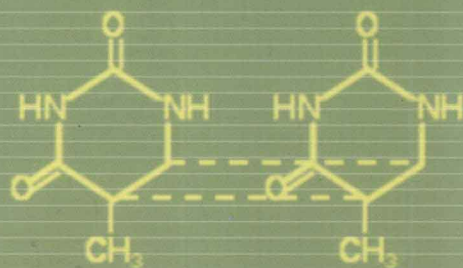


全国高等学校“十二五”医学规划教材

(供临床·基础·预防·口腔·药学·护理·检验等专业用)

# 医学遗传学

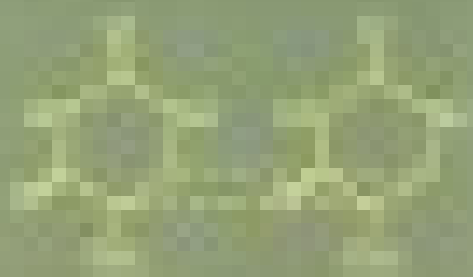
◎ 主编 管敏鑫



# STATE OF THE NATION REPORT 2012

12 JUNE 2012

THE PRESIDENT  
THE DEPARTMENT OF  
HUMAN RESOURCES  
DEVELOPMENT AND  
LABOUR



全国高等学校“十二五”医学规划教材  
(供临床·基础·预防·口腔·药学·护理·检验等专业用)

# 医学遗传学

## Medical Genetics

Yixue Yichuanxue

主 编 管敏鑫  
副主编 金龙金 顾鸣敏

编 者 (按姓氏笔画为序)

王 铮 (北京协和医学院)

刘永章 (温州医学院)

刘峰涛 (河南大学医学院)

陆振虞 (上海交通大学医学院)

范礼斌 (安徽医科大学)

顾鸣敏 (上海交通大学医学院)

唐霄雯 (温州医学院)

管敏鑫 (温州医学院)

王墨林 (山东大学医学院)

刘晓颖 (安徽医科大学)

李 伟 (温州医学院)

杨国华 (武汉大学医学院)

金龙金 (温州医学院)

倪萦音 (上海交通大学医学院)

梁万东 (温州医学院)

编写秘书 李 伟



高等教育出版社·北京  
HIGHER EDUCATION PRESS BEIJING

## 内容提要

本书以遗传病为主线,以经典遗传分析方法和现代遗传学技术对遗传病展开分析,为读者展现经典医学遗传学知识和现代医学遗传学发展成果。

全书共18章,第1章为绪论,第2-3章介绍遗传的细胞和分子基础、遗传病产生的根本原因——基因突变;第4-8章分别介绍了单基因病、多基因病、染色体和染色体病、线粒体遗传病;第9章介绍了群体遗传学的内容;第10-13章分别介绍了生化遗传学、药物遗传学、免疫遗传学和肿瘤遗传学,它们分别是遗传学与生物化学、药理学、免疫学和肿瘤学等形成的交叉学科;第14章介绍遗传学的新兴学科表观遗传学的内容;第15章介绍了疾病基因的定位和克隆;第16-18章是临床遗传学的内容,分别介绍了遗传病的诊断方法(特别是基因诊断技术)、遗传病的治疗(特别是基因治疗技术)和遗传病的预防(即遗传咨询)等内容。

本书内容较全面,体现本学科最新进展,可作为医学院校5年制医学生使用,也适用于8年制(或7年制)医学生、研究生使用,还可作为教师和科研工作者的参考书。

## 图书在版编目(CIP)数据

医学遗传学/管敏鑫主编. —北京:高等教育出版社,2012.6  
供临床、基础、预防、口腔、药学、护理、检验等专业用  
ISBN 978-7-04-029963-2

I. ①医… II. ①管… 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(2012)第073895号

总策划 吴雪梅 策划编辑 杨兵 责任编辑 杨兵  
封面设计 张志奇 责任印制 朱学忠

出版发行 高等教育出版社  
社 址 北京市西城区德外大街4号  
邮政编码 100120  
印 刷 涿州市京南印刷厂  
开 本 787mm × 1092mm 1/16  
印 张 21.75  
字 数 530千字  
购书热线 010-58581118

咨询电话 400-810-0598  
网 址 <http://www.hep.edu.cn>  
<http://www.hep.com.cn>  
网上订购 <http://www.landaco.com>  
<http://www.landaco.com.cn>  
版 次 2012年6月第1版  
印 次 2012年6月第1次印刷  
定 价 39.00元

本书如有缺页、倒页、脱页等质量问题,请到所购图书销售部门联系调换。

版权所有 侵权必究  
物料号 29963-00

## 前 言

随着当今生命科学的蓬勃发展,医学遗传学的研究日新月异。随着新技术、新方法的不断出现,医学遗传学研究的内容无论从广度和深度都发生了巨大的变化。为了适应学科发展,培养新世纪优秀人才,适应教学改革的需求,编写与时俱进的医学遗传学教材势在必行。

