

5 年制全国高等医学院校教材



普通高等教育“十五”国家级规划教材

Medical Genetics

医学遗传学

■ 李璞 主编

43



北京大学医学出版社

普通高等教育“十五”国家级规划教材
五年制全国高等医学院校教材

医学遗传学

主 编 李 璞
副主编 李 光 傅松滨 谭 信
编 者 (以姓氏笔画为序)

孙开来	中国医科大学
李 光	天津医科大学
李 杰	内蒙古医学院
李 钰	哈尔滨医科大学
李 璞	哈尔滨医科大学
朱玉琢	吉林大学
傅松滨	哈尔滨医科大学
谭 信	首都医科大学

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/李璞主编. —北京: 北京大学医学出版社, 2003.1

ISBN 7-81071-347-7

I. 医… II. 李… 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 (2002) 第 096366 号

北京大学医学出版社出版发行

(100083 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内)

责任编辑: 冯智勇

责任校对: 焦 娴

责任印制: 张京生

莱芜市圣龙印务书刊有限责任公司印刷 新华书店经销

开本: 787mm × 1092mm 1/16 印张: 17 字数: 430 千字

2003 年 1 月第 1 版 2003 年 1 月第 1 次印刷 印数: 1—10000 册

定价: 22.50 元

版权所有 不得翻印

序

为了适应医学教育改革以及加强教材建改的需要，北京大学医学部、首都医科大学、天津医科大学、哈尔滨医科大学、内蒙古医学院等五所医学院校共同研究决定编写一套以本科五年制为基础的医学生教材。

出版这套教材的目的在于：

1. 教材内容要更新，以适应于面向 21 世纪医师的要求。近年来，医学科技突飞猛进，疾病谱发生了重大变化，疾病的预防、诊断、治疗的技术手段明显提高。新编写的教材一定要反映这些新的成果。

2. 医师的服务对象是人，医师不仅需要深厚的医学基础知识，临床学科的知识，还需要增加人文社会科学，比如卫生法学、卫生经济学、心理学、伦理学、沟通技巧与人际关系等。因此新编写教材应增加新的学科内容以及学科之间的融合和交叉。

3. 教育，包括医学教育要逐步走向全球化，我们培养的医师应得到国际认可。最近，世界医学教育联合会、美国中华医学基金会都制定出了医学教育的国际标准或人才培养的最低基本要求。这也为我们编写这套教材提供了一个参照系。

我们计划编写 30 多种教材，在主编和编者的人选方面精心挑选，既有学术知名度，又有丰富的教学经验，并且认真做到老中青结合。在内容、体例、形式、印刷、装帧等方面要有特色，力求有启发性以引起学生的兴趣，启发创新思维。要提高学生的英语水平，教材中体现英文专业词汇的使用，书后配英文专业词汇只读光盘。

在教材编写和教材建设工作中，目前教育部提出要百花齐放，打破过去一本教材一统天下的局面，我们希望这套教材能在竞争中脱颖而出。这套教材编写过程中得到北京医科大学出版社的大力支持，在此表示感谢！错误不足之处还希望同仁们批评指正。

王桂娟

2002-6-28

前 言

医学遗传学是医学领域中发展很快的带头学科之一，尤其是在人类基因组计划的推动下，获得了飞速的发展。遗传病的种类已认识到 6000 余种，它对人类健康的影响显得日益重要。基因的分离、克隆，基因诊断、基因治疗不仅在实验室内实施，也均已涉及临床应用。

在我国各医学院校的医学教育计划中，医学遗传学也已列为一门必修课或必选课。然而，在已有的教材系列中，很少见到专门适合全日制 5 年制学生用的医学遗传学教材。为此，我们编写了这本教材，目的就是培养知识面广的医科学生，使之成为具备遗传学知识的、初步合格的临床医师，并为他们将来在医学各分支领域继续深造打下基础。

为了培养学生阅读参考文献的能力，本教材在每章末尾列出了国内易于找到的、以中文图书为主的资料和少量英文资料，供学生选读，以就某些重要问题获得更多的信息，从中总结出新的认识。这是扩展个人知识、能力的重要手段。

