



普通高等教育“十一五”国家级规划教材

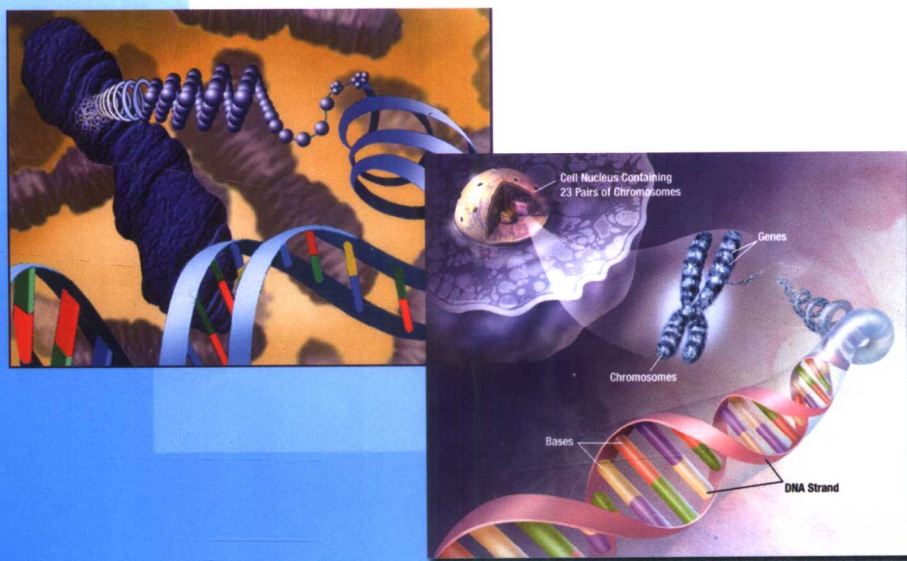
全国高等医药院校教材

供临床、预防、基础、口腔、麻醉、影像、药学、检验、护理、法医等专业使用

医学遗传学

第2版

王培林 傅松滨 主编



科学出版社
www.sciencepress.com



普通高等教育“十一五”国家级规划教材

全国高等医药院校教材

供临床、预防、基础、口腔、麻醉、影像、药学、检验、护理、法医等专业使用

医学遗传学

第2版

主 编 王培林 傅松滨

主 审 张贵寅

副主编 (以姓氏笔画为序)

王修海 杨康鹄 张春彬

编 者 (按编写章节顺序)

王培林 青岛大学医学院/中国海洋大学

单长民 滨州医学院

罗佳滨 佳木斯大学医学院

李 兰 山东中医药大学

杨建一 山西医科大学

张春彬 佳木斯大学医学院

杨康鹄 延边大学医学院

杨生玺 青海大学医学院

左 伋 复旦大学上海医学院

李红枝 广东药学院

周 勇 新疆医科大学

傅松滨 哈尔滨医科大学

王修海 青岛大学医学院

岳凤珍 兰州大学医学院

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

本书严格遵循“医学遗传学教学大纲”的要求编写。全书包括 15 章,涉及遗传与疾病、人类基因组与蛋白质组、基因和染色体、单基因病、线粒体遗传病、多基因遗传病、染色体病、群体遗传、生化遗传、药物遗传、免疫遗传、肿瘤遗传、遗传病的诊断、治疗和预防。药物基因组学、表观遗传学、遗传伦理学和 RNA 干扰等近几年的最新研究成果均融入相关章节。本教材在修订过程中进一步体现了内容新颖、概念清晰、叙述流畅,文字简明扼要的编写特点,并提供了含有相应配套学习大纲、习题集和多媒体课件的光盘,既方便教师授课,又方便学生自学。

本教材适合作为高等医学院校、医药院校本科生、研究生“医学遗传学”教材,也可作为临床医师、计划生育和优生优育工作者的参考书和执业医师考试的参考书。

图书在版编目(CIP)数据

医学遗传学 / 王培林,傅松滨主编. —2 版. —北京:科学出版社,2007
普通高等教育“十一五”国家级规划教材·全国高等医药院校教材
ISBN 978-7-03-019445-9

I. 医… II. ①王… ②傅… 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(2007)第 111871 号

责任编辑:胡治国 / 责任校对:陈玉凤

责任印制:刘士平 / 封面设计:黄 超

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科 学 出 版 社出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

铭浩彩色印装有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2001 年 8 月第 一 版 开本:850×1168 1/16

2007 年 7 月第 二 版 印张:15 1/2

2007 年 7 月第九次印刷 字数:545 000

印数:30 001—38 000

定价:24.80 元

(如有印装质量问题,我社负责调换(环伟))

序

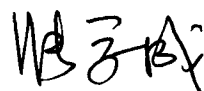
医学遗传学是将遗传学原理应用于医学实践,将遗传学原理、分子生物学原理和医学实践整合在一起的新兴学科,如遗传病的诊断和治疗、家系调查分析、遗传病的基因定位和克隆、遗传病的分子遗传和致病机制、遗传咨询、基因诊断和基因治疗等,是与人类健康关系最密切的遗传学分支,也是医学教育中一门重要的基础课程。随着现代生物学和现代遗传学研究的发展,医学遗传学也得到了迅速提高。2001年由我国科学家参加的国际人类基因组测序协作组宣布完成人类基因组草图,是医学遗传学发展的里程碑。另一方面,目前发现有临床意义的遗传病已达 6000 余种,而且发病率不断提高和发病年龄不断提前,给许多家庭带来缺憾甚至灾难,他们期盼医学遗传学的发展带来福音。人类推动了科学的进步,进步的科学理应造福人类。希望医学遗传学走出课堂,走向社会,为优生优育、提高人类健康水平和生活质量,做出更大的贡献。

演员靠剧本,教员靠教材,教材的质量对于一门课程具有重要作用。有幸先睹王培林教授和傅松滨教授主编的《医学遗传学》(第2版),该书是普通高等教育“十一五”国家级规划教材,2001年第1版出版后,深受医学院师生和广大读者的欢迎。第2版又融入了蛋白质组学、表观遗传学等最新进展,全书15章,全面系统地阐述了遗传病的种类、细胞遗传学水平的传递规律、遗传病的分子机制以及相关领域的最新成果。

该书文字流畅,可读性强,深入浅出,较好地解决了讲解基础知识与阐明发展趋势之间的关系。既可作为医学院本科生的教材,也可作为临床医生及优生优育工作者的参考读物,也可供相关社会科学工作者和管理人员阅读,因为医学遗传学还涉及某些社会学和伦理学的问题。

