

问1、简述孟德尔第一和第二遗传定律，其核心是什么？需要满足什么条件？

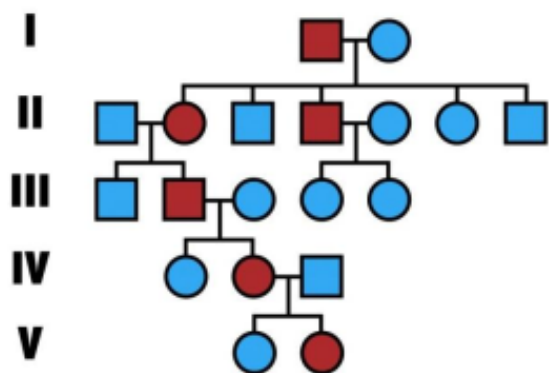
问2、在现代遗传学已经发展到基因组学的时代，学习经典遗传学的意义何在？



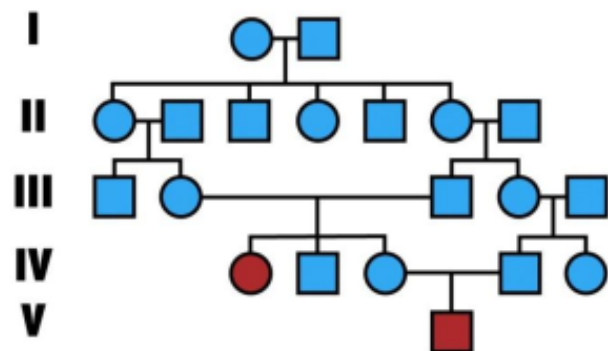
第三讲 孟德尔遗传的拓展

1. 等位基因间的相互作用
2. 复等位基因
3. 表现度和外显率
4. 非等位基因间的相互作用

I. 等位基因间的相互作用



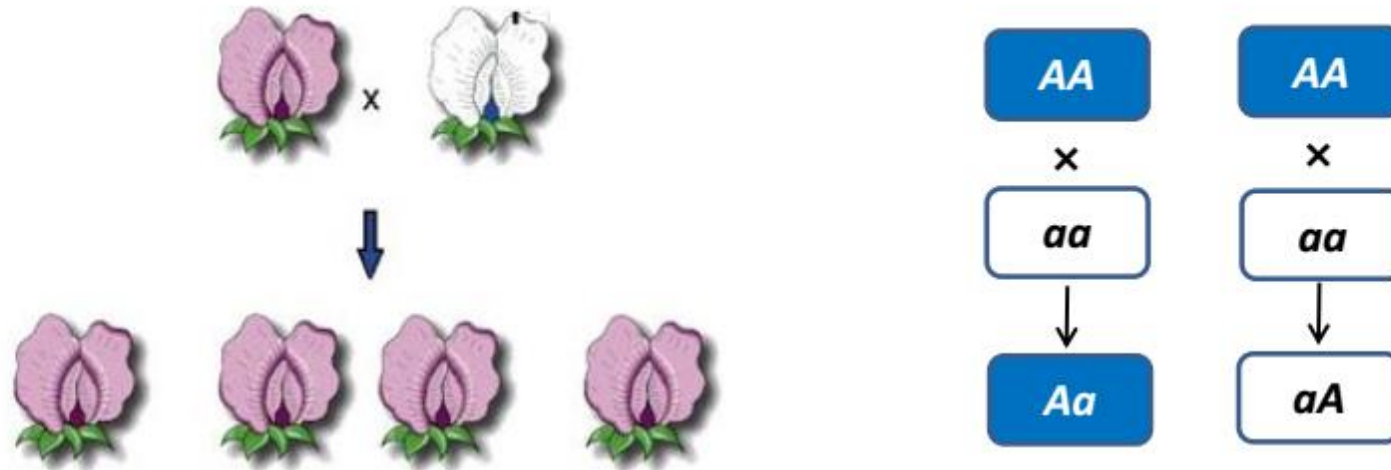
一个典型的常染色体显性遗传家系。



一个典型的常染色体隐性遗传家系。

- 单基因遗传中等位基因之间（即野生型等位基因与突变型等位基因之间）的显隐性关系存在多种类型。不同类型的显隐性关系由等位基因间的相互作用决定。
- **完全显性 (complete dominance)**
- **不完全显性 (incomplete dominance)**
- **共显性 (codominance)**
- **镶嵌显性 (mosaic dominance)**
- **致死等位基因 (lethal allele)**
-

完全显性

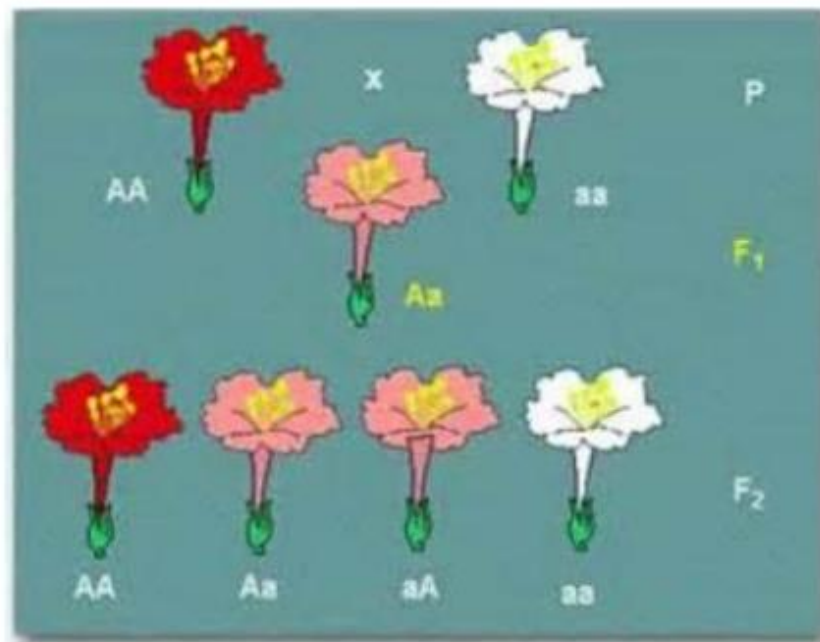


- **完全显性 (complete dominance)** : 显性等位基因能够完全遮盖隐性等位基因的作用，杂合子的表型与显性等位基因的纯合子相同。
- 在常染色体显性遗传疾病中，突变基因相对野生型等位基因完全显性。
- 在常染色体隐性遗传疾病中，野生型等位基因相对突变基因完全显性。

不完全显性

杂合子的表现型介于显性纯合子与隐性纯合子之间。

例：金鱼草花色的遗传



杂交的基因型分离比和表型分离比相同

共（并）显性

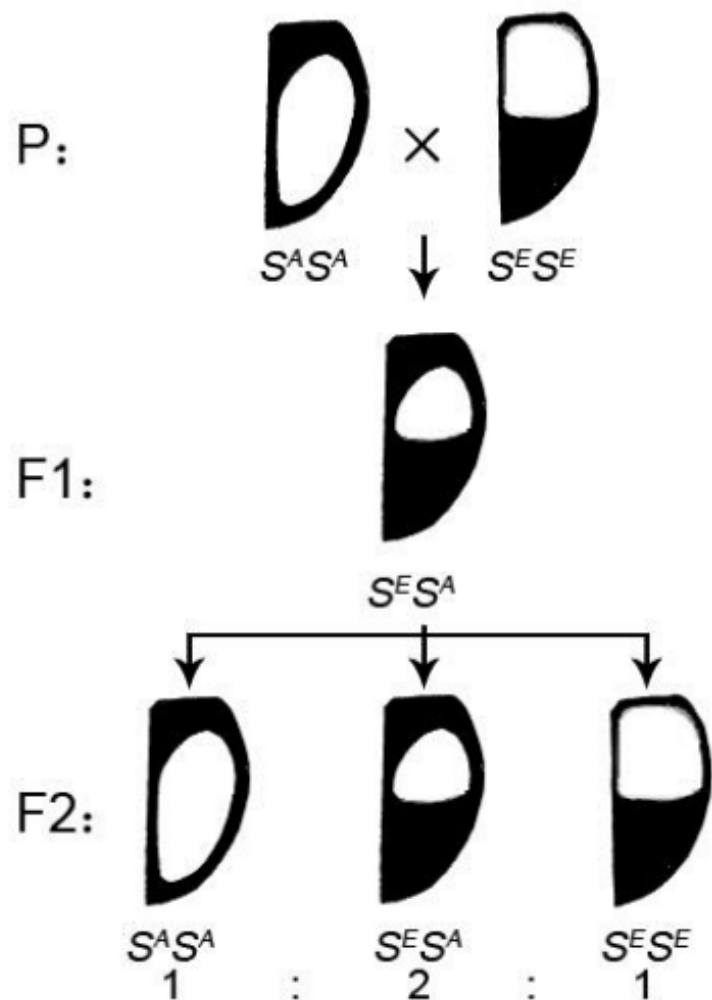


■ 共显性 (codominance) :

