

# 医学遗传学

全国高等医学院校教材  
供基础、临床、法医、口腔、预防、影像、检验、  
麻醉医学类专业用

主编 梁素华

全国高等医学院校教材

供基础、临床、法医、口腔、预防、影像、检验、麻醉医学类专业用

# 医学遗传学

主 编 梁素华

副主编 霍正浩 张 彦

编 委(以姓氏笔画为序)

马志敏(大理学院) 王玉明(成都医学院)  
刘 云(川北医学院) 陈俊霞(重庆医科大学)  
陈元晓(昆明医学院) 张 军(重庆医科大学)  
张 彦(昆明医学院) 杨 明(贵阳医学院)  
杨小林(川北医学院) 杨俊宝(川北医学院)  
杨春蕾(四川大学) 郭风劲(重庆医科大学)  
赵 巍(宁夏医学院) 梁素华(川北医学院)  
焦海燕(宁夏医学院) 温小军(贵阳医学院)  
霍正浩(宁夏医学院)

人 民 卫 生 出 版 社

**图书在版编目(CIP)数据**

医学遗传学/梁素华主编. —北京: 人民卫生出版社,  
2006.12

ISBN 7-117-08256-9

I. 医... II. 梁... 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(2006)第 141134 号

---

**医学遗传学**

**主 编:** 梁素华

**出版发行:** 人民卫生出版社(中继线 010-67616688)

**地 址:** 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

**邮 编:** 100078

**网 址:** <http://www.pmph.com>

**E - mail:** pmph @ pmph.com

**购书热线:** 010-67605754 010-65264830

**印 刷:** 北京智力达印刷有限公司

**经 销:** 新华书店

**开 本:** 850×1168 1/16 **印张:** 16.75 **插页:** 6

**字 数:** 484 千字

**版 次:** 2006 年 12 月第 1 版 2006 年 12 月第 1 版第 1 次印刷

**标准书号:** ISBN 7-117-08256-9/R · 8257

**定 价:** 34.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

# 前言

---

医学遗传学既是生命科学领域中的前沿学科，也是基础医学与临床医学之间的桥梁学科。随着人类基因组计划的圆满完成及后基因组计划的实施，医学遗传学正在突飞猛进地向前发展。应用医学遗传学的原理研究人类遗传病的发生发展机制和传递规律，探讨疾病的诊断治疗方法和预防措施，为有效地防治遗传病的发生，维护人类健康，实现健康生殖，提高人口素质作贡献。这不仅是本世纪全球的主攻方向，而且也是我国要努力实现的一个重要目标。

但是，目前适合我国医学院校五年制不同专业使用的《医学遗传学》本科教材却不多。为了适应 21 世纪我国高等医学教育课程体系改革和发展的需要，为实现素质教育、创新性教育和个性化教育，培养高素质和宽口径医学人才的需要而计划编写了这本广泛适用于医学院校五年制本科不同专业使用的教材。

参加本书编写的有四川大学、重庆医科大学、宁夏医学院、昆明医学院、贵阳医学院、成都医学院、大理学院及川北医学院等 8 所院校。承担该书编写的同志，全部是长期从事医学遗传学教学和承担过相关教材编写任务的教师。他们不仅具有丰富的教学经验，熟悉教学规律，而且具有比较丰富的教材编写经验。

全书包括绪论、遗传的分子基础、遗传的细胞基础、单基因遗传病、多基因遗传病、线粒体遗传病、染色体病、分子病与先天性代谢缺陷病、群体遗传学、肿瘤遗传学、免疫遗传学、药物遗传学、辐射遗传学、发育遗传学、行为遗传学、遗传病的诊断、遗传病的治疗及遗传病的预防等 18 章。书中增加了与临床、人类健康、个体发育及人类行为等关系非常密切的辐射遗传学、行为遗传学及发育遗传学等内容，使该书的内容更加丰富完整。该书内容丰富新颖，语言流畅，具有较强的科学性和缜密的逻辑性。

