

卫生部“十二五”规划教材

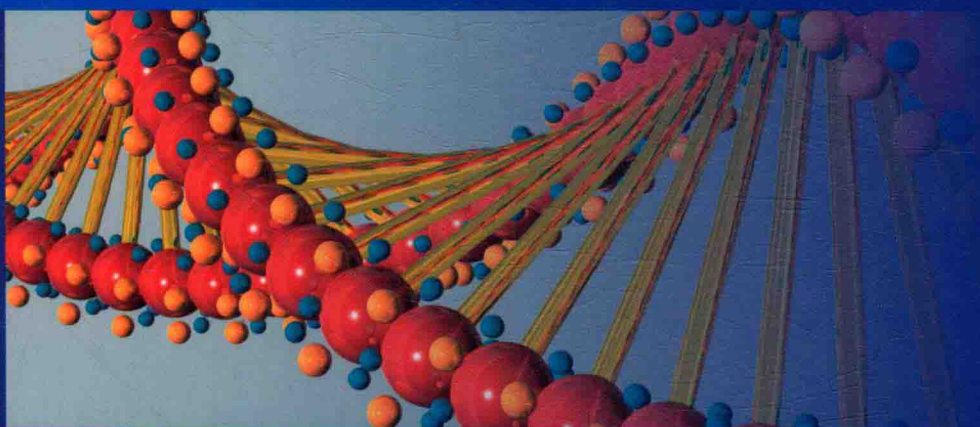
全国高等医药教材建设研究会规划教材

全国高等学校教材

供基础、临床、口腔、护理、预防、中西医、药学、检验、法医、麻醉及影像等专业使用

医学遗传学

第3版



主 编 梁素华 邓初夏（美）



人民卫生出版社

卫生部“十二五”规划教材

全国高等医药教材建设研究会规划教材

全国高等学校教材

供基础、临床、口腔、护理、预防、中西医、药学、检验、法医、
麻醉及影像等专业使用

医学遗传学

第3版

主 编 梁素华 邓初夏(美)

副主编 霍正浩 陈元晓

编 委 (按编写顺序排序)

邓初夏(National Institutes of Health, USA)

巴桑卓玛(西藏大学)

杨春蕾(四川大学)

许 勇(成都中医药大学)

陈元晓(昆明医科大学)

郭风劲(重庆医科大学)

蔡晓明(川北医学院)

罗 兰(昆明医科大学)

魏文祥(苏州大学)

魏会平(河北北方学院)

陈 辉(郑州大学)

梁素华(川北医学院)

冯 刚(川北医学院)

李 亚(成都医学院)

杨 明(贵阳医学院)

阿周存(大理学院)

李冬娜(海南医学院)

吴守伟(蚌埠医学院)

霍正浩(宁夏医科大学)

刘 云(川北医学院)

王 兰(成都医学院)

陈 林(第三军医大学)

编写秘书 杨俊宝 母 波

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

医学遗传学 / 梁素华等主编. —3 版. —北京: 人民卫生出版社, 2013.2

ISBN 978-7-117-16845-8

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

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2013) 第 004424 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数据库服务, 医学教育资源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

医学遗传学 第 3 版

主 编: 梁素华 邓初夏 (美)

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里19号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

010-59787586 010-59787592

印 刷: 潮河印业有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 23 插页: 1

字 数: 574千字

版 次: 2006年12月第1版 2014年1月第3版第10次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-16845-8/R·16846

定 价: 40.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

► 第3版前言

由中美两国遗传学领域的学者合作编写的卫生部“十一五”规划教材《医学遗传学》第2版出版后,被国内十几所医学院校选作本科生的《医学遗传学》课程教材,有的学校将该书作为硕士研究生和博士研究生入学考试参考书,深受各用书院校师生的欢迎。

