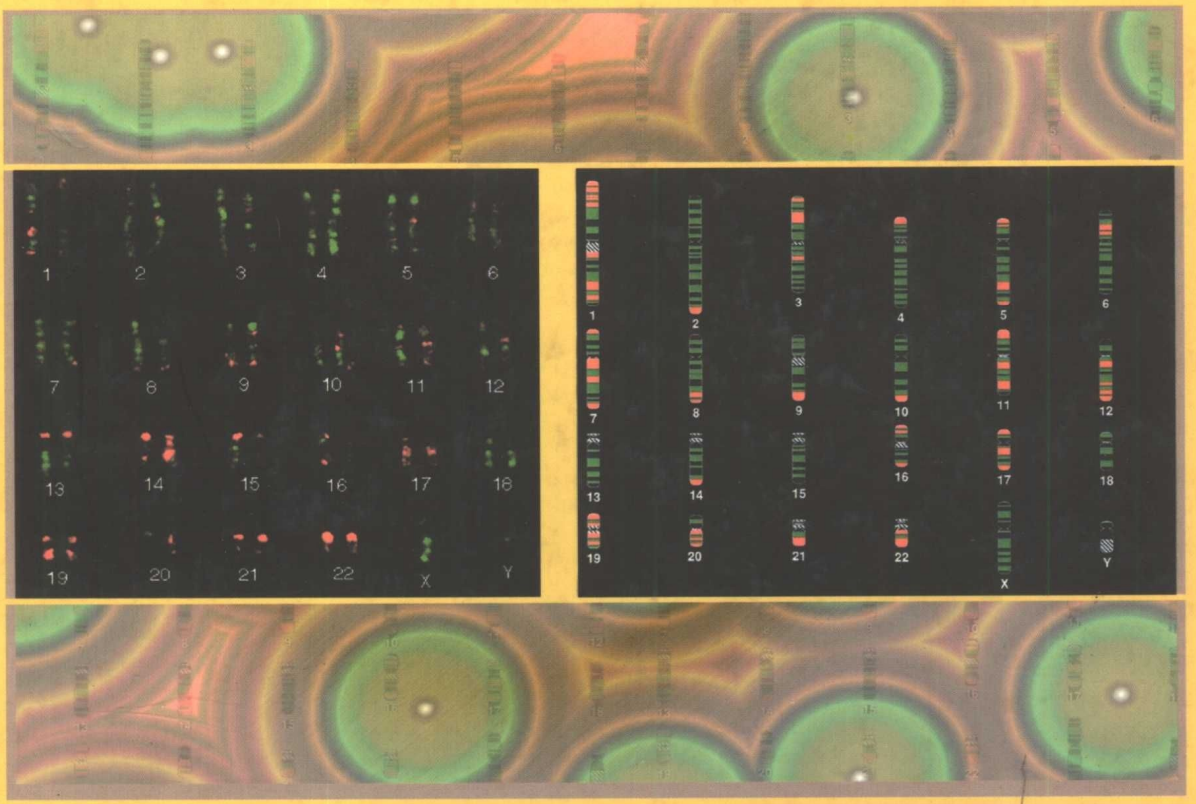
现代生物技术译丛

染色体带：基因组的图型

Chromosome Bands:Patterns In The Genome



〔英〕W．比克莫尔
J．克雷格
房德兴 等 译
李载平 校

科学出版社

内 容 简 介

本书从细胞生物学的角度出发，将染色体生物学、细胞学、细胞遗传学和遗传学知识有机地结合起来，总结了哺乳动物染色体的研究进展，重点阐述了染色体带在染色体生物学中的意义。全书共包含以下7方面的内容：中期染色体、染色体显带技术、DNA序列和染色体带、染色体带的染色质结构、间期染色体带的活动、异染色体质和染色质的其他极端形式、染色体带的起源、现状和未来。本书内容新颖、论述简明，可供从事生物、医学及其相关学科基础和应用研究的科研和教学人员参考。

Wendy Bickmore Jeffrey Craig
Chromosome Bands: Patterns In The Genome
©Springer-Verlag, Heidelberg, Germany 1997

图字：01－1999－1640

图书在版编目（CIP）数据

染色体带：基因组的图型/〔英〕W.比克莫尔，J.克雷格著；房德兴等译．－北京：科学出版社，2000.8
（现代生物技术译丛）

ISBN 7-03-008542-6

Ⅰ.染… Ⅱ.①比… ②克…. ③房… Ⅲ.染色体-遗传学 Ⅳ.Q343

中国版本图书馆CIP数据核字（2000）第60221号

科学出版社 出版
北京东黄城根北街16号
邮政编码：100717

科地亚印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2000年8月第 一 版 开本：787×1 092 1/16
2000年8月第一次印刷 印张：7 3/4
印数：1—3 000 字数：156 040

