



成人高等教育教材

供临床、检验、护理等专业使用

*YIXUE
YICHUANXUE*

医学遗传学

专 科 使 用

◎ 黄 健 主编

广西师范大学出版社
GUANGXI NORMAL UNIVERSITY PRESS





成人高等教育教材

37

医学遗传学

专 科 使 用

广西课程教材发展中心组编

主 编 黄 健

副主编 方 玲 韦振邦 蒋林彬

编 者 (按姓氏笔画排序)

马 军 (广西医科大学)

方 玲 (广西医科大学)

韦振邦 (右江民族医学院)

李新乐 (右江民族医学院)

刘绍良 (广西中医学院)

黄 健 (桂林医学院)

蒋林彬 (桂林医学院)



GUANGXI NORMAL UNIVERSITY PRESS

广西师范大学出版社

· 桂林 ·

图书在版编目(CIP)数据

医学遗传学. 专科 / 黄健主编. —桂林: 广西师范大学出版社, 2004.12

成人高等教育教材

ISBN 7-5633-5108-6

I. 医… II. 黄… III. 医学遗传学—成人教育: 高等教育—教材 IV. R394

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2004) 第 124936 号

广西师范大学出版社出版发行

(广西桂林市育才路 15 号 邮政编码: 541004)
(网址: <http://www.bbtpress.com>)

出版人: 肖启明

全国新华书店经销

桂林日报印刷厂印刷

(广西桂林市八桂路 2 号 邮政编码: 541001)

开本: 720 mm × 960 mm 1/16

印张: 10.75 字数: 177 千字

2004 年 12 月第 1 版 2004 年 12 月第 1 次印刷

印数: 0 001~1 500 册 定价: 12.30 元

如发现印装质量问题, 影响阅读, 请与印刷厂联系调换。

成人高等教育教材编委会

主 任:余益中

副 主 任:黄 宇

委 员:(按姓氏笔画排序)

卢小珠	刘 冰	吴郭泉	余益中	余国强
陈洪江	何锡光	何清平	罗庆芳	周克依
周度其	秦 成	唐春生	唐 宁	黄 宇
覃殿益	蒋就喜	廖克威		

总 主 编:唐佐明

副总主编:钟海青

编写说明

为了进一步贯彻落实教育部关于“教材建设精品化,教材要适应多样化教学需要”的指示精神,加强成人高等学校教材建设,推动成人高等教育的改革与发展,我们组织力量开发、编写了此套成人高等教育教材。

这套教材的开发采取科研课题管理模式进行。首先严格按照《广西成人高等教育部分教材建设实施方案》申报立项,然后通过专家论证和评审,最后经广西高等学校教材建设和管理委员会批准,从200多项申报材料中确定首期研究开发项目46项,编写出版的教材共47种。这47种教材涵盖了文学、法学、教育学、医学、动物科学和艺术等几大门类的学科。为了适应本、专科学生不同层次的学习要求,我们对主要学科分设了本科教材和专科教材。

本套教材力求体现成人高等教育的教学特点,注重教材的实用性,并适合成人高等教育的教学形式和教学规律。在强调基础理论、

基本知识、基本技能的同时,着重考虑内容的深入浅出,注意科学性与实践性的结合。在内容的选择上,教材注意面向大多数学生,既确保落实教学大纲的基本要求,又具有适当的弹性,能够适应学生进一步提高的要求,也给授课教师留有较大的选择和发挥空间。在教材编写体例上,采取了总论和分述的编写结构:总论部分概括阐述了课程的主要内容和知识点,分述部分则对各知识点进行详细的讲解。同时,为了帮助学生全面深入地掌握教材内容,便于学生自学,我们根据教材内容的特点编写了相应的学习指导书,对教材中的重点和难点予以点评和解析,并提供习题或自测题给学生自学,力求提高学生的学习效果。

