

14
R394-49
1<42
复旦科普译丛

基因治疗

21 世纪分子医学的希望和问题

〔美〕 威廉·R·克拉克 著

邵承工 蔡武城 译



A0951062

复旦大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

基因治疗:21世纪分子医学的希望和问题/(美)威廉·
R·克拉克(Clark, W. R.)著;邵承工,蔡武城译. —上海:
复旦大学出版社, 2001. 6
(复旦科普译丛)
ISBN 7-309-02862-7

I. 基… II. ①克…②邵…③蔡… III. 基因治疗-研究
IV. R394

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2001)第 027206 号

@ Oxford University Press 1997

The New Healers The promise and
Problems of Molecular Medicine in the
Twenty-First Century
William R. Clark

本书经牛津大学出版社授权出版中文版

出版发行 复旦大学出版社

上海市国权路 579 号 200433

86-21-65118853(发行部) 86-21-65642892(编辑部)

fupnet@fudanpress.com http://www.fudanpress.com

经销 新华书店上海发行所

印刷 上海浦东北联印刷厂

开本 850×1168 1/32

印张 7.75

字数 194 千

版次 2001 年 6 月第一版 2001 年 6 月第一次印刷

印数 1—3 000

定价 15.00 元

如有印装质量问题, 请向复旦大学出版社发行部调换。

版权所有 侵权必究

第一章 起 点

——基因的发现

分子医学的故事得从基因的故事开始。要说没有基因就没有生命存在,这句话一点也不为过。基因引导每一种生物(从最简单的单细胞细菌到人类)的生命活动。基因存在于我们身体的每个细胞中,承担着日复一日的生命活动;基因指令个体的细胞,改变细胞合成分子的数量和类型,以帮助我们应答环境的变化。基因也是遗传的基本单位,作为遗传单位负责把生物特性一代又一代地传递下去。

地球上存在着生命,就存在有基因;然而,直到 19 世纪末我们才知道基因的真实存在,我们对于基因的认识至今还在深化之中。起初,我们只把基因与遗传联系在一起,直至 20 世纪才懂得基因在引导细胞生命活动中所起的相应作用。早在古希腊就有一种模模糊糊的观念,认为有某种物质(对包括人在内的动物来说,它是由雌雄双方提供的)与遗传相关,而这种物质能以某种方式赋予所形成的新生命具有众多双亲的特性。但是同时还认为,即便对于双亲的特性了解得清清楚楚,往往还是无法详尽预见后代的外表和行为。19 世纪期间,人们很关注遗传的生物学基础以及最终的化学本质,个中原因我们即将会作讨论。提出过许多假说来解释遗传性,有人认为遗传是基于一些物质如“血的混合”、“刀”和“原素”的混合;然而,这些观点没有能让相当一批人信以为真。正如穆尔(John Moore)在《科学——通向认识之路》(*Science as a Way of Knowing*)一书中指出,即使相当成熟的思想严谨的人都还不了解在生物遗传性方面究竟要探索哪些问题;这种情况直到最近才有所改变。

对诸如体态大小、某些抗病性等生物性状的遗传行为进行操纵的可能性受到农家们的长期注意,被用来选育具优良性状的动植物品种。实践经验确定了遗传和繁殖的相关性,这还有助于确定这样一种一般观念,即操纵动植物的个别性状无须去改变生物的全部性状。分离性状的遗传性能被彼此独立地操纵,这一事实也支持这样的观念,即遗传性是建立在物理上的不连续实体基础之上的。这类实体也就是后来终于认识了所谓基因(gene)。

孟德尔与基因的发现

我们现在所知的基因,对于它们的存在提出直接证据的第一批实验,是由格雷戈尔·孟德尔(Gregor Mendel)在 19 世纪中叶完成的。孟德尔是奥古斯丁修道士,终生对生物学感兴趣,但受到生物学的正规训练较少。1822 年(路易斯·巴斯德也在这一年)出生在奥地利西里西亚地区的约翰尼·孟德尔(Johann Mendel),于 1843 年在奥地利的布隆(现在捷克的布尔诺地区)当修道院修士才取名为格雷戈尔·孟德尔。他于 1847 年成了神甫,1868 年任修道院院长。在此期间,孟德尔在修道院的花园里以豌豆(*Pisum sativum*)为材料进行了持久而广泛的遗传研究。

