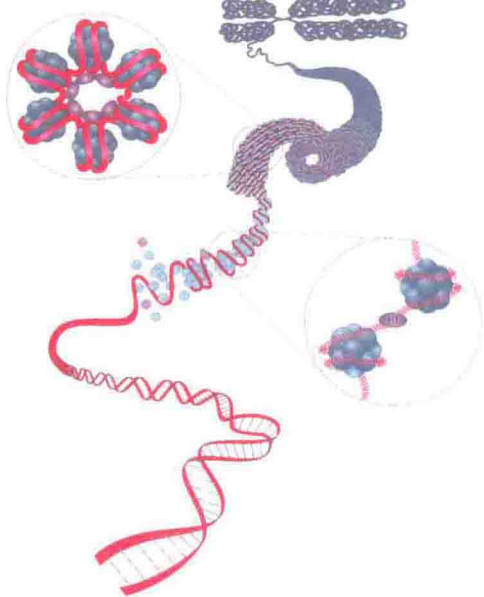
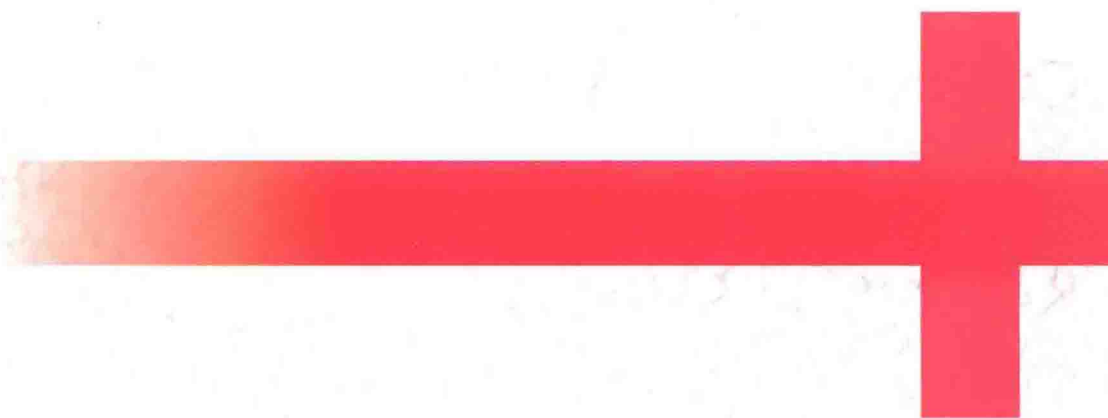




■主编 谭湘陵

医学遗传学

Medical Genetics



南京大学出版社

医学遗传学

Medical Genetics

主 编 谭湘陵
副主编 刘 梅 刘 炎 周鸣鸣
参 编 陈曹逸 林社裕 何江虹 钱晓伟



南京大学出版社

内容简介

医学遗传学是研究人类疾病与遗传的关系,主要研究遗传病的发病机理、传递规律、诊断、治疗和预防等的一门科学。本书突出“以遗传病为中心”的理念,紧密结合临床专业,力求反映最新学科进展。

本书内容共分 16 章,包括基因分子结构与功能(基因结构、表达加工、突变效应等)、基因传递基本规律(单基因、多基因、线粒体等)、染色体(结构、畸变、染色体病等)和临床遗传(分子病、先天代谢缺陷、肿瘤、免疫、药物、诊断、治疗等)4 大板块。全书浅显易懂、体系完整、内容丰富、贴近临床,既具科学性、系统性、思想性和时代性,又有启发性、可读性、趣味性和实用性。本书适合在校大学生、研究生作为教材使用,也适合从事遗传相关工作的临床医师作为参考资料使用。

图书在版编目(CIP)数据

医学遗传学 / 谭湘陵主编. — 南京: 南京大学出版社, 2014. 1

ISBN 978 - 7 - 305 - 12418 - 1

I. ①医… II. ①谭… III. ①医学遗传学 IV.

①R394

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2013)第 266421 号

出版发行 南京大学出版社

社 址 南京市汉口路 22 号 邮 编 210093

网 址 <http://www.NjupCo.com>

出版人 左 健

书 名 医学遗传学

主 编 谭湘陵

责任编辑 陆 燕 编辑热线 025 - 83592146

照 排 南京南琳图文制作有限公司

印 刷 常州市武进第三印刷有限公司

开 本 787×1092 1/16 印张 15.5 字数 360 千

版 次 2014 年 1 月第 1 版 2014 年 1 月第 1 次印刷

ISBN 978 - 7 - 305 - 12418 - 1

定 价 32.00 元

发行热线 025 - 83594756 83686452

电子邮箱 Press@NjupCo.com

Sales@NjupCo.com(市场部)