今年3月,编委会在四川省南充市召开了第3版教材修订会,与会专家围绕第3版教材修订展开了热烈地讨论,一致认为第2版教材的框架体系科学合理,内容丰富新颖,逻辑性缜密,适用范围广。所以,第3版基本保留了第2版的框架,但在具体内容修改上力求去粗取精,与时俱进,同时合理借鉴国内外现有同类教材的优点。在绪论一章增加了诱导多能干细胞与人类遗传病以及医学遗传学和未来医学的发展方向。在遗传的分子基础一章增加了基因多态性。在遗传的细胞基础一章取消了全国科学技术名词审定委员会公布的“遗传学名词”与“细胞生物学名词”中观点相悖的染色体臂比相关内容,增加了配子发生。在人类基因组学与医学一章增加了代谢组学和宏基因组学以及新一代DNA测序技术和蛋白质谱技术在疾病研究中的应用。在分子病与先天性代谢缺陷病一章删除了对珠蛋白基因几种突变类型的解释。在肿瘤遗传学一章增加了肿瘤干细胞。在免疫遗传学一章增加了顺式AB血型,人HLA复合体基因分类参照医学免疫学。在药物遗传学一章补充了乳糖酶基因位点和遗传方式。在遗传病的诊断一章删除了皮肤纹理分析,增加了遗传病的基因诊断案例。在人类疾病的遗传小鼠模型一章增加了iPS技术、ZFN技术以及基因打靶技术在遗传病治疗中的应用。在每章中文小结后增加了与之对应的英文小结,便于学生对照学习。全书的英文小结均由美国国立健康研究院(NIH)遗传研究室主任邓初夏教授统一撰写和修改。书中的染色体显带核型采用川北医学院附属医院检验科遗传室开展的细胞遗传学检测病例核型。全书修订内容超过30%。

参加第3版编写的单位有美国NIH、四川大学、苏州大学、郑州大学、西藏大学、第三军医大学、宁夏医科大学、重庆医科大学、成都中医药大学、昆

明医科大学、贵阳医学院、海南医学院、河北北方学院、大理学院、成都医学院及川北医学院等17所院校。此外，部分第2版编者因各种原因未能参加第3版编写，但他们的部分观点仍被第3版采用，谨此致谢。

虽然编者对该书力求做到精益求精，但由于水平有限，或许还有错误和不足之处。希望使用本书的老师和同学们提出宝贵意见。

该书编写得到了川北医学院的大力支持，另外川北医学院检验系的蔡燕博士在显带核型图的提供上给予了很大帮助，在此表示衷心感谢！

梁素华

2012年9月

► 目 录

第一章 绪论	1
第一节 医学遗传学的研究内容	1
一、医学遗传学的概念	1
二、医学遗传学的研究领域	1
第二节 医学遗传学的发展简史	3
一、遗传学与遗传病的早期研究	3
二、单基因性状与单基因病的研究	4
三、染色体与染色体病的研究	4
四、遗传学与遗传病研究的扩展	5
五、人类基因组计划与基因组医学	6
六、动物模型与人类遗传病	7
七、诱导多能干细胞与人类遗传病	8
第三节 遗传病概述	8
一、遗传病的概念	8
二、遗传病的特点	8
三、遗传病的分类	9
第四节 医学遗传学在现代医学中的地位	10
第五节 医学遗传学和未来医学的发展方向	11
第二章 遗传的分子基础	14
第一节 基因概念的演变	14
第二节 人类基因组	15
一、单一序列	15
二、重复序列	15
第三节 基因的结构与功能	17
一、基因的结构	17
二、基因的功能	19
三、基因表达的调控	23
第四节 基因突变	26
一、基因突变的特性	27
二、基因突变的诱因	27
三、基因突变的分子机制	28

