

卫生部“十一五”规划教材  
全国高等医药教材建设研究会规划教材

供基础、临床、口腔、护理、预防、中西医、药学、检验  
法医、麻醉及影像等专业用

# 医学遗传学

第2版

主编 梁素华 邓初夏（美）



人民卫生出版社  
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

国家卫生健康委员会  
医学遗传学教材编写委员会

《医学遗传学》教材编写委员会  
编

# 医学遗传学

第2版

人民卫生出版社

ISBN 7-117-10000-0

卫生部“十一五”规划教材  
全国高等医药教材建设研究会规划教材

供基础、临床、口腔、护理、预防、中西医、药学、检验、法医、  
麻醉及影像等专业用

# 医学遗传学

第2版

主 编 梁素华 邓初夏(美)

副主编 霍正浩 张 彦 温小军

编 委 (按编写顺序排列)

王玉明(成都医学院)

邓初夏(National Institutes of Health, USA)

梁素华(川北医学院)

段亚平(西藏大学医学院)

杨春蕾(四川大学)

李 亚(成都医学院)

许 勇(成都中医药大学)

杨 明(贵阳医学院)

陈元晓(昆明医学院)

马志敏(大理学院)

阿周存(大理学院)

郭风劲(重庆医科大学)

蔡晓明(川北医学院)

杨俊宝(川北医学院)

温小军(贵阳医学院)

张 彦(昆明医学院)

霍正浩(宁夏医科大学)

刘 云(川北医学院)

魏会平(河北北方学院)

李晓文(郑州大学医学院)

陈 辉(郑州大学医学院)

陈 林(第三军医大学)

人民卫生出版社

## 图书在版编目 (CIP) 数据

医学遗传学/梁素华等主编. —2 版. —北京: 人民卫生出版社, 2010. 1

ISBN 978 - 7 - 117 - 12366 - 2

I. 医… II. 梁… III. 医学遗传学 IV. R394

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 212057 号

|                                                       |                       |
|-------------------------------------------------------|-----------------------|
| 门户网: <a href="http://www.pmph.com">www.pmph.com</a>   | 出版物查询、网上书店            |
| 卫人网: <a href="http://www.ipmph.com">www.ipmph.com</a> | 护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训 |

本书本印次封底贴有防伪标。请注意识别。

## 医学遗传学

第 2 版

主 编: 梁素华 邓初夏 (美)

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

E - mail: [pmph@pmph.com](mailto:pmph@pmph.com)

购书热线: 010 - 67605754 010 - 65264830

印 刷: 北京智力达印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787 × 1092 1/16 印张: 21.5 插页: 1

字 数: 509 千字

版 次: 2007 年 1 月第 1 版 2010 年 1 月第 2 版第 3 次印刷

标准书号: ISBN 978 - 7 - 117 - 12366 - 2/R · 12367

定 价: 38.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010 - 87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

## 第2版前言

《医学遗传学》第1版出版后,深受各用书院校师生的欢迎。在此基础上,《医学遗传学》第2版被评为卫生部“十一五”规划教材和全国高等医药教材建设研究会规划教材。

为了使第2版教材充分反映本学科国内外研究的新进展,直接与国际接轨,更好地适应21世纪我国高等医学教育课程体系改革发展及培养高素质医学人才的需要。特别邀请美国国立健康研究院(NIH)终身研究员、博士生导师、遗传研究室主任邓初夏博士(Chuxia Deng Ph. D.)参加该书编写。Deng Ph. D. 兼任日本九州大学、武汉大学、中国军事医学科学院川北医学院及泸州医学院客座教授,International Journal of Biological Sciences 主编,中国自然科学基金委员会海外评委。Deng Ph. D. 主要从事肿瘤发生机制和哺乳动物遗传发育的研究,已发表论文230多篇,文章被引用次数达15000多次。先后获“NIH-亚太地区华人优秀成就奖”、“NIDDK‘You Make A Difference’成就奖”及“中国自然科学基金委员会海外杰出青年”称号。