定价：28.00元

（如有印装质量问题，我社负责调换〈新欣〉）

本 书 译 者

（按姓氏笔画排列）

齐　名　　李法卿　　李素芹　　吴文智
陈华标　　金慧英　　房德兴　　晁毓放
陶开华　　谭维国

中译本序

21 世纪到来，人类正面临科学大发展的新时代，其中最为突出的是生命科学。生命作为物质世界最为精致复杂的系统，其结构与功能的奥秘正在由分子水平得到阐明。

遗传发育是生命活动最突出的特征。遗传物质 DNA 自 1953 年 Watson 和 Crick 破解了其分子结构，至今不过 50 年，在 20 至 21 世纪之交，人类基因组 DNA 的全部编码信息即将阐明。A、G、T、C 的基因组编码决定物种的差异、发育的特征，也可以说数字生物学的新时代已经开始了。我们知道，在人类基因组的约 3000 Mb 的 DNA 中，编码为各种功能蛋白的序列估计不足 5%，而非转录的基因组 DNA 在 95%以上。因此，人们提出了功能基因组学。从基因组的结构功能来了解生命活动，已经是摆在我们面前的巨大挑战。

随着显微镜的发明，生物学家就知道了细胞核在细胞分裂周期中形成的染色体。染色体的分类、形态曾是细胞遗传学的核心内容，染色体的分带研究又是最为重要的切入点。多年来，它与基因分子生物学的发展相互融合、促进，积累了很多宝贵知识，这正是我们在了解人类基因组全序列之后，阐明其结构功能的重要基础。

Wendy Bickmore 和 Jeffrey Craig 所著《染色体带：基因组的图型》一书，精练地总结介绍了这方面的知识。对于所有关心基因组结构功能的科学家，这都会是很有参考价值的一本书。

值得一提的是本书章节安排的角度：第一、二章，基础知识；第三章，DNA 序列和染色体带；第四章，染色体带的染色质结构；第五章，间期染色体带的活动和第六章，异染色质和染色质的其他极端形式；最后一章，染色体带的起源等，正好都是当前研究基因组结构功能的重要问题。这当有助于读者结合自己的专业，提出许多新的或更为精细的问题，寻找到深入研究的理想切入口。

本书所覆盖的问题都是生命科学的最基本问题。相信在人类基因组全序列阐明的带动下，10 年之内，我们将对染色体带的结构功能有全新的分子水平的解析。我们将会发现染色体带上新的功能元件和定位基因，了解它们在染色体复制、基因转录、基因组印迹（genome imprinting）、染色质再构（remodeling）、基因重组、细胞分裂、分化、增殖、凋亡中的动态机制。我们也将了解基因组分带结构在生物进化中的意义。所有这些也将成为 21 世纪新的基因工程和生物技术的理论基础。因此，推荐生命科学领域的科研人员、老师、学生都来看看这本小书，不会是过份的。

现在本书由房德兴等共同翻译为中译本。译文流畅，用词比较准确，图文并茂，引人兴趣。广大的生命科学工作者一定会发现这是一本好书。

李载平

2000 年 3 月 24 日

译者的话

接到“Chromosome Bands: Patterns In The Genome”书稿之前，科学出版社的编辑首先通过 E-mail 传给了我们一份该书的目录，这基本上是整部著作的概貌，我们立即被其新颖的内容所吸引并产生一种渴望：将其介绍给国内的朋友们。

本书是有关细胞生物学的重要组成部分——染色体生物学的专著，反映了该领域的最新研究进展（当然要除去出版时间因素）。对于其内容，我们在这里不准备作专门的评述，那将是读者自己的事情。

生命科学发展迅猛，在知识不断更新的同时也产生了一些新的科学术语，或者是赋予已知名词以新的意义，以致于很难用现有的中文词语准确地表达作者的原意。书中的“isochore”、“contig”等就属于前者，而“pattern”、“activity”等则属于后者。我们尽可能地将我们对原文的理解转达给读者，但愿不致引起误解。

值此中译本出版之际，我们要特别感谢中国工程院院士、中国科学院上海生物化学研究所李载平教授，他在百忙之中审阅了全部译稿，并欣然作序。在翻译过程中，对于原著叙述上的某些疑问，特别请教了原著作者之一 Dr. Wendy Bickmore，在此，对于她热情而友好的帮助表示衷心的感谢。还要感谢科学出版社科学出版中心生物编辑部，特别是丁海珈编辑在本书翻译和出版过程中给予的大力支持和帮助。

2000 年 3 月 28 日

此为试读，需要完整PDF请访问：www.ertongbook.com

前　言

很清楚，染色体能够显带，且在细胞遗传学中具有实用价值。此外，染色体可以显带还表明它们是高度有组织的结构。这种划分方法反映了染色体的主要功能以及细胞核容纳基因组的方式。本书继染色体显带技术之后，主要论述了哺乳动物染色体方面的研究，并适当介绍了其他生物染色体方面的工作。

本书的主题着眼于细胞生物学——这一领域往往会被从事染色体显带实际工作的人忽略，相反，对染色体生物学感兴趣的人通常不注意有关染色体显带图型方面的知识。本书将染色体生物学的各种基础知识融合起来，将细胞学和细胞遗传学知识——特别是现代荧光原位杂交技术和免疫荧光技术——与遗传学和生物化学知识有机地结合起来。

本书完全有别于那些有关染色体显带技术的书。它的重点不在于如何进行染色体显带，而在于阐述这些染色体带在染色体生物学中的意义，还在于弄清基因组发挥作用的方式。本书充分考虑了基因组 DNA 序列研究的快速进展。

致　谢

谨以此书献给医学研究委员会（MRC）人类遗传学中心，前临床与群体细胞遗传学中心（CAPCU）主任 H. John Evans 教授，以纪念他光荣退休。早在 20 世纪 70 年代，Evans教授及其领导的 CAPCU 在染色体显带和染色体鉴别方面就已处于研究的前沿。我们感谢他们为使对细胞遗传学一无所知的分子生物学家（WB）了解奇妙的染色体及其带型而付出的耐心。

