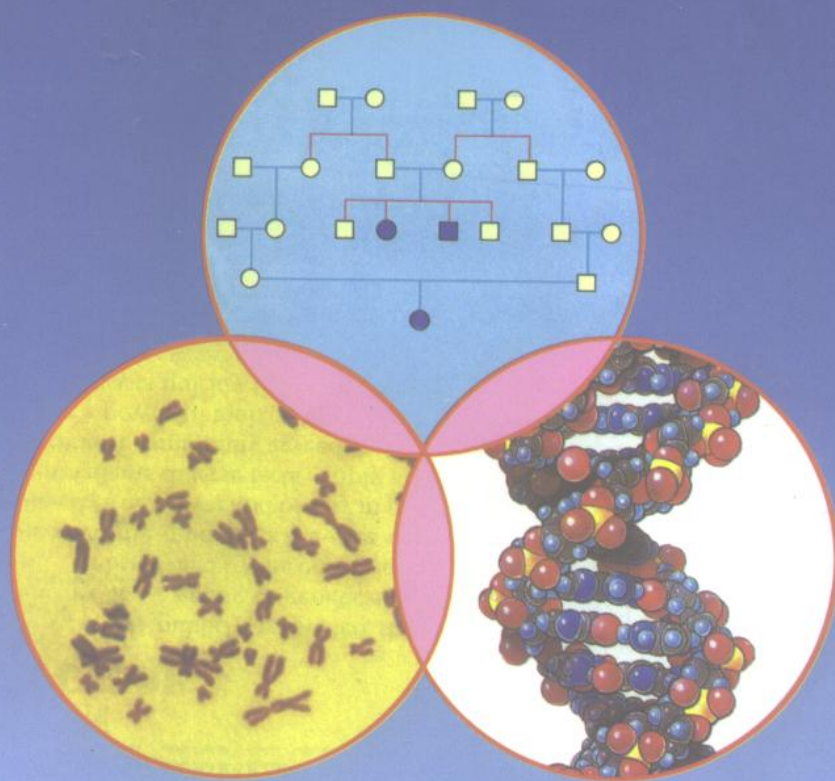


医学遗传学

YIXUE YICHUANXUE

罗深秋 主编



94
6Q
3

第二军医大学出版社

医学遗传学

主 编 罗深秋

副主编 茅善芝 左福生 程宝鸾

编 委 (按姓氏笔画为序)

邓 凡 左福生 茅善芝

罗深秋 曾位森 程宝鸾

第二军医大学出版社

内 容 简 介

本书共分 11 章,即绪论、遗传的细胞学基础与遗传的基本规律、基因与基因突变、单基因遗传病、人类染色体和染色体病、多基因遗传病、群体遗传、肿瘤与遗传、免疫与遗传、遗传病的诊断和治疗以及优生学及遗传病的预防。本书可作为医药高等院校本科生、硕士研究生的教材使用,也可供有关教师、医师和研究人员参考。

2642/06

医 学 遗 传 学

主 编:罗深秋

副主编:茅善芝 左福生 程宝鸾

编辑:王征爱

第二军医大学出版社出版发行

(上海翔殷路 818 号 邮政编码 200433)

全国各地新华书店经销

第一军医大学印刷厂印刷

开本 787×1092 1/16 印张:9.5 字数:241600

2000 年 3 月第 1 版 2000 年 3 月第 1 次印刷

印数:1~3000

ISBN 7-81060-053-2/R·042

定价:16.50 元

前 言

医学遗传学是医学教育中的一门重要的基础课,目前已认识到的遗传病多达 6 000 余种,世界上患有遗传病的总人数有一个相当大的绝对数值,几乎可以说,绝大部分疾病都与遗传有关。学习医学遗传学,是正确了解、诊断、治疗和预防遗传病的基础。但是,遗传学的内容较多,有些理论也比较复杂。在医学本科生所限定的学习时间内是不可能全部讲解的。解决内容多而学时数有限这一矛盾的方法之一是编写一本合适的教材。这样的教材应该既较好地介绍遗传学的基础知识和重要理论,又能反映最新进展,内容的总量与教学时数基本一致,文字简练,深入浅出。为此,我们经过两年的努力,编写了这本医药高等院校非遗传专业本科生教材。

