

《医学遗传学》

基础医学院
医学遗传与细胞生物学教研室
李刚



南昌大学基础医学院
Faculty of Basic Medical Science Nanchang University

参考书目：

- 1、李璞 主编 医学遗传学. 北京：中国协和医科大学出版社
- 2、陆振虞, 等. 医学遗传学. 第二版. 上海. 上海科学技术文献出版社
- 3、陈竺等. 医学遗传学. 第二版. 北京：人民卫生出版社
- 4、杜传书. 刘祖洞. 医学遗传学. 第二版. 北京：人民卫生出版社
- 5、张玉静主编 分子遗传学. 北京：科学出版社
- 6、张咸宁等主编 医学遗传学 北京：北京大学出版社（双语）





7、Victor A .McKusick, M.D. (罗会元主译) .
人类孟德尔遗传. 第11版. 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社

8、Daniel J. Fairbanks/W.Ralph Anderson:
Genetics. Brooks/Cole Publishing Company.1999.

9、Strachan, Tom and Read, Andrew P.Human
Molecular Genetics 2. 2nd ed. Oxford, UK: BIOS
Scientific Publishers, Ltd; 1999.

10、Brown, T. A. Genomes. 2nd ed. Oxford, UK:
BIOS Scientific Publishers, Ltd; 2002.



主要内容：

□医学遗传学概论

- 什么是医学遗传学
- 遗传因素和环境因素在疾病中的作用
- 遗传病、先天性疾病和家族性疾病
- 遗传病的分类
- 医学遗传学简史

□人类基因组研究现状

- 人类基因组研究
- 功能基因组研究



Medical Genetics

Medical Genetics 医学遗传学一门交叉学科是医学与遗传学相结合的一门边缘性科学，是遗传学方法和知识在医学中的应用。它不仅指出了人类变异与遗传的基础，帮助医师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、基因治疗等为疾病的预防和诊断治疗提供了新的途径。





研究对象：人类有关遗传的疾病——遗传病

医学遗传学的研究任务：

研究遗传病发生机理、传递方式、诊断、治疗、预后、再发风险和预防方法，从而控制遗传病在一个家庭中的再发，降低遗传病在人群中的危害，为遗传病患者提供临床服务，其最终目的在于尽可能减少遗传病患者的痛苦，使他们尽可能享有平安的幸福人生。为人类的健康水平 作出贡献。



The Genetic Background of Health and Diseases

疾病是遗传因素与环境因素相互作用而形成的一种特殊的生命过程。

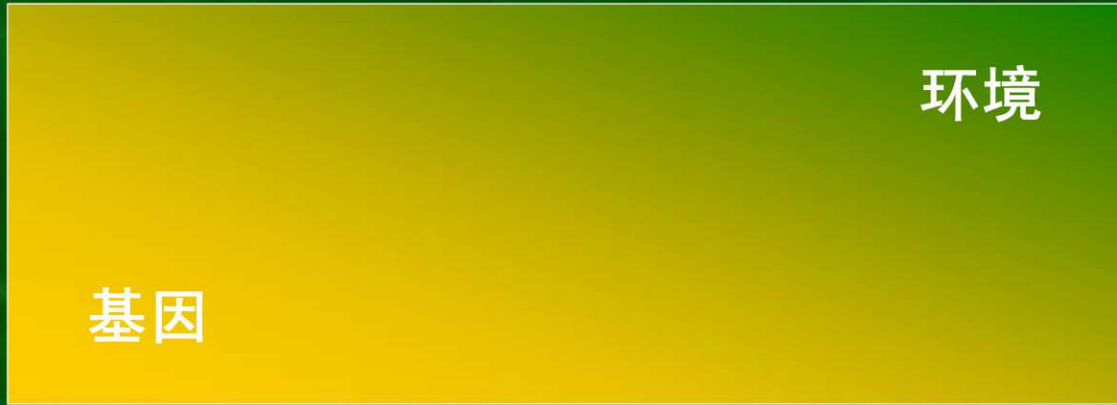
疾病的产生取决于两大因素综合影响：

- ◆ 环境因素—外伤、中毒、感染及营养缺陷导致
- ◆ 遗传因素—基因缺陷导致



在不同疾病的病因中，遗传因素与环境因素所占比重各不相同。到底哪一种起到何种程度的作用因具体疾病而异。

常见复杂疾病的遗传学



血友病
囊性
纤维化

结肠癌
乳腺癌

阿尔茨默氏症

中风
糖尿病
哮喘

心血管疾病

肺癌
皮肤癌

交通
事故

遗传病与环境的关系遗传病可分为

遗传因素决定发病：先天性聋哑、白化病、Down综合征

基本由遗传因素决定发病在特殊环境条件才发病：
苯丙酮尿症、蚕豆病

遗传因素和环境因素共同决定发病：哮喘、消化性溃疡、
心血管疾病、糖尿病、癌症、自身免疫性疾病、神经精神类疾病

基本由环境因素决定发病：外伤、中毒等



遗传因素和环境因素在疾病发生中的作用图解

脊髓灰质炎病毒敏感基因19q13, 铅中毒敏感基因

9q34, 在6p21.3有 HLA-B8易患慢性活动性肝炎

遗传病



南昌大学基础医学院
Faculty of Basic Medical Science Nanchang University

几个容易混淆的概念

- ◆ 遗传病 (inherited disease, genetic disease)
- ◆ 先天性疾病 (congenital disease)
- ◆ 家族性疾病 (familial disease)



Genetic Disease

- ◆ 遗传病 (genetic disease): 是指遗传物质改变导致的疾病。
 - 确切的讲是指个体的生殖细胞或受精卵内的遗传物质改变导致的疾病。也可以是体细胞内遗传物质的结构和功能发生了改变。
 - 遗传物质的改变传统上是指基因突变和染色体畸变。



