

生命
科学
专
论

医学遗传学

孙树汉 主编

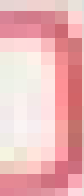


科学出版社
www.sciencep.com

医学遗传学

第2版

人民卫生出版社
People's Health Press



89

生命科学专论

医学遗传学

孙树汉 主编

1217
5942

科学出版社

北京

内 容 简 介

本书提炼了当前医学遗传学教学内容的精华,同时引入了医学遗传学理论和相关研究的最新进展。书中染色体病、单基因病、多基因遗传、线粒体遗传及免疫遗传等章节在保留基本原理要点的同时,力求做到深入浅出,从新的角度启发读者认识医学遗传学的基本问题;表观遗传学、疾病相关基因克隆策略及连锁、关联分析等章节注重对前沿领域的介绍;而遗传学理论在医学上的应用是本书意图强化的内容要点,这在临床遗传学和各种遗传病的介绍中都有体现。

本书主要用作医学院校各专业本科生教材,也可供生命科学研究人员或临床医生参考。

图书在版编目(CIP)数据

医学遗传学/孙树汉主编. —北京:科学出版社, 2009

(生命科学专论)

ISBN 978-7-03-025768-0

I. 医… II. 孙… III. 医学遗传学 IV. R394

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2009) 第 182574 号

责任编辑:夏 梁 刘 晶/责任校对:刘亚琦

责任印制:钱玉芬/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>

源海印刷有限责任公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2009 年 10 月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2009 年 10 月第一次印刷 印张:21 1/2

印数:1—3 000 字数:510 000

定价:60.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈环伟〉)

《医学遗传学》编写人员名单

主 编 孙树汉

副主编 郭瀛军 白 云 韩 骅 徐瑞成

编 者 (以姓氏笔画为序)

王凯慧	中国人民解放军第二军医大学
王艳艳	中国人民解放军第三军医大学
白 云	中国人民解放军第三军医大学
冯 蕾	中国人民解放军第四军医大学
孙树汉	中国人民解放军第二军医大学
张 萍	中国人民解放军第四军医大学
张 毅	中国人民解放军第二军医大学
张文成	中国人民武装警察部队医学院
陆一鸣	中国人民解放军第二军医大学
陈小义	中国人民武装警察部队医学院
陈蕊雯	中国人民解放军第二军医大学
费明钰	中国人民解放军第二军医大学
徐瑞成	中国人民武装警察部队医学院
郭瀛军	中国人民解放军第二军医大学
韩 骅	中国人民解放军第四军医大学
雷小英	中国人民解放军第四军医大学
颜 真	中国人民解放军第四军医大学

前 言

从简单的 A、T、G、C 组合到复杂的人类疾病，这其中隐含的奥妙是人类目前不断孜孜以求的真理。有幸的是，我们生活在一个遗传病致病基因被大量发现的年代，对疾病遗传基础的深入了解将对疾病诊断、预防和治疗推动起关键作用，这也是未来医学的焦点。而人类基因组计划的巨大成就以及随后的“功能基因组学”、“表观基因组学”和“蛋白质组学”等一系列后基因组计划的启动，提升了人们解密自身的能力和战胜病魔的信心。层出不穷的新概念、新内容和新技术把生命科学研究带入了日新月异的快速发展阶段，同时也对医学遗传学的教学提出了快速更新补充的高要求。

什么是医学遗传学呢？这是一门研究人类疾病或病理性状遗传规律和物质基础的学科。它回答某一疾病是否遗传、怎样遗传、物质基础（病因）和发病机制，以及如何防治等一系列问题。近些年来，医学遗传学之所以取得了空前的发展，并成为现代医学的核心学科之一，是因为它不仅指出了人类变异与遗传的基础，帮助医生从遗传学的观点重新认识各种疾病，同时还通过染色体检查、基因诊断、基因治疗等手段为疾病的有效干预提供了新的途径。