在编写此教材过程中,本单位领导、第二军医大学出版社、第一军医大学印刷所给予了大力支持,本室柯志勇等同志做了不少文秘方面的工作。对此,表示衷心的感谢。

限于水平,书中难免存在这样或那样的错误,敬希读者提出宝贵意见,以便今后修订。

广州 第一军医大学 罗深秋

2000 年 1 月

目 录

第一章 绪论	(1)
第一节 医学遗传学的研究对象和范围	(1)
一、医学遗传学的研究对象	(1)
二、医学遗传学的研究范围	(1)
第二节 遗传病概述	(2)
一、遗传病的定义和特征	(2)
二、遗传病与先天性疾病、家族性疾病的关系	(3)
三、遗传病的分类	(3)
(一)单基因病	(4)
(二)多基因病	(4)
(三)染色体病	(4)
第三节 医学遗传学在现代医学中的地位	(4)
第四节 医学遗传学发展简史	(6)
一、医学遗传学的萌芽	(6)
二、医学遗传学的形成和发展	(6)
三、医学遗传学的迅速发展	(7)
四、医学遗传学的新近发展	(7)
五、我国医学遗传学的发展	(8)
第二章 遗传的细胞学基础与遗传的基本规律	(9)
第一节 配子发生和减数分裂	(9)
一、配子发生	(9)
(一)精子发生	(9)
(二)卵子发生	(9)
二、减数分裂	(10)
(一)第一次减数分裂	(11)
(二)第二次减数分裂	(12)
第二节 遗传的基本规律	(13)
一、分离定律	(13)
二、自由组合规律	(14)
三、连锁与交换律	(16)
第三章 基因与基因突变	(19)
第一节 基因	(19)
一、基因与基因组的概念	(19)
二、基因的结构和组成	(20)
(一)启动子	(20)

(二)转录调节元件	(21)
(三)终止子	(22)
(四)编码区	(22)
(五)直向同源物与横向同源物	(23)
(六)基因和蛋白家族	(24)
三、原核生物基因组构成特点	(24)
四、真核生物基因组构成特点	(25)
第二节 基因突变	(26)
一、突变的定义及分类	(26)
二、基因突变的分子机制	(29)
(一)碱基类似物在 DNA 复制时的掺入	(29)
(二)DNA 分子中碱基的化学修饰	(29)
(三)嵌合剂的致突变作用	(30)
(四)转座元件的插入	(30)
(五)外源 DNA 的整合	(31)
(六)辐射的致突变作用	(31)
(七)DNA 聚合酶错误导致突变	(31)
三、基因突变与疾病	(31)
(一)单基因病	(31)
(二)多基因病	(32)
(三)基因突变与肿瘤	(32)
第四章 单基因遗传病	(34)
第一节 常染色体显性遗传病	(35)
一、常染色体显性遗传病系谱的特点	(35)
二、常染色体显性遗传病的类型	(35)
(一)完全显性	(35)
(二)不完全显性	(36)
(三)共显性	(36)
(四)不规则显性	(38)
第二节 常染色体隐性遗传病	(38)
一、常染色体隐性遗传病系谱的特点	(38)
二、常染色体隐性遗传病发病风险的估计	(39)
三、近亲结婚与亲缘系数	(40)
四、选样偏倚与校正	(40)
第三节 X 连锁遗传病	(41)
一、X 连锁隐性遗传病	(41)
二、X 连锁显性遗传病	(43)
第四节 Y 连锁遗传病	(44)
第五节 两种单基因遗传病的伴随传递	(44)

一、两种单基因遗传病的独立传递·····	(45)
二、两种单基因遗传病的联合传递·····	(45)
第六节 有关单基因遗传的几个问题·····	(46)
一、外显率与表现度·····	(46)
(一)遗传背景·····	(46)
(二)外显率·····	(47)
(三)表现度·····	(47)
二、基因多效性与遗传异质性·····	(47)
(一)基因多效性·····	(47)
(二)遗传异质性·····	(47)
(三)表型模拟·····	(48)
三、从性遗传与限性遗传·····	(48)
(一)从性遗传·····	(48)
(二)限性遗传·····	(48)
四、延迟显性与早发现象·····	(49)
(一)延迟显性·····	(49)
(二)早发现象·····	(49)
五、显性与隐性的相对性·····	(49)
 第五章 人类染色体和染色体病·····	(51)
第一节 人类染色体研究的常用技术·····	(51)
一、人类染色体标本的制备技术·····	(51)
(一)人类外周血淋巴细胞培养及染色体标本制备·····	(51)
(二)羊水细胞培养及染色体标本制备·····	(52)
(三)绒毛细胞染色体标本制备·····	(52)
(四)骨髓细胞染色体标本制备·····	(52)
二、染色体显带技术·····	(52)
(一)Q 显带·····	(53)
(二)G 显带·····	(53)
(三)R 显带·····	(53)
(四)高分辨显带技术·····	(53)
(五)姐妹染色单体交换技术·····	(55)
第二节 人类染色体形态特征与核型分析·····	(55)
一、人类染色体的形态特征·····	(55)
二、正常人类染色体核型·····	(56)
三、人类显带染色体的命名·····	(57)
第三节 染色体畸变·····	(58)
一、染色体数目畸变·····	(58)
(一)染色体数目畸变的类型·····	(58)
(二)染色体数目畸变的机制·····	(60)

