

生命科学名著

[英] T. 斯特罗恩 编著
A. P. 里德
孙开来 主译



(原书第三版)

人类分子遗传学

.....Human Molecular Genetics 3.....



科学出版社
www.sciencep.com

人类分子遗传学

(原书第三版)

[英] T. 斯特罗恩 A. P. 里德 编著
孙开来 主译

科学出版社

北京

图字: 01-2005-6488 号

内 容 简 介

人类基因组计划于 2003 年发表了人类基因组序列的“完成”版,这是人类科学史上的一个里程碑。根据人类基因组许多新的发现,英国 Tom Strachan 和 Andrew P. Read 两位教授对其编著的《人类分子遗传学》第三版进行了全新的修订。

全书分四部分,共 21 章。运用这些最新成就对 DNA 的结构与功能、染色体、细胞与发育、系谱分析以及基因组的组成、表达、变异和进化作了全面而深刻地阐述。对人类孟德尔疾病、复杂疾病和癌症的遗传起因及其基因定位、鉴定和诊断进行了系统地分析。还从更广泛的视野,就功能基因组学、蛋白质组学、生物信息学、动物模型和治疗学也作了详述和展望。书中附有许多设计精巧的插图和专业词汇表。

本书将遗传学原理和现代分子遗传学基本技术紧密结合。它不仅是人类医学遗传学的一本优秀教材,也是很好的实验室技术指导书。中译本忠于原文并保持了原书的风格。它是适用于生命科学领域中的研究生的教科书,也可作为广大临床医生、遗传学科研人员和本科学学生的参考用书。

Human Molecular Genetics, 3rd, ed.

Tom Strachan, Andrew P. Read

© 2004 Garland Publishing

All Rights Reserved

Authorised translation from the English language edition published by Garland Science, a member of the Taylor & Francis Group

图书在版编目(CIP)数据

人类分子遗传学(原书第三版)/(英)斯特罗恩(Strachan, T.)等编著;孙开来主译. —北京:科学出版社, 2007

(生命科学名著)

ISBN 978-7-03-018312-5

I. 人… II. ①斯…②孙… III. 人类—分子遗传学 IV. Q75

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2006)第 156135 号

责任编辑:李秀伟 盖宇 王静 马学海/责任校对:张 琪

责任印制:钱玉芬/封面设计:王浩

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>

新蕾印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2007 年 1 月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2007 年 1 月第一次印刷 印张:51 1/4

印数:1—3 000 字数:1 166 000

定价:128.00 元(含光盘)

(如有印装质量问题,我社负责调换〈环伟〉)

译 者 名 单

主 译：孙开来

副主译：李 岭 邱广蓉 赵彦艳 富伟能

译 者：（按汉语拼音顺序）

陈芳杰 付 浩 富伟能 宫立国

贺 光 李春义 李福才 李 岭

李婷婷 李晓明 李英慧 刘 洪

刘丽英 吕晶玉 邱广斌 邱广蓉

尚 超 孙开来 王莉莉 赵彦艳

郑志红 周助人

谨以此书纪念

Frank Strachan (1921~2004)

中译本序

我们高兴地迎来中文版《人类分子遗传学》的问世。我们对许多能够轻易阅读英语文献的中国科学家充满敬意——但我们希望此中文版可使更多的学生、临床医师和年轻研究者能够无需纠缠于外文即能专注于其内容。

自本书第一版问世至今已有十年。这些年来，人类分子遗传学的世界并未停止带给我们惊讶与兴奋。“完成版”的人类基因组序列在 2003 年的公布标志着我们学科历史中一个重要时代的结束和另一个时代的开始。遗传学已经变得富含信息并且极其错综复杂。十年之前，研究者主要在研究单个基因。典型的研究方案将是致力于克隆某个基因，发现其功能并详细阐释该基因内突变所造成的后果。而今大部分研究则运用微阵列以及生物信息学来同时获取和分析大量基因的信息。研究者专注于分子通路而不是单个基因的产物，并试图运用系统生物学手段来阐明细胞的功能。表达微阵列允许经一次实验即可对大量基因的表达模式进行分析。DNA 测序的价格每年都在下降，而测序的通量则在上升。刚问世的新型大规模平行测序技术将加快这一过程。甚至基因组分析都在从单一物种的分析进展到对基因组序列已知的许多物种的平行研究。所有这些进展正在共同实现对于我们的进化、发育以及基础生物学大量的新认识。

