

“十二五”普通高等教育本科国家级规划教材配套教材
卫生部“十二五”规划教材配套教材
全国高等医药教材建设研究会“十二五”规划教材配套教材

全国高等学校配套教材
供基础、临床、预防、口腔医学类专业用

医学遗传学

学习指导与习题集

第 3 版

主 编 左 伋 张 咸 宁

“十二五”普通高等教育本科国家级规划教材配套教材

卫生部“十二五”规划教材配套教材

全国高等医药教材建设研究会“十二五”规划教材配套教材

全国高等学校配套教材

供基础、临床、预防、口腔医学类专业用

医学遗传学

学习指导与习题集

第3版

主编 左 伋 张咸宁

编者 (以姓氏笔画为序)

王培林 (青岛大学医学院)

刘 雯 (复旦大学上海医学院)

杨保胜 (新乡医学院)

吴白燕 (北京大学医学部)

邹向阳 (大连医科大学)

张咸宁 (浙江大学医学院)

岳凤珍 (兰州大学医学院)

赵彦艳 (中国医科大学)

蒋玮莹 (中山大学)

左 伋 (复旦大学上海医学院)

李晓文 (郑州大学医学院)

杨康鹏 (延边大学医学院)

何俊琳 (重庆医科大学)

宋土生 (西安交通大学医学院)

陈 峰 (哈尔滨医科大学)

郑立红 (齐齐哈尔医学院)

顾鸣敏 (上海交通大学医学院)

谭湘陵 (南通大学医学院)

图书在版编目 (CIP) 数据

医学遗传学学习指导与习题集/左伋, 张咸宁主编.
—3 版. —北京: 人民卫生出版社, 2013
ISBN 978-7-117-17497-8

I. ①医… II. ①左… ②张… III. ①医学遗传学—
医学院校—教学参考资料 IV. ①R394

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2013) 第 120964 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数 据库服务, 医学教育资 源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

医学遗传学学习指导与习题集

第 3 版

主 编: 左 伋 张咸宁

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 潮河印业有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 7

字 数: 184 千字

版 次: 2004 年 5 月第 1 版 2013 年 3 月第 3 版

2013 年 3 月第 3 版第 1 次印刷 (总第 7 次印刷)

标准书号: ISBN 978-7-117-17497-8/R · 17498

定 价: 18.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

▶ 前 言

“医学遗传学”课程是横跨基础医学与临床医学的桥梁课程，它既带有基础医学的一些性质，也具有临床医学的某些特点，可能具有不完全等同于基础医学课程的学习方法，因此如果能在学习方法上加以指导，并通过一些习题加以复习巩固，则不仅有助于“医学遗传学”的学习，而且也有利于其他临床医学课程的学习，从而达到触类旁通的效果；另一方面，由于受到课时和篇幅的限制，《医学遗传学》（第6版）中对医学遗传学的发展过程中的重大事件介绍不足，而这对于启迪医学生思考问题的思路是非常必要的。因此，经与部分编写人员协商研究，决定编写《医学遗传学》（第6版）的配套教材《医学遗传学学习指导与习题集》（第3版）。

沿袭《医学遗传学学习指导与习题集》（第2版）的基本框架，本《医学遗传学学习指导与习题集》（第3版）包括两部分内容，第一部分为“现代医学遗传学研究的启示”，编者选取了医学遗传学发展史上一些重要人物（本版增加了“敏锐的 Garrod”一章），介绍这些人物的研究成果及其来龙去脉，从中可以折射出科学家开展研究工作的基本思路和科学发现的基本规律；第二部分为医学遗传学各章教学大纲要求与习题，教学大纲要求和习题按章给出，包括教学大纲要求、练习题（A型题、X型题、名词解释和问答题）和参考答案（A型题、X型题、问答题）三部分。虽然机械地做一些习题并不是最理想的学习方式，但学习也是不断练习、不断实践的过程，通过习题是实现这一过程的途径之一；同时，我们鼓励学生通过各种途径达到学习的目的。

参与本书编写的人员都是长期在第一线从事教学并具有较为丰富的命题经验的教师。由于医学遗传学是正在飞速发展的学科，有些问题过去认为是正确的，现在则可能被证明是不完善的，甚至是错误的；有些观点过去认为是错误的，现在则可能被证明是不完善的，甚至是正确的。因此在使用本书时不要拘泥于本书的参考答案。

由于编者水平有限，书中的不对之处，敬请提出批评指正。

左 俊 张 威 宁

2013年3月

▶ 目 录

第一部分 现代医学遗传学研究的启示	1
第一章 伟大的孟德尔	1
一、分离定律.....	2
二、自由组合定律.....	2
第二章 敏锐的 Garrod	5
第三章 悲剧的 Avery	7
第四章 遗憾的徐道觉	11
第五章 聪明的 Watson 和 Crick	13
第六章 杰出的简悦威	16
第七章 锲而不舍的 Prusiner	17
第二部分 医学遗传学各章教学大纲要求与习题	19
绪论	19
一、教学大纲要求	19
二、习题	19
三、参考答案	21
第一章 人类基因和基因组	22
一、教学大纲要求	22
二、习题	22
三、参考答案	25
第二章 基因突变	27
一、教学大纲要求	27
二、习题	27
三、参考答案	28
第三章 基因突变的细胞分子生物学效应	30
一、教学大纲要求	30