孟德尔着重研究物理性状的代代相传,如植株大小、种子形状和颜色、花的形状和颜色、以及豆荚的颜色。孟德尔的基本方法是,通过具不同性状纯系植株之间进行杂交而产生杂种。通过八年研究之后,他于 1865 年以两篇论文报告了他的研究成果,并于次年以《植物杂交试验》(*Experiments with Plant Hybrids*)为题公开发表。

在孟德尔之前的多数科学家认为,当性状稍有不同的动植物进行繁殖时,其子代的生物学性状或多或少居于两个亲代之间。在一个完整的个体水平上,这也许看来是正确的。孟德尔则通过精确分析发现,当个体的单个特定性状呈分离形式由一代传递到下一代时,就完全不是上述那种情况,这就是孟德尔的重要贡献。

例如,当只产生饱满籽粒的豌豆植株与只产生皱缩籽粒的豌豆植株杂交时,杂交子代并不产生“有点皱缩”或“多半饱满”的籽粒;它们产生的籽粒是完全饱满的,就像亲代的饱满籽粒一样。饱满性状对于皱缩性状来说是完全显性的。但是,孟德尔明确指出,形成皱缩籽粒的潜力仍然存在于杂种之中。虽然杂种双亲本身所产生的全部是饱满籽粒,但是如果这种杂种植株进行自交,它们的后代却有约 $1/4$ 是皱缩籽粒的。

皱缩籽粒在杂种植株中跑到哪里去了呢?它们发生了什么意外吗?它们怎样在下一代中重新显露呢?关于生物体如何能把该生物体自身不表达的性状传递到下一代,这一点还不完全清楚;人们时常谈论到这种“隔代”的性状。但是,孟德尔决定去探明出现这一现象的原因,这促成他对现代生物学作出了一项重大的贡献。通过大量的实验和对数据的细致列表,孟德尔认为这些“不可显现的”性状不仅保留着并传递到下一代,而且总是以可重复的特定比例传递下去(图 1-1)。孟德尔的伟大贡献是认识到,当自然现象呈现出数学上可预料的方式,它们一定具有一个呈比例的、数学上可表达的基本原则。他非常坚持这一观点,对此同时代人不感兴趣,但他却最终由此在科学史上获得了他的地位。

孟德尔认为,对他的观察数据要作出解释必须具备先决条件,即要有多重的、独立的遗传“因子”(element)或“单位”(unit)的存在,实质上就是提出了我们现在称之为基因(gene)的存在。他推断,豌豆植株中他所研究的每一个性状必然是由独立的遗传因子控制的。对于已知的各因子(从这里开始让我们用“基因”一词,尽管这并不是孟德尔本人的用语*),孟德尔推断它在群体中可能存

* “基因”(gene)一词由丹麦生物学家约翰森(Wilhelm Johannsen)于 1909 年首次提出,定义为控制遗传的因子。到了那个时候,科学家已经完全相信孟德尔法则的正确性,确信遗传物质是与储存在个体各细胞的细胞核中的物质相关联的。

