

# 果蝇唾腺多线染色体研究进展及其在遗传学教学中的应用

李刚<sup>2</sup>, 陈凡国<sup>1,3</sup>

1. 山东大学生命科学院遗传教研组, 济南 250100;
2. 潍坊科技学院, 寿光 262700;
3. 山东大学植物细胞工程与种质创新教育部重点实验室, 济南 250100

**摘要:** 果蝇唾腺多线染色体是细胞遗传学的 3 大经典染色体之一, 从 1934 年至今因其具有显著的特点已经作为一个优异的模型用在不同的遗传学研究中。果蝇唾腺多线染色体最大的贡献就是为研究间期染色体结构和基因的表达调控提供了一个非凡的视角; 另外, 果蝇唾腺多线染色体还可以用于解释一些特殊的遗传现象, 例如剂量补偿效应和花斑位置效应。文章一方面就以上进展作一简要总结, 另一方面尝试将这一典型案例系统地用于遗传学教学中, 引导和激发学生学习遗传学的兴趣。

**关键词:** 遗传学; 细胞遗传学; 果蝇唾腺多线染色体; 教学实践

## Advances in understanding *Drosophila* salivary gland polytene chromosome and its applications in genetics teaching

Gang Li<sup>2</sup>, Fanguo Chen<sup>1,3</sup>

1. Genetic Teaching and Research Group, School of Life Science, Shandong University, Jinan 250100, China;
2. Weifang University of Science and Technology, Shouguang 262700, China;
3. The Key Laboratory of Plant Cell Engineering and Germplasm Innovation, Ministry of Education, School of Life Science, Shandong University, Jinan 250100, China

**Abstract:** *Drosophila* salivary gland polytene chromosome, one of the three classical chromosomes with remarkable characteristics, has been used as an outstanding model for a variety of genetic studies since 1934. The greatest contribution of this model to genetics has been providing extraordinary angle of view in studying interphase chromosome structure and gene expression regulation. Additionally, it has been extensively used to understand some special genetic phenomena, such as dosage compensation and position-effect variegation. In this paper, we briefly review the advances in the study of *Drosophila* salivary gland chromosome, and try to systematically and effectively introduce this model system into genetics teaching practice in order to steer and inspire students' interest in genetics.

**Keywords:** genetics; cytogenetics; *Drosophila* salivary gland polytene chromosome; teaching practice

收稿日期: 2014-10-24; 修回日期: 2014-11-16

基金项目: 山东大学青年教师教学研究项目(编号: 2010-94-24)

作者简介: 李刚, 硕士, 副教授, 研究方向: 植物遗传学。E-mail: wfkjxylg@163.com

通讯作者: 陈凡国, 教授, 博士生导师, 研究方向: 植物细胞与基因工程和遗传学教学。E-mail: fanguo2002@sdu.edu.cn

DOI: 10.16288/j.ycz.14-364

网络出版时间: 2014-12-2 8:17:01

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20141205.1529.002.html>

遗传学是生命科学中最为重要的基础学科之一,其关于生物遗传和变异规律的认识是建立在科学研究的基础之上。科学研究有 3 大要素,即主体(科研工作者)、客体(科学研究的材料)和主客体互作的中介(科学研究的方法),科学研究活动就是主体通过科研方法认识客体的过程。可以看出,客体在科学研究中具有重要的地位,在遗传学的研究中发挥重要作用的客体主要是一些模式生物(或材料),它们不仅能回答最基本的遗传学问题,而且也有助于理解诸如人类疾病中存在的重大问题<sup>[1]</sup>。遗传学中常见的模式生物有噬菌体、大肠杆菌、果蝇、秀丽隐杆线虫、斑马鱼、小鼠和拟南芥等;细胞遗传学中有 3 大经典染色体材料,即巴氏小体、唾腺染色体和灯刷染色体,除了因为材料本身的特点适合进行相关遗传学研究外,其形成机制和遗传学功能也有待进一步的阐明<sup>[2]</sup>。

遗传学理论抽象且复杂,加上现在学生学习压力很大,导致学生学习的困难增多和兴趣降低<sup>[3]</sup>。我们发现在教学中经典遗传学现象不但吸引科学工作者的持续关注,而且学生对它们也会产生浓厚的兴趣。所以,我们尝试将这些经典遗传学现象引入教学实践中,循着前人研究的足迹展开教学不但有助于学生对遗传学基础理论的掌握,而且还可以激发学生学习遗传学的积极性<sup>[2]</sup>。本文一方面回顾了唾腺多线染色体这一经典遗传学研究材料的研究进展,另一方面探索了其在遗传学教学中的教学实践,以期提高遗传学的教学质量。

