

人类染色体和基因

人 类 染 色 体 和 基 因

张敦厚 编译

责任编辑：朱 杰

*

湖南科学技术出版社出版

(长沙市展览馆路14号)

湖南省新华书店发行 湖南印刷二厂印刷

*

1984年10月第1版第1次印刷

开本：787×1092毫米 1/32 印张：12.625 字数：275,000

印数：1—3,900

统一书号：14204·112 定价：2.00元

内 容 简 介

本书综合编译了国外七十年代一部分有关人类染色体的著作，从分子生物学的角度研究人类染色体的超微结构和畸变、核酸分析、基因的功能和突变、由于染色体和基因的变异而引起的各种遗传性疾病，也适当地介绍了一些代谢性疾病的起因和治疗，可供有关的教学、科研、医疗和预防机构工作人员及大学生物系、医学院校学生参考。

编译者的话

分子生物学是本世纪五十年代后兴起的一门新兴学科，它深刻影响了生物科学的各个分支，特别是促进了遗传工程和环境工程的发展。为了介绍这方面的基本知识，本书综合编译了国外七十年代E. H. R. Ford等人有关人类染色体的著述，从分子生物学的角度来说明人类染色体研究的基本原理；阐述了染色体的超微结构、核酸的分析与模型、人体有丝分裂与减数分裂的细胞遗传学、基因的功能与调节机制。后半部分着重论述遗传与疾病，说明了染色体的畸变和基因突变以及由这些变异所引起的各种遗传性疾病；适当地提及代谢性疾病和治疗；简要地叙述了诱变发生和肿瘤形成、染色体图谱的绘制。最后在附录中介绍了关于人体染色体组型及其分类、编号和术语等几次国际性会议的摘要。

在编译过程中，曾承湖南医学院第一附属医院传染病教研组熊宏恩副教授翻译第十二章遗传疾病的出生前诊断；湖南医学院生化教研组袁恬莹老师校阅第四章分子遗传学大纲部分；衡阳医学院组胚教研组桂薰老师对部分章节进行校阅；该院人体解剖教研组韩庆生老师及化学教研组柳学水副教授对部分专业术语及分科业务进行详尽指导；最后全文承湖南医学院生物教研组廖玉兰老师审阅，在此一并致谢。

本书在翻译原文时，省略了许多原作者的姓名以及原文

上全部参考文献。由于编译者水平有限，文中一定有许多编译错误，敬希读者批评指正。

编译者

目 录

第一章 染色体和基因研究的回顾…………… (1)

一、引言 (1)

二、遗传学的主流 (2)

三、人类细胞遗传学的成长 (5)

四、影响人类细胞遗传学发展的因素 (7)

第二章 有丝分裂和有丝分裂中的染色体…………… (10)

一、引言 (11)

二、有丝分裂和有丝分裂周期 (11)

三、中期染色体——一般外观和分类 (15)

四、利用形态和其它特征鉴别中期染色体 (20)

五、在表型正常人中染色体组型的变异 (44)

第三章 减数分裂和减数分裂中的染色体…………… (49)

一、引言 (49)

二、减数分裂的细胞学 (49)

三、研究睾丸内减数分裂的临床意义 (66)

第四章 分子遗传学大纲…………… (70)

一、引言 (71)

二、核酸 (72)

三、DNA的复制 (83)

四、DNA的转录 (84)

五、蛋白质的生物合成和结构	(87)
六、RNA和蛋白质的合成及其遗传控制	(93)
七、高等有机体内基因活动的调节	(98)
八、DNA复制的控制：复制子假说	(103)
九、真核类中DNA的重复	(105)
第五章 胞核和染色体的精细结构	(107)
一、引言	(107)
二、刷形染色体和多线染色体	(108)
三、哺乳类间期胞核的精细结构	(114)
四、染色体的薄切片结构	(117)
五、分离染色体的精细结构	(122)
六、切片的染色体和分离的完整染色 体间精细结构的矛盾	(123)
七、染色体的结构模型	(125)
第六章 剂量补偿和莱昂假说	(131)
一、莱昂氏假说	(131)
二、关于假说的一些证据	(132)
三、对莱昂氏假说的评价	(142)
四、结语	(149)
第七章 染色体和基因异常的来源和遗传	(150)
一、引言	(151)
二、基因突变	(151)
三、染色体的非整倍性	(175)
四、染色体结构的异常（导致遗传的不平衡）	(178)
五、染色体结构改变对减数分裂的影响	(190)
六、概论控制结构重排的起源	(198)