Congenital Disease

- 指婴儿出生后随即表现出来的疾病。
- 有些遗传病是先天性疾病。
 - ◆ 尿黑酸尿症、血友病、Down综合征
- 先天性疾病不一定是遗传病。
 - ◆ 如在胚胎发育过程中由于病毒感染、药物作用等所致的发育不良，畸形都表现为先天性。
- 不少遗传病出生时毫无症状，到一定年龄才发病。
 - ◆ Huntington舞蹈病一般在25~45岁才发病。

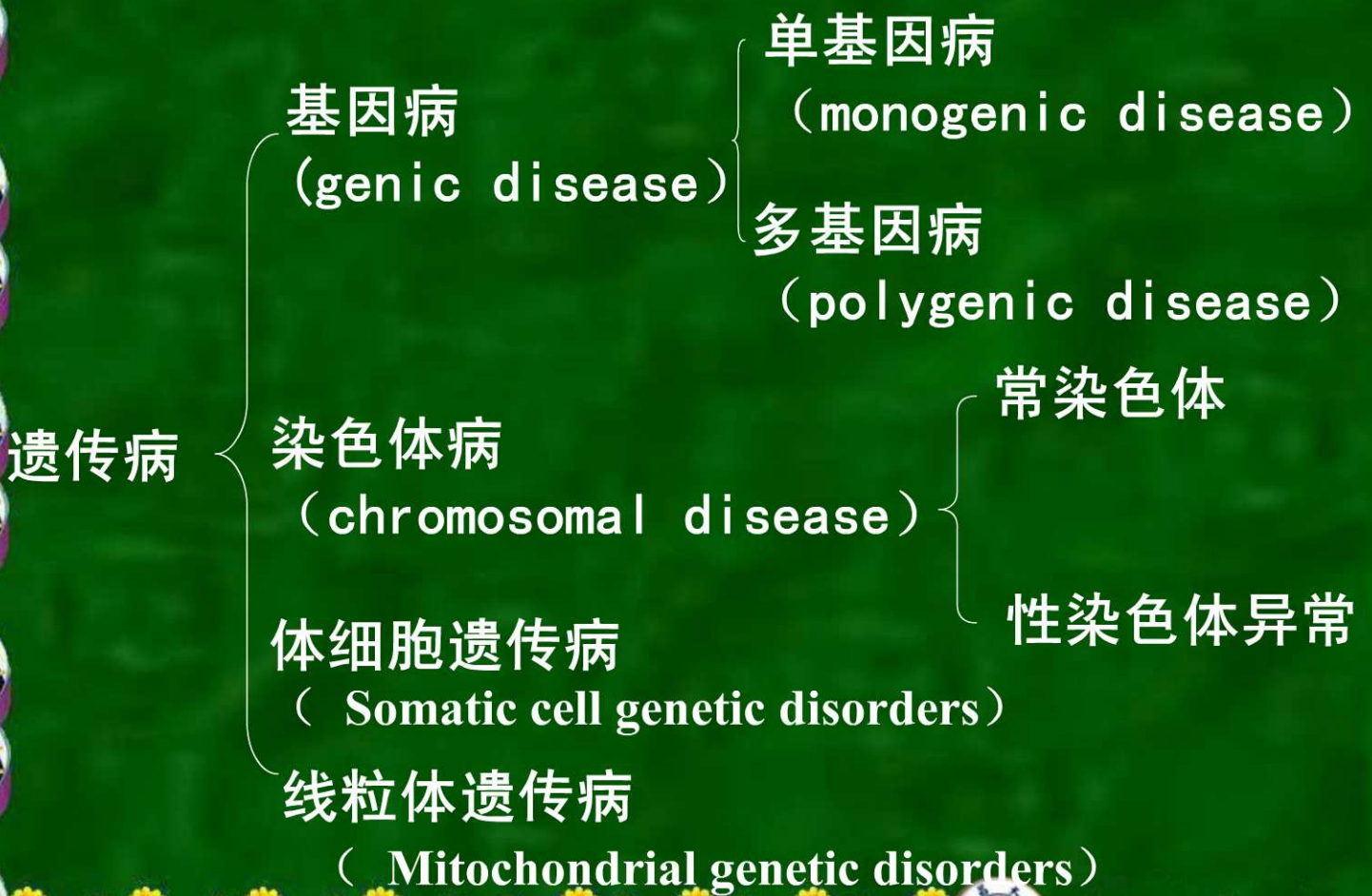


Familial disease

- 具有家族聚集现象的一类疾病。
- 遗传病往往表现为家族性，有时可能呈散发性。在亲代和子代中均有患者，或在正常父母所生同胞中出现一个以上的患者。
- 家族性疾病，不一定是遗传病。由于共同的生活环境引起一个家族多个成员患同一疾病。
 - ◆ 长期缺乏维生素C饮食造成的坏血病。
 - ◆ 结核、肝炎、夜盲。



