

CHENGREN

GAODENG

JIAOYU

HULIXUE

ZHUANYE

JIAOCAI



成人高等教育护理学专业教材

总主编 赵 群 陈金宝

医学遗传学

YIXUE YICHUANXUE

主 编 李福才

副主编 富伟能

上海科学技术出版社



國立臺灣大學醫學院附設醫院

醫學部 醫學系 醫學博士學位課程

醫學遺傳學

GENETIC PATHOLOGY AND MEDICINE

主編 楊金生
副主編 楊金生

編者 楊金生

編者 楊金生

編者 楊金生

編者 楊金生

編者 楊金生

編者 楊金生

編者 楊金生

編者 楊金生

編者 楊金生

編者 楊金生

編者 楊金生

編者 楊金生

編者 楊金生

編者 楊金生

編者 楊金生

成人高等教育护理学专业教材

医学遗传学

Yixue Yichuanxue

主 编 李福才

副主编 富伟能

上海科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

医学遗传学 / 李福才主编. — 上海: 上海科学技术出版社, 2010.8

成人高等教育护理学专业教材

ISBN 978-7-5478-0416-2

I. ①医… II. ①李… III. ①医学遗传学-成人教育: 高等教育-教材 IV. ①R394

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2010) 第 145646 号

上海世纪出版股份有限公司 出版、发行
上海科学技术出版社

(上海钦州南路 71 号 邮政编码 200235)

新华书店上海发行所经销

常熟市华顺印刷有限公司印刷

开本 787×1092 1/16 印张 16.75

字数: 398 千字

2010 年 8 月第 1 版 2010 年 8 月第 1 次印刷

ISBN 978-7-5478-0416-2/R·138

定价: 34.00 元

本书如有缺页、错装或坏损等严重质量问题,
请向工厂联系调换

成人高等教育护理学专业教材

编写委员会

■ 主任委员 赵 群

■ 副主任委员 陈金宝

■ 委 员 (以姓氏笔画为序)

于爱鸣	王 健	王世伟	王丽宇	王艳梅
王爱平	方 瑾	田 静	朱闻溪	刘 宇
汤艳清	孙田杰	孙海涛	苏兰若	李 丹
李小寒	李红丽	李栢林	李福才	佟晓杰
邱雪杉	张 波	张喜轩	苑秀华	范 玲
罗恩杰	赵 斌	赵成海	施万英	徐甲芬
高丽红	曹 宇	翟效月	颜红炜	潘兴瑜
潘颖丽	魏敏杰			

■ 教材编写办公室

刘 强 刘伟韬

成人高等教育护理学专业教材

医学遗传学

编委会名单

■主 编 李福才

■副 主 编 富伟能

■编 者 (以姓氏笔画为序)