我们要感谢所有执着地从事染色体研究的同事和朋友。但更要特别感谢 Judy Fantes，感谢她纯熟的细胞遗传学技术及其与 FISH 有关的工作；还要感谢 Paul Perry，没有他的帮助，显微成像系统将毫无价值。

最后，我们要感谢医学研究委员会和 Lister 预防医学研究所对这一工作的大力支持。

目　录

中译本序
译者的话
前　言
致　谢
第一章　中期染色体 …… (**1**)
染色质包装的层次 …… (2)
细胞核内中期染色体的命运 …… (4)
中期染色体的功能 …… (5)
第二章　染色体显带技术 …… (**10**)
什么是染色体带？ …… (10)
C 显带技术 …… (11)
G 显带技术 …… (12)
R 显带技术 …… (13)
T 显带技术 …… (14)
Q 显带技术 …… (14)
其他荧光素显带技术 …… (14)
复制显带技术 …… (15)
染色体显带与荧光原位杂交技术 …… (16)
减数分裂染色粒 …… (16)
核酸酶显带技术 …… (16)
抗体显带技术 …… (17)
DNA 杂交显带技术 …… (19)
G11 显带技术 …… (19)
染色体带有多少？ …… (20)
不同灰度的染色体带 …… (21)
膨胀与固定 …… (21)
第三章　DNA 序列和染色体带 …… (**27**)
DNA 甲基化和 CpG 岛 …… (27)
基因分布和染色体带 …… (32)
碱基组成 …… (35)
串联重复 DNA 序列 …… (36)
散在重复序列 …… (37)
修饰碱基 …… (39)
C 带 DNA …… (39)
关于一级序列组成的结论 …… (40)

第四章　染色体带的染色质结构 …… (**45**)
核心组蛋白 …… (45)
连接组蛋白 …… (47)
高迁移率组非组蛋白蛋白 …… (48)
有丝分裂染色体支架蛋白 …… (48)
有丝分裂支架的相关 DNA 序列 …… (50)
染色体带和染色体支架模型 …… (51)
中期染色体支架的特殊区域 …… (54)
染色体支架与核基质 …… (54)
第五章　间期染色体带的活动 …… (**60**)
DNA 复制——起始部位 …… (61)
DNA 复制——起始时间 …… (61)
复制时序的结果 …… (64)
转录 …… (64)
重组和修复 …… (65)
染色体凝聚 …… (66)
第六章　异染色质和染色质的其他极端形式 …… (**74**)
组成型异染色质 …… (74)
兼性异染色质 …… (76)
普通染色体蛋白和异染色质 …… (78)
异染色质的特殊蛋白 …… (79)
着丝粒和端粒 …… (81)
异染色质和细胞周期活动 …… (82)
第七章　染色体带的起源、现况与未来 …… (**91**)
染色体显带技术的演化 …… (91)
染色体带的分子生态学 …… (93)
两个基因的传说 …… (94)
染色体显带技术与分子细胞遗传学的未来 …… (96)
索引 …… (**101**)

第一章

中期染色体

据 1888 年 Waldeyer 的解释[1]，染色体这一名称在希腊语中的意思是“带颜色的物体”（colored body）。根据染色体生物学中采用的现代技术（许多技术使用了多色荧光），这是一个早成的恰当的术语。这种“带颜色的物体”由称为染色质的 DNA-蛋白质混合物组成。染色体在细胞周期的中期得到了最大限度地浓缩，其时，一个典型的哺乳类染色体较之 DNA 双螺旋分子压缩了约 10 000 倍。因此，这样的染色体可以作为独立的实体通过光学显微镜观察到。并不是所有的科学家都因中期染色体的出现而喜悦——这种染色体表现形式曾一度被认为是：

“……染色体的最呆滞形式：有丝分裂能够有序进行所需要的无活力包装体。”[2]

我们在这里准备反驳上述说法。我们认为中期染色体不仅是生物学上所观察到的最有吸引力的物体之一，而且是直接反映细胞核容纳基因组方式的一种独特的组织结构。它还是一种充满形象图型的结构，而生物学中的图型通常是潜在的控制机理的展现。因此，尽管中期染色体确实主要由高度压缩的失活染色质组成，它们却是子代细胞继承遗传信息的方式——不仅在 DNA 序列的一级结构上，而且还作为渐成说信息影响着 DNA 序列翻译的方式。因此，我们期望在中期染色体结构内发现所有决定染色质记忆的部分。

早在 20 多年前就已发现，对哺乳动物中期染色体进行某些处理可获得一系列沿染色体横向排列的重复条带。这随即显示出实用价值，例如，每一条人类染色体都分别得以被识别。此外，由大量的缺失、转位和倒位等染色体重排引起的正常染色体带型的异常可以与特定的遗传病相联系。据此确定了许多疾病相关性基因，并随后通过定位克隆将其分离出来。