本套教材已经广西高等学校教材建设和管理委员会审查通过。教材得以顺利编写、出版和使用,与广西教育厅领导的高度重视和大力支持是分不开的,同时,凝聚着广西各高等院校成人教育机构的领导和有关专家特别是广大编写人员的心血和汗水,在此谨向他们表示诚挚的谢意。

由于时间仓促,书中难免有错漏之处,恳请各位专家、广大师生批评指正。

成人高等教育教材编写组
2004年6月

前 言

在人类基因组计划进展的带动下,医学遗传学等学科获得了迅速的发展。新的致病基因逐步被检出和定位,新的遗传机制不断被发现。医学遗传学成了医学领域中发展较快的带头学科之一。随着科学的进步,急性传染病和流行病逐渐得到控制,遗传病对人类健康的影响显得日益明显,遗传病的相对发病率正在增长,在 21 世纪,遗传病必将成为人们所面临的至关重要的问题。但目前我国临床医学工作者对遗传病的认识远远跟不上时代的步伐,优生优育,提高人口素质的目标给我们提出了更新更高的要求,因此,加强对临床医学生及临床医务工作者的遗传学知识训练,是教育部门和教育工作者必须高度重视的课题。

为此,在教育厅的组织下,广西壮族自治区四大医学院校的医学遗传学老师根据长期的教学和科研实践,合作编写了这本《医学遗传学》基础教材。全书共分为 9 个章节,概略介绍了遗传的细胞和分子基础;着重论述了染色体病、单基因遗传病、多基因遗传病、线粒体遗传病及体细胞遗传病等疾病的遗传基础或分子机制、发病机理、临床表现及后代的发病风险等问题;在此基础上进一步阐述了遗传病的临床和实验室诊断、治疗和预防。这本《医学遗传学》教材的编写和使用,目的是为了提高我区《医学遗传学》的教学质量,为培养具备医学遗传学基础知识的医学生和临床医生积蓄后备力量,同时也为了加强临床在职学习,更新知识,使医学生和医务工作者将来在临床中开展遗传病的防治工作打下坚实的基础。

由于医学遗传学发展迅猛,新概念、新理论不断涌现,我们的学识和经验有限,加上编写过程匆忙,错漏之处在所难免,诚恳希望使用本教材的广大师生提出宝贵意见,以便今后修订。

黄 健

2004 年 3 月于桂林

目 录

第一章 绪论	1
第一节 疾病发生的遗传基础	1
第二节 遗传病的概念和特征	3
第三节 遗传病的类型	4
第四节 遗传病对我国人群的影响	6
第五节 遗传病研究的发展概况	7
思考题	8
第二章 遗传的细胞与分子基础	9
第一节 遗传的细胞基础	9
第二节 遗传的分子基础	17
思考题	30
第三章 人类染色体和染色体病	31
第一节 人类染色体的基本特征	32
第二节 染色体的核型与显带技术	36
第三节 染色体畸变及其产生机制	41
第四节 染色体病及染色体异常携带者	49
思考题	60
第四章 单基因遗传	61
第一节 遗传的基本规律	62
第二节 人类单基因遗传研究方法	67
第三节 单基因遗传病的遗传方式	69
第四节 单基因遗传的影响因素	82
第五节 基因突变导致的异常疾病	86
思考题	95

第五章 多基因遗传	96
第一节 多基因遗传的特点	96
第二节 多基因遗传病的特征	99
思考题	108
第六章 线粒体遗传	109
第一节 线粒体遗传的特征	109
第二节 线粒体基因突变与线粒体遗传病	113
思考题	116
第七章 群体遗传	117
第一节 群体中的遗传平衡	117
第二节 影响遗传平衡的因素	121
第三节 近亲婚配	124
第四节 遗传负荷	129
思考题	131
第八章 肿瘤遗传	132
第一节 肿瘤发生的遗传因素	133
第二节 肿瘤发生的遗传机理	137
思考题	141
第九章 遗传病的诊断与防治	142
第一节 遗传病的诊断	142
第二节 遗传病的治疗	148
第三节 遗传病的预防与优生	152
思考题	161
主要参考文献	162