怎样编纂一本优秀的医学遗传学教科书,成为我们编者的重要使命。我们参考国内外权威的教科书,力求将经典理论知识融会贯通,反映本领域重大科研成果,并全新地展现医学遗传学这门重要的基础学科。在这种目标下,我们以经典理论知识为本,重大科研成果为辅,深入浅出,循序渐进,全面介绍,精心写作。首先,新的教材必须与国际接轨,要特别强调最新的遗传学重要内容;其次,要结合教学实际,不能生搬硬套,及时地反映国内外本学科的最新发展,形成本教材的特色;最后,为了满足读者需求,我们在书末列出了部分参考书目、文献以及网址,供读者进一步参考。

本教材由来自全国7所高等院校的专家教授分工编写,作者均在医学遗传学教学和科研一线工作。本教材是集体智慧的结晶。

我们特别要感谢曾溢滔院士对本书提出了宝贵的修改意见。感谢高等教育出版社的大力支持,使本书得以顺利出版;感谢浙江省教育厅将本书列入浙江省重点建设教材并给予经费支持;感谢温州医学院有关部门和同仁的大力支持;还要感谢来自上海交通大学、北京协和医学院、武汉大学、山东大学、安徽医科大学和河南大学等高校的编者们的支持。感谢为本书提供插图和照片的老师,感谢温州医学院检验医学院、生命科学学院部分研究生协助书稿校对和绘制插图。

因时间仓促,水平有限,不当之处在所难免,望广大读者、同仁不惜赐教,以便再版时加以修正。

管敏鑫

2012年4月

# 目 录

<b>第1章 绪论</b> .....	<b>1</b>	<b>2.5 人类基因组的结构</b> .....	<b>28</b>
1.1 医学遗传学的重要性 .....	1	2.5.1 断裂基因 .....	28
1.2 医学遗传学简史 .....	2	2.5.2 重叠基因 .....	28
1.3 人类基因组计划 .....	3	2.5.3 移动基因 .....	28
1.4 遗传病的概念和分类 .....	4	2.5.4 基因序列的重复 .....	29
1.4.1 遗传病的概念和 特点 .....	4	2.5.5 基因家族与假基因 .....	30
1.4.2 遗传病的分类 .....	5	<b>2.6 人类线粒体的基因组</b> .....	<b>30</b>
<b>第2章 遗传的细胞与分子基础</b> .....	<b>6</b>	<b>第3章 基因突变</b> .....	<b>31</b>
2.1 细胞分裂 .....	6	3.1 基因突变产生的原因 .....	31
2.1.1 细胞周期 .....	6	3.1.1 物理因素 .....	31
2.1.2 减数分裂 .....	10	3.1.2 化学因素 .....	32
2.2 配子发生与受精 .....	13	3.2 基因突变的类型 .....	33
2.2.1 配子发生 .....	13	3.3 基因突变的命名 .....	34
2.2.2 受精 .....	15	3.3.1 相关符号 .....	34
2.3 经典遗传学定律 .....	17	3.3.2 碱基替换 .....	35
2.3.1 分离定律 .....	17	3.3.3 缺失突变 .....	35
2.3.2 自由组合定律 .....	18	3.3.4 重复突变 .....	36
2.3.3 连锁互换定律 .....	18	3.3.5 插入突变 .....	37
2.4 基因的表达 .....	19	3.3.6 倒位突变 .....	37
2.4.1 基因的复制 .....	19	3.3.7 复合突变 .....	37
2.4.2 转录与转录因子 .....	24	3.4 基因突变的结果 .....	38
2.4.3 转录后的加工 .....	25	3.5 DNA 损伤的修复 .....	40
2.4.4 翻译 .....	25	3.5.1 光复活修复 .....	40
2.4.5 基因表达的调控 .....	27	3.5.2 切除修复 .....	40
		3.5.3 重组修复 .....	41
		3.5.4 SOS 修复 .....	43

3.6 基因多态性 .....	43	5.1.2 正态分布模型 .....	75
3.6.1 基因多态性的概念 .....	43	5.1.3 回归现象 .....	77
3.6.2 基因多态性的类型 .....	43	5.2 多基因遗传病解析 .....	78
3.6.3 基因多态性的应用 .....	44	5.2.1 易感性与易感基因 .....	78
<b>第4章 单基因遗传病 .....</b>	<b>45</b>	5.2.2 易患性与发病阈值 .....	78
4.1 单基因遗传病的概念和简介 .....	45	5.2.3 遗传度的计算 .....	81
4.2 系谱与系谱分析法 .....	45	5.3 多基因遗传病的遗传特点及再显风险的估计 .....	85
4.3 单基因遗传病的遗传方式 .....	47	5.3.1 多基因遗传病的遗传特点 .....	85
4.3.1 常染色体显性遗传病 .....	47	5.3.2 再显风险的估计 .....	85
4.3.2 常染色体隐性遗传病 .....	51	5.4 寻找多基因遗传病易感基因的研究思路及实例 .....	87
4.3.3 X连锁显性遗传病 .....	58	5.4.1 研究思路 .....	87
4.3.4 X连锁隐性遗传病 .....	62	5.4.2 常用的研究方法 .....	88
4.3.5 Y连锁遗传病 .....	66	5.4.3 多基因遗传病的研究实例 .....	88
4.4 影响单基因遗传病分析的几个因素 .....	66	<b>第6章 人类染色体 .....</b>	<b>94</b>
4.4.1 外显率 .....	66	6.1 人类染色体的结构 .....	94
4.4.2 表现度 .....	67	6.1.1 染色质和染色体 .....	94
4.4.3 不规则显性遗传 .....	67	6.1.2 染色体高级结构的形成 .....	95
4.4.4 不完全显性遗传 .....	68	6.1.3 染色体的形态结构 .....	96
4.4.5 延迟显性 .....	69	6.2 染色体分析技术 .....	99
4.4.6 共显性遗传 .....	69	6.2.1 染色体标本的制备 .....	99
4.4.7 基因的多效性 .....	69	6.2.2 染色体显带技术 .....	99
4.4.8 遗传异质性 .....	70	6.2.3 分子细胞遗传学技术 .....	101
4.4.9 拟表型 .....	70	6.3 核型识别和细胞遗传学命名原则 .....	103
4.4.10 遗传早现 .....	71	6.3.1 非显带核型的识别 .....	103
4.4.11 从性遗传 .....	71	6.3.2 显带核型的识别 .....	105
4.4.12 限性遗传 .....	71	<b>第7章 人类染色体病 .....</b>	<b>112</b>
4.4.13 遗传印记 .....	71	7.1 染色体异常 .....	112
4.4.14 X染色体失活 .....	72	7.1.1 染色体异常的原因 .....	112
4.4.15 同一基因可产生显性或隐性突变 .....	72		
<b>第5章 多基因遗传病 .....</b>	<b>74</b>		
5.1 多基因遗传的阈值模型 .....	74		
5.1.1 质量性状与数量性状 .....			