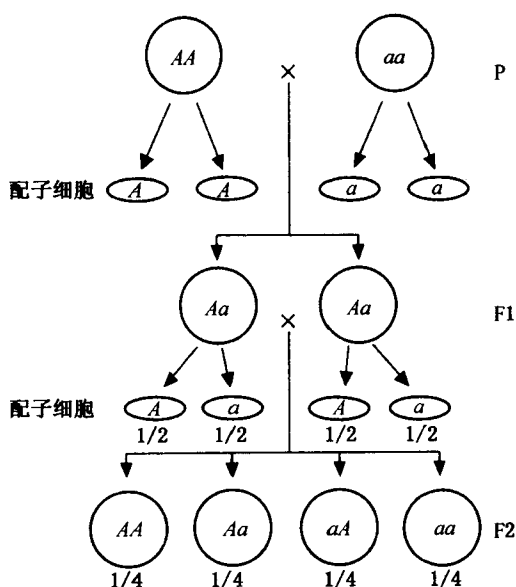


图 1-1 孟德尔遗传学概要

在多重形式。例如,孟德尔提出控制豌豆籽粒形状的基因至少存在双重形式:一种产生皱缩籽粒,另一种产生饱满籽粒。同一基因的这些可选择形式,现在称为等位基因(allele)。孟德尔明确指出,要对他所观察到的传递比例作出解释,必须假定各生物体对各基因继承有两个等位基因(从每个亲本各取得一个)。孟德尔还十分重要地指出,继承自母本或父本的等位基因不会以任何方式相融合或相结合,而是在其遗传的个体中一生保留着分离性和完整性,并能够各自分离地传递到下一代。因此,每个成年生物体各基因都具有两个等位基因,但只有其中的一个等位基因(随机选择)传递到各子代。基因是由称作配子(germ cell)的特定细胞传递下去的,后面即将讨论。

要解释特定性状在一个世代中的表现消失,只有使其在下一

代中重现,孟德尔为此引入的概念是:某些等位基因对另一些等位基因是显性的——如饱满对皱缩。如果饱满的和皱缩的等位基因存在于同一豌豆植株中,这个植株产生的籽粒都是饱满的,因为饱满基因是显性的。带有“皱缩”和“饱满”两种等位基因的植株只产生饱满籽粒,但仍然能将“皱缩”基因传递到子代,其一部分植株会产生皱缩籽粒。然而,要产生皱缩籽粒,植株必须从两个亲本中都继承到“皱缩”基因,孟德尔称其为隐性基因。带有两个相同等位基因(无论是显性的或是隐性的)的状态称纯合性(homozygosity),带有两个不同等位基因的状态称为异合性(heterozygosity)。只有带隐性“皱缩”基因的纯合子会产生皱缩籽粒。“饱满”基因纯合子或“饱满/皱缩”异合子的这两种植株都产生饱满籽粒,在子二代(F₂)中,饱满:皱缩 = 3:1,参见图 1-1。(这就引出了基因型(genotype)和表型(phenotype)的重要概念。基因型是一定个体中各基因不同等位基因的精确组合,如图 1-1 所示。表型基本上是可看到的个体性状,是基因型的表现。图中所示 AA 和 Aa 的表型都是饱满籽粒,虽然它们的基因型是不同的。)

孟德尔的第二大贡献是科学地阐明了农家们一直凭直觉的获知:控制某一性状如籽粒形状基因能够在功能上完全独立于控制另一性状如花形或豆荚颜色等的基因。最重要的是,在繁殖过程中这些基因能独立地起作用。例如,假定在豌豆植株中的两个显著不同的基因:一种基因以其不同形式等位基因控制饱满籽粒/皱缩籽粒;另一种基因以其不同形式等位基因控制豆荚颜色,即绿色或黄色。对于后一种基因,绿色相对于黄色呈显性。如图 1-2 所示,这两种基因均为异合的植株能把每种基因以显性或隐性等位基因传递给子代。但是在每种情况下,选择哪个等位基因传递下去是随机的和独立的,不受其他情况下等位基因选择的影响。因此,这种植株的配子细胞将各含四种不同基因型中的一种基因型。如果与另一个这两种基因都异合的植株配对,所产生各

不相同的子代用基因型表达有 16 种,用表型表达则只有 4 种。
(这种独立的基因分离现象,是由个别染色体上的物理联合所引起的,其重要限定将讨论如下。)

