



# 前沿生命的 启迪

乔中东 贺 林 主编



科学出版社

# 前沿生命的启迪

乔中东 贺 林 主编



科学出版社

北 京

## 内 容 简 介

本书的撰写集结了上海交大学生命科学技术学院、Bio-X 研究院、医学院、系统生物医学研究院、药学院、农业与生物学院和生物医学工程学院的几十位著名学者,包括两院院士、中组部“千人计划”入选者、教育部“长江学者”等,他们将自己近年来的研究成果和心得汇集成本书。全书分为五部分:新理论和新探索、新方法、现代生物技术在医学领域中的应用、新药研发、现代生物技术在农业中的应用,具体包括 38 篇主题文章。

本书适合生命科学相关专业的硕士、博士研究生阅读参考,对于从事生命科学研究的学者也有很好的借鉴作用。

### 图书在版编目(CIP)数据

前沿生命的启迪 / 乔中东, 贺林主编. — 北京: 科学出版社, 2016. 9

ISBN 978-7-03-049733-8

I. ①前… II. ①乔… ②贺… III. ①生物学 - 文集 IV. ①Q-53

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2016) 第 206695 号

责任编辑: 王海光 / 责任校对: 郑金红 赵桂芬

责任印制: 张 伟 / 封面设计: 北京图阅盛世文化传媒有限公司

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>

北京京华虎彩印刷有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

\*

2016年9月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

2016年9月第一次印刷 印张: 41

字数: 932 000

定价: 198.00元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

# 《前沿生命的启迪》

## 编委会

主 编：乔中东 贺 林

编 者：（按姓氏拼音排序）

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 白 云 | 曹成喜 | 储锡霞 | 戴 昊 | 邓子新 | 丁新保 | 高 波 |
| 高艳霞 | 巩芷娟 | 郭书娟 | 郭晓莉 | 韩泽广 | 贺 光 | 贺 林 |
| 黄 钢 | 蹇华哗 | 姜宗来 | 康前进 | 李 伟 | 李 阳 | 李 瑶 |
| 李卫东 | 李文锦 | 李志强 | 连红莉 | 梁 波 | 梁晶丹 | 刘诚喜 |
| 马 钢 | 马晴雯 | 马小京 | 潘琪芳 | 彭华松 | 乔之光 | 乔中东 |
| 秦胜营 | 邵 菁 | 申 剑 | 师咏勇 | 孙 涛 | 孙俊峰 | 唐克轩 |
| 陶生策 | 童善保 | 汪志军 | 王 戩 | 王 兰 | 王 磊 | 王莲芸 |
| 王升跃 | 王一飞 | 王朝霞 | 魏冬青 | 吴 更 | 吴 际 | 吴 茜 |
| 吴 强 | 肖 湘 | 辛 玫 | 徐汪节 | 宣黎明 | 颜景斌 | 杨洪全 |
| 杨立桃 | 殷 明 | 曾凡一 | 曾溢滔 | 张 伟 | 张 旭 | 张大兵 |
| 张美幸 | 张雪洪 | 张永红 | 赵 蓁 | 赵立平 | 赵全菊 | 郑华军 |
| 周 培 | 周 伟 | 周 颖 |     |     |     |     |

秘 书：（按姓氏拼音排序）

王朝霞 吴 茜 张美幸

编写者单位：上海交通大学生命科学技术学院

上海交通大学 Bio-X 研究院

上海功能性调味品工程技术研究中心

上海浦东解码生命科学研究院

上海交通大学医学院

上海交通大学系统生物医学研究院

上海交通大学农业与生物学院

上海交通大学医学遗传研究所

上海交通大学附属儿童医院

上海交通大学生物医学工程学院

上海交通大学药学院

国家人类基因组南方研究中心

上海交通大学脑科学与技术研究中心

# 序

近年来，随着生物技术的发展，生命科学研究进入了一个崭新的时代。大规模测序技术、各种新型的基因打靶技术日新月异，海量的基因组学数据，让我们可以从单基因水平研究生物多样性，也可以从整体水平观察环境及遗传因素对个体的影响。这种以现代生物技术为导向的革命，推动着生命科学研究的进程，也加速了医学和农业科学的发展。而精准医学口号就是在这种背景下产生的。

最近 10 多年来，上海交通大学在生命科学领域的研究取得了长足的进步，在很多领域里受到了国内外同行的关注。由乔中东教授和贺林院士主持编写的《前沿生命的启迪》正是汇集了上海交通大学近年来在生命科学研究领域中的成果。读完这本书，我有以下几个感受。

1. 该书的作者，聚集了两院院士、中组部“千人计划”入选者、教育部“长江学者”、国家自然科学基金委“杰青基金”获得者等一大批最优秀的学者，以及他们的最新研究成果，代表了上海交通大学在生命科学研究领域的水平。

2. 书中的内容既有诸如新医学等概念和对未来医学发展的展望，也有新的生物技术在医学、农业科学和微生物研究中的应用及进展，还包括了生命伦理学、转基因植物检测等大家关心的问题。

