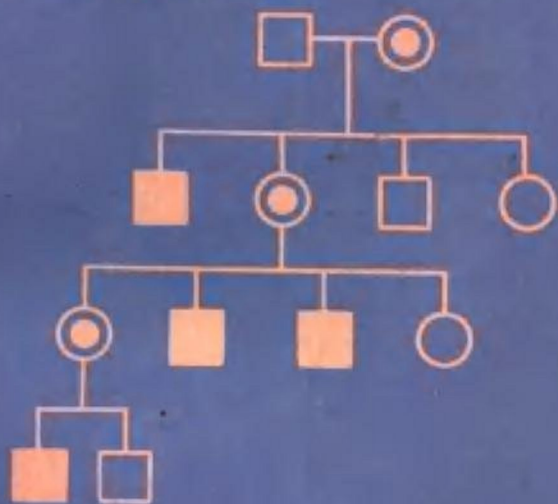


医学遗传学丛书

医学分子遗传学

俞民澍 邱信芳 薛京伦 编著



科学出版社

内 容 简 介

本书是医学遗传学丛书之一，它系统介绍了现代人类和医学分子遗传学的最新成就。本书的特点是以体细胞遗传学为基础，通过对遗传病发病机制的研究，深入阐述基因的结构、表达和调控机制。对于具有细胞遗传学基础知识，要想进一步从事人类和医学分子遗传学教学和科研工作的读者来说，本书不失为一本很有用的参考书。对于一般初学者来说，也是一本入门书。

本书共分15章，包括绪论，医学遗传学基础，人体基因组的结构解剖，人体基因的表达与调控，流式细胞分类学，单基因病分子遗传学和染色体异常的细胞和分子遗传学，多基因病分子遗传学，肿瘤分子遗传学，免疫性疾病分子遗传学，基因定位，基因诊断，基因药物学和基因治疗等各章。可作医学分子遗传学课程的教材或参考书，适用于广大医务工作者、大专院校学生、研究生以及生物学科各专业教师和科研工作者参考。

医学遗传学丛书

医学分子遗传学

俞民澍 邱信芳 薛京伦 编著

责任编辑 吴铁双

科学出版社出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码 100707

中国科学院印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

1990年2月第一版 开本：787×1092 1/32

1990年2月第一次印刷 印张：17 3/8

印数：0001—2,850 字数：387,000

ISBN 7-03-001290-9/R·57

定 价：12.00元

医学遗传学是
一门新的学科，必
将对人类疾病的
防治产生重大
作用。

邓颖超
一九八七年

医学遗传学丛书编委会名单

主 编: 刘祖洞

副主编: 许由恩 李 璞 罗会元 蒋左庶

顾问: 谈家桢 吴 旻

编 委: (以下按姓氏笔划为序)

朱畅宁	刘 安	吴文彦	吴绍熙	杜传书
杜若甫	张贵寅	陈仁彪	陈瑞冠	陈灏珠
陈士葆	郑茂荣	周焕庚	胡诞宁	赵寿元
赵桐茂	夏家辉	夏镇夷	宰春和	郭秉宽
曾溢滔	曾建飞	潘瑞彭	薛京伦	

医学遗传学丛书序

医学遗传学是遗传学的一个重要分支，是临床医学与遗传学相互渗透形成的一门应用学科。近年来随着重组 DNA 技术的建立和分子遗传学的兴起，医学遗传学的各项研究更是发展迅速，目前已成为遗传学中最为活跃的研究领域之一。

在我国，随着遗传学研究的日趋深入，医学遗传学的研究也得到了越来越充分的开展。现在各大医学院校和医疗机构，都设置了与医学遗传学有关的研究单位和医疗部门，并开展了不少有相当水平的科研和咨询工作。由于医学遗传学是理论性强、应用性广的一门综合性科学，故如何进一步加强和提高医学遗传学工作者的理论水平，尤其是提高处于第一线的临床医务工作者的医学遗传学知识，无疑是非常需要和十分迫切的；同时把国外的医学遗传学研究的最新进展及时介绍到国内，对于进一步提高我国的医学遗传学研究工作的水平是相当有益的。

医学遗传学丛书由国内各方面专家分科撰写。内容包括基本原理和临床两大部分，详细地介绍了各个专科遗传性疾病的发病机理、遗传学诊断、预防措施和治疗的可能性；比较全面地反映国内外科学家在医学遗传学研究所取得的最新成果和研究进展。该丛书的编写成员可以说大多是我国遗传学界和医务界的精英，无疑使该丛书具有很高的权威性，也为进一步打入国际出版物市场创造了条件。

