



普通高等教育“十三五”规划教材

全国普通高等教育基础医学类系列教材

龙莉 杨明 主编

医学遗传学

MEDICAL GENETICS

供基础、临床、预防、口腔、护理、影像、法医等
医学类专业使用



科学出版社



普通高等教育“十三五”规划教材

全国普通高等教育基础医学类系列教材

供基础、临床、预防、口腔、护理、影像、法医等医学类专业使用

医学遗传学



龙莉 杨明 主编

科学出版社

北京

内 容 简 介

本书在系统介绍医学遗传学基础知识、基本理论和基本技能的基础上,融合了学科发展的最新成果,并且增设了“遗传病案例”一章,不仅帮助读者将所学知识和理论综合应用到具体的遗传病病例中,而且体现了现代医学教育“早临床、多临床”的教育理念。全书共十九章,包括绪论、基因与基因组、基因突变与DNA多态、染色体与配子发生、染色体畸变、染色体病、单基因遗传病、分子病与先天性代谢缺陷、多基因遗传病、线粒体遗传病、群体遗传、肿瘤发生与遗传、出生缺陷、免疫与遗传、药物反应与遗传、表观遗传与疾病、遗传病的诊断和治疗、遗传病的预防和遗传病案例。

本书可作为医学院校各专业本科生的教材,也可作为医学各专业研究生、教师、科研人员和临床工作人员的参考书。

图书在版编目(CIP)数据

医学遗传学 / 龙莉, 杨明主编. —北京: 科学出版社, 2018.1

普通高等教育“十三五”规划教材·全国普通高等教育基础医学类系列教材

ISBN 978-7-03-054942-6

I. ①医… II. ①龙… ②杨… 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(2017)第259282号

责任编辑: 赵炜炜 / 责任校对: 郭瑞芝

责任印制: 赵 博 / 封面设计: 陈 敬

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>

保定市中华美凯印刷有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2018年1月第 一 版 开本: 889×1194 1/16

2018年1月第 一 次印刷 印张: 16

字数: 483 000

定价: 52.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

专家指导委员会

主任委员

李昌龙

副主任委员

王应雄 孙俊 程晓斌 胡华强

委员

(以姓氏笔画为序)

王应雄 (重庆医科大学)

王聚乐 (西藏大学)

龙汉安 (西南医科大学)

庄田畋 (贵阳中医学院)

阮绪芝 (湖北医药学院)

孙俊 (昆明医科大学)

李昌龙 (四川大学华西基础医学与法医学院)

杨林 (成都大学)

杨明 (贵州医科大学)

余华荣 (重庆医科大学)

张波 (川北医学院)

张本斯 (大理大学)

张宗诚 (成都医学院)

罗军敏 (遵义医学院)

胡华强 (中国科技出版传媒股份有限公司)

柯亨宁 (宁夏医科大学)

钟近洁 (新疆医科大学)

夏阳 (电子科技大学医学院)

高永翔 (成都中医药大学)

淤泽溥 (云南中医学院)

梁伟波 (四川大学华西基础医学与法医学院)

韩毅 (昆明医科大学)

程晓斌 (陆军军医大学)

《医学遗传学》编辑委员会

主 编

龙 莉 杨 明

副 主 编

马 萍 陈元晓

编 委

(以姓氏笔画为序)

马 萍 (湖北科技学院)

方 玲 (广西医科大学)

龙 莉 (昆明医科大学)

寻 慧 (贵州医科大学)

杨 明 (贵州医科大学)

杨榆玲 (昆明医科大学)

宋少娟 (长治医学院)

张延洁 (昆明医科大学)

张迎春 (贵州医科大学)

陈元晓 (昆明医科大学)

陈 恺 (攀枝花学院)

武 阳 (湖北科技学院)

单士刚 (湖北科技学院)

胡 浩 (湖南省妇幼保健院)

霍 静 (长治医学院)

秘 书

张延洁

前 言

随着分子生物学方法的引入、人类基因组计划的推动以及相关模式生物基因组研究的开展,医学遗传学研究得到飞速发展,成为十分活跃的前沿学科。医学遗传学的研究成果使人们认识到:绝大多数疾病都是遗传因素和环境因素共同作用的结果。遗传因素不仅影响着疾病的发生,而且在疾病的发展和转归中都发挥着不可忽视的作用。医学遗传学的发展,使它渗透到临床医学的多个学科,当今医务工作者在医疗实践中遇到的许多问题,都需要用遗传学的理论和方法去解决。2014年8月25日国家卫生和计划生育委员会制定并下发了《住院医师规范化培训内容与标准(试行)》,将医学遗传学列入临床医学二级学科,纳入了住院医师的规范化培训,这标志着医学遗传学在我国正式进入临床医学行列。因此,在现代医学教育体系中,医学遗传学的课程教学占有重要的地位。

