



国家出版基金项目
NATIONAL PUBLICATION FOUNDATION

“十二五”国家重点图书出版规划项目
国家出版基金项目

生命之窗

——生命科学前沿纵览


总 主 编 鞠 躬

陈志南

执行总主编 刘宏硕

医学遗传学

主 编 郑敏化 韩 骅

 第四军医大学出版社





国家出版基金项目
NATIONAL PUBLICATION FOUNDATION

“十二五”国家重点图书出版规划项目
国家出版基金项目

生命之窗

总主编 鞠躬
陈志南

——生命科学前沿纵览

执行总主编 刘宏颀

医学遗传学

主 编 郑敏化 韩 骅

第四军医大学出版社·西安

图书在版编目 (CIP) 数据

生命之窗：生命科学前沿纵览. 医学遗传学 / 郑敏化, 韩骅主编. —西安：第四军医大学出版社, 2014.6

ISBN 978 - 7 - 5662 - 0496 - 7

I. ①遗… II. ①郑… ②韩… III. ①医学遗传学 IV. ①R394

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2014) 第 146251 号

yixueyichuanxue

医学遗传学

出版人：富 明 责任编辑：富 明 汪 英

出版发行：第四军医大学出版社

地址：西安市长乐西路 17 号 邮编：710032

电话：029 - 84776765 传真：029 - 84776764

网址：<http://press.fmmu.edu.cn>

制版：新纪元文化传播

印刷：中煤地西安地图制印有限公司

版次：2014 年 6 月第 1 版 2014 年 6 月第 1 次印刷

开本：787 × 1092 1/16 印张：14.75 彩插 1 页 字数：200 千字

书号：ISBN 978 - 7 - 5662 - 0496 - 7/R · 1390

定价：38.00 元

版权所有 侵权必究

购买本社图书，凡有缺、倒、脱页者，本社负责调换

生命之窗——生命科学前沿纵览

《医学遗传学》编委会

主 编 郑敏化 韩 骅

副主编 张 瑞

编 者 (按姓氏笔画排序)

王筱雯 牛弈博 刘 玲

刘思颖 许承明 李春英

李德洋 杨佳蕾 宋 璞

张 翔 张 瑞 张弘韬

郑敏化 赵星成 赵俊龙

胡昞旻 梁世倩 韩 骅



总主编 鞠 躬

中国科学院院士

第四军医大学神经生物学教研室主任，全军神经科学研究所所长。我国现代神经解剖学奠基人之一。先后担任过国家自然科学基金评审委员会委员，973（筹备）15人专家组成员，何梁何利基金专业评审组成员，陈嘉庚科学奖医学组评奖委员会委员，邵逸夫奖推荐人，吴阶平医学奖推荐人，Japan Prize推荐人。自1987年起任 *Neuroscience* 编委，目前是两位中国编委之一。



总主编 陈志南

中国工程院院士

第四军医大学细胞工程研究中心、细胞生物学国家重点学科主任、教授，博士生导师。“长江学者与创新团队发展计划”创新团队、军队科技创新群体、总后优秀教学团队带头人。兼任重大新药创制国家科技重大专项技术副总师，国家生物产业咨询委员会专家，863计划生物和医药技术领域专家，国家药典委员会委员，973计划项目首席科学家，中国细胞生物学会副理事长兼细胞工程与转基因生物分会会长，《生物化学》(*J Biol Chem*)、《中国科学C辑——生命科学》编委，美国癌症研究会、化学学会会员。

执行总主编 刘宏颀

理学博士，专业技术大校。生于古城西安，先后就读于西北大学和北京大学。一直从事药用植物学、植物解剖学、细胞生物学、细胞工程学等的教学和科研工作。知天命之年甫过，由理转文。现从事医学伦理学、自然辩证法和科学文化的教学与学术研究。曾担任第四军医大学科研部副部长、陕西省细胞生物学学会秘书长。现担任陕西省医学会医学科普分会副主任委员，陕西省动物学会副理事长，《医学争鸣》杂志编委。