尽管作者和编者对该书付出了艰苦的劳动,但是缺点和不足还是难免的。希望医学院广大师生和本书的读者提出宝贵意见,使之不断提高和完善。

中国海洋大学海洋生命学院 教授



2007年5月于青岛

第2版前言

《医学遗传学》(第1版)出版至今已有六年。本教材自出版发行以来,得到了广大用书师生的好评与欢迎,发行量达30 000册。

2006年,国家教育部为全面贯彻落实科学发展观,切实提高高等教育的质量,制定了普通高等教育“十一五”国家级教材规划。本教材经过申报、专家评审、网上公示,被列入普通高等教育“十一五”国家级教材规划。

根据教育部对做好“十一五”国家级教材规划的总体要求:①“十一五”国家级规划教材的内容要坚持马克思主义、毛泽东思想、邓小平理论和“三个代表”重要思想,坚持社会主义方向,坚持党的教育方针,做到思想性和学术性的统一;②“十一五”国家级规划教材要适应教学改革和课程建设的发展,体现科学性、系统性和创新性,并及时反映教学改革和课程建设的新成果;③“十一五”国家级规划教材的编写,要遵守国家有关法律、法规,坚守学术诚信,杜绝侵犯知识产权的行为。教材应适合专业需求,体现“三基”、“五性”。本教材的再版工作就是在这种总体要求精神的指导下,在《医学遗传学》(第1版)的基础上予以修订,力求做到思想性、科学性、先进性、启发性和实用性的统一,以更加适应普通高等医学院校和医药院校5年制本科生实际教学的要求,同时反映当今医学遗传学领域的新知识、新成就和新进展。近几年来,医学遗传学领域又取得了很大的进展。随着2001年2月12日由中、美、英、日、德和法六国科学家组成的国际人类基因组测序协作组(IGHSC)宣布人类基因组草图的完成,以及2004年10月21日IGHSC宣布人类基因组的序列的完成,疾病基因组学、药物基因组学、比较基因组学、RNA组学等功能基因组学和蛋白质组学的研究进行得如火如荼,基因诊断、基因治疗和基因药物不断取得了新成就,使医学已经或即将进入基因组医学的时代。显然,医学遗传学的未来将更加侧重医学实践,应用遗传学的理论和方法研究人类遗传性疾病和人类疾病发生的遗传学问题,为控制遗传病的发生和其在群体中的流行提供理论依据,提供诊断、治疗与预防的方法和措施;也将更加侧重人类健康问题,为提高人口素质、优生优育服务。本教材在修订过程中融入了近几年有关本专业的最新进展,使学生在学到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及当今医学遗传学的发展趋势。

《医学遗传学》(第2版)严格遵循“医学遗传学教学大纲”的要求编写。全书包括15章,涉及遗传与疾病、人类基因组与蛋白质组、基因和染色体、单基因病、线粒体遗传病、多基因遗传病、染色体病、群体遗传、生化遗传、药物遗传、免疫遗传、肿瘤遗传、遗传病的诊断、治疗和预防。药物基因组学、表观遗传学、遗传伦理学和RNA干扰等近几年的最新研究成果均融入相关章节。本教材在修订过程中进一步体现了内容新颖、概念清晰、叙述流畅,文字简明扼要的编写特点,并提供了含有相应配套学习大纲、习题集和多媒体课件的光盘,既方便教师授课,又方便学生自学。本教材适合作为高等医学院校、医药院校本科生、研究生“医学遗传学”教材,也可作为临床医师、计划生育和优生优育工作者的参考书和执业医师考试的参考书。

本教材在修订过程中得到了哈尔滨医科大学李璞教授、张贵寅教授,青岛大学董孝咏教授和中国海洋大学张学成教授的支持与指导,特别是张学成教授在百忙中为本书作序,谨致以真挚的谢意。

感谢科学出版社在申报普通高等教育“十一五”国家级教材和修订过程中给予的指导与支持;衷心感谢责任编辑及各位编委的高度的责任心和辛勤的劳动;感谢我们教研室的老师和研究生为本教材校对、审稿付出的努力。由于编者水平有限,不妥之处在所难免,希望广大师生、读者在使用本书时,及时提出宝贵意见。

王培林 傅松滨

2007年4月

第 1 版前言

医学遗传学是研究人类遗传性疾病发病机制、传递规律以及诊断、治疗与预防的一门基础医学分支学科。近几十年来,由于医学科学的进步和治疗水平的提高,以前严重威胁人类生命健康的一些传染病和营养不良症等已得到控制,而一些与遗传因素密切相关的疾病、遗传病和恶性肿瘤等发病率相对增高,对人类生命健康的危害日趋严重。目前,已发现遗传病 6000 余种,估计每 100 个新生儿中就有 3~10 个患有各种遗传病。随着工农业生产的飞速发展,环境污染未能得到很好的治理,致癌、致畸、致突变物质不断增加,也使遗传病的发生率有增高的趋势。近年来,医学遗传学取得了巨大的成就,重组 DNA 技术的引入,实现了人工生产基因重组胰岛素等生命活性物质和乙型肝炎等疫苗的愿望;转基因动物的成功,解决了生产诸如 α_1 抗胰蛋白酶等价格昂贵的药用蛋白的难题;癌基因、抑癌基因、癌转移抑制基因和癌生长因子的发现,揭示了癌瘤发生、发展、癌转移的分子学本质;基因诊断、产前诊断等诊断技术的普遍应用,为遗传病的早期治疗,预防遗传病患儿的出生提供了准确、快速、简捷的诊断措施;基因治疗的成果,结束了遗传病为“不治之症”的断言,也完善了遗传病的治疗手段;全球人类基因组计划的迅速实施、人类结构基因组的基本完成、“后基因组计划”的启动和人体第 22 号染色体密码的破译,有助于阐明 3 万~4 万个人类基因的结构和功能,揭示 1 万余种人类单基因异常和各种多基因疾病的易感基因,将有力地推动遗传病的研究;DNA 芯片和比较基因组杂交等技术的迅速发展,对促进人类基因组计划早日完成和促进人类早日进入基因工业时代具有重要的意义;基因组印迹等遗传病新遗传机制的发现,对遗传病发病规律有了新的认识和完善。

当前,医学遗传学已成为生命科学前沿学科之一,是面向 21 世纪的医学教育的重要基础课,多年来其每一项新的成就都在推动着医学领域中各门学科的发展,已被称为现代医学新的五大支柱课程之一。

