

中医遗传学概论

AN OUTLINE OF TRADITIONAL CHINESE MEDICINE GENETICS

主编

副主编

王米渠 蔡玉泉 吴 鑫 袁世宏

四川科学技术出版社

国家自然科学基金“肾与遗传”项目的理论研究

中医遗传学概论

主 编	王米渠	蔡玉泉
副主编	吴 轰	袁世宏
编 委	丁维俊	成都中医药大学
	王米渠	成都中医药大学
	王新本	黑龙江精神病研究所
	朱建贵	中国中医研究院广安门医院
	吴 轰	湖南医科大学
	任盛元	济南市中医药管理局
	吴志奎	中国中医研究院广安门医院
	李信民	西安医科大学
	林 乔	成都市第二农科所
	林 辰	广西中医学院
	唐泽跃	大连医学科学研究所
	陈津生	天津医科大学
	陈淑涛	四川省中医研究所
	胡汉波	成都中医药大学
	袁世宏	山西职工医学院
	黎烈荣	湖南中医学院
	蔡玉泉	新加坡康民中医学院
秘 书	王 刚	吴 斌 张 卫

四川科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

中医遗传学概论/王米渠、蔡玉泉主编. - 成都:四川科学技术出版社, 2001. 12

ISBN 7-5364-4876-7

I. 中… II. 王… III. 中医学: 医学遗传学 - 概论 IV. R229

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2001)第 095440 号

中医遗传学概论

主 编 王米渠 蔡玉泉

责任编辑 钱丹凝

封面设计 李 敬

版面设计 张 卫

责任出版 周红君

出版发行 四川科学技术出版社

成都盐道街 3 号 邮政编码 610012

开 本 787mm × 1092mm 1/16

印张 11.75 字数 300 千

印 刷 成都新凤印刷厂

版 次 2001 年 12 月成都第一版

印 次 2001 年 12 月成都第 1 次印刷

印 数 1-1500 册

定 价 26.00 元

ISBN 7-5364-4876-7/R·1098

■ 版权所有·翻印必究 ■

■ 本书如有缺页、破损、装订错误,请寄回印刷厂调换。

■ 如需购本书,请与本社邮购组联系。

地址/成都盐道街 3 号

邮政编码/610012

内容简介

中医遗传学是一门新兴学科,本书是第一次由全国 20 位从事遗传与中医学前沿研究者协作编写的中医遗传学专著。全书包括总论和各论两部分。总论在现代遗传科学的背景下,展开中医遗传学基础(引导、简史、理论、脏象、肾气)的论述,将中医学与遗传学分支学科(人类遗传、免疫遗传、数量遗传、发育遗传、行为遗传)进行比较研究,并对遗传病的辨证(分子机理、性状表型、遗传物质、四诊延伸等)和防治(治未病、胎教胎养、先天方药)等方面进行概括论述。各论则分别对心血管、消化、呼吸、泌尿等系统和结缔组织、血液、精神、内分泌、肿瘤、皮肤、孕产等类疾病的 56 个病种,首次以中西医结合的遗传学观论述其遗传背景和辨证论治。

本书是作者多年探索性研究的总结,虽然还不成熟,但是对于中医院校、医学院校及其它生命科学的大学生、研究生、教师和研究者,仍不失一本具有新意的参考书。

BRIEF INTRODUCTION

Traditional Chinese Medicine(TCM) Genetics is a new and developing subject. This book is a monograph that first compiled cooperatively by many writers throughout the country. It consists of generality and separation. The generality mainly discussed the basic theory of the TCM genetics (introduction、history、theoretic basis、visceral manifestation、nephroqi) on the basis of modern genetics studied by comparing TCM with the branch of genetics (human genetics、immunogenetics、quantitative genetics、developmental genetics、behaviour genetics) and briefly talked about the syndrome differentiation of hereditary disease (molecular mechanism、characteristic phenotype、inherited background etc) and the prophylaxis and treatment of the hereditary diseases (prevent disease、prenatal education、congenital treatment etc). In the separation, we firstly expounded 56 categories of disease which were from heart and blood vessel、digestive、respiratory and urinary system etc, and connective tissue、blood、mental、endocrinium、tumor dermatopathy、obstetrics and gynecology and so on, in the TCM genetics view.

The book is a try , not well, but it can acts as a good reference book to the teachers and students of the medical and TCM college and university or other biology workers.

