

人 类 染 色 体

周焕庚 夏家辉 张思仲 编著

吴 旻 审

科 学 出 版 社

1 9 8 7

内 容 简 介

本书是一本基础理论与方法学并重的教学参考书。较为系统地论述了人类细胞遗传学的研究动态，并在一定程度上反映了我国有关科学研究工作的成果、水平与经验。全书共分11章，包括细胞分裂、染色质和染色体的分子结构，人体染色体及其畸变，人类染色体结构的异态性，染色体研究的具体技术与原理，染色体的命名法，性染色质和莱昂假说，染色体病、体细胞遗传学与人类基因定位，染色体畸变与肿瘤，产前诊断和环境诱发的染色体变化等内容。书后附有中外文参考文献670篇。本书可供遗传学、细胞学、医学、计划生育和环境生物学等方面的科研、临床工作者及有关高等院校师生和研究生参考。

人 类 染 色 体

周焕庚、张恩仲、张恩仲 编著

吴 旻 审

责任编辑 刘 安

科 学 出 版 社 出 版

北京朝阳门内大街137号

中国科学院印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

1987年10月第 一 版 开本：787×1092 1/16

1987年10月第一次印刷 印张：25

印数：0001—3,450

字数：576,000

书号：13031·3879

本社书号：5242.13-10

定价：8.30元

前 言

我国自1961年起在北京和上海两个实验室开始了人体细胞遗传学的研究，至今已发展到全国各地，应用于临床、基础和环境研究等各个领域，成为解决推行优生优育、提高诊断水平、探索癌变原理、监测环境优劣等人类面临的最迫切问题中不可或缺的手段之一。为了帮助全国各地的同行了解国内外的现状，提高理论、技术水平，以及统一标准，组织了我国几位在人体细胞遗传学方面卓有贡献的学者分工协作，编写了这本专著。

这本书的主要价值在于：不仅回顾和系统地介绍了人体细胞遗传学在国外的发展历史和现状，而且以相当的篇幅介绍了我国的成就和经验。因此，对于国内同行可能具有较大的参考价值。

由于作者们工作都极繁忙，国内同行的队伍发展甚快，贡献很多，这门学科在目前仍在不断发展等主、客观原因，这本书仍然存在一些不足之处，主要表现在对国内成就的反映不够全面；对于某些发展迅速、资料甚多的领域，如脆性部位和染色体重排在探明癌变原理方面的贡献和动向反映不够充分。书中难免有其它缺点，希望得到广大读者的批评和建议，以便在再版时充实和提高。

吴 昊

1985.12.2.

引 论

新技术的建立、原有技术的改进,以及早已定型的技术之重新组合必将导致科学的发展。过去100年来,细胞遗传学(cytogenetics)的发展就是最好的证明。

人类和哺乳类细胞遗传学这门科学开始时发展是很慢的。然而在过去的20余年中,它获得了明显的进展,而且研究的活跃程度丝毫没有减弱之势。譬方说,习惯上研究染色体这一领域是在研究室进行的,它面临着探讨各种各样具有根本性意义的问题;可是在现今,这种研究在医疗机构已作为常规手段用于有关疾病的诊断、预后和咨询。我国吴旻、项维等于五十年代末、六十年代初也已从事这一领域的研究。

绝大多数细胞遗传学家都同意把人类和哺乳类细胞遗传学划分为四个时期,这些时期由几个明显的事件予以隔开。

第一个时期是指1952年之前,称为低渗前时期(prehypotonic era),在这一时期主要运用经典的切片或原位组织的挤压标本。那时,细胞遗传学的发展主要依赖于对植物和昆虫染色体的研究。许多重要的发现都是在检查这些材料时发现的,而且在技术上达到了标准化。可是,作为生物界的一组最重要类型——脊椎动物的染色体细胞学却远未得到发展。现已十分清楚,在这一时期得到的关于脊椎动物细胞遗传学的绝大多数资料和结论是不可靠的,或者甚至是错误的,所以可以不夸大地说,这个世纪的前半部是哺乳类和人类细胞遗传学的黑暗年代(dark age)。

这一时期,染色体细胞学有两个重要的技术上的改进——挤压制片法和秋水仙素预处理法——它们都是由植物细胞遗传学家创立的。在Belling(1921)引用挤压法之前,细胞学家为了得到标本总是用石蜡切片法。对于研究组织的结构(组织学、胚胎学和病理学)而言,即便在今天这一传统方法仍是必不可少的。然而对细胞学观察来说,该法有几个缺点,其中之一是可能把一个细胞切为几个碎片;一条长长的染色体可能被切成二个或三个片段;哪怕是检查连续切片,也无法免除这一弊病。

挤压法消除了切片标本所固有的这些缺点。由于保存了细胞的完整性,也就确保了染色体组成或单个染色体的完整性。所加的压力迫使细胞铺平,所有的染色体处于同一个焦点平面上,染色体彼此散开。

细胞学上第二个重要的改进是秋水仙素的应用。它能干扰有丝分裂纺锤体的形成,使细胞“阻留”在分裂的中期。秋水仙素处理可增加适于染色体观察的有丝分裂细胞的数目。

哺乳类和人类染色体研究中碰到的另一个困难是缺乏良好的材料。人们在那时只能研究睾丸材料。

Painter(1922)最初并不能确定人的二倍体染色体($2n$)是48还是46,他似乎趋向于46;但在1923年修改了他的观点,认为人的 $2n$ 是48,而不是46。但他仍坚持性染色体是XX/XY,而不是如Winiwarter提出的XX/XO。之后,在三十年代别的细胞学家发表的所有文章都支持Painter的这一看法。