使用本教材的各院校，应尽可能设计一些必要的实验项目，使学生动手操作，以培养他们基本技术操作的能力。一些无条件开设实验课的院校，应购置一些录像带或光盘（哈尔滨医科大学已制就和出售），放给学生们看，以加强他们对技术操作的直观感受。

本教材由于编写过程匆忙，欠妥之处在所难免，望使用本教材的广大师生及时提出宝贵意见，以便早日订正，使它更为完善，以期在培养合格的临床医生中发挥应有的作用。

李 璞

2002 年 9 月

目 录

第一章 绪论..... (1)	二、研究方法 (32)
第一节 什么是遗传病..... (1)	第二节 单基因遗传病的基本遗传 方式 (32)
一、单基因病 (1)	一、常染色体显性遗传病 (33)
二、多基因病..... (1)	二、常染色体隐性遗传病 (36)
三、染色体病..... (1)	三、X-连锁显性遗传病 (39)
四、体细胞遗传病..... (2)	四、X-连锁隐性遗传病 (40)
第二节 遗传病对我国人群的影响 (2)	五、Y-连锁遗传 (43)
第三节 医学遗传学的分科..... (3)	第三节 影响单基因遗传病发病的 几个因素 (43)
第四节 医学遗传学的发展简史..... (4)	一、表现度 (43)
一、早期遗传学的发展..... (4)	二、基因的多效性 (43)
二、生化遗传学..... (4)	三、遗传异质性 (44)
三、细胞遗传学..... (4)	四、从性遗传和限性遗传 (45)
四、分子遗传学..... (5)	五、早现 (46)
五、群体遗传学..... (6)	第四节 两种单基因性状的伴随遗传 问题 (46)
六、中国医学遗传学的发展..... (6)	一、决定两种单基因性状的基因 座位于不同的染色体上 (46)
第二章 遗传的细胞和分子基础..... (8)	二、决定两种单基因性状的基因 座位于同一染色体上 (47)
第一节 遗传的细胞基础..... (8)	第五节 单基因遗传病的复发风险 估计 (47)
一、染色质与染色体..... (8)	一、亲代的基因型确定时后代的 发病风险的估计 (48)
二、人类染色体 (10)	二、亲代的基因型可以做概率估计 时后代的发病风险的估计 (48)
三、人类性别决定的染色体机制 (14)	三、Bayes法计算复发风险..... (49)
四、配子发生与减数分裂 (15)	第四章 线粒体遗传病 (53)
第二节 遗传的分子基础 (19)	第一节 线粒体 DNA 的结构与遗传 特征 (53)
一、染色体的分子组成 (19)	一、线粒体 DNA 的结构特点 (53)
二、真核基因的分子结构特征 (21)	二、线粒体 DNA 的遗传特性 (54)
三、基因复制 (22)	第二节 线粒体基因突变与线粒体
四、基因表达 (24)	
五、基因突变 (28)	
第三章 单基因病 (31)	
第一节 单基因遗传的基本概念和 研究方法 (31)	
一、基本概念 (31)	

