

# 人 类 遗 传 学

## 问题与方法

---

# HUMAN GENETICS

## Problems and Approaches

第 三 版

主编 Vogel·Motulsky

主译 罗 会 元

副主译 黄尚志 张贵寅 沈福民 高翼之

译 者(以汉语拼音为序)

|     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 边建超 | 陈 峰 | 崔 静 | 高翼之 | 何 建 | 黄尚志 |
| 梁承宇 | 刘春芸 | 陆 猛 | 罗会元 | 毛立敏 | 孟 炜 |
| 莫建洪 | 倪鹏生 | 沈福民 | 施惠平 | 王云飞 | 曾 瑄 |
| 张贵寅 | 张世馥 | 赵红珊 | 周 丽 |     |     |

人 民 卫 生 出 版 社

## 图书在版编目 (CIP) 数据

人类遗传学/罗会元主译. - 3 版 - 北京: 人民卫生出版社,  
1999

书名原文: Human Genetics Springer

ISBN 7-117-03263-4

I. 人… II. 罗… III. 人类遗传学 IV. Q987

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (1999) 第 07182 号

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1979, 1982, 1986, 1997

版权所有。本书任何部分, 未经版权所有者书面许可, 不得以任何方式出版, 包括翻译、复印、使用图表、引用、广播、复制成缩微胶片或其他形式, 以及储存于数据库。依据德国版权法, 任何违反者将被起诉。

本书中使用的一般性描述名词、注册名、商标等, 即使没有特别注明, 也受相应法律的保护, 不可被自由地使用。

出版物的可信性: 本书出版者不能保证书中所包含的有关剂量和用法的信息。对每一个体而言, 使用者应该查阅相关的文献并对信息进行核查。

图字 01-97-0606

## 人 类 遗 传 学

问 题 与 方 法

第 三 版

主编 Vogel·Motulsky

主译 罗 会 元

人民卫生出版社出版发行

(100078 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼)

北 京 人 卫 印 刷 厂 印 刷

新 华 书 店 经 销

850×1168 16开本 52.5印张 6插页 1309千字

1999 年 11 月第 1 版 1999 年 11 月第 1 版第 1 次印刷

印数: 00 001—3 000

ISBN 7-117-03263-4/R·3264 定价: 112.00 元

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)



## 中文版前言

医学科学的发展使人们已能基本上控制传染病与营养性疾病。人们的视线已转向遗传病的防治。今天在我国，遗传性疾病也被提上了议事日程。不但如此，目前人们还认识到遗传因素不同程度地存在于所有的疾病中(外伤性疾病除外)，因此医学遗传学的重要性已远远超越传统上被认为是遗传病的范畴，它已渗入到几乎所有的医学分支。此外，由于我国人口众多，政府不得不采取“一对夫妻一个孩子”的政策，父母都希望有一个亲生的健康正常的孩子，这就使得医学遗传学分外重要。

正如本书作者之一，Vogel 教授在中文版序言中提到的，有关医学遗传学的绝大多数教科书，仅介绍最基础的方面，很少提到近年来发展起来的多种多样的概念与方法，以致想使用它们的科研与临床工作者常会感到不知所措。因此他与 Motulsky 教授才决定写这本“高级”的教科书。它不但介绍了人类遗传学(医学遗传学的同义词)的基本知识，还指出了正在研究的重大课题、研究中所采取的各种途径与方法，以及其包含的遗传学理论。这是极其难能可贵的。这种新型的“高级”教科书很受同仁的欢迎，以致该书已出到第三版。