* 版权所有,侵权必究

* 凡购买南大版图书,如有印装质量问题,请与所购图书销售部门联系调换

前 言

医学遗传学是医学领域中发展很快的带头学科之一,尤其是在人类基因组计划的推动下,获得了飞速的发展。随着研究的深入,人们对致病基因的认识也在不断提高;随着基因的分离、克隆、测序技术的不断完善和基因诊断、基因治疗在临床上的逐渐开展,现代医学已逐步进入到“遗传医学”(genetic medicine)或“基因组医学”(genomic medicine)的时代。

本书主要针对的教学对象是医学类专业(基础、临床、检验、预防、口腔、药学等)的学生,目的就是培养知识面广的医科学生,为他们将来在医学各分支领域继续深造打下基础。考虑到其专业特点,本书突出“以遗传病为中心”的理念,强化了遗传病传递规律、致病机制、临床表现、诊断方法以及典型病例重点介绍等临床相关度较高的内容,提炼了当前医学遗传学教学的主要内容和精华,弱化了诸如发育、毒理、群体等较为基础和与临床关联度不高的内容。同时,本书还介绍了遗传学领域诸如人类基因组计划、药物基因组、行为遗传等新兴热门领域的最新研究进展和成果。

本书力求编排新颖、版式紧凑、层次清晰、结构合理、深入浅出、突出重点和难点,力求体现科学性、适用性和易读性。为了培养学生阅读参考文献的能力,本书在文后列出了国内易于找到的、以中文图书为主的资料和少量英文资料,供学生选读,以就某些重要问题获得更多的信息,从中总结出新的认识。这是扩展个人知识、能力的重要手段。

本书适合作为高等医学院校、医药院校本科生和研究生的教材,也可作为临床医师、计划生育和优生优育工作者的参考书和执业医师考试的参考书。

医学遗传学是一门不断发展的学科,教学体系也在不断地完善之中。参与本书编写的各位编委,都是从事多年医学遗传学教学、经验丰富的教师。由于编者的水平有限,本书还存在许多不足之处,诚恳希望本书的使用者提出批评和改进意见。在此也向对本书提出建设性建议的同仁及出版社表示感谢。

谭湘陵

2014年1月

目 录

第一章 绪 论	1
第一节 医学遗传学概述	1
第二节 遗传病概述	1
第三节 医学遗传学发展大事记及其分支学科	4
第二章 基因生物学	9
第一节 基因的概念	9
第二节 基因的化学本质	10
第三节 人类基因和基因组的一般特点	11
第四节 基因的生物学特性	16
第五节 人类基因组计划	22
第三章 基因突变	28
第一节 基因突变的一般特性	28
第二节 诱发基因突变的因素	29
第三节 基因突变的形式与遗传效应	32
第四节 DNA 损伤的修复	37
第四章 单基因遗传	41
第一节 系谱与系谱分析法	41
第二节 常染色体显性遗传	43
第三节 常染色体隐性遗传	47
第四节 X 连锁显性遗传	50
第五节 X 连锁隐性遗传	53
第六节 Y 连锁遗传	55
第七节 其他影响单基因遗传病分析的若干问题	56
第五章 多基因遗传	60
第一节 数量性状的多基因遗传	60
第二节 疾病的多基因遗传	63
第三节 数量性状的基因定位研究	74

第六章 群体遗传 77

 第一节 群体遗传学基本概念 77

 第二节 群体中的遗传平衡 78

 第三节 遗传平衡定律及其应用 79

 第四节 影响遗传平衡的因素 83

 第五节 遗传负荷 92

 第六节 群体中的遗传多态现象 93

第七章 分子病与先天性代谢缺陷 95

 第一节 分子病 95

 第二节 先天性代谢缺陷 106

第八章 线粒体遗传及疾病 114

 第一节 人类线粒体基因组 114

 第二节 线粒体遗传系统的特点 116

 第三节 人类线粒体疾病 118

第九章 染色体生物学 122

 第一节 染色体的基本特征 122

 第二节 染色体分组、核型与显带技术 129

第十章 染色体畸变 136

 第一节 染色体畸变发生的原因 136

 第二节 染色体数目畸变及其产生机制 138

 第三节 染色体结构畸变及其产生机制 141

第十一章 染色体病 147

 第一节 常染色体病 147

 第二节 性染色体病 156

第十二章 肿瘤与遗传 161

 第一节 肿瘤遗传学的发展 161

 第二节 肿瘤与基因异常 164

 第三节 肿瘤与染色体异常 167

 第四节 肿瘤相关基因 171

 第五节 肿瘤发生的遗传学说 177

第十三章 免疫缺陷与遗传 180

 第一节 红细胞抗原遗传 180

第二节 白细胞抗原遗传·····	184
第三节 抗体遗传·····	189
第十四章 药物与遗传 ·····	194
第一节 药物代谢与遗传因素·····	194
第二节 遗传多态性与药物代谢及分布·····	196
第三节 药物基因组学与个体化医疗·····	204
第十五章 行为遗传学 ·····	207
第一节 行为遗传的特点·····	207
第二节 行为遗传的方式·····	209
第三节 行为遗传学的主要研究方法·····	210
第四节 人类行为的遗传·····	215
第十六章 遗传病的诊断、预防和治疗 ·····	220
第一节 遗传病诊断的主要内容·····	220
第二节 遗传病的产前诊断·····	223
第三节 分子诊断·····	225
第四节 遗传病的预防·····	228
第五节 遗传病的治疗·····	232
参考文献 ·····	239