第二个时期持续了7年(1952—1958),包括用于细胞学制片的低渗预处理的再发

现,称为低渗时期(hypotonic era),这是人类和哺乳类细胞遗传学得以发展的关键。而1956年,蒋有兴和Levan修正了关于人的 $2n$ 为48的错误结论,明确证实人的 $2n$ 为46,这是近代人类细胞遗传学得以大规模发展的起始点。在这一时期,还开始了对人类染色体特征的描述;此外,由细胞生物学家建立的一些方法(如放射自显影和细胞克隆技术)也开始用于研究染色体。不过,这一时期研究的活跃程度若与后面两个时期相比的话,那是微不足道的。后面两个时期之所以很活跃,固然取决于许多因素,而其中最重的因素是在人类中发现了三体综合征。

第三个时期(1959—1969)被称为三体时期(trisomy era)。遗传学文献中谈及植株或昆虫的细胞中具有额外染色体(三体)或少一个染色体(单体)是常有的事。可是在人类中发现类似的情形却会被看作了不起的事件,因为许多先天性综合征(多重而典型的缺陷)的病因一直迷惑着临床医师。事实上,如果不是法国医师Lejeune于1959年发现先天愚型患儿伴随三体的话,那末在修正了人的二倍体数并确定了染色体的形态特征后,人类细胞遗传学可能很快就会停顿下来。Lejeune的这一发现象暴风雨般冲击着科学界,人们不仅证实了他的发现,而且把它扩展到其它先天性疾病,特别是有多重畸形的疾病。从而开创了一个新领域,即医学细胞遗传学(medical cytogenetics)。

与此同时,Nowell和Moorhead等(1960)建立的人体外周血淋巴细胞培养技术,以及Rothfels等建立的气干法制片技术,成了研究人与哺乳类染色体的最主要技术。

可是,正值在人类细胞遗传学中作出了一些惊人的发现之后不久(1962),徐道觉在为《培养中的细胞和组织(Cells and Tissues in Culture)》一书撰写的一篇评论中预感到人类细胞遗传学的蜜月已经过去。他写道:“报酬递减律(law of diminishing returns)也适用于科学研究,因为随着所作出的发现越来越多,耸人听闻的病例就越来越少。许多研究者迟早将会离开这个领域,他们或是因为没有什么动人的发现而泄气,或是因为问题并不如他们所想象的那样有趣而厌烦;或者是因为经费困难而被迫把研究工作停顿下来……”。

那时,在人类核型中有许多染色体凭常规染色是无从辨认的,能明确辨别的染色体只有第1, 2, 3, 16号和Y染色体。人们曾力图用DNA合成、计算机自动化等技术来使人的24种染色体区别开,但均无成效。哺乳类的比较细胞遗传学也碰到同样的困难,整个领域在六十年代末期呈现一派萧条景象。如果在六十年代末和七十年代初没有几个非常重要的进展的话,许多细胞遗传学家必将抛弃这一领域。

第四个时期是1970年之后,恰好是发现21号三体之后的10年,显带技术问世了,称为显带时期(banding era)。这是细胞遗传学的第二个蜜月。显带技术可以表征中期细胞的单个染色体,并将每个染色体进而划分成可以识别的区和带。要不是这些技术,早先的许多研究仍将是模棱两可,甚至是错误的。一系列显带技术不仅使细胞遗传学发生了一次革命,而且非常清楚地显示出染色体的结构。生物学家已开始把分子生物学和细胞学汇合在一起,已经引出了一个新领域——分子细胞遗传学。

回顾以往20余年人类细胞遗传学的发展,简直不可思议。从细胞遗传学的角度看,此刻的人类已经是作过最广泛研究的生物了。据统计,全世界已有数百万人的细胞被作过核型分析,这个数字比作过核型分析的任何生物的数目还要多。这一学科的进展还引起了对人类遗传学的其它分支学科进行研究。在所谓的“黑暗”年代里,人类细胞遗传

学家只是借用植物和动物研究中所运用的技术；现在的情形恰恰相反，无论在植物和动物方面的研究都要借助于在人类的研究方法了。

至于这一领域的未来发展，当然可以从它的现状来考察。然而在过去，正是那些未曾预料的发现改变了这一学科的进程，相信在将来也会是如此的。

真核类染色体的结构

显带技术对于理解人类染色体的纵向分化增加了新的维度。噲叮因染色的明亮带似乎含有更多的异染色质，而暗带则含有更多的基因。根据染色的特点，已经确定了结构异染色质的主要位置，以及异染色质的不同类型。对不同染色体的结构具有特异性的免疫荧光染料似乎提供了一种有希望的途径。

几年之前，人们对有关真核类染色体的精细结构仅有很少一点知识，在光学显微镜下看到的染色体与在离体条件下的DNA之间，几乎存在着一条鸿沟。现在已经在这一鸿沟上逐步架起了桥梁，而且在不太远的将来，人们可望弄清楚染色体是怎样由它的成分构成的。

一条染色单体由一个DNA双螺旋组成。它的结构是由碱基的比率和碱基的排列决定的。这种结构反映了各种不同的组蛋白和其它蛋白质在染色体上的分布，而这些蛋白质的位置又回过头来决定了肉眼可见的带型。

在离体条件下曾用不同的技术研究了染色体DNA。根据分离得的、已切割过的DNA的变性速度，可以划分为含有高度重复、中度重复的或独一无二的顺序。分析DNA的另一种方法是通过铯盐密度梯度离心使天然的双链DNA分部(fractionation)。这一技术表明，DNA的次要成分(即所谓的随体DNA)的浮力密度(buoyant)与DNA的主要成分是不同的。分部法分离得到各种不同的DNA(或从它们编码的RNA)在染色体标本上进行杂交的实验证实，重复顺序及各种不同的随体DNA，主要位于显示结构异染色质的那些带上。可是由不同方法分离得的DNA部分彼此之间的关系，以及与染色体带纹之间的关系究竟如何，大多还是未解之谜。