尽管编委们思想活跃、作风严谨，为本书的编写付出了艰苦的努力，但由于主编的水平有限，书中难免存在一些不足之处，恳请广大读者和同行提出批评和修改意见。

该书的编写和出版得到了人民卫生出版社的大力支持，该书的审定稿工作得到了川北医学院和宁夏医学院党政领导的大力支持，在此表示衷心地感谢！

梁素华

2006 年 9 月

# 目 录

|                             |         |
|-----------------------------|---------|
| <b>第一章 绪论</b> .....         | (王玉明)1  |
| 第一节 医学遗传学的研究范围及其分科.....     | 1       |
| 第二节 医学遗传学的发展简史.....         | 2       |
| 一、遗传学的创立以及遗传病的早期研究.....     | 2       |
| 二、孟德尔式遗传性状以及单基因病的研究.....    | 3       |
| 三、染色体以及染色体病的研究.....         | 3       |
| 四、遗传学的发展以及遗传病研究的扩展.....     | 4       |
| 五、人类基因组计划的实施以及基因组医学的诞生..... | 5       |
| 第三节 遗传性疾病概述.....            | 5       |
| 一、遗传病的概念.....               | 5       |
| 二、遗传病的特点.....               | 6       |
| 三、遗传病的分类.....               | 6       |
| 第四节 医学遗传学在现代医学中的作用和地位.....  | 7       |
| 一、遗传病对人类健康的威胁日益突出.....      | 7       |
| 二、医学遗传学是未来医学的发展方向.....      | 8       |
| <b>第二章 遗传的分子基础</b> .....    | (梁素华)10 |
| 第一节 基因的概念 .....             | 10      |
| 第二节 人类基因组 .....             | 11      |
| 一、单一序列 .....                | 11      |
| 二、重复序列 .....                | 11      |
| 第三节 基因的结构与功能 .....          | 13      |
| 一、基因的结构 .....               | 13      |
| 二、基因的功能 .....               | 14      |
| 三、基因表达的调控 .....             | 18      |
| 第四节 基因突变 .....              | 21      |
| 一、基因突变的特性 .....             | 21      |
| 二、基因突变的诱因 .....             | 21      |
| 三、基因突变的机制 .....             | 22      |
| 四、基因突变的表型效应 .....           | 24      |
| 五、基因突变的修复 .....             | 25      |
| <b>第三章 遗传的细胞基础</b> .....    | (杨春蕾)28 |
| 第一节 染色质与染色体 .....           | 28      |
| 一、染色质的化学组成 .....            | 28      |

|                         |         |
|-------------------------|---------|
| 二、染色质的基本结构单位——核小体 ..... | 30      |
| 三、染色体的组装 .....          | 30      |
| 第二节 人类染色体 .....         | 31      |
| 一、人类染色体的形态结构 .....      | 31      |
| 二、人类正常的核型 .....         | 32      |
| 三、性染色质 .....            | 36      |
| 四、人类的性别决定机制 .....       | 38      |
| 第三节 减数分裂 .....          | 39      |
| 一、减数第一次分裂 .....         | 39      |
| 二、减数第二次分裂 .....         | 40      |
| 三、减数分裂的生物学意义 .....      | 40      |
| <b>第四章 单基因遗传病</b> ..... | (梁素华)42 |
| 第一节 单基因遗传病的遗传方式 .....   | 42      |
| 一、常染色体显性遗传 .....        | 42      |
| 二、常染色体隐性遗传 .....        | 44      |
| 三、X连锁显性遗传 .....         | 47      |
| 四、X连锁隐性遗传 .....         | 48      |
| 五、Y连锁遗传 .....           | 49      |
| 六、两种单基因性状的独立传递 .....    | 49      |
| 七、两种单基因性状的联合传递 .....    | 49      |
| 第二节 影响单基因遗传效应的因素 .....  | 50      |
| 一、遗传背景 .....            | 50      |
| 二、不规则显性 .....           | 50      |
| 三、外显率 .....             | 50      |
| 四、表现度 .....             | 51      |
| 五、延迟显性 .....            | 52      |
| 六、基因多效性 .....           | 52      |
| 七、遗传异质性 .....           | 52      |
| 八、基因组印记 .....           | 53      |
| 九、遗传早现 .....            | 53      |
| 十、限性遗传 .....            | 54      |
| 十一、从性遗传 .....           | 54      |
| 十二、X染色体失活 .....         | 54      |
| <b>第五章 多基因遗传病</b> ..... | (杨 明)56 |
| 第一节 多基因遗传的特点 .....      | 56      |
| 一、质量性状与数量性状 .....       | 56      |
| 二、多基因假说 .....           | 56      |
| 第二节 多基因遗传病的特征 .....     | 58      |
| 一、易患性和阈值 .....          | 58      |
| 二、遗传率 .....             | 58      |
| 三、多基因遗传病的遗传特点 .....     | 63      |

|                           |              |
|---------------------------|--------------|
| 四、多基因遗传病再发风险的估计 .....     | 64           |
| 第三节 多基因遗传病的研究策略 .....     | 66           |
| 一、连锁分析 .....              | 66           |
| 二、关联研究 .....              | 67           |
| 第六章 线粒体遗传病 .....          | (陈元晓)69      |
| 第一节 线粒体基因组 .....          | 69           |
| 一、线粒体基因组的结构特征 .....       | 69           |
| 二、线粒体基因组的遗传特征 .....       | 70           |
| 第二节 线粒体基因组突变与疾病 .....     | 73           |
| 一、线粒体基因组突变类型 .....        | 73           |
| 二、常见线粒体遗传病 .....          | 75           |
| 三、线粒体基因突变与衰老 .....        | 77           |
| 第三节 核 DNA 异常引起的线粒体病 ..... | 77           |
| 第七章 染色体病 .....            | (马志敏 梁素华)79  |
| 第一节 染色体畸变 .....           | 79           |
| 一、染色体畸变的诱因 .....          | 79           |
| 二、染色体畸变的类型 .....          | 80           |
| 第二节 染色体病 .....            | 89           |
| 一、常染色体病 .....             | 89           |
| 二、性染色体病 .....             | 91           |
| 第八章 分子病与先天性代谢缺陷病 .....    | (郭风劲 梁素华)97  |
| 第一节 分子病 .....             | 97           |
| 一、血红蛋白病 .....             | 97           |
| 二、血浆蛋白病 .....             | 103          |
| 三、受体蛋白病 .....             | 104          |
| 四、膜转运载体蛋白病 .....          | 105          |
| 五、遗传性胶原病 .....            | 105          |
| 六、蛋白质构象病 .....            | 106          |
| 第二节 先天性代谢缺陷病 .....        | 108          |
| 一、氨基酸代谢病 .....            | 109          |
| 二、糖代谢病 .....              | 110          |
| 三、嘌呤代谢病 .....             | 112          |
| 四、脂类代谢病 .....             | 113          |
| 第九章 群体遗传学 .....           | (张 军 梁素华)115 |
| 第一节 群体中的遗传平衡 .....        | 115          |
| 一、基因频率和基因型频率 .....        | 115          |
| 二、遗传平衡定律及其应用 .....        | 116          |
| 第二节 影响遗传平衡的因素 .....       | 118          |
| 一、突变 .....                | 118          |

