



普通高等教育“十一五”国家级规划教材



卫生部“十一五”规划教材

全国高等医药教材建设研究会规划教材

全国高等学校教材

供基础、临床、预防、口腔医学类专业用

医学生物学

第 7 版

主 编 傅松滨



人民卫生出版社

4

全国高等学校教材

供基础、临床、预防、口腔医学类专业用

1. 医用高等数学 / 第5版
2. 医学物理学 / 第7版
3. 基础化学 / 第7版
4. 有机化学 / 第7版
5. 医学生物学 / 第7版
6. 系统解剖学 / 第7版
7. 局部解剖学 / 第7版
8. 组织学与胚胎学 / 第7版
9. 生物化学 / 第7版
10. 生理学 / 第7版
11. 医学微生物学 / 第7版
12. 人体寄生虫学 / 第7版
13. 医学免疫学 / 第5版
14. 病理学 / 第7版
15. 病理生理学 / 第7版
16. 药理学 / 第7版
17. 医学心理学 / 第5版
18. 法医学 / 第5版
19. 诊断学 / 第7版
20. 医学影像学 / 第6版
21. 内科学 / 第7版
22. 外科学 / 第7版
23. 妇产科学 / 第7版
24. 儿科学 / 第7版
25. 神经病学 / 第6版
26. 精神病学 / 第6版
27. 传染病学 / 第7版
28. 眼科学 / 第7版
29. 耳鼻咽喉-头颈外科学 / 第7版
30. 口腔科学 / 第7版
31. 皮肤性病学 / 第7版
32. 核医学 / 第7版
33. 流行病学 / 第7版
34. 卫生学 / 第7版
35. 预防医学 / 第5版
36. 中医学 / 第7版
37. 计算机应用基础 / 第4版
38. 体育 / 第4版
39. 医学细胞生物学 / 第4版
40. 医学分子生物学 / 第3版
41. 医学遗传学 / 第5版
42. 临床药理学 / 第4版
43. 医学统计学 / 第5版
44. 医学伦理学 / 第3版
45. 临床流行病学 / 第3版
46. 康复医学 / 第4版
47. 医学文献检索 / 第3版
48. 卫生法 / 第3版
49. 医学导论 / 第3版
50. 全科医学概论 / 第3版
51. 麻醉学 / 第2版
52. 急诊医学

策划编辑…杨晋
责任编辑…欧阳丹
封面设计…郭森
版式设计…郭森 李秋杰 何美玲



ISBN 978-7-117-09959-2



9 787117 099592 >

定价(含光盘): 26.00 元

0003599

普通高等教育“十一五”国家级规划教材
卫生部“十一五”规划教材
全国高等医药教材建设研究会规划教材

全国高等学校教材

供基础、临床、预防、口腔医学类专业用

医学生物学

第7版

主 编 傅松滨

编 者 (以姓氏笔画为序)

卜晓波 (牡丹江医学院)

王 玉 (齐齐哈尔医学院)

王培林 (青岛大学医学院)

左 伋 (复旦大学上海医学院)

白 静 (哈尔滨医科大学)

刘 佳 (大连医科大学)

吴白燕 (北京大学医学部)

宋土生 (西安交通大学医学院)

杨生玺 (青海大学医学院)

杨建一 (山西医科大学)

金春莲 (中国医科大学)

胡火珍 (四川大学生命科学学院)

黄天华 (汕头大学医学院)

傅松滨 (哈尔滨医科大学)

人民卫生出版社



图书在版编目 (CIP) 数据

医学生物学/傅松滨主编. —7 版. —北京:
人民卫生出版社, 2008. 5
ISBN 978-7-117-09959-2

I. 医… II. 傅… III. 医学: 生物学-高等学校-
教材 IV. R318

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2008) 第 024425 号

本书本印次封底贴有防伪标, 请注意识别。

医学生物学 第 7 版

主 编: 傅松滨
出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-67616688)
地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼
邮 编: 100078
网 址: <http://www.pmph.com>
E - mail: pmph@pmph.com
购书热线: 010-67605754 010-65264830
印 刷: 北京市顺义兴华印刷厂
经 销: 新华书店
开 本: 787×1092 1/16 印张: 15.5
字 数: 415 千字
版 次: 1989 年 5 月第 2 版 2008 年 5 月第 7 版第 43 次印刷
标准书号: ISBN 978-7-117-09959 2/R·9960
定价(含光盘): 26.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)



全国高等学校五年制临床医学专业 第七轮 规划教材修订说明

全国高等学校五年制临床医学专业卫生部规划教材从第一轮编写出版至今已有30年的历史。几十年来,在卫生部的领导和支持下,以裘法祖院士为代表的一大批有丰富临床和教学经验、有高度责任感的老教授和医学教育家参与了本套教材的创建和每一轮的修订工作,使我国的五年制临床医学教材不断丰富、完善与更新,形成了一套课程门类齐全、学科系统优化、内容衔接合理的规划教材。本套教材为推动我国医学教育事业的改革和发展做出了历史性巨大贡献。正如老一辈医学教育家亲切地称这套教材是中国医学教育的“干细胞”教材,由她衍生出了八年制和研究生两套规划教材。今天,全国一大批在临床教学、科研、医疗第一线的中青年教授、学者继承和发扬了老一辈的优良传统,积极参与了本套第七轮教材的修订和建设工作,并借鉴国内外医学教育教学的经验和成果,不断完善和提升编写的水平和质量,已逐渐将每一部教材打造成了精品,使第七轮教材更加成熟、完善和新颖。

第七轮教材的修订从2006年5月开始,其修订和编写特点如下:

●在全国广泛、深入调研基础上,总结和汲取了前六轮教材的编写经验和成果,尤其是对一些不足之处进行了大量的修改和完善,并在充分体现科学性、权威性的基础上,更考虑其全国范围的代表性和适用性。

●依然坚持教材编写“三基、五性、三特定”的原则。

●内容的深度和广度严格控制在五年制教学要求的范畴,精练文字压缩字数,以更适应广大五年制院校的要求,减轻学生的负担。

●在尽可能不增加学生负担的前提下,提高印刷装帧质量,根据学科需要,部分教材改为双色印刷、彩色印刷,以提升教材的质量和可读性。

●适应教学改革的需求,实现教材的系列化、立体化建设,本轮大部分教材配有《学习指导与习题集》、《实验指导》、《教师用书》以及配套光盘等,且与教材同期出版。

第七轮教材共52种,新增1种,即《急诊医学》。全套教材均为卫生部“十一五”规划教材,绝大部分为普通高等教育“十一五”国家级规划教材,分两批于2008年出版发行。

第七轮 教材目录

1. 医用高等数学 / 第5版 主编 张选群
2. 医学物理学 / 第7版 主编 胡新珉
3. 基础化学 / 第7版 主编 魏祖期
4. 有机化学 / 第7版 主编 吕以仙
5. 医学生物学 / 第7版 主编 傅松滨
6. 系统解剖学 / 第7版 主编 柏树令
7. 局部解剖学 / 第7版 主编 彭裕文
8. 组织学与胚胎学 / 第7版 主编 邹仲之 李继承
9. 生物化学 / 第7版 主编 查锡良
10. 生理学 / 第7版 主编 朱大年
11. 医学微生物学 / 第7版 主编 李凡 刘晶星
12. 人体寄生虫学 / 第7版 主编 李雍龙
13. 医学免疫学 / 第5版 主编 金伯泉
14. 病理学 / 第7版 主编 李玉林
15. 病理生理学 / 第7版 主编 金惠铭 王建枝
16. 药理学 / 第7版 主编 杨宝峰
17. 医学心理学 / 第5版 主编 姚树桥 孙学礼
18. 法医学 / 第5版 主编 王保捷
19. 诊断学 / 第7版 主编 陈文彬 潘祥林
20. 医学影像学 / 第6版 主编 吴恩惠 冯敢生
21. 内科学 / 第7版 主编 陆再英 钟南山
22. 外科学 / 第7版 主编 吴在德 吴肇汉
23. 妇产科学 / 第7版 主编 乐杰
24. 儿科学 / 第7版 主编 沈晓明 王卫平
25. 神经病学 / 第6版 主编 贾建平
26. 精神病学 / 第6版 主编 郝伟
27. 传染病学 / 第7版 主编 杨绍基 任红
28. 眼科学 / 第7版 主编 赵堪兴 杨培增
29. 耳鼻咽喉-头颈外科学 / 第7版 主编 田勇泉
30. 口腔科学 / 第7版 主编 张志愿
31. 皮肤性病学 / 第7版 主编 张学军
32. 核医学 / 第7版 主编 李少林 王荣福
33. 流行病学 / 第7版 主编 王建华
34. 卫生学 / 第7版 主编 仲来福
35. 预防医学 / 第5版 主编 傅华
36. 中医学 / 第7版 主编 李家邦
37. 计算机应用基础 / 第4版 主编 邹赛德
38. 体育 / 第4版 主编 裴海泓
39. 医学细胞生物学 / 第4版 主编 陈誉华
40. 医学分子生物学 / 第3版 主编 药立波
41. 医学遗传学 / 第5版 主编 左伋
42. 临床药理学 / 第4版 主编 李俊
43. 医学统计学 / 第5版 主编 马斌荣
44. 医学伦理学 / 第3版 主编 丘祥兴 孙福川
45. 临床流行病学 / 第3版 主编 王家良 王滨有
46. 康复医学 / 第4版 主编 南登崑
47. 医学文献检索 / 第3版 主编 郭继军
48. 卫生法 / 第3版 主编 赵同刚
49. 医学导论 / 第3版 主编 文历阳
50. 全科医学概论 / 第3版 主编 杨秉辉
51. 麻醉学 / 第2版 主编 曾因明
52. 急诊医学 主编 沈洪

全国高等学校临床医学专业第五届教材评审委员会

名誉主任委员 裘法祖

主任委员 陈灏珠

副主任委员 龚非力

委员 (以姓氏笔画为序)

于修平 王卫平 王鸿利 文继舫 朱明德 刘国良 李焕章 杨世杰

张肇达 沈悌 吴一龙 郑树森 原林 曾因明 樊小力

秘书 孙利军

前 言

20 世纪生命科学取得了令人瞩目的进展，使人们认识到 21 世纪是生命科学的世纪。人类基因组全序列的破译、后基因组计划的启动，基因工程与克隆技术的进一步完善与发展，干细胞与组织工程的建立和应用、脑功能分子机制的研究等，都对医学的发展产生了巨大的影响。现代生命科学对疾病本质的认识以及疾病治疗技术的发展都起到了重要的作用。同时，飞速发展的生物学与现代医学教育体制的变革相适应，“医学生物学”在医学教育中起着极其重要的作用。

近年来，随着细胞生物学与遗传学的迅速发展，许多医学院校独立开设了《细胞生物学》、《医学遗传学》、《生态学》、《实验动物学》等课程。但是这些课程并不能代替传统的《医学生物学》，一方面是因为它们都是从不同角度介绍现代生物科学与医学的关系及应用，并不能囊括《医学生物学》的所有内容；另一方面医学生更需要宏观地掌握系统的生物学知识。《医学生物学》系统地介绍生物学基础理论、基本知识和现代生物学的研究进展及其与医学的关系，从宏观上概括性地训练、培养学生的综合能力，奠定学习医学科学的基础。

在人民卫生出版社教材办公室的协调与指导下，我们于 2006 年 10 月召开了《医学生物学》第 7 版教材第一次编委会，对《医学生物学》第 7 版教材的编写提出了具体要求，各位编委在总结前 6 版教材编写经验的基础上，对第 7 版教材的编写进行了充分地讨论，并于 2007 年 8 月在青海召开了《医学生物学》第 7 版教材定稿会。

第 7 版教材共分三篇 16 章，第一篇（1~5 章）介绍生命过程的一般原理，第二篇（6~9 章）介绍生物的多样性及其与环境的关系，第三篇（10~16 章）侧重现代生物学进展和医学理论与实践的研究。与第 6 版教材相比，在内容上仍然是在重点介绍生物学一般原理的基础上，着重介绍生物学与医学的关系，并补充了生命科学近年来的新进展。首先是增加了人类基因组计划的实施所取得的巨大发展，对生命科学尤其是医学发展的深远影响；其次是增加了“细胞发现与细胞学说的建立”，将“细胞结构”扩编为“生物膜的结构与功能”及“真核细胞的细胞器”，并增加“细胞与医学”一节；重点改编了“发育异常的机制”及其“生物多样性的表现、价值及保护”；扩充了“分类的方法”并改为“生物分类的意义”，增加六界分类的简介以及拉马克学说的基本内容，增加生物进化的“间断平衡论”、“新灾变论”，增补“分子进化研究与分子进化工程”、“进化科学的历史进程”、“生殖性克隆及治疗性克隆”、“遗传因素所致不育”等内容。

与第 6 版教材相比，第 7 版教材在内容上有了一定的更新与完善，但亦诚恳地希望广大师生使用后及时提出宝贵意见，以便修订时及时得到更正。

傅松滨

2007 年 10 月于哈尔滨

绪 论 1

- 第一节 生物学的形成与发展 / 1
- 第二节 生物科学与医学的关系 / 3
 - 一、生长、发育 / 3
 - 二、分化 / 3
 - 三、干细胞与医学 / 4
 - 四、克隆技术 / 4
 - 五、基因组医学 / 4
 - 六、生殖医学 / 5
- 第三节 学习《医学生物学》的目的和要求 / 5

第一篇 生命过程的一般原理**第一章 生命的特征与起源** 7

- 第一节 生命的基本特征 / 7
 - 一、生命——以核酸、蛋白质为主导的自然物质体系 / 7
 - 二、生命——以细胞为基本单位的功能结构体系 / 7
 - 三、生命——以新陈代谢为基本运动形式的自我更新体系 / 8
 - 四、生命——自主性的信息传递、转换与调节体系 / 8
 - 五、生命——以生长发育为表现形式的“质”、“量”转换体系 / 8
 - 六、生命——通过生殖繁衍实现的物质能量运动守恒体系 / 8
 - 七、生命——以遗传变异规律为枢纽的综合决定体系 / 8
 - 八、生命——具有高度时空顺序性的物质运动演化体系 / 9
 - 九、生命——与自然环境的协同共存体系 / 9
- 第二节 生命的起源 / 9
 - 一、原始生命的化学演化 / 9
 - 二、原始细胞的产生 / 10
 - 三、自养生物的出现 / 10
 - 四、从原核生物到真核生物 / 11

第二章 生命的基本单位——细胞 12

- 第一节 细胞发现与细胞学说的建立 / 12
 - 一、细胞的发现 / 12
 - 二、细胞学说的建立 / 12
- 第二节 细胞的基本特征 / 13
 - 一、细胞的基本定义 / 13
 - 二、细胞的大小、形态和数量 / 13



	三、细胞的主要共性 / 14
	四、原核细胞与真核细胞 / 14
第三节	生物膜的结构与功能 / 17
	一、膜的化学组成 / 17
	二、膜的分子结构模型 / 18
	三、膜功能 / 20
第四节	真核细胞的细胞器 / 22
	一、蛋白质合成细胞器 / 22
	二、内膜结构系统细胞器 / 28
	三、能量转换的细胞器 / 31
	四、细胞骨架 / 33
	五、细胞表面与细胞外基质 / 35
第五节	细胞与医学 / 36
	一、细胞诊断 / 36
	二、细胞治疗 / 36

第三章 生命的延续..... 37

第一节	无性生殖与有性生殖 / 37
第二节	配子发生 / 38
	一、精子发生 / 38
	二、卵子发生 / 39
第三节	减数分裂 / 42
	一、第一次减数分裂 / 42
	二、第二次减数分裂 / 44
第四节	受精 / 44
	一、配子的成熟与运行 / 45
	二、受精 / 45
第五节	卵裂及胚泡形成 / 47

第四章 生命的遗传与变异..... 49

第一节	遗传的分子基础 / 49
	一、DNA 结构特征及其生物学意义 / 49
	二、人类基因组 / 50
	三、断裂基因的基本结构 / 51
	四、DNA 复制 / 52
	五、基因的表达与调控 / 53
	六、基因突变与修复 / 55
第二节	遗传的细胞基础 / 57
	一、染色质 / 58
	二、染色体 / 59
	三、人类的正常核型 / 60
	四、染色体的多态性 / 64
第三节	遗传的基本规律 / 64



	一、分离律 / 64	
	二、自由组合律 / 65	
	三、连锁与交换律 / 66	
第四节	遗传与人类疾病 / 68	
	一、染色体异常与疾病 / 68	
	二、单基因遗传病 / 76	
	三、线粒体遗传病 / 84	
	四、多基因遗传病 / 85	
第五章	生命的个体发育	89
第一节	胚胎发育过程概述 / 89	
	一、卵裂 / 89	
	二、囊胚期 / 89	
	三、原肠胚期 / 90	
	四、神经轴胚期 / 91	
	五、器官发生 / 92	
第二节	胚胎发育机制 / 93	
	一、遗传与发育 / 93	
	二、胚胎细胞分化与决定 / 96	
	三、胚胎发育中细胞间的相互作用 / 97	
	四、形态发生 / 98	
第三节	胚后发育 / 99	
	一、生长 / 99	
	二、再生 / 99	
	三、衰老 / 100	
	四、死亡与寿命 / 102	
第四节	发育异常 / 102	
	一、发育异常的类型及影响因素 / 102	
	二、发育异常易感期 / 104	
	三、发育异常的产前诊断 / 104	

第二篇 生命的多样性与生物的分类系统

第六章	生命多样性及其形成机制	105
第一节	生命的多样性 / 105	
	一、生命多样性的主要表现 / 105	
	二、生命多样性的价值 / 109	
	三、生命多样性的保护 / 110	
第二节	生命多样性形成的机制 / 110	
	一、生命的多样性形成于生命的历史过程 / 110	
	二、遗传变异是生命多样性形成的基本动力 / 111	
	三、地理隔离分化是生命多样性形成的主要途径 / 111	



第七章	生物分类的方法与分类系统	112
第一节	种的概念和命名方法 / 112	
	一、种的概念 / 112	
	二、种的命名方法 / 112	
第二节	生物分类 / 113	
	一、生物分类的意义 / 113	
	二、生物分类的等级 / 114	
第三节	生物的分类系统 / 114	
	一、病毒界 / 115	
	二、原核生物界 / 115	
	三、原生生物界 / 116	
	四、真菌界 / 116	
	五、植物界 / 116	
	六、动物界 / 116	
第四节	动物界的主要门类 / 117	
	一、原生动物门 / 117	
	二、海绵动物门 / 117	
	三、腔肠动物门 / 117	
	四、扁形动物门 / 118	
	五、线形动物门 / 118	
	六、环节动物门 / 118	
	七、软体动物门 / 118	
	八、节肢动物门 / 119	
	九、棘皮动物门 / 119	
	十、半索动物门 / 119	
	十一、脊索动物门 / 119	
第八章	生物的进化	122
第一节	动物界进化的主要阶段 / 122	
	一、单细胞动物的起源与发展 / 122	
	二、多细胞动物的组织分化 / 122	
	三、多细胞动物的器官系统形成 / 123	
	四、脊索或脊椎的出现 / 123	
第二节	动物的进化系统树 / 124	
第三节	进化的机制 / 125	
	一、拉马克的进化学说 / 125	
	二、达尔文的进化学说 / 125	
	三、现代达尔文主义进化学说 / 127	
	四、中性突变进化学说 / 128	
	五、间断平衡论 / 129	
	六、新灾变论 / 129	
第四节	分子进化研究与分子进化工程 / 129	
	一、分子进化 / 130	



- 二、分子进化工程 / 130
- 第五节 进化科学的历史进程 / 131

第九章 生物与环境 132

- 第一节 环境分析 / 132
 - 一、环境组成 / 132
 - 二、环境因子间的相互关系 / 133
- 第二节 种群和环境 / 134
 - 一、种群的概念及其基本属性 / 134
 - 二、种群数量变动及种群调节 / 135
- 第三节 群落与环境 / 135
 - 一、群落及其基本特征 / 135
 - 二、生态系统 / 136

第三篇 现代生物学与现代医学

第十章 疾病的生物学机制 141

- 第一节 疾病的概念 / 141
- 第二节 疾病的发生原因 / 141
 - 一、内在致病因素 / 141
 - 二、外在致病因素 / 142
- 第三节 疾病发生的条件 / 144
 - 一、影响疾病发生的生理条件 / 144
 - 二、影响疾病发生的心理条件 / 145
 - 三、影响疾病发生的社会、文化条件 / 145
- 第四节 疾病发生的规律 / 145
 - 一、内在因素是疾病发生的原因和条件 / 145
 - 二、外因通过内因而起作用 / 146
 - 三、疾病是细胞对机体的保护措施 / 146

第十一章 克隆与医学 148

- 第一节 克隆及治疗性克隆的概念 / 148
 - 一、克隆的一般概念 / 148
 - 二、生殖性克隆及治疗性克隆 / 148
- 第二节 动物克隆及治疗性克隆技术的基本方法 / 149
 - 一、动物克隆技术的基本方法 / 149
 - 二、治疗性克隆技术 / 150
- 第三节 动物克隆技术的应用前景 / 151
 - 一、动物克隆技术与医学 / 151
 - 二、动物克隆技术与遗传育种 / 152
 - 三、克隆技术存在的问题 / 152



第十二章 人类基因组计划 155

- 第一节 国际人类基因组计划 / 155
 - 一、遗传图 / 155
 - 二、物理图 / 156
 - 三、序列图 / 157
 - 四、基因图 / 157
- 第二节 中国人类基因组计划 / 158
 - 一、中国 HGP 的第一阶段 / 158
 - 二、中国 HGP 的第二阶段 / 158
- 第三节 功能基因组学 / 160
 - 一、人类基因组多样性计划 / 160
 - 二、比较基因组学 / 160
 - 三、环境基因组学 / 161
 - 四、疾病基因组学 / 161
 - 五、药物基因组学 / 162
 - 六、蛋白质组学 / 162
- 第四节 伦理、法律和社会问题 / 162

第十三章 神经医学 164

- 第一节 神经医学的结构基础 / 164
 - 一、神经元及其所处的环境 / 164
 - 二、中枢神经系统的构筑 / 166
- 第二节 神经、行为的功能基础 / 167
- 第三节 神经医学简述 / 168
 - 一、人类朊蛋白疾病 / 168
 - 二、痴呆 / 169
 - 三、脑缺血、缺氧 / 170
 - 四、神经损伤的修复 / 170

第十四章 生殖医学 172

- 第一节 人类生殖能力 / 172
 - 一、生殖器官的发生 / 172
 - 二、性决定与性分化 / 174
 - 三、性成熟 / 177
 - 四、性衰老 / 179
- 第二节 人类生育控制 / 181
 - 一、抗排卵 / 181
 - 二、抗生精 / 181
 - 三、抗受精 / 181
 - 四、抗着床 / 182
 - 五、抗早孕 / 182
 - 六、抗发育 / 182



- 第三节 人类生育障碍 / 182
 - 一、女性不孕 / 182
 - 二、男性不育 / 185
- 第四节 人类辅助生殖 / 186
 - 一、人工授精 / 186
 - 二、体外受精-胚胎移植 / 187
 - 三、人类辅助生殖相关技术 / 187
- 第五节 人类生殖伦理 / 190
 - 一、社会伦理问题 / 191
 - 二、家庭伦理问题 / 192
 - 三、性伦理问题 / 192
 - 四、正确面对生殖伦理问题 / 192

第十五章 预测医学 194

- 第一节 分子诊断的发展历程 / 194
- 第二节 生物芯片 / 195
- 第三节 分子诊断的应用 / 195
 - 一、染色体疾病的诊断和产前筛查 / 196
 - 二、单基因疾病的分子诊断和产前诊断 / 196
 - 三、常见病的分子诊断 / 196
 - 四、感染性疾病的分子诊断 / 197
 - 五、恶性肿瘤的分子诊断 / 197
 - 六、分子诊断的展望 / 198
- 第四节 预测医学的道德与伦理 / 198
 - 一、预测医学所面临的道德与伦理 / 199
 - 二、预测医学的道德原则 / 199

第十六章 干细胞与医学 200

- 第一节 干细胞的一般概念 / 200
- 第二节 干细胞的研究策略 / 201
 - 一、干细胞的生物学特征 / 201
 - 二、干细胞的分离与鉴定 / 202
 - 三、干细胞的临床应用 / 202
- 第三节 胚胎性干细胞 / 202
 - 一、胚胎干细胞的形态生化特征 / 202
 - 二、胚胎性干细胞的增殖 / 203
 - 三、胚胎性干细胞的定向分化 / 203
- 第四节 成体干细胞 / 204
 - 一、成体干细胞的形态生化特征 / 204
 - 二、成体干细胞的增殖 / 205
 - 三、成体干细胞的定向分化 / 205
- 第五节 干细胞研究的应用前景及面临的问题 / 206



- 一、干细胞研究的基础应用 / 206
- 二、干细胞的临床应用 / 207
- 三、干细胞研究面临的问题 / 207

中英文名词索引 210

英中文名词索引 221

生物学是研究生命现象的本质,并探讨生命发生、发展规律的一种生命科学。20世纪随着自然科学的迅速发展,生命科学的研究进展更是日新月异,例如,分子生物学的诞生、遗传密码的破译、蛋白质的人工合成、基因工程和克隆技术的发展、人类基因组DNA序列的测定和后基因组计划(功能基因组研究、进化基因组研究等)的启动等。人们预期生命科学必将成为21世纪自然科学中最有活力的主导学科。生命科学的发展,不仅将迅速提高人类社会的生产力,还将不断改善人民的生活水平、推动医学的发展、提高人类的生存质量和人口素质。

第一节 生物学的形成与发展

自人类诞生以来,人类祖先对自然的认识,首先是对那些作为食物和人类天敌的生物的认识以及在生存竞争中不断积累与生存密切相关的植物栽培、动物养殖等经验。例如,根据陕西半坡村人类新石器时期遗址中出土的白菜籽的考证,我国栽培白菜的历史已有7000多年。公元前5000年,人类已懂得如何栽种水稻;公元前3000年,人类开始驯养家猪;公元前2700年,在长江流域已流传种桑、养蚕、织布的技术;公元前221年,我国人民已经会制酱、酿酒、做豆腐。在治疗疾病的医学实践中,我们的祖先也积累了许多关于动植物形态、习性和药用方面的知识,例如,春秋战国时期(公元前520年),《诗经》一书中已收入药用动植物两百多种。在汉朝的《神农本草经》中又将药物增至360种。公元10世纪,我国已发明预防天花的疫苗。明朝末年(1593年)李时珍在其不朽巨著《本草纲目》一书中,对1892种植物、动物及其他天然物质成分分门别类地进行了详细的形态描述及药性探讨,为人们留下了极其宝贵的治病用药经验。

在古希腊时代,医学之祖Hippocrates已认识到疾病是由环境条件和生活条件不适引起的。古罗马的Galen对牛、羊、猪、狗、猿的内部器官进行了大量的解剖学研究,进而推论人体有许多器官构造和某些动物相似,这对中世纪以前的西方医学发展起了积极的推动作用。古希腊的Aristotle对动植物也有广泛的研究,但他相信“灵魂”的存在,并认为上帝是万物的始终,他的观点造成了巨大的影响,成为生物学中各种唯心主义学说的根源,加上当时的封建制度和宗教的统治,使欧洲在4~15世纪的漫长历史中,自然科学的发展受到严重阻碍,生物科学也未能得到发展。

16世纪以后,随着资本主义工业的逐渐发展,人类对与其生产、生活密切相关的生物进行了越来越多的研究,积累了许多宝贵的经验。例如,Harvey对动物生理的研究,特别是对心脏的血液循环研究,奠定了动物生理学的基础;Hooke应用自制的简陋显微镜,首次发现了植物的细胞,并于1665年首次出版了《显微图像》,从而揭开了微观世界的神秘面纱,使细胞成为当时研究的热门。Malpighi应用显微镜观察了皮肤和肾的结构,Leeuwenhoek则用显微镜观察微生物,从而发现了原生动物和细菌。1735年,瑞典植物学家Linnaeus对植物种类进行了系统的分类,整理出版了《自然系统》,创立了生物分类的等级和“双名法”,奠定了生物分类学基础,并被生物科学界一直沿用至今。

19世纪,随着数学、物理、化学等学科与生命科学的相互交叉渗透,生命科学取得了巨大的进展。例如,德国植物学家Schleiden(1838年)和德国动物学家Schwann(1839年)根据动、植物的细胞研究创立了细胞学说,指出动物和植物的基本结构单位都



是细胞。从此，“细胞学说”成为生命科学的核心并日益发挥出巨大的作用，受到恩格斯的高度评价，称其为 19 世纪自然科学的三大发现之一。1859 年，随着达尔文（Darwin）的巨著《物种起源》的出版和进化论（Theory of Evolution）的提出，许多毋庸置疑的事实均已证明，物种进化的动因是环境的变化、生物本身的变异和自然选择的作用。在自然选择的作用下，各种生物不仅形成了各种各样的类型，也形成了它们各自的适应性。这些事实从根本上动摇了上帝创造万物和物种不变的唯心主义史观，从而大大推动了生命科学的发展。1865 年奥地利人孟德尔（Mendel）应用豌豆杂交的试验结果总结出遗传的基本规律，即“孟德尔遗传定律”（Mendel's Laws of Inheritance），奠定了现代遗传学的基础。

20 世纪以来，随着生物化学、生物物理学等分科的建立与发展以及一些新技术的引入，又促进了细胞生物学、分子生物学的建立与发展。1953 年美国沃森（Watson）和英国人克里克（Crick）的研究证明了细胞内有更微细的超微结构，各种细胞都是由核酸、蛋白质等生物大分子构成的。他们阐明了脱氧核糖核酸（DNA）分子的双螺旋结构，DNA 的自我复制，DNA 分子遗传信息通过信使核糖核酸（mRNA）表达，产生各种有功能的蛋白质，从而确定了生物界中分子运动规律的核心，即“中心法则”（central dogma），并揭示了生物的遗传、代谢、发育、进化等过程的内在联系，从而使生命科学的发展进入了一个崭新的迅速发展阶段。据此，1961 年，Monod 和 Jacob 提出乳糖操纵子模型用以探讨基因调控原理。1965 年我国科学家在世界上首次人工合成了具有生物活性的胰岛素，在人类探索生命奥秘的历程中迈出了重要的一步。1966 年生物界通用的 64 个遗传密码（genetic code）的破译，更使人类在解开生命之谜的征途中取得了重大突破，并从分子水平上证实了生物界各类型间的发展联系，为基因工程的发展提供了理论基础。20 世纪 70 年代以来，人们相继发现了反转录酶、限制性内切核酸酶和连接酶等；1973 年，美国人 Cohen 开创了体外重组 DNA 技术，并成功用于转化大肠埃希菌；1975 年，Kohler 和 Milstein 成功地获得了淋巴细胞杂交瘤并生产出单克隆抗体；1977 年，Itakura 将人生长激素释放抑制因子基因导入大肠埃希菌并成功表达，在 9 kg 的培养液中获得激素含量约等于从 50 万头羊脑中获得的含量。从此，基因工程成为分子生物学的重要研究领域，基因工程药物、转基因动物、转基因植物等已成为世界各国争相研究的热点。1997 年，英国人 Wilmut 用羊乳腺细胞的细胞核成功克隆出了“多莉”（Dolly）羊，这成为震撼世界的生命科学领域的重大突破，其后的克隆牛、克隆鼠、克隆猴等的诞生以及堪称 20 世纪三大科学技术工程之一的“人类基因组计划”的启动，为 21 世纪的生命科学在深度和广度上取得重大进展和突破奠定了坚实的基础。

进入 21 世纪，随着人类对与自身利益密切相关的粮食、人口、健康、资源、能源和环境等的关注与期望以及多学科的发展和交叉渗透，将进一步促进生命科学的发展，生命科学必将成为带动其他学科发展的主导学科，对人类的生存和发展产生难以估量的深远影响。其主要发展趋势是：

1. 继续对生命本质的深入研究，分子生物学仍然是生命科学的带头学科。随着人类基因组计划的完成和后基因组计划——功能基因组研究的启动，人类对自身的研究和认识已深入到分子水平，预期成果会使人类生活质量不断提高，衰老过程减慢，平均寿命延长。例如，对受精卵异常基因的定位矫正、基因工程药物的开发等，将使一些严重疾病，包括癌症、艾滋病等获得有效防治，使人类延缓衰老、延长寿命；在分子水平对脑结构和功能的深入研究，将对人类思维、记忆、情感行为和智力本质的认识取得革命性突破，从而推动脑科学、心理科学、教育科学和人的认知能力产生重大飞跃。农、林、渔、牧等种植、养殖领域中，基因工程和细胞工程将进一步得到推广和应用，从而大大提高了食用品种的质量和产量，使人类生活质量不断提高。与此相适应，保护环境、提高环境质量，创



造优良生活环境,提高人口素质,保护生物的多样性,是21世纪生命科学亟待解决的问题。环境污染、森林滥伐以及水土流失所造成的巨大损失和危害,已经使人们清楚地认识到保护环境的重要性和紧迫性。

2. 多个学科和生命科学的密切交叉、相互渗透以及新方法、新技术、新概念的广泛引入和应用,将有力地推动生命科学发生一次次飞跃与革命。回顾生命科学的发展过程,孟德尔应用数学统计的方法发现了遗传的基本定律;沃森和克里克应用物理学手段阐明了DNA双螺旋的空间结构;而基因工程、细胞工程、酶工程等也是与工程学结合诞生的。如今,随着数学、物理学、化学、工程技术等的发展和渗透,电子学、纳米科学、控制论、信息论等新理论、新概念的应用以及电子显微镜、隧道扫描显微镜、晶体分析技术、电子计算机等新技术、新仪器的应用,使21世纪的生命科学充满生机与希望。同时,生命科学的飞速发展必将对人类、对我国的工农业和医学等的发展起到巨大的推动作用。因此,医学生必须不断扩充自己的自然科学、生命科学的基础知识,为今后的学习和工作打好坚实的基础。

第二节 生物科学与医学的关系

医学生物学是涵盖生物学中与医学有密切关系的基本理论和基础知识的一门学科。一些医学基础课程,如遗传学、生理学、生物化学、分子生物学、微生物学属于生物学的分支学科,换言之,医学生物学是医学基础课程的基础。

从自然科学的发展历程来看,医学的发展一直是遵循着“生物学模式”,随着生命科学的进展而不断发展的。首先,生物学理论概念的建立对医学发展起着重要的推动作用。例如,关于细胞膜受体的研究使人们认识了受体缺乏病;对溶酶体的研究使人们认识了溶酶体贮积病;关于细胞周期的研究和认识,对解决临床医学面临的一些问题,特别是对于肿瘤的防治问题具有重要实践意义;关于配子发生和生殖机制的研究,使人类可有效地进行避孕和治疗不孕症;应用体外受精、植入前基因诊断方法,使某些遗传病家族可以生出正常的后代;对基因突变的分析使我们对遗传病的起源有了合理的认识;分子遗传学的研究更使人类找到基因诊断(包括植入前的基因诊断)、基因治疗和根治遗传病的途径。特别是在生物学研究中阐明的一些生命本质,如生长和发育、分化、生殖、遗传与变异等,正不断地影响和推动着医学的发展。

一、生长、发育

生长(growth)和发育(development)是生物体从幼小到成熟、衰老直至死亡的演变过程,是生命的基本特征之一。生物体的生长是在新陈代谢(metabolism)自我更新基础上,生物体与“环境-基因-神经-免疫-内分泌调节”的结果。认识这一生命现象及其本质,有助于了解临床上侏儒症、某些两性畸形以及衰老特别是早老性痴呆症的发生机制,促进临床医学上抗衰老的研究。生物体发育过程中,细胞程序性死亡机制的发现与深入研究,促进了对临床上因凋亡机制失控所引起的发育畸形的认识,以及如何启动肿瘤细胞的“主动”死亡机制以杀死肿瘤细胞,进而达到治疗肿瘤的目的。

二、分化

分化(differentiation)是生物发育过程中,自受精卵开始,从同质的细胞逐渐分化,



形成在形态、功能和结构等方面差异显著的异质细胞，进而分化形成具有不同结构、执行不同功能的组织和器官。细胞从低分化状态到高分化状态是一个连续的过程，但在每一个过程中，许多组织都保留了一些分化程度较低的干细胞（stem cell），它们暂时处于静止状态，必要时这些干细胞可通过分裂、分化而成为高分化细胞。肿瘤的发生是由于控制分化的调控基因的结构与功能发生变异，导致组织细胞去分化（分化障碍或分化异常）的结果。因此，对分化本质的认识，不仅有助于了解肿瘤的发生机制，有助于临床设计肿瘤的治疗药物；而且对于病理性组织变性、坏死所导致的细胞数量减少、功能下降，还可通过诱导干细胞分化、分裂补充组织细胞以达到治疗的目的。

三、干细胞与医学

干细胞是指一类尚未分化，但具有无限或较长期自我更新潜能的细胞。在一定条件下，这类干细胞可通过细胞分化、分裂产生一种以上类型的特化细胞。因此，干细胞的研究与应用将使临床医学不断取得新的突破。例如，根据干细胞具有分化为人体内各种组织细胞的潜能，因此针对不同疾病，可利用干细胞建立相应的疾病模型，深入地研究该疾病的发生及影响因素，寻找最佳的治疗、预防手段；利用干细胞可在体外高度增殖和多向分化的潜能，人们可在体外定向培植具有正常功能的特定的组织、器官以替换、修复受损组织或器官，将使严重危害人类的神经系统、心血管系统的疾病、恶性肿瘤、糖尿病及自身免疫性疾病的临床治疗取得突破性进展。

四、克隆技术

克隆（clone）是通过无性方式，由单个细胞或个体产生的、和亲代非常相似的一群细胞或生物体。1997年轰动世界的克隆羊“多莉”的诞生，及其后的克隆鼠、克隆牛、克隆猴的问世，标志着动物克隆技术已日趋完善。1997年，Wilmut等利用体细胞基因转移克隆技术，成功地获得了转人凝血因子Ⅸ基因克隆羊；Alexander等应用这种技术获得了转人抗胰蛋白酶（hAT）基因的奶山羊（其乳汁中hAT含量高达1~5 g/L）等，更标志着应用克隆技术将为临床提供各种宝贵的药用蛋白以治疗各种严重疾病。随着克隆技术的发展，一种用患者体细胞核作供体，在体外克隆特定的组织、器官以替换患者受损或丧失功能的组织或器官，用以治疗糖尿病、癌症、老年性痴呆、帕金森病、肾衰竭以及其他神经、骨骼、肌肉、皮肤等损伤和疾病的体细胞克隆研究，将是21世纪生命科学、临床医学的研究与应用的热点。

五、基因组医学

2004年10月，被誉为20世纪科学史上三个里程碑之一的“人类基因组计划”（human genome project, HGP）的结束，完成了人类23对染色体上的约30亿碱基对的测序，构建了人类基因组详细的遗传图、物理图、转录图和序列图，测定了人类DNA的全部核苷酸序列并确定人类全部基因总数在20 000~25 000之间，为“后基因组计划”（post-genome project）——疾病基因组学、比较基因组学、药物基因组学和环境基因组学等的研究和应用，打下了良好的基础并起到了积极的推动作用，并为人类揭示疾病的发生、发展规律，寻找有效治疗和预防措施等奠定坚实的基础。



六、生殖医学

生命现象的基本特征之一就是生物能通过生殖 (reproduction) 产生新的后代, 使生命得以延续, 以维持其种族的存在和发展。在人类, 生殖是通过两性的精卵结合而实现的。了解精子和卵子的形成、成熟和受精的机制及其具体过程, 对于避孕和临床治疗不孕症、不育症和植入前诊断等提供了理论基础。

第三节 学习《医学生物学》的目的和要求

《医学生物学》是根据医学生的培养目标而编写的。它的目的是通过本课程的学习, 使医学生了解、掌握与医学相关的生物学基本理论、基本知识和相关的基本技能, 为进一步学好其他基础医学课程和临床各学科课程奠定基础。《医学生物学》从医学科学的角度, 介绍生命现象的一般原理和发展趋势; 从生命科学的角度, 根据生命科学的发展规律介绍与医学相关的发展趋势, 使医学生能更宏观、更全面、更辩证地理解医学科学、学习医学科学、研究医学科学, 最终达到能自觉地服务于医学的目的。

本教材共分三篇。第一篇生命过程的一般原理。介绍生命的本质是具有生命特征的生物体, 说明生命的物质基础是核酸、蛋白质, 细胞是生命结构的基本单位。在此基础上表现的各种生命现象——新陈代谢、生长和发育、生殖、遗传与变异以及进化, 是从细菌到人类等各种生物所共有的特征, 而地球上的生命则是从非生命物质经过一定的发展过程产生的。使学生对生命有一个大概的理解, 并能用辩证唯物主义观点认识生命的起源。第二篇生命的多样性与生物的分类系统。说明各种生物有共同的化学组成和相似的基本结构, 但在生命进化的历史过程中, 通过遗传变异、自然选择、地理隔离等进化过程的综合作用, 形成了生命的多样性即生物类别的多样性、遗传的多样性和生态系统的多样性。使学生对多种多样的生物类群的独特性质有初步认识, 并通过比较, 对动物类群由简单到复杂、由低级到高级的进化过程有明确的理解, 对进化的机制有较全面的正确认识。第三篇现代生物学与现代医学, 阐述随着生命科学和医学的发展、相互交叉、渗透, 现代生物学与现代医学已经发展到相辅相成、相互促进的新阶段。本篇介绍的疾病发生的机制、克隆与医学、基因组医学、神经医学、生殖医学、预测医学和干细胞与医学等, 将当前生命科学研究中已取得突破性进展的新理论、新技术与当前医学实践中有待深入探讨的问题作了扼要的介绍, 使学生了解现代医学发展趋势, 扩展学习、研究思路, 提高学习医学课程的积极性。

(傅松滨)

第一篇 生命过程的一般原理

第一章 生命的特征与起源

什么是生命 (life)? 这是一个至今仍无最终答案的千古谜题。生命是一个极其抽象的概念。但是, 作为一个个活生生的生命有机体, 却又是十分具体的。一切生命现象, 均体现为生物有机体各种各样的生命基本特征。认识生命现象, 把握生命的基本特征, 探讨生命活动过程的一般规律, 揭示生命的本质, 是生命科学研究的一贯主题。

第一节 生命的基本特征

虽然世界上的生物种类繁多, 千姿百态, 表现出各自形形色色、互不相同的生命活动现象。但是, 所有生物, 从最简单的原核生物到最为复杂的人类, 却都具有一些共同的生命基本特征。

一、生命——以核酸、蛋白质为主导的自然物质体系

生命是以自然元素为基本组分的物质运动体系。所有生命活动现象, 最终都直接地体现为各种生命物质的特殊功能运动和相互作用。而作为生命物质共同的大分子基础——核酸、蛋白质, 则以其特有的信息编码、信息转换和信息表达及化学反应催化功能, 在整体生命活动过程中发挥着重要的主导作用。

二、生命——以细胞为基本单位的功能结构体系

物质是生命运动的前提。但是, 生命有机体绝非只是化学物质的简单堆砌。它们只有按照一定的形式和比例, 在不同的层次上相互化合, 依次组装, 形成特定的结构体系——细胞, 才能执行各种生理功能, 进行和完成各种生命活动过程。即便是以病毒 (virus)、类病毒 (viroid) 和朊病毒 (prion) 等前细胞形态形式存在的生命类型, 也唯有借助于其宿主细胞, 才能进行它们的生命活动, 完成它们的生活周期。现代生命科学研究证明: 细胞是一切生命有机体结构和功能活动的基本单位。

三、生命——以新陈代谢为基本运动形式的自我更新体系

任何生命有机体, 无不时时刻刻地进行着与其周围环境间的物质和能量交换, 并因此



而得以不断的自我更新，这就是所谓的新陈代谢。

新陈代谢包括同化作用（assimilation）和异化作用（disassimilation）两个方面。前者指生命有机体从外界环境摄取营养物质以构建自身的能量储存过程；后者则是伴之以能量释放的自身物质分解过程。这不仅是生物有机界高度一致的生命基本运动形式，而且也是其区别于非生命自然界的根本标志。

四、生命——自主性的信息传递、转换与调节体系

作为一个对外开放的完整功能结构体系，在新陈代谢的基础上，各种生命有机体都具有其健全的信息传递系统。信息的传递、转换，不仅是生命物质自主性运动的表现形式，而且也是维持、调节机体正常生命活动稳定性、协调性和秩序性的统一机制。

五、生命——以生长发育为表现形式的“质”、“量”转换体系

一切生命有机体，在其新陈代谢过程中的一定阶段，当同化作用大于异化作用时，都会表现出体积的增大和重量的增加，这就是生长。与此同时，又自始至终地伴随着机体在结构和功能上的一系列变化，即个体发育（ontogenesis）。如果把生长作为一种“量变”的积累，那么，个体发育则可相应地理解成一种“质变”的必然。量变与质变的交替、转换，贯穿于生物个体发育过程的始终，是生命物质运动极其重要的基本特征和表现形式之一。

六、生命——通过生殖繁衍实现的物质能量运动守恒体系

尽管任何生物个体的寿命总是有限的——当其生长发育到一定时期都会死亡；但是，生命现象的世代延续却是无限的——所有的生物又都具有繁衍与其自身相似后代个体的能力。把生物有机体通过特定的方式产生子代个体，从而使生命得以延续的这一过程，称之为生殖。生殖是一切生命有机体最重要的属性之一。

生殖方式有两种，即无性生殖（asexual reproduction）和有性生殖（sexual reproduction）。无性生殖一般以营养细胞（vegetation cell）或营养组织（vegetation tissue）为生殖单位。其主要特点是：在生殖中通常没有遗传物质重组的发生，子代继承的遗传信息与亲代基本相同。把经由同一个祖先无性生殖繁衍而来、在遗传上基本相同的后裔个体群，称之为无性繁殖系或克隆。有性生殖一般则是通过两个亲体生殖细胞的结合来实现的。在有性生殖过程中，由于生殖细胞的结合及其遗传物质的重组，这样所产生的后代个体，在遗传上就会有一定的差异。

死亡，可看作是生命物质运动有限性的终结；而生殖，则可视之为生命物质运动无限性的持续。“物质不灭，能量守恒”，在生命物质运动体系中以“生死交替，世代繁衍”这一独特的形式而得以体现。

七、生命——以遗传变异规律为枢纽的综合决定体系

遗传（heredity）是指生命有机体在生殖过程中所表现出来的亲代之间的相似现象。遗传是高度稳定的，但这种稳定性只是相对的。亲子之间仅仅是相似，而不会完全相同。世界上没有绝对相同的两个个体。这种同种个体之间的差异称之为变异（variation）。



现代生命科学阐明：DNA 是遗传的物质基础；控制生命活动的全部遗传信息，皆储藏于组成 DNA 分子的碱基对序列之中。一方面，DNA 可按照严格的碱基互补原则进行准确的半保留复制，从而保证了遗传信息世代传递的相对稳定。这正是遗传稳定性和遗传连续性的分子基础；另一方面，在一定内、外环境因素的作用下，DNA 分子会因其结构、碱基对组成或排列顺序的变化而导致原有遗传信息发生改变，此为变异的主要来源。

遗传与变异，既是抽象生命运动的一种具体表现形式，又最终决定和影响着几乎每一种具体的生命现象。因此，生命物质运动体系，是一个以遗传变异规律为枢纽的综合决定体系。

八、生命——具有高度时空顺序性的物质运动演化体系

生命现象是地球物质运动的特殊形式，表现生命现象的所有生物是生命历史长期演化的结果。依人类目前对生命历史的认知，其发展过程大致可被划分为两个阶段：最初，是在原始地球条件下，由无机物转化成较为复杂的有机物，进而积聚成生物大分子；当这些生物大分子逐渐地形成一个有机的物质体系，并获得了复制和传递信息的功能属性时，便出现了原始的生命。其后，则是单一生命形态的总体分化和不同生命形态各自内部功能结构的完善与提高。生命从无到有、从少到多、从简单到复杂、从低级到高级的发展过程就是进化 (evolution)，亦即生命活动的全部历史。

九、生命——与自然环境的协同共存体系

生命的存在不是孤立的。任何生物都占有一定的空间，一切生物的生命活动，都离不开特定的生存环境，并且必然地与构成其生存环境的各种外界条件相联系。生物与生存环境的相互作用和协调统一，是生命自然界的基本法则。

对各种生命基本特征的不断认识和深入理解，不仅是人类以往探索自然奥秘的智慧结晶，也是当代生命科学研究的主要内容和未竟课题。

第二节 生命的起源

生命是地球历史长期发展的产物。因此，其发生、发展必然地和地球的形成、演变密切相关。尽管，生命的起源迄今为止仍是一个未能揭晓的宇宙之谜，人们亦无法目睹或重演古代地球上曾发生过的历史过程。但是，自然历史所遗留下来的一些蛛丝马迹，地质学研究所发现的有关科学资料，却为我们去推测、论证生命的起源，探索、研究生命的进化历史，提供了必要的线索。

一、原始生命的化学演化

地球的形成约在 45 亿年前。原始的地球是炽热的，随着古地球的降温，大约 38 亿年前，地表出现了液体水，形成了原始海洋，并成为生命的摇篮。

据推测，原始生命物质的化学演化时期，约在距今 35 亿~36 亿年之间；其过程可划分 4 个阶段，即：①从无机小分子物质生成有机小分子物质；②从有机小分子物质到生命大分子物质；③从生命大分子物质组成多分子体系；④从多分子体系演变为原始生命。

美国人 Miller 1953 年模拟原始地球条件实验发现：当把原始地球表面的主要化学成



分 H_2 、 H_2O 、 CH_4 、 NH_3 等混合于一个密闭的循环装置中，并模拟闪电和降雨作用，一周后可生成有机酸、氨基酸与尿素。

另一位美国科学家 Fox 与其合作者亦曾进行有关生命大分子合成的模拟实验，结果显示：将各种氨基酸混合置于 $130\sim 180^\circ C$ 下加热一个小时或加入多磷酸后， $60^\circ C$ 温育较长时间，就能产生具有肽键结构、可被蛋白酶降解，但无一般蛋白质旋光性的类蛋白质。同时还证明：多核苷酸也大致可按这种方式生成。

以上两个颇具代表性的实验，或许可作为我们推测和探讨地球早期有机小分子物质及生命大分子物质产生机制的参考依据。

生命大分子物质并不能独立地表现生命现象。只有当它们在特定条件下，逐渐地积累，并形成多分子体系时，才有可能演化为原始生命。对此，美国的 Fox 与前苏联的 Oparin 曾分别提出过各自的假说。前者认为：有机大分子物质可在水溶液中形成微球体 (microsphere)；后者则主张大分子有机物质最初先形成团聚体 (coacervate)。两种假说均说明了大分子物质在溶液中具有自动聚集的作用，并由此形成各自独立的多分子体系。而多分子体系表面可能产生和存在的催化功能，又可反作用于各类单体，促使它们的聚合，产生更高级的原始蛋白和核酸。然后通过漫长、有序地演化，缓慢、逐渐地提高，最终产生出原始的生命。

然而，作为原始生命起源主体物质的大分子，是蛋白质还是核酸呢？对此，一直存在着激烈的纷争，并曾一度陷入了“先有鸡，还是先有蛋”的争论怪圈。近年来，酶性核糖核酸 (ribozyme) 的发现，特别是 rRNA 在多肽链合成过程中具有明显催化作用的事实，明确提示和支持了核酸作为生命起源主体物质的观点。因为，RNA 所具有的信息编码和合成催化的双重功能，恰恰是生命的化学演化过程所必需的。

二、原始细胞的产生

毋庸置疑，细胞的产生是全部生命演化历史过程中一个质的飞跃，它标志着早期生命物质化学进化的完成。

一般认为，最原始细胞的雏形是：具有可变形的半通透性脂质-蛋白质界膜；含有由核酸-蛋白质整合体系组成的信息系统和蛋白质合成系统；能够通过厌氧呼吸获取能量的异养型原始生命单位。

根据地质学的研究推断，原始细胞的形成应在距今 34 亿~35 亿年之间。因为，目前发现的细菌化石，最早出现于约 34 亿年前的岩石中。至于原始细胞的形成过程，我们却还几乎是一无所知。

三、自养生物的出现

如前所述，最初的原始细胞可能是异养型的，它们以原始海洋中的有机物为营养物质。但是，当原始海洋中有机物因异养生物的消耗而减少时，单凭异养则难以生存。因此，在新的环境条件下，原始细胞开始了从异养型向自养型的分化、发展，最终出现了具有质体的蓝藻一类的原核生物 (prokaryotes)。从而使早期的生物具备了自养和异养、合成与分解两个物质循环的基本环节。这种彼此依存、互为制约的二极生态系统，奠定了生命向更高层次飞跃、进化的基础。



四、从原核生物到真核生物

蓝藻是已发现可行自养作用最早的原核生物，其化石标本存在于约 27 亿年前的岩石中。而真核生物 (eukaryotes) 化石则最早出现于约 15 亿年前的岩石中。因此，一般认为，真核细胞是由原核细胞进化而来的。

那么，从原核生物到真核生物的进化途径是什么呢？目前，主要的假说有以下两种：

其一，分化起源说。该假说认为，真核生物的出现，是在漫长的自然历史演化过程中，原核生物与自然环境之间相互作用，其内部结构逐渐分化、功能不断完善提高的结果。1974 年，Uzzell 等就此曾提出过一个相关的模型，其要点是：原始的原核细胞，通过一系列 DNA 的胞内复制和质膜的内陷，形成了细胞核和细胞器；然后，再通过结构的分化，并伴随部分复制功能的消失，最终演化为真核细胞。

其二，内共生起源说。与分化起源说相反，认为真核细胞内的细胞器不是细胞自身结构分化演变的结果，而是来源于外部。不少学者相信：中心体、鞭毛源自螺旋菌样的内共生体；叶绿体和线粒体则分别是由共生于现代细胞祖先体内的古蓝藻和需氧细菌演化而来的。有人曾提出设想：真核细胞的祖先——前真核生物 (proeucaryote)，是一种具吞噬能力的厌氧生物，它们依靠对吞入体内的糖类进行酵解获取能量；而线粒体的祖先则是一种好氧的革兰阴性细菌，它们能利用当时在大气中积累的氧气，彻底分解糖的酵解产物丙酮酸，从而获得更多的能量。前真核生物吞噬原线粒体后，两者形成了互利的内共生关系。

两种假说，均有一定的理论依据，也各有不完善的地方。不过，就目前看来，内共生起源假说似乎得到了较多证据的支持。

关于生命的起源及其发展过程，是生命科学研究最为宏观的领域和极其艰深的课题。人类在这一领域的探索，尚有大片始终未能涉足的荒漠；科学家对这一课题的研究，还存在着许多暂时难以攻克的关键。而对此问题的最后阐明之日，也许就是生命奥秘最终揭秘之时。

(宋土生)

第二章 生命的基本单位——细胞

细胞 (cell) 是一切生命有机体的形态结构和生命活动的基本单位。生物体的一切生理活动、生命的基本特征及各种生命现象都是以细胞为单位体现的。细胞是生命的载体, 不理解细胞就不理解生命。近年来, 随着分子生物学研究的进展, 一些新理论、新方法和新技术的不断涌现, 对细胞的研究进入了一个新的阶段: 即从细胞的整体、超微结构和分子水平研究细胞的结构、功能及其活动的本质, 并探讨细胞与细胞之间相互作用的规律, 由此形成了其独立的学科——细胞生物学 (cell biology), 构成了生命科学领域中的四大前沿学科之一。

第一节 细胞发现与细胞学说的建立

从 1665 年 Hooke R 发现细胞到 1838~1839 年 Schleiden MJ 和 Schwann T 首次提出细胞学说, 有力地推动了对细胞的研究, 奠定了作为一门独立的生物学分支学科——细胞学 (cytology) 的基础。

一、细胞的发现

1665 年, 英国物理学家 Hooke R 在用自制的显微镜观察软木组织时, 首次发现了植物的组织细胞, 实际上他观察到的是一些死亡的栎树皮韧皮部细胞的细胞壁。1665 年, 他发表了《显微图谱》(Micrographia) 一书, 描述了软木组织是由许多小室组成的, 状如蜂窝, 称之为“细胞”。因为他首先发现了细胞, 所以细胞一词一直沿用至今。1675 年荷兰生物学家 Van Leeuwenhoek A 用自制的放大倍数较高的显微镜观察到了生活状态的细胞, 如池塘中的纤毛虫、人和哺乳动物的精子、鲑鱼红细胞以及细菌等。在 Hooke R 发现细胞后的近 200 年时间里, 由于显微技术发展缓慢, 故对细胞的研究一直没有取得突破性的进展。

二、细胞学说的建立

19 世纪 30 年代随着高分辨率 ($<1 \mu\text{m}$) 显微镜的问世, 人们对细胞的认识也随之不断深入, 为细胞学说的形成奠定了基础。从 19 世纪初叶到 19 世纪中叶, 这一时期最值得称颂的是细胞学说的创立。在这一时期, 人们发现了细胞核、核仁、细胞分裂现象以及原生质等。例如: 1827 年, Bear KEV 在蛙卵和几种无脊椎动物的卵细胞中发现了细胞核; 1831 年, Brown R 在兰科植物的叶片表皮细胞中发现了细胞核; 1836 年, Valentin 在结缔组织细胞核内又发现了核仁; 1835 年, Dujardin E 首次把低等动物根足虫和多孔虫细胞内透明的黏稠物质称之为“肉样质”(sarcodé); 1840 年, 捷克学者解剖学家 Purkinje 首次提出了“原生质”(protoplasm) 的概念。至此细胞的基本结构都被发现了, 人们对细胞的认识也初具系统性。

1838 年, 德国植物学家 Schleiden MJ 总结了前人的研究成果和自己所做的工作, 出版了《关于植物的发生》一书, 指出“植物无论发展到多么高级, 都是由个体化的、分离的物体组成的聚合体, 这些物体就是细胞”。1839 年, 德国动物学家 Schwann T 发表了



《关于动植物在结构和生长中的相似性的显微研究》一文，指出“整个动物和植物乃是细胞的集合体，它们依照一定的规律排列在动植物体内”。Schleidon MJ 和 Schwann T 共同指出：“一切生物，包括单细胞生物、高等动物和植物都是由细胞组成的，细胞是生物形态结构和功能活动的基本单位”。这就是著名的细胞学说 (cell theory)。细胞学说阐明了生物界的同一性和共同起源。1855 年，德国病理学家 Virchow R 指出“一切细胞只能来自原来的细胞”，“一切病理现象都是基于细胞的损伤”。这些观点不仅丰富了细胞学说的内容，而且揭示了疾病发生与细胞的关系。

恩格斯曾高度评价细胞学说：“有了这个发现，有机的有生命的自然产物的研究（比较解剖学、生理学和胚胎学）才获得了巩固的基础”。并将细胞学说、生物进化论和能量守恒与转化定律并称为 19 世纪自然科学的三大发现。人们通常将细胞学说、生物进化论（达尔文，1859 年）和遗传学（孟德尔，1866 年）称为现代生物学的三大基石，而细胞学又是后两者的基石。细胞学说的建立不仅推动了细胞学的发展，而且推动了整个生命科学的发展。

总之，细胞学说的基本内容可概括为：①一切生物都是由细胞组成的；②所有细胞都具有共同的基本结构；③生物体通过细胞活动反映其生命特征；④细胞来自原有细胞的分裂。

第二节 细胞的基本特征

一、细胞的基本定义

细胞是生命活动的基本单位。这一定义有深刻的内涵，现在可以理解为：①细胞是构成生物有机体的基本结构单位。一切有机体均由细胞构成（病毒为非细胞形态的生命体除外）；②细胞是代谢与功能的基本单位。在有机体的一切代谢活动与执行功能过程中，细胞呈现为一个独立的、有序的、自动控制性很强的独立代谢体系；③细胞是生物有机体生长发育的基本单位。生物有机体的生长与发育是依靠细胞的分裂、细胞体积的增长与细胞的分化来实现的。绝大多数多细胞生物的个体最初都是由一个细胞——受精卵，经过一系列过程发育而来的；④细胞是遗传的基本单位，具有遗传的全能性。人体内各种不同类型的细胞，所含的遗传信息都是相同的，都是由一个受精卵发育来的，它们之所以表现功能不同，是由于基因选择性开放和表达的结果。在一定条件下，分化了的细胞可以去分化，按照个体发育的程序发育成一个新的个体。克隆羊“多莉”的诞生已有力地说明了这一点。

二、细胞的大小、形态和数量

人和动物的细胞直径一般在 $10\sim 100\ \mu\text{m}$ 之间。人体内最大的细胞是卵细胞，直径约 $100\ \mu\text{m}$ ，最小的细胞直径只有 $4\sim 5\ \mu\text{m}$ ，如小淋巴细胞等。肝细胞直径在 $18\sim 20\ \mu\text{m}$ 之间。鸵鸟卵是最大的细胞，其直径达 $12\ \text{cm}$ 。支原体（又称支原菌）是最小的细胞，其直径仅 $0.1\ \mu\text{m}$ ，约比细菌小 10 倍，比真核细胞小 1 000 倍。

细胞的形态多种多样，大小也不一致，这是与细胞功能相适应的。凡是游离的细胞大多数呈球形或椭圆形，如人的血细胞、卵细胞。神经细胞直径约 $100\ \mu\text{m}$ ，而轴突可长达数厘米，最长可达 $1\ \text{m}$ ，这与神经细胞的传导功能相适应。组织细胞受相邻细胞的制约和功能不同，常呈扁平形、多角形、立方形、圆柱形、长梭形和星形等。



生物包括单细胞生物和多细胞生物。单细胞生物一个细胞就是一个完整的个体，多细胞生物的机体根据其复杂程度由数百乃至万亿计细胞构成。如盘藻仅由 4 个、8 个或几十个细胞组成，高等动植物细胞有机体由无数的功能与形态结构不同的细胞组成。有人统计，刚出生的婴儿约含有 10^{12} 个细胞，成人大约含有 10^{14} 个细胞，它们最初都是由一个受精卵通过细胞的分裂与分化而来的。1 g 动物的肝或肾组织大约有 2.5 亿~3 亿个细胞。功能相同的细胞群构成机体的组织，再由功能不同的组织按照特定的方式组成器官，几种组织构成器官、系统和个体。

各类细胞体积都相当恒定，如哺乳动物的肾细胞、肝细胞。在人、牛、马、小鼠中，细胞大小无明显差别。器官的大小与细胞的数量成正比，而与细胞的大小无关，这种关系有人称之为“细胞体积的守恒定律”。

三、细胞的主要共性

类型不同的细胞在结构上和功能上具有极大的类似性。

所有细胞都具有选择透性的膜结构。细胞都具有一层界膜，将细胞内的环境与外环境隔开。为了能够调节物质进出细胞，并使细胞有最适合的内部环境，膜结构有两个基本的作用：一是在细胞内外起屏障作用，即不允许物质随意进出细胞；二是要在细胞内构筑区室，形成各个功能特区。

细胞都具有遗传物质。细胞内最重要的物质就是遗传物质 DNA。在真核细胞中，DNA 被包裹在膜结构即细胞核中，而原核细胞的 DNA 是裸露的，没有核膜包裹，所以称为拟核 (nucleoid)。DNA 是遗传信息的载体，能够被转录成 RNA，指导蛋白质的合成，即遗传信息流。

细胞都具有核糖体。所有类型的细胞，包括最简单的支原体都含有核糖体。核糖体是蛋白质合成的机器，在细胞遗传信息流的传递中起重要作用。

四、原核细胞与真核细胞

在种类繁多的细胞世界中，根据其进化程度与结构的复杂程度，可划分为原核细胞与真核细胞两大类。

(一) 原核细胞

原核细胞 (prokaryotic cell) 因没有典型的核结构而得名。其体积小，结构简单，进化地位原始，具有细胞膜、核物质和少数简单的细胞器，但无内膜系统和核膜。

原核生物包括支原体、细菌和蓝绿藻等 (图 2-1)。支原体是目前已知最小的细胞生物。原核细胞结构比真核细胞简单，外部有质膜包被，质膜的结构与化学组成和真核细胞膜差别不大。有些细菌的质膜内折形成中间体或质膜体，这种结构与细胞呼吸和细胞分裂有关。在细菌分裂时，新细胞壁的形成有赖于中间体的作用，可能中间体内含有合成细胞壁所需要的酶。光合细菌的中间体能起到类似植物叶绿体的作用，可以利用光能产生 ATP 和蛋白质，曾被称为类线粒体 (chondrioid)。革兰阴性菌有两层质膜，两层膜之间的空间称为周质空间 (periplasmic space)。原核细胞 (支原体除外) 质膜外还有一层坚固的细胞壁，厚度为 10~25 nm，其主要成分是蛋白质和多糖，具有维持细胞形态和保护细胞的作用。

原核细胞质中没有膜性细胞器。蓝绿藻有一种类囊体，可进行光合作用，是与质膜不连续的膜成分。其他原核细胞都没有细胞内的膜结构，但胞质中含有大量核糖体。

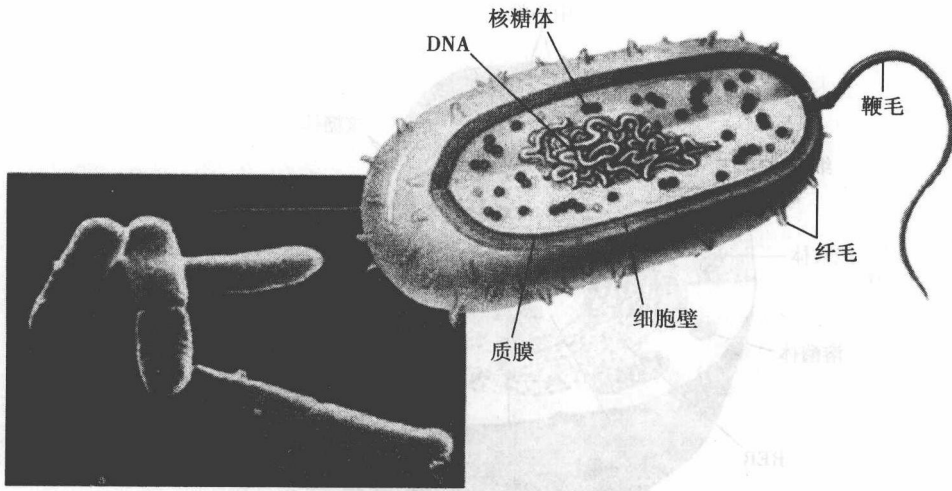


图 2-1 细菌细胞模式图
(引自 Lodish H 等)

原核细胞最主要的特征是没有膜包被的细胞核，也没有核仁。DNA 位于细胞中央的核区，称为拟核，该区可称为拟核区。原核细胞 DNA 分子比较长且反复折叠，如大肠埃希菌 DNA 全长 1 mm 左右，为菌体长度的 1 000 倍。由于原核细胞没有组蛋白，所以其 DNA 与某种非组蛋白组装成染色体，原核细胞只有单条染色体。

很多细菌除了基因组 DNA 外还有一些小的环形 DNA 分子，叫做质粒 (plasmid)。质粒长度为 1 000~30 000 个碱基对 (base pair, bp)，在胞质中能进行自我复制，有的也可整合到拟核 DNA 分子中去。其编码的蛋白质具有对抗抗生素等作用。由于质粒具有这种特性，因此成为遗传工程实验中 DNA 片段的主要载体。

(二) 真核细胞

一般认为真核细胞是由原核细胞进化而来的，所以两者有着共同的特征，如都具有细胞膜、DNA 和 RNA，都有核糖体参与蛋白质的合成，都能以分裂方式进行繁殖等。但是，真核细胞 (eukaryotic cell) 比原核细胞复杂得多 (表 2-1)。人体内大约有 200 多种不同类型的细胞，根据其分化程度不同又可分为 600 多种。虽然它们的形态、大小与功能差异很大，但具有共同的基本结构特点 (图 2-2)。

表 2-1 原核细胞和真核细胞的主要区别

特征	原核细胞	真核细胞
细胞大小	较小, 1~10 μm	较大, 10~100 μm
细胞壁	主要由肽聚糖组成, 不含纤维素	主要由纤维素组成, 不含肽聚糖
细胞质	除核糖体外无细胞器, 无胞质环流	有各种细胞器, 有胞质环流
核糖体	70S (50S+30S)	80S (60S+40S)
细胞骨架	无	有
内膜系统	无	有
细胞核	拟核 (无核膜、核仁)	有核膜、核仁
染色体	单组, 由非组蛋白与单个 DNA 分子组成	多组, 由组蛋白及非组蛋白与多个 DNA 分子组成
细胞分裂	无丝分裂	有丝分裂、减数分裂

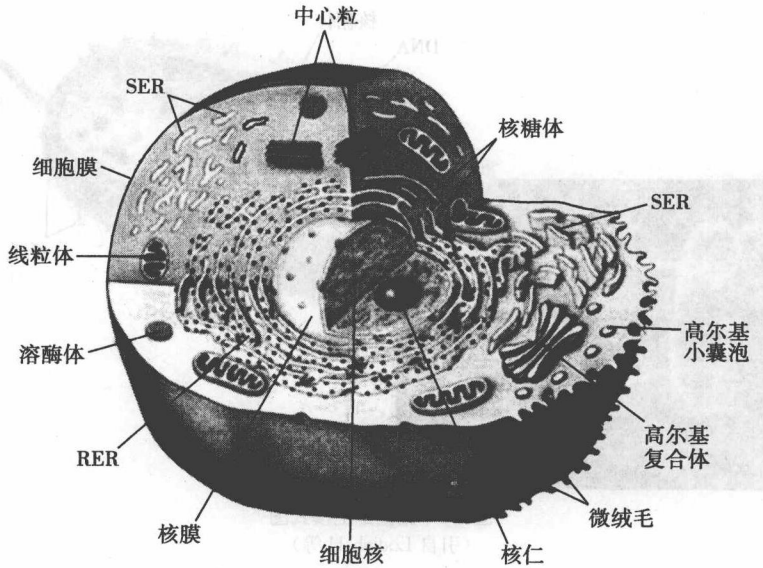


图 2-2 真核细胞结构模式图

在光学显微镜下观察，细胞结构可分为 3 部分，即：细胞膜 (cell membrane)、细胞质 (cytoplasm) 和细胞核 (nucleus)。在细胞质和细胞核中可以观察到一些比较大的细胞结构，如线粒体、中心体等。在电子显微镜下可观察到细胞内各种更微细的结构，可将其分为两大类：膜相结构和非膜相结构。在低倍电镜下观察质膜时，它呈一条致密的细线；在高倍电镜下细胞膜呈现出“两暗一明”三夹板式的单位膜 (unit membrane) 结构。

真核细胞的主要膜相结构有细胞膜、线粒体、内质网、高尔基复合体、溶酶体、过氧化物酶体、叶绿体和核膜等。真核细胞的非膜相结构有核糖体、中心体、细胞质基质、核仁、染色质、核基质和微管、微丝等细胞骨架。这种非膜性细胞器是细胞内蛋白质成分构成的网架结构，与细胞形状的维持、细胞的运动及胞内物质运输等有关。

真核细胞的 DNA 量远远高于原核细胞。细菌 DNA 基因组约含 4×10^6 bp，真核细胞中的酵母菌基因组的 bp 数约为其 3 倍，高等动植物为其 40~1 000 倍。因此，真核细胞 DNA 所编码的蛋白质种类要比原核细胞丰富得多，真核细胞核内的 DNA 分子与组蛋白一起组装成染色体，染色体的大小数目随物种而异，一般含有两条或多条染色体，人类有 46 条染色体。核物质外有核膜包被，核内有一个至数个核仁。

(三) 病毒与蛋白质感染因子

1. 病毒 从结构和属性来看，病毒不是细胞，不是本章范围的讨论对象。然而病毒的某些属性与细胞又有一定的共性，例如，它们具有共同的遗传基础，研究病毒活动有助于对细胞活动机制的理解。此外，病毒是寄生性感染物，宿主是细胞，病毒的活动与细胞有着密切的关系。

病毒在结构上比原核细胞和真核细胞都要简单得多，是由核酸 (DNA 或 RNA) 芯和蛋白质外壳组成。病毒专营细胞内的寄生生活，缺少进行自主代谢的完整机构，其单独存在时不能繁殖。由于病毒在细胞外环境中存在时无生命活动，因此病毒既不是生命体，也不是有机体，只能算是生物大分子的复合物。根据寄生的宿主不同，可分为动物病毒、植物病毒和细菌病毒 (即噬菌体)。

类病毒是一类结构比病毒还要简单的感染物，仅由核酸组成，无蛋白质外壳。因为它们具有感染作用，类似于病毒，故称为类病毒。类病毒是由一条裸露的 RNA 分子组成。它们不能像病毒那样感染细胞，只有当植物细胞受到损伤，失去了膜屏障时，它们才能在



供体植株与受体植株间传染。

2. 蛋白质感染因子 1982年, Prusiner在患瘙痒病的羊体内发现了一种蛋白质因子, 并证明是羊瘙痒病的致病因子, 将其命名为 prion, pr 是“protein”之意, i 代表“infectious”, on 为基本单位, 国内有人将其译为“朊病毒”(蛋白病毒)。需要说明的是, 这种感染因子不含核酸, 在复制方式和传染途径上完全不同于传统概念上的病毒, 为了区别于病毒, 称其为“蛋白质感染因子”。蛋白质感染因子本身不能复制, 其增殖方式是通过一个 PrP^{sc} 分子与一个 PrP^c 分子相结合, 前者诱导后者转变成 PrP^{sc}, 形成了 PrP^{sc} 二聚体, 于是一个 PrP^c 分子就变成了两个。两个 PrP^{sc} 分子以同样方式变为 4 个, 如此以 2ⁿ 形式倍增。在此过程中 PrP^{sc} 起类似模板的作用, 当 PrP^{sc} 分子积累到一定浓度时, 就会损伤神经元而发病。显然, 蛋白质感染因子的增殖不是基因过分表达所致, 而仅仅是由于正常分子的构象发生转变造成的, 这种构象异常的蛋白质分子称为致病因子。现已证明, 羊瘙痒病、疯牛病、人纹状体脊髓变性病和脑软化病均是由这种 PrP^{sc} 蛋白所致。

第三节 生物膜的结构与功能

存在于细胞结构中的膜(membrane)不仅薄, 而且具有半透性(semipermeability), 允许一些不带电的小分子自由通过。细胞膜又称细胞质膜(plasma membrane)是指包围在细胞表面的一层极薄的膜, 主要由膜脂和膜蛋白所组成。质膜的基本作用是维护细胞内微环境的相对稳定, 并参与同外界环境进行物质交换、能量和信息传递。另外, 质膜在细胞的生存、生长、分裂和分化中也起着重要作用。真核生物除了具有细胞表面膜外, 细胞质中还有许多由膜包被的各种细胞器, 这些细胞器的膜结构与质膜相似, 但功能有所不同, 这些膜称为内膜(internal membrane), 或胞质膜(cytoplasmic membrane)。内膜包括细胞核膜、内质网膜、高尔基体膜、溶酶体膜等。由于细菌没有内膜, 所以细菌的细胞质膜代行胞质膜的作用。习惯上把细胞所有膜结构统称为生物膜(biomembrane, or biological membrane), 实际上它是细胞内膜和质膜的总称。生物膜是细胞的基本结构, 它不仅具有界膜的功能, 还参与全部的生命活动。

一、膜的化学组成

细胞膜具有各种复杂而重要的功能, 其基础在于它的化学组成和结构。在各种不同类型的细胞中, 细胞膜的化学组成相同, 即主要由脂类、蛋白质及糖类组成。三种成分的比例在不同的膜中差异很大, 对大多数细胞来说, 脂类约占 50%, 蛋白质约占 40%~50%, 糖类约占 1%~10%。

(一) 膜脂

生物膜上的脂类统称膜脂, 主要有 3 种: 磷脂、胆固醇和糖脂, 其中以磷脂含量最多。构成膜的脂类分子均为兼性分子, 即它们都是由一个亲水的极性头部和一个疏水的非极性尾部组成。

1. 磷脂 磷脂是最重要的脂类。磷脂分子的极性头部是各种磷脂酰碱基, 它们多数通过甘油基团与非极性尾部相连, 非极性尾部是两条长短不一的烃链, 一般含 14~24 个碳原子。根据磷脂酰碱基的不同, 将磷脂分成磷脂酰乙醇胺、磷脂酰胆碱等多种。

2. 胆固醇 胆固醇细胞膜内的中性脂类, 它包括 3 部分: 羟基基团是它的极性头部, 通过甾环与一个非极性的烃链连接。胆固醇分子散布于磷脂分子之间, 其极性头部紧靠磷脂分子的极性头部, 将甾环部分固定在近磷脂头的碳氢链上, 对膜的稳定性发挥着重要作用。



3. 糖脂 糖脂的极性头部由一个或数个糖基组成, 非极性尾部是两条烃链。最简单的糖脂是半乳糖脑苷脂, 由一个半乳糖作为其极性头部, 最复杂的是神经节苷脂, 其头部含有一个或多个带负电荷的唾液酸和其他糖基。

由于膜脂分子具有双极性的特点, 因此它们在水溶液中能自发形成脂双分子层, 以疏水性尾部相对, 极性头部朝向外侧, 由脂分子排列成连续的双分子层, 组成生物膜的基本骨架(图 2-3)。它使膜具有对大多数水溶性物质不能自由通过的屏障作用。

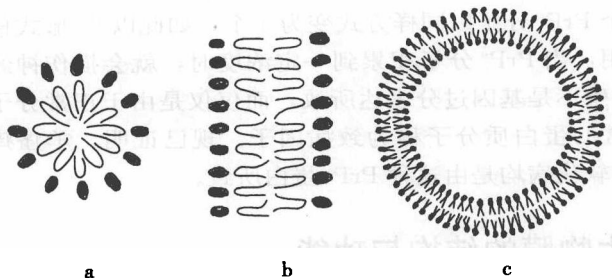


图 2-3 脂分子的排列特性
a. 分子团; b. 双分子层; c. 脂质体

(二) 膜蛋白

生物膜中的蛋白质叫膜蛋白, 主要是球形蛋白, 有单体也有聚合物。它们以不同的方式与膜结合, 有些仅附着于膜表面, 有些部分或全部嵌在膜内。根据膜蛋白与膜脂的关系, 将其分为外周蛋白和内在蛋白两类。

外周蛋白或称外在蛋白, 约占膜蛋白的 20%~30%, 主要分布在膜的内外表面, 为水溶性。它们常通

过非共价键与膜脂或膜内蛋白的亲水部分相互连接, 容易被分离和纯化。

镶嵌蛋白或称内在蛋白, 约占膜蛋白的 70%~80%, 有的部分嵌入膜中, 有的贯穿全膜, 两端暴露于膜的内外表面, 称为跨膜蛋白。内在蛋白与膜结合紧密, 只有用去垢剂使膜崩解后才可分离出来。膜蛋白是细胞膜功能的主要承担者, 它们有些是运输蛋白, 转运特殊分子和离子进出细胞; 有些是酶, 催化与膜相关的代谢反应; 有些是连接蛋白, 把细胞骨架与相邻细胞或细胞外基质相连接; 有些是受体, 起信号转导作用。膜蛋白的含量和种类与细胞膜的功能密切相关。

(三) 膜糖类

所有真核细胞表面都有糖类, 约占膜重量的 2%~10%, 膜糖类大多数是与蛋白质或脂类分子相结合的低聚糖, 主要分布在细胞膜的外表面。组成低聚糖的单糖有 9 种, 其中主要有半乳糖、葡萄糖等。低聚糖一般由 1~10 个单糖或单糖衍生物组成, 有直链也有分支链。它们与蛋白质或脂类分子共价结合成糖蛋白或糖脂, 存在于细胞膜的外表面或生物膜的非细胞质面。由于组成寡糖链的单糖的数量、种类、结合方式、排列顺序以及有无分支等不同, 可出现千变万化的组合形式, 贮存了极大的信息, 成为细胞相互识别、黏着、信号接收、通讯联络、免疫应答等活动的分子基础, 使这些糖蛋白和糖脂在膜与外界环境相互作用过程中担负着许多重要的功能。

“细胞外被”或“糖萼”通常指真核细胞表面富含糖类的外围区域, 这一区域在大多数细胞宽约 200 nm, 细胞外被大部分由质膜中的糖蛋白和糖脂向外伸出的寡糖链部分组成, 但也有一些实际上是细胞分泌出来后又黏附于膜表面的糖蛋白和蛋白多糖, 它们属于细胞外基质成分(图 2-4)。从这一角度来说, 细胞质膜与细胞外基质的分界实际上不易划定。细胞外被除对细胞有保护作用外, 还参与细胞间识别, 对细胞的接触抑制以及细胞间的黏着性等起着重要作用。

二、膜的分子结构模型

细胞膜之所以具有种种复杂而重要的生理功能, 是与质膜中的蛋白质、脂类、糖类分子之间巧妙的相互作用组成特定的结构有关。细胞膜中的蛋白质、脂类分子是如何有机地

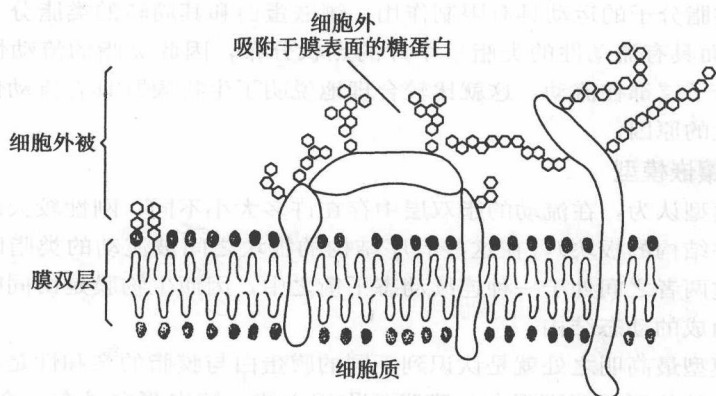


图 2-4 膜糖类和细胞外被

结合在一起构成细胞膜的呢？迄今为止，已提出了下述多种不同的膜分子结构模型。

(一) 液态镶嵌模型

1972年，Singer和Nicolson提出的液态镶嵌模型（fluid mosaic model）目前已被普遍接受。该模型认为：生物膜是一种流动的、嵌有蛋白质的脂类双分子层结构。该模型的基本内容概括为以下几点：脂质分子排成双层，构成生物膜的基本骨架；蛋白质分子以不同的方式镶嵌或联结于脂双层上；膜的两侧结构是不对称的；膜脂和膜蛋白具有一定的流动性（图2-5）。该模型主要强调了膜的流动性和球形蛋白与脂双分子层的镶嵌关系。

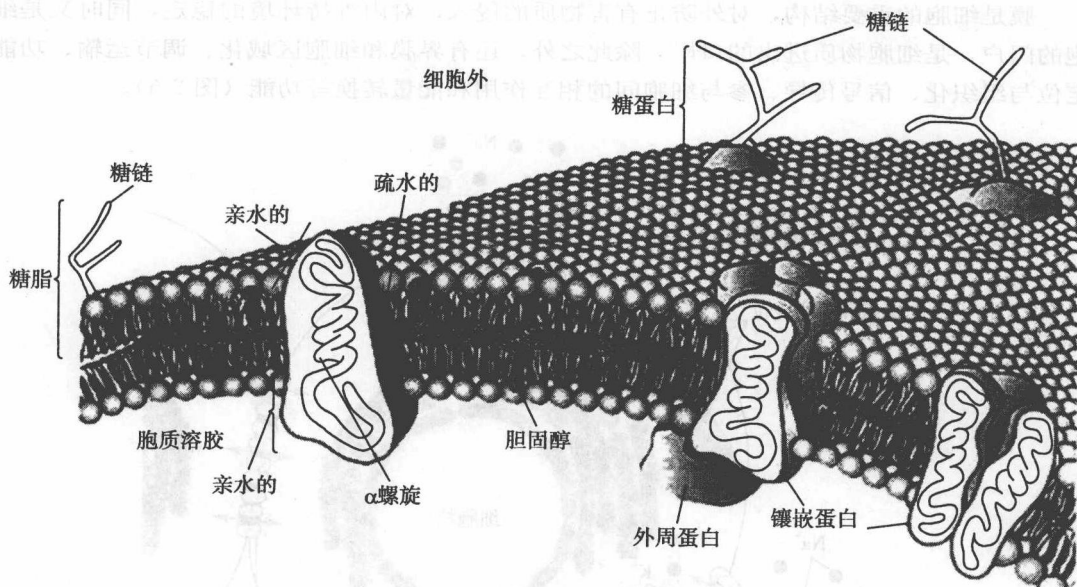


图 2-5 液态镶嵌模型示意图

液态镶嵌模型可以解释许多膜中所发生的现象，但没有说明具有流动性的细胞膜在变化过程中是怎样保持膜的相对完整和稳定性。为此1975年和1977年又有人分别提出了晶格镶嵌模型和板块镶嵌模型，对膜的流动性的分子基础作了补充。

(二) 晶格镶嵌模型

晶格镶嵌模型认为，生物膜中的类脂在可逆地进行无序（液态）和有序（晶态）的相



变，膜蛋白对类脂分子的运动具有限制作用。镶嵌蛋白和其周转的类脂分子形成膜中晶态部分（晶格），而具有流动性的类脂呈小片的点状分布，因此类脂的流动性是局部的，并非整个类脂双分子层都在流动，这就比较合理地说明了生物膜既具有流动性，又具有相对完整性及稳定性的原因。

（三）板块镶嵌模型

板块镶嵌模型认为，在流动的脂双层中存在许多大小不同、刚性较大的能独立移动的类脂板块（有序结构的板块），在这些有序结构的板块之间被流动的类脂区（无序结构的板块）分开。这两者之间处于一种连续动态平衡之中，因而生物膜是由同时存在不同流动性的板块镶嵌而成的动态结构。

流体镶嵌模型最高明之处就是认识到不同的膜蛋白与膜脂的亲水性是不同的，因而影响膜蛋白在膜中的位置，即膜蛋白与膜脂的作用方式。镶嵌蛋白具有一个或多个疏水区，与脂双层内部的疏水区具有亲和力，因而这些蛋白与膜脂结合较紧而不易除去。然而，这些整合蛋白也有一个或多个亲水区，使它们伸向膜外，进入膜两侧的水相。外周蛋白由于缺少疏水区，因而不能插入脂双层，但是能够通过弱的静电作用同膜脂的亲水头结合或是与镶嵌蛋白的亲水区结合，因此外周蛋白较容易从膜中分离。

膜成分的独特理化性状和膜的特定分子结构，赋予了膜两大特性，即不对称性和流动性。

三、膜功能

膜是细胞的重要结构，对外防止有害物质的侵入，对内维持环境的稳定，同时又是细胞的门户，是细胞物质进出的口岸。除此之外，还有界膜和细胞区域化、调节运输、功能定位与组织化、信号传导、参与细胞间的相互作用和能量转换等功能（图 2-6）。

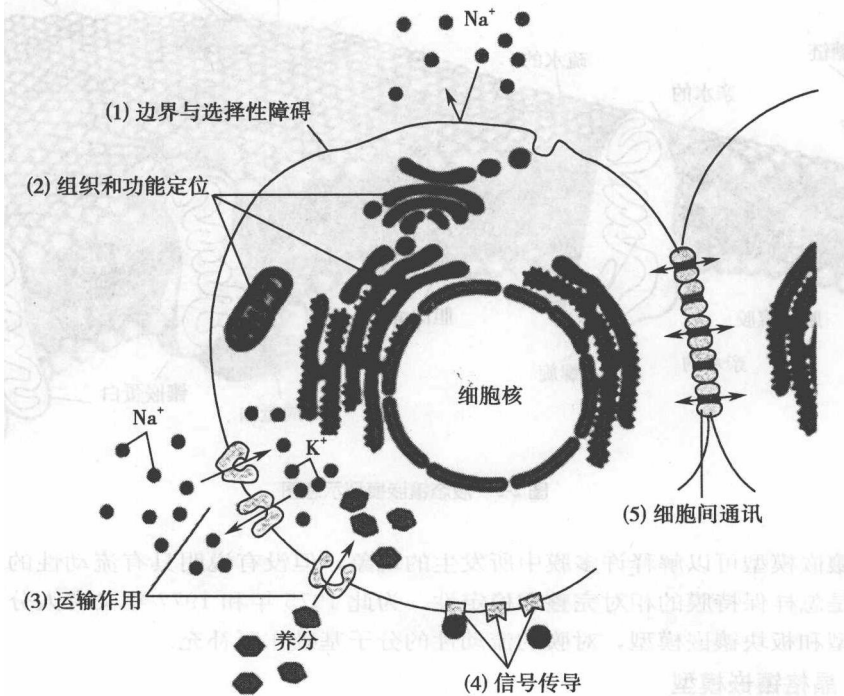


图 2-6 膜功能示意图



(一) 界膜和细胞区域化

细胞膜最重要的作用就是勾画了细胞的边界，并且在细胞质中划分了许多以膜包被的特定功能的区室，即细胞区域化（delineation and compartmentalization）。作为界膜的膜结构对于细胞生命的进化具有重要意义，这种界膜不仅使生命进化到细胞的生命形式，也保证了细胞生命的正常进行，它使遗传物质和其他参与生命活动的生物大分子相对集中在一个安全的微环境中，有利于细胞的物质和能量代谢（图 2-6）。细胞内空间的区室化，不仅扩大了表面积，还使细胞的生命活动更加高效和有序。

(二) 调节运输

膜为两侧分子交换提供了一个屏障，一方面可以让某些物质“自由通透”，另一方面又作为某些物质出入细胞的障碍（图 2-6）。例如细胞膜是细胞与环境进行物质交换的通透性屏障，它能够通过多种机制选择性地摄取和排出某些物质，以使细胞与周围环境不断地进行物质交换，保持细胞内环境的相对稳定。 Na^+-K^+ 泵就是一种通过水解三磷酸腺苷（ATP）供给能量来完成主动转运作用的载体蛋白（图 2-7）。在大多数的细胞内 Na^+ 浓度低于细胞外 10~20 倍， K^+ 浓度则是细胞内高于细胞外 10~20 倍，这种离子梯度的维持就是依靠 Na^+-K^+ 泵的作用。

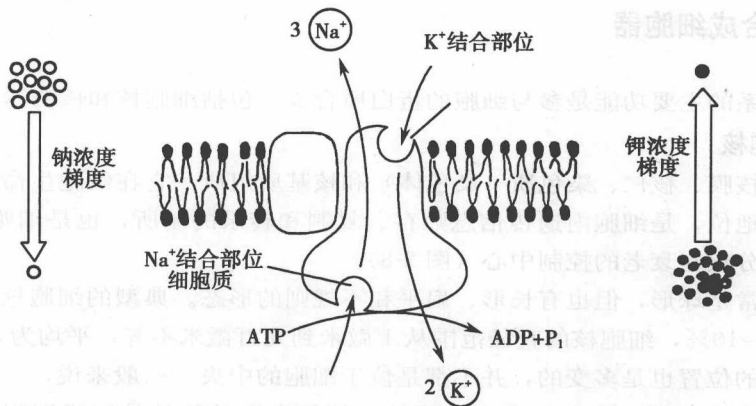


图 2-7 Na^+-K^+ 泵示意图

(三) 功能定位与组织化

细胞膜的另一个重要功能就是通过形成膜结合细胞器，使细胞的功能定位在一定的细胞结构并组成相互协作的系统（图 2-6）。例如，细胞质中的内质网、高尔基体等膜结合细胞器的基本功能是参与蛋白质的合成、加工和运输；而溶酶体的功能是起消化作用，酸性水解酶主要集中在溶酶体。又如线粒体的内膜主要功能是进行氧化磷酸化，与该功能有关的酶和蛋白复合体集中排列在线粒体内膜上。叶绿体的类囊体是光合作用的光反应场所，所以在类囊体膜中聚集着与光能捕获、电子传递和光合磷酸化相关的功能蛋白和酶。

(四) 信号传导

细胞通常用质膜中的受体蛋白从环境中接收化学信号和电信号。细胞质膜中具有各种不同的受体，能够识别并结合特异的配体，进行信号传递，引起细胞内的反应（图 2-6）。如细胞通过质膜受体接收的信号决定对糖原的合成或分解。膜受体接收的某些信号则与细胞分裂有关。

(五) 参与细胞间的相互作用

在多细胞的生物中，细胞通过质膜进行细胞间的多种相互作用，包括细胞识别、细胞



黏着、细胞连接等(图 2-6)。如动物细胞可通过间隙连接,植物细胞则通过胞间连丝进行相邻细胞间的通讯,这种通讯包括代谢偶联和电偶联。

(六) 能量转换

细胞膜的另一个重要功能是参与细胞的能量转换(energy transduction)。例如叶绿体利用类囊体膜上的结合蛋白进行光能的捕获和转换,最后将光能转换成化学能储存在糖类中。同样,膜也能够将化学能转换成可直接利用的高能化合物 ATP,这是线粒体的主要功能。

细胞膜的这些基本功能也是生命活动的基本特征,膜的功能是通过其特殊化学组成和结构实现的。

第四节 真核细胞的细胞器

原核生物向真核生物进化的一个重要变化就是细胞内部结构的复杂化,即出现了许多结构和功能都不同的细胞器。按照细胞器的基本功能,大致分为:蛋白质合成细胞器、内膜结构系统细胞器、细胞形态与运动相关细胞器、能量转换的细胞器、细胞表面结构与运动的细胞器等 5 种体系。

一、蛋白质合成细胞器

该结构体系的主要功能是参与细胞的蛋白质合成,包括细胞核和核糖体。

(一) 细胞核

细胞核由核膜、核仁、染色质(染色体)和核基质组成。它在细胞生命活动过程中处于极为重要的地位,是细胞内遗传信息贮存、复制和转录的场所,也是细胞功能及代谢、生长、增殖、分化和衰老的控制中心(图 2-8)。

细胞核通常是球形,但也有长形、扁平和不规则的形态。典型的细胞核的体积约为细胞体积的 5%~10%,细胞核的直径范围从 1 微米到几百微米不等,平均为 5~15 μm 。细胞核在细胞中的位置也是多变的,并不都是位于细胞的中央。一般来说,一个细胞只有一个细胞核,有些特殊的细胞含有多个细胞核,例如脊椎动物的骨骼肌细胞,这种细胞很长,可达几微米,甚至几厘米,其中含有几十甚至几百个独立的细胞核。但是在成熟的红细胞和植物成熟的筛管细胞中没有细胞核。

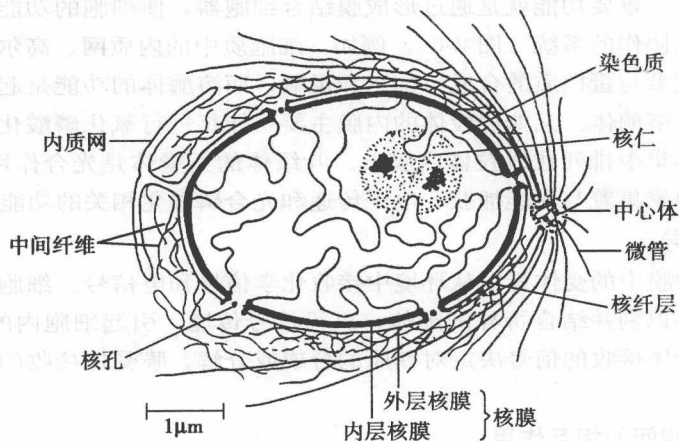


图 2-8 细胞核横切面



1. 核膜 核膜 (nuclear membrane) 也称核被膜, 是细胞内膜系统的重要组成部分, 它作为界膜将细胞内区分为核与质两个相对独立又相互联系的功能区, 同时, 由核被膜进一步构建核孔复合体, 控制着核质间的物质和信息的交流。

(1) 核被膜: 电镜下, 核被膜由内外两层平行的单位膜组成, 每层单位膜厚约 7.5 nm。两层膜之间的空隙称为核周间隙, 宽 20~40 nm, 内部充满着液态物质。核外膜表面附有核糖体, 可与内质网相连。核内膜表面光滑, 无核糖体附着, 内侧有一层致密的纤维蛋白层, 称为核纤层, 核内膜上有特异蛋白与其相连, 起稳定核外形作用。在核膜表面, 由于核膜内外层彼此融合, 形成许多核膜孔, 孔径一般在 50~70 nm, 它们是核质间的重要通道。

(2) 核孔复合体: 核膜孔并非是单纯的孔洞, 而是复杂的环状结构, 它由孔环颗粒、周边颗粒、中央颗粒和无定形物质组成, 与核孔一起统称核孔复合体 (nuclear pore complex)(图 2-9)。

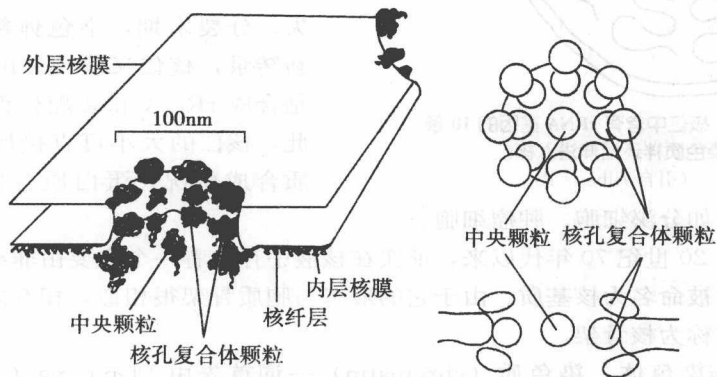


图 2-9 核孔复合体的结构模型

(3) 核纤层: 核纤层 (nuclear lamina) 是内层核膜下的一层由纤维蛋白组成的纤维网络结构, 一般厚 10~20 nm。构成核纤层网络的蛋白称核纤层蛋白, 有 A、B、C 三种, 都是酸性蛋白。核纤层与核膜、核孔复合体以及染色质在结构上关系密切, 为它们提供了结构支架, 并介导核膜与染色质之间的相互作用。核纤层是一种高度动态结构, 在细胞分裂期间, 核纤层发生去组装和重新组装的周期性变化, 影响着核膜的解体和重建。

2. 核仁 核仁 (nucleolus) 是真核细胞间期核中最显著的结构。它是细胞内 rRNA 合成、加工和核糖体亚单位装配的场所。在细胞增殖周期中, 核仁又是一个高度动态的结构, 表现出周期性消失与重建, 其功能状态与细胞内蛋白质合成密切相关。

(1) 核仁的化学组成: 生化分析表明, 核仁主要成分为蛋白质(80%)、RNA(10%~11%)、DNA(8%) 和少量的脂类。

(2) 核仁的形态结构: 光镜下, 核仁为均质折光性很强的球形小体, 核仁一般 1~2 个或多个, 其数目和大小随生物种类、细胞类型和细胞代谢状态不同而变化。

电镜下的核仁为一种无膜包被的海绵状网络结构, 它由 4 部分组成: ①纤维成分: 由紧密排列、直径为 5~8nm 的纤维丝组成, 其主要成分是 RNA 和蛋白质, 它们构成了核仁的海绵状网架; ②颗粒成分: 电镜下表现为高电子密度的颗粒, 直径 15~20nm, 是由 rRNA 和蛋白质组成的核糖体亚单位前体物, 多位于纤维结构的周围; ③核仁区染色质: 包括两部分: 一部分是围绕核仁周边的染色质, 称为核仁周边染色质, 主要是异染色质; 另一部分为深入到核仁内的染色质, 称为核仁内染色质, 是具有功能活性的常染色质部分, 上面载有大量 rRNA 基因 (又称 rDNA), 此段 DNA 称为核仁组织区 (nucleolus



organizer region, NOR), 是组织形成核仁的部位。人类的 NOR 位于 5 对有随体的染色体 (13、14、15、21、22 号染色体) 的短臂端部。在分裂末期这 5 对染色体端部先形成 10 个小的核仁, 然后长大、融合成 1 个大的核仁 (图 2-10); ④核仁基质: 为无定形的蛋白质性液体物质, 与核基质沟通, 是上述其他三种结构的存在环境。

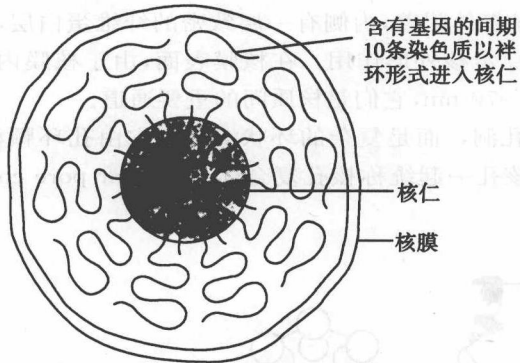


图 2-10 核仁中含有 rRNA 基因的 10 条染色质袢环延伸进入核仁
(引自 Alberts B)

(3) 核仁周期: 核仁是一种动态结构, 在分裂间期, 由于细胞需要合成大量蛋白质, 核仁组织区上的 rDNA 快速进行 rRNA 转录, 在其周围装配核糖体亚单位, 从而形成了典型的核仁结构。在分裂前期, 染色质形成染色体, 核仁组织区上的 rDNA 停止了 rRNA 转录, 其周围的核糖亚单位散去, 因此核仁消失。分裂末期, 染色体解旋, rRNA 重新转录, 核仁又重现。由于核仁的功能是合成 rRNA 和装配核糖体亚单位, 因此, 核仁的大小可直接反映细胞内蛋白质合成状况, 蛋白质合成旺盛的细胞,

核仁大而明显, 如分泌细胞、肿瘤细胞。

3. 核基质 20 世纪 70 年代以来, 证实在核液中存在着一个主要由非组蛋白纤维组成的网络状结构, 被命名为核基质。由于它的形态与胞质骨架很相似, 相互之间又有一定的联系, 所以也被称为核骨架。