为了适应当前这种形势,贯彻现代医学教育“早临床、多临床”的理念,本教材主要在以下几个方面进行了尝试:①增设“遗传病案例”一章,不仅帮助读者将医学遗传学知识和理论综合应用到具体的遗传病病例中,而且让医学生尽早接触临床;②在介绍遗传病时,强调遗传病的遗传异质性,并且按照临床分型来叙述,同时提供遗传病不同分型的 OMIM(在线“人类孟德尔遗传”)号,帮助读者从临床的角度去认识遗传病,而不只是从遗传学基础知识和基本理论的角度去认识遗传病,同时也方便学生进行自主学习;③适当穿插一些知识点的里程碑发现以及相关人物,如一些获诺贝尔奖的人物和其工作,在拓宽读者知识面的同时,也启发读者的创新思维。

本教材在系统介绍医学遗传学基础知识和基本理论的同时,还注重培养医学生的人文素养和职业道德,并且注意与高中所讲授的遗传学知识、执业医师资格考试、住院医师规范化培训相衔接。

本教材的编写得到昆明医科大学学校领导、教务处的大力支持,基础医学院孙俊院长和教学督导委员会阮永华主任一直关心和全力支持本教材的编写工作。科学出版社郭兵和赵炜炜编辑对本教材的编写进行了多方面的帮助;昆明医科大学细胞生物学与医学遗传学系的教师们给予了多方面的协助,尤其是陈元晓教授对本教材的编写进行了全方位的指导。张延洁博士为编写会和定稿会提供了有力的后勤保障,使会议能圆满召开;张闻教授审阅了部分稿件,并提出了宝贵意见;吴艳瑞博士提供了部分图片素材,在此表示衷心的感谢!

尽管所有编委在本教材的编写中付出了辛勤的劳动,也力求尽善尽美,但由于水平有限,一定存在不足的地方,恳请专家、同行和使用本教材的广大师生和读者批评指正,以使之不断提高和完善,联系邮箱:146009621@qq.com。

主 编

2017年8月

目 录

前言

第一章 绪论 1

第一节 医学遗传学的任务和分支学科	1	一、遗传病的特征	4
一、疾病与遗传	1	二、遗传病的类型	5
二、医学遗传学的研究任务和临床应用	2	三、在线人类孟德尔遗传	5
三、医学遗传学的分支学科	3	四、遗传病的危害	6
第二节 遗传病概述	4	第三节 医学遗传学发展简史	6

第二章 基因与基因组 10

第一节 基因的结构与功能	10	四、基因的功能	13
一、基因的化学本质	10	第二节 人类基因组与基因组学	16
二、真核生物基因的结构	12	一、人类基因组	16
三、基因分类	13	二、人类基因组学	17

第三章 基因突变与DNA多态 21

第一节 基因突变	21	一、单核苷酸多态	27
一、基因突变的类型	22	二、插入/缺失多态	27
二、基因突变的效应	23	三、拷贝数变异	28
三、引起基因突变的因素	24	第三节 DNA损伤的修复	29
四、基因突变的特性	26	一、光复活修复	29
五、基因突变的描述	26	二、切除修复	29
第二节 DNA多态	27	三、重组修复	30

第四章 染色体与配子发生 32

第一节 染色质与染色体	32	一、人类正常核型	36
一、染色质的化学组成	32	二、染色体多态性	38
二、染色质的基本结构单位	32	三、人类染色体命名国际体制	38
三、染色体的组装	33	四、性染色体与性别决定	39
四、染色体的形态结构和分类	33	第三节 配子发生和减数分裂	40
五、染色质的类型	34	一、配子发生	40
六、性染色质	34	二、减数分裂	42
第二节 人类染色体	36		

第五章 染色体畸变 45

第一节 染色体畸变发生的原因	45	第三节 染色体结构畸变及效应	49
一、物理因素	45	一、缺失	50
二、化学因素	45	二、重复	50
三、生物因素	46	三、倒位	50
四、母亲年龄	46	四、易位	52
第二节 染色体数目畸变及效应	46	五、环状染色体	53
一、整倍性改变	46	六、双着丝粒染色体	53
二、非整倍性改变	47	七、等臂染色体	54

第六章 染色体病 55

第一节 常染色体病	56	二、Turner 综合征	62
一、三体综合征	56	三、XYY 综合征	63
二、5p-综合征	59	四、X 三体综合征	63
三、微缺失综合征	60	第三节 性发育疾病	63
第二节 性染色体病	62	一、46, XY 型性发育疾病	64
一、Klinefelter 综合征	62	二、46, XX 型性发育疾病	65

第七章 单基因遗传病 67

第一节 常染色体显性遗传病	68	三、X 连锁隐性遗传病的系谱特征	76
一、典型疾病	68	第五节 Y 连锁遗传病	76
二、常见的婚配类型和子代的患病风险	69	第六节 影响单基因遗传病分析的因素	76
三、常染色体显性遗传病的系谱特征	69	一、不完全显性	77
第二节 常染色体隐性遗传病	70	二、共显性	77
一、典型疾病	70	三、不规则显性	77
二、常见的婚配类型和子代的患病风险	71	四、延迟显性	78
三、常染色体隐性遗传病的系谱特征	71	五、基因多效性	78
四、分析常染色体隐性遗传病时应注意的问题	71	六、遗传异质性	78
五、近亲婚配与亲缘系数	72	七、遗传早现	78
第三节 X 连锁显性遗传病	72	八、遗传印记	79
一、典型疾病	73	九、X 染色体失活	79
二、婚配类型和子代发病风险	73	十、从性遗传	79
三、X 连锁显性遗传病的系谱特征	74	十一、限性遗传	79
第四节 X 连锁隐性遗传病	74	十二、生殖腺嵌合	79
一、典型疾病	74	十三、拟表型	80
二、婚配类型和子代发病风险	75	十四、同一基因可产生显性或隐性突变	80

