

面向21世纪高等医药院校精品课程教材

(供临床、护理、预防、麻醉、妇产、医学检验、影像、生物科学、药学、中医等专业用)

M E D I C A L G E N E T I C S

医学遗传学

主 编 金 帆

副主编 李 刚 魏会平

俞 萍 丁志山

主 审 祁 鸣

浙江大学出版社

内容简介

本教材按遗传学的最新概念将遗传病划分为染色体病、单基因遗传病、多基因遗传病、线粒体基因病和体细胞遗传病五类。全书除绪论外共 15 章,包括基因及人类基因组、人类染色体、单基因病、多基因病、线粒体基因病、生化和分子遗传病、肿瘤遗传、药物遗传、免疫遗传,以及遗传病的诊断、预防和治疗等章节,既详细阐述了医学遗传学的基本原理,又系统讨论了现代遗传学的最新研究成果,并简要介绍了人类基因组研究、亲代印迹、三核苷酸重复、遗传早现等遗传学的最新概念。通过学习本教材,可使学生全面地掌握医学遗传学的基础理论和遗传性疾病诊断、治疗及预防的原则,了解现代遗传学的进展和发展趋势。

本书可供高等医药院校临床医学、护理学、预防医学、麻醉、妇产、医学检验、影像、生物科学、药学、中医等专业学生使用,也可供各专业的研究生和在职人员学习研究参考。

图书在版编目(CIP)数据

医学遗传学 / 金帆主编. —杭州:浙江大学出版社,
2005.8

面向 21 世纪高等医药院校精品课程教材

ISBN 7-308-04300-2

I. 医... II. 金... 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 (2005) 第 071582 号

责任编辑 阮海潮

出版发行 浙江大学出版社

(杭州浙大路 38 号 邮政编码 310028)

(电话: 0571-88273329 88273761(传真))

(网址: <http://www.zjupress.com>)

(E-mail: zupress@mail.hz.zj.cn)

排 版 浙江大学出版社电脑排版中心

印 刷 杭州杭新印务有限公司

开 本 787mm×1092mm 1/16

印 张 17.75

字 数 454 千

版 印 次 2005 年 8 月第 1 版 2006 年 1 月第 2 次印刷

书 号 ISBN 7-308-04300-2/R·176

定 价 27.00 元

面向 21 世纪高等医药院校精品课程教材
《医学遗传学》编委会名单

主 编 金 帆
副主编 李 刚 魏会平 俞 萍 丁志山
主 审 祁 鸣
编 委 (按姓氏笔画排序)

丁志山	浙江中医学院
包兆胜	台州学院医学院
闫小毅	浙江大学医学院
刘继云	北方学院医学院
刘丽华	绍兴文理学院医学院
祁 鸣	浙江大学医学院
杨月红	浙江大学医学院
李 刚	江西医学院
金 帆	浙江大学医学院
宫京闽	江西医学院
俞 萍	浙江大学医学院
唐 珉	江西医学院
谢月英	浙江医学高等专科学校
魏会平	北方学院医学院

序

21 世纪医学最重要的特点是基于人类及其他基因组研究的个体化医学(personalized / individualized medicine)。这一特点决定了医学遗传学对医学院校所有学科教学的重要性。浙江大学医学院多年来对医学遗传学教学非常重视,最重要的成果便是培养了一支医学遗传学教育的人才队伍,积累了丰富的教学经验。本书就是他们多年来努力的最好反映。

医学遗传学一直是人类及其他基因组研究最直接与最大的受惠者。与此同时,人类与其他基因组,以及各种“组学(-omics)”研究的迅速发展,又使医学遗传学教科书在出版时便有过时之嫌,这无疑给医学遗传学教科书的编写带来了严峻的挑战。我们很高兴地看到,本书在全面、充分讨论遗传学与基因组学基础知识的同时,特别注意反映这一领域新的进展。我们更为高兴地看到,本书对新进展的消化和新内容的阐述。

自 1978 年以来,我对国内医学遗传学以及相关领域的教科书,一直怀有矛盾的心情:我们大家都看到国外已经有不少成功的教科书,久经考验,一版再版,如 F. Vogel 和 A. Motulski 的《人类遗传学》, F. Collins 等的《医学遗传学》,还有相关的《Gene I—VIII》,《An Introduction to Genetics Analysis》,以及《Molecular Cell Biology / Molecular Biology of the Cell》等。我们又何尝不希望国内也有这样的教科书,我自己甚至也跃跃欲试。另一方面,对照这些经典,我又为现有的一些教科书深感遗憾。这一遗憾也许出于我过高的期望值,最终使自己也望而却步。本书的编写者勇敢地接受挑战,他们的努力

