第一图书网, tushu007.com

<<医学遗传学>>

图书基本信息

书名：<<医学遗传学>>

13位ISBN编号：9787543917590

10位ISBN编号：7543917599

出版时间：2001-1

出版时间：上海科文

作者：陆振虞 编

版权说明：本站所提供下载的PDF图书仅提供预览和简介，请支持正版图书。

更多资源请访问：http://www.tushu007.com

内容概要

本书针对新形势下医学遗传学教材改革目标的要求，为适应新形势下学科教学任务而编写。
全书共分4篇、18章，全书以群体、家系、个体、细胞、分子为切入点，把基因、染色体的遗传作为一个整体、二个系统来描述编写，并且强调其在临床疾病的诊断、治疗中的应用，还着重阐述了分子遗传学的理论与技术。

本书可供高等医学院校临床医学(五年制、七年制)、口腔医学、预防医学、法医学、护理学(五年制)学生使用。

书籍目录

序（第一版）前言（第一版）序（第二版）前言（第二版）第一章　遗传学与医学第二章　遗传物质的结构、功能和变异第三章　人类致病的基因的研究策略与方法第四章　人类染色体和染色体病第五章　单基因遗传病第六章　多基因遗传病第七章　群体遗传 第八章　生化遗传病第九章　线粒体基因病第十章　药物与第十一章　免疫遗传第十二章　肿瘤遗传第十三章　精神与行为遗传第十四章　肤纹与遗传病第十五章　双疾病遗传第十六章　临床遗传第十七章　人类基因组学与21世纪遗传学第十八章　医学遗传服务的伦理问题附录一　三种不同分辨水平的高分辨G带染色体模式图附录二 常用基因组研究相关数

章节摘录

书摘　第一节 识别致病基因的原则和策略　人类基因组含有30亿个碱基对，其中编码顺序仅占不足2%。
根据2001年2月公布的人类基因组精细图谱，人类基因数量约为3．5万个。
远较以往估计的基因数量少。
基因结构的变异或突变势必造成基因表达产物结构、基因表达调控或转录本剪切方式的改变，其中部分基因结构和功能的改变最终导致人类疾病表型的发生。
由表型追踪到基因型的过程就是致病基因或疾病易感基因定位、克隆的过程。
在过去几十年当中，这一过程常以年或数十年计。
自20世纪80年代以来，由于：PCR技术在连锁分析和突变扫描中的应用使这一过程大为缩短，尤其是人类基因组信息的积累，基因图谱、克隆、DNA顺序、表达谱和表型资料等的综合应用，使疾病基因的克隆过程缩短为数星期。
在浩瀚的基因组中分离或克隆某一特定基因并对其功能进行系统深入的研究，对完全理解正常或异常表型与其相应基因型之间的关系至关重要。
对克隆到的基因进行DNA测序分析有助于阐明基因表达产物在正常生理条件下的功能，突变如何导致该基因产物异常或缺失，不同外显子发生不同类型的突变对疾病影响的程度等。
在此基础上，一系列实验技术和方法对阐明基因功能、蛋白质之间的相互作用，突变基因如何干扰细胞内正常生化通路等是必不可少的。
根据正常或突变基因顺序分析的结果可以建立特异性突变基因的诊断方法；对基因功能的认识又为遗传病的治疗，包括基因治疗奠定基础。
　克隆人类致病基因的确是一个繁复的系统工程，如果将这一过程形容为“大海捞针”也不为过。
以荒岛寻宝的过程为例，在未知岛屿上探寻宝藏就如同发现人类致病基因。
在有些情况下，宝物贮藏的地点还不止一处。
该如何着手寻宝?如果将各方面的信息综合分析足以明确宝藏所在的岛屿，随着探导工作的深入，新的信息将会引导寻宝人最终发现真正的宝藏，即功能基因克隆。
另一种情况是已知信息使寻宝人对可能藏匿宝物的岛屿提出某种假设，然后集中力量在可能有宝藏的岛屿上搜寻，最终有可能获得期望的结果，即候选基因克隆。
，但意外情况时有发生，在提出充分证据、合理可靠的推测或假设后，仍有可能在错误的岛屿上掘地三尺或得到并非期望的“宝藏”，而真正的宝物贮藏地点仍是一个谜。
在很多情况下，在寻宝开始之前往往无任何信息提示宝藏可能所在的岛屿，此时就必须采取特殊的策略。
首先应明确宝藏可能所在的岛屿，然后定位宝藏在岛上的具体位置，即定位基因克隆。
如果所获得的信息足以证明宝藏在哪一个岛屿上，根据该岛地形、地貌等信息提出若干个可能的藏宝地点，逐一进行排除，最终得到真正的宝藏，即定位候选基因克隆。
　值得指出的是，不论应用哪一种策略，一旦找到宝藏，其真实性必须经过多方面反复地证实。
寻宝人需要的是金银珠宝，而不是砖块玻璃。
同样，克隆到的致病基因必须证据充分，该基因突变与疾病发生的因果关系必须经过DNA测序分析，患者基因顺序的改变或突变不应在正常人中检测到。
实际上，人类致病基因的克隆并无标准化的程序。
在具体操作过程中，各种信息的收集、分析、推理，各种技术手段的灵活应用和策略的调整贯穿始终。
图3—3概括说明了疾病基因克隆的一般思路。
随着人类基因组计划的即将完成，数据库查询将变得越来越重要。
当然，临床病例收集和研究，实验室工作和电脑分析缺一不可，它们之间是相辅相成的。
书摘1　第二节 定位非依赖性基因克隆策略　早期由于实验室检查技术的限制，不能对基因片段进行精细作图，在致病基因克隆时，无任何定位信息可参考。