另一个无法回答的问题是，普遍存在但显然是惰性的异染色质在细胞中到底有什么作用？再则，在真核类染色体中的这种大量DNA的功能又是什么？它们并不代表结构异染色质，但也不被转录。现在正在进行的DNA碱基顺序化可望对其中的一些问题作出回答。

人类染色体绘图

一幅精确的基因图的提出，是对任一生物进行细胞遗传学研究的主要目的之一。把基因定位到特定的染色体和染色体片段上是人类细胞遗传学中发展得最迅速的一个分支，迄今已定位的基因约1000个(1986)。所用的方法包括连锁研究、在家系研究中运用标记染色体、在离体条件下让人体细胞与其它物种的细胞相融合，以及让DNA和RNA在染色体上进行直接的杂交。通过杂交的方法，已经确定了编码核糖体蛋白质或组蛋白这类重复基因的位置。不要多久，甚至可用杂交的方法来决定单个基因的位置。在进化研究方面，对有关物种所作的比较基因图(comparative gene mapping)似乎在将来会发挥不可估量的作用。

染色体和肿瘤

人们已经对恶性细胞作了大量分析工作，但迄今所得的结果大多是模棱两可的。之

所以是如此，除了技术上的困难外，在于无法使原发的染色体改变（如果真有这样事）与在癌发展过程中出现的那些染色体改变相区别。可是随着细胞学技术的不断改善，已经开始从显然是杂乱无章的变化中找到了一些原理。一方面，迄今人们只在几种癌症中找到了肯定的染色体诱因，尽管预料染色体诱因的病种数将会增加；另一方面，人们已经观察到，在恶性病变发展期间出现的次级的染色体畸变，是非随机的，换句话说，肿瘤和白血病的许多类型，可以根据染色体变化的次序来予以分类。此外，可望均染区和双微体的研究会阐明肿瘤的机理作出贡献。

突变发生的研究

长期以来一直把染色体断裂作为各种因子的诱发效应的一种指标。这些研究的分辨力由于染色体显带技术而大大增加了。染色体的断裂在染色体上是非随机地出现的，在Q染色中，断裂主要位于暗带上，其中的某些带纹是名副其实的“热点”（hot spots）。

姐妹染色单体互换（SCE）作为一种测试体系，在诱变发生的测试（mutagenesis testing）中已经引起了一场真正的革命。姐妹染色单体互换不只是一种在显示诱发活性方面比染色体断裂要敏感得多的指标，而且计数十分便利。

发育的细胞学

哺乳类细胞遗传学的一个分支是分析发育期间核内发生的变化，这一分支学科才开始不久。用植物和昆虫，早在三十年代和四十年代就在发育细胞学上取得了重要的研究成果。然而，在哺乳类，对细胞分裂的改变及其效应几乎都是用肝脏、骨髓和恶性细胞进行研究的。除分光光度测量术外，一些新技术，如流式细胞光度术（flow cytometry），在细胞周期的不同阶段融合的过早凝集的染色体，即成熟前的染色体凝缩（PCC）分析，以及不同的染色技术等正被用于对间期核的分析。这类研究可以告诉人们在细胞分化过程中核的变化所起的作用。

临床细胞遗传学

把人类染色体的研究用于医学目的的实验室中，基础科学家和细胞遗传学家之间的合作成果非常多。人类细胞遗传学的大多数进展已用于临床实践，迄今已正式定名的染色体综合征已近70种，各种各样的染色体异常在500种以上。另一方面，对许多具有正常和异常染色体的人所作的分析也为许多理论研究提供了有价值的材料。

显带技术已用于鉴别新的染色体综合征，例如22号三体 and 2号单体，以及由不同染色体的三体嵌合体引起的疾患。此外，发现了许许多多的部分三体和部分单体综合征。只要对细胞前期显带技术进行分析，自然还会使断裂点的定位更准确。脆性X综合征的发现为诊断和预防非特异的智力低下提供了有效的手段。

可以预料这些进展还将对各种易位类型的特定风险作出估价，并可用于遗传咨询，此外，由异染色质的变异型产生的危险及位置效应，也正引起人们的重视。

近年来，分子细胞遗传学的兴起，DNA探针的应用，为在分子水平上探讨染色体的结构又向前推进了一步，高分辨染色体技术的不断精微化，已可在一套单倍核型上呈现出5,000余条带纹，每一带纹相当于几个至10个基因，可望借此填补染色体与基因之间存在了多年的鸿沟。现在的趋势是正从染色体-片断-表型的研究过渡到染色体-基因-表型的研究。

目 录

引 论	周 焕 庚 (v)
第一章 细胞分裂	夏家 辉 (1)
第一节 有丝分裂	(1)
第二节 减数分裂	(2)
第三节 减数分裂的生物学意义	(6)
第二章 染色质和染色体的分子结构	周焕庚 (7)
第一节 人类基因组的DNA	(7)
第二节 染色质的结构	(8)
第三章 人体染色体及其畸变	张思 仲 (12)
第一节 人类染色体的数目	(12)
第二节 人类中期细胞染色体的结构和形态	(12)
第三节 非显带染色体	(13)
第四节 显带染色体	(16)
第五节 高分辨显带染色体及其识别	(26)
第六节 染色体分析的自动化	(31)
第七节 人体染色体畸变	(32)
第八节 姊妹染色单体互换	(45)
第四章 人类染色体结构的异态性	张思仲 (48)
第一节 异态性的一般特征和常见部位	(48)
第二节 异态性的描述和常用研究技术	(49)
第三节 群体中异态性的频率	(53)
第四节 各个染色体的异态性	(55)
第五节 异态性的应用和临床意义	(62)
第五章 研究技术与原理	周焕庚 (64)
第一节 细胞培养的盐溶液和培养基	(64)
第二节 灭菌技术	(67)
第三节 细胞学技术的一般环节	(69)
第四节 细胞培养和染色体标本的制备	(85)
第五节 染色体显带与有关技术	(110)
第六章 命名法	夏家辉 (143)
第一节 命名符号和缩写术语	(144)
第二节 非显带染色体的命名	(145)
第三节 显带染色体的命名	(148)
第四节 获得的染色体畸变的命名	(160)
第五节 人类性细胞成熟分裂的染色体命名	(166)
第六节 人类高分辨染色体的命名	(170)
第七章 性染色质和莱昂假说	周焕庚 (178)

