病比男性轻；

X 连锁隐性遗传

XR 概念：致病基因位于 X 染色体上，并且是隐性基因起作用。

XR 基因型：正常男性 $X^a Y$ 、男患 $X^a Y$ 。这里致病基因为“a”

女患 $X^a X^a$ 、女携 $X^a X^A$

XR 基因型、婚配类型与子代发病风险

1、亲代： $X^a Y$ x XX
 男性患者 正常女性

子代基因： $X^a X$ XY
 表现型：正常女性(携) 正常男性
 概率： $1/2$ $1/2$
 概率比：1 : 1

2、亲代： $X^b X$ x XY
 女性(携) 正常男性

子代基因： $X^b X$ $X^b Y$ XX XY
 表现型：女性(携) 男患 正常女性 正常男性
 概率： $1/4$ $1/4$ $1/4$ $1/4$
 概率比：1 : 1 : 1 : 1

每胎出生患者的机会是 1/4，儿子中患者的概率 1/2，
 女儿全部正常，其中 1/2 的概率为携带者。

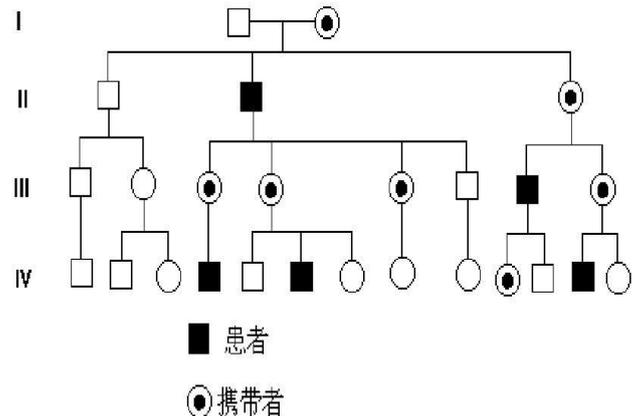


图 4 X 伴性隐性遗传病系谱,男性患者能生育

3、亲代： $X^b X$ x $X^b Y$
 女性(携) 男患

子代基因： $X^b X$ $X^b Y$ $X^b X^b$ XY
 表现型：女性(携) 男患 女患 正常男性
 概率： $1/4$ $1/4$ $1/4$ $1/4$
 概率比：1 : 1 : 1 : 1

每胎出生患者的机会是 1/2，男、女机会均等。

XR 特点

- 1、群体中多为男性患者，女性少见。
- 2、呈交叉遗传，即男性患者的致病基因只能传于女儿（但不发病，都是携带者、女性的致病基因又传给男性，男性发病）。
- 3、双亲无病时，儿子可能有 1/2 发病，女儿不发病，但有 1/2 的携带者。

Y 连锁遗传

概念：遗传性状或致病基因位于 Y 染色体上，称“Y 连锁遗传”。

- 特点：
- 1、没有显隐性关系：因为 Y 染色体没有相对应的同源染色体，所以只要有一个致病基因都将发病。
 - 2、Y 连锁只在男性中发生，如外耳道多毛。

XR 病例

- 1、色盲
- 2、血友病
- 3、肾性尿崩症
- 4、眼白化症
- 5、鱼鳞癣
- 6、睾丸女性化
- 7、先天性高尿酸血症
- 8、肌营养不良症 I、II 型
- 9、假肥大型进行性肌营养不良 (Duchenne 型进行性肌营养不良) 进行性加重的肌肉萎缩和无力；通常儿童期发病，首发症状通常是腰带肌肉无力，走路缓慢无力；特征性的 Gower 征；

影响单基因遗传病分析的因素（与单基因有关的因素）

- 一、表现度：即基因在个体中的表现程度，或者说具有同一基因型的不同个体或同一个体的不同部位，由于遗传背景的不同，所表现的程度可有显著的差异，表现度表明基因在个体中表现的程度，指的是个体，是量的问题。
- 二、遗传背景：一个基因除去等位基因外，基因组中其他的基因对它来说都是它的遗传背景或基因环境，因此具有同一致病基因的个体，其遗传背景是不同的，所以这个致病基因的效应（表现度）就可能不同，如果表现度非常低，以致查不出效应，这就是外显不全，如多指系谱。
- 三、外显率：指群体，是质的问题，表明基因是否表达。指某一显性基因（在杂合状态下）或纯合隐性基因在一个群体中得以表现的百分比。在群体中推测的患者数量如与实际患病人数一致，说明完全外显，否则就是外显不全。
- 四、拟表型（表型模拟）：由于环境因素的作用使个体的表型恰好与某一特定基因所产生的表型相同或相似，这种由环境因素引起的表型称“拟表型”，如聋哑。
- 五、基因的多效性：指一个基因可以决定或影响多个性状，如半乳糖血症——糖代谢异常，患者直接症状是智能发育不全等 N 系统异常，但还有黄疸、腹水、肝硬化等消化系统异常症状。
- 六、遗传异质性（基因异质性）（一效多基因）：由多种基因分别作用于同一器官所产生的效应；也就是说任何一种性状都会受很多基因的影响。
如：先天性聋哑：
 - 1、有 75% 的患者是纯合隐性基因所造成。
 - 2、有 3-4% 的患者是由杂合显性基因 Aa 引起。
 - 3、有 20% 左右由环境因素引起。另：即便在隐性遗传病的致病基因中也可能有许不同位点，如先天聋哑有 35 个位点，只有位点纯合时，即可导致先天聋哑。
- 七、遗传早现：指显性遗传病在连续几代的遗传中，发病年龄提前而且病情严重程度增加，如遗传性小脑运动共济失调综合症，一般 35-40 发病，行走困难、站立不稳、语言不清、下肢瘫痪、几代后发病可提前到 20 多岁。
- 八、从性遗传（从性显性）指 AD：指位于常染色体上的基因由于性别的差异，而显示出男女性分布比例上的差异或基因表达程度上的差异，如秃头属 AD，但只在男性表现，这可能是女性雌性激素水平较高，使得该基因不能表达。
- 九、限性遗传：指常染色体上的基因，由于基因表达受到性别限制，只在一种性别表现，而在另一种性别则不能表现，这主要是解剖学结构上的性别差异所致，如女性子宫阴道积水症，男性前列腺癌等。
- 十、遗传印记：指同源染色体上的等位基因，由于分别来源于父和母，因此表现出功能上的差异，当其中之一发生改变时，所形成的表型也有不同，这种现象称“遗传印记”或“基因组印记”或亲代印记。
- 十一、延迟显性（指 AD）：指杂合子生命早期致病基因并不表达，或者表达的不足以引起明显的临床表现，只有达到一定年龄后才表现出疾病，这一显性遗传方式称“延迟显性”，如舞蹈病、秃头等。
- 十二、X 染色体失活：Lyon 假说，女性两条 X 染色体，一条是失活的，如突变基因位于失活的 X 染色体上，那么表型正常；如突变基因位于非失活的染色体上，那么表型不正常。
- 十三、不完全显性（半显性）AD：指杂合子 Dd 的表现介于显性纯合 DD 和隐性纯合子 dd 的表现型之间，即 D 和 d 基因的作用均得到一定程度的表现。（如苯硫脲尝味能力，软骨发育不全，家族性高胆固醇血症）。
- 十四、不规则显性（隔代遗传）AD：指杂合子显性基因由于某种原因而不表现出相应的性状，因此在系谱中可以出现隔代遗传现象，如多指症、Marfan 综合症、成骨发育不全症）。
- 十五、共显遗传：指一对等位基因之间，没有显性和隐性的区别，在杂合体时，两种基因的作用同时表现出来，如 ABO 血型（在“免疫缺陷”一章中介绍）。
- 十六、同一基因可产生显性或隐性突变：指同一基因的不同突变可引起显性或隐性遗传病。

单基因遗传病

概念：指一对同源染色体单个基因或一对等位基因发生突变所致的疾病。

分类：**分子病**和**先天性代谢缺陷**。

第一节、分子病

指基因突变使 Pr 的分子结构或合成的量产生异常而导致机体的功能障碍。

主要分为：血红蛋白 Pr 病 (Hb)

血浆 Pr、受体病

膜转运 Pr 病

一、血红蛋白 Pr (Hb) 病：指 Hb 分子合成异常引起的疾病，

通常又分为 Hb 病和地中海贫血，现在通称为 Hb 病。

全世界 1.5 亿人为携带者，其主要分布在非洲和地中海地区，中国在西南方。

机理：1) 血红蛋白 Pr 病是 Hb 分子的珠 Pr 肽链结构异常，影响 Hb 的溶解度和稳定性。

2) 地中海贫血是珠 Pr 肽链合成速度降低导致 α 链和非 α 链合成不平衡，表现为溶血性贫血。

以上两种病分子基本是共同的，都是珠 Pr 基因突变或缺陷所致。

3、珠 Pr 基因突变的类型：

①单个碱基替换、②移码突变、③密码突变、④无义突变、⑤终止密码突变、⑥基因缺失等。

4、常见的 Hb 病：1) 镰状细胞贫血 (AR) 患者 β 珠 Pr 基因第 6 位密码子由正常的 GAG 突变为 GTG，即由谷 aa 变成缬 aa。患者红 C 成镰刀状，不易通过毛细管，挤压破裂，导致溶血。

2) 血红蛋白 PrM 病 (AD)：HbM 病，又称高铁 Hb 症，由于珠 Pr 链与铁原子连接的 aa 发生替代，导致血红素的 $Fe^{2+} \rightarrow Fe^{3+}$ 形成高铁血红蛋白 Pr，影响携氧，使氧供应不足。

3) 地中海贫血：如前所述，由于某种原因使 Pr 链合成速率降低，造成一些肽链缺乏，另一些肽链相对过多，出现肽链数量不平衡，导致溶血性贫血称“地中海贫血”。

1) α 地中海贫血：AD，又分为①. ②. ③. ④. α 珠 Pr 链合成减缺。

2) β 地中海贫血：AR， β 珠 Pr 链合成减缺 (重型、中间、轻型)

二、血浆 Pr 病

指遗传性凝血功能障碍，它们都是血浆中凝血因子缺乏所致。

类型：1) 血友病 A (XR)：血浆中缺乏凝血因子 VIII，又称皇室病，

2) 血友病 B (XR)：血浆中缺乏凝血因子 IX。

3) 血友病 C (AR)：血浆中缺乏凝血因子 XI

三、结构蛋白缺陷病

指构成细胞基本骨架的结构 Pr 发生遗传缺陷。

类型：1) 胶原 Pr 病 (也称结缔组织病)：胶原 Pr 约占人体 Pr 20% 以上，主要由成纤维 C、平滑肌 C、成骨 C、软骨细胞以及某些上皮 C 分泌；如：成骨不全 AD：患者骨质疏松，易骨折、骨骼畸形。该类病又分为：I 型和 II 型。其 II 型比 I 型严重的多，患者一般为死胎或早期死亡。又如：EDS 综合症 AD

2) 肌营养不良 XR：患者 3-5 岁发病，起初爬梯困难，12 岁左无法行走，20 岁左右死于呼吸衰竭和心力衰竭。

四、受体 Pr 病

如家族性高胆固醇血症，LDL 受体缺乏导致血液中胆固醇增高。

五、膜转运 Pr 病

由于膜转运 Pr 的遗传缺乏导致的疾病称“膜转运 Pr 病”。

种类：1) 胱 aa 尿症 AR：肾小管及小肠粘膜上皮 C 的膜转运 Pr 缺陷，使肾小管对胱 aa、赖 aa、精 aa 和鸟 aa 的重吸收障碍，患者血浆中这四种 aa 含量偏低，而尿中含量偏高导致尿路结石，引起尿路感染和绞痛等症状。

2) 囊性纤维样变：此病主要涉及肺、胰腺等器官，最后因肺功能衰竭、感染和营养不良而死亡。

3) 先天性 G、半乳糖吸收不良症 AR：患者小肠上皮 C 转运 G、半乳糖的膜载体 Pr 异常，致使 G、半乳糖吸收障碍，患者肠道内渗透压改变而使肠液增加，出现水样腹泻。

第二节、先天性代谢病：

指由于基因突变而造成的酶 Pr 分子结构或数量异常所引起的疾病，亦称遗传性酶病。

从分子水平看：一是由于编码酶 Pr 的结构基因发生突变，引起酶 Pr 结构异常或缺失；二是调控基因发生异常，使酶合成过少或过多，引起代谢紊乱。

共同特点：1、酶缺陷与酶活性程度降低

2、底物堆积和产物缺乏

3、先代病多为 AR，少为 XR。

类型：糖代谢病、氨基酸代谢病、脂代谢病、核酸代谢病等。

1、糖代谢缺陷：

(1) 半乳糖血症 AR 患儿对乳糖不耐受，哺乳后呕吐、腹泻、继而出现白内障，肝硬化、黄疸、腹水、智力发育不全等。

(2) G-6-P 脱氢酶缺乏症 (XD) 简称 G-6-PD，常见的溶血性贫血。

(3) 糖原贮积症 AR 罕见的遗传代谢病：由于酶缺乏，使糖元在肝、肌肉、肾、肠粘膜中积累，患者出现低血糖，肝肾肿大等症状，严重是会发生酸中毒。分为 I 型 (如上所述) 和 II 型 (在溶酶体内糖原堆积)。

(4) 粘多糖贮积症 XR AR

2、aa 代谢缺陷：指参与 aa 代谢的酶的遗传缺陷，使 aa 代谢异常而产生的代谢缺陷病。

(1) 苯丙酮尿症 (PKU) AR：患者尿中大量排泄苯丙酮酸，由于肝内苯丙氨酸羟化酶 (PAH) 缺乏，苯丙氨酸不能转变为酪 aa，而转化为苯丙酮酸和苯乙酸，并随尿排除，临床上表面为精神发育迟缓，皮肤、毛发和红膜色素减退，头发呈赤褐色、癫痫、湿疹，特殊的鼠样臭味尿，严重的智力发育不全。

(2) 白化病 AR

(3) 尿黑酸症 (黑尿酸症) AR：患者尿中含有尿黑酸，曝光后可变为黑色物质，儿期可表现出来，成年时由于尿黑酸大量沉积于关节与软骨外，使关节变性，一般无明显临床表现。

3、核酸代谢缺陷：

由于核酸代谢酶的缺陷所致，常见的有：

<1>着色性干皮病 AR：此病由于体内缺乏核酸内切酶，患者皮肤对阳光过敏，日照后出现红斑、水肿、色素沉着、干燥、角化过度及萎缩等皮损，有此病人智能落后，感音神经性耳聋及共济失调，易患基底细胞癌、鳞癌、恶性黑色素瘤等，均伴有免疫系统异常。

<2>次黄嘌呤鸟嘌呤核糖核酸转移酶缺乏症 XR，简称 (HGPRT)，患者均为男性，患儿多表现自残行为，如咬伤指尖、口唇等。

第五章 多基因遗传

概念：一些遗传性状或遗传病的传递基础不是一对基因，而是由几对/多对基因共同作用，每对基因作用是微小的，但几对基因作用累积起来可以形成明显的效应，这称“累积效应”，这类基因叫“微效基因”。由微效基因所构成的遗传方式称“多基因遗传”。

数量性状与质量性状

一、质量性状（不连续变异）：单基因遗传中虽然也有变异，但是在一个群体中观察，可把变异的个体明显的区别分开，个体与个体之间差异显著，也就是变异是不连续的，这种变异称“质量性状”，说明有质的差异。
二、数量性状（连续变异）：变异在一个群体中是连续的，某一性状在不同个体之间只有量的差异，也就是说变异是连续的，这类性状称“数量性状”，说明没有质的差异，如人的身高。

身高差异的原因。如果子代中不同个体间进行婚配，代中大部分个体仍将具有中等身高，但变异范围将增大，会出现少数极高和极矮的个体。

如：

	极高个体		极矮个体	
	AABBCC	x	A' A' B' B' C' C'	
	↓			
子 1	中等	x	中等(子 1)	
	↓			
子 2	极高	中等	极矮	
	少	大多数	少	

由此得出 **2、多基因遗传的特点：**

- 1) 当亲代两个极端类型婚配后，子 1 代都是中间类型，但有一定的变异范围。
- 2) 子 1 代个体之间婚配后，子 2 代大部分仍然是中间类型，但是由于多基因的分离与组合以及环境因素的影响，子 2 代将形成更广泛的变异，有时会出现与亲代相近的极端变异个体。
- 3) 在随机婚配的群体中，变异范围更广泛，大多数近于中间类型，极端变异的个体很少。

3、人身高遗传的平均值回归：人身高取决于多对微效基因的组合。双亲的身高，决定子女的身高，但常常出现：

- ① 双亲身材高大，其子女比父母矮，接近于人群“平均值”。
- ② 双亲身材极矮，其子女高于父母身高的平均值。以上这种现象称“平均值的回归”。

结论是：①如果双亲身高平均值高于群体平均值，子女平均值就低于双亲平均值，但接近群体身高平均值。②如果双亲身高平均值低于群体平均值，则子女身高高于双亲平均值，但接近群体身高平均值。数量性状在遗传过程中子代向人群平均值靠拢，就是“回归现象”。

多基因遗传病的传递

概念：一些常见的发病率高的疾病或畸形是由多基因控制的，其发病率大多超过 1/1000，且有家族性。

一、易患性与发病阈值：

1、易患性：在多基因遗传中，由遗传因素和环境共同作用，决定了一个个体是否易患病，称“易患性”。
易患病的说明易患性高，同时也说明该个体易患性基因多！
反之则然。人群中易患性高或低的人都很少，大部分个体都是接近平均值。

2、平均值：指群体中易患性（基因）的平均数（这是严格意义上讲），群体中大部分个体的易患性都接近“平均值”。

3、阈值：当一个个体的易患性高达一定水平，即达到一个限度——阈值，这个个体就将发病，这个限度就叫阈值。

易患性的变异与一般多基因遗传性状一样，呈常态分布。
阈值从连续的易患性变异中区分出一个不连续的发病部分，在一定的环境条件下，阈值代表造成个体发病所需要的最低易患性基因数量。

4、平均值与阈值的关系：一个群体易患性高低可从其易患性平均值作出估计。

- 1)、平均值与阈值距离越大，说明群体易患性低，
群体达到阈值基因的人少，发病率越小。
- 2)、平均值与阈值距离越小，说明群体易患性高，
群体达到阈值基因的人多，发病率就越高。

人的身高是很典型的多基因遗传，受多对基因控制，这说明两点：

- ①身高的变化从 140 cm 到 190 cm，只是量的变化，
- ②人群中绝大多数是中间类型，
也就是说人群中具有太多长高基因的人不多，
但具有太多矮基因的人也不多。

