



普通高等教育“十一五”国家级规划教材

现代遗传学教程

——从基因到表型的剖析

(第2版)

贺竹梅 编著

MODERN GENETICS
Analysis from Gene to Phenotype



高等教育出版社
HIGHER EDUCATION PRESS



现代通信学教程

——从有线到无线的通信——

第二版

—— 通信 ——

现代通信学教程

—— 从有线到无线的通信 ——





普通高等教育“十一五”国家级规划教材

现代遗传学教程

XIANDAI YICHUANXUE JIAOCHENG

——从基因到表型的剖析

(第2版)

贺竹梅 编著



高等教育出版社·北京
HIGHER EDUCATION PRESS BEIJING

内容提要

本书在参考大量国内外遗传学及相关学科教材和科研文献的基础上，系统论述了现代遗传学的基本原理，整合了遗传学领域的最新研究进展，特别是将表观遗传学的研究进展融入相关的章节内容，从基因到表型进行了全面的剖析。全书共分 14 章，始终以遗传信息的结构、功能、传递和表达为主线展开，从基本的遗传现象深入到分子基础、从核内遗传到核外遗传、从原核生物到真核生物的遗传分析等，全面阐释了遗传学的发展历史、遗传学的基本原理和研究内容、遗传学的基础研究与实际应用、遗传学的研究现状和发展趋势等，使学生在群体水平、个体水平、细胞水平、基因水平和表观遗传水平的不同层次上对遗传学有较为完整的认识。本书每章的前面有“内容提要”，每章的后面精心设计了“问题精解”及一定量的“思考题”。

本书内容全面，视角新颖，插图丰富，反映了学科的最新动态，可作为高等院校本科生的遗传学课程教材及研究生和相关专业教师及科研工作者的参考书。

图书在版编目(CIP)数据

现代遗传学教程:从基因到表型的剖析/贺竹梅编著.—2 版.—北京:高等教育出版社,2011.5

ISBN 978-7-04-031477-9

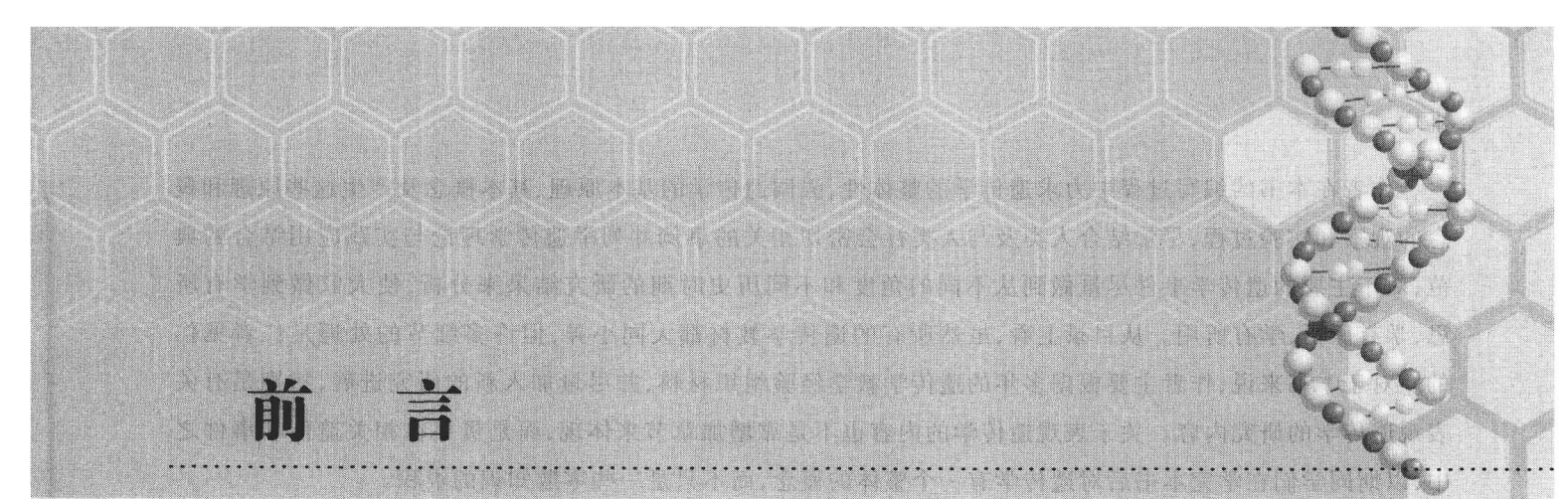
I. ①现… II. ①贺… III. ①遗传学-高等学校-教材 IV. ①Q3

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 076286 号

策划编辑	王 莉 高新景	责任编辑	高新景	封面设计	张 楠
责任绘图	杜晓丹	责任校对	刘 莉	责任印制	朱学忠

出版发行	高等教育出版社	网 址	http://www.hep.edu.cn
社 址	北京市西城区德外大街 4 号		http://www.hep.com.cn
邮政编码	100120	网上订购	http://www.landraco.com
印 刷	河北新华第一印刷有限责任公司		http://www.landraco.com.cn
开 本	889 × 1194 1/16		
印 张	25.25	版 次	2002 年 3 月第 1 版
字 数	750 000		2011 年 5 月第 2 版
购书热线	010-58581118	印 次	2011 年 5 月第 1 次印刷
咨询电话	400-810-0598	定 价	45.00 元

本书如有缺页、倒页、脱页等质量问题，请到所购图书销售部门联系调换
版权所有 侵权必究
物 料 号 31477-00



前言

遗传学是大家熟悉而又陌生的一门学科,说熟悉是因为它与我们的生活密切相关,与生物科学的任何一门学科密切相关,我们常听到一些母亲对她们的儿子说:“你这臭脾气跟你爸一样”,这就是与遗传相关的话题,是大家所熟悉的。然而,对很多人来说它又是陌生的,不知道遗传学研究的究竟是什么。曾经有人跟我说,遗传学不就是孟德尔的豌豆杂交吗?没错,每一本遗传学书都会从孟德尔开始谈起,都会介绍他的工作,并且杂交确实是遗传学研究的重要工具,然而,孟德尔定律只是遗传学中的一个起点。大家对遗传学感到陌生,其实也不奇怪,遗传学的研究内容和发展速度令即使是从事遗传学研究和教学的人有时也会茫然。它的内容太广、太复杂,发展也实在太快。

