

# 遗传学 (第3版)

## 第12章 染色体畸变

1. 染色体结构变异及其遗传学效应
2. 染色体数目变异
3. 染色体畸变在基因定位中的应用
4. 染色体畸变与人类疾病
5. 染色体变异在生物进化中的作用



## 12.1 染色体结构变异及其遗传学效应

### 12.1.1 唾腺染色体是遗传分析的理想材料

唾腺染色体 (salivary gland chromosome) 是存在于双翅目昆虫, 如果蝇、摇蚊幼虫的消化管 (尤其是唾腺) 细胞的有丝分裂间期核中的一种可见的、巨型染色体。

例 果蝇幼虫唾腺细胞的唾腺染色体

由于染色体反反复复**复核内复制** (endoduplication), 而核或细胞不分裂, 由很多纵向密集在一起的染色丝 (染色单体,  $2^{10} \sim 2^{15}$ ) 束集在一起, 而且在唾腺细胞中进行了体细胞配对, 同源染色体两成员之间如有不同, 就很容易识别。总处在前期状态, 螺旋化程度低, 比相应正常的体细胞染色体要长千倍; 另一重要特点是具有明暗相间的带纹 (bands)

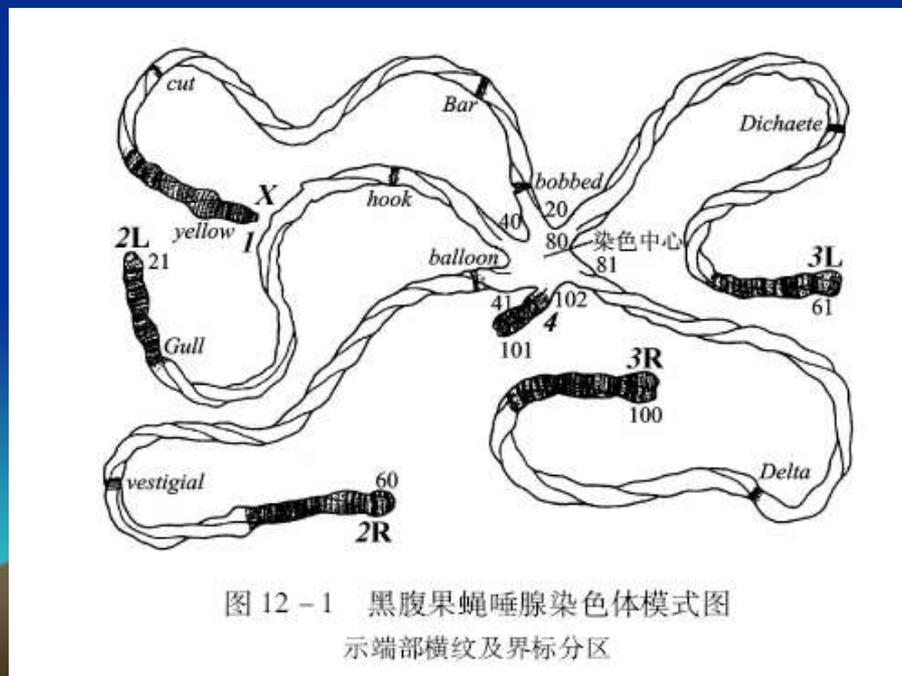


因此，唾腺染色体具有结构和功能上的特性是：

(1) **巨大而伸展** 成千上万条的染色质纤维平行而且精巧地排列形成多线染色体 (polytene chromosome)，长度约为2 000 $\mu$ m，染色体变得巨大，是其体细胞的中期染色体长度的100~200倍。伸展形式的DNA长度约为40 000 $\mu$ m。

(2) **体细胞联会** 体细胞同源染色体紧密而精确地配对。

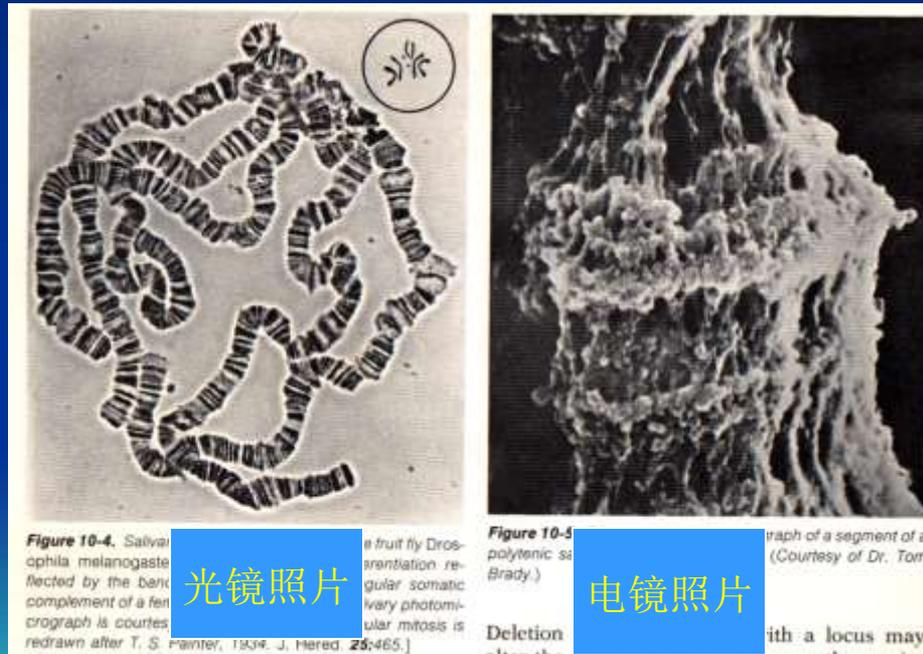
由每对染色体的着丝粒凝聚成染色中心 (chromocenter)。



Y染色体参与染色中心的组成。从染色中心放射状地伸出各对染色体的臂。第1染色体为端着丝粒的XX，第2、3染色体是两对较大的中着丝粒染色体，分别出现两条臂（2L，2R，3L，3R），第4染色体为点状(图12-1)

### (3) 有深浅相间的横纹结构

黑腹果蝇的多线染色体的横纹总数约为5 000条。在光镜下，多线染色体上有85%的区域呈现带纹，15%为间带区，带纹的DNA含量有3 000至300 000 bp。依据特殊的、相对稳定的横纹结构，可以准确地鉴别每条染色体。



横纹的排列特征具有物种的特异性

20世纪30年代Bridges发表了世界上**第一张多线染色体细胞学图谱**

他将整套黑腹果蝇的唾腺染色体被划分为102区，其顺序依次为：

- X: 第1区~第20区，由端部→中心；
- 2L: 第21区~第40区，由端部→中心；
- 2R: 第41区~第60区，由中心→另一端部；
- 3L: 第61区~第80区，自端部→中心；
- 3R: 第81区~第100区，由中心→另一端部；
- 4: 第101区~第102区，自端部→中心；

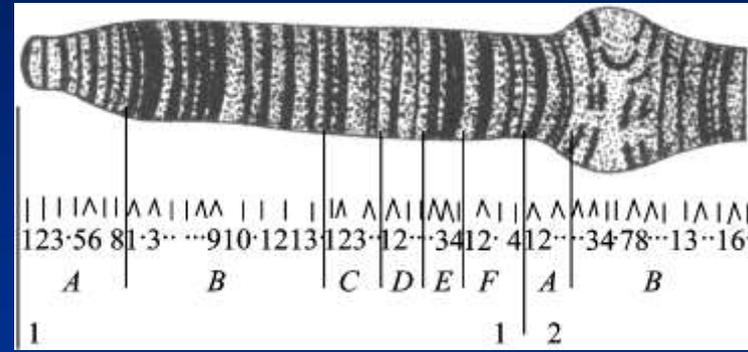


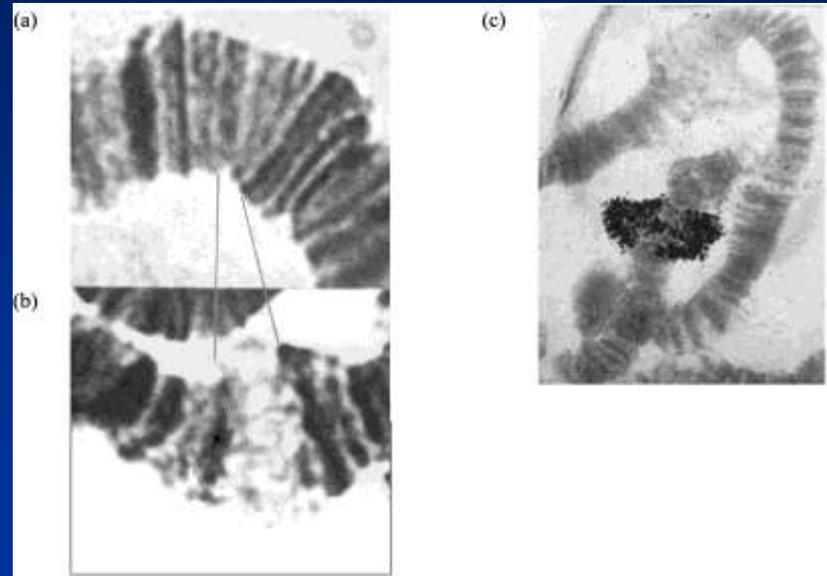
图12-2  
黑腹果蝇唾腺X染色体端部的界标

每一区再分为宽窄不等的A、B、C、D、E、F 6段，每一小段包含数目不等的横纹（图12-2）。由图可见，在黑腹果蝇唾腺染色体的X染色体端部第1区中的A段显示有8条横纹，B段具有14条横纹，C段5条，D段4条，E段4条，F段4条。图中只部分显示在第1区右侧的第2区。

由于唾腺染色体横纹的线性排列能代表基因的线性排列，可用于染色体结构变异的精细分析，通过运用原位杂交技术，可以直接确定特定基因在上述细胞学图上所处横纹的位置。

#### (4) 显见puff结构

**puff**是在幼虫发育不同时期，基因在行使其特殊功能时出现的特殊形态的**泡状结构**或称染色体疏松。这是浓缩的核蛋白纤丝从正常的包装在特定的横纹内的解旋，使成群的环状结构开放并散开的结果 [图12—3 (a)， (b)]。研究证明**puff**是基因正在活跃地转录**RNA**的位置



**图12—3 多线染色体上puff的形成**  
(a) *D. hydei*果蝇唾腺染色某正常带纹区 (b) 经热激 (37°C, 1.5 h) 诱导在该区形成puff (引自Tamarin, 1999)  
(c) 示摇蚊唾腺染色体上一个puff被<sup>3</sup>H-尿苷 (<sup>3</sup>H-U) 同位素标记的RNA (黑点)



## 12.1.2 染色体结构变异的类型及其机制

### (1) 染色体结构变异的类型

染色体结构变异主要有以下几种（图12-4）

- ① **缺失**（deletion或deficiency, del或Df） 染色体丢失某一个片段，位于该片段上的基因也随之丢失。
- ② **重复**（duplication或repeat, dup或Dp） 一条染色体上某一片段出现两份或两份以上的现象，使位于这些片段上的基因多了一份或几份。
- ③ **倒位**（inversion, inv或In） 在同一染色体上某一个片段作 $180^\circ$ 的颠倒后重接，造成染色体上基因顺序的重排。如果颠倒的片段包括着丝粒在内称为臂间倒位（pericentric），不包括着丝粒的倒位称为臂内倒位（paracentric）。
- ④ **易位**（translocation, t或T） 一条染色体臂的一段移接到另一非同源染色体的结构变异。相互易位（reciprocal）最常见，属于非同源染色体间相互交换染色体片段，造成染色体间基因的重排。

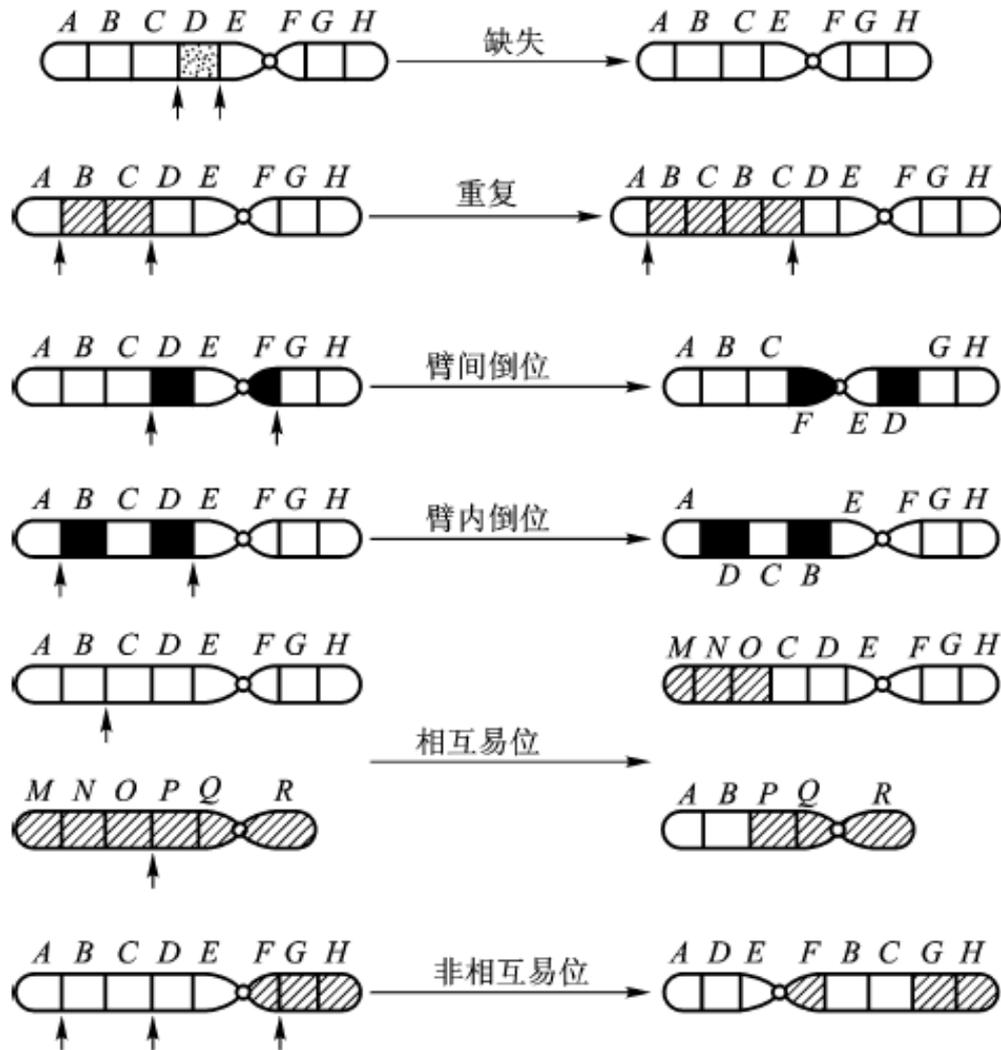


图 12-4 染色体结构变异类型

短箭头显示断裂(或重接)处

**图12-4 染色体结构变异类型**



## (2) 染色体结构变异的机制

导致染色体结构改变的机制在染色体水平上是断裂（breakage）后的异常重接（rejoin）

引起染色体断裂 { 自发  
偶然  
突变因素：电离辐射，紫外光，某些化学物质作用

断裂发生在一基因内→基因突变

### 染色体断裂

①通常失去端粒（Telomeres）

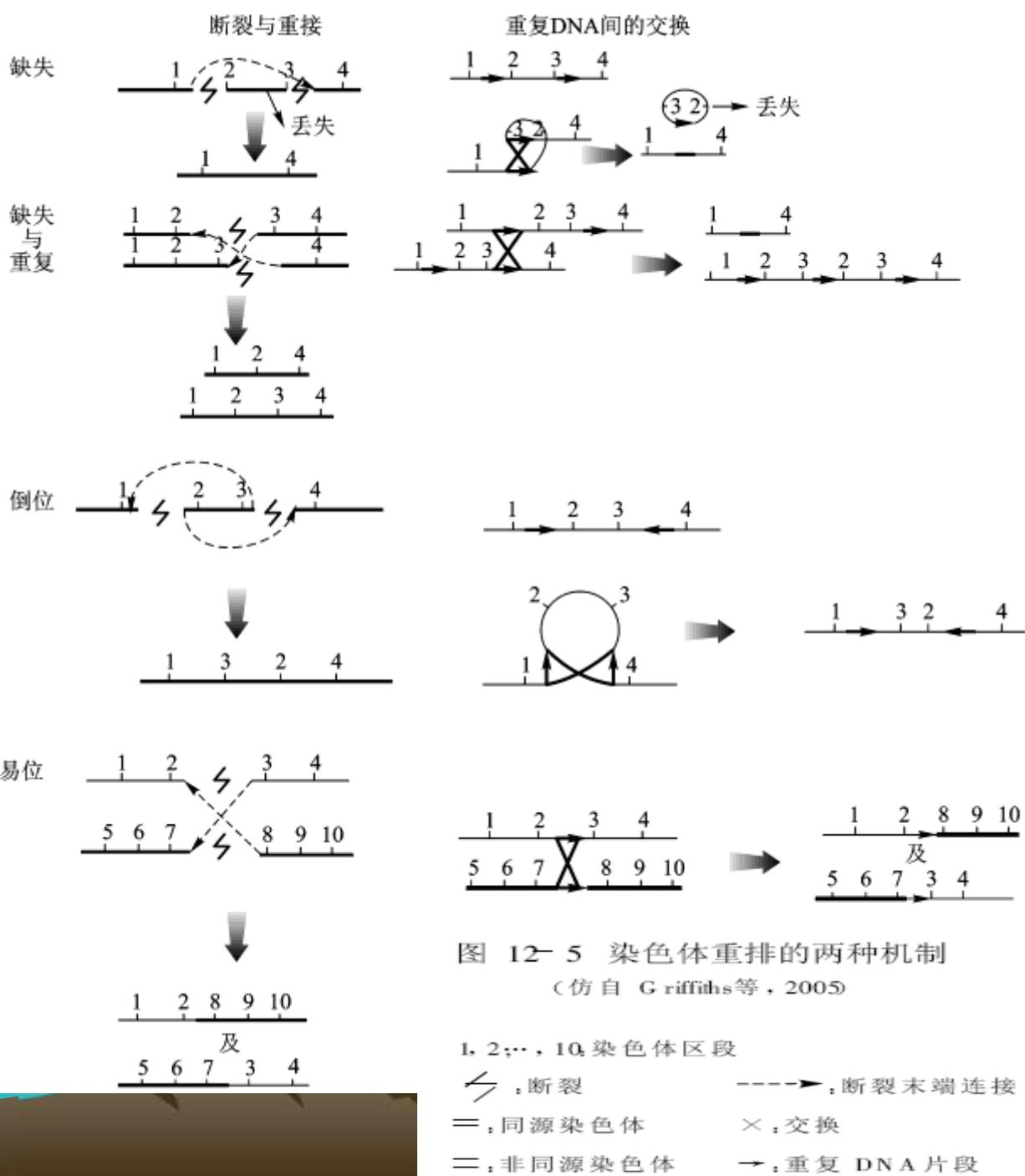
端粒有特殊的序列结构,保护染色体免受外切核酸酶的降解。

②形成粘端（sticky end）使断裂端粘结起来（stickiness）



这些断裂端可以：

- (1) 它们保持原状，不粘合起来，无着丝粒的片段被丢失。
- (2) 同一断裂的两个断裂端重新愈合或重建（*restitution*），回复到原来的染色体结构。
- (3) 若断裂后的染色体未发生重接或未原位重接，则将引起染色体的各种结构畸变亦称染色体重排（*rearrangement*）（图12—5）。在DNA分子水平上可能的机制则是重排发生在重复DNA片段之间的交换（图12—5）。



同一染色体上的短的重复DNA片段，或不同染色体上的重复DNA片段，在减数分裂后，不同位置上的重复DNA片段配对时发生交换，将产生畸变染色体，出现平衡重排和不平衡重排。平衡重排改变染色体上基因顺序但没有DNA的丢失或重复（倒位与相互易位），非平衡重排则会改变染色体片段上基因的剂量（重复与缺失）。

图 12-5 染色体重排的两机制  
(仿自 Griffiths等, 2005)



## 12.1.3 缺失与假显性

### (1) 缺失的类型

按染色体断裂点的数量和位置将缺失又分为。

中间缺失 (interstitial deletion) :