基因病	(56)	第三节 染色体异常的后果和染色	
一、线粒体 DNA 的突变类型	(56)	体病	(91)
二、常见线粒体基因病	(57)	一、染色体畸变的后果	(91)
第五章 多基因病	(60)	二、常染色体病	(92)
第一节 多基因遗传的特点	(60)	三、性染色体病	(97)
第二节 多基因病的特征	(62)	第七章 群体遗传学	(103)
一、易患性与阈值假说	(62)	第一节 群体中的遗传平衡	(103)
二、遗传率	(63)	一、基因频率和基因型频率	(103)
三、多基因病的遗传特点	(69)	二、遗传平衡定律	(104)
第三节 多基因病发病风险的估计		三、遗传平衡定律的应用	(104)
.....	(70)	第二节 影响群体遗传平衡的因素	
一、多基因病的发病风险与该病的遗传		(108)
率和一般群体发病率的高低有密切		一、突变及突变间的平衡	(108)
关系	(70)	二、选择及选择与突变间的平衡	
二、患病人数与发病风险	(71)	(109)
三、病情严重程度与发病风险	(72)	三、随机遗传漂变	(112)
四、发病率的性别差异与发病风险		四、隔离	(113)
.....	(72)	五、迁移	(113)
第四节 多基因病研究的策略	(72)	六、近亲婚配	(114)
一、优势对数计分法 (Lod 法)		第三节 遗传负荷	(117)
.....	(73)	一、遗传负荷的来源	(117)
二、受累同胞对分析法	(73)	二、遗传负荷的估计	(117)
三、关联研究	(73)	第八章 人类疾病的生化与分子遗传	
四、动物模型	(74)	(120)
五、易感基因的识别、分离和克隆		第一节 分子病	(120)
.....	(75)	一、血红蛋白病	(120)
第六章 染色体病	(77)	二、血友病	(125)
第一节 人类正常核型	(77)	三、胶原蛋白病	(126)
一、正常人类非显带核型	(77)	四、受体蛋白病	(128)
二、正常显带染色体和带命名的国		第二节 酶蛋白病	(129)
际体制	(77)	一、酶活性降低的发病机理	(129)
第二节 染色体畸变	(79)	二、酶蛋白病的举例	(130)
一、染色体畸变的原因	(80)	第九章 基因操作	(134)
二、染色体数目异常	(81)	第一节 重组 DNA	(134)
三、染色体结构畸变	(85)	一、重组 DNA 的两类重要酶	(134)
四、嵌合体	(87)	二、重组 DNA 克隆的载体及选择	
五、染色体畸变的描述	(87)	(136)
六、染色体结构畸变的传递	(89)		

第二节 目的基因的获得和检测 (140)	三、候选克隆..... (171)
一、基因组文库和 cDNA 文库 (140)	第十一章 人类基因组计划..... (173)
二、寡核苷酸探针和 DNA 探针的 制备和应用..... (143)	第一节 人类基因组计划..... (173)
三、DNA 的重组与分子克隆..... (145)	一、遗传图..... (174)
四、基因转移..... (146)	二、物理图..... (174)
五、目的基因表达的检测..... (148)	三、序列图..... (175)
第三节 分子杂交..... (150)	四、基因图..... (175)
一、点印迹法..... (151)	第二节 后基因组计划..... (177)
二、Southern 印迹法..... (151)	一、人类基因组多样性计划..... (177)
三、Northern 印迹法..... (153)	二、功能基因组学..... (177)
四、Western 印迹法..... (154)	三、比较基因组学..... (178)
第四节 聚合酶链反应..... (155)	四、环境基因组学..... (179)
一、PCR 的原理..... (155)	五、疾病基因组学..... (179)
二、PCR 的主要优点..... (156)	六、药物基因组学..... (180)
三、PCR 的主要缺点..... (156)	第三节 人类基因组计划与生物信息 学..... (180)
第十章 基因定位与基因克隆..... (158)	第四节 伦理、法律和社会问题 (180)
第一节 连锁分析在基因定位中的 作用..... (158)	第五节 中国的人类基因组计划 (181)
一、连锁分析..... (158)	第十二章 遗传病的诊断..... (183)
二、遗传标记..... (159)	第一节 病史、症状和体征..... (183)
三、LOD 法及其意义..... (160)	第二节 系谱分析..... (184)
四、多点连锁定位..... (161)	一、孟德尔式遗传病..... (184)
第二节 体细胞杂交与基因定位 (162)	二、非孟德尔式遗传病..... (185)
一、体细胞杂交在基因定位中的 作用..... (162)	三、具有特殊遗传方式的疾病 (185)
二、染色体结构畸变与基因定位 (164)	第三节 细胞遗传学检查..... (185)
第三节 原位杂交与荧光原位杂交 (164)	一、染色体检查..... (185)
第四节 其他的重要方法..... (165)	二、性染色质检查..... (186)
一、原位 PCR..... (165)	三、染色体荧光原位杂交..... (186)
二、放射杂种..... (166)	第四节 生物化学检查..... (186)
第五节 基因克隆..... (167)	第五节 基因诊断..... (188)
一、功能克隆..... (167)	一、分子杂交..... (189)
二、定位克隆..... (167)	二、聚合酶链反应..... (193)
	三、聚合酶链反应-单链构象 多态法..... (195)