目前国内很难得到英文版原著。我们现在把它译成中文，奉献给我国广大的遗传学工作者，特别是医学界的临床与科研工作者，希望对他们的工作会有所裨益。

由于翻译组人员的水平有限，中译版必然会有错误与遗漏，望读者批评指正。

在本书翻译与出版的过程中，得到许多同道们的无私帮助，特别是华西医科大学的刘协和教授，专门审阅了有关行为遗传学的章节，特此一并致谢。

译者

1998年12月6日



## 中文版序言

医学实践不是科学研究。然而为了帮助人们预防、诊断与治疗疾病，医生则又需要各种科学研究。医学经历了一个漫长的历史；几千年来，在人类社会，一些人发展了特殊的技能，以帮助患者。然而，在相当长的一段时间里，这些技能是基于一些不肯定的推理性概念、实践经验及对其理解。在许多情况下这是有根据的，并且是成功的。但也有时会出现偏差、使人产生误解，有时甚至是危险的误解。在越来越多的领域中，这种传统的概念、方法和技能正在逐步被有科学根据的方法所取代。但这并不意味着经验丰富的医生其技能迟早会被科学方法所取代、医生被计算机所替代。正相反，医生总是需要通过他的经验，以及作为一个有感情、善于与人沟通者所具有的品质，才能正确应用科学的新进展，从而帮助他的患者。但是，为完成他的任务，他也需要科学研究为他提供合适的工具。在历史的进程中，特别是在过去的 200 年中，医学所依据的科学知识范围发生了惊人的扩展。但在某阶段，常常是某一学科成为医学的主导科学。大约 100 ~ 150 年前，微生物学就起到了这种作用：它告诉我们，很多疾病的起因是感染。在这一时期，它导致了治疗上史无前例的成功，并使人类的预期寿命延长了许多年。这一进展的决定因素是，微生物学使医生认识疾病的起因，而不仅仅是它的症状。一旦知道了病因，人们就可以试图消除它，至少可以试图消除其直接的后果。这也是为什么人类遗传学现已成为当今医学主导科学的原因。它使人们认识到越来越多疾病的直接病因，以及它们的发病机制；最初，只是一些相对简单的疾病以及有主要病因的疾病，但逐渐地涉及更为复杂的疾病。关于疾病主要病因的这种知识有助于我们找到更好的治疗方法，从长远看，更重要的是有助于预防。但是这里出现了一个大问题：随着科学的发展，它的概念与方法变得越来越多样化，越来越复杂。因此，在诊断，更为重要的是在科研的日常工作中，意欲使用这些概念的科学家或医生面临陷入混乱的危险。遗憾的是，有关这一领域的大多数书本不是仅限于最基础的，就是只讨论专门化的，有时甚至是非常专门化的课题。这就是为什么在 20 年前，Arno Motulsky 与我决定要写一本“高级”教科书。在这本书中我们打算用适当的和现代化的方法，描述解决形形色色的遗传学问题的途径，它们常常是截然不同的，主要目的是使隐含

在所有这些途径中的遗传学理论变得尽可能一目了然。这并非是一件易事。这样一本书也不容易读。但它却受到了科学界的欢迎。1979 年出的第一版，到了 1982 年就不得不重印。继之，1986 年与 1996 年出了两次新版。它被译成多种文字，意大利文、俄文和日文。现在，我感到非常高兴而且骄傲的是，这本书又被译成中文。中文代表着人类最古老文明的文字，目前有 12 亿左右的人使用它。遗憾的是，我不懂中文，但我确信，我的好友罗会元教授与黄尚志教授参与的翻译小组作出了杰出的工作。他们的中译本将有助于推进中国的人类遗传学，使保健工作中出现的和由不同群体遗传背景所造成的许多不同问题，在处理上变得容易些，并且将为中国人民解决他们的健康问题提供帮助。

**F. Vogel**

1998 年秋

## 第三版前言

1979 年与 1986 年出版的本书第一与第二版，深受科学界认可。本书已被译成意大利文、日文与俄文，提示在世界很多地方，本书被认为是有用的。在此期间，人类遗传学取得了引人注目的发展。“分子革命”吸引了成千的科学家，包括许多分子生物学家，进入本学科领域。已有 3700 个左右的人类基因被定位到特定的染色体位点。其中很多已被克隆，其致病不同突变也已得到鉴定。在 Huntington 病与引起智力低下的脆 X 综合征等疾病中发现了新的突变机制，如三核苷酸重复序列的扩增。目前常能在定位克隆致病基因后，研究从基因到表型的途径，澄清基因的作用，而不是像在获得“新遗传学”的手段前那样，通常是从相反的方向进行。在越来越多的遗传病中，致病机制已被阐明，从而在其预防与治疗方面，都取得了实际的效果。因此，本书的大部分几乎全部都须重写。

这些发展正使遗传学成为基础医学的带头学科。它已被公认为一门医学专业。所有这些变化并不意味着人类遗传学的整个框架必须重建。在最近 20 年中，我们见到的并不是 T. Kuhn 所说的“典范的冲突”。相反，现在的遗传学理论已证明是如此的灵活，它可以整合所有的新结果，包括非孟德尔遗传的新机制(如基因组印记)，而不遇到严重困难。因此我们能够结合新的与老的概念与结果，提供现代人类遗传学的一个综合形象。

40 多年来，我们目睹并积极参与了这些令人兴奋的科学进展。这个经历是一种不同寻常的智力上的机遇，使我们能在我们年轻同事们认为可能是一个全新起点的地方，强调连续性。我们试图涉足人类遗传学的整个领域，可能会被认为是大胆的，甚或是愚蠢的。然而我们承担了这个艰巨的任务，给我们这个领域一个清晰的、有内在联系的阐述。

在讨论本书的内容时，许多同事提供了帮助并提出了有益的建议，我们对他们表示感谢，特别是：W. Buselmaier, M. & T. Cremer, C. Epstein, Ch. Fischer, U. Franke, S. Gartler, H. Hager, A. Jauch, J. Kruger, P. Propping, G. Rappold, B. Royer-Pokora, T. M. Schroeder-Kurth, O. Steinlein, P. Vogt。华盛顿大学的 Peter Newell 博士详细地阅读了本书的第二版，并提出许多建议，帮助我们澄清了很多概念与论点，我们特别感