缺失的片段发生在染色体两臂的内部。

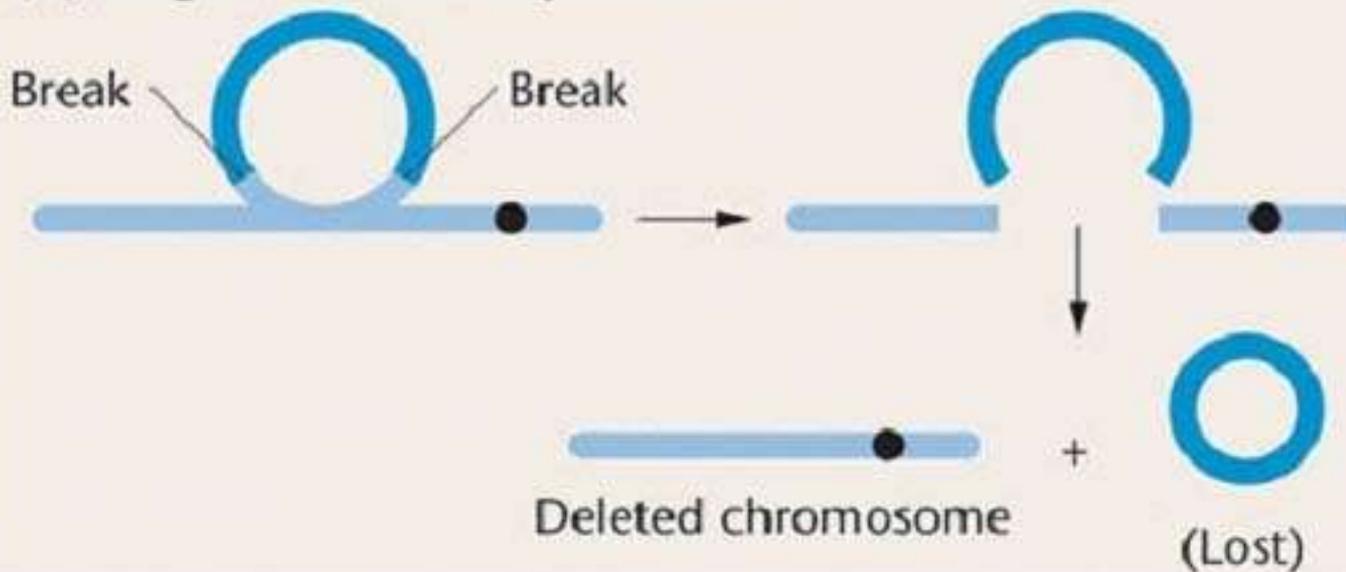
末端缺失 (terminal deletion) :

缺失的片段在染色体的一端。

(a) Origin of terminal deletion



(b) Origin of intercalary deletion

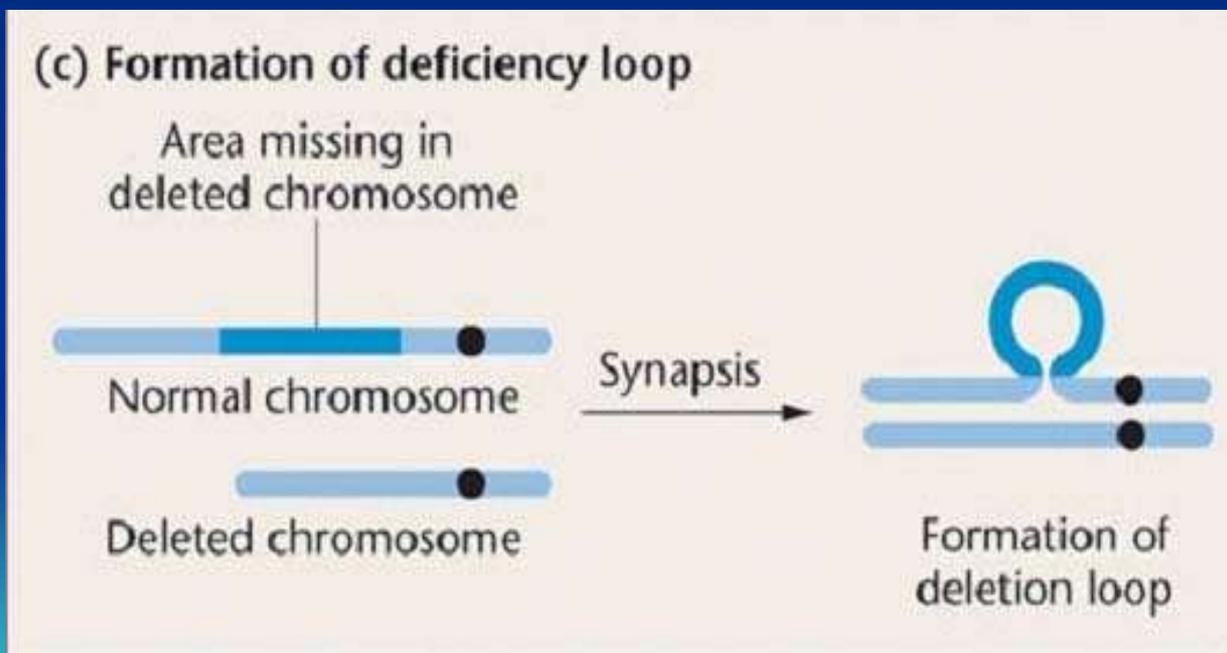




## (2) 缺失的遗传学效应

① 减数分裂过程中同源染色体配对时，缺失杂合体出现特征性的环状结构——**缺失环**（deletion loop）。

在果蝇中可以从细胞学上辨认出与之配对的正常的同源染色体的相应部分所形成的缺失环结构





**缺失的遗传学效应**：致死、半致死、或生活能力降低

大片段的缺失甚至在杂合状态下也是致死的，X染色体的缺失则半合子一般也会致死。但在果蝇、玉米和其他生物体中很小片段缺失的纯合体能够存活，例如，果蝇可存活至成虫阶段的最大的纯合缺失约占基因组的0.1%。

**缺失突变不能回复突变为野生型状态**

例：果蝇 白眼座位缺失

纯合状态 → 可发育成正常果蝇

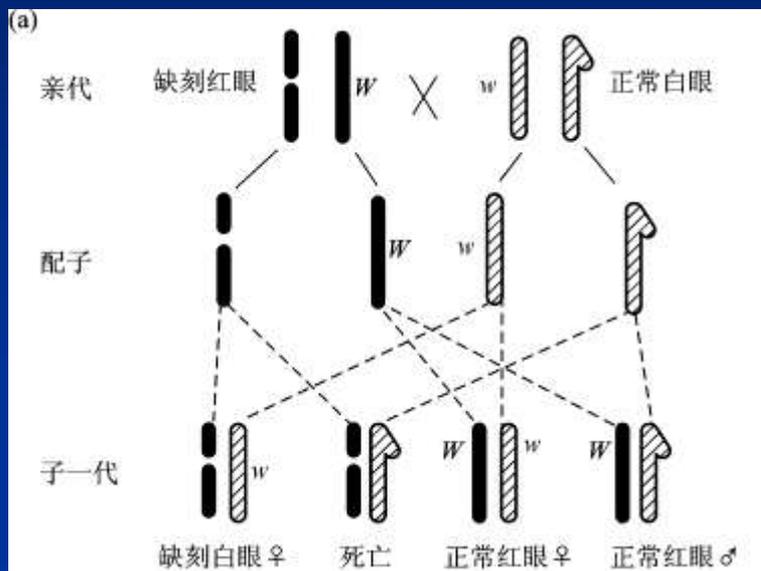
但染色体的**大片段缺失** → 可引起**显性致死**效应

即：在杂合状态时是致死的

若：缺失具有非致死的显性效应时，就会出现不正常的表现型，例：**假显性** ( pseudodominance )

② **假显性** (pseudodominance) 如某染色体缺失的区段包括某些显性基因，其同源染色体上与这一缺失区段相对应位置上的一个隐性等位基因得以表现的现象称为假显性。

**例：**黑腹果蝇缺刻翅的遗传 (图12-6)



**图12-6 缺刻翅的遗传分析及其表型 (a) 杂交图示 (b) 缺刻翅表型 (箭头所示部位)**



**图12-7 缺刻翅缺失涉及45条横纹**

Bridges有力地证明缺刻翅是缺失造成的影响。唾腺染色体的检查表明，果蝇X染色体上的这一片段包括红眼基因在内的“缺刻翅”，丢失了45条横纹 (图12-7)

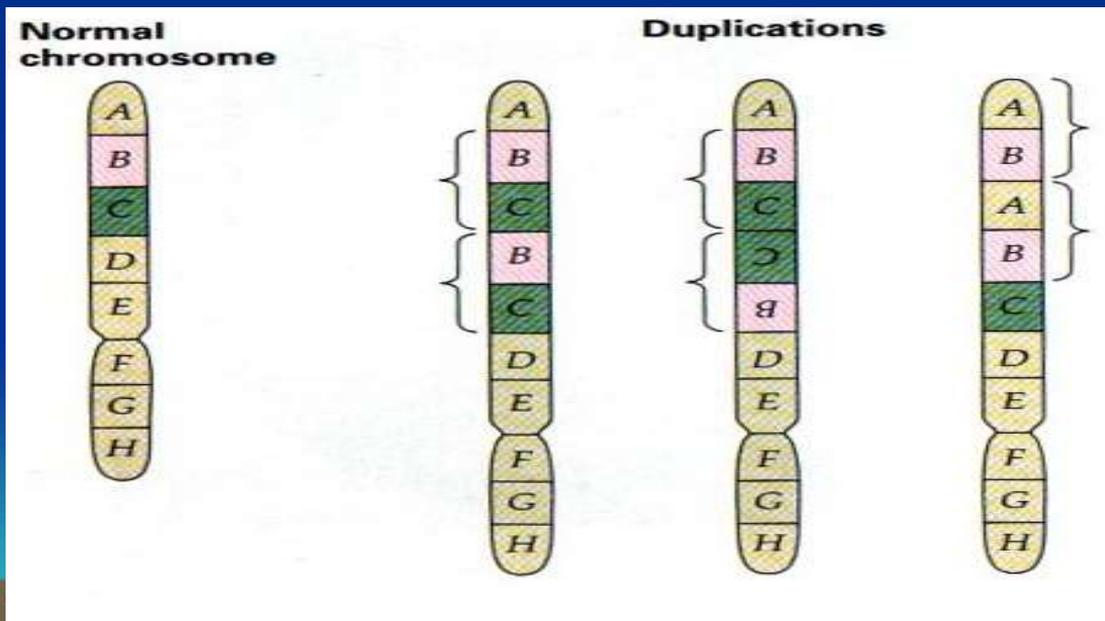


# 12.1.4 重复与果蝇棒眼突变

## (1) 重复的类型

①**串联重复** (tandem duplication) : 重复片段紧接在染色体固有的片段之后, 两者的基因顺序一致

②**反向串联重复**: (reverse tandem duplication) : 与原来的基因顺序相反



重复畸变的染色体与正常结构的染色体联会时，可能出现环状突起〔图12—8 (a) , (b) 〕。若发生重复的片段较大，将会影响生物体的生活力，严重时可导致死亡。

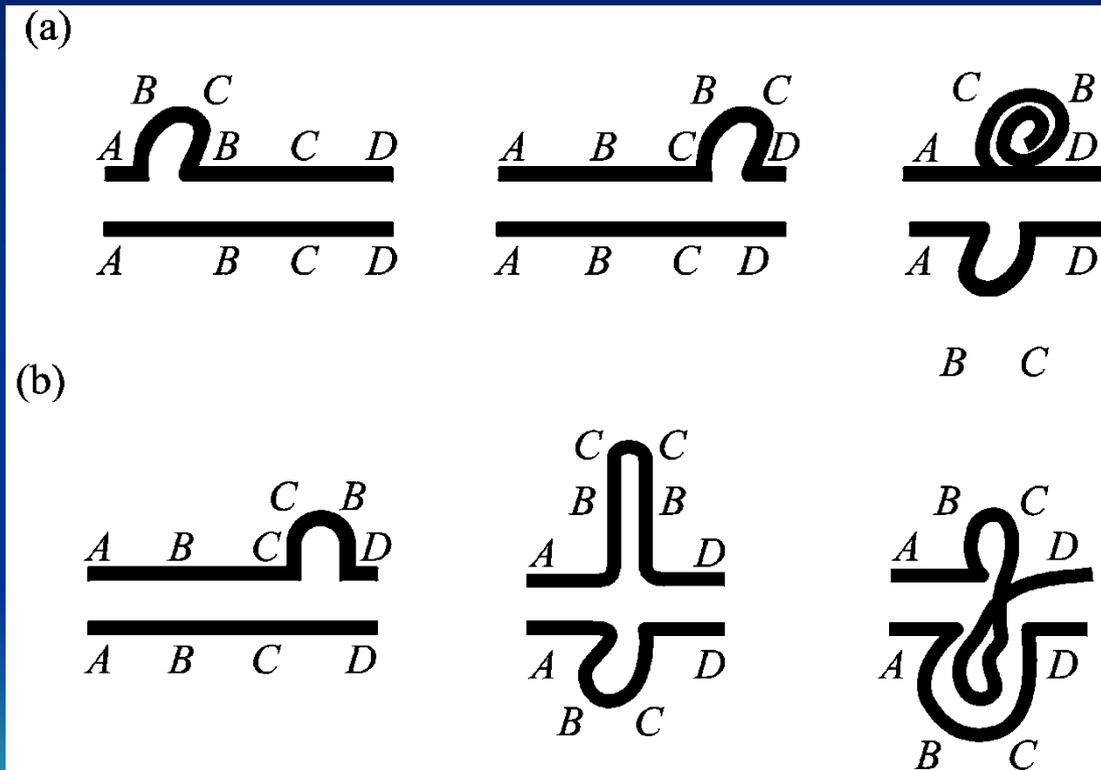


图12—8 重复杂合体的配对结构

(a) 串联重复 (b) 反向串联重复



## (2) 重复的遗传学效应

果蝇染色体的重复产生特殊的表型效应——棒眼 (Bar) 突变型

例：果蝇棒眼的位置效应 (position effect)

果蝇 野生型 复眼 由790 ~ 800个小眼构成 (雌蝇)

突变型 棒眼68个小眼

细胞学检查 唾腺染色体

棒眼果蝇 X染色体上16A的区段 重复 二个 或 三个

正常果蝇 X染色体只一个16A区。 [\(A12-1\)](#)

16A区重复的主要效应是使小眼数减少，而且有累加作用，  
重复次数越多，小眼数愈少

基因型 (Genotype)                      小眼数 (phenotype)

+/+    779~750

B/+    360

B/B    68

BB/+    45

BB/BB                                         25                      [\(A12-1\)](#)



## 16A区的重复有位置效应：

棒眼性状的表现不仅取决于重复的份数，而且还同它们在染色体上的位置相关：相同份数的重复，在同一染色体上时效应比分别处于两条染色体上时要强得多。

上例：“+”表示只有一个16A区

“B”表示有二个16A区

“BB”表示有三个16A区

B/B 和 BB/+ 所含16A区份数相同：四份

表型差别明显 B/B 68个小眼

BB/+ 45个小眼

若16A区被看作是一个基因（B），那么这就是基因的位置效应

某些基因或染色体片段，经过染色体重排，它们邻近的相对位置改变而引起的个体表型发生改变的效应叫位置效应。



(3) 果蝇的Bar重复引起的可能机制之一：**不等交换**

不等交换和果蝇的Bar突变：

(a) 出现在果蝇X染色体16A片段的不等交换：

A12-3

一条带有两个拷贝的16A（一个重复）和无16A的染色体（缺失）。带有两拷贝16A的杂合子果蝇为棒眼突变，

(b) 在纯合子棒眼（Bar）突变中不等交换可能产生一条带有三拷贝的16A区的纯合子为重棒眼突变，而带一个拷贝16A区的为野生型。

染色体片段的重复可能是由于：

- ① 同源染色体之间进行不等交换
- ② 裂合桥循环
- ③ 转座子插入

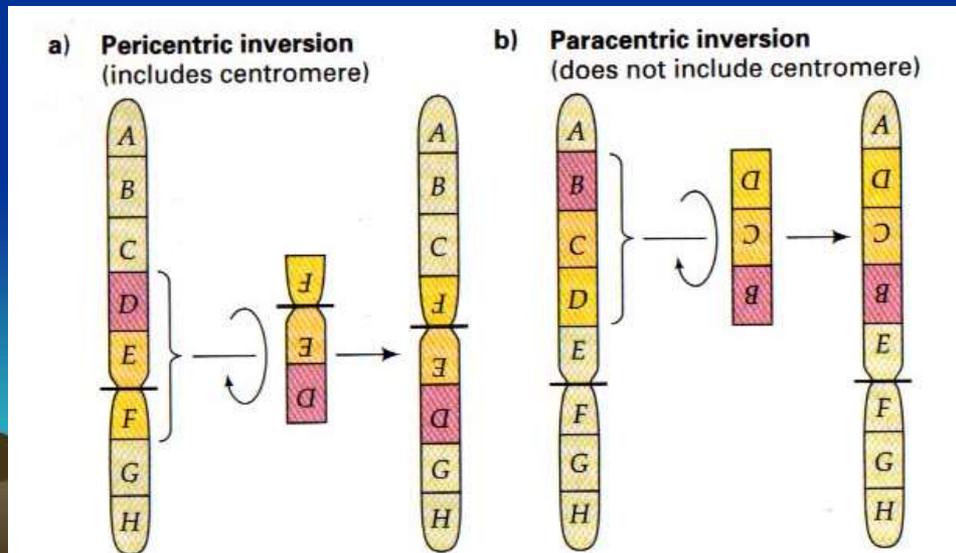
小的重复难以检出，进化上非常重要，因为它们提供的额外的遗传物质有可能执行新的功能。

## 12.1.5 倒位与交换抑制作用

### (1) 倒位的类型

倒位并没改变染色体上基因的数量，但是改变了基因的序列和相邻基因的位置。

两种类型 { 臂间倒位 (pericentric inversion) :  
倒位的片段包括着丝粒  
臂内倒位 (paracentric inversion) :  
不包括着丝粒，发生在一个染色体臂上的倒位





倒位没有造成遗传物质的丢失，但破坏基因的调控

如果倒位是纯合的 (ADCBEFGH/ADCBEFGH)，

减数分裂将能正常地进行。

如果倒位是杂合的 (ABCDEFGH/ADCBEFGH)，

减数分裂时则可能出现问题：

倒位的部分很小时，倒位部分不能配对，其余部分配对正常。

倒位的部分很大时 → 形成一个倒位环

(inversion loops) 以保证同源染色体配对。



## (2) 倒位的遗传学效应

**鉴别倒位杂合子：**观察减数分裂细胞中的倒位环或多线染色体中的倒位环。

遗传实验鉴别杂合倒位：重组子被显著地减少或受到抑制。

① **交换抑制：**无论是在臂内或臂间倒位的杂合体中，由于倒位环内非姊妹染色单体间发生了一次单交换，而交换的产物都带有缺失或重复，不能形成有功能的配子，因而似乎交换被抑制了，或相当程度地减少了杂合子中的重组。这种现象称为交换抑制（crossover repressor, C）。有时称C为交换抑制因子。

**本质问题：**倒位杂合子中交换频率并没减少，但是重组的染色体中得到的配子是无生活力的。

**例：**在杂合的倒位环里发生一次单交换时，一般都不能形成正常的重组染色体：



①臂内倒位的倒位环中发生一次交换时，产生：一个双着丝粒的染色体（dicentric chromosome）和一个无着丝粒片段（Acentric fragment）→ 基因重复或缺失 [\(A12-4\)](#)

