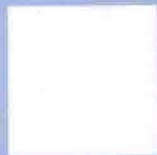
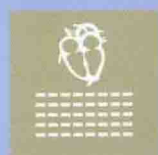




21世纪复旦大学研究生教学用书

遗传医学进展

主编 左 伋 刘晓宇



复旦大学出版社

www.fudanpress.com.cn



21世纪复旦大学研究生教学用书

遗传医学进展

■ 主 编 左 伋 刘晓宇

编 委 (以姓氏笔画为序)

左 伋 (复旦大学基础医学院)

刘 雯 (复旦大学基础医学院)

刘晓宇 (复旦大学上海医学院)

杨 玲 (复旦大学基础医学院)

杨宇杰 (复旦大学基础医学院)

杨保胜 (河南省新乡医学院)

宋晓冬 (山东省滨州医学院)

陈 莉 (复旦大学基础医学院)

陈 辉 (郑州大学基础医学院)

郭 锋 (复旦大学基础医学院)

郭玮玮 (中国科学院上海生命科学研究院)

程晓丽 (郑州大学基础医学院)



复旦大学出版社

www.fudanpress.com.cn

图书在版编目(CIP)数据

遗传医学进展/左伋,刘晓宇主编. —上海:复旦大学出版社,2014.5
21世纪复旦大学研究生教学用书
ISBN 978-7-309-10292-5

I. 遗… II. ①左…②刘… III. 医学遗传学-研究生-教材 IV. R394

中国版本图书馆CIP数据核字(2014)第010423号

遗传医学进展

左 伋 刘晓宇 主编
责任编辑/肖 英

复旦大学出版社有限公司出版发行
上海市国权路579号 邮编:200433
网址:fupnet@fudanpress.com http://www.fudanpress.com
门市零售:86-21-65642857 团体订购:86-21-65118853
外埠邮购:86-21-65109143
江苏省句容市排印厂

开本 787×1092 1/16 印张 14.25 字数 382 千
2014年5月第1版第1次印刷

ISBN 978-7-309-10292-5/R·1362
定价:48.00元

如有印装质量问题,请向复旦大学出版社有限公司发行部调换。
版权所有 侵权必究

内容提要

随着人类基因组计划的完成，掀开了生命科学和医学研究新的一页，从基础到临床的转化医学正在迅速成长。人类遗传学和医学遗传学正不断转化成临床医学的重要组成部分，遗传医学（或临床遗传学）也正逐步发展到临床独立科室或临床科室的一部分。

本书以专题的形式从理论、技术到临床应用等多个方面阐述了遗传医学领域的新进展。在基础理论方面，介绍了遗传医学的基本概念、基因组学、蛋白质组学、药物基因组学的来龙去脉，以及非编码RNA理论、表观遗传学理论等；在实践方面，重点介绍了基因组学、蛋白质组学技术、生物芯片技术与应用、非编码RNA技术与应用、多态性研究方法等；在应用方面，侧重介绍了肿瘤遗传学进展、出生缺陷研究进展、线粒体医学研究进展、疾病遗传学诊断与治疗进展。可供有兴趣的相关专业本科生、研究生和临床医生参考阅读。

编辑出版说明

21 世纪,随着科学技术的突飞猛进和知识经济的迅速发展,世界将发生深刻变化,国际间的竞争日趋激烈,高层次人才的教育正面临空前的发展机遇与巨大挑战。

研究生教育是教育结构中高层次的教育,肩负着为国家现代化建设培养高素质、高层次创造性人才的重任,是我国增强综合国力、增强国际竞争力的重要支撑。为了提高研究生的培养质量和研究生教学的整体水平,必须加强研究生的教材建设,更新教学内容,把创新能力和创新精神的培养放到突出位置上,必须建立适应新的教学和科研要求的有复旦特色的研究生教学用书。

“21 世纪复旦大学研究生教学用书”正是为适应这一新形势而编辑出版的。“21 世纪复旦大学研究生教学用书”分文科、理科和医科三大类,主要出版硕士研究生学位基础课和学位专业课的教材,同时酌情出版一些使用面广、质量较高的选修课及博士研究生学位基础课教材。这些教材除可作为相关学科的研究生教学用书外,还可以供有关学者和人员参考。

收入“21 世纪复旦大学研究生教学用书”的教材,大都是作者在编写成讲义后,经过多年教学实践、反复修改后才定稿的。这些作者大都治学严谨,教学实践经验丰富,教学效果也比较显著。由于我们对编辑工作尚缺乏经验,不足之处,敬请读者指正,以便我们在将来再版时加以更正和提高。

复旦大学研究生院

Preface

前言

随着生命科学的不断发展,从基础到临床的转化医学正在迅速成长。人类遗传学和医学遗传学正不断成为转化临床医学的重要组成部分,遗传医学(或临床遗传学)也正逐步发展成为临床独立科室或临床科室的一部分。很多临床学科的研究工作与遗传医学密切相关,因此,不少从事这一研究的研究生希望对这一领域有更深入的了解。复旦大学基础医学院从2000年前后为研究生开设了“遗传医学进展”这一课程,讲课内容动态地结合遗传学的发展,受到了许多研究生的欢迎,但由于各种原因,一直没有特定的教材或教学用书。2012年,复旦大学研究生院和复旦大学出版社选择了一批研究生课程,资助出版相应的研究生教学用书,《遗传医学进展》就是其中的一本。

