



普通高等教育“十一五”国家级规划教材

人类发育与遗传学

(第三版)

赵彦燕 孙开来 主编



科学出版社

普通高等教育“十一五”国家级规划教材

人类发育与遗传学

(第三版)

赵彦艳 孙开来 主编

科学出版社

北京

内 容 简 介

本书是普通高等教育国家级规划教材,也是中国医科大学国家级课程改革重点项目成果。本书依据医学遗传学、人体生殖学和胚胎发育学三个学科课程内容进行编写,以经典和现代医学遗传学为基础,阐述人体在个体发育过程中,正常形态结构与功能的发生机制及畸形和疾病的发生机制,以及应采取的防治策略和措施。本书力求在各章中反映当今学术前沿的新成果和新技术,如人类基因组学研究的新进展、先天性畸形机制研究的新成果、表观遗传学机制、胚胎干细胞基因治疗、分子遗传学的新技术(如高通量测序、基因组编辑、生物芯片-微阵列等),开阔学生的科学视野,体现以个体化医疗为基础的精准医学模式的可行性,展望人类健康和疾病防治的前景。本书把基础理论和临床实践紧密结合起来,有利于培养学生的唯物观和发展观,启发学生创新思维和提高学习主动性。

本书是医学院校的主干课教材,同样适用于医学基础和临床学科师生,也是医务工作者很好的参考用书。

图书在版编目(CIP)数据

人类发育与遗传学/赵彦艳,孙开来主编. —3版. —北京:科学出版社,2016.1
ISBN 978-7-03-046745-4

I. ①人… II. ①赵… ②孙… III. ①发育遗传学-高等学校-教材 IV.
①Q344

中国版本图书馆CIP数据核字(2015)第322621号

责任编辑:刘 畅/责任校对:贾伟娟 贾娜娜
责任印制:赵 博/封面设计:迷底书装

科学出版社出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

天津新科印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2004年4月第 一 版 开本:880×1230 1/16

2008年2月第 二 版 印张:22

2016年1月第 三 版 字数:777 000

2016年2月第十五次印刷

定价:68.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

《人类发育与遗传学》(第三版)编委会

主 编 赵彦艳 孙开来

副主编 邱广蓉 富伟能 张 学

编 者 (按姓氏笔画排序)

马 伟 (首都医科大学)

叶海虹 (首都医科大学)

吕晶玉 (中国医科大学)

刘 洪 (中国医科大学)

刘晓亮 (中国医科大学)

孙秀菊 (中国医科大学)

李英慧 (中国医科大学)

李福才 (中国医科大学)

绘 图 徐成国 (中国医科大学)

李文成 (中国医科大学)

王凤珍 (中国医科大学)

李 虹 (中国医科大学)

邱广蓉 (中国医科大学)

张 学 (中国协和医科大学)

张开立 (大连医科大学)

赵彦艳 (中国医科大学)

贺 光 (上海交通大学)

富伟能 (中国医科大学)

翟效月 (中国医科大学)

第三版前言

《人类发育与遗传学》作为医学院校的主干课教材，尽管经过了两版的修订，但是近几年生命科学和医学又取得了诸多新进展，特别是一系列人类基因组延伸计划应运而生，使医学全面进入分子医学新时代，将实现以个体化医疗为基础的精准医学模式。借本书再版之际，编者进行了认真的研究与修改，主要有如下几方面。

(1) 为反映基因组医学时代的新成就，对有关章节进行补充。如新增第二章的“基因组编辑”、“高通量测序”，第四章的“胚胎发育的信号系统”，第十二章的“肿瘤十大特征”、“肿瘤的靶向治疗”，第十三章的“干细胞治疗”，第十四章的“长非编码 RNA”等。

(2) 对第二版中各章节间存在的重复描述进行了删减、调整与修改，使问题阐述集中、重点突出，如第五章、第七章、第八章、第九章、第十章。

(3) 结合多年教学经验，重点改写第六章“生殖内分泌及其异常”，以生殖系统和性别发育为主线，体现内在因素与外在表型之间的有机整合，便于学生理解形态结构与功能变化的一致性。

为使教材编写更加完善，我们邀请了中国协和医科大学张学教授、上海交通大学贺光教授、首都医科大学马伟教授、叶海虹教授和大连医科大学张开立教授参与本书的编写，使第三版教材质量进一步提高，对此我们深表感谢！

最后，感谢编者们的精诚合作和辛勤付出，感谢科学出版社的大力支持与帮助！

敬请医学和遗传学界同仁和广大师生提出批评与建议，以便我们进一步修改与完善。

赵彦艳

2015年11月于沈阳

第二版前言

《人类发育与遗传学》第一版自问世后又已近四年，其间在 2003 年公布人类基因组序列的“完成版”后，2006 年 5 月人类完成最后一条即 1 号染色体序列图，破译了人类“生命之书”的最后一章。2007 年 10 月 18 日，*Nature* 又公布了第二代人类单体型图。几年来，无论在基础理论和临床应用方面，生命科学和医学都取得了诸多新进展。本书使用三年来得到了师生们的基本肯定，同时也存在若干问题。借教育部批准本书作为普通高等教育“十一五”国家级规划教材之际，编者进行了认真的研究与修改，主要有如下几方面：

1. 在人类基因组序列图的最终完成后，对其基本特征和内容作了新的补充和修改。主要在第二章及有关章节。

2. 为反映基因组医学时代的新成就，对有关章节进行了新写、改写和补充。如新增第五章的“常见先天畸形的发育遗传学基础”、第七章的“染色体微缺失相关疾病”，改写第十一章“多基因遗传与常见复杂疾病”和第十二章“肿瘤遗传学”，并增添了相关内容和新进展。

3. 新增“表观遗传学”（第十四章）一章，对近年发展迅速、令人瞩目的表观遗传学的基本概念、内容和表观遗传病作了简要的介绍，使人们在传统遗传学的基础上对与之相关联的表观遗传学的新观念有一初步的认识。同时，将最后一章改为“基因组医学”，对其现况与发展前景进行了新的描述与展望。

4. 另对第一版中各章节间存在的 unnecessary 的内容和重复的赘述进行了删减与调整，并在语言表述上作了认真的修改，使之阐述问题集中、重点突出、衔接适当，如第四、八、九、十三章等。

