

YIXUEYICHUANXUE

医学遗传学

主编 郑 红



中国人事出版社

医学遗传学

主 编 郑 红

副主编 陈 辉 程晓丽

编 委 (以姓氏笔划为序)

陈 辉 郑 红 贺 颖

封青川 徐朝阳 程晓丽

主 审 李晓文

图书在版编目(CIP)数据

医学遗传学/郑红主编. —北京:中国人事出版社, 2007. 6
ISBN 978—7—80189—633—9

I. 医… II. 郑… III. 医学遗传学 IV. R394

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 093973 号

中国人事出版社出版
(100101 北京朝阳区育慧里 5 号)
新华书店经销
郑州市运通印刷有限公司印刷

*

2007 年 9 月第一版 2007 年 9 月第一次印刷
开本:787×1092 毫米 1/16 印张:13.75
字数:315 千字 印数:1—1060 册

定价:23.50 元

前 言

在过去的十几年里,生物医学领域经历了一场以遗传学为先导的革命,人类基因组计划(human genome project, HGP)启动以来,已经对生物医学领域的基础研究和临床应用产生了极其广泛而深远的影响。新的致病基因的检出与定位日益加速。医学遗传学作为一门介于临床医学与遗传学之间的边缘新型学科,在现代医学教育体系中起着日益重要的作用。

本书共分十五章,在编写过程中,注重兼顾基本理论的系统性与临床实践的需要,在介绍基本知识的同时,注意深度、适度和广度,并反映学科的新进展。培养学生独立获取知识和信息的能力。

参加本书编写的人员都是长期工作在教学科研一线的教师,具有丰富的教学经验。

本书适合高等医学院校专升本和专科学生的学习使用,并可作为医护人员、从事遗传医学、生殖医学、预防医学、人口学、计划生育等有关工作人员的参考读物。

由于我们编写人员的知识水平和写作能力有限,编写过程中难免出现不足甚至错误,希望使用本书的老师 and 同学提出宝贵意见,以便在修订时加以改进。

郑 红

2007 年 3 月

目 录

前言

第一章 绪论	(1)
第一节 医学遗传学的研究对象和任务	(1)
第二节 遗传病的特点与分类	(1)
第三节 医学遗传学的研究范围和分支学科	(2)
第四节 医学遗传学发展简史	(3)
第二章 遗传的细胞学基础	(5)
第一节 真核细胞的基本结构	(5)
第二节 细胞周期与有丝分裂	(11)
第三节 配子发生与减数分裂	(13)
第四节 遗传的基本规律	(17)
第三章 遗传的分子基础	(24)
第一节 DNA 分子的结构	(24)
第二节 DNA 的存在形式	(27)
第三节 基因的结构及其表达	(29)
第四节 基因突变与修复	(39)
第四章 单基因遗传病	(45)
第一节 基因型和表现型	(45)
第二节 系谱和系谱分析	(46)
第三节 常染色体遗传病	(47)
第四节 性连锁遗传病	(55)
第五节 两种单基因性状或遗传病的传递	(60)
第六节 单基因病的几个问题	(61)
第五章 多基因遗传	(63)
第一节 数量性状与质量性状	(63)
第二节 多基因遗传的特点	(64)
第三节 多基因遗传病	(66)
第四节 多基因遗传病发病风险的估计	(75)
第五节 多基因病的研究趋势	(78)
第六章 人类染色体与染色体病	(80)
第一节 人类染色体及其正常核型	(80)
第二节 性别决定与性染色质	(85)
第三节 染色体畸变	(87)
第四节 染色体病	(97)
第七章 线粒体遗传	(103)

第一节	线粒体 DNA 的结构和功能特征	(103)
第二节	线粒体 DNA 突变与疾病	(105)
第八章	分子病与先天性代谢缺陷	(109)
第一节	分子病	(109)
第二节	先天性代谢缺陷	(124)
第九章	肿瘤的遗传基础	(131)
第一节	肿瘤发生中的遗传因素	(131)
第二节	染色体异常与肿瘤	(133)
第三节	肿瘤的遗传易感性	(136)
第四节	肿瘤发生的遗传机制	(137)
第十章	群体遗传学	(144)
第一节	基因频率与基因型频率	(144)
第二节	遗传平衡定律及应用	(145)
第三节	影响遗传平衡的因素	(148)
第四节	近亲婚配	(153)
第十一章	免疫遗传学	(159)
第一节	抗原遗传	(159)
第二节	组织不相容性	(168)
第三节	HLA 与疾病关联	(170)
第十二章	药物遗传学	(173)
第一节	药物代谢的遗传控制	(173)
第二节	药物反应的遗传性变异	(174)
第三节	药物代谢异常的遗传变异	(175)
第十三章	遗传病的诊断	(182)
第一节	遗传病的常规临床诊断	(182)
第二节	遗传学诊断	(183)
第三节	产前诊断	(189)
第十四章	遗传病的治疗	(194)
第一节	表型水平的治疗	(194)
第二节	蛋白质(酶)水平上的治疗	(197)
第三节	基因治疗	(197)
第十五章	遗传病的预防	(200)
第一节	遗传筛查	(200)
第二节	遗传咨询	(202)
第三节	遗传登记	(207)
第四节	遗传服务的伦理问题	(208)
主要参考书目和网站		(213)