|                                 |     |
|---------------------------------|-----|
| 二、选择                            | 119 |
| 三、近亲婚配                          | 121 |
| 四、迁移                            | 124 |
| 五、随机遗传漂变                        | 125 |
| 第三节 遗传负荷                        | 125 |
| 一、突变负荷                          | 125 |
| 二、分离负荷                          | 126 |
| 三、近亲婚配对遗传负荷的影响                  | 126 |
| 四、环境污染对遗传负荷的影响                  | 126 |
| 五、遗传负荷的估计                       | 126 |
| <b>第十章 肿瘤遗传学</b> (陈俊霞 梁素华)      | 128 |
| 第一节 肿瘤与遗传的关系                    | 128 |
| 一、癌家族与家族性癌                      | 128 |
| 二、遗传性肿瘤                         | 129 |
| 三、肿瘤的遗传易感性                      | 130 |
| 四、染色体异常与肿瘤                      | 131 |
| 第二节 肿瘤发生的分子机制                   | 134 |
| 一、基因突变与肿瘤                       | 134 |
| 二、肿瘤发生的遗传学说                     | 138 |
| <b>第十一章 免疫遗传学</b> (杨小林 杨俊宝 梁素华) | 141 |
| 第一节 抗原遗传                        | 141 |
| 一、红细胞抗原遗传                       | 141 |
| 二、白细胞抗原遗传                       | 145 |
| 三、组织不相容性                        | 148 |
| 第二节 抗体遗传                        | 150 |
| 一、抗体分子的基本结构                     | 150 |
| 二、抗体基因的结构                       | 150 |
| 三、抗体的多样性                        | 151 |
| <b>第十二章 药物遗传学</b> (温小军)         | 153 |
| 第一节 药物反应的遗传基础                   | 153 |
| 一、药物不良反应的遗传基础                   | 154 |
| 二、药物反应的遗传多态性                    | 159 |
| 第二节 毒物反应的遗传基础                   | 161 |
| 一、成人低乳糖酶症                       | 161 |
| 二、乙醇中毒                          | 161 |
| 三、吸烟与肺癌                         | 162 |
| 四、吸烟与慢性阻塞性肺疾病                   | 162 |
| 第三节 药物基因组学                      | 163 |
| 一、寻找药物相关基因                      | 163 |
| 二、基因芯片及蛋白质分析技术                  | 163 |

|                                   |          |
|-----------------------------------|----------|
| <b>第十三章 辐射遗传学</b> .....           | (刘 云)165 |
| <b>第一节 辐射剂量和单位</b> .....          | 165      |
| 一、照射量.....                        | 165      |
| 二、吸收剂量.....                       | 166      |
| 三、剂量当量.....                       | 166      |
| <b>第二节 人类的辐射环境</b> .....          | 166      |
| 一、天然辐射.....                       | 166      |
| 二、人工辐射.....                       | 167      |
| <b>第三节 辐射诱发的突变</b> .....          | 168      |
| 一、辐射诱发的基因突变.....                  | 168      |
| 二、辐射诱发的染色体畸变.....                 | 169      |
| <b>第四节 辐射的生物学效应</b> .....         | 171      |
| 一、辐射的躯体效应.....                    | 171      |
| 二、辐射的遗传效应.....                    | 172      |
| 三、辐射对人类的遗传危害.....                 | 172      |
| <b>第十四章 发育遗传学</b> .....           | (张 彦)174 |
| <b>第一节 发育遗传学的概念</b> .....         | 174      |
| <b>第二节 发育遗传学的研究内容</b> .....       | 174      |
| 一、受精卵发育的 mRNA 差异定位 .....          | 174      |
| 二、同源框基因.....                      | 176      |
| <b>第三节 发育调控机制与疾病</b> .....        | 178      |
| 一、甲基化修饰的基因表达控制与细胞异常增殖.....        | 178      |
| 二、细胞发育过程中的 DNA 重组与白血病的染色体易位 ..... | 182      |
| 三、胰腺发育基因与肝细胞转分化.....              | 186      |
| <b>第十五章 行为遗传学</b> .....           | (霍正浩)189 |
| <b>第一节 行为遗传学概述</b> .....          | 189      |
| 一、人类行为的遗传.....                    | 189      |
| 二、行为遗传的特点.....                    | 190      |
| 三、行为的遗传方式.....                    | 191      |
| 四、行为遗传学的研究方法.....                 | 192      |
| <b>第二节 人类行为遗传与疾病</b> .....        | 194      |
| 一、人类生理行为的遗传.....                  | 194      |
| 二、行为遗传与人类疾病.....                  | 197      |
| <b>第十六章 遗传病的诊断</b> .....          | (焦海燕)202 |
| <b>第一节 病史、症状和体征</b> .....         | 202      |
| 一、病史、症状和体征.....                   | 202      |
| 二、系谱分析.....                       | 203      |
| 三、皮肤纹理分析.....                     | 203      |