为使教材编写更加完善，我们邀请了上海交通大学的贺林院士、贺光教授以及我室有关教授加盟本书的编写，使第二版教材质量进一步提高，以适应培养医学院校大学生对人类发育与遗传学的基本知识的需要。

最后，我为编者们的精诚合作感到欣慰，并感谢邱广蓉教授、李晓明老师为本书编校工作所付出的辛勤劳动，更对科学出版社编辑们的真诚支持表示衷心的感谢！

敬请医学和遗传学界的广大师生提出批评和意见。

孙开来

2007 年 11 月于沈阳

第一版前言

10 年来,美国、西欧和日本等国都在积极推行高等教育改革。我国为适应社会主义市场经济的发展和对外开放的需要,特别是 21 世纪高等医药人才的需求,也在不断地探索高等医学教育的改革。课程改革是教育改革的重要内容之一。美国哈佛大学医学院近年来进行了课程整合的改革,引起医学界的广泛重视。中国医科大学在国内率先进行医学基础和临床学科整合的试验,《人类发育与遗传学》一书就是在我校试行医学遗传学、胚胎学和生殖学三个学科课程整合教学而编写的,是应教学课程改革的需要而诞生的。

本书是依据我们三年的教学实践并借鉴哈佛大学医学院同样三个学科课程整合的内容进行编写的。它的指导思想是以经典和现代医学遗传学为基础,阐述人体在个体发育过程中,正常形态结构和功能的发生与其畸形和疾病发生的机制,以及应采取的防治策略和措施。因此,书中主要各章也是按胚胎发育、生殖和胚后发育过程中有关疾病编排的。编写体现以疾病为中心,在叙述某一类型疾病时,以常见疾病和典型病例来说明疾病发生的胚胎学基础和遗传学原理,指出防治策略和方法。这样将基础理论和临床实践紧密地结合起来,把本来具有内在联系的而被分散在三个学科的内容有机地结合起来,从而有利于培养学生认识个体发生变化和疾病产生变化的唯物观和发展观,进而从根本上启发学生防治疾病的创新思维和提高学习的主动性。

今年人类基因组 DNA 测序图的完成是科学史上的里程碑。对生命科学和人类健康将产生深远的影响。人类已进入基因组学时代,这必将进一步推动医学迈向分子医学新时期。遗传学基因组学已渗透到医学各学科领域。因此,本书力求在各章中反映当今学术前沿的新成果和新技术,以开阔学生的科学视野,展望人类健康和疾病防治的前景。书中叙述了人类基因组特征的最新表述,不同疾病和先天性畸形机制研究的最新成果,分子生物学的新技术,诸如 DNA 测序、应用生物信息学克隆基因的策略、生物芯片基因微阵、转基因技术、干细胞培养与应用等均有基本原理和简介,使学生加深对科学和技术两者的相互关系和互动的巨大作用,以及生物学和医学与物理学、化学和计算机科学等学科交叉渗透对生物学和医学发展的重要性的认识。结合实验课教学,使学生体会科学是在实践中发展的,发明创造是在实践中诞生的,实践是检验真理的唯一标准。

在本书编写过程中,得到了中国协和医科大学章静波教授、张学教授和哈尔滨医科大学刘权章教授的鼎力协助。他们分别编写了第三章、第四章部分,第七章和第十二章部分,对此我们深表感谢。同时,科学出版社的编辑也给予我们大力支持与帮助,还有中国医科大学遗传学教研室的邱广蓉博士、李晓明同志等协助工作,在此一并表示谢意。我们试图编写一本医学院校课程改革产生的一门主干课的新教材,书中词汇全部以全国自然科学名词审定委员会审定的、科学出版社 2002 年 5 月出版的最新版《英汉·汉英生物学名词》为标准进行规范统一。书中所涉及的基因、蛋白质符号均参考科学出版社 2000 年 8 月份出版的《TIG 遗传命名指南》。由于编者水平所限,加之时间匆忙,呈现在读者面前的《人类发育与遗传学》肯定存在诸多缺点和不足,敬请医学界同仁和广大师生提出批评和建议,以便我们进一步修改和完善。

孙开来

2003 年 12 月 10 日于沈阳

目 录

第三版前言	
第二版前言	
第一版前言	
第一章 绪论	1
第一节 人类发育与遗传学在医学教育中的地位	1
第二节 发育遗传与医学	1
第三节 遗传学与医学	4
一、遗传病的基本特征	4
二、遗传病的分类	5
三、遗传学和医学相互影响	6
第四节 本教材的特点	7
思考题	8
参考读物	8
第二章 人类发育的细胞学和遗传学基础	9
第一节 真核细胞的结构和功能	9
一、细胞膜	9
二、细胞质	10
三、细胞核	11
第二节 人类染色体	12
一、染色质和染色体	12
二、常染色质和异染色质	12
三、性染色质	12
第三节 细胞分裂	14
第四节 基因组和基因	16
一、人类基因组的组成及其主要特征	16
二、DNA 结构和 DNA 序列	17
三、断裂基因的基本结构	22
四、基因的表达与调控	23
第五节 基因突变	26
第六节 基因分析技术	28
一、分子杂交	28
二、重组 DNA 技术	33
三、聚合酶链反应 (PCR)	39
四、DNA 测序	40
五、转基因动物	42
六、生物芯片	44
思考题	45
参考读物	45
第三章 配子发生与受精	46
第一节 减数分裂	46
一、第一次减数分裂 (meiosis I)	46
二、第二次减数分裂 (meiosis II)	47
三、减数分裂的生物学意义	48
第二节 精子和卵子的发生	49
一、精子发生	49
二、卵子发生	51
三、精子发生和卵子发生的比较	53
第三节 受精	54
一、获能与顶体反应	54
二、原核发育与融合	56
三、异常受精、双胎和多胎	56
四、体外受精和人工辅助生殖	56
思考题	57
参考读物	57
第四章 早期胚胎发育和胚胎诱导	58
第一节 胚胎第一周的发育及胚泡形成	58
第二节 二胚层与原肠形成	59
一、二胚层的形成	59
二、三胚层形成及原肠胚	60
第三节 三胚层分化和胚体形成	60
一、三胚层分化	60
二、胚体形成	63
三、胚胎完成	63
第四节 人胚胎外组织的形成	63
第五节 胚胎诱导	65
一、胚胎诱导的特征	65
二、诱导的组织特异感受性和阶段特异感受性	66
第六节 胚胎发育的信号系统	67
一、转录因子	67
二、信号分子	68
三、信号转导	69
四、胚胎诱导中的经典信号通路	69
思考题	70
参考读物	70
第五章 器官、系统的发生与先天性畸形	71
第一节 颜面、颈和口腔的发生	71