7.1.2	染色体数目异常	113	8.1.1	线粒体基因组的分子结构	143
7.1.3	染色体结构畸变	116	8.1.2	线粒体的遗传学特征	146
7.1.4	嵌合体	124	8.2	线粒体疾病	148
7.2	染色体病的发生率	124	8.2.1	线粒体疾病的研究历史	148
7.2.1	活婴中染色体异常发生率	125	8.2.2	常见的线粒体疾病	148
7.2.2	引起自发流产胎儿的染色体异常发生率	125			
7.2.3	产前诊断胎儿染色体异常发生率	125	<b>第9章 群体遗传学及其应用</b>		<b>157</b>
7.2.4	染色体异常胎儿自发流产后下一胎的再发风险	126	9.1	群体与群体遗传	157
7.3	常染色体病	126	9.1.1	广义群体与狭义群体	157
7.3.1	Down 综合征	126	9.1.2	群体遗传学与遗传流行病学	157
7.3.2	18 三体综合征	132	9.2	Hardy-Weinberg 平衡定律	158
7.3.3	13 三体综合征	132	9.2.1	Hardy-Weinberg 平衡定律的含义	158
7.3.4	其他常染色体数目异常综合征	133	9.2.2	Hardy-Weinberg 平衡定律的证明	158
7.3.5	猫叫综合征	133	9.2.3	复等位基因的遗传平衡式	160
7.3.6	微小缺失综合征	133	9.2.4	Hardy-Weinberg 平衡定律的通用公式	160
7.3.7	常染色体断裂综合征	134	9.3	Hardy-Weinberg 平衡定律的应用	161
7.4	性染色体病	134	9.3.1	估计基因频率与杂合子频率	161
7.4.1	Klinefelter 综合征	135	9.3.2	遗传假设的检验	163
7.4.2	47, XYY 综合征	135	9.3.3	近亲婚配有害效应的估计	165
7.4.3	X 三体综合征	135	9.3.4	优生运动不符合 Hardy-Weinberg 平衡定律	167
7.4.4	Turner 综合征	136	9.4	影响 Hardy-Weinberg 平衡定律的因素	167
7.4.5	脆性 X 染色体综合征	136	9.4.1	突变对 Hardy-Weinberg	
7.5	性腺发育不全与性别发育异常	138			
7.5.1	性腺发育不全	138			
7.5.2	性别发育异常	139			
7.5.3	性反转综合征	141			
<b>第8章 线粒体遗传病</b>		<b>143</b>			
8.1	线粒体基因组的分子结构和遗传学特征	143			