染色体显带技术之所以适用于作为研究各种（包括同种不同细胞类型以及不同种属）生物学材料的基因组结构的技术，在很大程度上依赖于中期染色体易于分离并展开进行显微镜分析。采用可破坏纺锤体微管的毒物，例如秋水仙素或秋水仙酰胺可使细胞停滞于分裂中期。值得记住但通常容易忘记的是，尽管我们常把以这种方式获得的染色体称为中期染色体，但严格地说应称为 C 中期染色体（在秋水仙酰胺中制备的中期染色体）。这似乎有点学究气，但这种染色体不可能完全等同于未处理细胞的中期染色体[3]。事实上，它们可能更像中期板形成前、且微管由纺锤体极跨过动粒施加拉力前的前中期时的染色体。据知，动粒上的蛋白质会通过改变化学特性来缓冲这种拉力，在有微管毒物时凝聚的染色体上没有这种拉力[4]。C 中期染色体的姊妹染色单体仅在着丝粒处相连，染色体臂是彼此分开的。

显然，染色体显带技术不适用于非分裂细胞群体。在某些生物的某些组织，可以观察到发生多线化（即细胞在未分裂时染色体发生多次复制）后的间期染色体。多线化染

色体也可含有一系列带和带间区，但我们在这里不作讨论。最后，简单真核生物的染色体太小，以致于不能通过光学显微镜将其完全分辨开。在某些种属的生物，采用某些或所有已知的染色体显带技术处理后所见到的中期染色体并不呈现为“带”，其意义尚不清楚。

除了考虑到实验细胞遗传学的因素外，中期染色体可以显带的事实表明它们是高度有组织的结构，这种划分方法反映了真核生物染色体的主要功能。我们期望在本书中阐述的正是染色体显带的这一点及其生物学信息，因为在其他书籍中对染色体显带技术已有过详尽的描述[5~7]。故此，我们主要论述有关哺乳类染色体的研究，并适当介绍其他生物染色体方面的工作，特别是酵母——酿酒酵母（*Saccharomyces cerevisiae*）和粟酒裂殖酵母（*Schizosaccharomyces pombe*）以及双翅目昆虫——黑腹果蝇（*Drosophila melanogaster*）。

染色质包装的层次

将 DNA 分子压缩 10 000 倍包装形成中期染色体是通过 DNA 与蛋白质的一系列有序的相互作用完成的（图 1.1）。第一步，也是了解最清楚的一步是核小体的形成，期间 DNA 螺旋分子压缩了 6 倍。核小体由 146 bp 的 DNA 缠绕一个由组蛋白 H2A、H2B、H3 和 H4（核心组蛋白）构成的蛋白核心组成。这些组蛋白的排列是，一个$(H3\ H4)_2$四聚体与 2 个 H2A-H2B 二聚体相联在一起，其中，2 个 H2A-H2B 二聚体相对位于四聚体的两个面上。组蛋白的氨基末端在决定所形成的染色质类型中起着重要作用，它突出于核小体的表面。通过核小体的折叠和/或卷曲产生 1:40 压缩的 30 nm 纤维。核小体沿 30 nm 纤维的空间排列因种属不同而异，甚至同一种属的不同细胞类型间也存在差异[8]。有一种模型认为组蛋白 H1 与连接核小体的 DNA 接头相结合，使核小体排列成规则的螺线管结构[9]。然而，研究处于分裂中期的细胞表明，未发现染色质结构呈螺线管的证据[10]。还有其他几种模型认为核小体在 30 nm 纤维内呈不同的排列，例如，核小体盘绕带（coiled ribbon）以拉链方式排列[11]。不管详情如何（文献［12］），普遍为人们所接受的是，大约 30 nm 的纤维状物是真核生物基本的染色质丝。

由于染色质结构的层次特点，人们对于 30 nm 纤维以上分子水平和生物化学水平的包装步骤了解甚微。然而，这是通过染色体的细胞学观察最易于想象的包装阶段。一种较普遍的模型（据此模型有许多变化）见图 1.1 所示[13~16]。在这种辐射环/支架模型中，30 nm 纤维形成环状结构，这些环的基部附着于一种非组蛋白“支架”上。这种纤维的直径约 240 nm，它可能是间期染色体的最终包装水平——故称为染色单体丝[15]。

染色体包装的最后阶段发生在中期染色体进入有丝分裂或减数分裂之时。染色体的纵向缩短是通过沿染色体长轴方向上围绕染色体中心轴螺旋缠绕完成的[15]。横向收缩则是辐射环通过折叠、扭转或缠绕向染色体中心方向的压缩作用完成的。在中期，将大多数蛋白质从染色体抽提掉后，经显微镜可揭示和观察到染色体支架[17]。这种抽提作用除去了辐射环的横向紧缩，可看到其伸展并由中央支架向周围散射[18]；抽提法也可破坏支架的纵向缠绕（图 1.2）。有丝分裂染色体支架中最丰富的蛋白组分为 DNA 拓扑异构酶Ⅱ（topo Ⅱ）和 ScⅡ，这些蛋白在染色体组织和浓缩中的作用将在第四章中详细讨论。