第一章 绪 论

第一节 医学遗传学的研究对象和任务

医学遗传学(medical genetics)是运用遗传学的原理和方法,研究人类疾病与遗传关系的一门边缘学科,主要研究人类与遗传相关的疾病,即遗传病(genetic disease)的发生机制、传递方式、诊断、治疗和预防的方法,从而控制遗传病的再发,降低这类疾病对人类健康的危害。

遗传病是指由于遗传物质改变所引起的疾病。人类绝大多数疾病的发生都是遗传因素与环境因素共同作用的结果。根据遗传因素与环境因素对不同的疾病所起作用的大小,可以将疾病分为以下几种情况:

1. 由遗传因素决定发病,看不到特定环境因素的作用 如一些单基因病和染色体病等。

2. 遗传因素起主导作用,但需要一定的环境诱因才会发病 如蚕豆病的发病除致病基因所致的 G6PD 缺陷外,还要摄入某些药物或蚕豆才能诱发溶血性贫血。

3. 遗传因素和环境因素都对发病有作用 在不同疾病中相对重要性不同,其中遗传因素所起作用的大小称遗传度。如精神分裂症的遗传度为 80%,消化性溃疡的遗传度为 30%~40%。

4. 由环境因素决定发病,与遗传因素基本无关,如某些烈性传染病、外伤等。有人认为,这类疾病损伤的修复与个体的遗传类型有关。

由于研究的日益深入,过去认为是与遗传因素无关的一些疾病也被发现受遗传因素的制约,如肿瘤、糖尿病、脊髓灰质炎、慢性活动性肝炎等。工业发展带来的环境污染,也将增加遗传物质的损伤和异常改变。现代医学遗传学更侧重于从综合的角度全面地探讨和分析遗传因素在疾病发生、发展、转归过程中的作用。

第二节 遗传病的特点与分类

一、遗传病的特点

作为以遗传因素为主要发病因素的疾病,在临床上有许多特点。

1. 垂直传递 一般而言,遗传病不延伸至无亲缘关系的个体。如果某些疾病是遗传性的,一般以“垂直方式”出现在亲代与子代之间,这在显性遗传方式的病例中尤其突出。

2. 先天性 如果某种遗传性疾病主要由基因突变或染色体异常所引起,由于致病基因和异常染色体在个体出生前已表达,这种病就会具有先天性。但并不是所有的遗传病都具有先天性,某些遗传病可能在个体发育到一定阶段时才会发病,如家族多发性结肠息肉、Huntington 舞蹈病等。另外,有些环境因素引起的先天性疾病并非是遗传病,如产伤、孕早期感染风疹病毒引起的婴儿先天性心脏病、药物引起的畸胎等。

3. 家族性 大多数遗传病由于家系成员具有共同的致病基因而表现为家族性,但有些遗传病并不表现出明显的家族聚集现象,例如常染色体隐性遗传病在家系中常表现为散发。而家族性疾病也并不都是遗传病,如饮食中缺乏维生素 A 可使家系多个成员患夜盲症,而夜盲症却不是遗传病。

