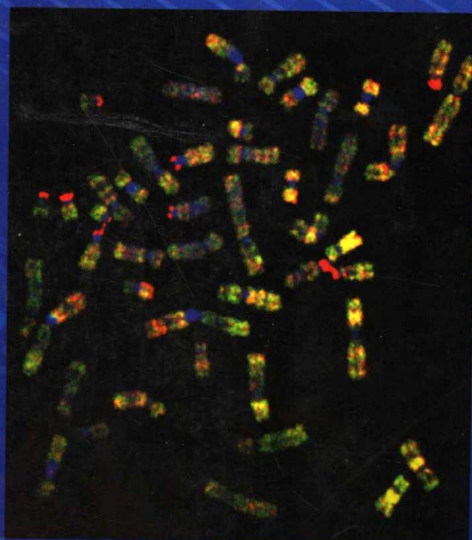


陈浩明 薛京伦 主 编
汪 旭 陈金中 高燕宁 副主编

医学分子遗传学

(第三版)

Medical Molecular Genetics



科学出版社
www.sciencep.com

医学分子遗传学

(第三版)

陈浩明 薛京伦 主编

汪 旭 陈金中 高燕宁 副主编

科学出版社

北 京

内 容 简 介

本书系统地阐述了医学分子遗传学的基本概念、基本理论和基本技术,并力求介绍近年来的最新进展。重点阐述用分子生物学技术对遗传性疾病(单基因病、多基因病、线粒体遗传病等)和慢性及感染性疾病(肿瘤、病毒性疾病等)遗传因素的研究结果,揭示基因突变和疾病发生的关系,建立在分子水平上对遗传性疾病的诊断方法,进一步实现对遗传性疾病的基因治疗。本书自1990年出版以来,已是第三版,全书共分13章。

本书是作者在总结多年科研经历和教学经验的基础上撰写而成,可作为医学分子遗传学课程的教材,也可供医学和生物学各专业的高年级学生、教师和科研工作者参考。

图书在版编目(CIP)数据

医学分子遗传学/陈浩明,薛京伦主编. —3版 —北京:科学出版社, 2005

ISBN 7-03-015895 4

I. 医… II. ①陈…②薛… III. 医学遗传学:分子遗传学 IV. Q75

中国版本图书馆CIP数据核字(2005)第077031号

责任编辑:王 静 李 悦/责任校对:张怡君

责任印制:钱玉芬/封面设计:王 浩

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>

新 蕾 印 刷 厂 印 刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

1990年3月科学出版社第一版

1999年6月复旦大学出版社第二版

2005年8月第 三 版 开本:787×1092 1/16

2005年8月第一次印刷 印张:19 3/4

印数:1—3 000 字数:442 000

定价:45.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈环伟〉)

撰写人员

(按姓氏笔画排序)

朱焕章	复旦大学遗传学研究所
杜 林	华东师范大学分子与化学生物学研究所
吴超群	复旦大学遗传工程国家重点实验室
汪 旭	云南师范大学生命科学学院
陈金中	复旦大学遗传学研究所
陈 莉	复旦大学遗传学研究所
陈浩明	复旦大学生命科学学院
孟宪芳	华中科技大学同济医学院
姚纪花	复旦大学遗传学研究所
高燕宁	中国医学科学院肿瘤研究所
戚艳婷	华东师范大学分子与化学生物学研究所
赖立辉	华东师范大学分子与化学生物学研究所
薛京伦	复旦大学遗传学研究所

谨 将 此 书
献 给
复旦大学建校一百周年
(1905—2005)

前 言

医学分子遗传学以遗传学理论为基础，医学遗传学为背景，借助分子生物学技术，从分子水平揭示疾病与遗传因素的关系，探索新的疾病诊疗技术和防治途径。随着人类基因组结构与功能研究的深入和医学的飞速发展，人们不断发现无论是单基因遗传病、多基因遗传病、线粒体疾病，还是肿瘤、衰老、病毒性疾病、环境易感性疾病等都和遗传因素有千丝万缕的联系。因此，医学分子遗传学涉及遗传学、医学、环境科学、生态学、分子生物学、生物信息学以及人类学、伦理学和社会学等多个学科领域，其发展必将有力地推动人类健康和医学事业的进步。