Major Categories of Genetic Diseases 遗传病的类型



遗传病的分类及发病率

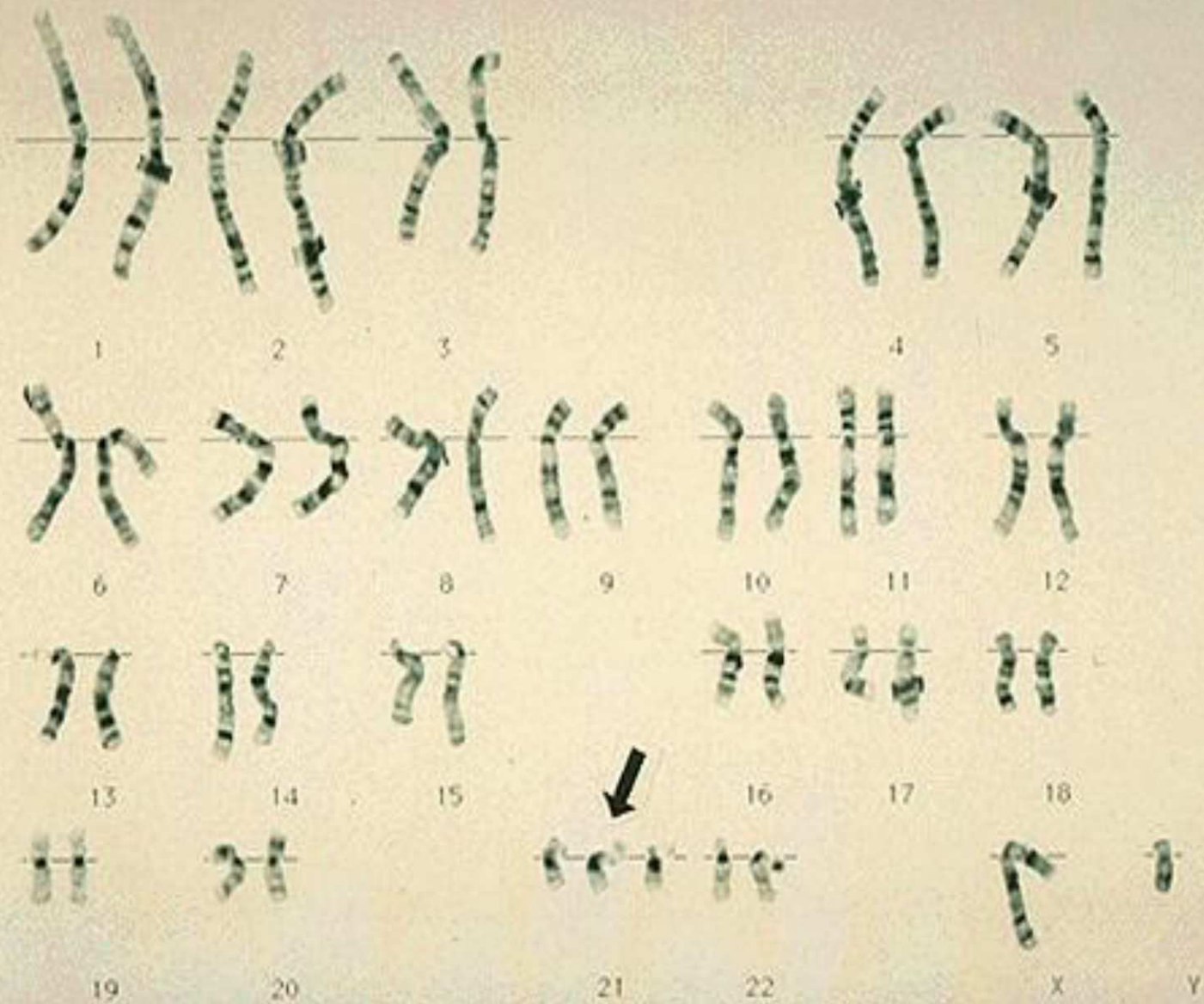
分类	发病率 (%)
基因病	
单基因病	2.5
常染色体显性遗传病	0.9
常染色体隐性遗传病	1.3
性连锁遗传病	0.3
多基因病	18.0
染色体病	0.54
常染色体异常	0.36
性染色体异常	0.182



