

遗传学

Genetics



生命科学与技术学院

2021年9月



任课教师



杨桦

- 同济大学 细胞化学与分子生物学 博士
- 同济大学 生命科学与技术学院 副研究员
- 开设课程：《遗传学》、《生命的奥秘——从基因说起》、《健康减脂第一课》
- 研究方向：利用线虫模型探究基因功能与长寿机制
- 联系方式：
yanghua0712@tongji.edu.cn



任课教师

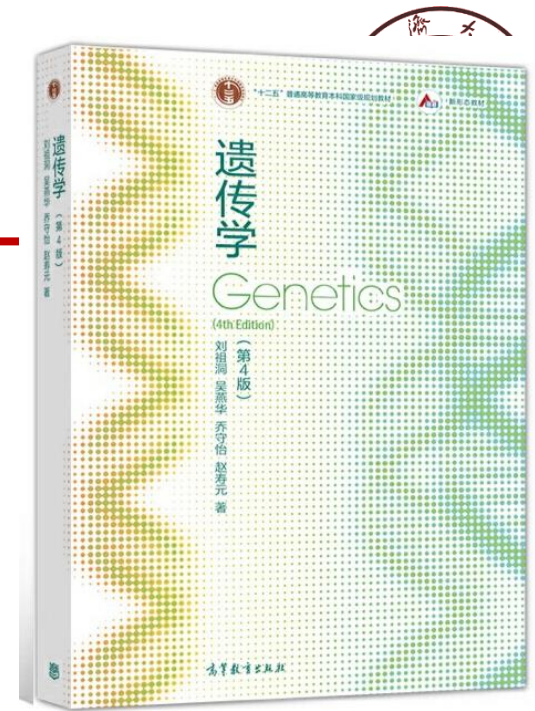


朱云国

- 浙江大学 作物遗传育种学 博士
- 同济大学 生命科学与技术学院 讲师
- 开设课程：《遗传学实验》、
《遗传学与我们的生活》
- 研究方向：植物资源在肿瘤治疗中的应用
- 联系方式：
ygzhu@163.com

教学书目

指定教材：遗传学（第4版），刘祖洞等著
高等教育出版社, 2021



参考书目：

- 1) 《遗传学》（第2版），戴灼华等著，高等教育出版社，2008
- 2) 《遗传学原理》（第3版），D.Peter Snustad and Michael J.Simmons，赵寿元等译，高等教育出版社，2011
- 3) 《基因：探究、思辩与创新》，傅继梁著，上海科学技术出版社，2015
- 4) 《Concepts of Genetics 》(Ninth Edition). 遗传学概要（影印版），William S. Klug等著，科学出版社，2011

.....



教学进度安排:

遗传学绪论----遗传学简史

经典遗传学部分:

孟德尔遗传及其拓展
数量性状遗传
连锁交换与分析
染色体变异
群体遗传学

现代遗传学部分:

基因突变
转座子的遗传分析
核外基因组
基因组学研究
表观遗传
行为遗传
.....



课程评价

成绩比重	10%	20%	20%	50%
考核内容	出勤（2次无故缺席计0分）	文献汇报及讨论（20分）	作业及在线课程成绩 x 0.2	期末闭卷考试成绩 x 0.5

文献汇报方式：

- 1) 指定或自选文献（要求：主题相关，时间更新或研究更有意义；每周五前上传教学平台，加分额度：1-5分）；
- 2) PPT课堂汇报并讨论（PPT汇报10分钟，讨论5-10分钟）；
- 3) 教师综合汇报及讨论情况评分。

课程互动：课堂派

课件、作业、文献分享
及课后讨论.....



智慧树在线课程：

遗传学基地班

A screenshot of the Zhihuishu (智慧树) online course platform. The page title is '生命的奥秘从基因说起' (The Mystery of Life from Genes) under the category '生物科学类 (0710)'. The main content area features a blue background with a human figure and the text '揭示 基因 奥秘'. To the right, there is a '课程介绍' (Course Introduction) section with a '申请学校选课' (Apply for School Course Selection) button. Below the introduction, there are statistics: '学分 1.0', '学时 15', '见面课 2次', '教师 杨桦', and '学校 同济大学'. At the bottom, there are more statistics: '开课3学期' (Open for 3 semesters), '2021秋冬 已运行' (2021 Autumn/Winter is running), '更新时间: 2021-09-04', '累计选课 712 人' (Total course selection 712 people), '本学期合计3人' (Total for this semester 3 people), '累计学校 8 所' (Total schools 8), '本学期合计1校次' (Total for this semester 1 school), '累计互动 5,279 次' (Total interaction 5,279 times), and '本学期合计42次' (Total for this semester 42 times). A '了解更多' (Learn more) button is located at the bottom right.

<http://coursehome.zhihuishu.com/courseHome/10000009891#onlineCourse>



第一章 绪 论

本章概要：

- I. 遗传学的定义和研究内容
- II. 遗传学发展简史
- III. 遗传学的研究方法
- IV. 遗传学与社会

I. 遗传学的定义和研究内容



遗传学的基本问题：

- ✓ 生物是怎样发生的？
- ✓ 为什么会有遗传现象？遗传物质是什么？遗传的规律和机制？
- ✓ 如何利用遗传学解决实际问题？



遗传学 (Genetics): 研究生物遗传与变异规律的科学, 关注生物体的遗传结构、信息传递、基因频率以及基因表达调控。

遗传 (Heredity) : 生物性状或信息世代传递的现象。因为遗传, 一物种只能繁育出同种生物。

“种瓜得瓜, 种豆得豆”

变异 (Variation): 生物性状在世代传递过程中出现的差异现象。

“一母生九子, 九子各不同”