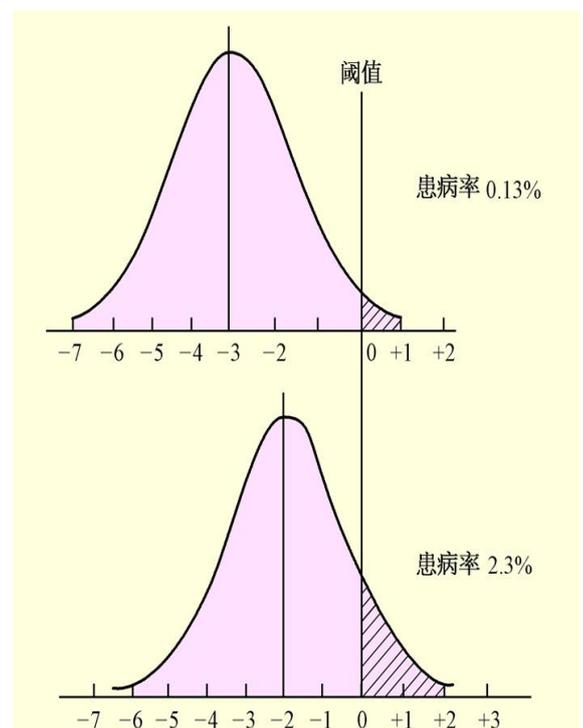
1、数量性状特点：

- 1) 通过上述身高的遗传现象，可以看出：
数量性状的遗传基础也是基因，
不过不是一对基因，而是两对以上的基因；
- 2) 基因之间没有显隐性的区别；
- 3) 基因对表型的影响较小，但有累积作用。

据此，仍以身高为例分析多基因遗传，

设身高受三对基因 AA'、BB'、CC' 控制。

这里 A、B、C 三个基因较 A'、B'、C' 三个基因对身体有增高作用，如平均身高为 165 cm，A、B、C 三个基因可增高 5 cm，而 A'、B'、C' 三个基因可在平均身高基础上降低 5 cm。如一个极高个体 (AA、BB、CC) 与一个极矮的个体 (A' A'、B' B'、C' C') 婚配，子代都将是杂合基因型 (AA'、BB'、CC')，所以都将具有中等身高。
然而由于环境因素的影响，子代中的不同个体的身高会有差异，这种差异是由环境因素影响的结果。
另外每个个体的基因作用强弱不一样，也是造成子代中不同个体



二、遗传度（遗传力）：在多基因遗传病中，易患性的高低受遗传基础和环境因素双重影响，其中遗传基础所起作用的大小。一般用百分率%表示。在遗传度高的疾病中遗传度高达 80%，这表示遗传基础在决定易患性变异上有重要作用，环境作用较小。在遗传度低的疾病中，遗传度可低于 50%，这表示环境因素在决定易患性变异上有重要作用，遗传基础的作用不显著。

- 这里：
- 1) 完全由环境因素引起的，遗传度等于零。
 - 2) 完全由遗传因素引起的遗传度等于 100%。
 - 3) 遗传因 >60%，遗传因素起主要作用。

几个常见生理指标的遗传度：

	女	男	女	男
头宽	76%	95%	腰宽	63% 79%
腿长	95%	71%	坐高	85% 85%
臂宽	87%	80%	体重	42% 50%
身高	92%	79%		

计算人类多基因遗传病遗传度高低的计算公式有两种，即 Falconer 公式和 Holzinger 公式。

本节内容自学，遗传度高低在临床实践上有重要意义。

三、多基因遗传病发病风险的估计：

多基因遗传病的发病风险有如下特点：

1、随着患者亲属级别的降低，发病风险迅速降低。

由于患者一级亲属的基因只有 1/2 可能与患者相同。

从以上可看出，由于患者一级亲属的基因有 1/2 可能性与患者相同，

所以患者 I 级亲属具有易患性平均值要比群体平均值高，

也就是说患者易患基因数要比群体高，

所以 I 级亲属的发病率要比群体高的多，但随着亲属级别降低，

后代带有易患性基因迅速减少，所以发病风险迅速降低，

从分布上看：

- 1) 一级亲属易患性平均值将位于群体易患性平均值与患者易患性平均值之间。
- 2) 二级亲属易患性平均值将位于群体易患性平均值与一级亲属易患性平均值之间。
- 3) 三级亲属易患性平均值将位于群体易患性平均值与二级亲属易患性平均值之间。

2、在遗传度高的多基因遗传病中，患者一级亲属的发病率，

大约近于一般群体发病率的平方根。一般适合于 0.1%—1%（群体发病率）。

如唇裂在一般群体中的发病率约为 0.17%，患者亲属中的发病率为 4%

注：f 代表患者一级亲属发病率。P 代表一般群体发病率。

$$\sqrt{\frac{0.17}{100}} \text{ 或 } \sqrt{\frac{1.7}{1000}} = \sqrt{0.0017} \text{ 或 } \sqrt{0.0017} = 4\%$$

3、一个家庭中发病患者越多，以后的同胞发病风险相应增高。这表明他们的父母带有更多的易患基因。

如糖尿病、唇裂等：群体发病率为 0.17%，患者第一级亲属为 4%，患者生出两个患儿后，复发的风险就是 10%。

4、病情严重者的亲属，发病风险增高。这也是因为患者病情严重者具有更多的易患性基因，

其一级亲属的易患性变异分布更接近阈值。所以复发风险增高。

5、发病率如有性别差异，则发病率低的性别患者的亲属发病风险高。

因为在有些多基因病中，不同性别阈值高低不同，发病率低性别阈值高，这说明他们带有更多的易患性基因，如果他们一旦发病，他们易患性一定很高，或者说他们带有更多的易患性基因。因而他们的亲属发病风险高，如先天性幽门狭窄，男性 0.5%、女 0.1%。

多基因遗传病

概念：一些常见病或多发畸形，发病率一般在 0.1%—1%，有一定的遗传基础，有家族聚集现象，

同时，发病还受到环境因素的影响，这一大类复杂的疾病称“多基因遗传病”。

精神分裂症

一、临床特征：该病多起病于青壮年，语言、行为障碍，情感淡漠、不协调、意志减退、幻觉、妄想、紧张、缺乏自制力等。

二、遗传基础：

1、染色体异常：

- ① 脆性染色体畸变，已发现的脆性位点：8q24 和 9p13；
- ② 互相易位：t(1; 7)(p22; q22)；
- ③ 部分三体型
- ④ 倒位异常
- ⑤ 缺失异常 22q11、1.5q21~q23.1。
- ⑥ 非整倍体

2、基因突变：（基因的多态性）

(1)、DRD2.3.4。（多巴胺受体）

DRD 是一种重要的 N 递质，对调节人体的精神 N 活动非常重要，目前认为 DRD 过量在 N 递质传递中可能是导致精神分裂症的主要原因，因此，临床上许多治疗药物多为 DRD 受体阻断剂。

- ① DRD2 基因位于 11q22.1~22.3。
- ② DRD3 基因位于 3q13.3。
- ③ DRD4 基因位于 11p15.5 与 DRD2 和 DRD3 有明显的同源性。

(2)、5-HTR2A 基因(5-羟色胺受体 2A) 5-HTR2A 基是 N 递质中一种重要成分，它是通过受体介导来调节人的 N 活动。目前临床上使用的一些抗精神分裂症新药均是特异性地作用于 5-HTR2A 而产生药效。

基因位于：13q14。

(3)、HLA:可能参与精神分裂症的发病过程。

(4)、KCNN3。（钙离子激活的钾离子通道）。

糖尿病（DM）常见、多发、复发、多基因。

发病率：欧美 2%—3%。我国 3.1%。

目前全球患者达到 3 亿，DM 是继心血管、恶性肿瘤的三大非传染性疾病，死亡率成为世界上第五位。

一、临床特征：I 型、II 型。

二、遗传基础：

1、I 型：

2、II 型：12q 的 D12S1349 存在 2 型 DM 易感基因。

哮喘

一、临床特征：

二、遗传基础：

基因定位于：5q、6p、11q、12q、14q、19q 等。

常见多基因遗传病

疾病	群全发病率%	遗传度
唇裂+腭裂	0.17	76
腭裂	0.04	76
脊柱裂	0.3	60
无脑儿	0.5	60
各型先心病	0.5	35

第六章 线粒体的遗传体系（半自主性）

线粒体是由两个遗传体系所控制，即线粒体基因组和细胞核基因组两个彼此分开的遗传系统，

线粒体的这种特性称为线粒体的半自主性；线粒体 DNA 构成了线粒体基因组

一、线粒体遗传体系

1、线粒体 DNA 结构特点

- 1) 封闭、环状、双链，无组蛋白；
- 2) 不含内含子，非编码区和调节序列很少；
- 3) 不严格的密码子配对；
- 4) 部分遗传密码与通用密码的意义不同；
- 5) 起始密码为 AUA 而非 AUG；
- 6) 编码产物只自用；
- 7) 依赖 nDNA 发挥功能；

2、线粒体基因组及其所编码的 13 种蛋白质

①基因组：人类线粒体 DNA 含有 16569 个碱基对，

呈小分子双链环状 DNA，

双链中一条为重链(H)，另一条为轻链(L)，两条链共组成 37 个基因，其中 H 链 28 个基因，L 链 9 个基因。

其中：22 个用于编码 22 种 tRNA；

2 个编码 2 种 rRNA；

13 个编码蛋白的基因(即线粒体 mRNA)；

②13 个编码蛋白质的基因负责编码：7 个为 NADH-CoQ 的亚基；

3 个为构成细胞色素 C 氧化酶复合体催化活性中心的亚单位；

2 个为甲硫氨酸复合体 F₀ 部分的 2 个亚基；

1 个为 CoQH₂-细胞色素 C 还原酶复合体中细胞色素 b 的亚基；

3、线粒体 DNA 复制

- ①线粒体 DNA 含有两个单向复制叉，H 链和 L 链各含 1 个复制叉。
- ②H 链与 L 链合成的方向相反。
- ③线粒体 DNA 复制不受细胞周期影响。

4、线粒体 DNA 转录

①需要核基因编码的线粒体 RNA 聚合酶和线粒体转录因子 ACTFA。

②重链和轻链各有一个启动子 HSP 和 LSP，转录三种 RNA，转录出来的线粒体 RNA 在线粒体内合成蛋白。

二、线粒体内蛋白质合成：

来源：一是外源性的，即在细胞质中合成的蛋白质运输进入线粒体；

二是内源性的，即由线粒体自身合成，只占全部蛋白的 10%左右。

合成的特点：①线粒体蛋白质合成与线粒体 mRNA 的转录几乎是同步进行的，与原核生物相似。

②起始密码是 AUA，而胞质合成蛋白质是由 AUG 起始的。

③一些药物如氯霉素、红霉素、链霉素等可抑制线粒体蛋白质合成，而胞质蛋白质合成对以上生物不敏感。

④占总量 10%，都是线粒体活动关键酶，如电子传递系统中四种复合体酶和 ATP 合成酶系的主要成分。

三、线粒体对核编码蛋白的转运

1、前体蛋白和导肽及其作用

线粒体蛋白大多数是由 nDNA 编码的并由胞质

核糖体合成转运入线粒体，这些将被转运的蛋白质称为“前体蛋白”，其 N-末端 20-80 个氨基酸序列称导肽。

1) 导肽与分子伴侣：

①导肽具有识别、牵引作用。

②导肽含有带正电荷的碱性精氨酸，有利于导肽结合于线粒体表面受体，进入带负电荷的基质中。

③前体蛋白由胞质中的分子伴侣(热休克蛋白 HSc70、60、10)去折叠，穿过线粒体膜后又重新恢复折叠的天然构象。

④胞质中的分子伴侣与前体蛋白的结合能防止前体蛋白形成不可解开的构象。

⑤前体蛋白到达线粒体表面时，ATP 水解提供能量使 HSc70 从前体蛋白分子上解离下来，

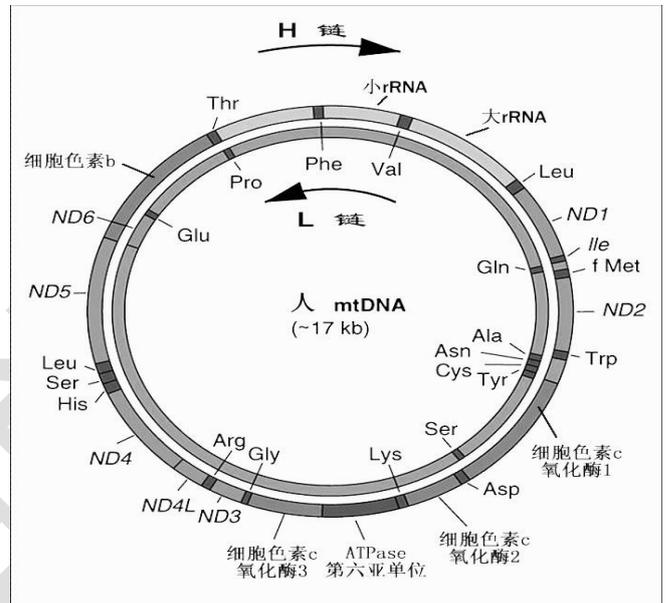
前体蛋白在导肽的作用下与输入受体结合。

⑥导肽将前体蛋白导入线粒体后，被线粒体内的水解酶水解下来。

2) 多肽链穿越线粒体的过程

解折叠的前体蛋白多肽链在导肽的作用下→与转位接触点接触→线粒体外、内膜上的成孔膜蛋白形成输入通道→ATP 水解供能→胞质 HSc70 离开多肽→多肽穿越线粒体外、内膜进入到基质腔→基质腔的基质“分子伴侣”(线粒体 HSP70)与进入线粒体的前导肽链交连，线粒体 HSP70 具有维持解折叠状态的作用，并能将多肽链完全拉进入基质，线粒体 HSP70 分子变构产生的拖力，使解折叠的前体蛋白多肽链快速进入线粒体内。最后，前体蛋白在线粒体 HSP70 的作用下重新折叠。

四、线粒体遗传体系与核遗传体系的互相关系：线粒体 DNA10%、核 DNA90%



第七章 人类染色体 (Chromosome Chr) 本节内容与细胞生物学-细胞核 染色体部分完全重合

染色体是遗传物质(基因)的载体, 主要由 DNA 和 Pr 构成, 具有储存和传递遗传信息的作用。

第一节、人类染色体的基本特征

一、染色质和染色体:

(一)、关系: 染色质和染色体是同一物质在细胞周期中的不同的存在形式:

染色质(间期)——染色体(分裂期)

(二)、染色质和染色体的组成成份:

组蛋白:

①组蛋白是真核细胞中特有的成分, 属碱性蛋白, 其含有较多的碱性氨基酸, 如精氨酸, 赖氨酸等, 且含量恒定;

②组蛋白的合成与 DNA 复制同步进行, 只在 S 期合成;

③组蛋白带有大量的正电荷;

④组蛋白可与带有负电荷的 DNA 分子紧密结合;

⑤组蛋白可分为核心组蛋白与连接组蛋白;

⑥核心组蛋白(core histone): 也称核小体组蛋白, 如 H2A, H2B, H3, H4; 特性: 高度保守;

⑦连接组蛋白(linker histone): 如 H1; 特性: 进化上不保守, 与染色质高级结构的构建有关;

非组蛋白:

①非组蛋白为一类酸性蛋白, 含天冬氨酸, 谷氨酸等酸性氨基酸;

②非组蛋白与组蛋白相比, 数量少而种类多;

③非组蛋白从功能上可分为结构蛋白(维持染色质结构)和调控蛋白(少量作为组织特异性的调节蛋白);

④含有较多的天门冬氨酸, 谷氨酸, 带负电荷, 属于酸性蛋白质;

⑤在整个细胞周期都可以合成;

⑥能识别特异性的 DNA 序列;

(三)、染色质:

染色质是间期细胞核中伸展的 DNA—Pr 纤维, 根据其螺旋化程度和功能状态的不同, 分为常和异两类。

1、常染色质:

间期螺旋化程度低, 呈松散状、染色浅、均匀, 有转录活性, 位于核中央。

2、异染色质: 间期核中螺旋化程度高, 呈凝集状态、染色深、位于核膜内缘, DNA 复制较晚, 含重复 DNA, 很少或无转录活性, 有三个特点: ①间期处于凝缩状态, ②只含有不表达基因, 是遗传惰性区, ③复制晚,

1)、结构异染色质(或称专性)是异染色质的主要类型, 是高度重复 DNA 序列, 没有转录活性, 处于凝缩状态, 主要存在于染色体的着丝粒区, 端粒区、次缢痕, 以及 Y 染色体长臂远端 2/3 处。

2)、兼性异染色质(亦称功能性)这类染色质在特定的细胞或一定发育阶段由常染色质凝缩转变而成, 当浓缩时基因失去活性, 无转录功能; 当处于松散时又能变为常染色质, 恢复其转录活性, 如 X-染色质。

(四)、性染色质:

指 X 染色体和 Y 染色体在间期核中显示出来的一种特殊结构, 包括 X、Y 染色质。

1、X 染色质: 雌猫 N 元中发现浓缩小体。

即在正常女性的间期 C 核中紧贴核膜内缘有一个染色较深、大小直径约 1 μ m 的椭圆小体, 称“X 染色质”。

1)、LYON 假说:

①、女性的两条 X 染色体, 其中一条是失活的, 无转录活性, 呈异常固缩状态。

X 染色质 A、B、C、D、E: 分别为含 0、1、2、3、4 个 X 染色质

②、失活发生在胚胎早期(人类在晚期囊胚期)。

③、X 染色体的失活是随机的, 异固缩 X 染色体可来自父方, 也可来自母方。

④、失活是永久的和克隆式繁殖:

即一旦某一 X 染色体失活, 那么由此而增殖的所有子代细胞也总是这个 X 染色体失活, X 染色质的繁殖是克隆式的。

2)、Y-染色质:

指正常男性的间期 C 用荧光染料染色后, 在细胞内可出现一强荧光小体, 直径为 0.3 μ m 左右, 称“Y 染色质”, 实验中 Y 染色体长臂远端部分为异染色质, 可被荧光染料染色后发出荧光, 这是男性 C 中所特有, 女性不存在。

二、染色体(分子结构) 染色体(染色质)由无数个重复的核小体构成,

核小体结构模型:

1、核小体:

1)、核心部分(八聚体): 由 H2A、H2B、H3、H4 各 2 分子组成, 它们先由 4 分子组成四聚体, 两个四聚体合并成八聚体, DNA 围绕在八聚体的外围 1.75 圈, 约 140bp。

2)、连接部: H1、60bp

2)、由核小体→螺线管: H1 在核小体组装成螺线管中起重要作用, 它附着连接在两个相邻核小体的 DNA 双链表面, 将相邻两个核小体核心部交联在一起。通常螺线管的外围有 6 个核小体围成一个螺线管

基本单位: 核小体

核小体: 四种组蛋白(H2A、H2B、H3、H4)构成八聚体, 外面围绕 1 $\frac{3}{4}$ 周的核心 DNA(每圈 80 个碱基, 共 140 个碱基);

连接区: 相邻两个核小体由 60bp 的 DNA 和 H1 相连, 形成串珠样结构—螺线管;

四级结构: 由超螺线管在缠绕折叠——中期染色体(两条染色单体)(直径 1400nm, \div 5)

三级结构: 螺线管进一步折叠螺旋化——超螺线管(直径 0.4 μ m, \div 40)

二级结构: 串珠进一步螺旋化, 每 6 个核小体一个螺旋——螺线管(直径 30nm, \div 6)

一级结构: 无数个核小体通过一条 DNA 分子串联起来——串珠状纤维(\div 7)

三、人类染色体的数目

不同种的生物的染色体数目是各不相同的, 每一种物种的染色体数目是相对恒定的。

数目:

1、人类染色体数(体细胞)为 46 条 23 对。

2、正常人的生殖细胞(配子)含有 23 条染色单体, 称为一个染色体组, 上面所含的全部基因称为一个基因组。一个染色体组的细胞称“单倍体”, 用“n”表示, 具有 2 个染色体组的细胞称“二倍体”, 用 2n 表示。

