



“十二五”普通高等教育本科国家级规划教材
中国高等教育学会医学教育专业委员会规划教材

全国高等医学院校教材
供基础、临床、预防、口腔医学类专业用

医学遗传学

(第3版)

主编 傅松滨

Medical Genetics



北京大学医学出版社



“十二五”普通高等教育本科国家级规划教材

中国高等教育学会医学教育专业委员会规划教材
全国高等医学院校教材

供基础、临床、预防、口腔医学类专业用

医学遗传学

Medical Genetics

(第3版)

主 编 傅松滨

副主编 陈 峰 杨保胜 王一鸣 李 光

编 者 (按姓名汉语拼音排序)

陈 峰 (哈尔滨医科大学)

樊 红 (东南大学医学院)

傅松滨 (哈尔滨医科大学)

黄 健 (桂林医学院)

雷宇华 (河北医科大学)

李 光 (天津医科大学)

李 杰 (内蒙古医科大学)

李秀梅 (河北工程大学医学院)

刘艳平 (中南大学湘雅医学院)

单长民 (滨州医学院)

税青林 (泸州医学院)

王 玉 (齐齐哈尔医学院)

王一鸣 (中山大学中山医学院)

吴 丹 (北京大学医学部)

杨保胜 (新乡医学院)

张联珠 (长治医学院)

赵春艳 (哈尔滨医科大学)

郑 红 (郑州大学基础医学院)

郑明霞 (内蒙古医科大学)

朱金玲 (佳木斯大学基础医学院)

朱玉琢 (吉林大学白求恩医学部)

北京大学医学出版社

YIXUE YICHUANXUE

图书在版编目 (CIP) 数据

医学遗传学 / 傅松滨主编. —3 版. —北京: 北京大学医学出版社,
2013. 11

ISBN 978-7-5659-0685-5

I . ①医… II . ①傅… 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 267592 号

医学遗传学 (第 3 版)

主 编: 傅松滨

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: 北京东方圣雅印刷有限公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 冯智勇 责任校对: 金彤文 责任印制: 张京生

开 本: 850mm×168mm 1/16 印张: 15.25 字数: 429 千字

版 次: 2013 年 12 月第 3 版 2013 年 12 月第 1 次印刷

书 号: ISBN 978-7-5659-0685-5

定 价: 27.00 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)

全国高等医学院校临床专业本科教材评审委员会

主任委员 王德炳 柯 杨

副主任委员 吕兆丰 程德基

秘书长 陆银道 王凤廷

委 员 (按姓名汉语拼音排序)

白咸勇 曹德品 陈育民 崔慧先 董 志

郭志坤 韩 松 黄爱民 井西学 黎孟枫

刘传勇 刘志跃 宋焱峰 宋印利 宋远航

孙 莉 唐世英 王 宪 王维民 温小军

文民刚 钱福华 袁聚祥 曾晓荣 张 宁

张建中 张金钟 张培功 张向阳 张晓杰

周增桓

序

北京大学医学出版社组织编写的全国高等医学院校临床医学专业本科教材（第2套）于2008年出版，共32种，获得了广大医学院校师生的欢迎，并被评为教育部“十二五”普通高等教育本科国家级规划教材。这是在教育部教育改革、提倡教材多元化的精神指导下，我国高等医学教材建设的一个重要成果。为配合《国家中长期教育改革和发展纲要（2010—2020年）》，培养符合时代要求的医学专业人才，并配合教育部“十二五”普通高等教育本科国家级规划教材建设，北京大学医学出版社于2013年正式启动全国高等医学院校临床医学专业（本科）第3套教材的修订及编写工作。本套教材近六十种，其中新启动教材二十余种。

本套教材的编写以“符合人才培养需求，体现教育改革成果，确保教材质量，形式新颖创新”为指导思想，配合教育部、国家卫生和计划生育委员会在医药卫生体制改革意见中指出的，要逐步建立“5+3”（五年医学院校本科教育加三年住院医师规范化培训）为主体的临床医学人才培养体系。我们广泛收集了对上版教材的反馈意见。同时，在教材编写过程中，我们将与更多的院校合作，尤其是新启动的二十余种教材，吸收了更多富有一线教学经验的老师参加编写，为本套教材注入了新鲜的活力。

新版教材在继承和发扬原教材结构优点的基础上，修改不足之处，从而更加层次分明、逻辑性强、结构严谨、文字简洁流畅。除了内容新颖、严谨以外，在版式、印刷和装帧方面，我们做了一些新的尝试，力求做到既有启发性又引起学生的兴趣，使本套教材的内容和形式再次跃上一个新的台阶。为此，我们还建立了数字化平台，在这个平台上，为适应我国数字化教学、为教材立体化建设作出尝试。

在编写第3套教材时，一些曾担任第2套教材的主编由于年事已高，此次不再担任主编，但他们对改版工作提出了很多宝贵的意见。前两套教材的作者为本套教材的日臻完善打下了坚实的基础。对他们所作出的贡献，我们表示衷心的感谢。

尽管本套教材的编者都是多年工作在教学第一线的教师，但基于现有的水平，书中难免存在不当之处，欢迎广大师生和读者批评指正。

王德炳 柯杨

2013年11月

第3版前言

《医学遗传学》第3版教材是在第1版和第2版教材基础上修订完成的。考虑到本科学历教育的特点，编写过程中注重体现教材的应用性及实用性，同时也注重了知识的精与新，将近几年有关本专业的新进展进行综合并融入相关的章节，使学生在获得专业基础理论的同时，还能了解一些医学遗传学领域的新理论。