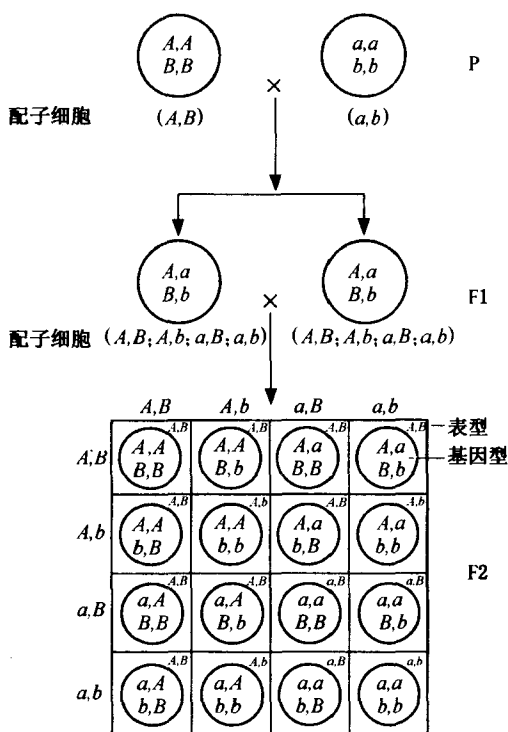


图 1-2 基因在繁殖过程中的独立分离

大写字母代表各基因的显性等位基因,小写字母代表隐性等位基因。请注意子二代(F2)中发生的情况:由一个亲本中得到显性等位基因和隐性等位基因都独立地分离,与另一个亲本中得到的任何一个基因中的显性等位基因或隐性等位基因配对。结果得到 16 种各不相同的基因型,呈 4 种各不相同的表型,即: A, B (9/16); A, b (3/16); a, B (3/16); a, b (1/16)。

孟德尔对生物学的影响

孟德尔往往被描绘成在精神上与世隔绝的环境下工作,是一个深刻领悟到生物学真谛的、能在过去一片空白领域里创造崭新思想的修道士。孟德尔的研究工作其实是逻辑上发展了以前许多科学家所进行的植物育种实验,其中最值得注意的是 18 世纪末的克尔罗伊特(Josef Kölreuter)和 18 世纪 20 年代开始的格特纳(Carl von Gärtner);认识到这一点丝毫没有贬损孟德尔的伟大贡献。克尔罗伊特发现,植物像动物一样进行有性繁殖,受同样的遗传法则支配。他建立的交配和杂交的大部分技术,是构成孟德尔实验的基础;他解释的风和昆虫在散布花粉中的作用,对于孟德尔对其实验条件的控制是关键性的。格特纳的研究同样取材于豌豆,并定性地阐述了许多与孟德尔报告中同样的现象,孟德尔广泛阅读和引述过他的著作。

但是,惟有孟德尔通过在当时看来很费心思计数的统计归纳并给以分类整理,理解了在子代的性状分离中可重复的精确比例究竟有什么涵义。惟有孟德尔看到,就像沙粒、岩石或金属等物质是由个别原子组成一样,生物体也是可以由生物学的和遗传性的“原子”即基因组成。孟德尔对遗传的见解可以和俄国化学家门捷列夫(Dmitri Ivanovich Mendeleyev)相媲美,门捷列夫发现了原子之间的基本数学关系,组成化学元素表,这奠定了现代化学的基础。实际上,孟德尔受到的少量科学上的正规训练只限于有一定数学基础的物理学。这无疑使他对育种的思考方法完全不同于先辈和同辈,这也许解得了为什么他们无法赏识他想要表达的东西。

遗憾的是,孟德尔不能对他的基因提出其物理形式或结构上的实体。他也不能把他的思想说得透彻到让只有当时生物学知识水平的人所能理解,也提不出作进一步的实验启示。因此,他的“因子”在论文中只能用抽象的代数符号来解释遗传性。对于那些

读过他论文的极少数生物学家,如果他们费劲地阅读他的统计结果,是不会立刻发现孟德尔有关遗传的假设会比任何其他人高明多少。要获得这种认识,只有当其他科学家也像孟德尔一样进行同样广泛而细致的育种工作时,作同样精密的分析,但还要联系特定的化学和生物结构背景。这种情况在随后的30年里并未出现。