Chromosome Disorders

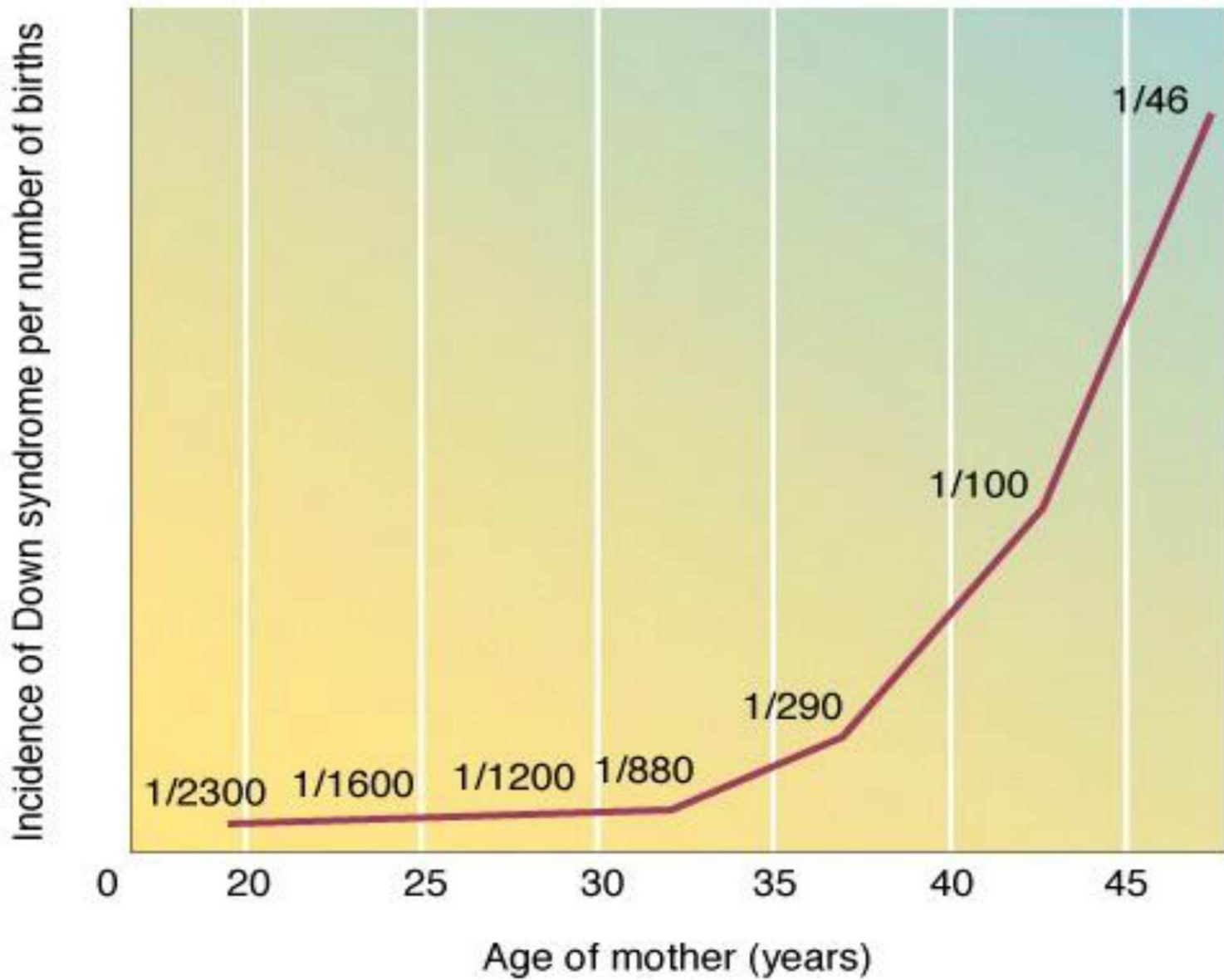
- 在生殖细胞和受精卵早期发育过程中发生了差错，是由染色体数目异常和结构异常引起的疾病。
- 表现为种种先天发育异常，如Down综合征。
- 主要影响发生在出生前，染色体异常约占自然流产的50%。
- 染色体病通常不在家系中传递，但也有可传递的。
- 染色体病有300多种。





Down Syndrome (trisomy 21 syndrome)





Single-gene Disorders

- 单个基因突变所致。
- 严重影响患者健康，如家族性高胆固醇血症。
- 按孟德尔方式遗传。
 - ◆ 常染色体显性、常染色体隐性、X 或 Y 连锁的遗传
- 病种多，发病率较低。
 - ◆ 单基因病有 8000 余种，约有 3% ~ 5% 的人受累
- 主要发生在新生儿和幼儿阶段。



Polygenic Disorders

- 由多个基因相互作用和环境因素共同影响所致。
 - ◆ 一些可能起主要作用，多数为相对微效作用。
- 主要是一些常见病和先天缺陷。
 - ◆ 心血管疾病、糖尿病、风湿病、精神病和唇裂、腭裂、先天性心脏病。
- 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。



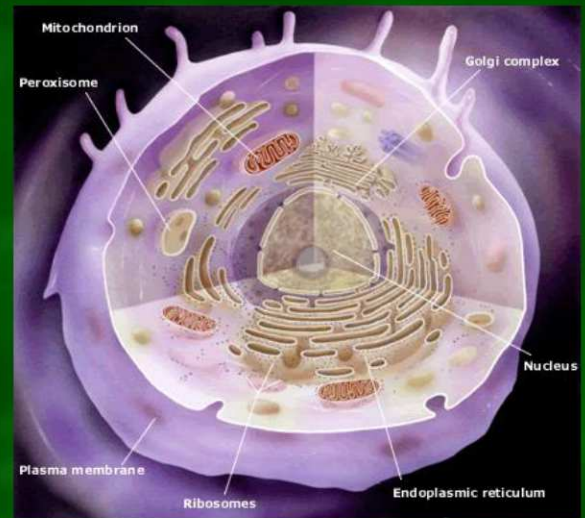
Somatic Cell Genetic Disorders

- 体细胞遗传病只在特异的体细胞中发生。
- 体细胞遗传病的一个范例是癌症。
- 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。



Mitochondrial Genetic Disorders

- 是线粒体DNA上基因突变所致。
- 该病通常影响神经和肌肉的能量产生，在细胞衰老中起作用。
- 以母系方式遗传。



遗传病对人类的危害

- 1、控制人口数量、提高人口素质
- 2、自然流产占全部妊娠7%，其中50%染色体畸变
- 3、城市儿童死亡原因30%遗传病、先天畸形、恶性肿瘤
- 4、遗传病携带者频率较高
- 5、住院儿童中有1/4~1/3患于遗传有关的疾病
- 6、人群中20%~25%患有某种遗传病
- 7、体细胞遗传病——恶性肿瘤死亡率较高



识别疾病遗传基础的方法

一、群体普查法

二、系谱分析法

三、双生法

双生子

一卵双生子 (monozygotic twins MZ)

二卵双生子 (dizygotic twins DZ)

四、疾病组分分析法

五、关联分析法

六、染色体分析法



医学遗传学分科

1. 细胞遗传学 (cytogenetics)
2. 生化遗传学 (biochemical genetics)
3. 分子遗传学 (molecular genetics)
4. 群体遗传学 (population genetics)
5. 免疫遗传学 (immunogenetics)
6. 肿瘤遗传学 (cancer genetics)
7. 药物遗传学 (pharmacogenetics)
8. 体细胞遗传学 (somatic cell genetics)
9. 辐射遗传学 (radiation genetics)
10. 发育遗传学 (developmental genetics)
11. 行为遗传学 (behavior genetics)
12. 优生学 (eugenics)