二、染色体结构畸变	(61)
(一)染色体结构畸变产生的基础	(61)
(二)染色体结构畸变的类型	(62)
三、人类染色体畸变核型的描述方法	(64)
(一)非显带染色体核型的描述	(65)
(二)显带染色体核型的描述	(66)
第四节 染色体病	(66)
一、常染色体病	(67)
(一)21 三体综合征(先天愚型、Down 综合征)	(67)
(二)18 三体综合征(Edward 综合征)	(69)
(三)13 三体综合征(Patau 综合征)	(70)
(四)5P 综合征(猫叫综合征)	(70)
二、性染色体病	(70)
(一)性别决定和性染色质	(70)
(二)性染色体病	(72)
三、两性畸形	(75)
(一)真两性畸形	(75)
(二)假两性畸形	(76)
第六章 多基因遗传病	(78)
第一节 多基因遗传的特点	(78)
一、数量性状与多基因假说	(78)
二、多基因遗传的特点	(79)
第二节 多基因遗传病	(80)
一、易患性与发病阈值	(80)
二、遗传率	(82)
三、多基因遗传病复发风险的估计	(82)
(一)遗传率、群体发病率与复发风险的关系	(82)
(二)亲属级别与复发风险的关系	(83)
(三)家庭中患病人数与复发风险的关系	(84)
(四)病情严重程度与复发风险的关系	(84)
(五)发病率的性别差异与复发风险的关系	(84)
第七章 群体遗传	(86)
第一节 群体中的遗传平衡	(86)
一、基因频率与基因型频率	(86)
二、遗传平衡定律	(87)
第二节 影响遗传平衡的因素	(89)
一、基因突变对遗传平衡的影响	(89)
二、选择对遗传平衡的影响	(89)

(一)选择对显性基因的作用	(90)
(二)选择对隐性基因的作用	(90)
(三)选择对 X 连锁基因的作用	(91)
三、遗传漂变和迁移对遗传平衡的影响	(91)
(一)遗传漂变	(91)
(二)迁移	(91)
第三节 近亲婚配	(92)
一、近亲婚配的主要形式	(92)
二、近婚系数	(92)
(一)常染色体基因的近婚系数	(92)
(二)X 连锁基因的近婚系数	(93)
(三)平均近婚系数	(95)
第四节 遗传负荷	(95)
一、突变负荷	(95)
二、分离负荷	(95)
第八章 肿瘤与遗传	(96)
第一节 肿瘤的遗传背景	(96)
一、肿瘤的家族聚集现象	(96)
(一)癌家族	(96)
(二)家族性癌	(96)
二、肿瘤的种族差异	(97)
三、肿瘤与遗传性疾患	(97)
(一)遗传性肿瘤	(97)
(二)易患肿瘤的遗传性综合征	(98)
(三)遗传性肿瘤综合征	(98)
(四)与多基因遗传有关的肿瘤	(98)
第二节 肿瘤与染色体畸变	(99)
一、肿瘤的染色体数目异常	(99)
二、肿瘤的染色体结构异常	(100)
(一)特异性标记染色体	(100)
(二)非特异性标记染色体	(100)
三、肿瘤染色体的脆性位点	(100)
四、姐妹染色单体互换(SCE)与肿瘤	(101)
五、癌变的染色体畸变假说	(101)
(一)肿瘤染色体的非随机性变化假说	(101)
(二)肿瘤染色体畸变假说	(101)
第三节 肿瘤与癌基因	(101)
一、致癌病毒与病毒基因	(102)
(一)RNA 肿瘤病毒	(102)

(二)病毒癌基因(v-onc)	(102)
二、细胞癌基因(c-onc)	(104)
(一)癌基因种类	(104)
(二)细胞癌基因与病毒癌基因区别	(104)
(三)癌基因激活机理	(105)
三、抑癌基因	(105)
第九章 免疫与遗传	(107)
第一节 红细胞抗原的遗传	(107)
一、ABO 血型系统	(107)
二、Rh 血型系统	(108)
三、血型不相容性	(109)
第二节 白细胞抗原遗传	(109)
一、HLA 抗原	(110)
二、HLA 复合体的遗传特征	(111)
(一)单倍型的遗传	(111)
(二)共显性遗传	(111)
(三)HLA 高度多态性	(111)
三、组织器官移植的排斥反应	(112)
四、HLA 与疾病的关联	(112)
第三节 免疫球蛋白的遗传	(113)
一、免疫球蛋白的分子结构	(113)
二、免疫球蛋白的基因结构	(114)
(一)轻链基因结构	(114)
(二)重链基因结构	(114)
第四节 遗传性免疫缺乏症	(115)
第十章 遗传病的诊断和治疗	(117)
第一节 遗传病的诊断	(117)
一、常规方法的诊断	(117)
(一)病史	(117)
(二)症状与体征	(117)
(三)系谱分析	(117)
(四)细胞遗传学检查	(118)
(五)生物化学检查	(118)
(六)皮肤纹理分析	(119)
二、产前诊断	(121)
(一)羊膜穿刺术	(121)
(二)绒毛吸取术	(121)
(三)从孕妇外周血分离胎儿细胞并进行检测	(122)