中国工程院院士、博士生导师

中国中西医结合学会副会长

复旦大学医学院中西医结合研究所名誉所长

沈自尹序

王米渠教授等一批学者以中医理论“肾为先天之本”(国家自然科学基金项目)为起点,开展了中医遗传学的探索。在“恐伤肾”的行为遗传实验中,观察到惊吓母鼠的子代,其下丘脑出现胞浆的空泡变性与肾上腺皮质明显变薄,这和目前“肾”的有关研究结果吻合,起到相互印证的作用。尤为可喜的是他们立足于高起点地进入分子生物学水平的研究,以期将中医遗传学尽快与分子遗传学接轨。

生物学在 20 世纪取得了巨大进展,尤其是从 50 年代,生物学和物理学典型的结合,以 DNA 双股螺旋结构的确立和 X 射线衍射蛋白空间结构的测定,奠定了分子生物学的基础。分子生物学渗入生物学每一个分支领域的结果,全面地改变了生物学的面貌,并涉及生命现象最本质的内容。

21 世纪是生命科学的世纪,世界上第一次技术革命是工业革命,第二次是信息(电脑)技术革命,现在面临的第三次是基因技术革命,人类基因组测序可望近年完成,功能基因组学的研究正在开始,现代医学也开始重视整体的综合性研究。例如:认识到神经内分泌免疫网络在维持机体内环境稳定的作用,但还缺少有效的调节手段和方法。中医擅长于从整体上进行功能调节,近年来已陆续有以中药或针刺治好疾病,改善症候的同时能证明是由于某些功能基因(包括分子遗传学方面)进行有效调控的报道,体现了宏观与微观的结合。

相信按此方向在医学领域里的中西医结合,发扬中医之所长,不断积累对功能基因调控的实例,在 21 世纪里将对生命科学作出应有的贡献,值此《中医遗传学概论》行将出版之际,特为之序。

沈自尹

2000 年 6 月于上海

四川大学副校长、博士生导师

四川省遗传学会理事长

中国遗传学会常务理事

张义正序

中医学是全人类的一个巨大知识宝库,她的许多医学实践在世界范围内已被越来越多的人所承认和接受,然而,这些医学实践仍急需从生物学的角度进行认真的研究并进一步提高。因此,如何将现代生物学的各种理论和方法运用于中国医学的研究,正是当代科学家的责任。要研究就应有所创新,首先必须要有创造性的思维,王米渠和蔡玉泉教授所主编的《中医遗传学概论》就是这种创造性思想的大胆尝试。这本中医遗传学专著试图将传统中医学与现代遗传学两门学科结合起来,向医务人员及医学院校师生们展现中医学与遗传学之间的联系,这也是产生新学科的一个良好开端。

“中医遗传学”这一概念的提出,是当今生命科学的各个分支学科的迅猛发展和中国医学的大量实践的结果,她也将为人们所逐渐接受。《中医遗传学概论》一书较为系统地整理了中国医学 2000 多年来的遗传学思想,并总结了长期以来人们如何将中医学用于一些遗传疾病的预防和治疗,这对于启发医务人员及医学院校师生们的思维很有帮助。

《中医遗传学概论》作为集体创作的第一本将中医学和遗传学结合的著作,在许多方面还需要进一步的完善,这种完善主要是要依靠广大科学工作者采用现代遗传学技术对中国医学开展更加深入的研究,使许多迄今尚无法解释的中国医学实践结果在细胞和分子遗传等水平上得到阐明,使中医遗传学早日真正成为一门独具特色的新学科。

张义正

2000年6月

新加坡国立癌症中心研究所 所长
新加坡国立大学教授 博士生导师
英国布里斯托尔大学 名誉教授 博士生导师

许锦文(HUI Kam Man)序

我作为一个分子生物学家十分高兴地看到,传统中医兼合当代生命科学的立场撰写的《中医遗传学概论》新书即将出版。中医学中蕴涵着中华文明在防治疾病(包括遗传病、癌症等)方面的宝贵财富,确实需要用先进的分子生物学思维和方法进行研究,如目前的基因芯片等。我是有兴趣的,希望今后在中医癌症的分子生物学研究方面有所成效。

从此书内容上看,它将古典中医遗传学思想融会到现代生命科学中,分别对心血管、消化、呼吸、泌尿、内分泌等系统,以及结缔组织、血液、精神、皮肤、孕产和肿瘤等十一个部分进行论述。就其肺癌、食道癌、胃癌、肝癌、大肠癌、子宫颈癌、乳腺癌等肿瘤一章谈以下三点看法。

第一,本著能将中医对七种癌症中“肾为先天之本”等传统的遗传学思想,融合于现代分子遗传学中去认识,逐一讨论其“遗传背景”,这是难能可贵的,是第一次,也是一次成功的尝试。尽管其中有牵强、肤浅的地方,仍是值得鼓励的。

第二,据我所知此书的作者,在中医药的分子生物学方面已开始起步,如王米渠教授用抑制消杂交筛选肾虚基因,吴轰教授制作转基因模型研究方案,吴志奎教授分析中医治疗地中海贫血的分子机理等,当然这仅仅是开始,分子生物学发展很快,也极其广泛,盼望中医的分子生物学研究方面更上一层楼。

