



普通高等教育“十一五”国家级规划教材

全国医学高等专科学校教材

医学遗传学

(第 2 版)

主编 张 涛
马爱民

北京大学医学出版社

普通高等教育“十一五”国家级规划教材
全国医学高等专科学校教材

医学遗传学

(第2版)

主 编 张 涛 马爱民

副主编 杨宏莉 刘金杰 吴白燕

主 审 柳家英

编 委 (以姓氏笔画为序)

马爱民 长春医学高等专科学校

刘金杰 哈尔滨医科大学大庆校区

杨宏莉 河北大学医学部

邹俊华 北京大学医学部

岳丽玲 齐齐哈尔医学院

赵则祥 菏泽医学专科学校

秦 荣 包头医学院

陶淑玲 菏泽医学专科学校

蒋 雪 河北大学医学部

楚玉荣 哈尔滨医科大学大庆校区

刘 卉 北京大学医学部

李秀梅 河北工程大学医学院

吴白燕 北京大学医学部

张 涛 北京大学医学部

单长民 滨州医学院

胡凤英 包头医学院

柳家英 北京大学医学部

梁红业 北京大学医学部

韩 玲 北京大学医学部

北京大学医学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

医学遗传学/张涛, 马爱民主编. —2 版. —北京: 北京大学医学出版社, 2008. 8

普通高等教育“十一五”国家级规划教材

ISBN 978-7-81116-468-8

I. 医… II. ①张… ②马… III. 医学遗传学—医学院校—教材 IV. R394

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2008) 第 065682 号

医学遗传学 (第 2 版)

主 编: 张 涛 马爱民

出版发行: 北京大学医学出版社 (电话: 010-82802230)

地 址: (100191) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

网 址: <http://www.pumpress.com.cn>

E - mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 北京瑞达方舟印务有限公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 张彩虹 责任校对: 杜 悦 责任印制: 郭桂兰

开 本: 787mm×1092mm 1/16 印张: 19 字数: 482 千字

版 次: 2008 年 8 月第 2 版 2008 年 8 月第 1 次印刷 印数: 1—8000 册

书 号: ISBN 978-7-81116-468-8

定 价: 27.80 元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

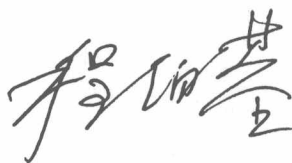
全国高等医学专科学校教材编审委员会序

教材建设是提高教学水平的一项重要任务。作为知识的载体，教材是学习专业知识的必备工具，亦是启迪思考的引导书。学校的领导和教师必须十分重视教材建设工作。

医学高等专科学校是为我国培养助理医师的学校，广大教师和学生希望能有一套适用这一层次医学教育的教材。过去用的医学专科教育的教材，不少是本科教材的“压缩版”，给教与学带来困难。为了解决专科教材建设中存在的这种问题，北京大学医学出版社（即原北京医科大学出版社）于1993年和2002年两次组织了北医的老师和华北地区医学专科学校的老师，经过研讨，编写了临床医学专业教材（第一版和第二版），并于2000年组织了护理专业的专科教材。十几年来，通过教学实践表明这两套教材具有较好的适用性，其中许多教材被评为教育部“十五”及“十一五”国家级规划教材。

为了进一步适应科学技术的发展和社会大众对医疗保健需求的提高，落实以人为本的科学发展观，提高专科医学教育的质量，2007年北京大学医学出版社决定在全国范围内组织有关学校的老师编写第三版临床医学专业和第二版护理专业教材。为此，成立了教材编审委员会，以推动教材建设的改革，进一步提高其适用性。本版教材本着“理论够用，结合实践，指导自学”的原则，力求语言流畅，叙述清晰，图文并茂，利于教学。同时参考了助理医师执业资格考试的要求，使教材内容更加符合未来职业实践的要求。

教材建设不只是编写，加强研讨同样十分重要。在北京大学医学出版社的支持下，教材编审委员会将认真组织好各科教材的研讨会，推动教学改革，提高教学质量。我们诚恳地希望使用本套教材的各校师生能适时地提出你们的建议和指正，使本套教材能与时俱进，为我国的医学专科教育做出贡献。



2007年12月

全国医学高等专科学校教材编审委员会

顾问 王德炳

主任委员 程伯基

副主任委员 (以姓氏笔画为序)

于信民 张培功 张湘富 线福华 章雅青

委员 (以姓氏笔画为序)