遗传的复杂性不断促使遗传学家们对遗传现象进行更深入的研究。在人类基因组计划开始的时候,人们预期在人体细胞中有 5 万至 10 万个蛋白质编码基因,而 2003 年人类基因组测序完成后发现人体细胞内的基因仅有 2 万个左右。这时,我们不禁产生疑惑,仅仅这些基因能决定人体如此复杂的独特性吗?于是科学家们又不得不从基因表达的调控来研究,于是诞生了表观遗传学。事实上,一个人从父母那里获得各一半的遗传物质,当在表型方面很像某一方时,另一方的遗传组成同样在起作用,并且随着表观遗传学的研究,我们发现环境因素在基因表达调控和遗传中起着重要的作用,这又使我们不得不思考,我们应该给后代留下一个什么样的环境呢?这虽然不是遗传学的主要研究内容,但其研究结果同样给我们提供了重要的思考点。

遗传学飞速发展的成果不断渗透到生物科学的其他学科,遗传学已成为生物科学的重要基础学科之一。在许多相关的课程如植物学、动物学、微生物学、发育生物学、细胞生物学、进化生物学、分子生物学等中,也不可避免地会涉及很多遗传学的内容。因此,如何反映遗传学的系统知识和最新研究进展,对遗传学教学来说就非常重要。这样,一本好的、系统的遗传学教材将会起到良好的引导作用。当然,对于从事遗传学教学的人来说,很多时候是担心遗传学被生物学的其他学科分割了,再加上许多学校将遗传学分成经典遗传学、分子遗传学和表观遗传学等不同的课程来讲授,虽然这让人感觉到大家都在紧跟潮流,但同时令人觉得这样一门重要的基础课程变得好像不重要了。其实不然,作为一门完整的学科和生物学研究的重要基础,遗传学有一个重要的中心命题:基因型 + 环境 = 表型,而这三者之间存在着非常复杂的关系,仅从某些点上是无法解释的。只有将遗传学作为一个整体,从不同层面如分子、细胞、个体、群体等水平糅合在一起,学生对遗传过程才会有一个完整的认识。基于此,作者一直不太赞同高等院校将遗传学分为经典遗传学和分子遗传学等进行教学,因为它就是一个整体,只要我们围绕着“基因型 + 环境 = 表型”这一主题,遗传学就有着永恒的生命力。

II 前 言

作者在本书的编写过程中力求遗传学的整体性,强调遗传学的基本原理、基本概念及产生这些原理和概念的观察和实验过程,尽量结合人类及与人类社会密切相关的事例并列举遗传学理论与实践应用结合的典范,对于主要的遗传学事件尽量做到从不同的角度和不同历史时期的研究结果来分析,使大家做到学有所思,学有所悟,学有所用。从目录上看,虽然所有的遗传学教材都大同小异,但许多细节的处理是仁者见仁的。对于本书来说,作者主要根据多年的遗传学教学经验组织材料,并尽量加入新的研究进展,特别是有关表观遗传学的研究内容。关于表观遗传学的内容也不是靠增加章节来体现,而是贯穿在相关遗传学事件之中,以期同学们在学完本书后对遗传学有一个整体的概念,而不只是一些零散知识的堆积。

本书第1版(中山大学出版社,2002)自出版以来得到许多兄弟院校老师和同学的支持和鼓励。许多读者反映每章后面的“问题精解”效果不错,故本次修订时予以保留并增补了一些内容。它一方面补充了每一章的知识内容,另一方面引导学生做进一步的思考。由于网络发展迅速,读者可以通过各类搜索网站很容易找到感兴趣的相关知识点,故取消了“点击网站”。另外,由于遗传学的名词术语很多,所以在每章的前面增加了“重要概念”,书后附有名词索引,以方便大家查阅。

我的导师李宝健教授为本书第1版作序,并对第2版的写作给予了热情的鼓励和支持。此外,本书的出版得到中山大学暨生命科学学院的大力支持,高等教育出版社王莉老师和高新景编辑的热情帮助和我的学生们认真的校对,在此表示衷心的感谢。

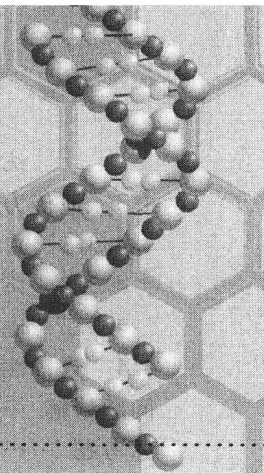
由于作者知识水平所限,在内容安排、阐述、材料取舍等方面一定存在不妥甚至错误的地方,恳请读者批评指正。作者的E-mail地址是:lsshezm@mail.sysu.edu.cn。

贺竹梅

于广州康乐园

2011年4月

目 录



第1章 遗传学导论	1
1.1 充满活力的遗传学	1
1.2 遗传学以遗传信息为中心	2
1.3 遗传学的发展阶段及主要事件	3
1.3.1 经典遗传学发展阶段	4
1.3.2 分子遗传学发展阶段	5
1.3.3 表观遗传学发展阶段	6
1.4 遗传学是生命科学的核心	7
1.5 遗传学的实践意义与应用	10
问题精解	11
思考题	12
第2章 遗传学三大基本定律	13
2.1 孟德尔杂交实验及孟德尔定律	14
2.1.1 孟德尔的豌豆杂交实验	14
2.1.2 遗传学第一定律	16
2.1.3 遗传学第二定律	19
2.2 遗传学数据的统计学处理	21
2.2.1 概率及遗传比率的计算	21
2.2.2 适合度测验	23
2.3 孟德尔定律的扩展	24
2.3.1 等位基因间的相互作用	24
2.3.2 非等位基因间的相互作用	28
2.3.3 基因相互作用的机制	32
2.4 遗传的染色体学说	33
2.4.1 染色质和染色体	33
2.4.2 细胞分裂中的染色体行为	34
2.4.3 染色体周史	35
2.4.4 遗传染色体学说的提出	37
2.4.5 遗传染色体学说的证明	38
2.5 遗传学第三定律	42
2.5.1 连锁遗传现象的发现	42

2.5.2 完全连锁与不完全连锁	43
2.5.3 交换和重组值	45
2.6 遗传基本定律在遗传学发展中的 作用	45
问题精解	46
思考题	47
第3章 性别决定与伴性遗传	50
3.1 简单性别决定系统	51
3.1.1 酵母的性别决定	51
3.1.2 蜜蜂的性别决定	51
3.2 性染色体性别决定系统	52
3.2.1 XY型性别决定	52
3.2.2 ZW型性别决定	57
3.2.3 植物的性别决定	57
3.3 环境对性别决定的影响	58
3.4 性相关遗传	60
3.4.1 伴性遗传	60
3.4.2 限性遗传	61
3.4.3 从性遗传	62
3.5 剂量补偿效应	63
问题精解	67
思考题	68

