

人類分子遺傳學

Human Molecular Genetics, 3/e

原 著：Tom Strachan
Andrew P. Read

編 譯：陳淑華・李玲慧・黃曉薇
林介華・林仲彥



藝軒圖書出版社

人類分子遺傳學

Human Molecular Genetics, 3/e

原 著：Tom Strachan
Andrew P. Read

編 譯：陳淑華
國立台灣大學動物學研究所博士
現 職 中央研究院基因體中心幹細胞實驗室
博士後研究員

李玲慧
美國紐約州立大學石溪分校博士
現 職 中央研究院生物醫學研究所
國家基因型鑑定中心研究助技師

黃曉薇
國立台灣大學動物學研究所博士
現 職 國立台灣大學生命科學系講師

林介華
東海大學資訊工程與科學研究所碩士
現 職 國立清華大學
生物資訊與結構生物研究所博士班

林仲彥
國立台灣大學動物學研究所博士
現 職 中央研究院資訊科學研究所助研究員
國家衛生研究院生物統計與生物資訊組
合聘助研究員

藝軒圖書出版社

人類分子遺傳學 / Tom Strachan, Andrew P.

Read 原著；陳淑華等編譯。-- 第一版。--

臺北縣新店市：藝軒，2006 [民 95]

面；公分。--

含索引

譯自：Human molecular genetics, 3rd ed.

ISBN 978-957-616-895-6(精裝)

1. 基因 2. 遺傳工程 3. 分子生物學

363.019

95019967

本書譯自 Human Molecular Genetics

係經 Garland Publishing 授權台灣藝軒圖書出版社印行中文版。

Original English Edition © 2004 by Garland Publishing

Chinese Edition © 2006 by Taiwan Yi Hsien Publishing Co., Ltd.

All rights reserved.

◎本書任何部份之文字或圖片，如未獲得本社書面同意，不得以任何方式
抄襲、節錄及翻印

新聞局出版事業登記證局版台業字第一六八七號

人類分子遺傳學

原 著：Tom Strachan & Andrew P. Read

編 譯：陳淑華·李玲慧·黃曉薇·林介華·林仲彥

發行所：藝軒圖書出版社

發行人：彭 賽 蓮

總公司：台北縣新店市寶高路 7 巷 1 號 5 樓

電話：(02)2918-2288

傳真：(02)2917-2266

網址：www.yihscient.com.tw

E-mail: yihscient@ms17.hinet.net

總經銷：藝軒圖書文具有限公司

台北市羅斯福路三段 316 巷 3 號

(台大校門對面·捷運新店線公館站)

電話：(02)2367-6824

傳真：(02)2365-0346

郵政劃撥：0106292-8

台大醫學院展售處

台北市仁愛路台大醫學院聯教館醫工室 B1

電話：(02)2397-5070

台中門市

台中市北區五常街 178 號

(健行路 445 號宏總加州大樓)

電話：(04)2206-8119

傳真：(04)2206-8120

大夫書局

高雄市三民區十全一路 107 號

(高雄醫學大學正對面)

電話：(07)311-8228

本公司常年法律顧問／魏千峰、邱錦添律師

二〇〇六年十二月第一版

ISBN-13 978-957-616-895-6 ISBN-10 957-616-895-3

※本書如有缺頁、破損或裝訂錯誤，請寄回本公司更換。

讀者訂購諮詢專線：(02) 2367-0122

譯序 *Translator's Preface*

遺傳學是一個發展已久的學科。通常我們認為遺傳學研究體系源自孟德爾（以及那些種植在修道院後小菜園中的豌豆苗）；然而事實上「遺傳」這個現象很早便被察覺到，只是都用一些不精確的語句表達其概念，像是「龍生龍、鳳生鳳」、「Like father, like son」，以及其他在農業、畜牧的繁殖、育種操作上的經驗法則等。在顯微鏡學技術與細胞學說之後，研究者推衍染色體與遺傳性狀的關連性，開始瞭解「基因」的運作方式。到了二十世紀，隨著生物化學與分子生物學的知識與技術突飛猛進，人類終於了解到遺傳的本質，原來是來自那些看似簡單卻又龐大複雜的核酸分子，這些核酸分子以蛋白質或是其他核酸分子的形式來執行其功能。

而在跨入二十一世紀之際，人類基因體計畫與其他同時期所進行的各物種基因體計畫，可謂是為新時代的遺傳學揭開序幕。基因體計畫的目標遠大，而計畫本身的推展過程，也使得生物學再度歷經一次大革命。然而，知道基因體的完整序列組成，並不代表我們已經了解基因體如何依照其內涵資訊，來建構一個完整的生物體。甚至於，在絕大多數的情況下，我們並不知道決定某個表型的基因何在，也不能憑基因序列就判知表型特徵。然而，現在的「未知」並不是永遠的無知，在全世界研究者的共同努力之下，解開這些未知之謎似乎是指日可待的。

「人類分子遺傳學」第三版的修訂，是在所謂的「後基因體時代」完成的，其中有部分章節甚至是完全重新編寫的內容。本書的涵蓋面非常廣泛，但又不失其細微奧妙，豐富的基礎學理加上當代的觀念與技術，可謂經典之作。誠如作者 Dr. Strachan 與 Dr. Read 所言，「人類分子遺傳學」一書所著重的，是在於原理、法則，而不是細節與記誦內容，非常適合做為授課的教科書，或是案頭參考書籍。書中有豐富的插圖，將複雜的觀念或現象具體呈現，也有一些研究者苦中作樂的小小幽默穿插其中，令人莞爾。

在本書譯作期間雖然倍感壓力，卻仍能時時感受到知識的洗禮。另外也要藉此篇幅，感謝所有參與本書翻譯與校閱的朋友們（請參閱譯校人員表列），有你們投入專業與熱情，挑燈夜戰，才有這本譯作的問世。還要感謝藝軒出版社工作人員的耐心等候，當我們看到排版近乎完美的檔案時，幾乎是要熱淚盈眶。本書內容層面廣博，譯者才學有限，難免有所疏漏，尚請不吝指正。希望我們的努力能對您在這方面的知識與學習，有所助益，這是我們翻譯此書最原始的動機，也是我們最大的心願。