第一节 性染色质	(178)
第二节 莱昂假说	(182)
第八章 染色体病	夏家辉 (189)
第一节 常染色体病	(189)
第二节 性染色体病	(251)
第三节 携带者	(268)
第九章 体细胞遗传学和人类基因定位	张思仲 (272)
第一节 体细胞遗传学及其优越性	(272)
第二节 体细胞遗传学的基本技术	(272)
第三节 体细胞杂交	(274)
第四节 早熟染色体凝缩及其应用	(279)
第五节 人类基因定位	(282)
第十章 染色体畸变和肿瘤	张思仲 (295)
第一节 概 论	(295)
第二节 白血病和各系统肿瘤的染色体异常	(299)
第三节 全身染色体和肿瘤	(314)
第四节 细胞癌变的染色体学说	(317)
第十一章 产前诊断	夏家辉 (322)
第一节 对象及方法	(322)
第二节 染色体病的产前诊断	(330)
第三节 脆性X染色体综合征的产前诊断	(349)
第四节 染色体断裂综合征的产前诊断	(349)
第十二章 环境因素诱发的染色体变化	周焕庚 (350)
第一节 环境因素的种类与来源	(350)
第二节 诱发的细胞学终点	(351)
第三节 辐射对染色体的效应	(359)
第四节 化学物对染色体的效应	(366)
第五节 病毒诱发的染色体断裂	(369)
第六节 染色体畸变形成的机理	(371)
参 考 文 献	(376)

第一章 细胞分裂

在显微镜下所见到的细胞分裂的复杂变化，是要把遗传物质均等地分配给新产生的细胞。其实，细胞分裂是以间期“休止”细胞核中出现的化学变化为起点的，即在染色体体内复制DNA。细胞分裂中最引人注目的变化就是把这些已复制的DNA均等地分配到两个子细胞中去。

在有性繁殖的生物中，细胞分裂的方式取决于所产生的细胞类型。在同一机体上产生两个新的体细胞，可由有丝分裂（mitosis）来完成。然而，如果细胞分裂之最终目的是要产生一个完整的新个体，那就需要从原始生殖细胞产生配子，并使染色体的数目减半，这得通过减数分裂（meiosis）来实现^[39]。

第一节 有丝分裂

有丝分裂一词的由来是因为在真核生物的细胞分裂过程中出现能被着色的线状物——染色体。又因为多细胞有机体的细胞一般都是由有丝分裂而来，所以也称为体细胞分裂。

本世纪五十年代以前，人们把有丝分裂的过程只划分为分裂期和间期。当时，由于研究方法的局限性，人们仅把注意力集中在分裂期染色体的规律性变化，近二十年来，由于放射自显影和细胞化学技术的迅速发展，使人们加深了对间期的了解，建立了细胞增殖周期（或称细胞周期和染色体周期）的概念。

细胞周期系指细胞完成一次有丝分裂所需的时限。离体培养的人体淋巴细胞的有丝分裂周期如图1-1。细胞周期可分为四个时期，即DNA合成前期（G₁）、DNA合成期（S）、DNA合成后期（G₂）

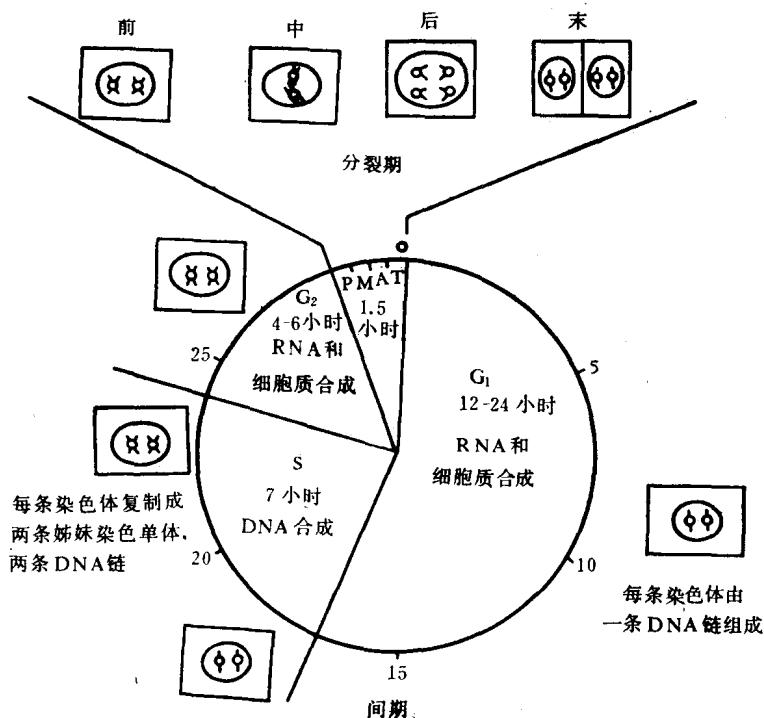


图1-1 人体淋巴细胞在离体培养条件下的有丝分裂周期

和分裂期(M)。分裂期又分为前期(P)、中期(M)、后期(A)和末期(T), G_1 , S和 G_2 期构成间期。

G_1 期 (DNA合成前期)