第4章 数量性状与多基因遗传	69
4.1 从基因型到表型:环境对表型作用的 影响	69
4.2 数量性状遗传的规律	72
4.2.1 数量性状遗传遵循孟德尔定律	72
4.2.2 数量性状与质量性状的关系	73
4.2.3 数量性状变异的组成	74
4.2.4 分析数量性状遗传的基本	

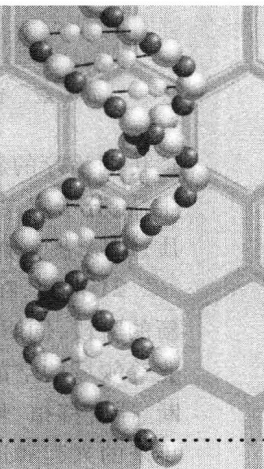
统计学方法	75	7.2.4 人类基因定位的影响	138
4.3 遗传力的估算及其应用	77	7.3 真菌类生物的遗传分析	139
4.3.1 广义遗传力的计算	78	7.3.1 顺序四分子分析	139
4.3.2 狭义遗传力的计算	79	7.3.2 非顺序四分子分析	143
4.3.3 遗传力的应用	82	7.4 有丝分裂交换与基因定位	147
4.4 数量性状基因的定位	84	7.4.1 有丝分裂交换现象的发现	147
问题精解	86	7.4.2 有丝分裂交换用于基因定位	148
思考题	87	7.5 细菌的基因定位	151
第5章 核外遗传分析	89	7.5.1 转化与基因定位	151
5.1 母体影响	90	7.5.2 接合与遗传物质转移	154
5.2 母体遗传	91	7.5.3 高频重组和性导	156
5.2.1 高等植物叶绿体的遗传	92	7.5.4 中断杂交作图	158
5.2.2 线粒体的遗传	94	7.5.5 重组作图	161
5.2.3 感染遗传——草履虫放毒型的		7.5.6 转导作图	162
遗传	96	7.6 噬菌体的遗传分析与作图	168
5.2.4 禾谷类作物的雄性不育	98	7.6.1 用于作图的常用表型特征	168
问题精解	101	7.6.2 遗传重组与作图	168
思考题	101	7.6.3 遗传图的特征	170
第6章 染色体畸变	103	问题精解	173
6.1 染色体结构的改变与遗传	103	思考题	175
6.1.1 缺失	104	第8章 基因的分子基础与遗传学	
6.1.2 重复	106	中心法则	179
6.1.3 倒位	108	8.1 遗传物质本质研究的历史回顾	180
6.1.4 易位	110	8.1.1 遗传物质的基本条件	180
6.2 染色体数目的改变与遗传	114	8.1.2 证明 DNA 是遗传物质的著名	
6.2.1 染色体数目改变的起因	115	实验	180
6.2.2 整倍体及其遗传表现	115	8.2 DNA 复制	183
6.2.3 非整倍体及其遗传表现	119	8.2.1 DNA 的基本性质	183
6.3 人类的染色体疾病	120	8.2.2 DNA 复制的特点	183
问题精解	121	8.2.3 DNA 复制中的表观遗传调控	188
思考题	123	8.2.4 DNA 复制中的末端隐缩问题	189
第7章 遗传图的制作和基因定位	125	8.2.5 定向 DNA 复制技术	191
7.1 基因定位的基本方法	125	8.3 基因的分子结构	193
7.1.1 两点测交	126	8.3.1 基因的不连续性	193
7.1.2 三点测交	127	8.3.2 基因的侧翼序列	194
7.1.3 干涉和并发系数	128	8.3.3 重叠基因	197
7.2 人类基因定位的基本方法	130	8.3.4 RNA 基因	198
7.2.1 家系连锁分析法	131	8.4 基因的精细结构与功能的发现	198
7.2.2 体细胞杂交定位	134	8.4.1 一基因一酶假说	198
7.2.3 核酸杂交技术	136	8.4.2 基因内重组的发现	201
		8.4.3 顺反子与互补实验	203
		8.5 遗传信息的传递与表达	205

8.5.1 转录	205	10.3.1 体外定点诱变	258
8.5.2 遗传密码	207	10.3.2 反向遗传学	260
8.5.3 核糖体和 tRNA	209	10.4 Ames 测验	260
8.5.4 蛋白质在核糖体上的装配	212	10.5 基因突变的防护与修复	261
8.5.5 蛋白质合成中的错误	213	10.5.1 DNA 损伤的防护机制	261
8.5.6 蛋白质转译后的修饰	214	10.5.2 基因突变的修复	261
8.6 遗传学中心法则	217	10.6 基因突变的检出	264
问题精解	220	10.6.1 传统遗传学检出方法	264
思考题	220	10.6.2 分子遗传学检出方法	267
第 9 章 基因表达调控及表观遗传学	223	10.7 表观遗传变异	268
9.1 基因表达调控的多水平性	224	10.7.1 副突变	269
9.2 原核基因表达的调控	225	10.7.2 转基因沉默	270
9.2.1 乳糖操纵子	225	10.7.3 基因组印记	271
9.2.2 色氨酸操纵子	227	问题精解	275
9.3 真核基因的表达调控	229	思考题	275
9.3.1 染色质结构与基因表达调控	230	第 11 章 遗传重组	277
9.3.2 DNA 结构对基因表达的影响	231	11.1 遗传重组的类型	278
9.3.3 基因数目及其重排方式调控基因 表达	232	11.1.1 同源重组	278
9.3.4 调控序列和调控蛋白的调控	232	11.1.2 位点专一性重组	278
9.3.5 非编码 RNA 的调控	234	11.1.3 异常重组	279
9.3.6 选择性剪接	235	11.2 同源重组	279
9.3.7 RNA 编辑	237	11.2.1 基因转变	279
9.3.8 mRNA 稳定性与基因表达调控	238	11.2.2 同源重组和基因转变的分子 基础	282
9.3.9 蛋白质修饰在基因表达调控中的 作用	238	11.3 位点专一性重组	284
9.4 表观遗传调控	239	11.4 异常重组——转座遗传因子	286
9.4.1 表观遗传学概述	239	11.4.1 Ac-Ds 系统	287
9.4.2 DNA 甲基化对基因表达的 影响	239	11.4.2 原核生物中的转座因子	288
9.4.3 组蛋白修饰对基因表达调控的 影响	241	11.4.3 果蝇中的转座子	293
9.4.4 核开关调控基因表达	242	11.4.4 转座的遗传学效应	296
问题精解	243	11.4.5 转座的表观遗传调控	298
思考题	245	11.4.6 转座的应用	299
第 10 章 基因突变和表观遗传变异	246	11.5 遗传重组的应用——基因工程	300
10.1 基因突变的类型	246	问题精解	302
10.2 突变的分子基础	249	思考题	302
10.2.1 自发突变的分子基础	250	第 12 章 基因组研究	303
10.2.2 诱发突变的分子基础	254	12.1 基因组及基因组学的概念	304
10.3 DNA 体外定点诱变与反向遗传学	258	12.2 基因组的序列组织	305
		12.2.1 基因组的复杂性	305
		12.2.2 基因家族	306
		12.2.3 重复序列 DNA	308