陳淑華 李玲慧 黃曉薇 林介華 林仲彥

於台北，臺灣 2006 年 11 月

譯校人員表列

章節	初譯	校譯	二次校譯	排版校譯（一、二、三校）
1	林介華	黃曉薇	黃曉薇、林仲彥	林介華、林仲彥及陳淑華
2	邱盈瑛	侯叔青	陳淑華	林介華、林仲彥及陳淑華
3	楊育珊	林介華	陳淑華	林介華、林仲彥及陳淑華
4	陳柏仰	李玲慧	李玲慧	林介華、林仲彥及陳淑華
5	林介華	黃曉薇	黃曉薇、林仲彥	林介華、林仲彥及陳淑華
6	林介華	陳惠玲	陳淑華	林介華、林仲彥及陳淑華
7	陳惠玲	邱盈瑛	林仲彥	林介華、林仲彥
8	張毓雯	林介華	陳淑華	林介華、林仲彥
9	林介華	王旭川	林仲彥	林介華、林仲彥
10	林介華	張毓雯	李玲慧	林介華、林仲彥
11	楊育珊	林介華	林仲彥	林介華、林仲彥
12	陳柏仰	黃曉薇	黃曉薇	林介華、林仲彥
13	徐家珍	卓恩仔	林介華、林仲彥	林介華、林仲彥
14	黃詠翔	賴朝陽、陳淑華	陳淑華	林介華、林仲彥
15	卓恩仔	黃詠翔	林介華、林仲彥	林介華、林仲彥
16	陳佳凌	王旭川	林仲彥、陳淑華	林介華、林仲彥及陳淑華
17	侯叔青、林育雋	陳淑華	林仲彥	林介華、林仲彥及陳淑華
18	陳韋呈	黃詠翔	陳淑華	林介華、林仲彥及陳淑華
19	林仲彥	陳淑華	陳淑華	林介華、林仲彥及陳淑華
20	陳淑華	林仲彥	林仲彥	林介華、林仲彥及陳淑華
21	李玲慧	陳淑華	林仲彥	林介華、林仲彥及陳淑華
索引		陳柏仰、林介華、林仲彥、陳淑華、張毓雯、楊育珊、卓恩仔、黃詠翔、陳惠玲、陳佳凌		
資訊整合、專有名詞中英代換		羅存仁		
字彙表		陳淑華（李玲慧、林介華、林仲彥校訂）		
序言及其他部分		陳淑華、李玲慧、林介華、林仲彥		
圖表重整		林介華、林仲彥、陳淑華		
主要校譯編撰人員		陳淑華、李玲慧、黃曉薇、林介華、林仲彥		

原序 Preface

人類分子遺傳學 (Human Molecular Genetics) 乃根據人類基因體計畫之最新發展修訂改編而成。在進入後基因體時代之際，我們仍然堅信此書能做為基礎教科書與研究文獻之間的知識橋樑，協助讀者在閱讀最新文獻之際有著更深入的體會和了解。

人類分子遺傳學乃是一個相當大的學科，為了使本書更容易閱讀，我們將各個主題的章節部分以不同顏色加以區別，使用易於瞭解的敘述性標題，並將重要的新詞彙以粗體標示。

第一部分 (第 1-7 章) 包括有 DNA 結構及功能、染色體、細胞與發育、譜系分析，以及實驗室中常用的基本技術等基礎內容。第二部分 (第 8-12 章) 則討論各種不同的基因體定序計畫，以及如何透過這些計畫，使我們對於基因體的組成、表現、變異和演化能有更深一層的認知。在第三部分 (第 13-18 章) 中，我們將焦點專注於對孟德爾遺傳、複雜疾病以及癌症等引發之遺傳因子，加以定位、辨識與診斷。最後，第四部分 (第 19-21 章) 將針對功能基因體學、蛋白質體學、生物資訊學、動物模式與治療等各方面的前瞻性研究，做一綜合性的介紹。

我們提供大量的詞彙表，以及在第 5、6 及 12 章中，還有三個額外的特殊詞彙表；除此之外，還有二個索引表：主要索引表所在的頁數中，是以綠色做為其頁面邊緣標記，另一個疾病索引表則是以紅色做為頁面邊緣標記。

自人類分子遺傳學第二版上市至 2004 年的四年內，有許多極為重要的研究發現；譬如人類基因體定序草稿發表於 2001 年，亦於 2003 年完成定序。已閱讀過第二版的讀者將會發現本書內容有許多改變，包括新增了與細胞、發育和功能基因體學相關的數個章節。複雜疾病的部分則已完全重新改寫，並重新加以編排，基因體計畫的章節亦同；而在分子演化學 (第 12 章) 中亦加入了新章節內容，同時也添加討論新知識時所涉及的倫理道德議題，這些都屬於較小的內容更動。另外，因為考慮到這四年當中的生命科學的驚人發展，事實上本書的每一頁皆已經過校正與更新；也很高興的是，在第三修訂版中的所有圖片，已採用全彩印刷，有些圖片甚至重新製作。一如以往，本書中的圖片 (除了某些取自其他論文期刊之圖片) 皆可由出版社的網頁中下載。

雖然內容做了大幅修改，但我們的中心主旨並未改變，仍舊是希望將基本原理闡釋清楚，而非提供大量文獻上的發表內容，因為這些文獻讀者皆可透過網際網路取得資訊，我們亦提供較重要的參考文獻以供讀者做更進一步的延伸閱讀。在科學領域中，一般會以文獻被引用的次數，來評斷原始發表者的貢獻；然而，在本書每個章節最後所列出的參考文獻，乃做為教育學習之用，也就是說乃是以評論回顧性文章為主，並選擇讀者較能輕易取得全文內容的期刊，若你在列表中找不到您有興趣且比較近期發表的文章，希望讀者您能予以體諒。如同前一版本，本書最重要的目的，就是試著向您傳達這些發展快速且日新月異的研究成果，希望能與讀者分享其中的興奮與激情，並加入我們一同繼續航向基因體的發現之旅。