谢他。经过与出版者(主要是 R. Lange)讨论后,我们还改变了本书的设计与组织的某些方面。将材料分成更多章,并在每一章后引用有关文献(而不是集中在书的末尾)。这应能便于阅读。Edda Schalt & Christine Schreiber 绘制了新的插图。T. Barton 在编辑上很出色。F. Vogel 感谢 Stanford 大学的行为科学进修中心在1993~1994 学年中,第二次邀请他前往。他在该中心的逗留得到大众汽车基金会的资助。我们感谢柏林的进修学院院长,使我们能有一段时间在一起计划并写作这本书。

我们再一次感谢 Springer-Verlag (特别是 D. Gotze, B. Lewerich & R. Lange)出版这本书。

Heidelberg, Seattle, 1996 年春

**Friedrich Vogel**  
**Arno G. Motulsky**



## 第一版前言

人类遗传学为了解人类生物学提供了一个理论框架。它是迅速发展的一门科学。19 世纪 50 年代，对于遗传的生化基础的新见解与人类细胞遗传学的进展增强了人们对这个领域的兴趣。研究人员或临床人员中，自认为专业或兼职的人类遗传学家与医学遗传学家数目显著增加。详细而又有根据的知识以指数级的速度猛增。很多科学家与医生都遇到遗传问题。他们在研究与诊断中运用人类遗传学的概念与方法。生物学、化学、医学与统计学的许多不同领域中发展起来的方法，被用于解决遗传学问题。越来越多的、采用先进技术、从而完美解决的明确课题帮助改进了遗传理论的广阔框架。这些新的概念性见识又导致新问题的解决。只需提一个例子，运用蛋白质化学与 DNA 技术，已阐明了血红蛋白基因的结构。参与这些发展是一种令人兴奋的经历。

此外，遗传学的科学进展对人类健康有实际的涵义。对越来越多人类疾病的遗传因素的进一步理解，有助于改进诊断，找到新的治疗途径，特别是预防遗传性疾病。迄今，人类遗传学对行为科学与社会科学很少有什么影响。参与形成个性结构，认知能力，可能还有人的社会行为的遗传差别与影响健康与疾病的遗传变异可能同样重要。然而，这方面的资料不很肯定而且更有争论。这些问题在本书中将详细讨论。最近几十年来，人类遗传学的飞速发展已经吸引，而且还在吸引其他领域越来越多的学者与科学家。各种初级教科书，本领域各分支的更高级专著与杂志中的原始文献，通常是人类遗传学入门的源泉。然而，似乎缺乏一本相当透彻而且全新的有关人类遗传学整个领域的基本概念及其实际应用的书本。缺乏本领域的广阔背景基础常常导致对该领域研究范围的误解、研究目标不明确、选择的方法不正确、及理论讨论的不平衡。人类遗传学有一个强有力的理论基础，但应当把这个含蓄的概念性基础明确说明。这就是本书的目标。对两个单独的作者，这肯定是一个艰巨的、可能是太大胆的任务。然而我们俩人在这个领域已积极工作了 25 年多。我们研究了不同的课题，使用了一系列的方法。从我们事业的早期迄今，我们偶尔会面，追踪了各自的写作。我们早年虽有相当不同的医学与科学背景，但我们在观点与判断上的相似常使我们感到惊奇。此外，我们对文献的知识是部分重叠、部分互补的。由于我们处于不同的大陆，AGM 对



美国的成果与概念更熟悉，而 FV 对欧洲大陆的文献更明了。而且我们俩人都有人类遗传学杂志编辑的广泛经验。其中一人(FV)曾在德国出版了一本相当全面的教科书 (*Lehrbuch der allgemeinen Humangenetik*, Springer, 1961)。其中一部分对这本新书仍然有用。我们最后决定冒险写一本“高等”教材。这将不免暴露我们知识的匮乏、理解的欠缺、以及判断的偏差。

一本致力于揭示人类遗传学概念性框架的教材，不应是教条的而应是评论性的。此外，我们不应把自己限于已是肯定的事实与已确认的论点。应该描述围绕一个快速成长的学科的猜测与假设。如此做时，我们将面对被进一步事实所推翻的风险。

一些同事们帮助我们阅读了草稿中他们熟悉的部分，并提出了有益的建议。他们是：W. Buselmaier, U. Ehling, G. Flatz, W. Fuhrmann, S. Gartler, Eloise Giblett, P. Propping, Laureen Resnick & Traute M. Schroeder。他们不对可能出现的错误负责。在统计学的部分，J. Kruger 极有助益。我们的秘书，Adelheid Fengler 夫人、Gabriele Bauer 夫人、Sylvia Waggoner 夫人和 Helena Smith 夫人，给予了宝贵的帮助。Edda Schalt 和 Marianne Lebkuchner 为该书提供了插图。Miriam Gallaher 与 Susan Peters 的编辑工作极为内行。对本书的成功出版，作者尤为感谢 Springer 出版社的 Heinz Gotze 与 Konrad F. Springer。若不是斯坦福大学行为科学进修中心在 1976~1977 学年邀请我们俩位作者前往逗留，本书是不可能完成的。AGM 的资助是 Kaiser 家庭基金提供的；FV 的资助是 Spencer 基金给予的。