G_1 期始于前次细胞分裂的末期。在“非增殖细胞”(如肝细胞、肾细胞等)和“不育细胞”(如角质细胞、神经细胞、肌细胞等)中,制造产生的rRNA、mRNA, tRNA及核糖体,形成相应的结构蛋白和酶,控制细胞的代谢活动。在“增殖细胞”(如骨髓细胞、消化道粘膜细胞等)中,与DNA合成有关的胸腺嘧啶激酶、胸腺嘧啶核苷酸激酶、脱氧胸腺嘧啶核苷酸合成酶等的活性增高,特别是DNA聚合酶活性急剧增高。由于此期并没有DNA的合成,因此,每一条染色体仅含一条DNA链,就人来说,每个细胞核含46条DNA链。

S期 (DNA合成期)

在 G_1 期的基础上,开始并完成DNA的合成,同时合成与DNA有关的组蛋白。S期末了,细胞核内的DNA量增加一倍,即每一条染色体含有二条DNA链,就人来说,每个细胞核含有92条DNA链。

G_2 期 (DNA合成后期)

此期主要为细胞的分裂作准备,进行着活跃的RNA和微管蛋白的合成。

M期 (细胞分裂期)

M期使一个细胞分裂为两个在遗传上相同的子细胞,在光学显微镜下可见如下形态学变化:

P期(分裂前期)——核仁和核膜消失,染色质螺旋化而成为染色体。此期已可见到每条染色体由两条姊妹染色单体组成,而每一条单体含有一个DNA链。

M期(分裂中期)——染色体通过多级螺旋化而越来越缩短,并移向细胞中央而构成所谓的赤道板(赤道面)。此时,每一条染色体的两条姊妹染色单体仍然由一个着丝粒相连(称为中期染色体)。所以,中期细胞的每一条染色体含有两条DNA链。

A期(分裂后期)——中期的每一条染色体的着丝粒完成复制并一分为二,从而两条姊妹染色体分别移向两极,这时,每一条姊妹染色体又只含有一个DNA链。

T期(分裂末期)——染色体解旋而组成细胞核和核仁。随着核膜的重新出现,形成两个相同的子细胞。这些子细胞中的每一条染色体含有一个DNA链,所以,人的每个细胞含有46条DNA链。

第二节 减数分裂

体细胞的染色体是成对的,即每个细胞含有两个染色体组($2n$)。如果配子也含有两个染色体组($2n$),则雌雄配子结合而成的合子将含有四个染色体组($4n$),如此类推,每经一个世代就将使遗传物质扩增一倍,其后果不堪设想。幸好,在生物的进化过

程中，自然界创造了一种在配子形成过程中使染色体数目减少一半的分裂形式——减数分裂。减数分裂的特点是，在配子（精子或卵子）形成的最后两次有丝分裂中，胞核连续分裂两次而染色体仅复制一次，结果形成的4个核都只含有单倍数目的染色体（ n ）。由于这两次连续的核分裂发生在配子形成的最后阶段，故又名“成熟分裂”。

典型的减数分裂过程，包括以下时期（图1-2和图1-3）〔418〕：

间期 I 与有丝分裂的间期相似，胞核在分子水平上发生的一系列复杂的变化，完成了染色体的复制，即每一条染色体自我复制为两条姊妹染色单体，每条染色单体含一条DNA链。在间期 I 结束的时候，胞核在形态上约增大一倍。

前期 I 此期较长，形态变化较复杂。

细线期 开始时染色体极其纤细，互相交织呈网状，逐渐地在细线上可见深染的由染色体丝盘曲而成的染色粒（chromomere）。随后，在核的某些部分可见同源染色体的染色粒彼此配对而联合（图1-3a）。

合线期 此期同源染色体的同源片段彼此配对（联会），形成一种联会丝复合物（synaptonemal complex）的结构（图1-3b）；同时，由于在染色单体之间发生的等位断裂与变位重接，使同源染色体之间出现了交叉；同源染色体之间联会与交叉的结果，便形成了紧密相伴的二价体（bivalent），它含有4条同源的DNA链。人的X和Y染色体只在其短臂的末端互相配对，说明只有这部分是同源的，由于它们的螺旋化程度很高，往