该书是我国医学遗传学领域中由国内外的同行专家联合编写的教材,借鉴了国内外现有同类教材的优点,同时在内容的编排上又大胆地改革创新。随着人类基因组计划的圆满完成及后基因组时代的来临,“表观遗传”、“功能基因组学”、“模式生物”等成为后基因组计划研究的重点内容。因此,第2版教材在第1版基础上增加了“表观遗传学”、“人类基因组学与医学”、“人类疾病的遗传小鼠模型”等内容,其中“人类疾病的遗传小鼠模型”一章由邓初夏和第三军医大学长江学者陈林教授撰写。该书内容丰富新颖,逻辑性缜密,适用范围广。本书适用于高等医学院校本科生及研究生的“医学遗传学”教材,也可作为相关专业研究生入学考试和执业医师考试的参考书,还可作为临床医生和优生优育工作者的参考书。

参加第2版教材编写的有NIH、四川大学、郑州大学医学院、西藏大学医学院、第三军医大学、重庆医科大学、宁夏医科大学、成都中医药大学、昆明医学院、贵阳医学院、河北北方学院、大理学院、成都医学院及川北医学院等14所院校。

虽然编者对该书编写花了不少的时间和精力,但由于我们水平有限,错误和不足之处仍在所难免。希望使用该书的老师和同学们提出宝贵的意见和建议。

该书的编写和出版得到了卫生部教材办公室、四川省人民政府驻云南办事处、云南省大理白族自治州政府、成都中医药大学及川北医学院等单位的大力支持,在此表示衷心的感谢!

梁素华

2009年10月

# 目 录

|                          |    |
|--------------------------|----|
| 第一章 绪论 .....             | 1  |
| 第一节 医学遗传学的研究内容 .....     | 1  |
| 第二节 医学遗传学的发展简史 .....     | 2  |
| 一、遗传学与遗传病的早期研究 .....     | 2  |
| 二、单基因性状与单基因病的研究 .....    | 3  |
| 三、染色体与染色体病的研究 .....      | 3  |
| 四、遗传学与遗传病研究的扩展 .....     | 4  |
| 五、人类基因组计划与基因组医学 .....    | 5  |
| 六、动物模型与人类遗传病 .....       | 5  |
| 第三节 遗传病概述 .....          | 6  |
| 一、遗传病的概念 .....           | 6  |
| 二、遗传病的特点 .....           | 7  |
| 三、遗传病的分类 .....           | 7  |
| 第四节 医学遗传学在现代医学中的地位 ..... | 8  |
| 第二章 遗传的分子基础 .....        | 12 |
| 第一节 基因的概念 .....          | 12 |
| 第二节 人类基因组 .....          | 13 |
| 一、单一序列 .....             | 13 |
| 二、重复序列 .....             | 13 |
| 三、基因家族 .....             | 15 |
| 第三节 基因的结构与功能 .....       | 15 |
| 一、基因的结构 .....            | 15 |
| 二、基因的功能 .....            | 17 |
| 三、基因表达的调控 .....          | 21 |
| 第四节 基因突变 .....           | 24 |
| 一、基因突变的特性 .....          | 24 |
| 二、基因突变的诱因 .....          | 25 |
| 三、基因突变的分子机制 .....        | 25 |
| 四、基因突变的效应 .....          | 27 |
| 五、基因损伤的修复 .....          | 28 |
| 第三章 遗传的细胞基础 .....        | 31 |

|                         |    |
|-------------------------|----|
| 第一节 人类染色体 .....         | 31 |
| 一、染色质与染色体 .....         | 31 |
| 二、人类染色体的形态结构 .....      | 34 |
| 三、人类正常的核型 .....         | 35 |
| 四、性染色质 .....            | 38 |
| 五、人类的性别决定机制 .....       | 40 |
| 第二节 减数分裂 .....          | 40 |
| 一、减数分裂过程 .....          | 40 |
| 二、减数分裂的生物学意义 .....      | 42 |
| <br>第四章 人类基因组学与医学 ..... | 44 |
| 第一节 人类基因组计划 .....       | 44 |
| 一、人类基因组计划的研究回顾 .....    | 44 |
| 二、人类基因组计划的研究内容 .....    | 45 |
| 三、人类基因组计划的研究成果 .....    | 45 |
| 第二节 后基因组计划 .....        | 46 |
| 一、功能基因组学 .....          | 46 |
| 二、蛋白质组学 .....           | 47 |
| 三、人类基因组多样性研究 .....      | 48 |
| 四、疾病基因组学 .....          | 49 |
| 五、肿瘤基因组学 .....          | 50 |
| 六、药物基因组学 .....          | 50 |
| 七、表观遗传学 .....           | 51 |
| 八、生物信息学 .....           | 52 |
| 第三节 人类基因组学与医学的关系 .....  | 53 |
| 一、疾病相关基因的鉴定 .....       | 54 |
| 二、疾病的基因诊断 .....         | 54 |
| 三、疾病的基因治疗 .....         | 54 |
| 四、药物的研发 .....           | 55 |
| <br>第五章 单基因遗传病 .....    | 56 |
| 第一节 单基因遗传病的遗传方式 .....   | 56 |
| 一、常染色体显性遗传 .....        | 57 |
| 二、常染色体隐性遗传 .....        | 59 |
| 三、X连锁显性遗传 .....         | 62 |
| 四、X连锁隐性遗传 .....         | 62 |
| 五、Y连锁遗传 .....           | 63 |
| 第二节 两种单基因性状的传递 .....    | 64 |
| 一、两种单基因性状的独立传递 .....    | 64 |