|                              |     |
|------------------------------|-----|
| 第二节 遗传病的实验诊断                 | 206 |
| 一、细胞遗传学检查                    | 206 |
| 二、生物化学检测                     | 207 |
| 第三节 基因诊断                     | 208 |
| 一、基因诊断技术                     | 209 |
| 二、基因诊断的基本方法                  | 211 |
| 三、遗传病的基因诊断举例                 | 212 |
| <b>第十七章 遗传病的治疗</b> (焦海燕)     | 215 |
| 第一节 手术治疗                     | 215 |
| 一、手术矫正                       | 215 |
| 二、组织器官移植                     | 216 |
| 第二节 药物治疗                     | 216 |
| 一、去其所余                       | 216 |
| 二、补其所缺                       | 217 |
| 三、酶疗法                        | 217 |
| 四、维生素疗法                      | 218 |
| 第三节 饮食治疗                     | 218 |
| 一、产前治疗                       | 218 |
| 二、现症治疗                       | 218 |
| 第四节 基因治疗                     | 218 |
| 一、基因治疗的策略                    | 219 |
| 二、基因治疗的方法                    | 219 |
| 三、基因治疗的临床应用                  | 221 |
| 四、基因治疗的问题与前景                 | 224 |
| <b>第十八章 遗传病的预防</b> (赵 巍 梁素华) | 226 |
| 第一节 遗传筛查                     | 226 |
| 一、新生儿筛查                      | 226 |
| 二、携带者筛查                      | 227 |
| 第二节 遗传咨询                     | 228 |
| 一、遗传咨询门诊和咨询医师                | 228 |
| 二、遗传咨询的类型和对象                 | 228 |
| 三、遗传咨询的程序                    | 229 |
| 四、遗传病再发风险的估计                 | 230 |
| 第三节 产前诊断                     | 235 |
| 一、羊膜穿刺术                      | 236 |
| 二、绒毛取样术                      | 236 |
| 三、B超扫描                       | 237 |
| 四、脐带穿刺术                      | 237 |
| 五、产前诊断的新进展                   | 237 |
| 第四节 优生学                      | 237 |
| 一、优生学及其发展简史                  | 238 |

|                 |     |
|-----------------|-----|
| 二、优生学研究的内容..... | 239 |
| 三、影响优生的因素.....  | 240 |
| 主要参考文献.....     | 242 |
| 汉英索引.....       | 246 |

# 第一章 ■■■■■■■■■■

## 绪 论

### 第一节 医学遗传学的研究范围及其分科

医学遗传学(medical genetics)是应用遗传学的理论和技术研究人类遗传病(human genetic disease)的科学。医学遗传学是遗传学的一个分支,是遗传学在医学领域的应用,是遗传学与医学相结合的产物。

医学遗传学的任务在于阐明各种遗传病的遗传规律和发病机制,并通过研究人类疾病的发生发展过程与遗传和环境因素的关系,为临床提供诊断、治疗和预防遗传病的科学根据及方法。医学遗传学从个体、细胞以及分子水平揭示遗传病的发病机理,探索遗传病的诊断和治疗方法;从家族和群体水平研究遗传病的预防策略,从而为维护人类健康,实现健康生殖(healthy birth),提高人口素质作贡献。

医学遗传学的研究对象是人类遗传病,遗传病是由于基因异常或其表达异常而引起的疾病。随着生命科学的发展以及研究手段的进步,人们所发现的遗传病病种日渐增多,对遗传病的认识也不断深入。现代医学研究表明,几乎所有的人类疾病都直接或间接地与基因有关,在这个意义上都可视为广义的“基因病”或“遗传病”。

对于遗传病的研究,不仅涉及生物化学、分子生物学、细胞生物学、生理学、胚胎学、微生物学、免疫学、病理学和药理学等学科,而且涉及遗传学的许多分支学科。这些学科的理论和技术与医学遗传学交织在一起,使得医学遗传学的研究内容和范围十分广泛。其中有些学科与医学遗传学广泛交叉重叠,彼此难以区分,但由于侧重点不同而又各具特色。例如,人类遗传学(human genetics)与医学遗传学都是以人作为研究对象,人类遗传学主要从人种和人类发展史的角度去研究人的遗传性状(character, trait),包括人体形态测量、人种的特征、人体形态结构以及生理功能上的差异等等;医学遗传学主要从医学的角度研究人类疾病与遗传的关系。换言之,前者主要研究人的正常性状,后者主要研究人的病理性状(异常性状)。当然,正常性状和病理性状是相对而言的,只有搞清楚正常性状的遗传规律,才能对病理性状进行鉴别。因此,人类遗传学的许多内容也是医学遗传学的重要组成部分。再如,医学遗传学与遗传医学(genetic medicine)或称临床遗传学(clinical genetics)都以人类遗传病作为研究对象,但前者侧重于遗传学,侧重于揭示各种遗传病的遗传规律、发病机制、诊断和防治措施;后者侧重于临床医学,侧重于为遗传病患者提供临床服务,包括咨询、筛查、随访、诊断、治疗及预防。