12.2.4 非编码 DNA	310	思考题	343
12.3 基因组测序及基因组计划	311	第 14 章 群体基因结构和进化遗传学	344
12.3.1 DNA 测序的基本方法	312	14.1 群体、基因库和基因频率	345
12.3.2 基因组测序的策略	312	14.2 哈迪 - 温伯格遗传平衡定律	346
12.3.3 人类基因组计划简介	314	14.2.1 遗传平衡定律的描述	346
12.3.4 人类基因组计划的影响	315	14.2.2 遗传平衡定律的应用	347
12.4 染色体外基因组	316	14.3 影响遗传平衡定律的因素	349
12.4.1 质粒	316	14.3.1 突变对群体基因频率的影响	350
12.4.2 线粒体基因组	317	14.3.2 自然选择对群体基因频率的 影响	351
12.4.3 叶绿体基因组	319	14.3.3 在突变与自然选择联合作用下的 群体平衡	355
12.5 遗传图谱的发展及分子标记	320	14.3.4 随机遗传漂变对群体平衡的 影响	356
12.5.1 遗传图谱的发展过程	320	14.3.5 迁移对群体平衡的影响	359
12.5.2 RFLP 标记	322	14.3.6 近亲繁殖对基因频率的影响	360
12.5.3 微卫星标记和小卫星标记	323	14.3.7 杂种优势	363
12.5.4 SNP 标记	324	14.3.8 群体遗传平衡影响的总结	365
12.6 表观基因组学	326	14.4 分子进化	366
问题精解	326	14.4.1 多基因家族进化	366
思考题	327	14.4.2 内含子的起源	368
第 13 章 发育的遗传控制	329	14.4.3 序列进化	370
13.1 真核生物体细胞全能性	330	14.4.4 分子系统学与分子系统树的 构建	374
13.1.1 植物细胞的全能性	330	14.4.5 分子定向进化	378
13.1.2 动物细胞的全能性	330	14.5 进化理论	380
13.2 细胞命运定向	331	14.5.1 拉马克获得性状遗传学说	381
13.2.1 细胞命运定向的概念	331	14.5.2 达尔文自然选择学说	382
13.2.2 控制细胞命运定向的机制	333	14.5.3 分子进化的中性学说	383
13.3 表观遗传对发育的调控	335	问题精解	384
13.3.1 DNA 甲基化与发育	335	思考题	385
13.3.2 组蛋白修饰与发育	336	主要参考书目	387
13.4 线虫是细胞命运定向研究的 模式生物	336	索引	388
13.5 胚胎发育的基因基础	338		
13.5.1 母源效应基因	338		
13.5.2 分节基因	339		
13.5.3 同源异型基因	340		
问题精解	343		

第 1 章

遗传学导论



内容提要：1900 年，孟德尔定律的重新发现标志着遗传学的诞生，使遗传学研究纳入了科学的轨道。遗传学是研究遗传与变异规律的科学，是以基因、环境和表型为研究中心的围绕遗传信息和生物体性状变化规律而展开的一门自然科学。它建立在生物化学、细胞生物学和统计学三门学科之上，又涉及生命科学各个领域，已成为现代生命科学的核心。在遗传学研究领域作出杰出贡献而获得诺贝尔奖的科学家层出不穷，遗传学的发展日新月异。根据遗传学的特点，遗传学的发展大致经历经典遗传学、分子遗传学和表观遗传学 3 个阶段以及 4 个水平，即个体水平、细胞水平、基因水平、表观水平。遗传学是一门理论和应用性都很强的学科，已渗透到生物学的每一个领域，在后基因组和表观遗传学研究时代的今天，遗传学研究富有更大的挑战性。

重要概念：遗传学 遗传 变异 基因 遗传信息 遗传伦理学

遗传与变异是生命的基本现象。性状是怎样一代传一代的，变异又是如何产生的，基因是怎样组织的，基因在个体中是怎样工作的，相同的基因组在不同的组织中为什么有不同的表达，基因与基因之间是怎样联系的，DNA 序列是不是遗传的唯一信息，基因表达与环境之间有什么样的关系，环境影响可否在后代中遗传，细胞如何决定何时进行分裂和分化，基因在群体和进化中又是怎样表现的等，这些都是从事生命科学研究的人感兴趣的问题。这些问题的聚合就组成了生命科学的重要学科——遗传学 (Genetics)。

1.1 充满活力的遗传学

自 1900 年遗传学诞生的一个多世纪以来，现代遗传学的概念在不断发展，特别是近 60 年来，将孟德尔的遗传因子概念发展为 DNA 作为遗传的化学基础，将遗传学从研究遗传因子与生物性状的关系发展为对细胞内基因信息的表达与传递，从仅依赖经典遗传学的分析方法发展为现代分子技术与经典遗传技术相结合的遗传学分析方法，从单个或少数几个基因的研究模式发展为在基因组水平上的同时对许多基因相互作用和环境与基因相互作用进行研究的研究模式，以及从以 DNA 序列为基础的具有编码的遗传信息发展到大量隐藏在 DNA 序列之中或之外的遗传信息。由上可以看出，遗传学是一门不断渗入新兴增长点的具有无限发展潜力的学科。

对生命世界的理解离不开遗传学，它同时也影响着我们的日常生活。动物、植物、微生物的改良需要遗传学原理的指导；优生学 (healthy birth) 实际上是遗传学原理在人类繁殖上的应用；现代许多重大疾病的防治离不开遗传学，在临床上，遗传学正在迅速地成为“核心要素”，如基因治疗是基于分子遗传学的针对人类