4. 染色质与染色体 染色质 (chromatin) 一词首先由 Flemming (1882 年) 提出, 是指间期细胞核内能被碱性染料着色的物质, 从现代意义上说, 染色质是由 DNA、组蛋白、非组蛋白和少量 RNA 组成的线性复合结构, 是遗传物质在间期细胞的存在形式, 常呈网状不规则的结构。染色体 (chromosome) 是指细胞在有丝分裂或减数分裂过程中, 由染色质聚缩而成的棒状结构。间期的染色质有利于遗传信息的复制和表达, 分裂期的染色体有利于遗传物质的平均分配, 它们是同一物质在细胞间期和分裂期的不同表现形式。

(1) 染色质的化学组成: 染色质是由核酸和蛋白质组成的核蛋白复合体。主要成分包括 DNA、组蛋白、非组蛋白和少量 RNA。

DNA: 是染色质的主要成分, 也是遗传信息的携带者, 遗传信息就蕴藏在 DNA 分子的核苷酸序列中。每一物种细胞中 DNA 含量是恒定的, 如人体一个成熟生殖细胞中的 DNA 序列约含 3.2×10^9 bp, 构成了人类细胞中 2 万~2.5 万个基因。在真核细胞染色质的 DNA 中, 含有单一序列和重复序列, 重复序列又按其重复程度分为高度重复序列和中度重复序列。绝大多数结构基因在单倍体中都是单一序列。

组蛋白: 是染色质中的碱性蛋白, 可分为 H_1 、 H_2A 、 H_2B 、 H_3 、 H_4 5 类。 H_1 富含赖氨酸, 其功能与染色质高级结构形成有关。其余 4 种均属核小体组蛋白, 它们参与维持染色体结构。

非组蛋白是一类富含天门冬氨酸和谷氨酸的酸性蛋白。这类蛋白质含量少, 种类繁多 (500 多种), 功能各异, 主要是与 DNA 复制、染色质化学修饰有关的酶类, 参与染色体构建的结构蛋白及少量组织特异性的调节蛋白。

染色质中含有少量 RNA, 来源与功能尚有争论。

(2) 染色质的超微结构与组装

核小体 (nucleosome): 1974 年 Kornberg 等人根据染色质的酶切降解和电镜观察, 明确提出核小体是构成染色质的基本结构单位。核小体由 5 种组蛋白和 200 bp 左右的 DNA



组成。其中4种组蛋白（ H_2A 、 H_2B 、 H_3 、 H_4 ）各两个分子，组成八聚体的核小体核心颗粒。146~147 bp的DNA缠绕在其外围1.75圈，形成直径为11 nm的核小体。相邻核小体之间由60个左右碱基的DNA形成连接DNA。 H_1 位于DNA进出核心颗粒的结合处，是最大的一种组蛋白分子，比 H_3 或 H_4 大一倍，其功能是保持染色质粗纤维的高级结构和保护核心颗粒上的DNA碱基对不被核酸酶消化（图2-11）。

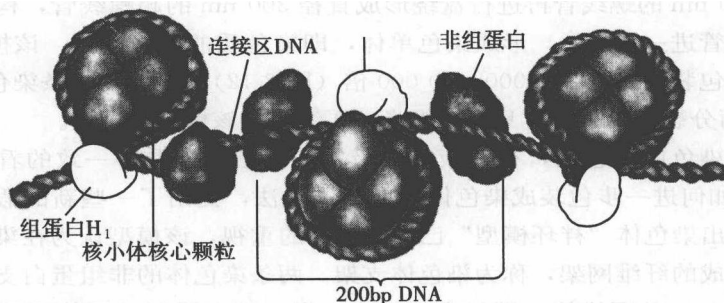


图 2-11 核小体结构模式图

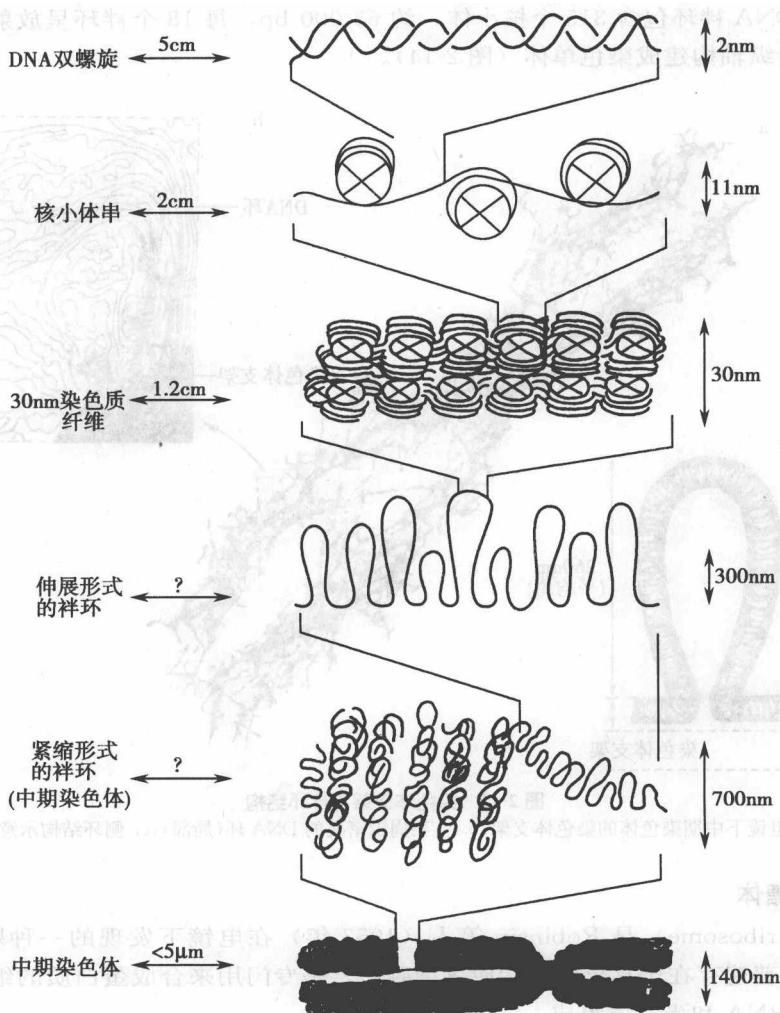


图 2-12 染色体多级折叠



染色质的四级结构模型：核小体构成了染色质的基本结构单位，由核小体再进一步组装构成染色质的更高级结构。在细胞分裂时，染色质组装成光镜下可见的染色体。20世纪70年代有人提出了染色质包装的四级结构模型，即：许多核小体彼此连接形成直径为11 nm的串珠链，构成染色质的一级结构。再由直径11 nm的核小体串珠链螺旋盘绕，每圈6个核小体，形成外径30 nm、内径10 nm、螺距11 nm的螺线管，构成染色质的二级结构。由外径30 nm的螺线管再进行盘绕形成直径300 nm的超螺线管，构成染色质的三级结构。超螺线管进一步折叠，形成染色单体，即染色质的四级结构。该模型从DNA到染色体经过四级包装共压缩了8 000~10 000倍（图2-12）。人类的每条染色体DNA分子平均长5 cm，而分裂期的染色体只有几微米，压缩率与该模型相吻合。

目前，关于染色质的包装，在一级和二级结构上已基本取得一致的看法，但从直径30 nm的螺线管如何进一步包装成染色体尚有不同看法，提出了一些新的假说。近年来由Laemmli等人提出染色体“袈环模型”已引起人们的重视，该模型认为在染色体中，有一个由非组蛋白构成的纤维网架，称为染色体支架。两条染色体的非组蛋白支架在着丝粒区相连接。直径30 nm的螺线管一端与支架结合，另一端向周围呈环状迂回后再回到结合处。这样的环状结构称为袈环（图2-13）。袈环沿染色体纵轴由中央向四周伸出，构成放射环，每个DNA袈环包含315个核小体，约63 000 bp，每18个袈环呈放射平面排列形成微带，再沿纵轴构建成染色单体（图2-14）。

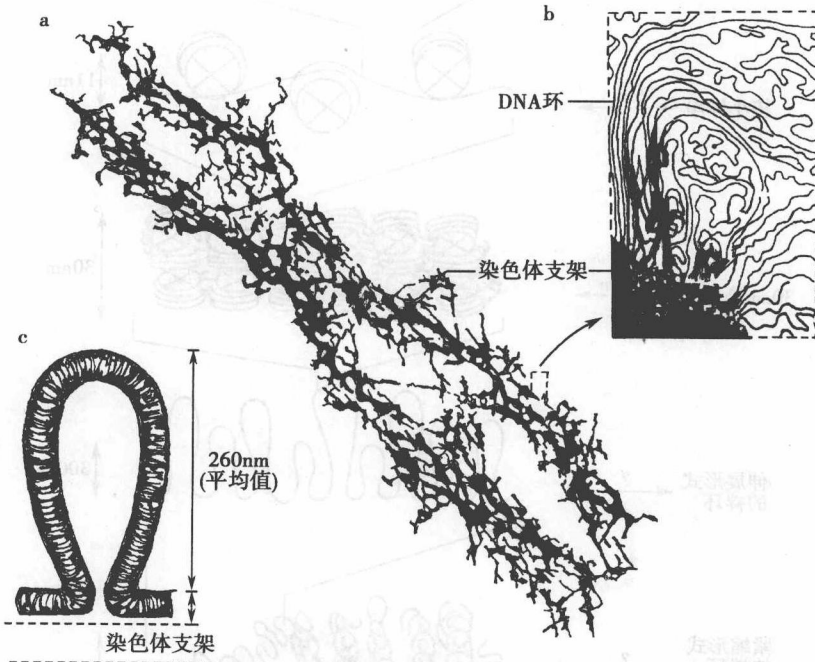


图 2-13 染色体支架与袈环结构

a. 电镜下中期染色体的染色体支架；b. 支架周围密集的DNA环(局部)；c. 侧环结构示意图

(二) 核糖体

核糖体 (ribosome) 是 Robinsin 等人 (1953 年) 在电镜下发现的一种颗粒状小体，后被证实它们普遍存在于真核细胞和原核细胞中，是专门用来合成蛋白质的细胞器，这种颗粒小体由 rRNA 和蛋白质组成。

1. 核糖体的形态结构 电镜下，核糖体为直径 15~25 nm 的致密小颗粒，没有被膜

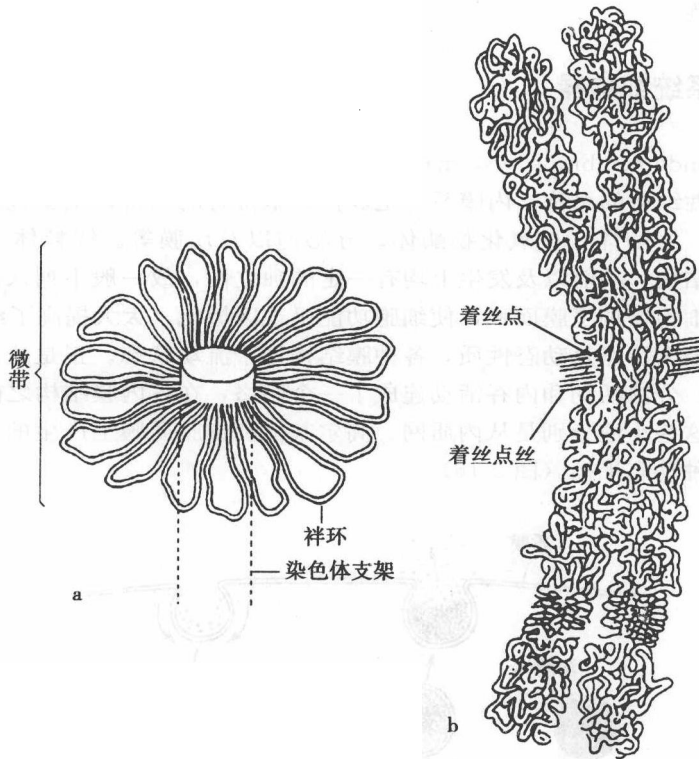


图 2-14 微带与染色体模式图

包裹，由两个亚单位组成。大亚单位略呈圆锥形，有一侧伸出 3 个突起，中央为一凹陷。小亚单位为长条形（23 nm×12 nm），1/3 处有一细的缢痕。大小亚单位结合时，凹部彼此对应，形成一个隧道，在蛋白质合成过程中，mRNA 穿行在隧道中。在大亚单位中，还有一垂直于隧道的通道，新合成的多肽链由此释出（图 2-15）。

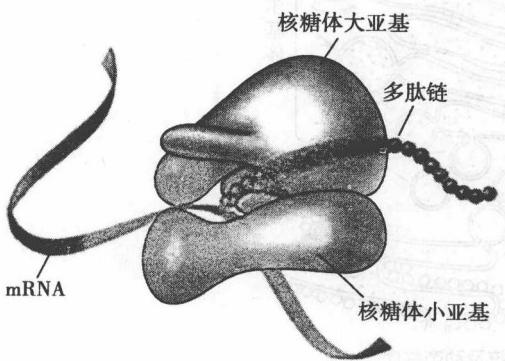


图 2-15 核糖体的形态

2. 核糖体的重要活性部位 用免疫电镜技术，已确定了核糖体上的几个功能活性部位。

(1) mRNA 结合部位：该位点位于小亚基上，能与 mRNA 分子起始密码子前一段富含嘌呤的序列结合，并使其保持单链构象。

(2) A、P 部位：A 部位 (aminoacyl-tRNA site, A site) 也称氨酰基部位或受位，主要位于大亚基上，是接受氨酰基-tRNA 的部位。P 部位 (peptidyl-tRNA site, P site) 又称肽酰基部位或供位，主要位于小亚基上，是肽酰基-tRNA 移交肽链后，tRNA 释放的部位。

(3) 肽基转移酶部位：肽基转移酶也称肽合成酶，简称 T 因子，位于大亚基上，其作用是在肽链合成过程中催化氨基酸与氨基酸之间形成肽链。

(4) GTP 酶部位：GTP 酶也称转位酶，简称 G 因子，能分解 GTP 分子，并将肽酰基-tRNA 由 A 位移到 P 位。

(5) E 部位：即新生多肽链的出口位。它是大亚基上的长约 30 个氨基酸的孔道，能



容纳生长中的肽链。

二、内膜结构系统细胞器

内膜系统 (endomembrane system) 是指位于细胞质内, 在结构、功能以及发生上具有一定联系的膜性结构的总称。内膜系统是真核细胞特有的结构, 主要包括内质网、高尔基复合体、核膜、溶酶体、过氧化物酶体、分泌泡以及质膜等。线粒体虽然也是膜性结构, 但由于它在结构、功能以及发生上均有一定的独立性, 故一般不列入内膜系统。内膜系统的出现, 为细胞增加了膜面积, 使细胞功能呈现区域化, 大大提高了细胞代谢效率。

内膜系统的最大特点是动态性质, 各种膜结构处于流动状态。正是这种流动状态, 将细胞的合成活动、分泌活动和内吞活动连成了一个网络, 在各内膜结构之间常常看到一些小泡来回穿梭, 这些小泡分别是内质网、高尔基体和细胞质膜上产生的, 这就使内膜系统的结构处于一种动态平衡 (图 2-16)。

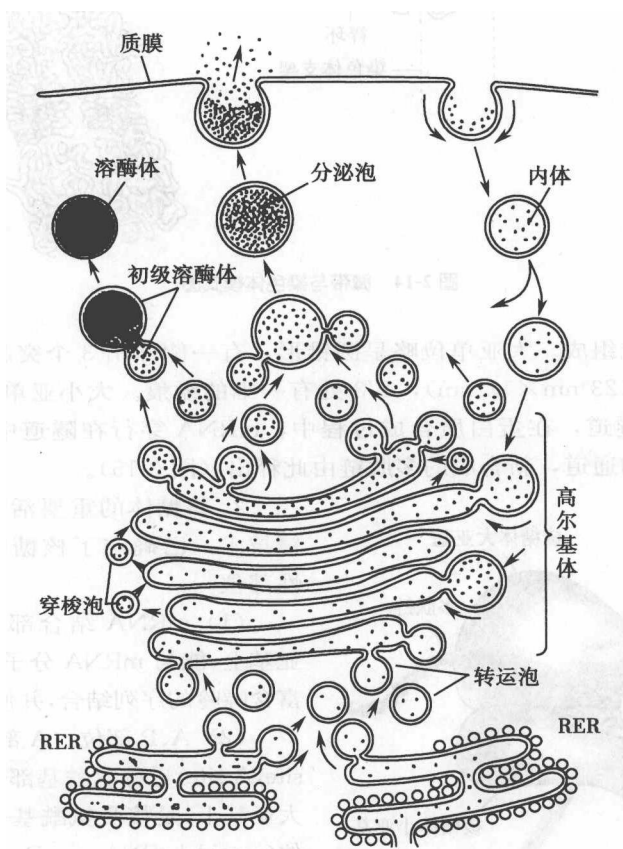


图 2-16 内膜系统及动态性质
(引自 Wolf, 1993)

(一) 内质网

内质网 (endoplasmic reticulum, ER) 是 1945 年 Porter 等人在电镜下观察培养的小鼠成纤维细胞时, 发现细胞质的内质区分布着一些小管、小泡吻合形成的网状结构, 取名为内质网。现已证实, 其分布并非仅限于内质区, 还常常扩展到靠近细胞膜的外质区。它广泛存在于真核细胞中, 是细胞内生物大分子合成基地。



1. 内质网的形态结构 内质网是由一层单位膜形成的囊状、泡状和管状结构，并形成一个连续的网膜系统。由于它靠近细胞质的内侧，故称为内质网。膜厚 50~60 nm，内腔是连通的。内质网通常占有细胞膜系统的一半左右，占细胞体积的 10% 以上。由于内质网是一种封闭的囊状、泡状和管状结构，它就有两个面，内质网的外表面称为胞质面 (cytosolic surface)，内表面称为腔面 (cisternal surface)。

内质网在细胞质中一般呈连续的网状，但这种连续性和形状不是固定不变的。在细胞周期中，一个时期可能是一些连续的小管或小囊泡，而在另一个时期有可能是非连续的。同时，内质网对细胞的生理变化相当敏感，在不正常或服药的情况下，如饥饿、缺氧、辐射、患肝炎和服用激素等，均可使肝细胞的内质网囊泡化。

根据内质网上是否附有核糖体，将内质网分为两类：滑面内质网 (smooth endoplasmic reticulum, SER) 和粗面内质网 (rough endoplasmic reticulum, RER) (图 2-17)。

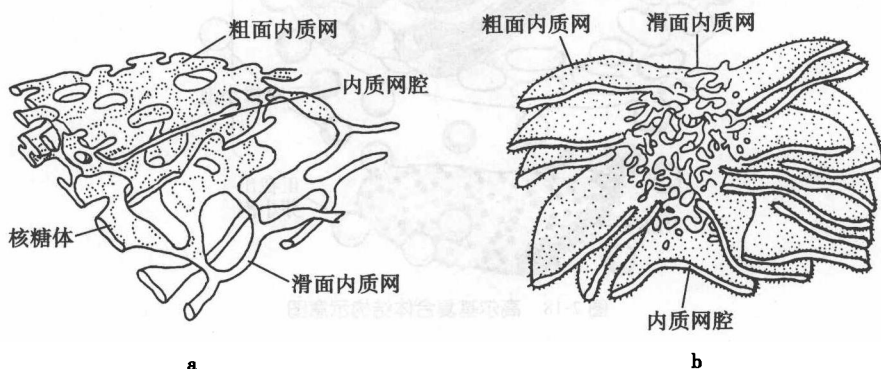


图 2-17 内质网立体结构模式图

无核糖体附着内质网称为滑面内质网，通常为小的管状和小的泡状，而非扁平状，广泛存在于各种类型的细胞中，包括合成胆固醇的内分泌腺细胞、肌细胞、肾细胞等。滑面内质网是脂类合成的重要场所，它往往作为出芽的位点，将内质网上合成的蛋白质或脂类转运到高尔基体。

粗面内质网多呈大的扁平潴泡，在电镜下观察排列极为整齐。它是核糖体和内质网共同构成的复合结构，普遍存在于合成分泌蛋白的细胞中；越是分泌旺盛的细胞（如浆细胞）越多，未分化和肿瘤细胞中较少。其主要功能是合成分泌蛋白、多种膜蛋白和酶蛋白。粗面内质网与细胞核的外层膜相连通。

2. 内质网的功能 滑面内质网具有很多重要的功能，如类固醇激素的合成、肝细胞的脱毒作用、糖原分解释放葡萄糖、肌肉收缩的调节等。

粗面内质网的基本功能与光面内质网完全不同，这是因为粗面内质网的表面结合有核糖体，所以它的主要功能自然与核糖体的作用相关联。由于细胞内除内膜系统外，其他部分所需蛋白质都是游离核糖体合成提供的，在粗面内质网上合成的蛋白质最终去向是提供给内膜系统、细胞质膜以及细胞外。所以粗面内质网在从与其结合的核糖体上合成的蛋白质中获得自己所需的蛋白质的同时，帮助内膜系统的蛋白质转运也就责无旁贷。

(二) 高尔基体

高尔基体 (Golgi body, Golgi apparatus) 又称高尔基复合体 (Golgi complex)，是意大利科学家 Golgi 在 1898 年发现的，普遍存在于真核细胞中。

1. 高尔基体的形态结构 电子显微镜所观察到的高尔基体最富有特征性的结构是由一些（通常是 4~8 个）排列较为整齐的扁平膜囊 (sacculle) 堆叠在一起，构成了高尔基



体的主体结构。扁平膜囊多呈弓形，也有的呈半球形或球形，均由光滑的膜围绕而成，膜表面无核糖体颗粒附着（图 2-18）。

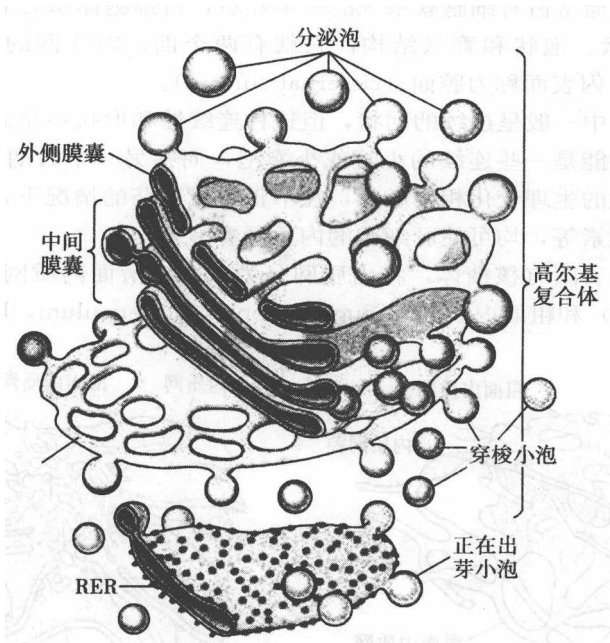


图 2-18 高尔基复合体结构示意图

高尔基体由平行排列的扁平膜囊、液泡 (vacuole) 和小泡 (vesicle) 等 3 种膜状结构所组成。它有两个面：形成面 (内侧) 和成熟面 (外侧)，来自内质网的蛋白质和脂类从形成面逐渐向成熟面转运。

2. 高尔基体的功能 高尔基体与细胞的分泌功能有关，能够收集和排出内质网所合成的物质，它也是聚集某些酶原颗粒的场所，参与糖蛋白和黏多糖的合成。高尔基体与溶酶体的形成有关，并参与细胞的胞饮和胞吐过程。

(三) 溶酶体

1949 年，De Duve 等人用超离心技术从大鼠肝细胞中分离出一种有膜包被的微小颗粒，经细胞化学鉴定，这种颗粒内含丰富的酸性水解酶，具有分解多种大分子物质的功能，故被命名为溶酶体 (lysosome)。现已证实溶酶体是一种广泛存在于真核细胞中专门从事细胞内消化作用的细胞器。

1. 溶酶体的形态结构与酶类 电镜下，溶酶体是由一层单位膜包围而成的圆形或卵圆形的囊状结构。膜厚约 6 nm，大小不一，直径常在 0.2~0.8 μm 之间。溶酶体内含有多多种酸性水解酶，已发现有 60 余种，这些酶的最适 pH 为 5.0，能将蛋白质、多糖、脂类和核酸等物质水解成能被细胞重新利用的小分子物质，从而为细胞的代谢提供原料。在不同类型细胞中溶酶体酶的种类和数量是不同的。

溶酶体的膜不同于其他膜结构，具有特殊的性质：①膜上嵌有质子泵，可将 H^+ 泵入溶酶体内，以维持溶酶体内的酸性环境；②膜蛋白呈高度糖基化状态，糖链伸向膜内侧，可保护自身膜结构免受内部水解酶的消化；③膜上具有多种载体蛋白，用于水解产物向外转运。溶酶体膜的这些特性对于维持溶酶体正常功能十分重要。

溶酶体可分为初级溶酶体 (primary lysosome) 和次级溶酶体 (secondary lysosome)，前者是一种刚刚分泌的含有溶酶体酶的分泌小泡；后者含有水解酶和相应的底物，是一种



将要或正在进行消化作用的溶酶体。

2. 溶酶体的功能 溶酶体的主要功能是吞噬消化作用(图 2-19)。有两种吞噬作用:一种是自体吞噬 (autophagy), 吞噬的是细胞内原有的物质, 如破损的细胞器或残片, 有利于细胞器的重新组装、成分的更新及废物的消除; 另一种是异体吞噬 (phagocytosis), 吞噬有害物质, 如细菌等。

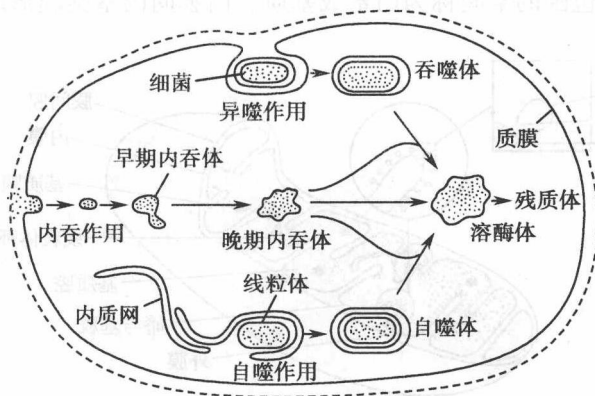


图 2-19 细胞的消化作用

(四) 过氧化物酶体

过氧化物酶体 (peroxisome) 也叫微体, 是由一层单位膜包裹而成的囊泡状细胞器, 由于内含多种与过氧化氢代谢有关的酶, 故称之为过氧化物酶体。

过氧化物酶体是由一层单位膜围绕而成的圆形或卵圆形小体, 直径约为 $0.6 \sim 0.7 \mu\text{m}$ 。电镜下, 内含极细的颗粒状物质, 中央常含有电子密度较高, 呈规则结晶状的结构, 称类核体。类核体为尿酸氧化酶的结晶, 人类和鸟类的过氧化物酶体中不含尿酸氧化酶, 所以其过氧化物酶体中没有类核体。在哺乳动物中, 只有在肝细胞和肾细胞中可见到典型的过氧化物酶体。而大多数细胞中的过氧化物酶体较小, 直径仅 $0.1 \sim 0.2 \mu\text{m}$, 有人称之为微过氧化物酶体。

已在过氧化物酶体中发现了 40 余种酶, 大体可分为两类: 其中一半左右为催化生成过氧化氢的氧化酶, 如尿酸氧化酶等; 40% 是分解过氧化氢的过氧化氢酶, 在不同类型的组织细胞中, 过氧化物酶体所含的酶类和数量不同, 但所有过氧化物酶体中都含有过氧化氢酶, 因此后者被视为过氧化物酶体的标志酶。

三、能量转换的细胞器

细胞中与能量相关的细胞器有两个, 即线粒体和叶绿体。这里仅解释动物细胞内的能量转换的细胞器——线粒体。线粒体是普遍存在于真核细胞中的一种重要细胞器。1894 年由德国生物学家 Altmann 首先在动物细胞中发现, 1897 年 Benda 将它命名为线粒体 (mitochondrion)。由于线粒体是细胞进行氧化磷酸化并产生 ATP 的主要场所, 细胞生命活动所需能量的 80% 是由线粒体提供的, 因此被称为细胞的“动力工厂”。

(一) 线粒体的形态结构

在光镜下, 线粒体呈粒状、杆状或线状。其直径为 $0.5 \sim 1.0 \mu\text{m}$, 长短不一。不同类型细胞所含的线粒体数量差别很大, 如哺乳动物肝细胞中约有 2 000 个线粒体, 肾细胞中约有 400 个, 而精子中仅含约 25 个。其分布多集中于需能高的部位。一般功能旺盛的细



胞线粒体丰富。

电镜下,线粒体是由两层单位膜套叠而成的囊状结构,外膜厚 5~7 nm,膜上含有排列整齐的筒状圆柱体,其成分为孔蛋白,中央有 1~3 nm 的小孔,可以通过相对分子质量 10 kDa 以下的分子。内膜厚约 6 nm,通透性很差,仅允许小的不带电荷的分子进入,大的分子和离子通过内膜进入基质,需要特殊的转运蛋白帮助。内外膜之间有 6~8 nm 的空隙,称为膜间隙。被内膜所包围的空间称为内室或基质。内膜向内室突起形成嵴(图 2-20)。

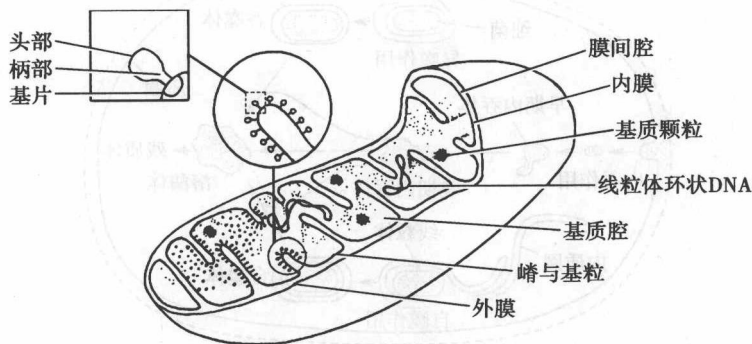


图 2-20 线粒体立体结构模式图

电镜下用磷钨酸负染法观察线粒体时,可见在内膜嵴膜上有许多排列规则、带柄的球状小体,称为基本颗粒,简称基粒。估计每个线粒体约有 $10^4 \sim 10^5$ 个基粒。基粒由 3 部分组成:①头部:又称 F_1 因子。纯化的 F_1 因子可以催化 ATP 水解。它由 α 、 β 、 γ 、 δ 、 ϵ 5 种亚基按 $\alpha_3\beta_3\gamma\delta\epsilon$ 的比例组成,相对分子质量约 371 kDa。头部只有通过柄部与镶嵌在内膜上的基片相连时才表现催化 ATP 合成的作用;②柄部:是一种被称为寡霉素敏感性相关蛋白的蛋白质。它能与寡霉素特异结合并使寡霉素的解偶联作用得以发挥,从而抑制 ATP 合成;③基片:又称 F_0 因子,是由至少 4 种多肽组成的疏水蛋白,它镶嵌于内膜的脂质双层中,在它的周围围绕着呼吸链的各个组分。基片具有质子通道的作用,被呼吸链传递到膜间隙的大量质子 (H^+),顺着内膜外侧到内侧的质子浓度梯度通过这个质子通道到达 F_1 因子时,便驱动 ATP 酶催化 ADP 磷酸化成为 ATP。

现已确定每一个基粒就是一个 ATP 酶复合体,有时称为复合体 V,是将呼吸链电子传递过程中释放的能量用于使 ADP 磷酸化形成 ATP 的结构,是偶联磷酸化的关键结构。

线粒体基质为无定形物质,由于内膜通透性较低,使基质具有一定的 pH 和渗透压。基质中含有酶、脂类、DNA、RNA 和核糖体以及较大的致密颗粒。

(二) 线粒体的功能

线粒体的主要功能是通过氧化磷酸化反应合成 ATP,为细胞提供能量(图 2-21)、糖和脂肪等营养物质,在细胞质中经过酵解作用产生丙酮酸和脂肪酸,进入线粒体基质后,经过一系列分解代谢形成乙酰辅酶 A,再进一步参加三羧酸循环,脱下的氢经线粒体内膜上的电子传递链(呼吸链),最后传递给氧,生成水。在此过程中释放出的能量,通过 ADP 的磷酸化,生成含高能磷酸键的 ATP 储存于体内,供机体各种活动的需要。以糖为例,该过程大致可分为 4 个阶段:①糖酵解;②由丙酮酸形成乙酰辅酶 A;③三羧酸循环;④电子传递和氧化磷酸化。其中无氧酵解是在细胞质中进行的,其余步骤均在线粒体中进行,在线粒体基质中进行三羧酸循环,电子传递和氧化磷酸化偶联在一起在线粒体内膜上进行。线粒体是物质氧化与能量转换的场所。

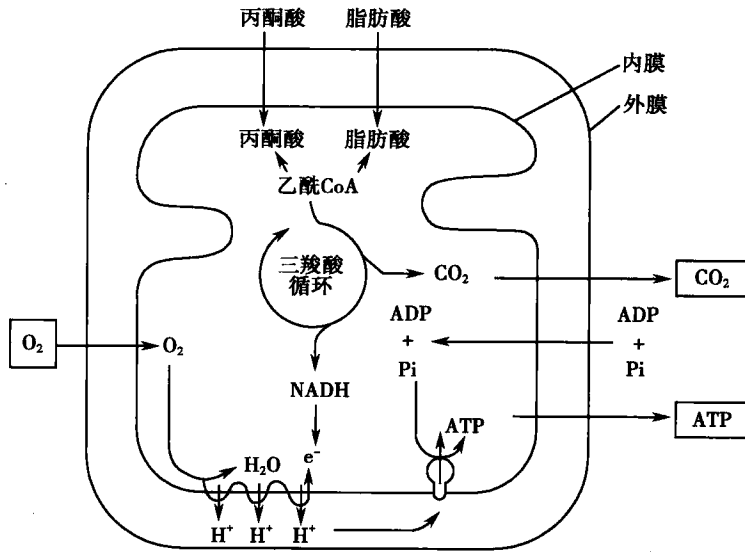


图 2-21 线粒体中主要代谢反应简图

四、细胞骨架

在 20 世纪初,细胞被看成是由悬浮在胞质溶胶中的各种独立的细胞器的集合体。随着电子显微镜和各种染色技术的发展,揭示细胞除了含有各种细胞器外,在细胞质中还有一个三维的网络结构系统(图 2-22),这个系统被称为细胞骨架(cytoskeleton)。细胞骨架是细胞内以蛋白质纤维为主要成分的网络结构,由主要的 3 类蛋白质纤丝(filament)构成,包括微管、微丝和中间纤维。

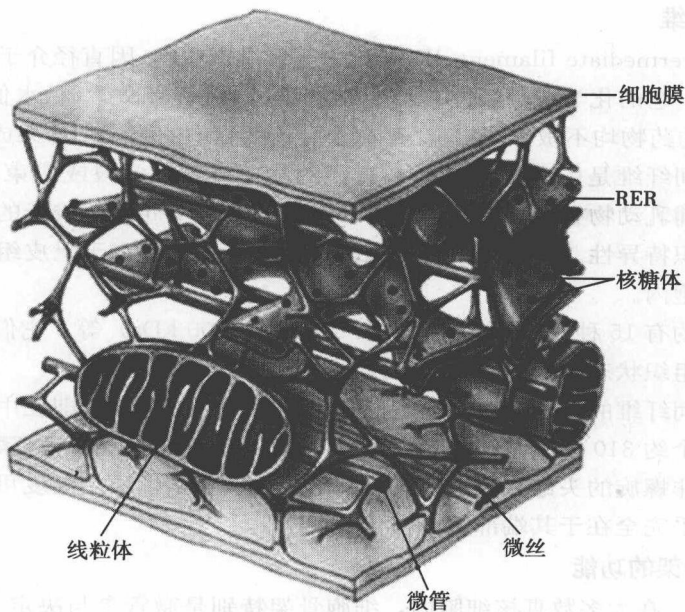


图 2-22 细胞骨架立体模式图



(一) 微管

微管 (microtubule) 是 Slauterback 于 1963 年首先在动物细胞中发现的一种真核细胞特有的细胞器。它是细胞骨架纤维中最粗的一种, 由于它能保持细胞特定形态, 参与细胞运动, 因此被看作是细胞的骨骼系统。微管是一种动态结构, 能很快地组装和去组装, 因而在细胞中呈现了各种形态和排列方式, 以适应变动的细胞质状态和完成它们的各种功能。微管还与其他蛋白共同组装成中心粒、基体、鞭毛、纤毛等特定结构。

电镜下, 微管是一种中空的管状结构, 直径为 24~26 nm, 长短不一。微管的管壁厚约 5 nm, 由 13 条原纤维纵行螺旋排列而成, 每条原纤维是由 α 、 β 微管蛋白相间排列而成的长链。

细胞中微管存在方式有 3 种, 即单管、二联管和三联管。单管微管在细胞中呈网状或成束分布, 不稳定, 可随细胞周期发生变化。二联管、三联管只存在于某些特定的细胞器中, 如中心粒 (三联管) 和鞭毛、纤毛 (二联管) 中的微管。

(二) 微丝

微丝 (microfilament) 是普遍存在于真核细胞中的一种实心骨架纤维, 直径约为 7 nm, 可成束或弥散分布于细胞质中, 它与微管共同构成细胞的支架。微丝的基本成分是肌动蛋白, 由它组成的纤维与细胞内各种微丝结合蛋白相互作用, 行使着微丝的各种功能。

微丝的主要成分是肌动蛋白, 它是微丝的基础蛋白。纯化的肌动蛋白单体称为 G-肌动蛋白, 外观呈哑铃状, 有极性, 可以相同的方式头尾相接形成螺旋状肌动蛋白丝, 称为 F-肌动蛋白。因此, 肌动蛋白丝也具有极性。

目前已知有 α 、 β 、 γ 等 3 种肌动蛋白异构体, 分别分布在不同细胞或组织中。如 α 肌动蛋白存在于成熟的肌肉组织中, β 和 γ 肌动蛋白共同存在于大部分非肌细胞中。

目前已发现 40 多种微丝结合蛋白, 它们多数以简单的方式与肌动蛋白相结合, 形成多种不同的亚细胞结构并具有多种功能。

(三) 中间纤维

中间纤维 (intermediate filament, IF) 又称中等纤维或中丝, 因直径介于肌动蛋白和肌球蛋白之间而得名。它的化学成分、种类复杂, 结构独特, 对解聚微管 (秋水仙素) 和抑制微丝 (细胞松弛素 B) 的药物均不敏感, 是广泛存在于真核细胞中的第三种骨架成分。

电镜下, 中间纤维是中空管状结构, 直径约为 10 nm, 单根或成束地分布在细胞质内。目前已发现哺乳动物有 I、II、III、IV、V 型的 5 种不同蛋白成分的中间纤维, 其分布具有严格的组织特异性。例如, I、II 型酸性角蛋白主要存在于上皮组织, V 型纤层蛋白存在于所有细胞内。

目前发现大约有 15 种 IF 结合蛋白, 如: plectin (300 kDa) 等。它们具有中间纤维类型特异性, 并与组织状态、细胞的功能和发育状态有关。

尽管构成中间纤维的成分复杂, 但它们具有相似的基本结构, 即在中间纤维蛋白分子肽链中部都有一个约 310 个氨基酸残基的 α 螺旋杆状区, 其长度和氨基酸组成非常保守。杆状区的两端是非螺旋的头部和尾部, 其氨基酸组成和化学性质是高度可变的, 中间纤维蛋白的差异, 几乎完全在于其端部的多样化。

(四) 细胞骨架的功能

1. 细胞支持 在大多数真核细胞内, 细胞骨架特别是微管参与决定细胞的几何形状。各种细胞骨架成分的支持作用在细胞突起部分, 例如, 微绒毛和纤毛, 尤其在不对称的细胞内, 表现得更为明显。



2. 细胞运动的形式 细胞运动的表现形式多种多样,从染色体分离到纤毛、鞭毛的摆动,从细胞形状的改变到位置的迁移等。所有的细胞运动都和细胞内的细胞骨架体系(尤其是微管、微丝)有关,同时需要 ATP 和动力蛋白,后者分解 ATP,所释放的能量驱使细胞运动。

五、细胞表面与细胞外基质

(一) 细胞表面

细胞表面 (cell surface) 是一个具有复杂结构的多功能体系,细胞膜是细胞表面的主体结构,它与质膜外侧的细胞外被和质膜内侧的胞质溶胶共同组成细胞表面。多细胞生物中的大多数细胞表面是同它的相邻细胞或细胞外基质联系在一起的。

在结构上包括细胞被 (cell coat) 和细胞质膜。动、植物细胞间的连接结构、细菌与植物细胞的细胞壁以及表面的特化结构,如鞭毛等都可看成是表面结构的组成部分。

在功能上,细胞表面是细胞质膜功能的扩展:①它保护细胞,使细胞有一个相对稳定的内环境;②参与细胞内外的物质交换和能量交换;③参与细胞识别、信息的接收和传递;④参与细胞运动;⑤维护细胞的各种形态。某些细胞表面具有特化的结构,叫纤毛 (cilium) 和鞭毛 (flagellum)。纤毛和鞭毛都具有运动功能。实际上,纤毛和鞭毛并无绝对界限,一般把少而长者称为鞭毛,短而多者称为纤毛。细菌和雄性动物的精子都是靠鞭毛进行运动。

(二) 细胞外基质

在生物多细胞有机体内,除细胞之外还有非细胞性的固有物质成分,即细胞外基质 (extracellular matrix, ECM)。细胞与细胞外基质构成了完整的组织,是相互依存的关系。细胞外基质成分可以借助其细胞表面的特异性受体向细胞发出信号,通过细胞骨架或各种信号转导途径将信号传导至细胞质,乃至细胞核,影响基因的表达及细胞的活动。

细胞外基质是由大分子构成的结构精细而错综复杂的网络。它在生物组织中所占据的空间因组织而异。例如,上皮组织、肌肉组织、脑与脊髓中细胞外基质含量很少,而结缔组织中细胞外基质含量较高,皮肤结缔组织中细胞外基质最有代表性 (图 2-23)。细胞外

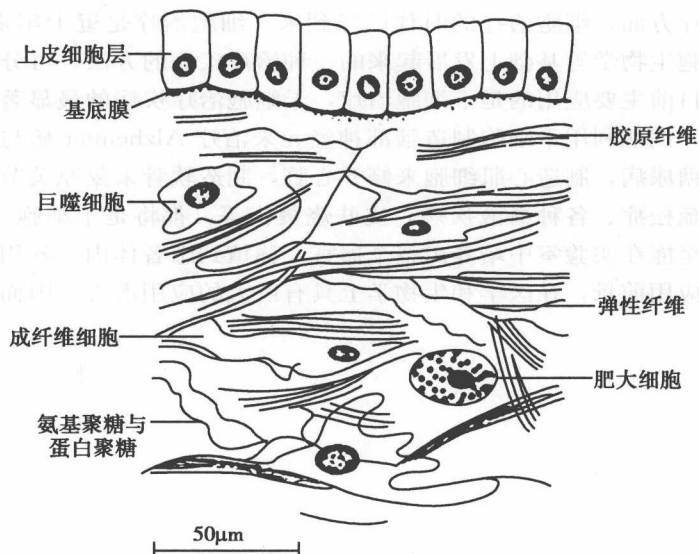


图 2-23 皮肤结缔组织中的细胞外基质



基质的组成成分及组装形式由所产生的细胞决定，并与组织的特殊功能需要相适应。例如，角膜的细胞外基质为透明柔软的片层，骨、牙者坚硬如岩石，肌腱则坚韧如绳索，眼中的玻璃体透明而柔软。尽管细胞外基质具有如此的多样性，但其生物学作用却基本相同。

能够分泌和形成细胞外基质的主要细胞类群是成纤维细胞（fibroblast）和少数其他特化组织的细胞。组成细胞外基质的大分子种类繁多，一般可分为 4 大类：胶原、非胶原糖蛋白、弹性蛋白以及氨基聚糖和蛋白聚糖。

细胞外基质成分的合成、分泌和组装是细胞活动的产物，化学成分为蛋白质和多糖，它不仅参与组织结构的维持，而且对细胞的存活、形态、功能、代谢、增殖、分化和迁移等基本生命活动具有多方位的影响。近年来细胞外基质成分及其生物学作用的研究备受重视，已成为细胞生物学领域的一个研究热点及新的进展点。

第五节 细胞与医学

德国病理学家 Virchow 早在 1858 年就指出：“一切病理现象都是基于细胞的损伤”。可见，医学细胞生物学与医学有着密切的关系。它与医学的关系不仅仅限于细胞生物学的理论和方法在医学上的应用，更重要的是以细胞生物学的原理和方法研究人体细胞的结构、功能、生命活动规律以及与疾病发生、发展和防治的关系。细胞生物学的研究成果已广泛地应用于疾病诊断和治疗，必将进一步地推动现代医学蓬勃发展，为人类造福。

一、细胞诊断

在疾病的诊断上，应用单克隆抗体技术已研究出几百种体外诊断试剂盒，使很多疾病的诊断简单而精确，并使多种复杂疾病的治疗效果大大提高。

二、细胞治疗

在疾病的治疗方面，细胞治疗的时代已经到来。细胞治疗是近十年来在分子生物学、分子免疫学、细胞生物学等基础上发展起来的一种治疗疾病的方法，可分为体细胞治疗和干细胞治疗。而目前主要应用的是干细胞治疗，干细胞治疗疾病的最显著特点就是：它可以治疗许多疾病，例如利用干细胞制造脑部神经元来治疗 Alzheimer 病与帕金森症，制造胰岛细胞来根绝糖尿病，制造心肌细胞来修补心脏，制造软骨来复原关节，其他诸如多发性硬化症、骨质疏松症、各种血液疾病、皮肤烧烫伤等，都将是干细胞治疗的首选对象；科学家们以后甚至能在实验室中培养出整个器官，移植到患者体内。利用胚胎干细胞治疗疾病有着广泛的应用前景，在医学和生物学上具有巨大的应用潜力，因而受到各国的高度重视。

(王培林)

第三章 生命的延续

生殖是生命的特征之一，通过生殖，生命才得以延续、繁衍并完成进化过程。结构简单的生物，如原核生物或单细胞真核生物，常常进行无性生殖；结构复杂的动、植物一般进行有性生殖。无性生殖和有性生殖都是以细胞分裂为基础的。

第一节 无性生殖与有性生殖

无性生殖 (asexual reproduction) 是不经过生殖细胞的结合，由母体直接产生新个体的生殖方式。进行无性生殖的生物细胞分裂过程很简单，主要是无丝分裂 (amitosis)，又称直接分裂。如细菌的遗传信息全部贮存在一个环形双链的 DNA 分子中，借一点附着于细胞膜的内表面，这就是其基因组 (genome)。以这个环形双链的 DNA 分子上的某一点为复制起始点，由此点沿两个方向进行 DNA 的复制，当两个移动的复制点在远端相遇时 DNA 复制就完成了。此后，在两个子代 DNA 基因组附着点之间的区域处，细胞膜内陷，细胞壁也随之向内生长，细胞逐渐一分为二，结果每个新细胞都含有一个相同的基因组，这个过程称为二分裂 (binary fission) (图 3-1)。

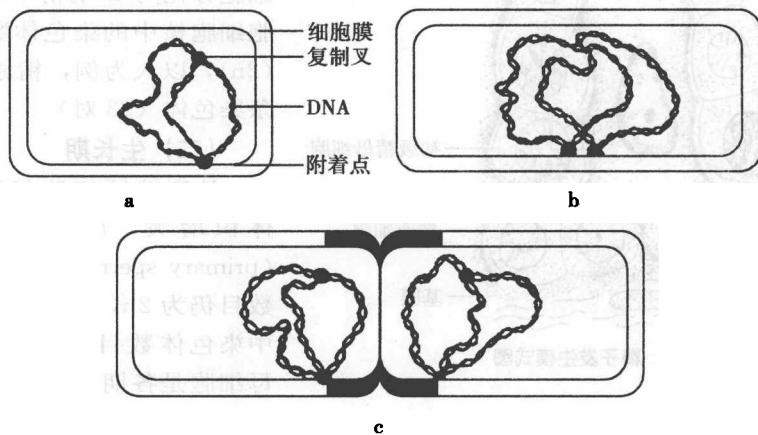


图 3-1 细菌细胞 DNA 的复制和细胞分裂

有性生殖 (sexual reproduction) 是高等动、植物普遍存在的生殖方式，是经过两性生殖细胞 (卵细胞和精子) 的结合，形成合子的方式。在有性生殖过程中，必须有两个亲本参加，它们先形成配子 (gamete)，雄配子也叫精子 (sperm)，雌配子也叫卵子 (ovum)。精子与卵子结合后，形成合子 (zygote) 或称受精卵，由受精卵发育成下一代新个体。精子和卵子的细胞核中贮存有双亲的遗传物质，由于双亲遗传物质中所携带的遗传信息不同，所以受精后就会表现出复杂的遗传现象，增加了变异性，并扩大了适应的范围。因此，与无性生殖相比，有性生殖是一种高级的生殖方式。虽然有性生殖的繁殖速度略逊一筹，但是无性生殖不能取代有性生殖，它们的共存是生态系统中一种最稳定的结果。



第二节 配子发生

配子发生 (gametogenesis) 是有性生殖过程中精子和卵子的形成过程。其共同特点是,除有丝分裂 (mitosis) 外,在成熟期中都要进行减数分裂 (meiosis),后者又称为成熟分裂。

一、精子发生

精子发生 (spermatogenesis) 是一个连续的过程,从精原细胞 (spermatogonium) 发育为精子的过程称为精子发生,约需 64~72 天。精子发生在睾丸生精小管内进行 (图 3-2),在睾丸生精小管上有规律地分布着各期生精细胞,可分为增殖期、生长期、成熟期和变形期等 4 个时期。

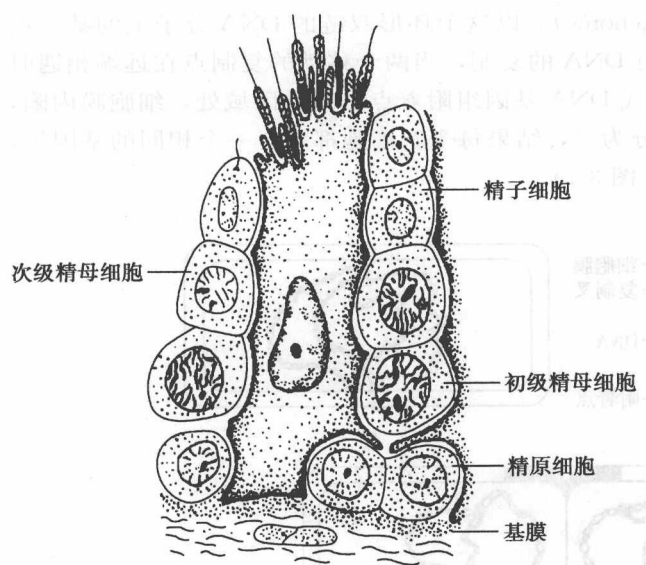


图 3-2 精子发生模式图

(一) 增殖期

精原细胞位于生精小管基膜上,呈圆形,分化较低,可分为 A、B 两型。A 型是精原细胞的干细胞,经有丝分裂增殖,部分 A 型精原细胞保留干细胞功能,部分 A 型精原细胞分化为 B 型精原细胞。精原细胞细胞核中的染色体数目是二倍体 (2n),以人为例,精原细胞具有 46 条染色体 (23 对)。

(二) 生长期

B 型精原细胞经数次分裂后,体积增大,形成初级精母细胞 (primary spermatocyte),其染色体数目仍为 2n,如人的初级精母细胞中染色体数目仍为 46 条。初级精母细胞是各期生精细胞中体积最大的细胞。

的细胞。

(三) 成熟期

初级精母细胞形成后,迅速进行第一次减数分裂,形成两个次级精母细胞 (secondary spermatocyte)。每个次级精母细胞再经第二次分裂,结果共形成 4 个精细胞 (spermatid),染色体数目减少一半,由 2n 变为 n。以人为例,精细胞中只有 23 条染色体。因此,这两次连续的分裂合称为减数分裂。次级精母细胞存在的时间很短。

(四) 变形期

在变形期,精细胞完成分化过程形成精子。精子位于生精小管的管腔中,精子聚集成束,一般头部朝向管壁或深埋在支持细胞的细胞质中。典型的成熟精子一般为蝌蚪状,由头部、颈部和尾部构成。

1. 头部 主要由细胞核和顶体组成,呈圆球形、长柱形、螺旋形、梨形和斧形等,这些形状都是由核和顶体的形状决定的。



(1) 顶体形成：精子细胞的高尔基复合体经过变化形成一个大的囊泡称为顶体泡。顶体泡与核膜相贴并增大，形成双层膜帽覆盖于核的前 2/3，即顶体。顶体中含有多种水解酶，如透明质酸酶、酸性磷酸酶和顶体蛋白酶等。受精时顶体酶释放，有助于精子穿过卵的透明带。

(2) 核染色质凝聚：精子细胞中，与 DNA 结合的组蛋白相继被过渡性蛋白质 (transitional protein)、精蛋白替代。然后 DNA 与精蛋白以一种独特的方式包装，使染色质高度浓缩、包裹在一个非常小的空间内。若组蛋白未被精蛋白完全替代，或过渡性蛋白质在核内持续存在，精子核就不能发育成熟。这种精子没有受精能力，在精液中比例过高常导致男性不育。

2. 颈部 此部最短，位于头部以后，呈圆柱状或漏斗状，又称为连接段。它前接核的后端，后接尾部。核膜虽为双层膜结构，但两层的间距很小，而且只有在核后端与颈部相连的转褶处有核膜孔。

3. 尾部 分为 3 部分：中间段、主段和末段。主要结构是贯穿于中央的轴丝。精子细胞的两个中心粒移向核的尾侧，微管形成轴丝伸向细胞尾部，随细胞变长相应伸长，部分线粒体聚集在轴丝近侧段形成线粒体鞘，细胞质向尾部汇集并脱落。精子轴丝的结构与动物的鞭毛 (或纤毛) 相似，基本组成上都是 $9+2$ 型，即位于中央的两条是单根的微管，四周是 9 条成双的微管 (二联体)。经过上述变化，精子细胞从圆形转变为蝌蚪状的精子 (图 3-3)。

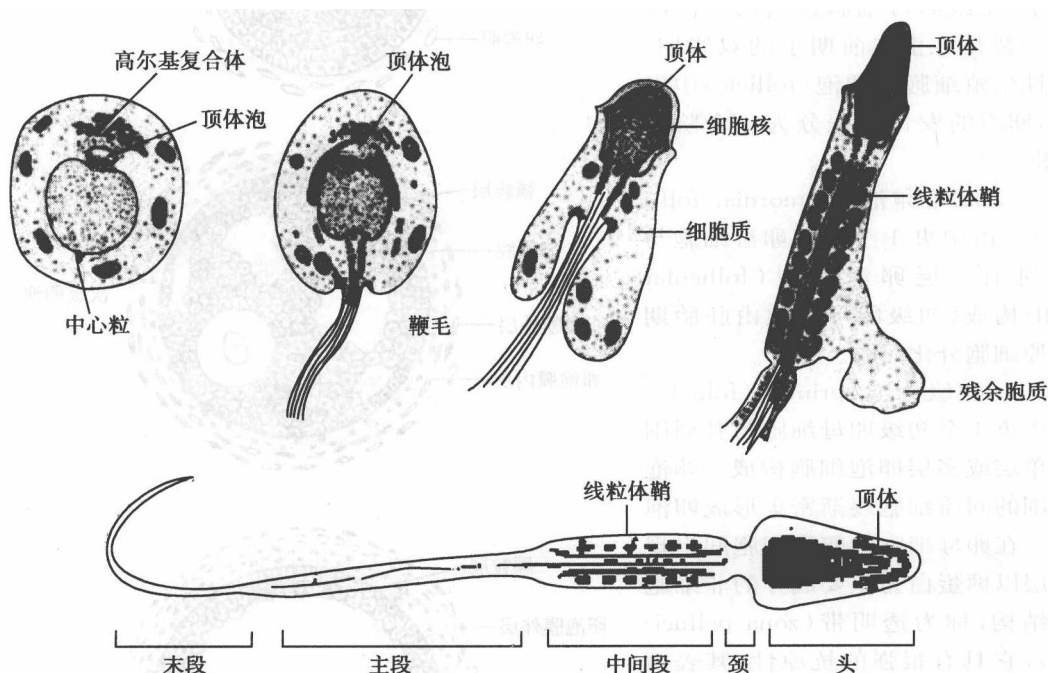


图 3-3 精子形成模式图

二、卵子发生

从卵原细胞 (oogonium) 发育为卵子的过程称为卵子发生 (oogenesis)，经历增殖期、生长期和成熟期这 3 个发育阶段。形成卵子都要减数分裂，但是在初级卵母细胞完成第一次成熟分裂后，只形成一个大的次级卵母细胞并排出第一个极体 (polar body)。次级卵母细胞即为生理

上成熟的卵子,因为次级卵母细胞的细胞核是处于第二次成熟分裂的中期,必须在精子入卵后卵子才完成第二次成熟分裂,并排出第二个极体,极体在随后的发育中丢弃掉。

(一)增殖期

女性胚胎第6周时,生殖嵴约有1 000~2 000个原始生殖细胞,它们以克隆方式增殖为卵原细胞。至第20周时,生殖细胞约为700万个,其中约200万个为卵原细胞,约500万个已发育成初级卵母细胞。卵原细胞的增殖可延续至胚胎第6个月。卵原细胞中,有二倍数染色体(2n),所以也是二倍体,以人为例,它也有46条染色体。

(二)生长期

卵原细胞体积增大成初级卵母细胞(primary oocyte),细胞内积累了大量卵黄、RNA和蛋白质等物质,为受精后的发育提供信息、物质和能量准备。其染色体数仍为二倍体(2n)。在减数分裂诱导物质的诱导下,初级卵母细胞进入第一次减数分裂并停止在前期I的双线期。女性生殖细胞在卵泡(follicle)中发育,卵泡的发育过程分为4个阶段(图3-4)。

1. 原始卵泡(primordial follicle) 由中央1个初级卵母细胞与其周围一层卵泡细胞(follicular cell)构成,初级卵母细胞由胚胎期卵原细胞分化而成。

2. 初级卵泡(primary follicle) 由中央1个初级卵母细胞与其周围的单层或多层卵泡细胞构成。卵泡周围的间质细胞逐渐密集形成卵泡膜。在卵母细胞与卵泡细胞间出现一层以糖蛋白为主要成分的非细胞性结构,称为透明带(zona pellucida),它具有很强的抗原性,其表面有特异性受体,能对同种精子进行专一性的识别与结合,从而使受精过程具有物种专一性。

3. 次级卵泡(secondary follicle) 当卵泡细胞增至6~12层时,细胞间出现一些大小不等的腔并逐渐合并成一个大的卵泡腔,腔内充

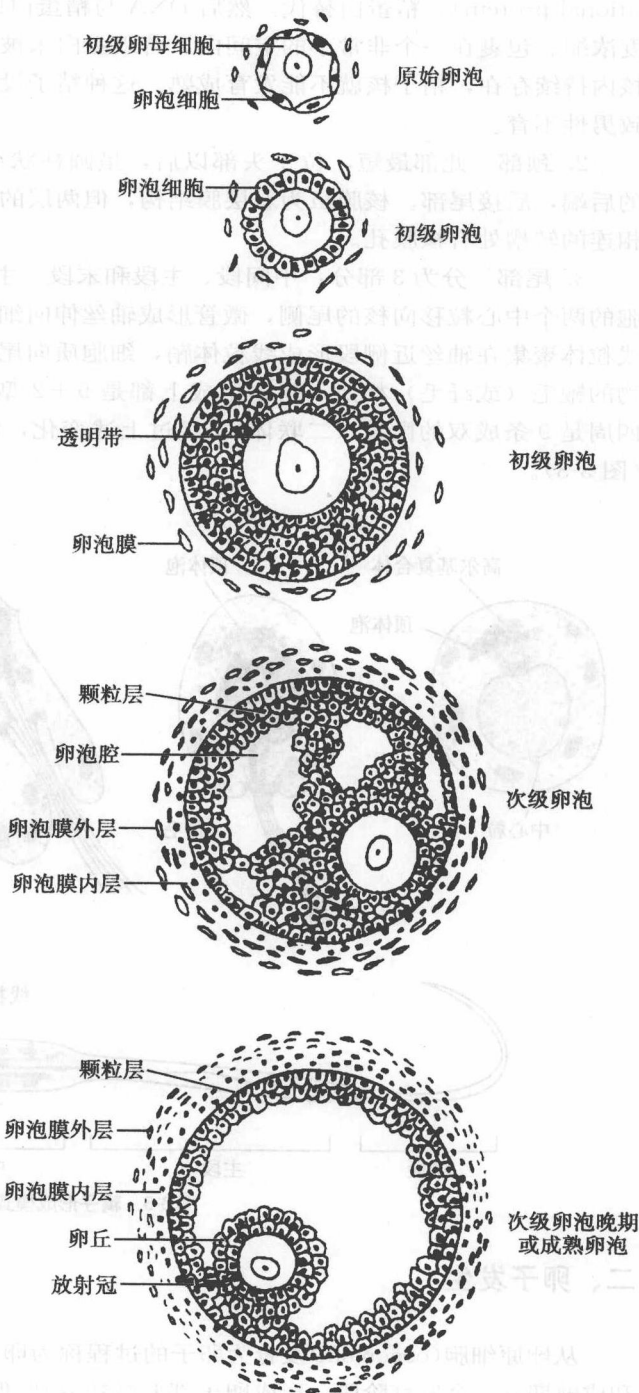


图3-4 卵泡发育示意图



满由卵泡细胞分泌和从血管渗透来的卵泡液,内含透明质酸酶和性激素。沿透明带周围的卵泡细胞呈放射状排列,称放射冠(corona radiata);其余的卵泡细胞沿卵泡腔分布,称颗粒层(granulosa)。卵泡膜分化为内、外两层。次级卵泡的生长主要受促卵泡激素(follicular stimulating hormone, FSH)影响,大的次级卵泡可发育成熟和排卵,小的次级卵泡大部分将闭锁。

4. 成熟卵泡 由于卵泡液增多和卵泡腔扩大,将初级卵母细胞和其周围的卵泡细胞挤至卵泡一侧,形成突向卵泡腔的突起,称为卵丘(cumulus oophorus)。此时的卵泡称近成熟卵泡(pre-mature follicle)或囊状卵泡。当囊状卵泡增大至直径约 15~20 mm 时向卵巢表面突出,即为成熟卵泡(mature follicle)。

(三)成熟期

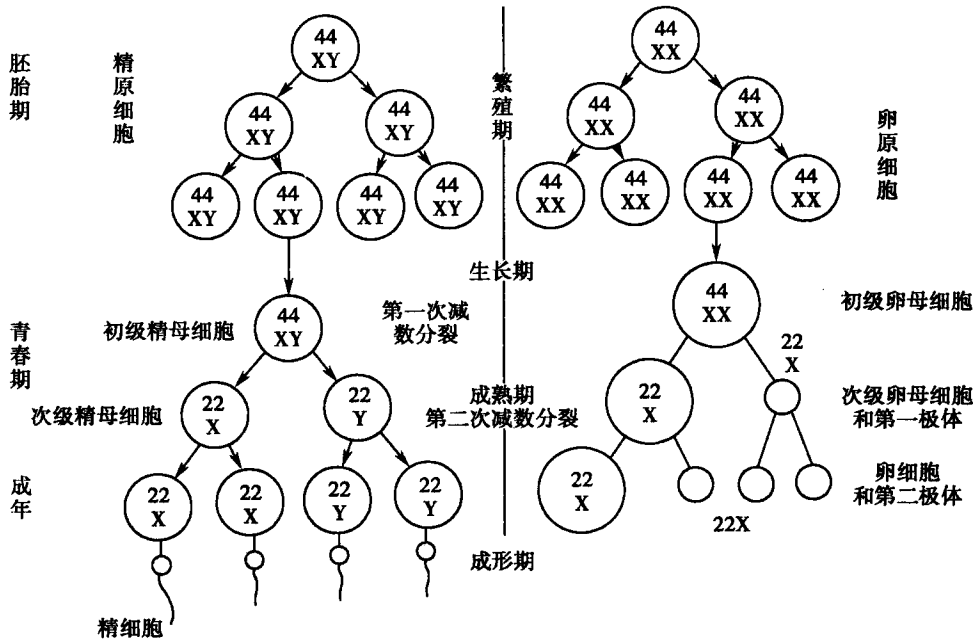


图 3-5 精子与卵子的发生

随着垂体促性腺激素的大量分泌,黄体生成素(luteinizing hormone, LH)渗入卵泡液,促使初级卵母细胞恢复并完成第一次减数分裂,形成两个细胞:一个是次级卵母细胞(secondary oocyte);另一个体积很小,称为第一极体(first polar body)。第二次减数分裂后,次级卵母细胞形成 1 个卵细胞(ootid)和 1 个小的细胞即第二极体(second polar body);第一极体则形成两个第二极体。极体以后不能继续发育而退化、消失。卵细胞即成为卵子,它们都具有单倍数染色体(n),在人即为 23 条染色体。这样,1 个初级卵母细胞经过减数分裂形成 1 个卵细胞和 3 个极体(图 3-5)。

胎儿自第 5 个月起至出生后,卵巢中的卵母细胞逐渐退变。新生儿两侧卵巢共约有

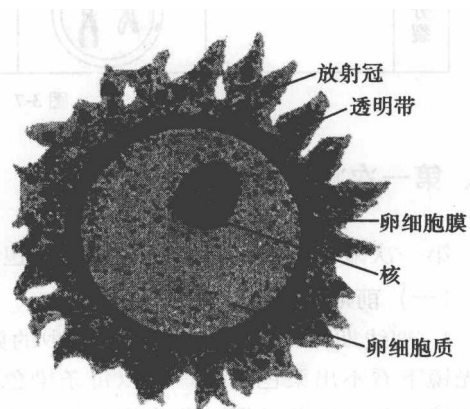


图 3-6 成熟卵细胞



70 万~200 万个原始卵泡，青春期已减少到约为 4 万个。卵泡生长速度较慢，1 个原始卵泡发育至成熟排卵，并非在 1 个月经周期内完成，而是跨几个周期才能完成。在 1 个周期内，卵巢虽然有若干不同发育状况的卵泡，但其中只有 1 个卵泡发育至一定大小时才可在垂体促性腺激素的作用下，于月经周期增生期内迅速生长成熟并排卵。排卵时，次级卵母细胞停留在第二次减数分裂中期，受精后，它才完成第二次减数分裂，形成卵细胞（图 3-6）。如果未受精，次级卵母细胞在 24 小时内死亡。

每位女性一生中约有 400 个成熟卵泡排放，其余的卵泡则可以在其发育到一定阶段而闭锁，主要是因为这些不同发育阶段的卵泡受到促性腺激素比例失调或不足的影响。现在用外源性促性腺激素处理排卵障碍，就是刺激了一些即将发生闭锁的卵泡，使它们达到成熟与排卵。

第三节 减数分裂

减数分裂是配子发生成熟期中进行的两次连续的分裂（图 3-7）。

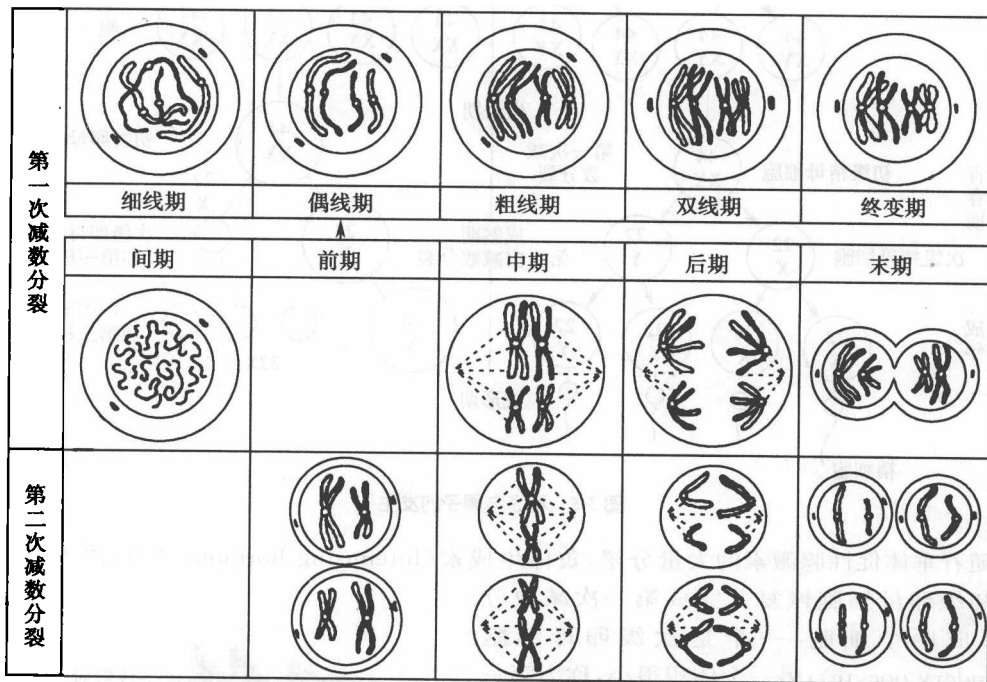


图 3-7 减数分裂模式图

一、第一次减数分裂

第一次减数分裂的过程比较复杂，包括以下各期：

(一) 前期 I

1. 细线期 (leptotene) 细胞核中的染色体呈细线状，此时染色体的复制已完成，但在光镜下看不出染色单体，所以每条染色体呈一条细线，称为染色线 (chromonema)，盘旋凝缩的部分染色较深，称为染色粒 (chromomere)。

2. 偶线期 (zygotene) 每对形态、大小相同的同源染色体从靠近核膜的某一点开始



相互靠拢在一起，在相同位置上的染色粒准确地配对，这个过程称为联会 (synapsis)。联会的结果，每对染色体形成一个紧密相伴的二价体 (bivalent)。人的 23 对染色体形成 23 个二价体。

联会时，同源染色体之间形成一种蛋白质的复合结构，称为联会复合体 (synaptonemal complex)。联会复合体是在同源染色体之间沿纵轴方向形成的。在电镜下，每个联会复合体呈 3 条纵带状结构，总宽度约为 150~200 nm，两侧的电子密度高的纵带为侧体，是同源染色体的染色单体一部分；中央区较明亮，正中有一色暗的纵线为中央成分，这是蛋白质构成的。中央成分和侧体之间经梯形排列的横纤维相连接。同源染色体的染色单体之间借此联会在一起 (图 3-8)。



图 3-8 联会复合体结构模式图

3. 粗线期 (pachytene) 染色体进一步螺旋化，变得短粗。在光镜下可以看到每个二价体都是由两条同源染色体组成，每条染色体有两条姐妹染色单体连于 1 个着丝粒。这样，每个二价体含 4 条染色单体，称为四分体 (tetrad)。同源染色体的染色单体之间互称为非姐妹染色单体

(non-sister chromatid)。

此时，在二价体的某些区域上，两条非姐妹染色单体之间存在交叉 (chiasma)，这代表它们之间发生了片段的交换 (crossing-over)。联会复合体的中央区有一些圆形、椭圆形或棒形的，直径约 90 nm 的蛋白质集合体，称为重组节 (图 3-9)。

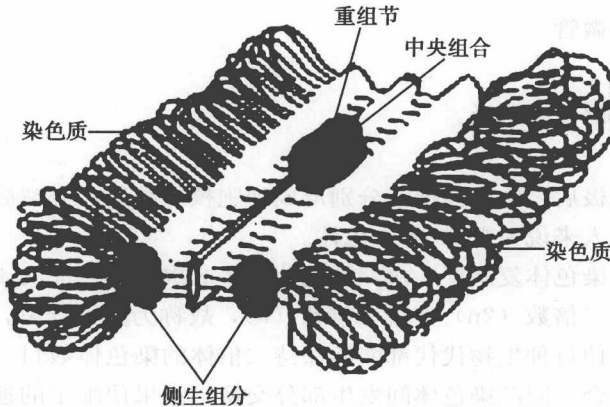


图 3-9 重组节

重组节中含有大量与 DNA 重组有关的酶，是一个多酶集合体。重组节的数目与交叉的数目大致相等，重组节在联会复合体的分布与交换的分布基本一致。因此，一般认为重组节是与交换有关的结构。

粗线期的过程较长，人的粗线期约为 16 天。

4. 双线期 (diplotene) 随着二价体进一步螺旋化、缩短，联会复合体解体，联会的同源染色体相互排斥而发生分离，交叉点逐渐向两端移动，称为交叉的端化 (terminalization)。人的生殖细胞，每个二价体平均有 2.36 个交叉。

此期中，初级卵母细胞内有 rRNA 基因的扩增，形成大量核糖体，贮备起来供早期胚胎发育时用。

5. 终变期 (diakinesis) 二价体高度螺旋化，变得很粗短并移至核的周边区。交叉数



目减少，往往只有二价体的端部保留交叉。核仁、核膜消失。

(二) 中期 I

各二价体排列在赤道面上，纺锤体形成，纺锤丝的微管与着丝粒区的动原粒相连。一对同源染色体的动原粒朝向两极。这时，二价体仍有交叉联系着。

(三) 后期 I

二价体中的同源染色体彼此分开，分别被纺锤丝拉向两极，每一极只获得同源染色体的 1 条，即二分体 (dyad)。由于粗线期同源染色体的非姐妹染色单体之间发生了交换，所以，每条染色体的染色单体上 DNA 的组成并不相同。

(四) 末期 I

各二分体移至两极后，解旋、伸展，核膜重新形成。结果减数分裂的第一次分裂中，成对同源染色体分离，进入了不同的细胞。以人来说，分裂后所形成的细胞中，只有 23 个二分体而且发生了重组 (交换)。

二、第二次减数分裂

第二次减数分裂的间期很短，并无 DNA 的复制。

(一) 前期 II

每个二分体凝缩，核膜消失。

(二) 中期 II

各二分体排列于赤道面上形成赤道板，着丝粒纵裂而形成两条染色体，其着丝粒区的动原粒连于纺锤丝的微管。

(三) 后期 II

各染色体被纺锤丝拉向两极。

(四) 末期 II

各染色体移至两极后，解旋伸展，分别形成细胞核。结果，分裂后所形成的细胞中只含单倍数染色体，以人来说只含 23 条染色体。

在上述过程中，染色体复制了 1 次，细胞分裂了 2 次，所形成的 4 个细胞中，染色体数目减少了一半，由二倍数 ($2n$) 变成单倍数 (n)，故称为减数分裂。

由于减数分裂，使每种生物代代都能够保持二倍体的染色体数目。在减数分裂过程中非同源染色体重新组合，同源染色体间发生部分交换，结果使配子的遗传基础多样化，使后代对环境条件的变化有更大的适应性。在精子与卵子经过受精而形成受精卵过程中，其结合也是随机的。

第四节 受 精

精子和卵子结合成合子 (受精卵) 的过程称为受精 (fertilization)。人类卵细胞与精子结合的部位是在输卵管壶腹部，精子一旦进入女性生殖道即经历成熟变化并存活 2 天左右。成群的精子在运行过程中经过子宫、输卵管肌肉的收缩运动，大批精子失去活力而衰亡，最后只有 20~200 个左右的精子到达卵细胞的周围，最终只能有一个精子与一个卵子结合形成受精卵。在子宫内发育，通过胎盘从母体获得营养，这使发育中的胚胎得到充分营养与保护，增高了受精的成功率和胚胎的存活率。



一、配子的成熟与运行

(一) 精子的成熟与运行

哺乳类睾丸中的精子并不具备受精能力。它们要在附睾中停留 12~21 天才能获得主动运动与受精的能力。附睾为精子成熟提供合适的环境，附睾上皮能分泌唾液酸糖蛋白、甘油磷酸胆碱、肉毒碱等物质，它们与精子的运动和成熟有关。精子通过时，附睾上皮分泌多种糖蛋白覆盖于精子表面，其中唾液酸糖蛋白的作用较重要，它能防止精子在附睾内贮存时凝集成团，并避免精子在成熟与运行过程中发生自身免疫反应和顶体反应。

射精后，精液注入阴道穹窿，射出的精液立即凝固，几分钟后开始液化。液化后的精子具有充分的运动力，借助于阴道、子宫与输卵管肌层的收缩和生殖道纤毛细胞的纤毛摆动作用，到达输卵管壶腹部，在那里与卵受精。

(二) 卵的成熟与运行

卵的成熟包括核的成熟和胞质的成熟。核的成熟主要表现为初级卵母细胞恢复并完成第一次减数分裂，形成次级卵母细胞与第一极体。次级卵母细胞停留在第二次减数分裂的中期。胞质的成熟表现为在胞质内可见皮质颗粒形成，并沿次级卵母细胞膜分布，颗粒外周有膜包被，内含酶。

卵排出后附着在卵巢表面，由伞部上皮纤毛的摆动与肌肉收缩将其扫拂入输卵管并在壶腹部停留。若遇精子，即在此受精。

二、受精

(一) 精子获能

哺乳动物(包括人)刚射出的精子是不能与卵受精的，它需要在雌(女)性生殖道中孵育一段时间，才获得受精能力，这种现象称为获能(capacitation)。获能所需的时间在不同物种、不同个体间差异很大，即使同一次射出的精子，其中一些精子也比另一些精子获能要快些。人精子获能约需 5~6 小时，但并非固定不变，它取决于女性生理状况(如激素水平等)。

在射精过程中，来自附睾的成熟精子的表面被精浆物质覆盖。精浆中含有某些抗受精因子，称为去能因子，系精囊腺产生的某些低相对分子质量多肽和高相对分子质量糖蛋白，它们使精子暂时失去受精能力。一般认为，获能的本质是：精子在子宫或输卵管中，覆盖精子表面特别是顶体区的精浆物质和去能因子逐渐被去除，暴露出精子受体部位而使精子特异地与卵的受体或者卵释放的物质相作用，并在与卵的外围屏障(如放射冠、透明带)接触中发生顶体反应。

虽然正常情况下获能在雌(女)性生殖道中发生，但也可用各种实验条件离体诱发，这是临床上进行人工体外受精得以成功的基础。

(二) 顶体反应

在输卵管壶腹，获能精子靠近或与卵的外围屏障接触时，覆盖在顶体表面的细胞膜与顶体外膜多处发生融合并释放出多种酶系，这一过程称为顶体反应(acrosome reaction)。顶体酶协助精子穿透卵子外面的各层屏障。如，透明质酸酶使精子穿过卵丘细胞层；在顶体素(acrosin)的作用下，精子能够冲破透明带而达卵黄膜。精子若发生了顶体反应表明它们已经获能，所以顶体反应通常可以作为精子成功获能的可靠指



征。不过在离体条件下，某些特定因素或特殊试剂有可能越过获能阶段而直接诱发精子顶体反应。

(三) 精卵融合

精子穿过卵透明带后，进入卵黄周间隙（perivitelline space），其头部与卵膜接触，头部赤道段的细胞膜首先与卵膜发生融合，精子细胞膜通过融合成为卵膜的一部分，整个精子也就进入卵中，这个过程称为精卵融合（sperm-egg fusion）。精子头部进入卵的细胞质以后，迅速膨大，并且出现核仁，形成核膜。精子和卵的细胞核相互靠近，但两个核不融合，而是相互并列，核膜消失，仅染色体组合在一起，形成受精卵的染色体组，这样就完成了受精作用（图 3-10）。

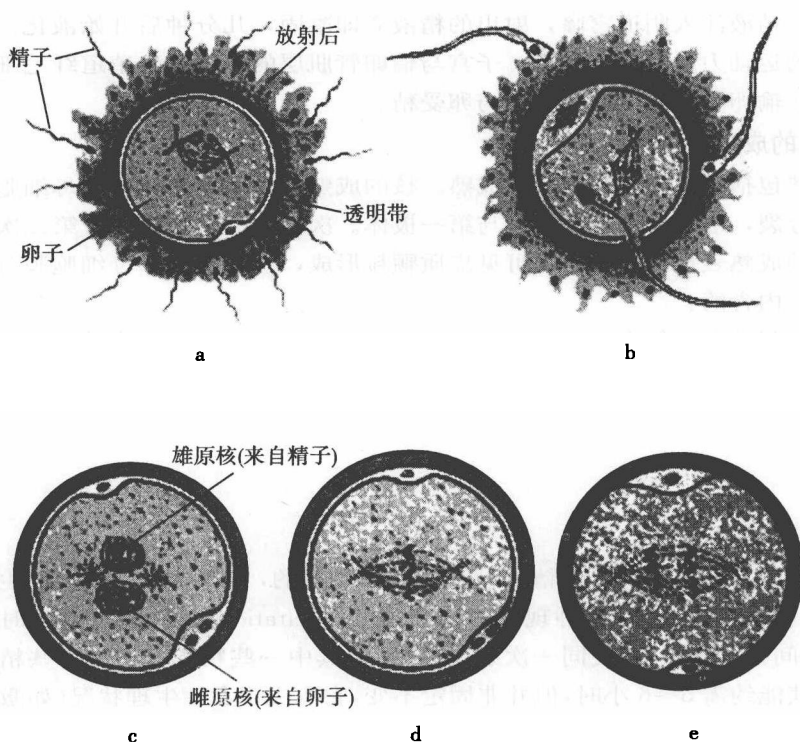


图 3-10 受精过程

a. 精卵结合：穿过放射冠 b. 精卵结合：精子穿过透明带 c. 雄原核和雌原核形成 d. 二核融合开始分裂 e. 分裂后期

获能、顶体反应、与卵融合是精子具备受精能力的 3 个要素。三者之一缺如则该精子不能进入卵内，因此在离体检测时，如果一个精子进入了卵内，就可认为该精子具备了受精能力。

(四) 皮质反应与透明带反应

精卵融合时，诱导卵膜特征发生改变，产生膜电荷变化，卵膜立即阻挡第二个精子进入卵内，这一机制称为卵膜封闭（plasma membrane block）。同时，激活后的卵胞质，发生细胞外排作用，排出皮质颗粒。皮质颗粒与透明带发生作用并修饰透明带，使透明带拒绝其他精子穿过，这一机制称为透明带反应（zona reaction）。皮质反应慢或不完全是多精受精最常见的原因，而不受精则可能与皮质颗粒过早排出或不排出有关。

(五) 雌、雄原核形成与融合

精卵开始融合时，次级卵母细胞被激活，完成第二次减数分裂，形成卵细胞和第二极



体。卵细胞单倍染色体向细胞中央移动，核膜形成，染色体疏散成为染色质，雌原核形成。

精子核进入卵内后，核膜崩溃。在被激活的卵胞质中某种（些）因子的刺激下，高度浓缩的精子核染色质解凝聚，核内精蛋白被组蛋白替换，新形成的原核膜包在染色质外周形成雄原核。

伴随精、卵原核的发育，精、卵原核的 DNA 合成和染色体复制同步进行。细胞骨架系统被激活与重排，并将发育中的精、卵原核带到卵的中心，精、卵原核的核膜消失，两原核染色体组互相混合，配对排列于赤道板，纺锤体出现，进行第一次卵裂，新的生命开始。人受精卵和卵裂所形成的细胞中，又恢复了二倍体的染色体数（ $2n$ ）。

第五节 卵裂及胚泡形成

受精卵的分裂称为卵裂（cleavage），所形成的细胞称为卵裂球（blastomere）。卵裂的特点是细胞数目迅速增多，但胚胎体积并不增大，细胞的体积随着分裂逐渐变小（图 3-11）。人精子从进入卵到第一次卵裂的间隔时间约为 28 小时，形成两个卵裂球，至第 72 小时，发育为有 12~16 个细胞的细胞团，称为桑椹胚（morula），其外周包有透明带。受精后第 3 天，桑椹胚开始进入子宫腔，发育成胚泡（blastocyst）（囊胚期）。胚泡内的腔称为囊胚腔（blastocoel），外层细胞呈扁平状为细胞滋养层（cytotrophoblast），构成胚泡壁。胚泡内有一团细胞位于胚的一端，称为内细胞团（inner cell mass, ICM），附于滋养层的一端，是胚体发育的原基。在此过程中，胚泡外周的透明带逐渐消失，胚泡开始植入子宫内膜（图 3-12）。

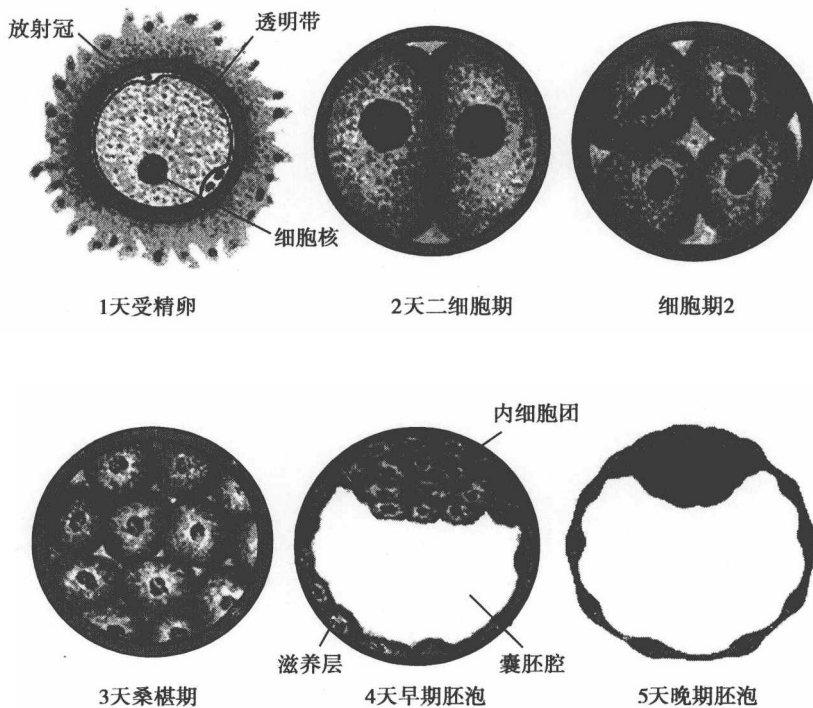


图 3-11 卵裂过程

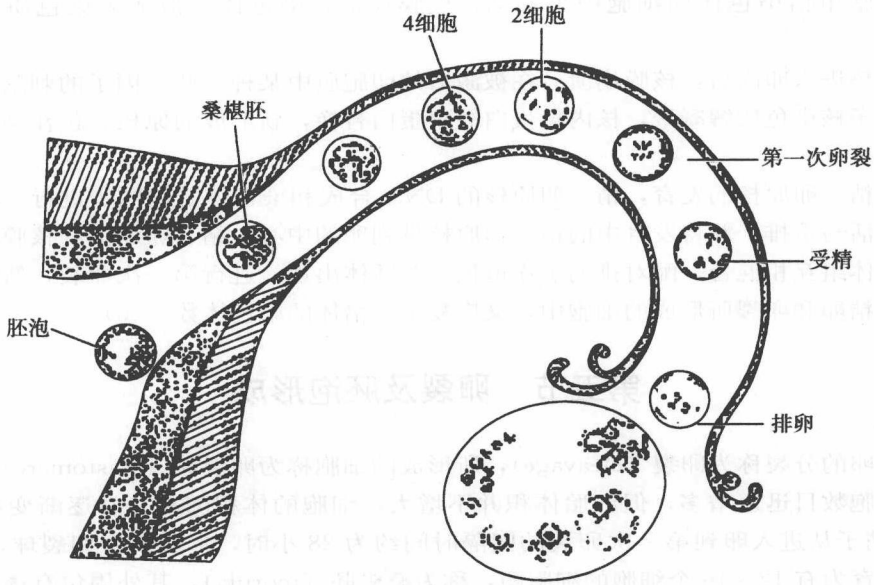


图 3-12 排卵、受精与卵裂

所有卵裂球都具有相同的基因组，但在卵裂初期，由于细胞质中所含的激活与抑制基因表达的因子在卵裂过程中不均等地分配到各卵裂球中，因此不同卵裂球在不同发育阶段基因的表达出现差异，最终导致胚胎发育的分化。

(王 玉)

第四章 生命的遗传与变异

遗传和变异是生命的基本特征之一。当生物生长发育到一定阶段，能够产生与自己相似的个体，就称为生殖。在生殖过程中亲代与子代之间或者子代个体之间相似的现象就称为遗传。由于遗传现象的存在，才得以保证物种的延续和稳定性。遗传现象是相对的，亲子之间或子代个体之间无论多么相似，总是存在差异，这种差异就称为变异。变异是绝对存在的，因而世界上不存在绝对相同的两个个体，变异是物种进化的源泉。

第一节 遗传的分子基础

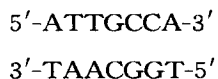
生命的遗传与变异现象是生物体所携带的遗传信息决定的。遗传信息蕴藏在 DNA 分子的核苷酸顺序中，通过 DNA 的准确复制，将遗传信息传递给下一代；通过指导蛋白质的合成，控制着细胞的代谢、生长、增殖和分化，决定生物体的表型。

一、DNA 结构特征及其生物学意义

20 世纪初人们发现从受精卵发育成个体，直到生长、衰老、死亡整个生命过程中细胞内最稳定的是 DNA，每个细胞中 DNA 的量和质是恒定的；遗传物质的变化（有丝分裂和减数分裂）和 DNA 量的变化相平行；引起 DNA 改变的就能导致突变等现象，从而考虑到 DNA 可能是遗传物质。然而直到 20 世纪 40 年代人们才证明 DNA 就是遗传物质。

1928 年，Griffith 等观察到细菌转化现象，即引起肺炎的有毒性光滑型肺炎双球菌，经加热杀死后与活的无毒性粗糙型肺炎双球菌混合后注射于小鼠，能使小鼠致肺炎而死亡，并在小鼠尸体中分离到活的光滑型肺炎双球菌。1944 年 Avery 等证明了如上能使细菌表型及致病性转化的物质就是 DNA。20 世纪 50 年代，Hershey 等通过噬菌体繁殖实验进一步证明了 DNA 就是遗传物质。他采用不同的放射性同位素分别标记噬菌体 DNA 和蛋白质，观察到进入大肠埃希菌并繁殖成新的噬菌体颗粒的是 DNA，而不是蛋白质。

1953 年，Watson 和 Crick 应用 X 射线晶体衍射分析和数学分析，提出并确定了 DNA 双螺旋结构，成为现代分子生物学的开端。DNA 分子是由逆向平行的两条多核苷酸链组成，两条链之间通过 A 和 T，C 和 G 之间的氢键结合（即 $A=T$ ， $G\equiv C$ ），形成双螺旋结构。如果一条链为 $5'-ATTGCCA-3'$ ，那么另一条则是 $5'-TGGCAAT-3'$ ，其双链结构是：



DNA 碱基互补的双螺旋分子结构为遗传信息的储存、传递、修复以及分析奠定了基础，体现了生物体内结构和功能的统一性。

1. DNA 分子的碱基排列顺序中蕴藏着大量的遗传信息 由于 DNA 分子是由成千上万个碱基对组成，可以储存大量的遗传信息。如一个 DNA 分子是由 n 个碱基（单核苷酸）组成，就可能有 4^n 种不同排列顺序，这是一个天文数字。

2. DNA 分子的双螺旋碱基互补结构是复制和修复的基础 DNA 两条单链是互补的，都含有遗传信息，都可以作为合成一条新链的模板，因此，新合成的子代 DNA 双链中一



条为新链（新合成的），另一条为旧链（亲代的），1个DNA分子复制成完全相同的2个DNA分子。DNA复制中出现差错或者受损伤而出现碱基配对原则被破坏时，可以在DNA修复酶的作用下，以互补链为模板，按碱基互补原则修复。

3. DNA分子双链的互补性是DNA分析技术的基础。应用DNA双链的碱基互补性，能在复杂的全基因组DNA混合物当中寻找到与探针互补的特异序列，由此建立了核酸分子杂交技术。20世纪80年代中期创建的PCR技术以及现今的DNA芯片技术等分子生物学新技术，基本原理都是依据碱基互补原则。

二、人类基因组

人类细胞中所有的遗传信息就构成了人类基因组，即人类细胞中所含有的所有DNA序列总和。人类的基因组包括线粒体基因组（mitochondrial genome）和核基因组（nuclear genome）。

（一）线粒体基因组及其主要特征

人类线粒体基因组是由单一类型双链闭合环状DNA所组成，即线粒体DNA（mitochondrial DNA, mtDNA），其长16 569 bp。双链有重链（H）和轻链（L）之分，H链富含G，而L链富含C。线粒体基因组共有37个基因，编码13种多肽、22种tRNA和2种rRNA，这13种多肽是线粒体内部氧化磷酸化酶复合物的亚单位。

mtDNA能自主复制，但由于mtDNA与核基因不同，缺少组蛋白的保护，而且线粒体内无DNA损伤修复酶系统，因此mtDNA的突变率很高。受精卵中的线粒体绝大部分来自卵子，因而其传递方式为母系遗传。

（二）核基因组及其主要特征

人类的遗传物质绝大部分都存在于细胞核内，核内DNA为双链线状DNA分子，细胞分裂中期的每一个染色单体都是由一个DNA分子所形成的。1~22号常染色体、X和Y性染色体共24种DNA分子中，所含有的全部遗传信息就构成核基因组。根据最近国际人类基因组测序协作组的估计每个基因组DNA约有 2.8×10^9 bp，约含有2万~2.5万个基因。

根据基因组DNA中碱基排列顺序重复出现的程度不同，把DNA序列分为单一序列和重复序列。

1. 单一序列 在基因组中只出现一次或少数几次的DNA序列，称为单一序列（unique sequence），或者叫单拷贝序列，约占基因组的60%~70%，其中有些是编码细胞中各种蛋白质和酶的结构基因。基因组内的单一序列，除了基因序列之外还包括非基因序列中的单一序列。

2. 重复序列 重复序列（repetitive sequence）是指基因组中重复出现许多拷贝的序列，约占基因组的30%~40%。根据DNA重复序列的长度和重复频率及分布的不同，重复序列又可分为串联重复序列和分散重复序列。

串联重复序列（tandem repetitive sequence）通常是指短串联重复DNA序列，一般重复的长度为2~200 bp，大多数重复的拷贝数多（高度重复），长度可达 10^5 bp，也称为卫星DNA（satellite DNA）。经研究证明卫星DNA大多数位于染色体的着丝粒、端粒区和Y染色体长臂等异染色质区。根据其重复的核苷酸数目不同分为小卫星DNA（minisatellite DNA）和微卫星DNA（microsatellite DNA），前者是6~25 bp核苷酸序列的串联重复，后者是1~6 bp核苷酸序列的串联重复，这一重复序列也称为短串联重复序列（short tandem repeat, STR）。这些微卫星DNA广泛存在于基因组内，其重复的拷贝数在人群中



存在较高的多态性，可以作为遗传标记进行连锁分析，应用于基因定位、基因诊断以及个体识别等许多领域。

分散重复序列 (interspersed repetitive sequence) 是分布于基因组内散在的重复序列。分散重复序列通常为非编码序列，根据其重复序列的长度和拷贝数目的不同，可分为两类：①短分散核元件 (short interspersed nuclear element, SINE)：重复的长度约为 100~400 bp，重复的拷贝数可高达 10 万以上。Alu 家族 (Alu family) 是其典型代表，也是人类基因组中含量最丰富的重复序列，重复长度约 280 bp，其中含有一个限制酶 Alu I 的识别序列 ACCT，故得此名。在基因组内约有 50 万~70 万拷贝。Alu 序列一般位于基因与基因间隔之间，当它们位于基因内时，则限于内含子和非编码区。Alu 序列存在于人类和一些灵长类基因组中，因而可作为人和这些动物基因组的重要标记，目前认为 Alu 序列可能与基因表达调控、调节蛋白质翻译等有关；②长分散核元件 (long interspersed nuclear element, LINE)：重复的长度为 5 000~7 000 bp，重复的拷贝数约为 $10^2 \sim 10^4$ 。最常见的为 Kpn I 家族 (Kpn I family)，重复长度约 6.5 kb。这些基因组中散在重复非编码 DNA 序列构成可转座元件 (transposable element)，也称为转座子 (transposon)，使 DNA 在基因组内由一个染色体可转移到另一个染色体，其功能意义令人关注。

三、断裂基因的基本结构

大多数真核生物的基因由编码序列和非编码序列两部分组成，非编码序列将编码序列隔开，因此称为断裂基因 (split gene)。人类的结构基因主要由外显子、内含子和侧翼序列组成。

1. 外显子和内含子 基因内的编码序列称为外显子 (exon)，两个外显子之间的非编码序列称为内含子 (intron)。内含子在转录后被剪切掉，因此，在成熟的 mRNA 中无内含子序列。不同基因的外显子和内含子的数目及大小各不相同，相差很大，例如 β -珠蛋白基因全长约 1.7 kb，含有 3 个外显子和 2 个内含子，编码 146 个氨基酸；苯丙氨酸羟化酶 (PAH) 基因全长约 85 kb，含 13 个外显子，编码 451 个氨基酸；Duchenne 型肌营养不良 (DMD) 基因长约 2 300 kb，含 79 个外显子，编码 3 685 个氨基酸。一般内含子的长度远远大于编码序列，如 DMD 基因的 mRNA 约有 14 kb。在每个外显子和内含子的接头部位都有高度保守的共有序列，为剪接信号。即每个内含子的 5' 端的头两个核苷酸都是 GT，3' 端尾部都是 AG，这种接头形式即为通常所称的 GT-AG 法则。

2. 侧翼序列 基因的 5' 端和 3' 端两侧都有一段不被转录的非编码区，称为侧翼序列，对基因的转录调控起主要作用。主要有启动子、增强子和终止子等 (图 4-1)。

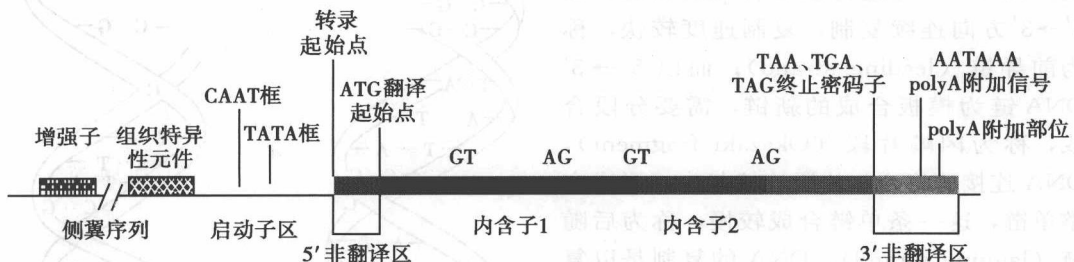


图 4-1 基因结构示意图

(1) 启动子：启动子 (promoter) 一般位于转录起始点上游 100~200 bp 范围内，是与 RNA 聚合酶和转录因子相互作用的核苷酸序列，可启动转录。启动子序列包括：



①TATA框 (TATA box): 位于转录起始点上游-20~-30 bp 处, 由一段高度保守序列组成。TATA 框能准确识别转录起始点; ②CAAT 框 (CAAT box): 位于转录起始点上游-70~-80 bp 处, 由一段保守序列组成。CAAT 框能与转录因子结合, 促进转录; ③GC框 (GC box): 为GGGCGG 序列, 位于CAAT 框的两侧, 能与转录因子结合, 起到增强转录效率的作用。

(2) 增强子: 增强子 (enhancer) 位于启动子上游或下游, 与转录因子特异性结合增强转录效率。

(3) 终止子: 终止子 (terminator) 位于3'非翻译区, 由一段反向重复序列和特异的序列5'-AATAAA-3'组成。

如上侧翼序列中的特异序列——启动子、增强子、终止子等, 均属于基因转录的顺式作用调控元件, 也称调控序列, 对基因表达起调控作用。

四、DNA 复制

细胞周期的S期DNA复制, 通过有丝分裂储存在DNA序列中的遗传信息传递给子细胞, 使来源于一个受精卵的所有体细胞含有相同的遗传信息; 通过减数分裂形成配子, 再经受精把遗传信息传递给下一代。DNA复制的特点就在于能准确地自我复制。

1. 半保留复制 DNA复制就是DNA的合成过程, 一个DNA分子经自我复制合成完全相同的两个DNA分子。DNA复制过程中, DNA双链被解旋并打开氢键, 分成两条单链, 每一条单链都作为模板按照碱基互补原则合成互补的新链, 结果合成后的DNA分子, 一条是来自亲代的旧链, 另一条是新合成的新链, 因此DNA的复制是半保留的, 当然两个DNA分子是完全相同的(图4-2)。

2. 半不连续复制 DNA聚合酶不能将两个脱氧核苷酸连接, 只是在已有引物的3'端加脱氧核苷酸, 因此需要RNA引物, 并且只能按5'→3'方向合成新链, 于是, 以3'→5'单链为模板合成的新链, 按5'→3'方向连续复制, 复制速度较快, 称为前导链 (leading strand); 而以5'→3' DNA链为模板合成的新链, 需要分段合成, 称为冈崎片段 (Okazaki fragment), DNA连接酶将这些片段连接起来, 形成完整单链, 这一条单链合成较慢, 称为后随链 (lagging strand)。DNA的复制是以复制叉的形式双向复制的, 所以DNA的复制是半不连续复制, 每条链都有连续复制的区段和片段合成后相接的区段(见图4-3)。