《医学遗传学》第3版教材共分16章，包括：绪论、遗传的细胞学基础、遗传的分子基础、单基因遗传病、线粒体遗传病、多基因遗传病、染色体病、群体遗传学、人类生化遗传病、药物遗传学、肿瘤遗传学、表观遗传学、免疫遗传学、遗传病的诊断、遗传病的预防和遗传病的治疗，删除了第2版教材中人类基因组计划和基因操作、定位与克隆两个章节。在编写过程中注重向学生提供医学遗传学的基本理论及相关遗传病知识。书后列出了主要参考文献，以便学生自学，加深理解和巩固所学的基本理论知识。本书除了供医学专业本科学生使用外，也可供研究生和医学遗传学及相关专业的工作者作为教材或参考书。

感谢北京大学医学出版社在教材编写及出版过程中给予的支持，感谢各位编委及责任编辑的辛勤付出，真诚期待广大师生在使用过程中及时提出宝贵意见（fusb@ems.hrbmu.edu.cn），以便修订。

傅松滨

2013年10月于哈尔滨

目 录

第一章 绪 论	1	第六章 多基因遗传病	60
第一节 医学遗传学的性质及其在医学 教育中的地位	1	第一节 多基因遗传的特点	60
第二节 医学遗传学的分支学科	1	第二节 多基因遗传病的特征	62
第三节 遗传性疾病概述	2	第三节 多基因遗传病发病风险的 估计	70
第四节 医学遗传学发展简史	4	第四节 常见的多基因遗传病	72
第二章 遗传的细胞学基础	9	第七章 染色体病	74
第一节 染色质与染色体	9	第一节 人类正常染色体	74
第二节 性染色质	12	第二节 染色体多态性	80
第三节 人类性别决定的染色体 机制	13	第三节 染色体畸变	81
第四节 配子发生与减数分裂	14	第四节 临床上常见的染色体病	93
第三章 遗传的分子基础	18	第八章 群体遗传学	99
第一节 人类基因组和人类基因	18	第一节 群体的遗传平衡	99
第二节 人类基因组和人类基因的 变异	22	第二节 影响群体遗传平衡的因素	104
第三节 人类基因的复制、表达与 调控	23	第三节 遗传负荷	113
第四节 人类基因的突变	28	第九章 人类生化遗传病	115
第四章 单基因遗传病	32	第一节 分子病	115
第一节 基本概念和系谱分析法	32	第二节 酶蛋白病	124
第二节 单基因遗传病的基本遗传 方式	33	第十章 药物遗传学	128
第三节 影响单基因遗传病分析的 因素	44	第一节 药物代谢的遗传基础	128
第四节 单基因遗传病的复发风险 估计	46	第二节 异常药物反应的遗传基础	129
第五章 线粒体遗传病	52	第三节 药物基因组学	133
第一节 mtDNA 的结构特点与遗传 特征	52	第十一章 肿瘤遗传学	137
第二节 线粒体基因突变与常见线粒体 遗传病	55	第一节 染色体异常与肿瘤	137
		第二节 癌基因	140
		第三节 肿瘤抑制基因	145
		第四节 遗传型恶性肿瘤	150
		第五节 肿瘤发生的遗传学理论	153
		第六节 肿瘤与环境	157

第十二章 表观遗传学	160	第四节 遗传病的基因诊断	194
第一节 表观遗传学的分子机制	160	第十五章 遗传病的预防	202
第二节 表观遗传学的功能	165	第一节 遗传咨询	202
第三节 表观遗传学与人类疾病	169	第二节 产前诊断	207
第四节 表观遗传药物与治疗	171	第三节 遗传筛查	209
第十三章 免疫遗传学	173	第四节 遗传登记	211
第一节 红细胞抗原遗传	173	第十六章 遗传病的治疗	212
第二节 白细胞抗原遗传	176	第一节 手术治疗	212
第三节 抗体遗传	181	第二节 药物治疗	213
第四节 遗传性免疫缺陷病	184	第三节 饮食疗法	215
第五节 遗传性自身免疫病	186	第四节 基因治疗	215
第十四章 遗传病的诊断	188	主要参考文献	223
第一节 遗传病的临床诊断	188	中英文名词索引	225
第二节 遗传病的细胞学诊断	191		
第三节 遗传病的蛋白质水平诊断	192		

4. 群体遗传学 (population genetics) 是以群体为单位研究群体内遗传结构及其变化规律的遗传学分支学科。医学群体遗传学则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。

5. 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、代谢的影响,尤其是由遗传因素引起的异常药物反应,为指导医生个体化用药提供理论根据。

6. 遗传毒理学 (genetic toxicology) 又称毒理遗传学 (toxicological genetics), 研究环境因素对遗传物质的损伤机制和毒理效应,以及这些环境因素,即诱变剂、致畸剂、致癌剂的检测方法和评价手段。

7. 免疫遗传学 (immunogenetics) 主要研究遗传因素与生物机体免疫系统之间关系的遗传学分支学科。例如抗原的遗传控制、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理论基础。