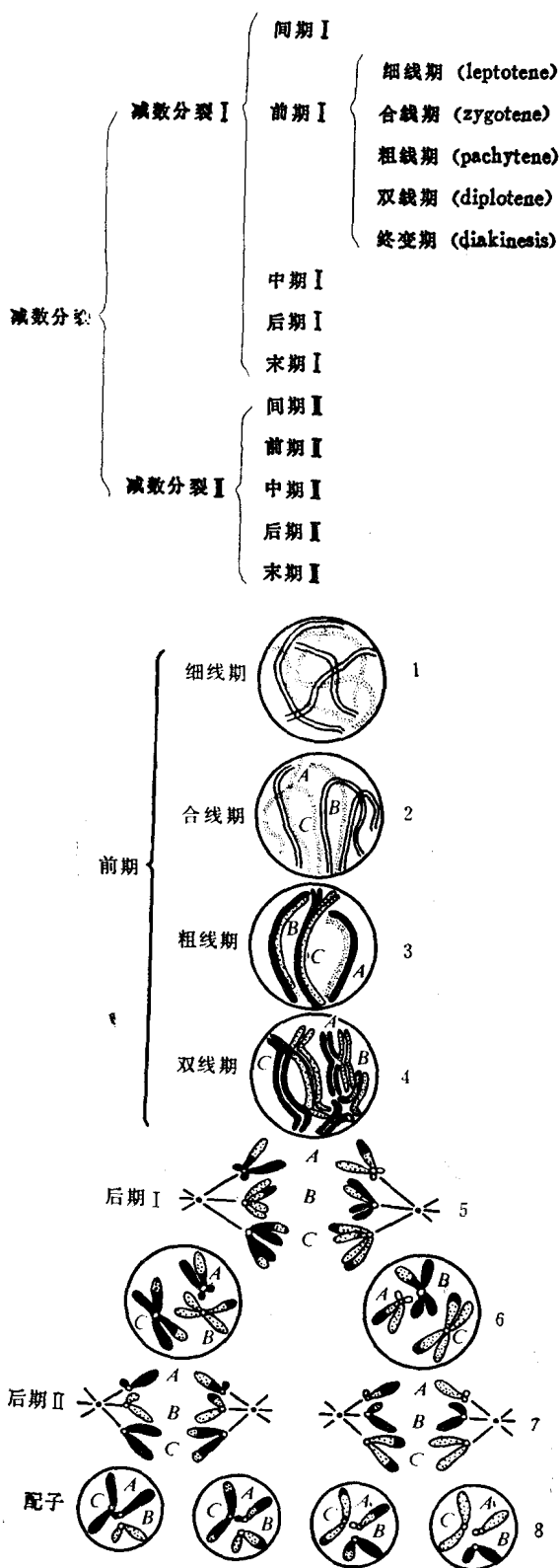
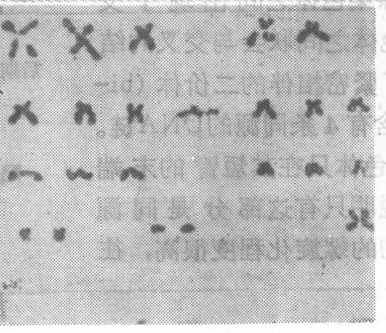
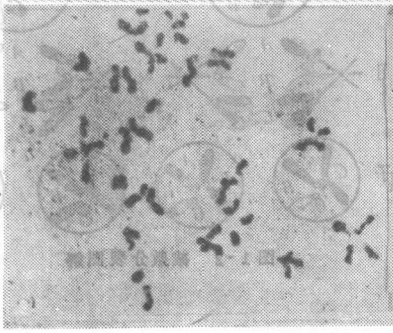
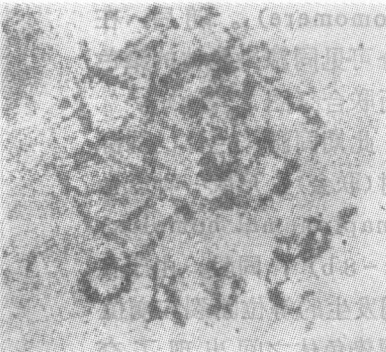
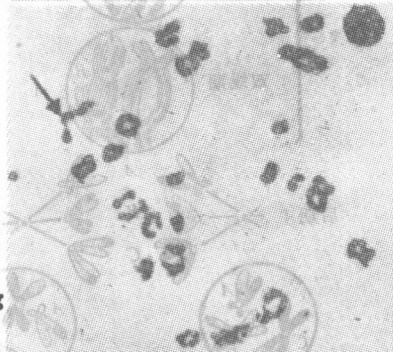
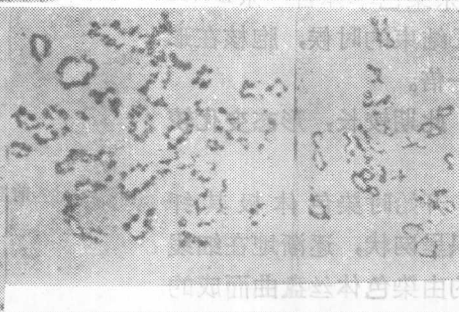
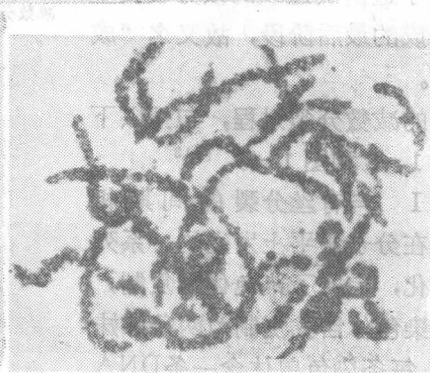
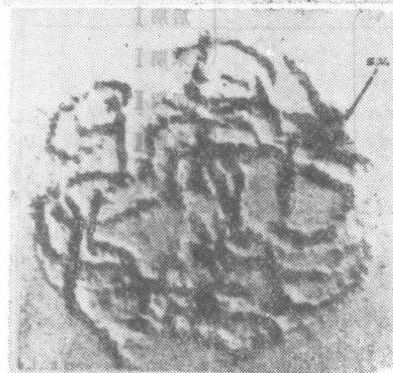
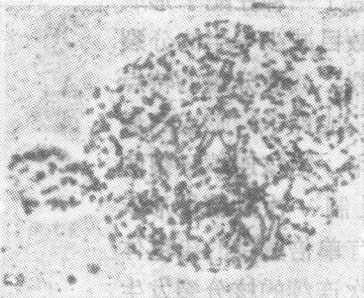
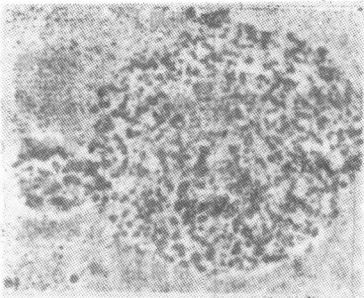


图1-2 减数分裂图解

(cassiopea)
(cassiopea)
(cassiopea)
(cassiopea)
(cassiopea)



往形成染色很深的异染色质体——性泡 (sex vesicle)。

粗线期 同源染色体的配对和二价体的进一步螺旋化,使得在光学显微镜下可清楚地见到 n 个二价体。每个二价体由两条同源染色体组成,每一同源染色体含两条姊妹染色单体,两条姊妹染色单体仍然由一个着丝粒相连着。在人类细胞中则可见23个二价体,性泡也清楚可见(图1-3c, 1-3d)。