吕晶玉 刘 洪 李 岭

李福才 邱广蓉 富伟能

前言

编写说明

目 录

第一章 医学遗传学概论 / 1

第一节 医学遗传学的概述 / 1

第二节 遗传病的概念 / 2

第三节 遗传病的主要类型 / 2

第四节 认识疾病遗传基础的方法 / 3

一、群体普查法 / 3

二、系谱分析方法 / 3

三、双生子方法 / 3

四、染色体分析法 / 4

五、疾病组分分析 / 4

六、关联分析法 / 4

七、动物模型 / 4

第五节 医学遗传学科及发展简史 / 4

第六节 医学遗传学研究热点及医学生 学习医学遗传学的目的 / 7

一、医学遗传学研究热点 / 7

二、医学生学习医学遗传学的目的 / 7

第二章 遗传的细胞和分子基础 / 10

第一节 人类染色质和染色体 / 11

一、染色质 / 11

二、染色体 / 12

第二节 细胞分裂 / 13

一、有丝分裂 / 14

二、减数分裂 / 16

三、配子发生和受精 / 18

第三节 真核细胞基因组和基因 / 19

一、真核细胞基因组的结构 / 19

二、真核细胞基因的基本结构和功能 / 24

三、基因表达 / 24

第四节 基因突变和突变类型 / 26

一、基因突变 / 26

二、基因突变类型 / 26

第三章 单基因遗传病 / 32

第一节 遗传学基本定律 / 33

一、分离律 / 33

二、自由组合律 / 36

三、连锁与互换律 / 37

第二节 单基因病的遗传方式 / 39

一、系谱与系谱分析 / 40

二、常染色体显性遗传 / 40

三、常染色体隐性遗传 / 47

四、X连锁遗传 / 51

五、Y连锁遗传 / 53

第三节 两种单基因病的传递 / 54

一、两种单基因病的独立传递 / 54

二、两种单基因病的联合传递 / 55

第四节 线粒体遗传病 / 56

一、线粒体 DNA 结构特点与遗传 特征 / 56

二、常见线粒体遗传病 / 57

第四章 多基因遗传病 / 65

第一节 多基因遗传与数量性状 / 66

一、质量性状与数量性状 / 66

二、多基因遗传的特点 / 67

第二节 多基因遗传病的易患性与阈值模型 / 68

一、多基因遗传病的遗传基础 / 68

二、多基因遗传病的易患性阈值模型 / 69

三、遗传度 / 70

第三节 多基因遗传病的遗传特点与再发风险预测 / 71

一、多基因遗传病的遗传特点 / 71

二、多基因遗传病的再发风险预测 / 71

第四节 多基因遗传病研究策略 / 75

一、群体关联研究 / 75

二、家系连锁分析 / 75

三、其他研究方法 / 76

第五章 染色体病 / 79

第一节 染色体的研究方法 / 80

一、染色体的形态学与显带技术 / 80

二、细胞遗传学技术的进展 / 86

第二节 染色体的变异与多态性 / 88

一、概述 / 88

二、染色体长度的差异 / 89

三、随体 / 90

四、副缢痕 / 90

五、Q、G和C带的多态性 / 90

第三节 染色体畸变 / 91

一、染色体数目异常及产生机制 / 91

二、染色体结构畸变 / 94

第四节 染色体异常的危害 / 104

一、自然流产 / 104

二、出生缺陷 / 104

三、常染色体异常综合征 / 105

四、染色体微缺失(重复)综合征 / 111

五、遗传印记与染色体病 / 112

六、性染色体异常综合征 / 112

七、染色体病复发风险的估计 / 125

第六章 群体遗传学 / 130

第一节 Hardy-Weinberg 平衡定律及其应用 / 131

一、基因频率和基因型频率 / 131

二、Hardy-Weinberg 平衡定律 / 131

三、Hardy-Weinberg 平衡的应用 / 132

第二节 Hardy-Weinberg 平衡的影响因素 / 135

一、非随机婚配 / 135

二、选择 / 135

三、突变 / 136

四、小群体 / 136

五、基因流 / 137

第三节 近亲婚配 / 137

一、近婚系数 / 137

二、近亲婚配的危害 / 140

第四节 遗传负荷 / 141

第七章 分子病与遗传性代谢病 / 144

第一节 血红蛋白病 / 145

一、血红蛋白的分子结构和发育演变 / 145

二、血红蛋白病 / 148

第二节 遗传性代谢病 / 155

一、遗传性代谢缺陷产生机制 / 155

二、遗传性代谢病类型 / 156

第八章 肿瘤遗传学 / 171

第一节 肿瘤的细胞学基础 / 172