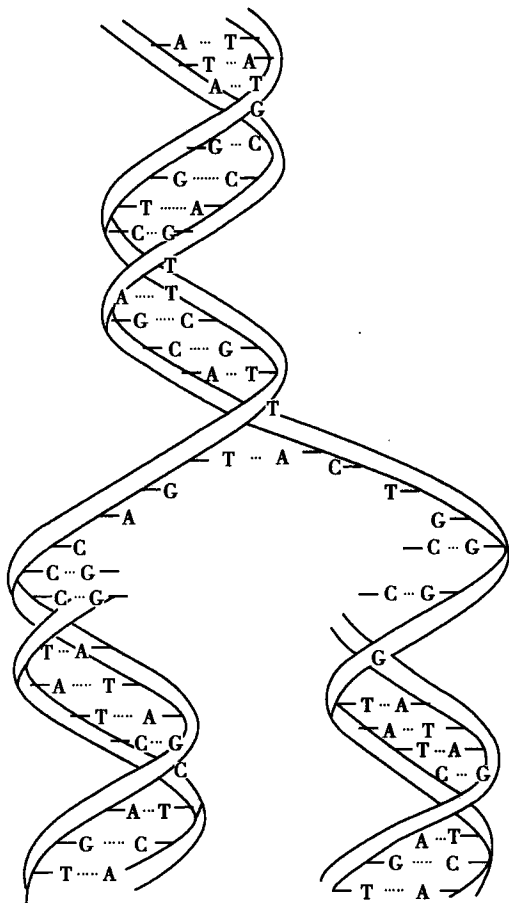


图4-2 DNA的半保留复制

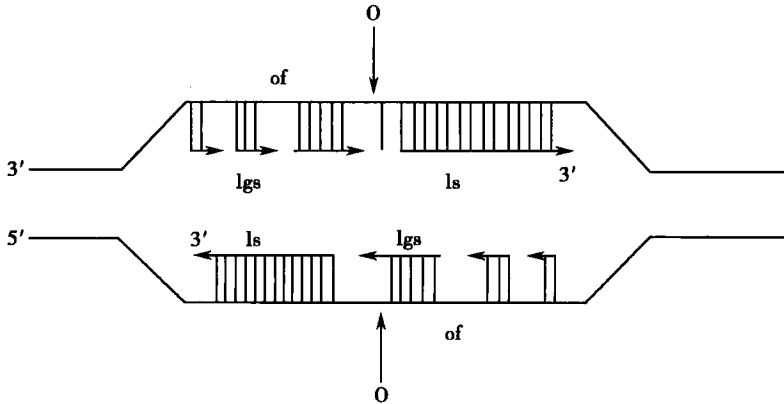


图 4-3 真核生物 DNA 半不连续复制

O: 为起点; ls: 为前导链; lgs: 为后随链; of: 为冈崎片段

3. 复制子 真核生物的 DNA 复制有许多复制起点, 一个复制起点所进行复制的 DNA 区段为复制单位, 称为复制子 (replicon)。每个复制子大约含 30~300 kb, 复制子仅有起点, 而无终点, 从复制起点开始双向复制, 在复制起点两侧分别形成一个复制叉 (replication fork), 随着复制叉的移动, 彼此相连的复制子汇合相互连在一起 (图 4-4)。细胞周期 S 期 DNA 的复制过程有先后之差, 一般常染色质部分复制较早, 异染色质部分复制较晚。在正常情况下, 真核生物只要 DNA 开始复制, 细胞就分裂一次。

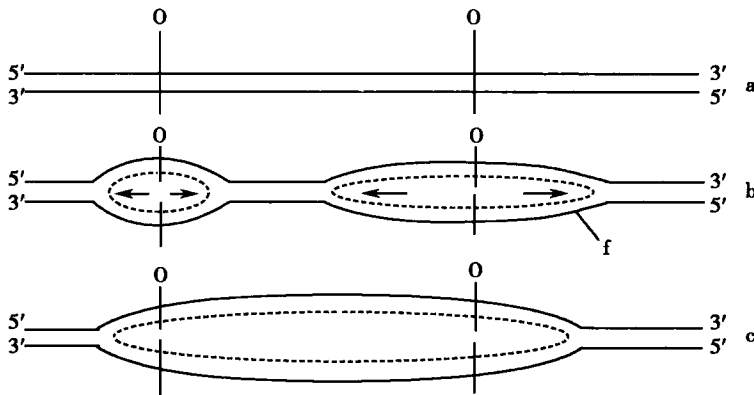


图 4-4 真核生物 DNA 的双向复制

a. DNA 双螺旋示起点 (O); b. 两个复制子由起点双向复制示复制叉 (f);
c. 相临复制子汇合

五、基因的表达与调控

基因表达 (gene expression) 是 DNA 分子中所蕴藏的遗传信息通过转录和翻译生成具有生物活性的蛋白质或通过转录形成 RNA 发挥功能作用的过程。转录和翻译是表达的两个主要阶段或过程。在原核生物转录和翻译是偶联进行, 即随着 mRNA 的延伸, 同时进行翻译合成蛋白质。在真核生物, 转录是在细胞核内, 转录后的 mRNA 携带着 DNA 的遗传信息, 通过核膜孔到细胞质进行翻译。



(一) 基因的表达

1. 转录 转录 (transcription) 是 DNA 分子中的遗传信息传递给 RNA 的过程。DNA 双链之中以反意义链 (antisense strand) 为模板, 在 RNA 聚合酶的作用下, 按照碱基互补方式合成 RNA 单链, 只是与 DNA 中 A 互补的是 U, 其结果转录成的 RNA 碱基序列与有意义链 (sense strand) 相似, 只是 T 与 U 的区别。转录的 RNA 分子称为核内异质 RNA (hnRNA), 它包括外显子、内含子和侧翼序列。hnRNA 要经过剪接, 戴帽、加尾等加工过程才能形成成熟的 mRNA (图 4-5)。

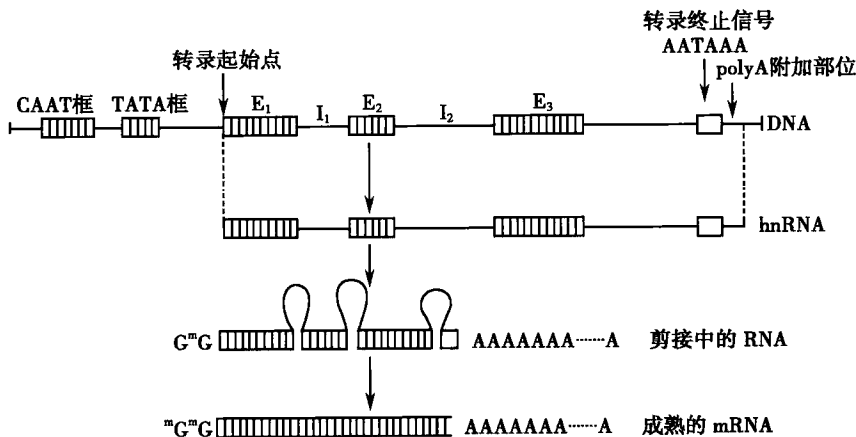


图 4-5 hnRNA 的转录和加工过程图解

剪接 (splicing) 是在酶和核内小分子 RNA 的作用下, 按 GT-AG 法则将 hnRNA 中的内含子切掉, 然后把各个外显子按照一定顺序准确的拼接起来, 形成可以连续编码的 mRNA 链的过程。

戴帽 (capping) 是在 RNA 分子的 5' 端连接上一个甲基化核苷酸 (通常为 G), 即 7-甲基鸟苷酸, 由于 RNA 分子上的第一个核苷酸 5' C 和 7-甲基鸟苷酸的 5' C 形成磷酸二酯键, 封闭了 5' 端, 称为戴帽。“帽”使 mRNA 移到细胞质后, 有助于被核糖体识别, 保护 mRNA 的 5' 端。

加尾 (tailing) 是 mRNA 的 3' 端 poly A 附加信号 AAUAAA 序列下游 15~30 bp 处切割后在 poly A 聚合酶的作用下, 加上 100~200 个腺苷酸, 形成多聚腺苷酸 (poly A) 尾的过程。Poly A 的生物学作用目前尚不完全清楚, 其作用可能与保持 3' 末端稳定性以及 mRNA 寿命有关, 并且可能促使 mRNA 由细胞核运输到细胞质中。hnRNA 经过如上加工过程, 成为成熟的 mRNA, 进入细胞质成为蛋白质合成的模板进行翻译 (图 4-5)。

2. 翻译 翻译 (translation) 是按照 mRNA 中碱基顺序转译成氨基酸序列的过程, 即以 RNA 为模板合成蛋白质多肽链的过程。多肽链的合成是在 mRNA、tRNA 以及核糖体的协调作用下进行的, 核糖体是由 rRNA 和蛋白质构成的复合体, 是蛋白质合成的场所; mRNA 携带着 DNA 的信息到细胞质结合于核糖体大、小亚基之间作为合成蛋白质的模板; tRNA 是转移氨基酸的“搬运工”, 携带特定的氨基酸, 由其上的 3 个碱基构成的“反密码子”, 准确识别 mRNA 上互补的密码子。从起始密码开始, 逐一识别不同的密码子, 准确形成肽链, 氨基酸不断增加。核糖体沿着 mRNA 5'→3' 方向移动, 延长肽链, 因而 mRNA 的 5' 端碱基序列决定多肽链的氨基末端, 蛋白质合成是从氨基末端向羧基末端延伸。

翻译过程是多个甚至几十个核糖体在同一个 mRNA 分子上进行翻译, 形成多聚核糖



体, 因此以同一条 mRNA 为模板, 按不同进度翻译出许多相同的多肽链。

翻译过程中每 3 个碱基组成密码子, 决定氨基酸。核酸分子中的 4 种碱基可以组成 64 个 (4^3) 密码子, 而氨基酸只有 20 种, 因此对于一个密码子只对应一种氨基酸, 而对于一个氨基酸可以有多个 (1~6 个) 密码子, 就称为遗传密码的简并性 (degeneracy)。另外遗传密码具有普遍性, 自原核生物到真核生物其遗传密码基本相同, 这也是遗传工程的基础。

(二) 基因表达的调控

细胞的代谢、生长、分裂、分化等复杂的生命过程能有序进行就是靠基因表达的有效调控, 生物体也是靠基因表达调控, 才能适应不断变化的环境。人体所有体细胞含有相同的基因组, 有些基因在许多细胞中都表达, 就称为持家基因 (house-keeping gene)。例如, 核糖体、染色体、细胞骨架的相关蛋白基因, 而某些基因只在特定细胞发育特定阶段或细胞特定功能状态下才有表达。在真核生物这种基因表达调控受多个水平的调节, 包括转录前、转录中、转录后以及翻译和翻译后修饰等不同水平, 然而转录水平的调节是最为关键的。

1. 转录前调控 转录前染色质结构发生一系列变化是基因转录的前提, 无转录活性的染色质通常呈高度螺旋化状态, 与组蛋白紧密结合, 在 S 晚期复制, 基因 5' 端 CpG 岛的甲基化程度高。而有转录活性的染色质较松散, 与 DNA 结合的组蛋白乙酰化使之结合较弱, 在 S 期早期复制, DNA 甲基化相对少, 基因有转录活性。

2. 转录水平的调控 主要通过基因顺式作用元件和转录因子之间的相互作用来实现。基因启动子、增强子中有些保守的序列能与转录因子特异性结合, 调节基因转录, 这些序列称为顺式作用元件。启动子位于基因的 5' 端, 通过转录因子被 RNA 聚合酶识别, 准确起始转录, 同一个基因在不同组织, 由于启动子的不同可以产生不同的转录本。增强子位于启动子的 5' 端或 3' 端, 增强转录效率。

转录因子是与顺式作用元件结合的蛋白质, 一般在远处合成, 转移到它们所作用的部位, 因此也称为反式作用因子。这些转录因子具有与 DNA 直接结合的结构域以及与其他蛋白相互作用所必需的区域。因此, 转录因子与启动子或增强子中特异的靶 DNA 序列相互作用, 而且转录因子之间也相互作用, 正是这些作用决定了高等生物和人类发育过程中所必需而复杂的组织特异性基因的表达。

3. 转录后调控 真核生物转录后的 hnRNA 需要剪接、戴帽和加尾等加工过程才能形成成熟的 mRNA。相同基因在不同的组织由于剪接方式以及 poly A 附加部位的不同而产生不同的转录本, 翻译成不同的蛋白质。这种加工的效率、剪接加工的选择性以及 mRNA 的稳定性都直接影响基因表达。

4. 翻译水平的调控 翻译水平受核糖体的数量、mRNA 翻译成蛋白质的速率、mRNA 的寿命等影响因素的调控。

5. 翻译后修饰 翻译后需要对多肽链进一步加工修饰, 才能成为具有一定空间结构和生物活性的蛋白质。翻译后的修饰主要有: 某些氨基酸的羟基化或磷酸化、多肽链的糖基化和多肽链的切割、两条或两条以上肽链间的连接和进一步折叠形成特定的空间构象。所有分泌型多肽都是先合成蛋白质前体, 其 N 末端的信号序列引导蛋白前体定位于膜上, 然后信号肽被切除, 成为有功能的蛋白质, 这些都属于翻译后调控。

六、基因突变与修复

(一) 基因突变

1. 基因突变的概念 基因突变 (gene mutation) 是指 DNA 分子中核苷酸组成或排列



顺序的改变。生物和人类的基因组，既要维持相对稳定性，又要有所变化，如果基因组一成不变，也就不会有进化。在自然界中，任何生物都会以一定的频率自发突变，其实也是受自然界中物理、化学和生物等因素的影响损伤 DNA 所致。自然界突变率很低，在高等生物自然突变率为 $1 \times 10^{-10} \sim 1 \times 10^{-5}$ ，即在 10 万~100 亿个配子中可能有一个突变。人类的突变率约为 1/1 000 000。基因也可以在诱变剂的作用下诱发突变。

基因突变可以发生在生殖细胞中，也可以发生在体细胞中。发生在体细胞的突变，在有性生殖的个体中，不会传递给后代，但由突变细胞分裂形成的突变细胞克隆群，其遗传物质结构或功能上的改变，将是细胞恶变而发生恶性肿瘤的分子基础。

生殖细胞的突变率通常比体细胞高，这与配子形成的减数分裂对外界环境敏感性高有关。生殖细胞中显性基因的突变，可通过受精卵改变后代的表型效应，如果是隐性基因的突变，看不到直接效应，但突变的隐性基因可以传递给后代。

突变不仅发生在基因的内含子和外显子，也可发生在剪接部位以及表达的调控序列，还可以广泛存在于非基因序列，由于突变的性质和发生部位不同其后果是不同的。

一般说来，突变的后果是：①不利于个体的生存和生育能力，引起遗传性疾病或致死性突变，导致死胎、自然流产等；②可能对个体的生存带来一定好处；③突变后果较轻，不产生可察觉的效应，或者只表现为个体间的遗传多态，而对个体生存并无明显影响。可见，基因突变既是遗传变异的主要来源，也是进化过程中选择的对象，突变是进化的源泉。

2. 基因突变类型 目前将基因突变分为 3 种类型：碱基置换、移码突变和动态突变（图 4-6）。

正常		<u>AGT</u>	<u>CAG</u>	<u>CAG</u>	<u>CAG</u>	<u>TTT</u>	<u>TTA</u>	<u>CGT</u>	<u>AAC</u>	<u>TAG</u> ...	DNA
		Met	Gln	Gln	Gln	Phe	Leu	Arg	Asn	终止	氨基酸
碱基置换	同义突变	<u>AGT</u>	<u>CAG</u>	<u>CAG</u>	<u>CAG</u>	<u>TTT</u>	<u>TTG</u>	<u>CGT</u>	<u>AAC</u>	<u>TAG</u>	...DNA
		Met	Gln	Gln	Gln	Phe	Leu	Arg	Asn	终止	氨基酸
	错义突变	<u>AGT</u>	<u>CAG</u>	<u>CAG</u>	<u>CAG</u>	<u>TTT</u>	<u>TCA</u>	<u>CGT</u>	<u>AAC</u>	<u>TAG</u>	...DNA
		Met	Gln	Gln	Gln	Phe	Ser	Arg	Asn	终止	氨基酸
无义突变	<u>AGT</u>	<u>CAG</u>	<u>CAG</u>	<u>CAG</u>	<u>TTT</u>	<u>TGA</u>	<u>CGT</u>	<u>AAC</u>	<u>TAG</u>	...DNA	
	Met	Gln	Gln	Gln	Phe	终止	Arg	Asn	终止	氨基酸	
终止密码突变		<u>AGT</u>	<u>CAG</u>	<u>CAG</u>	<u>CAG</u>	<u>TTT</u>	<u>TTA</u>	<u>CGT</u>	<u>AAC</u>	<u>CAG</u> ...	DNA
		Met	Gln	Gln	Gln	Phe	Gln	Arg	Asn	Gln	氨基酸
移码突变 (一个碱基缺失)		<u>AGT</u>	<u>CAG</u>	<u>CAG</u>	<u>CAG</u>	<u>TTT</u>	<u>TAC</u>	<u>GTA</u>	<u>ACT</u>	<u>AGC</u>	...DNA
		Met	Gln	Gln	Gln	Phe	Phe	Val	Thr	Ser	氨基酸
动态突变 (三核苷酸重复扩展)		<u>AGT</u>	<u>CAG</u>	<u>CAG</u>	<u>CAG</u>	<u>CAG</u>	<u>CAG</u>	<u>CAG</u>	<u>CAG</u>	<u>CAG</u>	...DNA
		Met	Gln	Gln	Gln	Gln	Gln	Gln	Gln	Gln	氨基酸

图 4-6 突变类型

(1) 碱基置换：碱基置换是 DNA 分子中的一个碱基被另一个不同的碱基所替代，称为碱基置换，是 DNA 分子中单个碱基的改变，也称为点突变 (point mutation)。点突变是最常见的突变类型。碱基置换包括转换和颠换两种：①转换 (transition) 是指一种嘌呤被另一种嘌呤所取代，或者一种嘧啶被另一种嘧啶所取代；②颠换 (transversion) 指嘌呤取代嘧啶，或者嘧啶取代嘌呤。其中转换较颠换更为常见。点突变如发生在编码区域，则通过其基因产物产生不同的效应。

1) 同义突变 (same sense mutation)：由于单个碱基的置换改变了密码子，但改变前后的密码子都编码同一氨基酸，没有引起蛋白质结构的变化，实质上并不发生突变效应。



因此,同义突变又称中性突变。这是由于遗传密码的简并性,尽管改变了密码子,但相应的氨基酸并没有改变。

2) 错义突变 (missense mutation): 由于碱基置换改变了密码子,导致改变后的密码子编码另一种氨基酸,结果产生结构异常的多肽链。

3) 无义突变 (nonsense mutation): 由于碱基置换使原来编码氨基酸的密码子变成终止密码子,导致多肽链合成提前终止,结果合成截短的多肽链,失去生物活性。

4) 终止密码突变 (termination codon mutation): 由于碱基置换使原来的一个终止密码子变成编码某个氨基酸的密码子,导致多肽链延长,直到下一个终止密码子出现才停止,结果合成过长的异常多肽链。

(2) 移码突变 (frame shift mutation): 移码突变是指在 DNA 编码序列中插入或缺失一个或几个碱基对 (但不是 3 个或 3 的倍数),造成这一突变位置以后的所有密码子发生了移位错误,导致编码框架改变,结果突变点以后的氨基酸种类和顺序发生改变,影响蛋白质的生物功能。因此,移码突变所造成的遗传后果一般比较严重,往往导致严重的遗传病。碱基的插入或缺失可以是一个或几个,也可以是很大的片段。

(3) 动态突变 (dynamic mutation): 动态突变又称为不稳定三核苷酸重复序列突变,是近年来研究发现的一种新的突变类型。一些基因的编码区 5'端或 3'端非翻译区,存在三核苷酸的重复 (目前已有四核苷酸、五核苷酸重复的报道),如 $(CAG)_n$ 、 $(CGG)_n$ 等。正常情况下其重复的拷贝数有一定的变异范围,当重复的拷贝数扩展,超过了正常范围就表现为疾病,而且这种三核苷酸拷贝数的扩展不稳定,随着世代传递而增加。这类突变多与神经系统的遗传病有关。目前已知有 20 多种疾病与这类突变相关。如强直性肌营养不良、Huntington 病、脊髓小脑共济失调、脆性 X 染色体综合征等。目前研究发现这种突变不仅与神经系统的遗传病有关,而且与发育相关的基因中也有这种现象。如与多指有关的 HOXD13 基因 5'端翻译区也有三核苷酸重复,这种突变机制有待于进一步深入研究 (图 4-6)。

(二) DNA 的修复

DNA 复制过程中出现的差错,或者受各种内外不利环境因素所造成的 DNA 损伤,通过 DNA 修复系统能得到修复,正因为如此,进一步保证了 DNA 的稳定性。在高等真核生物中,DNA 损伤和修复方式主要有两种:切除修复和复制后修复,此外在低等生物及原核生物中还存在着一种光修复方式。切除修复 (excision repair) 是一种多步骤的酶切反应过程,首先是核酸内切酶特异识别 DNA 损伤部位,在损伤部位的 5'侧作一切口,然后核酸外切酶从切口开始由 5'端向 3'端方向切除损伤的 DNA 单链,同时在 DNA 聚合酶的作用下,以损伤的互补链为模板,从切口开始延伸新的 DNA 单链,最后 DNA 连接酶将新合成的 DNA 单链与原有的单链以磷酸二酯键连接而完成修复。如果 DNA 修复系统相关酶缺陷也可以引起遗传病,如着色性干皮病 (XP) 是由于 DNA 切除修复酶系统遗传性缺陷而引起,患者对紫外线特别敏感且易患基底细胞癌。

(金春莲)

第二节 遗传的细胞基础

真核细胞的 DNA 分子以染色质的形式存在于细胞核内。细胞周期的不同时相,染色质有不同的存在状态。在细胞分裂间期,染色质伸展成细丝状,易被碱性染料着色;在细胞分裂期,细丝状的染色质高度螺旋盘绕,折叠而缩短变粗,形成条状或棒状的染色体。



所以,染色体和染色质是同一种物质在细胞周期不同时期中所表现的两种不同的存在形式。

一、染色质

(一) 染色质的分子结构

真核细胞中染色体或染色质是由 DNA、组蛋白、非组蛋白及 RNA 等组成的核蛋白复合物;通过细胞分裂,遗传信息随染色体的传递而传递,从母细胞传给子细胞,从上代传给下代(详见第二章)。

(二) 常染色质与异染色质

在间期细胞核,染色质的功能状态不同,其折叠程度也有所差异,分为常染色质和异染色质两种。常染色质(euchromatin)是指在细胞间期处于解螺旋状态的具有转录活性的染色质,呈松散状,染色较浅,着色均匀;异染色质(heterochromatin)则指在细胞间期处于凝缩状态,很少进行转录或无转录活性的染色质,染色较深。有研究表明,异染色质部分的 DNA 合成较晚,发生在细胞周期 S 期的后期。与常染色质相比,异染色质具有较高比例的 C、T 碱基,一般为高度重复的 DNA 序列。近年来发现,有多拷贝的基因位于异染色质区,如 rRNA、5sRNA 以及 tRNA 的基因(详见第二章)。

(三) 性染色质

性染色质(sex chromatin)是在间期细胞核中染色体的异染色质部分显示出来的一种特殊结构。人类性染色体有 X 和 Y 两种,所以性染色质也有 X 染色质(X-chromatin)和 Y-染色质(Y-chromatin)。

1. X 染色质 1949 年, Barr 等人发现在雌猫神经元细胞间期核中有一个染色很深的浓缩小体,而在雄猫中则见不到这一结构。进一步研究发现,除了猫以外,其他雌性哺乳类动物(包括人类)也同样有这种显示性别差异的结构。在大部分正常女性的口腔上皮细胞、羊水细胞等许多组织细胞的间期核中也可以见到这一特征性结构,而男性没有。这种染色质小体与性别及性染色体数目有关,称之为性染色质体(sex-chromatin body),也称 X 染色质或巴氏小体(Barr body)。

为什么正常女性的间期细胞核中有一个染色较深,大小约为 $1\ \mu\text{m}$ 的椭圆形小体,即 X 染色质,而正常男性没有?为什么正常男性与女性之间的 X 染色质存在差异?女性两个 X 染色体上的每个基因的两个等位基因所形成的产物,为什么不比只有一个 X 染色体半合子的男性的相应基因产物多?为什么某一 X 连锁的突变基因纯合子女性的病情并不比半合子的男性严重?1961 年, Mary Lyon 提出了 X 染色体失活的假说,即 Lyon 假说,对这些问题进行了解释。Lyon 假说的要点如下:①雌性哺乳动物体细胞中,两条 X 染色体中仅有一条 X 染色体在遗传上是有活性的,另一条 X 染色体在遗传上是失活的,在间期细胞核中螺旋化而呈异固缩为 X 染色质;②失活发生在胚胎早期,例如人类大约在妊娠第 16 天(5 000~6 000 个细胞)时发生失活。在此以前所有细胞中的 X 染色体都是具有活性的;③X 染色体的失活是随机的。在同一哺乳动物的体细胞中,有些细胞是父源的 X 染色体失活,另一些细胞中则是母源的 X 染色体失活。但是,一旦某一特定的细胞内的一个 X 染色体失活,那么由此细胞而来的所有后代细胞中的该 X 染色体均处于失活状态。即某一细胞原来是父源的 X 染色体失活,由其分裂而来的子细胞中失活的 X 染色体也是父源的。因此,失活是随机的,又是恒定的。

后来的研究为 Lyon 假说提出了有利的证据。如人类的自毁容貌综合征(Lesch-Ny-



han syndrome), 是由于 X 染色体上的次黄嘌呤鸟嘌呤磷酸核糖酰转移酶 (HPRT) 基因缺乏, 是 X 连锁遗传病。将基因型为 $HPRT^+/HPRT^-$ 的女性上皮细胞进行体外培养, 建立细胞克隆, 并测定其酶活性。结果发现约有一半的细胞克隆产生 HPRT, 另一半细胞克隆没有 HPRT 的产生。由此验证了 Lyon 假说的正确性。

此外, 临床资料表明, 当细胞内 X 染色体数目超过两条时, 仍只有一条保持活性, 其余的都形成异固缩的 X 染色质。正常男性只有一条 X 染色体, 所以 X 染色质数目为 0。45, X 性腺发育不全的患者虽然是女性, 但是因为只有一条 X 染色体, 所以细胞内无失活的 X 染色质。一个细胞中所含的 X 染色质的数目等于 X 染色体数目减 1。设 X 染色体数目为 n , 则 X 染色质数目 $= n - 1$ 。如 XX 者有一个 X 染色质 ($2 - 1 = 1$), 即有一个 X 染色体失活; XXX 者有两个 X 染色质 ($3 - 1 = 2$), 即有两条 X 染色体失活。因此, 在正常女性的体细胞中的两个 X 染色体中有一个 X 染色体是异固缩的, 并且是延迟复制的。在细胞代谢中, 异固缩的 X 染色体没有活性, 只有一个 X 染色体有活性。在异常细胞中具有额外 X 染色体也无活性。对于正常男性, 单个的 X 染色体不发生异固缩, 而且任何时候都是有活性的, 故无 X 染色质。这种 X 染色体的失活现象, 也称为 Lyon 化现象。这样保证了雌雄两性细胞中都只有一条 X 染色体具有转录活性, 使两性 X 连锁基因产物的数量保持在相同水平上。也就是说, 在雌性和雄性细胞中, 由 X 染色体上的基因编码产生的酶或其他蛋白质产物的数量接近相等。这种效应称为 X 染色体的剂量补偿效应 (dosage compensation effect)。

需要指出的是, 失活的 X 染色体上的基因并非都失去了活性, 有一部分基因仍保持其转录活性。因此, X 染色体数目异常的个体在表型上有别于正常个体, 出现多种异常临床症状。如 47, XXY 的个体不同于 46, XY 的个体; 47, XXX 的个体不同于 46, XX 的个体, 而且 X 染色体数目越多, 表型的异常更严重。

2. Y 染色质 正常男性的间期细胞用荧光染料染色后, 在细胞核内可出现一个圆形或椭圆形的强荧光小体, 直径为 $0.3 \mu\text{m}$ 左右, 称为 Y 染色质。这是由于 Y 染色体长臂远端 $2/3$ 的区段为异染色质, 可被荧光染料染色后发出荧光。这是男性细胞中特有的, 女性细胞中不存在。细胞中 Y 染色质的数目与 Y 染色体的数目相同。正常男性的间期细胞核中有一个 Y 小体; 核型为 47, XYY 的个体, 细胞核中有两个 Y 染色质。

二、染色体

(一) 人类染色体的形态结构

在细胞增殖周期的不同时期, 染色体的形态不断的变化着。有丝分裂中期的染色体的形态是最典型的, 常用于染色体研究和临床上染色体病的诊断。每一中期染色体都具有两条染色单体 (chromatid), 称为姐妹染色单体。两条单体之间由着丝粒 (centromere) 相连接, 着丝粒处凹陷缩窄, 称主缢痕 (primary constriction)。着丝粒将染色体划分为短臂 (petit) 用 p 表示, 长臂 (queue) 用 q 表示。在短臂和长臂的末端分别有一特化部位称为端粒 (telomere)。端粒起着维持染色体形态结构的稳定性和完整性的作用。在某些染色体的长、短臂上还可可见凹陷缩窄的部分,

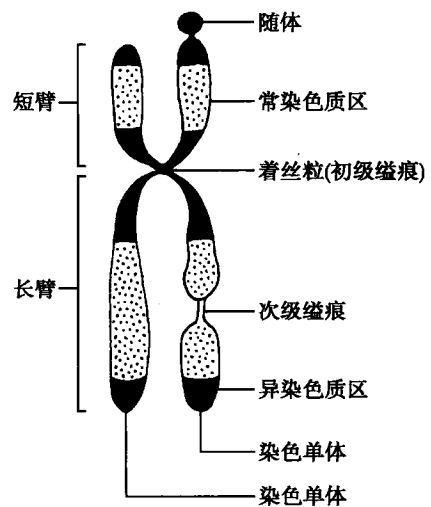


图 4-7 中期染色体模式图



称为副缢痕 (secondary constriction)。人类近端着丝粒染色体的短臂末端有一球状结构, 称为随体 (satellite)。随体柄部为缩窄的副缢痕。副缢痕与核仁的形成有关, 称为核仁形成区或核仁组织区 (nucleolus organizer regions, NOR)(图 4-7)。

(二) 人类染色体的类型

依据着丝粒的相对位置, 人类分为三种类型: 中央着丝粒染色体 (metacentric chromosome), 亚中央着丝粒染色体 (submetacentric chromosome) 和近端着丝粒染色体 (acrocentric chromosome)。若将染色体全长分为 8 等份, 则中央着丝粒染色体的着丝粒位于染色体纵轴的 $1/2 \sim 5/8$ 之间, 长臂和短臂的长度接近; 亚中央着丝粒染色体的着丝粒位于染色体纵轴的 $5/8 \sim 7/8$ 之间, 长短臂的长度有明显的区别; 近端着丝粒染色体的着丝粒位于染色体纵轴的 $7/8 \sim$ 近末端, 短臂很短, 且在短臂的末端有一球形的随体。此外, 在某些动物的染色体中还存在着另一种类型的染色体, 其着丝粒位于染色体的顶端, 没有短臂, 称为端着丝粒染色体 (telocentric chromosome)(图 4-8)。

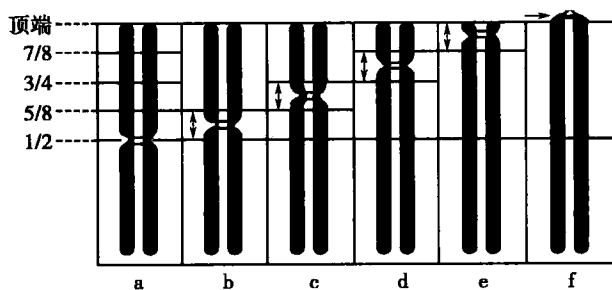


图 4-8 染色体的 4 种类型图解

(三) 人类染色体的数目

不同物种具有不同数目的染色体, 每一物种的染色体数目是恒定的。1956 年, 蒋有兴和 Leven 等的实验结果证明, 人类染色体的数目为 46 条, 而不是 48 条。人类正常二倍体细胞中有 46 条染色体 ($2n=46$), 其中 22 对为常染色体 (autosome), 1 对为性染色体 (sex chromosome 或 heterochromosome)。女性的两条性染色体为形态相同的 XX 染色体, 男性只有一条 X 染色体和一条较小的 Y 染色体。正常生殖细胞 (配子) 中有 23 条染色体 ($n=23$)。

三、人类的正常核型

(一) 人类染色体非显带核型

1960 年在美国丹佛、1963 年在英国伦敦、1966 年在美国芝加哥召开过三次国际会议, 讨论并确定了正常人类核型的基本特点, 制定了统一的标准命名系统, 即丹佛体制。主要是根据染色体的长度和着丝粒的位置, 将人体细胞的 46 条染色体进行配对、顺序排列、编号、分组以及核型描述。核型 (karyotype) 是指一个体细胞中的全部染色体, 按其大小、形态特征顺序排列所构成的图像。对这些图像进行染色体数目、形态结构特征的分析称核型分析 (karyotype analysis)。核型分析是识别和分析各种人类染色体病的基础。

根据丹佛体制, 将正常人类体细胞的 46 条染色体分为 23 对、7 个组 (A、B、C、D、E、F 和 G 组)(图 4-9, 表 4-1)。按照国际体制的规定, 在描述一个核型时, 首先写出染色体总数 (包括性染色体), 然后是一个 “,” 号, 后面是性染色体。正常的男性核型描述为 46, XY; 女性为 46, XX。

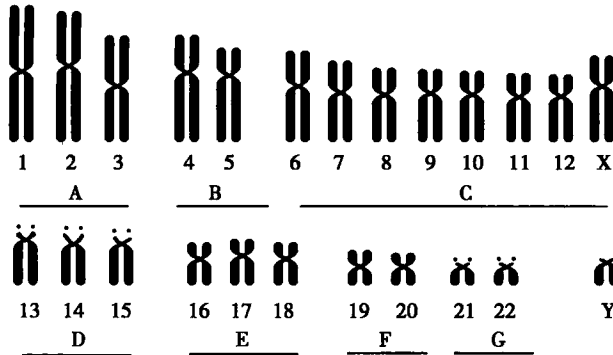


图 4-9 人类染色体模式核型图解 (非显带)

表 4-1 核型分析中常用的符号和术语

符号术语	意义	符号术语	意义
A~G	染色体组的名称	+或-	在染色体和组号前表示染色体或增加或减少;组内染色体在染色体臂或结构后面,表示这个臂或结构的增加或减少
1~22	常染色体序号	?	染色体分类或情况不明
→	从...到...	mat	母源的
/	表示嵌合体	min	微小体
ace	无着丝粒断片 (见 f)	mn	众数
cen	着丝粒	mos	嵌合体
chi	异源嵌合体	p	短臂
:	断裂	pat	父源的
::	断裂与重接	ph	费城染色体
ct	染色单体	pro	近侧
del	缺失	psu	假
der	衍生染色体	q	长臂
dic	双着丝粒	qr	四射体
dir	正位	r	环状染色体
dis	远侧	rcp	相互易位
dmin	双微小体	rea	重排
dup	重复	rac	重组染色体
e	交换	rob	罗伯逊易位
end	(核) 内复制	s	随体
f	断片	tan	串联易位
fem	女性	ter	末端
fra	脆性部位	tr	三射体
g	裂隙	tri	三着丝粒
h	副缢痕	var	可变区
i	等臂染色体	mar	标记染色体
ins	插入		
inv	倒位		
mal	男性		

(二) 人类染色体显带核型

1. 染色体显带 在非显带染色体标本上,不能将染色体的形态特征完全显示出来,尤其是B、C、D、F和G组的染色体,只能鉴别出属于哪一组,而对组内各染色体一般难以区别。对各染色体发生的微小的变化如缺失、易位等结构畸变均不能检出。这使染色体



异常，特别是结构异常的研究以及染色体病的临床诊断受到极大的限制。20世纪60年代末至70年代初，出现了染色体显带技术（banding technique），即用各种特殊的染色方法使染色体沿长轴显现出一条条明暗交替或深浅相间的带（band）。人类的24种染色体都可显示出各自的特异的带纹，称为带型（banding pattern）。每对同源染色体的带型基本相同且相对稳定，不同对的染色体带型不同。因此通过显带核型分析可以准确地识别每一号染色体，而且能够确认染色体的结构改变。这为染色体病的临床诊断和病因研究提供了有

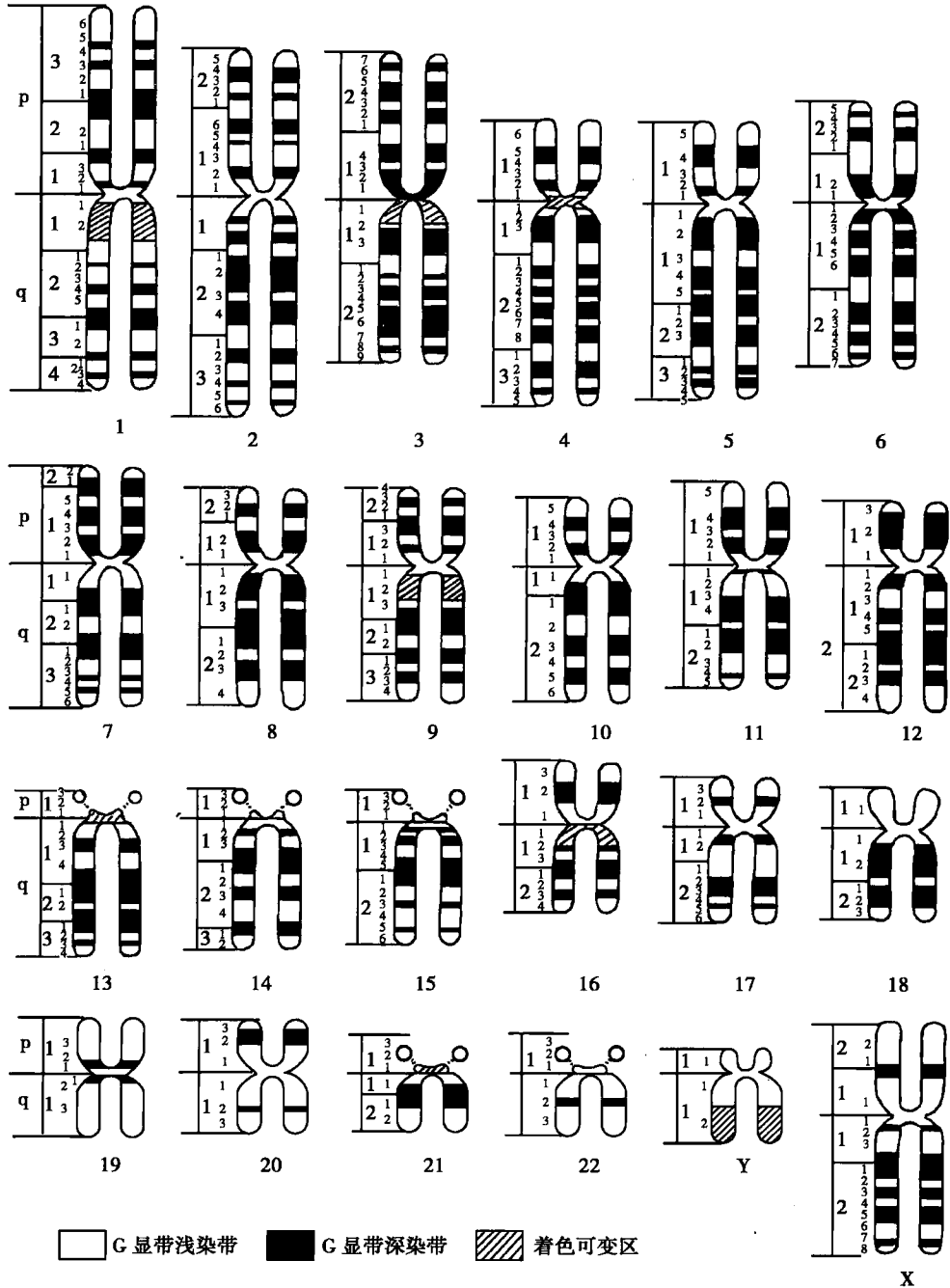


图 4-10 人类 G 显带核型图



效的手段。常见的几种染色体显带技术：①Q显带（Q-banding）：1968年，Caspersson 等用荧光染料氮芥喹吡因（Quinacrine mustard, QM）处理染色体标本后，在荧光显微镜下，可观察到染色体沿其长轴显示出一条条宽窄不同的明暗相间的带纹，称为Q带（Q-band）；②G显带（G-banding）：染色体标本用胰酶处理后，再用Giemsa染色，显示出着色深浅相间的带纹，称G带（G-band）。G带可在普通显微镜下观察。G带与Q带相类似，在Q带显示出的亮带的相应部位，在G带则为深色带；而Q带的暗带的相应部位，在G带则为浅色带（图4-10）；③R显带（R-banding）：用盐溶液处理染色体标本后，再用Giemsa染色，显示与G带相反的带，称反带（reverse band）或R带（R-band）。即G带的深带部位，R带为浅带；在G带中浅色带的部位R带则为深带；④T显带（T-banding）：将染色体标本加热处理后，再用Giemsa或用荧光染料染色，所显现的带纹称T带（T-band）；⑤C显带（C-banding）：染色体标本经NaOH或Ba(OH)₂处理后，再用Giemsa染色，所显示的带称为C带（C-band）。显示染色体中结构异染色质或高度重复的DNA序列。如着丝粒、副缢痕和Y染色体长臂远侧端深染。这些部位是染色体的多态性部位，因此，常用C显带进行多态性亲源分析和额外或异常染色体来源分析；⑥N显带（N-banding）：用硝酸银染色可使染色体的随体及核仁组织区呈现出特异性的黑色银染物，称为N带（N-band）。

2. 染色体显带核型的识别 1971年在巴黎召开的人类细胞遗传学会议提出了区分每一显带染色体的区、带的标准系统，称为

《人类细胞遗传学命名的国际体制》（An International System for Human Cytogenetic Nomenclature, ISCN, 1971）。每条显带染色体是由一系列连续的带纹组成的，没有非带区，根据ISCN规定的界标划分为若干个区和带。界标（landmark）是识别染色体的重要指标，有恒定而显著的形态学特征。它包括染色体长短臂的末端、着丝粒和某些特殊的带；区（region）是指两相邻界标之间的区域。描述一特定带时需要写明4个内容：①染色体序号；②臂的符号；③区的序号；④带的序号。例如，1p31表示第1号染色体，短臂，3区，1带（图4-11）。

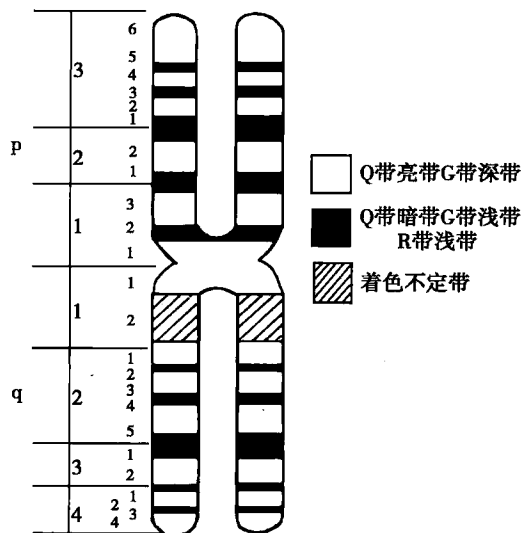


图4-11 显带染色体界标、区、带命名示意图

3. 高分辨显带染色体 高分辨显带

技术是20世纪70年代后期建立起来的显带技术。高分辨显带（high resolution banding）是细胞分裂早中期、晚前期或更早时期的染色体显带。由于细胞所处的分裂期较早，染色体较长，带纹也相对更多，分辨得更精细。一般用分裂中期细胞制备的染色体，由于染色体高度螺旋化，收缩变短，使得带纹融合，显示的带纹较少。在巴黎会议提出的模式图中，一套单倍体的染色体带纹数为320条带，而早中期和晚前期的单倍体染色体带纹数可达550~850条带（ISCN 1981），更早时期的染色体可显现3000~10000条带纹。高分辨带的命名按照ISCN（1978）所制定的编号系统。例如，当原来的一条带分出多条带时，就在原带序号的后面加小数点，在小数点后面加新带的序号，称为亚带、次亚带。



四、染色体的多态性

在正常人群中，染色体存在着各种恒定的微小变异，主要表现为同源染色体之间在形态结构、带纹宽窄和着色强度等存在着明显的差异。这类变异是按孟德尔方式遗传的，通常没有明显的表型效应或病理学意义，称为染色体多态性 (chromosomal polymorphism)。

染色体多态性常见于某些染色体的特定部位：①Y染色体的长度变异，主要变异部位是Y染色体长臂远端2/3区段的结构异染色质区；②D组、G组近端着丝粒染色体的短臂、随体及随体柄部副缢痕区。例如短臂的长短，随体的有无、大小，副缢痕区的增长或缩短；③第1、9和16号染色体副缢痕区。例如副缢痕的有无或长短差异。

(吴白燕)

第三节 遗传的基本规律

孟德尔 (Mendel, 1822~1884年) 是现代遗传学的奠基人，自1857年开始以豌豆为实验材料，经过8年的实验研究，于1865年发表了《植物杂交实验》一文，描述了生物性状在杂交过程中传递的特点，发现了遗传因子 (genetic factor) 分离律和自由组合律。1910年摩尔根 (Morgan, 1886~1945年) 以果蝇为实验材料，进行杂交实验，发现了生物性状在传递中的连锁 (linkage) 和交换律。

孟德尔的分离律和自由组合律以及摩尔根提出的连锁与交换律，统称遗传的三大规律，这三大规律奠定了现代遗传学的理论基础。

一、分离律

孟德尔通过豌豆的杂交实验，观察了7对相对性状 (表4-2)，发现了遗传的基本规律，奠定了现代遗传学的基础。性状 (trait) 是指生物所具有的形态的、功能的或生化的特点。相对性状是指一些相互排斥的性状，同一个体非此即彼，不能同时具备两种相对性状。

在自然情况下，豌豆具有自花授粉的特点，产生同型子代，即每种性状都是纯种。孟德尔根据豌豆的这一特性，进行人工授粉，对实验数据进行统计学处理，发现了生物性状遗传的规律。孟德尔以种子表面的圆滑和皱缩为一对相对性状，将纯种圆滑种子的豌豆与纯种皱缩种子的豌豆为亲代 (P) 进行杂交实验，杂交后所结的种子就是子1代 (F_1)。结果发现所有的 F_1 代都结圆滑种子。其他6对相对性状的观察结果，在子1代中只出现相对性状中的一种性状，这种在子1代杂种状态下表现出来的性状称为显性性状 (dominant character)，如种子的圆滑性状。用子1代圆滑种子长出的植株进行自花授粉，所结的种子为子2代 (F_2)，结果 F_2 代中出现了亲代的圆滑和皱缩两种不同性状，此现象为性状的分离 (segregation)。对253株杂种植株的 F_1 代所得种子 (F_2) 的统计发现， F_2 代种子共7324粒，其中圆滑的有5474粒，皱缩的有1850粒。统计学分析显示两者之比为2.96:1，接近3:1的比例。其他6对性状的分离比率如表4-2所示。经统计学分析显示基本都接近3:1的比例 (表4-2)。



表 4-2 豌豆杂交实验

性状的类别	亲代的相对性状	F 性状	F 性状及其植株数	比率
子叶的颜色	黄色×绿色	黄色	6 022 株黄色；2 001 株绿色	3.01 : 1
种子的形状	圆形×皱形	圆形	5 474 株圆形；1 850 株皱形	2.96 : 1
豆荚的形状	饱满×皱缩	饱满	882 株饱满；299 株皱缩	2.95 : 1
未成熟的豆荚颜色	绿色×黄色	绿色	428 株绿色；152 株黄色	2.85 : 1
花的位置	腋生×顶生	腋生	651 株腋生；207 株顶生	3.14 : 1
花的颜色	红花×白花	红花	705 株红花；224 株白花	3.15 : 1
茎的高度	高×矮	高	787 株高；277 株矮	2.84 : 1

上述实验中，亲代圆滑的性状为显性，皱缩性状为隐性，而且都是纯种，这种圆滑或皱缩是可观察到的性状，称为表型（phenotype）。决定表型的基因组成称为基因型（genotype），基因型是通过表型或杂交实验推测得到。一般显性基因用大写字母表示，隐性基因用小写字母表示，亲代圆滑纯合子（homozygote）基因型为 RR，皱缩纯种基因型为 rr。基因型为 RR 或 rr 的个体，表示一对等位基因彼此相同，称为纯合子。由亲代 RR 与 rr 杂交产生的 F₁ 代基因型为 Rr，一对等位基因不相同，称为杂合子（heterozygote）。同一基因座位上不同形式的基因称为等位基因（allele gene），如 R 与 r。

孟德尔推测 F₁ 代杂合子形成两类数目相同的生殖细胞，即含 R 或含 r 基因的生殖细胞，它们之间自花授粉，产生的子 2 代基因型分别是 RR、Rr、Rr 和 rr，因为 RR 和 Rr 表型都是圆滑种子，所以子 2 代表型既有圆滑的也有皱缩的，并且它们之间的比例为 3 : 1（图 4-12）。

孟德尔设计了测交实验，对如上分离律加以验证，即用杂合子 F₁ 代（Rr）与纯合隐性的亲代（rr）回交。按孟德尔分离律来预测，杂合子 F₁ 代将形成两种数量相等，分别含有 R 或 r 的生殖细胞。当 F₁ 代的生殖细胞（R 或 r）与亲代（rr）的生殖细胞（r）随机受精后，将形成基因型 Rr 和 rr 的两种数量相等的 F₂ 代种子，而且 Rr 和 rr 的比例为 1 : 1，这一实验结果与预期结果相一致，从而验证了分离律。

根据如上实验孟德尔提出分离律（law of segregation），即生物在生殖细胞形成过程中，成对的等位基因彼此分离，分别进入不同的生殖细胞，每一个生殖细胞只能得到成对等位基因中的一个，这一分离律也称为孟德尔第一定律。

生殖细胞形成时所进行的减数分裂中，同源染色体的分裂是分离律的细胞学基础。同源染色体相同位点上的等位基因随着同源染色体的分离分别进入不同的生殖细胞，每一个生殖细胞只含有成对等位基因之中的一个，通过受精，精卵结合并发育成的个体，其所有体细胞中又含有成对的等位基因。

二、自由组合律

孟德尔通过豌豆杂交实验，同时观察两对或者两对以上性状，发现了自由组合律（law of independent assortment）。豌豆的黄色圆滑纯种（YYRR）和绿色皱缩纯种

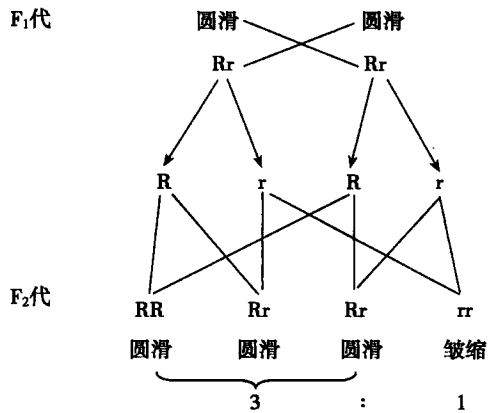


图 4-12 子 1 代圆滑豌豆自交图解



(yyrr) 杂交后, F_1 代都是黄的圆滑种子 (YyRr)。使 F_1 代自花授粉后, 产生 4 种 F_2 代种子: 黄圆 (315)、黄皱 (101)、绿圆 (108)、绿皱 (32)。以相对性状分析, 圆和皱是一对相对性状, 圆对皱为显性; 黄和绿是一对相对性状, 黄对绿为显性。在 F_2 代中黄 (315+101) 和绿 (108+32) 之比为 3 : 1; 圆 (315+108) 和皱 (101+32) 之比也为 3 : 1, 符合分离律。而将两种性状同时观察, 则出现了亲代没有的黄皱和绿圆性状, 而且黄圆 (315) : 黄皱 (101) : 绿圆 (108) : 绿皱 (32) 之比为 9 : 3 : 3 : 1。孟德尔推测, F_1 代基因型为 YyRr, F_1 代将形成 YR、Yr、yR、yr 4 种数量相等的配子, F_1 代之间自交时, 雌、雄都是如上 4 种配子, 它们之间随机结合, 就表现出如上 4 种表型而且成一定比例 (9 : 3 : 3 : 1)。

孟德尔通过 F_1 代黄圆豌豆 (YyRr) 与绿皱型亲代 (yyrr) 进行两种性状传递的测交实验, 完全证实了他的预测。 F_1 代基因型为 YyRr, F_1 代将形成 YR、Yr、yR 和 yr 4 种数量相等的配子, 与绿色皱缩 (yyrr) 亲代进行杂交时, 亲代只形成一种生殖细胞 (yr), 此时, 雌雄配子之间随机受精后, 可形成黄圆 (YyRr) 黄皱 (Yyrr) 绿圆 (yyRr) 和绿皱 (yyrr) 4 种, 并呈 1 : 1 : 1 : 1 的比例 (图 4-13), 验证了他的推测, 提出了自由组合律, 即生物在形成生殖细胞时, 不同对的基因独立行动, 可分可合, 随机组合到一个生殖细胞中去。自由组合律也称为孟德尔第二定律。减数分裂时, 非同源染色体之间是完全独立的, 可分可合, 随机组合进入到一个生殖细胞中, 这就是自由组合律的细胞学基础 (图 4-13)。

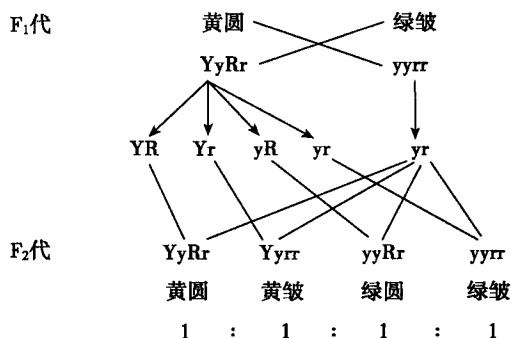


图 4-13 F_1 代黄圆豌豆与绿皱豌豆测交图解

孟德尔通过 F_1 代黄圆豌豆 (YyRr) 与绿皱型亲代 (yyrr) 进行两种性状传递的测交实验, 完全证实了他的预测。 F_1 代基因型为 YyRr, F_1 代将形成 YR、Yr、yR 和 yr 4 种数量相等的配子, 与绿色皱缩 (yyrr) 亲代进行杂交时, 亲代只形成一种生殖细胞 (yr), 此时, 雌雄配子之间随机受精后, 可形成黄圆 (YyRr) 黄皱 (Yyrr) 绿圆 (yyRr) 和绿皱 (yyrr) 4 种, 并呈 1 : 1 : 1 : 1 的比例 (图 4-13), 验证了他的推测, 提出了自由组合律, 即生物在形成生殖细胞时, 不同对的基因独立行动, 可分可合, 随机组合到一个生殖细胞中去。自由组合律也称为孟德尔第二定律。减数分裂时, 非同源染色体之间是完全独立的, 可分可合, 随机组合进入到一个生殖细胞中, 这就是自由组合律的细胞学基础 (图 4-13)。

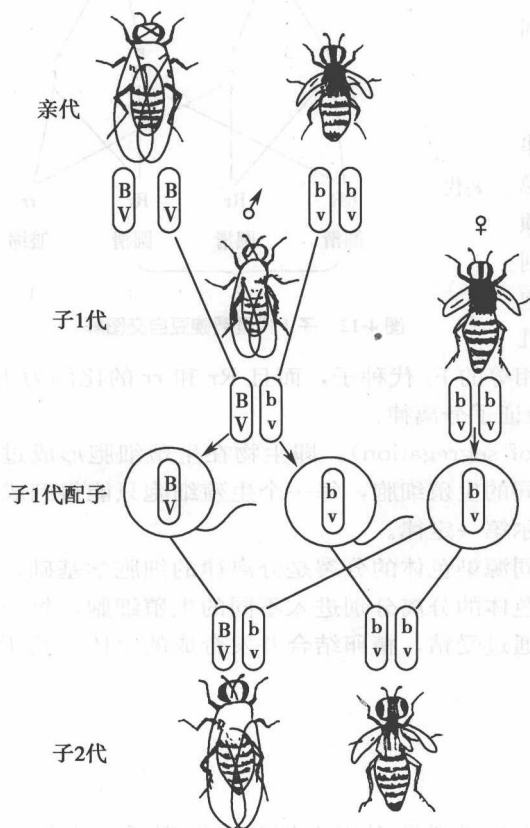


图 4-14 果蝇的完全连锁

三、连锁与交换律

20 世纪初, 摩尔根及其同事通过对果蝇的杂交实验, 发现了连锁和交换律, 即遗传的第三定律。摩尔根的重大成就就是利用连锁和交换确定基因在染色体上的相对位置, 并建立了果蝇的基因图, 他于 1926 年发表了题为《基因论》的研究成果, 提出了基因在染色体上呈直线排列的理论。连锁和交换律的提出和基因论的创立进一步发展了遗传学。

野生果蝇中存在一种身体呈灰色、两翅很长的类型, 在经过实验室培养后出现了黑身和残翅。杂交实验证明, 灰色对黑色为显性, 长翅对残翅为显性。



用纯的灰身长翅 (BBVV) 的果蝇和纯的黑身残翅 (bbvv) 的果蝇杂交, F_1 代全是灰身长翅 (BbVv)。用子 1 代的雄果蝇与黑身残翅 (bbvv) 的雌果蝇进行测交, 按自由组合律预测, F_2 代中应有灰身长翅 (BbVv)、灰身残翅 (Bbvv)、黑身长翅 (bbVv) 和黑身残翅 (bbvv) 4 种类型, 并呈 1:1:1:1 的比例。然而测交后的结果并非如此。实际上子 2 代中只出现和亲本相同的两种类型, 灰身长翅和黑身残翅, 而且呈 1:1 的比例。两种类型的基因型应分别为 BbVv 和 bbvv, 此结果表明灰身和长翅, 黑身和残翅是联合传递的性状, 也就是说 F_1 代在配子形成过程中只形成 BV 和 bv 两种精子, 与卵子 (bv) 受精后, 形成灰身长翅 (BbVv) 和黑身残翅 (bbvv) 两种类型的 F_2 代。这种现象称为完全连锁 (complete linkage)(图 4-14)。

如果 F_1 代雌果蝇与黑身残翅的雄果蝇进行测交, F_2 代中就出现 4 种类型, 灰身长翅 (BbVv) 占 41.5%, 黑身残翅 (bbvv) 占 41.5%, 灰身残翅 (Bbvv) 占 8.5%, 黑身长翅 (bbVv) 占 8.5%。表明 83% 为亲代组合, 17% 为重新组合, 即重组率为 17%, 这种遗传现象称为不完全连锁 (incomplete linkage)(图 4-15)。

对于上述遗传现象的解释, 摩尔根指出, 果蝇的灰身基因 (B) 和黑身基因 (b) 是一对等位基因; 长翅基因 (V) 和残翅基因 (v) 是另一对等位基因。这两对等位基因中, 基因 B 和基因 V 位于同一条染色体上, 基因 b 和基因 v 位于另一条同源染色体上, 在世代传递过程中连锁在一起传递而不能自由组合。在 F_1 代卵子发生过程中, 同源染色体的非姐妹染色单体联会和交叉的结果使这两对等位基因 BV 和 bv 之间发生了交换, 即形成了 Bv 和 bV 的新的连锁关系, 所以形成了 4 种卵子, 与精子 (bv) 受精后, 就会形成 4 种类型的后代, 在本实验中, 因交换而形成的重组类型占 17%, 即重组率 (或交换率) 为 17%。

连锁和交换是生物界普遍存在的遗传规律, 位于同一条染色体上的基因彼此连锁在一起传递, 构成了连锁群 (linkage group)。生物所具有的连锁群数目等于其体细胞中染色体的对数。在果蝇中有 4 对染色体, 果蝇的基因分别构成 4 个连锁群; 豌豆有 7 对染色体, 豌豆的基因分别构成 7 个连锁群, 同一连锁群中的各对等位基因之间可以发生交换而重组。一对同源染色体上

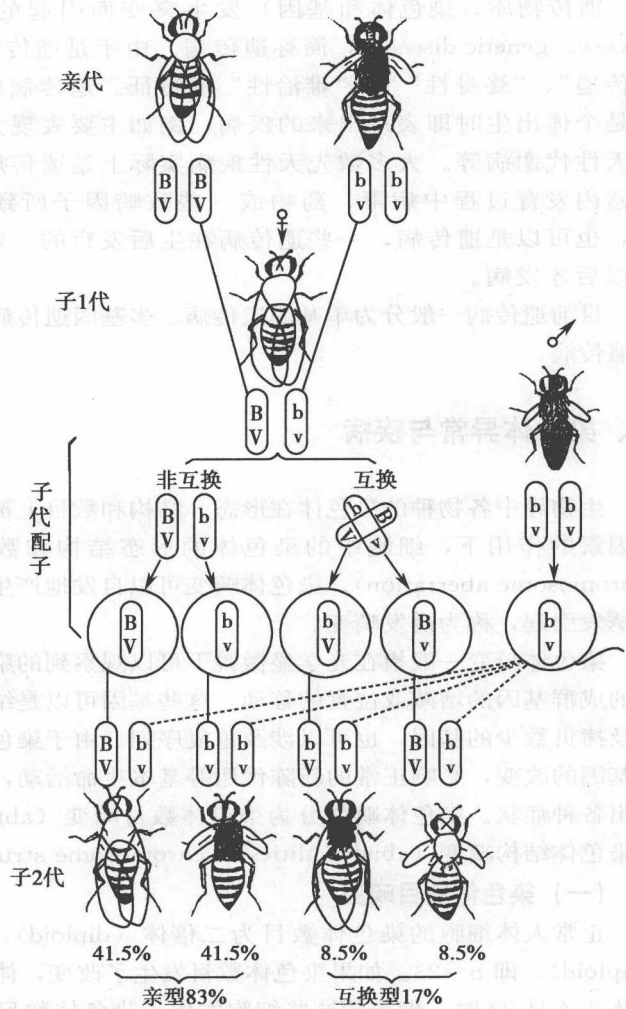


图 4-15 果蝇的不完全连锁



的两对等位基因之间的距离愈大,发生交换的机会愈大,重组率愈高。因此,重组率可反映两个基因在一条染色体上的相对距离。由此在遗传学上以重组率作为图距单位来衡量基因在染色体上的相对距离,当重组率为1%时,计为1厘摩(centimorgan, cM),以此构建基因连锁图。重组率在现代医学和人类基因制图中,已成为基因连锁图的重要计算单位。

人类的一些性状与疾病的遗传遵循孟德尔遗传规律。

(金春莲)

第四节 遗传与人类疾病

遗传物质(染色体和基因)发生突变而引起的疾病称为遗传性疾病(hereditary disease, genetic disease),简称遗传病。由于是遗传物质改变所致,因此一般具有“垂直传递”、“终身性”和“难治性”的特征。遗传病应与先天性疾病相区分,先天性疾病是个体出生时即表现出来的疾病,例如主要表现为形态结构异常的各种先天畸形及先天性代谢病等。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胎儿在宫内发育过程中病毒、药物或一些致畸因子所致。反之,出生时未表现出来的疾病,也可以是遗传病,一些遗传病在生后发育的一定阶段才表现出症状,甚至到了成年以后才发病。

目前遗传病一般分为单基因遗传病、多基因遗传病、染色体病、线粒体遗传病和体细胞遗传病。

一、染色体异常与疾病

生物界中各物种的染色体在形态、结构和数目上都是相对恒定的。但在病理条件或环境因素的作用下,细胞中的染色体的形态结构和数目可发生改变,称为染色体畸变(chromosome aberration)。染色体畸变可以自发地产生,称为自发畸变。也可以因环境因素诱发引起,称为诱发畸变。

染色体畸变一般指在光学显微镜下可以观察到的染色体改变,畸变的实质是指染色体上的成群基因的增减或位置的移动。这些基因可以是结构基因,也可以是调控基因,可以涉及拷贝数少的基因,也可以涉及重复序列。由于染色体畸变造成了多个基因或者是成群的基因的改变,影响正常的新陈代谢等基本生命活动,造成多个器官的病变,在临床上表现出各种症状。染色体畸变分为染色体数目畸变(abnormalities of chromosome number)和染色体结构畸变(abnormalities of chromosome structure)两大类。

(一) 染色体数目畸变

正常人体细胞的染色体数目为二倍体(diploid),即 $2n=46$ 。精子或卵子为单倍体(haploid),即 $n=23$ 。如果染色体数目发生了改变,体细胞染色体数不是46,生殖细胞染色体数不是23时,即表明这些细胞发生了染色体数目畸变。染色体数目畸变分为整倍性改变和非整倍性改变两种。

1. 染色体整倍性改变 是指体细胞中染色体数目以 n 为基数成倍地增加或减少,形成单倍体或多倍体。体细胞染色体增加一组或数组称为多倍体(polyploid)。例如,体细胞中的染色体数目增加了一组($3n=69$),即每号染色体都增加了1条,称为三倍体(triploid);若每号染色体都增加了2条,即体细胞中染色体增加了2组($4n=92$),称为



四倍体 (tetraploid)。在人类, 一个个体全身体细胞均为三倍体时是致死性的, 可见于流产的胎儿中, 在活婴中极为罕见。出生后能存活的大多为二倍体和三倍体的嵌合体 (mosaic), 即二倍体和三倍体的细胞共存于一个个体内。由此可见, 染色体多倍性是造成胎儿流产的重要原因之一。人类单倍体的胎儿或新生儿尚未见报道。

多倍体的形成机制:

(1) 双雄受精 (diandry): 同时有两个精子进入一个卵子, 形成三倍体的受精卵, 即形成 $69, XXX; 69, XXY; 69, XYY$ 三种核型的受精卵。

(2) 双雌受精 (digyny): 即卵子发生的第二次减数分裂时, 次级卵母细胞由于某种原因, 未能形成极体或第二极体, 即极体的一个染色体组未排出卵外, 使卵子内保留了二组染色体, 这样的卵子与正常的精子结合后, 可形成核型为 $69, XXX$ 或 $69, XXY$ 的三倍体受精卵。

(3) 核内复制 (endoreduplication): 核内复制是指在一次细胞分裂时, 核膜不发生分裂, 或者是染色体复制两次或多次, 这是染色体多倍化的原因之一。在这种细胞中, 多条染色体常彼此靠近, 常见于癌细胞中。

(4) 核内有丝分裂: 在细胞进行分裂时, 染色体正常复制了一次, 但在进入分裂中期时, 核膜仍未破裂、消失, 也无纺锤体的形成, 因此细胞分裂未能进入后期和末期, 结果细胞内含有 4 个染色体组, 形成了四倍体, 这个过程称为核内有丝分裂 (endomitosis)。

三倍体的形成原因可为双雄受精或双雌受精, 四倍体形成的原因是核内复制或核内有丝分裂。

2. 染色体非整倍性的改变 非整倍性改变是指体细胞中个别染色体数目增加或减少了一条或数条, 称非整倍体 (aneuploid), 这是临床上最常见的染色体畸变类型。

当体细胞中染色体数目少了一条或数条时, 称为亚二倍体 (hypodiploid)。若某对染色体少了一条 ($2n-1$), 细胞染色体数目为 45, 即构成单体型 (monosomy)。主要见于性染色体, 且往往是由于 X 染色体的丢失所致, 核型为 $45, X$ 。具有这种核型的个体, 多在胚胎期流产, 少数存活的个体, 由于缺少一条 X 染色体, 具有性腺发育不全等临床症状。

当体细胞中染色体数目多了一条或数条时, 称为超二倍体 (hyperdiploid)。若某对染色体多了一条 ($2n+1$), 细胞染色体数目为 47, 即构成三体型 (trisomy)。这是人类染色体数目畸变中最常见、种类最多的一类畸变。例如, 在常染色体病中, 除了第 17 号染色体尚未有三体型的病例报道外, 其余的染色体均存在三体型, 但是由于染色体的增加, 特别是较大染色体的增加, 将造成基因组的严重失衡而破坏或干扰胚胎的正常发育, 故绝大部分常染色体三体型核型只见于早期流产的胚胎。少数三体型病例可以存活至出生, 但多数寿命不长, 并伴有各种严重畸形。三体型以上的统称为多体型 (polysomy), 常见于性染色体的多体型, 如性染色体四体型、五体型等。

一个个体内同时存在两种或两种以上核型的细胞系, 这种个体称嵌合体 (mosaic)。如 $46, XX/47, XXY; 45, X/46, XX$ 等。嵌合体可以是数目异常之间、结构异常之间以及数目和结构异常之间的嵌合。

非整倍体的形成机制:

(1) 染色体不分离 (chromosome nondisjunction): 在细胞进入中、后期时, 如果某一对同源染色体或姐妹染色单体彼此没有分离, 而是同时进入一个子细胞, 结果所形成的两个子细胞中, 一个将因染色体数目增多而成超二倍体, 另一个则因染色体数目减少而成亚二倍体, 这个过程称为染色体不分离。染色体不分离可以发生在细胞的有丝分裂过程, 也可以发生在配子形成时的减数分裂过程: ①有丝分裂染色体不分离发生在受精卵的卵裂



早期或在体细胞的有丝分裂过程中。卵裂早期某一染色体的姐妹染色单体不分离, 可导致产生由两种细胞系或三种细胞系组成的嵌合体。不分离发生在第一次卵裂, 则形成具有两个细胞系的嵌合体, 一个为超二倍体细胞系, 另一个为亚二倍体细胞系。不分离发生在第二次卵裂以后, 即形成具有三个或三个以上细胞系的嵌合体 (46/47/45)。不分离发生得越晚, 正常二倍体细胞系的比例越大, 临床症状也相对较轻; ②减数分裂时发生染色体不分离。染色体不分离发生在第一次减数分裂, 使得某一对同源染色体不分离, 同时进入一个子细胞核, 所形成的配子中, 一半将有 24 条染色体 ($n+1$), 另一半将有 22 条 ($n-1$)。与正常配子受精后, 将形成超二倍体或亚二倍体。若在第二次减数分裂发生染色体不分离, 所形成的配子的染色体数将有以下几种情况: $1/2$ 为 n ; $1/4$ 为 ($n+1$), $1/4$ 为 ($n-1$)。它们与正常配子受精后, 得到相应的二倍体、超二倍体、亚二倍体。

(2) 染色体丢失: 染色体丢失 (chromosome lose) 又称染色体分裂后期延滞 (anaphase lag), 在细胞分裂后期, 某一染色单体未与纺锤丝相连, 不能移向两极参与新细胞的形成; 或者在移向两极时行动迟缓, 滞留在细胞质中, 造成该条染色体的丢失而形成亚二倍体, 染色体丢失也是嵌合体形成的一种方式。

(二) 染色体结构畸变

染色体结构畸变的发生受多种因素的影响, 如物理因素、化学因素和生物因素等。在这些因素的作用下, 首先是染色体发生断裂, 然后是断裂片段的重接。断裂的片段如果在原来的位置上重新接合, 称为愈合或重合, 即染色体恢复正常, 不引起遗传效应。如果染色体断裂后未在原位重接, 也就是断裂片段移动位置与其他片段相接或者丢失, 则可引起染色体结构畸变又称染色体重排 (chromosomal rearrangement)。

1. 染色体结构畸变的描述方法 人类细胞遗传学命名的国际体制 (ISCN) 制定了有关人类染色体以及染色体畸变等的命名方法。结构畸变染色体核型的描述方法有简式和详式两种: ①简式: 在简式中, 对染色体结构的改变只用其断点来表示。按国际命名规定 (如表 4-1), 应依次写明染色体总数, 性染色体组成, 然后用一个字母 (如 t) 或三联字符号 (如 del) 写明重排染色体的类型, 其后的第一个括号内写明染色体的序号, 第二个括号写明区号、带号以表示断点; ②详式: 在详式中, 除了简式中应写明的内容外, 与简式有所不同, 即是在最后一个括号中不是只描述断裂点, 而是描述重排染色体带的组成。

2. 染色体结构畸变的类型 临床上常见的染色体结构畸变有: 缺失、重复、易位、倒位、环状染色体和等臂染色体等。其描述方式有简式和详式两种。

(1) 缺失 (deletion): 由于染色体片段的丢失。使位于这个片段的基因也随之发生丢失。按染色体断点的数量和位置可分为末端缺失和中间缺失两类: ①末端缺失 (terminal deletion) 是指某一染色体的长臂或短臂发生了一次断裂, 断裂后未发生重接, 无着丝粒的片段不能与纺锤丝相连而丢失。如图 4-16b 所示, 第 1 号染色体的长臂的 2 区 1 带发生断裂, 其远侧段 ($q21 \rightarrow qter$) 丢失。这条染色体是由短臂的末端至长臂的 2 区 1 带所构成。这种结构畸变的简式描述为: 46, XX (XY), del(1)(q21); 详式描述为: 46, XX (XY), del(1)(pter \rightarrow q21:); ②中间缺失 (interstitial deletion) 指一条染色体的同一臂上发生了两次断裂, 两个断点之间的片段丢失, 其余的两个断片重接。如图 4-16a 所示, 3 号染色体长臂上的 q21 和 q25 发生断裂和重接, 这两断点之间的片段丢失。这种结构畸变的简式描述为: 46, XX (XY), del(3)(q21q25); 详式描述为: 46, XX (XY), del(3)(pter \rightarrow q21::q25 \rightarrow qter)。

(2) 重复 (duplication): 一个染色体上某一片段增加了一份以上的现象, 使这些片段的基因多了一份或几份。原因是同源染色体之间的不等交换或染色单体之间的不等交换以及染色体片段的插入等。

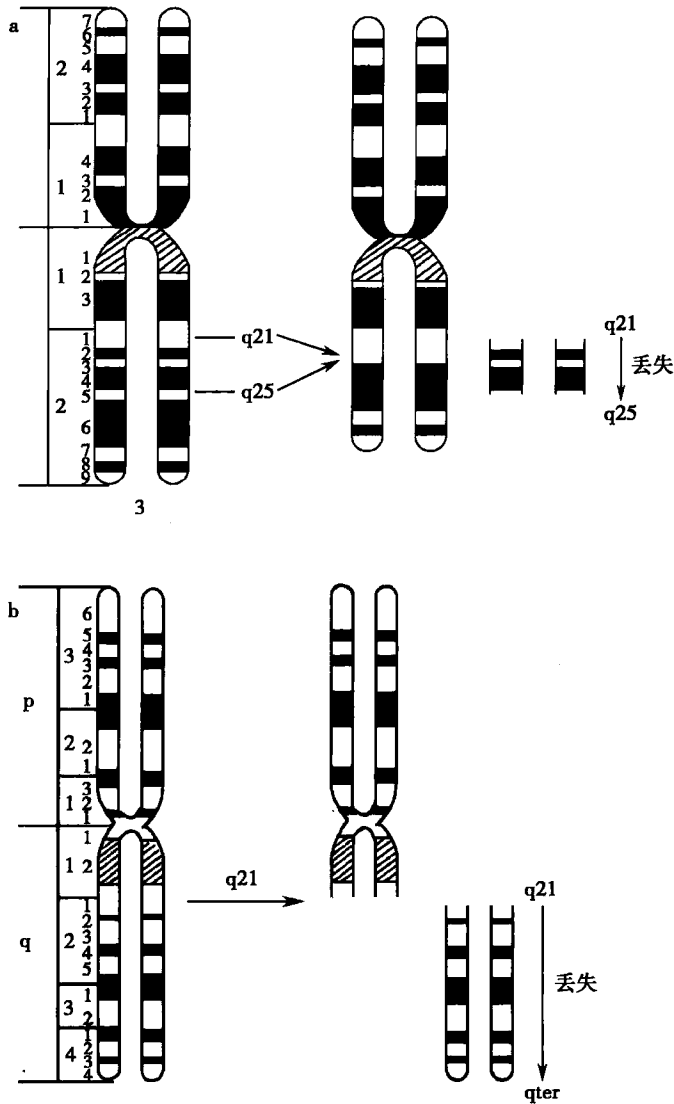


图 4-16

a. 中间缺失; b. 末端缺失

(3) 倒位 (inversion): 是某一染色体发生两次断裂后, 两断点之间的片段旋转 180° 后重接, 造成染色体上基因顺序的重排。染色体的倒位可以发生在同一臂 (长臂或短臂) 内, 也可以发生在两臂之间, 分别称为臂间倒位和臂内倒位: ①臂内倒位 (paracentric inversion): 一条染色体的某一臂上同时发生了两次断裂, 所形成的中间片段旋转 180° 后重接。例如 1 号染色体 p22 和 p34 同时发生了断裂, 两断点之间的片段倒转后重接, 形成了一条臂内倒位的染色体 (图 4-17a)。这种结构畸变的简式描述为: $46, XX(XY), inv(1)(p22p34)$; 详式描述为: $46, XX(XY), inv(1)(pter \rightarrow p34:: p22 \rightarrow p34:: p22 \rightarrow qter)$; ②臂间倒位 (pericentric inversion): 一条染色体的长、短臂各发生了一次断裂, 中间断片颠倒后重接, 则形成了一条臂间倒位染色体。如 4 号染色体的 p15 和 q21 同时发生了断裂, 两断点之间的片段倒转后重接, 形成了一条臂间倒位染色体 (图 4-17b)。这种结构畸变的简式描述为: $46, XX(XY), inv(4)(p15q21)$; 详式描述为: $46, XX(XY), inv(4)(pter \rightarrow p15:: q21 \rightarrow p15:: q21 \rightarrow qter)$ 。

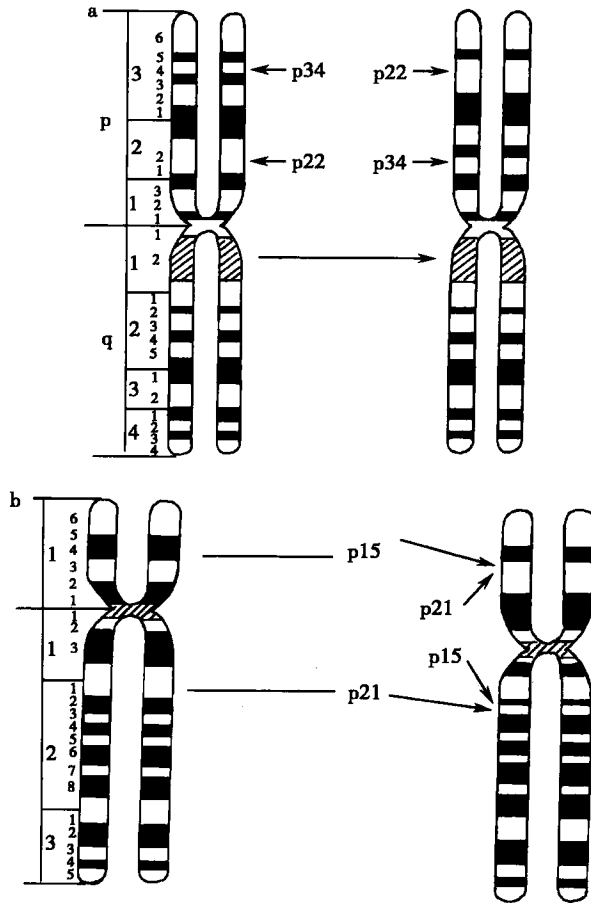


图 4-17

a. 臂内倒位染色体图解；b. 臂间倒位染色体图解

(4) 易位 (translocation): 一条染色体的断片移接到另一条非同源染色体的臂上, 这种结构畸变称为易位。常见的易位方式有相互易位和罗伯逊易位等。①相互易位 (reciprocal translocation): 两条染色体同时发生断裂, 断片交换位置后重接, 形成两条衍生染色体 (derivation chromosome)。当相互易位仅涉及位置的改变而不造成染色体片段的增减时, 则称为平衡易位。如 2 号染色体长臂 3 区 5 带和 5 号染色体长臂 2 区 1 带同时发生了断裂, 两断片交换位置后重接, 形成两条衍生染色体 (图 4-18)。这种结构畸变的简式描述为: $46, XX(XY), t(2;5)(q21; q31)$; 详式描述为: $46, XX(XY), t(2;5)(2pter \rightarrow 2q21::5q31 \rightarrow 5qter; 5pter \rightarrow 5q31::2q21 \rightarrow 2qter)$ 。②罗伯逊易位 (Robertsonian translocation): 又称着丝粒融合 (centric fusion)。这是发生于近端着丝粒染色体的一种易位形式。当两个近端着丝粒染色体在着丝粒部位或着丝粒附近部位发生断裂后, 两者的长臂在着丝粒处接合在一起, 形成一条衍生染色体。两个短臂则构成一个小染色体, 小染色体往往在细胞的第二次分裂时丢失, 这可能是由于缺乏着丝粒或者是由于完全由异染色质构成所致。由于丢失的小染色体几乎全是异染色质, 而由两条长臂构成的染色体上则几乎包含了两条染色体的全部基因, 因此, 罗伯逊易位携带者虽然只有 45 条染色体, 但表型一般是正常的, 在形成配子的时候会出现异常, 造成胚胎死亡而流产或出生先天畸形的患儿。如 14 号染色体短臂的 1 区 1 带 (14p11) 和 21 号染色体的长臂的 1 区 1 带 (21q11) 同时发生了断裂, 两条染色体带有长臂的断片相互连接, 即在着丝粒部位融合, 形成的衍生染



色体包含了 21 号染色体的 21q11→qter 节段和 14 号染色体 14p11→qter 节段，其余的部分均丢失（图 4-19）。

(5) 环状染色体 (ring chromosome): 一条染色体的长、短臂同时发生了断裂，含有着丝粒片段的两个断端发生重接，即形成环状染色体。如 2 号染色体的 p21 和 q31 分别发生了断裂，断点以远的片段丢失，含有着丝粒的中间片段的两个断端 p21 与 q31 相接形成环状染色体（图 4-20）。这种结构畸变的简式描述为：46, XX (XY), r(2) (p21q31)；详式描述为：46, XX (XY), r(2) (p21→q31)。

(6) 双着丝粒染色体 (dicentric chromosome): 两条染色体同时发生一次断裂后，两个具有着丝粒的片段的断端相连接，形成了一条双着丝粒染色体。如 6 号染色体的 q22 和 11 号染色体的 p15 分别发生了断裂，两个具有着丝粒的染色体片段断端相互连接，形成了一条双着丝粒的衍生染色体（图 4-21）。这种结构畸变的简式描述为：46, XX, dic(6; 11)(q22; p15)；详式描述为：46, XX, dic(6; 11)(6pter→6q22; 11p15→11qter)。

(7) 等臂染色体 (isochromosome): 一条染色体的两个臂在形态、遗传结构上完全相同，称为等臂染色体。等臂染色体一般是由于着丝粒分裂异常造成的。在正常的细胞分

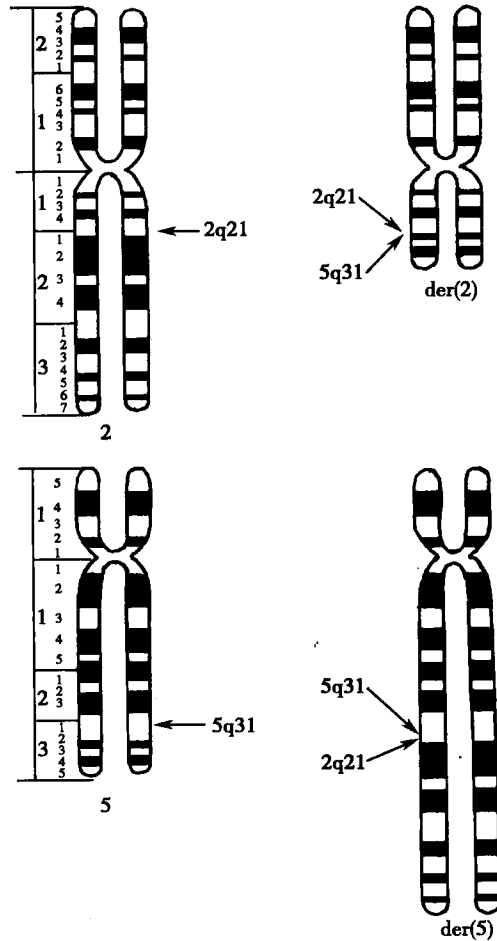


图 4-18 染色体相互易位图解

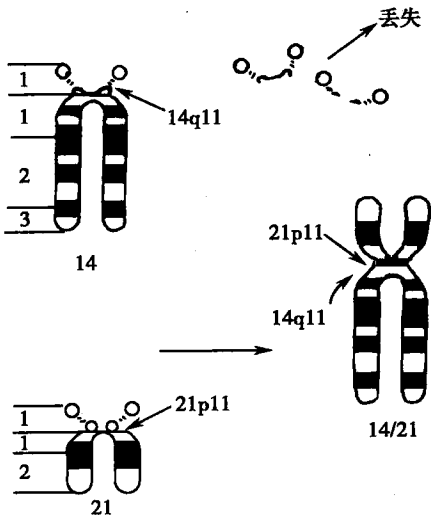


图 4-19 罗伯逊易位

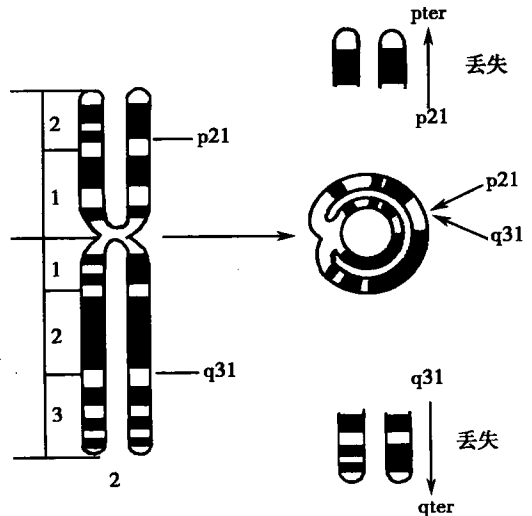


图 4-20 环状染色体



裂中，着丝粒纵裂，姐妹染色单体分离，形成两条具有长、短臂的染色体。如果着丝粒横裂，长臂、短臂各自形成一条染色体，即形成了一条具有两个长臂和一条具有两个短臂的等臂染色体，如图 4-22 所示。①具有两个长臂的等臂染色体的简式描述为：46, X, i(Xq)；详式描述为：46, X, i(X)(qter→cen→qter)；②具有两个短臂的等臂染色体的简式描述为：46, X, i(Xp)；详式描述为：46, X, i(X)(pter→cen→pter)。

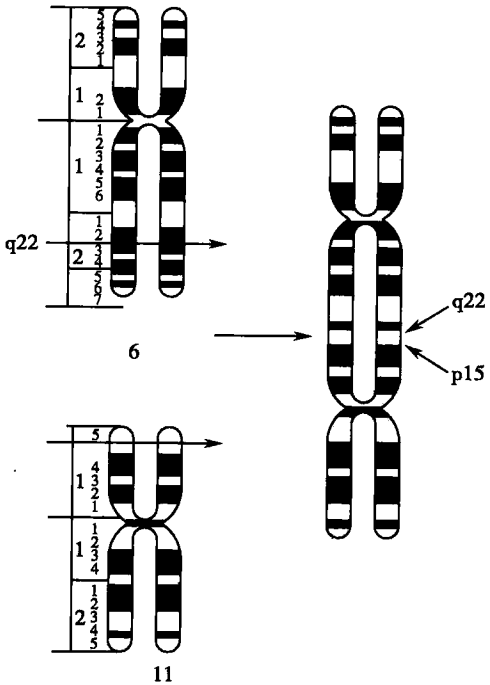


图 4-21 双着丝粒染色体

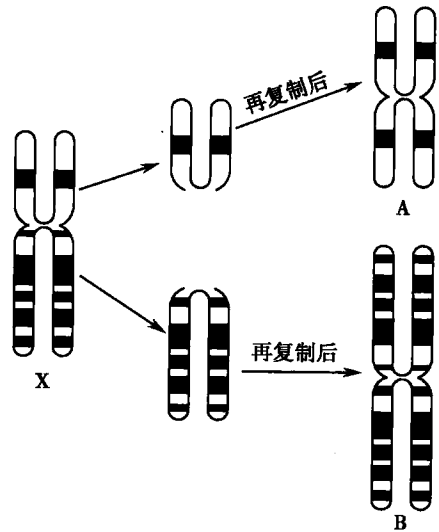


图 4-22 等臂染色体
a: i(Xp) b: i(Xq)

(三) 染色体病

染色体是遗传物质——基因的载体，当染色体发生畸变时，由于涉及的基因较多，因此受累个体将出现先天性多发畸形，智力发育障碍，生长发育迟缓以及流产或死胎等临床症状。这类由染色体异常所导致的疾病称为染色体病 (chromosomal diseases)，由于染色体病多表现为多种临床症状的综合征，故又称为染色体异常综合征 (chromosomal aberration syndrome)。

1. 常染色体病 常染色体病 (autosomal disease) 是指由常染色体的数目或结构异常所引起的疾病。常染色体病有着共同的临床表现，如智力低下，生长发育迟缓，可伴有五官、四肢、内脏及皮肤等方面的异常。临床上常见的有 21 三体综合征、18 三体综合征和 13 三体综合征等。

(1) 21 三体综合征 (trisomy 21 syndrome)：又称唐氏综合征或 Down 综合征，是最早被确定的染色体病。1866 年英国医生 Langdon Down 首先描述了此病，故称 Down 综合征。1959 年法国细胞学家 Lejeune 证实此病的病因是多了一条 G 组染色体 (后来确定为 21 号)，故此病又称为 21 三体综合征。

21 三体综合征是人类最常见的一种染色体病。据报道新生儿中 21 三体综合征的发病率约为 1/800。21 三体综合征患者的主要临床特征为：明显的智力障碍，智力低下，智商在 20~25 之间；生长发育迟缓，出生时身高、体重低于正常儿；特殊面容，小头、耳位



低、眼距宽、眼角上斜、鼻梁低平、口常张开、舌大且常伸出口外，又称“伸舌样痴呆”；多发畸形，约50%为先天性心脏病，也有胃肠道畸形；趾间距宽，通贯掌频率高。21三体综合征患者有三种不同的核型：三体型、易位型和嵌合型。其中最常见的是完全型21三体，其核型为：47，XX，+21或47，XY，+21。

(2) 18三体综合征 (Edwards综合征)：1960年Edwards首先报道了本病，发现其病因是多了一条E组染色体，故称Edwards综合征。1961年Patau证实了多出的一条染色体为18号染色体，将此病定名为18三体综合征 (trisomy 18 syndrome)。本病在新生儿中的发病率约为1/5 000~1/4 000，女婴发病率高于男婴 (3:1)。

18三体综合征的主要临床特征为：生长发育障碍，出生体重低，平均体重仅为2 243克左右，智力低下，肌张力亢进，眼裂小，眼距宽，有内眦赘皮，眼球小，耳位低，下颌小，后枕骨突出，胸骨短小，95%患者伴有先天性心脏病，主要是室间隔缺损及动脉导管闭锁不全。具有特殊握拳姿势，3、4指紧贴手掌，2、5指压在其上，1/3为通贯掌、摇椅型足等。男性患者常见隐睾，女性患者常为大阴唇或阴蒂发育不良。18三体综合征患者的核型多为三体型，核型为47，XX(XY)，+18。也有少部分是易位型或嵌合型。

(3) 13三体综合征 (trisomy 13 syndrome)：也称Patau综合征，1960年Patau等首先报道本病病因是多了一条D组染色体，故称Patau综合征。1966年，Yunis等用显带技术证实了增多的是一条13号染色体，因此定名为13三体综合征。本病发病率为1/7 000~1/5 000，女性发病率高于男性，13三体综合征常见的核型为47，XX(XY)，+13。也可见少数为易位型或嵌合型。

主要临床特征：出生时体重低，生长发育障碍，严重的智力低下。严重畸形如小头，前额低斜，前脑发育缺陷 (无嗅脑)，眼球小，或无眼球。2/3唇裂、腭裂。耳位低，耳廓畸形，常有耳聋。80%以上伴有先天性心脏病。常有多囊肾、无脾。男性患者多为隐睾，女性患者有阴蒂肥大、卵巢发育不全、双阴道、双角子宫等。指 (趾) 畸形，多指 (趾)，足内翻，有与18三体综合征相同的握拳姿势和摇椅底足，通贯掌等。

(4) 5p⁻综合征 (猫叫综合征)：1963年，Lejeune等首先发现这种病例，因为患儿的哭声与猫叫声相似，故称为猫叫综合征 (cri-du-chat syndrome)。1964年证实本病是第5号染色体短臂部分缺失所致，故又称为5p⁻综合征。其发病率为1/50 000。

主要临床特征为：哭声像猫叫，智力低下，生长发育迟缓，肌张力低，小头，满月形脸，眼距宽，外眼角下斜，内眦赘皮，斜视。耳位低，下颌小，腭弓高，第5指短且内弯。常伴有先天性心脏病，主要是室间隔缺损和动脉导管未闭等。

2. 性染色体病 性染色体病又称性染色体异常综合征，是指由性染色体 (X或Y) 的数目异常或结构畸变而引起的疾病。

(1) 先天性睾丸发育不全综合征 (Klinefelter syndrome)：1942年Klinefelter首先报道了此综合征。1956年Bradbury等发现这样的病人在其间期细胞核内有一个X小体。1959年Jacobs和Strong确证了该综合征的核型为47，XXY。本病的发病率在男性中约为1/800。在精神发育不全的男性中发生率约为1/100，在男性不育症个体中约占1/10。

主要临床特征：身材高大，四肢细长，生殖器官发育不全，睾丸不发育，或隐睾，生精小管萎缩，呈玻璃样变性，无精子生成，不育，第二性征发育不良，体毛稀少，无须，无喉结，乳房发育女性化，皮下脂肪发达等。该病患者表型为男性，一般青春期后才出现症状。其常见核型为47，XXY。

(2) 先天性卵巢发育不良综合征 (Turner syndrome)：由Turner于1938年首先报道，又称Turner综合征。1954年Polani发现本病患者大多数为性染色质阴性，1959年



Ford 证实了本病患者缺少 1 条 X 染色体。本病在新生女婴中的发病率约为 1/2 500，但在自发流产胎儿中发生率为 7.5%。核型以 45, X 为主要类型。

Turner 综合征患者主要临床特征为：身材矮小，身高约为 120~140 cm，性腺呈索条状，原发闭经，子宫发育不全，外生殖器发育不良。第二性征不发育，乳距宽，盾状胸，乳房不发育，无生育能力。后发际低，肘外翻，50% 患者有蹼颈。新生儿手脚常呈淋巴性水肿。第 4、5 指（趾）骨与掌跖骨短或畸形。常伴发先天性心脏病等。

(3) XYY 综合征：1961 年 Sandburg 等首次报道。本病的发病率在男性中约为 1/750~1/1 500。主要临床特征：表型为正常男性，有生育能力；少数外生殖器发育不良；智力正常，但性格暴躁粗鲁，行为过火，常发生攻击性行为；身材高大，有随身高增高、发生率增高的趋势。XYY 综合征患者的核型主要为 47, XYY；也有少数 48, XYYY；49, XYYYY；45, X/49, XYYYY 类型的患者。

(4) XXX 综合征或称 X 三体综合征 (trisomy X syndrome)：1959 年由 Jacobs 等首次描述。在女性新生儿中，XXX 综合征发病率为 1/1 000，在女性精神病患者中，发生率为 4/1 000。

主要临床特征：大多数患者为外表正常的女性，具有生育能力，但常见智力低下，甚至精神失常，间歇性闭经，卵巢功能障碍，乳腺不发育等。患者的核型多为 47, XXX，此外，还有 48, XXXX；49, XXXXX 核型的患者，又称为 X 多体综合征。

(吴白燕)

二、单基因遗传病

单基因遗传病 (single-gene disease, monogenic disease) 是指受一对等位基因控制而发生的疾病，它的遗传遵循孟德尔定律，所以也称为孟德尔式遗传病。

单基因遗传病中，根据决定该疾病的基因是在常染色体上还是性染色体上以及该基因决定的性状是显性的还是隐性的，可将人类单基因遗传病分为常染色体显性、常染色体隐性、X 连锁隐性、X 连锁显性以及 Y 连锁遗传等不同的遗传方式。

人类性状或疾病的孟德尔式遗传方式是通过观察这些性状或疾病在家系内分离或传递而推断的，常用系谱分析法 (pedigree analysis)。系谱是指从先证者入手，追溯调查其家系所有成员的亲属关系，以某种遗传病或性状为依据，按一定格式绘制成的图解。先证者 (proband) 是指某个家系中首先被医生或遗传研究者发现的罹患某种遗传病的患者或者具有某种遗传性状的成员。系谱中常用的符号见图 4-23。

(一) 常染色体显性遗传病

1. 常染色体显性遗传婚配类型及系谱特征 一种疾病，其致病基因位于 1~22 号染色体上，在杂合子的情况下表现为疾病，这类疾病称为常染色体显性 (autosomal dominant, AD) 遗传病。

在遗传学分析中，决定显性性状的基因用大写英文字母表示，隐性的用小写英文字母表示。假设用 A 代表决定某种显性疾病的基因，用 a 表示相应的隐性基因，那么在完全显性 (complete dominant) 的情况下，患者的基因型为 AA 或 Aa；正常人的基因型为 aa。

人类的致病基因最初是由野生型基因 (正常基因) 突变而来，所以在群体中其频率很低，对 AD 来讲，患者往往是杂合子 (Aa) 发病，很少见到纯合子 (AA) 发病。常染色体显性遗传中通常是正常纯合子个体 (aa) 和杂合子患者 (Aa) 之间的婚配，如图 4-24 所示：

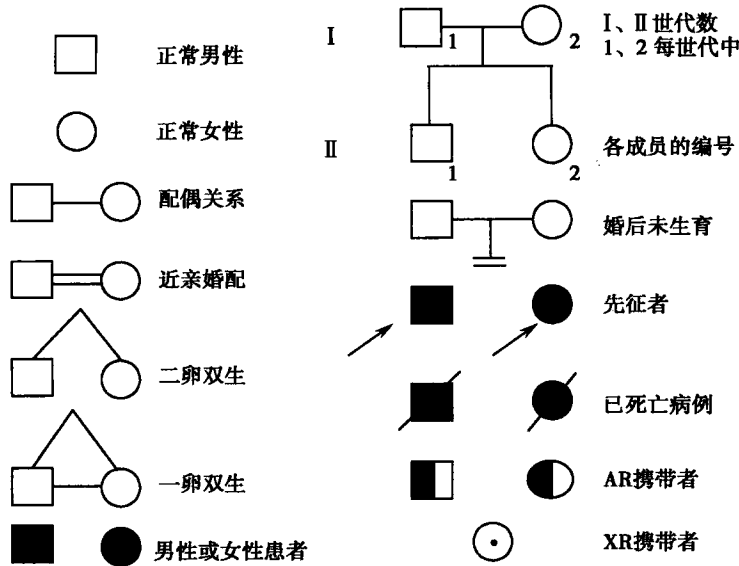


图 4-23 系谱中常用符号

在子代中约有 $1/2$ 是患病个体， $1/2$ 为正常人，未受累的个体都从双亲那里获得了正常等位基因 a ，其后代都为正常人（图 4-25）。

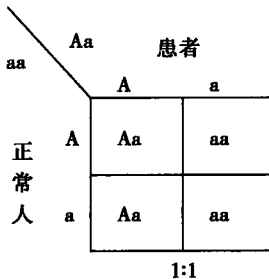


图 4-24 AD病人与正常人婚配图解

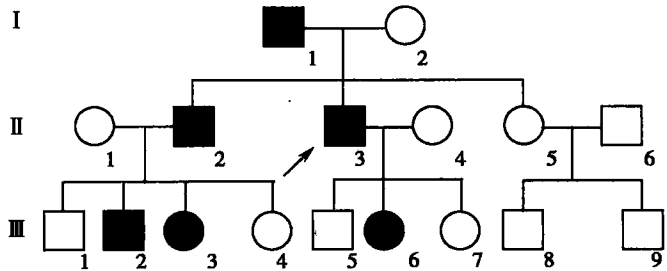


图 4-25 一个并指 I 型家系的系谱

并指 I 型是一种常染色体完全显性的遗传病。主要症状为第 3、4 指间有蹼，其末节指骨愈合，足的第 2、3 趾间有趾蹼。该畸形是由于 SDI 基因缺陷所致，该基因定位于 $2q34-2q36$ 。图 4-25 是一个并指 I 型家系的系谱。系谱中 I、II、III 代均有患者即连续遗传，先证者 II_3 的双亲中父亲 I_1 也患并指，先证者同胞 3 人中先证者及其兄 II_2 均为并指，其妹 II_4 为正常， II_3 的后代中没有并指。先证者 II_3 和其兄 II_2 （并指）的子女 7 人中 3 人为并指，患病几率为 $1/2$ ，并且在系谱中男性和女性均有该病患者，发病与性别无关。