二、遗传病的分类

人类遗传病种类繁多,现代医学遗传学将人类遗传病划分为 5 类。

(一) 单基因病

单基因病的发病只涉及一对基因。包括常染色体或性染色体的显性遗传和常染色体或性染色体的隐性遗传。这类单基因病较少见,但由于其遗传性,因而危害很大。

(二) 多基因病

一些常见的疾病和畸形,有复杂的病因,既涉及遗传基础,又需要环境因素的作用才发病,所以也称为多因子病。

(三) 染色体病

染色体病是染色体结构或数目异常引起的一类疾病。由于染色体病往往涉及许多基因,所以常表现为复杂的综合征。

(四) 体细胞遗传病

体细胞中遗传物质改变所致的疾病,称为体细胞遗传病,如肿瘤。

(五) 线粒体遗传病

线粒体遗传病是由线粒体 DNA 缺陷所引起的疾病,这类疾病往往是母系传递的。

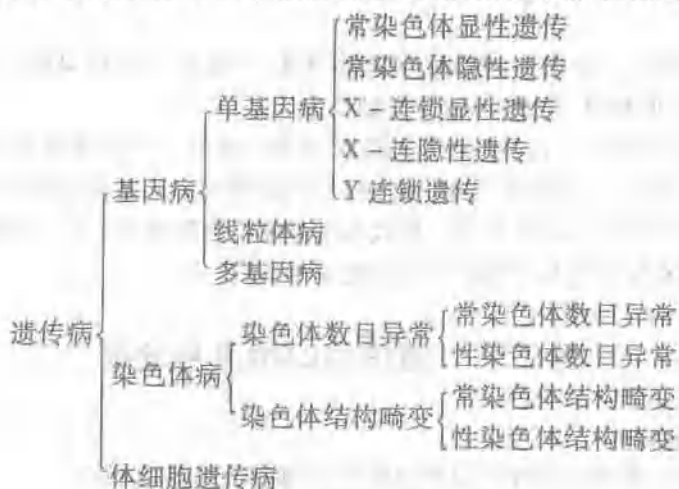


图 1-1 遗传病的分类

第三节 医学遗传学的研究范围和分支学科

医学遗传学在其发展中,研究范围逐渐拓宽,与免疫学、生物化学、微生物学、病理学、药理学、流行病学等基础医学以及放射科学、儿科学、眼科学、耳鼻咽喉科学、妇产科学、法医学、神经病学和精神病学等临床各学科之间相互渗透,发展出许多分支学科。

1. 分子遗传学(molecular genetics) 从分子水平研究基因的结构、表达、调控以及基因突变的遗传学效应,为遗传病的分子机制研究、基因诊断、基因治疗等提供理论依据和技术手段。

2. 生化遗传学(biochemical genetics) 研究蛋白质或酶的生物合成、代谢调控,揭示代谢缺陷的分子机制。

3. 细胞遗传学(cytogenetics) 研究人类染色体的结构、异常的类型、发生频率及与疾病的关系。现已认识到 100 余种染色体异常综合征。

4. 体细胞遗传学(somatic cell genetics) 用细胞体外培养的方法,研究基因突变和表达、细胞分化、肿瘤发生、基因治疗等;通过细胞融合方法,进行基因定位、单克隆抗体的制备等。

5. 群体遗传学(population genetics) 研究人群中遗传病的种类、发病率、遗传方式、基因频率、基因型频率、携带者频率以及影响其变化的因素,例如突变、选择、迁移、隔离、婚配方式等,以控制遗传病在人群中的流行。

6. 肿瘤遗传学(cancer genetics) 研究肿瘤发生的遗传基础,恶性肿瘤发生、发展中染色体改变、癌基因与抑癌基因的作用,对阐明肿瘤发生机理以及诊断、治疗和预防均有重要意义。

7. 免疫遗传学(immunogenetics) 研究基因、抗原、抗体和补体之间的相互关系、免疫反应的遗传基础和遗传调控,为器官移植、免疫缺陷病的研究等提供手段和方法。

8. 药物遗传学(pharmacogenetics) 研究药物代谢的遗传差异和不同个体对药物反应的遗传差异,以指导临床用药的个体化,减少不良反应。

9. 遗传毒理学(genetic toxicology) 研究各种环境因素对遗传物质的损伤及检出方法,阐明遗传毒性物质的致癌、致畸、致突变机制。

10. 发育遗传学(developmental genetics) 研究个体发育过程中的遗传调控机制。

11. 行为遗传学(behavioral genetics) 用各种遗传学方法研究人类行为的遗传控制,特别是如癫痫、精神分裂症等异常行为,以控制其发生。

第四节 医学遗传学发展简史

18 世纪中期法国的 Maupertuis 通过研究白化病和多指的遗传现象,提出遗传粒子的看法。1814 年 Joseph Adams 出版了《论临床所见疾病的遗传可能性》一书,是近代有关遗传病最早的系统论述,内容涉及先天性疾病、家族性疾病同遗传病之间的差别、遗传病同发病年龄、环境促发因子、近亲结婚之间的关系等,全面触及了遗传病的一些基本问题。

1865 年 Mendel 发表了他的《植物杂交实验》一文揭示了生物遗传性状的分离和自由组合规律,这是科学意义上的遗传学诞生的标志,但以后的 30 多年中,一直未引起人们的注意。直到 1900 年,才被重新发现,并总结为孟德尔第一定律(分离律)和孟德尔第二定律(自由组合律)。随即,该学说就被应用于解释一些人类疾病的遗传现象。1910 年 Morgan 用果蝇作实验材料,发现了基因连锁和互换规律,被称作遗传学第三定律。这三大定律的发现,奠定了现代遗传学的基础。

Garrod(1902)通过对尿黑酸尿症的研究,提出了先天性代谢缺陷的概念,并认为这种疾病属于隐性遗传性状。

1908年Hardy和Weinberg分别研究人类群体中基因频率的变化,提出遗传平衡定律,即Hardy—Weinberg定律,为群体遗传学的建立和发展奠定了基础。