第三,本书很重视资料的先进性,有前沿意识,他们从 V. A. McKusick《人类孟德尔遗传》OMIM 在线服务数据库检索,提示肺癌、胃癌、肝癌等分别与 175、62、150 个基因座相关。说明此书不仅有原创的研究价值,也有最新信息的参考意义。

我想此书或许可以成为学习现代科学者和西医医生了解中医的一座桥梁,中医学应该吸引更多的现代科学工作者(包括西医),用多学科的方法深入研究中医中药,中医学才可以为人类卫生保健作出更大的贡献,才能阔步地走向世界。

许锦文

2000 年 9 月于新加坡

目 录 (CONTENTS)

上篇(PART 1) 总论 (GENERALITY)

第一章 遗传学绪论 (Introduction of Genetics).....	1
第一节 遗传学概述(An Outline of Genetics)	1
第二节 细胞遗传学(Cell Genetics)	5
第三节 分子遗传学(Molecular Genetics).....	8
第四节 医学遗传学(Medical Genetics)	16
第二章 中医遗传学基础(Foundations of Traditional Chinese Medicine Genetics)	19
第一节 中医遗传学引导(TCM Genetics Introduction)	19
第二节 中医遗传学思想溯源(History of TCM Genetics Idea)	21
第三节 中医遗传学理论基础(TCM Genetics Theory).....	25
第四节 藏象论遗传(Visceral Manifestation and Genetics)	27
第五节 肾与遗传(Nephroqi and Genetics).....	31
第三章 遗传病的辨证(Syndrome Differentiation of Hereditary Diseases)	36
第一节 性状表型与辨证(Characteristic Phenotype and Syndrome Differentiation)	36
第二节 寒热辨证与基因(Syndrome Differentiation in Gene with Cold and Heat)	38
第三节 环境因子与辨证(Environment Factor and Syndrome Differentiation)	41
第四节 遗传病的辨病与辨证(Differentiate Disease and Syndrome of Heredopathia) ...	42
第五节 遗传病的四诊及延伸(Four Diagnostic Method and Its Extension of Heredopathia)	44
第四章 遗传学科与中医学(Traditional Chinese Medicine And Genetics Branchs)	48
第一节 人类遗传与中医学(Human Genetics and TCM)	48
第二节 免疫遗传与中医学(Immunogenetics and TCM)	52
第三节 数量遗传与中医学(Quantitative Genetics and TCM)	55
第四节 发育遗传与中医学(Development Genetics and TCM).....	58
第五节 行为遗传与中医学(Behaviour Genetics and TCM)	61
第五章 遗传病的预防(Hereditary Diseases Prophylaxis)	65

第一节	治未病概说(Introduction)	65
第二节	胎前求本与遗传病(Prevent Disease and Hereditary Disease)	66
第三节	婚育与遗传病(Marriage or Pregnty and Hereditary Disease)	68
第四节	胎教胎养与优生学(Prenatal Education or Fetal Cultivation and Eugenics)	72
第五节	先天方药与药理遗传(Congenital Prescripts and Pharmacogenetics)	75

下篇(PART 2) 各论 (SEPARATION)

第六章	遗传性血液病(Hereditary Blood Disease)	78
第一节	先天性再生障碍性贫血(Congenital Aregenerative Anemia)	78
第二节	遗传性铁粒幼红细胞贫血(Hereditary Sideroblastic Anemia)	80
第三节	遗传性球形细胞增多症(Hereditary Spherocytosis)	81
第四节	葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺陷引起的溶血性贫血(Hemolytic Anemia of Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase deficiency)	82
第五节	β -地中海贫血(β -thalassemia)	84
第六节	遗传性粒细胞缺乏症(Infantile Genetic Agranulocytosis)	85
第七节	血友病与血管性假血友病(Hemophilia and Angiohemophilia)	86
第七章	呼吸系统遗传性疾病(Hereditary Disease in Respiratory System)	90
第一节	支气管哮喘(Bronchial Asthma)	90
第二节	慢性支气管炎(Chronic Bronchitis)	92
第三节	肺结核病(Pulmonary Tuberculosis)	93
第四节	肺动脉高压(Pulmonary Hypertension)	94
第八章	泌尿系统遗传性疾病(Hereditary Disease in Urinary System)	97
第一节	肾小球肾炎与遗传性肾炎(Glomerular Nephritis and Hereditary Nephritis)	97
第二节	肾病综合征与先天性肾病综合征(Nephrotic Syndrome and Hereditary Nephrotic Syndrome)	99
第三节	多囊性肾脏病(Polycystic Kidney Disease)	101
第九章	消化系统遗传性疾病(Hereditary Disease in Digestive System)	104
第一节	消化性溃疡(Peptic Ulcer)	104
第二节	遗传性息肉病综合征(Hereditary Polyposis Syndrome)	105
第三节	溃疡性结肠炎(Ulcerative Colitis)	106
第十章	循环系统遗传病(Hereditary Disease in Circulatory System)	109
第一节	偏头痛(Migraine)	109
第二节	遗传性出血性毛细血管扩张症(Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia)	110

