

朱云国

ygzhu77@163.com
医学大楼1221室

- 《遗传学实验》课：要求穿白大褂、准时、不缺课。



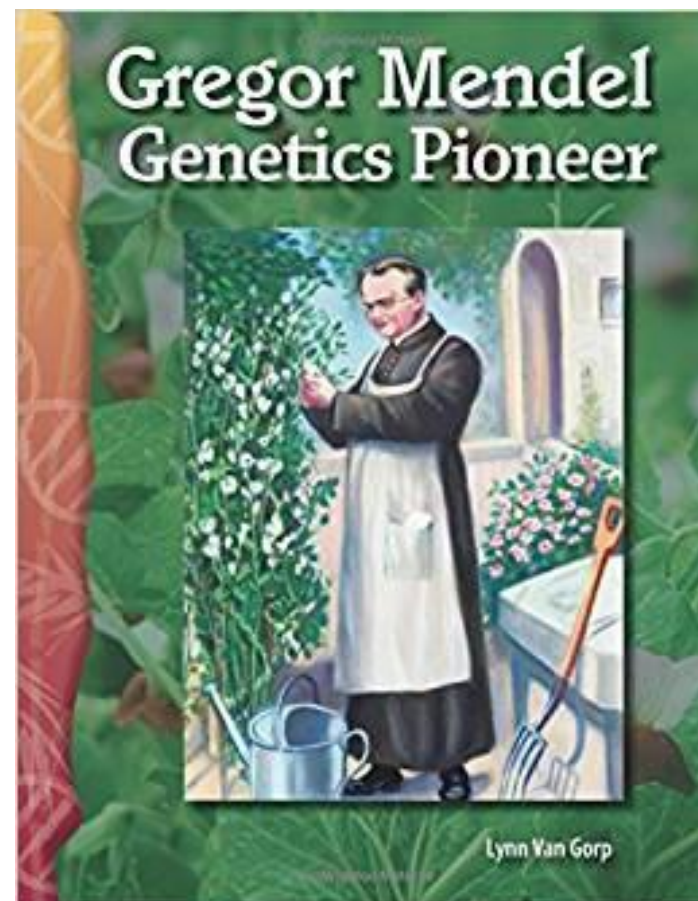
第二讲 孟德尔遗传定律

■ 本讲概要：

第一节 孟德尔定律的发现

第二节 孟德尔定律的应用

第三节 单基因遗传病



(1822-1884,1866)

课前提问

问1、遗传学与我们的生活有什么关系？学好遗传学有什么用？

问2、世界上有没有遗传背景完全一模一样的人？为什么？

问3、现代遗传学的奠基人是谁？他有什么重要发现？他发现的故事

你知道吗？（<https://v.qq.com/x/page/b0173l3c1dy.html>，孟德尔和豌豆）



高中所学概念的复习

性状 (character)、单位性状 (unit character)、相对性状 (contrasting character)

显性性状 (dominant character)、显性基因

隐性性状 (recessive character)、隐性基因

基因 (gene)、基因座 (locus)、等位基因 (alleles)

基因型 (genotype)、表现型或表型 (phenotype)

纯合体 (homozygote)、杂合体 (heterozygote)

分离 (segregation) 注意：该词有两种含义：

1. 分离现象：注意P、 F_1 、 F_2 等概念
2. 等位基因的分离

杂交，正交，反交，父本，母本

回交 (backcross)、测交 (testcross) (孟德尔的重要贡献之一)

中英文名词	定义
等位基因 (allele)	同源染色体相对位置上决定同一性状的两个基因
杂合体 (heterozygote)	基因座上含有两个不同的等位基因的个体
纯合体 (homozygote)	基因座上含有两个相同的等位基因的个体
基因型 (genotype)	生物个体的基因组成
表型 (phenotype)	生物个体性状的表现型
性状 (character)	生物在形态、结构和生理功能等方面的特征
显性 (dominant)	杂合子个体表现出来的性状
隐性 (recessive)	杂合子个体被掩盖的性状
测交 (test cross)	杂合个体与纯合隐性个体的交配形式
回交 (back cross)	杂交的子一代与亲代的交配形式

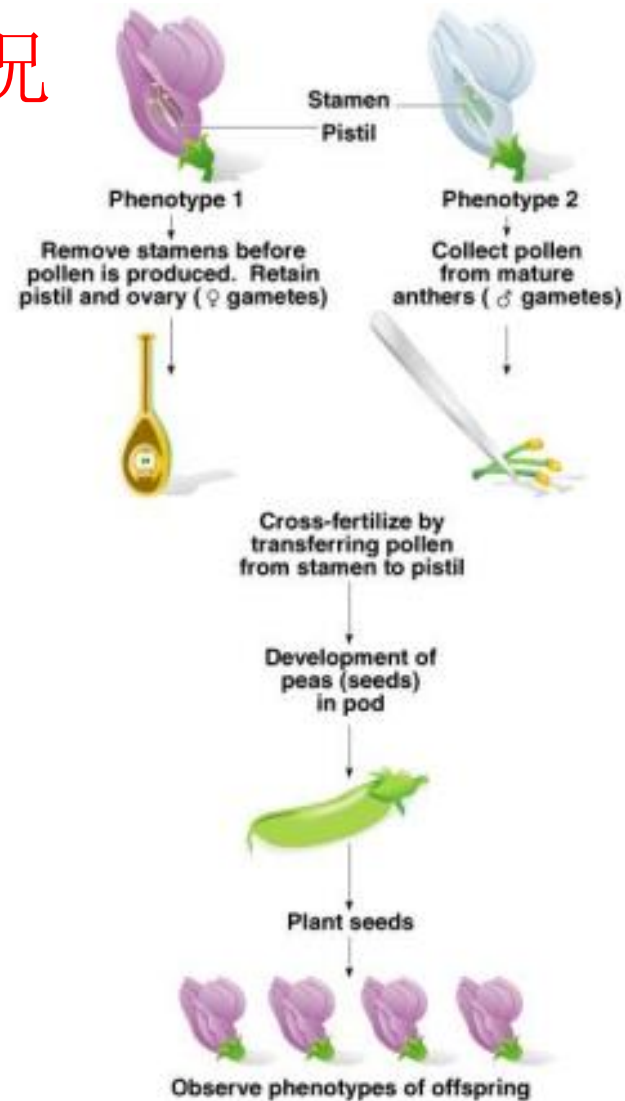
孟德尔定律发现概况

1. 孟德尔的实验设计

1) 实验对象：

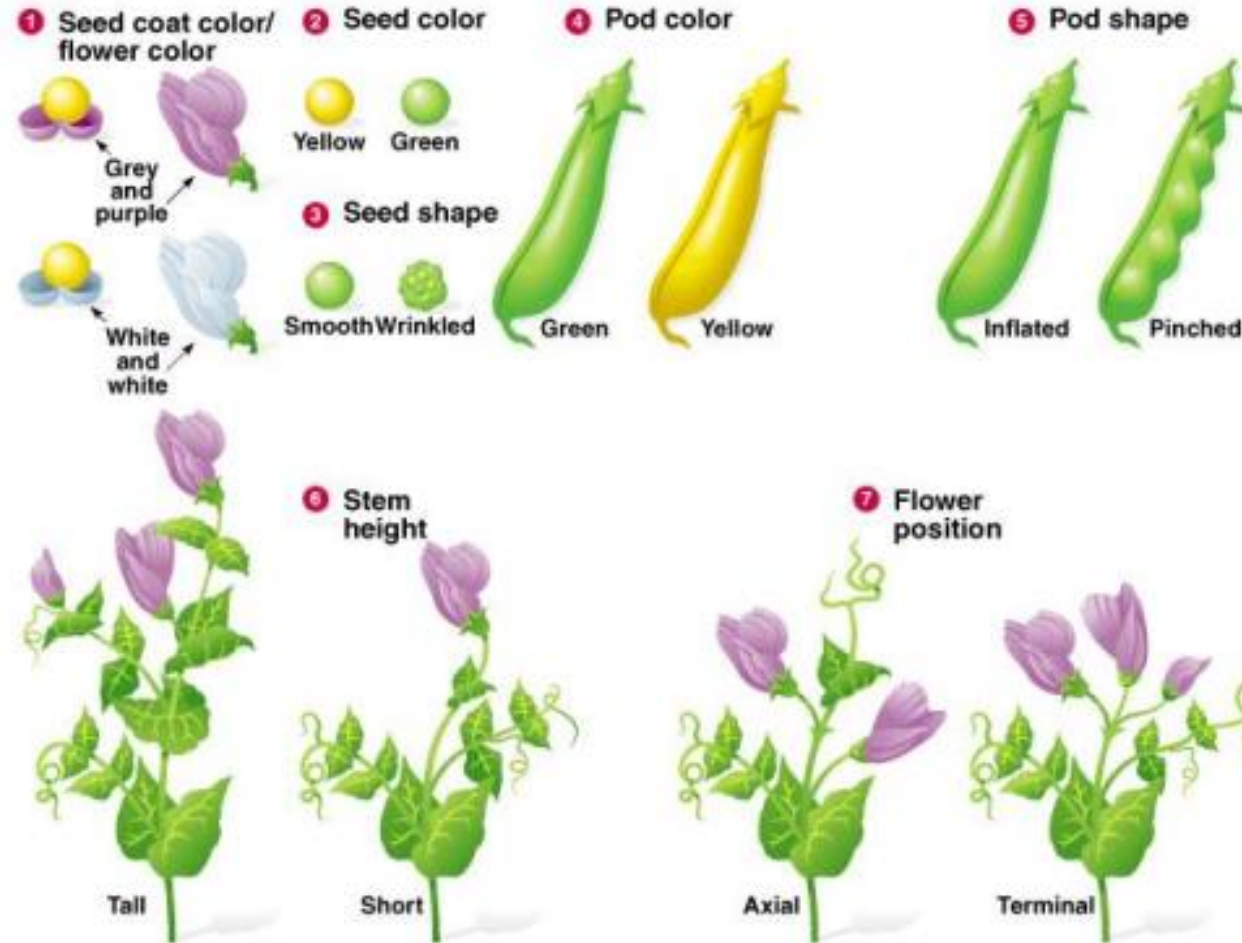
豌豆 (garden pea, *Pisum sativum*)