减数分裂后期：双着丝粒的染色体→双着丝粒桥→断裂→两个带有较大缺失的染色体（配子有缺陷，无活力），无着丝粒片段→丢失。

能够产生有活力的配子是那些没有发生交换染色体形成的配子



②臂间倒位的倒位环内发生单次交换，

不形成染色体桥，产生有缺陷的重组染色体。  
包含重组染色体的两种配子是没有活力的。有成活力的配子是非重组染色体（ABCDEFGH）和非交换的倒位染色体。

A12-5

结论：倒位的主要危害在于形成不平衡的配子

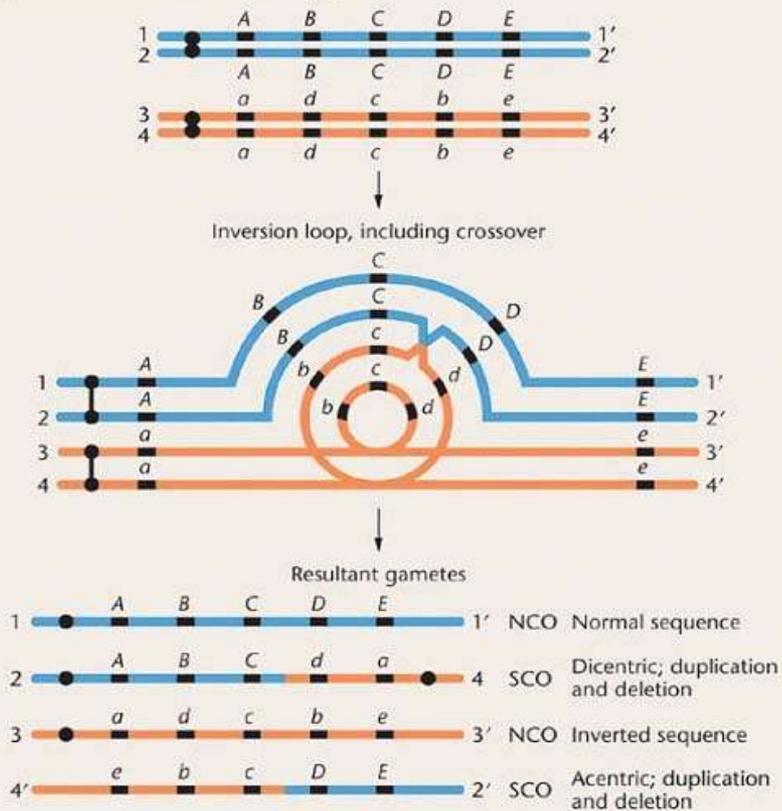




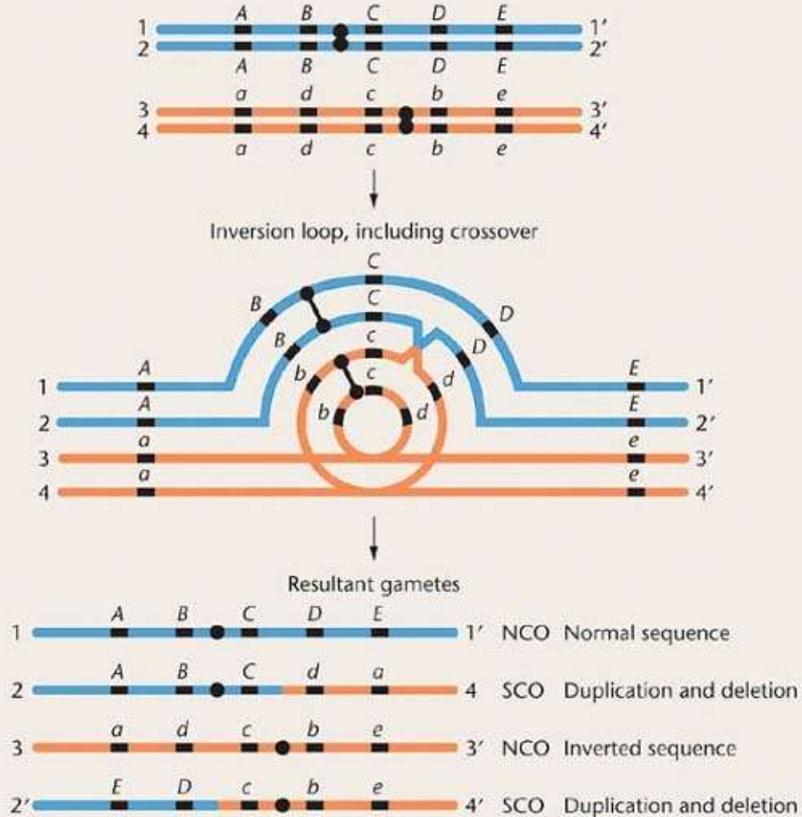
根据交换发生的情况，在倒位环中一次单交换只涉及四线（四条染色单体）中的两线，所以只有两线受影响，另外无交换发生的两线形成的配子是正常的。

若发生两线双交换，则不会形成有缺陷的配子。

(a) Paracentric inversion heterozygote



(b) Pericentric inversion heterozygote



由于倒位环内的交换形成无活力的配子，所以倒位区的基因不能产生有效的重组。这种现象叫做倒位抑制交换，是倒位特有的遗传效应。

交换抑制因子（crossing over repressor / crossover suppressors）：一个（或几个）倒位。

抑制交换 = 在倒位杂合体中，倒位环内起过单次交换的产物不能形成有功能的配子，因而好象交换被抑制了



## ② 交换抑制效应的应用

平衡致死品系 (balanced lethal strain) :

两个连锁的隐性致死基因，以相斥相的形式存在于一对同源染色体上，由于倒位抑制交换作用，永远以杂合状态保存下来，不发生分离的品系叫做平衡致死品系，也叫永久杂种 (permanent hybrid) 。

一般品系以纯合形式保存 ( $abc//abc$ ) → 真实遗传，但致死基因，一般为隐性致死，不能以纯合状态保存，因为纯合致死：

例：小鼠  $A^Y/A^Y$  早期死亡

只能以杂合状态保存： $A^Y/a+$

利用倒位的交换抑制效应，可以保存带有致死基因的品系



Muller设计了一种巧妙的方法：利用交换抑制原理设计并构建一种特殊的果蝇品系，同时保存两个致死基因，即由另一个隐性致死基因来“平衡”需要保存的与之非等位的隐性致死基因，其先决条件是，使两个非等位的隐性致死基因永远保持处于一对同源染色体的不同成员上。倒位抑制机制和紧密连锁的基因间不易发生交换的原理可以满足上述条件。

。

例：果蝇

翘翘基因Cy  $\left\{ \begin{array}{l} \text{翘翘显性} \\ \text{隐性致死} \end{array} \right.$

李色眼基因P<sup>m</sup>  $\left\{ \begin{array}{l} \text{李色眼显性} \\ \text{隐性致死} \end{array} \right.$

两基因以相斥方式位于第二染色体  $\begin{array}{c} \text{Cy} \quad + \\ \hline \hline + \quad \text{P}^m \end{array}$  存

在包括这两个座位的倒位，可抑制它们间发生的交换。

个体间杂交：

$\text{♀} \begin{array}{c} \text{Cy} \quad + \\ \hline \hline + \quad \text{P}^m \end{array} \times \begin{array}{c} \text{Cy} \quad + \\ \hline \hline + \quad \text{P}^m \end{array} \text{♂ (雄蝇不交换)}$

$\frac{1}{4} \begin{array}{c} \text{Cy} \quad + \\ \hline \hline \text{Cy} \quad + \end{array}$ 
 $\frac{2}{4} \begin{array}{c} \text{Cy} \quad + \\ \hline \hline + \quad \text{P}^m \end{array}$ 
 $\frac{1}{4} \begin{array}{c} + \quad \text{P}^m \\ \hline \hline + \quad \text{P}^m \end{array}$

纯合致死      成活(杂合)      纯合致死



这里凡  $\frac{C_y}{+} \frac{+}{p_m}$  的个体都属于一个平衡致死品系，  
 $\frac{C_y}{+} \frac{+}{p_m}$  品系的后代永远保持杂合，纯合体不能成活。

从上可知要保持一个平衡致死系统，必须满足下面两个条件：

- (1) 一个同源染色体的两个成员各带有一个座位不同的隐性致死基因。
- (2) 这两个非等位的隐性致死基因始终处于各别的同源染色体上。（不能在一条染色体上）。

要满足（2），通常要有一个“交换抑制因子”使两个非等位的致死基因不致由于交换而集中在一条染色体上。



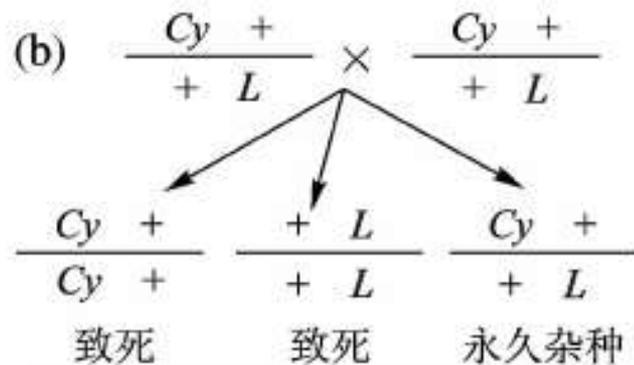
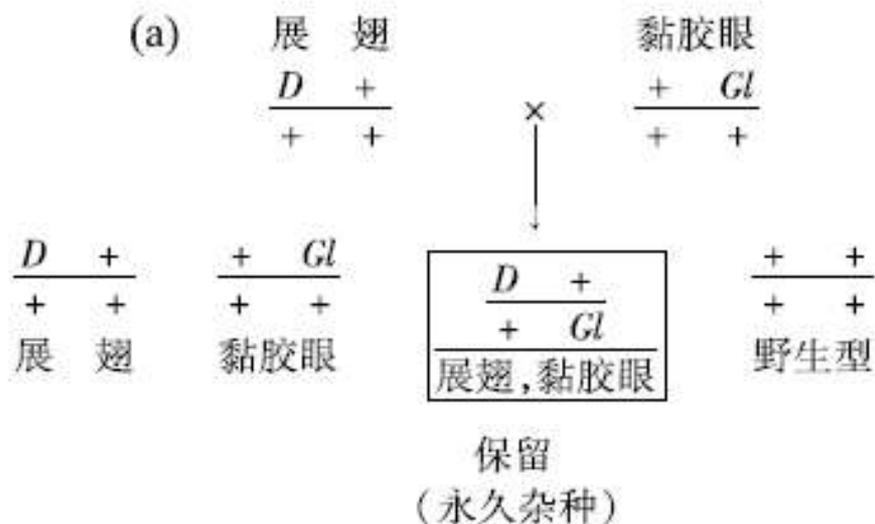


图 12-13 永久杂种的构建

(a) 利用隐性致死保留永久杂种 (b) 利用倒位抑制效应构建的永久杂种



## 12.1.6 易位与假连锁遗传

易位是指两个或多个非同源染色体之间片段的转移所引起的染色体畸变（重排）

### (1) 易位的类型

① **相互易位** (reciprocal translocation) 两条非同源染色体，各产生一个断裂，它们之间相互交换由断裂形成的片段。相互易位染色体的两个片段可以是等长的，也可不等长。这类易位不会造成遗传物质的损失。

② **整臂易位** (whole arm translocation) 两条非同源染色体的断裂点发生在着丝粒附近，导致相互间整个（或几乎整个）臂的转移或交换。

③ **罗伯逊易位** (Robertsonian translocation) 又称着丝粒融合 (centric fusion) 这是整臂易位的一种特殊形式。只发生在两条近端着丝粒的非同源染色体之间，各自的着丝粒区发生断裂，两者的长臂进行着丝粒融合形成一条大的亚中着丝粒新的染色体，两者的短臂很微小，一般在细胞分裂的过程中消失（图12-15）。



# 罗伯逊易位 (Robertsonian translocation)

也称着丝粒融合 (centric fusion)，为整臂易位的一种特殊形式。当两条近端着丝粒染色体在着丝粒处（或其附近）断裂后又相互连接并形成两条衍生染色体时即为罗伯逊易位。

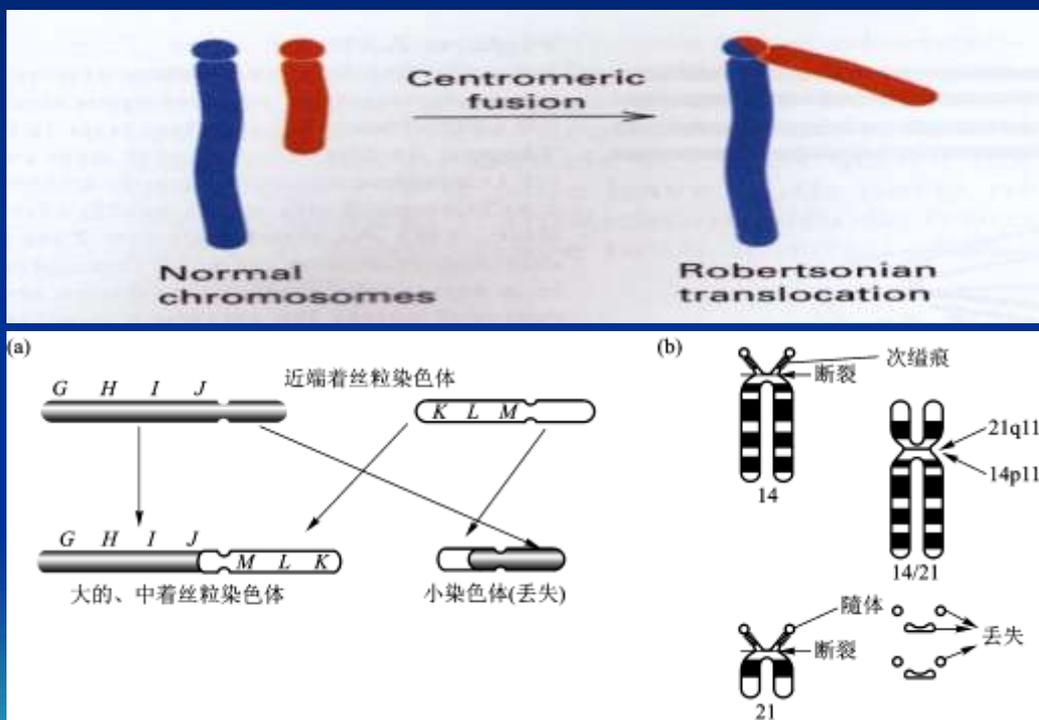


图12-15 罗伯逊易位 (a) 罗伯逊易位示意图 (b) 人类的14 / 21染色体间的罗伯逊易位



## (2) 易位的细胞学效应与遗传学效应

### ① 相互易位的细胞学效应和对配子的影响

易位的细胞学效应比较复杂，特别是影响减数分裂的产物。在一些情况下，所产生的配子是不平衡的，它们有重复和缺失，而且在很多情况下是不能成活的。

相互易位的纯合体没有明显的细胞学特征，减数分裂正常，配子正常。

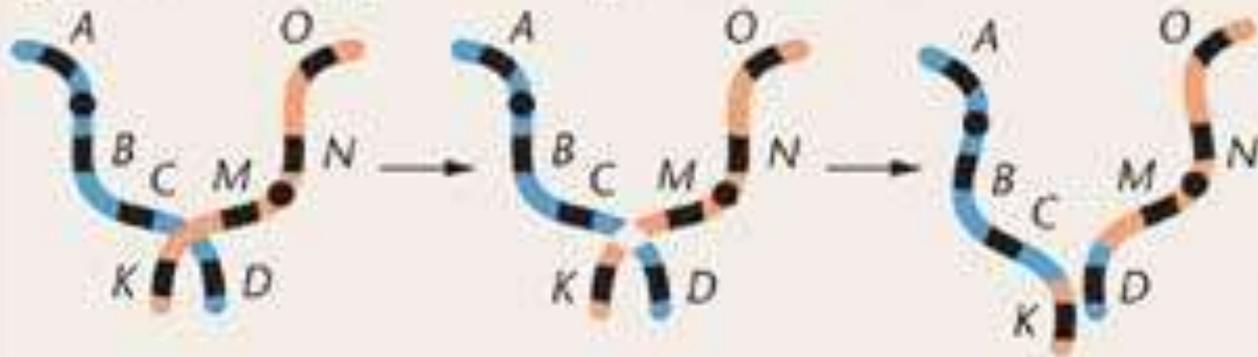
相互易位的杂合体有明显的细胞学和遗传学效应。



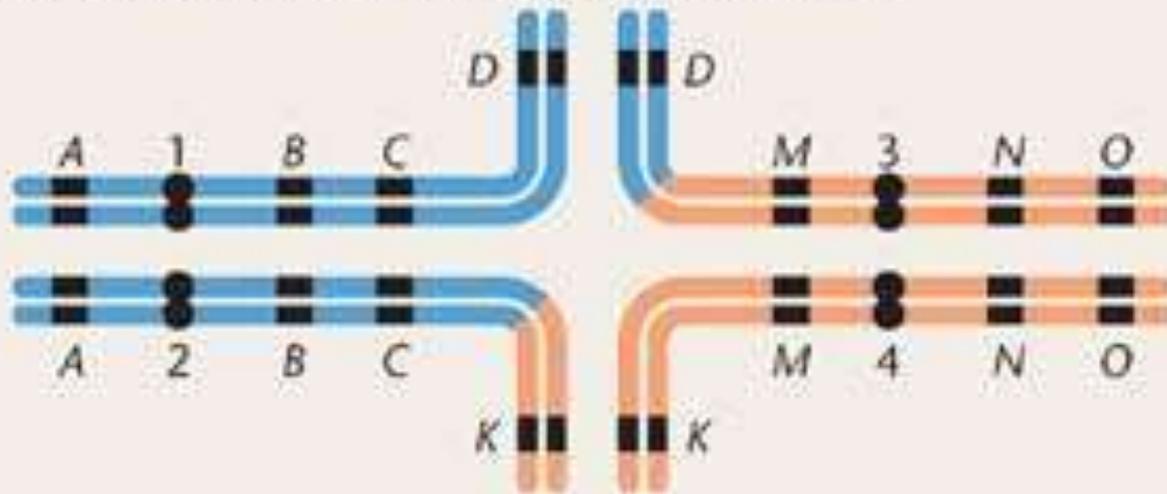
## 易位的细胞学效应

- 相互易位杂合体在Metaphase I 由于同源部分的紧密配对而出现特征性的十字形图像。
- 随着分裂的进行，十字形图像逐渐开放形成一个环形或双环状的“8”字形。
- 到Anaphase I，染色体表现出不同的分离方式：
  - 1) 相邻分离-1 (adjacent segregation-1)
  - 2) 相邻分离-2 (adjacent segregation-2)
  - 3) 交互分离 (alternate segregation)/相间分离

(a) Possible origin of a reciprocal translocation



(b) Synapsis of translocation heterozygote



## 1) (8字形结构) 相间分离 (alternate segregation)

即非邻近分离，相间的着丝粒向相同一极迁移（正常的染色体 $N_1+N_2$ 移向一极，易位的染色体 $T_1+T_2$ 移向另一极），产生的两种配子，都可育，每一种配子都含有一套完整的基因。

(A12-6)

## 2) 相邻-1分离 (Adjacent-1 segregation)

在具有单环图象的细胞中 两具有非同源着丝粒的相邻染色体移向同一极（图12-6中间： $N_1$ 和 $T_2$ 朝一极， $N_2$ 和 $T_1$ 朝向另一极）。每一配子中分别包含正常染色体和易位染色体，每个配子都具有重复和缺失，因此，常常是不能成活的 (inaviable)。

(A12-6)



### 3) 相邻-2分离 (Adjacent-2 segregation) :

在具有单环图象的细胞中，具有同源着丝粒的相邻染色体移向一极（图A12-6  $N_1$ 和 $T_1$ 移向一极， $N_2$ 和 $T_2$ 移向一极），同样，每个配子也含有正常染色体和易位染色体，具有重复和缺失，配子也常常是不能成活的。(A12-6)

**总结：**从相间分离来的两种配子是有功能的。相邻—1分离而来的两种配子是不平衡配子，常有致死效应；而相邻—2分离稀少发生，即使发生也是不平衡配子。

由于相间分离和相邻—1分离出现的频率大约相等，相互易位的一个遗传学效应是杂合体中部分不育，也叫半不育性（*semisterility*），即相互易位导致植物的半不孕。

通过相间分离的方式能将自然界和实验室里人工培养的带有相互易位的系统一代一代地保留下来。

## ② 假连锁

两对非同源染色体上的基因，由于相互易位杂合体总是以相间分离方式产生可育配子，非同源染色体上的基因间的自由组合受到严重限制，这种现象称为假连锁(pseudolinkage)。

由于只有相间分离的产物可育，邻近分离的产物不可育，这样自由组合的类型就不会出现在后代中。

或者说：

在相间分离时，易位染色体和非易位染色体进入不同的配子中，这种分离的结果是非同源染色体上的基因间的自由组合受到严重抑制。（即非同源染色体上的基因在形成配子时相互不能独立分离）。

例：果蝇 雄蝇 第2和第3染色体的易位（2-3）是杂合体，而在非易位的第2和第3染色体上分别带有基因bw（brown eye, 褐眼）和e（ebony body, 黑檀体）。当易位杂合体雄蝇用纯合的隐性雌蝇回交时，（图12-16）

只产生： { 野生型 ( $bw^+/bw e^+/e$ )

双突变型 ( $bw/bw e/e$ )；

而：

单一突变型褐眼 ( $bw/bw e/e^+$ )，

黑檀体 ( $bw^+/bw, e/e$ ) 都不会在子裔中出现

因为它们有缺失和重复，所以不能存活，这好象是非同源染色体上的基因间的自由组合受到了抑制，不能进行自由组合。而实质上是自由组合的，只不过易位的不平衡的配子受精后引起缺失和重复造成后代致死，而看不到单一突变型的缘故。（图12-16）



### ③ 易位造成花斑型位置效应

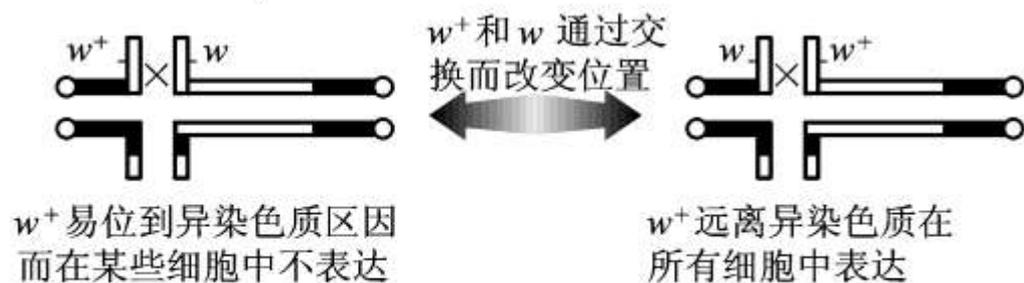
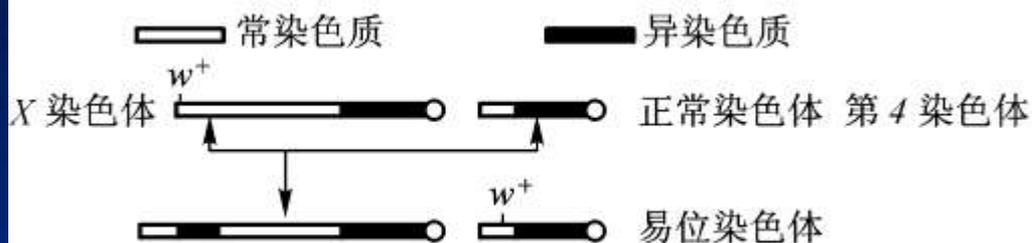
( variegated type of position effect)