第三节	风湿性心脏病(Rheumatic Heart Disease)	111
第四节	原发性高血压(Essential Hypertension)	112
第五节	动脉硬化与冠状动脉粥样硬化性心脏病(Atherosclerosis and Coronary Heart Disease)	114
第六节	脂代谢异常(Lipodystrophia)	116
第十一章	结缔组织遗传病(Hereditary Disease in Connective Tissue)	118
第一节	类风湿性关节炎(Rheumatoid Arthritis)	118
第二节	系统性红斑狼疮(Systemic Lupus Erythematosus)	120
第三节	强直性脊椎炎(Ankylosing Spondylitis)	122
第四节	干燥综合征(Sjögren's Syndrome)	123
第五节	白塞氏病(Behcet Disease)	124
第十二章	内分泌与代谢遗传病(Hereditary Disease in Endocrine and Metabolism)	127
第一节	原发性糖尿病(Diabetes Mellitus)	127
第二节	甲状腺功能亢进(Hyperthyroidism)	129
第三节	原发性痛风(Primary Gout)	130
第十三章	遗传性精神疾病(Hereditary Mental Disorders)	133
第一节	精神分裂症(Schizophrenia)	133
第二节	情感性精神病(Affective Psychosis)	134
第三节	神经症(Neurosis)	136
第四节	儿童多动症(Hyperkinetic Syndrome)	140
第五节	老年性痴呆(Senile Dementia)	142
第六节	精神发育迟缓(Mental Retardation)	143
第十四章	遗传性皮肤病(Hereditary Disease in Dermatopathy)	146
第一节	鱼鳞病(Ichthyosis)	146
第二节	毛囊角化病(Keratosis Follicularis)	147
第三节	汗孔角化症(Porokeratosis)	148
第四节	家族性良性慢性天疱疮(Familial Benign Chronic Pemphigus)	150
第五节	白化病(Albinism)	151
第六节	雀斑(Frekles)	152
第十五章	孕产遗传性疾病(Hereditary Disease in Obstetrics and Gynecology)	154
第一节	习惯性流产(Habitual Abortion)	154
第二节	妊娠高血压综合征(Pregnancy-induced Hypertension)	155

第三节	羊水过多(Polyhydramnios)	157
第四节	胎儿宫内生长迟缓(Intrauterine Growth Retardation)	158
第五节	母子血型不合(Maternal-fetal Blood Group Incompatibility)	159

第十六章	肿瘤遗传病(Hereditary Disease in Tumor)	161
第一节	肺癌(Lung Cancer)	161
第二节	食道癌(Carcinoma of Esophagus)	162
第三节	胃癌(Gastric Carcinoma)	164
第四节	原发性肝癌(Primary Carcinoma of the Liver)	165
第五节	大肠癌(Carcinoma of the large Intestine)	167
第六节	子宫颈癌(Cervix Carcinoma)	169
第七节	乳腺癌(Mammary cancer)	170

后记 (Post Script)	173
------------------	-----

上篇 总论

第一章 遗传学绪论

“生生化化,品物咸章”(《素问·天元纪大论》)。一切生命体,从最简单的类病毒、病毒到最复杂的哺乳动物,均有物质代谢及自我复制两项基本功能,前者表现为组成生命体物质的新陈代谢,后者表现为物种的传世延续。

遗传学(Genetics)是研究生物遗传和变异的科学,而遗传和变异是生命的基本属性。遗传是指子代与亲代之间在性状上的相似性,即所谓“种瓜得瓜,种豆得豆”现象;而变异是指子代与亲代之间、子代个体之间在性状上的相异性,即所谓“一母生九子,九子各别”的现象。

自1909年英国科学家贝特森(W. Bateson)把生物学中研究遗传和变异的分支学科定义为遗传学以来,经过一个世纪的发展,遗传学的有关研究取得了辉煌的成果。其研究内容也发生了本质上的变化,经历了认识自然(认识遗传规律和遗传物质)到改造自然和利用自然(基因重组、基因工程、基因治疗)的巨大变迁。

第一节 遗传学概述

一、遗传学的诞生和发展

(一)遗传学科独立发展前期

人类从何时起才意识到性状特征世代相传和遗传的问题,无史可查,但可以认为,中外古代文明,早在史前时期,就或多或少开始出现了有意识的性状选择,逐步认识到遗传与变异现象,并选育出许多家畜和作物品种。祖国医学,在2000年前的《内经》典籍中就有肾精(遗传物质)、肇基(进化遗传)、禀赋(气质类型)、生而神灵(心理遗传)等九个方面的遗传学思想。现代遗传学直到18世纪下半叶和19世纪上半叶,才由拉马克(J. B. Lamarck)和达尔文(C. Darwin)对生物的遗传和变异现象进行了系统的研究。