主 编 郑敏化

博士，现任第四军医大学讲师。主讲《医学遗传学》课程，获评第四军医大学“精品课教员”。主要从事发育神经生物学研究，为中国神经科学学会及美国神经科学学会会员。以第一作者或通讯作者发表 SCI 收录学术论文 7 篇，参编英国 Novascience 和德国 Springer 出版社出版的英文专著 2 部。获得国家自然科学基金资助 2 项，并作为项目骨干参与多项国家级课题的研究。研究成果获得陕西省科学技术一等奖，以及第八届中国神经科学年会“赛诺菲-安万特”优秀会议论文奖。

主 编 韩 骅

第四军医大学医学遗传学与发育生物学教研室教授、主任、博士研究生导师。现任中华医学会医学遗传学分会委员，陕西医学遗传学会副主委，《国际遗传学杂志》、《医学争鸣》编委。长期从事《医学遗传学》教学和分子发育生物学研究，近年来承担国家杰出青年科学基金项目、国家自然科学基金重点项目、教育部跨世纪优秀人才基金项目等 10 余项课题。在国际 SCI 检索杂志发表学术论文 60 余篇，主编学术著作 2 部。获国家科技进步二等奖 1 项，陕西省科学技术一等奖 2 项，中华医学科技三等奖 1 项。

序 1

鞠 躬

随着研究技术的发展及多学科的综合、交叉研究的进展，生命科学在 20 世纪后叶已成为前沿学科，有多项证据表明生命科学的巨大潜力与发展态势：其一是每年都有大量的论文发表，以我近年关注的脊髓损伤研究为例，仅 2013 年就有相关论文数以万计；其二是自俄国巴甫洛夫于 1901 年获得诺贝尔奖以来，已经有数百位与生命科学相关的诺贝尔奖得主产生；其三是政府对生命科学研究的巨大投入，如 2013 年 4 月 2 日，美国总统奥巴马宣布了 BRAIN (Brain Research through Advancing Innovative Neurotechnologies) 项目正式启动，该项目也称作 Brain Activity Map Project，是一项合作研究，目的在于标记出人类脑内每一个神经元的活动，本计划在未来 10 年中每年将需要 3 亿美元。

生活在当今的生命科学家所面临的挑战、机遇，每时每刻都在变化、发展着。从事生命科学研究的人员即使追踪本专业的相关文献已非易事，何况研究生们。《生命之窗——生命科学前沿纵览》丛书，以生命科学研究前沿内容为切入点，涵盖生物化学与分子生物学、神经生物学、免疫学、发育生物学、医学遗传学、细胞生物学、疼痛生物学、生理学、病原生物学等九大学科，每个学科选取多个

具有代表方向的课题，并配有一定数量的插图，力求从不同侧面和角度充分展示相关领域近年来的研究成果和发展态势，从而为读者提供一扇纵览生命科学的窗口，使读者在较短时间里管窥生命科学的发展动态和热点问题，以激发年轻学子深入探索的兴趣，同时为研究者开展高水平科学研究提供有益的启示。

作为一位从事生命科学 60 余载的研究者，忍不住说：“幸哉，中国的生命科学家和莘莘学子！”

序 2

陈志南

自然的本质，生命的奥秘，是人类科学探索中的永恒命题。伴随着一系列激动人心的发现，生命科学，这个一个世纪以前初生的婴儿，从蹒跚学步，到茁壮成长。今天，它正在改变着人类的生活甚至命运，冲击着人类固有的世界观与信仰。

不论是抗击癌症的利器——单克隆抗体药物，还是人类器官再造的希望——干细胞培养；不论是早已被生命科学工作者们娴熟操作的基因工程，还是如雨后春笋般蓬勃发展的3D打印技术等，每一项生命科学领域的突破与进展都标志着人类文明前进的脚步。