于信民	代亚丽	冯丽华	田 仁	刘 扬
刘丕峰	刘吉成	何旭辉	吴琪俊	张 琳
张振涛	张培功	张湘富	陈育民	周立社
武变瑛	线福华	袁聚祥	曹 凯	章雅青
程伯基				

11 31 年 2003

前 言

医学遗传学是现代医学领域中发展迅速的前沿学科之一。它已经渗透到基础医学、预防医学及临床各学科之中。在当今的医学教育中,医学遗传学已成为一门重要的医学必修课程。

10年前,北京大学医学部柳家英教授组织编写了高等医学专科教材《医学遗传学》及配套的《医学遗传学学习指导》。这两本书出版10年来,受到许多高等医学院校师生的欢迎,得到了广泛使用。

这10年间,医学遗传学的发展日新月异,许多知识、技术、理论不断更新。我们深切感到《医学遗传学》只有及时更新内容,才能跟上现代医学教育发展的步伐。国家“十一五”规划教材《医学遗传学》的申报成功,使我们有机会对原版教材进行修订,以适应现代医学教育改革的需要。

本教材的编写继承原版教材的宗旨和理念:坚持基本知识、基本理论和基本技能的培养原则,同时介绍医学遗传学的新进展,以开拓学生的思维。

本教材的内容编排力图做到简明易懂、易学好教。第一部分是医学遗传学基础,在原版教材修编的基础上,新增加了DNA损伤的修复、多基因病研究进展、线粒体病、生态遗传学、药物基因组学、肿瘤基因组解剖计划、医学遗传学研究新领域等章节。第二部分是医学遗传学实验,其中精选了一些涉及细胞、分子及群体等层面的医学遗传学实验。书后主要参考文献除列出了传统的参考书目外,还增加了一些生物医学网站,鼓励学生在知识的海洋里自由遨游。本教材还配有一本《医学遗传学学习指导》,以便于学生自学和自测,加深理解和巩固所学的医学遗传学理论和知识。

本教材除供医学高等专科学校各专业、医学成人教育大专及专升本的学生使用外,也可供医学本科学生和医学遗传学及相关专业的工作者作教材或参考书。

本教材是多所院校一线骨干教师辛勤劳动的结晶,在编写过程中得到原版主编柳家英教授的精心指导和北京大学医学出版社的大力支持,特此表示衷心感谢。

由于编者水平所限及编写过程匆忙,欠妥之处在所难免,真诚期待同行专家及师生们指正,以便我们更正和完善。

张 涛 于北京大学医学部

2008年3月

(811) 基因基础 章三第

(811) 遗传学基础 章一第

(811) 遗传学基础 章一第

(811) 遗传学基础 章一第

(811) 遗传学基础 章一第

(811) 遗传学基础 章一第

第一章 遗传学概论 (3)

第一节 遗传病概述 (3)

一、遗传病的概念 (3)

二、遗传病的特征 (4)

三、遗传病的分类 (4)

第二节 医学遗传学及其研究领域

一、医学遗传学的萌芽 (5)

二、医学遗传学的发展简史 (6)

一、医学遗传学的萌芽 (7)

二、细胞遗传学的发展 (7)

三、生化遗传学的发展 (8)

四、分子遗传学的发展 (9)

五、临床遗传学的发展 (10)

第四节 医学遗传学的任务和展望

一、医学遗传学的任务和展望 (11)

第二章 遗传的分子基础 (13)

第一节 基因的概念 (13)

一、DNA 是遗传物质 (13)

二、DNA 的分子组成和结构 (13)

三、基因的概念与特性 (14)

第二节 基因的分类和结构 (15)

一、基因的分类 (15)

二、基因的分子结构 (15)

三、人类基因组 (18)

第三节 基因的功能 (20)

一、遗传信息的储存 (21)

二、基因复制 (21)

三、基因表达 (23)

四、基因表达的调控 (26)

第四节 基因突变 (29)

一、基因突变的概念 (29)

二、基因突变的特性 (29)

三、基因突变的机制 (30)

(88) 遗传学基础 章一第

(88) 遗传学基础 章一第

(88) 遗传学基础 章一第

(88) 遗传学基础 章一第

(88) 遗传学基础 章一第

(88) 遗传学基础 章一第

四、基因突变的表型效应 (32)

五、DNA 损伤的修复 (33)

第三章 遗传的细胞基础 (35)

第一节 染色质与染色体 (35)