达尔文根据当时的生产成果和生物科学资料,广泛地研究了生物遗传、变异和进化的关系,并提出“泛生论”来说明获得性遗传的机制。他认为动物每个器官的细胞内,都带有特定的自身繁殖的微粒,称为泛生粒。泛生粒通过血液循环汇集到生殖细胞,当受精卵发育为成体时,各种泛生粒即进入各器官发生作用,因而表现遗传。环境的改变可使泛生粒的性质发生改变,亲代获得的性状可传给子代。虽然这一假说纯属猜想,但不难看出其中的合理内核。达尔文进化论的产生促进了遗传学与育种学的进步,为遗传学的诞生起到了积极的推动作用。

达尔文以后,在生物科学中流行的是新达尔文主义,法国生物学家魏斯曼(A. Weismann)

是该学说的创始人。1892年他提出了“种质连续学说”,即种质论,否认了达尔文的泛生论。他认为多细胞生物是由体质和种质两部分组成的,体质是由种质产生,环境只能影响体质,而不能影响种质,种质世代相传,不受体质的影响,获得性是体质的变化,不能遗传。魏斯曼的种质论对以后染色体遗传理论的建立以及基因学说的发展具有重要的影响,但是种质论对种质和体质的划分过于绝对化,这种划分在植物界一般是不存在的,而在动物界也仅仅是相对的。

奥地利的修道士孟德尔(G. Mendel)在总结前人和自己工作的基础上,进行了8年的豌豆杂交试验,取得了重大成果,于1866年发表了“植物杂交实验”的论文,创造性地提出了遗传因子的独立分离律和自由组合律,为近代颗粒性遗传理论奠定了科学基础。孟德尔的论文在当时并未引起重视,直到1900年,才由三位植物学家,即德国的柯伦斯(K. E. Correns),荷兰的德布里斯(H. De. Vries)和奥地利的冯切耳马克(E. Vons Tschermak),经过大量的植物杂交工作,分别在不同植物上取得了与孟德尔相同的实验结果,他们在翻阅资料时才重新发现孟德尔的论文,在生物界引起了强烈的反响,此即孟德尔学说的二次发现。因此,一般认为遗传学作为一门独立学科是从1900年孟德尔的论文被重新发现之后,才正式宣告诞生。

(二)遗传学独立发展期

从1900年到现在,遗传学研究的发展大致可划分为三个时期,即细胞遗传学时期、微生物遗传学时期和分子遗传学时期。

1. 细胞遗传学时期

大致是从1900年(或从1886年)到1940年。这一时期的代表人物除孟德尔外,还有美国遗传学家摩尔根(T. H. Morgan)在1910年发表关于果蝇的性连锁遗传,美国遗传学家比德尔(G. W. Beadle)和美国生物化学家泰特姆(E. L. Tatum),发表关于链孢霉营养缺陷方面的研究成果。这一时期通过遗传学规律和染色体行为的研究确立了遗传的染色体学说。

2. 微生物遗传学时期

大致是1941~1961年。从1941年比德尔和泰特姆就链孢霉的研究结果提出“一个基因一个酶”的学说开始,到1961年法国分子遗传学家雅各布(F. Jacob)和莫诺(J. L. Monod)发表关于大肠杆菌操纵子学说为止。在这一时期中,采用微生物作为材料研究基因的基本作用、精细结构、化学本质、突变机制以及细菌的基因组,基因调控等取得了以往在高等动植物研究中难以取得的成果,从而丰富了遗传学的基础理论。

3. 分子遗传学时期

分子遗传学是从1953年美国分子生物学家沃森(J. D. Watson)和英国分子生物学家克里克(F. H. Crick)提出DNA分子的双螺旋模型开始的。双螺旋结构对于阐明DNA分子的空间构象和自我复制及其稳定性与变异性,以及对遗传信息的贮存、传递等问题,都能作出满意解答,它从根本上提示了生物遗传与变异的奥秘。基因化学本质的确定,标志着遗传学进入了分子遗传学的新时代。

20世纪60年代,蛋白质和核酸的人工合成,中心法则及三联体密码的确定,基因调节机制和原理的发现,以及突变分子基础等的研究,使遗传学的发展走在生物科学的最前列。70年代,在分子生物学的基础上,又产生了一门新兴学科——遗传工程(基因工程),它是人工改造生物遗传特性以获得产品为目的的新技术,被认为是20世纪生物学最重要的成就之一。80年代以后,在基因的分离、合成、重组、转移、表达以及基因治疗等方面取得了许多惊人的成绩。90年代分子生物学(遗传学)已成为生命科学的带头学科。人类基因组计划的推出及克隆羊多利的产生,人类基因组计划的发展,人类基因工作草图的公布和生物芯片的运用,显示了遗