我相信，该丛书的出版将对加快我国医学遗传学研究的

发展起积极的推动作用，对提高我国人口的遗传素质和进一步执行计划生育这一基本国策等方面有重要的意义。

谈家桢

1984年3月16日

于复旦大学遗传学研究所

医学遗传学丛书前言

医学遗传学是研究人类遗传性疾病的发生机理、传递规律、诊断方法以及治疗与预防措施的遗传学分支学科。由于医学的进步和治疗水平的提高, 早先严重威胁人类生命的一些疾病, 如天花、霍乱、鼠疫、结核等传染病已渐趋绝迹或基本得以控制, 发病率大幅度下降; 而与此相比, 一些同遗传因素密切相关的人类遗传性疾病, 如先天性缺陷、染色体异常及恶性肿瘤等, 在发病率和死亡率中所占比例日益突出, 对人类本身的危害也更为明显。目前, 已发现的遗传病有 4000 余种。估计每 100 个新生儿中就有 3—10 个患有各种遗传性疾病, 此外, 由于科学和工业发展本身所带来的弊端和污染未能得以及时治理, 也使发病率有增高的趋势。因此, 有关人类遗传性疾病的研究已成为医学极其重要的课题, 也是遗传学中最活跃的研究领域之一。

近几年来, 医学遗传学发展迅速, 在各个领域中都取得了许多重大进展, 并形成和建立了不少新的分支, 如染色体遗传学、药物遗传学、免疫遗传学、肿瘤遗传学、毒理遗传学和临床遗传学等。随着重组 DNA 技术的建立和在医学遗传学中广泛应用, 对某些遗传病的产前诊断和基因治疗等方面也取得了令人鼓舞的突破。因此, 医学遗传学的研究在不断深入与提高, 理论在进一步地完善和发展, 而广大从事医学遗传学研究的工作者, 对了解和掌握这些新的知识的需要也日益迫切。值得强调的是, 医学遗传学是一门遗传学与临床医学相互渗透的交叉学科, 而随着我国医学遗传学事业的发展, 基础和临

床之间尚未很好沟通的矛盾就显得越来越突出。就我国各级医院临床医生的知识结构来看,虽然通过几年来医学遗传学知识的普及,已有了一定的基础和梗概的了解,但由于人类遗传性疾病种类繁多,遗传方式和表型不一,鉴别诊断困难,有关疾病发生的遗传机理、临床表现及防治手段的资料匮乏,即便遇到一些病例,最终往往因无法明确诊断而不了了之。因此,目前我国报道的遗传病种类仅占世界上已发现的四分之一左右,我国是 11 亿人口的大国,有多少遗传病需要去认识啊。鉴于上述的原因,为了加速我国医学遗传学事业的发展,编纂一套系统完整的医学遗传学丛书是十分必要和非常有意义的。

这套医学遗传学丛书共分:《医学遗传学导论》、《遗传性心血管疾病》、《遗传性消化、呼吸系统病》、《遗传性血液病》、《遗传性内分泌疾病》、《遗传性代谢病》、《遗传性泌尿生殖疾病》、《遗传性神经、肌肉疾病》、《遗传与精神病》、《遗传性骨与结缔组织疾病》、《遗传性皮肤疾病》、《遗传性眼科疾病》、《遗传性耳鼻咽喉疾病》、《遗传性口腔疾病》、《染色体与疾病》、《免疫遗传学》、《肿瘤遗传学》、《毒理遗传学》、《医学分子遗传学》、《法医遗传学》和《医学遗传学中数理统计及应用》等 21 个分册,其特点是面向广大临床医生。丛书的主要读者是县级医院以上医务工作者,它也可作为医学院校、综合性大学生物系遗传学专业师生的参考书,部分分册亦可作为研究生的参考教材。考虑到我国广大读者的实际购买力,便于按需购买,本套丛书的每个分册都编写成一个独立的系统,但又不脱离整套丛书总的框架。

本丛书是由国内医学遗传学各研究领域的有关专家和临床各科的知名教授负责撰写审定的,一些正在从事有关实际研究和医疗工作的中青年同志也参加了部分分册的撰写工

作。这样，充分体现了本套丛书基础理论与临床相结合的指导思想，同时使本丛书的内容得以互为补充而更加充实和全面，从而使丛书具有较高的参考价值和普遍的实用意义。

科学出版社在本身出版任务相当繁忙的情况下，对本套丛书的出版给予了极大的支持和帮助，使这套丛书得以顺利出版，在此表示衷心的感谢。

对本套丛书内容上不妥之处，还敬望读者能及早提出，以便改进。

刘祖洞

1988年3月12日

于复旦大学遗传学研究所

前 言

医学分子遗传学是近年来出现的一门新兴的边缘学科,它是遗传学的一个重要分支,是医学遗传学与现代生物学技术结合的产物。这门学科从诞生至今不到 10 年,但在这一阶段中所取得的进展,使人类和医学遗传的研究完全进入了一个崭新的阶段,对整个生命科学的研究产生了巨大的影响。这方面的资料大多零散地刊登在各种杂志上,国内外还没有一本系统的教科书。为了将这一领域的最新研究成果及时系统地介绍给大家,我们在已经开设了 4 年的体细胞遗传学和医学分子遗传学课程的基础上,编写了这本书,供大家参考和使用。