四、Chr 的结构和形态:

1、姐妹染色单体: 每条染色体由两条染色单体组成, 互称为“姐妹染色单体”。

2、着丝粒: 两条单体之间由着丝粒相连, 着丝粒凹陷部位称初级缢痕, 也称主缢痕。着丝粒表面称“动粒”是纺锤丝附着的地方, 与细胞分裂有关, 失去着丝粒的染色体片段不能均等分配到两个子细胞中去。

通常主缢痕由三个区域构成:

1>、动粒结构域: 位于表面分为内、中、外三层, 外层捕获从纺锤体伸出的微管, 形成侧位连接。

2>、中心结构域: 位于动粒的内面, 含高重复序列 DNA, 卫星 DNA 即位于此。

3>、配对结构域: 位于着丝粒的内表面, 姐妹染色单体在此连接, 此处有两种特殊 Pr: 内着丝粒 Pr 和染色单体连接 Pr。

3、短臂(P)和长臂(q)

4、端粒: 在短、长臂末端分别有一特化部位称“端粒”, 它对维持染色体形态结构的稳定性和完整性有很重要的作用。

5、次缢痕: 某些染色体, 尤其是近端着丝点染色体短、长臂上可见凹陷部位, 称次级缢痕, 次缢痕与核仁的形成有关, 称核仁形成区或核仁组织者

6、随体: 人类近端着丝粒染色体的短臂末端有一球状结构。

五、染色体的种类:

1、按功能和性质分:

1)、常染色体: 男女共有, 与性别无关。

2)、性染色体: 男性为 XY, 女性为 XX, 起决定性别的作用。

2、按着丝点存在的位置分:

1)、中着丝点染色 1、2、3、16、19、20 号

2)、近中(亚中)着丝点染色体。4、5、(6-12)17、18、X 号

3)、近端着丝点染色体。13、14、15、21、22、Y 号

4)、端着丝点染色体(人类没有此染色体), 只有前三种。

六、性别决定及性染色体

- 1、X、Y 染色体（性染色体）
- 2、男性 X、Y 生殖 C，女性 X 生殖 C、
- 3、性别决定。
- 4、决定性别的基因：

1)、Y 染色体短臂上有一个决定男性性别的基因，称睾丸决定基因 (TDF)。

第二节、人类染色体的核型分析

核型：指一个细胞中的全套染色体按一定的方式排列起来，这种图型称核型。其表示方法：男 46,XY、女 46,XX。

一、染色体的研究方法：

1、染色体常规标本制作

细胞培养→中期→固定→低渗→吉姆萨染色→非显带标本→观察→显微照相→剪贴→常规核型分析。

细胞培养与染色体制备

正常人外周血或细胞

RPMI1640 培养基+15%小牛血清=5ml

37°C, 培养 68 hr

加秋水仙素, 培养 2~4 hr (抑制细胞分裂)

收集细胞

离心, 去上清液 (1000rpm/10 min)

低渗处理, 0.075 M KCl, 37°C, 25min

预固定, 甲醇: 冰醋酸=3: 1

离心, 去上清液 (1000rpm/10 min)

重复固定三次

制片, 染色, 观察, 染色体分析

二、核型分析: Dever 体制: (常规核型) 1960 年在美国 Dever 国际人类遗传学会议上确定了人类染色体的分组, 称 Dever 体制, 根据这一体制, 人类染色体分为 7 组。1-22 号为常染色体, 男女共有, 另一对为性染色体, 随性别而异。男性为 46XY、女性为 46XX, 23 对分别分为: A、B、C、D、E、F、G 7 个组, A 组最大、G 组最小。

A 组: 1-3 号, 最大染色体, 其中 1 号和 3 号为中着丝点, 2 号为近中着丝点, 1 号有次缢痕

B 组: 4-5 号, 大的亚中着丝点染色体

C 组: 6-12、X、中等大小、6、7、11、X 为近中着丝点染色体, 其它为亚中

D 组: 13、14、15 号、中等大小, 近端着丝点, 短臂端部有随体
E 组: 16-18 号、较小、16 号为近着丝点, 其他为亚中着丝点
F 组: 19-20 号、小的中着丝点染色体
G 组: 21-22、Y 号、小的近端着丝点染色体, 除 Y 外、短臂端部均有随体

2、显带核型:

1)、G 带: 用碱、胰 Pr 酶处理, 再用 Giemsa 染色, 与 Q 带相似的横纹, 相对应即 Q 的亮带。

2)、Q 带: 用荧光染料、氮芥啉因染色, Chr 长轴显示横纹。

3)、R 带: 用盐溶液处理后, 加热、荧光、用 Giemsa 染色, 与 G 带显示相反的带纹。

4)、T 显带: 将 Chr 标本加热, 用 Giemsa 染色, Chr 末端显性特异深色 (主要显示端粒)。

5)、C 显带: 用碱 (NaOH) 处理, Giemsa 染色可使 (或用 BaoH) 着丝点、次缢痕等结构异染色质深染。

6)、N 显带: 显示核仁组织者。

总结: 采用不同的方法处理标本, 可获得不同的显带核型, 不同的核型可作为分析染色体不同的方面的重要依据。

三、人类 Chr 命名国际体制:

1971 年根据巴黎会议文件, 人类每一号染色体都是由一系列连续的区带组成, 没有非带区, 以着丝点作为界标。

1、界标: 即着丝粒。

2、区: 从着丝粒分别向长臂、由近及远短臂划分, 分为 q1 区、q2 区、q3 区、q4 区等, P1 区、P2 区、P3 区等。

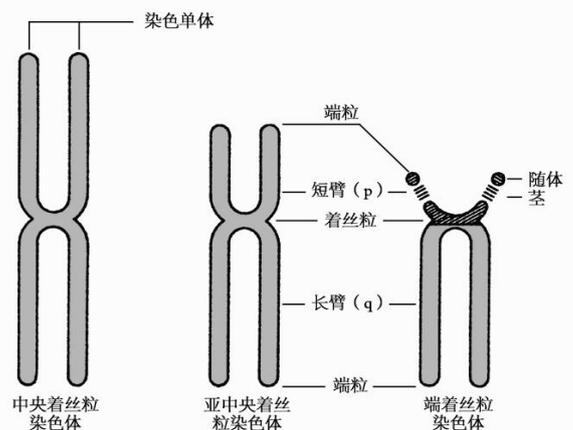
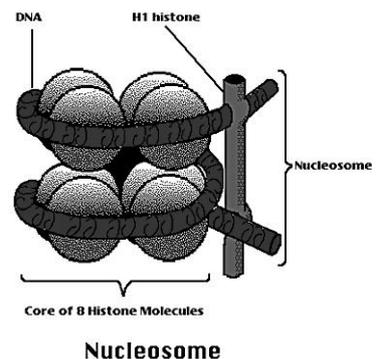
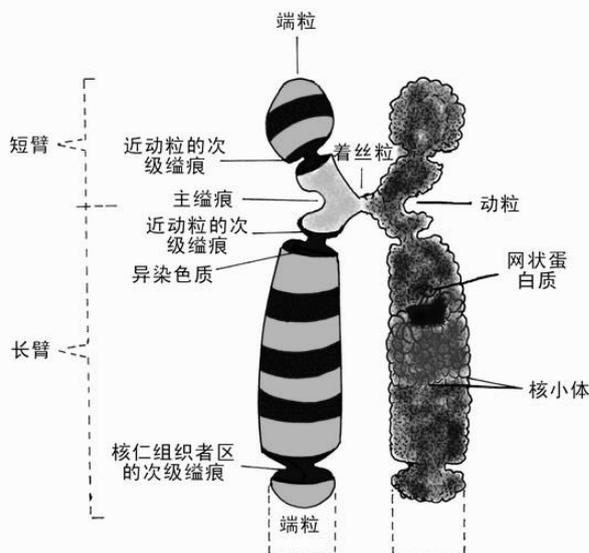
3、带、亚带、次亚带

4、显带核型表示方法: 如 1q31、33

5、染色体高分辨带型

1981 已显示人类早中期染色体显带技术大约有 550—852 条高分辨带型, 晚前期显带 850—1250 条带。

6、显带作用: 高分辨显带能为染色体及其所发生的畸变提供更多细节, 有助于发现更多、更细微的染色体结构异常, 使染色体发生畸变的断裂点定位更加准确。因此, 这一技术对临床细胞遗传学, 分子细胞遗传学、肿瘤 Chr 的研究、基因定位都有广泛的应用价值。



第八章 染色体畸变

概念：细胞中的染色体由于内外环境因素的影响，发生了数量和结构的改变称“染色体畸变”，包括数目畸变和结构畸变。

第一节、染色体畸变发生的原因

一、化学因素：

各种抗病毒类药物、激素、抗代谢药物、细胞毒素、抗菌素等，特别是一些抗肿瘤药物，保胎及预防妊娠反应的药物，均可引起染色体畸变产生畸胎；如抗疟药氯喹、苯妥英钠可引起人淋巴细胞多倍数数目增加；环磷酰胺、氮芥、白硝安（马利兰）、甲氨蝶呤、阿糖胞苷等抗癌药物可导致染色体畸变。

农药，特别是有机磷农药可导致畸变率增高。

工业毒物：如甲苯、苯、铝、砷、CS₂等。

又如：食品添加剂、防腐剂、色素等。

二、物理因素：各种射线能引起双着丝粒染色体，并出现易位、缺失、断裂、核内复制等。

三、生物因素：

1、由生物体产生生物类毒素所致，也可有一定致癌作用。如杂色曲毒素、黄曲毒素、棒曲毒素等。

2、病毒可引起宿主细胞染色体畸变，尤其是致癌病毒，主要是影响DNA代谢，如风疹病毒、乙肝病毒、流感、麻疹、疱疹、脊髓灰质炎等病毒。

四、遗传因素：染色体异常有家族倾向。

五、母亲年龄：

1、女性初级卵母细胞的减数分裂是在胚胎三个月左右就已开始，5-6个月进入第一次减数分裂前期，出生后才到达终变期，以后即停止，直到排卵前第一次减数分裂才完成。

2、第二次减数分裂必须在精子的穿入的刺激下才能完成，如果排出的卵子24小时内不能与精子相遇而受精，那么即行退化。

根据以上特点，为什么女性年龄越大，所生孩子先天性疾病的可能性就越大的原因（大于35岁）：

年龄越大，第一次减数分裂持续时间越长，受到各种因素影响的机会越多，在以后的减数分裂中容易产生染色体不分离而导致染色体数目异常或结构畸变，或者基因突变，引起基因病。

第二节、染色体数目异常及其产生的机制

单倍体：精子、卵子，23条染色体数。

二倍体：受精卵和体C、46条、23对染色体数。

染色体数目的畸变：指体C的染色体数目（整组或整条）的增加或减少，称染色体数目的畸变。

类型：整倍体改变和非整倍体改变。

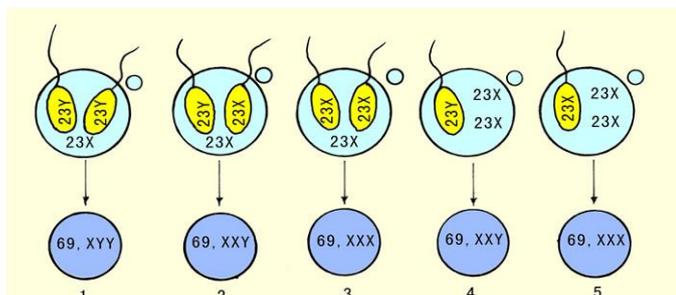
一、整倍体异常产生的机制：

概念：细胞中染色体数目出现整组地增减，结果形成单倍体和三倍体。人类三倍体为69, XXY或69, XXX，三倍体。

三倍体产生的机制：

1、双雄受精(diandry)：一个正常的卵子同时与两个正常的精子发生受精，如69, XXX；69, XXY；69XYX；

2、双雌受精(digyny)：一个二倍体的异常卵子与一个正常的精子发生受精，产生一个三倍体的合子；如69, XXX；69, XXY；



双雄受精和双雌受精

四倍体异常产生的机制：指细胞具有四个染色体组，临床上肿瘤细胞常见的染色体异常特征之一；在自然流产儿中占5%；

产生机制主要是核内复制和核内有丝分裂

1、核内复制(endoreduplication)：是在一次细胞分裂时，DNA不是复制一次，而是复制了两次，而细胞只分裂了一次；

2、核内有丝分裂(endomitosis)：染色体正常复制了一次，而细胞未能进行有效分裂；

二、非整倍体改变：

概念：一个体C染色体数目增加或减少一或数条，称非整倍体。

类型：1、亚二倍体：

如45, X。染色体数目少于二倍体，必然导致单体型。

又如：核型为45, XX(XY), -21；45, XX(XY), -22。

2、超二倍体：如核型为47, XX, +21，三体型说明染色体数目多于二倍体，必然导致“三体型”。

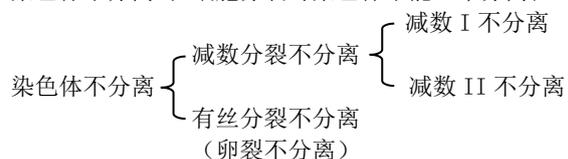
产生的原因：

1、受精卵的卵裂不分离：受精卵卵裂早期有丝分裂过程中，某个染色体的姐妹染色单体不分裂，即出现一个个体三种细胞系（嵌合型），如核型为46/47/45，发生早，临床病状重。

2、染色体丢失：指C有丝分裂过程中，某一染色体未与纺锤丝相连，不能移向两极参与新细胞的形成或者移向两极时行动迟缓，滞留在细胞质中，造成该条染色体丢失而形成亚二倍体。

3、减数分裂染色体不分离：1) 发生在第一次减数时不分离，即某对同源Ch不分离，核型为47, XX(XY)，如图：非整倍体多发生在第一次减数不分离（个别染色体）。

染色体不分离：在细胞分裂时染色体不能正常分离；



第三节、染色体结构畸变

一、染色体结构畸变的描述方法：

1、符号描述：

:	表示断裂，	rcp	互相易位
::	断裂与重接	i	等臂染色体
del	缺失	inv	倒位
dup	重复	r	环状染色体
ter	末端	rob	罗式易位
ins	插入	→	从...到...

2、结构畸变染色体核型描述：

1) 简式：46, XX(Xy) inv(2)(P15q23)；

2) 详式：46(XX)(xy), inv(2)

(Pter→p15::q23→P15::q23→qter)

二、染色体结构畸变的类型：

1、缺失 del：

指染色体断片的丢失，造成染色体内遗传物质的部分丢失。

1) 末端缺失：指染色体的臂发生断裂，因无着丝粒，故没发生重接，如第1q21发生断裂，其远端(q21→qter)丢失，剩下的染色体由P末端至q21构成，这种畸变的描述方法为：

①简式：46, XX(XXY), del(1)(q21)；

②详式：46, XX(XY), del(1)(qter→q21)；

2) 中间缺失：指一条染色体的同一臂上发生两次断裂，两个断点之间的片段丢失，其余两个断片重接。

如3q21和q31发生断裂和重接，断片丢失。

①简式 46, XX(XY), del(3)(q21q31)

②详式：46, XX(XY), del(3)(pter→q21::q31→qter)；

2、**重复 dup**: 指一条染色体的断片接到同源染色体相应的部位, 使得这一断片(片段)的基因多了一份或几份(重复)。

3、**倒位 inv**: 指染色体上的一段断片可以颠倒 180 度后重接。

1)、**臂内倒位**:

指一条染色体的某一臂上同时发生两次断裂, 两断裂点之间的片段旋转 180 度后重接, 如 1P22 和 P34 同时断裂, 两断点之间的片段倒转后重接, 形成臂内倒位染色体。

①简式: 46, xx(xy), inv(1)(p22p34);

②详式: 46, xx(xy), inv(1)

(pter→p34::p22→p34::p22→qter)

2)、**臂间倒位**: 指一条染色体的长臂和短臂各发生一次断裂, 中间断片颠倒后重接, 形成一条臂间倒位染色体。

4、**易位 t**: 指一条染色体的断片接到另一条非同源染色体臂上。

1) **相互易位**: 指两条染色体同时发生易位, 断片交换位置后重接, 形成两条衍生染色体, 相互易位仅涉及到断片位置的改变, 而不造成断片上的丢失, 因此这种易位又称“平衡易位”。

①简式: 46, xx(xy), t(2;5)(q21;q31)

②详式: 46, xx(xy), t(2;5)

(2Pter→2q21::5q31→5q31;5pter→5q31::2q21→2qter)

平衡易位的个体(携带者)与正常人结婚, 所生子女则可能从亲代患者接受一条易位衍生染色体, 从而造成某一个易位节段的部分缺失或多余, 因破坏了基因的平衡, 造成染色体病, 故此时又称“不平衡易位”。

2)、**罗式易位(罗伯逊易位)**: 又称为着丝粒融合, 只发生近端着丝点染色体之间。断裂发生在着丝粒中间或附近, 断裂两长臂融合, 形成一个大的亚中着丝粒染色体和两短臂融合的一个小的染色体, 后者由于没有着丝粒不稳定, 且不分裂、往往丢失。这种易位在进化中有作用, 例类人猿(黑猩猩、大猩猩、长臂猿)的染色体为 48, 人为 46, 由于前者二对近端着弱点染色体经罗式易位形成了人类第 2 号染色体。

罗式易位所形成的一个无着丝粒的小染色体往往丢失(在第二次减数分裂时), 由于其染色质几乎全是异染色质, 没有表达的结构基因, 而两条长臂构成的 t 染色体几乎包含了所有的基因, 故在当代虽然只有 45 条染色体, 但表型一般正常, 只有在形成配子时会造成部分个体多了或少了 t 的长臂和短臂, 造成胚胎死亡而流产或出生先天畸形的患儿。

例: 14P11 和 21q11 同时发生断裂隙然后着丝点融合, 两 q 融合。形成新的衍生染色体, 即 21P11→qter 节段和 14q11→qter。

3)、**插入易位**: 两条非同源染色体同时发生断裂, 但只有其中一条染色体的片段插入到另一条染色体的非末端部位, 只有发生了三次断时, 才可能发生插入易位。

5、**环状染色体 r**: 一条染色体长臂、短臂同时发生断裂, 含有着丝粒的两个断片的两断端弯曲融合, 可形成环。

如: 2P21→q31 分别发生断裂, 断点中间段两断端 P21 与 q31 相接形成环状染色体。

①简式: 46, xx(xy), r(2)(p21q31)。

②详式: 46, xx(xy), r(2)(p21→q31)。

另, 断点以远无着丝粒断片也可互相融合形成“无着丝粒环”。

6、**双着丝粒染色体**: 两个染色体同时发生一次断裂, 两个具有着丝粒的片段的断端相连接, 形成一条双着丝点染色体。

如: 5q31 和 9q21 分别断裂后, 有着丝粒的染色体片段断端相连接, 形成一条双着丝点衍生染色体。

①简式: 46, xx(xy), dic(5,9)(q31;q21)

②详式: 46, xx(xy), dic(5;9)(5pter→5q31::9q21→pter)

7、**等臂染色体 i**: 一条染色体的两个臂在形态、遗传结构上完全相同, 称等臂染色体。等臂染色体是由染色体着丝点横裂形成, 即先横裂, 再复制形成等臂染色体。