第八章 基因的突变与疾病和进化的关系	(201)
一、引言	(201)
二、先天性代谢疾病	(205)
三、先天性疾病的治疗原则	(231)
四、遗传异质性与治疗的关系	(235)
五、基因与进化	(237)
第九章 常染色体的异常	(242)
一、引言	(243)
二、因常染色体的非整倍性所引起的临床症状	(244)
三、常染色体的结构畸形	(275)
四、镶嵌体	(286)
五、可能与异常常染色体有联系的其它症状	(286)
第十章 性染色体的异常	(288)
一、性染色体	(289)
二、性染色体非整倍性的综合征	(292)
三、具有正常性染色体但有异常表型的综合征	(309)
四、性染色体的镶嵌体和嵌合体	(311)
五、性染色体的结构异常	(315)
第十一章 染色体与获得性疾病及哺乳类物种形成 ...	(318)
一、体细胞中染色体断裂及其重要性	(319)
二、能导致体内外染色体断裂的诱变剂	(323)
三、与染色体断裂有关联的临床症状	(328)
四、染色体的畸变与瘤形成	(329)
五、癌症染色体组型的“进化”和哺乳类物种形成的相似	(336)

第十二章 胚胎和新生儿中染色体畸形的发病率、遗传疾病

遗传疾病的出生前诊断和肤纹……………(342)

胚胎和新生儿中染色体畸形的发病率……………(342)

一、方法论……………(343)

二、在流产的胚胎中染色体异常的性质与发病率……………(344)

三、新生儿中染色体异常的性质和发病率……………(345)

四、在流产胚胎和新生儿中平衡染色体异常的发病率，
异常孕体的病态……………(346)

五、染色体畸形作为反复流产的一个原因……………(347)

遗传疾病的出生前诊断……………(348)

一、引言……………(348)

二、羊膜穿刺术……………(348)

三、临床例症……………(352)

四、胎儿镜检查……………(354)

肤纹学……………(354)

一、引言……………(354)

二、术语和方法……………(355)

三、正常肤纹……………(358)

四、染色体畸变中的肤纹……………(360)

五、肤纹的实际用途……………(365)

第十三章 染色体图谱的绘制……………(366)

一、引言……………(366)

二、1972年Ackerman的有关著述……………(366)

三、1973年Renwick的有关著述……………(369)

四、1974年Nora和Fraser的有关著述……………(374)

附 录	人类细胞遗传学的术语和标准化.....	(381)
一、	丹佛会议 (1960)	(381)
二、	伦敦会议的正常人类染色体组型 (1963)	(383)
三、	芝加哥会议 (1966)	(383)
四、	巴黎会议 (1971)	(391)

第一章 染色体和基因 研究的回顾

- 一、引言
- 二、遗传学的主流
- 三、人类细胞遗传学的成长
- 四、影响人类细胞遗传学发展的因素

一、引言

1956年, Tjio和Levan 利用较先进的技术将染色体个别分离, 从而清晰地肯定了人类染色体的数目, 以后才开始了染色体的系统研究。通过详细研究人类(和其它哺乳动物)的染色体, 促成了细胞遗传学研究的蓬勃发展。

在遗传学领域里, 人类细胞遗传学是一门发展较迟的学科。本世纪初期开始进行果蝇(*Drosophila*) 和植物细胞染色体的研究, 三十年代前已有精湛成就。在1956年以前至少一代人的时间里, 遗传学的基本原理已扎实奠定。在此基础上再广泛应用近二十年来新发展的先进技术, 整个生物学界的面貌就焕然一新(遗传学和细胞学的经典研究起步时是没有这些先进技术的)。1956年后除果蝇和一些重要经济植

物外，研究人类染色体和基因的进度远远超过其它物种之上。

本书讨论的主要对象是人类染色体和基因以及它们与人类某些病变的关系，也将适当地涉及进化，但并不多述比较细胞遗传学。人类遗传学的机理多借助于其它物种的知识，尤其是植物。基于植物或无脊椎动物染色体表现的关于染色体机能的假说，常应用来解释哺乳类染色体的活动，其中多数曾试用于人类染色体，结果发现它们之间总的来说是符合的。本书尽量选用以哺乳动物和人类为实验对象所获的原理，至于对其它纲和门假说的应用则极为审慎。

二、遗传学的主流

此处并不准备详述整个遗传学的发展史，只适当地简述与人类遗传学有关的年史，以及与其发展有关的技术进展。

全部遗传学的基本资料来自繁殖实验。人类在长期生产实践活动中进行了大量的驯化、繁殖工作，直到十七世纪以后才开始系统地、科学地进行繁殖实验。十九世纪，杰出的 Francis Galton 和孟德尔 (Gregor Mendel) 首先应用数学法处理繁殖的结果。孟德尔清楚地阐明了遗传特征的分离规律。他那精湛的实验，超越了当时一切实验家。在这方面甚至象查·达尔文 (Charles Darwin) 那样伟大的科学家与他相比都不无愧色。