遗传和变异的关系

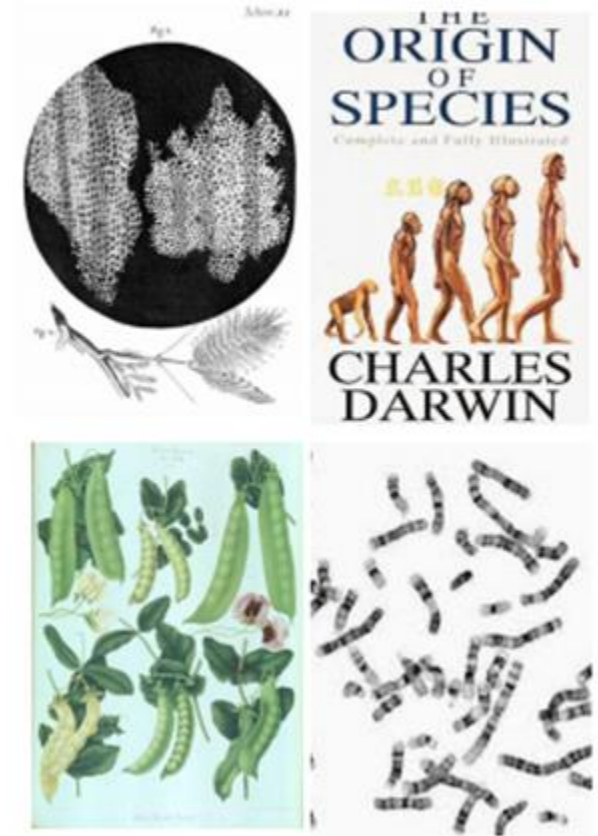
- 遗传和变异现象是自然界普遍存在的生命活动的基本特征；
- 遗传决定了物种的基本特性，变异决定了种内个体间差异。
当变异的积累达到或超过一定“阈值”时就可能成为新物种形成的来源；
- 变异给进化提供丰富素材，遗传使变异得以积累和传递。

遗传和变异相互矛盾又相辅相成，共同构成了生物界存在和发展的必要元素

II. 遗传学的诞生和发展（参见教材，略）

1. 20世纪前的遗传学萌芽

- 1839年 Schleiden 细胞结构
- 1859年 Darwin 物种起源
- 1865年 Mendel 发现遗传定律
- 1869年 Miescher 分离出核酸 (核素)
- 1879年 Flemming 发现染色体















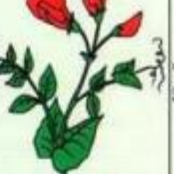



2. 20世纪上半叶的经典遗传学

孟德尔(Mendel GJ): 系统地研究了生物的遗传和变异, 豌豆杂交试验 (1856-1864), 1866年发表《植物杂交试验》论文, 提出了分离和自由组合定律。假定细胞中有它的物质基础“遗传因子”, 认为性状是受细胞里的遗传因子所控制的。



Gregor J. Mendel
Austrian geneticist
(1822-1884)

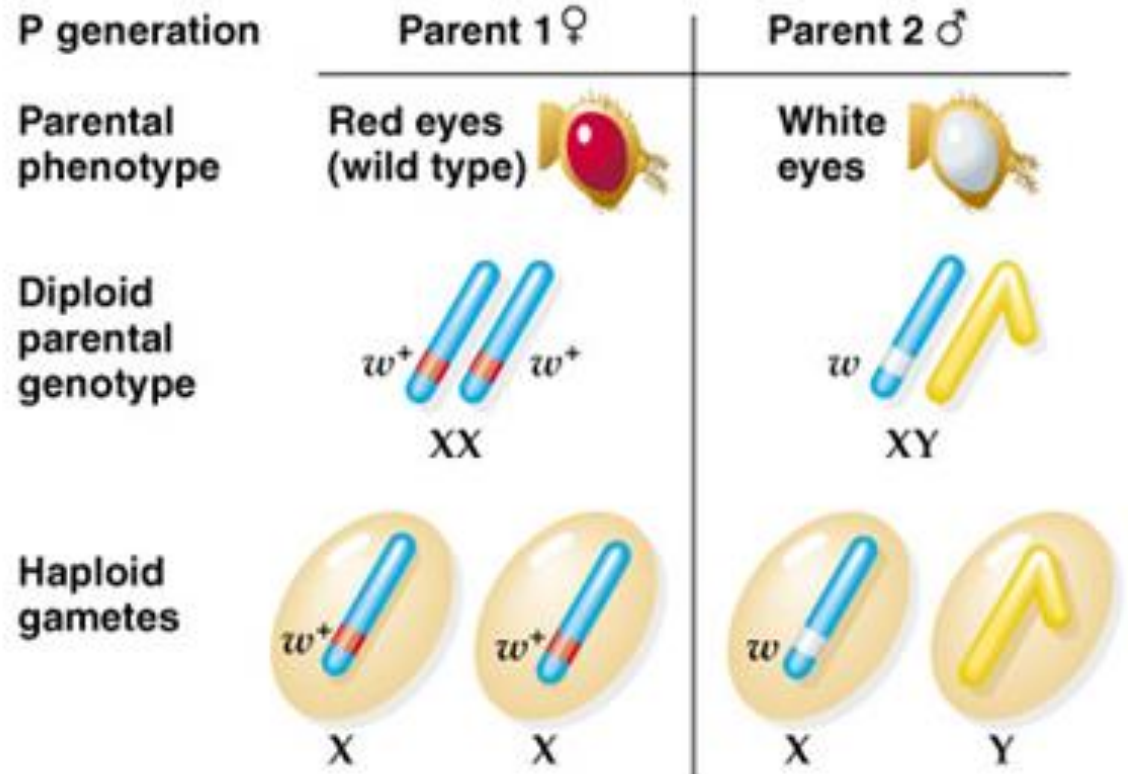
	Seeds		Pods		Stems		
	Round	Yellow	Gray Coat (red flowers)	Inflated	Green	Axial Flowers	Tall
Dominant			 				
	Wrinkled	Green	White Coat (White flowers)	Pinched	Yellow	Terminal Flowers	Short
Recessive			 				

