



人类染色体与辐射诱变

周建初 叶祥林 编著



原子能出版社

内 容 简 介

本书为一专著，论及人类染色体的一般概念及其辐射诱变问题。主要包括：染色体的基本知识，研究染色体的各种技术（包括常规技术以及荧光、分带新技术等），电离辐射与染色体畸变之间的关系以及畸变的生物学意义等。可供辐射防护工作者，辐射生物学、医学，人类遗传学的科技人员以及有关院校师生参考。

人类染色体与辐射诱变

周焕庚 郑斯英 编著

原子能出版社出版

北京印刷二厂印刷

新华书店北京发行所发行·新华书店经售

☆

（限国内发行）

开本 $850 \times 1168 \frac{1}{32}$ · 印张 14 $\frac{1}{16}$ · 字数 375 千字

1978年5月北京第一版 1978年5月北京第一次印刷

统一书号：15175·110

定 价：1.55 元

前 言

在伟大领袖和导师毛主席关于“备战、备荒、为人民”的伟大方针指引下，在无产阶级文化大革命的推动下，我国原子能事业有了迅速的发展，从事与接触电离辐射的人员与日俱增。为了保护工作人员的健康，在辐射防护实践上，迫切需要寻找一些灵敏而可靠的生物学指标。在这一方面，人类染色体畸变分析乃是一种较为理想的体系，它由于以下几方面的原因，最近十多年来尤为国内外所重视。

首先，细胞核内的染色体是遗传物质的重要载体。辐射诱发的染色体损伤为一种原发性的变化，而非继发性的变化。相对于其他指标而言，它受环境等因素的影响要小得多，因此比较可靠。其次，染色体对辐射具有高度的敏感性。那怕是很低的剂量水平（甚至在5拉德以下），即可察觉到显著的染色体畸变，而且染色体的变化可在体内保留相当长的时间。第三，通过对动、植物和人类染色体的大量研究，无可辩驳地证明，在辐射剂量与染色体畸变量之间有着密切的关系。因此，它不仅可用于察觉早期的辐射损伤，而且被认为在某些情况下它是一个灵敏的“生物剂量计”。自从1960年以来，随着人们在实验技术上的不断创新，通过对少量的外周血淋巴细胞的短期体外培养，即可较为方便地制得染色体标本，从而这一领域很快地发展为一门新的学科——人体辐射细胞遗传学。正鉴于此，较为系统地向读者介绍这方面的知识，对辐射防护工作也许是有益的。

全书内容主要为三个方面：（1）作为遗传物质的主要载体——染色体的基本知识；（2）研究人类染色体的技术（包括常规技术和各种新技术）；（3）电离辐射与染色体畸变之间的关系。在研究技术方面，在介绍国外的一些实验技术的同时，着重阐述了我国有关单位和本实验室提出的方法与经验；在有关的章

节里，我们列举了数年来开展这项工作所取得的一些初步结果和某些看法，供读者参考。书中正常和异常染色体的显微相片，大多为著者所提供。

在编写过程中，曾得到复旦大学、中国科学院遗传研究所等单位有关同志的帮助，在此一并表示感谢。

由于学习马列著作和毛主席著作不够，在人类染色体与辐射诱变方面所做的工作很少，经验不足，书中定有不妥或错误之处，衷心希望读者批评指正。

编著者

1977. 1. 于苏州

目 录

第一章 绪论	1
一、人类染色体研究的简史	1
二、与遗传学发展有关的一些问题	3
三、人类细胞遗传学和辐射细胞遗传学的发展	4
第二章 染色体	7
一、染色体是遗传物质的主要载体	7
1. 染色体的个体性与成对性	7
2. 染色体的连续性与相对稳定性	9
3. 染色体在遗传与变异中的作用	9
二、染色体的形态特征	10
1. 着丝粒和次缢痕	11
2. 端粒	13
3. 常染色质和异染色质	13
4. 染色粒	14
5. 随体	14
三、核和染色体的细微结构	14
1. 多线染色体和灯刷染色体	14
2. 间期核的细微结构	16
3. 超薄切片染色体的结构	17
4. 分离染色体的细微结构	17
5. 染色体结构的模型	18
四、核酸的结构与功能	20
1. 核酸的结构	21
2. 核酸的转录	23
3. 核酸的翻译：遗传密码	25