本书封面展示神话中的第一对男女，亚当和夏娃，是 1504 年 Albrecht Durer 的想象。他们表现出的肉体美，并通过一位伟大画家的天才与技巧显得更为高贵。该画应提醒我们个人的尊严与独特性。人类遗传学能帮助我们更好地理解人性，使人类的生活更快乐。Alexander Pope 说过：“人类的正确研究包括人的各方面。”本学科是他所说的主要例子。

1979 年春

Friedrich Vogel, Heidelberg  
Arno Motulsky, Seattle



# 内容提要

|                            |     |
|----------------------------|-----|
| 1 人类遗传学的历史 .....           | 11  |
| 2 人类基因组：染色体 .....          | 25  |
| 3 人类基因组：基因和 DNA .....      | 83  |
| 4 人类经典遗传学：遗传方式 .....       | 129 |
| 5 人类经典遗传学：连锁分析和基因簇 .....   | 163 |
| 6 人类经典遗传学：多因子遗传和常见病 .....  | 195 |
| 7 基因作用：遗传性疾病 .....         | 257 |
| 8 基因作用：发育遗传学 .....         | 361 |
| 9 突变：生殖细胞自发突变 .....        | 385 |
| 10 突变：体细胞突变，癌症和衰老 .....    | 431 |
| 11 突变：电离辐射和化学物质的诱导 .....   | 457 |
| 12 群体遗传学：描述与动力学 .....      | 495 |
| 13 群体遗传学：近亲婚配与遗传漂变 .....   | 549 |
| 14 人类进化 .....              | 583 |
| 15 行为遗传学：研究策略与范例 .....     | 623 |
| 16 行为遗传学：情感性疾病和精神分裂症 ..... | 693 |
| 17 行为遗传学：群体间差异 .....       | 705 |
| 18 遗传咨询及产前诊断，人类基因组计划 ..... | 711 |
| 19 遗传操纵与人类的生物学未来 .....     | 733 |

# 目 录

|                                    |           |
|------------------------------------|-----------|
| 绪论 .....                           | 1         |
| <b>1 人类遗传学的历史 .....</b>            | <b>11</b> |
| 1.1 希腊时期 .....                     | 11        |
| 1.2 孟德尔与 Galton 以前的科学家 .....       | 12        |
| 1.3 Galton 的工作 .....               | 13        |
| 1.4 孟德尔的工作 .....                   | 14        |
| 1.5 在人类中的应用: Garrod 的遗传性代谢疾病 ..... | 15        |
| 1.6 可见的遗传信息传递者: 早期的染色体研究 .....     | 16        |
| 1.7 人类遗传学早期的成就 .....               | 17        |
| 1.7.1 ABO 血型与 Rh 血型 .....          | 17        |
| 1.7.2 Hardy-Weinberg 定律 .....      | 17        |
| 1.7.3 1910 年至 1930 年间的发展 .....     | 17        |
| 1.8 人类遗传学, 优生运动与政治 .....           | 17        |
| 1.8.1 英国与美国 .....                  | 17        |
| 1.8.2 德国 .....                     | 18        |
| 1.8.3 前苏联 .....                    | 19        |
| 1.8.4 人类行为遗传学 .....                | 19        |
| 1.9 医学遗传学的发展(1950 年至今) .....       | 19        |
| 1.9.1 遗传流行病学 .....                 | 19        |
| 1.9.2 生化方法 .....                   | 19        |
| 1.9.3 遗传个体性与生化个体性 .....            | 20        |
| 1.9.4 细胞遗传学, 体细胞遗传学, 产前诊断 .....    | 20        |
| 1.9.5 医学遗传学中 DNA 技术的应用 .....       | 20        |
| 1.9.6 未解决的问题 .....                 | 21        |
| 结论 .....                           | 21        |
| 参考文献 .....                         | 21        |
| <b>2 人类基因组: 染色体 .....</b>          | <b>25</b> |
| 2.1 人类细胞遗传学: 迟到的成功 .....           | 25        |

