

《遗传与进化》知识拓展

说明：此资料内容来自《教师教学用书》，为教师补充教材中缺少的一些解读。此处根据编排需要以及内容需求，插入一些网上获取的图片。此资料的所有内容版权属于相关原作者，本人仅是收集整理。也可以访问公众号生物清风岭，在线查看相关内容。**下面目录可以点击，直接连接相关内容。**

- 01 孟德尔发现遗传规律之前都有哪些相关研究？4
- 01 孟德尔的生平是怎样的？他获得成功的原因都有哪些？6
- 02 正反交、杂交、自交的具体操作是什么？有啥应用？9
- 03 孟德尔如何分析杂交实验结果的？又是如何想到设计测交实验的？10
- 04 假说-演绎法如何形成的？孟德尔又是如何使用的？12
- 05 模拟实验及其在教学实践中的意义14
- 06 ☆1900 年重新发现孟德尔规律的三位科学家的有关工作16
- 07 质量性状和数量性状是如何受基因决定的？17
- 08 基因的多效性19
- 09 等位基因间的相互作用有哪些可能类型？机制如何？20
- 10 非等位基因间的相互作用都有哪些类型？如何分析？23
- 11 如何进行人类性状遗传分析？举例说明27
- 12 遗传定律中涉及哪些概率理论知识？30
- 13 概率在遗传学上的应用具体两种方法？31
- 13 人类遗传分析中的概率问题如何推算？33
- 14 减数分裂和受精作用的研究发现历程35
- 15 蝗虫精母细胞减数分裂制片及不同时期的图像36
- 16 被子植物的减数分裂和受精作用38
- 17 哺乳动物受精作用的具体过程（以人为例）41
- 18 制作减数分裂中染色体变化模型的方法43
- 19 科学思维之分析与综合的方法介绍46
- 20 萨顿假说提出的研究历程【基因和染色体的关系】47
- 21 实验室里的明星模式生物——果蝇48
- 22 性染色体的研究历程及其性别决定50
- 23 摩尔根定位果蝇染色体上的基因有哪些方法？52
- 24 基因是如何进行定位的？有哪些基因定位技术？54
- 25 人类血友病与人类 Y 染色体连锁遗传56
- 26 由性染色体进行的性别决定，其类型有哪些？58
- 27 其它的性别决定方式（染色体组数及环境因子）简介59
- 28 高等植物也存在伴性遗传吗？常见植物有哪些？60
- 29 作为遗传物质需要具备哪些特点？61
- 30 肺炎链球菌的简介及其转化实质图解62

31 艾弗里肺炎链球菌实验过程如何进行的？实验结果为什么不被接受？	64
32 噬菌体侵染细菌的过程是怎样的？	66
33 证明 RNA 是遗传物质的实验—烟草花叶病毒的重建实验.....	67
34 除了教材实验还有哪些间接证据证明 DNA 是遗传物质？	68
35 从查哥夫的实验数据分析如何确定 DNA 中碱基配对关系？	69
36 构成核苷酸的碱基具有怎样的结构？核苷和核苷酸如何区分？	70
37DNA 双螺旋结构的主要内容有哪些？	72
38 从染色质到染色体经过了哪些压缩过程？	72
39X 射线衍射图像如何分析？此技术如何用于推测 DNA 结构的？	74
40 较为详细的解读 DNA 的复制过程，不简单的停留在高中生物学中.....	75
41 科恩伯格所做的体外合成 DNA 的实验.....	78
42“基因”概念是如何提出并具体化？演化历程	79
43 原核生物与真核生物的基因结构一样吗？	81
44 真核生物基因组中的重复序列的类型有哪些？其特点怎样？	83
45 原核生物基因组有什么特点？	84
46 何为 C 值（Cvalue）？什么是 C 值矛盾？	86
47 当前生物信息学的最新进展都有哪些？	87
48 朊病毒（Prion）有遗传物质吗？具有怎样的结构？研究历程.....	88
49 信使 RNA、核糖体 RNA 和转运 RNA 都有怎样的结构？除此之外还有其他的 RNA 吗？ ..	89
50 遗传密码是如何破译的？	92
51 模板链与编码链、有义链与反义链是如何对应的？	94
52 生物体内基因的转录过程是怎样的？	94
53 核糖体的成分有啥？具有怎样的结构？	95
54 遗传信息的翻译过程是怎样的？	96
55 线粒体和叶绿体中的蛋白质都是自身控制合成的吗？都有哪些基因？	99
56 逆转录病毒是正链 RNA 病毒？如何增殖？	101
57 何为 DNA 甲基化？对生物的生长发育有何影响？	102
58 有哪些组蛋白修饰？进行组蛋白修饰的意义是什么？	103
59 什么是 RNA 干扰？有什么作用机制？	104
60 什么是剂量补偿效应？什么是巴氏小体？	106
61 何为遗传印记、基因印记？如何影响表型？如何遗传？	107
62 基因、表观遗传和环境因素与性状之间有怎样的关系？	109
63 人类有哪些疾病涉及到表观遗传？	109
64 基因突变中碱基替换会造成多大影响？	111
65 诱发基因突变的因素有哪些？作用机制怎样？	113
66 镰状细胞贫血和疟疾具有怎样的关系？	115
67 诱变在育种上的应用有哪些方面？什么是航天诱变育种？	116
68 结肠癌的产生机制是怎样的？如何进行防治？	117
69 吸烟与肺癌之间存在什么关系？	118
70 染色体结构的变异及其类型.....	119
71 什么叫作同源多倍体？什么叫作异源多倍体？	121

72 自然环境中有哪一些生物可以出现单倍体生物？	123
73 雄蜂如何进行假减数分裂？	124
74 秋水仙素使染色体数目加倍的原因	124
75 低温诱导植物细胞染色体数目变化的原理及方法	125
76 人类遗传病、先天性疾病、家族性疾病如何区分？	127
77 人类常见遗传病的类型有哪些？遗传方式是怎样的？	128
78 唐氏综合征、苯内酮尿症和亨廷顿病的发现、临床症状与发病率	130
79 如何进行遗传咨询？其目的是什么？	132
80 产前诊断需要进行哪些检查？	134
81 基因检测的常用方法都有哪些？应用于哪些方面？	135
82 高度近视是遗传病？其遗传方式是怎样的？	136
83 何为人类基因组计划？都有哪些工作内容？	137
84 后基因组时代都有哪些拓展研究的领域？都研究哪些内容？	139
85 化石、比较解剖学、胚胎学、分子生物学等在研究生物进化中的作用	140
86 什么是化石？如何获得化石？如何利用化石进行研究？	141
87 生物进化的胚胎学证据和重演论	143
88 什么是趋同进化？什么是同功器官？研究有啥意义？	144
89 如何从基因水平研究生物的进化？	145
90 从蛋白质水平是如何研究生物的进化的？	147
91 通过线粒体 DNA 和 Y 染色体研究人类的起源	148
92 生物进化论都研究哪些内容？有什么研究意义？	149
93 拉马克进化论的要点有哪些？他在进化论史上的评价？	149
94 全面认识达尔文的进化论：理论意义、历史局限、思想概念影响等	150
95 为什么说个体不是生物进化的基本单位？物种的概念及鉴定标准	152
96 符合遗传平衡定律的种群需要什么条件？何为遗传漂变？	153
97 自然选择有三种类型，具体是哪三种？	155
98 生殖隔离不是教材介绍的这么简单，其实有更多类型	156
99 加拉帕戈斯群岛上地雀的物种分化过程；地理隔离导致物种形成的实例	158
100 生物为什么以物种的形式存在？	160
101 细菌产生耐药性的机制	161
102 协同进化的理论是怎样提出的？	162
103 氧化性大气出现的意义是什么？	163
104 真核细胞是怎样起源的？多细胞生物是何时出现的？	163
105 什么是中性学说？怎么评价中性学说？	165
106 渐变论与骤变论争论的焦点是什么？各自的论据是什么？	166
107 寒武纪大爆发	166
108 寒武纪大爆发的成因探讨	168
109 表观遗传学对现代生物进化理论造成怎样的冲击？	169

01 孟德尔发现遗传规律之前都有哪些相关研究？

1. 当时研究生物遗传的状况

18 世纪末至 19 世纪初，美国及欧洲各国的植物育种学家为了提高作物产量，进行了大量的杂交实验。一些国家的科学院甚至公开悬赏征求研究课题。荷兰科学院的题目是：“一种花用另一种花的花粉进行人工授精而产生新的种和品种，这个经验说明了什么？用这种方法可以产生和繁育什么样的经济作物和观赏植物？”巴黎科学院出题：“从杂种的可育性及其性状的持久性和非持久性的观点出发来研究植物杂种。”一些学者的研究取得了重要的进展，并提出了还未认识到的遗传学理论上的关键问题。例如，**奈特**选用豌豆做杂交实验，认识到用豌豆作为实验材料有许多优点。**豌豆**有许多性状区分明显的品种，是严格的自花传粉物种，在子代中性状的表现很容易区分等。特别是奈特第一次发现豌豆种子的灰色对白色是显性，用杂交种子和白色种子回交，子代中有灰色和白色两种籽粒。可惜的是他没有计算两种种子的数量比。

克尔罗伊特（J. G. Koelreuter, 1733-1806）是第一个从事植物系统杂交研究的科学家。他成功地用**黄花烟草**与另外一种烟草杂交，得到了中间类型的杂种。他还提出用杂种与某一亲本反复回交，杂种可“转化”为该亲本。



盖尔特纳（K. F. Gartner, 1772-1850）分析了 9000 多个实验结果，得出用混合花粉传粉，子代中不会出现性状混合的结论。他认为受精的只有一种花粉，每一个花粉粒都各自独立地起作用。同一个胚珠里不会形成两种不同类型的胚胎。

萨叶里（A. Sageret, 1763-1851）用**西葫芦**做杂交实验时，第一次把两个亲本的性状排列成一组组相对性状。杂交后得到的杂种，性状既不混合，也不是中间型，表现与亲本之一完全相同。杂种的每一个性状对另一个性状来说是显性的。他认为杂种之所以像它的双亲，并不在于每个亲本各种性状的直接融合，而是这些性状均匀或不均匀地分配；自然界使它的产物具有无限多样性和避免单调的方法很简单，就是以不同方式组合起来的性状的结合和分配，由此就能产生无数个变种。萨叶里的贡献在于进一步明确一个性状对另一个性状的显性关系以及性

状的独立分配。遗憾的是他没有用杂交后代做进一步的研究，因此没能说明性状在后代中的分配情况。

上述的科研工作和进展，为孟德尔的研究工作奠定了基础。在这样的历史背景下，孟德尔着手解决植物的形态和花的颜色等是遵循什么规律传给子代的问题。

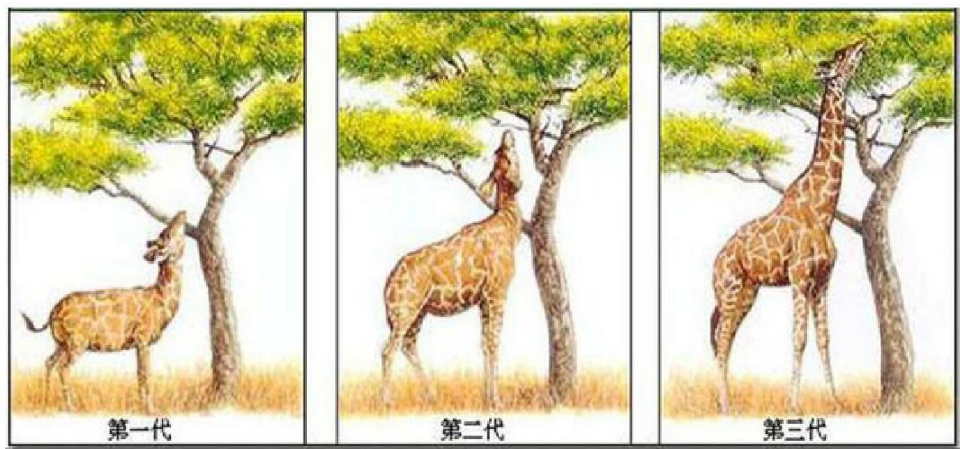
2. 当时的主要观点

当时对遗传与变异现象本质的认识主要有两种观点：一种是泛生论，另一种是种质论。

泛生论是在科学地阐明遗传变异现象以前盛行了许多世纪的一种学说。这种学说认为，精液是在全身各个部分中形成的，汇集后在血管中流动，通过睾丸而进入阴茎。精液中含有能够传递特性的粒子，可以形成胚胎的各个器官。由于这些粒子的相似性，所以能产生同一物种的个体。父母双方中哪一方的粒子较多，吸引力较大，则多半会产生类似那一方的特性；形成粒子的场所就是个体的每一个器官。这样个体的特性就遗传给下一代。

达尔文（C. R. Darwin, 1809-1882）在 1868 年提出“暂定的泛生说”认为，每一个能够各自独立变化的性状是由同一种物质载体—芽球联结在一起的。发育中的生物体的每一个细胞都能产生出无数个细小的芽球，它们彼此相同，负责每一种性状和器官的形成。这些芽球能以不同的强度进行繁殖，每当细胞分裂时，它们就进入子细胞并能在身体里自由流动，进入了生殖细胞就保证把它们传递给子代。**变异取决于芽球的两个过程**。第一个过程是现有芽球的相对百分数的变化，芽球的丢失和数目恢复都能影响到性状的变化。第二个过程是芽球本身性质的变化。

拉马克（J. B. Lamarck, 1744-1829）在泛生论的基础上进一步提出，“用进废退”使身体各个部分发生了变化，这些变化可通过形成的精液传给子代；通过许多世代，这种“获得性状”积累的结果就成为生物进化的机制。



（用进废退、获得性状遗传、定向变异）

种质论是**魏斯曼**（A. Weismann, 1834-1914）针对泛生论和“用进废退”“获得性遗传”而提出的。

魏斯曼提出的种质学说把“种质”和“体质”加以区别。他认为种质是指性细胞和产生性细胞的那些细胞。体质是保护和帮助种质繁殖自身的一种手段，是指构成除种质以外的身体所有其余部分细胞。种质负责传递保持物种种性所需的全部遗传因子，在世代繁衍过程中，种质自身永世长存，在世代间连续传播。体质则是来自种质的分解，只含有种质的零星残片。种质细胞系完全独立于体质细胞系，体质细胞发生的变化（也就是获得的性状）不影响种质细胞，因而获得的性状不会遗传给下一代。

但是，物种生活在其中的环境所产生的种种外界影响，凡在种质中引起的变异，则是持久的、遗传的变异。关于种质位于何处，魏斯曼于 1885 年时宣称：“只有细胞核物质才是遗传倾向的载体。”种质学说包含了科学合理的内容，对以后遗传学的发展有着相当大的影响。

01 孟德尔的生平是怎样的？他获得成功的原因都有哪些？

1. 孟德尔简介

孟德尔（G. J. Mendel, 1822 — 1884）将他研究的结果整理成实验研究论文“Experiment in plant hybridization”（译为植物的杂交实验）于 1865 年 2 月 8 日和 3 月 8 日在布隆博物学会上，分两次做了报告。并于 1866 年在学会会刊发表，同时将论文的单印本分送到 134 个科学机构的图书馆，但都未引起任何反响。

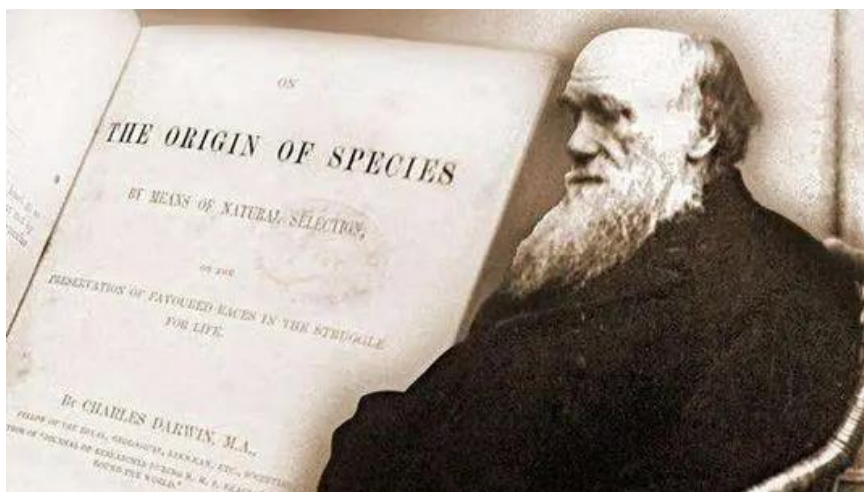


孟德尔出生在奥地利的名叫海因策多夫的小村中。父亲是个农民，擅长嫁接。母亲是个园林工人。由于家庭的影响，孟德尔自小酷爱自然科学。他上过小学和中学，但因家庭经济困难，不得不中途辍学。1843 年到布隆的奥古斯汀修道院当修道士，1847 年被任命为神父，1849 年起在附近的策奈姆中学任代课教师。1850 年参加正式教师考试，因生物学和地质学的分数低而失败。1851 年去维也纳大学学习自然科学，1853 年又回到修道院，1854 年应聘到布隆高等技术学校任代课教师，讲授物理学和博物学。1856 年再度参加自然科学教师考试，因中途病倒而落选。这样他一直以代课教师身份教学到 1868 年当选为修道院院长为止。

孟德尔不仅在数学和物理学方面有很好的基础，而对农业的各个学科有着广泛的兴趣。他既是**遗传学家**，又是**园艺学家**和**气象学家**。他培育的一个倒挂金钟被命名为“孟德尔倒挂金钟”。从1856年起，他还致力于气象学的研究，1863—1869年曾发表过多篇气象学的论文，但孟德尔最卓越的成就是有关植物的杂交实验，这一工作从1856—1872年共持续了17年之久，其中豌豆的杂交实验成绩最为突出。

豌豆的杂交实验从1856—1864年共进行了8年。孟德尔将其研究的结果整理成论文发表，但**未引起任何反响。其原因有三个**。

第一，在孟德尔论文发表前7年（1859年），达尔文的名著**《物种起源》**出版了。这部著作引起了科学界的兴趣，几乎全部的生物学家都转向生物进化的讨论，这一点也许对孟德尔论文的命运起了决定性的作用。



第二，当时的科学界**缺乏理解孟德尔定律的思想基础**。首先那个时代的科学思想还没有包含孟德尔论文所提出的命题：遗传的不是一个个体的全貌，而是一个个性状。其次，孟德尔论文的表达方式是全新的，他把生物学和统计学、数学结合了起来，使得同时代的博物学家很难理解论文的真正含义。

第三，有的权威**出于偏见或不理解**，把孟德尔的研究视为一般的杂交实验，和别人做的没有多大差别。

2. 孟德尔的实验过程

孟德尔在实验工作中贯彻了**从简单到复杂的原则**。他所用的两个亲本（父本和母本）都只相差一个性状，事实上不管这两个亲本有多少种性状差别，他只注意研究一对性状的遗传规律。孟德尔与那些早期研究者相比，他获得成功主要有以下五个原因。

（1）精心选择实验材料

孟德尔从豆科植物中选择了自花传粉而且是闭花传粉的豌豆作为杂交实验的材料。从市场买来的豌豆种子可以说都是纯种。杂交实验从纯种出发，是他实验成功的保证，只有这样才能得到真正的杂种。豌豆花的结构特点，使得人工方法去雄和进行异花传粉很方便。此外，他对豌豆材料进行了品种和性状的选择，挑选的有差异的性状既明显又稳定。

(2) 精心设计实验方法

实验设计是科学方法学的重要组成部分。孟德尔的成功还归因于采取单因子分析法，即分别地观察和分析在一个时期内一对性状的差异，最大限度地排除各种复杂因素的干扰。他首先发现了分离定律，然后在这个基础上，再把个别性状综合起来，又发现了自由组合定律。

(3) 精确的统计分析

对杂交实验的子代中出现的性状进行分类、计数和数学的归纳。由于孟德尔有数学和统计学家的头脑和训练，他从一个简单的二项式展开式的各项系数中，找到了豌豆杂交实验显示出来的规律性，并深刻地认识到 1: 1、3: 1 数字中所隐藏着的深刻意义和规律。

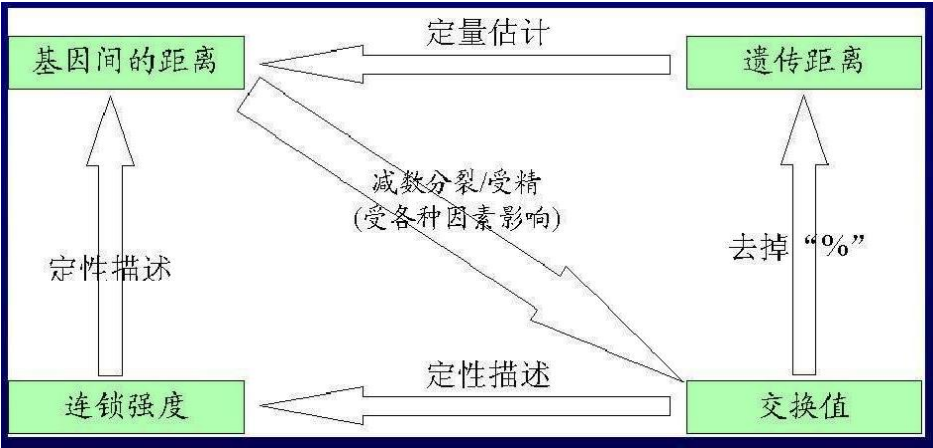
(4) 首创了测交方法

孟德尔巧妙地设计了测交方法，令人信服地证明了他的因子分离假设的正确性。实践证明这种以杂交子一代个体再与其隐性纯合亲本进行测交的方法，完美而巧妙地成为遗传学分析的经典方法。

(5) 创造性地使用科学符号体系

孟德尔在解释豌豆杂交实验时，巧妙地抽象出科学概念，创造科学符号体系予以表达。与自然语言系统相比，科学符号具有专业性、简洁性和明确性等特征，如科学符号 O_2 与 0 可以明确区分，它们分别代表氧分子和氧元素。同理，孟德尔抽象出了相对性状（显性性状、隐性性状）、性状分离、显性因子（基因）、隐性因子等概念，并用科学符号表示。如控制显性性状的显性因子用大写的英文字母（如 D）表示，隐性因子用小写的英文字母（如 d）表示。使用科学符号能更简洁、准确、清晰地表达生物学概念，方便人们的交流和沟通，如运用科学符号通过遗传图解表示生物遗传因子的传递过程和形式。

孟德尔成功地发现了遗传规律也存在“巧合”的因素。现在已知豌豆体细胞中存在不同的 7 对同源染色体，配子中有 7 条染色体。孟德尔研究的 7 对性状的遗传因子并不是分别位于 7 对不同的同源染色体上，而是分布在 4 对同源染色体上。其中第 1 对同源染色体上有 2 对等位基因（子叶颜色和花的颜色，图距单位为 204）。第 4 对同源染色体上有 3 对等位基因（茎的高度、花的位置、豆荚形状）。第 5 对同源染色体上有 1 对等位基因（豆荚颜色）。第 7 对同源染色体上有 1 对等位基因（种子形状）。

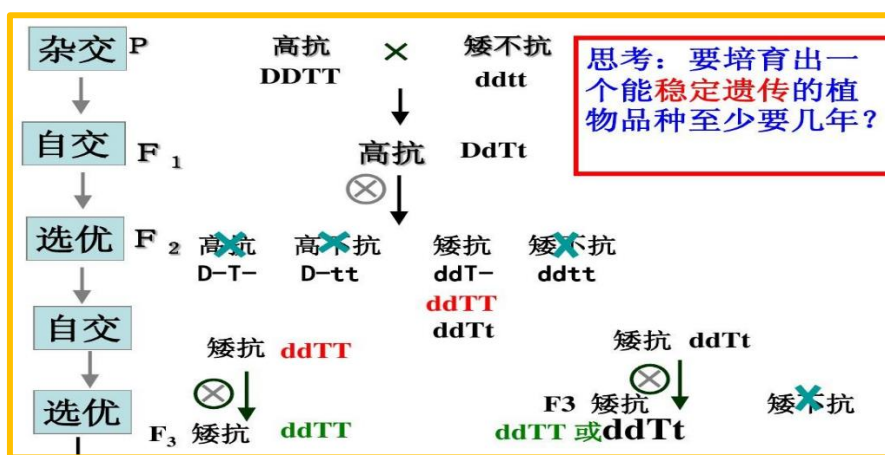


由于**交换值具有相对稳定性**，所以通常以交换值表示两个基因在同一染色体上的相对距离，或称为遗传学图上的图距。图距小于 50 出现连锁现象。孟德尔的二因子和三因子杂交实验所涉及的性状不是由非同源染色体上的基因决定，就是由同源染色体上的基因决定，但**两对基因的图距非常大，以致这两对基因表现出自由组合**。

02 正反交、杂交、自交的具体操作是什么？有啥应用？

孟德尔的杂交实验实际上包含了**两种交配方式**：一种交配方式称为杂交，另一种交配方式称为自交。

杂交一般指两个具有不同基因型品种或类型的个体间雌雄配子的结合。**自交**是指同一个体或不同个体但为同一基因型的个体间雌雄配子的结合；此定义比植物学的定义广，植物学自交特指自花传粉。植物学的自花传粉即遗传学上的自交；但植物学的异花传粉包含遗传学上的杂交和自交。



在植物有性杂交中，把接受花粉的植株叫作**母本**，用符号“♀”表示；供给花粉的植株称为**父本**，用“♂”表示。父母本统称为**亲本**，用“P”表示，杂交符号用“ \times ”表示，自交符号用“ \times ”表示，杂种一代用“F₁”表示，杂种二代用“F₂”表示，以此类推。

如果在做杂交时，父母本相互交换，这在遗传学上称为互交。例如，现有两个亲本，用 P₁ 和 P₂ 表示。第一个杂交实验 ♀P₁XP₂♂，第二个杂交实验 ♂P₁XP₂♀，即第一个杂交实验 P₁ 为母本，而 P₂ 为父本；第二个杂交实验 P₁ 却作为父本，而 P₂ 作为母本，前一个杂交组合称为正交，后一个杂交组合称为反交，**两个杂交组合就叫互交**。互交实验结果是否一致可以推断控制性状的基因是细胞质基因还是细胞核基因。**正反交结果一致说明控制性状的基因是核基因；不一致说明控制性状的基因是细胞质基因。**

当核基因分为常染色体基因（位于常染色体上的基因）和性染色体基因（位于性染色体上的基因）时，两种基因控制的性状也可以通过互交实验加以区别。互交结果一致说明控制性状的基因是常染色体基因；不一致说明基因为性染色体基因。

杂交亲本一般应选用**纯合子**，即基因型纯合的个体。玉米属于异花传粉作物，一般情况下都是杂合子。为了获得纯合的个体，让玉米植株通过多次自交，就可得到几乎是基因型纯合的个体，我们称为**自交系**，它可作为配制杂种的亲本。

自交方法基本同杂交方法。不同的是：杂交是两个不同自交系间个体的交配，而自交是同一自交系内个体（包括同一个体）的交配；**杂交的目的**是获得杂合的个体，而**自交的目的**是获得纯合的个体；杂合个体可产生多种不同的配子，后代中出现分离现象，纯合个体只产生一种配子，后代只有一种基因型，后代中不出现分离现象，且表型与基因型都相同。

03 孟德尔如何分析杂交实验结果的？又是如何想到设计测交实验的？

孟德尔的一对相对性状的杂交实验中， F_2 中显隐性比例接近 3:1，在所有的实验中没有中间类型出现。他指出 F_2 中的显性性状有两种含义：**亲本类型的显性**和**杂种类型的显性**。前者指性状稳定地传给所有后代，后者指在后代中继续表现分离，这从孟德尔在 F_3 中的结果可以得到证实。在全部 7 对性状的 F_2 中，具有显性性状的类型中， $2/3$ 是具有杂种性状的显性， $1/3$ 则是具有亲本性状的显性。因此，在 F_2 中，显隐性 3:1 的比例可分解为 1:2:1 的比例。这种比例对以后各代都适用。即杂种后代中，每一代都以 1:2:1 的比例分为杂种类型和两种稳定类型。

孟德尔为了确定几对相对性状由于杂交而结合于杂种中时，是否也能应用上述一对相对性状的规律，他做了**两对相对性状**和**三对相对性状**的杂交，证明这个规律同样有效。例如：黄色圆粒 (AABB) × 绿色皱粒 (aabb)， F_1 全部为黄色圆粒， F_2 有 4 种表型：315 个黄圆、108 个绿圆、101 个黄皱、32 个绿皱，比例接近 9:3:3:1。



将 F_2 的种子全部种下去，得到 9 类植株，这 9 类植株的分离情况，按所结种子性状归类得到如下结果。

138 株全部黄圆种子和亲本一样保持稳定 AABB

135 株全部绿圆种子和亲本一样保持稳定 aaBB

128 株全部黄皱种子和亲本一样保持稳定 Aabb

130 株全部绿皱种子和亲本一样保持稳定 aabb

265 株有黄圆和绿圆分离只有一对性状分离 AaBB

268 株有黄皱和绿皱分离只有一对性状分离 Aabb

260 株有黄圆和黄皱分离只有一对性状分离 AABb

267 株有绿圆和绿皱分离只有一对性状分离 aaBb

4138 株分离出黄圆、绿圆、黄皱、绿皱二对性状都分离 AaBb

孟德尔以其**敏锐的数学头脑**从上列各类比例中看出：这是组合系列中的各项式比值，把 A 与 a 和 B 与 b 这两对性状各自的分离比 ($AA+2Aa+aa$) 和 ($BB+2Bb+bb$) 组合起来就可得到上述比例。孟德尔得到了两对性状的组合规律后，自然地得到三对性状的组合规律。实验结果和他的预测比例完全相符。



孟德尔为了解释上述实验的结果，进一步分析了杂种中**卵细胞**和**花粉细胞**的性质。他推论在杂交后代中出现稳定类型，说明受精的卵细胞和花粉细胞中必然具有相同的因子，而且一株杂种植株或一朵花中就能产生稳定的后代，可见杂种的子房和花药中形成不止一种生殖细胞。子房和花药中有多少种生殖细胞，就会有多少种稳定类型。如果杂种产生的各类卵细胞以及各类花粉细胞数目相等，就可解释各个杂种中的后代分离表现。这样**孟德尔设计了自己首创的测交实验**。例如，黄色圆粒与绿色皱粒杂交，R 与绿色皱粒进行正反交，预测结果为：

1. 杂种卵细胞 AB、Ab、aB、ab 与花粉细胞 ab 杂交得到

$AaBb:Aabb:aaBb:aabb=1:1:1:1$

2. 杂种花粉细胞 AB、Ab、aB、ab 与卵细胞 ab 杂交得到

$AaBb:Aabb:aaBb:aabb=1:1:1:1$

实验结果和他的理论预测结果几乎完全一致。

正交实验结果：31 粒黄圆，26 粒绿圆，27 粒黄皱，26 粒绿皱。

反交实验结果：24 粒黄圆，25 粒绿圆，22 粒黄皱，27 粒绿皱。

由于隐性亲本性状的不能遮盖显性性状，并能显出纯隐性性状，这样的测交结果就能直接反映 F_1 所产生的配子的种类和比例，因而**从测交子代的表型可以直接判断杂合子的基因组成，这就是测交的作用。**

孟德尔在解释上述现象时指出：哪一种花粉细胞和卵细胞结合，全出于偶然。就一对性状而言，杂种 Aa 产生相等数量的 A 和 a 卵细胞以及相等数量的 A 和 a 花粉细胞。任一 A 或 a 花粉细胞和 A 或 a 卵细胞结合的机会相等。受精结果就会得到组合 AA+2Aa+aa。进一步得到多对性状的组合。

通过测交实验结果可以引申出以下结论。

1. 成对的遗传因子在杂合状态时互不污染，保持其独立性，在形成配子时发生分离，分别进入不同的配子中（即**分离定律**）。

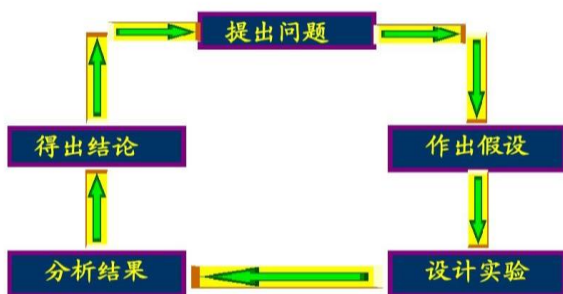
2. 控制不同性状的遗传因子在杂合状态时，虽同处一体，但互不混淆，各自保持其独立性。在形成配子时，成对的遗传因子各自独立地分离，不同对的遗传因子则自由组合（即**自由组合定律**）。

孟德尔发现的两个遗传基本规律，解释了他的实验结果，他所创造的测交实验证实了他发现的两个规律是正确的。

04 假说-演绎法如何形成的？孟德尔又是如何使用的？

假说-演绎法是指在观察、实验和分析的基础上提出问题以后，通过推理和想象提出解释问题的假说，由于假说无法被直接验证，需要根据假说进行演绎推理，推出预测的结果，再通过实验来检验。如果实验结果与预测相符，就证明假说是正确的；反之，则说明假说是错误的。这是现代科学研究中常用的一种方法。

利用“假说—演绎推理”方法来探究

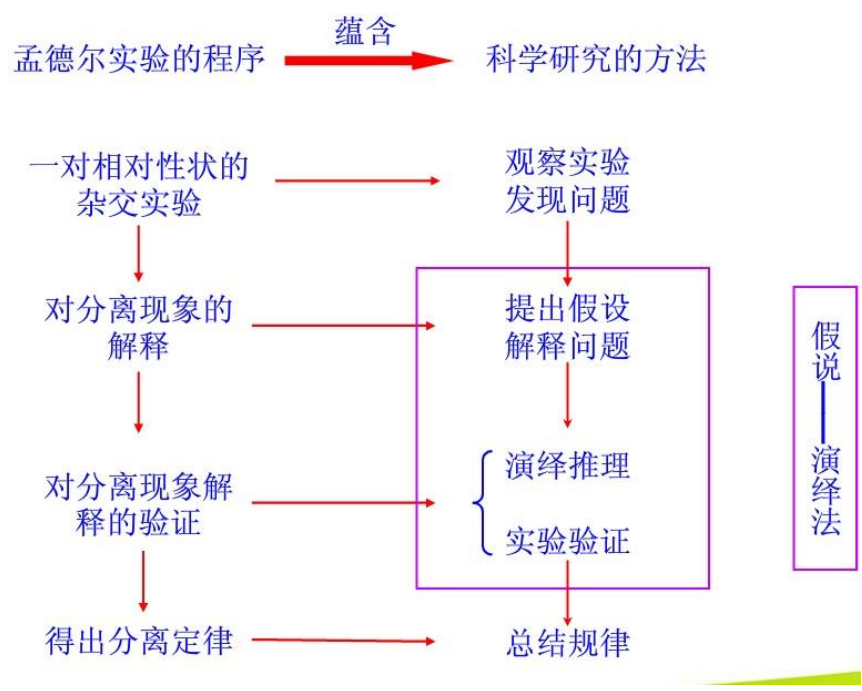


假说-演绎法的雏形可追溯到古希腊亚里士多德的**归纳-演绎模式**。按照这一模式，科学家应从要解释的现象中归纳出解释性原理，再从包含这些原理的前提中演绎出关于现象的陈述。17 世纪中叶，笛卡儿在《哲学原理》一书中提出，理性从天赋观念即第一原理（物质和运动）演绎出关于自然的确实知识，一般认为他是假说-演绎法的倡导者。

假说-演绎法是科学认识从经验水平向理论水平上升所必需的工具，它肯定了理性和演绎在科学发现中的作用，强调了由假说演绎得出的结论必须用实验来检验，这就确保了像所有科学一样，生命科学也具有自我修正的机制。这种科学发现逻辑的确立，反映了经验论与唯理论互相融合的趋势。对假说-演绎法争论最多的问题是假说的提出。归纳主义者强调最好的假说

必须满足归纳法的要求，演绎主义和假说主义者则强调假说要靠创造性的猜想、直觉来建立。也有人不管假说最初的产生，只把假说-演绎法理解为一种科学解释的演绎模型。恩格斯曾经说过，只要自然科学在思维着，它的发展形式就是假说，充分说明假说在自然科学发展中的作用。

19 世纪中期，孟德尔用豌豆做了大量的杂交实验，在对实验结果进行观察、记录和进行数学统计分析的过程中，发现杂种后代中出现了一定比例的性状分离，两对及两对以上相对性状杂交实验中子二代出现不同性状自由组合现象。他通过严谨的推理和大胆的想法提出假说，并对性状分离现象和不同性状自由组合现象作出尝试性解释，**这种解释就是假说。**



然后他巧妙地设计了杂交实验用以检验假说，杂交实验不可能直接验证假说本身，而是验证由假说演绎出的推论，即如果遗传因子决定生物性状的假说是成立的，那么，根据假说可以对杂交实验结果进行理论推导和预测；然后，将实验获得的数据与理论推导值进行比较，如果二者一致证明假说是正确的，如果不一致则证明假说是错误的。当然，**对假说的实践检验过程是很复杂的，不能单靠一两个实验来说明问题。**

事实上，孟德尔做的很多实验都得到了相似的结果，后来又有数位科学家做了许多与孟德尔实验相似的观察，大量的实验都验证了孟德尔假说的真实性。之后，孟德尔假说最终发展为遗传学的经典理论。我们知道，**演绎推理**是科学论证的一种重要推理形式，杂交实验值与理论推导值的一致性为什么就能证明假说是正确的呢？

原来，杂交后代的表型及其比例真实地反映出子一代产生的配子种类及其比例，根据子一代的配子类型必然可以推导其遗传组成，揭示这个奥秘为演绎推理的论证过程起到了画龙点睛的作用，不揭示这个奥秘则难以理解假说-演绎法的科学性和严谨性，对演绎推理得出的结论

仍停留在知其然的状态。此外，对基因与染色体的关系的探究历程，DNA 复制方式和中心法则的提出与证实，遗传密码的破译都是假说-演绎法的案例。

05 模拟实验及其在教学实践中的意义

生物学是一门以实验为基础、研究自然科学中的生命现象及活动规律的学科。研究者通过生物实验进行研究，按照研究目的，使用一定的科学方法，处理实验对象或实验过程中的某些因素，得到实验结果。然而在人们想要进行的生物研究中，有许多情况是难以直接进行处理和干预的。例如，被研究的实验对象在时间或空间上难以获取，如要研究地球生命的起源，现在人们不可能回到过去进行直接研究。再例如，被研究的对象在法律伦理上不被允许，如研究人的某些疾病，不可能将活生生的人作为实验对象。正是在这些情况的限制下，模拟实验应运而生。

1. 模拟实验的含义及模型

在科学研究中，由于客观条件的限制，不允许或不能对研究对象直接进行实际实验，为了取得对研究对象的认识，根据已有的事实经验和科学理论，选定研究对象的替代物，模拟研究对象的实际情况，通过对替代物进行实验，进一步认识研究对象，这种实验就是模拟实验。

模拟实验可以弥补由于研究对象不允许、实际实验存在困难等客观原因产生的不足，它是根据相似性原理，构建研究对象的替代物，通过替代物的实验结果类推出研究对象的结果，是一种揭示研究对象的本质和规律的研究方法。其中，实际存在的研究对象叫作“原型”，而模拟的替代物叫作“模型”。根据模拟实验的含义，模拟实验的构成可以用下式表示：

实验者 \leftrightarrow 实验手段 \leftrightarrow 实验模型 \leftrightarrow 实验原型

模拟实验的过程主要包括四个步骤：第一，选择合适的模拟实验方法；第二，选择和建构研究对象（原型）的模型；第三，将模型置于预定的研究环境中进行实验；第四，将模拟实验的结果类推到原型上。

模拟实验突破了生物实验的传统思维模式，也给生物实验增加了一种特殊的要素——模型。模型既是研究者的直接研究对象，又是原型的替代物，是研究者认识原型的有效工具，在生物实验中有重要作用。模拟实验的模型大致可以分为理论模型和实物模型两大类。

理论模型主要包括逻辑模型、图像模型、数学模型等。它的特点在于将抽象化的知识转化为数字、图像和公式等，如在讲解生物种群数量变化时，可以用公式和图像的形式表示种群数量变化的规律，使学生更易理解。

实物模型分为自然模型和人造模型两种，它指可以被人们直接感知的具体的实物，且结构功能与原型相似。自然模型是指用自然界已有的事物替代原型的模型，如用与人类相近的动物作为人的模型进行病理分析。然而，找到与研究对象极相近的自然模型往往存在较大的困难。人造模型恰恰可以弥补自然模型的这一不足，它是指人工制造的替代原型进行模拟的模型。人造模型可以进行人为控制，更加贴近原型，能得到更加准确科学的实验结果。如在“探究细胞膜的通透性”的模拟实验中，以人工合成的无蛋白脂双层膜为材料进行实验探究。



2. 模拟实验在教学实践中的意义

(1) 模拟实验可以激发学生的学习兴趣，调动学习的积极性

模拟实验教学对于激发学生的学习兴趣有其独特的优势。在实施模拟实验的过程中，用合适的模型代替原型，将不易实现的事物转化为可以实现的事物，更能激发学生的学习兴趣。另外，与原型实验相比，模拟实验更加直观、简单明了、易操作，且贴近学生的日常生活，更能迎合学生的学习心理，从而更易调动学生学习的积极性。

(2) 模拟实验化抽象为具体，以直观为基础，帮助学生建构知识

建构主义认为知识不是对现实的准确表征，它只是一种暂时的解释，这个表征是不断发展的、由学生主动建构的。它更加强调学习的主动建构性、社会互动性和学习情境性。首先，模拟实验的开展为学生提供了更多的真实情境，将抽象的事物以直观具体的形式表现出来，帮助学生主动建构知识。其次，在模拟实验中，教师与学生、学生与学生之间相互交流，进一步促进了学生对知识的理解，帮助他们进行知识的正确建构。

(3) 模拟实验有助于提高学生的实验探究能力，培养创新精神

模拟实验从开始的选择模拟实验方法、建构模型到之后的实验实施，都需要学生的主动参与和积极探索。在模拟实验过程中，学生不仅要进行细致的观察，也要反复进行实验和他人交流，在实践中理解模型与原型之间的联系，体会模拟实验的意义。这一系列活动都使得学生的观察能力、思维能力和实验探究能力得到了提升，对培养学生的团结合作精神也有较大的帮助。同时，模拟实验的开展也有助于培养学生的创新精神。模拟实验的模型大多都来源于生活，学生在参与，积极结合自身的生活经验和学习经历，不断创新模型和模拟方法，发展创新能力。

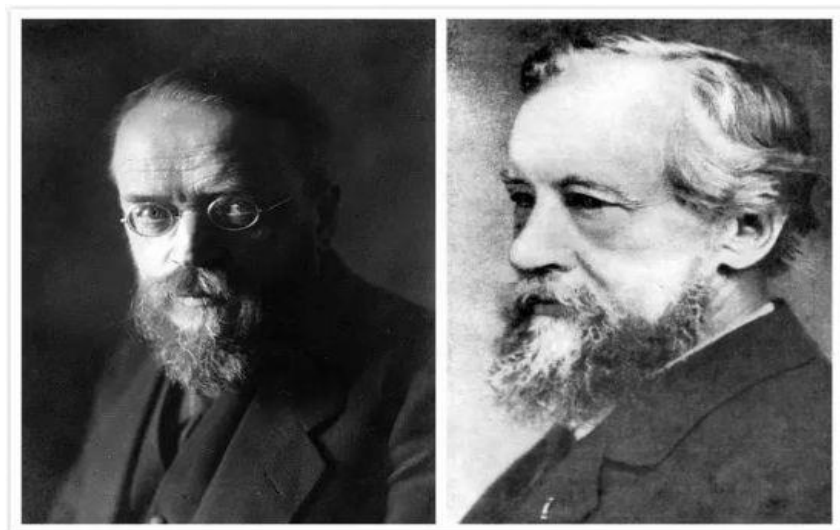
(4) 模拟实验可以提升教师的实验素养

长期以来，生物实验的开展通常依赖实验室中的仪器设备，教师在常规实验中具有较好的专业素质，能够熟练操作实验仪器设备，有效进行实验数据和结果的分析，但常规的生物实验

也固化了教师的实验思维，这不利于教师的实验基本素质的发展。模拟实验的设计和开展需要教师在观念、知识、能力、方法等方面进行革新和转变。它能够促使教师不断发展自身的实验能力，拓宽与实验相关的知识范围，积极改进传统的实验方法，进而提升教师的实验素养，以便于教师更好地指导学生。

06 ☆ 1900 年重新发现孟德尔规律的三位科学家的有关工作

荷兰阿姆斯特丹大学的著名教授**德弗里斯** (H. de Vries, 1848-1935) 研究了两种月见草的杂交。发现从杂种种子长出的植株 (F_1) 完全像一个亲本的性状，接着 F_1 自花传粉得到的下一代 (F_2) 中，又重新出现了具有另一个亲本性状的植株，分离比为 3:1。他又进一步做了详细研究，认为这是一个遗传法则。



左：德国植物学家柯伦斯；右：荷兰植物学家德弗里斯

为了弄清楚以前是否有人做过同样的研究，他查阅了文献。结果从**拜莱**的著作《植物育种》(1895 年) 中了解到孟德尔的工作。德弗里斯将自己的研究成果分别用法文和德文撰写成论文。用德文写的《杂种的分离定律》(1900 年 3 月 26 日发表) 刊登在《德国植物学会杂志》第 18 卷第 83-90 页。在这篇论文中德弗里斯写道：“这项重要的研究(孟德尔：《植物杂交实验》竟极少被人引用，以致在我总结我的主要实验，并从实验中推导出孟德尔论文早已给出的原理之前，竟然不知道有这项研究。”

比德文论文晚 12 天写成的法文论文《关于杂种的分离定律》刊登在法国科学院的《记事录》上。但在法文论文中，对孟德尔的工作只字未提。德弗里斯推测每一个遗传性状都由一个称为泛子的特殊颗粒所支配，并指出物种的性状可以分成一个个独立的组成成分而用于杂交。他的学术观点对遗传的“突变理论”起了重大作用。

德国土宾根大学研究玉米的教授**柯伦斯** (C. Correns, 1864—1933) 在 1900 年 4 月 21 日读到了德弗里斯的法文论文，看到了与自己研究工作相同的结果。尽管他读到的法文论文中未提到孟德尔，但他曾从老师耐格里处得知孟德尔的工作。于是他在自己的论文标题中特别突出

地强调了孟德尔。他的论文《杂种后代表现方式中的孟德尔定律》（1900年4月24日收稿）也发表在《德国植物学会杂志》第18卷第158-168页。柯伦斯的论文对孟德尔遗传规律的再发现也起了十分重要的作用。

与此同时，奥地利维也纳农业大学的一位年轻讲师**丘歇马克**（E. Tschermak, 1871—1962）在研究豌豆杂种后代的性状时，也观察到分离现象。他认为这是一个重大发现，着手撰写讲师就职论文《关于豌豆的人工杂交》。可是，当论文校样出来时，他读到了德弗里斯的德文论文和柯伦斯的论文，于是，他赶忙把论文摘要投寄给《德国植物学会杂志》，刊登在该杂志第18卷第232-239页。

三位科学家的论文都刊登在1900年出版的《德国植物学会杂志》第18卷，都证实了孟德尔有关单个性状遗传的法则，从而引起了学术界的重视。

07 质量性状和数量性状是如何受基因决定的？

质量性状是指同一种性状的不同表型之间不存在连续性的数量变化，而呈现质的中断性变化的那些性状。它由少数起决定作用的遗传基因所支配，如角的有无、毛色、血型、遗传缺陷等都属于质量性状。质量性状的基本特征包括：

- （1）多由一对或少数几对基因所决定，每对基因都在表型上有明显的可见效应；
- （2）其变异在群体内的分布是间断的，即使出现有不完全显性杂合子的中间类型也可以区别归类；
- （3）性状一般可以描述，而不是度量；
- （4）遗传关系较简单，一般都服从遗传定律；
- （5）遗传效应稳定，受环境因素影响小。

由于质量性状在杂种后代的分离群体中具有明显的差异，所以可以明确地分组并求出不同组间的比例，来研究它们的遗传动态。然而，在生物界更广泛存在的是数量性状。**数量性状**是指在一个群体内的不同个体间表现为连续变异的性状，如动植物的高度、毛发的长度等。**数量性状较易受环境的影响，在一个群体内不同个体间的差异一般呈连续的正态分布，难以在个体间明确地分组。**

美国学者**伊斯特**（Edward M. East, 1879—1938）研究了烟草（*Nicotiana longiflora*）花冠的遗传规律。他将花冠的平均长度为40.5mm和93.3mm的品种进行杂交， F_1 呈中间长度，但长度稍有变化，这是由环境的变化所引起的。 F_2 得到444个植株，其长度的分布在两个亲本品种的平均长度之间，但比 F_1 有较大范围的变化。 F_2 的花冠长度没有一株像短花冠亲本那样短，也没有像长花冠亲本那样长（图1-2）。

East 继续将 F_2 中的3类植株（短花冠类型、中间类型、长花冠类型）分别进行繁殖，分别获得了3类 F_3 植株。结果显示，短花冠 F_2 植株的后代具有较其亲本更短的花冠平均长度；同样，花冠长度较大的 F_2 的后代，花冠平均长度也超过了其亲本类型。 F_3 的花冠长度表明， F_2 的变异既受遗传的影响，也受环境的影响。由此也说明在一个自然群体或杂交后代群体内，如

果不同个体的性状都表现为连续的变异，那么很难对性状进行明确的分组，更难求出不同组之间的比例，所以**不能用分析质量性状的方法分析数量性状**。

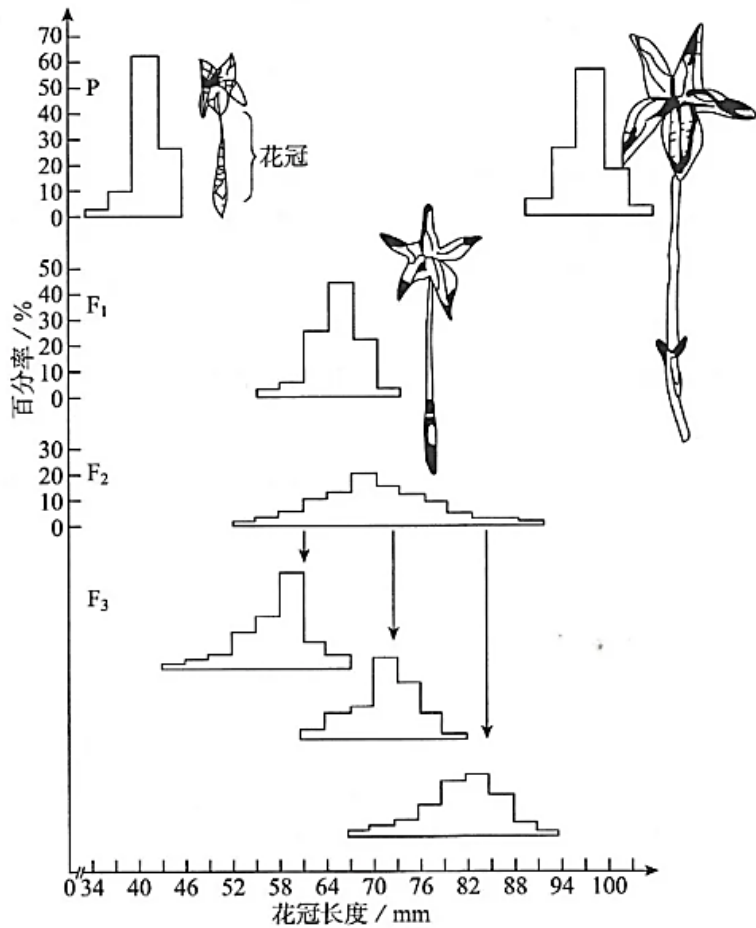


图 1-2 烟草花冠长度的遗传分析

对数量性状遗传机制的解释，逐渐形成了以多基因假说为基础的基因理论。研究预测，烟草花冠长度的差异可能由 4 对以上的基因共同决定。人的身高也呈现多基因决定的特点，也受到环境的影响。

人的身高是由许多数目不详、作用微小的**共显性基因**所决定的。假设有三对决定身材高矮的基因：AA'、BB'、CC'，频率都是 0.5。在这三对基因中，A、B、C 三个基因各使人的身高在平均身高的基础上增加 5cm，A' B' C' 各使人的身高在平均身高的基础上降低 5cm。假如身高极高的个体（AABBCC）和身高极矮的个体（A'A'B'B'C'C'）婚配，子一代都将具有杂合基因型（AA'BB'CC'），理论上子一代都将具有中等身高。

然而，由于环境因素的影响，子一代个体间在身高上仍会有一定差异。子一代的不同个体间如果进行婚配，子二代的大部分个体仍将具有中等身高，但是身高范围更加广泛，将会出现一些极高和极矮的个体。这种变异首先受这三对基因分离和自由组合的影响，子一代可产生 8 种精子或卵细胞，精卵随机结合，子二代可有 27 种基因组合，然后再将各基因型按高矮不同基因数归组，可以归并成 7 组：6、0'（无上标的数字表示使身材增高基因的个数，有上标的数

字表示使身材变矮的等位基因的个数），5、1'，4、2'，3、3'，2、4'，1、5'，0、6'；它们的频数分布是1、6、15、20、15、6、1（图1-3）。

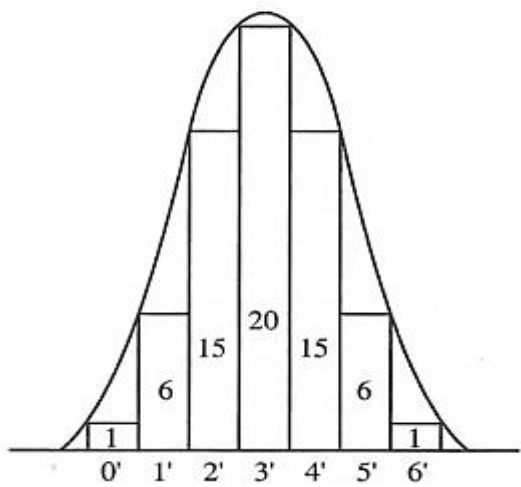


图1-3 子二代身高变异分布图

08 基因的多效性

基因的多效性是指一个基因可有多种生物学效应。在人类中，很多单个基因可以使一个个体表现出多种性状。其原理涉及基因的初级效应和次级效应。**初级效应**是指基因通过转录和翻译过程指导一条多肽链的合成，而**次级效应**则是由肽链所构成的蛋白质或酶所参与或控制的各种生理过程。



基因的初级效应是单一的，但次级效应则可以是多方面的。一个基因异常所造成的基因产物的缺乏常常会在不同的组织内及个体不同的发育阶段引起一系列的生化代谢或组织结构的异常，使个体表现出多种性状。

基因的多效性表现为基因间的相互作用，机制是生物的一切表型都是蛋白质活性的表现，具体地说是酶的作用，而这些酶又是在基因控制下合成的。生物体的多数性状是许多酶共同作用的结果，也就是由多基因控制的，是这些基因相互作用的结果。

09 等位基因间的相互作用有哪些可能类型？机制如何？

等位基因间的相互作用主要表现为显、隐性和共显性的关系。孟德尔研究过的豌豆 7 对性状表现为完全显性。但后来发现由一对等位基因决定的相对性状中，显性有的是不完全的，或是出现其他遗传现象。但这并不悖于孟德尔定律，而是其进一步的发展和扩充，现介绍几种。

1. 不完全显性 (incompleteness) 把紫茉莉开红花 (CC) 的品种与开白花 (cc) 的品种杂交， F_1 杂合子 (Cc) 的花为**粉红色，是双亲的中间型**。这似乎违背了孟德尔颗粒遗传原理。事实却不然，当 F_1 杂合子自交时， F_2 中有 1/4 红花，2/4 粉红花，1/4 白花。杂合子 F_1 中的白花基因 c 在 F_2 又按原样分离出来。 F_1 和 F_2 的中间型是 C 基因对 c 基因不完全显性所造成的，粉红色是 C 基因与 c 基因共同作用的结果。



人的天然卷发也是由一对**不完全显性基因**决定的，其中卷发基因 W 对直发基因 w 是不完全显性。纯合子 WW 的头发十分卷曲，杂合子 Ww 的头发卷曲程度中等，ww 则是直发。

2. 共显性 (codominance) 一对等位基因的两个成员在杂合子中都表达的遗传现象叫共显性。人类的**MN 血型**是继 ABO 血型后被检出的第二种血型，首先由兰德施泰纳 (Landsteiner, 1868—1943) 和莱文 (Levine, 1900—1987) 发现。由于 MN 血型是使用免疫血清检出的，故取 M 和 N 两个字母作为 MN 血型的符号。它的遗传是由一对等位基因决定的，为纪念上述两位科学家，故以 L^M 、 L^N 表示这一对等位基因。

MN 血型分为 M 型、MN 型和 N 型 3 种表型。M 型个体的红细胞表面有 M 抗原，由 L^M 基因决定，N 型有 N 抗原，由 L^N 基因决定，MN 型既有 M 抗原又有 N 抗原， L^M 和 L^N 基因并存，它们互不遮盖。3 种表型的基因型分别为 $L^M L^M$ 、 $L^N L^N$ 和 $L^M L^N$ 。MN 血型表明 L^M 和 L^N 这一对等位基因分别控制不同的抗原物质，这两种物质在杂合子中同时表现出来。就这种血型而言，在人类中可

能有 6 种婚配方式。下表表示系谱分析后不同婚配方式和其子女的血型分布(表 1-4)。MN 血型遗传同样说明分离定律的普遍性。

表 1-4 MN 血型遗传

表型	基因型	家庭数	实得子女数			理论比		
			M	MN	N	M	MN	N
M×M	L ^M L ^M ×L ^M L ^M	24	98	—	—	1	—	—
N×N	L ^N L ^N ×L ^N L ^N	6	—	—	27	—	—	1
M×N	L ^M L ^M ×L ^N L ^N	30	—	43	—	—	1	—
M×MN	L ^M L ^M ×L ^M L ^N	86	183	196	—	1/2	1/2	—
N×MN	L ^N L ^N ×L ^M L ^N	71	—	156	167	—	1/2	1/2
MN×MN	L ^M L ^N ×L ^M L ^N	69	71	141	63	1/4	2/4	1/4

镰状细胞贫血也是共显性的一个例子。正常人红细胞呈碟形，镰状细胞贫血患者的红细胞呈镰刀形。正常人与镰状细胞贫血患者结婚所生子女，红细胞既有正常碟形的，又有镰刀形的，平时并不表现严重的病症，只有在**缺氧条件**下才发病。

3. 镶嵌显性(mosaicdominance)在 F₁ 个体上，双亲的性状在不同部位镶嵌存在，称为镶嵌显性。这是我国著名遗传学家**谈家桢**(1909—2008)教授于 1946 年在研究**异色瓢虫**鞘翅色斑的遗传时发现的。异色瓢虫有很多鞘翅色斑的变异。鞘翅底色为黄色，不同类型在底色上呈现不同的黑色斑纹。黑缘型鞘翅的前缘呈黑色，均色型的后缘呈黑色。

纯种黑缘型与纯种均色型个体杂交，F₁ 个体上既不表现黑缘型，也不表现均色型，而出现了一种新的色斑类型，好像双亲的鞘翅叠起来了，其黑色部分都表现出来，呈镶嵌现象。当把子一代个体再相互交配，F₂ 中 1/4 是黑缘型，2/4 新类型即镶嵌型，1/4 为均色型（图 1-4）。**异色瓢虫镶嵌显性的实质是：**在个体发育过程中，一对基因的表达时间不同，黑缘型基因只在鞘翅前缘体细胞内合成黑色素，在其他细胞中呈抑制状态；均色型基因只在鞘翅后缘的体细胞中发挥作用，在其他细胞中不表达。

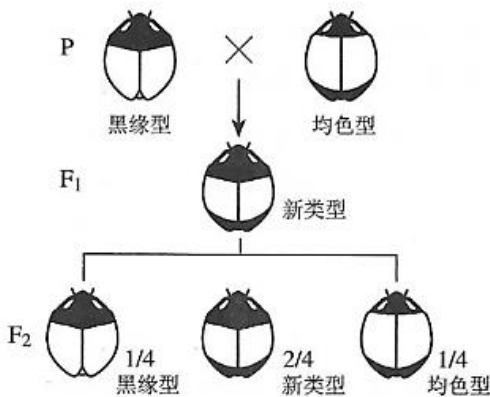


图 1-4 异色瓢虫鞘翅色斑的遗传



4. 致死基因 (lethalgene) 1904 年, 法国遗传学家库埃诺 (L. Cuenot, 1866—1951) 在 小鼠中发现黄色的品种不能真实遗传。即黄色小鼠与黄色小鼠交配, 其后代总会出现黑色小 鼠, 而且黄色、黑色的比例往往是 2: 1, 而不是通常 3: 1 的分离比。上述后代中黑色小鼠能 够真实遗传, 证明它是隐性纯合子, 而黄色小鼠与黑色小鼠杂交的子代则是黄色: 黑色为 1:1, 则说明黄色小鼠为杂合子, 纯合黄色个体可能在胚胎发育过程中死亡。遗传图解见图 1- 5。

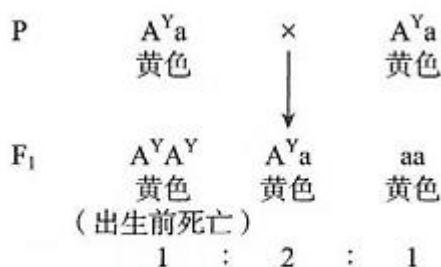


图 1-5 小鼠毛色的遗传图解

后来的研究进一步证明：母鼠 ($A^y a$) 的子宫中，确实发现有一部分 (大约 1/4) 胚胎死亡在囊胚期。其原因是单个基因 A^y 产生一种可识别的黄色表型，在杂合状态时无害。当 A^y 纯合 ($A^y A^y$) 时具有影响胚胎活力致死的作用。

像上述隐（或显）性基因在杂合时不影响个体的活力，但在纯合时有致死效应的叫作**隐性致死基因**。杂合状态即表现致死作用的基因为**显性致死基因**，如由显性基因 Rb 引起的视网膜母细胞瘤是一种眼科致死性遗传病，该病常在幼年发病最终导致死亡。所以致死基因的作用可以发生在个体发育的各个时期，且致死效应往往与个体所处的环境有关。

5. 复等位基因’ (multiple alleles) 所谓**复等位基因**是指在种群中，同源染色体的相同位点上，可以存在两个以上的等位基因，遗传学上把这种等位基因称为复等位基因。人类的 ABO 血型遗传就是复等位基因遗传现象的典型例子。**人类的 ABO 血型有 A、B、AB、O 四种类型，这四种表型的基因型相应为 $I^A I^A$ 、 $I^A i$ ； $I^B I^B$ 、 $I^B i$ ； $I^A I^B$ ；II。** I^A 、 I^B 对 i 为显性， I^A 与 I^B 为共显性。显然，在上述基因型中涉及三个基因 I^A 、 I^B 和 i ，这就是一组复等位基因。应当指出，在一个正常二倍体的细胞中，在同源染色体的相同位点上，只能存在一组复等位基因中的两个成员，只有在群体中不同个体之间，才有可能在同源染色体的相同位点上出现三个或三个

以上的成员。根据父母的血型及分离定律，可以推测出子女中可能出现的血型和不可能出现的血型（表 1-5）。

表 1-5 亲代的血型类型及其后代可能的血型

婚配	父母血型		在后代子女中可能出现的血型	
	表型	可能基因型	基因型	表型
1	O × O	ii × ii	ii	O
2	O × A	ii × I ^A i ii × I ^A I ^A	I ^A i, ii I ^A i	A, O A
3	O × B	ii × I ^B i ii × I ^B I ^B	I ^B i, ii I ^B i	B, O B
4	A × A	I ^A i × I ^A i I ^A I ^A × I ^A i I ^A I ^A × I ^A I ^A	I ^A I ^A , I ^A i, ii I ^A I ^A , I ^A i I ^A I ^A	A, O A A
5	A × B	I ^A i × I ^B i I ^A I ^A × I ^B i I ^A i × I ^B I ^B I ^A I ^A × I ^B I ^B	I ^A I ^B , I ^A i, I ^B i, ii I ^A I ^B , I ^A i I ^A I ^B , I ^B i I ^A I ^B	AB, A, B, O AB, A AB, B AB
6	B × B	I ^B i × I ^B i I ^B i × I ^B I ^B I ^B I ^B × I ^B I ^B	I ^B I ^B , I ^B i, ii I ^B I ^B , I ^B i I ^B I ^B	B, O B B
7	O × AB	ii × I ^A I ^B	I ^A i, I ^B i	A, B
8	A × AB	I ^A i × I ^A I ^B I ^A I ^A × I ^A I ^B	I ^A I ^A , I ^A I ^B , I ^A i, I ^B i I ^A I ^B , I ^A I ^A	AB, A, B AB, A
9	B × AB	I ^B i × I ^A I ^B I ^B I ^B × I ^A I ^B	I ^B I ^B , I ^A I ^B , I ^A i, I ^B i I ^A I ^B , I ^B I ^B	AB, A, B AB, B
10	AB × AB	I ^A I ^B × I ^A I ^B	I ^A I ^A , I ^B I ^B , I ^A I ^B	A, B, AB

在高等植物中，烟草是自交不育的，已知至少有 15 个自交不亲和基因，它们分别是 S₁、S₂……S₁₅，构成了一个复等位基因系列，相互间没有显隐性关系。

10 非等位基因间的相互作用都有哪些类型？如何分析？

当几个处于不同染色体上的非等位基因影响同一性状时，也可能产生基因的相互作用。生物的多数性状都不是单个基因决定的，几乎都是基因相互作用的结果。**所谓相互作用，一般是指基因的代谢产物的互作，少数是蛋白质之间的相互作用。**非等位基因的相互作用有以下类型。