本书是本课题组出版的第三版同名专著，它凝聚了我们自 20 世纪 80 年代以来的研究成果和教学经验。内容包括从体细胞基因定位、人类遗传病基因治疗的基础和临床试验到目前向基因治疗载体安全性与有效性的挑战，这些内容不仅表明我们整个课题组处于基因诊断和基因治疗研究的前沿，同时使本书独具特色。

本书以遗传性疾病和疾病的遗传性因素为主线，从单基因疾病、多基因疾病、肿瘤、病毒性疾病以及体细胞遗传病等多个角度，应用基因组结构和功能的知识，深入揭示基因突变与疾病发生的内在联系，同时阐述环境对遗传物质的作用。第一章至第七章着重介绍人类基因组的结构特征、单基因和多基因疾病以及肿瘤的分子遗传学，充分介绍了医学分子遗传学的基础知识及新进展；第八章至第十一章，介绍医学分子遗传学中若干新领域，其中包括表观遗传学、线粒体医学、环境基因组研究与环境相关疾病遗传因素的探索、转基因动物作为遗传疾病的模型以及在医学研究中的地位等内容；第十二章和第十三章重点介绍与本课题组 20 多年工作密切相关的基因诊断与基因治疗的基本理论、基本技术和基本策略，旨在为从事这方面工作的研究人员提供有价值的信息。

本书封面图片：儿童肾母细胞瘤（Wilms'tumor）的“比较表达序列杂交”（comparative expressed sequence hybridisation）图像，由英国伦敦大学肿瘤研究所（the Institute of Cancer Research）的 Yong-Jie Lu 博士、Janet Shipley 博士和 Kathy Pritchard - Jones 博士惠赠。

本书可作为生物学和医学类本科生及研究生的教材或高校、科研院所科技工作者和管理者的参考用书。

由于作者水平有限，错误在所难免，欢迎读者批评指正。

谨将此书献给复旦大学建校一百周年！

薛京伦

遗传工程国家重点实验室
复旦大学 遗传学研究所

2005 年 3 月 27 日

目 录

前言

第一章 绪论	1
一、医学分子遗传学概述	1
二、医学分子遗传学在现代医学中的地位	8
三、医学分子遗传学的研究技术和方法	11
四、经典医学遗传学与现代医学分子遗传学的比较	15
五、医学分子遗传学研究特点和现状	16
第二章 医学分子遗传学基础	18
第一节 医学分子遗传学理论基础	18
一、遗传性疾病的概念和分类	18
二、遗传性疾病的遗传方式	21
第二节 医学分子遗传学发展相关的重大技术	28
一、体细胞遗传学及其相关技术	28
二、重组 DNA 技术	30
三、杂交技术	31
四、PCR 技术	36
五、基因转移技术	40
第三章 人类基因组	42
第一节 人类基因组和人类基因组计划	42
一、基因组研究的主要节点	42
二、人类基因组计划	43
三、人类基因组计划的遗传学意义	43
第二节 人类基因的结构	44
一、人类基因组的一般结构	45
二、群体与个体	45
三、人类基因的组织方式	46
第三节 人类基因的表达及调节	46
一、基因表达调节	47
二、基因表达调节的顺式元件	47
三、转录因子	49
第四节 后基因组基因结构和功能研究	51
一、发育相关基因克隆	51
二、大规模表达谱	51
三、蛋白质组学	52
四、大规模相互作用研究	52
第五节 后基因组疾病相关基因的克隆和研究	53