显性等位基因和隐性等位基因的作用互不干扰，杂合子中显性和隐性性状同时表现出来。

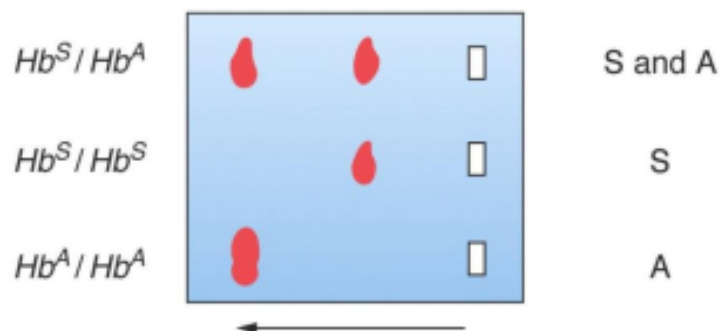
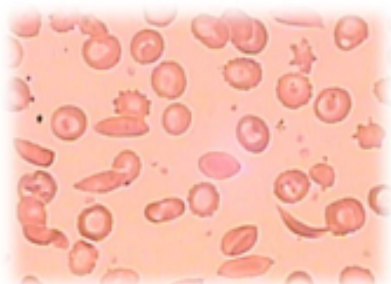
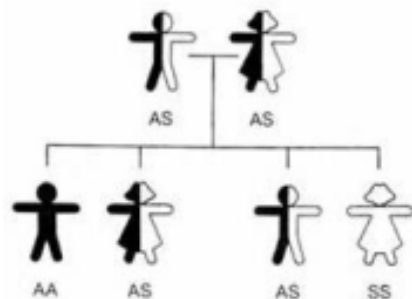
- 由于从表型上可区分杂合子与显性纯合子，因此，在共显性的情况下，杂交的基因型分离比和表型分离比相同。

镶嵌显性



- 镶嵌显性最早由谈家桢先生1944年在贵州湄潭研究异色瓢虫 (*Harmonia axyridis*) 的鞘翅色斑变异时发现的。
- **镶嵌显性 (codominance) :** 双亲的性状可以在杂合子子代同一个体的不同的部位表现出来的现象。

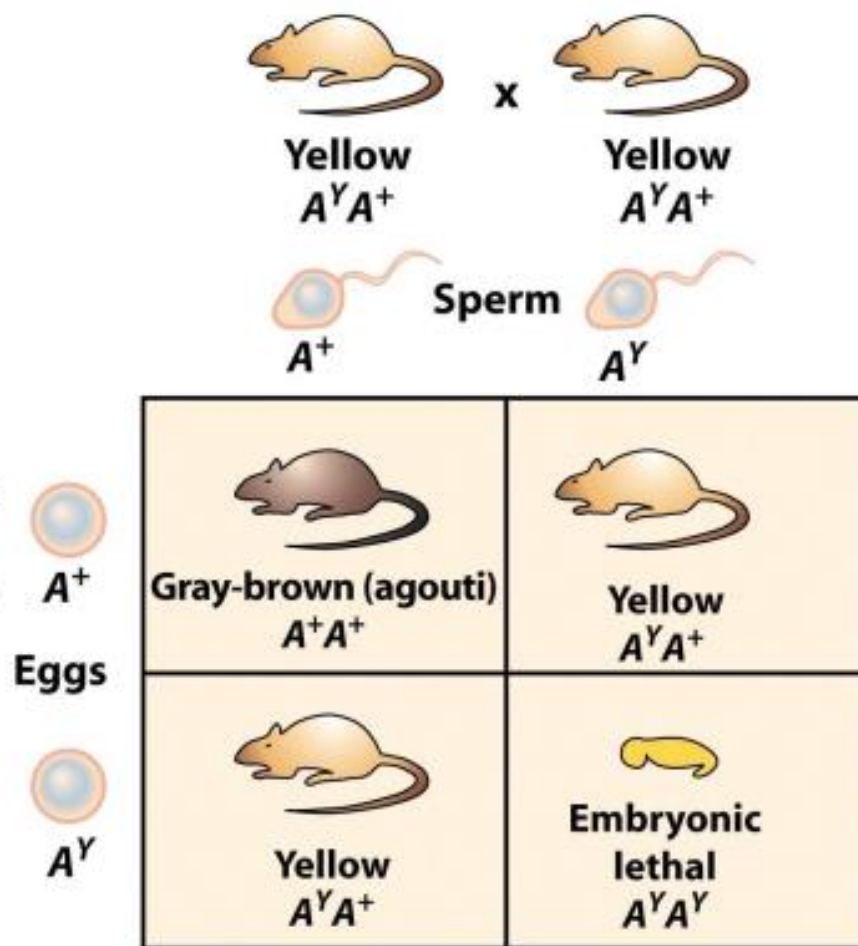
不同分析标准影响显隐性类型



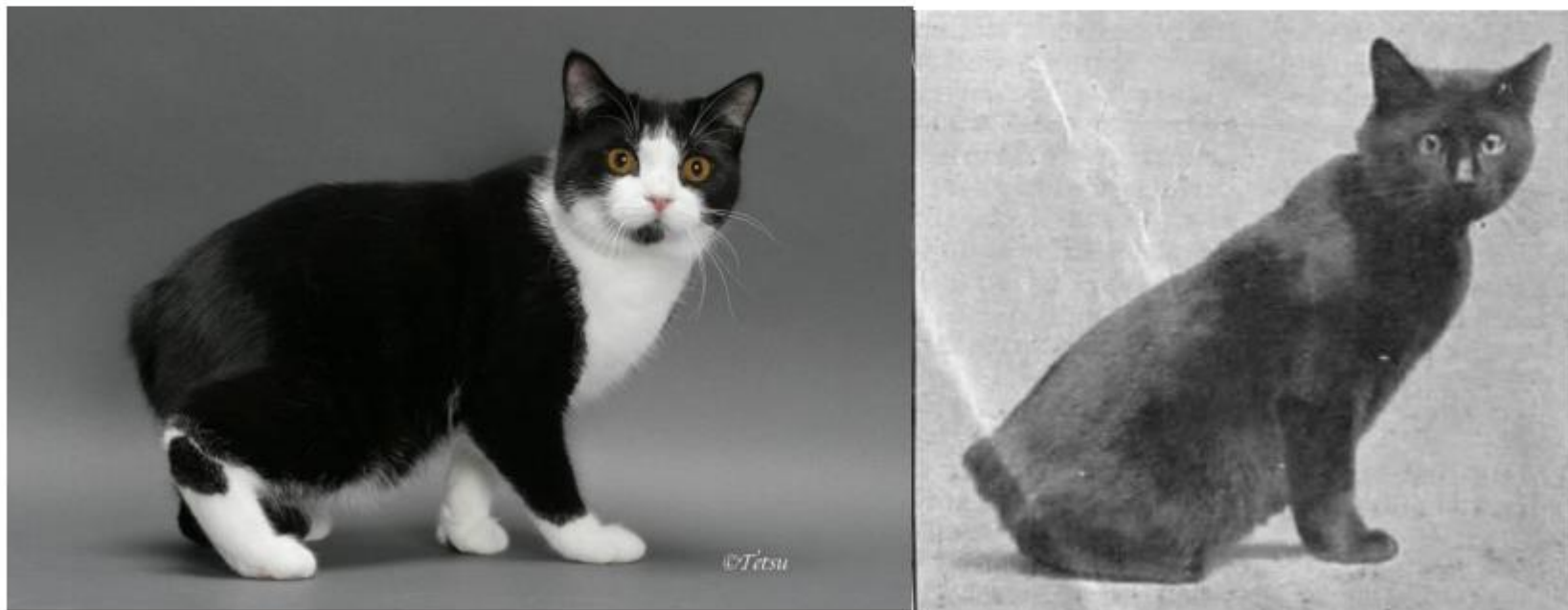
- 案例：镰刀型细胞贫血
- 突变型基因 S ，野生型基因 A
- 个体水平，有无贫血： S 相对 A 隐性；
- 细胞水平，有无镰状细胞： S 相对 A 完全显性；
- 细胞水平，镰状细胞数量： S 相对 A 不完全显性；
- 分子水平，有无突变蛋白： S 相对 A 共显性。

致死等位基因

- **致死等位基因**：导致个体死亡的基因。
- 案例：小鼠毛色。*yellow*基因的突变可导致小鼠毛色变黄。将黄色小鼠和野生型黑色小鼠杂交得到1：1的黄色和黑色小鼠。但是将黄色小鼠自交得到2：1的黄色和黑色小鼠。
- *yellow* 基因相对野生型基因是完全显性，但 *yellow* 基因的纯合品系在胚胎时期死亡。



- **多效性基因 (pleiotropic gene)** : 可影响个体多种性状的基因。
- 小鼠的 *yellow* 基因既可控制毛色, 也影响胚胎发育。
- 其他案例: Manx Cat, 携带一个显性突变, 导致无尾, 但该突变基因纯合时, 胚胎致死。



II. 非等位基因间的相互作用

- 除了等位基因之间相互作用可造成表型变化外，非等位基因之间也存在相互作用，并影响同一种性状的表现。
- 如果存在互作关系的非等位基因位于非同源染色体上（或者基因之间完全不连锁），在传递过程中，后代的表型分离比将不完全符合孟德尔自由组合定律。