医学遗传学在形成发展过程中,逐渐形成了自己的学科体系,该体系主要包括以下分支学科:

细胞遗传学(cytogenetics) 研究人类染色体的结构、染色体异常(畸变)与疾病的关系。现已发现 300 余种染色体病,10 000 余种异常核型。

生化遗传学(biochemical genetics) 研究遗传病患者的蛋白质、酶以及核酸的改变。由此提

出分子病(molecular disease)和遗传性代谢病(genetic metabolic disease)的概念。

分子遗传学(molecular genetics) 研究遗传病患者的基因结构、表达及调控等方面的改变,为遗传病的基因诊断和治疗提供新的策略。

遗传流行病学(genetic epidemiology) 研究人群中遗传病的种类、发病率、遗传方式、基因频率、携带者频率以及影响其变化的因素(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。

药物遗传学(pharmacogenetics) 研究药物代谢、药物效应以及不同个体对药物反应的遗传差异,为指导临床个性化用药提供理论根据。

毒理遗传学(toxicological genetics) 研究环境因素(诱变剂、致畸剂、致癌剂)对遗传物质的损伤机制,建立检测这些环境因素的方法和评价手段。

免疫遗传学(immunogenetics) 研究抗原、抗体、补体以及免疫反应的遗传基础和调控机制,为阐明免疫缺陷病的发生机制,控制免疫过程提供依据。

体细胞遗传学(somatic cell genetics) 采用细胞培养技术建立细胞系(cell line),研究基因突变与细胞分化、肿瘤发生的关系。采用体细胞杂交技术用于制备单克隆抗体,定位疾病相关基因。

肿瘤遗传学(cancer genetics) 研究肿瘤发生的遗传基础,阐明癌基因与抑癌基因、肿瘤转移基因与肿瘤转移抑制基因、肿瘤发生及染色体改变的机制,对肿瘤的诊断、治疗及预防提供科学依据。

发育遗传学(developmental genetics) 研究个体发育过程中基因表达的时序及作用机制,阐明发育异常的分子基础。

行为遗传学(behavior genetics) 研究遗传因素在行为的形成和发展中的作用,阐明人类异常行为(如癫痫、躁狂抑郁病、精神分裂症、Alzheimer 病等)的遗传基础,为防治行为遗传病提供科学依据。

辐射遗传学(radiation genetics) 研究并评价电离辐射所引起的遗传效应,建立有效措施以保护人类免受辐射的损害。

以上这些分支学科分别从不同的侧面、不同的层次、利用不同的技术方法对人类遗传病及其相关问题进行研究,由此构成医学遗传学的完整体系。

## 第二节 医学遗传学的发展简史

### 一、遗传学的创立以及遗传病的早期研究

人类对遗传病的认识可以追溯到古希腊的 Hippocrates 时代,那时就已经注意到某些疾病可在家族中传递。1500年前,犹太教法典就有对“易出血”家族的幼儿免除割礼的规定;500年前,Talmud 就提到血友病的遗传。18世纪中期,Maupertuis 对多指和白化病作了家系调查。1859年,Boedeker 报道了尿黑酸尿病,这是最早报道的先天性代谢病。1865年,Galton 发表人类遗传研究的调查统计材料,提出用双生子法分析人类的遗传性状,认为一卵双生子具有相同的遗传结构,但在不同环境中生长可有不同的表现型。他把回归系数引入遗传学研究,借以估计亲属间的相似程度,这为人类遗传学的研究奠定了基础。Galton 还是优生学(eugenics)的创始人。

虽然早期人们对遗传问题有了一些认识,但是在 Mendel 之前谁也不能正确解释遗传的机制。尽管人们对于“种瓜得瓜、种豆得豆”之类的遗传现象早已司空见惯,尽管有不少人对遗传的原因进行过种种猜测,但可惜都没有猜中谜底。Mendel 第一个揭开了遗传的奥秘,他设想生物体内存在各种遗传因子(即基因),不仅能决定性状,而且能世代相传。为了验证这一思想,

Mendel 进行了长达 8 年的豌豆杂交实验。虽然遗传因子“看不见、摸不着”，但通过遗传性状的外在表现可以间接探知遗传因子的存在。Mendel 成功地用遗传因子的分离和自由组合解释了豌豆杂交实验的结果，并总结为遗传因子传递的两条基本规律，由此形成“颗粒式遗传理论”。按照这一理论，遗传因子是一种颗粒式的物质实体，具有相对独立性，这与传统的“融合式遗传”和“获得性遗传”观点截然相反。Mendel 的论文《植物杂交实验》于 1866 年发表在布隆博物学会的刊物上，但由于历史的局限并没有受到应有的重视，这是 Mendel 早就预料到的：“我所取得的结果很难同我们当代的科学知识相容，如预期的那样，我遇到了分歧意见，我曾试图启发人们作一些对照试验，但就我所知，却无人去重复此试验。”值得庆幸的是，35 年后(1900 年)Mendel 的论文终于被重新发现，自此，遗传学以及遗传病的研究才真正步入科学的轨道。