第一章 绪 论

在长期的医疗实践中,人们发现有许多疾病无法用传统的理论解释。例如,为什么人群中会出现白化病人?为什么同一种药物对不同人具有不同甚至截然相反的效果?为什么会有肿瘤家系?为什么有的人没有生育能力?为什么有些疾病在某些家系中代代相传?为什么在同样的环境下,有的人发育正常,而有的人却发育畸形?另外还有一些问题令人十分感兴趣,如智力水平与什么有关?为什么有的人怎么吃都不会肥胖?为什么有的家系中很多人长寿?什么样的人容易得抑郁症?

上述问题都在医学遗传学研究的范畴内,随着研究的进展,有些已经得到解释,有些正逐步得到解释,还有相当多的问题目前仍无法解释。

第一节 医学遗传学概述

医学遗传学(medical genetics)是医学与遗传学相结合的交叉学科,是介于基础与临床之间的桥梁学科。医学遗传学的研究对象是人类遗传病(genetic disease);研究内容是探讨和解释人类疾病的发生机制、传递方式、再发风险、诊断方法、治疗手段以及遗传物质和环境因素的相互作用对人类健康的影响;研究目的是控制遗传病的发生,降低其在人群中的危害,为提高人类健康水平做出贡献。

医学遗传学研究的着眼点主要在遗传物质上,研究遗传病与遗传物质之间直接和间接关系。所谓直接关系是指某遗传物质结构与某疾病发生的特异性对应关系,是一种明确的关系,如众多的单基因病、某些染色体病等;所谓的间接关系是指某些基因类型与疾病发生的非特异性关联关系,不一定十分明确,也就是说与疾病发生“易感性”的关系,如多基因病(多因子病)等。研究表明,过去认为的单基因病,实际上也包含有多基因因素的作用。

医学遗传学借助现代生物学的研究方法而迅速发展,至今它的研究范围不断扩大,已成为由众多分支学科组成的综合性学科。医学遗传学不仅与生物化学、微生物学、生理学、动物学等生物学科相关,还与免疫学、病理学、药理学、组织胚胎学、卫生学等基础医学学科密切联系。今天的医学遗传学已经渗入各临床学科之中,研究临床各种遗传病的发病机制、诊断、预防、遗传咨询和治疗等,从而进一步发展成为临床遗传学(clinical genetics)。

第二节 遗传病概述

经历了长期的进化历程,人类与环境达到了最大限度的适应,人类的遗传系统已经形成了相对稳定和平衡的体系,这个平衡体系允许在一个很窄的范围内波动;但总体说来,任何打破这个平衡体系的因素,例如遗传物质的增减、结构的改变,都有可能对生物体的

正常生命活动(生长、发育、代谢、生殖、寿命)产生严重后果。

总体上看,绝大多数疾病的发生取决于两大因素:遗传因素和环境因素。遗传因素是内因,环境因素为外因,在疾病发生过程中各自所占的比例不同。因此可以说,遗传病是一大类与遗传因素有着直接或间接关系的疾病。

在不同疾病的病因中,遗传因素和环境因素所占比重不同,因此可以把疾病分为如下几类:

(1) 完全由遗传因素决定。这类疾病无论环境因素如何变化,都对该病的发生没有影响。例如,白化病、甲型血友病、成骨不全症以及染色体病等,这些疾病的发生完全取决于突变的基因(往往是单基因病)或畸变的染色体。

(2) 基本由遗传因素决定,但需一定环境诱因才发病。例如,半乳糖血症必须是纯合隐性基因型(aa)的婴儿吃了乳食以后,才诱发病。蚕豆病具有致病基因所致的葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)缺陷,但吃蚕豆或服用某些氧化型药物如伯氨喹啉等以后才诱发溶血性贫血。这类疾病大多为单基因病。

(3) 遗传因素和环境环境因素共同决定。在这类疾病中,遗传因素决定了个体易感性的高低,个体差异较为明显。在这类疾病中,遗传因素对发病的作用愈大,环境因素所起的作用愈小,反之亦然。例如,哮喘、精神分裂症、糖尿病、高血压、肿瘤等,这类疾病大多为多基因病(多因子病)。