一、鳃器的发生	71
二、咽和咽囊的演变	71
三、颜面的形成	73
四、腭和牙的发生	74
五、鼻腔的发生	76
六、颈部形成	76
七、先天性畸形	76
第二节 消化系统和呼吸系统的发生	78
一、消化系统的发生	79
二、呼吸系统的发生	84
第三节 泌尿系统的发生	85
一、肾和输尿管的发生	85
二、膀胱和尿道的发生	87
三、先天性畸形	87
第四节 心血管系统的发生	89
一、原始心血管系统的建立	89
二、心脏的发生	90
三、弓动脉的发生和演变	95
四、胎儿血液循环	95
五、先天性畸形	96
第五节 四肢的发生	98
一、四肢的发生	98
二、先天性畸形	98
第六节 神经系统的发生	98
一、中枢神经系统的发生	98
二、周围神经系统的发生	102
三、先天性畸形	103
第七节 眼和耳的发生	104
一、眼的发生	104
二、耳的发生	106
第八节 常见先天畸形的发育遗传学基础	107
一、颜面常见先天畸形的发育遗传学基础	107
二、消化系统常见先天畸形的发育遗传学基础	108
三、泌尿系统常见先天畸形的发育遗传学基础	108
四、心血管系统常见先天畸形的发育遗传学基础	109
五、四肢常见先天畸形的发育遗传学基础	110
六、神经系统常见先天畸形的发育遗传学基础	111
七、眼部常见先天畸形的发育遗传学基础	112
八、耳部常见先天畸形的发育遗传学基础	112
思考题	113
参考读物	113

第六章 生殖内分泌及其异常	115
第一节 胎儿附属物	115
一、胎盘	115
二、胎膜	120
三、脐带	121
四、羊水	122
第二节 生殖系统发育和生殖内分泌	124
一、生殖腺的发育	124
二、内生殖器的发育	126
三、外生殖器的发育	130
四、性别发育	131
五、生殖内分泌	136
思考题	143
参考读物	144
第七章 染色体病	145
第一节 染色体的研究方法	145
一、染色体形态学	145
二、染色体显带	148
三、荧光原位杂交	152
四、比较基因组杂交	153
第二节 染色体畸变	153
一、染色体数目畸变	153
二、染色体结构畸变	156
第三节 常见的染色体病	162
一、常染色体异常综合征	163
二、性染色体异常综合征	169
三、染色体微缺失/重复综合征	176
四、单亲二体	177
五、染色体病复发风险的估计	177
思考题	177
参考读物	178
第八章 单基因遗传病	179
第一节 常染色体显性遗传病	180
一、常染色体显性遗传婚配类型	181
二、常染色体显性遗传系谱特征	182
三、常染色体显性遗传不同类型	182
四、常染色体显性遗传系谱分析范例	189
第二节 常染色体隐性遗传病	189
一、常染色体隐性遗传婚配类型	190
二、常染色体隐性遗传系谱特征	191
三、常染色体隐性遗传病举例	193
第三节 X连锁隐性遗传病	194
一、X连锁隐性遗传婚配类型	195
二、X连锁隐性遗传系谱特征	195
三、X连锁隐性遗传病举例	197
第四节 X连锁显性遗传病	199

一、X连锁显性遗传婚配类型	199	第二节 多基因遗传病的易患性与阈值模式	246
二、X连锁显性遗传系谱特征	200	一、常见病和先天畸形的遗传因素	247
三、X连锁显性遗传病举例	200	二、易患性与阈值模式	248
第五节 Y连锁遗传病	200	三、遗传度	251
第六节 线粒体遗传病	201	第三节 多基因遗传病再发风险的预测	252
一、线粒体DNA的结构和遗传特征	201	第四节 常见多基因遗传病的研究概况	255
二、线粒体DNA突变	202	一、多基因遗传病的研究方法	255
三、常见线粒体遗传病	203	二、常见多基因遗传病的研究进展	257
思考题	204	思考题	261
参考读物	204	参考读物	261
第九章 分子病与先天性代谢病	205	第十二章 肿瘤遗传学	262
第一节 分子病	205	第一节 肿瘤发生的环境因素	262
一、血红蛋白病	205	一、化学因素	262
二、受体蛋白病	215	二、物理因素	262
三、膜转运载体蛋白病	216	三、生物因素	263
第二节 先天性代谢病	218	第二节 肿瘤发生的遗传因素	263
一、先天代谢病发病机制	218	一、肿瘤的遗传现象	263
二、先天代谢病类型	218	二、遗传性肿瘤综合征	264
思考题	224	三、遗传性肿瘤	264
参考读物	224	第三节 基因组不稳定性与肿瘤发生	265
第十章 群体遗传学	225	一、DNA序列不稳定性	265
第一节 群体的遗传平衡	225	二、染色体不稳定性与肿瘤发生	266
一、Hardy-Weinberg平衡定律	225	第四节 肿瘤遗传基础与细胞增殖和凋亡	269
二、Hardy-Weinberg平衡定律的应用	227	一、癌基因	269
第二节 影响遗传平衡的因素	229	二、抑癌基因	272
一、非随机婚配	229	三、肿瘤转移基因和肿瘤转移抑制基因	274
二、选择	233	四、肿瘤发生与细胞周期调控	274
三、突变	235	五、肿瘤与细胞凋亡	275
四、遗传漂变	235	第五节 肿瘤发生的遗传学说	275
五、基因流	236	一、单克隆起源学说	275
第三节 遗传负荷	237	二、Knudson“二次打击”假说	276
一、突变负荷	237	三、肿瘤发生的多阶段遗传损伤学说	276
二、分离负荷	238	第六节 肿瘤的分子诊断与靶向治疗	277
三、影响遗传负荷的因素	238	一、肿瘤十大特征	277
第四节 群体中的遗传多态现象	238	二、肿瘤的遗传易感性与肿瘤分子诊断	277
一、DNA多态性	239	三、肿瘤的基因治疗	279
二、染色体多态性	241	思考题	284
三、蛋白质多态性	241	参考读物	285
四、酶多态性	241	第十三章 遗传病的诊断与治疗	286
五、抗原多态性	242	第一节 遗传病的诊断	286
思考题	243	一、病史、症状和体征	286
参考读物	243	二、系谱分析	286
第十一章 多基因遗传病	244	三、细胞遗传学检查	287
第一节 多基因遗传的特点	244	四、生物化学检查	287
一、数量性状的正态分布	244	五、基因诊断	288
二、多基因遗传规律	246	第二节 遗传病的产前诊断	295