遗传病治疗的新方法;基因工程是采用工程方法进行的人为的遗传重组,其中转基因食品已进入我们的日常生活;分子定向进化是在实验室中模拟自然进化机制定向选择出人们所期望的具有特定性质的基因、蛋白质、RNA 甚至物种等。

21 世纪,在人类基因组计划的带动下,对广泛生物界基因组的解读不仅使遗传学的发展进入到了一个新的阶段,同时也改变了我们对生命整体的认识,并开启了对未来生命科学、生物技术、生物医学、工业和农业等领域的空前挑战。在后基因组(post-genome)研究的推动下,转基因技术、克隆技术、试管婴儿、基因诊断、器官移植、环境保护、药物设计和重大疾病防治等领域的研究将获得飞速的发展。另外,表观遗传学在近年来的兴起和迅速发展,将对生物体的基因表达调控、发育的遗传控制和生物进化等领域产生重大影响。

由于对基因和遗传信息流的深入研究,如今的遗传学已变得非常复杂,有的甚至超出了科学的疆界。例如,维系自由社会的一些基本前提,如:“我们每个人都是独立的个体”、“每个人都拥有私生活”、“在法律面前人人平等”等都将可能因为遗传学的深入研究而发生变化;更有研究发现,母爱可以改变孩子的遗传信息表达,这可能改变我们的行为方式。一个多世纪以来,遗传学由兴起、取得主流科学地位到今天对社会的广泛影响,它为人类解决了许多攸关生命的难题。我们有理由相信,通过对遗传与变异规律的深入认识,人类能动地改造生物包括人类自己的能力将会越来越强;但它也同其他科学技术的发展一样,由于现代遗传学的应用触及到了政治、法律、经济、社会等领域,使得我们在进行遗传学研究的同时,还需要更多的考虑对与错、利益与风险、公平与效率、对环境的影响和对生物多样性的影响等问题,这就是所谓的遗传伦理学(Genethics)。

总之,对于每一位从事生命科学、农学、医学的人来说,了解遗传学的术语、概念和遗传规律,并从遗传学的视角探讨生命过程具有极其重要的积极作用。遗传学是一门充满活力的学科,这不仅是由于它本身不断发展而充满活力,而且它也能使你的学习和工作更加充满活力。

1.2 遗传学以遗传信息为中心

在我们身体的每一个细胞中,都有一半的基因来自母亲,另一半的基因来自父亲(图 1-1),也就是说,我们继承了父母的遗传物质。推而广之,父母继承了祖父母的遗传物质,祖父母继承了祖祖父母的遗传物质……现在所有生物体的基因都是从它们的祖先那里继承来的。生物就是这样在一代一代地将遗传物质往下传递,一代一代地进行着使它们的后代与自己相似的繁殖,这就是所谓的“种瓜得瓜,种豆得豆”。但父母在给你遗传物质的时候,每个人只是给了一半,而且因为遗传物质的重组和变异,这一半的遗传物质与父或母的遗传物质还不完全相同,加上环境因子作用于基因后的影响,导致在生物的繁殖过程中,代与代之间只是相似,而绝不会相同,这也就是所谓的“母生九子,九子各别”。遗传学就是试图解释生物为什么某些特征与双亲相像或不相像,相像就是遗传(heredity),不相像就是变异(variation),也就是说遗传学是研究生物遗传与变异的科学(图 1-2)。

深究其本质,遗传学实际上是以基因为中心,研究基因的传递、结构、表达、变异及其环境响应等问题。从孟德尔的遗传因子到现在的 DNA 精细结构、基因组结构、表观遗传变异,遗传学都是围绕基因在发展。基因及基因外含有大量的信息,它能在代与代之间传递,控制着生物的生长与发育,这称为遗传信息(genetic information)。因此,现代遗传学可以定义成为研究遗传信息的组织与结构、功能与变异、传递与表达规律的一门自然科学。当然,遗传学除了研究代与代之间遗传物质和性状的传递外,也离不开对多细胞生物细胞分裂过程中的细胞到细胞的遗传信息传递的研究。

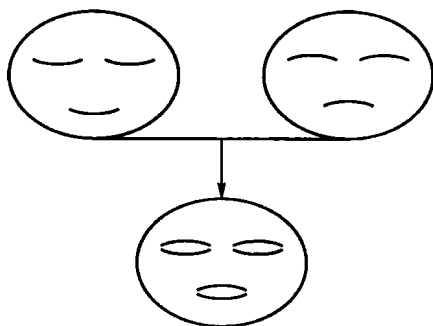


图 1-1 我们的遗传物质一半来自父亲,一半来自母亲

基因(gene)作为遗传学中的专用术语,其概念的每一步发展都意味着遗传学乃至整个生物学包括医学和农学的一次革命和突破。现代基因的概念通常是指 DNA(deoxyribonucleic acid,脱氧核糖核酸)分子上具有特定功能的(或具有一定遗传效应的)核苷酸序列,它是遗传单位(unit of heredity)和发送给细胞生化指令指导蛋白质(表现性状的物质)或 RNA(ribonucleic acid,核糖核酸)合成的基本单位。在经典遗传学时代,人们通常是对一个或少数几个基因进行研究,而随着对基因组(genome)研究的深入,我们可以同时研究许多基因的作用,这使得我们对基因的作用有更加全面的了解。

虽然基因在决定生物体表型的过程中扮演着重要的角色,但必须强调的是,此过程是基因和生物体所经历的环境共同作用的结果。在我们的许多性状中,有些性状是纯由基因控制而遗传的,如眼睛的颜色;有些性状却是纯由环境影响的,如孩提时说的本地语言;然而,大部分性状是由遗传和环境相互作用产生的,如人的身高和衰老除了遗传因素决定外,环境因素如所吃的食物、营养成分、睡眠、体育活动等也起到决定性的作用。特别是目前表观遗传学(Epigenetics)的兴起与迅速发展,使遗传学在研究基因传递与变异的同时,也越来越重视环境对基因和性状的影响。在这里需要强调的是,遗传学的中心命题为:基因型+环境=表型,遗传学的研究及在本书中所涉及的内容都是围绕这一中心命题展开的。