基因位置的改变引起某种表型改变的遗传效应通称为位置效应。

花斑型位置效应与异染色质的影响有关。果蝇的第4染色体主要由异染色质组成。处于常染色质区的基因，因易位而转移到染色体的异染色质区或其附近，引起这一基因的异染色质化，使其作用受到抑制，表现出不稳定的表型效应，导致功能异常，甚至丧失。

如果蝇的红眼基因  $W$  易位易位到第4染色体的异染色质位置 (图12-17)

(a)

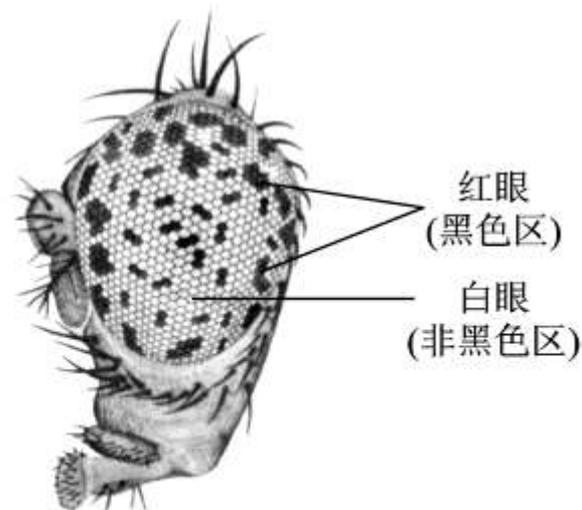


花斑型

野生型

由于红眼基因  $w^+$  所在的常染色质片段与第4染色体的异染色质区易位，这一染色体的重排影响了红眼基因的正常表达，在某些细胞中表现为花斑型。

(b)



## 图12-17 果蝇的花斑型位置效应

(a) 示位置效应 (b)  $w^+$  基因易位到第4染色体的异染色质位置，使该基因的功能在某些细胞中消失，果蝇红色复眼变成花斑表型（红白相间的复眼）



## 12.2 染色体数目变异

### 12.2.1 染色体的倍性

染色体组 Chromosome set / 基因组 (genome) :

遗传学上将一个配子的全套染色体，包括一定数目、一定形态结构和一定基因组成的染色体群，称~。

不同物种的重要标志之一 染色体组

通常各种生物的一个染色体组内染色体的数目是恒定的

体细胞含两个染色体组： $2n$

性细胞含一个染色体组： $n$

广义的基因组还应包括细胞器或病毒中所含的全部DNA（或RNA）分子



**单倍体**（haploid,  $n$ ）是指细胞核中含有一个完整染色体组的生物体或细胞。

**二倍体**（diploid,  $2n$ ）则是指具有两个染色体组的细胞或个体。

染色体数目的变异是以染色体组为单位而增、减时，称为**倍数性改变**。

另一类染色体数目的变化不是完整的倍数改变，而是在 $2n$ 的基础上增加或减少个别1条或几条染色体的则属于**非整倍性改变**。



在植物中，存在着包含若干个祖先种（基本种）的染色体组以X表示，其中所含的染色体数称为**基数**。

在小麦属中，各物种配子的染色体数（n）都以7条染色体为基数，所以 $X = 7$ 。

一粒小麦、野生一粒小麦  $2n=14$   $2 \times 7 = 2X$  二倍体

二粒小麦、野生二粒小麦

圆锥小麦、提莫菲维小麦  $2n=28$   $4 \times 7 = 4X$  四倍体

普通小麦、密穗小麦： $2n=42$   $6 \times 7 = 6X$  六倍体

以“7”作为基数变化



## 染色体数目的变异类别:

两大类

整倍体 (euploid) : 具有物种特有的一套或几套整倍数染色体组的细胞或个体。

非整倍体 (aneuploid) : 染色体组中缺少或额外增加一条或若干条完整的染色体的细胞或二倍体生物。

表 12-1 染色体数目变异的一些基本类型

类型	公式	染色体组
整倍体		
单倍体	$n$	( ABCD )
二倍体	$2n$	( ABCD ) ( ABCD )
三倍体	$3n$	( ABCD ) ( ABCD ) ( ABCD )
同源四倍体	$4n$	( ABCD ) ( ABCD ) ( ABCD ) ( ABCD )
异源四倍体	$4n$	( ABCD ) ( ABCD ) ( A'B'C'D' ) ( A'B'C'D' )
非整倍体		
单体	$2n - 1$	( ABCD ) ( ABC )
三体	$2n + 1$	( ABCD ) ( ABCD ) ( A )
四体	$2n + 2$	( ABCD ) ( ABCD ) ( AA )
双三体	$2n + 1 + 1$	( ABCD ) ( ABCD ) ( AB )
缺体	$2n - 2$	( ABC ) ( ABC )

注：A、B、C、D 代表非同源染色体。





## 12.2.2 整倍体及其遗传特征

### (1) 单倍体 (haploid) :

凡具有和该物种配子染色体数相同的细胞或个体。

如蜜蜂中的雄蜂 $n=16$

在动物中，如果蝇、蝶螈、蛙、小鼠和鸡的单倍体曾有报道，但它们都不能正常发育，在胚胎期即死去；

番茄、棉花、咖啡以及小麦中都有自发的单倍体，约在26个属的36种植物中出现过自发单倍体的植株，它们几乎都是**无融合生殖** (apomixis) 的产物。主要由未受精的卵细胞发育而成，属于**单倍体孤雌生殖** (haploid parthenogenesis) 方式，也可能是由精核进入胚囊后直接发育成胚的，称为**单雄生殖** (androgenesis) 方式。



多数植物都可通过花药或花粉来获得单倍体，也有用子房培养获得的。与正常的二倍体相比，单倍体植株小，生活力弱，而且完全不育。原因是由于减数分裂时同源染色体不配对，未配对的染色体只能随机分配到子细胞中，所形成的配子几乎都是**不平衡的染色体**。

通过染色体加倍处理可获得双单倍体，即每对染色体都是纯合的二倍体，表现稳定遗传，表型正常；与一般杂交育种方法比较，利用单倍体途径至少可以缩短3~4代的自交时间。从选择的效率来看，双单倍体比一般的二倍体优越，它可以保证基因型是纯合的，所需性状不会因后代分离而丢失

## 一倍体在植物育种中的应用：

(1) 花药培养或子房培养 → 单倍体植株 (植株很小, 生活力很弱, 而且是不育)

6.17



加倍 (colchicine) 秋水仙素

二倍体 (全部基因都是纯合)

利用近交, 培养纯系, 需很多代

用单倍体植株, 经加倍, 快许多, 且全是纯合的。

**单倍体不育的原因** 由于减数分裂时染色体不能配对, 从而随机地分向两极, 形成的配子是高度不育的。(染色体不平衡)

例: 玉米 $n=10$ , 单倍体植株只有  $(1/2)^{10} = 1/1024$  的机会才产生一个  $n=10$  的有效配子



(2) 利用远缘杂交技术与秋水仙素加倍技术相结合也是一新的育种途径。

*Hordeum vulgare* × *H. bulbosum* (抗性)

栽培大麦 (2n=14)

球茎大麦 (2n=14, 28)

不同物种的染色

体间的遗传不亲和性

受精后, 体细胞分裂

*H. bulbosum*的染色体  
率先从合子细胞中被排除

胚胎是单倍性的

(剥胚培养) 胚拯救, 将其在培养基中培养

秋水仙素

二倍体植物

(2) **二倍体 (diploid)** : 具有两套染色体组的细胞或个体。

多数物种属二倍体 例: 人  $2n=46$  , 水稻  $2n=24$

许多植物的染色体组成中包含若干个祖先种的染色体组, 称为**基本染色体组 (basic chromosome set)** , 通常用X表示, 每个基本染色体组包含的染色体数目称为**基数**。

(3) **多倍体 (polyploid)** : 有三个或者三个以上染色体组的细胞或个体。一些包含有若干祖先种染色体组的物种是多倍体, 也称为**复合种**, 它所包含的染色体组数是 $2n=2\Sigma X$ 。

例: 普通小麦含有三种基本染色体组 (A、B、D) , 每组基数都为7, 体细胞染色体数 $2n=6X=42$ 。这种染色体数的变化是以染色体组为单位的增减, 叫做**倍数性改变**, 超过两个染色体组的, 通称多倍体 (polyploid)

多倍体按照起源:

**同源多倍体 (autopolyploid)**: 由同一物种的染色体组加倍所组成的多倍体。



**异源多倍体 (allopolyploid)**: 由不同物种的染色体组杂交形成的多倍体或远缘杂交加倍形成的多倍体。



其余的三倍体、六倍体、八倍体等都是根据以上道理杂种经加倍而来，见下表

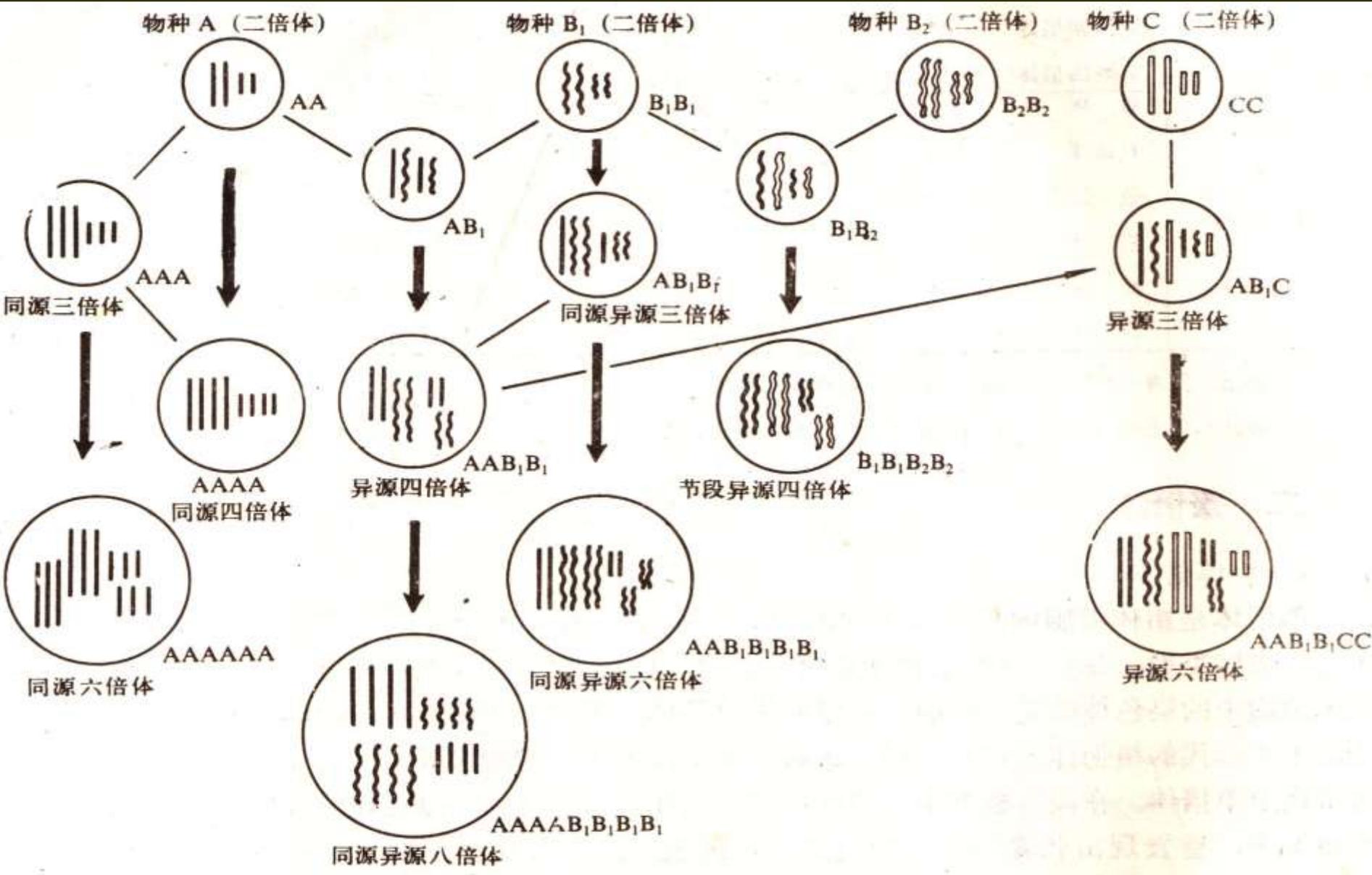


图 8-3 多倍体的来源及其相互关系

——表示杂交，——表示染色体加倍，A、B<sub>1</sub>、B<sub>2</sub>、C 代表染色体组



在动物中，自然发生的同源多倍体是非常罕见的，其主要原因是与动物的性别由性染色体决定有关。大多数动物是雌雄异体的，X 染色体和常染色体的数目如发生不平衡的情况会引起不育，所以，如果发生多倍体，通常只能依靠孤雌生殖或无性生殖来维持其群体数量。任何多于 $2n$ 的染色体数都可造成动物高度不育。

在大约15 200种的显花植物中多倍体物种约占50%。

在单子叶植物中多倍体物种占90%以上的有：

天南星科 (Araceae)、鸢尾科 (Iridaceae)、龙舌兰科 (Agavaceae)、兰科 (Orchidaceae) 等。禾本科中竹子族 (Bambusa) 中几乎全部物种都是多倍体。



①同源多倍体。

按其倍性的多少分为

- 同源三倍体
- 同源四倍体

a. 三倍体 (triploid)

一个未减数的、或者是从四倍体而来的 $2X$ 的配子与 $1X$ 配子受精发育形成的个体就是三倍体，同源三倍体中，每种染色体有三条

减数分裂前期染色体配对

- 三价体
- 或双价体加一个单价体

得到平衡配子 ( $2n$ 或 $n$ )

6.21

- $2n$ :全部染色体都是2条的配子概率  $(1/2)^n$
- $n$ :全部染色体都是1条的配子概率  $(1/2)^n$

不平衡的配子：染色体数在 $2n$ 与 $n$ 之间，即配子中既含有一条这号染色体，也会有另二条其他的染色体等等。

例：一个三体生物，从基因型看，在离着丝粒不远处有一个基因座位是 $+/+/a$ ，问减数分裂后产生单倍体配子和二倍体配子的比例如何？

$+/+/a$  改写成  $\rightarrow +_1/+_2/a$

↓ 生成配子

$+_1a$	$+_2$	
$+_2a$	$+_1$	6种
$+_1+_2$	$a$	

↓

$2+ : 1+ / + : 2+ / a : 1a$

其产生的配子自交将产生哪些倍数性的子代？表型比例如何？

	2+	1+/+	2+/a	1a
2+	4+//+	2+//+/+	4+//+/a	2+/a
1+//+	2+//+/+	1+//+/+/+	2+//+/+/a	1+//+/a
2+/a	4+//+/a	2+//+/+/a	4+//+/a/a	2+/a/a
1a	2+/a	1+//+/a	2+/a/a	1a 1a

可产生二倍体：三倍体：四倍体

	4+//+	2+//+/+	1+//+/a	1+//+/+/+
9	2+/a	: 18	4+//+/a	1+//+/a :8
	2+/a		2+//+/+	2+/a/a
	1a/a		4+//+/a	2+/a/a
				2+//+/+/a
				2+//+/+/a
				4+//+/a/a

表型比例 35+ : 1a

(6.19)



成。人们利用这三特点已培育出许多三倍体植物。三倍体植物有的很有经济价值：例如：

同源三倍体香蕉 (*Musa nana* Lour) ( $3n=33$ )

黄花菜 (*Hermerocallis fulva*) ( $3n=33$ )

水仙 (*Narcissus tazetta*) ( $3n=30$ )等

都没有种子，只能依靠营养体繁殖。

对于那些不以种子为生产目的的花卉、水果和树木等植物来说,利用三倍体育种是一条重要的途径。





## b.同源四倍体 (autotetraploid)

同源四倍体 (4X) 由二倍体自然加倍, 或用秋水仙素人工加倍形成。每种染色体有四条。

减数分裂前期同源染色体配对

(6.22)

}	二价体
	四价体
	三价体 + 单价体

配子的染色体数目不同, 育性不高。

对一对基因来说, 四倍体可有五种可能的基因型:

AAAA 四显体 quadruplex

AAAa 三显体 triplex

AAaa 二显体 duplex

Aaaa 单显体 simplex

aaaa 无显体 nulliplex

}	triplex	三种杂合体
	duplex	
	simplex	





## 四倍体的基因分离情况较复杂

三种杂合体分离形成配子的种类和比例各不一样

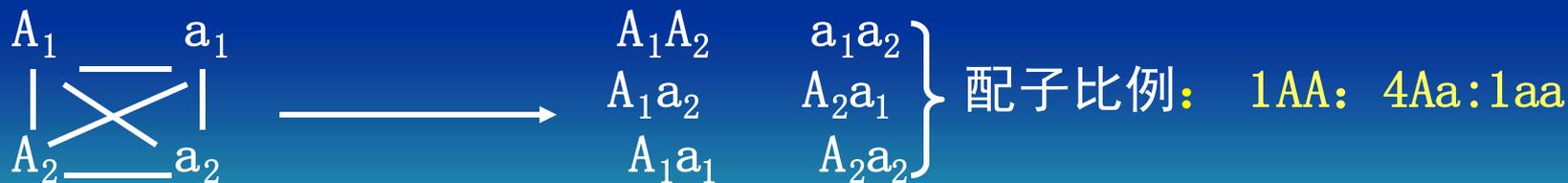
假定基因离着丝粒很近，和着丝粒之间没有交换，三显体AAAa，可正常分离，两条染色体走向一极，另两条走向另一极，形成两种配子AA和Aa，比例 1:1，自交后代表现型为A

	AA	Aa
AA	AAAA	AAAa
Aa	AAAa	AAaa

单显体Aaaa, 形成两种配子, Aa:aa=1:1

自交后代	Aa	aa	表现型	3A: 1a
	Aa	Aaaa	Aaaa	
	aa	Aaaa	aaaa	

二显体AAaa, 情况最复杂, 假定四条染色体按二价体配对, 就有三种可能的配对方式:



配对和纺锤体附着拉向两极都是随机的, 概率相等。 (6.20)

## 自交后代的表型:

	1AA	4Aa	1aa
1AA	1AAAA	4AAAa	1AAaa
4Aa	4AAAa	16Aaaa	4Aaaa
1aa	1AAaa	4Aaaa	1aaaa

35A:1a

Dominant 35:1 Recessive

以上所述同源多倍体在植物界较为常见，大多数植物是雌雄同株。  
，两性配子可同时发生异常减数分裂，染色体数目不减半，经自交形成多倍体。

同源四倍体与二倍体比较时，其特点是大多数表现为：

巨大性

细胞数目不增多

代谢活性增强

发育延迟，结实率低



少数同源四倍体可正常繁殖：

四倍体曼陀罗 (*Datura stramonium*) ( $4n=48$ )

第一次减数分裂形成 12 个四价体，每个四价体中的两条分向一极，形成的配子是可育的。

四倍体番茄 ( $4n=48$ )，每个花粉母细胞中几乎全是双价体，只有少数四倍体，所以形成的配子大都是可育的。

动物界多倍体少见，仅在雌雄同体的低等动物和个别种的鱼中曾有发现。

在人类，三倍性总是致死 最普遍典型的是三倍体 (triploidy)，出生婴儿大约  $1/10000$ ，一个月内死亡，三倍体婴儿畸形，特征性的大头，四倍体也总是在出生前致死。

② **异源多倍体**：异源多倍体的一个有名的例子就是 萝卜甘蓝  
1928年 Karpechenko创造的

萝卜 (*Rahpanus*)                      甘蓝 (*Brassica*)                      (6.23)

$$2n_1=18 \quad n_1=9 \quad \quad \quad n_2=9 \quad 2n_2=18$$

$n_1+n_2=18$     sterile hybrid (不育杂种)

萝卜和甘蓝属十字花科中不同的属，它们的染色体之间没有同源性，染色体不能配对， $F_1$ 杂种所产生的配子几乎全部不育。非常偶然，这些杂种中偶尔结了少数几粒种子（可能是由 $F_1$ 的未减数的雌、雄配子相互受精），发芽后，有一个植株长得株形很大，根像甘蓝、叶像萝卜，而且是可育的。