四、基因突变的生物学效应·····	30
五、基因损伤的修复·····	31
第三章 遗传的细胞基础·····	35
第一节 人类染色体·····	35
一、染色质与染色体·····	35
二、人类染色体的形态结构·····	37
三、人类的正常核型·····	39
四、性染色质·····	43
五、人类的性别决定机制·····	44
第二节 减数分裂·····	45
一、减数分裂过程·····	45
二、减数分裂的生物学意义·····	47
第三节 配子发生·····	47
一、精子发生·····	47
二、卵子发生·····	47
第四章 人类基因组学与医学·····	50
第一节 人类基因组计划·····	50
一、人类基因组计划的研究回顾·····	50
二、人类基因组计划的研究内容·····	51
三、人类基因组计划的研究成果·····	51
第二节 后基因组计划·····	52
一、功能基因组学·····	52
二、蛋白质组学·····	53
三、人类基因组多样性研究·····	54
四、表观遗传学·····	55
五、疾病基因组学·····	55
六、肿瘤基因组学·····	56
七、药物基因组学·····	56
八、代谢组学·····	57
九、宏基因组学·····	57
十、生物信息学·····	58
第三节 人类基因组学与医学的关系·····	60
一、疾病发病分子机制的阐明·····	60
二、疾病的基因诊断·····	60
三、疾病的基因治疗·····	60
四、药物的研发·····	60

第五章 单基因遗传病	62
第一节 单基因遗传病的遗传方式	62
一、常染色体显性遗传病	63
二、常染色体隐性遗传病	65
三、X连锁显性遗传病	68
四、X连锁隐性遗传病	69
五、Y连锁遗传	70
第二节 两种单基因性状的传递	71
一、两种单基因性状的独立传递	71
二、两种单基因性状的联合传递	72
第三节 影响单基因遗传效应的因素	72
一、遗传背景	72
二、不规则显性	73
三、延迟显性	74
四、基因多效性	74
五、遗传异质性	74
六、基因组印记	75
七、遗传早现	76
八、限性遗传	76
九、从性遗传	77
十、X染色体失活	77
第六章 多基因遗传病	79
第一节 多基因遗传的特点	79
一、质量性状与数量性状	79
二、多基因假说	79
第二节 多基因遗传病的特征	81
一、易患性和阈值	81
二、遗传率	82
三、多基因遗传病的遗传特点	89
四、多基因遗传病再发风险的估计	90
第三节 多基因遗传病的研究策略	92
一、连锁分析	93
二、关联研究	94
第七章 线粒体遗传病	96
第一节 线粒体基因组	96
一、线粒体基因组的结构特征	96
二、线粒体基因组的遗传特征	97
第二节 线粒体基因组突变与疾病	101

一、线粒体基因组突变类型	101
二、常见线粒体遗传病	103
三、线粒体基因突变与衰老	106
第三节 细胞核 DNA 异常引起的线粒体病	107
第八章 染色体病	109
第一节 染色体畸变	109
一、染色体畸变的诱因	109
二、染色体畸变的类型	110
第二节 染色体病	119
一、常染色体病	119
二、性染色体病	122
第九章 分子病与先天性代谢缺陷病	129
第一节 分子病	129
一、血红蛋白病	129
二、血浆蛋白病	135
三、受体蛋白病	136
四、膜转运载体蛋白病	137
五、胶原蛋白病	138
六、蛋白质构象病	139
第二节 先天性代谢缺陷病	141
一、氨基酸代谢病	141
二、糖代谢病	143
三、嘌呤代谢病	145
四、脂类代谢病	147
第十章 群体遗传学	149
第一节 群体的遗传平衡	149
一、基因频率和基因型频率	149
二、遗传平衡定律及其应用	150
第二节 影响遗传平衡的因素	152
一、突变	152
二、选择	153
三、近亲婚配	155
四、迁移	158
五、随机遗传漂变	158
第三节 遗传负荷	159
一、突变负荷	159
二、分离负荷	159