此为试读，需要完整PDF请访问：www.ertongbook.com

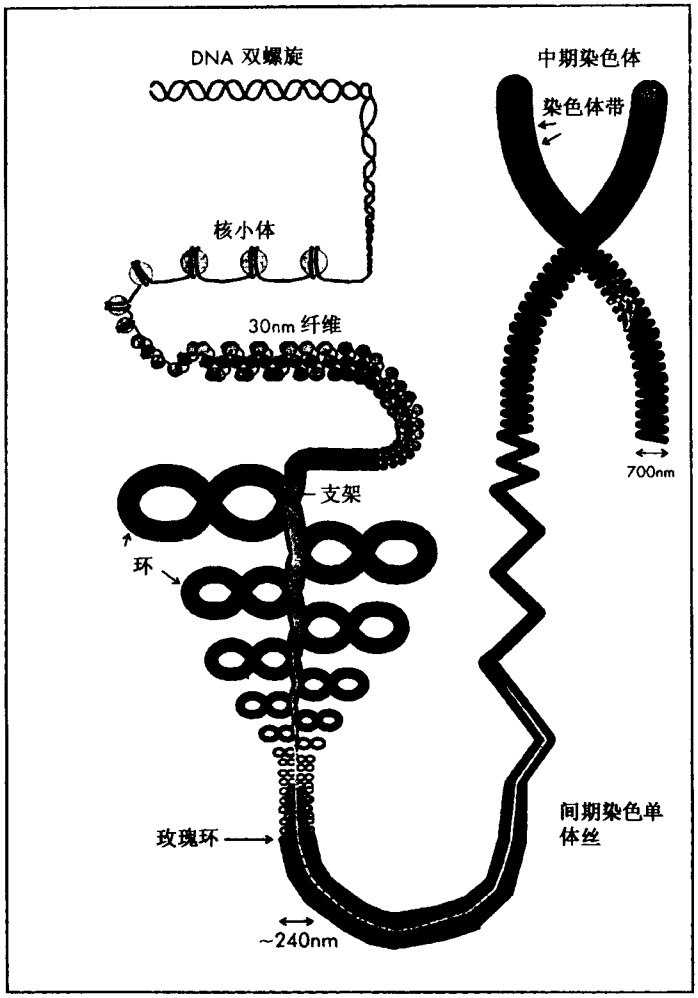


图 1.1　染色体结构的辐射环/支架模型中染色质包装水平。以螺线管排列[9]的 30 nm 核小体染色质丝组成环形结构，这些环形结构由中央的染色体支架向外辐射形成 240 nm 的间期染色单体丝[17]，进一步经过纵向和横向凝聚形成中期染色单体。这种模型称为染色体结构的辐射环/支架模型[13~16]。在 G 带和 R 带中支架的线路可能不同（第四章）[50]。

另一个强烈支持辐射环/支架模型的证据是蝾螈细胞在减数分裂时出现灯刷状染色体[19]。但这种染色体结构并非仅一例，有许多以辐射环/支架模型为基础变化而来的模型。例如，成群的环可能在支架附近一个平面上完全回折形成圆盘状的“小带”——一种十分有组织、有规则的将染色体组合在一起的方式[20, 21]。与辐射环/支架概念相差最多的是这样一种模型，设想折叠的染色质丝没有染色体中心轴，没有锚定的染色质环[22, 23]。这种模型支持的图型为一种随机性较大、而特殊性和受控制性较小的染色体结构。在极端情况下，DNA 分子无需从染色体的一端开始连续折叠直至到达染色体的另一端，DNA 和染色质丝可以沿染色体长轴方向自身回折，这样碱基序列与染色体长度不必共线性化。

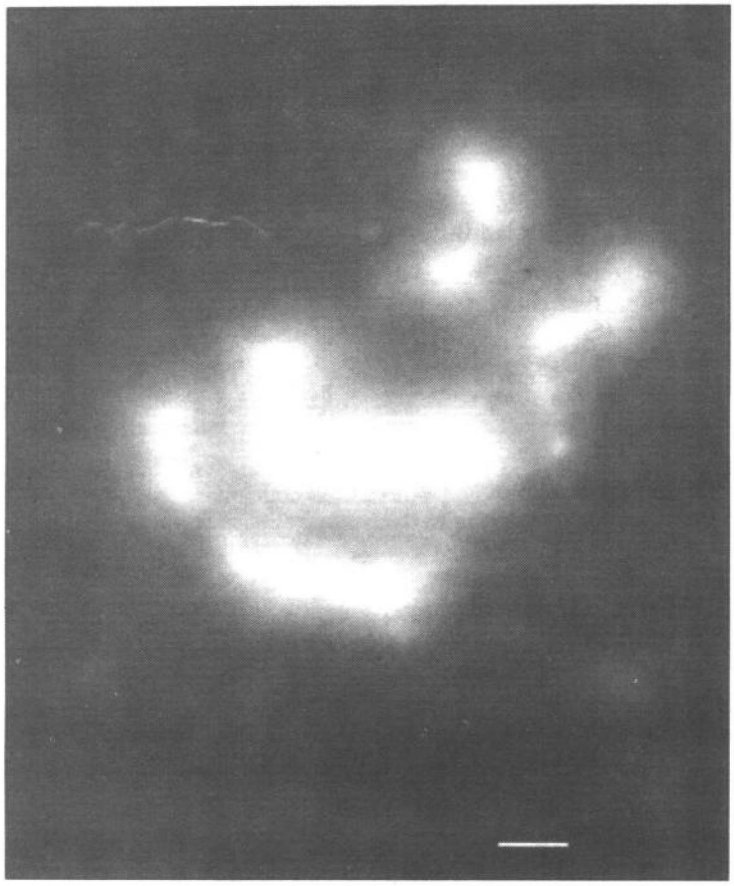


图 1.2　解聚的中期染色体。经 1mol/L NaCl 解聚并以 DAPI 染色的 2 个人类 C 中期染色体。注意姊妹染色单体轴的对称性。DNA 由染色体核心向外伸出 3 ~ 4μm，标线 = 2μm。

