

YIXUE YICHUANXUE

医学 遗传学

主编 贺颖



郑州大学出版社

YIXUE YICHUANXUE

医学 遗传学

主编 贺颖



郑州大学出版社

郑州

图书在版编目(CIP)数据

医学遗传学/贺颖主编. —郑州:郑州大学出版社,2015.8

ISBN 978-7-5645-2479-1

I. ①医… II. ①贺… III. ①医学遗传学-医学院校-教材
IV. ①R394

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2015) 第 188928 号

郑州大学出版社出版发行

郑州市大学路 40 号

出版人:张功员

全国新华书店经销

郑州龙洋印务有限公司印制

开本:787 mm×1 092 mm 1/16

印张:17.25

字数:400 千字

版次:2015 年 8 月第 1 版

邮政编码:450052

发行部电话:0371-66966070

印次:2015 年 8 月第 1 次印刷

书号:ISBN 978-7-5645-2479-1

定价:32.00 元

本书如有印装质量问题,请向本社调换

作者名单



主 编 贺 颖
副主编 陈 辉 程晓丽
编 者 (以姓氏笔画为序)
孔祥东 陈 辉
郑 红 封青川
贺 颖 贾利云
程晓丽

前 言

医学遗传学是遗传学与医学相结合的医学基础课,涉及内容广泛,学科分支众多。医学遗传学已成为当今发展最为迅速的前沿学科之一,在现代医学教育体系中起着日益重要的作用。医学遗传学教材的内容应当不断更新、与时俱进,并反映医学遗传学领域的新知识、新成就,体现21世纪医学的时代精神。为适应医学教育综合改革的要求,按照当前学科发展特点和国家卫生部对培养高素质复合型医药卫生人才的总体要求,编写组在广泛吸收国内外同类院校的先进教学理念的基础上,经过充分酝酿、讨论和准备,组织编写了这本全新的医学遗传学教材。

本书在内容的编排上分为4个部分,共16章。第一部分为基础篇,包括第1章至第3章。第1章绪论,第2、3章主要介绍学习医学遗传学必需的细胞学以及分子基础的内容,包括细胞周期与有丝分裂、配子发生与减数分裂、遗传三大定律,以及DNA的分子结构、基因的结构与表达等。这些基础内容在其他同类教材中已经极少见到。这为起点低、基础薄弱的学生学好医学遗传学提供充分、详实的教材内容。第二部分为经典篇,包括第4章至第8章,主要介绍现代医学遗传学经典的五大类遗传病,即单基因遗传病、多基因遗传病、染色体病、线粒体遗传病和体细胞遗传病。第三部为分支篇,包括第9章至第13章,即医学遗传学主要的分支学科,包括群体遗传学、生化遗传学、药物遗传学以及免疫遗传学等。另外,本书还新增了当前医学遗传学研究的热点分支学科——表观遗传学的内容。第四部分为临床篇,包括第14章至第16章,主要介绍与临床密切相关的遗传病的诊断、治疗和预防等方面的内容,让学生学会用掌握的遗传学基本理论应用于临床,更好地为患者服务。

参与本书编写的成员,都是郑州大学医学遗传学教研室长期工作在教学科研一线的博士、教授、副教授,他们具有多年的教学、科研经验,在编写过程中,注重兼顾基本理论的系统性与临床实践的需要,在介绍基本知识的同时,注意把握深度、适度和广度,并反映学科的新进展。同时,在图表制作上也作了调整和更新。另外,在每一章节的最后,都有内容要点,把章节的重点难点再次概括,让学生在复习的时候可以准确把握章节的要点。

本教材主要面向中高等医学院校、综合院校的临床医学、预防医学、

护理学以及生物学等专业的学生学习使用,并可作为医护人员,以及从事遗传医学、生殖医学、预防医学以及计划生育等有关工作人员的参考读物。

由于编写人员的知识水平和写作能力有限,编写过程中难免出现不足,诚恳希望使用本教材的老师和同学提出批评和改进意见。

贺 颖

2014.8.6

目 录

第一篇 基础篇

第一章 绪 论	1
第一节 医学遗传学的研究对象和任务	1
第二节 遗传病的特点与分类	2
一、遗传病的特点	2
二、遗传病的分类	2
第三节 医学遗传学的研究范围和分支学科	3
第四节 医学遗传学发展简史	4
第二章 遗传的细胞学基础	6
第一节 细胞核的基本结构	6
一、核膜	7
二、核纤层	7
三、染色质与染色体	7
四、核仁	9
五、核基质	9
第二节 细胞周期与有丝分裂	10
一、间期	11
二、有丝分裂	11
第三节 配子发生与减数分裂	13
一、配子发生	13
二、减数分裂	15
第四节 遗传的基本定律	18
一、分离律	18
二、自由组合律	20