本书是按照“医学遗传学教学大纲”的要求编写的一本 21 世纪高等医学院校使用的教材。全书包括遗传与疾病、基因和染色体、单基因病、线粒体遗传病、多基因遗传病、染色体病、群体遗传、生化遗传、重组 DNA 技术在医学遗传学中的应用、人类基因组、药物遗传、免疫遗传、肿瘤遗传、遗传病的诊断、治疗和预防等 16 章。从分子水平、细胞水平、个体水平、群体水平阐述了医学遗传学的基本原理和最新研究成果。本书内容新颖、叙述流畅、文字简明扼要。可作为高等医学院校学生、研究生的“医学遗传学”教材,也可作为临床医师、计划生育和优生优育工作者的参考书。

本书的编写过程中得到了哈尔滨医科大学李璞教授、张贵寅教授和青岛大学医学院董孝咏教授的指导和审阅,特别是张贵寅教授除参编之外,还多次修改本书的编写提纲,两次审阅和修改书稿,并主动从主编的位置上退下来,担任了本书的主审,这种甘当人梯、提携后人之风,永远值得我们钦佩和敬仰。

由于本书编写、出版匆忙,编者水平有限,不妥之处在所难免,希望广大师生读者在使用本书时,及时提出宝贵意见。

王培林 傅松滨

2001 年 3 月

目 录

序	
第2版前言	
第1版前言	
第1章 绪论	1
第1节 医学遗传学及其在医学教育中的地位	1
一、医学遗传学的分科及发展简史	1
二、医学遗传学在现代医学中的地位	4
第2节 遗传与疾病	5
一、遗传因素在疾病发生中的作用	5
二、遗传性疾病的特点	5
三、遗传病的类型	6
第2章 基因和染色体	7
第1节 基因的结构与功能	7
一、DNA的分子结构与组成	7
二、DNA存在的形式	9
三、基因及其结构	11
四、多基因家族和假基因	13
第2节 基因复制与表达	14
一、基因复制	14
二、基因表达	16
第3节 染色质与染色体	22
一、染色体的形成与染色质螺旋化	23
二、常染色质与异染色质	25
三、性染色质	25
第4节 细胞增殖——有丝分裂	26
一、细胞增殖周期	26
二、细胞周期各时相的划分	27
三、细胞周期各时期的特点	27
第5节 生殖细胞的发生与减数分裂	29
一、生殖细胞的发生与受精作用	29
二、减数分裂	31
第6节 基因突变	33
一、碱基替换	33
二、移码突变	34
三、动态突变	35
第7节 基因组印记	35
第8节 DNA损伤的修复	36
一、光修复	36
二、切除修复	36
三、复制后修复	37
第3章 人类基因组学	38
第1节 人类基因组和基因组学	38
第2节 人类基因组计划	38
一、遗传图	39
二、物理图	40
三、序列图	40
四、基因图	41
第3节 后基因组计划	42
一、基因组多样性计划	42
二、功能基因组学	42
三、比较基因组学	43
四、环境基因组学	44
五、疾病基因组学	44
六、药物基因组学	44
七、生物信息学	45
第4节 基因定位与克隆	45
一、基因定位	45
二、基因克隆	48
第4章 单基因病	50
第1节 系谱与系谱分析法	50
第2节 常染色体显性遗传病	51
一、完全显性遗传	51
二、不完全显性遗传	52
三、不规则显性遗传	52
四、共显性遗传	54
五、延迟显性遗传	54

六、从性显性遗传	55	四、多基因遗传病再发风险的估计	81
第3节 常染色体隐性遗传病	55	第7章 染色体病	84
一、常染色体隐性遗传病的特点	55	第1节 正常核型	84
二、常染色体隐性遗传病分析时应注意的 问题	56	一、人类染色体的形态	84
三、常染色体隐性遗传病发病风险的估计	57	二、核型分析	85
第4节 性连锁遗传病	58	第2节 分子细胞遗传学	91
一、X连锁显性遗传病	58	一、荧光原位杂交	91
二、X连锁隐性遗传病	59	二、引物原位标记	91
三、Y连锁遗传病	61	三、DNA纤维荧光原位杂交	92
第5节 两种单基因性状或疾病的伴随传递	61	四、比较基因组杂交	92
一、两种单基因性状或疾病的自由组合 ..	61	五、染色体涂染	92
二、两种单基因性状或疾病的连锁与交换	62	第3节 染色体畸变	93
第6节 影响单基因遗传病分析的几个问题	62	一、表型正常个体的染色体变异多态性 ..	93
一、基因的多效性	62	二、染色体畸变类型及产生机制	94
二、遗传异质性与相邻基因综合征	63	第4节 染色体病及其分类	102
三、遗传早现	63	一、常染色体病	102
四、限性遗传	64	二、性染色体病	104
五、表观遗传学	64	第8章 群体遗传学	111
第5章 线粒体遗传病	65	第1节 基因频率和基因型频率	111
第1节 线粒体DNA的结构特点与遗传 特征	65	第2节 群体的遗传平衡定律	112
一、线粒体DNA的结构特点	65	一、遗传平衡定律	112
二、线粒体DNA的遗传学特征	66	二、影响遗传平衡的因素	114
第2节 mtDNA突变与人类疾病	68	第3节 近婚系数	119
一、线粒体遗传病的突变类型	68	一、近亲婚配和近婚系数的概念	119
二、线粒体遗传病	69	二、利用近婚系数计算后代发病风险 ..	122
三、核DNA编码的线粒体遗传病	72	第4节 遗传负荷	123
第6章 多基因遗传病	74	第9章 生化遗传学	126
第1节 多基因遗传的定义和特点	74	第1节 血红蛋白疾病	126
一、多基因遗传的定义	74	一、血红蛋白的分子结构与珠蛋白基因 ..	126
二、多基因遗传的特点	74	二、异常血红蛋白	128
第2节 多基因遗传病	75	三、地中海贫血	129
一、易患性与阈值	75	四、血红蛋白病发生的分子机制	130
二、遗传率	76	第2节 先天性代谢病	132
三、多基因病的遗传特点	81	一、先天性代谢缺陷的规律	133
		二、糖代谢缺陷	133
		三、氨基酸代谢缺陷	135
		四、核酸代谢缺陷	136
		第3节 血友病	137
		一、血友病A	137
		二、血友病B	137