(4) 完全由环境因素决定。这类疾病发病基本上与环境因素有关,例如,传染性疾病、感染性疾病、中毒、外伤等。但有人认为,这类疾病的发病阈值以及修复过程与遗传有关。

人类社会的发展,医学的进步,许多对人类一度危害极大的疾病如烈性传染病、营养性疾病等得到了有效的控制。相对而言,随着工业化进程和环境恶化,遗传负荷不断增大,遗传性疾病的发病呈上升态势,对人类的危害越来越明显。

(1) 我国每年出生的新生儿中约有 1.3% 有严重的出生缺陷或先天畸形,其中 70%~80% 与遗传因素有关。按年出生 2 000 万新生儿计算,每年将有 18 万~24 万遗传缺陷患儿出生。

(2) 通过流产胚胎组织染色体研究发现,自然流产中,有 1/2 是与染色体畸变相关。

(3) 我国城市中,儿童死亡的第一位原因是遗传病、先天畸形和恶性肿瘤,占全部死亡数量的 30%。

(4) 据统计,儿童医院的住院患儿中,1/4~1/3 患儿所患疾病与遗传相关。

(5) 人群中,有 3%~5% 的人患有某种单基因病,15%~20% 的人患有某种多基因病,约 1% 的人患有某种染色体病。因此总的估计,人群中约有 1/4 的人患有某种遗传病。虽然大多数遗传病发病率很低,就总体而言,它仍属于多发病。

(6) 据估计,人群中平均每一个人携带有 5~6 个有害基因。

一、遗传病的特征

遗传病的一个共有特征是遗传物质变异,它通常包括了数量上的变化和结构上的变化,也就是前面所述的平衡被打破。除此之外,遗传病通常还具有以下四个特征:

1. 垂直传递性

垂直传递性即遗传病具有上代向下一代传递的特点。这一特征的产生是缘于后代继承了上一代的遗传物质,当然也就可能继承了上一代已变异了的遗传物质。但由于上下代遗传物质的传递是“半数传递”,加上传递前经历了重组过程,再加上后代的新生变异及环境因素,因此仅从表现上不一定看得出这一典型的现象。另外有些遗传病患者,由于活不到生育年龄或不育,因此观察不到垂直传递的现象;还有一些遗传病是体细胞内遗传物质的改变所引起,但体细胞变异不能直接传给下一代,也看不到垂直传递的现象。

2. 家族聚集性

家族聚集性即家族中较多的成员罹患遗传病。这是因为家族成员的基因组成具有一定的相似性。例如,子女中某个体的半数遗传物质一定等同于其亲代中的父亲或母亲,同胞个体中半相同的概率为 0.5。

3. 先天性

先天性即遗传病基础出生时就已经具有。这一特征的产生是缘于后代受精卵形成时,继承的不平衡遗传物质就已经存在,因此一出生就表现出相应的症状和体征。

4. 终生性

到目前为止,我们还不能改变绝大多数作为病因的遗传基础,仅能改善症状及病程,因此大多数遗传病终生难以治愈,如先天愚型、白化病、杜氏肌营养不良症等。

遗传病的机制和表现是十分复杂的,因此在识别和判断遗传病时,应注意以下两点:

(1) 先天性疾病与遗传病

先天性疾病(congenital disease)不一定是遗传病,遗传病也不一定表现出先天性。例如,风疹病毒感染引起的某些先天性心脏病、药物引起的畸形等,往往表现出先天性,但与遗传却没有关系。有些遗传病,如遗传性小脑性共济失调、Huntington 舞蹈病等,具有迟发性,患者出生时一切正常,到 30 岁以后才逐渐发病。

(2) 家族性疾病与遗传病

家族性疾病(familial disease)不一定是遗传病,散发性疾病有可能是遗传病。例如,由于碘缺乏引起甲状腺功能低下所致的痴呆症就常呈家族性发病,但不能认为它是遗传病,这是由于同一家族的不同成员均所处相同环境所致,与遗传没有关系。有不少遗传病(特别是隐性遗传病和染色体病)并没有家族史,呈散发性,但不能因此否认它们是遗传病。

二、遗传病的分类

1. 单基因病

主要由于染色体上某一对等位基因(如果是半合子的话则为一个基因)发生突变所致的疾病称为单基因病(single gene disease)。单基因病呈明显的孟德尔式遗传规律,发病率较低,但疾病种类众多。根据致病基因是位于常染色体上还是 X 染色体或 Y 染色体上,是显性还是隐性,单基因遗传病又分为常染色体显性遗传病、常染色体隐性遗传病、X