1. 基因互作 (interactinggene) 指非等位基因的产物相互作用出现新性状的遗传现象。例如，有一种无毒蛇，皮肤由两种酶控制而形成**黑色和橘红色斑纹**（黑色素在橘红色斑纹两

边)，将这种表型称为野生型，其基因型为 $OoBB$ ；另一种全身斑纹为黑色，橘红色的性状基本消失，其基因型为 $ooBB$ ；当基因型为 $Oobb$ 时，蛇全身皮肤的表型为橘红色斑纹，第四种表型则是既无黑色又无橘红色斑纹的白色蛇，其基因型为 $oobb$ 。研究发现白色蛇是由于缺乏黑色素酶和橘红色素酶所致。现将纯合的黑蛇和橘红色蛇进行杂交，其 F_1 全为野生型（红、黑相间），当 F_1 自交产生 F_2 时，出现 4 种表型，其中 $9/16$ 为野生型， $3/16$ 为黑色， $3/16$ 为橘红色， $1/16$ 为白色。显然遗传结果不同于孟德尔所假设的两对等位基因决定两对相对性状的情况，其杂交结果见图 1-6。（亲本中橘红色基因型印错 $Oobb$ ）

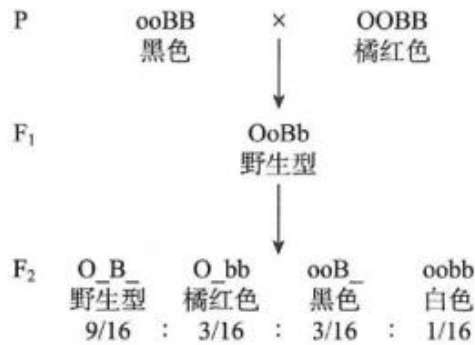


图 1-6 蛇皮肤颜色的杂交实验

遗传分析表明： O 基因决定橘红色素酶的形成，隐性突变基因 o 基因控制橘红色素的功能失活； B 基因的作用是决定黑色素酶的形成，其基因产物为黑色素。 o 基因与 b 基因的作用出现新性状（白色）， O 基因与 B 基因的作用出现新性状——黑色与橘红色斑纹，缺乏 O 基因（ $ooBB$ ）或缺乏 B 基因（ $Oobb$ ）者即为亲本类型。

2. 互补基因 (complementary gene) 若干非等位基因只有同时存在时才出现某一性状，其中任何一个基因发生突变时都会导致同一突变型性状，这些基因称为互补基因。在牧草中，白花三叶草有两个稳定遗传的品种，叶片内含氰（HCN）的和不含氰的。当两个不含氰的品种进行杂交时，其杂交结果见图 1-7。

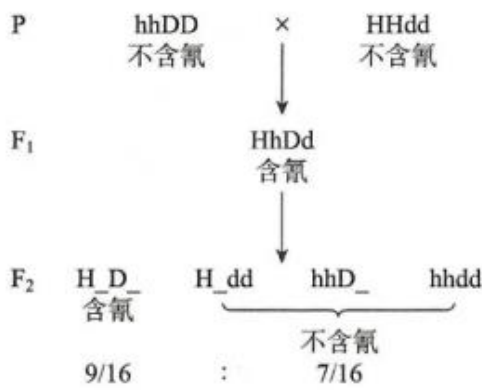
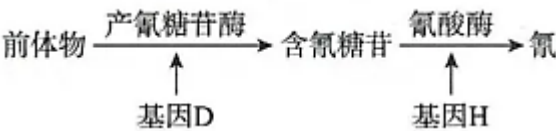


图 1-7 含氰三叶草和不含氰三叶草杂交实验

白花三叶草叶片内的氰化物是经下列生化途径产生的。



D 基因的作用在于决定产氰糖苷酶的合成，而 H 基因的功能则在于决定氰酸酶的合成，只有当 D 基因和 H 基因同时存在时，才能在叶片中生成氰。

3. 抑制基因(inhibitor)有些基因本身并不能独立地表现出任何可见的表型效应，但可以完全抑制其他非等位基因的作用，这种基因为抑制基因，例如，家蚕的茧有黄茧和白茧，其杂交结果见图 1-8。

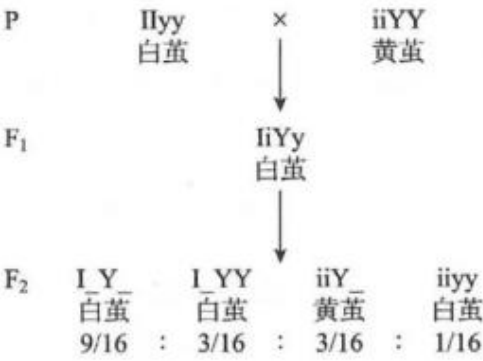


图 1-8 白茧和黄茧家蚕的杂交实验

当 I 基因存在时，抑制了黄茧 Y 基因的作用，只有 I 基因不存在时，Y 基因的作用才能表现出来。家蚕的 I 基因对 Y 基因有抑制作用。

4. 上位效应(epistatic effect)是指一对基因影响了另一对非等位显性基因的效应，这种非等位基因间的相互作用方式称为上位性(epistasis)。上位性与显性相似，因为这两者都是一个基因掩盖了另一个基因的表达。区别就在于显性是一对等位基因中一个基因掩盖另一个基因的作用，而上位效应是非等位基因间的掩盖作用，掩盖者称为上位基因(epistatic gene)也称为异位显性，被掩盖者称为下位基因(hypostatic gene)。上位效应包括隐性上位和显性上位，隐性上位如家兔毛色的遗传，其杂交结果见图 1-9。

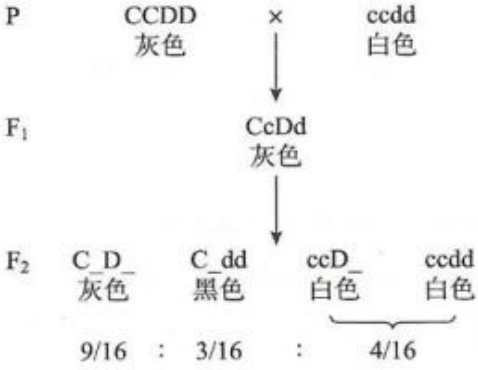


图 1-9 家兔灰色毛和白色毛的杂交实验

在家兔毛色的遗传中，显性基因 C 控制酪氨酸氧化酶的形成，这种酶可使酪氨酸在代谢过程中形成黑色素，使皮毛呈黑色；非等位基因的另一对显性基因 D 决定黑色素在皮毛中的分布；没有黑色素的形成，就谈不上黑色素的分布，所以在纯合的 cc 个体中，D 基因和 d 基因的作用都表现不出来。

显性上位，如燕麦中黑颖品系和黄颖品系的遗传，其杂交结果见图 1-10。

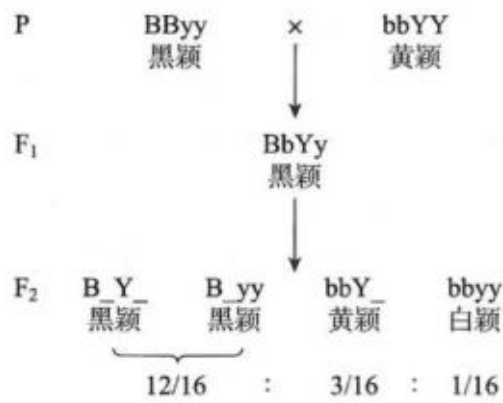


图 1-10 黑颖燕麦与黄颖燕麦的杂交实验

遗传结果是 B 基因掩盖了另一对非等位显性 Y 基因的表现。其原因是 B 基因控制黑色素的形成，黑色素的颜色深，所以只要 B 基因存在，Y 基因所控制的黄色素就不能表现出来，只有当 B 基因不存在时，才能显示 Y 基因的作用。

5. 叠加效应(duplicateeffect)由两对等位基因决定同一性状的表达，而且具有叠加效应。例如，荠菜的硕果形状有三角形和卵形两种，其杂交结果见图 1-11。

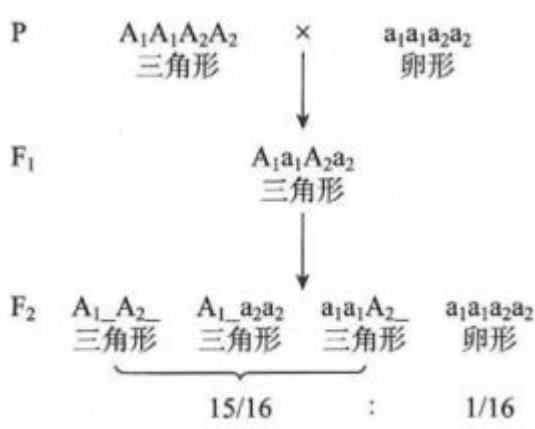


图 1-11 三角形果荠菜与卵形果荠菜的杂交实验

【小结】这里列举了五种类型

- 1. 基因互作（9：3：3：1）；
- 2. 互补基因（9：7）；
- 3. 抑制基因（13：3）；
- 4. 上位效应（12：3：1）；
- 5. 叠加效应（15：1）

类型	9 <i>A_B_</i>	3 <i>A_bb</i>	3 <i>aaB_</i>	1 <i>aabb</i>	表现型 比例
积加	9	6	1		9:6:1
互补	9	7			9:7
抑制	9	3	4		13:3
隐性上位	9	3	4		9:3:4
显性上位	12	3	1		12:3:1
重叠	15	1			15:1

11 如何进行人类性状遗传分析？举例说明

传统的孟德尔遗传分析主要是通过统计不同亲代杂交产生的不同性状子代的数目进行分析。即使在我们不知道造成性状的基因本身的性质或定位的情况下，仍然可以判断基因的显隐性和该性状的遗传方式。

对人类遗传性状的研究无法采用杂交实验的方法，只能对具有该性状的家系成员的性状分布进行观察分析，通过对性状在家系后代的分离或传递方式来推断基因的性质和该性状向某些家系成员传递的概率，这种方法称为系谱分析。判断一种性状的遗传方式往往需要分析具有该性状的许多家系并进行统计处理后才能得到准确的结论。较大的家系的遗传分析，价值较高。系谱分析中常用的符号见图 1-12。

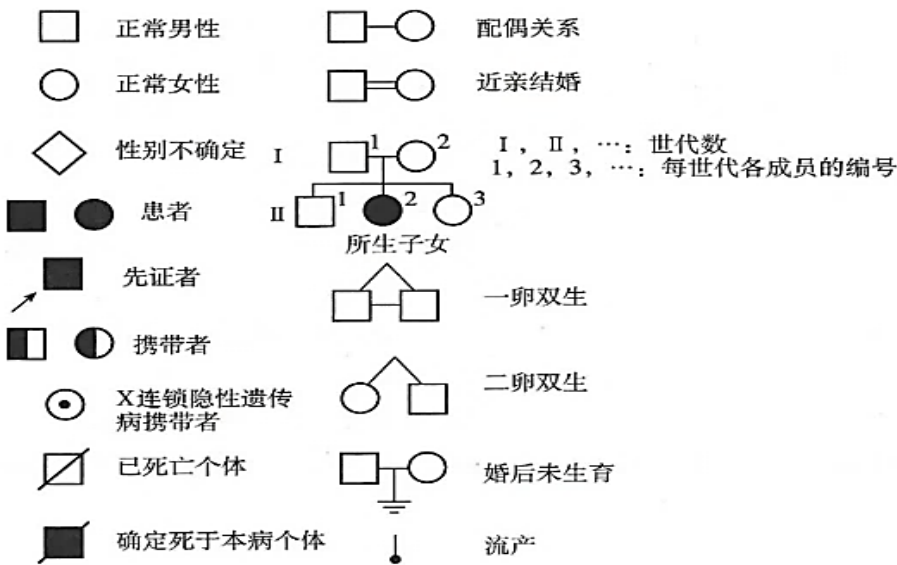


图 1-12 系谱中常用符号

在进行系谱分析时，首先从家系中前来就诊或发现的第一个患病（或具有所研究的性状）个体开始，他也叫**先证者**；然后逐步追溯调查其他成员的发病（或有某性状的）情况。通过对尽可能多的家系成员，包括不具有这一性状的个体的调查结果，根据人类系谱命名法绘制成系谱图。通过系谱分析可以判断某一性状是否由遗传决定，是否有主基因存在，传递方式的显隐性等，从而为寻找有关的基因及其在染色体上的定位、基因所决定的性状在家族中的复发风险估计提供依据。

1. 常染色体显性遗传病致病基因位于常染色体上，在与正常的等位基因形成杂合子时可导致个体发病，即致病基因决定的是显性性状，所引起的疾病称为**常染色体显性遗传**（autosomaldominanceinheritance，AD）病。**A1 型短指症**是第一例被证实是人类显性遗传的疾病，这是一种表现为骨骼异常的 AD 病（图 1-13）。我国科学家贺林（1953—）已将该病的致病基因克隆。

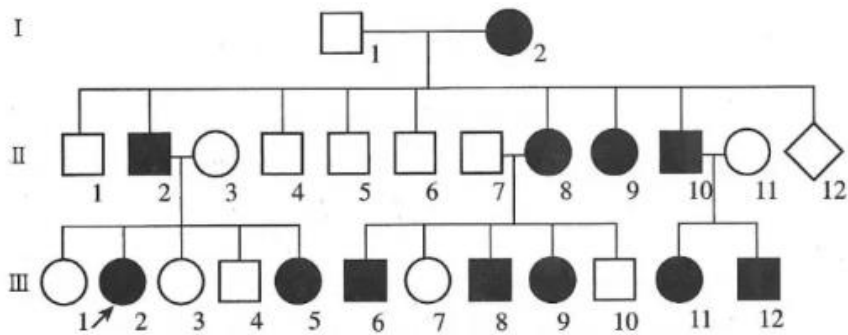


图 1-13 一例 A1 型短指症的系谱

AD 病系谱的特点如下。

- （1）患者的双亲之一常常是患者，致病基因是由患病的亲代向后代传递而来。因此，如果双亲无病，子女一般也不会发病。如果出现双亲无病而子女发病的情况，则可能是新的基因突变所引起。
- （2）患者的子女有 $1/2$ 的发病机会，即患者每生育一次，都有 $1/2$ 生育患者的风险。
- （3）因为致病基因位于常染色体上，其传递不涉及性别，所以男女有同样的发病可能。
- （4）由先证者向上连续几代都能看到患者，即这类遗传病有连续遗传的现象。

2. 常染色体隐性遗传病控制一种遗传性状的基因是隐性基因，位于常染色体上，其遗传方式称为**常染色体隐性遗传**（autosomalrecessiveinheritance，AR）。由常染色体上隐性致病基因引起的疾病称为常染色体隐性遗传病。**白化病**是一种常见的常染色体隐性遗传病，由于患者体内编码酪氨酸酶的基因发生突变，导致酪氨酸酶缺乏，使黑色素的合成发生障碍，从而引起白化症状。患者的虹膜、皮肤、毛发缺乏色素。现以 a 表示该病的致病基因，与其等位的正常基因为 A，当一对夫妇均为携带者时，他们的后代将有 $1/4$ 的概率是白化病患儿，其余 $3/4$ 的概率为表型正常的个体，在表型正常的个体中， $2/3$ 的概率为白化病基因携带者。AR 病系谱见图 1-14。

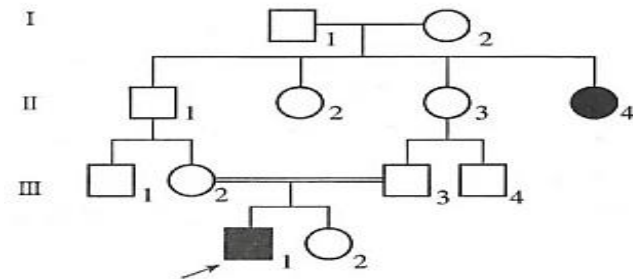


图 1-14 常染色体隐性遗传的典型系谱

AR 病系谱的特点如下。

- (1) 由于致病基因位于常染色体上，因而致病基因的遗传与性别无关，男女发病机会均等。
- (2) 系谱中看不到连续遗传现象，常为散发病例，有时系谱中只有先证者一个患者。
- (3) 患者的双亲往往表型正常，但他们都是致病基因携带者。患者的兄弟姐妹中约有 1/4 的概率患病，3/4 的概率为正常，在表型正常的个体中有 2/3 的可能性是携带者。一般在小家系中有时看不到准确的发病比例，如果将相同婚配类型的小家系合并起来分析，就会看到近似的发病比例。
- (4) 近亲婚配后代的发病率比非近亲婚配发病率高。这是由于近亲之间可能从共同的祖先传来某一相同的基因，所以他们基因相同的可能性较一般人要高。

味盲基因的遗传是人类中隐性基因遗传的典型例证。隐性等位基因 t 是一种控制不能品尝出苯硫脲(简称 PTC)或者有关化合物的基因。PTC 是一种白色结晶物，由于含有硫酰胺基而具有苦涩味。对于这种化合物，多数人是尝味者(taster)，研究表明，在他们的舌根部滴入稀释至 $3.3 \times 10^{-7} \sim 1 \times 10^{-5}$ 的 PTC 溶液时，他们就能够品尝出 PTC 的苦涩味道；少数人是不能品尝者，把浓度很高的 PTC 溶液甚至结晶物放在这类人的舌根部，他们都不能品尝出 PTC 的苦涩味来，通常称这类人为对 PTC 味盲(nontaster)。

味盲者同味盲者婚配，除极少数例外，只能生下味盲子女；尝味者与尝味者，或尝味者与味盲者婚配，可能会生下两种类型的子女。这说明味盲者是隐性纯合子 tt，尝味者的基因型则无疑是 TT 或 Tt。系谱图(图 1-15)说明对 PTC 尝味能力的遗传。

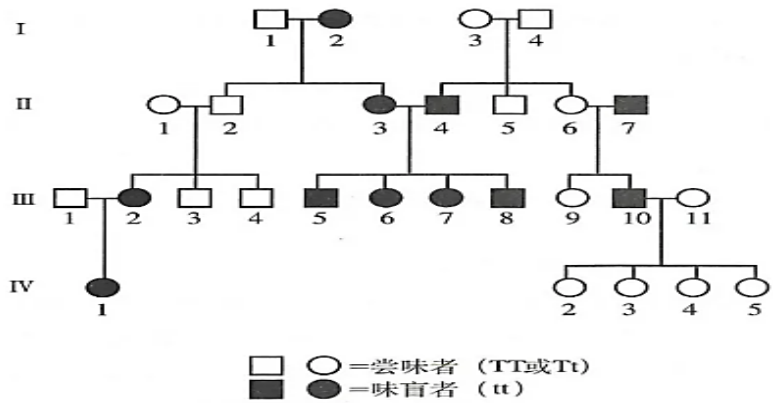


图 1-15 一例 PTC 尝味能力的系谱图

12 遗传定律中涉及哪些概率理论知识？

孟德尔在分析自己的杂交实验结果和作出合理的推理时，都用到了数学分析的方法，实质是数理统计的方法，这里的核心就是概率论中的有关知识，我们现在进行遗传分析时也要用到这些概率知识。例如，一对等位基因的杂合子后代表现的 3:1 性状分离，实际包括：等位基因的正常分离，并分别进入不同的配子，包含不同等位基因配子的受精能力相同，而且参与受精的配子是一个非常大的配子群体；含有不同等位基因的配子的融合是一个随机过程，结果合子的基因型频率就等于配子类型的频率乘积，因而杂种后代的基因型频率可以直接由杂种产生的配子类型频率相乘得到；不同基因型合子的生活力相同，合子的基因型频率就等于后代个体的基因型频率；显性完全的话，后代性状比在理论上是 3:1。两对等位基因的杂合子（位于非同源染色体上），一对等位基因分离趋向细胞的一极是随机的，另一对趋向另一极也是随机的，结果在非等位基因进入配子时，进行了自由组合。此外，杂种后代的基因型和表型的各种比值的求解，推断一个杂交组合后代的表现，在人类中某对夫妇生下患病后代的风险等，所有上述内容都涉及概率论和统计学原理的应用。

概率是指某一事件（A 事件）发生的可能性的大小。一定要注意的是指事件还没有发生，只是如果发生，其可能性用百分数或分数表示是多少，常用 $P(A)$ 表示。在一定的条件下具有多种可能结果，而究竟出现哪一种结果事先不可预言的现象叫作随机现象。随机现象的每一个结果叫作一个随机事件，简称为事件，用大写的字母 A, B, C 等表示。事件的关系有很多种，这里只讲有关的几种。我们所涉及的事件之间的关系，一般包括互不相容事件、对立事件、独立事件等。

互不相容事件指事件 A 和事件 B 不能同时出现，就称 A 与 B 互不相容。例如，一对等位基因杂合子 (Dd) 自交后代中 DD: Dd: dd 之比为 1: 2: 1。对任何一个显性个体，它不是 DD，就是 Dd，DD 和 Dd 不能同为一个个体，它们就为互斥事件。

对立事件指所有不属于 A 事件的事件，也称为 A 的逆事件。例如，杂合子 (Dd) 自交后代中表现为显性的个体为 A 事件，隐性个体就为 A 的对立事件。对立事件是互不相容的特例，它只有 A 事件和 A 的逆事件这两种事件。

对立事件：

如果“事件 A 与 B 满足：
 $A \cap B = \varnothing$ 且 $A \cup B = \Omega$ 则称事件 A 与 B 互为对立事件。又称互为逆事件。

互斥事件：

如果“事件 A 与 B 在一次试验中不能同时发生”，即 $A \cap B = \varnothing$ ，则称事件 A 与 B 互为互斥事件。又称互不相容事件

独立事件指 A 事件的出现，并不影响 B 事件的出现，则称 A 事件与 B 事件为独立事件。

两对等位基因杂合子（DdGg）在形成配子时，d 趋向一极与 G 趋向同一极无关，所以 d 和 G 趋向同一极就是两个独立事件。

在讨论事件之间的关系时，需计算它们发生的概率是多少。进行概率计算要用到两个基本定理，即乘法定理和加法定理。

乘法定理： $P(AB) = P(A) \times P(B)$

即两个独立事件共同出现的概率等于它们各自出现的概率之积。例如，两对夫妇同时都生男孩的概率为 $1/2 \times 1/2 = 1/4$ 。再例如，在豌豆中，E 是黄色子叶饱满种子的双杂合子（YyRr），在 F_2 中的一粒种子既是黄色又是饱满的概率应为 $3/4 \times 3/4 = 9/16$ 。算法如下： F_2 中黄色（只考虑一对性状）的比例为 $3/4$ ，饱满（也只考虑一对性状）的比例也为 $3/4$ ，两者相互独立，同时出现的概率就为 $3/4 \times 3/4 = 9/16$ 。

1、分类加法计数原理：完成一件事，有 n 类办法，在第 1 类办法中有 m_1 种不同的方法，在第 2 类办法中有 m_2 种不同的方法……在第 n 类办法中有 m_n 种不同的方法。那么完成这件事共有 $N = m_1 + m_2 + \cdots + m_n$ 种不同的方法。

2、分步乘法计数原理：完成一件事，需要分成 n 个步骤，做第 1 步有 m_1 种不同的方法，做第 2 步有 m_2 种不同的方法……，做第 n 步有 m_n 种不同的方法。那么完成这件事共有 $N = m_1 \times m_2 \times \cdots \times m_n$ 种不同的方法。

加法定理：可计算互斥事件出现的概率。设有两个事件（A 和 B），若 A 和 B 事件为互斥事件，则出现事件 A 或事件 B 的概率等于它们各自概率之和。例如，在豌豆子叶的颜色遗传中， F_2 应是 $3/4$ 黄色、 $1/4$ 绿色，但对于任一粒种子而言，是黄粒就不能是绿粒，反之亦然，那么子叶的黄和绿则为互斥事件。因此一粒种子其颜色为黄或绿的概率为： $P(\text{黄或绿}) = P(\text{黄}) + P(\text{绿}) = 3/4 + 1/4 = 1$ 。再例如，在云南丽江，藏族居民血型的分布是：50% 的 O 型，14.5% 的 A 型，31.2% 的 B 型，4.3% 的 AB 型。一般情况下一人仅有一种血型，那么该地区藏民任一人出现 A 型或 B 型的概率应为： $P(A \text{ 或 } B) = P(A) + P(B) = 14.5\% + 31.2\% = 45.7\%$ 。

13 概率在遗传学上的应用具体两种方法？

根据概率理论和孟德尔定律，如果已知亲代的表现型和基因型，就可迅速推算出子代的基因型和表现型的种类及比例，反之亦然。具体方法有两种。

1. 一对基因的遗传分析

基因型为 Aa 的杂种，在形成配子时，等位基因分离，将形成 A 与 a 两种类型的配子，而且它们的概率各为 $1/2$ 。自交时，即 $Aa \times Aa$ ，如果配子的生活力、受精能力相等，那么雌雄配子各作为独立事件相遇的概率，按照乘法定理将是：

$$1/2A \times 1/2A = 1/4AA \quad 1/2A \times 1/2a = 1/4Aa$$

$1/2a \times 1/2A = 1/4Aa$ $1/2a \times 1/2a = 1/4aa$

这一结果也可用**棋盘式**表示法表示。将每个亲本的配子分别放在棋盘的一边，并注上各自的概率（P），如果基因型为Aa的亲本形成两种配子A和a的概率相等，那么它们的概率各为1/2；棋盘的每一格中写上形成的合子，它的概率是两个配子概率的乘积，即 $1/2A \times 1/2A = 1/4AA$ ， $1/2A \times 1/2a = 1/4Aa$ ， $1/2a \times 1/2A = 1/4Aa$ ， $1/2a \times 1/2a = 1/4aa$ ，如下图所示。

交配

Aa × Aa

↓

配子	配子	
	A (P=1/2)	a (P=1/2)
A (P=1/2)	AA1/4	Aa1/4
a (P=1/2)	Aa1/4	aa1/4

在Aa的自交中，所形成的四种合子，概率都是1/4。然而，这些组合之间，却都是**互斥事件**，即对一种特定的合子来说，只能具有上述四种中的一种（这里Aa与aA等效），而不可能同时是Aa、AA或aa，所以杂合子（aA或Aa）出现的概率应为 $1/4+1/4=1/2$ 。AA、Aa和aA的概率是 $1/4+1/4+1/4=3/4$ ；由于AA和Aa表现型是一致的，所以就出现了3：1的表现型比率，如果AA和Aa的表现型不一致，就是1：2：1。

2. 两对基因的遗传分析

基因型为RrYy的杂种，Rr为一对等位基因，Yy是另一对等位基因，在形成配子时，R与r，Y与y各自分离，独立进入一个配子，它们的概率各为1/2，而在形成配子时，R或r与Y或y的组合是随机的，按照**概率原理**，R与Y，R与y，r与Y，r与y相遇的概率各为 $1/2 \times 1/2 = 1/4$ ，即F₁(RrYy)产生四种类型的配子其概率各为1/4，雄雌配子都如此。如果用**棋盘法**来计算，将形成4x4的棋盘格，每两个配子结合的概率为 $1/4 \times 1/4 = 1/16$ ，进一步就可以计算出F₂中出现的各种基因型的概率。有了基因型的概率，表型的概率也就很容易判断出了。例如，RR和Rr的表型都是圆形，YY和Yy的表型都是黄色，那么黄色圆粒豌豆的表型概率即：

$RRYY1/16 + RRYy2/16 + RrYY2/16 + RrYy4/16 = 9/16$ 。

对于两对或两对以上基因的杂种形成合子或后代的概率，也可以用**分支法**求得。**尤其是在两对以上的基因时，这种方法可能比棋盘法更加简便。**以计算一个基因型为BbRr（棕眼右癖）的男性与一个基因型为bbRr（蓝眼右癖）的女性结婚，其后代各类型出现的概率为例。已知B（棕眼）对b（蓝眼）为显性，R（右癖）对r（左癖）。分支法是把两对基因拆开来看。基因Bbxbb交配将产生2种基因型Bb和bb，比例是1:1；2种表型棕眼和蓝眼，比例也是1:1。基因RrxRr交配将产生3种基因型RR、Rr和

rr，比例是 1：2：1；2 种表型右癖和左癖，比例是 3:1。由于每对基因出现的概率是相互独立的，因此后代的基因型和表型的概率就是它们各自概率的乘积，如图 1-16 所示。

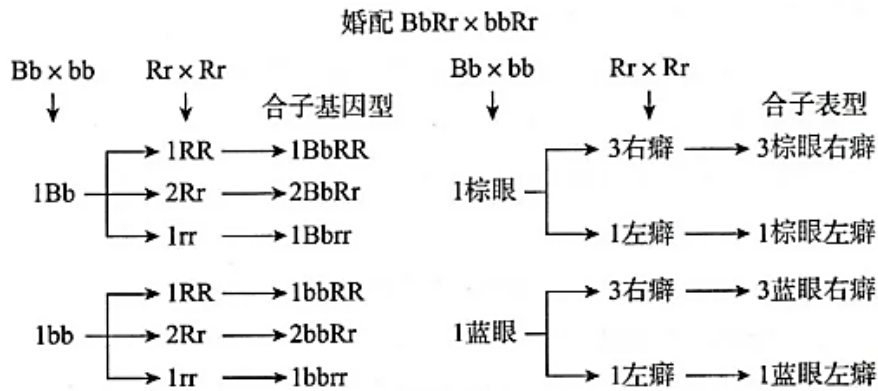


图 1-16 BbRr男性与bbRr女性婚配图解

13 人类遗传分析中的概率问题如何推算？

对人类遗传中的正常性状的遗传，系谱分析以及近亲婚配的危害性等涉及的一些概率问题进行推算。

1. 正常性状遗传中的概率

上面分析基因型为 BbRr（棕眼右癖）的男人与基因型为 bbRr（蓝眼右癖）的女人婚配，产生后代中各类型出现的概率，就是在分析两对正常性状遗传的概率。通过推算，可知后代基因型的概率为：BbRR1/8，BbRr2/8，Bbrr1/8，bbRR1/8，bbRr2/8，bbrr1/8；表型的概率为：棕眼右癖 3/8，棕眼左癖 1/8，蓝眼右癖 3/8，蓝眼左癖 1/8。

2. 遗传病分析中的概率

一个家系的情况是：父亲并指不聋哑(SsDd)，母亲正常(ssDd)，现计算其后代中可能出现各种表现型的概率。已知并指是一种显性遗传病，聋哑是一种隐性遗传病，我们同样可以将这两对基因拆开，分别计算每对基因的表型概率，由于两者相互独立，因此它们同时出现的概率为两者概率的乘积，具体推算过程如下。上述婚配方式（SsDdxssDd）产生的后代中并指（Ss）出现的概率为 1/2，正常（ss）的概率也为 1/2，聋哑（dd）出现的概率为 1/4，正常（DD 或 Dd）的概率为 3/4，那么，相乘即得：

- 正常儿(既无并指也无聋哑)：1/2×3/4=3/8
- 只有并指(无聋哑)的患儿：1/2×3/4=3/8
- 只有聋哑(无并指)的患儿：1/2×1/4=1/8
- 既有并指又有聋哑的患儿：1/2×1/4=1/8

3. 系谱分析中的概率

(1) 随机婚配情况下的发病率家族无患者时发病风险的估计

设在群体中某种常染色体隐性遗传病的患病率为 $1/10000$ 。根据 **Hardy-Weinberg 定律（哈迪温伯格定律或群体遗传平衡定律）** 的公式（如下图解）：

种群有相对的稳定性，其基础是**遗传平衡**。

1. 定律内容：

一个**有性生殖**的自然种群，在符合下列条件时，各**基因频率**和**基因型频率**将在世代遗传中保持不变，并且**基因频率决定基因型频率**。

①种群大；②随机交配；③没有突变；④没有迁移；⑤没有自然选择。

2. 定律的数学表达式：

$$(p+q)^2 = p^2 + 2pq + q^2 = 1$$

p ：等位基因A的频率； q ：等位基因a的频率； p^2 ：基因型AA的频率； $2pq$ ：基因型Aa的频率； q^2 ：基因型aa的频率。

则患病率(aa) (即隐性纯合体在群体中出现的频率) $= q^2 = 1/10000$ ，那么隐性致病基因的频率 $q = 1/100$ ，显性基因的频率 $p = 1 - q = 1 - 0.01 = 0.99$ ；群体中携带者的频率 $P(Aa) = 2pq = 2 \times 0.01 \times 0.99 \approx 1/50$ 。

在随机婚配的情况下，夫妇双方同为携带者的概率 $= P(Aa) \times P(Aa) = (2pq)^2 = (1/50)^2$ ；双亲同为携带者时，其子女发病的可能性为 $1/4$ ；所以随机婚配时，子女的发病风险(子女发病率) $= (1/50)^2 \times 1/4 = 1/10000$ ，或 $= 1/50 \times 1/50 \times 1/4 = 1/10000$ 。

(2) 家族中无患病个体时，近亲婚配情况下的发病率已知

就一对等位基因来说，一级亲属(父母与子女；子女与子女，如兄妹等)之间基因相同的可能性为 $1/2$ ，二级亲属(祖孙、外祖孙、叔侄、舅甥等)之间基因相同的可能性为 $1/4$ ，而三级亲属(表兄妹、堂兄妹)之间基因相同的可能性为 $1/8$ 。

如果表兄妹之间近亲婚配，表兄妹同为携带者的可能性等于 $1/50 \times 1/8$ ，子女的发病风险则为 $1/50 \times 1/8 \times 1/4 = 1/1600$ ，这样表兄妹婚配其子女的发病风险比随机婚配提高了 6.25 倍。

(3) 家族中有患者时，近亲婚配情况下发病风险的估计

已知先天聋哑病是常染色体隐性遗传病。下图是先天性聋哑家族的系谱图。

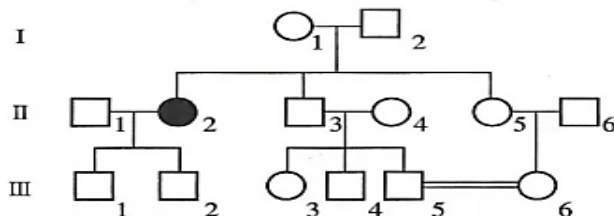


图 1-17 遗传性耳聋家族的系谱图

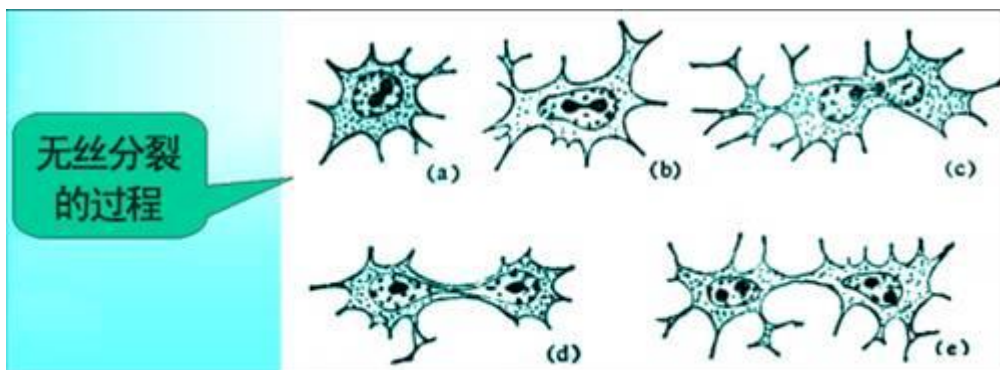
由于 II_2 为患者，故 I_1 和 I_2 必然都为携带者。根据分离定律，且 II_3 和 II_5 各有 $2/3$ 的可能性为携带者，那么 III_5 和 III_6 为携带者的可能性各为 $2/3 \times 1/2 = 1/3$ 。另外，假设这种遗传病在群体中的发病率也为 $1/10000$ ，根据**遗传平衡定律**，可知群体中携带者的频率 $\approx 1/50$ 。

III_5 与 III_6 婚配时，他们所生子女的发病风险 $= (1/3) \times 2 \times 1/4 = 1/36$ 。而 III_5 和 III_6 分别与外人随机婚配，他们各自子女的发病风险 $= 1/3 \times 1/50 \times 1/4 = 1/600$ 。两者相比，前者比随机婚配的发病风险提高了约 17 倍。

遗传平衡定律指在一个不发生突变、迁移、选择，并进行随机交配的大群体中，基因频率和基因型频率代代相传，保持恒定。

14 减数分裂和受精作用的研究发现历程

19 世纪的最后 25 年，许多生物学家对细胞分裂和受精作用进行了大量的研究。1875 年**赫特维奇**(O. Hertwig, 1849—1922)在观察海胆卵的受精作用时，发现精核和卵核的融合，从而开创了实验细胞学这一领域。**弗莱明**(W. Flemming, 1843—1905)、**贝内登**(E. von Beneden, 1846—1910)在动物方面和**斯特拉斯伯格**(E. A. Strassburger, 1844—1912)在植物方面都对减数分裂和细胞的间接分裂进行了观察和详细的描述。1878 年**施莱克尔**(Schleicher)把细胞的间接分裂称为核分裂，而 1882 年弗莱明则将**雷马克**(Remak, 1815—1865)在 1841 年观察鸡胚血细胞时发现的细胞直接分裂称为**无丝分裂**，将间接分裂或核分裂称为**有丝分裂**。

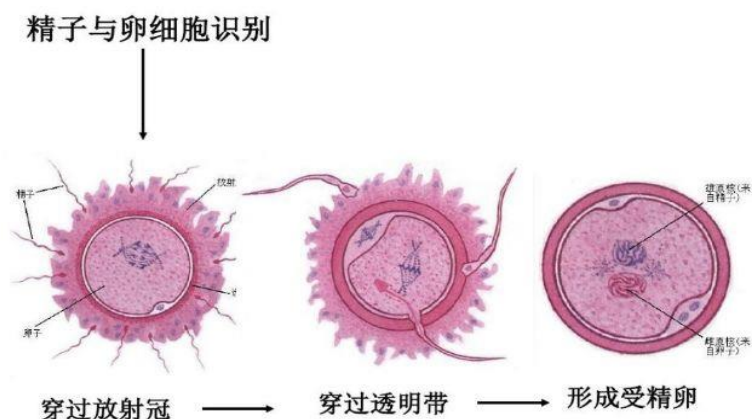


1879 年弗莱明描述了蝾螈细胞的有丝分裂。1882 年他在核分裂和形成子细胞核的过程中观察到细胞核中的染色物质是如何转化为纵向分裂线状体的，他将核内染色部分称为**染色质**(chromatin)。1888 年冯·瓦尔德耶-哈茨(H. W. von Waldeyer-Hartz, 1836—1921)将细胞分裂过程中随着核的消失而出现的染色小体称为**染色体**(chromosome)。1881 年巴尔比亚尼(E. G. Balbiani, 1823—1899)，1884 年**卡诺努瓦**(J. B. Camoy, 1836—1899)发现了双翅目昆虫的唾腺染色体，并做了观察。

1883 年**贝内登**不仅在有丝分裂过程中观察到**染色体的两个子染色体各往一极**，以保持子细胞中染色体物质的相等，而且观察到蛔虫配子中的染色体数目只有体细胞中的一半；而在受精过程中，**受精卵从卵细胞和精子获得相同数目的染色体**，结果，生物在代代相传中保持比

较恒定的染色体数目。1884年斯特拉斯伯格观察被子植物的受精作用过程时发现了和赫特维奇在动物细胞中所观察到的同样现象。由于双亲的特征遗传给后代是由参加受精作用的两种生殖细胞(卵细胞和精子)来完成的,因此,需要确定细胞的哪一部分与遗传特性有关。

斯特拉斯伯格进行了各种植物的正反交实验,得到了相同的结果。因为卵细胞和精子在大小上和所含细胞质的数量上是不同的,所以他认为细胞质与物种间在遗传上的差异无关,核及其中的染色体则是遗传的物质基础。魏斯曼假设在有性生殖的多细胞生物里遗传单位的数目在卵细胞和精子或花粉,也就是在生殖细胞的形成中是减半的。然后遗传单位原有的数目在受精过程中通过雄性和雌性生殖细胞核的结合得以恢复,于是产生了新的个体,这个个体的遗传物质一半来自父方,另一半来自母方。



细胞学说的建立把生物学家的注意力引向细胞,有力地推动了对细胞的研究。19世纪下半叶是细胞研究的繁荣时期,科学家相继发现了许多重要的细胞器和细胞活动的现象。自从细胞是由原生质组成的概念建立以后,学者们又更明确地把围绕在核周的原生质称为细胞质,把核内的原生质称为核质。弗莱明改进了固定和染色技术,首先精确地描述了细胞的有丝分裂过程,并把细胞分裂命名为有丝分裂。斯特拉斯伯格根据染色体的行为把有丝分裂期分为前期、中期、晚期、末期。1855年鲁贝尔(Rubel)首次提出一个物种中两代细胞染色体数目不变的定律。1890年,瓦尔德耶-哈茨认为,有丝分裂的基本变化是形成核丝——染色体,在纵的方向一分为二。19世纪80年代末,鲍维里(T. Boveri, 1862—1915)报道说,动物体配子在形成过程中染色体数目减少一半,不久斯特拉斯伯格在植物细胞中也发现了这种现象。1905年,法默(J. R. Farmer, 1865—1944)和穆尔(J. E. Moore, 1870—1947)把进行有性生殖的生物的生殖细胞通过分裂使染色体数目减半的分裂方式称为**减数分裂**。这样就既明确了核在两代个体间保持了连续性,也明确了染色体在减数分裂过程中减少一半,通过受精在下一代又恢复原来数目的现象。

15 蝗虫精母细胞减数分裂制片及不同时期的图像

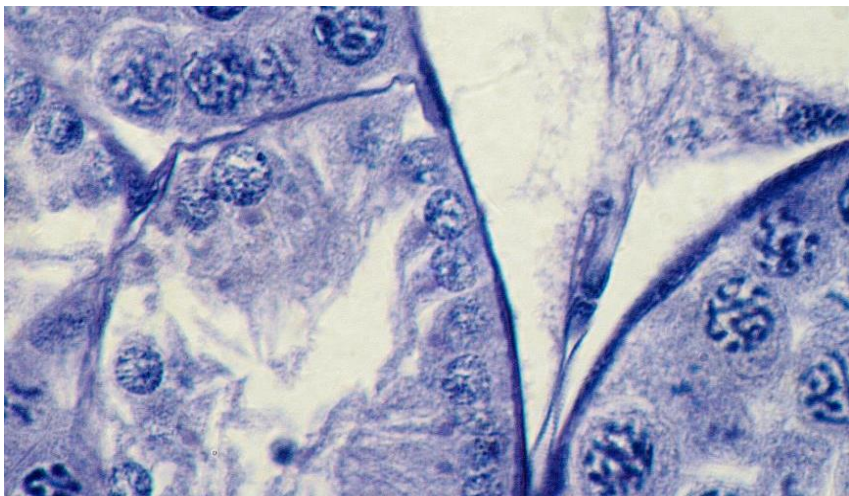
减数分裂是配子形成过程中一种特殊形式的有丝分裂,也叫成熟分裂。生物体在繁殖过程中通过减数分裂使得配子中的染色体数目只有体细胞中的一半,这样再通过雌雄配子的结合

又可以在后代细胞中恢复正常的染色体数目，从而保持了物种的稳定性，同时同源染色体在染色体配对过程中发生了非姐妹染色单体间的**互换**，为后代表现的多样性提供了遗传的物质基础。

在高等动物的有性生殖过程中，雄性个体生殖腺（精巢）中的精原细胞（ $2n$ ）生长分化为初级精母细胞（ $2n$ ），初级精母细胞经过减数分裂 I 产生两个次级精母细胞（ n ），再经过减数分裂 II 和一系列的变化最后形成四个精子（ n ）。雌性个体的生殖腺（卵巢）中的卵原细胞（ $2n$ ）经过生长分化形成初级卵母细胞（ $2n$ ），初级卵母细胞经过减数分裂 I 形成大小悬殊的两个细胞，大的叫次级卵母细胞（ n ），小的叫第一极体（ n ），它们各自进行减数分裂 II 分别产生一个大的卵细胞（ n ）和三个第二极体（ n ），因此可以用高等动物的精巢或卵巢作材料进行减数分裂的研究。



在动物材料中，**蝗虫是比较好的观察减数分裂的材料**。蝗虫的染色体数目较少，雄蝗虫 $2n=23$ ，雌蝗虫 $2n=24$ ，**染色体较大便于观察**。在同一装片上可以同时观察到减数分裂的各个时期以及精子的形成过程。在某个时间内，雌性动物卵巢的卵泡内进行减数分裂的细胞有限，观察到减数分裂各期的细胞数目较少，所以不使用雌性蝗虫的卵巢切片。**【下图为蝗虫精巢减数分裂情况】**



在前面的“探究·实践”指导中，已经介绍了制作蝗虫精母细胞减数分裂临时制片的方

法，这里再介绍另一种方法。取成熟活雄蝗虫并固定，去除翅及肢，用剪刀沿腹部的背侧从末端向前端剪开，用解剖针拨开体壁，在胃肠背后可以找到黄色椭圆形的精巢。取精巢于质量分数为 0.7% 的生理盐水中，用镊子剔除多余组织，然后转入质量分数为 0.4% 的 KCl 溶液中低渗处理 30~40min，3:1 的无水酒精和冰醋酸溶液中固定处理 2~24h。在体积分数为 45% 的醋酸溶液中打开精巢中的精巢细管，用 1:5 的吉姆萨染液染色约 5min 即可观察。如果需制作固定装片，可移入体积分数为 95% 的酒精溶液中处理 5min，再移入无水酒精中处理 5min，最后移入二甲苯中 3~5min，取出标本后用树胶封片。

减数分裂各时期染色体的特点如下。

减数分裂 I 前期分为 5 个阶段：细线期、偶线期、粗线期、双线期、终变期。**细线期**：染色质浓缩为若干条细长的细线相互缠绕，染色体细长、呈线状。**偶线期**：染色体略粗，染色略深，同源染色体两两配对。**粗线期**：同源染色体互成螺旋结构，X 染色体呈端棒状。**双线期**：可见交叉染色体，有交叉端化现象，可见染色体各种构象，如“8”或“X”形。**终变期**：染色体逐渐紧密凝集。

减数分裂 I 中期：染色体边缘光滑，进一步变粗变短，同源染色体以四分体为单位排列在赤道板上。侧面观可见各二价体成排横列在纺锤体中部，呈一条直线；极面观可见各二价体环状排列在赤道面上。

减数分裂 I 后期：染色体距离较远，由纺锤丝牵引遥遥相对。染色体呈各种构象，如“丁”字形、“V”形或呈棒状等。

减数分裂 I 末期：染色体数目减半，到达两极的染色体开始聚集。

减数分裂 II 前期：染色体逐渐分散缩短，两条姐妹染色单体彼此排斥。

减数分裂 II 中期：染色体着丝粒排列在赤道板上，极面观可得染色体呈辐轮状分布。

减数分裂 II 后期：姐妹染色单体分开，在纺锤丝牵引下移向细胞两极。

减数分裂 II 末期：到达两极的染色体分别进入两个子细胞，两个子细胞的染色体数目与初级精母细胞相比减少了一半，染色体聚集并解螺旋化。

16 被子植物的减数分裂和受精作用

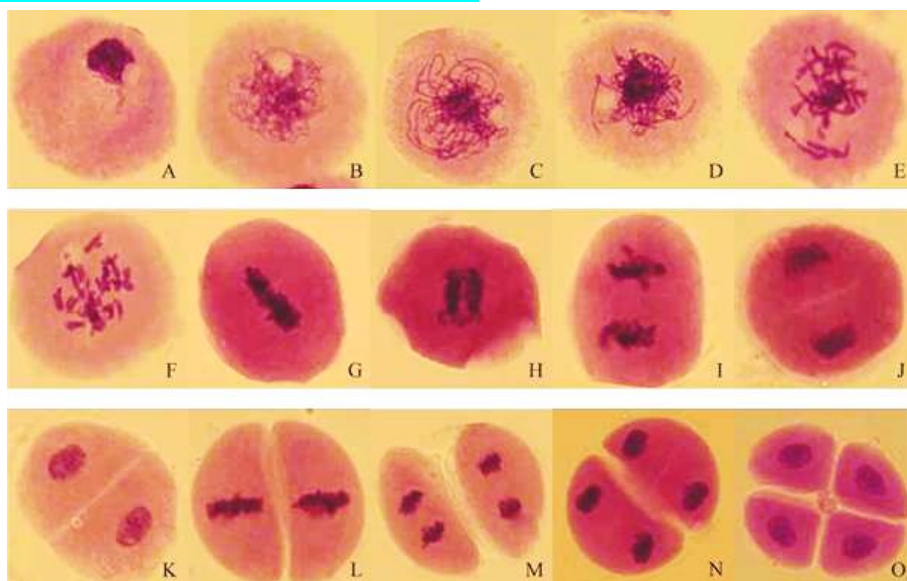
高等植物的有性生殖过程都是在花里进行的。它包括**减数分裂产生大小孢子和大小孢子进一步产生配子**，也包括**雌雄配子受精结合产生合子和合子经有丝分裂形成种子**。**与有性生殖过程具有直接联系的是花里的雄蕊和雌蕊。**

1. 小孢子发生和雄配子的形成

被子植物的小孢子和雄配子是在雄蕊的花药里产生的。当花药发育到一定阶段后，其内部的孢原组织分化为**花粉母细胞**或称为**小孢子母细胞**，它的染色体数为 $2n$ 。每个小孢子母细胞经过减数分裂产生 4 个染色体数目减半的**小孢子**，最初由**胼胝质壁**将它们包围并将其相互分隔。当胼胝质壁溶解后，小孢子被释放出来，刚游离出来的小孢子内部充满浓厚的细胞质，核处于中央。随着体积的增长和**液泡的形成**，核被挤到边上，并在靠近细胞壁的位置进行第一次

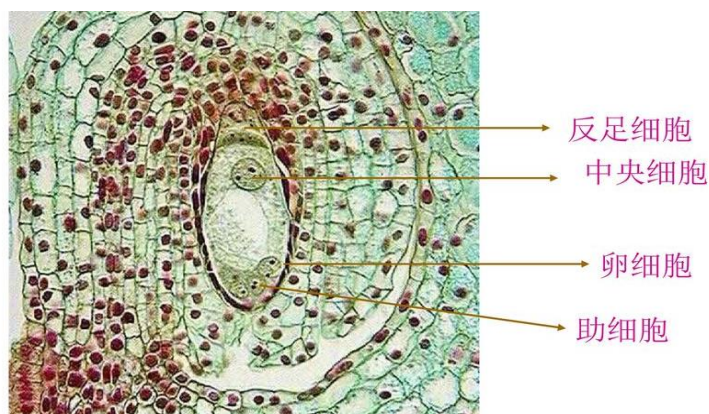
孢子有丝分裂，产生 2 个子细胞，其中靠近细胞壁的核形成生殖细胞。另一个形成营养细胞。此后，生殖细胞进行第二次孢子有丝分裂，形成 2 个精细胞。这种三细胞的成熟花粉粒称为雄配子体，其中 2 个精细胞称为雄配子。

【下图为花粉母细胞正常的减数分裂图像】



2. 大孢子发生和雌配子的形成

在雌蕊子房的胚珠中，珠心细胞发育到一定阶段分化出**胚囊母细胞**或称**大孢子母细胞**，它的染色体数目为 $2n$ 。大孢子母细胞经过减数分裂通常产生直线排列的 4 个**大孢子**，其染色体数目为 n 。此后，靠近珠孔端的 3 个大孢子逐渐退化消失，**只有远离珠孔端的一个大孢子能继续发育**。它经过连续 3 次孢子有丝分裂，形成具有 8 个核的胚囊，以后形成 8 核 7 细胞的成熟胚囊结构。其中珠孔端的 3 个细胞中，细胞核远离珠孔端的 1 个细胞，为**卵细胞**或称**雌配子**，细胞核靠近珠孔端的 2 个细胞是**助细胞**；远离珠孔端的 3 个细胞为**反足细胞**；中间的 2 个核称为**极核**。这种成熟的胚囊又称为**雌配子体**。



3. 双受精是被子植物特有的现象

受精即雌、雄配子的结合。雄配子体（花粉）需先在雌蕊的柱头上萌发长出花粉管，随后花粉管进入柱头、穿过花柱进入胚囊释放出雄配子，最后才进行雌雄配子的结合。因此，被子植物的受精是一个较长的过程。

（1）花粉萌发

通过传粉，花粉被送到雌蕊的柱头上。**柱头是花粉萌发的场所，也是进行细胞间识别的主要部位。**柱头有两种不同的状态，一种是湿润的，另一种是干燥的。湿柱头在接受花粉时有包含脂质、酚类化合物和糖类的分泌物，布满在柱头表面，便于黏着花粉和为花粉萌发提供必需的基质，其成分因植物不同而异。在矮牵牛中，分泌层之下束缚着一层很薄的水层，可为花粉萌发提供水分。

干柱头在接受花粉时一般不产生或仅具有很少的分泌物。这种柱头表面有一层亲水的蛋白质薄膜覆盖在柱头细胞壁表面的亲脂的角质层上。蛋白质膜中包含脂酶等物质，它们与角质层一起都是柱头细胞的外分泌物。一般来说，**花粉萌发可分为黏着、吸涨、延缓、花粉管伸出和花粉管延伸 5 个步骤。**

有些植物花粉萌发只需很短的时间。例如在水稻、高粱和甘蔗等植物中，花粉几乎在传粉后立即萌发；玉米、二棱大麦、橡胶草等也只需 5min 左右。花粉萌发时大多数仅产生一根花粉管。具多个萌发孔的花粉粒，如锦葵科、十字花科和葫芦科的植物，可以同时长出数根花粉管，但是最终只有一根能到达胚囊，其余的都在中途停止生长。

（2）花粉管在雌蕊组织中生长，花粉管进入柱头和花柱

花粉管虽有各种进入柱头的方式，但一般都是从柱头组织的细胞壁之间或通过细胞壁向下生长的。花粉管尖端有一长度为 $5\mu\text{m}$ 左右的生长点，其中含有高尔基体、核糖体等多种细胞器，丰富的 RNA，各种酶类和多糖、油滴等。这些特征与形成新的管壁有关。在花粉管的生长过程中，营养核、生殖细胞或精子随着管内的原生质流也移向管的末端。



花粉管通过花柱进到子房后，通常沿子房的内壁或胎座继续生长，然后经珠孔进入胚珠。也有一些植物的花粉管从胚珠的合点或珠柄处进入。

花粉管穿过珠孔后，径直朝向并进入助细胞丝状器从而进入胚囊中。花粉管穿入两个助细胞中的一个后，于花粉管的顶端形成一个孔，从孔中释放出花粉管的内容物，其中包括两个精子、一个营养核和少量细胞质。被花粉管穿入的助细胞在花粉管进入之前或在花粉管进入之后退化。助细胞的退化可为卵细胞膜和精子膜的接触提供场所。

（3）双受精

精子被释放出来以后，移向退化了的助细胞的合点端，而营养核被留在后面。一个精子从卵细胞的合点端缺乏细胞壁的部位进入卵细胞。由于精子和卵细胞没有细胞壁，因此精卵结合可以看做活体状况下的原生质体融合。精子通过与卵细胞的细胞膜相互融合进入卵细胞后，精核与卵核融合，产生二倍体的合子，继而形成胚。另一个精子也通过细胞膜融合的方式进入中央细胞，精核与两个极核融合，产生三倍体的胚乳。这一过程称为双受精。在双受精过程中，核的融合始于雌雄配子核膜的融合，随后双方的核质融为一体。**双受精是被子植物受精过程的最后阶段。**

17 哺乳动物受精作用的具体过程（以人为例）

1. 精子的结构和功能

精子获能是指精子借以获得受精能力的一系列生理变化过程。精子在穿过子宫颈时就开始了获能进程。当到达输卵管峡部时，获能过程已接近完成。获能后期的精子发生“**超激活**”，即出现强烈鞭打样运动，头、尾的摆动幅度显著加大，运动方向也变得灵活多变，使精子得以穿越输卵管峡部。同时，精子的细胞膜系的稳定性降低，细胞膜表面某些与受精密切相关的受体暴露，具备了与卵母细胞进行相互作用和产生顶体反应的条件。



顶体反应是精子完成获能后所发生的结构功能变化，类似于体细胞的胞吐现象。精子开始发生顶体反应时，顶体首先膨胀，精子的细胞膜与顶体外膜紧贴，发生多点融合，融合处破裂，顶体通过破裂口与精子外部相通，顶体内容物中的水解酶被激活并通

过破口扩散出精子头表面，顶体内膜暴露。**顶体反应是精子在受精时的关键变化，只有完成顶体反应的精子才能与卵母细胞融合，实现受精。**

2. 卵母细胞的结构和功能

女性排卵时，卵子从破裂的卵泡中随卵泡液一起从卵巢排出(排卵)，被输卵管伞端所拾取并运送至输卵管壶腹部，等待精子受精。这时的卵子其实是卵冠丘复合体(上图)。该复合体的中心是卵母细胞以及一个体积相对小得多的极体，其外包裹着一层主要由卵母细胞分泌物形成的细胞外基质，称为**透明带(简称 ZP)**，卵母细胞与透明带之间留有一狭窄的空隙即卵周间隙。

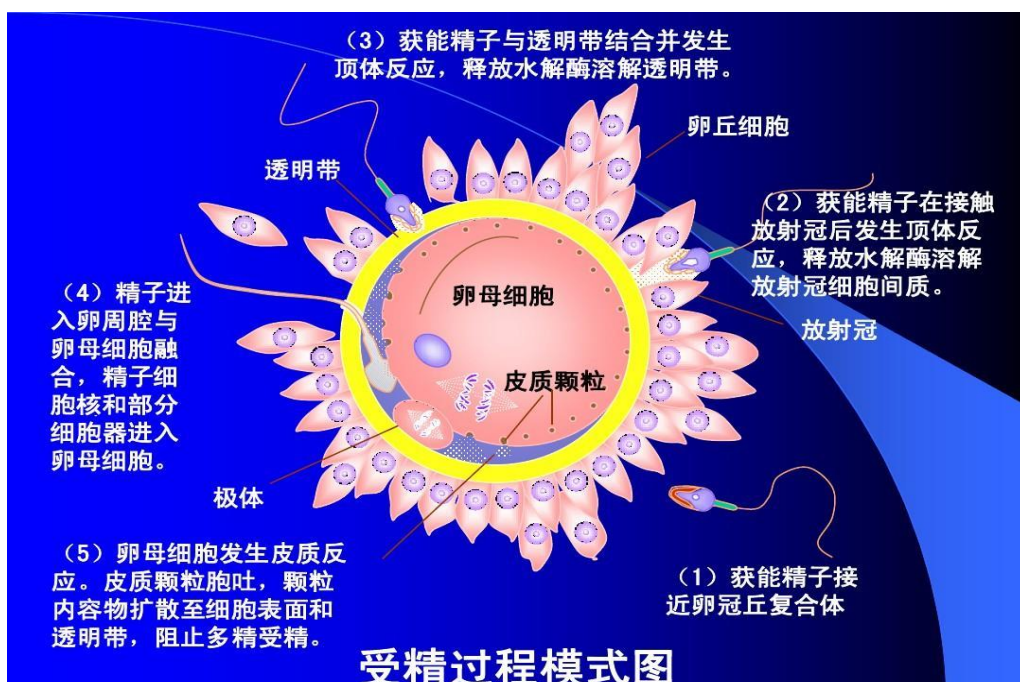
透明带之外还围绕着若干层卵泡细胞，其最靠近透明带的一层被称为**放射冠**。**透明带在受精中起着至关重要的作用，其结构主要由三种糖蛋白(ZP1、ZP2、ZP3)组成。**其中，ZP3 能识别同物种精子并与之结合，继而诱导精子发生顶体反应，启动受精过程。若未受精，卵母细胞将在排卵后 12~24h 退化。

3. 受精过程

受精过程分为三个阶段，即精子与卵泡细胞相互作用、精子与透明带相互作用和精子与卵母细胞相互作用。

(1) 精子与卵泡细胞相互作用

女性排卵时所释放的卵冠丘复合体和卵泡液，通过输卵管伞端进入壶腹部。先行泳动到输卵管壶腹部的获能精子与卵冠丘复合体发生接触，同时受到卵泡液和卵泡细胞间质的诱导产生顶体反应，释放顶体内所含的水解酶。在水解酶(主要是其中的透明质酸酶)的作用下，卵泡细胞的细胞间质被溶解，使卵泡细胞层和放射冠解体，暴露出透明带，后继精子开始与透明带发生相互作用。



(2) 精子与透明带相互作用

顶体完整的获能精子借助细胞膜上的 **ZP3 互补分子** 与透明带的 ZP3 分子互相识别并结合，同时 ZP3 诱导精子产生顶体反应，使精子释放顶体酶水解局部透明带，形成一个隧道，精子随即进入卵周间隙与卵母细胞相接触。

(3) 精子与卵母细胞相互作用

进入卵周间隙的精子随即与卵母细胞相互识别，精子头部侧面细胞膜与卵母细胞膜融合，从而使**精子的细胞核与部分细胞质**进入卵母细胞。精卵融合的机制尚未清楚，是当前的研究热点。精卵融合激活卵母细胞，引起其表层细胞质中的“皮质颗粒”与细胞膜融合，发生胞吐，释放颗粒内物质进入卵周间隙，并**因此改变了细胞膜和透明带的结构，从而使其他精子再不能与之结合**，保证一个卵母细胞只和一个精子受精。精子细胞核进入卵母细胞后随即膨胀，染色质解聚并形成**雄性原核**，与此同时，卵母细胞迅速完成第二次减数分裂，中期染色体也解聚并形成**雌性原核**。两原核互相靠拢、融合形成一个新的二倍体细胞核，从而使卵变成合子，即受精卵，受精过程到此完成。

18 制作减数分裂中染色体变化模型的方法

减数分裂是高中生物学的核心概念之一，也是基因的分离定律和自由组合定律的细胞学基础，是教学重点。减数分裂中染色体数目和行为的变化既是教学重点也是教学难点，它是一个连续动态的微观变化过程，利用传统的教学方法难以让学生透彻认识其本质特征，因此教材设计了“探究·实践建立减数分裂中染色体变化的模型”，通过建构物理模型，用直观、简化的形式帮助学生理解和掌握。下面介绍几种制作减数分裂中染色体变化模型的方法和注意事项，为教学提供参考。

1. 橡皮泥模型

橡皮泥模型是常见的染色体制作模型，教材就介绍了如何用橡皮泥制作染色体模型。此种模型利用了橡皮泥颜色的多样性和形态的可塑性，用不同的大小和颜色清晰地表示出不同的染色体以及来自父方和母方的同源染色体。此外，橡皮泥制作的染色体可以进行拆卸和组合，能够动态地表现染色体变化的过程。



2. 手指模型

手指模型是指学生利用自己的手指来模拟染色体的变化过程，此种模型无须其他材料的准备，方便易行，形象直观。在教学中，学生两人一组，协作完成手指模型。用一只手指表示一条染色体，那么一只手就能表示五条各不相同的染色体，两位学生各伸出一只手，就能表示一个细胞内的五对同源染色体。在此基础上，每位学生再将自己双手的十个手指相互交叉，如中指和中指在指关节处贴合，表示完成复制的染色体，此时两位学生的四只手就代表了完成复制的五对同源染色体。两位学生的手分开，就代表了同源染色体的分离；学生各自交叉的手分开，就代表了染色单体的分离。通过此种方法，学生两人配合，变换手和手指的位置就可以形象地展示减数分裂中染色体的变化过程，图 2-2 展示了手指模型。

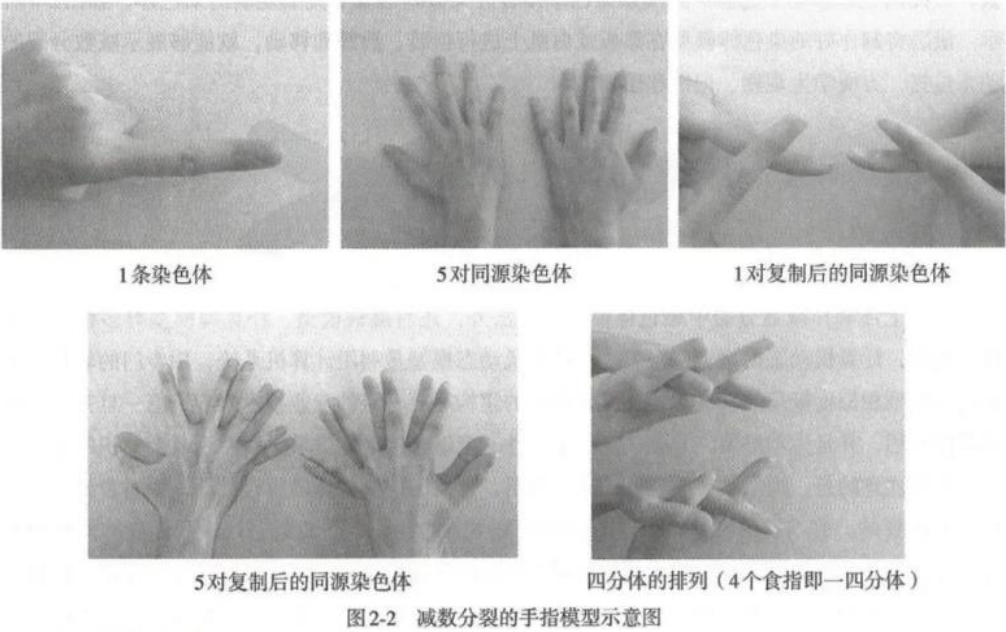


图 2-2 减数分裂的手指模型示意图

3. 扭扭棒模型

扭扭棒模型是以扭扭棒为基本材料制作的染色体模型，通过扭扭棒的叠加、缠绕、分离等操作，直观模拟减数分裂中染色体的变化。扭扭棒具有质地软、易塑形的特点，能够生动形象地表现染色体的形态特征，如将扭扭棒旋转缠绕便形成粗短的染色体。将各个时期的染色体用扭扭棒制作完成后，将其粘贴在相应的细胞硬纸板上，就形成了简单明了的减数分裂中染色体变化模型，如图所示。