1909年Nilsson提出了多因子遗传,对数量性状的遗传作了重要的论述。

1924年Bernstein证明ABO血型的遗传受一组复等位基因控制,是孟德尔定律在医学中的应用。

1941年,Beadle和Tatum通过红色链孢霉的突变分析,提出了“一个基因一种酶”的学说。

1949年,Pauling在研究镰形细胞贫血病时发现电泳慢速的HbS,推论这是分子结构改变所致,提出分子病的概念。

1952年Cori证实糖原累积病I型是由于葡萄糖-6-磷酸酶(G6P)缺陷导致的。

1953年Jervis发现苯丙酮尿症是由于患者缺乏苯丙氨酸羟化酶(PAH)所致,这些发现使人类生化遗传学得到进一步发展。

在人类染色体的研究过程中,1952年徐道觉建立了低渗制片技术,1956年Leven,蒋有兴使用秋水仙碱获得了更多中期分裂相,确认了人的体细胞染色体数为46条,标志着细胞遗传学的建立,并相继发现Down综合征为21三体(Lejeune等),Klinefelter综合征为47,XXY(Jacob和Strong)等。1970年,Casperason等应用特殊的处理技术使每条染色体显示出特征性的带型,不仅能够准确辨认每条染色体,而且能够观察到染色体上的细微变化,是细胞遗传学研究的一个重大突破。在染色体显技术出现后,更多的染色体畸变引起的疾病不断被发现和报道。

20世纪的20年代到40年代,Griffith和Avery用肺炎双球菌转化实验证明了DNA是遗传物质,1953年Watson和Crick研究了DNA的分子结构,提出了DNA的双螺旋模型,使人们认识了遗传物质的化学本质。

20世纪70年代,限制性内切酶的使用使研究者首次能够对DNA进行可控的操作。1978年,Kao第一次将重组DNA技术应用于遗传病的研究,直接从DNA水平研究遗传性疾病的发病机制,进行遗传病的基因诊断和基因治疗,从而开创了遗传病研究的新里程。DNA聚合酶链反应(PCR)、分子原位杂交和DNA测序等技术的出现和应用,使某些疾病的DNA检测成为临床的常规工作。目前,基因诊断、基因治疗已成为现代医学的热点课题,必将对人类健康和生物医学的发展产生重大影响。

20世纪90年代开始的人类基因组计划(human genome project, HGP)取得了重大进展,目前,已转向基因组功能的研究,即建立转录图,分离、克隆、鉴定某些有重要意义的基因,探讨基因组多样性、基因组的表达与调控、基因组与环境等建立对各种遗传性疾病新的诊治方法,从而推动整个生命科学和医学科学的发展。

我们生活在一个遗传学发现的年代,随着我们对遗传多样性的兴趣逐渐增加,个体的特性更加被强调。对疾病遗传基础的深入了解将对疾病预防起核心作用。

(郑红)

第二章 遗传的细胞学基础

细胞是一切生物进行生命活动的基本结构和功能单位。细胞中储存着个体的全部遗传信息,这些遗传信息通过细胞的各种生命活动得以表现。因此,细胞学基本知识是遗传学的基础。

第一节 真核细胞的基本结构

真核细胞虽然大小、形状和机能彼此不同,但是基本结构是相似的,在光学显微镜下观察,由细胞膜、细胞质和细胞核三部分组成。三者形态上密切相关,在生理上互相协调,共同完成细胞的生命活动(图 2-1)。



图 2-1 细胞结构模式图

一、细胞膜

细胞膜又称质膜(plasma membrane),是细胞质与外界环境之间的一层隔膜,主要由类脂和蛋白质组成(在人体细胞膜中其比例约 1: 1)。细胞膜的外表面有少量的糖类,以

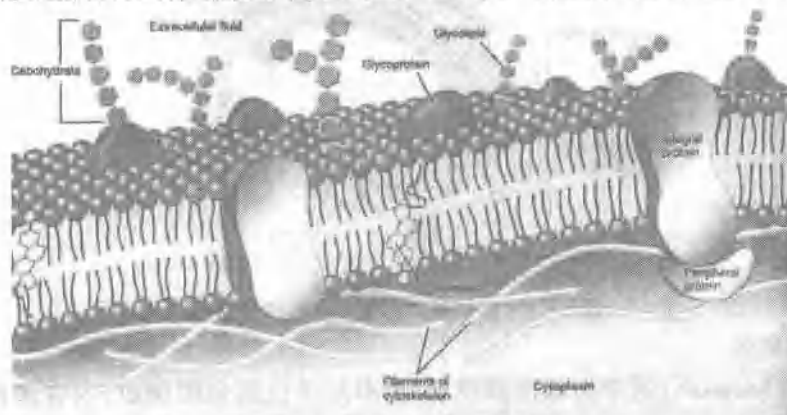


图 2-2 生物膜分子结构模型

糖蛋白或糖脂的形式存在。电镜下观察,细胞膜均由内、外2层深色的致密层和中间一层浅色的疏松层组成,这3层结构作为膜结构的基本单位,称为单位膜。细胞膜的基本功能是保护、调节细胞内外物质的出入和细胞间的通讯和连接等作用,并维持细胞内部的相对稳定(图2-2)。