3. 该书系统地反映了生命科学 / 医学各领域的方方面面，各章节的内容是各位作者科研工作的心得和体会，自成一体，因此，读者可以根据自己的偏好和需要分开阅读。

由于该书内容的前沿性和科学性，我深信读者一定会从中得到很好的借鉴与参考。衷心期望该书能受到广大读者朋友的喜欢，促进我国生命科学研究和生物技术的发展。

林其雄

2016 年 3 月 18 日于上海

# 前言

伴随着季节变换，一阵阵秋风袭来，让原本郁郁葱葱的绿叶呈现出或黄或红的斑斓。跟着秋风，树叶缓缓飘下，仿佛不愿离开养育它的枝头。踏着秋天的步伐，我们漫步在上海交通大学校园的林荫道上，试图寻找两片完全一模一样的树叶（图1）。其实我们都知道，同一棵树的树叶，它们的基因组是一样的，但因为环境因素对它们的发育造成了不同的影响，所以不会有两片一模一样的树叶。尽管每每失望，但大家仍乐此不疲。挂在银杏枝头的簇簇白果，预示着收获，也预示着新的生命。



图1 上海交通大学闵行校区秋天一瞥

每年在这收获的季节里，我们都会夹着教材，带着课件走进教室，和上海交通大学的博士研究生探讨生命的奥秘。学生们很好学，也很聪明。他们一直都在追问我们每位老师：什么是生命？如何从生命的角度诠释人类？我们从哪里来？从遗传物质的角度看，我们和其他生物有什么联系？等等。诸如此类的问题接踵而来。我们这些大半辈子研究生命的教师也不得不小心应对，生怕一个不小心让学生问得下不了台。

从哲学的角度，我们可以说，所谓生命就是一个从开始到存续再到结束的循环过程，在这个循环过程中，循环的个体不断延续。但是从生物学的角度，大家约定俗成的概念就是所有的有机生命都是生命。我们不难区分什么东西是有生命的，什么东西是没有生命的。但如何给生命下一个科学的定义让我们很为难。恩格斯基于19世纪生物学的发展，在《反杜林论》中给生命下了这样一个定义：生命是蛋白体的存在形式。这个存在形式的



基本因素在于和它周围外部自然界不断地进行新陈代谢，而且这种新陈代谢一旦停止，生命就随之停止，结果便是蛋白质的分解。虽然囿于科学研究的限制，恩格斯还不知道生命的复制过程中最重要的物质是核酸。但他用一个所谓的蛋白体给后人留下了遐想的空间，也将杜林所说的生命是存在于细胞之上的概念进行了修正。假如把生命定义为细胞结构之上的活动，就难以解释生命的起源问题，也很难解释生命从无机到有机这个渐变过程。他用蛋白体这个假设性的概念，就将生物体内的各种生命活动定义为各种化学反应，是一种高级的可以与外部环境进行不断的交换，并进行新陈代谢的过程。

今天，我们站在巨人的肩膀上，面对着人类基因组计划完成后的海量数据，尝试着从现代生物学的角度去诠释生命：生命就是由携带遗传信息的核酸，通过 RNA 和蛋白质体现这些遗传信息的功能，并通过这些物质的不断繁衍往复，循环着生命的过程。在这个生命体系中，有机物充当了生命的载体，使之有别于其他可以循环或可以进行新陈代谢的非生命的过程。

面对学生渴望的眼神，我们对他们说：我们授课的目的不是为了帮助你们获得上海交通大学的毕业文凭，也不是为了你们有个更好的前程，而是想让你们跟随我们，在所展示的前沿生命中得到启迪，以期达到以现代生物学的视野观察大自然的美妙，用现代生物学的方法，让世界变得更加缤纷，让我们生活更加美好！让大家在获得知识的同时，获得快乐与满足！

每一位讲课的教授，无不从最浅显的故事开始，讲述着发生在自己身边的故事，让大家知道了我们自己体内的微生物可以影响我们的身体健康，海洋微生物除了增加世界的美妙，还可以让我们观察生命从海洋起源到智慧人类的历程。教授们通过授课还启发大家，是否可以通过努力，把我们的生命线拉得更长，让我们的晚年更加健康，生活更加美好（图 2）。

本书共 5 篇 38 章，分别邀请了上海交大学生命科学技术学院、Bio-X 研究院、医学院、药学院、农业与生物学院、生物医学工程学院及系统生物医学研究院的中国科学院院士、中国工程院院士、“千人计划”讲席教授、“长江学者”特聘教授等著名学者参与编