第一章

绪论

DIYIZHANG

本章提要 ■ 疾病发生的遗传基础。■ 遗传病的基本概念及其分类。■ 遗传病研究发展概况。

医学遗传学(medical genetics)是临床医学与遗传学相互渗透形成的一门边缘学科。它研究的对象是人类,即主要研究人类遗传病的发病原因,基因和染色体的结构和功能,基因突变和染色体畸变的类型、机制和频率,遗传病的遗传方式及其诊断、治疗、预后和预防等,从而达到改善人类健康,提高人口素质的目的。

第一节 疾病发生的遗传基础

遗传学家往往认为形态或代谢异常的性状就是疾病;临床学家则认为疾病是有特定症状和体征的病态过程;生物学家将疾病看成是内环境稳态的失衡。从环境与机体统一的观点看,疾病是环境因素(外因)和机体(内因)相互作用而形成的一种特殊的生命过程,伴有组织器官形态、代谢和(或)功能的改变。遗传因素是构成内因的主要因素。因此,可以认为,任何疾病的发生都是环境因素与遗传因素相互作用的结果。在一些疾病中遗传因素起主导作用,而在另一些疾病中环境因素发挥主要作用,两者之间无显著的界限。根据遗传因素和环境因素在疾病发生中所起作用的情况,大致将疾病归纳为下面4种情况:

1. 完全由遗传因素决定的疾病:具有特定基因型的个体才发生此类疾病,尚未发现此类疾病发生所必需的环境因素,如白化病和一些染色体病。

2. 基本上由遗传因素决定的疾病:具有特定基因型的个体,在环境中一定因素的诱导下发生的疾病。例如苯丙酮尿症患者只有在吃了高苯丙氨酸食物时才诱发本病;半乳糖血症患者在哺乳后才诱发乳类不耐受的一系列症状。

3. 遗传因素与环境因素都很重要:遗传因素提供了产生疾病的必要的遗传背景,环境因素促使疾病表现出相应的症状和体征。但疾病不同,其遗传度也不尽相同。例如唇裂、腭裂、脊柱裂等,其遗传度在 70% 以上,说明在这些疾病的发生过程中,遗传因素所起的作用大;高血压、冠心病等的遗传度约为 50%~60%,说明在这些疾病的发生过程中,遗传因素与环境因素都相当重要;而十二指肠溃疡、龋齿等疾病的遗传度小于 40%,说明在这些疾病的发生过程中,是环境因素所起的作用相对重要。这类疾病往往为多基因遗传。

4. 完全由环境因素决定的疾病:遗传因素似乎不起作用,完全由环境因素决定疾病的发生,例如烧伤、外伤等。但这类疾病损伤的修复也可能与个体遗传背景有关(图 1-1)。

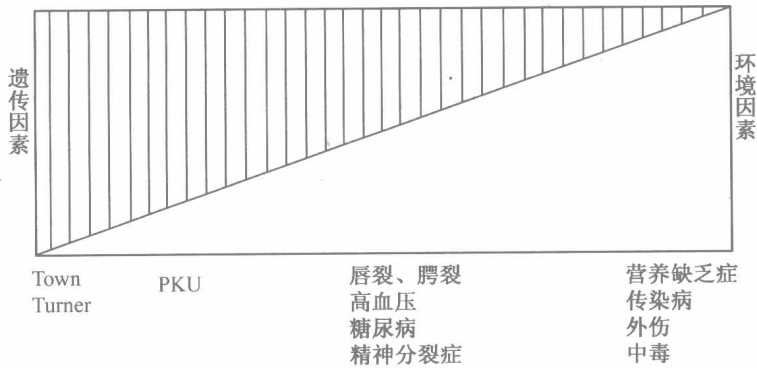


图 1-1 遗传因素和环境因素在人类疾病发生中的相互作用

其中前 3 种疾病的发生均有一定的遗传基础,为遗传性疾病。但 4 种疾病之间并无严格的界限,例如维生素 C 缺乏症(坏血病)是环境因素起主导作用的疾病。这是因为该个体体内普遍缺乏合成维生素 C 必需的古洛酸糖内酯氧化酶,所以必需补充外源性维生素 C,因此维生素 C 缺乏症也可看成是此酶遗传性缺乏的结果。任何表现型都是基因型与环境相互作用的结果,遗传因素起主导作用的疾病,也可能都有环境因素参与。