## 二、孟德尔式遗传性状以及单基因病的研究

Mendel 学说同样适用于人类某些性状和疾病的分析。1899 年，Garrod 发表了关于尿黑酸尿症的论文，1908 年出版《先天性代谢缺陷》，指出尿黑酸尿症、白化病、胱氨酸尿病、戊糖糖尿病等属于隐性遗传，并认为这些病是由于催化某一代谢步骤的酶活力降低或丧失，导致代谢产物积累所致，由此开创了先天性代谢缺陷病研究的历史。1903 年，Farabee 证实短指(趾)为显性性状，这是第一例报道的人类显性遗传病。

早在 1900 年，Landsteiner 就发现了人类的 ABO 血型系统，但直到 1924 年 Bernstein 才证明 ABO 血型受一组复等位基因控制，由此奠定了免疫遗传学的基础。

1914 年，Adams 发表《论临床所见疾病的遗传可能性》，讨论了先天性疾病和家族性疾病与遗传病的差别；年龄、环境因素以及近亲结婚与遗传病的关系等问题，为医学遗传学的建立奠定了基础。

1949 年，Pauling 等在研究镰形细胞贫血症时发现患者的异常血红蛋白分子 HbS，提出分子病(molecular disease)的概念。

1952 年，Cori 证实糖原贮积病 I 型是由于葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)缺陷所致。1953 年，Jervis 证实苯丙酮尿症是由于苯丙氨酸羟化酶(PAH)缺陷所致；Bickel 等采取控制新生儿苯丙氨酸摄入的方法取得了控制苯丙酮尿症发展的良好效果，开创了防治遗传病的历史。

1954 年，Ingram 创立“指纹法”，查明 HbS $\beta$  链第 6 位氨基酸是缬氨酸而不是正常的谷氨酸，由此展开了对血红蛋白病的深入研究。

1966 年，Mckusick 出版《人类孟德尔遗传：人类基因和遗传病目录》，收录已知的人类单基因性状和遗传病共计 1 487 种，成为集医学遗传学研究之大成的权威著作。

## 三、染色体以及染色体病的研究

Mendel 提出遗传因子学说，但他并不知道遗传因子在哪里。1903 年，Sutton、Boveri 注意到遗传因子的行为与生殖细胞形成和受精过程中染色体的行为完全平行，于是两人分别提出遗传因子在染色体上的假说。从 1910 年起，Morgan 及其学生(Bridges、Sturtevant、Müller)通过十余年果蝇的杂交实验研究，发现了基因的连锁和互换规律，证实基因在染色体上。由于 Morgan 在染色体遗传学方面的突出贡献，在 1933 年获得诺贝尔奖，成为遗传学界获此殊荣的第一人。

染色体学说的建立标志着遗传学已经由形式遗传学进入细胞遗传学阶段。1953 年，徐道觉(T. C. Hsu)用低渗法处理分裂细胞，制备出分散良好的染色体标本。1956 年，Tjio 用秋水仙素处理分裂中期细胞，破坏纺锤丝以阻滞细胞进入后期，结果获得较多的中期细胞；同年，Tjio 和 Levan 确定人体细胞染色体数为 46。1960 年，Nowell 等用植物凝集素(PHA)刺激体外培养的人淋巴细胞，使其进入有丝分裂；同年，Moorhead 等建立人外周血体外培养和染色体制片技术。这些新技术的建立极大地促进了人类染色体以及染色体病的研究。

染色体病最早是由临床医生发现并以其姓氏命名,如 1866 年发现 Down 综合征,1938 年发现 Turner 综合征,1942 年发现 Klinefelter 综合征,但直到 1959 年才证实这些病是由于染色体数目异常所致(Lejeune 证实 Down 综合征为 21 三体型、Ford 证实 Turner 综合征的性染色体组成为 XO、Jacob 证实 Klinefelter 综合征的性染色体组成为 XXY)。

1960 年,美国费城的一个研究小组在慢性粒细胞性白血病(chronic myelogenous leukemia, CML)患者的细胞里发现了特定的染色体结构改变,这是第一例报道的与遗传病有关的标记染色体(Ph 染色体);同年召开的国际学术会议制定了人类染色体命名的丹佛体制(Denver system)。1961 年, Lyon 提出了女性一条 X 染色体在早期胚胎中随机失活的 Lyon 假说。