通过婚配类型分析及并指家系系谱举例，将 AD 病遗传特点总结如下：

- (1) 往往代代都有发病患者，即连续遗传。
- (2) 患者双亲中如果有一方患病，患病基因由亲代传来。如果双亲都无病，这有可能是新发生的突变所致，一些突变率较高的病种有时可以见到这种情况。
- (3) 患者同胞中将有 $1/2$ 几率患病。由于致病基因位于常染色体上，因此致病基因遗传与性别无关，即男女发病几率均等。
- (4) 患者的正常同胞，从亲代中未得到致病基因，其后代将都会正常。
- (5) 患者子代中将有 $1/2$ 几率患病，也可以说患者每生育一次，都有 $1/2$ 的风险生出



该病患儿。

2. 常染色体显性遗传的不同类型 如上所述是常染色体完全显性的典型遗传特点,即杂合子(Aa)和纯合子(AA)患者在表型上无差别时就表现为完全显性。实际上性状分为显性和隐性是相对的,而且还有特殊的表现,由此可见到显性遗传的不同类型。

(1) 不完全显性(incomplete dominance)或半显性(semidominance)遗传:杂合子患者的表型介于纯合子患者(AA)与纯合隐性的正常人(aa)之间,即纯合显性患者病重,杂合子患者病轻,就称为不完全显性或半显性。

家族性高胆固醇血症为AD遗传,患者多为杂合子,其杂合子发病率在人群中约有1/500,特点为血清中胆固醇及低密度脂蛋白浓度升高,大约50%的患者由于出现伸肌腱的胆固醇沉积而出现黄瘤,较早出现角膜弓(老人环),更明显的是较早发生心血管动脉粥样硬化,40~60岁可发生冠心病;由于此病相对比较常见,偶尔可见到杂合子之间的婚配,生出纯合子患者的可能。纯合子患者血清胆固醇非常高,可在儿童期发生冠心病,通常在20~30岁死于心肌梗死或猝死。该病是由于细胞膜上的低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, LDLR)遗传性缺陷所致,该基因定位于19p13.2-p13.1。

(2) 共显性(codominance):一对不同形式等位基因,彼此之间没有显隐性的区别,在杂合状态下两种基因的作用都完全表现出来,即等位基因分别表达其基因产物,形成相应表型,就称为共显性。例如,人类的ABO血型、MN血型和组织相容性抗原等的遗传属于共显性遗传方式。

ABO血型是由一组复等位基因 I^A 、 I^B 和*i*所控制。所谓复等位基因是指一对等位基因座位上,在群体中有两个以上的等位基因,但每个个体只能有其中的两个。

ABO血型系统包括A、B、O、AB四种血型,是以红细胞膜上抗原来分类的。 I^A 决定A抗原, I^B 决定B抗原, I^A 和 I^B 对基因*i*来说都是显性,因而 $I^A I^A$ 和 $I^A i$ 基因型个体的细胞膜上有A抗原,表型为A型血;同理 $I^B I^B$ 、 $I^B i$ 基因型个体均为B型血;隐性纯合子*ii*其红细胞膜上无A抗原或B抗原,表型为O型;当基因型为 $I^A I^B$ 时 I^A 和 I^B 之间无显隐性, I^A 和 I^B 等位基因作用完全都表现出来,既有A抗原也有B抗原,表型为AB型血。

已知双亲ABO血型,就可推测子女可能有的和不可能有的ABO血型,已知母亲和子女的ABO血型,也可以推测父亲可能有的和不可能有的ABO血型。这在法医学的亲权鉴定上有一定意义(表4-3)。

表4-3 双亲与子女之间ABO血型的传递关系

双亲血型	子女中可能有的血型	子女中不可能有的血型	双亲血型	子女中可能有的血型	子女中不可能有的血型
A×A	A、O	B、AB	B×O	B、O	A、AB
A×O	A、O	B、AB	B×AB	A、B、AB	O
A×B	A、B、AB、O	—	AB×O	A、B	AB、O
A×AB	A、B、AB	O	AB×AB	A、B、AB	O
B×B	B、O	A、AB	O×O	O	A、B、AB

(3) 不规则显性(irregular dominant):杂合子个体在不同内外环境作用下可以表现为显性,即表达出相应表型,而且表现为显性的程度也可以不同,这种显性的传递方式有些不规则,称为不规则显性。也就是说杂合子的情况下不一定表现为疾病,尽管其表型正常,但由于携带致病基因,可以生出该病患儿,因此系谱中可以出现隔代遗传现象。

最常见的原因之一是外显率(penetrance)降低。外显率是指在一个群体中带有某一致病基因的个体,表现出相应疾病表型的比率,一般用百分率来表示。假设带有致病基因



A 的杂合子 50 人中 40 人表现出相应疾病，那么该病的外显率为 80%，此时称不完全外显。对一个个体来讲外显率表现为全或无，携带有显性致病基因的个体可能不表现疾病，那么这个个体是未外显的，该个体表型正常但将致病基因传递给后代，出现隔代遗传现象。

不规则显性的另一个原因为表现度不一致。表现度是指致病基因在不同个体表达程度的不同，即对患病的严重程度而言，表现度不一致是 AD 病遗传的常见特征。

(4) 延迟显性 (delayed dominance): 一些 AD 病在生命的早期并不表达，而达到一定的年龄后才表现出疾病，就称为延迟显性。例如，Huntington 病是一种进行性神经病变，临床主要表现为进行性不自主的舞蹈样运动，30~40 岁发病，但也有 10 多岁发病或 60 多岁以后发病的病例，平均发病年龄大约在 35 岁。由于发病年龄延迟，有时携带有致病基因的个体在还没有出现该病症状之前，就已经生育并且把致病基因传递给下一代，而该个体死于其他疾病或者意外伤亡，那么在系谱中可以看到隔代遗传，即患者的双亲都是正常人。

本病的致病基因 *Huntingtin* 已定位于 4p16.3，该基因 5' 端编码区有 CAG 三核苷酸重复，正常人重复拷贝数范围为 9~34 次，患者的重复拷贝数扩展到 37~100 次，是由于动态突变引起的疾病。本病的致病基因如果是从父亲传来，患者的发病年龄低，可在 20 岁发病且病情严重；如果是从母亲传来，则患者发病晚，多在 40 岁以后发病且病情轻。这种由于基因来自父方或母方而产生不同表型的现象就称为遗传印记 (genetic imprinting)。

遗传印记是不同于孟德尔遗传规律的遗传现象。按孟德尔遗传规律等位基因无论来自父方或母方，对表型效应的影响是相同的，但是目前发现相同基因或染色体的改变因传递亲代性别不同，在子代中可以引起不同的疾病，即双亲的基因或染色体存在功能上的差别，因而基因来自父方或母方对表型效应有区别。这种现象可能与基因在生殖细胞分化过程中受到不同修饰 (如 DNA 甲基化) 相关。

(5) 早现遗传 (anticipation): 一些遗传病在连续世代传递过程中，其发病年龄一代比一代提早，且病情加重，这种现象称为早现遗传。最典型的例子是强直性肌营养不良 (myotonic dystrophy, DM)，是累及成年人的肌营养不良，主要特征为肌无力，从面部开始逐渐遍及全身，并常伴有轻度智力低下。现已根据临床及实验室检测分型为 DM1、DM2 两种，分别由 CTG 三核苷酸、CCTG 四核苷酸异常重复扩展所致。DM1 是由位于 19q13.3 区域的强直性肌营养不良蛋白激酶 (dystrophia myotonica-protein kinase, DMPK) 基因 3' 端非编码区的 CTG 三核苷酸重复扩展引起的。正常变异拷贝数为 5~35 次，而受累的个体超过 50 次，有时达到 1 000 拷贝以上。DM 发病年龄、病情程度与其重复的拷贝数相关，拷贝数越多，发病年龄越早，病情越严重，而且不稳定性就越明显。罕见的先天性强直性肌营养不良婴儿的特征为肌张力严重减退和智力低下，而在这些婴儿中发现的重复数目高达上千个拷贝。

(6) 限性遗传 sex-limited inheritance 和从性遗传 (sex-conditioned inheritance): 一些常染色体显性遗传，杂合子 (Aa) 的表达受性别的影响，在某一性别表达出相应表型，而另一性别不表达相应表型，称限性遗传；某一性别中的发病率高于另一性别，称为从性遗传。例如，遗传性秃顶为 AD 病，但人群中男性秃顶明显多于女性，这是由于杂合子男性表现秃顶；杂合子女性则不表现秃顶，但可以传递给后代。这种表达上的差异受性别的影响，可能与雄激素的作用有关。

(二) 常染色体隐性遗传病

一些疾病，其致病基因位于 1~22 号常染色体上，在杂合子 Aa 时并不发病，只有隐性纯合子 (aa) 即突变基因的纯合子个体才表现为疾病。这类疾病我们就称为常染色体隐



性遗传 (autosomal recessive, AR) 病。例如, 先天性聋哑、苯丙酮尿症、白化病等, 先天性代谢病多数为 AR 遗传。

在 AR 遗传的等位基因 A 和 a 中, a 为突变基因, 只有 aa 时表现为疾病, 而杂合子 Aa 表型正常。等位基因 aa 分别来自其双亲, 因而患者的双亲都是带有一个致病基因的杂合子 Aa, 其表型正常, 但能把该病基因传递给下一代, 因此称为携带者 (carrier)。可见 AR 病患者往往是两个携带者之间婚配所生的后代, 两个肯定携带者婚后所生子女中, 约有 1/4 的个体为患儿或者说他们每生育一次, 都有 1/4 的几率生出患儿。图 4-26 所示, 表型正常的子女中约有 2/3 是携带者, 即每一个正常子女 2/3 的可能性为携带者 (图 4-26)。

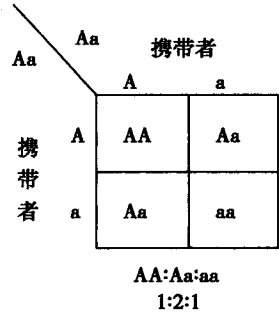


图 4-26 AR 病中两个携带者婚配图解

图 4-27 是一个较典型的常染色体隐性遗传的先天性聋哑家系系谱。系谱中, 先证者 IV₁ 的双亲 III₅ 和 III₆ 为表兄妹婚配, 都是正常人。而 II₂ 为患者, 致病基因由 I₁ 和 I₂ 传来, I₁ 和 I₂ 为本病的肯定携带者, 并将致病基因传给了 II₃ 和 II₅, III₅ 和 III₆ 又分别从 II₃ 和 II₅ 获得了致病基因 a, 都是携带者, 两者婚配后又同时将致病基因传递给 IV₁, 结果 IV₁ 获得一对纯合致病基因 aa, 因而发病。在这个系谱中, 无连续传递现象, 而且男性和女性患病几率是相同的。

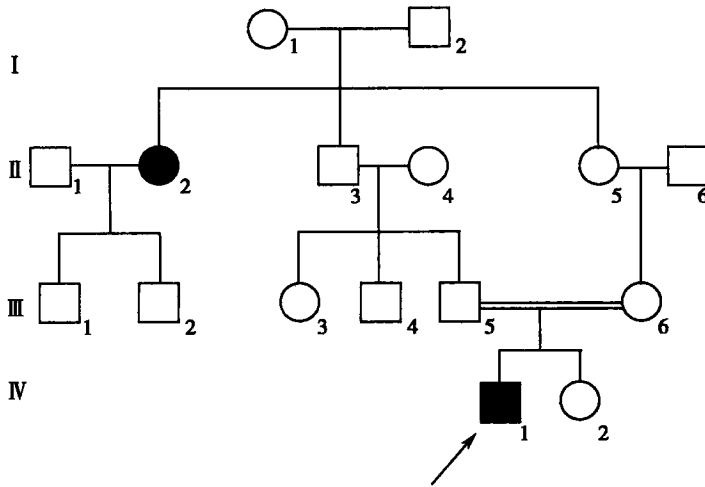


图 4-27 一个先天性聋哑的系谱

根据如上婚配类型分析和典型系谱举例, 将 AR 病的遗传特点总结如下:

- (1) 患者的双亲都无病, 但都是肯定携带者。
- (2) 患者的同胞中将有 1/4 的可能发病, 而且男女发病机会均等。患者同胞发病风险的统计往往比理论上的 1/4 高, 这是由于选择偏倚所致。
- (3) 患者的子女中一般无患儿, 所以看不到连续传递, 往往是散发的。
- (4) 近亲婚配时子女中发病风险明显增高, 而且致病基因频率越低的疾病, 近亲婚配后子女患病的相对风险越高。这是由于近亲之间存在共同祖先, 他们可能由共同祖先分别传递而得到共同基因, 后代中发生致病的等位基因纯合的可能性明显增加所致。

前面所述的先天性聋哑, 其发病率较高, 有时可见到两个先天性聋哑人之间的婚配, 按 AR 病遗传特点, 两个聋哑人所生子女都应是聋哑人, 但有时所生子女均为正常人。这



是一种遗传异质性的表现。遗传异质性 (genetic heterogeneity) 是指相同或相似的表型可以由不同的遗传基础所决定。遗传异质性可进一步分为等位基因异质性 (allele heterogeneity) 和基因座异质性 (locus heterogeneity)。等位基因异质性是指同一基因的不同突变所引起的相同或相似的表型；基因座异质性是指不同基因座上的不同基因突变所引起的相同或相似的表型。两个聋哑人婚配生育正常人是基因座异质性的很好例子。

遗传异质性在遗传学研究中非常重要，临床上相似的遗传性疾病，随着其分子遗传学研究的深入，克隆、分离出不同的致病基因，或者由不同的突变所致，这对疾病分子水平的分类、发病机制的探讨以及诊断、治疗、预防，将有非常重要的意义。

(三) X 连锁遗传

一些疾病，其致病基因位于 X 染色体上，上下代之间随着 X 染色体传递，就称为 X 连锁遗传 (X-linked inheritance) 病。

由于男性和女性的性染色体的组成不同，女性有 XX，男性有 XY，男性的 X 由母亲传来，Y 由父亲传来，因此男性的 X 连锁基因只能从母亲传来，将来只能传给他的女儿，不存在男性到男性的传递，称为交叉遗传 (criss-cross inheritance)。另外，男性只有一条 X 染色体，Y 染色体上缺乏一段相应的等位基因，因此男性 X 染色体上的基因不是成对存在的，只有成对基因中的一个，称为半合子 (hemizygote)。因此，无论基因决定的性状是否为显性，男性的 X 染色体上只要有了突变基因就会致病。

1. X 连锁隐性遗传病 一些疾病，其致病基因位于 X 染色体上，其性质是隐性的，杂合时并不发病，这类疾病称为 X 连锁隐性遗传 (X-linked recessive inheritance, XR) 病。因为男性为半合子，只要有一个致病基因就患病，而女性是只有致病基因纯合子才表现为疾病，杂合状态下表型正常，但可以把致病基因传给下一代，这样的个体就称为携带者。红绿色盲、血友病 A、血友病 B、假肥大性肌营养不良症、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症等属于 X 连锁隐性遗传病。

在 X 连锁隐性遗传，由于该基因位于 X 染色体上，将突变的致病基因用 X^b 表示，那么正常男性的基因型为 $X^B Y$ ，正常女性的基因型为 $X^B X^B$ 或 $X^B X^b$ (携带者)；男性患者的基因型为 $X^b Y$ ，女性患者的基因型为 $X^b X^b$ 。由此可见，XR 时带有致病基因的所有男性都发病，男性发病率就是致病基因频率，女性是突变基因的纯合子才发病，因而女性的发病率为男性发病率的平方，女性有两条 X 染色体，因此女性携带者数目为男性半合子患者数目的 2 倍。

通常我们可以看到 XR 男性患者 ($X^b Y$) 与正常女性 $X^B X^B$ 之间的婚配，他们所有子女的表型都正常，但由于交叉遗传所有女儿均为携带者 (图 4-28)。

女性携带者 ($X^B X^b$) 与正常男性 ($X^B Y$) 婚配后，儿子中 1/2 患病，1/2 为正常，而所有女儿表型都正常，但 1/2 为携带者 (图 4-29)。

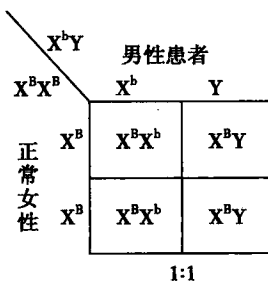


图 4-28 XR 男性病人与正常人婚配图解

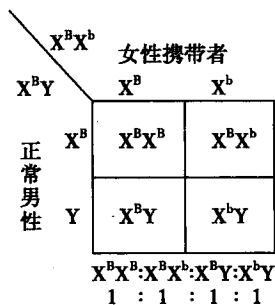


图 4-29 XR 女性携带者与正常男性婚配图解

一些发病率较高的 XR 病，可见到女性患者，此时父母双方都带有致病基因 X^b ，是 XR 男性患者 (X^bY) 和女性携带者 (X^BX^b) 之间婚配所生。

图 4-30 是一个较典型的 XR 遗传的系谱 (血友病 A 系谱)，在这个家系中只有男性患者，都是由携带者母亲传来。

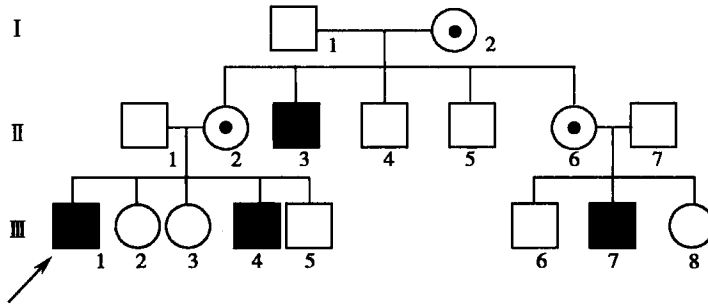


图 4-30 一个血友病 A 的系谱

根据如上婚配类型分析和典型系谱举例，XR 病遗传特点总结如下：

(1) 人群中男性患者远多于女性患者，一些致病基因频率低的 XR 病中，很少看到女性患者，往往只有男性患者。

(2) 男性患者的致病基因由携带者母亲传来 (新生突变除外)，其母亲再生育，儿子 1/2 几率患病，女儿表型正常，但 1/2 的几率是携带者。

(3) 由于交叉遗传，患者之间往往是兄弟、姨兄弟、舅父与外甥、外祖父与外孙等关系。

血友病 A (hemophilia A) 是由于血浆中第 VIII 凝血因子 (FVIII) 遗传性缺陷所致的凝血障碍性出血性疾病，遗传方式为 XR，其发病率为男性的 1/5 000~1/10 000。临床症状为自幼在自然或者轻微外伤后出血不止，常在皮下出血形成血肿，关节、肌肉反复出血引起活动受限，关节强直，可丧失劳动力，颅内出血可致命。血友病 A 是最早被人们关注的遗传性疾病之一，也是基因功能克隆、基因结构及蛋白质分析、基因诊断、基因治疗等分子遗传学研究领域中很有意义的疾病。

F8 基因定位于 Xq28，长约 186kb，占 X 染色体的 0.1%，有 26 个外显子，mRNA 长度为 9.0 kb，编码 19 个氨基酸的前导序列和 2 332 个氨基酸构成的 VIII 因子前体。F8 基因缺陷包括大的缺失、点突变、小的插入或缺失，还有重复和倒位等，其基因缺陷性质复杂多样。

Duchenne 型肌营养不良 (Duchenne muscular dystrophy, DMD) 是假肥大性肌营养不良症的主要类型，是严重致死性神经肌肉系统 XR 病，其发病率为出生男婴的 1/3 500。DMD 患儿开始走路就显现出肌肉无力，多在 5~6 岁时症状明显，表现为走路鸭形步态、上下楼困难，Gower 征阳性，多数患者腓肠肌假性肥大。患儿的肌萎缩进行性加重，到 10 岁左右不能自主走路，一般 20 岁之前死于呼吸及循环衰竭，部分患儿伴有不同程度的智力低下。假肥大性肌营养不良的另一型为 Becker 型肌营养不良 (BMD)，其发病率比 DMD 明显低，BMD 发病较晚，一般 10 岁左右开始发病，临床表现与 DMD 相似，但病程缓慢，症状较轻，往往可以生育后代。DMD 和 BMD 都是抗肌萎缩蛋白 (dystrophin) 遗传性缺陷所致。

DMD 基因定位于 Xp21.2，是目前已知最大的致病基因，约占 X 染色体的 1%，长约 2 300 kb，含 79 个外显子，cDNA 长约 14 kb，其产物由 3 685 个氨基酸组成，相对分子



质量约为 427 kDa, 称为抗肌萎缩蛋白。DMD 基因 55%~65% 是不同区段的基因缺失, 而且有缺失热点区域。

2. X 连锁显性遗传病 一些疾病, 其致病基因位于 X 染色体上, 杂合时就发病, 这类疾病就称为 X 连锁显性遗传 (X-linked dominant inheritance, XD) 病。

对女性 XD 而言, 致病基因纯合子和杂合子都表现为疾病, 但一般群体中致病基因频率很低, 因此女性一般是杂合子发病。女性两条 X 染色体, 其中任何一条 X 染色体上有致病基因都表现为疾病, 因此女性 XD 病发病率一般为男性的 2 倍。女性杂合子患者由于正常等位基因的存在, 病情往往比男性轻且常有较大的变异。

抗维生素 D 佝偻病 (vitamin D resistant rickets) 又称低磷酸血症, 是一种 XD 病。患者由于肾小管对磷酸盐再吸收障碍而导致尿磷增多, 血磷下降, 肠道对磷、钙的吸收不良而影响骨质钙化和骨骼发育, 引起佝偻病。与维生素 D 缺乏导致的佝偻病不同的是, 用常规剂量的维生素 D 治疗无效, 只有大剂量的维生素 D 和补充磷酸才能见效, 因而称抗维生素 D 佝偻病。患儿多于 1 岁左右发病, 出现骨骼发育畸形, 生长发育迟缓等佝偻病的种种症状和体征。该病女性患者多于男性患者, 女性患者的病情一般较轻, 有时只有低磷酸血症而无佝偻病的骨骼异常, 这可能与女性患者多为杂合子, 另一条 X 染色体上的正常等位基因仍发挥一定作用有关。该病基因已定位于 Xp22.2-p22.1, 基因已被克隆, 称为 PHEX 基因 (phosphate regulating gene with homologies to endopeptidases on the X-chromosome)。PHEX 基因含有 22 个外显子, 编码含 749 个氨基酸的残基。单个碱基置换和缺失是引起疾病的主要原因。

在 X 连锁显性遗传, 将突变的致病基因用 X^A 来表示, 那么正常男性的基因型为 X^aY , 正常女性的基因型为 X^aX^a ; 男性患者的基因型为 X^AY , 女性患者的基因型为 X^AX^a 或 X^AX^A , 但一般都为 X^AX^a 。

XD 病常见的婚配类型为女性杂合子患者与正常男性之间的婚配, 子女中各有 1/2 的几率为患者 (图 4-31); 男性患者与正常女性之间的婚配, 子女中女儿都将患病, 儿子则都正常 (图 4-32)。图 4-33 是一个较典型的 XD 病系谱 (一个抗维生素 D 性佝偻病的系谱), 在这个家系中可以看到代代都有患者, 女性患者的后代中女儿和儿子均有患病, 男性患者的后代中女儿全部患病而儿子全部正常。在整个系谱中女性患者 6 名, 男性患者 2 名, 女性发病率高。

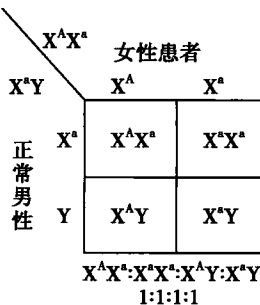


图 4-31 XD 女性患者与正常男性婚配图解

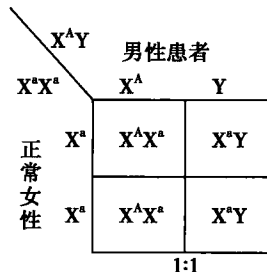


图 4-32 XD 男性患者与正常女性婚配图解

根据如上婚配类型分析和系谱举例, XD 病的遗传特点总结如下:

- (1) 群体中女性患者多于男性患者, 通常约为男性患者的 2 倍, 一般女性患者的病情较轻。
- (2) 患者的双亲中, 必有一方是该病患者。

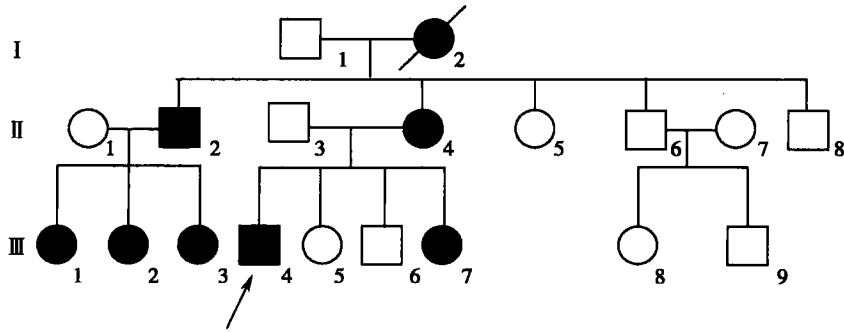


图 4-33 一个抗维生素 D 性佝偻病的系谱

(3) 由于交叉遗传，男性患者的女儿全部患病，儿子则全部正常；女性患者（杂合子）的子女各有 1/2 的几率患病。

(4) 家系中可见到连续遗传现象。

(四) Y 连锁遗传

决定某种性状或疾病的基因位于 Y 染色体上，它必将随 Y 染色体传递，那么这种性状或疾病的传递方式称为 Y 连锁遗传 (Y-linked inheritance)。由于 Y 染色体只存在于男性个体，由父亲传递给儿子，再由儿子传递给孙子，因此其遗传方式也称为全男性遗传 (holandric inheritance)。

Y 染色体是一条很小的染色体，其携带的基因数量是所有染色体中最少的。目前已知的 Y 连锁性状或遗传病较少。多毛耳是 Y 连锁遗传的性状，表现为外耳道生长成簇的黑色硬毛。这是全男性遗传，家系中所有男性均为多毛耳，而所有女性都不具有这一性状。

Y 连锁遗传中 Y 染色体性别决定区 (SRY) 和无精子因子 (AZF) 基因是两个研究较为深入的基因。

三、线粒体遗传病

线粒体作为细胞内氧化磷酸化和能量储存与供应的重要细胞器，其结构和功能已于第二章中详细描述。线粒体是细胞核外唯一具备 DNA 的细胞器，线粒体 DNA 构成线粒体基因组，已在第四章第一节中叙述过。由于 mtDNA 的结构特征，决定了其遗传学特征。

1. mtDNA 具有半自主性 即 mtDNA 能独立地复制、转录和翻译，但由于核基因编码大量的维持线粒体结构和功能的大多数大分子复合物以及多数氧化磷酸化酶的蛋白质亚单位，因此其功能又受核基因影响。

2. 线粒体基因组所用的遗传密码有的和通用密码不同。

3. mtDNA 为母系遗传 即人类受精卵中的线粒体来自卵子，因此母亲将 mtDNA 传递给她的所有子女，但只有她的女儿们又将其 mtDNA 传递给下一代，这种遗传方式称母系遗传。

4. mtDNA 在有丝分裂和减数分裂期间要经过复制分离 即随机分离到子细胞中，所以携带有突变的 mtDNA 比例在不同细胞和组织中有差异，具有杂质性。当突变的 mtDNA 达到一定比例，产生的能量不足以维持细胞的正常功能，表现为线粒体病，即具有阈值效应，而且与不同组织对能量的依赖性密切相关。

5. mtDNA 突变率极高 人群中含有多种中性到中度有害的 mtDNA 突变，且有害的突变不断增多。但有害的突变多通过选择而消除，故突变的 mtDNA 较普遍，但线粒体病



并不常见。

1987年,Wallace等通过对mtDNA突变与Leber病之间关系的研究,确认了mtDNA突变可以引起人类疾病。随后有关mtDNA的分子病理学研究证实mtDNA突变存在于许多疾病之中,表现为具有母系遗传特征和退化性或衰老过程相关。有关mtDNA的突变一般分为错义突变、蛋白质生物合成突变、缺失、插入突变以及mtDNA拷贝数目突变。

错义突变是由于碱基置换导致氨基酸的替换,也称为氨基酸替换突变,主要与脑脊髓性及神经疾病有关,如Leber遗传性视神经病和神经肌病。蛋白质生物合成突变都为tRNA基因的突变,并与线粒体肌病相关,这类疾病的临床表型较错义突变所致的疾病更具有系统性,如线粒体脑肌病乳酸中毒及中风样发作,母系遗传的肌病及心肌病等。mtDNA的缺失、插入突变绝大多数引起眼肌病,这类疾病多数为散发而无家族史。拷贝数目突变为mtDNA拷贝数大大低于正常,这些突变较少,仅见于一些致死性婴儿呼吸障碍,乳酸中毒或肌肉、肝、肾衰竭的病例。

Leber遗传性视神经病(Leber's hereditary optic neuropathy, LHON)是最典型的线粒体病之一,呈母系遗传,首发症状为中央视物模糊,进而在几个月内出现无痛性、完全或者接近完全失明,通常是两眼同时受累。主要病理特征为视神经和视网膜神经的变性。另外还有周围神经的变性、震颤、心脏传导阻滞和肌张力降低。通常在20~30岁发病,但最早可在6岁,最晚可在70多岁发病,男性受累远较女性常见。目前正发现许多mtDNA点突变与LHON有关,多种编码线粒体呼吸链酶蛋白基因中,至少有18种错义突变直接或间接地导致LHON。尽管表型都是相同的失明,但是失明的倾向以及起始的年龄都存在着很大差异。

人类一些常见的疾病,例如帕金森病、非胰岛素依赖性糖尿病以及氨基糖苷诱发的耳聋等,往往都与mtDNA的突变有关。

(金春莲)

四、多基因遗传病

一些遗传性状或遗传病不是由一对基因控制,而是由多对基因控制的,这些基因对该遗传性状或遗传病形成的作用是微小的,所以也称为微效基因(minor gene),但是多对微效基因累加起来,可以形成明显的表型效应称为加性效应(additive effect),上述遗传性状的形成除受微效基因的影响外,也受环境因素的影响。这种性状的遗传方式称为多基因遗传(polygenic inheritance)或多因子遗传(multifactorial inheritance)。由这种遗传方式遗传的疾病称为多基因遗传病。

(一) 数量性状的遗传

在前面介绍的单基因遗传中所涉及的遗传性状都是由一对基因所控制,相对性状之间的差异明显,可将变异的个体明显地区分为2~3个群体,没有中间过渡类型。也就是说,变异是不连续的,称其为质量性状(qualitative character)。例如人的苯丙氨酸羟化酶(PAH)活性,在正常人为100%;PKU患者则为0~5%;携带者为45%~50%。三者虽也有一定变异,但变异分布也是不连续的。

多基因遗传性状与单基因遗传性状有所不同。在多基因遗传的性状中,一个群体的变异分布是连续的,只有一个峰。不同个体之间的差异只有数量上的差异,因此多基因遗传的性状又称为数量性状(quantitative character)。例如,人的身高在一个随机取样的群体中是由矮到高逐渐过渡的,极矮和极高的个体只占少数,大部分个体接近平均身高,我们

很难只将他们分为“高的”和“矮的”两组，如果把这种身高变异分布绘成曲线，可以看出变异呈正态分布。人类的许多性状，如血压、身高、肤色等属于多基因遗传性状。

(二) 多基因假说

瑞典遗传学家 Nilsson-Ehle 于 1909 年在其研究的白色品种和暗红色品种小麦的杂交实验中发现多基因遗传的现象，提出了多因子假说 (multiple factor hypothesis) 或多基因假说。这一假说的要点是：①数量性状的遗传基础也是基因，但不是一对等位基因，而是两对以上的等位基因；②这些基因的遗传方式仍然按照孟德尔遗传方式进行，但彼此之间没有显隐性的区别，而是呈共显性；③每对基因对多基因性状形成的效应是微小的，称其为微效基因。微效基因对表型的影响微小，但有累加效应，即多个微效基因可通过累加作用形成一个明显的表型性；④数量性状除受多基因遗传基础影响外，也受环境因素影响。

多基因遗传的特点是：①两个极端变异（纯种）的个体杂交后， F_1 代都是中间类型，但是也存在一定的变异，这是环境因素影响的结果；②两个中间类型的 F_1 代个体杂交后， F_2 代大部分也是中间类型，但是其变异范围比 F_1 更为广泛，有时会出现极端变异个体。这除去环境因素的影响外，基因的分离与自由组合对变异的产生有重要作用；③在一个随机杂交的群体中，变异范围很广泛，但是，大多数个体接近中间型，极端变异个体很少。在这些变异的产生上，遗传基础和环境因素都有作用。

(三) 多基因遗传病

人类一些常见的畸形或疾病，它们的发病率大多超过 0.1%，这些疾病的发病有一定的遗传基础，常表现有家族倾向性，但并不像单基因遗传病那样，由一个基因所决定，而是由多对基因决定的，这类疾病称为多基因遗传病 (polygenic inheritance disease)。由于除遗传因素外，环境因素在这类疾病中往往起着重要作用，故又称多因子遗传病 (multifactorial inheritance disease) 或复杂疾病 (complex disease)。

在单基因遗传病中，患者同胞的发病率较高 (1/2 或 1/4 等)，而多基因遗传病中仅约有 1%~10%。如人类的高血压、糖尿病、精神分裂症、哮喘以及某些先天畸形如脊柱裂、唇裂、先天性幽门狭窄和先天性心脏病等均属于多基因遗传病。

1. 易患性与发病阈值 在多基因遗传病中，由多基因遗传基础决定某种多基因病发病风险的高低，称为易感性 (susceptibility)。由遗传基础和环境因素的共同作用，决定了一个个体是否易于患病，称为易患性 (liability)。人类易患性的变异和多基因性状一样呈正态分布。一个群体中的大部分个体的易患性都接近于平均值，易患性很低和很高的个体都很少。当一个个体的易患性高达一定程度即阈值 (threshold) 时，个体就患病。这样连续分布的易患性变异就被阈值区分为两部分，大部分为正常个体，小部分为患病的个体。在一定的环境条件下，阈值代表造成发病所需要的最低限度的该病致病基因数量 (图 4-34)。

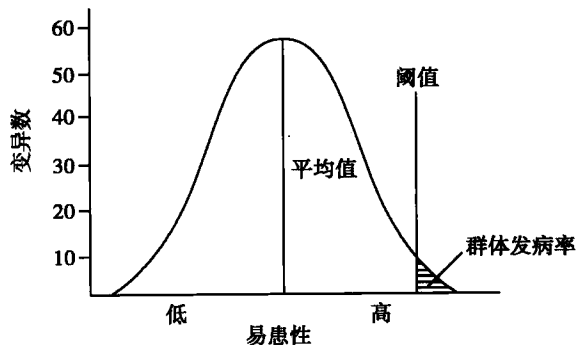


图 4-34 多基因病的群体易患性变异分布图

由上述可知，易患性变异是一种数量性状，易患性的大小在群体中呈连续分布。虽然一个个体的易患性高低，目前还无法测量，一般只能依其婚后所生子女的发病情况作出粗略估计。但一个群体的易患性平均值的高低，则可以由该群体的发病率作出估计。多基因病的群体易患性是呈正态分布的，它具有正态分布的特征 (图 4-35)：①以平均值 (μ) 为



0, 在±一个标准差(σ)范围内的面积占正态分布曲线范围内面积的68.28%, 此范围以外的面积占31.72%, 左侧和右侧分别约占16%; ②在±2个标准差(σ)范围内的面积占正态分布曲线范围内面积的96.46%, 此范围以外的面积占4.54%, 左侧和右侧分别约占2.3%; ③在±3个标准差(σ)范围内的面积占正态分布曲线范围内面积的99.74%, 此范围以外的面积占0.26%, 左侧和右侧分别约占0.13%。易患性高低衡量的尺度用正态分布的标准差作单位。多基因病的易患性阈值与平均值距离越近, 则其群体易患性平均值越高, 阈值越低, 则群体发病率也越高; 反之, 当群体易患性阈值与平均值距离越远, 则该群体易患性平均值越低, 阈值越高, 则群体发病率越低。因此, 可从群体发病率的高低来计算出阈值与易患性平均值之间的距离(图4-36)。

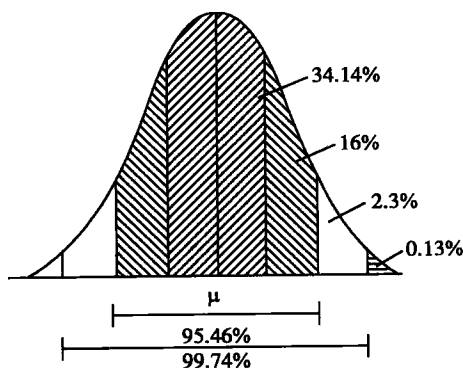


图 4-35 正态分布曲线中±1、2、3 σ 所占面积

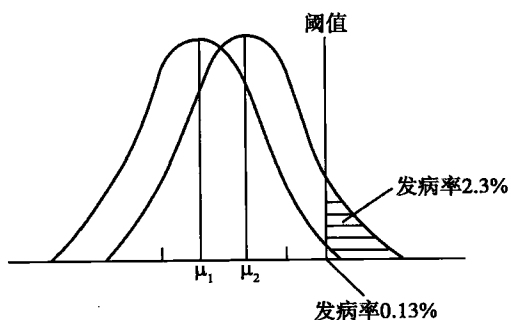


图 4-36 易患性平均值、阈值与群体发病率的关系

2. 遗传率

(1) 遗传率的定义: 在多基因遗传病中, 易患性的高低受遗传基础和环境因素的双重影响, 其中遗传基础所起作用的大小程度称为遗传度或遗传率(heritability)。一般用百分率(%)来表示。

一种多基因病如果完全由遗传基础决定其易患性变异和发病, 遗传度就是100%, 这种情况很少见。如果遗传度为70%~80%, 则表明遗传基础在决定易患性上起主要作用, 而环境因素的作用较小; 如果遗传度为30%~40%, 则表明环境因素在决定易患性上起重要作用, 而遗传基础的作用是次要的。

(2) 遗传度的计算: 遗传度的大小, 可从下列公式求出:

$$h^2 = b/r$$

其中 h^2 为遗传率, b 为亲属对患者的回归系数, r 为亲缘系数。 b 可由下列两个公式求得:

$$b = (X_g - X_r) / a \quad \text{①}$$

$$b = P_c (X_c - X_r) / a \quad \text{②}$$

公式①适用于一般群体的 b 值, 公式②适合于有匹配对照的群体的 b 值。 X_g 为一般群体易患性平均值与阈值之间的标准差数; X_r 为患者亲属易患性平均值与阈值之间的标准差数; X_c 为对照组亲属易患性平均值与阈值之间的标准差数; a 为一般群体易患性平均值与一般群体中患者易患性平均值之间的标准差数, 或为对照组亲属易患性平均值与对照组亲属中患者易患性平均值之间的标准差数。 $p=1-q$, q 为对照组亲属的患病率。 X_g 、 X_c 、 X_r 、 a 均可由正态分布表所编制的 X 和 a 值表查得。

3. 多基因遗传病的特点



- (1) 发病有家族聚集倾向，患者亲属的发病率高于群体的发病率，但绘成系谱后，不符合任何一种单基因遗传方式，同胞中的发病率远低于 $1/2$ (AD) 或 $1/4$ (AR)。
- (2) 患者双亲、同胞、子女的亲缘系数相同，均为 $1/2$ ，有相同的发病风险。
- (3) 随着亲属级别的降低，患者亲属的发病风险迅速降低，群体发病率愈低的病种中，这种特征愈明显 (表 4-4)。

表 4-4 一些多基因病患者不同级别亲属的发病风险比较

亲属级别	发病风险		
	唇裂±腭裂	先天性髋关节脱位 (女)	先天性幽门狭窄 (男)
一般群体	0.001	0.002	0.005
一卵双生	0.4 (×400)	0.4 (×200)	0.15 (×30)
一级亲属	0.04 (×40)	0.05 (×25)	0.05 (×10)
二级亲属	0.007 (×7)	0.006 (×3)	0.026 (×5)

(4) 近亲婚配时，子女的发病风险也增高，但不如常染色体隐性遗传病那样显著。

(5) 发病率有种族或民族差异，这表明不同种族或民族的基因库是不同的。

4. 多基因遗传病复发风险的估计 多基因遗传病的复发风险与该病的遗传率和一般群体的发病率的大小密切相关。大多数多基因遗传病的群体发病率为 $0.1\% \sim 1\%$ ，遗传率为 $70\% \sim 80\%$ 。患者的一级亲属的发病率 (f) 近似于群体发病率的平方根 (\sqrt{p})，即 $f = \sqrt{p}$ ，这就是 Edward 公式。在利用此公式估算患者一级亲属的发病风险时，必须注意公式应用的条件是：某个多基因遗传病的群体发病率应在 $0.1\% \sim 1\%$ 之间，遗传率应为 $70\% \sim 80\%$ 。如果群体发病率或遗传率过高或过低，则不能应用公式。

在多基因遗传病中，亲缘关系的远近与发病率也有关。患者亲属的发病率高于群体发病率，但随着患者亲属级别的降低，发病风险迅速降低。此外，在估计多基因遗传病的发病风险时还应注意以下情况：①多基因的累加效应与再发风险：在一定的环境条件下，多基因遗传病的发病是由较多的微效基因的累加作用超过阈值而致。一般而言，一个家庭中患病人数越多，反映了双亲带有的易患基因数量越多，则其再次生育的再发风险越高。另一方面，多基因遗传病中微效基因的累加效应还表现在病情的严重程度。病情越严重的患者必然带有越多的易患基因，其双亲也会带有较多的易患基因，所以再次生育时复发风险也将相应地增高；②性别差异与再发风险：有些多基因遗传病的群体发病率有性别差异，这是因为在这种情况下，不同性别的易患性阈值高低不同，发病率低的性别由于其阈值高，所以群体中超过阈值的个体少，而一旦发病，则这些已发病的该性别患者易患性必然很高，这表明他们带有更多的致病基因，因此他们的亲属发病风险也相对增高。

(吴白燕)

第五章 生命的个体发育

生殖和发育是生命的基本现象。没有生殖，物种不能繁衍；没有发育，个体不能形成。个体发育是生物个体发生、发展、变化过程的总称。有性生殖生物的生命起始于受精卵，经过卵裂、囊胚期、原肠胚期、神经轴胚期以及器官发生等阶段，衍生出与亲代相似的个体，经过生长发育为成熟个体，然后进入老年，最后衰老死亡，这一全过程称为个体发育。它包括胚胎发育（embryonic development）和胚后发育（post embryonic development）两个阶段。前者是指受精卵在卵膜或母体内发生发展形成幼小个体的过程；后者则是指幼体从卵膜孵化出或从母体分娩出以后，经生长、成熟、衰老、死亡的过程。

第一节 胚胎发育过程概述

脊椎动物的胚胎发育过程都要经过几个基本的发育阶段，即受精、卵裂、囊胚、原肠胚、神经轴胚以及器官发生等阶段。

受精是雌雄生殖细胞结合的过程，这一部分已在第三章讲解。

一、卵裂

受精卵的分裂称为卵裂，这是一种快速的细胞有丝分裂过程。卵裂产生的子细胞称为卵裂球。卵裂具有严格的模式，不同动物的卵裂方式不完全相同，这主要由于细胞质中存在的与有丝分裂纺锤体形成角度有关的因子和卵黄物质在细胞质中的分布和数量有关。而卵裂的方向则由卵的固有极性所决定，有些卵裂方向还与精子进入卵的位置有关，卵黄物质的分布和数量则决定卵裂发生的部位。

脊椎动物卵细胞一般有极性。卵细胞内卵黄少的一极为动物极（animal pole），卵裂速度相对较快；另一极卵黄含量多，为植物极（vegetal pole），分裂慢。

卵裂虽然属于有丝分裂，但它与普通的细胞有丝分裂不同， G_1 和 G_2 期特别短或没有，因此胚体不生长，卵裂球迅速进行一次又一次的分裂，分裂次数越多，分裂球体积越小。当受精卵分裂成 16 个细胞时，这些细胞密集地堆积在一起，成为一个实心的细胞团，称为桑椹胚（图 5-1）。

二、囊胚期

细胞继续进行分裂，卵裂球数量增多，实心胚体中间出现一个不规则的腔隙，随着腔隙

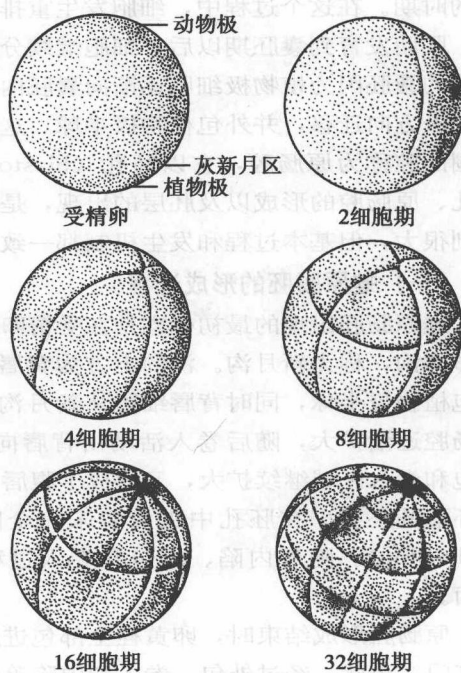


图 5-1 蛙的受精卵早期卵裂过程



中液体增多，此腔变为一圆形的空腔，称为囊胚腔 (blastocoele)，在人类，此腔又称为胚泡腔 (blastocyst cavity)。这种囊状的胚胎称为囊胚 (blastula)。囊胚的形成标志着卵裂期的结束。在哺乳类，因为卵中所含的卵黄少，外部细胞构成囊胚壁，由单层细胞构成，称为滋养层 (trophoblast)，将发育为绒毛膜，参与胎盘 (placenta) 形成。滋养层能分泌蛋白酶，将母体子宫内膜溶解，利于胚胎植入母体子宫壁获取营养，保证胎儿正常发育；同时还可分泌激素，使母体子宫接纳胎儿。而内部细胞逐渐排列于胚泡腔的一端，称为内细胞团 (图 5-2)，后者将分化为由内、中、外三个胚层构成的胚盘。内细胞团与滋养层细胞无论在形态上还是在细胞质内蛋白质合成上都不相同，这代表哺乳动物细胞进行了早期细胞分化。有实验证明，哺乳动物胚胎 2 细胞期、4 细胞期、8 细胞期的单个卵裂球具有发育成滋养层和内细胞团，进而发育为完整个体的潜能，这说明卵裂球具有全能性。因此，哺乳动物囊胚与其他动物囊胚不同。

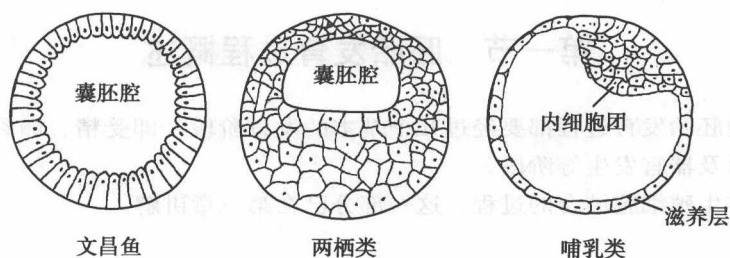


图 5-2 几种囊胚的比较

三、原肠胚期

原肠胚 (gastrula) 是胚胎发生中一个极其重要的时期，是胚胎进入到分化为三个胚层的时期。在这个过程中，细胞发生重排。

胚胎发育到囊胚期以后，细胞继续分裂，但细胞分裂速度减缓，并开始剧烈运动。空球状的囊胚因为植物极细胞逐渐向囊胚内部凹陷，囊胚腔逐渐缩小或消失，动物极细胞向植物极方向迁移，并外包植物极半球。这时胚胎成为具有两层细胞的胚体，陷入的细胞所包围的腔称为原肠腔，它以胚孔 (blastopore) 与外界相通。此时期的胚胎称为原肠胚。胚孔、原肠腔的形成以及胚层的出现，是原肠胚期的主要形态特征。各种动物原肠形成期差别很大，但基本过程和发生机制都一致。

(一) 蛙原肠胚的形成过程

蛙原肠胚出现的最初标志是在受精卵的灰色新月区上部，植物极细胞在此内陷形成一弧形的沟，称为新月沟。沟的上方为背唇 (dorsal lip)。分裂速度快的动物极细胞迁移并外包植物极半球，同时背唇细胞从新月沟处卷入胚体内。卷入以及内陷的细胞继续增多，原肠腔逐渐扩大，随后卷入活动由背唇向两侧扩展，形成左右两侧的侧唇 (lateral lip)。外包和卷入区域继续扩大，又形成了腹唇 (ventral lip)，最后由背唇、侧唇和腹唇围绕成一环形的胚孔。在胚孔中央尚有未完全陷入的含较多卵黄的植物极细胞，称为卵黄栓 (yolk plug)。随着内陷、外包和卷入过程的进行，原肠腔由小变大逐渐将囊胚腔挤向侧面。

原肠胚形成结束时，卵黄栓全部包进胚胎内部，胚孔缩成一条狭缝，以后胚孔处将形成肛门。至此，经过外包、卷入和内陷等复杂的细胞迁移活动，终于形成具有胚孔、原肠腔、内和外两层的原肠胚 (图 5-3)。这时的原肠腔并未全部由内胚层 (endoderm) 包围，



在原肠腔背面顶壁和侧壁只有中胚层 (mesoderm)，在继后的神经胚时期，内胚层从两侧向背部靠拢，最后完全包围原肠腔，所以原肠胚的形成过程也是三个胚层的形成过程。

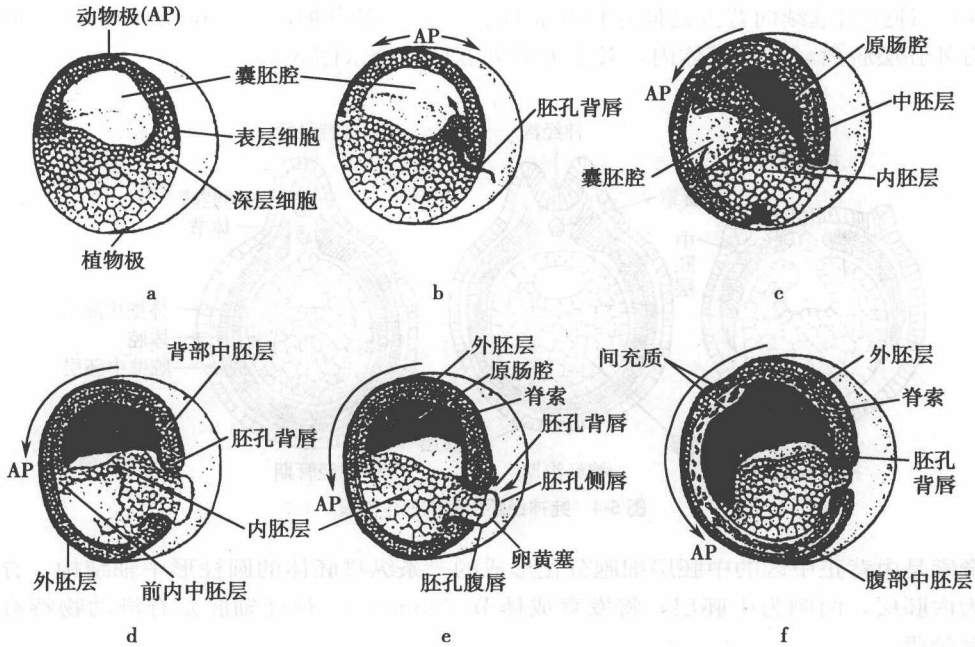


图 5-3 两栖类原肠胚的形成及细胞的运动

(二) 哺乳动物原肠胚的形成

哺乳动物的卵很小，为均黄卵，胚胎发育的主要营养来自母体。在囊胚期，胚泡植入母体子宫壁。胚胎在发育时形成一些特殊的结构，如尿囊、胚盘等。随着内细胞团细胞不断分裂、增殖，靠近胚泡腔一侧的细胞演变成为一层细胞，称为下胚层 (hypoblast) 或初级内胚层，其余内细胞团贴近滋养层一侧，形成上胚层 (epiblast)，又称为初级外胚层。构成胚泡壁的滋养层细胞在许多动物逐渐消失。由内细胞团分化发育的胚盘 (placenta) 直接发育成为原肠胚。高等哺乳类动物，如灵长类，滋养层细胞增殖发育成绒毛膜，后者参与胎盘的形，从子宫内膜获取营养，内细胞团分化成由内、中、外三个胚层构成的胚盘。内、外胚层周缘的细胞分别向四周延伸，围成卵黄囊及羊膜腔。中胚层在内、外胚层之后出现。此后，三个胚层开始分化，进入神经轴胚期。

从以上可以看出，从原肠胚形成开始到原肠形成是一个复杂的细胞迁移、重排的过程，是动物发育过程中的一个重要的阶段。囊胚期以前，胚胎的结构和生理活动都很简单，囊胚基本上是一些结构相似的细胞集合在一起。原肠胚及其以后就有明显的变化，出现了胚层的分化，特别是中胚层的出现，为以后复杂的组织和器官的形成打下基础。

四、神经轴胚期

原肠胚期结束后，胚体开始伸长，并具备了内、中、外 3 个胚层，它们是动物所有组织器官形成的基础。胚层开始分化，在胚体背部产生中轴器官——脊索 (notochord) 和神经管，这时期的胚胎称为神经轴胚 (neurula)。所有的脊椎动物都有相同的器官发生模式。



神经管是由外胚层细胞分化而来，它将来形成脑和脊髓。神经管的形成大致分为3个阶段：在胚体背部位于脊索原基上方的外胚层细胞增厚，形成神经板（neural plate）；神经板的两侧向上隆起，形成神经褶（neural fold）；神经板的中部凹陷形成神经沟（neural groove）；神经褶继续向背方延伸并相互靠拢、融合，形成神经管（neural tube）。最后神经管自外胚层脱离，陷入胚体内，其上方的外胚层愈合（图5-4）。

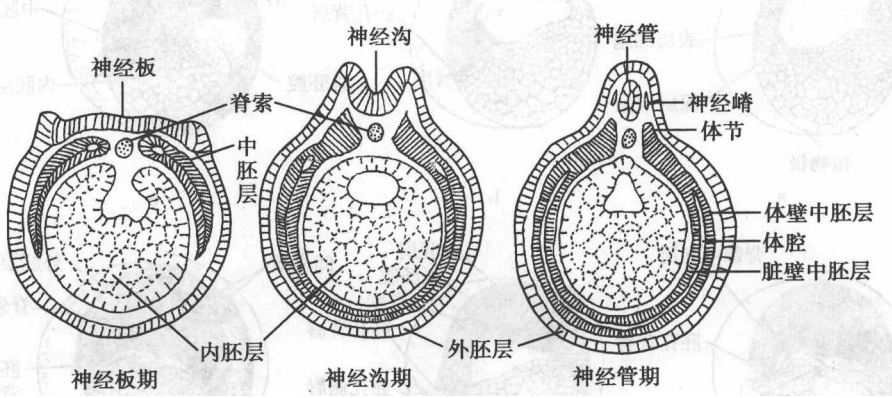


图5-4 蛙神经胚形成的三个阶段

脊索是由背正中区的中胚层细胞分化形成的一条纵贯胚体的圆柱形中轴结构，脊索的下方为内胚层，两侧为中胚层，将发育成体节（somite）。神经轴胚是脊椎动物特有的胚胎发育阶段。

五、器官发生

器官发生（organogenesis）是指由内、中、外三个胚层分化发育成胚体各个器官、系统的过程。当发育到原肠胚，胚层逐渐形成，细胞开始分化，并开始分离成为初级器官原基（primary organ rudiment）。以后这些细胞进一步集聚和分化，形成固定的次级器官原基（secondary organ rudiment）。各种组织开始明显地分化出来。有的细胞层局部加厚（如神经板），有的细胞集聚成团，排列成节（如生骨节、生肌节），有的细胞层折叠，卷成管状（如神经管、消化管等），有的胚层细胞分散成间叶细胞，于是各器官逐渐分化定型。胚胎的形态也随之发生变化，首先躯体变长，然后形成头和尾，颈和躯干也逐渐形成，出现肢芽，动物雏形显现。在形态发生时期，胚胎对环境的影响特别敏感，在某些因素（药物、理化因素、病毒等）作用下，易发生先天畸形。

脊椎动物的3个胚层分化发育成的主要组织和器官如表5-1所示。

表5-1 哺乳动物三胚层发育的组织器官（自Villce, 1977）

外胚层	内胚层	中胚层
皮肤的表皮、毛发、爪甲、汗腺，神经系统——脑、脊髓、神经节，神经感官的接收器细胞，眼的晶体，口、鼻腔及肛门上皮，齿的釉质	肠上皮、气管、支气管、肺上皮，肝、胰，胆囊上皮、甲状腺、副甲状腺及胸腺，膀胱、尿道上皮	肌肉——平滑肌、骨骼肌及心肌，皮肤的真皮，结缔组织，硬骨及软骨，齿的牙质，血液及血管，肠系膜，肾，睾丸和卵巢



第二节 胚胎发育机制

有性生殖的个体从受精卵开始发育为新个体，经历了复杂演变过程，严格按照时间、空间顺序进行一系列核质之间、细胞之间、细胞与环境之间的相互作用。经历了由细胞→组织→器官→系统→个体各层次的胚胎发育过程。胚胎发育的机制一直是发育生物学家重点研究的领域。

在胚胎发育中，模式形成是发育调控机制研究的中心问题。所谓模式形成（pattern formation）是指胚胎细胞如何有序地分化，形成有序三维结构的过程。

模式形成的本质是指基因按长期进化形成的固有程序规划机体的发育蓝图。模式形成，使胚胎细胞获得正确分化必需的位置信息，决定了细胞的命运。细胞之间、细胞与环境之间相互作用最终决定了每一个细胞具体的分化方向。

一、遗传与发育

整个发育过程是由遗传控制的、程序化的和精确有序的。从基因型到表型是通过发育实现的。发育是遗传特性的表达和展现，是基因组遗传信息按照特定时间和空间表达的结果，是生物体基因型与内外环境因素之相互作用，并逐步转化为表型的过程。

（一）基因差异表达决定分化

细胞分化是基因差异表达的结果。由于基因表达，使细胞出现特异的蛋白质，表现出特殊的形态结构，执行不同的生理功能。例如，红细胞中编码血红蛋白的基因表达，使细胞中具有血红蛋白，细胞呈圆的双凹形，执行运输氧和二氧化碳的功能。

（二）基因决定形态发生

对果蝇、脊椎动物等研究表明，在细胞核中存在着控制胚胎发育、细胞分化的多层次基因群，它们形成网络，控制胚胎发育过程。受精后主要涉及母源效应基因（maternal effect gene）、分节基因群（segmentation genes）、同源异型基因（homeotic gene），这三组基因的“级联式”激活，导致胚胎前后轴、背腹面、体节及附肢的形成（图 5-5）。

1. 母源效应基因 决定卵和未来胚胎的前后轴和背腹面的一组基因，这些基因的产物（mRNA 和蛋白质）在卵细胞质中按一定的时空图式分布，使细胞核中的基因被选择性激活，决定未来胚胎外、中、内三个胚层的命运和分节。如果母源基因突变，将导致增加或丢失头、尾、背、腹部的结构。

例如果蝇的母源效应基因 *bicoid* 编码转录因子，其 mRNA 分布在卵的前端，受精后被翻译为蛋白质并在合胞体中扩散形成从前到后的浓度梯度（图 5-6），前端高浓度的 BICOID 蛋白启动了头部发育的特异性基因的表达，而低浓度的 BICOID 蛋白则与形成胸部的特异性基因表达有关。母源效应基因又依次激活了分节基因群（segmentation genes）。

2. 分节基因群 是决定体节的分节和极性，奠定胚胎形体的大格局的基因群。

上述基因仅使早期胚胎沿整个头尾轴分割为限定的体节，真正指导体节进一步发育为一定表型特征的是同源异型基因。

3. 同源异型基因（homeotic gene）在分节基因群作用的基础上，进一步决定各体节的形态特征，控制胚胎空间构型的发育，如头、胸、腹、肠、附肢等。

同源异型基因是真正指导体节进一步发育成一定表型，直接决定各体节的形态特征的一大群基因，这类基因均含有共同的 180 bp 的 DNA 片段，这个共同的片段称为同源盒（homeobox）。含有同源盒的基因称为同源盒基因（homeobox gene）。这 180 多个核苷酸

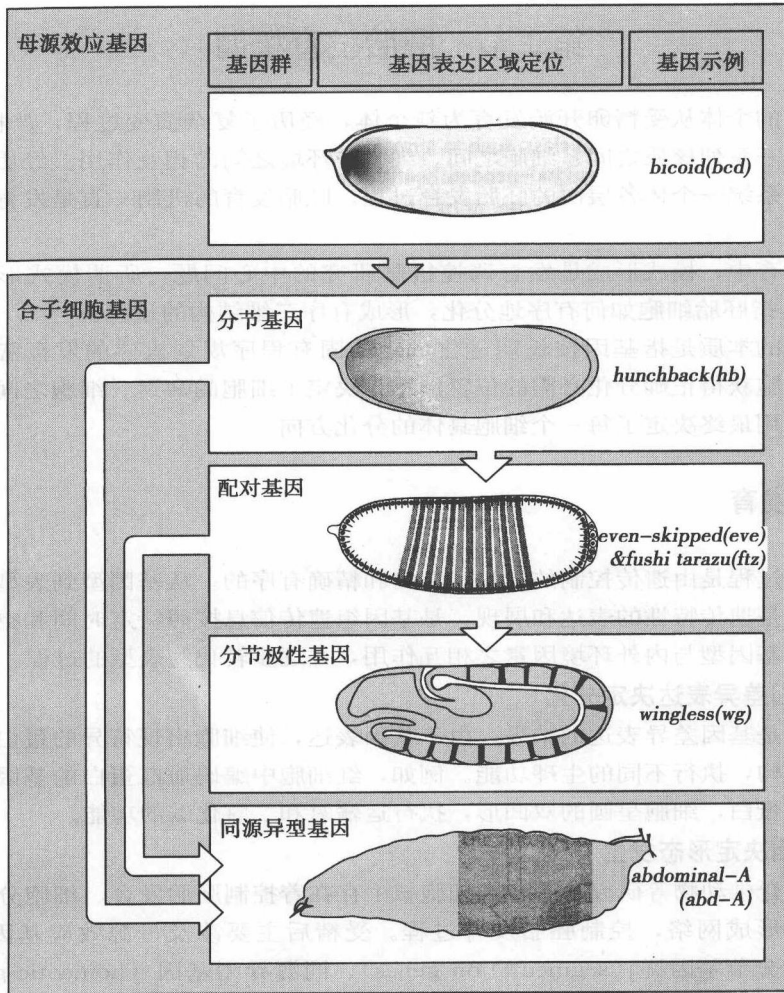
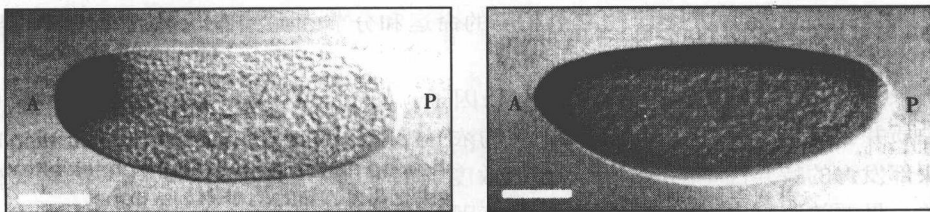


图 5-5 基因群的顺序表达确定了果蝇前-后轴的形成
(引自 Wolpert L, 2007)



母源*bicoid* mRNA

BICOID 蛋白

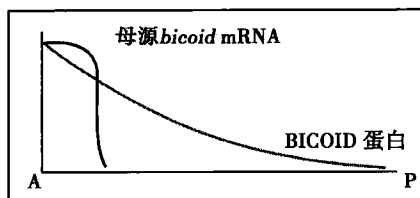


图 5-6 受精前后 *bicoid* mRNA 及翻译蛋白的浓度梯度分布
A: 前端; P: 后端 (引自 Wolpert L, 2007)



组成的高度保守的开放读码框架，编码 61~68 个氨基酸组成的肽链片段，称为同源结构域 (homeodomain, HD)。同源结构域形成一种拐弯的螺旋-回折-螺旋 (HLH) 立体结构，这种结构是转录调节因子中 DNA 结合区的重要结构形式之一。因此，含 HD 结构的蛋白质是一大类 DNA 序列特异的结合蛋白，组成了 HD 超家族。其在进化上高度保守，从无脊椎动物 (果蝇、线虫) 到脊椎动物 (爪蟾、斑马鱼、鼠和人) 都存在这种结构。它们在发育过程中沿胚胎前后轴依顺序表达，即这些基因激活的时间顺序表现为越靠近前部的基因表达越早，而靠近后部的基因表达较迟；这些基因表达的空间顺序表现为头区的最前叶只表达该基因簇的第一个基因，而身体最后部则表达基因簇的最后一个基因。这种排列与表达模式在从果蝇到哺乳动物的各个门类中是高度保守的 (图 5-7)，控制中枢神经系统和中枢器官前后轴的区域。

例如，果蝇同源异型基因称为 HOM 基因，而与 HOM 基因相对应的动物和人类的同源盒基因称为 HOX 基因。在进化过程中，果蝇 HOM 基因在哺乳动物中出现了 4 次：

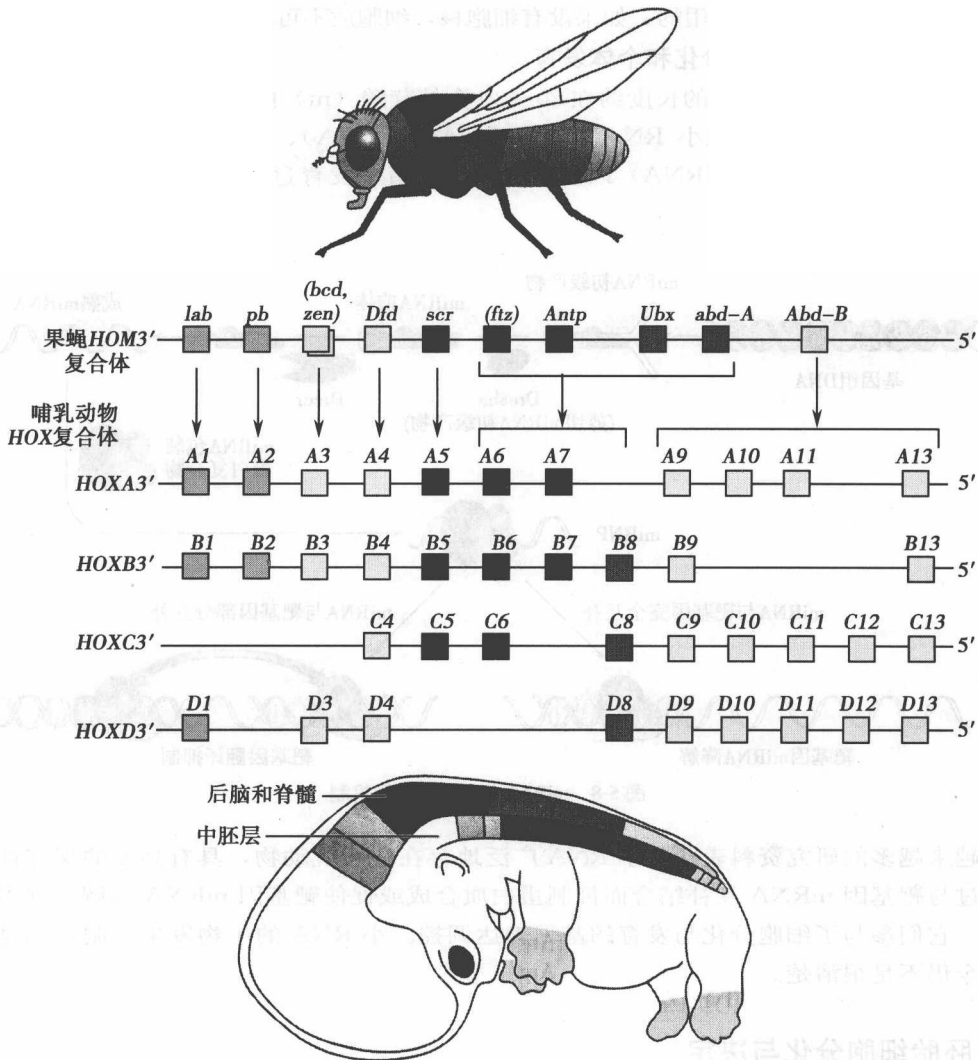


图 5-7 同源异型基因在果蝇和小鼠染色体上的排列顺序及基因表达的解剖顺序
(引自杨抗华等, 2007)



HOX-A, HOX-B, HOX-C, HOX-D, 分别定位于人的 7、17、12 和 2 号染色体；在小鼠则分别定位于 6、11、15 和 2 号染色体上。

(三) 细胞核基因组与细胞质间的相互作用

胚胎发育过程中细胞分化是通过细胞核和细胞质之间相互影响实现的。如果将爪蟾肠上皮细胞核植入去核卵细胞质中，杂种细胞开始卵裂和发育。但移入其他去核体细胞质是不能进行胚胎发育的，这说明在卵细胞质中存在着使已分化的细胞核重新启动的物质，如受精卵发育过程。经分析，在均黄卵，受精卵每次卵裂，细胞核是均等分裂，而细胞质物质在受精卵及卵裂球细胞质中的分布则并不均匀，有的物质在细胞中有一定的区域分布称为细胞质定域 (cytoplasmic localization)。这种不均匀性，在很大程度上决定细胞的早期分化，对胚胎的早期发育有很大的影响。例如，蛙卵的细胞质赤道区部分是含有色素的灰色新月区，第一次卵裂为经裂，两个卵裂球都含有一部分灰色新月区物质，每个卵裂球都能分别发育成为正常的胚胎。如果人为地使第一次卵裂变为与灰色新月区平行的纬裂，则仅含有灰色新月区的那一半能正常发育，说明胚胎细胞质在胚胎发育和分化中起着重要作用。细胞质是通过调节细胞核中的基因表达而发挥作用的。如果没有细胞核，细胞质不可能起作用。

(四) 小 RNA 与细胞分化和个体发育

小 RNA 是近些年发现的长度约在 20~30 个核苷酸 (nt) 的非编码 RNA (non-coding RNA)，包括约 22nt 的微小 RNA (microRNA, miRNA)、21~28nt 的小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 以及最近在小鼠精子发育过程中发现的 26~31nt 的小分子 RNA (图 5-8)。

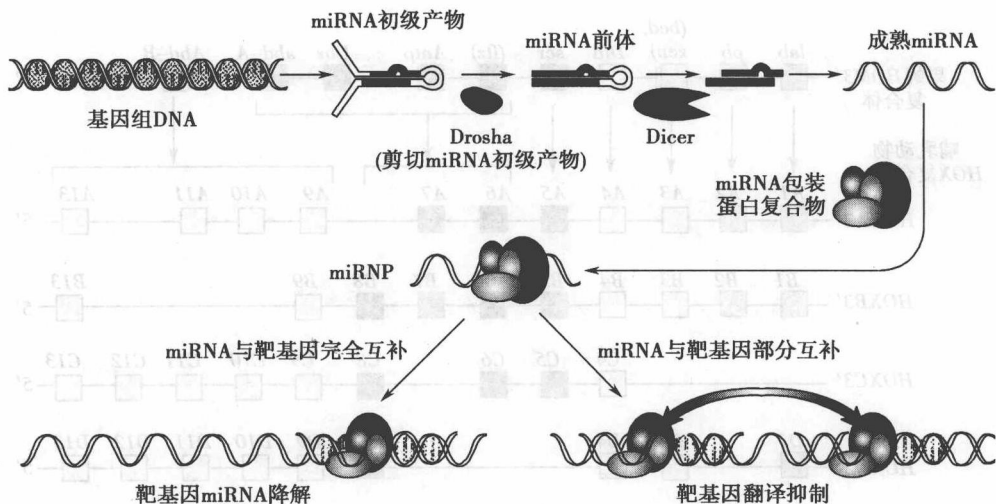


图 5-8 miRNA 的形成与作用机制

越来越多的研究资料表明，小 RNA 广泛地存在于哺乳动物，具有高度的保守性，它们通过与靶基因 mRNA 互补结合而抑制蛋白质合成或促使靶基因 mRNA 降解。许多研究表明，它们参与了细胞分化与发育的基因表达调控。小 RNA 的生物发生机制特别是其功能至今仍不是很清楚。

二、胚胎细胞分化与决定

细胞分裂和分化是受精卵发育为个体的关键，是胚胎发育的核心和基础。经过细胞分



裂，使细胞数量增加；经过分化，产生不同类型的细胞。由各型细胞组成组织、器官、系统和生物体。

胚胎在许多情况下，细胞在分化之前就已预先确定了其未来的发育命运，只能向特定方向分化，这种现象称为细胞决定（determination）。在这种状态下，细胞沿着预定的方向分化，细胞决定一方面由卵细胞质控制，另一方面由相邻细胞的相互作用而受到决定。实验胚胎学证据表明，在卵细胞质中隐藏着大量 mRNA 和蛋白质，它们按一定的时空分布。故最早决定细胞分化方向的物质是卵细胞质中的基因产物——mRNA 和蛋白质。

胚胎细胞在不同发育阶段，其分化潜能不同，在桑椹胚之前的细胞，都具有发育为整个个体的潜能，属全能性。但是从原肠胚细胞重排成三胚层后，随着细胞空间关系的改变和微环境的差异，三个胚层衍生的未来组织器官的轮廓开始决定下来，分化潜能出现一定的局限性，各胚层倾向于发育为本胚层的组织器官。这时的分化潜能虽然局限，但仍具有发育为多种表型细胞的潜能，这种细胞称为多能细胞（pluripotent cell）。经过器官发生，各种组织、细胞的发育命运最终决定，在形态上特化、功能上专一化，这种细胞称为专能细胞（committed cell），最后成为特化的细胞。细胞分化潜能是由全能→多能→单能→特化的方向演化。这种分化能力逐渐降低的现象，是细胞分化过程中的一个普遍规律，是基因选择表达的结果。成体中有一部分细胞也有分化潜能，这种细胞称为成体干细胞，这些细胞在一定的条件下能增殖、分化为几种不同类型细胞。

分化受细胞核与细胞质之间、细胞群与细胞群之间、胚胎不同部位之间、细胞外物质等一系列因素相互作用的制约。在胚胎发育过程中，以上因素连续地或选择性地激活某些基因，决定了细胞分化和组织器官的结构，而基因组中的基因按一定时间和空间顺序选择性地表达，控制某些特定蛋白质的合成，使细胞按时空顺序分化为某种类型的细胞。

三、胚胎发育中细胞间的相互作用

原肠胚以后，三个胚层的发育方向虽已确定，但各胚层进一步发育还有赖于细胞之间、细胞群之间的相互作用。主要表现在胚胎诱导与抑制。

（一）胚胎诱导

胚胎发育的特定阶段，一部分细胞对邻近细胞产生影响，并决定其分化方向的作用，称为胚胎诱导（embryonic induction）或诱导（induction）。起诱导作用的组织称为诱导组织，被诱导而发生分化的组织称为反应组织。胚胎诱导可发生在不同胚层之间，也可以发生在同一胚层不同区域之间。在原肠胚晚期，中胚层首先独立分化，这一启动对邻近胚层有很强的诱导分化作用，它促进内胚层和外胚层向各自相应的组织器官分化。例如，将蝾螈胚体（供体）取一小片尚未迁移到内部的背唇细胞团移植到一正处于原肠胚期（受体）的腹部，这块移植物以后发育成第二条脊索，受其诱导，在移植物上方的受体细胞发育成第二个神经板并进一步发育成神

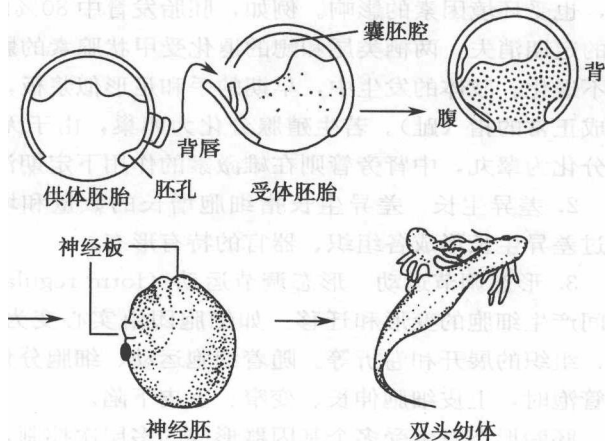


图 5-9 移植蝾螈早期原肠胚诱导形成的双头畸形



经管，这是初级诱导。神经管的前端膨大形成原脑，原脑两侧突出的视杯（optic cup）诱导其上方的外胚层形成晶状体，此为次级诱导。晶状体诱导其表面的外胚层形成角膜，这是三级诱导。经过进行性诱导，最后发育为具双头的畸胎（图 5-9）。胚胎诱导具有严格的组织特异性和发育时空限制。

（二）抑制

抑制（inhibition）是在胚胎发育中，已分化的细胞抑制邻近细胞进行相同分化而产生的负反馈调节作用。例如，把发育中的蛙胚置于含蛙心组织碎片的培养液中，胚胎受到抑制不能产生正常的心脏。这说明，已分化的细胞可产生某种物质，抑制邻近细胞向其相同方向分化，这种物质称为抑素。

正是由于有诱导分化和抑制分化，才使胚胎发育有序地进行，使发育的器官间相互区别，避免重复。

（三）细胞识别和黏着

在胚胎形态发生中细胞识别和黏着起着重要作用。由于胚胎细胞的广泛迁移，当到达最终位置时，同类细胞只有通过识别和黏着，才能进一步分化，构成组织器官和系统，形成机体形态结构。

四、形态发生

（一）形态发生的概念

形态发生（morphogenesis）是胚胎发育过程中，组织器官和机体形态结构的形成过程。它是通过细胞差异生长（differential growth）、细胞迁移和形态变化、细胞识别和黏着、细胞增殖和凋亡而实现，整个过程都受基因控制，也受环境因素影响。只是各生物体的发育环境相对固定。而这一固定环境是生物长期进化形成的，生物的发生要重演祖先进化过程。

（二）影响形态发生的因素

1. 细胞增殖和程序性细胞死亡 胚胎的生长是有丝分裂的结果。大型动物和小型动物的区别，不在于细胞大小的不同，而是由细胞数量多少决定的。在生长过程中出现差异生长。由于细胞的差异生长，出现各组织器官的形态结构各不相同。

在形态发生过程中细胞按一定时期、一定部位有序地进行增殖和死亡，它既受基因控制，也受环境因素的影响。例如，胚胎发育中 80% 以上的神经元细胞死亡，人胚的尾芽和鳃的定期消失，两栖类尾和鳃的退化受甲状腺素的影响，若切除蝌蚪的甲状腺，其尾和鳃则不退化。肢体的发生中，早期的手和足形似浆板，当手指（趾）之间细胞死亡后，才能形成正常的指（趾）。若生殖腺分化为卵巢，由于无雄激素的作用，中肾管退化；若生殖腺分化为睾丸，中肾旁管则在雄激素的作用下定期消失。

2. 差异生长 差异生长指细胞增长的数量和增长率，在身体的不同部位是不同的。通过差异生长形成各组织、器官的特有形态。

3. 形态调节运动 形态调节运动（form regulating movement）使生长着的有关部位之间产生细胞的变形和迁移。如细胞团由实心变为空心，细胞的内迁和外移形成囊状结构、组织的展开和卷折等。随着细胞运动、细胞分化，细胞形态发生变化，如上皮凹陷形成管泡时，上皮细胞伸长、变窄、上皮下陷。

胚胎形态发生受多个基因群形成的多层次控制，这些基因通过对细胞运动、细胞间识别和黏着、细胞增殖和凋亡的控制，使一系列发育事件按基因组既定的遗传程序进行。



第三节 胚后发育

从卵膜孵出或从母体娩出的幼体，继续生长发育，经过幼年、成年、老年直至死亡的过程，称为胚后发育。在胚后发育过程中，仍有一些细胞继续分化，如牙的发生、神经系统的继续发育、生殖细胞的分化成熟。有些动物从幼体发育为成体的过程中，在形态结构、生理功能及生活习性等方面发生显著的改变，称为变态（metamorphosis）。如蛙的幼体——蝌蚪生活在水中，以植物为食，用鳃呼吸，运动器官是尾，经变态成为能适应陆地生活的蛙。

一、生长

生长是由幼体生长到成体，体积增大的阶段。机体生长通过细胞数量增加，这是生长的主要原因；细胞体积增大，是个体发育中某些细胞的生长方式；此外，大量细胞外基质分泌使细胞外空间容量增加，如软骨和骨的生长。例如，人的新生儿细胞数量约为 2×10^{12} 个，到成年可增加约 50 倍，为 10^{14} 个。生物个体的生长期通常分为以下几个时期：生长停滞期（lag growth period），无实质性生长，但为其以后的生长做准备；指数生长期（exponential growth period），此期先慢后快，体积成倍增加，新生儿体重倍增时间约 5~6 个月；生长减速期（decelerate growth period），个体生长开始减慢。在达到一定体积后便完全停止生长，到晚年甚至出现负生长。

机体各部分的生长速度有差异，如人的婴儿期，头部占身高的 $1/4$ ，到成年期只占 $1/7 \sim 1/8$ ，显然在生长期间，躯体的生长比头部快。

二、再生

再生（regeneration）是指生物体在其身体某部分受到损伤或丧失后的修复过程。再生的本质是成体动物为修复缺失组织器官的发育再活化，是多潜能未分化细胞的再发育。

（一）再生分类

再生分为微变态再生（epimorphosis regeneration）、变形再生（morphallaxis regeneration）和补偿性再生（compensatory regeneration）三种形式。

微变态再生涉及成体组织通过去分化过程形成未分化的细胞团，以便之后可以重新分化，如两栖类动物再生肢体；变形再生是通过已存在组织的重组分化，基本没有新的生长，如水螅的再生；补偿性再生表现为细胞分裂，产生与自己相似的细胞，保持它们的分化功能，例如哺乳动物肝再生。

（二）动物再生的一般进程

动物有些组织或器官，长成之后即保持一定的形态，一般细胞不再分裂，但若受到损伤或失去一部分，余下的邻近组织细胞进行分裂、增殖；组织干细胞增殖、分化，便开始再生并恢复。例如，人的肝若受到损伤，其邻近组织处于 G_0 期细胞开始分裂增殖；肝干细胞增殖和分化；门脉周围干细胞的过度增生（hypertrophy）而完成肝再生。在再生的过程中，完成再生过程需要 3 个条件：①必须具有再生能力的细胞；②局部环境条件能引导这些细胞进入再生途径；③去除阻碍再生的因素及因子。

脊椎动物再生主要由两类细胞参与：①干细胞或祖细胞，最常见的再生机制是干细胞和祖细胞进行再生，如表皮干细胞参与皮肤的再生，造血干细胞参与血液组织的更新和重



建。干细胞参与组织再生过程中，一般通过中间类型细胞及定向祖细胞（committed progenitor）分化为终末分化细胞；②已分化细胞的去分化或转分化，然后再分化，形成失去的组织或器官。例如，蝾螈的前肢被切除后，伤口处细胞间的黏合性减弱，细胞通过变形运动移向伤口，形成单细胞层封闭伤口，这层细胞称为顶帽（apical cap）或顶外胚层帽（apical ectodermal cap）。顶帽下方的细胞，如骨细胞、软骨细胞、成纤维细胞、肌细胞、神经胶质细胞均去分化，并彼此分离，形成了一团无差异的细胞，这群细胞和顶帽共同组成的结构称为肢芽。因肢芽内部缺氧，pH降低（6.7~6.9），提高了溶酶体酶的活性，促进受伤组织的清除。胚芽细胞加快分裂和生长，细胞开始分化，形成相应的骨、肌肉、软骨等组织，最后完成肢体的再生过程。

动物种类不同，同一个体组织器官不同，再生能力也各不相同。低等动物的再生能力比高等动物强。扁形动物，如涡虫，自身一小片组织，可以再生成完整的个体。蚯蚓在切成两段后，每段都能再生成整体。哺乳动物再生能力相对较差，但并不是没有再生能力。有些组织器官，如皮肤、肝、肌肉、外周神经等有较强的再生能力。再生能力与年龄也有关，幼年有一定的再生能力，随着年龄的增长，再生能力逐渐减弱。

（三）动物的再生进程的调控

动物的再生受多种因子的调节。在不同的阶段，参与的因子不同，例如肝的再生，分为启动阶段、增殖阶段和终止阶段。

（1）启动阶段：细胞因子（TNF- α 、IL-6）和转录因子（NF- κ B、STAT-3）是肝再生启动阶段最为重要的信号调控分子。

（2）增殖阶段：肝细胞进入细胞周期增殖阶段（G₁-S期）后，受到多个因素的调控。细胞周期素（cyclin D₁）表达、活化是此阶段一个重要调控位点；多种促肝细胞生长因子（HGF、EGF、TGF- α ）在此阶段也有重要作用。

（3）终止阶段：肝再生终止阶段信号调控机制，是研究最不清楚的环节。目前已知，肝再生终止阶段存在着强力生长抑制因子的表达活化，主要包括有转化生长因子- β （TGF- β ）、激活素蛋白-A（activin-A）。它们参与了肝再生终止阶段的信号调控。

三、衰老

衰老（aging）是绝大多数生物性成熟以后，机体形态结构和生理功能逐渐退化或老化的过程，是一个受发育程序、环境因子等多种因素控制的不可逆的生物学现象。各类动物衰老过程的差异较大，因而动物的寿命可由数日至数百年不等。

（一）衰老的一般形态与功能特征

哺乳动物进入衰老期，机体结构和功能出现衰老特征，如老年人出现皮肤松弛、皱缩、老年斑，毛发稀少变白，牙齿松动、脱落，骨质变脆，性腺及肌肉萎缩，脊柱弯曲，代谢降低以及细胞结构改变等；在功能上表现为行动迟缓，视力与听力下降，记忆力减退，适应性降低，心肺功能低下，免疫力及性功能减弱，易于发生各种老年病如老年性痴呆症等。衰老可以表现在组织、器官、细胞及分子等不同层次上，不同物种、同一物种不同个体及同一个体不同部位各层次上的衰老变化都不完全相同。衰老是时间依赖性的缓慢过程。衰老的形态和功能特征有显著的个体差异，很难找到适当的定量参数作为衰老的指标。例如，年龄大的人可能比年龄小的人精力更充沛，健康状况更好，因此，不能单纯以年龄作为衡量衰老的指标。衰老过程主要是机体内部结构的衰变，是构成机体的所有细胞的功能不全，是随着生存时间推移而发生的细胞改变的总和。机体的衰老首先表现于中枢神经系统与心血管系统，因而维护中枢神经系统和心血管系统的正常功能是抗衰老的主要措施。



(二) 衰老机制

衰老的表现多种多样,引起衰老的原因十分复杂,其学说不下几十种。例如,基因调控学说、DNA 损伤修复学说、自由基学说、线粒体损伤学说、端粒区假说等已成为国际研究热点。人类的衰老还受社会、环境、情绪等因素的影响。

1. 基因调控学说 许多资料表明,子代的寿命与双亲的寿命有关,各种生物的寿命相对恒定,主要受遗传物质的控制。个体发育本身就是一个严格的遗传程序控制的过程。机体细胞中存在着“长寿基因”和衰老基因。目前发现,人 1、4、6、7、11、18 号染色体及 X 染色体上都含有与衰老相关的基因。UNC, Michigan 大学和哈佛大学医学院以及我国童坦君、张宗玉夫妇还发现 p16 基因与衰老有关, p16 基因及衰老基因突变,可使生物体寿命延长。

Werner 早老综合征是因位于 8 号染色体短臂的一个称为 WRN 基因(编码核膜蛋白的基因)突变而引起的。该基因与 DNA 的解旋有关,提示了老化与 DNA 损伤积累的相关性。

由于衰老与遗传有关,故有人提出“衰老的遗传学说”。很多学者,特别是发育生物学者持此观点。在正常情况下,控制生长发育的基因在各个发育时期有序地开启和关闭。机体发育到生命的后期阶段才开启的基因控制机体的衰老过程,正是由于这些基因的改变而引起机体一系列结构、功能的改变。

2. 端粒、端粒酶与衰老 在染色体末端普遍存在端粒结构,一般而言,端粒是决定细胞增殖能力的计时器,端粒长,细胞的增殖能力强,反之则弱。端粒由端粒酶合成,以保持染色体的稳定性。但是端粒酶仅在生殖细胞、一些干细胞及部分肿瘤细胞中才有活性。Harley 与 Allsopp 等(1991 年)发现人成纤维细胞端粒每代缩短约 14~18 bp;外周血淋巴细胞每代缩短 33 bp;人胚肺二倍体成纤维细胞每增加一代,端粒长度减少 49 bp。这种随着年龄的增长,细胞分裂次数增加,端粒长度随之缩短的现象,称为端粒消减(telomere attrition),当端粒减至临界长度(如人二倍体成纤维细胞降至 2 kb),细胞出现传代极限(Hayflick 限度),不再分裂,细胞衰老。

3. 自由基与衰老 自由基是指那些在外层轨道上具有不成对电子的分子或原子基团,它们都带有未配对的自由电子,这些自由电子使这些物质具有高反应活性。当这些自由基与其他物质发生反应时,引起一些极重要的生物分子失活而对细胞和组织产生十分有害的生物效应。自由基种类很多,主要有 3 类:活性氧(reactive oxygen species, ROS);羟自由基 $\text{OH}\cdot$ 和 H_2O_2 。其中超氧自由基和游离羟基极不稳定,而过氧化氢较稳定,容易渗透。自由基可以是生物氧化和酶促反应的副产品,也可以由外界因素引起,如紫外线等诱发细胞生成。机体中也存在清除这些自由基的机制,即超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶等。随着年龄的增长,细胞内这些酶活性降低、清除力下降,使自由基积聚,对细胞质膜、内膜系统以及核膜的损害增强,生物膜脆性增加,对离子尤其是 K^+ 离子的通透性发生改变,使细胞内依赖 DNA 的 RNA 聚合酶活性受到抑制,导致细胞衰老。用清除自由基的酶及维生素 E 都具有延缓衰老的作用。

4. 线粒体与衰老 20 世纪 80 年代, Cummings 等人提出, mtDNA 突变积累与细胞衰老有关。在线粒体氧化磷酸化生成 ATP 的过程中,大约有 1%~4% 氧转化为 ROS,因此线粒体是自由基浓度最高的细胞器。mtDNA 裸露于基质,缺乏结合蛋白的保护,最易受自由基伤害,而催化 mtDNA 复制的 DNA 聚合酶 γ 不具有校正功能,复制错误频率高,同时缺乏有效的修复酶,故 mtDNA 最容易发生突变。mtDNA 突变使呼吸链功能受损,进一步引起自由基堆积,恶性循环,导致衰老。许多研究认为 mtDNA 缺失与衰老及伴随的老年衰退性疾病有密切关系。



5. 神经内分泌-免疫调节与衰老 下丘脑是人体衰老的生物钟, 下丘脑的衰老是导致神经内分泌器官衰老的中心环节。由于下丘脑-垂体-内分泌腺轴系的功能衰退, 使机体内分泌功能下降。随着下丘脑的“衰老”, 免疫功能减退, 尤其是胸腺随着年龄增长而体积缩小、重量减轻。例如, 新生儿的胸腺约重 15~20 g, 13 岁时 30~40 g, 青春期后胸腺开始萎缩, 25 岁以后明显缩小, 到 40 岁胸腺实体组织逐渐被脂肪所取代。到老年, 腺体组织完全被脂肪组织取代, 导致其功能丧失。因此, 老年人免疫功能降低, 易患多种疾病, 包括肿瘤。

6. 其他学说 还包括体细胞突变学说、差错灾难学说、交联学说、代谢学说、线粒体 DNA 突变学说等。

总之, 影响衰老的因素很多, 它是一个发育过程, 是多种因素综合作用的结果。

四、死亡与寿命

机体的死亡即个体生命的终结。医学上判定死亡的标志是心跳与呼吸停止, 心、脑电图平波, 瞳孔反射消失等。但是, 机体的死亡并非全部细胞同时停止生命活动, 只有当脑细胞死亡后, 脑功能完全丧失, 才被视为个体死亡。

不同动物之间寿命差异很大, 但是同一物种的最大寿命相对恒定。例如龟的最大寿命是 175 岁, 小鼠是 3.5 岁, 人是 120 岁左右。根据对哺乳动物寿命的调查分析, 动物的寿命为性成熟年龄的 8~10 倍, 为生长期的 5~7 倍。人的性成熟年龄为 11~15 岁, 生长期为 20~25 岁, 因而认为人类的自然寿命不低于 120~150 岁。但绝大多数人都未达到这个寿限。人类既是生物进化的产物, 又生活于现实社会中, 人的寿命必然会受到自身条件和社会条件这两方面的影响。例如, 一百多年以前, 人类的平均寿命为 30 岁, 到本世纪末, 各国人口的平均寿命迅速增加。如发达国家的人均寿命稳定在 70~75 岁, 我国人均寿命从 20 世纪 50 年代初约 33 岁已增至 1981 年的 67.9 岁, 近年已与发达国家的寿命相近, 为 70 岁。这些表明, 人均寿命的增长, 与社会经济条件(包括医疗卫生条件)的改善和人口死亡率降低有直接关系。有调查显示, 人的寿命还与性别有关, 女性的平均寿限较男性高。良好的自然生活环境, 有规律的饮食起居生活, 开朗乐观的性格, 长期的劳动习惯以及遗传因素等都与寿命有关。

第四节 发育异常

胚胎发育是细胞增殖、分化、胚层形成、组织器官发生、胚体整合等一系列发育事件组成的一个复杂的程序性过程, 是基因和稳定的环境相互作用的结果。任何影响这一过程的因素都会导致发育异常而引起先天畸形 (congenital malformation) 或出生缺陷 (birth defect)。

出生缺陷是指胚胎或胎儿在发育过程中发生解剖学和功能上的异常。根据我国出生缺陷监测和残疾儿调查结果, 全国累积有近 3000 万个家庭曾生育过出生缺陷和先天残疾儿, 占全国家庭总数的近 1/10。缺陷儿的出生, 无论是给孩子、家庭, 还是社会都带来很大的影响。

一、发育异常的类型及影响因素

(一) 出生缺陷的主要类型

(1) 整胚发育畸形, 这是由严重遗传缺陷引起, 大都不能形成完整的胚胎并早期死亡



而吸收或流产。

(2) 胚胎局部发育畸形, 由胚胎局部发育紊乱引起, 涉及范围并非一个器官, 而是多个器官, 如头面发育不全等。

(3) 器官和器官局部畸形, 由某一器官不发生或发育不全所致, 如双侧或单侧肺不发生、室间隔膜部缺损等。

(4) 组织分化不良性畸形, 这类畸形的发生时间较晚且肉眼不易识别, 如骨发育不全等。

(5) 发育过度性畸形, 由器官或器官的一部分增生过度所致, 如在房间隔形成期间第二隔生长过度而引起的卵圆孔闭合或狭窄、多指(趾)畸形等。

(6) 吸收不全性畸形, 在胚胎发育过程中, 有些结构全部吸收或部分吸收, 如果吸收不全, 就会出现畸形, 如蹼状指(趾)等。

(7) 超数和异位发生性畸形, 由于器官原基超数发生或发生于异常部位而引起, 如多孔乳腺、异位乳腺等。

(8) 发育滞留性畸形, 发育中途停止, 器官呈中间状态, 如双角子宫、隐睾等。另外还有重复畸形等。

(二) 影响发育异常的因素

引起发育异常的因素多种多样, 但不外乎两大类: 内因和外因。内因主要是遗传因素; 外因则指环境条件, 哺乳动物还包括母体子宫环境。

Wilson 综合了 5 次国际出生缺陷讨论会的资料, 指出人类出生缺陷中遗传因素占 25%, 环境因素占 10%, 遗传因素和环境因素相互作用和原因不明的占 65%, 总体遗传因素占引起发育异常的 90%。可见, 大多数出生缺陷是遗传因素和环境因素相互作用的结果。

1. 环境因素 长期以来人们认为, 哺乳类的胚胎在母体子宫内发育受到胎膜的保护, 不易受外界环境因素的影响。但大量研究证明, 众多环境因素有明显的致畸作用。例如, 生物因素(病毒、细菌、弓形虫、支原体和立克次体等)、物理因素(电离辐射、机械压迫和损伤等)、化学因素(药物、化学试剂、化学物质污染物、食品添加剂和防腐剂等)以及父母年龄过高、母亲妊娠期间酗酒、大量吸烟、严重营养不良、维生素和微量元素缺乏等均可导致先天畸形。

此外, 胚胎发育期, 细胞增殖速度快; 胎儿期, 胚体生长快, 都需要大量的热量。如果母体摄入热量不足、蛋白质缺乏、维生素缺乏, 或者孕妇患妊娠高血压, 使孕妇子宫-胎盘血流量减少, 母体运送到胚胎的营养减少, 或者服用影响代谢的药物等, 均可引起胎儿严重生长发育迟缓或畸形。

2. 遗传因素 染色体畸变所引起的疾病中绝大部分有发育异常的表现, 如唐氏综合征、18 三体综合征、13 三体综合征、Turner 综合征、猫叫综合征等, 除神经系统发育迟缓外, 还伴随多发畸形。

单基因遗传病中也有一些是以致畸为主, 如短指(趾)、并指(趾)、多指(趾)、软骨发育不全、甲癣综合征等, 属于常染色体显性遗传病; 白化病、小头畸形、垂体性侏儒症等, 为常染色体隐性遗传病。

多基因遗传引起的疾病多伴发各种畸形, 如无脑儿、脊柱裂、脑积水、脑脊膜膨出、唇裂腭裂、先心病、先天性幽门狭窄、先天性巨结肠、畸形足等。

3. 环境因素和遗传因素的相互作用 单纯由遗传因素或环境因素引起的发育异常占少数, 多数是两者相互作用的结果。这种作用包括两个方面, 一是环境因素改变胚胎的遗传构成引起发育异常; 另一方面则是胚胎的遗传构成决定胚胎对致畸因子的易感性。例



如，在一次风疹流行中几个孕妇同时都受到感染，但有的胎儿出现较重畸形，有的轻度畸形，有的发育正常。这是由于每个孕妇所怀胎儿对风疹病毒易感程度（即每个胎儿的遗传构成）不同所致。又如纯种 A 系小鼠及 C₅₇ 小鼠腭裂的自然发生率不同，前者为 10%，后者小于 1%。若给这两种早期孕鼠注射同一剂量的可的松后，A 系小鼠 100% 出现腭裂，C₅₇ 小鼠仅 19% 出现。说明不同类型的生物对致畸物的敏感性不同。

二、发育异常易感期

发育中的胚胎受到致畸因子作用以后，是否会发生畸形，发生何种畸形，这不仅取决于致畸因子的性质和胚胎的遗传组成，还与胚胎发育的阶段有关。一般而言，胚胎发育的各个阶段均可发生畸形，但易发程度有很大差别。以人类发育为例，配子形成和受精阶段对射线比较敏感，易导致染色体异常引起胚胎畸形。受精后两周内，主要是卵裂和胚泡形成以及植入时期，性激素和孕激素对胚胎的影响特别大，易导致流产。受精后第 3 周至第 8 周是胚胎发育的关键时期，是胚胎细胞分裂和分化的高潮期，大部分器官原基在此期形成，特别易受各种因素及多种致畸原的袭击，影响胎儿器官的正常形成，导致发育异常。这段时期称为胚胎敏感期（sensitive period）或临界期（critical period）。各器官因发育时期不同，胚胎敏感期的时间也不完全相同。受精后 9 周至出生前，是已分化的器官体积增大、进一步分化的阶段，大多数器官功能成熟的时期，此期称胎儿期，这一时期对致畸剂的敏感性相对较低。

三、发育异常的产前诊断

凡是孕妇在妊娠期间接触过致畸因子，或有遗传家族史的都提倡对胎儿实施产前诊断，主要方法有：①羊膜腔穿刺羊水检查：可测定羊水内的甲胎蛋白的含量，若过高可能为无脑儿、脊柱裂、脑膨出等畸形；电泳法检测羊水中乙酰胆碱酯酶同工酶，此酶仅出现于开放性神经管畸形中；胎儿染色体核型分析可诊断染色体疾病；②母体血液检测：母体血中可能有胎儿细胞（淋巴细胞及有核红细胞），故可从孕妇血液标本中检测出胎儿细胞的异常标记；③绒毛膜检查：绒毛和胎儿均由受精卵分化而来，故绒毛可反映胎儿的遗传特征；④胎儿超声波检查：可在胎龄为 5~16 周对畸形作早期诊断；⑤胎儿镜的宫内诊断：可直接观察胎儿外形或直接摄取胎儿少量组织、血液作进一步检查。

(胡火珍)

第二篇 生命的多样性与 生物的分类系统

第六章 生物多样性及其形成机制

生命的物质组成、生命的结构基础以及生命的基本运动形式是高度一致的。但是，生命的具体表现形式却是十分不同的，这就是生命的多样性。地球上所有的植物、动物和微生物，它们所拥有的全部基因以及各种各样的生态系统，共同构成了生物多样性。生物多样性亦称生物多样性(biodiversity)，包括物种多样性、遗传多样性和生态系统多样性。生物多样性是人类赖以生存和发展的基础，是人类及其子孙后代共有的宝贵财富。我国是生物多样性最丰富的国家之一，其生物多样性居世界第8位，居北半球首位。我国的生命多样性不仅表现在物种极其丰富，生态系统类型多样，而且特有性程度较高。生命多样性的形成机制是一个复杂的生命历史演进过程。