4. 卡纸模型

卡纸模型是利用不同颜色的卡纸和小磁铁制作的模型。首先用卡纸剪出已经复制完成的染色体的形状，可用不同大小的卡纸代表不同的染色体，用两种颜色分别代表两条同源染色体。然后，将染色体沿着丝粒中间部位剪开，形成两条染色单体，在染色单体着丝粒的部位贴上小磁铁，方便固定和移动染色体。将两条染色单体合并又重新形成了完成复制的染色体，如图 2-4 所示。最后将制作好的染色体模型在黑板或白纸上进行组装、拆卸和移动，就能够展示减数分裂的动态过程，方便学生观察、记忆和理解。

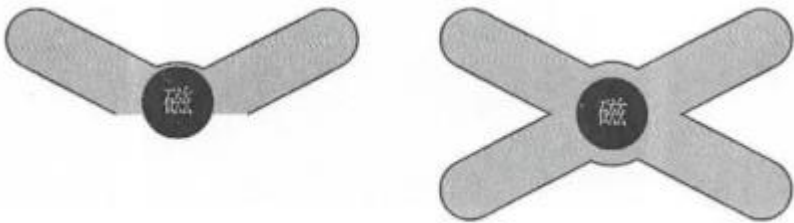


图2-4 用卡纸制作的染色单体和完成复制的染色体示意图

除了上述制作减数分裂中染色体模型的方法外，还有磁铁模型、扑克牌模型等多种模型方法。此外，计算机动态模型也值得关注。**计算机动态模型是利用计算机系统，用专门的软件制作出的与原型相似度极高的动态模型。**此种模型的建构需要一定的专业技术素养，但一旦完成，便可反复使用，并且生动形象，具有一定的真实性，能够极大地促进学生对微观复杂知识的掌握。需要注意的是，模型是对原型的抽象、概括，它没有包括原型的所有特征，而是舍弃了原型的一些次要的、非本质的特征，保留的是原型最本质的特征。也就是说，**我们建构的**

模型是反映原型本质特征的模型。在制作减数分裂中染色体变化模型时，教师应该关注的是建立的模型是否能够清晰地表现出染色体数目和行为的变化，有没有体现出能够区分不同染色体、来自父方和母方的同源染色体的差异等这些本质问题，而不是拘泥于染色体形态细节上的形象与否、总的染色体数目相似与否等非本质问题上。教师在建构模型中，要抓住主要矛盾以及主要矛盾的主要方面，让学生真正在建构模型中把握事物的本质规律，形成正确的认识。

19 科学思维之分析与综合的方法介绍

分析与综合是科学思维的基本方法。所谓**分析**，就是把研究对象分解成它的组成部分，然后分别加以研究的一种方法；所谓**综合**，就是把研究对象的各部分联系起来，从而在整体上把握事物的本质和规律的一种方法。简单地说，分析就是从整体到部分的思维方法；综合则是从部分到整体的思维方法（图 2-5）。

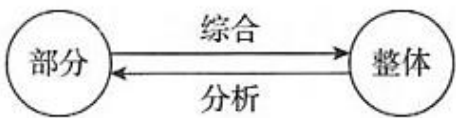


图2-5 分析与综合相互关系的示意图

常用的分析方法有：**定性分析、定量分析、因果分析、比较分析**等。



分析大致分为三个步骤：①将整体“解剖”，将部分从整体中“分割”出来；②深入分析各部分的特殊本质（这是分析中最重要的一环）；③进一步分析各部分的相互联系和相互作用。对事物进行分析既可以借助实验的方法，也可以借助抽象思维。例如，科学家在研究某种植物时，往往采用“分析”的手段，将植物分解为根、茎、花、叶等部分，分别加以研究；对细胞的研究中，考察了细胞中的化学反应，需要从细胞的能量转换、物质转换和信息转换三方

面去分析。

综合是把分析的各部分有机结合起来。例如，把某种植物的根、茎、花、叶等部分分别加以研究后，还需要把这些部分再联系起来，才能研究植物整体的生活；从细胞各个化学反应的不同角度分析后，还需要将各个化学反应联系起来，才能全面认识细胞的功能。**因此，分析是为了综合，没有分析就没有综合，分析是综合的基础，综合是分析的归宿。**

20 萨顿假说提出的研究历程【基因和染色体的关系】

萨顿以**蝗虫细胞**为研究材料，发现染色体出现在母源染色体和父源染色体的配对中，而且染色体在减数分裂过程中会分离。1902年，**萨顿**在《生物学报》（The Biological Bulletin）发表论文，描述了蝗虫的染色体形态，证实了同源染色体一半来自父本，另一半来自母本。在文章结尾，萨顿提到，在减数分裂时，染色体的行为与孟德尔所设想的“遗传因子”的行为平行，**染色体可能就是孟德尔遗传定律的物质基础**。1903年，他的论文《遗传中的染色体》发表，详细地阐述了他对染色体与遗传关系的构想。这些构想中包括：在减数分裂过程中，不同对的染色体分配向两极是随机的，这种随机行为构成了孟德尔自由组合定律的基础。更为难能可贵的是，他推论，一个物种性状的数目一定多于染色体数，所以一个染色体上必然有多个基因。遗憾的是，贫困使得萨顿无法继续沿着这个方向深入研究，他甚至连读完博士便转行学医，39岁时就不幸去世。



鲍维里在一种具有36个染色体的海胆中，通过适当处理（如多重受精等）在头四个子细胞中得到含有各种不同数目染色体的胚胎。然而，在所有这些胚胎中只有子细胞含36个染色体的能够正常发育。鲍维里根据这一事实得出结论：**每个染色体具有不同“性质”，只有当所有这些性质恰当组合时才能正常发育**。鲍维里认识到孟德尔的分离和分类概念可以在细胞水平上解释。1903年鲍维里写道，孟德尔实验中处理的性状确实与特定染色体有关的概率“非常高”。

1928年，萨顿的老师、细胞生物学家**威尔逊**（E.B. Wilson, 1856—1939）将他们的学说命名为“**萨顿—鲍维里染色体遗传学说**”。虽然他们的名字并列在一起，但也有人认为，鲍维里直到1904年才真正阐明这个理论。**这个理论的主要内容如下。**

1. 在体细胞中有两组相同的染色体，一组来源于父方，一组来源于母方。同源染色体的成对存在和基因的成对存在是平行的。

2. 染色体在细胞分裂的各个时期，保持其形态特点。基因也显示同样的连续性。

3. 减数分裂时，同源染色体配对，然后每对的两个成员分离，进入不同的生殖细胞，每对的分离和其他各对的分离是独立的，配子形成前的某个时期，基因也独立地分离。

4. 每条或每对染色体在生活和发育中都有一定的作用。基因也是这样。

虽然，这个学说只是一种假说，但这个学说无疑促进了遗传学与细胞学“联姻”，使遗传学迅猛发展。

21 实验室里的明星模式生物——果蝇

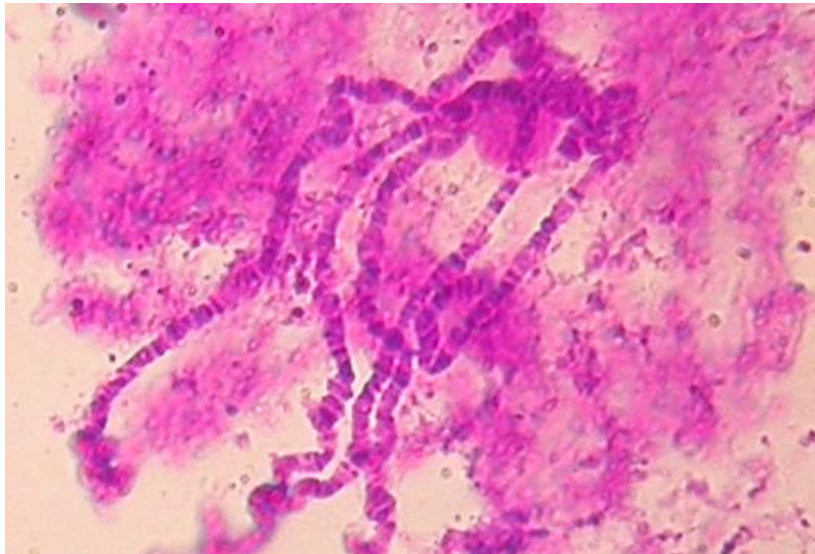
人类利用果蝇研究生命奥秘有着悠久的历史。早在一百多年前，果蝇就走进了科学家的实验室。1901年，美国昆虫学家**伍德沃思**(C. W. Woodworth, 1865—1940)最早把果蝇引进哈佛大学实验室，他的同事美国遗传学家**卡斯尔**(W. E. Castle, 1867—1962)首次利用黑腹果蝇(*Drosophilamelanogaster*)开展遗传学研究，引起了遗传学家**摩尔根**(T. H. Morgan, 1866—1945)的浓厚兴趣。摩尔根于1907年在**哥伦比亚大学**建立著名的“蝇室”，并逐渐形成了一个大的果蝇遗传学研究中心。果蝇作为遗传学研究的经典模式生物，其研究历史已超过一个世纪。



果蝇属昆虫纲双翅目果蝇科果蝇属，体型较小，身长3~4mm，广泛分布于全球温带和热带气候区，现已发现3000多种。成虫常产卵在腐烂的果实表面，每只雌蝇产卵量为200~700个，卵经1d即可孵化成幼虫。**幼虫多以腐烂果实上的酵母菌、真菌为食，少数以树液或花粉为食。**果蝇的生活周期一般较短，完成一个世代所需的时间，视种类和生态环境而异。果蝇由卵发育为成虫大体经过卵、幼虫、蛹和成虫4个阶段，属**完全变态发育**。

黑腹果蝇是实验室里最重要的模式生物之一。它具有许多其他模式动物无法比拟的优势：个体小，繁殖快，容易饲养，雌雄易区分；染色体数目少，基因组小，只有4对染色体，且形态、大小等均有明显差异；易于遗传学操作。幼虫的唾腺细胞中含有巨大的多线染色体，

比一般细胞染色体大百余倍，其上分布着深浅不同、粗细各异的横纹，可**用于研究染色体变异的各种遗传学效应**。



果蝇基因突变的类型多，如眼色、翅形、体色、刚毛等性状都有多种变异，为遗传学研究提供了丰富的材料。**果蝇胚胎发育速度快，易于观察，是研究胚胎发育调控机制的绝佳材料**。果蝇的神经系统比人类的简单得多，但同样能完成比较复杂的行为，如觅食、飞行、求偶、交配、学习、记忆以及调节昼夜节律等。因此，研究果蝇神经系统及其对行为的控制机制，为进一步阐明基因—神经(脑)—行为之间的关系提供了理想的动物模型。

2000年3月，**黑腹果蝇全基因组测序工作基本完成**，编码蛋白质的基因有1.3万多个，其中约一半与哺乳动物编码蛋白质的基因具有较高的同源性，大约75%的人类疾病基因在果蝇中都能找到同源基因。因此，**利用果蝇作为研究人类疾病的动物模型具有重要意义**，可用于肿瘤、神经退行性疾病(如帕金森病、老年痴呆症)和代谢性疾病(如糖尿病)等发病机制的研究。

迄今为止，果蝇研究在生命科学领域已取得了巨大成就，产生了6个诺贝尔生理学或医学奖。

摩尔根以果蝇作为模式生物，发现了**基因的连锁互换定律**，由于在染色体遗传理论上的杰出贡献，获得了1933年诺贝尔生理学或医学奖。

摩尔根的学生，美国遗传学家**缪勒**(H. J. Muller, 1890—1967)用X射线诱导果蝇突变成功，证明**X射线能使果蝇的突变率提高150倍**，被誉为“**果蝇的突变大师**”，获得了1946年诺贝尔生理学或医学奖。

美国生物学家**刘易斯**(E. B. Lewis, 1918—2004)、遗传学家**威绍斯**(E. F. Wieschaus, 1947—)和德国遗传学家**福尔哈德**(C. N. Volhard, 1942—)通过研究**果蝇早期胚胎发育的基因调控**，揭示了动物早期胚胎发育的遗传调控机制，共同获得了1995年诺贝尔生理学或医学奖。

2004 年，美国科学家阿克塞尔 (R. Axel, 1946—) 和巴克 (L. B. Buck, 1947—) 发现果蝇的脑部有一个特定的嗅觉功能区域，获得了当年的诺贝尔生理学或医学奖。

2011 年诺贝尔生理学或医学奖由美国科学家博伊特勒 (B. A. Beutler, 1957—)、法国科学家霍夫曼 (J. A. Hoffmann, 1941—) 和加拿大科学家斯坦曼 (R. M. Steinman, 1943—2011) 分享，其中霍夫曼发现了一种称为 Toll 的基因参与果蝇的胚胎发育，该基因也在果蝇的先天性免疫中起到关键作用。

美国科学家霍尔 (J. C. Hall, 1945—)、罗斯巴什 (M. Rosbash, 1944—) 和杨 (M. W. Young, 1949—)，通过研究果蝇发现了控制生物钟的分子机制，共同获得了 2017 年诺贝尔生理学或医学奖。

一百多年来，果蝇在生命科学研究中占有重要地位，为科学作出了巨大贡献。从果蝇研究中获取的大量信息，极大地推动了生命科学各领域的快速发展。时至今日，针对果蝇的研究日益拓展深化，广泛应用于遗传学、发育生物学、神经生物学、细胞生物学、行为生物学、免疫学、进化生物学等各个领域。作为一种理想的模式生物，果蝇将在未来继续发挥更大的作用，为生命科学研究再立新功。

22 性染色体的研究历程及其性别决定

性别是生物最明显的相对性状，绝大多数生物都有雌性和雄性的个体区别，其中许多生物的性别是由性染色体决定的。在二倍体生物的体细胞中，染色体是成对存在的，绝大部分同源染色体是同形的，即形态、结构和大小等基本相似，称为常染色体；有一对形态、结构、大小和功能不同的染色体，与性别决定有关，这对染色体称为性染色体。

性染色体的发现主要源于对昆虫的研究。1890 年德国细胞学家亨金 (H. Henkin, 1858—1942) 用半翅目的昆虫红蝽（下图）做实验，发现减数分裂时精母细胞中含有 11 对染色体和 1 条不配对的单条染色体，在减数分裂 I 时，它移向一极，亨金无以为名，就称其为 X 染色体。后来在其他物种的雄性个体中也发现了 X 染色体。



1902 年，美国生物学家**麦克隆**(C. E. McClung, 1870—1946)在蝗虫和其他直翅目昆虫中发现了一种与性别相关的特殊染色体，称为副染色体。1905 年，美国细胞学家**威尔逊**观察到一种半翅目昆虫(Proteror)雌性的体细胞有 12 条染色体，而产生的卵细胞中有 6 条染色体；雄性的体细胞中有 11 条染色体，而产生的精子有两种，一种有 6 条染色体，另一种只有 5 条染色体。威尔逊将与性别有关的染色体表示为 X，缺少它则表示为 O。精子的染色体类型就有两种，一种是 X 型，另一种为 O 型，而卵细胞均为 X 型。受精后产生的后代，XO 为雄性，XX 为雌性。

同年，美国生物学家**史蒂文斯**(N. M. Stevens, 1861 — 1912)发现拟步行虫属中黄粉虫(Tenebriotonlitor)雌雄个体的体细胞染色体数目相同，但雄性的体细胞中有两条染色体大小不同而无法配对，其中一条在雌性的体细胞中也有，但却是成对的。史蒂文斯将雄性独有、无法配对的这条染色体称为 Y 染色体，并推论性别决定的基础在于是否存在 Y 染色体。

1908 年，史蒂文斯又发现了果蝇的性染色体为 XY 型，即精母细胞中除有一条 X 染色体之外，还有一条和它同源的 Y 染色体。史蒂文斯和威尔逊根据异型染色体的存在及其与性别的相关性，分别发现了性染色体，后人众多的实已证实他们的推论是完全正确的。

1914 年，**塞勒**(J. Seiler)证明了在雄蛾中染色体都是同型的，而在雌蛾中有一对异型染色体。这些异型染色体的存在和性别有着相关性，个体的性别是由这些染色体所决定的，科学家将之称为性染色体。

性染色体的构型不止 XY 型，还有 ZW 型、XO 型、ZO 型三种类型。XY 型性别决定较为普遍，很多雌雄异株植物（如杨、柳、大麻等），很多昆虫，某些鱼类、两栖类，**所有哺乳类的性别决定都属于 XY 型。**



在高等生物中，随着 X 和 Y 染色体的进一步分化，Y 染色体在性别决定中起主要作用，而 X 染色体似乎不起作用，受精卵中只要有 Y 染色体，就发育成男性，若无 Y 染色体则发育成女性。在哺乳动物和一些雌雄异株的植物中，X 与 Y 染色体在性别决定中的作用与人类相似。

但在另一些生物中，X 染色体和 Y 染色体在性别决定中的作用与包括人类在内的哺乳动物相反，即性别取决于 X 染色体。因此在一般情况下，X 染色体的数目就决定了性别发育的方向。例如，果蝇的性别决定机制和哺乳动物不同，果蝇 X 染色体上有许多雌性基因，而雄性基因则在常染色体上不在 Y 染色体上。因此，果蝇的性别不是取决于是否存在 Y 染色体，而是取

决于性指数，**性指数是指 X 性染色体数与常染色体组（A）数的比值。**当 $X/A=1$ 时为正常雌性或多倍体雌性，当该比值大于 1 时为超雌性； $X/A=0.5$ 时为正常雄性或多倍体雄性，小于 0.5 时为超雄性；当该比值为 0.5~1.0 时，则表现为中间性（表 2-2）

表 2-2 果蝇的染色体组成与性别类型

卵细胞	精子	受精卵	x/A	性别
A+X	A+X	2A+2X	1.00	二倍体雌性
A+X	A+Y	2A+X+Y	0.50	雄性
A+2X	A+X	2A+3X	1.50	超雌性（死亡）
A+2X	A+Y	2A+2X+Y	1.00	二倍体雌性
2A+X	A+X	3A+2X	0.67	中间性（不育）
2A+X	A+Y	3A+X+Y	0.33	超雄性（死亡）
2A+2X	A+X	3A+3X	1.00	三倍体雌性
2A+2X	A+Y	3A+2X+Y	0.67	中间性（不育）

23 摩尔根定位果蝇染色体上的基因有哪些方法？

1910 年 5 月，在摩尔根果蝇室的大群野生型红眼果蝇中出现了一只白眼雄果蝇。对于这只后来在科学史上非常出名的昆虫，摩尔根当时是爱护备至，努力使它在死亡之前与野生型红眼雌果蝇交配而留下了后代。摩尔根将实验结果写成《**果蝇的限性遗传**》的论文，发表在 1910 年 7 月的《科学》（Science）杂志上。

摩尔根用这只白眼雄蝇与通常的红眼雌蝇交配时，子一代不论雌雄都是红眼，但子二代中雌的全是红眼，雄的半数是红眼，半数是白眼。如果雌雄不论，则子二代中红眼：白眼为 3：1。这显然是个孟德尔比数，但与一般孟德尔比数不同的是，白眼全是雄蝇。



摩尔根做了回交实验。用最初出现的那只白眼雄蝇和它的后代中的红眼雌蝇交配，结果产生 1/4 红眼雄蝇、1/4 红眼雌蝇、1/4 白眼雌蝇、1/4 白眼雄蝇，这也完全是孟德尔比值。

摩尔根根据实验结果，**提出如下假设：**控制白眼性状的基因 w 位于 X 染色体上，是隐性的。因为 Y 染色体上不带有这个基因的显性等位基因，所以最初发现的那只雄蝇的基因型是 X^wY ，表现为白眼，跟这只雄蝇交配的红眼雌蝇是显性基因的纯合子，基因型是 $++$ 。白眼基因 w 是突变基因，红眼基因 $+$ 是野生型基因，因为这对等位基因都在 X 染色体上，所以为明确起见，分别记作 X^w 和 X^+ ，Y 代表 Y 染色体。

白眼雄蝇与纯种红眼雌蝇交配，白眼雄蝇的基因型是 X^wY ，产生两种精子，一种精子带有 X，上面有 w 基因，一种精子带有 Y，上面没有相应的基因。红眼雌蝇的基因型是 X^+X^+ ，产生的卵细胞都带有 X，上面都有 $+$ 野生型基因。两种精子 (X^w 和 Y) 与卵细胞 (X^+) 结合，子代雌蝇的基因型是 X^+X^w ，因为 $+$ 对 w 是显性，所以表现型是红眼，子代雄蝇的基因型是 X^+Y ，所以表现型也是红眼。

子一代的红眼雌蝇与红眼雄蝇交配时，红眼雌蝇 (X^+X^w) 产生两种卵细胞：一种是 X^+ ，一种是 X^w 。红眼雄蝇也产生两种精子：一种是 X^+ ，一种是 Y。卵细胞与精子结合，形成 4 种合子，长大后，雌蝇都是红眼 (X^+X^+ 和 X^+X^w)，而雄蝇中一半是红眼 (X^+Y)，一半是白眼 (X^wY)，表现型比例是 2 : 1 : 1。

在摩尔根所做的回交实验中，子一代红眼雌蝇与白眼雄蝇交配，子一代红眼雌蝇的基因型是 X^+X^w ，产生两种卵细胞，一种是 X^+ ，一种是 X^w 。白眼雄蝇的基因型是 X^wY ，产生两种精子，一种是 X^w ，一种是 Y。雌雄配子结合后，如图 2-6 所示。

红眼♀ X^+X^w	×	白眼♂ X^wY
	↑	
配子	X^w	Y
X^+	X^+X^w 红眼♀	X^+Y 红眼♂
X^w	X^wX^w 白眼♀	X^wY 白眼♂

白眼雄蝇与子一代红眼雌蝇交配，后代雌蝇和雄蝇中,红眼和白眼各占一半

图2-6 子一代红眼雌蝇与白眼雄蝇交配图解

后代有 4 种表现型：红眼雌蝇 (X^+X^w)、白眼雌蝇 (X^wX^w)、红眼雄蝇 (X^+Y)、白眼雄蝇 (X^wY)，比例是 1 : 1 : 1 : 1。摩尔根圆满地说明了他的实验结果。为了验证他的假设，他又设计了三个新的实验。

1. 根据假设，子二代雌蝇虽然都是红眼，但基因型有两种，半数是 X^+X^+ ，半数是 $X^+X^{\bar{+}}$ ，所以子二代雌蝇与白眼雄蝇做单对交配时，应当半数子二代雌蝇所产的后裔全部是红眼，半数子二代雌蝇则与子一代雌蝇回交一样，所产的后裔是 1/4 红眼雌蝇、1/4 白眼雌蝇、1/4 红眼雄蝇、1/4 白眼雄蝇。

2. 根据假设，白眼雌蝇与红眼雄蝇交配时，子代中雌蝇都是红眼，雄蝇都是白眼。

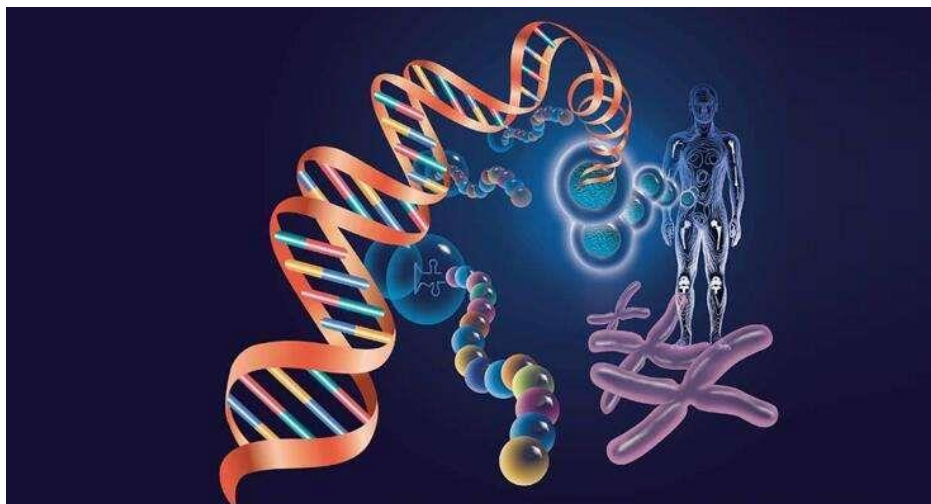
3. 根据假设，白眼雌蝇和白眼雄蝇交配时，子代雌雄都是白眼，而且以后也能真实传代，成为稳定的品系。

这三个实验中，以第二个实验最为关键，实验的结果跟预期完全符合，假设得到证实。

这样摩尔根就把决定红眼和白眼的基因定位在 X 染色体上。

24 基因是如何进行定位的？有哪些基因定位技术？

基因定位(gene mapping)是指利用一定的方法将一个基因确定到染色体上的实际位置。基因定位同基因组作图和基因克隆的关系十分密切。将基因定位在染色体的某一位置上之后，其本身就可作为基因组作图时的一个界标。同时，当在基因组图谱上确定某一基因所在的位置后，就可以按图来分离克隆基因。因此，基因定位是基因组研究的一个重要组成部分。不同生物的基因定位方法不完全相同。



1. 体细胞杂交定位

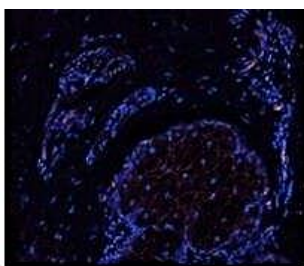
离体培养的亲缘关系较远的动物体细胞相互融合后，**杂种细胞**往往会排除一种亲本细胞的染色体。例如，人和小鼠的体细胞在细胞质和细胞核均合二为一后，这种杂种细胞每分裂一次，就排除人的一些染色体。经过若干次分裂后，杂种细胞在丢失了人的一部分染色体后达到相对稳定的状态。这时杂种细胞包含了小鼠的全套染色体和人的一条或几条染色体。当一些

杂种细胞所含的人的染色体，加在一起涵盖了人的全部染色体，即 22 条常染色体，X 和 Y 染色体时，这些杂种细胞就构成了**整套杂种细胞系**，可用于人的基因定位。

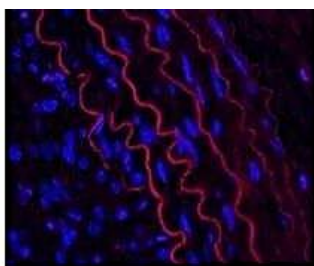
常用的有**克隆分布板法**和利用**染色体异常**将基因定位在染色体上具体位置的方法。例如，利用染色体缺失进行定位。此法无须从病人体内获得有关染色体异常的细胞，而是用人工方法在体外造成杂种细胞内特定染色体的不同位置发生断裂，形成各种类型的末端缺失，获得一套特定染色体的缺失杂种细胞，然后通过检测缺失杂种细胞内基因产物存在与否对许多基因进行区域定位。1986 年复旦大学遗传研究所利用此法，将编码**乙醇脱氢酶基因**首先定位在染色体的相应位置上。

2. 原位杂交定位

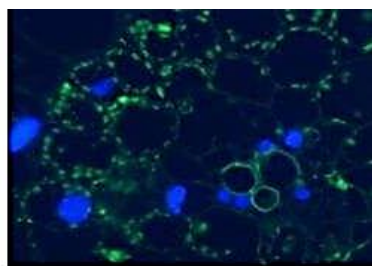
这是分子水平和染色体水平相结合的基因定位方法。将待定位基因的特定 DNA 序列、该基因转录产生的 RNA 分子或 RNA 分子经**反转录产生的 cDNA**作为探针，在标记了放射性同位素或非放射性化学物质后，与变性后的染色体 DNA 杂交，该探针就会同染色体 DNA 中与其互补的序列结合成为双链，通过**放射自显影**或**显色技术**，就可显示标记了放射性同位素或非放射性化学物质的探针在染色体上的位置，达到基因定位的目的。



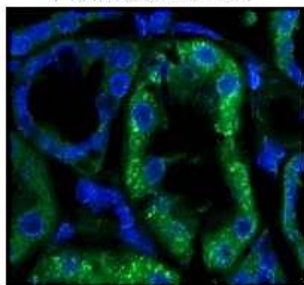
大鼠皮肤的原位杂交



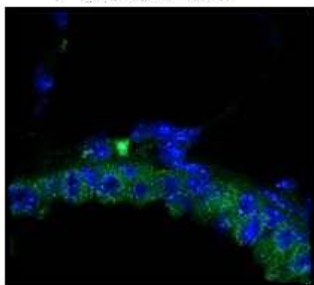
大鼠血管原位杂交



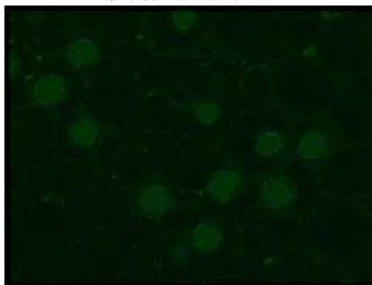
植物 茎原位杂交



大鼠肾脏原位杂交



蜘蛛的原位杂交



植物根的原位杂交（无核染）

3. 辐射杂种细胞基因定位

这是杂种细胞基因定位法的发展。基本原理是人-鼠杂种细胞中的人染色体是**经射线处理**后残留下来的带有着丝粒的染色体片段，不同的杂种细胞带有人不同的染色体的不同长度的片段。

在基因定位时，如待测基因出现在残留的一个长片段上，而在比该长片段更短一些的片段上消失不见，就可把该基因定位在长片段变成短片段时所丢失的那个区域内，这样的基因定位就更为精细。

为此，需要建立一系列含有不同长度的人的各条染色体的杂种细胞。目前**常用的方法**是用

PCR 技术来确定哪条染色体或哪条染色体片段的 DNA 中，含有待定位的基因，然后用电脑软件分析数据，将待测基因定位在染色体的某一位置上。

4. 克隆基因定位

采用已克隆基因的 cDNA 探针与保留在杂种细胞内的人染色体 DNA 进行分子杂交，来确定克隆基因所在的染色体。

例如，要定位人体白蛋白基因，需要应用人白蛋白基因 cDNA 作为探针，分别与经过 Hind III 酶切后的人体细胞和中国仓鼠卵巢细胞（CHO）杂交。杂交后的人体细胞 DNA 显示 6.8kb 带型，CHO 细胞的 DNA 显示 3.5kb 带型。

接下来，将含有人染色体的人-CHO 杂种细胞的 DNA 用 Hind III 酶切后，再与白蛋白基因的 cDNA 探针杂交。结果显示，含有人 4 号染色体的杂种细胞的实验组出现 6.8kb 和 3.5kb 带型者，称为**阳性杂种细胞**；而不含有人 4 号染色体的杂种细胞中只显示 3.5kb 带型，为阴性细胞。

由于人体白蛋白基因的 cDNA 探针的特异性，Hind III 杂交带只出现在含有人 4 号染色体的杂种细胞中，所以将此基因定位在 4 号染色体上。

5. 基因组测序

完成基因组测序后，可以在解读整个基因组的基础上，寻找和定位基因。常用的方法有两种。其一，根据已知的序列人工判读或计算机分析寻找与特定基因有关的序列；其二，实验研究，看其能否表达基因产物及其对表型的影响。

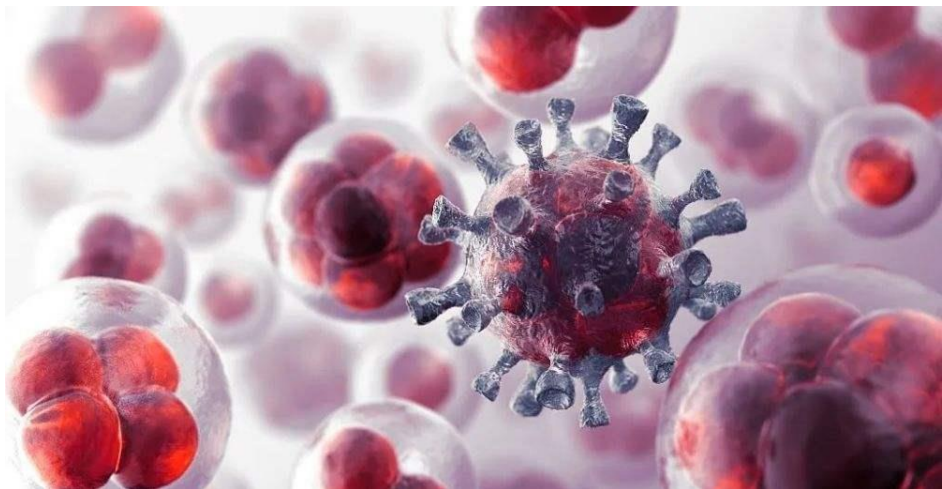
25 人类血友病与人类 Y 染色体连锁遗传

血友病为一组先天性凝血障碍性疾病，因缺乏的凝血因子不同而分为**血友病 A、血友病 B 和血友病 C**。本组疾病的共同特点是**出血**。发病率以血友病 A 最高，发病率为 $4 \times 10^{-5} \sim 1 \times 10^{-4}$ ，重症患者占存活男婴的 1/7000。血友病 B 次之，血友病 C 罕见。

血友病 A 为 X 连锁隐性遗传病，致病基因位于 X 染色体上。其遗传特点有：

1. X 连锁隐性遗传，男性患病，女性传递；
2. 女性携带者与正常男性所生子女中，男性 1/2 患病，1/2 正常；女性 1/2 为携带者，1/2 正常；
3. 男性患者与正常女性所生子女中，男性均正常，女性均为携带者；
4. 男性患者与女性携带者所生子女中，男性 1/2 正常，1/2 患病；女性 1/2 为患者，1/2 为携带者。

有 20%~40% 的患者无家族史，这是基因突变所引起的，可以遗传，遗传规律同前。



人类的 Y 染色体包含约六千万个碱基对，约占人类男性体细胞中 DNA 的 2%。目前鉴定出 Y 染色体含有几十个基因，编码 20 多种蛋白质。其中，有一个被称作 SRY 的基因能触发睾丸的生长，并由此决定雄性性状。

Y 染色体除了在端粒上的拟常染色体区的少部分片段（只占染色体的长度约 5%）能与 X 染色体的相应区域配对，Y 染色体的其他区域都不能发生互换。因此，Y 染色体上的基因只能由亲代的雄性传递给子代的雄性（即由父亲传递给儿子），因此在 Y 染色体上留下了基因的族谱。例如，在某个家族中，曾祖父 Y 染色体有一特定序列，则其儿子、孙子、曾孙的 Y 染色体都会带有这种特定的标记，这种标记可以视为进化标记，也可以在鉴定亲子关系等方面起到独特的作用。Y 染色体上基因遗传的特点是全雄性遗传（图 2-7），因而 Y 染色体上的基因也叫全雄性基因。

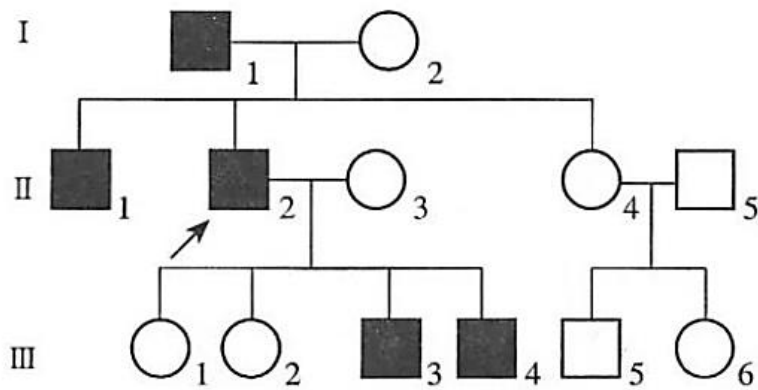


图 2-7 外耳道多毛症的家系图

2003 年 6 月 19 日出版的《自然》杂志重点报道了 Y 染色体上男性特有区段的来源，它们有的来自 X 染色体，有的是进化过程中 X 染色体序列退化的遗迹，还有的是扩增的产物。同时，发现了在 Y 染色体上这些区段中有 8 个回文序列，在 8 个回文序列中有 6 个带有编码蛋白质的基因，而且这些基因差不多都专一地在睾丸中表达，表现为限性遗传。

26 由性染色体进行的性别决定，其类型有哪些？

在二倍体动物以及人的体细胞中，都有一对与性别决定有明显而直接关系的染色体叫作**性染色体**，其他的染色体通称为常染色体。有些生物的雄体和雌体在性染色体的数目上是不同的，例如，蝗虫的性染色体，即**X染色体**，在雌虫的体细胞里是一对形态、结构相同的染色体（可用XX表示），但**雄虫的体细胞里却只有一条性染色体**（可用XO表示）。另一些生物的雌体和雄体的每个体细胞里都有一对性染色体，但它们在大小、形态和结构上随性别而不同。例如，猪雄性体细胞中是一对大小、形态、结构不同的性染色体，大的一条叫X染色体，小的一条叫Y染色体，雌性的体细胞中是一对X染色体。



X、Y性染色体在形态和内容上都不相同，它们有同源部分也有非同源部分。同源部分和非同源部分都含有基因，但因Y染色体上的基因数目很少，所以，一般位于X染色体上的基因在Y染色体上没有相应的等位基因。

从进化角度看，性染色体是由常染色体分化来的，随着分化程度的逐步加深，同源部分则逐渐缩小，或Y染色体逐渐缩短，最后消失。例如，雄蝗虫的性染色体可能最初是XY型，在进化过程中，Y染色体逐渐消失而成为XO型。因此X与Y染色体愈原始，它们的同源区段就愈长，非同源区段就愈短。由于Y染色体基因数目逐渐减少，最后变成不含基因的空体，或只含有一些与性别决定无关的基因，所以它在性别决定中失去了作用（如果蝇）。但是，高等动物和人类中随着X和Y染色体的进一步分化，Y染色体在性别决定中却起主要作用。

多数雌雄异体或异株的动植物，雌、雄个体的性染色体组成不同，它们的性别是由性染色体差异决定的。**动物的性染色体类型分为两大类型。**

(1) XY型

这一类型的动物雌性个体具有一对形态大小相同的性染色体，用XX表示；雄性个体则具有一对不同的性染色体，其中一条是X染色体，另一条是Y染色体，雄性个体的性染色体构型

为 XY，称为**雄异配型**。属这类性染色体的动物有大多数昆虫、圆虫、海胆、软体动物、环节动物、多足动物、蜘蛛、若干甲壳动物、硬骨鱼、部分两栖动物、哺乳动物等。

此外，在一部分昆虫（如蝗虫）中，雌性个体的性染色体为 XX，雄性个体只有一条 X 染色体，没有 Y 染色体，这类雄异配型动物的性染色体用 XO 表示。

（2）ZW 型

这类动物与上述情况相反，雄性个体中有两条相同的性染色体，雌性个体中有两条不同的性染色体。因此，这类动物又称为**雌异配型动物**。为了与雄异配型动物相区别，这类动物的性染色体记为 ZW 型，雌性 ZW，雄性 ZZ，属于这一类型的动物有鸟类、鳞翅目昆虫、部分两栖类、爬行类及某些鱼类。在这类动物中，也有和雄异配型动物中类似的情况，雌性个体中不存在 W 染色体，这类雌异配型个体的性染色体记为 ZO 型。

无论属于哪种性染色体类型的动物，凡是异配性别个体（包括 XY 和 ZW 个体）均产生两种等比例的性染色体的配子，对于 XY 雄性而言，产生带 X 和 Y 染色体的两类精子，对于 ZW 雌性而言，产生带 Z 和 W 染色体的两类卵细胞；凡是同配性别的个体（包括 XX 和 ZZ）只产生一种性染色体的配子。当精子和卵细胞随机结合时，形成异配性别和同配性别子代的机会相等，因而，**动物群体中两性比例总是趋于 1:1**。

27 其它的性别决定方式（染色体组数及环境因子）简介

1. 染色体组倍数与性别

在膜翅目昆虫中的蚂蚁、蜜蜂、黄蜂和小蜂等中，其性别与染色体组的倍数有关，雄性为单倍体，雌性为二倍体。如蜜蜂的雄蜂是由未受精的卵发育而成的，因而具有单倍体的染色体数（ $n=16$ ）。蜂王和工蜂是由受精卵发育成的，具有二倍体的染色体数（ $n=32$ ）。在蜂类的性别决定中必定有某种与单倍体/二倍体的染色体安排有关联的机制存在。在寄生蜂的一个小茧蜂属中，也存在孤雌生殖的现象。这个属的雌蜂都是有 20 条染色体的二倍体，雄蜂都是有 10 条染色体的单倍体。雌蜂源于受精卵，但雄蜂通常出自未受精的卵。

2. 环境因子与性别决定

（1）爬行类的温度性别决定

大部分蛇类和蜥蜴类的性别是在受精时由**性染色体**决定的，但有一些龟鳖类和所有的鳄鱼性别是由受精后的**环境因子**决定的。这些爬行类在某个发育时期内卵的温度是性别的决定因子。稍稍改变温度，就会使性别发生急剧变化。当卵在 $22\sim 27^{\circ}\text{C}$ 孵化时，只产生一种性别；当卵在 30°C 以上的温度中孵化时，则产生另一种性别。只在很小的温度范围内同一批卵才会孵化出雌性和雄性两种个体。

（2）后螯的位置性别决定

海生蠕虫后螯雌虫体大，体形像一颗豆子，宽 10cm，口吻很长，可达 1m，远端分叉。雄虫很小，只有 $1\sim 3\text{mm}$ 长，**生活在雌虫的子宫中，像一种寄生虫**。这种蠕虫的性别完全是由机遇决定的。自由游泳的幼虫是中性的，如果落在海底就成为雌虫；如果由于机遇，也可能由于

一种吸力，幼虫落在长长的口吻上，就会进入雌虫的口，游向子宫，发育成为一个共生的雄虫。**雄虫生活在雌虫体内，使卵受精。**把已经落在雌虫口吻上的幼虫移去，让它在离开雌性的情况下继续发育，则发育为间性。间性偏向雌性或雄性的程度取决于幼虫待在雌虫口吻上的时间的长短。

3. 动物激素与性别决定

“牝鸡司晨”现象是性反转的一个典型例子。一只母鸡原本能产蛋，后来突然停止产蛋，出现打鸣、羽毛艳丽等雄鸡的表征，甚至能和正常母鸡交配使后者产蛋并孵出小鸡。刘祖洞先生的研究表明，**鸡的性染色体没有改变而只是性器官发生了改变**，其实验证据如图 2-8 所示。

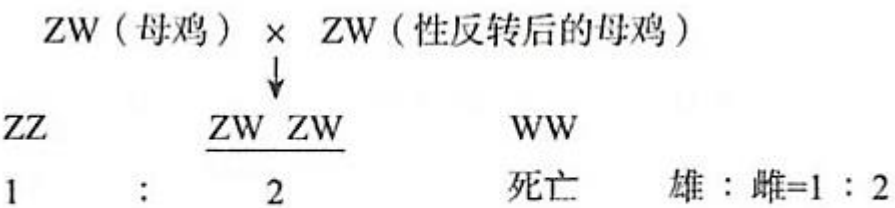


图 2-8 正常母鸡与性反转后的母鸡杂交的遗传图解

据分析，**“牝鸡司晨”的原因是母鸡的卵巢因病退化**，本来已经退化为痕迹状态的精巢又发育起来，产生了精子。实际上许多动物**在胚胎时期都形成雌雄两种生殖腺**，如果性染色体决定将来发育成雌性，它的雌性生殖腺就继续发育起来，并且产生雌性激素，促进雌性性征的发育，同时抑制雄性生殖腺的发育；如果性染色体决定将来发育成雄性，则结果相反。这就是说，在大部分脊椎动物里，虽然性别最初是由**性染色体**决定的，但是在性别发育的过程中还受到**性激素**的控制。

28 高等植物也存在伴性遗传吗？常见植物有哪些？

植物性连锁遗传实例较少，其主要原因是**雌雄异株植物不多**。但是，在一些雌雄异株的植物如**枣椰树**和石竹科**女娄菜**属的一些种中也发现了性连锁遗传的性状。**在这类植物中，雄株为 XY，雌株为 XX，即均为雄性异质型。**

女娄菜有宽叶（也称披针形叶）和窄叶（狭披针形叶）两种类型，而且叶的宽窄与性别有关。这是因为控制这一相对性状的基因位于 X 染色体上，Y 染色体上没有对应的基因。宽叶由显性基因 B 控制，窄叶由隐性基因 b 控制，而且基因 b 使花粉致死。

如纯合宽叶雌株（X^BX^B）与窄叶雄株（X^bY）杂交，子代全为宽叶雄株。杂合宽叶雌株（X^BX^b）与窄叶雄株杂交，子代亦全为雄株，但宽叶与窄叶各占一半。杂合宽叶雌株与宽叶雄株（X^BY）杂交，子代雌株全为宽叶，雄株中宽叶与窄叶为 1：1。

由于 X^b的花粉不能参与受精，因而 X^bX^b基因型不存在，故雌性个体没有窄叶类型。异株女娄菜叶宽的遗传如图 2-9 所示。

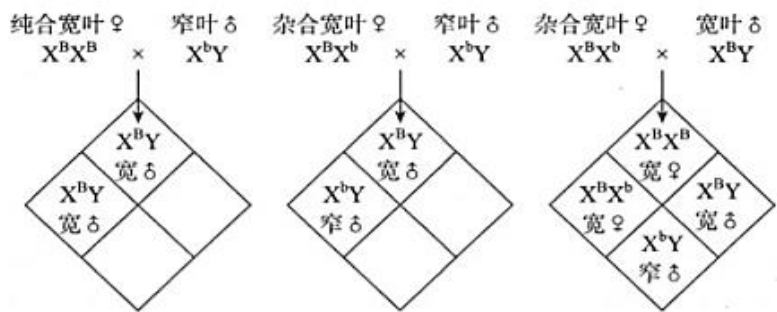


图2-9 异株女娄菜宽叶与窄叶的性连锁遗传

女娄菜中还存在着一种**金黄色植株突变体**，但这种突变体只存在于雄株之中，雌株中没有或极少。研究发现，这一突变由隐性基因 a 控制，该基因位于 X 染色体上。

X^aY 雄性个体金黄色，雌性不出现金黄色个体乃因 X^a 使花粉致死。 X^AX^A 和 X^AX^a 为正常绿色。 X^AX^a (绿色) 与 X^aY (金黄色) 杂交， X^a 花粉无授精能力， Y 花粉与 X^A 和 X^a 卵细胞结合，故后代全为雄性，没有雌性个体或雌性个体极少。在雄性个体中，正常绿色与金黄色的比例为 1：1。该性状的遗传与女娄菜叶宽的遗传同属**性连锁致死**。

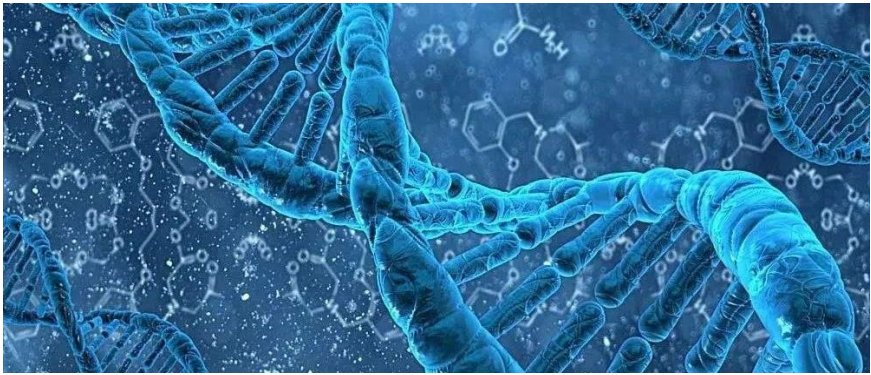
29 作为遗传物质需要具备哪些特点？

作为遗传物质至少要具备以下 **4 个特点**：

- 1. 在细胞生长和繁殖的过程中能够精确地**自我复制**，使得前后代具有一定的连续性；
- 2. 能够**指导蛋白质的合成**，从而控制生物体的性状和新陈代谢的过程；
- 3. 具有**储存**大量遗传信息的潜在能力；
- 4. **结构比较稳定**，但在特殊情况下又能发生突变，而且突变以后还能继续复制，并能遗传给后代。

组成蛋白质的氨基酸有 21 种。由于氨基酸的种类和数量不同，排列顺序不同，可以组成无数种蛋白质，这一点符合上述的第三个特点。蛋白质（特别是酶）能够控制生物体的性状和代谢，这一点符合第二个特点。

但是蛋白质不能进行自我复制，而且它在染色体中的含量往往是不固定的，分子结构也不稳定；它也不能遗传给后代，所以蛋白质不可能是遗传物质。

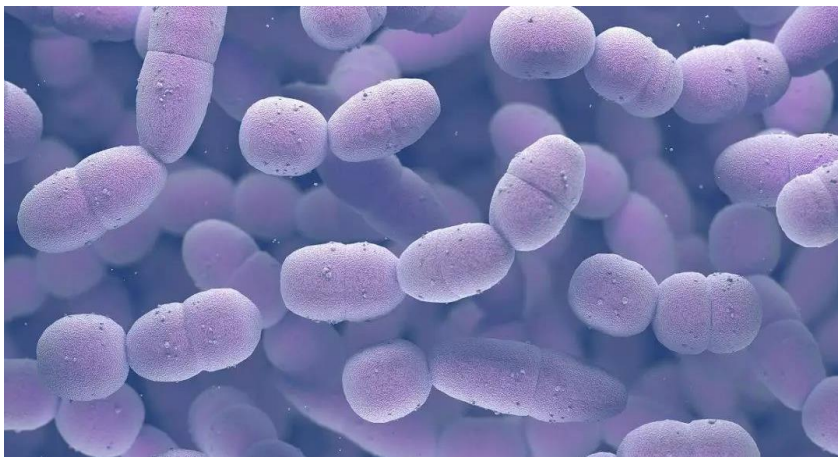


科学研究已经充分证明，**核酸具备上述 4 个特点**，所以核酸才是生物体的遗传物质。核酸又分为脱氧核糖核酸（DNA）和核糖核酸（RNA）。绝大多数生物体的遗传物质是 DNA，有些病毒的遗传物质是 RNA。

30 肺炎链球菌的简介及其转化实质图解

一、肺炎链球菌

肺炎链球菌是一种**革兰氏阳性菌**。1881 年，美国的斯滕伯格（G. Sternberg, 1838–1915）和法国的巴斯德（L. Pasteur, 1822—1895）分别分离得到这种细菌，最初它被命名为 pneumococcus。1920 年改称为 *Diplococcus pneumoniae*（后来译为“肺炎双球菌”）。因为它与链球菌非常相似，1974 年被正式命名为 *Streptococcus pneumoniae*（后来译为“肺炎链球菌”）。



肺炎链球菌的基因组是一个封闭的**环状 DNA** 分子，具有 2.0×10^6 – 2.1×10^6 个碱基对。它的基因有 1500 多个，此外，还有 **154 个基因贡献了毒力**。在不同型的菌株间，其基因组的变异可达 10%。

肺炎链球菌能引起人的肺炎和呼吸系统的其他疾病，它不仅可以直接由鼻咽部入侵中耳、鼻窦、支气管、肺部和胸腔等引起**黏膜疾病**（mucosal diseases），还可以经血液循环导致中枢神经系统、腹腔、关节、心瓣膜和心包等无菌部位的**侵袭性肺炎链球菌疾病**。据世界卫生组织（WHO）估计，肺炎链球菌肺炎和脑膜炎每年至少导致 160 万人死亡，其中包括 100 万 5 岁以下儿童，而且 90% 以上的死亡病例发生在发展中国家。这种菌对小鼠也具有极大的杀伤力，会导致小鼠死亡。

二、肺炎链球菌转化实验的实质

遗传转化是指同源或异源的游离 DNA 分子（质粒或染色体 DNA）被细菌的细胞摄取，并得以表达的基因转移过程。遗传转化可以分为**自然转化**和**人工转化**，前者是细胞在一定生长阶

段出现容易接受外源 DNA 的生理特性；后者则是通过人为诱导的方法，使细胞具有摄取 DNA 的能力，或人为地将 DNA 导入细胞内。

自然转化现象首先是在肺炎链球菌中发现的。近几十年来，已经发现多种细菌或某些特殊的菌株有自然转化能力。在肺炎链球菌中，自然转化的第一步是 R 型细菌受体细胞处于感受态，即能从周围环境中摄取 DNA 的一种生理状态，然后是 DNA 在细胞表面的结合和进入。进入细胞的 DNA 分子一般以单链形式整合进宿主的染色体 DNA，并获得遗传特性的表达。这一系列的过程涉及细菌染色体上 10 多个基因编码的功能。

R 型细菌在生长到一定阶段时，就会分泌一种小分子的蛋白质，称为感受态因子。这种因子能与细胞表面受体相互作用，诱导感受态特异蛋白质（如自溶素）的表达，它的表达使细胞表面的 DNA 结合蛋白及核酸酶裸露出来，使其具有与 DNA 结合的活性。

加热灭活的 S 型细菌遗留下了完整的细菌染色体 DNA 的各个片段（图 3-1），其中包括控制荚膜形成的基因，即 S 基因（smooth gene）。这一片段从 S 型细菌中释放出来，在后继的培养中吸附到一些 R 型细菌上，S 基因以双链的形式在 R 型细菌细胞的几个位点上结合并被切割。

核酸内切酶首先切断 DNA 双链中的一条链，被切割的链在核酸酶的作用下降解，成为寡核苷酸释放到培养基中，另一条链与 R 感受态细菌的特异蛋白质结合，以这种形式进入细胞，并通过同源重组以置换的方式整合进入 R 型细菌的基因组中，使 R 型细菌转化为 S 型细菌。

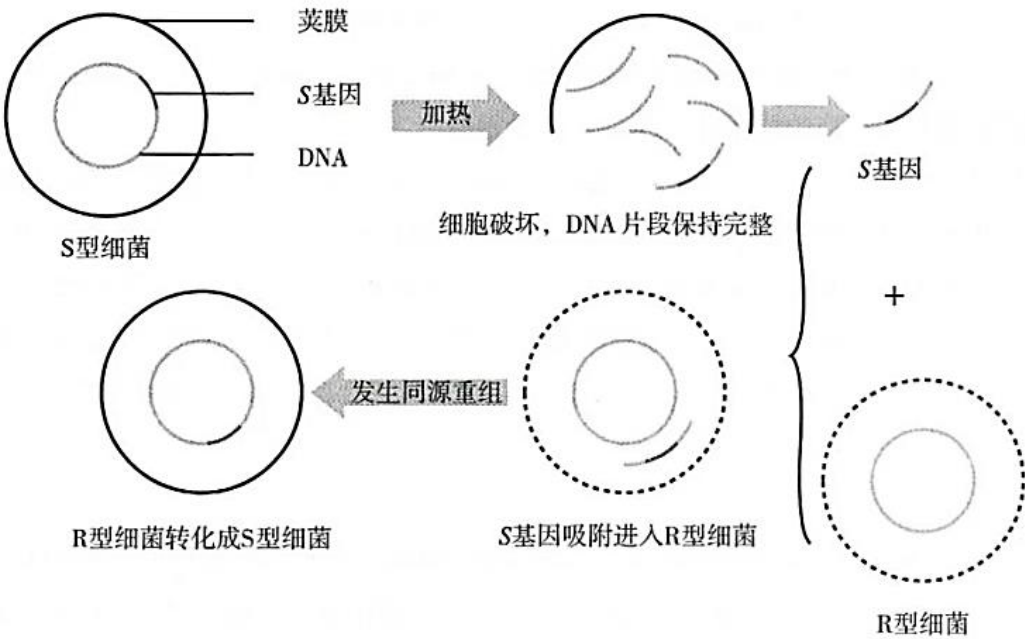


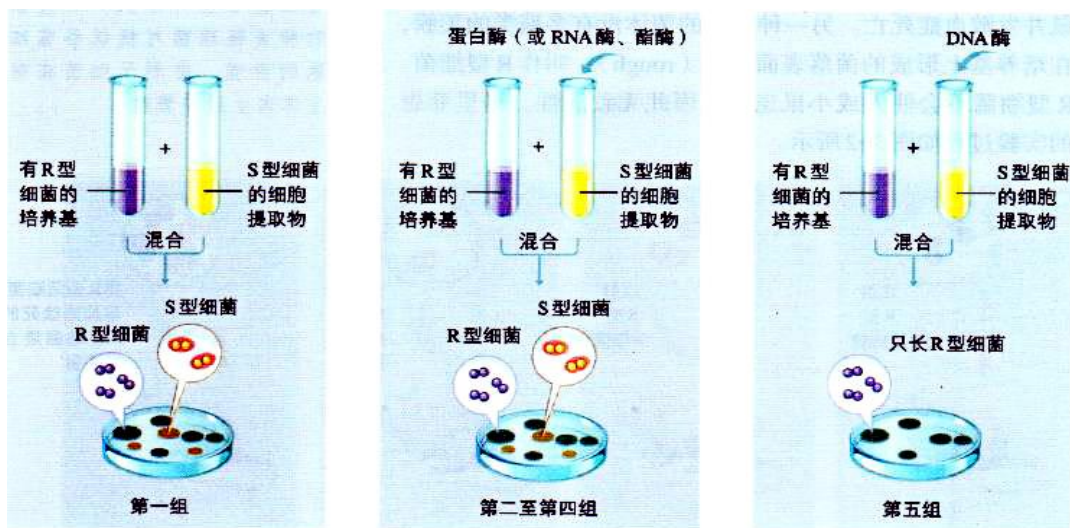
图 3-1 肺炎链球菌转化实验的实质

31 艾弗里肺炎链球菌实验过程如何进行的？实验结果为什么不被接受？

1. 艾弗里的肺炎链球菌转化实验的过程

1930年，当格里菲思发表论文2年后，美国洛克菲勒研究所的艾弗里实验室的**道森（H. Dawson）**和**夏（R. Sia）**实现了肺炎链球菌的离体转化实验，他们在含有抗R血清和加热致死的S型细菌的液体培养基中培养R型细菌，结果产生了活的S型细菌。后来，艾弗里实验室的**阿洛韦（J. Alloway）**将S型细菌过滤，除去一些细胞组分，得到一种无细胞的提取液，并用提取液进行体外转化实验获得成功。但是，道森、夏和阿洛韦并未继续探究转化因子的本质，他们先后离开了洛克菲勒研究所。

1934年，**麦克劳德（C. MacLeod，1909-1972）**加入了艾弗里实验室，他同艾弗里一起用阿洛韦的体外系统进行转化实验。1941年，他们已经认为转化因子是“胸腺类的核酸”。1942年，**麦卡蒂（M. McCarty，1911-2005）**也加入进来。1943年3月，艾弗里**首先**在**洛克菲勒理事会**上介绍了他们的实验过程和结果，并于1944年发表了这个经典的实验。



▲ 图3-3 艾弗里证明DNA是遗传物质的实验示意图

他们将S型细菌用**去氧胆酸盐溶液**漂洗数次，用**乙醇**沉淀，得到黏性的乳白色沉淀。将沉淀溶于盐溶液，然后用氯仿抽提2~3次除去蛋白质，再用乙醇沉淀。将沉淀溶于盐溶液，加入能够**水解多糖的酶**，在37℃水解4-6h，经鉴定溶液中的多糖已除去。再用氯仿抽提1次除去水解糖的酶和残留的蛋白质，然后用乙醇沉淀。他们就这样从75L培养物中得到10-25mg沉淀，然后**将沉淀溶于盐溶液制成细胞提取物**。他们首先用S型细菌的细胞提取物与活的R型细菌混合进行转化实验，并获得成功。接着，他们将细胞提取物用不同的酶进行处理后，再与活的R型细菌混合进行转化。具体分这样几组：**第一组**，不作处理，作为对照，能够转化；**第二组**，细胞提取物经蛋白酶处理，能

够转化；**第三组**，经 RNA 酶处理，能够转化；**第四组**，经酯酶处理，能够转化；第五组，经 DNA 酶处理，不能转化。

只有 DNA 酶能够阻止转化实验，这表明被 DNA 酶消化分解的 DNA 极有可能就是细胞提取物中有活性的转化因子。接下来，他们分析了**转化因子的理化特征**：转化因子的分子量很大，氮磷比约为 1.67，在 260nm 的紫外线照射时具有最大的吸收峰值，检测 DNA 的二苯胺反应结果是强阳性，检测 RNA 的苔黑酚检测结果是弱阳性，两种检测蛋白质的方法结果都是阴性，等等。这些理化特征或测试反应的结果都与 DNA 的极为相似。

艾弗里在**论文的结尾处**写道：“本文提出的证据支持以下观点：**脱氧核糖类型的核酸是肺炎链球菌转化因子的基本单位。**”艾弗里根据这些实验证据得出上述结论已经有足够的说服力，但是当时科学界普遍认为蛋白质才是遗传物质，因此艾弗里在论文中也曾十分谨慎地说：“当然也有可能，这种物质的生物学活性并不是核酸的一种遗传特性，而是由于某些微量的其他物质所造成的，这些微量物质或者是吸附在它上面，或者与它密切结合在一起，因此检测不出来。”

2. 艾弗里的实验结果不被接受的原因

艾弗里的结论一经发表就引发质疑。一些科学家质疑的主要是转化因子究竟是 DNA 还是和 DNA 混在一起的少量蛋白质。他们选择质疑，既与“细胞提取物不够纯”的实际情况有关，还与当时**科学界深信蛋白质是遗传物质**密不可分。

20 世纪初，科学家已经知道**核酸是由许多核苷酸单元聚合而成的化合物**。德国生化学家**科赛尔**（A. Kossel, 1853–1927）发现核酸由碱基、磷酸和糖组成，并探明了组成核苷酸的四种碱基。1909 年，美国生化学家**列文**（P. Levene, 1869—1940）提出了核苷酸的概念，核苷酸是核酸的基本组成单位；他明确了核苷酸中核糖的结构，并将核酸细分为核糖核酸（RNA）和脱氧核糖核酸（DNA）。

在此基础上，列文提出了**四核苷酸假说**：四个互不相同的核苷酸连接构成四核苷酸，四核苷酸连接组成 DNA 分子。这个假说认为 DNA 链是单调重复的分子。这可能是因为在列文在分析 DNA 结构时采用了剧烈的提取方法，破坏了 DNA 的结构，导致他将 DNA 视作分子量很小（1500Da）的分子。当时“四核苷酸假说”深入人心。

进入 20 世纪，**12 种基本氨基酸**被发现，1940 年，其他 8 种基本氨基酸也一一被揭示。20 种氨基酸为基本单位的蛋白质似乎含有无数复杂且不重复的遗传信息。而艾弗里实验中的细胞提取物含有微量的蛋白质，因此，很多科学家就不接受艾弗里的实验结论。

持怀疑态度的还有“**噬菌体小组**”（phage group）的多位成员。噬菌体小组的核心人物是**德尔布吕克**（M. Delbruck, 1906–1981）、**卢里亚**（S. Luria, 1912–1991）和**赫尔希**（A. Hershey, 1908–1997）。作为物理学博士，德尔布吕克想采用还原论的思想，用简单的实验方法，来探查生物的微观世界。噬菌体结构简单，由蛋白质和核酸两种生物大分子构成，它作为实验材料恰恰符合德尔布吕克的要求。

从 1945 年起，德尔布吕克、卢里亚和赫尔希每年在冷泉港组织噬菌体的学术讨论会与课程班。他们的热情、专注以及严格的学术要求等赢得了一大批人的拥护和尊敬，这些人形成了一个凝聚力很强的群体。许多取得杰出成就的科学家都出自这个小组，如沃森（J. Watson, 1928—）、梅塞尔森（M. Meselson, 1930—）、斯塔尔（F. Stahl, 1929—）、杜尔贝科（R. Dulbecco, 1914–2012）等。当时，德尔布吕克并不相信艾弗里的结论，在他心目中 DNA 只是一种单调乏味的大分子，怎么可能是遗传物质的载体呢？噬菌体小组的成员也大多不接受艾弗里的结论，而是相信四核苷酸假说。

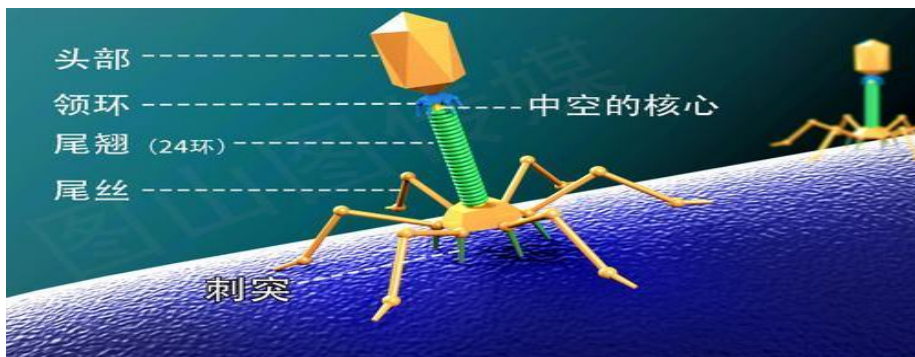
反对艾弗里的还包括他的同事、核酸研究权威米爾斯基（A. Mirsky, 1900–1974）。当时，洛克菲勒研究所的米爾斯基实验室是细胞核结构和功能的研究中心。米爾斯基尝试从多种生物材料中提取核酸和蛋白质。1946 年，他从肺炎链球菌中提取了核酸和蛋白质，并重复了艾弗里的实验，但是因为很难获得不含蛋白质的纯 DNA，因此质疑艾弗里。