- Grow easily
- Produce large numbers of seeds
- Self-fertilize routinely
- Experimental cross-fertilization



(<https://haokan.baidu.com/v?pd=wisenatural&vid=9260465750718765295>, 复旦第8讲, 孟德尔遗传定律)

2) 性状选择：对具有不同单一性状的纯系 (true-breeding strains) 进行遗传杂交——单因子杂交 (monohybrid cross)



3) 反复验证的实验现象

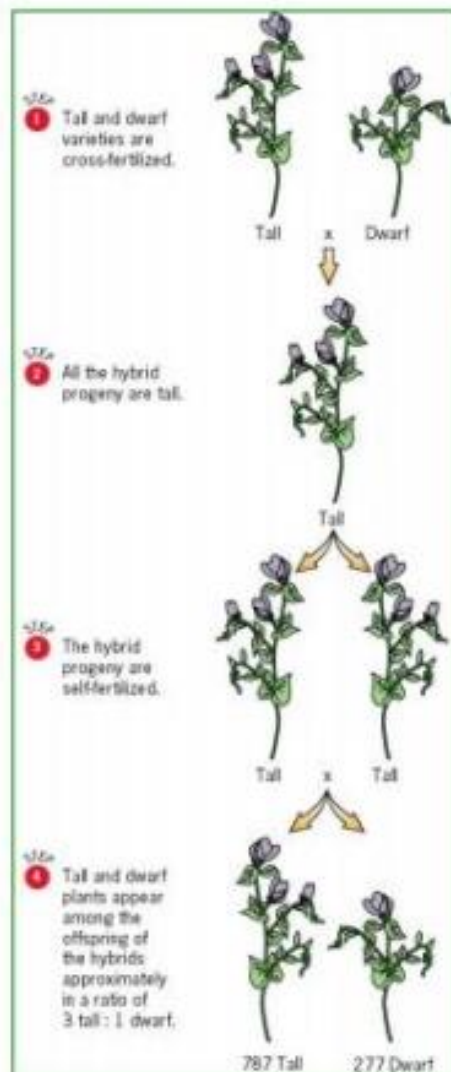


孟德尔豌豆杂交实验的子二代结果

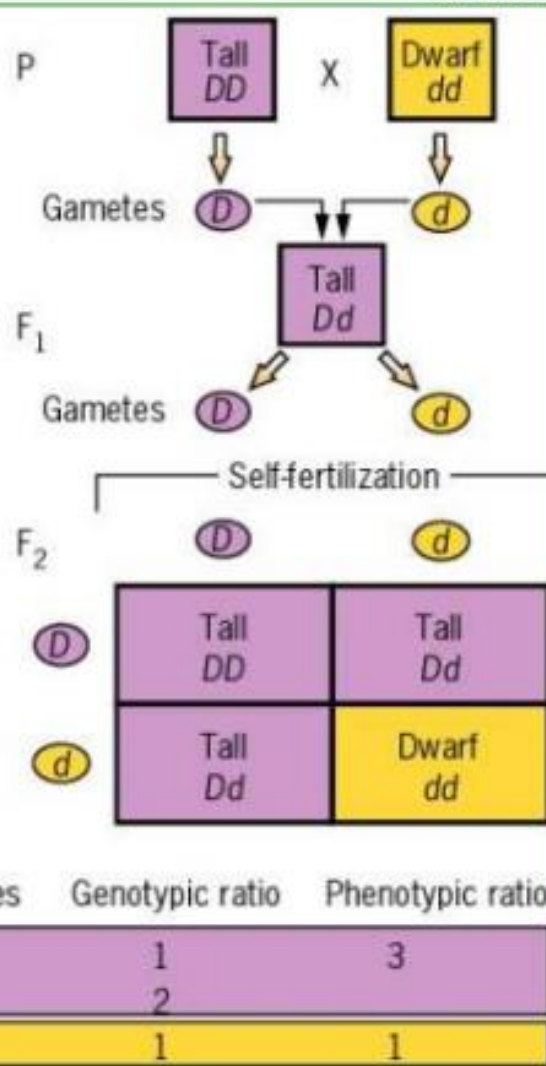
相 对 性 状		子二代 植株数	子二代中显性 植 株 数		子二代中隐性 植 株 数	
显 性	隐 性		数 目	%	数 目	%
饱满子叶	皱缩子叶	7324	5474	74.74	1850	25.26
黄色子叶	绿色子叶	8023	6022	75.06	2001	24.94
红花	白花	929	705	75.89	224	24.11
成熟豆荚不分节	成熟豆荚分节	1181	832	74.68	299	25.32
未熟豆荚绿色	未熟豆荚黄色	580	428	73.79	152	26.21
花腋生	花顶生	858	651	75.87	207	24.13
高植株	矮植株	1064	787	73.96	277	26.04
总 和		19959	14949	74.90	5010	25.10



4) 提出假设，开创性的引入数学模式



- STEP 1 Each parental homozygote produces one kind of gamete.
- STEP 2 The F_1 heterozygotes produce two kinds of gametes in equal proportions.
- STEP 3 Self-fertilization of the F_1 heterozygotes yields tall and dwarf offspring in a 3:1 ratio.



- ① 遗传性状由遗传因子决定。
- ② 遗传因子是成对存在的。
- ③ 每对遗传因子中，一个因子来自父本生殖细胞，一个因子来自母本生殖细胞。
- ④ 每一生殖细胞中只具有成对因子中的一个（份）遗传因子。
- ⑤ 形成生殖细胞的过程中，成对因子发生分离，分别进入生殖细胞中。
- ⑥ 生殖细胞的结合是随机的。
- ⑦ 遗传因子有不同形式，即显、隐性之分。

- 孟德尔研究一对相对性状的实验结果，后人把它归纳为孟德尔第一定律，即分离定律。
- 简单地说，分离定律指的是杂合体的一对等位基因在形成配子时互不影响地分到不同配子中去，且两种配子的数目相同。
- 杂合子的配子的分离比是1 : 1
- 子二代的基因型分离比是1 : 2 : 1
- 子二代的表型分离比是3 : 1

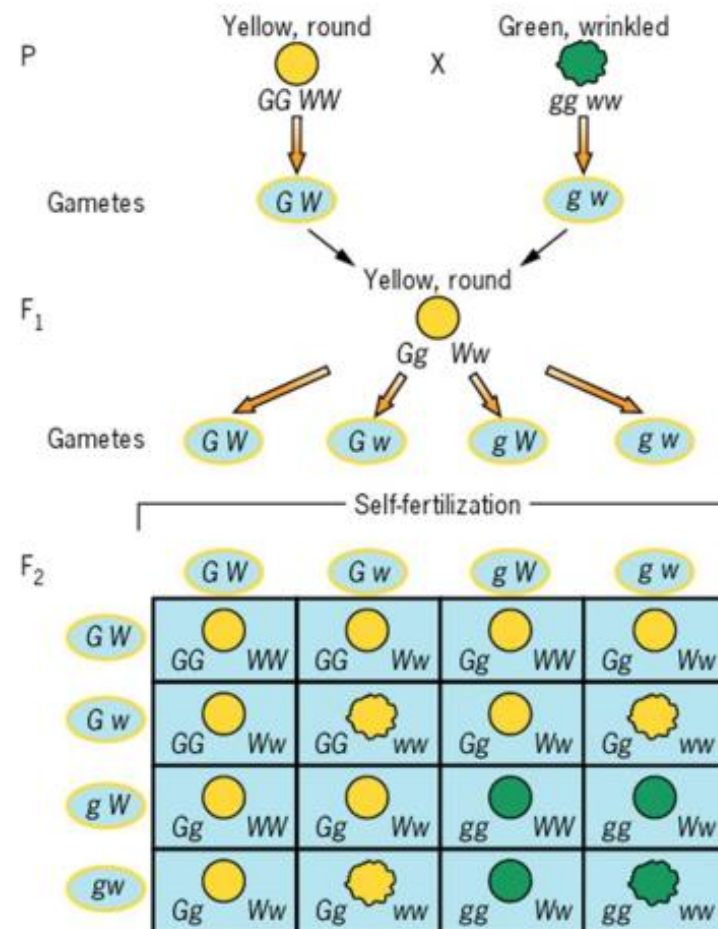
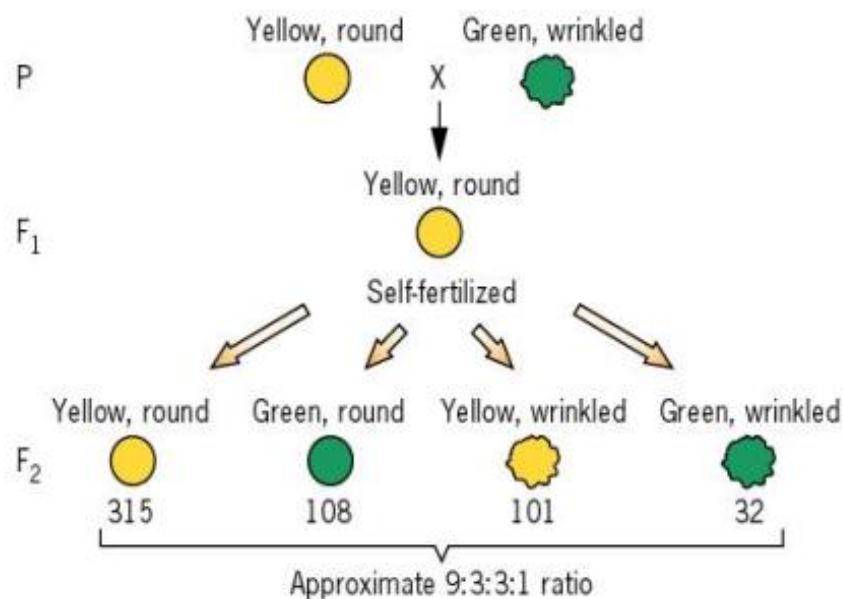
子二代中分离出来的隐性纯合体和隐性亲本完全相同，并不因为曾和显性基因在一起而改变性质，即颗粒式遗传
(particulate inheritance)