第八章 分子病与先天性代谢缺陷病 81

第一节 分子病	81	四、受体蛋白病	88
一、血红蛋白病	81	五、膜转运蛋白病	89
二、血浆蛋白病	86	第二节 先天性代谢缺陷病	90
三、结构蛋白缺陷病	87	一、糖代谢病	90

二、氨基酸代谢病	92	四、脂类代谢病	94
三、核酸代谢病	94		
第九章 多基因遗传病			96
第一节 多基因遗传的特点	96	三、多基因遗传病的遗传特点	103
一、质量性状与数量性状	96	四、多基因遗传病再发风险的估计	104
二、多基因假说	96	第三节 多基因遗传病的研究策略及现状	106
第二节 多基因遗传病的特征	98	一、多基因遗传病易感基因研究常用的方	
一、易患性和阈值	98	法和策略	106
二、遗传率	98	二、几种多基因遗传病的研究现状	107
第十章 线粒体遗传病			110
第一节 线粒体基因组	110	一、线粒体基因组突变类型	115
一、线粒体基因组的结构特征	110	二、常见的线粒体遗传病	116
二、线粒体基因组的遗传特征	111	三、线粒体基因突变与衰老	118
第二节 线粒体基因组突变与疾病	115	第三节 细胞核 DNA 异常引起的线粒体病	119
第十一章 群体遗传			120
第一节 遗传平衡定律	120	二、选择	126
一、基因频率和基因型频率	120	三、近亲婚配	128
二、遗传平衡定律	121	四、遗传漂变	131
三、遗传平衡定律的应用	122	五、迁移	132
第二节 影响遗传平衡的因素	125	第三节 遗传负荷	132
一、突变	125		
第十二章 肿瘤发生与遗传			133
第一节 肿瘤发生与遗传的关系	133	第三节 肿瘤发生的遗传学理论	142
一、单基因遗传的肿瘤	133	一、肿瘤发生的单克隆起源假说	142
二、多基因遗传的肿瘤（肿瘤的易感性）	136	二、肿瘤发生的染色体理论	142
三、散发的肿瘤	137	三、肿瘤发生的癌基因理论	142
第二节 肿瘤发生的遗传学基础	137	四、肿瘤发生的二次突变假说（抑癌基因	
一、染色体异常与肿瘤	137	理论）	142
二、肿瘤相关基因	138	五、肿瘤发生的多步骤损伤学说	143
第十三章 出生缺陷			145
第一节 出生缺陷概述	145	一、先天性心脏病	150
一、出生缺陷发生的原因	145	二、多指（趾）	151
二、出生缺陷的分类	149	三、唇裂伴或不伴腭裂	152
三、出生缺陷的诊断	149	四、神经管缺陷	152
四、出生缺陷的预防	150	五、先天性脑积水	153
第二节 常见的出生缺陷	150		

第十四章 免疫与遗传 155

第一节 红细胞抗原遗传	155	三、HLA 抗原与器官移植	162
一、红细胞抗原的遗传系统	155	第三节 抗体遗传	162
二、新生儿溶血症	158	一、抗体分子组成	162
第二节 白细胞抗原遗传	159	二、抗体多样性的遗传学基础	162
一、HLA 系统的结构和组成	159	三、免疫抗体缺陷病	164
二、HLA 与疾病的关联	161		

第十五章 药物反应与遗传 165

第一节 药物反应的遗传基础	165	二、吸烟与肺癌	172
一、药物代谢的遗传控制类型	166	三、吸烟与慢性阻塞性肺疾病	172
二、药物代谢异常的遗传基础	166	第三节 药物基因组学	173
第二节 环境物质不良反应的遗传基础	171	一、药物基因组的研究内容	173
一、乙醇中毒	171	二、药物基因组的应用	174

第十六章 表观遗传与疾病 176

第一节 表观遗传修饰的分子机制	177	二、X 染色体失活	182
一、DNA 的甲基化	177	三、衰老与表观遗传学	182
二、组蛋白修饰	179	第三节 表观遗传学与疾病	183
三、染色质重塑	179	一、表观遗传修饰与肿瘤	183
四、非编码 RNA 分子的调节	180	二、表观遗传修饰与自身免疫性疾病	183
第二节 表观遗传学现象	181	三、表观遗传修饰与心血管系统疾病	183
一、基因组印记	182	四、表观遗传修饰与神经精神类疾病	184

第十七章 遗传病的诊断和治疗 185

第一节 遗传病的诊断	185	技术	191
一、临症诊断	185	二、分子遗传学诊断技术	192
二、症状前诊断	187	三、基因诊断技术在遗传病中的应用	194
三、产前诊断	188	第三节 遗传病的治疗	195
四、植入前诊断	190	一、遗传病的常规治疗方法	195
第二节 遗传病诊断技术	191	二、基因治疗	196
一、细胞遗传学和分子细胞遗传学诊断			