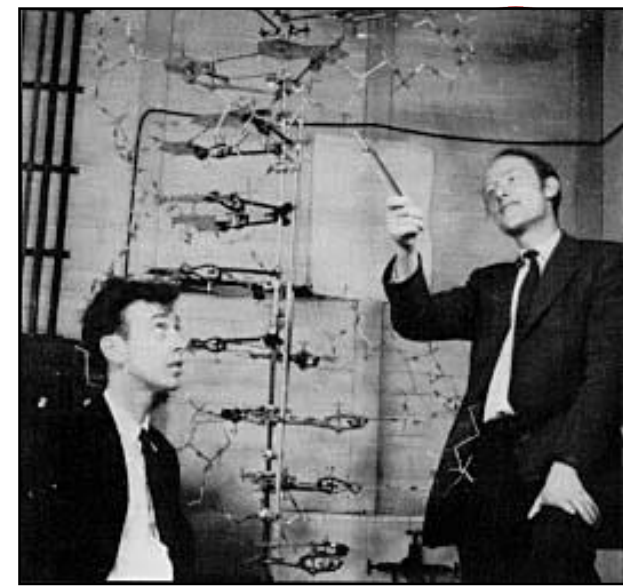
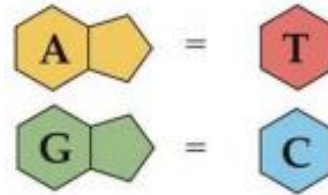


Thomas H. Morgan
(1866–1945)

1926年: 《基因论》

- 证明基因位于染色体上;
- 提出基因的连锁交换定律 (遗传学第三定律)