平衡定律的影响 .....	168	11.2.1 药物代谢相关基因的	
9.4.2 选择对 Hardy-Weinberg		研究 .....	203
平衡定律的影响 .....	169	11.2.2 个性化用药 .....	204
9.4.3 遗传漂变对 Hardy-		11.2.3 药物基因组学的发展	
Weinberg 平衡定律的		前景 .....	205
影响 .....	171	<b>第 12 章 免疫遗传学 .....</b>	<b>207</b>
9.4.4 迁移对 Hardy-Weinberg		12.1 红细胞抗原遗传 .....	207
平衡定律的影响 .....	171	12.1.1 ABO 血型系统 .....	208
9.4.5 选型婚配对 Hardy-		12.1.2 Rh 血型系统 .....	209
Weinberg 平衡定律的		12.1.3 新生儿溶血症 .....	209
影响 .....	172	12.2 白细胞抗原系统 .....	210
<b>第 10 章 生化遗传学 .....</b>	<b>173</b>	12.2.1 MHC 的基因组成及	
10.1 血红蛋白及其基因突变		定位 .....	211
导致的疾病 .....	173	12.2.2 HLA 与疾病的关联	
10.1.1 正常人体血红蛋白的		.....	212
结构和遗传控制 .....	173	12.2.3 HLA 与器官移植 .....	213
10.1.2 血红蛋白结构变		12.2.4 HLA 与输血反应 .....	214
异型的遗传效应 .....	175	12.2.5 HLA 在法医鉴定中的	
10.1.3 地中海贫血 .....	177	意义 .....	214
10.2 血浆蛋白病 .....	181	12.3 抗体多样性的遗传基础 .....	214
10.2.1 血友病 A .....	181	12.4 遗传性免疫缺陷症 .....	217
10.2.2 血友病 B .....	182	<b>第 13 章 肿瘤遗传学 .....</b>	<b>218</b>
10.3 酶蛋白病 .....	183	13.1 肿瘤生物学 .....	218
10.3.1 氨基酸代谢病 .....	183	13.1.1 肿瘤的发生与分类	
10.3.2 糖代谢病 .....	186	.....	218
10.3.3 脂代谢病 .....	190	13.1.2 端粒与肿瘤 .....	219
10.3.4 嘌呤代谢病 .....	191	13.1.3 表观遗传学与肿瘤	
10.3.5 卟啉代谢病 .....	192	.....	220
10.3.6 尿素循环代谢病 .....	193	13.2 肿瘤的遗传现象 .....	221
10.4 受体蛋白病 .....	193	13.2.1 家族性癌与癌家族	
10.5 膜转运载体蛋白病 .....	196	.....	222
<b>第 11 章 药物遗传学 .....</b>	<b>197</b>	13.2.2 单基因遗传性肿瘤	
11.1 药物代谢与遗传 .....	197	.....	222
11.1.1 药物代谢的遗传研究		13.3 肿瘤的分子遗传学基础 .....	224
.....	197	13.3.1 癌基因 .....	224
11.1.2 遗传多样性与药物		13.3.2 肿瘤抑制基因 .....	228
代谢 .....	198	13.4 染色体不稳定与肿瘤 .....	230
11.2 药物基因组学 .....	203	13.4.1 Bloom 综合征 .....	230

13.4.2	共济失调毛细血管 扩张综合征	230	14.4.1	X 染色体失活与 Lyon 假说	245
13.4.3	Fanconi 贫血	231	14.4.2	X 染色体失活的过程	246
13.4.4	着色性干皮病	231	14.4.3	X 染色体失活的分子 机制	246
13.5	染色体异常与肿瘤	231	14.5	RNA 调控	249
13.5.1	染色体数目异常	232	14.5.1	RNA 干扰的概述	249
13.5.2	染色体结构异常	232	14.5.2	siRNA 及其作用机制	250
13.6	肿瘤发生的遗传学说	233	14.5.3	miRNA 及其作用机制	252
13.6.1	单克隆起源假说	233	14.5.4	piRNA 及其作用	252
13.6.2	二次突变假说	234	14.5.5	RNAi 与异染色质 形成	253
13.6.3	多步骤损伤学说	234	14.6	组蛋白修饰	253
13.7	肿瘤基因组解剖计划与肿瘤 遗传学研究网络资源	236	14.6.1	组蛋白的乙酰化和 去乙酰化	254
13.7.1	肿瘤基因组解剖计划	236	14.6.2	组蛋白的甲基化	256
13.7.2	肿瘤遗传学研究的网络 资源	237	14.6.3	组蛋白的磷酸化	259
<b>第 14 章 表观遗传学 238</b>			14.6.4	组蛋白的泛素化	260
14.1	表观遗传学概述	238	14.6.5	组蛋白的 SUMO 化	261
14.1.1	表观遗传学的发展 简史	238	14.6.6	组蛋白的瓜氨酸化	261
14.1.2	表观遗传学的概念	239	14.6.7	组蛋白修饰的调节	261
14.1.3	表观遗传学的研究 内容	240	14.7	染色质重塑	261
14.2	DNA 甲基化	241	14.7.1	核小体定位	261
14.2.1	DNA 甲基化现象	241	14.7.2	染色质重塑复合物及 类型	263
14.2.2	DNA 甲基化机制	241	14.8	表观遗传学的研究技术	264
14.2.3	DNA 甲基化对基因 表达及染色体的调控	242	14.8.1	染色质免疫沉淀技术	264
14.2.4	DNA 甲基化与其他表观 遗传修饰的关系	243	14.8.2	DNA 甲基化的检测	265
14.3	基因组印记	243	14.9	表观遗传学与疾病的关系	266
14.3.1	基因组印记概述	243			
14.3.2	基因组印记的特征	244			
14.4	X 染色体失活	245			