为了做好教学用书的编写工作,我们邀请了郑州大学基础医学院、河南省新乡医学院、山东省滨州医学院、中国科学院上海生命科学研究院等部分从事研究生遗传学教学的教授、专家,结合遗传医学学科发展特点,以及我国本科生和研究生“医学遗传学”课程的现状,确定了编写的基本原则,并在编写过程中贯彻了这些原则,如研究生的教学以专题为主的原则;兼顾我国本科教育中医学遗传学教学尚不平衡,所以还需要一些基本内容介绍的原则;兼顾理论教学和实验教学的原则等。

由于人类遗传学、医学遗传学、遗传医学等正处于飞速发展的时期,因此所编写的内容一定有其局限性,希望本书能起到引导教学的作用。

左 俊

于复旦大学基础医学院

2014年2月

Contents

目 录

第一章 遗传医学绪论	1	第四节 表观遗传疾病的诊断技术与治疗	38
一、遗传医学及其研究和应用领域	1	一、表观遗传与疾病的诊断技术	38
二、遗传医学发展简史	3	二、表观遗传与疾病治疗	40
三、遗传医学在现代医学发展中的意义	8	第四章 肿瘤遗传学研究进展	44
四、遗传医学和 Internet 网	9	第一节 肿瘤与遗传	44
第二章 基因组学	12	一、常染色体显性遗传性肿瘤	45
一、概述	12	二、常染色体隐性遗传性肿瘤	48
二、人类基因组计划	17	第二节 肿瘤相关基因	51
三、后基因组时代的研究	19	一、癌基因的发现	51
第三章 表观遗传学	23	二、原癌基因的激活	52
第一节 表观遗传学概述	23	三、原癌基因的分类及功能	55
一、表观遗传现象及概念	23	四、肿瘤抑制基因	56
二、表观遗传学的研究内容	24	第三节 肿瘤的发生、预防及诊断治疗	59
第二节 表观遗传变异的分子机制	24	一、致瘤因素	59
一、DNA 甲基化	24	二、肿瘤的预防及治疗	61
二、组蛋白修饰	26	第五章 出生缺陷研究进展	64
三、染色质重塑	28	第一节 出生缺陷的发病率	64
四、遗传印记	29	一、先天畸形和围产期死亡率	64
五、X 染色体失活	30	二、新生儿发病率	64
六、非编码 RNA	31	三、儿童死亡率	65
七、RNA 编辑	31	第二节 出生缺陷的分类与临床诊断	66
第三节 表观遗传疾病	32	一、出生缺陷的定义和分类	66
一、DNA 甲基化与疾病	32	二、出生缺陷的诊断	67
二、组蛋白修饰、染色质重塑与疾病	33	第三节 出生缺陷的遗传基础	68
三、遗传印记与疾病	35	一、染色体畸变	68
四、染色质失活与疾病	37	二、单基因缺陷	68
五、非编码 RNA 与疾病	37	三、多基因遗传	70
		第四节 出生缺陷的病理生理学	73

一、出生缺陷的发生因素	73	第六节 常见疾病常见变异假说和常见疾病罕见变异假说	113
二、影响致畸发生的因素	77	第七节 调控遗传变异和等位基因表达不平衡	115
三、发育异常的机制	78		
第六章 药物基因组学及个体化治疗	80	第八章 线粒体、线粒体遗传与线粒体疾病	119
第一节 药物基因组学概述	80	第一节 线粒体的形态	119
一、药物基因组学概念	80	一、线粒体的结构	119
二、单核苷酸多态性与国际人类基因组单体型图计划	81	二、线粒体的数目与组织分布	120
三、药物基因组学的研究方法	82	第二节 线粒体遗传	120
第二节 药物基因组学与临床个体化医疗实践	82	一、人类线粒体基因组	121
一、遗传变异与药物应答	82	二、线粒体基因的突变	123
二、基因分型指导临床用药	85	三、线粒体疾病的遗传特点	124
第三节 药物基因组学与新药研发	90	第三节 线粒体疾病	126
一、新药研发面临的挑战	90	一、疾病过程中的线粒体变化	127
二、药物基因组学与药物研发新模式	90	二、主要的线粒体疾病	127
		三、线粒体疾病的诊断	132
第七章 遗传多态性及其与疾病的关系 ...	95	四、线粒体疾病的实验模型	133
第一节 遗传多态性概述	95	五、线粒体疾病的治疗	133
一、DNA 限制性位点多态性	95	第四节 线粒体自噬	134
二、DNA 重复序列的多态性	96	一、酵母细胞内的线粒体自噬	135
三、单核苷酸多态性	96	二、哺乳动物细胞内的线粒体自噬	135
第二节 单核苷酸多态性	97		
一、SNP 的形成及生物学效应	97	第九章 非编码 RNA	138
二、SNP 的检测与分析	98	第一节 小干扰 RNA	139
三、SNP 与疾病的关系	99	一、RNAi 的历史	139
第三节 拷贝数变异	100	二、RNAi 的机制和 siRNA	139
第四节 遗传多态性在疾病中的研究与分析方法	103	三、siRNA 及 RNAi 的应用	140
第五节 遗传多态性在全基因组和疾病研究中的应用	105	第二节 MicroRNA	143
一、人类基因组计划	105	一、MicroRNA 的发现	143
二、国际人类基因组单体型图计划	107	二、MicroRNA 的基因结构	143
三、全基因组关联分析(GWAS)	108	三、MicroRNA 的形成	144
四、下一代测序\重测序(resequencing)与千人基因组计划	109	四、MicroRNA 的作用机制	145
五、人类基因组 DNA 原件百科全书计划	112	五、miRNA 异构体	146
		六、miRNA 与 siRNA 的异同点	147
		七、MicroRNA 与疾病	147
		八、展望	149
		第三节 长链非编码 RNA	149
		一、lncRNA 的来源	150