第二节 遗传病的概念和特征

以往“遗传病”是指生殖细胞或受精卵的遗传物质发生突变或畸变所引起的疾病,具有由上代传至下代的特点。并把其他疾病称之为“非遗传性疾病”。近年来随着基因研究的深入,人们认识到人体健康状态或上节所述疾病发生的基础都直接或间接与基因有关;疾病发生是基因作用和基因外作用的综合过程。即任何疾病的发生发展都有其基因机制,或者说任何疾病都有其遗传基础。因而有人指出“非遗传性疾病”是一种误称。

现在,国际医学界已逐步达成共识,从广义来讲,人类所有疾病都可以视之为“基因病”或“遗传病”。明确地讲,遗传病(hereditary disease, inherited disease, genetic disease),是指遗传物质发生突变(或畸变)所引起的疾病。可以认为遗传病发生的物质基础是遗传物质的突变,包括基因突变和染色体畸变,这是遗传病发生的根源,也是遗传病区别于其他疾病的基本特点。遗传物质的突变(基因突变或染色体畸变)可以是生殖细胞或受精卵内遗传物质的结构或功能的改变,通常具有垂直传递和终生性的特征,即大多数遗传病可将异常遗传物质传给下一代,且一旦生殖细胞获得某种异常基因,全身所有的细胞在个体发育的一生中均将携带这种变异。遗传物质的突变也可以是体细胞内遗传物质的结构和功能的改变。如一些肿瘤在特定组织器官内发生而形成的体细胞遗传病,将不出现个体间的垂直传递,而是通过有丝分裂向子代体细胞垂直传递。

大多数遗传病在个体出生时即可表现出一定的表型特征,故为先天性疾病(congenital disease)。换句话说,先天性疾病是指个体出生后即表现出症状的疾病。如果主要表现为形态结构异常,则称为先天畸形(congenital anomaly)或出生缺陷(birth defect)。先天性疾病分为遗传型和非遗传型两类。许多遗传病如白化病和短指畸形,在出生后即可见到异常特征,因此大多数先天性疾病实际上就是遗传病。但也有某些先天性疾病是在子宫中获得的,如风疹病毒感染引起的某些先天性心脏病,药物引起的畸形等,则为非遗传型先天性疾病。反之,有些出生时未表现出症状的疾病,如 Huntington 舞蹈病要到 15~60 岁才发病;原发性血色病是一种铁代谢障碍疾病,铁要积累到 15 g 以上才发病,故 80% 病例发病年龄在 40 岁以上,它们虽不是先天性疾病,但都是遗传病。所以,遗传性疾病不能与先天性疾病等同看待,遗传病大多表现为先天性,但不一定是先天性疾病,先天性疾病也不一定是遗传病。

遗传病往往表现为家族性疾病(familial disease),但不一定是家族性疾病。家族

性疾病是指某种表现出家族聚集现象的疾病,即在一个家庭中不止一个成员罹患同一疾病。家族性疾病也分为遗传型和非遗传型两类。许多遗传病(特别是显性遗传病)常见家族聚集现象,如家族性多发性结肠息肉。但也有不少遗传病(特别是隐性遗传病和染色体病)并不一定有家族史,而可能呈散发。这是因为正常亲代的生殖细胞发生基因突变或染色体畸变而使子代患病,如先天愚型;或致病基因必须纯合的情况下才发病,如苯丙酮尿症;另外,有些遗传病还可能有不外显个体,患者的出现也可呈散发性。同样,家族性疾病也并不一定是遗传病。如生活在缺碘地区甲状腺功能低下所致的痴呆家族,特殊的饮食习惯如因缺乏维生素 A 而致的家族性夜盲症,显然并非遗传病。