第十三章 遗传病的治疗 (197)	第十五章 药物遗传学 (223)
第一节 手术治疗 (197)	第一节 药物代谢的遗传基础 (223)
一、矫正畸形..... (197)	第二节 异常药物反应的遗传基础
二、器官和组织移植..... (197) (224)
第二节 药物治疗 (197)	一、无过氧化氢酶症..... (224)
一、出生前治疗..... (198)	二、异烟肼慢天活..... (225)
二、症状前治疗..... (198)	三、琥珀酰胆碱敏感性..... (225)
三、现症病人治疗..... (198)	四、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症
第三节 饮食疗法 (200) (226)
一、产前治疗..... (200)	五、恶性高热..... (228)
二、现症患者治疗..... (200)	第三节 生态遗传学 (228)
第四节 基因治疗 (200)	一、成人低乳糖酶症..... (228)
一、基因治疗的策略..... (200)	二、乙醇中毒..... (229)
二、基因治疗的方法..... (201)	三、吸烟与慢性阻塞性肺疾患
三、基因治疗的临床应用..... (205) (229)
四、基因治疗存在的问题及解决	四、吸烟与肺癌..... (230)
方法..... (207)	
第十四章 遗传病的预防 (209)	第十六章 肿瘤遗传学 (231)
第一节 遗传病的普查 (209)	第一节 染色体不稳定综合征与肿瘤
第二节 遗传咨询 (209)	发生..... (231)
一、关于咨询者..... (210)	一、Bloom 综合征..... (231)
二、关于咨询医师..... (210)	二、Fanconi 贫血..... (233)
三、遗传咨询的过程..... (211)	三、共济失调毛细血管扩张症
第三节 产前诊断 (214) (234)
一、羊膜穿刺..... (215)	四、着色性干皮病..... (235)
二、绒毛取样..... (215)	第二节 遗传性肿瘤综合征与相关的
三、超声检查..... (216)	癌发生..... (235)
四、X 线检查..... (216)	第三节 染色体异常与肿瘤 (236)
第四节 新生儿筛查 (216)	一、肿瘤染色体理论的提出..... (236)
一、苯丙酮尿症的筛查..... (216)	二、肿瘤的染色体异常..... (236)
二、先天性甲状腺功能低下的筛	三、Ph 染色体的发现及其意义
查..... (217) (237)
第五节 携带者筛查 (217)	四、肿瘤中其他特异性标记染色
第六节 遗传登记 (217)	体改变..... (238)
第七节 先天畸形的预防 (218)	五、染色体异常在肿瘤发生中的
一、环境中的致畸因子..... (218)	作用..... (238)
二、环境致畸中的影响因素..... (219)	第四节 癌基因 (239)
三、致畸剂的检出..... (219)	一、病毒癌基因与细胞癌基因
 (239)
	二、细胞癌基因的染色体定位

.....	(240)	八、P27 基因	(247)
三、细胞癌基因的分类与激活机制	(242)	九、BRCA1 基因	(247)
第五节 肿瘤抑制基因	(243)	十、DCC 基因	(247)
一、P53 基因	(243)	十一、APC 基因	(248)
二、RB 基因	(245)	十二、P73 基因	(248)
三、WT1 基因	(245)	十三、NM23 基因	(248)
四、MTS1 基因 (P16 基因) ...	(246)	第六节 肿瘤发生的遗传学说	(248)
五、P15 基因	(246)	一、肿瘤的单克隆起源假说	(248)
六、NF1 基因	(246)	二、二次突变学说	(249)
七、P21 基因	(247)	三、肿瘤的多步骤损伤学说	(250)