一、染色质 (35)

二、人类染色体 (39)

第二节 细胞周期中的染色体行为

一、细胞周期 (54)

二、细胞分裂与染色体传递 (56)

三、生殖细胞的发生 (62)

四、人类的性染色体与性别决定

一、人类的性染色体与性别决定 (65)

二、人类的性染色体与性别决定 (65)

第四章 染色体畸变与染色体病 (66)

第一节 染色体畸变 (66)

一、染色体畸变发生的原因 (66)

二、染色体数目异常及其产生机制

一、染色体数目异常及其产生机制 (67)

二、染色体数目异常及其产生机制 (67)

三、染色体结构畸变及其产生机制

一、染色体结构畸变及其产生机制 (70)

二、染色体病 (75)

一、常染色体病 (75)

二、性染色体病 (79)

第五章 单基因病 (82)

第一节 遗传的基本规律 (82)

一、分离定律 (82)

二、自由组合定律 (84)

三、连锁与互换定律 (85)

四、统计学原理在遗传分析中的

应用 (87)

第二节 单基因遗传的基本概念和

研究方法 (89)

一、基本概念 (89)

二、研究方法	(89)	第七章 多基因病	(118)
第三节 单基因病的遗传方式	(90)	第一节 多基因遗传	(118)
一、常染色体隐性遗传病	(91)	一、质量性状和数量性状	(118)
二、常染色体显性遗传病	(92)	二、多基因假说	(119)
三、X连锁隐性遗传病	(96)	三、多基因遗传的特点	(119)
四、X连锁显性遗传病	(98)	第二节 多基因病	(120)
五、Y连锁遗传病	(99)	一、易感性、易患性与发病阈值	(120)
第四节 两种单基因病的伴随遗传	(100)	二、遗传度	(122)
一、两种单基因病的自由组合传递	(100)	三、多基因病特点	(123)
二、两种单基因病的连锁与互换传递	(101)	四、多基因病发病风险的估计	(123)
第五节 影响单基因病发病的因素	(102)	第三节 多基因病的研究进展	(126)
一、表现度	(102)	一、精神分裂症	(126)
二、基因的多效性	(102)	二、哮喘	(126)
三、遗传异质性	(102)	第八章 群体遗传学	(128)
四、从性遗传和限性遗传	(103)	第一节 群体的遗传结构	(128)
五、遗传早现	(103)	一、群体	(128)
六、遗传印记	(103)	二、基因频率和基因型频率	(128)
第六节 单基因病再发风险的估计	(104)	第二节 遗传平衡定律及其应用	(129)
一、基因型确定者的后代发病风险的估计	(104)	一、遗传平衡定律	(129)
二、基因型不确定者的后代发病风险的估计	(105)	二、遗传平衡定律的应用	(130)
三、单基因病的数量分析	(109)	第三节 影响遗传平衡的因素	(133)
第六章 线粒体遗传病	(111)	一、突变对遗传平衡的影响	(133)
第一节 线粒体 DNA 的结构与遗传特性	(111)	二、选择对遗传平衡的影响	(134)
一、线粒体 DNA 的结构特点	(111)	三、遗传漂变、迁移对遗传平衡的影响	(135)
二、线粒体 DNA 的遗传特性	(112)	四、近亲婚配对遗传平衡的影响	(136)
第二节 线粒体基因突变与疾病	(113)	第四节 遗传负荷	(142)
一、线粒体基因突变类型	(113)	一、突变负荷	(142)
二、线粒体病	(114)	二、分离负荷	(142)
		第九章 分子病与遗传性酶病	(144)
		第一节 分子病	(144)
		一、血红蛋白病	(144)
		二、血浆蛋白病	(156)
		三、结构蛋白病	(156)
		四、受体蛋白病	(157)