三、连锁与互换律	21
第三章 遗传的分子基础	25
第一节 DNA 的分子结构	25
一、DNA 分子的组成和一级结构	25
二、DNA 的双螺旋结构	26
第二节 DNA 的存在形式	29
一、单一序列	30
二、重复序列	30
三、多基因家族	30
四、假基因	31
第三节 基因的结构及其表达	31
一、基因的概念	31
二、真核生物基因的分子结构	31
三、基因的复制	33
四、基因的表达	35
五、中心法则及其发展	41
第四节 基因突变与修复	42
一、基因突变的概念	42
二、基因突变的基本特征	42
三、基因突变的分子机制	43
四、DNA 分子损伤的修复	45

第二篇 经典篇

第四章 单基因遗传病	50
第一节 单基因遗传的基本概念	50
一、基因型	50
二、纯合与杂合	51
三、显性与隐性	51
四、表现型	51
第二节 系谱和系谱分析	52
第三节 常染色体遗传病	53
一、常染色体显性遗传	53
二、常染色体隐性遗传	56

第四节 性连锁遗传病	59
一、X 连锁遗传病	60
二、Y 连锁遗传病	63
第五节 影响单基因遗传病分析的因素	63
一、遗传异质性	63
二、基因多效性	64
三、拟表型	64
四、不规则显性遗传	64
五、延迟显性遗传	65
六、从性显性遗传	67
七、限性遗传	67
八、遗传印记	67
第五章 多基因遗传病	69
第一节 质量性状与数量性状	69
第二节 数量性状的多基因遗传	71
一、多基因遗传的特点	71
二、多基因假说	73
第三节 多基因病的遗传	73
一、易患性与发病阈值	73
二、易患性与群体发病率	74
三、遗传度	75
四、多基因遗传病的特点	81
第四节 影响多基因遗传病再发风险估计的因素	83
第五节 现代医学中多基因遗传病的研究趋势	86
一、复杂疾病研究的基本思路	86
二、关联研究	86
第六章 人类染色体与染色体病	89
第一节 人类染色体的基本特征	89
一、人类染色体的数目、结构和类型	89
二、染色体核型分析	91
第二节 性别决定与性染色质	95
一、性别决定	95
二、性染色质	96
第三节 染色体畸变	97
一、染色体畸变的原因	97



二、染色体数目畸变	98
三、染色体结构畸变	102
第四节 染色体病	108
一、常染色体病	109
二、性染色体病	111
第七章 线粒体遗传病	115
第一节 线粒体 DNA 的结构特点和遗传特征	115
一、线粒体 DNA 的结构特点	115
二、线粒体 DNA 的遗传特征	116
第二节 线粒体基因突变与线粒体遗传病	119
一、线粒体基因的突变类型	119
二、线粒体疾病的分类	120
三、常见的线粒体疾病	121
第八章 肿瘤遗传学	124
第一节 肿瘤发生的遗传基础	124
一、单基因遗传的肿瘤	124
二、多基因遗传的肿瘤	125
三、染色体畸变与肿瘤	126
第二节 癌基因	129
一、癌基因的发现	129
二、癌基因的分类	129
三、细胞癌基因的激活机制	132
第三节 肿瘤抑制基因	133
一、RB 基因	134
二、p53 基因	134
三、p16 基因	135
四、DCC 基因	135
五、APC 基因	135
第四节 肿瘤发生的遗传学理论	136
一、体细胞突变学说	136
二、二次突变论	136
三、染色体不平衡假说	136
四、肿瘤发生的多步骤遗传损伤学说	136
五、癌基因组图谱计划	138

第三篇 分支篇

第九章 生化遗传病	139
第一节 分子病	139
一、血红蛋白病	140
二、血浆蛋白病	148
三、膜蛋白病	149
四、胶原蛋白病	151
五、受体蛋白病	153
第二节 先天性代谢缺陷	155
一、氨基酸代谢遗传病	156
二、糖代谢遗传病	158
三、嘌呤代谢遗传病	161
第十章 群体遗传学	163
第一节 基因频率与基因型频率	163
一、基因频率	163
二、基因型频率	164
第二节 遗传平衡定律及应用	165
一、遗传平衡定律	165
二、遗传平衡定律的应用	166
第三节 影响遗传平衡的因素	168
一、突变对遗传平衡的影响	169
二、选择对遗传平衡的影响	170
三、遗传漂变对遗传平衡的影响	173
四、基因交流对遗传平衡的影响	173
五、非随机婚配对遗传平衡的影响	174
第四节 近亲婚配	174
一、近亲婚配的形式	175
二、近婚系数	175
三、近亲婚配的危害	182
第十一章 药物遗传学	184
第一节 药物代谢的遗传控制	184
第二节 药物反应的遗传性变异	185