|                        |     |
|------------------------|-----|
| 二、染色体畸变的类型 .....       | 100 |
| 第二节 染色体病 .....         | 109 |
| 一、常染色体病 .....          | 109 |
| 二、性染色体病 .....          | 113 |
| 第九章 分子病与先天性代谢缺陷病 ..... | 118 |
| 第一节 分子病 .....          | 118 |
| 一、血红蛋白病 .....          | 118 |
| 二、血浆蛋白病 .....          | 124 |
| 三、受体蛋白病 .....          | 125 |
| 四、膜转运载体蛋白病 .....       | 126 |
| 五、胶原蛋白病 .....          | 127 |
| 六、蛋白质构象病 .....         | 128 |
| 第二节 先天性代谢缺陷病 .....     | 129 |
| 一、氨基酸代谢病 .....         | 130 |
| 二、糖代谢病 .....           | 132 |
| 三、嘌呤代谢病 .....          | 134 |
| 四、脂类代谢病 .....          | 135 |
| 第十章 群体遗传学 .....        | 137 |
| 第一节 群体的遗传平衡 .....      | 137 |
| 一、基因频率和基因型频率 .....     | 137 |
| 二、遗传平衡定律及其应用 .....     | 138 |
| 第二节 影响遗传平衡的因素 .....    | 140 |
| 一、突变 .....             | 140 |
| 二、选择 .....             | 140 |
| 三、近亲婚配 .....           | 143 |
| 四、迁移 .....             | 146 |
| 五、随机遗传漂变 .....         | 147 |
| 第三节 遗传负荷 .....         | 147 |
| 一、突变负荷 .....           | 147 |
| 二、分离负荷 .....           | 148 |
| 三、遗传负荷的估计 .....        | 148 |
| 第十一章 肿瘤遗传学 .....       | 150 |
| 第一节 肿瘤与遗传的关系 .....     | 150 |
| 一、肿瘤发生的种族差异 .....      | 150 |
| 二、癌家族与家族性癌 .....       | 150 |
| 三、遗传性肿瘤 .....          | 151 |

|                     |     |
|---------------------|-----|
| 四、肿瘤遗传易感性 .....     | 153 |
| 五、染色体异常与肿瘤 .....    | 154 |
| 第二节 肿瘤发生的分子机制 ..... | 158 |
| 一、基因突变与肿瘤 .....     | 158 |
| 二、肿瘤发生的遗传学说 .....   | 164 |
| 第十二章 免疫遗传学 .....    | 167 |
| 第一节 红细胞抗原遗传 .....   | 167 |
| 一、ABO 血型系统 .....    | 168 |
| 二、Rh 血型系统 .....     | 170 |
| 三、新生儿溶血症 .....      | 170 |
| 第二节 白细胞抗原遗传 .....   | 171 |
| 一、HLA 复合体的结构 .....  | 171 |
| 二、HLA 与疾病关联 .....   | 173 |
| 三、HLA 与器官移植 .....   | 174 |
| 第三节 抗体遗传 .....      | 176 |
| 一、抗体分子的结构 .....     | 176 |
| 二、抗体基因的结构 .....     | 177 |
| 三、抗体的多样性 .....      | 178 |
| 第十三章 药物遗传学 .....    | 180 |
| 第一节 药物反应的遗传基础 ..... | 180 |
| 一、药物不良反应的遗传基础 ..... | 181 |
| 二、药物反应的遗传多态性 .....  | 186 |
| 第二节 毒物反应的遗传基础 ..... | 188 |
| 一、乙醇中毒 .....        | 188 |
| 二、吸烟与癌症 .....       | 189 |
| 三、吸烟与慢性阻塞性肺疾病 ..... | 190 |
| 四、成人低乳糖酶症 .....     | 190 |
| 第十四章 发育遗传学 .....    | 192 |
| 第一节 发育遗传学概述 .....   | 192 |
| 第二节 发育的调控机制 .....   | 193 |
| 一、mRNA 差异表达 .....   | 193 |
| 二、同源框基因 .....       | 193 |
| 三、性别决定基因 .....      | 196 |
| 四、DNA 重组 .....      | 198 |
| 第三节 发育异常与发育缺陷 ..... | 200 |
| 一、遗传因素导致的发育缺陷 ..... | 200 |