三、遗传负荷的估计	160
第十一章 肿瘤遗传学	162
第一节 肿瘤与遗传的关系	162
一、肿瘤的家族聚集现象	162
二、遗传性肿瘤	163
三、肿瘤的遗传易感性	164
四、染色体异常与肿瘤	165
第二节 肿瘤发生的分子机制	170
一、基因突变与肿瘤	170
二、肿瘤发生的遗传学说	176
第十二章 免疫遗传学	180
第一节 红细胞抗原遗传	180
一、ABO 血型系统	181
二、Rh 血型系统	183
三、新生儿溶血症	184
第二节 白细胞抗原遗传	184
一、HLA 复合体的结构	184
二、HLA 的遗传特点	186
三、HLA 与疾病关联	187
四、HLA 与器官移植	189
第三节 抗体遗传	190
一、抗体分子的结构	190
二、抗体基因的结构	191
三、抗体的多样性	192
第十三章 药物遗传学	195
第一节 药物反应的遗传基础	195
一、药物不良反应的遗传基础	196
二、药物反应的遗传多态性	201
第二节 毒物反应的遗传基础	203
一、乙醇中毒	203
二、吸烟与癌症	204
三、吸烟与慢性阻塞性肺疾病	205
四、成人低乳糖酶症	206
第十四章 发育遗传学	208
第一节 发育概述	208
一、发育的基本过程	208

二、发育遗传学概述	208
第二节 发育的调控机制	209
一、mRNA 差异表达	209
二、Hox 基因家族	210
三、性别决定基因	212
四、V(D)J 重组	215
第三节 发育缺陷	217
一、发育缺陷的遗传因素	217
二、发育缺陷的环境因素	217
三、发育缺陷的预防	218
第十五章 行为遗传学	220
第一节 行为遗传学概述	220
一、人类行为	220
二、行为遗传的特点	221
三、行为的遗传方式	222
四、行为遗传学的研究方法	223
第二节 人类行为遗传与疾病	225
一、人类行为的遗传	225
二、行为遗传与人类疾病	229
第十六章 表观遗传学	236
第一节 表观遗传学概述	236
第二节 表观遗传修饰机制	237
一、DNA 甲基化	237
二、非编码 RNA 调节	240
三、组蛋白修饰	243
第三节 表观遗传与医学	244
一、表观修饰异常与疾病	244
二、表观修饰异常与肿瘤	245
三、表观修饰异常与衰老	247
四、表观修饰与疾病治疗	248
第十七章 辐射遗传学	251
第一节 辐射剂量和单位	251
一、照射量	251
二、吸收剂量	252
三、剂量当量	252
第二节 人类的辐射环境	252
一、天然辐射	252

二、人工辐射	253
第三节 辐射诱发的突变	254
一、辐射诱发的基因突变	254
二、辐射诱发的染色体畸变	255
第四节 辐射的生物学效应	258
一、辐射的躯体效应	258
二、辐射的遗传效应	259
三、辐射对人类的遗传危害	259
第十八章 遗传病的诊断	263
第一节 临症诊断	263
一、病史、症状和体征	263
二、系谱分析	264
三、生物化学检测	265
第二节 细胞遗传学检查	266
一、染色体检查	266
二、性染色质检查	266
三、染色体原位杂交	266
第三节 基因诊断	267
一、基因诊断的策略	267
二、基因诊断的技术	268
三、遗传病的基因诊断举例	270
第十九章 遗传病的治疗	274
第一节 手术治疗	274
一、手术矫正	274
二、组织器官移植	275
第二节 药物治疗	275
一、出生前治疗	275
二、症状前治疗	275
三、现症治疗	275
第三节 饮食治疗	277
一、出生前治疗	277
二、现症治疗	277
第四节 基因治疗	278
一、基因治疗的策略	278
二、基因治疗的途径	279
三、基因治疗的方法	280
四、基因治疗的临床应用	281
五、基因治疗存在的问题	283