连锁显性遗传病、X 连锁隐性遗传病和 Y 连锁遗传病。

2. 多基因病

多基因病(polygenic disease)是由多对基因与环境因素共同作用所致的疾病,又称为复杂性疾病(complex disease)。多基因病的发病率较单基因病高,但种类较单基因病少。多基因病的表型不表现出典型的孟德尔式遗传规律,但往往有家族聚集现象。

3. 线粒体遗传病

线粒体 DNA,是独立于细胞核染色体外的遗传物质,称线粒体基因组。线粒体基因突变所导致的疾病,称线粒体遗传病(mitochondrial genetic disease)。这类疾病通过母亲向下一代传递。

4. 染色体病

染色体病(chromosome disease)是染色体的数目或结构异常引起的一类疾病。由于染色体病往往涉及多个基因,因此常表现出复杂的临床综合征。除部分特殊的染色体结构畸变外,染色体病一般不在家系中传递。目前已知的染色体病有 300 多种。新生儿中染色体病的发生率约为 7‰,在妊娠头 3 个月的自发流产中,染色体畸变约占一半。

5. 体细胞遗传病

部分体细胞内遗传物质改变所产生的疾病称为体细胞遗传病(somatic cell genetic disease)。这些病变细胞中的遗传物质因为不涉及生殖细胞,因此一般不向后代传递,但随着细胞分裂增殖,可传给子细胞。例如,各种肿瘤的发病都涉及特定组织细胞中的染色体或癌基因、抑癌基因的变化,故肿瘤属于体细胞遗传病。另外,某些先天性畸形也属体细胞遗传病。

第三节 医学遗传学发展大事记及其分支学科

一、医学遗传学发展大事记

关于遗传的概念至少可追溯到古希腊希波克拉底(Hippocrates)时代之前,当时人们已经认识到某些疾病可能在家庭中传递。大约 1500 年前,犹太教法典就有对“易出血者”的某些男性亲属免除割礼的规定,说明人们当时已对血友病的遗传规律有了一定认识。

1865 年,孟德尔(Mendel)发表了他的豌豆杂交实验的论文,提出了分离定律和自由组合定律这两个遗传基本规律。不过他的工作当时没有引起注意,直到 1900 年才被重新发现。孟德尔定律的提出标志着现代遗传学的诞生,它不仅适合于有性生殖的动植物,同样也适合于人类。

1899 年,Garrod 发表了有关黑尿病的论文,提出了先天性代谢病的概念,这是最早进行的先天性代谢缺陷遗传病的研究。Garrod 的工作开创了人类生化遗传学的研究。

1909 年,Nilsson-Ehle H 对数量性状的遗传作了重要论述,认为数量性状的遗传基础是多个微效基因的加性作用,提出了多因子遗传。

1910 年,Morgan 和他的学生通过果蝇杂交实验,提出了连锁定律与交换定律。该定

律与孟德尔的两个定律并称遗传学三大定律。

1924年, Bernstein 阐明了 ABO 血型的遗传规律, 提出该血型系统受一组复等位基因控制, 从而奠定了免疫遗传学研究的基础。

1944年, Arery OT, MacLeod CM 和 McCarthy M 在肺炎链球菌上进行转化因子研究, 证明了遗传物质是 DNA, 奠定了分子遗传学的基础。

1952年, 徐道觉和 Hughes 建立了低渗处理法制片技术, 为精确地观察和计数染色体奠定了基础。1956年, Tjio Joe Hin 和 Levan 首次发现人体细胞的染色体数目为 46 条, 标志着人类细胞遗传学的建立。1959年, 研究者相继发现先天愚型为 21 三体 (Lejeune 等), Klinefelter 综合征为 47, XXY (Jacob 和 Strong), Turner 综合征为 45, X 等染色体改变, 从此确定了染色体病 (chromosome disease) 的概念。

1953年, Watson 和 Crick 研究了 DNA 的分子结构, 提出了 DNA 的双螺旋模型, 研究论文发表于 1953 年 4 月 25 日的《Nature》杂志上。1962年, 两人分获诺贝尔奖。DNA 的双螺旋模型让人们认识了遗传物质的化学本质, 标志着分子遗传学的开始。

1956年, Ingram 阐明了镰状细胞贫血患者的异常血红蛋白 HbS 与正常的血红蛋白 HbA 相比仅有一个氨基酸的差异, 即 HbS 是由 HbA 分子中 β 谷氨酸被缬氨酸取代的结果, 为分子病的概念提供了实验证据。

1961年, Mirenberg, Mathaei, Ochoa 破译了遗传密码。Jacob, Monod 提出了操纵子理论, 精确地解释了原核生物基因调控的过程和机理。

1970年, 染色体显带技术出现, 使得人类每一条染色体都具有其特征性的“脸谱”, 从而可准确地识别染色体出现的结构变化, 对染色体病的研究起到了巨大的推动作用, 也对于人类的基因定位打下了基础。