第一节 生命的多样性

生命，是在共同的化学组成、相似的基本结构基础之上所表现出来的一种特殊的物质存在和运动形式。因此，生命的概念是抽象的。但是，具有生命的生物却是十分具体的。不同的生物，以其彼此个别的形态、互不相同的生活方式、极其广泛的空间分布和对环境变化的巧妙适应能力，世代繁衍，生生不息，构成了五光十色、形式多样的生命自然世界。

一、生命多样性的主要表现

(一) 生物物种类别的多样性

自然界有上千万种生物，是丰富多彩的。地球上现存已经鉴定的生物有200万种以上；估计实际生存的约有500万~1000万种；而曾经在地球上出现过的生物可能达10亿种之多。我国是世界上野生生物物种最丰富的国家之一。据统计，我国的苔藓植物、蕨类植物和种子植物共有3万多种，居世界第三位。我国还是世界上裸子植物最多的国家。我国脊椎动物的种类约占世界脊椎动物总数的14%，我国还是世界上鸟类种类最多的国家之一。我国的生物物种类别的多样性不仅表现在物种极其丰富，而且特有性程度较高。我国特有物种超过一万种，如银杏、银杉、水杉、金钱松、珙桐、鹅掌楸都属我国特有的珍稀子遗植物；珍稀动物如大熊猫、金丝猴、褐马鸡、朱鹮、扬子鳄、白唇鹿等。我国是世界上的主要作物起源中心和多样性分布中心之一，作物的遗传资源十分丰富。



我国丰富的种质资源是中国，也是世界的宝贵财富。长期以来，由于人们的无知，在开垦荒地、滥伐林木、建筑水库、建设工厂、扩展铁路和公路等活动中，没有注意对各种种质的保护，使这些丰富的资源迅速减少。在今天已有不计其数的野生种质资源灭绝了。现存的少数品种也正受到过度采挖、毁林开荒、过度放牧和草地开垦、城市和工业发展、开放旅游等的严重威胁。例如，人参、刺参、天麻、刺五加、假人参、龙眼、明党参、海南粗榧等名贵植物药材都已处于濒危状态。

我国药用植物的资源非常丰富。野生药用植物种类繁多、栽培种中品种高度多样性、野生近缘种资源丰富。

我国是世界上家养动物品种和类群最丰富的国家之一，包括特有种、特种经济动物、有特种经济价值和性能的野生动物及家养昆虫。我国家养动物生态类型和繁殖性状有丰富的变异，是世界上特有的家养动物基因库。

我国是世界栽培植物三大起源中心之一，有用果树总数居世界第一位。苹果属、梨属和李属等种类之多，都居世界之首。原产我国的果树主要分布于3个中心地带：黄河流域及西北、东北地区；长江流域；南部地区（包括西南、中南、东南）。

我国原产观赏植物种类非常繁多。我国是多种名贵园林植物的起源中心，不仅原产观赏植物种类繁多，品质优良，而且名花品种及其野生近缘种丰富多彩，亦即遗传多样性突出。我国观赏植物的遗传多样性主要表现在物种多样性、起源多样性和品种多样性三方面。

（二）遗传的多样性

生物的遗传多样性是地球上所有生物的遗传信息的总和。遗传多样性与物种多样性和生态系统多样性彼此有机联系，共同构成生命的多样性，而遗传多样性是物种及生态系统多样性的重要基础。遗传多样性就是指每一物种内基因和基因型的多样性。因此，遗传多样性是一个需用种、变种、亚种或品种的遗传变异来衡量其内部变异性的概念。遗传是相对稳定的，这也正是物种得以延续的保证。然而，各种生物在通过生殖产生与其自身相似后代的生命繁衍过程中，往往更多地表现出的却是同种个体之间的差异。所以，生命的多样性不仅体现为物种类别形式的多样性，也体现为同种个体遗传的多样性。

我国有着丰富多样的野生动、植物和微生物资源。其物种、亚种或变种都具有丰富的遗传变异，是遗传多样性的珍贵宝库；另一方面，几千年来，我国人民在农业生产活动中，还驯化和培育了许多饲养动物和栽培植物，它们的遗传多样性也十分丰富。正是这些丰富的遗传多样性为我国物种的多样性奠定了基础，而通过丰富的物种多样性又形成我国不同类型的生态系统。长期以来，作物、果树、畜禽以及渔业生产的不断发展无不与它们本身以及野生亲缘物种的遗传多样性利用有关。因此，不论是从环境保护、生命多样性的保护而言，遗传多样性的研究既具有重要的理论意义，同时还将产生巨大的经济效益和社会效益。

近年随着分子生物学和生物技术的发展，遗传多样性的研究方法也日益深入，已建立了各种测验的最新方法，如通过核型分型、染色体显带技术来确定物种的分类地位；利用同工酶与蛋白质多态性分析以研究动、植物核基因组的遗传变异，群体的杂合度和近交情况；采用各种检测DNA多样性的技术，如随机扩增多态DNA（RAPD）、DNA指纹（DAF）、微卫星DNA、DNA序列分析及非损伤DNA分析等以提供各种遗传标记，用于分子进化、分子系统学和分子生态学研究，并辅助育种等。

我国科学工作者近年来应用这些新方法，已从遗传多样性的角度确定了一些野生珍贵动植物的进化和分类地位；还探讨了某些物种的濒危原因，并提出就地保护和异地保护的遗传管理方法。对一些经济动、植物遗传多样性的探讨，在了解它们的起源和品种分化、



品种鉴定和评比、指导育种等方面都具有重要的参考价值，也为运用现代生物学技术进行基因分离和基因转移奠定了基础。

(三) 生态系统的多样性

地球上的生态系统可以分为陆地生态系统和水域生态系统两大类。在陆地生态系统中，根据各生态系统的植被分布情况，又分为森林生态系统、草原生态系统、农田生态系统等类型。在水域生态系统中，又分为海洋生态系统、淡水生态系统等类型。在生命发展历史早期，地球上仅存在由异养生物这种原始生命类型形成的单一生命区系；随着自养型生物的产生，逐渐形成了具备自然界物质循环两个基本环节的第一个完整的生态系统——藻菌两极生态系统；而真核生物的出现，特别是动、植物的分化发展，两极系统又被由动物、植物和菌类组成的三极生态系统所取代。由此可以看出：生态系统的多极化，是生命类型多样化发展的结果，也是生命进化历史上的一次巨大飞跃。在此基础之上，又促使了生命类型在更高水平上的多元分化和发展，生物界也因此而变得更为种类繁多，丰富多彩。

生态系统是各种生物与其周围环境所构成的自然综合体。所有的物种都是生态系统的组成部分。在生态系统之中，不仅各个物种之间相互依赖、彼此制约，而且生物与其周围的各种环境因子也是相互作用的。从结构上看，生态系统主要由生产者、消费者、分解者所构成。生态系统的功能是对地球上的各种化学元素进行循环，维持能量在各组分之间的正常流动。生态系统的多样性主要是指地球上生态系统组成、功能的多样性以及各种生态过程的多样性，包括生境的多样性、生物群落和生态过程的多样化等多个方面。其中，生境的多样性是生态系统多样性形成的基础，生物群落的多样化可以反映生态系统类型的多样性。

1. 森林生态系统的生物多样性 森林是地球上最大的生态系统。森林在地球上的分布范围广阔，生物多样性丰富，不仅能够为人类提供大量的林业产品，而且在维持生物圈的稳态方面发挥着重要作用。森林生态系统分布在湿润或较湿润的地区，其主要特点是动植物种类繁多。长期以来，人们认为森林的作用就是为人类提供木材和其他林业产品，具有巨大的经济效应。随着科学的发展，人们逐渐认识到，森林作为生物圈中最重要的生态系统，它所具有的生态效益和社会效益远远超过其他经济效益。

森林中有极其丰富的物种资源。地球上90%以上的陆生植物和绝大多数动物都生存在森林中，仅热带雨林中的物种就占地球上全部物种的50%。我们知道，一个物种就是一个独特的基因库。物种基因库是生物经过亿万年的进化而形成的，是大自然留给人类的珍贵遗产。森林中的植物以乔木为主，也有少量灌木和草本植物。森林中还有种类繁多的动物。森林中的动物由于在树上容易找到丰富的食物和栖息场所，因而营树栖和攀援生活的种类特别多，如犀鸟、避役、树蛙、松鼠、貂、蜂猴、眼镜猴和长臂猿等。在森林中的各种生物是相互依存的，据科学家估计，森林中一种植物的绝灭，可能造成大约10~30种动物的消失。由此可见，森林在维持地球的生命多样性方面具有非常重要的作用。

我国森林覆盖率为16.55%，森林类型众多，拥有各类针叶林、针阔叶混交林、落叶阔叶林、常绿阔叶林、热带林以及它们的各种次生类型。此外，还有许多人工栽培营造的用材林、防护林、经济林和农林复合生态类型，人工林的面积居世界第一位。这更丰富了森林生态系统类型的多样性，这是森林生命多样性的一个特点。我国还拥有世界上最完整的温带山地垂直带谱、亚热带山地垂直带谱，北半球纬度最高的热带山地雨林、季雨林类型，种类最丰富的落叶松属、云杉属、冷杉属、松属森林，我国还有世界上罕见的高生物量的雅鲁藏布江峡谷云杉林。

在多种类型的森林中，栖息着丰富多样的野生动物。这些动物中，许多为我国特有或



主要分布在我国种群，如我国所特有的大熊猫、金丝猴、白唇鹿、羚牛、毛冠鹿等动物。

我国乔灌木树种包括了世界分布、热带分布、温带分布、泛地中海分布和我国特有的各种成分。我国的树种大多数在地理成分上为热带、亚热带性质，但同时也几乎包括了世界温带分布的所有木本属，如槭、桦、胡桃、鹅耳枥、栎、云杉、冷杉、胡颓子等。我国有许多起源古老的孑遗树种，这是全人类极宝贵的财富。由于在新生代第四纪冰川期，华南、华中、西南广大地区，大多山地未遭受冰川影响，成为植物的避难所，从而保存了许多我国特有的孑遗种，如银杏、罗汉松、陆均松、三尖杉、红豆杉、白豆杉等，孑遗的阔叶树还有木兰、鹅掌楸、双花木、马蹄荷、红花荷、莲香、马尾树、糙叶树、喙核桃、青钱柳、杜仲、圆籽荷、猪血木等。我国特有的树种还有通脱木、半枫荷、喜树、伯乐树、珙桐、腊梅、紫树、香果树、山白树、银鹊树等。

2. 草原生态系统的生物多样性 草原生态系统的面积大约占全球陆地面积的 1/5。草原生态系统分布在干旱地区，这里年降雨量很少，有着丰富的生物资源。草原上不仅生活着大量的牧草和牲畜，还生活着许多其他动、植物和微生物。人称“药中之王”的甘草，在我国各地都有分布。冬虫夏草、枸杞、伊贝母、黄连等著名中药材，都出自草原生态系统。与森林生态系统相比，草原生态系统的动植物种类要少得多。草原上的植物以草本植物为主，有的草原上有少量的灌木丛。由于降雨稀少，乔木非常少见。那里的动物与草原上的生活相适应，大都具有挖洞或快速奔跑的行为特点。草原上啮齿动物特别多，它们几乎都过着地下穴居的生活。瞪羚、黄羊、高鼻羚羊、跳鼠、狐等善于奔跑的动物，都生活在草原上。由于缺水，在草原生态系统中，两栖类和水生动物非常少见。草原是畜牧业的重要生产基地。在我国广阔的草原上，饲养着大量的家畜，如新疆细毛羊、伊犁马、三和马、滩羊、库车羔皮羊等。

我国的草原面积将近 4 亿公顷，约占国土面积的 40%，居世界第二位。我国草原以温带草原为主，其主体部分分布于内蒙古高原及其邻近的低山丘陵地区，海拔 1 000～1 200 米上下，地势坦荡辽阔。中国的草原从东向西分为 3 个亚地带：森林草原（属于半湿润气候，植被以草甸草原和林缘草甸为主，并与岛状森林结合，草群茂密，组成丰富）、典型草原（主要由丛生禾草草原构成，呈带状由东北伸向西南）和荒漠草原（其中小型针茅在草群组成中占优势，构成稀疏的矮草草原，常与荒漠群落交错）。中国草原除这一主体外还有山地草原和高寒草原。

3. 农田生态系统生物多样性 农田生态系统是人工建立的生态系统，其主要特点是人的作用非常关键，人们种植的各种农作物是这一生态系统的主要成员。农田中的动植物种类较少，群落的结构单一。

4. 湿地生态系统生物多样性 人们通常将沼泽和沿海滩涂称为湿地。而实际上，湿地不仅包括沼泽、泥炭地、滩涂等，还包括部分内陆水体、水稻田等以及低潮时水深不超过 6 米的海域。湿地中有着十分丰富的动、植物种类。以沼泽为例，沼泽中生长着芦苇、药用植物、蜜源植物、野果等。沼泽适于许多水禽栖息，例如，三江平原沼泽区是亚洲东北部的禽类繁殖中心和亚洲北部水禽南迁的必经之地，在那里生活着丹顶鹤、天鹅等珍稀动物。我国的湿地类型众多。海涂蜿蜒，江河纵横，湖泊星罗棋布，沼泽散缀南北。为了保护湿地，我国政府和人民正积极行动起来，不断加强对湿地的合理利用和保护。我国于 1992 年加入“湿地公约”。到 1996 年，我国已经建立湿地类型的自然保护区 160 多处，其中为了保护斑头雁、棕头鸥等鸟类和它们的生存环境，在青海省建立的青海湖鸟岛自然保护区；为了保护丹顶鹤等鸟类的黑龙江扎龙自然保护区；吉林向海自然保护区等 7 个自然保护区已经被列为国际重要湿地名录。



5. 海洋生态系统生物多样性 地球表面大部分被蓝色的海洋所覆盖, 人类居住的陆地, 宛如漂浮在海洋中的一个个孤岛。海洋占地球表面积的 71%。整个地球上的海洋是连成一体, 可以看成是一个巨大的生态系统。海洋中的生物种类与陆地上的大不相同。海洋中的植物绝大部分是微小的浮游植物。海洋中的动物种类很多, 从单细胞的原生动物到动物中个体最大的蓝鲸, 都能够在水中游动。海洋中的浮游植物个体很小, 但是数量极多, 它们是植食性动物的主要饵料。在浅海区还有很多大型藻类, 如海带、裙带菜等。在水深不超过 200 米的水层, 光线较为充足, 有大量的浮游植物, 海洋动物的许多种类主要集中在这样的水层, 其中有大量的浮游动物、虾、鱼等。在水深超过 200 米的深层海域, 植物难以生存, 但是还有不少动物栖息, 这些动物一般靠上层水域掉下来的生物遗体、残屑生活。

海洋是生命的摇篮。地球上的生命最早可能是在海洋中出现的。目前海洋中的生物约有 20 万种, 是地球宝贵的资源。

6. 淡水生态系统 淡水生态系统包括河流生态系统、湖泊生态系统和池塘生态系统等类型, 其中的生物都是适于在淡水生活的。这里主要介绍湖泊生态系统。湖泊中植物一般都分布在浅水区和水的上层。在岸边, 常见的植物有芦苇、香蒲等, 在水体的上层, 有大量的浮游植物, 其中单细胞的藻类最多。湖泊中的动物分布在不同的水层。在水体上层有鲢鱼、鳙鱼等; 在水体的中下层有草鱼等; 在水体的底层有螺蛳、蚬等软体动物。

二、生命多样性的价值

对于人类来说, 生物多样性具有直接使用价值、间接使用价值和潜在使用价值。

(一) 直接使用价值

许多野生植物具有药用价值, 是重要的药物来源, 例如青蒿素。许多野生动物也具有药用价值。例如五灵脂、蝉蜕等都是常用的动物性药物。许多野生生物是重要的工业原料。

生物多样性具有科学研究价值。在基因工程迅速发展的今天, 这一点显得更加重要。例如, 水稻草丛矮缩病是一种危害水稻生长发育的病毒性疾病, 很难防治。后来, 科学家发现了一个野生水稻种群, 这个种群对草丛矮缩病具有比较强的抗性, 从而为培育抗草丛矮缩病的水稻新品种找到了必要的基因。

(二) 间接使用价值

间接使用价值是指生物多样性具有重要的生态功能。无论哪一种生态系统, 野生生物都是其中不可缺少的组成成分。在生态系统中, 野生生物之间具有相互依存和相互制约的关系, 它们共同维系着生态系统的结构和功能。

(三) 潜在使用价值

野生生物种类繁多, 人类做过比较充分研究的只是极少数, 大量野生生物的使用价值目前还不清楚。但是可以肯定, 这些野生生物具有巨大的潜在的使用价值。一种野生生物一旦从地球上消失, 就无法再生, 它的各种潜在的使用价值就不复存在了。因此, 对于目前尚不清楚其潜在使用价值的野生生物, 我们同样应当珍惜和保护。

如果动、植物的遗传多样性得不到应有的保护, 一个物种的灭绝就意味着将有难以计数的遗传多样性的消失。伴随着人类对自然资源的开发利用, 自然生态系统被大面积破坏, 加之环境污染等, 使得物种灭绝的速度加快, 畜禽、作物、果树品种等资源的大量流失。生态系统的多样性是物种和遗传多样性存在的保证, 而物种多样性是人类赖以生存和



发展的基础。保护物种要从生态系统和栖息地的保护入手，而评估物种受威胁的程度以及是否已摆脱受威胁的状态必须建立在遗传多样性研究的基础上。可见，着眼于人类的未来，认真对待遗传多样性、物种多样性和生态系统多样性的保护，就是保护人类自身生存和发展的物质基础，也才能保证人类生产活动和经济活动的持续发展，维护人类子孙后代的生存和繁荣。

三、生命多样性的保护

生命多样性的保护，包括就地保护、迁地保护以及加强教育和法制管理等。

(一) 就地保护

就地保护是指为了保护生物多样性，把包含保护对象在内的一定面积的陆地或水体划分出来，进行保护和管理。就地保护的對象，主要包括有代表性的自然生态系统和珍稀濒危动、植物的天然集中分布区等。就地保护是保护生物多样性最为有效的措施。就地保护主要指建立自然保护区，例如，为了保护完整的温带森林生态系统，在吉林省建立了长白山自然保护区；为了保护斑头雁、棕头鸥等鸟类和它们的生存环境，在青海省建立了青海湖鸟岛自然保护区。

(二) 迁地保护

迁地保护是指为了保护生物多样性，把因生存条件不复存在、物种数量极少或难以找到配偶等原因，使生存和繁衍受到严重威胁的物种迁出原地、移入动物园、植物园、水族馆和濒危动物繁育中心，进行特殊的保护和管理。迁地保护是就地保护的补充，它为行将灭绝的生物提供了生存的最后机会。

(三) 加强教育和法制管理

要做好生命多样性的保护工作，重要的任务是教育广大民众，使每一位公民都能从增强环境意识的高度，提高生物多样性保护的自觉性，积极参加保护生命多样性的各项活动。

总之，只要对生物多样性保护和利用得当，生物多样性将世代地、可持续地为人类造福。

第二节 生物多样性形成的机制

生命的历史是悠久的。远在 30 多亿年前，地球上就有了原始生命的存在。但是，相比于现今林林总总、瑰丽多彩的生命世界，早期的生命类型却是十分单一、稀少的。那么，在漫长的历史岁月中，单一稀少的早期生命类型究竟是经由哪些途径、通过什么方式，形成了多彩纷繁的生物种类，亦即生命多样性的形成机制是什么呢？

一、生命的多样性形成于生命的历史过程

生命的历史是连续的，它包括两个基本过程：起源和发展。

起源是生命在同一基础上从无到有的产生形成阶段。这是一个漫长的过程，而并非一蹴而就的事件。因此，可以设想在这一漫长过程中，生命的化学合成很可能不止一次而是多次；不止一种而是多种。生命的多次、多种产生，不仅是发展的前提，而且也是生命形式多样化发展演进的基础。



发展是生命沿着多样化与复杂化两条途径,从少到多、从单一到多样、从简单到复杂、从低级到高级的演进过程。在发展的过程中,一方面是生物数量、种类的增加;另一方面是机体结构、功能水平的提高。这其中实质上又孕育和包含了新的起源。由此可见,生命的多样性正是在生命历史这种阶段性的连续发展过程中不断产生、逐渐形成的。

二、遗传变异是生物多样性形成的基本动力

生物多样性最直接的表现形式是物种的多样性,所以,物种是生命多样性的核心问题。任何物种,都是生命历史进化的产物;而遗传与变异,则正是推动进化的基本动力。

遗传是物种得以存在和延续的保证,如果没有遗传,就不会有物种的存在;变异,是物种演变进化的根据;没有变异,生命将会千篇一律,进化就无从进行,也就谈不上物种的多样化。

现代科学已把遗传变异的现象落实到了一致的物质基础——DNA。遗传的奥妙在于DNA的自我复制,其关键是碱基配对,它保证了遗传的相对稳定性;变异则源于碱基序列的无穷变化,这又为变异提供了无限的可能性,是进化的根本源泉。

三、地理隔离分化是生物多样性形成的主要途径

生命的历史,不仅是生物物种逐渐产生、形成、分化的历史,也是生命活动空间不断扩展与延伸的历史。伴随着生命类型的分化演进,生命活动的领域也不断地拓展扩增——从水到陆,从陆到空,使生命的踪迹遍及全球,形成了地球上的生物圈。

然而,在生命的整个分布区域内,生物可能生存的与不能生存的场所却是相互交叠的,加之不同物种的生活习性及其所需要的生存环境亦不尽相同。因此,在物种的空间结构上就形成了一个大小不同、彼此隔离、散在分布的群体单元。这种地理的隔离,是物种分化的必要条件,也正是生物多样性形成的主要途径。

除了地理隔离,还有生态隔离、生殖隔离等,都是生命多样化形成的重要因素和必要条件。

(杨生玺)

第七章 生物分类的方法与分类系统

生活在地球上的生物物种是多种多样的，它们的形态结构各不相同，有的结构简单，如草履虫，仅由一个细胞所组成，通常需要在显微镜下才能看清楚；有的结构非常复杂，如人类，具有十分完善的器官。它们在地球上分布广泛，几乎到处都有生命的存在，它们适应着不同的温度、湿度、光照和气压等环境；并且不同的生物还具有不同的生活方式，通过不同的方式摄取食物、繁育后代。目前，鉴定命名的生物种类大约有 200 多万种，其中动物约有 150 万种，植物约有 50 万种。据科学家估计，世界上约有 2 000 万~5 000 万种生物还有待发现和命名。

尽管生物在形态结构、生理功能和生态习性等方面表现极为不同，但是它们都具有生命的基本特征，都是按照生物界的基本规律发生和发展的。为了便于对生物进行研究，需要按照各种生物的异同程度，根据不同标准把它们进行分门别类，并按照从低级到高级、从简单到复杂以及彼此间的亲缘关系等列成系统，这就是分类学的目的。分类学不仅是记载和鉴定生物的科学，而且还可以从不同生物类型之间的亲缘关系了解生物界的进化发展过程。物种是生物分类学的基本单位，因此，欲了解和掌握生物的分类方法，首先必须弄清物种的概念和命名方法。

第一节 种的概念和命名方法

一、种的概念

种 (species) 亦称物种，是分类学的基本单元。长期以来，种的概念在学术上有着很大的争议。曾最具代表性、最有影响的有两种观点：一种观点是以形态特征为主要鉴定依据，把种定义为形态结构相似的个体群；另一种观点则把物种看作一个独立的繁殖单元，认为种是具有实际或潜在生殖能力，并通过交配可产生正常能繁育后代的个体群，更强调的是种间的生殖隔离机制。两种观点，各有所长，但却都不尽完善。其实质是有关物种标准的分歧。

现代生物学观点认为，物种是由可以相互交配（产生能育的正常后代）的自然群居组成的繁殖群体，和其他群体存在生殖隔离、并占有一定的生态空间，拥有一定的基因型和表型，是生物进化和自然选择的产物。

物种是历史与现实的客观存在。作为生殖单元，它是相对稳定的；作为进化单元，它又是发展的。一个物种在遗传、变异作用的推动下，通过自然选择，可能发展成另一个新的物种。地球上众多的物种，正是从其共同先祖逐渐演化而来的。

种以下还有亚种 (subspecies)、变种 (variety)、变型 (form)。某种生物分布在不同地区的种群，由于所在地区生活环境的影响，在形态构造或生理功能上发生某种变化，这个种群就称为某种生物的一个亚种。而同一个生态环境的同一个种群内，如果某些个体组成的小种群在形态、分布、生态或季节上发生了一些细微的变异，并且有了稳定的遗传特性时，那么这个小种群就称为原来种（又称为模式种）的变种。变型是指有形态变异，但是看不出有一定的分布区，仅仅是一些零星分布的个体。

二、种的命名方法

生物的种类繁多，世界上不同国家、不同地区和不同民族的语言文字又各有差别。为



了科学研究与相互交流的方便,避免出现同物异名或同名异物的混乱现象,国际上制定了统一的命名法则,规定每一个物种只能有一个统一的学名 (scientific name)。

国际命名体制采用瑞典学者 Linnaeus 所创建的双名法 (binomial nomenclature), 即: 每种生物的学名采用属名和种名命名, 用拉丁文或拉丁化的词表示。第一个拉丁词表示该物种的属名, 通常是名词, 第一个字母必须大写; 第二个拉丁词是种名, 多为形容词, 字母均小写, 其性、数、格要与属名一致。此外, 一个完整的学名, 在种名之后还应附上命名人的姓氏或姓氏的缩写, 首字母要大写, 有时还要加上命名的年份, 以便原始文献的核查。例如:

中华按蚊 <i>Anopheles</i>	<i>sinensis</i>	Wiedemann	1828
属名 (按蚊)	种名 (中华的)	命名人	命名年份
黑斑蛙 <i>Rana</i>	<i>nigromaculata</i>	Hall	1860
属名 (蛙)	种名 (黑色的)	命名人 Hallowell 的姓氏缩写	命名年份

当种名未能确定时, 可在属名之后附以 “sp”。例如, 待定种按蚊 *Anopheles* sp。

对于亚种, 一般采用三名法 (trinomial nomenclature), 即在种名之后再加上一个亚种名的拉丁单词。例如, 在我国常见的大蟾蜍中华亚种: *Bufo bufo gargarizans*。

如果要更正一个种的学名, 把一个种从一个属划归于另一个属时, 给原来命名人的姓氏加上括号, 后面再写上修正人的姓氏即可。如: 崇安湍蛙 *Staurois chunganensis* (Pope) Liu。

学名字体在印刷时一般要求为斜体; 手写时则在其下方加一横线。

第二节 生物分类

一、生物分类的意义

生物分类学 (taxonomy) 是研究生物分类理论和方法的学科。它包括分类 (classification)、命名 (nomenclature) 和鉴定 (identification) 三个独立和相关的分类学领域。分类是根据生物的相似性和亲缘关系, 将生物归入不同的类群 (分类单元); 命名是根据国际生物命名法规给生物分类单元以科学的名称; 鉴定是确定一个新的分类生物属于已经命名的分类单元的过程。因此, 生物分类学是对各类生物进行鉴定、分群归类, 按分类学准则排列成分类系统, 并对已确定的分类单元进行科学命名的学科。其目的是探索生物的系统发育及其进化历史, 揭示生物的多样性及其亲缘关系, 并以此为基础建立多层次能反映生物界亲缘关系和进化发展规律, 为更广泛、更有效地保护和利用自然界丰富的生物资源提供方便。

古往今来, 在不同的历史时期, 人们对生物的分类, 因不同的需要、不同的认识水平和不同的判断标准, 曾建立了多种不同的分类方法。但归纳起来, 却不外乎人为分类法和自然分类法两种。

人为分类法主要从人们的某种实际需要出发, 主观地选择生物的一些表象性状, 如生物的某些形态结构、功能、习性、生态或者经济用途等等, 作为分类的依据或标准。例如将生物分为水生、陆生; 草本植物、木本植物等。这种分类方法便于生物名称的检索, 也易于掌握, 但不强调生物间的亲缘关系, 不能反映生物进化的自然系谱。

自然分类法着重于生物间存在的不同亲缘关系, 依据生物的各种特征, 包括外部形态、解剖结构、生理生化、生态、行为、地理分布和系统发育等特征进行分类。这种反映物种在进化上的亲缘关系的分类称为自然分类法, 它可较真实地反映生物进化的自然系



谱，比人为分类更接近于客观实际。

细胞生物学、分子生物学和遗传学等现代生命科学理论及实验技术的发展和广泛应用，给分类学研究提供了新的手段和更为丰富的资料。随着人们对于生命有机界认识水平的不断深入，自然分类法正在不断地得到完善，人们也将会更加全面地掌握自然规律，最终建立起一个完善的反映亲缘关系的自然分类系统。

二、生物分类的等级

分类学家根据生物之间相同、相异的程度与亲缘关系的远近，以不同的分类特征为依据，将生物逐级分类。主要的分类等级或阶元 (taxonomic category) 单位为：界 (kingdom)、门 (phylum)、纲 (class)、目 (order)、科 (family)、属 (genus)、种 7 级。

每一种生物，其分类属性以及与其他种生物的亲缘关系，都可通过分类系统得以体现。通常，为了更准确地反映生物的分类地位，在以上 7 个主要单元前后，还分别增加“超”（在前）、“亚”和“下”（在后）等辅助性阶元，并缀以相应的字头 super-、sub-、infra-来表示，如，超纲 (superclass)、亚纲 (subclass)、下纲 (infraclass)。

现以人 (*Homo sapiens*) 为例，列出分类系统，以示其分类等级位置：

动物界 Kingdom Animalia

 脊索动物门 Phylum Chordata

 脊椎动物亚门 Subphylum Vertebrata

 哺乳纲 Class Mammalia

 真兽亚纲 Subclass Eutheria

 灵长目 Order Primates

 类人猿亚目 Suborder Anthroidea

 人科 Family Hominidae

 人属 Genus *Homo*

 人种 Species *sapiens*

第三节 生物的分类系统

基于一定的分类标准和分类方法所建立的生物分类系统，反映了人们对生命自然界的认识水平。

生物的分界，在我国，从甲骨文的记载中，就可见对动物和植物的划分；在西方，古希腊学者亚里士多德 (Aristotle) (公元前 384~322) 首先提出两界的划分。但都没有科学的理论依据。因此分界系统是从 18 世纪中期开始成立，并且随着科学技术的发展而不断完善和深化。

林奈 (Carolus Linnaeus, 1707~1778) 以生物能否运动为标准，明确提出动物界 (Animalia) 和植物界 (Plantae) 的两界系统，将细菌、真菌等都归入植物界。该系统一直沿用至 19 世纪中叶。后来，德国学者 Haeckel 从进化的观点出发，把动物界又分为原生动物界 (Protozoa) 和后生动物界 (Metazoa)，提出了三界系统。

20 世纪 50 年代以后，随着电子显微镜技术和分子生物学的发展，人们认识到了原核生物与真核生物之间的巨大差异。Copeland 于 1956 年提出把生物划分为原核生物、原生生物、植物和动物的四界系统。1969 年，Whittaker 在前人工作的基础上，根据生物细胞结构和营养方式的不同，进而提出了一个新的五界分类系统 (图 7-1)。该系统首先依细胞



结构，把原核细胞结构的生物类型划归为原核生物界 (Monera)；把真核生物中的单细胞生物划归为原生生物界 (Protista)；再根据营养方式的不同，把多细胞生物中行光合作用的自养型生物划为植物界；把营腐生生活的异养生物划为真菌界 (Fungi)；而那些以摄食为主、有消化管道的生物则被划为动物界。

五界系统的特点是：既反映纵向连续的阶段性发展，显示了生命历史的三大阶段：原核单细胞阶段、真核单细胞阶段和真核多细胞阶段；又体现横向分化的分支发展，反映了进化的三大方向：营光合作用的植物（自然界的生产者）、分解和吸收有机物的真菌（自然界的分解者）和以摄食有机物的方式进行营养的动物（自然界的消费者），因而成为当代颇受欢迎的一种分类系统。但是，这种分类方法却依然存在着不足之处：①忽略了病毒类等非细胞生命类型的分类归属问题；②把原生生物列为一个中间阶段，削弱了原核和真核两个基本阶段之间的对比；③在原核及原生生物两界内，没有考虑生态关系而作出分支分类。此外，原生生物界是否是一个自然类群仍尚有争议。

我国学者陈世骧教授在五界系统的基础上，针对其存在的缺陷，加了一个病毒界，提出了一个较为完善的两总界（六界）系统（图 7-2）。

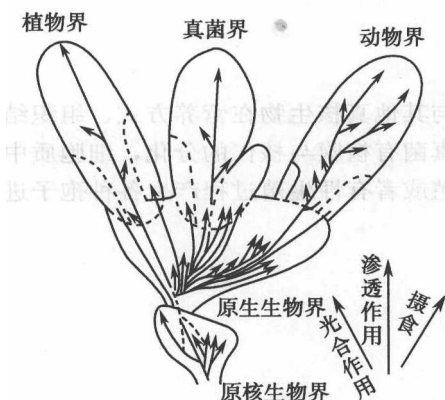


图 7-1 Whittaker 五界系统简图

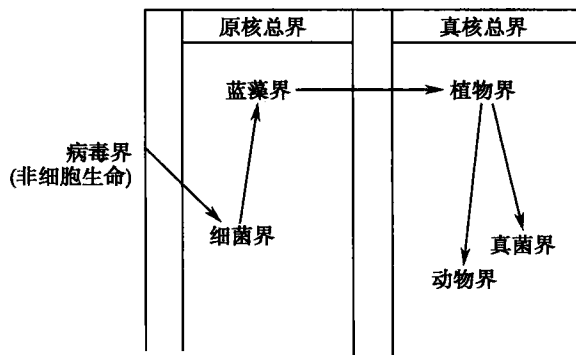


图 7-2 陈世骧两总界（六界）系统简图

一、病毒界

病毒是一类极微小的生物，其主要特征是：为非细胞结构，结构极其简单，一般由含有核酸（DNA 或者 RNA）的核心部分和蛋白质外壳部分组成；个体微小，一般在 15~450 nm 之间；无独立的代谢系统，只能在特异性宿主细胞内才能繁殖。病毒既能在活细胞内营专性寄生，又能在细胞外以大分子颗粒状态存在，具有侵染力。

病毒的增殖与其他微生物的繁殖不同，其基本特点是：无生长过程；不是以二分裂方式繁殖；病毒只有进入宿主细胞后才能按照自己的核酸指令复制大量的病毒核酸，合成病毒自身所需的蛋白质，然后装配形成病毒，并由宿主细胞释放出来。一般包括以下几个步骤：吸附、侵入和脱壳、生物合成、装配和释放。

二、原核生物界

原核生物是目前已知的结构最简单，并能够独立生活的一类细胞。具有一般细胞的形态，细胞内同时具有 DNA 和 RNA；无核膜，所以没有典型的细胞核；细胞质内没有线粒



体、高尔基复合体以及内质网等细胞器，有细胞壁；分裂方式为二分裂，即一个细胞通过直接分裂（无丝分裂）产生两个细胞；多为异养型。

原核生物主要包括蓝藻（蓝绿藻）、细菌、立克次体、黏细菌、螺旋体及支原体等。

三、原生生物界

真核生物主要包括原生生物、真菌、植物和动物。真核生物的主要特点是具有明显的细胞结构，有明显的细胞核，细胞内核质周围有核膜与细胞质分开；细胞质内有具有不同功能的细胞器，如线粒体、高尔基体等。

原生生物有 3.5 万种，除了具有真核生物的主要特征以外，其组成是单细胞或者单细胞群体，但没有组织分化；细胞中的各种细胞器分工协作完成其特有的生命过程。因此，原生生物虽然只是一个细胞，但是在生理上却是一个独立而完整的机体，有自养型的，也有异养型的。多营无性生殖。

真核原生生物主要有眼虫、草履虫、衣藻、绿藻及金藻等。

四、真菌界

绝大多数真菌是多细胞结构的真核生物，真菌是与其他真核生物在营养方式、组织结构、生长发育和繁殖方式上都不同的独特的有机体。真菌有核膜与核仁的分化，细胞质中有线粒体等细胞器和内质网等内膜结构。通过无性生殖或者有性生殖过程产生各种孢子进行繁殖，营寄生或者腐生生活。

真菌包括藻菌、子囊菌、担子菌及半知菌等。

五、植物界

植物分布广泛，植物界包括多细胞的藻类植物（如褐藻、红藻、多细胞绿藻）、苔藓植物、蕨类植物、裸子植物和被子植物。多细胞的藻类为低等植物，其他的为高等植物（又称有胚植物）；裸子植物和被子植物又称为种子植物，其余为孢子植物。植物的共同特征是：都是多细胞的个体；细胞均有纤维素壁；叶绿体的色素成分和比例相同（藻类除外）；高等植物的生活史中都有明显的世代交替，都有卵式生殖；有复杂的个体发育过程；可以进行光合作用，是自养真核生物。

植物界主要包括绿藻门（如水绵）、褐藻门（如海带）、红藻门（如紫菜、石花菜）、苔藓植物门（如苔纲的地衣和藓纲的葫芦藓）、蕨类植物门（又称羊齿植物，主要分为裸蕨纲、石松纲、木贼纲、真蕨纲）、裸子植物门（主要有苏铁纲、松柏纲和银杏纲）和被子植物门（主要分为单子叶植物和双子叶植物）等。

六、动物界

动物是生物界中的一大类，一般不能将无机物合成有机物，只能以有机物（植物、动物或微生物）为原料，来进行摄食、消化、吸收、呼吸、循环、排泄、感觉、运动和繁殖等生命活动，因此具有与植物不同的形态结构和生理功能。可以根据自然界中动物的形态、身体内部结构特征、胚胎发育特点、生理特性、生活习惯和栖息环境等对动物进一步进行分类。



第四节 动物界的主要门类

目前, 已知动物界的种类约有 150 万种, 其物种的多样性及其对环境的适应性比植物更加明显。动物的进化也经历了从低级到高级、从简单到复杂的过程, 主要表现在细胞分化、胚层形成、体型对称形式、身体分节、附肢变化以及一些重要器官的形成等方面。根据这些情况和各种动物类群特有的结构, 将动物界分为 30 余门。本节按照进化顺序, 选择主要门类对动物界进行概略介绍。

一、原生动物门

原生动物是一类最原始、最低等的单细胞动物, 少数为单细胞群体。但它们又不同于多细胞动物的个别细胞, 而是具有完善细胞结构和独立生理功能的有机体。细胞内有特化的各种细胞器, 具有维持生命和延续后代所必需的一切功能, 如行动、营养、呼吸、排泄和生殖等。每个原生动物都是一个完整的有机体。

原生动物分布广泛、多营自由生活, 少数营寄生生活。已知约有 3 万多种, 根据运动细胞器的不同, 分为 4 纲: 即鞭毛纲 (Mastigophora)、纤毛纲 (Ciliata)、肉足纲 (Sarcodina) 和孢子纲 (Sporozoa)。常见动物如绿眼虫 (*Euglena viridis*)、大草履虫 (*Paramecium caudatum*)、大阿米巴 (*Amoeba proteus*)、间日疟原虫 (*Plasmodium vivax*) 等, 依次隶属各纲的主要种类之一。

特别值得注意的是绿眼虫。它兼具动、植物的双重特征——既有鞭毛、眼点, 又有可进行光合作用的叶绿体。这说明在进化上原始的鞭毛类可能是动、植物的共同祖先。

二、海绵动物门

海绵动物 (Spongia), 又名多孔动物 (porifera), 是最原始、最低等多细胞动物的典型代表, 属细胞水平的多细胞动物。绝大多数栖息于海水中, 少数生活在淡水中。

体型多不对称, 形状变化很大, 不规则; 细胞分化简单, 没有明显的组织分化; 虽然体层有两层细胞, 但并非真正的两胚层动物; 体表多小孔; 体内有海绵丝或骨针; 幼体可自由游泳成体固着生活, 多形成群体, 附着于岩石和动植物上。

常见代表, 如毛壶 (*Grantia sp.*)、淡水海绵 (*Ephydatia sp.*) 等。

三、腔肠动物门

现存腔肠动物约 9 000 多种, 水生, 多为海产, 少数生活于淡水中。因生活方式之不同而形成水螅型与水母型两类不同的体型。前者呈筒状, 适于固着生活, 如棕色水螅 (*Hydra fusca*); 后者为盘状, 营漂浮的自由生活, 如海蜇 (*Rhopilema esculenta*)。

腔肠动物门 (Coelenterate) 是真正的两胚层后生动物 (Metazoa), 构成体层的内、外胚层两层细胞之间有非细胞结构的中胶层存在。由内胚层围绕的腔具有细胞内及细胞外消化功能, 并兼具循环作用, 故称消化循环腔。该腔有一口与外界相通, 食物的摄入及残渣的排泄均经此口, 由胚胎发育时的胚孔所形成。因此, 腔肠动物相当于高等动物的原肠胚阶段。

腔肠动物体一般呈辐射对称, 即通过身体的中轴有多个切面可以把身体切成相对称的



两部分。这是一种原始的低级对称形式，有利于营固着或漂浮的生活方式，均衡的接触外界环境，获取食物或者感受刺激。外胚层的基部有神经细胞，并以神经突起相互连接成一个疏松的网状神经系统，其传导是无定向的，是一种原始的神经结构形式。

四、扁形动物门

扁形动物门 (Platyhelminthes) 动物体扁平，两侧对称，动物体明显出现了前后、左右和背腹的区分，在功能上也有了相应的分化。两侧对称也加大了动物的活动范围，不仅能够游泳，还能够在水底爬行。具有内、中、外三胚层，有器官分化；梯形神经系统。从进化的意义上讲是为动物从水生生活进入陆生生活创造了条件。

该门动物约有 1.5 万种，分为涡虫纲 (Turbellaria)、吸虫纲 (Trematoda) 和绦虫纲 (Cestoidea) 3 个纲。前者具有该门动物的典型特征，营自由生活；如涡虫 (*Planaria gonocephala*)。后两纲生活史复杂，有世代交替，营寄生生活。如日本血吸虫 (*Schistosoma japonicum*) 和猪带绦虫 (*Taenia solium*)，依次分属这两纲的动物。

五、线形动物门

线形动物门 (Nemathelminthes) 是进化上的盲支。动物体细长、不分节；体壁和肠壁间有一个相当于胚胎期囊胚腔的空腔，称作原体腔 (primary coelom) 或假体腔 (pseudocoelom)；线形动物门的动物出现了肛门；没有运动器官，靠原体腔内的体腔液流动和体壁肌肉的伸缩使身体运动；雌雄异体，精子没有鞭毛，靠伸出的伪足运动；多数线虫的体细胞数目是恒定的。

该门动物约有 1.2 万种，可自由生活于海水、淡水或土壤中，部分营寄生生活。如人蛔虫 (*Ascaris lumbricoides*)。

六、环节动物门

环节动物门 (Annelida) 在进化上占有重要地位。动物身体两侧对称，三胚层，有同型体节分化，在体壁中胚层和肠壁中胚层之间形成了次生体腔 (secondary coelom)，各器官系统较为发达。一些种类出现了原始附肢——疣足。

该门动物约有 7 000 多种，分为多毛纲 (Polychaeta)、寡毛纲 (Oligochaeta) 和蛭纲 (Hirudinea) 3 纲。最常见动物，如环毛蚯蚓 (*Pheretima asiatica*)。

七、软体动物门

软体动物外形差别较大，但是体制结构基本相同。动物身体柔软不分节，由头、足和躯干三部分构成。多数种类两侧对称，具有外套膜，并由它分泌钙质介壳覆盖于体表；次生体腔退化，内脏器官比较发达；神经系统不发达，是进化上的旁支。

软体动物门 (Mollusca) 动物有 10 万多个种类，仅次于节肢动物门，分为腹足纲 (Gastropoda)、瓣鳃纲 (Lamellibranchiata)，海水、淡水、陆地皆有分布。如，乌贼 (*Sepia esculenta*)、中国河蚌 (*Anodonta chinensis*)、钉螺 (*Oncomelania hupensis*) 等。



八、节肢动物门

节肢动物门 (Arthropoda) 是无脊椎动物中真正适应陆生生活的高等类群。种类最多, 分布最广, 生活方式多样, 对环境具有高度适应性。现已知有 93 万种之多, 占整个动物界总数的 80%。

该门动物之一般特征表现为: 两侧对称; 三胚层; 混合体腔; 链状神经系统; 体表有几丁质外骨骼; 身体分化为头、胸、腹三部分; 胸腹部具成对的分节附肢; 肌肉发达, 神经节趋于合并和集中。

依不同的特征可将节肢动物分为甲壳纲 (Crustacea)、蛛型纲 (Arachnoidea)、多足纲 (Myriapoda) 和昆虫纲 (Insecta)。较常见的如对虾 (*Penaeus orientalis*)、钳蝎 (*Buthus martensi*)、蜈蚣 (*Scolopendra*) 以及蜜蜂 (*Apis indica japonica*) 等, 依次分属 4 纲。

九、棘皮动物门

该门动物属后口动物 (Deuterostomia), 即在胚胎发育过程中, 原肠胚的胚孔发展成为成体的肛门, 其相对一端另产生一个成体的口。与之相反, 以上各门动物, 其原肠胚的胚孔形成成体时的口, 故这些动物都称之为原口动物。

棘皮动物 (Echinodermata) 约 5 700 余种, 全部海产。它们的体形多样, 幼体时两侧对称; 次生体腔发达; 成体多为辐射对称, 这是适应于固着或不太活动的生活方式所形成的; 雌雄异体、卵生。如刺参 (*Stichopus japonicus*)、紫海胆 (*Anthocidaris crassispirina*)、砂海星 (*Luidia quinaria*) 等。

十、半索动物门

本门仅约 50 种左右, 均来自海洋。代表动物是柱头虫 (*Balanoglossus*)。身体分为吻、颌和躯干三个部分。

半索动物门 (Hemichordata) 是无脊椎动物与脊索动物之间的一个过渡类型。具有背、腹神经索; 消化管背面有鳃裂; 口腔背面向前伸出一条短的盲管, 即口索。

关于半索动物的分类地位尚存争议。以往因其主要特征与脊索动物颇为相似, 故被划入脊索动物的原索亚门, 但不少学者认为它有无脊椎动物的一些特征。目前, 多数学者主张将之独立列门。

上述 10 个门类的动物具有共同的特征, 即: ①没有具身体支持作用的脊索或脊椎; ②若有中枢神经系统, 皆非管状, 且位于消化道腹面; ③如果具有血管, 则主要血管位于消化道背面。因此将其统称之为无脊椎动物 (Invertebrata)。

十一、脊索动物门

脊索动物是动物界最高等的一个门类。该门动物具有三大基本特征: 脊索、鳃裂和背神经管。根据脊索的发达程度, 又可分为 3 个亚门:

(一) 尾索亚门

尾索亚门 (Urochordata) 其脊索仅存在于尾部, 幼体多自由生活, 成体包被于类似



纤维质的被囊中，营固着或自由生活，海产。如柄海鞘 (*Styela clava*)。

(二) 头索动物亚门

该亚门具有脊索动物最为典型的三大基本特征，脊索自身体后端纵达前端，在进化上有重要的研究意义。

头索动物 (Cephalochordata) 浅栖海底，如青岛文昌鱼 (*Branchiostoma tsingtauense*)。

以上两亚门又合称为原索动物 (Protochordata)，是脊索动物门的低级类型。

(三) 脊椎动物亚门

脊椎动物亚门 (Vertebrata) 是动物界最高等的类群。已知 7 万余种，占整个脊索动物的 96%。该门动物又被分为 6 个纲：

(1) 圆口纲 圆口纲 (Cyclostomata) 动物种类稀少；水生；无颌，故又称无颌类 (Agnatha)。如分布于我国东北的七鳃鳗 (*Lampetra japonica*)。

(2) 鱼纲 鱼纲 (Pisces) 是一类典型的水生脊椎动物。多数体表覆以鳞片，具上、下颌与成对的附肢；鳃呼吸；心脏结构为一房一室，血液单循环。根据骨骼性质的不同而分为软骨鱼类 (Chondrichthyes) 和硬骨鱼类 (Osteichthyes)。前者多海产，如白斑星鲨 (*Mustelus manazo*)；后者最为常见，如鲤鱼 (*Cyprinus carpio*) 等各种淡水鱼类。

鱼类约有 1.8 万种，是脊椎动物中种类最多的动物。

(3) 两栖纲 两栖纲 (Amphibia) 是从水生到陆生的过渡类型。其皮肤光滑无鳞，黏液腺发达，具呼吸功能。脊柱分化为颈椎、躯椎、骶椎和尾椎四部分，有五趾型四肢。心脏两房一室结构，血液不完全双循环。现存两栖类约 2 500 种，多分布于湿度较高的热带或亚热带，如中国林蛙 (*Rana temporaria chensinensis*)。

(4) 爬行纲 爬行纲 (Reptilia) 是真正的陆生脊椎动物。与以上三纲相比，其主要特征有：体分头、颈、躯干和尾 4 部分；皮肤干燥无腺体，体表被角质鳞片；脊柱分化为颈、胸、腰、骶和尾椎 5 部分。其中第一、二颈椎形成寰椎和枢椎；胸椎经肋骨与胸骨相连，构成胸廓。

此外，适应陆生环境，自爬行类开始，完全进行体内受精，在胚胎发育中有羊膜 (amnion) 形成。故把爬行类、鸟类、哺乳类动物合称为羊膜动物 (Amniota)，而两栖纲以下的其他脊椎动物则称为无羊膜动物 (Anamnia)。

现存爬行动物有 5 000 余种。如眼镜蛇 (*Naja naja atra*)、乌龟 (*Geoclemys reevesii*)、扬子鳄 (*Alligator sinensis*) 等。

(5) 鸟纲 鸟纲 (Aves) 具有一系列适应飞翔生活的身体结构特点。该纲动物心脏由两心房和两心室构成，有了完全的双循环，是适应于飞翔的恒温脊椎动物。现存鸟纲动物约 8 600 余种。如鸡 (*Gallus domesticus*)。

(6) 哺乳纲 哺乳纲 (Mammalia) 是整个动物界最高等的一个类群。其器官系统高度分化，尤其是脑高度发达，是其他类群动物所远不能及的。而体表被毛，皮肤腺体发达；躯干部有乳头，乳汁哺育幼；体腔被特有的膈肌分隔成胸腔和腹腔两部分等这些特征，是为哺乳纲动物所独具的。

已知的哺乳纲动物有 3 500 多种，分布广泛，遍及全球。通常又被分为 3 个亚纲，即原兽亚纲 (Prototheria)、后兽亚纲 (Metatheria) 和真兽亚纲 (Eutheria)。前两纲动物种类较少，现存哺乳动物 95% 的种类属于真兽亚纲。

原兽亚纲动物是原始类群，卵生，有泄殖腔，无齿，无乳头。如针鼹 (*Tachyglossus aculeatus*)、鸭嘴兽 (*Ornithorhynchus anatinus*)。

后兽亚纲动物为胎生，无真正的胎盘，幼仔产出时发育不良，在母体育儿袋中继续发



育。主要分布在澳洲，如大袋鼠 (*Macropus giganteus*)。

真兽亚纲动物有胎盘，胎儿发育完全后产出，异齿形，大脑皮层发达。可适应多种环境。可分为17个目，主要有食虫目 (Insectivora)，如刺猬 (*Erinaceus Europaesus*)；翼手目 (Chiroptera)，如蝙蝠 (*Vespertilio superans*)；灵长目 (Primates)，如猕猴 (*Macaca mulatta*)、大猩猩 (*Gorilla gorilla*)、人 (*Homo sapiens*)；啮齿目 (Rodentia)，如黄鼠 (*Citellus dauricus*)；鲸目 (Cetacea)，如蓝鲸 (*Balaenoptera musculus*)；食肉目 (Carnivora)，如黄鼬 (*Mustela sibirica*)；偶蹄目 (Artiodactyla)，如野猪 (*Sus scrofa*)、梅花鹿 (*Cervus nippon*)。

(白 静)

第八章 生物的进化

地球是个瑰丽多彩的生物世界，尽管生物界种类繁多，千变万化，但在生命进化的历史长河中，却遵循着一定的规律而演化发展。研究生命进化的历史过程、探讨生命进化的机制、认识生命有机世界发生发展的规律，是生命科学研究的重要内容。以生命起源和生物界发生、发展过程及其机制为核心内容的进化理论的确立与发展，是宏观生命科学领域研究所取得的重要成果，奠定了科学生命观的基本理论基础。所以“进化论是生物学中最大的统一理论”（E. Mayr, 1977）。

第一节 动物界进化的主要阶段

进化是生命在一定外界环境条件下，从无到有、从少到多、从简单到复杂、从低级到高级运动的全部历史。虽然目前人类还不能完全阐明生物界进化的详细过程，但是依据生命进化的基本规律和总趋势，科学家已勾画出生命有机世界进化的大致轮廓。

构成生物体的所有细胞都是由一个共同的祖先细胞进化来的。最初的细胞经过了漫长的进化过程，由无机小分子生成简单的有机小分子，简单的有机小分子聚合成蛋白质和核酸等大分子，之后进一步演变成具有外膜的原始细胞，然后细胞质分化形成具有原始染色质的原核细胞，再由原核细胞进化成具有细胞核和丰富细胞器的真核细胞，最后由单细胞生物演化成多细胞生物。细胞生命出现之前是化学进化，细胞生命出现之后是生物学进化。动物界的进化，经历了单细胞动物的起源发展、多细胞动物的组织分化、多细胞动物的器官系统形成和脊索与脊椎的出现等历程。

一、单细胞动物的起源与发展

动物界的进化始自远古时代，最早出现的单细胞生物是厌氧细胞（anaerobic cell），为异养生物（heterotroph），动物和植物的共同祖先是原始绿色鞭毛生物，因为它们有许多种类表现出向多细胞状态发展的倾向，如团藻、空球藻等。随着营养方式的分化，其中一部分由于受当时外界环境影响，体内合成了叶绿素，进行自养型的同化作用，分化发展成为单细胞植物；而另一部分没有叶绿素，营异养型同化作用，成为单细胞动物。动植物的出现是自然界的一次大分化。

二、多细胞动物的组织分化

原始单细胞动物在进化过程中，向着两个不同的方向发展，分化为两个不同的分支：一支是细胞自身的分化，最终发展成为现存的原生动物类型；另一支则向多细胞动物的方向发展。

多细胞动物起源的最基本形式是由单细胞群体发展而来的。所谓单细胞群体，是指一群同型的单细胞有机体，虽然通过构造上的联系或分泌物质而聚集在一起，但是群体中的每一个细胞都能独立生活。群体的进一步发展，可能是一些细胞发生特化，逐渐失去作为独立个体存在时的生活能力，出现了细胞分化和执行不同功能的分化细胞之间在生理上的相互依赖，更加适应环境的整体结构，从而使群体演变成成为多细胞的有机体。这是多细胞



与单细胞生物的根本区别。

海绵动物 (Spongia), 代表着多细胞动物中最原始、最低级的类群, 是一类处于细胞水平的多细胞动物, 基本上是辐射对称体制 (radial symmetry)。从现存的腔肠动物 (coelenterata) 可以推测: 多细胞动物的原型已开始出现了组织和体层的分化, 表现为结构上互相区别、功能上彼此分工的各种细胞, 并形成了内外两个胚层。

三、多细胞动物的器官系统形成

器官系统的分化形成是组织分化阶段的继续。这一阶段, 动物具有外胚层、内胚层和中胚层 3 个胚层。对动物进化具有决定性意义的是中胚层的形成和分化, 中胚层为身体内部器官系统的分化提供了必要的基础。从扁形动物开始, 动物的身体出现两侧对称 (bilateral symmetry) 的体制, 身体有了明显的背腹、前后和左右之分, 运动从不定向趋于定向, 出现主动生活方式。随后是体腔、体节的产生和器官系统的进一步复杂化与完善化。现存扁形动物 (platyhelminthes) 以上的高级无脊椎动物类型, 基本上反映了动物进化历程的这一阶段。

四、脊索或脊椎的出现

从单细胞动物发展为具有器官分化的多细胞动物的过程中, 各种动物有机体的进化主要表现为形态结构上的逐步复杂化与完善化, 而在体制水平上却未发生变革性的重大进展。

当动物进化到更高阶段时, 动物体支架结构的演变——外骨骼的消失和内骨骼的出现, 是形态结构方面最明显的变化。

脊索动物 (chordates) 是指在演化过程中脊索退化, 被脊椎取代的动物, 是动物界中最高等的一个类群。包括尾索动物、头索动物和脊椎动物。脊椎动物的神经系统最为发达和复杂, 最后演化出具有自我意识的人类。

脊索动物区别于所有无脊椎动物的主要特征可以概括为 3 点, 即具有脊索 (notochord)、咽鳃裂 (gill slits) 和中空的背神经管 (dorsal tubular nerve cord) (图 8-1), 又

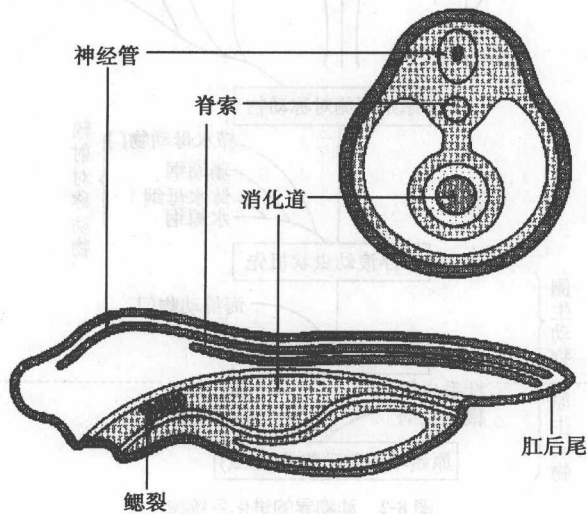


图 8-1 脊索动物的三大特征



称为Big three。除此之外，脊索动物门的其他共同特征还有尾在肛门之后、循环系统为闭管式、心脏位于身体腹面等次要特征。

第二节 动物的进化系统树

我们承认现存的所有动物有着共同的起源，它们在漫长的生命进化过程中，分化、发展形成了不同类群，动物界的所有动物可以根据生物进化的理论用“系统树”的形式描述，通过对动物的发育、形态结构、生化以及功能的研究，确定动物彼此之间具有或近或远的亲缘关系。按亲缘关系的远近和进化的历程将不同的动物类群标示在具有分支的图中，这就是所谓的进化系统树 (phylogenetic tree)(图 8-2)。

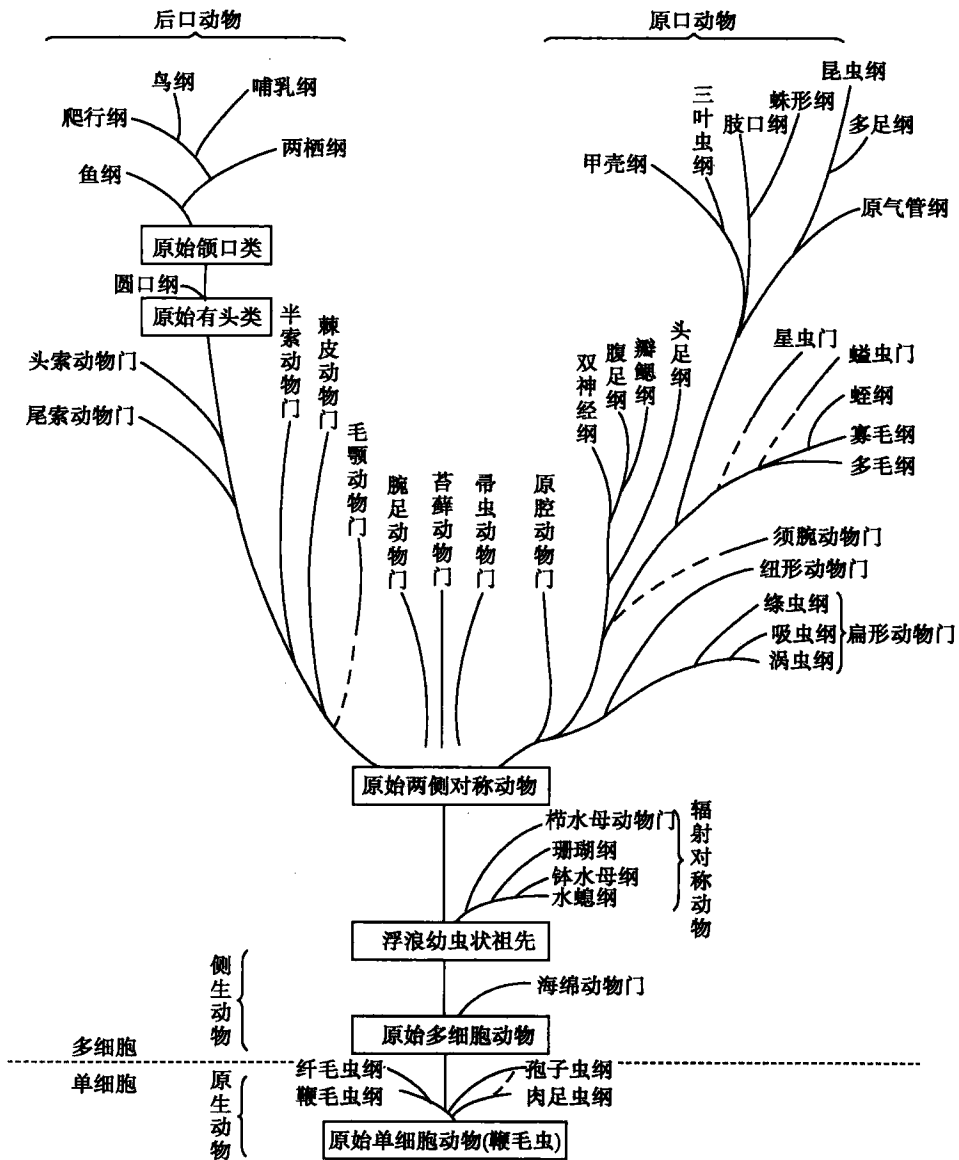


图 8-2 动物界的进化系统树
□表示设想的原始种类 — 只存在化石种类



系统树的描述形式不但可以比较清晰地看出动物的结构和功能由简单到复杂、从低等到高等的演化框架，还可以了解到动物的进化不是一个单一、连续的系统，而是形成众多分支的演化图。基础部分是最原始的类群，沿树干向上不断发出分支；分支越往上，生物的进化地位越高等，结构越复杂。每一分支的末梢，就是现在的分类群。

第三节 进化的机制

进化是生命的基本特征之一，一切生物都是进化的产物。这一科学的生命观已为人们所普遍接受。有关生命进化的机制，在各个历史阶段，不同的学者曾提出过各自的见解和理论，并且到目前为止还存在着许多有待进一步探讨和阐明的问题。

进化学说的产生和发展是一个漫长的过程。18世纪后期开始，研究者们就不同程度地摆脱了“创世说”的束缚，至少有30多位学者用科学的精神探讨进化问题。George Buffon第一个提出广泛而具体的进化学说，认为物种是可变的，强调环境对生物的直接影响，成为Buffon学说的中心思想。达尔文的祖父Erasmus Darwin是坚定的进化论者，他在1794年发表的《动物生物学或生命法则》一书中指出了物种的可变性，提出了不同生物有共同祖先的“传衍”的概念，阐述了“获得性遗传”的见解。Jean-Baptiste Lamarck早于达尔文50年提出了一个影响最大、最系统的进化学说。

一、拉马克的进化学说

伟大的法国博物学家Lamarck是有影响的进化论(Theory of Evolution)的先驱之一。1809年，他在《动物学哲学》(Philosophie Zoologique)一书中，首次系统地阐述了生物进化的理论。拉马克学说的基本内容和主要观点是：

1. 传衍理论 说明生物是可变的，所有现在的物种，包括人类都是从其他物种进化传衍而来。物种的变异是连续的渐变过程，生命是“自然发生”的。

2. 进化等级说 自然界中的生物存在由低级到高级、由简单到复杂的等级，生物本身存在由低级向高级发展的力量。自然界中的生物具有连续不断按等级向更高的等级转变的力量。

3. 进化原因强调生物内部的因素 动物进化的原因遵循两条法则：

法则之一：生物进化的“用进废退”学说(theory of the use and disuse)。即经常使用的器官就发达、加强、增大；不经常使用的器官就退化、削弱，甚至消失。

法则之二：获得性遗传(inheritance of acquired character)。动物在环境长期影响下，由器官的用与不用而导致的变异是可以通过遗传而保存的。

总结以上，拉马克进化学说的主要论点包括3个方面：环境对生物的需求与生活习性的影响、器官的用进废退和获得性遗传。拉马克的理论中主观推测多，引起后人的争议也较多，这只是囿于当时的历史条件和科学水平而已。后来达尔文认为是拉马克动摇了特创论(creationism)的基石，敲响了“目的论”的丧钟，所以拉马克为科学进化论的建立所作出的巨大贡献是不可磨灭的。

二、达尔文的进化学说

随着生产力的发展以及自然科学的进步，生物学各分支学科的发展为达尔文进化论的创立提供丰富的证据和成熟的条件。英国学者Charles Robert Darwin是科学生物进化论



的创始人。达尔文 22 岁时曾以学者的身份到英国海军部水文地理舰“贝格尔号”(Beagle) 进行过历时近 5 年的环球科学考察。他仔细观察了各地的地质矿物和生物类型, 深入比较化石动物和现有动物的相互关系、生物地理分布以及地质期内出现的程序等。目睹物种可变的事实, 在马尔萨斯(T. R. Malthus)《人口论》(An Essay on the Principle of Population) 一书的启发下, 达尔文从生物界广泛存在的种种复杂现象中将自己的进化思想整理成文, 他的巨著《物种起源》(Origin of species) 于 1859 年问世。《物种起源》从形态学、胚胎学、分类学、古生物学以及地理分布等各个方面, 引用和列举了大量的事实, 证明各种生物都是由共同的祖先发展、进化而来的。

环球航行之后, 达尔文从事了 20 多年的动植物育种工作, 发现同种动植物在人工培养条件下的区别比在自然条件下鲜明, 又发表了《动物和植物在家养下的变异》等著作, 提出了人工选择理论。进而又提出自然选择, 成为完整的科学进化论。使人类对自然界的认识提高到一个新的水平。

达尔文进化理论的第一个主要内容是主张物种演变和共同起源; 达尔文进化理论的第二个基本点是生存斗争和自然选择; 达尔文进化理论的第三个基本点涉及到性状分歧、物种起源、灭绝和系统树。达尔文进化论的理论基础是人工选择学说(Theory of artificial selection); 其核心思想是自然选择学说(Theory of natural selection); 它的基本原理是生存竞争(struggle for existence)。

(一) 人工选择学说

达尔文调查了大量栽培植物和家养动物品种, 通过精细观察和潜心研究得出结论: 所有栽培植物和家养动物的品种均起源于野生种类, 都是在外界条件的影响下, 不断发生变异, 经过长期的人工选择而逐渐形成的。

人工选择之所以收到明显的效果, 关键在于 3 个基本环节, 即变异、遗传和对可遗传变异的选择。

首先是变异, 变异是形成新品种的原始材料。没有变异出现, 选择无从着手。其次是遗传, 如果没有遗传, 变异的性状无法保留和积累。只有可遗传的变异才对选择有意义。最后是选择, 有了可遗传的变异, 根据人的不同需要再进行选择, 坚持数代后出现人们希望的新型生物。人工选择的实质就是按照人类的主观需要, 对发生变异的动物和植物“汰劣留良”的过程。

人工选择的伟大作用, 使达尔文联想到在自然界中物种的既相似又相异的现象, 进一步研究在自然条件下是否亦存在着类似人工选择的过程。结果发现在自然状态下, 一些自然条件代替了人的作用, 选择和保留了适于自然条件的类型。这对达尔文自然选择学说的创立具有十分重要的影响。

(二) 自然选择学说

自然选择学说建立于人工选择学说的基础之上。达尔文自然选择学说的主要论点是:

1. 生物的变异 达尔文注意到生物界普遍存在着变异现象, 并将之分为一定变异(definite variation) 和不定变异(indefinite variation)。前者是指“生长在某些条件下的个体的一切后代或差不多一切后代, 能在若干世代后都按同样的方式发生着变异”; 后者指相似的条件下来自同一亲本或有相似来源的不同个体, 发生的不同变异。关于变异的原因包括: 环境的直接影响, 器官的使用与不使用等, 强调生物的内在因素。

他提出在新种形成中, 不定变异比一定变异具有更为重要的作用和意义。达尔文还认为大部分变异都有遗传倾向。在相似的条件和连续的世代中, 变异通过遗传获得稳定与加强。同时, 他也认为获得性是可遗传的。

2. 繁殖过剩与生存竞争 达尔文发现所有生物繁殖潜力一般总是大大超过它们真实



的繁殖率,许多个体在生殖细胞形成期、胚胎期或幼年期由于自然条件、天敌等因素得不到发育机会而大量死亡,真正达到成年阶段而生存下来的个体是极小部分,真正可谓是“物竞天择,适者生存”。他认为这是由于生物繁殖过剩(overproduction)而引起的生存竞争。

生存竞争包括3个方面:①生物与无机环境条件的竞争;②同种生物个体间的竞争,即种内竞争(intraspecific competition);③不同种生物个体间的竞争,即种间竞争(interspecific competition)。其中,以种内竞争最为激烈。因繁殖过剩而引起的剧烈种内竞争,是生物发展和进化的动力。

3. 自然选择 在生存竞争过程中,对生存有利的变异个体可以保留,对生存不利的变异个体则被淘汰,这就是达尔文提出的自然选择。在人工选择中,起主导作用的是人;而在自然选择中,起主导作用的则是自然界。通过长期而缓慢的、有方向的自然选择(定向选择),微小的变异得到积累而成为显著的变异,导致新种的形成,还可使原来对物种生存无关紧要的某些性状的变异积累起来,形成新的性状。达尔文列举了精心挑选的例证和详细有力的论据说明了自然选择以及自然选择在进化过程中具有的创造性作用。

达尔文进化理论的核心是自然选择,其基本原理是生存竞争。自然选择以生存竞争为前提,建立于生存竞争之上,是生存竞争的外在表现。生存竞争则通过自然选择而得以实现,构成了自然选择的实质内容。两者密切相关,相互作用。这种“内容”和“形式”的统一,共同促进和推动着生物的进化与发展。

4. 性状分歧和新物种形成 生物进化的根本问题是物种的形成问题。所谓性状分歧,是指同一祖先的后代个体,在不同的条件下,以微小的不定变异为原材料,逐渐分化成不同生物类型的演变过程。按照达尔文的观点,物种的形成,正是在自然选择的作用下性状分歧的结果。达尔文强调了地理隔离(geographic isolation)对性状分歧和新物种形成的重要作用。

达尔文学说是对进化论研究成果全面的、系统的总结,开创了生物科学发展的新时代。其不足之处在于由于遗传学知识的匮乏,无法阐明生物进化的机制;比较注重个体存活的进化价值;过分强调生物界内残酷斗争的一面,忽略了广泛存在的协调、和谐关系在生物进化中的作用。

三、现代达尔文主义进化学说

现代达尔文主义(modern Darwinism)也称作综合性进化理论(synthetic theory of evolution),其中有许多著名的学者如赫胥黎(J. S. Huxley)、恩斯特·迈尔(E. Mayr)、辛普森(G. G. Simpson)、伦施(B. Rensch)、斯特宾斯(G. L. Stebbins)等。最有影响的是美籍前苏联学者杜布赞斯基(T. Dobzhansky)和赖特(S. Wright)于1937年在《遗传学和物种起源》中创立的新综合理论。

综合进化理论的主要内容包括两个方面:

首先认为群体是生物进化的基本单位。所谓群体(population)是指一定地区一群可以进行交配的个体,这些个体是享有一个共同基因库(gene pool)的繁殖集团,进化是种群基因库变化的结果。这一认识区别于以往以个体为进化单位的进化学说。

再者认为突变、选择和隔离是物种形成和生物进化的机制。突变过程是所有遗传变异的来源,是进化的原始材料。当然大多数突变是有害的,可通过自然选择消除有害突变,保留适应性变异,使基因频率定向改变。所以,自然选择的本质就是一个群体中不同基因型携带者对后代的基因库做出不同的贡献。自然选择下群体基因库中基因频率的改变,并不意味着新物种形成,因为基因的交流还没有中断,群体分化还未超出种的界限。进一步通过隔离巩固扩大变异,而出现新的物种。隔离的机制分为两类:一类是空间性的地理隔



离；另一类是遗传性的生殖隔离 (reproduction isolation)。地理隔离在物种形成中起促进性状分歧的作用，生殖隔离是物种形成的最重要的步骤。

综合性进化理论的提出继承了达尔文的自然选择学说，结合细胞学、生态学、分类学及古生物学等生命科学中其他学科的研究成果，特别是遗传学研究的最新理论成就，把进化论的研究逐渐深入到基因水平。

四、中性突变进化学说

20 世纪 50 年代以后，基因的内部结构被揭示，使得人们可以直接从分子水平研究生命的进化机制和生物类群的演化过程。1968 年，日本学者木村资生 (Motoo Kimura) 在现代遗传学和分子生物学研究理论的基础上，提出了“中性突变漂变假说” (neutral mutation random drift hypothesis)，即分子进化的中性突变进化学说。1969 年，美国学者金 (J. L. King) 和朱克斯 (T. H. Jukes) 发表了关于中性学说的论文《非达尔文主义进化》 (non Darwinian evolution)。

(一) 突变大多是中性的

中性突变进化学说认为，突变并非像达尔文理解的那样，总是被分为“有害”和“有利”两种。从分子水平来看，绝大多数突变并不会影响核酸和蛋白质的功能，而常常是对生物个体的生存既无利亦无害的中性突变 (包括同义突变、结构基因中的一些突变和非功能性 DNA 序列中发生的碱基改变)。如在三联体密码中，一个核苷酸发生置换，往往不改变密码子的功能，不会有氨基酸的改变，称同义密码子，这种突变是中性的。显然，自然选择对这些基因不起作用。自然选择对于遗传物质在分子水平上的变化表现得无能为力。

(二) 中性突变通过随机的遗传漂变在种群中固定下来

通过群体中的随机婚 (交) 配，一些中性突变将在群体中消失，另一些则被固定和积累下来，引起群体中基因型的变化，并最终导致原来种群的分化和新种群的形成。许多不同物种的功能相同的蛋白质，如血红蛋白、细胞色素 c、核酸酶、胰岛素、免疫球蛋白、血纤维蛋白肽等，它们的氨基酸组成是有很大差异的，这是遗传漂变的结果。所以发生在分子水平的中性突变就成为分子进化的核心，生物的进化，则是中性突变在自然群体中随机遗传漂变的结果。

(三) 进化的速率决定于中性突变的速率

中性突变速率是指核酸分子中核苷酸或蛋白质分子中氨基酸的置换速率，它在所有生物中几乎都是恒定的。但是分子种类不同，其置换速率与进化速率各异；而同一种分子的进化速率在不同物种却是基本恒定的 (表 8-1)，与世代的长短并无关系。如构成血红蛋白 β 链的各个氨基酸每年按 1×10^{-9} (十亿分之一) 的比例发生替代；在细胞内担任氧化还原的细胞色素 c 的氨基酸替代率为血红蛋白的三分之一。功能上重要的分子或分子中重要的部分进化速率低。

表 8-1 构成蛋白质的各种氨基酸平均 10 亿年的置换率

蛋白体	置换率	蛋白体	置换率
血纤维蛋白肽	9.0	动物溶菌酶	1.0
核糖核酸酶	3.3	促胃液激素	0.8
生长激素	3.7	胰岛素	0.4
血红蛋白	1.4	细胞色素	0.3
免疫球蛋白	3.2	组蛋白 H ₄	0.006
肌红蛋白	1.3		



达尔文主义的进化速率不同于中性进化速率。它取决于环境变化的快慢和生物世代的长短,因为自然选择是一代代起作用的。例如,细菌的一个世代一般不会超过半个小时,而较为高等的生物类型,一个世代往往需要数月甚至数年。因此,自然选择对它们各自的作用自然不同。

依照 King 和 Jukes 的计算,每个密码子每年发生突变的频率是 $3 \times 10^{-10} \sim 50 \times 10^{-10}$ 。根据恒定置换率和不同物种间同种蛋白质分子的差异,可以估计出物种进化的大致时间,其结果与根据化石研究所确定的进化时间十分接近。

因此,木村资生等认为,有些生物表型水平上的进化速率很快,有些则很慢。而在分子水平上的进化速率却几乎是一致的,这说明两者具有不同的规律。但进化率最终决定于比较恒定的中性突变速率。

五、间断平衡论

1972年,德国古生物学家艾德里奇(N. Eldredge)和戈尔德(S. Gould)提出间断平衡论(punctuated equilibrium),这个理论的英文含义是“不断被打断了的平衡”,平衡指进化的终变期,间断指进化的突变期,间断平衡论即进化是突变与渐变的交替出现。

主要论点是:①生物形态变化往往是快速出现的,进化改变发生在相对较短的种形成期;②新物种通常是由小群体的大变化而产生,所以新物种往往与原始物种有很大的差异;③经过爆发式变化形成新物种后,在长达数百万年的时间里处于保守或进化停滞状态而相对稳定,直至最终灭绝。

尽管间断平衡论解释了传统渐进论无法解释的现象和进化实例,但也是对达尔文学说的补充和发展。说明生命进化的形式不是唯一的,不能局限于一种理论,应全面了解生命史。

六、新灾变论

新灾变论(neo-catastrophism)的前身是灾变论(catastrophism)(1817年,居维叶),认为地球的发展经过多次周期性的由非常力量引起的巨大灾变,非常力量过去后,地球便进入平静时期,便产生出一批新的生物。由于居维叶认为非常力量是造物主的行动,其学说曾受到达尔文主义者的抨击。

新灾变论(1954年, Schindewolf)提出了有力的证据。一个重要的事实是物种的灭绝。经过漫长的岁月,现存的物种不过是全部物种的千分之一到十万分之一。古生物学和地质学研究认为,大约每隔2600万年~2800万年,生物界就要发生一次大规模的物种灭绝(extinction)。例如小行星冲撞地球,食物链中断导致恐龙突然死亡。灾变后的间隔期,物种贫乏,之后再进入新发展期。所以,新灾变论可归纳为:大灾变→选择性灭绝→间隔期→幸存者大扩张或爆发。灾变对生物界的进化发展,尤其是物种以上单元的起源(大进化)可能是相当重要的。

新灾变说揭示了地球和生命史上造成生物进化不连续性的异常事件,纠正了传统地质学和古生物学忽视的外因素对地球发展和生命进化的影响和倾向,开阔了眼界和思路。

第四节 分子进化研究与分子进化工程

生物进化是以生物大分子为基础的,从分子水平上研究生物进化才有可能触摸到生物



进化的本质。

一、分子进化

以生物大分子为研究对象的分子进化 (molecular evolution) 迅速发展, 目前已成为进化生物学的重要领域。分子进化是进化论与分子生物学相互交融形成的边缘学科, 是达尔文进化论学说在分子水平上的延伸, 研究对象主要是蛋白质 (含酶) 和核酸等, 定量比较各类生物间有关生物大分子的结构 (序列) 和功能的异同, 借以探讨各类生物间的亲缘关系和生物进化在分子层面上的机制, 研究不同物种在进化上的联系和起源, 揭示新的进化途径。分子进化研究依赖于 20 世纪 60~70 年代的蛋白质序列分析、电泳技术, 以及 20 世纪 80 年代以后的限制性片段长度多态性 (RFLP) 分析和聚合酶链反应 (PCR) 等技术。

(一) 核酸的进化

不同生物细胞内的 DNA 含量在生物进化过程中, 由低等到高等, 总趋势是 C 值逐渐增大, 如酵母菌的 C 值为 0.005 pg, 而人类的 C 值高达 3.5 pg; 高等生物的基因组高于低等生物, 含基因更多; 生物之间亲缘关系越近, 核酸序列差异越小; 同义突变的变化速率高于非同义替换的速率; 非编码区的核苷酸变化速率高于编码区。

(二) 蛋白质的进化

不同种生物的同种氨基酸序列的差异愈小, 亲缘关系愈近, 如人与黑猩猩的细胞色素 c 的氨基酸序列差异数为零; 由同种内相似氨基酸分子组成的蛋白质可以追溯它们之间在历史上的联系, 如血红蛋白和肌红蛋白在结构上有明显的相似性, 两者功能相似, 来源相同 (同源)。

根据生物大分子的序列资料可以建立起分子进化模型, 例如通过建立细胞色素 c 系统树显示出各物种之间的亲缘关系; 建立的丙糖磷酸异构酶系统树可以比较不同生物内含子的差异; 通过建立人类线粒体 DNA 系统树, 提出人类有共同祖先, 来源于非洲, 进而扩散至其他大陆。

二、分子进化工程

进入 20 世纪 60 年代以来, 人们试图通过在试管内分子层次上的实验模拟和再现生物自然种群层次上的进化机制。实验必备的因素是: 繁殖、突变、遗传和选择, 从而在人工培养条件下, 观察进化的过程。

1967 年, Spiegelmen 等从感染了 Q β 噬菌体的大肠杆菌中分离出以 RNA 为模板的 RNA 酶, 建立了以 Q β 复制酶和 4 种核苷三磷酸为主的多分子体系。当试管内的 Q β RNA 扩增到一定时间时, 取出部分样本转移到另一个含新鲜复制酶和充足复制原料的试管中, 并且试管转移越来越快, 扩增时间越来越短, 导致分子越来越小, 这时 Q β RNA 变异型占了优势, 出现了复制最快的变异型 V-1。V-1 变异型是在多次转移和复制过程后出现的多种变异型, 经过了一代代相传, 对相对分子质量递减和复制速度递增的中间类型经过多次选择才出现的。以上与达尔文的由于选择保存和积累有利变异而引起的渐进适应进化过程相仿, 称为“试管中的达尔文式分子进化”。

试管进化体系建立于 20 世纪 90 年代左右。基本方法是: ①引入变异, 可采用化学合成方法获得含某核苷酸序列的变异体分子群, 分子群越大以及涉及的序列变异样式越多越好; ②对分子群施加选择, 以分离出功能符合要求的分子; ③对选择出的极少量的所需顺



序进行扩增。通过选择与扩增结合,扩增与变异结合,前者加强选择的分离和富集作用,后者借改变正常的反应条件使 PCR 扩增中伴有突变发生。在体系上实现了达尔文式进化,谓之“试管中的定向进化”。

试管分子进化体系目前已用于:①获得与指定配体结合的 RNA 和 DNA;②确定 RNA 和 DNA 上与蛋白专一结合的部位;③寻找具有所需功能的核酶变异型,研究核酶的功能与结构的关系。总之,通过驾驭试管中分子进化将来可获得新型催化剂、酶和新药等。试管中进化与自然进化同步,产生抗变异型的新型 RNA,可解决病毒和其他病原体抗药性问题。

第五节 进化科学的历史进程

“没有进化论的指导,生物学就不称其为科学”(Dobzhansky 等, 1997), 进化论是生物科学的核心理论。随着科学的发展,特别是进入 20 世纪 50 年代以后,遗传学、分子生物学以及生物学各分支学科的发展,进化论的研究逐步由推论走向验证,由定性走向定量,并且学科的名称已逐渐由“生物进化论”改为“进化生物学”(evolutionary biology)。进化生物学是生物进化论的继续和发展,研究进化的过程、证据、原因、规律、学说以及生物进化与地球的关系等。纵观进化科学的大体过程,将发生的重要事件在下表中列出(表 8-2)。

表 8-2 研究生物进化中发生的重要事件

年代	事 件
1809 年	J. B. Lamarck 《动物学的哲学》出版,首次系统提出生物进化论
1812 年	G. G. Cuvier 的《古化石》一书宣告古生物学的诞生
1831—1839 年	M. J. Schleiden 和 T. Schwann 的细胞学说证明不同生物基本组成的关系
1831 年	C. R. Darwin 搭乘“贝格尔”舰进行长达 5 年的科学旅行
1859 年	C. R. Darwin 《物种的起源》一书出版,提出以自然选择为基础的生物进化论
1865 年	G. J. Mendel 发表《植物杂交实验》科学论文,该论文在 1900 年被重新发现
1868 年	C. R. Darwin 《动物和植物在家养下的变异》问世
1892 年	A. Weismann 以种质连续说为基础,接受达尔文的自然选择学说
1926 年	T. H. Morgan 发表《基因论》,创立基因理论和细胞遗传学,为进化论奠定基础
1926 年	裴文中发现“北京人”头盖骨,推进了人类起源研究
1830—1840 年	T. Dobzhansky 等创立综合进化论,形成现代进化学说的主流学派
1953 年	S. L. Miller 开始设计并实施了原始大气中生命起源的开创性模拟实验
1953 年	F. H. C. Watson 和 J. D. Crick 提出 DNA 双螺旋结构分子模型,标志分子生物学诞生
1968 年	Kimura 提出了“中性突变漂变假说”
1969 年	J. L. King 和 T. H. Jukes 发表关于中性学说的论文《非达尔文主义进化》
1972 年	N. Eldredge 和 S. Gould 提出间断平衡论
1975 年	E. O. Wilson 的《社会生物学:新的综合》出版,对生物进化和社会进化关系探讨
1984 年	E. F. Wieschaus 等揭示胚胎早期发育的遗传机制,发现同源异型基因
1981 年	陨石证明灾难在生物进化中的重要性,为新灾变论提供了有力证据
1982 年	E. Mayr 的《生物学思想的发展:多样化、进化和遗传》成为达尔文学说的主要成果
1980 年代	分子进化工程崛起
1990 年后	进化基因组学的诞生为研究生命的起源、进化和多样性提供了崭新的途径

(杨建一)

第九章 生物与环境

生物是自然环境的产物，任何生物的生存都离不开一定的环境条件；生物又是环境的组成部分，各种生物在其生命活动过程中，都不同程度、直接或间接地影响，甚至改造着它们的生存环境。在漫长的自然演化历史中，生物和环境紧密联系，构成了一个统一的整体。因此，生物和环境的统一，是生命自然界的基本法则。

第一节 环境分析

一、环境组成

生命的存在绝不是孤立的。任何生物都必须占有一定的生存空间，一切生物的生命活动，都必然与构成其生存空间的各种外界条件相联系。通常，把有机体赖以生存；并对其生命活动产生影响和作用的所有外界条件总称为环境（environment）。换句话说，环境就是作用于生物有机体的全部外界条件的总和。而环境中影响有机体生命活动的各种条件，则被称之为环境因子（environmental factor）。

环境因子又称生态因子（ecological factor）。依其性质的不同，一般分为两大类，即非生物因子（abiotic factor）和生物因子（biotic factor）。前者包括光、温度、水、湿度、空气、土壤和岩石等各种非生命物质；后者包括环境中的动物、植物和微生物。

（一）非生物因子

1. 光 光作为重要的环境因子，首先是提供能量。光合作用不仅是绿色植物得以存在的前提，而且是包括人类在内的各种动物赖以生存的基本保障。即便是生活在黑暗中的生物，也无一例外地要通过不同的方式或途径，直接或间接地通过具有光能合成能力的生物来获取养料与能量。其次，生物的生殖、生长发育、活动行为与分布等都受到光的直接影响。鸟兽的昼夜活动、迁徙、体色变化，许多生物活动的周期性及生殖的季节性等等，均和光的变化密切相关。此外，光还可通过对温度的影响，造成气候的变化而最终对生物发生作用。

2. 温度 温度不同程度地决定着几乎所有生物的新陈代谢速率和功能状态，从而影响生物的生存、生殖、生长发育、行为活动以及地理分布等。例如，兽类在 42℃ 以上即难以生存；大多数变温动物都有冬眠或夏蛰的习性，这些现象均和温度有着直接的关系。温度的间接作用主要是通过对其他环境因子，诸如湿度、风、降水量以及营养等的影响而产生的。

3. 水与湿度 生命起源于水，水是生命物质的重要组成部分。一般生物体内水的含量为 60%~80%，一些水生生物体内水的含量更可高达 90% 以上。所有生物在其整个生命过程中，或者在个体发育的一定阶段，必须以水为直接生存环境。不仅如此，水还构成一切机体组织的内环境，是机体内部生化反应的场所。同时，它又是内外环境物质运输和交换的载体与媒介。没有水，即无生命。

湿度表示空气、土壤等环境介质中的含水量，是影响、决定生物分布以及生长、发育等生命活动的重要环境因子。

4. 空气 空气的成分较为复杂，主要由氮、氧、氢、氦、氖、氩、氪、氙、二



氧化氮、二氧化碳、甲烷、臭氧和含量不同的水蒸气所组成。其中占比例最大的 N_2 可为某些细菌所利用；空气中所含有的 O_2 和 CO_2 ，在动、植物的代谢过程中又互为原料与产物，与生物的关系最为密切。空气的压力、流动等也常常对生物的分布、活动具有很大的影响。

5. 土壤与岩石 土壤、岩石及其衍生物如沙砾等，不仅构成大多数生物栖息、活动的场所，沉积和贮存着生物所必需的多种元素与营养物质，同时又构成了营养物质的传递、循环和废物处理系统。土壤的结构、含水量、通气性以及 pH 等各种理化性质，都对生物产生重要的影响和作用。

(二) 生物因子

任何生物的周围环境中都有其他生物生存着，同一环境中的不同生物互为环境中的生物因子。生物因子反映了环境中不同生物间的相互影响和相互作用，亦即生物间的相互关系，包括：

1. 种内关系 种内关系是指同种生物个体间的相互联系和影响。其表现为 3 种形式，即群聚效应、拥挤效应和种内竞争。群聚效应有利于动物的御敌、觅食、越冬抗寒以及生殖等活动；拥挤效应是指当同一居所环境中个体数量过多时，就会造成个体生活及生殖能力下降的有害影响；而种内竞争则是个体间为争夺食物、栖所等生活条件和交配对象所常见的一种相互格斗、自相残食的现象。种内关系是在种的历史发展过程中形成的固有特征，它往往决定着种的群体结构、生活方式以及繁殖和空间占有等。

2. 种间关系 种间的基本关系是营养关系。它涉及到动物、植物和微生物相互之间以及不同种类相互间的极为错综复杂的关系。种间关系还表现在空间占有及分布、种间竞争以及互利共栖等各个方面。

二、环境因子间的相互关系

环境因子间的相互影响和作用，通常表现出以下几个基本特征：

1. 综合作用 构成环境的各种因子间的相互作用、相互影响是非常复杂的。事实上，我们很难把任何一种因子及其作用加以孤立地看待。例如，光、空气、水、湿度等因子，不仅分别影响土壤的演变，同时也常常一起作为一种气候因素对土壤产生影响；而土壤和气候又综合地对生物的活动起着一定的控制作用。

2. 主导因子作用 一般说来，任何环境的基本特征都受到非生物因子的支配，或者说非生物因子是环境的基本控制因子。虽然这种控制因环境中的生物而变化，但这种变化却是有限的。离开了非生物因子，就谈不上生物的生存。然而，生物因子对环境来说，也同样是极为重要的。这是因为它影响着一定环境中生物和种类的功能与分布，并对环境中的非生物因子具有不同程度的影响。

3. 阶段性作用 生物在其生长、发育的不同阶段，对特定环境因子具有不同的依赖性，因此，不同环境因子对于生物的生存、生长和发育，亦必然地表现出阶段性的影响和作用特征。例如，青蛙等无尾两栖类动物，在它们发育的早期和幼体阶段，水是其生存的主要条件，但是成体后对水的依存性相对有所降低；还有，在冬小麦的春化阶段，低温是必需和有利的，而此后的生长、成熟阶段，低温则成为一种有害的因素。

4. 直接作用和间接作用 不同环境因子，对于不同生物的生长、发育、繁殖、分布以及行为，可表现为直接或间接的不同影响和作用。比如，光照与温度、水分和湿度等，对于生物均具有直接的作用，而地形地貌、山脉的海拔、坡度、山坡的朝向等，则往往是通过上述各种直接作用因子的影响，间接地影响生物的生存、行为及其分布状态等。



5. 不可替代性和补偿性作用 环境中诸因子对生物的作用虽然并非完全等同的,但是它们各自的作用却不能相互替代,更不可或缺。然而,在一定条件下,当某一环境因子数量不足时,其作用则可依赖于性质相近者的加强而得以补偿。

第二节 种群和环境

一、种群的概念及其基本属性

(一) 种群的概念及其基本特征

种群(population)系指分布于一定区域内、相互之间可以进行自由交配并产生正常能育后代的同种个体群。从这一定义出发,自然种群就具有了3个最基本的特征,即空间分布特征、遗传结构特征和个体数量特征。

种群由个体组成,但绝非是个体的简单集合,而是通过一定种内关系所形成的统一整体。从个体到种群,不仅有量的变化,而且是质的飞跃。由此,必然地产生出群体水平上新的特征。当然,这些群体特征又是基于个体特征之上的。明确个体与种群的这种辩证关系,对于准确地理解种群概念的涵义,在新的层次上认识生物与环境的相互关系,是十分必要的。

(二) 种群的基本属性

1. 种群中个体的分布与种群密度 种群中个体的分布方式不外乎3种类型,即随机分布型、平均分布型和群聚分布型。所谓随机分布是指个体分布的偶然性,即每个个体以同等机会随机出现;而平均分布则是指各个体的等距离分布;群聚分布是最常见的个体成群或成团分布形式。

种群密度(density)与种群中个体的分布形式相关联,是单位时间或空间内种群的大小。通常以个体数目或生物量来表示。如每1000平方米水域有500千克鲤鱼等。但是,在许多情况下,种群的绝对密度(absolute density),亦即单位面积或空间内个体的绝对数目,是难以测定的,往往由可表示生物个体数目多少的丰盛度指数来代替。例如,统计单位时间内一定区域的鸟鸣数;每夜百夹的捕鼠数等等。这样得到的种群密度值即为相对密度(relative density)。

2. 出生率与死亡率 出生率(natality)指种群的平均生殖能力,由单位时间内出生的新个体数表示。它是种群内数量增长的因素,影响着种群密度。出生率本身又受包括性成熟程度、每胎产仔数目、生殖周期和育龄及寿命长短等多种因素的限制。而这些因素也无一不与环境中的其他理化或生物因子密切相关。

死亡率(mortality)是一定时间内种群中死亡个体的百分比。与出生率相反,死亡率是使种群内个体数量减少的因素。

3. 年龄结构 年龄结构(age structure)是指种群中各年龄组个体数的百分比,即幼龄个体组、成年个体组和老年个体组各自所占的比例。年龄结构影响着种群的出生率与死亡率,是种群上升或下降的标志。

年龄结构可用年龄锥体(age pyramids)来表示(图9-1)。图中A、B、C分别代表三个不同类型种群的年龄结构情况。A呈正金字塔形,表示种群中有大量幼龄个体,老年个体仅占极小比例,说明该群体中出生率高于死亡率,是一个增长中的种群;C与A相反,其老龄个体较多,幼龄个体较少,这样的种群死亡率较大,出生率较小,是一个停滞或下降的种群;B则介于A和C之间,各年龄组差异不大,因此是比较稳定的种群。

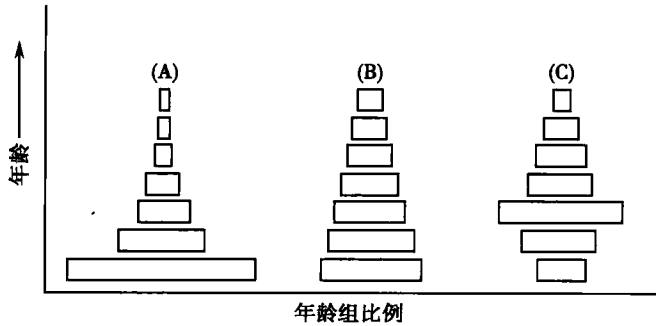


图 9-1 年龄锥体的基本类型

二、种群数量变动及种群调节

种群密度是种群重要的基本属性之一，它直接影响到生态系统的功能。因此，研究种群的数量变动及其规律是非常重要的。

(一) 种群的数量变动

种群的数量是不断变动的，不同种群的数量变动有其各自的特点和规律。但是，任何种群，其数量变动都不外乎上升、下降和相对稳定这三种情况。这些变化，在一定条件下，是由种群的出生和死亡、迁入与迁出这样两组对立过程所决定的。

出生和迁入是使种群数量增加的因素；死亡与迁出是使种群数量减少的因素。但它们本身又受到种群年龄结构的影响。此外，种群的大小，还和种群的性比、分布类型以及遗传组成等特性有关。这些特性通过对种群的生殖、空间结构和适应性的影响，直接或间接地影响种群的数量变化。

(二) 种群数量变化的控制因素

关于种群数量变动的控制因素，由于研究角度不同，看法也有差异。但是，概括起来，主要有以下 3 个方面：

1. 外源性因素 外源性因素亦即环境因素。环境因子的控制作用是多方面的、综合性的。

首先是环境容纳量。种群存在于一定环境之中，环境中的食物、空间负荷和容量，必然构成一种控制因素。容纳量允许时，种群数量增加；达到饱和时，仅能维持平衡；超过饱和则减少。其次是温、湿度等无机因素。适宜时，种群增长；反之减少。第三是生物因素，即种间关系，包括营养、天敌及病原体的袭击、侵害等。

2. 内源性因素 主要是种内关系。这是建立在群聚效应、拥挤效应和种内竞争的相互联系、相互对立基础之上的一种有效的内在调节机制。群聚，是有利于个体生存、保证种族繁衍而免遭灭绝的因素。但是，密度过大，又会产生拥挤效应，加剧种内竞争，从而引起种群数量的减少。

3. 人为因素 人类的社会经济活动对生物种群的影响是巨大的。这种影响在人类的生态意识尚未建立之前，主要表现为一种盲目的、纯功利性的行为。事实上，迄今为止，许多生态问题都是由于人类的这种盲目性所造成的。

第三节 群落与环境

一、群落及其基本特征

群落 (community) 是指在相同时间、聚集在一定区域内所有生物种群所形成的自然



集合体。例如，一块土壤中的各种微生物；一片森林中的所有鸟、兽、昆虫、植物和微生物；甚至整个生物圈内的全部生物，都可以看作是一个群落。

群落与种群一样，也有它的特有属性。主要体现为：群落中物种的多样性；多层次的营养供给和营养结构关系；立体的空间分布和空间结构；具有对群落起决定性控制作用的优势种群；随时间与自然环境条件变化的演替现象等。

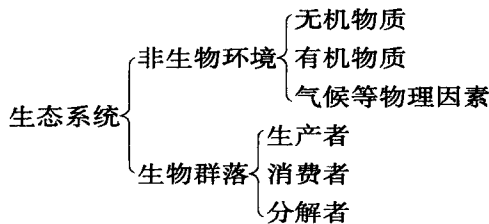
不同的群落，具有不同的特性。但是，任何群落都不能脱离一定的环境。把生物群落与其栖息环境所构成的整体功能单位，称之为生态系统 (ecosystem)。

二、生态系统

任何生物群体与其环境构成的自然体系，都可视为一个生态系统。譬如：一块草地，一片沙漠，一座山脉，一条河流；大至整个生物圈，小到动物的一段消化道。除了天然的生态系统外，还有人工的生态系统，例如水库、农田、城市等，都是不同的人工生态系统。

(一) 生态系统的基本成分

生态系统是一个功能单位，它所强调的是整体组成中各种成分功能上的相互联系和相互统一。通常，可将生态系统的组成成分划分为两个部分、六大要素：



1. 非生物环境 非生物环境是生态系统最基本的组成部分。它包括参与物质循环的无机元素及其化合物、构成生物与非生物之间相互联系的各种有机物质和诸如气候、温度、压力等物理因素。非生物环境既提供了生物生存的环境和物质代谢原料，又充当生物有机体代谢的媒介。

2. 生物群落 生物群落不仅是生态系统的重要组成部分之一，而且是系统功能的主体。它包含了生态系统中除生物环境以外的其他 3 大要素，即：

生产者 (producer)：是指能够以简单的无机物为原料，通过光合作用或化能合成作用制造食物的自养生物 (autotroph)。生产者，特别是营光合作用的绿色植物，是动物、微生物赖以生存的基础，是生物群落的核心。

消费者 (consumer)：是所有直接或间接地以生产者为食的各种异养生物 (heterotroph)。一般又可分为若干级：一级消费者 (primary consumer) ——主要以植物为食，如牛、羊、马、鹿等；而以食草动物 (herbivore) 为食的食肉动物 (carnivore) 则属二级消费者 (secondary consumer)。还可以划分出三级、四级消费者等。

分解者 (decomposer)：是营腐生生活的微生物，如真菌、细菌等异养生物。它们把动、植物的尸体、碎屑和排泄物等进行分解，在从中获取营养和能量的同时，又将这些分解物释放到环境中去，供给生产者再利用。