第十八章 遗传病的预防 201

第一节 遗传咨询	201	第二节 遗传筛查	206
一、遗传咨询的类型和内容	201	一、携带者筛查	206
二、遗传咨询的基本步骤	202	二、新生儿筛查	206
三、遗传病再发风险估计	203	三、产前筛查	207
四、遗传咨询应遵循的原则	206	第三节 遗传医学(服务)的伦理问题	210

第十九章 遗传病案例	211
案例 19-1 Down 综合征 (21 三体综合征)	211
案例 19-2 Prader-Willi 综合征	214
案例 19-3 Turner 综合征	216
案例 19-4 Huntington 病	218
案例 19-5 α 地中海贫血	220
案例 19-6 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症	222
案例 19-7 伴有破碎红纤维的肌肉阵挛性癫痫	224
案例 19-8 慢性粒细胞性白血病	226
案例 19-9 遗传性乳腺癌与卵巢癌	228
案例 19-10 阿尔茨海默病	230
案例 19-11 HGPS 综合征	234
参考文献	238
索引	240

绪论

学习要点

掌握：①遗传病的概念；②遗传病的分类。

熟悉：①遗传病的特征；②遗传因素在疾病发生中的作用。

了解：①医学遗传学的研究任务和临床应用；②医学遗传学的分支学科和发展简史。

医学遗传学（medical genetics）是运用遗传学的理论和方法研究人类遗传病的一门综合性学科，它研究人类遗传病的发生机制、传递规律和再发风险，为遗传病的诊断、治疗和预防提供理论依据。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，它既是一门重要的基础医学课程，也是遗传学与临床医学相互渗透的一门学科，已经渗透到临床医学的多个学科中，并成为临床医学的二级学科之一。

第一节 医学遗传学的任务和分支学科

随着医学的快速发展，医务工作者在医疗工作中遇到的很多问题，如许多疾病的病因、发病机制、病变过程、预后、诊断和预防等，都需要用遗传学的理论和方法去解决。

一、疾病与遗传

感性经验告诉人们，疾病的发生往往由环境因素引起，如气温变化、病原微生物感染等。但是很早以前，人们也认识到一些疾病是由遗传因素导致。随着现代生命科学的飞速发展，人们对疾病发生的认知发生了改变，大量的科学研究发现人类一切正常的或异常的性状综合起来看都是遗传与环境共同作用的结果。遗传因素即个体具有的遗传物质及其功能状态，它决定了机体的形态结构、发育、生理功能、免疫反应、代谢特征甚至精神活动，因而也决定了机体对环境致病因素的易感性和反应。当受人体遗传因素控制的代谢方式与人体周围环境保持平衡时，这种状态或结果就是健康，遗传结构的稳定与完善是健康的基础。而遗传物质及其功能状态的缺陷或周围环境的显著改变，能打破这种平衡，导致疾病的发生。因此，现代医学认为遗传因素不仅决定了个体的发育、代谢和免疫状态，而且在疾病的发生和发展中也发挥着重要的作用，几乎所有疾病都是遗传因素和环境因素共同作用的结果。只是，在不同的疾病中，遗传因素和环境因素所起作用的大小并不相同，大致有以下四种情况：

（一）完全由遗传因素决定发病

基因突变或染色体畸变后即导致疾病的发生，如白化病、先天性成骨发育不全症、血友病 A、Down 综合征和 Turner 综合征等。

(二)基本上由遗传因素决定发病,但需要一定的环境诱因

例如,苯丙酮尿症是苯丙氨酸羟化酶基因缺陷所致,但是需要高苯丙氨酸食物才能诱发。

(三)遗传因素和环境因素在疾病发生中都起重要作用

在这一类疾病中,遗传因素赋予个体某种遗传易感性,而环境因素则促使疾病表现出来。绝大多数复杂性疾病(高血压、冠心病、糖尿病、精神类疾病等)、某些先天畸形和大多数肿瘤都可归入此类。虽然遗传因素和环境因素在这些疾病的发生中都重要,但是不同的疾病,两者所起作用的大小仍然不同。例如,唇裂腭裂、先天性幽门狭窄、精神分裂和哮喘的遗传率都大于70%,说明遗传因素在这些疾病的发生中更为重要;而十二指肠溃疡,遗传率小于40%,说明环境因素在该病的发生中更为重要。还有一些疾病如脊柱裂、无脑儿、原发性高血压和冠心病等,遗传率为60%~70%,说明遗传因素和环境因素在这些疾病的发生中差不多同等重要。不仅如此,对于同一种疾病,遗传因素和环境因素在疾病发生中的作用也可以不同,例如,糖尿病和高血压在青少年发病和成年发病中,两者的作用就有所不同。与成年发病相比,在青少年发病中遗传因素所起作用更为重要,所以临床上将这两种疾病分为青少年型和成人型。