传学在新世纪发展的广阔前景。

二、真核生物的遗传规律

孟德尔于 1866 年发表的“植物杂交实验”论文奠定了当今遗传学的基础。他之所以用豌豆作为主要的实验材料,是因为豌豆是自花授粉植物(纯种),且易于人工杂交,不同品系间有明显区别的性状,如种子的颜色(黄或绿)与形状(圆或皱)、茎蔓的高矮、花色(紫或白)等。恰当取材,合理设计,精确计数与科学的分析,终于使孟德尔取得了前所未有的成就。

1. 显性性状与隐性性状

孟德尔发现,在一对性状之间,有显性和隐性之分。例如,开紫花的品系和开白花的品系杂交,所得到的杂种(子一代或 F_1)长成的植株全开紫花,而且颜色的深浅几乎和紫花的亲本完全一样;圆形种子的品系与皱形种子的品系杂交,所得的 F_1 为圆形种子。孟德尔把那些在杂交时完全或者几乎不变地传给后代的性状并表现出来的称为显性,而那些在这种过程中潜伏起来的性状称为隐性。

孟德尔对遗传性状的显性、隐性现象的阐明,不但为以后分离规律和自由组合规律的发现与阐明提供了基础,更重要的是由此形成了遗传因子(后称基因)的“颗粒性的概念”,为染色体的遗传发现和基因概念的确立,从一开始就找准了方向。

2. 独立分离规律

孟德尔用圆形种子品系和皱形种子品系杂交得到的杂种 F_1 圆形种子,然后再让 F_1 自交($F_1 \times F_1$),实验数据如下:253 棵植株,结果得到 7344 颗子二代(F_2)种子,其中 5474 颗是圆形的,1850 颗是皱形的, F_2 性状之比,即圆:皱=2.96:1,近似于 3:1,其它几对性状的杂种 F_2 均有近似于 3/4:1/4 的分离比。

孟德尔为了解释一对相对性状杂交试验结果而提出遗传因子分离假说,其要点如下:

(1)生物性状是由遗传因子控制的。

(2)遗传因子在体细胞中是成对的,一个来自父本,一个来自母本,在形成配子时,成对的遗传因子彼此分离,因而每个配子里只含有成对因子中的一个。

(3)杂种体细胞内的遗传因子互不混杂,各自保持相对独立性,杂种产生的不同类型的配子数目相等,雌雄配子的结合是随机的。

(4)在一对显隐性关系的遗传因子中,显性因子与隐性因子并存时,表现为显性性状,只有当两个因子都为隐性时,才表现为隐性性状。

3. 自由组合律

孟德尔进一步用包括两对不同性状的两个豌豆品系进行杂交试验,一个品系的种子是圆形黄色,另一个品系的种子是皱形绿色,杂交出的 F_1 全是圆形黄色,因此黄色对绿色是显性,圆形对皱形是显性。然后让 F_1 自交,得到的 F_2 556 颗豌豆包含有 4 个类型,即黄色圆形 315 颗,黄色皱型 101 颗,绿色圆形 108 颗和绿色皱形 32 颗,其比例近似为 9:3:3:1。

首先对每对性状在 F_2 表型的分离比进行单独分析:

种子形状	圆	$315 + 108 = 423$	76.10%	3/4
	皱	$101 + 32 = 133$	23.90%	1/4
子叶颜色	黄	$315 + 101 = 416$	74.80%	3/4
	绿	$108 + 32 = 140$	25.20%	1/4

由此可见,就每对性状而言,其分离比接近 3:1,完全符合孟德尔的独立分离律。

然后把两对性状结合起来分析,再看 F_2 的四种类型的分离比:

$$\text{圆、黄} = 3/4 \times 3/4 = 9/16$$

$$\text{皱、黄} = 1/4 \times 3/4 = 3/16$$

$$\text{圆、绿} = 3/4 \times 1/4 = 3/16$$

$$\text{皱、绿} = 1/4 \times 1/4 = 1/16$$

可见四种类型之比为 $9:3:3:1$, 恰好是 $3:1$ 的平方, 这说明控制圆皱和黄绿两对性状的基因(等位基因)在相互分离后又自由组合。依此孟德尔提出了遗传因子的自由组合律, 其要点是: 杂种在形成配子时, 不同对的遗传因子在遗传过程中的分离与组合互不干扰, 各自独立地分配到配子中去。自由组合律还可以引申运用到多对基因杂合体后代类型的预测。孟德尔还用测交法和自交法对独立分离律和自由组合律进行了验证, 从而组成了一个完美之作。