通过电子显微技术对未固定和未着染的人类中期染色体的三维重建证明，染色体不是中空的，这一点否定存在螺旋卷曲和刚性中心结构。除了在着丝粒部位外，也没有证据表明存在特别致密的染色体核心[24]。所有这些证据可能与这样一种染色体结构模型相一致，即有一种分布式的或分散式的非连续的染色体支架或轴约束着 30 nm 的纤维环，环与轴的折叠和卷曲均发生于其上。染色体轴可能无需严格地位于染色体的中心，环的组织也不必辐射对称。在缺乏确凿实验证据的情况下，重要的可能是，现阶段不应过分拘泥于一种或另一种模型的细节。

细胞核内中期染色体的命运

中期染色体的作用在于将遗传物质准确地分配到子代细胞或配子中。因此中期染色体的命运是解聚并作为间期染色体履行其功能。间期染色体与中期染色体有什么不同呢？染色体由间期到中期凝聚以及在下一个间期解聚的程度因真核生物种属不同而异。粟酒裂殖酵母（*S. pombe*）染色质可能仅压缩 2 倍[25]，而据计算，哺乳动物中期染色体相对于间期染色体压缩了 9 倍[14]。

教科书通常把间期染色体描绘成松散的意大利细面条团分布于细胞核内。然而，采用染色体原位抑制杂交（chromosomal in situ suppression hybridization，CISS）方法经特异性全染色体探针对人类间期细胞核的荧光原位杂交（fluorescence in situ hybridization，FISH）可染出保留高度有序包装的独特的球状结构域（图 1.3）[26~28]。因此单条染色体内的 DNA 序列在细胞核内并不是自由地随机分布，而是受到整个染色体行为某种程度的限制。例如，在人类近端着丝粒染色体（#13、#14、#15、#21、#22）上靠近 rDNA 的序列不可避免地接近核仁[29]。因此中期染色体的序列组成会影响该序列在间期染色体中的位置及其可继承的所有可能功能。在间期，人类单条染色体上任意两点间的最大空间距离估计约为 4.5μm。但从更精细的尺度衡量，彼此相距几兆碱基的 DNA 序列就像是极易弯曲的链子的一段，相互间的空间距离可用简单的统计学关系——随机步移模型（random walk model）加以描述[30]。

全部染色体在细胞核内都是随机分布的吗？除了减数分裂期，哺乳动物同源染色体对不论是在核内，还是在中期板上，彼此似乎并不在一起。在间期和中期，来自不同父（母）源的染色体间可能有相当大的空间距离[31~33]，但也可能有属于基因组印迹（genome imprinting）的细胞周期调控的基因座配对[34]。这一点同果蝇的情况正相反，果蝇的同源染色体通常在间期是配对的，并且彼此在遗传学上相互作用[35]。果蝇胚胎前中期染色体采用 Rabl 样结构，其端粒簇集于细胞核一端，而着丝粒位于另一端。这再次表明没有与哺乳类染色体的典型组织相一致的证据[36]，但据认为，特定的染色体彼此之间以对称方式进行空间定位[33]。在细胞周期中，哺乳动物着丝粒和端粒相对于核外周的位置可以发生变化[32]。

中期染色体的功能

为什么在细胞分裂中需要凝聚的染色体？一个简单的答案可能是为了使 240 nm 的间期染色单体丝有足够的长度以便在细胞分裂机械作用过程中保持完整性，在细胞分裂中染色体要经受作用于染色单体上的各种推力和拉力[37]。凝聚作用还有助于姊妹染色单体的分离，以平衡使双链 DNA 分子解链的拓扑异构酶Ⅱ活性[38]。还需要凝聚的染色体作为正确的模板，以便在其上面装配功能完全的动粒，后者附着于有丝分裂纺锤体微管并保持姊妹染色单体粘着直到后期。

有观点认为，凝聚的染色体有许多特殊的结构域或表面[17]。第一个为中央结构域（central domain），在这里染色质丝包装接近染色体轴、核心或支架。在这一结构域有几种特殊的蛋白与染色体支架有关，且沿染色体 DNA 序列上有一些特殊的位点，它们可能影响随后间期的染色体活动[39]。采用几种形成功能性动粒的必需蛋白已鉴定了动粒上的染色体中央结构域。

第二个结构域位于相互接触的姊妹染色单体的每条染色单体的外面，称为配对结构域（pairing domain）。它分布于染色体臂和着丝粒上，但这两种部位上的联结性质不同。秋水仙酰胺停滞的染色体有分开的双臂和相连的着丝粒；在未处理的染色体，可见到姊妹染色单体的臂在前期稍后即已分开，而直到分裂后期着丝粒才分开[40]。为了成功地、准确地进行染色体分离，姊妹染色单体必需在中期保持相联状态，这种联合必需足以抵抗通过纺锤体极微管传递的拉力，同时又必需在中期/后期过渡期迅速释放出这种作用