|                         |            |
|-------------------------|------------|
| 二、环境因素导致的发育缺陷 .....     | 200        |
| 三、发育缺陷的预防 .....         | 201        |
| <b>第十五章 行为遗传学 .....</b> | <b>203</b> |
| 第一节 行为遗传学概述 .....       | 203        |
| 一、人类行为 .....            | 203        |
| 二、行为遗传的特点 .....         | 204        |
| 三、行为的遗传方式 .....         | 205        |
| 四、行为遗传学的研究方法 .....      | 206        |
| 第二节 人类行为遗传与疾病 .....     | 208        |
| 一、人类行为的遗传 .....         | 208        |
| 二、行为遗传与人类疾病 .....       | 212        |
| <b>第十六章 表观遗传学 .....</b> | <b>218</b> |
| 第一节 表观遗传学概述 .....       | 218        |
| 第二节 表观遗传的修饰机制 .....     | 219        |
| 一、DNA 甲基化 .....         | 219        |
| 二、非编码 RNA 调节 .....      | 222        |
| 三、组蛋白修饰 .....           | 223        |
| 第三节 表观遗传与医学 .....       | 225        |
| 一、表观修饰异常与疾病 .....       | 225        |
| 二、表观修饰异常与肿瘤 .....       | 226        |
| 三、表观修饰异常与衰老 .....       | 229        |
| 四、表观修饰与疾病治疗 .....       | 231        |
| <b>第十七章 辐射遗传学 .....</b> | <b>233</b> |
| 第一节 辐射剂量和单位 .....       | 233        |
| 一、照射量 .....             | 234        |
| 二、吸收剂量 .....            | 234        |
| 三、剂量当量 .....            | 234        |
| 第二节 人类的辐射环境 .....       | 235        |
| 一、天然辐射 .....            | 235        |
| 二、人工辐射 .....            | 235        |
| 第三节 辐射诱发的突变 .....       | 236        |
| 一、辐射诱发的基因突变 .....       | 236        |
| 二、辐射诱发的染色体畸变 .....      | 238        |
| 第四节 辐射的生物学效应 .....      | 240        |
| 一、辐射的躯体效应 .....         | 240        |
| 二、辐射的遗传效应 .....         | 241        |

|                          |            |
|--------------------------|------------|
| 三、辐射对人类的遗传危害 .....       | 241        |
| <b>第十八章 遗传病的诊断 .....</b> | <b>244</b> |
| 第一节 临症诊断 .....           | 244        |
| 一、病史、症状和体征 .....         | 244        |
| 二、系谱分析 .....             | 245        |
| 三、生物化学检测 .....           | 245        |
| 第二节 细胞遗传学检查 .....        | 246        |
| 一、染色体检查 .....            | 246        |
| 二、性染色质检查 .....           | 247        |
| 三、染色体原位杂交 .....          | 247        |
| 第三节 皮肤纹理分析 .....         | 247        |
| 一、人体的正常皮纹 .....          | 248        |
| 二、遗传病患者的皮纹变化 .....       | 250        |
| 第四节 基因诊断 .....           | 251        |
| 一、基因诊断的策略 .....          | 251        |
| 二、基因诊断的技术 .....          | 252        |
| 三、遗传病的基因诊断举例 .....       | 255        |
| <b>第十九章 遗传病的治疗 .....</b> | <b>258</b> |
| 第一节 手术治疗 .....           | 258        |
| 一、手术矫正 .....             | 258        |
| 二、组织器官移植 .....           | 259        |
| 第二节 药物治疗 .....           | 259        |
| 一、出生前治疗 .....            | 259        |
| 二、症状前治疗 .....            | 259        |
| 三、现症治疗 .....             | 259        |
| 第三节 饮食治疗 .....           | 261        |
| 一、出生前治疗 .....            | 261        |
| 二、现症治疗 .....             | 261        |
| 第四节 基因治疗 .....           | 262        |
| 一、基因治疗的策略 .....          | 262        |
| 二、基因治疗的途径 .....          | 263        |
| 三、基因治疗的方法 .....          | 263        |
| 四、基因治疗的临床应用 .....        | 265        |
| 五、基因治疗存在的问题 .....        | 267        |
| <b>第二十章 遗传病的预防 .....</b> | <b>269</b> |
| 第一节 遗传筛查 .....           | 269        |
| 一、新生儿筛查 .....            | 269        |