二、习题	30
三、参考答案	32
第四章 单基因疾病的遗传	34
一、教学大纲要求	34
二、习题	34
三、参考答案	37
第五章 多基因遗传的遗传	39
一、教学大纲要求	39
二、习题	39
三、参考答案	43
第六章 群体遗传	44
一、教学大纲要求	44
二、习题	44
三、参考答案	47
第七章 线粒体疾病的遗传	49
一、教学大纲要求	49
二、习题	49
三、参考答案	51
第八章 人类染色体	53
一、教学大纲要求	53
二、习题	53
三、参考答案	56
第九章 染色体畸变	57
一、教学大纲要求	57
二、习题	57
三、参考答案	60
第十章 单基因遗传病	61
一、教学大纲要求	61
二、习题	61
三、参考答案	66
第十一章 多基因遗传病	68
一、教学大纲要求	68
二、习题	68
三、参考答案	70

第十二章 线粒体疾病	72
一、教学大纲要求	72
二、习题	72
三、参考答案	74
第十三章 染色体病	75
一、教学大纲要求	75
二、习题	75
三、参考答案	78
第十四章 免疫缺陷	79
一、教学大纲要求	79
二、习题	79
三、参考答案	81
第十五章 出生缺陷	82
一、教学大纲要求	82
二、习题	82
三、参考答案	84
第十六章 肿瘤	85
一、教学大纲要求	85
二、习题	85
三、参考答案	87
第十七章 遗传病的诊断	88
一、教学大纲要求	88
二、习题	88
三、参考答案	90
第十八章 遗传病的治疗	91
一、教学大纲要求	91
二、习题	91
三、参考答案	95
第十九章 遗传咨询	97
一、教学大纲要求	97
二、习题	97
三、参考答案	100

他还到维也纳大学旁听了植物生理学、数学和物理学等课程。

好学勤奋和充满进取的孟德尔，考试落榜后，便在修道院的花园里从事植物杂交的研究工作。他的成果只发表了很小一部分。除了死后使他成名的《植物杂交实验》（1865）外，还有《人工授粉得到的山柳菊属的杂种》（1870）和《1870年10月13日的旋风》（1871）。

孟德尔的晚年，可说是在愁云惨雾中度过的。他孑身一个，无妻无子，孤苦伶仃。又因拒绝缴纳当局对修道院征收的一笔税金，而遭受着与当局僵持之苦。学志未酬而又愤懑填膺的孟德尔，于1884年1月6日因患肾炎不治而与世长辞，终年只有62岁。当人们吊唁这位少年清贫，中年研究成果遭冷遇，晚年孤独悲惨的老人时，谁也未想到他是一位在科学史上留下峥嵘篇章的伟大科学家。

孟德尔开始研究植物杂交工作，所用的实验材料是豌豆。他选用了22个豌豆品种，按种子的外形是圆的还是皱的、子叶是黄的还是绿的等特征，把豌豆分成了7对相对的性状。然后，按一对相对性状和两对相对性状，分别进行了杂交实验，得到了如下的一些结果：①一对相对性状的杂交实验：孟德尔通过人工授粉使高茎豌豆跟矮茎豌豆互相杂交。第一代杂种（子1代）全是高茎的。他又通过自花授粉（自交）使子1代杂种产生后代，结果子2代的豌豆有 $\frac{3}{4}$ 是高茎的， $\frac{1}{4}$ 是矮茎的，比例为3:1。孟德尔对所选的其他6对相对性状，也一一地进行了上述的实验，结果子2代都得到了性状分离3:1的比例。②两对相对性状的杂交实验：孟德尔又用具有两对相对性状的豌豆作了杂交实验。结果发现，黄圆种子的豌豆同绿皱种子的豌豆杂交后，子1代都是黄圆种子；子1代自花授粉所生的子2代，出现4种类型种子。在556粒种子中，黄圆、绿圆、黄皱、绿皱种子之间的比例是9:3:3:1。通过上述实验材料，孟德尔天才地推出了遗传的基本原理。

一、分离定律

孟德尔假定，高茎豌豆的茎所以是高的，是因为受一种高茎的遗传因子（DD）来控制。同样，矮茎豌豆的矮茎受一种矮茎遗传因子（dd）来控制。杂交后，子1代的因子是Dd。因为D为显性因子，d为隐性因子，故子1代都表现为高茎。子1代自交后，雌雄配子的D，d是随机组合的，因此子1代在理论上应有大体相同数量的4种结合类型：DD，Dd，dD，dd。由于显性隐性关系，于是形成了高、矮3:1的比例。因此，不同遗传因子虽然在细胞里是互相结合，但并不互相掺混，是各自独立可以互相分离的。后人把这一发现，称为分离定律。

二、自由组合定律

对于具有两种相对性状的豌豆之间的杂交，也可以用上述原则来解释。设黄圆种子的因子为YY和RR，绿皱种子的因子为yy和rr。两种配子杂交后，子1代为YyRr，由于Y、R为显性，y、r为隐性，故子1代都表现为黄圆的。自交后它们的子2代就将有16个个体，9种因子类型。因有显性、隐性关系，外表上看有4种类型：黄圆、绿圆、黄皱、绿皱，其比例为9:3:3:1。据此孟德尔发现，植物在杂交中不同遗传因子的组合，遵从排列组合定律，后人把这一规律称为自由组合定律。