医学遗传学也是一门交叉学科，它是遗传学方法和知识在医学中的应用。但由于在一切生物中人类的表型，尤其是病理表型是研究最为详尽的（例如，血压、血糖的波动，轻微的头疼，智力低下，这些都可在人类中加以确认），对人类表型的遗传基础研究又将反过来大大地丰富遗传学本身，并使医学遗传学成为遗传学中发展最快、成就最为突出的领域。

对本书的学习应注重把握以下几点：①掌握好医学遗传学涉及的基本概念、基本知识、基本理论和主要研究方法；②注重将遗传学的基本知识、基本理论和新进展与临床医学结合，特别是与疾病的诊断和预防相结合；③要善于举一反三，以典型疾病为基础，将从中学到的原理类推到其他基因及其导致的疾病中，达到触类旁通的效果。

本书由我国军队医学院校多位遗传学家和长期从事一线教学、科研任务的教师编写。由于时间和水平有限，本书难免有疏漏和不足之处，恳请同道们不吝赐教，并期望读者提出宝贵意见，以利再版时修正。

编 者
于第二军医大学
2009 年 4 月

目 录

前言

第一章 概论	1
第一节 遗传病的概念	1
第二节 遗传因素和环境因素在发病中的作用	1
第三节 遗传病的分类	2
第四节 医学遗传学简史	3
第五节 人类基因组研究	4
一、基因组多样性的研究	5
二、基因组的表达及其调控	6
三、蛋白质组学	6
四、药物基因组学和环境基因组学	7
主要参考文献	8
第二章 遗传信息的传递与表观遗传学	9
第一节 基因的结构及其表达调控	9
一、基因的概念与结构	9
二、基因的表达	13
三、基因表达的调控	17
第二节 基因的突变、损伤与修复	21
一、基因突变的类型	22
二、DNA 损伤与修复	24
第三节 表观遗传学	30
一、表观遗传修饰	30
二、基因组印记	35
三、X 染色体失活	38
四、表观遗传与肿瘤	39
主要参考文献	40
第三章 人类染色体与染色体病	41
第一节 人类染色体	41
一、人类染色体的正常形态	41
二、特殊的染色体结构	42
三、染色体的分子结构	42
四、核型与分组	44
第二节 人类染色体畸变	46
一、染色体畸变的发生原因	46

二、染色体的数目畸变·····	48
三、染色体的结构畸变·····	49
四、核型的描述·····	53
第三节 染色体病·····	55
一、常染色体病·····	55
二、性染色体病·····	72
主要参考文献·····	79
第四章 单基因疾病的遗传与单基因遗传病·····	80
第一节 单基因遗传的概念·····	80
第二节 常染色体遗传病·····	82
一、常染色体显性遗传病·····	82
二、常染色体隐性遗传病·····	87
第三节 X连锁遗传病·····	90
一、X连锁显性遗传病·····	90
二、X连锁隐性遗传病·····	93
第四节 Y连锁遗传病·····	98
第五节 影响单基因遗传病分析的若干因素·····	99
一、完全显性遗传·····	99
二、外显率与表现度·····	100
三、基因的多效性与遗传异质性·····	100
四、遗传早现与延迟显性·····	100
五、不完全显性遗传与不规则显性遗传·····	101
六、共显性遗传·····	101
七、从性遗传与限性遗传·····	102
八、遗传印记·····	102
九、X染色体失活·····	103
第六节 血红蛋白病·····	104
一、血红蛋白分子的结构及发育变化·····	104
二、珠蛋白基因突变的类型·····	106
三、常见的血红蛋白病·····	108
第七节 先天性代谢病·····	112
主要参考文献·····	113
第五章 多基因遗传与复杂性疾病·····	114
第一节 数量性状的遗传基础·····	114
一、质量性状与数量性状·····	114
二、数量性状的多基因遗传·····	114
第二节 复杂性疾病的遗传·····	116
一、易患性和阈值·····	116
二、遗传度及其估算·····	118