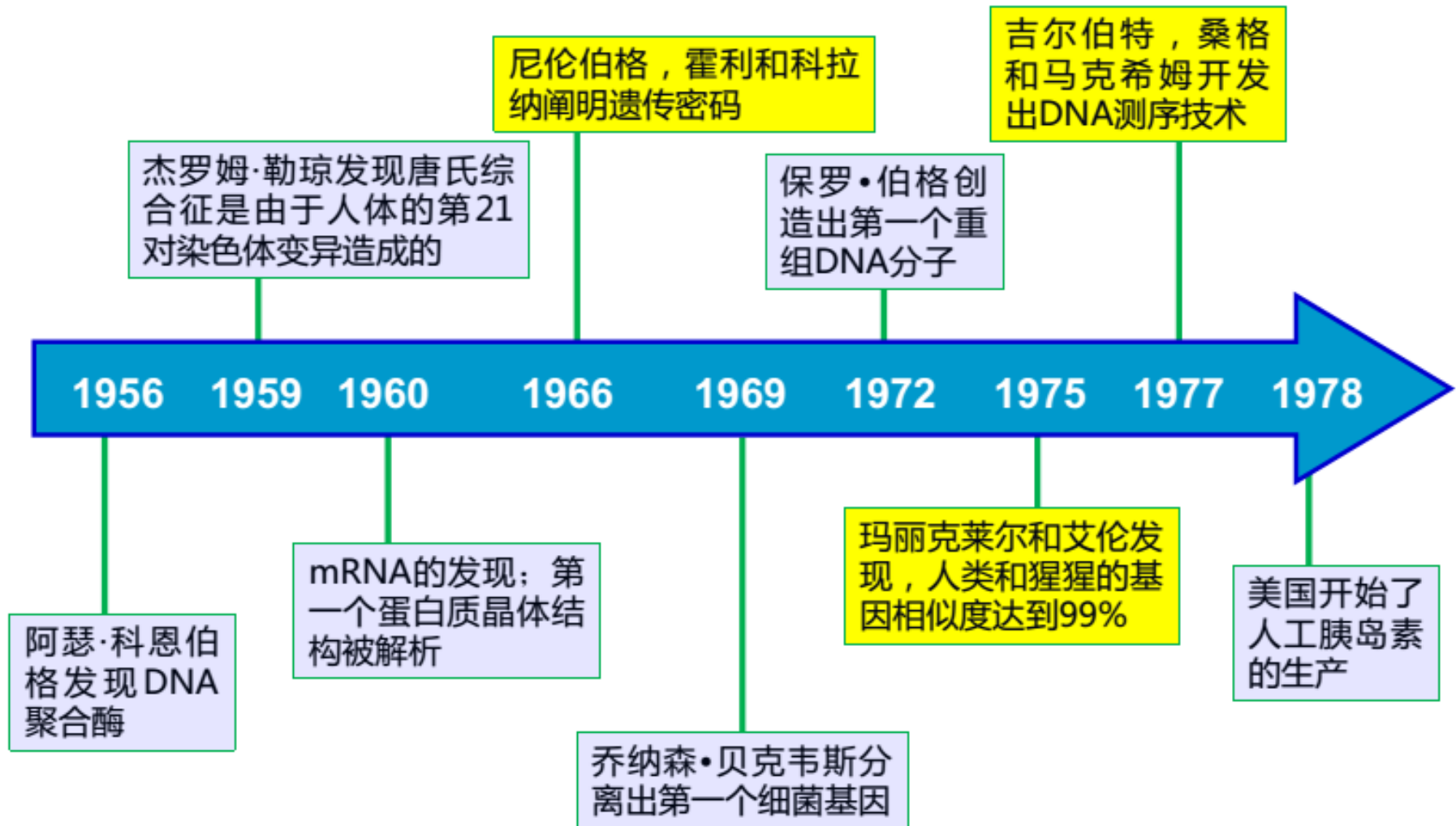


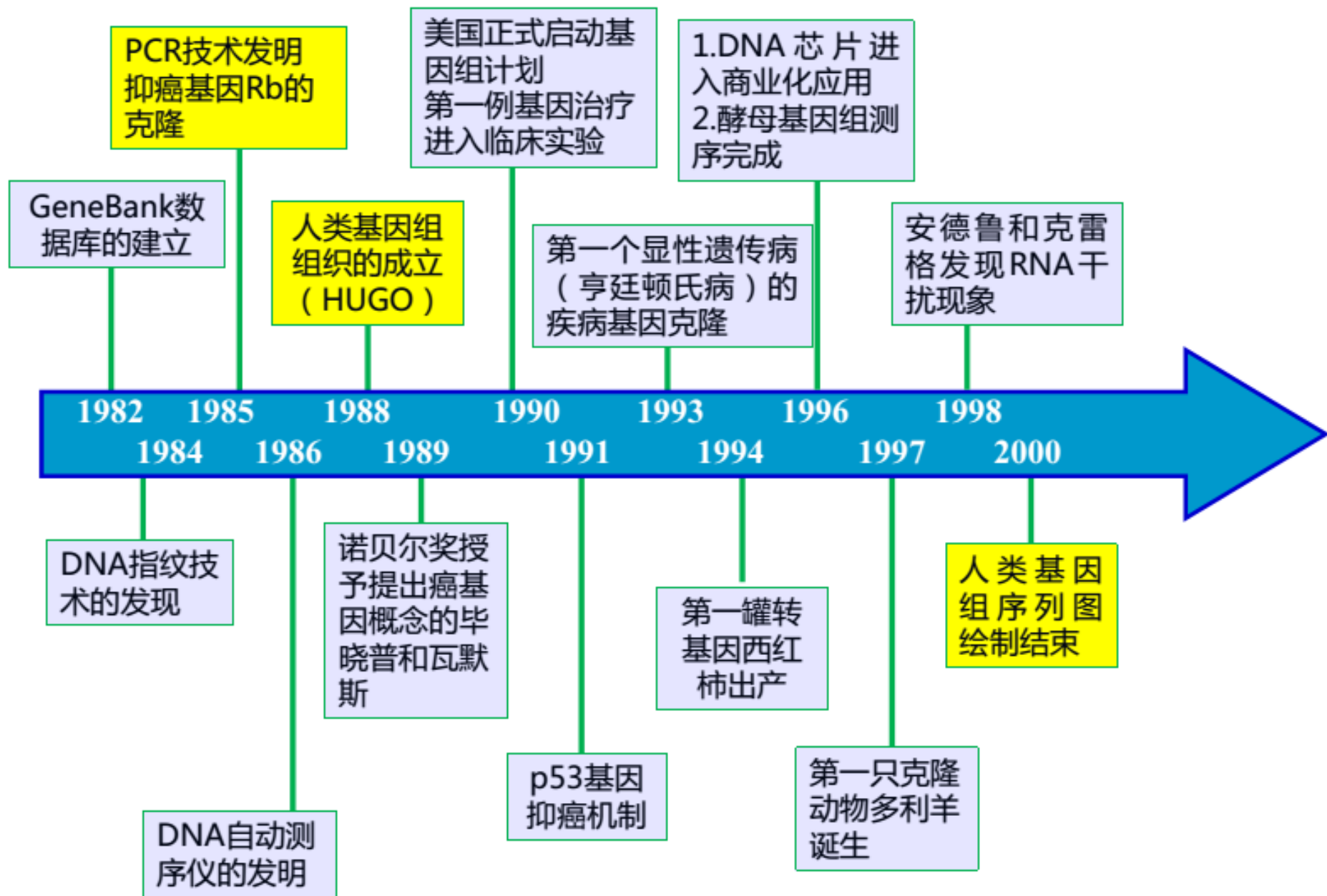


- 1951年，英国分子生物学家Maurice H.F. Wilkins (1916-2004)和R. Franklin (1920-1958)发表了DNA晶体的X射线衍射照片
- 1952年，美国生物化学家E. Chargaff (1905-2002)发现DNA中 $A\% = T\%$, $G\% = C\%$
- 1953年，James Watson (1928-) 和Francis Crick (1916-2004)发表DNA双螺旋结构，开启了现代遗传学时代

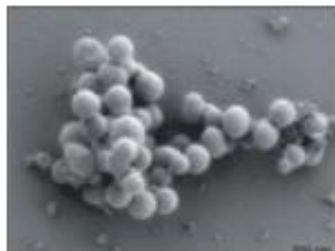


3. 20世纪下半叶的现代遗传学





4. 21世纪的遗传学研究



Synthia合成, 1995-2010

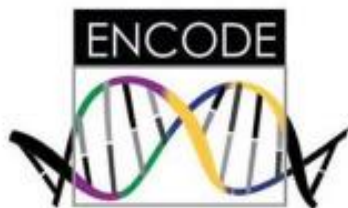
首个人工生命体, 推动合成生物学的发展



单倍型计划, 2002-2005

千人基因组计划, 2008至今

绘制遗传差异, 为疾病分析提供参考数据



ENCODE计划, 2003至今

注释基因组功能元件, 揭示基因组的功能

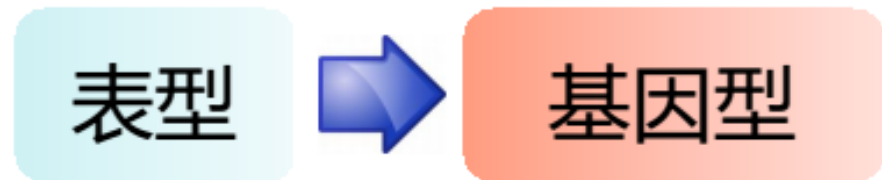
特点: 1) 基于大数据的基因组分析

2) 基础研究向临床治疗、生活应用的实用性转化

III. 遗传学的研究方法

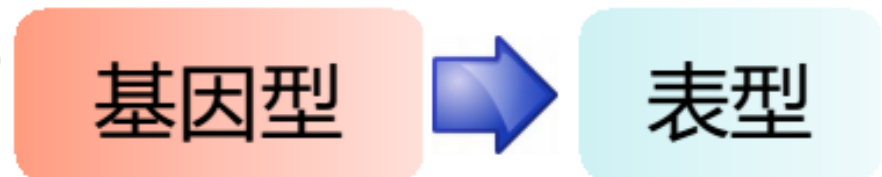
正向遗传学 (forward genetics)