强大的工具需要应用，先进的技术需要传承。尽管生命科学已经为我们的生活带来了革命性的改变，但纷繁的内容、复杂的理论让很多人望而生畏。此时，这套《生命之窗——生命科学前沿纵览》就如同它的名字一样，为广大读者开启了一扇了解生命科学、读懂生命科学、应用生命科学的窗户，而这扇窗户里则充满了各种各样美丽的风景。全套图书用风趣的语言、生动的举例，为我们描绘了分子生物学的千变万化、神经生物学的阡陌交通、细胞生物学的变幻莫测……针对一系列具有代表性的问题，循序渐进，环环相扣，将我们引入一个精彩的生命科学世界。这样一套深入浅出、引人入

胜的图书不仅有助于人们对知识的掌握，更有利于科技的传承，意义深远。

探索和发现是人类的本能，也是人类文明发展至今的原动力。人们往往是这样，知道得越多，越知世界之大、未知之多。凭已知之道，探未知之谜是学术和科学的真谛。现在，就让我们从这些已经打开的生命科学之窗开始，一同探寻生命的秘密，畅游科学的海洋！

序 3

刘宏顺

生命科学是 21 世纪发展最为迅猛的学科领域之一，新技术不断涌现，新成果层出不穷，新名词应接不暇，这已成为新世纪生命科学的突出特征。如果试图涉足生命科学前沿领域一探究竟，更会令人眼花缭乱、莫衷一是，真可谓“乱花渐欲迷人眼，洞察秋毫非等闲”。

面对如此态势，我们思考的最多的问题就是，面对飞速增加的海量生命科学新知识，如何能在当下有所作为。为此，经过深入思考和讨论，一个大胆的构想萌生了：能否为关注生命科学的大众读者编写一套图书，用科普的形式介绍生命科学若干前沿领域的发展动态和最新进展，其中穿插研究的背景知识和人物介绍，用科普的笔触，围绕饶富兴趣的主题，勾勒出一幅相关领域的基本轮廓，从而使读者不致因观察“万花筒”而头晕目眩，而是推开一扇扇窗户，让清新之风扑面而来，美丽景致直入眼眸，于是《生命之窗——生命科学前沿纵览》应运而生。

生命科学学科门类众多，我们首先以基础医学作为切入点，分别选取了细胞生物学、分子生物学与生物化学、神经生物学等公认的生命科学前沿学科，同时囊括了免疫学、医学遗传学、发育生物学、疼痛生物学、病原生物学以及生理学，这些学科的总汇可以基本涵盖生命科学的整体面貌。丛书按学科领域分册出版，共九个分

册，每个分册选取多个视点，用简洁的表述加以论述，力求形成面的印象，体现出科学性、新颖性、可读性的有机结合。如果作一类比，就仿佛是在一间封闭的居室开设了九扇窗户，雅室踱躞，从不同的窗户向外瞭望，读者可移步换景，既可放眼远眺，又可趋近细察，新鲜空气盈满居室，无限风光悉收眼底，这不能不说是一件快哉事也。

窗户易开，而窗外的风光景物则需要精心打理，这就需要物色一批善于“种花植树”的“园艺师”，他们应当富有构建景观的热情，具有生物学知识和培植花木的耐心。所以丛书特别邀请了一批年富力强的中青年学术骨干，由他们牵头组织各分册的撰写，可以说，经他们之手构建的“园林景观”，应当会因独特的创意、奇妙的风格和别具一格的匠心而令观赏者获得超乎寻常的体验。

开窗置景，是本书的出发点和落脚点，为了做到这一点，需要编写者具备创新的勇气和开拓的锐气，善于用科普的语言讲述生命科学前沿的“故事”，这毫无疑问是一种全新的尝试和挑战。为此，所有参编者都付出了大量的心血和艰辛的汗水。如果呈现在您面前的每一分册能够带给您一些启迪或感悟，那么一切的付出都是值得的。当然，如果未能饱您眼福或阅后仍觉不过瘾，只要能激发起您的兴趣，那么进一步的探究就自然会成为您情理之中的选择了。