1949 年，米爾斯基发现同种生物不同细胞中的 DNA 含量相同，体细胞中的 DNA 含量是精子的 2 倍。这个结论本可以支持 DNA 是遗传物质，但是米爾斯基仍然不相信仅靠 DNA 而无蛋白质会携带遗传信息。

后来，其他科学家的工作促进了人们对 DNA 是遗传物质这一观点的接受。例如，查哥夫（E. Chargaff, 1905–2002）发现，不同生物 DNA 中 4 种碱基的比例并不一致；但是腺嘌呤（A）的含量总是与胸腺嘧啶（T）的含量一致，鸟嘌呤（G）的含量总是与胞嘧啶（C）的一致。这个发现彻底否定了四核苷酸假说，为人们接受 DNA 是遗传物质扫清了障碍。1952 年，赫尔希和蔡斯通过噬菌体侵染细菌的实验，再次证明 DNA 是遗传物质。1953 年，赫尔希-蔡斯实验与 DNA 双螺旋结构模型同时在冷泉港的学术会议上展示，自此，科学家才普遍接受了 DNA 是遗传物质。

32 噬菌体侵染细菌的过程是怎样的？

噬菌体的分子组成比较简单。例如，T2 噬菌体约有 60% 的蛋白质和 40% 的 DNA，蛋白质构成它的外壳，而 DNA 藏在它的头部中。噬菌体通过一系列过程感染大肠杆菌。细菌被感染后不再繁殖，菌体内形成大量的噬菌体。接着菌体裂解，几十个至几百个跟原来一样的噬菌体就释放出来。下面是噬菌体侵染细菌的详细过程。



1. 感染阶段

噬菌体侵染宿主细胞的第一步是“**吸附**”，即噬菌体的尾部附着在细菌的细胞壁上，然后进行“侵入”。噬菌体首先释放溶菌酶，在细菌的细胞壁上打开一个缺口，尾鞘做类似肌动蛋白和肌球蛋白的收缩，露出尾轴，伸入细胞壁内，像注射器一样把头部的 DNA 注入细菌细胞，其蛋白质外壳留在壁外，不参与增殖过程。

2. 增殖阶段

噬菌体 DNA 进入细菌细胞后，会引起一系列的变化：**细菌的 DNA 合成停止，酶的合成也受到阻抑，噬菌体逐渐控制了细胞的代谢。**子代噬菌体的形成是借助于细菌细胞的代谢机制，由噬菌体本身的核酸操纵的。噬菌体的 DNA 巧妙地利用宿主细胞的“机器”，大量复制产生子代噬菌体的 DNA 和蛋白质，并形成完整的噬菌体颗粒。据观察，当噬菌体侵入细菌细胞后，细胞质里很快便充满了 DNA 细丝，10min 左右开始出现完整的多角形头部结构。噬菌体成熟时，这些 DNA 高分子聚缩成多角体，头部蛋白质通过排列和结晶过程，包围多角形 DNA，然后头部和尾部相互结合，组装成一个完整的子代噬菌体。

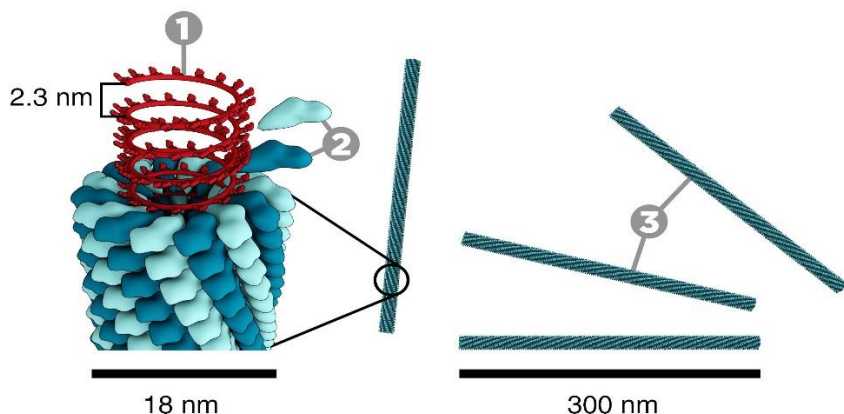
3. 成熟阶段

在潜伏后期，噬菌体增加**溶菌酶**的释放，用以溶解细菌的细胞壁，促使细胞裂解，从而释放出成熟的子代噬菌体。在光学显微镜下观察培养的感染细胞，可以直接看到细胞的裂解现象。T2 噬菌体在 37℃ 下只需 40min 就可以产生 100~300 个子代噬菌体。子代噬菌体释放出来后，又去侵染邻近的细菌细胞，产生子二代噬菌体。

33 证明 RNA 是遗传物质的实验—烟草花叶病毒的重建实验

美国生物学家**康拉特**（H. Fraenkel-Conrat, 1910—1999）利用**烟草花叶病毒（TMV）**做了一系列实验，表明在 RNA 病毒中 RNA 才是遗传物质。

TMV 是一种由**一条单链 RNA** 分子和包裹着它的蛋白质外壳组成的 RNA 病毒。



1955 年，康拉特分离出 TMV 的 RNA 和蛋白质，然后再混合这种 RNA 和蛋白质溶液，得到了有活性的重组 TMV。

1957 年，康拉特又用不同类型的 TMV 病毒做重组实验。

TMV 有不同的株系：**S 株系**、**HR 株系**等。他分别提取了 S 株系、HR 株系的 RNA 和蛋白质，然后将 S 株系的 RNA 和 HR 株系的蛋白质重组，将 HR 株系的 RNA 和 S 株系的蛋白质重组；

再将重组病毒分别感染烟草，结果表明 **S 株系的 RNA 和 HR 株系的蛋白质重组病毒的后代都是 S 株系**（RNA 和蛋白质都是 S 株系的），**HR 株系的 RNA 和 S 株系的蛋白质重组病毒的后代都是 HR 株系**。

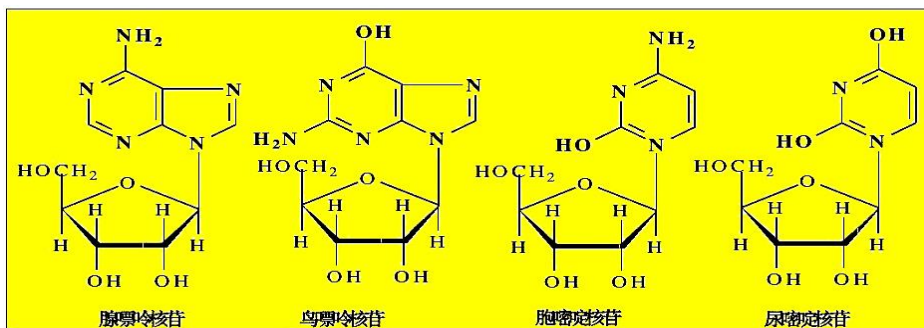


康拉特的实验揭示了 RNA 病毒中的遗传物质是 RNA，完善了人类对遗传物质化学本质的探索。

34 除了教材实验还有哪些间接证据证明 DNA 是遗传物质？

1868 年，瑞士化学家**米歇尔**（F. Miescher, 1844—1895）首次从残留在伤残患者绷带上的人体细胞中，分离出一种不会被蛋白酶降解的富含磷的物质，称为**核素（nuclein）**。次年，米歇尔又从莱茵河鲤鱼的精子中分离到核素。经过分析，这种核素是一种带正电荷的蛋白质和弱酸性的物质组成的混合物。1889 年，**奥特曼**（R. Altman, 1852—1900）将这种酸性的物质命名为核酸（nucleic acid）。

20 世纪初，科学家已经知道核酸是由许多核苷酸单元聚合而成的一类高分子化合物。**核苷酸**则是由一个含氮碱基、一个磷酸基团和一个五碳糖组成。德国生物化学家**科赛尔**发现了鸟嘌呤、腺嘌呤、胸腺嘧啶、胞嘧啶和尿嘧啶。



20 世纪 20 年代，美国生物化学家**列文**发现核糖核酸（RNA）与脱氧核糖核酸（DNA）的区别。有了这些发现，一些生物细胞中的 DNA 含量就可以从侧面证明 DNA 是遗传物质，证据包括以下三个方面。

1. DNA 通常只在细胞核中间的染色体中存在。
2. 同种生物，每个细胞核中 DNA 的含量基本相同，而精子的 DNA 含量正好是体细胞的一半（下表）。蛋白质等其他化学物质则不符合这种情况。

表:几种生物的细胞中的 DNA 含量（单位： $10^{-12}g$ ）

生物种类	肾细胞	肝细胞	红细胞	精子
鲤鱼	—	3.0	3.3	1.6
家鸡	2.4	2.5	2.5	1.3
牛	6.4	6.4	—	3.3
人	5.6	5.6	—	2.5

3. 同种生物，蛋白质在不同的细胞中含量不同，例如，细胞核中的蛋白质一般都是组蛋白，但是成熟精子中不含组蛋白，富含精蛋白。

35 从查哥夫的实验数据分析如何确定 DNA 中碱基配对关系？

20 世纪 50 年代初，查哥夫应用紫外分光光度法结合纸层析等技术，对多种生物的 DNA 做碱基定量分析（表 3-4），发现 DNA 的碱基组成是有规律的。

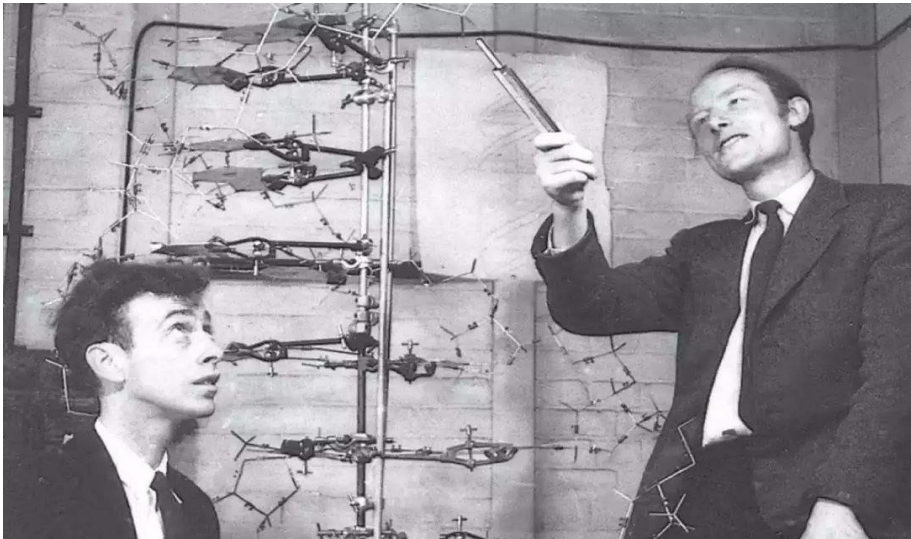


表 3-4 不同来源 DNA4 种碱基的比例关系

来源	A：G	T：C	A：T	G：C	嘌呤：嘧啶
牛	1.29	1.43	1.04	1.00	1.1
人	1.56	1.75	1.00	1.00	1.0
母鸡	1.45	1.29	1.06	0.91	0.99
鲱鱼	1.43	1.43	1.02	1.02	1.02
小麦	1.22	1.18	1.00	0.97	0.99

酵母	1.67	1.92	1.03	1.20	1.0
嗜血流感菌	1.74	1.54	1.07	0.91	1.0
大肠杆菌 K2 菌株	1.05	0.95	1.09	0.99	1.0
禽类结核杆菌	0.4	0.4	1.09	1.08	1.1
沙雷氏菌	0.7	0.7	0.95	0.86	0.9
杆菌	0.7	0.6	1.12	0.89	1.0
来源：引自 E.Chargaff, et al.The composition of the desoxypentose nucleic acids of thymus and spleen. <i>JBiolChem</i> , 1949, 177(1):405.					

- 1. 同种生物的不同组织的 DNA 碱基组成相同；
- 2. 每种生物的 DNA 碱基组成不随生物体的年龄、营养状态或者环境变化而改变；
- 3. 几乎所有的 DNA，无论种属来源如何，其腺嘌呤物质的量与胸腺嘧啶物质的量相同，即 A=T，鸟嘌呤物质的量与胞嘧啶物质的量相同，即 G=C，总的嘌呤物质的量与总的嘧啶物质的量相同，即 A+G=C+T。
- 4. 不同生物的 DNA 碱基组成不同，表现为 (A+T)/(G+C) 的比值不同。

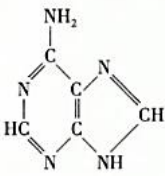
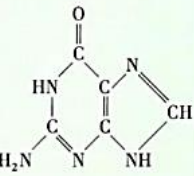
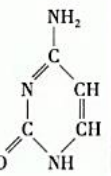
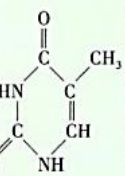
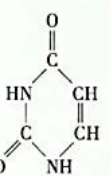
36 构成核苷酸的碱基具有怎样的结构？核苷和核苷酸如何区分？

组成核酸的元素有 C、H、O、N、P。与蛋白质比较，核酸在组成上主要有两个特点：核酸一般不含有 S 元素；核酸中 P 含量较多并且恒定，占 9%~10%。通常情况下通过测定 P 含量来代表核酸的量。核酸经水解可得到很多核苷酸(nucleotide)，核苷酸是核酸的基本单位。

核酸就是由很多单核苷酸聚合形成的多聚核苷酸。核苷酸可被水解产生核苷(nucleoside)和磷酸(phosphate)，核苷还可再进一步水解，产生戊糖和含氮碱基，戊糖包括核糖(ribose)和脱氧核糖(deoxyribose)两类。

1. 碱基

核苷酸中的碱基(下表)都是含氮的杂环化合物，它们分别属于嘌呤衍生物和嘧啶衍生物。核苷酸中的嘌呤碱基(purine)主要是鸟嘌呤(guanine, G)和腺嘌呤(adenine, A)，嘧啶碱基(pyrimidine)主要是胞嘧啶(cytosine, C)、尿嘧啶(uracil, U)和胸腺嘧啶(thymine, T)。

碱基名称	腺嘌呤	鸟嘌呤	胞嘧啶	胸腺嘧啶	尿嘧啶
英文名	adenine	guanine	cytosine	thymine	uracil
简写	A	G	C	T	U
结构式					

DNA 和 RNA 都含有鸟嘌呤（G）、腺嘌呤（A）和胞嘧啶（C）；胸腺嘧啶（T）一般而言只存在于 DNA 中，不存在于 RNA 中；而尿嘧啶（U）只存在于 RNA 中，不存在于 DNA 中。

2. 核苷

戊糖和嘌呤碱基或嘧啶碱基以糖苷键连接起来称为核苷。RNA 中的核苷以核糖作为糖基组成，称为**核糖核苷**。DNA 中的糖基为脱氧核糖，因而称为**脱氧核糖核苷**。DNA 中有腺嘌呤脱氧核苷、鸟嘌呤脱氧核苷、胸腺嘧啶脱氧核苷和胞嘧啶脱氧核苷。在各种核苷中，都是**糖基的第 1 位碳原子（C-1）**通过**碱基的 N 原子**连接到**碱基上**（图 3-3）。若碱基是嘧啶，则所结合的是碱基的**第 1 位氮原子**（N-1）；若碱基是嘌呤，则所结合的是碱基的**第 9 位氮原子**（N-9）。

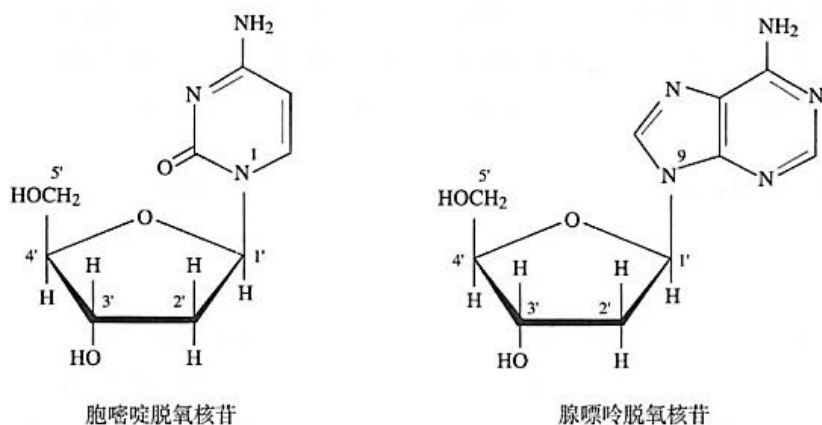


图 3-3 胞嘧啶脱氧核苷和腺嘌呤脱氧核苷

3. 核苷酸

核苷中戊糖羟基与磷酸以**磷酸酯键**连接的形式连接在一起成为核苷酸。生物体内的核苷酸大多数是核糖或脱氧核糖的 C-5 上的羟基被磷酸酯化，形成单磷酸核苷。单磷酸核苷进一步被磷酸化，生成二磷酸核苷和三磷酸核苷。以核糖核苷酸为例，除 AMP 外，还有二磷酸腺苷（adenosinediphosphate, ADP）和三磷酸腺苷（adenosinetriphosphate, ATP）两种形式。

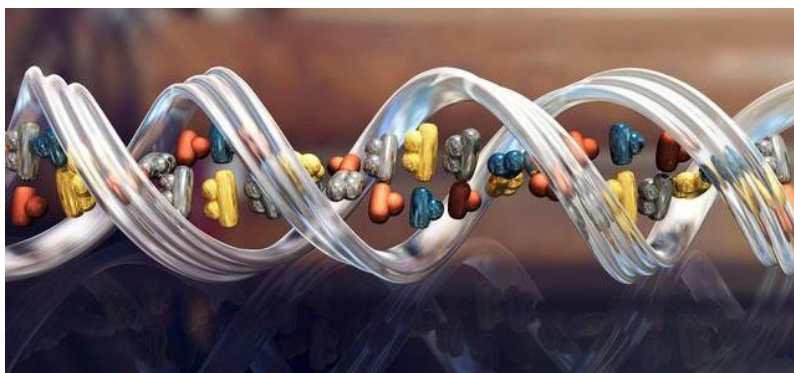
核苷酸的二磷酸酯和三磷酸酯多为与核苷酸有关的代谢中间产物或者酶活性和代谢的调节物质，也是生理储能和提供能量的重要形式。

DNA 的一级结构：DNA 的一级结构是指 4 种核苷酸（dAMP、dCMP、dGMP、dTMP）按照一定的排列顺序，通过磷酸二酯键连接形成的多核苷酸，由于核苷酸之间的差异仅仅是碱基顺序的不同，又可称为**碱基顺序**。

核苷酸之间的连接方式：一个核苷酸的 5' 位磷酸与下一个核苷酸的 3'-OH 形成**3'**，**5' -磷酸二酯键**，构成不分支的线性大分子。其中磷酸基和戊糖基构成 DNA 链的骨架，可变部分是碱基排列顺序。核酸是有方向性的分子，通常将 DNA 的羟基（-OH）末端称为**3' 端**，而磷酸基团的末端称为**5' 端**。这两个末端并不相同，生物学特性也有差异。

37 DNA 双螺旋结构的主要内容有哪些？

沃森(J.D.Watson, 1928—)和克里克(F.Crick, 1916—2004)提出的 DNA 双螺旋结构模型的主要内容如下。



在 DNA 分子中，两条 DNA 单链围绕一个假想的**共同轴心**形成**右手双螺旋结构**，双螺旋的螺距为 3.4nm，半径为 2.0nm；

双螺旋的外侧是 DNA 链的骨架(backbone)，由交替出现的、亲水的脱氧核糖和磷酸构成；**碱基位于双螺旋的内侧**，两条单链中的嘌呤和嘧啶以疏水的、近于平面的环形结构彼此接近，平面与双螺旋的长轴相垂直；

一股链中的嘌呤碱基与另一股链中位于同一平面的嘧啶碱基之间以**氢键**相连，称为碱基互补配对或碱基配对(base pairing)，碱基对平面间的距离为 0.34nm；

碱基互补配对总是出现在腺嘌呤与胸腺嘧啶之间(A=T)，形成两个氢键；

或者出现于鸟嘌呤与胞嘧啶之间(G=C)，形成三个氢键；

DNA 双螺旋的两条单链的**走向是反平行的**，一条单链是 5' → 3' 走向，另一条单链是 3' → 5' 走向。

DNA 双螺旋在空间上会形成一条大沟(major groove)和一条小沟(minor groove)，这是蛋白质识别 DNA 的碱基序列并与其发生相互作用的基础。

38 从染色质到染色体经过了哪些压缩过程？

染色质和染色体的基本成分相同，**主要包括 DNA 和组蛋白**，除此之外，还有非组蛋白和 RNA。染色体是染色质经过高度聚缩后形成的特殊结构。根据目前广泛认可的染色体的四级结构模型，可以把从染色质到染色体的聚缩过程分为四个阶段。

1. 一级结构

染色质是一系列核小体相互连接成的念珠状结构。**核小体的核心是由组蛋白 H₂A、H₂B、H₃、H₄ 各两个分子构成的八聚体**，在八聚体的表面缠绕有 1.75 圈的双螺旋 DNA。

在相邻的两个核小体之间，由 DNA 连接，称为连接线，在连接线部位结合有一个组蛋白分子 H_1 。现在普遍认为，在组蛋白 H_1 存在时，每个核小体间紧密接触，形成直径为 10nm 的纤维状结构，DNA 的长度被压缩了约 7 倍。

2. 二级结构

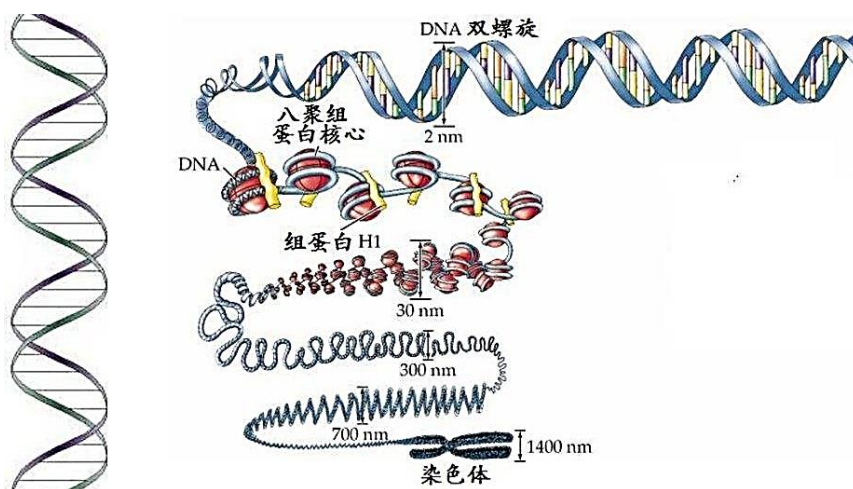
由核小体连接起来的纤维状结构经螺旋化形成中空的**螺线管**，这就是染色体构型变化的二级结构。螺线管的每一圈包括 6 个核小体，外径约为 30nm。因此，DNA 的长度在一级结构的基础上又被压缩了 6 倍。

3. 三级结构和四级结构

由螺线管进一步聚缩形成染色体的方式，现有不同的看法。

有研究表明，从人胚胎的成纤维细胞中分离出来的染色体，经温和的破坏后，在光学显微镜下可见到有伸展的、直径约为 400nm 的细丝结构。

在电子显微镜下观察这些细丝时，判明它是由直径 30nm 的螺线管螺旋化形成的筒状结构，称为**超螺线管**。这就是染色体构型变化的三级结构。超螺线管再进一步螺旋折叠则形成**染色单体**，这是染色体构型变化的四级结构。



染色单体是由一条连续的 DNA 长链，经过四级的盘旋、折叠而形成的。

一条 DNA 长链经过一级结构即形成核小体后，其长度被**压缩了 7 倍**。

二级结构即形成螺线管后，DNA 的长度又被**压缩了 6 倍**。

三级结构，即由螺线管形成超螺线管后，DNA 的长度在二级结构的基础上被**压缩了 40 倍**。

由三级到四级结构，即形成染色单体后，DNA 的长度在三级结构的基础上被**压缩了 5 倍**。因此由一条 DNA 长链，经过多级螺旋化，可以使几厘米长的 DNA 与组蛋白共同形成几微米长的染色体，其长度**总共被压缩了 8000-10000 倍**。

39X 射线衍射图像如何分析？此技术如何用于推测 DNA 结构的？

波可以绕开障碍物继续传播，这种现象叫作波的衍射(diffraction)。光是一种电磁波，一定波长的光通过某种光栅也可以发生衍射现象。反过来，根据某个衍射图像也可以确定相应光栅的结构。

在晶体中，原子的排列是有规则的，它们可以充当天然的衍射光栅。然而，原子之间的间隙大概为 10^{-10}m ，远小于可见光的波长，因此不能用可见光的衍射来研究分子的结构。波长为 $0.01\text{--}10\text{nm}$ 的 X 射线却非常适合。

X 射线的波长介于紫外线和 γ 射线之间，是由德国物理学家伦琴(WilhelmRontgen，1845—1923)于 1895 年发现的，因此又称伦琴射线。物理学家布拉格父子(W. H. Bragg，1862—1942；W. L. Bragg，1890—1971)首先研究了晶体对 X 射线的衍射。衍射图谱中斑点的强度和位置包含有关晶体的大量信息。

后来，英国生物物理学家威尔金斯(M. Wilkins，1916—2004)和富兰克林(R. E. Franklin，1920—1958)研究了 DNA 对 X 射线的衍射，获得了一系列 DNA 的 X 射线衍射图谱，其中，对沃森和克里克搭建出 DNA 双螺旋结构模型起关键作用的，是一幅由富兰克林拍摄的照片(图 3-5)。图中的这些斑点是 X 射线穿过 DNA 分子时发生的偏转。那么，从这幅图片怎样推测 DNA 的结构呢？

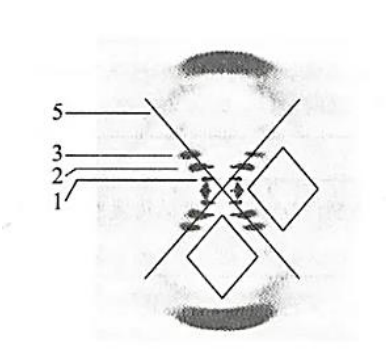


图3-5 富兰克林的X射线衍射成像
揭示出Maltese十字视标

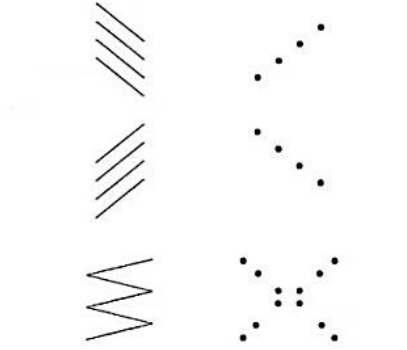
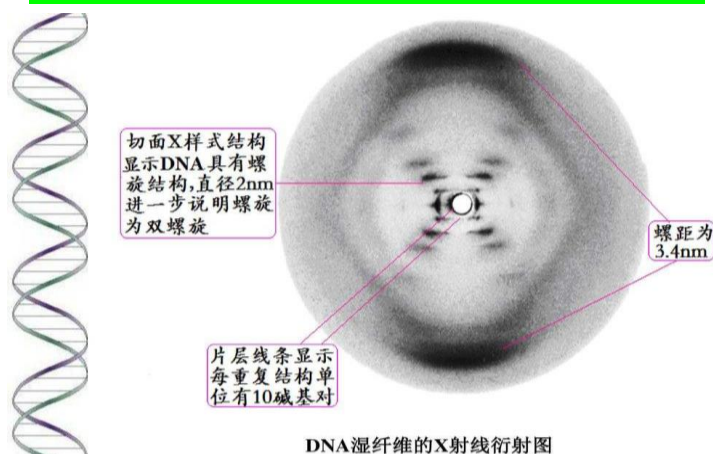


图3-6 穿过平行线时光波衍射的模式

X 射线衍射的原理是当波通过一个周期性阵列时，如果波长与该阵列的重复单位近似的话，波之间会发生干涉(interference)。如果波的振动一致，波之间会相互加强(结构性干涉)，如果一系列波的波谷与另一系列波的波峰相遇，波之间则相互抵消(破坏性干涉)。

因此，一束束通过含有水平线的阵列的波会产生一行垂直于该水平线的斑点。如果水平线倾斜，会产生一行倾斜的斑点（该斑点仍然垂直于倾斜的线）。对于如图所示的两套以“Z”字形连接的倾斜线来说，如果波通过它们，则会产生由两条倾斜的斑点组成的十字形（图 3-6）。

就 DNA 来说，假设 DNA 是一条单链螺旋，这条单链螺旋投影在一个平面上，就相当于图 3-6 所示的“Z”字形（更准确地说，是**正弦曲线**的形状）。当 X 射线通过时，就会留下十字形的斑点，因此，**根据图 3-5 中的十字形斑点，可以判断 DNA 是螺旋形的。**



在图 3-5 中，从上往下数，上下各有 5 条沿水平“层次”（layer）线（见数字标注）被均匀隔开，但一边只有 4 个斑点，缺少了到第 4 层线上的斑点。研究表明，这是因为另一条螺旋的干扰，科学家由此推测 DNA 呈双螺旋。另外，基于 X 射线的波长（0.15nm），同时测量层次线间隔开的距离，进一步揭示出螺旋的周期为 3.4nm。10 条层次线，说明螺旋的周期

（3.4nm）为原子周期的 10 倍，对应于以 0.34nm 为间隔的 10 个重复单元，因此**判断富兰克林研究的 DNA（后来确定为 B 型 DNA）的每一个螺旋周期由 10 个碱基对组成。**

40 较为详细的解读 DNA 的复制过程，不简单的停留在高中生物学中

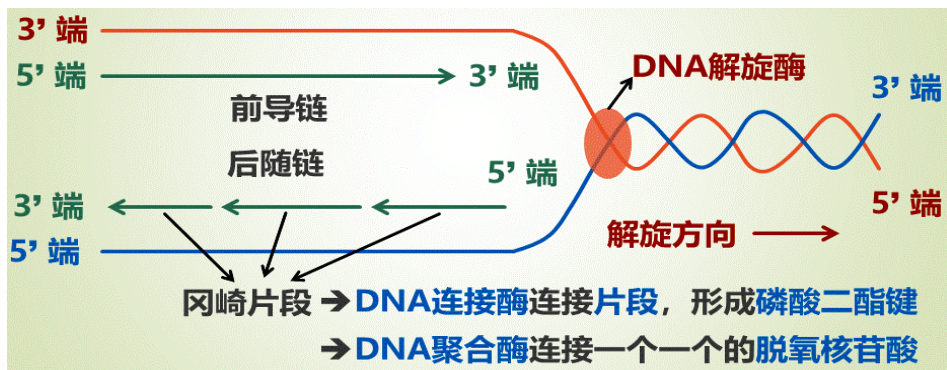
DNA 复制最主要的特点是半保留复制、半不连续复制。在复制过程中，原来双螺旋的两条链并没有被破坏，它们分成单独的链，每一条旧链作为模板再合成一条新链，这样在新合成的两个 DNA 分子中，一条链是旧的而另外一条链是新的，因此这种复制方式被称为**半保留复制**。

DNA 的两条链是反向平行的，一条是 5' → 3' 方向，另一条是 3' → 5' 方向。在复制起点处，两条链解开形成**复制泡**（replication bubble），DNA 向两侧复制形成两个复制叉（replication fork）。

随着 DNA 的不断解旋，两条链变成单链形式，可以作为模板合成新的互补链。但是，生物细胞内所有的 DNA 聚合酶都只能催化 5' → 3' 延伸。因此，以 3' → 5' 的链为模板链时，DNA 聚合酶可以沿 5' → 3' 的方向合成互补的新链，这条链称为**前导链**（leading strand）。当以另一条链为模板时则不能连续合成新链，这条链称为**滞后链**（lagging strand）。

这时，DNA 聚合酶从复制叉的位置开始向远离复制叉的方向合成 1~2kb 的新链片段，待复制叉向前移动相应的距离后，又重复这一过程，合成另一个类似大小的新链片段，这些片段被称为**冈崎片段**（Okazaki fragment）。

最后，由另一种 DNA 聚合酶和 DNA 连接酶负责把这些冈崎片段之间的 RNA 引物除去，并把缺口补平，使冈崎片段连成完整的 DNA 链。这种前导链的连续复制和滞后链的不连续复制在生物细胞中是普遍存在的，称为 **DNA 的半不连续复制**。



1. 参与 DNA 复制的物质

DNA 的复制是一个复杂的过程，需要模板、原料——脱氧核苷三磷酸(dATP、dGTP、dCTP、dTTP)、酶和蛋白质等多种物质的参与。

(1) 解旋酶(helicase)

DNA 复制涉及的第一个问题就是 DNA 的两条单链要在复制叉位置解开。DNA 双链并不会自动解旋，细胞中有一类特殊的蛋白质可以促使 DNA 在复制叉处打开，这就是解旋酶。解旋酶可以和单链 DNA 以及 ATP 结合，利用 ATP 水解生成 ADP 时产生的能量沿 DNA 链向前运动促使 DNA 双链打开。

(2) 单链 DNA 结合蛋白(SSB)

解旋酶沿复制叉方向向前推进产生了一段单链区，但是这种单链 DNA 极不稳定，很快就会重新配对形成双链 DNA 或被核酸酶降解。在细胞内有大量单链 DNA 结合蛋白(single strand DNA binding protein, SSB)，能很快地和单链 DNA 结合，防止其重新配对或降解。SSB 结合到单链 DNA 上之后，使 DNA 呈伸展状态，有利于复制的进行。当新 DNA 链合成到某一位置时，该处的 SSB 便会脱落，脱落的 SSB 可以重复利用。

(3) DNA 拓扑异构酶(DNA topoisomerase)

DNA 在细胞内往往以超螺旋状态存在，DNA 拓扑异构酶催化同一 DNA 分子在不同超螺旋状态之间的转变。DNA 拓扑异构酶有两类。DNA 拓扑异构酶 I 的作用是暂时切断一条 DNA 链，形成酶—DNA 共价中间物，使超螺旋 DNA 松弛，再将切断的单链 DNA 连接起来，不需要任何辅助因子；DNA 拓扑异构酶 II 能将负超螺旋引入 DNA 分子，该酶能暂时性地切断和重新连接双链 DNA，同时需要 ATP 水解提供能量，如大肠杆菌中的 DNA 旋转酶(DNA gyrase)。

(4) 引发酶(primase)

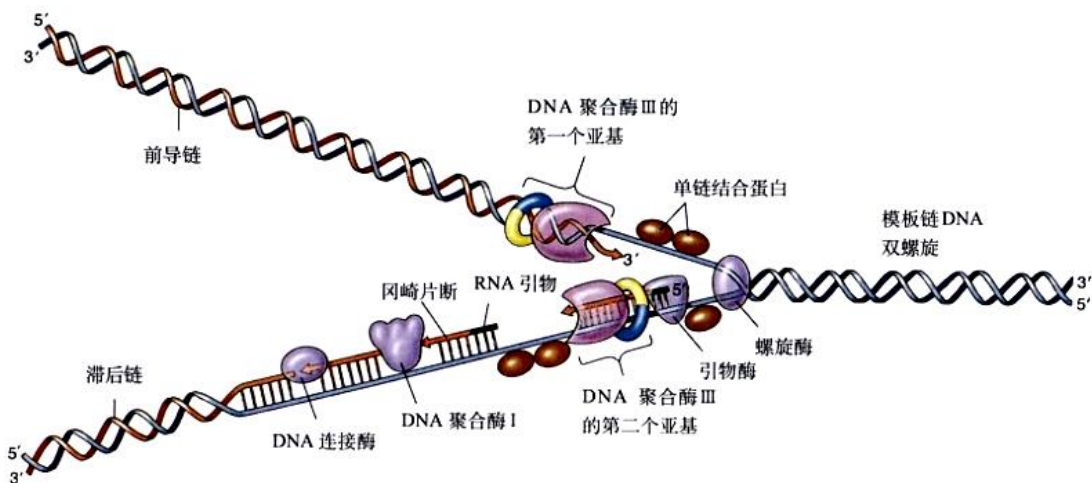
引发酶在复制起点处合成 RNA 引物，引发 DNA 的复制。它与 RNA 聚合酶的区别在于引发酶可以催化核糖核苷酸和脱氧核糖核苷酸的聚合，而 RNA 聚合酶只能催化核糖核苷酸的聚合，其功能是启动 DNA 转录合成 RNA，将遗传信息由 DNA 传递到 RNA。

(5) DNA 聚合酶(DNA polymerase)

DNA 聚合酶最早是在大肠杆菌中发现的，以后陆续在其他原核生物中找到。它们的共同性质是：以脱氧核苷三磷酸(dNTP)为前体催化 DNA 合成；需要模板和引物的存在；不能起始合成新的 DNA 链；催化 dNTP 加到延伸中的 DNA 链的 3'-OH 末端；催化 DNA 合成的方向是 5'→3'。

(6) DNA 连接酶(DNA ligase)

DNA 连接酶是 1967 年在三个实验室同时发现的。它是一种封闭 DNA 链上缺口的酶，借助 ATP 或 NAD 水解提供的能量催化 DNA 链的 5'-磷酸基团的末端与另一条 DNA 链的 3'-OH 生成磷酸二酯键。只有两条紧邻的 DNA 链才能被 DNA 连接酶催化连接。



图片来源：生物学（第 6 版）. Peter. H. Raven 等

2. DNA 复制的引发

所有 DNA 的复制都是从**固定起始点**开始的，而目前已知的 DNA 聚合酶都只能延长已存在的 DNA 链，而不能从头合成 DNA 链，那么一个新 DNA 的复制是怎样开始的呢？

研究发现，DNA 复制时，往往先由引发酶在 DNA 模板上合成一段 RNA 引物，再由 DNA 聚合酶从 RNA 引物 3' 端开始合成新的 DNA 链。

对于**前导链**来说，这一引发过程比较简单，只要有一段 RNA 引物，DNA 聚合酶就能以此为起点一直合成下去。

但对于**滞后链**来说，引发过程就十分复杂，需要多种蛋白质和酶的协同作用，还牵涉冈崎片段的形成和连接。

滞后链的引发过程通常由**引发体(primosome)**来完成。引发体由**6 种蛋白质**共同组成，只有当引发前体与引发酶组装成引发体后才能发挥其功效。引发体可以沿着滞后链分叉的方向移动，并在滞后链模板上断断续续地引发生成滞后链的引物 RNA。由于引发体在滞后链模板上的移动方向与其合成引物的方向相反，所以在**滞后链上所合成的 RNA 引物非常短，长度一般只有 3~5 个核苷酸**。

在同一种生物体细胞中这些引物都具有相似的序列，表明引发酶要在滞后链模板上比较特定的位置才能合成 RNA 引物。DNA 复制开始处的几个核苷酸最容易出现差错，用 RNA 引物即使出现差错最后也要被 DNA 聚合酶 I 切除，不影响 DNA 复制的准确性。

RNA 引物形成后，由 DNA 聚合酶Ⅲ催化，将第一个脱氧核苷酸按碱基互补配对原则加在 RNA 引物 3'-OH 端，而进入 DNA 链的延伸阶段。

3. DNA 链的延伸

DNA 新链的延伸由 DNA 聚合酶Ⅲ所催化。为了复制的不断进行，解旋酶须沿着模板前进，边移动边解开双链。由于 DNA 的解链，在 DNA 双链区势必产生正超螺旋，在环状 DNA 中更为明显，当达到一定程度后就可能造成复制叉难以再继续前进，但在细胞内 DNA 的复制不会因出现拓扑学问题而停止，因为拓扑异构酶会解决这一问题。

随着引发体合成 RNA 引物，DNA 聚合酶Ⅲ开始不断地将引物延伸，合成 DNA。DNA 聚合酶Ⅲ是一个多亚基复合二聚体，一个单体用于前导链的合成，另一个单体用于滞后链的合成，因此它可以在同一时间分别复制 DNA 前导链和滞后链。

虽然 DNA 前导链和滞后链复制的方向不同，但如果滞后链模板环绕 DNA 聚合酶Ⅲ，并通过 DNA 聚合酶Ⅲ，然后再折向未解链的双链 DNA 的方向，则滞后链的合成可以和前导链的合成在同一方向进行。

当 DNA 聚合酶Ⅲ沿着滞后链模板移动时，由特异的引发酶催化合成的 RNA 引物即可以由 DNA 聚合酶Ⅲ所延伸，合成 DNA。当合成的 DNA 链到达前一次合成的冈崎片段的位置时，滞后链模板及刚合成的冈崎片段从 DNA 聚合酶Ⅲ上释放出来。

由于复制叉继续向前运动，便又产生了一段单链的滞后链模板，它重新环绕 DNA 聚合酶Ⅲ，通过 DNA 聚合酶Ⅲ开始合成新的滞后链冈崎片段。通过这种机制，前导链的合成不会超过滞后链太多，这样引发体在 DNA 链上和 DNA 聚合酶Ⅲ以同一速度移动。

在复制叉附近，形成了以 DNA 聚合酶Ⅲ二聚体、引发体和解旋酶构成的类似核糖体大小的以物理方式结合成的复合体，称为 DNA 复制体。复制体在 DNA 前导链模板和滞后链模板上移动时便合成了连续的 DNA 前导链，以及由许多冈崎片段组成的滞后链。

当冈崎片段形成后，DNA 聚合酶 I 通过其 5' → 3' 外切酶活性切除冈崎片段上的 RNA 引物，并利用后一个冈崎片段作为引物由 5' → 3' 合成 DNA 填补缺口。最后由 DNA 连接酶将冈崎片段连接起来，形成完整的 DNA 滞后链。

41 科恩伯格所做的体外合成 DNA 的实验

1956 年，美国生物化学家科恩伯格 (A. Kornberg, 1918—2007) 首次分离出 DNA 聚合酶，并构建了 DNA 体外合成体系。他将大肠杆菌破碎，用其提取液加上 4 种脱氧核苷三磷酸，其中至少有 1 种进行放射性同位素标记，以便于检查实验结果，再加一点点微量 DNA 作为模板，如小牛胸腺 DNA、大肠杆菌 DNA 以及大肠杆菌 T2 噬菌体 DNA。将上述混合物在有 Mg^{2+} 存在的条件下于 37℃ 静置 30min。结果发现合成了新的 DNA 分子，且具有放射性，这说明具有放射性的脱氧核苷三磷酸掺入到新的 DNA 分子中了。

科恩伯格测定了产物 DNA 的碱基组成，发现它们同模板 DNA 的组成相似，这充分证明新合成的 DNA 的特异性是由所加入的那一点点微量的模板决定的，只不过数量大大增加了而已。

DNA 果然是一种能自我复制的分子。后来，科恩伯格分离出 DNA 聚合酶，并揭示参与 DNA 合成的 4 种必要成分：DNA 聚合酶、DNA 模版、RNA 引物和 dNTP 前体物。

现在我们知道，科恩伯格率先分离的是 DNA 聚合酶 I，而在大肠杆菌 DNA 的复制过程中，主要行使聚合作用的是 DNA 聚合酶 III。不过，这并不妨碍科恩伯格的突破性工作为深入探索 DNA 复制的分子机制提供了有效的实臆体系。

DNA聚合酶家族				
家族	功能	存在物种	例子	特征
A	DNA复制 DNA修复	原核生物 真核生物	T7DNA聚合酶 Pol I、Pol γ Pol θ、Pol ν	3'-5'外切酶 5'-3'外切酶
B	DNA复制 DNA修复	原核生物 真核生物	Pol II、Pol B Pol δ、Pol ε Pol ζ、Pol α	3'-5'外切酶 (病毒可以使用 蛋白质作为引物)
C	DNA复制	原核生物	Pol III	3'-5'外切酶
D	DNA复制	广古菌门	Pol D(DP1/DP2异二聚体)	无“手”结构 3'-5'外切酶 与RNA聚合酶结构类似
X	DNA复制 DNA修复	真核生物	Pol β、Pol σ Pol λ、Pol μ 末端转移酶(TdT)	无模板依赖性 (Pol β拥有5'磷酸酶)
Y	DNA复制 DNA修复	原核生物 真核生物	Pol ι、Pol κ Pol η、Pol IV Pol V	无
RT	DNA复制 DNA修复	逆转录病毒 拟逆转录病毒 真核生物	端粒酶 逆转录酶	RNA依赖

科恩伯格对酶的研究非常痴迷，他先后发现了 30 多种酶，包括 DNA 聚合酶、马铃薯核苷酸焦磷酸酶、磷脂酸合成酶、多磷酸合成酶等。

42“基因”概念是如何提出并具体化？ 演化历程

20 世纪，“基因”的概念随着遗传学的发展而不断发展，逐渐深入本质。同时，随着对基因功能认识的深入，人们所知的基因种类也日益增多。回顾基因研究的演变和发展历史，有助于进一步认识基因结构和功能的多样性。



最初，孟德尔根据豌豆杂交实验的结果，提出了**遗传因子**的概念。他认为生物的性状是由遗传因子决定的，体细胞中的遗传因子是成对存在的，决定显性性状的为显性遗传因子；决定隐性性状的为隐性遗传因子。即用“**遗传因子**”表示遗传的独立单位。虽然“遗传因子”的名称提出了，但它连同孟德尔的工作一起被埋没了 30 多年，直到 1900 年三位科学家分别重新发现了他的工作。

1909 年，丹麦生物学家**约翰逊**(W. L. Johannsen, 1857—1927)根据拉丁文开端(genos)提出“**基因**”(gene)这个名词，用来代替孟德尔提出的“遗传因子”。1911 年，他在《美国博物学家》(*American Naturalist*)杂志撰文提出：“我提议在遗传科学中使用基因这个名词，它是非常好用的，很容易同其他字眼结合”。当然，当时他只是提出了“基因”这个词，没有提出基因的概念。

后来，美国生物学家**摩尔根**等人利用果蝇作为实验材料，首次将代表某种遗传性状的基因定位于染色体上，并进一步确认基因在染色体上呈线性排列，这就确认了**基因的物质基础**。20 世纪 40—50 年代，**艾弗里**、**赫尔希**等人分别以不同的实验先后证明 DNA 是遗传物质，这就证明 DNA 才是基因的载体。

1953 年，**沃森和克里克**揭示了 DNA 的**双螺旋结构**，从此，遗传学跨入分子遗传学的时代，这时候，人们对基因本质的认识已经深入到 DNA 的水平，并把基因定义为一段能够自我复制、具有特定功能的 DNA 序列。

既然 DNA 是基因的载体，这是否意味着每段 DNA 都是基因呢？这个时期，人们认为基因是线性排列的，那么是否说明 DNA 上的基因都是一个一个紧密连接在一起的呢？按照这种理解，那么，基因不仅是决定性状的最小单位，还是突变、重组的最小单位。这就是人们通常讲的**基因“三位一体”说**。

1957 年，**本泽**(S. Benzer, 1921—2007)以 T4 噬菌体为材料，在 DNA 分子水平上研究基因内部的精细结构，提出了“**顺反子**”(cistron)、“**突变子**”和“**重组子**”的概念。顺反子是一个遗传功能单位，一个顺反子决定一条肽链，这就使以前“一个基因一种酶”的假说，发展为“一个基因一种多肽”的假说。能产生一种多肽的是一个顺反子，顺反子也就是基因的同义词。顺反子可以包含一系列突变单位——突变子。

突变子是基因内发生突变的一个或若干个核苷酸。由于基因内的各个突变子之间有一定距离，所以彼此间能发生重组，这样基因就有了第三个内涵——重组子。重组子代表一个空间单位，它有起点和终点，可以是若干个密码子的重组，也可以是单个核苷酸的互换。如果是后者，重组子也就是突变子。

“顺反子”概念把基因具体化为 DNA 分子的一段序列，它负责传递遗传信息，是决定一条多肽链的完整的功能单位；但它又是可分的，组成顺反子的核苷酸可以独自发生突变或重组，而且基因与基因之间还有相互作用。**基因排列位置的不同，会产生不同的效应。**

1961 年，法国遗传学家**雅各布**(F. Jacob, 1920—2013)和**莫诺**(J. Monod, 1910—1976)提出的大肠杆菌乳糖操纵子模型，又丰富了“基因”概念的内容，表明基因不仅是传递信息的载

体，同时又具有调控其他基因表达活性的功能。至此，人们已经知道，基因是可分的，不仅体现在基因的结构上，而且在功能上也可以分为**负责编码产生某种蛋白质的基因**，以及**负责调节其他基因功能的基因**。

基因不仅能单独起作用，而且在各个基因之间还有一个相互制约反馈调节的网络。每个基因都在这个系统中发挥各自的功能；基因可以有其自身的产物，也可以没有产物。基因还有很多其他的存在形式，如**移动基因**、**假基因**、**断裂基因**、**重叠基因**等。

长期以来，人们都认为一段特定的基因组 DNA 只能编码一种蛋白质，因此，也只有这样的 DNA 才有资格被认定为基因的编码序列，即**编码蛋白质的基因**(coding gene)。然而，近年来由于基因组学的迅猛发展，科学家发现除了传统的 DNA 基因之外，还存在一类 RNA 基因。

在人类的基因组中，编码蛋白质的基因序列只占人类基因组全长的 2%，其余 98% 的序列都是非编码序列。人们曾经以为这些序列都是进化的垃圾，因此，称这些非编码区为 **junkDNA**。然而，研究表明，**这些非编码区也具有重要功能**。例如，一些内含子序列，基因与基因之间的间隔区序列，都能转录为非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA)。ncRNA 包括 tRNA、rRNA、剪接体 RNA (spliceosomal RNA, spRNA)、核仁小 RNA (small nucleolar RNA, snoRNA)、微 RNA (microRNA, miRNA)、小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 等，它们虽然不能被翻译为蛋白质，但发挥着重要的生理和生化功能。因此，有科学家建议将这类转录生成此类非编码 RNA 的 DNA 片段称为 **RNA 基因** (RNA gene)。需要注意的是，此处的“RNA 基因”不同于 RNA 病毒中的基因，在 RNA 病毒中，基因位于病毒唯一的遗传物质——RNA 上。相比自然界绝大多数以 DNA 作为遗传物质的生物，RNA 病毒是一种特例。这里所述的“RNA 基因”仍然是 DNA，而且，这种“RNA 基因”广泛存在于真核生物中。

“RNA 基因”概念的提出，使基因的定义更加难以界定和模糊不清，甚至有学者建议放弃“基因”这个术语，提出将任何可转录成 RNA 的区段称为“**转录单位**”，但学术界的支持者寥寥。

回顾“基因”概念的演变过程，“基因”这个术语已经使用了一个世纪，其内涵一直随着研究的深入而发生着变化，也许未来还会进一步发展和完善。

43 原核生物与真核生物的基因结构一样吗？

除了少数 RNA 病毒，几乎所有生物体的基因都位于双链 DNA 上。DNA 分子是由脱氧核苷酸经过 3'，5' -磷酸二酯键连接而成的大分子，其长度可用核苷酸对 (bp) 或核苷酸碱基对 (bp) 为单位来表示。

1. 原核基因

原核基因是指原核生物的 DNA 编码的基因，以及线粒体基因和叶绿体基因。原核基因的结构组成比较简单，包括启动区、转录区和终止区。转录区可进一步分为 5' -非翻译区 (5' -UTR)、编码区和 3' 非翻译区 (3' -UTR) (图 3-9)。

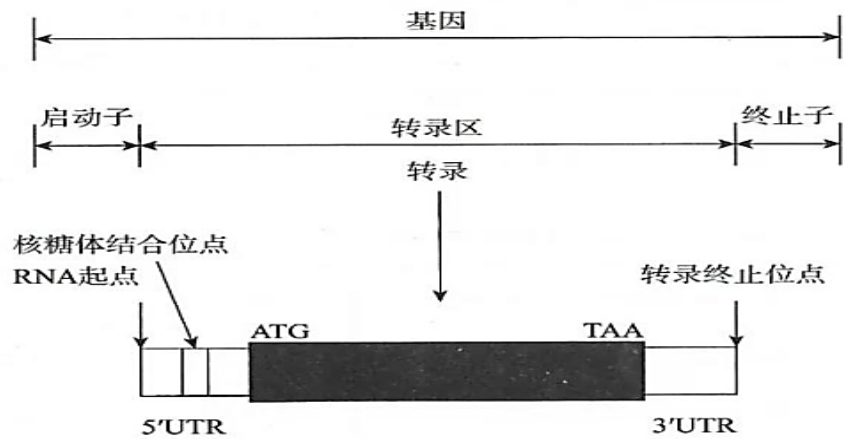


图 3-9 原核基因的结构示意图

2. 真核基因

真核基因主要是指真核生物核染色体基因组编码的基因。在真核基因的序列中，其转录区的编码序列是**间断的、不连续的**，其中编码氨基酸的序列叫作**外显子**（exon），非编码序列称为**内含子**（intron）。最初转录出来的 mRNA（称为 pre-mRNA）通过剪切将内含子去除，只留下外显子部分。在外显子部分的上下游还有一段不翻译的区域，称作 UTR（un-translated region）（图 3-10）。

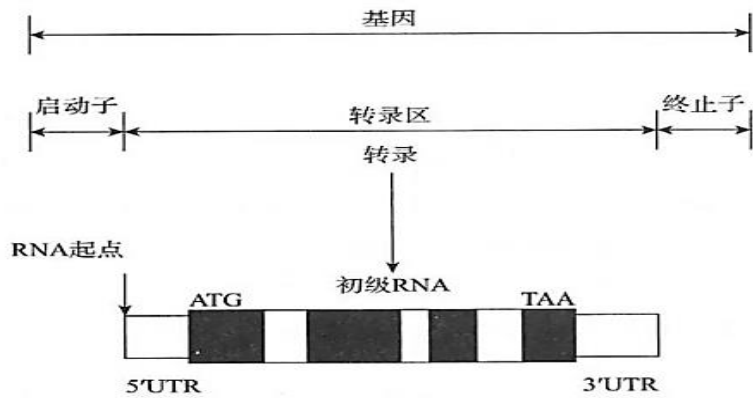


图 3-10 真核基因的结构示意图

（黑色方框表示外显子，黑色方框之间的白色方框表示内含子）

3. 基因组大小和基因数量

不同生物的基因组大小和基因数量存在很大差别，总体来讲，**原核生物**的**基因数量少于真核生物**的**基因数量**，**低等的单细胞真核生物**的**基因数量少于多细胞真核生物**的**基因数量**（表 3-6）。

表 3-6 不同生物的基因组大小和基因数量^{①②}

分类	物种名称	拉丁名	NCBI 参考序 列号或基因组 版本号	基因组大小 /bp	基因 数量/ 个
原核生物	流感嗜血杆菌 Rd KW20 菌株	<i>Haemophilus influenzae</i> Rd <i>KW20</i>	NC_000907.1	1 830 138	1 765
	詹氏甲烷球菌	<i>Methanococcus jannaschii</i>	NC_000909.1	1 664 970	1 797
	大肠杆菌 K-12 菌株	<i>Escherichia coli</i> K-12	NC_000913.3	4 641 652	4 498
真核生物	裂殖酵母	<i>Schizosaccharomyces pombe</i>	ASM294v2	12 631 379	5 145
	酿酒酵母	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	R64-1-1	12 157 105	6 692
	拟南芥	<i>Arabidopsis thaliana</i>	TAIR10	119 667 750	27 416
	梗稻	<i>Oryza sativa Japonica</i>	IRGSP-1.0	374 424 240	35 679
	秀丽隐杆线虫	<i>Caenorhabditis elegans</i>	WBcel235	100 286 401	20 447
	黑腹果蝇	<i>Drosophila melanogaster</i>	BDGP6	143 725 995	13 918
	小鼠	<i>Mus musculus</i>	GRCm38	2 730 871 774	21 971

注：①原核生物的基因组数据来源于美国国家生物技术信息中心（NCBI）的参考序列数据库；真核生物基因组数据引自：刘顺，屈良鹄. 人类基因知多少[J]. 科学通报，2017，62（7）：619-625.