一、产前诊断的对象	296	第六节 基因组印记和 X 染色体失活	322
二、产前诊断方法与应用	296	一、基因组印记	322
第三节 遗传病的治疗	297	二、X 染色体失活	323
一、常规治疗	297	第七节 表观遗传调控与人类疾病	324
二、基因治疗	298	一、表观遗传与单基因遗传疾病	324
思考题	309	二、表观遗传与肿瘤	325
参考读物	309	三、表观遗传和常见复杂疾病	326
第十四章 表观遗传学	310	四、表观遗传与环境	326
第一节 表观遗传学的由来	310	五、表观遗传与疾病治疗	326
第二节 DNA 甲基化	311	六、表观遗传学存在的问题与前景展望	326
一、DNA 甲基化的不同方式及相关酶类	312	思考题	327
二、DNA 甲基化与基因转录抑制机制	312	参考读物	327
三、DNA 甲基化与突变和基因组不稳定的 关系	312	第十五章 基因组医学	328
第三节 组蛋白修饰	312	第一节 人类基因组计划的历史和目标	328
一、组蛋白的乙酰化与去乙酰化	313	一、制图	329
二、组蛋白甲基化	314	二、测序和序列图	330
三、组蛋白磷酸化	315	第二节 基因组计划的扩延与发展	332
四、组蛋白泛素化	316	一、基因组学及其分支学科	332
五、组蛋白密码	316	二、中国对基因组研究的主要贡献	333
第四节 染色质重塑	316	三、个体基因组计划以及新一代测序技术的 发展	333
一、染色质重塑复合物的组成	317	第三节 基因组医学的发展	334
二、染色质重塑复合物的作用机制	317	一、基因组学的全面发展	334
三、染色质重塑复合物对基因转录的调控 作用	318	二、从基因组学到基因组医学	335
四、影响染色质表观遗传的其他因素	318	三、基因组医学的现状	336
第五节 RNA 干扰与非编码 RNA	318	四、基因组医学中的伦理、法律、社会影响 (ELSI) 等问题	337
一、RNA 干扰	318	五、基因组医学的发展前景	337
二、微 RNA	320	思考题	338
三、长非编码 RNA	320	参考读物	338

第一章 绪 论

第一节 人类发育与遗传学在医学教育中的地位

20 世纪 90 年代人类基因组计划的开始实施和 21 世纪初人类基因组测序的完成,在生命科学史上树立起了伟大的里程碑。随后一系列人类基因组延伸计划应运而生,包括人类基因组单体型图计划、人类 DNA 元件百科全书计划、人类表观基因组计划、环境基因组计划、癌症基因组计划和三维核小体计划,不仅不断诠释了遗传信息的编码,加深了人们对人类生命本质的认识,还将发育、生殖和遗传学进一步统一于个体生命的发生、发展过程中,使人们通过这一过程理解疾病发生的遗传本质和环境因素相互作用的机制。人类基因组研究推动了遗传学与发育生物学的发展,对现代医学产生深远的影响,使医学全面进入分子医学新时代,迎来预防医学和临床医学的新革命。近 10 年功能基因组学的深入研究,不仅

促进人类对遗传病,特别是常见多基因病的理解与攻克,为实现以个体化医疗为基础的精准医学模式,以及提高疾病诊治与预防的效率奠定了基础;同时也为人类的进化、发育及基础生物学增加大量的新认识。

生命科学的发展促进了医学教育改革新潮的到来。医学课程体系和教材的改革是医学教育改革的重要环节。“人类发育与遗传学”这一新课程也应运而生。它是以遗传学为基础,以疾病为中心,阐述人体生殖发育过程中正常的形态和功能、畸形和疾病发生的机制,以及人们应采取的防治策略和措施。将具有内在联系而被割裂的有关课程有机地结合起来,使学生在疾病发生的机制和临床实践统一的基础上认识疾病的全貌,理解采取的预防和诊治措施和手段。这是本书编写将遵循的指导思想。

第二节 发育遗传与医学

发育(development)与遗传(inheritance)都是生物的重要属性和生命的基本现象。100 多年来,人们通过研究逐渐认识了发育与遗传之间的内在联系,从而发展为一门新兴学科——发育遗传学(developmental genetics)。Lewis、Wieschaus 和 Nüsslein-Volhard 因发现果蝇体节发育在早期胚胎发育中受基因调控而获得 1995 年诺贝尔生理学或医学奖,并指出这一发现适合哺乳类动物和人类的胚胎发育及先天性畸形的发生。这进一步促进了发育遗传学的发展。人类基因组学研究提供了大量基因序列和非编码序列在发育过程中调控机制的依据,使人们能够深入认识发育的遗传基础并解开发育过程

的一系列谜团。

生命科学的革命性进展使发育生物学(developmental biology)成为生物学的中心学科,也是发展最快和最令人感兴趣的学科之一。它的核心内容是分化和形态发生。个体发育的最重要阶段是胚胎发育。胚胎是受精和胎儿出生之前的发育机体。换言之,在成体的表型和基因型之间的实体就是胚胎。胚胎是介于基因和成体之间的实体,而胚胎的特定发育模式是由一定的基因型调控的。胚胎发育研究生物体是如何开始和构建的。发育生物学家要回答胚胎的“变化”问题,而遗传学家要回答依据什么发生这种变化,以及这种变化为何世代“遗