已经使医学遗传学教育有了较好的教科书。我相信所有心态平和的同行们都会赞同我对此书的评价。我期待着本书使用者的反馈与建议,也希望本书的编写者在再版时,能在本书的基础上“百尺竿头,更进一步”,对我国医学院校医学遗传学的教学产生更为广泛的影响。

可喜可贺。

此为序。

杨焕明

2005年8月15日

于杭州

前 言

1966年James Thompson和Margaret Thompson在其第一版《Genetics in Medicine》的前言中写道：“遗传学是临床前基础医学的基础，在临床医学、公共卫生和医学研究领域，均具有重要的应用价值”。转眼间，时间已过去了整整四十年。早年曾夺去无数人生命的传染病和营养不良，在目前世界的绝大多数地方已不再对人类健康构成威胁。相反，随着越来越多疾病遗传学发生机制的阐明，肿瘤等体细胞遗传病概念的被广泛接受，以及由于自然环境破坏所引发的对人类遗传物质不良影响因素的增加，医学遗传学作为医学的基础，其地位从来没有像今天这样显著。

由于各有关学科的发展，尤其是分子生物学技术的快速进步，医学遗传学教学内容在发生着明显的变化。从医学科学的发展角度来看，未来的医务工作者应该具有利用医学遗传学基本原理研究疾病的发生机制，并从医学遗传学的角度探讨疾病的诊断、预防和治疗的基本思路和基本手段。因此，本教材是按照现代医学遗传学教学的要求进行编排和编写的，力求涵盖经典和现代医学遗传学的各项内容。

本教材除绪论外共分十五章，包括基因及人类基因组、人类染色体、单基因病、多基因病、线粒体基因病、生化和分子遗传病、肿瘤遗传、药物遗传、免疫遗传，以及遗传病的诊断、预防和治疗等章节，在阐明医学遗传学的基础理论、基本知识和基本技能的同时，将近年来有关医学遗传学研究的最新进展充实到各个章节之中，并绘制部分图表，力求图文并茂，让读者能在较轻松、有兴趣的阅读过程中受益。为帮助学生理解和复习，抓住教学重点，提高教学质量，本书同时配套出版《医学遗传学实验和学习指导》一书。

参加本书编写的作者都来自教学第一线，不少章节内容都是他们的研究成果，同时参考了国际一流杂志、互联网上资源库中的最新进展。浙江大学医学遗传学教研室俞萍、杨月红、闫小毅老师等为全书的编排、图表制作和校对付出了大量的心血，主审祁鸣老师在百忙中抽出时间审阅了全书。非常荣幸，中国科学院杨焕明教授为本书作序。在此，对他们的辛勤工作表示衷心感谢。

医学遗传学是一门发展迅速的学科,其教学内容和体系都需要不断改进。由于时间、人力,以及水平所限,本书难免存在不足和错误,诚恳希望使用本教材的读者提出批评和改进意见,使它能更好地服务于高等医学院校医学遗传学的教学和学科发展。

金 帆

2005 年 8 月于杭州

目 录

绪 论	1
第一节 医学遗传学发展简史	1
第二节 遗传性疾病的概念及分类	6
第一章 遗传的细胞学基础	10
第一节 细胞周期	10
第二节 有丝分裂	17
第三节 减数分裂	19
第二章 基因和基因突变	28
第一节 基因	28
第二节 基因突变	31
第三章 人类基因组	37
第一节 人类基因组特点	37
第二节 基因组的多态性	42
第三节 人类基因组计划	46
第四章 人类染色体	52
第一节 人类染色体	52
第二节 染色体畸变	58
第三节 染色体病	67
第四节 染色体微缺失综合征	71
第五节 两性畸形	73
第五章 单基因遗传病	76
第一节 单基因遗传病的遗传方式	76
第二节 单基因遗传病的若干问题	92