根据孟德尔原始论文所述,达尔文进化论似乎对他的实验及其解释的形成至少部分起了作用,虽然孟德尔开始他植物杂交的遗传分析早在达尔文《物种起源》(*Origin of Species*)1859年出版之前,这一点也是确定无疑的。达尔文进化论在根本上是以新的和差异的生物学性状的产生、传递和环境选择为基础的,有关生物学性状在遗传性方面的理解对于达尔文进化论来说是至关重要的。达尔文实际上有他自己*的遗传理论,这一理论受到科学界严肃地接受和广泛地争论,但是在被认定是错的时刻销声匿迹了。

在孟德尔论文发表后刚好两年,达尔文在他的第二部经典著作《家养条件下动植物的变异》(*The Variation of Animals and Plants under Domestication*)一书的附录中提出,身体的每一个部分产生其自身的小拷贝,他把它称为泛子(gemmule)。他假设,泛子会移动到动植物的生殖器官中并被集合一起传递到下一代,在参与生殖活动中与另一亲本的泛子相混合。像那时的大多数其他生物学家一样,达尔文认为子代基本上是两个亲本基因库的交融。他不像孟德尔那样能够意识到:遗传是单元性和原子性的,各个遗传性状不是混合的,他们只是共同存在。达尔文自己承认,他提出的只是最初由希腊思想家希波克拉底(Hippocrates)和阿里士多德(Aristotle)所提出泛生论(pangensis)的进一步系统阐述。像孟德尔一样,达尔文的泛子当然也是没有化学或生物学基础的抽象存在。

* 孟德尔的教育和文化背景对其研究工作的影响,有关这方面的精彩讨论可查 R. Blumberg 的网址: <http://www.netspace.org/MendelWeb>。

达尔文在遗传性方面的观点虽然不正确,但是有一个重要方面确实是成功的:这些观点促使其他科学家十分认真地去思考有关遗传性的生物学基础问题。达尔文在创建新泛生论的过程中,进行了他惯常所做的缜密工作,把可利用的大量资料汇集一起,条理化为系统而逻辑性强的形式。他的进化论原理震惊了科学界,但要从根本上去真正理解这些原理需要对遗传性有更准确的理解。当全世界的生物学家开始寻求这种理解时,达尔文有关遗传性的观点便被束之高阁了。然而,正处世纪之交,孟德尔的观点顷刻之间被重新发现。

事实上,孟德尔的观点从来没有被完全丢弃过。虽然他的论文发表在鲜为人知的自然历史学会的会议集里,但是仍有 100 多份会议集分发至美国和欧洲大学图书馆。于 19 世纪的后几十年里,在科学杂志和生物学家之间信札交流中出现有对孟德尔论文的引述,然而从他们的叙述中看得出这些生物学家并没有真正理解孟德尔发现的重要性。问题一部分出在孟德尔的研究方法比大多数生物学家所用的方法更数学化和物理化,问题另一部分则出在孟德尔远离当时兴起的知识中心,他在修道院进行研究。看来,孟德尔似乎没有受到有关遗传的许多争议的影响,而这些争议却在迅速改变着生物学,不只是改变生物学的表面,更是生物学的根本基础。这些争议大部分发生在欧洲和美国的著名大学里,而不是在修道院里。这可能就是为什么孟德尔从未将他的发现去与当时在世界范围内生物科学中的大争议联系起来,充其量也只可能是稍微知道一些。

在 19 世纪 90 年代有两位植物学家——德国的科伦斯(Carl Correns)和荷兰的德弗里斯(Hugo deVries)独立地进行了植物育种实验,得出类似于孟德尔早在 35 年前的结论。正发表自己的发现之际,他们才从同事那里知道了孟德尔的研究工作。在 1900 年发表的论文中他们确认了孟德尔更早期的研究。德弗里斯以两个