二、细胞质

细胞质是细胞膜以内到细胞核以外的原生质部分,它是细胞内完成各种主要生命活动的基础。各种细胞器均存在于细胞质中,细胞器是具有一定化学组成和形态并表现某些特殊功能的结构,如线粒体、内质网、高尔基复合体、溶酶体、核糖体、中心体、细胞骨架等。细胞基质是去除所有细胞器以外的液态胶状物质,是细胞的内环境,主要成分为水、无机盐、糖类、蛋白质和脂类等。

(一) 内质网

内质网(endoplasmic reticulum, ER)是由膜围成的扁囊状、泡状和管状结构,有些内质网表面附着有核糖体(ribosome),外表面粗糙不平,称粗面内质网(rough endoplasmic reticulum, rER)或糙面内质网;有的内质网无核糖体附着,表面光滑,称滑面内质网(smooth endoplasmic reticulum, sER)或光面内质网。内质网是个复杂的膜系统,它将细胞基质分隔成许多不同的小区域,使得细胞内的生化活动在特定的环境中进行。内质网不仅与细胞蛋白质合成、脂类代谢、糖类代谢、物质交换以及解毒作用等有密切关系,而且对细胞起着支架作用。

(二) 高尔基复合体

高尔基复合体(Golgi complex)由小囊泡、扁平囊和大囊泡组成。其结构与功能具有明显的极性,在细胞的蛋白质加工和分泌过程中起着重要作用,同时还参与溶酶体的形成(图2-3)。

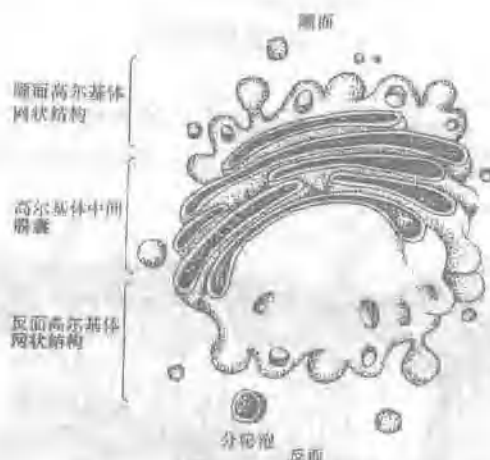


图2-3 高尔基复合体三维结构示意图

(三) 溶酶体

溶酶体(lysosome)通常为球形颗粒状,由单层单位膜包围而成,内含多种酸性水解酶,如蛋白酶、核酸酶、糖苷酶、脂肪酶、磷酸酶等。能分解蛋白质、糖、脂类、核酸等大分子

物质,在细胞内具有消化、防御和保护作用。

(四) 线粒体

线粒体(mitochondrion)分布广泛,人体中除成熟的红细胞外都有线粒体。光镜下,线粒体呈粗线状、杆状或颗粒状,直径在 $0.5\mu\text{m} \sim 1.0\mu\text{m}$ 之间,不同类型或不同生理状态下的细胞,线粒体的形态、大小、数目都不相同。线粒体是细胞内储存能量和供给能量的场所,细胞中 95% 以上的能量来自线粒体的氧化作用。糖、脂类、蛋白质等能源物质经线粒体彻底氧化分解,释放出大量的能量,一部分(40%~50%)储存在 ATP 分子中,供细胞各种生命活动(包括新陈代谢、分裂、运动、神经传导、信息传递、主动运输等)所需,另一部分以热能形式散发。

(五) 核糖体

核糖体(ribosome)是由大、小 2 个亚基构成的非膜性椭圆形小体,组成成分为 rRNA 和蛋白质,是细胞内合成蛋白质的场所。有的核糖体附着于内质网上,称附着核糖体,与粗面内质网一起合成外输性蛋白质,如胰酶、抗体、激素等;有的游离于细胞质中,称游离核糖体,合成细胞本身所需要的结构蛋白质。

(六) 中心体

中心体(centrosome)成对位于细胞核的一侧,由中心粒和中心球构成。一般认为中心体与细胞分裂时纺锤体的形成和染色体的行动方向有关。此外,中心粒还能形成鞭毛和纤毛,与细胞运动相关联。

(七) 细胞骨架

细胞骨架(cytoskeleton)是由微管、微丝、中等纤维构成的细胞内网架系统。主要功能是维持细胞外形和固定细胞器的位置,并可为细胞的各种运动形式提供动力。

(八) 过氧化物酶体

过氧化物酶体(peroxisome)也称微体,内含多种与过氧化氢(H_2O_2)代谢有关的酶,其中过氧化氢酶可分解多余的、对细胞有毒性作用的 H_2O_2 ,因此对细胞有保护作用。