“会到白云长取醉，不能窗下读闲书”——若此，我们当静思；“竹树日已滋，轩窗渐幽兴”——若此，我们当欣然；“溪岚漠漠树重重，水槛山窗次第逢”——若此，我们当释怀；“深浅檐花千万枝，碧纱窗外啭黄鹂”——若此，我们当愉悦；“坐久不知香在堂，开窗时有蝶飞来”——若此，我们当快意；“酒阑展卷山窗下，习习香从纸上来”——若此，我们当心畅；“远岫如近见，千重一窗里”——若此，我们当拊掌。

唯愿：启开九扇窗，骋目睹春光。

前言

郑敏化

客观世界存在的三大要素是物质、能量与信息。对于人类来说，基因组让我们携带着“生命的信息”来到这个世界，饮食、代谢、发育为个体，感觉、思考、行动、履行职业，生育、衰老、生病，直至死亡。我们的各种性状都由基因组决定或受其强烈影响，除了身高、体重有很高的遗传度外，智力、气质这些颇具社会属性的性状，在受到后天养育、教育因素影响的同时，也主要由遗传因素控制。因此在人类“认识自我”的命题中，解读“基因组”，寻找致病基因、预测命运，实在是一项永恒的科学与社会学主题。

解读基因组的过程，其实是一部从“表现型”到“基因型”的猜谜，其手段在不断地进化。19世纪60年代，奥地利修道士孟德尔对自己种植的豌豆展开了观察型研究，意外地发现了物种遗传的分离与自由组合规律，并大胆预言：在表现型的背后，有一种“遗传因子”在控制着表型规律。40年后，美国哥伦比亚大学的摩尔根教授，在果蝇身上开展了干预性型研究，他用强大的化学诱变剂引起DNA随机损伤，诱导出大规模的果蝇突变体，将400多个突变基因定位在染色体上，建立了“从表型到基因型”的经典正向遗传学研究体系。对于人类遗传病的研究，早期的连锁分析是在患病家系中找到与染色体上某一遗传标志紧密连锁的区域，从而确定致病基因在染色体上的粗略位置，对该

区域的基因和突变位点进行筛选和确认,这种在成千上万个碱基对中寻找突变位点的方法,犹如在几万公里的铁路线上搜索一根断裂的枕木,非常耗时费力。在第二代测序技术兴起以后,利用全基因组外显子测序,我们将原来的搜索范围缩小到只占2%的编码区,大大提高了鉴定单基因遗传病致病基因的效率。关联研究是针对某个候选基因,选择其特异的遗传标记(SNP,或拷贝数变异,CNV),在同种族的正常人群基因组与患者基因组之间进行比较,如果该遗传标记在患者群中出现频率高,则与发病相关联。在生物芯片技术兴起后,可同时针对所有已知人类基因进行关联分析,也就是GWAS(genome wide association studies)技术。GWAS技术发展迅速,自2005年以来,已揭示出200多种多基因遗传病的5000多个易感基因位点。除了这些单基因、多基因突变所导致的疾病,线粒体里独有的基因组突变会导致机体产生能源“危机”,而肿瘤的发生则很有可能是基因突变后“选举”出的肿瘤干细胞发动的一场“革命”。对于这些“危机”与“革命”的根本解除,都有待于对核基因组与线粒体基因组中的DNA缺陷进行“基因手术”。

我们体内蕴含的“基因组”实在是一座巨大的信息宝藏,在目前尚未完全认识的2%的编码基因之外,是广阔无垠的基因组“暗物质”98%的非编码区。此外,结构与功能基因组学揭示出人类个体间无限丰富的“多态性”。对于这些信息的解读,可能会极大地提升我们认识自我、诊疗疾病、预测未来的层次与水平。尽管如此,人类个体在道德范畴之外的生物性状方面不具有“优劣性”,我们认识自我,预测性状的目的也并非要制造生物上的“完美人”,减数分裂过程中同源重组的规律性与随机性所产生的“自然人”是大自然与进化的杰作,我们所要做的就是认识基因组这座宝藏、理解并接受“多态性”、寻找致病基因,建立针对疾病的“基因手术”和个体化用药。