第六章 多基因遗传病	102
第一节 数量性状.....	102
第二节 多基因遗传的特点与正态分布模型.....	103
第三节 多基因病的特征.....	105
第七章 群体遗传学	116
第一节 群体的遗传平衡定律.....	116
第二节 群体的遗传平衡定律应用.....	118
第三节 影响遗传平衡的因素.....	120
第八章 线粒体基因遗传病	127
第一节 线粒体遗传及其特点.....	128
第二节 线粒体病及其研究.....	132
第九章 生化和分子遗传病	143
第一节 分子病——血红蛋白病与珠蛋白生成障碍性贫血.....	143
第二节 血浆蛋白分子病.....	156
第三节 遗传性酶病.....	157
第四节 受体蛋白分子病.....	170
第十章 免疫遗传	173
第一节 红细胞抗原遗传.....	173
第二节 白细胞抗原遗传.....	176
第三节 免疫球蛋白遗传.....	181
第四节 遗传性免疫缺陷病.....	188
第十一章 药物遗传学和药物基因组学	191
第一节 药物代谢动力学和遗传因素.....	191
第二节 遗传多态性与药物反应.....	193
第三节 药物基因组学.....	202
第十二章 肿瘤遗传	205
第一节 肿瘤发生中的遗传因素.....	205
第二节 染色体不稳定综合征与肿瘤.....	209
第三节 染色体异常与肿瘤.....	210
第四节 癌基因.....	211

第五节 肿瘤抑制基因·····	219
第六节 肿瘤发生的遗传学说·····	224
第十三章 遗传病的诊断·····	228
第一节 病史和体征·····	228
第二节 系谱分析·····	229
第三节 生化检查·····	231
第四节 细胞遗传学诊断·····	231
第五节 基因诊断·····	233
第六节 症状前诊断·····	237
第十四章 遗传病的预防·····	239
第一节 出生前诊断·····	239
第二节 遗传筛查·····	241
第三节 遗传咨询·····	244
第十五章 遗传病治疗·····	251
第一节 常规治疗的基本原则·····	251
第二节 传统的遗传病治疗方法·····	252
第三节 基因治疗概述·····	255
附录 中英文索引·····	261

绪 论

第一节 医学遗传学发展简史

遗传(heredity)是指生物按亲代所经历的同一发育途径和方式,摄取环境中的物质改造自身,产生与亲代相似复本的一种自身繁殖过程。生物体一方面通过遗传,产生与自己相似的个体,维持世代间的连续,繁衍绵延;另一方面又通过自身遗传物质的重组,外界环境的修饰,以及遗传物质的突变,产生个体间的差异——变异(variation),构成千姿百态的生命世界。研究生物遗传和变异的科学就是遗传学(genetics)。按研究对象不同,遗传学可分为微生物遗传学、植物遗传学、动物遗传学及人类遗传学(human genetics)。医学遗传学(medical genetics)是一门研究人类遗传和变异与健康 and 疾病关系的科学,既可作为人类遗传学的一个分支,又是遗传学与医学的一门交叉学科。

自古以来,人们在生活和生产实践中就已经发现,子代和亲代之间存在相似的遗传现象。“桂实生桂,桐实生桐”,“种瓜得瓜,种豆得豆”便是人们对遗传现象最朴实的描述。有关遗传与疾病关系的最早报道,可以追溯到1750年,当时Maupertuis就观察到了某些疾病具有特殊的家族传递现象。18世纪末19世纪初,Otto和Hay发表了血友病患者家族中性连锁传递的医学报告。1857年,Bemiss通过对先天性耳聋的分析,发现近亲婚配会增加先天性缺陷的发生率。

医学遗传学作为一门独立的学科,是在Mendel经典遗传学创立后逐渐建立和发展起来的。通常,人们以1956年人类染色体数目的阐明为标志,将医学遗传学分为两个时期,即医学遗传学的创立期和发展期。前者主要包括Mendel经典遗传学说的诞生以及生化遗传学、免疫遗传学、群体遗传学和细胞遗传学的建立,后者主要涉及染色体学、体细胞遗传学和分子生物学等。

一、Mendel 经典遗传学

19世纪末,欧洲工业革命的迅速发展,同时推动了农业和畜牧业的进步,家畜、家禽的品种改良、作物的杂交育种都得以展开,积累了大量的资料。生物科学考察和实验的进行,使人们对生物遗传的认识逐渐上升到理性水平。英国学者Darwin依据长期的科学考察,在创立“进化论”的同时,提出了“泛生论”的假说,他假设生物体的各种性状都以微粒“泛因子”的形式存在,通过血液循环或导管运送到生殖细胞,最终完成生物体亲子代间的遗传。尽管事实早已证明,这种“泛因子”实际并不存在,但Darwin假说对有关遗传学研究的开展,具有积极的推动作用。