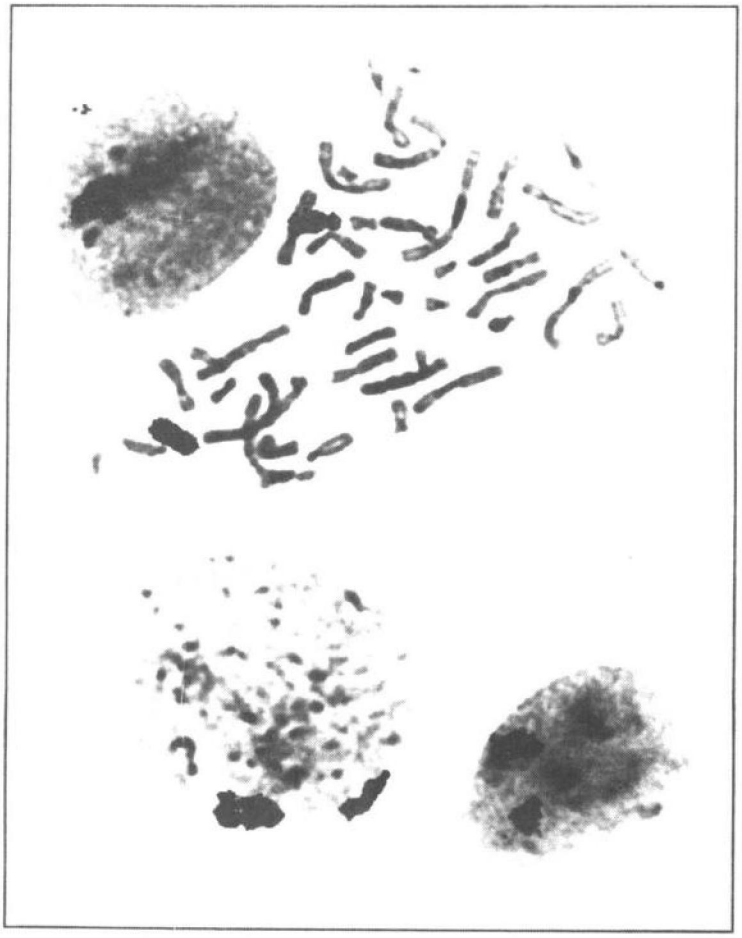


图 1.3　间期和中期染色体。经过 DAPI 染色（G 阳性带呈黑色）并与 18 号染色体探针杂交（黑色）的 3 个活化的人外周血淋巴细胞的间期细胞核和 1 个展开的中期染色体（右上）。在展开的中期染色体中可见到 2 个黑色着染的 18 号染色体，而在间期细胞核里可见到极其致密的染色体区域。

力。某些这样的结合力可简单地设想来自相联的姊妹 DNA 分子，随后通过位于着丝粒上的拓扑异构酶Ⅱ的作用释放出来[41]。除此之外，某些姊妹染色单体的有控制的释放显然是通过将姊妹染色单体联合在一起的蛋白作用以及在中期/后期过渡期通过遍在蛋白介导的这些蛋白的水解作用进行的[42]。在哺乳类染色体的姊妹染色单体间的配对结构域上已发现有特殊的蛋白质。染色单体连接蛋白（chromatid linking protein，CLiP）分布于整个配对结构域，而着丝粒内蛋白（inner centromere protein，INCENP）则局限于着丝粒内，此处它们是已知的结合最紧密的染色体蛋白，直到后期从染色体脱离，移向中期板[43, 44]。然而，这两种蛋白的精确功能尚不清楚——尽管认为 INCENP 无真正的染色体功能，而仅仅是搭便车似地搭挂在染色体上。最近，在有丝分裂和减数分裂中姊妹染色单体正确联接和分离所需的蛋白质已得到鉴别[45, 46]。与有丝分裂中期不同的是，

在减数分裂的中期Ⅰ期，姊妹染色单体在着丝粒处保持相联，直到下一次细胞分裂的后期才分开。

最后，中期染色体有一个表面结构域（surface domain），该结构域的动粒区呈现特有的形式——就像染色体末端的端粒。表面结构域是暴露于其他细胞组分最多的染色体区域。由于 DNA 内的特定位点与染色体的中央结构域相关，在染色体表面也一定有特殊的部位。染色体表面上发现的是什么样的蛋白质呢？在包括 INCENP A-F 的动粒三层结构的不同部位上发现了一组特有的蛋白质[47]。而在除了动粒区外的中期染色体表面检测到其他多种蛋白质，包括核仁、核膜和核糖体组分以及剪接组分[48]。

除了动粒完成十分明显而重要的染色体功能外，有丝分裂染色体表面（如果有作用的话）可能有什么作用呢？像 INCENP 的情况那样，染色体可能仅仅作为被动载体将某些蛋白质带到子代细胞的特定部位。由于大多数真核生物的核膜在有丝分裂中破裂，这可能是一种保证蛋白质正确进入子代细胞新生核，以避免随机分布于细胞核和胞质的方式。染色体表面的原纤维纤丝，B23 和 Ki67 等核仁组分最有可能如此。当细胞进入有丝分裂时，这些蛋白可能也起到阻止染色体因核膜破裂而暴露给细胞质组分的作用。

有丝分裂染色体对于开始于后期或称末期的新生核的形成是必需的。染色体表面起到模板的作用，新形成的核膜成分在其上组装。完整膜蛋白首先与板层相关蛋白联接，随后板层自身联接，这些相互作用受有丝分裂磷酸化作用的控制。

最后，新出现一种间期染色体结构模型，认为染色体结构域的表面与核基质相联，在转录和 RNA 加工过程中起着主要作用[27]。中期和间期染色体外表面间的关系还不清楚，它们在拓扑学上可能有某些联系。