(四)基本由环境因素决定发病

冲击、挤压或者高温等引起的外伤,细菌和病毒引起的感染性疾病(如脊髓灰质炎、肝炎等),它们的发生基本由环境因素决定。以前一直认为这类疾病的发生完全与遗传因素无关。但是,近年来的研究表明,这类疾病的发生、发展和康复仍然和遗传因素有关。一方面,肝炎、结核病和艾滋病等传染病的发生与个体携带的易感基因有关,例如,最近发现控制脊髓灰质炎易感性的基因位于19q13。另一方面,外伤的病程长短和修复难易程度可能也与个体的遗传结构有关。

所以,几乎所有的人类疾病都与基因直接或间接相关,在这个意义上都可视为广义的“遗传病”。

二、医学遗传学的研究任务和临床应用

医学遗传学研究是以疾病为对象,以患者和家系等为材料,解决疾病的遗传基础这个科学问题。它不仅要研究遗传病的发病机制和传递规律,还要研究遗传因素在疾病发展和预后等方面的作用。因此,确切地说,现代医学遗传学是研究人类疾病与遗传的关系,从综合(遗传和环境)角度比较全面地探讨和分析遗传因素在疾病发生、发展和转归过程中的作用,并且,在此基础上寻找疾病诊断、治疗、预防的措施和策略,为改善人类健康、提高人口素质做贡献。具体来说,医学遗传学的研究任务包括:①克隆和定位遗传病的致病基因或易感基因,阐明发病机制,并以相关基因为靶点研发新药和治疗方法;②揭示遗传病的传递规律,推算再发风险,预防遗传病在一个家庭中的再发;③寻找高血压、糖尿病、抑郁症等复杂疾病和肿瘤的易感基因,综合环境因素,评估个体的患病风险,进而指导疾病的预防、早期干预和发病后的治疗,例如,可以通过调控高风险个体的生活方式和饮食习惯,预防疾病的发生或推迟其发生;④研究遗传因素在药物反应中的作用,筛选用于药效和毒副作用评估的生物标志物(如特殊分子标记、生化表型指标等),并用这些生物标志物预测患者对特定药物的敏感性、疗效和毒副作用,最终制订个体化用药方案,例如,现在一些化疗药物的使用,就要先检测患者的特定基因,然后再根据结果确定用药方案;⑤研究遗传因素在疾病预后中的作用,寻找评估患者预后的分子标志物,指导疾病治疗,例如,目前临床上,已经将染色体畸变和特定基因作为生物标记,预测白血病患者的预后,指导白血病的治疗。

在临床服务中,医学遗传学已经渗透到临床医学的各学科,临床医生需要应用医学遗传学的理论和方法,为患者及其家庭解决疾病的诊断、治疗和预防问题,并提供遗传咨询服务。例如,在儿科,医生要寻找和判断一个多发畸形儿的病因,除了常规检查外,可能还需要对患儿及其父母进行染色体检查、高分辨基因组检测(如全外显子测序)等遗传学检查(案例19-1,19-11)。在乳腺科,医生需要为有乳腺癌和卵巢癌家族史的妇女预测发病风险,指导该妇女对乳腺癌和卵巢癌进行预防,并解答其相关问题(案例19-9)。在产科,医生要为孕妇提供产前筛查和产前诊断服务,为孕妇及其家属解读结果,并提出处理意见(案例19-1)。在血管外科,医生在对年轻深静脉血栓患者进行药物治疗前,需要结合家族史等预测患者用抗凝药物治疗的疗效和风险,然后选择合适的药物、适当的剂量和用法。在外科,医生要对患者的肺癌组织样

本进行基因表达芯片分析,预测患者的预后,指导该患者的治疗,等等。从遗传的角度认识疾病,改变了传统疾病的诊断和防治体系,并成为个体化医学(individualized medicine)的核心内容。20世纪70至90年代,欧美和日本等发达国家相继在临床医学中设立了医学遗传学二级学科。在我国,2014年8月25日国家卫计委制定并下发了《住院医师规范化培训内容与标准(试行)》,将医学遗传学列入临床医学二级学科,纳入了住院医师的规范化培训,这标志着医学遗传学在我国正式进入临床医学行列。目前,有的医院已经设立了医学遗传科或医学遗传中心。

三、医学遗传学的分支学科

医学遗传学的发展迅速,已经建立了许多分支学科,它们从不同的侧面和层次研究人类疾病和遗传的关系,由此构成了医学遗传学的完整体系。医学遗传学的主要分支学科如下:

1. 生化遗传学 生化遗传学(biochemical genetics)是用生物化学的方法研究遗传病的蛋白质或酶的变化,以及核酸的相应改变,由此提出了分子病和先天性代谢缺陷病的概念。

2. 细胞遗传学 细胞遗传学(cytogenetics)主要研究人类染色体正常形态结构、染色体畸变与疾病发生的关系。

3. 分子遗传学 分子遗传学(molecular genetics)主要研究遗传病的基因结构、表达和调控等方面的改变,探讨基因突变与疾病发生的关系,为遗传病的基因诊断和基因治疗提供理论依据。