孟德尔自由组合定律

Law of independent assortment

取两对相对性状（子叶颜色和子叶形状）进行杂交实验，观察到F₂代中既有亲组合（黄圆、绿皱），也有亲本没有的重组组合（黄皱、绿圆）。



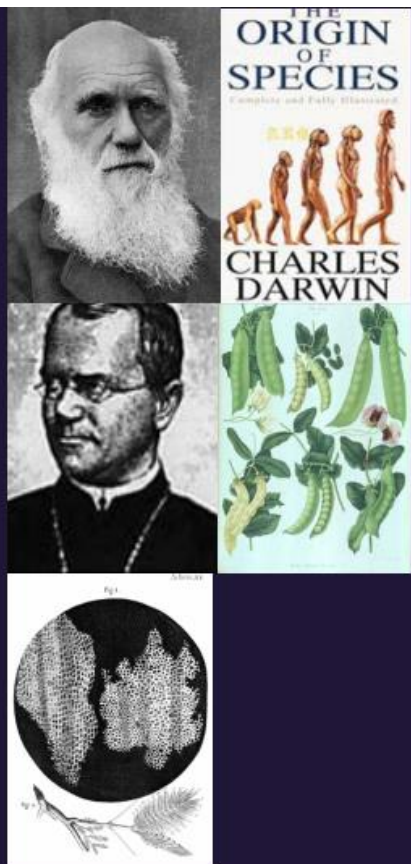
Phenotypes	Genotypes	Genotypic ratio	Phenotypic ratio
Yellow, round	GG WW	1	9
	GG Ww	2	
	Gg WW	2	
	Gg Ww	4	
Yellow, wrinkled	GG ww	1	3
	Gg ww	2	
Green, round	gg WW	1	3
	gg Ww	2	
Green, wrinkled	gg ww	1	1

- 后人把孟德尔所研究的两对相对性状的杂交现象归纳为**孟德尔第二定律**，即自由组合定律。
- 简单地说，**非同源染色体**上的**非等位基因**在形成配子时，各自独立地分开和组合，在杂交时各种基因型的配子随机结合，形成可以预测比例的表型和基因型的群体。

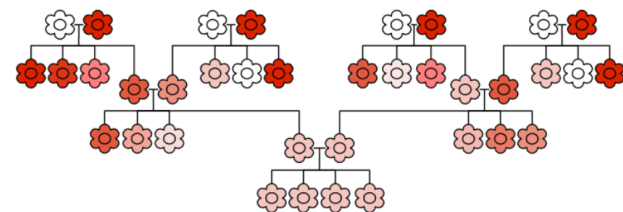
为什么是孟德尔成功揭示了遗传规律？但又被忽视了35年？

20AD前的经典遗传学

- 1694年 Camerarius 植物杂交实验
- 1798年 Jenner 接种牛痘预防天花
- 1809年 Lamarck 获得性状遗传
- 1820年 Nasse 血友病伴性遗传
- 1822年 Knight 豌豆杂交实验
- 1839年 Schleiden 细胞结构
- 1859年 达尔文 物种起源
- 1865年 孟德尔发现遗传定律
- 1869年 米歇尔分离出核酸(核素)
- 1879年 弗莱明发现染色体



时代背景：混合式遗传 (blending inheritance)



- 1866年达尔文 (Darwin) 提出了泛生论 (hypothesis of pangenesis)，认为身体各部分里都细胞存在一种胚芽或“泛子 (pangens)”，它决定所在细胞的分化和发育。各种泛子随着血液循环汇集到生殖细胞中。受精卵发育过程中，泛子又不断地流到不同的细胞中，控制所在细胞的分化，产生一定的组织器官。
- 德国的生物学家魏斯曼 (Weismann A) 1885年提出遗传和发育的理论——种质论 (germplasm theory)，认为仅存于性细胞的遗传物质一种质，才会传递给后代决定生物的性状。

1900年春，在不到两个月的时间里，来自德国、荷兰和奥地利的三位学者分别在学术论文中提出他们“再发现”了孟德尔遗传定律。

- 1.科学松鼠会 » 孟德尔：孤独的天才（上）
- 2.科学松鼠会 » 孟德尔：孤独的天才（下）
- 3.科学松鼠会 » 一意孤行的伯乐
- 4.EXPERIMENTS IN PLANT HYBRIDIZATION (1865),
<http://www.esp.org/foundations/genetics/classical/gm-65.pdf>
- 5.Mendelian controversies: a botanical and historical review.
Am. J. Bot.2001,88: 737–752.

孟德尔

Gregor Johann Mendel



- 1822年：出生于奥地利的农民家庭。
- 1847年：成为牧师。
- 1851-1853年：维也纳大学学习数学和物理，师从多普勒、埃汀豪生和翁格尔，接触到达尔文的进化论和Gärtner等人的植物杂交工。
- 1854-1865年：在布尔诺（现属捷克）的修道院进行豌豆杂交实验。
- 1865年2月8日、3月8日：在“布尔诺自然科学学会”宣读豌豆杂交论文。次年刊登在《布尔诺自然史学会杂志》上。
- 1869年，发表山柳菊的杂交实验结果。

种豆种出遗传学，成果却遭冷暴力35年，他超越达尔文更超越了时代。



孟德尔之前及同时代的植物杂交实验

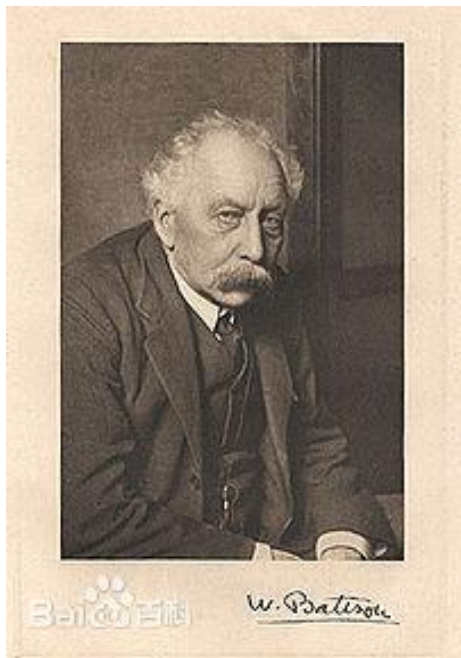
- 1694年 J.R.Camerarius 显花植物杂交
- 1822年 T.A.Knight 豌豆杂交
- 1849年 Gärtner 发表《植物杂交的实验与观察》

奈特（Knight）于1799～1833年用豌豆进行了杂交实验，发现了豌豆种子的灰色对白色为显性，但他没去计数杂种后代的性状分离比例。

盖特纳（Gärtner）在玉米杂交实验观察到黄色籽粒与其他颜色籽粒的分离比例为3.18:1，然而他无法对此作出任何解释。

可见，在孟德尔进行研究之前，这些先驱们在实验方法和思维上都存在很大的缺陷。他们都过于满足简单地描述实验结果，没有一个人对实验结果进行数学分析，也没有把杂种后代的性状分离看成是最关键的变化。

贝特森——遗传学的早期倡导者、孟德尔超级粉



英国遗传学家贝特森
(W.Bateson, 1861 ~ 1926)

- **实地考察，研究变异：**于1894年出版《特别关于物种起源中的变异不连续性的研究资料》，提出了“**解决进化问题的有效方法就是研究变异**”、“只有不连续变异才能被遗传，从而在进化中起作用”等新观点。
- **高扬大旗，捍卫学说：**“孟德尔对杂交实验结果的解释是精确而又完备，他从实验中推导出来的定律，对于我们今后探讨生物进化问题，显然有着极其重要的意义。”1901年，将《植物杂交实验》**由德文译成英文**。1902年发表了《捍卫孟德尔遗传原理》的檄文。
- **创立术语，学科定名：**“遗传学”(Genetics)、“纯合子”(homozygote)、“杂合子”(heterozygote)等。
- **发现“例外”：**1906年香豌豆杂交实验，发现“连锁现象”，但因反对染色体学说，**错失遗传学第三定律的发现**。

杂交试验的符号表示

P: 亲本(parent), 杂交亲本;

♀: 作为母本, 提供胚囊的亲本;

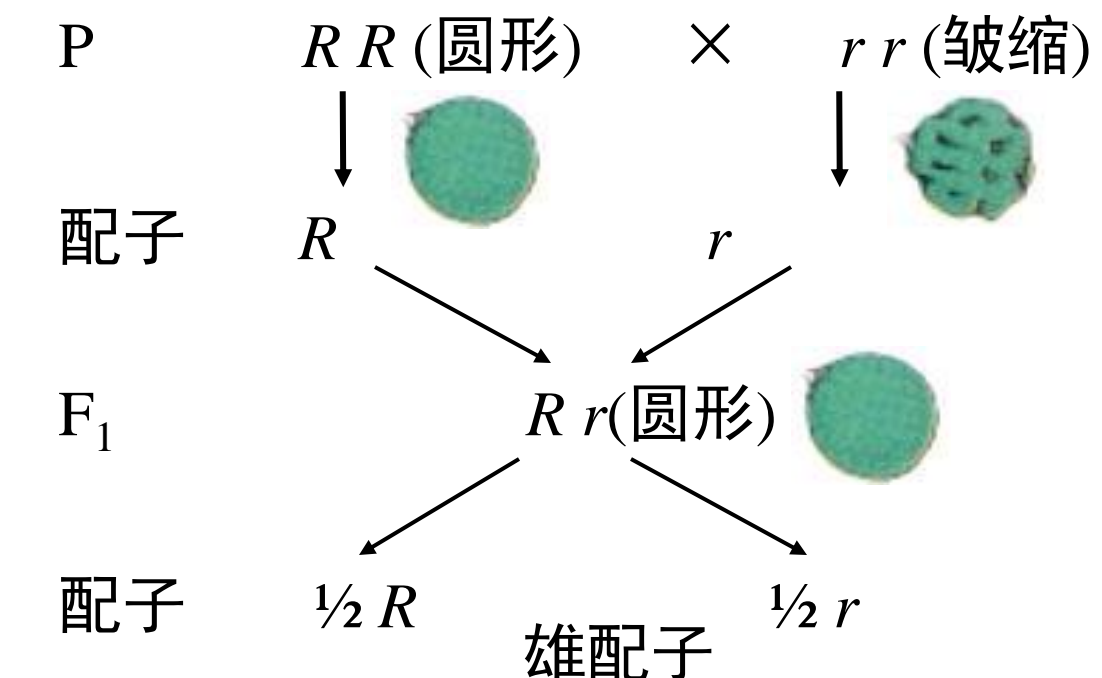
♂: 作为父本, 提供花粉粒的杂交亲本。

×: 表示人工杂交过程;