1865年奥地利神父Mendel在完成一系列的豌豆杂交实验后认为,遗传性状是由一对

“遗传因子”(factor)决定的,可以是显性的(dominant),也可以是隐性的(recessive)。在生殖系统配子形成时,成对的遗传因子要分开,分别进入两个配子中;而不同的遗传因子也可以自由组合,进入两个配子,由此提出了遗传因子的分离律和自由组合律。然而,由于当时染色体和减数分裂都还没有被发现,诸如“混合遗传”(blending inheritance)一类的遗传学说又十分盛行,Mendel 的发现并没有受到重视。

显微镜的应用,细胞学说的创立,使遗传学从单纯的生物外部性状观察,扩展到了细胞水平。1882 年德国解剖学家 Flemming 首先观察到有丝分裂状态的染色体(chromosome),随后细胞的有丝分裂(mitosis)和减数分裂(meiosis)过程也被发现。到 19 世纪末,Roux、de Vries 和 Weismann 建立了染色体携带遗传和发育决定子(determinant)的理论。

1900 年,德国 Correns、荷兰 de Vries 和奥地利 Tschermak 三位学者分别经过大量的植物杂交工作,在不同植物上取得与 Mendel 相同的实验结果,Mendel 的遗传学定律得以重新发现。

随着对有丝分裂、减数分裂、受精现象以及染色体行为的了解逐渐深入,人们发现 Mendel 遗传因子的行为与生殖细胞减数分裂和受精过程中的染色体行为相平行,因此提出遗传因子就是染色体,染色体遗传学说由此建立(Sutton 和 Boveri,1903)。不久,名词“基因”(gene)开始替代 Mendel 所假设的遗传因子,基因型(genotype)和表现型(phenotype)概念的提出(Johannsen,1903),更是将遗传基础和表现性状科学地区分开来。

1910 年,美国哥伦比亚大学的 Morgan 和他的学生们利用果蝇进行了大量的实验,不仅证实了 Mendel 的分离律和自由组合律,而且发现 Mendel 假设的遗传因子——基因是直线状串联排列在染色体上的。位于不同染色体上的不同基因在减数分裂时,按 Mendel 的自由组合律,自由组合进入不同的配子;位于同一染色体上的不同基因在减数分裂中一起运动,因而是相互连锁的。不过,由于减数分裂中同源染色体之间的片段可以发生交换,故连锁基因也可以发生交换,这便是遗传学的连锁交换律。Mendel 的分离律(law of segregation)、自由组合律(law of independent assortment)与 Morgan 的连锁交换律(law of linkage and crossover)共同构成了遗传学的三大基本定律,他们所奠定的基因染色体理论,便是所谓的 Mendel 经典遗传学(Mendelism)。从此,遗传学以基因染色体理论为基础,逐渐深入到生命科学的各个领域,建立起众多的分支和完整的体系。医学遗传学正是在 Mendel 经典遗传学的基础上逐渐建立和发展起来的。

二、医学遗传学的创立

生化学家 Garrod 无疑是人类生化遗传学(biochemical genetics)之父。早在 20 世纪初,Garrod 就提出了先天性代谢病(inborn errors of metabolism)的概念。Garrod 首先对尿黑酸尿症(alkaptonuria)进行研究,发现该病极有可能是按 Mendel 隐性遗传方式传递的,并同时注意到戊糖尿症(pentosuria)、白化病(albinism)和胱氨酸尿症(cystinuria)的发病方式也可能以相似的 Mendel 遗传方式遗传。1952 年 Carl 和 Cori 发现糖原累积症 I 型(glycogen storage disease type I)患者的肝葡萄糖-6-磷酸酶(glucose-6-phosphatase, G6Pase)缺乏。一年后, Jervis 确定苯丙酮尿症(phenylketonuria, PKU)为苯丙氨酸羟化酶(phenylalanine hydroxylase)缺乏所引起。由此,Garrod 的先天性代谢病概念在生化水平得以证明,而 Garrod 推测的隐性遗传病尿黑酸尿症、戊糖尿症和白化病等,后来在生化和 DNA 分子水平

都得以确认。

免疫遗传学(immunogenetics)的建立也可以追溯到20世纪初,1901年Landsteiner阐明人类的ABO血型及其抗体。据此,Bernstein于20年后提出多个等位基因的假设。1927年,Landsteiner与Levine合作,又发现了人的MN血型。不久,Rh血型及其母胎Rh血型不合引起胎儿溶血的病理机制被阐明。