第二十章 遗传病的预防	285
第一节 遗传咨询	285
一、遗传咨询的类型	286
二、遗传咨询的程序	286
三、遗传病再发风险估计	287
第二节 遗传筛查	293
一、新生儿筛查	293
二、携带者筛查	294
第三节 产前诊断	295
一、产前诊断的对象	295
二、产前诊断的方法	295
第二十一章 遗传与优生	299
第一节 优生学概述	299
一、优生学的概念	299
二、优生学的发展简史	299
三、优生学的研究内容	301
四、优生学的任务	301
第二节 影响优生的因素	302
一、遗传因素	303
二、环境因素	303
三、营养因素	305
四、母体健康状况	305
第三节 遗传与出生缺陷	306
一、出生缺陷的概念及类型	306
二、出生缺陷的发生机制	307
三、出生缺陷的预防	308
第二十二章 人类疾病的遗传小鼠模型	311
第一节 遗传工程小鼠模型概述	311
第二节 遗传工程小鼠模型的建立	313
一、转基因小鼠模型的建立	313
二、常规基因敲除技术	314
三、条件性基因敲除技术	316
四、基因敲入技术	317
五、RNA 干扰技术	317
六、iPS 技术	318
七、ZFN 技术	318
八、大规模小鼠基因随机突变技术	318
九、遗传工程小鼠模型的应用及发展趋势	319

第三节 人类疾病遗传工程小鼠模型的应用举例.....	320
一、FGFRs 与人类骨骼系统遗传病	321
二、BRCA1 与家族性乳腺肿瘤	325
三、基因打靶技术在遗传病治疗中的应用	327
附：主要数据、资源库.....	329
主要参考文献.....	330
中英文名词对照索引.....	333

► 第一章 绪 论

第一节 医学遗传学的研究内容

一、医学遗传学的概念

医学遗传学 (medical genetics) 是应用遗传学的理论与方法, 研究遗传因素在人类疾病的发生、流行、诊断、治疗、预防和遗传咨询等中的作用机制及其规律的学科, 是遗传学与医学相结合的产物。医学遗传学从个体、细胞及分子水平揭示遗传病的发病机制, 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, 其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, 为临床遗传病的有效诊断、治疗和预防提供科学依据, 从而维护人类健康, 提高人口素质。

医学遗传学的研究对象是人类遗传病。对于遗传病的研究不仅涉及遗传学的许多分支学科, 而且也涉及生物化学、分子生物学、细胞生物学、生理学、胚胎学、微生物学、免疫学、病理学及药理学等学科。众多相关学科的基础理论和新技术方法与医学遗传学相互渗透交织, 有力地推动了医学遗传学的发展。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为研究对象, 但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 (genetic traits), 研究人类性状遗传变异的规律, 研究人类不同种族、不同民族间形态结构、生理功能上的差异; 而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。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, 才能有效鉴别病理性状。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, 医学遗传学与临床遗传学 (clinical genetics) 或遗传医学 (genetic medicine) 都以人类遗传病作为研究对象, 但医学遗传学侧重于从遗传学的角度揭示各种遗传病的遗传规律、发病机制、诊断和防治措施; 而临床遗传学则是应用遗传学的理论与方法, 从临床医学的角度为遗传病患者提供临床服务, 包括遗传咨询、遗传筛查、随访、诊断、治疗及预防等。

二、医学遗传学的研究领域

随着一些新技术和新方法的建立, 大大地促进了医学遗传学的发展, 逐渐形成了一系列的分支学科。这些学科利用不同的技术方法, 从不同的侧面和层次对人类遗传病以及相关问题进行研究, 由此构成了医学遗传学的完整体系。主要分支学科如下:

（一）细胞遗传学

细胞遗传学（cytogenetics）主要在细胞层次上进行遗传学研究，着重研究细胞中染色体的起源、组成、变化、行为和传递等机制及其生物学效应。研究人类染色体的结构、染色体畸变与疾病发生的关系。