第4节 胶原蛋白病	137	二、Ph ¹ 染色体的发现及其意义	162
一、成骨不全	137	三、肿瘤中其他特异性标记染色体改变	162
二、Ehlers-Danlos 综合征	138	第2节 癌基因	163
第10章 药物遗传学	139	一、癌基因的发现及识别	163
第1节 药物反应的遗传基础	139	二、癌基因、原癌基因及其功能	164
一、遗传因素对药物药动学的影响	139	三、癌基因的激活机制	167
二、遗传因素对药物药效学的影响	139	第3节 肿瘤抑制基因	170
第2节 药物代谢异常的遗传变异	140	一、肿瘤抑制基因的发现	172
一、琥珀酰胆碱敏感性	140	二、部分重要的肿瘤抑制基因	173
二、异烟肼慢灭活	140	第4节 肿瘤发生的遗传学理论	177
三、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症	141	一、肿瘤发生的单克隆起源假说	177
四、异喹肼-金雀花碱(司巴丁)多态性	142	二、肿瘤发生的染色体理论	178
五、恶性高热	143	三、肿瘤发生的癌基因理论	179
第3节 生态遗传学	143	四、肿瘤发生的肿瘤抑制基因理论——	
一、乳糖不耐受性	144	Knudson 的二次突变假说	179
二、乙醇中毒	144	五、肿瘤的多步骤遗传损伤学说	180
三、 α_1 -抗胰蛋白酶缺乏症	145	第5节 遗传性恶性肿瘤	181
四、吸烟与肺癌	145	一、AD 遗传的恶性肿瘤综合征	182
第4节 药物基因组学	146	二、AR 遗传的恶性肿瘤综合征	183
第11章 免疫遗传学	148	第13章 遗传病的诊断	187
第1节 红细胞抗原遗传与血型不相容	148	第1节 现症患者诊断	187
一、ABO 血型系统	149	一、常规临床诊断	187
二、Rh 血型系统	149	二、系谱分析	188
三、血型不相容	150	三、细胞遗传学检查	189
第2节 主要组织相容性复合体	150	四、生物化学检查	190
一、HLA 系统的结构与组成	150	五、基因诊断	191
二、HLA 与疾病的关联	152	第2节 症状前诊断	204
三、HLA 配型与器官移植	153	第3节 产前诊断	205
第3节 抗体的基因结构及其基因重排	154	一、产前诊断的适应证	205
一、免疫球蛋白的结构及其多样性	154	二、产前诊断的实验室检查	205
二、免疫球蛋白基因的结构及其抗体多样		三、产前诊断的标本及采集技术	206
性的发生	155	四、植入前诊断	207
三、遗传性抗体缺乏症	157	第14章 遗传病的治疗	208
第4节 T 细胞受体的遗传	157	第1节 手术治疗	208
一、T 细胞和 TCR 的结构及其类型	158	一、手术矫正	208
二、TCR 的基因结构、重排与表达	158	二、器官和组织移植	208
三、TCR 基因重排的临床意义	159	第2节 药物治疗	208
第12章 肿瘤遗传学	161	一、出生前治疗	208
第1节 染色体异常与肿瘤	161	二、症状前治疗	209
一、肿瘤的染色体异常	161	三、现症患者治疗	209

第3节 饮食疗法	210	一、遗传咨询门诊和咨询医师	220
一、产前治疗	210	二、遗传咨询的种类和内容	220
二、现症患者治疗	210	三、遗传咨询的方法和步骤	221
第4节 基因治疗	211	四、遗传病再发风险估计	222
一、基因治疗的策略	211	五、遗传咨询的常见实例	225
二、基因治疗的种类	211	第3节 新生儿筛查	227
三、基因治疗的方法	212	第4节 遗传携带者的检出	228
四、适于基因治疗的遗传病	215	第5节 婚姻指导及生育指导	228
五、基因治疗的临床应用	215	一、婚姻指导	228
六、转基因治疗的问题与危险性	218	二、生育指导	228
第15章 遗传病的预防	219	第6节 遗传医学中的伦理学	229
第1节 遗传病的普查和登记	219	一、医学伦理学原则	229
第2节 遗传咨询	220	二、遗传医学服务中伦理问题	230
主要参考文献	233		
中英名词对照索引	234		

第 1 章 绪 论

第 1 节 医学遗传学及其在医学教育中的地位

医学遗传学(medical genetics)是应用遗传学的理论和方法研究人类遗传性疾病和人类疾病发生的遗传学问题的一门综合性学科。它研究遗传性疾病的发生机制、传递方式、流行病学、诊断、治疗、预后和预防等问题,为控制遗传病的发生和其在群体中的流行提供理论依据,并提供遗传病诊断、治疗与预防的方法和措施,为改善人类健康,提高人口素质作出贡献。医学遗传学的研究领域涉及基础医学和临床医学的各学科。所以,医学遗传学既是一门重要的基础医学课程,也是基础医学与临床医学之间的桥梁课程。

一、医学遗传学的分科及发展简史

1865 年,孟德尔(Mendel G)根据对豌豆杂交试验结果,发表了《植物杂交试验》论文,揭示了生物遗传性状的分离和自由组合规律。但是,孟德尔这一超越时代的重要发现当时并未引起学术界的重视。直到 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的基础,为医学遗传学的建立和发展创造了条件。

1900 年,瑞典学者 Landsteiner K 发现了 ABO 血型系统并认为是遗传决定的。以后 Bernstein F 阐明 ABO 血型是受一组复等位基因控制。这是孟德尔定律在医学中应用的第一个例子。

1902 年,德国医生 Garrod A 研究黑尿病、白化病、戊糖尿症等疾病,首次提出先天性代谢病概念,并认为这些疾病按孟德尔定律隐性方式遗传。

1908 年,Hardy GH 和 Weinberg W 研究

人群中基因频率的变化,提出遗传平衡定律,奠定了群体遗传学研究的基础。

1909 年,Nilsson-Ehle H 研究数量性状的遗传,提出多基因遗传理论,用多对基因的加性效应和环境因素的共同作用,阐明数量性状的遗传规律,为研究常见的多基因遗传病奠定了基础。

1910 年,摩尔根(Morgan TH)及其学生发现果蝇的连锁遗传,将遗传学研究与细胞学研究相结合,创立了“染色体遗传学说”。1926 年摩尔根发表了“基因论”。

以后,由于新技术的不断发展和研究方法的改进,对遗传现象研究逐渐深入,在医学遗传学中形成了以下几个主要的分支学科。

(一) 人类细胞遗传学

人类细胞遗传学(human cytogenetics)是研究人类染色体的正常形态结构和染色体数目、结构异常与染色体病关系的学科。1923 年,Painter TS 用组织连续切片分析法研究人类细胞染色体,首次提出人类体细胞中染色体为 48 条,性染色体为 XX 或 XY。1952 年,徐道觉用低渗处理法制备染色体标本,使染色体制备方法得到重大改进。1956 年,蒋有兴和 Levan A 发现,人类体细胞染色体数目为 46,而非 48,为人类细胞遗传学发展奠定了基础。