一、经典基因克隆方法	53
二、基因敲除和修复	53
三、药靶基因	54
第四章 单基因病	57
第一节 血红蛋白遗传病	57
一、正常血红蛋白的遗传控制	57
二、血红蛋白病的分类	59
三、血红蛋白结构变异型	60
四、地中海贫血症	62
第二节 血友病分子遗传学	70
一、血友病 A	70
二、血友病 B	74
第三节 $\alpha 1$ 抗胰蛋白酶缺乏症	78
一、 $\alpha 1$ 抗胰蛋白酶的分子结构	78
二、 $\alpha 1$ 抗胰蛋白酶的基因结构和表达	78
三、 $\alpha 1$ -AT 基因的突变和遗传学效应	80
四、 $\alpha 1$ -AT 缺乏症与疾病	81
第五章 多基因病	82
第一节 高脂蛋白血症	82
一、脂蛋白的代谢	83
二、高脂蛋白血症的类型概述	84
三、I 型高脂蛋白血症	85
四、II 型高脂蛋白血症	87
五、III 型高脂蛋白血症	90
六、IV 型高脂蛋白血症	92
七、V 型高脂蛋白血症	92
第二节 糖尿病	93
一、人类胰岛素的分子结构	93
二、胰岛素的基因结构	94
三、胰岛素的基因变异	94
四、胰岛素基因与糖尿病	94
五、胰岛素受体基因与糖尿病	95
六、糖尿病的病因	96
七、糖尿病分子遗传学标志	96
第六章 肿瘤分子遗传学	98
第一节 肿瘤的遗传分子基础	98
一、肿瘤的家族聚集现象	98
二、肿瘤的种族差异	99
三、肿瘤与癌基因	99
第二节 肿瘤相关基因与细胞周期	104
一、细胞周期的调节	104
二、细胞周期调控基因突变与人类肿瘤	105

第三节 肿瘤转移分子基础	106
一、肿瘤转移的阶段与机制	106
二、肿瘤转移的分子基础	108
三、肿瘤转移的遗传学基础	110
四、肿瘤转移的抑制基因	112
第七章 病毒性疾病的分子遗传学	114
第一节 乙型肝炎的分子遗传学	115
一、HBV 形态结构特征	116
二、HBV 基因组和蛋白组	116
三、HBV 基因表达调控	117
四、HBV 复制与致病机理	117
第二节 艾滋病的分子遗传学	118
一、HIV 形态结构特征	118
二、HIV 基因组和蛋白组	119
三、HIV 基因表达调控	119
四、HIV 的复制与致病机理	120
第三节 人乳头瘤病毒的分子遗传学	121
一、HPV 形态结构特征	121
二、HPV 基因组与蛋白组	121
三、HPV 基因表达调控	122
四、HPV 的复制与致癌机制	122
第四节 SARS 病毒的分子遗传学	123
一、病毒形态结构特征	124
二、基因组和蛋白组	124
三、SARS 病毒基因表达调控	125
四、SARS 病毒致病机理	125
第五节 病毒疾病的基因治疗	126
第八章 线粒体遗传病	129
第一节 线粒体基因组	129
一、线粒体基因进化和线粒体的半自主特性	129
二、线粒体基因结构	129
第二节 线粒体遗传与线粒体疾病	132
一、线粒体遗传特性	132
二、线粒体病	133
第九章 环境与人类基因组	136
第一节 环境基因组计划	136
一、环境基因组计划概述	136
二、EGP 的主要进程	137
第二节 营养基因组学	139
一、维生素 C 缺乏与基因组稳定性的关系	139
二、维生素 E 缺乏与基因组稳定性的关系	140