染色体  $2n=36$ ， 异源四倍体杂种RRBB，其中萝卜的染色体有两套，甘蓝的染色体也有两套，染色体配对正常，是可育的。

由于两个种的染色体各具有两套，所以又叫做：

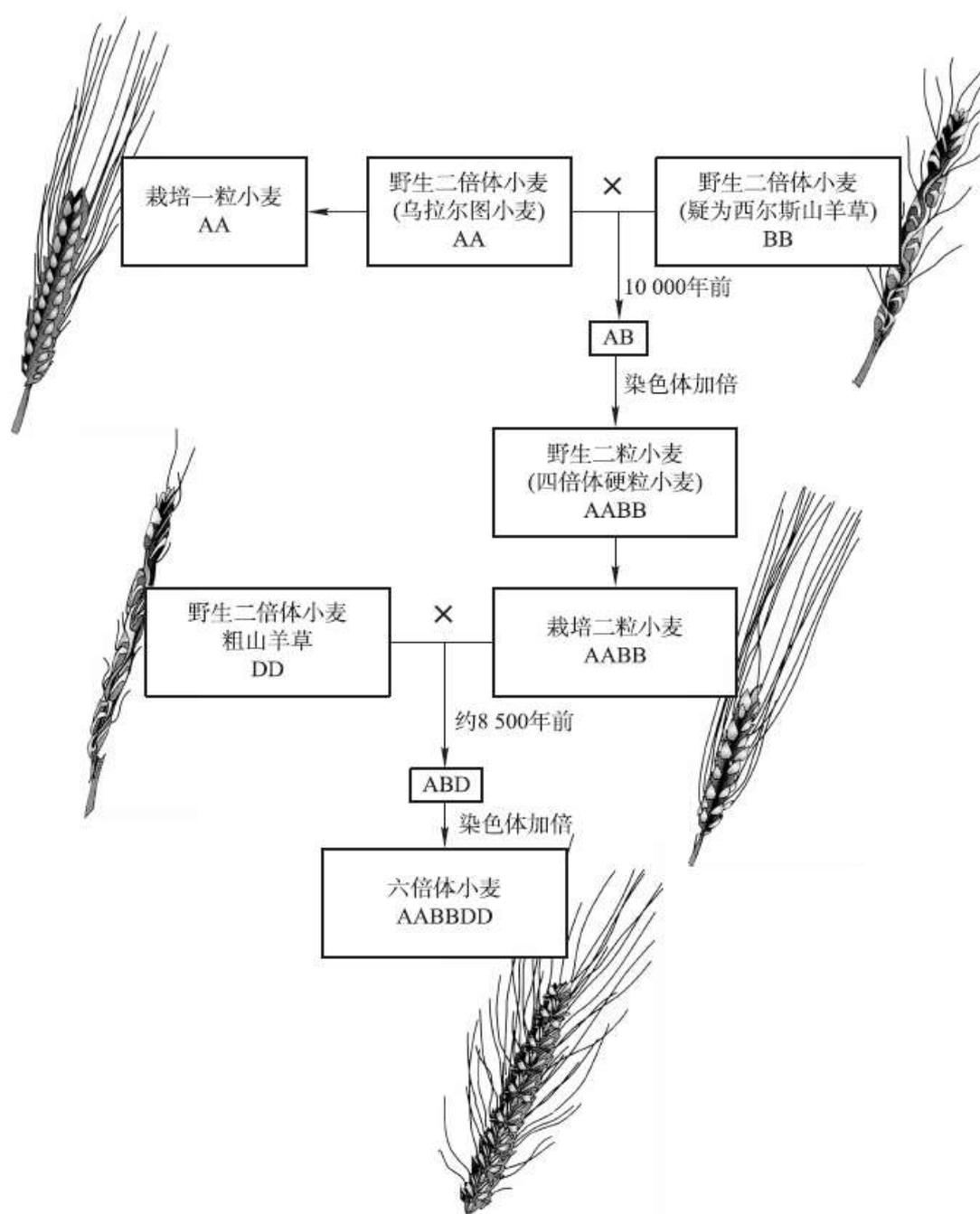
双二倍体 (amphidiploid)

异源多倍体在自然界是比较多的，栽培作物：

普通小麦 (*Triticum aestivum*)

陆地棉、海岛棉、胜利油菜、烟草 (*Nicotiana tabacum*)。

某些植物具有一个倍性的系列，根据这一点，可以模拟其起源与进化途径。



例如：小麦属  $X=7$  分别具有染色体数为14、28和42的小麦，可以分别将它们看作二倍体、四倍体和六倍体。与普通小麦的形成有关的基本种有：一粒小麦、拟斯卑尔脱山羊草、方穗山羊草。

经过人工模拟，认为**异源六倍体普通小麦的可能起源途径**：有三个二倍体祖先种，在相互杂交中，先后产生不育杂种，待染色体加倍后，育性恢复，经长期演变，成为现在的栽培的普通小麦。

图 12 - 18 普通小麦(部分异源六倍体)可能的起源(仿自 Griffith 等,2015)

## (4) 多倍体的实践应用

植物多倍体在生产上有重要意义，应用诱发多倍体的方法选育优良品种：

异源八倍体小黑麦（Triticale, 小麦和黑麦的种间杂种）  
四倍体葡萄、萝卜、西红柿、三倍体甜菜、三倍体西瓜等。

### ① 无籽西瓜（三倍体西瓜）

二倍体西瓜幼苗  $2n=22$   $\xrightarrow{\text{秋水仙素}}$  四倍体  $2n=44$



四倍体 ♀ 雌  $2n=44$  × 二倍体 ♂ 雄  $2n=22$   
↓  
 $2n=33$ (种子)  
三倍体西瓜





因为三倍体有三套染色体，减数分裂时大多形成三价体，所以高度不育，几乎不结种子。但若用二倍体植株的花粉去刺激三倍体的雌花，子房照样发育成果实，不过里面没有种子罢了。因此必须把三倍体与二倍体相间种植，以保证有足够的二倍体植株的花粉传到三倍体植株的雌花上去。

无籽西瓜的制种过程较为特殊，还要注意：

1) 一定要用四倍体作母本  $4n \text{ ♀} \times 2n \text{ ♂}$

若用二倍体作母本， $2n \text{ ♀} \times 4n \text{ ♂}$  也得三倍体种子，但其三倍体植株结实时胚珠有硬壳，象有种子一样，所以不能以二倍体作母本。

2) 为了保证所结的种子是三倍体，可用显性基因来标记二倍体父本，跟隐性的四倍体母本杂交。



## ②异源八倍体小黑麦

我国遗传育种学家鲍文奎先生经三十多年，终于成功地培养出异源八倍体小黑麦新物种

普通小麦品种间杂种 × 黑麦

(AA BB DD 2n=42) ↓ (RR 2n=14)

F<sub>1</sub> (ABD R 2n=28) 不育

染色体加倍 ↓

异源八倍体小黑麦 (AABBDDRR 2n=56) 可育

品种间杂交选育 ↓

八倍体小黑麦新品种

具有抗逆性强、穗大、蛋白质含量高、生长优势强等优良特性，在我国高寒山区种植其产量明显高于小麦和黑麦。



图 12 - 19 人工合成新物种——八倍体小黑麦(引自吴相钰等,2014)  
左:亲本普通小麦;中:八倍体小黑麦;右:亲本黑麦

## 12.2.3 非整倍体

非整倍体：又称“异倍体 (heteroploid)”

以二倍体 ( $2n$ ) 染色体数作为标准：在  $2n$  的基础上增加或减少个别几条染色体，这种改变属于非整倍性改变。

例  $2n-1$  单体 (monosomic) [6.16](#)

$2n-2$  缺少一对同源染色体 —— 缺体 (nullisomic)

$2n-1-1$  双单体 (doubly monosomic)

$2n+1$  增加一条染色体 —— 三体 (trisomic)

$2n+2$  增加一对同源染色体 —— 四体 (tetrasomic)

$2n+1+1$  增加的两条染色体是来自两对不同的染色体

—— 双三体 (double trisomic)

$2n+2+2$  —— 双四体 (double tetrasomic)

## (1)、单体和缺体 (monosomy/monosome and nullisome)

单体和缺体都是由于减数分裂时个别染色体发生异常活动的结果。 (3-56)

比如某一对染色体不联会或联会后不分离 (Nondisjunction) 或分离迟缓等, 可能产生:  $n$ 、 $n-1$ 和 $n+1$  的配子  
当具有 $n-1$ 的配子和具有 $n$ 或 $n-1$ 的配子结合时:

	$n$	$n-1$
$n-1$	$2n-1$ 单体	$2n-2$ 缺体

二倍体少一个染色体就是单体 ( $2n-1$ )

二倍体生物中的单体生物一般是不能成活的

主要原因: 缺少了一条染色体, 对于它的同源染色体来说是半合的, 它上面的隐性有害基因就可以在表型上直接表现出来。



例：玉米和番茄，其单倍体能够成活，而单体都活不下去。说明 缺少单条染色体的影响比缺少一套染色体的影响还要大——表明遗传物质平衡的重要性。

但有些生物的单体能够存活，植物中异源多倍体，获得单体比较容易。

原因：多倍体植物的一个染色体组内缺少了个别染色体引起的基因不平衡，可以由于其他染色体组的完整而起到补偿作用



例：小麦异源六倍体  $2n=42$

理论上可得21种不同的单体

实际上 21种单体

**表现型** 单体小麦与正常小麦差异不大，虽不很正常，但能存活，能繁殖缺体小麦之间以及与正常小麦之间则有明显差异，缺体一般生长势较弱，经常约有半数是不育的。

**动物中**，例如 果蝇除了XO雄蝇属于单体外，还有单数第4染色体的个体，单体-IV，可以成活，但繁殖率很低。果蝇单体-IV可以成活可能是因为第4染色体很小，含的基因少的缘故，而果蝇第二和第三染色体的单体都是致死的，因为他们较大，包含的基因多。



## (2) 三体 (trisomic)

二倍体生物多一个染色体是三体 即 $2n+1$

动植物和人都具有三体的情况

早在1920年, Blakeslee和他的同事就研究鉴别了曼陀罗 (*Datura stramonium*, 也叫Jimson weed)

三体的朔果表型

曼陀罗 二倍体 12对染色体

三 体 12种

每一种三体, 影响相应的表型

果形 12种三体各不相同 (6.24)

三体的联合、分离, 遗传表现和一般二倍体有所不同, 也可用来测定突变发生在哪一条染色体上 (定位)



# 12.3 染色体畸变在基因定位中的应用

## 12.3.1 利用假显性原理进行基因定位

### (1) 缺失法作图 (deletion mapping)

如果某染色体有一系列不同片段的缺失类型，即使很短距离内的基因次序也可以通过缺失法作图鉴定出来。

例：果蝇 X染色体上白眼—缺刻翅区域 (white Notch region) 的缺失法作图：

用14个带不同缺失类型的雌果蝇258-11~264-8与白眼—缺刻翅区域的突变型 ( $\delta$ ) 分别进行杂交。在后代雌蝇杂合体中 ( $x^d x^d \times x^m Y \rightarrow x^d x^m, x^d Y$ )，其正常X染色体上都带有一个隐性突变基因，另一个X染色体上其等位基因是缺失的。



如果缺失不包括这个隐性突变基因的等位部分时，在缺失的染色体上与这隐性基因相对的显性基因将起掩盖作用，使这一隐性不能得到表现；如果缺失正在这个隐性突变基因的等位部分，则表现出隐性性状。

因为一显性基因缺失致使原来不应显现出来的一个隐性等位基因的效应显现出来了，这种现象叫做假显性现象（pseudodominance）。

（图12-20）缺失类型N-8Mohr及缺失类型264-38使基因 *fa*（facet小眼不齐）显示拟显性现象，表明这两个缺失类型把基因 *fa+* 丢失掉了。这两个缺失都包括3C<sub>7</sub>区。



图12-20





## 12.3.2 利用单体和三体进行基因定位

(1) 利用单体可把基因定位在染色体上:

对于一个常染色体隐性突变纯合体, 想测定该隐性基因在哪条染色体上, 方法是: 使它和某一染色体的野生型单体品系 (+) 杂交, 假若这个隐性基因就在这条 (单体的)

染色体上, 则子一代中将出现**半数的突变型个体和半数的野生型个体**:

$$a/a \times (+)$$



$$a/+ \quad a$$

(1野生型: 1突变型)

例：果蝇隐性基因**无眼 $ey$  (eyeless)** 纯合体与野生型正常眼**单体-IV**杂交时， $F_1$ 的表型正好是1野生型：1无眼。这就证明， $ey$ 基因就在果蝇第四染色体上

无眼                  野生型（正常眼单体-IV）



1野生型    :    1无眼

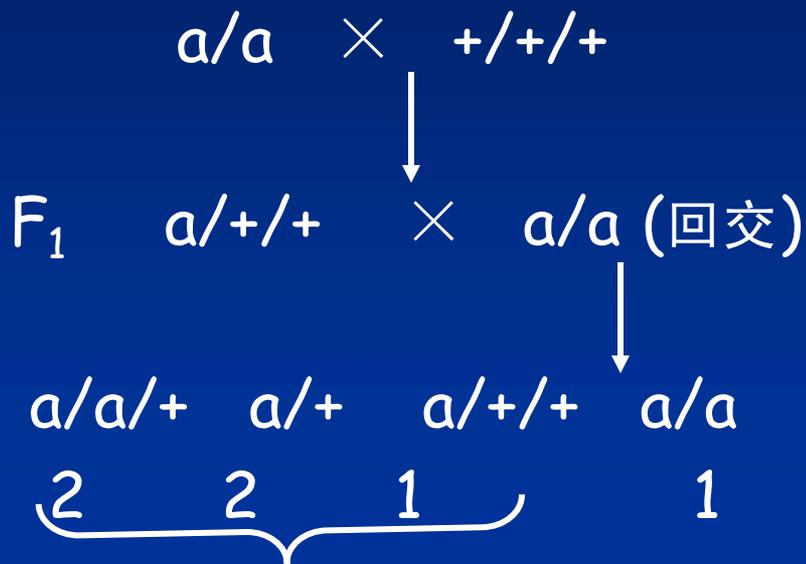
(2n个体)    (2n-1个体)

**野生型1：无眼1**是单体生物的子一代分离比。从上面的实验中，知道 $ey$ 基因呈现单体的分离比，同时知道一个亲本的第4染色体是单数（2n-1），所以这就证明 $ey$ 基因是在第4染色体上。



## (2) 利用三体进行基因定位

首先让常染色体隐性突变纯合体与某一染色体的野生型三体 (+/+ / +) 品系杂交



(5野生型： 1突变型)

在子代中野生型和突变型之比是5：1，则可测定这一突变基因即在和该三体对应的染色体上。

例：把无眼果蝇 ( $ey/ey$ ) 与第4染色体三体的果蝇 ( $+/+/+$ ) 交配，子一代全为野生型

无眼                      三体果蝇

$ey/ey$  ×  $+/+/+$

$F_1$        $+/ey$  ↓ 野生型 (正常个体, 两个第4染色体)

$+/+ey$  野生型 (2n+1个体三个第4染色体)

(在这里三体可以从形态上加以区别)

再将  $F_1$  中的三体果蝇 ( $+/+ey$ ) 与无眼果蝇 ( $ey/ey$ )

回交       $+/+ey$  ×  $ey/ey$

	$1+/+$	$1ey$	$2+/ey$	$2+$
$ey$	$+/+ey$	$ey/ey$	$2+/ey/ey$	$2+/ey$

基因型 1 : 1 : 2 : 2

表现型：5野生型 (三体果蝇+二倍体果蝇) : 1无眼 (正常二倍体)  
 , 这里野生型基因对无眼为完全显性。三体生物的测交分离比5:1, 这里同样证明了,  $ey$ 基因是在第4染色体。



### (3) 利用缺体进行基因定位

单体自交可以得到缺体 ( $2n-2$ ) 植株。小麦的21种不同单体在自交中曾得到过21种不同的缺体植株。利用这种缺体植株，能将一个特定的基因定位于某一染色体上。例如，小麦中发现一种新的隐性突变体，人们可以将它与21种缺体品系分别进行杂交。在 $F_1$  杂种中，突变性状以单体形式显现出来时，就能判断这一隐性突变基因必然是在缺体中所缺少的那条染色体上。此外，在大麦中，可利用三体系统将一个新发现的隐性基因定位在某染色体上。



## 12.4 染色体畸变与人类疾病

### 12.4.1 染色体结构改变与人类疾病

缺失给人类带来染色体畸变综合征

#### (1) 5p<sup>-</sup>综合征

即：人的猫叫综合症 (cat cry syndrom)

患此病的婴儿哭起来象猫叫，智力减退，两眼距离较远，生活能力差，多在生命早期死亡。经染色体分析表明，这是由于第5号染色体短臂缺失 (del5p15.1) 所引起，85%的病人为第5染色体短臂缺失的杂合体。其致病原因是第5染色体短臂直至末端近乎1 / 3的区段缺失所造成，故又称5p<sup>-</sup>综合征。

~ FIGURE 7.4

Cri-du-chat syndrome results from the deletion of part of one of the copies of human chromosome 5. (a) Karyotype of individual with cri-du-chat syndrome; (b) Photograph of a child with cri-du-chat syndrome.

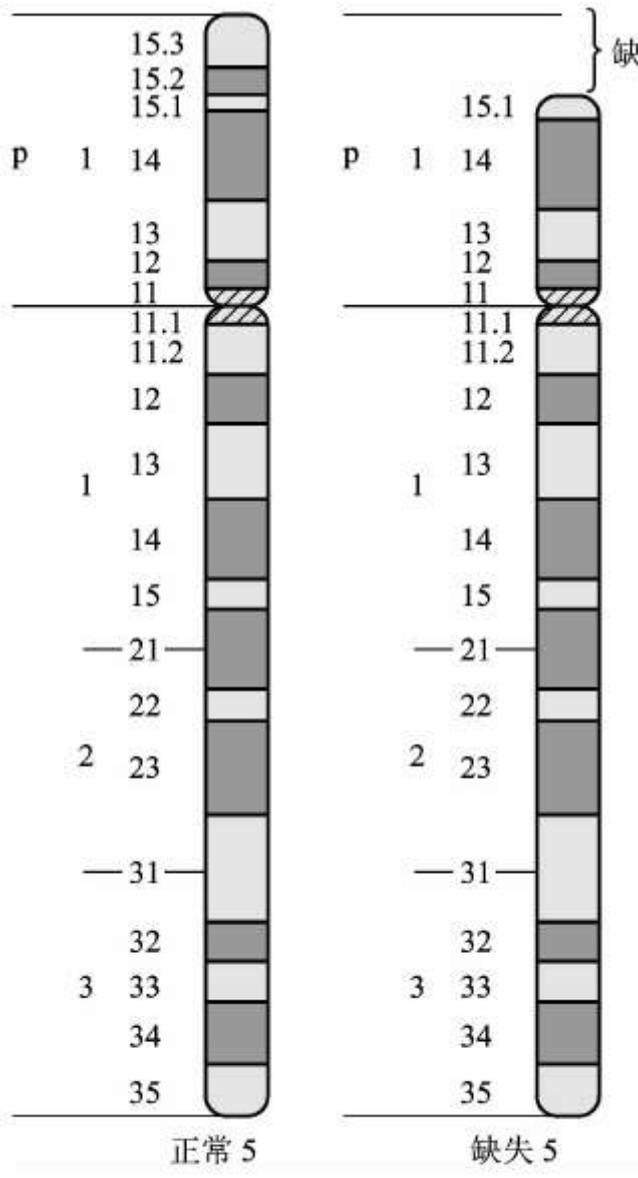
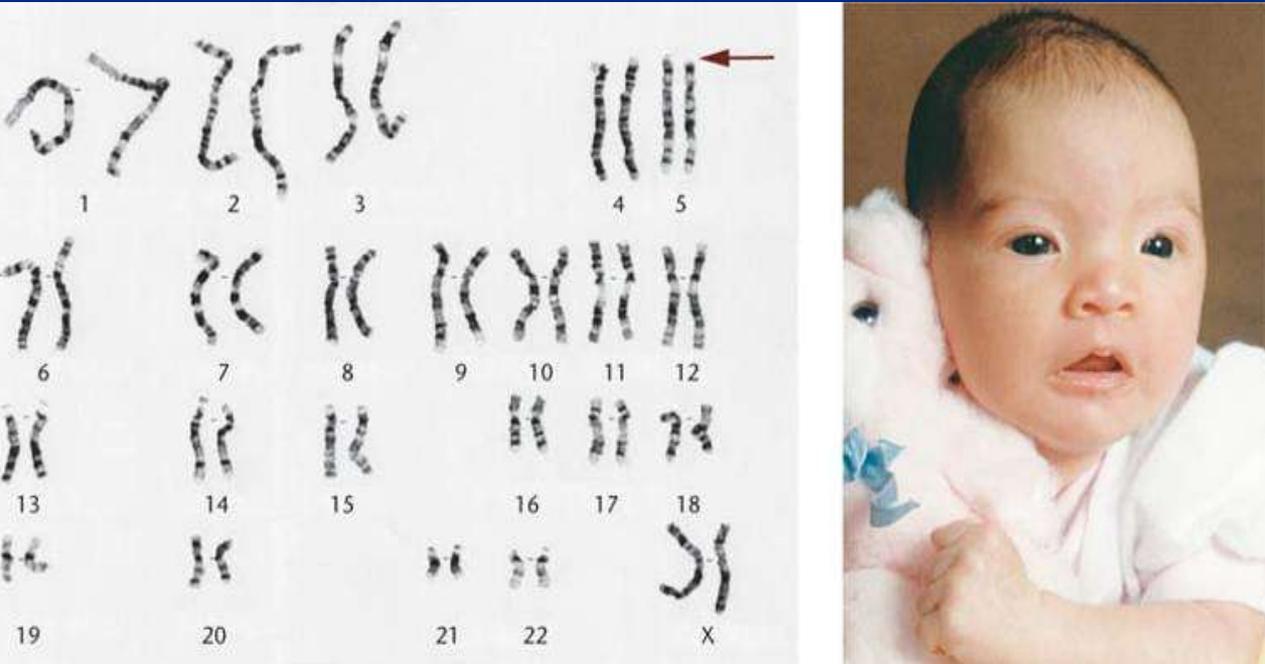
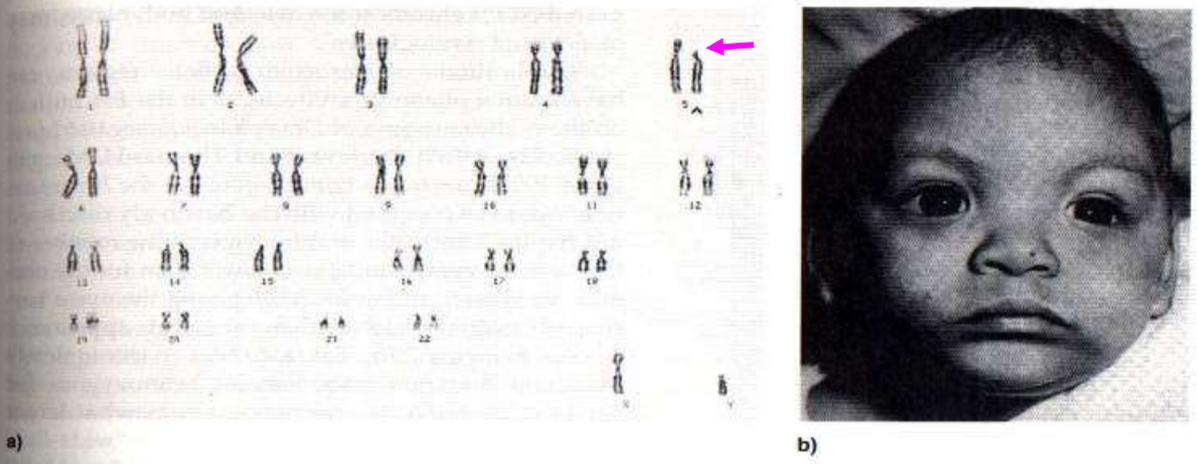