群体遗传学(population genetics)的创立人应该归于英国数学家Hardy和德国医生Weinberg,他们在1908年各自发表了有关基因频率变化规律的论文,并由此诞生著名的Hardy-Weinberg定律。而Fisher、Haldane和Wright是该时期三位对人类医学群体遗传学作出突出贡献的学者,其中Wright是基因漂移(random genetic drift)理论的创始人,Haldane第一个完成对色盲和血友病的数量连锁分析,而Fisher则开创性地提出了Rh血型多位点紧密连锁等假设。

尽管在1882年Flemming就已经从人肿瘤细胞中观察到染色体,1923年Painter便已经确立人类XY性染色体机制,1949年Barr发现X染色小体,但较为公认的医学细胞遗传学(cytogenetics)的诞生时间,仍然应该是在20世纪50年代以后。首先,徐道觉(Hsu TC)在50年代创立细胞低渗处理技术,使细胞膨胀,染色体首次变得分散和较易观察。接着,1956年蒋有训(Tjio JH)和Levan应用徐道觉的细胞低渗技术,处理人胎儿肺上皮细胞,发表了人的染色体数目为46条的报告,第一次正确阐明了人类细胞的染色体数。同年Ford和Hamerton采用相似的方法,利用人睾丸组织减数分裂材料,证实人类染色体为 $2n=46$ 。在人类细胞染色体数阐明后的第三年,人类最常见的三种染色体病:21号染色体三体——Down综合征、X染色体单体——Turner综合征和XXY性染色体三体——Klinefelter综合征先后被发现。次年,有关慢性粒细胞性白血病的特异标记染色体——费城染色体的报告发表,医学遗传学终于走完了它的创立时期,成为一门独立的学科。此时距1882年人类第一次观察到自己的染色体,已经过去了约80个年头。

与此同时,由于物理学和化学分析技术的进步,遗传学开始朝着探索遗传的物质基础和变异的理化原因方向发展。首先,Muller和Stadler分别在果蝇和玉米中完成了诱导基因突变。接着1940年以后,Beadle与其同事利用红色面包菌,系统完成了生化合成与基因之间关系的研究,证明基因通过它所控制的酶决定代谢中的化学步骤,遗传学与生物化学之间的密切关系被揭示。1944年,Avery、McLeod和McCarty阐明了肺炎双球菌转化过程中携带遗传信息的因子是脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid,DNA)。1953年Crick和Watson提出DNA双螺旋结构模型。至此,人类开始真正认识基因的分子基础和功能调节,遗传学开始走向生命科学发展的最前沿,医学遗传学也进入了快速发展的时期。

三、医学遗传学的发展

(一)染色体学

随着Nowell于1960年发现植物血凝素(phytohemagglutinin)对外周血淋巴细胞的刺激分裂作用,早期较多采用的经骨髓穿刺获取分裂细胞,制备染色体分裂相的方法,被几乎没有创伤的静脉血抽取,外周血淋巴细胞培养所替代。而中期分裂相阻滞剂——秋水仙素(colchicine)的发现,更可以确保获得大量的中期分裂相。植物血凝素、秋水仙素和细胞低渗三项技术的结合使用,使人染色体核型分析(karyotyping)变得方便易行,多种染色体异常

综合征在此时期被发现。

1970年, Caspersson等建立喹吖因(quinacrine)染色体荧光显带(banding)技术,并开始应用于人类染色体分析。随后,吉姆萨(Giemsa)染色显带和R显带技术相继建立,使得每条人类染色体都可以准确确定。显带技术的应用,首先纠正了包括Down综合征和费城染色体在内的先前部分错误概念,同时提高了染色体分辨水平,明确了多种染色体结构畸变的断裂位点,检出了大量的相互易位和倒位,其中有8号染色体三体综合征、5号短臂缺失综合征、Pallister-Killian综合征和Jacobson综合征,同时还发现了多种肿瘤标记染色体。依据特异染色体结构畸变类型表现型分析, Ferguson-Smith(1973年)还将红细胞酸性磷酸酶定位于2p25。

细胞阻滞于晚前期和早中期的染色体高分辨显带(high resolution banding)技术诞生于1976年,该技术进一步提高了染色体的分辨能力。如Wilms瘤和视网膜母细胞瘤等一类实体瘤中的染色体缺失的确定,便是应用高分辨染色体显带技术的结果。曾长期病因不明的Langer-Giedion综合征、Prader-Willi综合征、DiGeorge综合征和Beckwith Wiedemann综合征,也是在应用高分辨染色体显带技术后,发现它们各自特殊的染色体异常的。