(四)脐带穿刺术.....	(122)
(五)B超检查.....	(122)
(六)植入前诊断.....	(123)
三、基因诊断.....	(123)
(一)基因诊断的原理和特点.....	(123)
(二)基因探针.....	(124)
(三)基因诊断常用的技术方法.....	(125)
(四)基因诊断技术在遗传病诊断中的应用.....	(126)
第二节 遗传病的治疗.....	(127)
一、外科疗法.....	(128)
二、内科疗法.....	(128)
(一)补其所缺.....	(128)
(二)去其所余.....	(128)
(三)禁其所忌.....	(128)
三、基因治疗.....	(128)
(一)基因治疗的基本原则.....	(128)
(二)基因治疗的基本方法及步骤.....	(129)
 第十一章 优生学及遗传病的预防.....	(131)
第一节 优生学.....	(131)
第二节 遗传病的预防.....	(132)
一、环境保护.....	(132)
二、遗传携带者的检出.....	(132)
三、遗传咨询.....	(133)
(一)遗传咨询对象.....	(133)
(二)遗传咨询门诊.....	(133)
(三)遗传咨询步骤.....	(133)
(四)遗传病再显风险率的估计.....	(133)
四、婚姻生育指导.....	(138)
(一)婚姻指导.....	(138)
(二)生育指导.....	(139)
 主要参考资料.....	(140)

第一章 绪 论

第一节 医学遗传学的研究对象和范围

一、医学遗传学的研究对象

遗传学(genetics)是研究生物遗传与变异的科学。医学遗传学(medical genetics)是遗传学的一个分支学科,是遗传学与临床医学相结合的一门边缘学科,是遗传学原理在医学领域中的应用。

具体地说,医学遗传学的研究对象是人类,它主要研究人类疾病与遗传的关系,即研究人类遗传病的物质基础、形成机制、传递方式、诊断、治疗、复发风险和预防措施,以期控制遗传病在一个家庭中的复发和在人群中的危害,从而达到改善和提高人类健康素质的目的。现在,人们又把主要研究临床各种遗传病的诊断、治疗、预防及其遗传咨询等内容归结为临床遗传学(clinical genetics),使医学遗传学进一步渗入临床各学科之中并与其紧密结合。

二、医学遗传学的研究范围

遗传学新概念、新理论和新技术的不断出现和发展,促进了医学遗传学的迅猛发展。医学遗传学的研究内容十分丰富、研究范围非常广泛,根据研究内容的重点和研究方法的不同,主要包括下列十几个领域:细胞遗传学、生化遗传学、分子遗传学、群体遗传学、免疫遗传学、肿瘤遗传学、药物遗传学、体细胞遗传学、辐射遗传学、发育遗传学、行为遗传学和优生学等。

细胞遗传学(cytogenetics) 由遗传学与细胞学相结合而发展起来的一个学科,是医学遗传学最重要的组成部分。它从细胞学的角度,主要研究人类染色体的形态结构、畸变类型、畸变机制、畸变频率及其与疾病的关系,探讨染色体病的遗传机制。目前已发现的人类染色体数目异常和结构畸变有 10 000 多种,已确定或已描述过的染色体综合征有 100 多种。细胞遗传学又分为临床细胞遗传学(clinical cytogenetics),侧重研究染色体病与染色体畸变的关系;群体细胞遗传学(population cytogenetics),侧重研究染色体畸变和染色体多态在人群中的发生率;微细胞遗传学(microcytogenetics),侧重应用高分辨显带技术,从亚带水平上探讨染色体畸变;分子细胞遗传学(molecular cytogenetics),侧重应用分子生物学技术和方法,从染色体水平深入到基因水平上揭示各种遗传病的本质,是细胞遗传学最新研究领域。

生化遗传学(biochemical genetics) 生化遗传学也是医学遗传学的重要组成部分。它主要研究人类遗传物质的理化特性、蛋白质的生物合成及其代谢调控、基因突变的机制以及由于基因突变而产生的分子病和遗传性代谢病。分子遗传学则是生化遗传学的发展和继续。