遗传性疾病与先天性疾病和家族性疾病之间的关系见图 1-2。

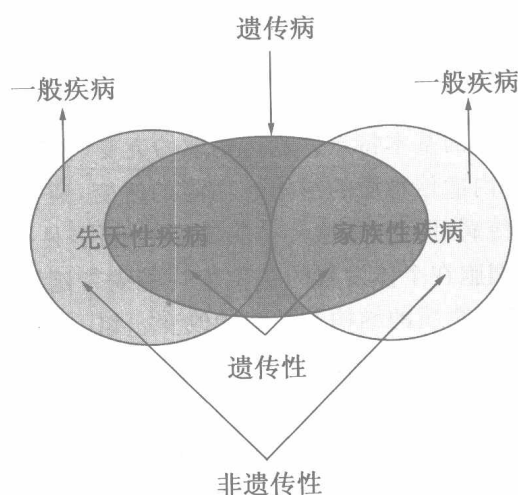


图 1-2 遗传性疾病与先天性疾病和家族性疾病之间关系图

第三节 遗传病的类型

根据疾病发生的分子基础,一般将遗传病分为 5 大类:即染色体病(chromosome disorder)、单基因病(single-gene disorder)、多基因病(polygenic disorder)、线粒体基因病(mitochondrial genetic disorder)和体细胞遗传病(somatic cell genetic disorder)。

● 一、染色体病

人的体细胞中有 23 对染色体,其中 1~22 对为常染色体,X 和 Y 为一对性染色体。染色体是基因的载体,人类基因组约有 3~4 万个基因,因此每条染色体上都载有许多的基因。染色体病是由于染色体数目或结构异常而发生的疾病,分为常染色体病和性染色体病。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。

● 二、单基因病

指起源于单一(对)基因突变的疾病。新突变所致的患者可无家族史。根据突变基因所在的染色体和基因性质的不同,而区分为下列不同类型:

1. 常染色体显性遗传病(autosomal dominant disorder):致病基因位于 1~22 号常染色体上,基因性质是显性的,杂合状态下即可发病。致病基因可以是生殖细胞发生突变而新产生,也可以是由双亲任何一方遗传而来的。此种患者子女发病的概率相同,均为 $1/2$ 。此种患者的异常性状表达程度可不尽相同。

2. 常染色体隐性遗传病(autosomal recessive disorder):致病基因位于 1~22 号常染色体上,基因性质是隐性的,即只有纯合子时才显示症状。此种遗传病父母双方均为致病基因携带者,故多见于近亲婚配者的子女。子代有 $1/4$ 的概率患病,子女患病概率均等。

3. X 连锁显性遗传病(X-linked dominant disorder):致病基因位于 X 染色体上,基因的性质是显性的,杂合状态就可发病。由于女性有 2 条 X 染色体,获得这一显性致病基因的概率高,故这类疾病女性发病率高,但病情较男性轻,男性患者为半合子患病,病情重,他的全部女儿都将患病。

4. X 连锁隐性遗传病(X-linked recessive disorder):致病基因在 X 染色体上,性质是隐性的,女性大多只是携带者,这类女性携带者与正常男性婚配,子代中的男性有 $1/2$ 的概率患病,女性不发病,但有 $1/2$ 的概率是携带者。男性患者与正常女性婚配,子代中男性正常,女性都是携带者。因此 X 连锁隐性遗传在患病系谱中常表现为女性携带,男性患病。男性的致病基因只能随着 X 染色体传给女儿,不能传给儿子,称为交叉遗传。