二、lncRNA 的功能	150	二、蛋白质组研究中的样品分离 和分析	177
三、lncRNA 与疾病	152	三、蛋白质组研究的新技术	177
四、展望	154	第五节 人类疾病的蛋白质组研究	183
第十章 生物芯片技术及其应用	155	一、肿瘤的蛋白质组研究	183
第一节 生物芯片技术及其发展简介	155	二、扩张型心肌病	184
一、生物芯片技术简介	155	三、其他	184
二、生物芯片技术的发展概况	156	四、致病微生物的蛋白质组研究	184
三、生物芯片的分类	157	第六节 蛋白质组学发展趋势	185
第二节 生物芯片的操作流程及其分析	159	第十二章 基因诊断	187
一、待测样品制备	159	第一节 基因诊断的基本类型	187
二、杂交	160	一、临症基因诊断	187
三、图像的采集和分析	160	二、症状前基因诊断	187
四、微阵列数据分析	161	三、产前基因诊断	188
第三节 生物芯片在遗传病中的应用	162	四、胚胎植入前遗传学诊断	188
一、遗传病基因芯片阵列的设计	162	第二节 基因诊断的基本技术	188
二、目前检测遗传病的主要芯片 种类	163	一、核酸分子杂交	189
三、遗传病基因芯片的应用	165	二、限制性片段长度多态性	190
第四节 生物芯片技术在基因组功能 研究中的应用	167	三、聚合酶链反应	190
一、基因表达分析	167	四、DNA 测序(DNA sequencing)	194
二、寻找和发现新基因	169	五、DHPLC	194
三、DNA 序列测定与序列间比较	169	六、MLPA 与 MLPA 一微阵列 芯片技术	195
四、突变体和多态性的检测	170	七、高分辨率熔解曲线	196
第五节 生物芯片的未来与展望	171	八、基因芯片	196
第十一章 细胞蛋白质组学技术及其应用	173	九、应用全基因组关联分析(GWAS) 定位及诊断多基因遗传病易感 基因	197
第一节 蛋白质研究的简要历史	174	第三节 基因诊断的常用策略	197
第二节 蛋白质组学的研究内容与前沿 研究方向	175	一、直接基因诊断	197
一、蛋白质鉴定	175	二、间接基因诊断	198
二、翻译后修饰	175	第四节 基因诊断技术的应用	200
三、蛋白质功能确定	175	一、基因诊断在遗传病检测中 的应用	200
四、寻找药物的靶分子	175	二、基因诊断在感染性疾病检测中 的应用	200
五、蛋白质组学的前沿研究方向	175	三、基因诊断在肿瘤检测中的应用	201
第三节 蛋白质组研究系统构成	175		
第四节 蛋白质组研究技术与方法	176		
一、蛋白质组研究中的样品制备	176		

第五节 基因诊断过程中涉及的伦理学	201
第六节 基因诊断面临的问题和展望	202
第十三章 基因治疗	203
第一节 基因治疗简史	203
第二节 基因治疗分类	204
一、体细胞基因治疗	204
二、生殖细胞基因治疗	205
第三节 基因治疗原理	205
第四节 基因治疗策略	206
一、基因置换	206
二、基因增补	206
三、基因矫正	206
四、基因抑制	206

五、自杀基因的应用	207
六、免疫基因治疗	208
七、耐药基因治疗	208
第五节 治疗基因的载体和载体投递系统	208
一、基因转移的病毒载体	208
二、基因转移的非病毒载体	209
三、载体投递系统	210
第六节 基因治疗靶细胞选择策略	211
第七节 基因治疗的应用	212
一、单基因遗传性疾病的治疗	212
二、多基因遗传病的治疗	213
三、体细胞遗传病的治疗	213
四、线粒体遗传病的治疗	214
第八节 基因治疗研究的现状与未来	214

一些调节细胞行为的分子系统,如细胞信号传导的分子基础,一些重要的酶和蛋白质分子的结构、功能及其编码的基因,癌蛋白、抑癌蛋白及其基因,细胞信息分子如细胞因子和神经肽等。这些知识的积累使人们对疾病发生的分子机制有了更深入的了解。

2. 疾病的基因诊断 分子水平的基因诊断主要可分为3类:①单基因疾病的诊断:一般可进行产前诊断或在临床症状出现之前作出诊断,不依赖临床表型;②有遗传倾向的复杂疾病(多基因病)易感基因的筛查,如高血压、冠心病、肥胖和有些肿瘤等;③传染病的基因诊断:一些外源性病原体,如病毒、细菌和寄生虫等引起的传染病,用聚合酶链反应(PCR)等分子生物学的技术在感染的早期即可用少量标本(有时只需一个细胞)便可迅速准确地确定病原体的存在。目前已可对几十种传染病进行基因诊断。