8. 体细胞遗传学 (somatic cell genetics) 以体外培养的高等生物体细胞为主要研究对象的遗传学分支学科。用细胞的体外培养方法建立细胞系 (cell line), 用以研究基因突变、表达、细胞分化和肿瘤的发生机制等。通过细胞融合完成体细胞杂交,产生杂种体细胞等,在单克隆抗体的制备和基因定位上有重要作用。

9. 肿瘤遗传学 (cancer genetics) 着重研究遗传因素在恶性肿瘤 (癌) 的发生发展、易感性、诊断、防治和预后中的作用的分支学科。

10. 发育遗传学 (developmental genetics) 研究生物体发育过程中遗传控制的分支学科。研究胚胎发育过程中双亲基因组的作用、同源框、基因表达的时序等,对阐明发育过程的遗传控制有重要作用。

11. 行为遗传学 (behavior genetics) 研究个体或群体行为的遗传学基础的分支学科。研究人类行为的遗传控制,特别是异常行为,如癫痫、躁狂抑郁症、精神分裂症、Alzheimer 病等的遗传基础,以控制其发生。

12. 表观遗传学 (epigenetics) 是研究生物体或细胞表观遗传变异的分支学科,主要研究不涉及 DNA 序列改变的基因表达和调控的可遗传变化,表观遗传的异常会引起表型的改变,机体结构和功能的异常,甚至导致疾病的发生。

从上述医学遗传学的分支学科来看,医学遗传学的研究领域非常广泛,而且与医学实践有密切的关系。近年来发展起来的人类基因组学 (genomics) 与功能基因组学 (functional genomics) 等组学的研究,更是带动了相关学科的交融和发展,以及一些新分支学科的建立。

第三节 遗传性疾病概述

一、遗传性疾病的特征

遗传性疾病简称遗传病 (genetic disease), 是由于遗传物质改变所引起的疾病。遗传病的发生需要有一定的遗传基础,并通过这种遗传基础,按一定的方式传于后代发育形成疾病。

作为以遗传因素为主要发病原因的遗传病,除遗传物质改变是其基本特征外,还有以下几个特点:

1. 垂直传递 遗传病在上下代之间一般呈垂直传递 (vertical transmission), 它不延伸至无亲缘关系的个体。而传染性疾病和营养性疾病,往往是“水平方向”的传播。垂直传递在显性遗传方式的病例中尤其突出,而隐性遗传病从亲代“垂直传递”到子代的是隐性致病基因。

2. 先天性和终生性 绝大多数遗传病表现为先天性和终生性,而部分遗传病到一定年龄才发病,如白化病婴儿出生时就表现出“白化”症状,而 Huntington 病往往在 35 岁以后才发病。临床上一般将婴儿出生时就表现出来的疾病称为先天性疾病 (congenital disease)。虽然大多数遗传病在婴儿出生时就显示出症状或缺陷,如多指(趾)症、白化病和唐氏综合征等,但先天性疾病不都是遗传病,如妊娠早期孕妇感染风疹病毒,可使婴儿出生时患先天性心脏病或先天性白内障等。

3. 家族聚集性 遗传病往往具有家族性的特点,如 Huntington 病常表现为一个家族中有多个患者。家族性疾病 (familial disease) 是指表现出家族聚集现象的疾病,即一个家庭中有两个以上成员患病。尽管大多数的遗传病表现有家族性,但家族性疾病并非都是遗传病,如饮食中缺乏维生素 A 可使一家多个成员患夜盲症。而有许多遗传病并无家族史,是散发的,如常染色体隐性遗传病和染色体病等。

4. 遗传病在亲代和子代中按一定比例出现 遗传病患者往往在亲代和子代中以一定比例出现,即患者与正常成员之间有一定的数量关系,通过了解此关系,可预期再发风险等。

二、遗传性疾病的类型

遗传病是遗传物质改变所导致的疾病。根据遗传物质改变的不同,可将遗传病分为以下几类:

(一) 单基因病

人类体细胞中染色体是成对的,其上的基因也是成对的。如果一种遗传病的发病涉及一对基因,这对基因就称为主基因 (major gene),它所导致的疾病就称为单基因病 (monogenic disorder, single gene disorder)。根据致病基因所在染色体和等位基因显隐性关系的不同,单基因病又可以分为以下几类: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;⑥线粒体遗传病。

(二) 多基因病

一些常见的疾病和畸形有复杂的病因,既涉及遗传基础,又需要环境因素的作用才发病,称为多基因病 (polygenic disease),也称多因子病 (multifactorial disease, MF)。其遗传基础不是一对基因,而是涉及许多对基因,这些基因称为微效基因 (minor gene)。近年的研究表明,多基因病中也可能有主基因的参与。

(三) 染色体病

人类的体细胞中有 23 对染色体,其中 1~22 号染色体为常染色体,X 和 Y 染色体为性染色体。这些染色体上共有 20 000~25 000 个基因,因此每条染色体上都存在众多基因。染色体数目或结构的改变所致的疾病称为染色体病 (chromosome disease)。由于染色体病往往涉及许多基因,所以常表现为复杂的综合征 (syndrome)。

(四) 体细胞遗传病

体细胞中遗传物质改变所致的疾病称为体细胞遗传病 (somatic cell disease)。因为它是体细胞中遗传物质的改变,所以一般并不向后代传递。各种肿瘤的发病都涉及特定组织中的癌基因或抑癌基因的变化,是体细胞遗传病。