“声明”的形式总结了他自己的发现后说：“这两个声明的最基本要点，很久以前就由孟德尔在实例(豌豆)里提出过。这些系统的阐述已被遗忘，它们的意义已被曲解。”在脚注中他进一步说：“(孟德尔的)重要论文很少被人引用，我第一次获悉它的存在是在完成了我大部分的实验并在文章中已经作出了推论以后。”科伦斯甚至给他自己的论文取题为“有关生物品种杂种子代行为的孟德尔规律”，并声称“孟德尔的论文……在有关杂种的论文中是最上乘的……”(孟德尔的研究工作在 1900 年被第三个植物学家切尔马克(Erich Tschermak)发现，但从切尔马克所述并未表现他真正理解孟德尔的分析。)

在很短的一段时间里，逝世于 1884 年的孟德尔从默默无闻走向举世闻名；他的思想在那时最先进的研究中心里受到广泛讨论，尤其让年轻一代科学家为之神往，他的渴望冲破他们的导师们固定不变的和徒劳的工作态度。在寻求孟德尔原理的分子基础中，自然科学和医学一起跨入分子医学和基因治疗之门。现在终于认识到，孟德尔对生物学的贡献压根儿同达尔文的贡献一样重要；在达尔文的大阴影下孟德尔默默地工作着，自始至终无声无息。

配子细胞和染色体

17 世纪伟大的英国生理学家哈维(William Harvey)以其 1628 年发表的论文而出名，该论文揭示心脏的作用像泵一样驱动血液沿动脉流向全身各处。但是，哈维于 1651 年发表的“论动物的生殖”(The Generation of Animals)中提出了一个尽管起初未引起注意但却同样是根本而深刻的思想：一切动物(不局限于他最初的研究对象——小鸡)都源于该物种雌性个体产生的蛋(egg)或卵(ovum)。胚胎的起源长久以来一直是毫无根据的推测——有认为由子宫自发生育，也有认为由未脱落的月经血凝聚而成等种种看

法。哈维不相信胚胎能够由不呈变化的卵单独形成。当然他意识到了雄性在生殖中一定会起作用,但未能确定雄性所起的真正作用究竟是什么。早期的荷兰显微镜专家莱文胡克(Anton van Leeuwenhoek)于1677年首次描述了雄性动物和人精液中的精子(spermatozoa)。他甚至假设(虽然没有证据),这些纤小“精子动物”在雌性个体怀孕中起一定的作用。过了200年以后,在两位有巨大影响的思想家及其同事们的影响下,逐渐确立了如下概念:人类的生殖活动包含着雄性精子对卵的起始激活作用。精子和卵很快就被认为是遗传性状代代相传中最有可能的载体。

直到19世纪中叶,随着细胞学说(cell theory)的创立,才弄清楚精子和卵的确切生命机能。在19世纪40年代两位德国生物学家施莱登(Matthias Schleiden)和施旺(Theodor Schwann)提出,一切动植物都是由大量微小的、独立的生命单位——细胞(cell)构成的。(所以称作细胞,是因为在早期的显微镜专家看来,这些组织的结构单位尤其是在植物中的看起来就像是在修道院宿舍中成排的修道士小室(monk's cell)。)细胞由莱文胡克第一次描述,但直到施莱登和施旺创立细胞学说以后才清楚它们的功能意义。20多年后,确定了身体的每个组织包括生殖腺实际上都是由活细胞构成的。卵的细胞本质也就立即显现,但确定这种奇形怪状的精子也是细胞则花了较长时间。在受精过程中精子和卵的生理结合,这一现象是于1854年由纽波特(George Newport)在蛙的生殖研究中首次观察到的。

因此,到19世纪的最后10年在基因还处在概念性认识阶段时,设想基因最有可能存放在精子和卵(即配子细胞(germ cell))中。但是,基因在配子细胞内部贮存在哪里呢?它们由什么组成,又怎样活动呢?第一次从细胞内分离出来的亚结构或细胞器(organelle)是细胞核(nucleus)。因为细胞核十分巨大,即使用较粗制的显微镜也总能在细胞中观察到。细胞核实际上不久就被界定

为动植物细胞的一种确凿的结构。(当然,这种定义不适用于不含核的细菌细胞。但是,在动植物细胞首次被发现后的许多年来都不能用显微镜把微小细菌鉴定出来。)