第三节 药物代谢异常的遗传变异	187
一、异烟肼失活	187
二、伯氨奎啉敏感	188
三、琥珀酰胆碱敏感	190
第四节 药物基因组学	192
一、遗传多态性与药物代谢、分布	192
二、药物基因组学	193
第十二章 免疫遗传学	196
第一节 红细胞抗原的遗传	196
一、红细胞抗原的遗传系统	196
二、新生儿溶血症	199
第二节 白细胞抗原的遗传	200
一、HLA 系统的结构与组成	201
二、HLA-Ⅱ类基因区	203
三、HLA-Ⅲ类基因区	204
四、MHC 基因的遗传特点	206
第三节 组织不相容性	207
一、输血配型	207
二、器官移植配型	207
第四节 HLA 与疾病的关联	209
一、强直性脊柱炎	210
二、胰岛素依赖型糖尿病	210
三、类风湿性关节炎	210
四、系统性红斑狼疮	211
第十三章 表观遗传学	213
第一节 表观遗传修饰的机制	213
一、DNA 甲基化修饰	213
二、组蛋白修饰	214
三、非编码小 RNA 分子的调节	215
第二节 表观遗传修饰的形式	215
一、基因组印迹	215
二、X 染色体失活	217
三、基因表达的重新编程	218
第三节 表观遗传与疾病	219
一、染色体不稳定	219

二、智力发育障碍·····	219
三、肿瘤·····	220
四、衰老·····	220

第四篇 临床篇

第十四章 遗传病的诊断·····	222
第一节 临症诊断·····	223
一、病史、症状和体征·····	223
二、遗传系谱分析·····	224
三、细胞遗传学检查·····	224
四、生化检查·····	226
五、皮肤纹理分析·····	226
六、基因诊断·····	227
第二节 症状前诊断·····	233
第三节 产前诊断·····	234
一、产前诊断的对象·····	234
二、产前诊断的目的·····	234
三、产前诊断的方法·····	234
第四节 植入前诊断·····	237
第十五章 遗传病的治疗·····	239
第一节 表型水平的治疗·····	239
一、外科治疗·····	241
二、内科治疗·····	241
三、出生前治疗·····	242
第二节 蛋白质(酶)水平上的治疗·····	242
第三节 基因治疗·····	243
一、基因治疗的基本策略·····	243
二、基因治疗的途径·····	243
三、基因治疗的基本条件·····	244
四、基因治疗的临床应用·····	244
五、基因治疗存在的问题·····	245
第十六章 遗传病的预防·····	247
第一节 遗传筛查·····	247



一、携带者筛查·····	248
二、产前筛查·····	248
三、新生儿筛查·····	248
四、群体筛查·····	249
第二节 遗传咨询·····	249
一、遗传咨询的种类及内容·····	250
二、遗传咨询的对象·····	251
三、遗传咨询的步骤·····	251
四、遗传咨询的伦理原则·····	256
第三节 遗传登记·····	258
一、遗传登记的类型·····	258
二、遗传登记的内容·····	258
第四节 遗传与优生·····	259
一、优生学的发展·····	259
二、优生学发展的“误区”·····	260
三、优生和优育·····	260
参考书目和网站·····	262

第一篇

基础篇

第一章

绪 论

第一节 医学遗传学的研究对象和任务

医学遗传学(medical genetics)是临床医学与遗传学相互渗透的一门交叉学科,是人类遗传学的一个组成部分。医学遗传学就是运用遗传学的原理和方法,致力于探索人类与遗传相关的疾病,即遗传性疾病(genetic disease)的发生机制、传递方式、诊断、治疗和预防的一门综合性学科,从而控制遗传病的再发,降低这类疾病对人类健康的危害。

遗传性疾病是指因遗传因素而罹患的疾病,简称遗传病。遗传因素可以是生殖细胞或受精卵内遗传物质的结构和功能的改变,也可以是体细胞内遗传物质结构和功能的改变。人类绝大多数疾病的发生都是遗传因素与环境因素共同作用的结果。根据遗传因素与环境因素对不同的疾病所起作用的大小,可以将疾病分为以下几种情况。

1. 由遗传因素决定发病 如一些单基因病和染色体病等。
2. 遗传因素起主导作用,但需要一定的环境诱因才会发病 如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都对发病有作用 在不同疾病中相对重要性不同,其中遗传因素所起作用的大小称遗传度。如精神分裂症的遗传度为 80%,消化性溃疡的遗传度为