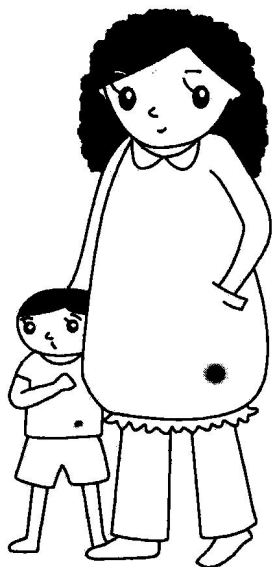


图 1-2 遗传学是研究亲代与子代像与不像的科学

1.3 遗传学的发展阶段及主要事件

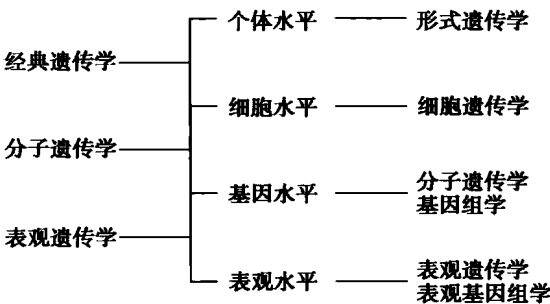
对遗传和变异机制的探讨和争执,长期以来一直为人们所关注。在 19 世纪早期,关于遗传和变异的机制流行着一种“融合遗传”的观点。这种观点认为:双亲的遗传特性在子代中表现为类似混杂的液体那样,它们互相溶合在一起而不可分,就好像红色和蓝色染料混在一起,变成了紫色,而原来的红色和蓝色永远消失。到 19 世纪 60 年代,由于这种“融合遗传”的观点无法解释突变的性状能够遗传的事实而遭到强烈反对,一些生物学家从各自的工作立场出发,纷纷提出颗粒遗传学说。如当时达尔文(C. R. Darwin, 1809—1882;生物学家、进化论的提出者)为了解释包括获得性状遗传在内的种种遗传现象,提出了“泛生论”(pan-genesis)的假说,他假设:生物的各种性状,都是以微粒——“泛粒子”状态通过血液循环或导管汇集到生殖细胞中,在受精卵发育过程中,泛粒子又不断地流到不同的细胞中,控制细胞的分化,从而完成性状的遗传。但事实上,在血液里找不到这种微粒,也得不到细胞学的证明,这种理论对复杂的遗传变异现象更是无法作出科学的解释。虽然如此,达尔文学说的产生促使人们重视对遗传学和育种学的深入研究,为遗传学的诞生起到了积极的推动作用。

遗传粒子科学概念的真正建立,当首推孟德尔(G. J. Mendel, 1822—1884)的工作,他进行了为期 7 年的豌豆杂交实验,通过对亲本单一性状或两对及两对以上性状杂交后代的观察,应用统计学方法分析后代表型的比例,发现后代的遗传具有相对稳定性和粒子性的遗传特征。基于此,孟德尔发现了遗传学的两条基本原理,分离定律和自由组合定律。孟德尔的发现是遗传学上的重大突破,但遗憾的是他的论文直到发表 35 年后的 1900 年才被重新发现。因此,一般认为遗传学作为一门独立的学科是在 1900 年,孟德尔被称为遗传学之父(图 1-3)。



图 1-3 遗传学之父孟德尔

根据遗传学的特点,遗传学的发展大致经历了经典遗传学、分子遗传学和表观遗传学3个阶段及4个水平,即个体水平、细胞水平、基因水平和表观水平。



1.3.1 经典遗传学发展阶段

经典遗传学的发展阶段主要指1940年以前的工作。这一时期,研究工作的主要特征是从个体水平进展到细胞水平,并建立了遗传的染色体学说。

19世纪末,工业的发展和科学仪器的改进,特别是显微镜的发明,促进了细胞学和胚胎学的发展。对有丝分裂、减数分裂、受精现象以及染色体行为的研究,为遗传学研究提供了有力的证据,开拓了细胞遗传学的发展方向。通过对细胞遗传学的研究,人们不仅扩展了对遗传规律的认识,同时加深了对遗传物质基础的理解,使遗传学从只观察研究生物性状外部表现的个体水平进入到细胞水平。在这一阶段较为突出的工作是孟德尔定律的重新发现和摩尔根(T. H. Morgan, 1866—1945)及他的三大弟子 A. Sturtevant、C. Bridges、H. J. Muller 创立的连锁遗传定律,并证实了基因在染色体上的线性排列。这一阶段有以下主要事件:

◆ 1865年,孟德尔宣读“植物杂交试验”论文,首次提出分离与自由组合两个遗传基本规律,认为性状遗传受遗传因子控制。

◆ 1900年,C. Correns、H. De Vries 和 E. von Tschermak 经大量杂交工作,分别在不同植物上同时取得了与孟德尔相同的试验结果,孟德尔定律被重新发现,遗传学作为一门独立的学科正式诞生。

◆ 1902—1903年,发现性染色体,提出遗传的染色体学说。

◆ 1909年,W. Johannsen 称孟德尔假定的遗传因子为“基因”,并明确了基因型和表型;W. Bateson 给遗传学定名为“Genetics”。

◆ 1908年,W. Weinberg 提出遗传平衡定律;E. H. Nilsson 提出数量性状的多基因学说。

◆ 1909年,W. Janssens 发现染色体的交叉现象,为解释基因连锁现象提供了基础;摩尔根开始对果蝇进行遗传学研究,发现了伴性遗传规律,他和他的学生还发现了连锁、交换和不分离规律等,并进一步证明基因在染色体上呈直线排列;A. E. Garrod 发表“先天性代谢缺陷”,开拓了生化遗传。

◆ 1913年,A. H. Sturtevant 创立了三点测交,并建立了遗传距离的概念;C. B. Bridges 发现减数分裂中染色体不分离现象,确证遗传的染色体学说。

◆ 1917—1926年,发现染色体的缺失、重复、易位、倒位及三体等染色体畸变。

◆ 1921年,R. B. Goldschmidt 首次发表有关工业黑化和生物演化的关系。

◆ 1925年,A. H. Sturtevant 发现果蝇棒眼基因的位置效应;F. Bernstein 对 ABO 血型提出复等位基因控制学说。

◆ 1926年,摩尔根提出基因学说。

◆ 1927—1928年,在玉米和果蝇中用 X 线成功诱导基因突变,使遗传学研究从研究遗传规律转到研究变异的起源,进一步丰富了遗传学与进化论的内容。

◆ 1928年,F. Griffith 发现肺炎双球菌的转化现象。

◆ 1934年,M. Schlesinger 证明了噬菌体由 DNA 及蛋白质所组成。

◆ 1936 年, C. Stern 发现有丝分裂重组。

◆ 1938 年, T. M. Sonneborn 发现草履虫的杀伤因子; W. T. Astbury 和 F. D. Bell 首次发表 DNA 的 X 光衍射研究。