第二节 遗传性酶病·····	(158)	(819)一、单克隆起源假说·····	(184)
(819)一、遗传性酶病的发病机制·····	(158)	(819)二、二次突变假说·····	(184)
(819)二、常见的遗传性酶病·····	(159)	(819)三、肿瘤的多步骤损伤学说·····	(185)
(819)三、遗传性酶病的类型·····	(162)	(819)第五节 肿瘤基因组解剖计划·····	(186)
第十章 药物遗传学·····	(165)	一、肿瘤基因索引·····	(186)
(819)第一节 药物代谢的遗传控制·····	(165)	(819)二、遗传破译启动计划·····	(186)
(819)第二节 药物反应的多样性及其		(819)三、肿瘤基因组解剖计划展望	
遗传基础·····	(166)	(819)·····	(187)
一、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症		第十二章 遗传病的诊断和治疗·····	(188)
·····	(166)	第一节 遗传病的诊断·····	(188)
二、异烟肼灭活·····	(168)	一、遗传病的临床诊断·····	(188)
(819)三、常见的遗传性药物不良反应		二、系谱分析·····	(189)
(819)·····	(168)	(819)三、细胞遗传学检查·····	(189)
(819)第三节 生态遗传学·····	(169)	四、生物化学检查·····	(190)
一、乙醇中毒·····	(169)	(819)五、基因诊断·····	(191)
(819)二、吸烟与肺癌·····	(170)	六、皮肤纹理分析·····	(195)
第四节 药物基因组学·····	(170)	(819)第二节 遗传病的治疗·····	(198)
一、遗传多态性与药物作用·····	(171)	一、手术治疗·····	(199)
二、药物基因组学的研究策略		(819)二、药物治疗·····	(199)
(819)·····	(171)	三、饮食治疗·····	(200)
第十一章 肿瘤遗传学·····	(173)	(819)四、基因治疗·····	(200)
(819)第一节 肿瘤发生的遗传因素·····	(173)	第十三章 遗传病的预防·····	(203)
(819)一、家族聚集现象·····	(173)	第一节 遗传病的普查·····	(203)
(819)二、遗传性恶性肿瘤·····	(173)	第二节 遗传筛查·····	(203)
(819)三、遗传性癌前病变·····	(174)	(819)一、新生儿筛查·····	(203)
(819)四、肿瘤的遗传易感性·····	(174)	二、携带者筛查·····	(204)
第二节 染色体异常与肿瘤·····	(175)	(819)第三节 遗传咨询·····	(204)
一、肿瘤染色体数目异常·····	(175)	一、遗传咨询概述·····	(205)
二、肿瘤染色体结构异常·····	(175)	二、遗传咨询的基本程序·····	(206)
三、染色体不稳定综合征与恶性		三、遗传咨询的实例·····	(208)
肿瘤·····	(176)	第四节 产前诊断·····	(209)
第三节 基因异常与肿瘤·····	(177)	一、产前诊断的对象·····	(209)
一、癌基因·····	(177)	二、产前诊断的常用技术·····	(209)
二、抑癌基因·····	(181)	第五节 婚育指导·····	(212)
三、癌基因与抑癌基因的相互作用		一、婚姻指导·····	(212)
·····	(183)	二、生育指导·····	(212)
四、肿瘤转移基因与肿瘤转移		三、辅助生殖·····	(213)
抑制基因·····	(183)	第十四章 医学遗传学研究新领域	
第四节 肿瘤发生的遗传学说·····	(184)	·····	(215)

第一节 人类基因组研究	(215)
一、人类基因组计划	(215)
二、人类基因组结构及图谱	(215)
三、后基因组时代	(216)
第二节 人类基因组单体型研究	(218)
一、人类基因组单体型计划	(218)
二、人类基因组单体型图	(218)

第二部分 医学遗传学实验

实验一 人类正常性状的遗传学分析	(227)
实验二 动物细胞减数分裂标本的制备与观察	(231)
实验三 人体外周血淋巴细胞培养与染色体标本制备	(235)
实验四 小鼠骨髓细胞染色体标本的制备和观察	(240)
实验五 性染色质标本的制作与观察	(243)
实验六 人类外周血淋巴细胞姐妹染色单体互换色差染色技术	(247)
实验七 人类染色体非显带核型分析	(250)
实验八 人类染色体 G 显带核型分析	(253)

三、人类基因组单体型研究在医学中的意义	(219)
第三节 表观遗传学	(219)
一、表观遗传学概述	(219)
二、表观遗传机制	(220)
三、表观遗传与疾病	(222)
四、表观遗传的生物学意义	(223)

实验九 人类皮纹分析	(257)
实验十 人类遗传病分析	(260)
实验十一 遗传咨询	(261)
实验十二 人类基因组 DNA 提取及鉴定	(265)
附录一 常用器材的清洗、包装和消毒	(270)
附录二 细胞培养液和常用试剂的配制	(272)
附录三 人类基因组 DNA 提取试剂的配制	(276)
附录四 实验分析报告	(281)
附录五 实验十一遗传咨询参考答案	(287)
主要参考文献	(292)