8、**插入 ins**: 是一条染色体的片段插入到另一条染色体中, 实际上是一种易位, 也只有发生在三次断裂时才能发生, 插入可是正向, 也可倒转 180 度插入, 如发生在同源染色体间, 就会在一条染色体上发生重复, 而另一条则同一节段缺失。

染色体畸变与疾病

第一节、染色体病的概况:

一、概念: 由染色体数目或结构异常引去的疾病, 称染色体病。染色体病实质上是染色体的基因或基因群的增减或者变化, 影响到众多基因的表达, 严重地破坏了基因的平衡状态, 因而影响了人体相关器官的分化发育, 造成机体形态和功能的异常。

二、染色体病的类型:

1、常染色体病, 2、性染色体病, 3、染色体异常携带者

三、染色体病的特点:

1、染色体病多为先天性多发性畸形,

生长、智力或性发育迟缓, 特殊皮肤纹理。

2、绝大多数染色体病患者呈散发性, 即双亲染色体正常;

畸变染色体来自双亲生殖 C

或受精卵早期卵裂新发生的染色体畸变,

这类患者往往无家族史。

3、少数染色体结构畸变患者是由表型正常的双亲遗传而得,

主要是由平衡易位, 使得子代染色体不平衡。

4、染色体病导致流产和不育。

四、染色体异常发生率:

1、目前已知因染色体异常引发的疾病 5000 多种, 染色体综合症 100 多种; 另恶性肿瘤 C 中有 100 多种染色体异常。

2、在自然流产胎儿中有 20-50%是由染色体异常所致,

新生婴中染色体异常的发生率是 0.5%—1%。

3、异常核型中 50%在三个月内流产, 数目异常 96%在三个月内流产, 其中 85%是由于母龄大于 35 岁所致。

第二节、常染色体病(数目)(简称 DS):

一、Down 综合症(也称 21-三体综合症或先天愚型)。

1、1866 年英国医生 J DOWN 首先描述, 故“DS”。

2、1959 年法国遗传学家证实: G 组染色体(21 号)多了一条, 故称“21-三体综合症或先天愚型”。

3、**特征**: 典型的先天愚型, 眼裂小、外侧上倾、鼻根底平、舌常外伸、并有舌裂、指短、小指内弯、肌无力低、关节过度屈曲, 50%有先天性心脏病, 其中室间隔缺损约占 5%, 患儿生长迟缓, 体力与智力发育障碍, 智力低下, 只会叫“爸、妈”单音节词, 坐立、走都很晚, 男性患者可有隐睾、常不育。

4、核型:

1) 标准型(游离型): 21—三体型: 47, xx(xy), +21;

90%先天愚型属此, 产生的主要原因是:

减数分裂时染色体不分离, 患者的后代 1/2 患此症。

2) 嵌合型: 46, xx(xy)/47, xx(xy), +21。

受精卵卵裂时染色体不分离发生在前几次,

患者病情轻, 在先愚中占 1.9%属此型。

3) 易位型:

D/G 易位核型: ①46, xx(xy), -14, +t(14q, 21q)

②45, xx(xy), -14, -21, +t(14q, 21q)

(此核型为平衡易位携带者)

分析: 染色体总数少了一条(即减少了 2 条, 增加了一条 t 染色体), 但由于 t 染色体包含了减少的 2 条染色体的长臂(即 14q 和 21q), 从遗传内容上(基因总量)并没有减少, 因此遗传物质还处于平衡状态, 个体表型正常, 但是平衡易位携带者(即携带着易位的 21q 染色体)的女性与正常男婚配, 后代如何呢?

即: 后代中出现 4 种核型, 三种表现型。

(1) 46, xx(xy), 表型正常。

(2) 45, xx(xy), -21, 因少了一条 21 号而流产。

(3) 46, xx(xy), -14, +t(14q, 21q), 虽总数正常, 但少了一条-14 号, 多了一条由 14q 和 21q 易位而成的染色体, 从量的本质上多了 21q, 因此症状与 21-体型相似。

(4) 45, (xy), -14, -21, +t(14q, 21q), (表型正常)很显然这是一个平衡易位携带者, 核型与母亲一样, 当他(她)与一个正常人婚配, 后代又将出现上述情况。

先天愚型 (21 三体综合征、唐氏综合征、Down' s 综合征)

发病率: 1 / 800 男性患者多 (母亲 ≥ 35 岁, 后代发病率增加)

临床表现: 出生时体重、身长偏低, 肌张力低、特殊面容、伸舌、通贯手、内脏畸形、智力障碍 (智商 25~50)

核型:

典型型: 47, XX(XY), +21

成因: 95% 为卵细胞形成过程中染色体不分离, 5% 为精子形成过程中染色体不分离

嵌合型: 46, XX(XY) / 47, XX(XY), +21

成因: 卵裂时染色体不分离

易位型:

21 号染色体与 D 组 (13、14、15) 或 G 组 (21、22) 易位

如 46, XX, -14, +t(14;21)

成因: 染色体发生了易位、或由于双亲之一是平衡易位携带者。

先天愚型的预后:

平均寿命 16.2 岁, 50% 在 5 岁以前死亡,

8% 的患者可超过 40 岁, 2.6% 超过 50 岁

问题 1: 指出核型 47, XY, +21 所代表的病名、含义及产生机理。

问题 2: 指出核型 46, XX, -14, +t(14;21) 所代表的病名、含义及产生机理。

问题 3: 双亲之一为 14q21q 平衡易位携带者, 胎儿的情况

- 正常: 46, XX(XY)
- 携带者: 45, XX(XY), -14, -21, +t(14q21q)
- 易位型 21 三体: 46, XX(XY), -14, +t(14q21q)
- 21 单体: 流产
- 14 三体: 流产
- 14 单体: 流产

18-三体型综合征 (Edwards 综合症)

1、核型: 47, xx(xy), +18; 个别为 46, xx(xy) / 47, xx(xy), +18。

2、特征: 患儿眼裂狭小, 耳畸形而低位, 枕骨后突、小颌、胸骨短小、骨盆小而大腿内收受限、拇指紧贴掌心, 3、4 指紧贴手掌, 2、5 指压其上, 肌强力高, 90% 有先心病, 常有室间隔缺损和动脉导管未闭, 生长发育迟缓, 多于半岁内死亡, 生存几年者有智力障碍。

发病率: 1 / 3500~8000 女性多见

临床症状: 头面部及手足严重畸形、先天性心脏病

核型: 47, XX(XY), +18

预后: 平均寿命 71 天

13-三体综合征 (Patau 综合症)

1、核型: 47, xx(xy), +13, 少数易位型。

易位型可能有:

13q14q 易位多见 58%。

13q13q 易位占 38%, 产生后 100% 流产, 应绝育。

13q15q 易位占 4%。

2、特征: 新生儿发病率 1/25000, 女性多于男性, 发生与母亲年龄有关, +13 号染色体大多来自母方第一次减数不分离, 患者畸形比 21-三体和 18-三体症状严重, 99 以上流产, 出生后 45% 在一个月內死亡, 90% 在 6 个月內死亡。

发病率: 1 / 25000 女性多见

临床表现: 摇椅样底足、上唇裂、多指、小头、前额缺陷、内脏畸形

核型: 47, XX(XY), +13

预后: 90% 在 6 个月內死亡, 平均寿命 130 天

5P-综合症 (猫叫综合症)

1、核型: 46, xx(xy) 5P¹⁵⁻

即患者 5 号染色体短臂 1 区 5 带缺失引起。

2、特征: 女孩子多于男孩, 患者智能发育不全, 小头畸形, 月样面孔、小颌、低位耳、斜眼裂, 50% 有先心病, 肌强力异常、髋关节脱臼、脊柱侧凸、喉部畸形、松弛、软弱、患儿哭声似猫叫, 大部分能活到儿童, 少数活到成年, 发病率在 1/50000。

发病率: 1 / 50000 女性多于男性

临床症状: 哭声似猫叫, 面部表情似很机灵, 智力低下 (智商低于 20)

核型: 46, XX(XY), 5p- (5 号染色体短臂部分缺失)

预后: 死亡率低, 许多能活到成年

Ph¹ 染色体病 (慢性粒细胞白血病)

1960 年美国费城 (Philadelphia), 根据国际会议所建议的 Denver system 命名法, 每个新发现的特殊人类染色体应当按照发现它的城市名称的头两个字母命名, 故称 Ph 染色体, 因为它是在费城第一个标记的染色体, 故在 Ph 的右上角加上 "1" 字, 即 "Ph¹ 染色体"。

1、核型: 46, xx(xy), t(qq³⁴, 22q¹¹)

2、特征: 慢粒。

另①有关常染色体病的种类及其详细特征见表。

②关于 DS 综合症的发病率, 分子机制诊断治疗及预防, 参见相关教材。

"脆性 X" 综合症:

Xq27→q28 的交界处呈细丝样部位, 易发生断裂故称 "X-脆性部位"。主要智力低下、大头、方额、长脸、大耳、睾丸大、语言障碍、孤癖、多动等, 男性发病率高。

定义: 脆性 X 染色体——是一种在 Xq27.3 处带有细丝样的脆性部位的 X 染色体。

脆性 X 综合征——由脆性 X 染色体导致的疾病。

发病率: 1 / 1000~1500 即次于唐氏综合征

男性智力低下患者中占 10~20%

临床症状: 中、重度智力低下, 身体体重 ↑, 大睾丸症

脆性 X 综合征的发病机理:

Xq27.3 有脆性 X 智力低下基因 (FMR₁^a), 该基因含 (CGG)_n 重复序列

正常人: 30 拷贝 (n=30)

男性传递者、女性携带者: 50~170 拷贝, 即发生了前突变且相邻 CpG 岛未被甲基化, 故无症状

男性患者: 300~1000 拷贝, 即发生了全突变且相邻 CpG 岛甲基化, 出现症状前突变→全突变只发生在母亲向后代传递过程中

第三节、性染色体病：

一、概念：指性染色体 X 或 Y 发生数目或结构异常所引起疾病。性染色体虽只有一对，但由其引起的疾病却占染色体病的 1/3。

二、性染色体数目异常引起的疾病：

Klinefelter 综合症 (K 氏)：

1942 年报道 (亦称先天性睾丸发育不全或原发性睾丸症)

1)、核型：47, xxy, x, y 染色质均为阳性, 亦称 xxy 综合症; 少量有 46xy/47, xxy。46, xy/48, xxxy。48, xxxy。49, xxxxy。48, xxyy。

2)、发病率：在新生男孩中占 1/1000—2/1000, 在身高 180 cm 的男性中占 1/260, 在精神病患者 1/100, 不育男性占 1/10。

3)、体征：以身材高、睾丸小、第二性征发育差、不育为特征, 患儿幼年期无任何症状, 在青春期没有明显表现, 成年后体高大, 往往呈阉割形, 有男性乳房发育, 睾丸发育不全、曲细精管呈玻璃样病变、无精子、体毛、胡须稀少、智力正常或轻度低下, 少数精神异常和精神分裂症。

发病率：男婴中占 0.12%, 男性不育者中占 1/20

临床表现：小睾、曲细精管玻璃样变、无精子、不育, 第二性征差, 有女性化表现, 身材高、四肢长, 约 1/4 患者有智力低下

核型：47, XXY X 染色质+、Y 染色质+
少数患者为嵌合型 (46, XX/47, XXY 或 46, XY/48, XXXY)

病因：亲代生殖细胞形成时 X 染色体不分离

预后：用睾丸酮治疗可促使第二性征发育, 改善心理状态

问题：指出核型 47, XXY 所代表的病名、含义及产生机理。

4)、遗传分析：

①、本病多余染色体约 1/2 病例来自父方第一次减数分裂不分离 (指 x 染色体与 Y 染色体没分开)。

②、1/3 来自母方第一次减数不分离。

③、其余病例均来自母方第二次减数不分离

XXY 综合症 1961 年由 Sandburg 首报, 又称超雄综合症

1)、核型：47, xyy, x 染色质阳性, Y 染色质阳性 2 个。

2)、体征：患者体高, 常在 180 cm 以上, 性格粗暴、易冲动、常有攻击行为、智力正常和轻度低下、性器官发育正常、大多能生育正常后代, 也有个别生育 XYY 后代。

3)、遗传分析：由父方 Y 染色体第二次不分离造成。

(1) 临床表现：外表正常男性, 身材高大, 多数个体性征发育正常有生育能力。智力正常或轻度低下。多数患者性格和行为异常, 易兴奋, 性情较为暴躁, 自控力差, 易发生攻击性行为。

(2) 核型：47, XYY

(3) 发病机理：额外 Y 是由于父亲在形成精子时第二次减数分裂时 Y 染色体不分离的结果。

多 X 综合症 (或 XXX 综合症, X-三体综合症, 又称“超雌”)

1)、核型：47, xxx, x 染色质阳性 2 个。少数为 46, xx/47, xxx。

2)、体征：30% 患者卵巢功能低下, 原发性闭经, 性紊乱、智力低下。X 染色体越多, 智力越低下, 70% 发育良好有生育能力。

3)、遗传分析：主要来自母方 X 染色体第一次减数不分离, 这与母方年龄有关, 女婴发病率 1/1000。

发病率：1/1250

临床症状：多数正常, 少数有性功能异常, 约 2/3 智力稍低, 又患精神病倾向

核型：47, XXX 或 47, XXX/46, XX

X 染色体越多, 智力损害和发育畸形越严重

Turner 综合症

(又称先天性卵巢发育不全综合症, 或称 45, X 综合症)

1) 核型：45, X0, X 染色质为阴性。

2) 体征：患者性发育幼稚, 身材短小 (120—140 cm), 肘外翻, 50% 有蹼颈、孔间距宽、生殖腺萎缩、副性征发育不良、原发性闭经、卵巢缺或索条状、无初级卵泡、无生育、智障、35% 先天性心脏病、1/2 有动脉狭窄、特发性高血压、1/5 有甲状腺炎和糖尿病。发病率：女婴中 0.02~0.04%

临床症状：身材矮小、蹼颈、肘外翻, 卵巢发育差、子宫发育不全、原发闭经, 婴儿期足背淋巴样水肿

核型：45, X0

嵌合型 46, XX/45, X0 X 染色质一、Y 染色质一

病因：亲代生殖细胞形成时染色体丢失,

嵌合型的原因是卵裂时染色体丢失。

预后：应用激素在 14 岁前治疗, 可以促进第二性征和生殖器官的发育, 月经来潮, 改善心理状态, 但不能长高。

问题：指出核型 46, XX/45, X 所代表的病名、含义及产生机理。

3)、遗传分析：

本病单个 X 染色体大多来自母方, 75% 是由父方 X 染色体发生丢失, 只约有 10% 的丢失发生可卵裂早期。也可由精子在减数分裂时 XY 不分离所致, 发病率 1/3500。

性染色体嵌合型产生的原因：卵裂中姐妹染色单体不分离所致。

三、性染色体结构异常引起的疾病

1、X 短臂缺失 (xyp-)。

2、X 长臂缺失 (xxq-)。

四、性发育异常引起的疾病 (染色体正常)

患者主要是基因突变所致, 但染色体数正常。

1、真两性畸形：

1)、概念：指内外生殖器都具有两性特征的个体。其副性征可为男性或为女性, 40% 患儿性腺一侧为卵巢, 一侧为睾丸, 40% 一侧为卵巢或睾丸, 一侧为卵巢睾。

2)、核型：①5% 为 46, xx, ②12% 为 46, xy,

③57% 为 46, xx, 主要还是 46, xy, 和 46, xx。

2、假两性畸形：患者体内只有一种性腺：睾丸或卵巢, 但其第二性征和外生殖器却有不同程度的畸形。

1)、女性假两性畸形, 属 AR。

①、核型：46, xx。x 染色质阳性。

②、体征：患者有卵巢、但由于雄性激素作用, 外生殖器第二性征部分男性化, 如阴蒂肥大似阴茎, 有胡须、声音低沉、乳房不发育、原发性闭经。

③、治疗, 通过激素调节治疗。

2)、男性假两性畸形, 属 AR。

①、核型：46, xy y 染色质阳性。

②、体征：男性副性征发育不良, 具有隐睾, 具有发育不全的男性或女性内外生殖器、外生殖器虽为男性, 但阴茎下方有不同程度的尿道下裂。

注：①、②两种情况的遗传分析：主要是控制性激素合成的基因发生了突变, 引起性腺发育障碍所致, 这些基因如位于 X 染色体上, 就呈现 XR 遗传, 如位于常染色体上就呈 AR 遗传。

3)、睾丸女性化 (又称睾丸女性化综合症) XR

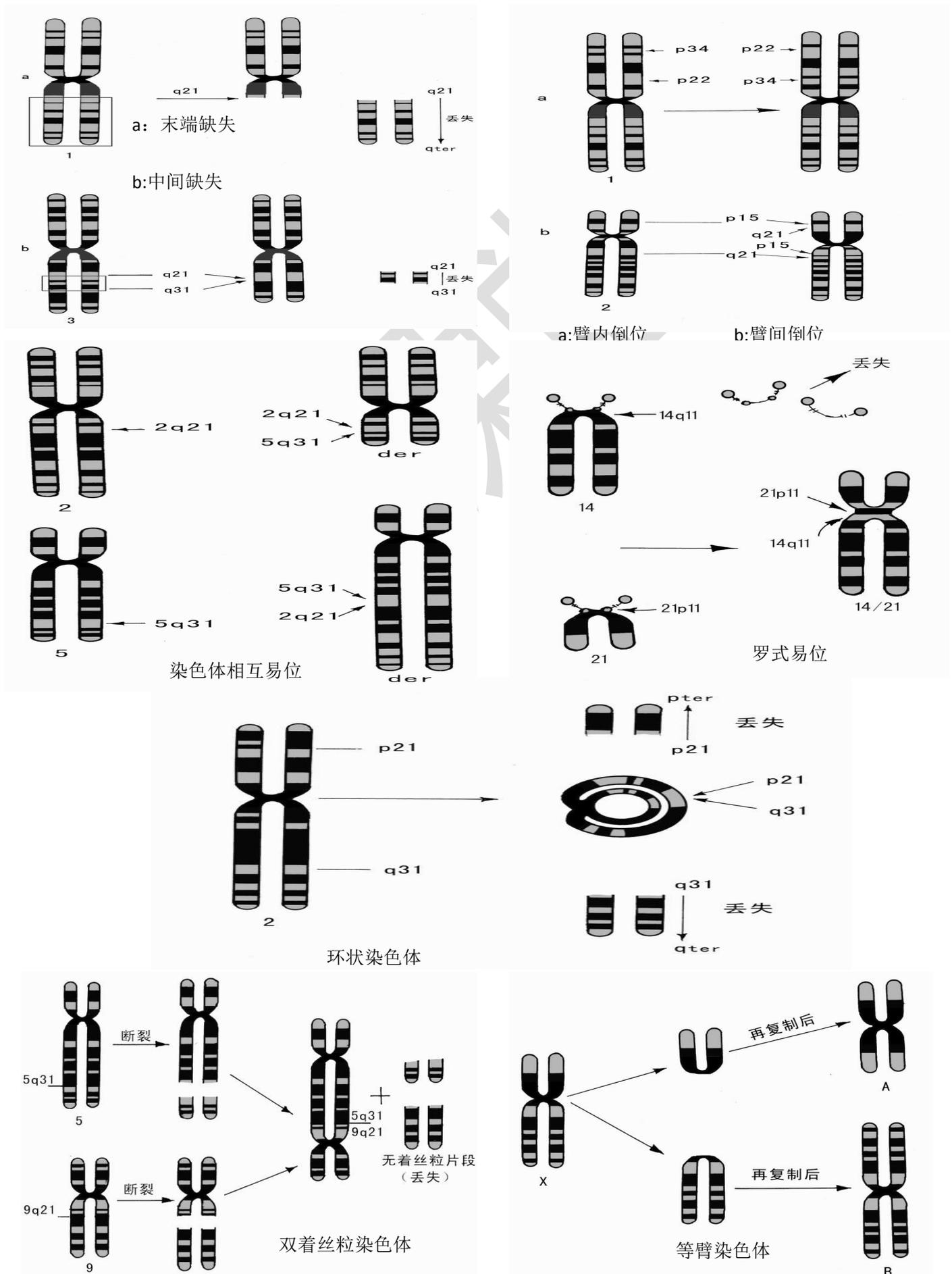
(1)、核型：46, xy y 染色质阳性。

(2)、体征：患者腹股沟或大阴唇内有睾丸, 但外生殖器为女性, 青春期后乳房, 外阴均发育良好, 患者阴蒂肥大, 阴道短浅、子宫、卵巢缺如, 原发性闭经、不育。

(3)、遗传分析：一般认为是由于雄性激素受基因突变所致, 引起性腺发育不良, 突变基因位于 X 染色体上。

五、染色体结构异常携带者

概念: 染色体结构异常携带者是指带有染色体结构异常，但染色体物质总量基本上仍为二倍体的表型正常的个体，也即表型正常的平衡易位的染色体结构重排者。主要分为易位、倒位两类，前面已经做介绍。