在人类疾病的研究中，这种重点变化最突出的例子在于癌生物学。诸如癌基因组解剖学计划（Cancer Genome Anatomy Project）之类的大型计划以及像基于微阵列的比较基因组杂交（Array-based Comparative Genomic Hybridisation）的全基因组技术正在为一个正常细胞转变为一个肿瘤原始细胞所发的改变提供新水平的深刻理解。基因组而非基因水平的研究是否将对其他疾病产生重要影响似乎尚不确定。事实上，迄今为止具有临床价值的进展几乎全部来源于对孟德尔疾病的研究。为寻找诸如多发性硬化、精神分裂症或者自闭症之类的常见疾病的易感基因所付出的巨大努力至今仅取得了令人失望的结果。但这种情况可能即将改变。超高精度的单核苷酸多态芯片（SNP chip）将使全基因组范围的关联分析成为可能，而单体型作图计划（HapMap project）则了解我们的基因组如何由各种原始的染色体片段拼接而来提供了一个框架。然而，基因组研究所取得的进展能在多大程度上将医学由“诊断与治疗”转变到“预测与预防”的模式仍是一个深具争议的问题。

本书专注于原理而非大量的实例。我们并未准备为人类基因组或者遗传病提供一本详尽的事实说明。任何一个拥有个人台式电脑和快速互联网连接的人都能获取针对几乎任何遗传学题目的大量原始数据。然而要懂得这些数据的涵义则需要掌握遗传学的原理。我们尽力地解释了在人类基因组、其演化史和功能的现有见解之后的思路。我们希望读者将和我们一样发现这门学科是令人着迷的。



T. 斯特罗恩



A. P. 里德

2006 年 12 日

Preface of Chinese Translation

We are delighted to welcome this Chinese Language edition of *Human Molecular Genetics*. We are full of admiration for the many Chinese scientists who are comfortable reading the literature in English. But we hope that this edition will allow many more students, clinicians and young researchers to concentrate on the content without having to wrestle with a foreign language.

It is now ten years since the first edition of our book appeared. The world of human molecular genetics has not ceased to surprise and excite us during those years. Publication of the “finished” human genome sequence in 2003 marked the end of one important era in the history of our subject, but the beginning of another. Genetics has become information-rich and massively parallel. Ten years ago researchers mainly investigated individual genes. A typical research project would aim to clone a gene, identify its function and detail the consequences of mutations in that gene. Now much research uses microarrays and bioinformatics to generate and process information simultaneously on large numbers of genes. Researchers focus on pathways rather than on individual gene products, and attempts are being made to interpret cellular processes using a systems biology approach. Expression microarrays allow the expression patterns of large numbers of genes to be analysed in a single experiment. Each year the cost of DNA sequencing falls and the throughput of sequences rises. New massively parallel sequencing technologies are just becoming available that will accelerate this process. Even genomic analysis is moving from analysis of a single species to parallel investigations of the many species whose genome sequences are now available. All these advances are combining to produce a flood of new understanding of our evolution, development and basic biology.

In studies of human disease, the most striking example of this change of emphasis is in cancer biology. Large-scale projects such as the Cancer Genome Anatomy project and whole-genome techniques like array-based Comparative Genomic Hybridisation, are providing a new level of insight into the changes that convert a normal cell into a tumour progenitor. Whether genomic, as opposed to genetic, research will have a major impact on other diseases is still somewhat uncertain. Up to now it remains true that clinically useful advances have almost all come from studies of mendelian conditions. Massive efforts to identify the genetic factors underlying susceptibility to common diseases such as multiple sclerosis, schizophrenia or autism have so far yielded disappointing results. Maybe this is about to change. Ultra-high resolution SNP chips allow whole genome association studies, and the HapMap project has provided a framework for understanding how our genome is made up of a mosaic of ancestral chromosome segments.