一、肿瘤染色体数目异常 / 172

二、肿瘤染色体结构异常 / 172

三、端粒和肿瘤发生 / 173

第二节 肿瘤的分子基础 / 173

一、癌基因 / 173

二、肿瘤抑制基因 / 179

第三节 肿瘤发生的遗传因素证据 / 183

一、肿瘤的遗传现象 / 183

二、遗传性肿瘤综合征 / 183

三、遗传性肿瘤 / 184

四、肿瘤的遗传易感性 / 184

第四节 肿瘤发生的遗传学说 / 185

一、单克隆起源学说 / 185

二、Knudson 假说 / 185

三、肿瘤发生的多阶段遗传事件学说 / 186

第五节 肿瘤的分子诊断和基因治疗 / 188

一、肿瘤的分子诊断 / 188

二、肿瘤的基因治疗 / 188

■ 第九章 分子生物学技术 / 192

第一节 重组 DNA 技术 / 193

一、重组 DNA 的两类重要酶 / 193

二、载体 / 196

三、DNA 克隆 / 200

第二节 基因文库 / 202

一、基因文库的建立 / 202

二、基因文库的筛查 / 203

第三节 分子杂交 / 203

一、探针 / 204

二、Southern 印迹杂交 / 207

三、Northern 印迹杂交 / 209

四、Western 印迹杂交 / 210

五、斑点杂交 / 211

六、等位基因特异性寡核苷酸杂交 / 211

第四节 聚合酶链反应 / 211

一、PCR 的原理及步骤 / 211

二、PCR 的应用 / 212

三、PCR 的优缺点 / 212

四、PCR 相关技术 / 213

第五节 DNA 测序 / 216

一、化学裂解法 / 216

二、双脱氧链末端终止法 / 217

三、DNA 自动测序 / 218

第六节 转基因动物 / 219

第七节 生物芯片 / 220

■ 第十章 遗传病的基因诊断和基因治疗 / 225

第一节 基因诊断 / 226

一、基因诊断概念及特征 / 226

二、基因诊断常用技术 / 227

三、基因诊断方法 / 228

第二节 基因治疗 / 233

一、基因治疗方法 / 233

二、基因治疗策略 / 234

三、基因治疗的程序 / 236

四、人类基因治疗的临床应用 / 241

五、基因治疗面临的问题与挑战 / 243

■ 参考答案 / 248

■ 参考文献 / 251

第一章

医学遗传学概论

导 学

内容及要求

本章主要介绍医学遗传学的概念、遗传病的概念、遗传病的主要类型、认识疾病遗传基础的方法、医学遗传学分科、发展简史、医学遗传学研究热点及学习医学遗传学的目的。重点掌握医学遗传学的概念、遗传病的概念、遗传病的主要类型；熟悉认识疾病遗传基础的方法、医学遗传学分科及发展简史；了解医学遗传学研究热点。

重点、难点

重点是医学遗传学的概念、遗传病的概念、遗传病的主要类型。难点是认识疾病遗传基础的方法、医学遗传学分科及发展简史。



- 医学遗传学的概述
- 遗传病的概念
- 遗传病的主要类型
- 认识疾病遗传基础的方法
- 医学遗传学分科及发展简史
- 医学遗传学研究热点及医学生学习医学遗传学的目的

第一节 医学遗传学的概述

自从生命在地球诞生以来,不适者消亡,适者生存。生物界任何一个物种都以一定的方式繁衍种族,主要通过遗传和变异。遗传(hereditary)是指子代和亲代之间,无论是在形态构造、生理功能的特点上都相似。而亲代和子代之间,子代个体间不会完全相同,总会有所差异,这种差异就是变异(variation)。遗传、变异是生物界普遍存在的生命现象,研究这种生命现象的科学——遗传学(genetics),是研究生物遗传、变异的规律及物质基础(DNA 或 RNA)的科学。由于研究的角度不同,产生许多分支学科:动物遗传学(animal genetics)、植物遗传学(plant genetics)、微生物遗传学(microorganism genetics)、人类遗传学(human genetics)等。各学科研究的侧重点不同,人类遗传学是研究涉及的重点,它广泛地探讨人类性状的遗传、变异的规律及物质基础,这里性状包括正常性状与异常性状。正常性状如耳垂是显性性状,异常性状如多指、并指为显性性状,白化病为隐性性状,这些异常性状是医学遗传学研究的侧重点。医学遗传学(medical genetics)是人类遗传学的主要组成部分,是医学与遗传学相结合的一门学科。主要研究人类(个体和群体)病理性状的遗传规律及物质基础,研究遗传病的形成机制、传递方式、诊断、治疗、再发风险及预防措施,从而降低遗传病的发生及在人群中的危害。