随着分子生物学技术的进展,分子遗传学技术开始与传统的细胞遗传学技术相结合。1977年,应用DNA分析技术,染色体显带的分子基础初步阐明。1981年经过Harper、Saunders、Morton和Ferguson-Smith等人的努力,放射性同位素标记DNA探针染色体原位杂交(*in-situ* hybridization)技术开始应用,使基因在染色体上的直接定位成为可能。1984年, Lebo及其同事建立染色体荧光分类技术。1985年Ward与Landegent发表有关使用荧光素标记探针的荧光原位杂交(fluorescent *in-situ* hybridization, FISH)技术的报告,使得原位杂交变得相对安全易行。应用上述技术, Croce和Leder发现了Burkitt淋巴瘤组织8号染色体上的MYC癌基因(oncogene), Rowley、Heisterkamp和Grosveld等发现了慢性粒细胞性白血病9号染色体上的ABL癌基因,不仅宣告了分子细胞遗传学的形成,而且还实现了单细胞单拷贝的遗传学诊断。

(二)体细胞遗传学

体细胞遗传学开创于20世纪60年代,随着人类第一个细胞系——Hela细胞系的建立,细胞培养技术逐渐成熟,并开始推广应用于先天性代谢紊乱的研究和诊断。如Seegmiller(1967年)建立组织培养诊断Lesch-Nyhan综合征(hypoxanthine-guanine-phosphoribosyl transferase, HGPRT)缺陷的技术, Goldstein和Brown(1970年)发现家族性高胆固醇血症患者的低密度脂蛋白受体异常,以及通过羊膜腔穿刺羊水细胞培养进行的产前胎儿多种遗传性酶缺陷的酶活性检测等。

随着有关肿瘤等一类体细胞病变的染色体和基因变化的研究不断深入,肿瘤逐渐被认为是一种体细胞遗传病。通过肿瘤细胞克隆、建系、细胞杂交等体细胞遗传学技术,结合染色体学和分子遗传学分析,多种肿瘤基因被阐明。

体细胞杂交是体细胞遗传学研究的重要手段之一。通过建立人与其他动物的异种杂交细胞, Weiss、Green、Migeon和Miller在20世纪60年代末和70年代初,完成了第一个人类基因的染色体定位。1971年后,该技术承担了大量的染色体图谱(chromosome mapping)研究工作。

(三)分子遗传学

人类分子遗传学建立、发展的里程碑是 1953 年 Crick 和 Watson 阐明 DNA 双螺旋结构。进入 20 世纪 60 年代以后,随着 DNA 三联密码的确定,中心法则的建立,基因活动的调节和控制作用的原理被揭示,分子遗传学迅速成为生物科学的中心学科。

1970 年,Arber 和 Smith 发现能特异作用于 DNA 特定位点的限制性酶,此类酶既可用于 DNA 图谱(DNA mapping)的建立,又使人类获得了提取 DNA 分子片段的能力。3 年后 Cohen 等建立分子克隆技术(molecular cloning)。限制性内切酶(restriction endonuclease)结合分子克隆技术,使合成和提取任何 DNA 片段,并在体外发挥功能成为可能,人类重组 DNA 的时代开始了。1975 年 Southern 结合使用限制性酶切技术,创立能显示 DNA 片段的 Southern 杂交(Southern blot)技术。1975—1977 年 Sanger 以及 Maxam 和 Gilbert 同时发表了两种快速分析 DNA 序列的报告,人类获得直接进行 DNA 分析的能力。1977 年 Shine 建立人类基因克隆技术,绒毛膜泌乳素(chorionic sommatomammotropin)基因成为第一个被克隆的人类基因。稍后,Maniatis 完成了血红蛋白 α 和 β 链基因的克隆。

1976 年简悦威(Kan YW)采用 DNA 分子杂交技术,在世界上首次完成了对 α 地中海贫血的基因诊断。1980 年人类限制片段长度多态(restriction fragment length polymorphisms, RFLP)的 DNA 诊断价值被确认,通过使用 RFLP 连锁分析,Huntington 病基因被定位于 4 号染色体的末端。1985 年 Jeffreys 等发现了人类第二种多态变异——数目可变串联重复序列(variable number of tandem repeats, VNTR),2 年后 Nakamura 等发表了 VNTR 成功应用于法医学分析的报告。由 1~4 个碱基对组成的寡核苷酸串联重复序列微卫星(microsatellites DNA)多态,由 Weber 和 Litt 发现,并被广泛地应用于疾病基因的定位和基因图谱的制作。DNA 多态家系连锁分析使基因分析诊断范围得以迅速扩大。