第三章 细胞分裂	29
一、有丝分裂	29
1. 间期	30
2. 前期	32
3. 中期	32
4. 后期	33
5. 末期	33
二、减数分裂	34
1. 第一次减数分裂 (减数分裂 I)	35
2. 第二次减数分裂 (减数分裂 II)	39
3. 人类染色体减数分裂	41
4. 研究减数分裂的意义	44
第四章 研究染色体的技术	47
一、研究的材料	47
二、外周血白细胞培养	49
1. 血样品的采取和培养	50
2. 培养过程中所需的溶液	54
3. 从分裂细胞制备染色体标本	61
三、荧光染色体技术	65
1. 原理	65
2. 荧光染料	67
3. 方法	69
四、Giemsa分带染色体技术	77
1. 概述	77
2. 分带的种类与方法	79
五、放射性自显影技术	86
1. 概述	86
2. 原理	87
3. 方法	89
六、电子显微镜染色体标本的制备	91

第五章 人类体细胞染色体的分析	95
一、识别	95
1. 正常中期细胞的染色体	95
2. 标准核型	100
3. 常规标本中单个染色体的识别	102
4. 特殊方法识别单个染色体	106
5. 正常核型的变异性	129
二、核型分析	138
1. 显微镜核型分析	139
2. 显微相片核型分析	141
3. 自动核型分析	142
三、命名体制	146
1. 正常核型和染色体数目的变化	147
2. 结构的变化 (芝加哥会议, 1966)	147
3. 芝加哥命名体制的修改和巴黎会议 (1971)	150
4. 染色体带	151
5. 断裂点结构的变化	152
第六章 辐射诱发的染色体畸变	157
一、畸变形成的假说	158
1. 经典假说	158
2. 互换假说	159
二、畸变和有丝分裂、减数分裂周史之间的关系	160
三、畸变的类型与识别	163
1. 染色体结构的变化	163
2. 染色体数目的变化	180
3. 非染色质裂隙	185
4. 分带技术的应用	186
四、畸变形成的时间和空间因素	193

1. 时间因素	193
2. 空间因素	195
五、剂量-效应关系	196
1. 自发畸变率	196
2. 致密电离辐射	197
3. 稀疏电离辐射	198
六、相对生物学效应	200
七、氧效应	201
八、畸变的命运	203
九、DNA 的损伤与修复	205
1. DNA 的损伤与修复的种类	206
2. 畸变形成的一般性学说	207
十、计数技术	214
第七章 离体照射人体外周血淋巴细胞诱发的染色体畸变	216
一、剂量-效应关系	216
1. X射线和 γ 射线	216
2. 质子和电子	230
3. 中子	237
4. 混合照射	247
5. 剂量率和分次照射	251
二、影响畸变量的因素	258
1. 离体照射的条件	258
2. 培养的条件	261
3. 培养的时间	262
4. 个体差异	267
三、不同生物辐射敏感性的比较	271
第八章 活体照射诱发的染色体畸变	279
一、医疗照射	279
1. 放射诊断	279

2. 外照射或镭疗	280
3. 医用放射性同位素	294
二、职业性照射	297
1. 医疗放射性工作者	297
2. 原子能机构和核工厂工作人员	299
3. 铀矿工人	302
4. 夜光涂料描绘工人	302
三、事故照射	305
四、核爆炸	313
五、高本底辐射	319
六、照射后取样的时间	321
第九章 生物剂量测定	328
一、离体条件下的剂量-效应曲线	331
二、生物剂量测定	334
1. 急性全身照射	336
2. 局部照射和慢性照射	344
3. 放射治疗病人	350
4. 先前照射	352
5. 模拟的临界事故	357
6. 全身剂量当量的准确度	357
三、离体照射和活体照射效应之间的关系	359
四、影响体内染色体畸变的物理和生物学因素	362
第十章 畸变的生物学意义	365
一、生殖细胞的畸变	365
1. 缺失	365
2. 非整倍体	366
3. 易位	366
二、体细胞的畸变	368
1. 体细胞突变和代谢效应	368
2. 体细胞突变和细胞死亡	369