1866年孟德尔发表了论文，但并未能引起人们注意，直到1900年Correns、de Vries、Tschermak才重新发掘出来，使早期细胞遗传学得到了迅速发展。

孟德尔发表论文的前后，在技术上，1827年J.J. Lister

用自制的无色复式显微镜（其分辨率为一微米）首先描述了动物的组织。以后，借助于完善的固定术、染色术和制片法，使制片的质量进一步得到提高。

1859年，微尔和（Virchow）首先叙述了细胞的分裂，说明细胞来自细胞。Flemming 于1882年发现正在分裂的人类角膜细胞，还引用“有丝分裂”一词，规定胞核的构架称“染色质”。“染色体”（希腊文chromosome: chroma颜色; soma身体）一词是Waldeyer 于1888年提出的。那时 Van Beneden 已阐述了他的定律，即染色体系平均来自两个结合的生殖细胞核，亦即每一亲体提供一半染色体。在前一年魏斯曼（Weismann）曾预言生殖细胞必须进行减数分裂。Bateson 创造了遗传学这个名词。在生殖细胞里存在着一些决定遗传性状的单位，Johannsen称之为基因。这距今已七十多年。

Johannsen以遗传学 Genetics 前方四个字母Gene 来表示遗传性状的独立单位。这单位与孟德尔在豌豆实验中所提及的遗传因子相等。在希腊语 Genetics中，Gen 的意思是“生长成……”，由此可以窥见基因是上下代间传递的基本物质单位，同时也是一个功能上的独立单位。一百多年前，孟德尔用豌豆做了一系列杂交实验，从中总结出两条遗传学的基本原理，而基因的粒子性状便充分体现在这两条原理之中。确切地说，在遗传学的早期发展阶段里，基因只是逻辑推理的一个概念，并不是什么已经证实了的物质或结构。随着科学研究的水平不断提高和深化，基因的概念才能得到修正、补充和发展。

十九世纪末，人们已熟知有丝分裂与减数分裂的过程。染色体在这些分裂中活动特殊，促使人们觉察到减数分裂和

受精中染色体的活动与基因的分离和分配现象之间存在平行关系，因而认为基因位于染色体之上。至二十世纪三十年代，这一假说获得证实。通过摩尔根的果蝇杂交实验证明基因在染色体上是呈直线排列的，更进一步证实了基因的重组和连锁，最后还绘制成染色体图。因此有人认为基因是染色体上的遗传单位，甚至还有人将基因和染色粒等同起来。这样说来，是否只有染色体上才有基因呢？其实并非如此，尚有细胞质基因的存在。例如真核类的线粒体和植物的叶绿体都有基因。

1944年，Avery等人在肺炎球菌转化的实验中阐明了DNA是遗传物质。1953年，Watson和Crick又提出了DNA的双链螺旋模型，成功地证明了基因的化学本质。从此，染色体基因和细胞质基因才真正统一起来，因为线粒体和叶绿体基因都是由DNA组成的。此外，某些原核类的病毒和嗜菌体的基因并不含DNA，含的是RNA。

对基因的认识仍在不断地发展中，近年来意外发现原核类噬菌体 $\phi \times 174$ 的DNA分子总计有核苷酸5,375个，形成9个基因。由于搞清了它的核苷酸顺序，从而发现这9个基因之间没有明确的物理界限，大基因之中含有小基因（如B基因就在A基因中）。还有的基因头尾相叠。尤为奇怪的是尽管两个基因共用一段核苷酸顺序，但各有各的遗传密码，这是由于各基因的起始地点不同的缘故。这现象在过去从未遇见，至于它的普遍意义现在还无法了解。

再者，人们最近发现在真核类中，如兔的球蛋白基因、鸡的卵清蛋白基因和果蝇核糖体RNA基因等的结构基因内，在有编码意义的核苷酸顺序中有一段令人费解的核苷酸顺序插入其中、它们并不翻译成蛋白质，这里是否是浪费尚不敢

断言。

以上事例说明我们对基因的结构、功能和性质的了解不多，我们应该尊重科学事实，承认基因的客观存在，却又不应为现有认识所束缚，应该从多方面探索来揭示基因的真面目。

玉蜀黍的研究工作是与果蝇相并行的。连锁研究也与染色体减数分裂的研究并行。当玉蜀黍进行染色体减数分裂达粗线期时，在染色体的全长上显示出染色粒，粒的大小和分布位置各异，根据这些标志就可分别地鉴定各个染色体。与果蝇一样，玉蜀黍也可把细胞学和遗传学的研究联系起来，从而大大丰富了减数分裂和连锁机制全部过程的知识。