<b>第 15 章 基因定位与克隆</b> .....	<b>268</b>	17.2 遗传病的基因治疗 .....	307
15.1 基因定位的方法 .....	268	17.2.1 基因治疗的概念和策略 .....	307
15.1.1 体细胞杂交 .....	268	17.2.2 基因治疗的基本程序 .....	310
15.1.2 原位杂交 .....	271	17.2.3 重要疾病的基因治疗 .....	315
15.1.3 连锁分析和关联分析 .....	272	17.2.4 基因治疗当前面临的问题 .....	318
15.2 疾病基因定位克隆的策略 .....	279	17.2.5 基因治疗的未来 .....	320
15.2.1 功能克隆 .....	279	<b>第 18 章 遗传咨询</b> .....	<b>322</b>
15.2.2 候选基因克隆 .....	280	18.1 遗传咨询的主要对象 .....	322
15.2.3 定位克隆 .....	280	18.2 遗传咨询的主要过程 .....	322
15.2.4 定位候选克隆 .....	280	18.3 再发风险的评估 .....	323
15.2.5 定位克隆疾病基因的实例 .....	282	18.3.1 单基因病基因型明确者的再发风险率 .....	324
15.2.6 定位候选克隆疾病基因的实例 .....	283	18.3.2 单基因病基因型不明确者的再发风险率 .....	324
15.3 复杂疾病基因的研究策略 .....	285	18.3.3 染色体病的再发风险 .....	326
<b>第 16 章 遗传病的诊断</b> .....	<b>287</b>	18.3.4 多基因病再发风险的估计 .....	326
16.1 症状和体征分析 .....	287	18.3.5 线粒体基因遗传病再发风险的估计 .....	328
16.2 系谱分析 .....	288	18.3.6 结合基因诊断对遗传方式难以确定的疾病进行遗传咨询 .....	328
16.3 染色体检查 .....	288	18.4 遗传筛查 .....	329
16.4 生化检测 .....	288	18.4.1 遗传筛查的目的和原则 .....	329
16.5 基因诊断 .....	289	18.4.2 遗传筛查的方法 .....	330
16.5.1 基因诊断的策略 .....	289	18.4.3 遗传筛查的应用 .....	330
16.5.2 基因诊断的技术 .....	291	<b>参考文献</b> .....	<b>332</b>
16.5.3 基因诊断的实例 .....	297		
16.5.4 遗传病诊断的时机 .....	301		
16.5.5 产前诊断 .....	303		
<b>第 17 章 遗传病的治疗</b> .....	<b>305</b>		
17.1 遗传病的常规治疗方法 .....	305		
17.1.1 外科手术矫正畸形 .....	305		
17.1.2 生化代谢水平的治疗 .....	305		
17.1.3 器官移植 .....	306		

# 第1章 绪论

随着生命科学与医学的发展，科研工作者越来越多地感受到医学实践中的很多问题与遗传有关。例如：为什么有些高血压患者有家族史？为什么有些肿瘤患者有家族史？为什么有些人对氨基苷类抗生素敏感而致聋？新生儿中先天愚型的发生率为什么随母亲生育年龄的增大而增加？这些医学上的问题无不与遗传学有关，也即医学遗传学研究的范畴。

医学遗传学（medical genetics）是医学与遗传学相互渗透的一门边缘学科，是遗传学知识在医学中的应用，是现代医学的一个新领域。医学遗传学研究人类疾病与遗传的关系，主要研究遗传病（genetic disease）的发病机制、传递规律、诊断、治疗和预防等，力图控制遗传病在一个家庭中的再发生，降低人群中遗传病的发生率，为提高人类健康素质做出贡献。

## 1.1 医学遗传学的重要性

根据遗传因素和环境因素对疾病所起作用的大小，可将疾病分为下列三种情况：① 遗传因素起主导作用的疾病；② 环境因素起主导作用的疾病；③ 环境因素与遗传因素都很重要，但它们所占比例在不同疾病中各不相同。

随着医学的进步，遗传病对人类的危害已经变得越来越重要，以下几方面的数据和事实可见遗传病危害的严重性：① 我国每年出生 2 400 万人，有 20 万 ~ 25 万先天畸形（congenital malformation）或出生缺陷（birth defect）婴儿是由于遗传因素造成的；② 整个人群中有 20% ~ 25% 的人患有某种遗传病；③ 智力低下（mental retardation, MR）在我国人群中的发生率约为 2.2%，其中遗传因素是引起智力低下的重要因素；④ 环境污染增加了致突、致癌、致畸因素，增加了遗传病的发生；⑤ 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 5 ~ 6 个隐性有害基因，即都为致病基因的携带者（carrier），这就是人群的遗传负荷（genetic load），这对后代的健康是不利的。因此，许多疾病尤其是遗传病需要应用遗传学原理、知识和技术揭示其发病机制，确立诊断、防治措施，以降低人群中遗传病的发生。医学遗传学已成为医学教育中不可缺少的基础课程之一。

## 1.2 医学遗传学简史

孟德尔 (Mendel G) 于 1865 年发表的《植物杂交实验》一文揭示的生物遗传性状的分离和自由组合定律, 当时并未引起学术界的重视, 直至 1900 年该论文被重新发现后, 并被总结成孟德尔第一定律和第二定律, 这才奠定了遗传学的基础。Landsteiner K 于 1900 年发现了 ABO 血型系统, 并认为它是遗传的。Bernstein F 于 1924 年证明 ABO 血型是受一组基因控制的遗传性状。1902 年, Garrod AE 对尿黑酸尿症 (alkaptonuria) 进行研究, 从该病患者的尿中分离出尿黑酸, 首次提出了先天性代谢病的概念, 并认为这种病是隐性遗传的。1903 年, Farabee 指出短指 (趾) 为显性性状, 这是人类显性遗传的第一例。此后发现人类的许多遗传性状都符合孟德尔遗传。