3. 体细胞突变和寿命缩短	369
4. 体细胞突变和肿瘤	370
5. 体细胞突变和免疫缺陷	376
展望	378
参考文献	380

第一章 绪 论

一、人类染色体研究的简史

染色体 (chromosome) 是在分裂细胞中可以见到的一种染色深的结构。自从1888年 Waldeyer 提出这一术语以来, 基于染色体在遗传与变异中的重要作用, 人们对许多种动植物进行了极为广泛而细致的研究, 作出了可喜的贡献。可是关于哺乳类, 特别是人类染色体的研究, 则迟迟得不到进展。在1921年之前, 关于人类染色体的数目一直争论不休。

1912年, Winiwarter 最先尝试研究人的染色体。他在人精原细胞的中期数得47个染色体, 在精母细胞则为23对染色体, 由此得出结论说, 女性有48个染色体, 男性为47个染色体; 并指出性决定的机理在于一个或二个 X 染色体上。Painter^[517, 518] (1921, 1923) 在对人睾丸材料的研究中, 见到一个小的 Y 染色体, 且正确地推论了 XY 性决定机理; 对精原细胞的有丝分裂作染色体计数显示在45和48之间。在他的第一篇报道中比较倾向于二倍体数为46, 但在他1923年的报道中则把人的染色体数定为48。从此, 人们一直以为人的染色体数是48, 而且充斥于所有的教科书中。可见, 在1956年之前的30余年期间内, 人们对于人类染色体的情况一直陷于盲目的误解之中。可以说在这期间有关这方面的知识毫无进展, 那时候, 人们的注意力只集中于那些便于研究的物种上。

造成上述状况的原因不外是两个方面的原因: 首先是哲学上的原因, 思想方法的错误; 其次是技术上的障碍。即使是那些相信人类在有丝分裂和减数分裂中可能会出现差错的学者也以为这种差错未必会带来严重的后果。这种不按科学依据的说法是十足的唯心论的先验论。技术上的困难, 毫无疑问是明显的, 人类染色体

既多又小，在细胞分裂时彼此纠缠在一起，犹如蛛网一样；加之细胞之间的相互重叠，实在难以研究。面对这种情形，研究者们曾一度畏葸陷于所谓“技穷”之境。但是正如伟大领袖和导师毛主席教导的那样：“在生产斗争和科学实验范围内，人类总是不断发展的，自然界也总是不断发展的，永远不会停止在一个水平上。因此，人类总得不断地总结经验，有所发现，有所发明，有所创造，有所前进。停止的论点，悲观的论点，无所作为和骄傲自满的论点，都是错误的。”人们通过大量的实践，几乎在同一时期逾越了以上二个障碍。首先是 Tjio 和 Levan^[654] 于 1956 年果断地宣称不能接受人的染色体数为 48 的结论。他们在计数了体细胞（人胚成纤维细胞）培养物的染色体数以后，一致认为其二倍体数为 46。人类细胞的二倍体数为 46 的结论进而为 Ford 和 Hamerton^[284] 在同一年对 3 个男人的睾丸材料的研究所证实。他们发现，精原细胞的中期和精细胞大多为 23 个双价体或为 23 对染色体。

以上两个研究之所以取得成功，关键在于采用了新的研究材料与方法，将用于不同研究目的的几种技术加以改进并彼此配合。技术上的革新主要有三点：1. 用秋水仙素作为纺锤体抑止剂；2. 以低渗溶液处理细胞；3. 采用较软的固定剂（醋酸或醋酸酒精）并改进制片技术。

随后不久，Lejeune 等^[406] 于 1959 年在一种病因不知的唐（Down）综合症患儿中，发现比正常小孩多了一个小染色体，从而找到了导致这种严重的全身性疾患之病因。这一发现同样为以后的一系列研究所证实^[8, 12, 562]。

这样一来，过去那种认为人的染色体数目与结构无法进行研究的形而上学观点，以及那种武断地认为染色体的异常对人体未必有什么危险的唯心论的先验论，也就彻底破产了。

之后，大约在 2—3 年之内，有关人类细胞遗传学的论文就逐渐增多，1960 年 Moorhead 等^[462] 建立的人体外周血白细胞培养技术，更有力地促进了这一领域的发展。