（二）生化遗传学

生化遗传学（biochemical genetics）主要研究基因或基因组在细胞或机体代谢过程中的作用及其规律的学科。从分子水平上研究遗传病患者的蛋白质、酶以及核酸的改变。由此提出了分子病（molecular disease）和遗传性代谢病（genetic metabolic disease）的概念。

（三）分子遗传学

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

（四）药物遗传学

药物遗传学（pharmacogenetics）主要研究遗传因素对物种内不同个体的药物吸收、分布、代谢影响、药物效应的控制机制及其发生异常药物反应的分子基础。

（五）免疫遗传学

免疫遗传学（immunogenetics）主要研究遗传因素与生物有机体免疫系统之间的关系，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。

（六）肿瘤遗传学

肿瘤遗传学（cancer genetics）主要研究遗传因素在恶性肿瘤的发生、发展、易感、防治及预后中的作用的学科。通过研究肿瘤发生、发展的遗传基础，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，为临床肿瘤的诊断、治疗及预防提供科学依据。

（七）发育遗传学

发育遗传学（developmental genetics）主要研究生物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。

（八）行为遗传学

行为遗传学（behavioral genetics）主要研究遗传因素在行为的形成和发展中的作用，阐明人类异常行为或疾病的遗传基础，为防治行为遗传病提供科学依据。

（九）表观遗传学

表观遗传学（epigenetics）是研究生物体或细胞表观遗传变异的学科。即在不改变基因组 DNA 序列的情况下，通过对 DNA 和组蛋白的修饰作用，调节基因的功能，使基因的表达及功能诱导发生可遗传的改变。

（十）辐射遗传学

辐射遗传学（radiation genetics）主要研究电离辐射（如 X 射线、 γ 射线、 α 、 β 、质子等辐射）和非电离辐射（如紫外线）的遗传效应及其发生机制的学科。通过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。

（十一）群体遗传学

群体遗传学（population genetics）是研究群体的遗传结构及其变化规律的学科。它主要是应用数学和统计学的方法来研究群体中基因频率和基因型频率的变化以及两者间的关

系,研究突变、选择、近亲婚配、迁移及遗传漂变等对群体遗传结构的影响,研究人类致病基因在群体中的分布和变化规律。

(十二) 毒理遗传学

毒理遗传学 (toxicological genetics) 研究环境因素 (诱变剂、致畸剂、致癌剂) 对生殖细胞或体细胞中遗传物质的损伤机制及其毒理效应,建立检测这些环境因素的方法和评价手段。

(十三) 体细胞遗传学

体细胞遗传学 (somatic cell genetics) 采用体外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。

(十四) 遗传流行病学

遗传流行病学 (genetic epidemiology) 主要研究基因及其变异和环境因素相互作用与疾病发生、流行和控制之间的关系。

(十五) 临床遗传学

临床遗传学 (clinical genetics) 是从临床出发研究遗传因素与疾病的病变过程及其诊治关系的学科,是医学遗传学的临床应用。

第二节 医学遗传学的发展简史

一、遗传学与遗传病的早期研究

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,犹太法典 (Talmud) 有对“易出血”家族的幼儿免除割礼的规定。500 年前,Talmud 提到血友病的遗传。18 世纪中期,Maupertuis 对多指和白化病做了家系调查。1859 年 Boedeker 报道了黑尿病,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型。Galton 把回归系数引入遗传学的研究,借以估计亲属间的相似程度,为人类遗传学的研究奠定了基础。

虽然人们对于“种瓜得瓜、种豆得豆”之类的遗传现象早已司空见惯,也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。第一个揭开遗传奥秘的人是 Mendel,他设想生物体内存在各种遗传因子 (即基因),遗传因子不仅能决定性状,而且能世代相传。为了验证这一想法,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”,但是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,并总结出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《植物杂交实验》论文于 1866 年发表在布隆博物学会的刊物上,但由于历史的局限没有受到应有的重视。值得庆幸的是,34 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。