②基因指编码蛋白质的基因。

44 真核生物基因组中的重复序列的类型有哪些？其特点怎样？

按照真核生物的 DNA 序列在基因组中的重复程度，大致上可以分为单一序列和重复序列两大类。

1. 单一序列

单一序列（uniquesequence）是复性最慢的部分，一般由单一拷贝基因或仅重复数次的基因组成，也可称为**单拷贝序列**（singlecopysequence）。原核生物的大多数基因在单倍体中都是单拷贝的。单一序列最重要的功能是编码蛋白质，除极少数蛋白质（组蛋白）的基因属于重复序列的范畴外，**目前已知的绝大多数蛋白质都是由单拷贝序列编码的**。单一序列约占真核生物基因组的 40%~70%，但编码序列只占单拷贝序列的一小部分，其中大部分属于不编码序列，所以单拷贝序列除编码以外还有其他功能。

2. 重复序列

根据 DNA 序列在基因组中的重复频率，可将重复序列分为以下 3 种情况。

(1) 轻度重复序列(slightlyrepetitivesequence)

在一个基因组中有 2~10 个拷贝(但 2~3 个拷贝往往被看作非重复序列)。例如，**组蛋白基因、酵母 tRNA 基因、人的珠蛋白(血红蛋白)基因、癌基因**都属于轻度重复序列。在某些情况下，这些序列并不完全相同。它包括两种情况：一种是类似的序列均为功能序列，如**血红蛋白链有胚胎型、胎儿型和成人型**，只是基因产物在氨基酸组成上略有差异；另一种是类似的序列中有些基因有功能，有些则没有功能，如假基因。

血 红 蛋 白 的 类 型			
成人Hb	: Hb A	$\alpha_2\beta_2$	97 ~ 98%
	Hb A ₂	$\alpha_2\delta_2$	2 ~ 3 %
胎儿Hb:	Hb F	$\alpha_2\gamma_2$	($\alpha_2^G\gamma_2$ $\alpha_2^A\gamma_2$)
胚胎Hb:	Hb Gower I	$\zeta_2\varepsilon_2$	($\zeta_2^G\gamma_2$ $\zeta_2^A\gamma_2$)
(妊娠12周内)	Hb Gower II	$\alpha_2\varepsilon_2$	
	Hb Portland	$\zeta_2\gamma_2$	

(2) 中度重复序列(moderatelyrepetitivesequence)

中度重复序列一般是非编码序列，有十个到几百个拷贝，如 **rRNA 基因和 tRNA 基因**等。这类重复序列的平均长度大约为 300bp，往往构成序列家族，常以**回文序列**形式出现在基因组的许多位置上，有些同单一序列间隔排列。大部分中度重复序列与**基因表达的调控**有关，包括开启或关闭基因的活性，调控 DNA 复制的起始，促进或终止转录等，它们可能是与 DNA 复制和转录的起始、终止等有关的酶和蛋白质的识别位点。

(3) 高度重复序列(highlyrepetitivesequence)

重复次数极高，可达几百万个拷贝。**大部分成簇地排列在异染色质中，特别是着丝粒和端粒位置。**最初通过超离心的方法发现一些高度重复序列的大部分碱基序列比较简单，一个重复单位只有几个核苷酸，所以又称为**简单序列 DNA**。近年来通过限制性内切酶消化等方法发现，在许多真核生物基因组中还存在一些序列复杂的高度重复序列，一个重复单位的长度在 100 个核苷酸以上。

大多数高等真核生物的 DNA 都含有 20%以上的高度重复序列，不同生物基因组中重复序列所占比例有很大差异。高度重复序列中常有一些和主要 DNA 部分具有不同的 G+C 含量的所谓**卫星 DNA(satellite DNA)**，它约占真核生物基因组的 1%~30%。它的重复单位长短不一，牛的卫星 DNA 是 1400bp，某些猴的卫星 DNA 是 172bp，蟹的卫星 DNA 的绝大部分是 AT 的重复，果蝇有 3 个卫星 DNA。

45 原核生物基因组有什么特点？

- 1. 不具备明显的核结构，只有 DNA 的集中区，称为**拟核(nucleoid)**。


2. **基因组较小**，只含有一价染色体，呈环状，绝大多数只有一个复制起点，一个基因组就是一个复制子。
3. **染色体不与组蛋白结合**。已经发现大肠杆菌拟核中有几种类似真核生物染色体蛋白质的碱性蛋白，但其作用尚不清楚。
4. **重复序列和不编码序列很少**。越简单的生物，其基因数目越接近用 DNA 分子量所估计的基因数。如 **MS₂** 和 **λ 噬菌体**，它们每个基因的平均碱基对数目大约是 1300。如果扣除基因中的不编码功能区，如附着点 *attP*，复制起点、黏着末端、启动区、操纵基因等，几乎就没有不编码的序列了。
- 这点与真核生物明显不同，据估算，真核生物不编码序列可占基因组的 90% 以上。这些不编码序列，其中 **大部分是重复序列**。在原核生物中只有嗜盐菌、产甲烷菌和一些嗜热菌、有柄细菌的基因组中有较多的重复序列，在一般细菌中则只有 rRNA 基因等少数基因有较多的重复。
5. **功能密切相关的基因常高度集中**，越简单的生物，集中程度越高。例如，除已知的操纵子外，λ 噬菌体 7 个头部基因和 11 个尾部基因都各自相邻近，头部和尾部基因又相邻近。再例如，有关 DNA 复制基因 *O*、*P*；整合和切离基因 *int*、*xis*；重组基因 *redα*、*redβ*；调控基因 *N*、*cI*、*cII*、*cIII*、*cro* 也集中在一个区域，而且和有关的结构基因又相邻近。这种集中现象在真核生物中是极少见的。

	原核生物	真核生物
结构	大多数为双螺旋结构，少数以单链形势存在。核苷酸大多数为环状，两端连接在一起	都是双链双螺旋结构，线性，具有着丝粒，端粒和两个臂
大小	小，包含几个基因，大小从几 kb 到 Mb 不等	大，包含数千个基因以上，由数十亿个碱基对组成
位置	大部分存在于拟核，少部分质粒 DNA 存在于细胞质	大部分位于膜结合的细胞核中，少部分位于线粒体叶绿体等细胞器中。不存在质粒 DNA
组成	重复 DNA 序列较少；DNA 与组蛋白不关联	DNA 与组蛋白关联。会形成核小体结构，进一步缠绕装配成棒状的染色体结构
序列复杂度	DNA 复杂度较低	序列重复现象广泛存在，基因组主要部分由重复 DNA 序列组成
倍性	单倍体	多倍体
基因结构	存在操纵子，使得相关基因同步或偶联调控；具有重复基因	不存在操纵子，存在断裂基因。存在 DNA 和染色质的调控作用，即以核小体为单位的核蛋白结构
复制、转录、翻译	复制：一般是单起点复制，在 <i>OriC</i> 结构上进行；复制过程中的冈崎片段较长。 转录：启动子序列 TATAAT 结构，转录过程和翻译偶联。一些细菌存在魔斑核苷酸以诱发细菌的应急反应。 翻译：无复杂的修饰现象	复制：一般是多起点复制；复制过程中的冈崎片段较短。 转录：转录过程更复杂，涉及到增强子、沉默子的调控，启动子上游较长。转录和翻译过程不偶联。RNA 存在普遍的修饰现象 翻译：存在复杂的修饰现象

46 何为 C 值（Cvalue）？什么是 C 值矛盾？

生物体的单倍体基因组所含的 DNA 是恒定的，这个恒定的 DNA 含量称为 C 值（Cvalue），是每一物种的一个特征。不同物种 C 值的差异很大（表 3-6）。当进化增加了生物体结构与功能的复杂性时，基因组也相应地增大。例如，蠕虫的 C 值大于霉菌、藻类、细菌和支原体；真菌和高等植物同属真核生物，而后者的 C 值要大得多。但在某些生物中，这种规律并不适用。有些单细胞真核生物的基因组大小并不比原核生物有明显增加。

因此，单倍体基因组的大小与物种进化的复杂性也非完全对应。绿色开花植物和两栖动物的基因组最大，哺乳动物（包括人类）的 C 值均为 10^9 bp 的数量级，软骨鱼、硬骨鱼甚至昆虫和软体动物的基因组都大于包括人类在内的哺乳动物的基因组，当然，人们很难相信两栖动物的结构和功能会比哺乳动物更复杂。



- C值：基因组的大小通常以一个基因组中的DNA含量来表示，称为生物体的C值。
- C值矛盾：C值和它进化复杂性之间并没有严格的对应关系

爬行动物和棘皮动物的基因组大小几乎同哺乳动物相等。因此，从总体上说，生物基因组的大小同生物在进化上所处地位的高低没有关系，这种现象就叫 C 值矛盾（C value paradox）。另外，在结构、功能很相似的同类生物中，甚至在亲缘关系十分接近的物种之间，它们的 C 值可以相差数十倍乃至上百倍。

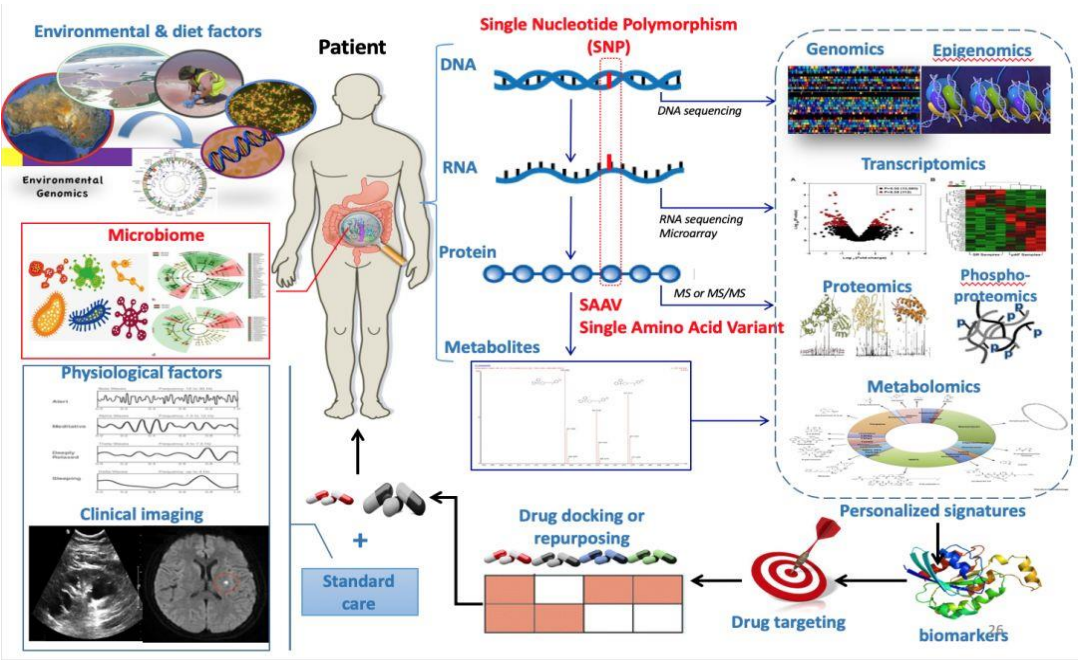
最典型的例子就是绿色开花植物和两栖动物，C 值小的可以低至 10^9 bp 以下，C 值大的可以高至 10^{11} bp。而在通常情况下，基因组大小的变化范围是很小的，如在同一门内，鸟类、爬行动物和哺乳动物基因组大小的变化只有两倍之差。如果把每一类生物的最小基因组作比较，可以看出每类生物最小基因组的大小基本上对应于生物在进化上所处地位的高低，进化地位高、形态结构复杂程度高的一类生物，其最小的基因组也较大（下表）。

物种名称	c 值(bp)
大肠杆菌 (<i>Escherichiacoli</i>)	4.6×10^6
酿酒酵母 (<i>Saccharomycescerevisiae</i>)	1.2×10^7
秀丽隐杆线虫 (<i>Caenorhabditiselegans</i>)	1.0×10^8
黑腹果蝇 (<i>Drosophilamelanogaster</i>)	1.8×10^8
小鼠 (<i>Musmusculus</i>)	2.2×10^9
人 (<i>Homosapiens</i>)	3.2×10^9
玉米 (<i>Zeamays</i>)	6.6×10^9
烟草 (<i>Nicotianatabacum</i>)	4.5×10^9

47 当前生物信息学的最新进展都有哪些？

生物信息学伴随着人类基因组计划的发展而产生，是一门包括生物信息的获取、处理、传播、分析和解释等方面知识和方法的学科。它综合运用数学、计算机科学和生物学等学科的知识来阐明各类数据的生物学意义。

生物信息学的发展要经历了三个阶段。第一个阶段是前基因组时代，这一阶段的主要工作包括建立各种序列比较算法、建立生物数据库、开发检索工具以及分析 DNA 和蛋白质的序列等；第二个阶段是基因组时代，主要工作是测定和分析大量的核酸序列以及建立和开发基于交互界面和网络的数据库系统等；第三个阶段是指随着人类基因组测序工作的完成，人类已经进入的后基因组时代，这一阶段的工作是在基因组全序列基础上，从整个基因组及其全套蛋白质产物的结构一功能一相互作用出发，去了解生命活动的全貌。



目前，许多国家成立了生物信息学中心，如美国国家生物技术信息中心(National Center for Biotechnology Information, NCBI)、欧洲生物信息学研究所(European Bioinformatics Institute, EBI)和日本信息生物学中心(Center for Information Biology, CIB)等，我国的中国科学院、北京大学等单位也分别成立了生物信息学中心。

生物信息学研究包括建立生物数据库、数据库检索、序列分析、统计模型和建立算法等。目前已有多种生物数据库在世界范围内共享，如国际核酸序列数据库(International Nucleotide Sequence Database Collaboration, 包括 Genbank 库、EMBL 库和 DDBJ 库)、蛋白质信息资源数据库(Protein Information Resource, PIR)、蛋白质数据库(Protein Data Bank, PDB)等。研究人员开发的数据库检索工具也有很多，最常用的是序列相似性检索比对软件，如 BLAST。

生物信息学研究的核心是对序列的分析。该研究依托的重要技术和主要数据来源就是测序。测序技术的变革为生物信息学研究带来很多发展机遇。从最早的 Sanger 测序，到目前蓬勃发展的高通量测序，后者已能实现一次并行地对几十万到几百万条 DNA 分子进行序列测定。测序通量大幅攀升，测序时间不断缩短，单碱基的测序价格也在不断下降。

以人类基因组测序为例，**人类基因组计划** (Human Genome Project, HGP) 花费约 30 亿美元破解了人类的生命密码，截至 2015 年，高通量测序使得人类全基因组测序成本降至几千美元左右。高通量测序技术已广泛应用于全基因组测序、转录组测序和表观基因组测序等方面，进行测序和拼接的物种也从单个微生物、微生物群落发展到动植物的全基因组，科学家甚至开始对杂合度较高的基因组进行测序和拼接，从而为基因的注释、基因表达差异的分析以及基因功能的研究提供了更多的数据和证据。

利用生物信息学方法对测序结果的分析，包括对基因组概貌的分析，如 GC 含量分析、重复序列分析、编码和非编码基因分析、基因组的变异分析等；对基因组的比较分析，如序列同源比较和进化分析等；**进入后基因组时代，还延伸出对转录组、蛋白质组、表观基因组等的分析。**

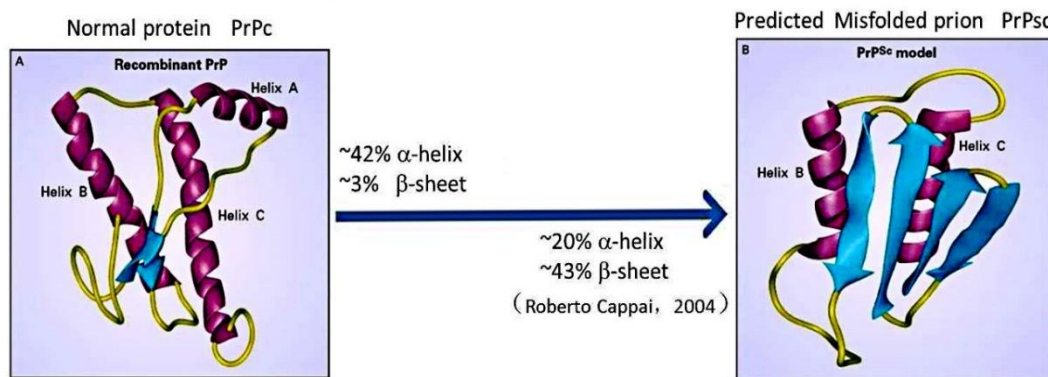
在生物信息学研究中，数据量和数据库的规模都很大，这给数据挖掘提出了新的挑战。研究人员一方面需要基于数据开发新的研究方法，从全基因组水平甚至是系统水平发现新的功能元件、生物学规律，或提出新的假说；另一方面需要建立统计模型，开发检索、分析和管理生物学数据的算法和软件，目前，**隐马尔可夫模型** (Hidden Markov Model, HMM) 在基因关联分析、基因识别和药物设计等方面具有应用价值；**机器学习方法** 已经应用于序列的识别、蛋白质空间结构的预测、患病风险的预测等。

随着对基因、蛋白质的结构和功能研究的深入，以及对高通量测序产生的海量数据信息的充分挖掘，生物信息学的发展必将更加多元化，它将为人类认识生命的起源、遗传与进化，揭示疾病发生发展的机制，模拟生物大分子的结构和设计新型药物等提供重要帮助。

48 朊病毒 (Prion) 有遗传物质吗？具有怎样的结构？研究历程

1982 年，美国科学家**布鲁希纳** (S. Prusiner, 1942 —) 在对羊瘙痒病的研究中，提取出一种具有高度感染性的**糖蛋白**，分子量为 27~30kD，他命名为朊病毒蛋白 (Prion Protein, PrP)。随后的研究发现，这种蛋白质 (PrP^{27~30}) 是 PrP^{33~35} 被蛋白酶 K 不完全消化的产物。

用 PrP^{27~30} 的抗体检查未经蛋白酶 K 处理的正常动物和患羊瘙痒病的动物的脑组织提取物，发现存在两种构象的朊蛋白，虽然两种异构体的分子量均为 33~35kD，但结构不同，一种是正常的朊蛋白，称为 **PrP^c**，可以特异性地附着在神经细胞（特别是脑细胞）表面；另一种是异常方式折叠形成的病理的、有感染性的朊病毒蛋白，又称 **PrP^{sc}**。这两种不同构象的朊蛋白，具有完全相同的氨基酸序列，**唯一的差别是两者的三维折叠模型不同**，因此导致构象发生变化。



在健康的个体中，朊蛋白是正常的 PrP^C 构象，具有 42% 的 α -螺旋区段和 3% 的 β -片层区段；而在患病的个体中朊蛋白是异常的 PrP^{Sc} 构象，具有 30% 的 α -螺旋区段和 43% 的 β -片层区段。PrP^C 构象的朊蛋白对蛋白酶的消化作用很敏感，可被完全降解；而 PrP^{Sc} 构象的朊蛋白只能被蛋白酶部分降解。**异常折叠的 PrP^{Sc}，具有诱导正常折叠的 PrP^C 改变构象的能力。**

当 PrP^{Sc} 感染了寄主细胞之后，能够通过与 PrP^C 的接触，促使 PrP^C 的构象发生变化，转变为 PrP^{Sc}。一旦发生这种转变，就会出现缓慢的神经变性，最终发病，导致患者或病畜死亡。

后来，科学家定位了编码朊蛋白的基因。人的 PrP 基因位于 **20 号染色体** 的短臂上，称 PRNP，编码 253 个氨基酸；鼠的 PrP 基因位于 **2 号染色体** 的短臂上，称为 Pmp，编码 254 个氨基酸，该基因是单拷贝的，且位于相应基因的同源区域，这意味着 PrP 基因在哺乳动物物种分化时已经存在。

朊蛋白的这些特征，看上去很像是一种遗传物质。那么，它真的是遗传物质吗？

虽然这种变异的致病性朊蛋白被称作**朊病毒，但它不是病毒**。其他传染病的病原体是寄生虫或微生物，即便是**最简单的微生物——病毒**，也含有核酸作为生命的遗传物质；然而，朊蛋白仅仅是一种变异的蛋白质，不含核酸，本质上不是完整生命体。因此，可把朊蛋白看作是一种分子形式的病原体。

此外，PrP^{Sc} 是由 PrP^C 变异而来的。人或哺乳动物体内都有正常的朊蛋白 PrP^C，该蛋白的合成与其他蛋白质一样，由基因转录、翻译而来。**致病性 PrP^{Sc} 是由正常 PrP^C 的结构改变而形成的，PrP^{Sc} 无法自我复制。**近年来，研究发现，一些哺乳动物的细胞因子参与了 PrP^C 向 PrP^{Sc} 转变的过程，而且这些细胞因子几乎存在于体内所有的器官中。但是，对最早的 PrP^{Sc} 是怎样产生的、朊蛋白构象变化的分子机制等问题，仍不清楚。因此，**关于朊蛋白的复制可能改变遗传的中心法则，目前还仅仅是一种猜测。**

49 信使 RNA、核糖体 RNA 和转运 RNA 都有怎样的结构？除此之外还有其他的 RNA 吗？

RNA 按照功能和结构的不同，主要分为 mRNA、rRNA、tRNA 三大类，以及一些小分子 RNA。

1. mRNA

mRNA 即信使 RNA。mRNA 作为蛋白质合成的模板，其大小在数百个核苷酸至数千个核苷酸之间，一般不稳定，寿命较短。mRNA 占细胞总 RNA 的 1%~5%。

原核生物 mRNA 的结构特点：一般为多顺反子，顺反子之间有间隔序列；5' 端有非翻译区，但无帽子结构，3' 端也有非翻译区，无多聚核苷酸尾；一般无修饰碱基。原核生物 mRNA 一般很少经历加工过程，因此基因的初始转录产物就是成熟的 mRNA，**一个多顺反子可被翻译为多个蛋白质。**

真核生物的 mRNA 既包含具有表达活性的编码蛋白质的序列即外显子，也包含无表达活性的序列即内含子。真核生物的 mRNA 基因多数为单拷贝，是单顺反子。已知**人类基因组中最大的基因**是位于 X 染色体上的**营养不良蛋白基因 DMD**，全长 2220223bp，占 X 染色体的 2%，有 75 个外显子，编码 3685 个氨基酸。

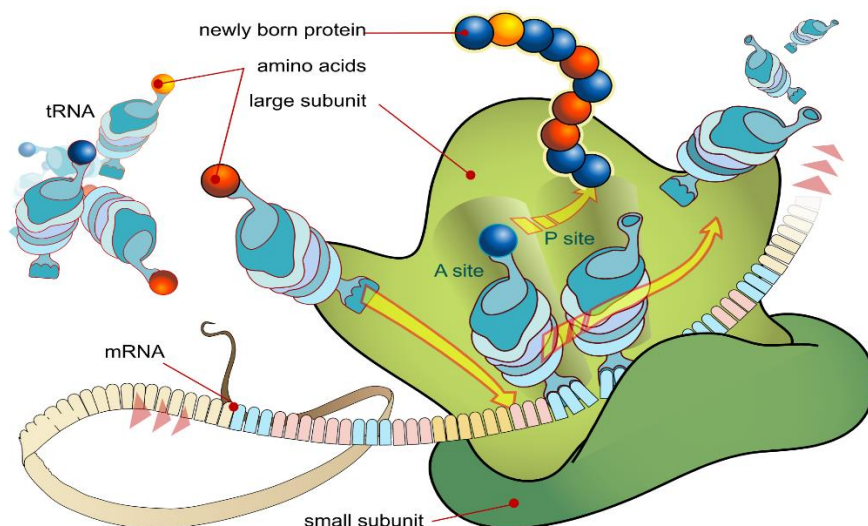
真核生物 mRNA 的初级转录产物称为**核内不均一 RNA** (heterogeneous nuclear RNA, hnRNA)。hnRNA 转变为成熟的 mRNA，需要经过 5' 端的加帽、3' 端的多聚核苷酸化、去除内含子、碱基甲基化等加工过程。

5'-末端帽 (cap) 是在许多真核生物 mRNA 5' 端发现的、由 7-甲基鸟嘌呤核苷-5'-PPP-5' 端核苷酸形成的一种特殊结构。帽子结构的功能可能是为核糖体识别 mRNA 提供信号，并增加 mRNA 的稳定性。加帽在 hnRNA 中就已存在，涉及多个酶促反应。

绝大多数真核 mRNA 的 3' 端都存在一段由长达 200 个腺嘌呤核苷酸残基组成的多聚核苷酸尾，即 **poly(A) 尾**，**但组蛋白的 mRNA 除外**。这个在 3' 端加上 poly(A) 尾的过程称为多聚腺苷酸化，俗称“加尾”。加尾发生于核内，hnRNA 已有 poly(A) 尾。**poly(A) 尾的功能是保护 mRNA，避免 mRNA 在成熟前被外切核酸酶降解。**

内含子的去除主要通过 RNA 的**拼接过程**来实现。真核生物的绝大多数基因为断裂基因，基因的初始转录产物需要去除内含子，使外显子拼接成连续的序列，这个过程也称为 RNA 的拼接。**拼接分为内含子的自体拼接和依靠剪接体的拼接。**

mRNA 在成熟过程中还会发生 RNA 编辑。**RNA 编辑**是指通过碱基转化或化学修饰，使编辑过的 mRNA 序列发生了不同于 DNA 模板的变化，从而导致 DNA 所编码的遗传信息改变。例如，人体内有两种 apoB 蛋白质，一种是 apoB-100，另一种是 apoB-48，apoB-48 的产生就是 apoB-100mRNA 被编辑的结果。apoB-100 的 mRNA 上第 6666 个核苷酸由胞嘧啶(C)变为尿嘧啶(U)，导致 CAA 密码子被终止子 UAA 替换，因此翻译在此处停止。就这样，**一个基因通过 RNA 编辑，产生了两种不一样的蛋白质。**



2. rRNA

rRNA 即核糖体 RNA。rRNA 是细胞内最多的 RNA，占细胞总 RNA 的 80% 以上。rRNA 与核糖体蛋白共同构成核糖体。在核糖体中，rRNA 和蛋白质折叠成特定的结构，并具有许多短的双螺旋区域。

根据沉降系数(指在离心力作用下，溶液中的大分子或颗粒趋向离心管底部的沉降速率的度量单位，以大写英文字母 S 表示)的差异，**原核生物的 rRNA 分为 5SrRNA、16SrRNA 和 23SrRNA 三种不同类型。****真核生物的 rRNA**，位于细胞质中的分为 4 类，即 5SrRNA、5.8SrRNA、18SrRNA 和 28SrRNA，位于线粒体中的有 12S 和 16S 两种。

原核生物前核糖体 RNA 是一个大约含有 6500 个核苷酸的 30S 的转录产物，包含 5SrRNA、16SrRNA、23SrRNA 及 tRNA 序列。在加工过程中，30S 前体分子两端的序列和 rRNA 之间的序列被切除，产生成熟的 RNA。

近年来，有关大肠杆菌核糖体的研究表明，rRNA 不仅是核糖体的结构部分，还是参与核糖体功能不可缺少的关键因素。已发现大多数核糖体蛋白质都是包围在核糖体颗粒周边，而其核心部位则完全或是绝大部分由 rRNA 组成的。**在蛋白质合成过程中，tRNA 的反密码子环和 mRNA 的密码子，都是直接与 rRNA 而不是与核糖体蛋白质发生相互作用。**这些事实说明 rRNA 具有重要的功能。

3. tRNA

tRNA 即转运 RNA。tRNA 约占细胞总 RNA 的 15%。tRNA 是单链小分子，由 70-80 个核苷酸组成。tRNA 的功能是负责将氨基酸转运到核糖体上进行肽链的合成。

一般来说，tRNA 的 5'-端通常被磷酸化，**3'-端最后的 3 个碱基顺序相同**，都是 CCA-OH。在 tRNA 分子中，约半数碱基通过链内碱基互补配对，构形成似“三叶草”的二级结构。**这个结构具有 4 个环和 4 个臂。**tRNA 进一步变化就形成三级结构即“倒 L 形”，一端是 CCA 末端结合氨基酸的部位，另一端为**反密码子环**。

tRNA 和 mRNA 是通过反密码子与密码子的碱基互补配对而发生相互作用的，这保证了 tRNA

所携带的氨基酸在合成肽链时被放到正确的位置上。然而，在配对时，反密码子的第 1 个核苷酸（5′-端核苷酸）与 mRNA 密码子的第 3 个核苷酸（3′-端核苷酸）并不严格遵循碱基互补配对原则，这种配对方式称为**摆动假说(wobble hypothesis)**。

tRNA 与特定氨基酸的结合，需要通过一种称为“**氨酰化作用**”的过程来完成。在氨酰-tRNA 合成酶的作用下，特定氨基酸的-COOH 基团与特定 tRNA 的 3′-OH 共价连接，以确保相应的氨基酸能够结合到正确的 tRNA 上。这种携带 1 个氨基酸的 tRNA，称为**氨酰-tRNA**。

4. 其他类型的 RNA

除了上述 3 种 RNA，还有多种其他类型的 RNA。根据大小，可分为长链非编码 RNA(longnon-codingRNA, lncRNA)、短链非编码 RNA(smallnon-codingRNA, sncRNA)。

lncRNA 是长度大于 200 个核苷酸的非编码 RNA，具有高度的异质性，**主要参与基因转录调控、转录后调控、翻译调控、介导染色体修饰等**。

sncRNA 的长度小于 200 个核苷酸，主要包括核内小 RNA(smallnuclearRNA, snRNA)、核仁小 RNA(smallnucleolarRNA, snoRNA)。**snRNA** 存在于细胞核内，是一类被称为核内小核糖核蛋白的组成成分，其功能是在 hnRNA 转变为成熟 mRNA 的过程中，参与 RNA 的剪接加工，以及将 mRNA 从核内转运到核外的过程。**snoRNA** 也是一类小分子 RNA，主要参与核仁内 rRNA 前体的加工和 rRNA 中核苷酸残基的修饰。

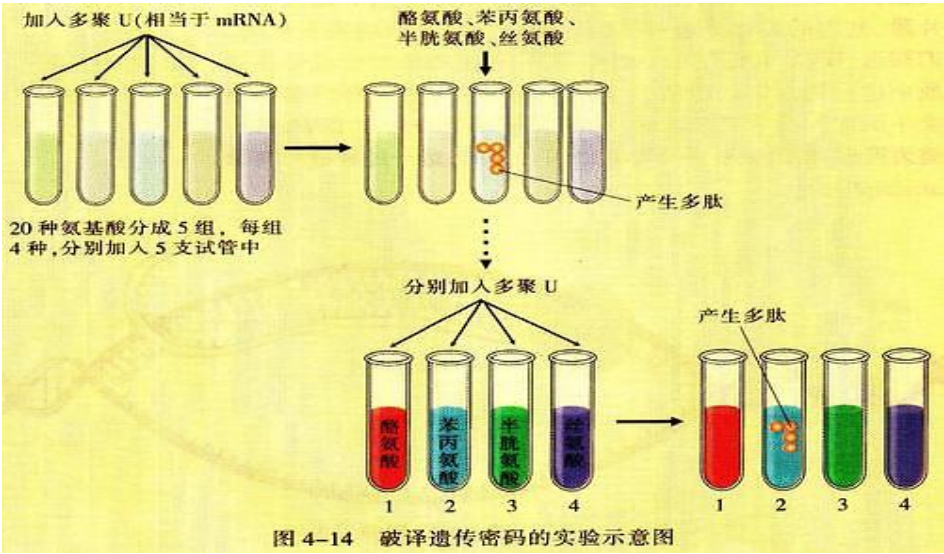
50 遗传密码是如何破译的？

早期有关基因功能的研究工作，如“一个基因一个酶”的假说，明确了**基因的碱基顺序**，规定了其蛋白质产物的**氨基酸数目与排列顺序**。破译遗传密码实际上就是要找到基因中 DNA 的碱基顺序与其编码的蛋白质氨基酸顺序的对应关系：几个碱基决定一个氨基酸？哪几个碱基决定哪种氨基酸？

要判断哪个三联体密码决定哪种氨基酸，首先**需要一种人工合成 RNA 的方法和一个能够在体外合成蛋白质的实验系统**，这样，在试管中加入已知序列的 RNA，再通过分析新合成的蛋白质产物的氨基酸排列顺序就可以推断密码子和氨基酸的对应关系。

1955 年，科学家发现一种称为**多聚核苷酸磷酸化酶**的生物大分子，它能在试管中催化合成 RNA，而不需要 DNA 模板。

1961 年，尼伦伯格(M.W.Nirenberg, 1927-2010)和马太(J.H.Matthaei, 1929—)利用大肠杆菌的破碎细胞溶液，建立了一种利用人工合成的 RNA，在试管里合成肽链的实验系统，其中含有核糖体等合成蛋白质所需的各种成分。



当尼伦伯格把人工合成的全部由尿嘧啶组成的 RNA 加入蛋白质体外合成系统后，得到的新合成的蛋白质只含苯丙氨酸，结果说明 **UUU 是编码苯丙氨酸的密码子**。这是第一个被破译的三联体密码。

1966 年，又有科学家发明了一种新的 RNA 合成方法，通过这种方法合成的 RNA 可以是以 2 个、3 个或 4 个碱基为单位的重复序列，如 AGUAGUAGUAGUAGUAGU 等，用它们作模板合成的蛋白质的氨基酸序列同样是有规律重复的。如果用 UGUGUGUGUGUGUGUGUG 作模板，得到的新合成的蛋白质是由半胱氨酸和缬氨酸交替连接而成的，则可以肯定 **UGU 是半胱氨酸的密码子，而 GUG 是缬氨酸的密码子**。利用这种方法破译的密码很多，其中包括终止密码子 UGA、UAG 和 UAA。

1964 年，尼伦伯格等找到了另外一种**高效破译遗传密码**的方法。

他们首先在体外合成全部 64 种三核苷酸分子（即长度为 3 个碱基的 RNA，如 AGC、UCC、UGA 等），同时制备 20 种氨基酸混合溶液，每种混合溶液中分别含有一种用 ^{14}C 作放射性标记的氨基酸和其他 19 种氨基酸。

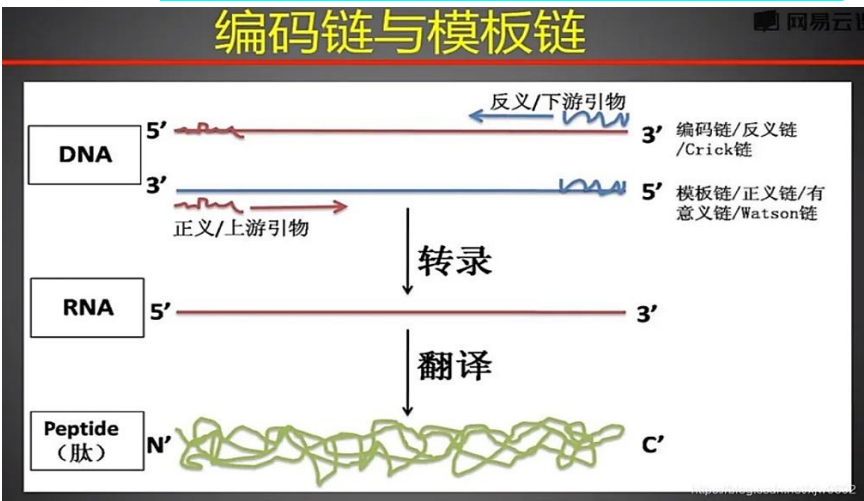
然后，向各混合溶液中添加 tRNA，使各种氨基酸分别与各自的 RNA 结合，在溶液中形成各种氨酰 RNA，如甘氨酸-tRNA、赖氨酸-tRNA 等。实验时，取某一种三核苷酸分子（如 CGU）和核糖体混合，再向其中分别加入上述氨基酸混合溶液。

如果 CGU 是某种氨基酸的密码子，它便会和带有这种氨基酸的氨酰 tRNA 以及核糖体结合形成体积稍大的复合体。当使用硝酸纤维膜过滤反应溶液时，只有含核糖体的复合体可以留在膜上，而其他氨酰 tRNA 将被冲洗掉。

从 20 种反应体系找出有放射性的硝酸纤维膜，根据该体系所标记的是哪一种氨基酸，便可知道 CGU 所对应的氨基酸种类了。**利用这种方法破译的密码子约有 50 个。**

51 模板链与编码链、有义链与反义链是如何对应的？

1961 年，韦斯（Weis）等发现离体系统的双链 DNA 都可以作为模板，合成不同的 RNA。马默（Marmer）在侵染枯草杆菌的噬菌体实验中发现，DNA 两条链中只有一条具有转录功能，这条具有转录功能的链叫作**模板链或反义链（antisensestrand）**，另一条无转录功能的链叫作**编码链（codingstrand）或有义链（sensestrand）**。



应该指出的是：在一个包含有若干基因的 DNA 分子中，各个基因的有义链，并不一定都在同一条链上，也就是说，它们各自具有自己的有义链，即**有的基因的有义链是 3' → 5' 单链**（图 4-1）；**有的基因的有义链则是 5' → 3' 单链**。所以，也可以说 DNA 双链中的一条链对某些基因来说是有义链，而对另一些基因来说则是反义链。

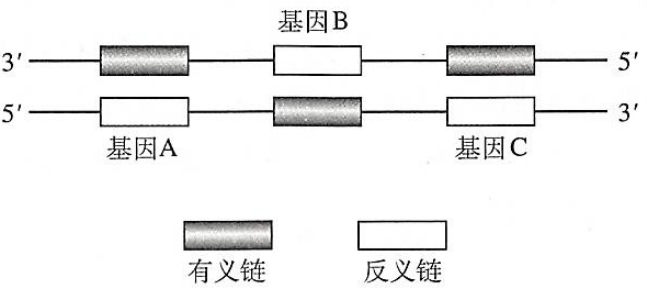


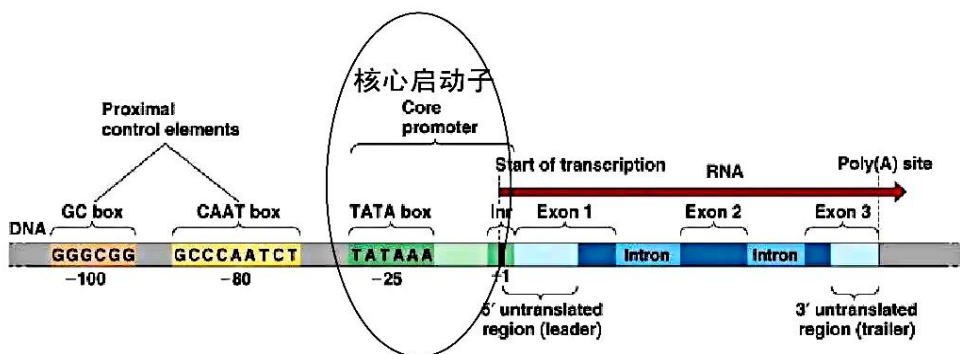
图 4-1 有义链与反义链

52 生物体内基因的转录过程是怎样的？

1. 转录起始

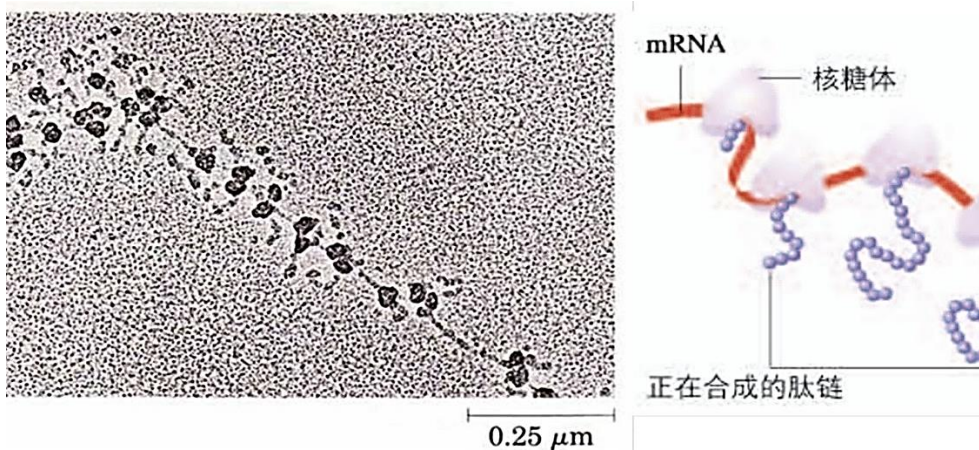
基因的转录是由 **RNA 聚合酶** 催化进行的。基因的上游具有结合 RNA 聚合酶的区域，叫作启动子。**启动子** 是一段具有特定序列的 DNA，具有和 RNA 聚合酶特异性结合的位点，决定了基因转录的起始位点。RNA 聚合酶与启动子结合后，在特定区域将 DNA 双

螺旋两条链之间的氢键断开，使 DNA 解旋，形成单链区，以**非编码链**为模板合成 RNA 互补链的过程就开始了。



2. 转录延长

转录的延长是以**首位核苷酸的 3' -OH**为基础逐个加入 NTP，形成磷酸二酯键，使 RNA 逐步从 5' 向 3' 端延伸的过程。在原核生物中，因为没有核膜的分隔，转录未完成即已开始翻译，而且在同一个 DNA 模板上同时进行多个转录过程。电镜下看到的羽毛状图形和羽毛上的小黑点（**多聚核糖体**），是转录和翻译高效率的直观表现。



3. 转录终止

转录的终止在原核生物分为依赖 Rho 因子与非依赖 Rho 因子两类。在依赖 Rho 因子的生物类型中，因为 Rho 因子有 ATP 酶和解旋酶两种活性，能结合在转录产物的 3' 末端区并使转录停顿产物 RNA 脱离 DNA 模板，所以可以终止转录。对于非依赖 Rho 因子的转录终止，其 RNA 产物的 3' 端往往形成**茎环结构**，其后又有一串寡聚 U。茎环结构可使 RNA 聚合酶变构而不再前移，寡聚 U 则有利于 RNA 脱离依附的 DNA 模板。因此，无论哪一种转录终止都有**RNA 聚合酶停顿**和**RNA 产物脱出**这两个必要过程。

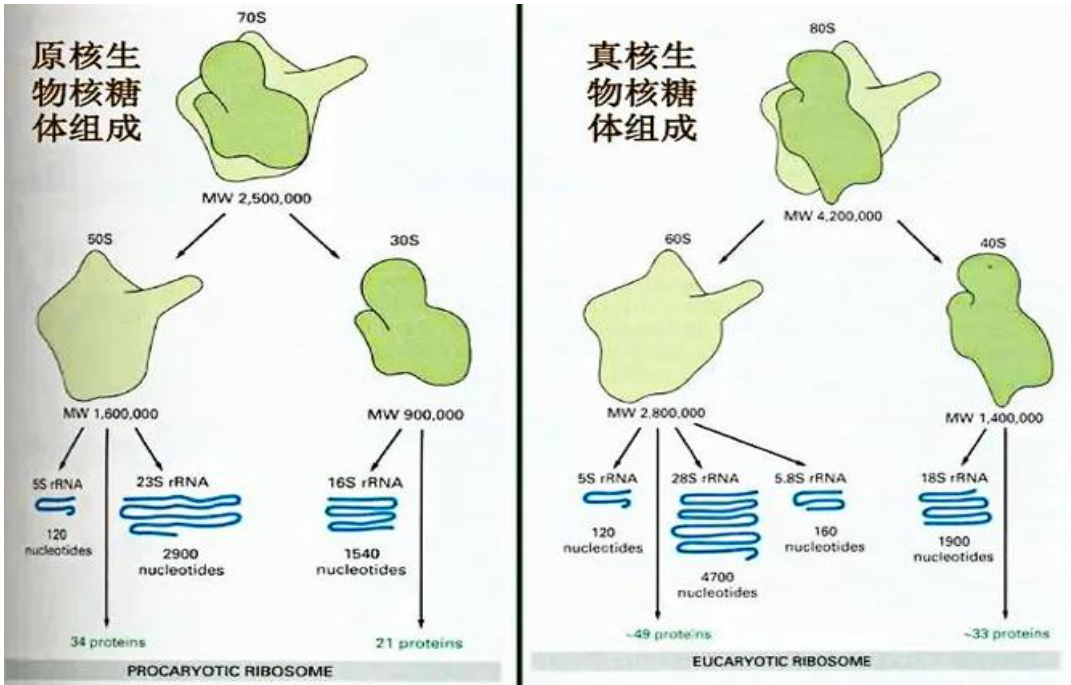
53 核糖体的成分有啥？具有怎样的结构？

核糖体是一个致密的核糖核蛋白颗粒，可以解离为**两个亚基**，每个亚基都含有一个相对分

子质量较大的 rRNA 和许多不同的蛋白质分子。这些大分子 RNA 能在特定位点与蛋白质结合，从而完成核糖体不同亚基的组装。

原核生物、真核生物细胞质及细胞器中的核糖体存在很大差异。

原核生物的核糖体由约 2/3 的 RNA 及 1/3 的蛋白质组成。大肠杆菌的核糖体称为 70S 核糖体，其相对分子质量约为 2500kD，由一个相对分子质量为 900kD 的 30S 小亚基和一个相对分子质量为 1600kD 的 50S 大亚基组成。



在真核生物的核糖体中，RNA 约占 3/5，蛋白质约占 2/5。真核生物核糖体的结构更为复杂，以大鼠肝 80S 核糖体为例，其相对分子质量约为 4200kD，由一个相对分子质量为 1400kD 的 40S 小亚基和一个相对分子质量为 2800kD 的 60S 大亚基组成。

核糖体的活性中心不止一个，每一个这样的中心都由一组特殊的蛋白质构成。虽然有些蛋白质本身具有催化功能，但若将它们从核糖体上分离出来，催化功能就会完全消失。所以，核糖体是一个许多酶的集合体，单个酶或蛋白只有在这个总体结构内才具有催化性质，它们在这一结构中共同承担了蛋白质生物合成的任务。

54 遗传信息的翻译过程是怎样的？

遗传信息的翻译是在核糖体上进行的，核糖体与 RNA、35 个碱基的 mRNA 片段的大小比较如图 4-2 所示。

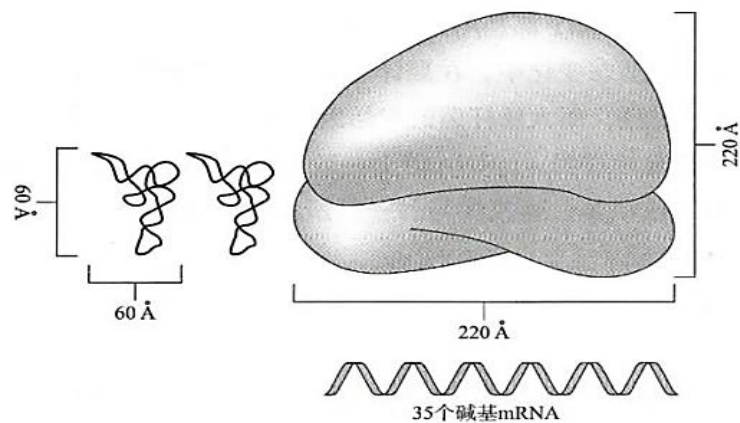
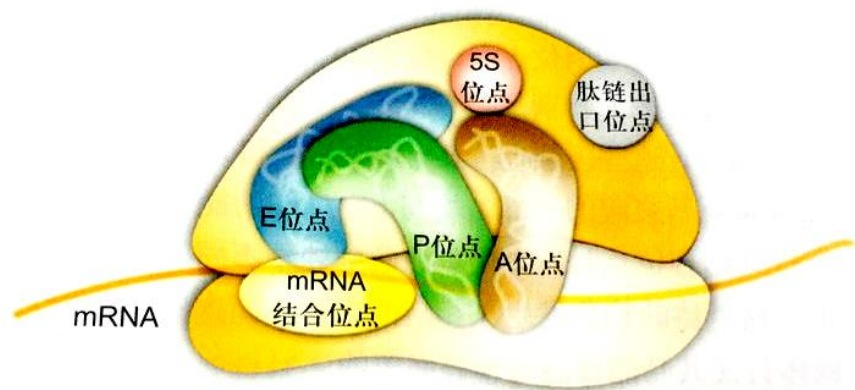


图4-2 核糖体与mRNA、tRNA的大小比较示意图

核糖体的小亚基负责识别模板 mRNA，并与 mRNA 上大约 35 个碱基结合。每个核糖体有 3 个 RNA 结合位点，称为 **A 位、P 位和 E 位**（图 4-3），其中 A 位和 P 位横跨核糖体的两个亚基，E 位仅位于大亚基上。A 位负责结合氨酰-tRNA，P 位结合肽酰-tRNA，E 位是延长的肽链转移到氨酰-tRNA 之后所释放的脱酰-tRNA 的结合位点，也称释放位点。在蛋白质合成过程中，A 位和 P 位上的 tRNA 处于活性状态，肽链的延伸只涉及核糖体所覆盖的约 10 个密码子中的 2 个。



遗传信息的翻译过程包括起始、延伸和终止。

1. 起始反应涉及 mRNA 和 rRNA 之间的碱基配对。

细菌 mRNA 的起始位点由 AUG（少数情况下是 GUG 或 UUG）及其上游约 10 个碱基位置的 SD 序列（嘌呤六连体 5' -AGGAGG-3'）构成。细菌核糖体 30S 小亚基上的 **rRNA** 有一段可与 **SD 序列** 互补配对的序列（3' -UCCUCC-5'）。这两段序列的互补配对，对起始复合体的形成以及起始反应非常重要。

真核生物核糖体的 40S 小亚基与一些起始因子（initiation factor, IF）共同作用，识别 mRNA 的 5' -末端帽结构并扫描 mRNA，直到找到起始位点。在起始位点处，核糖体结合在 mRNA 上，构建成一个包含氨酰-tRNA 的起始复合体，核糖体的 60S 亚基也加入到复合体中。

翻译通常由 AUG 编码的甲硫氨酸开始。每个细胞中至少含有两种不同的可携带甲硫氨酸的 tRNA，一种能特异性地识别位于 mRNA 上的甲硫氨酸起始密码子 AUG，这样的 tRNA 称为**起始 tRNA (tRNA^{iMet})**，另一种只能识别 mRNA 内部的甲硫氨酸密码子 AUG，简称为**tRNA^{Met}**。原核生物和真核生物分别具有不同的起始 tRNA。在原核生物中，起始 tRNA 携带的是氨基基团被甲酰化的甲硫氨酸，而真核生物翻译起始所利用的甲硫氨酸并未甲酰化，但它们都能识别 mRNA 中的起始密码子 AUG。最终，若干起始因子、核糖体的大小亚基、mRNA、tRNA 等相互识别，共同作用，成为完整的翻译起始复合物，为遗传信息的翻译做好准备。

2. 延伸

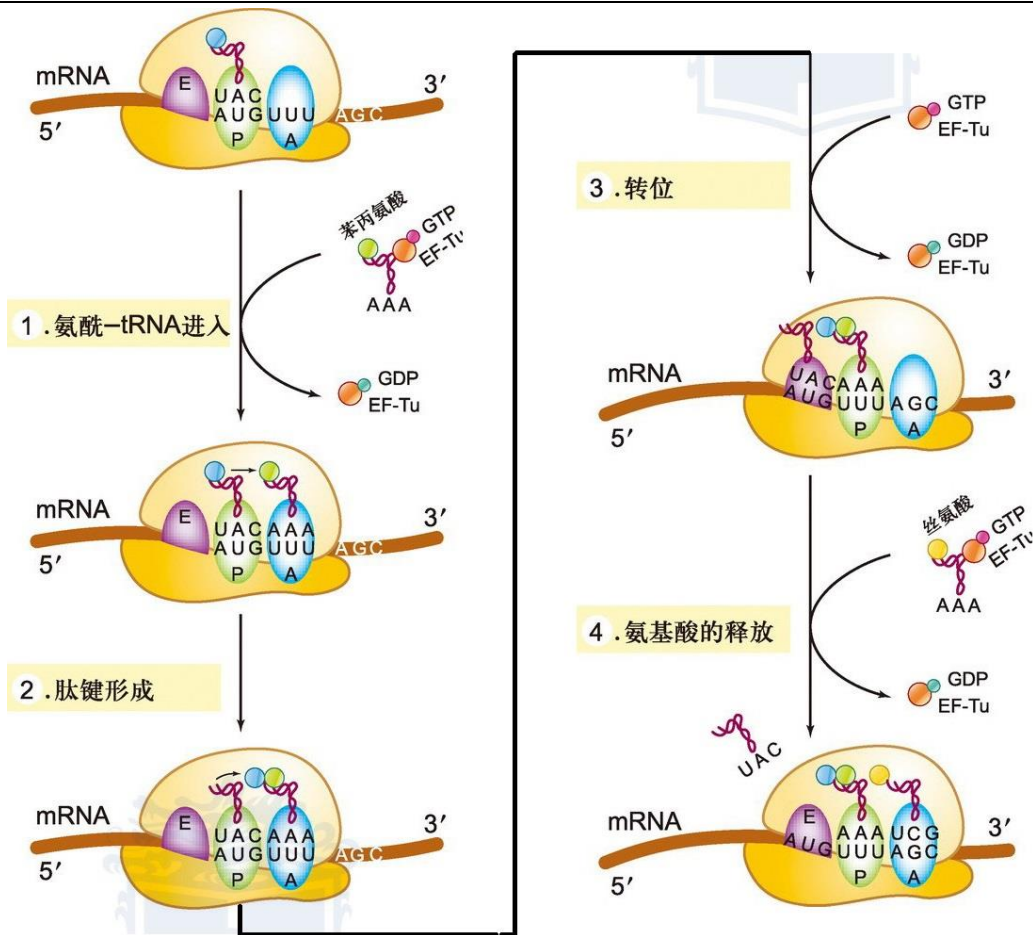
包括从第一个肽键的合成到加入最后一个氨基酸的全部反应过程，这一反应是**蛋白质合成中最快的一步**。一旦完整的核糖体在起始密码子附近形成，便为氨酰-tRNA 进入 A 位提供了场所，而核糖体的 P 位被肽酰-tRNA 占据。除了起始 tRNA 以外的氨酰-tRNA 均可进入核糖体的 A 位（翻译起始复合物形成时，起始 tRNA 就已经占据了 P 位），并受延伸因子的催化，同时，核糖体的大亚基具有肽基转移酶活性，催化氨酰-tRNA 上的氨基酸与肽酰-tRNA 上的肽链形成新的肽键。在肽键形成后，核糖体沿着 mRNA 位移一个密码子的距离，将**空载的 tRNA 位移到 E 位**，而肽酰-tRNA 从 A 位位移到 P 位，这一过程需要**GTP 的水解**。

3. 终止

包括释放翻译完成的肽链，同时核糖体从 mRNA 上解离，并成为亚基。**三种密码子 UAA、UGA、UAG 均可终止翻译**。没有任何一种 tRNA 与终止密码子相对应，终止密码子由**蛋白质释放因子**而不是氨酰-tRNA 所识别。

在遗传信息的翻译过程中，tRNA 与氨基酸的结合、tRNA 与 mRNA 的解离等反应都需要**ATP**。据估计，在快速生长的细菌中，多至 90% 的 ATP 都是用来合成蛋白质的。

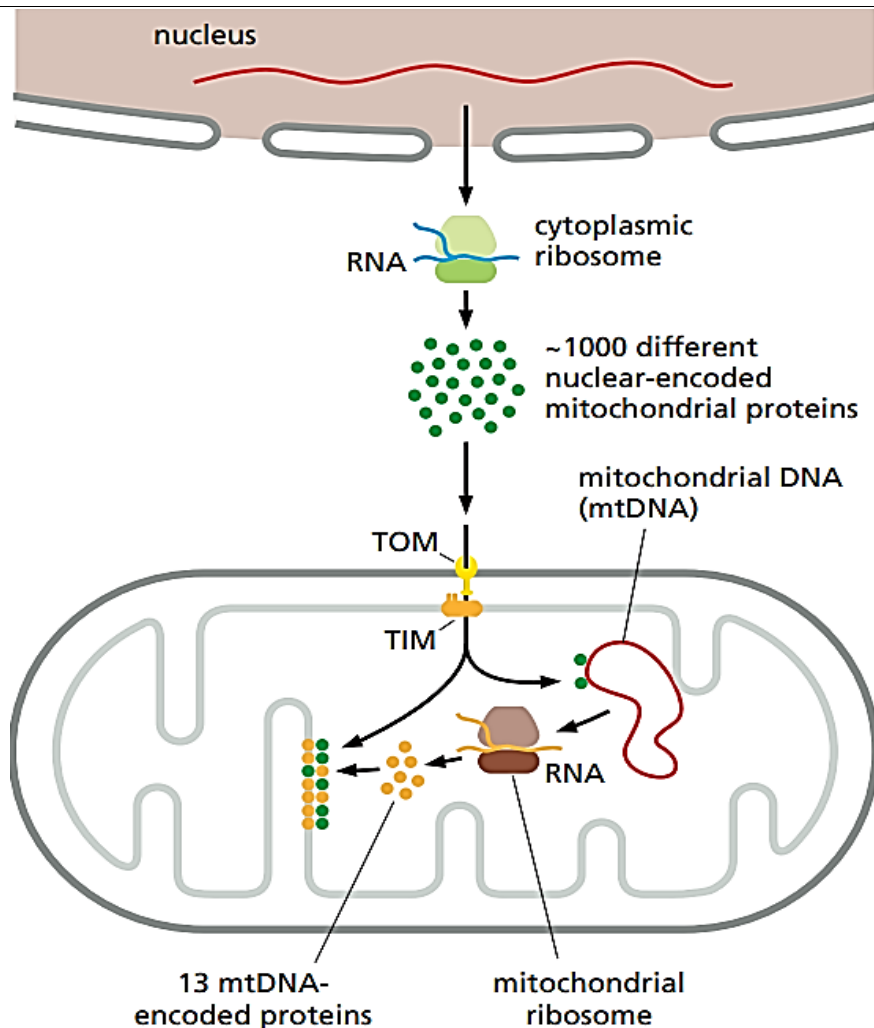
在翻译过程中，核糖体处于解离、结合的动态变化中。在翻译起始阶段，需要游离的亚基，随后才结合成 70S（或 80S）颗粒，开始翻译进程。而**大肠杆菌的起始因子 IF3 与小亚基结合，阻碍了后者与大亚基的结合，从而控制翻译的起始过程**。mRNA 链上一般每 40 个核苷酸有一个核糖体。肽链释放后，核糖体脱离 mRNA 解聚成亚基，直接参与另一轮蛋白质的合成，或两个亚基结合生成稳定的核糖体，不参与蛋白质的合成。



55 线粒体和叶绿体中的蛋白质都是自身控制合成的吗？都有哪些基因？

1. 线粒体中的基因

线粒体是生物氧化的场所，呼吸链中的某些蛋白质或酶的编码基因就在 mDNA（线粒体 DNA）上。线粒体还能独立合成一些蛋白质，因为线粒体有自己的 rRNA、tRNA 和核糖体，可以表达自己的基因。现在已知的线粒体基因组至少含有 tRNA 基因、rRNA 基因、细胞色素氧化酶基因、ATP 酶基因、细胞色素还原酶基因、一些抗药性基因等。



在蛋白质合成过程中，mRNA 上的密码子和 tRNA 上的反密码子是对应的。已知 21 种氨基酸有 64 种对应的密码子，按照摆动学说（wobble hypothesis），最少需要 32 种 tRNA 才能完全识别 mRNA 中的 61 个密码子。但在线粒体中，tRNA 的种类显然小于此数目（如人的线粒体 tRNA 只有 22 种），而且，已有实验证明，细胞质的 tRNA 没有进入线粒体参与蛋白质的合成。这些事实表明，在线粒体基因表达过程中的密码系统与通用的密码系统有所差别。

通过近几年的研究发现，哺乳动物 mtDNA 的遗传密码与通用的遗传密码有以下区别。

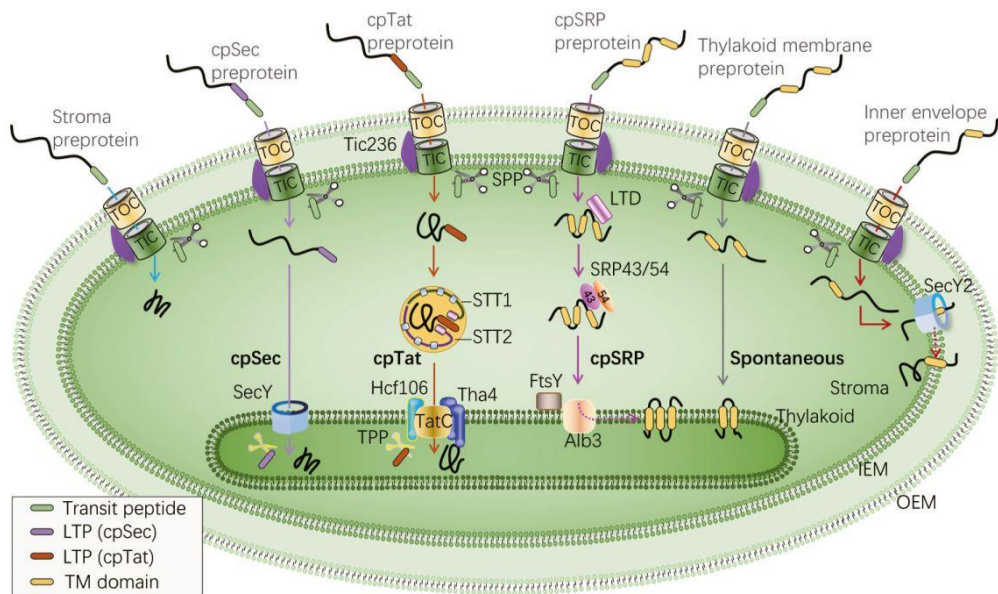
①UGA 不是终止信号，而是色氨酸的密码。因此，线粒体 RNA-Trp 可以识别 UGG 和 UGA 两个密码子。

②多肽内部的甲硫氨酸由 AUG 和 AUA 两个密码子编码；而起始甲硫氨酸由 AUG、AUA、AU 和 AUC 四个密码子编码。

③AGA 和 AGG 不是精氨酸的密码子，而是终止密码子，因而，在线粒体密码系统中有 4 个终止密码子（UAA、UAG、AGA、AGG）。

2. 叶绿体中的基因

叶绿体 DNA 为双链环状分子，一般周长为 $40\sim45\mu\text{m}$ ，相对分子质量约 $9\times 10^7\text{Da}$ 。高等植物细胞每个叶绿体 DNA 含量在 $6.9\times 10^{-14}\sim 8\times 10^{-5}\text{g}$ 的范围。



Trends in Cell Biology

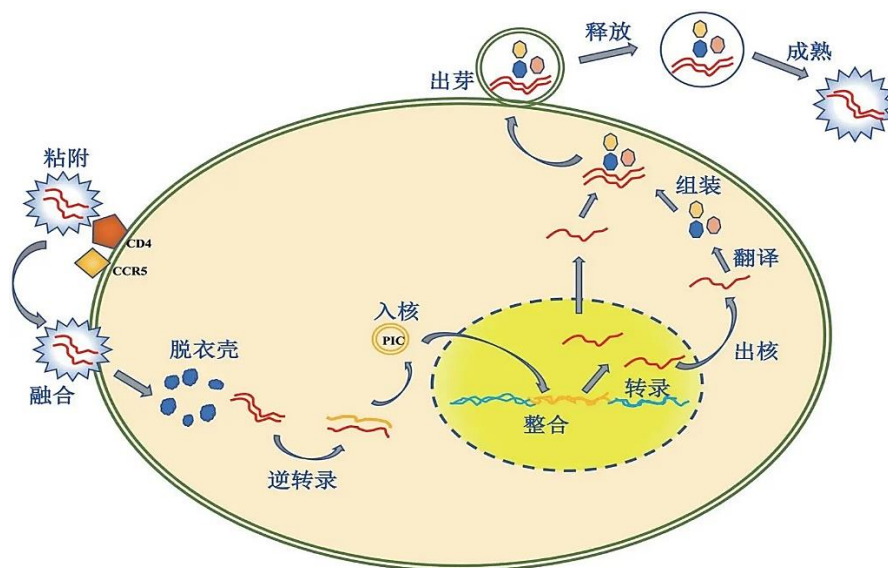
每个叶绿体含有的叶绿体 DNA 往往是多拷贝的，一般每个叶绿体含 $10\sim50$ 份拷贝，这与叶片的发育程度有关，最高的达到 900 份拷贝，所以，虽然叶绿体 DNA 只占细胞总 DNA 的百分之几，但叶绿体 DNA 的量还是较丰富的。叶绿体基因可以分为两大类：一类是有关叶绿体遗传系统的；另一类是编码光合系统的。

56 逆转录病毒是正链 RNA 病毒？如何增殖？

1970 年，科学家在致癌 RNA 病毒中发现了一种特殊的 DNA 聚合酶，该酶能以 RNA 为模板，根据碱基互补配对原则，按照 RNA 的核苷酸顺序合成 DNA。这一过程与一般遗传信息流转录的方向相反，故称为逆转录，催化此过程的 DNA 聚合酶叫作逆转录酶（reverse transcriptase）。

后来发现逆转录酶不仅普遍存在于 RNA 病毒中，哺乳动物的胚胎细胞和正在分裂的淋巴细胞中也有逆转录酶。

携带逆转录酶的病毒又称为逆转录病毒，它侵入宿主细胞后先以病毒 RNA 为模板靠逆转录酶催化合成 DNA，随后这种 DNA 环化，并整合到宿主细胞的染色体 DNA 中去，以原病毒（provirus）的形式在宿主细胞中一代代传递下去。



以后又发现许多逆转录病毒基因组中都含有**癌基因 (oncogene)**。如果由于某种因素激活了癌基因，就可使宿主细胞转化为癌细胞。

逆转录病毒虽然属于**正链 RNA 病毒**，其基因组 RNA 就相当于信使 RNA，但是入侵宿主以后，逆转录病毒并不用其基因组 RNA 编码蛋白质，而是用病毒体本身携带的逆转录酶把它**逆转录成 DNA**。此 DNA 整合到染色体上，成为原病毒。

以后以原病毒 DNA 为模板，由细胞的转录酶转录出 RNA。这种 RNA 既用来编码蛋白质，也用作基因组。基因组和包膜组装成为病毒体，钻出细胞而不杀死细胞，继续侵染新的宿主细胞。

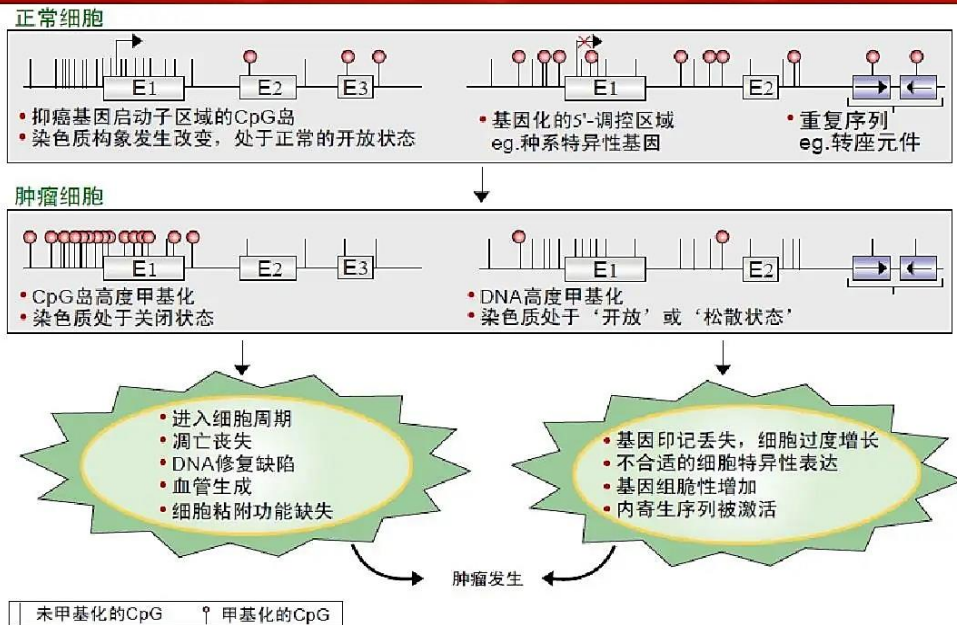
根据生物学的分类办法，逆转录病毒可以分成 7 个属，在这些病毒中，我们最熟悉的是人类免疫缺陷病毒 (HIV)。

57 何为 DNA 甲基化？对生物的生长发育有何影响？

表观遗传的机制主要包括 DNA 共价修饰、蛋白质共价修饰、染色质重塑以及非编码 RNA 调控四个方面。在 DNA 共价修饰中，最主要的就是**DNA 甲基化**。

在 DNA 碱基上增加甲基基团的化学修饰称为**DNA 甲基化 (DNAmethylation)**。DNA 甲基化在除**酵母**以外的所有真核生物中普遍存在，多发生于胞嘧啶的第 5 位碳原子上，形成**5' - 甲基胞嘧啶 (5mC)**。在哺乳动物中，5mC 大多发生于 CpG 二核苷酸中，而 CpG 常常在基因 5' - 端的调控区成簇串联排列，构成 CpG 岛，大小为 300~3000bp。

DNA甲基化与肿瘤发生



DNA 甲基化与**基因沉默**有关，并在 X 染色体失活、基因组印记等事件中起重要作用。能够结合甲基化的 CpG 二核苷酸的蛋白质称作甲基化 CpG 结合蛋白，它们能够将抑制因子募集到发生甲基化的启动子区域，从而引起基因转录的沉默。某些转录因子只与 CpG 未甲基化的 DNA 序列结合，这时 CpG 若发生甲基化就可以阻止这些转录因子结合，从而影响转录。

DNA 甲基转移酶 (DNMT) 是 DNA 甲基化的“效应器”，目前已发现的 DNMT 包括 DNMT1、DNMT2、DNMT3a、DNMT3b、DNMT3L 等。甲基化反应分为**从头甲基化**和**维持甲基化**。维持甲基化与 DNA 复制偶联，甲基化的双链 DNA 复制产生的子代双链中，只有亲代的 DNA 链是甲基化的，DNMT1 能够识别这种新合成的双链中亲代单链上的甲基化位点，并将子链相应位置的胞嘧啶进行甲基化。

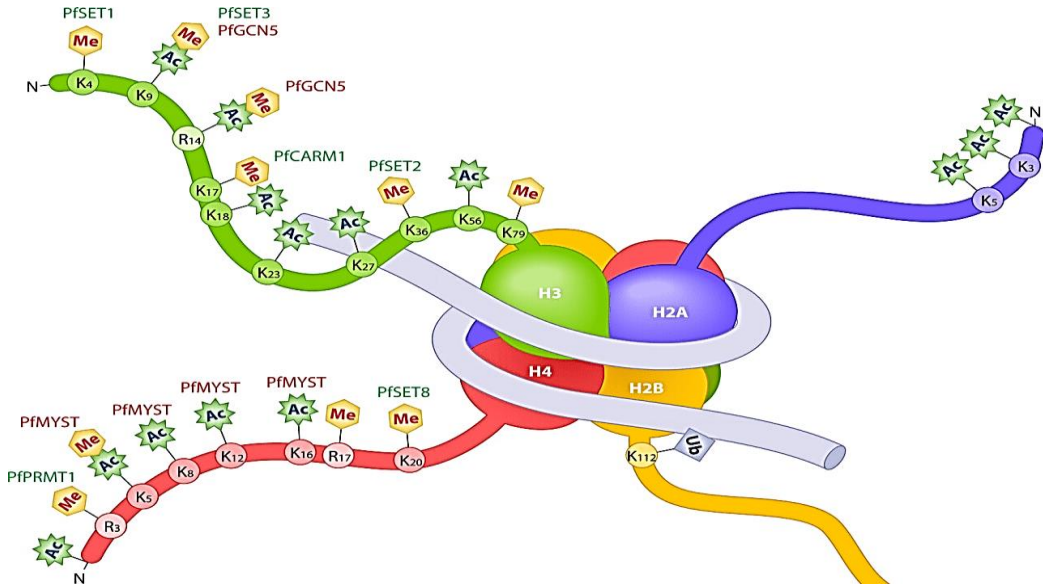
DNA 甲基化在哺乳动物的**发育过程**中起到多种作用。基因组保持正常的甲基化模式，对胚胎发育至关重要。在发育过程中，**组织特异性基因表达模式**的建立和维持离不开 DNA 甲基化，同时 DNA 甲基化的缺失会导致染色体数目不稳定，增大染色体丢失的频率。

虽然 DNA 甲基化模式可以在细胞间传递，但它不是永久的。个体的一生中都发生着 DNA 甲基化模式的改变。一些变化可能是环境改变的生理反应，另外一些变化可能与细胞的恶性转化或老化等过程有关。

58 有哪些组蛋白修饰？进行组蛋白修饰的意义是什么？

核小体的装配是染色体包装的第一步，因此参与核小体装配的组蛋白是决定染色质包装程度的重要因素之一。**组蛋白修饰(histone modification)**是发生在组蛋白上的翻译后修饰，主要发生在核心组蛋白的某些氨基酸残基上，包括乙酰化、甲基化、磷酸化、泛素化等。

特定的修饰状态可以决定组蛋白的活性，是招募一些蛋白质与之结合，还是解除已结合的蛋白质，从而决定 DNA 的命运？是打开基因的表达，还是关闭？是进入复制，还是进行修复？这些都有可能受到组蛋白修饰方式的影响。



1. 组蛋白乙酰化与去乙酰化修饰

组蛋白乙酰化(acetylation, Ac)修饰一般与**基因转录激活**相关，而组蛋白去乙酰化则与基因沉默相关。**在染色质复制时，组蛋白会被短暂地乙酰化。**但是，如果染色质中组蛋白的乙酰化发生在细胞周期的其他时期，则可能与基因表达的状态有关。例如，H4 的 N 末端 Lys8 和 Lys16 的双乙酰化能够招募转录相关蛋白，促进基因的表达。

2. 组蛋白甲基化与去甲基化修饰

组蛋白甲基化不仅**修饰位点不同**，而且每个残基的**甲基化程度**也不同，这极大地增加了组蛋白甲基化修饰调控的复杂性和多样性。组蛋白甲基化修饰既与基因的转录抑制相关，又与转录激活相关，这取决于被修饰的氨基酸残基所处的位置、被修饰的程度，以及甲基转移酶的性质。例如，H3 的 N 末端 Lys9 的甲基化会促进 DNA 包装蛋白的结合，压缩染色质的结构，抑制基因的表达等。