传”的问题。人类是通过有性生殖方式实现自己种族的延续。精子与卵结合产生受精卵，实现一个新生命的开端，经历胚胎发育和胚后发育的全部个体

发育过程，直至衰老死亡，完成一个人的生命周期（图 1-1）。而在成年期通过婚配，生育子女，以保证人类的繁衍。

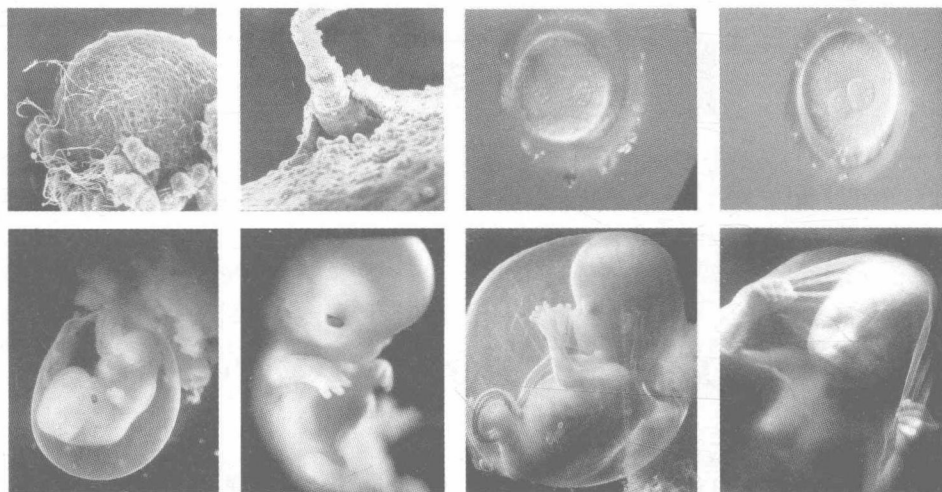


图 1-1 人类个体发育简图

上列为精子穿卵和受精卵，下列从左至右为 6 周、11 周、12 周和 4 个月时的胚胎

一切生物都有各自特定的发育模式。人类也有自己的发育模式。人的发育过程是在一定的环境中依据其特有的基因型而完成的。基因型与环境因素的相互作用，在个体发育的不同阶段逐步实现其特定的表型。从宏观看，胚胎的整体形态和功能是这样；从微观看，不同结构和功能分子的发育也是如此。人类珠蛋白（globin）在胚胎发育过程中的变化就是典型的例子。遗传学家要回答珠蛋白基因如何进行世代传递，而发育生物学家则要回答该基因为什么只在红细胞中表达，以及为何只在发育的特殊时间激活。发育遗传学家要在不同的水平研究和回答珠蛋白是如何分化成熟并在红细胞中执行循环和呼吸功能。人们可在分子水平和化学水平研究珠蛋白基因的转录；在 DNA 水平研究它和其他转录因子的相互作用；在细胞组织水平研究什么细胞产生珠蛋白，以及它的 DNA 是如何离开细胞核的；在器官和系统水平研究在不同组织中毛细血管如何形成，以及如何分支并相互连接；甚至在生态和进化水平研究珠蛋白基因激活的差异，如何携带氧从母体流向胎儿，乃至环境因子如何作用使更多的红细胞产生分化等。由此可见，发育遗传学的研究构建了一个网络，整合了生物学的许多学科，如分子生物学、细胞生物学、解剖学、免疫学、神经生物学及进化生物学和肿瘤生物学等，使发育遗传学成为生命科学中的关键学科。

传统胚胎学是研究受精到出生之间胚胎的科学。实际上，胎儿出生后发育并未停止，即使是成年也并未停止。成人每天都要替换大约 1g 的皮肤细

胞，而骨髓每分钟都有几百万个新发育的红细胞。成体器官损伤时还有部分的再生。因此，发育学是研究胚胎发育过程的学科。

发育伴随两个主要问题，即受精卵如何产生为一个成体，以及成体又如何生产另一个个体。也就是细胞的多样性（分化）和繁殖问题。要回答人们一直关注的谜团，即为什么一个细胞（受精卵）能够发育成为一个成体，而这一成体又能繁衍后代，这所涉及的问题有如下几个。

1. 细胞分化（cell differentiation）

一个细胞的受精卵可产生不同类型（形态和功能有差别）的细胞，如表皮细胞、肌细胞、神经细胞、晶体、血细胞、淋巴细胞、脂肪细胞、骨和软骨细胞等（图 1-2）。

成体的每个细胞（含有相同的一套基因组）如何产生这些不同类型的细胞？在分化成不同类型的细胞之前，它们的形态和功能都已被定向（commitment）。定向分两个阶段：特化（specification）和决定（determination）。特化是指细胞或组织在中性环境中仍按原先指定的命运自主地进行分化。决定是指细胞或组织即使处于胚胎的另一区域中，也不受周围其他细胞组织的影响，仍按原先指定的命运自主地分化。这是因为基因在细胞分化中起决定的作用，分化受基因调控。

2. 形态发生（morphogenesis）

分化的细胞并非是随意分布的，而是构成有限的组织和器官，这些器官按一定的方式编排。例如，

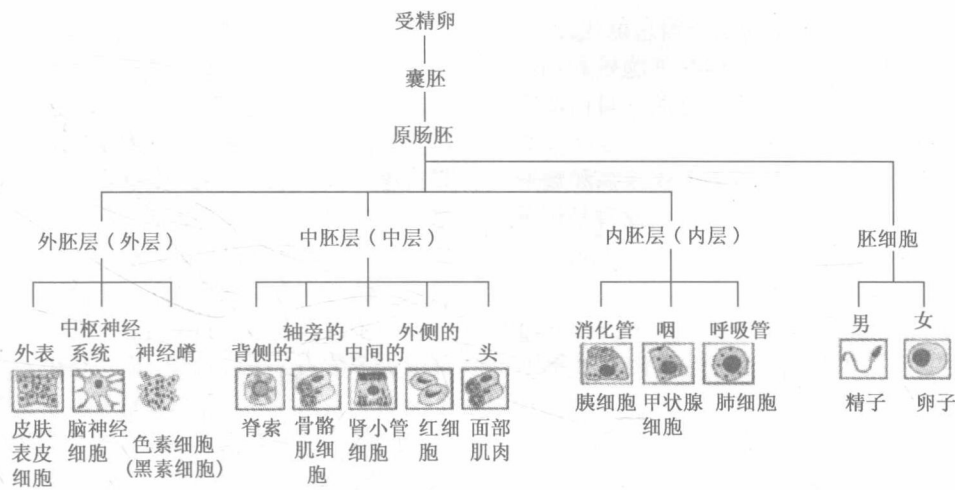


图 1-2 细胞分化示意图

在前端的总是手指，而不是脚趾。头、颈、躯干和尾部构成人体的形态。这种有序形式的创建称为形态发生。细胞如何形成这样有序的结构？这又涉及下面的问题。

3. 生长 (growth)