|                             |     |
|-----------------------------|-----|
| 二、携带者筛查 .....               | 270 |
| 第二节 遗传咨询 .....              | 271 |
| 一、遗传咨询的类型 .....             | 272 |
| 二、遗传咨询的程序 .....             | 272 |
| 三、遗传病再发风险的估计 .....          | 273 |
| 第三节 产前诊断 .....              | 279 |
| 一、产前诊断的对象 .....             | 279 |
| 二、产前诊断的方法 .....             | 279 |
| 第二十一章 遗传与优生 .....           | 282 |
| 第一节 优生学概述 .....             | 282 |
| 一、优生学的概念 .....              | 282 |
| 二、优生学的发展简史 .....            | 282 |
| 三、优生学的研究内容 .....            | 284 |
| 四、优生学的任务 .....              | 284 |
| 第二节 影响优生的因素 .....           | 285 |
| 一、遗传因素 .....                | 285 |
| 二、环境因素 .....                | 286 |
| 第三节 遗传与出生缺陷 .....           | 288 |
| 一、出生缺陷的概念及类型 .....          | 288 |
| 二、出生缺陷的发生机制 .....           | 289 |
| 三、出生缺陷的预防 .....             | 290 |
| 第二十二章 人类疾病的遗传小鼠模型 .....     | 293 |
| 第一节 遗传工程小鼠模型概述 .....        | 293 |
| 第二节 遗传工程小鼠模型的建立方法 .....     | 295 |
| 一、转基因小鼠模型 .....             | 295 |
| 二、常规基因敲除技术 .....            | 296 |
| 三、条件性基因敲除技术 .....           | 297 |
| 四、基因敲入技术 .....              | 299 |
| 五、RNA 干扰技术 .....            | 299 |
| 六、大规模小鼠基因随机突变技术 .....       | 299 |
| 七、遗传工程小鼠模型的应用及发展趋势 .....    | 300 |
| 第三节 人类疾病遗传工程小鼠模型的应用举例 ..... | 301 |
| 一、FGFRs 与人类骨骼系统遗传病 .....    | 302 |
| 二、BRCA1 与家族性乳腺肿瘤 .....      | 306 |
| 主要参考文献 .....                | 310 |
| 中英文名词对照索引 .....             | 314 |

# 第一章 绪 论

## 第一节 医学遗传学的研究内容

医学遗传学(medical genetics)是应用遗传学的理论和技术研究人类遗传病的科学。医学遗传学是遗传学的一个分支,是遗传学与医学相结合的产物。医学遗传学从个体、细胞及分子水平揭示遗传病的发病机制,探索遗传病的诊断和治疗方法;从家族和群体水平研究遗传病的预防策略,其任务在于阐明各种遗传病的遗传规律和发病机制,并通过研究人类疾病的发生发展过程与遗传和环境因素的关系,为临床遗传病的诊断、治疗和预防提供科学依据,从而维护人类健康,提高人口素质。