三、遗传性疾病与遗传和环境因素的关系

几乎所有的遗传病都是遗传与环境因素共同作用的结果,但它们在每一具体疾病的表现上可能不尽相同。根据遗传和环境因素在不同疾病发生中的作用的不同,可将遗传病分为三类:

1. 完全由遗传因素决定发病 如单基因遗传病中的短指(趾)症、白化病、血友病 A 和染色体病。但该类疾病的发生并非与环境因素无关,只是目前尚看不到特定环境因素是发病所必需的。

2. 基本上由遗传因素决定,但需要环境中一定诱因的作用 如苯丙酮尿症,早期只知道它与遗传有关,后来发现是摄入含苯丙氨酸量较多的食物才诱发有该遗传缺陷的个体发病;半乳糖血症除遗传缺陷外,摄入母乳或乳品等以后才诱发此病。

3. 遗传和环境因素对发病都有作用 在不同的遗传病中,遗传因素对发病作用的大小是不同的,其中遗传因素所起作用的大小称为遗传率。如在唇裂、精神分裂症等疾病中,遗传率都在70%以上,环境因素的作用小于20%;先天性心脏病、十二指肠溃疡等的遗传率小于40%,环境因素的作用大于60%;高血压、冠心病等的遗传率为50%~60%,环境因素的作用为40%~50%。这类疾病所具有的多基因(易感基因)决定的遗传基础,是目前医学科学研究的重点。

此外,传染病虽然是由环境因素引起,但有些传染病(如结核病)具有家族和种族的易感性差异;艾滋病、白喉、脊髓灰质炎的易感基因已经定位,说明确有遗传因素参与。这正如1980年诺贝尔奖获得者 Berg 所说:“几乎所有的疾病都与遗传有关”。

四、遗传性疾病的危害

随着医学的进步,遗传病已经成为常见而多发的病种,以下几方面的数据和事实可看出遗传病危害的严重性:

1. 人类遗传病的病种多,且病种在不断增长 在线人类孟德尔遗传(OMIM)数据库记载的人类单基因病(性状)的条目有2万多种和上万种人类单基因异常,其中有临床意义的有7000多种;严重危害人类健康的多基因病有100多种。

2. 人群中20%~25%的人患有某种遗传病 人群中4%~8%的人患单基因病,约1%的人患染色体病,15%~20%的人受多基因病所累。

3. 在活产儿中有1%~2%为遗传所致的缺陷 我国每年约有1600万婴儿出生,有16万~32万先天畸形或出生缺陷,其中80%的出生缺陷为遗传因素所致。

4. 遗传因素所致智力低下和精神病患者数目巨大 智力低下(mental retardation, MR)又称精神发育迟缓,在我国人群中的发生率为2.2%,其中遗传因素是引起智力低下的重要因素。另外,我国各类精神病患者达1000万以上,其中精神分裂症的遗传率在70%以上。

5. 一些严重危害人类健康的常见病已证明与遗传有关 如糖尿病、肿瘤、先天性心脏病、原发性高血压、支气管哮喘和精神分裂症等,现已证实这些疾病的发生具有遗传易感性。如糖尿病在我国发病率达6.7%(2011年),95%以上的糖尿病呈多基因遗传。体细胞遗传病中的恶性肿瘤目前已成为我国居民的主要死因。

6. 环境破坏和污染使遗传病发病率升高 环境破坏和污染未能得到及时治理,增加了致突、致癌、致畸因素,使遗传病发病率升高。

7. 每个人平均携带4~8个有害基因 即使未受遗传病所累的人,也并非与遗传病无关,据估计在人群中平均每个人可能携带4~8个隐性有害基因,这对后代的健康是不利的。

8. 人类对感染性疾病和传染病存在易感基因 人类对结核病、肝炎、艾滋病等有遗传易感性。而对于致病的病原体进行遗传学研究,则为开发更为有效的药物和疫苗提供了依据。

第四节 医学遗传学发展简史

自从孟德尔(Mendel)于1865年发表了豌豆杂交的实验结果以后,30多年中未引起人们的注意。直至1900年,他的工作才分别被 de Vries、Correns 和 Tschermak 重新发现,并总结成孟德尔第一定律和第二定律,从而奠定了现代遗传学的基础。此前, Galton 于1869年曾提出用双生子法来分析人类的遗传性状,并主张用统计学方法来研究人类遗传现象。

Landsteiner 于 1890 年发现了 ABO 血型系统, 并认为是由遗传决定的。Bernstein (1924) 则证明 ABO 血型受一组复等位基因控制。这是孟德尔定律在医学应用上的第一个例证。

1902 年, Garrod 对尿黑酸尿病进行了研究, 从该病患者的尿中分离出尿黑酸, 从而提出先天性代谢缺陷 (inborn errors of metabolism) 的概念。他还注意到 60% 的该病患者是表亲婚配的后代, 而当时英国人中的表亲婚配率仅为 3%。经过与 Bateson 讨论后, 认为是隐性遗传。

1908 年, Hardy 和 Weinberg 分别研究人类群体中基因频率的变化, 提出了相同的结论, 称为 Hardy-Weinberg 定律或遗传平衡定律, 奠定了群体遗传学的基础。