20 世纪 70 年代以来, 分子遗传学将遗传病的研究推向了一个新的阶段, 一大批遗传病病因都从分子水平得以阐明。人们越来越清楚地认识到, 只有进行基因水平的研究, 才能真正找到致病的根本原因, 也才能对疾病进行最有效的防治。近年来, 在反向遗传学 (reverse genetics) 思路指导下, 对一些不明原因的遗传病进行了 DNA 标记连锁分析, 使 DNA 标记逐渐逼近最终找到致病基因。由此已找到诸如 Duchenne 肌营养不良 (Duchenne muscular dystrophy, DMD) 的肌营养不良蛋白 (dystrophin) 基因和囊性纤维化 (cystic fibrosis, CF) 的跨膜调节蛋白 (transmembrane regulator) 基因等。

1985年, Mullis 发明聚合酶链反应 (Polymerase Chain Reaction, PCR) 技术, 该技术目前仍是各实验室使用最广泛的常规技术, 在分子生物学研究中发挥了重要作用。

1986年建立的染色体荧光原位杂交 (Fluorescence In Situ Hybridization, FISH) 技术, 将细胞遗传学与分子遗传学结合起来。该技术不仅为基因定位提供了更加有力的支持, 也为染色体微小变异的研究提供了支持, 使细胞遗传学的研究获得了新的应用方向。

1990年, 人类基因组计划正式启动。

1997年, 克隆羊成功。

1998年, Craig Mello 和 Andrew Fire 发现了“RNA 干扰 (RNA interference, RNAi)”机制。

2001年 2 月 12 日, 人类基因组图谱数据公布: 人类基因组共 31.647 亿 bp, 当时预计

约含 3 万个基因。

2003 年 4 月 15 日,中、美、日、德、法、英六国科学家联合宣布人类基因组序列图绘制成功,人类基因组计划的所有目标全部实现,所有数据免费向公众开放。

2006 年,老年性黄斑变性通过 siRNA 技术进行治疗,世界上首次 RNAi 临床试验初获成功。

2007 年 10 月 11 日,第一个黄种人全基因组标准图完成。

2012 年 2 月,丹尼索瓦人基因组破译,为现代人与尼安德特人的近亲丹尼索瓦人之间遗传差异的比较提供了基础;9 月 5 日,“DNA 元素百科全书”计划公布首期结果:人类基因组 DNA 包括略少于 21 000 个蛋白质编码基因,8 800 个小 RNA 分子,9 600 个长非编码 RNA 分子,11 224 个假基因,只有不到 3% 的基因组的基因为蛋白质编码。

纵观整个历史,医学遗传学经历了一个从整体到细胞、到分子,从宏观到微观,从染色体到基因、到整个基因组的结构与功能,从分散研究到集成、系统研究的发展过程。

近年来,医学遗传学乃至整个生命科学取得的最伟大、最有影响力的进展是完成了人类基因组计划(human genome project, HGP),其核心内容是完成人类基因组 DNA 3.2×10^9 bp 的序列的测定工作,确定所有基因并阐明其在染色体上的位置,破译人类全部遗传信息。

人类基因组蕴藏着人类发育、生理、医药和进化的所有遗传信息,因此人类基因组计划是人类自然科学史上认识自我、探索生命的重要科学项目。这项伟大的探索,其意义的重大,被誉为生命科学的“阿波罗登月计划”、分子遗传学的登峰之作,它给 21 世纪的生物医学科学带来一场革命,对整个生命科学特别是医学遗传学的发展起到了巨大的推动作用。人类基因组计划的完成标志着现代医学已开始进入基因组医学时代。由基因组医学推动的临床医学研究,将从结构基因组、功能基因组(主要包括蛋白质组、转录组、代谢组、癌基因组、疾病基因组、药物基因组、环境基因组和行为基因组等)水平上认识疾病,实现个体化医疗。

关于人类基因组的相关内容可参见本书第二章的内容。

二、医学遗传学的主要分支学科

1. 细胞遗传学

细胞遗传学(cytogenetics)从染色体的结构和行为方面研究疾病的遗传机制及其规律。具体内容包括人类染色体畸变类型、发生频率、发生机理及与疾病的关系。研究者现已认识到 100 余种人类染色体异常综合征和 10 000 余种异常核型。随着新技术的不断应用,细胞遗传学将对染色体的分子结构及其缺陷有更深刻的认识。

2. 分子遗传学

分子遗传学(molecular genetics)用现代分子生物学技术,从基因的结构、突变、表达、调控等方面研究疾病分子水平的改变,同时探讨疾病的基因诊断、基因治疗的方法和手段。

3. 生化遗传学

生化遗传学(biochemical genetics)应用生物化学的方法,研究遗传物质的理化性质、

蛋白质和酶的生物合成、机体的代谢及调控机制等的变化。这使人们认识到分子病(molecular disease)和遗传性代谢病(genetic metabolic disease)的发生机理及其对人类的危害。