第二节 遗传病的概念

遗传病性疾病(genetic disease)简称遗传病,是指遗传物质发生突变所引起的疾病。其特点是:遗传物质发生突变;垂直传递;终身性。生殖细胞(或受精卵)突变遗传给后代;体细胞突变引起当代个体产生疾病,不传下一代,在体细胞间传递。

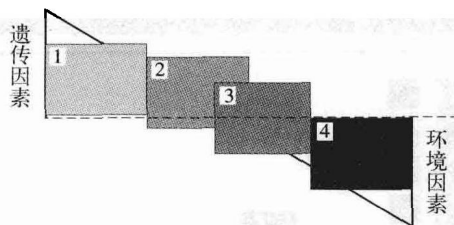


图 1-1 遗传因素与环境因素相互作用

1. 遗传病的发病因素 遗传病的发病既有遗传因素,又有环境因素,遗传因素提供了疾病产生的遗传背景,环境因素促使疾病表现出相应的症状和体征,两者作用的大小具体分析如下(图 1-1)。

(1) 遗传因素决定发病,遗传因素起主导作用。如:先天聋哑、血友病 A 等。

(2) 基本由遗传因素决定发病,环境因素起诱导作用。如:苯丙酮尿症是由于基因(PAH)突变导致苯丙氨酸羟化酶缺乏,这种个体高苯丙氨酸饮食可诱发疾病。

(3) 遗传因素和环境因素双重影响发病——多基因病,遗传度高,发病风险大。如:哮喘遗传度(率)高达 80%,遗传因素大,环境因素小;消化性溃疡遗传度(率)30%~40%,遗传因素小,环境因素大。

(4) 基本由环境因素决定,如外伤、人为因素。

2. 遗传病与先天性和家族性疾病的区别 在了解遗传病概念的基础上,要理解和区别遗传病与先天性疾病、遗传病与家族性疾病两对概念的含义。

(1) 遗传病与先天性疾病:先天性疾病(congenital disease)是指出生时即表现出来的疾病。大多数遗传病都是先天的,出生前致病基因已经表达,使个体表现出疾病体征。而某些疾病在出生时并不表现,当发育到一定年龄基因才表达,如成年型多囊肾病、脊髓小脑性共济失调一般在中年后才发病,因此不表现为先天性,但确实是遗传病。某些先天畸形,是由于一些致畸因素干扰胚胎发育,使某些器官发生异常,导致其结构或功能缺陷,产生先天畸形(congenital malformation)或出生缺陷(birth defect),出生时就表现出体征。如海豹肢畸形儿,为孕妇服用沙立度胺(反应停, Thalidomide)所致的畸形,是环境因素造成的,并非是遗传病。所以先天性疾病并不都是遗传病。

(2) 遗传病与家族性疾病:大多数遗传病具有家族性,而某些散发性疾病并没有体现家族性,但确属遗传病,如某些常染色体隐性遗传病通常不是家族性发病而是散发病例(sporadic case),仅有先证者发病。某些家族性疾病(familial disease),如在某些缺碘地区,甲状腺功能低下所致的呆小病就有发病的家族聚集,但是不能认为是遗传病。所以,家族性疾病并不都是遗传病。

第三节 遗传病的主要类型

从遗传学角度分类,遗传病包括以下几种。

1. 单基因病 涉及 1 对主基因(major gene)所导致的疾病称为单基因病。主要包括:常染色体显性遗传病(AD),如并指、多指症;常染色体隐性遗传病(AR),如先天聋哑;X 连锁显性遗传病(XD),如家族性低磷酸血症(抗维生素 D 佝偻病);X 连锁隐性遗传病(XR),如红绿色盲;Y 连锁遗传性状(病),外耳道多毛症;线粒体病,如 Leber 遗传性视神经病。

2. 多基因病 涉及多对(2 对以上)基因和环境共同作用所导致的疾病,所以又称为多因子病(multifactorial disease, MF)。如某些常见的畸形和疾病,唇裂、精神分裂症、高血压等。