第三节 复杂性疾病再发风险的估计	123
一、多基因遗传病的特点	123
二、多基因病再发风险估计	123
第四节 肿瘤遗传	125
一、癌家族与家族性癌	126
二、遗传性肿瘤与遗传性癌变综合征	126
三、肿瘤的遗传易感性	129
四、染色体异常与肿瘤	132
五、基因突变与肿瘤	134
六、肿瘤发生的遗传学说	139
主要参考文献	141
第六章 线粒体病	143
第一节 线粒体病的遗传规律	144
一、线粒体 DNA 的结构特点	144
二、线粒体 DNA 的遗传特性	145
三、线粒体基因的突变与修复	148
第二节 线粒体遗传病	149
一、线粒体遗传病的分类	149
二、线粒体遗传病	151
主要参考文献	154
第七章 免疫遗传学	155
第一节 抗原遗传	155
一、红细胞抗原遗传	155
二、移植抗原遗传	161
第二节 MHC 遗传多态性与疾病的关联	165
一、强直性脊柱炎	166
二、类风湿性关节炎	166
三、系统性红斑狼疮	167
四、HLA 与疾病相关性的机制	167
第三节 自身免疫病的遗传因素	169
一、1 型糖尿病	169
二、多发性硬化	170
三、哮喘	170
四、自身免疫性甲状腺疾病	171
五、遗传易感基因的作用机制	171
第四节 免疫缺陷病的遗传机制	171
一、与 B 淋巴细胞发育缺陷相关的原发性免疫缺陷病	172
二、与免疫球蛋白类别转换障碍相关的原发性免疫缺陷病	173
三、与膜蛋白和胞浆蛋白缺陷相关的原发性免疫缺陷病	174

四、与 NADPH 氧化酶缺陷相关的原发性免疫缺陷病	175
五、MHC II 类缺陷 (2 型无淋巴细胞综合征)	176
主要参考文献	176
第八章 药物遗传学	177
第一节 药物反应的遗传学基础	177
一、遗传变异与药物应答	177
二、遗传多态性	178
三、药物代谢酶	179
四、药物转运蛋白	182
五、药物受体	183
第二节 药物基因组学与个体化医疗	186
一、药物基因组学的发展	186
二、单核苷酸多态性与药物相关基因	186
三、药物基因组学和个体化合理用药	188
四、药物基因组学与新药研发	189
主要参考文献	190
第九章 遗传病相关基因克隆的策略	191
第一节 功能克隆与定位克隆	191
一、功能克隆	191
二、定位克隆	197
第二节 定位候选克隆	203
一、疾病候选基因的染色体区域定位	204
二、致病基因候选 cDNA 的筛选	205
三、致病基因 cDNA 全长序列的克隆及基因结构与功能分析和鉴定	206
主要参考文献	207
第十章 连锁、关联分析在遗传病研究中的应用	208
第一节 连锁分析	208
一、基本概念	208
二、连锁分析方法和应用实例	209
三、连锁分析研究需要注意的问题	214
第二节 关联分析	215
一、基本概念	215
二、关联分析方法和应用实例	217
三、候选基因关联研究中需要注意的问题	222
主要参考文献	224
第十一章 模式生物在遗传病研究中的应用	225
第一节 模式生物简介	225
一、秀丽隐杆线虫	225
二、果蝇	227

三、斑马鱼	229
四、小鼠	230
第二节 基因工程小鼠	231
一、转基因小鼠	232
二、基因敲除小鼠	233
三、基因工程小鼠在遗传学中的应用	234
第三节 转基因斑马鱼	235
一、繁殖特性	235
二、转基因斑马鱼在医学研究中的应用	236
主要参考文献	238
第十二章 遗传病的诊断	239
第一节 遗传病的临床诊断	239
一、病史、症状和体征	239
二、家系分析	240
第二节 细胞遗传学检查	241
一、染色体检查	241
二、性染色体检查	242
三、荧光原位杂交技术检查	242
第三节 生化检查	242
一、蛋白质和酶的检测	243
二、代谢产物的检测	243
三、生化检查在临床诊断中的应用	244
第四节 产前诊断	245
一、产前诊断的对象	245
二、产前诊断的方法	246
第五节 基因诊断	247
一、基因诊断的基本方法	247
二、基因诊断的主要途径	249
三、基因诊断技术的应用	251
四、遗传病基因诊断举例	257
主要参考文献	260
第十三章 遗传病的治疗	261
第一节 遗传病的治疗原则	261
一、遗传病治疗的策略	261
二、遗传病治疗策略的选择	262
三、遗传病治疗效果的评估	262
第二节 传统的遗传病治疗方法	263
一、外科治疗	263
二、内科治疗	263