在此，我們也要感謝許多對本書前一版本提出意見的人，即使我們未將其建議納入本書，仍舊給予了我們很大的幫助。在第三版中，我們很感激許多同事對每一章節所提出的建言和評語，特別是 Gavin Cuthbert, Ian Hampson, Mike Jackson, Ralf Kist, Chris Mathew, Heiko Peters, Nalin Thakker, Adny Wallace 以及 John Wolstenholme，更要特別感謝 Richard Twyman 對第 3, 19, 20 章的大力協助。也很榮幸能與 Jonathan Ray, Fran Kingston 以及 Garland Science/BIOS Scientific Publishers 的團隊，和負責全彩插圖的 Touchmedia 共同合作。最後，還要感謝長期以來和我們並肩同行的家人們，特別是 Meryl, Alex, James 和 Gilly，以及 Anne, Kate, Leanne 和 Margaret 等秘書們，因為有大家的協助，才能在這相當緊張急迫的時間內，及時一一完成所有事項。

Tom Strachan 與 Andrew Read

補充學習資料

Supplementary Learning Aids

針對學生之補充資料包括如下：

人類分子遺傳學 3：問題與解答

人類分子遺傳學 3 所附的自我評估手冊中，包含了多重選擇題、綜合問答題和答案，以及思考題。

針對教學所需之補充資料包括如下：

人類分子遺傳學 3 光碟

這本光碟片中包含了本書中出現的所有圖片，採用本書為教材的講師們，可自由使用這些圖片，格式分別有 JPEG 和 PowerPoint。本光碟亦可透過單獨購買來獲得。

Garland Science Classwire™

我們很樂意提供使用人類分子遺傳學 3 的讀者們使用 Garland Science Classwire™，這個網站有助於：

- ▶ 取得由 Garland Science 所提供的資源
- ▶ 在短短數分鐘內便可為你的課程建立一個符合個人需求的網頁
- ▶ 與你的學生在線上交流
- ▶ 持續擴增你所建立的教學資源圖書館

針對人類分子遺傳學 3，線上教學資源包括如下：

- ▶ 本書中的所有圖片皆可下載，可直接自網站中取得，或自 PowerPoint 檔案中取得
- ▶ 取得在 Classwire 中的所有 Garland Science 資源

人類分子遺傳學 3 的使用者可無限制的使用 Garland Science Classwire 服務，你可於 www.classwire.com/garlandscience/demo1.html 線上觀賞示範教學。

若需更進一步的細節內容，請與當地代理商接洽。

Classwire 為 Chalkfree 公司的註冊商標。

請善用網際網路

Before we start- Intelligent use of the Internet

現今已不再需要告知學生和研究人員如何去使用網際網路，但是在開始閱讀本書之前，我們想特別指出一些與讀者有關的重點。

在本書中，我們試著涵蓋人類分子遺傳學的原理，但並不一一列舉所有的實例。當我們提出實例時，主要是為了描述基本原理；但只闡述原理而不佐以實例，似乎有些枯燥乏味，所以若有必要，我們希望讀者能經由網路來查詢相關實例。基因體計畫和其他與人類遺傳學相關的研究，已產出相當驚人的龐大資訊，故對任何科學家而言，如何巧妙的利用網路，並善加辨別網路上的資料，已經成了關鍵性的技能，特別是對於遺傳學家和修習遺傳學的學生來說更是重要。

我們利用 Google 搜尋引擎來查詢 “genetics” 相關的文章，就得到 3,630,000 筆資料，其中有些網站是非常重要的資源，有一些就沒有那麼重要，有些則是根本不正確或與查詢關鍵字無關的資料。當您在閱讀本書之際，我們會針對特定的主題推薦數個網址以供讀者參考；建議可由以下的核心網站入手，參考這些可靠且穩定的資料（在本書還存在於市面的期間中，應該不會有所改變），並透過這些網站所提供的相關連結來獲取更多的資訊。讀者可以將這些核心網站做為一個起點，逐漸增加更多有助於自己的網站列表，你將可在網際網路上發掘許多驚人豐富的資訊。

- ▶ 一般性的遺傳學資料起點：<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>；<http://www.ebi.ac.uk/services/>；
- ▶ 基因體資料：<http://www.ensembl.org>；<http://genome.cse.ucsc.edu>；
- ▶ 蛋白質資訊：<http://ca.expasy.org/>；
- ▶ 任何與孟德爾表型相關的資訊：<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>；
- ▶ 獲取生物醫學文獻：<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/>