由于对遗传病发病机制的研究已进入基因的结构、表达和调控阶段,所以在前面几章中简要地介绍了有关人体基因的结构和功能方面的基础内容。在各章末尾都列出了主要的参考文献,可供进一步查阅。全书共分十五章,包括绪论,医学遗传学基础,人体基因组的结构解剖,人体基因的表达与调控,流式细胞分类学,单基因病分子遗传学,染色体异常的细胞和分子遗传学,多基因病分子遗传学,肿瘤分子遗传学,免疫系统疾病分子遗传学,限制性片段长度多态性,基因定位,基因诊断,基因药物学和基因治疗。

在历年来的教学过程中,不少老师和学生提出了许多宝贵的意见,才使这本书以今天这样的面目出版,在此一并致以深切的谢意,并恳切希望能继续得到各位读者和同行的批评指正。

由于书籍出版的周期较长，而这一领域的进展又是如此快，因此我们正在把所有最新的资料都输入软盘，希望以后能以微机（IBM-PC）软盘的形式为大家提供及时而又价廉的第二版。

谨将此书献给我们敬爱的导师刘祖洞教授。

薛京伦

1988年8月5日

于复旦大学遗传学研究所

• x •

目 录

医学遗传学丛书序

医学遗传学丛书前言

前言

第一章 绪论	1
第一节 现代生物学技术在遗传病研究中的地位	1
一、体细胞遗传学技术	1
二、重组 DNA 技术	3
第二节 从传统医学遗传学到现代医学分子遗传学	6
一、人体基因定位	6
二、病理机制	6
三、预防措施	8
四、治疗手段	9
五、新遗传学概念	10
第三节 我国医学分子遗传学研究的现状和任务	10
第二章 医学遗传学基础	15
第一节 遗传性疾病的概念和分类	15
一、遗传性疾病的概念	15
二、遗传性疾病的分类	15
第二节 遗传性疾病的遗传方式	17
一、单基因遗传	17
二、多基因遗传	26
第三章 人体基因组的结构解剖	36
第一节 DNA 结构	36
一、DNA 的化学组成	37

二、DNA 一级结构·····	38
三、DNA 双螺旋结构·····	40
四、遗传密码 ·····	43
五、基因 ·····	45
第二节 染色质结构·····	46
一、染色质的基本组成 ·····	46
二、核小体 ·····	47
三、染色质的包装和组织 ·····	48
四、染色质结构与基因表达 ·····	51
第三节 人体基因组顺序组织·····	52
一、卫星 DNA ·····	52
二、反向重复顺序 ·····	53
三、中度重复顺序 ·····	54
四、多基因家族 ·····	58
五、假基因 ·····	59
六、原癌基因 ·····	60
七、超基因 ·····	60
八、自私 DNA ·····	60
九、单一顺序 ·····	61
十、调节顺序 ·····	61
第四章 人体基因的表达与调控·····	63
第一节 真核基因的断裂结构·····	63
一、外显子与内含子 ·····	63
二、一个基因的内含子可以是另一个基因的外显子 ···	66
三、外显子-内含子接头 ·····	68
第二节 转录·····	70
一、转录过程 ·····	72
二、RNA 聚合酶·····	72
三、启动子 ·····	73
四、增强子 ·····	74

第三节	初级转录产物的加工·····	75
一、	初级转录产物 5' 端和 3' 端的加工 ·····	75
二、	RNA 剪接 ·····	78
三、	差别剪接·····	82
第四节	翻译·····	83
第五节	翻译后修饰·····	86
一、	前导顺序 ·····	86
二、	其它修饰 ·····	87
第五章	流式细胞分类学·····	89
第一节	流式细胞测量仪的发展·····	89
第二节	基本原理·····	91
一、	流体动力学 ·····	91
二、	激发光光源 ·····	93
三、	光检测过程 ·····	94
四、	电子定量分析 ·····	96
五、	资料显示 ·····	96
六、	静电细胞分类 ·····	97
第三节	流式细胞分类仪的应用·····	100
一、	细胞质和细胞膜 ·····	100
二、	细胞核 DNA ·····	105
三、	染色体 ·····	107
第六章	单基因病分子遗传学·····	115
第一节	血红蛋白遗传病·····	115
一、	正常血红蛋白的遗传控制 ·····	115
二、	血红蛋白病的分类 ·····	118
三、	血红蛋白的结构变异型 ·····	118
四、	地中海贫血 ·····	127
第二节	α_1 抗胰蛋白酶缺乏症 ·····	149
一、	α_1 抗胰蛋白酶的结构和反应中心 ·····	149