分子遗传学(molecular genetics) 主要应用 DNA 分析方法对人类基因组序列进行测定,从基因水平上研究人类遗传物质的结构和功能,从而探索遗传病的基因诊断和基因治疗。

群体遗传学(population genetics) 研究群体中遗传组成及其演变规律,也就是研究群体中各种基因频率、基因型频率的分布及变化规律,探讨影响群体中基因频率改变的因素。其中研究人群中遗传病的种类、发病率、基因频率、携带者频率、突变率及其影响因素,为遗传病的群体监控和预防制定措施,则称为临床群体遗传学(clinical population genetics)或遗传流行病

学(genetic epidemiology)。

免疫遗传学(immunogenetics) 主要研究抗原、抗体、补体和干扰素等免疫活性物质的遗传控制,以及正常和异常免疫反应的遗传机制和遗传方式。这方面的研究为临床实践中的输血、器官移植和遗传性免疫缺陷症的治疗提供了理论基础。

肿瘤遗传学(cancer genetics) 研究肿瘤发生、发展的遗传学原理。主要从染色体水平和基因水平探讨肿瘤的遗传基础、染色体畸变和基因突变与肿瘤形成的关系。现在已认识到恶性肿瘤的发生是以突变为基础的,恶变细胞以克隆的方式获得增殖优势而形成恶性肿瘤。近年来,癌基因和抗癌基因的研究进一步从分子水平揭示了恶性肿瘤的发生机制,这将为人类最终有效地诊治和预防肿瘤奠定基础。

药物遗传学(pharmacogenetics) 药物遗传学又称为药理遗传学,它是药理学和遗传学相结合的边缘学科。主要研究药物代谢的遗传差异和不同个体对药物反应的遗传基础。它对于临床治疗中的合理用药,减少不良反应,达到有效的治疗目的具有极为重要的意义。近年来,该学科中又形成了生态遗传学(ecological genetics),此分支学科着重研究人类不同个体对酒精、乳糖代谢乃至对各种环境因子代谢的遗传差异。

体细胞遗传学(somatic cell genetics) 是以人类体外培养的二倍体细胞为材料,研究DNA复制、基因突变、基因调控、肿瘤细胞形成机制等遗传学基本问题的一门学科。细胞培养技术、细胞杂交技术和基因转移技术等已成为体细胞遗传学的主要研究技术,而且是个体发育、细胞分化、基因定位、人类基因图的绘制、单克隆抗体的制备、肿瘤发生以及基因治疗等方面的重要研究手段。

辐射遗传学(radiation genetics) 主要研究电离辐射对人类遗传的效应及其规律,就辐射对人类的遗传风险作出评估,制定各种监测和预防措施,保护人类免受电离辐射的损伤。

发育遗传学(developmental genetics) 主要研究人类发育过程中基因表达的调控。同时研究人类各种先天畸形的发生机制。

行为遗传学(behavior genetics) 主要研究人类行为与遗传的关系,即研究支配行为的基因和基因对行为的调控作用。对人类智力的遗传基础和人类异常行为的遗传基础亦是其研究的主要内容。这方面的深入研究,对了解人类的社会行为,尤其是预防智力低下患儿的出生和精神病的形成,以及提高人口素质都具有十分重要的意义。

优生学(eugenics) 是运用遗传学的原理和方法,研究改善和提高人类遗传素质的学科。它以医学遗传学为基础,研究并提出有效的社会措施,以降低人群中有害基因的频率和各种遗传病的发病率,增加有利基因频率,从而达到改善和提高人类的遗传素质。

第二节 遗传病概述

一、遗传病的定义和特征

遗传病(genetics disease)是指由遗传物质的改变所引起的疾病。具体说,是指由生殖细胞或受精卵的遗传物质(染色体和基因)在结构或功能上发生改变(畸变或突变)所引起的疾病。

遗传病具有下列特征:

首先是垂直传递。遗传病有由上代传给下代的特征,但并不是在所有的遗传病的病例中都能观察到这一特征,因为有些遗传病患者尤其是染色体病患者由于不育或活不到生育年龄。我们知道,由亲代传递给后代的并非现成的疾病,而是控制某种遗传病的遗传信息,后代按此遗

传信息发育形成某种遗传病。因此,遗传病不延伸到无亲缘关系的个体。

其次是遗传物质的改变。遗传物质的改变一方面是指生殖细胞或受精卵的遗传物质的改变,而不是体细胞的遗传物质的改变。体细胞遗传物质的改变是不遗传的。另一方面遗传物质的改变主要是指染色体畸变或基因突变。所以,遗传物质的改变是产生遗传病的根本原因,据此亦区别于其他疾病。