3. 染色体病 染色体异常引起的疾病。人类有 2.0 万~2.5 万个基因分布在 1~22 号为常染色体和 X、Y 染色体,每条染色体上都存在数量不等的基因。染色体病是由于染色体数目或结构的改变,往往涉及许多基因,较为复杂,所以常表现为复杂的综合征(syndrome)。如染色体数目异常:常染色体数目异常——Down 综合征(唐氏综合征,曾称 21 三体综合征);性染色体数目异常——Turner 综合征等。染色体结构异常:常染色体结构异常——5 号染色体部分缺失,猫叫综合征;性染色体结构异常——脆性 X 染色体综合征等。

4. 体细胞遗传病 体细胞中遗传物质突变所引起的疾病,称为体细胞遗传病。如肿瘤等,由于染色体数目异常和结构畸变,癌基因激活和(或)抑癌基因的失活等。

5. 线粒体遗传病 如线粒体 DNA(mtDNA)突变、缺失(细胞核外基因组)等引起的 Leber 遗传性视神经病。

第四节 认识疾病遗传基础的方法

在遗传病的分析中,识别某些病因不明疾病的遗传基础,通常采用以下几种不同的方法。

一、群体普查法

应用一种或几种多效、简便、准确的方法,在某一人群中进行某种疾病或性状的普查。普查中特别注意该病发病的家族聚集性及是否有特定的发病年龄。

方法:采用个体分析、细胞遗传学及分子遗传学水平分析。

对象:特定人群家族聚集现象和一般群体(对照)。比较两者发病率,从而确定该病是否与遗传有关,如有关则有以下表现:①患者亲属发病率高于一般群体。②发病率表现为 I 级亲属>II 级亲属>III 级亲属>一般群体。

目的:①确定某种遗传病的发病率及基因频率。②筛查遗传病的预防和治疗对象——早期诊断。③筛查杂合子携带者。④探讨某种疾病的遗传基础。

为了排除同一家族成员的共同生活环境对该病发病的影响,通常采用比较血缘亲属(高)和非血缘亲属(低)的发病情况,观察组发病率高于对照组,可以初步认为该病发病有遗传基础。

二、系谱分析方法

确定某种或某些疾病有遗传基础,且有家族集聚现象,通常采用系谱分析方法。收集家族中各成员的发病情况后绘制系谱(pedigree),进行分析(详见第三章),区别是单基因病还是多基因病,确定遗传方式。

三、双生子方法

双生子包括:①一卵双生(monzygotic twins, MZ),受精卵第一次卵裂形成两个卵裂球,彼此分开各形成一个胚胎,所以两者遗传物质相同,性状相同。②二卵双生(dizygotic twins, DZ),两个卵子分别与精子受精,发育为两个胚胎,两者的遗传物质与一般的同胞一样。一卵双生子在不同环境中生长发育,可以研究不同环境对表现型的影响;二卵双生子在同一环境中生长发育,可以研究不同基因型的表现型效应。如果 MZ 的一致性远高于 DZ 的一致性,就表示这种疾病与遗传有关;如果两者差异不显著,则表明遗传对这种疾病的发病不起作用。一项研究表明,双生子中原发性癫痫 MZ 的一致性高达 60.1%,而 DZ 的一致性只有 9.4%(表 1-1)。可见原发性癫痫具有遗传基础。

表 1-1 双生子中原发性癫痫发病的一致性

双生子类型	对数	一致	不一致	一致率
MZ	69	42	27	60.1%
DZ	53	5	48	9.4%

在发病的一致性上,按照下列公式可求出遗传度(遗传率, h^2): $h^2 = (CMZ - CDZ) / (1 - CDZ) = (0.601 - 0.094) / (1 - 0.094) = 56\%$ 。CMZ 表示 MZ 的发病一致率,CDZ 表示 DZ 的发病一致率。