三、细胞核

细胞核(nucleus)是细胞内的重要结构,其主要功能是储存和复制遗传信息,在很大程度上控制着细胞的代谢、生长、发育、繁殖和分化等各种生命活动。任何有核细胞一旦

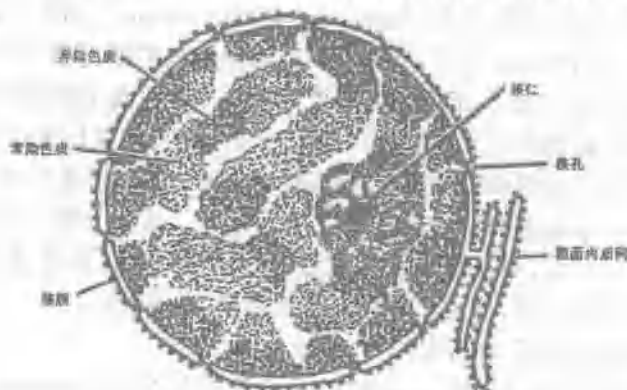


图 2-4 细胞核结构示意图

失去了核,细胞很快就死亡。细胞核包括核膜、核仁、染色质和核基质等(图2-4)。

(一) 核膜

核膜(nuclear membrane)是内膜系统的一部分,由双层单位膜包裹,两膜之间的腔隙称为核间腔,内外膜局部融合形成核孔。核内膜厚约8nm,在核质面上附着电子致密的核纤层,核外膜类似于粗面内质网,胞质面有核糖体附着,核外膜与内质网相连,使核间腔与内质网腔直接相通。

(二) 核仁

核仁(nucleolus)具有较高的电子密度,其结构如松散的粗线团,外附有异染色质块。核仁的亚微结构包括四部分:核仁相随染色质、纤维区、颗粒区、核仁基质。核仁相随染色质是由直径10nm的纤维组成,包括周围染色质和核仁内染色质。纤维区多在核仁中心部分,是紧密排列的原纤维丝,主要成分是rRNA和蛋白质。颗粒区常位于核仁的外围,含有电子密度较大的颗粒,直径15~20nm,是核糖体亚单位的前身。纤维区与颗粒区无严格的界限。核仁基质为无定形基质部分。核仁是细胞内合成rRNA和装配核糖体亚单位的场所。

(三) 染色质与染色体

从细胞水平来看,染色体(chromosome)是遗传信息的载体,是细胞进行分裂时,遗传物质存在的特定形式,是间期染色质结构紧密盘绕折叠的结果。而染色质(chromatin)是指间期细胞核内遗传物质存在的形式,能被碱性染料着色,在细胞分裂过程中高度螺旋化形成染色体结构。因此,染色质和染色体是同一物质在细胞不同时期的2种表现形式,二者不同的构型反映了它们处于细胞周期不同的功能阶段。染色质是间期核内伸展开来的DNA蛋白质纤维,而染色体则是高度螺旋化的DNA蛋白质纤维。DNA是染色质的主要成分,是遗传的物质基础。

1. 常染色质与异染色质

间期细胞核的染色质有常染色质(euchromatin)和异染色质(heterochromatin)之分。常染色质染色较浅、螺旋化程度低、分子疏松、功能活跃,能进行RNA的转录和DNA的复制,常分布于核的中央,少量深入到核仁内;异染色质染色深、螺旋化程度高、功能不活跃,很少进行转录,大多分布于核膜内缘。

异染色质又分为结构异染色质(constitutive heterochromatin)和兼性异染色质(facultative heterochromatin)两种类型。结构异染色质是指在所有细胞类型的全部发育阶段中都处于凝集状态的染色质,多定位于染色体的端粒和着丝粒区或次缢痕等部位,由高度重复的DNA序列组成,具有显著的遗传惰性,不转录也不编码,通常比常染色质晚复制,早凝集。兼性异染色质是在某些细胞特定的发育阶段,由原来的常染色质丧失转录活性,转变成凝集的异染色质。最典型的例子就是女性的X小体。人类女性的两条X染色体在胚胎发育早期都是有活性的,但在胚胎发育的第16天,其中的一条X染色体就会失活,形成一个高度凝集的浓染小体,称为X小体或巴氏小体(Barr body)。

2. 染色质和染色体的亚微结构

染色质和染色体的基本结构(一级结构)单位是核小体(nucleosome)。每个核小体由核心颗粒(core particle)和连接区两部分组成。核心颗粒是由四种组蛋白(H_2A 、 H_2B 、 H_3 、