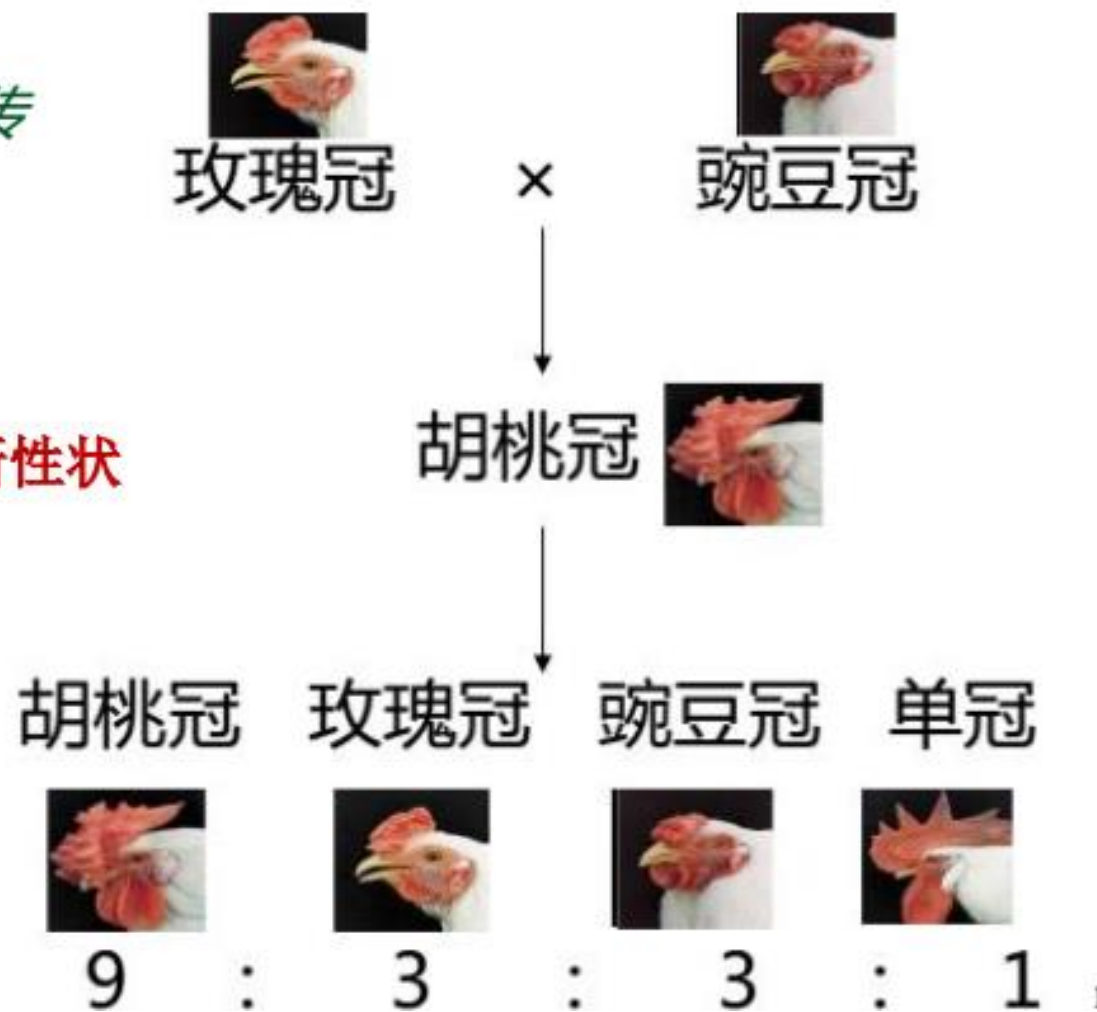
- 互补效应 (complementary effect)
- 上位效应 (epistasis effect)
- 抑制效应 (suppression effect)
-

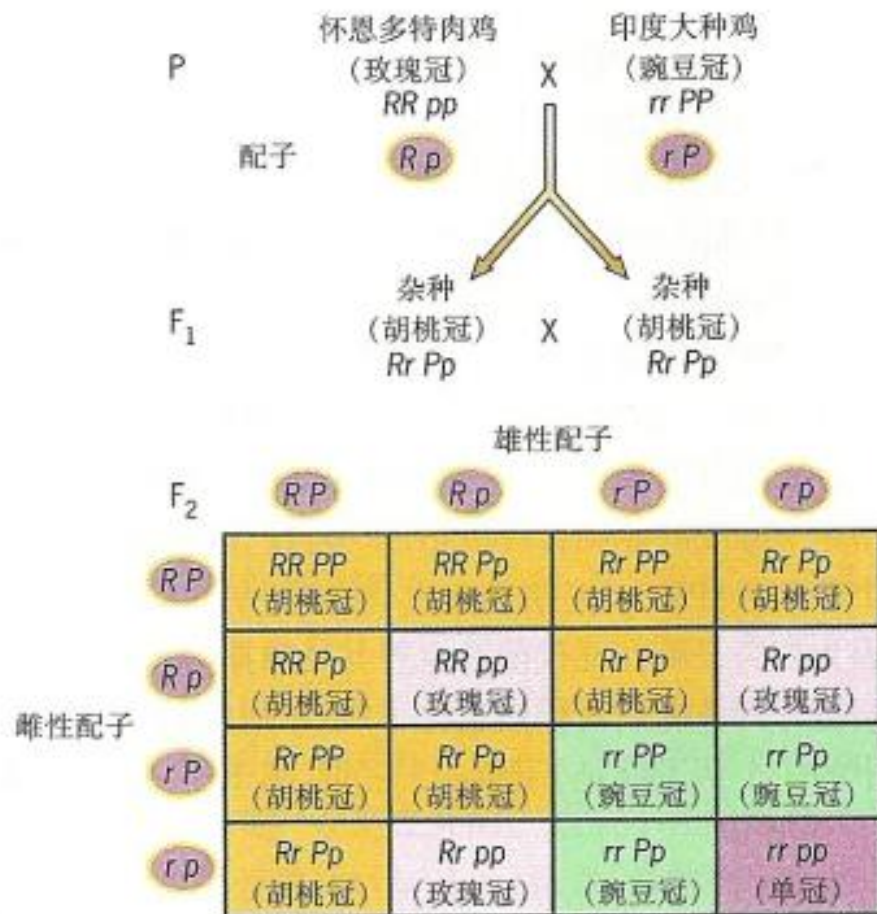
<https://haokan.baidu.com/v?pd=wisenatural&vid=7931959363170690791>，复旦老师主讲非等位基因间的相互作用

1.互作效应 (interacting effect): 不同对基因相互作用，出现了新的性状。这两个基因称为互作基因。

例：鸡冠形状的遗传

F1、F2代均出现新性状

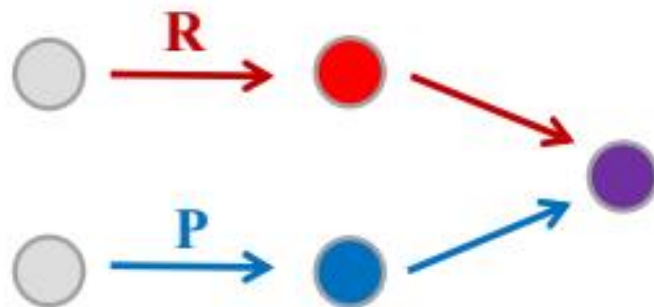




概括为: 9/16 胡桃冠, 3/16 玫瑰冠, 3/16 豌豆冠, 1/16 单冠

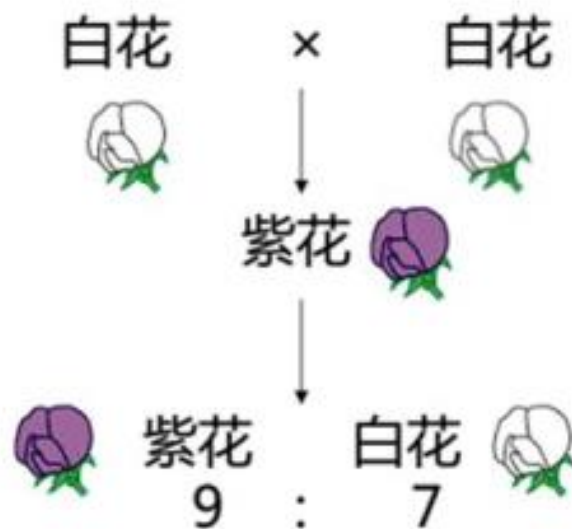
图 4.14 Bateson 和 Punnett 关于鸡冠形状的实验。F₁ 代的个体间交配, 结果产生了四种表型, 每种都在棋盘格中用不同颜色表示, 它们的比例是 9:3:3:1。

可能的生化途径:

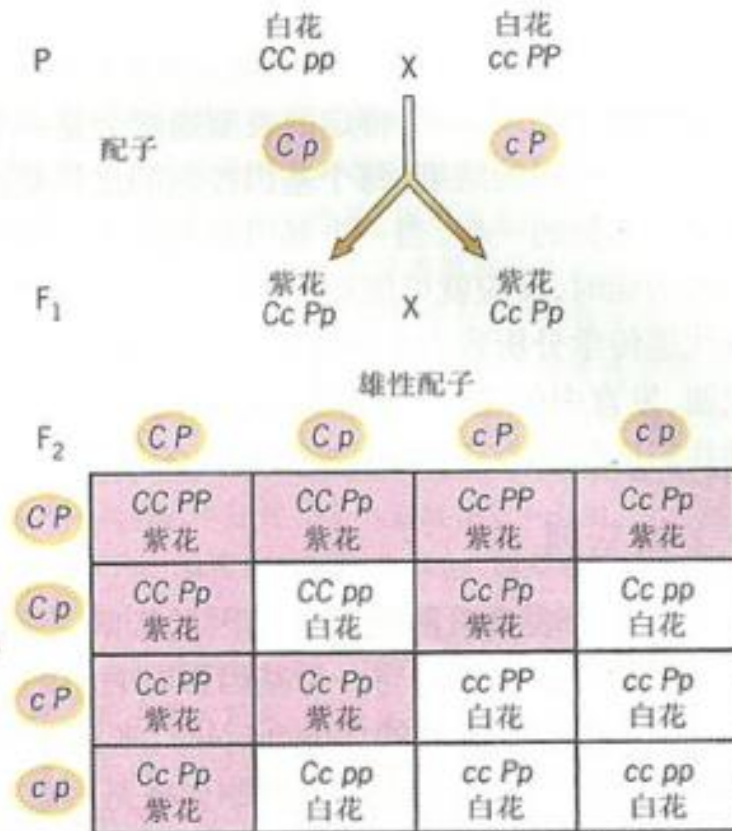


2.互补效应 (complementary effect): 不同对显性基因共同控制同一性状的出现, 任一突变都导致相同的性状。

例: 香豌豆花色的遗传



可能的生化途径:



概括为: 9/16 紫花, 7/16 白花

3.抑制效应(suppression effect): 两对非等位基因中，其中一对并不直接调控表型，而是对另一对等位基因的表达有抑制作用。在抑制效应中，调控基因被称为抑制基因。

举例：家蚕蚕茧的颜色



实验1：黄茧×白茧1，F1代全为黄茧；

实验2：黄茧×白茧2，F1代全为白茧；将F1代自交，F2代表现为白茧：黄茧=13：3。



实验1的解释：

亲代 黄茧 $iiYY$ \times $iiyy$ 白茧
↓
F1代 $iiYy$ 黄茧

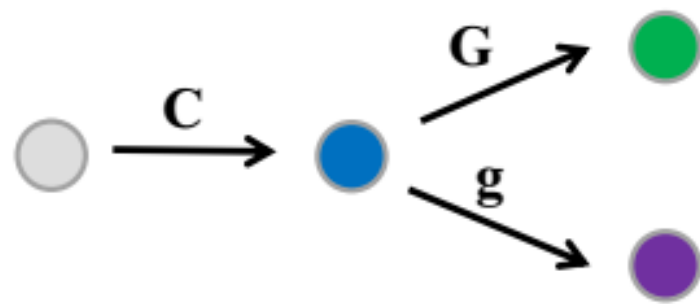
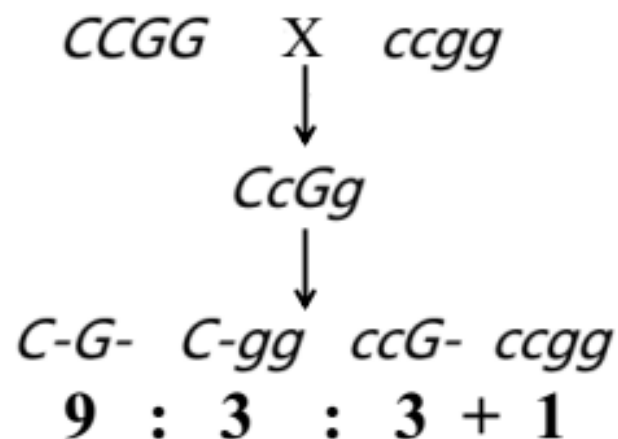
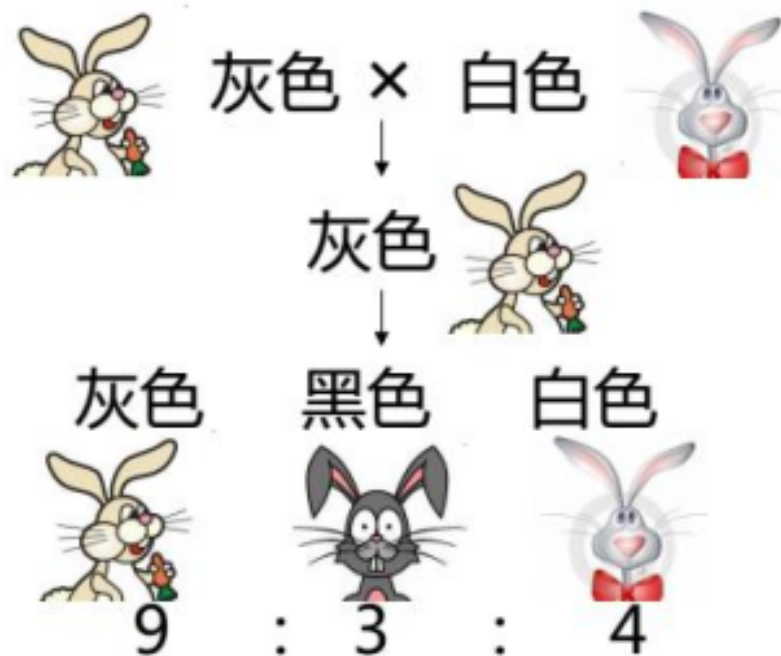
实验2的解释：

亲代 黄茧 $iiYY$ \times $Iiyy$ 白茧
↓
F1代 $IiYy$ 白茧
↓
F2代 9 $I_Y_$ 白茧 3 I_yy 白茧 3 $iiY_$ 黄茧 1 $iiyy$ 白茧

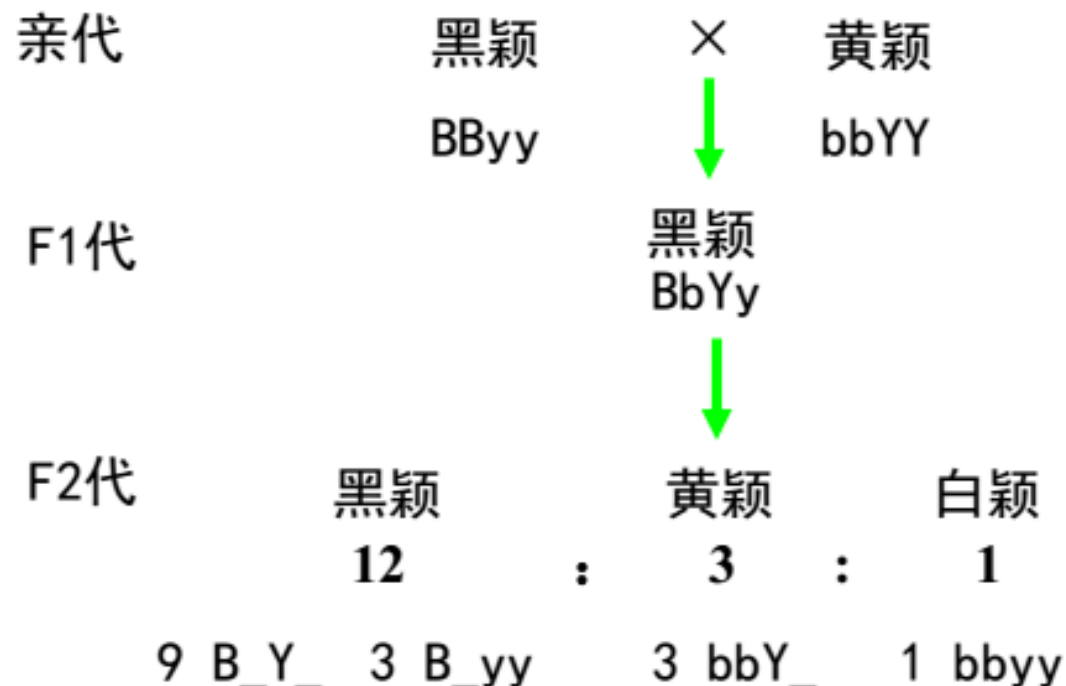


4.上位效应(epistasis effect): 某对等位基因的表现，受到另一对等位基因的影响，称为上位效应。可分为隐性上位 (epistatic recessiveness)和显性上位 (epistatic dominance)。

隐性上位效应案例：家兔毛色



显性上位效应案例：燕麦颖壳颜色



B基因控制黑色素的合成，而Y基因控制黄色素的合成；由于黑色素的颜色较深，掩盖了黄色或白色的差别。**当上位显性基因存在时，下位基因的显隐性关系表现不出来。**



非等位基因互作的遗传特点



非等位基因互作类型	F2代表型比率
互作效应	9 : 3 : 3 : 1
互补效应	9 : 7
抑制效应	13 : 3
隐性上位	9 : 3 : 4
显性上位	12 : 3 : 1

- 发生基因相互作用的非等位基因本质上仍遵循孟德尔分离和自由组合定律，后代的基因型比例仍是可预期的；
- 非等位基因互作后的表型比例变化的原因在于：非等位基因直接或间接地共同调控了同一表型。





推荐阅读:

狗毛外观及颜色的遗传机制

	PHENOTYPE	<i>FGF5</i>	<i>RSPO2</i>	<i>KRT71</i>
A	Short	-	-	-
B	Wire	-	+	-
C	Wire and Curly	-	+	+
D	Long	+	-	-
E	Long with Furnishings	+	+	-
F	Curly	+	-	+
G	Curly with Furnishings	+	+	+

A Basset Hound



B Australian Terrier



C Airedale Terrier



D Golden Retriever



E Bearded Collie



F Irish Water Spaniel



G Bichon Frisé



- 狗毛外观基因的互作效应。 *Science* 2009, 326(5949):150-3.
- 三个基因, *FGF5*、*KRT71* 和 *RSPO2* 决定狗皮毛外观的3种简单属性: 长度、卷曲情况及质地。三个非等位基因之间相互作用。