1908 年, Hardy GH 和 Weinberg W 分别研究了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 H 对数量性状的遗传作了重要的论述, 提出了多因子遗传, 认为数量性状的遗传基础是多个微效基因的加性作用。以上研究是早期医学遗传学的发展。

人类生化遗传学的发展可以追溯到 1923 年英国医生 Garrod AE 根据对尿黑酸尿症的研究, 提出了“一个突变基因决定一种代谢紊乱”的观点, 但在当时未受到广泛关注。直到 1941 年 Beadle GW 和 Tatum EL 的研究提出了“一个基因一种酶”的学说, 标志着人类生化遗传学的开始。后来“一个基因一种酶”被修改为“一个基因一种多肽”的理论。之后又有苯丙酮尿症 (苯丙氨酸羟化酶缺陷)、半乳糖血症 (半乳糖-1 磷酸尿苷转移酶缺陷)、Tay-Sachs 病 (氨基己糖苷酶缺陷)、多种溶酶体贮积症 (溶酶体酶缺陷) 等遗传病的代谢缺陷被阐明。另一方面, Pauling L 于 1949 年对镰状细胞贫血症患者的血红蛋白 (HbS) 进行电泳分析后, 推论其泳动异常是分子结构改变所致, 提出了分子病 (molecular disease) 的概念。1956 年, Ingram VA 的工作证实了 HbS 的珠蛋白  $\beta$  链第 6 位氨基酸由谷氨酸变为缬氨酸, 之后又证实是编码  $\beta$  链的  $\beta$  基因第 6 位密码子发生单个碱基的替换所致。包括镰状细胞贫血症在内的血红蛋白病是研究得最早也是研究得最透彻的一类分子病, 通过对血红蛋白病及其他一些分子病的研究, 使人们明白基因突变引起的蛋白质功能、结构或数量的改变是导致疾病产生的机制。

Morgan TH 及其学生的研究发现了连锁遗传规律, 并于 1926 年发表《基因论》, 这可以看做是细胞遗传学的开始。1952 年徐道觉发现, 低渗处理对制备分散良好的染色体标本至关重要, 并观察到人类细胞的染色体数为 46 条, 但未予以肯定。1956 年, 蒋有兴和 Levan A 证实人类的体细胞染色体数为 46 条, 标志着人类细胞遗传学的开始。自此以后, 人类细胞遗传学得以迅猛发展, 相继揭示了人类染色体的正常结构、数目及形态特征。1959 年, Lejune J 发现先天愚型是由于细胞中多了一条 G 组的 21 号染色体, 即 21 三体; 同年, Ford CE 发现 Turner 综合征患者的性染色体组成为 XO; Jacob PA 则发现 Klinefelter 综合征患者的性染色体组成为 XXY。1960 年第一次国际细胞遗传学会议制定了人类染色体命名的丹佛体制 (Denver system)。20 世纪 60 年代末到 70 年代末, 先后建立了人类染色体显带技术和人类染色体高分辨显带技术, 使人类细胞遗传学的研究更加深入, 出现了微细胞遗传学。70 年代分子生物学技术与细胞遗传学相结合创建的原位杂交 (in situ hybridization, ISH) 技术, 可准确检测染色体微小结构改变或染色体上

的基因异常，从而产生了分子细胞遗传学。人类细胞遗传学和分子细胞遗传学技术已经成为临床医学的重要诊断手段之一，在临床诊断、产前诊断、肿瘤细胞遗传学中得到广泛应用。

1953年，Watson JD 和 Crick FHC 发现 DNA 双螺旋结构，这标志着分子遗传学的开始。1958年，Crick FHC 提出了中心法则，认为 DNA 不仅能复制，而且遗传信息可以从 DNA 传递给 RNA，再到蛋白质。1967年，Holley RW、Nirenberg MW 和 Khorana HG 破译了全部遗传密码。后来随着一系列新的证据的出现，如1970年反转录酶的发现，中心法则进行了适当的修改。20世纪70年代，限制性内切酶的使用使研究者首次能够对 DNA 进行可控的操作。1978年，Y W Kan（简悦威）实现了对镰状细胞贫血症的基因诊断。80年代出现的聚合酶链反应（PCR）技术能在体外实现 DNA 分子的快速诊断，从而使一些疾病的 DNA 诊断成为临床的常规工作。

1977年，Sanger F 提出了用双脱氧核苷酸法进行 DNA 测序；20世纪90年代初出现的荧光自动测序技术将 DNA 测序带入自动化测序时代，使对人类基因序列的分析成为可能。人类基因组计划（human genome project, HGP）是90年代初开始的全球范围的全面研究人类基因组的重大科学项目，计划通过测序阐明人类基因组 DNA  $3.2 \times 10^9$  bp 的序列。中国于1999年加入人类基因组计划组织。2004年10月21日，Nature 杂志公布了人类基因组的完成序列，标志着人类基因组计划结构基因组学的完成和进入后基因组即功能基因组学时代。