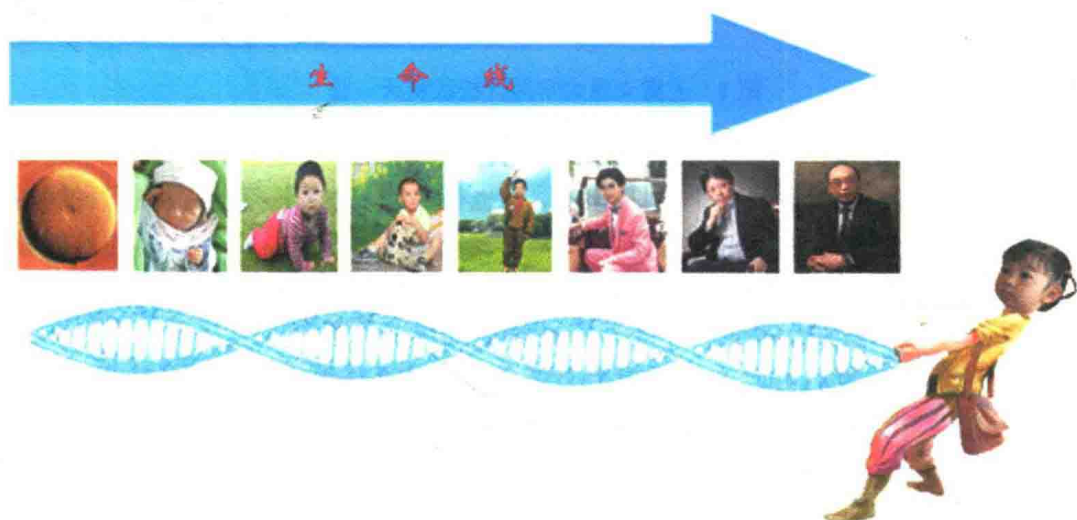


图 2 基因技术的发展必将延长人类的寿命



写。第一篇是新理论和新探索,包括基因(组)与人生,医学科学走向何方?——反思与展望,医学是科学常青树上永不成熟的果实,细菌 DNA 骨架上的磷硫酰化修饰,生命伦理学思考,深海微生物,血管力学生物学研究进展,吸烟对心血管系统和男性生殖影响的分子机制,精神分裂症的研究现状,肠炎的遗传学、免疫学和微生物学研究进展,肿瘤生物学,新医学——解决人类健康的真正钥匙等 12 个章节。第二篇为新方法,包括新一代测序技术与基因组学研究,蛋白质芯片及在生命科学中的应用,自由流电泳技术与生物应用,神经工程概论及进展,核医学分子影像在肿瘤诊疗中的应用,Hedgehog 信号转导通路中的重要蛋白 Sufu 的晶体结构研究及 Sufu-Gli1 复合物的晶体结构研究,精神疾病动物模型研究进展等 7 个章节。第三篇是现代生物技术在医学领域中的应用,包括遗传病基因诊断技术的发展与现状,全基因组关联分析在复杂疾病遗传机制研究的应用,高通量测序技术的临床应用,精准医学与个体化医学,生殖干细胞研究进展,干细胞宫内移植动物模型,A1 型短指/趾症的研究,从人类基因组到大脑发育:原钙黏蛋白在脑发育中的调控与功能研究,microRNA 与神经发育和神经系统疾病,基因工程是实现人类梦想的新途径等 10 个章节。第四篇为新药研发,包括生物信息与药物创新,新药研发过程、面临的挑战及其思考,以肠道菌群为靶点防治代谢综合征的研究:膳食、肠道菌群与代谢综合征,微生物药物:从筛选到合成生物学,微生物药物的高产工程菌株构建与发酵优化等 5 个章节。最后一篇是现代生物技术在农业中的应用,包括植物光信号转导,转基因植物与植物代谢,转基因植物安全评价与检测,农业生态环境的安全与控制等 4 个章节。从各章节目录中可以看出,本书无论是新医学等概念,还是最先进的 DNA 大规模测序技术;无论是 DNA 的硫修饰,还是合成生物学;无论是医学,还是微生物学等,都较好地体现了上海交大学生命科学领域的研究水平,并体现了上海交通大学在生命科学研究领域诸多方面的领先地位。

本书中虽然不能给大家提供一个更确切的有关生命的定义,但通过展示生命科学的重大发现,阐述了生命科学的基本原理。我们深信,只有掌握了坚实的生命科学知识,才能理解生命科学的最新进展和实际应用价值。只有掌握了更广、更深的生命科学基本知识,才能将日益增加的生物学知识融会贯通,并站在更高的角度去理解、去运用所学到的知识,展现出交叉学科研究的巨大优势。

由于生命科学是一门实验科学,因此,我们通过展示生命科学的科学概念,从观察和验证的发展历程,阐述生命科学的进程。每位老师都会阐明他们是如何提出假说,并通过实验来验证科学原理的。我们更相信,科学就是一个观察、验证和发现的渐进过程。

由于同学们对发生在自己身上的生物学现象更感兴趣,因此他们能更容易用人类生物学的例子理解复杂的生命现象和概念。进而,可以运用人类生物学的实例来尽可能清晰地阐述生命科学原理。在课堂教学中,我们还会将人类基因组计划、克隆人、基因诊断、基因修改和基因治疗等最新的进展介绍给大家。也会告诉大家在转基因植物、DNA 指纹、基因工程、克隆、干细胞等研究中面临的社会、法律和伦理学的争论。我们坚信,通过和大家一起讨论这些内容,同学们会掌握更多、更深入的综合知识体系。