1985 年 Mullis 等利用简单的热变温循环,建立了聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)技术,目的 DNA 可在短时间内实现指数倍扩增。同年,Saiki 成功应用 PCR 和限制性酶切技术完成了镰状细胞贫血(sickle cell anemia)的基因诊断(gene diagnosis)。随着利用 PCR 原理的 DNA 扩增仪商品化,常规的基因分析和诊断技术开始普及,人类进行基因诊断的效率得到了空前的提高。而随后诞生的逆转录(reverse transcription)及其逆转录 PCR 技术的应用,不仅使单纯克隆基因的编码区域变成现实,而且成为基因表达研究的重要手段。不久,工程浩大的人类基因组计划提上工作日程。

人类基因组计划(Human Genome Project, HGP)最早由美国 Sinsheimer、Gilbert、Dulbecco 等科学家在 1985 年提出。HGP 最初是一个基因组测序计划,考虑到单纯测序的生物学意义有限,在 1990 年 HGP 真正启动时,其目标变成定位人类单倍体基因组所有的 60 000~70 000 个基因,测定其总数超过 30 亿个碱基的 DNA 序列。当时参加的国家除美国外,还有英国、法国和日本等,预期 15 年完成。由于 HGP 开展期间新技术、新仪器的不断涌现,其实际进展不断加快,中国也在后期加入了有关测序工作。2000 年人类基因组序列工作草图宣告诞生,2001 年 2 月 11 日,美国、英国、日本、法国、德国和中国六国国际人类基因组测序联合体发表了对人类基因组 94%序列工作草图的初步分析报告,2003 年人类基因组计划完成。人类终于有望能够解读自己的这本基因全书了,遗传学进入了基因组学时代。

目前,人类遗传学家一方面在业已基本建立的人类结构基因组学基础上,探索开展人类基因功能的研究,以求真正揭示人类基因组的奥秘;另一方面,通过分子和细胞的克隆技术,

利用基因敲除(gene knock-out)和基因导入(gene knock-on)等基因转导(transgenic)技术,以胚胎干细胞(stem cell)等为载体,向着定向改造生物遗传的结构和功能的方向前进。

第二节 遗传性疾病的概念及分类

一、遗传性疾病的概念

人类遗传物质突变而引起的疾病称为遗传性疾病(inherited disease, genetic disorder),简称遗传病。人类的遗传物质在细胞学水平是染色体,在分子水平是 DNA,所以因染色体畸变(chromosomal aberration)或 DNA 突变(DNA mutation)而引起的疾病是遗传病。

传统的遗传病被限定在以下范畴:①引起病变的遗传物质突变来自上代的生殖细胞,或发生于受精卵发育的早期。②突变终生存在。③突变可经精卵细胞垂直传递给子代。由于突变在受精卵形成阶段便已存在,因此遗传病常常属于先天性疾病(congenital disease),即婴儿出生时已可见异常病症。如人类最常见的染色体综合征——Down 综合征,出生时婴儿便具有特殊的先天愚型面容和体征。但是,部分遗传病存在迟发现象,如 Duchenne 型肌营养不良(Duchenne muscular dystrophy, DMD)多在少年期出现症状;Huntington 病一般在 30 岁以后发病。这些患者出生时,表型可完全正常。同时,先天性疾病也并不都是遗传病。母亲妊娠早期宫内风疹病毒感染引发的小儿先天性心脏病,或因使用反应停而引起的短肢畸形等,并无明确的遗传物质改变。

因为突变源于上代的遗传,或新发于受精卵形成时期,所以患者全身细胞携带致病的突变。通过 DNA 和染色体分析技术,利用个体的各种组织,如毛囊、皮肤、外周血,可检测累及肌肉、神经等各系统的遗传病,也能进行迟发性遗传病的症状前诊断。利用胎儿附属材料——绒毛和羊水可以分析胎儿的遗传组成,开展产前遗传学诊断(prenatal genetic diagnosis)。

如果患者具有长期生存和生育的能力,存在于生殖细胞的遗传学突变,可经精卵细胞垂直传递到下一代,因而部分遗传病常常有家族史,甚至表现为一种家族性疾病(familial diseases)。当年英国王室的家族性血友病史,便是一典型例证。近年来一些家族性高发的肿瘤,如家族性乳腺癌综合征(familial breast cancer syndrome),也已证明与家族中特殊遗传变异的垂直传递有关。当然,由饮食、生活习惯、生活环境而引起的家族性疾病不属于遗传病。