最后是它的终生性。遗传病经治疗可以改善症状或改变疾病的表型特征,但目前所采用的治疗方法尚不能修复或改变发生突变的遗传物质而彻底医治遗传病,所以遗传病具有终生性的特征。

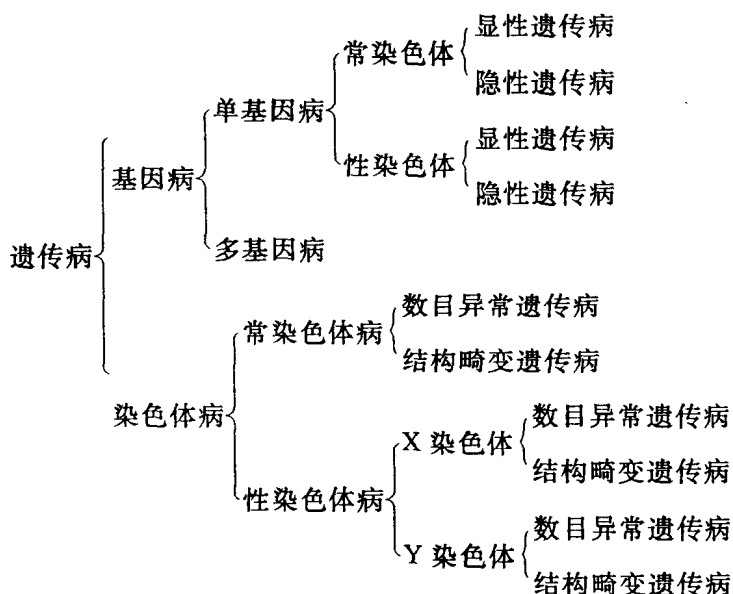
二、遗传病与先天性疾病、家族性疾病的关系

先天性疾病(congenital disease)是指个体出生后即表现出来的疾病。其中如果个体形态结构异常,则称为先天畸形。先天性疾病有的是遗传因素所致,有的是环境因素所致。例如,并指、白化病、先天愚型是由单基因或染色体等遗传物质改变并在胎儿出生前已起作用,出生后即可看到疾病的临床特征,这类先天性疾病是遗传病。许多遗传病在个体出生后即可表现出来,因此多数先天性疾病是遗传病。但妇女妊娠前三个月因风疹病毒感染而导致胎儿患先天性心脏病,虽出生时即有心脏病,也不是遗传病,这是由于病毒干扰了胚胎的正常发育过程所致,而不是遗传物质改变所致。反之,有些遗传病不一定在出生时就表现出症状,而发病较迟,有的要经过几年、几年或几十年后才出现明显的病症。例如,遗传性小脑性共济失调症(属常染色体显性遗传)患者在出生时一切表现正常,直到35岁以后才开始发病,显然它不是先天性疾病,但也属遗传病。概括地说,先天性疾病不等于遗传病,而遗传病通常具有先天性的特征。

家族性疾病(familial disease)是指表现出家族聚集现象的疾病,即在一个家庭中出现两个以上患同一种病的患者。遗传病常常表现为家族性,这是由于遗传病从共同祖先承袭了致病基因。例如,常染色体显性遗传病中的并指、家族性多发性结肠息肉症等,通常表现发病的家族性。但是,家族性疾病不一定是遗传病。因为同一家庭的不同成员,由于相似的生活条件,共同的环境因素作用所引起的疾病,也可表现出发病的家族性。例如,由于食物中长期缺乏维生素A所引起的夜盲症,就常有发病的家族性,然而夜盲症不是遗传病。另外,有些遗传病特别是隐性遗传病,例如苯丙酮尿症、白化病等,由于致病基因的传递和作用特点常常表现为散发性,未表现家族性。所以说,家族性疾病不等于遗传病,许多遗传病常常表现为家族性。

三、遗传病的分类

根据遗传物质突变方式和传递规律的不同,通常将遗传病分为单基因病(single-gene disease)、多基因病(polygenic disease)和染色体病(chromosomal disease)具体分类列表如下:



(一)单基因病

单基因病是指常染色体或性染色体上某一对基因发生突变所产生的疾病。单基因病又分为常染色体显性遗传病、常染色体隐性遗传病、X 连锁显性遗传病、X 连锁隐性遗传病和 Y 连锁遗传病。现已认识的单基因病和异常性状达 6 457 种(Mckusick 1993. 11. 1 前统计数),除个别的病例(如红绿色盲)外,多数的单基因病发生率均较低,一般在 $0.000\ 001\sim 0.000\ 1$,但其遗传的危害性不容低估。总的估计,人群中大约有 $3\%\sim 5\%$ 的个体患有各种不同的单基因病。

