

# 分子生物學的靈魂

## ——染色體

醫 ■ 季  
五 ■ 風

### 1. 序言

生物學在今日已成爲知識爆發的重心，是無庸諱言的。戰後二十五年來，尤其在晚近十年中，分子生物學對於生命本質的探討業已獲得空前未有的進展，而科學家更藉此做爲工具，以解決癌症，免疫，生殖及遺傳等的問題，甚至於生命創造之謎，也將藉此以窺其秘奧。

生命的基本單位是細胞，細胞的重心在細胞核，而細胞核的主要構成單位是染色質 (Chromatin)。染色質在分裂時形成具體構造即是染色體 (Chromosome)，生命之遺傳因子——基因存在染色體中，是大家所共知的，基因不但是遺傳的決定要素，而且還控制著細胞甚至整個生物體之發育，形態和代謝作用等，具體地說，就是一切生命表現的根源，正是今日生物學所欲探討的核心。基因既排列於染色體中，有關染色體的分子結構和基因在染色體內之排列是亟待解決的一個問題。

各種生物之染色體在形態和化學成份上不完全相同，從最原始之生物病毒到高等動物之間，差別甚大，但它們却有一共同之基本物質——核酸，核酸之排列確實夠細膩的，是大自然採用最經濟的原則，將許多各不相關的單元聚集在一起，然後再使這許多單元能個別地表現出功能來。雖然現在已知道許多基因在某些細胞內並不能表現出功能，但我們應明白，從最簡單的微生物開始，進化到成爲高等生物，有許多遺傳因子已成爲進化過程中的痕跡，而且許多細胞特化爲專司某種功能之細胞，這些細胞如何從複雜的染色體中選擇需要的基因以發揮

其特有之功能，可說是頗爲耐人尋味之問題。

### 2. 細胞遺傳學的成就

在討論染色體之形態和功能之前，先讓我們回顧一下染色體之歷史。

細胞學的創始起於顯微鏡的發明，十七世紀末，英國之虎克 (Hook)，格魯 (Grew) 二人和意大利之馬爾匹奇 (Malplighi) 首先在顯微鏡下觀察活生物體之組織和器官，而對那些如蜂窩狀的東西感到興趣，但是直到 1839 年，德國之雪萊登和蘇旺 Schleiden and Schwann 才發表細胞學說，說明了生物體之基本單位是細胞。另一方面，1859 年達爾文破天荒地發表了進化論；1865 年，孟德爾提出了他的遺傳學說——孟德爾定律，但此二人之大發現並沒有受到很大的重視，而從 1865—1900 年這一段時間內，細胞學者只顧致力於在鏡下看細胞內的形態和變化，而且試圖從細胞內找出遺傳因子；而遺傳學者也只顧著做交配試驗，從沒有想到去看一看細胞的變化如何，因此兩方面都沒有獲得什麼進展。1900 年，孟德爾的學說再度被發表，受到了普遍的注意，美國的休頓 (Walter S. Sutton) 在詳細研究了細胞分裂和孟德爾定律之關係後，於 1902—1903 年間發表遺傳的染色體學說 (見前期陳逸光同學遺傳的探討一文。) 指出遺傳的因子——基因存在細胞核之染色體中，從此之後，細胞學和遺傳學結合了，二者之間相輔相成，具有不可分性。二十世紀以來，電子顯微鏡的發明，在染色體的形態上使我們能做極詳盡的觀察。另一方面，生化學家利用進步而有效的化學分析，生

物理學家應用現代物理方法，對染色體的結構加以探討。至 1953 年，一座分子生物學的基石奠定了，那就是核酸模型的建立，華特森和柯立克 (Watson and Crick) 應用 x-ray diffraction 的方法研究結果，提出雙螺旋 (Double Helix) 的見解，解釋了許多遺傳的現象，也為二十世紀的生命科學開拓了一個新紀元。近年來科學家對於染色體加以更徹底的分析，使我們對於染色體的模型有了更深一層的認識，然而關於染色體在遺傳上和發育過程中的任務，則由於顯微鏡觀察與化學分析二者之間仍有一段距離，至今尚無具體的結論，此亦是今日生物學者面臨的一項最大的困難。

### 3. 染色體之形態

染色體之形態和數目隨各種生物而不同，我們要在顯微鏡下觀察染色體，或將染色體照像，通常用兩個技術：(1)將細胞培養，加入秋水仙素 Colchicine) 使分裂的細胞停於中期 Metaphase 較容易觀察。(2)加入低張力溶液 hypotonic solution, 使細胞膨脹，染色體即擴散出來，再以顯微鏡照像。染色法採用佛爾根染色法 Feulgen staining, 以 aceto-orcein 做染色劑。照像後之染色體像片不但便於觀察，而且可正確地計算染色體之數目，每種生物，細胞內染色體的數目是一定的，例如人體細胞之染色體是 23 對，某種蠅類 *Triturus cristatus* 有 5000 對，*Triturus Viridescens* 11 對，但在馬蛔蟲 *Ascaris megalcephala univalens* (*Parascaris equorum*)，則只有 2 個染色體，不過有人認為該二染色體是若干染色體之集合體，因為該染色體後來還可分裂為數段。為了比較上的方便，我們由最簡單的病毒談起。