生态系统中各组分及其相互关系，可通过一个池塘生态系统的例子得到很好的说明 (图 9-2)。

(二) 生态系统的功能

生态系统的功能是指以生物群落为核心所进行的能量流动、物质循环和信息传递

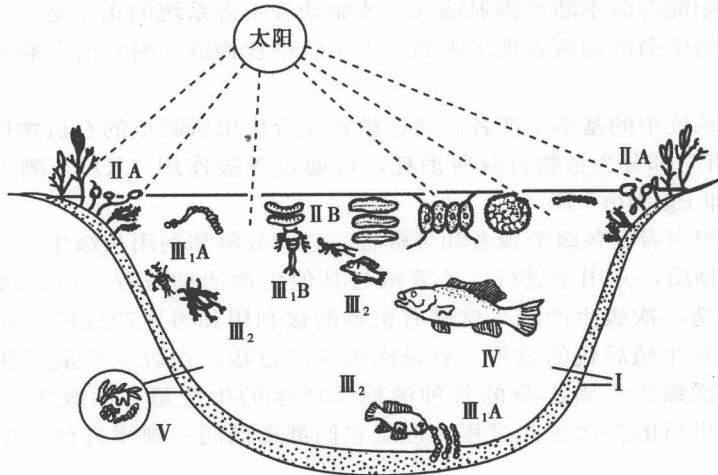


图 9-2 池塘生态系统示意图

I. 非生命物质；II A. 生产者（根生植物）；II B. 生产者（浮游植物）；III₁A. 初级消费者（草食、底栖动物）；III₁B. 初级消费者（草食、浮游动物）；III₂ 次级消费者；IV. 三级消费者（肉食）；V. 分解者

过程。

1. 能量流动 生物群落是生态系统功能活动的核心。群落中各成员之间最重要的联系是营养联系，这也正是生态系统结构组分的划分依据。一般把系统中生物之间依营养关系所形成的联系称作食物链（food chain）。如图 9-2 所示池塘水体生态系统中，各生物组分即形成这样的营养关系：浮游植物与大型绿色植物→浮游动物和草食性鱼类→肉食性鱼类。然而，食物链间的联系并非只是这种简单的直链关系，实际上往往要复杂得多。它们经常形成相互交错的网络结构联系，即食物网（food web）（图 9-3）。

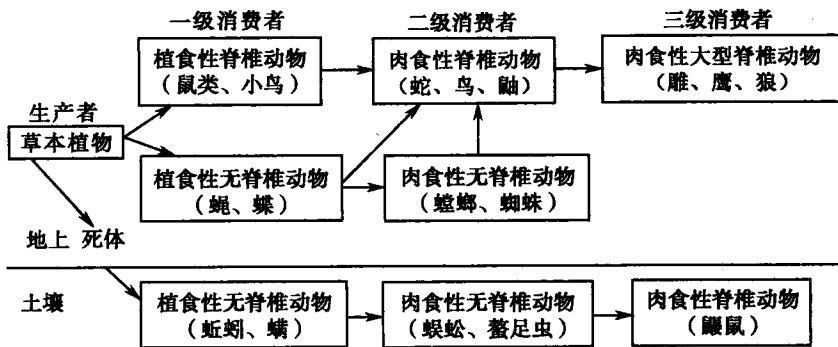


图 9-3 草原生态系部分食物链

生态学上把食物链上的一个个环节称作营养级（trophic level）；把各种生物在食物链中所处的位置叫作生态位（niche）。前者反映系统中能流的方向；后者标志着不同生物在系统内生物群落中的地位和作用。食物链（网）不仅是生物群落中各种生物间的联系机制，而且是生态系统基本功能的结构基础——充当着物质循环、能量流动和信息传递的载体与媒介。它是在生态系统长期的发展中形成的，人为地破坏其中的任何一个环节，将势必影响和妨碍系统的整体功能，造成生态平衡失调，甚至导致系统的崩溃。

(1) 能量的一般流动过程：生物的生存离不开能量。太阳是地球上唯一的最终能量来



源。正是由于太阳能源源不断地辐射输入，才驱动着生态系统的正常运转——这就是通过系统中各种生物的生命活动所表现出来的、由系统中食物链（网）所负载和实现的能量流动过程。

植物是生态系统中的基本生产者。通过植物光合作用所制造的有机物即为总初级生产量（ P_g ）。其中有一部分为植物自身所消耗，可通过呼吸作用（ R ）来测定；所余则为净生产量（ P_n ），即 $P_g = P_n + R$ 。

次级生产的担当者是各级消费者和分解者。它们分解和利用初级生产的产品，经过同化作用合成自身物质，并用于进行生长繁殖与其他生命活动过程。所以说，如果初级生产是有机物的制造，次级生产就是这些有机物的被利用和再生产过程。如兔子采食植物后进行个体生长和生殖后代的过程，就是次级生产过程。次级生产量是在扣除未被利用的初级生产量和次级生产者本身的各种消耗后所余的生产量。次级生产包括在不同营养、消费水平上进行的多次生产过程，但是它们都遵循同一规律进行。生态系统的能流过程如图 9-4。

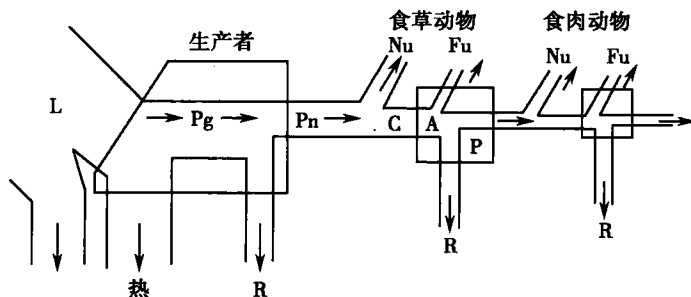


图 9-4 生态系统中能流示意图

L: 太阳总辐射; P_g : 总初级生产量; P_n : 净初级生产量; R : 呼吸量; C : 消耗量; A : 同化量; P : 次级生产量; N_u : 未利用量; F_u : 粪尿量

(2) 生态系统的能流规律：生态系统中的能量活动严格遵循物理学上的能量守恒定律。首先，生态系统的一切能量活动，只是对外来太阳能的接收和转换，其本身既不能制造能量，也无能量的消耗。生态系统所接收的太阳能最终都以热的形式全部释放出去。其次，在能量转换过程中，其每一步都不可能是 100% 的转换，而是一个依次递减的能流过程。这就决定了能量在系统中流动的单向性和不可逆性。粗略地估计，营养级之间的转化效率平均大约在 10% 左右，这就是著名的“十分之一”定律。据此，可绘出一个生态系统能量转化的锥形图，称之为能量锥体（pyramid of energy）（图 9-5）。

2. 物质循环 辩证唯物主义指出：宇宙间没有不运动的物质，也没有无物质的运动。生态系统中的生物，其生命过程的维持，不仅需要能量的源源输入，还需要物质的不断供应。生命必需的各种营养元素，在生产者、消费者、分解者及无机环境之间的不断转移和反复的再利用，就是生态系统的物质循环。包括：

(1) 营养循环：经由食物链（网）完成的物质循环过程被称为营养循环。食物链通过生产与再生产的过程，进行着能量

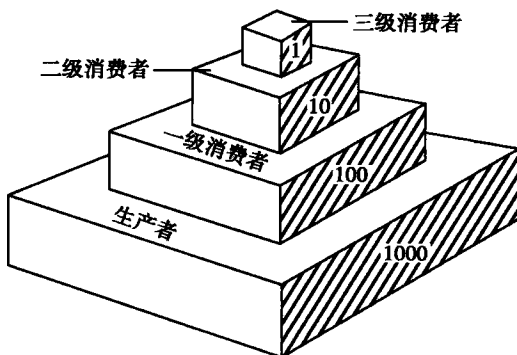


图 9-5 能量传递的“十分之一”定律及能量锥体图



和物质的转移。最终，能量全部以热的形式释放，而物质则通过分解者的作用回归环境，并可被生态系统中的生物重新利用。在此过程中，某些元素，特别是一些有毒物质，在循食物链由低营养级向更高营养级的转移过程中常常具有逐渐积累的富集作用，并且又可通过食物链（网）广为扩散。

(2) 生物地化循环：生物地球化学循环 (biogeochemical cycle) 是指物质在生物圈的循环。亦即生态系统矿质元素的输入和输出以及它们在大气圈、水圈、岩石圈、土壤圈之间的交换。依其不同的物质属性、元素特点，可分为三类，即水循环、气态循环和沉积型循环。

生态系统的营养循环和生物地化循环密切相关，正是它们之间不断的物质交换和相互联系，才使无机环境与生命自然界形成了一个完整的功能统一体。

3. 信息传递 信息传递是生态系统的另一重要功能。信息传递同样需要一定的物质载体。事实上，物质循环和能量的转换过程，就是信息的传递过程。生态系统的信息传递存在于各个层次，表现为多种形式。包括物理的（声、光、色）、化学的（酶、激素或生物的其他分泌物）、营养的和行为的等。

(三) 生态系统的平衡与调节

生态系统是一个开放的耗散结构功能体系，此中所进行的物质、能量代谢，推动着体系的功能运转；而信息传递则使系统的结构与功能运转得以协调，保证了其整体结构与功能的有序性。因此，物质、能量代谢和信息传递，不仅是系统功能的具体体现，而且也是维持生态系统功能结构的最基本要素。

当物质和能量输入大于输出时，系统中的生物量增加；反之则减少，到一定程度，即可导致系统功能的衰竭以至崩溃。如果输入和输出趋于相等时，生态系统的结构、功能处于一种相对稳定的平衡状态，这就是所谓的生态平衡。

在一个平衡的生态系统中，其结构和功能处于最佳状态，生物量也最大。所以，生态系统生物组成的数量与种类，结构的复杂程度以及生产效率，常常是衡量生态平衡的客观指标。

任何自然系统，都有趋于相对稳定平衡的特性。然而，这种平衡与稳定并非是静止的，而是通过对系统内不断变化的各种组分以及物质和能量输入、输出的动态调节来实现的。

不同的生态系统，具有各种各样不同的调节机制，但是反馈调节却是生态系统最常见、最主要的调节机制之一。例如，一片森林，如果害虫增加，就会对树木造成危害；但是，食虫鸟却也会因害虫的增加而增大种群，从而抑制害虫的增加，使树木生长恢复正常。这种变化结果导致对变化本身的抑制，即所谓的反馈调节。因此，生态系统动态平衡的关键在于其是否具有完善、有效的自我调节功能。

然而，生态系统的自我调节是有一定限度的。如果外来的自然或人为干扰超过了这种调节能力，就会导致系统的功能障碍甚至崩溃，从而引发生态危机。

(宋土生)

第三篇 现代生物学与现代医学

第十章 疾病的生物学机制

疾病 (disease, disorder) 至今尚无明确的定义。事实上, 疾病是相对于健康而言的。在相当长的一段时间里, 人们把健康仅仅理解为“不生病”, 直到 1948 年发表的世界卫生组织 (WHO) 的宪章中首次提出了健康的新定义, 即健康不仅是免于疾病和衰弱, 而是保持体格方面、精神方面和社会方面的完美状态; 之后, WHO 在 1978 年 9 月召开的初级卫生保健大会上通过的《阿拉木图宣言》中重申“健康不仅是没有疾病或痛苦, 而且是身心健康、社会幸福的总体状态, 是基本人权; 达到尽可能高的健康水平是世界范围的一项最重要的社会性目标”。根据 WHO 最新的健康定义, 一个人只有在躯体健康、心理健康、道德健康和社会适应良好这四方面都健全才算是完全健康。可见, 对“健康”和与健康相对应的疾病的认识经历了一个发展和完善的过程。

第一节 疾病的概念

在人类文明的不同时期和医学的不同发展阶段, 人们对疾病的认识并不相同。目前一般认为, 疾病是在一定条件下, 某一或某些特定致病因素与生物体 (人体) 交互作用产生的一种损伤 (致病) 与抗损伤 (保护) 的过程。这一过程有一定的规律可循。首先, 任何疾病都有其发生的原因, 疾病是机体对这些致病因素做出的反应。导致人体产生疾病的原因通常概括为内在的和外在的两类; 其次疾病是一个过程, 在这个过程中, 机体与致病因素交互作用, 或者致病因素对机体细胞产生损害作用; 另一方面机体细胞对致病因素产生反应 (在多数情况下, 这一反应是保护机体细胞, 摒弃有害的致病因素)。这些交互作用的结果决定着机体细胞未来的发展方向, 或恢复细胞的正常生理功能, 或使细胞产生异常损害, 继而发生组织、器官的损害, 导致疾病的形成并表现出一定的临床症状。

第二节 疾病的发生原因

导致疾病发生并赋予疾病一定特征的因素称为疾病的致病因素, 简称为病因。研究病因及其作用条件的学科称为病因学 (etiology)。

总体而言, 引发疾病的因素包括机体的内在因素和外在因素, 两者作用于人体的细胞并通过与人体细胞的交互作用而致病。

一、内在致病因素

从病因学角度来看, 这里的内在致病因素主要是细胞内遗传物质的突变或遗传物质的



表达异常。一般而言，人体细胞内遗传物质（DNA 及其携带者染色体）是相对稳定的，但在一定条件下，也会发生改变，进而造成机体细胞遗传基因表达上的异常，最终导致疾病的发生。在有些情况下，遗传物质的突变是疾病发生的直接原因，如人类的血友病 B 是由于编码血浆凝血活酶成分（plasma thromboplastin component, PTC, 也称为第Ⅸ因子）基因的突变，使血浆中的 PTC 蛋白缺乏，患者表现凝血异常而受伤后出血不止，PTC 基因定位于 Xq27.1-q27.2，基因总长度为 34kb，由 8 个外显子组成，编码 461 个氨基酸构成的 PTC 前体，其中前 46 个氨基酸为信号肽及前导肽。目前已鉴定出 100 多种导致 PTC 活性缺乏的基因突变，包括碱基置换、缺失、插入和移码。这类疾病具有遗传性、家族性和先天性等特点，故称为遗传性疾病；在另一些情况下，遗传物质的改变或表达是疾病发生、发展过程中的一个环节，如由电离辐射或某些化学因子等外在因素所导致的肿瘤，其发生就涉及到遗传物质的结构异常和表达异常。

二、外在致病因素

外在因素是导致人类疾病发生的主要因素，而且在不同的地区和不同的时期起不同的作用，因此疾病存在地区分布的差异。

（一）生物因素

细菌、病毒、真菌、支原体、衣原体、立克次体、螺旋体等病原微生物和疟原虫、滴虫等寄生虫是导致人类疾病的常见生物性因素。由生物性因素导致的疾病往往具有一定的传染性，即疾病在一定的人群范围内通过一定的途径实现个体与个体间的水平传播，故也称为传染病（infectious disease）。一般来说，生物性因素能否致病既取决于病原生物的数量、毒性和侵入人体的途径等，也取决于人体对这些生物性因素的抵抗力。人体的这种抵抗力既是与生俱来的，也可后天获得（如既往感染或免疫接种等）。

在生物性致病因素中，有一个颇有争议但值得关注的问题。随着生物技术的进步，转基因食品已走进人们的日常生活。一般认为，转基因食品具有营养丰富、口感好等优点，但有些专家认为长期食用转基因食品有可能破坏人体的免疫功能，导致机体免疫力下降，使人更易发生感染、肿瘤等一系列疾病。

（二）理化因素

声、光、热、电、摩擦及放射性物质等物理因子的数量和强度超出正常时可致病。包括化学毒物和动植物的毒性物质在内的数千种化学物质被认为具有致病性。比如，局部高温可引起机体的局部烧伤；而环境高温可以引起中暑；习惯于平原的人进入高原后可产生高原反应并导致严重疾病；人在误食了有毒的蘑菇后可引起中毒反应，甚至导致死亡。然而，理化因素作为疾病的病因受到广泛重视是由于工业化和自然环境的破坏而产生的生存环境恶化，后者不但是潜在的致病因素，还被看成是“无形的杀人凶手”（表 10-1）。

据美国 1996 年公布的一个报告，美国 5 个最脏的大城市因大气污染导致过早死亡的人数依次为：洛杉矶 5 837 人/年、纽约 4 024 人/年、芝加哥 3 479 人/年、费城 2 599 人/年、底特律 2 129 人/年；而中国科学家的一项研究指出，沈阳因大气污染导致过早死亡的人数为 3 000 人/年。事实上，沈阳并不是我国大气污染最严重的城市。

污染也不仅仅表现为大气污染、水污染、食品污染和生活污染（如电视、电脑、移动电话等家用电器的电磁辐射污染和因使用有毒材料而导致的室内和车内局部空气污染），甚至药物滥用也是环境污染中不可忽视的一个方面。诸如此类的污染从各个方面作用于人体，对人体健康产生危害并成为疾病发生的原因。丹麦科学家对 1938~1990 年 50 年间全球发表的 61 份关于人类精子数量的研究报告分析显示：男性的精子数量由平均 $113 \times$



10^6 /mL 降低到 66×10^6 /mL, 下降了 40% 以上, 精液量由每次 3.40 mL 降至 2.75 mL, 下降了 20%。有专家指出如果环境不能得到有效改善, 再过几个 50 年人类精子数量可能达不到繁衍后代的起码要求, 从而导致人类的生殖缺陷; 这同时也是各种环境因子对人体综合作用的结果。

表 10-1 20 世纪严重危害人类健康的公害事件

时间	地点	事件及后果
1930	法国马塞	大气污染 (SO_2) 造成 60 人死亡, 数千人受害
1948	美国多诺拉	大气污染造成 20 人死亡, 6 000 人受害
1952	英国伦敦	大气污染, 死亡人数比往年增加 3 500~4 000 人
1953	日本水俣	有机汞引发高死亡率的水俣病, 180 人患病, 50 多人死亡
1959	日本四国	大气污染造成哮喘病患者增加, 1964 年 500 人患病, 36 人死亡
1968	日本九州等地	化学污染物多氯联苯引起米糠油中毒症, 10 000 人患病, 16 人死亡
1976	意大利维索	农药厂爆炸二噁英污染引起中毒, 婴儿畸形
1978	英吉利海峡	油轮触礁, 原油外泄造成生态系统破坏
1979	美国宾州	三哩岛核电站泄漏
1984	印度博帕尔	博帕尔农药厂泄漏有毒气体, 造成 2 000 多人死亡
1985	英国威尔士	化工厂将酚排入迪河, 200 万居民饮水污染, 44% 人口中毒
1986	瑞士巴塞爾	巴塞爾的德国化学公司着火, 莱茵河污染, 事故地段生物绝迹
1986	乌克兰	切尔诺贝利核电站核泄漏, 31 人死亡, 203 人受伤, 13 万人疏散

环境类激素污染物即环境内分泌干扰物 (environmental endocrine disrupters, EDs) 的致病作用受到越来越多的重视。它们广泛存在于环境中, 具有激素样属性、可干扰生物体内的内分泌活动、影响人类和动物的正常生命活动。早在 1960 年前后, 就有学者观察到母体在接触治疗剂量的人工合成激素己烯雌酚后, 其子代出现生殖道的缺陷和成年后的阴道癌; 此后的 40 年中, 科学家又发现许多具有内分泌干扰物作用的环境化学物质。这些物质影响人体中对环境因子最为敏感的生殖系统。

(三) 营养因素

人体为了维持自身的新陈代谢和执行特定的生物学功能, 必须不断地从外在环境中摄取营养物质并排除代谢废物。在各种营养物质中, 有些营养物质来源于食物或通过机体细胞利用其他营养物质来合成; 而有些营养物质, 如赖氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、蛋氨酸、苯丙氨酸、苏氨酸、色氨酸和缬氨酸等 8 种氨基酸只能摄入, 因为体内不能合成, 故将这些氨基酸称为人类必需氨基酸 (essential amino acid)。但不论属于何种类型的营养物质, 缺乏或过剩都会引起人类疾病, 严重时导致个体死亡。如缺铁性贫血是由于体内缺铁所致; 佝偻病是由于体内维生素 D 缺乏所致; 肥胖症则是营养物质结构性过剩所致。另一方面, 代谢废物不能及时排除而堆积于体内, 也会导致疾病的发生, 如细胞排铜障碍引起的肝豆状核变性和尿酸过多导致的痛风等。在我国, 随着人们生活水平的改善, 结构性营养不良尤其是营养过剩性疾病正在蔓延, 需要引起医学界的足够重视。

(四) 免疫因素

免疫 (immune) 是人体的基本功能。由免疫器官、免疫细胞和免疫分子共同组成的人体免疫系统通过识别外来的或机体内部产生的“异物”, 并与之发生反应, 从而实现机体的免疫防御、免疫自稳和免疫监视等功能。当机体的免疫系统出现先天性缺陷, 即先天性免疫缺陷病 (immunodeficiency disease) 时, 易于发生感染乃至肿瘤; 相反, 如果机体的免疫系统对外来异物发生异常强烈的所谓的过敏反应时, 也可造成损害, 严重时可导致死亡, 如花粉可引起支气管哮喘和青霉素可引起过敏性休克等; 此外, 在一些病理状态下, 机体的免疫系统对



自身组织产生了免疫反应,导致自身组织和器官的损害,如类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、重症肌无力等,称为自身免疫性疾病(autoimmune disease)。

(五) 社会生态因素

社会生态是人与社会环境在特定空间的组合,包括社会整合力(价值导向和道德导向)、社会信息负荷、社会角色的期待与冲突、社会生活事件、社会生活节奏、婚姻家庭制度、社会隔离以及人口老龄化等。随着科学技术、工业的发展,社会生活的城市化、个性化,人们的生活节奏相应地加快,人际关系进一步复杂化,生活事件(如各类挫折)相应增多,这些都可能成为疾病发生的原因。

(六) 精神、心理因素

从疾病病因学角度来看,所谓疾病发生的精神、心理因素实质上是指心理脆弱性。在社会化过程中,每个人都存在一定程度的心理控制的自我调节机制障碍,当受到特定的情感困惑时,往往会寻求外部支持,但一旦当作支持物的人、物、信仰和信念丧失或不能利用时,个体便会出现精神和心理障碍,并成为某些疾病发生的原因,如抑郁症、精神分裂症等。

(七) 人类朊蛋白疾病

传统的病因学认为,传染性疾病是由病原微生物引起的,而在病原微生物中,病毒是最小的,但它仍然是由核酸和蛋白质组成的;通常认为,传染病是水平传播的,而遗传性疾病是垂直传播的,从病因学以及流行病学角度来看,这两者没有相同之处。可是人类朊蛋白疾病的发生和传播打破了这一传统的观点。首先,这类疾病的发生是由一种蛋白质所引起的,并可以在群体中传播;其次,这类疾病不仅像传染病一样可水平传播,而且似遗传病一样可以垂直传递。

第三节 疾病发生的条件

上述致病因素是疾病发生所必需的原发因素,但是否产生疾病,还取决于一定的条件,这就是疾病发生的条件。事实上,发病的条件贯穿疾病的发生、发展和转归全过程。

一、影响疾病发生的生理条件

从某种角度讲,疾病是机体与环境之间动态作用的表现,是机体针对致病因子作用所做出的反应。因此“生病”并不是被动的,而是机体对致病因子积极的、主动的反应,在这样的前提下,机体的生理特征就会影响疾病的发生。

(一) 机体对疾病的易感性

众所周知,即使暴露于同一致病环境中,不同的个体也可能有不同的反应,表现为有的人发病,有的人则完全不受影响。这说明,个体之间存在着对疾病易感性的差异。过去,人们对这方面的认识比较笼统。随着人类基因组学研究的不断深入,人们认识到人体疾病易感性的差异首先表现为基因结构上的差异,其次表现为基因表达及其功能上的差异,这些差异总称为遗传多态性(genetic polymorphism)或基因多态性(gene polymorphism),也就是说因个体的遗传组成(DNA或基因)的差异而表现出对不同疾病的不同易感性,某些遗传组成的个体对某种疾病的抵抗力强而不易于发生该疾病,但另一些遗传组成的个体则对该疾病的抵抗力弱而易于发生该疾病。

载脂蛋白E(apolipoprotein E, ApoE)由第19号染色体编码。该基因在人群中有3种类型,即 ϵ_2 、 ϵ_3 和 ϵ_4 ,分别编码3种ApoE,即E₂、E₃和E₄。人群中以E₃为主,E₂和E₄可



看作是 E3 的变种;E3 分子的 112 位为精氨酸,而 E4 分子为半胱氨酸,其余完全相同;E3 分子的 158 位为半胱氨酸,而 E2 分子为精氨酸,其余完全相同。E2、E3 和 E4 的氨基酸组成上的微小差异,本质上仅仅是该基因的一个密码子的差异。研究发现,携带有 1 个 $\epsilon 4$ ($\epsilon 2/\epsilon 4$ 或 $\epsilon 3/\epsilon 4$) 等位基因的家族成员发生阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)的危险率是未携带 $\epsilon 4$ 等位基因的家族成员的 2.84 倍;而携带有 2 个 $\epsilon 4$ 等位基因($\epsilon 4/\epsilon 4$)者则高达 8 倍。说明 $\epsilon 4$ 等位基因或 $\epsilon 4/\epsilon 4$ 基因型是决定了 AD 的易感性。尽管形成这一现象的原因尚待探讨,但这一事实有助于了解该病发生的分子基础、早期诊断和预测。

(二) 机体的功能状态

人体对疾病易感性还受环境的影响。在不同的环境条件下,机体的功能状态不同,对致病因子作用的反应也不同,构成有利于或不利于疾病发生的条件。环境条件包括人体的内环境(如生理周期、身体的健康状况、精神状态、性别和年龄差异等)和人体的外环境(如环境温度、环境大气压等)。在不同的环境条件下,基因产物的功能不尽相同,后者决定着机体对疾病的易感性。

(三) 机体的免疫系统

机体的免疫器官、免疫细胞、免疫分子承担着防御传染、自身稳定和免疫监视等功能,从而有效地防止着疾病的发生。只有在致病因子强有力地突破了机体的免疫系统或者机体的免疫系统功能下降,才构成了有利于致病因子作用并形成疾病的条件。人体免疫系统既有先天遗传也有后天获得的成分。良好的营养、积极的体育锻炼有利于提高机体的免疫功能,创造不利于疾病形成和减少疾病发生的条件。

二、影响疾病发生的心理条件

虽然疾病的发生主要取决于致病因子和机体的客观条件,但心理因素在疾病的发生发展中同样起着一定的作用。近年来,生物医学模式向生物-心理-社会医学模式的转换使影响疾病发生的心理条件更加受到重视。这方面的主要内容包括:病人的人格特质、自我调适机制的成熟程度、生长或年龄阶段(思想成熟程度)、既往疾病史以及病人对疾病的主观感受与看法等。

三、影响疾病发生的社会、文化条件

影响疾病发生的社会文化因素包括家庭关系、家族疾病史、价值观及文化习俗。家庭是与个人关系最密切的团体,家庭的每个成员都在这个家庭里扮演着特定的角色。家庭关系愈和谐,个体的身心也就愈健康,受致病因子攻击而生病的可能性就愈小。社交关系也是支持系统的另一重要来源。若个体的社交关系狭窄或不良,在其受到致病因子影响时需要的支持性资源减少或缺乏。从更广的层面来看,个体的文化背景和面对疾病的态度也会在无形中影响疾病的发生。

第四节 疾病发生的规律

一、内在因素是疾病发生的原因和条件

人体是由无数细胞组成的有机整体,通过神经-内分泌-免疫系统调节其生化代谢和生理功能,并对外在环境的刺激产生反应。有些疾病是内在致病因子(基因突变)直接作用



所致，而另一些疾病则是由于基因-神经-内分泌-免疫系统功能受到削弱或致病因子过于强大，具备了外在环境致病因子致病所需要的条件而发生。因此，内在因素既是疾病发生的原因，也是疾病发生的条件。在这种相互作用的过程中，细胞对不同性质、不同强度、不同作用时间的致病因子有不同的反应。轻度刺激时，细胞通过基因-神经-内分泌-免疫系统功能的调节，在分子水平、代谢水平或亚细胞水平产生适应性反应 (adaptation)，刺激一旦消除，细胞将完全恢复正常；但如果这样的刺激持续存在，上述适应性反应也会持续下去，并因长期积累发生细胞结构和功能上的改变，如组织器官的萎缩、肥大、增生等病理性改变，进而引起疾病。

二、外因通过内因而起作用

在某些疾病的发生中，环境中的致病因子作用于人体细胞时，仅引起相应的生理反应而并不直接导致细胞的病理变化。但在慢性、长期的环境致病因子刺激下，生理性反应会转变为病理性反应，最后导致疾病的发生。例如，神经官能症 (neurosis) 就是机体受到持续不断的环境因素刺激，通过神经递质 5-羟色胺 (5-HT) 刺激腺苷酸环化酶使 cAMP 增加，激活 cAMP 依赖的蛋白激酶，进而使调节蛋白磷酸化并与转录启动子结合，启动正常情况时不表达的基因表达，后者在对环境刺激发生反应的同时，在受累部位长期蓄积而产生细胞病变和临床症状，即神经官能症 (图 10-1)。

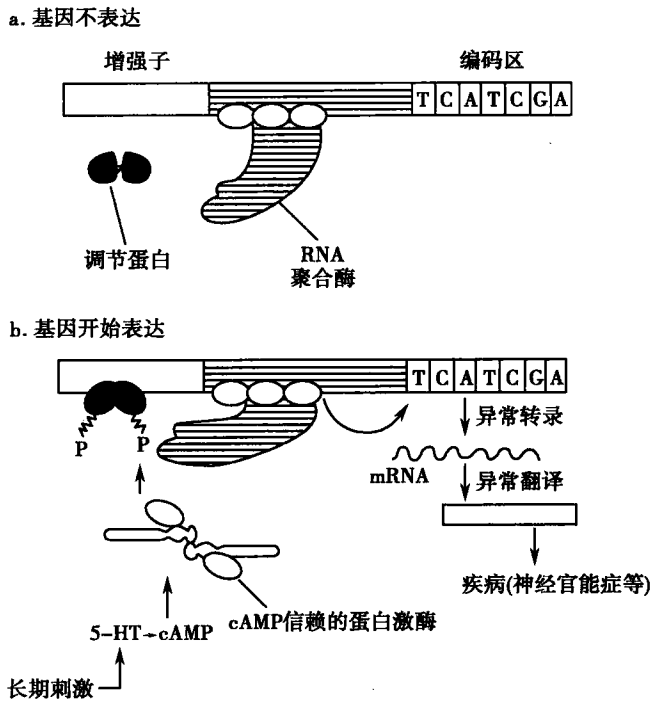


图 10-1 长期刺激导致疾病发生的机制

三、疾病是细胞对机体的保护措施

就个体而言，许多疾病尤其是炎症，是细胞或整个机体对外界致病因子所产生的自我保护反应；反应如果恰当，外界致病因子被去除，也未引起机体明显的改变，“疾病”并



不明显；如果机体反应强烈，外界致病因子即使被去除，“疾病”依然存在。

炎症（inflammation）就是典型的机体活组织对各种损伤所发生的自我保护反应。反应过程中，在血管、体液、细胞的共同参与下，局部出现一系列的变化，以便局限并消除致病因子。但这些反应也带来局部组织和细胞的病理变化，最后过渡到受损组织的修复过程。这种炎症反应在临床上表现为局部的红、肿、热、痛，甚至功能障碍。引起炎症反应的致病因子可分为外源性的和内源性的，或生物性的和非生物性的。由生物性因子（如细菌）引起的炎症称为感染。

在许多疾病的发生中，致病因子作用于细胞后，细胞会很快启动自杀机制而死于凋亡，这同样是机体的保护性措施，以防止环境因子对周围细胞的进一步损害。然而，对神经元这类不再增殖的细胞来说，它的凋亡虽可限制致病因子的进一步作用，但细胞数目的减少意味着功能的减退和丧失，不可避免地引起疾病的发生。

(刘 佳)

第十一章 克隆与医学

继1997年2月23日，英国科学家 Wilmut 等宣布通过克隆技术，获得了世界上第一只来源于体细胞的克隆羊——多莉 (Dolly) 后，克隆技术方法不断改进，技术程序不断完善，目前已有十几种物种的克隆动物出生，如小鼠、牛、猪、山羊、兔、猫、马、骡、大鼠等。“克隆”问题成为科技界、法律界、宗教界、各媒体及全社会热烈讨论的话题。

第一节 克隆及治疗性克隆的概念

一、克隆的一般概念

克隆指通过无性方式由单个细胞或个体产生的、和亲代非常相似的一群细胞或生物体，在不发生突变的情况下，一个克隆内的所有成员具有完全相同的遗传构成。从词源学角度讲，“clone”来源于希腊文，原意是用于扦插的枝条，也就是指无性繁殖。1902年，德国植物学家 Haberlandt 指出，植物的体细胞具有母体全部遗传信息，并具有发育成为完整个体的潜能。次年 Webber 将其引入园艺学，以后逐渐将这一概念应用于细胞生物学、动物学、医学等方面。细胞克隆指一个祖先细胞经分裂、增殖而形成一群细胞，这些细胞具有相同的遗传组成，该群细胞中的每一个细胞都含有相同的遗传组成和特性，亦称无性繁殖细胞系。

克隆的概念强调了两点：①以无性的方式进行增殖或繁殖；②克隆中的每一成员其遗传构成完全相同。克隆的概念扩大到分子水平至少可分为4个层次：个体克隆、组织器官克隆、细胞克隆和分子克隆。

近年来，由于克隆技术的改进以及一些基础理论的探明，已成功地用体细胞克隆出了多种动物，如绵羊、小鼠、牛、山羊和猴等。这一切充分证明高度分化的动物细胞核具有全能性。

二、生殖性克隆及治疗性克隆

克隆分为“生殖性克隆”(reproductive cloning)和“治疗性克隆”(therapeutic cloning)。

(一) 生殖性克隆及治疗性克隆的概念

生殖性克隆是指对生物包括人个体的复制，即从被克隆的个体获得细胞之后，将其植入被去除了遗传物质的卵细胞中，通过刺激使重构胚分化发育成囊胚，然后植入母体的子宫里孕育，发育为与供体完全相同的遗传组成的个体。治疗性克隆通常指出于治疗目的而克隆人的胚胎，提取胚胎干细胞，并使干细胞定向发育，培育出健康的可以修复或替代坏死受损的细胞、组织和器官，然后移植，治疗疾病。这种用于医疗目的而在实验室使用克隆技术制造胚胎的过程称为“治疗性克隆”。

在治疗性克隆中，由于“预定”的细胞、组织器官的遗传信息与患者完全相同，不会产生免疫排斥反应，无需使用免疫抑制剂；解决了组织工程和移植医学中细胞、组织器官的来源问题，同时也避免了伦理道德的限制。



目前世界各国政府对于克隆人基本持反对态度，但是对出于医学治疗目的的治疗性克隆尚有分歧。

(二) 生殖性克隆及治疗性克隆的比较

生殖性克隆与治疗性克隆都是以细胞核移植为基础，生殖性克隆的目的是要得到一个个体，而治疗性克隆只需要得到早期胚胎，然后从早期胚胎中分离得到 ES 细胞，再将 ES 细胞分化为人们所需的细胞，进行细胞移植治疗或用以构建组织工程化组织或器官（表 11-1）。

表 11-1 生殖性克隆与治疗性克隆的差异

	生殖性克隆	治疗性克隆
最终产品	动物或人	可用于治疗的细胞、组织或器官
目的	复制动物或人	修复受损的组织器官
需要时间	胚胎发育整个时间	短，几周
移植子宫	需要	不需要
法律限制	对人禁止	美、德等国反对；英、中等国支持

第二节 动物克隆及治疗性克隆技术的基本方法

一、动物克隆技术的基本方法

动物克隆技术的理论依据是细胞具有全能性。从理论上讲，动物体内几乎所有的细胞，包括已分化的体细胞，细胞核中都含有完全相同的遗传信息，具发育的全能性。而受体卵细胞质中含有启动细胞核重新编程（reprogramming）的各种因子，供体核在卵细胞质内因子的作用下，可以重新回到未分化状态。

动物克隆，特别是高等动物的克隆，可以通过 3 条途径而获得：一是通过核移植将体细胞中的细胞核转入去核卵细胞后被激活，借助于卵细胞质中的某些特殊物质，进行重新编程而生长发育；二是通过胚胎切割的方式产生孪生子；三是通过细胞融合方法使体细胞与去核的卵细胞融合为重构胚。

(一) 胚胎分割技术

胚胎分割（embryo splitting）技术是指将 2 细胞期至囊胚期以前的早期胚胎用酶或者是机械方法分割，然后由分割的细胞分别发育产生新个体。用胚胎分割技术产生的后代数量有限，但方法较简单，可有效地获得同卵孪生后代。通过这种技术已经得到绵羊、猪和牛的多胚胎克隆后代。

(二) 细胞核移植技术

利用细胞拆合或细胞重组技术，将卵母细胞去核作为核受体，以不同来源和阶段的早期胚胎细胞、体细胞或含少量细胞质的细胞核即核质体作为核供体，将后者移入前者中，构建重组胚，供体核在去核卵母细胞的胞质中重新编程，启动卵裂，开始胚胎发育过程。

1. 供体（donor）细胞的准备 用于细胞核移植的供体细胞（核）有 3 大类：早期胚胎细胞、胚胎干细胞、胚胎成纤维细胞（严格来讲胚胎成纤维细胞也是体细胞）和体细胞，它们可来自活体或体外培养的细胞。移植前采用机械吹打或酶消化分散成单个细胞，培养、处理，使核供体细胞周期与受体细胞周期相协调和同步化，然后获取细胞核（可含少量细胞质）为供体。

2. 受体（recipient）细胞的准备 核移植的受体细胞也有 3 类：去核卵细胞、受精卵和 2 细胞胚胎，其中多以卵细胞作为受体。卵细胞一般采用超排卵法或卵巢的卵泡，经体

外培养成熟而获得。将收集到的以上受体细胞经显微操作或其他方式去除细胞核，如果用卵细胞还包括去除第一极体。如果去核不完全或不去核，可能导致克隆胚胎出现染色体组异常使重构胚发育受阻而流产，克隆失败。

3. 核移植 (nuclear transplantation) 利用显微操作技术，将供体核移入去核受体细胞质形成重构胚。

4. 重构胚的培养及移植 完成核移植后形成的单个细胞在体外培养一段时间，移入雌性子宫或输卵管进行发育，或者是移入离体输卵管（同种或异种）进行体外培养，再移入雌性子宫或输卵管进行发育，直到出生（图 11-1）。

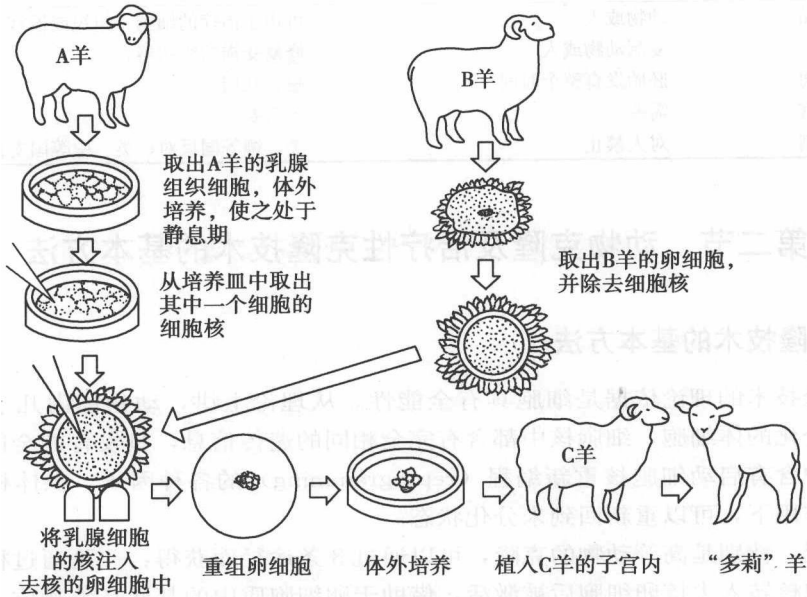


图 11-1 体细胞克隆技术示意图

这种方法产生的遗传组成相同的个体数在理论上可以是无限的。提供细胞核的细胞还可以是连续核移植的体细胞。例如，Gurdond 等用培养的成体蟾蜍角化细胞核连续移植发育到蝌蚪。Di Berardino 等用蛙红细胞核移植，初次移植只能发育到蝌蚪，当将一代的囊胚细胞核再移植，则产生了游泳的蝌蚪。通过以上实验说明，随着发育的进程，核维持去核卵发育的能力逐渐减弱。某些成体组织的细胞，可维持去核卵发育到一定时期，并非所有细胞都具有这种能力，连续核移植可促进基因组再程序化。

（三）体细胞与去核卵细胞融合技术

此方法与细胞核移植技术类似，所不同的是：①供体细胞不一定是核，可以是含部分细胞质甚至是整个细胞；②不进行核移植，而是用细胞融合技术，使供核细胞与去核卵细胞融合获得重构胚。融合的常用方法有电融合、化学融合，很少应用病毒融合方法。

二、治疗性克隆技术

在核移植的基础上获得重构胚，体外培养至囊胚，分离内细胞团细胞，培养、筛选、获得与供体核完全相同遗传组成的胚胎干细胞。对胚胎干细胞进行基因修饰，然后定向诱导分化成为预定的细胞、组织和器官。也可以不进行基因修饰，直接定向诱导分化。移植入患者病变部位，替代病损细胞、组织、器官，达到治疗的效果（图 11-2）。



所以，治疗性克隆是克隆技术、胚胎干细胞技术、移植技术结合的一种综合技术。

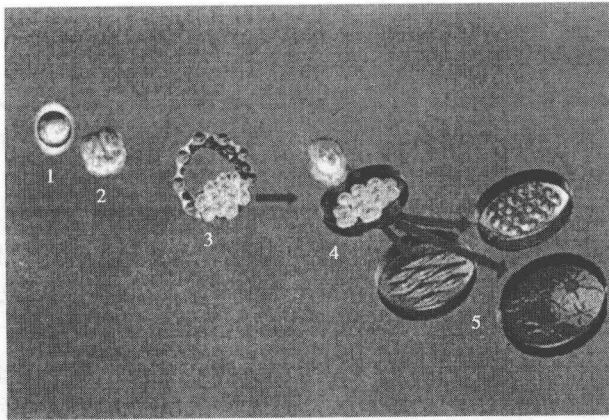


图 11-2 治疗性克隆技术示意图

1. 病人的细胞核通过核移植形成的重构胚；2. 经过卵裂，形成桑椹胚；3. 发育到第 5 天成为囊胚，5~7 天，在囊胚内出现明显可见的内细胞团；4. 移出内细胞团，接种到培养皿中，产生干细胞层；5. 加入营养及生长因子，诱导这些干细胞发育为与患者遗传组成完全相同的身体两百多种组织细胞的任何一种，如胰腺细胞、肌肉细胞和神经细胞等

第三节 动物克隆技术的应用前景

动物克隆技术近几年取得了一些突破性进展，这对发育生物学、遗传学及医药卫生、畜牧、食品等相关学科的发展必将产生深远的影响。特别是医药卫生领域是当今生物工程技术研究和应用最为活跃的领域，它在医药生产、遗传病的发病机制、疾病的诊断、治疗和预防等方面均显示出广阔的发展前景。

一、动物克隆技术与医学

(一) 克隆技术结合转基因技术制备动物生物反应器

克隆技术结合转基因技术制备动物生物反应器是当今动物克隆技术最重要的应用方向之一，是高附加值转基因克隆动物的研究开发。即将转基因技术与克隆技术有机结合，以动物体细胞为受体，将药用蛋白基因以 DNA 转染的方式导入能进行传代培养的动物体细胞内，再以这些携带目的基因的体细胞为核供体，进行动物克隆，使克隆动物源源不断地生产药用蛋白。其中，最理想的部位就是哺乳动物的乳腺，即所谓的乳腺生物反应器，可使目的基因得到高效表达，不影响动物的正常生长发育，通过乳汁获得重组药用蛋白。这样，只需简单地饲养动物，利用动物乳腺的高表达能力，即可源源不断地得到贵重的药用蛋白，动物乳腺表达的蛋白质经过内质网、高尔基复合体的加工、修饰过程，如信号肽切除、蛋白的糖基化、 β 羟基、羧基化等，使获得的药用蛋白具有了稳定的生物活性。应用这种技术 Alexander 等获得 3 只转人抗胰蛋白酶 (hAT) 基因的奶山羊，其乳汁中的 hAT 含量达 1~5 g/L。我国也大力支持应用乳腺生产药用蛋白及其他蛋白的研究领域。

以往制备转基因动物大都用显微注射法，这种方法整合率特别低，常出现嵌合体，难于获得生殖系传代动物，而转基因结合克隆技术则可使成功率明显提高。



应用这种技术还可构建疾病动物模型，以研究疾病的发病机制、治疗方案和防治措施。也可应用体细胞克隆技术和干细胞技术研究疾病基因组、功能基因组以及基因的功能。

（二）克隆技术与组织工程

组织工程（tissue engineering）是近年来发展起来的一门新兴交叉学科，它应用工程学和生命科学的原理和方法，创建组织和器官或替代物，植入体内，修复组织缺损，替代损伤的组织、器官，达到提高生活、生存质量，延长生命的目的。

利用治疗性克隆技术获得组织工程所需的胚胎干细胞作为组织工程理想的种子细胞，用于培育各种组织，甚至器官进行移植；也可接种于由生物可吸收材料构成的三维结构中，经过适当培养，形成具有一定组织结构的移植物，移植于受损伤部位，细胞继续分裂、分化、重组成新组织，而生物材料则被降解为无毒的小分子物质，被机体吸收，只把完全自然的最终产品——新器官留于体内，避免了排斥反应。解决供体来源短缺的问题，使人工替换衰老和功能不全的组织、器官就如同更换汽车零部件，有利于延长寿命和提高生活质量。因而因治疗性克隆获得的胚胎干细胞具有巨大的应用潜力而备受瞩目。尽管有激烈的伦理纷争，各国仍以极大的热情开展工作。

目前这一领域的研究与开发正处于起步阶段，已经有了初步的成果。这种技术具有极其重要的理论意义及巨大的社会需求和经济价值，受到欧美发达国家及我国政府与医疗卫生部门高度重视，我国十一五规划中把干细胞组织工程作为重要的生物技术，投入的人力及经费迅猛增加，争取在该领域赶超世界水平。

（三）与基因疗法结合治疗遗传疾病

克隆技术与基因疗法结合使用，便能全面、彻底、高效地治疗遗传性疾病。例如，将携带遗传疾病基因的早期胚胎进行培养，然后对其进行基因修正，经过检测确认已导入正确基因的胚胎细胞作供体，移入去核卵母细胞中，由此发育而来的克隆胚胎再植入母体所发育的胎儿就是一个健康的胎儿。但是，这只是理想的愿望，要克服技术上、伦理上的诸多困难，在目前情况下是不行的。

二、动物克隆技术与遗传育种

克隆技术是一种无性繁殖技术，或称为生物复制技术，近年来，体细胞克隆技术的发明和发展极大地扩大了核供体的来源，利用其优势，复制实验动物成为一个主要用途。

1. 扩大优良种群 利用优良动物品种的体细胞作核供体克隆动物，可以避免在自然条件下选种受动物育种周期和生育效率的限制，从而大大缩短育种年限，提高育种效率。

2. 保存基因资源 对优良动物品种的基因，利用活体传代保存往往费时、费力，若将其细胞、组织或胚胎进行低温保存，待需要时解冻复苏，利用克隆技术便可产生克隆动物。克隆动物由于其遗传背景相互一致，可以基本上消除动物实验中的个体差异，减少实验误差，因而克隆动物本身就是最好的实验动物。

3. 拯救濒危动物 动物克隆技术还可用于拯救濒危动物。例如，中科院动物研究所陈大元研究员提出用动物克隆技术拯救大熊猫的计划，在国内外引起了一定的关注。

三、克隆技术存在的问题

体细胞克隆技术的研究与应用是多方面的，但克隆技术就如同原子能技术一样，是一把既能造福人类，也可祸害无穷的“双刃剑”。尤其是来自意大利和美国的3位科学家公



布了克隆人的计划后,更是引起了各国政府、科学界、宗教界及广大公众的强烈关注。

克隆羊“Dolly”的问世所引起的轰动也就在于该成果使“克隆人”成为可能。的确,应用克隆技术可使千千万万不孕症患者实现做父母的愿望;使痛失骨肉的亲人重温天伦之乐;为许许多多不治之症提供新的治疗方法。然而,克隆技术的不完善、遗传和发育上的缺陷、对家庭结构和社会伦理等方面的冲击,都是值得认真对待的问题,也成为目前情况下对克隆人持否定态度的理由。

(一) 克隆技术存在的理论和克隆技术不完善问题

1. 目前克隆技术无法保证安全性 由于克隆、特别是体细胞克隆是利用体细胞作为核供体,易发生突变,体细胞“重新编程”也易发生程序差错和缺失,从而出现克隆生物个体的流产和死胎、早产、各种各样的先天性疾病,如畸形、免疫性疾病、早衰等。例如, Renard 等报道,体细胞核移植可能影响克隆动物免疫系统的正常发育。他们克隆出的一头牛犊,看起来很健康,但出生后一个月,体内的淋巴细胞和红细胞急剧减少,不久死于贫血。经尸解发现,该牛犊脾、胸腺和淋巴结等淋巴细胞组织发育异常。克隆羊 Dolly 出现早衰现象。2002 年 5 月美国华裔科学家杨向中等发现,克隆牛易夭折的最主要原因是克隆母牛的 X 染色体基因不能正常表达。他们认为,在自然生育中早期的雌性胚胎能够通过特异的基因调控,使其中一条 X 染色体灭活。而克隆的胚胎一开始则继承了体细胞一个已灭活的 X 染色体。已灭活的 X 染色体需先被激活,待发育到一定阶段后再被灭活。在这个激活再灭活的过程中,基因表达的异常程度在不同克隆动物之间差距很大,而且同一克隆动物的各器官之间也不一致,易出现发育异常。目前对造成 X 染色体失活、激活的机制还不清楚。杨向中等人对 9 头克隆母牛(其中 5 头出生后早死,4 头目前仍存活) X 染色体上的 10 个基因进行分析比较,发现所有早死的克隆牛的器官(心脏、肝、肾、脾等)都有不同程度的基因表达紊乱,而存活下来的 4 头克隆牛的皮肤及血液中基因表达正常。

2. 体细胞克隆动物的成功率很低 目前,体细胞克隆动物的成功率仅 1/277。主要表现在流产率高,发育异常,出生后对环境适应性差,且体重病理性增加等。这主要是目前对克隆动物各个环节缺乏清楚的理论认识,对供体基因组的去分化和重新编程的机制不清楚,故失败率高。此外,克隆的每一个操作环节上的失误,也是造成失败的原因。

供体细胞核的分化程度也是限制成功的因素之一。对哺乳类克隆实验的经验表明,早期胚胎细胞比体外培养的胚胎干细胞成功率高,体外培养的胚胎干细胞与胚胎成纤维细胞成功率相差无几,但明显高于成体细胞。故分化程度高、难于去分化,则重新编程越困难、成功率越低。由于物种及生物个体的发育机制远未被人类所认识,少量动物克隆的成功并不意味着人们已经掌握了克隆技术。

3. 克隆需要大量卵细胞 按一般克隆哺乳动物的经验,要获得一个克隆胚胎至少需要 280 个卵子,而且还不能保证正常发育。有人提出用动物卵代替,这就有可能诱发新的疾病的广泛传播,而且涉及到一系列伦理问题。

4. 影响生物遗传多样性 人类基因多态性是人类生存和发展的基础,是人类在地球上经过 35 亿年进化的产物。每个个体的基因组具有高度的整体性、对自然环境的适应性和协调性。而每一群体的基因库具有丰富的多态性,克隆人相当于复制某一个体,必然破坏人类基因组的多样性。

5. 克隆人改变了人类自然生殖方式 体细胞克隆是一种无性繁殖方式,是一种低级的生殖方式。这是人类自然生殖方式的倒退,有人可能认为这不是主流生殖方式,是极少数人使用的一种辅助生殖方式。但是生殖性克隆人并不像目前应用的辅助生育技术那样,通过人工促进精子或卵细胞的成熟或精、卵有效结合来帮助人类的有性生殖过程,而是通



过体细胞核移植这种无性方式复制一个基因组结构与现存的或已去世的个体完全一样的人。

(二) 克隆与伦理道德和法律

克隆导致的伦理道德问题是引起世人反对的主要原因。

首先，克隆人影响构成社会的单元——家庭。其次，克隆人是对人的尊严的践踏，克隆婴儿像产品一样在实验室里被制造和处理、生命的权利和尊严被人为操纵。这还存在如何平衡要求克隆的当事人的生育权和他对后裔、对社会伦理责任的问题。

目前，国际社会对克隆人普遍持否定态度。联合国根据法国与德国的联合提议，已作出大会决议，谈判制定《禁止人的克隆生殖国际公约》。联合国教科文组织早在1997年11月的《世界人类基因组与人权宣言》中明确规定“不允许与人类尊严相抵触的做法，比如人体的生殖性克隆”。

欧洲理事会、美国、英国、德国等23个国家和地区明令禁止生殖性克隆。

我国对待克隆的态度，据2002年11月7日《科技日报》的报道：科技部政策法规与体制改革司宣布，生物安全立法的起草研究工作正式启动，将对生物安全问题以国家立法的形式予以确定。同时还将对公众关心的“克隆人”及“转基因食品安全”等问题首次作出官方声明和指导性规定，使人们今后在遇到此类问题时能有一个明确的对待态度和方法。

虽然国际上普遍对克隆人即生殖性克隆持反对态度，但对治疗性克隆，原则上是认同的。正因为治疗性克隆与生殖性克隆关系太密切，目前国际上对治疗性克隆规定了三条原则：①取得的材料，如卵子、体细胞等，必须是自愿的，不能是骗来的或是买来的，提供者有知情权；②胚胎细胞保留时间不能超过14天，超过则有克隆人之嫌；③不能将克隆的胚胎细胞植入人体子宫。

(胡火珍)

第十二章 人类基因组计划

人类的每一个体细胞中含有两个基因组，平均分布在 23 对染色体（22 对常染色体和 X、Y 染色体）上，每个基因组大约含有 3×10^9 bp。人类基因组计划（human genome project, HGP）旨在阐明人类基因组 30 亿个碱基对的序列，发现所有人类基因并搞清其在染色体上的位置，破译人类全部遗传信息，使人类第一次在分子水平上全面地认识自我。对人类基因组的研究推动了整个生命科学的发展，同时也形成一门崭新的科学——基因组学（genomics），即研究基因组的科学。

第一节 国际人类基因组计划

1984 年，在美国能源部（DOE）的一次专业会议上首次讨论了人类基因组 DNA 进行全序列分析的前景。1986 年 3 月，美国诺贝尔奖获得者 R. Dulbecco 在 *Science* 上发表的一篇名为“癌症研究的转折点——测定人类基因组序列”的短文中首次提出人类基因组计划的设想，并建议组织国家和国际级的组织来进行这方面的研究，这篇短文被认为是人类基因组计划的标书。之后，美国能源部和美国国立卫生研究院（NIH）先后提出实施测定人类基因组全序列的计划。1988 年 4 月，国际人类基因组组织（human genome organization, HUGO）宣告成立，HUGO 代表了全世界从事人类基因组研究的科学家，是专门协调各国协作研究的组织。1989 年，美国成立国家人类基因组研究中心（national center for human genome research, NCHGR）。1990 年 10 月 1 日，经美国国会批准的“人类基因组计划”正式启动，准备在 15 年内投入 30 亿美元，对人类基因组的全部序列进行分析。随后，法国、英国、意大利、德国、日本、俄国、欧共体等先后启动自己的人类基因组计划。2001 年 2 月，人类基因组工作框架图完成。2004 年 10 月，最终完成了人类全基因组高精度序列图。

被誉为生命科学“阿波罗登月计划”的人类基因组计划自一开始就成为生命科学的研究重点，也将是未来生命科学研究关注的焦点。人类基因组计划的目的是分析人类 22 条常染色体和 X、Y 两条性染色体上大约 30 亿个碱基对的序列，最终解读人类基因组中的所有基因。其研究主要包括以下几个方面（图 12-1）：首先是建立遗传图（genetic map），然后是构建物理图（physical map），最后经过测序完成序列图（sequence map）和基因图（gene map）。由美国国家科学院（national academy of sciences, NAS）人类基因组制图和测序委员会制定的最终完成的序列精度要求达到：①错误率低于 $1/10\ 000$ ；②序列必须是连续的，即没有缺口；③序列所用的克隆能忠实地代表基因组的结构。在 HGP 的实施过程中又提出了工作框架图（working draft）的概念，即在 BAC 克隆水平测序的覆盖率不应少于 3 倍，至少获得基因组 90% 以上的序列，且错误率应低于 1%。

一、遗传图

遗传图，又称为连锁图（linkage map），是利用连锁分析的方法将每条染色体上的基因或遗传标记（genetic marker）的相对位置确定下来而构建的基因组图。遗传图中基因座之间的相对距离以遗传距离（centimorgan, cM）来衡量，人类基因组的全长大约为 3 600 cM。

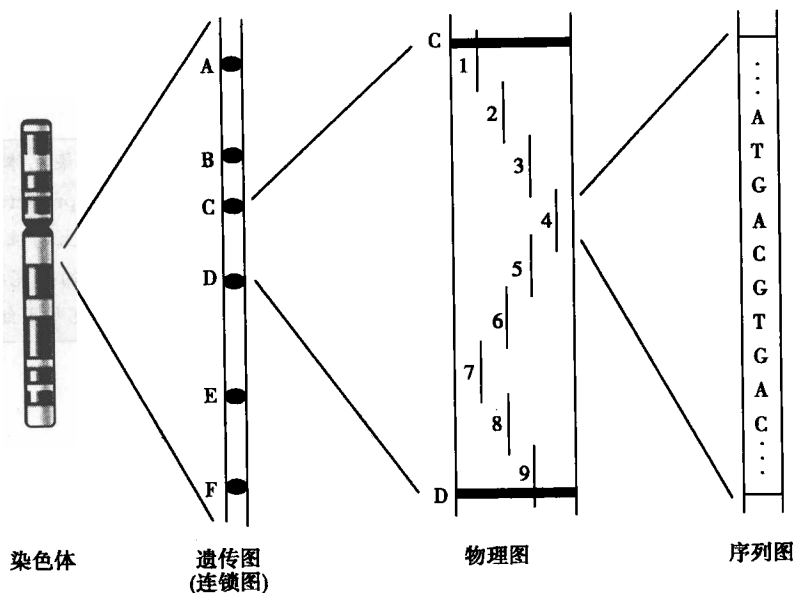


图 12-1 人类基因组计划主要目标图解

遗传图的完成主要以遗传标记来进行定位。限制性片段长度多态 (restriction fragment length polymorphism, RFLP) 因其多态性位点数量众多, 在基因组中分布广泛而成为第一代遗传标记, 但由于 RFLP 提供的多态信息量 (polymorphism information content, PIC) 有限, 限制了其应用。

人类基因组计划广泛应用的是第二代遗传标记——短串联重复序列 (short tandem repeat, STR), 也称为微卫星 (microsatellite)。STR 在基因组中数量众多、分布广泛, 具有高度多态性, 且可用 PCR 方法进行检测, 使遗传图的绘制有了迅速的发展。1996 年, 法国的 Genethon 实验室与美国的国立卫生研究院合作, 建立了由 5 264 个 STR 遗传标记绘制的全基因组遗传图 (被称为 GENETHON 图), 使两个遗传标记间的平均距离仅有 0.7 cM, 提前完成了人类基因组计划 2~5 cM 的目标。

1996 年, 单核苷酸多态 (single nucleotide polymorphism, SNP) 成为第三代遗传标记。SNP 为一种双等位基因标记 (biallelic marker), 是指在基因组水平上由单个核苷酸变异所引起的 DNA 序列多态性。它是人类可遗传变异中最常见的一种, 在人类基因组中平均每 1 000 bp 就有一个, 总数可能超过 300 万。单个 SNP 提供的多态信息量虽然很少, 但多个相邻 SNP 构成的单倍体型 (haplotype) 提供的多态信息量却很大。这种遗传标记的数目众多, 覆盖密度大, 为利用 DNA 芯片和微列阵等规模化筛查技术进行遗传图的制作提供了基础。

二、物理图

物理图包含了两个方面的内容: 一是将分布于整个基因组的序列标签部位 (sequence tagged site, STS) 在每条染色体上的排列顺序确定下来; 二是在此基础上构建覆盖每条染色体的 YAC 和 BAC 邻接克隆群 (contig)。遗传图反映染色体上两个基因座位之间的连锁关系, 而物理图反映的是两点之间的实际距离, 其图距单位为 Mb、kb 或 bp。

1998 年 10 月构建完成的人类基因组物理图包括 52 000 个 STS, 远远超过了人类基因



组计划 30 000 个 STS 的目标；另一方面，构建的 YAC 水平克隆库应包含覆盖率为 100% 的代表性连续克隆。在此基础上再利用稳定而易于操作的 BAC 克隆构建覆盖每条人类染色体的 contig。物理图构建的成功将为大规模测序奠定扎实的基础。

三、序列图

序列图是通过对全基因组 DNA 进行序列分析而建立的，是分子水平最高层次、最详尽的物理图，也是人类基因组计划中最为明确、最为艰巨的定时定量的任务。人类基因组计划绘制的序列图不同于以往那种只对某一个特定区域进行 DNA 序列分析的工作，它要求的是一种高效率的规模性测序，并将每一个 DNA 片段按其 在染色体上的真实位置进行准确地排列，从而得到人类基因组全部碱基排列的原貌。

国际人类基因组测序协作组 (IHGSC) 采用克隆法进行人类全基因组的序列分析工作。其原理是首先将 BAC 克隆随机切成约 1.5~2 kb 的小片段 DNA，并插入用于测序的质粒载体形成亚克隆，对 这些小片段 DNA 进行 8~10 倍覆盖率的测序，将相互重叠的识别序列组装成连续的重叠线，从质量最高的读出序列中取得最后的确认序列，再对存在的缝隙 (gap) 进行填补，即成为人类基因组的工作框架图，并在此基础上进行进一步分析形成高精度序列图。

2001 年 2 月，IHGSC 发表了覆盖人类基因组 95% 的工作框架图，称为公共序列 (public sequence)。此后，IHGSC 还陆续发表了关于第 5、6、7、9、10、13、14、19、20、21、22 号染色体和 Y 染色体的详细评注和分析，并将陆续发表其余 12 条染色体的相关资料。2004 年 10 月，由 6 个国家 20 个研究所 (或中心) 组成的 IHGSC 在 *Nature* 上发表了包括 28.5 亿个碱基、覆盖率大于 99%、误差小于十万分之一的人类全基因组高精度序列图，标志着人类基因组计划的最终完成。

四、基因图

人类基因组计划要完成的另外一个重要目标是在人类基因组中找出全部基因的位置、结构与功能，即绘制基因图。

生物的性状是由结构蛋白或功能蛋白决定的，蛋白质是由 mRNA 编码的，mRNA 是由基因转录而来的，而基因的表达又有时间和空间的特异性。通过提取特定生长发育时期或特定组织器官中表达的 mRNA 并进行逆转录即可得到称为表达序列标签 (expressed sequence tags, EST) 的 cDNA 片段，然后再进行分子杂交鉴别出与转录相关的基因，就可以绘制一张可表达基因图——转录图 (transcription map)，所以说转录图是基因图的雏形。汇总不同的生长发育时期和不同的组织器官中得到的转录图，能够有效地对比在正常和受控条件下基因表达的差异；可以反映基因在不同组织器官、不同生长发育时期、不同水平的表达情况；也可以了解不同组织器官、不同生长发育时期、不同基因的表达情况。

2004 年 10 月，IHGSC 测定了人类全基因组的精细序列图，最终估计人类基因组中编码蛋白质的基因数目仅有 2 万到 2.5 万个，大约占人类基因组序列的 1.5%。尽管有些基因的功能目前无法确定，但明确基因组中每个基因的序列本身已经是一件非常有意义的工作，这将为异常或致病基因的克隆提供快速的识别途径和研究策略，加快重大疾病遗传机制的发现，并可对遗传病的治疗和控制提供战略性的指导。



第二节 中国人类基因组计划

我国是一个人口大国，占全世界人口总数的20%，而且民族群体众多，有着丰富的人类遗传资源。1993年9月通过专家论证，1994年由国家自然科学基金委员会开始资助实施《中华民族基因组若干位点基因结构的研究》重大项目，标志着中国人类基因组计划(CHGP)的正式启动。

一、中国 HGP 的第一阶段

1992年底，中国医学科学院吴旻院士、强伯勤院士提交了“中国的人类基因组项目”国家自然科学基金重大项目建议，经评议通过立项。根据建议书内容和同行评议意见，立即编制成：“中国不同民族基因组中若干位点基因结构比较研究”的自然自然科学基金重大项目指南，于1993年2月公布。经过专家评审确定以强伯勤院士、陈竺院士联合主持国家自然科学基金重大项目“中华民族基因组中若干位点基因结构的研究”，这就是第一阶段中国人类基因组计划。

我国 HGP 的第一个阶段从1994年1月开始到1997年6月，由全国16个单位19个课题组参加，分为3个子课题，即①中国不同民族基因组的保存及基因组比较研究；②建立和改进人类基因组研究中的新技术；③中国人基因组若干位点致病基因或疾病相关基因的研究。其目标是利用我国丰富的人类遗传资源，进行基因组多样性和疾病基因识别以及相关技术平台的建立。

1997年底，《中华民族基因组若干位点基因结构的研究》重大项目在总体上完成了预期目标，并获得了重要的研究进展：①改进了永生细胞株的建株技术，完成了南、北两个汉族人群和西南、东北16个少数民族群体共733个EBV永生淋巴细胞株的建立，为中华民族基因组的研究保存了珍贵的遗传资源，并以此为基础展开了我国多民族基因组多样性的比较研究；②建立了比较完整的基因组研究技术体系，形成了作图（包括工具酶研制、大片段DNA文库筛选和构建、顺序标签位点制作）、测序（包括较大规模cDNA片段和基因组DNA测序）、基因定位（包括FISH和RH）与识别（包括差异显示、cDNA选择和外显子捕捉）、基因组扫描、生物信息学等较配套的方法学体系，并获得了与神经系统、造血系统发育、分化和基因表达调控相关的一批cDNA；③在致病基因分离和结构、功能研究方面，克隆到遗传性多发性外生骨疣的致病基因(EXT2)，获得了与白血病和部分实体瘤相关的DNA片段和基因并展开结构、功能的研究。

中国 HGP 的第一阶段在我国初步建立起一个较配套的基因组研究工作体系，形成了若干样品收集保存的基地和一批研究中心，并具备了自行开展基因组多样性研究，自行定位、克隆人类疾病基因和功能基因，进行较大规模DNA测序（包括大规模EST测序和在Mb尺度上进行基因组DNA测序），以及开发利用基因组数据库的能力，在生物多样性研究和疾病基因及功能基因分离的研究领域已逐步接近国际前沿。

二、中国 HGP 的第二阶段

1998年，国家自然科学基金委员会通过了《中华民族基因组的结构和功能研究》重大项目立项，实现了第二阶段中国人类基因组计划。第二阶段从1998年至2003年，由陈竺院士主持，下设4个子课题：①中国不同民族基因组的保存及遗传多样性研究；②基因



组多样性与多基因疾病基因组定位研究；③建立和发展功能基因组学的新理论、新技术、新方法；④钩端螺旋体全基因组结构和功能研究。其目标是发挥我国人类遗传资源优势和多学科优势，从中华各民族、人群的基因组保存和多样性分析、多基因病相关基因定位与分离的基础理论和实验技术，建立和发展功能基因组学新理论、新技术、新方法这三个方面进行综合性大规模研究；同时出于我国传染病预防控制的前瞻性考虑，进行了公共卫生基因组学的尝试，在国际上首次测定钩端螺旋体全基因组顺序。

中国 HGP 的第二阶段研究取得了很多可喜的成绩。经中国医学科学院医学生物学研究所、哈尔滨医科大学医学遗传学研究室、中国科学院遗传学研究所等单位为主的科技工作者的努力，系统地收集了中国 42 个民族 58 个群体的血样标本，建立了包含 3 119 株永生细胞株库和 6 010 例个体的基因组 DNA 库，有望在 2010 年前建成包括中华民族 56 个民族的 80~100 个民族群体（含民族支系和汉族的不同群体）的永生细胞库并永久性保存，解决中华民族基因组保存问题，供今后永久性研究；在基因组群体多样性研究方面，应用 Y 染色体单倍型和 mtDNA 多态性来系统研究包括中国在内的东亚人群的起源和迁移，为中国的人类基因组多样性研究提供了重要的资料；另外，经国家人类遗传资源有关部门批准，遵照中国人类基因项目与欧洲人类基因组多样性研究中心（CEPH）签订的合作协议，于 2001 年向法国人类遗传中心（CEPH）提供 150 株永生细胞株，经检测达到了国际标准，表明我国建立与保存不同民族群体永生细胞株的技术和水平已达到国际先进水平。在多基因性状定位的研究中，除了 2 型糖尿病、原发性高血压、鼻咽癌、食道癌等疾病外，还拓展了遗传性甲状腺疾病、雄性激素不敏感综合征、Grave's 病等疾病的相关基因定位、克隆研究，并取得重要的阶段性成果；在多基因遗传病的理论研究方面，率先在国际上展开了遗传标记基因与控制复杂性遗传性状的某一多基因位点间在自然群体中连锁不平衡分布的理论与预测方法的研究，成功地建立了该连锁不平衡在自然群体中分布的理论模型，并由此建立了如何利用从自然群体随机样本中所观察到的遗传标记基因型以及某一复杂遗传性状的表型来检测该遗传标记基因与复杂性状基因间连锁不平衡的统计遗传学理论研究及相应的方法，可直接应用于利用基因组单核苷酸多态遗传标记搜索识别复杂性多基因遗传疾病的易感基因或其他利用自然群体来定位检测多基因的实验数据的分析。功能基因组学的新理论、新技术、新方法的建立和发展方面，完成了酵母双杂交、蛋白质二维电泳、DNA 芯片技术、大规模 EST 技术、快速筛选及鉴定 SNP 技术、转基因及基因剔除技术以及相关的生物信息学技术平台的建设，并利用这些平台技术取得了一系列有意义的成果；完成了具有可视化浏览功能和查询系统的中华民族基因多态性数据库（polymorphism in Chinese ethnic groups）的构建，包括 Y 染色体、常染色体、永生细胞株系和文献等数据，以及蛋白质和酶的生物化学数据；构建了 DHP 数据库（database for human polymorphism），将全部民族信息，相关数据库链接，包括各民族的分布、来源及生理体质特征等信息；构建了水稻矮缩病毒 RDV 基因组的二级数据库。另外，我国还在国际上率先成功破译了钩端螺旋体的基因组信息，首次识别了维持钩端螺旋体生命活动的 4 700 多个基因，并发现了一系列钩端螺旋体特有的代谢途径；利用生物信息学手段识别了一批可能与侵袭、黏附、运动、趋化以及毒性等致病因素相关的基因，发现若干个潜在的可能与破坏上皮细胞、干扰凝血平衡系统有关的基因，并提出了钩端螺旋体病的典型病理特征——肺大出血的分子机制模型，这不仅是我国基因组研究工作的一个重要成果，更标志着我国微生物学研究的一个重大突破，也是我国传染病研究的一个重大进展。

1999 年 9 月，中国加入国际人类基因组测序协作组（IHGSC），获得了人类 3 号染色体短臂 3pter-D3S3610 区域约 30 Mb 的测序任务，约占人类整个基因组的 1%，因此简称“1%项目”，成为加入 IHGSC 的唯一一个发展中国家。截至 2000 年 5 月 30 日，主要由科



技部、科学院、自然科学基金委资助，由中科院遗传所人类基因组中心暨华大基因研究中心、国家人类基因组南、北方中心共同承担完成了所承担区域的“工作框架图”的测序任务。中国参与国际人类基因组计划改变了国际人类基因组研究的格局，把我国的 HGP 融入世界人类基因组的研究中，使中国有权分享国际人类基因组计划的全部成果与数据、资源与技术，对有关事务有了发言权，并建立了中国接近世界水平的基因组研究基地。

第三节 功能基因组学

人类基因组计划是研究遗传图、物理图、序列图、基因图的基因组学，主要探讨的是基因组的结构特点，又称为结构基因组学 (structural genomics)。在人类基因组计划进行的同时，人们又开始研究人类基因组计划相关及以后的领域，也就是所谓的后基因组计划 (post-genome project)。后基因组计划以解释基因组的功能和调控机制为研究目标，所以又称为功能基因组学 (functional genomics)。

一、人类基因组多样性计划

人类基因组多样性计划 (human genome diversity project, HGDP) 是美国人类遗传学家 L. L. Cavalli-Sforza 于 1991 年提出的，该计划旨在采集与保存世界范围内一些地理隔离的部落群体和具有独特文化或语言背景的群体的基因组 DNA，其目标是要揭示世界上不同民族生理、生化差异的遗传背景以及群体之间的相互关系。人类基因组多样性计划不仅得到了 HUGO 的支持，同时也吸引了遗传学家和人类学家、考古学家、语言学家、历史学家等进行跨学科的广泛合作，在自然科学与人类学之间搭起了一座桥梁。

人类是一个具有多态性的群体。不同群体和 (或) 个体在生物学性状以及对疾病易感性及抗性上的差别，反映了进化过程中基因组与内、外部环境相互作用的结果。无论对于了解人类的起源和进化，还是对于生物医学均会产生重大的影响。要真正了解全人类的基因组特征，就应开展人类基因组多样性的系统研究，比较不同人种、民族、族群之间基因组的差异，建立各个群体的遗传资料信息库，并与考古学、人类学、语言学等研究成果相结合，为探讨人类的起源、进化和迁移的历史提供重要的证据。

我国人口占世界人口的 22%，有 56 个民族和为数众多的族群，丰富的人类遗传资源是开展人类基因组多样性研究极为有利的条件。实际上，我国的人类基因组计划就是从多样性研究开始起步的。

二、比较基因组学

比较基因组学 (comparative genomics) 是基于基因组图谱和测序基础上，在 DNA 水平上对不同生物基因组的结构进行比较，以研究基因的结构功能、表达机制和物种进化的学科。在人类基因组的研究中，对大肠杆菌 (*E. coli*)、酵母菌 (*S. cerevisiae*)、秀丽线虫 (*C. elegans*)、果蝇 (*D. melanogaster*) 和小鼠 (*M. musculus*) 等模式生物的研究占有极其重要的地位。

尽管模式生物体的基因组的结构相对简单，但是它们的核心细胞过程和生化通路在很大程度上是保守的。对模式生物的研究有助于发展和检验新的相关技术，能够了解基因组的进化，从而加速对人类基因组结构和功能的了解，还可为阐明基因表达机制提供重要的线索。



通过对不同模式生物基因组序列的比较结果发现, 21%的基因是原核生物与真核生物所共有的持家基因, 这些基因可能涉及到代谢、DNA 复制、转录和翻译等生存必需的蛋白质; 32%的基因为真核生物所有, 可能涉及到细胞骨架、特殊细胞器的构成等; 24%的基因是动物所有, 可能涉及到不同组织类型的发生; 22%的基因为脊椎动物独有, 可能涉及到免疫系统和神经系统的形成, 其中的一部分蛋白质还可能和思维相关。

根据这些保守性核心序列建立的数据库, 不仅可探索基因组进化的连续性、变异性以及不同生物之间亲缘关系的远近, 对人类基因的鉴定和分离也具有重要的价值。

三、环境基因组学

1997年10月, 美国国立环境卫生科学研究所(NIEHS)提出了环境基因组学(environmental genomics)计划, 其目的是研究环境对人类疾病的影响和意义。

人类疾病受到遗传易感性、环境暴露和衰老等诸多因素影响, 选择不同种族、不同性别和不同年龄背景的若干群体, 进行基因与环境相互作用的人群研究, 可以分析、鉴定与环境相关的疾病易感基因, 识别基因组多样性和结构功能的关系。环境基因组计划将为未来的易感性基因产物和对环境暴露的遗传学反应的分子机制研究提供有用的信息, 有助于发现对特定环境因子敏感的风险人群, 并可准确预测出环境因素影响人类健康的风险, 并制定出相应的预防措施 and 环境保护策略。

目前, 已列入环境基因组学的候选基因包括: 有毒物质代谢和解毒基因、激素代谢基因、受体基因、DNA 修复基因、细胞周期相关基因、介导免疫与感染反应的基因、介导营养因素的基因、细胞内药物敏感基因及新的易感性基因。

四、疾病基因组学

疾病基因组学的主要任务是鉴定和分离重要疾病的致病基因与相关基因, 并确定其致病机制。人群的疾病谱广, 且不同人群的发病率有一定差异。以肿瘤为例, 我国的肝癌、鼻咽癌、食管癌的发生率明显高于西方, 黑色素瘤等的发生率则低于西方, 1型糖尿病的人群发生率也明显低于西方。对这些差异的分析表明, 除环境因素外, 遗传因素也有重要作用。

一些单基因病的致病基因经过定位克隆或候选克隆的方法已成功定位、分离与克隆, 为这些疾病的基因诊断和基因治疗打下了基础。

由于多基因病是多个微效基因与某些环境因素共同作用所致, 所以用一般的家系遗传连锁分析难以取得突破。应用受累同胞对法、关联分析与连锁不平衡分析法、传递不平衡检测法(TDT)等结合STR、SNP等多态性标记, 对一些家系和人群进行疾病相关的定位, 然后用候选克隆法鉴定相关基因将是一种有效的策略。

一般认为, 隔离人群是对多基因遗传的数量性状基因座(quantitative trait locus, QTL)进行定位研究的理想群体, 所以在隔离人群中对疾病相关的候选基因, 或对人类基因组定位所限定的候选基因进行SNP的关联研究, 可望有所突破。

随着人类基因组序列工作框架图的完成, 所有人类基因很快将会被精确定位于染色体的各个区。因此, 一旦某种多基因病的QTL被定位, 即可从局部序列中选出在结构、功能上相关的基因进行分析。这就是“定位候选克隆”的策略。

我国人口众多且有丰富的隔离人群, 从中搜集多基因病的家系进行分析是非常有利的, 所以应将疾病基因组学的研究作为我国人类基因组计划的重点。



五、药物基因组学

药物基因组学 (pharmacogenomics) 是研究机体对包括药物在内的化学物质反应的遗传差异, 以寻找更为有效的药物作用。药物基因组学的研究正朝向应用生物技术和药物工业化方法的方向发展, 通过加速鉴定疾病相关靶点, 为鉴定更多的新化学药物创造条件。

现在医学不再只注重预防和治疗, 而是更注重安全有效。遗传多样性是临床症状持续长短与轻重和临床治疗效果等存在个体差异的决定因素, SNP 的全基因组扫描则可以寻找这些相关的遗传多态性, 以便优化药物设计和研发新药。药物基因组学除研究药物遗传多态性所引起的对药物反应的差异外, 还包括个体差异导致的治疗效果和药物反应的不同, 以及每个个体基因组中存在的与药物作用的不同靶点, 利用药物作用的遗传特性与个体差异来满足不同情况下的临床需要, 可进行“个性化”药物的研制和“个人健康计划”的制定。

六、蛋白质组学

蛋白质组的概念是 1994 年由澳大利亚学者 M. Wilkins 首次提出来的, “proteome”一词源于“PROTEin”与“genOME”的组合, 是指细胞基因组所表达的执行生命活动的全部蛋白质的存在及活动方式。蛋白质组是一个动态概念, 同一机体的不同组织和不同细胞在不同发育阶段、不同生理状态及在不同外界条件下的蛋白质组都是不同的。

蛋白质组学研究的主要内容是要从整体水平上研究蛋白质的水平和修饰状态, 并建立蛋白质相互关系的目录。2001 年, 国际人类蛋白质组组织 (human proteome organization, HUPO) 成立, 同时提出了“人类蛋白质组计划” (human proteome project, HPP), 其首批执行计划包括: 人类血浆蛋白质组计划 (human plasma proteome project, HPPP) 和人类肝蛋白质组计划 (human liver proteome project, HLPP)。HPPP 是国际上第一个人类体液蛋白质组计划, 由美国科学家牵头执行, 有 13 个国家的 47 个实验室参加, 其目标是全面分析人类血浆和血清蛋白成分, 确定不同人种血浆蛋白质的差异程度。HLPP 是第一个人类组织/器官的蛋白质组计划, 由中国科学家牵头执行, 有 16 个国家和地区的 80 余个实验室参加, 其目标是揭示并确认肝的蛋白质, 为重大肝病预防、诊断、治疗和新药研发的突破提供重要的科学基础, 这也是中国领导的第一项重大国际合作计划。

第四节 伦理、法律和社会问题

随着人类基因组研究的进展, 必将带来一些伦理、法律与社会问题, 这包括: 人类基因组数据的共享问题; 基因研究或基因检测后的隐私问题; 基因研究与基因检测中的知情同意原则问题; 对有遗传缺陷者的歧视问题等。

人类基因组所包含的信息是人类共同遗产, 当然应为全人类所共有。然而, 人类及模式生物的遗传信息又是 21 世纪生物技术、制药工业、农业、环境保护以及其他相关知识和技术创新的主要源泉, 蕴藏着极大的商业价值。因此, 科学界与工业界之间对基因组序列知识产权问题产生了较大的分歧。HUGO 曾多次声明, 认为人类基因组 DNA 序列中, 功能和用途不明确的全长 cDNA、EST 和 SNP 等处于基因组科学研究上游的基础数据均属于竞争前数据, 对这些数据的独占或延误公布将阻碍科学的发展, 故不应申请专



利。这一立场得到各国政府或非盈利机构支持的科学共同体的响应，因此国际各大测序中心在 1996 年联合做出了基因组序列应在 24 小时内公布的百慕大协议。

在 HGP 的推动下，一些基因研究或基因检测项目开展起来，但对检出的病人的隐私权应予保护，工作单位、雇主、保险公司等未经本人同意，不能获知其 DNA 信息。

在基因研究或基因知识应用时，都必须坚持知情同意原则，例如在基因检测后有关婚育问题选择时，应由被检测者自主选择决定，他人不得强行干涉。又如在少数民族基因组研究中，在采样前，应对他们说明研究的目的、意义，征求他们的同意方可采取血样，否则不应取样。

对有遗传缺陷的人或携带不利基因的人，在社会上不应受到“遗传歧视”，应公正对待，尊重其人格尊严。遗传病患者同所有残疾人一样，是受国家法律保护的，并不是“不应出生的人”。

(傅松滨)

第十三章 神经医学

追溯人类对于神经系统疾病的认识过程,在20世纪中期以前基本上是描述性的,称为神经病学(neurology)。临床医生根据患者的自觉症状并运用物理学检查所获得的体征,将疾病分为若干系统(运动、感觉、自主神经)、类型(先天发育、遗传、感染、外伤、肿瘤、血循环障碍、代谢、营养缺乏、衰老和变性疾病等)和多种症状和体征的综合征。在此基础上,根据客观表象的不同,制定出疾病诊断和治疗的规则。20世纪后期开始,由于基础神经科学的迅速发展,于是不少从事基础研究的科学家和从事临床工作的医学家合作,应用组织学、细胞生物学、生物化学、免疫学以及分子生物学等手段,多学科、多视角地对神经系统疾病的发病原因、发生机制进行研究,并由此指导临床上的诊断与治疗。例如,帕金森病黑质-纹状体通路中多巴胺神经元功能缺陷的发现,导致了左旋多巴及其脱羧基酶和甲基转移酶抑制剂对该病的有效治疗;脑电图及后来的各种电生理学检查方法的发明和应用,为各种癫痫的诊断和抗癫痫药物的疗效观察提供了客观的指标,而且癫痫病与脑内氨基酸递质关系的阐明推动了某些抗癫痫药物的发明、制造和应用;各种诱发电位试验对视觉、听觉、躯体感觉以及认知功能各系统病变的定位诊断提供了有价值的线索;在多种遗传代谢病的酶缺陷逐步被揭示以后,导致了人工合成酶蛋白的尝试和基因重组生物制品的进一步研究。这些都使人类对神经系统疾病的认识上了一个新的台阶。

然而人们对神经系统疾病的重视还远未止于此。在科学家的倡议下,美国于1989年率先推出了全国性的脑科学计划,并把20世纪的最后10年称为“脑的十年”。这一举动立即得到国际脑研究组织(IBRO)和许多国家相应学术组织的响应,使“脑的十年”成为世界性的行动。两年后,欧洲出台了“欧洲脑十年”计划。1996年,日本也制定了为期20年的“脑科学时代”计划。各国脑科学计划所投入的经费也是惊人的,以日本的“脑科学时代”为例,计划每年投资1000亿日元,预计总投资将达到2万亿日元,是该国“超级钢材开发计划”的10倍。所有这些努力就是试图利用现代的科学技术揭示脑功能的本质、预防和治疗脑的疾病,并在此基础上最大限度地发挥人脑的潜在能力,从而实现“认识脑(understanding the brain)”,“保护脑(protecting the brain)”及“创造脑(creating the brain)”的目标。由此也就形成了与神经病学不完全相同的新兴学科:神经医学(neurological medicine)。它试图从更广的范畴、更深的层次去探讨神经系统疾病发生的结构、功能基础,研究神经系统疾病发生的原因,阐明神经系统疾病的细胞生物学和分子生物学机制,从而达到认识脑、应用脑,并预防和治疗神经系统疾病的目的。

第一节 神经医学的结构基础

一、神经元及其所处的环境

(一) 神经元

组成神经系统的基本结构和功能单位称为神经细胞(nerve cell),也称为神经元(neuron)。神经元由细胞体(soma)、树突(dendrites)、轴突(axon)和轴突末梢(axonal terminals)组成,它的主要功能为接受来自其他细胞或其他神经元的信息,整合和传导这些信息,然后再将这些信息传到其他神经元或其他细胞,从而在机体信息传递活动中起着重要作用,实现对机体生理功能的调节。神经元传递信息的基础是其独特的细胞结构。神经细胞的结构,在许多方面与其他细胞的结构相似,由细胞膜、细胞核、细胞质等构成。它的主要特征是从细胞体发出两种突起——树突和轴突,这两种突起是神经元与其



他细胞在结构上的主要区别，决定了神经元的极性和功能，是神经系统形成网络样结构的重要基础。

1. 细胞体 神经元的细胞体有多种形状（锥形体、卵圆形、纺锤形和星形等）和多种大小（直径约为 $5\sim 100\ \mu\text{m}$ ）。它从外向内由细胞膜、细胞质和细胞核构成。细胞膜接受很多来自其他神经元轴突末梢的支配，形成突触（synapse），使它与树突膜一起构成神经元对传入信息的接受区域（图 13-1）。细胞质与其他细胞一样有高尔基体、线粒体、溶酶体、核糖体等细胞器。它还含有丰富的细胞骨架成分以维持细胞形态。由于神经元不再进行分裂再生，它在一生中必须不断合成蛋白质等大分子物质，以补充它们的损耗。因而神经元大分子合成功能活跃是神经元的特点之一，而神经元合成生物大分子的部位主要在细胞体。

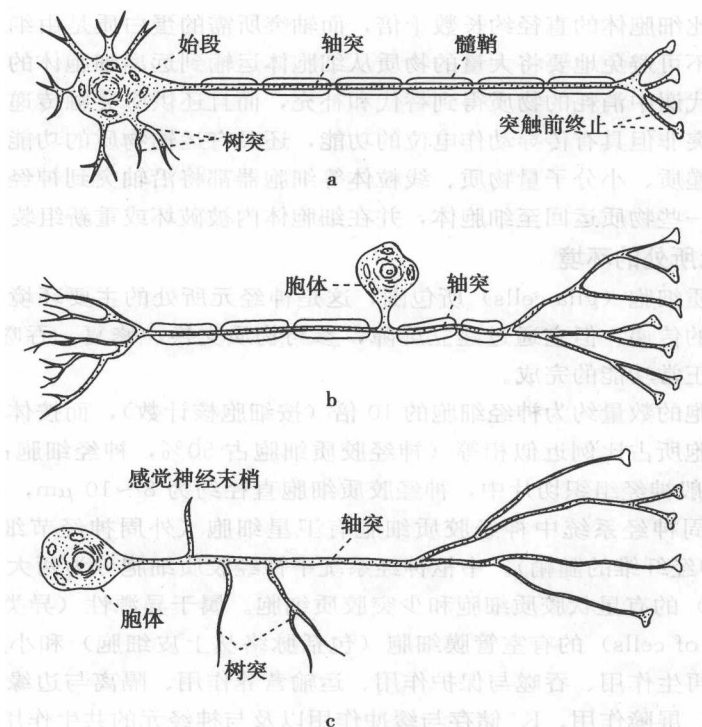


图 13-1 神经元的结构

a. 运动神经元；b. 感觉神经元；c. 无脊椎动物神经元

2. 树突 神经元树突是从细胞体发出的呈树枝状的突起。树突刚从细胞体发出时仅是细胞体的延伸，这些树突称为初级树突。初级树突的数目在不同的神经元可不同，而随后它经反复分支形成的树状结构特点（分支的数目、分布范围等）更是不同神经元的重要形态特征之一。树突也与细胞体一样成为神经元对传入信息的接受区域，这是树突的主要功能。在树突的胞质内存在多种细胞器，包括合成蛋白质所需的核糖体等，说明树突可合成蛋白质，但它仅能部分合成蛋白质，因它不具有使蛋白质糖基化的高尔基体。树突的胞质中还具有丰富的细胞骨架成分，其中它特征性含有较多的微管相关蛋白（MAP）MAP-2A 和 MAP-2B 微管成分，据此可对树突进行鉴别。

3. 轴突 每个神经细胞有一条轴突。大多数神经细胞的轴突从细胞体发出，少数神经细胞的轴突从树突的起始部发出。轴突在离开细胞体的地方呈圆锥状，称为轴丘。初始段后的轴突表面常覆盖由施万细胞形成的髓鞘（myelin），每隔 $0.5\sim 2\ \mu\text{m}$ 有一段没有髓



鞘的朗飞结(图 13-1),这种轴突称为有髓纤维。然而,也有一些轴突的表面几乎没有髓鞘,这种轴突称为无髓纤维。无论是有髓纤维还是无髓纤维,轴浆内进行的功能活动主要是轴浆运输活动,而轴膜上进行的功能活动则主要是动作电位沿着轴突的走向将神经细胞的信息传到轴突末梢并在此转化为化学递质释放,以将信息传递到其他神经细胞。因此,对于神经细胞的信息传出来,轴突的走向和轴突末梢与靶细胞形成的突触是决定神经细胞作用靶位和作用性质的重要因素。有些神经细胞的轴突较短,它与靶细胞都在同一神经结构内,这类神经细胞称为中间神经细胞;另一些神经细胞的轴突较长,它与靶细胞分别处于不同的神经结构,这类神经细胞称为投射神经细胞,投射神经细胞可仅投射到一个神经结构,也可同时投射到多个神经结构。轴突在到达其靶细胞附近形成分支状的神经末梢,每个分支末端有纽扣状的膨大,它与靶细胞形成突触(图 13-1),以进行细胞间的信息传递。

轴突的长度比细胞体的直径约长数千倍,而轴突所需的蛋白质是由细胞体供应并维持的。这就意味着不可避免地要将大量的物质从细胞体运输到远离细胞体的部分。这种轴浆内运输,不仅使代谢中消耗的物质得到替代和补充,而且还供应突触传递中特殊需要的一些物质,所以轴突非但具有传导动作电位的功能,还具有运输物质的功能。细胞体中合成的蛋白质、突触递质、小分子量物质、线粒体等细胞器都将沿轴突到神经末梢。还有反向的物质移动,即一些物质运回至细胞体,并在细胞体内被破坏或重新组装。

(二) 神经元所处的环境

神经元被胶质细胞(glia cells)所包围,这是神经元所处的主要环境。胶质细胞不直接参与神经信息的传递,但它通过建立屏障,参与物质交换、修复、吞噬及支持等功能,保证了神经细胞正常功能的完成。

神经胶质细胞的数量约为神经细胞的 10 倍(按细胞核计数),而按体积计算,神经胶质细胞与神经细胞所占比例近似相等(神经胶质细胞占 50%,神经细胞占 45%,细胞间隙占 5%)。在一般神经组织切片中,神经胶质细胞直径约为 8~10 μm ,和最小的神经细胞大小近似。外周神经系统中神经胶质细胞有卫星细胞(外周神经节细胞)、施万细胞(神经干内形成神经纤维的髓鞘)。中枢神经系统中神经胶质细胞分为两大类。属于大胶质细胞(macrogia)的有星状胶质细胞和少突胶质细胞。属于异源性(异类)细胞群(heterogenous group of cells)的有室管膜细胞(包括脉络丛上皮细胞)和小胶质细胞。起支持作用、修复与再生作用、吞噬与保护作用、运输营养作用、隔离与边缘作用、摄取化学递质与分泌功能、屏障作用、 K^+ 储存与缓冲作用以及与神经元的共生作用(symbiosis)。

二、中枢神经系统的构筑

脊椎动物或无脊椎动物的神经元及胶质细胞经过精细的组构,成为具有三维结构的神经系统。神经系统的组构反映了功能的需要。从最简单到最复杂的神经系统,其所含的神经元分成三类:感觉神经元检测机体内、外环境中所发生的变化,并把信息传递到中间神经元,后者的任务是把感觉信息分析、加工并储存,最后把指令传给运动神经元,由它去指挥神经系统的效应器,即肌细胞或腺细胞。

(一) 神经元的聚集

中枢神经系统神经元按其功能不同而聚集。在小脑及大脑皮层,神经元按照组织学构筑的不同层次,每层细胞各有其特异的连接关系及功能意义。在神经系统其他部分,凡神经元比较集中的部位称为神经核。大、小脑皮层切面在新鲜脑上呈灰色,故称为灰质。相反,凡是髓鞘轴突比较集中的地方,由于髓鞘富含脂质,脑切片上呈白色,因此称为白



质。脑中轴的某些部位白质与灰质相间，称为网状结构。在中枢神经系统内，有许多上传、下行的传导束，也属于白质，它们往往是由功能相同、抵达部位相同的轴突的集中所形成。

神经元为什么能按功能不同而分别地聚集起来，功能上相同的轴突为什么集合在一起而形成传导束，这些都是分子生物学与发育生物学所应该回答的问题。

（二）神经元回路和信息加工

中枢神经活动的多样性，主要由神经回路的多样性所决定。就完整机体而论，其接收端为感觉传入端，其传出端为作用端。但是同样的传入可经不同的途径到达传出，中间又可接受各种调制。这就造成了神经活动，包括行为的极端复杂性。中间神经元数目如此巨大，正好从形态及元件配备上说明了这一点。

神经元回路可以分为两大类。一类是包括多个神经结构的回路，如管理与调控运动的大脑-脑桥-小脑-大脑回路；另一种是局限于某一神经结构内的回路，如脊髓内的兴奋或抑制中间神经元，视网膜内水平细胞调节视觉信息在视网膜内的加工等回路。中枢神经系统活动的复杂性，还表现在它经常运用两套信息加工回路或两种加工原则来处理各种有意义的神经信息，即串行并行加工方式。

串行原则是信息由低到高（感觉传入系统）或由高到低（运动）逐级上传或下传的组构方式，如躯体感觉、视觉、听觉、运动等各个系统。每一个串行系统中，一般都或多或少地保持其定位原则。这当然要求逐级的连接也要保持定位原则，与躯体运动调控有关的皮质脊髓束系统就是最好的一个例子。从大脑皮层到骨髓为一级，从脊髓到骨骼肌为又一级，这是最单纯的串行回路，串行回路是一种十分普遍的组构方式。躯体感觉由背根传入，经脊髓、丘脑到大脑皮层，视觉由视网膜经外膝体到大脑皮层等，都属于此类。

并行加工原则是指同类的功能活动常常有平行的两套或两套以上的串行系统来实现的组构方式或工作原则，例如管理运动的锥体和锥体外系就是平行的两条路径，近年来，人们对感觉系统中的平行加工组构的了解快速进展，特别是在视觉系统方面。皮层中与视觉有关的脑区不下 20 处，这种部位多样性是与视觉功能的极端复杂性及平行加工系统的多样性相适应的。利用平行加工系统，人们才能辨别物体的形状、颜色、立体感以及运动着物体的动作等。

（三）神经元的分化

大脑的神经元在出生时就是已经分化的细胞，不大可能再进行分裂繁殖（对此目前也还有争论），因此人在出生后，神经元的数量只会减少，很少增加；大脑的神经元生命力很强，可以和人的生命同时起步，同时终止，正因如此，神经元容易受到内、外环境中各种有害因素不断积累所起的损害作用；大脑和身体的其他器官相比，在结构上和功能上的复杂性都大大提高，要应付不断变化的环境，大脑各结构与各层次的信息传递环节比较多，随着年龄的增长难免容易发生差错，导致疾病的发生。

虽然大脑的神经元是不大可能分裂繁殖的，但是脑内大量的神经胶质细胞是可以分裂繁殖的。神经胶质细胞的数量为神经细胞的 10 倍，对维持神经元的良好外环境起着主要的作用。胶质细胞与神经元之间的对话与合作正愈来愈受到重视；大脑的神经元生命力旺盛，而且我们平时运用的脑力活动，大概只动用大脑功能的 20%，大脑保存有充足的储备；中枢神经系统内部存在相当大的可塑性，以实现神经功能的代偿机制。

第二节 神经、行为的功能基础

人被誉为“万物之灵”，是因为人具有高度发达的大脑。我们为什么能看到色彩缤纷、



千姿百态的世界？为什么能听到悦耳动听、扣人心弦的音乐旋律？人为什么有智力、能思维？为什么又有喜怒哀乐？这些脑的高级功能都是神经元及其由神经元所构成的回路对外界的刺激所作出的综合性反应。人类的脑具有 1×10^{11} 个神经元，大致相当于银河系的星球数，加上彼此间联系的接点（突触），总数达到 1×10^{14} 。科学家们就是试图通过研究神经系统的工作原理，最终揭开脑的奥秘。

对脑的探索最初是在神经解剖和神经生理这两个分子领域中展开的，也就是通常所说的神经系统的结构和功能的研究。之后神经化学和药理学以及其他学科的逐渐介入，开始出现学科的交叉和融合。近年来，细胞生物学和分子生物学的理论和技术的不断应用，使人们可以通过了解神经系统内分子水平、细胞水平及细胞间的变化过程，以及这些过程中中枢功能控制系统的整合作用，来深入探索语言、思维、智力、意识等脑的高级功能，并由此解开以此为基础的神经系统疾病之谜。

第三节 神经医学简述

在基础科学的推动下，神经医学的研究及其临床领域的预防、诊断和治疗都取得了辉煌的成就。例如应用 PCR 扩增、分子克隆、分子杂交、基因组扫描等方法，已经克隆了数百个神经系统遗传性疾病的基因，并对其突变进行了分析阐明；还发现了与既往不同的新的遗传现象，如脱氧三核苷酸重复扩增；神经系统疾病的研究还揭示了一种既具遗传性、又具有传染性的人类朊蛋白疾病的发生机制，即蛋白质颗粒可作为传染源而传播疾病；而近年来不断发展的神经影像学，通过各种高分辨率技术，不仅从形态上对神经系统疾病进行早期和详细的探测（如 CT、MRI），还可以从功能方面探测脑血流量，如单光子扫描（SPECT）、同位素脑血流测定和代谢、正电子发射扫描（PET）、磁共振频谱仪（MRS）等。所有这些多学科多层次的综合研究都使人类对脑的功能以及神经系统疾病有了更深入的认识。这里仅对一些例子作简单介绍。

一、人类朊蛋白疾病

1997 年诺贝尔生理学或医学奖颁给了美国学者 SB Prusiner 教授，以褒奖他在发现朊蛋白和阐明其致病机制的研究中所作出的贡献。朊蛋白（prion protein, PrP）是一种能在动物和人类中引起多种中枢神经系统变性疾病的传染性蛋白颗粒。Prusiner 认为 PrP 的错误折叠或通过使其他蛋白质的错误折叠进而引起脑组织的海绵状病变，最终导致脑功能紊乱。包括动物的羊瘙痒症、疯牛病；人类的 Creutzfeldt-Jakob 病（CJD）、Kuru 病、Gerstmann-Straussler-Scheinker 综合征（GSS 综合征）和恶性家族性失眠症等，这些疾病具有遗传性、传染性等双重特点，临床上表现为潜伏期长、病情进展迅速、具有致命性等特点。

（一）PrP 基因

动物和人类的 PrP 都是由染色体基因编码的。PrP 基因位于人类第 20 号染色体的 p12-pter（小鼠位于 2 号染色体的同源区域），近年来也发现了牛、羊、大鼠 PrP 基因的染色体定位。人类 PrP 基因由 2 个外显子和 1 个内含子构成（图 13-2），并有 1 个主要的转录起始点。在转录起始点的 5' 端有许多 GC 重复序列。此外在 5' 端还有 1 个限制性片段长度多态性，可作为 20p12-pter 的标志。

关于 PrP 功能的研究近来已有了一定的进展。正常 PrP 通过糖基磷脂酰肌醇部分地嵌在神经元和神经胶质细胞膜上，研究表明朊蛋白与 GABA_A 受体功能有关，但 PrP 并不直