(二)多基因病

多基因病是指遗传因素(两对以上的微效基因)和环境因素共同作用所产生的疾病。多基因病具有家族聚集现象,却无单基因病遗传中所见到的系谱特点。多基因病包括一些先天畸形和人类常见病(如高血压、冠心病、糖尿病和精神分裂症等),多数多基因病的发生率均较高,一般超过 $1/1000$ 。现已认识的多基因病约 100 多种。

(三)染色体病

染色体病是指染色体数目和结构异常所产生的疾病。染色体病分为常染色体病和性染色体病。由于每个染色体小片段中均含有多个基因,因此往往表现为综合征,其危害一般比单基因病和多基因病严重。染色体病的发生率高低不等,有的超过 $1/1\ 000$;有的低于 $1/100\ 000$ 。现已认识的染色体病约 100 余种。

此外,90 年代以来,人们又提出了体细胞遗传病和线粒体基因病。体细胞遗传病(恶性肿瘤)是体细胞遗传物质突变(体细胞突变)而引起的,一般不在上、下代之间垂直传递。现已认识的体细胞遗传病约几十种。线粒体基因病则由于线粒体基因突变所致,它伴随线粒体传递,呈细胞质遗传。

第三节 医学遗传学在现代医学中的地位

医学遗传学的任务是研究人类疾病与遗传的关系,探讨各种遗传病的发病机制和遗传规

律,为控制遗传病提供理论基础及科学手段,为提高人类健康素质服务。当今,医学遗传学已成为一门涉及基础医学与临床医学的综合学科,并已成为发展现代医学的重要基础。医学遗传学与细胞生物学、分子生物学、神经生物学、免疫生物学被誉为现代医学的五大支柱课程。

医学遗传学作为现代医学教育中的一门重要课程,在国内外已引起医学界的重视,这是由于:

第一,遗传病威胁人类健康日益严重。随着现代医学的发展,一些威胁人类健康的传染病已得到基本控制而显著下降,人类疾病的组成已发生很大变化,而威胁人类健康的遗传病则显著上升。根据我国 29 个省市的初步调查,先天畸形的总发生率为 1.3%,其中以无脑儿、脑积水、脊柱裂、先天性心脏病、唇裂、腭裂等最为常见,这些先天性畸形中的 80%与遗传基础有关。估计我国每年出生人数近 2 000 万,其中由遗传所致的先天性畸形儿约有 20 万。在活婴中,除出生缺陷外,长大至生命的较晚期仍可能出现各种遗传病。在儿童期发病的如血友病 A、假肥大性肌营养不良;在青春期发病的如精神分裂症;在成年后才发病的如成年人多囊肾、慢性舞蹈病。因此,每个活产儿一生中有 4%~5% 的风险出现遗传缺陷。另外,根据我国儿童死亡原因调查,以北京市为例:15 岁以下的儿童死亡的原因中先天畸形占第一位,恶性肿瘤占第四位。这两类疾病皆与遗传因素有关,合计占死亡儿童的 30%以上。由此可见,遗传病已成为威胁人类健康的重要因素。

第二,人类遗传病的病种日益增多。现在已认识的人类单基因遗传病和异常性状达 6 457 种,虽然每种单基因病的发病率($1/100$ 万~ $1/$ 万)不高,但某些病种的发病率并不低,例如红绿色盲的男性发病率为 5%~7%,女性发病率为 0.5%~1.0%。所以总的估计,人群中 3%~5% 的人受单基因病所累。关于多基因病,目前已知有 100 余种,而每种病的发病率均较高,例如冠心病的发病率为 2.5%、哮喘病的发病率为 4%、原发性高血压的发病率达 6%。总的估计,人群中 15%~20% 的人受多基因病所累。关于人类染色体病已发现约 100 种,人群中 0.5%~1.0% 的人得染色体病。汇总上述三类遗传病,估计人群中有 20%~25% 的人患有某种遗传病。另外,每个健康的人平均都携带 5~6 个有害的隐性基因,将有可能传给后代,并使后代可能患某种遗传病。由于医学遗传学研究方法和技术的发展,在原有的一些遗传病中又可分出若干亚型。如此日益增多的遗传病种,不能不引起人们的极大关注。

第三,严重危害人类健康的某些常见病与遗传因素有关已得到证实。由于社会的文明,人的平均寿命不断提高,一些严重危害人类健康的老年病如冠心病、糖尿病、高血压病、关节炎、动脉粥样硬化、肿瘤等的比例相应增大。现已证明这类疾病与遗传因素有关并确诊为遗传病。这类疾病发病机制的进一步阐明,将有助于人们从遗传和环境两个方面制定防治措施。