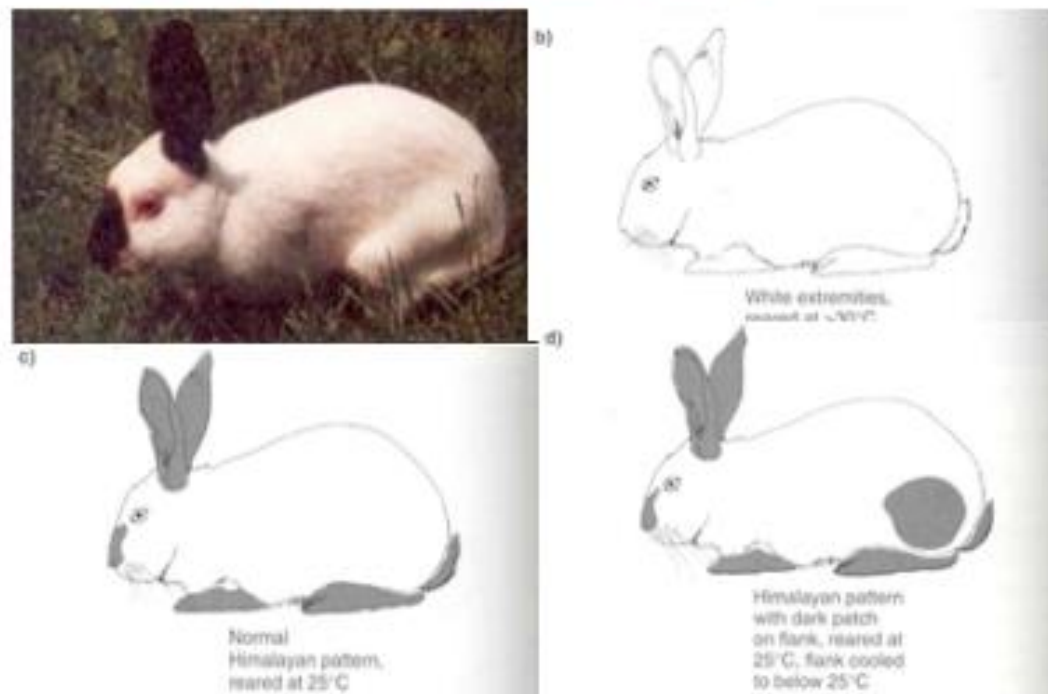
III. 表现度和外显率

1. 环境的影响和基因的表型效应

例1：白化玉米



例2：喜马拉雅兔的毛色



基因型决定着个体的“反应规范”

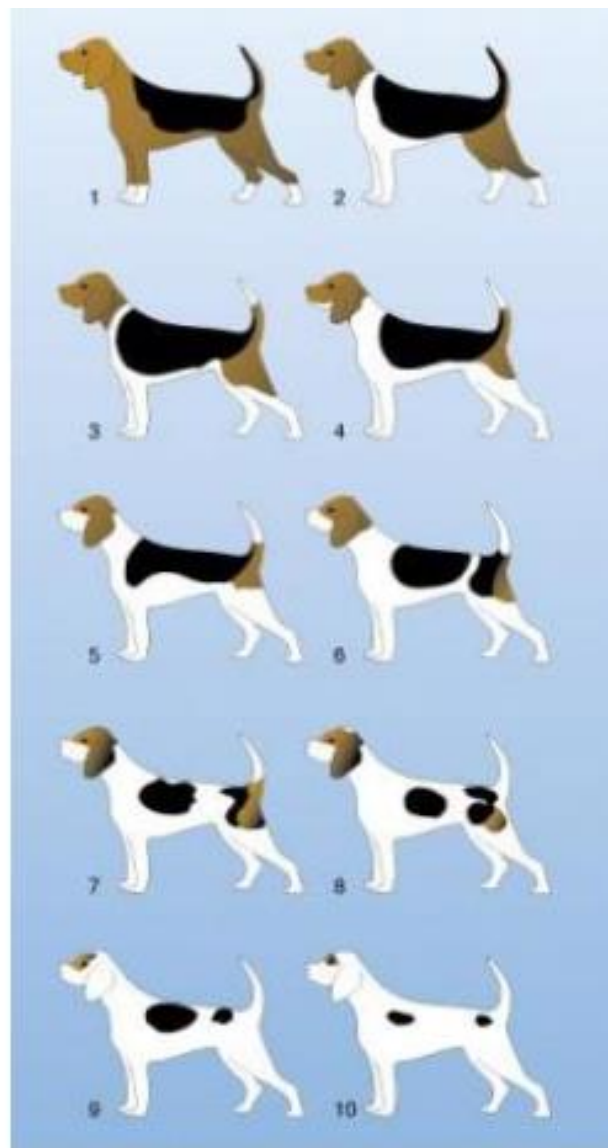
2. 表现度和外显率



Lobe mutation in *Drosophila*.

表现度(expressivity)：具有相同基因型的个体之间表达的变化程度。

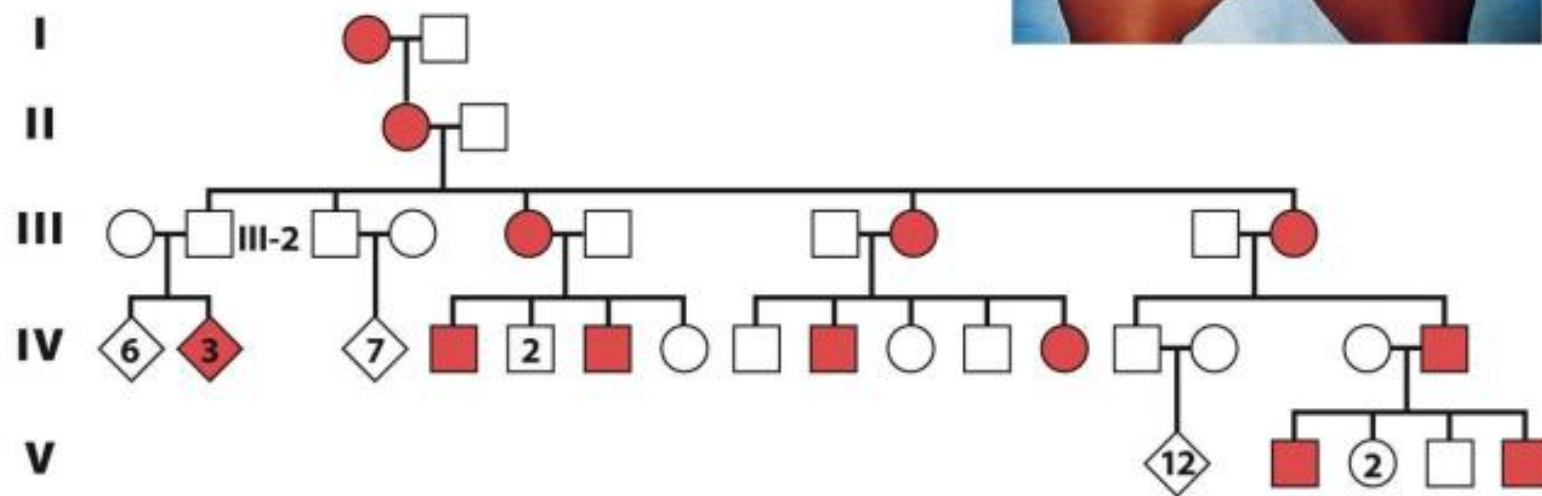
用于描述正常性状或疾病在个体间表现程度或症状的轻重程度的差异。



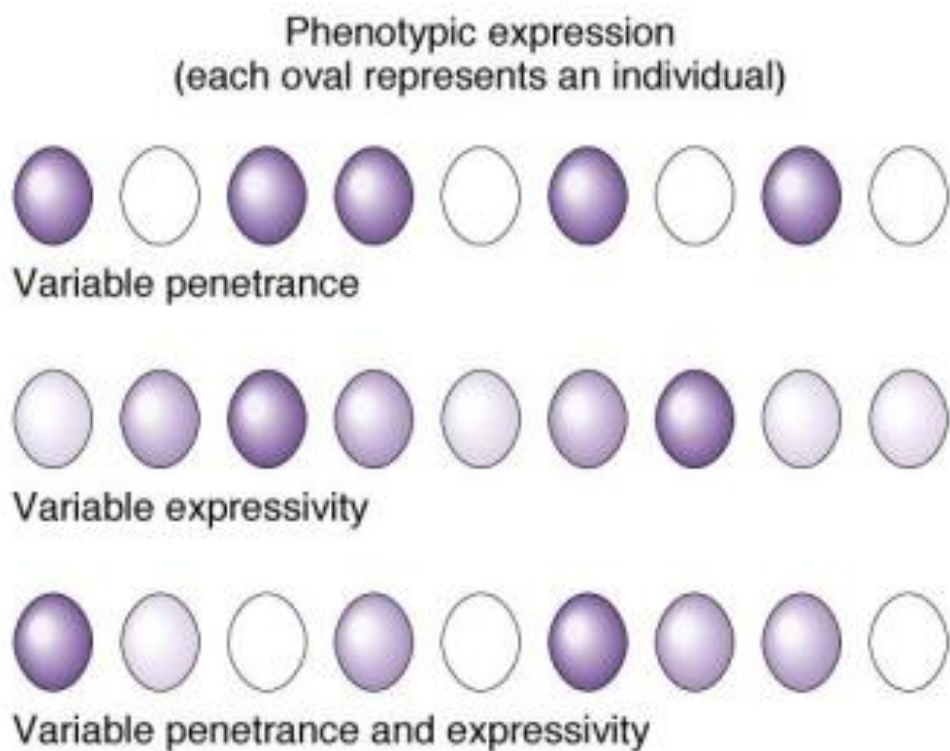
Piebald spotting gene mutation in dogs.