医学遗传学的研究对象是人类遗传病。对于遗传病的研究,不仅涉及生物化学、分子生物学、细胞生物学、生理学、胚胎学、微生物学、免疫学、病理学和药理学等学科,而且也涉及遗传学的许多分支学科。这些学科的理论和技术与医学遗传学交织在一起,使得医学遗传学的研究内容和范围十分广泛。其中有些学科与医学遗传学广泛交叉重叠,彼此难以区分,但由于侧重点不同而又各具特色。例如,人类遗传学(human genetics)与医学遗传学都是以人为研究对象,人类遗传学主要从人种和人类发展史的角度去研究人的遗传性状(genetic traits),包括人体形态测量以及人种特征、人体形态结构和生理功能上的差异等;医学遗传学主要从医学的角度研究人类疾病与遗传的关系。换言之,前者主要研究人的正常性状,后者主要研究人的病理性状(异常性状)。当然,正常性状和病理性状是相对而言的,只有搞清楚正常性状的遗传规律,才能对病理性状进行鉴别。因此,人类遗传学的许多内容也是医学遗传学的重要组成部分。再如,医学遗传学与遗传医学(genetic medicine)或称临床遗传学(clinical genetics)都以人类遗传病作为研究对象,但前者侧重于遗传学,侧重于揭示各种遗传病的遗传规律、发病机制、诊断和防治措施;后者侧重于临床医学,侧重于为遗传病患者提供临床服务,包括咨询、筛查、随访、诊断、治疗和预防。

医学遗传学在形成发展过程中,逐渐形成了一系列的分支学科,这些学科利用不同的技术方法,从不同的侧面和层次对人类遗传病以及相关问题进行研究,由此构成医学遗传学的完整体系。

表 1-1 医学遗传学的分支学科

| 分支学科                          | 主要研究内容                    |
|-------------------------------|---------------------------|
| 细胞遗传学(cytogenetics)           | 人类染色体的结构、染色体异常与疾病的关系      |
| 生化遗传学(biochemical genetics)   | 遗传病患者的蛋白质、酶以及核酸的改变        |
| 分子遗传学(molecular genetics)     | 遗传病患者的基因结构、表达及调控等方面的改变    |
| 表观遗传学(epigenetics)            | DNA 甲基化、组蛋白修饰等所致的基因表达改变   |
| 药物遗传学(pharmacogenetics)       | 药物代谢、药物效应以及不同个体对药物反应的遗传差异 |
| 遗传毒理学(genetic toxicology)     | 环境因素对遗传物质的损伤机制,检测环境因素的方法  |
| 免疫遗传学(immunogenetics)         | 抗原、抗体、补体以及免疫反应的遗传基础和调控机制  |
| 体细胞遗传学(somatic cell genetics) | 基因突变与细胞分化及肿瘤发生的关系,定位疾病基因  |
| 肿瘤遗传学(cancer genetics)        | 癌基因、抑癌基因、染色体改变与肿瘤的关系      |
| 发育遗传学(developmental genetics) | 个体发育中基因表达的时序及作用机制         |
| 行为遗传学(behavioral genetics)    | 人类行为的遗传基础                 |
| 辐射遗传学(radiation genetics)     | 电离辐射的遗传效应、防护措施            |
| 群体遗传学(population genetics)    | 群体遗传结构及其变化规律,群体中遗传病的控制    |

## 第二节 医学遗传学的发展简史

### 一、遗传学与遗传病的早期研究

人类对遗传病的认识可以追溯到古希腊的 Hippocrates 时代,那时就已经注意到某些疾病可在家族中传递。1500 年前,犹太法典(Talmud)有对“易出血”家族的幼儿免除割礼的规定;500 年前,Talmud 提到血友病的遗传。18 世纪中期,Maupertuis 对多指和白化病做了家系调查。1859 年 Boedeker 报道了黑尿病,这是最早报道的先天性代谢病。1865 年, Galton 发表人类遗传研究的调查统计材料,提出用双生子法分析人类的遗传性状,认为一卵双生子具有相同的遗传结构,但在不同环境中生长可有不同的表现型。Galton 把回归系数引入遗传学的研究,借以估计亲属间的相似程度,为人类遗传学的研究奠定了基础。