## 1 唾腺多线染色体的研究进展

在 19 世纪初,黑腹果蝇(*Drosophila melanogaster*)就成为遗传学研究的常用材料之一,但是由于其染色体小,因而难于用于细胞学水平的观察<sup>[4]</sup>。1881 年 Balbiani 发现双翅目昆虫唾腺有多线染色体存在,但当时没有引起细胞遗传学家的注意<sup>[5]</sup>;直到 1933 年,Heitz 等重新发现了双翅目昆虫的唾腺和马氏管等器官中存在多线染色体结构,并用化学染色技术证实这一结构的本质是一种染色体;Painter 于 1934 年通过对果蝇遗传缺失体唾腺染色体的观察进一步证实染色体是基因的物质基础<sup>[4]</sup>;1935 年,Bridges 详细地描述了果蝇多线染色体的特征并绘制了其细胞学图谱,这成为其后几十年相关

科学家研究的参考标准<sup>[5,6]</sup>。从此,果蝇唾腺多线染色体成为细胞和分子遗传学研究的一个典型的模式材料。

果蝇唾腺多线染色体是由核内多次有丝分裂后形成的染色质丝平行排列组成的巨大染色体。由 4 对同源染色体组成,同源染色体呈配对状态;第 1、4 对同源染色体是端或近端着丝粒染色体,且第 4 对染色体较小,第 2、3 对同源染色体是中间或近中间着丝粒染色体;4 对染色体的着丝粒聚合形成染色中心,以此为中心伸出 5~6 条臂(第 2、3 对染色体分别贡献 2 条臂,第 1 对染色体为性染色体,贡献 1 条臂,第 4 对染色体在伸展充分的情况下可以观察到),每条臂可以含有 1000 多条染色质丝,长度是中期染色体的 100~150 倍,所以在普通光学显微镜下清晰可见。

### 1.1 果蝇唾腺多线染色体是研究间期染色体的杰出模型

果蝇唾腺多线染色体之所以能够为众多细胞及分子遗传学家所青睐,主要由于其染色体足够大,且上面有丰富的带纹和显见的蓬突(Puff)结构,通过普通光学显微镜可以直接观察到。通过对野生型和突变型唾腺染色体带纹和蓬突的比较可以将不同染色体分类并发现各种染色体畸变<sup>[7]</sup>;结合组织化学染色技术,可以轻易区分间期染色体中常染色质和异染色质的部分;利用现代测序技术发现果蝇唾腺多线染色体中常染色质和异染色质在 DNA 序列组成上存在根本差异:异染色质主要由重复序列组成,含有少量的基因,而常染色质则少有重复序列,基因含量高;利用免疫组织化学技术结合分子生物学技术,发现异染色质区域存在组蛋白低乙酰化和 H<sub>3</sub>K<sub>9</sub> 的高甲基化,而常染色质则是高水平的组蛋白乙酰化和 H<sub>3</sub>K<sub>4</sub> 的高甲基化<sup>[8]</sup>;异染色质又分为结构异染色质和兼性异染色质,前者如着丝粒、端粒等的维持除了需要组蛋白的低乙酰化和高的 H<sub>3</sub>K<sub>9</sub> 甲基化外,还需要各自特有的抑制因子,而后者形成则是由于基因组印记和发育调控相关基因或序列的参与<sup>[8]</sup>。

作为研究间期染色体的模型,一个重要的特点就是明暗相间的带纹,而带(Band)和间带区(Interband)的遗传组织问题一直是研究的热点<sup>[9]</sup>。关

于带纹的遗传组织问题有很多假说,早期的假说认为带和间带都是基因的载体,每条带或间带含有1~2个基因;有的认为每条带包含多个结构基因,类似于多顺子结构进行协同转录;也有假说认为带和间带中分别有独立的遗传单元;令人感兴趣的是Paul的假说,他认为间带是DNA聚合酶结合位点,转录是从带和间带链接区开始扩散到带区<sup>[10]</sup>。综合多人的研究成果后有人提出带是由转录惰性的基因组成,而间带则是转录活跃基因,特别是永久表达的看家基因。最新的研究结果表明,在黑腹果蝇唾腺第四染色体上,间带区包含了看家基因的启动子区域和5'端,中间不同基因起始部分优先排列顺序是“head to head”结构,而带一般是由组织特异性基因组成<sup>[9]</sup>。