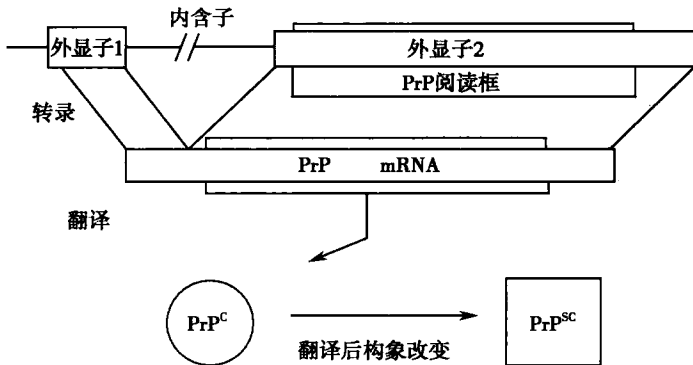


图 13-2 朊蛋白基因及其产物

接与 GABA_A 受体结合，而是通过信号转导系统来调节 GABA_A 受体功能的。

(二) PrP 的致病机制

目前，关于 PrP 的致病机制还知道得不多。尚无证据表明机体的免疫系统能够识别病理性 PrP (PrP^{SC})，因而从正常的 PrP (PrP^C) 的自发性转化一旦发生，人类朊蛋白疾病的发生即不可逆转。正常的 PrP^C 通过糖基磷脂酰肌醇锚定于细胞膜表面，而 PrP^{SC} 则积聚于神经元和其他感染细胞的胞质囊泡中，后者在中枢神经系统中聚集成棒状颗粒，病理学上呈现为淀粉样斑块。普遍认为，朊蛋白疾病的病理损害是 PrP^{SC} 在溶酶体中积聚引起，并导致神经元的溶酶体膨胀后破裂。

从分子生物学的角度来看，细胞中内源性 PrP^{SC} 的产生具有两种可能，一是转录后 hnRNA 的加工剪接发生错误，即剪接内含子的位点或剪接后与外显子黏接的位点发生了变化，造成遗传密码的移位突变；另一个是基因本身发生突变。人朊蛋白基因的突变常发生在第 32、38、56、72 位密码子处，多为重复片段插入。PrP^{SC} 一般首先引起宿主 PrP 的翻译后修饰，使细胞内正常的 PrP^C 发生继发性结构改变，这种改变的结构与 PrP^{SC} 一样具有传染性、导致神经细胞的病变和使正常的 PrP^C 发生继发性结构改变的特征。

关于 PrP 跨越“种间屏障”而传染的机制探讨仍然是目前研究的热点，这将有助于人类朊蛋白疾病的预防和治疗。

(三) 人类朊蛋白疾病的临床特点

临床上，这类疾病的特点包括：①遗传的、传染的或自行发生的都可能存在；对于 CJD 来说，大约 10%~15% 的病例是家族性的，其余绝大多数为散发的新突变病例，极少数为传染性 CJD；②潜伏期相对较长，从数周到数年不等；③临床上以神经系统损害为主；④病情进展迅速，可很快导致死亡。

二、痴呆

痴呆 (dementia) 是智力发育正常的个体，由于大脑器质性或代谢性病变而出现持续性或进行性的智能减退与性格障碍，可严重损害患者日常工作 and 生活质量。而智力低下与其不同，它是由于各种因素致智力未能很好发育。痴呆多见于老年人，随着社会人口老龄化程度不断增加，痴呆的发病率也将随之上升。临床上，痴呆病人常常起病缓慢，表现为以近事遗忘为主的记忆障碍、认知障碍、人格出现病态演变、情感障碍、言语障碍，伴有兴奋、抑郁、幻觉、行为异常等精神障碍。

在所有诊断为痴呆的病例中，超过 2/3 的病例被认为是由 Alzheimer 病 (Alzheimer



disease, AD) 引起的, 包括早老性痴呆 (65 岁以前起病) 和老年性痴呆 (65 岁以后起病)。AD 发病的机制目前尚不完全肯定, 有关的原因包括: ①中枢神经系统的神经递质异常, 从而引起神经传导速度减慢, 神经元功能减退或变性; ②有人认为铝在脑内蓄积而导致神经细胞核代谢障碍, 细胞内蛋白合成受阻, 但尚未有足够的证据加以支持; ③遗传因素。研究表明人体内的一些基因与 AD 病有关 (表 13-1)。

表 13-1 一些与 Alzheimer 病有关的基因

名 称	定 位	相关的 AD 类型
APP 基因	21q21	AD-1 (APP 相关)
AD-2 (迟发型) 基因	19cen-q13.2	AD-2 (迟发型)
早老素 1	14q24.3	AD-3
早老素 2	1q31-q42	AD-4
AD 病家族性 5 型基因	12p11.23-q13.12	AD-5
AD6 基因	10q24	AD-6

三、脑缺血、缺氧

脑缺血 (ischemia) 和缺氧 (hypoxia) 是众多疾病导致神经元损伤进而引起脑功能损害的共同通路之一。由于脑组织是高度需氧和高度耗能的组织, 对营养物质 (如葡萄糖) 和氧气的缺乏高度敏感, 脑缺血往往既包含了脑组织中营养物质的不足, 也包括了 O₂ 的缺乏; 而脑组织供 O₂ 不足, 也使营养物质不能有效地利用; 所以在许多疾病中, 缺血、缺 O₂ 和营养物质的缺乏是同时存在的。这些疾病包括颅内出血、脑梗死、脑栓塞、短暂性脑缺血发作、脑供血不足、高血压脑病、颅内动脉瘤、脑动脉炎、脑动脉硬化和颅内血管畸形等。

脑组织的血供障碍导致神经元的缺血性损伤。神经元的损伤程度取决于许多因素。急性的、严重的缺血可立即导致神经元的死亡, 这种死亡一般以坏死为主; 而对于急性期以后的代偿或慢性的、轻度的缺血, 神经元的反应则相当复杂, 其最终的命运取决于细胞内部复杂的分子间作用。在缺血和缺氧的应激下, 细胞内一系列的基因表达上调, 如葡萄糖含量的下降可诱导葡萄糖调节蛋白 (glucose-regulated protein) 的表达上调, 而葡萄糖调节蛋白作为分子伴侣可通过维持细胞内蛋白质的分子构象而保护细胞; 再如 O₂ 压的下降, 可诱导细胞内缺氧性诱导因子 (hypoxic inducible factor) 的表达上调等。所有这些基因的表达产物与应激对细胞的直接效应一起交互作用, 最终决定细胞的未来命运, 或启动细胞的凋亡机制, 使神经元变性进而“自杀”死亡, 或恢复到正常结构与功能。从临床医学角度, 若能及时通过药物促进神经元中保护性基因的表达, 抑制对神经元有害基因的表达, 就能够达到保护神经元、预防和减少神经元的损伤和死亡的治疗目的。

神经疾病的研究随着神经科学的深入而不断取得进展, 反过来神经疾病也为研究神经系统的结构和功能提供了良好的模型和材料, 最终都将为人类的健康服务。

四、神经损伤的修复

由于神经损伤导致的神经功能障碍、植物人、肢体瘫痪或肢体活动受限等在临床上极为多见, 这类疾病或并发症给患者带来了巨大的痛苦, 并给患者家庭及社会带来了巨大的负担。随着现代生物科学技术的发展, 尤其是神经组织中干细胞的发现并证实它具有再生



神经组织功能后，探讨神经损伤再生或修复的实验和临床研究就成为神经医学的研究热点之一。

体内细胞的生长与分化受到所在微环境的严格调控，其中包括细胞与细胞、细胞与细胞外基质、细胞与各种调控因子的交互作用和协调统一。对于神经组织而言，神经元是高度分化、高度特化的细胞，而神经干细胞则是具有增殖、自我更新的能力，它能在适当的调控下进行增殖而达到修复的目的；神经胶质细胞是影响神经元（或神经干细胞）最直接的细胞因素，一方面神经胶质细胞损伤所形成的胶质瘢痕是阻碍神经再生的障碍；另一方面，由神经胶质细胞释放的各种因子营养、调控神经干细胞的增生和分化；所以如何使神经胶质细胞的这种平衡作用转化为有利于神经再生的治疗作用是神经损伤修复的研究重点。

在细胞外各种调控因子方面，对与神经损伤修复有关的特异性蛋白质的探索一直是神经科学研究的重要课题。尤其是在 20 世纪 50 年代神经生长因子（nerve growth factor, NGF）的发现成为这一探索中的里程碑。近 20 年来，随着分子生物学技术的广泛应用，很多相关的蛋白质被相继克隆和表达，并进行了功能研究。例如在神经损伤中促进神经突起生长的神经损伤诱导蛋白质（nerve injury-induced protein, Ninjurin）等。提示在神经系统内存在这样一些蛋白质，它们在神经再生中能够促进神经突起生长，或在发育中能够决定和诱导神经突起靶向生长。

干细胞的研究为神经损伤修复的细胞治疗（cell therapy）提供了可能的细胞来源。从患者体内分离得到神经干细胞，以及胚胎干细胞或通过转分化技术获得的干细胞都可能用于损伤脑组织的移植治疗，从而修复长期以来一直认为是不可修复的神经损伤。

（左 伋）

第十四章 生殖医学

人类生殖活动的研究涉及生殖生物学、生殖生理学、胚胎学、遗传学、男科学和妇产科学等多门基础与临床学科。生殖医学 (reproductive medicine) 是在这些学科相互渗透的基础上建立和发展起来的。其主要内容是研究正常与异常的生殖活动、生殖异常发生的机制及其预防、诊断和治疗的措施。

第一节 人类生殖能力

一、生殖器官的发生

胚发育第3周末,第14~28对体节外侧的中胚层不再分节,而成一索状结构,称生肾索。胚第5周,生肾索发育成尿生殖嵴。不久尿生殖嵴被一纵沟分为内外两部分,内侧为生殖腺嵴,以后分化为睾丸和卵巢;外侧称中肾嵴,以后演化为肾、输尿管和中肾管。中肾嵴外侧又产生中肾旁管;胚尾侧的泄殖腔被尿生殖隔分隔为前方的尿生殖窦和后方的直肠。

(一) 性腺的发生

胚第6周,生殖腺嵴表面的生殖上皮向深部增生,形成排列疏松的上皮细胞索,即生

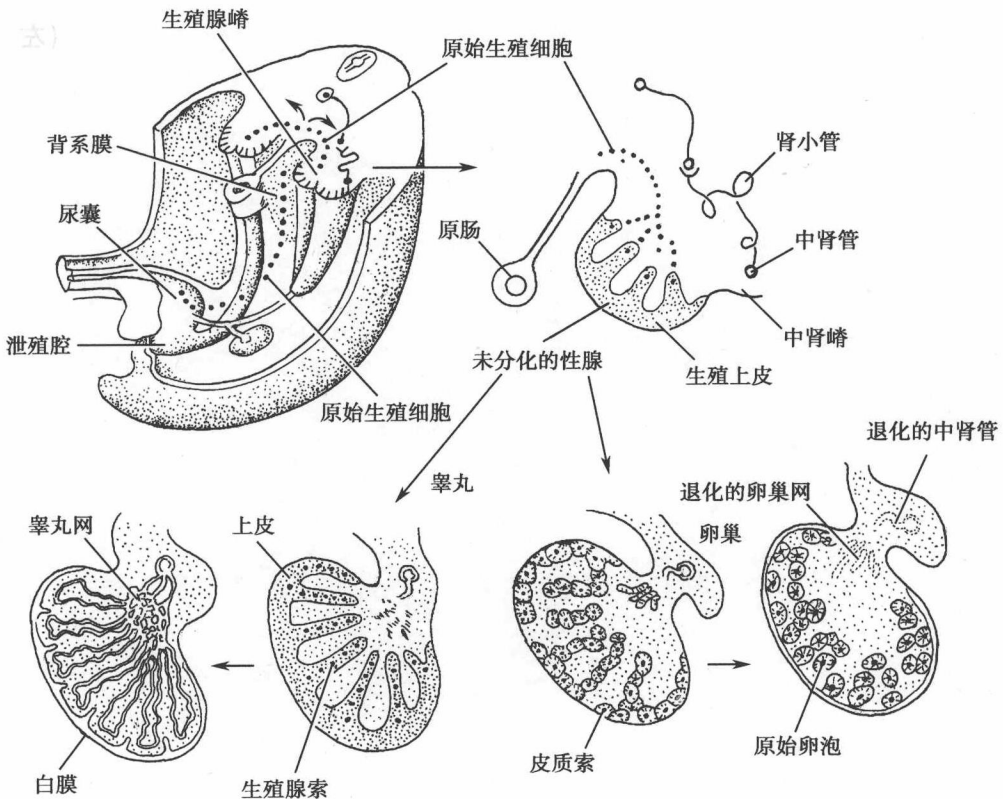


图 14-1 性腺发生示意图



殖腺索 (gonadal cord), 生殖腺索中大而圆的细胞是原始生殖细胞, 即精原细胞或卵原细胞的前身。这些细胞是从卵黄囊靠近尿囊处的内胚层产生的, 以变形运动的方式迁移到生殖腺索内。生殖腺索不断向腹侧生长扩大, 分化成睾丸或卵巢。若向男性方向发育, 则在胚第7周, 生殖腺索增殖分为两部, 分别形成生精小管 (seminiferous tubules) 和睾丸网 (rete testis)。生殖腺索周围的中胚层分化成睾丸白膜和睾丸小隔, 将睾丸分成约250个小叶。生精小管呈实心的细胞索, 直到性成熟才出现腔。成人的生精小管上皮由支持细胞 (sertoli cell) 和5~8层生精细胞 (spermatogenic cell) 组成。胚第8周, 生精小管周围的间充质分化成睾丸间质及间质细胞。睾丸最初位于腹腔后上方, 胚胎6月时达腹股沟管内环, 出生前后下降到阴囊, 如果未下降则形成隐睾。

卵巢的分化比睾丸略晚。约在第8周, 深入到生殖腺内的生殖腺索被分隔成许多细胞团, 称原始卵泡。原始卵泡中央较大的细胞即原始生殖细胞, 将发育成卵原细胞, 其周围的上皮细胞则分化成卵泡细胞。初级卵泡所在的部位为卵巢的皮质, 皮质深层的间充质分化为髓质 (图14-1)。

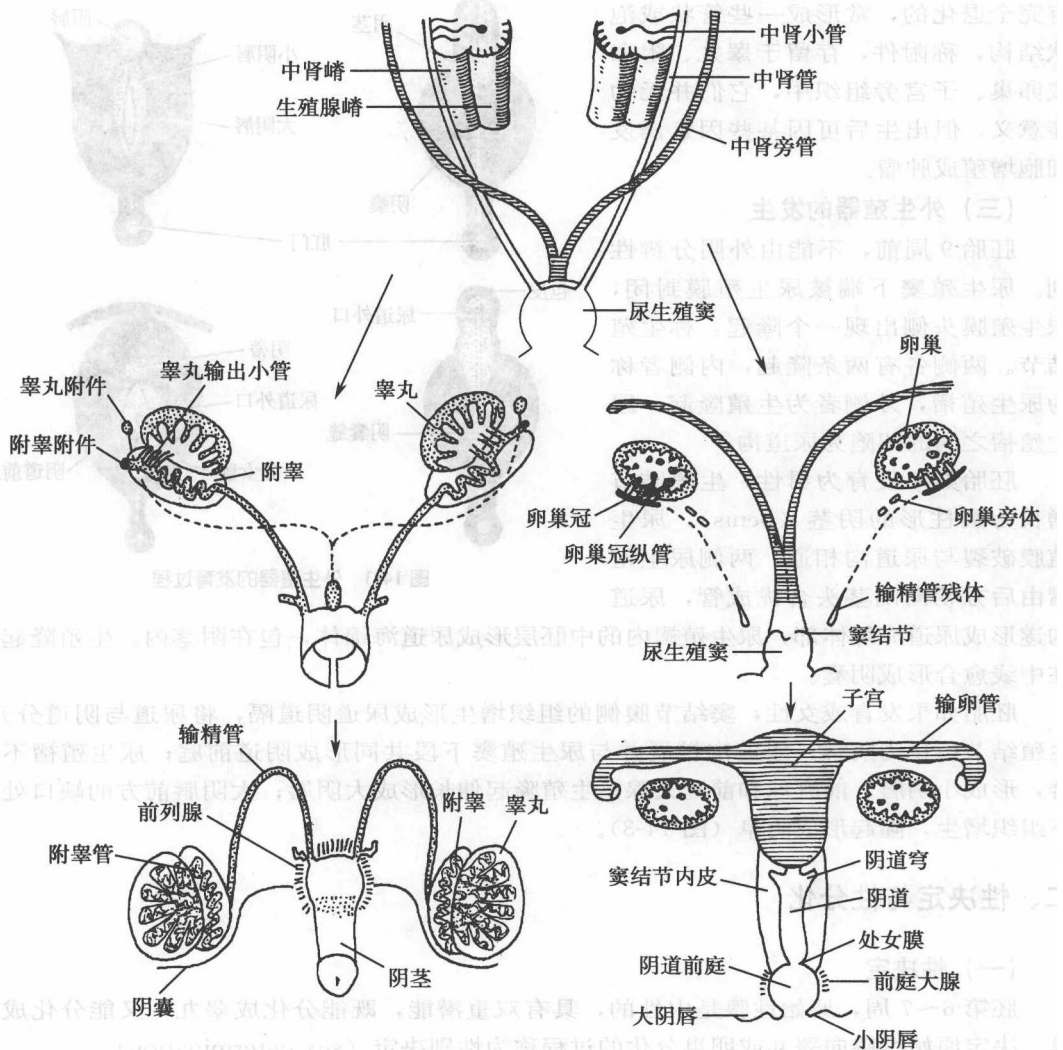


图 14-2 内生殖器的发生

(二) 内生殖器的发生

胚发育到第6周,形成两对生殖管道:一对中肾管与一对中肾旁管。中肾管又称沃尔夫管(Wolfian ducts),中肾旁管又称缪勒管(Müllerian ducts)。如果生殖腺分化为睾丸,则中肾管发育,中肾旁管退化。中肾管分别形成附睾管、输精管、射精管、精囊腺;中肾管入口处的尿道上皮增殖成前列腺。如果生殖腺分化为卵巢,则中肾管退化,中肾旁管发育,演化成输卵管、子宫和阴道穹隆(图14-2),阴道其余部分由内胚层发生。中肾管和中肾旁管在分化时应退化而没有完全退化的,常形成一些管状或泡状结构,称附件,存留于睾丸、附睾或卵巢、子宫旁组织中,它们并无功能意义,但出生后可因某些因素诱发细胞增殖成肿瘤。

(三) 外生殖器的发生

胚胎9周前,不能由外阴分辨性别。尿生殖窦下端被尿生殖膜封闭,尿生殖膜头侧出现一个隆起,称生殖结节。两侧各有两条隆起,内侧者称为尿生殖褶,外侧者为生殖隆起,尿生殖褶之间的凹陷为尿道沟。

胚胎如果发育为男性,生殖结节增长为圆柱形的阴茎(penis),尿生殖膜破裂与尿道沟相通,两侧尿生殖褶由后方朝向阴茎头合拢成管,尿道沟遂形成尿道海绵体部,尿生殖褶内的中胚层形成尿道海绵体,包在阴茎内。生殖隆起也在中线愈合形成阴囊。

胚胎如果发育成女性,窦结节腹侧的组织增生形成尿道阴道隔,将尿道与阴道分开。生殖结节衍化为阴蒂;尿道沟扩展并与尿生殖窦下段共同形成阴道前庭;尿生殖褶不闭合,形成小阴唇、前庭球和前庭大腺;生殖隆起伸长形成大阴唇;大阴唇前方的缺口处皮下组织增生,隆起形成阴阜(图14-3)。

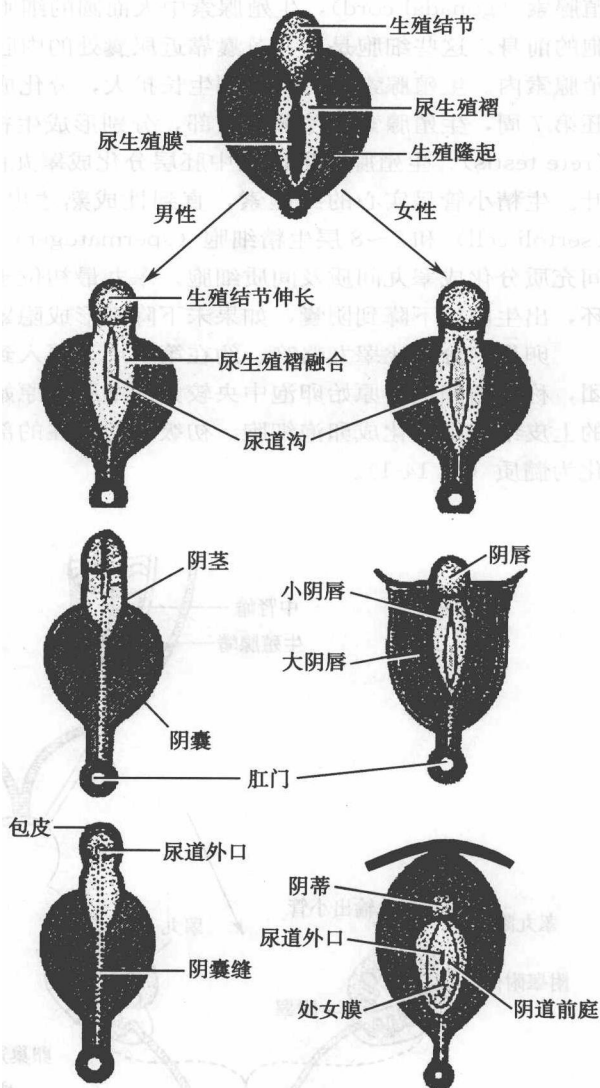


图14-3 外生殖器的发育过程

二、性决定与性分化

(一) 性决定

胚第6~7周,原始性腺是中性的,具有双重潜能,既能分化成睾丸,又能分化成卵巢。决定原始性腺向睾丸或卵巢分化的过程称为性别决定(sex determination)。

性别决定与细胞中的性染色体有关。性染色体有两条,分别称为X和Y染色体。两



者的形态、结构和大小都有明显的区别。男性细胞中的性染色体组成为 XY，女性的为 XX，这种性别决定方式称为 XY 型性别决定。配子发生时，男性可以产生含有 X 染色体的 X 型精子和含有 Y 染色体的 Y 型精子，两种精子的数目相等；女性只能形成含有 X 染色体的一种卵子。受精时，X 型精子与卵子结合，受精卵发育成为女性；Y 型精子与卵子结合，受精卵发育成为男性。在自然状态下，Y 型精子或 X 型精子与卵子的结合是随机的，因此人类男女的比例大致保持 1 : 1。

进一步的研究证实，性别决定是一复杂的遗传机制，涉及性染色体和常染色体上多个基因的共同作用。科学家们发现，在人染色体 Yp11.3 区域有一个主导性别决定的单拷贝基因，称为 SRY (sex-determining region of Y chromosome) 基因，它的瞬时表达引发级联反应最终导致原始性腺分化为睾丸。这个基因只有一个长 850 bp 的外显子，外显子含有一个开放阅读框 (open reading frame)，可编码 204 个氨基酸的蛋白质，其中有一序列高度保守，属于高速泳动族 (high mobility group, HMG) 非组蛋白，称为 HMG-box 基序 (HMG-box motif)，能够以序列特异性结合到 DNA 双螺旋链的一侧，起到转录因子的作用，调节或协同下游基因如 SOX9 等的表达并通过抑制 DSS/DAX1 基因的活性，使胚胎发育向男性方向发展。

另有一大类基因家族，编码的蛋白也有 HMG box 基序，其中 60% 以上的氨基酸序列与 SRY 产物同源而被命名为 SOX (SRY type HMG box)。家族成员中的 SOX3 与 SOX9 等基因也参与性别决定。SOX3 基因定位于人染色体 Xq27，SOX9 基因定位于人染色体 17q 24.1-q25.1。SOX9 具有睾丸决定功能，在睾丸支持细胞的分化中起重要作用。此外它还是一种转录因子，能够激活与性腺分化有关的其他基因。有人认为，SRY 与 SOX3 相互作用，通过调节 SOX9 的功能来调节性别形成。即在女性中，SOX3 抑制 SOX9 的功能，原始性腺发育成卵巢；而在男性中 SRY 抑制 SOX3 而允许 SOX9 发挥它的睾丸决定作用。

此外涉及到性别决定的因子还有 SF-1、WT-1、DAX-1 及 WNT-4 等基因。

类固醇生成因子-1 (steroidogenic factor-1, SF-1) 基因定位于人染色体 9q33，它编码的蛋白涉及在性腺轴的多层次水平对生殖功能进行调控，包括性别决定、性别分化和促性腺激素与类固醇的生成。

Wilms 肿瘤抑制基因 (Wilms' tumor suppressor gene, WT-1) 定位于人染色体 11p13，其编码蛋白的作用方式是作为转录活化剂。WT1 蛋白活化 SF1 的表达，从而间接调节性腺的形成。WT1 还能活化内源性的 DAX-1 启动子，WT1-DAX-1 途径是哺乳动物性别决定过程中的早期事件。

DAX-1 基因起源于 X 染色体短臂上的两个遗传位点 DSS (dosage-sensitive sex reversal) 和 AHC (adrenal hypoplasia congenita)。它对 SRY 基因起剂量敏感性抑制作用，即在正常情况下，男性个体中的 DAX-1 基因只有一个拷贝，不足以抑制 SRY 基因的表达；当 DSS 位点在 X 染色体短臂上出现两个拷贝的畸变时，可导致性反转，使具有 SRY 基因的个体发育为女性。所以，DSS 可能在卵巢的发育中起作用或者在卵巢和睾丸的形成中起联系作用 (图 14-4)。

信号因子 WNT-4 (wingless-related MMTV integration site 4) 基因定位人染色体 1p35，其编码的蛋白是雌性发育的关键因子，它在雌性发育通路中的缪勒管形成、间质细胞系分化、卵原细胞发育等不同阶段起作用，参与脊椎动物的性别决定与分化 (图 14-5)。

由此可见，雌性通路也是受特定基因调控的，而并非是早期认为的“默认通路”，它是由于 DAX-1，WNT-4 等基因的调节作用，使早期胚胎性腺分化为卵巢。

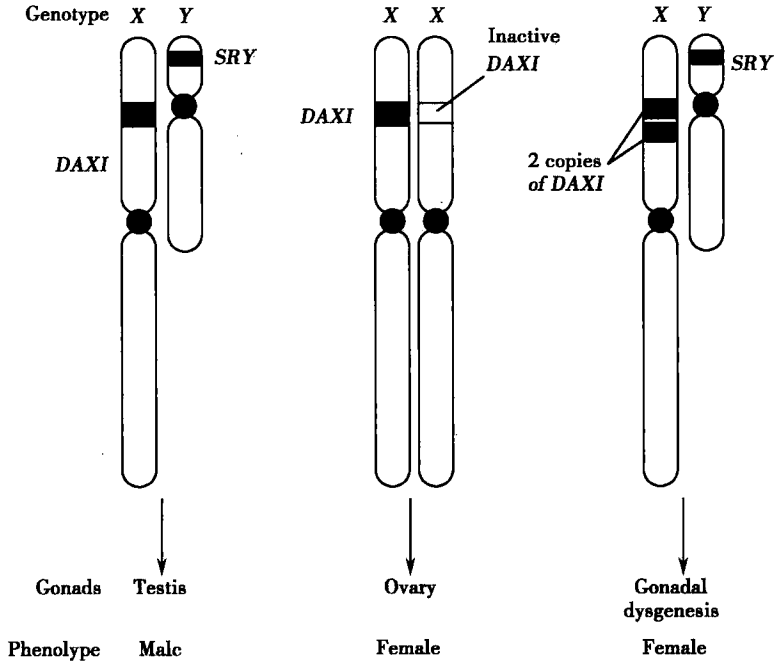


图 14-4 正常情况下，男性个体中的 *DAXI* 只有一个拷贝，不足以抑制 *SRY* 基因的表达，将形成睾丸；但若只有 *DAXI* 而没有 *SRY*（因另一条未活化的 X 染色体也存在一个 *DAXI*）可诱导卵巢形成；当 *DAXI* 在 X 染色体短臂上出现两个拷贝的畸变时，可导致性反转，使具有 *SRY* 基因的个体发育为女性

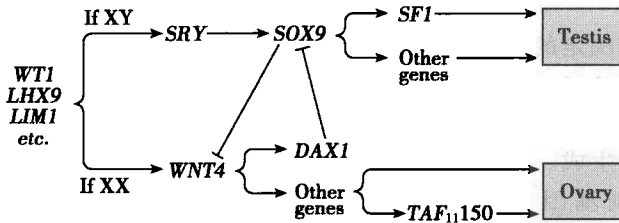


图 14-5 *SRY* 与 *WNT-4* 都在性腺形成的早期被活化，如果 *SRY* 蛋白缺乏则 *WNT-4* 激活卵巢形成基因（ovary-forming genes），如睾丸抑制基因（testes-suppressing gene）*DAXI* 等；如果具有 *SRY* 蛋白，则其激活 *SOX9* 基因使它再去激活睾丸形成基因（testes-forming genes），如 *SF1* 与 *AMH* 等，并抑制 *WNT-4*，胚胎发育成男性

（二）性分化

性别分化（sex differentiation）：由定型的性腺调节内、外生殖器形成的过程称为性别分化，主要受性腺激素调控。

生殖道的始基为中肾管和中肾旁管，在胚胎期两者并存，胚第 8 周开始分化。若性腺为睾丸，首先是支持细胞分泌抗缪勒管激素（anti-Müllerian hormone, AMH），使中肾旁管退化，第 10 周几乎完全消失。胚第 9 周，睾丸间质细胞分泌睾酮，促使中肾管分化为男性内生殖器，于第 12 周分化完成。若性腺为卵巢，胚第 8~9 周，由于无 AMH 影响，中肾旁管分化为女性内生殖器，至第 12 周时完成；因无睾酮分泌，中肾管于胚第 10 周开始退化，历时约 3 周完成。

外生殖器的始基为生殖结节、生殖褶和生殖隆起。胚第 9~10 周开始分化，第 12~13



周完成。若性腺为睾丸，分泌的睾酮经 5α -还原酶转化为双氢睾酮。在此两种激素作用下，生殖结节分化为阴茎头，生殖褶形成阴茎体，生殖隆起形成阴囊。若性腺为卵巢，无睾酮分泌，在无足量雄激素影响下，生殖结节分化为阴蒂，生殖褶分化为小阴唇，生殖隆起分化为大阴唇。

在性分化过程中，无论性染色体组成为X单体或XX，原始性腺均分化为卵巢，但若要使卵巢持续存在且功能正常，必须要有2条正常的X染色体。虽然有正常卵巢，若胚胎早期体内睾酮过多，则可使外生殖器向男性化发育；相反体内虽有睾丸，若睾酮分泌不足或靶腺器官因受体缺陷对睾酮不敏感，则外生殖器呈女性化。若 5α -还原酶缺陷，则外生殖器不向男性分化而呈女性型，但第二性征仍为男性。

三、性成熟

(一) 青春发育期

青春发育期(adolescence)是由童年过渡到成年的阶段。其特征表现为一系列的形态、生理、生化、内分泌以及心理、智力、行为的改变。青春发育期无截然始点和终点，一般定为10~20岁，分为初期、中期和后期。初期以体格形态的发育突增为主，女童为10~12岁，男童为11~13岁；中期以第二性征发育为主，形态发育的速度减慢，女童为13~16岁，男童为14~17岁，此期一般称为性成熟期；后期达到发育成熟的阶段，女子为17~19岁，男子为18~21岁。青春期开始的年龄、发育速度、成熟年龄以及发育的程度在个体、性别、种族之间存在差异。在9岁以前出现第二性征者或在14岁以后缺乏任何青春体征者均为性发育异常，前者称为性早熟，后者称为青春期延迟。

(二) 女性生殖活动

主要是卵巢周期性排卵和子宫内膜周期性产生月经，两者合称为生殖周期。如果卵受精，生殖器官还将肩负起妊娠和分娩的任务。

1. 卵巢周期 这包括卵泡发育成熟、排卵及黄体生成和退化。①卵泡发育成熟：卵由初级卵母细胞发育成次级卵母细胞；②排卵：卵泡内压增大，向卵泡表面突破，遂使卵泡液、次级卵母细胞及部分卵泡细胞一起排入腹腔，此即排卵(ovulation)，常在月经前14天左右发生；③黄体生成和退化：排卵后，卵泡膜血管破裂，血液溢入卵泡腔，形成血体，卵泡壁的细胞生长变大，胞质内含有类脂滴和黄色脂色素颗粒，称黄体细胞，结缔组织和血管伸入黄体细胞之间，构成了黄体。排卵后8~9天，黄体萎缩，细胞逐渐被吸收，组织纤维化，称白体。此后又有新的卵泡发育成长，开始另一个周期。

2. 月经周期 月经是性成熟妇女生理表现的主要特征，是子宫内膜产生的周期性脱落和出血，从此次月经第1天到下次月经第1天称为月经周期(menstrual cycle)，平均28天，流血时间3~5天，月经量约为50 mL，内含血液、子宫内膜碎片、宫颈黏液与阴道上皮等。

3. 下丘脑-垂体-卵巢轴 女性的生殖功能受到内分泌系统和神经系统的综合调节，组成统一的神经内分泌系统。这一系统由下丘脑、垂体和卵巢组成，通常称为下丘脑-垂体-卵巢轴(hypothalamic-pituitary-ovarian axis, HPOA)。月经周期就是由HPOA来调节的(图14-6)。

下丘脑的“恒定分泌区”和“周期分泌区”中的神经元可分泌促性腺激素释放激素(GnRH)，经垂体门脉系统传到垂体前叶而发挥生理作用。垂体前叶嗜碱性细胞能分泌两种调节卵巢功能的激素：促卵泡激素(FSH)和黄体生成素(LH)。FSH可促使卵泡生长发育，并在LH参与下，使卵泡分泌雌激素；在一定量的FSH参与下，LH可促使成熟

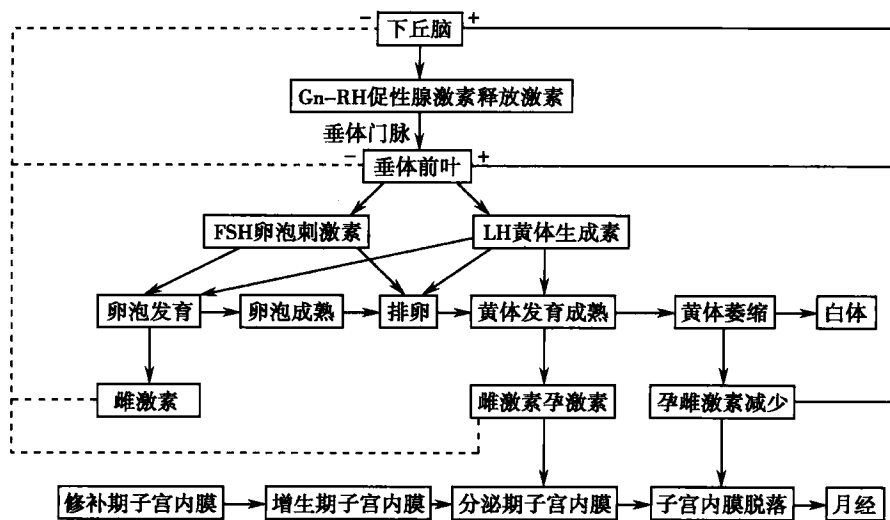


图 14-6 下丘脑-垂体-卵巢轴

卵泡排卵、黄体形成、分泌孕激素与雌激素。FSH 与 LH 通过对卵巢酶系统的控制与激活，调控卵巢激素的合成与分泌。卵巢可周期性分泌女性激素。排卵前，卵泡内膜细胞分泌雌激素，排卵后，黄体细胞分泌孕激素和雌激素。

在前一个月经周期黄体萎缩后，雌激素和孕激素的分泌量随之下降，解除了对下丘脑及垂体的抑制。下丘脑产生 GnRH，促使垂体前叶分泌和释放 FSH 和 LH。在 FSH 和 LH 的协同作用下，卵巢中的卵泡逐渐发育成熟并产生雌激素，雌激素使子宫内膜发生增生期变化。雌激素分泌增多，对下丘脑、垂体产生负反馈作用，抑制 FSH 产生，促进 LH 分泌增多，出现 LH 峰，触发了排卵。排卵后黄体形成，分泌雌激素和孕激素，在两者作用下，子宫内膜发生分泌期变化。黄体分泌的大量雌激素和孕激素，通过负反馈作用抑制下丘脑和垂体，使 FSH 和 LH 分泌减少，黄体开始萎缩。黄体萎缩后，雌激素和孕激素分泌下降，子宫内膜得不到性激素的支持，发生坏死、脱落而月经来潮。黄体萎缩解除了对下丘脑、垂体的抑制，GnRH 再分泌，开始了另一个月经周期。

4. 妊娠与分娩 在生殖周期中，若排出的卵与精子受精，母体在神经内分泌影响下，全身各系统尤其是生殖系统发生解剖与生理变化，以适应妊娠的需要，并为胎儿生长发育及分娩准备条件。这些变化包括子宫重量增加、宫腔容积增大、血流量增多，宫颈管缩短、峡部延长将成为产道的一部分。其他器官如输卵管、子宫韧带、阴道、外阴、乳房、腹壁、皮肤以及代谢等方面都发生显著的变化。

(三) 男性生殖活动

男性的生殖功能亦受到内分泌系统和神经系统的综合调节。下丘脑、垂体和睾丸组成了下丘脑-垂体-睾丸轴 (hypothalamic-pituitary-testicle axis, HPTA) (图 14-7)。男性生殖活动是在 HPTA 调控下，通过精子发生、成熟、排放等一系列生理活动来完成的。男性生殖活动与女性相比其特点是：女性每月只排 1 个卵，而男性每日每时都在产生精子；女性的排卵是周期性的，男性一旦发育成熟就持续不断地产生精子。

1. 下丘脑-垂体-睾丸轴 男性在胎儿期，下丘脑仍有“周期分泌区”和“恒定分泌区”。但出生前后，母体胎盘分泌的绒毛膜促性腺激素 (HCG) 刺激睾丸间质细胞产生大量雄激素，将“周期分泌区”破坏，只余“恒定分泌区”，此区细胞分泌 GnRH，故男性促性腺激素分泌并无周期性，雄激素也表现为持续分泌型的男性特征。

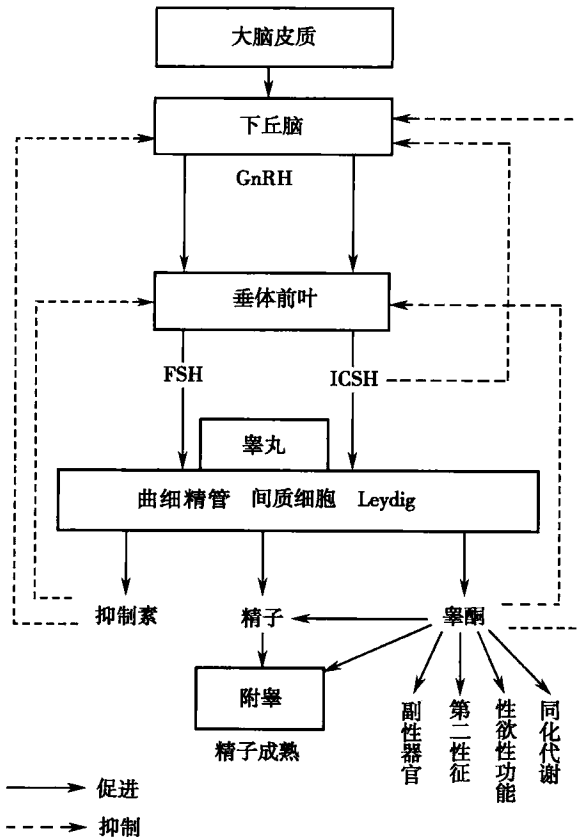


图 14-7 下丘脑-垂体-睾丸轴

垂体分泌的激素与女性一样，仍为 FSH 和 LH。只不过在男性 LH 称为间质细胞刺激素（ICSH）。FSH 与支持细胞膜的特异性受体结合，刺激支持细胞产生雄激素结合蛋白（ABP）。ICSH 刺激睾丸间质细胞合成雄激素（睾酮）。ABP 与睾酮结合，维持生精小管中睾酮的高浓度，促进精子发生。如果没有垂体激素和睾丸激素，精子发生只能进行到有丝分裂前期。睾酮能促使精子完成减数分裂，而 FSH 则在分化的最后阶段即精子细胞变为成熟精子时发挥作用。ABP 与睾酮结合，还促进副性器官的发育及第二性征的出现，维持男子性欲和性功能，包括勃起、性交、射精和性欲高潮，对性活动起重要作用。

睾丸对下丘脑-垂体的活动又起反馈调节作用。睾丸间质细胞分泌睾酮过多时，可抑制下丘脑 GnRH 的合成和垂体 ICSH 的分泌。另外生精小管支持细胞可产生一种抑制素，反过来抑制垂体 FSH 的分泌。

2. 精液的形成 从精原细胞到形成精子的过程称为精子发生，人体需要 64 ± 4.5 天。精子由睾丸输入附睾，在那里成熟，获得运动能力与受精能力。附睾尾贮存的成熟精子占男性生殖管道中精子的 70%，只有 2% 贮存在输精管内。射精时，由于肾上腺素能起介质的作用，附睾尾和输精管作强烈而短促的收缩，使精子随液体一道排出。随后，精子与壶腹腺、精囊腺、前列腺、尿道腺和尿道球腺的分泌物混合，形成精液（semen），随着会阴肌的收缩，射出尿道外口。

在增殖发育时期，生精细胞易受各种物理和化学因素的影响。温度、微波、射线、性激素、营养不良、维生素 A 及 E 缺乏、酗酒、某些药物和重金属（铅、汞、锰等）均可影响生精过程，使精液中精子数量减少，畸形精子增多。精子形态异常包括头部过大或过小、尖头、不规则形头、双头、双尾或局部结构缺陷，均为畸形精子。

虽然附睾环境有利于精子存活，但精子若长期贮留在附睾中，将逐渐老化并丧失活力。若长期停止性生活，贮留在附睾中的精子将失去受精能力与运动能力，导致质量下降。

四、性衰老

生殖器官随着年龄的增长而发育、成熟和衰老。根据生长发育的不同阶段，人的一生活可以划分为几个不同的时期，但划分标准目前尚未统一。国际上以超过 65 岁为老年期。我国现行年龄划分以 45~59 岁为老年前期，60~89 岁为老年期，达到或超过 90 岁为长



寿期。

(一) 女性性衰老

妇女自 60 岁后就开始了老年期，进入老年期前有一段从有生育能力转入无生育能力的过渡时期，称为更年期。更年期包括绝经前、绝经、绝经后 3 个阶段。绝经是指卵巢的动力消失，月经终止，此时卵巢的生殖与激素功能进入不可逆状态。通常认为，绝经的年龄在 50 岁左右。

1. 老年期女性激素的改变 绝经后的卵巢明显萎缩，重量减轻 $<10\text{ g}$ ，主要是原始卵泡随增龄明显减少。50 岁妇女每个卵巢约有 2 500~4 000 个原始卵泡。偶有妇女出现类似月经般阴道流血，提示有排卵；但大多数妇女卵巢内的原始卵泡停留在不发育阶段，对 GnRH 引起的垂体 FSH 和 LH 分泌几乎不起反应。同时，由于卵泡产生雌激素的能力丧失，导致雌激素水平低下，卵泡中抑制素缺乏，原有对下丘脑-垂体的负反馈作用消失，因而促性腺激素分泌亢进，FSH 明显升高。绝经后，卵巢髓质部分比皮质部分多，血管有硬化。髓质主要部分为卵巢门细胞，对促性腺激素可产生一定反应。少数门细胞还会形成功能性肿瘤，分泌大量雄激素，表现为男性化。绝经期后，雌二醇、雌酮、雄烯二酮、睾酮水平均下降；但卵巢、肾上腺仍可产生雄激素，而雌激素则主要是从雄烯二酮在外周组织中转化而来。

2. 性衰老 妇女进入更年期、老年期，由于体内激素水平的改变。在心理和生理上都发生明显的变化；更年期妇女的心理症状为焦虑、忧郁、激动、失眠、猜疑、妄想等，改变了过去的兴趣和爱好；老年期妇女记忆力及想像力衰退，思维能力及语言能力衰退，情绪不稳定，容易激动、固执、急躁；更年期、老年期妇女的生理症状表现为皮肤皱纹逐渐加深、失去弹性，表现为干燥、粗糙、多屑，甚至有瘙痒感；内外生殖器退化无法进行性生活。此期妇女易发生的其他疾病为功能失调性子宫出血、动脉粥样硬化、血管收缩舒张不稳定、冠心病、尿失禁、骨质疏松与骨折以及妇科肿瘤如宫颈癌、子宫内膜癌、卵巢恶性肿瘤、外阴癌等。

3. 激素替补 由于妇女生命的 1/3 以上时间是在绝经后度过，绝经后雌激素水平下降引起的一系列症状与疾病将严重影响妇女的生活质量，因此近来认为，无论有无症状，妇女都应当给予激素替补，才能预防老年疾病，延长寿命。激素替补的好处在于：①具有提高血中高密度脂蛋白、降低低密度脂蛋白、防止动脉粥样硬化的作用；②具有保护心脏的功能，能扩张血管、降低血流阻力、增加血流量、防止继发性心肌梗死；③妇女自 40 岁以后开始骨钙丢失，绝经后骨钙丢失更快。激素替补有预防或减慢骨质疏松发生的效果。

(二) 男性性衰老

1. 老年期男性激素的改变 维持正常男性性功能的睾酮水平，有赖于下丘脑-垂体-睾丸轴反馈调节机制的完整。男性步入老年期，内分泌发生明显变化。表现为睾酮水平显著降低与促性腺激素水平显著升高。睾酮水平下降的原因是老年人睾酮结合球蛋白增加、游离睾酮水平降低、分泌睾酮的间质细胞数量减少、参与雄激素合成的 3β -羟甾脱氢酶活性下降以及老年人睾丸组织存在动脉硬化导致血供障碍。促性腺激素水平显著升高则是因为睾酮水平显著降低后，反馈影响下丘脑、垂体，引起促性腺激素分泌增加，并维持在高水平范围内波动。

2. 性衰老 老年期睾丸发生退行性变，睾丸体积缩小，精子生成减少。20~39 岁的男人，约 90% 的生精小管含有精子细胞，41~50 岁降至 50%，80 岁以后降至 10%。老年时仍继续形成精子，60~70 岁时，69% 的人的精液可见精子；70~80 岁时，60% 的人可见精子；80~90 岁时，48% 的人可见精子。衰老使生精小管直径变小，管腔闭塞，部分细管完全纤维化；管周间质渐进的局部纤维化，血液供应减少。间质细胞数目减少，对内



源性促性腺激素刺激欠敏感。射精量、精子浓度、精子总数、无活力和异常精子的百分比以及精浆的质量也发生退行性变。附性器官中包括精囊腺、前列腺、阴茎也发生退行性变。老年时的阳痿部分原因是由于阴茎静脉退行性变所致。

男子的性欲和性功能可维持至老年。60~80岁的男子仍能进行正常性交。但老年男子的内分泌功能和性行为均发生了剧烈变化：性反应迟缓，勃起能力下降，射精缓慢无力，强烈收缩减少，勃起至性欲高潮间的不应期延长，性交次数减少。70岁时，约1/4的男子出现阳痿，其原因可为原发性性腺衰老或由于中枢（下丘脑、垂体）控制失调而继发性腺功能障碍；另一部分人的阳痿是由于心理因素引起，有些人到老年时常自觉或不自觉地认为自己已经丧失性功能。老年任何衰退变化的发展程度都受形态的、生理的和心理的因素影响。

3. 男性更年期与激素替补 男性正常的性活动减弱是一种内分泌综合征，称为男性更年期，比女性更年期晚发生约10~20年。男性更年期发生机制尚不清楚。推测可能是男性到老年期睾丸萎缩，睾酮分泌量减少，反馈刺激垂体分泌FSH和LH增加，但萎缩的睾丸对促性腺激素的反应性下降，不能使睾酮的分泌量相应增加，造成体内性激素比例失调，而引发一系列症状。有人用雄激素替代疗法治疗男性更年期综合征，可明显缓解其症状；但长期使用有可能促使前列腺肥大和加速睾丸的退化，甚至诱发前列腺癌的发生。

第二节 人类生育控制

生育控制是用科学方法调节人的生育功能，做到有计划地生育子女、繁衍后代，使人类自身的再生产在数量和质量上适应社会和经济发展的需要。

一、抗排卵

抗排卵即抑制排卵，主要是阻断下丘脑-垂体-卵巢轴中某一个环节，对下丘脑、垂体发生负反馈作用而抑制卵巢排卵。临床上应用的女性短效/长效口服避孕药、长效避孕针等，都是根据抗排卵原理研制的。其中含有合成的雌激素和孕激素，能抑制或取消月经周期中的FSH、LH峰，阻断排卵，达到避孕目的。有些避孕药制剂的避孕原理是多环节的，抗排卵只是其中之一。

二、抗生精

抗生精即阻碍精子生成或干扰精子发育成熟。从1个精原细胞发育成精子约需64±4.5天，精子的产生受垂体促性腺激素的控制，而减数分裂则依赖睾酮的作用。抗生精的主要措施是应用性激素抑制垂体促性腺激素的分泌，继而干扰睾丸生精功能；或用物理因素（如超声波、微波、温热等）刺激睾丸来抑制它的生精功能；或应用药物破坏精子生成，或干扰精子在附睾的成熟。

三、抗受精

抗受精即阻止精卵相遇，抑制或杀死精子。如采用避孕栓、避孕膏等药物抑制精子活力或杀死精子；服用探亲避孕药改变宫颈黏液的理化性质，使其由弱碱性变为酸性，由稀



薄变为黏稠，从而不利于精子穿过宫颈进入宫腔。此外，使用避孕套、阴道隔膜、输卵管阻断术等可以阻断精卵运行通道。

四、抗着床

抗着床就是阻止受精卵在子宫内膜着床。宫内节育器、阴道避孕药环和速效避孕药都可改变腔液成分，干扰蜕膜功能。某些避孕药（如复方炔诺酮片和53号探亲药）可加快卵子运行，使受精卵过早地进入宫腔，以破坏胚泡发育与子宫内膜的同步性改变，从而阻止受精卵着床。

五、抗早孕

迫使着床的胚泡或胚胎从宫腔中排出的生育控制方法为抗早孕。负压吸引术、催经止孕法以及前列腺素、天花粉蛋白、莪花萜等制剂都有抗早孕作用。

六、抗发育

抗发育即中断胎儿在宫腔中的发育。方法有人工流产、中期引产术等。

第三节 人类生育障碍

生育控制是指人们不愿生育而采取措施去干扰正常的生殖活动。生育障碍则是指人们渴望生育但由于自身生殖活动异常而不能实现生育的疾病状态。生育障碍包括不孕与不育。

一、女性不孕

正常育龄夫妇生活在一起，有正常规律的性生活，未采用避孕措施，婚后1年以上，由于女方的原因不能受孕或能受孕但不能妊娠分娩称为女性不孕。不孕症可分为原发不孕和继发不孕。前者指婚后从未有过妊娠，后者指曾有过1次或几次妊娠后，过了较长时间不再受孕者。不孕症的发生率约占育龄妇女的8%~17%，平均在10%左右。

（一）生殖器官疾病所致不孕

1. 外阴、阴道疾病所致不孕 此类病变引起不孕的原因是：①影响正常的性交，或者虽能性交，但不能有效地接纳精液；②减少了进入阴道的精子数及降低了精子活动力，以至妨碍精子继续上行。

2. 宫颈异常所致不孕 正常育龄妇女的宫颈位置指向阴道后穹隆。因此，当射精后子宫颈外口浸于阴道后穹隆的精液内，便于精子通过。子宫颈外口、颈管和内口的位置随卵巢的周期性变化而变化。排卵时子宫颈外口开得最大，排卵后外口、内口逐渐缩小，颈管伸长直至月经来潮。

宫颈黏液是宫颈分泌细胞分泌物的不均匀混合物，正常育龄妇女在月经刚净时，体内雌激素水平较低，分泌的黏液量少，每日约20~60 mg。随着雌激素水平不断提高，黏液分泌量不断提高，接近排卵期时可达700 mg。其功能有：①对精子上行进入子宫进行调控（图14-8）；②保护与贮藏精子；③补充精子所需能量；④筛去异常或缺乏活动力的精



子，同时在雌激素占优势时有利于高活力精子进入女性上生殖道内；⑤是精子获能的可能部位。

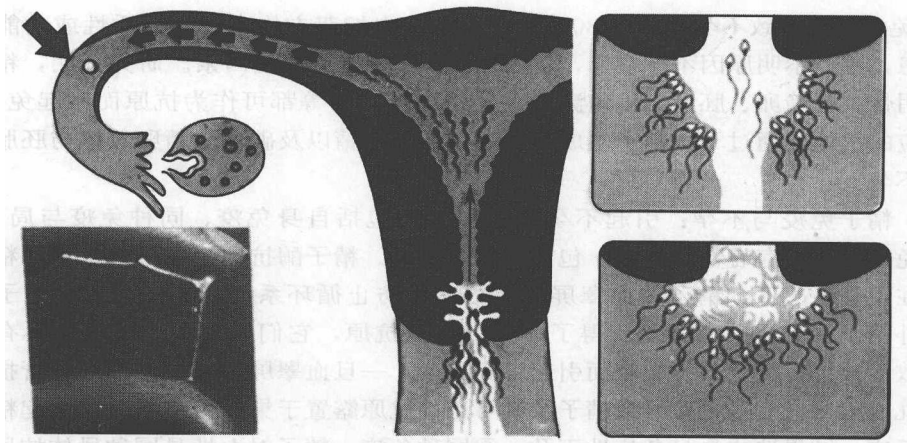


图 14-8 宫颈黏液调控精子上行图

左及右上：近峰日时，黏液变稀薄，形成通道，使精子易于通过；
右下：峰日后黏液浓稠成黏液栓阻碍精子通过

各种子宫颈器质病变，均可不同程度地干扰精子在女性生殖道内的正常输送和运行；若其功能异常，则引起宫颈黏液分泌的数量和质量发生变化，影响精子的活动、储存、成活与获能而导致不孕。

3. 子宫疾病所致不孕 子宫腔不仅是精子上行抵达输卵管与卵相遇的必经之路，而且是受精卵着床的场所。通过宫颈管的精子继续上行需借助于子宫肌肉的收缩作用，在雌激素作用占优势时，子宫肌肉收缩加强，而孕激素则起抑制作用。此外，子宫输卵管连接处的肌肉收缩受植物神经系统与激素的控制，它与颈管一起，对上行精子的数量起调节作用。因此，凡是妨碍精子上行和孕卵着床的子宫病变都可以引起子宫性不孕。

4. 输卵管疾病所致不孕 输卵管的功能是：①摄取从卵巢排出的成熟卵；②输卵管壶腹部是受精的部位；③为受精卵的分裂、分化提供适宜的环境；④将孕卵输送到宫腔。因此无论是输卵管的器质性病变，还是支配输卵管的植物神经功能障碍以及内分泌功能失调，都可能阻碍正常的受孕。

5. 卵巢因素所致不孕 由卵巢疾病引起的不孕，主要原因在于排卵障碍。先天性卵巢发育或分化异常的患者无恢复生育的希望。炎症及内膜异位症引起的卵巢及周围粘连，可妨碍对正常卵子的摄取和输送；卵巢肿瘤或卵巢位置异常均可影响对卵子的捕获。

(二) 内分泌、免疫、遗传因素所致不孕

1. 内分泌因素所致不孕 下丘脑-垂体-卵巢轴中的任何一个环节发生故障，均易敏感地影响到卵巢功能，临床上即出现以排卵障碍和性激素分泌异常所致的各种月经失调。此外，性激素合成、代谢紊乱也影响靶器官功能，特别是输卵管的活动、子宫内膜以及宫颈黏液的变化，干扰精子在女性生殖道中的上行、受精卵的分裂与分化、孕卵的运送和着床等机制从而影响到生育能力。

(1) 伴有排卵障碍的月经失调：包括闭经和排卵障碍。后者如无排卵性周期 (anovulatory cycle) 症，患者卵巢卵泡虽有周期性成熟，但不能破裂，以致没有卵泡排出，也无黄体形成。

(2) 不伴有排卵障碍的月经失调：虽可排卵，但排卵后黄体形成不全、分泌孕酮不足



或黄体过早退化,以致子宫内膜显示分泌型转换延迟或不全,有碍于孕卵的正常着床而造成原发、继发性不孕或习惯性早期流产。排卵期垂体前叶分泌 LH 不典型、垂体 FSH 分泌不足或血清泌乳素增高均可引起黄体功能不全症。

2. 免疫因素所致不孕 约有 30% 的不孕者,夫妇双方均未发现器质性或功能性生殖系统疾患,称“不明原因不孕症”,其中一部分可能涉及免疫因素。研究证明,精子、卵子、透明带、受精卵、胚盘、生殖激素、生殖道分泌物等都可作为抗原而激起免疫反应,产生相应的抗体,通过干扰精子生成、转运、抑制受精以及破坏受精卵着床与胚胎早期发育而致不孕。

(1) 精子免疫与不孕:引起不孕的免疫因素包括自身免疫、同种免疫与局部免疫。

①自身免疫:精子存有特异抗原,包括精子膜抗原、精子酶抗原、精子核抗原和精子表面抗原。在正常情况下,精子被血睾屏障所分离,防止循环系统的免疫细胞与精子抗原接触;此外精子在男性生殖道还获得了一系列包被抗原,它们对精子固有抗原具有遮掩作用,以致不被抗体免疫系统发觉而引起自身免疫。一旦血睾屏障破坏,如输精管损伤或阻塞、睾丸或附睾炎症等,可导致精子及其可溶性抗原露置于男性免疫系统,引起精子的自身免疫反应,结果造成自身免疫性不孕;②同种免疫:精子对女性是同种异体抗原,性交可视为反复注入异体抗原的过程。但在正常情况下,妇女不会因性交而产生抗精子的免疫反应,其原因是:精浆中有高效的免疫抑制物质附着在精子表面,可以遮蔽或改变精子的抗原决定簇,干扰女性免疫活性细胞的反应能力和对精子抗原的识别,防止女性对精子产生全身与局部的免疫反应。其次,虽然每次性交有亿万个精子进入阴道,但仅有极少量精子能够进入宫腔和输卵管。女性接受致免疫刺激的精子量,不足以引起免疫反应。此外,精子抗原可能在子宫被一些细胞外的酶降解。但是,当男性精液中免疫抑制物质缺乏或不足,或是女性生殖道发生损伤或炎症,或是生殖道局部条件如 pH、感染等改变使黏膜通透性改变,增强对精子抗原的吸收,都可激起机体对精子抗原的免疫反应,而致同种免疫性不孕;③局部免疫:有些不孕妇女的子宫颈黏膜及子宫内膜含有产生免疫球蛋白 G 和 A 的淋巴样细胞,宫颈黏液内含有抗精子的免疫球蛋白 G、A 和 M。故子宫颈及女性生殖道对精子具有局部免疫作用。正常情况下,可能是精子与精浆中免疫抑制物质的存在,抑制了生殖道局部淋巴样细胞对精子的免疫攻击。若生殖道内存在细菌、病毒、支原体感染时,它们常可附着在精子表面,一方面可破坏或掩盖免疫抑制物质,另一方面也可起佐剂样作用,提高了精子的抗原性,促使抗精子抗体产生,从而导致不孕。

(2) 卵透明带免疫与不孕:每次排卵后透明带从局部吸收,理应会使机体致敏,但在正常情况下,由于机体免疫系统的协调平衡作用,机体对透明带抗原产生耐受性。但当机体遭受与透明带有交叉反应性的抗原入侵,或感染因子致使透明带变性时,可刺激机体产生抗透明带抗体。此抗体从两方面影响生育力:①封闭精子受体,干扰精子与透明带结合;②使透明带变性,即使受精,也因卵子禁闭于透明带内而影响孕卵着床。

3. 遗传因素所致不孕 基因突变和染色体异常导致性腺分化发育异常,或配子形成障碍,或精、卵融合受阻而引起不孕。

(1) 基因突变所致不孕:包括:①基因突变导致精、卵不能融合,如卵母细胞表面的 CD9 蛋白是影响精、卵融合的关键因子,若编码 CD9 的基因发生突变,将使精、卵不能融合,可能引起不孕;②基因突变导致性腺发育障碍,Xq27 上的脆性 X 染色体智障基因 *FMR1* 发生前突变时会影响卵巢的发育或功能,或者两者皆受到影响,导致卵巢早衰;Xq22 上的人黑色素透明基因 *DIAPH2* 也可能是卵巢决定基因,当其发生突变时会引起不孕;③基因突变导致雌激素受体缺陷,如黄体激素受体 *PROGINS* 编码基因发生突变,导致受体在整个月经周期变得过于稳定,结果受体的抑制延迟,胚胎无法附着到子宫,引起



不孕；④基因缺陷导致缪勒管发育异常，如 Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser 综合征，表现为先天性阴道发育不全、始基子宫等，此类患者也不具有生育能力。

(2) 染色体异常所致不孕：包括①性染色体数目异常，如 45,X 综合征，患者性幼稚，性腺条索状，雌激素水平低下，无生育能力；②性染色体结构异常，如 X 染色体短臂缺失 (Xp-) 或长臂缺失 (Xq-)，环状 X 染色体 [r(X)]，等臂 X 染色体 [i(Xq)]，X 染色体与 Y 染色体易位 [t(X; Y)] 或 X 染色体与常染色体易位 [t(X; A)] 等。这些结构异常导致性腺发育不全，表现为原发闭经等，如 46,XX 男性，基因组中含有 SRY 基因，提示在其父精子形成的减数分裂过程中，可能是 Xp-Yp 染色体的异常染色体区发生了异常交换，使得 X 染色体上带有靠近 Yp 拟常染色体区的 SRY 基因，虽其为女性染色体核型，但表型却为男性而不能生育。

二、男性不育

指正常育龄夫妇生活在一起，有正常规律的性生活，未采用避孕措施，婚后 1 年以上，由于男方原因造成女方不能受孕或能受孕但不能妊娠分娩者称为男性不育。临床上男性不育分为：①原发不育，指夫妇双方婚后从未受孕者；②继发不育，指婚后有过生育，或女方曾有怀孕和流产后，又连续 1 年以上未采取避孕措施而不孕者。

(一) 生殖器官疾病所致不育

1. 输精道阻塞所致不育 附睾、输精管、射精管和尿道是输送精子必经的管道，其中任何一处发生阻塞都能阻止精子的运行和排出。引起输精管阻塞的常见病因是泌尿生殖系感染，如前列腺炎、精囊炎和附睾结核等。此外，精囊良性肿瘤、精囊囊肿、先天性输精管缺如或发育不全、射精管开口移位，输精道术后损伤等都因精子无法通过而不育。

2. 精索静脉曲张所致不育 由于精索静脉曲张，精索静脉血液淤积，使睾丸缺氧和组织破坏，影响了生精小管的生精功能，造成生精不全或生精障碍；精索静脉曲张又导致阴囊部位静脉扩张、血液淤积，使得患者阴囊内的温度比正常人阴囊内的温度长期高 0.6~0.8℃，严重干扰睾丸生精功能，引起精子密度与活力下降、畸形率增高；此外，精索静脉曲张患者在腹股沟外环以下存在左右两侧精索静脉交通支的广泛吻合，左侧精索静脉的血液很容易流注到右侧。向左侧精索静脉反流的血液是从肾上腺静脉和肾静脉而来，这些血液中含有有毒的代谢物质，如肾上腺甾体激素、儿茶酚胺、5-羟色胺等。它们作用于睾丸，造成睾丸的生精障碍。

3. 性功能障碍所致不育 男子正常的性功能包括性兴奋、阴茎勃起、性交、射精和性欲高潮等过程。性功能不仅是生物学上的反射作用，而且可受精神和文化的影响。临床上，男子性功能障碍绝大多数由功能性病变引起，其中最重要的是大脑皮质的功能紊乱，器质性病变占次要地位。性欲改变、阳痿、早泄、遗精、不射精、逆行射精等性功能障碍严重者均可导致男性不育。

(二) 内分泌、免疫、遗传因素所致不育

1. 内分泌因素所致不育 促性腺功能减退引起的性腺功能低下、肾上腺疾病、糖尿病和甲状腺疾病等内分泌疾病都可能伴有性功能和生精功能的明显减退而引起不育。

2. 免疫因素所致不育 正常情况下，血液、精浆中不会出现抗精子抗体。当输精道或睾丸有损伤或炎症情况时，精子抗原暴露，继之产生抗精子抗体，存在于血液与精浆中。这些抗体通常分为精子凝集抗体与精子制动抗体。由于这些抗体的作用，引起精子凝集以及活力降低而致不育。



3. 遗传因素所致不育

(1) 基因突变所致不育：包括：①基因突变导致下丘脑促性腺激素分泌受损，引起相应的睾酮分泌降低并导致不同程度的青春期发育不足，如引起 Kallmann 综合征 (IHH) 的 *KAL1* 基因突变、引起先天性肾上腺皮质发育不良 (AHC) 的 *NROB1* 基因突变、引起抗瘦素或瘦素缺乏致肥胖伴高胰岛素血症和性腺功能低下的 *LEP*、*LEPR* 基因突变；②基因突变导致垂体功能衰竭，引起低促性腺激素型性腺功能降低 (HH)，并可出现促甲状腺、泌乳素和生长激素缺乏，如 GnRH 受体基因、*FSH β* 基因、*LH β* 基因、*PROPI* 基因、*HESX1* 基因和 *LHX3* 基因的突变。这些不育患者经相应激素替补治疗，有可能恢复生育功能；③基因突变导致性腺功能异常，引起促性腺激素受体、甾体激素受体、甾体激素合成缺陷，如性染色体上的 *SRY* 基因、精子发生基因 (*USP9Y*、*DBY* 和 *DAZ*)，常染色体上的 *FSH* 受体基因、*LHCG* 受体基因、甾体合成酶基因、*AIRE* 基因、*NR5A1* 基因、*WT1* 和 *SOX9* 基因、*AMH* 和 *AMHR2* 基因、*DANH5* 基因、*DHH* 基因的突变引起的不育，这类患者的治疗和预后较差，最好治疗是用供体精子；④基因突变导致精子输出管道异常，如雄激素受体 (AR) 基因突变引起的雄激素不敏感综合征，*CFTR* 基因突变引起的先天性双侧输精管缺如等；⑤基因突变导致精、卵不能融合，如最近发现的精子顶体内膜上的 *Izumo* 蛋白是影响精、卵融合的关键因子，若编码 *Izumo* 的基因发生突变，将使精、卵不能融合，可能引起不育。

(2) 染色体异常所致不育：包括：①性染色体数目异常，如核型为 47,XXY 的先天睾丸发育不全综合征，患者睾丸小且生精小管呈玻璃样变、无精子、阴毛呈女性分布、阴茎发育不良，没有生育能力；②染色体结构异常，如 46,XY, 的 1r、4p-、9p-、19p-、7q-、18q-、21q- 以及 Yq-、Y 染色体与常染色体易位 [t(Y; A)] 等。常染色体畸变可致不育的病因可能是在减数分裂前期同源染色体不能联会，造成配子染色体的大量重复与缺失，从而使各种有关基因产生不平衡，导致配子死亡，造成无精症或少精症；而 Y 染色体长臂远端缺失所致不育可能丢掉了与精子生成有重要作用的 *DAZ* 基因等，在正常情况下，*DAZ* 编码一种与 RNA 结合的蛋白，在睾丸发育及精子发生中发挥作用。

第四节 人类辅助生殖

辅助生殖技术 (assisted reproductive techniques, ART) 有广义和狭义之分。广义的包括人工授精 (artificial insemination) 和体外受精-胚胎移植 (in vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET) 以及两者衍生的技术。狭义的则专指 IVF-ET 及其衍生的技术，俗称“试管婴儿技术”。人工授精不需应用取卵技术，而 IVF-EM 则必须应用取卵技术，这是两者的差别。目前，IVF-ET 是辅助生殖技术的热点。

一、人工授精

人工授精是指通过非性交的方式将精液放入女性生殖道内，若使用丈夫精子人工授精称为同源人工授精 (artificial insemination by husband, AIH)，若使用供精者精子人工授精，称为异源人工授精 (artificial insemination by donor, AID)。

人工授精的适应证主要包括：①精液不正常，如精液量少、精子数量少于 20×10^6 个/mL、活动精子少于 50%、畸形精子多等；②正常性交时存在阻碍精子进入阴道的因素，如严重尿道下裂、逆行射精、阴道与子宫颈狭窄、子宫高度移位等；③存在阻碍精子在女性生殖道运行的因素，如子宫颈因素、女方免疫性不孕、男方免疫性不育等。



目前常用的人工授精方式有：①阴道内人工授精，指将整份精液标本注入阴道穹隆部，此种方式操作最简单也最易被人滥用；②宫颈周围或宫颈管内人工授精（intracervical insemination, ICI），指将部分精液注入子宫颈管内，其余精液放在阴道前穹隆。③宫腔内人工授精（intrauterine insemination, IUI），是直接将处理后的精子注入子宫腔内。此方式的优点是精子在女性生殖道内运行的路程缩短，而且避免在生殖道中接触抗精子抗体，成功率提高，方法简便、费用低；④直接腹腔内人工授精（direct intraperitoneal insemination, DIPI），指将处理后的精子经阴道后穹隆注入子宫直肠窝内，操作不难，宜用于子宫颈口狭窄 IUI 操作困难者；⑤直接卵泡内人工授精（direct intrafollicular insemination, DIFI），是直接处理后的精子注入卵泡内的人工授精方法。

二、体外受精-胚胎移植

体外受精-胚胎移植（IVF-ET）是精子与卵母细胞在体外进行受精，当胚胎发育至 2~8 细胞期时，移植入子宫腔，在母体内发育（图 14-9）。1977 年，妇产科医生 Edwards 和生殖生理学家 Steptoe 合作，在英国为女方输卵管已被切除的一对夫妇进行了 IVF-ET。1978 年成功地诞生了世界首例“试管女婴” Louise Brown。继后，IVF-ET 在世界各国广泛应用。

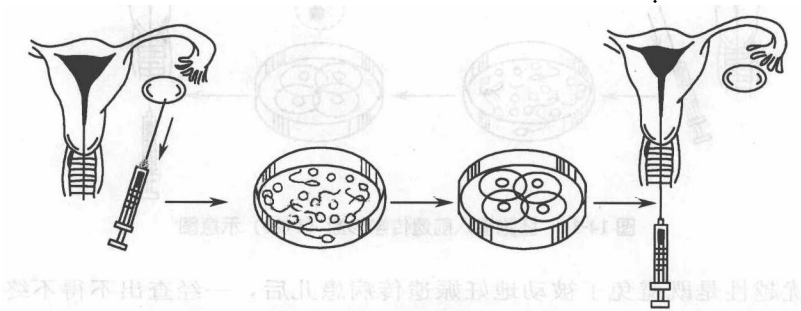


图 14-9 体外受精-胚胎移植示意图

IVF-ET 的适应证包括：①输卵管因素不孕，如先天性输卵管缺如，输卵管阻塞或切除，其他输卵管疾患导致精子不能在其内正常运行者；②子宫因素不孕，如子宫内膜异位症经治疗仍不能受孕，子宫病变、子宫颈口严重狭窄、但夫妇精卵发生正常者，可在 IVF 后将胚胎移至他人子宫代育；③卵巢因素不孕，如卵巢发育不良者，卵巢早衰（自发性、手术、放化疗）者，可用供卵与丈夫精子行 IVF-ET；④原因不明不孕者。

IVF-ET 包括诱导排卵、卵泡期监测、取卵、精样准备、受精、胚胎移植、结果监测等主要步骤。

三、人类辅助生殖相关技术

（一）单精子胞质内注射（intracytoplasmic sperm injection, ICSI）

1992 年意大利 Palermo 博士首创此项技术，他用显微操作仪，将患者单个精子注射到卵母细胞的胞浆内，结果 IVF-ET 获得成功（图 14-10）。ICSI 技术给那些少弱精患者和其他常规 IVF 无法受精的患者带来了希望。目前不论是用新鲜的或冻存解冻的精液精子、附睾精子、睾丸精子，还是用精细胞、未成熟精细胞均可经 ICSI 获得受精妊娠。因此，

ICSI 技术被认为是生殖医学研究的新里程碑。但由于 ICSI 是用非自然选择的精子，而少弱精患者常伴有基因缺陷，除了不育基因外，还可能携带有病理表型基因。那么，ICSI 就有可能将遗传缺陷传给下一代。因此，ICSI 前必须对精样提供者进行遗传学检查，并加强妊娠后随访。

(二) 着床前遗传学诊断 (preimplantation genetic diagnosis, PGD)

PGD 是对有遗传风险的夫妇，将其精、卵进行体外受精，当胚胎发育到 6~8 细胞期时，取 1~2 个细胞进行遗传学分析，剔出具有遗传缺陷的胚胎，将正常胚胎植入母

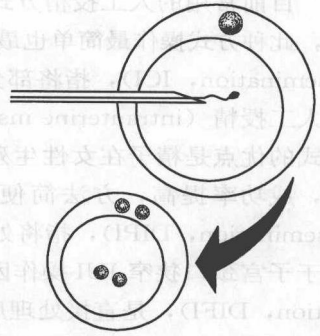


图 14-10 精子胞浆内注射示意图

体子宫，以期生育正常的后代。此外，对于女性患者，也可取其极体进行遗传学分析，从而推断相应的卵母细胞是否正常，选择正常卵母细胞与其丈夫的精子受精，再将胚胎植入母体子宫 (图 14-11)。1990 年，英国 Handyside 博士首次用 PGD 技术，使囊性纤维化病患者生育一健康婴儿。随后，PGD 成为生殖医学领域研究热点。

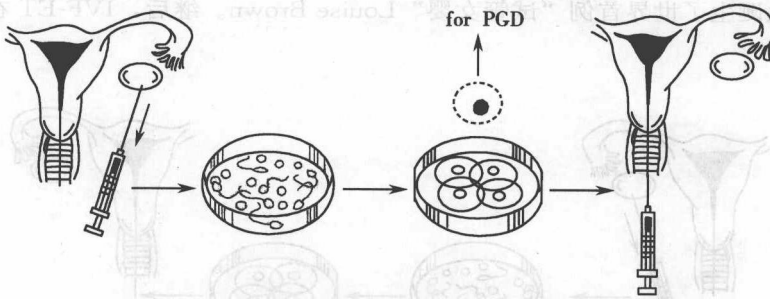


图 14-11 胚胎植入前遗传学诊断 (PGD) 示意图

PGD 的优越性是既避免了被动地妊娠遗传病患儿后，一经查出不得不终止妊娠给患者夫妇带来的痛苦，又避免了在绒毛取样和羊水穿刺过程中有可能带来正常胎儿流产的风险。在一些国家中，还避免了因“人工流产”而在伦理道德上引起的争议。迄今为止的实验室研究与临床实践证实，当胚胎在体外发育至 6~8 细胞期，在植入到子宫前，取 1 个或 2 个细胞迅速对特定的遗传病做出诊断，无论是对该胚胎的发育还是对出生后的胎儿都没有影响。这就使得人类有可能主动控制自身的生殖活动，生育健康的后代。

有人将 ICSI 称为“第二代试管婴儿技术”，将 PGD 称为“第三代试管婴儿技术”。客观地讲，“代”与“代”之间，应有先后，并存在取代与被取代的关系，但实际上，ICSI 与 PGD 都不可能取代 IVF-ET 技术，PGD 首例的成功还先于 ICSI。它们只不过是 IVF-ET 基础上，为解决生殖医学中不同领域问题而发展起来的两项重要技术而已。

(三) 人卵母细胞体外培养成熟 (maturation in vitro of immature human oocyte)

目前，获取 IVF-ET 所用的卵母细胞有两种途径：①激素超排 (hormone induced ovulation)；②体外培养成熟。前者是指用激素刺激卵巢，诱导多个卵泡生长，以获取较多在体内成熟的卵母细胞用于 IVF-ET。后者是指不用激素刺激，直接从卵巢中取得未成熟卵母细胞，在体外培养成熟后用于 IVF-ET。正常情况下，经激素超排的卵母细胞 85%~90% 已经成熟，到达第二次减数分裂中期 (MII)，是 IVF-ET 所用卵母细胞的主要来源。但其缺点是促性腺激素的使用会给患者带来副作用，包括：体重增加，胀气、恶心与呕



吐, 情绪波动, 且体内保持高雌激素水平增加了患乳腺癌、卵巢癌的风险。此外, 引起不孕的某些疾病如多囊卵巢综合征 (PCOS) 患者对外源性促性腺激素非常敏感, 不能通过激素超排来获取卵母细胞, 否则会诱发卵巢过度刺激综合征危及生命。这项技术还适用于罹患肾癌、膀胱癌等盆腔疾患, 且必须接受放射线治疗或癌症化学疗法的妇女, 它可将卵巢切除要丢弃的部分组织, 在体外培养成熟作为卵子捐赠之用。因此, 卵母细胞体外培养成熟越来越受到人们重视, 此法不仅没有激素超排的上述弊端, 而且可以冻存起来建立卵子库, 既避免了胚胎冻存带来的很多法律与伦理问题, 又为患者所需卵母细胞提供了更多的选择。

(四) 卵细胞质移植 (ooplasm transfer, OT)

通过 IVF-ET 进行辅助生殖时, 胚胎质量的好坏直接影响 IVF-ET 的成功率, 而胚胎质量在很大程度上取决于卵母细胞质的质量。卵母细胞质内含有大量 mRNA, 蛋白质、线粒体以及其他细胞因子和细胞器, 对于受精后维持早期胚胎的生命活动具有重要意义。

卵母细胞质移植可用来有效治疗由于卵母细胞老化造成胚胎质量差而多次行辅助生殖失败的患者。其方法是从供者品质佳的卵母细胞中, 吸取少量细胞质 (约 5%~15%), 凭借显微注射技术注入受者品质差的卵母细胞内以改善其品质 (图 14-12)。

多项研究提示, 与年龄有关的老化卵子由于产生 ATP 的能力降低, 不能维持正常的

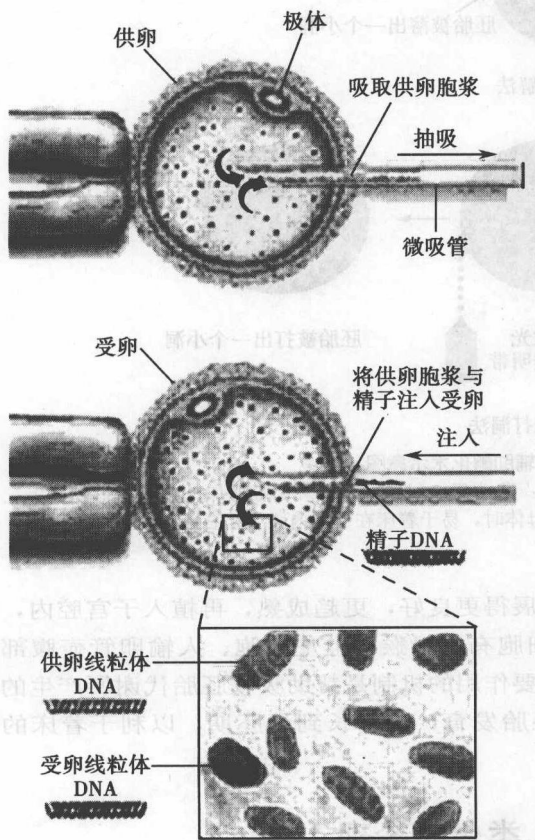


图 14-12 卵细胞质移植示意图

上图: 用显微注射针从供者卵母细胞中吸取少量细胞质; 中图: 用显微注射针将吸取的供者卵细胞质注入受者卵母细胞内; 下图: 受者卵母细胞中含有供者 (红色) 与受者 (绿色) 的线粒体

染色体分离、生物合成、有丝分裂及胚胎细胞的各种生理功能, 由此导致着床期胚胎细胞的发育异常或终止。而 ATP 是由线粒体产生的, 因此通过卵细胞质移植将正常卵的线粒体注入异常卵中将改善后者的代谢能力。供者线粒体在受体卵中能复制并正常发挥功能, 也不改变核内 DNA 的遗传特点, 因此不会对子代造成潜在危害。但也有人对其安全性存在异议, 主要问题是异体卵细胞质移植有可能传播线粒体遗传疾病。

(五) 人工辅助孵化术 (assisted hatching, AHA)

指应用显微操作技术, 将胚胎的卵透明带以化学性或机械性的方法, 例如: 酸性溶解法, 在卵透明带切割一个小洞 (图 14-13 左图), 让胚胎在植入妇女体内时, 易于着床在子宫内膜上, 而达到怀孕的目的。目前, 更已发展到应用激光切割的技术做 AHA, 既精准又安全 (图 14-13 右图)。对于高龄妇女或重复做试管婴儿失败的妇女, AHA 可以增加受孕的机会。

(六) 共同培养 (coculture)

共同培养是提供重复施行人工生殖技术失败妇女的另一种选择, 指应用传统体外培养的技术, 于胚胎的下层再平铺一层

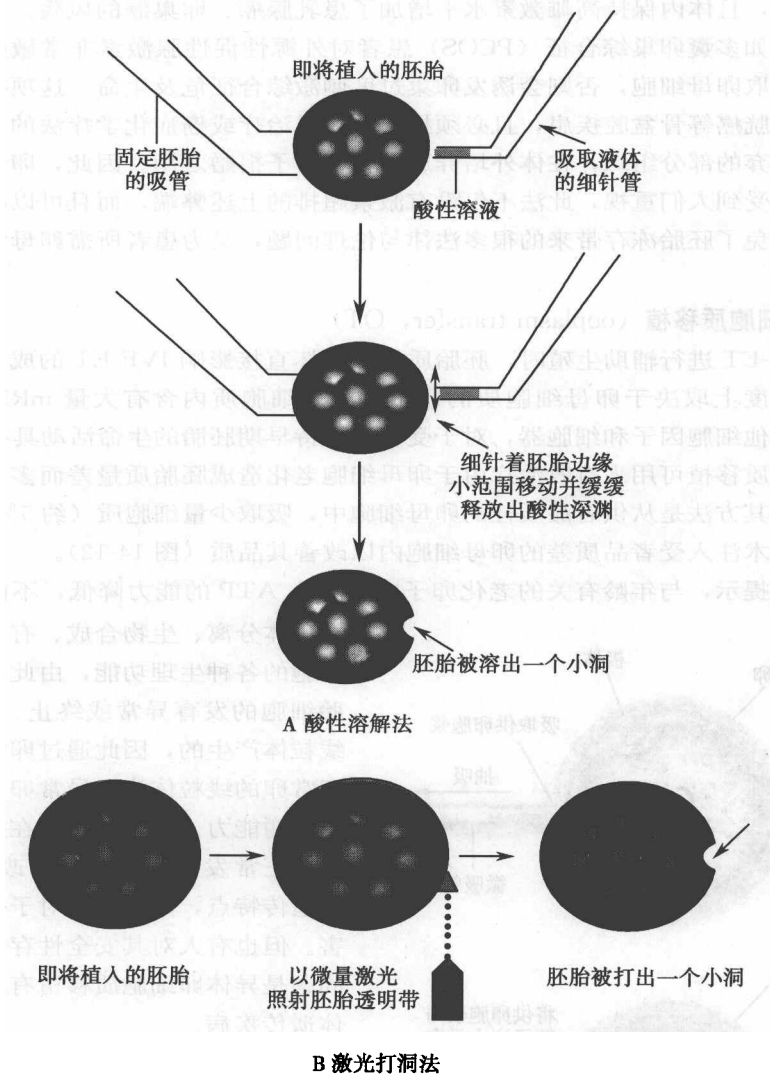


图 14-13 人工辅助孵化术示意图

左：应用微细针管吸取酸性溶液，例如：酸性 Tyroid 液，慢慢释出在胚胎的边缘溶出一个小洞，以 AHA 让胚胎在植入母体时，易于着床在子宫内膜上；右：应用激光光切割法做 AHA

滋养细胞，与胚胎共同培养，以帮助胚胎发展得更良好，更趋成熟，再植入子宫腔内，以增加着床的机会。临床上经常使用的滋养细胞有：绿猴肾上皮细胞、人输卵管壶腹部细胞、卵丘之颗粒细胞和子宫内膜细胞，其主要作用的机制是帮助吸收胚胎代谢所产生的有机毒性物质；另外分泌生长因子，以帮助胚胎发育，让它长到囊胚期，以利于着床的环境，进而达到怀孕的目的。

第五节 人类生殖伦理

生殖活动是人类生命的主要特征之一，人类能够繁衍至今就是通过生殖活动来实现的。几千年来，不分地域，不分阶层，“生殖”总是人们最为关注的话题，并在不同的阶级社会里，形成相应的伦理道德观念。



20世纪后叶,现代生殖技术的飞跃发展,为生殖医学增添了新的活力,使得人们有可能主动地去探索生殖活动的奥秘,按照主观愿望控制自身生殖进程、生育健康的后代。然而,现代生殖技术是一把双刃剑,它既会给人类带来福音,也会给人类传统的伦理道德观念带来冲击和挑战,同时它的滥用还可能给人类造成灾难。

在人类辅助生殖中,精子或卵子的来源可能不是夫妇本人,而夫妇精卵形成的胚胎也可能在他人的子宫里发育。这已经背离了传统的人类自然生殖轨道,更令人惊叹的是,不久前还只是在科幻小说里出现的克隆人,很快就要变成现实。美国与意大利已有人在进行相关的实验。人类生育方式的改变引发了一系列法律、伦理学问题。

一、社会伦理问题

(一) 精子、卵子、胚胎库

精子、卵子、胚胎库的建立意味着医生可以自由地选择性生殖细胞和胚胎,使患有精卵发生障碍或子宫疾患而不能妊娠的夫妇获得健康后代成为可能。但它们也带来了一些的问题。

1. 血亲婚配 精子库的样本均来源于供精者。用同一供精者的精样进行人工授精,分娩的后代是同父异母的兄弟姐妹。如果精子库管理不严,使用同一供精者精样的次数过多,而其后代生活的地域又很相近,就大大增加了兄弟姐妹间发生“血亲婚配”的可能性。

2. 心理或精神障碍 当不育夫妇使用供精(或供卵)生育后代时,多数患者担心的是,孩子长大后知道自己不是他们的亲生父亲(或母亲)可能带来的感情危机。而这些孩子长大后,也可能因是通过辅助生殖技术来到人间,受到周围环境的歧视,从而产生悲观和扭曲的心理。因此,两代人都可能因心理或精神障碍而影响正常的生活。

3. 滥用牟利 有人以“提供诺贝尔奖得主精子”作诱饵、也有人以“提供名人精子”做广告招揽生意。这是利用人们望子成龙的心理和对遗传规律不甚了解所进行的误导或欺骗,目的在于获取暴利。人的基因一半来自其父亲,另一半来自其母亲。由于遗传因子的传递遵循自由组合定律,“诺贝尔奖得主”或“名人”与他们配偶的不利遗传因子也可能组合在一起传给子代,这就是在中外名人生育的子女中,白痴、傻子和低能儿为数不少、外表畸形者也不罕见的原因。因此上述无视法律和伦理道德的行为应该受到揭露和批判。

胚胎库的建立为不育患者的治疗提供了方便,但是,由于保存和运输上的方便,也为远程贩运、扩大市场提供了可能。“胚胎买卖”与“婴儿买卖”在性质上是否一样,属于伦理学有待解决的问题。假若胚胎买卖过滥,形成国际黑市,就可能给人类社会带来严重后果。

(二) 代孕

某些病人,如先天性子宫缺如、子宫切除术后或患有某些疾病不适于妊娠,通过他人代孕是获得子女的唯一办法。代孕母亲分娩婴儿后,从患者手中获取一定酬金作为误工或精神补偿本属情理之中,但代孕也可能成为一种商业行为。某些人有可能使自己的子宫成为制造婴儿换取金钱的工具。也可能出现象“血头”、“精头”那样的黑社会人物,控制代孕妇女制造婴儿以获取暴利,从而给社会造成危害。此外,代孕母亲所孕胎儿其精子可能来自患者的丈夫或其他供精者,卵可能来自患者、代孕母亲或其他供卵者,这样就形成了遗传学父母、生物学父母和社会学父母之间错综复杂的关系,胎儿的归属问题有可能导致法律上的纠纷。



(三) 克隆人

人的克隆是一个非常敏感的问题。自从克隆羊多莉诞生那天起,科学家们就相信,利用人的一个细胞复制出与提供细胞者一模一样的人的日子不远了。近年来,克隆人的问题在世界上引起了广泛的争议,有关内容已在第十一章中介绍过。

二、家庭伦理问题

(一) 单亲家庭与同性双亲家庭

通过辅助生殖技术,可以使单亲男士或单亲女士通过人工授精或代孕作未婚父亲或未婚母亲,从而产生未婚单亲家庭。此外,男、女同性恋者也可借助辅助生殖技术组成同性双亲家庭。这意味着人类数千年来传统家庭模式发生了重大改变,有可能影响社会的稳定。

(二) 新成员来源多元化

在人类辅助生殖中,精、卵、胚胎可能来自患者夫妇本人,可能来自具有血缘关系的其他家庭成员,也可能由非血缘关系的他人提供,表明家庭新成员的来源多元化。此外,若克隆人成功,家庭新成员不仅可以通过有性生殖,也可以通过无性生殖产生,结果也将导致家庭新成员的来源多元化。这种多元化将破坏传统家庭构成的完整性。譬如,在美国一家医院,一位患者将来自丈夫的精子与来自女儿的卵子在体外受精,然后将受精卵移植在自己的子宫发育。这样生出的孩子,按传统的血缘关系论,与患者本人(或其丈夫)是母子(父子)关系还是祖孙关系?与其女儿是姐弟关系还是母子关系?此外,克隆人与供体是亲子关系还是兄弟、姐妹关系?在法律上均难以确定。多元化导致的后果是,每一个社会成员,夫妻、父子、母女等基本的社会关系将会变得模糊、混乱和颠倒。

三、性伦理问题

(一) 性比失衡

胚胎着床前遗传学诊断技术(PGD)与X、Y精子分离技术的应用可降低人群中性连锁遗传病的发生率。但前者可用于胎儿性别产前诊断,后者可按技术者主观意愿生产某一性别的胎儿。两种技术的滥用都将造成人口性别比例失调。性比平衡是人类长期进化的结果,有利于人类的繁衍和社会的稳定。人类社会,若性比失调,性犯罪的概率就会增加,将给社会带来严重的隐患。

(二) 性爱与生育方式脱节

若克隆人获得成功,生育子代的任务通过无性生殖完成。这将完全改变人类以性爱为基础的生育方式,使人口的生产与性爱脱节,从而破坏男女之间在性爱基础上生育后代的情感,也就改变了人类的基本性伦理关系。

四、正确面对生殖伦理问题

应当正确看待生殖医学新技术引发的一系列法律伦理学问题,它们的出现是科学技术发展的必然,因为“人类的幸福前景有赖于不倦的科学探索,而无穷的求知欲又可能造成人类道德的堕落”。只要人们随时进行反省和批判,并建立相应的法规、控制系统和管理



机构，就不会使生殖医学新技术的发展和应用失去导向力和制约力。同时，人们还应从传统的理论框架中解放出来，构建新的价值坐标和道德观念体系。目前的时代是一个充满希望的时代，同时也是一个不无风险的时代，应当坚信人类既然已经和正在科学技术上赢得愈来愈多的重大成就，也就一定能对未来人类本身的进化有意识地控制，以创造人类美好的未来！

(黄天华)

第十五章 预测医学

现代生物学和现代医学研究都已经证明, 除外伤和非正常死亡以外, 人类所有疾病的发生、发展和转归都与遗传物质 (DNA) 的直接或间接变化相关, 这标志着现代医学的发展已逐步进入“基因组医学”时代。而基因组医学对疾病诊治的首要贡献便是“预测医学” (predictive medicine)。所谓预测医学就是在受精卵及其卵裂期、胚胎期、胎儿期、婴幼儿期或个体发病前期对遗传物质 (DNA) 的直接或间接变化进行分析, 以识别出疾病基因 (结构异常或功能异常) 或发病风险基因的携带者, 从而采取有效的预防和治疗措施。很显然预测医学是以分子诊断 (molecular diagnosis) 技术为基础的。分子诊断是遗传学、细胞生物学、分子生物学和病理学结合的产物, 应用分子生物学技术进行常见疾病如感染性疾病、遗传性疾病、恶性肿瘤等的诊断已成为国外医疗机构的常规项目, 也是衡量一个城市和地区整体医疗水平的重要指标。据英国 BBC 公布的一项研究资料显示, 世界分子诊断和细胞遗传疾病实验方法市场在 2000 年达到 6 630 万美元的价值, 预计今后 5 年的年平均增长率为 10.3%, 到 2005 年的世界销售额将达到 1.083 亿美元。

2001 年 2 月 12 日人类基因组 DNA 全序列数据的公布 (2001, *Nature*; 2001, *Science*); 2004 年 10 月 21 日, *Nature* 杂志公布了人类基因组的完整序列, 标志着 HGP 已进入后基因组即功能基因组学时代 (post-genome era)。人类基因组计划的完成为分子诊断技术的应用奠定了坚实的基础。人类常见的遗传性疾病约有 150~200 种, 较为罕见的疾病有 600~800 种, 它们可能与人类 20 000~25 000 个基因中的几千个基因相关。截止 2007 年 5 月 29 日, 在“GeneCards Database”中的 Listings of “Disease Genes” 可知已有 3369 个基因为“疾病基因”; 此外, 已获得几十种细菌、啤酒酵母、秀丽线虫、黑腹果蝇、拟南芥等多种模式生物全基因组序列, 也为人类传染病的分子诊断提供了帮助。

第一节 分子诊断的发展历程

1978 年, 著名美籍华裔科学家简悦威 (Yuet Wei Kan) 首先应用液相 DNA 分子杂交技术对镰形细胞贫血 (β^S) 实现了产前基因诊断。其诊断的基本原理是某一疾病的基因与某一遗传性标志连锁在一起, 当时的遗传性标志就是限制性片段长度多态性 (restriction fragment length polymorphism, RFLP), 即不同个体的 DNA 用同一限制酶切割产生片段的大小可不同, 而这种不同与某种疾病或疾病的基因连锁在一起, 从而间接地诊断疾病。从表 15-1 中可以看出 13.0 kb 与连锁在一起, 结合群体和家系分析, 13.0 kb/13.0 kb 的纯合子可诊断为镰形细胞贫血患者 (AA、AS、SS 分别为正常人、镰形细胞贫血杂合子和镰形细胞贫血患者)。

表 15-1 不同群体的患者与正常人 Hpa I β 珠蛋白基因片段

Hb 基因型	Hpa I β 珠蛋白基因片段 (kb)					总计	13.0 片段频率
	7.6/7.6	7.6/7.0	7.0/13.0	7.6/13.0	13.0/13.0		
白人 AS	5	1	1	9	0	16	0.31
SS	0	0	0	4	11	15	0.87
AA	12	0	0	0	0	12	0
黑人 AA	8	6	0	1	0	15	0.03
亚洲 AA	15	0	0	0	0	15	0

在这之后, 基因诊断技术虽然只有短短的 20 多年历史, 但对疾病诊断学的影响作用



却是革命性的。遗传标志从第一代的 RFLP, 到第二代遗传标志 (短串联重复序列), 到第三代遗传标志 (单核苷酸多态性, SNP), 到直接检测基因; 分析的层次从 DNA 到 RNA 到蛋白质; 分析的方法更多达数十类, 如: ①DNA 液相杂交和固相点杂交; ②基因限制酶谱分析; ③限制性片段长度多态性连锁分析; ④RNA 杂交; ⑤PCR 体外扩增; ⑥荧光原位杂交 (fluorescence in situ hybridization, FISH); ⑦比较基因组杂交 (comparative genomic hybridization, CGH); ⑧DNA 测序; ⑨生物芯片技术; ⑩蛋白质印迹和免疫细胞化学技术; ⑪ SELDI-TOF MS (surface enhanced laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry) 技术; ⑫ MALDI-TOF MS (matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry) 技术等, 使传统的基因诊断 (DNA 诊断) 概念发展到更全面的分子诊断 (DNA 诊断、RNA 诊断和蛋白质诊断) 的新概念。

第二节 生物芯片

生物芯片 (biochip) 技术诞生于 20 世纪 90 年代初, 随着人类基因组计划的推进得到了不断地发展, 目前仍方兴未艾。生物芯片是在一定的固相表面建立的微流体检测系统, 用来检测组织、细胞、DNA、RNA 和蛋白质。目前的生物芯片包括 DNA 芯片、蛋白质芯片、组织芯片、药物芯片、传感器芯片等。现在研究最多的是 DNA 芯片, 最有价值的是蛋白质芯片。

DNA 芯片 (DNA chip) 又称为基因芯片 (gene chip) 或 DNA 微列阵 (DNA microarray)。它利用微点阵技术, 将探针 (通常是 DNA 或 cDNA 或寡核苷酸片段) 以高密度布阵的形式 (原位合成或离片合成后点样) 按一定的顺序固定排列在 1 cm^2 的硅片 (玻片、尼龙膜等) 表面上, 再将所研究的样本材料如 DNA、RNA 或 cDNA 用荧光标记, 在芯片上与探针杂交; 然后通过激光共聚焦显微镜等对芯片进行扫描, 并配合计算机系统进行分析, 从而快速、准确地得出所需信息。只需要一次实验, DNA 芯片便能够将成千上万的基因表达图谱 (gene expression pattern) 记录下来。世界上第一块原位合成的 DNA 芯片诞生于美国的 Affymetrix 公司; 第一块离片合成后点样的 DNA 芯片诞生于美国的斯坦福大学。

DNA 芯片将生命科学研究中的许多不连续的分析过程 (如样品制备、化学反应和分离检测等) 移植到芯片中并使其连续化、微型化、程序化、信息化。因而具有分析全过程自动化、生产成本低、防污染 (芯片被全封闭且一次性使用)、分析速度可获得成千上万倍提高、所需样品及化学药品的量可成千上万倍减少、极高的样品并行处理能力、仪器短小轻便等优点, 为快速检测病原体 and 疾病组织中的突变序列提供了手段, 并可实现高通量、大规模的操作。在彻底了解清楚人类约 3 万个基因 (尤其是致病基因) 以后, 未来的医院化验室必定运用 DNA 芯片技术, 对孕妇的产前诊断、新生儿的疾病和先天性缺陷筛查、就医患者的正常化验 (如同血检一样普通) 等进行检查。

第三节 分子诊断的应用

分子诊断的基础是分析被筛查者的组织细胞、毛发、抗凝血或干血迹, 甚至甲醛固定、石蜡包埋组织中的基因。分子诊断技术在临床上的应用还没有特定的标准, 也必须对操作人员进行严格的培训, 试剂和诊断操作的质量控制等, 才能避免误诊和漏诊, 保证诊断结果的准确性。



一、染色体疾病的诊断和产前筛查

染色体疾病包括染色体数目异常和结构畸变。目前已发现的人类染色体疾病约 10 000 多种,已确定或已描述过的综合征约 100 多种。例如,最常见的染色体疾病唐氏综合征(Down 综合征或 21 三体综合征),在新生儿中的发病率约为 1/800~1/600。一个 Down 综合征患儿一生约需 30 万元的生活费和理疗费,1 000 个这样的患儿需要社会和家庭付出 3 亿元的支出,负担惊人。

染色体疾病可在光学显微镜下观察和识别,而特异的 FISH 和 CGH 诊断技术已成型、成熟。不仅可以进行染色体诊断,还可以进行产前筛查。

二、单基因疾病的分子诊断和产前诊断

单基因疾病是由单个基因发生突变引起的遗传性疾病。已发现的人类单基因病多达几千种。迄今,已经搞清许多单基因疾病的致病基因以及发病机制,例如,苯丙酮尿症、G6PD 缺乏症、肝豆状核变性(Wilson 病)、Huntington 舞蹈症、脆性 X 综合征、Marfan 综合征、血友病 A、血友病 B、血红蛋白病、地中海贫血、软骨发育不全、先天性肾上腺皮质增生症、糖原累积症、多囊肾、家族性高胆固醇血症、家族性单纯生长激素缺乏症、某些神经肌肉系统疾病(如进行性肌营养不良)、线粒体疾病(如 Leber 视神经萎缩)等。

对于单基因疾病,诊断越早、治疗越早,则预后越好。例如,一旦筛查确诊为苯丙酮尿症(PKU)患儿,即应喂苯丙氨酸含量低的奶粉,进行饮食控制疗法,可防止智力受损,甚至智力发育可达正常水平。而有些单基因疾病属于 X 性染色体连锁遗传方式,具有性别遗传的特点,或只传男或只传女,因此通过产前诊断进行性别选择,可以达到优生优育的目的。

植入前遗传学诊断(preimplantation genetic diagnosis, PGD)是指通过体外受精(*in vitro* fertilization, IVF)或单精子胞质内注射(intracytoplasmic sperm injection, ICSI),获取 6~8 细胞期的胚胎,显微操作活检 1~2 个卵裂细胞,进行遗传学分析后,再选择无遗传性问题的胚胎移植回母体子宫,是一种将辅助生殖技术与遗传学诊断技术相结合的新型产前诊断方法。相比于传统的产前诊断,PGD 技术的优点主要体现在将胎儿诊断提前到胚胎着床前,从而避免非意愿性流产带给孕妇的身心创伤,避免了因绒毛取样、羊膜腔穿刺、胎儿脐带穿刺等手术操作所带来的出血、流产和宫腔感染等并发症的风险;从理论上彻底克服遗传性疾病;其实施可避免一些宗教、伦理对医学的干预。PGD 技术结合其他先进的分子生物学技术,充分体现了新的干预方式早期、无创性和有效的特点。自 1989 年 Handyside 等首次采用 PCR 技术完成了世界上第一例 PGD 以来,PGD 的临床应用例数在全球范围内逐年稳步上升,并广泛应用于性连锁遗传病、单基因疾病、染色体异常及高龄妇女非整倍体的检测。目前在全世界范围内,已有 50 多个 PGD 诊断中心,已诞生近 1 000 例行 PGD 后表型正常的健康婴儿(截止 2004 年 9 月),可对近 40 种单基因遗传病提供基于 PCR 技术的 PGD。初步表明 PGD 技术的安全可靠性。