|         |                                                                                                                                                                                |    |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.1.1   | 人类细胞遗传学的历史与发展 .....                                                                                                                                                            | 25 |
|         | 人类有丝分裂染色体最初的观察 ·纠正旧的错误, 开创新纪元 ·解开长久之谜: 先天愚型(Down 综合征)是由于 21 三体性 ·性染色体三体性和单体性的最初报道 ·人类细胞遗传学的诞生 1956~1959: 一次科学革命 ·早期人类细胞遗传学的典范小组 ·人类细胞遗传学发展中的阶段 ·临床细胞遗传学: 人类遗传学最普及的专业           |    |
| 2.1.2   | 有丝分裂和减数分裂中正常人的核型 .....                                                                                                                                                         | 29 |
| 2.1.2.1 | 有丝分裂 .....                                                                                                                                                                     | 29 |
|         | 细胞周期 ·有丝分裂                                                                                                                                                                     |    |
| 2.1.2.2 | 有丝分裂的中期染色体的制备和染色 .....                                                                                                                                                         | 30 |
|         | 制备 ·染色 ·染色体分带技术 ·现有方法 ·分带技术显示的差别 ·核仁形成区的银染技术 ·人精子细胞染色体                                                                                                                         |    |
| 2.1.2.3 | 人类有丝分裂中期染色体的正常核型 .....                                                                                                                                                         | 31 |
|         | 分带技术 ·每条人类染色体的特征 ·染色体的异态性 ·高分辨分带技术 ·人类染色体的电镜图像                                                                                                                                 |    |
| 2.1.2.4 | 减数分裂 .....                                                                                                                                                                     | 37 |
|         | 减数分裂的生物功能 ·减数分裂 I ·减数分裂 II ·人类男性减数分裂 ·人类女性减数分裂 ·减数分裂的性别差异                                                                                                                      |    |
| 2.2     | 人类染色体病理学 .....                                                                                                                                                                 | 44 |
| 2.2.1   | 常染色体数目异常引起的综合征 .....                                                                                                                                                           | 44 |
|         | 产生染色体数目异常的机制(染色体数目畸变) ·Down 综合征 ·Down 综合征的标准核型 ·其他常染色体三体性 ·三倍体性 ·嵌合体                                                                                                           |    |
| 2.2.2   | 常染色体结构异常引起的综合征 .....                                                                                                                                                           | 52 |
| 2.2.2.1 | 核型与临床综合征 .....                                                                                                                                                                 | 52 |
|         | Down 综合征的最初观察 ·易位型 Down 综合征的频率 ·裂隙和断裂 ·染色体内的重排(内交换) ·染色体之间的重排(相互交换) ·人类核型的描述 ·染色体带的命名 ·缺失综合征 ·内交换: 臂内及臂间倒位 ·重组所致的非整倍性 ·环形染色体 ·断片 ·等臂染色体 ·交换: 着丝粒融合(罗伯逊易位) ·交换: 相互易位 ·常染色体畸变的表型 |    |
| 2.2.2.2 | 易位的分离和产前诊断的选择: 方法学问题 .....                                                                                                                                                     | 64 |
|         | 减数分裂 I 中易位的分离 ·不平衡合子的预期命运 ·平衡易位携带者中的表型偏差 ·过早的姐妹染色单体分离(异染色质排斥)                                                                                                                  |    |
| 2.2.2.3 | 小片段缺失, 结构重排, 单基因疾病: 相邻基因综合征 ...                                                                                                                                                | 67 |
| 2.2.3   | 性染色体 .....                                                                                                                                                                     | 69 |
| 2.2.3.1 | 最初的观察 .....                                                                                                                                                                    | 69 |

|         |                                                                                                 |    |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|         | 果蝇中性染色体的不分离和性决定 ·小鼠的 XO 型 ·在人类中最早发现的 X 染色体非整倍体: XXY, XO, XXX                                    |    |
| 2.2.3.2 | 人类 X 染色体非整倍体: 现有的知识 ·X 染色体和常染色体非整倍体之间的不同 ·X 染色体非整倍体的临床分类: 嵌合体 ·雌雄间性                             | 71 |
| 2.2.3.3 | 哺乳动物 X 染色质剂量补偿 ·X 染色质的性质 ·X 染色体失活作为基因剂量补偿机制: Lyon 假说 ·人类 X 失活的其他例子 ·第二条 X 未失活的细胞 ·X 失活与异常 X 染色体 | 72 |
| 2.2.4   | 染色体异常和自发流产 ·人类出生前的合子丢失机率 ·染色体异常的发病率 ·流产胎儿染色体畸变的类型 ·流产胎儿的表型 ·某些结论                                | 76 |
|         | 参考文献                                                                                            | 79 |
| 3       | 人类基因组: 基因和 DNA                                                                                  | 83 |
| 3.1     | 人类基因组中遗传物质的组织                                                                                   | 83 |
| 3.1.1   | 染色质结构                                                                                           | 83 |
| 3.1.1.1 | 单拷贝 DNA 与重复 DNA ·人基因组中的 DNA 是否太多 ·重复 DNA ·单拷贝 DNA 和重复 DNA 是如何分布的 ·具有特殊功能的重复序列 ·卫星 DNA ·端粒的结构    | 83 |
| 3.1.1.2 | 异染色质 ·定义与性质 ·异态性: 功能与卫星 DNA 的关系                                                                 | 85 |
| 3.1.1.3 | 染色质的核小体结构 ·染色质的化学组成 ·核小体                                                                        | 86 |
| 3.1.1.4 | 染色体结构中染色质纤丝的集成 ·间期 ·有丝分裂和减数分裂中的染色体                                                              | 87 |
| 3.1.1.5 | 染色体结构的集成模型                                                                                      | 87 |
| 3.1.2   | 遗传密码                                                                                            | 88 |
| 3.1.3   | 人类基因的精细结构                                                                                       | 88 |
| 3.1.3.1 | 人类基因的分析                                                                                         | 89 |
| 3.1.3.2 | 限制性内切酶 ·原始的观察 ·DNA 重组技术的原理 ·基因的鉴定和分析: Southern 印迹 ·探针与基因文库                                      | 89 |
| 3.1.3.3 | 核酸杂交 ·原理 ·“基因步移” ·放射性探针原位杂交 ·荧光原位杂交 ·比较基因组杂交                                                    | 92 |
| 3.1.3.4 | DNA 测序 ·核苷酸序列和遗传密码                                                                              | 97 |