从广义上讲,大多数疾病都可以从遗传物质的变化中寻找出原因。而从技术上看,只要找到了与疾病相关的基因,基因诊断便立即可以实现。已经完成的“人类基因组计划”和正在实施的后基因组计划,将大大加快疾病相关基因的发现与克隆。可以预料,21世纪基因诊断将成为疾病诊断的常规方法。

3. 疾病的基因治疗 基因治疗包括体细胞基因治疗和生殖细胞基因治疗。生殖细胞的基因治疗以校正生殖细胞中的缺陷基因为目标,因而是一种更彻底的基因治疗。生殖细胞的基因治疗在基础理论、技术水平,以及社会公众的接受程度上尚不成熟,在近期内还没有进入临床治疗的可能。体细胞基因治疗主要是对病变细胞进行基因修饰或替代,因此一般不会影响后代的遗传性状。经过20多年在社会伦理学方面的讨论和技术上的不断改进后,目前已开始在临床实施。从理论上讲,最适合基因治疗的是单基因缺陷的遗传病。从目前的实践看,实施基因治疗的最多的是肿瘤患者。主要原因是肿瘤基因治疗的目的比较单纯,只要消灭靶细胞(肿瘤),因此不一定需要外源基因的持续表达。此外,肿瘤患者较多,也易于接受基因治疗。目前用于肿瘤基因治疗的基因种类很多,主要有:细胞因子和造血因子的基因、耐药基因、抑癌基因、黏附分子的基因、组织相容性抗原的基因、脱氧胸苷激酶(TK)基因和抗肿瘤抗体的基因、反义RNA等。这些基因导入肿瘤细胞后都不同程度地降低了成瘤性,增强了免疫原性,在实验动物研究中取得了一定的成功,但从临床治疗效果看,肿瘤基因治疗尚未见有令人印象深刻的成功报道。除遗传病和肿瘤外,艾滋病和心血管系统疾病也都是基因治疗可供选择的疾病。随着基础研究的进展和技术的进步,可供基因治疗的疾病范围将进一步扩大,基因治疗的重要性也将日显突出。

基因治疗得以实现,除了在基础理论研究方面的进展以外,在技术上主要得力于基因克隆技术的发展,使确定和分离与疾病相关的基因成为可能,基因载体系统的完善,尤其是反转录病毒载体系统的建立,使基因转移的效率大大提高。

4. 疾病的基因预防 1990年,沃尔夫(Woff)等发现,将带有外源基因的质粒直接注射到小鼠的肌肉中,可使这种“裸露的DNA”直接进入肌细胞,并表达相应的蛋白质。随后的研究进一步发现,将带有甲型流感病毒核蛋白编码基因的质粒注射到小鼠肌肉内,可使小鼠能经受致死剂量的甲型流感病毒的攻击。这种裸露的DNA通过滴鼻和肠道也可以进入细胞,并获得成功的保护性免疫。这种具有疫苗作用的裸露DNA称为“基因疫苗(gene vaccine)”。由于传统疫苗的制备是一个耗资费时的复杂过程,基因疫苗显然可以大大地简化这种制作过程,具有很大的社会效益和经济效益。科学家们认为,基因疫苗的出现“极大地改变了传统疫苗的概念”,是“现代疫苗学中最激动人心的事件”,它在艾滋病、肿瘤和多种传染病的预防上都可能具有广阔的应用前景。

从广义上讲,疾病的基因预防还应包括对有遗传缺陷的胎儿进行人工流产。目前的技术已能对妊娠8周的胎儿进行基因诊断,甚至可进行植入前遗传学诊断(preimplantation genetic diagnosis, PGD),几千种单基因缺陷的遗传病和更多的多基因缺陷的遗传病,都有可能在胚胎时期获得诊断而被“消灭”在萌芽时期,从而将大大减少家庭和社会的沉重负担。

此外,在肿瘤的预防上,由于某些肿瘤有明显的家族遗传性,最近乳腺癌敏感基因已被分离出来,从理论上讲对这种乳腺癌的后代预先进行基因替代,就可预防乳腺癌的发生。某些高胆固醇血症是由于低密度脂蛋白受体表达低下引起的,用基因导入提高这种受体的表达,就可以降低胆固醇的水平,减少心脏病的发生率。随着越来越多疾病的分子基础被阐明,基因预防将会成为预防医学中的一种重要手段。

5. 遗传医学的社会、伦理问题 遗传医学与传统医学最根本的区别在于前者可在基因水平上对疾病进行操作。对遗传物质的操作可能引发的后果一开始就是科学界和公众关注的问题。早在20世纪70年代初,基因重组技术刚开始出现的时候,以美国著名分子生物学家伯格(Berg)为首的11名科学家共同呼吁禁止开展基因工程的研究,并得到了美国国立卫生研究院的赞同。