孟德尔从1856年开始，经过8年的潜心研究，得出了上述2个遗传学定律并写成题为《植物杂交实验》的论文。在一个好友、气象学家的鼓励和支持下，他于1865年2月8日和3月8日举行的布尔诺学会自然科学研究会上，报告了这一论文。与会者很有兴致地听取了他的报告，但大概并不理解其中的内容。因为既没有人提问题，也没有人进行讨论。不过该会还是于1866

年在自己的刊物《布尔诺自然科学研究会会报》上全文发表了这篇论文。曾有一个时期，人们以为孟德尔的工作之所以被埋没，是由于当时学术情报闭塞不通、交流不广、人们不知道他的工作造成的。后经调查，情况并非如此。原来该学会至少同 120 个学会、研究会有交流资料关系。刊载孟德尔论文的杂志，共寄出 115 本。其中，当地有关单位 12 本，柏林 8 本，维也纳 6 本，美国 4 本，英国 2 本（英国皇家学会和林耐学会）。孟德尔本人还往外寄送过该论文的油印本。迄今有据可查的至少有 5 个人了解他的工作：①耐格里，19 世纪著名的植物学家、心柳菊属方面的权威。他的研究对解剖学、生理学、分类学和进化论的发展，有一定的推动作用。孟德尔不仅把自己的论文寄给了他，还给他写过进一步说明论文的长信；②凯尔纳，曾在因斯布罗克任教授，维也纳植物园主任；③霍夫曼，植物学教授；④福克，植物杂交方面的权威；⑤俄国的施马尔豪森。但是，刊物也好，论文也好，都如石沉大海，没有得到明显的反响。这样，孟德尔的为遗传学奠定了基础的、具有划时代意义的发现，竟被当代人们所忽视和遗忘，被埋没达 35 年之久。

1900 年，对孟德尔盖棺后成名具有重要意义。这一年，有 3 位科学家（de Vries、Tschermak 和 Correns）几乎同时重新做出了孟德尔那样的发现。也就是在这一年里，他们也都发现了孟德尔的论文。这时，他们才清楚自己的工作早在 35 年前就由孟德尔做过了。

孟德尔的科学发现被埋没的原因可能有多个方面。首先是历史的局限性，1866 年孟德尔发表自己的论文时，正值达尔文的《物种起源》发表的第七个年头。这期间各国的生物学家，特别是著名生物学家都把兴趣转到了生物进化问题上，而物种杂交问题自然就不是人们瞩目的中心问题了；其次，由于历史条件的限制，当时学术资料不能广泛地交流也是一个原因。如，对杂交问题搜集资料较多的达尔文，就没有看到过孟德尔的论文。虽然也有人说，即使达尔文看到了这一成果，也不一定能充分地认识到它的意义。了解孟德尔工作的俄国的施马尔豪森，本来在自己学位论文的历史部分加了一个附注，正确地评价了孟德尔的工作。但遗憾的是，当 1875 年《植物区系》杂志发表他的论文译本时，删去了加有评价孟德尔工作的附注。这样，就又减少了后人了解孟德尔工作的机会。孟德尔发表他的新发现时，当时只是一名普通的修士。至于他从事植物杂交的研究，只被人们看作“不过是为了消遣，他的理论不过是一个有魅力的懒汉的唠叨罢了”。的确，在一个专业学者的眼里，他还够不上一名地道的生物学家。因为他既没有生物学专业的学历，也没有博士、教授的头衔。因此，他的具有挑战性的发现，自然不易被人们所相信。从已知的少数几个看过他论文的人的反映和态度看，怀疑以至不相信孟德尔这个小人物能有什么新发现，乃是忽视他成果的一个重要原因。当时了解孟德尔最多的是生物学家耐格里。孟德尔跟他素来关系甚密，相互交往达 7 年之久，孟德尔常同他交换种子。他也是读过孟德尔论文的一个人。然而，正是由于他不仅没有正确地认识孟德尔的工作，而且还提出种种怀疑和责难，从而成为这桩遗憾后世的科学蒙难案的重要原因。另一个了解孟德尔工作的凯尔纳，接到孟德尔寄送的论文后，压根就没有拆过封。在凯尔纳的眼中，像孟德尔这样的小人物的文章，简直是不屑一顾的。霍夫曼倒是看过孟德尔的论文，而且在自己的著作中，5 处引用了孟德尔的文章，但不是没有引到重要的地方，就是有所误解，总之，没有真正理解孟德尔工作的意义。所以，在霍夫曼的书中完全忽视了孟德尔的贡献。福克对孟德尔的成果评价则是：“孟德尔所作的很多次杂交的结果，十分类似于奈特的结果，但孟德尔自以为发现了各种杂种类型之间稳定的数量关系”。他所否定的正是孟德尔的成功之处，说明他根本不理解孟德尔发现的意义。