|          |                                       |     |
|----------|---------------------------------------|-----|
| 3.1.3.5  | 聚合酶链反应(PCR): 一个使分子生物学产生革命性变化的方法 ..... | 100 |
| 3.1.3.6  | $\beta$ 珠蛋白基因的分析 .....                | 102 |
|          | $\beta$ 珠蛋白基因的典范作用                    |     |
| 3.1.3.7  | 凝血因子Ⅷ(抗血友病因子)基因的结构 .....              | 102 |
|          | 抗血友病因子(Ⅷ因子) · 阐明Ⅷ因子基因的研究策略            |     |
|          | · 这些研究的意义 · 科学社会学的一个练习                |     |
| 3.1.3.8  | Huntington 病(HD)基因 .....              | 106 |
|          | 分析 · 患病率与突变率 · 实际问题 · 社会学观察           |     |
|          | · 三个分析的比较                             |     |
| 3.1.3.9  | 定位克隆 .....                            | 109 |
|          | 慢性肉芽肿病 · 定位克隆的经典例子: 囊性纤维化(CF)基因       |     |
| 3.1.3.10 | 基因家族 .....                            | 113 |
|          | 基因家族举例 · 肌球蛋白和肌动蛋白基因 · 遗传分析           |     |
|          | 的一个新原理                                |     |
| 3.1.3.11 | 编码基因以外的遗传变异性 .....                    | 114 |
| 3.2      | 动态基因组 .....                           | 114 |
|          | 可移动成分和转座子 · 细菌中的可移动因子 · 真核细胞中的转座因子    |     |
|          | · 可移动因子在进化中的意义 · 人类基因组中的可移动因子         |     |
|          | · 基因转变 · 基因组是否变动?                     |     |
|          | 遗传信息及其传递的稳定程度如何                       |     |
| 3.3      | 了解染色质功能其他方面的尝试 .....                  | 119 |
| 3.4      | 线粒体基因组 .....                          | 119 |
|          | 线粒体的结构和功能 · 线粒体基因组 · DNA 多态性与         |     |
|          | 线粒体突变所致遗传病的问题                         |     |
| 3.5      | 新遗传学和新的基因概念 .....                     | 122 |
|          | 错综复杂的问题 · 基因是什么 · 基因与经典遗传学的新成果        |     |
|          | 结论 .....                              | 123 |
|          | 参考文献 .....                            | 124 |
| 4        | 人类经典遗传学: 遗传方式 .....                   | 129 |
| 4.1      | 孟德尔的遗传方式及其在人类中的应用 .....               | 129 |
| 4.1.1    | 共显性遗传 .....                           | 130 |
| 4.1.2    | 常染色体显性(AD)遗传方式 .....                  | 130 |
|          | 迟发病, 不完全外显及表现的变异性 · 纯合性对异常显性基因表现的效应   |     |
| 4.1.3    | 常染色体隐性(AR)遗传方式 .....                  | 134 |
|          | 在 AR 遗传中的假显性 · 复合杂合子                  |     |
| 4.1.4    | X 连锁遗传方式 .....                        | 136 |