### 1.3 人类基因组计划

1990年启动的人类基因组计划，其研究目标是从整体上阐明人类遗传信息的组成和表达，为揭示上万种人类单基因病和上百种严重危害人类健康的多基因病的致病基因或疾病易感基因，建立对各种遗传病的诊断和治疗方法，从而推动整体生命科学和医学领域的发展。HGP 的基本任务是建立人类基因组的结构图谱，即遗传图、物理图与序列图，通过测序阐明人类基因组 DNA  $3.2 \times 10^9$  bp 的序列（这是1990—2004年 HGP 结构基因组学的主要任务），并在“制图—测序”的基础上鉴定人类基因，绘出人类的基因图。

#### (1) 遗传图

遗传图（genetic map）又称为连锁图（linkage map）。它是以具有遗传多态性的遗传标记为“路标”，以遗传学距离为图距的基因组图。遗传学距离以厘摩（centimorgan, cM）表示，1%的重组率等于1 cM。遗传标记包括 ABO 血型标记、限制性片段长度多态性（restriction fragment length polymorphism, RFLP）标记、可变串联重复 VNTR（variable number of tandem repeat）标记、简短串联重复（short tandem repeat, STR）、标记和单核苷酸多态性（single nucleotide polymorphism, SNP）标记等。

#### (2) 物理图

物理图（physical map）是以一段已知核苷酸序列的 DNA 片段，称为序列标签位点（sequence tagged site, STS）为“位标”，以 bp、kb 和 Mb 作为图距的基因组图。STS 应为染色体上定位明确、可用 PCR 扩增的单拷贝序列，并且每隔一定距离就有一个标志。构建物理图的一个主要内容是把含有 STS 对应序列的 DNA 的克隆片段连接成相互重叠的“片段重叠群（contig）”。

### (3) 序列图

序列图 (sequence map) 即为人类  $3.2 \times 10^9$  bp 的序列图谱, 此图谱是在物理图的基础上通过大规模测序来完成的。

2004 年 10 月 21 日, Nature 杂志公布了人类基因组的完成序列, 标志着人类基因组计划结构基因组学的完成和进入后基因组即功能基因组学时代。功能基因组学计划包括人类基因组多样性计划、比较基因组学、工业基因组学、药物基因组学、疾病基因组学和蛋白质组学等方面。

随着 HGP 结构基因组学的完成和功能基因组学的进展, HGP 对人类疾病基因的研究、医学、生物技术和制药工业的发展具有重要的意义, 主要具有以下贡献:

#### (1) HGP 对人类疾病基因研究的贡献

人类疾病相关基因是对人类基因组中结构和功能完整性至关重要的信息。对于单基因病, 采用“定位克隆”和“定位候选克隆”的全新思路, 导致了亨廷顿舞蹈病、遗传性结肠癌和乳腺癌等一大批单基因遗传病致病基因的发现, 为这些疾病的基因诊断和基因治疗奠定了基础。心血管疾病、肿瘤、糖尿病、神经和精神类疾病 (如老年性痴呆、精神分裂症)、自身免疫性疾病等多基因疾病是目前疾病基因研究的重点。

#### (2) HGP 对医学疾病诊断、治疗和预防的贡献

这些贡献主要包括基因诊断、基因治疗和基于基因组知识的治疗、基于基因组信息的疾病预防、疾病易感基因的识别、风险人群生活方式和环境因子的干预等。目前, 国际上又提出了“基因预防”的概念, 即从基因水平分析、诊断、监测疾病, 其核心内容是基因功能与疾病的关系。

#### (3) HGP 对生物技术的贡献

HGP 对基因工程药物研发、诊断和研究试剂开发, 以及对细胞、胚胎、组织工程的推动具有重要的贡献。

#### (4) HGP 对制药工业的贡献

HGP 促进了药物靶点的筛选、药物设计、个体化的药物治疗的进展。

随着医学遗传学的发展, 尤其是分子遗传学; HGP 的发展, 人类功能基因组学、疾病基因组学和药物基因组学将是未来研究的重点, 分子诊断技术的发展使对疾病的诊断从传统的体征、症状到病因的诊断方向变成从疾病基因向临床表现追踪的“逆向诊断学”的发展以及“预测医学”的兴起, 这将使对疾病的预防真正成为可能。在分子诊断技术上, 大规模的基因“芯片”技术可能在临床上得到广泛应用, 并在“预测医学”中得到应用。在疾病的治疗上, 基因治疗药物、基因治疗和个体化的治疗方案可能是未来发展的方向。然而医学遗传学及其新技术的发展和应用也将会在伦理学、社会学方面产生需要人们去解决的问题。

## 1.4 遗传病的概念和分类

### 1.4.1 遗传病的概念和特点

经典的遗传病是指生殖细胞或受精卵的遗传物质在数量、结构和功能上发生改变并按一定的方式向后代传递发育而成的疾病。但现代遗传病的概念有所扩大, 体细胞遗传物质改变并传递给子细胞形成的细胞克隆所产生的病变, 如恶性肿瘤也归入到遗传病的范畴

中。另外，有些疾病的产生是遗传和环境双重影响的结果，也归入到遗传病中。

遗传病的特点归纳起来有以下几点：① 除体细胞遗传病外，遗传病具有垂直传递的特点。② 发病都有一定的遗传基础。③ 在单基因遗传病中，同一类单基因病亲属中有一定的发病率，如常染色体显性遗传病患者同胞发病率为  $1/2$ ，常染色体隐性遗传病患者同胞发病率为  $1/4$ 。