名詞縮寫 *Abbreviations*

2D	Two-dimensional	DGGE	Denaturing gradient gel electrophoresis
2DGE	Two-dimensional gel electrophoresis	dHPLC	Denaturing high performance liquid chromatography
3'UTR	3'Untranslated region	DIGE	Difference gel electrophoresis
5'UTR	5'Untranslated region	DMD	Duchenne muscular dystrophy
5-MeC	5-Methyl cytosine	DNA	Deoxyribonucleic acid
A	Adenine	DNaseI	Deoxyribonuclease I
AAV	Adeno-associated virus	DOP-PCR	Degenerate oligonucleotide primed polymerase chain reaction
AcMNPV	Autographa californica nuclear polyhedrosis virus	ds	Double-stranded
ADAR	Adenosine deaminase acting on RNA	DS	Down syndrome
AID	Activation-induced deaminase	DZ	Dizygotic
ALL	Acute lymphoblastoid leukemia	EBV	Epstein-Barr virus
AMH	Anti-Müllerian hormone	EC	Embryonal carcinoma
AML	Acute myeloid leukemia	ECACC	European Collection of Cell Cultures
ARF	Alternative Reading Frame	ECM	Extracellular matrix
ARMS	Amplification Refractory Mutation System	EG	Embryonic germ
ARS	Autonomously replicating sequence	EGF	Epidermal growth factor
AS	Angelman syndrome	ELSI	Ethical legal and societal implications
ASO	Allele-specific oligonucleotide	EMS	Ethyl methylsulfonate
ASP	Affected sib pair	ENU	Ethyl nitrosurea
AT	Ataxia telangiectasia	ER	Endoplasmic reticulum
ATCC	American Type Culture Collection	ERCC	Excision repair cross-complementing
AVE	Anterior visceral endoderm	ERV	Endogenous retroviral sequence
BAC	Bacterial artificial chromosome	ES	Embryonic stem
BCR	Breakpoint cluster region	ESE	Exonic splice enhancer
BER	Base excision repair	ESI	Electrospray ionization
BMI	Body mass index	ESS	Exonic splice silencer
BOR	Branchio-oto-renal syndrome	EST	Expressed sequence tags
bp	Base pairs	EtBr	Ethidium bromide
BrdU	Bromodeoxyuridine	ETDT	Extended TDT
C	Cytosine	FAP	Familial adenomatous polyposis
CATH	Class Architecture Topology Homologous superfamily	FISH	Fluorescence <i>in situ</i> hybridization
CCC	Covalently closed circular	FITC	Fluorescein isothiocyanate
CCM	Chemical cleavage of mismatch	FLAM	Free left Alu monomer
CD	Crohn's disease	FRAM	Free right Alu monomer
cDNA	Complementary DNA	FSSP	Fold classification based on Structure-Structure alignment of Proteins
CDR	Complementarity-determining region	G	Guanine
CEN	Centromere element	gcv	Ganciclovir
CF	Cystic fibrosis	GDB	Genome database
CGH	Comparative genomic hybridization	GE	Genome equivalents
CID	Chemically-induced dimerization	GFP	Green fluorescent protein
CIN	Chromosomal instability	GO	Gene Ontology
cM	CentiMorgan	GSS	Gerstmann-Sträussler-Scheinker
CNS	Central nervous system	GST	Glutathione-S-transferase
C _t	Product of DNA concentration and time	H	Heavy
CREB	CRE-binding protein	HAT	Histone acetyltransferase
CS	Cockayne syndrome	HD	Huntington disease
D	Displacement or Diversity	HDAC	Histone deacetylase
ddNTP	Dideoxynucleoside triphosphate		

HERV	Human endogenous retroviral sequence	MODY	Maturity onset diabetes of the young
HGDP	Human Genome Diversity Project	mRNA	Messenger RNA
HGP	Human Genome Project	MS	Mass spectrometry
HGT	Horizontal gene transfer	MS/MS	Tandem mass spectroscopy
HLA	Human leukocyte antigen	mtDNA	Mitochondrial DNA
HLH	Helix-loop-helix	MTOC	Microtubule-organizing center
HNPCC	Hereditary nonpolyposis colon cancer	MYr	Million years
HPLC	High pressure liquid chromatography	MZ	Monozygotic
HPRT	Hypoxanthine guanine phosphoribosyl transferase	NAS	Nonsense-associated altered splicing
HSC	Hematopoietic stem cell	NBS	Nijmegen breakage syndrome
HSCR	Hirschsprung disease	NCAM	Neural cell adhesion molecule
HSV-TK	Herpes simplex virus thymidine kinase	NER	Nucleotide excision repair
HTH	Helix-turn-helix	NF1	Neurofibromatosis type I
HUGO	Human Genome Organization	NMR	Nuclear magnetic resonance
HIV	Human delta virus	NOE	Nuclear Overhauser effect
IBD	Identity by descent or Inflammatory bowel disease	NPL	Nonparametric lod
IBS	Identity by state	NRSE	Neural restrictive silencer element
ICAT	Isotope coded affinity tags	NRSF	Neural restrictive silencer factor
ICLC	Interlab Cell Line Collection	OD	Optical density
ICM	Inner cell mass	OI	Osteogenesis imperfecta
ICSI	Intracytoplasmic sperm injection	OLA	Oligonucleotide ligation assay
Ig	Immunoglobulin	PAC	P1 artificial chromosome
IM	Intermediate mesoderm	PCNA	Proliferating cell nuclear antigen
IP ₃	inositol 1,4,5-trisphosphate	PCR	Polymerase chain reaction
IPG	Immobilized pH gradient	PDB	Protein Databank
IPTG	Isopropyl-thio- β -D-galactopyranoside	PEG	Polyethylene glycol
IRE	Iron-response element	PFD	Polyostotic fibrous dysplasia
ISCN	International System for Human Cytogenetic Nomenclature	PFGE	Pulsed field gel electrophoresis
IVF	<i>In vitro</i> fertilization	PGC	Primordial germ cell
J	Joining	Ph	Philadelphia
kb	Kilobases	PIC	Polymorphism information content
KEGG	Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes	PIP ₂	phosphatidyl inositol 4,5-bisphosphate
L	Light	PKD1	Adult polycystic kidney disease
LCR	Locus control region	PKU	Phenylketonuria
LD	Linkage disequilibrium	PM	Perfect match or Paraxial mesoderm
LINES	Long interspersed nuclear elements	PMF	Peptide mass fingerprinting
LoH	Loss of heterozygosity	PML	Promyelocytic leukemia
LPM	Lateral plate mesoderm	PP _i	Pyrophosphate residue
LTR	Long terminal repeat	PSI-BLAST	Position-specific iterated BLAST
m ⁷ G	7-Methylguanosine	PTT	Protein truncation test
mAb	Monoclonal antibody	Pu	Purine
MAID	Multi-wavelength anomalous dispersion	PWS	Prader-Willi syndrome
MALDI-TOF	Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight	Py	Pyrimidine
MS	mass spectrometry	QTL	Quantitative trait locus
MAPH	Multiplex amplifiable probe hybridization	RACE	Rapid amplification of cDNA ends
MAR	Matrix attachment region	REMI	Restriction enzyme-mediated integration
Mb	Mega base	RER	Rough endoplasmic Reticulum
MCS	Multiple cloning site	REST	RE-1 silencing transcription factor
M-FISH	Multiplex FISH	RF	Replicative form
MGSC	Mouse Genome Sequencing Consortium	RFLP	Restriction fragment length polymorphism
MIN	Microsatellite instability	RISC	RNA induced silencing complex
MIR	Mammalian-wide interspersed repeat	RMSD	Root mean square deviation
miRNAs	MicroRNAs	RNA	Ribonucleic acid
MM	Mismatch	RNAi	RNA interference
		RNase	Ribonuclease
		RNP	Ribonucleoprotein
		rNTP	Ribonucleoside triphosphate
		RP	Retinitis pigmentosa