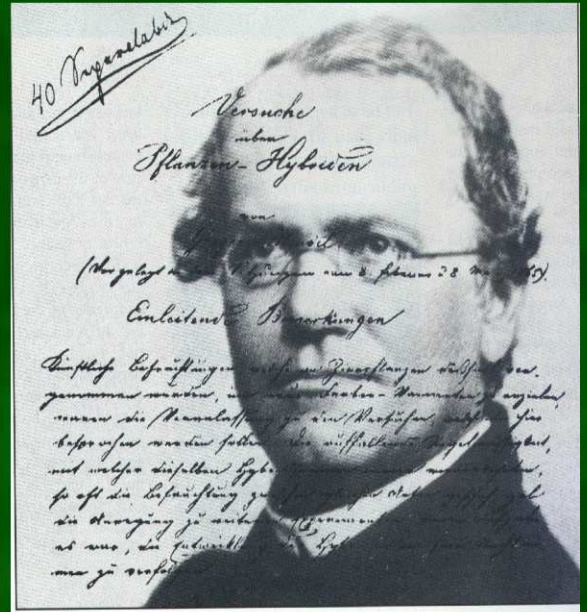
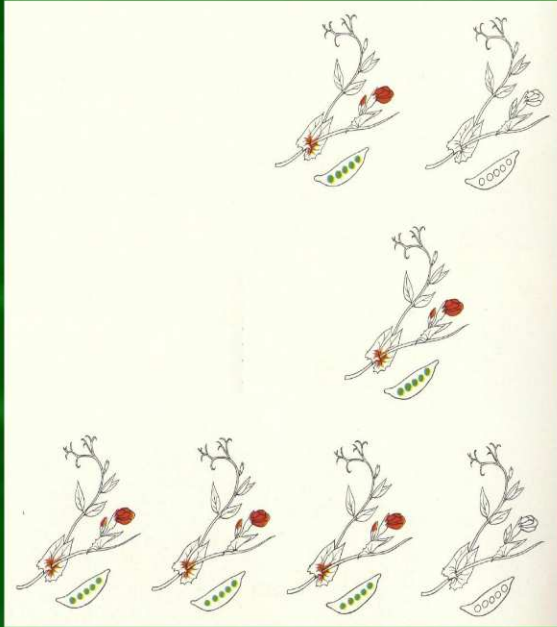
医学遗传学的发展简史

The History of Medical Genetics

- 一、生化遗传学的建立和发展
- 二、细胞遗传学的建立和发展
- 三、分子遗传学的建立和发展
- 四、群体遗传学的建立和发展
- 五、我国医学遗传学的发展



1866年，奥地利遗传学家G. T. Mendel根据他坚持10年的豌豆杂交试验，提出了分离定律，自由组合定律等。这些工作的重要性在于辨明了遗传不是性状本身，而是决定性状的遗传因子。





1901年, Garrod 发现尿黑酸尿症属隐性遗传病

1902年, Farabee 在他的博士论文中第一次描述了短指症这一常染色体显性遗传病。

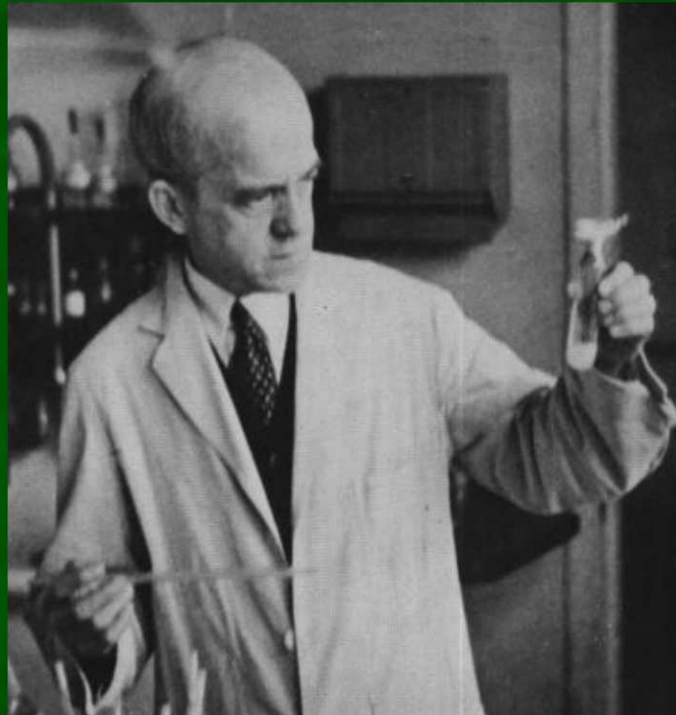
1909 年, 丹麦生物学家Johannse 根据希腊文“给予生命”定义, 创造了基因(gene)一词, 并代替了Mendel 的遗传因子;并首次提出基因型(genotype)和表现型(phenotype)的概念。



1910~1912年, 美国遗传学家 Morgan和他的学生以果蝇为实验材料, 确认遗传物质基础存在于染色体中并提出了基因连锁定律 (law of linkage) 和互换定律 (law of crossing-over)。



1944年 Rockefeller研究所 Oswald Avery, with Colin MacLeod, and Maclyn McCarty 发现 DNA 是遗传信息的载体，使全球生物学家和化学家大为震惊。