图 12-21 猫叫综合症的 5p<sup>-</sup>  
(引自 Griffiths 等, 2005)

人的猫叫综合症的染色体核型



## (2) 易位活化致癌基因

人的肿瘤与染色体突变相联系：染色体突变 $\leftrightarrow$ 人的肿瘤

### ①慢性粒性白血病 (Chronic myelogenous leukemia)

简称慢粒，一种血液系统肿瘤（致命的癌症 cancer）。表现为骨髓中粒细胞系统的繁殖（原粒细胞 $\rightarrow$ 白细胞），幼稚型细胞比例增高，红细胞减少。90%的慢性患者在白细胞中有一种称为philadelphia chromosome ( $ph^1$ )的染色体突变，（因为是在美国费城[费拉德尔菲亚]发现的）。 $ph^1$ 由相互易位所引起，第22号染色体（第二个最小的人类染色体）长臂部分被易位到第9号染色体，而第9号染色体长臂顶端一小部分被易位到第22号染色体。

(图12-24)



这种相互易位激活了某些癌基因oncogenes，使一个已分化的细胞转变为失去生长控制的肿瘤细胞。c-abl(cellular Abelson leukemia) oncogenes，一般位于第9染色体上，在CML病人里，被易位到第22染色体上，该易位事件使c-abl位于Bcr (breakpoint cluster region)基因（[图12-26](#)）。

这种杂交癌基因的排列有时引起两个基因失去控制的表达，这样就产生了白血病。



## ②伯基特氏淋巴瘤 (Burkitt's Lymphoma)

非洲：出现一种特殊常见的肿瘤病，是一种由病毒诱导的肿瘤，影响免疫系统的细胞（B细胞），恶性的B细胞分泌抗体。90%的Burkitt's Lymphoma肿瘤病人涉及8和14染色体的相互易位。

由于相互易位，*c-myc* (myelocytomatosis, *myc* 髓细胞性白血病)癌基因被激活了。*c-myc* 癌基因正常情况下位于第8号染色体上。在与14号染色体的易位中，该癌基因加到了第14号染色体长臂末端，与Ig-C $\mu$ 基因靠近，改变了*c-myc*基因的转录，使得该细胞发生了转变，由于易位而出现肿瘤状态，而且，易位也导致免疫球蛋白的基因（Ig-C $\mu$ ）的表达，这就造成所观察到的抗体分泌与该疾病相联系了。



## 12.4.2 染色体数目改变与人类疾病

### (1) 常染色体的非整倍性改变的疾病

常染色体三体与先天性疾病有某种因果关系,常见的是染色体21、18、13三体。

#### ① Trisomy-21也叫唐氏先天愚型 (Down syndrom) :

1866年 英国医生Langdon Down首先对白痴患儿做了系统地描述,但他并不知道与染色体有关。

约100年以后,在1959年, J. Lejeune证明此症是由额外增加了一条染色体所引起的综合症。

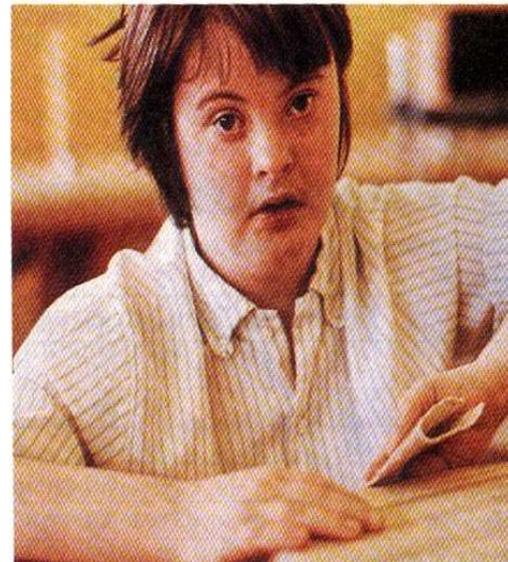
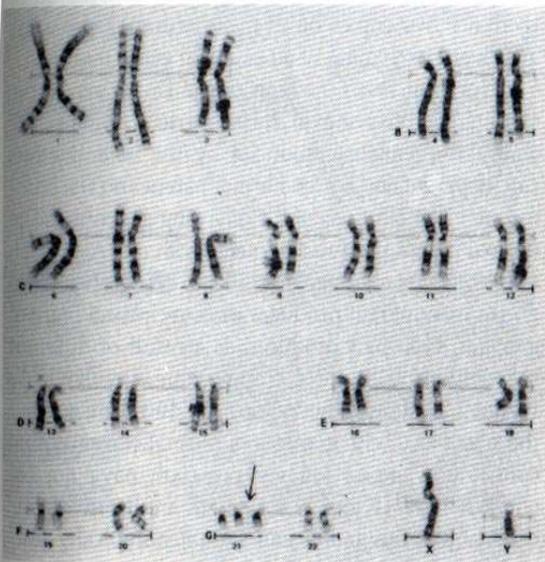
21三体综合征是第一个被描述的人类染色体疾病,发病率大约是 $1/1000 \sim 1/500$ , 约有15%的患者有智力障碍。

患者具有特殊的面貌：

头颅前后径短，枕骨扁平，**颈宽而短**，眼裂小，**眼距宽**，鼻梁低平，口半张，舌常伸出口外，**舌有龟裂**，掌纹和指纹特殊，常为通贯手。**发育迟缓**，**智力低下**。平均寿命很短，大约到10岁时已有1/3患者死亡。

~ FIGURE 7.20

Trisomy-21 (Down syndrome): (a) Karyotype; (b) Individual.



Trisomy-21 (Down syndrome): (a) karyotype; (b) individual.



a)



b)



其核型约92.5%为单纯三体，源自原发性不分离；

4.8%为罗伯逊易位、相互易位和患联易位等；

2.7%为嵌合体。

21号染色体非常小，所带基因少，造成的破坏比其他较大染色体造成的破坏小。

经检查证明，77%的21三体综合征是母系起源的，表明母亲的生育年龄与发病率有很重要的关系。



### Relationship Between Age of Mother and Risk of a Trisomy-21

AGE OF MOTHER	RISK OF TRISOMY-21 IN CHILD
16-26	7.7/10,000
27-34	4/10,000
35-39	29/10,000
40-44	100/10,000
45-47	333/10,000
All mothers combined	15/10,000

主要是随着年纪增大，染色体不分离的概率增加。由于女性在出生时所有的卵细胞都经过第一次减数分裂而处于休止期，直到排卵。因此卵母细胞在高龄孕妇体内长期接受着内外环境因素的影响，而且自身不断衰老，因而导致染色体不分离现象的发生，这便是高龄母亲易生产先天愚型患儿的原因所在。



## Trisomy-13: Patau Syndrome 帕韬氏综合症

在新生儿中的发生率约为1/6000，个体特征，唇裂、腭裂、小眼、多指，严重智力障碍，在出生后三个月内死亡。  
。（[7.23](#)）

## Trisomy-18 Edwards Syndrome, 爱德华氏综合症,

(1960) 2.5/10000, 80%为纯一的三体型，性比为4女：1男，出生时体小，身体轻，有多种先天畸形，几乎影响身体的每一个器官，拳头紧握，头小而长，低的畸形耳，智力和发育受阻，还有许多其他异常与该三体相联系，90%出生后半年内死亡。



Child with trisomy 18





## (2) 性染色体的非整倍性改变所带来的染色体病

① 由于X或Y染色体先天性数目异常所引起的疾病统称为性染色体病 至今记载的性染色体综合征主要有以下几种 (表12 -2)

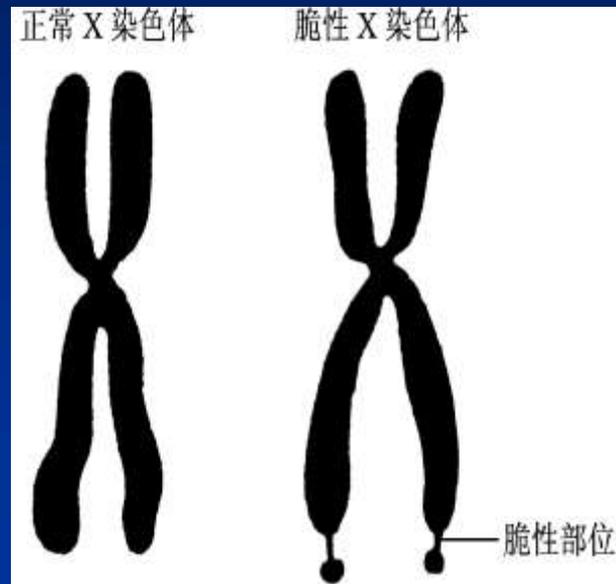
表 12-2 性染色体数目异常的疾病

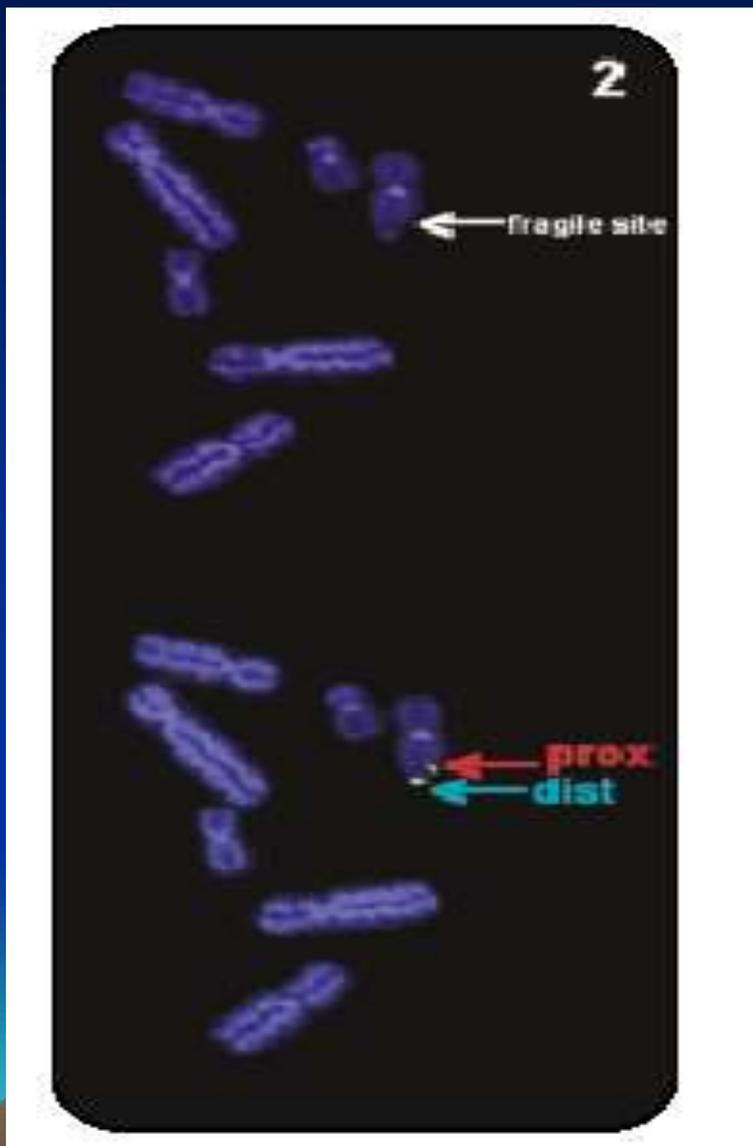
综合征名称	典型核型	主要特征
Tumer(特纳)综合征 (又称性腺发育不全综合征)	45, X	卵巢发育不全,呈索条状,不育,乳房不发育,蹼颈,肘外翻
X三体综合征 ( trisomy syndrome)	47, XXX	大多患者外表正常,内外生殖器、性功能一般正常,少数卵巢功能异常。有生育力或不育等
Klinefelter(克氏)综合征	47, XXY	先天性睾丸不发育。由于多余的 X染色体效应, X染色体越多其症状愈严重(如 48, XXXY或 49, XXXXY等),患者智力极度低下,乳房发育等
超 Y综合征	47, XYY	发生率约占男性的 1/ 1 000,监狱中的男性犯者和精神病院中的男患者发病率高,约为 1/ 100。患者身材高大。统计资料表明:身高 1.90~ 1.99 m男性中,发病率为 1/ 30。在 2.0 m以上男性中发病率高达 1/ 10。患者性格、行为异常,常有攻击性犯罪行为



## ② 脆性X染色体（fragile X chromosome, fra X）综合征

这是一种在Xq27~Xq28之间的染色体带有呈细丝样，致使其相连的末端出现随体样结构，由于该细丝样部位容易发生断裂，故称脆性部位（fragile site）。现已确定此部位在Xq27.3。脆性X（染色体）综合征是X连锁智力低下综合征中发病率最高的一种，占X连锁智力发育不全患者的1/3~1/2。主要为男性发病，核型为46, fra(X)Y。其主要病征为中度智力低下，头大，下颌大而突起，耳大，睾丸大，语言障碍等





**脆性位点**是染色体上在特殊条件下易断裂的位点，可能为收缩或缝隙。在人类染色体上已发现一系列的脆性位点。其中研究最详尽的位于X染色体上，目前发现其与智障有关。脆性X综合症为X连锁遗传，出现几率在男婴中为1/2500，主要成因可能是因为CGG三核苷片段重复数目的变化。

## 12.5 染色体变异在生物进化中的作用

### 12.5.1 染色体结构变异与人类近缘种之间的关系

人类现存的亲缘关系最近的有：

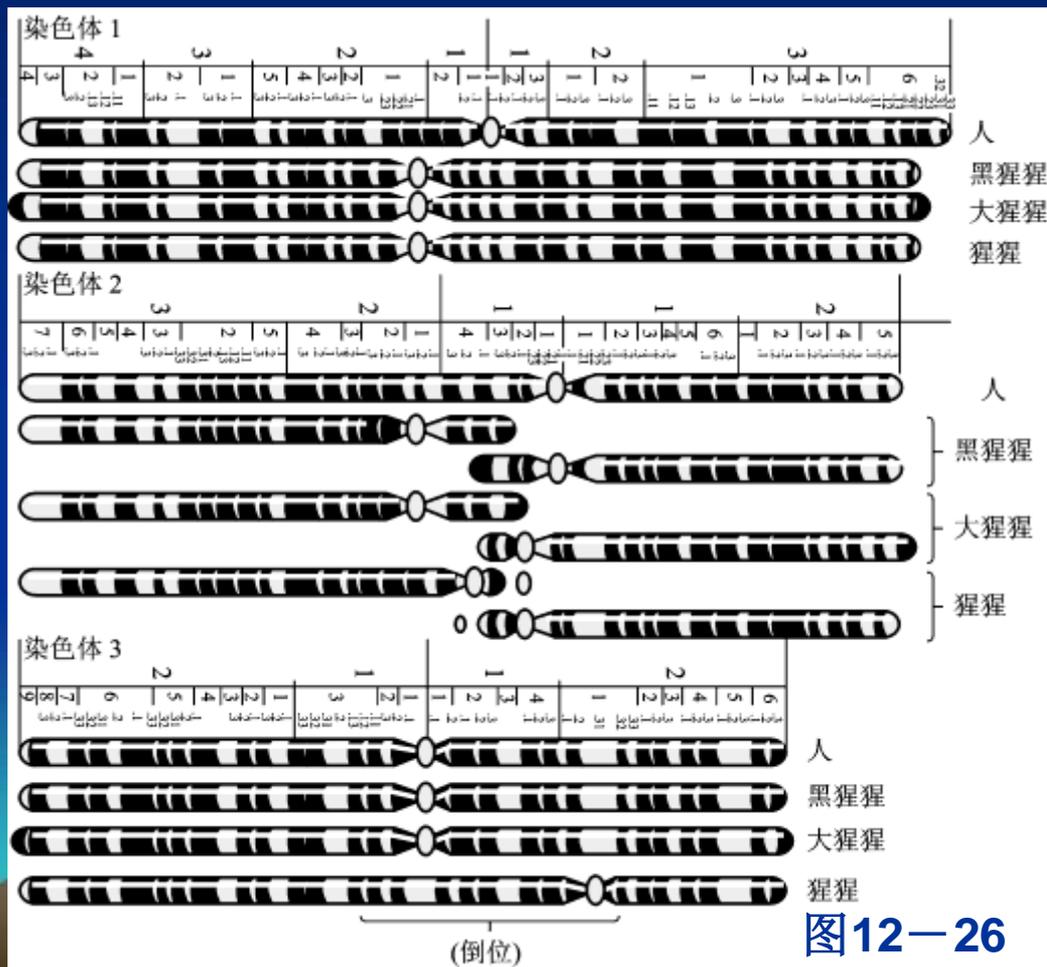
黑猩猩 (chimpanzee)、大猩猩 (gorillas)、猩猩 (Orangutans)

染色体G带带型上显示出广泛的同源性，在结构上也很相像，但发现在它们之间发生了很多重排。

1982年J.J.Yunis比较了人类最大的第1、2、3染色体与上述3种猩猩的染色体带型，发现人类中着丝粒的第2染色体的两臂在这3种猩猩中都是分开成两条端着丝粒染色体的（在黑猩猩中为第12和13染色体，在大猩猩和猩猩中为第11和12染色体）（图12—26）。

带型的比较可以认为上述两条完整的端着丝粒染色体是经过着丝粒融合之后才形成了人类的第2染色体。

由此可见，从一个共同祖先到人科的进化中，人类系谱中至少发生了一次罗伯逊易位（着丝粒融合）。此外，图12—26中显示了人类的第3染色体与黑猩猩、大猩猩的带型很相似，但在猩猩中则显然发生了一个大片段的臂间倒位，因为在其长臂靠近着丝粒区出现了带纹的重排。



黑猩猩



大猩猩

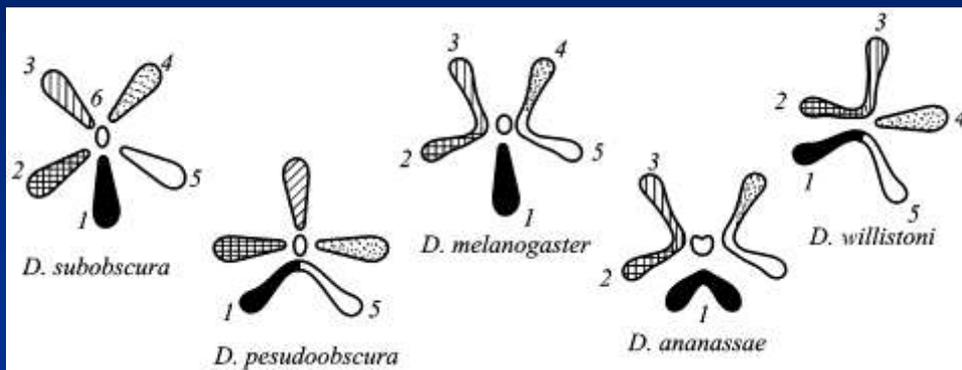
猩猩

图12—26



## 12.5.2 染色体变异与果蝇的进化

layton以及Wheeler1975年报道了在果蝇属 (*Drosophila*) 中513个物种和亚种，其中包括研究得最为深入的黑腹果蝇在内的染色体组型。



*D.melanogaster* 的X染色体与*D.ananassae*的X染色体之间有一次臂间倒位的改变，以致*D.ananassae*的X染色着丝粒的位置从近端移到了中央。通过染色体的融合，由*D.subobscura*的6对染色体形成了*D.pseudoobscura*中的5对。显然其中的中着丝粒染色体是染色体1和5发生了着丝粒融合的产物



武汉大学

Wuhan University

本章完

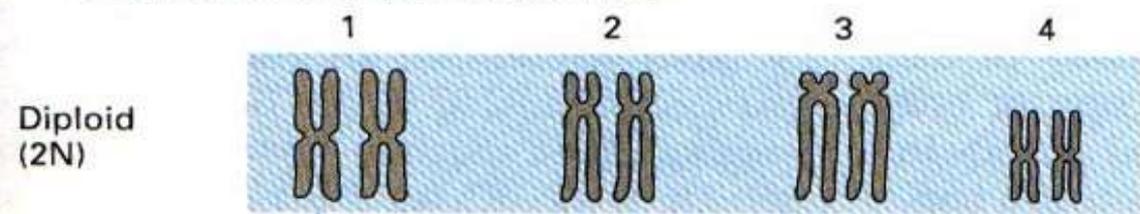
谢谢!