此后临床细胞遗传学迅速发展,1959 年,Lejune J 发现 Down 综合征(先天愚型)是由于细胞中多了一条 21 号染色体——21 三体。Ford CF 发现 Turner 综合征的核型为 45,X; Jacob PA 发现 Klinefelter 综合征的核型为 47,XXY。随后又迅速发现了其他染色体异常——Patau 综合征(13 三体)、Edward 综合征(18 三体)等。

1959 年,Nowell P 在美国费城研究慢性粒细胞白血病时发现了 Ph^1 染色体。这是染色体异常与肿瘤关系的第一个例证。1960 年在美国丹佛市召开了第一届国际人类染色体会议,共同制定了人类染色体命名法的“丹佛

体制”,对人类染色体研究的发展起了重要作用。1961年,Lyon M 在研究小鼠斑色遗传时,提出了“Lyon(赖昂)假说”,认为在具有两条X染色体的雌鼠细胞中,1条X染色体在发育早期随机失活,形成了X染色质,起剂量补偿作用。

1969年,Caspersson T 用氮芥唑吡因处理细胞染色体后,在荧光显微镜下的染色体纵轴上出现一条条荧光强弱不同的带纹,称为Q显带。以后相继出现C显带和G显带技术。显带技术可以准确地鉴别每条染色体。1975年,Yunis JJ 用同步化培养和高分辨显带法在细胞分裂早中期和晚前期的染色体上显示高分辨带,对染色体的分析更加精细。

20世纪80年代出现荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)技术,用特异的DNA片段作为探针与中期染色体上的DNA进行原位分子杂交,可准确检测染色体微小片段改变和基因定位,并可直接检测间期细胞核。从而使细胞水平的研究与分子水平的探索相结合,产生了分子细胞遗传学,大大推动了细胞遗传学的发展。

(二) 生化遗传学

生化遗传学(biochemical genetics)是研究人类遗传物质的性质和遗传物质对蛋白质合成与对机体代谢的调节控制。早在1902年Garrod就提出了“先天性代谢缺陷”的概念,但是这一发现的重要性迟迟未得到普遍认可。直到1941年Beadle GW 和 Tatum EL 研究链孢霉的营养缺陷型突变种,提出了“一个基因一种酶”学说以后,对基因通过控制酶的合成影响代谢过程才有了深入理解。1952年,Cori GT 首先发现糖原贮积病I型是由于缺乏葡萄糖-6-磷酸脱氢酶。1953年,Jervis GA 发现苯丙酮尿症患者缺乏苯丙氨酸羟化酶。此后陆续发现了多种代谢病缺乏的酶,为阐明先天性代谢病发病机制提供了依据。有些先天性代谢病(如苯丙酮尿症)如能早期发现是有可能治疗的。1963年,Guthrie R 提出了遗传性代谢病的新生儿筛查法,为控制某些遗传性代谢病的发生提供了有效手段。

Pauling L 于1949年发现,镰形细胞贫血症患者的血红蛋白在电泳时,与正常血红蛋白迁移率不同,他认为这是由于两种血红蛋白分

子结构不同所致。首次提出“分子病”的概念。1956年,Ingram VM 用“指纹图”法证明镰状细胞贫血症患者血红蛋白分子中, β 链第6位氨基酸由谷氨酸变为缬氨酸,导致其电泳迁移率改变。现已报道异常血红蛋白病600多种,大多由于单个氨基酸改变所致。血红蛋白病是研究分子病的良好材料。除血红蛋白病以外,还有各种血浆蛋白异常、免疫球蛋白异常和受体异常等多种分子病。

(三) 分子遗传学

分子遗传学(molecular genetics)是在分子水平上研究生物遗传和变异规律的一门科学。它是生化遗传学的新发展,从基因水平对遗传病或疾病发生的遗传性因素进行研究,揭示基因突变与疾病发生的关系,建立在分子水平上对遗传病的基因诊断方法,进一步实现对遗传病等的基因治疗,达到从根本上治愈遗传病的目的。

1953年,Watson J 和 Crick F 研究DNA分子结构,提出了双螺旋结构模型,开创了分子遗传学研究的新纪元。1957年,Jacob F 和 Monad J 研究大肠杆菌的乳糖代谢,提出了“操纵子模型”,建立了基因调控的概念。1967年,Khorana HG 等破译了全部遗传密码。1968年,Arber W 和 Nathans D 发现了限制性核酸内切酶,为DNA重组提供了工具酶。1970年,Baltimore D 和 Temin HM 发现了反转录酶,这是由mRNA合成cDNA的工具酶。1975年,Khorana HG 首先人工合成了酵母丙氨酸tRNA基因。1977年,Sanger F 提出了DNA序列分析方法。这样在20世纪70年代以后,已可能对基因进行直接分析,重组DNA技术(基因工程)已开始应用于遗传病的基因诊断和基因治疗。1978年,简悦威(Kan YW)用限制性片段长度多态性(restriction fragment length polymorphism, RFLP)连锁分析法首先对镰形细胞贫血症进行产前基因诊断。1983年,Adrian 首先用反转录病毒介导法对腺苷酸脱氨酶(ADA)缺乏症患儿进行了基因治疗。1985年,Saiki 创建了聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)方法,能在体外迅速扩增DNA分子,大大促进了基因诊断和基因治疗工作的开展。

20世纪90年代,国际协作研究“人类基

基因组计划(human genome project, HGP)”,当时计划在 15 年时间(1990~2005 年)内测定组成人类基因组的碱基对,并对人类基因进行定位。这是一项跨世纪的国际合作研究项目,其意义重大不亚于“登月计划”,HGP 对生命科学和医学的发展产生巨大的推动作用。

2001 年 2 月 12 日,中、美、英、日、德、法 6 国科学家公布人类基因组图谱及初步分析结果。初步分析表明,人类基因组由 31.647 (≈ 32) 亿个碱基对组成,共有 2.6383 (≈ 3) 万~3.9114 (≈ 4) 万个基因。

2004 年 10 月,国际人类基因组测序协作组(IHGSC)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。

(四) 医学遗传学的其他分科

医学遗传学还包括以下分支学科:

1. 疾病基因组学(morbid genomics) 除烧伤、烫伤等外伤及非正常死亡外,人类疾病的发生,多源于基因的突变,进而导致细胞发生病变,引起人类疾病表型。虽然细胞乃至人体是一个极其复杂的生物大分子互作和网络调控模式系统,但即使是单基因疾病,基本的分子病因也是由于疾病基因蛋白质产物结构及功能的缺损或改变,阻碍或干扰了在特定生化通路中的生物大分子相互作用。多基因疾病的发生和发展更是多个基因或多条生化通路间平衡失调的结果。因此,疾病基因组学是分离、分析疾病的致病基因和相关基因,研究其致病机制,揭示基因组与环境因素和致病因素相互作用的一门新的医学遗传学分支学科。

2. 生物信息学(bioinformatics) 是将计算机科学和数学应用于生物大分子(DNA、RNA 和蛋白质)信息的获取、加工、存储、分类、检索与分析,以达到理解这些生物大分子信息的生物学意义的一门交叉学科。生物信息学目前已成为基因组科学中的带头学科,例如,对已测序的人类基因组 DNA 序列进行生物信息学分析,可以大大加速发现新基因及疾病基因,加快新药开发的进程,预测基因的功能和基因的生理作用。

3. 表观遗传学(epigenetics) 是一门新兴的医学遗传学分支学科,它研究遗传信息改

变之外的、可遗传变化的基因表达和调控问题,或者说是研究从基因演绎为表型的过程和机制。即基因型未发生变化表型却发生了改变,而且这种改变在发育和细胞增殖过程中能稳定传递。表观遗传学研究包括染色质重塑、DNA 甲基化、X 染色体失活、非编码 RNA 调控等,其中某一方面的异常都将影响染色质结构和基因表达,导致复杂综合征、多因子疾病以及癌症。与 DNA 的改变所不同的是,许多表观遗传的改变是可逆的,这就为疾病的治疗提供了乐观的前景。

4. 优生科学(healthy birth science) 是一门综合性科学,现阶段应在社会、经济、环境、文化、伦理的支持下,应以预防性优生学为重点,以生物学、医学、环境和遗传学为基础,采取遗传咨询、植入前或产前诊断、选择性植入或选择性流产的方法,减少或杜绝某些遗传性疾病患儿或先天性缺陷儿的出生,并积极关注孕期、围生期和新生儿期的保健以及婴幼儿的早期教育,以达到提高出生人口素质的目的。还要为积极优生探索方法和积累资料,为将来人类控制和改进自身创造条件。

5. 遗传伦理学(genetic ethics) 主要研究有关医学遗传学和基因组学发展中所引起的伦理、法律和社会等问题。如对于“克隆人”问题引起的争议。人类基因组计划中包含着一个子计划,称为 ELSI(ethical, legal and social implications),每年都有专项研究基金给予资助。人类基因组计划的管理者认为,ELSI 研究计划对人类基因组计划的成功至关重要。

6. 药物遗传学(pharmacogenetics) 也称药理遗传学,是遗传学和药物学结合而发展起来的一门边缘学科,主要研究遗传学因素对人体药物反应能力在个体间的影响。它对于临床工作中的合理用药,减少不良反应,达到有效的治疗目的起着十分重要的作用。近年来,这一学科还得到了进一步扩展,形成了以研究群体中不同基因型个体对各种环境因素的特殊反应及适应特点为主要内容的生态遗传学。随着基因组学发展而建立起来的药物基因组学,是指在基因组水平研究不同个体及种族或民族对药物反应的差异,并探讨新的用药方法和开发新的药物。

7. 体细胞遗传学(somatic genetics) 用细胞的体外培养方法建立细胞系,研究 DNA 复制、基因突变、表达、基因调控、细胞分化和肿瘤细胞的形成机制等遗传学基本问题的一门分支学科。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。

8. 肿瘤遗传学(cancer genetics) 是应用遗传学的理论、技术与方法研究肿瘤发生、发展中的遗传基础,癌基因与抑癌基因的致病机制,以及肿瘤诊断、治疗和预防等问题的一门分支学科。

9. 免疫遗传学(immunogenetics) 是免疫学与遗传学相互渗透发展起来的一门边缘学科,主要研究免疫反应的遗传基础与遗传调控。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手段。

10. 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,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。

从以上介绍的医学遗传学各分支学科情况,不难看出医学遗传学在现代医学中占有重要地位,对现代医学的发展有重要作用,所以医学遗传学是现代医学教育中不可缺少的重要组成部分。

二、医学遗传学在现代医学中的地位

近三四十年来由于我国医疗卫生技术的迅速发展和抗生素等药物的有效应用,一些危害人民健康的传染病已得到控制,这些疾病在人群中的发病率逐渐降低,而遗传性疾病和出生缺陷等发生率相对升高,遗传病对人类健康的危害日益严重。

据调查目前已发现有临床意义的人类遗传性疾病 6000 多种。美国新生儿染色体异常发生率为 0.51%,单基因病发病率为 0.99%,多基因病发病率为 7%,总计发病率约为

8.5%。我国遗传病发病情况也类似,据估计每 20 人中有一个残疾人,其中聋哑、痴呆和精神分裂症患者最多,这些疾病大多与遗传有或多或少的关系。另外,我国城市中儿童死亡原因中,遗传病和先天畸形占首位。自然流产约占全部妊娠的 7%,其中约 50%为染色体异常所引起。2.2%的儿童智力发育不全,其中 1/3 以上是遗传因素造成的。体细胞遗传病中恶性肿瘤更是危害人类健康的“元凶”。所以,遗传病种类多,发病率高,给社会和家庭带来的负担重大,已成为医学上三大难题之一。

过去有人认为遗传病是罕见的、不治之症,实际上遗传病不仅不是罕见的疾病,而是常见病和多发病。许多常见病,如动脉硬化、高血压、冠心病、糖尿病、精神分裂症,甚至恶性肿瘤等已证明都是遗传病或与遗传因素有关的疾病。近年来由于基因治疗技术发展,一些遗传病已经实施了基因治疗,患者得到痊愈或减轻了症状。医学遗传学研究这些疾病的发病机制,探讨其发生的遗传因素,对防治这些常见病的发生具有重要意义。

多数恶性肿瘤的发生是由环境因素引起的,但是发病机制都是在遗传物质改变(体细胞突变)的基础上发生的。现已证明恶性肿瘤一般是癌基因激活、抑癌基因失活引起的。所以恶性肿瘤是体细胞遗传病。是医学遗传学研究的热点之一。