知识拓展 1-1

外显子测序与单基因遗传病致病基因捕获

在医学遗传学的各项研究中,致病基因或易感基因的克隆和定位是首要任务,也是其他研究的基础。早期,对于单基因遗传病致病基因的克隆和定位,主要是从遗传病已知的酶或蛋白质缺陷出发,根据缺陷蛋白质或酶的相关信息,筛选特定的cDNA文库,从而克隆到致病基因。然后,再根据致病基因的序列,进行致病基因定位。此后,在患者中筛选致病基因的突变,并做功能研究,阐明发病机制。运用此策略鉴定的致病基因有血红蛋白病基因、血友病A基因和苯丙酮尿症基因等。然而大多数情况下遗传病相关的酶或蛋白质缺陷未知,所以无法实施这种策略。虽然还有其他单基因遗传病致病基因克隆和定位的策略和方法,但适用性都有限。人类基因组计划和国际人类单体型图计划完成,以及高通量生物芯片的成功研发,大大加快了单基因遗传病致病基因的寻找,取得了前所未有的成就。但在7000多种已知或可疑单基因遗传病中,只有不到一半找到了致病基因,单基因遗传病致病基因的寻找仍是一项艰巨的任务。

近年来兴起的一项技术——外显子组测序(exome sequencing)有望加快单基因遗传病致病基因寻找的步伐。外显子组(exome)是指一个个体的所有蛋白质编码序列的总和。人类外显子组的序列仅占整个基因组的1%,但是,据估计85%的人类致病基因突变都位于这1%的蛋白质编码序列上。因此,只对各种疾病患者的外显子组进行深度测序,就避免了对99%的非编码序列进行测序和分析,既减少了工作量,又降低了测序成本。另外,因为外显子组测序的覆盖度深,数据准确性高,所以成为捕获单基因遗传病致病基因强有力的手段,为这些疾病的研究提供了广阔的平台。例如,2009年Ng SB用该技术发现了米勒综合征(常染色体隐性遗传病)的致病基因DHODH;2010年中南大学湘雅医院、华大基因等单位合作,利用该技术发现了小脑共济失调(常染色体显性遗传病)的致病基因TGM6。外显子组测序技术不仅用于捕获单基因遗传病的致病基因,而且还可以用于筛选癌基因和复杂疾病的易感基因,以及遗传病的基因诊断。2010年,外显子组测序技术被美国Science杂志评为2010年度十大科技突破之一。

4. 表观遗传学 表观遗传学(epigenetics)主要研究在DNA序列没有发生改变的情况下,基因表达或细胞表型的可遗传变化。表观遗传的异常可导致疾病的发生。但与DNA序列变化不同的是,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。

5. 群体遗传学 群体遗传学(population genetics)是研究群体的遗传结构及其变化规律的学科。它应用数学和统计学方法,研究群体中基因频率和基因型频率;研究突变、选择、近亲婚配、迁移等对群体遗传结构的影响;研究群体中人类致病基因的分布及其变化规律,包括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，为控制遗传病在群体中的流行提供科学依据。

6. 肿瘤遗传学 肿瘤遗传学 (cancer genetics) 主要研究遗传因素在恶性肿瘤的发生、发展、易感、防治和预后中的作用，为临床上恶性肿瘤的诊断、治疗及预防提供科学依据。

7. 药物遗传学 药物遗传学 (pharmacogenetics) 主要研究遗传因素对不同人体的药物吸收、分布、代谢和作用的影响，尤其是遗传因素与药物不良反应的关系，为临床个体化用药提供理论依据。

8. 免疫遗传学 免疫遗传学 (immunogenetics) 主要研究免疫反应的遗传基础和遗传控制，如抗原的遗传控制、补体的遗传基础和补体多样性产生的遗传机制等，为控制免疫过程、阐明免疫缺陷的发生机制提供理论依据。

9. 发育遗传学 发育遗传学 (developmental genetics) 主要研究生物体发育过程的遗传控制，为发育异常提供理论依据。

10. 行为遗传学 行为遗传学 (behavior genetics) 主要研究遗传因素在行为形成和发展中的作用，阐明躁狂抑郁症、精神分裂等异常行为的遗传基础，为异常行为的防治提供依据。

11. 临床遗传学 临床遗传学 (clinical genetics) 主要研究遗传病的诊断、治疗和预防，是医学遗传学的临床应用。

12. 遗传毒理学 遗传毒理学 (genetic toxicology) 又称毒理遗传学 (toxicological genetics)，主要研究环境因素 (诱变剂、致畸剂、致癌剂) 对遗传物质的损伤机制和毒理效应，以及这些环境因素的检测方法和评价手段。

第二节 遗传病概述

遗传病 (genetic disease) 是指遗传物质 DNA 或染色体改变导致的疾病。经典的遗传病指生殖细胞遗传物质改变导致的疾病，它的发生需要一定的遗传基础，并且这种遗传基础按一定的方式从亲代传递给子代。而现在，把体细胞遗传物质改变导致的疾病也纳入遗传病的范畴。

一、遗传病的特征

(一) 垂直传递

除了体细胞遗传病外，其他遗传病具有从上一代向下一代垂直传递的特征，不延伸至无亲缘关系的个体。但是垂直传递的不是疾病表型，而是致病的遗传物质。所以，就遗传物质的传递来说，具有垂直传递的特征。但就疾病表型的传递来看，单基因显性遗传病可见疾病表型的垂直传递，而单基因隐性遗传病通常为散发，父母均正常，看不到明显的垂直传递。感染性疾病和营养性疾病则往往是“水平方向”的传播。