双线期 随着二价体的进一步螺旋化而缩短,同源染色体间相互排斥,在合线期中所形成的交叉沿着着丝粒的两侧向两端移动,此即交叉的端化 (terminalization of chiasmata) (图1-3e)。

终变期 二价体高度螺旋化并向赤道面移动,交叉端化在继续进行。核仁和核膜开始消失,纺锤体开始形成(图1-3f)。

中期 I 二价体排列在赤道面上,纺锤体形成,纺锤丝与着丝粒相连,从而使两个同源染色体的着丝粒朝向两极,而二价体仍有交叉联系着。在人类中每个二价体的交叉数在1—5个之间,唯XY形成的二价体呈棒状(图1-3g)。

后期 I 在纺锤丝的牵引下同源染色体彼此分开。这时,每一条染色体由二条染色单体组成。但由于在合线期同源染色体的染色单体之间发生了断裂和错位重接,以及交叉所造成的遗传物质的互换,使得每一条染色体的两条染色单体上的基因组成彼此并不相同。

末期 I 同源染色体达到两极后的情形,依生物的类型不同而异。在有些生物中,立即进入第二次减数分裂的前期;在另一些生物,则进入一个短暂的分裂间期 (interkinesis),此时,染色体解旋,核膜重建,胞质分裂而成为两个小细胞(图1-3h)。然而,无论哪一种类型,均不再进行DNA的复制和染色体的加倍。

前期 II—末期 II 其过程与有丝分裂相似,它们之间的差别是,在前期 II 和中期 II 的细胞中,每一个细胞核仅含有 n 个染色体,而每个染色体由两条染色单体组成,它们共用一个着丝粒(图1-3i),到了后期 II 才完成着丝粒的复制,在纺锤丝的牵引下分别进入子细胞而成为两条同源染色体。结果,每一个子细胞核仅含有 n 条染色体,即单倍体。

以上减数分裂的过程,在男性和女性是大体相同的,但也有一定的差别。如完成一次成熟分裂所需的时间在男性约需二个月;而女性的第一次减数分裂是在母亲妊娠的第六个月的胎儿期就开始了,要到女子的排卵期(13岁左右)才完成整个成熟分裂。如果以女人的最后一个卵子成熟的时期计算,在第一次与第二次减数分裂之间所隔的时间约为50年。另外,成熟分裂的结果,在男性中将形成4个有功能的精子,而在女性则仅形成一个有功能的卵子。

第三节 减数分裂的生物学意义

染色体数目的减半和染色体之间的重新组合,是减数分裂的两个显著的特点。它是生物进化的基础,也是认识遗传规律的细胞学根据。减数分裂的结果是:

图1-3 男人精母细胞的减数分裂

a 细线期; b 合线期,箭头示性泡; c 粗线期,箭头示性泡; d 粗线期末,箭头示染色体开始分离; e 双线期; f 双线期到终变期; g 终变期到中期 I,箭头示XY二价体; h 间期; i 中期 II; j 单倍体核型
(McDermott, A., 1975)

1. 在正常情况下，父方或母方的同源染色体在形成配子的过程中必然分开，即每一个配子仅含有一条同源染色体。也就是说，任何一个子代只能通过精子和卵子从父方和母方各获得同源染色体中的一条。位于同源染色体上的等位基因也是如此，父方和母方的成对等位基因不能同时传给同一个后代，它们必将随着同源染色体的分离而分开，这就是孟德尔分离定律的细胞学基础。

2. 父方或母方的非同源染色体却可以自由组合的形式传给同一个后代；也就是说，位于非同源染色体上的基因，可以随着它们的自由组合而重新组合，这就是自由组合定律的细胞学根据。

3. 由于在一条染色体上载有成百上千个基因，它们将随着这一条染色体的行为而联合遗传，这就是连锁定律的细胞学根据。

4. 由于在配子形成的减数分裂中，在同源染色体间不但可以形成联会丝复合物，而且在染色体间可产生一定数目的互换，由于这些互换而造成了基因的交流，这就是交换定律的细胞学根据。

以人类为例，在他（她）们的每个细胞中有23对染色体，通过减数分裂可使染色体数目减半，即每个精子或卵子各含有23条染色体，精子和卵子结合成的合子则含有46条染色体，从而保证了上下代间染色体数目的恒定性。而且通过减数分裂中同源染色体的分离，非同源染色体间的自由组合，将可形成 $2^{23} = 8,388,608$ 种类型的配子，这些精子与卵子的自由结合将可形成 $2^{23} \times 2^{23} = 69,661,043,477,664$ 种不同遗传类型的后代，这里还没有包括由于同源染色体间有规律的互换而造成的更多的新类型。这也就是“一娘生九子，九子九个样”的细胞遗传基础。它为自然选择和生物进化提供了极其丰富的原始材料。

第二章 染色质和染色体的分子结构

染色体 (chromosome) 和染色质 (chromatin) 都是细胞内的一种形态结构。在细胞增殖周期的有丝分裂期中, 经碱性染料染色后就可以清楚地看到染色体; 可是到了增殖周期的间期, 人们只能看到染色质, 而染色体却不见了。这是什么原因呢?