细胞通过有丝分裂不断地增加数目，以保证胚胎及个体生长的需要。细胞何时停止分裂？如果面部细胞一直分裂，就要发生畸形。人的两肢都以相同的大小位于身体的两侧，这些细胞分裂又如何精

细调节其大小？目前研究表明在个体发育(图 1-3)过程中，细胞保持一定数量和处于正确的位置与程序性细胞死亡 (programmed cell death) 或细胞凋亡 (apoptosis) 有关。程序性细胞死亡是一种细胞的利他性死亡，以局部的、个别的死亡而利于整体的或种群的存在。蝌蚪变为青蛙，其尾部细胞进行程序性死亡使尾部脱落。人胚胎早期手指和脚趾间有组织相连，这些组织进行程序性死亡，到 56 天时胎儿手指和脚趾完全分开。

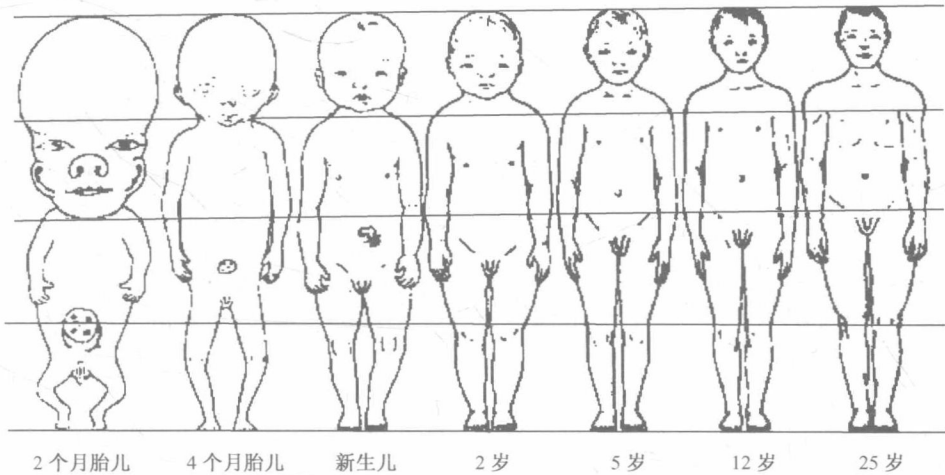


图 1-3 人类个体生长示意图

程序性细胞死亡采取凋亡的形式。细胞凋亡是细胞的生理性死亡，它不同于细胞坏死 (necrosis)，有其独特的细胞形态结构。研究证明细胞凋亡受基因调控。通过秀丽新小杆线虫 (*Caenorhabditis elegans*) 的研究发现 *Ced-3*、*Ced-4* 和 *Ced-9* 3 个基因调控细胞凋亡，而且前两个与后者是相互拮抗的。近年研究证明：在哺乳类动物和人体中存在这 3 个基因的同源基因。*ICE* 或 *CED-3* 与 *Ced-3* 同源，而

Ced-9 基因与人体癌基因 *BCL-2* 同源。细胞凋亡不仅与胚胎发育有关，而且与人类重要疾病如肿瘤等的发生也密切相关。美国的 Brenner、Sulton 和 Horvitz 3 位科学家因发现胚胎发育中细胞程序性死亡的机制及其相关基因而获得 2002 年诺贝尔生理学或医学奖。

4. 繁殖 (reproduction)

两性成体产生精子和卵子，通过受精而结合为

受精卵并发育为个体,将生命的遗传信息世代传递。现今对人的生殖过程已有了解,但在细胞核和细胞质中是如何诱导使之按这种方式进行的,目前尚不清楚。

5. 正常发育过程障碍导致许多人类疾病和畸形

人类发育受基因调控和环境影响。发育基因具有显著进化的保守性,这不仅表现于单基因水平,还在于基因的整个通路。这些发育基因的突变和通路的破坏导致许多发育的疾病和出生缺陷(birth defect)。发育基因及其通路的相关产物,如信号蛋白、受体、转录因子、结构蛋白和酶等,它们的正常功能均与细胞分化、模式形成和各种器官的正常发育有关。例如,同源框基因(homeobox gene)是一个大的基因家族,对胚胎发育的空间构型起重要作用。人类HOX基因分4组——HOXA、HOXB、HOXC和HOXD,

共有39个HOX基因,它们与肢体和一些生殖器官的形成有关。例如,HOXD13基因的整码插入突变造成并指、多指(趾)畸形,先天性心脏病也可能与HOX基因家族的某些基因有关。如将人的HOX基因引入果蝇种间同源基因的突变株,会引起突变表型的完全恢复。我们正是根据基因进化的保守性,对果蝇、线虫、斑马鱼、爪蟾和小鼠等模式生物进行发育遗传的研究而获得许多新认识。

初步调查表明,新生儿出生缺陷发生率为1.3%,其中大多数为先天性畸形。而遗传因素占先天性畸形的90%。当然,这些发育疾病和畸形的产生,不仅与特定基因的突变有关,也与环境因素如物理(射线)、化学(药物、乙醇等)和生物(病毒感染)因素等直接或间接的影响有关。这些将在第三章、第五章和第七章中重点予以叙述。

第三节 遗传学与医学

遗传学(genetics)是研究生物遗传物质及其变化规律的科学。它与医学的结合产生了一门边缘学科,即医学遗传学(medical genetics)。医学遗传学研究疾病发生和发展的遗传机制、遗传方式及其诊治和预防的策略和措施。伴随着现代遗传学理论和技术的发展,遗传学已渗透到医学的各领域和分支学科,疾病的发生都直接或间接地与遗传物质的变化有关。除了外伤、中毒、感染性疾病和营养性疾病外,几乎所有的疾病都有其遗传因素的影响。

一、遗传病的基本特征

遗传病是以遗传物质变化为基本特征的疾病,其发病也受环境因素不同程度的影响。已知群体中遗传病有6000~8000种,包括一些发病率低于1%的少见病或罕见病和近于1%的常见病或多发病。罕见遗传病从整体上看是发病率和死亡率的一个主要原因。据北美和欧洲一些国家的调查,约有3%的婴儿患有遗传病或各种出生缺陷,住院儿童有1/3甚至1/2以上患有遗传病或与遗传因素有关的疾病。成人患者中估计也有10%为遗传性疾病。在我国的一些调查研究中,出生缺陷的婴儿占新生儿的3%~5%,其中遗传病占较大比例。随着卫生保健事业的发展,遗传病的种类和患者日渐增多。遗传病已成为社会经济和医疗的严重负担和影响民族素质的重要因素。