Nevertheless it remains a deeply controversial question how far advances in genomics can move medicine from a “diagnose and treat” to a “predict and prevent” model.

This book is about principles rather than facts. We do not aim to present a detailed factual account of either the human genome or genetic disease. Anybody with an ordinary PC and a fast internet connection can access vast volumes of raw data on almost any genetic topic. But understanding what the data mean requires an understanding of genetic principles. We have tried to explain the ideas behind current views of the human genome, its evolution and function, and the techniques used to develop these views. We hope readers find the subject as fascinating as we do.



Tom Strachan



Andrew P. Read

December 2006

译者序

《人类分子遗传学》(*Human Molecular Genetics*)一书的中译本现在出版了。此书是阐述人类遗传学的优秀教材。从它的第一版问世(1996年),我们就将其作为研究生教学的主要教材。依据人类基因组计划基本完成后所取得的众多发现,原书第三版(2004出版)作了许多新的补充和修订。

本书与同类教材比较有如下主要的优点:

第一,它较全面地涵盖了人类遗传学领域的基本内容。

第二,从人类基因组的DNA、RNA、蛋白质和基因以及基因组、细胞与个体的不同水平,系统而深入地阐述了遗传学原理。读者会从中学习到在一般同类书中难以得到的科学知识。

第三,它将遗传学原理和实验室应用的技术紧密结合,这对教学乃至研究是一本很好的指导书。

第四,它对各种类型的人类疾病,以典型的病例,结合环境因素与遗传因素,应用人类基因组的最新成就,阐述发病的机理,并展望人类基因组医学的发展前景。

第五,该书的一个特色是每章都插有全新的彩色图谱,非常有利于对理论和技术原理的理解。实际上,近年来国内有关人类和医学遗传学的教材都引用该书的内容和插图。中译本的插图,都为黑白的,但书后附有该书全书彩色插图的光盘。

因此,我相信该书的中译本出版对我国的人类医学遗传学的教学和研究工作的发展会起到重要促进作用。

中译本的出版是中国医科大学医学遗传学教研室全体同志在繁忙的教学和科研工作中共同努力的成果。同时得到科学出版社生物编辑部同志们的热情支持,在此对他们付出的辛勤劳动表示衷心地感谢!

希望读者从书中得到收益,并真诚盼望遗传学界对中译文提出批评与建议。



沈阳

2006年11月30日

前 言

《人类分子遗传学》(原书第三版)一书根据人类基因组计划后的众多发现做了最新的修订。进入后基因组时代,我们仍然确信此书能充当基础教材与研究文献之间的桥梁,以至于使相对缺乏该学科背景的人能了解和阅读最新的研究成果。

人类分子遗传学是一门大的学科。我们尽量将此书编成清楚区分色彩标记的几部分*,使用陈述性标题并以黑体字标示重要的新词汇,使之更易消化吸收。

本书的第一部分(1~7章)涵盖了关于DNA结构和功能,染色体,细胞和发育,系谱分析的基本内容以及实验室所应用的基本技术。第二部分(8~12章)讨论了各种基因组的测序计划,并洞察人类基因组的组成、表达、变异和进化。第三部分(13~18章)的重点是对孟德尔疾病,复杂疾病和癌症的遗传起因的基因定位、鉴定和诊断。最后,第四部分(19~21章)着眼于更广范围的功能基因组学、蛋白质组学、生物信息学、动物模型和治疗学。

我们提供了一个广泛的词汇表,并在第5、6和12章中附加三个特殊词汇表。还有两个索引:一个主要的索引和一个疾病索引**。

《人类分子遗传学》第二版发行以来的4年是一重要的时期,2001年出版了人类基因组序列的草图,2003年发表了它“完成的”版本。熟悉本书前一版的读者会注意到其中有许多改变:新增了关于细胞与发育和功能基因组学两章内容。关于复杂疾病部分,同基因组计划那章一样,已经完全重写和改编。在分子系统发生学12章新增的一节和介绍讨论含有新知识的伦理学图框中,是有许多小的改动。此外,考虑到过去4年的惊人进展,实际上每一页都有新的修改。令人赏心悦目的全彩色图谱意味着修改了所有的插图,其中许多是全新的*。如上所述,这些图(除了引自某些其他刊物外)都可从出版社的网站下载。