二、 α_1 抗胰蛋白酶的结构	151
三、 α_1 抗胰蛋白酶基因突变和遗传效应	151
第三节 血友病	153
一、因子 VIII 和 IX 基因的结构特征	153
二、因子 VIII 基因突变	154
三、因子 IX 基因突变	157
四、因子 VIII 和 IX 基因突变的遗传学效应	157
第七章 染色体异常的细胞和分子遗传学	160
第一节 脆性 X 与脆性位点	160
一、脆性位点的定义	160
二、脆性位点的分类	161
第二节 脆性 X 染色体的表型效应	164
一、男性患者的表型	164
二、女性患者的表型	165
第三节 细胞遗传学研究	166
一、半合子的细胞遗传学研究	166
二、杂合子的细胞遗传学研究	166
三、脆性 X 的检测	168
第四节 遗传学研究	173
一、脆性 X 综合征的遗传特征	173
二、脆性 X 综合征的遗传模型	174
三、脆性 X 综合征的连锁异质性	178
第五节 脆性 X 产生机制的几种假说	181
一、可移动因子插入假说	182
二、多聚嘌呤-多聚嘧啶顺序扩增假说	183
三、富含嘧啶 DNA 顺序重组和扩增假说	184
四、不稳定性前突变假说	185
五、正常染色体阻抑基因效应假说	186
六、多基因相互作用假说	186
第八章 多基因病分子遗传学	188

第一节 高脂血症	188
一、脂蛋白的代谢	189
二、高脂血症的类型	191
三、脱辅基脂蛋白 A-I 和 C-III 基因与动脉粥样硬化	196
四、其它脱辅基脂蛋白基因	203
五、LDL 受体基因突变与家族性高胆固醇血症	204
第二节 糖尿病	208
一、胰岛素基因结构	209
二、胰岛素基因内部和周围的 DNA 变异	211
三、胰岛素基因与糖尿病	213
第九章 肿瘤分子遗传学	220
第一节 病毒致癌基因	220
一、反转录病毒癌基因	221
二、肿瘤病毒诱导细胞转化的途径	229
三、v-onc 顺序的来源	229
第二节 细胞转化基因	234
一、转化细胞 DNA 中是否存在使细胞发生转化的因子	234
二、转化因子在 DNA 顺序上的存在形式	235
三、致癌基因的分离	237
四、致癌基因的结构分析	241
第三节 ras 基因家族及其产物	248
一、由 c-ras 衍生的转化基因	249
二、ras P21 的基本顺序	253
三、ras P21 的功能	253
第四节 核内致癌蛋白的研究	256
第五节 原癌基因的激活	257
一、病毒诱导的活化	258
二、非病毒诱导的活化	258
第六节 致癌基因和生长控制	259

一、v-sis 癌基因与 PDGF	260
二、v-erb-B 致癌基因与 EGF 受体	262
第七节 染色体畸变与致癌基因的表达	265
一、染色体易位与癌基因的激活	265
二、染色体缺失与人癌抑制基因的失活	271
第十章 免疫系统疾病分子遗传学	282
第一节 免疫球蛋白的遗传控制及其基因重排机制	283
一、免疫球蛋白的结构	283
二、免疫球蛋白基因的组装	285
三、种系 DNA 多样性	288
四、连接反应导致多样性	290
五、V 和 C 基因重组导致缺失和重排	291
六、等位基因排斥	295
七、类型开关机制	296
八、RNA 加工与早期重链表达的改变	298
九、体细胞突变产生的多样性	300
第二节 T 细胞受体与免疫球蛋白	301
一、T 细胞受体分子结构	301
二、T 细胞受体基因及其重排	302
第三节 主要组织相容性复合物	303
第四节 免疫球蛋白基因重排与淋巴细胞恶性肿瘤 的病理学诊断	305
一、免疫球蛋白基因重排的克隆分析原理	307
二、分子病理学诊断	308
第五节 免疫球蛋白基因重排异常与白血病	311
一、免疫球蛋白基因重排异常的限制性分析	311
二、免疫球蛋白基因重排异常的模型	313
第六节 T 细胞受体基因重排与淋巴细胞增生性疾 病的诊断	315
第七节 淋巴细胞发育基因和免疫缺陷病	316