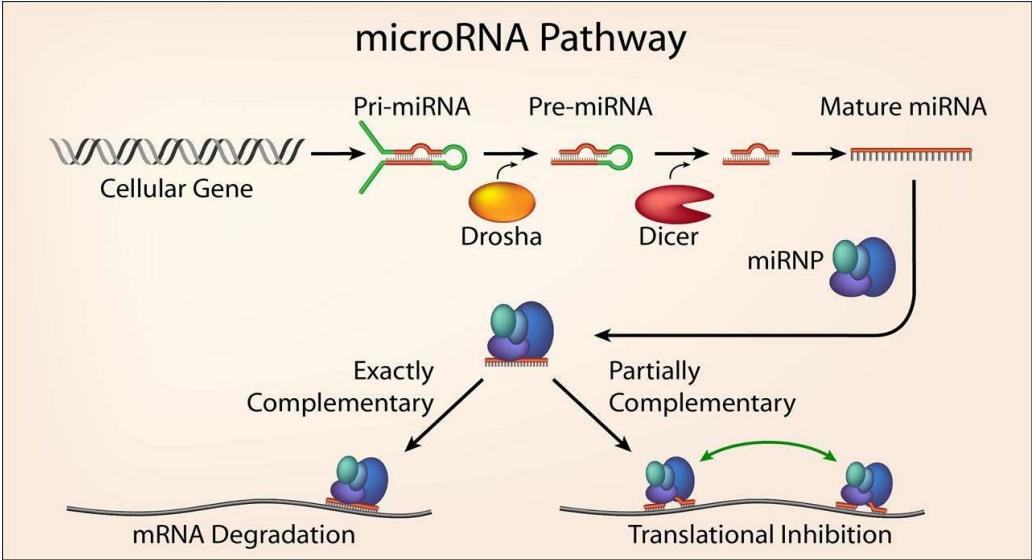
组蛋白修饰并不是独立发生的，单一的组蛋白修饰很少独立发挥作用。组蛋白修饰与 DNA 甲基化之间也存在相互作用，组蛋白的低乙酰化可促进 DNA 甲基化，组蛋白高乙酰化可抑制 DNA 甲基化。有些组蛋白甲基转移酶含有甲基化的 CpG 二核苷酸的潜在结合位点，这表明甲基化的 DNA 序列可以和组蛋白甲基转移酶结合。实际上，组蛋白乙酰化与 DNA 甲基化相互协调，共同调节基因的表达。

59 什么是 RNA 干扰？有什么作用机制？

RNA 介导的基因沉默最早是在植物中观察到的。1990 年，科学家向矮牵牛花中转入紫色色素合成酶基因，希望能够让花朵更鲜艳，结果矮牵牛花却出现了褪色，花瓣几乎变成了白

色。进一步研究发现，在细胞内部，紫色色素合成酶基因的 mRNA 降解速率大大提高，但科学家不清楚这种现象背后的机制。

1998 年，科学家法尔 (A.Fire, 1959—) 和梅洛 (C.Mello, 1960—) 等首次将与某个基因同源的正义链 RNA 和反义链 RNA 混合注入秀丽隐杆线虫中，发现只需要几分子的双链 RNA 就能够完全阻断线虫一个细胞内该基因的表达。他们因此提出了 RNA 干扰 (RNA interference, RNAi)。所谓 RNA 干扰，是指与靶基因序列同源的双链 RNA 所诱导的一种序列特异性转录后基因沉默现象。RNA 干扰现象存在于多种生物中，是生物抵抗外源病毒基因、抑制内源转座子或重复序列引起染色质重排的重要机制。



RNAi 主要是对 mRNA 进行干扰，起作用的主要是三类小分子 RNA:miRNA (microRNA, 小 RNA), siRNA (small interfering RNA, 小分子干扰 RNA) 和 piRNA (PIWI-interacting RNA)。miRNA、siRNA 和 piRNA 都能够调控基因的表达——主要靠直接结合特异的靶标 mRNA，从而阻止依赖该 mRNA 的蛋白质进行翻译或者导致靶标 mRNA 的稳定性下降。

在这三类小分子 RNA 中，siRNA 主要来源于外来生物。例如，寄生在宿主体内的病毒会产生异源双链 RNA (double-stranded RNA, dsRNA)，这些入侵者一旦被宿主识别，dsRNA 就会经过核酸酶 Dicer 的加工后成为 siRNA。siRNA 随后被组装到 RNA 诱导沉默复合体 (RNA-induced silencing complex, RISC) 中。

RISC 由多种蛋白成分组成，包括核酸内切酶、核酸外切酶、解旋酶等。在 RISC 中，siRNA 的双链发生解旋，正义链被核糖核酸酶降解，反义链保留。接下来，RISC 的反义链与靶基因的 mRNA 互补配对，并诱导互补配对的 mRNA 被核糖核酸酶切割降解，从而抑制基因的表达。

miRNA 是能够引起基因转录后沉默的另一种重要的 RNA，普遍存在于线虫、果蝇、哺乳动物的基因组中。与 siRNA 不同，miRNA 由基因组内源 DNA 编码产生，基因组中编码蛋白质基因的内含子、非编码区、基因与基因的间隔序列都可以编码 miRNA。

miRNA 也会形成 RISC，不过与 siRNA 不同的是，miRNA 与靶标 mRNA 的序列互补是不完全匹配的，而且不像 siRNA 会导致靶标 mRNA 降解，miRNA 通常引起靶标 mRNA 的翻译受抑制。

piRNA 是在动物中存在的一大类非编码 RNA。它们是由动物自身基因组转录产生的，通过与 PIWI 蛋白相互作用，引起基因组中一些表观遗传方面的变化，已被证实在转座子沉默中起作用。

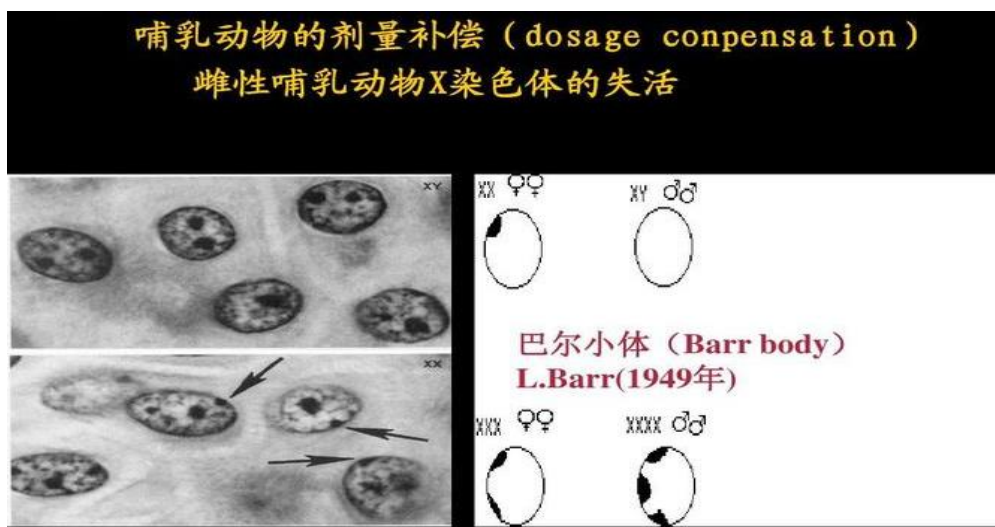
60 什么是剂量补偿效应？什么是巴氏小体？

在哺乳动物、果蝇和线虫的体细胞中，雄性有一条 X 染色体和一条 Y 染色体，而雌性有两条 X 染色体。Y 染色体上的基因很少，且大部分是异染色质，X 染色体较大，并携带大量的基因。

如果 X 染色体上的基因在两种性别的生物中都表达，则雌性的每个基因的表达产物将是雄性的两倍。然而，观察表明，X 染色体上的基因在两种性别的生物中的表达水平是相等的，这种现象称为**剂量补偿效应**。

不同物种发生剂量补偿效应的机制是不同的。在哺乳动物的体细胞中，雌性两条 X 染色体中一条上的**基因被关闭**，而雄性的单条 X 染色体保持活性。在果蝇的体细胞中，雄性单条 X 染色体上的**基因转录率加倍**；而在秀丽隐杆线虫的体细胞中，雌性每条 X 染色体上的**基因转录率减半**。

在哺乳动物的体细胞中，剂量补偿机制包括关闭（沉默）两条 X 染色体中一条上的绝大部分基因，使雌性同雄性一样，仅有一条激活的 X 染色体。这种调控方式，通常称为**X 染色体失活**。本节“拓展应用”第 3 题中介绍的黑黄相间雌猫的毛色，就是因 X 染色体失活而形成的。雌性动物体细胞中 X 染色体的**失活遵循 n-1 规律**：不管有多少条 X 染色体，除了一条以外其余的都失活。染色体失活是一个与基因沉默相关的过程。这些变化使失活的 X 染色体形成高度压缩、致密的结构，称作**巴氏小体 (Barrbody)**。



多层次的表现遗传修饰导致 X 染色体失活沉默，因此，**通常抑制状态是很稳定的**。虽然

在体细胞中失活的 X 染色体非常稳定，但在正常发育过程中的一些情况下，整条染色体还可以再被激活。例如，在发育中的原始生殖细胞内，可以激活失活的 X 染色体。在重编程实验中，也可以观察到 X 染色体的再激活。

61 何为遗传印记、基因印记？如何影响表型？如何遗传？

孟德尔遗传规律认为遗传物质不论来自双亲中的哪一方，都具有相同的表型效应，等位基因不会因为来源于不同的亲代而在后代中出现不同的效应。但是，20 世纪 90 年代，在哺乳动物中却发现了奇怪的现象。

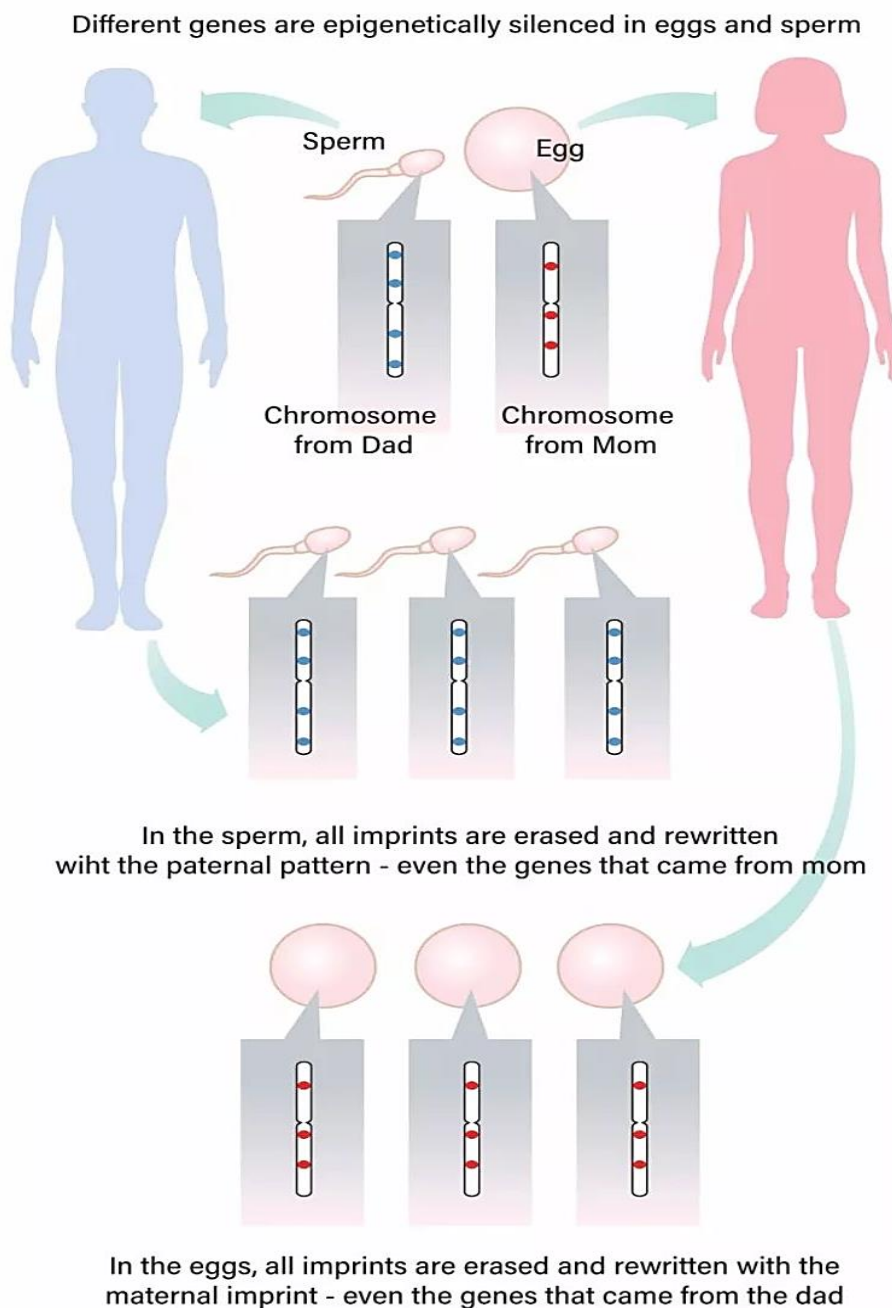
科学家将胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor 2, Igf2)基因转移到小鼠基因组中，Igf2 基因分为**有功能型**和**无功能型**两种，在转基因小鼠子代中，如果有功能型的 Igf2 基因来自雌鼠，无功能型的 Igf2 基因来自雄鼠的杂合子小鼠，其表型则与无功能型基因纯合子一样，有**生长缺陷**。

如果无功能型的 Igf2 基因来自雌鼠，有功能型的 Igf2 基因来自雄鼠的杂合子小鼠，则**表型正常**，这说明有功能型的 Igf2 基因由雄鼠或雌鼠传给子代后，可以产生不同的表型效应。**Igf2 基因只有父源的等位基因能够表达。**

这种现象称为**基因组印记**(genomic imprinting)，也称**基因印记**(gene imprinting)、**遗传印记**(genetic imprinting)或**亲本印记**(parental imprinting)。基因组印记是因亲本来源不同而导致等位基因表达差异的一种遗传现象，**DNA 甲基化**就是基因组印记重要的方式之一。

基因组印记主要出现在哺乳动物和被子植物中，在昆虫、线虫和斑马鱼中也有报道。迄今为止，在哺乳动物中已经发现了几百个印记基因。

在印记基因中，来自亲本的“印记”在子一代体细胞的有丝分裂中保持终生；但**子一代形成配子时会擦除印记，并形成新的印记。**具体而言，在原始生殖细胞中，甲基化都会被清除，然后形成配子时，甲基化模式都会重新设定。



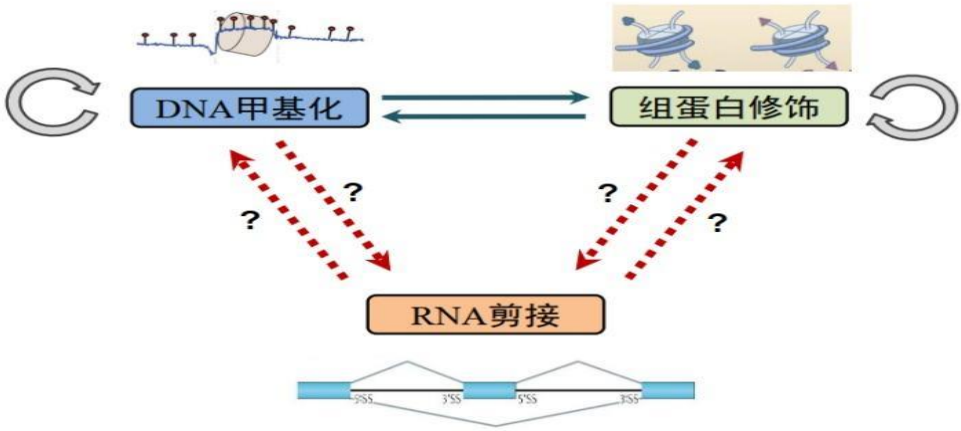
以小鼠 *Igf2* 基因为例，精卵结合形成受精卵后，母源的 *Igf2* 等位基因保持甲基化，在发育产生的体细胞中一直处于沉默状态；父源的 *Igf2* 等位基因则保持非甲基化，在发育产生的体细胞中始终活跃表达。在生殖细胞发育过程中，*Igf2* 母源等位基因的甲基化被抹去，然后，在雌鼠的**卵母细胞**中，*Igf2* 的父源和母源两个等位基因均发生甲基化，从而产生 *Igf2* 甲基化的卵细胞；在雄鼠的**精母细胞**中，*Igf2* 的两个等位基因均不发生甲基化，从而产生 *Igf2* 非甲基化的精子。

62 基因、表观遗传和环境因素与性状之间有怎样的关系？

遗传分析中的性状在形式上千变万化，但本质上都与蛋白质有关。**蛋白质的种类非常多**，其中一部分具有特定的功能，如**酶、转运蛋白、结构蛋白、激素、抗体、受体**等。这些蛋白质在细胞内外执行不同的功能，引起一系列错综复杂的代谢变化，最后表现为各式各样的形态特征和生理变化。表达这些蛋白质的基因如果出现问题，会改变生物体的性状。

基因组中除了蕴藏着大量**性状决定基因**外，更包含了大量调控基因表达的基因。这些基因的变异会影响基因表达的过程和结果，进而影响性状。**各种性状需要在一定的环境条件下才能实现。环境条件不同，可能导致生物体的性状改变。**

例如，玉米有些隐性基因使叶内不能形成叶绿体，造成幼苗白化，其显性等位基因是叶绿体形成的必要条件。但是，如果将含有显性基因的种子在不见光的条件下发芽，长成的幼苗也是白化的。由此可见，**基因型相同的个体在不同条件下可发育成不同的表型。**



环境因素可以通过改变遗传物质(如基因突变、染色体变异等)，使性状发生改变，也可以通过**表观遗传**导致产生差异。

动物实验表明，**环境因素**包括多种有毒金属(如铬、镉、汞、镍等)、有机毒物(如三氯乙烯、二氯乙酸、三氯醋酸、苯、酒精等)、无机砷、环境激素、低剂量放射线、吸烟等，都能导致表观遗传方面的改变，这种改变会影响基因的表达和功能，并且呈现发病的隔代效应，最终影响性状表现。其中**最主要的表观遗传机制的改变是 DNA 甲基化和组蛋白修饰。**

63 人类有哪些疾病涉及到表观遗传？

表观遗传学的迅速发展，在分子水平上揭示了复杂的遗传现象，为解开生命奥秘及征服疾病带来了希望。根据表观遗传的机制，目前人类已经发现部分疾病的发生与表观遗传密不可分。

1. 肿瘤的发生

癌症是由基因突变和基因的表观遗传改变而引起的，在**导致癌基因的表达改变而致癌的 6 种可能机制中**，有 3 种机制与 DNA 甲基化直接相关。正常的 **DNA 甲基化模式**如果被破坏(如基

因启动子区域的甲基化程度过高或过低)都会**导致细胞的癌变**。组蛋白乙酰化的失衡会导致细胞周期和细胞凋亡过程中出现染色质结构的改变及基因转录受阻，而引发肿瘤。组蛋白去乙酰化酶抑制剂通过重塑组蛋白和相关转录因子乙酰化的平衡，调节基因的适当表达，阻止肿瘤细胞增生，促进凋亡，或诱导其分化。

2. 免疫缺陷病

ICF 综合征(Immunodeficiency-centromeric instability-facial anomalies syndrome, 免疫缺陷着丝粒区域不稳定和面部异常综合征)是由 **DNA 甲基转移酶 3b** (DNMT3b) 基因突变而引起的。患者表现为免疫缺陷、着丝粒不稳定、面部异常、血清中 IgG 含量下降、B 细胞和 T 细胞减少、颅面骨缺陷、运动迟缓等。研究表明，**患者 1 号、9 号和 16 号染色体异常**，在其着丝粒附近具有大量重复的典型卫星 DNA 序列，这些重复序列表现为低甲基化。

3. 人类智力发育异常疾病

鲁宾斯坦-泰比综合征(Rubinstein-Taybi syndrome, 又称阔拇指-巨趾综合征)的患者智力低下、面部畸形、拇指粗大、身材矮小。目前研究表明，该病与 CERB 结合蛋白异常有关。如果该蛋白的乙酰化过程发生异常，就会导致该病发生。**瑞特综合征**(Rett syndrome)的患者主要为女性，患者出生时即发病，主要表现为儿童精神运动发育障碍、智力低下，伴有孤独症。瑞特综合征是由于 X 染色体上编码 MeCP2 转录因子的基因突变导致的。MeCP2 突变导致该基因调节 DNA 甲基化的过程异常，从而致病。

4. 亨廷顿病(Huntington's disease, HD)

是一种神经元变性疾病，由**编码 Huntington 蛋白**的基因突变而引起。该突变中 CAG 三核苷酸重复次数增加，导致谷氨酰胺明显增多，而该突变蛋白又参与了表观遗传调控，抑制**组蛋白乙酰基转移酶**(histone acetyltransferase, HAT)的活性，降低组蛋白乙酰化的程度，从而引发一系列导致细胞凋亡和神经元变性等事件。



总而言之，**DNA 甲基化、组蛋白修饰、非编码 RNA 等表观遗传因素，与肿瘤发生、免疫缺陷病、神经系统疾病、心血管疾病和精神疾病等多种疾病相关。**但是，与基因突变引起的相

关疾病不同的是，许多表观遗传的改变是可逆的，这就为疾病的治疗提供了乐观的前景。

目前，表观遗传生物信息学分析，与 DNA 甲基化、组蛋白修饰和染色质重塑分析等相关的技术，DNA 芯片技术，质谱分析技术等，都可以用来研究表观遗传的过程，帮助阐明表观遗传的特征，为疾病诊断提供了手段。已经发现有些药物具有改变 DNA 甲基化模式或进行组蛋白修饰的功能，并已进行了临床试验，如甲基化抑制剂、去乙酰化抑制剂等。

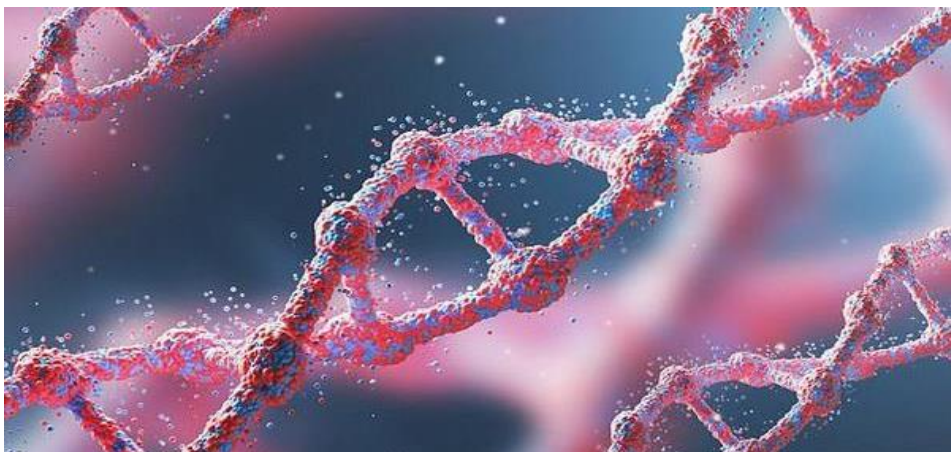
64 基因突变中碱基替换会造成多大影响？

突变是指发生在遗传物质上的变异。**广义上突变可以分为两类：染色体变异**（chromosome aberration），即染色体数目和结构的改变；**基因突变**（gene mutation），即基因的核苷酸顺序或数目发生改变。**狭义突变通常特指基因突变**，它包括单个碱基改变所引起的点突变（point mutation），或多个碱基的缺失、重复和插入。

基因突变可发生在个体发育的任何阶段，以及体细胞或生殖细胞周期的任何时期。如果突变发生在体细胞中，则变异不能直接遗传给下一代。如果突变发生在某一个配子中，那么，子代中只有某一个个体有可能继承这个突变基因。如果突变发生在配子形成的早期阶段，如发生在卵原细胞或精原细胞中，则多个配子都有可能接受这个突变基因，这样，突变基因传到后代的可能性就会增加。

通常，**生殖细胞的突变率比体细胞高**，这主要是因为生殖细胞在减数分裂时对外界环境的变化更加敏感。我们一般把携带突变基因的细胞或个体称为**突变体**（mutant），没有发生基因突变的细胞或个体称为**野生型**（wild type）。

引起突变的物理因素（如 X 射线）和化学因素（如亚硝酸盐）称为**诱变剂**（mutagen）。通过使用诱变剂而产生的突变称为**诱发突变**（induced mutation）。由于自然界中诱变剂的作用或 DNA 复制、转录、修复时偶然出现的碱基配对错误所产生的突变称为**自发突变**（spontaneous mutation）。人类单基因病大都为自发突变的结果。自发突变产生的频率（突变率）一般很低，平均每一核苷酸每一世代为 $10^{-10} \sim 10^{-9}$ ，即每世代、每 10 亿至 100 亿个核苷酸有一次突变发生。



如果按照 DNA 碱基顺序改变的类型区分，突变还可以分为碱基置换突变、移码突变、整码突变、染色体错误配对和不等交换 4 种。

1. 碱基置换突变

一个碱基被另一个碱基取代而造成的突变称为**碱基置换突变**。凡是一个嘌呤被另一个嘌呤所取代，或者一个嘧啶被另一个嘧啶所取代的置换称为**转换（transition）**；一个嘌呤被另一个嘧啶所取代，或一个嘧啶被另一个嘌呤所替代的置换称为**颠换（transversion）**。转换可能有 4 种，而颠换可能有 8 种。在自然界中，转换通常多于颠换。根据碱基置换对肽链中氨基酸顺序的影响，可以将突变分为同义突变、错义突变、无义突变和终止密码突变 4 种类型。

①同义突变 由于**密码子具有简并性**，因此，单个碱基置换可能只改变 mRNA 上的特定密码子，但不影响它所编码的氨基酸。例如，DNA 模板链中 GCG 的第 3 位 G 被 A 取代而成 GCA，则 mRNA 中相应的密码子 CGC 就被转录为 CGU，由于 CGC 和 CGU 都是精氨酸的密码子，因而新形成的肽链没有氨基酸顺序和数目的变化，这种突变称为**同义突变（synonymous mutation）**。同义突变不易检出。

②错义突变 错义突变是指 DNA 中的碱基置换不仅改变了 mRNA 上特定的遗传密码，而且导致新合成的肽链中一个氨基酸被另一个氨基酸所取代，这种情况称为**错义突变（missense mutation）**。此时，在该氨基酸前后的氨基酸不改变。例如，mRNA 的正常编码顺序为：UAU（酪）GCC（丙）AAA（赖）UUG（亮）AAA（赖）CCA（脯），当第 3 个氨基酸对应的密码子中间的 A 颠换为 C 时，则 AAA（赖）→ACA（苏），即上述顺序改变为 UAU（酪）GCC（丙）ACA（苏）UUG（亮）AAA（赖）CCA（脯）。错义突变往往导致产生功能异常的蛋白质。

③无义突变 当单个碱基置换导致出现终止密码子（UAG、UAA、UGA）时，肽链将提前终止合成，所产生的蛋白质大都失去活性或丧失正常功能，此种突变称为**无义突变（non-sense mutation）**。例如，DNA 模板链中 ATG 的 G 被 T 代替时，相应的 mRNA 上的密码子便从 UAC 变成终止信号 UAA，因此翻译便到此为止，使肽链缩短。

④终止密码突变 当 DNA 中一个终止密码发生突变成为编码氨基酸的密码子时，肽链的合成将不能正常终止，肽链将继续延长直至遇到下一个终止密码子，因而形成了延长的异常肽链，这种突变称为**终止密码突变（termination codon mutation）**，属于一类延长突变（elongation mutation）。

此外，还有**抑制基因突变**。如果基因内部不同位置上的不同碱基分别发生突变，使其中一次突变抑制了另一次突变的遗传效应，这种突变称为**抑制基因突变（suppressor gene mutation）**。例如，在血红蛋白异常疾病中，Hbharlem 是 β 链第 6 位谷氨酸变成缬氨酸，第 73 位天冬氨酸变成天冬酰胺，但患者的临床表现较轻；而单纯 β 6 谷氨酸→缬氨酸，通常产生严重的临床症状，甚至造成死亡。**这说明 Hbharlem 即 β 73 的突变抑制了 β 6 突变的有害效应。**

2. 移码突变

移码突变 (frame-shift mutation) 是指 DNA 链上插入或缺失 1 个、2 个甚至多个碱基（但非 3 个碱基或 3 的整数倍的碱基），导致在插入或缺失碱基部位以后的密码子顺序和组成发生相应改变。

由于原来的密码子移位，终止密码子常常推后或提前出现，结果造成新合成的肽链延长或缩短。

3. 整码突变

如果在 DNA 链的密码子之间插入或缺失一个或几个密码子，则合成的肽链将增加或减少个或几个氨基酸，但插入或缺失部位前后的氨基酸顺序不变。这种突变称为 **整码突变 (codon mutation)**，亦称密码子插入或缺失 (codon insertion or deletion)。

65 诱发基因突变的因素有哪些？作用机制怎样？

1. 物理诱变因素

在多种物理诱变因素中，应用最广泛并且行之有效的是射线。**用于诱变的射线包括电离射线和非电离射线。**

在诱变研究中，X 射线、 γ 射线、 α 射线、 β 射线和中子等都是人们常用的电离射线。最早用于诱变的电离射线是 X 射线，后来人们发现 γ 射线的诱变效果比较好，于是 γ 射线成为人工诱变的首选射线。近年来，人们发现中子的诱变效果也很好，用中子进行诱变的研究日趋增多。

电离辐射作用于生物体时，首先从细胞中各种物质的原子或分子的外层击出电子，引起这些物质的原子或分子的电离和激发。当细胞内的染色体或 DNA 分子在射线的作用下产生电离和激发时，它们的结构就会改变，这是电离辐射的直接作用。



此外，**电离辐射的能量可以被细胞内大量的水吸收**，使水电离，产生各种游离基团，游离基团作用于 DNA 分子，也会引起 DNA 分子结构的改变。研究表明，电离辐射诱发基因突变的

频率，在一定范围内和辐射剂量成正比；电离辐射有累加效应，小剂量长期照射与大剂量短期照射的诱变效果相同。

紫外线携带的能量很小，穿透力弱，不足以引起物质的电离，属于非电离射线。物质吸收紫外线后，其组成分子由于电子的激发而变成激发分子，结果极易引起分子结构的改变。在紫外线的照射下，DNA 分子可能发生多种形式的结构改变，如 DNA 链的断裂、DNA 分子内或分子间交联、DNA 和蛋白质交联、胞嘧啶水合作用以及形成嘧啶二聚体等，这些变化都有可能引起基因突变，其中形成嘧啶二聚体（如胸腺嘧啶二聚体）是引起突变的主要原因。

例如，DNA 双链之间胸腺嘧啶二聚体的形成，会阻碍双链的分开和下一步的复制。同一条链上相邻胸腺嘧啶之间二聚体的形成，会阻碍碱基的正常配对和腺嘌呤的正常加入，使复制在这个点上停止或发生错误，于是新形成的链上便出现改变了的碱基顺序，在随后的复制过程中就会产生一个在两条链上碱基顺序都改变了的分子，从而导致基因突变。

2. 化学诱变因素

一些化学物质和辐射一样能够引起生物体发生基因突变。通过对上千种化学物质的诱变作用进行研究，发现从简单的无机物到复杂的有机物，金属离子、生物碱、生长激素、抗生素、农药、灭菌剂、色素、染料等都可以诱发突变，但是诱变效果好的种类并不多。根据化学诱变剂对 DNA 作用方式的不同，可以将它们分为以下三类。

（1）能够改变 DNA 化学结构的诱变剂

如亚硝酸和烷化剂等。亚硝酸具有氧化脱氨作用，它能使腺嘌呤（A）脱去氨基变成次黄嘌呤（H），胞嘧啶（C）脱去氨基变成尿嘧啶（U）。在 DNA 分子第一次复制时，H 与 C 配对，U 与 A 配对。第二次复制时，C 与 G 配对，A 与 T 配对。于是，经过两次复制，原来的 A—T 碱基对就变成了 G—C 碱基对，而 G—C 碱基对却变成了 A—T 碱基对。

常见的烷化剂有硫酸二乙酯、乙烯亚胺、甲基磺酸乙酯、亚硝基甲基胍等。烷化剂有一个或几个不稳定的烷基，能够与 DNA 分子的碱基发生化学反应，置换其中某些基团的氢原子，从而改变碱基的化学结构，使 DNA 分子复制时出现碱基配对的差错，最终导致基因突变。

（2）碱基类似物

它们的分子结构与 DNA 中的碱基十分相似。在 DNA 复制时，这些碱基类似物能够以假乱真，作为 DNA 的组成成分加入到 DNA 分子中，从而引起基因突变。常见的碱基类似物有 5-溴尿嘧啶、2-氨基嘌呤等。

（3）吡啶类化合物

它们可以插入 DNA 的结构中，使 DNA 在复制或转录时出现差错而导致突变。

3. 生物诱变

能诱发基因发生突变的生物因素可以分为以下两类。

①DNA 病毒和 RNA 病毒。DNA 病毒有乙型肝炎病毒、风疹病毒等；DNA 病毒可以直接将 DNA 整合到宿主细胞的 DNA 分子中，引起宿主的基因突变。RNA 病毒有劳斯肉瘤病毒（Rous

sarcoma virus, RSV)等；RNA 病毒主要通过逆转录酶，以病毒 RNA 为模板合成 cDNA，cDNA 可整合到宿主细胞的 DNA 分子中，引起基因突变。

②细菌和真菌。细菌和真菌所产生的毒素和次生代谢物往往具有很强的诱变作用。例如，生活中常见的花生等粮食上的黄曲霉所产生的黄曲霉毒素，就具有非常强的诱变作用，被认为是肝癌发生的重要因素之一。**黄曲霉毒素是对人类健康危害极为严重的一类霉菌毒素，属于一类致癌物。**

66 镰状细胞贫血和疟疾具有怎样的关系？

携带镰状细胞血红蛋白基因的杂合子，在正常情况即不缺氧的情况下，只有少量红细胞呈镰刀状，但在缺氧的情况下红细胞会出现镰状化。**杂合子一般可以通过低氧的镜检、蛋白电泳或 DNA 检测进行确诊。**这些个体只要避免剧烈运动和对血循环的其他胁迫仍可以正常生活。

疟疾由疟原虫所引起。**疟原虫在人体内的发育过程包括：红细胞外期**，即在肝内发育，以及**红细胞内期**，即在红细胞内完成增殖过程。

一般情况下，疟原虫侵染镰状细胞血红蛋白基因携带者（杂合子）的红细胞时，会引起**红细胞缺氧**，使正常的红细胞变成镰刀状，这种镰刀状的红细胞或形成血栓，或破裂，然后被人体免疫系统消灭或清除，积聚在这些红细胞中的疟原虫也被消灭，这样**杂合子就表现出对疟疾的抗性**，不易因为感染疟疾而死亡。



也有人认为，疟原虫主要依靠从红细胞中分解血红蛋白而获得氨基酸，疟原虫入侵杂合子的红细胞后，导致红细胞内 miRNA-451 大量增加，miRNA-451 可靶向抑制疟原虫关键蛋白酶的表达，使疟原虫失去营养来源，疟原虫因饥饿而死亡，所以**杂合子表现出对疟疾的抗性**。

镰状细胞贫血的纯合子，即镰状细胞贫血患者在早期就死亡了，所以他们一般很难将基因传递给后代。但在疟疾发病区，疟疾作为一种自然选择因子，对正常血红蛋白纯合子的致

死亡率远远高于对杂合子的致死率，这样就导致，同无疟疾发病的群体比较，疟疾发病区的群体中杂合子的比例较高，在东北某些地区，杂合子在群体中的比例高达 40%。

近期《美国人类遗传学杂志》（*American Journal of Human Genetics*）上发表了一项由美国国家卫生研究院基因组学和全球健康研究中心开展的一项研究成果，**该研究确定镰状细胞贫血的血红蛋白基因突变发生在 7300 年前。**截至 2015 年，全球大约有 440 万镰状细胞贫血患者，4300 万杂合子。在贫穷国家，患者在很年轻时就失去生命。在美国，患者的平均寿命也只有 40 多岁。

67 诱变在育种上的应用有哪些方面？什么是航天诱变育种？

诱变育种是指利用物理、化学等因素诱导植物的遗传物质发生变异，再从变异群体中选择符合人们某种要求的单株，进而培育成新品种或种质的育种方法。诱变在育种上的应用主要包括以下几方面：

- （1）提高突变频率，扩大突变谱，即诱导可产生自然界少有的或应用一般常规方法难以获得的新性状、新类型，以丰富种质资源；
- （2）打破性状连锁、促进遗传基因的重新组合；
- （3）可以有效地改良作物品种的某些个别性状；
- （4）促进作物远缘杂交的成功。

诱变育种主要用于植物和微生物，诱变育种是杂交育种的有力补充，同时又是其他育种方法难以替代的一种手段。诱变育种的方法分为物理诱变方法和化学诱变方法等。

物理诱变方法主要是辐射。辐射处理的方法分外辐射和内辐射。**外辐射**是指有机体受到的辐射来自外部的某一辐照源。可根据育种目标、研究内容、要求和条件等，用辐照源照射植物的植株、种子、花粉、子房、合子、单倍体、组织培养物等。**内辐射**是指将放射源引入植物体内的照射方法。常用的方法有**浸泡法**、**注射法**等。对植物进行辐射处理时，一定要考虑具体作物的辐射敏感性和处理时的诱变剂量。

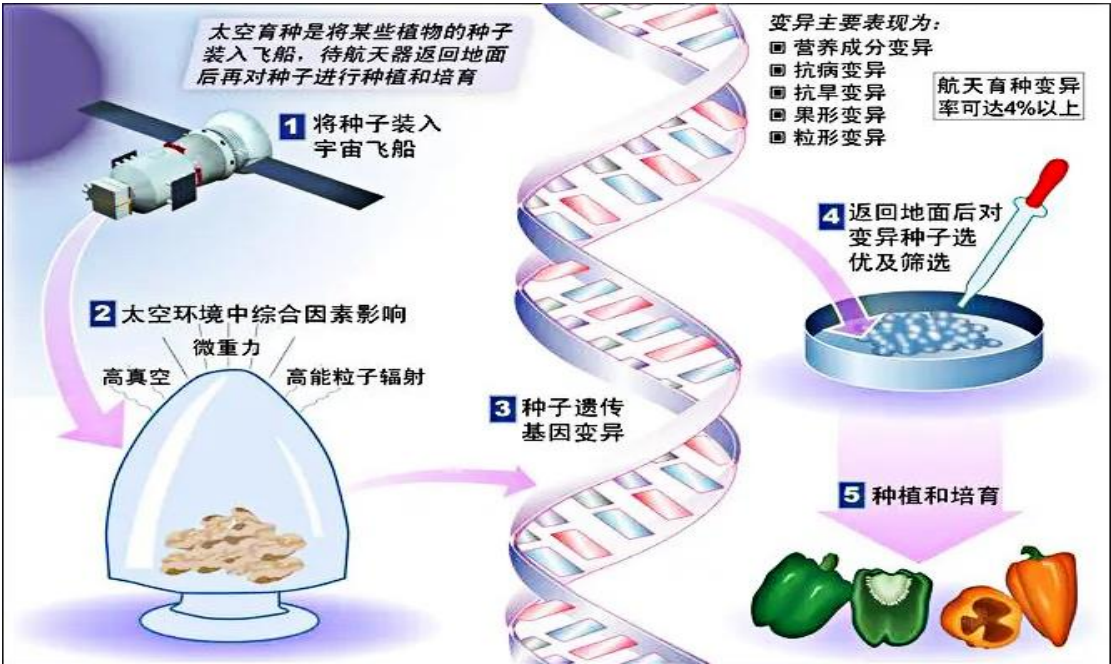
化学诱变方法主要通过化学诱变剂来实现。化学诱变剂的种类很多，但在育种上的应用较少。化学诱变剂的处理对象主要是**种子和植株**，有时也有花粉、花药、合子及组织培养物。为了提高诱变效果，需要确定合适的剂量，以及了解影响诱变效果的因素。许多化学诱变剂都是致癌剂，所以使用化学诱变剂的过程中一定要注意防护，防止接触皮肤和吸入体内。

诱变育种存在的主要问题是有益突变的频率较低、变异的方向和性质难以控制等。基因组编辑技术应用于育种能克服这些缺点。已有科学家利用基因组编辑技术改造基因，获得了满足人类需求的农作物品种。例如，通过基因组编辑技术培育出品质好、产量高的番茄，不易吸收有害重金属的水稻，抗虫作物品种等。

航天诱变育种

利用卫星、飞船等返回式航天器，将植物种子、组织、器官或生命个体送到宇宙空间，在**太空高能离子辐射、微重力、高真空、交变磁场**等因素的诱导下，使植物材料发生基因突

变，再经过地面繁殖、栽培、鉴定试验，筛选出能够稳定遗传的优质、高产、抗逆性强的新品种，称为航天诱变育种。



1987 年 8 月，伴随着我国**第 9 颗返回式科学试验卫星**的成功发射，首批水稻和青椒等作物种子被送上太空，我国开始了作物航天诱变育种的探索。迄今为止，我国利用返回式卫星、神舟飞船和高空气球先后进行了数十次作物种子等生物材料的空间搭载试验。航天诱变育种技术应用的范围越来越广，涉及粮食、油料作物、蔬菜、中药材、花卉等。

历经多年研究，取得了可喜的成果，育成了高产、优质、多抗的水稻、小麦等作物新品种和新品系，从中获得了一些对产量有突破性影响的罕见突变体。目前，世界各国利用正在建设中的国际空间站进行太空植物试验研究，其最终目的在于使宇宙飞船最终成为“会飞的农场”。

68 结肠癌的产生机制是怎样的？如何进行防治？



结肠癌是一种起源于结肠黏膜上皮的常见的消化道恶性肿瘤。下面从分子水平来阐述结肠癌的发生机制。

原癌基因与抑癌基因是两类与肿瘤发生密切相关的基因。**原癌基因**是机体内正常细胞所具有的调控细胞生长和增殖的基因，突变后可以转化为致癌的癌基因。与结肠癌发生有关的原癌基因主要有 *C-scr*、*Ras* 家族等。**抑癌基因**是抑制细胞生长和增殖或调控细胞程序性死亡，从而抑制肿瘤发生和发展的基因，它的缺失或失活可引起细胞癌变。

与结肠癌发生有关的抑癌基因主要有 *p53*、*DCC*、*ASC* 等。1990 年，沃格尔斯坦 (B. Vogelstein, 1949—) 最先提出了结肠癌发生的分子生物学模型，他认为是 *FAP*、*K-RAS*、*DCC* 和 *p53* 等原癌基因和抑癌基因按一定顺序发生突变或缺失，引起相应蛋白质的表达异常，最终导致结肠癌的发生和转移。这一模型发展到目前的阐释是**染色体的不稳定性**，如 5q、8p、17p 和 18q 等染色体位点上一些等位基因失衡，染色体重复及易位等因素引起结肠癌，这也是结肠癌发生最主要的分子机制。

除了染色体的不稳定性，研究人员在研究遗传性非息肉病性直肠癌癌变的过程时，发现**微卫星不稳定性也会影响结肠癌的发生**。微卫星 DNA 是遍布在基因组上的短串联重复 DNA 序列。在 DNA 复制过程中，**微卫星 DNA** 容易发生需要由错配修复系统来修复的复制错误。如果修复系统发生功能缺陷，就会导致微卫星 DNA 错误的积累，进而引发结肠癌。

与结肠癌发生相关的还有细胞因子的作用。例如，有研究表明，白介素-6 (IL-6) 和白介素-22 (IL-22) 在结肠癌组织及患者血清中高表达，它们与受体结合后，可以通过激活 Jak-STAT 信号传导途径，来提高结肠癌细胞的增殖速率和抗凋亡能力，从而促进癌症的发生和发展。基因转录后水平的调控和表观遗传学调控等也影响结肠癌的发生。例如，miR-223 通过靶向调控肿瘤抑制因子 p120 连环蛋白的表达，促进结肠癌细胞的增殖和迁移；ASC 基因的甲基化会抑制结肠癌细胞的凋亡；等等。

结肠癌的发生是一个多因素、长时间的过程。随着年龄的增长，患病风险会增加。患有炎症性肠道疾病，如克罗恩病、溃疡性结肠炎等，或者有结肠癌家族史的人群，患病风险也会增加，在日常生活中，进行适度的体育锻炼**多吃蔬菜、水果和高纤维、低脂肪的食品**，控制适宜的体重，少抽烟，少喝酒，并且定期进行结肠癌的筛查，都是预防结肠癌的有效方法。

69 吸烟与肺癌之间存在什么关系？

2018 年，由我国国家癌症中心发布的全国最新癌症统计数据显示，**肺癌位居全国癌症发病率和致死率的首位**，每年约 78.1 万人发病，其中男性的发病率是女性的两倍，这与男性有较高的吸烟率不无关系。

早在 20 世纪 50 年代，科学家就对吸烟与肺癌的关系进行了**流行病学调查**研究。他们以 684 个支气管肺癌患者为研究对象，从烟草的种类、吸烟的时间、吸烟者的性别和年龄等多个方面详细分析了吸烟对肺癌的影响，发现过量和长时间吸烟是导致支气管肺癌的一个重要原因。

我国也开展相关的流行病学调查研究。例如，研究人员对 1303 例肺癌新发病例进行病例对照研究，发现随着开始吸烟年龄提前、吸烟年限延长、日吸烟量和吸烟深度的增加等，患肺癌的风险会增加。



为什么吸烟与肺癌的发生、发展密切相关呢？这得从烟草及其**烟雾的化学成分**说起，人们对烟草烟雾中的化学成分已有了比较深入的了解。

烟草烟雾中含有 7000 种以上化学物质，其中至少 250 种是有害物质，至少 69 种可导致癌症，如 NO、CO、H₂S、多环芳烃类、N-亚硝胺类以及一些重金属和放射性物质等。**二手烟**又称为被动吸烟，是指不吸烟者被动地吸入主动吸烟者喷出来的烟雾和卷烟燃烧时散发在环境中的烟雾的行为。

研究发现，被动吸烟者吸入的烟雾中同样含有多环芳烃类、尼古丁及其衍生物等有害物质，**二手烟的危害不亚于主动吸烟**。肺上皮细胞长期暴露在这些物质中，肿瘤易感性就会增加，其中最为显著的就是基因突变和表观遗传学的改变，并且这种改变经常发生在肺癌的早期阶段。

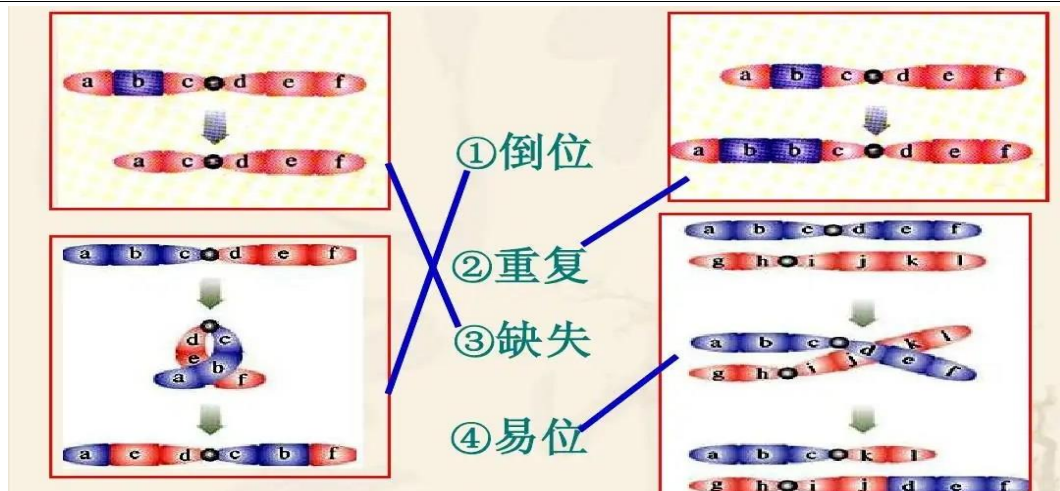
例如，**肺癌患者中多数存在抑癌基因 p53 的特异性突变**，而吸烟会引起 P53 发生突变；吸烟能使烟碱乙酰胆碱受体相关基因活化，这可能导致吸烟相关的肺癌；吸烟还能通过 DNA 甲基化修饰、干扰 DNA 损伤修复能力等致肺癌。

我国**吸烟人口超过 3 亿人，造成 7.4 亿人被动吸烟**，其中每年因吸二手烟导致死亡的人数超过 10 万。大约 1.8 亿 15 岁以下的少年儿童受到二手烟的危害。

随着医疗水平的提高，吸烟导致的发病率在下降，但是吸烟者每天的吸烟量却在上升，并且吸烟者呈现低龄化趋势。加强吸烟有害健康的宣传，加大禁烟工作的力度，控制吸烟人群的数量，任重道远。

70 染色体结构的变异及其类型

染色体结构的变异包括缺失、重复、倒位和易位 4 种类型，**染色体结构的变异最早是在果蝇中发现的**。遗传学家在 1917 年发现染色体缺失，1919 年发现染色体重复，1923 年发现染色体易位，1926 年发现染色体倒位。人们在果蝇幼虫唾腺染色体上，对各种染色体结构变异进行了详细的遗传学研究。



1. 缺失 缺失是指染色体上某一区段及其带有的基因一起丢失，从而引起变异的现象。

如果缺失的区段发生在染色体两臂的内部，称为中间缺失。如果缺失的区段在染色体的一端，则称为顶端缺失。在缺失杂合子中，由于缺失的染色体不能和它的正常同源染色体完全相应地配对，所以当同源染色体联会时，可以看到正常的一条染色体上多出了一段（顶端缺失），或者形成一个拱形的结构（中间缺失），这条正常的染色体上多出的一段或者一个结，正是染色体上相应失去的部分。

缺失引起的遗传效应随着缺失片段的大小和细胞所处发育时期的不同而不同。在发育中，缺失发生得越早，影响越大；缺失的片段大，对个体的影响也越严重，重则引起个体死亡，轻则影响个体的生活力。在人类遗传中，染色体缺失会引起较严重的遗传性疾病，如猫叫综合征等。

2. 重复 染色体上增加了相同的某个区段而变异的现象，叫作重复。在杂合子中，当同源染色体联会时，发生重复的染色体的重复区段形成一个拱形结构，或者比正常染色体多出一段。重复引起的遗传效应比缺失的小。但是如果重复的部分太大，会影响个体的生活力，甚至引起个体死亡。例如，果蝇由正常的卵圆形眼变为棒状眼的变异，就是 X 染色体上某一区段重复的结果。

重复对生物的进化有重要作用。这是因为“多余”基因可以向多个方向突变而不至于损害细胞和个体的正常功能。突变的最终结果，有可能使重复基因变成能执行新功能的新基因，从而为生物适应新环境提供机会。因此，在遗传学上往往把重复看作新基因的一个重要来源。

3. 倒位 染色体在两个点发生断裂后，产生 3 个片段，中间的区段发生 180° 的倒转，与另外两个区段重新接合而引起变异的现象，叫作倒位。倒位杂合子形成的配子大多是异常的，会影响个体的育性。**倒位纯合子通常也不能和原种个体间进行有性生殖**，不过，这样形成的生殖隔离往往为新物种的进化提供了有利条件。

例如，普通果蝇（*D. melanogaster*）的 3 号染色体上有 3 个基因，它们通常按猩红眼—桃色眼—三角翅脉的顺序排列（St-P-D1）；同是这 3 个基因，在另一种果蝇中的顺序是 St-P-D1，这也是两个物种之间差别的主要根源。

4. 易位 易位是指一条染色体上的某一片段移到另一条非同源染色体上，从而引起变异的现象。如果两条非同源染色体之间相互交换片段，叫作相互易位，这种易位比较常见。相互易位的遗传效应主要是产生部分异常的配子，使配子的育性降低或产生有遗传病的后代。例如，人慢性粒细胞白血病，就是由 22 号染色体的一部分易位到 14 号染色体上造成的。

易位在生物进化中具有重要作用。例如，在 17 个科 29 个属的种子植物中，都有易位产生的变异类型，其中，直果曼陀罗的近 100 个变种，就是不同染色体易位的结果。

71 什么叫作同源多倍体？什么叫作异源多倍体？

1. 同源多倍体 同一物种经过染色体加倍形成的多倍体，称为同源多倍体。

同源多倍体在植物界比较常见。由于大多数植物是雌雄同株的，两性配子有可能同时发生减数分裂异常，结果使配子中染色体数目不减半，然后通过自交形成多倍体。

多倍体在动物中比较少见，这是因为动物大多数是雌雄异体，染色体稍微不平衡，就容易引起不育，甚至使个体不能生存，所以多倍体动物个体通常只能依靠无性生殖来传代。例如，有一种甲壳动物，它的二倍体个体进行有性生殖，而四倍体个体则进行无性生殖。此外，在**蛭螈、蛙以及家蚕**等动物中，也发现过三倍体和四倍体的个体，但是都没有能够连续传代。

同源多倍体中最常见的是同源四倍体和同源三倍体。同源四倍体是正常二倍体通过染色体加倍形成的。例如，**马铃薯就是一个天然的同源四倍体。**人为地用化学药剂如秋水仙素等处理发芽的水稻种子，可以获得人工同源四倍体水稻。大麦、烟草、油菜等用化学药剂处理，也可以获得同源四倍体。

同源四倍体与二倍体相比，大多表现出细胞体积的增大，有时出现某些器官的巨型化。这种巨型化一般都表现在花瓣、果实和种子等有限生长的器官上。**但是多倍体化却很少导致整个植株的巨型化，有时甚至相反。**这是因为植株的体积不仅取决于细胞的体积，还取决于生长期间所产生的细胞数目。通常情况下，同源多倍体的生长速率比其二倍体亲本低，因而大大限制了生长过程中细胞数目的增加。

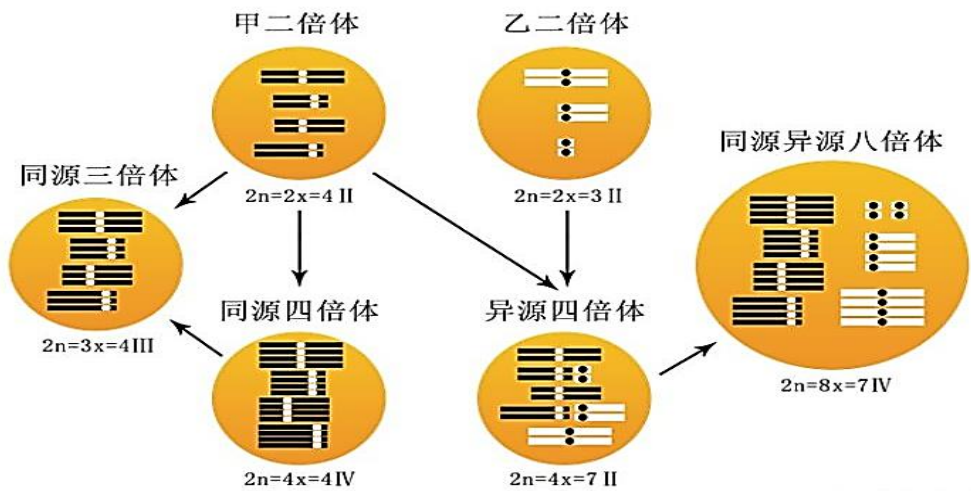
在自然条件下，同源三倍体的出现，大多是因减数分裂不正常，由未经减数分裂的配子与正常的配子结合而形成。**香蕉是天然的四倍体植物。**它一般只有果实，种子退化，以营养体进行无性繁殖。采用人工手段使同种植物的四倍体与正常二倍体杂交，也可以获得同源三倍体植物。在减数分裂过程中，三倍体植物由于染色体发生联会紊乱，通常很难正常分裂并形成有功能的配子。

例如，在分裂前期，每种染色体有 3 条，它们既可以组成三价体（3 条染色体连在一起），也组成二价体（两条染色体连在一起）和单价体（1 条染色体单独存在）。在

分裂后期，二价体分离正常，但是三价体一般是两条染色体进入一极，一条进入另一极。而单价体有两种可能，或是随机进入某一极，或是停留在赤道板上，随后在细胞质中消失。

无论是哪一种方式，最终得到有功能（全部染色体都成对存在）配子的概率只有 $(1/2)^n$ （ n 代表一个染色体组中所有染色体的数目），而得到全部染色体都是单个（全部染色体都不成对）配子的概率也是 $(1/2)^n$ ，这些配子虽然有功能、能正常受精，但是数目很少。绝大多数配子都是染色体数目不平衡的配子，不能正常地受精结实。因此，三倍体是高度不育的。

三倍体的西瓜、香蕉和葡萄与相应的二倍体品种相比，不仅果实大、品质好，而且无子、便于食用。在农业生产中，人们常用人工诱导的方法培育三倍体优良品种，如无子西瓜。



2. 异源多倍体 异源多倍体是指不同物种杂交产生的杂种后代经过染色体加倍形成的多倍体。常见的多倍体植物大多数属于异源多倍体，例如，小麦、燕麦、棉、烟草、苹果、梨、樱桃、菊、水仙、郁金香等。

异源多倍体可以通过人工的方法进行培育。例如，萝卜和甘蓝是十字花科中不同属的植物，它们的染色体都是 18 条（ $2n=18$ ），但是二者的染色体之间没有对应关系。如果将两者杂交，虽然能够得到杂种，但由于萝卜和甘蓝的染色体之间不能配对，杂种不能产生有功能的配子，因而杂种高度不育。不过，如果用杂种染色体数目尚未减半的配子受精，或者用秋水仙素处理，人工诱导杂种的染色体加倍，就可以得到异源四倍体。这种异源四倍体分别含有两个物种的两套染色体，因而又称为**双二倍体**。

从外观上分类，这种双二倍体既不是萝卜也不是甘蓝，它是一个新种，叫作萝卜甘蓝。很可惜，萝卜甘蓝的根像甘蓝根，叶像萝卜叶，没有经济价值。不过，上述方法为我们提供了通过种间或属间杂交在短期内（只需两代）创造新种的方法。通过这种方法人们已经培育出越来越多的异源多倍体新种。

我国已故遗传育种学家**鲍文奎**（1916-1995）经过 30 多年的研究，在 20 世纪六七十年代用普通小麦（六倍体）与黑麦（二倍体）杂交，成功地培育出异源八倍体小黑麦新物种。普通小麦和黑麦分别属于不同的属，两个属的物种一般是难以杂交的。

但是也有少数的普通小麦品种含有可杂交基因，称为“**桥梁品种**”。桥梁品种之间的杂种子一代及其后代都很容易与黑麦杂交。非桥梁品种也可以先与桥梁品种杂交，将可杂交基因传给后代，这样就可以广泛利用小麦资源与黑麦杂交了。

用普通小麦作母本，雌配子中有 3 个染色体组（ABD），共 21 条染色体，用黑麦作父本，雄配子中有 1 个染色体组（R），7 条染色体，**杂交后的子一代包括 4 个染色体组（ABDR）**。这 4 个染色体组来自不同属的种，因此，子一代不能进行正常的减数分裂，需要人工的方法将子一代的染色体加倍，形成正常的雌、雄配子，才能受精、结实，繁殖后代。

由普通小麦和黑麦杂交，杂种子一代染色体加倍产生的小黑麦具有 56（42+14）条染色体，是 7 的八倍，这些染色体组来自不同属的物种，因此，把这种小黑麦称为**异源八倍体小黑麦**。小黑麦具有穗大、粒重、抗病性强、耐瘠性强、抗逆性强和营养品质好等优点，已经在我国西北、西南高寒地区试种成功，并且正在进一步推广。

72 自然环境中有哪些生物可以出现单倍体生物？

单倍体可以分为两大类，一类是一倍体，即二倍体物种产生的单倍体；另一类是多单倍体，即多倍体物种产生的单倍体。

单倍体在动物中比较少见，而且一般很难存活，在果蝇中出现的一些单倍体个体，生活力大大降低。在蛙、小鼠和鸡中出现的单倍体，生理上很不正常，多在胚胎发育过程中死亡。但是在某些昆虫（如蜜蜂）中，单倍体个体是正常的，而且与性别有关：未受精的单倍体卵发育成雄性个体，受精后的二倍体卵发育成雌性个体。

在许多高等植物中，如棉、水稻、咖啡、甜菜、大麦、大麻、可可、油菜、番茄、芦笋和小麦等，都发现过自发产生的单倍体；某些低等生物，如酵母、霉菌和苔藓等，则以单倍体为主要的世代。



产生单倍体的方法有许多种。例如，不同种间或属间杂交。有文献报道，当用远缘物种的花粉授粉或把授粉时间延迟时，可以明显地提高曼陀罗和玉米中单倍体产生的频率。有的学者用辐射或化学的方法处理白杨、玉米、烟草、小麦等，也获得了单倍体。

比较常用的人工获得单倍体的方法是花药和子房培养法。花药离体培养的方法是通过花粉粒直接培养出单倍体植株。花药离体培养法具有技术简单、诱导容易和诱导频率高等优点，许多栽培物种都用这种方法获得了单倍体。子房培养是 20 世纪 70 年代发展起来的一门新技术，已经在小麦、玉米、水稻、大卫百合、烟草等植物中获得了成功。

73 雄蜂如何进行假减数分裂？

自然界多数生物体是二倍体，而动物几乎全部是二倍体。**少数动物还有自然存在的一倍体。**例如，某些膜翅目昆虫（蜂、蚁）和某些同翅目昆虫（白蚁）的雄性个体等。

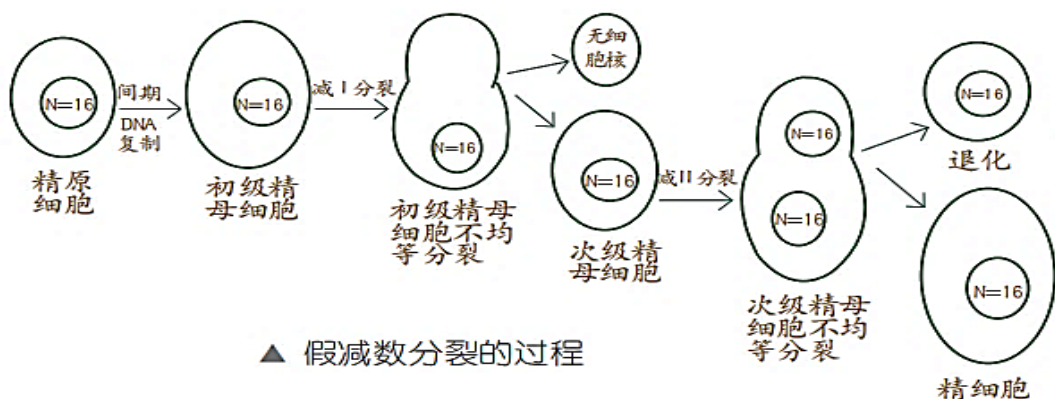
蜜蜂的雌性个体，会先经过减数分裂产生卵细胞，卵细胞若未受精则孵化为雄性个体；卵细胞若受精后产生的受精卵则孵化为雌性个体（蜂王和工蜂）。

雄性蜜蜂在产生精子时，它的精原细胞也经过连续的两次减数分裂。

第一次分裂时出现**单极纺锤体 (monopolar spindle)**，仅在细胞的一极挤出一个无核的细胞质芽体，不发生染色体数目减半。

第二次分裂时，则按正常的方式进行，但是到了减数分裂 II 的后期，每个染色体却按常规进行姐妹染色单体的分离，于是精子内的染色体数目仍然是一个完整的染色体组，即**单倍体**。所以这次分裂实质上相当于一般有丝分裂。

结果每一个精原细胞仅形成两个精细胞，分别具有雄蜂原来的单倍性染色体数目，因此雄蜂的精子具有正常的功能。

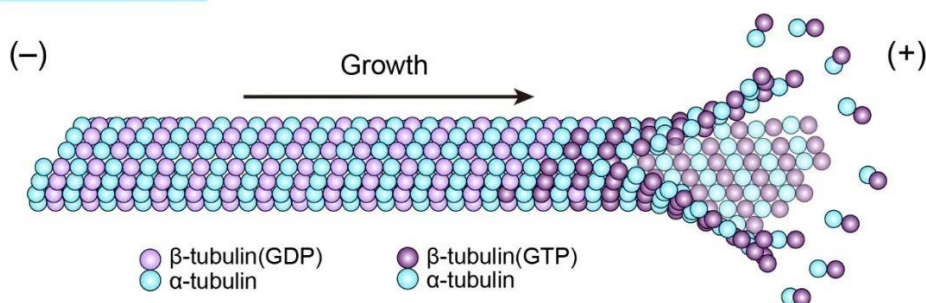


74 秋水仙素使染色体数目加倍的原因

微管存在于所有的真核细胞中，是由微管蛋白装配成的。细胞内的微管呈网状或束状。可与其他蛋白装配成纺锤体等结构，参与细胞分裂等活动。

所有的微管都是由相似的蛋白亚基装配成的。其主要装配过程是，首先 α 微管蛋白和 β 微管蛋白形成长度为8nm的 $\alpha\beta$ 异二聚体， $\alpha\beta$ 异二聚体聚合形成原纤维，在 $\alpha\beta$ 异二聚体形成原纤维的过程中， $\alpha\beta$ 异二聚体的排列是有严格规矩的，即 $\alpha\beta \rightarrow \alpha\beta \rightarrow \alpha\beta$ ， α 端为头端， β 端为尾端；微管蛋白加上或释放主要发生在（+）端，即尾端或叫**延伸端**，使原纤维不断延长，进而形成一段微管，这也使得由原纤维形成的微管产生了极性，新的 $\alpha\beta$ 异二聚体再不断加到微管的（+）端，使微管不断延长。微管在体内的装配和去装配在时间上和空间上是高度有序的。

Microtubule



秋水仙素使染色体数目加倍的原理是，每一个 $\alpha\beta$ 异源二聚体上，都有一个与秋水仙素高亲和结合位点和一个与秋水仙素低亲和结合位点，秋水仙素结合到未聚合的微管蛋白异二聚体上形成复合物，复合物加到微管上可阻止其他微管蛋白异二聚体的加入，所以秋水仙素定位到微管的末端，**改变了微管组装和去组装稳定状态的平衡**，**破坏了纺锤体的形成**，阻碍了染色体的移动，完成了染色体数目的加倍。