遗传病患者在亲代和子代中往往以一定比例出现，患者和正常成员间有一定的数量关系。通过了解此关系，可弄清遗传病的发病规律，并预测再发风险。

(二) 先天性

大多数遗传病表现为先天性，即生来就有的特性，同时还具有终生性，如白化病患者出生就表现有“白化”症状，并且伴随患者终身。临床上一般将出生时就表现出来的疾病称为先天性疾病 (congenital disease)。也有少数遗传病不具有先天性，要生长到一定年龄才发病，如 Huntington 病往往在 35 岁以后才发病，成年多囊肾病和脊髓小脑共济失调症一般也要到中年后才发病。另一方面，先天性疾病也不都是遗传病，也有可能是胎儿在宫内发育过程中获得的。某些药物和宫内感染可导致出生缺陷，如孕妇在妊娠早期感染风疹病毒，可使婴儿出生时患先天性心脏病。孕期服用“反应停”，可导致短肢体症，即所谓的“海豹畸形”，两者都不是遗传病。

(三) 家族聚集性

同一家族成员继承相同致病基因的概率较大，所以遗传病往往具有家族聚集现象，一个家庭中往往可

见多个患者,如一个家族中常常有多个血友病 A 患者。临床上,常常把表现出家族聚集现象的疾病称为家族性疾病 (familial disease)。还有不少遗传病无明显家族史,是散发的,如常染色体隐性遗传病和染色体病。另外,家族性疾病也可以由家庭成员共同的环境条件导致,如家庭成员饮食中长期缺乏维生素 A 可使一个家庭的多个成员患夜盲症;又如,在缺碘地区甲状腺功能低下所致的痴呆症也有家族聚集现象,但它们不是遗传病。

(四) 在特殊群体中发病率更高

对于遗传病来说,患者亲属的发病率高于群体发病率,近亲婚配子代的发病率高于随机婚配子代的发病率,同卵双生的同病率明显高于异卵双生的同病率。

二、遗传病的类型

在分析一种疾病的遗传基础时,首先要确定它的类型。临床上对遗传病进行诊断、治疗和预防时,也要弄清它的类型。目前主要将遗传病分为以下五大类。

(一) 染色体病

染色体病 (chromosomal disorder) 是由染色体数目或结构畸变导致的遗传病。人类正常细胞具有 46 条染色体,如果在生殖细胞发生或受精卵早期发育过程中出现差错,导致染色体数目或结构异常,将使胚胎发育异常,引起自然流产或染色体病。例如,多一条 21 号染色体将导致 Down 综合征,5 号染色体短臂末端缺失将导致猫叫综合征。由于染色体病涉及多基因的改变,所以常常表现为复杂的综合征,主要临床表现包括先天发育异常、伴有不同程度的智力低下和生长发育迟缓等。在妊娠前 3 个月的自然流产中,染色体畸变引起的大约占一半。新生儿中,染色体病发生率大约为 6.5%。

(二) 单基因遗传病

单基因遗传病 (single-gene disorder),简称单基因病,是一对等位基因异常导致的遗传病。等位基因异常可发生在一对染色体中的一条,也可同时发生于两条染色体上。单基因病的传递呈典型的孟德尔式遗传,也称为孟德尔遗传病,呈现独特的系谱特征。就单个单基因遗传病来说,发病率一般极低,上限约为 2%,属于罕见病。但随着发现的单基因病的病种越来越多,从一类疾病来说,单基因病不算罕见。

(三) 多基因遗传病

多基因遗传病 (polygenic disorder),简称多基因病,是由遗传背景和环境因素通过复杂的相互作用而形成的遗传病,其遗传背景涉及多个基因座上的基因。多基因病有家族史,但无明确的系谱特征。多基因病的发病率高,一般大于 1%,包括多种常见病和先天畸形,如糖尿病、高血压、动脉粥样硬化、哮喘、癫痫、精神分裂症和唇裂腭裂等。

(四) 线粒体遗传病

线粒体遗传病 (mitochondrial genetic disease),简称线粒体病,是遗传物质 DNA 异常导致线粒体功能异常而引起的疾病,包括线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 异常、核 DNA (nuclear DNA, nDNA) 异常以及 mtDNA 异常和 nDNA 异常共同作用导致的疾病。如 Leber 遗传性视神经病、线粒体心肌病等。多数情况下线粒体由卵细胞传递,因此线粒体遗传呈现母系遗传的特征。线粒体遗传病也可以由核基因组异常、或者线粒体 DNA 和核 DNA 异常共同作用引起的线粒体蛋白异常导致。线粒体遗传病发生病变的器官和组织常常为神经、骨骼肌和心脏。

(五) 体细胞遗传病

体细胞遗传病 (somatic-cell genetic disorder) 是体细胞遗传物质改变导致的疾病。因为体细胞遗传病是体细胞的遗传物质发生改变,所以一般不在亲代和子代之间垂直传递,只影响由该细胞分裂产生的子代细胞。如恶性肿瘤、一些出生缺陷和自身免疫缺陷病。恶性肿瘤通常是调控细胞生长的基因突变所致,是常见遗传病。