4. 孟德尔遗传规律的细胞学基础

在孟德尔得出遗传的独立分离律和自由组合律的时候, 人们还不知道细胞核在遗传中的作用, 更不知道染色体, 孟德尔能从杂交后代性状的比例关系, 演绎出遗传规律, 并暗示了遗传因子的“颗粒性”理论, 不能不说是超时代的天才猜想。在孟德尔的发现被埋没的年代里, 借助光学显微镜技术, 人们认识了细胞核、染色体、有丝分裂, 特别是减数分裂等等细胞结构与活动过程。1903年, 萨顿(W. S. Sutton)和鲍维里(T. Boveri)研究发现, 在细胞里, 只有染色体在世代遗传中的行为恰好与孟德尔假说的遗传因子传递方式相一致, 从而提出遗传因子是在染色体上的假设, 该假设的依据是类比推导。

(1) 基因(遗传因子)在生物体细胞中是成对的, 染色体在体细胞内也是成对的。

(2) 体细胞中的成对基因(等位基因), 在形成配子时彼此分离, 各进入一个配子中, 即每一配子中只包含等位基因的一个基因; 成对的染色体(同源染色体)在形成配子时, 通过减数分裂彼此分离, 分别进入不同配子, 即每个配子内只包含每对同源染色体中的一个。

(3) 等位基因总是一个是父源性的, 一个是母源性的; 同源染色体也是一个是一个父源性的, 一个母源性的。

(4) 形成配子时, 非同源染色体独立分配, 处在不同染色体上的非等位基因也是独立分配。基因存在于染色体上现已得到证实。

什么是等位基因? 凡是在同源染色体上占据相等座位, 控制相对性状的基因称为等位基因。从数量看, 等位基因是成对的; 从性质看, 等位基因的遗传效应具有对性关系, 控制相对性状; 从存在位置看, 位于同源染色体的相同座位上。对性关系是等位基因的本质属性。

5. 连锁与交换律

贝特森和潘耐特用香豌豆作材料, 研究紫花和红花, 长形花粉粒和圆形花粉粒这两对相对性状的遗传, 发现每一对相对性状在 F_2 中的分离比各自符合 $3:1$ 。可是将两对性状在一起观察时, F_2 中却意外地发现了非自由组合的分离比率, 贝特森和潘耐特并没有对此提出正确的解释。

摩尔根在发现伴性遗传(与性别相关的遗传)的基础上, 从1910年起开展了较大规模的果蝇遗传学研究, 通过分析, 提出了基因的连锁和交换规律, 正确地解释了那些不符合自由组合规律的现象。此外, 摩尔根还确定了基因在染色体上作直线排列, 并在孟德尔规律基础上创立了基因学说。

(1) 连锁: 同一染色体上的基因伴同遗传的现象叫做连锁, 有完全连锁和不完全连锁两种。完全连锁指杂合体在形成配子时, 同源染色体间没有发生非姊妹染色单体间交换的连锁遗传

现象。不完全连锁指杂合子在形成配子时,同源染色体的非姊妹染色单体之间发生了交换的连锁遗传现象,以下举例说明。

用灰身残翅(BbVv)的雄果蝇和黑身长翅(bbVV)的雌果蝇进行杂交,F₁全部是灰身长翅(BbVv)的类型,让F₁代的雄果蝇和黑身残翅(bbvv)的雌果蝇进行杂交,其子代只出现灰身残翅(Bbvv)和黑身长翅(bbVv)两种原有的亲本类型,各占50%,从杂交子代出现的类型和数目,就可以推断出上述F₁灰身长翅雄果蝇,只能形成Bv和bV两种类型的配子,而且数目相等,因为测交子代的类型和数目反映了杂种个体形成配子的类型和数目,这种完全连锁在生物界除雄果蝇、雌蚕这些个别例子外,是极少见的。

如果让上述F₁灰身长翅(BvV)的雌果蝇和黑身残翅(bvv)的雄果蝇进行杂交,其后代则出现灰身残翅(Bvv),黑身长翅(bVv),灰身长翅(BVv),黑身残翅(bvv)四种类型。各占41.5%,41.5%和8.5%,8.5%,前两种是亲本类型,占83%,后两种是重组的新类型,占17%。从杂交子代出现的类型和数目可以知道,F₁雌果蝇产生4种配子,大多数配子上Bv或bV连在一起,少部分是母性细胞在形成配子时非姊妹染色体间发生交换,使B和v分开,b和V分开,并重新组合而出现BV和bv两种类型的配子,这种不完全连锁遗传在生物界是普遍存在的。

(2)交换 同源染色体间遗传物质的互换称做交换,这里要讲的是减数分裂时同源染色体的姊妹染色单体间的互换,此外,体细胞在有丝分裂时,也可能发生交换,叫做体细胞交换,姊妹染色单体之间发生的交换称姊妹染色单体交换。

绝大多数生物,在形成配子的减数分裂时期,同源染色体的非姊妹染色单体间都发生一定程度的交换,其结果打破了原来基因的连锁关系,出现重新组合的新类型。重组的配子数占总配子数的百分比称做交换值(cross-over value)。由于交换值是根据性状的新类型的多少推算出来的,所以一般所讲的交换值也就是重组值,交换值的计算公式如下:

$$\text{交换值} = \frac{\text{重组的配子数}}{\text{新组合配子数} + \text{重组组合配子数}} \times 100\%$$