5. Y 连锁遗传(Y-linked disorder):致病基因位于 Y 染色体上,特点是男性传递给儿子,有致病基因即发病,女性不发病。

● 三、多基因病

多基因病是由 2 对以上微效基因共同作用造成的,无显性和隐性之分。每对基因作用较小,但有积累效应。在发病时还常受环境因素的影响,故也称多因子遗传(multifactorial inheritance)。这类疾病中遗传因素所起的作用程度不同,按其程度大小以百分率(%)来表示,称为遗传度。环境因素影响越大,遗传度越低。

● 四、线粒体基因病

由于线粒体 DNA(mtDNA)结构或功能异常所导致的疾病称为线粒体基因病。mtDNA 为母系遗传,不遵循孟德尔定律,具有阈值效应的特性。

● 五、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。因为是体细胞中遗传物质的改变,所以一般并不向后代传递。

第四节 遗传病对我国人群的影响

随着医药卫生的进步,急性传染病和流行病逐渐得到控制,遗传病对人类的影响变得越来越明显,遗传病的相对发病率正在增长。“控制人口数量,提高人口素质”是我国的基本国策。经过 20 多年的努力,我国在降低人口数量方面取得了巨大的成就。但出生人口素质的情况还不容乐观,生而不优的现象还比较严重。根据有关资料,我国每年有 20~30 万先天畸形儿出生,加上数月和数年后才能显现出缺陷的儿童,先天残疾儿童的总数实际每年可高达 80~120 万,约占每年出生人口总数的 4%~6%。1 岁以内的死因,先天畸形占首位;活婴中有遗传病者约占 24%。约 10% 的孕妇流产是因为染色体异常。3% 的儿童有智力发育不全,其中 4/5 为遗传病引起。同时,近些年来,由于职业危害因素对女工身体造成损害,导致出生缺陷儿多发的情况在一些地区已有上升的趋势。此外,我国人口居世界之首位,而总人口的 80% 是农民。在贫穷落后地区,还存在着许多旧观念:如近亲结婚,不愿只生一个孩子,生了遗传病患儿或先天畸形儿后寄希望于下一次、再下一次、无止境地生下去。

据统计,我国每年因神经管畸形(包括无脑儿、脊柱裂等)造成的直接经济损失超过 2 亿元,先天愚型的治疗费超过 20 亿元,先天性心脏病的治疗费高达 120 亿元。另外,出生缺陷不但引起死亡,而且大部分存活下来的出生缺陷儿如果没有死亡,则造成残疾,由此给家庭造成的心理负担和精神痛苦是无法用金钱来衡量的。而且人类遗传病的病种还在不断增长,有些严重危害人类健康的常见病诸如肿瘤、糖尿病、动脉粥样硬化、冠心病、高血压病、精神分裂症等已证明与遗传因素有关。过去有些不明原因的疾病,现已确证为遗传病。

所以学好医学遗传学知识,并将其应用于临床,降低出生缺陷,提高人口素质是每个医药工作者不可推卸的重任。

第五节 遗传病研究的发展概况

遗传的概念至少可追溯到古希腊时代,当时人们就已认识到某些疾病可能在家庭中传递。在古犹太教的法典中就有对“易出血者”的某些男性家属免除割礼的规定,提示对血友病的遗传规律有了初步认识。18 世纪中叶,人们开始比较系统地研究人类的一些异常性状和疾病的遗传。Maupertuis 研究多指(趾)及皮肤和毛发缺乏色素者(白化病)的家系,指出这 2 种症状有各自不同的遗传方式。1859 年 Boedeker 首先确诊尿黑酸尿症,这是最早报道的先天性代谢病。