4. 群体遗传学

群体遗传学(population genetics)研究人群中的遗传结构及其变化规律。遗传流行病学(genetic epidemiology)是这一学科的重要领域,它探讨群体中某些遗传病的发生率、遗传方式、致病基因频率及其影响因素,以控制遗传病在人群中的流行。

5. 免疫遗传学

免疫遗传学(immunogenetics)研究包括抗原、抗体和补体等免疫活性物质的遗传控制,以及免疫反应的遗传基础,为控制免疫过程、阐明免疫缺陷病提供手段。同时这一领域的研究成果对输血、组织器官移植等临床实践具有重要指导意义。

6. 药物遗传学

药物遗传学(pharmacogenetics)是生化遗传学的一个分支。它研究药物代谢的遗传差异和药物反应个体差异的遗传基础,为指导医生用药的个体化原则提供理论根据。

7. 肿瘤遗传学

肿瘤遗传学(cancer genetics)研究肿瘤发生、发展的遗传因素。它探讨恶性肿瘤发生、发展中染色体的变化、癌基因与抑癌基因的作用,突变的修复缺陷等,不仅有助于阐明肿瘤的发病机理,而且对肿瘤的早期诊断、预防和治疗提供新的方法。

8. 体细胞遗传学

体细胞遗传学(somatic cell genetics)通过体细胞,特别是离体培养的体细胞进行遗传学研究,它对基因定位、细胞分化、个体发育、肿瘤的发生以及基因治疗都提供了重要的研究手段。

9. 行为遗传学

行为遗传学(genetics of behavior)研究人类行为的遗传控制,包括人类正常及异常的社会行为、个性、智力、精神性疾病发生的遗传基础。其研究成果可望为异常行为的发生,预防智力低下儿童的出生带来行之有效的措施。

10. 发育遗传学

发育遗传学(developmental genetics)研究发育过程中,双亲基因组的作用、同源框的作用、基因的表达时序等。此外,阐明各种先天畸形的发生机理也是发育遗传学的重要任务。

11. 辐射遗传学

辐射遗传学(radiation genetics)主要研究电离辐射对人类遗传的效应。这一领域在估计和评价各种电离辐射对遗传物质的损伤效应,制订各种监测和预防措施方面具有重要意义。

12. 遗传毒理学

遗传毒理学(genetic toxicology)主要研究各种诱变因素对遗传物质的作用,以及引

发的效应或疾病。

13. 表观遗传学

表观遗传学(epigenetics)是近几年非常热门的分支学科。它的研究对象是表观遗传,即在基因碱基序列不变的情况下,因 DNA 甲基化(DNA methylation)、基因组印记(genomic imprinting)、基因沉默(gene silencing)、染色质构象变化以及 RNA 编辑(RNA editing)等缘故,形成的可遗传性状。换句话说就是研究基因序列不变,但表达水平变化,从而性状变化的遗传机制,由此形成了表观基因组学(epigenomics)。

第二章 基因生物学

生物的繁衍生息和自身的成长过程都依赖于遗传信息的正确传递和使用。基因(gene)正是遗传信息的基本单位。它以脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)的化学形式存在于染色体上,通过指导人体内重要物质(如蛋白质等)的合成来维持人体的正常生理功能。早在 1944 年, Avery 等用实验的方法就直接证明了 DNA 是生物的遗传物质。1953 年, Watson 和 Crick 在前人的工作基础上,提出了著名的 DNA 分子双螺旋结构模型,奠定了基因复杂功能的结构基础。从此,遗传学的研究在医学领域取得突飞猛进的发展。

第一节 基因的概念

基因是遗传学的一个基本概念,在遗传学的不同发展时期,人们对基因的理解也在随着学科的发展不断深化。基因的最初概念可追溯到奥地利神甫孟德尔(Gregor Mendel)提出的“遗传因子”(genetic factor)。从 1856 年到 1864 年,孟德尔以豌豆为材料进行了长达 8 年的植物杂交试验,并用统计学的方法推导出了遗传因子的分离规律和自由组合规律。孟德尔所谓的“遗传因子”,即控制某性状的抽象单位,在体细胞中成双存在,而在生殖细胞中成单存在。1909 年,丹麦生物学家约翰逊(W. Johannsen)提出,用“基因”这个术语来代替孟德尔的“遗传因子”,不过他所说的基因,并不代表物质实体,而是一种与细胞的任何可见形态结构毫无关系的抽象单位。因此,那时所指的基因只是遗传性状的符号,还没有具体涉及基因的物质概念。随后美国遗传学家摩尔根及其学生 Sturtevant、Müller 等通过果蝇的杂交试验证实,基因在染色体上呈直线排列,并提出了基因传递的连锁交换定律,发表了著名的《基因论》;1927 年 Müller 等人证明用人为因素(如 X 线等)可使基因发生突变;在此之前 Garrod(1908)认为人类的黑尿酸症是一种遗传病,病因是患者缺乏某种相关生化反应的酶。于是人们开始将基因与酶联系起来。1936 年, Beadle 等对果蝇(*Drosophila melanogaster*)朱砂眼型、朱红眼型和野生型进行研究,再次证实了基因与酶的关系。1941 年,他们又根据对粗糙链孢霉(*Neurospora crassa*)的研究结果,提出了“一个基因决定一种酶”的学说;然而,后来的研究揭示,基因除了决定酶之外,还决定其他蛋白质,于是就有了“一个基因一种蛋白质”的假说。但人们又发现有的蛋白质可以由几条多肽链组成,因此又修正成“一个基因一条多肽链”假说;经过 100 余年的研究,基因的概念逐渐清晰。