H_1 各两分子)聚合成的球形八聚体,外表面由 140 个碱基对组成的 DNA 链缠绕 1.75 圈所组成,其直径约为 11nm。2 个核小体之间是颗粒部外围 DNA 分子的延伸部分,约有 60 个碱基对,称为连接区。组蛋白 H_1 位于连接区的 DNA 表面。无数个重复的核小体通过一条 DNA 分子串联起来,形成一条串珠状的纤维,就是染色体的一级结构,DNA 分子被压缩了 7 倍。由核小体串珠纤维进一步螺旋化,每 6 个核小体围成 1 个螺旋,形成外径 30nm 中空的螺线管(二级结构),DNA 分子的长度又被压缩了 6 倍。螺线管进一步螺旋化形成直径 0.4 μ m 的超螺线管(supersolenoid)结构,超螺线管是染色体的三级结构,DNA 被压缩了 40 倍。超螺线管再盘曲、折叠、螺旋化,最终形成染色单体。这样经过几级包装,染色体中的 DNA 分子长度可压缩至原来的 $1/8\,400 \sim 1/10\,000$,这种结构有利于细胞分裂时,遗传物质的平均分配(图 2-5)。

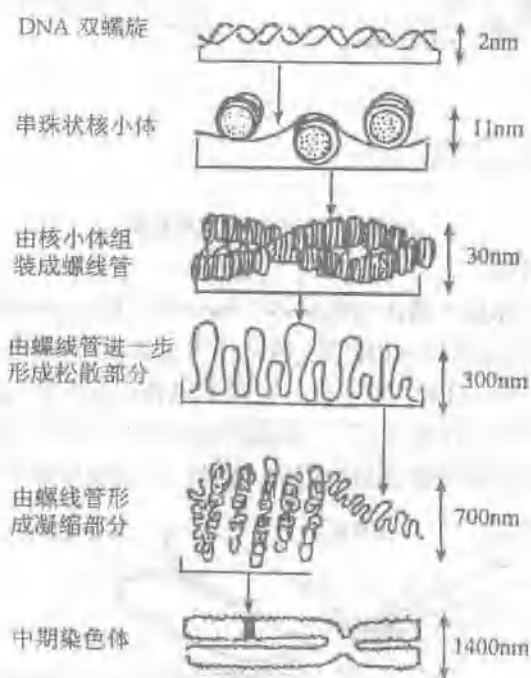


图 2-5 染色体包装示意图

关于染色体的包装,虽然在一级和二级结构上已经基本取得一致看法,但对直径 30 nm 的螺线管如何进一步包装成染色单体尚有不同意见。染色体袈环结构模型近年来引起人们的重视。该模型认为 30 nm 的螺线管折叠成环,沿染色体的纵轴,由中央向四周伸出,构成放射环,每 18 个袈环呈放射状平面排列,结合在核基质上形成微带(miniband)。微带是染色体高级结构的单位,大约 10^6 个微带构建成子染色体(图 2-6)。

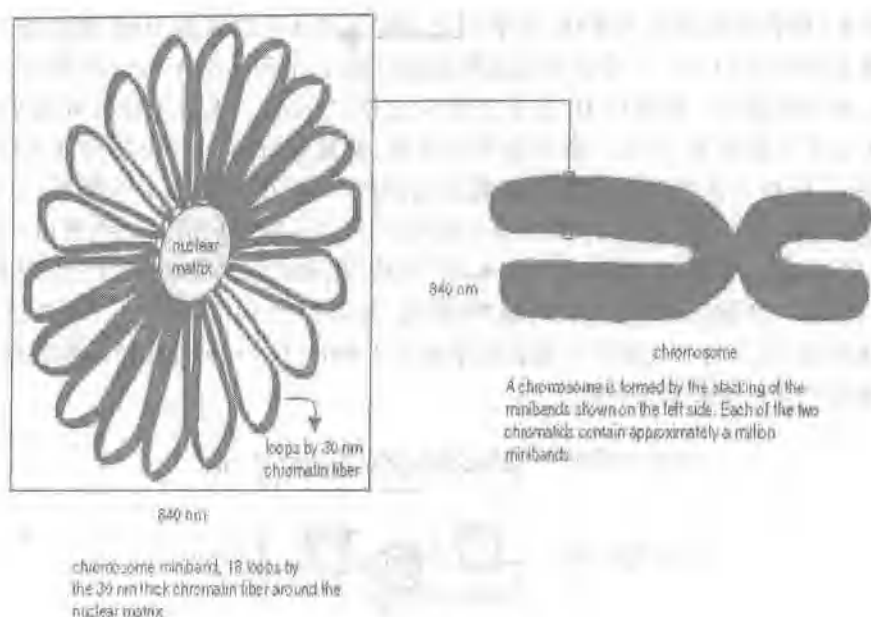


图 2-6 染色体的群环结构

3. 中期染色体的结构

每一个中期染色体都是由两条染色单体(chromatid)组成,两条染色单体仅在着丝粒(centromere)处相连。着丝粒处向内凹陷,故又称为主缢痕(primary constriction)。着丝粒将染色单体纵向分为长臂(q)和短臂(p)。有些染色体上还有副缢痕(secondary constriction)和随体(satellite)等结构(图 2-7)。副缢痕是染色体上除主缢痕之外的狭窄或浅染区域。随体是有些染色体末端的球形突出物,常常位于近端染色体的末端。