由于生命科学的发展总是在解决各种生物学问题中前进,因此在介绍各自的研究进展时,我们特别注重将自己的研究是如何设计、实验是如何实施、结论是如何得出等一整套的过程详细告诉大家。尽管各自的内容是独立的,但综合起来就是生命科学研究的基础和



进展，以及对未来的展望。通过课程的完整讲述，我们将会给大家带来一个有关生命科学关键概念发展过程中观察和验证的相互逻辑关系。在教学过程中，我还要求学生自己总结每一章的重点内容、分析其逻辑关系、提出各章的名词解释，以掌握基本的内容。我们更期望学生在课后，利用自己的实验室，从事与生命科学有关的研究，特别是用电子信息、纳米技术、机械工程等原理和方法解决生物学问题。这其实也是我们开设“生命科学引论”这门课最主要的目的。

秋风催，菊花黄，硕果更显香。本书近百万字，凝聚了三十几位著名教授和他们的助手及学生的心血。本书编辑的初期，王朝霞副教授做了很多统筹工作，之后博士研究生张美幸做了大量的文章整理编排工作，吴茜老师进行了大量联系和协调工作，博士研究生张东在图片处理中也付出了辛勤劳动。更让我们感动的是，林其谁院士欣然作序，更加客观地反映了这本书本身的价值。上海交通大学教务处、上海功能性调味品工程技术研究中心和上海浦东解码生命科学研究院给予了经费资助，使得本书能及时完成。在此我们对他们的辛勤付出表示由衷的感谢，并期望通过本书的出版，能够体现上海交通大学在生命科学研究领域的引领现状，并为促进读者理解生命科学、对生命科学产生兴趣起到积极作用。

乔中东 贺 林

2015年11月12日于思源湖畔

# 目 录

## 序 前言

## 第一篇 新理论和新探索

|                                  |    |
|----------------------------------|----|
| 1 基因(组)与人生 .....                 | 2  |
| 1.1 基因学和基因组学的核心作用 .....          | 2  |
| 1.2 人类基因组计划 .....                | 4  |
| 1.3 基因组学的应用(转化医学及转化知识) .....     | 6  |
| 1.3.1 疾病与“掌握在自己手中”的疾病 .....      | 6  |
| 1.3.2 解决这些问题的关键 .....            | 8  |
| 2 医学科学走向何方?——反思与展望 .....         | 10 |
| 2.1 中国面临的挑战和机遇 .....             | 10 |
| 2.2 打破有关美国健康与医疗卫生服务的三个“神话” ..... | 12 |
| 2.3 21 世纪的医学科学展望 .....           | 14 |
| 2.3.1 高举人的医学旗帜 .....             | 14 |
| 2.3.2 医学科学的第三次革命 .....           | 17 |
| 2.3.3 促进学科交叉和转化医学研究 .....        | 20 |
| 2.4 大力倡导整合医学与公众参与式医学 .....       | 20 |
| 主要参考文献及建议进一步阅读的书目 .....          | 23 |
| 3 医学是科学常青树上永不成熟的果实 .....         | 26 |
| 3.1 医学研究的基本范畴 .....              | 26 |
| 3.1.1 生命 .....                   | 27 |
| 3.1.2 健康 .....                   | 27 |
| 3.1.3 疾病 .....                   | 28 |
| 3.1.4 衰老 .....                   | 29 |
| 3.1.5 死亡 .....                   | 30 |
| 3.2 中西医发展的比较 .....               | 30 |
| 3.2.1 比较中西医特点 .....              | 31 |
| 3.2.2 经络与针灸对人类健康的贡献 .....        | 31 |
| 3.2.3 中西医融合研究结硕果 .....           | 37 |
| 3.3 现代医学研究的重大突破 .....            | 38 |
| 3.3.1 辅助生殖技术的发明解决不孕不育问题 .....    | 38 |