并非所有内容都做了改动。我们的目的仍是阐述原理,而非提供大量的事实。事实是易于得到的,主要是通过因特网,同时我们提供必要的参考索引。科学的规则要求,从研究水平综述来运用参考文献以肯定做出最初贡献的人们。然而,在本书每章末尾的进一步阅读书目具有更多教育的目的;所以我们通常引用的是综述而不是有关一个主题的第一篇论文,并从易于找到的杂志选择参考文献。因而我们希望没有找到参考他们创新论文的人们会予以理解。如同在前一版中一样,我们想要传达快速进展研究的感受,并希望读者为了人类基因组中的连续进程的发现,有朝一日会与我们分享快乐和热情。

同往常一样,我们感谢对本书前一版的许多评论者,即使我们未能总是吸收他们的建议和意见。对于这次新版,我们感谢许多同事对各章的意见和评述,特别应提到Gavin Cuthbert, Ian Hampson, Mike Jackson, Ralf Kist, Chris Mathew, Heiko Peters,

* 本书为黑白印刷,全书彩图制成光盘,放在书后。——出版者

** 原书索引均未保留,该翻译书重新生成索引。——出版者

Nalin Thakker, Andy Wallace 和 John Wolstenholme。应特别感谢 Richard Twyman 对 3、19 和 20 章的重要帮助。最高兴的是一直与 Jonathan Ray、Fran Kingston 和 Garland Science/BIOS 科学出版社的全体人员以及与开发全彩色图的 Touchmedia 一起工作。最后，对与我们长期患难与共的家庭成员特别是 Meryl、Alex、James 和 Gilly，以及秘书 Anne、Kate、Leanne 和 Margaret，对他（她）们的支持和付出全部的努力所给予的关怀表示谢意。

Tom Strachan and Andrew Read
汤姆·斯特罗恩和安德鲁·里德

(孙开来 译)

补充学习帮助

教授们可得到的补充材料包括：

人类分子遗传学 3 的艺术品

出于展示的目的，含有来自此书的所有图片的 CD-ROM。图片适用于 JPEG 和 PowerPoint 格式，对那些采用正文的演讲者是免费的。也可购买获得。

Garland Science Classwire™

我们乐意为《人类分子遗传学 3》的采用者提供 Garland Science Classwire™，此网址允许你：

- ▶ 获得由 Garland Science 提供的教学资源
- ▶ 在几分钟内为你的课程创建一个定制的网址
- ▶ 与你的学生在线交流
- ▶ 建立一个持续扩大的教学资源文库

对于《人类分子遗传学 3》，在线教学资源包括：

▶ 书中所有的图像，存在于一个能够下载的、网上可立即得到的格式或 PowerPoint 可立即得到的格式。

▶ 进入 Classwire 所拥有的所有其他 Garland Science 资源的通路。

《人类分子遗传学 3》的采用者无限利用 Garland Science Classwire 服务。你可以在 www.classwire.com/garlandscience/demol.html 察看 Classwire™ 的一个在线说明。

至于更多的细节，请与你本地销售商代表联系。

Classwire 是 Chalkfree 公司的一个商标。

在我们开始阅读之前智能使用 Internet

无需告诉现在的学生和研究者去使用 Internet。然而，有几点特别与本书的读者相关，我们想在开始的时候如实地指出。

在这本书中，我们试图涵盖人类分子遗传学的原理，但是我们无法列出许多论据。当我们给出论据时，它们主要在那里解释原理。但是没有论据的原理相当无效，我们希望你们必要时从 Internet 查询论据。基因组计划，以及所有人类遗传学的相关研究已经产生了一个真正的数据浪潮。聪明且有辨别力的使用 Internet 是任何科学家的一个关键技能，但也许尤其对于遗传学家和遗传学学生（更关键）。

我们仅仅运行 Google 检索“遗传学”，它产生了 3 630 000 个匹配查询结果。那些网址中有一些是重要的资源，许多是次要的，一些则是蓄意骗人的、不精确的。在这本书中，我们为特定的主题推荐了许多网址。我们建议下面核心网址；我们选择它们，因为它们是可信的、稳定的（在本书的生存期内不可能改变），并提供了与许多其他网址非常有效的链接。以此作为起点，你应该能够逐渐形成你自己的有用的网址表并从 Internet 上惊人的财富中明显受益。