rRNA	Ribosomal RNA	TDT	Transmission disequilibrium test
RSP	Restriction site polymorphism	TF	Transcription factors
RT	Reverse transcriptase	TFR	Transferrin receptor
RT-PCR	Reverse transcriptase-polymerase chain reaction	TGF	Transforming growth factor
SA	Splice acceptor	TIGR	the Institute for Genome Research
SAGE	Serial analysis of gene expression	TK	Thymidine kinase
SAR	Scaffold attachment regions	T_m	Melting temperature
SCA1	Spinocerebellar ataxia type 1	TMP	Thymidine monophosphate
scFv	Single chain variable fragment	TNF	Tumor necrosis factor
SCID	Severe combined immunodeficiency	TOF	Time of flight
SCOP	Structural Classification of Proteins	TPA	Tissue plasminogen activator
SD	Splice donor	tRNA	Transfer RNA
SDS	Sodium dodecyl sulfate	TS	Tumor suppressor
SF1	Steroidogenic factor 1	TTD	Trichothiodystrophy
SINES	Short interspersed nuclear elements	U	Uracil
SIRAS	Single isomorphous replacement with anomalous scattering	UC	Ulcerative colitis
siRNA	Short interfering RNA	UEC	Unequal crossover
snoRNA	Small nucleolar RNA	UESCE	Unequal sister chromatid exchange
SNP	Single nucleotide polymorphism	UPD	Uniparental disomy
snRNA	Small nuclear RNA	UTR	Untranslated regions
snRNP	Small nuclear ribonucleoprotein	UV	Ultraviolet
SCA	Spino-cerebellar ataxia	V	Variable
SRP	Signal recognition particle	VS	Varkud satellite
ss	Single-stranded	VCFS	Velocardiofacial syndrome
SSR	Simple sequence repeats	VNTR	Variable number tandem repeat
SSRP	Simple sequence repeat polymorphism	VPC	Vector-producing cells
STAT	Signal transducers and activators of transcription	WAGR	Wilms tumor aniridia genital abnormalities mental retardation
stRNA	Small temporal RNA	WLS	Williams syndrome
STRP	Short tandem repeat polymorphism	WS1	Waardenburg syndrome type 1
STS	Sequence tagged site	Xgal	5-bromo 4-chloro 3-indolyl β -D-galactopyranoside
SV40	Simian virus 40	XP	Xeroderma pigmentosum
SVAS	Supravalvular aortic stenosis	X-SCID	X-linked Severe Combined Immunodeficiency Disease
T	Thymine	YAC	Yeast artificial chromosome
TCR	T-cell receptor	ZPA	Zone of polarizing activity
TCS	Treacher Collins syndrome		

目次 Contents

譯序	i
譯校人員表列	ii
原序	iii
補充學習資料	v
請善用網際網路	vi
名詞縮寫	vii
第一部分 基礎篇	1
第一章 DNA 結構和基因表現	3
1.1 DNA、RNA 和多肽之基本結構與化學鍵結	4
1.1.1 DNA、RNA 和多肽是由簡單的重複單元經線性排列後形成的大型聚合物	4
1.1.2 共價鍵提供穩定性；較弱的非共價鍵則有利於分子間之結合，並可穩定整體結構	6
1.2 DNA 的結構和複製	8
1.2.1 DNA 結構為反向平行之雙股螺旋	8
Box 1.1 範例—核酸和蛋白質中氫鍵的重要性	10
1.2.2 DNA 複製為半保留機制，且 DNA 股的合成是半斷續的	10
1.2.3 哺乳類細胞的 DNA 複製機制更為複雜	10
Box 1.2 DNA 複製過程中參與的主要蛋白質	12
1.2.4 病毒基因體多為 RNA 而非 DNA	13
1.3 RNA 轉錄與基因表現	13
1.3.1 細胞遺傳訊息之傳遞幾為單方向：DNA→RNA→蛋白質	13
1.3.2 在複雜生物中只有少數 DNA 會表現出蛋白質或 RNA 產物	15
1.3.3 DNA 片段（基因）將遺傳訊息轉錄為 RNA 之過程	16
1.3.4 真核生物之基因表現需要順式與反式調控作用	17
1.3.5 組織專一性之基因表現與某些特定基因被選擇性活化有關	19
1.4 RNA 剪接	19
1.4.1 RNA 剪接乃由初級轉錄體中移去非必要之 RNA 序列	19
1.4.2 第二型 RNA 聚合酶所轉錄的 RNA 其 5'和 3'端大多會被加入特定的核苷酸	22
1.5 轉譯、轉譯後加工和蛋白質結構	23
1.5.1 mRNA 於核糖體發生轉譯作用並合成多肽	23
1.5.2 遺傳密碼具有簡併性但並非普及性密碼	25
1.5.3 轉譯後階段的修飾作用，包括某些胺基酸的化學修飾及多肽剪切	26
1.5.4 蛋白質分泌與細胞間傳送乃受特定之定位訊息或化學修飾作用所控制	29
1.5.5 蛋白質結構充滿變化不易由胺基酸序列來預測	29
第二章 染色體的結構和功能	33
2.1 染色體套數（ploidy）與細胞週期	34
2.2 染色體的結構和功能	34