在这种情况下，所有同源顺序或基因表达产物的功能信息就显得非常重要。
实际上，第一个疾病基因的克隆就是完全采用定位非依赖性策略而获得成功的。
其主要线索来自蛋白质产物、DNA顺序和基因功能方面的信息。
一、蛋白质导向的致病基因克隆　如果遗传病的生化基础是已知的，就有可能纯化并定性基因表达产物——蛋白质。
根据蛋白质的氨基酸顺序推测编码基因顺序，由此产生基因特异性寡核苷酸或利用纯化的蛋白质产生特异性抗体，用于识别致病基因。
’ (一)应用基因特异性寡核苷酸　应用这种方法的前提是分离纯化足够量的蛋白质用于氨基酸测序。
根据氨基酸顺序找出最低密码简并的多肽区域，如甲硫氨酸和色氨酸只能分别由AUG和UGG编码。
由此推测出相应的基因编码顺序，并合成具有各种密码置换可能的寡核苷酸。
以此为探针，扫描cDNA文库。
由于在寡核苷酸混合物中只有一种能与相应的cDNA顺序杂交，为提高杂交效率，确保获得正确的cDNA克隆，应尽量减少不同寡核苷酸的种类。
如果获得特异性cDNA克隆，即可扫描基因组文库以获得基因组DNA克隆(图3—4)，最终获得突变的致病基因。
编码凝血因子Ⅷ的血友病A(MIM306700)基因就是以上述技术路线克隆成功的。
生化分析表明患者血清标本中，凝血因子Ⅷ存在遗传性缺乏。
由于该因子在血清中含量极低，故用大量猪血清以常规蛋白质纯化技术得到少量凝血因子Ⅶ。
纯化的蛋白质经过测序使基因特异性寡核苷酸探针的合成成为可能(图3—5)。
(二)应用特异性抗体　如果能够分离纯化少量正常蛋白质，就有可能产生相应的特异性抗体。
用特异性抗体识别相关基因的方法，早在1982年就已成功地应用于苯丙酮尿症(MIM261600)致病基因的克隆。
苯丙酮尿症是由苯丙氨酸羟化酶(P'AH)缺乏所致。
用大鼠肝脏组织纯化PAH酶产生的抗体，经免疫沉淀可以获得含PAH mRNA的多核糖体。
纯化的mRNA被反转录成cDNA并得到特异性大鼠cDNA克隆，以此作为探针筛选人肝脏cDNA文库，获得人PAH cDNA克隆。
早期方法是采用无细胞体外蛋白质合成体系，现已被抗体筛选cDNA表达文库的方法取代。
源自相关组织的cDNA被克隆到表达载体。
插入cDNA的表达质粒在宿主细胞中表达外源性蛋白质多肽，用特异性抗体筛选出表达相应蛋白质的克隆，即可获得表达该蛋白质的eDNA。
二、DNA顺序导向的致病基因克隆　新的人类致病基因有可能通过同源顺序，即人类平行进化同源基因或其他物种定向进化同源基因而被识别。
DNA顺序的信息应用于致病基因克隆已在含有扩增的三核苷酸重复体基因的克隆中获得了成功。
已知扩增的三核苷酸重复体可以引起严重的遗传性神经系统疾病。
此类疾病的最大特点是可预见性，即年幼时发病，其后代病情加重。
如果临床资料提示此特点，就有必要对患者进行扩增三连体的筛查。
这种方法完全是定位非依赖性的方法。
一种新的能引起脊髓小脑性共济失调(SCA8)的重复体扩增类型已被Koob等于1999年用此类方法发现。
三、基因功能导向的致病基因克隆　基因突变或缺失的细胞，或生物体常表现生物学异常表型，将人DNA随机片段在具有缺陷的细胞或生物体内表达，其中能够纠正异常表型的DNA片段可能就是细胞或生物体内突变或缺失的基因。
下面就举数例予以说明。
(一)哺乳动物细胞株　DNA修复机制的缺陷存在于多种哺乳动物细胞株，用紫外线照射或化学诱变剂处理后，这种细胞株常表现异常反应。
DNA修复机制缺陷的这些细胞株，或源自患者的细胞可以用正常人DNA或染色体片段转染，如果某一片段中含有细胞内缺陷的基因，并表达出相应的产物，细胞对紫外线或诱变剂的异常反应就有可能被纠正。