|       |                                                                      |  |
|-------|----------------------------------------------------------------------|--|
|       | X 连锁隐性遗传方式 ·X连锁显性遗传方式 ·X连锁显性遗传伴男性半合子中致死 ·Y染色体上的基因                    |  |
| 4.1.5 | “致死”因子 ..... 140                                                     |  |
|       | 动物模型 ·人类的致死基因                                                        |  |
| 4.1.6 | 修饰基因 ..... 140                                                       |  |
|       | ABO 血型系统的修饰基因 ·限性修饰基因 ·另一等位基因的修饰作用 ·相关基因变异的修饰作用 ·同一基因中的 DNA 多态性的修饰作用 |  |
| 4.1.7 | 基因组印记及早现 ..... 142                                                   |  |
| 4.1.8 | 至今已知的简单遗传方式的疾病总数 ..... 144                                           |  |
|       | 在人类与动物中显性及隐性疾病的相对频率有无区别                                              |  |
| 4.1.9 | 线粒体基因突变所致的疾病 ..... 145                                               |  |
|       | Leber 视神经萎缩 ·缺失 ·老年性疾病                                               |  |
| 4.2   | Hardy-Weinberg 定律及其应用 ..... 147                                      |  |
| 4.2.1 | 理论基础 ..... 147                                                       |  |
|       | Hardy-Weinberg 定律的推导                                                 |  |
| 4.2.2 | Hardy-Weinberg 的预期确立了 ABO 血型等位基因的遗传基础 ..... 150                      |  |
|       | 复等位基因 ·ABO血型的遗传 ·Hardy-Weinberg 平衡的意义                                |  |
| 4.2.3 | 基因频率 ..... 152                                                       |  |
|       | 一对基因：只两种已知表型                                                         |  |
| 4.3   | 经典遗传学的统计学方法：分离比的分析 ..... 152                                         |  |
| 4.3.1 | 分离比有如概率 ..... 152                                                    |  |
| 4.3.2 | 人类遗传学中的简单概率问题 ..... 154                                              |  |
|       | 遗传咨询中独立的取样和预测 ·鉴别不同的遗传方式                                             |  |
| 4.3.3 | 没有确认偏差的分离比的检验：共显性遗传 ..... 155                                        |  |
|       | 显性                                                                   |  |
| 4.3.4 | 分离比的检验：罕见性状 ..... 155                                                |  |
|       | 主要的偏差 ·校正偏差的方法                                                       |  |
| 4.3.5 | 遗传实体的鉴别：遗传异质性 ..... 157                                              |  |
|       | 以肌营养不良的遗传分析为例 ·多变量统计学                                                |  |
| 4.3.6 | 不是简单遗传方式的疾病 ..... 158                                                |  |
|       | 经验风险值 ·选择和检查先证者以及他们的家系 ·统计学评价，年龄校正 ·由遗传率估计值得出的理论风险值                  |  |
|       | 结论 ..... 160                                                         |  |
|       | 参考文献 ..... 160                                                       |  |
| 5     | 人类经典遗传学：连锁分析和基因簇 ..... 163                                           |  |
| 5.1   | 连锁：基因在染色体上的定位 ..... 163                                              |  |
| 5.1.1 | 实验遗传学的经典方法：繁殖实验和巨型染色体 ..... 163                                      |  |
|       | 连锁和相关                                                                |  |

|         |                                                                                                                                                                                                                     |     |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 5.1.2   | 人类的连锁分析 .....                                                                                                                                                                                                       | 164 |
|         | 系谱的直接观察 · 统计学分析 · lod 值的应用 · 重组<br>率和图距 · 同胞对分析法 · 常染色体连锁的结果、性<br>别差异与亲代年龄 · 染色体形态学的资料                                                                                                                              |     |
| 5.1.3   | 人类连锁分析: 细胞杂交与 DNA 技术 .....                                                                                                                                                                                          | 171 |
|         | 细胞融合的最初观察 · 人-鼠杂交细胞中染色体丢失的首<br>次发现及第一个基因座的定位 · 基因定位信息的其他来<br>源 · DNA 多态性和基因定位 · 应使用的基因符号 · 常<br>染色体上基因定位的现状 · X 连锁基因间的连锁关系<br>· X 和 Y 染色体同源部分的遗传图和物理图 · Y 染色体<br>· 遗传上难以确定的数量性状的连锁分析 · DNA 变异体<br>与连锁 · 连锁研究结果的实际应用 |     |
| 5.2     | 彼此接近并且功能相关的基因座 .....                                                                                                                                                                                                | 176 |
| 5.2.1   | 实验遗传学观察到的一些现象 .....                                                                                                                                                                                                 | 176 |
|         | 紧密连锁的基因座可能表现有顺、反效应 · 用分子生物<br>学术语解释 · 一些基因可能是紧密连锁的                                                                                                                                                                  |     |
| 5.2.2   | 人类连锁图的一些观察 .....                                                                                                                                                                                                    | 177 |
|         | 已观察到的基因簇类型 · 迄今未观察到的基因簇                                                                                                                                                                                             |     |
| 5.2.3   | 为什么存在基因簇 .....                                                                                                                                                                                                      | 178 |
|         | 基因簇是进化史的痕迹 · 基因重复和成簇可能改进功能                                                                                                                                                                                          |     |
| 5.2.4   | 血型: Rh 复合体, 连锁不平衡 .....                                                                                                                                                                                             | 178 |
|         | 历史回顾 · Fisher 的两个紧密连锁基因座的假说 · 顺序<br>的证实和暂时的解释 · 分子基础 · 连锁不平衡                                                                                                                                                        |     |
| 5.2.5   | 主要组织相容性复合体 .....                                                                                                                                                                                                    | 180 |
|         | 历史 · 社会现象: “典范组”的形成 · 人类 6 号染色体<br>上 MHC 的主要组分 · 补体组分 · HLA 在移植中的意义<br>· 连锁不平衡 · 系统的正常功能                                                                                                                            |     |
| 5.2.6   | 人类 X 染色体上有功能相关的基因吗 .....                                                                                                                                                                                            | 187 |
| 5.2.7   | 不等互换 .....                                                                                                                                                                                                          | 188 |
|         | 不等互换的发现 · 人类遗传学中的不等互换 · 第一次<br>事件 · 不等互换的后果 · 染色体内的不等互换                                                                                                                                                             |     |
|         | 结论 .....                                                                                                                                                                                                            | 191 |
|         | 参考文献 .....                                                                                                                                                                                                          | 191 |
| 6       | 人类经典遗传学: 多因子遗传和常见病 .....                                                                                                                                                                                            | 195 |
| 6.1     | 遗传分析的层次 .....                                                                                                                                                                                                       | 195 |
| 6.1.1   | 基因-DNA 水平的发现 .....                                                                                                                                                                                                  | 195 |
| 6.1.1.1 | 在基因产物-生化水平上的分析 .....                                                                                                                                                                                                | 195 |
| 6.1.1.2 | 质量表型水平上的分析: 简单遗传方式 .....                                                                                                                                                                                            | 196 |
|         | 质量上与正常不同的罕见疾病 · 常见变异体; 双峰分布                                                                                                                                                                                         |     |