依遗传因素在疾病发生中作用大小不同,遗传病主要有以下三种情况:①遗传因素在发病中起决

定性作用,而环境因素几乎无影响。如各种染色体病、甲型血友病和先天性聋哑等。②遗传因素在发病中起主要作用,但由一些环境因素诱发而致病。如具有PAH纯合隐性基因是苯丙酮尿症发生的主要遗传基础,但在摄入高苯丙氨酸食物时方能诱发病。③遗传因素和环境因素都在疾病发生中发挥作用,但作用大小不同。遗传因素作用的大小称为遗传度(heritability),如哮喘病的遗传度为80%左右,而环境因素仅有20%的作用;消化性溃疡的遗传度只有37%,而环境因素却有63%的作用。以上3类疾病都有遗传基础,均属遗传病。

事实上,个体的发育取决于遗传和环境因素的相互作用。整个发育过程一直受基因的表达调控,所以人类疾病在一定程度上都具有遗传性。在此意义上说,所有疾病都是遗传性的。即使是传染性疾病,虽有明确的特异外源性病原体,但对传染的易感性和传染源的免疫应答均起重要作用的防御因子是由遗传决定的,这说明即使是外源性疾病,遗传因素也起着关键作用。

理解遗传病应注意下述两种情况:①不要误解家族性疾病都是遗传病。有些遗传病由于继承共同的致病基因,发病呈家族聚集现象,但也有一些由环境因素所致的疾病,如由碘缺乏所致甲状腺功能低下的呆小病,也会在某一地区出现发病呈家族性聚集现象,但这并非遗传病。②不要误解先天性疾病都是遗传病。一般认为出生时就表现出的疾病是先天性疾病。某些遗传病的致病基因是在生命过程中逐渐表达的,特别是在出生后的不同年龄才表达,如成年型多囊肾

和脊髓小脑共济失调一般在中年后才发病,甲型血友病是在儿童早期发病,因此这些遗传病并不表现先天性。另外,某些先天性畸形的发生并非遗传因素所致,而是环境因素致畸,如怀孕期前3个月因感染风疹病毒而使胎儿发生先天性白内障,孕期母亲服用某些药物或因某种机械原因致胎儿出现器官或肢体畸形,这些疾病和畸形是先天性的但却不是遗传性的。也就是说,先天性疾病中有遗传病而并非都是遗传病。

二、遗传病的分类

依据遗传物质的改变,以及在细胞不同层次的变化,遗传病一般分为5类。

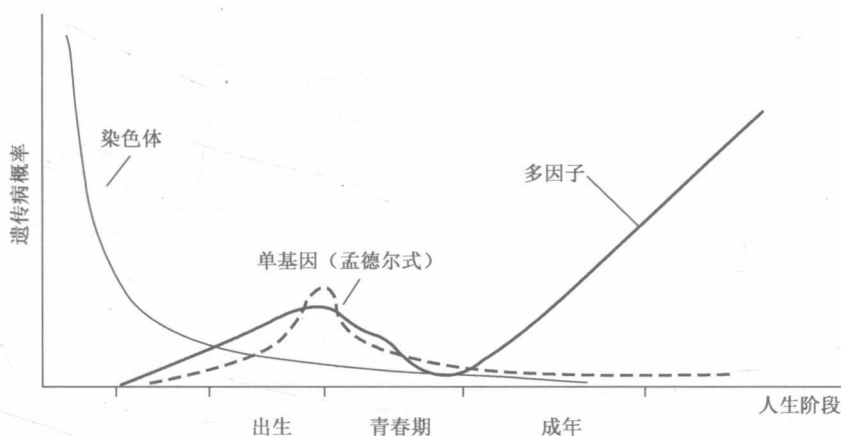


图 1-4 人类主要类型遗传病发生的年龄阶段

2. 单基因遗传病

单基因遗传病是由单一基因突变所引起的疾病。这类疾病按孟德尔方式遗传,又称孟德尔疾病。突变基因位于1~22号常染色体上,杂合时即可发病,称常染色体显性遗传病;当杂合时不发病,仅在纯合时才发病,则称常染色体隐性遗传病。突变基因位于X染色体上,杂合子或半合子均发病,称X连锁显性遗传病;杂合子不发病,而纯合子或半合子发病,则称X连锁隐性遗传病。突变基因位于Y染色体上即发病,并呈全男性遗传,称Y连锁遗传病。现在已发现6000多种不同的单基因病,这类疾病多发生在儿童时期(图1-4),在成人中也逐渐受到重视。单基因病虽较罕见,但为数众多且严重危害健康,是影响人口素质的重要原因,故而备受关注。详见第八章单基因遗传病。

3. 线粒体遗传病

线粒体中含有线粒体基因组,其DNA也编码若干基因。线粒体基因突变可致线粒体遗传病,通常影响能量代谢,引起神经肌肉系统疾病。因人类受精卵中的线粒体绝大部分来自卵子,故这类疾病呈

1. 染色体病

人类核型含有1~22号常染色体和X、Y性染色体。染色体数目或结构的变化所导致的疾病称为染色体病。每条染色体上有许多基因,所以染色体病的特征一般十分明显,而且多数表现为生长迟缓、智力低下和各种身体器官异常的复杂综合征(syndrome)。丢失或获得整条染色体的个体几乎难以存活,是自然流产的主要原因,因此染色体疾病的主要影响是在出生之前(图1-4)。我国有多种常见染色体病,如21三体综合征、18三体综合征、13三体综合征等,将在第七章详细讲述。

母系遗传。详见第八章第六节线粒体遗传病。

4. 多基因遗传病

这类疾病是由多个基因相互作用所致,其中某些基因可能起主要作用,称为主基因(major gene),但多数基因起相对微效作用,称微效基因(minor gene),它们作用叠加而发挥作用。多基因遗传病除涉及遗传因素外,还需要与不同的环境因素相互作用才发病,因此又称为多因素疾病(multifactorial disease)(图1-5)。它包括常见的复杂疾病和畸形如原发性高血压、糖尿病和精神分裂症等,以及常见的出生缺陷如唇裂、腭裂和先天性心脏病等。探索这类疾病的相关基因及其与环境因素相互作用的致病机制,以及采取相应防治措施,是现代医学面临的严重挑战。将分别在第五章和第十一章中介绍常见的典型病例。