虽然现代生物学技术已经可以解读人类基因组的浩如烟海的“天书”,可以通过克隆和转基因技术,改造一个或一群细胞的遗传结构和功能,但是迄今为止,人类尚未发现安全、确切、能够逆转一个个体遗传物质突变的方法。故源于生殖细胞,遍布全身各个组织器官的遗传突变将会终生存在于患者。目前,除诸如苯丙酮尿症和先天性甲状腺功能低下等个别单基因病可通过新生儿筛查(newborn screening)和早期对症治疗而防止病情发生、发展外,遗传病通常没有有效的治疗方法,所以防止遗传病患儿的出生是目前针对遗传病最有价值的处理方法。

进入 20 世纪 70—80 年代以后,随着染色体学、体细胞遗传学和分子遗传学技术的快速

发展和推广应用,在肿瘤等组织中发现大量的染色体畸变和基因突变。其中除肿瘤的特异染色体畸变——标记染色体(marker chromosome)外,又发现了与多种肿瘤发生有关的原癌基因、癌基因、抑癌基因的突变和表达异常。遗传突变局限于病变体细胞的体细胞遗传病概念开始建立。同时,随着线粒体 DNA 序列的阐明,线粒体基因遗传病也从单基因病中独立出来。遗传性疾病由此分成了染色体病、单基因遗传病、多基因遗传病、线粒体基因遗传病和体细胞遗传病五大类。

二、遗传性疾病的分类

(一)染色体病

由染色体数目和结构变化所引起的遗传性疾病称为染色体病(chromosome disorders),其中包括染色体数目异常(number abnormality)和染色体结构畸变(structural aberration)两类。染色体病按染色体分离、重组规律方式传递,以先天性智力低下和五官、四肢、躯体及内脏的多发畸形为特征。依据光学显微镜的观察结果,活产新生儿染色体异常的发生率为 0.6%,但在孕早期自然流产中染色体畸变率可达 50%左右。虽然,配子和受精卵的染色体分析已经显示,多种染色体可发生数目增减,但在活产新生儿中实际只见 X、21、18、13 三体 and X 单体。其原因显然是绝大多数染色体数目异常对早期胚胎具有明显的致死效应。

常规光学显微镜一般无法分辨低于 4 Mb 的 DNA 片断的增加和缺失。此类染色体微缺失(microdeletions)和微重复(microduplication)可以通过使用特殊的 DNA 探针,应用荧光原位杂交等技术确定。正是由于这类技术的应用,曾经长期病因不明的多种学习困难和多发畸形综合征,被确定为染色体微缺失综合征。

(二)单基因遗传病

单基因病(single gene disorders)源于染色体上一个等位基因或一对等位基因的突变。单基因病通常遵循 Mendel 经典遗传方式传递,因而可呈现特征性的家系传递规律。1977 年 Cater 依据文献资料,统计得出活产新生儿单基因病的总发生率是 1%,其中常染色体显性遗传病的发生率是 0.7%,常染色体隐性遗传病的发生率是 0.25%,性染色体连锁遗传病的发生率是 0.05%。随着基因诊断技术的不断发展,对多种迟发性或外显率较低单基因病的认识加深,以及诸如家族性乳腺癌综合征、遗传性非息肉性结肠癌综合征(hereditary nonpolyposis colon cancer syndrome)一类家族性肿瘤综合征的明确诊断,报道的单基因病总发生率不断上升,相信随着基因组学等研究的进一步深入,有关的发生率将进一步提高。

(三)多基因遗传病

多基因病(multifactorial disorders)起因于多个基因和多种环境因素的相互作用。多基因病通常存在家族性复发现象,一般认为约 50%先天性发育畸形是多基因遗传的。像高血压、风湿性关节炎、精神病以及老年性痴呆等多种常见的成人慢性疾病,都具有明显的多基因遗传倾向。儿童阅读困难(dyslexia)、言语能力不全(specific language impairment)和多动症(attention deficit-hyperactivity disorder)也与多基因遗传有关。但是,目前绝大多数多基因病的遗传物质改变和相关环境因素并未知晓,与外显不全的单基因病之间,肯定存在许多的相互交叉。随着基因与环境、基因与基因之间相互关系的逐渐阐明,单基因病与多基因病之间的界限可能会更为模糊。