埋没孟德尔的发现一案，已经过去一百多年了。今天，孟德尔在科学史上的地位及其光辉业绩已被充分肯定，以他的成果为基础的遗传学也已取得辉煌胜利，成为现今自然科学中发展最快、变化最为剧烈的学科。然而，我们不应忘记，忽视孟德尔发现的代价是沉重的，它也许使生物学的发展延缓了几十年。孟德尔的发现不被理解从而导致被埋没，主要应归咎于传统观念的

束缚。传统观念作为人们认识的一种惯性，对于保持人的认识的连续性和稳定性具有积极的意义，但对于科学创新来说，却是一个大敌。历史上有很多新发现，常常由于束缚于传统的旧观念，碰到鼻子上而被忽视和否定。科学的一大不幸就在于：人们常有怀疑和抵制新概念、新学说的心理。一种新学说出来，人们常以种种方式来反驳、嘲笑、吹毛求疵、求全挑剔、不理睬，以至拒之千里之外；相反，则安于原有的框框、迷恋于流行的观念。孟德尔事件，不过是又一次证明，抵制新发现、新学说是人类难以克服的“大自然的一项基本法则”。在日常学术生活中，常常也可以看到有那样一些权威，他们在谈论自己的研究或某项工作时，是那样津津乐道，而当听取或阅读别人（特别是初出茅庐的青年学者）的论文时，则不断摇头蹙眉，表现出一种极不耐烦的样子。因此，我们医学生要时刻提醒自己，不要被传统观念捆住手脚，要时刻牢记一个平凡的真理：科学的生命在于创新，科学的胜利在于冲破传统观念；要谦虚好学，不要养成一种迷信权威、漠视小人物的偏见。盖世权威难免一失，无名小辈常有所得。

(张咸宁 左 伋)

▶ 第二章

敏锐的 Garrod

突变的基因通过改变多肽链的质和量，使得由一条或多条肽链组成的蛋白质发生缺陷，由此导致疾病。根据缺陷蛋白对机体所产生的影响不同，通常把这类疾病分为分子病和先天性代谢缺陷两类。分子病是指由于基因突变使蛋白质的分子结构或合成的量异常，直接引起机体功能障碍的一类疾病。它包括血红蛋白病、血浆蛋白病、受体病、膜转运蛋白病、结构蛋白缺陷病、免疫球蛋白缺陷病等。而先天性代谢缺陷（inborn errors of metabolism）也称遗传性酶病，是指由于基因突变造成催化机体代谢反应的某种特定酶的缺陷，使得机体某些代谢反应受阻而间接地引起疾病，如苯丙酮尿症、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症、 α_1 -抗胰蛋白酶缺乏症等。先天性代谢缺陷一词是由英国著名的内科医生 Archibald Edward Garrod（1857—1936）在仔细观察了尿黑酸尿症（alkaptonuria）等疾病后，于1902年提出来的。

病理学大师 Virchow 曾于1866年首先报道了尿黑酸尿症。Garrod 在临床中发现，尿黑酸尿症的显著特征之一是患者排出的尿中含有大量的尿黑酸，日排出量达好几克。而尿黑酸在正常人的尿液中并不存在。尿黑酸尿症患者的尿色存在着明显的异常，刚排出时尿色正常，放置后迅速转为黑色。尿黑酸尿症在婴儿期就能够被发现，因为在尿布上会留下特殊的颜色。患者一般身体健康，只是在年老时特别容易患一种称为黄褐病的关节炎。通过临床摄食试验，Garrod 还发现，尿黑酸尿症患者排出的尿黑酸量会随着食用蛋白量的增加而增高，尿黑酸的排泄也会由于摄食苯丙氨酸和酪氨酸的某些衍生物而增高。这些衍生物似乎可以看做是分解代谢的中间产物。Garrod 推测，尿黑酸虽然从未在组织中检出过，但它是苯丙氨酸和酪氨酸分解代谢的一种正常中间产物；尿黑酸尿症患者由于缺少一种必需的酶（即以后的研究得出的尿黑酸氧化酶），从而阻断了尿黑酸的降解。Garrod 认为，在正常个体中存在的尿黑酸是微量的，因为它很快形成，也很快降解；而在尿黑酸尿症患者中，尿黑酸不能进一步降解，往往在尿黑酸代谢的主要场所——肝细胞中积聚起来，并渗入循环系统，然后大量排入尿中。

那么，引起这种阻断发生的物质究竟是什么？为此，Garrod 开始不辞辛劳地调查尿黑酸尿症患者的家族史。结果惊奇地发现，虽然本病极为罕见，但总是可以在家系中找出一个以上的患者，往往2个或几个兄弟姐妹同时患病，而患者的双亲和子代以及其他亲属却正常。另外，患者的双亲常常具有血缘关系（堂表兄妹），而家族中往往并没有患病的记录。在 Garrod 于1901年发现的11例患者中，至少有3例患者的双亲为堂表亲；于1902年发现的10个和1908年报告的17个家系中，分别有6个和8个家系中的患者的双亲为堂表亲，而在同一时期的英国堂表亲结婚发生率估计不超过3%。

由于尿黑酸尿症的家系如此特殊，Garrod 没有任何犹豫，肯定了这种病症具有一种先天性或遗传性基础。为此，Garrod 立刻虚心地请教了剑桥大学教授、英国遗传学会主席 Bateson。当时，适逢孟德尔遗传定律刚刚被重新发现，不重视或不以为然的人大有人在。但 Bateson 是在遗传学