科学家们对自己的研究工作可能产生的严重后果公开唤起公众的注意,这在科学史上还是第一次,说明科学家对遗传物质的操作所持的态度是极其谨慎的。在那以后,利用基因工程技术在大肠埃希菌中生产预定的蛋白质分子被证明是无害可行的,因而在20世纪80年代以来得到了迅速发展,但将基因操作直接应用于人类疾病的治疗则与一般的基因工程不同。对体细胞基因治疗,人们主要关心以下两个问题:①是否会引起插入突变。因为外源基因随机插入缺陷细胞的基因组可能会破坏调节细胞生长的基因,从而导致不可预料的后果。此外,外源基因的插入也有可能导致细胞癌基因的激活,而出现肿瘤的危险。②是否会导致复制型病毒的产生。外源基因一般由病毒载体导入细胞,而这些病毒载体有可能通过同源重组产生新的复制型病毒。这种新病毒如果像艾滋病病毒那样不可控制,后果将不堪设想。通过大量的动物实验研究以及载体构建的不断完善,目前体细胞基因治疗已为公众理解和接受。从目前临床治疗的结果看,尚未发生上述预料可能会发生的问题,但其远期效果尚待观察。

生殖细胞基因治疗的社会伦理问题是一个不可避免,而又值得严重关注的问题。因为从医学的角度看,生殖细胞基因治疗可以从根本上纠正缺陷基因,切断其向后代传播的可能性,因而在实践上有其实施的必要性。此外,从分子生物学目前的发展速度看,生殖细胞基因治疗的理论和技术问题在不远的将来都会得到解决,因此在实践上将具有可能性。但它确实又是一把“双刃剑”。对生殖细胞的遗传操作一旦可以实现,它的潜力肯定将不只是限定在基因治疗这一小范围内,它将给人类提供改变人类本身的无限可能性,以至于可以达到“随心所欲”地进行“改造人种”的程度。很显然,生殖细胞的基因操作一旦被滥用,其后果将会是极其严重的,因此必须进行充分的社会、伦理方面的讨论,并在进行大量严格的动物实验研究,证明其在安全可靠的基础上,根据严格制定的程序,有控制地进行。美国的重组DNA顾问委员会已成立了一个专门小组,负责组织讨论生殖细胞基因治疗的问题,说明这个问题已经提到议事日程上来了。

生物技术全面应用于医学,必将大幅度地提高医疗费用。这已引起人们的关注,对此应进行必要的价格-效果分析。目前生物治疗的价格十分昂贵,但有的效果并不理想,这种状况显然难以被社会接受。进一步提高治疗效果和尽可能地降低价格是遗传医学面临的一个十分现实的问题。

二、遗传医学发展简史

自从1953年DNA双螺旋结构被阐明之后,人类真正进入了解码生命的时代,分子生物学的学科体系逐步形成和完善,相关的理论和技术推动了整个生命科学的发展。

历数遗传医学领域的里程碑式成就(表1-1)主要包括:1944年,Aver等证明DNA携带遗传信息,1953年,DNA双螺旋结构模型的建立,1956年,Ingram第一次将镰状细胞贫血的原因确认为是一个蛋白分子中的一个氨基酸发生了改变;1976年,癌基因的发现开创了肿瘤治疗的新纪元;1978年,美籍华裔科学家简悦威(Kan)第一次成功地对镰状细胞贫血进行了产前诊断,开创了基因诊断新时代;1982年,世界上第1个基因重组产品(人胰岛素)问世;1990年,第1例真正意义上的基因

治疗实施。此后目不暇接的成就数不胜数。

进入 21 世纪,遗传医学面临着更多的机遇和挑战。例如,人们最看重的抗肿瘤药物市场正在发生着重大变化。全球 15 个重大抗肿瘤药物的销售在 2005 年达到 218 亿美元,其中 4 个分子靶向治疗药物已经与 7 个细胞毒药物的销售额平分秋色。2006 年,美国食品与药物管理局(FDA)批准的 3 个抗肿瘤新药均为靶向治疗药物,标志着分子靶向药物时代的来临。

表 1-1 遗传医学发展史上的重大事件

年份	研究者	发现
1944	Avery, Macleod, McCarty	DNA 携带遗传信息
1947	Moclintock	转位遗传因子
1949	Pauling Barr, Bertram	分子病概念, 性染色质
1953	Watson, Crick	DNA 双螺旋结构模型的建立
1956	Ingram	HbA 与 HbS 的差异在于单个氨基酸替换
1960	Guthrie	生化筛查
1961	Lyon	X 染色体失活
	Russell, Niererberg	遗传密码
	Jacob, Monod	操纵子学说
	Marmur, Doty	发现 DNA 复性, 核酸杂交反应的特异性和可行性
1962	Arber	首次证明存在 DNA 限制性内切酶
1966	Mckusick	编写《人类孟德尔遗传》, 被誉为医学遗传学的“圣经”
1967	Jacobson, Barter, Vadle	羊膜穿刺术作产前诊断
	Weiss, Grnee	体细胞杂交法将 TK 基因定位于 17 号染色体上
	Gellert	发现 DNA 连接酶
1968	Donahue	家系分析法将 Duff 血型基因定位于 1 号染色体上
1969	Call	建立原位杂交技术
	Lubs	描述人 X 染色体上的一个脆性位点
	Huebner, Jodaro	提出致癌基因学说
1970	Khorana	体外合成第一个基因
1972	Brock	AFP 筛查
1972	Boyer, Cohen, Berg	DNA 克隆技术
1974	Ames	检查诱变及可能致癌物的快速筛选试验法
1975	Sanger, Barrell, Maxam, Gilbert	快速 DNA 测序技术
1977	Itakura	由基因工程生产生长激素释放抑制因子
	Shine	首例人类基因克隆
1978	Gibert	提出外显子和内含子两词
	Kan(简悦威), Dozy	首次 DNA 水平诊断, 利用限制性片段长度多态性(RFLP)作 HbS 产前诊断