第一章 绪 论

医学遗传学 (medical genetics) 是遗传学与医学相结合的一门边缘学科, 它的研究对象是人类有关遗传的疾病, 即遗传病 (genetic disease)。研究遗传病发病机理、传递方式、诊断、治疗、预后、再发风险和预防方法, 从而控制遗传病在一个家庭中的复发, 降低它在人群中的危害, 为提高人类的健康水平作出贡献。

第一节 什么是遗传病

遗传病是遗传物质改变所导致的疾病。遗传物质包括细胞核中的染色体、染色体上的基因或 DNA。依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

人类的体细胞核中染色体 (chromosome) 是成对的, 其上的基因 (gene) 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 (single gene disorder)。这又包括以下几类:

1. 常染色体显性遗传病 主基因位于 1~22 号常染色体上, 杂合时即可发病。
2. 常染色体隐性遗传病 主基因位于 1~22 号常染色体上, 纯合时才发病; 杂合时并不发病。
3. X 连锁显性遗传病 主基因位于 X 染色体上, 杂合或半合时均可发病。
4. X 连锁隐性遗传病 主基因位于 X 染色体上, 纯合或半合时发病, 杂合时不发病。
5. Y 连锁遗传病 主基因位于 Y 染色体上, 有致病基因即发病, 这类病呈全男性遗传。
6. 线粒体病 线粒体中也含有 DNA, 称 mtDNA。mtDNA 也编码某些基因, 这些基因的改变也可导致某些疾病, 称为线粒体病。这类疾病通过母亲传递。

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, 所以也称为多因子病 (multifactorial disease, MF)。其遗传基础不是一对基因, 而是涉及许多对基因, 所以称为多基因病 (polygenic disease), 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

人的体细胞中有 23 对染色体, 1~22 对为常染色体, X 和 Y 为性染色体。这些染色体上共有约 3 万~4 万对基因, 因此, 每条染色体上都载有许多基因。染色体数目或结构的改变所致的疾病称为染色体病。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。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。各种肿瘤的发病中都涉及特定组织中的染色体和癌基因、肿瘤抑制基因（抑癌基因）的变化，所以是体细胞遗传病。一些先天畸形也属于体细胞遗传病。

一些人认为家族性疾病（familial disease）就是遗传病，其实不然。遗传病虽然由于共同的致病基因继承而表现有发病的家族聚集，但是，这并非必然的。首先，一些常染色体隐性遗传病就常常看不到家族性发病而是散发病例（sporadic case），即使是罕见的常染色体显性或X连锁隐性遗传病，也可看到由于新生突变而致的散发病例。再者，一些环境因素所致的疾病中，由于同一家族的不同成员生活于相同的环境中，也可以表现出发病的家族聚集。例如在某些缺碘地区，甲状腺肿的发病就有发病的家族聚集，但是，不能认为这是遗传病。

另一种误解认为先天性疾病（congenital disease）就是遗传病。所谓先天性疾病是指出生时即表现出来的疾病。一种病如果是遗传因素决定的，而且致病基因或染色体异常在出生前即已表达，这种病当然具有先天性。但是，不少遗传病的致病基因在出生后的漫长生命过程中才逐步表达，因此不表现为先天性。例如甲型血友病一般在儿童早期才发病，成年型多囊肾一般在中年后才发病。总之遗传病常有特定的发病年龄。

第二节 遗传病对我国人群的影响

随着科学的进步，对急性传染病、流行病的控制，遗传病对人类的危害已变得愈来愈明显。这从以下几方面的事实即可看出其概貌：

1. 我国近年来提出“控制人口数量，提高人口素质”、“一对夫妻一个孩子”的政策，使我国人口数量的增长得到基本控制。但是，人口素质又如何呢？我国每年出生约1500万个孩子，这些孩子都是健康的吗？根据1989年的普查，我国的新生儿中，约有1.3%有严重的出生缺陷（birth defect）或先天畸形（congenital malformation）。据估计，其中70%~80%涉及遗传因素。这样，粗略估计，每年所生的1500万孩子中，将有13万~15万个有遗传因素所致的严重出生缺陷或先天畸形。