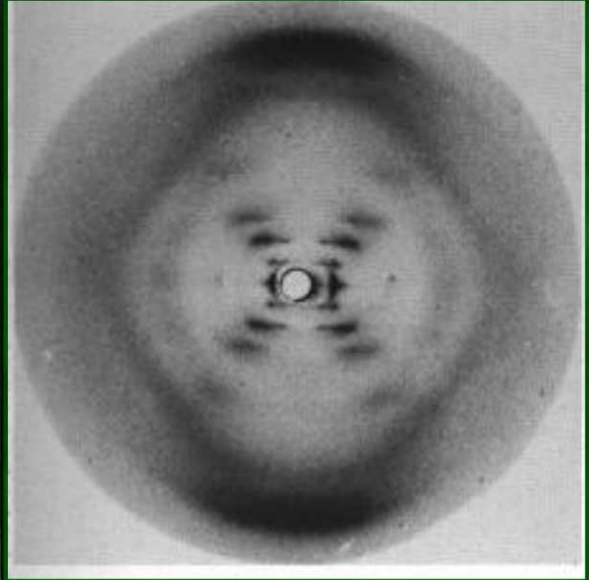
去除蛋白质后，DNA 可以象纤维一样缠绕在
试管中的玻璃棒上。



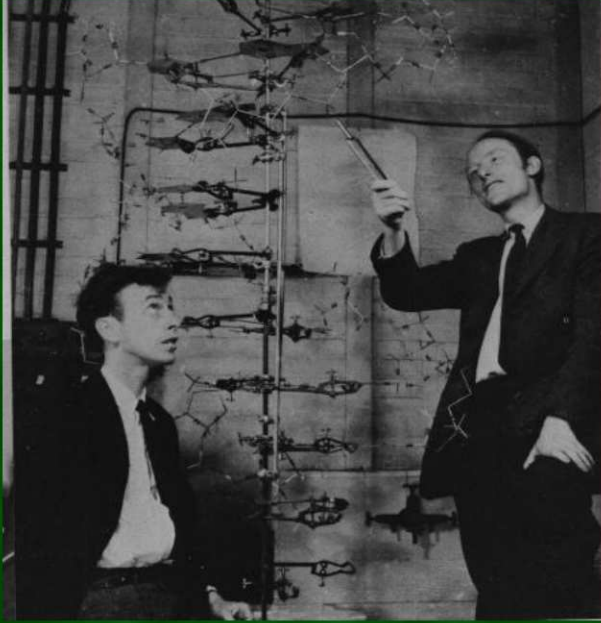
1949年生物化学家 Pauling 发现镰状细胞贫血时血红蛋白电泳有微小的改变，说明蛋白质分子的遗传变异可以导致疾病，并提出了分子病的概念。



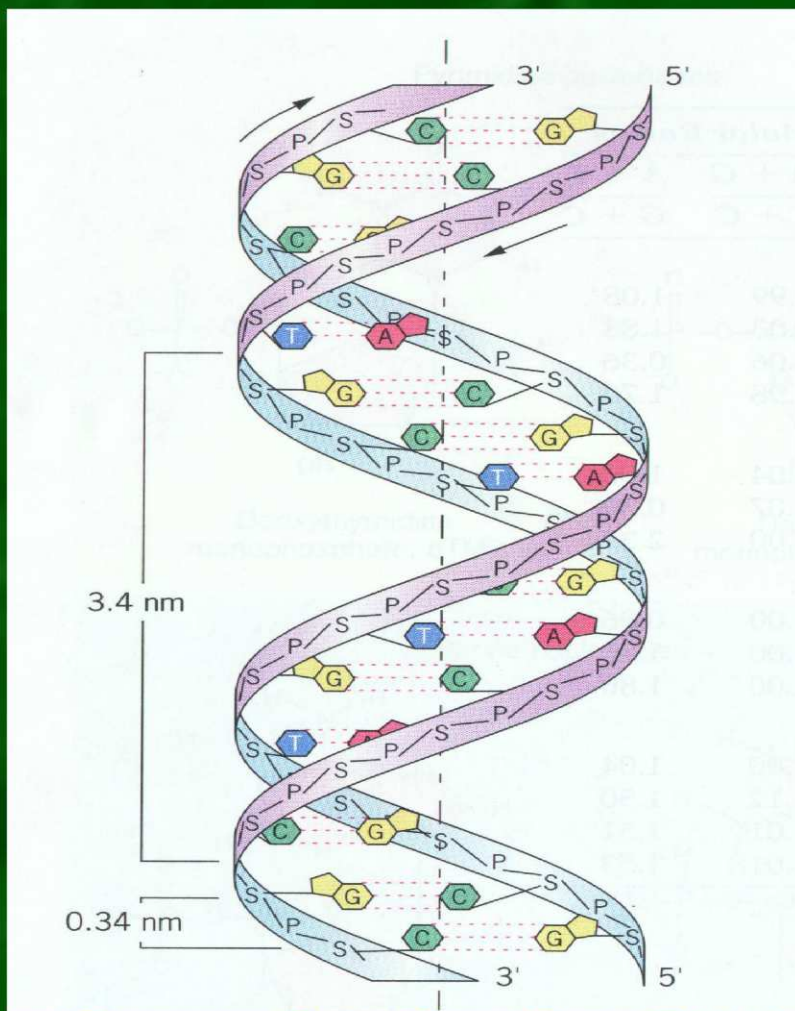
1952 年, 英国伦敦皇家学院的 Rosalind Franklin 得到了非同寻常的DNA的 X-线衍射照片, 它为解析 DNA 的结构提供了关键线索。