续 表

年份	研究者	发现
1978	Edwards, Steptoe	世界上第一个“试管婴儿”在英国诞生
1979	Goeddel	基因工程生产胰岛素
1981	Edge	体外合成干扰素基因
	Anderson	人类线粒体 DNA 测序
1982	Eli Lilly 跨国公司	首次销售重组 DNA 技术制造的药物
1985	Jeffreys	DNA 多态性(小卫星)
	Mullis	聚合酶链反应(PCR)
1986	Dulbecco	提出肿瘤问题有待人类基因组测序
	S Orkin	分离出慢性肉芽肿相关基因
1987	Doms-Keller	400 多个遗传标记间的第一张人的基因组图谱
	L Kunkel	分离出 DMD 相关基因
1990	Anderson	基因治疗(ADA 缺乏症)
1991	Dechiara	遗传印迹
1991	Waston, Collins	人类基因组研究 15 年规划启动
1994	Murray, Weissenbach, White, Ward, Dausset	人类基因组连锁图
1995	Zimmerly	发现Ⅱ类内含子的结构及剪接
1997	Wilmut	利用绵羊的乳腺细胞克隆了一只小羊
1998	Deloukas, Schuler, Gyapay, Beasley	人类基因组物理图
2001	美、英、日、法、德、中六国	人类基因组 94% 序列草图初步分析 国际人类基因组测序联合体
2003	国际人类基因组测序联合体等	完成“人类基因组草图”绘制,破译人类第 14、7、6 号和 Y 染色体的遗传密码
2006	Bowles, Koopman	发现视黄酸可以引起减数分裂,而减数分裂开始的时间会决定发育中的生殖细胞是朝雄性还是雌性方向发展
2007	深圳华大基因研究院、生物信息系统 国家工程研究中心,中国科学院北京基因研究所	第一个中国人(汉族,炎黄一号)的基因组序列图谱的测序工作完成

人类基因组计划(human genome project, HGP)是人类科学史上最伟大的工程之一。1986 年,诺贝尔奖获得者 Dulbecco 首先提出,1990 年,美国国会批准 15 年(1991~2005 年)拨款 30 亿美元开展的 HGP,计划通过三部曲,即连锁图、物理图和基因组测序,揭示人类基因组 DNA 30 亿碱基对的全序列。以后又增加了人类基因的鉴定、分离内容和基因组多样性研究的内容,强化了功能基因组研究技术平台系。由于 HGP 意义重大而影响深远,引起了各国政府的高度重视,纷纷投入大量资金开展 HGP 的研究,使其研究工作进展一再超前。1999 年,中国作为唯一的发展中国家加入了国际人类基因组研究组织(human genome organization, HUGO),承担了 1% 测序计划和人类基因全长 DNA 克隆 1% 的项目,完成了 3pter-D3S3610 的 3Mb 区域的测序任务。2000 年,宣布了人类基因组序列工作草图诞生。2001 年,美、英、日、法、德、中 6 国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。2003 年 4 月, HGP 绘制完成“人类基因组草图”以及第 20、21、22、7、14、Y 和 6 号染色体的遗传密码的成功破译。2006 年, 人类最后一个染色体即 1 号染色体的基因测序, 解读人体基因密码的“生命之书”宣告完成。这个人类分子遗传学的登峰之作, 揭开了决定人类生、老、病、死的所有遗传信息(基因组)之谜, 将成为人类认识自我用之不竭的知识源泉, 必将引导 21 世纪的生物医学科学结出丰硕成果, 进一步造福于人类。

HGP 完成后, 人们用后基因组这个词来称呼一些基于基因组的研究工作。但这个词似乎不准确。因为 HGP 能提供许多有用的技术方法, 人们进入的恰恰是基因组时代。今天, 基因组学(gemomics)这个词的使用要比遗传学广泛得多。遗传学主要涉及的是对单个基因的研究。基因组学则是在一个更加广阔的层面上对全部遗传物质进行研究, 有时还涉及遗传物质与环境的相互作用。在分子遗传学时代, 人们能更好地了解单个基因的突变及其对个体与家庭的影响。HGP 完成后, 大量的数据(即开发出某些新技术)促进了从分子遗传学到基因组学的转变, 并使得一些诸如基因芯片的技术能同时对几百至几千个基因(基因组)和 mRNA(转录组)进行分析。随着基因组学的发展, 人们在大量数据的分类、处理及分析上对生物信息学有着越来越高的要求。表观遗传学(更准确地应称之为表观基因组学)是另一个有趣的发展。该学科研究在 DNA 序列没有发生变化的情况下基因的表达是怎样受到影响的。现在, 人们还不能确定表观遗传效应对基因功能的影响有多大, 尽管已经出现了一些有趣的观点及看法。