30% ~ 40%。

4. 由环境因素决定发病,与遗传因素基本无关 如某些烈性传染病、外伤等。有人认为,这类疾病损伤的修复与个体的遗传类型有关。

由于研究的日益深入,过去认为是与遗传因素无关的一些疾病也被发现受遗传因素的制约,如肿瘤、糖尿病、脊髓灰质炎、慢性活动性肝炎等。工业发展带来的环境污染,也将增加遗传物质的损伤和异常改变。现代医学遗传学更侧重于从综合的角度全面地探讨和分析遗传因素在疾病发生、发展、转归过程中的作用。

第二节 遗传病的特点与分类

一、遗传病的特点

作为以遗传因素为主要发病因素的疾病,在临床上有许多特点。

1. 垂直传递 一般而言,遗传病不延伸至无亲缘关系的个体。如果某些疾病是遗传性的,一般以“垂直方式”出现在亲代与子代之间,这在显性遗传方式的病例中尤其突出。

2. 先天性 如果某种遗传性疾病主要由基因突变或染色体异常所引起,由于致病基因和异常染色体在个体出生前已表达,这种病就会具有先天性。但并不是所有的遗传病都具有先天性,某些遗传病可能在个体发育到一定阶段时才会发病,如家族多发性结肠息肉、Huntington 舞蹈病等。另外,有些环境因素引起的先天性疾病并非是遗传病,如产伤、孕早期感染风疹病毒引起的婴儿先天性心脏病、药物引起的畸胎等。

3. 家族性 大多数遗传病由于家系成员具有共同的致病基因而表现为家族性,但有些遗传病并不表现出明显的家族聚集现象。例如:常染色体隐性遗传病在家系中常表现为散发;而家族性疾病也并不都是遗传病,如饮食中缺乏维生素 A 可使家系多个成员患夜盲症,而夜盲症却不是遗传病。

二、遗传病的分类

人类遗传病种类繁多,现代医学遗传学将人类遗传病划分为 5 类。

1. 单基因病 单基因病的发病只涉及一对基因。包括常染色体或性染色体的显性遗传和常染色体或性染色体的隐性遗传。这类单基因病较少见,发生率较高时也仅为 1/500,但因其具有遗传性,所以危害很大。

2. 多基因病 一些常见的疾病和畸形,有复杂的病因,既涉及遗传基础,又需要环境因素的作用才能发病,所以也称为多因子病。

3. 染色体病 染色体病是染色体结构或数目异常引起的一类疾病。由于染色体病往往涉及许多基因,所以常表现为复杂的综合征。

4. 体细胞遗传病 体细胞中遗传物质改变所致的疾病,称为体细胞遗传病,如肿瘤。

5. 线粒体遗传病 线粒体是除细胞核外唯一含有 DNA 的细胞器,线粒体遗传病是

由线粒体 DNA 缺陷所引起的疾病,这类疾病往往是母系传递的。



图 1-1 遗传病的分类

第三节 医学遗传学的研究范围和分支学科

医学遗传学在其发展中,研究范围逐渐拓宽,与免疫学、生物化学、微生物学、病理学、药理学、流行病学等基础医学以及放射科学、儿科学、眼科学、耳鼻咽喉科学、妇产科学、法医学、神经病学和精神病学等临床各学科之间相互渗透,发展出许多分支学科。

1. 分子遗传学(molecular genetics) 从分子水平研究基因的结构、表达、调控以及基因突变的遗传学效应,为遗传病的分子机制研究、基因诊断、基因治疗等提供理论依据和技术手段。

2. 生化遗传学(biochemical genetics) 研究蛋白质或酶的生物合成、代谢调控,揭示代谢缺陷的分子机制。

3. 细胞遗传学(cytogenetics) 研究人类染色体的结构、异常的类型、发生频率及与疾病的关系。现已认识到 100 余种染色体异常综合征。

4. 体细胞遗传学(somatic cell genetics) 用细胞体外培养的方法,研究基因突变和表达、细胞分化、肿瘤发生、基因治疗等;通过细胞融合方法进行基因定位、单克隆抗体的制备等。

5. 群体遗传学(population genetics) 研究人群中遗传病的种类、发病率、遗传方式、基因频率、基因型频率、携带者频率以及影响其变化的因素,例如突变、选择、迁移、隔离、婚配方式等,以控制遗传病在人群中的流行。

6. 肿瘤遗传学(cancer genetics) 研究肿瘤发生的遗传基础,恶性肿瘤发生、发展中染色体改变、癌基因与抑癌基因的作用,对阐明肿瘤发生机制以及诊断、治疗和预防均有