F₁: 表示杂种第一代(first filial generation);

⊗: 表示自交, 采用自花授粉方式传粉受精产生后代。

F₂: F₁代自交得到的种子及其所发育形成的的生物个体称为杂种二代, 即F₂。由于F₂总是由F₁自交得到的所以在类似的过程中⊗符号往往可以不标明。



棋盘法
(punnet square)

		$\frac{1}{2}R$	$\frac{1}{2}r$
雌配子	$\frac{1}{2}R$	$\frac{1}{4}RR$	$\frac{1}{4}Rr$
	$\frac{1}{2}r$	$\frac{1}{4}Rr$	$\frac{1}{4}rr$

F₂基因型比 $1RR: 2Rr: 1rr$
 F₂表现型比 $3(\text{圆形}): 1(\text{皱缩})$

P1 黄圆 × 绿皱

$RRYY$

$rryy$

配子

RY

ry

F1

$RrYy$

配子

RY

Ry

rY

ry

1 : 1 : 1 : 1

R 代表圆形基因， Y 代表黄色基因； r 和 y 代表它们的隐性基因

棋盘法

(punnet square)

F2

$\frac{1}{4} RY$

$\frac{1}{4} Ry$

$\frac{1}{4} rY$

$\frac{1}{4} ry$

$\frac{1}{4} RY$

$\frac{1}{16} RRYYY$

$\frac{1}{16} RRYy$

$\frac{1}{16} RrYY$

$\frac{1}{16} RrYy$

$\frac{1}{4} Ry$

$\frac{1}{16} RRYy$

$\frac{1}{16} RRyy$

$\frac{1}{16} RrYy$

$\frac{1}{16} Rryy$

$\frac{1}{4} rY$

$\frac{1}{16} RrYY$

$\frac{1}{16} RrYy$

$\frac{1}{16} rrYY$

$\frac{1}{16} rrYy$

$\frac{1}{4} ry$

$\frac{1}{16} RrYy$

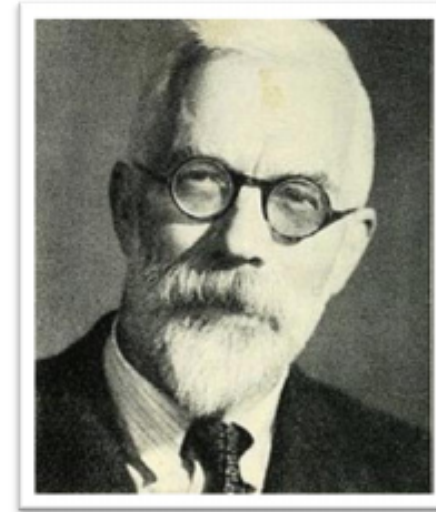
$\frac{1}{16} Rryy$

$\frac{1}{16} rrYy$

$\frac{1}{16} rryy$

孟德尔的再质疑

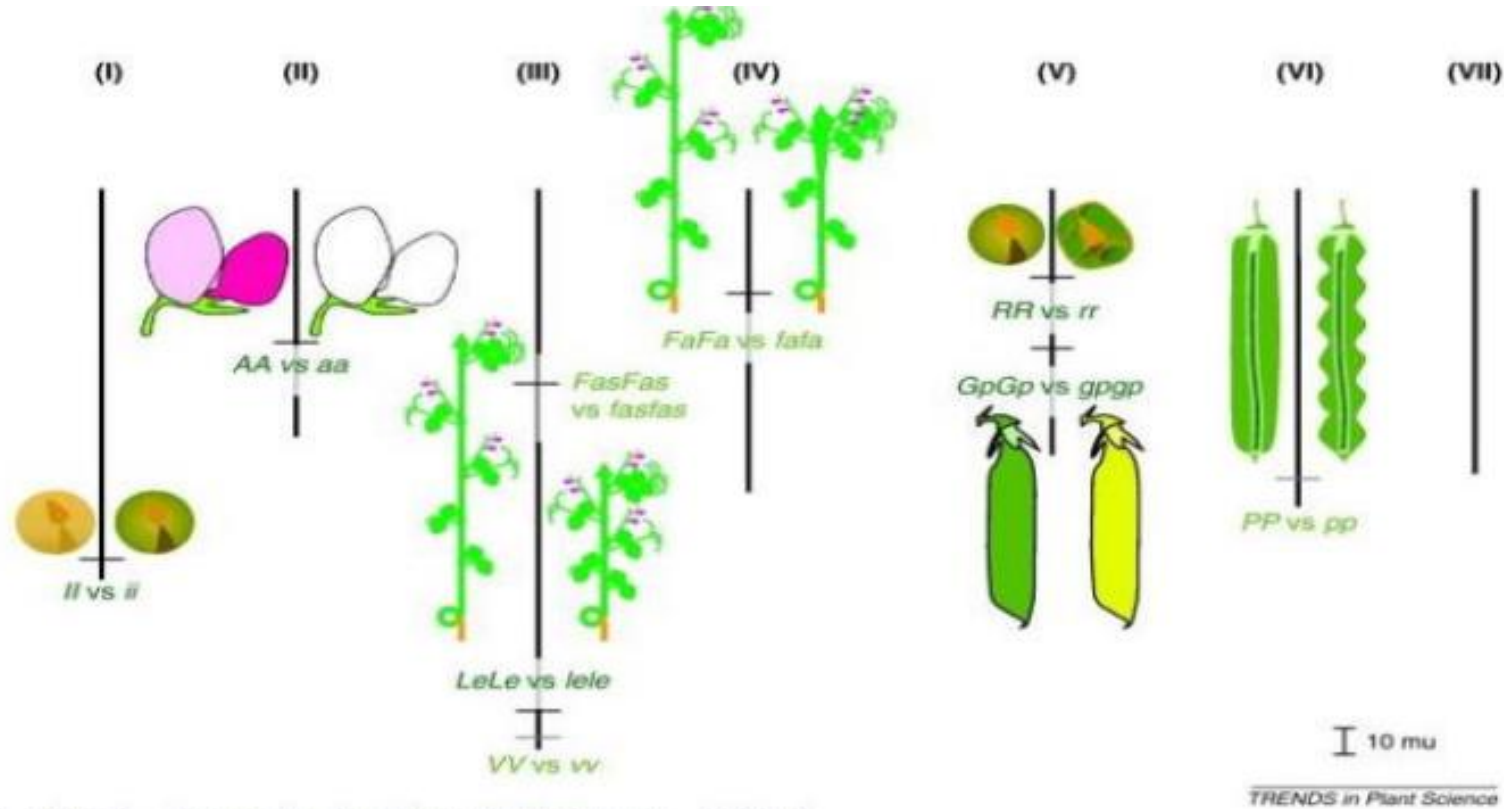
- 20世纪30年代的再质疑
- 完美的数据是不是造假？“Too good to be true.” 孟德尔是否真的揭示了遗传定律？
- Fisher RA (1936) *Has Mendel's work been rediscovered?* Annals of Science 1: 115-137
- 是否观察到连锁了但故意删去了数据？



Ronald Aylmer Fisher
(1890-1962)
English statistician

2007年哈佛大学Hartl 和Fairbanks 在《遗传》发表文章为孟德尔辩护。
Hartl DL, Fairbanks DJ (2007). On the alleged falsification of Mendel's data. Genetics 175: 975–979.

孟德尔7对性状在豌豆染色体上的情况



Ellis, et al. *Trends in Plant Science*. 2011.

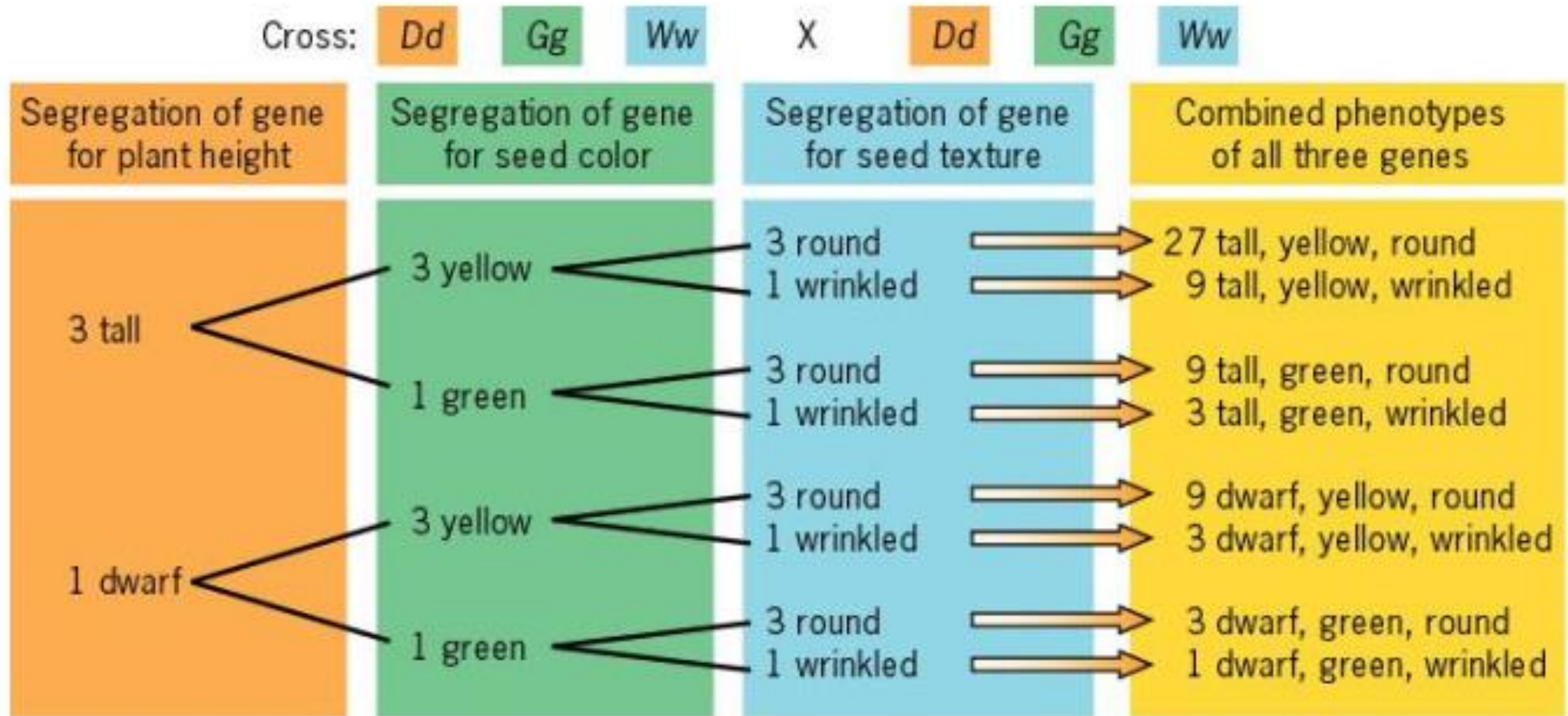
双因子实验：种子颜色和种子形状 (I & V)