第一部分

医学遗传学基础

第一章 概论

医学遗传学 (medical genetics) 是医学与遗传学相互渗透和融合的一门边缘学科。它是现代医学的一个新领域。它研究人类疾病与遗传的关系, 主要是研究遗传病的发病机制、遗传规律、诊断、预防和治疗等, 目的是控制遗传病在家庭中的再发, 降低人群中遗传病的发生率, 防止遗传病的扩散, 提高人类的健康素质。

第一节 遗传病概述

一、遗传病的概念

遗传病 (hereditary disease, inherited disease, genetic disease) 是遗传物质改变所导致的疾病。细胞中的遗传物质主要存在于细胞核。此外, 少数遗传物质存在于细胞质中的线粒体内, 即线粒体 DNA (mtDNA)。不管是核内遗传物质 DNA 分子改变, 还是线粒体内 mtDNA 分子的改变, 均可引起遗传病。

生物体各种性状的表达都是遗传物质和生长发育过程的各种环境因素相互作用的结果。医学研究表明, 遗传因素和环境因素在人类各种疾病中所起的作用不同。根据其所起作用的大小, 可将疾病分为三种情况: ①环境因素起主导作用的疾病, 如中毒、外伤、营养性疾病等; ②遗传因素起主导作用的疾病, 如先天愚型等染色体病, 苯丙酮尿症、半乳糖血症等单基因病; ③遗传因素和环境因素共同起作用, 但各自比重在不同疾病中不同, 例如多基因病。据研究报道, 哮喘、精神分裂症等的遗传度为 80%, 表明遗传因素在这些疾病的发生中起重要作用, 环境因素作用较小。而先天性心脏病、消化性溃疡等遗传度为 30%~40%, 即遗传因素所起的作用较小, 环境因素作用较为重要 (图 1-1)。

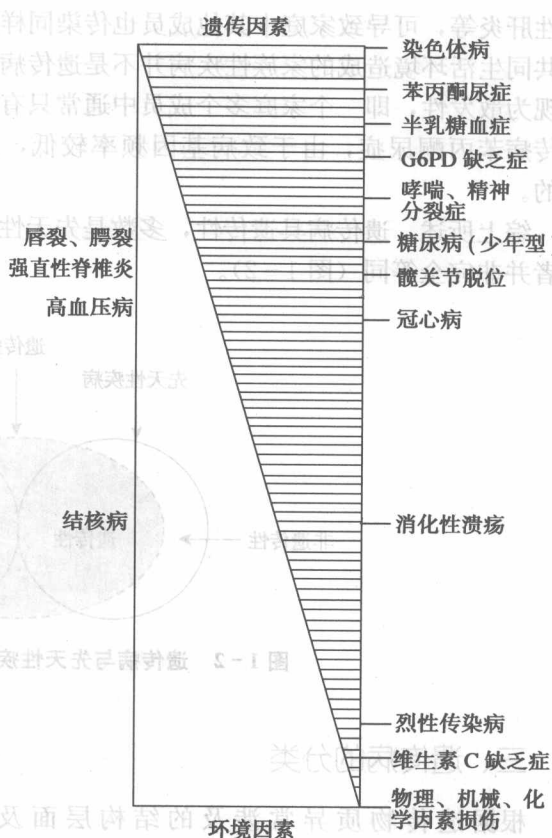


图 1-1 遗传因素和环境因素在疾病发生中的相互作用

二、遗传病的特征

1. 遗传性 大多数遗传病是生殖细胞或受精卵遗传物质的结构或数量异常所引起，表现为从亲代向子代传递的特点。但并非所有的遗传病在家系中都能表现垂直传递现象。例如，某些遗传病患者早年夭折或不能生育，某些遗传病是由于患者遗传物质新突变所造成等。此外，少数遗传病是体细胞内遗传物质改变所致，称为体细胞遗传病，这些疾病通常不传给后代，如大量放射线辐射可导致体细胞遗传物质损伤变化而引起肿瘤等。

2. 先天性 大多数遗传病是先天性疾病 (congenital disease)。后者指婴儿出生时即已发生的疾病或发育异常，例如白化病、苯丙酮尿症、血友病、唐氏综合征、多指、并指、唇裂、腭裂、脊柱裂等。但先天性疾病不等于遗传病，某些先天性疾病并非遗传物质改变所引起，而是胎儿发育过程中的环境因素所造成。例如母亲在妊娠早期（前3个月内）感染风疹病毒，可使胎儿患先天性心脏病或先天性白内障。此外，不少遗传病患者在出生时并无症状，需要发育到一定年龄才发病。例如，假性肥大型肌营养不良症在儿童期发病、遗传性舞蹈病 (Huntington 舞蹈病) 通常于青壮年 (25~45 岁) 发病。