第三节 基因治疗	266
一、基因治疗的历史	267
二、基因治疗的策略	268
三、基因治疗的要素和步骤	269
四、已实施的遗传病基因治疗的代表性方案	275
五、基因治疗中存在的问题及对策	276
六、基因治疗优势	279
七、基因治疗前景	280
八、基因治疗研究的发展方向	281
主要参考文献	282
第十四章 遗传咨询	283
第一节 遗传咨询概述	283
一、遗传咨询的概念	283
二、遗传咨询的方式、指征及分类	283
三、遗传咨询的步骤	285
四、遗传咨询医师	287
第二节 遗传病发病风险评估	288
一、概率与概率基本运算法则	288
二、单基因病的发病风险评估	288
三、多基因病的发病风险评估	294
四、染色体病的发病风险评估	295
五、遗传咨询应用	296
主要参考文献	302
第十五章 遗传服务的伦理问题	304
第一节 现代医学伦理学发展	304
一、传统医学伦理学阶段	304
二、生物医学伦理学阶段	305
三、生命伦理学阶段	305
第二节 医学遗传服务中的伦理准则	307
一、医学伦理学的基本原则	307
二、世界卫生组织 (WHO) 有关医学遗传服务的伦理准则	308
第三节 分子诊断技术应用的伦理问题	315
一、人类基因诊断技术中的伦理问题	315
二、人类基因诊断中的伦理教育	316
第四节 分子治疗应用中的伦理学问题	318
一、基因治疗研究与应用概述	318
二、关于基因治疗的伦理学问题	319
三、关于基因治疗的伦理问题辨析及对策	321
第五节 分子治疗技术安全性与伦理	322

一、基因分子治疗的安全性问题	322
二、基因分子治疗技术安全性问题的哲学与伦理	323
三、解决基因分子治疗技术安全性问题必须遵循的哲学与伦理基本原则	324
第六节 胚胎干细胞、伦理和对策	325
一、胚胎干细胞研究引发了诸多伦理争论	326
二、对人类胚胎干细胞来源的伦理审视和审查要点	327
三、管理策略	329
主要参考文献	330

第一章 概 论

第一节 遗传病的概念

遗传病 (inherited disease, genetic disease) 是指生殖细胞或受精卵的遗传物质异常所引起的疾病, 也可以由体细胞内遗传物质的结构和功能的改变引起。

遗传病具有由上一代向下一代垂直传递的特征, 这是因为异常发生在生殖细胞或受精卵的遗传物质中, 但不是在每一个患者的家系都可以看到这一特点。有的患者的突变或畸变是新发生的病例, 即家系中的首例; 或者疾病是隐性遗传的, 染色体易位是平衡的, 其携带者一般没有临床表现; 还有一些遗传病的患者不能生育或活不到生育年龄, 因而在家系中看不到明显的垂直传递。但如果能在隐性遗传病和某些染色体病中检出异常基因或染色体平衡易位的携带者, 则仍然可见垂直传递现象。

遗传病与先天性疾病 (congenital disease) 并不是同一概念。先天性疾病是指婴儿出生时即显示症状的疾病, 如尿黑酸尿症、血友病、Down's 综合征等。的确, 它们大多是遗传的或与遗传因素密切相关的, 但并不全是, 因为先天性疾病也可能是胎儿在宫内发育过程中获得的。例如, 某些药物和宫内感染可导致发育畸形、先天性梅毒, 母亲怀孕早期感染风疹病毒致使胎儿患有先天性心脏病等。孕期服用“反应停”导致的无肢体或短肢体症 (所谓的“海豹畸形”) 即是一例。而出生时没有表现出来的疾病却可能是遗传的, 如显性遗传的成年型多囊肾病、亨廷顿 (Huntington) 舞蹈病等, 它们一般在成年或中年以后才发病, 这些疾病称为迟发性遗传病。先天性疾病又叫做出生缺陷, 这种缺陷可能是形态、代谢或智力方面的。如果缺陷表现为形态发育异常则称为先天畸形, 如脊柱裂、唇腭裂等。