遗传度为 56%,说明原发性癫痫具有遗传基础,且在发病中起重要作用。

四、染色体分析法

应用细胞遗传学方法,制备常规 G 显带及高分辨 G 显带染色体或 FISH,对一些有多发畸形、异常体征和智力发育不全的个体或是孕早期有反复流产的妇女,或者怀疑有染色体改变个体进行染色体分析,经过核型分析确认是否有染色体异常而确认病因(详见第五章)。

五、疾病组分分析

对于某些发病机制不清的复杂疾病,要研究其遗传基础可采用疾病组分分析方法。即先将这种病分解为若干组分(环节),对各组分进行单独的遗传学研究,如能确定某些组分是受遗传控制的,则可以认为这种疾病是有遗传基础的。

例如:冠心病是一种具有复杂病因的疾病,高脂血症(高脂蛋白血症 II 型)是其组分之一。已知家族性高胆固醇血症是常染色体显性遗传,因此,可以认为冠心病是有遗传基础的。

六、关联分析法

关联(association)是指两种遗传上独立的性状非随机地同时出现,而且并非由连锁(linkage)所致。如果其中一种性状决定于某个基因座的等位基因,就可作为遗传标记(genetic marker)来检测另一种性状与之是否关联。如果确证有关联,则表明后一性状也有遗传基础。

例如:HLA-B8,位于 6p21.3,单基因决定的抗原作为遗传标记,检测另一种性状是否与之关联。HLA-B8 在正常人群中检出率为 1%,而在慢性活动性肝炎患者中的检出率是 20%。表明 HLA-B8 与慢性活动性肝炎之间有关联,即慢性活动性肝炎有遗传基础。

七、动物模型

动物模型(animal model)是遗传学研究非常重要的实验对象和材料。Mendel 以豌豆为实验材料提出了分离律、自由组合律。Morgan 以果蝇为实验材料提出了连锁互换定律。比较解剖学、实验胚胎学,为人类自身的研究提供了丰富的材料。然而,直接研究人类遗传病仍然受到某些限制,而动物模型为人类遗传病的研究提供了辅助手段。

动物模型有动物自发性遗传病模型、人工培养的遗传病模型。转基因动物,基因敲除、敲入培养出能够传代的动物模型,如:血友病犬、癫痫病鼠、溶血性贫血小鼠、高血压的大鼠、动脉粥样硬化的家鸽、十二指肠溃疡 N2B 株小鼠等,大大地丰富了人类遗传病研究辅助的手段。

第五节 医学遗传学分科及发展简史

随着现代科学的迅猛发展,新概念、新技术的不断引进,医学遗传学也从群体-个体-细胞-分子

水平不断地发展,同时向基础及临床许多学科渗透,进而形成了许多与之密切相关的其他遗传学分支。

1. 临床遗传学 临床遗传学(clinical genetics)是研究临床各种遗传病及产前诊断、预防、遗传咨询和治疗的学科。

例如,中国医科大学附属第一临床学院儿科李秀玲教授,临床上开展了 Down 综合征的细胞遗传学诊断及相应治疗;附属第二临床学院儿保科武盈玉教授开展了进行性假肥大性肌营养不良(DMD)、血友病及性别异常等的诊断与相应的治疗;基础医学院医学遗传学教研室金春莲教授,将科研成果应用到临床诊断进行性假肥大性肌营养不良(DMD)、血友病、性别异常,相继开展了 DMD、血友病、性别异常等的产前诊断,无创性产前基因诊断。医学遗传学的基础研究成果正在不断地转化为临床应用。上述的工作在国内其他院校及医院也相继开展。