根据秋水仙素使染色体数目加倍的原理，从分子结构出发，**开展了新的类似药物的研发**。秋水仙素通过与微管蛋白结合，阻止微管的形成，也称为**微管抑制剂**。微管的作用之一就是参与细胞分裂。结合上述两点，微管蛋白已经成为研究与开发全新抗癌药物的重要靶点之一，作用于微管蛋白的抑制剂也已成为一类有效的抗癌药物。此外，秋水仙素作为药物被广泛应用，使用最多的是**治疗痛风**，并开展相应的药理研究。

75 低温诱导植物细胞染色体数目变化的原理及方法

进行正常有丝分裂的植物分生组织细胞，在有丝分裂后期，染色体的着丝粒分裂，子染色体在纺锤丝的作用下，分别移向细胞的两极，最终被平均分配到两个子细胞中去。用**低温处理**植物分生组织细胞，能够**抑制纺锤体**的形成，染色体不能被正常拉向细胞的两极，细胞也不能分裂成两个子细胞，结果导致植物细胞的染色体数目发生变化。

植物细胞的有丝分裂通常具有**日周期性**，一般认为中午时间段细胞分裂能力较强，分裂指数较高。因此，在细胞分裂高峰时取材，有利于观察到处于分裂期的细胞。另外，植物细胞有丝分裂指数的大小与培养温度、根长也有密切关系，但不同植物有所

不同。低温诱导植物细胞染色体数目变化的方法属于**温度休克法**

（temperatureshockmethod）中的**冷休克法**（coldshock，处理温度为 0-5℃），其**作用机制是**温度的变化引起细胞内微管蛋白或某些酶构型的改变，导致细胞分裂时不能形成纺锤丝，使已完成染色体数目加倍的细胞不能正常将染色体移向细胞的两极。**也有人认为是**能量限制导致了染色体数目的变化，微管蛋白聚合组装成微管的过程需要大量 ATP 的参与，而低温不利于酶促反应的进行，导致细胞分裂时形成微管和纺锤体所需的 ATP 的供应途径受阻，已完成染色体数目加倍的细胞不能分裂。



低温诱导植物染色体数目的变化



在低温诱导植物细胞染色体数目变化的实验中，使用低温诱导而非秋水仙素处理，主要原因有：①秋水仙素溶液浓度不同，作用效果可能会截然相反，相对于配置适宜浓度的秋水仙素溶液，**低温条件容易控制**；②秋水仙素有**剧毒**，在操作过程中有不可控性，低温条件对人体无害；③秋水仙素价格相对昂贵，而创设低温条件的成本要低很多。

卡诺氏液主要由**乙醇、冰醋酸**等混合而成，适用于一般动物组织和细胞的固定，常用于动植物压片及石蜡切片等，有极快的渗透力，固定最多不超过 24h。**用卡诺氏液固定的特点**是能迅速穿透细胞，将细胞固定并维持染色体结构的完整性，还能增强染色体的嗜碱性，达到优良的染色效果。

解离就是用药液使组织细胞相互分离开来，便于最后制片时能被压成一薄层进行显微镜观察。**解离液通常由质量分数为 15%的盐酸和体积分数为 95%的酒精等量混合而成**，**解离液中酒精的作用是迅速杀死细胞**。将洋葱根尖剪下后，如果不立即投入固定液中将其杀死并令其各种细胞结构凝固，那么在整个根尖中，可能就找不到处于分裂期的细胞。**盐酸能溶解果胶**，从而使植物细胞壁软化，并使中胶层物质溶解，从而达到分离细胞的目的。解离时间不宜过短，否则根尖未充分解离，压片时细胞分不开；但又不能太长，否则会使根尖过分酥软，无法进行漂洗和染色，且染色体成分被破坏。**漂洗的目的是**去除根中多余的解离液，特别是盐酸，防止解离过度，破坏染色体的结构。

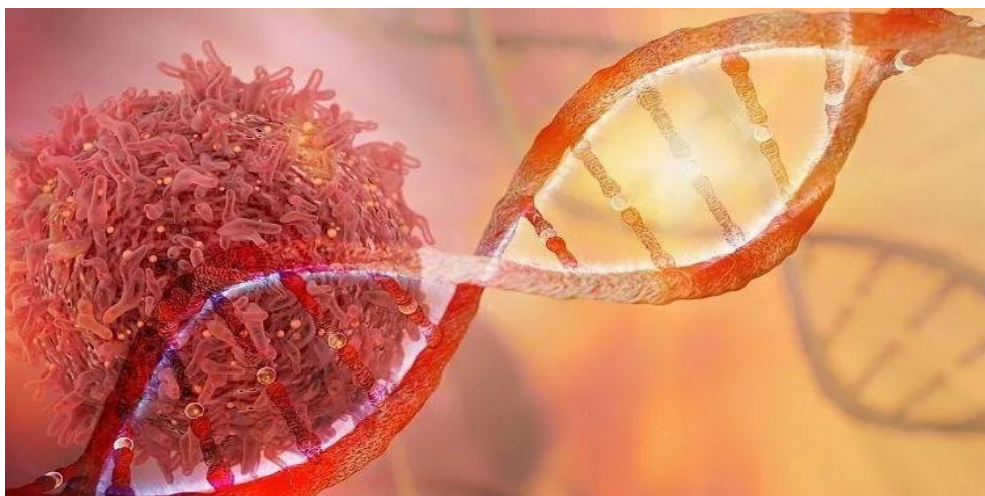
作为染料必须具备两个条件：一是有颜色，二是与被染组织有亲和力。染料有发色基团与助色基团。发色基团使染料显色，而助色基团则使染料与被染组织间产生亲和力，它们共同决定了染料的染色性质。一般来说，助色基团带正电荷阳离子的染料为**碱性染料**，反之则为酸性染料。细胞核中的染色质（体）内含有 DNA，DNA 属酸性物质，

可电离出 H^+ ，而使自身带负电荷，所以它能与碱性染料电离出的带正电荷的助色基团通过电荷间的引力作用而牢固结合，从而被染料染上颜色。

所以**染色之前一定要将解离液漂洗干净**，若用盐酸解离后不漂洗直接染色，由于盐酸是强酸，而 DNA 是弱酸，盐酸的存在会抑制 DNA 的电离，从而使 DNA 无法与带正电荷的助色基团结合，这样染色质就无法被染上颜色。

76 人类遗传病、先天性疾病、家族性疾病如何区分？

由于人们对疾病有着不同的认识，因而，疾病也曾被赋予各种各样的定义。**遗传学家往往认为形态或代谢异常就是疾病；临床医学家则认为疾病是有特定症状和体征的病态过程；生理学家则将疾病看成是内环境稳态的失衡。**事实上，从环境与机体统一的观点看，疾病是环境因素（外因）和机体（内因）相互作用而形成的一种特殊的生命过程，伴有组织器官形态、代谢和（或）功能的改变。遗传因素是构成内因的主要因素。因此，可以认为，任何疾病的发生都是环境因素与遗传因素共同作用的结果。



但在某一具体疾病的发生中，环境因素与遗传因素的相对重要性则要具体分析。大致有下面 3 种情况：**第一类是环境因素起主要作用的疾病。第二类是遗传因素起主导作用的疾病。第三类是环境因素与遗传因素都很重要，遗传因素提供了产生疾病的必要的遗传背景，环境因素促使疾病表现出相应的症状和体征。**但三者之间并无严格的界限，例如，维生素 C 缺乏症（坏血病）是环境因素起主导作用的疾病。这是因为人类普遍缺乏体内合成维生素 C 必需的古洛酸糖内酯氧化酶，所以必须摄取外源性维生素 C，因此维生素 C 缺乏症也可看成是此酶遗传性缺乏的结果。表型是基因型与环境共同作用的结果，遗传因素起主导作用的疾病，也都有环境因素参与。

遗传性疾病（hereditary disease, inherited disease, genetic disease）简称遗传病，是指生殖细胞或受精卵的遗传物质（染色体和基因）发生突变（或变异）所引起的疾病，通常具有垂直传递的特征。

遗传病不应与**先天性疾病**（congenital disease）等同看待。**先天性疾病**是指个体出生后即表现出来的疾病。如果主要表现为形态、结构异常，则称为先天畸形（congenital anomaly）。应该指出，许多遗传病在出生后即可见到，因此大多数先天性疾病实际上是遗传病，但也有某些先天性疾病是在子宫中获得的，如风疹病毒感染引起的某些先天性心脏病，药物引起的畸形等。反之，有些出生时未表现出来的疾病，也可以是遗传病。如原发性血色素病（primary hemochromatosis）是一种铁代谢障碍疾病，但铁要积存到 15g 以上才发病，80% 的病例发病年龄在 40 岁以上。

遗传病也应与**家族性疾病**（familial disease）加以区别。**家族性疾病**是指表现出家族聚集现象的疾病，即在一个家庭中不止一个成员罹患。当然，许多遗传病（特别是显性遗传病）常见家族聚集现象，但也有不少遗传病（特别是隐性遗传病和染色体病）并不一定有家族史。故“家族性”一词一般在表达未弄清病因而又怀疑可能为遗传病时使用。但在弄清病因后，应该代之以“遗传性”。由于习惯，至今仍沿用家族性高胆固醇血症、家族性甲状腺肿等名称。

77 人类常见遗传病的类型有哪些？遗传方式是怎样的？

1. 单基因遗传病

单基因遗传病是由一个致病基因引起的遗传性疾病，可以划分为 5 种类型。

（1）常染色体显性遗传病

致病基因位于常染色体上，且为显性基因。这类遗传病常见的有**家族性高胆固醇血症**、**多指（趾）**、**软骨发育不全**、**亨廷顿舞蹈症**等。由于这些疾病是受显性基因控制的，因此在基因杂合状态下即可发病，也没有性别差异。在遗传过程中，并非所有的常染色体显性遗传病都会在子代一出生就表现出来，例如，亨廷顿舞蹈症往往在中年时期发病。

（2）常染色体隐性遗传病

致病基因位于常染色体上，且为隐性基因。这类遗传病常见的有**遗传性耳聋**、**苯丙酮尿症**、**镰状细胞贫血**、**白化病**、**囊性纤维化**等。这类遗传病的遗传特点是，只有在致病基因为纯合状态时才发病，因此并非代代出现症状，常为**隔代遗传**。一般每个人都带有多种隐性致病基因，随机婚配时，夫妻双方都带有同一种隐性致病基因的概率较小，后代发病的概率也较小。如果是近亲婚配，带有同一种致病基因的概率就会增大，后代出现纯合的隐性致病基因的可能性就会大大增加。可见，禁止近亲结婚是具有充分的科学道理的。

（3）X 连锁显性遗传病

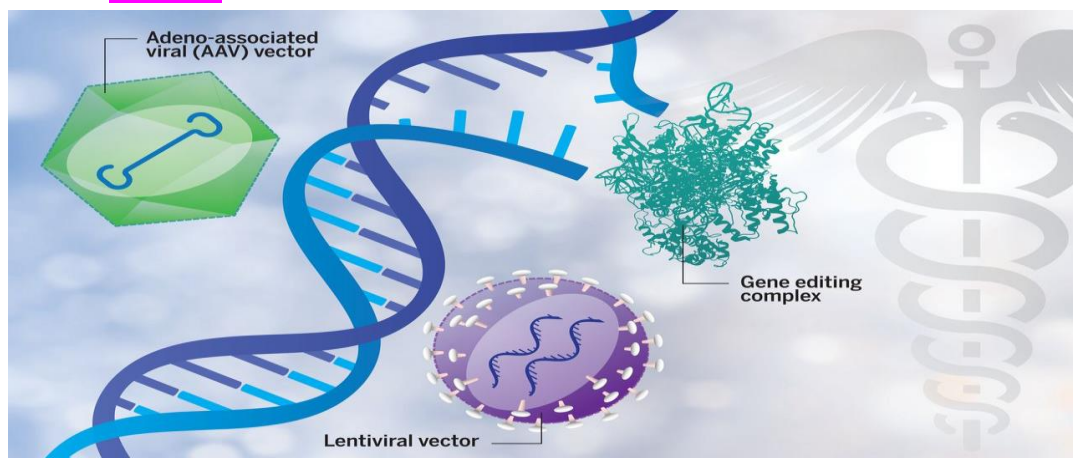
这类遗传疾病由位于 X 染色体上的显性致病基因引起，具有以下特点：不论男女，只要存在致病基因就会发病。同时因为女性有两条 X 染色体，所以女性的发病率比男性高，在发病率较低的情况下，女性患者数目约为男性患者的两倍。患者的双亲中至少有一人患有同样的病（基因突变除外），这类疾病呈现连续遗传，但是患者的正常子女没有致病基因再传给后代。常见的 X 连锁显性遗传病有**抗维生素 D 佝偻病**、**遗传性肾炎**、**色素失调症**等。

(4) X 连锁隐性遗传病

这类遗传病由位于 X 染色体上的隐性致病基因引起，具有以下特点：男性的发病率远高于女性，甚至有些疾很难发现女性患者。患病男性与正常女性结婚，一般不会生出患有此病的子女，但女儿都是致病基因的携带者；若是患病男性与携带致病基因的女性结婚，可生出半数患有此病的子女；患病女性与正常男性结婚，下一代中儿子都患病，女儿为致病基因携带者。现在已经发现的 X 连锁隐性遗传病有 200 多种，常见的有红绿色盲、血友病、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症、迪谢内 (Duchenne) 肌营养不良等。

(5) Y 连锁遗传病

控制性状的基因位于 Y 染色体上，X 染色体上没有与之相对应的基因，所以这些基因只能随 Y 染色体传递，由父传子、子传孙，女性不会出现相应的遗传性状或遗传病，因此这类遗传也被称为“限雄遗传”。这类疾病在人群中比较罕见，目前发现的有人类外耳道多毛症等。



2. 与染色体变异有关的遗传病

染色体变异是指体细胞或生殖细胞内染色体发生的异常改变，包括染色体数目的变异和结构的变异。

(1) 常染色体异常疾病

这是由于常染色体在数目和结构上发生变异而引起的一类遗传病，最常见的是常染色体三体性疾病，如 21 三体综合征、13 三体综合征。常染色体的结构发生异常也会引起遗传病，如猫叫综合征，是由 5 号染色体短臂末端断裂缺失引起的包括猫叫样哭声、小头、智力低下、先天性心脏病等的多发性先天畸形。

(2) 性染色体异常疾病

这是由于性染色体在数目和结构上发生变异而引起的一类遗传病，常见的有性染色体单体病和三体病。特纳 (Turner) 综合征也称性腺发育障碍综合征，是由于缺少一条性染色体所致，克兰费尔特 (Klinefelter) 综合征也称先天性睾丸发育不全，是由于多了一条 X 染色体所致。患有克兰费尔特综合征的人，其染色体总数为 47，性染色体组型为 XXY。此外，XYY 综合征、X 三体综合征也是常见的性染色体异常疾病。

3. 多基因遗传病

这类疾病是涉及多个基因位点的遗传病，它们的遗传方式更为复杂，容易受环境因素影响。人类的**糖尿病、精神分裂症、高血压、冠状动脉疾病、唇腭裂**等都属于多基因遗传病。这类病症的特点是，**各对等位基因之间没有显性、隐性的区别，每个基因的效应相对微小**，但很多基因的作用聚集起来会形成明显的致病效应。在多基因遗传病中，遗传因素所起作用的程度称为遗传度，用百分率表示，各种多基因病的遗传度并不一样。**遗传度越高，说明环境因素的影响越低；反之，则说明环境因素的作用越大。**

4. 调查遗传病的方法

分为调查某种遗传病的**发病率**和调查遗传病的**遗传方式**两种。调查应由专家（或教师）和调查员（或学生）组成；调查员应预先接受培训，了解必要的遗传学知识，统一某种遗传病的识别方法、诊断标准和记录方法；专家帮助调查员解决他们不能解决的问题，并审核调查员的记录。调查以家系为单位，并保证一定的家系数量。每一个家系都要绘制出家族系谱图，然后进行合并分析。

5. 遗传研究的注意事项

目前针对遗传病可以应用**现代遗传学技术**，通过对基因进行操纵或改造进行治疗。技术手段的丰富和提高在带来希望的同时，也衍生出了许多问题，如伦理问题。伦理问题包括遗传信息的隐私权和获知权；医生与患者的自主性与责任；临床实践中遗传病基因信息的保密、解密等。

例如，对自毁容貌综合征等发病较晚的疾病，如果在早期未发病时进行诊断，可能会对患者的家庭、就业造成不良影响，但如果对结果保密，会导致在重视个体隐私权的同时忽视了社会群体的利益，因此如何把握保护隐私的尺度值得深思。

遗传学在发展的同时要有所制约，警惕未来世代可能因我们这一代人行行为不当，而使他们蒙受不可预见的病痛。我们必须明确，人类基因库的多样性是人类能够永续繁衍的重要保证。

78 唐氏综合征、苯内酮尿症和亨廷顿病的发现、临床症状与发病率

1. 唐氏综合征

唐氏综合征（Down 综合征）也称 21 三体综合征或先天愚型，1866 年英国医生**唐**（J. L. Down, 1828–1896）首先对此病作了临床描述，故命名为唐氏综合征。1959 年法国遗传学家**勒琼**（J. Lejeune, 1926—1994）等分析了唐氏综合征患儿成纤维细胞的染色体，首先证实**本病的病因**是细胞多了一条 21 号染色体，故本病又称为 21 三体综合征。**唐氏综合征是最早发现、最常见的染色体病。**新生儿中唐氏综合征的发病率为 1/1000~2/1000，据估计我国目前有 60 万以上唐氏综合征患者，全国每年出生的唐氏综合征患儿可高达 27000 例左右。唐氏综合征的发病率随母亲生育年龄的增高而升高，当母亲生育年龄大于 35 岁时，发病率明显增高。

唐氏综合征患者有多种临床表现，**主要表现为智力低下**（患者的 IQ 值为 20~60，平均为 40~50）、发育迟缓和具有特殊面容。患者呈现的**特殊面容**为：眼距过宽、眼裂狭小、外眼角

上倾、内眦赘皮、鼻梁低平、外耳小、耳廓常低位或畸形、硬腭窄小、舌大外伸、流涎，故又称为伸舌样痴呆。3/4 的唐氏综合征胎儿在怀孕期已自发流产，且大部分发生在妊娠 3 个月内，仅约 1/4 能活到出生。患者智力低下，缺乏抽象思维能力，精神运动性发育缺陷，但许多患者经过训练可以学会读和写，以及一些基本的生活技能，如穿衣、吃饭等。一些人还可以达到接近边缘的社会适应力。但绝大部分患者都不能靠自己在社会上活动。唐氏综合征患者在 30 多岁时智力便开始下降，通常伴随着社交能力的逐渐丧失和情绪衰退，这些表现是阿尔茨海默病的症状，但这些症状出现过早。随着医疗水平的不断提高，现在唐氏综合征患者的生存期延长。许多人可以活到成年，但一般寿命比正常人短，只有 8% 的患者活过 40 岁。

2. 苯丙酮尿症

苯丙酮尿症是一种严重的常染色体隐性遗传性氨基酸代谢病，1934 年由挪威医生**福林 (I. Fölling, 1888-1973)**首次发现，因患者尿中排泄大量的苯丙酮酸而得名。**本病的病因**是位于 12 号染色体上的**苯丙氨酸羟化酶 (PAH) 基因**发生突变，导致苯丙氨酸羟化酶活性降低或丧失。国外发病率为 1/4500~1/100000，我国发病率约为 1/16500。

苯丙酮尿症患者由于肝内苯丙氨酸羟化酶缺乏，苯丙氨酸不能转变为酪氨酸，而转变为苯丙酮酸和苯乳酸并在体内累积，导致血液和尿液中苯丙氨酸及其衍生物排出增多。同时多巴胺、5-羟色胺、 γ -氨基丁酸等重要神经递质缺乏，引起神经系统的功能损害。临床表现为精神发育迟缓，皮肤、毛发和虹膜色素减退，头发呈赤褐色，有湿疹，产生特殊的鼠样臭味尿。患儿在出生后若不及早得到低苯丙氨酸饮食治疗，便可出现不可逆的大脑损害和严重的智力发育障碍。

苯丙酮尿症 (PKU)

苯丙酮尿症 (PKU) 是一种常染色体隐性遗传性疾病，患儿从父母各得到一个致病基因，引起患儿体内苯丙氨酸羟化酶缺乏，使吃进去的苯丙氨酸 (蛋白质) 不能正常转化，导致代谢物在体内蓄积，严重影响神经系统发育，使大脑发育受到损伤，导致智力低下。

宝宝出生时外表看起来正常，有些患儿可能有喂养困难、烦躁、呕吐、易哭闹等表现，未经治疗的患儿在数月后出现智能发育落后，头发由黑变黄，皮肤变白，汗和尿液有特殊的鼠尿臭，部分出现抽筋，早后发展为“痴呆儿”。

苯丙酮尿症治疗的关键是早期诊断和早期治疗。目前，苯丙酮尿症已被各国列为新生儿必须筛查的疾病之一。临床上常在婴儿出生后立即进行筛查，一经确诊为苯丙酮尿症，应立即采用**低苯丙氨酸饮食治疗**，能有效降低患儿体内苯丙氨酸浓度，避免患儿出现严重的智力障碍。低苯丙氨酸饮食治疗包括立即停止母乳喂养，给予患儿低苯丙氨酸水解蛋白及补充酪氨酸，例如，给予特制的低苯丙氨酸奶粉，患儿辅食应以淀粉类、蔬菜和水果等低蛋白食物为主。饮食治疗期间应定期监测患儿血液中的苯丙氨酸浓度，将其控制在合理范围。此后，患者须严格限制含苯丙氨酸的高蛋白食物摄入，如肉类、蛋类、乳制品、豆类等，多吃蔬菜和水

果。上述饮食治疗需要终身坚持，可使大部分患者达到正常人的智力水平。

3. 亨廷顿病

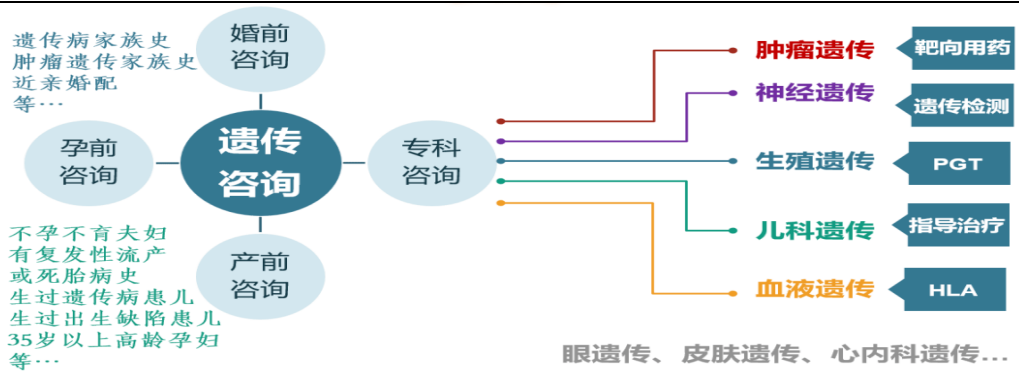
亨廷顿病又称亨廷顿舞蹈症或遗传性舞蹈症，是一种常染色体显性遗传的神经退行性疾病，1872年由英国外科医生亨廷顿(G. Huntington, 1850—1916)首次描述。该病的病因是位于4号染色体上的致病基因htt发生突变，产生了突变的Htt蛋白质。正常人的这段序列含有10~35个谷氨酰胺，如果Htt蛋白质含有的谷氨酰胺超过35个，人就有发生亨廷顿舞蹈症的风险，如果Htt蛋白质含有的谷氨酰胺超过40个，携带该蛋白质的人则无一例外会发病。Htt蛋白质在细胞内过度聚集形成大的分子团，影响神经细胞的正常功能，因此导致疾病的发生。欧美白种人发病率最高(5/100000~10/100000)，而亚非人群发病率最低。患者大都有家族史。

亨廷顿舞蹈症的发病年龄一般为30~50岁，发病后10~20年死亡。起病隐匿，缓慢进行性加重，主要临床症状包括舞蹈样不自主运动(不能控制的痉挛)，并出现进行性痴呆。该病主要侵害基底节和大脑皮层，具有高度的区域选择性。基底节运动通路受损引发运动过度，即亨廷顿舞蹈症的主要临床症状——舞蹈样动作；大脑皮层受损导致患者认知功能障碍，晚期亨廷顿舞蹈症多见痴呆。

患者舞蹈运动的动作快，而且累及全身，但以面部和上肢最明显。舞蹈运动之后有一较长的间歇期，不自主运动在睡眠时消失。随着病情加重，可出现语言不清，甚至发音困难；智能障碍进行性加重，最终出现痴呆。亨廷顿舞蹈症目前缺乏有效的治疗方法。对症治疗措施包括抗抑郁治疗、抗精神病药物治疗，对舞蹈样症状可应用多巴胺受体拮抗剂，对运动迟缓、运动不能一强直综合征可试用抗帕金森病药物，以及一般支持治疗并加强护理等。

79 如何进行遗传咨询？其目的是什么？

遗传咨询又称“遗传商谈”，是由从事医学遗传的专业人员或咨询医师，应用遗传学和临床医学的基本原理和技术，与遗传病患者及其亲属就其家庭中遗传病的病因、遗传方式、诊断、治疗和预后等问题等进行讨论和商谈；并在综合权衡对个人、家庭、社会的利弊基础上，提供有关婚姻、生育等方面的医学指导。遗传咨询的目的是确定遗传病患者或携带者，并对其后代的患病风险进行预测，以便商谈应采取的预防措施，减少遗传病患儿的出生，提高人口质量。遗传咨询包括婚前咨询、产前咨询和一般咨询，遗传咨询的一般程序如下。



1. 准确诊断

准确诊断疾病是遗传咨询的第一步，也是最基本和最重要的一步。只有确诊，才能了解病因，明确治疗方案与预后措施，也能为分析遗传方式与计算再发风险率奠定基础。遗传病的诊断主要是通过对病史、家族史的咨询和调查来绘制系谱图，再结合临床诊断、染色体检查、基因检测、生物化学等实验室检查结果，进行综合分析，进而对该病作出正确诊断。

2. 确定遗传方式

不少遗传病的遗传方式是已知的，故确定诊断后，也就能了解该病的遗传方式。但对于某些疾病，可以通过家系调查来分析遗传方式。

3. 估计再发风险

不同种类的遗传病，其子代的再发风险率均有各自独特的规律，在明确诊断、确定遗传方式以后，就可分别计算再发风险率。

4. 提出对策和措施

计算出再发风险率后，可对遗传病患者及其家属提出相应的对策和措施，供其参考与选择。这些对策包括劝阻结婚、避孕、绝育、人工流产、人工授精、产前诊断、积极治疗等措施。

5. 随访和扩大咨询

为了确证咨询者提供信息的可靠性，观察遗传咨询的效果和总结经验教训，有时需要对咨询者进行回访，以便改进工作。从降低遗传病发病率的目标出发，咨询医师应利用随访的机会，在扩大的家庭成员中，就某种遗传病的传递规律、有效治疗方法、预防措施等方面，进行解说宣传，了解家庭其他成员是否患有遗传病，特别是查明家庭中的携带者，可以扩大预防效果。

遗传咨询是预防遗传病和保证优生的重要措施之一。20 世纪 70 年代以来，欧美、日本等国都建立了遗传咨询专门机构，我国近年来在北京、上海、长沙、沈阳、杭州等地也先后开展了遗传咨询门诊。

80 产前诊断需要进行哪些检查？

2016 年 10 月，中共中央、国务院印发了《“健康中国 2030”规划纲要》，纲要指出：“加强出生缺陷综合防治，构建覆盖城乡居民，涵盖孕前、孕期、新生儿各阶段的出生缺陷防治体系。”出生缺陷综合防治一直都是我国妇幼保健工作重点关注的领域。**预防出生缺陷，开展产前诊断十分重要。**我国的产前诊断工作起步于 20 世纪 70 年代末，目前在临床上常用的产前诊断技术主要有以下几种。

1. 血清生化检查

通过检测孕早期或中期孕妇血清中的**妊娠相关血浆蛋白 A（PAPP-A）**、人绒毛膜促性腺激素（hCG）或者游离 β -hCG、甲胎蛋白（AFP）、游离雌三醇（ μ E3）等多个指标，再结合孕妇的年龄、体重、孕周、病史等，主要对**唐氏综合征**和**18 三体综合征**等进行筛查，检出率在 60%左右。

2. 超声检查

超声检查是利用人体对**超声波的反射**进行观察，是一种**最为直观的检查技术**，对胎儿的心血管系统、中枢神经系统、泌尿生殖系统等的畸形的诊断率较高。但是这种技术对检查设备，以及超声医生的专业知识、经验的要求较高。采用高分辨率的彩色多普勒超声诊断仪、三维或四维彩色超声诊断仪等，可提高胎儿微小畸形的诊断率。**孕妇一般在孕早期、中期和晚期都会进行超声检查**，孕早期主要检查胚胎的位置、存活情况等；孕中期和晚期则检测胎儿的各项发育指标，如通过测量胎儿的颈部透明带厚度来诊断胎儿是否因染色体异常而出现畸形。



3. 羊水检查

羊水检查又称**羊膜腔穿刺**。孕妇产宫羊膜腔内的羊水中含有胎儿的游离细胞，利用这些细胞就可以分析胎儿染色体的组成，并判断胎儿是否存在染色体异常。这是一种侵入性的检查，需要先抽取孕妇的羊水才能进行细胞培养和检测，因此**会有一定的流产风险**。在我国，

羊水检查的流产率在 0.5% 左右，施行该手术前医生会进行风险评估，只有当胎儿患染色体异常疾病的风险超过羊水检查引起的风险时，才会考虑实施这项手术。与羊水检查类似的侵入性的产前检查还有绒毛膜活检、脐带血穿刺等。

此外，产前诊断还有非侵入性的、能够对胎儿的遗传信息进行检测的**基因检测技术**。

81 基因检测的常用方法都有哪些？应用于哪些方面？

基因检测应用现代分子生物学的技术方法，通过特定设备来检测基因是否存在、基因的缺陷、基因的表达情况等，从而使人们了解被检测样本的遗传信息，预测患某种疾病的风险或对疾病进行诊断等。下面列举了几种常用的基因检测方法。

1. 聚合酶链式反应（PCR）

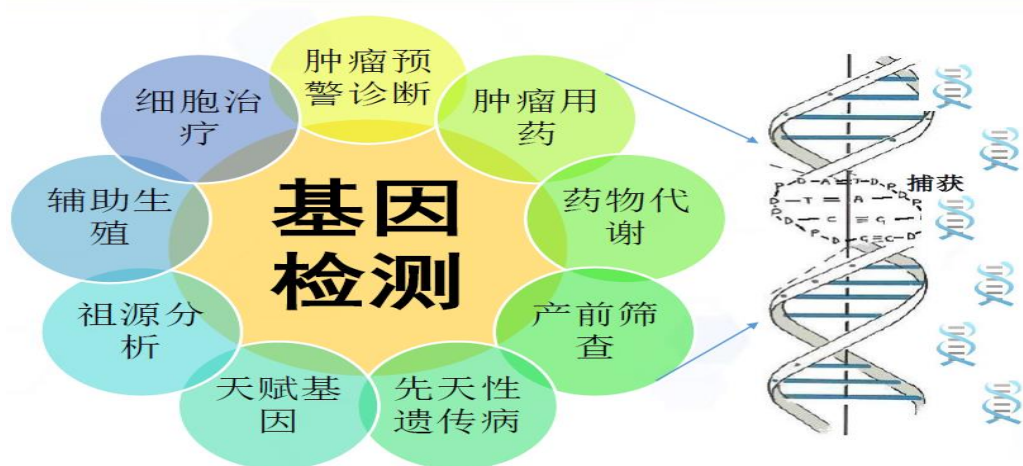
PCR 发明之后，基因的替换、插入、缺失、表达情况等常用这种方法进行检测。例如，等位基因特异性 PCR 利用“引物与模板之间的碱基错配使 PCR 反应受阻”的原理，通过使用含有突变序列的引物进行 PCR，再根据**琼脂糖凝胶电泳**检测有无扩增片段或片段长度来判定基因是否存在这种突变。

2. 核酸探针法

这种方法是用放射性同位素（如 ^{32}P ）、荧光分子等标记的核酸片段作为探针，利用核酸分子杂交原理进行基因检测。例如，一种利用等位基因特异的寡核苷酸探针检测基因突变的方法是先 PCR 扩增目的基因，然后将固定在膜上的产物与探针杂交，含有突变序列的寡核苷酸探针能与突变的基因杂交形成杂交斑。如果将大量寡核苷酸制成**基因芯片**，就可以大量、快速、平行地对基因的序列、表达水平等进行分析。

3. 直接测序法

这种方法是进行基因检测最直观、准确的一种方法。通过测序既可以检测已知的基因突变，也可以检测未知的基因突变；既可以分析测定全基因组序列，也可以测定局部序列；既可以锁定个人病变基因，提前预防和诊治，也可以对多种病原体的基因序列进行分析，为疾病诊断提供依据。近几年来蓬勃发展的高通量测序，可以同时为数以百万计的基因序列进行测定。



目前，基因检测广泛应用于临床，主要包括以下两个方面。

（1）基因检测与疾病的预防筛查

单基因遗传病、多基因遗传病及与遗传因素有关的肿瘤等，都可以通过基因检测来分析相关基因突变，然后有针对性地采取措施预防或者延缓疾病的发生。例如，产前抽取孕妇的静脉血，对其中**胎儿的游离 DNA** 进行检测，可以得到胎儿的遗传信息，**筛查染色体异常疾病**；在导致新生儿先天性耳聋的原因中，遗传因素占 50%~60%，对新生儿进行耳聋基因筛查，能尽早发现耳聋患儿，进行干预治疗；*BRCA1/2* 基因是乳腺癌的易感基因，在欧裔人群中 *BRCA1/2* 突变基因携带者发生乳腺癌的风险分别是 65% 和 45%，如果检测到 *BRCA1/2* 基因突变，携带者就可以采取一定的措施来预防乳腺癌的发生。

（2）基因检测与疾病的诊断

目前，人们已经可以通过基因检测技术对几十种遗传病进行诊断，如地中海贫血、镰状细胞贫血、苯丙酮尿症等。基因检测也可以帮助人们诊断与特定基因突变有关的肿瘤，尤其是在肿瘤发生早期就作出准确诊断，对于治疗十分重要。与肿瘤诊断相关的基因包括肿瘤标志物基因、肿瘤相关病毒基因等，如癌胚抗原是一种广谱的恶性肿瘤标志物，其基因表达上调常见于结直肠癌、胰腺癌、胃癌等。**通过对多种病原体基因序列的分析，设计能够特异性检出病原体的方法，可以更快地诊断传染病。**例如，我国科学家通过对埃博拉病毒的基因进行测序和分析，成功研制出了埃博拉病毒核酸检测试剂盒，用于该病毒的检测。

除疾病的预防筛查与诊断外，将来还可能根据个人的基因检测信息，提供个性化的、最科学的用药措施，以避免药物的毒副反应，提高治疗效果。

82 高度近视是遗传病？其遗传方式是怎样的？

近视按屈光度不同，分为轻度近视、中度近视、高度近视和超高度近视等。屈光度数低于 -3.00D 的为轻度近视，屈光度数介于 -3.00D~-6.00D 的为中度近视，介于 -6.00D~-10.00D 的为高度近视，大于 -10.00D 为超高度近视。



高度近视的发病机制非常复杂，遗传因素和环境因素都与高度近视的发生有关，其中遗传因素起着极其重要的作用。

国内外学者开展了大规模家系调查和大量流行病学调查，结果显示，高度近视的遗传方式有**常染色体隐性遗传、常染色体显性遗传和 X 连锁隐性遗传**。其中最常见的是常染色体隐性遗传，最少见的是 X 连锁隐性遗传。

部分高度近视可能是多基因遗传，有些是遗传因素和环境因素共同作用的结果。高度近视中遗传因素起了重要作用，多基因和不同的单基因遗传模式都参与高度近视的形成，环境因素对遗传因素起调节和修饰作用。

近年来，随着分子生物学的发展，国内外学者对高度近视的遗传学研究进一步深入，目前已开始应用**全基因组扫描**和**候选基因筛查**等进行高度近视的基因定位和候选基因的克隆筛查工作。

迄今为止，国内外已报道的高度近视基因包括 8 个常染色体显性遗传高度近视基因 (*MYP2*, *MYP3*, *MYP4*, *MYP5*, *MYP11*, *MYP12*, *MYP15*, *MYP16*) 和 2 个 X 连锁隐性遗传高度近视基因 (*MYP1*, *MYP13*)。

83 何为人类基因组计划？都有哪些工作内容？

1. 人类基因组计划由来与进展

人类基因组计划最初是由美国生物学家、诺贝尔奖获得者杜尔贝科(R.Dulbecco, 1914-2012) 于 1986 年在《科学》杂志上发表的一篇文章中提出的，**主要目标**是测出人类基因组 DNA 长达 3×10^9 个碱基对的序列，发现所有人类基因并揭示其在染色体上的位置，从而在整体上破译人类的遗传信息。美国政府于 1990 年 10 月正式启动了这项计划，预期在 2005 年完成人类基因组全部序列的测定。

1994 年，绘制遗传图谱的五年计划提前完成；1995 年，人类的 3、11、12 和 22 号染色体的中等精度图谱公布，16、19 号染色体的高分辨率物理图谱分别完成。该计划实施以来，很快受到国际科学界的重视，英国、日本、法国、德国的科学家先后加盟，于是人类基因组计划扩展成国际性合作计划。**1999 年，我国成为该计划的第六个参与国，负责测定全部序列的 1%。**当年年底，国际基因组计划联合小组宣布，已完整破译人类 22 号染色体的遗传密码。

2000 年 5 月，人类 21 号染色体的基因测序工作完成。在 6 个国家 16 个测序中心的 1100 多名科学家、计算机专家和技术人员的通力合作下，2000 年 6 月，人类基因组的工作草图基本完成。该草图绘制出覆盖人类基因组 97% 的 DNA 序列图谱，其中 85% 的基因组序列得到了精确测定，包含人体约 30 亿个碱基对的正确排序。人们认为**人类基因组计划是继“曼哈顿原子弹计划”和“阿波罗登月计划”之后的第三大科学计划**，它对人类认识自身，提高健康水平，推动生命科学、医学、制药业和农业等的发展具有极其重要的意义。

Human Genome Project (HGP) 目的是完成人体30亿个碱基对的序列测定。与**曼哈顿原子弹计划**和**阿波罗登月计划**并称

“三大科学计划”



基因组顺序解读标志着人类探索生命奥秘的进程和生物技术的发展进入一个崭新的时期

2. 人类基因组计划的后续计划

在人类基因组计划完成精细图的同时，2002年10月，人类基因组单体型图计划(The International HapMap Project, HapMap)启动，该计划以人类基因组计划产生的和其他来源的候选单核苷酸多态性(SNP)为基础，对欧洲、非洲和亚洲人群的样本进行分型，旨在确定和编目人类遗传的相似性和差异性。与HapMap计划几乎同时启动的，还有ENCODE(ENCyclopedia Of DNA Elements, ENCODE)计划。**ENCODE计划的目标是详细注释人类基因组中的编码基因和非编码的DNA功能元件。**截至2012年，参与该计划的研究人员已经揭示了**人类至少80%的DNA都是有功能的**。2008年4月，美国、英国、加拿大和中国等国的科学家组成国际癌症基因组联盟(International Cancer Genome Consortium, ICGC)，启动了又一重要的国际合作计划——国际癌症基因组计划(ICGP)，这是人类基因组研究走向临床应用的一个重要里程碑。ICGP旨在对50种癌症的各500个样本的基因组、转录组和表观遗传等进行测序和分析。目前，我国已在乳腺癌、结直肠癌、胃癌等多种癌症基因组的研究中作出了重要贡献。

3. 我国人类基因组研究工作的进展

我国加入人类基因组计划后，仅用半年多的时间，即于2000年4月提前完成了人类3号染色体短臂上3000万个碱基对的工作草图。通过参与这一计划，我国改变了国际人类基因组研究的格局，能够分享这一计划历时10年积累的全部成果，建立起大规模测序的全套技术及科技队伍，为我国今后的生物基因组研究及参与国际生物产业竞争奠定了基础。

现在，我国已建立起一整套**较完整的基因组研究体系**，大规模测序的能力迅速发展。截至2017年，我国科学家已经独立完成了水稻、家蚕、大熊猫等多个物种的基因组测序工作，测得了**第一个完整的中国人基因组序列图谱**。在测定基因序列的基础上，还发现了多种疾病的易感基因。这些易感基因的鉴定和克隆，为疾病的诊断和治疗提供了思路。

我国还**建立了多民族人群的DNA样品库**，开展了中华民族基因组和重大疾病相关基因SNPs及其单体型研究，从而为复杂性状疾病的发病机制研究提供了重要线索；探索多基因的相互作用对精神疾病发生、发展的影响；通过对膀胱癌组织及其外周血的测序，揭示了表观遗传

调控与膀胱癌发生、发展的关系；等等。

此外，我国科学家还积极致力于前沿的基因组编辑研究、合成基因组研究等，努力建设我们自己的基因库，并开展更加广泛的国际合作，使我国向基因研究大国稳步迈进。

84 后基因组时代都有哪些拓展研究的领域？都研究哪些内容？

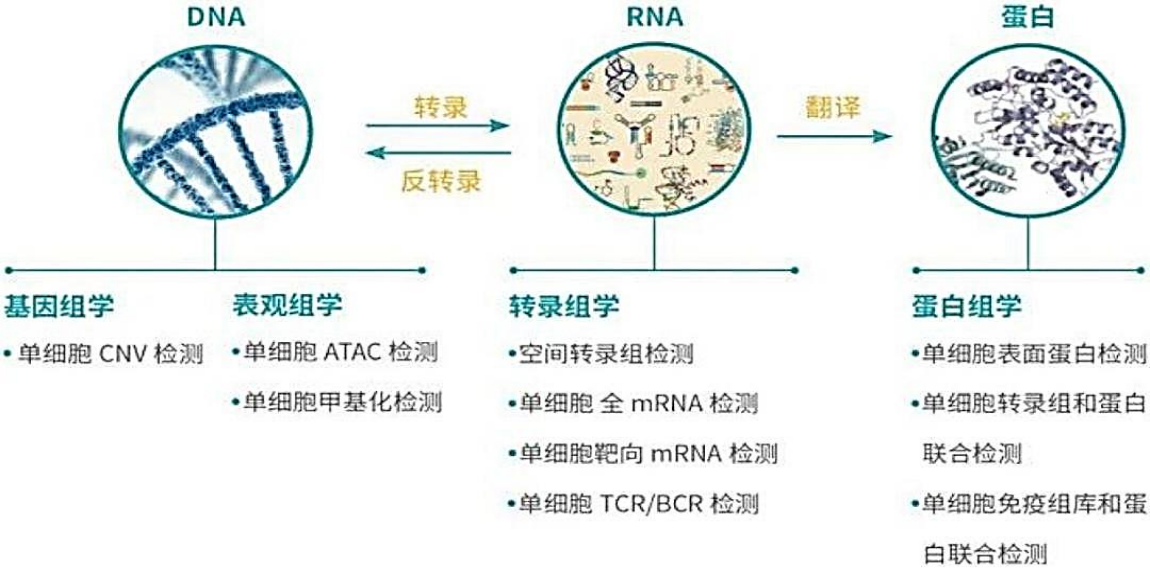
随着人类基因组大规模测序工作接近尾声，生命科学进入了后基因组时代，研究领域涉及基因组学、转录组学、蛋白质组学和表观基因组学等。

基因组学就是研究基因组的学科。进入后基因组时代，基因组学仍是研究的重中之重，它以揭示基因组的功能及调控机制为目标，其**核心科学问题**主要包括基因组的多样性，基因组的表达调控与蛋白质产物的功能，以及模式生物基因组研究等。

基因组学研究将为人们深入理解人类基因组遗传语言的逻辑架构，基因结构与功能的关系，个体生长、发育、衰老和死亡机制，神经活动和脑功能表现机制，细胞增殖、分化和凋亡机制，信息传递和作用机制，疾病发生、发展的机制以及其他各种生命科学问题提供科学基础。

转录组学研究是从 RNA 水平研究基因表达情况的学科。近年来我国科学家利用微流控芯片技术，实现了高质量的单细胞全转录组测序样品准备，全面提高了单细胞全转录组分析的可靠性和准确性。

转录组学研究还有一部分集中在对**非编码 RNA**的研究上，研究表明非编码 RNA 具有重要的生物学功能。有测序公司已经开发了高通量、短序列测序技术，可以实现在一次测序反应中获得成百上千万的小分子 RNA 序列。面对如此巨大的数据量，科学家亟待建立预测新的非编码 RNA 以及分析其结构和功能的算法和软件。



蛋白质组学是研究生物体中所有蛋白质的组成、结构与功能、蛋白质翻译后修饰、蛋白质复合物、蛋白质之间相互作用的学科。2001 年，国际人类蛋白质组组织正式成立，随后启动了人类蛋白质组计划(HumanProteomeProject, HPP)，首批计划包括中国科学家牵头的“人类肝脏

蛋白质组计划”。

我国科学家分析了 6788 个高可信度的中国成人肝的蛋白质，成功构建了世界上**第一张人类器官蛋白质组草图**。2014 年，科学家公布了人类蛋白质组草图，所分析的蛋白质数目占目前预计的蛋白质总数的 80%以上。这一研究成果有助于我们了解人体内蛋白质的表达和功能，促进对人类健康与疾病的生物学研究。

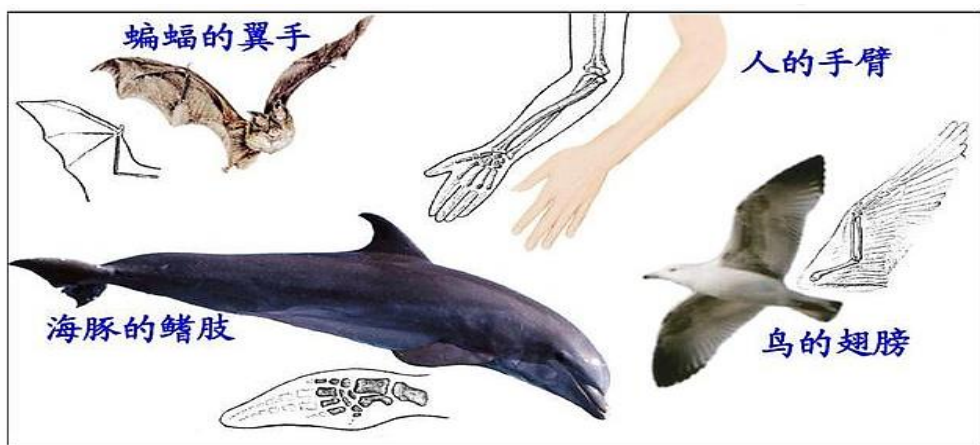
表观基因组学是在基因组水平上对表观遗传改变进行研究的学科，它为人们认识基因组增加了一个新的视角。目前，基于高通量测序技术的全基因组甲基化测序技术，可以在全基因组范围内检测每个 CpG 位点的甲基化状态以及频率，得到全基因组水平单碱基分辨率的甲基化图谱。利用该技术，我国科学家已经获得了家蚕的甲基化图谱。

高通量测序技术还能与染色质免疫共沉淀技术相结合，先通过染色质免疫共沉淀技术特异性地富集与目的蛋白相结合的 DNA 片段，而后对所得的 DNA 片段进行高通量测序，就可以获得与不同修饰的组蛋白、不同的转录因子等相互作用的 DNA 片段信息。

85 化石、比较解剖学、胚胎学、分子生物学等在研究生物进化中的作用

化石记录为生物进化理论提供了**最直接**的证据。在地质历史过程中形成的岩层，就像一部地球生物进化的编年史，年代越久远的生物化石，就保存在越靠下的岩层中，因此，化石在地层中出现的位置可以揭示它们的相对年代。纵观各个地层的化石记录，也呈现出生物体结构复杂性增加的总趋势。

比较解剖学就是比较不同物种之间的身体构造的学科。物种之间特定的解剖学相似性蕴含着进化史的证据。例如，大家熟知的人的上肢、猫的前肢、鲸的鳍、蝙蝠的翼以及鸡的翅，虽然它们功能不同，外部形态也有差别，但它们的骨解结构却是相似的。原因在于所有的哺乳动物都起源于具有前肢原型的共同祖先，上肢、鳍、翼、翅等都是由共同的解剖学原型为适应不同的功能而产生的变异形式。**比较解剖学的研究证实进化是一个重塑的过程**。祖先的结构最初可能只适应于某一种功能，但由于发生了改进而产生了新功能。



同源器官：结构相似，但外形和功能各不相同。

胚胎学是对生物体发育过程中所出现的结构进行比较的学科，亲缘关系相近的生物体在胚胎发育阶段形态相似，因此也为生物进化提供了**重要证据**。例如，在食蚁兽胚胎的下颌内会出现牙齿原基，随后又消失了。一些陆生蛙类和蝾螈类的幼体阶段是在卵中度过的，这些幼体具有典型的水生幼体的特征，但从卵中孵化出来时就可以在陆地上生活了。

随着**分子生物学**的不断发展，进化研究也进入了分子水平，并建立了一套依赖于核酸、蛋白质序列信息的理论和方法。基因组的海量信息为进化研究提供了有力的帮助。研究表明，在不同物种中，相应的核酸和蛋白质序列组成存在广泛差异，**这些差异是在长期进化过程中产生的，具有相对稳定的遗传特性**；物种间的核苷酸或氨基酸序列相似程度越高，其亲缘关系越近，反之则亲缘关系越远；从分子水平研究获得的生物进化信息与地质研究估计的数据十分接近。因此，**从分子水平研究生物进化具有以下优点**：（1）根据生物所具有的核酸和蛋白质结构上的差异程度，可以估测生物种类的进化时期和速度；（2）可以比较亲缘关系极远类型之间的进化信息；（3）分子水平研究更有利于对结构简单的微生物进化的阐述。

86 什么是化石？如何获得化石？如何利用化石进行研究？

1. 什么是化石？

化石是指通过自然作用保存在地层中的古代生物的遗体、遗物或生活痕迹等。能够保存下来的通常是古代生物有机体中不易腐烂的坚硬部分，它们被封闭保存在沉积物里，并最终被埋藏在岩石中。岩石分为**火成岩**（由火山爆发后的熔岩形成）和**沉积岩**（经由地层的沉积、成岩作用形成），在高温高压的作用下，两种岩石都可以质变为**变质岩**。化石大多数发现于沉积岩中。在变质岩中，即便有化石，通常也已经变得面目全非。还有极少数的化石埋藏于其他基质中，例如，在琥珀中发现过昆虫，在永冻土层中发现过猛犸及其他少数物种。

2. 化石的研究方法和结论

化石的常规研究步骤包括：化石标本的采集，标本的揭露和分离，化石的鉴定和记述，化石的照相、制图和复原，以及化石资料的分析和应用等。

(1) 化石标本的采集

在进行野外化石标本的采集前，要**先调查**该地区的情况，如大地构造和古地理背景、地层层序及其露出情况等。**根据研究目的的不同和化石标本类型（如大化石、微化石等）的不同**，采集的范围和方法都有差异。例如，微化石很小，一般肉眼不可见，采集微化石和采集大化石不同，通常是将埋藏微化石的沉积物一起采集，然后在实验室处理和分离微化石标本。此外，采集化石标本时，要采集新鲜化石样品，防止样品被污染。

(2) 标本的揭露和分离

采集大化石时，应尽量采集保存完好、暴露全面的标本。当难以采集到完整标本时，要特别注意采集标本的一些具有关键性鉴定特征的部位。对采集到的标本进行**包装保护**也是十分重要的。标本的修理和一些关键性鉴定特征的揭露是一项十分细致的工作。为了揭示化石的内部构造，有时要做切片处理，或者磨出光面进行观察。

(3) 化石的鉴定和记述

化石从围岩中揭露和分离出来之后，就可以进行各项研究了。首先要根据**化石特征**进行鉴定。查阅有关文献，对照前人已有的化石标本、化石图片和记述资料，给标本定名，确定其归属。化石鉴定后，要结合野外观察记录等进行整理和补充，作出修正的要在室内记录中记述修正意见和结果。

(4) 化石标本的照相、制图和复原

照片能清晰地表现化石标本的主要特征。在通过文字描述化石特征的同时，应搭配能清楚地表现其**关键特征**的化石照片或扫描电镜照片。对于某些在照片中不易被注意到，或者不能清晰明确地表达的重要特征，以及一些重要的细节，还应绘制线条图加以说明。某些个体较大的化石，如某些脊椎动物化石和古植物化石，身体各部分往往分开保存，为了对化石有一个整体的认识，科研人员还会对化石进行复原。

(5) 化石资料的分析应用

通过研究化石，可以从生物学的角度对化石资料进行分析和应用，从而研究**生命演变**的历史，以及生物体结构的演变过程。化石具有明确的时间含义，是地质历史的另一种时间标尺，因此，可以从时间和历史发展的角度对化石资料进行分析和应用。由于生物与环境是统一的整体，因此，也可以从古环境及其变迁的角度对化石资料进行分析和应用。



3. 化石缺失及其原因

通过化石记录研究生物进化的主要困难是化石记录的不完整，导致这一困难的原因有以下几点。①许多生物**难以形成**化石，这类生物比较纤弱，缺少坚硬部分，或者在所处的环境（如在：潮湿的环境中）中，有机体会很快腐烂。②沉积地层的形成是**偶然**的。某个地区曾经栖息过的生物类群，通常只有小部分能够通过化石保存下来。③化石记录的**发现**也有偶然性，埋藏化石的地层必须凝固固化成岩；这些沉积岩必须历经数百万年而未被侵蚀、变质或消融；并只这些沉积岩必须露出让研究人员获得标本。

4. 通过化石研究某个物种的进化历史

如果化石记录较为完整，可以根据化石研究某个物种的进化历史。**现代马**是高度特化的哺乳动物，它的足上仅有一个趾（第三趾）。通过研究马的化石可知，马在地球上从出现到现在已有约 6000 万年的历史了。1867 年，在美国南部始新世的岩石中，发现了最早的马化石，这种马被称为**始祖马**。始祖马的前足有四个脚趾，后足有三个脚趾，体高约 40cm，大小如一只狐狸，牙齿构造简单，齿冠低，6000 万~4500 万年前广泛分布于北半球。过了 1000 万年（3500 万年前），三脚趾的**渐新马**出现了。随着草本植物的出现，以及对食草方式的适应，马的物种多样性也得以增加。直到 1500 万年前，第一批**单趾马**才开始出现，南美马是最为人所熟悉的一种。先后又经过了**中新马**、**草原古马**、**上新马**的发展，大约在 100 万年前，现代马开始出现。**马科谱系是第一个搞清楚的化石生物谱系，它为进化论提供了有力的古生物学方面的证据。**

87 生物进化的胚胎学证据和重演论

1. 胚胎学证据在生物学进化研究中的作用

胚胎学证据是生物进化研究中的重要判断依据之一。**生物进化重要的原理之一**就是生物体的特征几乎都是由祖先中已经存在的特征进化而来的，而不是新产生的。来自共同祖先的生物类群的性状特征的相似性即为**同源性**。通过对胚胎时期的研究，我们可以看到许多在成年期已经消失或不好辨别的性状特征。因此，胚胎学研究对于推测同源性常常起着重要作用。

不同物种在胚胎时期往往比成年时更为相似，对胚胎发育阶段的研究表明，有着共同祖先的许多物种在进化过程中是如何在不同分支上逐渐分化的。这里以**蝾螈**为例进行简单介绍。蝾螈的祖先在生活史中拥有水生的**幼体阶段**，此时的幼体具有与成体不一样的特征（如有鳃样的特征、部分骨骼与成体不同）。在后来出现的某种完全陆生的蝾螈中，这种水生幼体阶段的发育式样丢失了，但是研究发现，当这种陆生蝾螈在卵内发育时，它们**仍然具有某些水生幼体的骨骼特征**，只是在孵化后这些蝾螈便拥有了成体的特征。这表明，该陆生蝾螈的水生幼体特征并没有在进化中完全丢失，该胚胎学证据对于研究蝾螈的进化历程具有重要意义。

2. 冯·贝尔定律与重演论

比较胚胎学的**创始人**冯·贝尔（K. E. von Baer, 1792—1876）对多种脊椎动物的胚胎发育进行了长期的比较研究，并提出了**冯·贝尔定律**：**所有的脊椎动物只有在通过一个非常相近的胚胎期之后，才发生了发育途径的分歧**。对冯·贝尔这一经典性的结论，生物学界仍有不同的看法，如卵裂的形式多种多样，从囊胚到原肠胚的发育在不同分类单元的脊椎动物中存在显著差异，即使在哺乳动物中也不尽相同。由此可见，**在脊椎动物胚胎发育的初期已存在明显的发育途径的分歧**。但无论如何，冯·贝尔首次在个体发育与系统发育之间架起了一座桥梁，通过比较胚胎学探讨生物进化的问题，无疑给后来的相关研究以诸多启迪和巨大推动。

在重演论的提出和发展过程中，多位科学家对其进行了修正与完善。其中，最为人熟知的是德国科学家**海克尔**（E. Haeckel, 1834—1919）。他受冯·贝尔研究的影响，进一步提出个体的发育过程重演了系统发育的进程。他认为，通过研究胚胎学，人们可以读出一个物种的系

统发生（进化历程）关系，或者说个体发育是对其种族进化史的微缩重演。海克尔还手绘了动物的胚胎发育过程对比图，发表在 1874 年的《人类的进化》（*Anthropogenie*）上。

图 6-1（仿制图）在当时引起了极大的轰动，因为这些不同物种的脊椎动物的胚胎之间表现出了很高的相似性。然而，19 世纪末期，随着对胚胎学研究的不断深入，人们就发现重演论是不成立的，海克尔的胚胎图过度放大了脊椎动物的相似性，弱化了差异性。例如，哺乳动物和爬行动物胚胎期的咽裂和鳃弧不可能形成像成年鱼类那样的典型结构。因此，**重演论显然不能作为系统发生历史的可靠依据。**

但是，胚胎在发育过程中会重演祖先的某些特征这一点是不争的事实，例如，人胚胎早期会出现与鱼胚胎早期非常相似的鳃裂和尾。尽管海克尔的重演论没有经得起科学的检验，但是胚胎学的相似性为生物进化论提供了证据，仍然是有重要作用的。



图 6-1 7 种脊椎动物和人的胚胎发育的比较

88 什么是趋同进化？什么是同功器官？研究有啥意义？

趋同进化是指不同物种在相似的环境中发育出相似的性状的进化过程，它是不同生物在相同环境条件下得到**相同选择**的结果。例如，空中的鸟类与蝙蝠，海中的鲨鱼与海豚，它们在外形上都表现出明显的相似，但在亲缘关系上却分别隶属于不同的纲。又如，非洲的大戟属植物与美洲的多种仙人掌植物虽然是截然不同的种子植物，但外形却很相似。

趋同进化的结果常常伴随着同功器官的产生。**同功器官**是功能相同、形态类似，但起源不同、结构不同的器官。**同功器官不能说明它们在进化上有共同起源，只表明它们具有相似的功能。**

例如，蝶翅和鸟翼均为飞翔器官，但蝶翅是膜状结构，由皮肤扩展形成；而鸟翼是由前肢形成，内有骨骼，外有羽毛，它们就属于**同功器官**。再例如，山楂、刺槐、蔷薇的枝条上都有坚硬的刺，都具有保护植物免受伤害的作用，但是它们的起源却完全不同，分别是变态的枝、变态的托叶以及茎皮层的突起，它们也属于**同功器官**。

许多在形态学特征中发现的进化式样同样可见于**分子层次**。齿鲸类，包括海豚，是除蝙蝠外唯一使用回声定位的哺乳动物。那么，回声定位蝙蝠与回声定位鲸类之间是否存在听觉基因的趋同进化？为了探究这一问题，科学家从分子水平对与听觉相关的“**快蛋白**”基因进行了进化分析。快蛋白定位于哺乳动物内耳和耳蜗毛细胞膜上，被认为可以影响听觉的频率选择性。



当科学家对许多哺乳动物中的快蛋白基因序列进行进化分析时，发现在所构建的**进化树**上，相较于与鲸类亲缘关系最近的猪和牛的快蛋白基因序列，海豚的快蛋白基因序列与蝙蝠的距离更近。而两种非回声定位的须鲸的快蛋白基因序列还是同与它们亲缘关系较近的牛距离更近。以上研究表明回声定位鲸类与回声定位蝙蝠的快蛋白基因在分子水平上同样存在趋同进化。

89 如何从基因水平研究生物的进化？

随着分子生物学的不断发展，进化研究也进入了分子进化的研究水平。**分子进化**是指生物进化过程中生物大分子（核酸和蛋白质）结构和功能的变化以及这些变化与生物进化的关系，即 **DNA、RNA 和蛋白质水平上的进化过程**。生物大分子蕴含着丰富的生物进化信息。可以说，分子进化的证据给生物进化的研究带了革命性的突破。

在分子水平上探讨进化，**最直接的方式**是分析遗传物质本身——**核酸**。**基因水平的证据**主要是指通过对 **DNA 序列的研究得到的生物进化证据**。每个核苷酸位置上的碱基（A、T、G、C）都可以被视为一个特征，DNA 序列通常能够比形态学或其他表型特征提供更多的数据，这使得研究人员能够发现更多生物之间的进化关系。

1. 从基因的进化来推测生物的进化关系

物种中的每一个基因都有一段来自其祖先的传承历史。从量的方面来看，在生物进化的过程中，一般情况下从低等到高等，基因的数量是逐渐增加的；从质的方面来看，随着生物的进化，DNA 中的碱基序列也发生了变化。

我们能够基于基因的 DNA 序列比对数据来推断相应物种之间的进化关系，即我们假定同源基因之间的关系与相应物种之间的关系是相同的。一般情况下，**物种之间基因的 DNA 序列的相似程度越高，其亲缘关系就越近。**

那么，这些不同物种间相似的基因是如何产生的呢？这里要提到同源基因的概念。**同源基因**是具有共同的进化起源，序列结构和功能相似的基因。如图 6-2 所示，祖先物种的基因 α 发生基因重复后，产生了两个基因 α 和 β ，随后这两个基因在序列上会有不同的演变。由共同祖先基因分化而来的基因则为**直系同源基因**；而起源于祖先基因重复事件的那些基因为**旁系同源基因**。基因重复是一种突变，在整个进化过程中是随机发生的，上述过程在进化历史中可能发生多次。

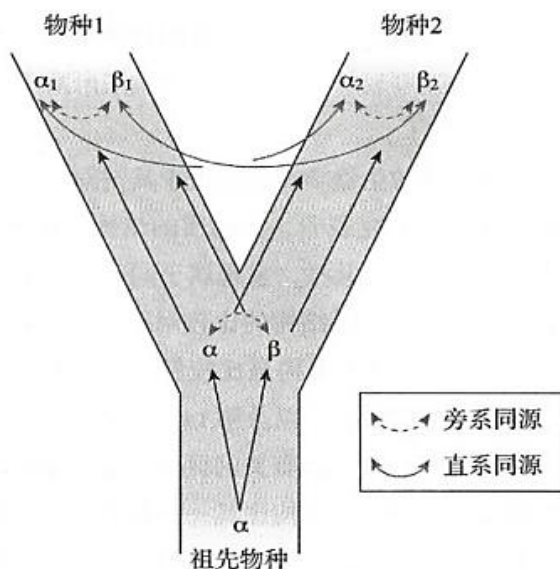


图 6-2 基因的演变过程示意图

2. 通过基因分析研究生物之间的亲缘关系

基于 DNA 序列的生物进化分析可以揭示一些以前令人困惑的生物之间的关系。

例如，大王花与大戟在形态上的差异很大，生活方式也十分不同，且大王花为寄生植物，传统的表型特征分析很难判断二者之间的关系；但 DNA 序列分析表明，大王花与包括大戟在内的几个科都有**亲缘关系**。

再例如，类人猿包括猩猩、大猩猩、黑猩猩。从形态特征看，猩猩、黑猩猩和大猩猩之间要比它们与人类之间更像。因此，传统观点认为类人猿是一个单系，人首先分化出来。然而，利用分子杂交技术，研究人员测定了 5 种灵长类动物与人的 DNA 的相似性。**结果显示，黑猩猩与人的 DNA 相似性最高，这表明黑猩猩与人的亲缘关系更近。**

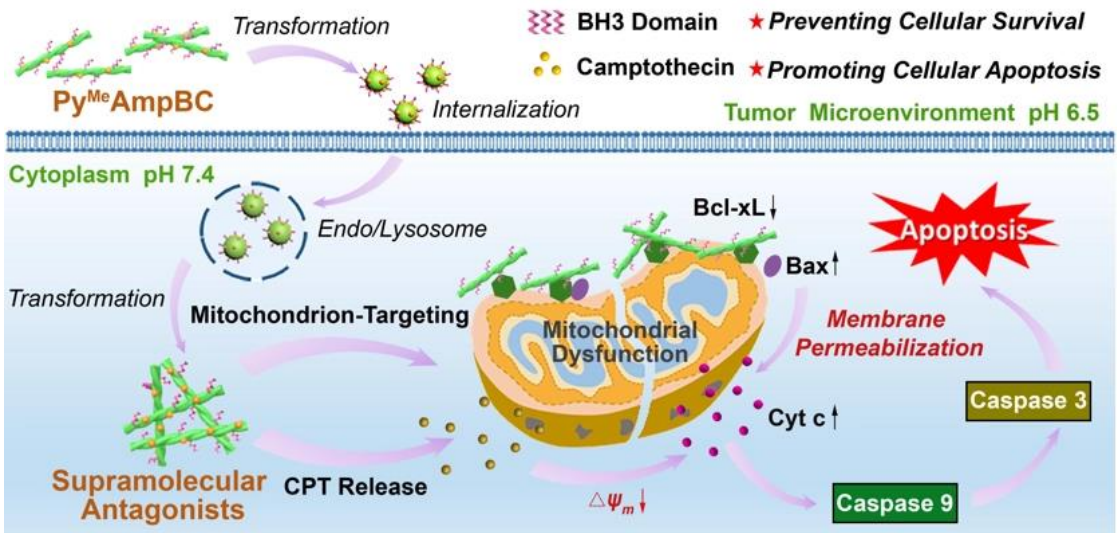
现在各种数据库的建立使基因序列的获得和比对变得更为便捷。**需要特别注意的是**，利用基因序列分析得出的进化关系并不一定是百分之百准确的，造成这种现象的原因比较复杂。因此，为了得到较为准确的进化关系，研究人员往往要结合多方面的进化证据。