三因子实验：种子颜色、形状和花色 (I , II & V)

第二节 孟德尔遗传的应用

- 后代分离比例的计算（分支法）
- 特定后代的概率统计（二项式展开法）
- 实验数据与理论值的符合程度（适合度测验）

2.1 分枝法计算孟德尔遗传中表型分离比



杂交基因对数与基因型、表现型的关系

杂交中包括的基因对数	显性完全时子二代的表型数	子一代杂种形成的配子数	子二代的基因型数	子一代配子的可能组合数	表型分离比
1	2	2	3	4	$(3+1)^1$
2	4	4	9	16	$(3+1)^2$
3	8	8	27	64	$(3+1)^3$
4	16	16	81	256	$(3+1)^4$
\vdots	\vdots	\vdots	\vdots	\vdots	\vdots
n	2^n	2^n	3^n	4^n	$(3+1)^n$

思考：基因型的分离比例是？

2.2 二项式展开法计算特定后代的出现概率

例如： Aa 和 aa 杂交

(1) 只有一个后代，可能是 Aa ，可能是 aa ，概率均为 $1/2$

(2) 有两个后代，可能有三种组合

i 两个 Aa ，概率是 $(1/2 * 1/2 = 1/4)$

ii 一个 Aa 和一个 aa ，概率是 $(1/2 * 1/2 + 1/2 * 1/2 = 1/2)$

iii 两个 aa ，概率是 $(1/2 * 1/2 = 1/4)$

(3) 有三个后代.....

(4) 有 n 个后代？

符合 $(\frac{1}{2} + \frac{1}{2})^n$ 的二项展开式

设： p 为 某一基因型或表型出现的概率， q 为另一基因型或表型出现的概率， $p + q = 1$ 。 n 为子代数目。二项式展开的公式为：

$$(p+q)^n = p^n + np^{n-1}q + \frac{n(n-1)}{2!} p^{n-2}q^2 + \frac{n(n-1)(n-2)}{3!} p^{n-3}q^3 + \cdots + q^n$$

子代中某一种基因型组合出现的概率，可用通项公式计算：

$$\frac{n!}{r!(n-r)!} p^r q^{n-r}$$

r 代表子代中某基因型或表现型出现的次数

$n - r$ 代表子代中另一基因型或表现型出现的次数

2.3 适合度测验检测实验数据与理论的符合程度

实验或调查不可能对全部个体进行，而是抽取样本进行分析。实际值是从样本实测得到，预期理论值代表全部个体（群体）。我们必须判断：与实际值和预期值之间的偏差是由于试验机误还是由于两者真实差异所致。统计学上常使用**卡方检验**来评估观察数据与理论数据的差异。

$$\chi^2 = \sum \frac{(\text{实测值} - \text{预期值})^2}{\text{预期值}} = \sum_{i=1}^n \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i}$$

注意：样本数越小，偏差就越大

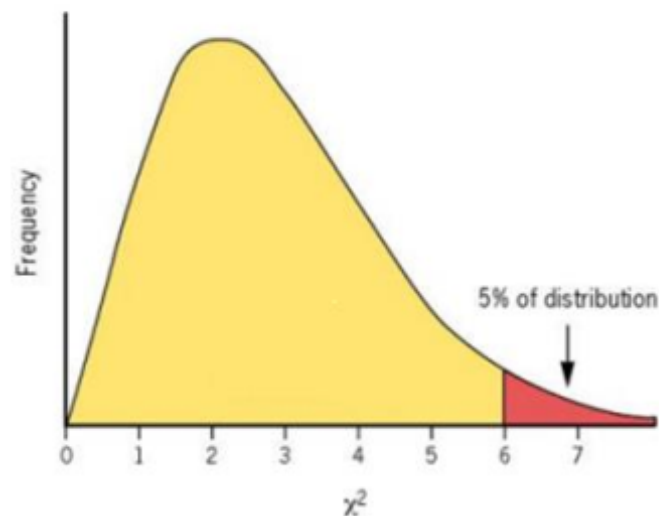


计算方法：

- 求出 χ^2 值;
- df : 自由度(degrees of freedom) , 统计学上指独立变量的个数, 在此为表型的类型数-1 ;
- 查表, 得到P值, 进行判断。
人为设定合适标准, 一般选用 $P \leq 0.05$ 为差异显著的标准。
当P值 < 0.05 时, 认为实际值与理论值不相符, 假设不成立。

$P \backslash df$	0.99	0.95	0.90	0.80	0.70	0.50	0.30	0.20	0.10	0.05	0.01
1	0.00016	0.04	0.016	0.064	0.148	0.455	1.074	1.642	2.706	3.841	6.635
2	0.0201	0.103	0.211	0.446	0.713	1.386	2.408	3.219	4.605	5.991	9.210
3	0.115	0.352	0.584	1.005	1.424	2.366	3.665	4.642	6.251	7.815	11.345
4	0.297	0.711	1.064	1.649	2.195	3.357	4.878	5.989	7.779	9.488	13.277
5	0.554	1.145	1.610	2.343	3.000	4.351	6.064	7.269	9.236	11.070	15.086
6	0.872	1.635	2.204	3.070	3.828	5.345	7.231	8.588	10.645	12.592	16.812
7	1.239	2.167	2.833	3.822	4.671	6.346	8.783	9.803	12.017	14.067	18.475
8	1.646	2.733	3.490	4.594	5.527	7.344	9.524	11.030	13.362	15.507	20.090
9	2.088	3.325	4.168	5.380	6.393	8.343	10.656	12.242	14.684	16.919	21.666
10	2.558	3.940	4.865	6.179	7.627	9.342	11.781	13.442	15.987	18.307	23.209

表内数字是各种 χ^2 值, df 为自由度, P 是在一定自由度下 χ^2 大于表中数值的概率



注意：如果假设是真实的，仍然有5%的可能性被错误地否定

例题： χ^2 测验检验孟德尔两对相对性状的杂交试验结果，评价是否符合9:3:3:1比例？

孟德尔两对基因杂种自交结果的测验

	圆、黄	圆、绿	皱、黄	皱、绿	总数
实测值(O)	315	108	101	32	556
理论值(E)	312.75	104.25	104.25	34.75	556
$(O - E)$	2.25	3.75	-3.25	-2.75	0
$(O - E)^2$	5.06	14.06	10.56	7.56	
$\frac{(O - E)^2}{E}$	0.016	0.135	0.101	0.218	
$\chi^2 = \sum \frac{(O - E)^2}{E}$	$\chi^2 = 0.016 + 0.135 + 0.101 + 0.218 = 0.47$				

χ^2 值数据表

$P \backslash df$	0.99	0.95	0.90	0.80	0.70	0.50	0.30	0.20	0.10	0.05	0.01
1	0.00016	0.04	0.016	0.064	0.148	0.455	1.074	1.642	2.706	3.841	6.635
2	0.0201	0.103	0.211	0.446	0.713	1.386	2.408	3.219	4.605	5.991	9.210
3	0.115	0.352	0.584	1.005	1.424	2.366	3.665	4.642	6.251	7.815	11.345
4	0.297	0.711	1.064	1.649	2.195	3.357	4.878	5.989	7.779	9.488	13.277
5	0.554	1.145	1.610	2.343	3.000	4.351	6.064	7.269	9.236	11.070	15.086
6	0.872	1.635	2.204	3.070	3.828	5.345	7.231	8.588	10.645	12.592	16.812
7	1.239	2.167	2.833	3.822	4.671	6.346	8.783	9.803	12.017	14.067	18.475
8	1.646	2.733	3.490	4.594	5.527	7.344	9.524	11.030	13.362	15.507	20.090
9	2.088	3.325	4.168	5.380	6.393	8.343	10.656	12.242	14.684	16.919	21.666
10	2.558	3.940	4.865	6.179	7.627	9.342	11.781	13.442	15.987	18.307	23.209