遗传病与先天性疾病，以及遗传病与家族性疾病有一定的关系，但并不是等同的。有人可能认为遗传病一定是先天性的，先天性疾病一定是遗传病，这是错误的。所谓先天性疾病是指出生时即表现出来的疾病。多数遗传病可能表现为先天性，但也有一些遗传病不是先天性的，而是到了一定的年龄才发病。最典型的例子即遗传性舞蹈病，属于常染色体显性遗传病，但发病年龄通常在  $20 \sim 60$  岁，属于延迟显性，那就不是先天性疾病了。反之，有些先天性疾病是遗传病，而另一些先天性疾病不是遗传病，是单纯由环境因素的作用而产生的疾病，如病毒感染孕妇而引起的先天性耳聋就不是遗传病。

有人把遗传病和家族性疾病等同起来也是一种误解，虽然一些遗传病表现出家族性，但并不是所有的遗传病都有家族性，一些常染色体隐性遗传病特别是发病率很低的常染色体隐性遗传病通常在家族中是散发的。反之，有些因家族中饮食习惯相同或其他环境条件相同而产生的具有家族倾向的疾病并不是遗传病，例如某些缺碘地区甲状腺肿的发病就有家族聚集性。

#### 1.4.2 遗传病的分类

遗传病可分为以下五大类：

##### (1) 染色体病

染色体病由于染色体数目或结构异常导致的疾病。又分为常染色体异常综合征和性染色体异常综合征两大类。

##### (2) 单基因病

在人类的体细胞中基因是成对存在的（除男性性染色体上的基因外）。单基因病是指其发病只涉及一对基因，这一对基因中的一个或两个发生异常而导致的疾病，其传递呈典型的孟德尔式遗传，又可分为常染色体显性遗传（AD）、常染色体隐性遗传（AR）、X 连锁显性遗传（XD）、X 连锁隐性遗传（XR）和 Y 连锁遗传等。

##### (3) 多基因病

多基因病由两对或两对以上基因和环境因素共同作用所致的疾病，多为常见病、多发病。

##### (4) 线粒体遗传病

此病由线粒体基因突变造成的，多数情况下由卵子传递，表现为母系遗传。

##### (5) 体细胞遗传病

此病由体细胞突变而引起的疾病，一般并不在上、下代间垂直传递，如恶性肿瘤、白血病、自身免疫缺陷病等。

（管敏鑫、金龙金）



## 第2章 遗传的细胞与分子基础

早在19世纪,人们即认识到细胞是生物体的基本结构与功能单位。利用显微镜观察细胞发现了许多细胞内结构,如细胞核、中心体、线粒体、高尔基体等,也发现了许多细胞的表现形式,如细胞的迁移、有丝分裂、减数分裂等。此外,还发现了遗传的基本规律即孟德尔的分离和自由组合定律。20世纪初,基因被定位到染色体上,并随细胞的增殖而将基因遗传给子代细胞。DNA双螺旋结构的提出为基因的遗传本质提供了合理的解释。作为遗传物质,DNA提供了多细胞生物体发育计划的蓝图。因而对基因结构和功能的了解为阐明分子水平的细胞结构和功能奠定了基础。

### 2.1 细胞分裂

细胞分裂 (cell division) 是生命得以生长和延续的基础。细胞分裂主要分为有丝分裂和减数分裂。通过细胞分裂,获得了含有与母细胞同样遗传信息的子细胞,细胞数量得以增加,此过程又称为细胞增殖 (cell proliferation)。细胞增殖是细胞生命活动的基本特征之一,它是以细胞染色体 (遗传物质 DNA) 的复制和细胞分裂为基本事件,通过细胞周期的方式实现的。

#### 2.1.1 细胞周期

细胞从一次有丝分裂结束到下一次有丝分裂结束为止所经历的过程,称为细胞周期 (cell cycle)。一个细胞周期包括两个阶段:分裂间期 (interphase) 和细胞分裂期 (mitotic phase, M)。由于DNA合成是在间期完成的,因而间期又分为3个时期:DNA合成前期 (gap 1 phase,  $G_1$ )、DNA合成期 (synthesis phase, S) 和DNA合成后期 (gap 2 phase,  $G_2$ ) (图2-1)。

不同生物、不同组织,以及机体发育的不同阶段,细胞周期的时间是不相同的。一般来说,间期占细胞周期的90%~95%,分裂期占细胞周期的5%~

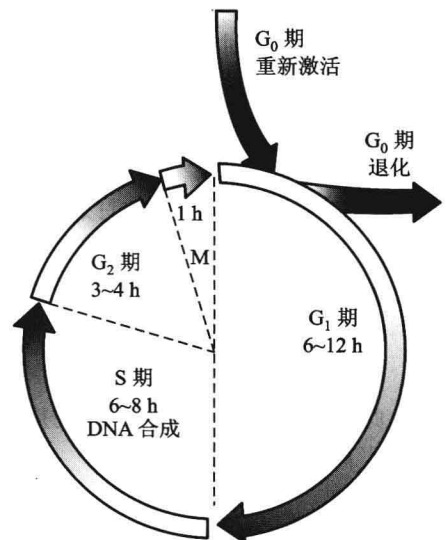


图2-1 细胞周期示意图  
(引自戴灼华等, 2008)