2.2.1	將 DNA 堆疊成染色體需要有多層次的 DNA 摺疊體系	35
2.2.2	在間期的細胞核裡，每個染色體各自佔有不互相重疊的領域	35
2.2.3	染色體如同具有功能的胞器：中節的樞紐角色	36
Box 2.1	有絲分裂的紡錘體及其組成	37
2.2.4	染色體如同具有功能的胞器：複製起點	38
2.2.5	染色體如同具有功能的胞器：端粒	39
2.2.6	異染色質及真染色質	40
2.3	細胞分裂的兩種形式：有絲分裂和減數分裂	40
2.3.1	有絲分裂是細胞分裂的一般形式	40
2.3.2	減數分裂是特殊形式的細胞分裂—形成精子與卵細胞	41
2.3.3	X-Y 配對與假體染色體區域	44
2.4	研究人類的染色體	44
2.4.1	有絲分裂染色體可以在任何分裂的細胞中發現，但卻很難去研究人類細胞的減數分裂染色體	44
Box 2.2	染色體帶紋	48
2.4.2	分子細胞遺傳學：染色體 FISH	48
Box 2.3	人類染色體的命名	49
2.4.3	染色體塗色法，分子核型鑑定與比較基因體雜合反應	49
2.5	染色體異常	51
2.5.1	染色體異常的種類	51
2.5.2	染色體數量異常通常牽涉到獲得或遺失整條的染色體	52
Box 2.4	染色體異常的命名	53
2.5.3	結構性染色體異常起因於染色體斷裂的錯誤修復或是重組系統的失常	54
2.5.4	若親代來源錯誤，雖然染色體看似正常，亦會造成疾病	57
第三章	細胞與發育	59
3.1	細胞的結構與多樣性	60
3.1.1	原核和真核生物代表細胞生命形式基本區隔	60
3.1.2	細胞的大小與形狀可以是非常多樣的，但擴散速率固定了某些上限	61
3.1.3	多細胞生物的體細胞與生殖系細胞有基本的區別	61
Box 3.1	動物細胞的內部構造	62
Box 3.2	細胞骨架：維持細胞運動和細胞外型所必須，為細胞內傳輸的主要架構	64
3.1.4	多細胞生物體內的細胞之間，不一定帶有相同的 DNA 序列	64
3.1.5	可以在培養環境中或是原位 (<i>in situ</i>) 研究多細胞生物的細胞	65
3.2	細胞交互作用	66
3.2.1	細胞間的溝通靠特殊的受體來接受訊息分子	66
3.2.2	受體活化後啟動訊息傳導路徑，包括酵素梯瀑或第二訊息分子，最後導致轉錄因子的活化或抑制	67
3.2.3	細胞要產生組織的結構，必須具有附著能力	70
3.2.4	細胞間質為身體中所有組織提供了一個基架，也可作為一個控制細胞行為的重要訊息來源	70
3.3	發育總覽	71
3.4	在發育過程中的細胞特化	72
3.4.1	細胞特化包含了一連串不可逆的階層式決策	72
Box 3.3	研究胚胎發育的動物模式	73
3.4.2	細胞的起源背景和處境將決定其未來能選擇的運途	73
Box 3.4	人類雙胞胎	74

3.4.3	幹細胞是自我更新的前驅細胞 (progenitor Cells)	74
	Box 3.5 人體組織的來源—哺乳動物的發育階層	75
	Box 3.6 人類細胞的多樣性	76
3.4.4	目前已發現多種組織幹細胞存在，但仍有許多未解之謎	77
3.4.5	胚胎幹細胞 (embryonic stem, ES) 有形成任何組織的潛力	78
3.4.6	組織幹細胞分化的潛能至今仍是爭論不休的研究主題	79
3.5	發育過程的體態形成 (pattern formation)	79
3.5.1	身體計畫的出現需仰賴主軸的特化與極化	80
3.5.2	同位突變揭開了定位 (positional identity) 的分子基礎	80
3.5.3	體態形成通常依賴於訊息梯度	80
3.6	型態發生 (morphogenesis)	81
3.6.1	細胞形狀和大小的改變可驅動型態發生歷程	81
	Box 3.7 哺乳動物胚胎的偏極化—訊息傳遞及基因產物	82
3.6.2	胚胎中主要型態發生的變化導因於不同的細胞親附性	82
3.6.3	細胞增殖 (cell proliferation) 和計畫性的細胞死亡 (細胞凋零, apoptosis) 都是重要的型態發生機制	85
3.7	人類胚胎的早期發生過程：從受精到原腸形成	86
3.7.1	受精作用使卵活化，精子和卵的細胞核融合而形成獨特的個體	86
3.7.2	卵裂將受精卵分割成許多較小的細胞	87
3.7.3	哺乳動物早期胚胎組成中，只有一小部分的細胞用以形成新個體	88
3.7.4	著床	88
3.7.5	原腸形成是個動態的過程，上胚葉的細胞在此階段將形成三個胚層	88
	Box 3.8 胚外膜和胎盤	89
	Box 3.9 性別決定：發育中的基因和環境的作用	93
3.8	神經發育	94
3.8.1	外胚層受到其下的中胚層誘發後，開始發育為神經系統	94
3.8.2	神經管的體態形成 (pattern formation) 包含了兩軸向的基因協調的表現	94
3.8.3	神經分化包括許多轉錄因子作用方式的組合	95
3.9	發育路徑的保守性	97
3.9.1	很多人類的疾病是在發育的過程失誤所引起	97
3.9.2	發育過程在單一基因層次及完整路徑層次皆具高度保守性	98
第四章	家族與族群中的基因	101
4.1	單基因與多因子遺傳的比較	102
4.2	孟德爾式家譜譜系型	102
4.2.1	顯性和隱性是性狀的性質而非基因的性質	102
4.2.2	五種基本的孟德爾式家譜譜系型	102
	Box 4.1 各種孟德爾式遺傳模式的特性	104
4.2.3	遺傳模式很少能在單一的族譜中被毫無疑慮地定義清楚	104
4.2.4	一個基因對應一個酵素並不代表一個基因會對應一種症狀	105
4.2.5	粒線體的遺傳提供了可識別的母系家譜譜系	106
	Box 4.2 使用互補測驗檢定兩個隱性性狀是否由同一對偶基因決定	106
4.3	基本孟德爾式家譜譜系型的複雜化 (complications)	106
4.3.1	常見的隱性情況可能呈現假性顯性的家譜譜系	106
4.3.2	未能成功地顯露顯性情況稱為非外顯性 (nonpenetrance)	106
4.3.3	許多情況顯示基因表現的差異	107