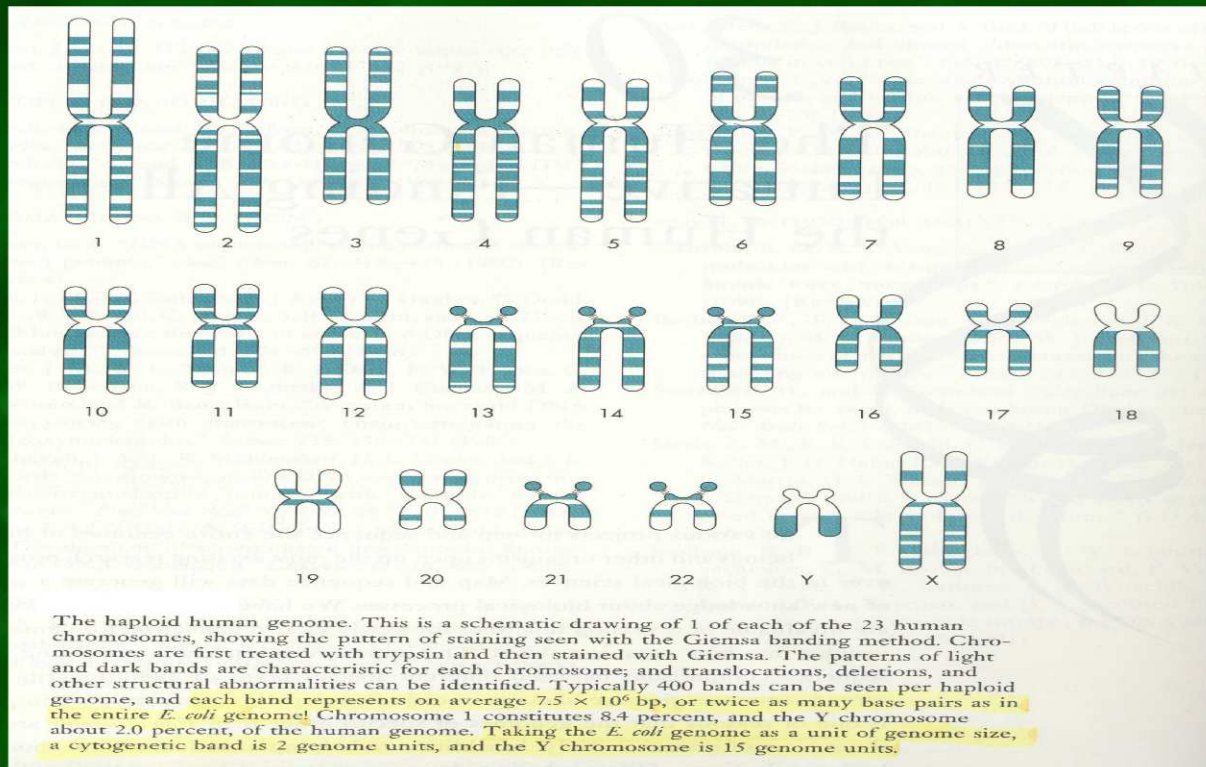
James Watson 和 Francis Crick 在 1953
年提出了 DNA 的双螺旋结构。



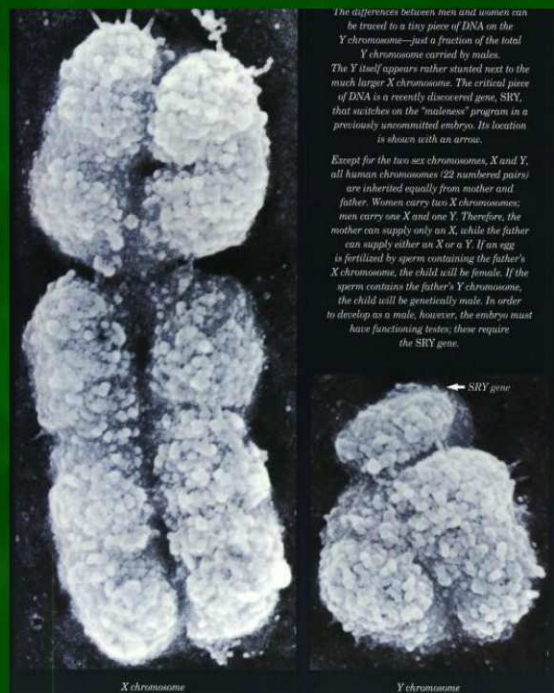
南昌大学基础医学院
Faculty of Basic Medical Science Nanchang University