发展的第一个十年中坚决捍卫、诠释、发展和推广孟德尔理论的核心人物。Bateson 指出，尿黑酸尿症的这种现象完全可以用刚刚被重新发现的孟德尔定律加以解释。如果尿黑酸尿症是由一个罕见的孟德尔因子（即基因）所决定的，则预期这些家系就会出现上述情况。即尿黑酸尿症的遗传方式与隐性遗传相符，患病个体是这个致病因子的纯合子。于是，Garrod 得出结论：尿黑酸尿症绝非由病菌引起，也不是因某种一般功能偶然失调所造成的，而是由一种存在着双倍异常的孟德尔因子所导致的某一种酶的先天性缺乏才引起的。孟德尔遗传因子可能是以某种方式影响人体中生化途径的特定化学产物。

在临床工作中，Garrod 先后遇到了 4 种与代谢有关的疾病：尿黑酸尿症、白化病、胱氨酸尿症和戊糖尿症。为了解释这类疾病的病因，他于 1902 年提出了“先天性代谢缺陷”这一概念。Garrod 十分敏锐地认为，这类疾病都是由某种酶的缺乏所引起的代谢障碍，故可统称为“代谢病”。

从此，尿黑酸尿症就作为人类隐性遗传的首例而载入了史册。Garrod 关于尿黑酸尿症的论断于 1958 年由 La Du 等予以证实。正是由于 Garrod 明察秋毫的观察力、科学的思维和严谨的作风，使他成为人类生化遗传学的创始人。他提出的先天性代谢缺陷概念远远地走在了时代的前面——Garrod 和 Bateson 都与遗传学大师孟德尔一样，是超越其时代的人物。

人生并非一帆风顺。在生活上，Garrod 育有 3 个儿子和 1 个女儿。但在那个凄风苦雨的动荡年代，大儿子（28 岁）和二儿子（20 岁）分别在第一次世界大战中殒命，小儿子（21 岁）也于 1919 年不幸死于西班牙流感大瘟疫。在事业上，就人类医疗保健事业的实践来看，直到 20 世纪 30 年代、甚至 40 年代，对人类健康的最大威胁仍然是天花、霍乱、肺炎、肺结核和流感等传染性疾病，以及营养不良、寄生虫病等。故医学研究的目光是如何预防和有效地治疗这些疾病，科学界的注意力也都集中在这些方面。正因为如此，从 1901 到 1945 年，获得诺贝尔生理学或医学奖的，都是有关治疗传染病、营养不良和寄生虫病等方面的研究成果。而就 Garrod 当时所研究的遗传性疾病而言，它们给人类造成的威胁，相对说来还不突出。特别是他在临床上研究的 4 种疾病，有的一般并不影响人的生活质量，有的则较少影响人体健康。因此，从世人的临床实用角度看，当然不会引起更多的医生和学者去关注和研究这类疾病。另外，从人类认识发展的逻辑过程来看，Garrod 的研究超越了时代，是一种超时代发现。因为直到 1902 年，Bateson 才把孟德尔开辟的研究领域称为“遗传学（genetics）”；1904 年，美国遗传学家 Sutton 和德国生物学家 Boveri 才分别独立发现孟德尔因子和染色体之间的联系；1909 年，丹麦植物学家 Johannsen 才将孟德尔因子称为“基因”（gene）；1941 年，美国遗传学家 Beadle 和生物化学家 Tatum 才从他们多年研究粗糙链孢霉营养缺陷型的工作中提出“一个基因决定一种酶”的假说；1958 年，法国生物化学家 La Du 等才证实了 Garrod 半个世纪前便提出的科学假设。因此，Garrod 的研究成果与孟德尔定律一样，遭到了三十多年的无人问津不足为奇。但是，当今天人类把目光瞄向生物医学的研究热点：蛋白质组学和代谢组学时，不应该忘记大师 Garrod 的功劳。

（张咸宁 左 俊）

悲剧的 Avery

对于受过生命科学教育的人来说，脱氧核糖核酸（DNA）是生物遗传信息的载体，这似乎已是一种常识。然而就在近七十年前，当 Avery（1877—1955）及其同事于 1944 年发表这一理论时，却引起了遗传学界的极大惊讶和怀疑。直到 20 世纪 50 年代中期，这一理论才为遗传学界普遍接受。这样，年迈的 Avery 也没能等到这一天便溘然长逝而失去了荣获诺贝尔生理学或医学奖的机会。这实在是 20 世纪科学史上的一大憾事。

发现 DNA 的遗传功能，始于 1928 年 Griffith 所做的用肺炎双球菌感染小家鼠的实验。肺炎双球菌基本上可以分为两个类型或品系。一个是有毒的光滑类型，简称为 S 型。一个是无毒的粗糙类型，简称为 R 型。S 型的细胞由相当发达的荚膜包裹着。荚膜由多糖构成，其作用是保护细菌不受被感染的动物的正常抵抗机制所杀死，从而使人或小鼠致病（对人，它能导致肺炎；对小鼠，则导致败血症）。但在加热到致死程度后，S 型细菌便失去致病能力。由于荚膜多糖的血清学特性不同、化学结构各异，S 型又可分成许多不同的亚型，如 S I、S II、S III 等。而 R 型细胞没有合成荚膜的能力，所以不能使人或小鼠致病。它不能合成荚膜的原因在于一个控制 UDPG-脱氢酶的基因发生了突变，R、S 两型可以相互转化。