2. 细胞遗传学 细胞遗传学(cytogenetic)是研究人类染色体的数目、结构异常(或畸变)、发生频率及与疾病关系的学科。

早在 1923 年,Painter 提出人的染色体数目是 $2n=48$,性染色体为 XX,XY,人们开始对染色体的数目结构有了初步的认识。1952 年,徐道觉(Hsu TC)偶然应用低渗处理细胞获得分散良好的染色体,并发现人的染色体数为 46 条,但未能肯定自己的发现,仍相信 Painter 的 $2n=48$ 的结论。1956 年,蒋有兴(Tjio JH)和 Levan A 证明人的体细胞染色体数为 46 条,这标志着人类细胞遗传学的开始。低渗处理技术的应用和外周血短期培养方法的建立,推进了人类染色体研究的进程。1866 年英国医生 Down 首次描述了先天愚型的临床症状,故称为 Down 综合征。1959 年 Lejune 首次发现 Down 综合征是由于细胞中多了一条 G 组染色体,即 21 三体所致。继之 Turner 于 1938 年首次描述了先天性卵巢发育不全症的临床症状,故称为 Turner 综合征;1959 年,Ford 首次证实该病是由于细胞中少了一条 X 染色体,核型为 45,X。1942 年 Klinefelter 首次描述了先天性睾丸发育不全症的临床症状,故称为 Klinefelter 综合征;1959 年,Jacob 首次确证该病是由于细胞中多了一条 X 染色体,核型为 47,XXY。这些都由于染色体异常而引起疾病,于是出现了染色体病(chromosome disease)这一术语。现已认识到 100 余种染色体异常综合征和 10 000 余种罕见的异常核型。

1960 年,在美国丹佛召开的一次国际会议,制定了人类染色体的命名体制,称为丹佛体制(Denver system)。从而染色体分析有了统一原则,染色体分析技术也不断发展,相继产生 Q 显带、常规 G 显带、高分辨 G 显带等。应用标记的 DNA 片段作探针,与中期染色体(间期细胞核)上的 DNA 进行“分子杂交”,可将特定 DNA 片段定位于某条染色体的一定区段,称为原位杂交(in situ hybridization, ISH),这使细胞水平的研究与分子水平衔接起来,从而产生了分子细胞遗传学(molecular cytogenetics)。

3. 体细胞遗传学 体细胞遗传学(somatic cell genetics)是以体细胞(体外培养的细胞)为对象进行遗传学研究的学科,研究基因突变、表达、细胞分化和肿瘤的发生等过程。体细胞遗传学发展比较迅速。

体细胞遗传学优越性在于:①体外培养迅速、大量繁殖、传代。②用时复苏,不用时冻存,长期保存。③进行人为的杂交,打破种属界限,进行不同种属、不同细胞的杂交。④可施加各种因素进行实验研究。

体细胞遗传学应用十分广泛,可用于:①体细胞杂交进行基因定位研究,如人细胞和鼠细胞杂交进行 TK 酶基因定位。②细胞杂交与单克隆抗体的制备。③细胞杂交与肿瘤抑制基因的研究,正常细胞与肿瘤细胞杂交,肿瘤细胞失去肿瘤特征。④基因转移研究。⑤克隆羊、牛、猴、鼠及猪的研究等。

4. 生化遗传学 1949 年,Pauling 研究镰状细胞贫血患者的血红蛋白(Hb),发现电泳后与正常人的 Hb 泳动速率(较慢)不同,推论其是分子结构改变所致,从而提出分子病的概念。随后,1956

年, Ingram 的工作证实了 HbS(镰状细胞血红蛋白)分子结构的改变是 β 链第 6 位 Aa 由谷 Aa $\rightarrow$ 缬 Aa 所致。1902 年, Garrod 研究尿黑酸尿症, 从患者的尿中分离出尿黑酸, 证实是由于代谢异常所致, 从而提出先天性代谢缺陷(inborn errors metablism)的概念。

在以上基础上建立和发展的生化遗传学(biochemical genetics)就是应用生化的方法研究遗传病的蛋白质、酶的变化以及核酸的相应改变与疾病的发生发展机制。