三、维生素 D 缺乏与基因组稳定性的关系	141
四、叶酸缺乏与基因组稳定性的关系	141
五、锌缺乏与基因组稳定性的关系	143
六、铁缺乏与基因组稳定性的关系	144
七、镁缺乏与基因组稳定性的关系	144
八、铜缺乏与基因组稳定性的关系	145
九、硒缺乏与基因组稳定性的关系	146
第三节 基因多态性与生物体对环境胁迫的响应	147
一、对氧磷酶基因 (PON1) 多态性	148
二、基因-环境的相互作用与白血病	148
三、心力衰竭与遗传多态性	149
第四节 诱变剂检测系统	150
一、基因突变测试系统概述	152
二、染色体畸变测试	156
三、其他 DNA 损伤标志的测试	158
四、现代分子生物学技术在基因突变检测中的应用	160
第十章 表观遗传学	167
第一节 表观遗传学概述	167
第二节 表观遗传修饰	168
一、DNA 甲基化	168
二、组蛋白修饰	170
三、染色质重塑	170
四、基因组印记	171
五、RNA 相关沉默	171
六、不同表观遗传修饰之间的关系	172
第三节 表观遗传学疾病	172
一、染色体不稳定	173
二、智力发育障碍	173
三、癌症	174
第四节 表观遗传治疗	175
一、甲基化抑制剂	175
二、HDAC 抑制剂	176
三、双重表观治疗	177
四、表观遗传治疗的潜在缺陷	177
五、表观遗传学展望	178
第十一章 遗传工程小鼠与医学遗传学研究	181
第一节 概述	181
第二节 基因工程小鼠的遗传修饰策略	183
一、导致产生新功能的基因组修饰	183
二、导致功能丢失的基因组修饰	183
三、基因剔除法研制转基因小鼠	185
四、Cre/LoxP 系统介导的条件性基因组修饰	185

第三节 基因工程小鼠制备的途径及其发展	190
一、受精卵原核显微注射和育种	190
二、ES 细胞介导的转基因转移和育种	190
三、体细胞基因转移和克隆	191
四、精子介导的基因转移和育种	192
五、逆病毒感染法	192
第四节 基因工程小鼠模型在遗传病研究中的应用	193
一、21 三体综合征模型和家族性进行性肌萎缩性脊髓侧索硬化征 (FALS) 模型	194
二、囊性纤维化 (CF) 模型	194
三、 β 地中海贫血模型	195
四、Lesch-Nyhan 综合征模型	195
第五节 基因工程小鼠模型在肿瘤研究中的应用	196
一、肿瘤进展模型	196
二、肿瘤病因、发病机制研究	197
三、癌基因研究	198
四、抑癌基因功能的研究	198
五、基因突变的协同作用	204
第十二章 基因诊断	208
第一节 基因诊断概述	208
第二节 基因诊断的一般原则和基本方法	209
一、基因诊断检测样品的收集、处理和保存	209
二、用于基因诊断的基本技术方法	210
三、基因诊断技术的质量控制	216
四、生物医学信息网络资源在基因诊断中的发掘和利用	216
第三节 基因诊断在遗传病中的应用	217
一、针对遗传病的分子检测目的	217
二、遗传病基因诊断方法的选择	219
三、遗传病的基因诊断举例	221
第四节 基因诊断在肿瘤中的应用	222
一、肿瘤的基因诊断和肿瘤分子标志物	223
二、针对肿瘤的分子检测的目的	223
三、肿瘤基因诊断的组织样品使用	228
四、肿瘤基因诊断的方法选择	228
第五节 基因诊断在感染性疾病中的应用	231
一、针对细菌病原体的分子检测	233
二、针对病毒病原体的分子检测	235
第十三章 基因治疗	238
第一节 基因治疗史话	238
一、基因治疗的早期探索	238
二、基因治疗的守则	239
三、基因治疗诞生引发的伦理学争议	240
四、基因治疗概念的发展	241