1928 年，Griffith 将肺炎球菌 S II 在特殊条件下进行离体培养，从中分离出 R 型。当他把这种 R 型的少量活细菌和大量已被杀死的 S III 混合注射到小鼠体内以后，出乎意外，小鼠却死了。剖检发现，小鼠的心血中有 S III 细菌。

上述实验结果可以有三种解释：①S III 细菌可能并未完全杀死。但这种解释不能成立，因为单独注射经过处理的 S III 时并不能致死小鼠；②R 型已转变为 S 型。这一点也不能成立，因为剖检发现的是 S III 不是 S II，R 型从 S II 突变而来，理应转化为 S II；③R 型从杀死的 S III 获得某种物质，导致类型转化，从而恢复了原先因基因突变而丧失的合成荚膜的能力。Griffith 肯定了这种解释。这就是最早发现的转化现象。

三年之后，研究者们发现，在有加热杀死的 S 型细菌存在的条件下，体外培养 R 型的培养物，也可以产生这种转化作用。此后不到两年，又发现 S 型细菌的无细胞抽提物加到生长着的 R 型培养物上，也能产生 R 向 S 的转化（R→S）。

于是，研究者们提出，加热杀死的 S 型细菌培养物或其无细胞抽提物中，一定存在着某种导致细菌类型发生转化的物质，暂时称为“转化因子”（transforming principle）。

1944 年，在纽约洛克菲勒研究所，Avery 等人为了弄清转化因子的化学本质，开始对含有 R→S 转化因子的 S III 型细菌的无细胞抽提物进行分馏、纯化工作。他们根据染色体物质的绝大部分是蛋白质的事实，曾一度推断蛋白质很可能是“转化因子”。然而，当他们使用一系列的化学法和酶催化法，把各种蛋白质、类脂、多糖和核糖核酸从抽提物中去掉之后，却发现抽提物的剩余物质仍然保持把 R 型转化为 S 型的能力。于是，他们对自己的推断动摇了。最后，在对抽

提物进一步纯化之后，他们发现，只消把取自 SⅢ 细胞抽提物的纯化 DNA，以低至六亿分之一的剂量加在一个 R 型细胞的培养物中，仍然具有使 R→SⅢ 的转化能力。他们还发现，从一个本身由 R 型转化产生的 S 型细菌的培养物中提取的 DNA 也能使 R→S。于是，他们得出结论：“转化因子”就是 DNA。Avery 等人的试验和结论是对 DNA 认识史上的一次重大突破，彻底改变了它在生物体内无足轻重的传统观念。

可是，Avery 等人在 1944 年所作的试验和结论，不仅没有使科学界立即接受 DNA 是遗传物质的正确观念，反而引起了科学界许多人的极大惊讶和怀疑。当时主要有两种代表性的否定意见。第一种认为，即使活性转化因子就是 DNA，也可能只是通过对荚膜的形成有直接的化学效应而发生的作用，不是由于它是遗传信息的载体而起作用的；第二种否定意见则根本不承认 DNA 是遗传物质，认为不论纯化的 DNA 从数据上看是如何的纯净，它仍然可能藏留着一丝有沾污性的蛋白质残余，说不定这就是有活性的转化因子。

科学界的怀疑、否定，不但没有能动摇 Avery 等人继续探索的坚定信心，反而加强了他们的信念，为进一步明确、探索而奋斗。特别是他们在 1949 年所进行的实验，给了第一种怀疑论者以致命一击。

他们从粗糙型（即 R 突变型）品系中分离出一个新的更加粗糙、更加不规则的突变型 ER，并且发现从 R 品系细胞中提取出来的 DNA 可以完成 ER 向 R 的转化。这样，就证明了在以往实验中作为受体的 R 品系本身还带有一种转化因子。这种转化因子能把 R 品系仍然还具有的一点点残余的合成荚膜的能力转授给那个荚膜缺陷更甚的 ER 品系。不仅如此，他们还发现，将从 S 品系（作为给体）提取的 DNA 加到 ER 品系（作为受体）中，也能实现 ER 向 R 的转化。如果把这种第一轮 R 转化物抽取一些加以培养，然后再加进 S 给体的 DNA，便会出现 R 向 S 的转化。这些发现使得那些曾抱有“DNA 仅仅是在多糖荚膜合成中作为一种外源化学介质进行干扰而导致转化作用”信念的人们，无言以对，只得认输。

在同一年内，他们的其他实验还表明，肺炎球菌的 DNA 不但带有为荚膜形成所需要的信息，而且还带有对青霉素产生抗性的细胞结构的形成所需要的信息。荚膜的形成和对青霉素的抗性似乎是由不同的 DNA 分子控制着。当这些实验结果在《PNAS》上发表之后，一切认为 DNA 的转化作用是生理性的而不是遗传性的各种奇谈怪论便消失无踪了。