4.3.4	銘印性基因 (imprinted genes) 的表現與否取決於遺傳自父母哪一方	109
4.3.5	男性致死率使得 X-連鎖家譜系 (pedigree) 複雜化	109
4.3.6	新的突變通常使得家譜的解釋變得複雜，並且會導致染色體鑲嵌型	109
4.4	多因子性狀的遺傳學：多基因性的閾值 (threshold) 理論	111
4.4.1	一些歷史背景	111
4.4.2	量化性狀 (quantitative traits) 的多基因理論	112
Box 4.3	關於趨向期望值的回歸的兩個常見的誤解	114
Box 4.4	變異數的劃分	115
4.4.3	非連續性性狀的多基因理論	115
4.4.4	利用經驗風險 (empiric risks) 做非孟德爾式遺傳情形的諮詢	116
4.5	影響基因頻率的因素	117
4.5.1	在基因頻率和基因型頻率之間可以有一個簡單的關係	117
4.5.2	基因型頻率能夠被用來計算突變率 (但要非常謹慎)	117
Box 4.5	在哈溫平衡 (Hardy-Weinberge equilibrium) 下，相對於對偶基因 頻率為 p (A_1) 和 q (A_2) 的基因型頻率	117
Box 4.6	哈溫平衡可以用來估算帶原者頻率與諮詢上的簡單風險評估 (必須謹 慎地使用)	118
Box 4.7	突變與天擇之間的平衡	118
4.5.3	異型合子優勢在決定隱性疾病的頻率上，可能比一再發生的突變更重要	118
Box 4.8	囊胞性纖維症 (CF) 的異型合子具天擇優勢	119
第五章	DNA 擴增：PCR 與基因選殖	121
5.1	基因選殖之重要性	122
5.2	PCR：基本特徵與應用	123
5.2.1	PCR 和 RT-PCR 的基本原理	123
Box 5.1	PCR 相關詞彙	124
5.2.2	PCR 的二個主要缺點：短片段和低產量	125
5.2.3	PCR 的一般應用	127
5.2.4	有些 PCR 反應被設計來擴增多種產物及擴增先前未確認的序列	128
5.3	細胞基因選殖的原理	129
5.3.1	細胞基因選殖概觀	129
Box 5.2	限制內切核酸酶和修飾-限制系統	129
5.3.2	限制內切核酸酶可將目標 DNA 切割為特定大小片段，並與載體分子中相符的切割 位置接合	130
5.3.3	將重組 DNA 殖入接受細胞能使複雜的 DNA 初始族群化繁為簡	133
5.3.4	基因庫為複雜之起始 DNA 族群中所有 DNA 單株的集合	133
5.3.5	含重組 DNA 菌落之篩選	135
Box 5.3	無意義抑制子突變	138
Box 5.4	序列標籤位置之重要性	138
5.4	擴增不同長度片段的選殖系統	138
5.4.1	利用標準的質體為載體是在細菌 (及簡單真核細胞) 中殖入小片段 DNA 的簡便方法	139
5.4.2	利用 λ 噬菌體和 cosmid 為載體是在細菌中殖入中長片段 DNA 的有效方法	140
5.4.3	利用噬菌體 P1 和 F 因子質體為載體可在細菌細胞中殖入大片段 DNA	142
5.4.4	可殖入數百萬鹼基片段的酵母菌人工染色體 (YACs)	143
5.5	製造單股和突變 DNA 的選殖系統	144
5.5.1	利用 M13 或噬菌質體載體或線性 PCR 擴增可得到 DNA 定序中所使用的單股 DNA	144