遗传病与家族性疾病 (familial disease) 也是不相同的概念。家族性疾病是指有家族聚集现象的疾病, 即一个家族中有一个以上成员罹患同一种疾病。许多遗传病由于致病基因的垂直传递而有家族聚集性。但是并非所有的遗传病都是这样, 许多染色体病和隐性遗传病就不一定有家族史, 有些遗传病还可能有不外显的亲代, 患者出现也可呈散发性。由于共同的生活环境或相互接触感染, 一些有家族聚集性的疾病 (如肝炎、结核病等) 却不是遗传病; 夜盲也常有家族聚集性, 但它显然并非遗传病, 仅仅是维生素 A 缺乏所致。

第二节 遗传因素和环境因素在发病中的作用

遗传因素不仅决定了个体的发育、代谢和免疫状态, 同时在疾病的发生、发展中也起着重要的作用。根据现代医学的观点, 任何疾病都是环境因素和遗传因素共同作用的结果。冲击、挤压可以引起创伤, 电离辐射可以引起放射病, 3, 4-苯并芘、甲基胆蒎可以致癌, 细菌、病毒可以引起各种感染性疾病, 这些都是人们容易理解的环境因素造

成的疾病。然而，随着遗传学的发展，人们逐渐认识到，在疾病的发生和发展过程中，遗传因素有着非常重要的意义，对于许多疾病来说，甚至有决定性意义。

遗传因素可以理解是个体的遗传物质及其功能状态。遗传因素决定了机体形态、发育、免疫和代谢的特征和状态，因而也决定了机体对各种环境致病因素的易感性和反应。人们常常区别疾病的外因和内因，并把疾病看做是内外因素相互作用的过程或结果，而在内因中，个体的遗传因素起着主导作用。从人这方面来看，疾病可以看做是环境因素与机体遗传因素共同作用，并伴有机体形态和功能异常改变的过程。

虽然任何疾病都是环境因素与遗传因素共同作用的结果，但二者在不同的疾病中所起的作用大小是不同的。根据疾病发生中环境因素与遗传因素的相对重要性，可以大致把疾病分为三类。

(1) 遗传因素起主要作用的疾病。这一类疾病又称为遗传性疾病。它们大多数是由于遗传物质改变，即染色体畸变或基因突变的结果，各种染色体疾病、苯丙酮尿症、血友病、白化病、多指症都属于这一类。

(2) 环境因素和遗传因素都起重要作用的疾病。绝大多数常见病、多基因病也称为复杂性状疾病，如高血压、冠心病、糖尿病、神经精神类疾病、某些发育畸形和大多数肿瘤都可归入此类。在这一类疾病中遗传因素提供了必要的背景，即赋予了个体某种遗传易感性或素质，而环境因素则促使疾病表现出来。与此同时，虽然环境因素和遗传因素在这一类疾病中都起着重要作用，但对各种疾病而言，二者作用的大小是不同的。例如，哮喘与结核病相比，遗传因素起着更重要的作用。不仅如此，就是对同一种疾病而言，遗传和环境因素在发病中的作用也不总是相同的。这就是为什么临床上还常常存在一些疾病，如糖尿病、高血压、视网膜母细胞瘤等要区别青少年型（或遗传型）和成人型（或非遗传型）的缘故。

(3) 环境因素起主导作用的疾病。包括各种物理化学因子所造成的损伤、化学药物中毒、许多传染性疾病（如天花、霍乱、猩红热等）。曾经有人认为传染性疾病是非遗传性疾病的鲜明例证，因为已经确定了该病的特异性外源性病原体。然而，现已知道许多宿主防御因子是由遗传决定的，它们在感染易感性以及对传染源的免疫应答方面起着十分重要的作用。因此，即使是有明确的外源性病因的疾病，遗传因素仍起关键作用。这种理论可更精妙地解释像酒精中毒这样的常见现象。