► 遗传数据的普遍起点：<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>；<http://www.ebi.ac.uk/services/>

- 对于基因组数据：www.ensembl.org；<http://genome.cse.ucsc.edu>
- 对于蛋白质信息：<http://ca.expasy.org>；
- 对于任何孟德尔表型信息：<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
- 进入生物学文献的通路：<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/>

缩 略 语

缩略语	英 文	中 文
2D	two-dimensional	二维
2DGE	two-dimensional gel electrophoresis	二维凝胶电泳
3'UTR	3' Untranslated region	3'非翻译区
5'UTR	5' Untranslated region	5'非翻译区
5-MeC	5-Methyl cytosine	5-甲基胞嘧啶
A	adenine	腺嘌呤
AAV	adeno-associated virus	腺病毒相关病毒
AcMNPV	autographa californica nuclear polyhedrosis virus	苜蓿银纹夜蛾(苜蓿尺蠖)核型多角体病毒
ADAR	adenosine deaminase acting on RNA	双链 RNA 特异性腺苷脱氨酶
AID	activation-induced deaminase	激活诱导的脱氨酶
ALL	acute lymphoblastoid leukemia	急性淋巴细胞性白血病
AMH	anti-Mullerian hormone	抗中肾旁管激素(抗苗勒氏管激素)
AML	acute myeloid leukemia	急性粒细胞性白血病
ARF	alternative Reading Frame	选择性读框
ARMS	amplification Refractory Mutation System	扩增受阻突变系统
ARS	autonomously replicating sequence	自主复制序列
AS	Angelman syndrome	Angelman 综合征
ASO	allele-specific oligonucleotide	等位基因特异的寡核苷酸
ASP	affected sib pair	受累同胞对
AT	ataxia telangiectasia	共济失调性毛细血管扩张症
ATCC	American Type Culture Collection	美国标准菌库
AVE	anterior visceral endoderm	前脏壁内胚层
BAC	bacterial artificial chromosome	细菌人工染色体
BCR	breakpoint cluster region	断裂点簇集区
BER	base excision repair	碱基切除修复
BMI	body mass index	体重指数
BOR	branchio-oto-renal syndrome	腮-耳-肾综合征

续表

缩略语	英 文	中 文
bp	base pairs	碱基对
BrdU	bromodeoxyuridine	溴脱氧尿苷
C	cytosine	胞嘧啶
CATH	Class Architecture Topology Homologous superfamily	等级结构拓扑学同源超家族（蛋白质结构分类数据库之一）
CCC	covalently closed circular	共价闭合环状
CCM	chemical cleavage of mismatch	错配的化学裂解
CD	crohn's disease	克隆氏病
cDNA	complementary DNA	互补 DNA
CDR	complementarity-determining region	互补性决定区
CEN	centromere element	着丝粒元件
CF	cystic fibrosis	囊性纤维化
CGH	comparative genomic hybridization	比较基因组杂交
CID	chemically-induced dimerization	化学诱导二聚化
CIN	chromosomal instability	染色体不稳定
cM	centiMorgan	厘摩
CNS	central nervous system	中枢神经系统
C ₀ t	product of DNA concentration and time	DNA 浓度与时间的产物
CREB	CRE-binding protein	CRE 结合蛋白
CS	cockayne syndrome	科凯恩综合征
D	displacement or diversity	置换或多样性
ddNTP	dideoxynucleoside triphosphate	双脱氧核苷三磷酸
DGGE	denaturing gradient gel electrophoresis	变性梯度凝胶电泳
dHPLC	denaturing high performance liquid chromatography	变性高效液相色谱
DIGE	difference gel electrophoresis	差异凝胶电泳
DMD	duchenne muscular dystrophy	进行性假肥大型肌营养不良（杜兴肌营养不良）
DNA	deoxyribonucleic acid	脱氧核糖核酸
DnasI	deoxyribonuclease I	脱氧核糖核酸酶 I
DOP-PCR	degenerate oligonucleotide primed polymerase chain reaction	简并寡核苷酸引物聚合酶链反应
ds	double-stranded	双链的