- 通过生物个体/细胞的自发突变或人工诱变，获得特定的表型或性状改变，然后从这些个体/细胞中寻找对应的突变基因并揭示其功能。

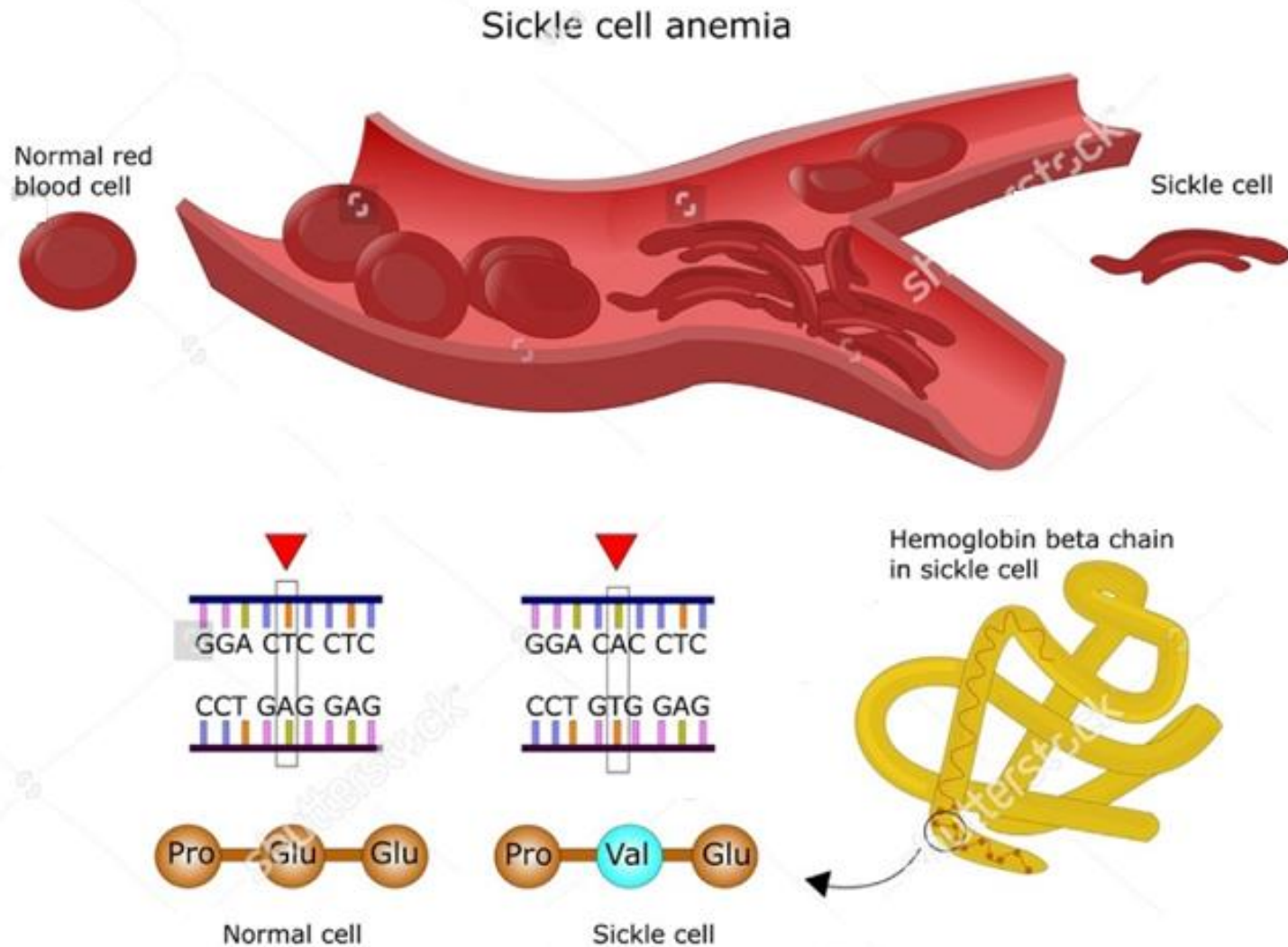


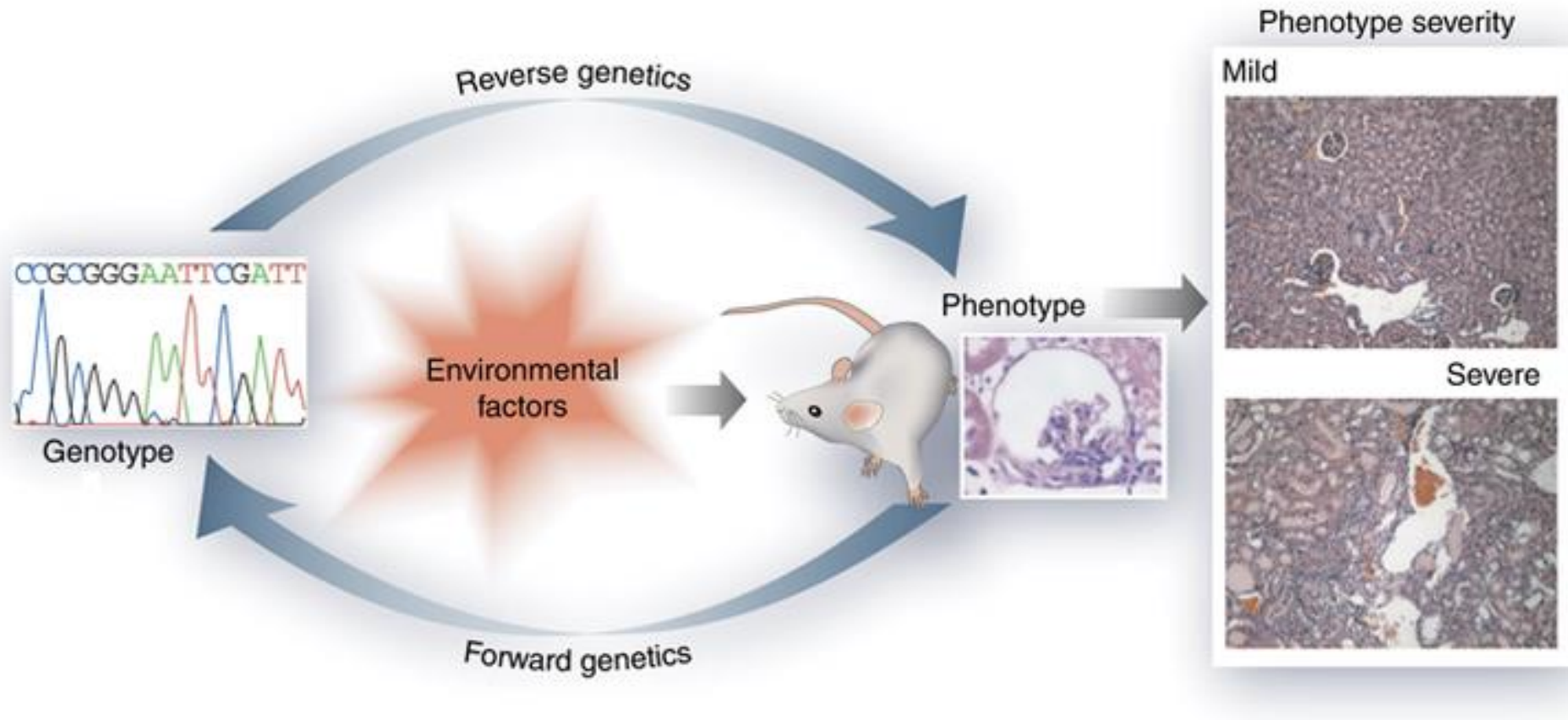
反向遗传学 (reverse genetics)