|         |                                                              |     |
|---------|--------------------------------------------------------------|-----|
| 6.1.1.3 | 在数量性表型-生物统计学水平上的遗传分析                                         | 200 |
|         | 累加模型                                                         |     |
| 6.1.1.4 | 遗传率概念                                                        | 205 |
| 6.1.1.5 | 一个例子: 身高                                                     | 207 |
| 6.1.1.6 | 数量遗传学和 Mendel 与 Galton 典范                                    | 208 |
|         | Mendel 和 Galton 典范: 解释能力                                     |     |
| 6.1.2   | 与阈值效应相结合的多因子遗传                                               | 210 |
| 6.1.2.1 | 模型的描述                                                        | 210 |
|         | 动物实验                                                         |     |
| 6.1.2.2 | 简单的理论模型                                                      | 212 |
| 6.1.2.3 | 该模型应当如何用于资料分析                                                | 212 |
|         | 多因子遗传的定性(或半定量)判断标准 · 定量的判断标准 · 遗传模型的比较                       |     |
| 6.1.2.4 | 如果统计学分析不能给以清楚的回答, 我们应该如何决定                                   | 215 |
| 6.1.2.5 | 小鼠辐射诱导的显性骨骼突变: 在人类中不会被发现的主基因突变                               | 216 |
| 6.1.2.6 | 用额外的表型判断标准分离出简单二等位基因遗传方式的特定遗传类型                              | 216 |
| 6.1.2.7 | 当不能分离出简单遗传方式的特异类型时, 如何进一步分析一个明显的多因子疾病                        | 217 |
|         | 一种复杂的功能缺陷是由一些小的变异联合产生的 · 多因子系统包含可导致一群相关疾病的总的倾向; 影响临床表现谱的特异倾向 |     |
| 6.2     | 遗传多态性与疾病                                                     | 218 |
| 6.2.1   | 新的研究策略                                                       | 218 |
| 6.2.2   | 血型与疾病的相关                                                     | 219 |
| 6.2.2.1 | ABO 血型                                                       | 219 |
|         | 错误的假说导致一项重大的发现 · 统计学的标准方法 · 调查的浪潮及其结果 · 可能的偏差 · 未能发现一种机制     |     |
| 6.2.2.2 | Kell 系统                                                      | 222 |
|         | Kell 系统突变, 棘红细胞增多症, 及慢性肉芽肿病                                  |     |
| 6.2.3   | HLA 系统与疾病                                                    | 223 |
|         | HLA-疾病相关的可能机制 · 连锁和相关                                        |     |
| 6.2.4   | $\alpha_1$ 抗胰蛋白酶多态性和疾病                                       | 226 |
|         | $\alpha_1$ 抗胰蛋白酶多态性 · 与慢性阻塞性肺病的相关 · 新研究策略的重要意义 · 其他多态性与疾病的相关 |     |
| 6.3     | “天赋-抚养”概念: 双生子法                                              | 228 |
| 6.3.1   | 历史评述                                                         | 228 |
| 6.3.2   | 基本概念                                                         | 229 |
| 6.3.3   | 双生的生物学                                                       | 229 |