五、基因治疗的禁区	242
第二节 基因治疗的现状	243
一、基因治疗的现状	243
二、基因治疗面临的挑战	245
三、展望	247
第三节 基因治疗的方法	248
一、基因转移的物理方法	248
二、基因转移的化学方法	249
三、基因转移的生物方法	250
四、基因治疗转移方法其他因素	259
第四节 基因治疗的安全性	261
一、基因治疗的载体	262
二、基因表达产物	264
第五节 基因治疗的靶细胞研究	265
一、造血干细胞	265
二、皮肤成纤维细胞途径	266
三、肝细胞途径	268
四、肌细胞途径	269
五、淋巴细胞途径	270
六、骨髓基质细胞	270
七、肿瘤细胞途径	271
第六节 遗传病的基因治疗研究	271
一、ADA 缺乏症	272
二、囊性纤维化	272
三、家族性高胆固醇血症	273
四、血友病 B	274
五、Gaucher 氏病	275
六、 $\alpha 1$ 抗胰蛋白酶缺乏症	275
七、范可尼贫血	275
八、慢性肉芽肿疾病	276
九、亨特综合征	276
十、血红蛋白病	276
十一、苯丙酮尿症	277
第七节 肿瘤基因治疗研究进展	278
一、肿瘤基因治疗选用的外源基因	278
二、基因转移的方式及所采用的载体	284
三、肿瘤基因治疗的靶向性和目的基因调控的研究	285
四、肿瘤基因治疗的临床试验	286
第八节 病毒性疾病和其他疾病的基因治疗	286
一、艾滋病的基因治疗	286
二、其他病毒性疾病的基因治疗	291
三、老年性疾病及神经系统病基因治疗	293

四、心血管疾病的基因治疗 294

五、其他疾病的基因治疗 295

六、基因治疗的展望 296

第一章 绪 论

医学分子遗传学 (medical molecular genetics) 是在医学遗传学基础上发展起来的一门新兴学科, 它运用分子生物学技术, 从 DNA 水平、RNA 水平及蛋白质水平对遗传性疾病或疾病的遗传因素进行研究, 揭示基因突变与疾病发生的关系, 在分子水平上建立对遗传性疾病等疾病的诊断方法, 进一步实现对遗传病等疾病的基因治疗, 达到从根本上治愈疾病的目的。医学分子遗传学的研究对象不仅包括传统的遗传病, 而且还包括各种与遗传因素有关的人类疾病, 如获得性体细胞遗传疾病 (如肿瘤、心血管疾病等) 以及各种感染性疾病 (如乙型肝炎、艾滋病等)。医学分子遗传学的研究方法采用一系列分子生物学实验技术, 以 DNA 水平上的分析为主, 同时包括 RNA 水平、蛋白质水平、染色体水平及细胞水平上的研究分析。

数十年来, 医学的飞速发展离不开生物学、物理学和化学等基础学科以及材料、计算机、精密仪器等工程学科的发展, 尤其以生物科学对医学的影响最为直接和深刻, 而遗传学作为生物学的基石对医学研究所作出的贡献则体现在医学遗传学令人振奋的进步中。分子生物学与医学遗传学的交叉诞生了医学分子遗传学, 同时, 分子生物学领域新研究、新技术及新知识的引入加深了人们对疾病的致病机制及疾病诊断、预防和治疗的认识, 医学分子遗传学已经成为遗传学和医学领域里最为活跃的学科之一。

医学分子遗传学是从医学遗传学发展而来, 是分子水平的医学遗传学。医学分子遗传学涵盖了经典的医学遗传学的内容, 因此在讨论医学分子遗传学的时候必然要从经典的医学遗传学开始。

一、医学分子遗传学概述

医学分子遗传学是人类遗传学的分支学科, 是在以个体和染色体为主要研究对象的经典医学遗传学基础上, 进一步从细胞和分子水平研究人类遗传性疾病的发生机理、传递规律、诊断方法、预防措施以及治疗手段, 并揭示遗传病的发病机理和遗传规律; 从分子和个体水平探索包括经典遗传病和常见病的诊断和治疗; 从家族或群体水平研究遗传病的预防策略, 最大限度地提高人类的遗传素质和健康水平。