交换值的大小,表示基因之间距离的远近,反映了基因连锁强度的大小。两个基因距离愈远,它们之间发生交换的机会愈多,交换值愈大,两个基因距离愈近,交换值愈小。用1%的交换值作为基因在染色体上的相对距离单位可以绘成基因图。交换值为0,即为完全连锁;交换值为50%,即为完全自由组合,无连锁遗传现象。交换值一般在0~50%之间。前述果蝇的不完全连锁遗传的交换值为17%。

(李信民)

第二节 细胞遗传学

一、细胞遗传学概说

人体的细胞分为生殖细胞和体细胞,体细胞都是二倍体细胞,由受精卵有丝分裂产生。每个正常的体细胞都含有能代表个体的全部基因组成,并能通过有丝分裂将其传递给子细胞。半个世纪以来,由于掌握了体外细胞培养、细胞人工诱变、体细胞杂交等一系列技术,使得在细胞水平上进行有关遗传学的研究得以进行,并逐步使细胞遗传学发展为遗传学的重要分支。

因此,体细胞遗传学(somatic cell genetics)就是以体外培养的体细胞为对象,以染色体操作和基因定位等为中心技术而开展的遗传学研究性科学。细胞遗传学的内容比较广泛,本节着重谈体细胞遗传。

经典遗传学的主要研究对象是有性生殖个体,与之比较,体细胞遗传学具有许多优点:①细胞繁殖迅速,并可进行人工杂交,因而可以克服研究人类遗传问题时的世代长、子代数目少以及不能进行有目的婚配等困难。②易于控制和改变体外培养的条件和进行各种遗传学实验,如人工诱变,遗传物质的转移,基因互补,细胞分化和代谢以及遗传缺陷的实验性治疗等难以在个体上进行的研究。③细胞系易于长期保存,可随时复苏使用。

二、体细胞遗传学技术

(一)细胞培养

细胞培养为体细胞遗传学最基本的技术。为了使细胞能在体外生活和繁殖,需要较为严格的条件,如必要的营养成份、一定的温度、酸碱度、渗透压、离子浓度等,还必须避免细菌和病毒污染。总之尽可能模拟细胞在体内的正常生活环境。

在人类遗传研究中,使用最广泛的是外周血淋巴细胞,皮肤成纤维细胞以及各种能在体外长期生长的细胞系。

外周血淋巴细胞培养,具有时间短,技术简便,可重复取材等优点,故常用于临床染色体检查。成纤维细胞可通过皮肤活检获得,与淋巴细胞悬浮液培养,两者在培养皿内生长的位置不同,前者可在培养皿中附壁生长成单层。当细胞长到相互接触时,就停止生长(接触抑制),这时可以将细胞稀释分瓶(即传代),使细胞继续生长。这样长期生长的细胞称为细胞株。正常的人成纤维细胞株在体外可传 50 代左右,然后逐渐衰老死亡。

细胞株如能在体外无限制地繁殖传代则称为细胞系。细胞株获得这种能力通常要经历一个转化的过程,这时细胞不仅发生核型改变,也会获得许多与恶性细胞相似的特征,如出现非整倍体或多倍体,失去接触抑制,能够在低浓度血清的培养液中生长等,这种转化行为有时是自发的,也可人工诱变产生,如病毒(EB 病毒)感染,或使用致癌剂、促癌剂、射线等,也可直接由癌组织建成细胞系。

由单个细胞通过有丝分裂繁殖出的细胞群体或建立的细胞系称为细胞克隆(clone)。一个克隆的细胞由于来自单个细胞,因而其遗传构成如染色体组成和基因型通常比较一致。

(二)突变细胞

突变细胞指表型有稳定和可遗传的变异细胞,可以从有遗传缺陷的患者获得,也可通过人工诱变获得。

突变细胞按其表型特征和筛选方法可分为 3 类,即抗药型、温度敏感型和营养缺陷型。利用这些特性,可以将它们从正常细胞中筛选出来。抗药型突变株是指突变细胞由于酶的活性异常,受体缺乏或细胞膜通透性的改变而对一些药物不再敏感。营养缺陷型突变株要求在培养基中加入正常细胞不必需的额外营养成份或生长因子。温度敏感型突变株则要求一定的培养温度。

(三)染色体显带

20 世纪 70 年代发展起来的染色体显带技术是细胞遗传学的重大突破,为体细胞遗传学的核心技术。这一技术使人们能准确地识别每一条人类染色体,为基因的染色体定位和区域制图创造了条件。近年来由于高分辨率显带技术的应用,基因的定位也日益精确,除基因定位