第九章 免疫缺陷（免疫遗传学）

高等动物有特异性的防御机制，执行特异性防御作用的是它们的免疫系统。

免疫系统也就是机体的识别系统，它们识别的对象是抗原，机体通过免疫作用排除异己，维持正常的生命活力。

细胞膜抗原（细胞表面抗原）：指存在于细胞膜表面能引起机体产生特异性免疫反应的物质称“抗原”。

第一节、红细胞抗原遗传与新生儿溶血

一、血型抗原（红细胞抗原）

血型抗原是存在于人类红细胞膜上的主要抗原，是一种跨膜蛋白，人类红细胞膜上目前已发现存在 23 个红细胞抗原系统，如 ABO 血型系统，MN、P、Rh 等抗原系统。

（一）、ABO 血型系统：

1、ABO 抗原基因组成：

由三组基因 (I^A 、 I^B 、 i ， $H-h$ ， $Se-Se$)，这里 $H-h$ ， $Se-Se$ 基因都是 A 抗原、B 抗原的前体物质，只有 I^A 、 I^B 基因才是形成真正 A 抗原、B 抗原的基因。

ABO 抗原本质上受 I^A 、 I^B 、 i 一组复等位基因控制。

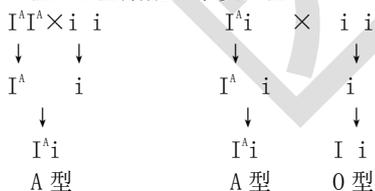
复等位基因：指在一个基因位点上存在 2 个以上的等位基因，有时多达数十个，称“复等位基因”；但作为某一生物个体，某一基因位点上只有一对等位基因，而在一个群体中，该位点则可有多个等位基因，即复等位基因；复等位基因是基因突变多方向性的必然结果。

2、 I^A 、 I^B 、 i 基因位置：9q34.1—q34.2 而 $H-h$ 与 $Se-Se$ 紧密连锁，位于 19 号 Chr。这里： I^A 、 I^B 是显性基因，且表现为共显性。 i 属隐性基因。

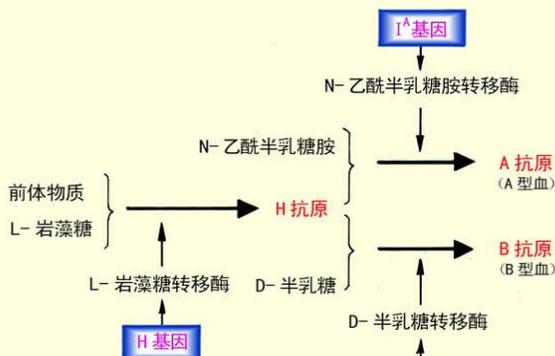
3、血型（表现型）与基因型的关系

表现型：	基因型
A 型	$I^A I^A$ 或 $I^A i$
B 型	$I^B I^B$ 或 $I^B i$
AB 型	$I^A I^B$
O 型	$i i$

如 A 型 × O 型婚配，子女血型？



即可能有 A、O 型，不可能有 B、AB。由此可依据父母的血型，推断子女的血型。同理可推断其他血型



ABO 血型系统抗原合成途径

（二）、Rh 血型系统：

1、Rh 血型的发现：

印度一种猴子—罗猴 (Rhesus)，取其血液注射到家兔体内，由于罗猴红细胞带有一种抗原，使家兔体内的淋巴球和其他的组织产生相应的抗体；又从家兔血液中分离血清，将血清处理罗猴的血液，发现罗猴红 C 发生凝集，这表明罗猴红 C 上含有某种抗原，即 Rh 抗原，而家兔血清中所产生的相应的抗体称“Rh 抗体”。后来用含有“Rh”抗体的血清来检查人的血液，发现大部分人的红血球含有相似的抗原，即“Rh 抗原”，因家兔血清与人红 C 在一起，人红 C 也发生凝集现象，然而，并不是所有的人红 C 都有 Rh 抗原，事实上大多数人有此抗原，少数人则没有，有则称“Rh+”，没有则称“Rh-”。在欧美白种人中“Rh-”占 15%。在我国比较少见，占 1.5%。

结论：

① 猴红 C → 家兔血液 → 兔血清 → 猴血液
(Rh 抗原) (血清产生抗体) (凝集)

② 兔血清 → 人血液 → 人红 C 凝集
(抗体) (红 C 抗原)

2、Rh 血型（抗原）基因位点：

1P36.2—P34，由两个相关的结构基因 RHD 和 RHCE 组成。

3、Rh 血型的表现型与基因型：

表现型：	基因型：
Rh+	RhRh 或 Rhrh
Rh-	rh rh

二、新生儿溶血：

新生儿溶血症，或称胎儿有核细胞增多症，主要由于胎母红细胞抗原不相容所致。新生儿溶血以 ABO 血型不和为常见，约占 85%。其次为 Rh 血型，约占 14.5%。

（一）ABO 血型不相溶溶血。

理论上讲，任何母婴 ABO 血型不和均可引起溶血，但实际上，ABO 型血型溶血主要好发于 O 型母亲所生的 A 型和 B 型胎儿之间，尤其 A 型，其原因是 A 抗原的抗原性大于 B 抗原。但为什么大部分 ABO 血型母婴不溶血，而少数 ABO 母婴不和又溶血呢？

原因：如果母亲是 O 型，胎儿是 A 或 B，虽然母体中抗 A 或抗 B 的抗体均为 IgM——免疫球蛋白 Pr，这种特异性免疫球蛋白 M 一般不能通过胎盘屏障进入胎儿体内，但也有少数人能够产生 IgG 型抗 A 或抗 B 抗体，而 IgG 型抗体能够进入胎儿体内，所以当母亲是 IgG 抗 A 和抗 B 的 O 型血时，胎儿就易产生溶血。胎儿体内的血清和组织中 A 抗原和 B 抗原对进入内的抗体有一定的吸收作用，在一定程度上降低了溶血病的发病。

（二）、Rh 血型不相溶溶血：

1、原因：

父方是 Rh+ 母方是 Rh-
父方基因型有两种： 即 RhRh、Rhrh

如果是 RhRh 基因型：RhRh × rhrh (母)

↓	↓
Rh	rh
∖	/
Rhrh	

即胎儿只能是：Rh+

如果父方基因型是：Rhrh，那么胎儿基因型和表现型应为：

父 Rhrh	×	母 rhrh
↓		↓
Rh rh		rh
子：基因型：		Rhrh rhrh
表现型：		Rh+ Rh-

现在假定胎儿是阳性，这种 Rh+ 抗原通过胎盘进入母体血液组织，母体产生抗 Rh 抗原的抗体，这些抗体又进入胎儿，就会发生凝集，表现出“胎儿溶血症”和先天性贫血。

2、溶血症的发病规律：

1)、父亲总是 Rh+，母亲总是 Rh-。

2)、第一胎是健康的，不患此病，而只出现在第二胎，特别是以后各胎。**第一胎不患病的原因：**胎儿的 Rh 抗原进入母体是很少，母体产生的抗体更少。因此进入胎儿的机会就不多了。

第二胎、第三胎还是 Rh+，情况就不会一样了，母体产生了大量的抗体，进入胎儿，破坏红 C，引起黄疸病，严重者未出生就死亡，但大多数能活到离开母体。

另外，这种病症在欧美人较多，因那里是白种人，Rh- 占 15%，在我国比较少见占 1.5%。

胎儿溶血包括：①红 C 膜缺陷，红 C 酶缺乏及感染等，如，红 C6-P-G 脱氢酶缺陷，多见广东。② 同族免疫性溶血。

第二节、HLA 系统

一、HLA 概述

1、概念：HLA：即人类的细胞抗原。又称为主要组织相容性抗原。分布在所有有核 C 表面，因首先在白细胞上发现，故称“HLA 系统”。

这类抗原决定着机体的组织相容性，对排斥应答起决定作用，编码这类抗原的基因群称为主要组织相容性复合体，在人类即为“HLA 系统”。

2、HLA 复合体的多态性：即人群中在编码 HLA 抗原的基因位点上有众多的复等位基因。或某一基因位点在人群中有众多的突变类型。目前已正式命名的等位基因数目达 1341 个，从这一点可以看出 HLA 复合体是人类最复杂、最富有多态性的遗传体系。

3、HLA 复合体基因位点：6P21.31 全长 3600Kb，已确定基因位点有 224 个，其中 128 个为功能型基因，具有表达产物。

4、HLA 复合体的特点：

①是免疫功能相关基因最集中，最多的一个区域，128 个功能基因中有 39.6% 具有免疫功能。

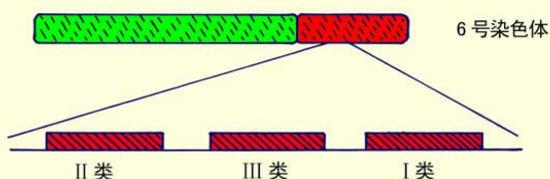
②是基因密度最高的一个区域，平均 16kb 就有一个基因。

③最富遗传多态性，这为器官移植选择供体带来了困难。

④是与疾病关联最为密切的一个区域。

二、HLA 系统的结构和组成：

HLA 系统分 3 个基因区：I 类、II 类、III 类（如图）（6P21.31 上）。



HLA 系统染色体定位和排列顺序

（一）、HLA—I 类基因区：

分 4 个部分组成：

1、经典基因：由 HLA—A、HLA—B、HLA—C 组成，是 3 个发现最早的基因位点。它们负责编抗原分子的重链（α 链）。

2、非经典基因：由 HLA—E、HLA—F、HLA—G 组成。

3、假基因：由 HLA—L、HLA—H、HLA—J 和 HLA—X 组成，这些基因均因突变无表达产物。

4、MIC 基因：MIC 基因由 MIC—A、MIC—B、MIC—C、MIC—D 和 MIC—E 组成。其中，MIC—A、MIC—B 为功能基因，其它为假基因。MIC—A 具有 51 个等位基因，主要表达在胃肠道细胞上，并受到热休克蛋白的调节，其他 MIC 基因未发现等位基因。



HLA—I 类基因区各基因排列（斜体字母代表假基因）

（二）、HLA—II 类基因区

II 类基因区分为：II 类经典基因和 II 非经典基因。

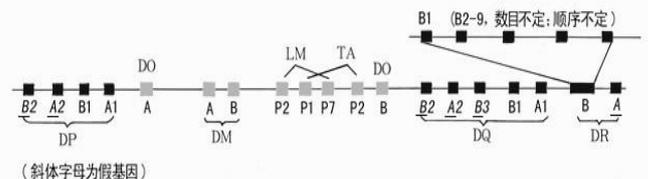
1、经典基因：由 DR 区、DQ 区和 DP 区组成。

DR 区含有：DRA 和 DRB，而 DRB 又可细分成 DRB1—DRB9，其中 DRB1 的等位基因已知达 271 个，是 II 类区域中多态性最丰富的区域。

DQ 区含有：DQA1、DQB1、DQA2、DQB2、DQB3 其中 A1 和 B1 是功能基因，共同编码 DQ 分子。DQA1 的等位基因有 20 个，DQB1 的等位基因有 45 个。

DP 区含有：DPA1、DPA2、DPB1、DPB2 其中 A1、B1 均是功能基因。

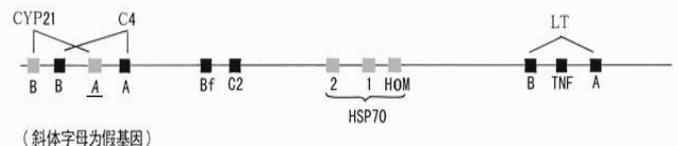
2、非经典基因：由 DM、TA、LM 和 DO 区组成



HLA—II 类基因区各基因排列（斜体字母代表假基因）

（三）、HLA—III 类基因区

HLA—III 类基因区，是人类基因组中基因密度最大的区域。



HLA—III 类基因区各基因排列（斜体字母代表假基因）

三、HLA 与疾病关联:

1、关联:指两个遗传性状在群体中实际同时出现的频率高于随机同时出现的频率这样一种现象。也即:HLA 与某种遗传病在群体中实际同时出现的频率高于随机同时出现的频率的现象。

这里:HLA 抗原可能不是病因,但它可作为某种遗传标志,即某种遗传病发生总是伴随着 HLA 系统某一基因缺陷,故称遗传标志。

2、HLA 与疾病关联的机制:原则上目前尚未清楚,但可能有:

1)、分子模拟学说:HLA 分子可能与某种病原体分子结构上有相似之处,使机体不能对病原体产生有效的免疫应答,即便有应答也同时伤害了自身。

2)、受体学说:即 HLA 抗原可能作为病原体的受体,二者结合导致机体损伤,或与膜受体相似而竞争性结合激素。

3)、连锁不平衡学说:即致病基因(疾病易感性基因)并不是 HLA 基因,而仅仅是作为可供检出的遗传标记的 HLA 基因与真正的易感性基因紧密连锁在一起。

4)、自身抗原提呈学说。

5)、免疫耐受学说。

四、HLA 抗原与器官移植:

1、移植问题:器官移植所面临的最大难题之一是排斥反应,当供体和受体之间存在抗原差异时,受体的免疫系统就能够识别异己而发生排斥,这称为“组织不相容”。

2、排斥问题:排斥的主要原因是一是 ABO 等血型,即红细胞血型,二是 HLA 系统,其中主要是 HLA 系统。由于 HLA 的高度多态性,决定了不同个体间差异性、多样性,在人群中,特别是无血缘关系的人群中,找到 HLA 相同概率的机会非常低,因此在进行器官移植时,供体必须进行严格的组织配型。

3、组织配型的原则:1)、血清学和细胞学方法(过去)。

2)、分子生物学方法。

①在近亲中寻找相同类型

单倍型:处于同一条染色体上的连锁基因群称为单倍型。由于 HLA 基因的紧密连锁,使得每个 HLA 单倍型能够完整地遗传给下一代,所以子代总是得到父方的一条单倍型和一条母方的单倍型,因而亲子之间一定共有一条单倍型。同胞之间的 HLA 相似性存在 3 种情况:即完全相同、一半相同和完全不同。

也就是说:同胞之间 HLA 相同的可能性为 1/4,完全不同的可能性也是 1/4,有半相同的可能性也是 1/2。即:假定父方 HLA 单倍型是 a、b,母方为 c、d。即每一种基因型在同胞中同时(重复)出现的可能性是 1/4,不重复出现的可能性也是 1/4,这里①与②有 1/2 相同,③与④也是 1/2 相同。

HLA 单倍型提示人们在器官移植时,首先应该在同胞中寻找 HLA 抗原完全相同的供体,因为他们毕竟有 1/4 的可能性完全相同,当然如果是同卵双生就应该没问题了,其次在近亲中寻找,最后在人群中寻求。

五、HLA 的 DNA 分型:

1、概念:所谓 DNA 分型,即利用 DNA 检测技术(分子生物学实验技术),确定 HLA 基因不同结构,以达到 HLA 抗原分型的目的。

2、意义:①弄清 HLA 复合体每一个基因所处的位置,这对判定 HLA 每个基因所决定的性状有很重要的鉴定作用。②HLA DNA 的分型对准确的进行 HLA 单倍型组织配型更是具有重大意义,它对于

传统意义上使用的血清学检测要显得更细,更准确、更快捷。

第三节、遗传性免疫缺陷病

一、概念:由于遗传因素导致的免疫缺陷称为“遗传性免疫缺陷病”。包括:细胞免疫缺陷:如遗传性胸腺发育不全而导致的 TC 缺陷和 BC 缺陷,导致免疫球蛋白 Pr 异常而造成体液免疫缺陷。

1、来源:TC 和 BC 都来源于骨髓干细胞。有些干 C 在骨髓中发育成骨髓淋巴细胞,移入外周组织变成 B 淋巴。另一些干 C 从骨髓中移入胸腺,发育成胸腺淋巴细胞,然后移入周围淋巴组织,变成 T 淋巴细胞。

2、B 淋巴 C 的作用:BC 是体液介导免疫反应的主角,它主要防御大多数细菌和病毒的感染以及病毒的有害作用。当 BC 膜上的抗原与相应抗原结合被激活后引起细胞内一系列变化,促进 DNA 复制,细胞分裂,并分化为浆 C,浆细胞合成和分泌相应的抗体,此抗体与侵入的相应异物结合,使其失去活力,被巨噬 C 所吞噬,从而达到消灭入侵异物的作用。可见,体液免疫是依靠 BC 所合成和分泌的免疫球蛋白为介导的免疫反应。

3、T 淋巴 C 的作用:TC 是 C 介导免疫反应的主角,主要防御寄生 C 中的细菌、真菌、原虫、某些病毒,自身恶变的肿瘤 C 和异体移植 C。当 TC 膜上抗原受体与相应抗原结合时,也引起细胞内一系列变化,如 DNA 复制,细胞分裂,但不产生抗体,而产生各种淋巴因子或称淋巴激活素等生物活性物质。这些淋巴因子可以直接杀死它们所识别的细胞,也可以动员巨噬 C 等共同杀伤。

二、遗传性免疫缺陷病:

1、遗传性无丙种球蛋白血症

该病的特征是血循环中缺乏 BC 和 T 淋巴 pr,常见于男性新生儿。6 个月出现症状,反复感染肺炎、支气管炎、脑膜炎、败血症等,表现为 X 连锁隐性遗传,致病基因位于 Xq21、3-q22。

2、严重联合免疫缺陷病(SCID)

即 TC 和 BC 均缺乏或功能缺陷所导致的一类疾病

包括:

1)、XR SCID、

2)、DR SCID、常见“腺苷脱氨酶”(ADA)缺乏症。

3)、MHC 表达缺陷。

4)、其它类型 SCID。

第四节、遗传性自身免疫病(AID)