范可尼贫血(Fanconianemia，FA)Ⅲ型(FACC；MIM227645)相关基因就是用这种方法克隆的。
同样，肿瘤细胞株的生长调控机制障碍可以通过染色体片段或cDNA克隆的转染予以纠正，以此定位并克隆肿瘤抑制基因。
(二)酵母细胞　大量突变酵母细胞株的建立为突变基因的克隆创造了极为有利的条件。
在生物进化过程中，酵母蛋白质与某些人类蛋白质具有高度的同源性。
因此，人类基因或蛋白质突变可以纠正突变酵母细胞株的功能缺陷。
人嘌呤和嘧啶生物合成相关的酶蛋白基因和一些重要的转录因子就是在突变酵母细胞株中克隆成功的。
(三)转基因小鼠　小鼠基因偶尔可以通过构建转基因小鼠系而被克隆。
基本原理是用正常细菌人工染色体BAC)克隆(包含可能的候选区域)构建转基因小鼠系，阳性转基因鼠与携有突变基因的小鼠交配，如果子代小鼠突变表型减轻或消失，则BAC转基因鼠就可能携带相应的正常基因。
这一策略首先被应用于生物钟相关基因(clock gem)的克隆，最近Probst等又在克隆人NB3耳聋基因的过程中发挥了重要作用(1998年)(图3—6)。
人DFNB3基因定位在相当于小鼠耳聋基因sllaker一2区域。
用含有shaker一2候选区域的BAC克隆构建转基因鼠，通过与Sbaker一2突变小鼠交配，获得了shakel·一2突变表型被纠正的BAC转基因鼠，并由此克隆出非典型肌浆球蛋白基因yol5。
根据鼠myol5基因顺序克隆了人MY015基因，它在DFNB3候选区域的定位已被证实，并在DFNB3受累者中发现了突变位点。
(四)癌基因的克隆　利用细胞转化实验克隆激活的癌基因，不失为一种简单有效的方法。
NIH一3T3小鼠成纤维细胞株用癌基因转染后，可进一步被转化，表现出恶性细胞的生物学性状。
用人类恶性肿瘤细胞中的随机DNA片段转染3T3细胞，在体外培养过程中，部分细胞有可能形成转化灶，分离被转化的细胞和基因组DNA，构建噬菌体文库，用人类特异性Alu重复顺序筛选该文库，就有可能获得携有激活癌基因的噬菌体克隆。
显然，这也是一种功能基因克隆的策略。
如果染色体缺失导致人类疾病，识别存在于正常人而不存在于患者的基因，或许是克隆人类疾病基因的一条捷径。
一般来说，引起人类疾病的突变基因在患者和正常人组织中的表达水平可能有所不同。
当然，错义突变常导致基因功能改变而非基因表达水平的改变。
通过筛选患者与正常人之间基因缺失与否或表达差异，是定位非依赖性基因克隆的又一条途径。
减数克隆的方法适用于由染色体缺失导致的疾病基因的克隆。
基本原理就是比较正常DNA和缺失DNA片段的大小或顺序，从而识别出导致人类疾病的缺失基因，通常先将正常DNA与过量缺失DNA混合，经过变性和退火以后，形成DNA双螺旋的两条链，大部分来自正常DNA，其中优先退火的正常DNA顺序就反映出患者DNA缺失的顺序。
这种方法最成功的应用实例就是Duchenne肌营养不良(J9MD)基因的克隆，具体内容将在第三节中叙述。
……