Morgan 早期果蝇遗传实验从理论上证明了基因在染色体上呈线性排列,但缺乏物理证实。而第一个利用果蝇唾腺多线染色体带纹这一天然细胞遗传图绘制图谱的是Bridges,同时他制订了一套作图术语,随后又进行了数次修正<sup>[4,6]</sup>。他将唾腺多线染色体6条臂分为102个区,除第4对染色体由于较小仅包含2个区以外,其他5条臂分别有20个区组成,每个区又分为6个亚区,用A-F字母顺序表示,每个亚区内用数字1、2、3等表示带纹的序号。Kings<sup>[11]</sup>进一步将已知的基因和遗传连锁图等数据与Bridges的细胞遗传图谱进行了精确的整合。为了克服Kings和Bridges所绘制的唾腺染色体线描图与实物存在差距不利于应用实践的困扰,Lefevre<sup>[12]</sup>利用唾腺多线染色体的黑白照片进行了完美拼接,这些图谱的绘制为精细定位变异和基因位置等奠定了基础。

## 1.2 果蝇唾腺多线染色体为研究基因的复制、转录和表达调控提供了独特的视角

果蝇唾腺多线染色体不但是研究复制<sup>[13,14]</sup>、转录<sup>[15]</sup>的好材料,也是研究基因表达调控的优异模型<sup>[16,17]</sup>。利用果蝇唾腺多线染色体成像技术可以进行复制过程的直观研究。比如,一般认为细胞分裂S期中DNA复制先从转录活跃的地方开始,最后才是转录惰性区,但通过对果蝇唾腺多线染色体的观察,发现30%的惰性基因在早S期复制,而30%的转录活跃基因却在晚S期完成复制。S期的DNA复制一般是不完全的,有少量的基因组区域没有完成,这可以通过多线染色体的观察证明。在这些区域有类似缢缩或

看似染色体断裂现象的存在<sup>[13]</sup>。另外,利用该模型研究发现复制的拷贝数可以通过抑制复制的起始和延伸来实现,进而影响细胞和组织分化<sup>[18]</sup>。除了明显的带纹结构外,间期果蝇唾腺染色体另一个明显的结构特点是蓬突结构,早期的研究已经确认该结构和间带区是活跃转录的部位。过去,利用多线染色体成像技术可以通过观察带纹和蓬突结构的变化研究基因活性的变化;现在基于多线染色体的活细胞成像技术结合蛋白质-DNA的互作分析可以在全基因组规模上实时、直观地研究转录调控的机制问题<sup>[15]</sup>。原核基因表达调控研究的模型在20世纪60年代已经很好地建立起来,但是在真核生物中却遇到了很大的困难,原因是没有找到合适的研究材料。真核生物基因表达调控研究的突破起始于20世纪60年代Ulrich Clever通过观察摇蚊的多线染色体上蓬突的变化发现蜕皮激素(Ecdysone)可以启动基因的表达式<sup>[16]</sup>。随后的数年,关于该项研究在很多实验室取得了重大进展,包括使用摇蚊和果蝇的唾腺多线染色体作为材料<sup>[16,17]</sup>。

通过自己的研究和对前人成就的总结,1974年Ashburner等<sup>[17]</sup>提出了一个解释蜕皮激素控制果蝇唾腺多线染色体上蓬突变化的模型,要点如下:蜕皮激素与其受体蛋白质结合直接诱导早期少量调控相关基因的表达;这些基因的蛋白质产物一方面抑制自己编码基因的表达,另一方面诱导更多的相应靶基因的表达;后面表达的这些基因直接或间接地响应了蜕皮激素作用于生物的表型效应。后期基因又可以分为两类:一类是早后期基因,受到激素/受体蛋白复合体和早期蛋白产物的诱导;一类是晚后期基因,受到激素/受体蛋白复合体的抑制和早后期基因蛋白产物的促进。该模型的提出激励一代代的分子生物学家投入到克隆和鉴定模型元件的工作中,从而为深入了解蜕皮激素、相关小分子和其他环境因子在真核生物中的作用与基因表达调控网络奠定了基础。该模型的提出直接导致了蜕皮激素受体复合体EcR-USP中EcR亚基首先被克隆,之后通过X-射线衍射法对蜕皮激素受体EcR-USP异二聚体复合体的结合结构域进行了详细的研究,阐明了受体-配体结合的特异性、配体-受体的进化、环境友好杀虫剂的选择等问题<sup>[15,17]</sup>。

### 1.3 果蝇唾腺多线染色体在遗传学研究中的其他贡献

近一个世纪以来,由于果蝇的多线染色体,特别是唾腺多线染色体在遗传学上被众多科学家广为采用,所以相比于其他动物而言,果蝇是在细胞/分子遗传学背景方面研究的最为清楚的模型动物。正是由于其完美的细胞遗传图谱和可以指示转录变化的染色体蓬突结构的存在,使得果蝇能够作为一个用于研究各种细胞机制和遗传缺陷的平台<sup>[19]</sup>。近年来,随着果蝇数据库的日臻完善,科学家将果蝇作为研究许多人类基因(特别是疾病相关基因)功能基因组学的一个重要模型。很多与疾病相关的重要基因功能通过这个模型得到阐明,如与血脂异常、肥胖和糖尿病等相关的重要基因的研究<sup>[19]</sup>。