HGP 完成后, 大约 30 000 个人类基因的序列被存储在各大数据库中。剩下的一项繁重的工作是找出这些基因在序列上的位置并确定其功能, 即需要为这些 DNA 序列加上注释, 这就要求生物信息学有进一步的发展。因此, 后基因组学时代也被称为功能基因组学时代, 其中也包括蛋白质组学。这项任务该怎么去完成还不得而知, 但至少一些新技术是必需的。微阵列技术(一种在芯片上迅速鉴定成千上万个基因表达情况的技术)是一项在早期即对功能基因组学研究有重要价值的技术, 生物信息学也是不可缺少的。在“硅芯片”上(即计算机中)进行定位克隆以找出新基因并对其进行功能分析的技术正在不断地发展, 并很可能在未来取代实验室中进行分子生物学实验的传统研究策略。

一些针对人类基因组研究的新方法正不断地被发明出来。国际单倍型图谱计划(International Haplotype Mapping Project, HapMap Project)即是其中的一例。这项计划在世界各国的多个实验室中同时进行, 其目的是通过确定染色体上紧密连锁在一起的一套等位基因的特定位置来缩小人类基因组的规模。该计划不需要大量的 DNA 多态性信息, 仅需要少量单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)来确定特定的区域。除了单倍型区紧密连锁外, 另一个假设是位置相近的 SNP 也是连锁遗传的, 即它们是连锁非平衡的。通常研究一个复杂性状会涉及 1 000 万个 SNP, 单倍型图谱技术能将这个数目降低到一个可操作值, 如 50 万个 SNP。

全外显子组测序(whole exome sequencing, WES)是目前最先进的测序分析方法, 外显子组(exome)即一个个体的基因组 DNA 上所有蛋白质编码序列(即外显子 exon)的总和。人类外显子组序列仅占人类整个基因组序列的 1%, 约为 30 Mb, 包括 18 万个左右的外显子, 估计 85% 的人类致病突变都位于这 1% 的蛋白质编码序列上。因此, 对各种疾病患者的外显子组进行测序分析, 所针对的是与疾病最相关的“编码序列”即区域 exome, 捕捉的是疾病的大部分致病突变信息。

传统遗传医学的概念是对于单个基因或遗传疾病进行从 DNA 到 DNA, 再到 RNA, 最后到蛋白质的研究。现在的研究则涉及某个特定细胞中的多个基因、RNA 及蛋白质。同时《遗传医学字典》中也出现了一个新名词: 表型组(phenome)。表型组是一个有机体所有表型性状的集合, 反映了整个基因组与环境的相互作用, 即由基因组→转录组→蛋白质组→表型组。以单个基因为研究对象的分子遗传学现在已经转变成以大量基因同时为研究对象的基因组学。基因组学还包括对转录组(在一个确定的时间上一个细胞中存在所有种类的 mRNA)及蛋白质组(在一个给定的时间上细

胞中存在的全部蛋白质)两个层次。而最终,研究将进行到表型组这个层次,即基因组与环境的相互作用下一个有机体的所有表型特征。

为了清晰地描绘基因组研究的未来,NIH 通过由 Collins 领导的国家人类基因组研究中心(National Center for Human Genome Research,NCHGR)在两年内组织科研人员及公众召开了多次会议及论坛。这些会议涉及 3 个方面的内容:①从基因组学到生物学;②从基因组学到人类健康;③基因组学与人类社会。进入基因组学时代后,人们将会在这 3 个方面遇到一系列的巨大挑战(表 1-2)。

2007 年 10 月,我国科学家成功绘制完成第一个完整中国人基因组图谱(又称“炎黄一号”),这也是第一个亚洲人全基因序列图谱。该项目是我国科学家在继承承担国际 HGP 1%任务、国际人类单体型图谱 10%任务后,用新一代测序技术独立完成的 100%中国人基因组图谱。这项在基因组科学领域里程碑式的科学成果,对于中国乃至亚洲人的 DNA、隐性遗传病基因、流行病预测等领域的研究具有重要作用。

表 1-2 未来基因组研究中将遇到的挑战及前景 (Collins 等,2003)

主 题	挑 战
从基因组学到生物学	(1) 鉴定人类基因组的结构与功能; (2) 解析整个基因遗传网络和蛋白质互作网络的组织结构及两者与表型的关系; (3) 弄清人类基因组的可遗传变异; (4) 弄清种间进化变异及其机制; (5) 制定相应的方针政策,以促进基因组信息能广泛应用于基础研究及临床
从基因组学到人类健康	(1) 创建一些研究技术与方法,以弄清基因在疾病及药物反应中起的作用; (2) 创建一些研究技术与方法,以弄清与人类健康及疾病抗性相关基因的作用机制; (3) 创建一些基于基因组的技术,以估计各种疾病的发病风险、药物反应,及早发现疾病,以及对疾病状态进行分子分类; (4) 利用对基因及信号代谢途径的新认识来开发新的疾病治疗策略; (5) 弄清怎样将遗传风险信息运用于临床实践,遗传物质怎样影响人类的健康与行为,以及这些影响带来的最终后果; (6) 开发出以基因组为基础的增进全人类健康的技术
基因组学与人类社会	(1) 出台一些方针政策,以规范基因组学在医疗及非医疗领域的运用; (2) 弄清基因组与种属和种族划分的关系,以及了解这种关系后带来的后果; (3) 预期在弄清基因组与人类性状及行为的关系后可能产生的后果; (4) 为基因组学知识的运用建立一个明确的伦理学规范