随着重组 DNA 技术(基因工程)的发展,许多遗传病、传染病已可以进行基因诊断、产前诊断,对某些遗传病和恶性肿瘤已开始进行基因治疗研究,为防治上述疾病的发生提供了重要手段。

随着工农业生产的发展,环境污染也日益严重,许多工业化学品或农业用的杀虫剂、农药等有一些具有诱变作用,这就有可能增加诱发突变的机会,从而增加人类的遗传负荷。医学遗传学提供检测突变的技术方法,为降低遗传负荷提高人口素质提供重要依据。

从以上所述可看出,医学遗传学在现代医学中占有重要地位,成为医学中发展最迅速、最活跃的学科,医学遗传学进展对推动医学的发展必将起到越来越重要的作用。诺贝尔奖金获得者保罗·伯克说:“几乎所有的疾病都与遗传有关,遗传学的研究是治疗所有疾病的关键。”



第2节 遗传与疾病

遗传因素在人类疾病发生发展中的作用,在18世纪以前就已有记载,但是直到20世纪初孟德尔遗传定律重新发现以后,医学上才开始运用遗传学规律进一步认识遗传因素在疾病发生中作用的机制。20世纪50年代以来随着细胞遗传学、分子遗传学的飞速发展,许多基本的遗传原理已经阐明,医学遗传学发展到一个崭新的阶段,不仅揭示了许多遗传性疾病的传递规律和发病机制,而且提出了一些有效的诊断、治疗和预防遗传病的方法,在人类与疾病斗争过程中发挥愈来愈重要的作用。20世纪70年代重组DNA技术(基因工程)建立以后,人们已从DNA分子水平上进行研究,甚至改变遗传物质,进行基因诊断和基因治疗,从根本上治疗遗传病。

一、遗传因素在疾病发生中的作用

人类一切性状(形态结构、生理功能、生化特点、免疫反应甚至精神活动等)都是遗传因素和环境因素相互作用的结果。各种生物体,包括人体在内,都以其独特的新陈代谢获得能量,排出废物,维持生命活动。生物体特定的新陈代谢方式决定于其特定的遗传结构(遗传基础)。人体独特的遗传结构是长期进化历程的产物。在人类中,不同的民族、家系、个体,遗传结构不同,生命力不同。一个个体的身体健康决定于遗传结构控制的代谢方式及其保持与周围环境的平衡。遗传结构的稳定与完善是人体健康的基础。遗传物质的改变或环境因素的改变均可导致这种平衡的破坏而产生疾病。在一些疾病中遗传因素起主要作用,而在另一些疾病中环境因素起主要作用,但是二者之间没有明显的界限。

从疾病的发生角度,所有疾病的发生都与基因直接或间接相关。比如,成骨不全症、白化病和一些染色体病(先天愚型等)等疾病的发生是由于遗传物质改变所致;苯丙酮尿症(phenylketonuria, PKU)和蚕豆病(G6PD缺乏症)等疾病的发生主要归因于遗传因素,环境因素起诱因作用;哮喘、糖尿病、原发性高血

压和消化性溃疡等疾病的发生是由于遗传因素和环境因素共同作用所致,它们属于多基因病;某些传染病、外伤、营养不良性疾病等的发生的完全取决于环境因素,似乎与遗传因素无关。但是,这类疾病的发生、发展与康复仍与遗传因素有关。也可以说,人类的每一种疾病都与遗传因素有关。

二、遗传性疾病的特点

遗传性疾病(简称遗传病)是指遗传物质改变(基因突变或染色体畸变)所引起的疾病。遗传病主要有以下特征:①垂直传递。遗传病不同于传染病,它是在上、下代之间垂直传递,而传染病则经常发生水平传递。在显性遗传病常常可以看到连代遗传,患者子代中有一定比例患病,但是隐性遗传病基因的垂直传递在外部表型不能察觉,因为携带者并不发病。②基因突变或染色体畸变是遗传病发生的根本原因,也是遗传病不同于其他疾病的主要特征。③生殖细胞或受精卵发生的遗传物质改变才能遗传,而体细胞中遗传物质的改变,并不能向后代传递。例如,肿瘤的发生常涉及特定组织中的染色体和癌基因或抑癌基因的变化。恶性肿瘤属于体细胞遗传病。④遗传病常有家族性聚集现象。遗传病患者家系中,亲缘关系越近,发病几率越高,随着亲缘关系疏远,发病率降低。单卵双生具有相同的遗传基础,同患一种遗传病的几率(同病率)比异卵双生者高。

遗传病不应与先天性疾病等同看待。先天性疾病是指个体出生后即表现出来的疾病。虽然许多遗传病在出生后即可看到,因此大多数所谓先天性疾病就是遗传病或与遗传因素有关的疾病和畸形。但是也有许多先天性疾病是在胎儿发育过程中受某种环境因素(致畸因素)的作用而形成的。如某些药物引起的畸形、孕妇在孕早期感染风疹病毒引起的胎儿出生缺陷等。相反有些遗传病在出生时并未表现出来,发育到一定年龄才会发病,如Duchenne肌营养不良症(Duchenne muscular dystrophy, DMD)在5、6岁以后才逐渐发病, Huntington遗传性舞蹈症在30~40岁以后才会发病。据估计,在先天性疾病中,肯定是

遗传因素引起的约占 10%，肯定是在胎儿发育过程中或后天获得的约占 10%，原因不明（可能是遗传与环境共同作用形成的）约占 80%。

遗传病也要与家族性疾病加以区别。家族性疾病是指某些表现出家族性聚集现象的疾病，即在一个家族中有多人患同一种疾病。许多遗传病，特别是显性遗传病，常看到连续传递的家族性聚集，即所谓有家族史。但是也有不少遗传病，特别是隐性遗传病，常常为散发的，无家族发病史。相反，一些传染病（如肝炎、结核病等）和某些维生素缺乏症（如夜盲）可有家族性聚集现象，但这类疾病并不是遗传病。所以遗传病也不等于家族性疾病。

三、遗传病的类型

根据遗传物质改变的不同和遗传的特点不同，把遗传病分为以下各类，它们的遗传方式各不相同。

（一）单基因病

由于染色体上某一等位基因发生突变所导致的疾病，称为单基因病。由于这类遗传病按照孟德尔遗传定律传递，所以也称为孟德尔遗传病。根据致病基因所在染色体及其遗传方式的不同可分为：