1956 年蒋有兴和 A. Levan 首次正确地确定了 人类染色体数为46

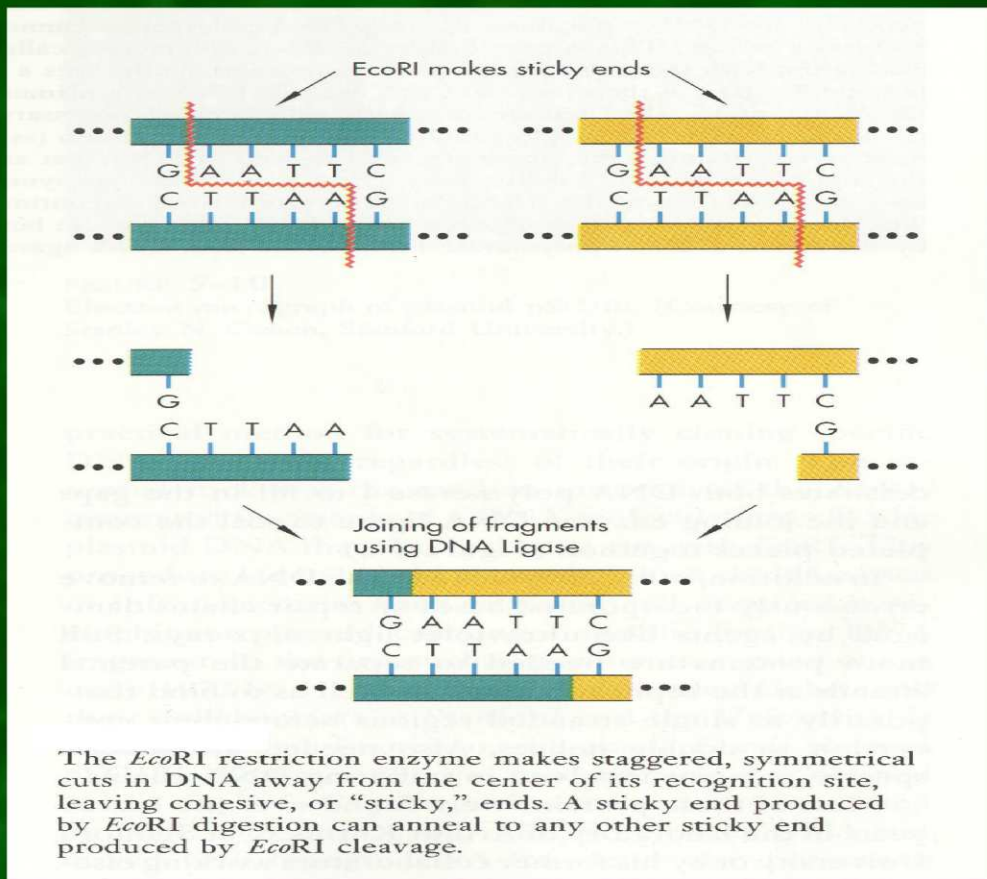


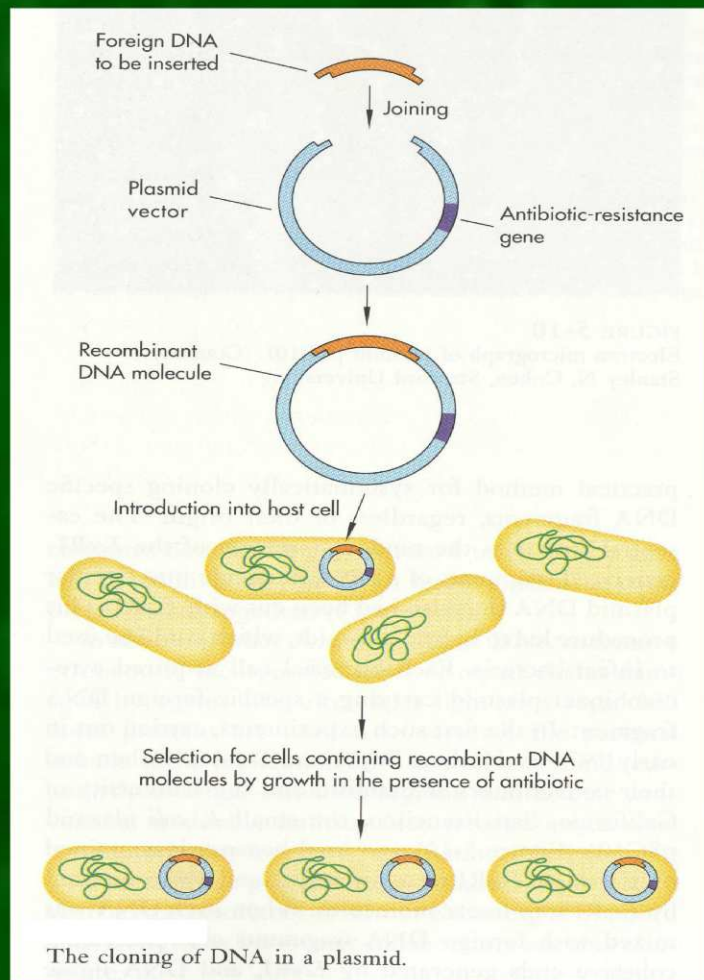
男性有一条X和一条Y染色体，女性有两条X染色体。
1959年, Lejeune 等发现Down综合征的核型为21三体，
这年被誉为“临床遗传学”开创年。



重组DNA：七十年代加州大学旧金山分校的科学家 Herb Boyer 和斯坦福大学的Paul Berg、Stanley Cohen 利用限制性内切酶和 DNA 连接酶将不同物种来源的 DNA 片段进行了重组。



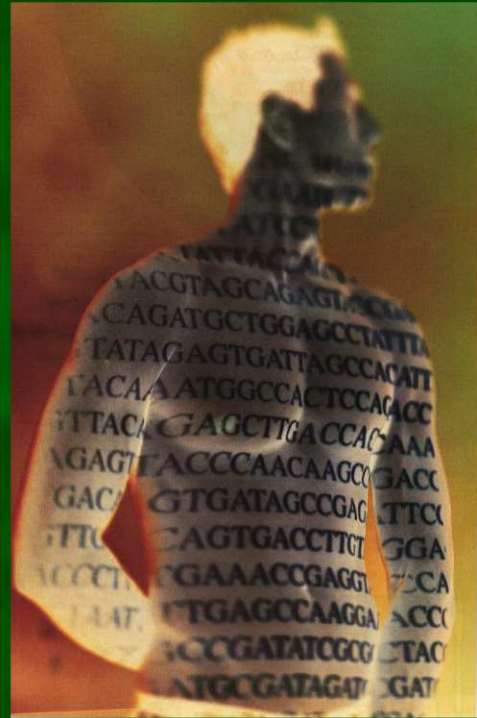




1984 年 Cetus 公司的 Kary Mullis 发明了 The Polymerase Chain Reaction (PCR)，这个技术在基因克隆，基因定位和法医科学中得到广泛应用。



1986年，美国能源部提出了进行人类全基因组测序的建议，美国政府在 1990年批准了这一计划。



Hapsburg Lip (哈布斯堡唇)



马克米兰一世：1459—1519

查尔斯五世：1500—1558

菲利普六世：1630—1680

阿尔佛索十三世：1910