- 通过先改变某个特定的基因，再去寻找有关的表型变化，从而揭示基因功能的方法。

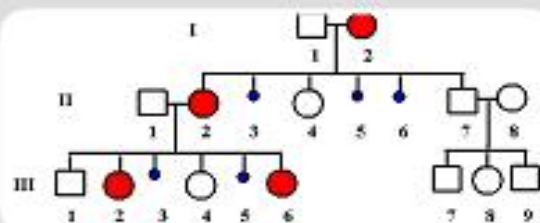


- 如: 镰刀形细胞贫血症





常用的遗传学基本研究方法



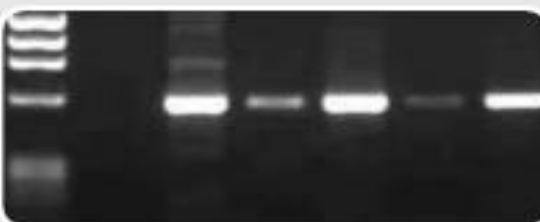
家系分析与基因定位

性状变异，传递途径



数据检索与序列分析

序列特征，基因网络



基因蛋白的分子实验

基因结构，表达调控



模式生物的表型分析

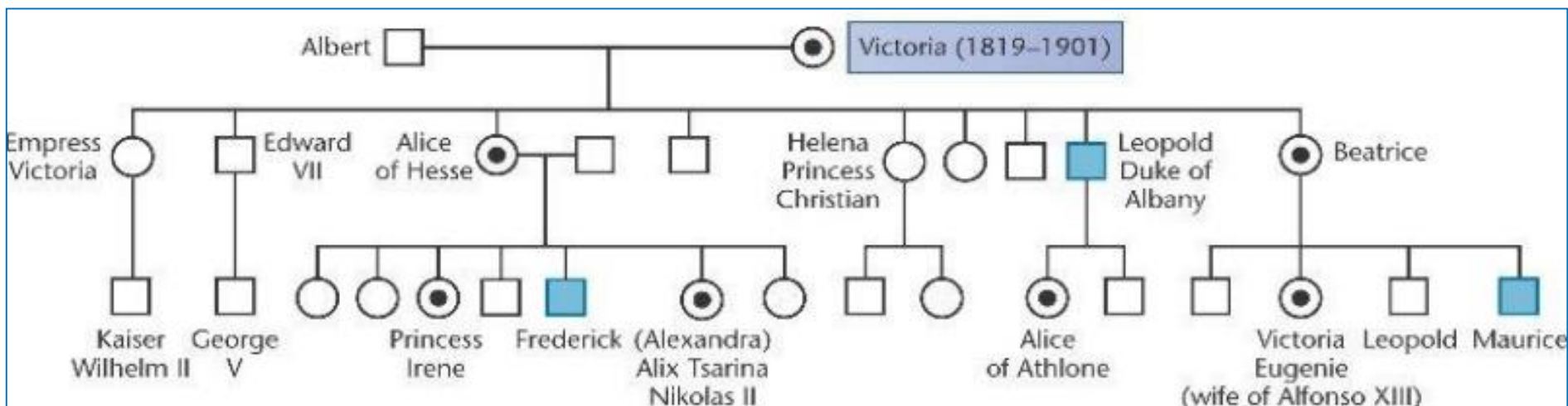
功能验证，系统评估

1. 家系分析 (pedigree study)

指依据家系中特定遗传表型分析判断该特征的遗传方式、传递规律，进而可对相关基因从事定位、结构与功能的研究。

通常需要绘制遗传系谱图。系谱图是表明某一个家系中遗传病发病情况的图谱，有助于以先证者为线索，追踪其家族成员中的发病情况，并加以综合分析，得出该疾病遗传方式的结论。

例如: 血友病的家系



2. 双生子分析 (twin study)