5. 分子遗传学 1944 年, Avery、McLeod 等以肺炎双球菌的转化实验证明遗传物质是 DNA, 奠定了分子遗传学(molecular genetics)的基础。1953 年, Watson 和 Crick 关于 DNA 双螺旋结构的阐明, 标志着分子遗传学的开始。1958 年, Crick 提出中心法则(central dogma)DNA $\rightarrow$ RNA $\rightarrow$ 蛋白质, 表述了遗传信息的传递原则。1961 年, Jacob 和 Monod 提出乳糖操纵子模型, 建立了基因调控的概念。1967 年, Khorana 等, 破译了全部遗传密码, 使人们对遗传物质有了全新的认识。1968 年, Arber 等限制性核酸内切酶的发现与应用, 推进了 DNA 重组技术的发展和运用。1977 年, Sanger 提出用双脱氧核苷酸 DNA 测序法进行 DNA 序列分析。1985 年, Mullis 提出体外扩增 DNA 片段方法即聚合酶链反应(PCR), 人工体外进行合成 DNA。

分子遗传学依据上述理论和技术, 研究基因的结构、突变、表达及调控, 阐明遗传病的分子机制, 为基因诊断、治疗提供手段。

6. 肿瘤遗传学 肿瘤遗传学(cancer genetics)是应用遗传学的基本原理、方法, 研究肿瘤发生发展的遗传基础的学科。遗传学家与肿瘤学家们从细胞遗传学、分子遗传学、免疫遗传学等不同角度探讨肿瘤的发生、发展, 阐明肿瘤发生机制, 为诊断、治疗以及预防提供依据。病毒癌基因(v-onc)、细胞癌基因(c-onc)及肿瘤抑制基因的发现与研究, 使人们对癌症的发生发展有了更深刻的认识。

7. 群体遗传学 1908 年 Hardy 和 1909 年 Weinberg 提出的遗传平衡定律, 是群体遗传学(population genetics)理论依据。群体遗传学以群体为研究对象, 研究群体中的遗传结构及变化规律, 如遗传病的种类、发病率、基因频率、携带者频率, 以控制遗传病在群体中的播散。

8. 免疫遗传学 免疫遗传学(immunogenetics)研究免疫反应的遗传基础与遗传控制、抗体多样性产生的遗传机制、补体的遗传基础等, 为控制免疫过程、阐明免疫缺陷病提供依据。

9. 药物遗传学 药物遗传学(pharmacogenetics)是药理学与遗传学相结合发展起来的边缘学科, 研究机体的遗传因素对药物代谢和药物反应的影响, 为指导医生用药的个体化原则提供理论根据。

10. 遗传毒理学 遗传毒理学(genetic toxicology)研究环境因素对遗传物质的损伤机制, 即诱变剂、致畸剂、致癌剂对遗传物质的损伤, 建立检测方法和手段。

11. 发育遗传学 发育遗传学(developmental genetics)研究胚胎发育过程中细胞的生长、分化、组织、器官形成的遗传机制和调控作用。

12. 行为遗传学 从低等生物到高等生物以至于人类的行为是什么决定的、如何决定是行为遗传学(behavior genetics)将要阐述的问题。20 世纪 60 年代, 人们倾向于行为是由环境决定的观点; 70 年代, 认为行为是遗传因素和环境因素共同作用的结果; 80 年代以后, 神经生物学、分子生物学的理论方法进展, 推动了行为遗传学的发展, 对行为提出科学、辩证的观点, 认为行为是神经元及其由神经元所构成的回路对外界刺激的综合性反应, 就不难看出遗传及环境与行为形成的辩证关系。

人们对人类病理行为的研究取得了很大进展, 定位和克隆了一些行为基因, 如害羞基因、癫痫发作基因、自杀基因、同性恋基因、酗酒基因等。

13. 表观遗传学 早在 1942 年, Waddington 就提出了 epigenetics 一词, 并指出表观遗传与遗传是相对的, 主要研究基因型和表型的关系。epigenetics 这一名词的中文译法有多种, 常见有译成“表观遗传学”“表现遗传学”“后成遗传学”“外因遗传学”“表遗传学”“外区遗传学”等。表观遗传学是研究不涉及 DNA 序列改变的基因表达和调控的可遗传变化, 或者说是研究从基因演绎为表型的过程