果蝇唾腺多线染色体还可以用来解释遗传学上一些重要的遗传学效应,如剂量补偿效应(Dosage compensation phenomena)和花斑位置效应(Position effect of variegation phenomena)等。在遗传学上 XY 型动物在 X 染色体上剂量补偿效应存在 3 种类型:一是其中 1 条 X 染色体失活,例如哺乳动物的雌性个体其中一条 X 染色体稳定的失活;二是雌性两条 X 染色体转录活性减半,以保证两性间 X 连锁基因转录剂量的平衡,例如秀丽隐杆线虫等;三是有些动物的雄体通过其 X 染色体上的基因表达速率增加一倍以实现剂量补偿效应,如果蝇等<sup>[2]</sup>。由于果蝇唾腺多线染色体的巨大性等特点使其成为研究剂量补偿效应的优秀材料。通过近年对果蝇唾腺多线染色体的研究发现,雄性 X 染色体转录速率加倍是由一个核蛋白复合体 MSL(Male-specific lethal complex)结合在 X 染色体上导致 H<sub>4</sub> 组蛋白 16 位赖氨酸乙酰化实现的<sup>[20]</sup>。在遗传学中,由于染色体畸变改变了一个基因与其邻近基因或邻近染色质的位置关系,从而使它的表型效应也发生变化的现象称为位置效应。这包括两种类型:一种是稳定型的位置效应,就是畸变后相应基因产生的表型效应稳定,如果蝇的棒眼是由于相关基因重复造成的;另一种是不稳定的位置效应,为嵌合型,称为花斑位置效应。

通过对产生花斑效应果蝇唾腺多线染色体研究发现,染色体畸变导致了相应基因位置临近了异染色质,发生花斑位置效应的基因并没有改变,这可

以通过重新诱导染色体畸变回复正常表型来验证。自然界中果蝇有 1600 多种,存在丰富的变异类型,并且比较容易进行新变异类型的诱导和筛选,所以可以基于果蝇唾腺多线染色体进行分类和物种进化分析进行工作<sup>[21,22]</sup>。该研究材料的贡献还在于结合原位杂交技术进行基因定位和推进了早期的果蝇和人类基因组测序工作的开展<sup>[23]</sup>。

### 1.4 果蝇唾腺多线染色体形成和体细胞配对机制尚待进一步研究

在细胞分裂过程中存在一种特化的有丝分裂,即细胞内循环(Endo cell cycle),这是在缺少分裂期的情况下经历多轮 DNA 复制的现象,结果导致多倍体细胞和多线染色体的形成。在正常分裂的细胞中,有丝分裂活动的退出和进入一个新的分裂周期依靠关闭有丝分裂活性,这与 cdc2/cyclinB 激酶的细胞周期蛋白亚基降解有关。在多线染色体形成的过程中,有丝分裂的过程完全被抑制,细胞周期仅包括 S 期和 G 期,这其中的调节机制远未解释清楚<sup>[24]</sup>。Reed 和 Orr-Weaver<sup>[24]</sup>发现果蝇的桑椹胚基因(*morula*) 在细胞内循环中对持续抑制有丝分裂过程发挥重要作用,它是一种具有双重功能的细胞周期调节基因,一方面促进有丝分裂的退出,另一方面维持在细胞内周期中有丝分裂的缺失,这极有可能是通过促发细胞周期蛋白降解机制来实现的。

同源染色体的配对是成功进行减数分裂活动的关键,一般地来说,只有成功配对的染色体才能准确地分配到两个单倍体的子细胞当中。同源染色体配对除了在生殖细胞中发生外,也发生在体细胞中,比如具有多线染色体的果蝇细胞。在体细胞同源染色体配对过程中,如何找到自己的搭档和如何配对都是难解的问题。Cook<sup>[25]</sup>综述了前人的研究成果并指出基于染色体同源的碱基配对原则和广泛存在于染色体中的转录活动可能在找到搭档并进行配对的过程中发挥重要作用。最新的研究结果表明,Mrg15 和 Cap-H2 蛋白的互作对维持间期果蝇多线染色体紧束状态和同源配对发挥重要作用<sup>[26]</sup>。