在染色体显带图型中起作用的是整个染色体呢？还是染色体的内部或外表面呢？在关于染色体结构的讨论中老生常谈的是折叠和卷曲——染色体带是在哪里得到层层缠绕的呢？不同的染色体显带方法在 DNA 序列一级结构水平、核小体结构水平或折叠成由染色体支架和辐射环等方面可能将基因组揭示为不同的结构图型。这些多方面、多水平的不同染色体结构将在随后的章节中叙述。

参 考 文 献

[1] Waldeyer W. Uber Karyokinese und ihre Bezeihungen zu den Befruchtungsvorgangen. Arch. Mikrosk. Anat. 1888; 32: 1. English translation by Benham WB in Q. J. Microscop. Sci. 1889; NS 30: 159 ~ 278.

[2] Crick F. Postscript to the sixth international chromosome conference in Helsinki, Finland. In: de la Chapelle A and Sorsa M, eds. Chromosomes Today. Vol. 6. Amsterdam: Elsevier North Holland Biochemical Press, 1977: 403 ~ 408.

[3] Rieder CL and Palazzo RE. Colcemid and the mitotic cycle. J. Cell Sci. 1992; 102: 387 ~ 392.

[4] Gorbsky GJ. Kinetochores, microtubules and the metaphase checkpoint. Trends Cell Biol. 1995; 5: 143 ~ 148.

[5] Verma RS and Babu A. Human chromosomes: Principles and Techniques. McGraw Hill, 1995.

[6] Sumner AT. Chromosome banding. London: Unwin Hyman, 1990.

[7] Gosden JR. Chromosome Analysis Protocols. In: Walker JM, ed. Methods in Molecular Biology. Vol. 29. Series Humana Press, 1994.

[8] Alegre C and Subirana JA. The diameter of chromatin fibers depends on linker length. Chromosoma 1989; 98: 77 ~ 80.

[9] Finch JT and Klug A. Solenoidal model for superstructure in chromatin. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1976; 73: 1897 ~ 1901.

[10] McDowell AW, Smith JM and Dubochet J. Cryo-electron microscopy of vitrified chromosomes in situ. EMBO J. 1986; 5: 1395 ~ 1400.

[11] Woodcock CL, Grigoryer SA, Horowitz RA and Whitaker N. A folding model for chromatin that incorporates linker DNA variability produces fibers that mimic the native structures. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1993; 90: 9021 ~ 9025.

[12] Wolffe A. Chromatin: Structure and Function. Academic Press, 1995.

[13] Marsden MPF and Laemmli UK. Metaphase chromosome structure: evidence for a radial loop model. Cell 1979; 17: 849 ~ 858.

[14] Rattner JB and Lin CC. Radial loops and helical coils coexist in metaphase chromosomes. Cell 1985; 42: 291 ~ 296.

[15] Boy de la Tour E and Laemmli UK. The metaphase scaffold is helically folded: sister chromatids have predominantly opposite helical handedness. Cell 1988; 55: 937 ~ 944.

[16] Earnshaw WC. Mitotic chromosome structure. BioEssays 1988; 9: 147 ~ 153.

[17] Rattner JB. Integrating chromosome structure with function. Chromosoma 1992; 101: 259 ~ 264.

[18] Paulson JR and Laemmli UK. The structure of histone-depleted metaphase chromosomes. Cell 1977; 12: 817 ~ 828.

[19] Callan HG. Lampbrush chromosomes. Proc. R. Soc. Lond. B 1982; 214: 417 ~ 448.

[20] Pienta KJ and Coffey DS. A structural analysis of the role of the nuclear matrix and DNA loops in the organization of the nucleus and chromosome. J. Cell Sci. 1984; 1 (S): 123 ~ 135.

[21] Manuelidis L and Chen TL. A unified model of eukaryotic chromosomes. Cytometry 1990; 11: 8 ~ 25.

[22] Mullinger AM and Johnson RT. Packing DNA into chromosomes. J. Cell Sci. 1980; 46: 61 ~ 86.

[23] Belmont AS, Braunfeld MB, Sedat JW and Agard DA. Large-scale chromatin structural domains within mitotic and interphase chromosomes in vivo and in vitro. Chromosoma 1989; 98: 129 ~ 143.

[24] Harauz G, Borland L, Bahr GF et al. Three-dimensional reconstruction of a human metaphase chromosome from electron micrographs. Chromosoma 1987; 95: 366 ~ 374.

[25] Umesono K, Hiraoka Y, Toda T and Yanagida M. Visualisation of chromosomes in mitotically arrested cells of the fission yeast *Schizosaccharomyces pombe*. Curr. Genet. 1983; 7: 123 ~ 128.

[26] Manuelidis L and Borden J. Reproducible compartmentalization of individual chromosome domains in human CNC cells revealed by in situ hybridisation and three-dimensional reconstruction. Chromosoma 1988; 96: 397 ~ 410.

[27] Cremer T, Kurz A, Zirbel R et al. Role of chromosome territories in the functional compartmentalization of the cell nucleus. Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 1993; 52: 777 ~ 792.

[28] Trask BJ, Allen S, Massa H et al. Studies of metaphase and interphase chromosomes using fluorescence in situ hybridisation.

此为试读,需要完整PDF请访问: www.ertongbook.com