希望本书能够在上述方面为充满学习热情的青年学子打开一扇瞭望的窗口。

目录

| | |
|------|----------------------------------|
| 专题 1 | 解码生命——人类基因组计划及后基因组时代的挑战 |
| | 遗传是健康与疾病的基础 /1 |
| | 人类基因组计划 /6 |
| | 组学研究时代的到来 /9 |
| | 后基因组时代的挑战 /15 |
| 专题 2 | 深海寻针——外显子测序捕获单基因遗传病致病基因 |
| | 测序技术的发展 /22 |
| | 外显子测序的技术路线和技术特点 /27 |
| | 外显子测序捕获单基因遗传病致病基因 /30 |
| | 外显子测序在复杂疾病和基因诊断中的应用 /32 |
| 专题 3 | 通量筛选——GWAS 技术鉴定多基因遗传病易感基因 |
| | GWAS 技术的应运而生 /35 |
| | GWAS 的研究方法与相关技术 /38 |
| | GWAS 的研究现状 /42 |
| | GWAS 的前景展望 /44 |

| | |
|------|------------------------------|
| 专题 4 | 精神胚胎——孤独症与精神分裂症遗传病因溯源 |
| | 孤独症与“精神胚胎” /48 |
| | 孤独症病因溯源 /51 |
| | 孤独症的治疗 /58 |
| | 精神分裂症的身份证 /59 |
| | 探索精神分裂症的遗传学发病机制 /61 |
| 专题 5 | 能源危机——线粒体基因组与人类疾病 |
| | 能源生产线:线粒体的电子传递链 /70 |
| | 能源危机:线粒体基因组变异与疾病 /73 |
| | 拯救危机:线粒体疾病的诊断与治疗 /78 |
| 专题 6 | 擒贼擒王——肿瘤干细胞学说及其意义 |
| | 肿瘤干细胞理论 /84 |
| | 肿瘤干细胞相关的肿瘤治疗策略 /92 |
| 专题 7 | 双亲之争——印记基因与人类疾病 |
| | 何谓印记基因 /100 |
| | 基因印记理论的来源 /100 |
| | 基因印记的产生机制 /101 |
| | 典型的印记基因举例 /106 |
| | 印记基因和发育 /107 |
| | 印记基因与人类疾病 /110 |

| | |
|-------|------------------------------------------|
| 专题 8 | 跳跃基因——转座子与人类疾病 |
| | 跳跃的基因——转座子 /118 |
| | 转座子的分类及转座机制 /121 |
| | 转座子与人类疾病 /126 |
| | 转座子与疾病治疗 /130 |
| 专题 9 | 神奇小子——微小 RNA, 分子生物学世界里的大块头 |
| | 黎明静悄悄: microRNA 的发现历程 /138 |
| | 华丽转身: microRNA 研究重磅出击 /139 |
| | 十年磨一剑: microRNA 研究的黄金时代 /140 |
| | 庖丁解牛: 巧夺天工的 microRNA 生物加工过程 /141 |
| | 猜测、丑闻、尝试: microRNA 负向调节靶基因的渐进式发展 /143 |
| | 多胞胎、双生子: microRNA 家族成员的复杂性铸就了功能的多样性 /144 |
| | 异想天开还是真实存在: microRNA 的细胞间传递 /145 |
| | 继续前行 /146 |
| 专题 10 | 改造生命——遗传修饰动物的人类疾病模型 |
| | 何谓遗传修饰动物 /150 |
| | 构建遗传修饰动物的原理及方法 /151 |
| | 研究进展: 几类典型的遗传修饰动物的疾病模型 /155 |
| 专题 11 | 基因手术——遗传病的基因治疗进展 |
| | 何谓基因治疗 /164 |
| | 基因治疗研究现状: 成功与风险并存 /166 |
| | 基因治疗在中国 /174 |
| | 基因治疗的发展前景 /175 |