虽然人们对于“种瓜得瓜、种豆得豆”之类的遗传现象早已司空见惯,也有不少人对于遗传的原因进行过种种猜测,但可惜都没有猜中谜底,可以说在 Mendel 之前谁也不能正确解释遗传的机制。Mendel 是第一个揭开遗传奥秘的人,他设想生物体内存在各种遗传因子(即基因),不仅能决定性状,而且能世代相传,为了验证这一想法,Mendel 进行了长达 8 年的豌豆杂交实验。虽然遗传因子“看不见、摸不着”,但是通过遗传性状的外在表现可以间接探知遗传因子的存在。Mendel 成功地用遗传因子的分离和自由组合解释了豌豆杂交实验的结果,并总结出遗传因子传递的两条基本规律,由此形成“颗粒式遗传理论”。按照这一理论,遗传因子是一种颗粒式的物质实体,具有相对独立性,这与传统的“融合式遗传”和“获得性遗传”的观点截然相反。Mendel 的论文《植物杂交实验》于 1866 年发表在布隆博物学会的刊物上,但由于历史的局限没有受到应有的重视。值得庆幸的是,34 年后(1900 年) Mendel

的论文终于被重新发现,自此,遗传学以及遗传病的研究才真正步入科学的轨道。

## 二、单基因性状与单基因病的研究

Mendel 学说同样适用于人类某些性状和疾病的分析。1899 年, Garrod 发表了关于黑尿病的论文, 1908 年出版《先天性代谢缺陷》, 指出黑尿病、白化病、胱氨酸尿病、戊糖糖尿病等属于隐性遗传, 并认为这些病是由于催化某一代谢步骤的酶活力降低或丧失, 导致代谢产物积累所致, 由此开创了先天性代谢缺陷研究的历史。1903 年, Farabee 证实短指(趾)为显性性状, 这是第一例报道的人类显性遗传病。

早在 1900 年, Landsteiner 就发现了人类的 ABO 血型系统, 但直到 1924 年 Bernstein 才证明 ABO 血型受一组复等位基因控制, 由此奠定了免疫遗传学的基础。

1914 年, Adams 发表了《论临床所见疾病的遗传可能性》, 讨论先天性疾病和家族性疾病与遗传病的差别; 年龄、环境因素以及近亲结婚与遗传病的关系等问题, 为医学遗传学的建立奠定了基础。

1949 年, Pauling 等在研究镰状细胞贫血时发现患者的异常血红蛋白分子 HbS, 提出了分子病(molecular disease)的概念。

1952 年, Cori 证实糖原贮积病 I 型是由于葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)缺陷所致。1953 年, Jervis 证实苯丙酮尿症是由于苯丙氨酸羟化酶(PAH)缺陷所致; Bickel 等采取控制新生儿苯丙氨酸摄入的方法取得了控制苯丙酮尿症发展的良好效果, 开创了防治遗传病的历史。

1954 年, Ingram 创立“指纹法”, 查明 HbS  $\beta$  链第 6 位氨基酸是缬氨酸而不是正常的谷氨酸, 由此展开了对血红蛋白病的深入研究。

1966 年, McKusick 出版《人类孟德尔遗传: 人类基因和遗传病目录》, 收录已知的人类单基因性状和遗传病共计 1487 种, 成为集医学遗传学研究之大成的权威著作。

## 三、染色体与染色体病的研究

Mendel 虽然提出了遗传因子学说, 但他并不知道遗传因子在哪里。1903 年, Sutton、Boveri 注意到遗传因子的行为与生殖细胞形成和受精过程中染色体的行为完全平行, 于是两人分别提出遗传因子在染色体上的假说。1910 年起, Morgan 及其学生(Bridges、Sturtevant 和 Müller)通过十余年果蝇的杂交实验研究, 发现了基因间连锁和互换的规律, 证实基因在染色体上。由于 Morgan 在染色体遗传学方面的突出贡献, 于 1933 年获得生理或医学诺贝尔奖, 成为遗传学界获此殊荣的第一人。

染色体学说的建立标志着遗传学已经由形式遗传学进入细胞遗传学阶段。1953 年, 徐道觉(T. C. Hsu)用低渗法处理分裂细胞, 制备出分散良好的染色体标本。1956 年, Tjio 用秋水仙素处理分裂中期细胞, 破坏纺锤丝以阻滞细胞进入分裂后期, 结果获得较多的中期细胞; 同年, Tjio 和 Levan 确定人体细胞染色体数为 46。1960 年, Nowell 等用植物凝集素(PHA)刺激体外培养的人淋巴细胞, 使其进入有丝分裂; 同年, Moorhead 等建立人外周血体外培养和染色体制片技术。这些新技术的建立极大地促进了人类染色体以及染色体病的研究。