1909 年, Nilsson-Ehle 提出了多因子遗传, 对数量性状的遗传作了重要的论述。

上述几方面有关遗传方式、群体中的遗传分析, 统称为形式遗传学 (formal genetics)。目前, 在临床遗传学中仍广泛应用。

医学遗传学发展的历史大致可分为细胞遗传学的建立和发展、生化遗传学的建立和发展、分子遗传学的建立和发展以及群体遗传学的建立和发展 4 个时期, 在此期间有 20 多项研究成果获得诺贝尔奖 (表 1-1)。

表1-1 获诺贝尔奖的遗传学及相关学科的研究成果

年份	获得者	研究成果
1933	T.H. Morgan	发现染色体的遗传机制, 连锁定律
1946	H.J. Muller	发现X射线能诱发基因突变
1958	G.W. Beadle, E.L. Tatum	建立“酶-基因”学说
1962	J.D. Watson, P.H.C. Crick	DNA的双螺旋结构模型
1968	H.G. Khorana, M.W. Nirenberg	破译遗传密码
1969	M. Delbruck, S.E. Luria, A.D. Hershey	病毒遗传物质的复制机制和基因结构
1975	R. Dulbecco	发现肿瘤病毒
	H. Temin, D. Baltimore	发现RNA病毒的反转录酶
1978	W. Arber, H.O. Smith, D. Nathans	用核酸内切酶技术研究遗传体系结构
1980	P. Berg, W. Gilbert, F. Sanger	DNA的实验操作 (化学奖)
1983	B. McClintock	转位遗传因子的发现
1987	S. Tonegawa	免疫球蛋白基因结构研究
1989	T.R. Cech, S. Altman	发现RNA自体拼接
1993	R.J. Robert, P.A. Sharp	割裂基因的发现
1993	K.B. Mullis	PCR技术 (化学奖)
1995	E.B. Lewis, C. Nusslein-Volhard, E.F. Wieschaus	果蝇早期胚胎发育的基因表达调控
2001	L.H. Hartwell, R.T. Hunt, S.P.M. Narse	调节细胞周期的一类特异基因
2002	H.R. Horvitz, J.E. Sulston	器官发育及程序性细胞死亡的基因调节
2004	R. Axel, B. Buck	编码决定气味的一个大基因家族
2006	A.Z. Fire, C.C. Mello	RNAi机制
2006	R.D. Kornberg	真核转录的分子基础 (化学奖)
2007	M.J. Evans, M.R. Capecchi, et al.	胚胎干细胞研究——“基因靶向”技术
2008	M. Chalfie, 钱永健	绿色荧光蛋白的应用 (化学奖)
2009	E. Blackburn, C. Greider, J. Szostak	端粒和端粒酶对染色体的保护
2012	R.J. Lefkowitz, B.K. Kobilka	G蛋白偶联受体基因家族 (化学奖)
2012	Sir J.B. Gurdon, 山中伸弥 (日)	细胞核的基因重新编程

一、细胞遗传学的建立和发展

1910年, Morgan和他的学生们用果蝇为材料, 结合对细胞与遗传的研究, 发现了基因连锁, 并于1926年发表了《基因论》, 这可以看做是细胞遗传学的开端。1952年, 徐道觉(Hsu TC)发现用低渗法处理染色体标本, 分散状态很好。

1956年, 蒋有兴(Tjio JH)和Levan证明人类的体细胞染色体数目为46, 这标志着人类细胞遗传学的开始。1959年Lejune发现, 唐氏综合征是由于细胞中多了一条G组染色体所致, 即21三体; Ford发现Turner综合征患者的性染色体组成为X0; Jacob则发现Klinefelter综合征患者的性染色体组成为XXY, 于是出现了“染色体病”这一术语。

1960年, 在美国丹佛召开了一次国际细胞遗传学会议, 制定了人类染色体的命名体制, 称为丹佛体制(Denver system)。1961年, Lyon提出了女性的一条X染色体在早期胚胎发育中的随机失活假说, 称为Lyon假说。

1970年, Caspersson用喹吖因处理细胞后, 在染色体的纵轴上出现一条条荧光强弱不同的带纹, 称为Q显带, 开辟了染色体显带的研究。Seabright(1971)则发明了用胰酶处理和Giemsa染色显示的G显带技术。Yunis(1975)创造了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, 出现了微细胞遗传学(microcytogenetics)。

Pardue(1969)用放射核素标记的DNA片段作探针, 与中期染色体上的DNA进行“分子杂交”, 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)。Penkel(1986)改用非放射性核素即荧光标记探针完成的原位杂交称为荧光原位杂交(FISH), 可准确检测染色体微小片段的改变和基因定位, 并可直接检测间期细胞核, 从而产生了分子细胞遗传学(molecular cytogenetics)。随后Ludecke(1989)用显微切割(microdissection)获得一定的染色体片段, 经显微抽提DNA和扩增后进行微克隆, 可制成特异性探针池(probe pool); 再用不同颜色的荧光染料标记, 即可用来进行染色体涂染(chromosome painting)。这些新技术可用来检测染色体上DNA片段的变化, 从而使细胞水平的研究与分子水平的探索衔接起来。