自 20 世纪 50 年代 DNA 双螺旋结构被揭示以来, 现代遗传学的飞速发展推动着医学遗传学的进步, 这主要是得益于分子生物学、细胞遗传学、生物化学、免疫学及分子遗传学等学科的实验技术的发展。20 世纪 90 年代初期全球开始实施的人类基因组计划, 随其所取得的令人瞩目的成就, 医学遗传学的发展也随之提升到史无前例的高度, 进入了发展的“黄金时代”。“现代医学实际上就是遗传医学”这个提法虽不是很确切, 但可以充分表达近半个世纪以来, 特别是近二十年来, 遗传学和医学相互渗透、相互结合的显著特点。

(一) 医学分子遗传学研究的对象和范围

1. 医学分子遗传学与人类遗传学的关系

在遗传学学科中, 人类遗传学 (human genetics) 是探讨人类遗传性状的科学, 它研究人体各种性状及其变异的遗传现象及物质基础。而医学分子遗传学则是从细胞、个体和家族群体的角度研究各种与人体健康和疾病相关的遗传特征及其表型、病理性状的遗传规律和物质基础等。医学分子遗传学通过研究疾病的发生发展与遗传因素的关系, 提供人类疾病的预防、诊断和治疗的科学根据。在医学分子遗传学中, 最重要的步骤是根据遗传性疾病的家族史, 确定其遗传规律, 发现与这些疾病有关的基因及其变异, 从分子水平达到诊断和治疗这些疾病的目的, 并为相关人群提供必要的医学咨询。

日益增多的科学证据表明几乎所有的人类疾病都与基因有关, 所有的疾病都可以视作遗传性疾病, 因此医学分子遗传学的内涵较经典的医学遗传学丰富得多, 并延伸到几乎所有的人类疾病。按基因与疾病表型间的关系, 人类疾病可以分为单基因病、多基因病和获得性基因病三类: 单基因病 (monogenic disease; single gene disorder) 是指单一基因突变引起的疾病, 符合孟德尔遗传方式, 所以也称为孟德尔式遗传病; 多基因病 (polygenic disease) 是指疾病的许多表型性状由不同座位的多个基因协同决定, 而非单一基因的作用, 因而呈现数量变化的特征, 故又称为数量性状遗传性疾病; 获得性基因病是病原微生物基因与人体基因相互作用的结果。另外, 线粒体基因突变可以导致线粒体基因遗传病, 其随同线粒体传递呈细胞质遗传的特征。体细胞遗传病是以体细胞遗传物质突变为直接原因, 肿瘤即属于体细胞遗传病, 有些先天畸形也属于这类遗传病。应该指出, 由于对人类遗传性疾病的研究日益深入, 有些以前认为与遗传无关的一些传染病, 例如结核、肝炎等, 现在证实也受遗传因素影响。

2. 当前医学分子遗传学研究的重点

现代遗传学的巨大进步为医学分子遗传学注入了新的内容, 同时也为医学分子遗传学提出了许多新的研究课题。

(1) 人类疾病相关基因的研究 人类基因组指人类的全部遗传物质, 人类基因组计划 (human genome project) 揭示了人体遗传物质的全部核苷酸序列。但是当我们阅读这个约由 30 亿个核苷酸代码组成的序列时, 发现要理解这些序列所代表的意义还需要付出更艰巨的努力。目前已经确定编码蛋白质的基因序列仅占整个基因组序列的 5%。因此, 为了有效地发现在医学上有重要意义的基因, 首先必须确定基因及其在染色体上的位置并确定基因的表达调控元件, 由此绘制出人类基因定位图。在此基础上找出与疾病有关的基因和基因突变, 进一步研究这些基因如何通过指导蛋白质的合成来实现其正常或异常的功能。同时还必须了解基因的转录和剪接的规律、基因编码蛋白质的多样性及蛋白质翻译后修饰的方式等对基因功能的影响。简而言之, 只有了解了基因的功能和调控方式才能真正理解它们与人类疾病的发生、发展、预后的内在联系, 这些对阐明人类疾病的分子机制和遗传方式, 对疾病的预防、诊断、治疗、遗传咨询及产前诊断等都极为重要。近年来, 以家系材料为对象, 以连锁分析为基础的疾病相关基因定位克隆技