针对第二种否定意见，Avery 等于 1946 年用蛋白水解酶、核糖核酸酶和 DNA 酶分别处理肺炎球菌的细胞抽提物。结果表明，前两种酶根本不影响抽提物的生物学效能，然而只消碰一碰后者，抽提物的转化活性便立即被完全破坏掉。这一结果进一步证明了 DNA 作为遗传信息载体的功能。他们继续对转化因子进行化学提纯。到 1949 年时，已经能把附着在活性 DNA 上的蛋白质含量降低到 0.02%。

尽管如此，在 1949 年，这些实验结果仍然没能使怀疑论者相信 DNA 是遗传变化的原因所在。甚至到 1950 年，有人仍对 Avery 的转化因子试验结论持怀疑态度，认为“很可能就是 DNA 而不是其他的东西是对转化活性有责任的，但还没有得到证实。在活性因子的纯化过程中，越来越多的附着在 DNA 上的蛋白质被去掉了，但很难消除这样的可能性，即可能还有微量的蛋白质附着在 DNA 上，虽然无法通过所采用的各种检验法把它们侦察出来，因此对 DNA 本身是否就是转化介质还存在一些疑问”。

后来，随着对 DNA 化学本性的足够了解，特别是 1952 年 Hershey 和 Chase 证明了噬菌体 DNA 能携带母体病毒的遗传信息到后代中去以后，科学界才终于接受了 DNA 是遗传信息载体的理论。美国分子遗传学家 Staint 写道：“这项理论到 1950 年后好像突然出现在空中似的，到了 1952 年已被许多分子遗传学家奉为金科玉律”。

科学界对 Avery 等人的理论的怀疑，也反映到诺贝尔奖评选委员会中。当 Avery 提出他们的

理论以后，曾有人提议 Avery 应获这种最高奖励。但鉴于科学界对其理论还抱有怀疑，诺贝尔奖评选委员会认为推迟发奖更为合适。可是，当对他的成就的争议平息、诺贝尔奖评选委员会准备授奖之时，Avery 已经撒手人寰。诺贝尔奖评选委员会只好惋惜地承认：“Avery 于 1944 年关于 DNA 携带信息的发现代表了遗传学领域中一个最重要的成就，他没能得到诺贝尔奖金是很遗憾的”。

Avery 等人的科学发现为什么迟迟得不到科学界的承认呢？这当然不是由于他们的学术地位低下所致，因为 Avery 那时已经是细菌学界的一员老将。不是由于出版机构的压抑，因为他们的论文在著名的《Journal of Experimental Medicine》上得到了及时发表。也不是由于他们的研究超越了时代或离开了研究的主流趋势，因为当时有许多人都在研究 Griffith 发现的新现象。Avery 的发现蒙难主要由于认识论方面的一些原因造成的。

第一，传统观念的束缚。毋庸置疑，大家早就怀疑过 DNA 在遗传过程中是否有一定的功能，特别是自从 Feulgen 于 1924 年证明了 DNA 是染色体的一个主要组分之后。但是，由于科学研究发展的特定历史进程，人们对蛋白质的研究更为充分，对它的重要性和分子结构的认识比较深入；而对 DNA 的研究就非常不够，因而人们也就很难设想 DNA 能够作为遗传信息的载体。在一段相当长的时间内，DNA 不像蛋白质那样引人注目。这除了它不像蛋白质（特别是酶）那样到处都是，且到处都是活跃以外，重要的一点还在于结构上似乎没有蛋白质那样变化多端，具有个性（同一生物体中的异源蛋白质之间，或者不同生物体中的同源蛋白质之间，在结构的特异性上存在着极大的差异）。直到 20 世纪 30 年代后期，科学界还普遍坚持 Levine 在 20 年代提出的“DNA 结构的四核苷酸假说”，认为 DNA 只不过是一种含有腺苷酸、鸟苷酸、胸腺苷酸和胞苷酸 4 种残基各一个的四核苷酸而已。到了 20 世纪 40 年代早期，尽管已经认识到 DNA 分子质量实际上要比四核苷酸理论所要求的大得多，但是仍然普遍地相信四核苷酸乃是那较大的 DN 聚合体的基本重复单元，其中 4 个嘌呤和嘧啶碱基都依次按规定的序列而被重复着。DNA 被看成如同淀粉等聚合物一样的一种单调、均匀的大分子。在这种情况下，对于 DNA 在各种染色体中的普遍存在，人们一般都纯粹是从生理上和结构上来解释，而把基因的信息作用往往归因于染色体里的蛋白质。所以，当 Avery 等人将他们的结论公布于世时，许多科学家便不免投之以怀疑的目光。事实上，发现者本身也没有完全摆脱传统观念的束缚。在他们的论文中只愿意说 DNA 或许是“转化因子的基本单位”。他们不愿意将他们的发现推广为一般结论，并且特别声明，“当然可能，被描述物质的生物学活性不是核酸的内在特性，而是由于吸收在核酸中的少量其他物质，或者是与核酸紧密结合着、以至无法检测到的物质”。Avery 及其合作者的这种措词，被有的科学史家称为是“几乎神经过敏地回避了 DNA 是基因、基因只不过是 DNA”这个主张。的确，Avery 等人在提出他们的理论时，是极其谨慎的。他们在论文中说：“如果这项关于转化因子的本性的研究结果获得证实的话，那么核酸就必然被认为具有生物学的特异性，它们的化学基础尚有待于确定”。