现在知道, 分裂间期的染色质在进入分裂期时紧密地集结而形成染色体; 当细胞进入分裂的末期, 或到下一个增殖周期的间期时, 便松散成为染色质。可见, 染色体和染色质是在细胞增殖周期中不同阶段的运动形态, 实际上它们属于同一物质, 只是由于细胞所处的时期不同和生理功能的不一而表现在形态上的差异。

但是, 关于染色体的内部结构和染色质的超微结构、染色质中的 DNA 分子与蛋白质分子的空间关系和相互作用, 以及染色质与染色体之间的集结和松散的变化过程等问题, 直到本世纪七十年代 Kornberg 等^[336]提出“核小体” (nucleosome) 概念后, 才得到较为妥善的解答。

第一节 人类基因组的DNA

根据各种不同的研究, 人的一个二倍体细胞中包含的DNA量约为 7.3×10^{-12} 克, 范围在 $(6.6 \sim 8.0) \times 10^{-12}$ 克之间。从DNA的分子量算得腺嘌呤 (A) 和胸腺嘧啶 (T) 核苷酸对的重量为 1.025×10^{-21} 克, 而鸟嘌呤 (G) 和胞嘧啶 (C) 核苷酸对的重量为 1.027×10^{-21} 克。因此, 一个二倍体细胞共含有 7.1×10^9 核苷酸对。

如果这些DNA都是由编码蛋白质的结构基因组成, 而且如果通常的蛋白质也象血红蛋白那样大约由150个氨基酸组成, 那末在人类基因组中将能容纳6—7百万个基因, 这显然是不可能的。因为从现有的突变发生率来看, 如果数百万个基因都是有功能的, 那末突变累积的速度将非常之快, 且势必干扰正常的功能。看来, 信息的DNA顺序是与非信息的DNA顺序穿插相连的, 后者要么起连接作用, 要么具有调节基因的作用^[336]。也有些作者认为, 多出的那些DNA是一种冒牌货 (junk), 是进化过程的产物。据估计, 无论是果蝇还是人, 总的DNA中大约只有百分之几是结构基因^[336]。构成结构基因的是单一顺序 (unique sequence) DNA, 而非信息的DNA则是重复顺序 (repetitive sequence) 的。

在人类基因组中, 42%的DNA是由重复顺序组成的, 其中的大部分属于中间的多余DNA (intermediary redundant DNA), 它们是与单一顺序的DNA交替在一道的; 两者合在一起占人类DNA总量的80%左右。按照Schmid等的看法^[336], 人类基因组中的52%是由较短的单一顺序组成的, 大约有2,000个核苷酸; 其余的DNA是由长得多的单一顺序所组成。重复顺序的平均长度大约是400核苷酸对。再有

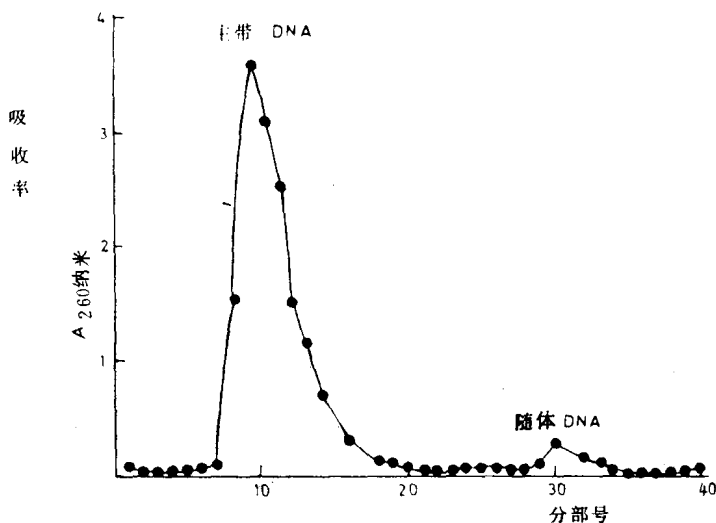


图 2-1 人类DNA的密梯度
肩部为主峰，含主体DNA，另一个峰代表随体DNA。（引自
F.Vogel et al., 1979）

DNA (satellite DNA) (图 2-1)。在这里随体一词无非是说明它们包含的 DNA 与主要DNA是不同的，它们与人类核型中D和G组染色体上的随体结构完全是两回事。

在人类中，至少已发现 8 种随体DNA^[645]。其中每一种占基因组全部 DNA 的约 0.5~2%。分子杂交研究表明，随体 DNA II 主要位于第 1 和 16 号染色体的着丝粒附近的异染色质区；少量位于第 9 号染色体上；随体 DNA III 主要位于第 9 号染色体的着丝粒异染色质区。

除了高度重复的随体DNA以外，人的基因组中还含有中等程度重复的 DNA，约占全部DNA的15%，这称为均一主带 DNA (homogenous main band DNA, 简称HMB)^[310]。这些重复程度较轻的核苷酸序列主要分布在染色体的全部长度上，但也有一些位于染色体的特定位置上。例如，轻度重复DNA中有一个重要的部分是编码核糖体RNA (即rRNA) 的。许多年来就已知道rRNA基因紧靠于核仁组织区，人类的核仁组织区就是端着丝粒染色体 (第13—15号和第 21, 22 号染色体) 的短臂部分。据估计，人类核糖体基因的总数约为416—443个^[188]。大多数Down综合征是21三体，他们的核糖体基因数目增加了，就是因为多了一个21号染色体的缘故；另一方面，平衡易位携带者由于少了一个21号染色体，核糖体基因的数目就低于平均值^[189]。

轻度重复的DNA与单一的DNA序列一道成为一个有功能的基因。单一序列的DNA含有蛋白质结构的信息，而重复顺序作为调节成员而起作用。

第二节 染色质的结构

染色质的化学组成

除了DNA以外，染色体上还有许多蛋白质。这些蛋白质与DNA双螺旋一起形成染

6—10%的 DNA 是由高度重复的顺序组成的，在非常短的 DNA 上甚至可重复数千次以上。这种DNA大多集中在结构异染色质 (constitutive heterochromatin) 中，主要是着丝粒区以及 Y 染色体的长臂。在氯化铯密度梯度离心时，鉴于G-C对A-T碱基的比率不同，可以使DNA分开，这时重复顺序的DNA往往形成几个峰而与主要DNA的峰相区别，这些被称为随体