二、生化遗传学的建立和发展

1941年, Beadle和Tatum提出了“一个基因一种酶”学说, 使人们对基因通过对酶的控制而影响代谢过程有了深入的理解。Cori夫妇(1952)的工作表明, 糖原贮积病I型是一种由于葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)缺陷所致的遗传性代谢病。Jervis(1953)证明苯丙酮尿症则是由于苯丙氨酸羟化酶(PAH)缺陷所致, Bickel证明用控制苯丙氨酸摄入的方法可有效地控制本病的发展。Guthrie(1963)提出了用细菌抑制法进行新生儿筛查, 可及时检出某些遗传性代谢病, 从而可预防遗传性代谢病的发生。现在, 已认识的遗传性代谢病有数百种, 其中有1/3已明确其酶的缺陷。

Pauling(1949)对镰状细胞贫血患者血红蛋白(HbS)电泳分析后, 推论其泳动的异常是分子结构改变所致, 从而提出了分子病的定义。

通过用生物化学方法对琥珀酰胆碱敏感性的研究, Vogel(1959)提出了药物遗传学的定义。对牛奶、酒精等代谢的遗传控制的研究就形成了生态遗传学(ecogenetics)。

三、分子遗传学的建立和发展

Avery、MacLeod和McCarty(1944)在肺炎球菌上进行的转化因子研究表明, 遗传物质是DNA, 它奠定了分子遗传学的基础。Watson和Crick(1953)发现的DNA双螺旋结构, 标志着分子遗传学的开始。1968年Arber、Smith和Nathans发现并使用了限制性核酸内切酶,

这是 DNA 重组的重要工具酶。Baltimore 和 Temin (1970) 发现了反转录酶, 这是由 mRNA 合成 cDNA 的工具酶。同年, Khorana 首先人工合成了酵母丙氨酸 tRNA 基因。Sanger (1977) 提出了用双脱氧核苷酸法进行 DNA 测序。Mullis (1985) 发明了聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) 进行体外扩增 DNA 片段。Orita (1989) 提出用 DNA 的单链构象多态 (single strand conformation polymorphism, SSCP) 可检测未知的点突变。这些技术上的进步推动了重组 DNA 技术的发展及其在医学中的应用。

20 世纪 90 年代以来, “人类基因组计划 (human genome project, HGP)” 作为一项国际协作的大课题被提出, 在 15 年 (1990—2005 年) 的时间内测定人类基因组中 30 亿个碱基对全部序列。为此成立了国际性人类基因组组织 (human genome organization, HUGO)。2000 年 6 月, 中、美、日、德、法、英 6 国科学家公布了人类基因组工作框架图, 这标志着人类在解读“生命之书”的道路上迈出了重要的一步。国际人类基因组测序协作组 (IHGSC) 于 2004 年 10 月公布了人类全基因组高精度序列图, 表明人类基因的数量仅为 20 000 ~ 25 000 个。2007 年, 国际 HapMap 协作组公布了人类基因组 SNP 图谱, Watson 和 Venter 公布了世界上首例个人基因组测序结果。

四、群体遗传学的建立和发展

20 世纪初, Hardy-Weinberg 定律的提出为群体遗传学奠定了基础。随后 Fisher、Haldane 和 Wright 等, 用数理统计的方法分析了群体中突变、选择、迁移、隔离的遗传效应, 阐明了基因频率和基因型频率的变化规律, 形成了一个新的分科, 即群体遗传学。Mather, Li (李景均) 和 Falconer 等的工作建立起系统的理论体系, 在数量性状的遗传研究方面取得了巨大进展。

Neel 和 Shull (1954) 首次提出了遗传流行病学 (genetic epidemiology) 的名称。Morton (1967) 认为, 应该充分估计遗传因素和环境因素在疾病流行中所起的不同作用, 以及它们相互作用的结果, 提出了遗传流行病学作为遗传学的一个分支学科。

Harris (1969) 的工作证实, 人群中普遍存在着同工酶和蛋白质的多态性。20 世纪 80 年代以来, 对不同群体中 DNA 多态性的比较研究, 更使群体遗传学的研究深入到 DNA 水平。

五、我国遗传学与医学遗传学的发展

1921 年, 陈桢获哥伦比亚大学硕士学位后回国, 他以 Babcock 和 Claussen 的《与农业有关的遗传学》与 Morgan 的《遗传的物质基础》为教材, 在国立东南大学生物系率先开设了遗传学课程, 开创了国人执教遗传学课程的先河。陈桢还以金鱼为材料进行了遗传学的实验研究, 发表了一系列论文。

涉及医学遗传学, 新中国成立前我国只有一些 ABO 血型分布、红绿色盲频率等的调查报道。

1956 年李璞教授开始进行金鱼的遗传与发育研究, 1965 年报道了第一例染色体病例 46, XX/46, XY 嵌合型真两性畸形; 项维、吴旻等 (1962) 发表了“中国人染色体组型的研究”论文; 杜传书 (1963) 发表了对葡萄糖-6-磷酸脱氢酶 (G6PD) 缺陷的研究论文; 这些研究代表了我国早期医学遗传学的部分工作。1978 年, 以李汝祺和谈家桢为代表的遗传学家开始在中国重建现代遗传学, 成立了中国遗传学会。同年, 李璞教授主编出版了《国外医学·遗传学分册》, 广泛介绍国外医学遗传学研究的动态与进展。

中国的人类遗传学和医学遗传学在 1979 年以后也得到了迅速的恢复和发展, 并与其他国家的同行建立了广泛的学术联系。较早的一个标志性事件是 1983 年在北京举办了第一次中美人类遗传学研讨班, 并出版了会议录《基因与疾病》。报告涉及血红蛋白病的流行病学研究及 8 种新的血红蛋白变异型; G6PD 缺陷在中国的研究历史和该病的发病率与变异类型; 食管癌