续表

缩略语	英 文	中 文
DS	down syndrome	Down 综合征 (唐氏综合征; 先天愚型)
DZ	dizygotic	双卵的; 异卵的
EBV	Epstein-Barr virus	EB 病毒 (埃巴病毒, 非洲淋巴瘤病毒)
EC	embryonal carcinoma	胚胎性癌
ECACC	European Collection of Cell Cultures	欧洲细胞培养库
ECM	extracellular matrix	细胞外基质
EG	embryonic germ	胚胎生殖细胞
EGF	epidermal growth factor	表皮生长因子
ELSI	ethical legal and societal implications	伦理、法律和社会影响
EMS	ethyl methylsulfonate	乙烷基甲基磺胺
ENU	ethyl nitrosurea	乙烷基硝基尿素
ER	endoplasmic reticulum	内质网
ERCC	excision repair cross-complementing	切除修复交叉互补
ERV	endogenous retroviral sequence	内源性反转录病毒序列
ES	embryonic stem	胚胎干细胞
ESE	exonic splice enhancer	外显子剪接增强子
ESI	electrospray ionization	电喷射离子化 (作用)
ESS	exonic splice silencer	外显子剪接沉默子
EST	expressed sequence tag	表达序列标签
EtBr	ethidium bromide	溴化乙锭
ETDT	extended TDT	扩展 TDT
FAP	familial adenomatous polyposis	家族性腺瘤性息肉病
FISH	fluorescence <i>in situ</i> hybridization	荧光原位杂交
FITC	fluorescein isothiocyanate	异硫氰酸荧光素
FLAM	free left Alu monomer	游离的左侧 Alu 单体
FRAM	free right Alu monomer	游离的右侧 Alu 单体
FSSP	fold classification based on Structure- Structure alignment of Protein	基于蛋白质结构比对的折叠分类法
G	guanine	鸟嘌呤
gcv	ganciclovir	羟甲基无环鸟苷 (甘昔洛韦)
GDB	genome database	基因组数据库

续表

缩略语	英 文	中 文
GE	genome equivalents	基因组当量
GFP	green fluorescent protein	绿色荧光蛋白
GO	gene Ontology	基因本体论
GSS	gerstmann-Straussler-Scheinker	GSS 病
GST	glutathione-S-transferase	谷胱甘肽-S 转移酶
H	heavy	重
HAT	histone acetyltransferase	组蛋白乙酰转移酶
HD	huntington disease	亨廷顿病
HDAC	histone deacetylase	组蛋白脱乙酰基酶
HERV	human endogenous retroviral sequence	人类内源性反转录病毒序列
HGDP	Human Genome Diversity Project	人类基因组多样性计划
HGP	Human Genome Project	人类基因组计划
HGT	horizontal gene transfer	水平基因转移
HLA	human leukocyte antigen	人类白细胞抗原
HLH	helix-loop-helix	螺旋-环-螺旋
HNPPC	hereditary nonpolyposis colon cancer	遗传性非息肉性结肠癌
HPLC	high pressure liquid chromatography	高压液相色谱
HPRT	hypoxanthine guanine phosphoribosyl transferase	次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖转移酶
HSC	hematopoietic stem cell	造血干细胞
HSCR	hirschsprung disease	先天性巨结肠症（希施斯普龙病）
HSV-TK	herpes simplex virus thymidine kinase	单纯疱疹病毒胸苷激酶
HTH	helix-turn-helix	螺旋-转角-螺旋
HUGO	Human Genome Organization	人类基因组机构
HDV	human delta virus	人类 δ 病毒
IBD	identity by descent or Inflammatory bowel disease	血缘同一或炎性肠病（肠炎）
IBS	identity by state	状态同一
ICAT	isotope coded affinity tag	同位素编码亲和标签
ICLC	interlab Cell Line Collection	实验室间的细胞系库
ICM	inner cell mass	内细胞团
ICSI	intracytoplasmic sperm injection	精子卵浆内注射技术