## 2 果蝇唾腺多线染色体与遗传学教学

果蝇的唾腺多线染色体是细胞遗传学、分子遗传学和功能基因组学研究中最为重要的材料之一,



取得的研究成果也极大地丰富和促进了相关研究领域的发展, 因此充分挖掘和利用这些研究成果将有利于遗传学的教学活动的开展, 加深学生对相关遗传学知识的理解。

## 2.1 果蝇唾腺多线染色体与遗传学实验教学

果蝇唾腺染色体的制备技术是果蝇细胞遗传学研究中的基本技术, 也是最为重要的遗传学实验内容之一<sup>[4]</sup>。在讲授这一部分内容的时候, 让学生理解科学家为什么会使用果蝇的唾腺多线染色体作为研究材料, 背景知识的介绍尤为关键。最初多线染色体是在摇蚊中发现的<sup>[5]</sup>, 科学家试图使用摇蚊的多线染色体作为细胞遗传学研究的材料, 但由于摇蚊的体积小导致在表型识别和操作上相比于果蝇存在困难; 相比于当时流行的遗传学研究材料玉米的一年一收的传代速度而言, 果蝇的生活周期短和雌性的超常繁殖力凸显优势, 但果蝇染色体小的问题困扰细胞遗传学家, 直到 1933 年在果蝇唾腺中发现有多线染色体的存在, 才使得果蝇成为细胞遗传学研究的经典材料<sup>[5]</sup>。

关于果蝇唾腺染色体的制备和分析实验在杨大祥等论文中有过详细的论述<sup>[4]</sup>, 我想特别指出的是随着遗传学理论知识的发展和深化, 遗传学实验内容也要革新。在实验中除了保留多线染色体制备和基于带纹分析的染色体辨认技术外, 我们在该实验中尝试用热击和类固醇处理果蝇的幼虫增加对转录激活和染色体重塑的认知。不过这需要对果蝇唾腺染色体的制备技术进行改进以便更加清楚地看到蓬突结构的改变。我们将该实验设计为开放性实验, 让学生通过相关资料的查询, 进行自主设计实验内容。由于该实验对唾腺多线染色体制备技术要求较高, 因此详细的实验技术可以参考 Johansen 等<sup>[27]</sup>论文。遗传学实验是遗传学课堂教学的基础和有益补充, 这可以激发学生的学习兴趣, 巩固和加深相关遗传学理论知识的掌握。

## 2.2 果蝇唾腺多线染色体与遗传学课堂教学

与国外的遗传学教材有丰富、详实的遗传案例不同, 我国的遗传学教材普遍存在案例与案例信息偏少的现象<sup>[2]</sup>。在国内外遗传学教学过程中有很多经典案例, 比如经典遗传学所用的果蝇、玉米和豌豆等的性状遗传; 以唾腺多线染色体和玉米染色体

等为案例研究染色体结构和变异规律等的细胞遗传; 以 ABO 血型为例的血型遗传; 以大肠杆菌为例的原核基因表达调控的分子遗传; 以秀丽隐杆线虫为例的功能基因组学研究等。开展案例教学, 案例的选择是关键, 由于果蝇唾腺多线染色体案例所涉及的遗传学教学内容非常广泛, 再加上新的研究成果使该经典案例所涵盖的知识点更多, 内容也更加丰富, 所以果蝇的唾腺多线染色体是一个非常重要的案例。

近年来, 国内新版普通遗传学教材对一些经典遗传学案例进行了相关背景和进展的介绍<sup>[2]</sup>, 下面以作者所采用的戴灼华等编著的《遗传学》编排章节为顺序探讨果蝇唾腺多线染色体案例在课堂教学中的教学实践<sup>[28]</sup>。在讲授“绪论”中细胞遗传学相关知识的时候, 列举了包括果蝇唾腺多线染色体在内的 3 大染色体的发现、对遗传学的贡献和重要进展, 让学生循着经典案例的发展脉络从整体初步了解遗传学的相关知识点, 以此让同学们树立遗传学理论的发展也是对遗传材料的认识 and 选择的过程, 深刻理解遗传学是以实验为基础发展起来的学科。

在讲授第 2 章“遗传的细胞学基础”中多线染色体的时候, 首先提出问题: 果蝇唾腺多线染色体为什么成为细胞遗传学家青睐的研究材料? 经同学讨论后, 老师总结给出答案, 并将相关参考文献推荐给同学们阅读。接着将果蝇唾腺多线染色体图片和标准染色体图片介绍给大家, 让他们指出其中的不同。有的同学首先指出多线染色体上有带、间带和蓬突等几个显著的结构而普通染色体看不到。接下来老师指出带、间带和蓬突是多线染色体的主要结构特点, 是染色体分类的依据; 带和间带是基因的载体, 但遗传组成存在差异, 而蓬突则是明显的转录激活区。接着指出多线染色体实质上类似放大版的间期染色质, 所以能够看到不同的带纹结构, 这为研究间期染色质提供了极大的便利。还有同学通过对比果蝇的标准染色体图和多线染色体后发现染色体数量不一致的问题, 循着这一问题给同学们解释了着丝粒融合和体细胞配对现象等, 进一步加深了对着丝粒、短臂、长臂、中间着丝粒染色体和端着丝粒染色体等概念的理解和记忆。随后, 我们会安排另外一个问题: 带和间带的遗传安排是怎样的? 让同学们去查阅资料作为下次课的讨论内容, 课堂上同学们积极发言, 热烈讨论, 通过教师归纳总结