|       |                                    |    |
|-------|------------------------------------|----|
| 3.3.2 | 接种疫苗控制传染病流行 .....                  | 38 |
| 3.3.3 | 显微外科技术的发明促进了器官移植和断肢再植 .....        | 39 |
| 3.3.4 | 先进技术在临床医学中广泛应用 .....               | 40 |
| 3.4   | 攻破医学难题又遇新挑战 .....                  | 42 |
| 3.4.1 | 新发现的传染病 .....                      | 42 |
| 3.4.2 | 恶性肿瘤 .....                         | 44 |
| 3.4.3 | 疾病谱和死亡谱发生变化 .....                  | 45 |
| 3.5   | 展望未来医学发展的方向 .....                  | 46 |
| 3.5.1 | 以人为本, 强化个性化和精准医学治疗 .....           | 46 |
| 3.5.2 | 我国人口老龄化与慢性病的防治 .....               | 46 |
| 3.5.3 | 遗传病和罕见病的基因疗法 .....                 | 47 |
| 3.5.4 | 脑科学与认知神经科学 .....                   | 47 |
| 3.5.5 | 多学科交叉研究, 促进转化医学 .....              | 47 |
|       | 参考文献 .....                         | 48 |
| 4     | 细菌 DNA 骨架上的磷硫酸化修饰 .....            | 50 |
| 4.1   | DNA 异常修饰现象的发现 .....                | 50 |
| 4.1.1 | DNA 异常修饰的琼脂糖凝胶电泳表型 .....           | 50 |
| 4.1.2 | DNA 异常修饰的脉冲场凝胶电泳表型 .....           | 51 |
| 4.2   | DNA 硫修饰的论证和结构解析 .....              | 52 |
| 4.2.1 | DNA 硫修饰的遗传学证据 .....                | 52 |
| 4.2.2 | 同位素示踪 DNA 硫修饰 .....                | 53 |
| 4.2.3 | DNA 硫修饰的结构 .....                   | 53 |
| 4.3   | DNA 上修饰的序列特征 .....                 | 55 |
| 4.3.1 | DNA 硫修饰位点保守性 .....                 | 55 |
| 4.3.2 | DNA 硫修饰序列保守性 .....                 | 56 |
| 4.3.3 | 基因组全谱测序 DNA 硫修饰位点 .....            | 57 |
| 4.4   | DNA 硫修饰的鉴定方法 .....                 | 58 |
| 4.4.1 | 普通琼脂糖和脉冲场凝胶电泳检测 Dnd 表型 .....       | 58 |
| 4.4.2 | 过氧乙酸 (PAA) 方法鉴定 DNA 的 Dnd 表型 ..... | 59 |
| 4.4.3 | HPLC-MS 检测 Dnd 二核苷 .....           | 60 |
| 4.4.4 | 单分子实时测序 .....                      | 60 |
| 4.4.5 | 碘切割依赖的深度测序检测硫修饰位点 .....            | 60 |
| 4.5   | DNA 硫修饰的化学性质 .....                 | 62 |
| 4.5.1 | 早期对异常修饰 DNA 的化学性质的研究 .....         | 62 |
| 4.5.2 | 硫修饰 DNA 与烷基化试剂的反应机制 .....          | 62 |
| 4.5.3 | 硫修饰 DNA 氧化还原的化学机理 .....            | 63 |
| 4.6   | DNA 硫修饰的生物学意义 .....                | 64 |
| 4.6.1 | 硫修饰与限制系统 .....                     | 64 |
| 4.6.2 | 识别和切割 DNA 硫修饰的限制系统 .....           | 64 |



|                                 |     |
|---------------------------------|-----|
| 4.6.3 DNA 硫修饰的抗逆属性 .....        | 65  |
| 4.7 硫修饰 DNA 基因簇的广泛性和可移动性 .....  | 66  |
| 4.8 硫修饰相关蛋白的生物化学初步探究 .....      | 68  |
| 4.9 DNA 硫修饰待解问题和展望 .....        | 69  |
| 参考文献 .....                      | 69  |
| 5 生命伦理学思考 .....                 | 72  |
| 5.1 生命伦理学的兴起与发展 .....           | 72  |
| 5.1.1 希特勒借“优生学”实施种族大屠杀 .....    | 72  |
| 5.1.2 原子弹和“普格瓦什运动” .....        | 73  |
| 5.1.3 基因重组和“伯格会议” .....         | 73  |
| 5.1.4 撤销生命维持系统和伦理委员会成立 .....    | 73  |
| 5.1.5 人类基因组计划与伦理法律研究 .....      | 74  |
| 5.2 生命科学技术发展引发的伦理之争 .....       | 74  |
| 5.2.1 基因研究与伦理 .....             | 75  |
| 5.2.2 克隆技术和干细胞研究与伦理 .....       | 78  |
| 5.3 辅助生殖技术发明诱发的伦理和社会问题 .....    | 82  |
| 5.3.1 什么是辅助生殖技术 .....           | 82  |
| 5.3.2 辅助生殖引发的伦理和社会问题 .....      | 83  |
| 参考文献 .....                      | 87  |
| 6 深海微生物 .....                   | 89  |
| 6.1 深海与深海生态系统 .....             | 89  |
| 6.2 深海微生物多样性 .....              | 90  |
| 6.2.1 深海海水 .....                | 90  |
| 6.2.2 深海沉积物 .....               | 91  |
| 6.2.3 洋壳 .....                  | 93  |
| 6.2.4 深海热液口 .....               | 94  |
| 6.3 深海微生物的高压适应性机理 .....         | 95  |
| 6.3.1 嗜压微生物 .....               | 95  |
| 6.3.2 压力对细胞膜脂肪酸组成的影响 .....      | 97  |
| 6.3.3 压力对厌氧呼吸的影响 .....          | 97  |
| 6.3.4 高压对 DNA 结构和功能的影响 .....    | 98  |
| 6.3.5 高压对核糖体结构及组装的影响 .....      | 99  |
| 6.3.6 高压对细菌运动性的影响 .....         | 99  |
| 6.4 决定微生物环境适应性的核心环境参数——温度 ..... | 99  |
| 6.5 结束语 .....                   | 102 |
| 参考文献 .....                      | 102 |
| 7 血管力学生物学研究进展 .....             | 109 |
| 7.1 心血管系统与血液循环的概念 .....         | 110 |
| 7.1.1 心血管系统的组成和基本结构 .....       | 110 |