2. 据统计，自然流产（spontaneous abortion）约占全部妊娠的15%，其中约有50%是染色体畸变所造成。因此，以每年出生1500万孩子计算，我国每年仅由于染色体畸变就造成约112万例的自然流产，从而使这些家庭未能得到应有的孩子。

3. 在活产的婴儿中，除一部分有出生缺陷外，在出生后，由于携带的致病基因的表达还可能出现各种遗传病，例如假肥大型（Duchenne型）肌营养不良症、甲型血友病等。因此，每个人一生中约有3%~5%的可能性患某种遗传病。

4. 根据1976年的调查，我国城市中儿童死亡的原因中，遗传病、先天畸形和恶性肿瘤是第一位的死亡原因，约占全部死亡的30%；农村中，这种死因占儿童死亡原因的第二位。

5. 在存活的儿童中，患遗传病的儿童来医院就诊者为数不少。据统计，在儿童医院中，住院患儿约有1/4~1/3是患与遗传有关的疾病。

6. 如果从人群中的患病率来估计，约有3%~5%的人患某种单基因病，15%~20%的人患某种多基因病，约1%的人患染色体病。总的估计，人群中约有20%~25%的人患某种

遗传病。

7. 体细胞遗传病中的恶性肿瘤构成了我国不同地区人群中死亡原因第一位或第二位。

8. 智力低下 (mental retardation, MR) 在我国人群中的发生率约为 2.2%，这是影响我国人口素质的重要因素。其中 1/3 以上有多基因、单基因或染色体改变的遗传基础。

9. 即使未受遗传病所累的人，也并非与遗传病无关。据估计，人群中平均每个人都携带有 5~6 个隐性有害基因，他们虽未患遗传病，却可将这些有害基因向后代传递，所以称为致病基因的携带者 (carrier)。据估计，每个人都是 5~6 种有害基因的携带者，这就是人群的遗传负荷 (genetic load)。人群的遗传负荷对人群的未来，即我们子孙后代的健康是不利的。因此，这也是一个严重的问题。

第三节 医学遗传学的分科

医学遗传学在其发展中，已建立了许多分科：

(一) 细胞遗传学 (cytogenetics)

研究人类染色体数目和结构异常的类型、发生率及与疾病的关系。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。

(二) 生化遗传学 (biochemical genetics)

用生物化学方法研究遗传病中的蛋白质或酶的变化以及核酸的相应改变。这使人们了解到分子病 (molecular disease) 和遗传性代谢病 (genetic metabolic disease) 对人类健康的影响。

(三) 分子遗传学 (molecular genetics)

用现代新技术从基因的结构、突变、表达、调控等方面研究遗传病的分子改变，为遗传病的基因诊断、基因治疗等提供了新的策略和手段。

(四) 群体遗传学 (population genetics)

研究人群中的遗传结构及其变化的规律。医学群体遗传学或遗传流行病学 (genetic epidemiology) 则研究人群中某些遗传病的发病率、遗传方式、基因频率、携带者频率以及影响其变化的因素，例如：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。

(五) 药物遗传学 (pharmacogenetics)

研究药物代谢的遗传差异和不同个体对药物反应的遗传差异，为指导医生用药的个体化原则提供理论依据。

(六) 遗传毒理学 (genetic toxicology)

研究环境因素对遗传物质的损伤机制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。

(七) 体细胞遗传学 (somatic cell genetics)

用细胞的体外培养方法建立细胞系，这对研究基因突变、表达、细胞分化和肿瘤的发生等过程有独特的作用。通过细胞融合完成体细胞杂交，产生体细胞杂种等，在单克隆抗体的制备和基因定位上有重要作用。

(八) 肿瘤遗传学 (cancer genetics)

研究肿瘤发生的遗传基础，恶性肿瘤发生、发展中染色体改变、癌基因与抑癌基因的作用、突变的修复等，对阐明肿瘤的发生机理、肿瘤的诊断治疗和预防均有重要的意义。

从上述医学遗传学的分科来看，它的研究领域是非常广泛的，而且与医学实践有着密切的关系。近年来发展起来的人类基因组计划更是带动生命科学发展的重大课题，它必将带动一些新的分支学科的建立和发展。