后升华了对该知识的理解。

在讲授该章“有丝分裂”部分的时候,让大家比较果蝇唾腺染色体的形成和普通有丝分裂的区别,深刻认识果蝇唾腺多线染色体的形成是细胞内复制的结果。紧接着引导学生思考 2 个问题:一是这种细胞内复制细胞周期缺失的机制是什么?二是染色体配对是减数分裂正确分配遗传物质的基础,而作为特化有丝分裂形成的多线染色体中同源染色体配对的机制是什么?通过同学们阅读教师指定文献和查阅相关文献,经课堂讨论后知道尽管有大量文献报道了相关内容,但答案还远未给出,从而激发了大家学习遗传学的兴趣。

在讲授第 3 章“遗传物质的分子基础”时,给同学们指出可以通过果蝇唾腺多线染色体成像技术和组织化学免疫技术研究复制和转录的过程和控制机制,让同学们阅读指定文献和查阅相关论文并讨论后加深了对该部分内容的理解。

在讲授第 5 章“连锁遗传分析”中“剂量补偿效应及分子机制”时,给同学们提出课本上说在果蝇中雄体的单个 X 染色体要“努力工作”使两性间 X 染色体基因活性相同,这里面“努力工作”的实质是什么?课后经阅读教指定文献后同学们认识到利用果蝇唾腺多线染色体为材料已经比较清楚地揭示了雄体单个 X 染色体基因活性加倍的原因。在学习本章“染色体作图”的时候,结合果蝇唾腺多线染色体图,可以直观地让同学们理解“基因直线排列在染色体上”的原理,并指出带和间带上的基因由于遗传组成的差异形成了明暗相间的带纹,进一步指出果蝇唾腺多线染色体本身就是细胞遗传图,也可以称为物理图,可以将基于基因交换绘制的遗传图整合到细胞遗传图上。由于引入了“物理图”的概念,所以我们设计了一个小问题,让同学们课下查阅资料比较遗传图和物理图的概念,从而为下面“基因组学”章节的学习提供了线索。

在讲授第 12 章“染色体畸变的遗传分析”时,除了教材上所涉及的结构畸变部分外,在“染色体数目变异”部分也引入了果蝇唾腺多线染色体案例。指出果蝇唾腺细胞实质上是多倍体细胞,引导同学们通过查阅相关文献认识到多倍体不但是植物界普遍的现象,在动物界也常见,只不过动物界的多倍体多数是在特殊细胞或组织水平上存在,并进一步引导

同学们去思考为什么在这些组织中会产生多倍体细胞和产生多倍体细胞有什么意义等问题。我们借助果蝇唾腺多线染色体的“明星效应”激发了同学们的兴趣,巩固和加深了对多倍体概念的认识。

与第 14 章“原核生物基因的表达调控”中以大肠杆菌各类操纵子为案例不同,在第 15 章“真核生物基因的表达调控”中缺少比较系统典型的案例,这使得各知识点无法有机串联,所以教师教的枯燥,学生学得辛苦。为了解决这个问题,我们尝试将果蝇唾腺多线染色体为材料的 Ashburner 模型及后续研究成果引入该部分的教学<sup>[17]</sup>,从 DNA、转录、转录后调控、翻译、翻译后调控和表观遗传学等水平系统地介绍了蜕皮激素诱导相应表型出现的调控机制。

在讲授第 18 章“基因组学与后基因组学”的内容时,我们介绍了果蝇唾腺多线染色体细胞图对果蝇基因组测序和人类基因组测序的重要贡献,也介绍了在功能基因组时代果蝇唾腺多线染色体作为模式材料的研究价值。

总之,在涉及果蝇唾腺多线染色体案例的教学过程中,我们循着“讲授-课下查阅文献-学生讨论-教师总结”或“教师提出问题-课下查阅文献-学生讨论-教师总结”两种模式,增强了学生的学习兴趣,提高了学生思考问题和解决问题的能力;同时也加强了学生的团结协作精神和情感交流,这点的重要性在于有利于将来他们走向社会后更容易的融入社会和进一步深造时的团队协作精神的培养。再者,通过查阅资料和讨论后让同学们既掌握了相关的遗传知识和最新的研究成果,又认识到在某些领域研究的不足,从而引导他们探索未知的兴趣。最后,我们尝试在不同教学内容中将一个经典案例作为一条线前后连接起来,既能呈现一个经典案例的系统性,又可以让学生的认识逐步加深,便于学生的记忆和理解。