三、常见病的分子诊断

多基因疾病是大面积危害人群健康的多发病、常见病,如恶性肿瘤、心血管类疾病



(动脉粥样硬化、高血压等)、糖尿病、神经系统疾病(老年性痴呆、重症肌无力等)、精神-心理疾病(精神分裂症、忧郁症等)、白血病、哮喘、类风湿关节炎、自身免疫性疾病(系统性红斑狼疮、白塞病等)、近视眼等。这些疾病的分子病因十分复杂,可采用已知易感基因标志的连锁分析和关联分析方法,对疾病进行亚型的基因分型和鉴定等辅助诊断,以利于疾病的正确治疗。

四、感染性疾病的分子诊断

近年来,感染性疾病如伤寒和副伤寒、痢疾、结核、流行性出血热、病毒性肝炎、细菌性食物中毒、败血症、性病以及艾滋病(AIDS)等的发病日益上升。感染性疾病的诊断目前主要依靠病原学及免疫学检测,但由于抗生素的广泛应用,细菌感染性疾病的病原学及免疫学检测的敏感性受到一定影响,使得感染性疾病的诊断受到限制。特别是结核杆菌、幽门螺杆菌、人类免疫缺陷病毒、丙型肝炎病毒、人类乳头瘤病毒、汉坦病毒感染的诊断问题尤为突出。分子诊断技术具有快速、准确、特异性高、敏感性高等特点,不仅可以对感染性疾病的病原体进行定性,而且可以定量。

目前可以开展分子诊断的感染性疾病病原体主要有结核杆菌(引起结核病)、幽门螺杆菌(与消化性溃疡、胃癌的发生密切相关)、乙型肝炎病毒(引起乙型病毒性肝炎)、丙型肝炎病毒(引起丙型病毒性肝炎)、庚型肝炎病毒(引起庚型病毒性肝炎)、人乳头瘤病毒(主要引起尖锐性湿疣等,其中某些型别可能与宫颈癌的发生密切相关)、汉坦病毒(引起流行性出血热)、类风湿因子(用于辅助诊断类风湿性关节炎)、C反应蛋白(为肺炎球菌的C多糖物质,在急性炎症时增加,主要用于辅助诊断活动性风湿热等)、淋球菌(引起淋病,其中性病淋肉芽肿亚种主要引起化脓性淋巴结炎和慢性淋肉芽肿)、沙眼衣原体(引起沙眼)、梅毒螺旋体(引起梅毒)、生殖器支原体(引起泌尿生殖系感染与不育)、单纯疱疹病毒(其中HSV-2主要引起原发性生殖器疱疹)、人类嗜T细胞病毒(可引起T细胞白血病)、EB病毒(可能与儿童恶性淋巴瘤、鼻咽癌的发生有密切关系)、巨细胞病毒(孕妇早期子宫内感染可引起死胎、早产和先天畸形)、水痘-带状疱疹病毒(可引起水痘、带状疱疹,孕妇患水痘可引起胎儿畸形、流产和死胎)、卡氏肺囊虫(主要引起AIDS的继发感染)、嗜肺军团菌(引起呼吸道感染)、腺病毒(引起呼吸道、眼结膜或胃肠感染)、伯氏疏螺旋体(引起莱姆病)、阴道毛滴虫(引起滴虫性阴道炎)、疟原虫(引起疟疾)、HIV(引起AIDS)。

对上述感染性疾病病原体的检测,主要采用PCR结合ELISA的方法,以降低特异性差及PCR污染带来的误诊问题。

五、恶性肿瘤的分子诊断

目前肿瘤的治愈率仍不高,主要原因就是早期诊断及正确选择化疗药物敏感性存在较大困难,导致在医院确诊的癌症患者中,85%属晚期,70%以上已有远处转移。因而,肿瘤的早期发现和诊断对肿瘤的预防和治疗至关重要。

肿瘤标志(marker)在诊断肿瘤、检测肿瘤复发与转移、判断疗效和预后以及人群普查等方面都有较大的实用价值。肿瘤标志可分为基因标志和基因表型标志,基因标志是指基因本身突变和表达异常,能反映癌前启动阶段的变化;基因表型标志是指基因产物表达和调控异常,表现为其所编码的表达产物合成紊乱,产生胚胎性抗原、异位蛋白,一般出现较晚。因此,寻找特异性肿瘤基因标志,进行肿瘤基因诊断,对于肿瘤早期发现具有重



要意义，并可在患者临床症状出现以前预测肿瘤的易感性。

通过检测 AFP、CEA、CA、*abl*、APC、*ras*、*myc*、*p53*、*p16*、*bcl2*、*BRCA1*、*BRCA2*、*c-erbB2*、MMR、*KALI*、微卫星 DNA 不稳定性、LOH 等肿瘤标志或癌基因、抑癌基因的变化，可以为肿瘤患者提供一个可靠的诊断指标。例如，导致女性死亡的“第一杀手”乳腺癌，在乳腺癌大家系中 2/3 的患者身上可检测到 *BRCA1* 和 *BRCA2* 基因。

近年来，国际上出现了一些新的临床蛋白质组学与重大疾病早期预警和诊疗的前沿技术，如物质谱成像技术 (MALDI-*imagine*) 和液体蛋白芯片指纹图谱技术 (CLINPROT) 等。将临床蛋白质组学、血清多肽谱测定、SNP 基因分型和物质谱成像等技术尽早用于恶性肿瘤的早期预警、个体化诊疗等，并加强可靠性、适用性和实用性，是恶性肿瘤的分子诊断的发展趋势。

六、分子诊断的展望

任何疾病的发生都是遗传物质和环境因素相互作用的结果。人类疾病基因和相关基因的定位、分离和克隆为现代医学带来了空前的机遇。一般而言，某一致病基因被发现后，几个月内即可用于诊断，而疾病相关基因可能也只需要 2~3 年就可被用于评估患病风险。疾病基因突变谱，尤其是 SNP 图谱的建立，势必为分子诊断提供强有力的工具。

遗传性疾病除给患者本人带来痛苦外，还造成家庭与社会的巨大负担。虽然目前大多数遗传病没有有效的治疗方法，但若能得到及时诊断，根据该病的遗传方式、再发风险、有无产前诊断的方法，就有可能防止再生一个患类似疾病的孩子。我国计划生育的二胎问题，实质上是遗传病的诊断与产前诊断问题。不能确诊第一个孩子患的病是否为遗传病，是什么方式的遗传病，就很难正确指导患儿父母再次生育。1994 年 10 月 27 日颁布的《中华人民共和国母婴保健法》中一个重要内容就是如何防止严重遗传病患儿的出生，降低我国人群中因遗传因素所致的病残率。这是提高我国出生人口素质和全民族健康水平的基础。

据 1998 年的统计资料，全美国约有 3 000 名专职的遗传咨询师，他们都经过医学遗传学专业知识的培训。相比之下，多年来我国的临床遗传学没有得到应有的重视，没有规范化的培养临床遗传医生的方案，以致从事遗传咨询与产前诊断 (遗传服务) 的人员素质，大多不符合要求。一个合格的“基因医生”必须大量阅读、熟悉和掌握有关疾病主要特征、病例报告、治疗进展和分子医学研究现状。因此，临床工作者在接待患者时，应该从致病基因、易感基因、分子诊断、基因治疗诸方面进行全方位思考，丰富自己的临床实践，以适应 21 世纪的分子医学时代。

第四节 预测医学的道德与伦理

正如核技术的发展在给人类带来清洁、廉价、高效的核能外，同时也制造出时刻高悬在人类头顶上的原子弹一样，预测医学及其依赖的分子诊断技术也是一柄“双刃剑”，预测医学固然为疾病的早期预防提供了便利，但同时也可能带来一系列伦理、法律和社会学问题。目前普遍的看法是，人类在基因技术如何影响人类社会传统伦理道德方面的研究远远落后于对基因技术本身的研究，但这又是临床医生所不得不面对的，儿科医师也许要首当其冲。



一、预测医学所面临的道德与伦理

首先，由于基因检测能很容易地推定一个胎儿是否含有某种缺陷基因，且这种基因将有可能使胎儿在某个年龄段比如少年时代夭折，那么，胎儿的父母和其他家属将做何选择？顾念骨肉深情坚持保留，是人类的本能和传统的选择，但基因检测的“死亡之约”又使人能预见未来的“丧子之痛”。

其次，基因图谱的公开和共享已是世界各国普遍共识，个人的基因信息因而将不可避免地成为像身份证和社会福利证上的个人信息一样。但对于被检测出存在有基因缺陷的人来说，他们有可能受到来自各方面的歧视。如保险公司不愿意为他们在医疗、意外伤害、人寿等方面作保，用人单位也不会愿意接收他们，以避免届时可能不得不为治疗其基因缺陷引发的疑难病症付出巨大的花费等。有报道说，某些研究机构正着手建立所谓的“智力基因库”，但引起了激烈的争论。无论如何，对将来有可能发生的基因歧视（genetic discrimination），我们必须高度重视。

最后，传统上病人的医疗信息仅限于病人和医生之间，与其他人无关。但将来如果基因检测出病人患有某种遗传性疾病，那么医生将如何处置？告诉病人正打算怀孕或已经怀孕的妻子或姐妹他们的后代将有同样的遗传病？把这种不祥信息通告给病人所有的家庭成员，使他们的心灵乌云密布、生活上手足无措？同时，西方天主教思想中的激烈反节育和反堕胎的教义将受到必然的全面的冲击。

二、预测医学的道德原则

（一）科学研究无禁区原则

分子诊断技术的一些成就无疑会给人类带来巨大好处，因此理性告诉我们，压制科学研究，限制人们获取知识是非人道的，也是与法律的根本宗旨相违背的。因为，科学知识本身绝不是坏的。而且，在当今开放式，信息化时代，禁止科学研究也是不可能的，只要有一个国家不予禁止，很快即会影响全世界。因此，正确的做法应是研究科学无禁区的法律原则，对科学成果的使用则应设立相应的严格规定。

（二）知识产权必须得到保护的原则

分子诊断技术有着十分广阔的应用前景。但是，分子诊断技术的研究、开发需要巨大的人力、物力、财务投入，必须将知识产权保护确立为基因工程等生命科学开发的基本法律原则。

（三）自由选择与强制选择相结合的原则

对于预测医学所得到的结论，当事人有“自愿”做出决定的权利，但要与国家、民族的利益相一致，故应该依据国家的法律将选择与强制选择相结合。

（四）公正与效益原则

无论是用于个人健康目的还是社会目的，生命科技资源都存在如何合理配置的问题。根据技术和社会不断发展的实际，分子诊断技术配置的基础和首要的原则是公正原则，也要保证广大百姓基本的健康需要并使其逐步有所提高。

（左 俊）

第十六章 干细胞与医学

1998年9月,美国 Wisconsin 大学 Thomson 实验室和 Johns Hopkins 医学中心的 Gearhart 实验室在两个权威的科学杂志 *Science* 和 *PNAS* 上分别发表了他们在体外成功地分离了人类胚胎多能干细胞并经体外培养获得人类胚胎干细胞系的论文。这一科学成果不但震撼了整个生物界,也引发了世界各国政府与经济界乃至全社会的关注。它的重要意义就在于:干细胞系的获得不但为生物基础领域的研究提供了重要工具,而且使现代医学领域应用干细胞移植治疗各种难治性疾病成为可能,这意味着干细胞医学将产生巨大的发展潜力和应用前景。因此,1999年12月,美国 *Science* 将人类干细胞研究列为人类十大科学成就榜首,世界各国的研究者都对此投入了巨大的热情,研究成果接踵而至,尤其是干细胞医学已成为生命科学研究领域以及全社会关注的热点。本章就目前干细胞及其在医学上的研究现状进行简要介绍。

第一节 干细胞的一般概念

干细胞是指一类具有无限或永生自我更新能力的细胞,它能产生一种以上类型的特化细胞。根据这一定义,在个体发育的不同阶段的不同组织中均存在着干细胞,只是随着发育过程的延伸,干细胞的数量和分化潜能均逐渐降低。

根据研究角度的不同,干细胞的分类主要有两种方法:

一种方法是按其分化潜能的高低,将干细胞分为全能干细胞 (totipotent stem cell)、多能干细胞 (pluripotent stem cell) 和单能干细胞 (monopotent stem cell)。哺乳动物的生命起源于受精卵,受精卵经卵裂进行增殖并分化成两百多种不同类型的细胞而发育成一个完整个体,细胞的这种潜能称全能性 (totipotency),具有这种潜能的细胞即称为全能干细胞。受精卵经卵裂分裂为 8~16 个细胞时,每个细胞仍保持这种全能性,此时,将其中任意一个细胞移入子宫中,均可发育成一个完整个体。进入囊胚期,即开始了整个胚胎的最早期分化,此时形成的内细胞团即已失去了发育成完整个体的能力,但仍具有分化成包括生殖细胞在内的各种类型细胞的潜能,即所谓的多能干细胞,如造血干细胞可分化出至少 12 种血细胞;骨髓间充质细胞不但可以分化为中胚层的多种组织细胞(骨、软骨、肌肉、脂肪等)还可以分化为其他胚层的细胞(神经元)。而单能干细胞则只能向单一方向分化,形成一种类型的细胞,如神经干细胞只能分化成神经元。

另一种方法是根据细胞来源将干细胞分成胚胎干细胞和成体干细胞。前者是指源自囊胚内细胞团的胚胎干细胞 (embryonic stem cell, ES) 和来源于早期胎儿原始生殖嵴的生殖干细胞 (embryonic germ cell, EG)。成体干细胞 (adult stem cell) 是指组织和器官特异性干细胞。过去人们认为,只有不断更新的组织才存在这种干细胞,如血液、小肠黏膜、表皮等,但近年来的研究表明,一些认为成熟后不再进行分裂的组织,如在脑和肝中,也存在着干细胞。目前研究发现成体干细胞广泛存在于各种组织,包括骨髓、外周血,皮肤、胃肠道上皮、脑、脊髓、血管、骨骼肌、肝、胰、角膜、视网膜、牙髓及脂肪等。有关成体干细胞的来源尚未定论。目前有两种看法:一种认为成体干细胞是个体发育中残留下来的胚胎性干细胞;另一种认为是成体干细胞在特殊情况下(如外伤),经过重新编程后形成。

成体干细胞与胚胎性干细胞一样,具有体外更新的能力,并可在适宜条件下分化成特



殊形态和特定功能的子细胞,但两者存在着许多不同,最根本的区别是两者的来源不同。如前所述,胚胎干细胞的起源非常清楚,而成体干细胞的起源至今还有待于进一步研究证明。其次,胚胎干细胞和成体干细胞的增殖能力有明显的差别,前者可无限增殖,后者增殖力则很有限。此外,就分化潜能而言,胚胎干细胞为全能干细胞或三胚层多能干细胞,而成体干细胞多为单胚层多能干细胞或单能干细胞。目前的研究发现,成体干细胞具有一定的可塑性(plasticity),即来自某一组织的干细胞,其分化方向并不是不可逆的,还可以分化形成其他组织类型的细胞。这表明,来源于各种组织的成体干细胞在一定的条件下可以像胚胎干细胞一样重新分化。目前还未有实验结果证明,成体干细胞可产生体内所有类型的细胞,有的研究对这种可塑性也产生了很大的质疑。但成体干细胞可塑性的提出,如同胚胎的干细胞系的建立一样,成为干细胞研究历史的又一里程碑。

第二节 干细胞的研究策略

干细胞的研究已有 30 年的历史,但直到 1998 年才真正分离建立了人类干细胞系,鉴于干细胞研究所预示的远大应用前景,一时间在世界范围内掀起了干细胞的研究热潮,就目前有关干细胞的研究主要集中在以下几个方面。

一、干细胞的生物学特征

(一) 干细胞的形态与生化特征

干细胞在形态上有一些共性,通常胞体小,呈圆形或椭圆形,核质比例相对大。不同类型干细胞的形态特征有所不同,生化特点也各有差异,如各种干细胞其表面标记性分子就有很大差异,这对于寻找和鉴定干细胞有重要意义。

(二) 干细胞的增殖

干细胞可以在生物体的生命过程中进行自我更新并维持自身数目的恒定,这种现象称为干细胞的自稳性(self-maintenance),是干细胞的基本特征之一。干细胞系的获得之所以引起整个科学领域的震动,就是因为它有可能作为“种子细胞”,用于细胞替代疗法来治疗各种难治疾病。这种巨大的医学应用前景能否得以实现,必须解决的首要问题是使干细胞在体外不断增殖的同时,又维持不分化状态。目前的研究表明,白血病抑制因子(leukemia inhibitory factor, LIF)、白介素-6 (IL-6),转录因子 Oct-3/4 等外源性因子可维持胚胎干细胞在体外不分化的高度增殖状态,其作用的分子机制目前还不是很明了。成体干细胞相对胚胎性干细胞自我更新的控制条件更为难以寻找,往往在体外增殖一段时间后就会走向分化,如何改善体外增殖条件而使其延长增殖代数且保持干细胞的多能性,对于干细胞能否成功地用于临床实践,起着关键的作用。

(三) 干细胞的定向分化

应用干细胞替代疗法,是因为干细胞具有两个重要的特征:一是具有体外高度增殖的潜能;二是它可被定向诱导分化为体内需要的各种类型的细胞。对于 ES 细胞的多能性是利用大鼠 ES 细胞的三个实验证实的。

1. 体内分化 将胚胎干细胞注射到严重免疫缺陷小鼠的皮下或肾囊中,在注射部位可形成畸胎瘤。检测畸胎瘤组织可观察到来源于 3 个胚层的不同的细胞类型。

2. 体外分化 若采用悬浮培养,将抑制胚胎性干细胞分化的因素去除后,胚胎性干细胞先形成类胚体(embryoid body, EB),类胚体中包含 3 个胚层发育形成的多种细胞



类型。

3. 嵌合体的形成 将供体的胚胎性干细胞注入受体胚泡中, 然后转移到假孕母体子宫中进一步发育, 可得到嵌合体动物, 该动物身体中既可观察到供体的组织细胞, 又有受体的组织细胞, 即嵌合体动物的各种组织器官是由供体的胚胎性干细胞和受体胚泡共同发育而来的。

目前, 人们已能够使人的 ES 细胞定向分化为神经细胞、胰岛样细胞、心肌细胞等。成体干细胞也具有较强的可塑性, 不同组织来源的成体干细胞间可以相互转化。但参与定向分化的因子及控制干细胞向不同方向分化的分子机制, 还有待于进一步研究。

二、干细胞的分离与鉴定

胚胎性干细胞多取自囊胚的内细胞团, 胚胎或胎儿的生殖嵴处, 从这些地方分离得到的细胞基本上都具有多能性。因此, 胚胎性干细胞的分离很容易, 其鉴定方法也很完善, 可从细胞形态、细胞表面标记、分化潜能等方面对其鉴定; 比较而言, 成体干细胞的分离、纯化要困难得多。首先, 成体干细胞在组织中比较分散, 数量很小, 而且目前除造血干细胞等少数几种干细胞外, 很多成体干细胞尚缺乏特异性标记分子和成熟的分离、纯化方法。因此, 得到较纯的成体干细胞还比较困难。

三、干细胞的临床应用

如前所述, 有效地控制干细胞的自我更新及定向分化, 将是干细胞移植疗法应用于疑难病症的根本所在, 一旦掌握了其作用机制, 即为临床实践奠定了重要基础。目前, 干细胞在基础医学和临床医学的应用均已有了广泛研究, 但还有许多问题尚待解决, 包括干细胞移植的最佳时间, 移植干细胞的排斥反应以及干细胞移植的安全性问题等。

第三节 胚胎性干细胞

目前, 确认胚胎性干细胞的标准基本上有以下几个方面: 它们应取自胚胎或胎儿中的多能性细胞群; 细胞的核型应正常; 细胞可在体外无限增殖, 并保持未分化状态; 单个细胞可形成基因型相同的细胞群体, 并能分化为各种细胞类型。综上所述, 来源于胚胎内细胞团的胚胎干细胞和来源于生殖嵴的生殖干细胞均归为胚胎性干细胞, 所不同的是细胞来源和方法不一样。Wisconsin 大学 Thomson 实验室的干细胞来源是从人 7 天左右的早期胚胎、胚囊的内细胞团, 经分离培养而成, 称 ES 细胞; Johns Hopkins 医学中心的干细胞则是将 5~9 周的人胚生殖嵴的原始生殖细胞经过不同的方法分离培养而成, 称 EG 细胞。从畸胎瘤中分离、筛选的多能性细胞称畸胎瘤细胞 (embryonic carcinoma cell, EC), EC 细胞也属于胚胎性干细胞。在 1998 年发表的论文曾认为 ES 细胞和 EG 细胞的生物学特征包括细胞表面标记以及在体外的分化潜能是一样的, 但以后的研究证明它们有许多不同的地方。

一、胚胎干细胞的形态生化特征

胚胎性干细胞都具有相似的形态特点, 与早期胚胎细胞相似, 细胞较小, 核质比高, 细胞核明显, 有一个或多个核仁, 染色质较分散, 细胞质内除游离核糖体外, 其他细胞器



很少；体外培养细胞呈多层集落状生长，紧密堆积在一起，无明显细胞界限。ES、EG 细胞的染色体均为稳定的二倍体核型。

胚胎性干细胞为未分化的多能性细胞，它表达早期胚胎细胞、畸胎瘤细胞的表面抗原，Oct-4 为目前广泛用于鉴定胚胎性干细胞是否处于未分化状态的一个重要的标记分子。观察发现，它最早表达于胚胎 8 细胞时期，一直到细胞发育至桑椹胚时期，在每个卵裂球中都可检测到大量的 Oct-4 的表达产物，这之后 Oct-4 的表达局限于内细胞团细胞。由此可见，Oct-4 为细胞是否具有多能性的一个标记分子。SSEA-1、SSEA-3、SSEA-4 等属阶段性的胚胎细胞表面抗原，这些抗原的表达具有种属特异性。另外，还有一些其他的标记分子，如碱性磷酸酶、Genesis、TRA-1-60、TRA-1-81、GCTM-2、CD30 等。端粒酶具有反转录酶的活性，正常体细胞缺乏此酶，细胞每分裂一次，端粒即减少 50~100 bp，以致细胞逐渐衰老，而胚胎性干细胞端粒酶持续高水平表达，因此，这些细胞在分裂后保持端粒长度，维持细胞的不死性。肿瘤细胞的永生性也与端粒酶的存在直接相关。

二、胚胎性干细胞的增殖

如前所述，胚胎性干细胞能够自我更新而不分化，即经过不断地细胞分裂，增加干细胞的数量却始终保持着未分化状态。胚胎性干细胞的分裂方式有两种：对称性细胞分裂与不对称性细胞分裂。所谓对称性细胞分裂 (symmetry division) 是指干细胞每经过一次细胞分裂周期后，产生与母细胞相同的两个子代干细胞；而不对称性细胞分裂 (asymmetry division) 是指干细胞每经过一次细胞分裂周期后的两个子代细胞，其中一个仍然维持干细胞状态，另一个则形成干细胞和终末分化细胞的中间细胞类型-祖细胞 (progenitor cell)，祖细胞则失去自我更新能力，但可以分化成多种组织细胞。因为在这个过程中每一个干细胞的丧失都伴随着一个新干细胞的诞生，因此，干细胞就在产生组织细胞的同时更新自己，干细胞的自稳性就是依赖于不对称分裂来实现的。另外，不对称分裂也可以是两个子代细胞都走向分化状态，但分化方向不同。胚胎性干细胞究竟采取哪种分裂方式，与它所处的微环境有关，在自我更新的组织中干细胞既可分化成两个干细胞，又可形成两个分化细胞；当组织处于稳定状态时，往往进行不对称分裂。目前，科学家们正致力于明确在什么样的培养环境中，使胚胎干细胞可以成百倍的分裂而不分化。到目前为止两个主要领域已提供了一些线索：一方面是白血病抑制因子在小鼠胚胎性干细胞体外培养的作用；另一方面是 Oct-4 转录因子的作用。许多信号传导通路的研究显示，使胚胎性干细胞处于自我更新状态必须保持诸多因子的平衡，假如失去平衡，胚胎干细胞就开始分化。

三、胚胎性干细胞的定向分化

当前，胚胎性干细胞研究的一个主要目的就是按照人的意愿来控制人的 ES 细胞株和 EG 细胞株向特定的细胞转化，并将这些转化的细胞应用于临床治疗。目前，研究人员在 ES 细胞的定向分化中已取得了很大的进展，如现在已经可以使人的 ES 细胞定向分化为神经元、心肌细胞、血管内皮细胞、类胰岛细胞等。很显然，人们一旦掌握了胚胎性干细胞定向分化的规律，必将引起生物医学领域的一场重大革命。

对于胚胎性干细胞定向分化的策略就是改变细胞的微环境。目前主要从三个方面进行，一是在体外培养时改变培养条件，包括向培养基中加入不同种类的生长因子及化学诱导剂。如表皮生长因子 (EGF)、血小板衍生生长因子 (PDGF)、碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF)、血管内皮生长因子 (VEGF)、转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)、肝细胞生长因子



(HGF)、神经生长因子(NGF)等;维A酸(retinoic acid)、二甲基亚砷(DMSO)则是最常用的化学诱导剂。不同的生长因子和化学诱导剂可单独或配伍使用,诱导物不同,干细胞的分化方向亦不同(表16-1)。另外,可以使干细胞与其他细胞一起培养,并加入不同类型的细胞来诱导细胞分化。二是通过转染或其他方法导入外源性基因来激活细胞的特化分化,但必须在明确导入基因定向分化的方向,且选择合适的导入时间及准确的导入位置的条件下才能达到细胞的定向分化目的。目前,已有此方面成功的报道。三是体内的定向分化。干细胞在机体内的居所称为干细胞巢(stem cell niche),在干细胞巢中所有控制干细胞增殖与分化的外部信号构成了干细胞生存的微环境,如分泌因子、受体介导的细胞间的相互作用、整合素和胞间基质等。体内的定向分化是将胚胎性干细胞移植到动物体内的某一部位,在体内微环境中,干细胞诱导分化为该部位相应的特异性细胞。如Deacon等将小鼠ES细胞直接移植到帕金森病(Parkinson disease, PD)大鼠模型的心脏和纹状体,成功地分化为相应的心肌细胞和神经元。

表 16-1 不同物质对小鼠干细胞的诱导效应

诱导物质	分化细胞类型
维A酸、表皮生长因子(EGF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)	神经细胞
维A酸、二甲基亚砷、转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)、db-Camp、血管内皮生长因子、血小板衍生生长因子(PDGF)	肌肉细胞
维A酸、胰岛素、 T_3 、白细胞抑制因子(LIF)	脂肪细胞
骨形成蛋白2(BMP-2)、骨形成蛋白4(BMP-4)	软骨细胞
白介素-3、粒-巨噬细胞刺激因子	树突状细胞
造血细胞生长因子、血管内皮生长因子	内皮细胞
白介素-3、造血细胞生长因子、白介素-6、骨形成蛋白4(BMP-4)	血液细胞
白介素-3、巨噬细胞集落刺激因子	巨噬细胞
白介素-3、干细胞因子	柱状细胞
地塞米松	黑色素细胞
碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、烟酰胺	胰岛样细胞

第四节 成体干细胞

生物体组织需要干细胞来维持正常的更新和损伤后修复,在已经充分发育的组织中也确实存在着这类干细胞,我们称之为成体干细胞。成体干细胞(adult stem cell)即为存在于不同组织中的未分化细胞,它保持自我更新的能力和具有分化为该组织特定形态特征和独特功能的各种类型细胞的能力。这种干细胞最典型的例子就是造血干细胞,它能分化为各种血细胞;此外,间充质干细胞也能分化成骨骼、软骨、肌肉和其他一些组织。目前,在各种组织中包括脊髓、脑、血管、骨骼肌、肝胰、视网膜等均发现成体干细胞。

一、成体干细胞的形态生化特征

成体干细胞发现于已分化的各种组织中,但成体组织中干细胞数量稀少,如骨髓中只有1/15 000~1/10 000的造血干细胞,再加上不同组织的成体干细胞存在的部位不一,并缺乏形态及细胞表面标记,尤其是成体组织中成体干细胞的来源到目前为止还无定论,因此,其分离与鉴定均较胚胎性干细胞困难得多。有人认为这些成体干细胞是在胚胎发育中



被保留下来没有分化的胚胎干细胞，也有人认为是机体在特定情况下（如外伤等），成体细胞发生的变异。理论上讲，成体干细胞应该是克隆形成的，即单独一个成体干细胞应该能够产生同一基因的细胞系，然后生成该组织所有的分化细胞类型。随着研究的深入，各种组织成体干细胞的分离与鉴定技术逐步走向成熟，也研究出许多鉴定成体干细胞的标记（表 16-2）。

表 16-2 几种成体干细胞的生物学特征

成体干细胞类型	存在部位	细胞形态	表面标记
造血干细胞	骨髓	类似小淋巴细胞	CD34+, CD38+, Lin-HLA-DR+, D45RA+, CD71-等。
间充质干细胞	骨髓腔, 脐带血外周血, 肌肉, 骨, 软骨, 脂肪, 血管	类似成纤维细胞	SH2, SH3, CD29, CD44, CD71, CD90, CD160, CD120a 等
神经干细胞	侧脑室室管膜下区, 海马, 嗅球, 小脑, 脊髓, 大脑皮层		表皮生长因子, 成纤维生长因子, 巢素蛋白, CD133
表皮干细胞	表皮基底细胞层, 毛囊膨胀部位	未分化特点	K5, K4, K19
肝干细胞	门管区肝组织, 门管区肝管周围, Hering 管	卵圆细胞? 小干细胞?	α -甲胎蛋白, 核糖激酶, 醛缩酶, 丙酮酸激酶同工酶
胰干细胞	胰腺导管周围	类似小淋巴细胞	TH, GLUT-2, CK20, CK19, PDX-1, Bcl-2, 波形蛋白
肠黏膜干细胞	肠腺基部或近基部		K8, K18, K19 等

注: ? 为仍有疑义。

二、成体干细胞的增殖

成体组织中的成体干细胞与胚胎性干细胞一样具有自我更新的能力，即它们能在很长一段时间内准确地复制自己，这种能力靠对称分裂来实现。成体干细胞也具有分化潜能，只是分化潜能已经局限，它们只能分化成相应的成体组织的细胞，而且在达到完全分化状态之前，成体干细胞往往产生祖细胞，在祖细胞阶段产生定向分化某种终末分化细胞的能力，因而也称定向祖细胞。这种定向祖细胞是靠成体干细胞的不对称分裂而来，即成体干细胞分裂为一个干细胞和一个定向祖细胞。不同的成体干细胞其分化的组织细胞类型不同。

三、成体干细胞的定向分化

经典发育生物学认为成体组织干细胞的分化方向是稳定的，而且是不可逆的，即组织沿着一定方向发生分化，且一旦分化完成，就不会回复到原来状态，如造血干细胞只能分化为红细胞、白细胞、血小板、淋巴细胞等血细胞，而不能分化为其他组织细胞类型。但在 1997 年，Eglitis 等发现将骨髓干细胞移植到骨髓系统已经被破坏的小鼠体内，结果被植入的骨髓干细胞重新分化为神经干细胞，这表明骨髓干细胞在一定的条件下可以像胚胎性干细胞一样重新分化，生成其他组织类型的细胞。这种现象引起了研究人员的注意，并为此进行了大量的研究工作。

目前有越来越多的实验结果都证实，成体干细胞具有分化为别种细胞类型的潜能，如



源自小鼠外周血或骨髓的干细胞可分化为神经元、神经胶质细胞、少突胶质细胞以及心肌、骨骼肌、肝、肺、胃肠道、皮肤等；骨髓基质细胞可分化为骨、软骨、脂肪，甚至形成心肌、骨骼肌等；神经干细胞则可分化为血细胞、骨骼肌细胞等。除骨髓和神经干细胞之外，其他组织来源的干细胞都可分化为血细胞；小鼠皮肤干细胞可分化为脂肪、肌肉、神经细胞等；源自脂肪的干细胞则可分化为骨、软骨、肌肉和脂肪等。1999年，Alison等发现接受了骨髓移植的患者体内有部分骨髓干细胞生成了肝细胞，这提示人体内的成体干细胞也存在着类似的现象。由此可见，来源于各种组织的成体干细胞事实上并未定型，它们的分化潜能远较先前所认为的要宽，一旦处于一个崭新的微环境中，它们将有可能分化为其他类型的细胞，干细胞生物学家们将这种现象称为成体干细胞的可塑性，也有人称之为干细胞的横向分化（transdifferentiation）。

对人类成体干细胞的研究表明，这些专能干细胞在细胞疗法的研究中具有极大的应用价值。如果能从病人身上分离出成体干细胞，诱导其分化并进行特化发育，而后将它们回植入病人体内，就可以避免因异体移植而出现的排斥现象。使用成体干细胞进行治疗，还可以减少、甚至避免使用来源于人体胚胎或胎儿干细胞所带来的伦理问题。

尽管成体干细胞显示出了广阔的应用前景，但仍受到一些因素的限制。首先，虽然多种不同类型的专能干细胞已得到确定，但尚未能在人体所有组织和细胞中分离鉴定出成体干细胞。其次，成体干细胞在数量上是非常少的，很难分离和纯化，且随年龄增长其数目会减少。比如，成人脑组织中的神经干细胞，仅在切除癫痫患者部分脑组织后的反应性修复中才能看到，而在正常成人的脑组织中很难获取，因此这种干细胞的实际应用价值就比较低。再次，如果尝试使用患者自身的干细胞进行自体移植治疗，那么首先必须从患者体内分离干细胞，然后进行体外培养，直至有足够数量的细胞才可用于治疗。而对于某些急性病症来说，恐怕就没有足够的时间来培养细胞了。由此可见，研究成体干细胞在体外保持长期增殖和定向诱导其分化的机制极其重要。

第五节 干细胞研究的应用前景及面临的问题

一、干细胞研究的基础应用

（一）干细胞是研究早期胚胎发育的良好模型

单细胞的受精卵是如何形成一个完整个体的，这是一个在胚胎生物学研究领域中由于涉及伦理等方面的问题，而一直不能深入研究的课题。只有阐明胚胎发育机制，明确各种先天缺陷的原因，并从中获得纠正其发生的途径，才能对各种先天缺陷进行有效的预防。胚胎干细胞系的建立，首先解决了长期悬而未决的早期胚胎模型问题。经实验研究发现，通过对胚胎干细胞的体外培养，可获得与体内发育早期胚胎相类似的胚胎小体（embryonal body），在此过程中分离鉴定各种关键的基因及蛋白质分子，并对早期胚胎发育机制进行研究将会带来突破性的进展。

（二）干细胞是研究人类疾病的良好模型

对于各种人类疾病的研究，往往需建立疾病的动物模型来探讨发病机制及影响因素，以寻求预防和治疗疾病的方法及途径。许多疾病的研究因缺少有效的体外模型而进展缓慢，如艾滋病、丙型肝炎，其致病病毒只能在人类及黑猩猩的细胞中才能生长，这就限制了对该病的研究。而胚胎干细胞的出现即可解决这些问题，因为干细胞具有分化为体内各种组织细胞的潜能，研究者可根据不同疾病，利用干细胞建立相应的疾病模型，进而更深入地研究疾病的发生机制及影响因素，以寻求最佳的治疗、预防手段。



(三) 干细胞的其他用途

由于干细胞具有在体外高度增殖和多向分化的潜能,因此,它可作为生物医学领域中非常重要的研究手段而被广泛应用。胚胎干细胞可用于转基因动物模型的建立,并可以结合基因敲除、基因功能获得性突变等基因重组技术,对特定基因进行功能性研究;干细胞在理论上可以分化为体内任何一种细胞类型,因此可以作为药物、毒物等的检测系统;干细胞具有很强的增殖能力,植入体内后又可迁移到相应的病变部位,因此,可作为药物或基因的靶向转运工具,用于肿瘤或其他疾病的基因治疗。

二、干细胞的临床应用

对于因疾病造成组织细胞不可逆损伤而丧失器官、组织功能的患者而言,细胞移植是一种首选且行之有效的方法。因为将具有正常功能的特定组织细胞移植到相应的受损部位,即可恢复该部分的功能,而且避免了使用药物治疗引起的毒副作用。干细胞提供了一个可能的器官、组织移植的来源,因此,干细胞的应用无疑将为这些患者带来希望。目前,干细胞替代疗法的临床应用研究范围越来越广,主要集中于神经系统疾患、恶性肿瘤、糖尿病及自身免疫性疾病等。其中从骨髓中分离、纯化造血干细胞进行移植已成功地应用于临床,而且许多研究报道证明,造血干细胞在体内可向肝细胞、神经组织细胞、肌肉细胞及心血管内皮细胞分化,并可在体内迁移至损伤部位,参与组织和器官的修复与再生,所以造血干细胞移植是干细胞移植中成功的先行者。神经干细胞的研究虽然起步较晚,但却是当前研究的热点,这与人类社会老龄化带来的老年性疾病的上升趋势有关。如老年性痴呆、帕金森病、卒中等疾病,均伴有脑或脊髓相应部位特定神经元的死亡,而利用干细胞移植治疗这些疾病的动物模型已获成功。神经干细胞移植还可治疗脊髓损伤、脑外伤等。除此之外,胚胎性干细胞和其他成体干细胞治疗疾病的研究也在进行中,但除造血干细胞的应用比较成熟外,其他干细胞的研究多来自动物模型,将其应用于临床还需要时间。

三、干细胞研究面临的问题

如前所述,由于干细胞具有巨大的应用前景,因此有关干细胞的研究成为生命科学的研究热点之一。近年来有关干细胞研究的相关文章在世界各地的权威杂志频频发表,尤其是1998~2001年达到了高峰,但随着研究不断深入,各个研究方向均面临着种种类似的问题,归纳起来体现在两个方面,一是干细胞研究的技术问题,二是干细胞研究的伦理学问题。

(一) 体外维持干细胞的未分化状态

目前研究表明,ES细胞在一定的培养条件下可保持增殖而不分化,研究人胚胎干细胞和胚胎生殖细胞在体外以未分化状态进行增殖的控制机制极为重要,一旦突破,即可应用这一知识来解决成体干细胞的自我更新问题。此方面的研究已取得了一些成果,目前已检出白血病抑制因子等可抑制干细胞分化,但作用机制还不十分清楚,对于干细胞的培养条件仍需进一步探索与完善。

(二) 定向诱导干细胞分化

诱导干细胞朝向某一特定途径分化,以形成某一特定细胞的内在机制是什么?细胞分化是多种细胞因子相互作用引起细胞一系列复杂的生理生化反应的过程,要诱导



干细胞分化为某种特异类型的组织细胞，不但要在错综复杂的过程中了解这些细胞因子的作用机制，而且要掌握各种因子具体在何时何地发生作用，以及何时何地停止作用，这是相当困难的问题。目前，科学家发现，只要将胚胎干细胞诱导分化为所需组织细胞的前体（祖细胞），然后移植到受体相应的组织部位，这些移植的细胞便与周围细胞及胞外基质相互作用，有机地整合至受体组织中，并在机体分泌的各种因子作用下分化为所需的组织细胞发挥作用，而不必在体外寻找复杂的影响因素形成精确的多细胞组织结构再移植。相对而言这属于获得一个定向分化的捷径。但是否所有多能干细胞在变成特化细胞前都要经过一个祖细胞的阶段，假如是这样，那么祖细胞阶段是否能被保存并作为干细胞移植治疗的理想细胞，以及祖细胞的什么阶段是最佳的移植状态等问题还需进一步研究探讨。

（三）干细胞移植的排斥反应

其可能的方法包括：建立胚胎干细胞库，提供多个主要组织相容性抗原位点以供 MHC 配型的需要；建立普遍适用的供者细胞系，在这些细胞系中对 MHC 进行遗传学上的修饰以避免排斥反应的发生，这一目标在小鼠中已部分实现；利用基因工程技术，将干细胞表面的 MHC 基因敲除或替换为受体自身的 MHC 则可避免免疫排斥问题；也可直接把受体细胞的细胞核植入胚胎干细胞中，子代细胞将全部含有受体的 MHC 基因，但核移植后的卵细胞能否激活沉默基因启动 DNA 的合成，会不会发生染色体结构的改变等问题，还有待于进一步研究，而且，胚胎性干细胞可形成畸胎瘤，因此必须慎重考虑胚胎性干细胞及其衍生细胞移植的安全性问题。

（四）干细胞组织器官替代疗法的应用

目前，干细胞应用于组织器官替代疗法还只是种可能，因为即便是取自健康个体的完整器官，在体外保存和维持仍是器官移植中的难题。因此，在体外利用干细胞形成一个具有结构复杂且可能为两种不同胚层组织相互作用而产生的完整器官很难实现，还需要技术上的突破，因为器官的形成是一个非常复杂的立体过程，而且每个细胞要获得营养并排泄代谢产物，在分化的组织中需要产生血管，而组织血管化研究目前还处于起步阶段，尤其是心、肝、肾、肺等大型精细而复杂器官，要离体培养并维持其正常的生理功能目前还无法做到。一种可能的方法是将干细胞注射到重度免疫缺陷动物的脏器中，让移植的人干细胞逐步替代动物细胞，并使其脏器官人源化，成为可供移植的器官。

（五）干细胞研究的伦理学问题

干细胞有 3 种来源：胚胎干细胞来自人工授精移植前离散的细胞；胚胎生殖细胞来自流产胎儿的生殖嵴分离细胞；成体干细胞是在儿童或成年人的某种组织中分离出来的。对于成体干细胞的来源只要在知情和自愿的情况下，不存在伦理学方面的问题，这也是成体干细胞成为研究热点的原因之一。从自然流产的胎儿中分离干细胞基本上没有太大的异议，但存在一个安全性问题，因为很难保证从这些流产胎儿中获取的遗传物质是正常的。研究表明大约 60% 的自发性流产是由于胚胎发育异常，其中约有 20% 是由于染色体异常引起。

争议最多的是胚胎性干细胞的来源，而争议的焦点问题是如何看待胚胎性干细胞的问题，即把胚胎性干细胞看作只是组织细胞中较为特殊的一种，还是把它看成一个胚胎。后者的观点主要建立于干细胞的发育潜能上，他们认为受精卵也应同人一样看待，是生命的一种形式，把它作为研究的工具是对生命的一种不尊重；而赞成者则认为利用胚胎性干细胞移植治疗可为无数身患重症的病人带来生的希望，在道德上是无可非议的。

哺乳类动物克隆技术的发展证实任何体细胞都具有发展成一个个体的潜在能力，但两



者不同之处是胚胎性干细胞发育成完整胚胎是一种自然行为，而克隆技术显然需要人工干预，但这种自然与人工行为的区分，使一些人认为所有人体细胞都划为伦理学保护范围，而胚胎干细胞更是如此。因此，许多国家都颁布了关于胚胎性干细胞研究的指导原则，规定出禁止的研究领域。

综上所述，干细胞研究及其应用将是生命科学领域的又一里程碑，然而，科学家们必须十分谨慎，正如我们看到的那样，在我们确切了解干细胞治疗的实际用途之前，还有许多障碍需要跨越。但必须承认的是，干细胞研究和应用的前景是相当广阔的。

(卜晓波)

中英文名词索引

13 三体综合征 trisomy 13 syndrome 75
18 三体综合征 trisomy 18 syndrome 75
21 三体综合征 trisomy 21 syndrome 74

A

Alu 家族 Alu family 51
Alzheimer 病 Alzheimer disease, AD 169
A 部位 aminoacyl-tRNA site, A site 27
阿尔茨海默病 Alzheimer disease, AD 145

B

巴氏小体 Barr body 58
白血病抑制因子 leukemia inhibitory factor, LTF 201
半合子 hemizygote 81
半索动物门 Hemichordata 119
半透性 semiper-meability 17
半显性 semidominance 78
瓣鳃纲 Lamellibranchiata 118
孢子纲 Sporozoa 117
胞质面 cytosolic surface 29
胞质膜 cytoplasmic membrane 17
保护脑 protecting the brain 164
背唇 dorsal lip 90
比较基因组学 comparative genomics 160
比较基因组杂交 comparative genomic hybridization, CGH 195
必需氨基酸 essential amino acid 143
臂间倒位 pericentric inversion 71
臂内倒位 paracentric inversion 71
鞭毛 flagellum 35
鞭毛纲 Mastigophora 117
扁平膜囊 saccule 29
扁形动物 platyhelminthes 123
扁形动物门 Platyhelminthes 118
变态 metamorphosis 99
变形再生 morphallaxis regeneration 99
变型 form 112
变异 variation 8

变种 variety 112

表达序列标签 expressed sequence tags, EST 157

表型 phenotype 65

病毒 virus 7

病因学 etiology 141

补偿性再生 compensatory regeneration 99

哺乳纲 Mammalia 120

不定变异 indefinite variation 126

不对称性细胞分裂 asymmetry division 203

不规则显性 irregular dominant 78

不完全连锁 incomplete linkage 67

不完全显性 incomplete dominance 78

C

CAAT 框 CAAT box 52

C 带 C-band 63

C 显带 C-banding 63

侧唇 lateral lip 90

差异生长 differential growth 98

长分散核元件 long interspersed nuclear element, LINE 51

常染色体 autosome 60

常染色体病 autosomal disease 74

常染色体显性 autosomal dominant, AD 76

常染色体隐性遗传 autosomal recessive, AR 79

常染色质 euchromatin 58

超二倍体 hyperdiploid 69

超纲 superclass 114

成熟卵泡 mature follicle 41

成体干细胞 adult stem cell 200, 204

成纤维细胞 fibroblast 36

痴呆 dementia 169

持家基因 house-keeping gene 55

重复 duplication 70

重复序列 repetitive sequence 50

重新编程 reprogramming 149

出生率 natality 134

出生缺陷 birth defect 102



- 初级精母细胞 primary spermatocyte 38
 初级卵母细胞 primary oocyte 40
 初级卵泡 primary follicle 40
 初级器官原基 primary organ rudiment 92
 初级溶酶体 primary lysosome 30
 传染病 infectious disease 142
 串联重复序列 tandem repetitive sequence 50
 创造脑 creating the brain 164
 纯合子 homozygote 65
 次级精母细胞 secondary spermatocyte 38
 次级卵母细胞 secondary oocyte 41
 次级卵泡 secondary follicle 40
 次级器官原基 secondary organ rudiment 92
 次级溶酶体 secondary lysosome 30
 次生体腔 secondary coelom 118
 从性遗传 sex-conditioned inheritance 79
 粗面内质网 rough endoplasmic reticulum, RER 29
 粗线期 pachytene 43
 错义突变 missense mutation 57
- D**
- DHP 数据库 database for human polymorphism 159
 DNA 微阵列 DNA microarray 195
 DNA 芯片 DNA chip 195
 Duchenne 型肌营养不良 Duchenne muscular dystrophy, DMD 82
 大胶质细胞 macroglia 166
 带 band 62
 带型 banding pattern 62
 单倍体 haploid 68
 单核苷酸多态 single nucleotide polymorphism, SNP 156
 单基因遗传病 single-gene disease, monogenic disease 76
 单精子胞质内注射 intracytoplasmic sperm injection, ICSI 187, 196
 单能干细胞 monopotent stem cell 200
 单倍体型 haplotype 156
 单体型 monosomy 69
 单位膜 unit membrane 16
 单一序列 unique sequence 50
 蛋白质纤丝 filament 33
 氮芥喹吖因 Quinacrine mustard, QM 63
 倒位 inversion 71
 等臂染色体 isochromosome 73
 等位基因 allele gene 65
 等位基因异质性 allele heterogeneity 81
 低密度脂蛋白受体 low density lipoprotein receptor, LDLR 78
 地理隔离 geographic isolation 127
 第二极体 second polar body 41
 第一极体 first polar body 41
 颠换 transversion 56
 点突变 point mutation 56
 顶帽 apical cap 100
 顶体反应 acrosome reaction 45
 顶体素 acrosin 45
 顶外胚层帽 apical ectodermal cap 100
 定向祖细胞 committed progenitor 100
 动态突变 dynamic mutation 57
 动物极 animal pole 89
 动物界 Animalia 114
 端粒 telomere 59
 端粒消减 telomere attrition 101
 端着丝粒染色体 telocentric chromosome 60
 短臂 petit 59
 短串联重复序列 short tandem repeat, STR 50, 156
 短分散核元件 short interspersed nuclear element, SINE 51
 断裂基因 split gene 51
 对称性细胞分裂 symmetry division 203
 多倍体 polyploid 68
 多基因遗传 polygenic inheritance 85
 多基因遗传病 polygenic inheritance disease 86
 多孔动物 porifera 117
 多毛纲 Polychaeta 118
 多能干细胞 pluripotent stem cell 200
 多能细胞 pluripotent cell 97
 多态信息量 polymorphism information content, PIC 156
 多体型 polysomy 69
 多因子假说 multiple factor hypothesis 86
 多因子遗传 multifactorial inheritance 85



多因子遗传病 multifactorial inheritance disease 86

多足纲 Myriapoda 119

E

二倍体 diploid 68

二分裂 binary fission 37

二级消费者 secondary consumer 136

二价体 bivalent 43

F

发育 development 3

翻译 translation 54

繁殖过剩 overproduction 127

反带 reverse band 63

反义链 antisense strand 54

放射冠 corona radiata 41

非姐妹染色单体 non-sister chromatid 43

非生物因子 abiotic factor 132

非整倍体 aneuploid 69

分化 differentiation 3

分节基因群 segmentation genes 93

分解者 decomposer 136

分类 classification 113

分类等级或阶元 taxonomic category 114

分离律 law of segregation 65

分散重复序列 interspersed repetitive sequence 51

分子进化 molecular evolution 130

分子诊断 molecular diagnosis 194

辐射对称体制 radial symmetry 123

辅助生殖技术 assisted reproductive techniques, ART 186

复杂疾病 complex disease 86

复制叉 replication fork 53

复制子 replicon 53

副缢痕 secondary constriction 60

腹唇 ventral lip 90

腹足纲 Gastropoda 118

G

GC框 GC box 52

G带 G-band 63

G显带 G-banding 63

干细胞 stem cell 4

干细胞巢 stem cell niche 204

冈崎片段 Okazaki fragment 52

纲 class 114

高尔基复合体 Golgi complex 29

高尔基体 Golgi body, Golgi apparatus 29

高分辨显带 high resolution banding 63

高速泳动族 high mobility group, HMG 175

睾丸网 rete testis 173

睾丸形成基因 testes-forming genes 175

睾丸抑制基因 testes-suppressing gene 175

个体发育 ontogenesis 8

工作框架图 working draft 155

公共序列 public sequence 157

功能基因组学 functional genomics 160

功能基因组学时代 post-genome era 194

供体 donor 149

宫颈周围或宫颈管内人工授精 intracervical insemination, ICI 187

宫腔内人工授精 intrauterine insemination, IUI 187

共生作用 symbiosis 166

共同培养 coculture 189

共显性 codominance 78

寡毛纲 Oligochaeta 118

国际人类蛋白质组组织 human proteome organization, HUPO 162

国际人类基因组组织 human genome organization, HUGO 155

国家人类基因组研究中心 national center for human genome research, NCHGR 155

过度增生 hypertrophy 99

过渡性蛋白质 transitional protein 39

过氧化物酶体 peroxisome 31

H

HMG-box 基序 HMG-box motif 175

海绵动物 Spongia 117, 123

合子 zygote 37

核基因组 nuclear genome 50

核孔复合体 nuclear pore complex 23

核膜 nuclear membrane 23



- 核内复制 endoreduplication 69
核内异质 RNA hnRNA 54
核内有丝分裂 endomitosis 69
核仁 nucleolus 23
核仁组织区 nucleolus organizer region, NOR 23,60
核糖体 ribosome 26
核纤层 nuclear lamina 23
核小体 nucleosome 24
核型 karyotype 60
核型分析 karyotype analysis 60
核移植 nuclear transplantation 150
横向分化 transdifferentiation 206
后基因组计划 past-genome project 4,160
后口动物 Deuterostomia 119
后期延滞 anaphase lag 70
后生动物 Metazoa 117
后生动物界 Metazoa 114
后兽亚纲 Metatheria 120
后随链 lagging strand 52
滑面内质网 smooth endoplasmic reticulum, SER 29
环节动物门 Annelida 118
环境 environment 132
环境基因组学 environmental genomics 161
环境内分泌干扰物 environmental endocrine disrupters, EDs 143
环境因子 environmental factor 132
环状染色体 ring chromosome 73
黄体生成素 luteinizing hormone, LH 41
活性氧 reactive oxygen species, ROS 101
获得性遗传 inheritance of acquired character 125
获能 capacitation 45
- J**
- 基因表达 gene expression 53
基因表达图谱 gene expression pattern 195
基因多态性 gene polymorphism 144
基因库 gene pool 127
基因歧视 genetic discrimination 199
基因突变 gene mutation 55
基因图 gene map 155
基因芯片 gene chip 195
基因型 genotype 65
基因组 genome 37
基因组学 genomics 155
基因座异质性 locus heterogeneity 81
畸胎瘤细胞 embryonic carcinoma cell, EC 202
激活素蛋白-A activin-A 100
激素超排 hormone induced ovulation 188
极体 polar body 39
疾病 disease, disorder 141
棘皮动物 Echinodermata 119
脊索 notochord 91,123
脊索动物 chordates 123
脊椎动物亚门 Vertebrata 120
剂量补偿效应 dosage compensation effect 59
加尾 tailing 54
加性效应 additive effect 85
甲壳纲 Crustacea 119
假体腔 pseudocoelom 118
间断平衡论 punctuated equilibrium 129
剪接 splicing 54
减数分裂 meiosis 38
简并性 degeneracy 55
碱基对 base pair, bp 15
鉴定 identification 113
交叉 chiasma 43
交叉的端化 terminalization 43
交叉遗传 criss-cross inheritance 81
交换 crossing-over 43
胶质细胞 glia cells 166
节肢动物门 Arthropoda 119
结构基因组学 structural genomics 160
界 kingdom 114
界标 landmark 63
进化 evolution 9
进化论 Theory of Evolution 2,125
进化生物学 evolutionary biology 131
进化系统树 phylogenetic tree 124
近成熟卵泡 premature follicle 41
近端着丝粒染色体 acrocentric chromosome 60
精卵融合 sperm-egg fusion 46
精细胞 spermatid 38
精液 semen 179



精原细胞 spermatogonium 38
 精子 sperm 37
 精子发生 spermatogenesis 38
 鲸目 Cetacea 121
 绝对密度 absolute density 134

K

Kpn I 家族 Kpn I family 51
 开放阅读框 open reading frame 175
 抗肌萎缩蛋白 dystrophin 82
 抗缪勒管激素 anti-Müllerian hormone, AMH 176
 抗维生素 D 佝偻病 vitamin D resistant rickets 83
 科 family 114
 颗粒层 granulosa 41
 可塑性 plasticity 201
 可转座元件 transposable element 51
 克隆 clone 4
 昆虫纲 Insecta 119

L

Leber 遗传性视神经病 Leber's hereditary optic neuropathy, LHON 85
 类病毒 viroid 7
 类固醇生成因子-1 steroidogenic factor-1, SF-1 175
 类胚体 embryoid body, EB 201
 类线粒体 chondrioid 14
 连锁 linkage 64
 连锁群 linkage group 67
 连锁图 linkage map 155
 联会 synapsis 43
 联会复合体 synaptonemal complex 43
 两侧对称 bilateral symmetry 123
 两栖纲 Amphibia 120
 邻接克隆群 contig 156
 临界期 critical period 104
 灵长目 Primates 121
 卵巢形成基因 ovary-forming genes 175
 卵黄栓 yolk plug 90
 卵黄周间隙 perivitelline space 46
 卵裂 cleavage 47

卵裂球 blastomere 47
 卵膜封闭 plasma membrane block 46
 卵泡 follicle 40
 卵丘 cumulus oophorus 41
 卵细胞 ootid 41
 卵细胞质移植 ooplasm transfer, OT 189
 卵原细胞 oogonium 39
 卵子 ovum 37
 卵子发生 oogenesis 39
 罗伯逊易位 Robertsonian translocation 72

M

MALDI-TOF MS matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry 195
 猫叫综合征 cri-du-chat syndrome 75
 酶性核糖核酸 ribozyme 10
 门 phylum 114
 孟德尔遗传定律 Mendel's Laws of Inheritance 2
 免疫 immune 143
 缪勒管 Müllerian ducts 174
 命名 nomenclature 113
 模式形成 pattern formation 93
 膜 membrane 17
 末端缺失 terminal deletion 70
 母源效应基因 maternal effect gene 93
 目 order 114

N

N带 N-band 63
 N显带 N banding 63
 囊胚 blastula 90
 囊胚腔 blastocoele 47,90
 脑缺血 ischemia 170
 内含子 intron 51
 内膜 internal membrane 17
 内膜系统 endomembrane system 28
 内胚层 endoderm 90
 内细胞团 inner cell mass, ICM 47
 内质网 endoplasmic reticulum, ER 28
 能量转换 energy transduction 22
 能量锥体 pyramid of energy 138



拟核 nucleoid 14
 年龄结构 age structure 134
 年龄锥体 age pyramids 134
 鸟纲 Aves 120
 啮齿目 Rodentia 121

O

偶蹄目 Artiodactyla 121
 偶线期 zygotene 42

P

PHEX 基因 phosphate regulating gene with homologies to endopeptidases on the X-chromosome 83
 爬行纲 Reptilia 120
 帕金森病 Parkinson disease, PD 204
 排卵 ovulation 177
 胚后发育 post embryonic development 89
 胚孔 blastopore 90
 胚盘 placenta 91
 胚泡 blastocyst 47
 胚泡腔 blastocyst cavity 90
 胚胎发育 embryonic development 89
 胚胎分割 embryo splitting 149
 胚胎干细胞 embryonic stem cell, ES 200
 胚胎敏感期 sensitive period 104
 胚胎小体 embryonal body 206
 胚胎诱导 embryonic induction 97
 配子 gamete 37
 配子发生 gametogenesis 38
 葡萄糖调节蛋白 glucose-regulated protein 170

Q

Q带 Q-band 63
 Q显带 Q-banding 63
 启动子 promoter 51
 器官发生 organogenesis 92
 前导链 leading strand 52
 前真核生物 proeucaryote 11
 嵌合体 mosaic 69
 腔肠动物 coelenterata 123
 腔肠动物门 Coelenterate 117
 腔面 cisternal surface 29

强直性肌营养不良蛋白激酶 dystrophia myotonia-protein kinase, DMPK 79
 切除修复 excision repair 57
 青春发育期 adolescence 177
 区 region 63
 全男性遗传 holandric inheritance 84
 全能干细胞 totipotent stem cell 200
 全能性 totipotency 200
 缺失 deletion 70
 缺氧 hypoxia 170
 群落 community 135
 群体 population 127

R

R带 R-band 63
 R显带 R-banding 63
 染色单体 chromatid 59
 染色体 chromosome 24
 染色体病 chromosomal diseases 74
 染色体不分离 chromosome nondisjunction 69
 染色体丢失 chromosome lose 70
 染色体多态性 chromosomal polymorphism 64
 染色体畸变 chromosome aberration 68
 染色体结构畸变 abnormalities of chromosome structure 68
 染色体数目畸变 abnormalities of chromosome number 68
 染色体显带技术 banding technique 62
 染色体异常综合征 chromosomal aberration syndrome 74
 染色体重排 chromosomal rearrangement 70
 染色线 chromonema 42
 染色质 chromatin 24
 人工辅助孵化术 assisted hatching, AHA 189
 人工授精 artificial insemination 186
 人工选择学说 Theory of artificial selection 126
 人类蛋白质组计划 human proteome project, HPP 162
 人类肝蛋白质组计划 human liver proteome project, HLPP 162
 人类基因组多样性计划 human genome diversity project, HGDP 160
 人类基因组计划 human genome project, HGP 4



人类血浆蛋白质组计划 human plasma proteome project, HPPP 162
 人卵母细胞体外培养成熟 maturation in vitro of immature human oocyte 188
 溶酶体 lysosome 30
 肉样质 sarcode 12
 肉足纲 Sarcodina 117
 软骨鱼类 Chondrichthyes 120
 软体动物门 Mollusca 118
 朊病毒 prion 7
 朊蛋白 prion protein, PrP 168

S

SELDI-TOF MS surface enhanced laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry 195
 三倍体 triploid 68
 三名法 trinomial nomenclature 113
 三体型 trisomy 69
 桑椹胚 morula 47
 上胚层 epiblast 91
 神经板 neural plate 92
 神经病学 neurology 164
 神经沟 neural groove 92
 神经官能症 neurosis 146
 神经管 neural tube 92
 神经生长因子 nerve growth factor, NGF 171
 神经损伤诱导蛋白质 nerve injury-induced protein, Ninjurin 171
 神经细胞 nerve cell 164
 神经医学 neurological medicine 164
 神经元 neuron 164
 神经褶 neural fold 92
 神经轴胚 neurula 91
 生产者 producer 136
 生长 growth 3
 生长减速期 decelerate growth period 99
 生长停滞期 lag growth period 99
 生存竞争 struggle for existence 126
 生精细胞 spermatogenic cell 173
 生精小管 seminiferous tubules 173
 生命 life 7
 生态位 niche 137

生态系统 ecosystem 136
 生态因子 ecological factor 132
 生物地球化学循环 biogeochemical cycle 139
 生物多样性 biodiversity 105
 生物分类学 taxonomy 113
 生物膜 biomembrane, or biological membrane 17
 生物芯片 biochip 195
 生物因子 biotic factor 132
 生物质谱成像技术 MALDI-imagine 198
 生殖 reproduction 5
 生殖干细胞 embryonic germ cell, EG 200
 生殖隔离 reproduction isolation 128
 生殖腺索 gonadal cord 172
 生殖性克隆 reproductive cloning 148
 生殖医学 reproductive medicine 172
 食草动物 herbivore 136
 食虫目 Insectivora 121
 食肉动物 carnivore 136
 食肉目 Carnivora 121
 食物链 food chain 137
 食物网 food web 137
 视杯 optic cup 98
 适应性反应 adaptation 146
 受精 fertilization 44
 受体 recipient 149
 树突 dendrites 164
 数量性状 quantitative character 85
 数量性状基因座 quantitative trait locus, QTL 161
 衰老 aging 100
 双雌受精 digyny 69
 双等位基因标记 biallelic marker 156
 双名法 binomial nomenclature 113
 双线期 diplotene 43
 双雄受精 diandry 69
 双着丝粒染色体 dicentric chromosome 73
 死亡率 mortality 134
 四倍体 tetraploid 68
 四分体 tetrad 43
 随体 satellite 60
 髓鞘 myelin 165



T

- TATA 框 TATA box 51
 T 带 T-band 63
 T 显带 T-banding 63
 胎盘 placenta 90
 绦虫纲 Cestoidea 118
 特创论 creationism 125
 体节 somite 92
 体外受精 *in vitro* fertilization, IVF 196
 体外受精-胚胎移植 *in vitro* fertilization and embryo transfer, IVF-ET 186
 调节运动 form regulating movement 98
 同化作用 assimilation 8
 同义突变 same sense mutation 56
 同源盒 homeobox 93
 同源盒基因 homeobox gene 93
 同源结构域 homeodomain, HD 95
 同源人工授精 artificial insemination by husband, AIH 186
 同源异形基因 homeotic gene 93
 头索动物 Cephalochordata 120
 透明带 zona pellucida 40
 透明带反应 zona reaction 46
 突触 synapse 165
 团聚体 coacervate 10

W

- Wilms 肿瘤抑制基因 Wilms' tumor suppressor gene, WT-1 175
 外显率 penetrance 78
 外显子 exon 51
 完全连锁 complete linkage 67
 完全显性 complete dominant 76
 微变态再生 epimorphosis regeneration 99
 微管 microtubule 34
 微球体 microsphere 10
 微丝 microfilament 34
 微卫星 DNA microsatellite DNA 50
 微卫星 microsatellite 156
 微效基因 minor gene 85
 维 A 酸 retinoic acid 204
 卫星 DNA satellite DNA 50

- 尾索亚门 Urochordata 119
 涡虫纲 Turbellaria 118
 无脊椎动物 Invertebrata 119
 无排卵性周期 anovulatory cycle 183
 无丝分裂 amitosis 37
 无性生殖 asexual reproduction 8, 37
 无羊膜动物 Anamnia 120
 无义突变 nonsense mutation 57
 沃尔夫管 Wolffian ducts 174
 物理图 physical map 155
 物种灭绝 extinction 129

X

- X 连锁显性遗传 X-linked dominant inheritance, XD 83
 X 连锁遗传 X-linked inheritance 81
 X 连锁隐性遗传 X-linked recessive inheritance, XR 81
 X 染色质 X-chromatin 58
 X 三体综合征 trisomy X syndrome 76
 吸虫纲 Trematoda 118
 系谱分析法 pedigree analysis 76
 细胞 cell 12
 细胞被 cell coat 35
 细胞表面 cell surface 35
 细胞骨架 cytoskeleton 33
 细胞核 nucleus 16
 细胞决定 determination 97
 细胞膜 cell membrane 16
 细胞内缺氧性诱导因子 hypoxic inducible factor 170
 细胞区域化 delineation and compartmentalization 21
 细胞生物学 cell biology 12
 细胞体 soma 164
 细胞外基质 extracellular matrix, ECM 35
 细胞学 cytology 12
 细胞学说 cell theory 13
 细胞质 cytoplasm 16
 细胞质定域 cytoplasmic localization 96
 细胞质膜 plasma membrane 17
 细胞治疗 cell therapy 171
 细胞周期素 cyclin D₁ 100



- 细胞滋养层 cytotrophoblast 47
 细线期 leptotene 42
 下纲 infraclass 114
 下胚层 hypoblast 91
 下丘脑-垂体-睾丸轴 hypothalamic-pituitary-testicle axis, HPTA 178
 下丘脑-垂体-卵巢轴 hypothalamic-pituitary-ovarian axis, HPOA 177
 先天畸形 congenital malformation 102
 先天性睾丸发育不全综合征 Klinefelter syndrome 75
 先天性免疫缺陷病 immunodeficiency disease 143
 先证者 proband 76
 显微图谱 Micrographia 12
 纤毛 cilium 35
 纤毛纲 Ciliata 117
 显性性状 dominant character 64
 现代达尔文主义 modern Darwinism 127
 限制性片段长度多态 restriction fragment length polymorphism, RFLP 156, 194
 线粒体 DNA mitochondrial DNA, mtDNA 50
 线粒体 mitochondrion 31
 线粒体基因组 mitochondrial genome 50
 线形动物门 Nematelminthes 118
 相对密度 relative density 134
 相互易位 reciprocal translocation 72
 消费者 consumer 136
 小干扰 RNA small interfering RNA, siRNA 96
 小泡 vesicle 30
 小卫星 DNA minisatellite DNA 50
 携带者 carrier 80
 新陈代谢 metabolism 3
 新灾变论 neo-catastrophism 129
 形态发生 morphogenesis 98
 性别分化 sex differentiation 176
 性别决定 sex determination 174
 性染色体 sex chromosome 或 heterochromosome 60
 性染色质 sex chromatin 58
 性染色质体 sex-chromatin body 58
 性状 trait 64
 序列标签部位 sequence tagged site, STS 156
 序列图 sequence map 155
 学名 scientific name 113
 血浆凝血活酶成分 plasma thromboplastin component, PTC 142
 血友病 A hemophilia A 82
- ### Y
- Y-染色质 Y-chromatin 58
 Y连锁遗传 Y-linked inheritance 84
 亚二倍体 hypodiploid 69
 亚纲 subclass 114
 亚中央着丝粒染色体 submetacentric chromosome 60
 亚种 subspecies 112
 咽鳃裂 gill slits 123
 延迟显性 delayed dominance 79
 炎症 inflammation 147
 衍生染色体 derivation chromosome 72
 厌氧细胞 anaerobic cell 122
 羊膜 amnion 120
 羊膜动物 Amniota 120
 药物基因组学 pharmacogenomics 162
 液泡 vacuole 30
 液态镶嵌模型 fluid mosaic model 19
 一定变异 definite variation 126
 一级消费者 primary consumer 136
 移码突变 frame shift mutation 57
 遗传 heredity 8
 遗传标记 genetic marker 155
 遗传多态性 genetic polymorphism 144
 遗传距离 centimorgan, cM 155
 遗传率 heritability 87
 遗传密码 genetic code 2
 遗传图 genetic map 155
 遗传性疾病 hereditary disease, genetic disease 68
 遗传异质性 genetic heterogeneity 81
 遗传因子 genetic factor 64
 遗传印记 genetic imprinting 79
 异化作用 disassimilation 8
 异染色质 heterochromatin 58
 异体吞噬 phagocytosis 31
 异养生物 heterotroph 122, 136



- 异源人工授精 artificial insemination by donor,
 AID 186
 异源性(异类)细胞群 heterogenous group of
 cells 166
 抑制 inhibition 98
 易感性 susceptibility 86
 易患性 liability 86
 易位 translocation 72
 翼手目 Chiroptera 121
 阴茎 penis 174
 荧光原位杂交 fluorescence in situ hybridization,
 FISH 195
 营养级 trophic level 137
 营养细胞 vegetation cell 8
 营养组织 vegetation tissue 8
 硬骨鱼类 Osteichthyes 120
 用进废退学说 theory of the use and disuse 125
 有丝分裂 mitosis 38
 有性生殖 sexual reproduction 8,37
 有意义链 sense strand 54
 诱导 induction 97
 鱼纲 Pisces 120
 预测医学 predictive medicine 194
 阈值 threshold 86
 原肠胚 gastrula 90
 原核生物 prokaryotes 10
 原核生物界 Monera 115
 原核细胞 prokaryotic cell 14
 原生动物界 Protozoa 114
 原生生物界 Protista 115
 原生质 protoplasm 12
 原始卵泡 primordial follicle 40
 原兽亚纲 Prototheria 120
 原索动物 Protochordata 120
 原体腔 primary coelom 118
 圆口纲 Cyclostomata 120
 月经周期 menstrual cycle 177
- Z**
- 杂合子 heterozygote 65
 灾变论 catastrophism 129
 载脂蛋白 E apolipoprotein E, ApoE 144
 再生 regeneration 99
 早现遗传 anticipation 79
 增强子 enhancer 52
 真核生物 eukaryotes 11
 真核细胞 eukaryotic cell 15
 真菌界 Fungi 115
 真兽亚纲 Eutheria 120
 支持细胞 sertoli cell 173
 直接腹腔内人工授精 direct intraperitoneal insemination, DIPI 187
 直接卵泡内人工授精 direct intrafollicular insemination, DIFI 187
 植入前遗传学诊断 preimplantation genetic diagnosis, PGD 196
 植物极 vegetal pole 89
 植物界 Plantae 114
 指数生长期 exponential growth period 99
 质量性状 qualitative character 85
 治疗性克隆 therapeutic cloning 148
 蛭纲 Hirudinea 118
 中华民族基因多态性数据库 polymorphism in Chinese ethnic groups 159
 中间缺失 interstitial deletion 70
 中间纤维 intermediate filament, IF 34
 中空的背神经管 dorsal tubular nerve cord 123
 中胚层 mesoderm 91
 中心法则 central dogma 2
 中性突变漂变假说 neutral mutation random drift hypothesis 128
 中央着丝粒染色体 metacentric chromosome 60
 终变期 diakinesis 43
 终止密码突变 termination codon mutation 57
 终止子 terminator 52
 肿瘤标志 marker 197
 种 species 112
 种间竞争 interspecific competition 127
 种内竞争 intraspecific competition 127
 种群 population 134
 种群密度 density 134
 周质空间 periplasmic space 14
 轴突 axon 164
 轴突末梢 axonal terminals 164
 蛛型纲 Arachnoidea 119
 主缢痕 primary constriction 59



- 属 genus 114
专能细胞 committed cell 97
转换 transition 56
转录 transcription 54
转座子 transposon 51
着床前遗传学诊断 preimplantation genetic diagnosis, PGD 188
着丝粒 centromere 59
着丝粒融合 centric fusion 72
滋养层 trophoblast 90
自毁容貌综合征 Lesch-Nyhan syndrome 58
自然选择学说 Theory of natural selection 126
自身免疫性疾病 autoimmune disease 144
自体吞噬 autophagy 31
自稳性 self-maintenance 201
自养生物 autotroph 136
自由组合律 law of independent assortment 65
综合性进化理论 synthetic theory of evolution 127
组织工程 tissue engineering 152
祖细胞 progenitor cell 203

英中文名词索引

A

- abiotic factor 非生物因子 132
abnormalities of chromosome number 染色体数目畸变 68
abnormalities of chromosome structure 染色体结构畸变 68
absolute density 绝对密度 134
acrocentric chromosome 近端着丝粒染色体 60
acrosin 顶体素 45
acrosome reaction 顶体反应 45
activin-A 激活素蛋白-A 100
adaptation 适应性反应 146
additive effect 加性效应 85
adolescence 青春发育期 177
adult stem cell 成体干细胞 200,204
age pyramids 年龄锥体 134
age structure 年龄结构 134
aging 衰老 100
allele gene 等位基因 65
allele heterogeneity 等位基因异质性 81
Alu family Alu家族 51
Alzheimer disease, AD Alzheimer病 169
Alzheimer disease, AD 阿尔茨海默病 145
aminoacyl-tRNA site, A site A部位 27
amitosis 无丝分裂 37
amnion 羊膜 120
Amniota 羊膜动物 120
Amphibia 两栖纲 120
anaerobic cell 厌氧细胞 122
Anamnia 无羊膜动物 120
anaphase lag 后期延滞 70
aneuploid 非整倍体 69
animal pole 动物极 89
Animalia 动物界 114
Annelida 环节动物门 118
anovulatory cycle 无排卵性周期 183
anticipation 早现遗传 79
antisense strand 反义链 54
anti-Müllerian hormone, AMH 抗缪勒管激素 176
apical cap 顶帽 100
apical ectodermal cap 顶外胚层帽 100
apolipoprotein E, ApoE 载脂蛋白 E 144
Arachnoidea 蛛型纲 119
Arthropoda 节肢动物门 119
artificial insemination by donor, AID 异源人工授精 186
artificial insemination by husband, AIH 同源人工授精 186
artificial insemination 人工授精 186
Artiodactyla 偶蹄目 121
asexual reproduction 无性生殖 8,37
assimilation 同化作用 8
assisted hatching, AHA 人工辅助孵化术 189
assisted reproductive techniques, ART 辅助生殖技术 186
asymmetry division 不对称性细胞分裂 203
autoimmune disease 自身免疫性疾病 144
autophagy 自体吞噬 31
autosomal disease 常染色体病 74
autosomal dominant, AD 常染色体显性 76
autosomal recessive, AR 常染色体隐性遗传 79
autosome 常染色体 60
autotroph 自养生物 136
Aves 鸟纲 120
axonal terminals 轴突末梢 164
axon 轴突 164

B

- banding pattern 带型 62
banding technique 染色体显带技术 62
band 带 62
Barr body 巴氏小体 58
base pair, bp 碱基对 15
biallelic marker 双等位基因标记 156
bilateral symmetry 两侧对称 123
binary fission 二分裂 37



binomial nomenclature 双名法 113
 biochip 生物芯片 195
 biodiversity 生物多样性 105
 biogeochemical cycle 生物地球化学循环 139
 biomembrane, or biological membrane 生物膜 17
 biotic factor 生物因子 132
 birth defect 出生缺陷 102
 bivalent 二价体 43
 blastocoele 囊胚腔 47, 90
 blastocyst cavity 胚泡腔 90
 blastocyst 胚泡 47
 blastomere 卵裂球 47
 blastopore 胚孔 90
 blastula 囊胚 90

C

CAAT box CAAT 框 52
 capacitation 获能 45
 Carnivora 食肉目 121
 carnivore 食肉动物 136
 carrier 携带者 80
 catastrophism 灾变论 129
 cell theory 细胞学说 13
 cell biology 细胞生物学 12
 cell coat 细胞被 35
 cell membrane 细胞膜 16
 cell surface 细胞表面 35
 cell therapy 细胞治疗 171
 cell 细胞 12
 centimorgan, cM 遗传距离 155
 central dogma 中心法则 2
 centric fusion 着丝粒融合 72
 centromere 着丝粒 59
 Cephalochordata 头索动物 120
 Cestoidea 绦虫纲 118
 Cetacea 鲸目 121
 chiasma 交叉 43
 Chiroptera 翼手目 121
 Chondrichthyes 软骨鱼类 120
 chondrioid 类线粒体 14
 chordates 脊索动物 123
 chromatid 染色单体 59
 chromatin 染色质 24
 chromonema 染色线 42
 chromosomal aberration syndrome 染色体异常综合征 74
 chromosomal diseases 染色体病 74
 chromosomal polymorphism 染色体多态性 64
 chromosomal rearrangement 染色体重排 70
 chromosome aberration 染色体畸变 68
 chromosome lose 染色体丢失 70
 chromosome nondisjunction 染色体不分离 69
 chromosome 染色体 24
 Ciliata 纤毛纲 117
 cilium 纤毛 35
 cisternal surface 腔面 29
 classification 分类 113
 class 纲 114
 cleavage 卵裂 47
 clone 克隆 4
 coacervate 团聚体 10
 coculture 共同培养 189
 codominance 共显性 78
 coelenterata 腔肠动物 123
 Coelenterate 腔肠动物门 117
 committed cell 专能细胞 97
 committed progenitor 定向祖细胞 100
 community 群落 135
 comparative genomic hybridization, CGH 比较基因组杂交 195
 comparative genomics 比较基因组学 160
 compensatory regeneration 补偿性再生 99
 complete dominant 完全显性 76
 complete linkage 完全连锁 67
 complex disease 复杂疾病 86
 congenital malformation 先天畸形 102
 consumer 消费者 136
 contig 邻接克隆群 156
 corona radiata 放射冠 41
 creating the brain 创造脑 164
 creationism 特创论 125
 criss-cross inheritance 交叉遗传 81
 critical period 临界期 104
 cri-du-chat syndrome 猫叫综合征 75
 crossing-over 交换 43
 Crustacea 甲壳纲 119



cumulus oophorus 卵丘 41
 cyclin D₁ 细胞周期素 100
 Cyclostomata 圆口纲 120
 cytology 细胞学 12
 cytoplasmic localization 细胞质定域 96
 cytoplasmic membrane 胞质膜 17
 cytoplasm 细胞质 16
 cytoskeleton 细胞骨架 33
 cytosolic surface 胞质面 29
 cytotrophoblast 细胞滋养层 47
 C-band C带 63
 C-banding C显带 63

D

database for human polymorphism DHP 数据库
 159
 decelerate growth period 生长减速期 99
 decomposer 分解者 136
 definite variation 一定变异 126
 degeneracy 简并性 55
 delayed dominance 延迟显性 79
 deletion 缺失 70
 delineation and compartmentalization 细胞区域化
 21
 dementia 痴呆 169
 dendrites 树突 164
 density 种群密度 134
 derivation chromosome 衍生染色体 72
 determination 细胞决定 97
 Deuterostomia 后口动物 119
 development 发育 3
 diakinesis 终变期 43
 diandry 双雄受精 69
 dicentric chromosome 双着丝粒染色体 73
 differential growth 差异生长 98
 differentiation 分化 3
 digyny 双雌受精 69
 diploid 二倍体 68
 diplotene 双线期 43
 direct intrafollicular insemination, DIFI 直接卵泡
 内人工授精 187
 direct intraperitoneal insemination, DIPI 直接腹
 腔内人工授精 187

disassimilation 异化作用 8
 disease, disorder 疾病 141
 DNA chip DNA 芯片 195
 DNA microarray DNA 微阵列 195
 dominant character 显性性状 64
 donor 供体 149
 dorsal lip 背唇 90
 dorsal tubular nerve cord 中空的背神经管 123
 dosage compensation effect 剂量补偿效应 59
 Duchenne muscular dystrophy, DMD Duchenne 型
 肌营养不良 82
 duplication 重复 70
 dynamic mutation 动态突变 57
 dystrophia myotonica-protein kinase, DMPK 强直
 性肌营养不良蛋白激酶 79
 dystrophin 抗肌萎缩蛋白 82

E

Echinodermata 棘皮动物 119
 ecological factor 生态因子 132
 ecosystem 生态系统 136
 embryo splitting 胚胎分割 149
 embryoid body, EB 类胚体 201
 embryonal body 胚胎小体 206
 embryonic carcinoma cell, EC 畸胎瘤细胞 202
 embryonic development 胚胎发育 89
 embryonic germ cell, EG 生殖干细胞 200
 embryonic induction 胚胎诱导 97
 embryonic stem cell, ES 胚胎干细胞 200
 endoderm 内胚层 90
 endomembrane system 内膜系统 28
 endomitosis 核内有丝分裂 69
 endoplasmic reticulum, ER 内质网 28
 endoreduplication 核内复制 69
 energy transduction 能量转换 22
 enhancer 增强子 52
 environmental endocrine disrupters, EDs 环境内
 分泌干扰物 143
 environmental factor 环境因子 132
 environmental genomics 环境基因组学 161
 environment 环境 132
 epiblast 上胚层 91
 epimorphosis regeneration 微变态再生 99



essential amino acid 必需氨基酸 143
etiology 病因学 141
euchromatin 常染色质 58
eukaryotes 真核生物 11
eukaryotic cell 真核细胞 15
Eutheria 真兽亚纲 120
evolutionary biology 进化生物学 131
evolution 进化 9
excision repair 切除修复 57
exon 外显子 51
exponential growth period 指数生长期 99
expressed sequence tags, EST 表达序列标签 157
extinction 物种灭绝 129
extracellular matrix, ECM 细胞外基质 35

F

family 科 114
fertilization 受精 44
fibroblast 成纤维细胞 36
filament 蛋白质纤维 33
first polar body 第一极体 41
flagellum 鞭毛 35
fluid mosaic model 液态镶嵌模型 19
fluorescence in situ hybridization, FISH 荧光原位杂交 195
follicle 卵泡 40
food chain 食物链 137
food web 食物网 137
form regulating movement 调节运动 98
form 变型 112
frame shift mutation 移码突变 57
functional genomics 功能基因组学 160
Fungi 真菌界 115

G

gamete 配子 37
gametogenesis 配子发生 38
Gastropoda 腹足纲 118
gastrula 原肠胚 90
GC box GC 框 52
gene chip 基因芯片 195
gene expression pattern 基因表达图谱 195

gene expression 基因表达 53
gene map 基因图 155
gene mutation 基因突变 55
gene polymorphism 基因多态性 144
gene pool 基因库 127
genetic code 遗传密码 2
genetic discrimination 基因歧视 199
genetic factor 遗传因子 64
genetic heterogeneity 遗传异质性 81
genetic imprinting 遗传印记 79
genetic map 遗传图 155
genetic marker 遗传标记 155
genetic polymorphism 遗传多态性 144
genome 基因组 37
genomics 基因组学 155
genotype 基因型 65
genus 属 114
geographic isolation 地理隔离 127
gill slits 咽鳃裂 123
glia cells 胶质细胞 166
glucose-regulated protein 葡萄糖调节蛋白 170
Golgi body, Golgi apparatus 高尔基体 29
Golgi complex 高尔基复合体 29
gonadal cord 生殖腺索 172
granulosa 颗粒层 41
growth 生长 3
G-band G带 63
G-banding G显带 63

H

haploid 单倍体 68
haplotype 单倍体型 156
Hemichordata 半索动物门 119
hemizygote 半合子 81
hemophilia A 血友病 A 82
herbivore 食草动物 136
hereditary disease, genetic disease 遗传性疾病 68
heredity 遗传 8
heritability 遗传率 87
heterochromatin 异染色质 58
heterogenous group of cells 异源性(异类)细胞群 166



heterotroph 异养生物 122,136
heterozygote 杂合子 65
high mobility group, HMG 高速泳动族 175
high resolution banding 高分辨显带 63
Hirudinea 蛭纲 118
HMG-box motif HMG-box 基序 175
hnRNA 核内异质 RNA 54
holandric inheritance 全男性遗传 84
homeobox gene 同源盒基因 93
homeobox 同源盒 93
homeodomain, HD 同源结构域 95
homeotic gene 同源异型基因 93
homozygote 纯合子 65
hormone induced ovulation 激素超排 188
house-keeping gene 持家基因 55
human genome diversity project, HGDP 人类基因组多样性计划 160
human genome organization, HUGO 国际人类基因组组织 155
human genome project, HGP 人类基因组计划 4
human liver proteome project, HLPP 人类肝蛋白质组计划 162
human plasma proteome project, HPPP 人类血浆蛋白质组计划 162
human proteome organization, HUPO 国际人类蛋白质组组织 162
human proteome project, HPP 人类蛋白质组计划 162
hyperdiploid 超二倍体 69
hypertrophy 过度增生 99
hypoblast 下胚层 91
hypodiploid 亚二倍体 69
hypothalamic-pituitary-ovarian axis, HPOA 下丘脑-垂体-卵巢轴 177
hypothalamic-pituitary-testicle axis, HPTA 下丘脑-垂体-睾丸轴 178
hypoxia 缺氧 170
hypoxic inducible factor 细胞内缺氧性诱导因子 170

I

identification 鉴定 113
immune 免疫 143

immunodeficiency disease 先天性免疫缺陷病 143
in vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET 体外受精-胚胎移植 186
in vitro fertilization, IVF 体外受精 196
incomplete dominance 不完全显性 78
incomplete linkage 不完全连锁 67
indefinite variation 不定变异 126
induction 诱导 97
infectious disease 传染病 142
inflammation 炎症 147
infraclass 下纲 114
inheritance of acquired character 获得性遗传 125
inhibition 抑制 98
inner cell mass, ICM 内细胞团 47
Insecta 昆虫纲 119
Insectivora 食虫目 121
intermediate filament, IF 中间纤维 34
internal membrane 内膜 17
interspecific competition 种间竞争 127
interspersed repetitive sequence 分散重复序列 51
interstitial deletion 中间缺失 70
intracervical insemination, ICI 宫颈周围或宫颈管内人工授精 187
intracytoplasmic sperm injection, ICSI 单精子胞质内注射 187,196
intraspecific competition 种内竞争 127
intrauterine insemination, IUI 宫腔内人工授精 187
intron 内含子 51
inversion 倒位 71
Invertebrata 无脊椎动物 119
irregular dominant 不规则显性 78
ischemia 脑缺血 170
isochromosome 等臂染色体 73

K

karyotype analysis 核型分析 60
karyotype 核型 60
kingdom 界 114
Klinefelter syndrome 先天性睾丸发育不全综合



- 征 75
Kpn I family Kpn I 家族 51
- L**
- lag growth period 生长停滞期 99
lagging strand 后随链 52
Lamellibranchiata 瓣鳃纲 118
landmark 界标 63
lateral lip 侧唇 90
law of independent assortment 自由组合律 65
law of segregation 分离律 65
leading strand 前导链 52
Leber's hereditary optic neuropathy, LHON Leber 遗传性视神经病 85
leptotene 细线期 42
Lesch-Nyhan syndrome 自毁容貌综合征 58
leukemia inhibitory factor, LTF 白血病抑制因子 201
liability 易患性 86
life 生命 7
linkage group 连锁群 67
linkage map 连锁图 155
linkage 连锁 64
locus heterogeneity 基因座异质性 81
long interspersed nuclear element, LINE 长分散核元件 51
low density lipoprotein receptor, LDLR 低密度脂蛋白受体 78
luteinizing hormone, LH 黄体生成素 41
lysosome 溶酶体 30
- M**
- macroglia 大胶质细胞 166
MALDI-image 生物质谱成像技术 198
Mammalia 哺乳纲 120
marker 肿瘤标志 197
Mastigophora 鞭毛纲 117
maternal effect gene 母源效应基因 93
matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry MALDI-TOF MS 195
maturation in vitro of immature human oocyte 人卵母细胞体外培养成熟 188
mature follicle 成熟卵泡 41
meiosis 减数分裂 38
membrane 膜 17
Mendel's Laws of Inheritance 孟德尔遗传定律 2
menstrual cycle 月经周期 177
mesoderm 中胚层 91
metabolism 新陈代谢 3
metacentric chromosome 中央着丝粒染色体 60
metamorphosis 变态 99
Metatheria 后兽亚纲 120
Metazoa 后生动物 117
Metazoa 后生动物界 114
microfilament 微丝 34
Micrographia 显微图谱 12
microsatellite DNA 微卫星 DNA 50
microsatellite 微卫星 156
microsphere 微球体 10
microtubule 微管 34
minisatellite DNA 小卫星 DNA 50
minor gene 微效基因 85
missense mutation 错义突变 57
mitochondrial DNA, mtDNA 线粒体 DNA 50
mitochondrial genome 线粒体基因组 50
mitochondrion 线粒体 31
mitosis 有丝分裂 38
modern Darwinism 现代达尔文主义 127
molecular diagnosis 分子诊断 194
molecular evolution 分子进化 130
Mollusca 软体动物门 118
Monera 原核生物界 115
monopotent stem cell 单能干细胞 200
monosomy 单体型 69
morphallaxis regeneration 变形再生 99
morphogenesis 形态发生 98
mortality 死亡率 134
morula 桑椹胚 47
mosaic 嵌合体 69
multifactorial inheritance disease 多因子遗传病 86
multifactorial inheritance 多因子遗传 85
multiple factor hypothesis 多因子假说 86
myelin 髓鞘 165



Myriapoda 多足纲 119
Müllerian ducts 缪勒管 174

N

N banding N显带 63
natality 出生率 134
national center for human genome research, NCH-GR 国家人类基因组研究中心 155
Nemathelminthes 线形动物门 118
neo-catastrophism 新灾变论 129
nerve cell 神经细胞 164
nerve growth factor, NGF 神经生长因子 171
nerve injury-induced protein, Ninjurin 神经损伤诱导蛋白质 171
neural fold 神经褶 92
neural groove 神经沟 92
neural plate 神经板 92
neural tube 神经管 92
neurological medicine 神经医学 164
neurology 神经病学 164
neuron 神经元 164
neurosis 神经官能症 146
neurula 神经轴胚 91
neutral mutation random drift hypothesis 中性突变漂变假说 128
niche 生态位 137
nomenclature 命名 113
nonsense mutation 无义突变 57
non-sister chromatid 非姐妹染色单体 43
notochord 91,123 脊索
nuclear genome 核基因组 50
nuclear lamina 核纤层 23
nuclear membrane 核膜 23
nuclear pore complex 核孔复合体 23
nuclear transplantation 核移植 150
nucleoid 拟核 14
nucleolus organizer region, NOR 核仁组织区 23,60
nucleolus 核仁 23
nucleosome 核小体 24
nucleus 细胞核 16
N-band N带 63

O

Okazaki fragment 冈崎片段 52
Oligochaeta 寡毛纲 118
ontogenesis 个体发育 8
oogenesis 卵子发生 39
oogonium 卵原细胞 39
ooplasm transfer, OT 卵细胞质移植 189
ootid 卵细胞 41
open reading frame 开放阅读框 175
optic cup 视杯 98
order 目 114
organogenesis 器官发生 92
Osteichthyes 硬骨鱼类 120
ovary-forming genes 卵巢形成基因 175
overproduction 繁殖过剩 127
ovulation 排卵 177
ovum 卵子 37

P

pachytene 粗线期 43
paracentric inversion 臂内倒位 71
Parkinson disease, PD 帕金森病 204
past-genome project 后基因组计划 4,160
pattern formation 模式形成 93
pedigree analysis 系谱分析法 76
penetrance 外显率 78
penis 阴茎 174
pericentric inversion 臂间倒位 71
periplasmic space 周质空间 14
perivitelline space 卵黄周间隙 46
peroxisome 过氧化物酶体 31
petit 短臂 59
phagocytosis 异物吞噬 31
pharmacogenomics 药物基因组学 162
phenotype 表型 65
phosphate regulating gene with homologies to endopeptidases on the X-chromosome PHEX 基因 83
phylogenetic tree 进化系统树 124
phylum 门 114
physical map 物理图 155
Pisces 鱼纲 120



placenta 胚盘 91
 placenta 胎盘 90
 Plantae 植物界 114
 plasma membrane block 卵膜封闭 46
 plasma membrane 细胞质膜 17
 plasma thromboplastin component, PTC 血浆凝血活酶成分 142
 plasticity 可塑性 201
 platyhelminthes 扁形动物 123
 Platyhelminthes 扁形动物门 118
 pluripotent cell 多能细胞 97
 pluripotent stem cell 多能干细胞 200
 point mutation 点突变 56
 polar body 极体 39
 Polychaeta 多毛纲 118
 polygenic inheritance disease 多基因遗传病 86
 polygenic inheritance 多基因遗传 85
 polymorphism in Chinese ethnic groups 中华民族基因多态性数据库 159
 polymorphism information content, PIC 多态信息量 156
 polyploid 多倍体 68
 polysomy 多体型 69
 population 群体 127
 population 种群 134
 porifera 多孔动物 117
 post embryonic development 胚后发育 89
 post-genome era 功能基因组学时代 194
 predictive medicine 预测医学 194
 preimplantation genetic diagnosis, PGD 植入前遗传学诊断 196
 preimplantation genetic diagnosis, PGD 着床前遗传学诊断 188
 premature follicle 近成熟卵泡 41
 primary coelom 原体腔 118
 primary constriction 主缢痕 59
 primary consumer 一级消费者 136
 primary follicle 初级卵泡 40
 primary lysosome 初级溶酶体 30
 primary oocyte 初级卵母细胞 40
 primary organ rudiment 初级器官原基 92
 primary spermatocyte 初级精母细胞 38
 Primates 灵长目 121

primordial follicle 原始卵泡 40
 prion protein, PrP 朊蛋白 168
 prion 朊病毒 7
 proband 先证者 76
 producer 生产者 136
 proeucaryote 前真核生物 11
 progenitor cell 祖细胞 203
 prokaryotes 原核生物 10
 prokaryotic cell 原核细胞 14
 promoter 启动子 51
 protecting the brain 保护脑 164
 Protista 原生生物界 115
 Protochordata 原索动物 120
 protoplasm 原生质 12
 Prototheria 原兽亚纲 120
 Protozoa 原生动物界 114
 pseudocoelom 假体腔 118
 public sequence 公共序列 157
 punctuated equilibrium 间断平衡论 129
 pyramid of energy 能量锥体 138

Q

qualitative character 质量性状 85
 quantitative character 数量性状 85
 quantitative trait locus, QTL 数量性状基因座 161
 Quinacrine mustard, QM 氮芥喹啉因 63
 Q-banding Q 显带 63
 Q-band Q 带 63

R

radial symmetry 辐射对称体制 123
 reactive oxygen species, ROS 活性氧 101
 recipient 受体 149
 reciprocal translocation 相互易位 72
 regeneration 再生 99
 region 区 63
 relative density 相对密度 134
 repetitive sequence 重复序列 50
 replication fork 复制叉 53
 replicon 复制子 53
 reproduction isolation 生殖隔离 128
 reproduction 生殖 5



- reproductive cloning 生殖性克隆 148
 reproductive medicine 生殖医学 172
 reprogramming 重新编程 149
 Reptilia 爬行纲 120
 restriction fragment length polymorphism, RFLP
 限制性片段长度多态 156, 194
 rete testis 睾丸网 173
 retinoic acid 维 A 酸 204
 reverse band 反带 63
 ribosome 核糖体 26
 ribozyme 酶性核糖核酸 10
 ring chromosome 环状染色体 73
 Robertsonian translocation 罗伯逊易位 72
 Rodentia 啮齿目 121
 rough endoplasmic reticulum, RER 粗面内质网
 29
 R-banding R 显带 63
 R-band R 带 63
- S**
- sacculle 扁平膜囊 29
 same sense mutation 同义突变 56
 sarcode 肉样质 12
 Sarcodina 肉足纲 117
 satellite DNA 卫星 DNA 50
 satellite 随体 60
 scientific name 学名 113
 second polar body 第二极体 41
 secondary coelom 次生体腔 118
 secondary constriction 副缢痕 60
 secondary consumer 二级消费者 136
 secondary follicle 次级卵泡 40
 secondary lysosome 次级溶酶体 30
 secondary oocyte 次级卵母细胞 41
 secondary organ rudiment 次级器官原基 92
 secondary spermatocyte 次级精母细胞 38
 segmentation genes 分节基因群 93
 self-maintenance 自稳性 201
 semen 精液 179
 semidominance 半显性 78
 seminiferous tubules 生精小管 173
 semiper-meability 半透性 17
 sense strand 有意义链 54
 sensitive period 胚胎敏感期 104
 sequence map 序列图 155
 sequence tagged site, STS 序列标签部位 156
 sertoli cell 支持细胞 173
 sex chromatin 性染色质 58
 sex chromosome 或 heterochromosome 性染色体
 60
 sex determination 性别决定 174
 sex differentiation 性别分化 176
 sexual reproduction 有性生殖 8, 37
 sex-chromatin body 性染色质体 58
 sex-conditioned inheritance 从性遗传 79
 short interspersed nuclear element, SINE 短分散
 核元件 51
 short tandem repeat, STR 短串联重复序列 50,
 156
 single nucleotide polymorphism, SNP 单核苷酸多
 态 156
 single-gene disease, monogenic disease 单基因遗
 传病 76
 small interfering RNA, siRNA 小干扰 RNA 96
 smooth endoplasmic reticulum, SER 滑面内质网
 29
 soma 细胞体 164
 somite 体节 92
 species 种 112
 spermatid 精细胞 38
 spermatogenesis 精子发生 38
 spermatogenic cell 生精细胞 173
 spermatogonium 精原细胞 38
 sperm 精子 37
 sperm-egg fusion 精卵融合 46
 splicing 剪接 54
 split gene 断裂基因 51
 Spongia 海绵动物 117, 123
 Sporozoa 孢子纲 117
 stem cell niche 干细胞巢 204
 stem cell 干细胞 4
 steroidogenic factor-1, SF-1 类固醇生成因子-1
 175
 structural genomics 结构基因组学 160
 struggle for existence 生存竞争 126
 subclass 亚纲 114



submetacentric chromosome 亚中央着丝粒染色体 60
 subspecies 亚种 112
 superclass 超纲 114
 surface enhanced laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry SELDI-TOF MS 195
 susceptibility 易感性 86
 symbiosis 共生作用 166
 symmetry division 对称性细胞分裂 203
 synapse 突触 165
 synapsis 联会 43
 synaptonemal complex 联会复合体 43
 synthetic theory of evolution 综合性进化理论 127

T

tailing 加尾 54
 tandem repetitive sequence 串联重复序列 50
 TATA box TATA 框 51
 taxonomic category 分类等级或阶元 114
 taxonomy 生物分类学 113
 telocentric chromosome 端着丝粒染色体 60
 telomere attrition 端粒消减 101
 telomere 端粒 59
 terminal deletion 末端缺失 70
 terminalization 交叉的端化 43
 termination codon mutation 终止密码突变 57
 terminator 终止子 52
 testes-forming genes 睾丸形成基因 175
 testes-suppressing gene 睾丸抑制基因 175
 tetrad 四分体 43
 tetraploid 四倍体 68
 Theory of artificial selection 人工选择学说 126
 Theory of Evolution 进化论 2,125
 Theory of natural selection 自然选择学说 126
 theory of the use and disuse 用进废退学说 125
 therapeutic cloning 治疗性克隆 148
 threshold 阈值 86
 tissue engineering 组织工程 152
 totipotency 全能性 200
 totipotent stem cell 全能干细胞 200
 trait 性状 64
 transcription 转录 54

transdifferentiation 横向分化 206
 transitional protein 过渡性蛋白质 39
 transition 转换 56
 translation 翻译 54
 translocation 易位 72
 transposable element 可转座元件 51
 transposon 转座子 51
 transversion 颠换 56
 Trematoda 吸虫纲 118
 trinomial nomenclature 三名法 113
 triploid 三倍体 68
 trisomy 13 syndrome 13 三体综合征 75
 trisomy 18 syndrome 18 三体综合征 75
 trisomy 21 syndrome 21 三体综合征 74
 trisomy X syndrome X 三体综合征 76
 trisomy 三体型 69
 trophic level 营养级 137
 trophoblast 滋养层 90
 Turbellaria 涡虫纲 118
 Turner syndrome 先天性卵巢发育不良综合征 75
 T-banding T 显带 63
 T-band T 带 63

U

understanding the brain 认识脑 164
 unique sequence 单一序列 50
 unit membrane 单位膜 16
 Urochordata 尾索亚门 119

V

vacuole 液泡 30
 variation 变异 8
 variety 变种 112
 vegetal pole 植物极 89
 vegetation cell 营养细胞 8
 vegetation tissue 营养组织 8
 ventral lip 腹唇 90
 Vertebrata 脊椎动物亚门 120
 vesicle 小泡 30
 viroid 类病毒 7
 virus 病毒 7
 vitamin D resistant rickets 抗维生素 D 佝偻病 83

**W**

Wilms' tumor suppressor gene, *WT-1* Wilms 肿瘤抑制基因 175

Wolffian ducts 沃尔夫管 174

working draft 工作框架图 155

X

X-chromatin X 染色质 58

X-linked dominant inheritance, XD X 连锁显性遗传 83

X-linked inheritance X 连锁遗传 81

X-linked recessive inheritance, XR X 连锁隐性遗传

传 81

yolk plug 卵黄栓 90

Y

Y-chromatin 染色质 58

Y-linked inheritance Y 连锁遗传 84

Z

zona pellucida 透明带 40

zona reaction 透明带反应 46

zygotene 偶线期 42

zygote 合子 37