但直到 20 世纪 50 年代,人们对基因的认识还仅仅停留在逻辑概念阶段,关于基因的物质基础和理化本质的认识,仍然是一个谜。首次揭开这一谜底的是 1944 年 Avery 等人的工作,他们用实验方法直接证明了 DNA 是生物的遗传物质。1953 年,沃森(Watson)和克里克(Crick)在前人的工作基础上,应用现代物理学和化学的新技术,对 DNA 的分子结构进行了深入研究,提出了著名的 DNA 分子双螺旋(double helix)结构模

型。这个模型显示 DNA 具有自我复制功能,正式揭示了遗传之谜。至此人们认识到,基因是具有特定“遗传效应”的 DNA 片段,它决定细胞内 RNA 和蛋白质(包括酶分子)等的合成,从而决定生物遗传性状。

一个基因的结构除了编码特定功能产物的 DNA 序列外,还包括对这个特定产物表达所需的邻接 DNA 序列。当其序列发生了改变,如单个碱基的替换,就有可能使功能产物不能表达,从而引起遗传病。

第二节 基因的化学本质

大量的研究证明,DNA 是生命体的遗传物质。在某些仅含有 RNA 和蛋白质的病毒中,其 RNA 是遗传物质。如烟草花叶病毒,仅含有一条单链的 RNA,能感染宿主细胞,并繁殖后代。在整个生物界中,遗传信息就储存在 DNA 分子的核苷酸序列中,以不同碱基的不同排列方式体现。

一、DNA 分子的一级结构

组成 DNA 分子的基本单位是脱氧核苷酸。每个脱氧核苷酸由磷酸、脱氧核糖和含氮碱基组成。碱基有四种:腺嘌呤(A)、鸟嘌呤(G)、胞嘧啶(C)和胸腺嘧啶(T)。因碱基的不同,可以构成四种不同的脱氧核苷酸:脱氧腺嘌呤核苷酸(dAMP, A)、脱氧鸟嘌呤核苷酸(dGMP, G)、脱氧胞嘧啶核苷酸(dCMP, C)和脱氧胸腺嘧啶核苷酸(dTMP, T)。这四种脱氧核苷酸按一定顺序排列起来构成脱氧多核苷酸长链(DNA 单链),两个相邻的脱氧核苷酸之间通过磷酸二酯键相连接。每条脱氧核苷酸单链都有 3' 端和 5' 端。生物的遗传性状是以脱氧核苷酸的排列序列来储存遗传信息的。因此,脱氧核苷酸的排列是 DNA 遗传的核心。DNA 的一级结构就是指 DNA 分子中脱氧核苷酸(或碱基)的排列顺序。

二、DNA 分子的二级结构

DNA 分子的二级结构即沃森和克里克提出的 DNA 双螺旋结构学说,其主要内容如下:

(1) DNA 分子由两条单链组成,以右手螺旋的方式围绕同一公共轴有规律地盘旋形成双螺旋。

(2) 脱氧核糖和磷酸基团相互连接构成主链,位于双螺旋的外侧,碱基位于内侧;碱基平面相互平行,与螺旋长轴垂直。

(3) 两条链的碱基通过氢键互相结合,组成互补碱基对,即腺嘌呤(A)-胸腺嘧啶(T),鸟嘌呤(G)-胞嘧啶(C);A-T 间形成两个氢键,G-C 间形成三个氢键。碱基间氢键和碱基在垂直方向形成的碱基堆积力都是维持双螺旋结构稳定的重要因素。

(4) 双螺旋两股单链走向相反,平行排列,即一条链的 3' 端与另一条链的 5' 端碱基互补配对。螺旋旋转一周由 10 对碱基组成,相邻碱基平面沿轴的间距为 0.34 nm,螺距 3.4 nm,螺旋直径为 2 nm。