90 从蛋白质水平是如何研究生物的进化的？

在分子进化的研究中，对蛋白质序列的分析和对基因序列的分析有许多相似之处。在很多不同的生物中，都存在着功能相似、氨基酸序列也相似的蛋白质，它们被称为**同源蛋白质**。一般来讲，如果两个物种在进化上的亲缘关系越近，它们同源蛋白质的氨基酸序列就越相似。

以**血红蛋白**的一个亚基为例，在其 141 个氨基酸中，人类与黑猩猩之间只有 1 个氨基酸不同，但人类与马之间却有 18 个氨基酸不同。这表明人与黑猩猩之间的亲缘关系更近。

细胞色素 c 是电子传递链上的关键蛋白质，从需氧的原核生物，到单细胞真核生物，再到真菌、植物、动物，直到人，都有细胞色素 c。不同生物的细胞色素 c 具有相同的功能和相似的氨基酸序列，基于细胞色素氨基酸的差异，可以推算出不同物种的进化关系。与人的细胞色素 c 的氨基酸序列差异越小的物种，与人的亲缘关系越近。



细胞色素 c 是很保守的蛋白质，它的进化速度是很缓慢的，因此，它**不适合**用来测定亲缘关系很近的物种之间的进化关系。

对于亲缘关系较近的物种，研究人员一般选取进化速度较快的蛋白质，如**碳酸酐酶 I** 就可以用来较为精确地测定人与其他灵长类动物的进化关系。

蛋白质的生物学功能取决于其空间结构，蛋白质只有折叠成特定的空间结构才具有相应的活性和功能。研究表明，**蛋白质的结构比序列更加保守**，通过比较蛋白质的空间结构，可以发现蛋白质的**结构共性**，发现属于同一家族蛋白质的保守结构等，这是仅仅分析氨基酸序列无法发现的，因此蛋白质结构的比较对研究蛋白质的功能和蛋白质之间的进化关系有重要意义。

例如，细胞色素 c 的分子结构是**比较保守**的。观察和比较细胞色素 c 的空间结构发现，在细胞色素 c 的分子中，第 70~80 位以及第 14、17 和 18 位的氨基酸是保守的，因为它们的空间结构中形成了一个与血红素结合直接有关的区域，这对细胞色素 c 的功能是十分重要的。

分子进化研究表明，生物大分子的空间结构比其一级结构（氨基酸序列）更具保守性，这与细胞色素 c 功能上的保守性是一致的，这也符合结构与功能相适应的观点。

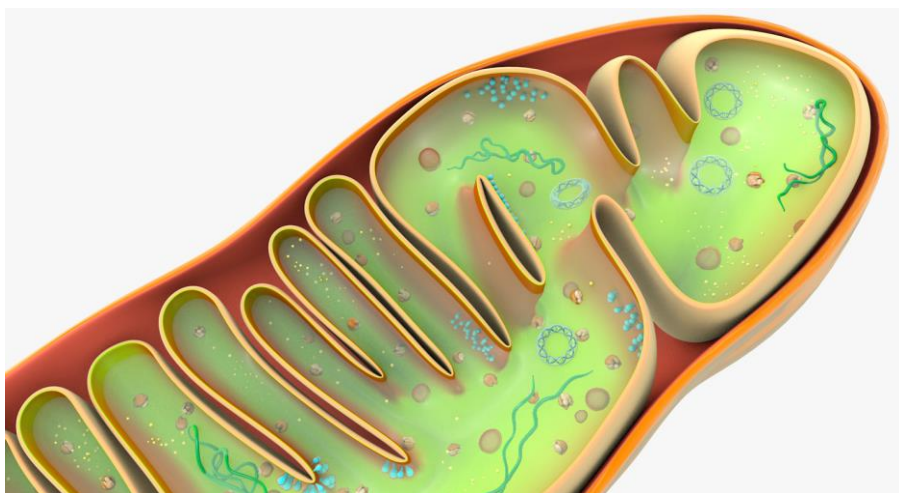
研究人员已经开始将注意力从主要根据蛋白质氨基酸序列之间的异同来确定其进化关系，逐渐转移到依据比较它们的空间结构来确定其进化关系。

随着生物信息学的不断发展，借助蛋白质结构数据库，通过合理的算法，研究人员可以构建蛋白质结构进化树，获得重要的进化信息。

91 通过线粒体 DNA 和 Y 染色体研究人类的起源

关于人的起源，存在两种尖锐对立的假说：非洲起源说和多地域说。前者认为目前所有的人都来自 20 万年~10 万年前走出非洲的直立人，这些直立人迁徙至世界各地，取代了当地由更早的非洲直立人迁徙而来形成的古人。后者则认为现代人是扩散到不同地域的直立人平行进化的结果。目前支持证据较多的为非洲起源说。

基于线粒体 DNA 的遗传学研究支持了非洲起源说，线粒体只在母系中传承，没有机会重组，所以对线粒体 DNA (mtDNA) 的研究可以追踪人类母系的历史。研究显示，欧洲、亚洲和美洲人是在 10 万~5 万年前由非洲的种群经由亚洲西南部（中东地区）所传衍下来的。同时，根据 mtDNA 建立的族谱显示，人类族谱最早可以追溯至 15 万年前，换句话说，即使现存亲缘关系最远的人，在 15 万年前也有共同的祖先。



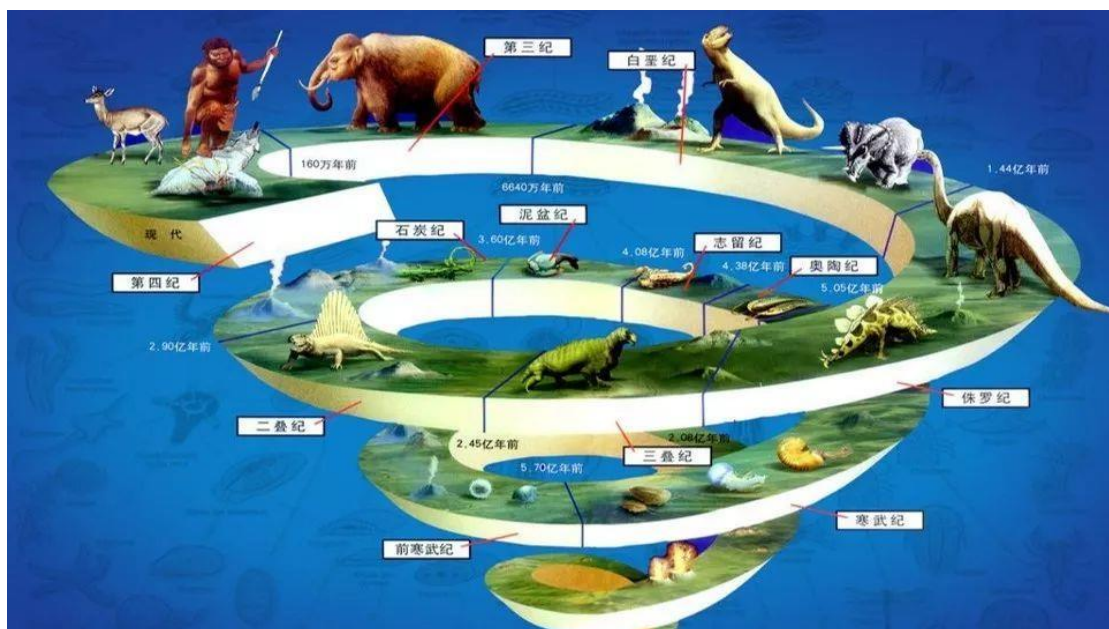
如果能够追踪父系的路径，并且得到与母系路径相似的结论，那将是研究人类进化十分有利的证据。Y 染色体是基因组中男性特有的成分，根据人类性别决定的机制，任何 Y 染色体都是“独一无二的”，绝对不会有另一个 Y 染色体可以与它有遗传物质的交流。通过对 Y 染色体的研究，科学家也发现人类族谱的根源在非洲，而且再度证明了人类族谱很短，只有 15 万年。

对 mtDNA 与 Y 染色体的研究暗示，15 万年前，人类族群可能经历了一场剧烈的遗传变化。那时有许多具有不同 mtDNA 和 Y 染色体的人，但是今天的人却都是其中“一个 mtDNA”和“一个 Y 染色体”的后代。也就是说，含有其他序列的人都绝灭了，这些族群很可能经历了瘟

疫或气候改变等小件，在这一事件发生后，我们的祖先离开非洲，走上了占领全球的漫长旅程。

92 生物进化论都研究哪些内容？有什么研究意义？

生物进化论是研究关于生物界历史发展一般规律的科学。它研究的内容包括以下几个方面：(1)地球上生物界产生和发展的历史过程，包括生命的起源、物种的形成和人类的起源等；(2)生物进化的机制和理论，如遗传变异、自然选择及两者之间的关系，进化的方向、速率和分子基础等；(3)生物进化与环境的关系；(4)生物进化论的历史，包括各种流派及其论点等。



生物进化论是生物科学的核心理论之一。研究生物进化论，不仅能使人们了解生物进化的规律，还可以促进生物学其他分支学科的发展，使这些分支学科有了统一的理论基础，成为相互联系、彼此印证的统一体系。

研究生物进化论不仅有助于人们理解生命世界，对理解整个自然界乃至人类社会都有帮助它为唯物辩证法提供了自然史的基础，深刻影响着人们的思想观念。

研究生物进化论还有助于人类的实践活动。“生存斗争，适者生存”的观点，为人们培育动植物的优良品种等提供了理论基础。

93 拉马克进化论的要点有哪些？他在进化论史上的评价？

拉马克进化论包括以下几个要点。

(1) 物种是可变的。包括人类在内的一切物种都是由其他物种演变而来的，而不是神创造的。只是因为物种的变化是缓慢的，而人的寿命是短促的，人们才难以认识到物种的变化过程。

(2) 生物是从低等向高等进化的。如果将生物按照它们的相互关系的自然顺序排列起来，就能得到一个从最低等到最高等的连续系列。他还提出了动物起源表（系统树）。

(3) 环境的变化可以引起物种的变化。环境变化直接导致变异的发生，以适应新的环境条件。

(4) 用进废退和获得性遗传。这是拉马克论述动物进化原因的两条著名的法则。

用进废退即经常使用的器官就发达，不使用就退化。获得性遗传是指环境引起或由于用进废退引起的变化是可以遗传的。这两条法则是拉马克用来解释生物进化原因的主要原理。



拉马克
(L.B.Lamarck)

第一个系统地提出进化论思想

1. 物种是 可变 的，都不是神造的；
2. 生物是由 低等向高等 逐渐进化的；
3. 生物各种适应性特征的形成都是由 用进废退 和 获得性遗传。

拉马克是历史上第一个系统地提出进化理论的学者。

这一理论否定了生命世界中某种神秘力量的存在，使人们认识到物种是可变的，而且是由低等向高等不断进化的。这对于进化论的发展乃至整个生物学的发展都起到了重要作用。

但是他所提出的用进废退和获得性遗传的观点，却缺少科学证据的支持：他过于强调环境的变化直接导致物种的改变，实际上，环境的变化如果未引起遗传物质的改变，就不会使生物产生可遗传的变异。

94 全面认识达尔文的进化论：理论意义、历史局限、思想概念影响等

达尔文的进化论对生物学的发展有什么作用？有哪些历史的局限性？

19 世纪中叶，在达尔文的进化论问世之前，生物学还没有成为一门统一的科学。它的各个分支学科还大都是事实的记载和知识的积累，彼此缺少内在的联系。达尔文进化论的建立，使得动物学、植物学、生理学、古生物学、比较解剖学等分支学科成为相互联系、相互印证的统一体系，有了共同的理论基础——生物界发生和发展的规律性。此后，这些分支学科又有了共同的研究目标，从各个方面研究生命世界的发生和发展规律，并且排除了神创论的束缚，成为一门名副其实的科学。

限于当时的科学发展水平，达尔文当时无法正确阐明生物进化的机制。他同意拉马克获得性遗传的解释是不符合现代遗传学原理的。因为只有遗传的变异才具有进化上

的价值。关于进化原因的解释，达尔文主要是从个体水平上，用“生存竞争、适者生存”的观点来解释的，比较注重个体存活的进化价值，实际上，进化是群体在长期繁衍过程中遗传上的变化，适者生存主要是产生更多的后代，而不是杀死竞争对手。达尔文强调物种是通过微小变异的逐渐积累而渐变的，多次强调“自然界没有飞跃”的观点，其实骤变也是物种形成的重要方式。

达尔文的《物种起源》的出版，在社会上引起了哪些反响？

1859年，达尔文的《物种起源》的出版，引起了欧洲文化界的巨大震动。有人称它是“震惊世界的书”。这部书出版后的第一年就卖出了3800册，不久又被译成各国文字，在各国出版。它一方面因为其科学价值受到科学界许多有识之士的支持和赞扬，一方面又由于对宗教观念的猛烈冲击而受到许多人的诋毁和攻击。

1860年，牛津自然博物馆举行了一次神创论与进化论的辩论会。当时一位大主教对达尔文的坚定支持者赫胥黎（T.Huxley, 1825—1895）问道：“请问您是从祖母一支还是从祖父一支的猴子变来的？”赫胥黎回答：“我宁愿来自猴而不愿来自以文化和口才为偏见和谎言服务的文化人。”类似的争论直到今天仍未完全停止，但是达尔文的生物进化论已经越来越普遍地被人们接受，对人们的思想观念产生了广泛而深刻的影响。



达尔文的进化论对人们的思想观念有哪些影响？

达尔文的进化论对人们思想观念的影响是多方面的。

（1）对人们破除迷信、树立科学的世界观具有重要作用。在达尔文之前，西方社会普遍相信创世说所描绘的世界，即上帝有目的地设计的世界：合理安排、完善美妙、永恒不变的世界。而达尔文却给人们描绘了另一个世界：没有造物主，没有预先的设计，变化无穷、充满竞争、产生和消亡交织、新种和旧种更替的世界；有漫长而曲折的演变历史和难以预测的未来的世界；令科学家们兴奋不已并愿意为探索它的奥秘而献身的世界；需要人类正确看待自身地位、回归到大自然中一员而不是主宰位置的世界。

(2) 为辩证唯物主义观点提供了自然史的基础。在达尔文的进化论中，唯物主义和辩证法思想和素材是十分丰富的。它否认自然界有非物质的超自然的特殊力量的存在，系统地揭示了各种生物之间、生物与无机环境之间的普遍联系，阐明了生物产生和发展的过程以及一种生物向另一种生物转化的客观规律。关于自然界中必然性与偶然性、同一性与差异性、原因与结果的关系，都从进化的角度做出了合理的解释。

(3) 对人类正确认识自身在自然界的地位有重要意义。按照传统的宗教观点，人们是不可能接受人与猴有什么亲缘关系的，人是凌驾于万千物种之上的万物之灵，具有无上的优越地位，可以随意宰割和摆布其他物种。而按照达尔文的进化论，人和猴以及其他更低等的生物，都具有共同的原始祖先，都是生物界长期进化的产物。人类同其他物种一样，都是大自然中的一员。这样的思想观念对人类的影响是非常深刻而长远的。

(4) 1898 年，严复把达尔文学说引入我国。当时正值西方列强欺压甚至要瓜分中国，有识之士将“生存竞争，适者生存”的观点当成唤起国人“自强保种”的警钟，在客观上给中国社会带来积极影响。

(5) 曾有人将达尔文的观点不恰当地引入社会学领域，出现了“社会达尔文主义”思潮，为社会中尔虞我诈、侵略战争等丑恶现象寻找借口。

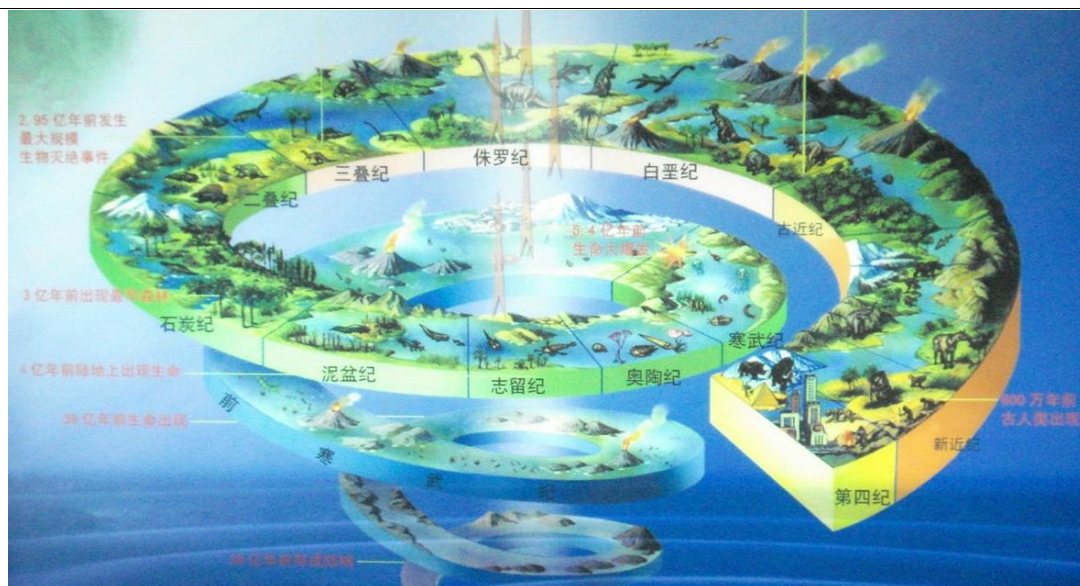
95 为什么说个体不是生物进化的基本单位？物种的概念及鉴定标准

认识生物界最直观、最具体的对象是生物个体，因为生物的基本特征是体现在个体上的：繁殖、遗传和变异都发生在个体上。因此，达尔文视生物个体为进化的基本单位，认为自然选择作用的是个体，进化表现为个体在遗传组成和性状上的改变。

现代进化论的研究表明，**个体不是进化的基本单位**，理由如下：

(1) 就原核生物和无性繁殖的真核生物来说，来自同一亲本的无性繁殖系是由遗传上相同的个体组成的，同一克隆内的个体之间没有遗传差异，**自然选择作用的是无性繁殖系**。

(2) 对于有性生殖的生物来说，**个体的基因型是终身不变的**，无论它在自然选择中具有多大优势，其基因型也不可能一成不变地传给下一代个体，这是因为个体的基因组来自父母双方。但是就一个种群来说，种群中全部基因的总和（基因库）却可以在传宗接代过程中维持相对稳定，因此，**自然选择作用的是种群，本质上是种群基因库**。也可以这样理解：种群中个体的基因来自种群基因库，个体死亡后又通过其后代把基因归还给基因库。如果一个个体不能与种群中其他个体交配产生后代，这个个体在进化上就没有意义。



物种的概念及鉴定标准

任何生物在分类学上都归属于一个物种。**物种是生物分类的基本单位**，但是不能因此而理解为物种是人为制定的单位。物种是客观存在的。

一般认为，物种是形态上类似的、彼此能够交配的、要求类似环境条件的生物个体的总和。鉴定物种的标准包括**形态学标准、遗传学标准、生态学标准和生物地理学标准**等。

在分类学上主要以**形态学标准**为依据，通过比较形态上的相似程度来鉴定。在遗传学和进化论中主要以**能否自由交配**为标准。凡属于同一个种的个体，一般能自由交配，并能产生可育的后代。此外，有时还以生态要求是否一致（生态学标准）、分布范围是否一致（生物地理学标准）作为鉴定的依据。

96 符合遗传平衡定律的种群需要什么条件？何为遗传漂变？

种群的基因频率能否保持稳定呢？英国数学家哈代 (G. H. Hardy, 1877-1947) 和德国医生温伯格 (W. Weinberg, 1862-1937) 分别于 1908 年和 1909 年独立证明，如果一个种群符合下列条件：(1) 种群是极大的；(2) 种群个体间的交配是随机的，也就是说种群中每一个个体与种群中其他个体的交配机会是相等的；(3) 没有突变产生；(4) 种群之间不存在个体的迁移或基因交流；(5) 没有自然选择，那么，这个种群的基因频率(包括基因型频率)就可以一代代稳定不变，保持平衡。这就是**遗传平衡定律**，也称**哈代-温伯格平衡**。

在一定条件下，群体的基因频率和基因型频率在一代代繁殖传代中保持不变。

※ 条件：



(1) 在一个很大的群体

(2) 随机婚配而非选择性婚配

(3) 没有自然选择

(4) 没有突变发生

(5) 没有大规模迁移



遗传平衡定律的推导包括三个步骤：(1)从亲本到所产生的配子；(2)从配子的结合到子一代(或合子)的基因型；(3)从子一代(或合子)的基因型到子代的基因频率。下面用一个例子来说明。

在一个兔种群中，有一半的兔体内有白色脂肪，基因型为 YY，另一半的兔体内有黄色脂肪，基因型为 yy。那么，这个种群中的基因 Y 和基因 y 的频率都是 0.5。

在**有性生殖**过程中，在满足上述五个条件的情况下，这个种群产生的具有 Y 和 y 基因的精子的比例是 0.5:0.5，产生的具有 Y 和 y 基因的卵细胞的比例也是 0.5:0.5。有性生殖的结果，根据孟德尔遗传规律，产生的子一代具有三种基因型，并且它们之间的比例是：

		卵细胞	
		0.5Y	0.5y
精子	0.5Y	0.25YY	0.25Yy
	0.5y	0.25Yy	0.25yy

由此可见，子一代基因型 YY、Yy、yy 的频率分别是 0.25、0.50 和 0.25。那么，子一代中各基因的频率分别是：

$$Y=0.25+1/2(0.50)=0.50$$
$$y=1/2(0.50)+0.25=0.50$$

因此，**子一代中基因 Y 和基因 y 的频率不变，仍然是 0.50：0.50**。如果继续满足上述五个条件，这个种群中基因 Y 和基因 y 的频率将永远保持 0.50：0.50，而基因型 YY、Yy、yy 的频率也会一直保持 0.25、0.50 和 0.25。

如果用 p 代表基因 Y 的频率，q 代表基因 y 的频率。那么，遗传平衡定律可以写成：

$$(p+q)^2=p^2+2pq+q^2=1$$

p^2 代表一个等位基因（如 Y）纯合子的频率， q^2 代表另一个等位基因（如 y）纯合子的频率， $2pq$ 代表杂合子（如 Yy）的频率。如果一个种群达到了遗传平衡，其基因型频率应当符合 $p^2+2pq+q^2=1$ 。

遗传平衡所指的种群是理想的种群，在自然条件下，这样的种群是不存在的。这也从反面说明了在自然界中，种群的基因频率迟早要发生变化，也就是说种群的进化是必然的。

遗传漂变及其在生物进化中的作用

在群体遗传学中，把由于小群体引起的基因频率随机减少甚至丢失的现象称为遗传漂变。例如，在一个种群中，某种基因的频率为 1%，如果这个种群有 100 万个个体，含这种基因的个体数就有成千上万个。如果这个种群只有 50 个个体，那么就意味着只有一个个体具有这种基因。在后一种情况下，可能会由于这个个体偶然死亡或没有交配，而使这种基因在种群中消失。

一般来说，种群越小，遗传漂变就越显著。可见遗传漂变也是造成种群基因频率变化的原因。一个迁入新生境的种群，如果初始数量较小，种群基因频率很可能因遗传漂变发生变化，造成与原来所在种群的差异，可见遗传漂变在进化上有重要作用。

97 自然选择有三种类型，具体是哪三种？

根据种群内基因频率改变的情况，可以把自然选择分为稳定性选择、单向性选择和分裂性选择三种类型。

1. 稳定性选择

是把种群中趋于极端的变异个体淘汰，而保留那些中间型的个体，使生物性状更趋于稳定。这种类型的选择大多出现在环境相对稳定的种群中，选择的结果是性状的变异范围不断缩小，种群的基因型组成更加趋于纯合。

例如，在美国的一次大风暴后，有人搜集了 136 只受伤的麻雀，把它们饲养起来，结果活下来 72 只，死去 64 只。在死去的个体中，大部分是个体比较大、变异类型比较特殊的；而在存活的麻雀中，各种性状大都与平均值相近。这表明离开常态型的变异个体容易被淘汰。

2. 单向性选择

是在种群中保留趋向于某一极端的变异个体，而淘汰另一极端的个体，从而使种群中某些基因频率逐代增加，而它的等位基因频率逐代减少，整个种群的基因频率朝着某一个方向变化。

这种选择的结果也会使变异的范围逐渐缩小，种群的基因型组成趋于纯合。单向性选择多见于环境条件逐渐发生变化的种群中，例如，桦尺蛾的黑化现象就是这种选择的结果。



3. 分裂性选择

是把种群中的极端变异个体按不同方向保留下来，而中间常态型大为减少。这种类型的选择也是在环境发生变化的情况下进行的。当原来的生存环境分隔为若干个小生境，或者当种群向不同的地区扩展时，都会发生分裂性选择。

以一对等位基因来说，AA 和 aa 可能分别适应于不同的小生境，而 Aa 的表现型可能对这两种小生境都不适应，这样，在这两种小生境中，交配繁殖可能都发生在基因型为 AA 或 aa 的个体之间，而具有杂合基因型（Aa）的个体在这两个种群中会逐代减少并且趋于消失。克格伦岛上的昆虫只有残翅（无翅）和翅特别发达两种类型，而具有一般飞行能力的昆虫则逐渐被淘汰，可以说就是分裂性选择的结果。

98 生殖隔离不是教材介绍的这么简单，其实有更多类型

隔离的种类很多，首先可以分为地理隔离和生殖隔离。生殖隔离又可以分为以下两大类：如果发生在受精以前，就叫做受精前的生殖隔离；如果发生在受精以后，就叫做受精后的生殖隔离。

1. 受精前的生殖隔离

受精前的生殖隔离包括生态隔离、季节隔离、行为隔离、机械隔离、配子隔离等。

（1）生态隔离

是指同一物种的不同种群生活在同一区域内的不同生境内，而造成的不能交配。

例如，体虱和头虱由于寄生场所不同，已经形成了不同的适应性特征，虽然在某种条件下，它们也能够相互杂交，但后代中会出现不正常的个体。这表明经过生态隔离，二者已经产生了一定程度的分化。

（2）季节隔离

是指因交配或开花时期发生在不同的季节而引起的隔离。例如，大西洋鲱鱼形成了分布区域很广的几个种群，有些在春季产卵，有些则在秋季产卵，因此，这些种群之间不能杂交。

(3) 行为隔离

是指不同物种之间由于两性间求偶或交配等行为不同，而阻止了它们之间的相互交配。例如，鸟类、蛙、昆虫等在求偶季节发出一定的鸣叫声，同种的雌性动物会应声前来，而异种的雌性动物则无反应。

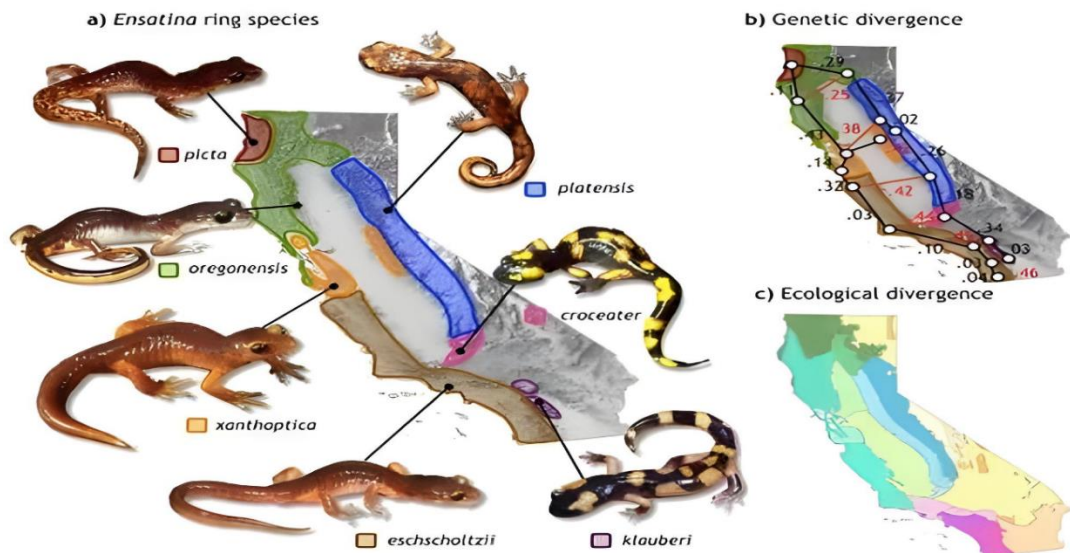
关于行为隔离，有人曾做过这样一个实验：将 10 只雄果蝇和 10 只雌果蝇放在一起培养若干天，如果雌、雄果蝇是同一物种，大部分雌蝇就会受精；如果是不同物种，则只有极少数受精。在求偶过程中，导致同一物种雌、雄果蝇相互识别的刺激，既有化学的、视觉的，也有听觉和触（触须）觉的。这在哺乳动物等也是一样的。

(4) 机械隔离

也称形态隔离，是指不同种群的生物因生殖器官的大小和形状不同，而使交配无法进行。例如，一些植物因花的形态不同，而造成它们之间不能受粉。

(5) 配子隔离

是指个体之间可以交配或受粉，但是不能发生受精作用。例如，有些动物虽然交配成功，但精子在异种雌性动物的生殖道内会失去功能。在植物中，一种植物的花粉在另一种植物的柱头上不能萌发，或萌发后花粉管生长缓慢等，结果也不能受精。



2. 受精后的生殖隔离

受精后的生殖隔离包括杂种不活、杂种不育、杂种败育等。

(1) 杂种不活

是指不同种生物间交配、受精后，形成的杂种胚胎不能正常发育，或杂种后代出生后，能够生活一段时间，但在生育年龄以前就会死去。例如，山羊和绵羊的杂种，胚胎早期生长正常，但多数在出生前就会死去。

(2) 杂种不育

是指交配后能够产生正常、成熟的杂种后代，但杂种后代却不能生育。造成杂种不育的原因很多，有的是性腺发育不全，有的则是因为生殖细胞不能进行减数分裂等。例如，马和驴杂交，产生的骡能够正常发育，但骡不能生育。这是因为马的染色体数目是 64，驴的是 62，那么，骡的染色体数目就是 63。这样，骡的原始生殖细胞在进行减数分裂时，由于染色体不能正常配对，就不能形成成熟的配子。

（3）杂种败育

是指形成的杂种后代不育或生活力下降。例如，树棉和草棉之间能够杂交，并且形成健壮、可育的 F_1 ，但 F_2 则十分少见。这是因为 F_2 的种子通常不能萌发，或萌发后长出的幼苗很瘦弱，不久就会死亡。这就是说， F_2 在自然选择过程中被淘汰了。

以上这些生殖隔离机制在两个物种之间不一定同时发生，但是，物种间经常会同时出现两种或两种以上的生殖隔离，如既有生态隔离，又有行为隔离。

99 加拉帕戈斯群岛上地雀的物种分化过程；地理隔离导致物种形成的实例

加拉帕戈斯群岛上地雀的物种分化过程

加拉帕戈斯群岛位于南美洲西海岸外的太平洋上，距南美洲海岸约 1000km，在厄瓜多尔远海，由 13 个大岛和 6 个小岛组成。这些岛屿均源于火山爆发，形成于大约 300 万~500 万年前的地质年代，不同岛屿之间隔水相望，有的相距一百多公里之遥。各岛生境有明显不同，有的小岛上布满荆棘丛生的灌丛，有的大岛的高海拔地带生长着茂密的森林。

这些岛最初形成时，没有任何生物栖息，后来出现的生物都是借助海水或大风从大陆迁移过来的。迁来的生物中就有地雀。当时地雀只有一种。这些地雀散布在群岛的各种生境中，并且出现各种变异。由于各种生境的环境不同，经过长期的自然选择和隔离，出现了物种分化，形成 13 种地雀。



例如，栖息在地面上的种类，一般以植物的种子为食，不同种类的地雀喙的大小不同，适于吃不同大小的种子；栖息在树上的种类适于吃昆虫、植物的芽和果实（详见下表）。

名称	食性	分布
尖嘴地雀	以植物为食	菲尔南迪纳岛、圣地亚哥岛、吉诺韦萨岛
仙人掌地雀	以植物为食	除菲尔南迪纳岛、吉诺韦萨岛和西班牙岛外所有岛
大仙人掌地雀	以仙人掌花为食	吉诺韦萨岛和西班牙岛
勇地雀	以植物为食	除西班牙岛和吉诺韦萨岛外所有岛
小地雀	以植物为食	除吉诺韦萨岛外所有岛
大嘴地雀	以植物为食	除西班牙岛外所有岛
素食雀	以植物为食	除西班牙岛、圣菲岛和吉诺韦萨岛外所有岛
小树雀	以昆虫为食	除吉诺韦萨岛、马切纳岛、西班牙岛和弗洛雷阿纳岛外所有岛
大树雀	以昆虫为食	除西班牙岛和吉诺韦萨岛外所有岛
查理树雀	以植物为食	只在马切纳岛
红木树雀	以昆虫为食	只在伊莎贝拉岛
莺雀	以昆虫为食	除圣克里斯托瓦尔岛外所有岛
鸢形树雀	以昆虫为食	除马切纳岛、西班牙岛、圣菲岛、吉诺韦萨岛、弗洛雷阿纳岛外所有岛

地理隔离导致物种形成的实例

种群由于地理隔离而彼此分离，各自独立进化并形成生殖隔离机制，从而产生新种的方式称为**异域物种形成**。除了加拉帕戈斯群岛上不同种的地雀，科学家还发现了许多因地理隔离形成新物种的实例。

例如，科学家研究了美国阿巴拉契亚山脉南部不同地点的**无肺螈科**某动物之间的生殖隔离。他们将来自不同种群的雄性和雌性（异型对）个体与来自同一种群的雄性和雌性（同型对）个体分别放在一起，记录交配的比例。结果显示，不同组合的种群之间，生殖隔离强度指数呈连续变化，从几乎没有隔离到几乎完全不能交配。种群相距越远，其遗传差异越大，相互交配的可能性就越小。

再例如，**巴拿马地峡**在上新世出现，它将许多海洋生物分割成太平洋种群和加勒比海种群，其中一些已经进化成不同的物种。在实验室条件下，鼓虾属（*Alpheus*）的7个不同的种之间，只有约1%的种间交配可以产生有活力的后代。

100 生物为什么以物种的形式存在？

物种之间在形态上有明显的差异，在生殖上有隔离现象。生物为什么以物种的形式存在呢？这可以从以下几个方面来考虑。

1. 物种的分化是生物对环境异质性的应答

生物所处的环境在时间和空间上都是变化多样的，这就是环境的**异质性**。环境的异质性对生物起着不同的选择作用，导致生物适应性的差异。能飞的鸟跑不快，擅跑的鸟不善飞。生物圈在进化过程中歧异度的增长意味着生境的扩大。

2. 物种间的不连续性抵消了有性生殖带来的遗传不稳定性

有性生殖实现基因重组，导致变异量增大，同时也带来不利的影响，个体基因组成不能稳定地遗传给后代。没有种间的**生殖隔离**，就不能通过进化获得新的适应特征，而且会使已经获得的适应性因杂交而丢失。



3. 物种的更替使生物与环境之间实现对立统一

物种具有遗传上的稳定性，而环境是不断变化的。物种的更替体现了生物与环境之间既协调又冲突的复杂关系，**物种的绝灭**和**新种的形成**意味着新的生态关系的建立，表明生物与环境之间从不平衡又达到新的平衡。

4. 物种是生态系统中的功能单位

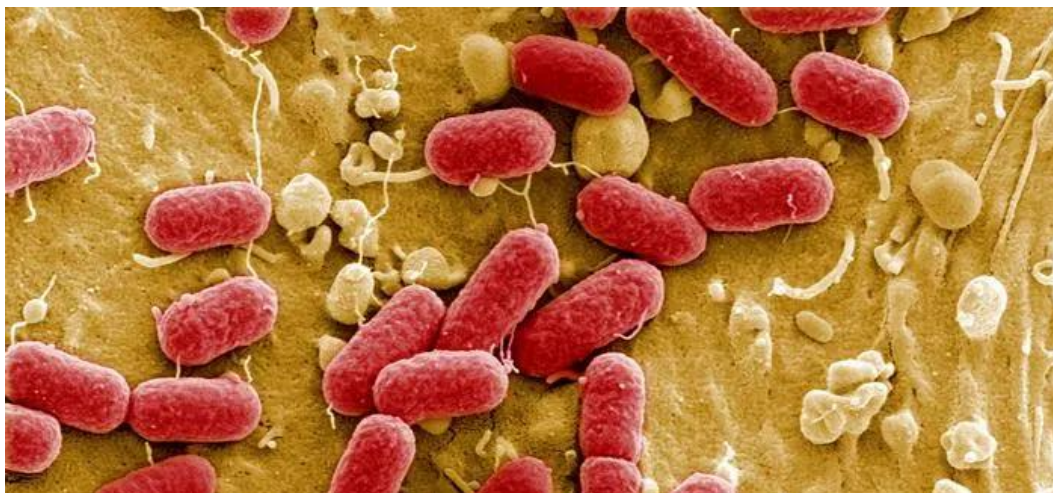
不同的物种在生态系统中占据不同的空间和资源，处于食物链的不同环节，因此，**物种**是生态系统中物质与能量转移和转换的环节，是维持生态系统中能流、物流和信息流的关键。

101 细菌产生耐药性的机制

抗生素的发现和应用增强了人类抵抗细菌感染性疾病的能力，延长了人类的平均寿命。目前，人类经常使用的抗生素有 200 多种。但是，随着抗生素在医学、农牧业等领域的滥用和过度使用，以及残留有抗生素的废弃物向环境中的排放等，细菌对抗生素的耐药性也不断增强，甚至出现了无药可治的“超级细菌”。

细菌对抗生素产生耐药性的来源可以分为“体外形成”和“体内形成”。前者是通过耐药基因的水平转移使细菌获得了耐药性，或者是细菌在长期进化的过程中形成的，它与细菌是否接触过抗生素无关，并且这种耐药性是可以遗传的；后者则是细菌在接触抗生素的过程中，为了抵抗抗生素的杀伤作用，而在体内产生的耐药性，这往往是临床上治疗细菌感染性疾病失败的一个重要原因。

不论哪种来源，耐药基因最初大多是因细菌发生突变而产生的，其耐药机制包括产生蛋白酶直接降解抗生素；使细菌细胞壁的渗透性发生改变，阻碍抗生素进入菌体；对抗生素的作用靶位进行修饰以抑制抗生素的作用；等等。例如，最早在肠杆菌科细菌中发现的耐药基因 bla_{TEM-1}、bla_{TEM-2} 和 bla_{SHV-1}，通过表达 β -内酰胺酶水解 β -内酰胺类抗生素而对其产生耐药性。



2010 年 8 月，医学杂志《柳叶刀感染病学》(*Lancet Infectious Diseases*)发表了一份研究报告“印度，巴基斯坦和英国出现新的抗生素耐药机制：分子，生物学和流行病学研究”。该报告称发现了携带耐药基因 bla_{NDM-1} 的大肠杆菌和肺炎克雷伯菌，这些细菌对除土霉素和黏菌素外的所有抗生素都有高度的抗性，而 bla_{NDM-1} 基因表达产生新德里金属- β -内酰胺酶 1 (NewDelhimetallo- β -lactamase1, NDM-1)。更严重的是，在调查的大多数样本中，bla_{NDM-1} 基因位于细菌的质粒上，这使得它很容易在细菌菌株之间发生水平转移，导致人类面临“超级细菌”的威胁。

虽然细菌的耐药性问题日益严重，但抗生素仍是人类与细菌等病原体斗争的有力武器，我们不希望看到抗生素的时代会因耐药菌的出现而终结。因此，我们需要采取措施积极应对。既要合理地使用抗生素，如在医生的指导下规范使用抗生素，在日常生活中控制使用含有抗生素

的清洁用品，在农牧业中控制抗生素的用量；还要**加强预防和控制**，采取措施阻断耐药菌的感染和传播，并加快新型抗生素的研发或找到治疗耐药菌感染的其他途径。

102 协同进化的理论是怎样提出的？

20 世纪初，俄国学者**克鲁泡特金**（P. A. Kropotkin, 1842—1921）为了反驳达尔文的生存竞争说，写了一本叫做《互助论》的书，书中列举了许多种间互助互利的事实。例如，蚂蚁能保护蚜虫，蚜虫分泌的汁液给蚂蚁提供营养物质；蜜蜂与开花植物的关系不仅是互利的，也是相互适应的。这种观点实际上是对**达尔文生存竞争说**的一种补充。

20 世纪 70 年代，**协同进化**（也称共同进化）一词开始使用，但是定义并不一致。有人将它定义为“在进化过程中，每种基因型的适合度依赖于群体密度和物种本身的遗传组成以及与之相作用的物种。”又有人更明确地指出，协同进化应该是在两个或多个物种中，每一物种遗传组成的改变是对另一物种遗传改变的回应。意思是**两个或多个物种彼此作为回应而特异地、相互依赖地发生演化**。



The diagram is a composite image with a light blue background. It features three photographs: a moth hovering near a white star-shaped flower, a butterfly on a yellow flower, and a hummingbird feeding from a red tubular flower. Text is overlaid on the image. At the top, a yellow box contains the question: '在自然界，一种植物专门由一种昆虫传粉的情形很常见，昆虫传粉的专门化有什么意义？'. Below this, red text provides a hint: '提示：特定昆虫给特定的植物传粉，这样可以提高传粉的效率，并且昆虫也可得到较多的食物或保护。' followed by '——进化与适应观'. To the right of the bottom two photos, the text '结构与功能观' is written in red.

在自然界，一种植物专门由一种昆虫传粉的情形很常见，昆虫传粉的专门化有什么意义？

提示：特定昆虫给特定的植物传粉，这样可以提高传粉的效率，并且昆虫也可得到较多的食物或保护。
——进化与适应观

结构与功能观

不久人们便认识到，上述观点是**针对单独的一对物种**来说的，而在自然界，大多数物种要与各种各样的猎物或捕食者发生相互作用，协同进化的情形要比最初定义的情形复杂得多。

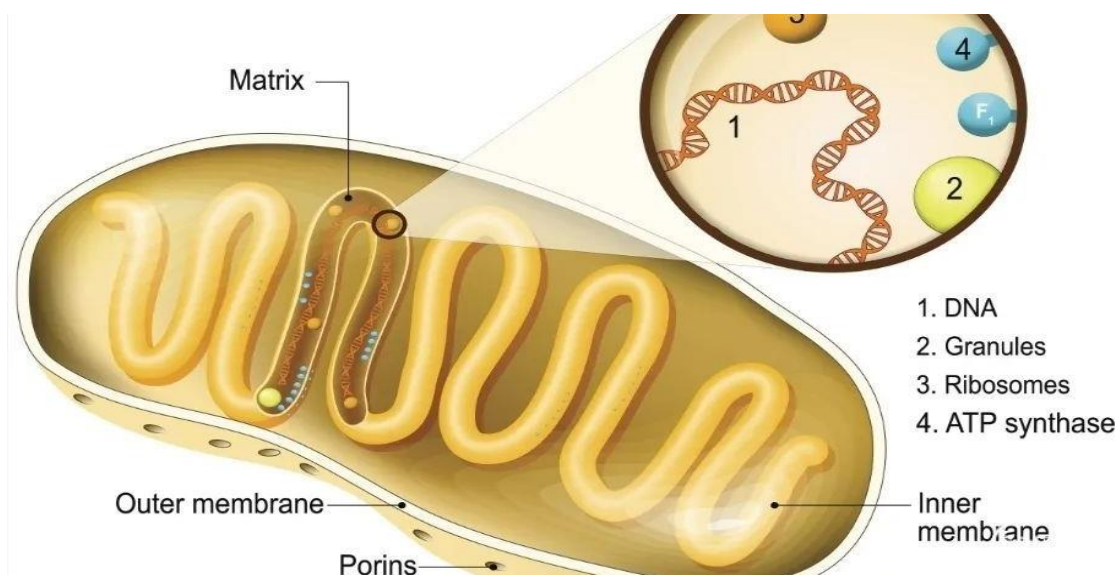
随着生态学的发展，人们认识到，**任何物种的进化都不可能脱离生态系统这个背景**。环境的变迁并不完全是来自环境自身的原因，而是在很大程度上受到物种进化的影响；随着生物的进化，生物与环境相互作用，使得生态系统也在进化。这样，协同进化这一概念就不再局限在物种之间，也包括生物与无机环境之间的相互关系的变化。

103 氧化性大气出现的意义是什么？

自养型生物产生的氧，使大气的组成发生了变化，由**还原性大气**转变成了氧化性大气。氧气性大气的出现，又导致了臭氧层的形成和有氧呼吸的产生，这在生物进化史上具有十分重要的意义。

1. 臭氧层的形成

臭氧分子由 3 个氧原子组成。在紫外线、雷电的作用下，空气中的氧就会形成臭氧。在生命起源的早期，**紫外线**是无机小分子形成有机小分子的主要能源。但在生物大分子产生之后，由于紫外线能够促使生物大分子的分解，而成为破坏因素。臭氧层的出现，阻止了紫外线对地面的直接辐射，保护了地球上的生命，并使它们能够进一步发展。



2. 有氧呼吸的产生

最初的原始生命在无氧条件下，是通过分解氨基酸、糖类及脂肪获取能量的（即进行无氧呼吸），或者依靠无机氧化物的还原获取能量。但这两个过程释放的能量都比较少。在大气层中有了氧气以后，一些原始的生物，通过突变和自然选择，逐步产生了进行有氧呼吸的生物类型。**1mol 的葡萄糖通过有氧呼吸产生的 ATP 是无氧呼吸的 18 倍**，因此，在自然选择过程中，能进行有氧呼吸的生物，由于产能效率高而获得了更大的发展。

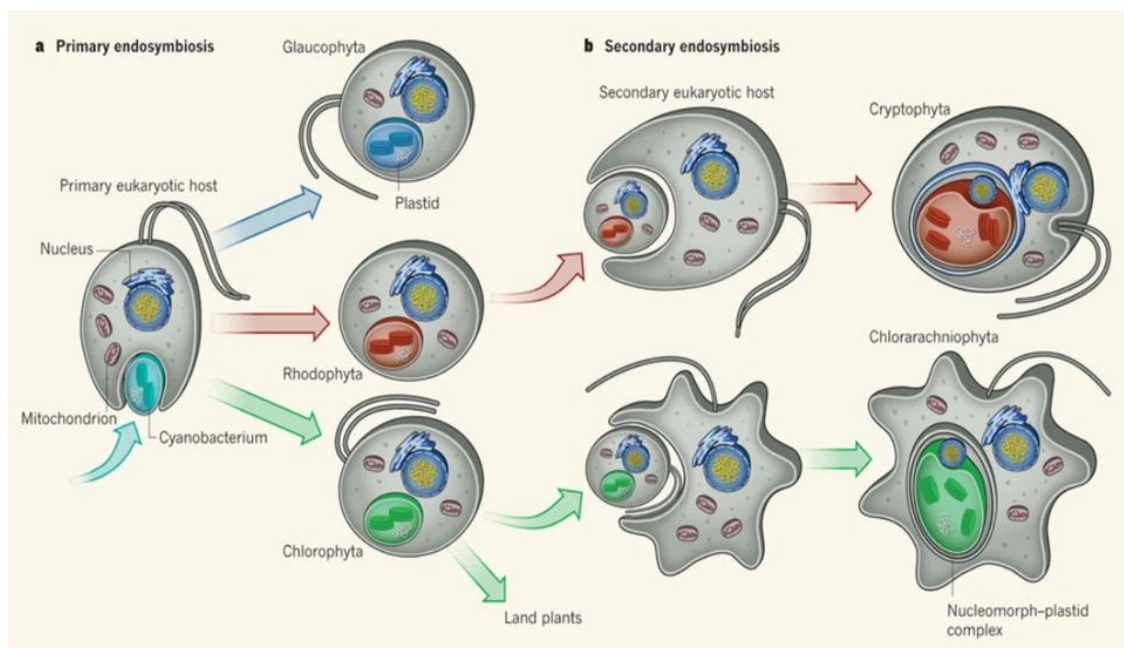
104 真核细胞是怎样起源的？多细胞生物是何时出现的？

真核生物是由原核生物进化而来的，这在学术界已无异议。但是，原核细胞是如何进化成真核细胞的，目前尚无一致的结论，主要有两种观点：**直接演化**和**内共生起源**。

不少人认为真核生物是通过遗传变异和自然选择逐步地由原核生物演化而来的。

他们认为自然界仍存在由原核生物向真核生物过渡的类群，如蓝藻比细菌更接近真核细胞，能够进行释放氧气的光合作用，具有某些与真核植物细胞共同的色素成分，具有简单的膜结构——囊泡系统。又如，原绿藻具有与绿藻和高等植物相同的色素，含叶绿素 a 和叶绿素 b，而没有蓝藻所特有的藻胆素蛋白，但其细胞结构与蓝藻相似，属于原核生物。直接演化说的最大难点在于解释真核细胞内具有双层膜的细胞核和细胞器的起源。

内共生学说认为，真核细胞是通过若干不同种类的原核细胞生物结合共生而造成的。最早提出这一学说的是希梅普（A. W. Schimper），他于 1883 年观察到绿藻和高等植物的叶绿体能够自行进行分裂，并发现这些叶绿体在形态上与蓝藻相似，由此提出叶绿体起源于寄生在细胞内的蓝藻的说法。后来又有科学家提出线粒体起源于在细胞内共生的细菌。到 20 世纪 60 年代，随着电子显微镜技术的发展，人们更深入地观察到叶绿体与蓝藻结构的相似性，加上在自然界发现的共生现象，越来越多的人支持内共生起源说。但是，这一学说还不能很好地解释细胞核的起源。



关于最早的真核生物的化石证据，目前还没有一致的看法。一般认为真核细胞只能出现在大气圈中氧含量增加到一定程度之后。这是因为真核细胞进行有氧呼吸，而且不能抵御强烈紫外线的辐射，只有当臭氧层形成以后，真核生物才能生存。目前发现的最早的真核生物的化石是大约形成于 19 亿年前的一种球形微生物。

关于多细胞生物的起源，目前已知的比较可信的多细胞植物化石，大约形成于距今 6.5 亿年前的前寒武纪晚期，多细胞动物的化石记录是从最早的埃迪卡拉“动物群”化石开始的，约在距今 5.6 亿~6 亿年前，也属于前寒武纪晚期，不过对此仍有争论。

105 什么是中性学说？怎么评价中性学说？

20 世纪 60 年代以来，基于对蛋白质和核酸分子的进化改变的研究，分子进化论这门新兴学科开始兴起。最早提出**分子进化中性学说**（neutral theory of molecular evolution）的是日本学者**木村资生**（Motoo Kimura, 1924—1994）。1969 年，美国学者**金**（J. K. King, 1934—1983）和**朱克斯**（T. H. Jukes, 1906—1999）也发表了主张中性学说的论文，名为《非达尔文主义进化论》（non Darwinian evolution）。

中性学说的中心论点是：分子层次上的生物进化不是由自然选择作用于有利突变引起的，而是在连续的突变压之下，由选择中性或非常接近中性的突变的随机固定造成的。这里所说的选择中性的突变是**指对当前适应度没有影响的突变**。

中性学说的主要论据是：分子层次上的大多数突变是选择中性的；蛋白质和核酸的进化速率高而且相对恒定；突变压在进化中的作用得到越来越多的证实；按群体遗传学的数学模式计算出来的自然选择代价过高，不符合实际情况。

中性学说提出之后，一些学者**强调它与自然选择学说之间的矛盾**，认为二者之间只能有一个是正确的。其实连中性学说的创始人木村资生也不是对自然选择学说完全否定，他曾经说过：“**中性说是始终以分子水平结构来提问题的**。至于表现型水平，我没有讲过什么。……这只有用达尔文自然选择学说来解释吧！”他还指出，至少有一小部分突变具有适应意义而受到自然选择的惠顾。



科学发展过程中往往不是一个新理论的出现就完全否定了先前的理论，而是**对原有理论做出补充、修正和发展**。一定理论可以应用于一定的范围，解释一定层次上的现象，但却往往不能应用于其他层次或范围。中性学说是在**分子层次**上研究进化的理论，它揭示了分子进化规律，并且强调了随机因素和突变压在进化中的作用，这是对综合进化理论的补充。**选择只作用于表现型，不能直接作用于分子**，因此，中性学说虽然很好地解释了分子多态性的起源，但却未能解释表现型的适应进化。

106 渐变论与骤变论争论的焦点是什么？各自的论据是什么？

按照达尔文的进化理论，生物是在长期的、连续的渐变中进化的，**各种适应性特征的形成来源于微小的有利变异的逐渐积累**。综合进化理论从群体遗传学的角度对渐变的机制做出了更深入的阐述。骤变论者不同意这样的观点，他们认为生物的新种是骤变产生的。

骤变论的系统提出者是**德弗里斯**（H. de Vries）。他在月见草的研究中得到许多新的变异类型，其中有的植株粗，有的特别短，有的叶脉呈红色。他将这些变异称为突变，认为突变是不连续的变异，并能直接产生新种，不必像达尔文所说的需要由微小的变异逐渐积累。



现代的**骤变论者**主要是一些古生物学家，他们通过对化石的研究发现，在进化史上，相当长的时间内处于进化较为沉寂的时期，新种的化石很少；有时大量的物种化石集中出现在较短的地质年代，如寒武纪大爆发。

1972年，**艾德里奇**（N. Eldredge, 1943—）和**戈尔德**（S. Gould, 1941—2002）提出**断续平衡论**，也译为间断平衡说。这个学说认为化石的不连续性是历史的真实反映，这正说明生物的进化是不连续的，新物种是短时间内迅速出现的，然后是长时间的进化停滞，直到另一次快速的物种形成出现。

目前，关于渐进式进化和断续式进化的证据都不少，这说明两种观点并不是对立的，两种情况可能都是存在的。

107 寒武纪大爆发

寒武纪是古生代的第一个纪。处于 5.44 亿～4.85 亿年前。地球上最早的生命大约是在 38 亿年前出现的。在从 38 亿年前到 6 亿年前这长达 32 亿年的时间里，生物进化的速率是十分缓慢的。最早的原核生物可能出现在 35 亿年前。

最早的真核生物可能出现在 20 亿年前，从那时直至 6 亿年前，地球上的生物几乎都是单细胞生物。从寒武纪开始，地球上突然出现种类繁多的多细胞动物，人们称这种现象为“**寒武纪大爆发**（Cambrian Explosion）”，也叫“寒武纪大爆炸”。



寒武纪大爆发的化石证据包括小壳化石、布尔吉斯型特异埋藏的软躯体生物群以及令世人震惊的我国云南澄江生物群。

小壳化石并不是一个分类单元的名称，而是指在寒武纪初大量繁盛的、个体微小、具有硬壳的多门类海洋无脊椎动物化石，包括软舌螺、似牙形石、软体动物以及大量分类地位不明确的化石。

布尔吉斯型生物化石群属于软躯体生物化石群，即在特异保存条件下，保存了生物生前未矿化的软体部分的化石群。现在全世界已经发现的布尔吉斯型生物群共有 9 处，全部限于早寒武纪和中寒武纪。其中**化石材料最丰富**的是 1909 年于加拿大发现的中寒武纪布尔吉斯岩生物群。几乎所有的动物门类在这一生物化石群中都发现了相应的化石，这一发现曾在全世界引起极大的震撼。

澄江生物化石群也属于布尔吉斯型生物群，出自我国云南省澄江县抚仙湖东北，其地质年代比加拿大的布尔吉斯岩生物群还要早 1500 万年，属于**早寒武纪**。澄江生物群包括藻类、分类位置不明的管栖生物、海绵动物、开腔骨类、腔肠动物（含栉水母类）、叶足类、环节动物以及脊索动物等。

这一发现使寒武纪大爆发再度成为热门话题。它不仅证实了大爆发式进化事件在 5.3 亿年前确实曾经发生，而且说明在短短数百万年期间，几乎所有现存动物门类和许多已经绝灭的生物，都突发式地出现于寒武纪地层，而在更古老的地层却没有其祖先型的生物化石出现。

因此，有学者说寒武纪大爆发可看成是动物门类结构蓝图诞生的大事件。

108 寒武纪大爆发的成因探讨

寒武纪大爆发被学术界列为“十大科学难题”之一，它不仅是生物学界研究的重要问题，还是长期受多学科领域关注的基础前沿课题。化学、地质学等领域的科学家从海水组成成分、大气成分、大地构造等多方面进行研究，提出了许多可能的解释。

1. 环境激发因素

从新元古代晚期至早寒武纪，地球表面环境发生了剧烈变化，包括大地构造的改变、两次全球范围的极端寒冷气候事件、海水盐度的变化以及大气氧水平的变化等。研究发现，海水盐度的变化、大气氧水平的变化与寒武纪大爆发有密切的关系。

(1) 海水盐度的变化

海水盐度演化的理论模型认为，原始海水的盐度相当于现代海水盐度的 1.5~2 倍（质量分数为 50%~70%），绝大多数后生动物对盐度的忍耐上限是 50%。研究表明，到埃迪卡拉纪（6.35 亿~5.41 亿年前）末期，海水的盐度才突然降低到现代海水盐度的水平（质量分数约 35%），因此有科学家认为埃迪卡拉纪末期海水盐度的降低事件是导致寒武纪大爆发的重要环境因素。

(2) 大气氧水平的变化

1965 年，两位美国物理学家提出了寒武纪大爆发是地球大气的氧水平这个物理因素造成的。他们认为，地球早期的大气中含有很少或根本就不含氧，前寒武纪藻类植物通过光合作用产生氧并逐渐积累，这为后生动物的生存与爆发带来了可能。但是地质学证据否定了这种观点，在 20 亿~10 亿年前的沉积岩中发现了大量严重氧化的岩石，这说明在这一时期内已经存在使生命爆发的氧条件。



2. 生态效应

很多学者认为寒武纪大爆发是一种生态现象，是多种生态效应的连锁反应，包括收成学说、捕食压力学说、浮游动物生态效应学说、生态空位学说、生态系统工程效应学说等。以下简介收成学说和捕食压力学说，以及对这两种理论的质疑。

(1) 收成学说

收成学说认为，前寒武纪的生态系统缺乏异养植食性的生物，生物多样性程度受到自我约束；一旦异养营养方式出现，就会激发多样性自我增殖反馈机制，导致异养原生生物、后生动植物的同时起源和辐射进化。虽然异养营养方式的出现可以引起生物多样性增加，但收成学说不能从**时间和本质属性上解释寒武纪大爆发**。首先，寒武纪大爆发的本质不只是多样性增加的问题。其次，异养原生生物起源很早，为何两侧对称动物门类要等到早寒武纪才大量出现呢？

(2) 捕食压力学说

捕食压力学说是最被广泛接受的寒武纪大爆发的生态原因。捕食与被捕食生态关系的建立使动物感受到生存压力，在自然选择的作用下，动物躯体骨骼化、体积增大、运动和逃逸能力增强、伪装、毒性攻击与防御、内栖生活等一系列生态适应进化策略出现了。然而，大型捕食者本身是在寒武纪大爆发时出现的复杂动物，它们位于食物链的顶端，理论上应出现于初级消费者之后。如果是捕食者的出现刺激寒武纪大爆发，那么谁来激发它们的出现和进化呢？

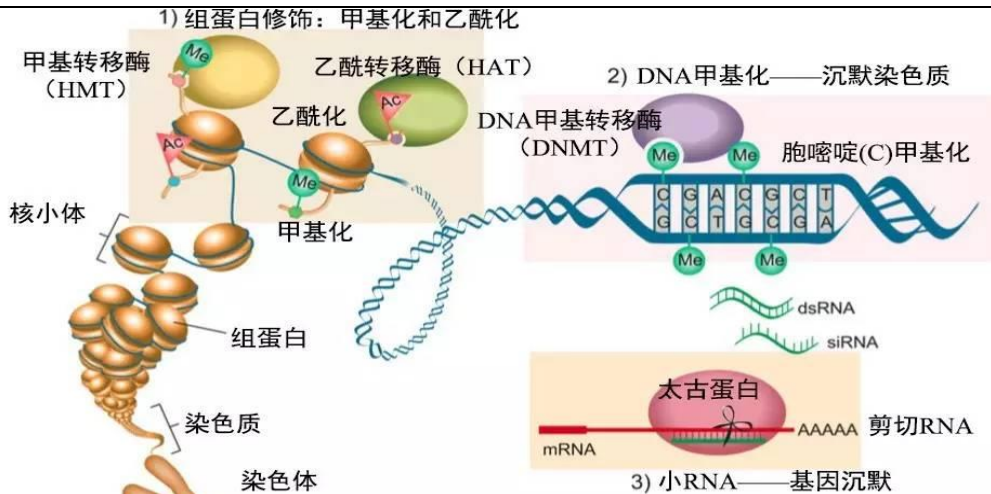
除以上所述之外，对于寒武纪大爆发的解释还有很多。但大部分学说或假说都只能解释寒武纪大爆发中的部分问题；有的理论虽然解释了部分问题但还存在明显的漏洞；有的理论更像是寒武纪大爆发的伴随事件，而非诱导因素。或许可以笼统地进行概括：寒武纪大爆发是由**环境变化**突破关键约束而导致的、以**后生动物**为主导的海洋生态系统的初次建立，通过多种生态效应的连锁反应得以实现。对这一世纪难题的答案，科学界仍在探索当中。

109 表观遗传学对现代生物进化理论造成怎样的冲击？

表观遗传学是研究在基因的碱基序列不变的情况下，基因表达产生可遗传变化的一门遗传学分支学科。近年来，随着表观遗传学研究的不断深入，越来越多的证据表明，某些由于后天环境等影响带来的性状变化是能够遗传的。

第二次世界大战期间，荷兰出现了大面积的饥荒。长期处于饥饿状态的母亲生出的孩子更容易出现肥胖和其他代谢紊乱疾病。通过对这部分人群 DNA 甲基化水平的研究，科学家揭示饥荒可能是通过**表观遗传机制**影响当代人及其后代的身心健康的。后续以小鼠为模型的实验也支持了这一观点。

2014 年，另一项研究表明，当通过电击等手段使实验鼠对苯乙酮的气味产生恐惧后，这些小鼠所生的后代成年后，大多对苯乙酮的气味非常敏感，即便是第三代小鼠也有这样的反应。产生这一现象的原因是**实验鼠的苯乙酮受体基因某个位点甲基化水平降低**，使该基因的表达水平升高，增强了实验鼠对这种气味的敏感性，而这种甲基化水平的变化是可以遗传给后代的。



现代生物进化理论是以达尔文的自然选择学说为核心建立起来的，但以上实例使我们很自然地想到拉马克获得性遗传的观点。那么获得性性状可以稳定遗传吗？这是否是对现代生物进化理论的新挑战呢？

目前的研究表明，影响表观遗传的 DNA 甲基化等模式是不能像基因的碱基序列那样稳定地遗传给后代的，它们在遗传几代之后就会消失或改变。上述研究也只能局限于诱导处理后的二到三代。也就是说，**所谓的获得性性状可能只维持一段时间**，并不能稳定地遗传下去，更不足以支持“获得性遗传”的观点。此外，科学家评估了拟南芥中 DNA 甲基化模式自然的变化（出现或消失的频率），结果表明，几乎所有 DNA 甲基化模式的改变频率都比 DNA 序列的突变频率要高。

那么，这种突变频率高、维持时间短的 **DNA 甲基化模式** 的改变对生物是否有价值呢？自然选择通过调节基因频率影响表型，一般需要一个漫长的过程。而表观遗传的改变反映在表型上是相对迅速的，“随时”可能影响基因的表达乃至物种的外在性状。

科学家在对加拿大永冻土区域发现的 3 万年前古野牛骨骼的 DNA 分析中发现，这些野牛 DNA 甲基化的程度发生了改变。末次冰期（7.5 万~1 万年前）的气候变化非常剧烈，在强烈的自然选择压力下，它们需要迅速作出反应才能够生存下来。科学家推测，表观遗传的改变对这些野牛适应多变的环境很可能起着重要作用。

早些年，人们一直争论的一个问题就是生物的某一个表型是由先天（基因）还是后天（生活环境等）因素决定的。显然，表观遗传学的发展使我们更好地认识了“**基因型+环境=表型**”这一命题。**表型是生物发育过程中基因型与环境相互作用的产物，由于表观遗传的存在，相同基因型的个体可以表现出表型的差异性。**

而在生物进化中，直接供自然选择挑选的不是基因型而是表型。这也就意味着，表观遗传使自然选择有了更多可挑选的对象。表观遗传对生物进化的作用还需要更多的研究结果来评判。但无可厚非的是，表观遗传作为对遗传信息的重要补充，为自然选择提供了更多的素材，这对生物进化必定是存在意义和价值的。