第二，错误地总结经验造成的因噎废食。就在 Avery 等人做出上述结论的 20 年之间，著名生物学家、1915 年诺贝尔化学奖获得者 Willstatter 在实验中由于采用的酶溶液过于稀释之故，以至用通常的化学检验法显示不出它的蛋白质含量，但仍存在催化活性，于是便做出了酶不是蛋白质的错误结论，宣称已经制成了不含蛋白质的酶的制备物。由于这种结论出自权威之口，人们信以为真，结果使对酶的研究推迟达 10 年之久。1944 年时，科学界对这种前车之鉴仍记忆犹新。所以，当 Avery 等人公布他们的结论后，害怕再受骗的科学界便不敢再盲目唯这位权威而是从，迟迟不予认可了。播种苦果的是已故权威 Willstatter，而蒙受苦果之害的是在世权威 Avery。

Avery 等人及其科学发现的不幸遭遇，向我们提出了许多值得深思的问题。首先，作为一个科学工作者，我们应当努力克服思想上的保守性和片面性，做到不为流行观念所束缚，努力去揭

示未曾为大多数人所瞩目的新领域；做到正确总结经验教训，不能因噎废食。其次，作为一个科研管理者，我们不仅应对那些成果在短期内就得到证实的发现者给予奖励，而且也应对那些其成果需要很长时间才能得到证实的卓越发现者（特别是其中的高龄科学家），及时给予认可。试想一下，如果诺贝尔奖金评选委员会当初不是坚持“最好等到脱氧核糖核酸的转化机制更多地为人们所了解的时候再说”这种优柔态度，怎么能会造成那种结局而追悔不及地承认是“实属憾事”呢?!

(张咸宁 左 伋)

▶ 第四章

遗憾的徐道觉

当明确了染色体就是遗传基因的载体之后，遗传学家们最感兴趣的问题之一就是人类到底有多少条染色体。但由于当时染色体制备技术的限制，在显微镜下许多染色体重叠在一起难以分辨，所以学者们所报告的人类染色体数目各不相同。

1923年，美国遗传学权威、德克萨斯大学校长 Paint (1889—1969) 提出人体的染色体数目为 $2n = 48$ 。这后来作为一条定论充斥于各种教科书和百科全书。直到 1956 年美籍华裔学者蒋有兴 (Tjio JH) 和 Levan 才首先正确鉴定了人类染色体是 $2n = 46$ 条而不是 48 条 (蒋有兴因此荣获了美国肯尼迪国际奖)。但首先观察到 46 条染色体数目的却是美籍华裔科学家徐道觉 (Hsu TC, 1917—2003)。

20 世纪 50 年代初，徐道觉在美国德克萨斯大学取得博士学位以后，鉴于当时的处境，只得抛弃自己拿手的果蝇遗传学研究，经 White 教授推荐到 Pomerat 的实验室从事研究培养中的人和哺乳类细胞的核现象。他先用了半年的时间学习如何建立培养物，拍摄相差显微镜照片、缩时电影等技术。但当他试图观察细胞的染色体时，却发现它们拥挤在一起，如同在组织切片中一样，是没有指望“突破”这一难关的。尽管他喜欢这个实验室，却又怀念起过去研究的果蝇，甚至想再回去搞果蝇遗传学。

徐道觉曾师从我国最著名的遗传学家谈家桢先生，被其认为是最有出息的学生。因此，事业的停顿让他感到十分失望和沮丧，度日如年的悲观情绪萦绕在他的心头。但就在此时，“奇迹”发生了。一天晚上，徐道觉照常到实验室做研究。在一些治疗性流产的胚胎组织 (皮肤和脾) 培养标本中，他按照常规操作步骤用盐溶液冲洗细胞时，竟然在显微镜下看到了铺展很好的染色体！他简直不敢相信自己的眼睛，到实验室外的咖啡馆里喝了一杯咖啡，清醒头脑之后再回到实验桌上，仍然观察到了同样的现象。没有 1 个分裂象有纺锤体定向，没有 1 个分裂细胞显示细胞分裂中期的边界，都不是典型的中期。他试图研究另一些标本并建立更多的培养物，但再也未得到分散得那样好的标本。他揣测一定是在人脾培养物中出现了什么“差错”，花了大约 3 个月时间力图从各个因素的试验中寻找其“奥秘”——包括培养基的成分、培养条件、培养温度、秋水仙素、固定和染色等。直到 1952 年 4 月当他改变平衡盐溶液的张力时才获得成功。当他把蒸馏水和平衡盐溶液相混合以减低张力时，“奇迹”又重新出现了。他立即想到，手头这个强有力的工具也许对付另一些细胞材料。果然不出所料，这一手段对所有生物和所有培养物一概都是适用的。可以肯定，在 3 个月之前出现的“奇迹”一定是实验室中的某一位技术员在配制平衡盐溶液时读错了刻度标尺以致配为低渗液的缘故，使得徐道觉成功地将低渗透液技术运用到人体染色体的研究上，使染色体得以很好地铺展，不再重叠，可以清晰地进行观察。遗憾的是，迄今仍不知道这位“女英雄”的姓名，正是这位女士的粗心大意对细胞遗传学的发展做出了意外的“贡献”。由此，徐道觉确认了正确的人类染色体数目： $2n = 46$ 。