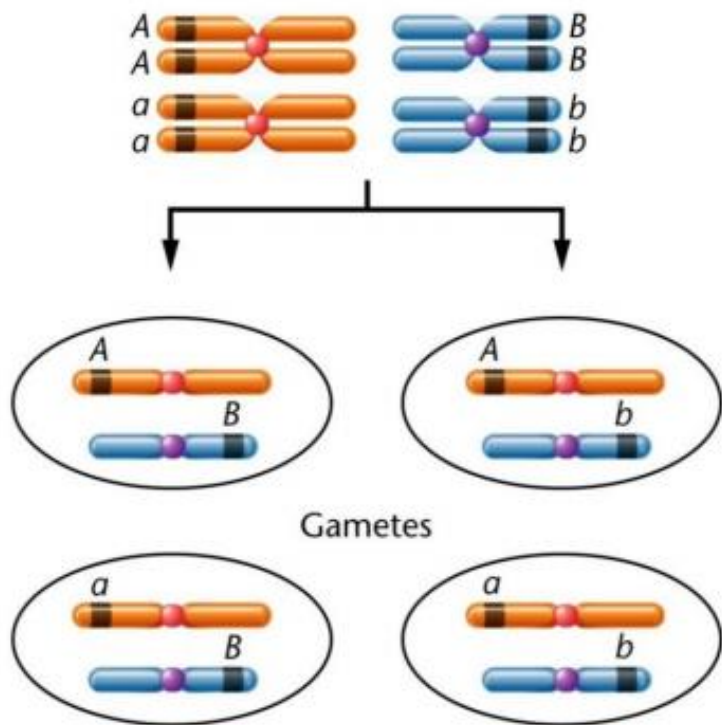


同卵双生：处于相同环境因素之中且具有相同的遗传组成。

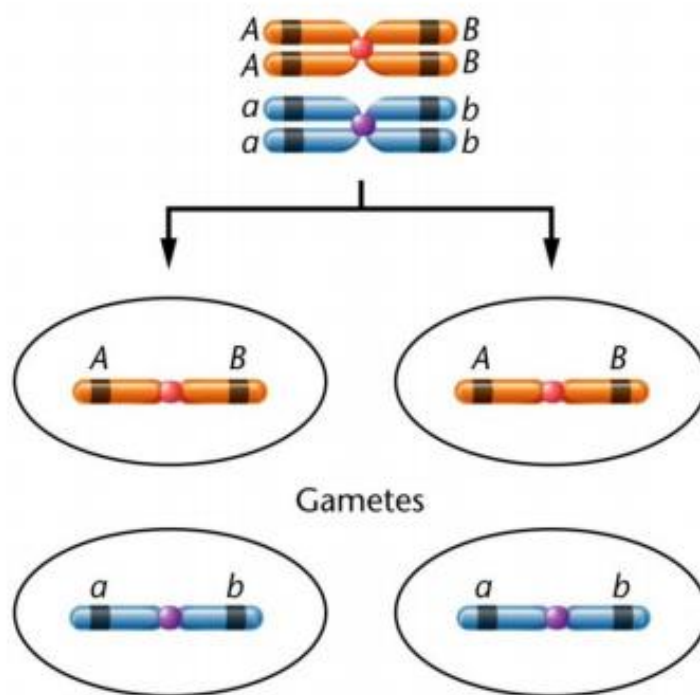
异卵双生：处于相同环境因素之中。

3. 连锁分析 (linkage analysis)