术 (positional cloning) 大大加快了对疾病相关基因的确定, 无疑将推动人类遗传学和医学分子遗传学的发展。

(2) 阐明遗传性疾病的分子机理 由于分子生物学理论和技术的发展, 确定了许多单基因遗传病的致病基因以及它们的突变和表达调控异常。但是发现致病基因这一过程仅仅是理解特定疾病发生机制的第一步, 在此基础上还必须深入研究基因的功能以及病理状态下功能异常所导致的表型变异。这就需要从蛋白质水平加以研究, 例如目前已经发现了 6000 多种单基因病, 大多数还没有在蛋白质 (包括酶分子) 水平证实其发生机理。

对动脉粥样硬化、肿瘤、精神分裂症、糖尿病等常见多基因复杂疾病来说, 单一的蛋白质编码基因研究远远不能揭示疾病发生发展的分子机理, 而需要从多个基因着手进行较为系统的探索。例如特定的酶反应途径、细胞内信号转导途径、蛋白质分子间的相互作用网络等, 这方面的分子水平研究仍在起始阶段。同时环境和营养因素在多基因复杂疾病的发生中有着重要的作用, 因此研究它们对基因功能的影响也是不可忽略的方向。目前遗传性疾病的研究焦点正在从相对简单的单基因疾病向复杂的多基因疾病转移。这些都将有助于我们寻找更多有效的疾病诊断方法、准确地判断疾病的预后和个体药物反应, 发现新的靶向性治疗药物, 对疾病采取有针对性的预防。

(3) 肿瘤的分子遗传学 肿瘤已经成为危害人类健康的常见疾病, 也是一类多基因复杂疾病。对癌基因 (oncogene)、肿瘤抑制基因 (tumor suppressor gene) 以及肿瘤转移基因 (metastatic gene) 和肿瘤转移抑制基因 (non-metastatic gene) 的发现及深入研究无疑是对肿瘤的发生、恶性转化、转移的重大突破。但是大量的研究证实涉及重要生命活动的基因大多与肿瘤有关, 例如细胞分裂周期相关基因、细胞凋亡相关基因和细胞的运动相关基因等, 对这些基因研究将为肿瘤的防治奠定基础。近年来, 人们对肿瘤发生发展的认识已经不局限于染色体和基因突变这种机理, 表观遗传调控与肿瘤的关系日益受到重视。

表观遗传学 (epigenetics) 是研究在不改变 DNA 序列的情况下基因表达发生改变的机制, 以及这种改变在有丝分裂和减数分裂过程中遗传给子代的方式。从基因序列变异以外的因素作用探索疾病发生的机理, 可能对正确认识癌症等人类重大疾病具有更为重要的意义。过去一直认为肿瘤与基因突变有密切关系, 研究者发现了许多促进肿瘤发生的癌基因和抑制肿瘤形成的肿瘤抑制基因。但最近十多年, 通过对 DNA 甲基化模式的研究, 人们发现许多种类的癌细胞都有着异常的 DNA 甲基化行为, 肿瘤抑制基因常常被过量地甲基化而导致失去活性, 而基因的 DNA 序列并不发生变化。由此, 科学家意识到“表观遗传修饰”也是细胞癌变的一个重要原因。

(4) 遗传性疾病的系统生物学研究 系统生物学 (systems biology) 是研究一个生物系统中所有组成成分 (基因、mRNA、蛋白质等) 的构成, 以及在特定条件下这些组分之间相互关系的学科。也就是说, 系统生物学不同于以往的实验生物学, 它不是仅关心个别的基因和蛋白质, 它要研究所有的基因和所有的蛋白质以及组分之间的所有相互关系。显然, 系统生物学是以整体性研究为特征的一门学科。