1930年以来，C.D.Darlington 和其他工作者继续刷新植物细胞遗传学的细胞学部分。在脊椎动物染色体方面，虽然由于技术原因（与植物细胞相比，细胞体积过小，内含物紧稠），标本较难制作，但研究似乎表明，在减数分裂和有丝分裂方面，染色体的活动与植物染色体的活动相似。

第二次世界大战以来，遗传学的一般原理与细胞学的关系等都已详尽了解，所采用的各项技术早在本世纪初即已应用。

三、人类细胞遗传学的成长

自从确定染色体是重要的遗传物质基础以来，人们便力求弄清人体每一细胞中染色体的数目。第一次计数始于1912年，是由von Winiwarter进行的，用的是精原细胞的中期，计数的结果有47条染色体，精母细胞中有23对。由此所得的结论是男性细胞有47条染色体，女性有48条，据说这是

因为有一条或二条X染色体，作为性别决定机制的缘故。1921年和1923年，Painter第二次对人体每一细胞的染色体数作了重要研究，使用的材料也是睾丸细胞。他观察到小形Y染色体，正确认为XY是性别决定的机制。在精原细胞有丝分裂中对染色体的计数是位于45与48之间。他的第一篇论文似乎赞成人类细胞的染色体数是46条，但在1923年的论文中他决定为48条。从此，一般书籍的引用都是48条。直到1956年Tjio和Levan才弄清人类每一细胞中的染色体数只有46条。这一重大发现为细胞遗传学的深入研究奠定了可靠的基础。

虽然 von Winiwarter 坚持说细胞内并无 Y 染色体，但 Koller (1937) 研究减数分裂过程中性染色体活动以后，才最后予以驳倒。第二次世界大战期中也研究过人类细胞染色体的数目，大多也以睾丸为材料，结果多数支持 Painter 的意见，无所异议。研究体细胞的有丝分裂也无成效，这是因为技术上难以获得理想的材料，使人类细胞遗传学的研究徘徊不前。

Tjio和Levan的方法系培养人胚成纤维细胞，经有丝分裂出来的每一细胞的二倍体数恒为46条。他们的结果迅速得到C.E.Ford和Hamerton当年的肯定。后者系取三人的睾丸为材料：既有精原细胞中期，又有精母细胞。计数的结果每一细胞均含23对染色体。

对上述观察所作的技术准备都是以往未曾采用的。所谓新方法指的是几种技术的合并和改进。这些技术曾各用于不同的研究目的。这些技术改进的要点如下：

(1)应用秋水仙碱。此碱提自秋番红花(*autumn crocus*)。多年来曾用它治疗痛风症。秋水仙碱在有丝分裂中期时，能

劫持染色体不进一步向两极分离（它阻止有丝分裂形成纺锤体），培养中可以积聚一些中期细胞。另一优点，在有丝分裂的前期和中期染色体都自然收缩，有了秋水仙碱更促使染色体收缩。这样各染色体间更易分离，便于观察、计数。

（2）对有丝分裂的细胞可用低渗溶液作事前处理，使染色体大量吸收水分而膨胀，便于各染色体相互分离。

（3）采用三十年代为植物细胞设计的压榨术，经改良后亦可用于分裂细胞中。唯固定时不宜用剧烈固定剂，当用醋酸或醋酸酒精固定。

Tjio和Levan, C. E. Ford和Hamerton 的结论不仅说明人类细胞的染色体数目，还提供了染色体制备的优良技术。随后的工作者更开拓了这些技术的领域，两三年间涌现出大量有关人类细胞遗传学的论文，杂志上发表了许多技术革新、特别是有关各种不同来源的细胞培养法以及如何掌握它们的文章。这里要强调指出的是如何从人类血液中培养淋巴细胞的方法，1960年为Moorhead 等首先描述。此法能较快较易地获得人类染色体的制备。

四、影响人类细胞遗传学发展的因素

与经典式的基础细胞遗传学的发展比较，人类细胞遗传学的成长要推迟许多年。前者的发展主要靠植物和无脊椎动物作材料。在这些年代里，整个生物学领域发生了深刻的变化。它表现在对遗传规律的认识和技术的改进等各方面。这些变化大大扩展了遗传学的范围，致使细胞遗传学家的研究更为渊深，甚至达到了分子水平。

其中最重要的发展恐怕要算分子生物学这一新领域的创