概念:由于正常免疫耐受功能受损导致免疫细胞及其成分对自身组织结构和功能的破坏,并出现一定临床表现的一类疾病,种类达 40 多种。

遗传基础:HLA 基因和非 HLA 基因。

病例:1、系统性红斑狼疮(SLE)

2、重症肌无力

3、类风湿性关节炎

第十章 遗传与肿瘤发生

肿瘤(tumor)泛指由一群生长失去正常调控的细胞形成的新细胞群,或指由于细胞异常增殖所形成的细胞群。肿瘤形成后可在原位继续生长,也可转移并进入其他组织器官,而侵袭到其他部位的肿瘤恶性程度较高。肿瘤属于体细胞遗传。

目前已发现的 200 多种恶性肿瘤几乎涉及所有类型的细胞、组织、器官系统;其中约 85%是癌,起源于上皮细胞;2%是肉瘤,来源于结缔组织、骨和肌肉组织的细胞;约 5%为淋巴瘤,来源于免疫系统特别是脾及淋巴结的白细胞;约 3%为白血病,来源于骨

髓造血细胞。

所有恶性肿瘤都是基因突变的结果,肿瘤的发展需要多次体细胞突变。

体外研究证明,Ca(Cancer)细胞至少有如下生物学特性:

1、生长的自主性:即 CaC 可以逃避控制正常细胞增殖因素的

调控作用， Unlimited 生长。

2、侵袭性和转移性：即 CaC 可以侵袭邻近组织或向宿主远处器官或全身扩散。

3、去分化特性：即 CaC 往往丧失对正常 C 分化调节机制的反应，且缺乏成熟的形态与功能，处于去分化状态。

4、可移植性：即将肿瘤 C 移植于同种动物或免疫缺陷动物体内，它能够再次生长，发展为与原发瘤完全相同的肿瘤组织。

5、细胞接触抑制丧失：正常 C 在培养基中生长时，彼此接触后即停止生长，只能形成单层 C，而 Cac 则不能抑制形成多层 C。

6、体外培养时密度依赖性抑制丧失。

7、贴壁依赖性生长特性丧失。

第一节 肿瘤发生的遗传学基础

各种遗传学分析证明（如双生子调查、系谱分析、遗传流行病学和 Chr 分析）肿瘤的发生具有明显的遗传基础，它们有的呈单基因遗传，有的呈多基因遗传，有的与 Chr 畸变有关。

一、单基因遗传的肿瘤

基因定位

- | | | |
|------------------|---------|----------|
| 1、视网膜母细胞瘤 | 13q14 | 视网膜母细胞瘤 |
| 2、肾母细胞瘤（Wilms 瘤） | 11p13 | 胚胎肾细胞瘤 |
| 3、N 母细胞瘤 | | |
| 4、皮肤鳞癌 | | 皮肤癌 |
| 5、多发性 N 纤维瘤 | 17q11.2 | |
| 6、遗传性非息肉性结肠癌 | 3p21 | 大肠、结、直肠癌 |
| 7、家族性腺瘤样肠息肉 | 5q21 | 结、直肠癌 |
| 8、乳腺/卵巢综合症 | 17q12 | 乳腺癌、卵巢癌 |

二、多基因遗传的肿瘤：

多基因遗传的肿瘤多是些常见的恶性肿瘤，它们是遗传因素与环境因素共同作用的结果。

如乳腺癌、胃癌、肺癌、前列腺癌、子宫颈癌，患者一级亲属的患病率明显高于群体发病率。

三、Chr 畸变与肿瘤：

（一）、Chr 数目改变（包括亚二倍体或超二倍体）

大多数恶性肿瘤 C 的 Chr 为非整倍体，即肿瘤 C 内的 Chr 数出现多于或少于 2 倍数一条或几条；恶性肿瘤发展到一定阶段往往出现 1-2 个比较突出的细胞系，在某一个细胞系中全部细胞的 Chr 数目和结构都相同，如果某一种细胞系生长占优势，就称为该肿瘤的干系，干系的 Chr 数目称为众数；细胞生长处于劣势的其他核型细胞系称旁系。

（二）、Chr 结构畸变：

Chr 结构异常包括：易位、缺失、重复、环状和双着丝点 Chr

结构异常的染色体又称为标记 Chr，标记 Chr 分为：

①非特异性的：见于少数肿瘤，②特异性的：表明肿瘤起源于一个突变细胞。

1、Ph¹ Chr:

1960 年首先在美国费城（Philadelphia）发现，故名 Ph Chr，实质上是慢性粒细胞白血病（CML）。

① 遗传基础：由于 G 组（22 号）q 末端断裂段易位于 9 号 q 末端，即 t(9;22)(q34;q11)，因为 9q34 上的原癌基 ab1 和 22 号 q11 上的 bcr 基因重新组合成融合基因，后者具有增高了的酪氨酸激酶活性，这是慢粒的发病原因。Ph¹ 的重要临床意义在于：大约 95% 的慢性粒细胞白血病病例都是 Ph 阳性，因此它可以作为诊断依据。

2、14q+ Chr:

即 Burkitt（非洲儿童恶性淋巴瘤）90% 的病例中可见到 14q+

它是由 8q24 易位到 14q32 而形成。

3、脑膜瘤： 22q- 或整个丢失（-22）

4、脆性部位：人类 Chr 上易发生断裂部位称为可遗传脆性部位。

5、另一些特异性标记染色体改变：①Wilms 中间缺失（11p13→14）缺失，②视网膜母细胞瘤：13q14-，③急性白血病：-7 或+9，④结肠息肉：+8 或+14，⑤小细胞肺癌中间缺失 3P14→14，⑥肺腺癌与肺鳞癌：6q 23→q+er，⑦鼻咽癌 t(1;3)(q41;p11)

四、遗传性缺陷或疾病具有易患肿瘤的倾向性

（肿瘤的遗传易感性）：

人类一些以体细胞 Chr 断裂为主要表现的综合症多具有常 Chr 隐性、显性和 X 连锁隐遗传特性，统称为 Chr 不稳定综合症，它们具有不同程度的易患肿瘤的倾向，或者说，某些遗传性缺陷或疾病具有易患某些肿瘤的倾向性，又称为肿瘤的遗传易感性。

（一）、共济失调性毛细血管扩张症（AT）：AR 遗传病，发病率 1/4 万—1/10 万，主要表现为进行性小脑共济失调，肺部反复感染、眼和面部皮肤毛细血管扩张、对射线敏感、Chr 不稳定、易患白血病、淋巴瘤、免疫缺陷等。

（二）、Bloom 综合症（BS）

1、特征：患者身材矮小，慢性感染，免疫功能缺陷，日光敏感性面部红斑，30 岁前易发生各种肿瘤和白血病；Chr 不稳定性及基因组不稳定性是 BS 患者细胞遗传学的显著特征，其主要遗传学特征是 Chr 易发生断裂并易形成结构畸变。

2、BS 的分子基础：

BS 综合症的编码基因定位于 15q26.1 带内，且发现 BLM 基因的突变是 BS 综合症患者发病的分子遗传学基础。

（三）、着色性干皮病（XP）

1、特征：XP 上一种罕见的、致死性 AR 遗传病，发病率 1/25 万，XP 的主要特征为皮肤上皮鳞状细胞和基底细胞的皮肤癌；特点表现为性发育不良、生长迟缓、体智力低下的 N 异常，小头和 N 性聋耳，皮肤有许多色素斑点，也常常是皮肤癌的发生部位，尤其是恶性黑色素瘤、肉瘤、腺瘤。

2、遗传基础：UV（紫外线）辐射可使相邻的核苷酸形成交联，即二聚体。如 T 与 T 形成 T-T，C 与 T 形成 C-T，C 与 C 形成 C-C，二聚体核苷酸交联和核苷酸特异侧基破坏了染色体结构并导致突变；核苷酸切除修复系统（NER）切除这些受损的 DNA 核苷酸并重建正常核苷酸序列。

（四）、Fanconi 贫血（FA）AR 遗传病，发病率约 1/35 万。

1、特征：起源于骨髓细胞的血细胞发育受阻（全血细胞减少症），主要表现为：骨髓畸形、脑损伤、心脏和胃肠道缺陷、儿童期癌症发生率高，尤其是急性白血病。

2、遗传基础：FA 细胞中 Chr 不稳定，主要是 Chr 断裂。

（五）、18-三体型综合症易患肾母细胞瘤：Brwton 无丙种球蛋白血症患者易患白血病的风险是正常人的近千倍。

第二节、癌基因 (Ca-onc)

一、概念：从微生物到人类的正常 C 中几乎都有导致 C 恶性转化的核酸序列称“癌基因”，或称能使 C 发生癌变的基因统称。

二、Ca-onc 的种类：

1、病毒癌基因 (V-onc)

指来自病毒的癌基因。最早从鸡肉瘤中分离得到的劳氏肉瘤病毒 (RSV)，在体外能使鸡胚成纤维 C 转化，在体内能使鸡肉患瘤，研究发现，野生型 RSV 中存在着一个与病毒生活史无关，但能转化鸡胚成纤维细胞，并使鸡患肉瘤的基因 Src，以后又在其他反转录病毒中发现类似具有体外转化体内使宿主患肿瘤基因，将这一类基因称为“病毒癌基因” (V-onc)

2、细胞癌基因 (C-onc)

上述反转录病毒在缺失癌基因 (Src) 的条件下，仍然能够正常地完成其生命周期，说明癌基因并不是它固有的必需基因，那么，病毒中的癌基因从何而来，分析到反转录病毒的生活史中的病毒基因组曾经有整合在宿主细胞基因组中的环节，推测病毒中的癌基因可能起源于宿主细胞，用核酸分子杂交方法果然在正常的宿主细胞中找到了与病毒中的癌基因的同源基因，称“原癌基因”或称“细胞癌基因”，它们是病毒癌基因的源头。

理论上原 Ca-onc 由于基因突变被激活或者由于编码区的变异，造成产生的 Pr 的活性增强，导致细胞无限增殖并出现恶性转化，这个原 Ca-onc 就是 Ca-onc。

三、细胞癌基因的功能：

C-onc 广泛存在于生物界，在进化过程中基因序列高度保守，功能也相同，它们是细胞的必须基因，对维持 C 正常生理功能，调节 C 生长与增殖起重要作用。细胞癌基因主要是通过其产物正调节。

总之，原癌基因原是正常细胞中的一些基因，是细胞生长发育所必须的，一旦这些基因在表达时间、部位、数量及产物结构等方面发生了异常，就可以导致细胞无限增殖并出现恶性转化这里：

- ①导致 C 恶性转化的核酸片段称“癌基因”。
- ②来自病毒的称“病毒癌基因”。

③来自宿主细胞的称“细胞癌基因”或称“原癌基因”。它们在进化上高度的同源性和保守性，它们具有转化的潜能，可被激活成为“癌基因”。

四、C-onc 与 V-onc 的差别：前者有内含子、后者无。

五、细胞癌基因的分类与肿瘤发生：

(一) 分类：细胞癌基因按照其功能不同可分为四大类：

- 1、蛋白激酶类——产物为某些生长因子受体
- 2、信号传递 Pr 类——一类与膜有关，一类与质有关。
- 3、生长因子类——产物是某些生长因子，刺激 C 增生。
- 4、核内转录因子类——产物与核结合，可调节核内基因的转录和 DNA 复制，促进 C 增殖。

(二)、肿瘤发生 (原癌基因激活)

在肿瘤发生过程中，原癌基因是如何被激活的并使正常 C 转化为 Ca-onc? 现在认为一般有 4 种情况：

1、点突变：原癌基因中本身发生单个碱基突变而改变编码蛋白的功能，或者由于碱基突变，原癌基因被激活而发生功能变异，原癌基因点突变是癌的是早期变化，它具有明显的始动作用。

点突变使原癌基因本质发生了改变，而产生的 Pr 有质的差异，故称“质变模式”。

2、Chr 易位：由于 Chr 断裂与重排导致 C-onc 在 Chr 上的位置发生改变，使原来无活性或低表达的 C-onc 易位至一个强大的启动子、增强子或转录调节元件附近，或者由于易位而改变了基因的结构并与其他高表达的基因形成融合基因，使原癌基因激活，如 Ph-慢粒中 9q 与 22 号 q 易位。

3、基因扩增：正常细胞中的基因组只有单个拷贝，在许多肿

瘤细胞中，出现癌基因的复制异常，使其拷贝数增加，称“基因扩增”。细胞癌基因的扩增也能使其表达增强而致癌；C-onc 拷贝数越多，其愈合越差，事实上基因扩增，可导致原癌基因的过量表达。

扩增的 DNA 片段在细胞遗传学上往往以两种方式存在，并可检测。①均染区：即在 Chr 的某一位置上可以看到的串联扩增现象，比正常 Chr 加长、不显带、均匀染色。②双微体：是一个独立存在的小 Chr，以上两种产生的原因不详。

4、启动子插入 (病毒诱导)：

原癌基因附近插入病毒或其它强大的启动子而被激活，进行不适当的过量表达，产生过量的与肿瘤有关的 Pr，导致细胞恶性转化，这种插入使原癌基因没有质的改变，只有量的变化，故称为“启动子插入模式”或“量变模式”。

第三节、肿瘤抑癌基因

一、概念：肿瘤抑癌基因亦称肿瘤抑制基因，或隐性癌基因。在肿瘤细胞与正常细胞杂交研究时发现，正常细胞与肿瘤细胞融合形成的杂交细胞不具备肿瘤 C 的表型，此外，还发现正常细胞的 Chr 可以逆转肿瘤细胞的表型，因此人们提出了正常 C 中可能存在抑制肿瘤发生的基因，故称“肿瘤抑癌基因”。

1986 年首次在人恶性肿瘤中发现肿瘤抑制基因 RB 以来，目前已确认十几种肿瘤抑制基因，如 P53、RB 等。人类许多遗传性肿瘤综合症常伴有肿瘤抑制基因的缺失或失活。原癌基因的突变是显性的，而大多数肿瘤抑制基因突变表现为隐性，即当肿瘤抑制基因的两个等位基因因缺陷而失去功能时即可促使细胞发生恶变。

二、抑癌基因的功能：通过编码的 Pr 产物，起着抑制细胞增殖信号转导，负性调查节细胞周期，从而抑制细胞增殖的作用。

三、抑制基因的类型：

1、RB 基因 (RB1)

即视网膜母细胞瘤抑癌基因。

RB 基因定位于 13q14，全长 200kb，含 27 个外显子，基因编码 924 个 aa，RB 基因失活不仅与视网膜母细胞瘤及骨肉瘤有关，在许多散发性肿瘤中如 85% 的小细胞性肺癌、10-30% 乳腺癌、膀胱癌和前列腺癌中都发现 RB 基因失活。

RB 基因编码的蛋白质 pRb 能抑制细胞的增殖使细胞停留在 G₁ 期。

2、P53 基因：定位于 17p13.1，长 20kb，含 11 个外显子，编码 393 个 aa，P53 基因的突变常发生在结肠癌、乳腺癌、肝癌，肺癌等多种肿瘤中，

P53 基因在 50% 左右的人类恶性肿瘤中存在变异，占第一位。

P53 基因突变，使其产物 Pr 发生改变，失去对细胞增殖的控制。

3、WT-1 基因：

Wilms (肾母细胞瘤) 是儿童常见的一种肾脏恶性肿瘤，Chr 上至少有 3 个位点与 Wilms 瘤发生相关，目前发现其中一个位点是 WT1，称 Wilms 瘤候选基因，该基因位于 11p13，全长 345kb，含 10 个外显子，转录的 mRNA 长 3kb。

4、MTS1 基因 (多重肿瘤抑制基因又称 P16 基因)

P16 基因失活，见于黑色素瘤，胶质瘤、肺癌、白血病等，基因位于 9p21，8.5kb 含 3 个外显子

5、BRCA1 基因 (乳腺组织特异性肿瘤和卵巢癌，抑制基因位于 17q12-21，7.8kb 含 22 个外显子)。

6、DCC 基因：18 号 Chr 的杂合性缺失：直结肠 (73%)，恶性腺瘤 47%，缺失区位于：18q21.2 到末端。

第四节、肿瘤发生的遗传学说

一、肿瘤的单克隆起源假说：

致癌因子引起体 C 基因突变，使正常细胞转化为前癌细胞，然后在一些促癌因素的作用下，发展成为肿瘤 C。即肿瘤 C 是由单个细胞增殖而成，也即肿瘤 C 是突变 C 的单克隆增殖 C 群，称“肿瘤的单克隆”。现在证明，所有的肿瘤几乎都是单克隆起源。也就是说病人的所有肿瘤细胞都起源于一个前癌细胞，最初是一个关键的基因突变或一系列相关事件导致单一细胞向肿瘤 C 的转化，随后产生不可控制的细胞增殖，最后形成肿瘤。

二、二次突变假说：

70 年代 Knudson 提出抑癌基因模式，以解释遗传性视网膜母细胞瘤的发病机制，他在研究双侧和单侧发生视网膜母细胞瘤的机制时提出：假定上述两种情况都由两个独立的基因突变产生，即二次突变引起，那么在遗传性肿瘤病中，第一次突变发生在生殖 C，并且传递给胚胎发育的每一个体 C，而第二次突变随机发生在体细胞中，在这种情况下，双侧视网膜只要发生第二次突变并形成肿瘤，其可能性很大，而非遗传性视网膜母细胞瘤则是一个体 C 要发生两次独立的突变，才能形成肿瘤，这使得发病的时间大大延迟，可能性也减小，要在双侧发病的可能性就更小。

三、肿瘤的多步骤遗传损伤学说：

即细胞的癌变至少需要两种致癌基因的联合作用。每个基因的改变只能完成其中的一个步骤，另一些基因的变异最终完成癌变过程，称“肿瘤的多步骤遗传损伤学说”。

目前认为细胞癌变往往需要更多肿瘤相关基因的协同作用，要经过多阶段的演变。在恶性肿瘤的起始阶段，原癌基因激活的方式主要表现为逆转录病毒的插入和原癌基因的点突变，而染色体重排，基因重组和基因扩增等激活方式的出现则意味着恶

性肿瘤进入演进阶段。

不同肿瘤发生中的癌基因活化途径不同，一般可概括为两方面：

一、是转录水平改变：通常表现为活性增高，产生过量的与肿瘤发生有关的 Pr，而导致向恶性转化，这类基因激活只有量的改变，没有质的改变。主要包括启动子插入和 DNA 片段扩增。

二、是转录产物的结构改变，产生结构异常的癌 Pr 或摆脱了调控基因的控制，出现异常的表达而导致 C 恶性转化，这是质变，主要包括基因突变和基因重组。

第五节、肿瘤发生的家族聚集性

据调查资料表明，某些癌症在某些家庭中呈多发状态，且只有在有血缘关系的成员中发生，与配偶无关，这表明与遗传有关。

一、癌家族：

指在一家系中，恶性肿瘤病的发病率高，且发病年龄较低，按常 Chr 显性方式遗传，如 1913 年 Wilms 报道一个癌家族（称 G 家族）历经 80 年，5 次调查，10 个支系，842 人，有 95 名癌患者，发病率 35%，其中结肠癌 48 人，子宫内腺癌 18 人