间接证据也已表明,细胞核作为细胞的组分最有可能控制生殖和遗传。例如,实验表明某些大型的单细胞生物能被切成两半而并不致死。细胞核本身不被切开,所以只有其中一半带有细胞核。所观察到的是保留完整核的那一半细胞能够自身繁殖。

19世纪80年代期间,由德国生物学家完成了一系列的实验,有力证明控制遗传的核组分是一种高度专化的结构,即染色体(chromosome)。染色体首次于1873年由施奈德(Friedrich Schneider)阐述,认为它只是在细胞分裂过程中与核联系在一起的一团纤维。在细胞作分裂准备时,核本身似乎消失,纤维似乎从虚无中显现。接着,纤维彼此平行排列,把自身分配到两个新形成的子细胞。子细胞立即会重新形成一个细胞核,但那时纤维就不再可见。这个过程看似异乎寻常,使施奈德等人开始都不知道怎样来解释。在细胞分裂的时候才能够看得到纤维,难道形成的这种特定结构只是帮助细胞分裂,随即又消失吗?如果不是那样,那么细胞不处在分裂活动时它们又在哪儿呢?

虽然施奈德所述的纤维即使在细胞分裂时也难以观察到,但是它们确实确实是出动了。随着显微镜质量的提高,任何细心观察的人一般都能在分裂中的细胞里看到它们。1882年弗勒明(Walther Flemming)发表论文,其中精细研究了伴随细胞分裂的核活动,这后来就称之为有丝分裂(mitosis),弗勒明领先使用各种化学染料,以能更清晰观察细胞的细节,尤其是细胞核。已知细胞核是含有两类生物分子即蛋白质和当时称为核素(nuclein)的核酸的混合物。由于它具有易染色的特性,弗勒明给这类混合物取名为染色质(chromatin),此词源于希腊文 *chroma*,意即“颜色”。他指出这种染色质存在于细胞周期中任何阶段的细胞核中,并不局限在

细胞分裂过程中。当细胞准备进入有丝分裂时,整个细胞分裂期间呈核消失状态(因而难以见到)的染色质浓缩成线状纤维,并最终呈现为染色体。

正如图 1-3 所示,染色体所经历的精确有序步骤是与细胞分裂密切联系的。在图 1-3a 中,显示一个亲本核含有两对代表性染色体;各对染色体之一继承自母本,另一继承自父本。发生细胞分裂之初,每一条染色体精确复制;“双生”染色体由特定结构

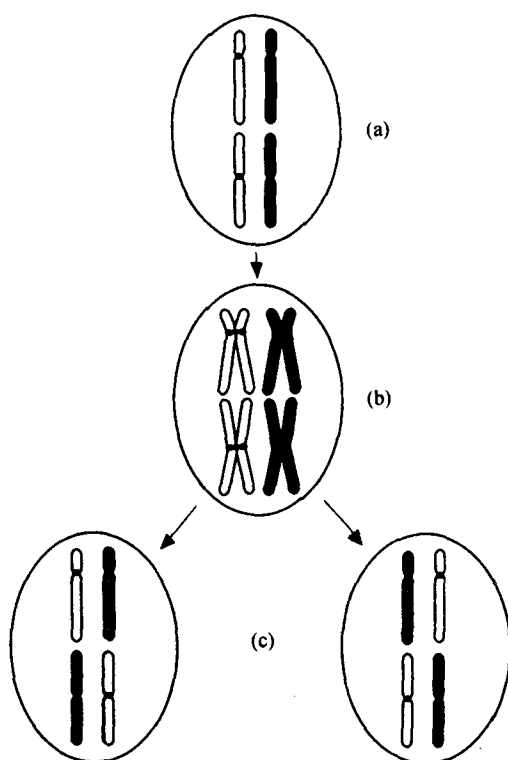


图 1-3 在正常的细胞分裂(有丝分裂)过程中,DNA 的加倍和再分布

即着丝粒(centromere)相联(图 1-3b)。这个阶段的核依其 DNA 含量称作四倍体(tetraploid)。在有丝分裂的最后阶段,当子细胞开始在细胞分裂过程中分离时,各成对双生染色体之一进入各新生子细胞的核中。结果是子细胞再次呈现两倍体(图 1-3c),其基因型与亲本核完全一样。