3. 家族性 遗传病常表现为家族性疾病 (familial disease)。后者指某种疾病具有家族聚集现象，即在一个家庭或家族中多个成员患同一种疾病。显性遗传病的家族聚集现象尤为明显，但是家族性疾病并不都是遗传病。例如家庭中某一成员患传染病，如结核病或病毒性肝炎等，可导致家庭中其他成员也传染同样的疾病，但这种不涉及遗传物质改变，主要由共同生活环境造成的家族性疾病并不是遗传病。另一方面，某些遗传病特别是隐性遗传病表现为散发性，即一个家庭多个成员中通常只有一个人发病而无家族史。例如常染色体隐性遗传病苯丙酮尿症，由于致病基因频率较低，只有致病基因纯合时才发病，故常常是散发的。

综上所述，遗传病具遗传性，多数是先天性疾病，往往表现为家族性疾病，但它们与后者并非完全等同 (图 1-2)。

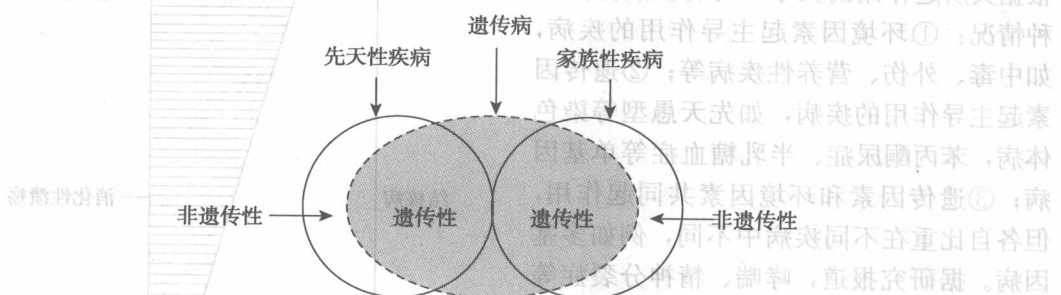


图 1-2 遗传病与先天性疾病和家族性疾病的关系

三、遗传病的分类

根据遗传物质异常涉及的结构层面及位置不同，可将遗传病分为染色体病 (chromosomal disease)、基因病 (genic disease)、体细胞遗传病 (somatic cell genetic

disease) 和线粒体遗传病 (mitochondrial genetic disease)。基因病又分为单基因病 (monogenic disease) 和多基因病 (polygenic disease)。

1. 染色体病 由于染色体结构或数目异常 (畸变) 导致的疾病, 称为染色体病。它们严重破坏了基因组的正常结构及平衡, 导致多种临床表现, 表现为染色体异常 (畸变) 综合征 (chromosome aberration syndrome)。目前世界上已鉴定的染色体病超过 100 种 (见第四章)。

2. 单基因病 单基因病是染色体上单个基因或一对等位基因发生突变所引起的疾病, 呈孟德尔式遗传。根据致病基因是显性还是隐性, 是位于常染色体还是 X 染色体或 Y 染色体, 可将单基因病分为常染色体连锁遗传病和性染色体连锁遗传病, 前者又分为常染色体显性遗传病和常染色体隐性遗传病, 后者又分为 X 连锁显性遗传病、X 连锁隐性遗传病和 Y 连锁遗传病。

据 McKusick 统计, 迄今, 已发现人类的单基因病及异常性状达 8000 种以上。多数单基因病的发病率低于 1/1000, 人群中有 4%~5% 的人受累于单基因病 (见第五章)。

3. 多基因病 由多对基因 (两对或两对以上) 与环境因素共同作用所致的疾病, 称为多基因病, 又称多因子病。多基因遗传病涉及的基因多, 环境因素的作用明显, 遗传机制复杂。目前已认识的多基因病超过 100 种。多基因病发生率较高, 一般高于 1/1000, 多为常见病, 人群中有 15%~20% 的人受累于某种多基因病 (见第七章)。