第四节 医学遗传学的发展简史

一、早期遗传学的发展

自从孟德尔 (Mendel G) 于 1865 年发表了他的豌豆杂交实验结果以后，30 多年中未引起人们的注意，直至 1900 年，他的工作才被 de Vries H、Correns C 和 Tschermak E 分别再发现，并总结成孟德尔第一和第二定律，从而奠定了现代遗传学基础。此前，Galton F 于 1869 年曾提出用双生法 (twins method) 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。

Landsteiner K 于 1900 年发现了 ABO 血型系统，并认为是遗传的。Bernstein F (1924) 则证明，ABO 血型受一对复等位基因控制。这是孟德尔定律在医学应用上的一个例证。

1902 年，Garrod A E 在对尿黑酸尿病的研究中，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 6/10 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%。因此，认为该病是隐性遗传的。

1908 年，Hardy G H 和 Weinberg W 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 Hardy - Weinberg 定律或遗传平衡定律，从而奠定了群体遗传学的基础。

1909 年，Nilsson - Ehle H 提出了多因子遗传，对数量性状的遗传作了重要的论述，认为数量性状的遗传基础是多数微效基因。

二、生化遗传学

1941 年，Beadle G W 和 Tatum E L 在对红色链孢霉突变分析的基础上提出了“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 C F 和 Cori G T (1952) 的工作表明，I 型糖原贮积病是一种由于葡萄糖-6-磷酸酶缺陷所致的遗传性代谢病。Jervis G A (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 H 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。1963 年，Guthrie R 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。

另一方面，Pauling L (1949) 对镰状细胞贫血病 (sickle cell anemia) 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，从而得出了分子病的概念。Ingram V M (1956) 的工作证实了 HbS 的珠蛋白 β 链第 6 位氨基酸由谷氨酸变为缬氨酸，从而导致上述电泳行为异常。现已报道的血红蛋白有 600 余种，大部分都是由于单个氨基酸替换所致。此外，在血清蛋白、受体蛋白的研究上，也已认识到许多结构蛋白改变所致的遗传病。

三、细胞遗传学

1910 年，Morgan T H 和他的学生们开始用果蝇为材料，结合细胞与遗传研究，发现了连

锁，1926年发表了《基因论》(theory of gene)，这可以看作是细胞遗传学的开始。至于人类的染色体，直到1923年，Painter T S才提出人的染色体数是 $2n = 48$ ，性染色体为XX - XY。1952年，徐道觉(Hsu T C)发现，低渗处理对制备分散良好的染色体标本至关重要。他虽然发现人的染色体数为46，但是，未能肯定自己的发现，而仍相信Painter的 $2n = 48$ 的结论。

1956年，蒋有兴(Tjio J H)和Levan A证明人的体细胞染色体数为46，这标志着人类细胞遗传学的开始。Moorhead P S (1960)建立了外周血短期培养的标准化方法，大大推进了人类染色体的研究工作。1956年，Lejune J发现，先天愚型是由于细胞中多了一条G组染色体，即21三体所致；Ford C E发现Turner综合征患者的性染色体组成为XO；Jacob P A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”(chromosome disease)这一术语。

1960年，在丹佛召开一次国际会议，制定了人类染色体的命名体制，称为丹佛体制(Denver system)。1961年，Lyon M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 T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，开辟了染色体的显带的研究。Seabright M (1971)则创造了用胰酶处理和Giemsa染色显示G显带的方法。Yunis J J (1975)发明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 M L (1969)用放射同位素标记的DNA片段作探针，与中期染色体上的DNA进行“分子杂交”，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 D (1986)改用非放射同位素即荧光标记的探针完成原位杂交，称为荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)，可准确检测染色体微小片段改变和基因定位，并可直接检测间期核，从而产生了分子细胞遗传学(molecular cytogenetics)。