#### 病毒 Virus

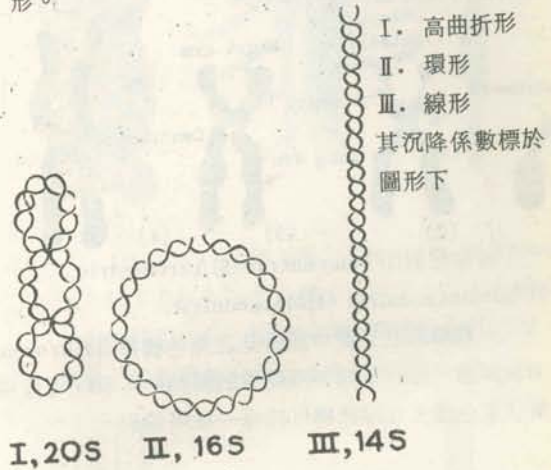
病毒體是最原始的生命形態，其染色體僅由一條裸露的核酸分子組成，核酸有 DNA 和 RNA 兩種，病毒之染色體含有一種且僅有一種核酸，根據核酸之鏈條數目，大致如下：

- a. Double-stranded DNA animal virus.
- b. Double-stranded DNA bacteriophage.
- c. Single-stranded DNA bacteriophage.
- d. Single-stranded RNA virus.
- e. Double-stranded RNA virus.

分子量約在  $2 \sim 240 \times 10^6$  道爾頓 daltons, 每  $10^6$  道爾頓大約相當於 6000 核苷酸分子

nucleotides, 應用在製造蛋白質時，可做為數個基因，每個基因約能做成含 200 個氨基酸之蛋白質。

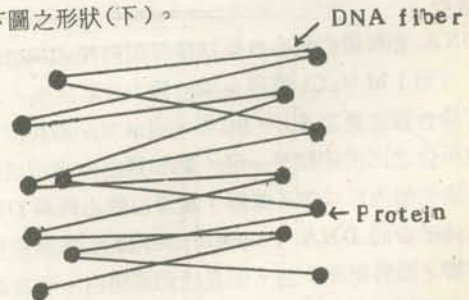
形態上大致有三種，即高曲折形 (hypercoiled) 環形 (circular) 及線形 (linear) 三種，每種形態各有其特有之沉降係數 (Sedimentation coefficients)，已知大部分病毒之染色體多屬線形。



#### 原細胞 Protocell

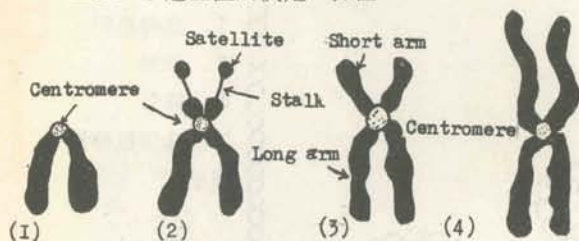
細菌和藍綠藻類 (Blue-Green algae) 之細胞屬於原細胞之分類，細胞內沒有核膜，粒線體和一定之有絲分裂，細胞質與核質不分。

染色體主要由一條連續性的雙鏈 DNA 與少量蛋白質組成，分子量約有  $5 \times 10^6$  道爾頓，相當於  $1 \times 10^7$  核苷酸。形態上，1960 年 R. Kellenberger 指出是環狀形態，如圖細菌之核構造模型 fiber 為 DNA 黑圈是蛋白質二者連結成為環狀 (上) 再捻成下圖之形狀 (下)。



真細胞 Eucells

比較高等生物的細胞，具有一定之核膜，粒線體和有絲分裂之過程。嚴格說來，真細胞與原細胞之間並無過渡型存在，其染色體之大小，形狀和數目在各種生物體是一定的，分子結構也都有一定的形式。形態上大致有四種，由中心小節 (centromere) 之位置所決定，如圖。



由左至右(1)Telocentric (2)Acrocentric

(3)Submetacentric (4)Metacentric.