总之，遗传因素几乎在所有疾病的病因中都起着程度不同的作用。如果把疾病看做是一个过程，那么可以说，几乎所有的疾病中遗传因素都起着重要作用。因为即使是机械性的损伤，机体对损伤的反应和创作修复的进程、个体的抗感染能力在很大程度上也是由遗传因素决定的。因此，医学遗传学不仅研究遗传病，同时也研究其他各种疾病中遗传因素在病因、发病和临床进程中的意义。

第三节 遗传病的分类

通常把遗传病分为染色体病、单基因病、多基因病、线粒体基因病和体细胞遗传病五大类。

染色体病 (chromosome disorder) 是指由染色体的数目异常或结构异常引起的疾

病。染色体病表现为先天发育异常，通常伴有程度不同的智力低下和发育畸形。例如，常见的先天愚型是由于多了一条 21 号染色体所致，患者有严重的智力障碍和多种畸形。染色体病的主要影响发生在出生前，在妊娠前 3 个月的自然流产中，染色体异常约占 50%。染色体病通常不在家系中传递，但也有可传递的。目前已知的染色体病有 300 多种。由于细胞遗传学技术的进步，常见的染色体病的诊断已经不成问题，而且可以在出生前进行羊水或绒毛细胞诊断。

单基因病 (single gene disorder) 是指单个基因突变引起的疾病。根据突变基因在什么染色体上，单基因病可分为常染色体病和伴性遗传病或性连锁 (sex-linked) 遗传病，后者包括 X 连锁和 Y 连锁遗传病。又根据疾病或性状是在两个等位基因处于杂合状态时 (即一个等位基因发生了突变，而另一个仍正常) 就可以表现出来呢，还是必须在纯合体状态，即两个等位基因都发生了突变才表现出来，单基因病又相应地区分为显性遗传病和隐性遗传病。单基因病通常呈现特征性的家系传递格局 (按孟德尔方式遗传)。单基因病病种多，已知的由单基因决定的疾病或性状有 1.2 万余种。单基因病发病率较低，其发生率的上限约为 2%。

多基因病 (polygenic disorder) 这一类疾病是由许多基因与环境因素共同作用的结果，这些基因称为微效基因。多基因病的主要表现多涉及连续的性状 (或称为数量性状)，如血压的高低、血糖的水平等。许多常见疾病，如高血压、糖尿病、胃和十二指肠溃疡、神经精神类疾病以及风湿性疾病都属于多基因病；一些常见的先天畸形如唇腭裂、脊柱裂等也属于这一类。多基因病的发病中，环境因素起着明显的作用，这类疾病可以看做是环境和遗传因素共同作用的结果，因此，它们又称为多因子病或复杂性状疾病。多基因遗传病有家族聚集现象，但无单基因病那样明确的家系传递格局。多基因病有近百种，发病率高，约有 15%~20% 的人受累。

线粒体基因病 (mitochondrial genetic disorder) 是指线粒体 DNA 上基因突变所引起的疾病。该病通常影响神经和肌肉的能量产生，也在细胞衰老中起作用。其呈细胞质遗传，即以母系方式遗传。

体细胞遗传病 (somatic cell genetic disorder) 体细胞遗传病只在特异的体细胞中发生。它的一个范例就是癌症，其恶性表型的发展通常是控制细胞生长的基因发生突变所致。现已清楚，所有人类癌症都是 DNA 突变所致，使其成为最常见的遗传病。

第四节 医学遗传学简史

医学遗传学的历史不长，而形成完整的学科体系只是近五十年的事。早期关于遗传与疾病的观察和论述只是一些零星的记载。例如，在 20 世纪初 (1902) 英国医生 Garrod 记述了尿黑酸尿症，认为它是一种按孟德尔方式遗传的“先天性代谢差错”。更早一点，即在 1900 年，Landsteiner 发现了 ABO 血型，并认为血型是遗传的，过了 24 年，Bernstein 才阐明了 ABO 血型受一组复等位基因的控制。1949 年，生物化学家 Pauling 发现患镰状细胞贫血症时血红蛋白电泳有微小的改变，说明蛋白质分子的可遗传变异可以导致疾病，并提出了分子病的概念。后来 Ingram (1956) 证明镰状血红蛋白 (HbS) 与正常血红蛋白的差别只是第 6 位的谷氨酸被缬氨酸取代，而其遗传学基础是