媒体关注与评论

序上海第二医科大学是国内最早成立医学遗传学教研室的高等医学院校之一。
由该教研室编著的《医学遗传学》修订第3版即将出版了。
主编陈仁彪和冯波教授邀我作序，深感慰藉。
　童致棱教授是上海第二医科大学生物学教研室的创建人，早在20世纪毛60年代初，他就注意到医学遗传学的兴起，并开始着手培养教师，70年代中期，他又分派教师投入人体白细胞抗原(HLA)研究，迈出了开创国内免疫遗传学研究的第一步。
在党的十一届三中全会改革开放精神的鼓舞下，上海第二医科大学生物学教研室沿着童致棱教授开创的轨迹，于19r78年部分教师和技术人员独立组建免疫遗传学研究室，接着1985年又有部分教师和技术人员从生物学教研室分化出来成立医学遗传学教研室。
由童致棱教授创建的上海第二医科大学生物学教研室为中国高等医学院校医学遗传学学科建设作出了贡献。
　上海第二医科大学医学遗传学教研室成立以来，艰苦创业，致力于医学遗传学的教学与科研工作，取得了丰硕的成果。
他们发挥教研室的集体力量，不断积累资料，及时修订教材。
目前，已有20余所高等医学院校采用了他们编写的《医学遗传学》第1、2版教材，使用后均给予好评。
　医学遗传学经过近半个世纪的发展，已经成为一门涉及数千种遗传性疾病的基础理论和临床实践的科学。
当前分子医学遗传学正在强有力地推动着分子遗传医学的发展，随着时间的推移必将证明，当今时代正是分子医学遗传学发展的黄金时代。
在这种背景下，本书作者们为高等医学院校医学遗传学的教学提供了一本既着重阐述基本原理又提示发展前景的教材，反映了当代医学遗传学的最新成果。
本书按最新的概念，将遗传性疾病由三类扩展为五类，首次写出独立的一章《线粒体基因病》。
本书还对亲代印迹、三核苷酸重复顺序多态性、遗传早现等新发现作了简明扼要的介绍。
本书特别注意基本原理和分子水平成果的介绍，如致病基因突变、基因诊断、基因治疗等。
因此，本书可以是从医学本科生学习到研究生学习的桥梁，从经典医学遗传学到分子医学遗传学的桥梁，从基础医学到临床医学的桥梁。
　医学遗传学正在飞速发展。
一门课程的课时是有限的，而未来遗传医学专家为病人提供遗传医学服务则是一辈子的任务。
医学生不仅要学习当前医学遗传学的基本原理，而且还应该掌握医学遗传学领域新概念、新技术，以及它们相继涌现时如何继续学习，以便跟上科学发展的步伐，为病人提供日益精良的医疗服务。
本书可以为此提供学习的导引。
　医学遗传学正在发展成为一门高技术的科学，其理论的高深和技术的复杂增加了医生与病人交换思想的难度，使两者之间产生距离。
对未来遗传医学专家的挑战之一是如何使遗传医学的高技术更好地服务于正在与遗传病搏斗或受到遗传病威胁的病人。
医学遗传学的发展，无论是过去、现在还是未来，都要归功于医学遗传学家和遗传病患者双方的科学献身精神。
要像俄罗斯的一句格言所说：“让你的头脑充满爱心，让你的内心充满智慧。
”　未来的医学需要遗传医学专家。
我愿本书引导医学生步入医学遗传学的殿堂。
　　刘祖洞　复旦大学遗传学研究所　1993年10月30日

第一图书网, tushu007.com

版权说明

本站所提供下载的PDF图书仅提供预览和简介，请支持正版图书。

更多资源请访问:http://www.tushu007.com