三、在线人类孟德尔遗传

在线人类孟德尔遗传 (online mendelian inheritance in man, OMIM) 源自美国 Johns Hopkins 大学医学

院 Victor A. McKusick 教授主编的《人类孟德尔遗传》(mendelian inheritance in man, MIM) 一书, 该书自出版以来, 就一直是医学遗传学领域最权威的百科全书, 被誉为医学遗传学界的“圣经”。随着医学遗传学的迅猛发展, 该书的内容急速扩增, 从 1966 年到 1998 年, 就出了 12 版。即便如此, 还是很难跟上医学遗传学发展的步伐。在这样的形势下, 数据库形式的在线人类孟德尔遗传 (<http://www.omim.org>) 于 1987 年应运而生, 并且供全世界免费浏览和下载。无论是纸质版还是数据库形式的人类孟德尔遗传, 都囊括了所有已知的遗传病、遗传性状及其基因, 不仅描述各种疾病的临床特征、诊断、鉴别诊断、治疗和预防, 而且提供已知有关致病基因的连锁关系、染色体定位、组成结构和功能、动物模型等资料, 还附有经过缜密筛选的相关参考文献。为了方便索引, 它为各种遗传病、性状、基因制订了全世界公认的编号, 称为 OMIM 号。截至 2017 年 8 月 11 号的统计数据, OMIM 总条目数为 24 188 个。其中, 常染色体遗传条目 22 784 个, X 连锁遗传条目 1276 个, Y 连锁条目 60 个, 线粒体遗传条目 68 个。

四、遗传病的危害

自从现代医学有效控制了结核病等严重危害人类健康的一些传染病的发生和发展以后, 这些疾病在人群中的发病率逐渐降低, 人类的疾病谱发生了变化, 遗传病对人类健康的威胁日益严重。通过以下数据和事实可见一斑: ①人类遗传病的病种在不断增长, 根据 2017 年 8 月 11 号 OMIM 的数据, 2017 年 8 月人类单基因异常比同年 2 月 28 号多了 246 种; ②一些严重危害人类健康的常见病的发生与遗传有关, 如恶性肿瘤、糖尿病、高血压、哮喘、精神分裂症和先天性心脏病等; ③我国活产儿中, 出生缺陷的发生率大约为 5.6% (《中国出生缺陷防治报告 (2012)》), 大多数出生缺陷是遗传因素和环境因素共同作用的结果; ④智力低下在我国的发生率约为 2.2%, 遗传因素是重要病因; ⑤环境污染增加了致癌、致畸和致突变因素, 使遗传病的发病率有增高的趋势; ⑥即使未受遗传病所累的个体, 也可能是致病基因的携带者, 并非与遗传病无关。据估计, 平均每人携带 5~8 个有害基因。

综上所述, 遗传病给人类带来的危害是巨大的。因此, 了解和掌握遗传病的发生机制和传递规律, 确立遗传病诊断、治疗和预防的方法及措施, 降低遗传病在人群中的发生势在必行。医学遗传学已经成为医学教育中不可缺少的重要课程之一, 每个医学生都应该学好它。

第三节 医学遗传学发展简史

早在古希腊 Hippocrates 时代, 人们就认识到某些疾病可能在家族中传递。大约 1500 年前, 犹太法典规定对“易出血”者的某些男性家属免除割礼, 说明当时的人们已经认识到血友病的遗传规律。18 世纪 Maupertuis 对多指 (趾) 及皮肤和毛发缺乏色素者 (即白化病) 的家系进行了研究, 指出这两种症状有不同的遗传方式。

现代遗传学的奠基人是奥地利的孟德尔 (Mendel, 1822~1884 年), 他在 1865 年发表了《植物杂交试验》, 揭示了生物遗传性状的分离和自由组合定律, 标志着遗传学的诞生。但是直到 1900 年, 孟德尔这项工作的价值才被认识。随即, 孟德尔定律就被应用于一些人类疾病。1901 年 Garrod 描述了 4 个黑尿症家系, 并于 1902 年发表论文“黑尿症的发病率: 关于个体性的研究”, 首次用孟德尔定律解释人类疾病。1908 年, Garrod 出版了《先天性代谢缺陷》一书, 提出了先天性代谢缺陷的概念, 并且指出黑尿症、白化病、胱氨酸尿症、戊糖尿症等属于隐性遗传。1903 年, Farabee 发表了短指 (趾) 的家系研究, 指出其为显性遗传。此后人们发现, 人体许多性状都符合孟德尔定律。例如, 1900 年 Landsteiner 发现的 ABO 血型, 1911 年 von Dungren 和 Hirschfeld 发现它是遗传的, 1924 年 Bernstein 则阐明了 ABO 血型受一组复等位基因的控制。

继 Garrod 在黑尿症患者的尿中分离出尿黑酸, 提出先天性代谢缺陷后, 随着生物化学技术的发展, 一些先天性代谢缺陷的发病机制逐渐被阐明。1941 年, Beadle 和 Tatum 提出了“一个基因一种酶”学说, 说