第四,控制人口数量,提高人口质量是我国的一项基本国策。计划生育、优生优育是关系到人口素质提高、民族兴旺的大事。我国是一个人口大国,为了国家的强盛和社会的发展,宣传和推行优生优育是一个十分紧迫的问题。应用遗传学原理、方法和技术进行预防、诊断和治疗遗传病,同时应用优生学原理推广优生技术和措施,从而达到改善和增强华夏子孙遗传素质的目的,也是医学遗传学的一项极其重要的艰巨任务。

在我国,医学遗传学已成为医学教育中的一门重要基础课程。由于历史的原因,我国不少医务工作者缺乏医学遗传学的理论和知识,因此,在开展遗传咨询、进行产前诊断、预防遗传病患儿出生、推广优生优育措施时,十分渴求医学遗传学知识与技术的指导和帮助。不难看出,在大力普及遗传学知识的同时,在高等医学院校加强医学遗传学的教学,已成为培养新一代医务工作者的重要任务。国家教委已提出了医学遗传学教学的基本要求,这为高等医学院校开设该

课程指明了具体方向。

第四节 医学遗传学发展简史

一、医学遗传学的萌芽

从18世纪中叶开始,关于人类的一些疾病和异常性状的遗传,就有了较系统的研究。法国人莫伯居(Maupertuis)调查研究了多指(趾)和皮肤及毛发缺乏色素者(白化病患者)的家系,指出这两种症状存在各自不同的遗传方式。19世纪初,亚当斯(Adams)发表了《论临床所见疾病的遗传可能性》(1814年)的一篇论文,其内容已涉及到遗传学的一些基本问题,如先天性疾病、家族性疾病同遗传病之间的区别,遗传病与发病年龄、环境因子、近亲婚配之间的关系等。这是近代最早系统论述遗传病的论文,表明医学遗传学的萌芽。

二、医学遗传学的形成和发展

医学遗传学的形成和发展与遗传学的形成和发展紧密相连。众所周知,遗传学的奠基人是孟德尔(Mendel, 1822~1884),他于1865年发表了关于豌豆杂交实验的结果,阐明了生物遗传的基本规律。可是这个划时代的科学成就,30多年中未引起人们的注意,直到1900年才被三位生物学家发现,并被总结为孟德尔定律,即分离律(或称孟德尔第一定律)和自由组合律(或称孟德尔第二定律)。从此遗传学开始形成,这也就为医学遗传学的形成和发展奠定了基础。随后,人们试图把孟德尔遗传因子学说应用于人类遗传,并在医学的应用中出现了不少的研究成果。

1900年兰德斯坦纳(Landsteiner)发现了人类的ABO血型系统并认为是遗传决定的。1924年伯恩斯坦(Bernstein)阐明了ABO血型系统的遗传规律,指出其遗传是受一组复等位基因控制的。人们认为,这是孟德尔定律在医学中应用的首例。

1902年加罗德(Garrod)对尿黑酸尿症进行研究,并从该症患者的尿中分离出尿黑酸,提出了先天性代谢缺陷的概念。他于1908年出版了《先天性代谢缺陷》一书,认为人体内某一代谢环节出现先天性差错,可导致遗传病。后来他与其同事的研究成果都证实了上述的论点。所以,一般认为Garrod是先天性代谢缺陷(现称为遗传性代谢病)的医学遗传学的创始人。

1908年哈迪(Hardy)和温伯格(Weinberg)研究人类群体中基因频率的变化,共同提出了Hardy-Weinberg定律即遗传平衡定律。该定律指出,在一个随机婚配的大群体中,在没有突变、没有选择、也没有迁移的条件下,基因频率和基因型频率世代保持不变。并指出,如果是一个遗传不平衡的群体,只要经过一代的随机婚配,就可达到遗传平衡。哈迪-温伯格定律是群体遗传学的基本理论。同年,尼尔逊-爱尔(Nilsson-Ehle)对数量性状的遗传进行研究,提出了多基因遗传理论,用多对基因累积效应和环境因素的共同作用来阐明多基因遗传的发生机制。

1909年约翰森(Johannsen)将遗传因子(genetic factor)改称为基因(gene),他还是区别基因型(genotype)和表现型(phenotype)的第一人。

1910年摩尔根(Morgan)和他的学生开始研究果蝇性状的遗传方式,发现果蝇的性状分为4个遗传连锁群,这与其染色体对数相吻合。染色体是遗传的传递单位,位于一条染色体上的连锁基因也是伴随染色体一起传递给子代。但在生殖细胞形成中,同源染色体之间可发生部分交换,使连锁基因发生重组。这就是摩尔根提出的连锁与交换律,由此创立了染色体遗传学说。1926年摩尔根发表了著名的《基因论》。

三、医学遗传学的迅速发展