5.5.2	寡核苷酸錯配突變可在任何轉殖基因上產生預計的單核苷酸改變	146
5.5.3	以 PCR 進行基因突變的方法包括將想要的序列或化學官能基與目標序列結合以及定點突變	146
5.6	表現基因的選殖系統	147
5.6.1	在細菌細胞中可利用基因表現選殖系統來製造大量蛋白質	147
5.6.2	噬菌體呈現是一種將蛋白質表現於細菌細胞表面的表現選殖形式	150
5.6.3	真核基因唯有在真核細胞株中表現才能顯現較高的準確度	150
	Box 5.5 將基因轉殖至動物培養細胞	152
第六章	核酸雜合：原理與應用	155
6.1	核酸探針的製備	156
6.1.1	在合成過程中併入修飾的核苷酸，很簡單地就能在試管內標定核酸	156
6.1.2	核酸可用同位素和非同位素方法進行標定	157
	Box 6.1 自動放射性顯影的原理	159
6.2	核酸雜合的原理	161
6.2.1	核酸雜合是用來辨識二個核酸混合物中是否有高度相關分子存在的方法	161
	Box 6.2 螢光標定和偵測系統	165
6.2.2	DNA 復性的動力學取決於 DNA 產物濃度和時間 (C_{ot})	164
	Box 6.3 核酸雜合的專有詞彙 (個別方法請見 Box 6.4)	166
6.2.3	核酸雜合分析已發展為許多不同形式的應用方法	167
6.3	使用選殖的 DNA 作為探針，以篩選出非經選殖的核酸族群之核酸雜合分析	168
6.3.1	點墨雜合法，一種快速篩選法，常做為對偶基因專一性寡核苷酸探針	168
	Box 6.4 標準和反向核酸雜合分析法	169
6.3.2	核酸分子經膠體電泳依其分子大小排列後的核酸雜合檢測方法：南方和北方點墨雜合法	169
6.3.3	使用脈衝式膠體電泳法擴展南方雜合法可適用於偵測很大的 DNA 分子	171
6.3.4	原位雜合反應，是以探針與變性的染色體 DNA 或與組織切片上的 RNA 進行雜合反應	172
6.4	使用選殖的目標 DNA 和微陣列技術的雜合分析	174
6.4.1	以雜合反應篩選個別細菌選殖株和溶菌斑的菌落墨點法 (colony blot) 與溶菌斑提取法 (plaque lift)	174
6.4.2	轉形細胞株或 DNA 選殖株點置為高密度網格陣列，可大幅提升 DNA 序列庫篩選的效能	175
6.4.3	DNA 微陣列技術將核酸雜合法的威力極致發揮	175
第七章	分析 DNA 和基因結構、變異和表現	181
7.1	DNA 定序和基因型鑑定	182
7.1.1	標準 DNA 定序需使用鹼基專一性雙去氧核苷酸鏈之終止子來催化 DNA 之合成	182
	Box 7.1 製造單股 DNA 定序模版	182
7.1.2	自動化 DNA 定序以及利用微陣列重新定序	183
7.1.3	限制位點多型性之基本基因型鑑定與不同數目的串聯重複序列多型性	183
7.2	鑑定選殖株 DNA 中之基因並建立結構	186
	Box 7.2 適用簡單基因型鑑定方法的常見 DNA 多型性類別	187
7.2.1	外顯子捕捉利用人工 RNA 剪接分析來辨識基因外顯子	187
7.2.2	cDNA 篩選可利用形成異質雙股螺旋，辨識基因體選殖株中的表現序列	188
7.2.3	取得全長 cDNA 序列：重疊選殖株組，以及 RACE-PCR 擴增	188
7.2.4	繪製轉錄起始點圖譜和定義外顯子-內含子邊界	189

7.3	研究基因表現	190
7.3.1	基因表現篩選的原則	190
	Box 7.3 同源資料庫搜尋	192
7.3.2	利用雜合的基因表現分析：從單一基因分析到對全基因體之基因表現篩選	193
7.3.3	利用 PCR 的基因表現分析：RT-PCR 和 mRNA 差異性表現	197
7.3.4	蛋白質表現篩選通常使用高度專一性的抗體	198
	Box 7.4 獲得抗體	200
7.3.5	自動螢光蛋白質標籤可有效追蹤蛋白質於次細胞中的位置	202
第二部分 人類基因體以及與其他基因體的關係		205
第八章 基因體計畫和模式生物		207
8.1	基因體計畫的重要性	208
8.1.1	基因體計畫為研究內在宇宙準備有系統的研究模式	208
8.1.2	預期中，基因體計畫對醫學和科學將有極大的益處	208
	Box 8.1 基因體詞彙表	209
8.2	人類基因體計畫的背景和組織	210
8.2.1	基因多型性和基因選殖新技術為定序我們的基因做準備	210
8.2.2	人類基因體計畫主要透過高效定序能力的大型基因體中心來執行	210
8.3	人類基因體是如何製成圖譜和定序	212
8.3.1	第一個實用的人類遺傳圖譜是以微衛星體標記（microsatellite markers）為基礎所建立的	212
	Box 8.2 人類基因和 DNA 片段的命名法	212
	Box 8.3 定序及繪製人類基因體圖譜中的重要里程碑	213
8.3.2	人類基因體的第一個高解析度實體圖譜是依據大片段選殖株連續區段（clone contigs）以及 STS 標址	213
	Box 8.4 融合細胞圖譜繪製	215
8.3.3	人類基因體計畫最後階段的成敗，關鍵在於 BAC/PAC 選殖株的連續序列（contig）	217
	Box 8.5 透過建立選殖株的連續序列繪製實體圖譜	218
8.3.4	第一個高密度的人類基因圖譜基於 ETS 而產生	220
	Box 8.6 基因體計畫的相互合作、競爭和爭論	220
8.3.5	人類基因體序列草稿推測約有 30,000 至 35,000 人類基因，但是很難得知精準的數目	221
8.3.6	人類基因體計畫的最後的階段：基因註解（gene annotation）和基因本體論（gene ontology）	224
8.3.7	人類基因體序列變異的研究分析對人類學和醫學研究非常重要	225
8.3.8	若是沒有適當的預防措施，基因體計畫將導致疾病基因攜帶者受到歧視，及優生論的復辟	225
8.4	模式生物的基因體計畫	226
8.4.1	原核生物基因體計畫存在極大的歧異性	226
8.4.2	酵母菌（ <i>S. cerevisiae</i> ）基因體計畫是第一個成功的原生生物基因體計畫	226
	Box 8.7 單細胞生物模式	227
8.4.3	線蟲（ <i>Caenorhabditis elegans</i> ）的基因體計畫是第一個完成的動物基因體計畫	228
8.4.4	後生動物基因體計畫主要集中於發育和疾病的模式物種	229
	Box 8.8 用以瞭解發育、疾病和基因功能之多細胞動物模式	230
第九章 人類基因體的組成		239
9.1	人類基因體的一般組成	240
9.1.1	人類基因體概述	240
9.1.2	粒線體基因體由帶有高密度基因資訊的小環狀 DNA 雙股螺旋所組成	241