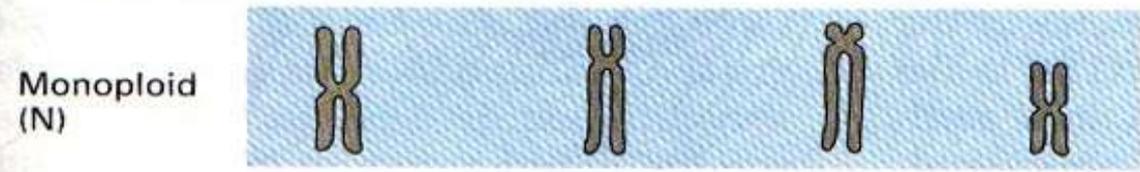
FIGURE 7.25

variations in number of complete chromosome sets: (a) Monoploidy (only one set of chromosomes instead of two); (b) Polyploidy (more than the normal number of chromosomes).

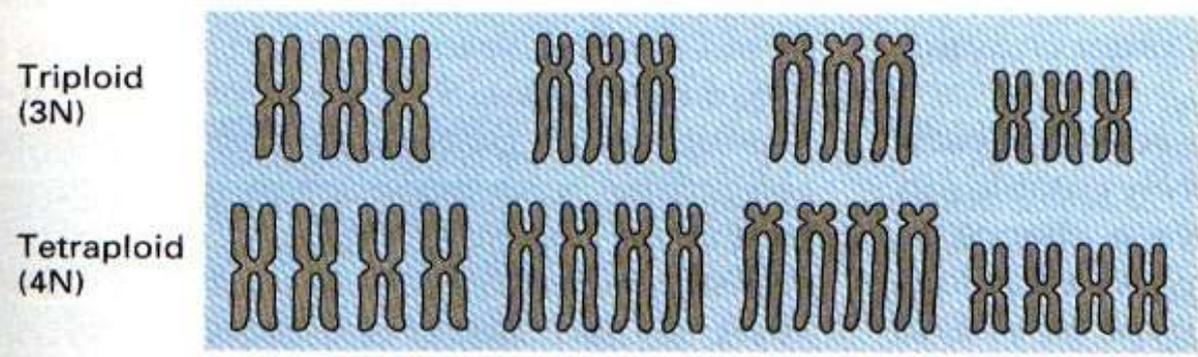
**Normal chromosome complement**



**a) Monoploidy**  
(only one set of chromosomes)



**b) Polyploidy**  
(more than the normal number of sets of chromosomes)



[6.15](#)

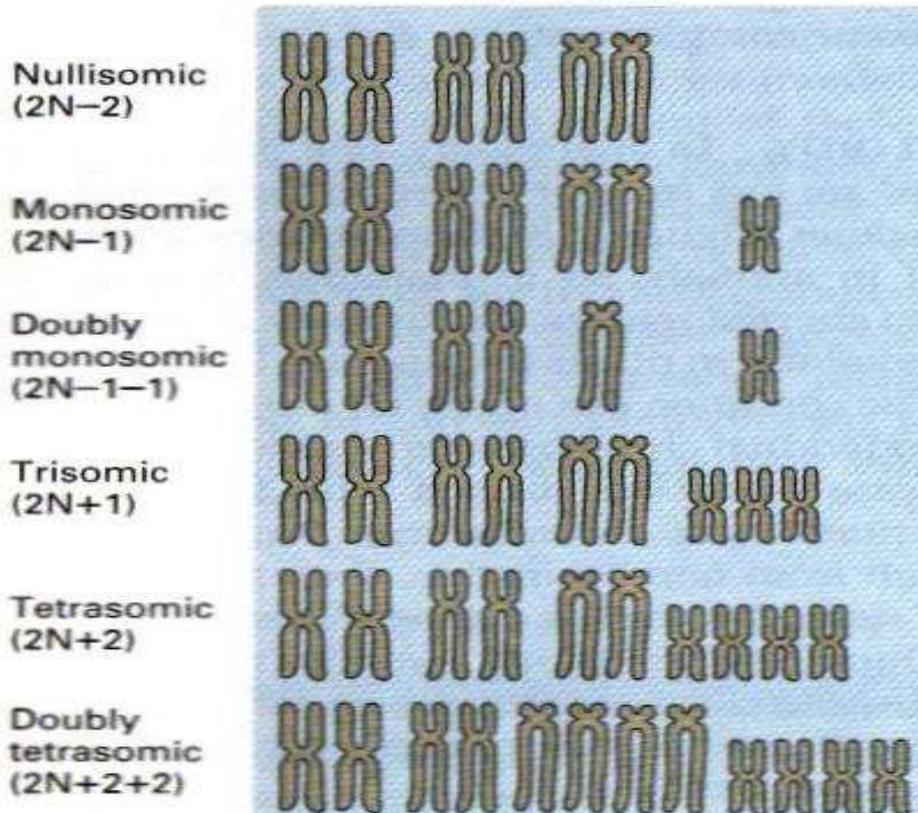
[返回](#)



**Normal chromosome complement**



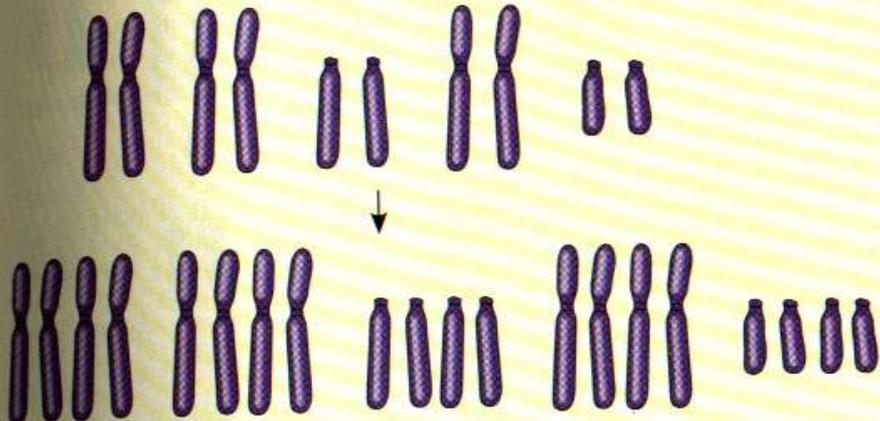
**Aneuploidy**



6.16

[返回](#)

Diploid species

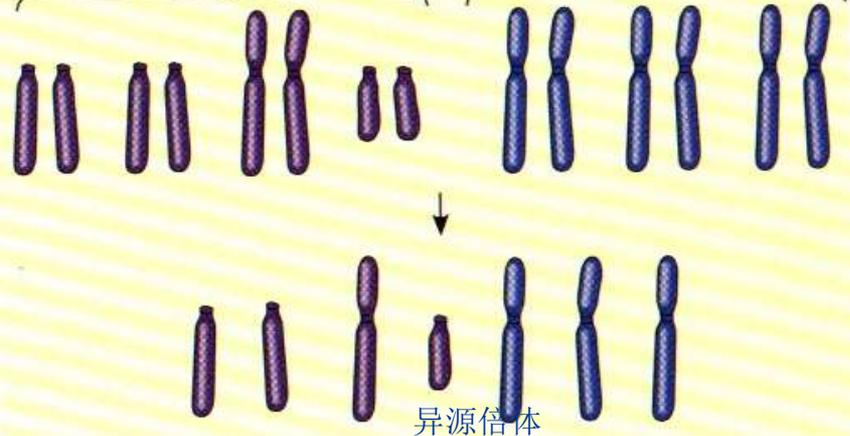


Polyloid species (tetraploid)  
同源多倍体

(a) Autopolyploidy

Species 1

Species 2



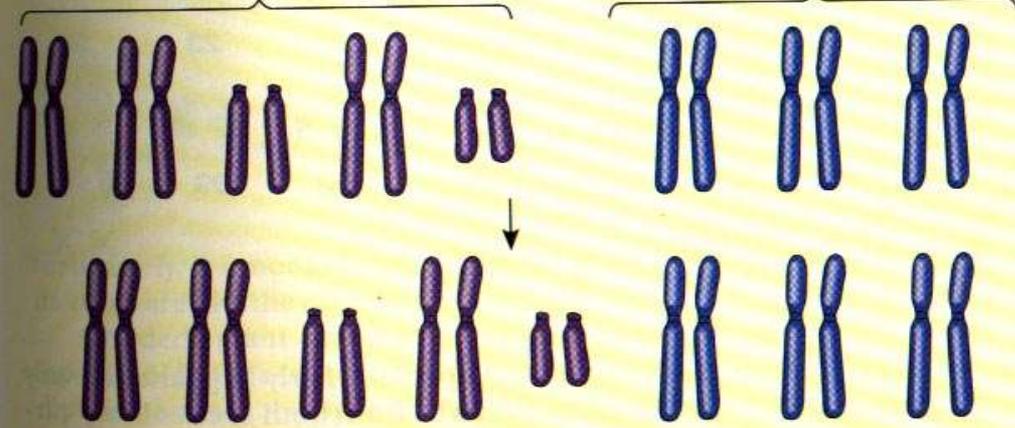
异源倍体  
Allopolyploid

(b) Allopolyploidy

异源倍性

Species 1

Species 2



Allopolyploid  
异源多倍体

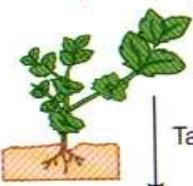
(c) Allopolyploidy

Diploid plant



Treat with colchicine

Allow to grow

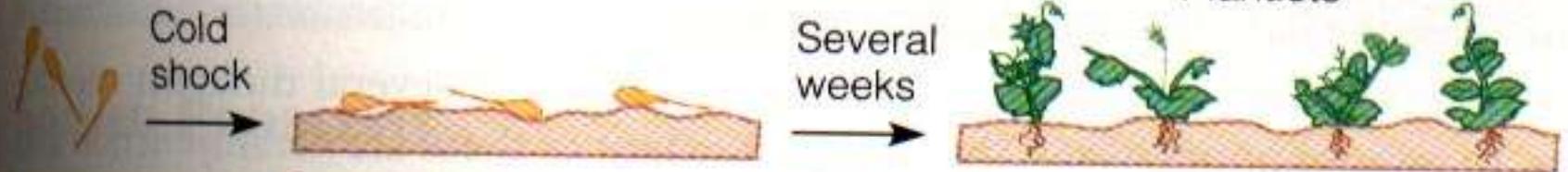


Tetraploid portion of plant  
(note the larger leaves)

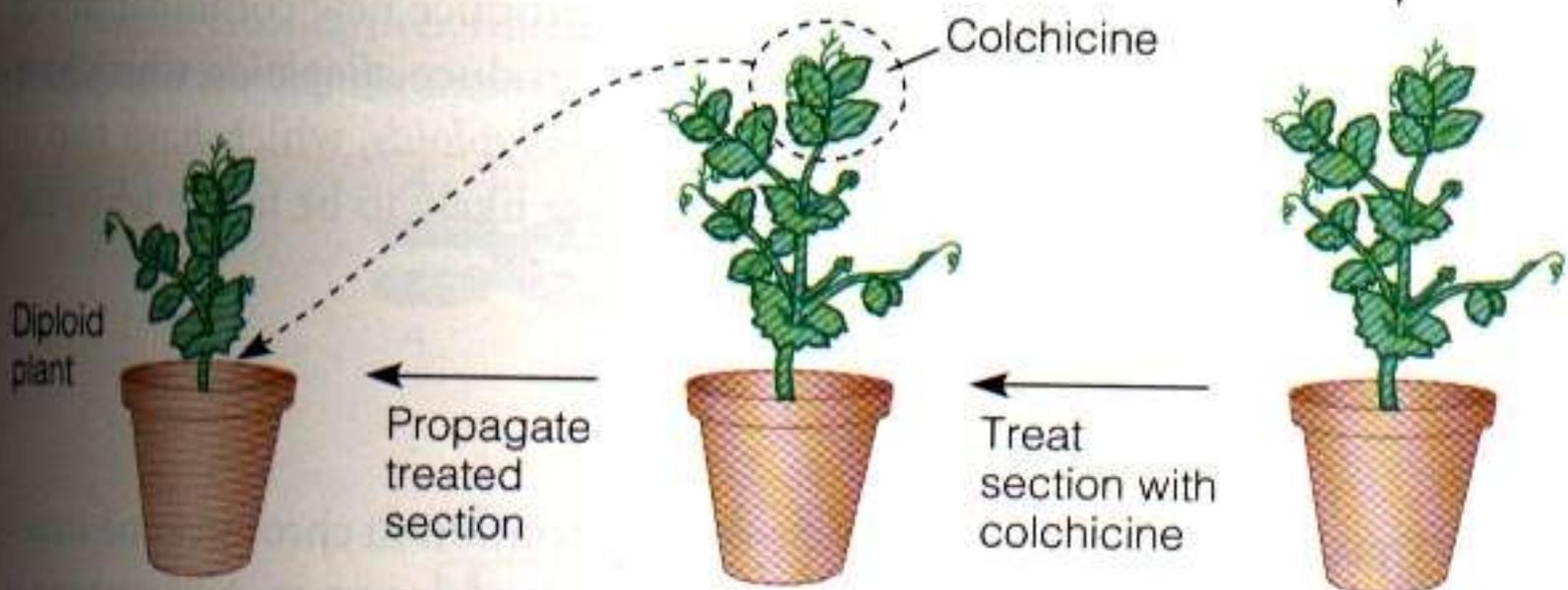
Take cutting



Anthers



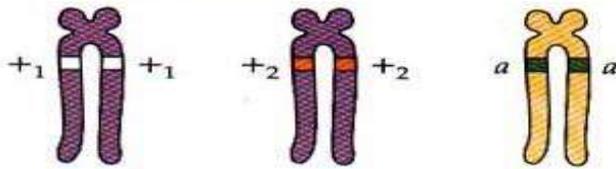
Transplant and grow



[返回](#)

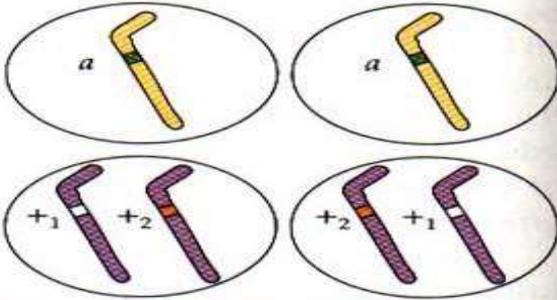
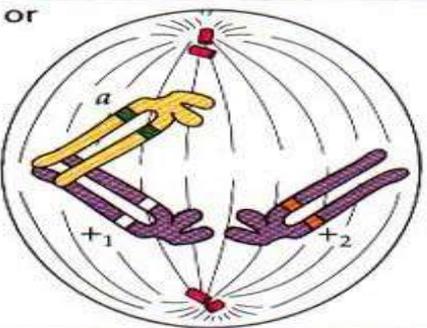
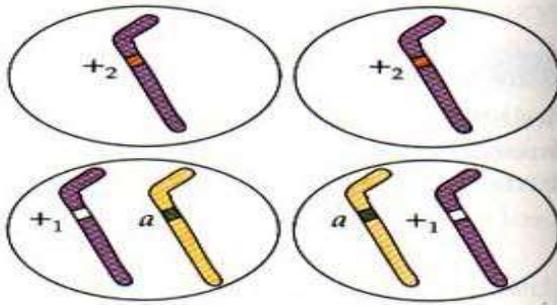
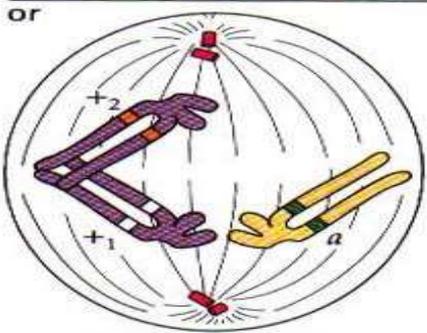
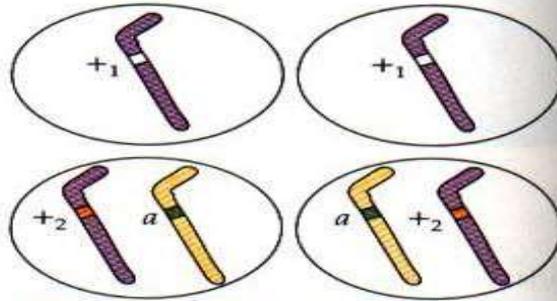
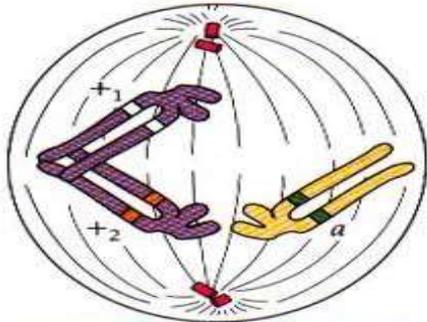
图十七

3 homologous chromosomes in triploid



1st meiotic division

gametes



In sum: gametic ratio = 4+ : 2+ / + : 4+ / a : 2a  
 = 2+ : 1+ / + : 2+ / a : 1a

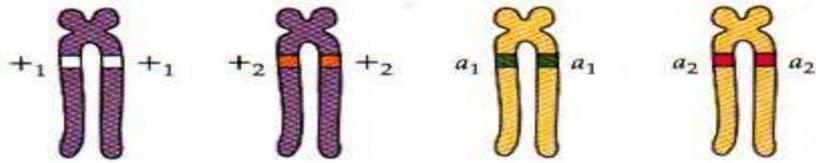
6.19

	2+	1+ / +	2+ / a	1a
2+	4+ / +	2+ / + / +	4+ / + / a	2+ / a
1+ / +	2+ / + / +	1+ / + / + / +	2+ / + / + / a	1+ / + / a
2+ / a	4+ / + / a	2+ / + / + / a	4+ / + / a / a	2+ / a / a
1a	2+ / a	1+ / + / a	2+ / a / a	1a / a

phenotypes = 35+ : 1a

[返回](#)

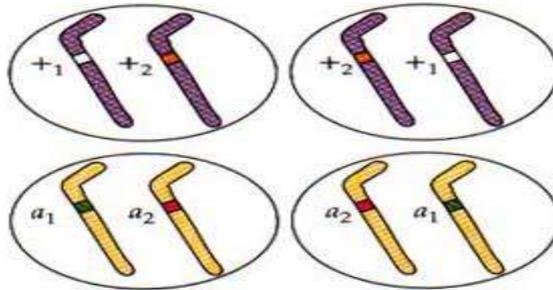
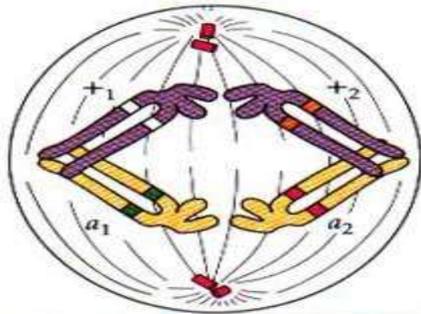
4 homologous chromosomes in tetraploid