结论：癌家族的几个特点。

- 1、癌的发病率高。
- 2、发病年龄在 40—50 岁。
- 3、男女性发病率接近。
- 4、癌的遗传垂直传递，其方式通常为 AD。

二、家族性癌：

家族性癌是指在一个家族内多个成员出现的同一种癌肿。

例：结肠癌病人 12—25% 有家族史，故是一种家族性 Ca。

家性 Ca 是人类较常见的肿瘤（如乳腺 Ca、肠胃 Ca、肝 Ca 等），通常是散发的，而且近亲发病率比一般群体高，患者一级亲属中发病率高于一般人群 3—4 倍。

第十一章 遗传病的诊断

第一节、遗传病的常规诊断和临症诊断：

常规诊断：指除分子诊断之外的一切用于遗传病的诊断方法，包括实验室方法，临床方法和遗传学方法。

临症诊断：根据患者的各种临床表现进行分析确诊并判断遗传方式，是遗传病诊断的主要内容。

遗传病诊断的主要内容和方法（指临症诊断）

一、病史采集：原因：主要考虑到家族聚集性和传递规律

目的：获得更有用的信息

要求：真实性和完整性：

发病的原因、过程、时间、地点、诊断情况

二、症状与体征：症状与体征是就诊的主要原因，也是临床上获取第一手信息资料的渠道。

三、家系分析：从先证者入手，对其直系、旁系进行尽可能多的全面普查，依据 AD、AR、XD、XR、多基因遗传和 Chr 病以及其它影响因素，如环境因素、单基因遗传影响因素等，综合分析、确定遗传病的类型、传递方式、提出再发风险。

四、Chr 检查（细胞遗传学）：Chr 病是遗传病中的一大类，Chr 检查就是确诊这类疾病的有效手段，是确诊 Chr 病的主要依据。

1、Chr 检查的指征：

- ① 明显的生长发育异常，多发畸形，智力低下
- ② 多发性流产和不育夫妇
- ③ 性腺以及外生殖器官发育异常者
- ④ 原发性闭经
- ⑤ 35 以上高龄孕妇
- ⑥ 已生有 Chr 异常患儿的夫妇
- ⑦ 身材高大，性情粗暴的男性
- ⑧ 恶性血液病患者
- ⑨ 长期接受 X 线、紫外线、电离辐射人员

2、Chr 检查技术：

方法：① 人外周血小淋巴细胞（处在 G₁ 期或 G₀ 期）

② 骨髓、胸腹水、活检组织（如绒毛膜）、手术取材肿瘤羊水等

技术：① 人类 Chr 常规核型分析 ② 人类 Chr 显带核型分析

五、生化检查：

1、检查内容：遗传病诊断中的重要辅助手段，包括临床生化检查和遗传病的特异检查。

2、检查的目的：检测蛋白质和酶结构和功能活性，适应于分子病、先天性代谢缺陷、免疫缺陷以及反应底物、中间产物、终产物和受体与配体的检查。

3、检查的材料：

血液、活检组织、尿、粪便、脱落细胞、阴道分泌物。

4、方法：① 电泳速率、酶动力学、指纹分析、免疫反应，以上主要检测酶变型。

② 检测 Pr 变型：电泳技术，肽链和氨基酸顺序。

③ 检测代谢中间产物：

如测定尿中苯丙酮酸或苯乙酸可诊断苯丙酮尿症；

中间代谢产物的检测是目前临床采用的生物化学检测方法，

主要是检测酶缺陷和代谢中间产物。

由于血和尿液易于采集，加上方法学的不断改进，目前已制成滤纸片和显色反应进行检测。

六、基因水平诊断：直接检测等位基因类型，或检测与致病基因紧密连锁的具有多态性的遗传标志，从而能准确判断携带者。

第二节、产前诊断（出生前诊断）

一、产前诊断的对象：1、夫妇之一有 Chr 畸变，特别是平衡易位携带者，或夫妇核型正常，但生育过 Chr 病患儿的夫妇。

- 2、35 以上高龄孕妇
- 3、夫妇之一有开放性 N 管畸形，或生育过这种畸形的孕妇。
- 4、夫妇之一有先代病或生育过此类病患儿的孕妇。
- 5、X 连锁遗传病基因携带者孕妇
- 6、有原因不明的习惯性流产史的孕妇
- 7、羊水过多的孕妇
- 8、夫妇之一有致畸因素接触史的孕妇
- 9、具有遗传病家族史，又系近亲婚配的孕妇

二、产前诊断的方法：包括母体的血清与尿液分离，B 超、X 射线、CT、磁共振、羊膜穿刺法、绒毛取样法、脐带穿刺术、胎儿镜检查等，其中 X 与 B 超属影像学检查最常用、最简便。

1、B 超：能详细检查胎儿的外部形态和内部结构，可通过某些细胞微改变提示 Chr 异常，使胎儿遗传病得以早期诊断。如：

- ①中胚 N 系统异常：N 管缺陷（NTD），脑积水、小脑畸形。
 - ②面、颈部异常：如唇裂、腭裂、颈部囊状淋巴管瘤、先天性肺发育畸形等。
 - ③股骨短小和颈部皮褶增厚：提示 21 三体征，此特性敏感性为 82%，特异性 98%。
 - ④脐动血流异常或单根脐动脉：提示 Chr 异常。
 - ⑤肢体缺陷：先天性肾缺如、肾囊肿、先天性巨结肠等。
- B 超检查对胎儿、母体无害，直观、常见、首选。

2、X 线检查：胎儿骨骼在第 20 周后开始骨化，所以在**第 24 周后**对胎儿进行 X 光检查为适宜；X 光检查：无脑儿、脑积水、脊柱裂等骨骼畸形。

3、分离孕妇外周血中胎儿细胞（富集）：

临床上获取胎儿细胞的方法会对母体和胎儿有一定损伤，都有流产或感染的风险，而从母体外周血中获取胎儿细胞的方法最安全。

现代医学分子生物学研究发现母体中含有胎儿的细胞。

这一技术的关键是怎样从母体外周血中分离（分选）胎儿细胞。疑点：胎儿细胞是怎样到母体外周血中，这是对传统医学的挑战。

- ① 如何穿过羊膜、
- ② 不同（母胎）血型抗原不同、组织相容性的抗原问题。

4、羊膜穿刺术：在 B 超监护下取胎儿羊水。时间：**第 16-20 周**。

目的：性别鉴定、染色质和核型分析、DNA 分析。

特点：风险小，对胎儿刺激小，常用，流产率 2.5%。

5、绒毛取样法（CVS）：在 B 超监护下进行。时间：**第 7-9 周**。

目的：性别鉴定、核型分析、生化检查、DNA 分析。

方法：用特制塑料或金属管从阴道经宫颈进入子宫，再沿子宫壁到达预定的取样位置即胎盘处，用内管吸取绒毛组织，因绒毛组织中含大量处于分裂期的 C。

特点：易感染，优点是时间早，便于选择，流产率：7%。

另：经腹壁获取绒毛，感染风险降低。

6、脐带穿刺术：在 B 超监护下进行。时间：**第 18 周**。

目的：同上。

方法：用细针经腹壁，子宫进入胎儿脐带，抽取一定数量的胎儿血液，培养 Chr 分析，流产率 1%。

7、胎儿镜检查：又称羊膜腔镜检查，可以直接观察胎儿的外形、性别和发育状况，又可以抽取羊水或胎血，还可以进行宫内治疗。

时间：**第 18-20 周**。

特点：操作困难，易引起并发症。

8、植入前诊断：主要针对试管婴儿，在**受精 6 天**胚胎着床前通过显微技术取一个细胞，应用 PCR、FISH 技术进行特定基因和染色体畸变的检测，将遗传缺陷和遗传病掌控在最早阶段。

第三节、基因诊断（分子诊断）

一、概念：是用分子生物学方法在 DNA 水平或 RNA 水平对某一基因进行分析，从而对特定的疾病进行诊断。

从广义上说，凡是用分子生物学技术对生物体的 DNA 序列及其产物（RNA 和 Pr）进行定性、定量分析都称为分子诊断；通常又将针对 DNA 的分子诊断称为 DNA 诊断或基因诊断。

目前的分子诊断方法主要是针对 DNA 分子，涉及到功能分析时需定量检测 RNA（主要是 mRNA）分子，由于分析技术相对复杂，目前很少将蛋白质分子作为常规分析对象。

二、基因诊断的特点

以特定基因为目标，检测基因的变化，特异性；采用分子杂交技术和 PCR 技术具有信号放大作用，用微量样品即可进行诊断，灵敏度高；常用在疾病尚未出现临床表现前，胎儿出生前产前诊断。

三、基因诊断常用技术和方法：

1、核酸分子杂交

即具有互补碱基顺序的 DNA 或 RNA 单链在适合的条件下能够相互结合成双链，称核酸分子杂交。

是从核酸分子混合液中检测特定大小核酸分子的传统方法，其原理是利用核酸变性和复性理论：即双链核酸分子在某些理化因素作用下双链解开，在条件恢复后又可依碱基配对规律形成双链结构，因杂交需在一支持膜上（NC）进行，因此又称为核酸印迹杂交。

1>、DNA 印迹杂交（Southern blot）

DNA 印迹杂交步骤：

- ①待测细胞 DNA 纯化（提取）
- ②酶切：利用 RFLP
- ③电泳：利用琼脂糖凝胶电泳，分离 DNA 片段
- ④转移：用吸印法将凝胶片段移到硝酸纤维膜上
- ⑤变性：加热 80 度使 DNA 变成单链，并固定在膜上
- ⑥杂交：用标记的探针杂交
- ⑦冲洗：去掉膜上杂交的探针
- ⑧放射自显影：冲洗观察结果
(带有杂交分子的滤膜与 X 片贴在一起)

原理：一条已知核酸探针分子在一定条件下与结合在固有支持物上的具有一定同源性的 DNA 分子可以完全或部分退火形成双链，通过检测探针信号，就可以对检测 DNA 进行定性或半定量分析。

“核酸探针”：是指酸分子上带有可被检测的信号分子，如荧光物质标记的核酸分子，常用的核酸探针主要包括：cDNA 探针、基因组 DNA 探针、寡核苷酸探针（ASO）和 RNA 探针。

2>、RNA 印迹杂交（northern blot）

即定性分析 mRNA 的常用方法，其程序与 southern blot 类似，所采用的探针一般也是 DNA 探针，只是被检测物质是 RNA 分子。

3>、原位杂交（也即荧光原位杂交—FISH）

原位杂交的定义和步骤：

如果将已知碱基顺序的 DNA 片段用标记物质标记成探针，那么被测 DNA 与探针之间的杂交结果很快显示出来。

如果将核酸分子杂交过程在固定的染色体标本上进行，称“原位杂交”；特点是杂交在显微镜载玻片的中期 Chr 标本上进行，所谓“原位”是指 Chr DNA 原位变性，在整个杂交前后，Chr 标本及所有 DNA 不改变位置。

其步骤是：将用放射性同位素或非放射性物质（如生物素、地高辛）标记好的基因探针直接滴加到经过变性处理的 Chr 上，探针会按碱基互补原理结合到 Chr 上相应的基因位点上杂交。

最后在荧光显微镜下对荧光信号进行辨别和计数，通过观察荧光信号的颜色和数目的异常，达到疾病诊断的目的；如利用 FISH 技术检测乳腺癌的诊断率达 100%。又如白血病等许多恶性肿瘤与 Chr 特定片段的缺失、易位和重排有关；利用 FISH 能准确反映出 Chr 上片段的易位和重排。

2、聚合酶链反应—PCR 技术（属常用技术）

PCR 技术是获取目的基因的一种方法。

其原理是：PCR 技术是根据 DNA 半保留复制和 DNA 聚合酶的特性建立起来的；PCR 技术是在试管中完成的 DNA 复制；所不同的是：PCR 技术中模板 DNA 是在 94℃ 高温下变性，且在耐高温的 Taq DNA 聚合酶催化下完成新链 DNA 合成；由于反应中的产物又在新一轮反应中作为模板，模板数目不断增加，最后达到 DNA 扩增的目的。

PCR 通过**变性**、**退火**、延伸的循环周期，使特定的基因或 DNA 片段（目的基因）在短短 2-3 小时内扩增数十万至百万倍，大大缩短了诊断时间。

PCR 技术通常结合其它技术进行诊断

1)、PCR——RFLP（限制性内切酶片段长度多态性）

是将聚合酶链反应与 RFLP 结合的一种检测技术，是利用 RFLP 与突变基因的连锁关系对基因进行连锁分析。

1978 年首先用此技术检测出胎儿镰状细胞贫血（B5）基因，RFLP 称为第一代遗传标志。

RFLP：即限制性内切酶片段长度多态性

RFLP 定义：

①指人群中不同个体基因的核苷酸序列存在差异，称 DNA 多态性；DNA 序列上发生变化或丢失某一限制性内切酶位点，使酶切产生的片段长度和数量发生变化称为 RFLP。

②不同的限制酶在人类 DNA 分子上都有其特异的识别和切割点，由限制酶切割 DNA 分子所产生的片段就称限制性片段。同是人的 DNA，用同一种限制酶消化，所产生的限制性片段应该相同，事实上用同一种限制酶处理不同个体的 DNA 分子，往往产生不同长度的片段（DNA 多态性），也称 RFLP。

任何一个基因内切片段的缺失、插入以及基因重排，即使不影响到限制内切酶位点的丢失或获得，也可能引起限制性内切酶图谱的变化，使限制性内切酶片段的大小和数量发生变化，因而这类基因突变可以通过限制性内切酶 DNA 或结合基因探针的杂交方法将突变找出。

“限制性内切核酸酶”就是指能识别 DNA 的特异序列，并在识别位点或其周围切割双链 DNA 的一类内切酶。

例如：苯丙酮尿症连锁基因的诊断（PKU）：该病源于 PAH 酶缺乏，即 PAH 基因突变所致；PHA 基因定位于 12q22→12q24.1。全长 90kb，现用 Msp1 限制性内切酶对正常的 PAH 基因组 DNA 进行切割，产生了多态性片段，因不同的个体切点不一样，一般 2-3 切点，这里主要产生 23kb 或 19kb 片段，当利用这种多态性对 PKU 分析时，发现 PAH 基因（突变）与 19kb 片段连锁。

RFLP 连锁分析法就是利用有关基因的 DNA 探针间接探测与 RFLP 紧密连锁的缺陷基因，当 RFLP 与待测的基因紧密连锁时，就可以将这些 RFLP 作为遗传标记，从而进行基因诊断。

原理：①PCR：利用一对或数对特异性产物将目标 DNA 扩增；

②酶切：利用限制性内切酶消化 PCR 产物，如 RCR 产物中含有相应的酶切位点序列、DNA 链则被切开；

③电泳：根据电泳图判断结果

2)、PCR—ASO：ASO 为“等位基因特异性寡核苷酸”，是核酸杂交的一种方法。

方法：

①PCR：将目标 DNA 扩增，

②杂交：利用人工合成的已标记的 ASO 探针（常有几十或 19 个碱基左右长度）与 PCR 产物杂交，根据杂交信号进行 HLA 多态性断判，如果 PCR 产物中的序列与探针序列完全配对，则出现典型的杂交信号，如果不完全配对，杂交信号将明显减弱甚至消失。

3)、PCR——SSCP

SSCP 是“单链构象多态性”。

原理：当双链 DNA 变性为两条单链后，各自会在中性条件下形成特定的空间构象，电泳时出现各自的电泳条带，如果 DNA 发生变化，甚至只有一个碱基变化，空间构象也可发生变化，电泳条带也可随之变化。

方法：①PCR：目标 DNA 扩增；②变性：即将 PCR 产物在变性缓冲液中加热变性；③电泳：即将已变性的 PCR 产物进行电泳，根据电泳条带，判断 DNA 序列变化。

3、DNA 测序：即测定 DNA 核苷酸序列。

4、基因芯片技术基本原理：（核酸杂交）。

方法：将许多特定的寡核苷酸片段或基因片段作为探针，有规律地排列固定于支持物上，形成矩阵点（称微阵），（1 cm²上排列成千上万个点），将目标 DNA/RNA 通过 PCR 扩增，体外转录并掺入荧光标记分子，然后按碱基配对原则进行杂交，再通过荧光检测系统对芯片进行扫描，并配以计算机系统对每一个探针上的荧光信号作出比较和检测，得出所要的信息。

基因芯片原理标准解读：

DNA 芯片的原理是利用微点阵技术，将探针通常是（DNA 或 cDNA）以高密度点阵的形式按一定的顺序固定排列在 1 cm²的硅片上（或玻片、尼龙膜）表面上，再将所研究的样本材料如 DNA、RNA 或 cDNA 用荧光标记，在芯片上与探针杂交，然后通过激光共聚焦显微镜对芯片进行扫描，并配合计算机进行分析，从而快速、准确得出所需信息，只需一次实验，DNA 芯片便能够将成千上万的基因表达图谱记录下来。

三、分子诊断技术的应用

1、对遗传性疾病的诊断：

如已知镰状红细胞贫血症的突变基因是编码 B 珠蛋白链的第 6 位密码子，由 GAG 变为 GTG，可用限制性内切酶 Mst II 进行检测，因为这一突变使正常存在的 Mst II 切点消失，这就使正常情况下存在的 1.1kb 及 0.2kb 条带变成患者（纯合子）的 1.3kb 条带。

即：β-珠 Pr-6 号位 GAG→GTG 酶切位点消失，正常的 1.1kb 和 0.2kb 条带变成了患者 1.3kb 条带。

2、对肿瘤的诊断

如：肺癌、乳腺癌、直肠癌等

①对 ras 基因突变的检测

②P53 基因的检测

3、DNA 分型（参阅第十五：HLA DNA 分型）

4、帕金森病基因诊断的研究进展

第十二章 遗传病的治疗

第一节、治疗原则

遗传病由于发病机制不同，治疗方法各不相同。如单基因病中的先代病主要采用内科疗法；**禁其所忌、去其所余、补其所缺**；多基因病的发病由于环境因素起重要作用，因而药物、外科手术治疗有一定的疗效；而染色体病则无法根治，仅改善其症状都很难，个别性 Chr 异常病如 K 氏综合症早期使用睾丸酮有助于症状改善，真两性畸形则可进行外科手术。

第二节、常规治疗原则（传统）

一、手术治疗（外科治疗）即手术矫正：

对遗传病所造成的畸形可采用手术进行矫正或修补。

例如修补和缝合唇裂、腭裂；矫正先天性心脏病、高脂蛋白血症Ⅱ α 型患者进行回肠—空肠旁路手术，使肠道中胆固醇吸收减少，使患者体内胆固醇水平下降；又如对多发性结肠息肉切除。

二、器官和组织移植：

根据遗传病患者受累器官或组织的不同情况，有针对性地进行组织或器官移植是治疗某些遗传病的有效方法。

例如①对重型B地中海贫血和某些遗传性免疫缺陷患者施行骨髓移植术；②对胰岛素依赖性糖尿病进行胰岛细胞移植术；③对家族性多囊肾、遗传性肾炎进行肾移植（迄今最成功的器官移植）；④对1-抗胰蛋白酶缺乏患者进行肝移植后可使血中1-抗胰蛋白酶达到正常水平。