1969 年, Pardue 用放射性同位素标记的 DNA 片段作探针,与中期染色体上的 DNA 进行分子杂交,将特定 DNA 片段定位于某条染色体上的一定区段,建立原位杂交法(in situ hybridization, ISH)。1970 年, Caspersson 用氮芥芥嗪吡因(quinacrine mustard)处理细胞使染色体出现许多条荧光强弱不同的带纹(Q 显带),开辟了染色体显带的研究。1971 年, Seabright 建立用胰酶处理和 Giemsa 染色的显带方法(G 显带)。1975 年, Yunis 建立细胞同步化和高分辨显带的方法,使染色体分析达到了亚带水平,由此形成微细胞遗传学(microcytogenetics)。1986 年, Penkel 用荧光标记探针进行原位杂交,建立了荧光原位杂交法(fluorescence in situ hybridization, FISH),可准确检测染色体微小片段的改变和进行基因定位,并可直接检测间期细胞核,由此形成分子细胞遗传学(molecular cytogenetics)。1989 年, Ludecke 用显微切割(microdissection)获得染色体片段,经显微抽提 DNA 和扩增后进行微克隆,制成特异性探针池(probe pool),再用不同颜色的荧光染料标记,可用来进行染色体涂染(chromosome painting),直接检测染色体上 DNA 片段的变化,使细胞水平与分子水平的研究结合起来。20 世纪 60~80 年代,是人类染色体研究的黄金时期,由于新技术不断出现,大大提高了染色体分析的精确性,由此发现了不少新的染色体综合征。

#### 四、遗传学的发展以及遗传病研究的扩展

遗传学发展史就是一部基因研究史。继 Morgan 之后, Avery 等《对引起肺炎球菌转化的物质化学特性的研究》, Hershey 和 Chase 对《噬菌体生长过程中蛋白质和核酸各自功能》的研究,有力地证实了基因的化学本质是 DNA; Beadle 和 Tatum 通过《链孢霉生物化学反应的遗传控制》研究,提出“一个基因一个酶”的思想,从而将基因和遗传性状之间的复杂关系简化为基因和蛋白质的关系; Watson 和 Crick 研究《核酸的分子结构》,提出了 DNA 双螺旋结构模型,为阐明基因的结构和功能奠定了基础; Jacob 和 Monod 研究《蛋白质合成的遗传调节机制》,提出“操纵子学说”,阐明了原核生物基因表达的调控机制。这些经典性研究不仅使基因的物质性确证无疑,使基因概念本身不断完善,而且大大促进了遗传学的发展。

伴随着遗传学的发展,遗传病的研究领域也不断扩展。1954 年, Neel 和 Shull 提出流行病遗传学(epidemiologic genetics),认为应该充分估计遗传因素和环境因素在疾病流行中的作用以及相互作用。1959 年, Vogel 提出药物遗传学,认为药物反应存在遗传控制的代谢基础。1971 年, Brewer 提出生态遗传学(ecogenetics),认为对食物、药物和毒物的反应都必须从遗传基础加以认识。对遗传病的研究也由单基因病和染色体病扩展到多基因病、体细胞遗传病和线粒体病;由病因分析扩展到基因诊断和基因治疗。

1978 年, Kan 等利用 DNA 多态性与致病基因的关联性,成功地由胎儿羊水细胞 DNA 作出镰形细胞贫血症的产前诊断,首次将基因诊断应用于临床。

70 年代中期阐明癌基因(oncogene)和(或)肿瘤抑制基因(tumor suppressor gene)的突变是肿瘤发生的分子基础,确定肿瘤是一种体细胞遗传病。

1989 年, Orita 提出用 DNA 的单链构象多态(single strand conformation polymorphism, SSCP)

检测未知的点突变。

1990年, Anderson对腺苷脱氨酶(ADA)基因缺陷引起的严重复合型免疫缺陷症(SCID)患者进行了首例基因治疗(genethrapy),取得了令人鼓舞的疗效。Anderson借助反转录病毒载体将正常ADA基因导入患儿的T淋巴细胞,再回输给患儿,5年后患儿体内仍有10%的造血细胞呈ADA基因阳性。

## 五、人类基因组计划的实施以及基因组医学的诞生

1986年,美国科学家、诺贝尔奖获得者Renato Dulbecco指出要彻底解决肿瘤问题,必须对人的基因组进行全面测序。1990年,美国政府投资30亿美元,率先启动了“人类基因组计划”(human genome project,HGP),计划用15年时间(1990~2005),将人类基因组的全部DNA序列(约32亿bp)分析清楚。随后,不少国家政府纷纷资助成立了各自的国家级研究中心,一场基因组研究的竞争与合作由此展开。我国的HGP始于1994年,1998年相继成立了国家人类基因组南、北方研究中心,1999年正式加入“国际人类基因组测序联合体”(International Human Genome Sequencing Consortium,IHGSC),使其成员由美、英、法、德、日五国扩展为六国。2000年6月26日,人类基因组序列工作草图诞生。2001年2月15日国际人类基因组测序联合体发表了根据人类基因组94%序列草图作出的初步分析。2002年10月29日,由美、英、中、日、加五国参与的“国际单倍型图谱计划”宣布启动,计划用3年时间,花费1亿美元,加速识别所有疾病基因。2003年4月14日,以基因组作图、测序、定位为主要内容的HGP宣告提前完成,这部分成果被总结为结构基因组学(structural genomics);而以基因组的多样性,基因的功能、表达及其调控为主的功能基因组学(functional genomics)研究正在陆续展开。

当人类基因组计划还在进行过程中,科学家们就提出了“后基因组计划”,蛋白质组学(proteomics)是其重要内容。蛋白质组(proteome)一词取自蛋白质(protein)和基因组(genome)两个词,意指“一种基因组所表达的全套蛋白质”,即包括一种细胞乃至一种生物所表达的全部蛋白质。蛋白质组的研究有望为攻克众多疾病提供理论根据和解决途径。通过对正常个体和患病个体间的蛋白质组比较分析,可以找到某些“疾病特异性的蛋白质分子”,它们可成为新药设计的分子靶点,或者为疾病的早期诊断提供分子标志。