4. 线粒体遗传病 线粒体 DNA (mtDNA) 基因突变造成的疾病, 称为线粒体遗传病。线粒体遗传病的致病基因伴随线粒体传递, 不遵循孟德尔遗传方式。由于精子和卵子受精形成受精卵时, 只有极少量的精子细胞质参与, 故线粒体基因绝大多数由卵子传递给后代, 线粒体遗传病伴随线粒体传递, 呈母系遗传 (maternal inheritance) (见第六章)。

5. 体细胞遗传病 体细胞中遗传物质改变导致的疾病称为体细胞遗传病。例如肿瘤的发病涉及特定组织细胞中的染色体、癌基因和抑癌基因的变化, 所以肿瘤属于体细胞遗传病。因为该病是体细胞中的遗传物质改变, 所以这类遗传病一般不向后代垂直传递 (见第十一章)。

第二节 医学遗传学及其研究领域

医学遗传学是在人类遗传学研究的基础上, 应用遗传学理论和现代生物学研究技术, 结合现代医学而发展起来的。目前, 医学遗传学的研究已渗透到基础医学以及临床医学各学科。医学遗传学研究涉及分子、细胞、个体和群体等各个层面, 均取得了丰硕的成果。随着研究的不断深入, 迄今医学遗传学已派生出众多分支学科, 涉及多个研究领域。

1. 细胞遗传学 (cytogenetics) 主要研究细胞中染色体的结构和功能、行为规律及遗传机制。医学细胞遗传学则主要研究人类染色体的数目和结构异常即染色体畸变与疾病的关系。细胞遗传学与分子遗传学结合, 发展成为分子细胞遗传学 (molecular cytogenetics), 使染色体结构分析更加精密, 染色体上的基因定位更加准确, 有利于从基因水平揭示各种遗传病的本质。

2. 生化遗传学 (biochemical genetics) 应用生物化学的理论和研究方法研究遗传病中的遗传物质改变以及相应的蛋白质或酶的变化。医学生化遗传学主要研究基因突变导致的分子病

(molecular disease) 和遗传性酶病 (hereditary enzymopathy) 等。

3. 分子遗传学 (molecular genetics) 应用现代分子生物学理论和技术, 研究遗传和变异的分子机制。医学分子遗传学主要从 DNA 水平研究致病基因的结构、突变、表达和调控等, 为遗传病的基因诊断、基因治疗等提供新的策略和手段。

4. 群体遗传学 (population genetics) 研究群体的遗传结构及其演变规律。医学群体遗传学主要研究人类群体中各种遗传病的发病率、传递方式、致病基因频率、携带者频率、突变率等及其影响因素, 例如突变、选择、迁移、隔离、婚配方式等, 控制遗传病在人群中的流行。

5. 药物遗传学 (pharmacogenetics) 研究遗传因素对药物代谢的影响, 特别是异常药物反应的遗传基础, 为医师合理使用药物, 减少不良反应, 实施个体化治疗提供理论依据, 又称药理遗传学。

6. 免疫遗传学 (immunogenetics) 研究人类免疫现象的遗传和变异规律、免疫应答过程及免疫性疾病的遗传基础及机制, 为临床输血、器官移植、遗传性免疫缺陷等免疫相关疾病的治疗等提供理论基础。

7. 肿瘤遗传学 (cancer genetics) 研究肿瘤的发生、发展及转移的遗传基础, 为阐明肿瘤的发病机制提供科学依据。对肿瘤的诊断和防治均有重要意义。

8. 体细胞遗传学 (somatic cell genetics) 应用体外培养的体细胞进行遗传学研究。应用细胞培养技术、细胞融合技术以及细胞间遗传物质转移技术等, 研究基因的结构功能、基因定位、基因突变、细胞分化、个体发育、肿瘤发生、遗传病等, 在绘制人类基因图谱、制备单克隆抗体等方面起重要作用。

9. 毒理遗传学 (toxicogenetics) 研究环境因素对遗传物质的损伤效应及其毒理机制, 检测和研究致突变 (mutagenesis)、致癌变 (carcinogenesis) 及致畸变 (teratogenesis) 因素, 进而采取措施, 减免这些因素对人类的危害。

10. 临床遗传学 (clinical genetics) 临床遗传学是医学遗传学的重要组成部分, 是医学遗传学与遗传医学相融合的领域。其内容主要包括遗传病诊断、预防和治疗。