高发区居民肿瘤易感性的遗传背景研究；新生儿的细胞遗传学研究和遗传咨询；还有内容广泛的遗传性多态标记的群体调查等。

1984年，创刊出版了《遗传与疾病》这一专业性期刊，1992年更名为《中华医学遗传学杂志》。1986年，成立了中华医学会医学遗传学分会。

20世纪80年代以来，各方面的研究开始出现一批可喜的成果。细胞遗传学方面，不仅推广了高分辨染色体显带技术，而且出版了《中国人类染色体异常目录》，在染色体病的产前诊断上达到了国际水平。在血红蛋白异常的研究上，进行了百万人以上的普查，基本摸清了血红蛋白病、地中海贫血在我国的分布和类型。对苯丙酮尿症（PKU）的大规模普查表明，我国的发病率平均为1/16 500。群体遗传学方面，对皮纹、蛋白质多态的研究，为我国各民族的起源提供了重要资料；一些地区对遗传病的普查，为遗传病的防治提供了基本资料。临床遗传学方面，对出生缺陷的调查表明，我国严重的出生缺陷发生率平均约为1.3%。眼科、内科、神经科等的遗传学研究均已获得一些有价值的资料。在肿瘤遗传学方面，实体瘤的染色体研究达到了国际水平，对肝癌、食管癌的研究成果为控制其发生提供了有价值的资料。分子遗传学方面，对G6PD缺乏的分析表明，我国发现的点突变有12种；对地中海贫血的研究确认了我国 α 和 β 地中海贫血常见的突变类型；对早幼粒细胞白血病发病机制的研究发现了融合基因——PML-RAR α ，并开创了用全反式维A酸进行有效治疗的方法。在基因诊断上，对PKU、血友病A和假肥大型（Duchenne型）肌营养不良症、地中海贫血等的基因诊断已应用于临床实践；在基因治疗上，对血友病B的治疗已达到国际水平。

1992年年底，吴旻院士、强伯勤院士提交了“中国的人类基因组项目”国家自然科学基金重大项目建议，经评议通过立项。根据建议书内容和同行评议意见，立即编制成“中国不同民族基因组中若干位点基因结构比较研究”的国家自然科学基金重大项目指南，于1993年2月公布。经专家评审确定以强伯勤院士、陈竺院士联合主持国家自然科学基金重大项目“中华民族基因组中若干位点基因结构的研究”，这就是第一阶段中国人类基因组计划（1994—1997），其目标是利用我国丰富的人类遗传学资源，进行基因组多样性和疾病基因识别以及相关技术平台的建立。

1998年，国家自然科学基金委员会通过了“中华民族基因组的结构和功能研究”重大项目立项，实现了第二阶段中国人类基因组计划（1998—2003），由陈竺院士主持，下设4个子课题：①中国不同民族基因组的保存及遗传多样性研究；②基因组多样性与多基因疾病基因组定位研究；③建立和发展功能基因组学的新理论、新技术、新方法；④钩端螺旋体全基因组结构和功能研究。其目标是发挥我国人类遗传学资源优势和多学科优势，从中华各民族、人群的基因组保存和多样性分析，多基因病相关基因定位与分离的基础理论和实验技术，建立和发展功能基因组学新理论、新技术、新方法这三个方面进行综合性大规模研究；同时出于我国传染病预防控制的前瞻性考虑，在国际上首次测定钩端螺旋体全基因组序列。

1999年科技部、中国科学院和国家自然科学基金委员会联合资助杨焕明教授课题组所承担的人类基因组1%的测序任务（3号染色体短臂3pter-D3S3610，约30 Mb），于2000年按时完成。

（傅松滨）

第二章 遗传的细胞学基础

细胞是生物体结构和功能的基本单位，遗传与变异这种生命现象是以细胞的生命活动为基础的。遗传物质存在于细胞核中，所谓的遗传规律其实就是遗传物质在细胞中传递和表达的规律。在有性生殖的生物中，世代相传的性状是两性生殖细胞结合后发育表达的结果。上下代之间传递的并不是遗传性状本身，而是控制遗传性状的遗传物质。因此，了解细胞内遗传物质的结构和功能，对研究人类的遗传与变异现象是非常重要的。

第一节 染色质与染色体

染色质(chromatin)是细胞核内能被碱性染料着色的物质，是遗传信息的载体。电镜下观察，间期核内的染色质呈细微纤丝状，当细胞进入分裂时期，细丝状的染色质经过盘绕折叠形成高度凝集的染色体。染色质和染色体是同一物质在细胞周期的不同时期的不同形态结构，间期的染色质有利于遗传信息的复制和表达，分裂期的染色体有利于遗传物质的平均分配。

一、染色质的化学组成

染色质的主要化学成分为DNA和组蛋白，此外还有少量非组蛋白和RNA。其中DNA和组蛋白含量极为稳定，非组蛋白与RNA的含量则随细胞生理状态不同而变化。

(一) DNA

DNA是染色质中遗传信息的携带者，遗传信息就蕴藏在DNA的核苷酸序列中。对于每一物种来说，其细胞内DNA的含量是恒定的，如人体一个成熟生殖细胞中的DNA序列约含 2.85×10^9 个核苷酸对，其中包含了2万~2.5万个编码蛋白质的结构基因。