|       |                              |     |
|-------|------------------------------|-----|
| 7.1.2 | 血液循环的概念                      | 111 |
| 7.2   | 血管力学的基本概念                    | 112 |
| 7.2.1 | 应力和应变的基本概念                   | 112 |
| 7.2.2 | 血管的力学环境与血管重建                 | 113 |
| 7.3   | 细胞力学实验的基本模型与技术               | 114 |
| 7.3.1 | 细胞切应力加载模型                    | 114 |
| 7.3.2 | 细胞张应变（牵张）加载模型                | 116 |
| 7.3.3 | 微管吸吮技术                       | 116 |
| 7.3.4 | 原子力显微技术                      | 117 |
| 7.3.5 | 磁扭转细胞测量术                     | 117 |
| 7.4   | 血管力学生物学研究进展                  | 118 |
| 7.4.1 | 力-血管蛋白质组学研究                  | 118 |
| 7.4.2 | 切应力条件下 EC 与 VSMC 之间的相互影响及其机制 | 121 |
| 7.4.3 | 周期性张应变对 VSMC 功能的影响及其机制       | 125 |
| 7.4.4 | 周期性张应变对 VSMC 迁移的作用及机制        | 128 |
| 7.4.5 | 流体切应力对内皮祖细胞分化的影响及其机制         | 129 |
| 7.4.6 | 低切应力对在体动脉重建的影响及其力学生物学机制      | 134 |
|       | 参考文献                         | 138 |
| 8     | 吸烟对心血管系统和男性生殖影响的分子机制         | 140 |
| 8.1   | 吸烟对心血管系统的危害                  | 141 |
| 8.1.1 | 尼古丁与血管内皮细胞损伤                 | 141 |
| 8.1.2 | 尼古丁与单核巨噬细胞                   | 143 |
| 8.1.3 | 尼古丁与血管平滑肌细胞                  | 144 |
| 8.2   | 吸烟对生育功能的影响                   | 145 |
| 8.2.1 | 吸烟与男性生殖力及出生缺陷                | 145 |
| 8.2.2 | 吸烟致男性不育的分子机制                 | 146 |
|       | 参考文献                         | 150 |
| 9     | 精神分裂症的研究现状                   | 153 |
| 9.1   | 精神分裂症的概述                     | 153 |
| 9.2   | 精神分裂症的表型和诊断                  | 154 |
| 9.2.1 | 精神分裂症的表型                     | 154 |
| 9.2.2 | 精神分裂症的整体症状                   | 154 |
| 9.2.3 | 精神分裂症的认知变化                   | 154 |
| 9.2.4 | 精神分裂症的脑结构变化                  | 155 |
| 9.3   | 精神分裂症的发病假说                   | 157 |
| 9.3.1 | 多巴胺假说                        | 157 |
| 9.3.2 | 5-羟色胺假说                      | 158 |
| 9.3.3 | 谷氨酸和 NMDA 受体假说               | 159 |
| 9.3.4 | 神经发育假说                       | 160 |



|                                        |     |
|----------------------------------------|-----|
| 9.3.5 神经退行性假说 .....                    | 162 |
| 9.4 精神分裂症的病因学研究 .....                  | 162 |
| 9.4.1 精神分裂症的遗传因素 .....                 | 162 |
| 9.4.2 精神分裂症的非遗传因素 .....                | 164 |
| 9.5 精神疾病的研究方法和进展 .....                 | 166 |
| 9.5.1 连锁分析和定位克隆 .....                  | 166 |
| 9.5.2 遗传关联分析及全基因组关联分析 .....            | 166 |
| 9.5.3 细胞遗传学筛查 .....                    | 170 |
| 9.5.4 深度重测序 .....                      | 170 |
| 9.5.5 表观遗传学 .....                      | 171 |
| 9.5.6 差异表达 .....                       | 171 |
| 9.5.7 系统生物学方法 .....                    | 172 |
| 9.5.8 影像遗传学 .....                      | 173 |
| 9.5.9 转基因小鼠模型 .....                    | 174 |
| 9.6 代表性的精神分裂症易感基因 .....                | 174 |
| 9.6.1 <i>DISC1</i> 基因 .....            | 174 |
| 9.6.2 <i>AKT</i> 基因 .....              | 174 |
| 9.6.3 <i>ERBB4/NRG1</i> 基因 .....       | 175 |
| 9.6.4 <i>CHRNA7</i> 基因 .....           | 175 |
| 9.7 结束语 .....                          | 176 |
| 参考文献 .....                             | 176 |
| 10 肠炎的遗传学、免疫学和微生物学研究进展 .....           | 182 |
| 10.1 克罗恩病的遗传学特征 .....                  | 182 |
| 10.1.1 模式识别受体: NOD2 (核苷酸结合寡聚域 2) ..... | 183 |
| 10.1.2 IL17 介导的反应 .....                | 185 |
| 10.1.3 自噬 .....                        | 186 |
| 10.2 溃疡性结肠炎的遗传学特征 .....                | 186 |
| 10.2.1 人类白细胞抗原 (HLA) 区域 .....          | 186 |
| 10.2.2 免疫调节因子及信号分子 .....               | 187 |
| 10.2.3 肠屏障功能基因 .....                   | 187 |
| 10.2.4 IBD 与其他疾病的遗传性重叠 .....           | 187 |
| 10.3 肠道菌群与 IBD .....                   | 188 |
| 10.4 结束语 .....                         | 189 |
| 参考文献 .....                             | 189 |
| 11 肿瘤生物学 .....                         | 192 |
| 11.1 诱发肝癌的主要风险因素 .....                 | 193 |
| 11.1.1 乙型肝炎病毒感染 .....                  | 193 |
| 11.1.2 丙型肝炎病毒感染 .....                  | 194 |
| 11.2 基因组不稳定性 .....                     | 195 |