11. 遗传流行病学 (genetic epidemiology) 在群体遗传学基础上, 借助分子遗传学实验技术, 结合流行病学的研究理论和方法, 研究遗传相关疾病特别是慢性病、高发病、复杂病中的遗传因素与环境因素的相互作用, 阐明其发病机制。

12. 药物基因组学 (pharmacogenomics) 以药物效应及安全性为目标, 研究各种基因突变与药效及安全性的关系, 为药物设计及临床实现个体化治疗提供科学依据。

13. 疾病基因组学 (morbid genomics) 主要任务是分离和鉴定疾病的致病基因及相关基因, 研究其致病机制, 为遗传病的基因诊断、预防和治疗提供理论基础。

综上所述, 医学遗传学的研究领域是非常广泛的, 并且随着相关学科的交融和发展, 将不断派生出新的研究领域, 形成新的分支学科, 推动现代医学的发展。

第三节 医学遗传学的发展简史

医学遗传学是在现代遗传学理论的基础上逐渐发展起来的, 从 19 世纪初至今已有 200 多年的历史。

一、医学遗传学的萌芽

18世纪中叶,法国人 Moreau de Maupertuis 研究了多指(趾)及皮肤和毛发缺乏色素者(白化病)的家系,指出这两种症状有各自不同的遗传方式。1814年,Joeseef Adams 发表了《论临床所见疾病的遗传可能性》,其中涉及先天性疾病、家族性疾病和遗传性疾病之间的差别,遗传病与发病年龄、环境因素、近亲婚配之间的关系等有关遗传病的一些基本问题。

1865年,奥地利学者孟德尔(G. Mendel)根据他的豌豆杂交实验结果,发表了《植物杂交实验》论文,后来总结出孟德尔定律——分离定律和自由组合定律,推动了遗传学中各种生物学性状包括疾病的遗传分析,奠定了现代遗传学基础。

1903年,W. S. Sutton 和 T. Boveri 分别发现在生殖细胞形成和受精过程中,染色体行为与孟德尔所说的遗传因子行为相似,认为染色体是遗传物质载体,提出了“染色体遗传学说”。

1902—1908年,英国人 A. E. Garrod 研究了尿黑酸尿症、白化病、胱氨酸尿症和戊糖尿症,指出这些都是由于人体内缺乏某种代谢酶,造成某些代谢产物异常的结果。1909年出版了《先天性代谢缺陷一书》,首次提出了先天性代谢缺陷(inborn errors of metabolism)的概念。

1908年,G. H. Hardy 和 W. Weinberg 研究了人类群体中基因频率的变化,提出遗传平衡定律。这一定律是群体遗传学的基本理论。

1909年,瑞典人 H. Nilsson Ehle 提出数量性状遗传的多因子假设,认为多对基因的累加效应和环境因素的共同作用决定数量性状的表达与传递规律。同年,Johannsen 用“基因(gene)”这一名词,替代了孟德尔假定的遗传“因子”(factor),并提出基因型(genotype)和表现型(phenotype,简称表型)等遗传学概念。

1910年,美国遗传学家摩尔根(T. H. Morgan)及其学生们通过果蝇杂交实验,总结出基因的连锁与互换定律。1926年,他发表了《基因论》,创立了“基因学说”。遗传的染色体学说和基因学说是现代遗传学的理论核心。孟德尔和摩尔根总结出的遗传学三大定律构成了经典遗传学理论体系。这些研究和发现对医学遗传学的启蒙和实践起到了重要作用。

综上所述,18世纪中叶至20世纪初叶,人类对遗传病已有了初步的认识,在孟德尔、摩尔根经典遗传学理论的指引下,对不同的遗传病进行调查分类、描述及总结规律,开始出现了医学遗传学的萌芽。

二、细胞遗传学的发展

随着现代生物学和现代遗传学研究技术的蓬勃发展,医学遗传学的研究迅速兴起,人类细胞遗传学的研究不断取得进展,至20世纪80年代,取得了丰硕成果。

1952年,华裔学者徐道觉(T. C. Hsu)建立了细胞低渗制片技术。这一技术成为染色体研究的经典方法。1956年,华裔学者蒋有兴(J. H. Tjio)首先应用秋水仙素抑制纺锤丝和纺锤体的形成,使分裂细胞停止在分裂中期,这样可积累大量中期分裂相细胞,以便于染色体的观察分析。同年,蒋有兴和 A. Levan 通过实验确证了正常人类体细胞染色体数目为46条,开辟了人类染色体研究的新纪元。随后,染色体分析技术被迅速应用于临床。