- 某些具有合适基因型的个体没有表现出相应的性状，这种现象被称为**不完全外显 (incomplete penetrance)**。
- 一个群体中，显示出预期表型的个体所占的比例称为**外显率 (penetrance)**。外显率受到检测条件和分析标准的影响。

- 案例：多指/趾症 (polydactyly)



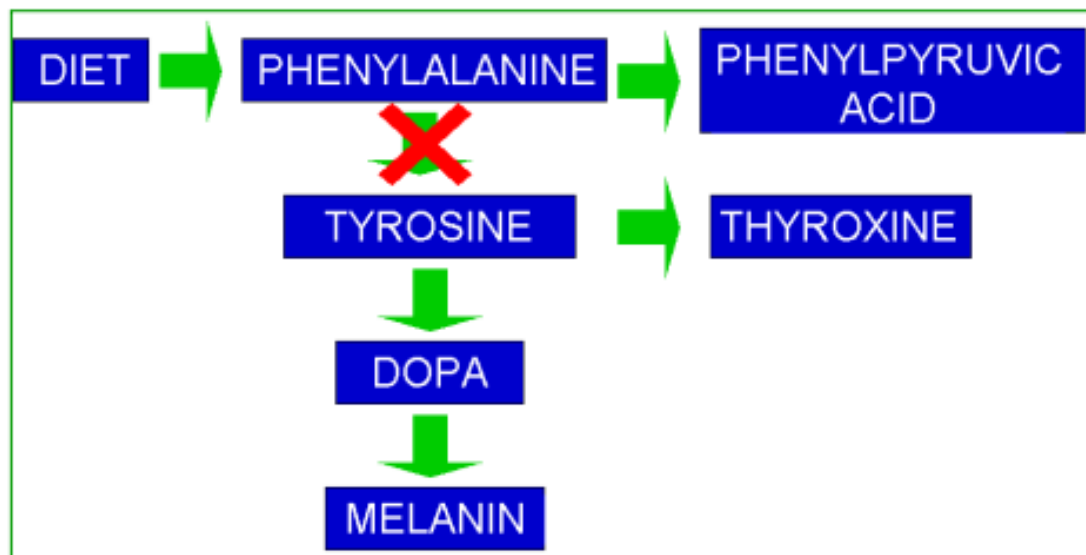
- 表现度和外显率既有差别，也有联系。当表现度低至无法与正常个体区分，即出现不完全外显。



- 性状实现是个体发育过程中体内、外环境相互作用的结果，因此造成可变表现度和不完全外显的原因来自遗传和环境两种因素。



- 遗传因素影响表现度和外显率
- 案例：秃顶（pattern baldness）属于常染色体显性遗传。在男性中杂合子个体也表现出秃顶；但在女性中秃顶只有在纯合个体中才表现出来，且程度较轻，只是头发稀少。



- 环境因素影响表现度和外显率
- 案例：苯丙酮尿症儿童患者（phenylketonuria, PKU）会出现先天痴呆。属于常染色体隐性遗传。但如果在婴幼儿时期严格控制苯丙氨酸的摄入，可以很好地改善临床症状。

- 1、IQ值大于140的是天才
- 2、在120-140之间的智力非常优秀
- 3、在110-120之间的智力优秀
- 4、在90-110之间的智力平常（大多数人）
- 5、80-90之间的智力偏低
- 6、而70-80之间的智力有些缺陷
- 7、最后小于70的属于低能

拟表型 (phenocopy):环境改变所引起的表型改变，有时与由某基因引起的表型变化很相似。



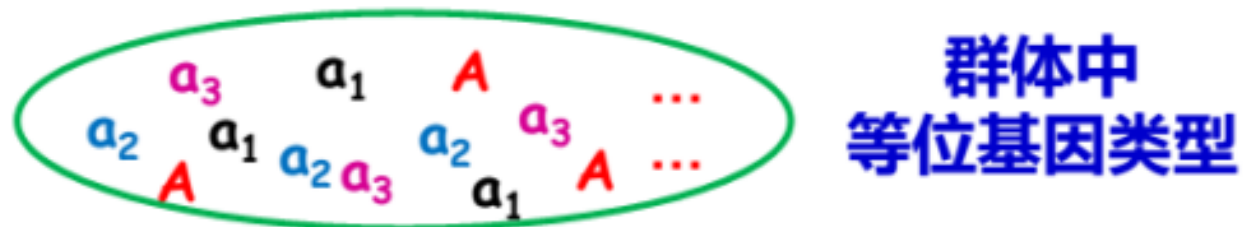
例：60年代妇女在妊娠早期服用“Thalidomide”所造成的**新生儿短肢畸形**与人类**短肢畸形隐性遗传病**的表型相似

Frances Oldham Kelsey

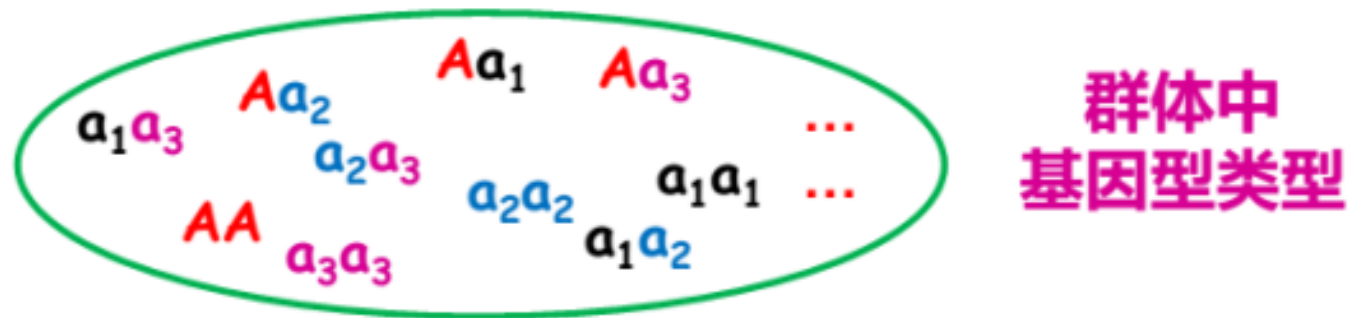


IV. 复等位基因

复等位基因(multiple aleles)：一个群体中，在一个基因座上存在着2个以上的等位基因。



一个个体 ($2n$) 中，只能有复等位基因中的2个。



当群体中A基因座位有4个等位基因时

基因型种类	纯合子	AA	a_1a_1	a_2a_2	a_3a_3	4 6 10
	杂合子	Aa_1	Aa_2	Aa_3		
		a_1a_2	a_1a_3			
		a_2a_3				



课堂
思考

如果A基因座位有 n 个等位基因呢？

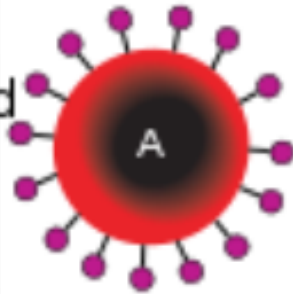
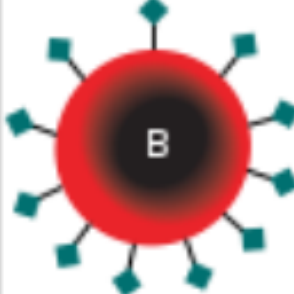
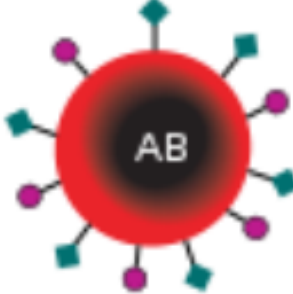
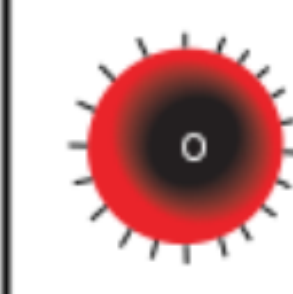






典型的复等位基因—血型基因

- 血型（blood group）：人类血液由遗传控制的个体性状之一，是血液的遗传标记。
- 红细胞血型：指红细胞表面抗原由遗传所决定的个体差异。
- 广义的血型概念：指包括血液、体液、分泌液、排泄物及组织细胞表面由遗传所控制的个体性状。



<https://haokan.baidu.com/v?pd=wisenatural&vid=5606497291281732215>，血型是如何分类的？

ABO血型系统的抗原、抗体与决定基因

	Group A	Group B	Group AB	Group O
Red blood cell type				
Antibodies present	 Anti-B	 Anti-A	None	 Anti-A and Anti-B
Antigens present	 A antigen	 B antigen	 A and B antigens	None

ABO血型基因

- 群体中ABO血型基因有 I^A 、 I^B 和 i 三种等位基因类型，属于典型的复等位基因。

雄配子类型

雌配子类型

	I^A	or	I^B	or	i		
I^A	$I^A I^A$		$I^A I^B$		$I^A i$		
or							
I^B	$I^A I^B$		$I^B I^B$		$I^B i$		
or							
i	$I^A i$		$I^B i$		ii		
血型	A		AB		B		O