染色体病最早是由临床医生发现并以其姓氏命名, 如 1866 年发现 Down 综合征, 1938

年发现 Turner 综合征,1942 年发现 Klinefelter 综合征,但直到 1959 年才证实这些病是由于染色体数目异常所致(Lejeune 证实 Down 综合征为 21 三体型,Ford 证实 Turner 综合征的性染色体组成为 XO,Jacob 证实 Klinefelter 综合征的性染色体组成为 XXY)。

1960 年,美国费城的一个研究小组在慢性粒细胞性白血病(chronic myelocytic leukemia, CML)患者的细胞内发现了特定的染色体结构改变,这是第一例报道的与遗传病有关的标记染色体(Ph 染色体),同年召开的国际学术会议制定了人类染色体命名的丹佛体制(Denver system)。1961 年,Lyon 提出了女性一条 X 染色体在早期胚胎中随机失活的 Lyon 假说。

1969 年,Pardue 用放射性同位素标记的 DNA 片段作探针,与中期染色体上的 DNA 进行分子杂交,将特定 DNA 片段定位于某条染色体上的一定区段,建立了原位杂交法(in situ hybridization, ISH)。1970 年,Caspersson 用氮芥喹啉因(quinacrine mustard)处理细胞使中期染色体出现许多条荧光强弱不同的带纹(Q 显带),开辟了染色体显带的研究。1971 年,Seabright 建立了用胰酶处理和 Giemsa 染色的显带方法(G 显带)。1975 年,Yunis 建立细胞同步化和高分辨显带的方法,使染色体分析达到亚带水平,由此形成微细胞遗传学(microcytogenetics)。1986 年,Penkel 用荧光标记探针进行原位杂交,建立了荧光原位杂交法(fluorescence in situ hybridization, FISH),可准确检测染色体微小片段的改变和基因定位,并可直接检测间期细胞核,由此形成了分子细胞遗传学(molecular cytogenetics)。1989 年,Ludecke 用显微切割(microdissection)获得染色体片段,经显微抽提 DNA 并扩增后进行微克隆,制成特异性探针池(probe pool),再用不同颜色的荧光染料标记,可用来进行染色体涂染(chromosome painting),直接检测染色体上 DNA 片段的变化,使细胞水平与分子水平的研究结合起来。20 世纪 60~80 年代,是人类染色体研究的黄金时期,由于新技术不断出现,大大提高染色体分析的精确性,由此发现了不少新的染色体综合征。

#### 四、遗传学与遗传病研究的扩展

遗传学发展史就是一部基因研究史。继 Morgan 之后,Avery 等《对引起肺炎球菌转化的物质化学特性的研究》,Hershey 和 Chase 对《噬菌体生长过程中蛋白质和核酸各自功能》的研究,均有力地证实了基因的化学本质是 DNA;Beadle 和 Tatum 通过《链孢霉生物化学反应的遗传控制》研究,提出“一个基因一个酶”的思想,从而将基因和遗传性状之间的复杂关系简化为基因和蛋白质的关系;Watson 和 Crick 研究《核酸的分子结构》,提出了 DNA 双螺旋结构模型,为阐明基因的结构和功能奠定了基础;Jacob 和 Monod 研究《蛋白质合成的遗传调节机制》,提出“操纵子学说”,阐明了原核生物基因表达的调控机制。这些经典性研究不仅使基因的物质性确证无疑、基因概念不断完善,而且大大促进了遗传学的发展。

伴随着遗传学的发展,遗传病的研究领域也不断扩展。1954 年,Neel 和 Shull 提出遗传流行病学(genetic epidemiology),指出应该充分估计遗传因素和环境因素在疾病流行中的作用以及相互作用。1959 年,Vogel 提出药物遗传学,认为药物反应存在遗传控制的代谢基础。1971 年,Brewer 提出生态遗传学(ecogenetics),认为对食物、药物和毒物的反应都必须从遗传基础加以认识。对遗传病的研究也从单基因病和染色体病扩展到多基因病、体细胞遗传病和线粒体病;从病因分析扩展到基因诊断和基因治疗。

1978 年,Kan 等利用 DNA 多态性与致病基因的关联性,成功地由胎儿羊水细胞 DNA 作出镰状细胞贫血症的产前诊断,首次将基因诊断应用于临床。