弗勒明和他同事随后的研究还表明,一套正常的染色体本身是呈双倍的,即两倍体(diploid);一个细胞正常载有(在有丝分裂时传递到子细胞)各特定染色体的 2 个拷贝。一切活细胞都是两倍体即每种基因有 2 个拷贝,这一事实对遗传病和基因治疗有重要意义。几乎在任何情况下,一种基因的单个好拷贝足以维持生物学功能。这意味着要使一个动物患上遗传缺陷症,其特定基因的 2 个拷贝都必须是缺陷的。正因为如此,遗传病是较少发生的。因为基因的一个拷贝通常足以维持功能,我们就没有必要去修复原来的全部错误,只要取代或修复其中的一个缺陷基因就足够了。

弗勒明在染色体复制及其分离到子细胞方面所观察到的现象并不局限于配子细胞,而是能适合于身体中的所有细胞。然而,在遗传学领域的诞生阶段,多半是从遗传方面去考虑基因的,当然就把基因与配子细胞联系在一起。那么,染色体有可能是与可遗传的基因密切相关的实质性物理结构吗?赫廷(Oskar Herting)于 1876 年在阐述配子细胞的某种特性时提出,染色体确实是遗传的载体和基因的载体。赫廷表明,在受精过程中精子和卵结合后立即形成合子(zygote)(第一次胚细胞分裂以前的胚),精子和卵所提供的核(称为原核,pronuclei)融合形成第一个胚核。

人们逐渐认识到,如果这些配子细胞核内的染色体确实是遗传的载体,那么它们携带的一定不是双套染色体而是单套染色体,即各染色体是单拷贝的而不是成对的。因为要是两个原核是双倍体,那么融合以后第一个合子的核(以及随后胚胎的核)都会是四倍体了。当这些四倍体胚胎发育到成体,再交配,它们的子代就会

是八倍体,一直沿袭下去。因此,魏斯曼(August Weismann)于1887年预言,配子细胞应该是单倍体的而不是两倍体的(虽然早在20年前孟德尔模型中有这种预言的明显含意)。后来在很短的一段时间里就证实,配子细胞确实进行着一种特殊类型的细胞分裂(减数分裂,meiosis),其核内染色体最终的数目减半而成为单倍体。如图1-4所示,只发生在形成配子细胞中的减数分裂,其起始阶段与有丝分裂是相类似的,结果形成的是短暂结合的成对双生染色体。然而,在减数分裂过程中,由母本和父本匹配结合形成的新

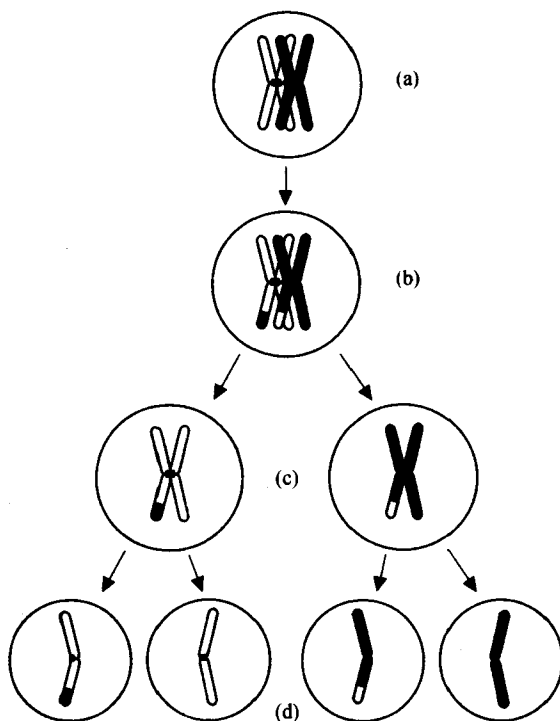


图1-4 在减数分裂过程中,配子细胞核中的DNA含量是减半和重组的