ABO血型鉴定

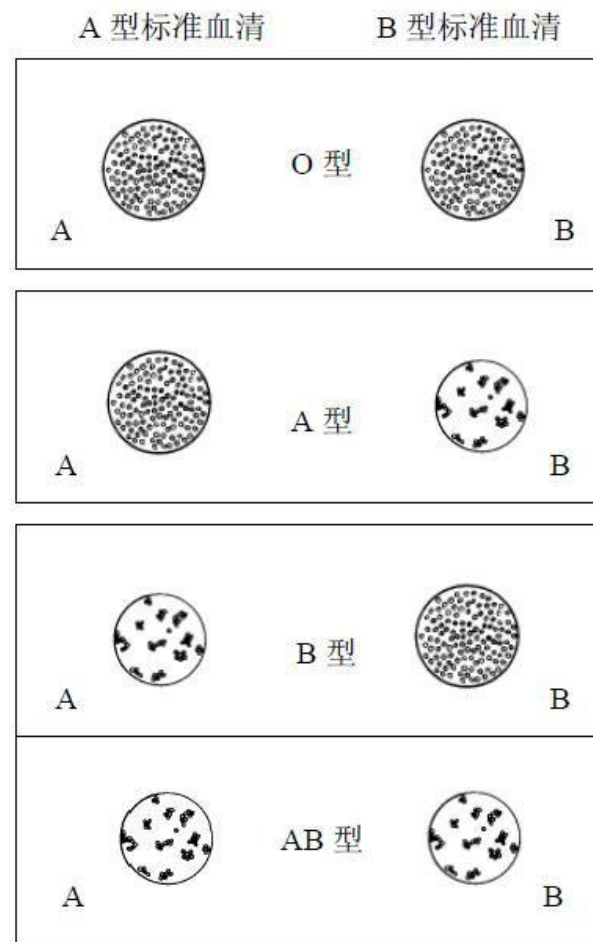


图 9-1 ABO 血型检查结果的判断

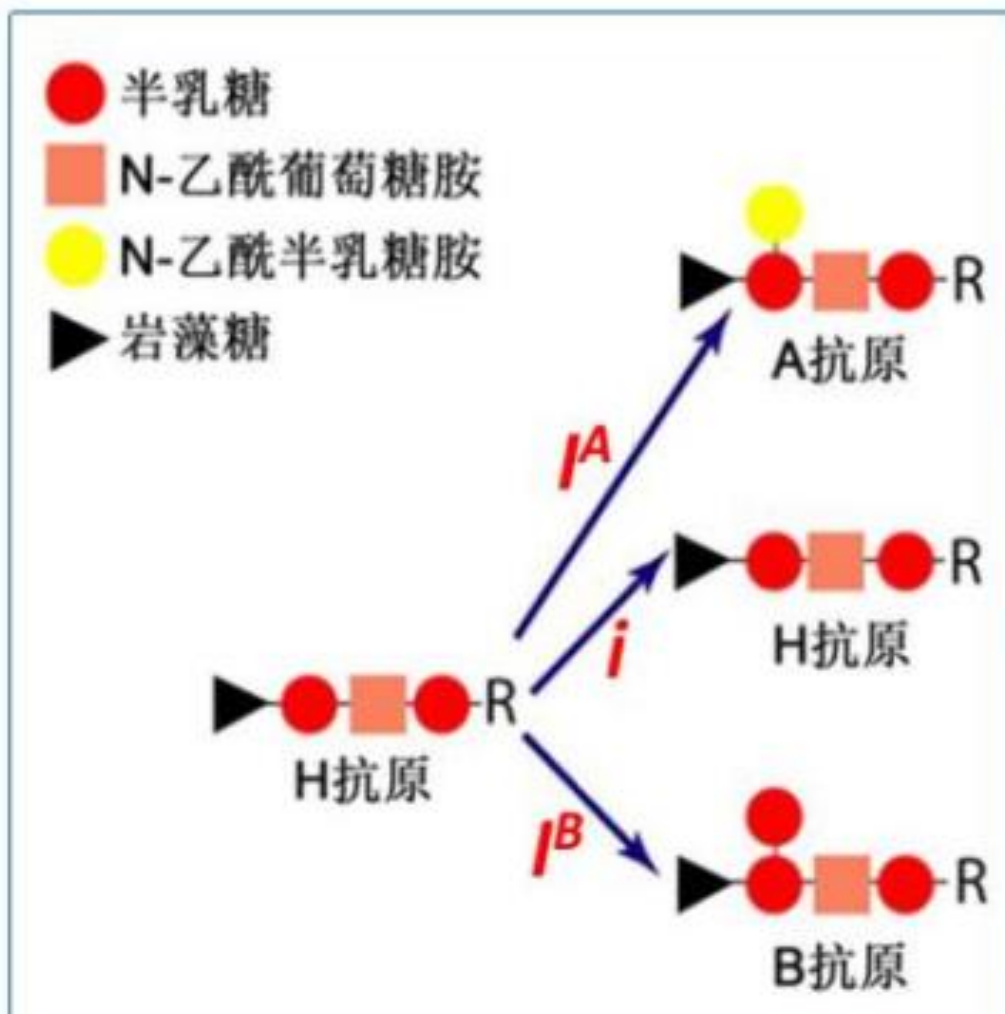
输血原则是什么？

输血原则：

- 同血型者可以输血；
- O型血者可以输给任何血型的个体，**万能献血者**；
- AB型的人可以接受任何血型的血液，**万能接受者**；
- AB型的血液只能输给AB型的人。

在临床上决定输血后果时，**血红细胞的性质比血清的性质更为重要**，因为输入的血液的血浆中的抗体的一部分被不亲和的受血者的组织吸收，同时输入的血液可被受血者的血浆稀释，使供血者的抗体的浓度很大程度地降低，不足以引起明显的**凝血反应**。