四、分子遗传学

Avery O T、McLeod C M和McCarthy M (1944)在肺炎链球菌上进行的转化因子研究表明，遗传物质是DNA。Watson J D和Crick F H C (1953)关于DNA双螺旋结构的发现标志着分子遗传学的开始。1967年，Holley R W、Khorana H G和Nirenberg M W破译了全部遗传密码(genetic code)。1968年，Arber W、Smilh H和Nathans D发现并使用了限制性内切核酸酶，这是DNA重组的重要工具酶。1977年，Sanger F提出了用双脱氧核苷酸法进行DNA测序。1985年，Mullis K提出了聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)法，体外扩增DNA片段。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。

1990年，“人类基因组计划”(human genome project, HGP)被提出作为一项国际协作的大课题，要在15年的时间(1990~2005)内测定人类基因组中30亿碱基对的全部序列，为此成立了国际性人类基因组组织(human genome organization, HUGO)，制定了阶段性研究目标。这是一项伟大的探索，其意义的重大不亚于“登月计划”。这必将对生命科学各分科的发展产生巨大的推动作用。

人类基因组计划包括制定遗传图、物理图和完成DNA测序等方面的工作。现在，人类基因组的序列图即将完成，人们的注意力已转向对基因组功能的研究，即建立基因图，分离、克隆、鉴定某些有重要意义的基因，这推动了分子医学的发展。

分子遗传学的发展推动了医学遗传学各分科的发展，分别出现了新的研究成果，达到新的水平。

五、群体遗传学

Hardy-Weinberg 定律为群体遗传学发展奠定了基础。以后，Fisher R A、Haldane J B S 和 Wright S 等人用数理统计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变化的规律，形成了一个新的分科，即群体遗传学。Mather K、Li C C (李景均) 和 Falconer D S 等人的工作建立起系统的理论体系，在数量性状的研究方面取得了巨大进展。

Harris H (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。比较不同人群中酶和蛋白质多态性的异同，对阐明不同种族、不同民族的进化发展联系有重要意义。1980 年以来，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 的水平。1990 年以来，人类基因组多样性 (human genome diversity) 的研究已成为人类基因组研究的一个重要方面，这对全面了解人类基因组必将起重要作用。

为了控制遗传病的发生，1980 年以来出现了遗传医学 (genetic medicine)，即在各地区设立遗传医学中心，对该地区人群中的主要遗传病负责诊断、治疗，尤其是预防，以控制这些遗传病在该地区的发生。这在西欧的一些国家中已普遍建立，经过十几年的实践，已产生良好效应，使某些遗传病在该地区的发生率明显降低。

六、中国医学遗传学的发展

解放前，我国只有一些 ABO 血型分布、红绿色盲率等的调查报告。1962 年，项维、吴旻等发表了中国人染色体组型的研究，杜传书 (1963) 发表对葡萄糖-6-磷酸脱氢酶 (G6PD) 缺乏的研究，代表了我国早期医学遗传学的研究工作。

文化大革命使这些研究停顿下来，直到 1978 年才成立中国遗传学会。1979 年成立了人类和医学遗传委员会。1978 年以来，出版了《国外医学遗传分册》，介绍国际上医学遗传学的进展和动态。1984 年出版了《遗传与疾病》这一专业性期刊。1986 年成立了中华医学会医学遗传学专业委员会。

1980 年以来，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和应用，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，进行百万人以上的普查，基本摸清血红蛋白病、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生率平均为 1/16500。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。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%。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展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；对早幼粒白血病发病机理的研究发现了融合基因，PML-RARA，并创造了用全反式维 A 酸进行有效治疗的方法。在基因诊断上，对 PKU、甲型血友病、假肥大型 (Duchenne 型) 肌营养不良症、地中海贫血等的基因诊断均已应用于临床实践；在基因治疗上，对乙型血友病的治疗已达到国际先进水平。

1992年,《遗传与疾病》更名为《中华医学遗传学杂志》。1994年以来,我国建立了中国人类基因组计划(CHGP)、加入HUGO,并完成了3号染色体短臂部分(3pter-D3S3610)的测序。展望未来,我国的医学遗传学研究必将有更为迅速的进展。

推荐阅读

李璞主编. 医学遗传学. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1999

(李 璞)