一般而言,某一致病基因被发现后,数个月内即可用于诊断,而疾病相关基因可能也只需 2~3 年就可被用于评估患病风险。婴儿时期的基因筛查可识别出疾病基因或风险基因的携带者,将出现个体化的基因组医学。基因芯片进入临床服务,不仅可以高效进行分子诊断,而且可以鉴定每一个人的基因组密码,医生可根据每个人的基因组密码,断定个人特异的防治方案,避免药物的毒副作用。医生还可根据每个人的基因组密码判断多基因病的发病风险,通过遗传干预及改进生活方式,防止或延缓发病,使医疗服务从治病走向防病。随着更多致病基因和易感基因的发现,转基因技术及干细胞移植技术和动物克隆技术的广泛应用,基因诊断、产前诊断和基因治疗将成为临床的常规诊治方法。

现代遗传医学的新进展,使医学出现了一个新的面貌,基因诊断、基因治疗已成为现代医学的热门课题,必将对促进人类健康和生物医学的发展产生重大的影响。可以说:人们对遗传病已不是无能为力,运用重组 DNA 技术操纵人类基因、防治疾病、改善或改变人类自身的新时代已经开始。

遗传医学方兴未艾,仍然有众多的问题要探讨。2005年,《科学》杂志在创刊125周年之际,面向全球科学家征集科学问题,在属于最重要的25个问题中,有15个属于生命科学,其中医学的重要问题有4个:遗传变异与人的健康的关联程度到底有多大?器官再生的机制?能否选择性关闭免疫反应?有效的人类免疫缺陷病毒(HIV)疫苗是否可行?这些问题都需要分子生物学家和医学家的联合攻关方能解决。

三、遗传医学在现代医学发展中的意义

自20世纪60年代以来,分子生物学的迅速崛起,使医学发展以前所未有的速度向前迈进,短短几十年间,人类医学知识库几乎全面翻新,当今的医学工作者所面临的压力和挑战也是前所未有的。如果说分子生物学彻底更新了生物医学的理论和概念,那么遗传医学则将改变传统医学,尤其是临床医学的模式。

遗传医学目前尚处于知识积累的早期,仍在不断地汲取其他相关学科,尤其是分子生物学理论和实践的最新成果,来逐步完善自身的学科体系。目前,推动遗传医学快速发展的主要是基础医学研究人员,临床医学工作者由于知识更新步伐的滞后还未对此引起足够的重视。这种落后对遗传医学乃至整个生命科学的发展都起着负面的制约作用,这是一个不容否认的事实和必须引起高度重视的问题。掌握遗传医学这门前沿学科的基本理论和技能,将是现代医学教育和现代医务工作者知识结构中不可缺少的组成部分。

(一) 遗传医学使临床思维方式不断更新

临床医学教育和医疗管理历来提倡和强调临床医师应在“三个基本功”扎实的基础上,加强临床思维能力的培养,不断提高诊疗水平。然而,今天的临床医师们几乎被各种各样的辅助检查单淹没,看病似乎更简单了。遗传医学如同电脑硬件开发和软件设计,其本身是一门十分复杂和深奥的学问,但利用它的理论和技术成果来指导临床工作,的确使许多临床问题简单化。例如,PCR技术一经问世,立即使基因诊断简单化。诊断水平一旦深及基因结构,如发现病原体的特异基因、发现突变的癌基因、发现遗传病的缺陷基因等,疾病的诊断也就随之简单化了。许多疑难病症的诊断,依靠厚实的临床功底、敏锐的思维判断能力,以及博采众长的专家会诊形式,也许不及一滴血标本乃至一个病变细胞的基因扩增结果来得可靠和迅速。用基因扩增技术检测患者血标本或痰标本中的结核分枝杆菌基因,以诊断痰菌阴性的结核病或初步确定肺部阴影的性质就是一个很好的例证。临床经验和传统临床思维方式在临床工作中的重要性是显而易见的,也许现在某些临床医师缺少的是这些。但我们又不能不承认,一味强调经验,并盲目地去推理,而忽视先进尖端技术的应用也是不明智的。医师在疾病诊断上对辅助检查手段的高度依赖已成为医学发展的必然趋势。

(二) 遗传医学促进实验医学和经验医学的融合

遗传医学的发展将逐渐改变目前以经验医学为主导的局面。详细地采集病史,认真地进行望触叩听,密切地观察病情发展,谨慎做手术、用药,永远是医师的必备素质。但仅具备上述人们称之为经验医学的本领远远不能适应现代医学对临床医师的更高要求。遗传医学是一类实验性研究要求很强的学科,对其学术原理和基本技能的掌握是必需的。所以,遗传医学的发展正逐步使基础研究和临床应用更紧密地相互联系,使科研成果更快速地向临床转化,使实验医学和经验医学有机地融合起来。

(三) 遗传医学加快了医学教育的改革

分子生物学的诞生被认为是第三次技术革命的标志之一,而其派生学科——遗传医学又将生物医学,尤其是临床医学推向一个崭新阶段。医学教育应敏锐地把握当前医学发展的动态,适时地并具有远见地调整或补充教育内容,以崭新的姿态迎接新的遗传医学阶段的到来。