人類細胞在分裂中期所見之染色體沒有 Acrocentric 形態。而在果蠅與玉蜀黍的細胞中，有時可發現環狀染色體，此種結構可能係一種變態形。

4. 化學成分

早在 1871 年，密雪 (F. Miescher) 就從動物之細胞核內分離出一種物質 Nuclein, 直到 1897 年，他又再從 Nuclein 分離出細胞核酸 Nucleinic acid 和蛋白質兩種物質。二十世紀以來，根據許多研究結果，吾人已明白染色體是由核酸、蛋白質及鎂、鈣離子等組成其他可能還含有脂肪，鐵質，核酸有兩種：DNA 和 RNA, (在此不詳述請參閱本期分子生物學淺說)。蛋白質包括組蛋白和精蛋白 (僅存在於精細胞) 其他之蛋白或酵素稱為殘留蛋白。

DNA 和組蛋白結合成為核酸組蛋白 Nucleohistone, 可用 1 M NaCl 處理由染色體中分離出來，共佔了染色體重量之 60 - 90%, 而 RNA 和其他蛋白質所佔之比例則較不一定。鈣和鎂之作用可能都是在染色體內形成離子價鍵，組蛋白經由鈣與 DNA 主體結合而 DNA Polymerase 經由鎂與染色體連繫，雖然都極少量，但是我們要明白，生物學上的有意義量 (Significant quantity) 常常是極小量的，而且支配了很重要的功能，大分子在染色體內之表現，往往需要小分子之幫助才能推動，影響甚大。

現已知組蛋白大略可分為二種，一種富於離氨酸 (lysine)，另一種富於精胺酸 (arginine)，因為此二種氨基酸皆為鹼性，使組蛋白也成為鹼性。

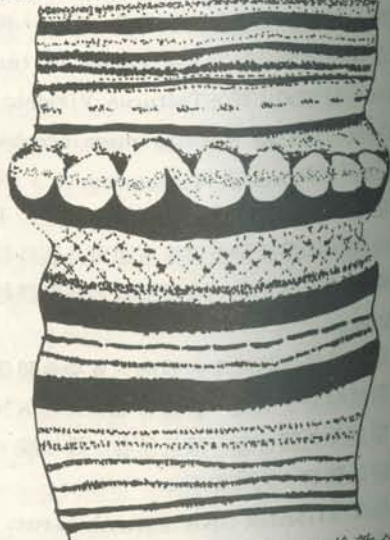
以前有人誤以為每一細胞內至少總有數百種不同組成之組蛋白，但根據最近研究發現，牛胸腺細胞核內僅有六種或七種而已，豆類植物之核也只發現七種。

染色體之組成分子如是複雜，這些分子究竟是怎樣組合，怎樣安排，才能完成染色體做為遺傳因子所擁有之高度選擇性和自我複製之偉大作用，這實在是值得研究一下的。

5. 分子模型

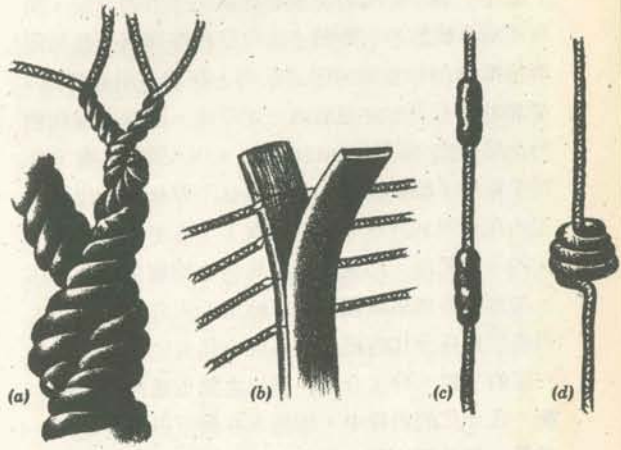
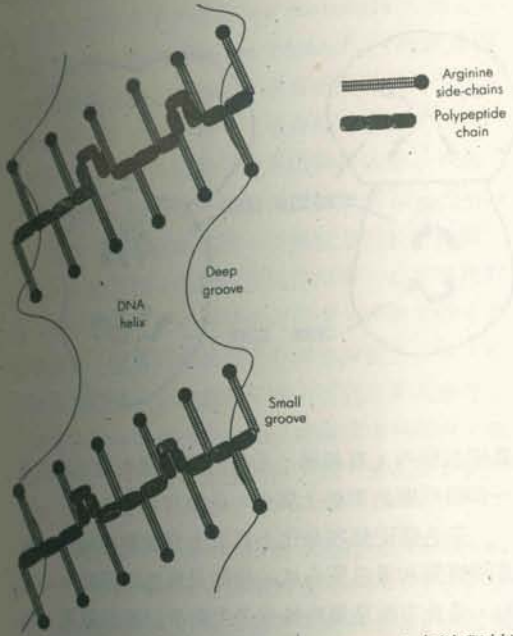
在電子顯微鏡下可觀察到染色體之微細結構，但仍無法看到分子結構，所以染色體之分子模型事實上都是假想的模型而已，但經由這些模型可幫助我們在分裂和功能上做進一步的瞭解和解釋。