三、药物和饮食治疗（内科治疗）症状已经出现，对症治疗。

（一）、去其所余：因酶促反应障碍，导致体内贮积过多的代谢产物，可使用各种理化方法将过多的毒物排除或抑制其生成，使患者的症状得到明显的改善，称为去余。

1、应用螯合剂：如肝豆状核变性是一种铜代谢障碍性疾病，应用青霉素胺与铜离子形成螯合物的原理，给患者服用青霉素胺，除去体内细胞堆积的铜离子，又如地中海贫血患者因长期输血，易发生含铁血黄素沉积症，使用去铁胺B与铁蛋白形成螯合物可去除多余的铁。

2、应用促排泄剂：家族性高胆固醇血症患者可口服消胆胺治疗，消胆胺不被肠道吸收，可结合肠道中的胆酸排出体外，从而阻止了胆酸的再吸收，并可促使胆固醇更多地转化为胆酸排出体外，使患者血中胆固醇水平降低。

3、利用代谢抑制剂：由于酶活性过高造成生产过剩病：可用代谢抑制剂抑制酶活性降低代谢率；如用别嘌呤抑制黄嘌呤氧化酶减少体内尿酸的形成可用于治疗原发性痛风和自毁容貌综合症。

4、血浆置换和血浆过滤：

血浆置换法：可除去大量含有毒物的血液，此法主要用于重型高胆固醇血症、溶酶体累积病等。

血浆过滤：是将患者的血液引入含有特定的亲和剂容器内，由于亲和剂与血浆中的毒物选择性地结合后不能通过过滤器，而使患者的血液得到清理，再将血液重新转入患者体内后获得疗效。

（二）、补其所缺：

给患者补给酶或代谢产物，补其所缺主要是补酶和激素 Pr。

- 1、垂体性侏儒症，注入生长激素；
- 2、血友症 A 患者，注入抗血友病球蛋白 Pr；
- 3、XChr 病，给予雌激素，第二性征得到发育；
- 4、糖尿病注入胰岛素；
- 5、先天性丙种球蛋白血症，注入丙球；

（三）、禁止其所忌（饮食疗法）

因酶缺乏而造成的底物或中间产物堆积的患者，制定特殊的食谱，配以药物控制底物或中间产物的摄入，减少代谢产物的堆积，达到治疗目的。如：

1、胎儿半乳糖血症：

孕妇限制乳糖和半乳糖的摄入量代用水解蛋白（大豆水解蛋白，胎儿出生后再禁用人乳和牛乳喂养，患儿得到正常发育。

2、苯丙酮尿症（PKU）患儿选用低苯丙氨酸饮食，

如奶粉，患儿不会出现智力低下症状。

3、糖尿病患者：禁食高糖食物。

4、痛风患者：禁止食高蛋白，高嘌呤类食品。

5、高血压：禁食高胆固醇和动物脂肪。

四、酶疗法、维生素疗法：如叶酸治疗胱氨酸尿症

第三节、基因治疗

一、概念：运用 DNA 重组技术，将正常基因植入病变细胞或体 C（靶 C），关闭、抑制（或）代替遗传缺陷的基因的功能，达到治疗遗传性或获得性疾病的日的。

二、原理：脱氧核糖核酸（DNA）是遗传物质，基因是 DNA 分子的片段，表达产生特异 Pr，发挥正常功能，从而维持生命现象。遗传病的根源在于基因异常，若对于异常基因予以纠正，就可以使疾病获得根治，基因治疗就是基于这种原理而产生的。

三、原则（策略）：根据宿主病变的不同，原则也是多样的。

1、基因修复（基因修正）：指原位修复有缺陷基因，使其在质量上均能得到正常表达，即用正常基因置换 Chr 上的致病基因。

- 2、**基因代替**：在体外将正常基因转移到患者的细胞，不追求原位替换，只要求治疗基因能够代替致病基因在体内表达出功能正常的 Pr，目前基因治疗多采用此法。
- 3、**基因抑制或(和)基因失活**：即导入外源基因去干扰、抑制有害基因的表达，例如向肿瘤 C 导入肿瘤抑制基因（如 RB，P53）以抑制癌基因的正常表达。
- 4、**基因增强**：指将目的基因导入病变细胞或其他细胞，目的基因的表达产物可以补偿缺陷细胞的功能或使原有的功能得到加强，这一方案适应隐性单基因遗传病的治疗。

四、种类：根据基因转移的靶细胞或受体细胞的不同，基因治疗可分为**体细胞基因治疗**和**生殖细胞基因治疗**。

1、**体 C 基因治疗**：指将正常外源基因移到患者特定体 C 中并使其正常高效表达所缺的某种 Pr 或酶，从而改善患者症状。

程序：从患者体内获取合适的体 C 作为靶细胞并在体外导入外源正常基因，再将该正常基因整合到靶 C 的基因组中使其得到表达，然后再将该细胞转回到患者体内，实现间接治疗。

技术难点：很难将外源的正常基因与患者细胞基因组中的致病基因原位整合（特定的位点），以替代突变基因，而只能转移到非特定的位置，进行随机整合，当其有效表达后可弥补异常基因的功能，获得治疗效果。

2、**生殖 C 基因治疗**：指将正常基因导入患者生殖细胞，如精、卵 C 或受精卵，或早期胚胎细胞中，使这类细胞中某个异常基因功能得以恢复，最终发育成正常个体，这是医治遗传病理想途径，虽已在某些动物体内获得成功，但在人类还不成熟。

五、方法：基因治疗全程包括三方面：①选择治疗基因；②将治疗基因通过一定方式移到体内；③选择基因治疗的靶 C。

1、治疗基因的选择（正常基因的制备）

基因治疗是将正常基因代替致病基因，以在细胞内产生有正常功能的 pr 为治疗目的，因此，只要弄清楚某种疾病的致病基因是什么，就可用做治疗性基因；如许多分泌性 Pr 的生长因子、多肽类激素、细胞因子、可溶性受体、以及非分泌性 Pr 如受体、转录因子、细胞周期调控 Pr、原癌基因产物和抑癌因子等，它们的基因都可作为治疗性基因。

2、外源性基因转入（转移）：

大分子 DNA 不能主动进入细胞内，即使进入也可能被细胞内的酶水解掉，因此选定治疗基因后，将其安全有效地转入细胞内表达是基因治疗的关键。目前转移的方法有两大类，一类是物理化学方法（也即非病毒方法），二类是生物学方法（也即病毒方法），在后面讨论。

3、基因治疗的靶细胞选择。

1) 原则：基因治疗所采用的靶 C 通常是体细胞，包括病变组织或正常的免疫功能 C，由于目前还不能对人体 200 多种体 C 进行体外培养，因此可供选择的靶 C 很有限；另一方面，基因治疗中的靶 C 选用应该是在体内能保持相当的寿命或者具有分裂能力的细胞，这样才能使被转入的基因能有效地、长期地发挥治疗作用。

2)、靶细胞类型：

(1)造血干细胞：造血干细胞是骨髓中具有高度自我更新能力的、能永久重建造血功能的细胞，同时它能进一步分化为其他血细胞，并能保持基因组 DNA 的稳定性，造血干细胞目前是能满足上述条件最理想的靶 C，但由于造血干细胞在骨髓中含量很低，难以获是足够的量用于基因治疗。目前人脐带干血细胞是造血干细胞的丰富来源，它在体外增殖能力强，移植反应发生率低，是替代骨髓造血干 C 的理想靶 C。

(2)皮肤成纤维 C：皮肤面积大、易采集，可在体外扩增培养，易于移植等优点，是基因治疗有发展前途的靶 C。带有治疗基因的逆转录病毒载体能高效地感染原代培养的成纤维 C，将它再移回受体动物时，治疗基因可稳定表达一段时间，并通过血液循环将表达蛋白质送到其他组织。

(3)肝细胞：正常肝细胞是终末分化 C，不能再分裂，主要是针对肝脏的遗传病治疗。

(4)肌细胞：将裸露的质粒 DAN 注入肌肉组织，发现重组在质粒 DNA 上的基因可实现长达几个月甚至更长的表达。这对于 Duchenne 肌营养不良症（肥大型肌营养不良症）是一个很好治疗方案，由于肌细胞中溶酶体和 DNA 酶含量低，注入的质粒 DNA 能较长时间保留，因此骨骼肌细胞是基因治疗的一个很好的靶 C。

六、治疗性基因转入细胞的方法：（基因治疗中基因导入的方法）

1、非病毒导入法（亦称物理化学方法）：

在显微镜直观下，向 C 核（肌组织）内直接注射外源基因（含有裸露 DNA 质粒），让其在细胞核中表达并向全身释放表达 Pr 产物，表达时间可长达数月甚至一年以上，这种方法一次只能注射一个 C，耗费时间，仅限肌肉组织。

质粒：是细菌细胞内的染色体以外的 DNA 分子，是供价闭合的环状 DNA 分子，即 CCCDNA。能独立于细胞的

染色质 DNA 而进行复制。

2) 电穿孔法:

利用脉冲电场提高细胞膜的通透性,使得细胞膜上形成纳米大小的微孔,可将外源 DNA 转移到细胞中,但对细胞有严重损伤。

3) 脂质体法: 该方法是应用人工脂质体包围外源基因,再与细胞融合,或直接注入病灶组织,使之表达。

4) 阳离子多聚体: 阳离子聚胺与阳离子 DNA 形成复合体,与细胞表面带负电荷的受体结合,通过内吞作用进入细胞。

治疗基因的导入,很重要的一环就是载体的选择,常用“质粒”和“病毒”作为运载体。

2、病毒载体导入法(生物学法)

运载体的基本要求:

①可以有效的进入靶 C

②具有可插入治疗基因的较大的空间和筛选标志

③具有控制治疗基因表达的顺式作用元件。病毒是一种非细胞形态的生物体,具有靶 C 定向感染性和宿主细胞寄生性两大特性。

病毒介导的基因转移,是以病毒作为治疗基因的载体将外源治疗基因转入靶 C 的技术。即首先将外源的治疗基因通过基因重组技术组装到病毒基因组中,形成重组病毒,再使此病毒感染靶 C,从而使治疗基因导入靶 C 的基因组中,这是目前最广泛的基因转移方法,用作载体的病毒分 RNA 病毒(反转录)和 DNA 病毒两类,其中反转录病毒应用最广泛。

1) 反转录病毒载体:

如莫洛尼鼠白血病病毒(Mo-MLV)

2) 腺病毒载体: 属 DNA 病毒

3、反义核酸疗法: 包括反义 RNA 技术和反基因技术两种

1)、反义 RNA 技术: 指人工合成的反义 RNA 导入靶 C 与特定的 mRNA 分子互补,抑制特定的基因的表达(致病基因)。

2) 反基因技术: 指将一段 DNA 分子导入靶 C 与 DNA 双螺旋分子的特定序列形成三螺旋 DNA,以阻止基因的转录。

七、基因治疗在临床应用(自学)

1、遗传病的应用

1) 腺苷脱氨酶(ADA)缺乏症, AR 病

2) 血友病 B、XR 病

3) 囊性纤维化、CF、AR

4) α -抗胰 Pr 酶缺乏

5) LDL 受体缺乏

2、免疫缺陷

3、肿瘤的基因治疗

4、艾滋病的基因治疗。

5、乙型肝炎的基因治疗

6、血管疾病的基因治疗

八、治疗基因(转基因)的问题与风险

1、导入基因的持续表达问题

2、导入基因的高效表达问题

3、稳定性问题

4、免疫性问题

5、安全性问题①感染问题, ②有益基因丢失, ③诱发癌症

6、伦理问题。

遗传咨询

又称遗传商谈。

是指医生或遗传学工作者通过询问,检查和收集家族史后对遗传病患者或其家属提出的有关该病的病因、遗传方式、诊断、治疗及预后、特别是再发风险等问题进行解答、讨论或商谈的过程。

第一节、遗传咨询的临床基础

一、遗传咨询的种类和主要内容

(一)、根据遗传病的性质分:

1、指令性遗传咨询：指在全面了解患者的有关情况如遗传病的种类、遗传方式、家族发病等情况并计算再发风险后为患者作出是否结婚或生育的决定。这种咨询适于特殊情况，如患者所患疾病为国家禁婚或禁育遗传病，如精神分裂症、侏儒症、先天愚型。

2、非指令性遗传咨询：指在全面了解并进行分析后，将再发风险率告知患者或来访者，并提出建议供患者或家属参考，让其根据具体情况自己作出结婚或生育的决定。

(二)、根据遗传病发生与否分为：

1、回顾性遗传咨询：指一个家庭出现了遗传病患者后，为防止再出生同种遗传病的后代而进行的咨询；如一对生育了一个遗传病患儿的夫妇来咨询二胎的发病风险，目前国内广泛开展的大多是这类咨询。

2、前瞻性遗传咨询：又称预防性遗传咨询，是指医生在遗传谱查的基础上对检出的有风险的个体（如携带者）或家庭进行婚育指导，防止小家庭首例遗传病患儿的出生。

(三)、临床上遗传咨询分为：

1、婚前咨询

主要问题：①本人或对方家属中的某种遗传病对婚姻的影响及对后代健康的影响；②双方有一定的亲属关系，能否结婚和生育，如生育对后代的影响如何；③双方中一方患某种疾病，能否结婚和生育，后代情况如何。

2、产期咨询：

主要问题：①双方中一方或家属为遗传病患者，生育子女是否会得病，发病率如何；②曾生育过遗传病患者，再妊娠是否会生育同样患儿；③双方之一有致畸因素接触史，会不会影响胎儿健康。

3、一般咨询：

主要问题：①本人有遗传病家族史，是否会累及本人或子女；
②习惯性流产是否有遗传方面原因③多年不孕原因及生育指导；
④有致畸接触史及对后代影响；⑤某些畸形与遗传有无关系；
⑥已确诊的遗传病能否治疗。

二、遗传咨询门诊和咨询医师

1、门诊：遗传医学中心和综合性医院附设的遗传咨询门诊。

2、咨询医师：①要求对遗传病的基本理论、原理、基本知识有全面的认识与理解；②掌握诊断各种遗传病的基本技术，包括临床诊断、酶学诊断、细胞遗传学诊断和基因诊断；③能熟练地运用遗传学原理，理论对各种遗传病进行病因分析，确定遗传方式，并能区分是上代遗传还是新突变；④需掌握某些遗传病群体资料，包括群体发病率、基因频率、携带者频率和突变率，对再发风险作出正确估计。

三、有一定条件的实验室和辅助检查手段：

包括细胞遗传学、生化遗传学及分子生物学检测，
另B超、X光、心电图、各种内窥镜、造影术、断层扫描等。

四、有各种辅助工作基础：

如病案登记、婚姻史、生育史、家族史（包括绘制系谱图），
产前诊断必须的绒毛、羊水、胎血采集技术的配合。

第二节、遗传咨询的主要步骤

一、准确诊断

1、通过病史、家族史的咨询和调查绘制系谱图，作出初步分析。
2、通过临床诊断、Chr 检查、生化与基因诊断、杂合体检测、皮纹分析及其它辅助性器械检查，尽力作出明确的诊断。

二、确定遗传方式

三、对再发风险的估计

四、提出对策和措施

- 1、产前诊断：主要是性别选择,检测 Chr 数目
- 2、冒险再生育：指再发风险低的遗传病
- 3、不再生育：指无法避免或高风险者
- 4、过继认领：指无法避免者
- 5、人工受精：指男性生殖 C 异常
- 6、借卵怀胎：指女性卵子异常

五、随访和扩大咨询

第三节、遗传病再发风险的估计

一、染色体病再发风险的估计

Chr 病再发风险的估计实际上是经验危险率或群体发生率，但对平衡易位携带者后代的发病率可作出估计。

二、AD 风险估计

通常为 1/2。例外：①外显率，用 100%表示。②新突变，风险 50%。

三、AR 风险估计：

通常为 1/4，但患者的配偶是杂合子，子女风险为 50%。

四、XR

五、XD

第四节、遗传病的预防（群体筛选）

一、遗传病的普查与登记

重点是高危人群的普查：如广东对蚕豆病的普查集中在广东兴宁高发区，对 38000 人进行了红细胞 G6PD 活性普查，发现该酶的缺乏者 2700 人，于是这部分人被重点预防，结果使用该地区蚕豆病的发病率降低了一半。

二、避免接触有害因子

- 1、如亚硝酸盐、5-溴尿嘧啶是易引起基因突变的诱变剂。
- 2、如放线菌素 D、咖啡啉、环磷酰氨等是 Chr 断裂诱变剂。
- 3、各种射线、放射线物质、电离辐射。

三、遗传携带者检出

- 1、隐性杂合子检出

主要通过检查酶的活性和产物量来确定，如苯丙酮尿症（PLU）患者体内苯丙氨酸羟化酶活性仅为正常人的 50%。

- 2、具有平衡易位携带者个本检出。如：45, xx (xy) .-14-21+t (14q21). 主要通过 Chr 检查。

- 3、带有显性致病基因但尚未发病个体的检出。

四、新生儿筛选：对已出生的新生儿进行某些遗传病的症状前诊断，是出生后预防和治疗某些遗传病的有效方法，进行新生儿筛选的这些疾病发病率高、危害大、早期治疗可取得较好效果。如 PKU、G6PD、家族性甲状腺肿瘤，目前我国已列入新生儿筛查病有 12 种。

五、产前诊断

第五节、遗传与优生

一、优生：使用遗传学原理和方法改善人类遗传素质，

使人类能够获得体质健康，智力优秀的后代。

遗传素质：指从亲代传递到子代体格上和智能上遗传性状的总和。优生学涉及到医学遗传学、临床遗传学及环境科学，从社会性上看又涉及到人口学、伦理学、社会学和法学。

优生：对于通过改善后天环境的各种措施，使优秀的遗传素质得到充分发挥，以确保人们得到优秀的后代。

二、优生学的分类：

基因人类遗传学家高尔顿 1883 年创立优生学 1960 年斯特恩在《人类遗传学原理》一书中，将优生学分为两个支系：

1、预防性优生学（消极性优生学）

指减少或消除人群中产生不利表型的等位基因频率，减少出生缺陷的发病率，它本身又涉及到许多学科和措施，都是预防性优生学的内容。

1) 优生法规：用法律来限制婚姻和生育。如 1948 年日本制定的《优生保护法》，规定男女双方应交换健康证明书、Rh 血型以及其它某些血型相合证明书、遗传性疾病证明书，同时规定以下几种遗传性疾病不能结婚或生育：遗传性精神病（精神分裂症、躁狂抑郁性精神病）、癫痫、遗传性精神发育迟缓、严重的遗传性精神素质病、严重的遗传性躯体疾病（如慢性舞蹈病等 22 种疾病）；严重的遗传性畸形以及禁止近婚。我国 1950 和 1980 年婚姻法都有禁止近婚的规定。

2) 产前诊断和遗传咨询

3) 致畸学

2、演进性优生学（积极优生学）

即促进和增加有利表现型等位基因频率，或促进有利表现型等位基因组合，达到产生优秀后代的目的，主要内容为：

1) 人工受精

2) 借卵怀胎

3) 重组 DNA 技术

4) 优境学：优良环境

指胚胎生长发育的内外环境，其中影响胎儿生长发育重要因素是孕妇的合理营养，以及免受外界不良因素的影响。

优境学包括：围产期保健和孕妇营养

①围产期保健：

通常孕妇满 28 至分娩后 7 天，这段时间称围产期。但从优生学角度应把围产期保健提前至孕前期。围产期保健主要包括：孕期合理用药，预防孕期感染、高危妊娠检出。

② 孕妇营养：热能需要、蛋白质需要、铁的需要、钙和 P 的需要、维生素需要。

医柚课堂