在这一时期, 建立了遗传学的三大基本定律, 由这三大基本定律所奠定的遗传学被称为经典遗传学(即染色体的基因理论)。以后的遗传学就是以基因学说为理论基础, 进一步深入到各个领域中进行研究而不断发展的。

1.3.2 分子遗传学发展阶段

这一发展阶段是指从 20 世纪 40 年代至 21 世纪初的遗传学发展。这一阶段有三个主要特征: 一是以微生物代替了过去常用的动、植物为主要研究对象, 采用生物化学的方法探索遗传物质的本质及其功能; 二是从分子水平上研究基因的本质, 包括基因的组织结构与功能、遗传信息的传递、基因的突变、基因的表达与调控等; 三是以人类基因组计划为代表的基因组水平上的遗传学研究。重大成果包括: 一基因一酶概念的建立, 确定 DNA 是遗传物质, 发现 DNA 双螺旋结构, 建立乳糖操纵子模型, 破译遗传密码, 发现跳跃基因、断裂基因等基因结构, 建立 DNA 重组技术, 发明 PCR 技术, 对包括人类基因组在内的数百个物种的基因组序列进行测定等。这一阶段有以下主要事件:

◆ 1941 年, G. Beadle 等利用脉孢霉系统地研究了生化合成与基因的关系, 提出“一基因一酶”假说, 为遗传物质的化学本质及基因的功能奠定了初步的理论基础。

◆ 1944 年, O. Avery 用细菌转化实验证明遗传物质是 DNA 而非蛋白质。

◆ 1945 年, S. E. Luria 发现了噬菌体的突变, 使其成为研究遗传学的重组材料。

◆ 1949 年, L. Pauling 等提出镰刀形贫血是一种分子病。

◆ 1951 年, B. McClintock 发现并提出了可移动遗传因子, 并于 1983 年获得诺贝尔奖。

◆ 1952 年, A. Hershey 将同位素示踪法用于噬菌体感染实验, 确认 DNA 是遗传物质; R. Briggs 和 T. King 将蛙囊胚细胞核移植到去核蛙卵中, 表明动物细胞核的全能性。

◆ 1953 年, J. D. Watson 和 F. Crick 提出 DNA 双螺旋结构模型, 从而解决了 DNA 分子结构与基因的自我复制问题。

基因化学本质的确定, 标志着遗传学进入了一个新的发展时期——分子遗传学时期。20 世纪 50 年代, 分子遗传学的诞生使遗传学的研究由细胞水平进入到分子水平。

◆ 1955 年, S. Benzer 建立染色体的精细作图方法和互补测验, 提出“顺反子”概念。

◆ 1956 年, 发现并证实烟草花叶病毒的遗传物质是 RNA。

◆ 1958 年, F. Crick 提出遗传三联密码的推测和中心法则。

◆ 1958 年, M. Meselson 和 F. Stahl 用实验证明 DNA 的半保留复制。

◆ 1961 年, F. Jacob 和 J. Monod 提出大肠杆菌的操纵子学说。

◆ 1964 年, R. Holliday 提出 DNA 重组模型。

◆ 1966 年, F. Crick 提出反密码子的摆动学说。

◆ 1968 年, R. P. Donahue 将 Duffy 血型基因定位于人 1 号染色体, 首次对常染色体基因进行定位。

◆ 1969 年, 64 种遗传密码得到全部解译; 科学家成功地从细菌中分离出第一个基因。

◆ 1970 年, 因反转录酶的发现对中心法则作出修改; 限制性内切酶被发现。

◆ 1973 年, 实现 DNA 体外重组, 人类开始按照需要设计并能动地改造物种。

◆ 1977 年, F. Sanger 等提出酶法, G. Maxam 等提出化学降解法测定 DNA 序列; S. M. Berget 等发现内含子和外显子, 提出断裂基因的概念。

◆ 1978 年, C. A. Hutchison 等建立点突变技术。

◆ 1980 年, 培育出世界上第一个转基因动物(小鼠)。

◆ 1983 年, J. E. Sulston 等建立线虫胚细胞谱系; 世界上第一株转基因植物(烟草)面世, 1986 年首批转

基因作物被批准进行小规模田间试验。

- ◆ 1984 年, W. McGinnis 等发现果蝇的同源异型盒及同源异型基因。
- ◆ 1985 年, K. Mullis 发明 PCR 技术, 使 DNA 可在体外大量扩增。
- ◆ 1988 年, 提出第二套密码系统——tRNA 分子上某些碱基对能决定 tRNA 的特异性。
- ◆ 1990 年, 美国正式开始实施“人类基因组作图及测序计划”。随后, 德国、日本、英国、法国和中国相继加入; A. H. Sinclair 等克隆并证实人类和哺乳动物性别决定的主要基因 *SRY*。
- ◆ 1994 年, T. B. Perler 等提出“内蛋白质”概念; 人类历史上第一个转基因食品(美国的转基因西红柿罐头)推出。
- ◆ 1996 年, 酵母菌基因组测序完成; 绘制出小鼠基因组的完整遗传图谱。
- ◆ 1997 年, 用成年腺细胞克隆出的第一只体细胞克隆哺乳动物“多莉”绵羊诞生; 大肠杆菌基因组测序完成。
- ◆ 1998 年, A. Fire 和 C. Mello 发现 RNA 干扰, 并于 2006 年获得诺贝尔奖; 线虫、结核性分枝杆菌及梅毒螺旋体基因组测序完成。
- ◆ 2000 年, 首次绘成人类基因组“工作框架图”; 果蝇和拟南芥的基因组测序完成。
- ◆ 2002 年, 水稻、小鼠、疟原虫和按蚊基因组测序完成。
- ◆ 2003 年, 人类基因组序列图绘制成功; 测定出传染性非典型肺炎病毒(SARS)的基因图谱。
- ◆ 2004 年, 大鼠和鸡的基因组测序完成。
- ◆ 2005 年, 黑猩猩、恒河猴、狗和三种锥体虫(布氏锥虫、枯氏锥虫和硕大利什曼原虫)的基因组测序完成; 国际人类基因组单体型图计划(HapMap)完成。
- ◆ 2006 年, 蜜蜂基因组测序完成。
- ◆ 2008 年, 第一份转基因植物(木瓜)的基因组草图问世。
- ◆ 2009 年, 牛、高粱、马铃薯晚疫病病菌、6 种假丝酵母(*Candida*)、2 种血吸虫的基因组测序完成。
- ◆ 2010 年, *Nature* 发文称国际癌症基因组网络初步建立; 大豆、水螅、牡蛎、非洲青蛙基因组测序完成。
- ◆ 2011 年, 有“生物柴油树”之称的麻风树基因组获得破译; 第一次对甲壳动物(水蚤)的基因组测序完成; 甜橙基因组测序完成等。