1. **常染色体显性遗传病** 致病基因位于 1~22 号常染色体上，此基因为显性，杂合体即可发病，如软骨发育不全等。

2. **常染色体隐性遗传病** 致病基因位于 1~22 号常染色体上，但此基因为隐性，具有纯合隐性基因的个体才会发病，如白化病、苯丙酮尿症等。

3. **X 连锁隐性遗传病** 致病基因位于 X 染色体上，此基因为隐性。由于男性细胞中只有一条 X 染色体，Y 染色体上一般没有相应的等位基因，故为半合子。所以，男性只要有致病基因就可发病，则女性具有纯合隐性基因时才发病，如红绿色盲等。

4. **X 连锁显性遗传病** 致病基因位于 X 染色体上，此基因为显性。杂合子或半合子均可发病。如抗维生素 D 性佝偻病。

5. **Y 连锁遗传病** 致病基因位于 Y 染色

体上，有致病基因即发病，只有男性才有 Y 染色体，所以这类病呈全男性遗传，如 Y 染色体上的性别决定基因(SRY)。

6. **线粒体遗传病** 细胞线粒体中含有 DNA，称 mtDNA。mtDNA 编码一些基因，这些基因突变可导致某些疾病，称为线粒体遗传病，也称为线粒体基因病。这类病通过母亲传递，如线粒体心肌病等。

根据 OMIM 最新统计资料(2007 年 3 月)，人类单基因异常有 17 480 种，其中常染色体显性遗传病和常染色体隐性遗传病有 16 382 种，X 连锁遗传病(包括 X 连锁显性遗传病和 X 连锁隐性遗传病)979 种，Y 连锁遗传病 56 种和线粒体基因病 63 种。

（二）多基因病

由两对以上等位基因和环境因素共同作用所致的疾病，称为多基因病。多基因病尽管仅有 100 余种，但每种病的发生率均较高，如原发性高血压的发生率约计为 6%，冠心病约为 2.5% 等。因此，总的估计人群中约有 15%~20% 的人罹患各种多基因病。一些常见病(如冠心病、高血压等)多为多基因病。

（三）染色体病

人的体细胞中有 23 对染色体，1~22 号为常染色体，X 和 Y 为性染色体。这些染色体上共约有 2 万~2.5 万个基因，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。由于染色体病涉及许多基因，所以常表现复杂的综合征。目前已发现染色体异常综合征 100 多种，如 Down 综合征(先天愚型)等。

（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质和癌基因或抑癌基因的变化，是体细胞遗传病。一些先天畸形和免疫缺陷病也属于体细胞遗传病。

(王培林)

第 2 章 基因和染色体

基因(gene)是1909年由遗传学家约翰森(Johannsen WL, 1857—1927)提出来的,表示遗传的独立单位,相当于孟德尔在豌豆试验中提出的遗传因子。基因不仅是一个遗传物质在上下代之间传递的基本单位,也是一个功能上的独立单位。目前有的遗传学家认为,基因是DNA分子中具有特定功能的(或具有一定遗传效应的)核苷酸序列。1910年, Morgan通过果蝇实验将基因定位于染色体上。染色体是遗传信息的载体,构成染色体的主要化学成分是脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)。在1944年, Avery OT等用实验的方法直接证明了DNA是生物的遗传物质。1953年, Watson J和Crick F在前人的工作基础上,提出了著名的DNA分子双螺旋结构模型。从此分子遗传学研究在医学领域取得突飞猛进的发展。除少数RNA病毒之外,绝大多数遗传信息都蕴藏在DNA分子的核苷酸序列中。

第 1 节 基因的结构与功能

一、DNA 的分子结构与组成

DNA是一种双螺旋结构的生物大分子,其分子结构组成的基本单位是单核苷酸(简称核苷酸),经完全水解后,每个核苷酸分子都是由三部分组成:一个磷酸分子、一个脱氧核糖分子(戊糖)和一个碱基(图2-1)。碱基包括嘌呤碱基和嘧啶碱基,前者为腺嘌呤(adenine, A)、鸟嘌呤(guanine, G),后者为胞嘧啶(cytosine, C)和胸腺嘧啶(thymine, T)。即组成DNA的碱基为:A、G、C、T(图2-2)。嘌呤含有1对融合环,嘧啶仅有1个环;二者均为杂环,即环中含有一种以上的原子(有C原子和N原子)。N原子的存在赋予上述核酸碱基一些化学特性,在中性pH时,它们不发生解离。磷酸在细胞内能够解离并释放出H⁺离子,带负电荷,由于它的存在,使核苷酸呈酸性。

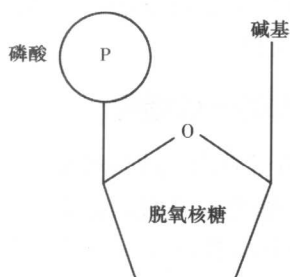


图 2-1 脱氧核苷酸结构示意图

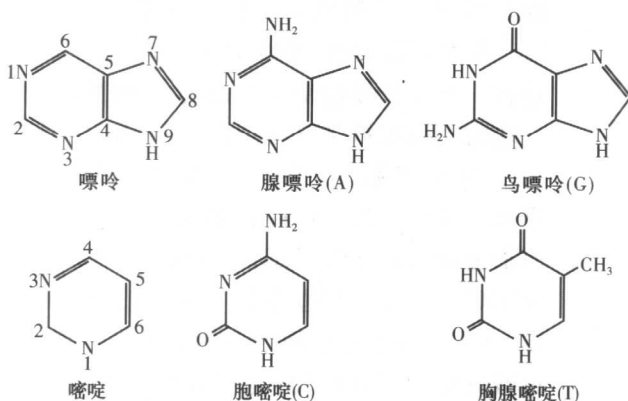


图 2-2 DNA 分子中主要碱基的化学结构

DNA中脱氧核糖连接在碱基与磷酸之间,其C-1'与嘌呤的N-9或者嘧啶的N-1连接,通过糖苷键构成脱氧核苷(deoxynucleoside);其C-5'上的羟基再以酯键与磷酸基连接,形成脱氧核苷酸(deoxynucleotide)(图2-3)。

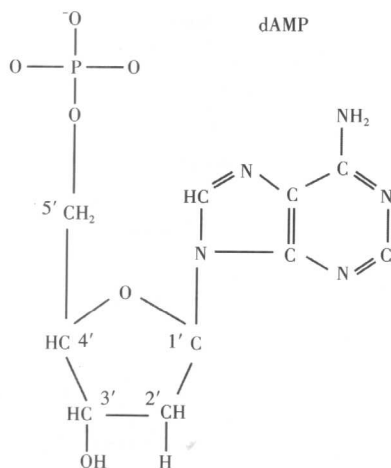


图 2-3 一磷酸脱氧酸核苷