二、与遗传学发展有关的一些问题

人类细胞遗传学 (Human Cytogenetics) 的发展, 比之于主要在植物和无脊椎动物上所揭示的细胞遗传学的经典发现来说, 要晚许多年。在这之间, 整个生物学领域取得了许多显著的进展。这些在技术上和知识上的进展大大地扩大了遗传学的范围, 并促使人们可以在更高的水平 (甚至是分子水平) 上从事细胞遗传学的研究。

在本世纪四十年代, 遗传学的基本原理即已牢固地建立起来。孟德尔的名著《植物杂交试验》^[452] (1866) 于1900年被再发现, 以及显微镜技术的不断改进, 使 Virchow^[681] 首次描述了细胞分裂, 并指出所有细胞均来自别的细胞。1882年, Flemming^[282] 在描述人角膜的分裂细胞时引入了“有丝分裂” (mitosis) 这一术语, 并把细胞核的结构定名为“染色质” (chromatin)。1888年当 Waldeyer 提出染色体这一术语时, Van Beneden 就已发现这些结构是均等地来自已结合的二个生殖细胞的核, 因此从每个亲代所得到的染色体数目是相等的; 而 Weismann^[698] 于1887年就预示了减数分裂的存在。

1903年 Sutton-Boveri 的假说认为可以识别染色体的分离和重组单位, 这是细胞遗传学的一个基本假说。1926年, 摩尔根发表了《基因论》^[464], 论证遗传的单位是基因 (gene), 它像念珠一样串在染色体上。1933年, Painter^[519] 展示了果蝇 (它与玉米一样, 是细胞遗传学的经典研究材料) 唾腺巨大染色体的分带带纹与染色体的基因图之间的关系, 而这些带纹实际上就代表了基因的直线排列。接着, 人们对果蝇和玉米减数分裂中染色体分离的全过程和交换的机理作了细致的研究。

由上可知, 大约在第二次世界大战开始的时候 (1939), 人们就已阐明了遗传学的一般原理及其与细胞学之间的关系, 而在这一期间所用的技术主要地还是本世纪初所采用的技术。然而, 在之后的20余年, 整个生物学领域中作了一系列技术上的革

新，以致自1956年以来，对人类染色体的研究所获得的知识比除果蝇以外的任何物种的染色体的知识还要多〔331〕。

分子生物学的发展乃是最重要的进展。物理学和化学的进展提供了分析最复杂的生物分子的方法。例如，蛋白质分子的结晶学和色层分析，使 Watson 和 Crick〔692〕于1953年对 DNA 结构的分析达到了高峰，从而使人们认识了 DNA 这个染色体上根本的遗传物质。

有两个重要的技术上的革新使分子生物学的新知识与细胞学相联系。一是放射性自显影技术，凭借这一技术可以使“标记”的放射性同位素掺入到新合成的核酸或蛋白质分子中，从而就可亲眼看到它们合成的位置和速率；另一种技术是把电子显微镜用于生物学研究，这对认识生物大分子是个很大的促进，可以把在分子水平上见到的结构与普通显微镜下所见的结构相联系。

除了这些有效的新技术之外，核酸结构的知识，以及通过特殊处理可以导致核酸的化学变化（变性）的事实，已经使人们可以用组织化学的染色方法来区别那些化学结构起了变化的核酸，而这又成为能够有效地识别单个染色体及其区段的开端，这就是日益为大家重视的荧光和 Giemsa 分带技术。凡此种种，不仅对于在不久的将来研究人类基因的连锁群（linkage group）和染色体图（chromosome map）具有重大意义，而且必将进一步促使人类细胞遗传学和辐射细胞遗传学的研究向纵深发展。

三、人类细胞遗传学和辐射细胞遗传学的发展

人类染色体的研究，无论在理论和实践上均有重大的意义。自1956年以来，世界各国对人类染色体的研究日新月异，并渗透到了其它许多领域中。研究技术的不断发展（包括简易的细胞培养技术、荧光和 Giemsa 分带技术及体细胞杂交等），研究成果陆续充实到有关学科，使它迅速地成为遗传学的另一分支——人类细胞遗传学。这一学科的出现，使一系列先天性疾病的诊断、预防和治疗有了新的方法。迄今，人类中已发现的染色体异常在