多基因病涉及多个基因的效应以及环境因素的综合作用, 可以看作是一个复杂的系统。用系统生物学的方法首先对多基因病的组分 (基因、mRNA、蛋白质、环境因子

等)进行了解和确定,通过数据整合描绘出该病理系统的结构和相互作用网络;第二步是用系统干预方法观察系统结构和功能的相应变化,包括基因表达、蛋白质表达和相互作用、代谢途径等的变化;第三步是把通过实验得到的数据建立计算机模型;最后阶段是根据模型的预测或假设,设计可以对系统进行干预的参数和条件。重复第二步和第三步,不断地通过实验数据对模型进行修订和精练,其目标就是要得到一个尽可能符合疾病真实情况的模型。利用这类模型不仅可以了解遗传性疾病发生发展的规律,还可以设计干预或治疗手段,确定靶分子用于药物筛选,也可以预测疗效及药物代谢途径。

(5) 疾病的分子诊断 基因和蛋白质分子诊断,特别是基因产前诊断是目前预防遗传病的主要手段。对染色体异常引起的疾病可以通过细胞核型分析加以识别,对单基因遗传性疾病来说确定相关基因及其突变,可以用于疾病的分子诊断。但是对多基因复杂疾病的分子诊断就复杂得多,尤其在针对高危人群以及疾病表型出现前的早期诊断方面,分子诊断就显得十分重要。用于多基因复杂疾病的分子诊断的标志物包括代表疾病易感性的遗传风险分子标志,例如 *p53* 基因的突变提示肿瘤的易感性,而 Apo-E4 蛋白(载脂蛋白 4 型, apolipoprotein E4) 基因高表达的人群中老年性痴呆症(Alzheimer's disease) 发病率明显增高。对这一类分子标志的研究为保护高危人群提供了依据。另一类用于多基因复杂疾病的分子诊断标志物常为疾病的早期诊断和判断患者的预后提供帮助,例如甲胎球蛋白(alpha-fetoprotein, AFP) 是原发性肝癌最灵敏、最特异的肿瘤标志;癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA) 是结肠癌、直肠癌、胃癌和肺癌等恶性肿瘤的标志物。一般来说,手术切除肿瘤后 6 周,CEA 水平恢复正常,否则提示有残存肿瘤,若 CEA 浓度持续不断升高或其数值超过正常 5~6 倍者均提示预后不良。

基因芯片(DNA chip)、蛋白质芯片(protein chip)、纳米微流芯片等高通量微量技术日新月异的发展,使分子诊断日臻完善和简化。通过一张小小的芯片可以同时检测几十种,甚至几百种疾病的遗传易感性,并可以用于疾病的分子诊断。这些技术同样可以用于早期(植入前)和母血产前基因诊断。目前正拓展应用该方法诊断遗传性疾病的领域,原则上所有的疾病都有可能进行分子诊断,但要达到此目标尚需做大量的工作。

(6) 基因治疗 遗传病治疗有常规治疗和基因治疗两类。前者一般只改善其表型,后者则能达到根治的目的。基因治疗的目标是要用正常基因取代致病基因,运用 DNA 重组技术纠正患者细胞中有缺陷的基因,使细胞恢复正常功能而达到治疗的目的。目前这一工作已在许多实验室进行,并取得令人瞩目的效果。有些遗传病已开始进入人体试验阶段,有望首先在个别病种取得突破,目前似乎人们更热衷于肿瘤的基因治疗。遗传病曾被误认为是一类无法治疗的疾病,而今天,许多临床实践表明,大多数遗传病是可以治疗的,少数还可以治愈。20 世纪 90 年代基因治疗已进入临床试验阶段,为遗传病尤其是肿瘤治疗开辟了光明的前景。但值得提及的是目前基因治疗中外源性基因如何安全导入及高效正确表达两大难题还有待突破。

(二) 医学分子遗传学的发展史

回顾医学分子遗传学的发展历程,可以发现,几乎每过 50 年人类就前进一大步。1865 年 Mendel 提出遗传因子即“基因”的概念;大约 50 年后的 1913 年,第一个基因图问世;1953 年 James Watson 和 Crick Francis 发现了 DNA 的双螺旋结构;2003 年测