第6个密码子中有一个碱基的替换。对血红蛋白的研究奠定了人类生化遗传学和后来的人类分子遗传学的基础。

人类细胞遗传学的历史更短一些。1956年蒋有兴 (Joe Hin Tjio) 和 A. Levan 首次正确地确定了人类染色体数为46, 因此1956年被认为是现代人类细胞遗传学开创之年。三年以后, Lejeune (1959) 发现先天愚型的患儿多出一条额外的21号染色体, 证明了染色体异常可以引起疾病。此后相继发现了一系列的染色体疾病, 从而开始了临床细胞遗传学时代。在这期间的另一重大发现是在慢性粒细胞白血病中发现有一个异常的小染色体Ph1染色体 (Nowell and Hungerford, 1960)。由于它具有高度的特异性和诊断价值, 这一发现吸引了许多医生和肿瘤生物学家来研究肿瘤的染色体异常, 并促成了肿瘤细胞遗传学的形成和发展。

人类细胞遗传学的迅猛发展是与一系列技术的进步分不开的。其中, 细胞体外培养技术、低渗溶液的应用、植物凝集素 (PHA) 的应用、采用外周血淋巴细胞作为制备染色体的材料和空气干燥铺展染色体方法等都起过重要的作用。但直到20世纪70年代初, 人们仍难以区别一些形态和大小相似的染色体。在这方面, Caspersson 发明的染色体显带技术是一个重大的突破。由于它能使每一条人类染色体上显示出特有的带型, 使人们不仅可以识别每一条染色体, 还能在其上划分若干区带, 这就为更深入地研究染色体异常和人类基因定位奠定了基础。显带技术的进一步发展是在更长的染色体上显示出更丰富的带纹, 即高分辨显带。这可以通过细胞同步化后在分裂的较早期阻断有丝分裂, 也可通过添加阻止染色体收缩的药物来实现。80年代以来, 细胞遗传学与分子遗传学方法, 诸如原位杂交、Southern印迹等相结合, 逐步形成了分子细胞遗传学。

现今医学遗传学的主要发展方向是在分子遗传学方面, 即采用核酸杂交、聚合酶链反应 (PCR)、DNA 序列测定、DNA 重组、转基因与基因敲除技术等对人类基因组和人类遗传病的基因异常进行研究。前者包括基因组的作图, 以及基因的定位、分离、克隆并阐明其功能; 后者则包括致病基因的鉴定、克隆和突变分析, 以及将获得的知识用于基因诊断和基因治疗。因此, 医学遗传学在完成人类基因组计划, 即人类全基因组测序和人类所有基因及其功能鉴定这一生物学领域的最宏伟的工程中, 必将作出重大的贡献。

第五节 人类基因组研究

人类基因组计划 (human genome project, HGP) 于1990年正式启动, 2000年6月26日, 由美国、英国、日本、德国、法国和中国六国科学家组成的公共测序领域和私营的 Celera 公司同时宣布完成了90%的人类基因组测序计划, 获得了人类基因组计划的“工作框架图” (working draft), 成为人类基因组计划中的一个重要的里程碑。但是, 人类基因组计划的完成仅仅是在分子水平理解人类生命本质的第一步。当测序完成后, 还有许多问题不能回答。如人的基因组中30 000多个基因的功能是什么? 单核苷酸多态性 (SNP) 的作用是什么? 基因组中的非编码区和重复顺序的作用又是什么? 还有诸如基因的表达调控等一系列问题。科学家们认识到, 原定于2005年完成的人类基因组计划只是一个以测序为主的结构基因组学研究, 要真正理解基因组的功能, 也许是