|        |                             |     |
|--------|-----------------------------|-----|
| 11.2.1 | 染色体不稳定性与癌基因 .....           | 196 |
| 11.2.2 | 体细胞中的基因突变 .....             | 197 |
| 11.2.3 | 异常的表观遗传修饰 .....             | 201 |
| 11.3   | 不受控制的信号通路 .....             | 202 |
| 11.3.1 | 与细胞周期和增殖相关的信号通路 .....       | 202 |
| 11.3.2 | 与发育和分化相关的信号通路 .....         | 203 |
| 11.3.3 | 与细胞侵袭和转移相关的信号通路 .....       | 204 |
| 11.3.4 | 与炎症相关的信号通路 .....            | 205 |
| 11.3.5 | 染色质重塑复合物 .....              | 206 |
| 11.4   | 临床意义 .....                  | 207 |
| 11.4.1 | 生物学标志物 .....                | 207 |
| 11.4.2 | 靶向治疗 .....                  | 207 |
| 11.5   | 结束语 .....                   | 208 |
|        | 参考文献 .....                  | 209 |
| 12     | 新医学——解决人类健康的真正钥匙 .....      | 216 |
| 12.1   | “精准医学”——2015 年医学最热门词汇 ..... | 216 |
| 12.2   | “转化医学”——昔日的时髦，今日的新常态 .....  | 218 |
| 12.3   | “个体化医学”——历史发展的必然 .....      | 218 |
| 12.4   | “遗传咨询”——核心纽带作用 .....        | 219 |
| 12.4.1 | 遗传咨询政策缺失，专业机构缺乏 .....       | 220 |
| 12.4.2 | 没有专业的遗传咨询师，技术人员不足 .....     | 220 |
| 12.4.3 | 遗传咨询开展水平不一，地域分布不均 .....     | 220 |
| 12.4.4 | 群众认知不足，科普教育薄弱 .....         | 220 |
| 12.5   | “新医学”——健康大业的主导力量 .....      | 220 |
| 12.6   | 小结 .....                    | 222 |

## 第二篇 新 方 法

|        |                             |     |
|--------|-----------------------------|-----|
| 13     | 新一代测序技术与基因组学研究 .....        | 226 |
| 13.1   | 新一代高通量测序技术的发展 .....         | 226 |
| 13.1.1 | 测序技术发展历程及特点 .....           | 226 |
| 13.1.2 | 第二代大规模平行测序技术 .....          | 227 |
| 13.1.3 | 第二代测序技术的基本原理 .....          | 227 |
| 13.1.4 | 半导体 DNA 测序技术 .....          | 228 |
| 13.1.5 | 第三代单分子实时测序技术 .....          | 229 |
| 13.2   | 第二代测序技术的应用 .....            | 230 |
| 13.2.1 | 基因组的测序及重测序 .....            | 230 |
| 13.2.2 | 转录组及表达谱分析 .....             | 230 |
| 13.2.3 | 非编码 RNA (ncRNA) 测序 .....    | 230 |
| 13.2.4 | 基因转录因子调控研究 (ChIP-seq) ..... | 231 |