ABO抗原的生化属性



I^A 编码 α -N-乙酰-D-半乳糖胺转移酶

I^B 编码 α -D-半乳糖转移酶

i 不编码任何转移酶

I^A 、 I^B 对 i 完全显性

I^A 、 I^B 共显性



课堂练习

一个A型血母亲和一个B型血父亲可能生育哪些类型的孩子？

(A) A型纯合子和B型纯合子

$I^A I^A \times I^B I^B$, F1代 $I^A I^B$, AB型

(B) A型杂合子和B型杂合子

$I^A i \times I^B i$, F1代 $I^A I^B$, $I^A i$, $I^B i$ 和 ii , AB, A, B, O型

(C) A型纯合子和B型杂合子 $I^A I^A \times I^B i$

(D) A型杂合子和B型纯合子 $I^A i \times I^B I^B$

ABO血型鉴定的分子遗传学方法



原理：ABO血型基因之间存在多个单碱基突变，造成了某些限制性内切酶位点的变化

I^A, I^B 基因



I^A, i 基因



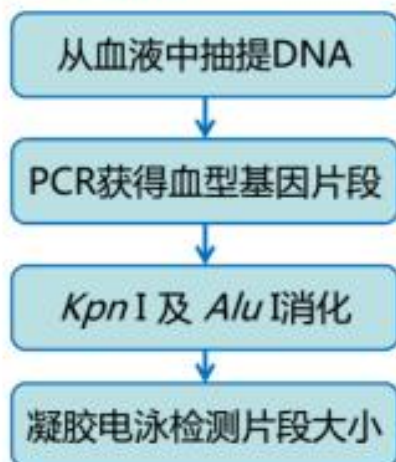
i 基因



I^B 基因



实验流程

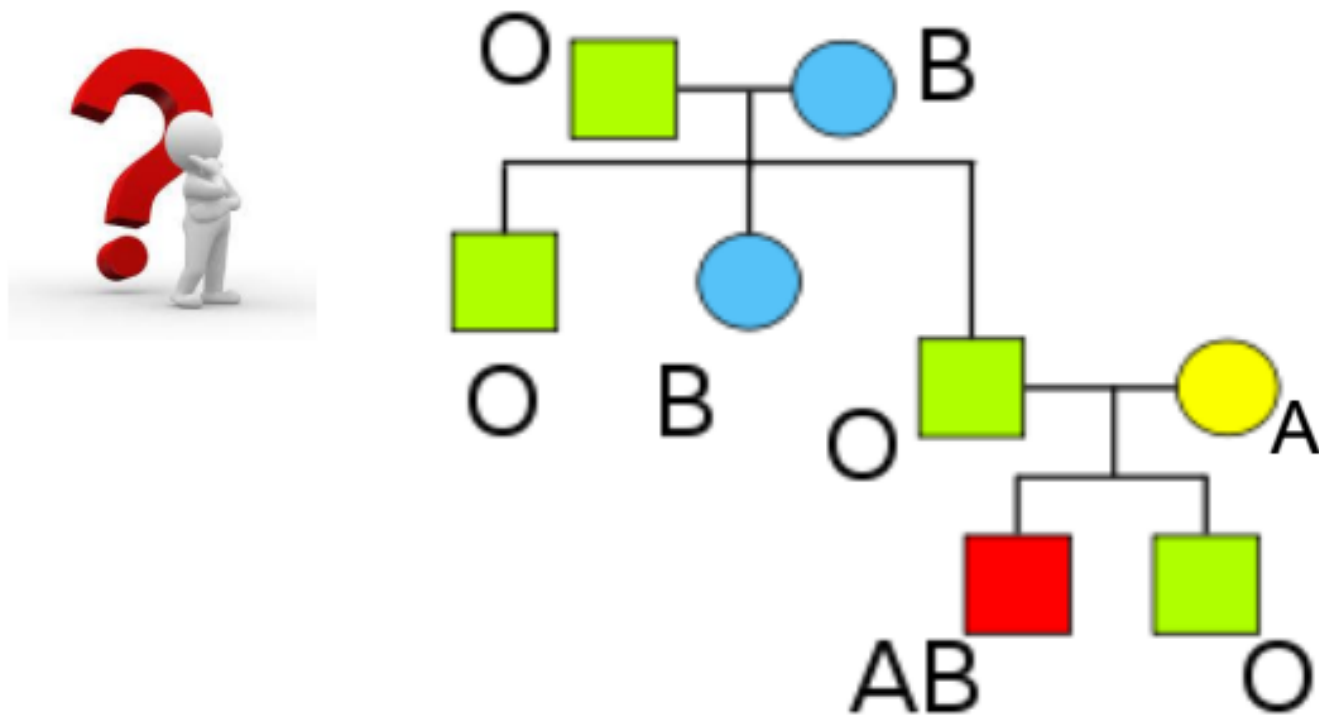


基因	<i>KpnI</i>	<i>AluI</i>
I^A		
I^B		
i		

Nature, 1990; 345(6272):229

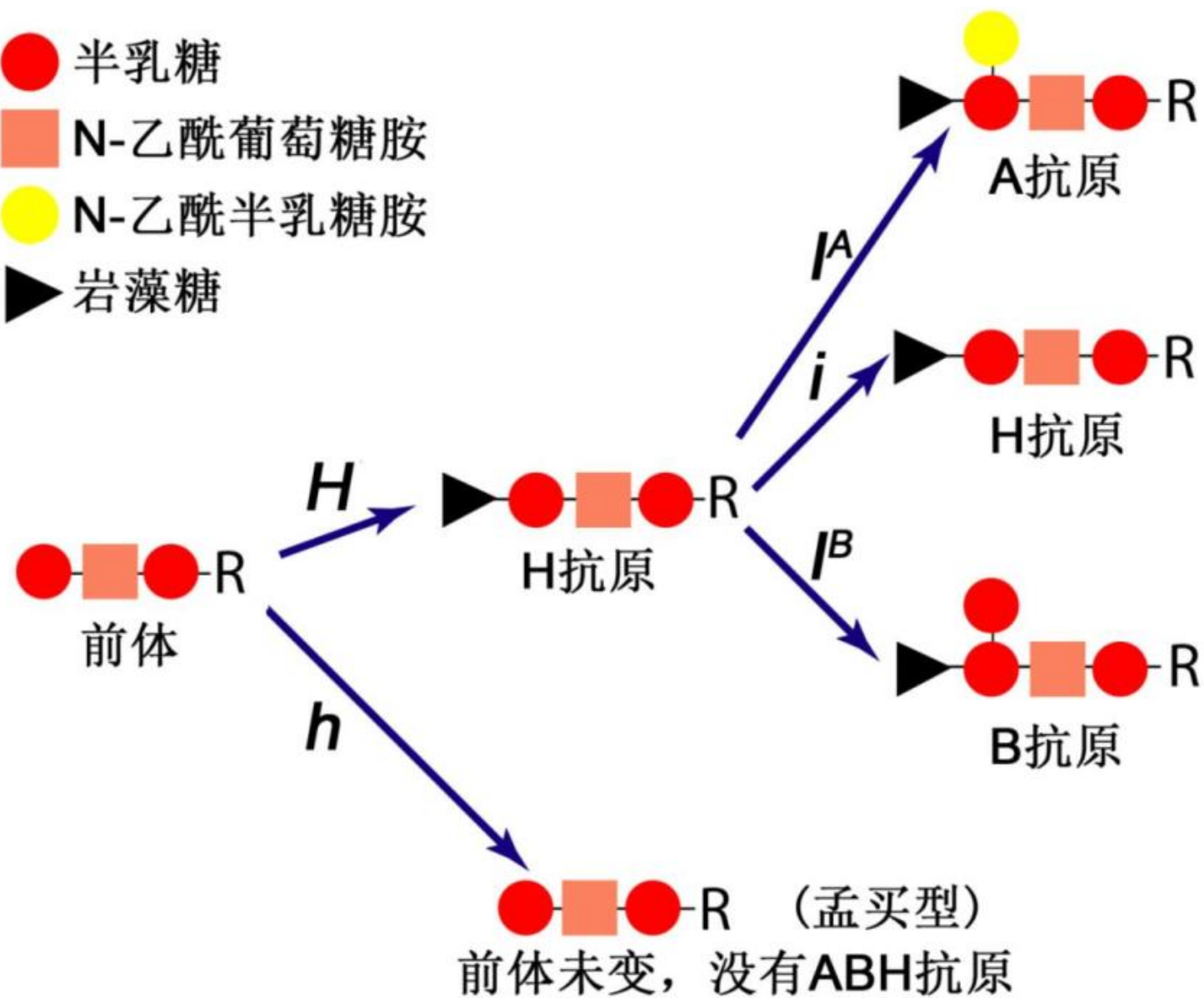


ABO血型的遗传特例 — 孟买血型



"A "new" blood group character related to the ABO system". *Lancet*, 1952, 1 (6714): 903-4.

- 半乳糖
- N-乙酰葡萄糖胺
- N-乙酰半乳糖胺
- ▶ 岩藻糖



ABO血型的遗传特例 — 分泌型抗原

- 唾液中也含有ABH抗原物质。
- 有一犯罪嫌疑人在犯罪现场留下的唾液鉴定血型是O型，但是在检查该嫌疑人时，血液血型是B型。其它举证都指示该人就是罪犯，那为什么会出现体液与血液血型不一致的现象？



- 除了红细胞表面有ABH抗原物质，精液，唾液，泪液，消化液，尿液等多种体液中也都有ABH抗原的分布。
- 在唾液腺细胞中ABH抗原的前体物质受到 Se 和 H 两个非等位基因的共同调控；在 $se\ se$ 隐性纯合个体中，唾液腺细胞无法合成前体，不表达ABH抗原。

前体

Z基因
(血液)

Z

H

I^A

A抗原

I^B

B抗原

i

无AB抗原

h

I^A, I^B, i

无抗原
(孟买型)

z

H

少抗原
(类孟买型)

Se

H

A、B、H抗原

se

h

无抗原

Se基因
(唾液)



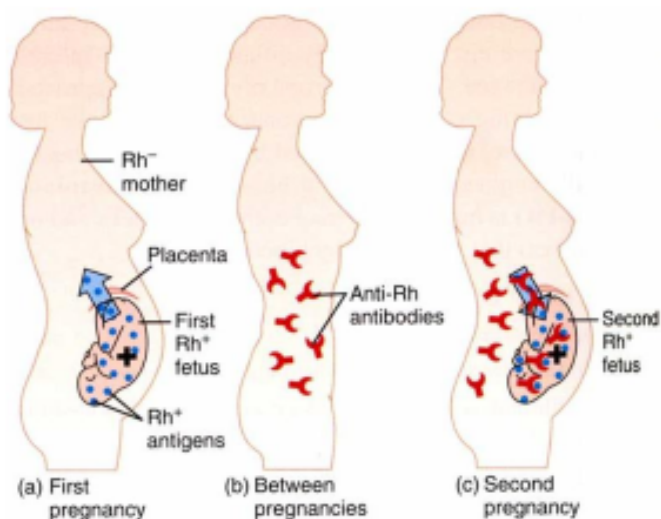


- 1939年首次发现一位O型血妇女输入O型血之后发生了严重的输血反应；
- 1940年用兔抗恒河猴血清检测人的红细胞，发现85%产生了凝集反应，由此把这类红细胞抗原定义为Rh抗原；
- Rh血型决定抗原是一种跨膜蛋白，有无D抗原决定了红细胞属于Rh阳性还是阴性；
- 中国人群中，大多数人为Rh阳性



Rhesus monkeys
(*Macaca mulatta*)

新生儿溶血 (erythroblastosis fetalis)



- Rh 阴性的母亲怀有第一个 Rh 阳性的胎儿时，分娩时胎儿的血液通过胎盘进入母体的血液循环，刺激母亲产生抗 Rh 抗原的抗体。
- 当母亲怀有第二个 Rh 阳性的孩子时，母亲血液中的抗体通过胎盘进入胎儿血液循环时会造成胎儿的红细胞破坏，引发重症黄疸和贫血，甚至死亡。

- 发生溶血症的患儿需要通过换血的方法进行治疗。
- 对可能出生溶血症婴儿的母亲在第一胎分娩后48h内注射抗Rh抗原的免疫球蛋白，可抑制体内的免疫反应。
- O型血的母亲怀有A，B，AB型血型的胎儿也可能引发ABO新生儿溶血，但症状较轻。



血型系统与临床输血

- ABO血型系统和Rh血型系统在临床输血中的意义最大。
- 临床器官移植也必须注意供者和受者的ABO血型配合。

三查八对

三查

血的有效期

血的质量

输血装置是否完好

八对

床号

姓名

住院号

血袋号

血型

交叉结果

血液剂量

血液种类

课后作业（课堂派话题二选一）

一、人类与疟疾的持久战（关注抗疟史上的发现与发明），兼谈屠呦呦发现青蒿素（获2015年诺贝尔生理和医学奖）的感想。

- 人类与疟疾的持久战: 抗疟史上的发现与发明_传染病频道_健客网
- 一张图了解人类与疟疾的对抗史_疾病

二、血液与遗传---走近血型之父 兰德斯泰纳，谈感想。

- 血液与遗传及生命的真相和谎言---走近血型之父_兰德斯泰纳
- 尹传红 | 兰德斯泰纳：血液语言的破解者
- 货币故事 | “血型之父” 卡尔·兰德斯泰纳