在这一时期, 科研工作者开展了分子水平上的基因功能研究, 使基因的概念大大得到了丰富; 并大量开展了基因组序列的测定和基因组学的研究。基因组测序普及化时代的到来, 使人类从对单一基因的研究发展为基因组水平上的遗传学研究。

1.3.3 表观遗传学发展阶段

虽然表观遗传现象早在 20 世纪中期就被发现, 但对表观遗传学的深入研究是在 20 世纪 90 年代随着基因组计划的研究才逐步发展起来的。目前, 表观遗传学还处于发展阶段的起始。随着人类基因组测序计划的完成和对基因组的广泛而深入的研究, 科研工作者发现有许多现象是经典遗传学所不能解释的。生物体中除了 DNA 编码的遗传信息外, 还有大量的遗传信息隐藏在 DNA 序列之中或之外, 它们调控着基因的表达。这一阶段将着力解决基因的表达调控以及环境因素对遗传的影响。到目前为止, 这一阶段有以下主要事件:

- ◆ 1941 年, H. J. Muller 发现果蝇花斑位置效应, 这是由于受累基因转移到异染色质区附近所致。此效应为第一种观察到的表观遗传学现象。
- ◆ 1942 年, C. H. Waddington 首次提出“Epigenetics”一词, 认为基因型通过一些“偶然的、不确定的机制”决定了不同的表型。
- ◆ 1956 年, B. McClintock 提出控制元件可抑制基因的活性。
- ◆ 1958 年, R. A. Brink 在研究玉米 *R* 基因座位的遗传时发现副突变现象。
- ◆ 1961 年, M. Lyon 提出 X 染色体失活假说。
- ◆ 1963 年, E. Fleissner 等发现核糖核酸的甲基化。
- ◆ 1968 年, E. Scarano 等发现 DNA 的甲基化。

◆ 1969 年, J. S. Griffith 和 H. R. Mahler 提出 DNA 甲基化或去甲基化在大脑的长期记忆中可能具有重要的生物学功能。

◆ 1974 年, 提出染色质蛋白转译后的修饰与基因转录或整个染色体的结构有关。

◆ 1975 年, R. Holliday、A. D. Riggs 等提出基因活性表达开关及其遗传的模型; R. Sager 等提出在真核生物中存在限制不修饰 DNA 的酶; J. E. Pugh 和 R. Holliday 提出在肿瘤发展过程中 DNA 甲基化可能具有重要作用。

以上所有研究均很少提到“表观遗传”这一名词, 这时的表观遗传现象还不是十分明确。

◆ 1978 年, A. P. Bird 和 E. M. Southern 建立了用限制性内切酶鉴定 DNA 甲基化状况。

◆ 1981 年, 建立了酵母的“沉默交配盒”(silent mating cassette)。

◆ 1983 年, 发现基因启动子区域的甲基化比基因本身的甲基化更重要。

◆ 1986 年, E. U. Selker 等在粗糙脉孢菌中首次发现真菌特有的真核生物基因沉默机制——重复序列诱导的点突变(repeat-induced point mutation, RIP)。

◆ 1987 年, R. Holliday 将“Epigenetics”一词用于由于 DNA 甲基化改变引起基因活性改变的情况, 并提出可用 DNA 甲基化传递来解释一些用孟德尔定律无法解释的现象。

◆ 1990 年, J. M. Smith 引入双遗传(dual inheritance, 基于 DNA 序列变化的经典遗传和非基于 DNA 序列变化的表观遗传)的概念。

◆ 1992 年, 发展亚硫酸氢盐测序技术。

◆ 1993 年, A. P. Bird 首次纯化获得^{5mC} CpG DNA 结合复合物(MeCP1); 发现与 X 染色体失活相关的 RNA 基因 *Xist*。

◆ 1994 年, R. Holliday 对 Epigenetics 提出新的定义, 认为表观遗传学是研究: ①发生在具有分化细胞的有机体中的基因表达变化及基因表达模式的有丝分裂遗传。②非基于 DNA 序列变化的核遗传。

◆ 1998 年, 组蛋白乙酰化酶和组蛋白去乙酰化酶被鉴定。

◆ 1999 年, 英国、德国和法国科学家成立人类表观基因组协会。

◆ 2002 年, 发现 Riboswitch 这种 RNA 的特殊形式。

◆ 2003 年, 人类表观基因组协会于 10 月正式宣布开始投资和实施人类表观基因组计划(Human Epigenome Project, HEP); S. Hirotsune 第一次揭示了假基因具有基因表达调控的功能; R. Jaenisch 等通过构建携带低表达水平 *Dnmt1* 基因的小鼠发现, DNA 低甲基化可能通过提高染色体的不稳定性来促进肿瘤的形成。

◆ 2004 年, 欧洲表观基因组学先进网络(Epigenome Network of Excellence, NoE)正式启动。

◆ 2007 年, 国家自然科学基金委于 10 月在烟台举办了我国第一次表观遗传学学术研讨会。

◆ 2009 年, 诺贝尔生理学或医学奖颁发给发现端粒和端粒酶保护染色体的机制的主要贡献者; 美国科学家公布首张人类表观基因组图谱。

◆ 2010 年, 我国科学家完成家蚕全基因组甲基化和拟南芥全基因组组蛋白修饰分析。

◆ 2011 年, 大量开展了 DNA 羟甲基化修饰研究; 发现乳腺癌中 DNA 甲基化模式的改变控制肿瘤的扩散。

表观遗传学的研究将促使我们对基因表达的调控、环境对遗传的影响、老年化和癌症的发生机制、生物进化等复杂的生物学现象有深入的认识, 促使我们对遗传的中心法则和基因概念等做出进一步丰富或修改, 使人类能更深入地理解生命的基本特性和更好地控制生命(如开发新的靶标药物), 使遗传学向更高层次发展。

1.4 遗传学是生命科学的核心

遗传学是现代生命科学的核心。要理解这一点并不困难, 自 1933 年摩尔根第一个在遗传学领域获得诺贝尔奖以来, 至今为止已有近 80 位科学家获得与遗传学研究相关的诺贝尔奖(表 1-1)。另外, 只要你关注那些正在进行的遗传研究, 你会发觉每天都有新的技术和新的发现产生, 并且这些遗传学新技术和新发现直接或间接地影响着我们当代社会的每一个方面, 特别是现代生命科学和医学。