医学遗传学早期受孟德尔、摩尔根经典遗传学的指引,对遗传病的来源及传递方式作了朴实的描述。20 世纪初,随着染色体制备技术和观察方法的建立,人类细胞遗传学发展迅速。1923—1952 年,由于徐道觉等建立低渗制片技术、蒋有兴等使用秋水仙素获得了更多中期细胞分裂相后,证实人体细胞染色体数目为 46。然后相继发现先天愚型为 21 三体,Klinefelter 综合征为 47,XXY 以及 Turner 综合征为 45,X 等染色体改变,标志着临床遗传学的建立。以后又相继建立了染色体显带技术、高分辨显带技术,从而对染色体序号的确认、染色体结构上的微细变化及其对染色体疾病的认识都不断深入。染色体脆性部位与脆性 X 综合征的研究又开辟了细胞遗传学的新领域。荧光原位杂交(FISH)使细胞遗传学获得了新的应用方向。通过细胞遗传学与分子遗传学的结合,现在已能用显微切割(micro-dissection)的方法,切下染色体特定区带进行微克隆,进而认识某区带所含 DNA 顺序的结构和功能。

由于生物化学理论和实验手段的发展,生化遗传学也进展迅速。自尿黑酸尿症的研究之后,又证实糖原贮积病 I 型是由于葡萄糖-6-磷酸酶缺乏引起,并确认这类疾

病,现称为遗传性酶缺陷或遗传性酶病。另外,1949年 Pauling 在研究镰形细胞性贫血时发现电泳慢速的 HbS,提出蛋白质分子的遗传变异可引起分子病(molecular disease)。1956年他的同事 Ingram 证实 HbS 是由于球蛋白 β 链第 6 位单个氨基酸置换($\beta^{6\text{谷}\rightarrow\text{缬}}$)引起。现知免疫球蛋白、胶原蛋白、膜蛋白、凝血因子等遗传变异均可产生分子病。

我国医学遗传学的实验研究工作开始于 20 世纪 60 年代。1962 年项维、吴旻等首先报告了中国人的染色体组型,标志着我国人类细胞遗传学的开始。在生化遗传学方面,当时已对血红蛋白病和红细胞葡萄糖 6-磷酸脱氢酶(G6PD)缺乏症开展了实验性研究,标志着我国生化遗传学的萌芽。此后相当长的一段时间,我国医学遗传学停滞不前。直到 1979 年底我国召开了第一次人类和医学遗传学论文报告会,医学遗传学才得到迅猛发展。20 世纪 80 年代后期,我国处于前沿的细胞遗传学引进了先进的高分辨显带技术、显微切割及微克隆技术,向分子细胞遗传学领域迈进。生化遗传学大步跨入分子遗传学行列。近些年来,在分子代谢病、免疫遗传、癌基因和肿瘤抑制基因的研究、优生学、产前基因诊断,以及基因治疗等方面都取得可喜的成果。人类基因组计划(human genome project, HGP)自 1990 年正式启动以来,经过全球科学家的共同努力,已提前完成了分辨率为 0.2 cm 的遗传图和分辨率为 100 kb 的物理图,进入大规模测序阶段。我国的人类基因组研究于 1993 年启动,2000 年 6 月 26 日中国与其他担任人类基因组计划的 5 个国家宣布了各自承担的人类基因组工作草图的完成。目前我国的基因组计划已鉴定和分离了几个疾病相关基因,如陈竺领导的研究小组发现早期粒细胞白血病有 2 个融合基因;吴旻领导的研究小组用消减杂交法发现了食管癌相关的几个 DNA 片段;夏家辉等成功地克隆了定位于 11 号染色体的遗传性多发性外生性骨疣的致病基因;李璞领导的研究小组用 mRNA 差异显示法分析获得了肺癌转移相关基因的 4 个有意义的 cDNA 片段等。我们深信,我国的医学遗传学的发展必将迅速赶超世界先进水平。

思考题

1. 根据疾病发生的遗传基础所起作用大小的不同,大致将疾病分为几种情况?
2. 什么是遗传病? 遗传病一定是先天性疾病吗? 一定是家族性疾病吗? 一定具有垂直遗传的特征吗?
3. 根据遗传病发生的分子基础,可将其分为几种类型?