表内数字是各种 χ^2 值， df 为自由度， P 是在一定自由度下 χ^2 大于表中数值的概率

查 χ^2 表：值为0.47，自由度等于3时， P 值大于90%。

结论：与假设无显著差异，符合理论比例。

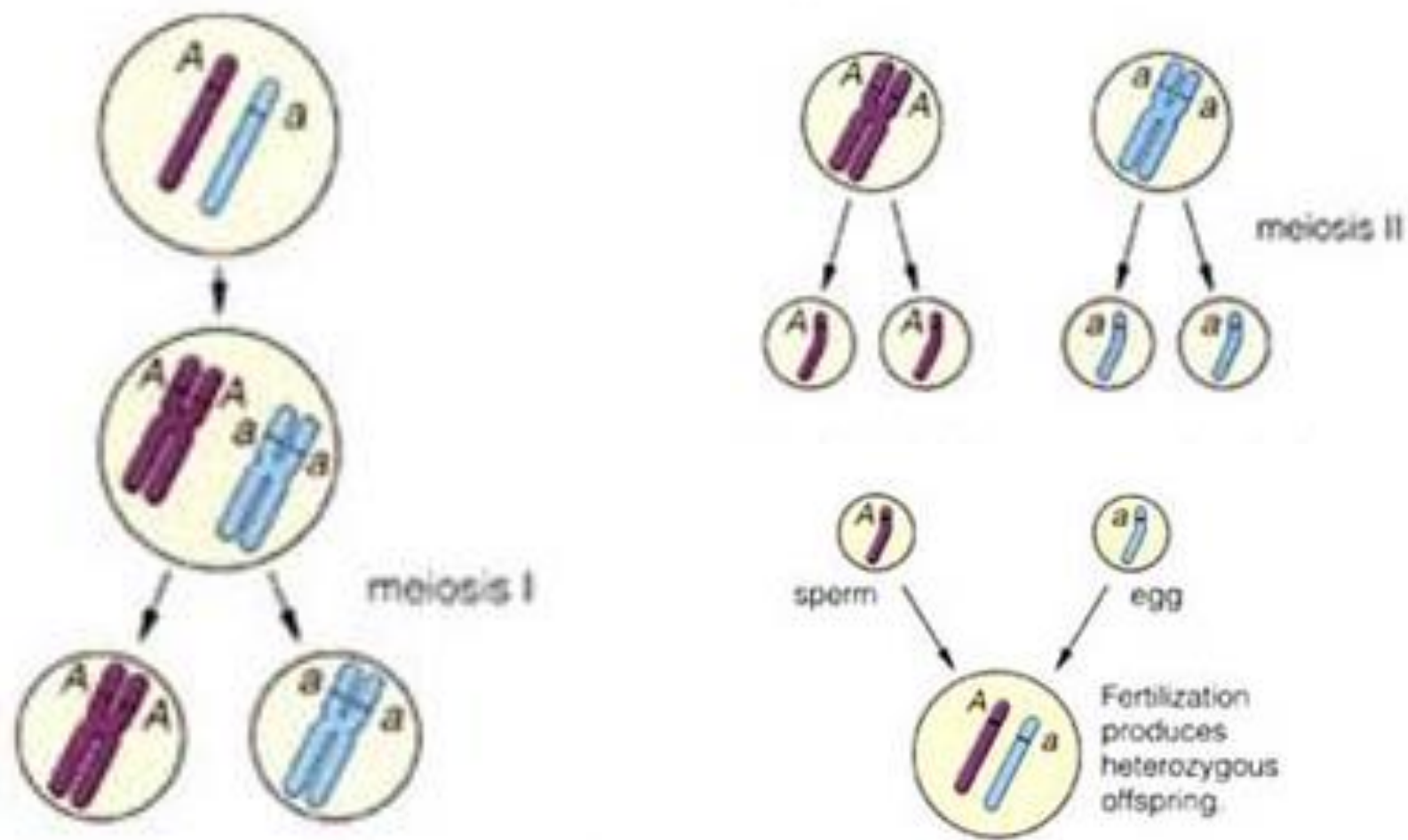
卡方检验的注意事项：

- (1) 只适用于计数资料，而不适用于小数或百分数；
- (2) 每一项的预期数不能少于5。群体过小会增大实验误差，影响判定的可靠性；
- (3) 应该用重复实验的结果，不能仅凭一个实验结果的卡方检验否定或肯定符合某个定律。

实现孟德尔分离比的基本条件

- (1) F1 产生的两种配子不但应该数量相等，而且生活力也应该是一样的。
- (2) 携带不同基因的生殖细胞受精的机会相等。
- (3) F2 中三种基因型个体的存活率是相等的，即到观察时的存活率是一样的。
- (4) 显性是完全的。

分离规律的细胞学基础



孟德尔遗传定律的实质是什么？ <https://v.qq.com/x/page/k0867semwn5.html?sf=uri>

第三讲 单基因遗传病

■ 人类遗传病的分类

单基因遗传病（孟德尔遗传病）：由单个基因的异常造成，具有显隐性关系且后代有可预测的基因型和表型比例。

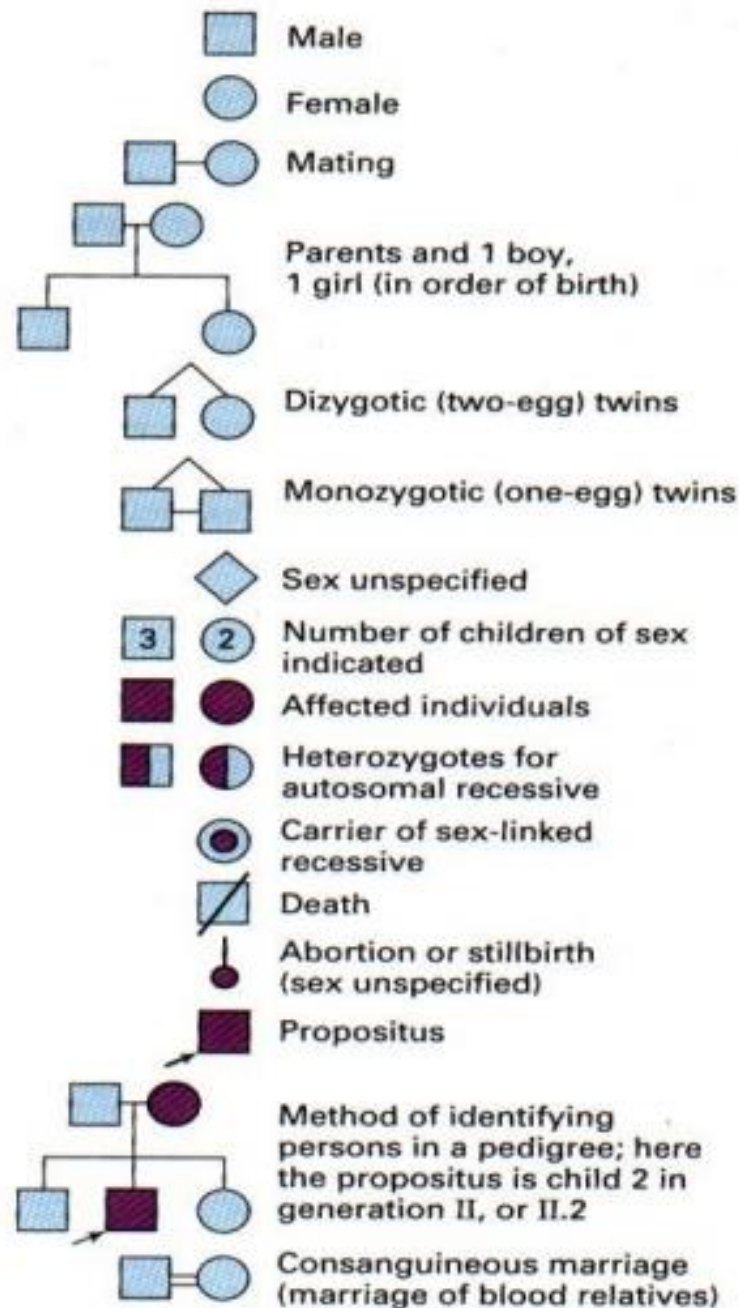
- 常染色体显性遗传 autosomal dominant inheritance, AD
- 常染色体隐性遗传 autosomal recessive inheritance, AR
- X染色体连锁显性遗传 X-linked dominant inheritance, XD
- X染色体连锁隐性 X-linked recessive inheritance, XR

多基因遗传病

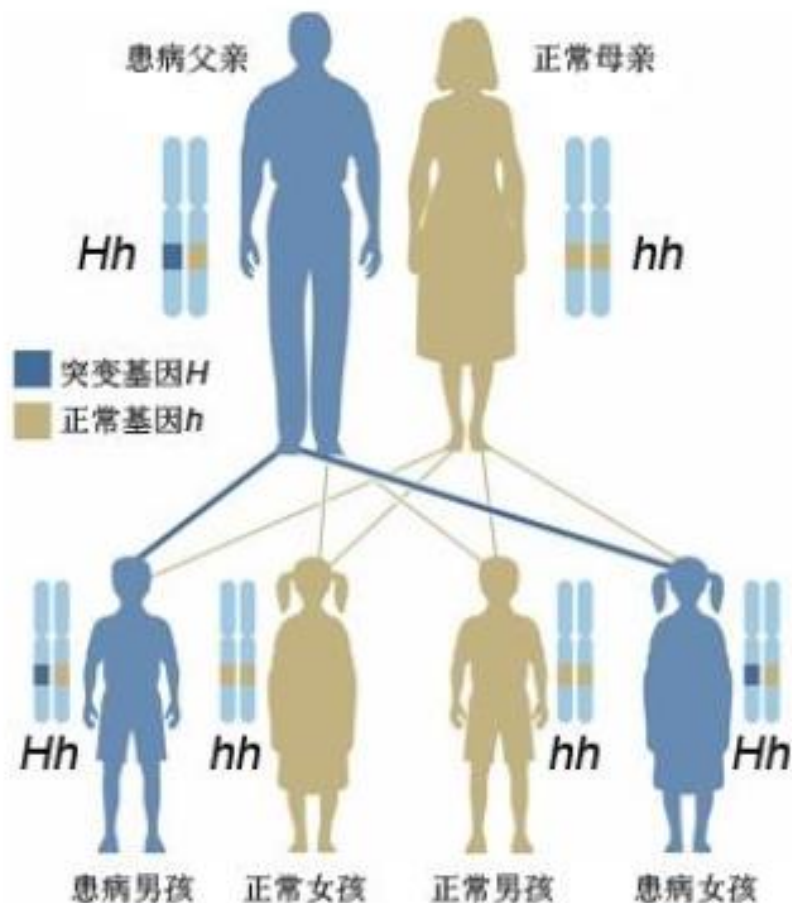
染色体病

家系 (pedigree)