(二) 组蛋白

组蛋白是构成染色质的主要蛋白质成分。组蛋白富含精氨酸和赖氨酸，带正电荷，属碱性蛋白，可分为H₁、H₂A、H₂B、H₃和H₄五类。在这五类组蛋白中，H₁具有种属和组织特异性，与染色质高级结构形成有关。其他四类在进化上高度保守，都没有种属和组织特异性。H₂A、H₂B、H₃和H₄常聚合成多聚体参与维持染色质的结构。

组蛋白可以进行化学修饰，如乙酰化、磷酸化和甲基化等，生物体可以通过调控组蛋白的化学修饰，达到调控遗传信息转录的目的。

(三) 非组蛋白

染色质中的非组蛋白是一类酸性蛋白质，含天冬氨酸、谷氨酸等酸性氨基酸，带负电荷。非组蛋白数量少但是种类多，用双向凝胶电泳可以得到500多种不同组分，相对分子质量为 $(15 \sim 100) \times 10^3$ 。

非组蛋白有种属和组织特异性，在整个细胞周期都能合成。一般功能活跃组织的染色质中非组蛋白含量比不活跃的组织高。实验表明，非组蛋白是真核细胞转录的活动调控因子，非组蛋白可以被磷酸化，与基因的选择性表达有关，是基因表达调控的重要因素。

(四) RNA

RNA在染色质中含量很少，RNA与DNA之比约为0.1:1。大部分为新合成的tRNA、

rRNA 及 mRNA 的前体, 还有相对分子质量小的核内小 RNA (small nuclear RNA, snRNA) 和其他非编码 RNA 等。

二、染色质的分子结构

各种化学组分如何构成染色质, 特别是 DNA 与组蛋白之间的关系和构象, 许多学者曾提出多种模型。1973 年, Olins 和 Woodcock 等人在高分辨电镜下观察到了数种真核细胞间期染色质的串珠样结构; 1974 年, Kornberg 通过生化分析证实了染色质的基本结构单位是核小体 (nucleosome)。

核小体由 5 种组蛋白和 200 个碱基对的 DNA 分子组成, 包括核心颗粒和连接区两部分。组蛋白中 H₂A、H₂B、H₃、H₄ 各两个分子组成八聚体, 约 140 个碱基对的 DNA 分子在八聚体外缠绕 1.75 圈, 构成核小体的核心颗粒。核心颗粒为扁圆形, 高约 5.7 nm, 宽约 11 nm。约 60 个碱基对的 DNA 分子构成核心颗粒间的连接区部分。两个核心颗粒间有组蛋白 H₁ 和少量的非组蛋白 (图 2-1)。

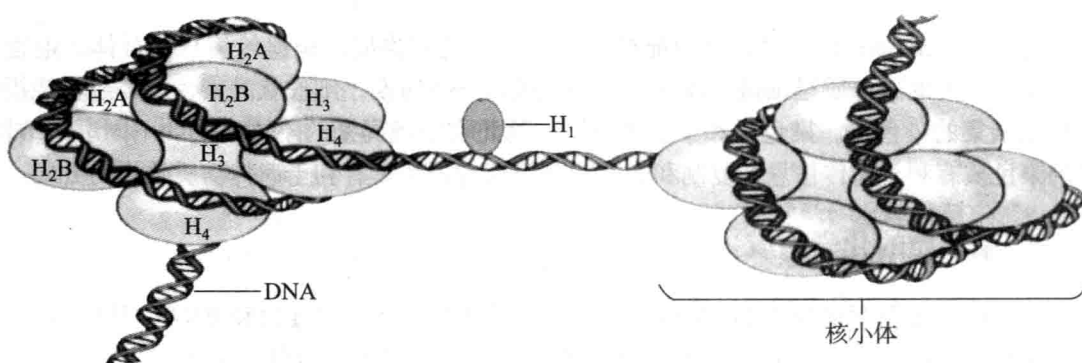


图 2-1 核小体的结构

无数个重复的亚单位——核小体通过一条 DNA 分子串联起来, 形成一条串珠状的纤维, 即染色质纤维。

三、染色质的类型

细胞核内染色质的功能与其折叠盘曲的程度密切相关。根据染色质的折叠盘曲程度及功能, 将细胞核中的染色质分为两种类型: 常染色质和异染色质。

(一) 常染色质

常染色质 (euchromatin) 是间期核内纤维折叠盘曲程度小、分散度大、能活跃地进行转录的染色质。常染色质多位于细胞核的中央。由于常染色质不易着色, 故折光性强, 因此在光镜下难以辨认, 只有在电镜下才能看到。

(二) 异染色质

异染色质 (heterochromatin) 是间期核内纤维折叠盘曲紧密、呈凝集状态、一般无转录活性的染色质。异染色质着色较深, 常位于细胞核的边缘和核仁周围, 构成核仁相随染色质的一部分。异染色质可分为结构性异染色质 (constitutive heterochromatin) 和兼性异染色质 (facultative heterochromatin) 两种。

1. 结构性异染色质 是所有细胞的各个发育阶段都处于凝集状态的染色质。此类染色质多位于染色体的着丝粒区、端粒区、副缢痕, 以及 Y 染色体长臂远端 2/3 区段, 含有高度重复的 DNA 序列, 没有转录活性, 是异染色质的主要类型。