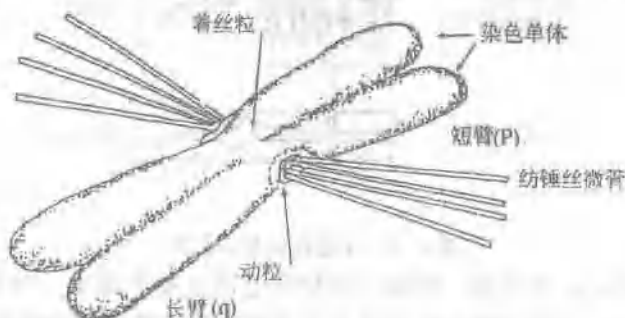


图 2-7 中期染色体结构图

根据染色体的大小、着丝粒的位置及次缢痕、随体的有无等特点,可将染色体分为 4 种类型:中央着丝粒染色体(metacentric chromosome)、亚中着丝粒染色体(sub metacentric chromosome)、近端着丝粒染色体(subtelocentric chromosome)和端着丝粒染色体(telocentric chromosome)。

(四)核基质

核基质(nuclear matrix)又称核骨架(nuclear skeleton),是充满整个核空间的一种精细

的非组蛋白网络结构。不仅是维持细胞形态的支架,而且参与细胞核内许多重要的生命活动,如 DNA 复制基因的表达调控,RNA 的合成与修饰等。

第二节 细胞周期与有丝分裂

细胞从上一次分裂结束,经过生长,到下一次分裂结束所经历的时期称为细胞增殖周期(cell generation cycle),简称细胞周期(cell cycle)。细胞周期可分为 G_1 期(DNA 合成前期)、S 期(DNA 合成期)、 G_2 期(DNA 合成后期)、M 期(丝裂期)。 G_1 期、S 期、 G_2 期合称间期,是细胞的生长阶段,M 期是细胞有丝分裂阶段(图 2-8)。

从增殖的角度来看,可将高等动物的细胞分为三类:①连续分裂细胞,在细胞周期中连续运转因而又称为周期细胞,如表皮生发层细胞、部分骨髓细胞。②休眠细胞暂不分裂,但在适当的刺激下可重新进入细胞周期,称 G_0 期细胞,如淋巴细胞、肝、肾细胞等。③不分裂细胞,指不可逆地脱离细胞周期,不再分裂的细胞,又称终端细胞,如神经、肌肉、多形核细胞等。

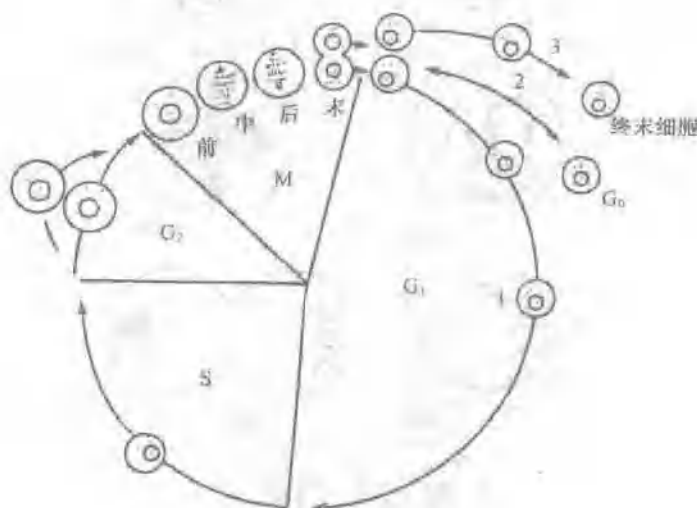


图 2-8 细胞周期模式图

一、间期

(一) G_1 期(DNA 合成前期)

从细胞结束一次分裂形成新的细胞,到 DNA 复制之前的间隙时间称 G_1 期。此期 RNA 和蛋白质的生物合成快速进行,为 DNA 复制做准备,细胞体积迅速增大。 G_1 期末,有一个不可逆的调控点,称为限制点(restriction point, R),R 点是推进细胞周期的关键点,细胞一旦通过 R 点,将完成细胞周期的其他阶段。R 点也是药物等因素作用于细胞周期的一个敏感点。

(二) S 期(DNA 合成期)

S 期的主要特征是 DNA 进行复制,复制后的 DNA 含量增加 1 倍。此期也合成一些组蛋白,以供组成新的染色质。通常只要 DNA 合成一旦开始,细胞增殖活动就会进行下