### 3 案例教学的重要性和要求

案例教学是以案例为基本教学材料,在教师的指导下,根据教学目的要求,将学习者引入教育实践中。与传统的教学相比,案例教学,特别是经典案例的教学可以充分调动学生对案例进行调查、阅读、思考、分析和讨论,使学生提高分析问题和解

决问题的能力,加深学生对遗传学基本概念和基本原理的理解;其次,可以使学生将不同的知识点以案例为中心进行有机的串联,加深学生的记忆;再次,随着经典案例研究的深入,还可以在遗传学教学中加入新的研究成果,使经典内涵得以提升,从而拓宽学生的视野,让学生站在学科前沿去思考问题,有利于学生接下来科研工作地开展<sup>[29]</sup>。

当然在案例教学中也要注意以下问题:(1)要体现出教师的前瞻性、指导性、启发性和组织性。选择的案例要具有典型性和一定的疑难性;指导学生理解案例的科研历史,使学生了解提出科研问题的契机和角度,让学生明白能提出科学问题本身就是科研素质和科研能力的体现;指导学生解析经典案例的实验过程,让学生初步了解解决科学问题的思路 and 技巧;指导学生分析经典案例的实验结果,启发学生通过分析和归纳的方法得出结论<sup>[30]</sup>;对案例教学各个环节要缜密设计和精心组织,以便教学过程的顺利实施;最后一定要做好归纳总结,肯定学生的成绩并指出不足之处。(2)要体现学生的自主性。引导学生去查阅资料并自主地思考问题和解决问题,从而提高学生分析问题和解决问题的能力。(3)要提高学生的创新性思维。让学生通过查阅资料和所学的知识对经典案例未解决的问题形成科学研究方案。(4)要积极进行生生和师生的良性互动,锻炼学生人际交往的能力,同时也有利于营造和谐温馨的课堂气氛。

随着对外学术交流的扩大和我国教学改革的深入,更多的教学实施过程采用启发式、探究式、开放式、讨论式、案例式等多种教学方法并与多媒体教学手段结合<sup>[31]</sup>,摒弃了传统的填鸭式教学方式,极大地提高了学生的积极性和综合素质。本文虽然对果蝇唾腺多线染色体案例进行了初步的教学实践探索,但作为一项新的教改内容肯定存在不足之处。不过随着教改的深入和实践经验的积累,这个教学案例肯定会进一步的优化和提升,从而提高遗传学的教学效果。

## 参考文献

- [1] 王凯. 生命科学研究中常用模式生物. 生命科学研究, 2010, 14(2): 156–167. [\[DOI\]](#)
- [2] 陈凡国, 侯丙凯. 巴氏小体案例在遗传学教学中的应用.

- 遗传, 2012, 34(4): 503–508. [\[DOI\]](#)
- [3] 肖建富, 石春海. 激发学生对遗传学实验学习兴趣的教学方法探索. 遗传, 2014, 36(2): 181–187. [\[DOI\]](#)
- [4] 杨大祥, 程劫, 许也, 张一语. 果蝇(*Drosophila melanogaster*)唾腺染色体的制备及染色体识别. 中国农业大学学报, 2014, 19(1): 143–149. [\[DOI\]](#)
- [5] 饶毅. 摩尔根与遗传学: 研究与教育. 中国科学 (生命科学), 2013, 43(5): 440–446. [\[DOI\]](#)
- [6] Bridges CB. Salivary chromosome maps: with a key to the banding of the chromosomes of *Drosophila melanogaster*. *J Hered*, 1935, 26(2): 60–64. [\[DOI\]](#)
- [7] Painter TS. Salivary chromosomes and the attack on the gene. *J Hered*, 1934, 25(12): 465–476. [\[DOI\]](#)
- [8] Riddle NC, Shaffer CD, Elgin SCR. A lot about a little dot—lessons learned from *Drosophila melanogaster* chromosome 4. *Biochem Cell Biol*, 2009, 87(1): 229–241. [\[DOI\]](#)
- [9] Zhimulev IF, Zykova TY, Goncharov FP, Khoroshko VA, Demakova OV, Semeshin VF, Pokholkova GV, Boldyreva LV, Demidova DS, Babenko VN, Demakov SA, Belyaeva ES. Genetic organization of interphase chromosome bands and interbands in *Drosophila melanogaster*. *PLoS One*, 2014, 9(7): e101631. [\[DOI\]](#)
- [10] Paul J. General theory of chromosome structure and gene activation in eukaryotes. *Nature*, 1972, 238(5365): 444–446. [\[DOI\]](#)
- [11] Kings RC. *Drosophila melanogaster*: an introduction. In: Handbook of Genetics. Vol. 3. New York: Plenum Press, 1975: 625–652. [\[DOI\]](#)
- [12] Lefevre G Jr. A photographic representation and interpretation of the polytene chromosomes of *Drosophila melanogaster* salivary glands. In: The Genetics and Biology of *Drosophila*. London: Academic Press, 1976: 31–66. [\[DOI\]](#)
- [13] Koryakov DE, Zhimulev IF. DNA replication in nurse cell polytene chromosomes of *Drosophila melanogaster* *otu* mutants. *Chromosoma*, 2014, doi: 10.1007/s00412-014-0487-4. [\[DOI\]](#)
- [14] Belyaeva ES, Goncharov FP, Demakova OV, Kolesnikova TD, Boldyreva LV, Semeshin VF, Zhimulev IF. Late replication domains in polytene and non-polytene cells of *Drosophila melanogaster*. *PLoS One*, 2012, 7(1): e30035. [\[DOI\]](#)
- [15] Lis JT. Imaging *Drosophila* gene activation and polymerase pausing *in vivo*. *Nature*, 2007, 450(7167): 198–202. [\[DOI\]](#)
- [16] Hill RJ, Billas IML, Bonneton F, Graham LD, Lawrence MC. Ecdysone receptors: from the Ashburner Model to structural biology. *Annu Rev Entomol*, 2013, 58: 251–271. [\[DOI\]](#)