300种以上，染色体技术已成为临床医学中不可缺少的一个组成部分，颇受医务界的重视〔12, 331, 562〕。

与此同时，随着原子能事业的发展，国民经济各部门应用和接触电离辐射的人员与日俱增。一方面，原子能作为强大的能源可造福于人类，而另一方面，如果防护不当，也可能使人类遭受一定的损害。显然，从生物学方面寻找灵敏而可靠的辐射损伤指标，对辐射防护实践具有重要的意义。正如无产阶级的革命导师恩格斯所指出的那样：“**社会上一旦有技术上的需要，则这种需要就会比十所大学更能把科学推向前进**”。在四十年代经典研究的基础上，加之人类染色体研究技术的“突破”，近十余年来通过对电离辐射诱发染色体畸变的研究而发展起来的人体辐射细胞遗传学 (Human Radiation Cytogenetics)，为此开辟了一个新途径。利用人体外周血液白细胞的体外培养这样一个理想的体系，对各种射线 (X、 γ 射线和中子等)、不同的照射条件 (离体和活体、急性和慢性、全身和局部等) 引起的染色体畸变所作的大量研究无可辩驳地表明，人类体细胞染色体与动植物细胞一样，对辐射是非常敏感的，即使剂量低于 5 拉德 (或甚至是 1 拉德) 也能有所察觉。尤其引人注意的是，在允许剂量的水平下，往往也可见到较明显的染色体异常。剂量-效应动力学研究，可望在某些场合下为诊断辐射损伤提供一种“生物剂量计” (biological dosimeter)。在没有其它已知因素的情况下，一般可根据染色体畸变的水平来衡量辐射损伤的程度，畸变值低提示所受的辐射损伤小，畸变值高提示所受的辐射损伤大。迄今为止，这一领域的研究已远远超出纯理论性的范围，随着研究的不断深入，必将逐渐成为辐射防护实践中一种实际可用的方法，作为物理监测体系的一个良好的补充；甚至有可能找出染色体畸变与辐射的远期效应之间的关系。

电离辐射诱发人体染色体畸变这一研究，在国外相当活跃。联合国原子辐射效应科学委员会〔674〕以及不少学者〔11, 62, 77, 78, 235, 359, 360〕对此作了详细的评论。在爱丁堡 (1967)〔264〕、巴黎

(1971)〔360〕和维也纳(1971)〔359〕召开的国际性会议上均论及这一课题。世界卫生组织委托 Buckton 和 Evans 于1973年制定了“人体染色体畸变分析方法”的标准〔143〕。在毛主席的无产阶级革命路线指引下，我国许多单位积极响应毛主席“**备战、备荒、为人民**”的伟大号召，一直很重视这项工作，并已积累了不少资料〔1, 2, 3, 4, 7, 10, 11, 13, 13a〕，为发展我国原子能事业，打破苏修、美帝的核垄断贡献力量。

第二章 染 色 体

一、染色体是遗传物质的主要载体

染色体作为完整机体中的一个组成部分，它在生物的进化、发育、遗传和变异中起着重要的作用。它的重要性和特殊性表现在以下几个方面：

1. 染色体的个体性与成对性

每个物种，从低等动植物到哺乳类乃至人类，都有特定的染色体数目（见表2-1）和形态特征。不仅如此，在体细胞（somatic cell）中，染色体还都是成双的。体细胞经过有丝分裂而产生的子细胞，其染色体组成与亲代细胞相同。例如，果蝇的染色体数为8，中国田鼠为22，猕猴为42，马为66，人为46；植物中青菜为20，蕃茄为24，小麦为42，水稻为24，西瓜为22等等，而且每一物种的染色体的形态互不相同。由此可见，染色体的数目和形态特征是每一物种所特有的。种的分化往往表现于染色体方面的变化，所以染色体的研究已成为现代分类学上的重要组成部分，同时也是种间杂交育种实践上的一个有力武器。

表2-1 生物学、农业和医学中常见的一些生物的染色体数

真 菌		
黑鞠霉	<i>Aspergillus nidulans</i>	8
红色面包霉	<i>Neurospora crassa</i>	14
啤酒酵母	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	10或12
高等植物		
包心菜	<i>Brassica oleracea</i>	18
洋葱	<i>Allium cepa</i>	16
四季豆	<i>Phaseolus vulgaris</i>	22
豌豆	<i>Pisum sativum</i>	14
蚕豆	<i>Vicia faba</i>	12