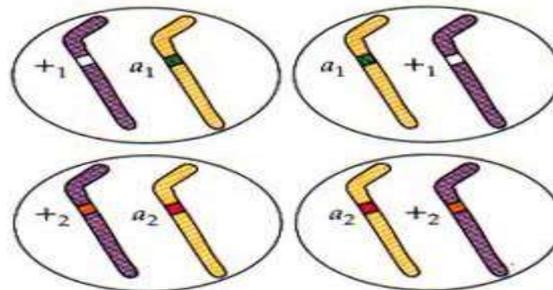
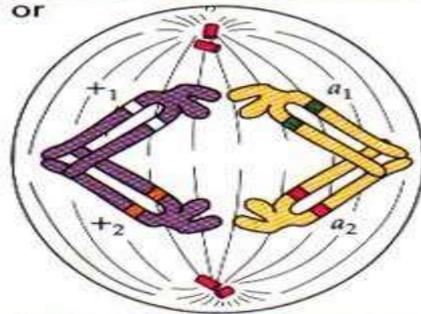
6.20

1st meiotic division

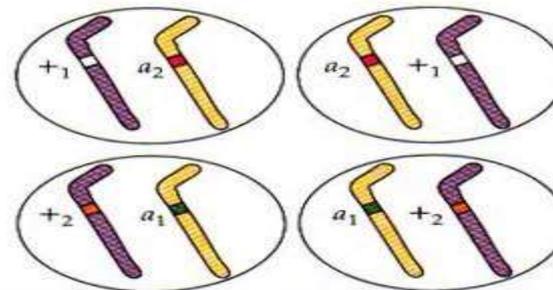
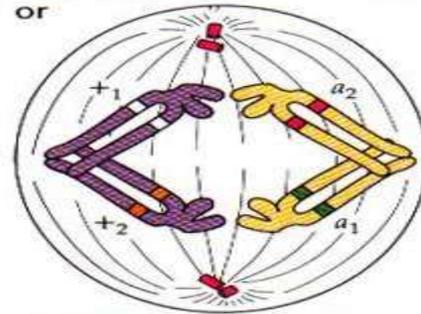
gametes



or



or



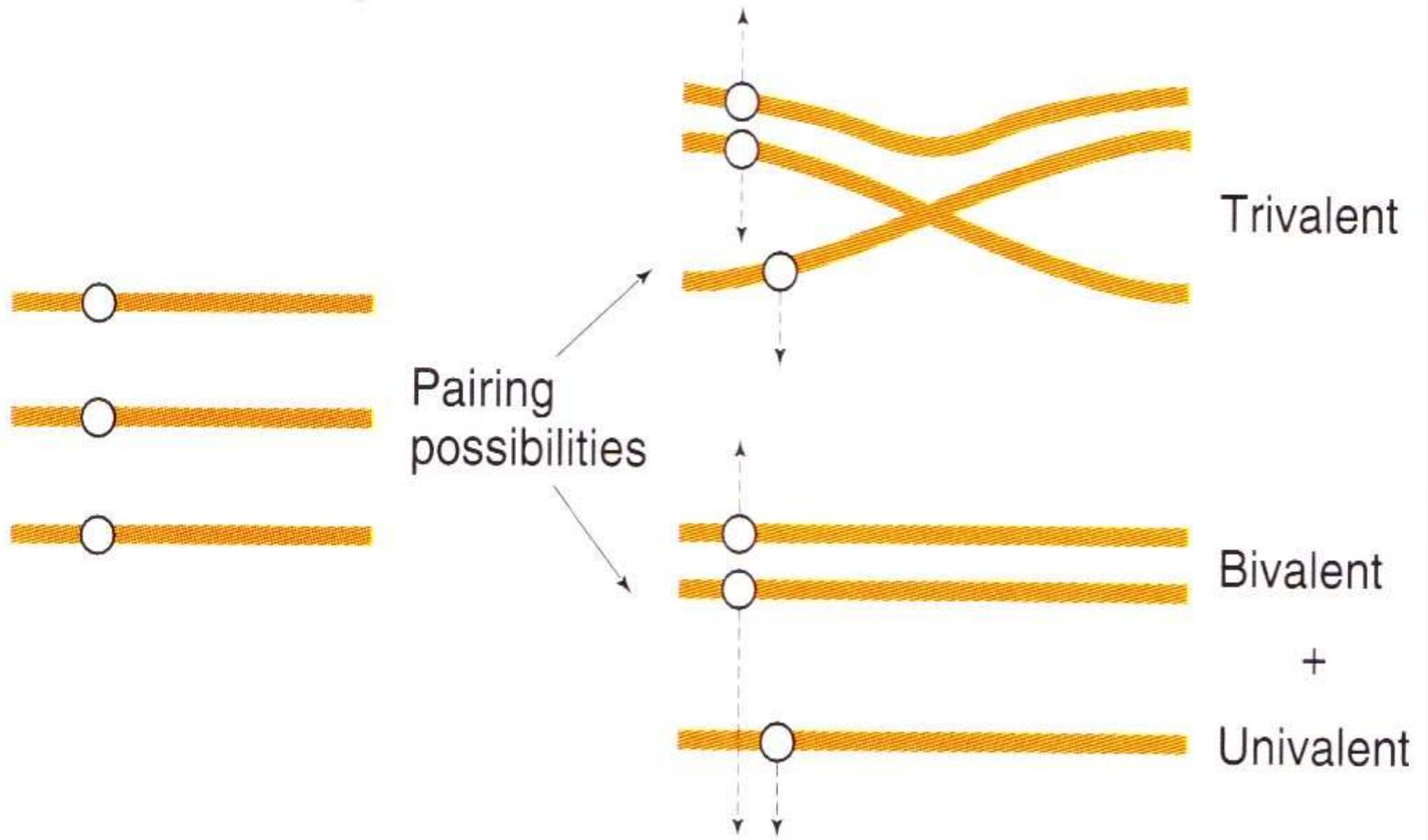
In sum: gametic ratio =  $2+ / + : 8+ / a : 2a / a$   
 $= 1+ / + : 4+ / a : 1a / a$

	$1+ / +$	$4+ / a$	$1a / a$
$1+ / +$	$1+ / + / + / +$	$4+ / + / + / a$	$1+ / + / a / a$
$4+ / a$	$4+ / + / + / a$	$16+ / + / a / a$	$4+ / a / a / a$
$1a / a$	$1+ / + / a / a$	$4+ / a / a / a$	$1a / a / a / a$

phenotypes =  $35 + : 1a$

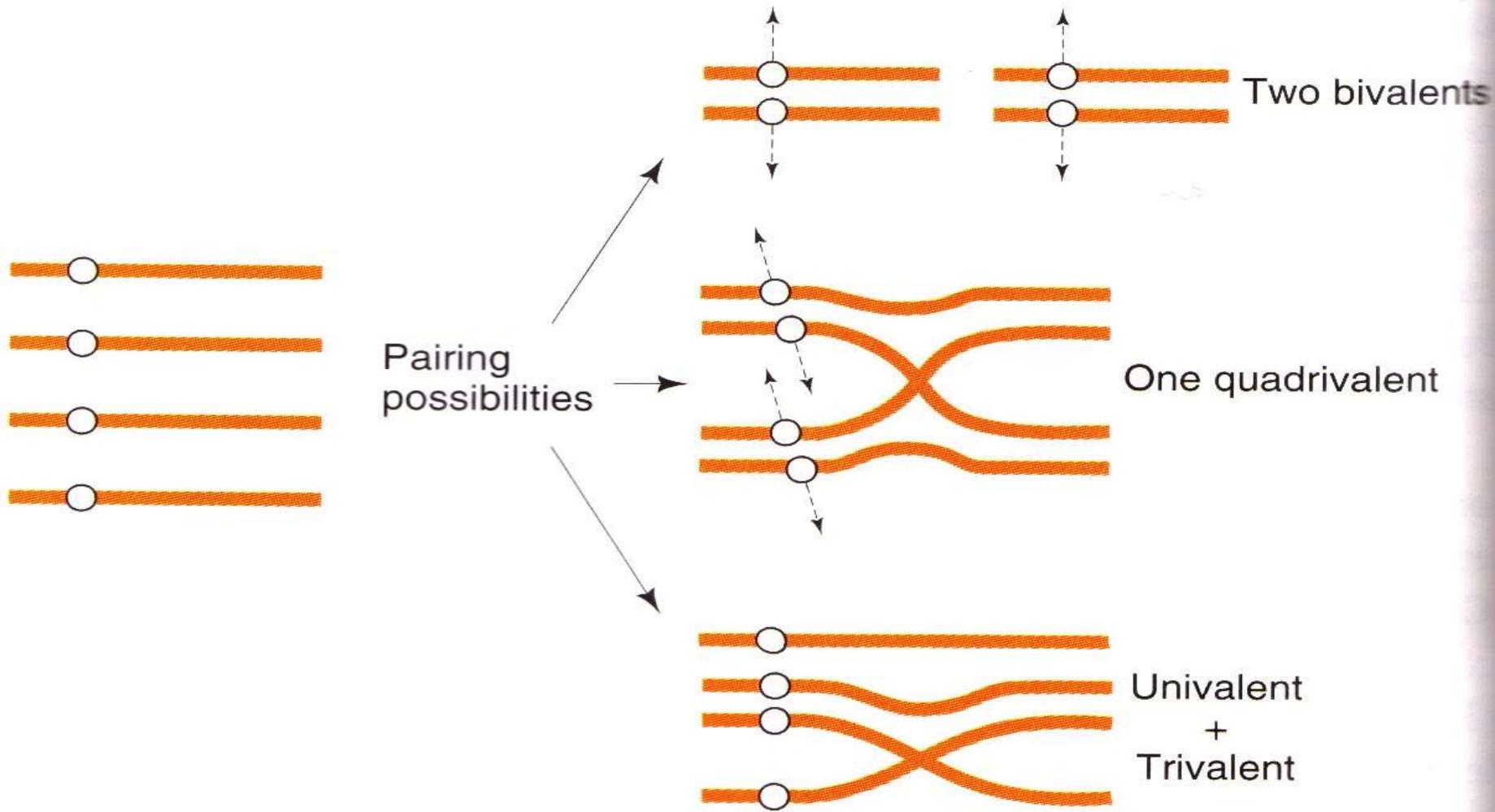
返回





[返回](#)





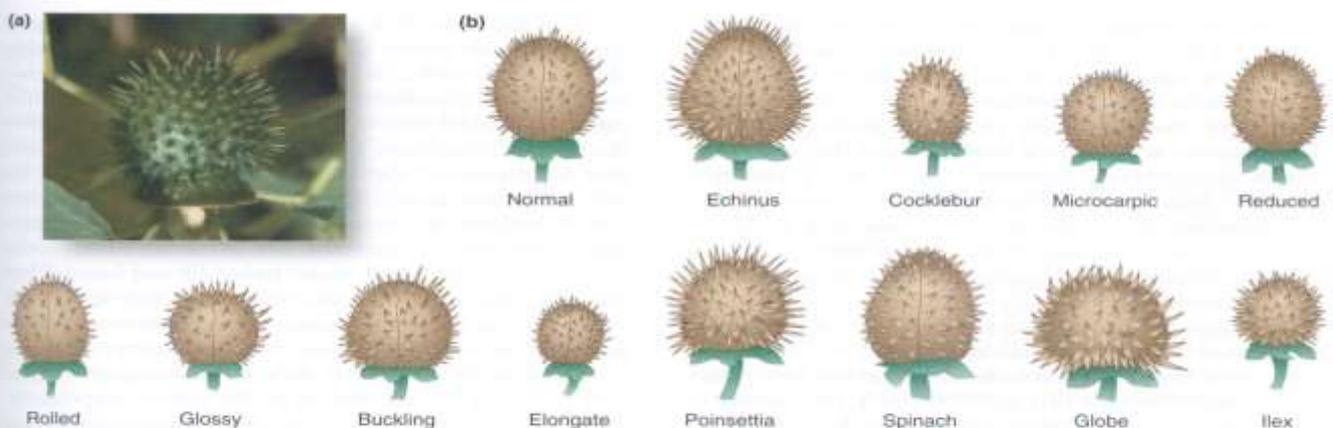


**FIGURE 8-15**

**The effects of trisomy on the phenotype of the capsules of the *Datura* plant.**

**GENES → TRAITS:** As described in Figure 8-14, trisomy leads to an imbalance in the copy number of genes on the trisomic chromosomes (here, 150% of normal) versus those on the other chromosomes (100%). This drawing compares the mor-

phology of the *Datura* plant capsules and those carrying one of the 12 types of chromosomies. As seen here, trisomy causes changes in the shape of the capsule. This is due to an imbalance of gene expression.



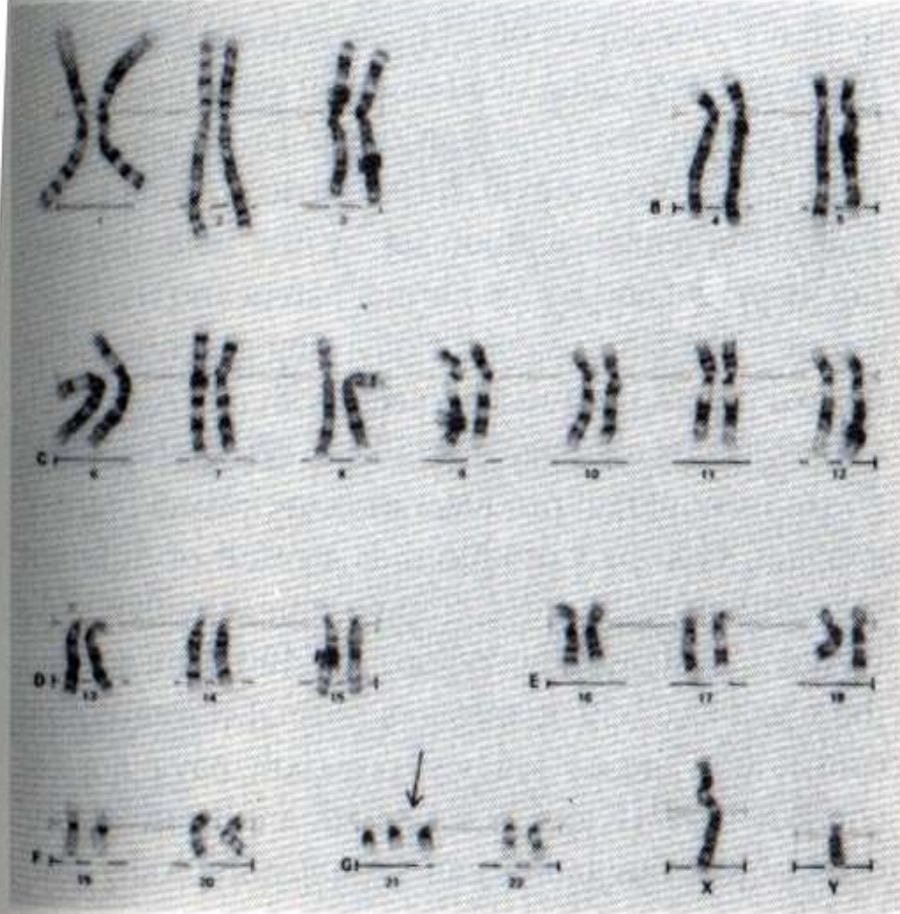
**Figure 3-3 Fruits from *Datura* plants.** (a) *Datura* fruit. (b) Each *Datura* plant has one different extra chromosome. Their characteristic appearances suggest that each chromosome is different. [From E. W. Sinnott, L. C. Dunn, and T. Dobzhansky, *Principles of Genetics*, 5th ed. McGraw-Hill Book Company, New York.]

[返回](#)

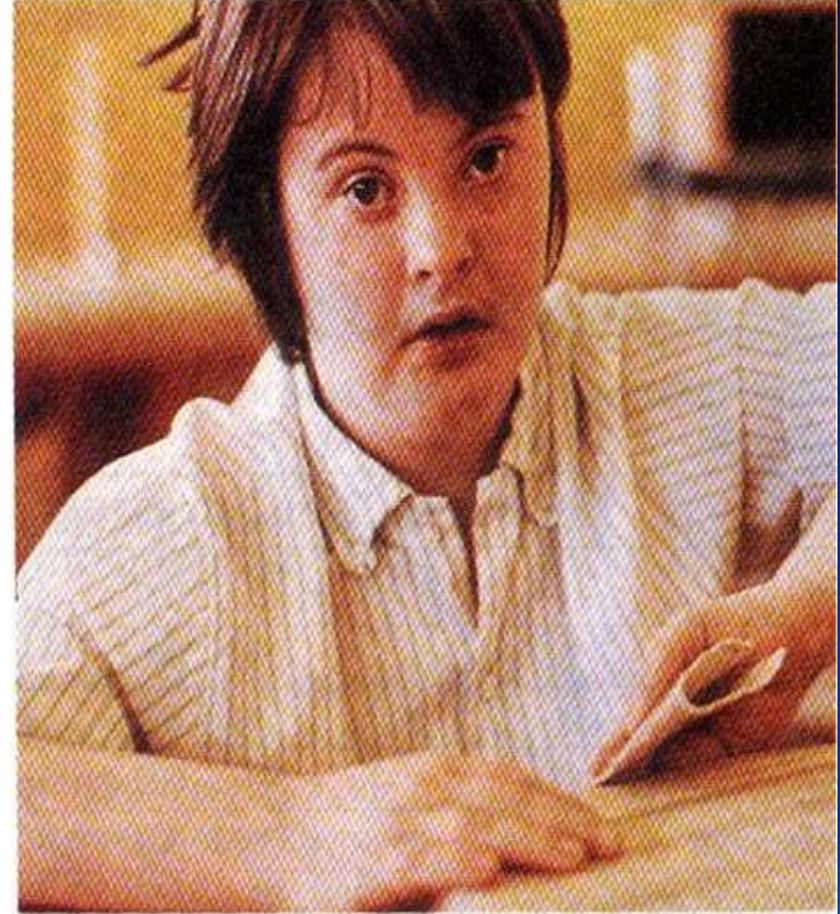


~ FIGURE 7.20

Trisomy-21 (Down syndrome): (a) Karyotype; (b) Individual.



a)

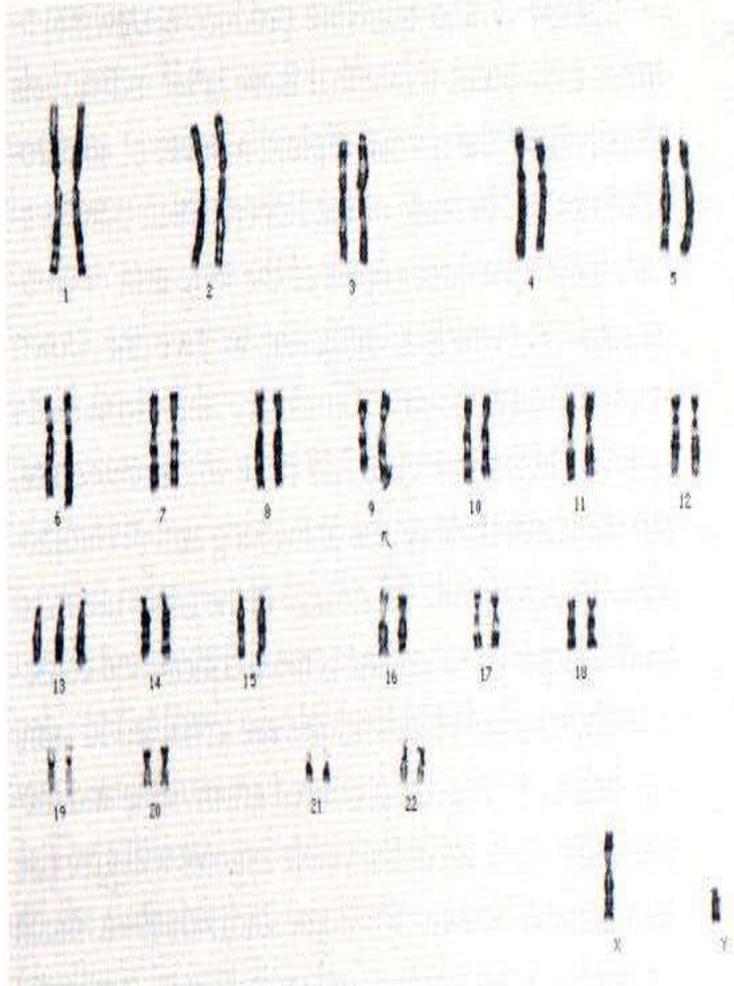


b)



~ FIGURE 7.23

Trisomy-13 (Patau syndrome): (a) Karyotype; (b) Individual.



7.23

返回

a)

b)