根据遗传亲缘关系绘制出来的家族成员系谱图。



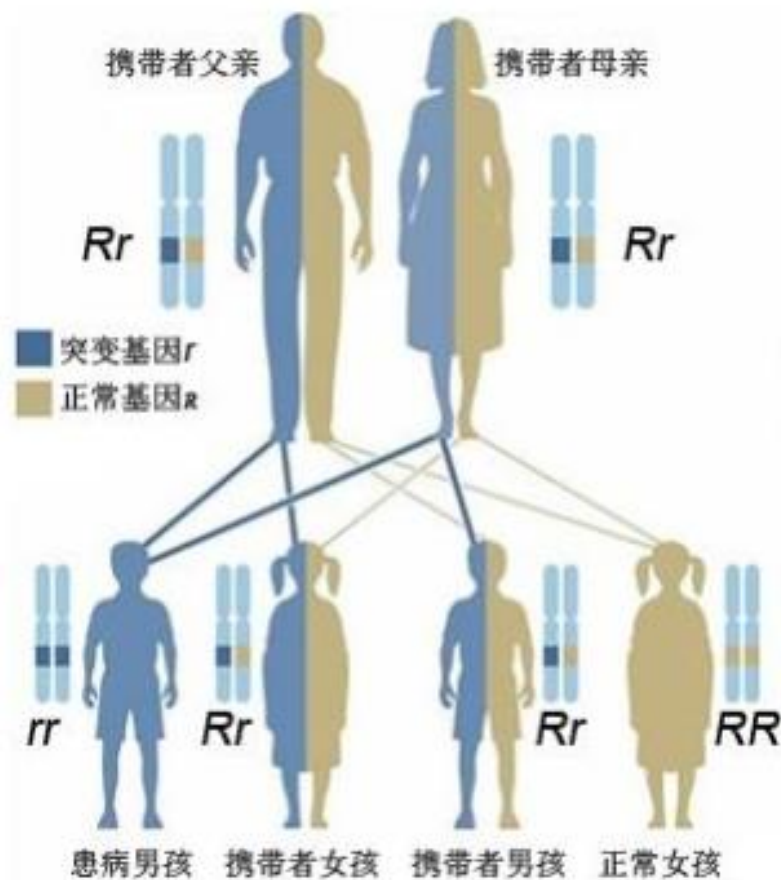
AD遗传病



AD遗传特征：通常只有一个亲代患病，子女患病的概率为50%，且男女间没有差异。

- Polycystic Kidney Disease (多囊肾)
- Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (多发性家族性结肠息肉)
- Marfan Syndrome (马方综合征)
- 多指/趾症 (polydactyly)

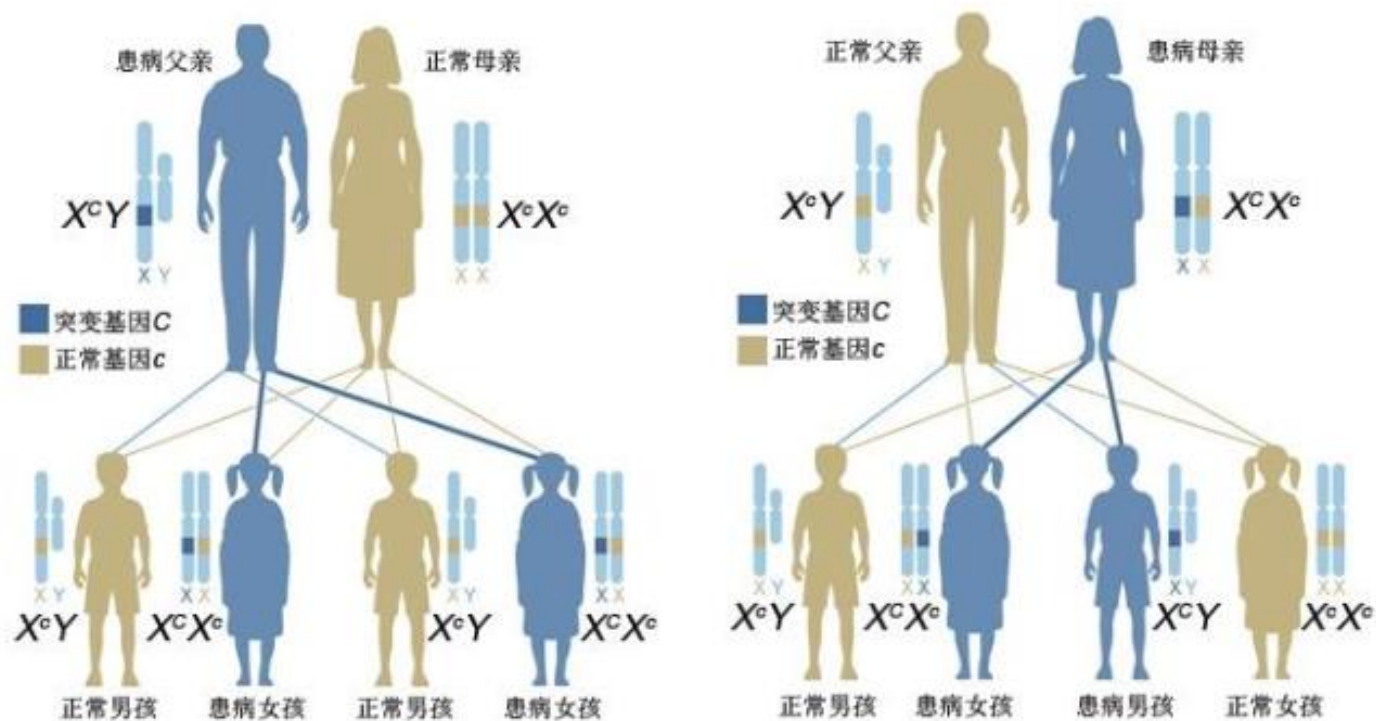
AR遗传病



AR遗传特征：不是每个世代都出现患者，而且患病概率在男女中没有差别。

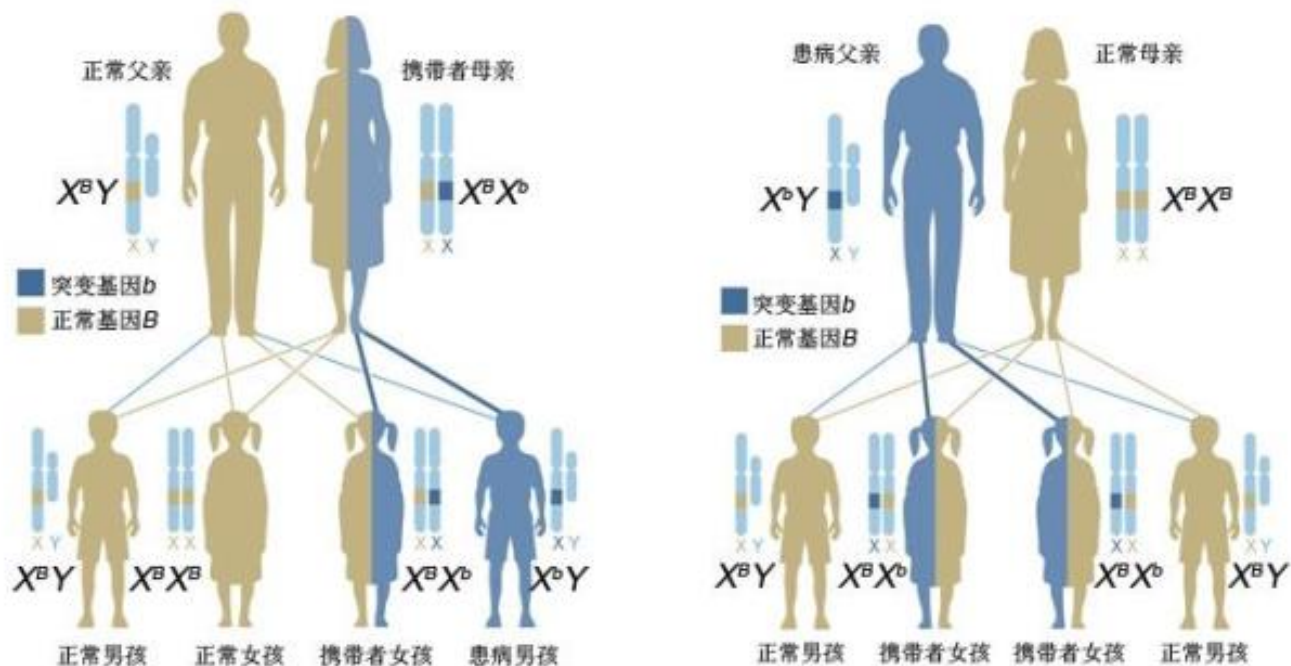
- galactosemia (半乳糖血症)
- alcaptonuria (尿黑酸症)
- phenylketonuria (苯丙酮尿症)
- albinism (白化病)

XD遗传病



XD遗传特征：不管男女，只要存在致病基因就会发病。当父亲患病母亲正常，则女儿全患病、儿子都正常。男性发病程度往往重于杂合女性。

XR遗传病



XR遗传特征：

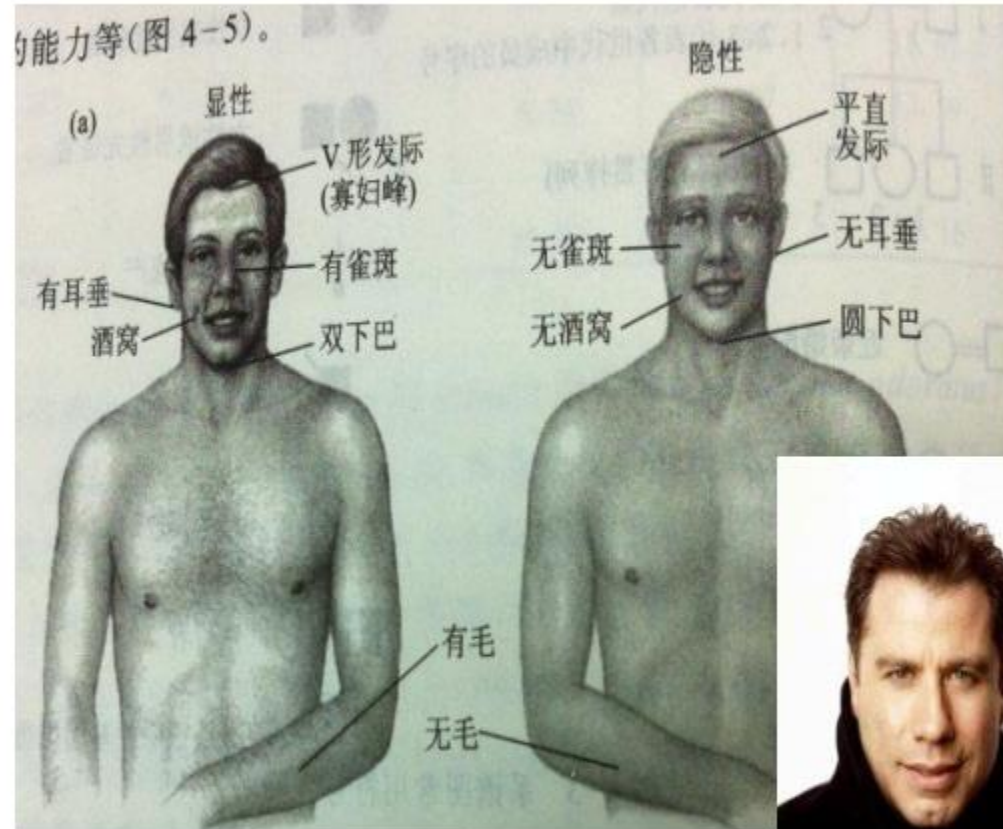
患者母亲通常为携带者，子女中男性有50%概率患病，女性有50%概率为携带者。男性发病大大多于女性。