|        |                            |     |
|--------|----------------------------|-----|
| 13.2.5 | DNA 甲基化测序 .....            | 231 |
| 13.3   | 测序技术在肿瘤研究中的应用 .....        | 231 |
| 13.3.1 | 全基因组测序 .....               | 232 |
| 13.3.2 | 全外显子测序 .....               | 232 |
| 13.4   | 测序技术在病原生物基因组研究中的应用 .....   | 233 |
| 13.4.1 | 基因组序列结构解析 .....            | 233 |
| 13.4.2 | 细粒棘球绦虫的寄生特性 .....          | 233 |
| 13.4.3 | 细粒棘球绦虫双向发育调控机制 .....       | 234 |
|        | 参考文献 .....                 | 235 |
| 14     | 蛋白质芯片及其在生命科学中的应用 .....     | 237 |
| 14.1   | 蛋白质芯片简介 .....              | 237 |
| 14.2   | 蛋白质芯片在生命科学中的应用 .....       | 239 |
| 14.2.1 | 蛋白质芯片在蛋白质组学中的应用 .....      | 239 |
| 14.2.2 | 蛋白质芯片在疾病诊断中的应用 .....       | 239 |
| 14.2.3 | 蛋白质芯片在药物筛选中的应用 .....       | 240 |
| 14.2.4 | 蛋白质芯片在兴奋剂检测中的应用 .....      | 241 |
| 14.3   | 蛋白质芯片研究方面的最新进展 .....       | 241 |
| 14.3.1 | 肺结核分枝杆菌全蛋白质组芯片的构建及应用 ..... | 242 |
| 14.3.2 | 凝集素芯片的应用研究 .....           | 244 |
| 14.4   | 结束语 .....                  | 247 |
|        | 参考文献 .....                 | 248 |
| 15     | 自由流电泳技术与生物应用 .....         | 251 |
| 15.1   | 电泳基本原理 .....               | 251 |
| 15.1.1 | 自由流区带电泳 .....              | 251 |
| 15.1.2 | 自由流等速电泳 .....              | 253 |
| 15.1.3 | 自由流等电聚焦电泳 .....            | 254 |
| 15.1.4 | 自由流反应界面电泳 .....            | 255 |
| 15.2   | 仪器设备 .....                 | 256 |
| 15.2.1 | 制备型 FFE 设备 .....           | 256 |
| 15.2.2 | 微 / 分析型 FFE 设备 .....       | 258 |
| 15.3   | 生物应用 .....                 | 260 |
| 15.3.1 | 细胞分离 .....                 | 260 |
| 15.3.2 | 细胞器分离 .....                | 261 |
| 15.3.3 | 蛋白质分离 .....                | 262 |
| 15.3.4 | 核酸分离 .....                 | 264 |
| 15.3.5 | 药物分离 .....                 | 265 |
| 15.3.6 | 蛋白酶分离 .....                | 266 |
| 15.3.7 | 生物监测 .....                 | 266 |
| 15.4   | 结束语 .....                  | 267 |



|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| 参考文献 .....                                                        | 268 |
| 16 神经工程概论及进展 .....                                                | 272 |
| 16.1 神经影像 .....                                                   | 272 |
| 16.2 脑机接口 .....                                                   | 274 |
| 16.3 神经计算与建模 .....                                                | 276 |
| 16.4 神经假体 .....                                                   | 277 |
| 16.5 认知神经工程 .....                                                 | 279 |
| 16.6 神经调控技术 .....                                                 | 281 |
| 16.7 神经康复工程 .....                                                 | 283 |
| 参考文献 .....                                                        | 285 |
| 17 核医学分子影像在肿瘤诊疗中的应用 .....                                         | 288 |
| 17.1 PET/CT 显像 .....                                              | 288 |
| 17.1.1 <sup>18</sup> F-FDG 显像 .....                               | 289 |
| 17.1.2 非 <sup>18</sup> F-FDG 显像 .....                             | 290 |
| 17.2 PET/CT 的临床应用 .....                                           | 293 |
| 17.2.1 <sup>18</sup> F-FDG PET/CT 在肿瘤诊断中的应用 .....                 | 293 |
| 17.3 PET 与肿瘤生物调强和适形放疗 .....                                       | 301 |
| 17.3.1 PET 与放射治疗计划 .....                                          | 301 |
| 17.3.2 PET 与放射治疗疗效随访 .....                                        | 302 |
| 17.4 PET 与肿瘤早期治疗反应监测 .....                                        | 302 |
| 17.5 PET 与临床决策 .....                                              | 304 |
| 17.5.1 PET 与临床分期 .....                                            | 305 |
| 17.5.2 PET 的成本效益分析 .....                                          | 306 |
| 17.6 结束语 .....                                                    | 306 |
| 参考文献 .....                                                        | 307 |
| 18 Hedgehog 信号转导通路中的重要蛋白 Sufu 的晶体结构研究及 Sufu-Gli1 复合物的晶体结构研究 ..... | 308 |
| 18.1 Hedgehog 信号通路、Gli/Ci、Sufu 蛋白 .....                           | 308 |
| 18.2 蛋白质晶体生长 .....                                                | 309 |
| 18.3 晶体衍射与结构解析 .....                                              | 311 |
| 18.4 hSufu 结构 .....                                               | 311 |
| 18.5 果蝇 dSufu 晶体结构 .....                                          | 314 |
| 18.6 hSufu 与 dSufu 的晶体结构比较 .....                                  | 315 |
| 18.7 dSufu 的 NTD 和 CTD 之间的相互作用 .....                              | 315 |
| 18.8 Sufu-Gli 复合物的结晶 .....                                        | 317 |
| 18.9 Sufu-Gli 复合物的晶体衍射数据收集与结构解析 .....                             | 317 |
| 18.10 Sufu 与 Gli 的相互作用界面 .....                                    | 319 |
| 18.11 Gli/Ci 上关键氨基酸残基的突变破坏其与 Sufu 的结合 .....                       | 321 |
| 18.12 Sufu 上关键氨基酸的突变将会破坏其与 Gli 的结合 .....                          | 322 |