5. 体细胞遗传病

体细胞遗传病是体细胞中遗传物质改变引起的疾病。它与前四类遗传病不同的是基因突变只在特定的体细胞中发生,一般不会传递给后代。体细胞遗传病的典型疾病就是肿瘤。肿瘤恶性表型的发生

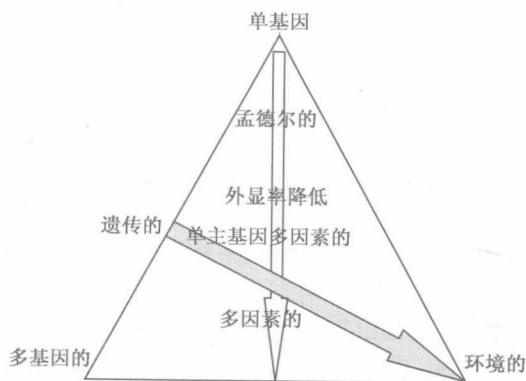


图 1-5 人类疾病特征谱

一般涉及特定组织中控制细胞增殖的相关基因发生突变等变化，癌基因的突变如果不涉及生殖细胞，这种突变是不会传递给后代的，所以大多数肿瘤是散发的而不是直接遗传的。但有些家族性恶性肿瘤，基因突变发生在生殖细胞，也能传递给后代，而呈现为遗传性肿瘤。肿瘤遗传学将在第十二章介绍。

三、遗传学和医学相互影响

100 多年来，作为自然科学的遗传学和临床实践的医学一直相互作用，伴随着现代生命科学的发展而发展。人类基因组计划的完成及其延伸计划的实施，使这种影响愈益深刻并获得累累硕果。医学的成就促使遗传学不断地发展，而遗传学研究又推动对疾病发生和发展的深刻认识，并对人类健康产生持续和深刻的影响。

孟德尔于 1865 年通过豌豆杂交实验发现了遗传分离律和自由组合律，不仅奠定了近代遗传学基础，还启示了 Golton 用统计学方法来研究人类遗传现象并提出优生学概念。1900 年，Land-Steiner 发现了 ABO 血型，并认为血型是遗传的，1924 年，Bernstein 证实了血型是由一组复等位基因所控制，这是孟德尔遗传规律在医学上应用最早的例证。

1902 年，Garrod 通过对尿黑酸尿症的研究，从尿中分离出尿黑酸，并提出先天性代谢缺陷的概念。以后的研究又确定该病为隐性遗传病。1941 年，Beadle 等对红色链孢霉菌的突变进行了研究，提出了“一个基因一种酶”的学说，使人们认识到酶对代谢过程的影响是受基因控制的，并对以后研究糖原贮积症和苯丙酮尿症等遗传性代谢病产生深刻的影响。

摩尔根于 1926 年研究果蝇发表了“基因论”，开辟了细胞遗传学，也引导了人们对动物和人类染色体的研究。在不断深入研究的基础上，徐道觉于 1952 年通过低渗处理人类染色体标本，发现人类染色体为 46 条，蒋有兴和 Leven 于 1956 年最后证明人类染色体为 46 条。这是人类细胞遗传学的真正开

端。1970 年，Casperson 等开创了染色体显带技术，并进一步应用高分辨显带技术观察染色体在数目和结构上的异常，从而发现多种染色体病。

1944 年，Avery 等通过肺炎双球菌转化实验证明了 DNA 是遗传物质。Watson 和 Crick 于 1953 年确立了 DNA 双螺旋结构，标志着分子遗传学的开端。这是 20 世纪生命科学最重大的成就，二人因此获得 1962 年诺贝尔奖。1949 年 Pauling 发现镰状细胞病的异常血红蛋白分子 Hb S 不同于正常 Hb A，并提出了分子病的概念；1956 年，Ingram 证实 Hb S 的 β 链第 6 位氨基酸由谷氨酸变为缬氨酸，而氨基酸的改变又被随后的研究证实为核苷酸水平 A $\rightarrow$ T 的单碱基置换。这就导致分子水平 DNA 诊断的诞生。对血红蛋白基因突变的研究发现了几百种突变的血红蛋白，不仅认识到蛋白质的多态性，还发现突变若位于非关键部位，不产生功能性后果；若位于血红素结合部位附近，则导致血红蛋白所携铁氧化，即高铁血红蛋白，从而进一步证实了珠蛋白分子各部分的不同功能。甲型和乙型血友病、葡萄糖 6 磷酸脱氢酶缺乏症和苯丙酮尿症等遗传病致病基因的发现及其突变分析，都深刻地证明了分子水平结构与功能的统一，以及基因、蛋白质和疾病之间的内在联系。1968 年，Arber 等 3 人从细菌中发现了限制性内切核酸酶。1972 年，Berg 等应用限制性内切核酸酶 *EcoR* I 在体外切割 SV40 的 DNA 和 λ 噬菌体 DNA，再用 T4 DNA 连接酶将这两种不同 DNA 片段连接为一个重组分子，在世界上第一个完成了 DNA 体外重组实验，建立了现代分子生物学核心技术——重组 DNA，开辟了遗传工程的新时代。

1969 年，Pardue 用放射性同位素标记 DNA 片段作为探针，与染色体的 DNA 分子进行杂交，开创了“分子杂交”技术。1977 年，Sanger 建立了双脱氧链终止法进行 DNA 测序，1985 年，Mullis 创立了聚合酶链反应 (PCR)，进行体外 DNA 扩增，20 世纪 70 年代以来又出现了一系列 DNA 突变和多态的检测技术，这些都极大地推动了临床医学的分子检测和基因诊断方法的发展。

20 世纪 80 年代以来，人们在肿瘤中发现了众多的癌基因和抑癌基因等肿瘤相关基因，揭示了肿瘤在病毒学、医学与遗传学间的内在联系，并极大地促进了肿瘤学和遗传学的发展。20 世纪 90 年代基于微阵列的比较基因组杂交技术和癌基因组解剖学计划的实施，不仅加深了人们对癌症病因和过程的认识，还提供了许多有价值的诊断和治疗技术（如基因治疗）。

20 世纪 90 年代启动的人类基因组计划于 2003 年公布人类基因组“完成版”，2005 年 5 月完成了全部染色体的测序工程，解译了人类遗传密码，明确