病毒和細菌之染色體模型較單純，已詳形態章，較高等的生物體，染色體之主要部分是染色系 (Chromonema)，由兩條色線互相捲纏，在電子顯微鏡下可發現染色線有明帶和暗帶互相間隔排列，而且與染色線互相垂直，如圖示為搖蚊 Chironomus 之唾腺細胞之染色線之一部分。此明帶和暗帶之成分經生物化學家以核酸分解酵素分析結果，發現暗帶部分係 DNA 所構成，而明帶部分則為蛋白質。由此可明白核酸分子和蛋白質分子是間隔排列的。

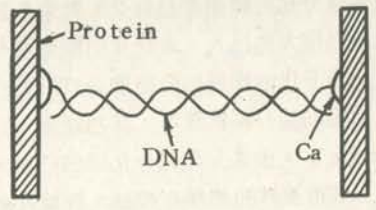


確實的分子結構，在 1956 年，倫敦金士學院生物物理研究所主任毛里斯·威爾金斯 Maurice Wilkins (1962 年與 Watson, Crick 同獲 Nobel Prize) 發表「DNA 與核蛋白分子結構的物理學研究」一文利用 x-ray 繞射法 diffraction, 他指出由組蛋白或精蛋白形成的多肽鏈 (Polypeptide chain) 圍繞著核酸螺旋體之深溝及淺溝部分。如

圖形所示：中央是 DNA 螺旋體，多勝鏈橫跨於其上。

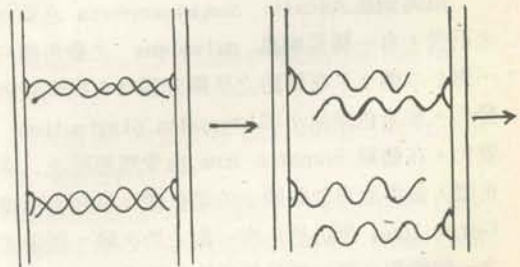


1958 年，哈佛大學之 Schwartz 和 Freese 二人於「DNA 在染色體中排列」一文中，建議了他們的模型。在二條蛋白質所構成的主幹之間，核酸分子作垂直相交而互相並列。圖形



連接處是 Ca 所形成之離子價鍵

以此模型來說明染色體之複製和分裂之過程，是十分適當的，在染色體複製時，每一條染色線先分裂為二，蛋白質分子也分離，而解開後之單條鏈再複製其相對構造之核苷酸，而完成自我複製作用，現用圖形簡單表示，以便於明瞭。



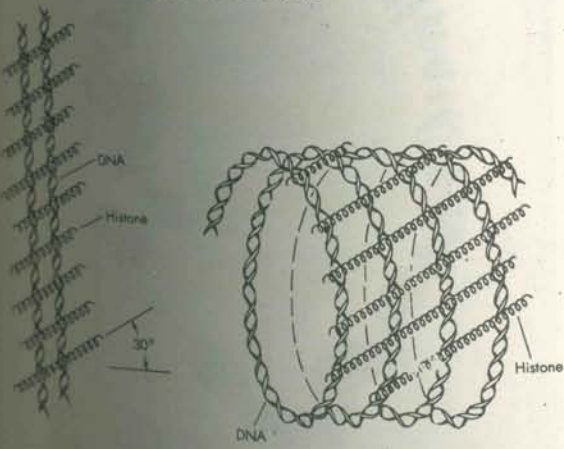
說到這裏，我們已提出了許多染色體的模型，這些模型可能存在不同的染色體中，但並不涵蓋所有的模型，至於一個更基本的分子模型則有待發現。

### 6. 染色體與細胞分化

研究胚胎學者都會注意到一個非常誘人的問題

由組蛋白上伸出的精胺酸 (Arginine) 支鏈與核酸上的磷酸分子相接，且分析結果，DNA 與組蛋白之比例恰好為一比一，此種安排是否具有意義呢？

1964 年，魯貝 G. Znbay 更改進而繪出以下之假想模型，與威爾金斯之模型大同小異，而此模型更能說明在染色體收縮過程中，組蛋白是負責將 DNA 螺旋體收縮之收縮劑。



1962 年，斯威夫特 Swift 根據泰勒 Taylor 等人之假想模型歸結為四種，如圖：(a)多索型 Multistrand (Taylor 1957)。(b)由蛋白質做骨架，而兩側連接 DNA-histone 纖維。(c)DNA-histone 纖維和蛋白質交替。(d)單純之 DNA-histone 纖維，有些部分捲曲。