国际上蛋白质组研究进展十分迅速,不论基础理论还是技术方法,都在不断地进步和完善。多种细胞的蛋白质组数据库已经建立,相应的国际互联网站也不断出现。1996年,澳大利亚建立了世界上第一个蛋白质组研究中心(Australia Proteome Analysis Facility,APAF)。2001年4月,在美国成立了国际人类蛋白质组研究组织(Human Proteome Organization,HUPO),随后欧洲、亚太地区也成立了区域性蛋白质组研究组织,试图通过合作的方式,融合各方面的力量,完成人类蛋白质组计划(Human Proteome Project)。

2003年,为纪念DNA双螺旋结构发现50周年,600多位全球顶尖的科学家讨论后基因组的研究方向,提出将生命科学和临床医学结合起来,将人类基因组成果转化应用于临床。这一年被看作是基因组医学(genomic medicine)的誕生日。

## 第三节 遗传性疾病概述

### 一、遗传病的概念

遗传病(genetic disease)过去是指由于生殖细胞或受精卵里的遗传物质在数量、结构或功能上发生改变而导致的疾病,它可以在上下代之间按一定方式垂直传递,即具有遗传性。近年来,越来越多的常见病被证实与遗传因素有关,人们对于遗传病的认识也在发生变化,遗传病可以泛

指所有与遗传因素有关的疾病。

从环境与机体统一观点看,疾病是环境因素(外因)与机体(内因)相互作用而形成的一种特殊的生命过程,这个过程包括发生、发展及转归三个阶段。遗传因素是构成机体内因的主要方面,可以说任何疾病都是环境因素与遗传因素相互作用的结果。即使是完全由环境因素所导致的疾病(例如烧伤、烫伤等),其病程长短和修复难易程度也与个体的遗传基础有关。

## 二、遗传病的特点

### (一) 遗传性

遗传病具有遗传性,这是遗传病区别于其他疾病的突出特点。过去,我们将遗传性理解为某种性状在父母与子女之间进行垂直传递;现在应将此概念扩展到同一个体上下代细胞之间的垂直传递。例如肿瘤就属于这种情况,开始也许只有个别细胞发生多次基因突变,由此突变细胞分裂产生的后裔也都继承了这种突变,因此形成肿瘤。遗传性是相对的,我们在强调遗传性的同时,不能忽视环境因素的作用。前已述及,任何疾病都是环境因素与遗传因素相互作用的结果,但不同疾病的病因中遗传因素和环境因素所占的比重不同,因此遗传性也有强弱之分。

### (二) 家族性

遗传病具有家族性,因为同一家族的成员往往具有相似的遗传背景,他们继承相同致病基因的机会大一些。遗传病的家族性有很多例外情况,例如隐性遗传病通常只有散发病例(sporadic case)而不表现为家族性。相反,家族性疾病(familial disease)也可能是因为环境因素所致。例如,在缺碘地区甲状腺功能低下所致的痴呆病就有家族聚集现象。

### (三) 先天性

遗传病具有先天性,因为生殖细胞或受精卵里的遗传物质发生改变而导致的遗传病是与生俱来的。先天性也有狭义和广义之分,前者是指出生时是否发病,后者是指出生时是否带有致病基因。有些遗传病要到一定的年龄才发病,但是致病基因却是先天就有的,例如成年型多囊肾和脊髓小脑共济失调症一般在中年后才发病。有些环境因素也会导致先天性疾病(congenital disease),例如,一些致畸因素作用于胚胎使某些器官发生异常,产生先天畸形(congenital malformation)或出生缺陷(birth defect)。

### (四) 危害性

遗传病是因遗传物质改变所致,它伤及根本,用传统的医学方法只能修修补补,治标不治本,也不能减轻群体的遗传负荷(genetic load),因此遗传病对人类的危害十分显著。此外,有的遗传病具有传染性,例如朊蛋白病(prion protein diseases)就是一种既遗传又具传染性的疾病。朊蛋白(prion protein, PrP)是一种特殊的具有传染性的蛋白质,目前认为 PrP 基因突变会导致 PrP 的错误折叠,或通过使其他蛋白质错误折叠进而引起脑组织发生海绵状病变,最终导致脑功能紊乱;错误折叠的 PrP 又可以通过某些传播方式使正常蛋白质也发生错误折叠并致病。

## 三、遗传病的分类

人类遗传病的种类繁多,根据遗传物质改变的不同,一般将遗传病分为五大类型。

### (一) 单基因遗传病

主要涉及一对基因的遗传病称为单基因遗传病(single-gene disorders),该对基因称为主基因(major gene)。单基因病起因于基因突变,一对同源染色体可能一条带有突变基因,也可能两条都带有突变基因。单基因病通常呈现特征性的家系传递模式。单基因病又分五种:①常染色体显性遗传病;②常染色体隐性遗传病;③X连锁显性遗传病;④X连锁隐性遗传病;⑤Y连锁遗传病。一般单基因病比较罕见,各种单基因遗传病总的发病率约为3.5%,已知的病种约有7 000种。