伴Y遗传

- 基因只能随Y染色体传递，由父传子，子传孙，如此世代相传。
- 蹼趾男人（美国的斯柯菲尔德家庭）
- 长毛耳男人（印第安人中发现的较多）



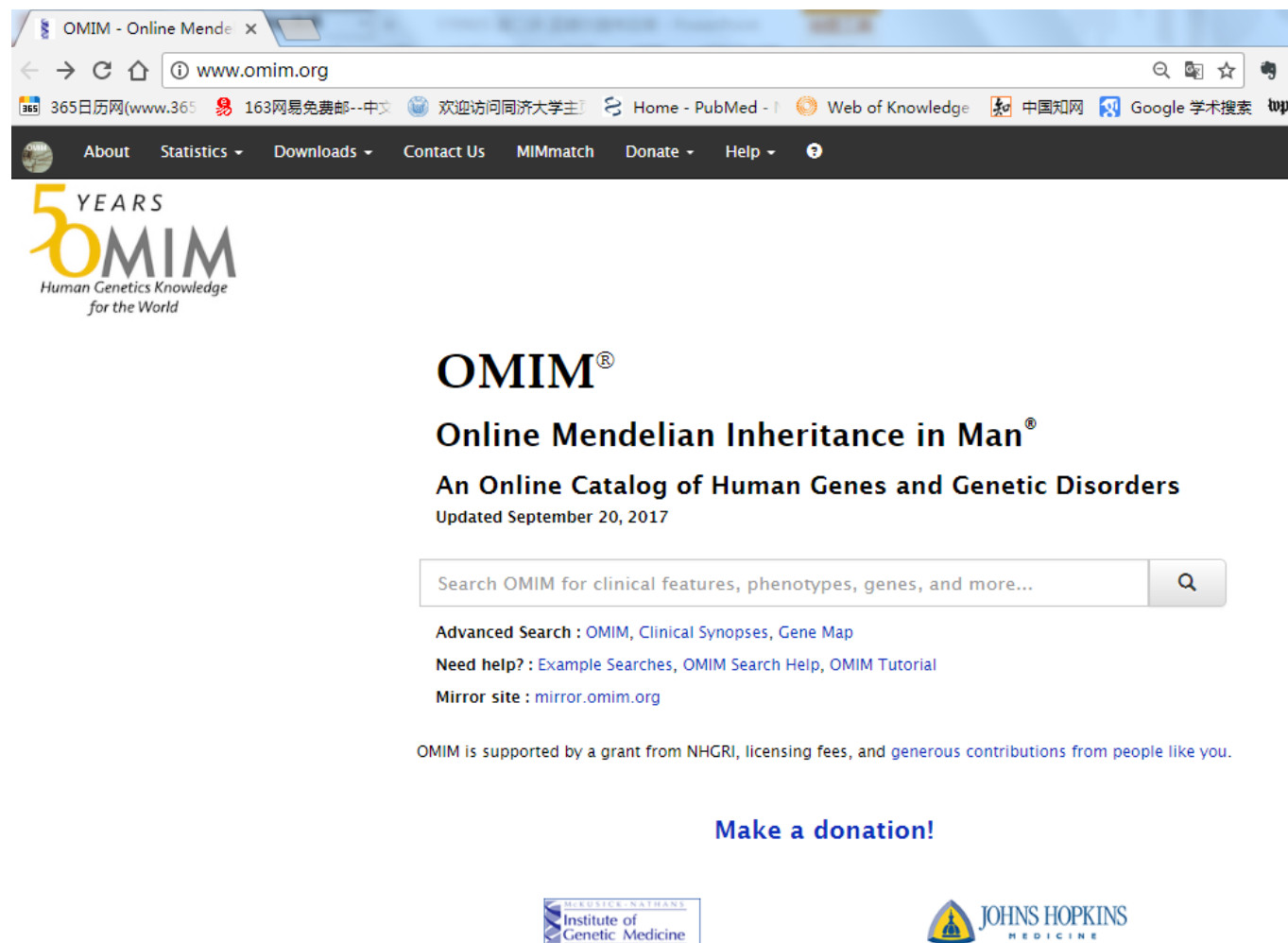
人类中的简单孟德尔遗传现象



John Travolta



人类孟德尔遗传病数据库



饶毅：中国的人类基因研究为什么弱？ | 核心技术追问



本章要求

- 孟德尔定律的核心：**颗粒式遗传**（遗传因子的独立性、纯洁性和等位性）。
- 1) 掌握“有丝分裂”、“减数分裂”、“细胞周期”、“分离定律”、“自由组合定律”等内涵；了解染色体在细胞分裂中的行为特点，掌握“分离定律”、“自由组合定律”的实验过程与关键证据；
- 2) 应用“分支法”、“二项式展开法”和“适合度检验”进行杂交实验中分离比、特定基因型概率等的计算；
- 3) 判断不同遗传病家系的遗传规律。
- 4) 体会孟德尔的伟大，谈个人收获的启发。



课后作业

一、**课后话题：**查阅孟德尔的生平事迹，谈个人学习收获。（要有感而发，可长可短。请发在课题派话题上。）

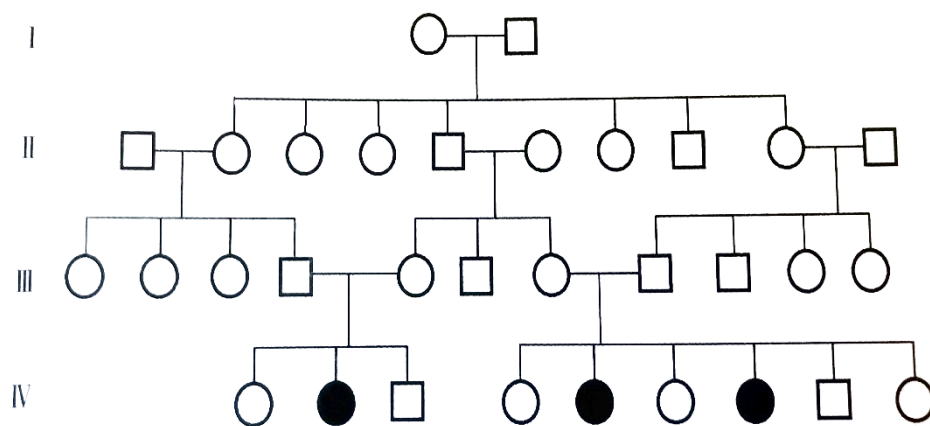
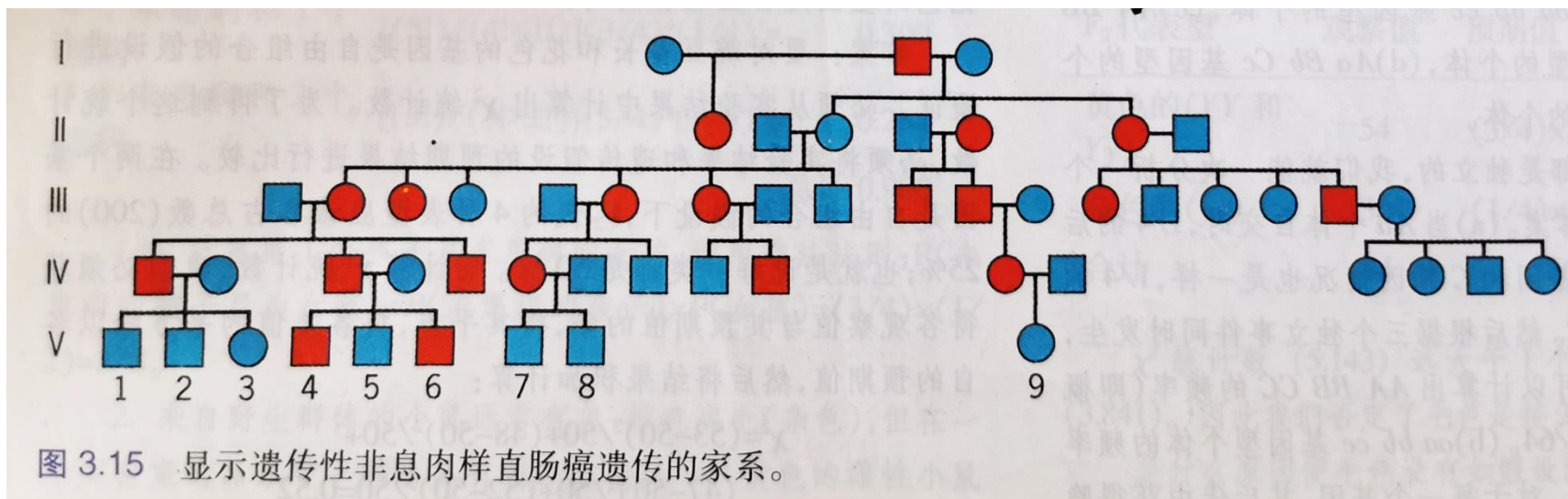
二、**课后作业：**

- 教材作业（P37-P39，无需抄题目）和PPT上的课后练习（2题）。
- 要求：独立做，结对相互批改；班长统计完成情况；老师随机抽查。

课后练习1：请做卡方检验，是否符合预期？



课后练习2（遗传咨询）：



左图为一非常罕见的人类遗传病的家系图，请分析：

- 1) 这种病症是显性还是隐性？
- 2) 个体Ⅱ-2, Ⅱ-5, Ⅲ-4及Ⅲ-7的基因型是什么？
- 3) 如果Ⅳ-3和Ⅳ-4结婚，他们的第一个孩子患该病的概率是多少？