- [17] Thummel CS. Ecdysone-regulated puff genes 2000. *Insect Biochem Mol Biol*, 2002, 32(2): 113–120. [\[DOI\]](#)
- [18] Sher N, Bell GW, Li S, Nordman J, Eng T, Eaton ML, Macalpine DM, Orr-Weaver TL. Developmental control of gene copy number by repression of replication initiation and fork progression. *Genome Res*, 2012, 22(1): 64–75. [\[DOI\]](#)
- [19] Gilbert LI. *Drosophila* is an inclusive model for human diseases, growth and development. *Mol Cell Endocrinol*, 2008, 293(1–2): 25–31. [\[DOI\]](#)
- [20] Lim CK, Kelley RL. Autoregulation of the *Drosophila* noncoding *roX1* RNA gene. *PLoS Genet*, 2012, 8(3): e1002564. [\[DOI\]](#)
- [21] Powell JR. Progress and prospects in evolutionary biology: the *Drosophila* model. New York: Oxford University Press, 1997. [\[DOI\]](#)
- [22] Sorsa V. Polytene chromosomes in genetic research. New York: John Wiley & Sons, 1988. [\[DOI\]](#)
- [23] Sidén-Kiamos I, Saunders RDC, Spanos L, Majerus T, Treanear J, Savakis C, Louis C, Glover DM, Ashburner M, Kafatos FC. Towards a physical map of the *Drosophila melanogaster* genome: mapping of cosmid clones within defined genomic divisions. *Nucleic Acids Res*, 1990, 18(21): 6261–6270. [\[DOI\]](#)
- [24] Reed BH, Orr-Weaver TL. The *Drosophila* gene *morula* inhibits mitotic functions in the endo cell cycle and the mitotic cell cycle. *Development*, 1997, 124(18): 3543–3553. [\[DOI\]](#)
- [25] Cook PR. The transcriptional basis of chromosome pairing. *J Cell Sci*, 1997, 110(9): 1033–1040. [\[DOI\]](#)
- [26] Smith HF, Roberts MA, Nguyen HQ, Peterson M, Hartl TA, Wang XJ, Klebba JE, Rogers GC, Bosco G. Maintenance of interphase chromosome compaction and homolog pairing in *Drosophila* is regulated by the condensin cap-h2 and its partner Mrg15. *Genetics*, 2013, 195(1): 127–146. [\[DOI\]](#)
- [27] Johansen KM, Cai WL, Deng H, Bao XM, Zhang WG, Girtton J, Johansen J. Polytene chromosome squash methods for studying transcription and epigenetic chromatin modification in *Drosophila* using antibodies. *Methods*, 2009, 48(4): 387–397. [\[DOI\]](#)
- [28] 戴灼华, 王亚馥, 栗翼玫. 遗传学 (第二版). 北京: 高等教育出版社, 2008. [\[DOI\]](#)
- [29] 皮妍, 李晓莹, 怀聪, 王诗铭, 乔守怡, 卢大儒. 以人类血型为遗传学案例教学的思考与实践. *遗传*, 2013, 35(8): 1040–1044. [\[DOI\]](#)
- [30] 邢万金, 莫日根, 苏慧敏. 生物学教学中研究型教学方法与内容的探索. *遗传*, 2014, 36(7): 732–738. [\[DOI\]](#)
- [31] 石春海, 肖建富, 吴建国. 构建优质教学体系, 促进《遗传学》精品教育. *遗传*, 2013, 35(1): 101–106. [\[DOI\]](#)

(责任编辑: 张雷)