利用遗传标记和性状之间的分离关系判断性状决定基因与遗传标记的连锁程度，进而实现基因的定位克隆。

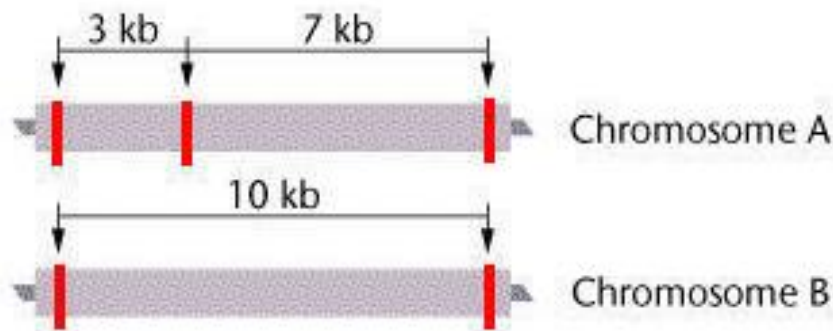


自由组合

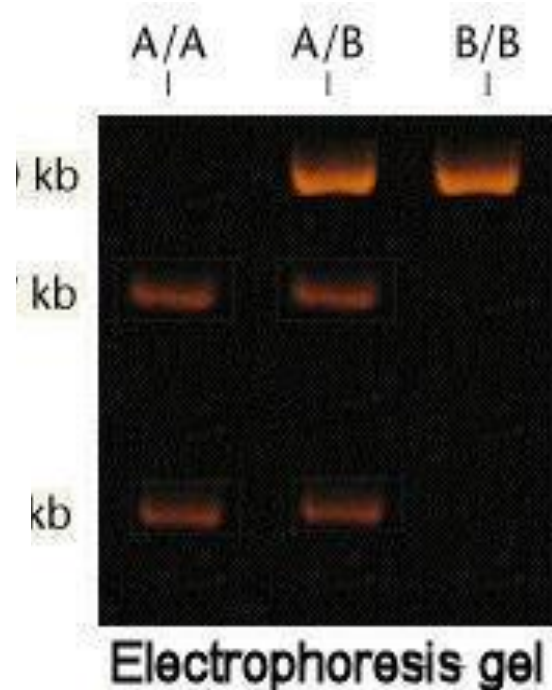


完全连锁

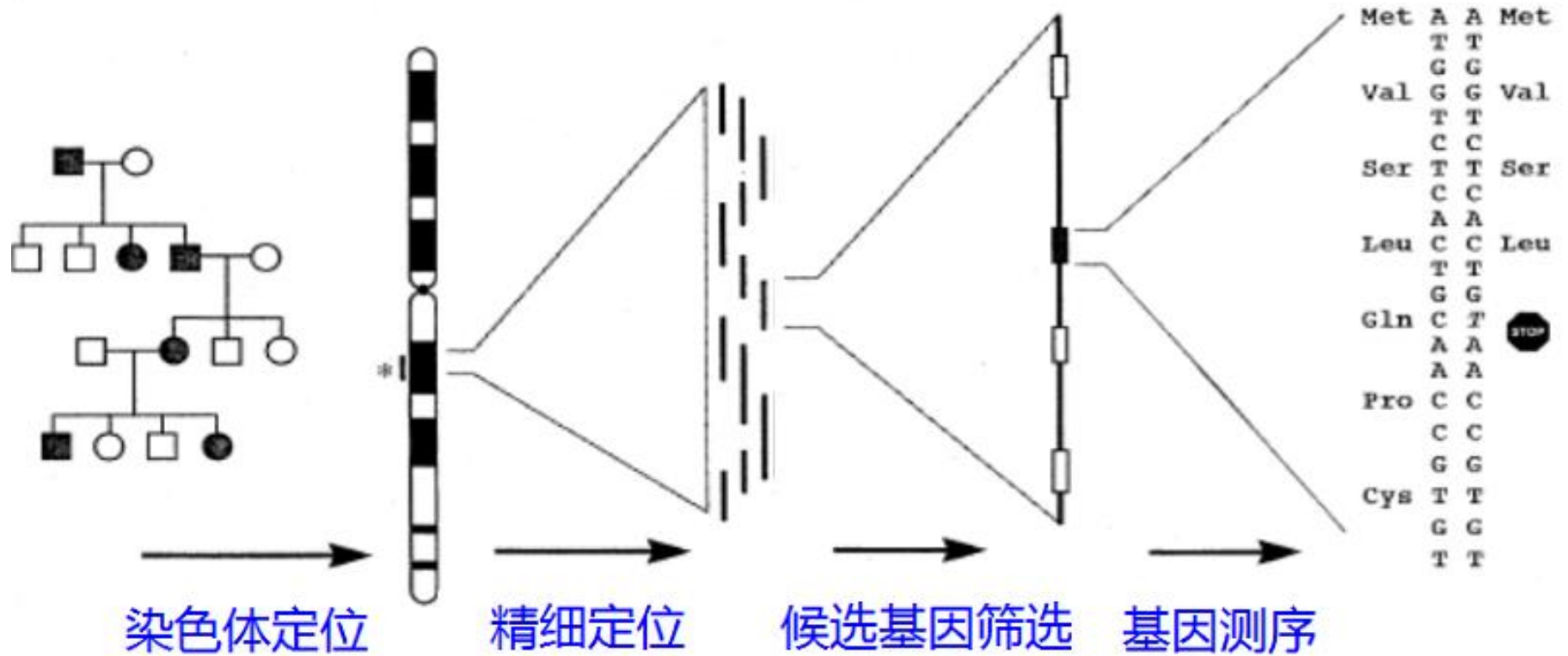
☆ 基因突变（点突变、缺失和插入等）可导致基因序列中原有限制酶切位点的消失或新酶切位点的出现，从而引起不同DNA在同一限制酶切割时，产生不同长度的DNA片段。



Genotypes	Fragment sizes
Homozygous for chromosome A (A/A)	3 kb, 7 kb
Heterozygous (A/B)	3 kb, 7 kb, 10 kb
Homozygous for chromosome B (B/B)	10 kb



基于连锁分析的基因定位克隆

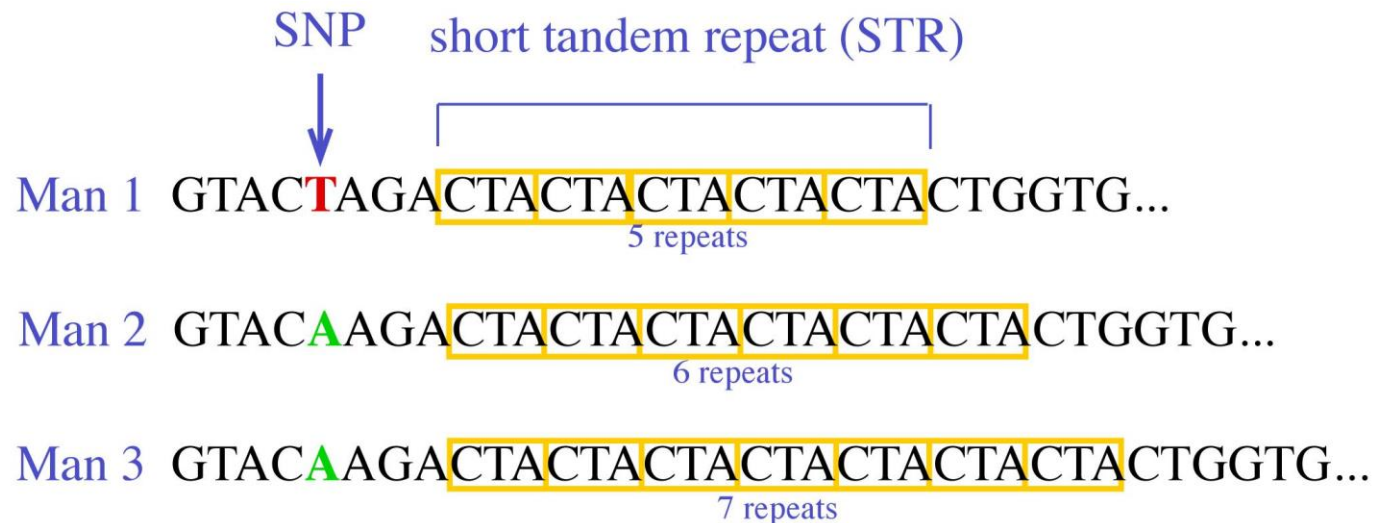




全基因组关联分析 (Genome-wide association study, GWAS)

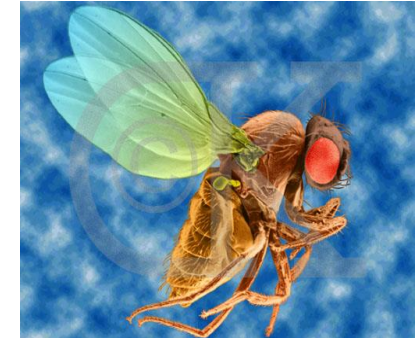
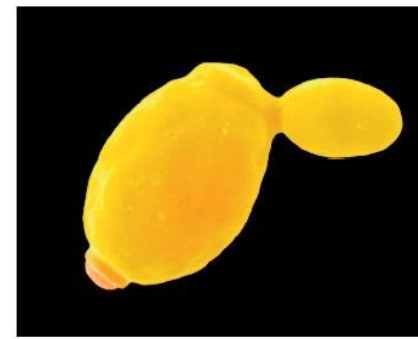
SNP: 指同一物种不同个体基因组DNA的等位序列上单核苷酸存在差别的多态性（相同序列长度里单碱基的差别）。

人类基因组中平均每1.3kb就存在一个SNP位点，相当一部分的SNP与个体的表型差异、疾病易感性相关



模式生物：

生物学家通过对选定的生物物种进行科学研究，用于揭示某种具有**普遍规律**的生命现象，这种被选定的生物物种就是模式生物。

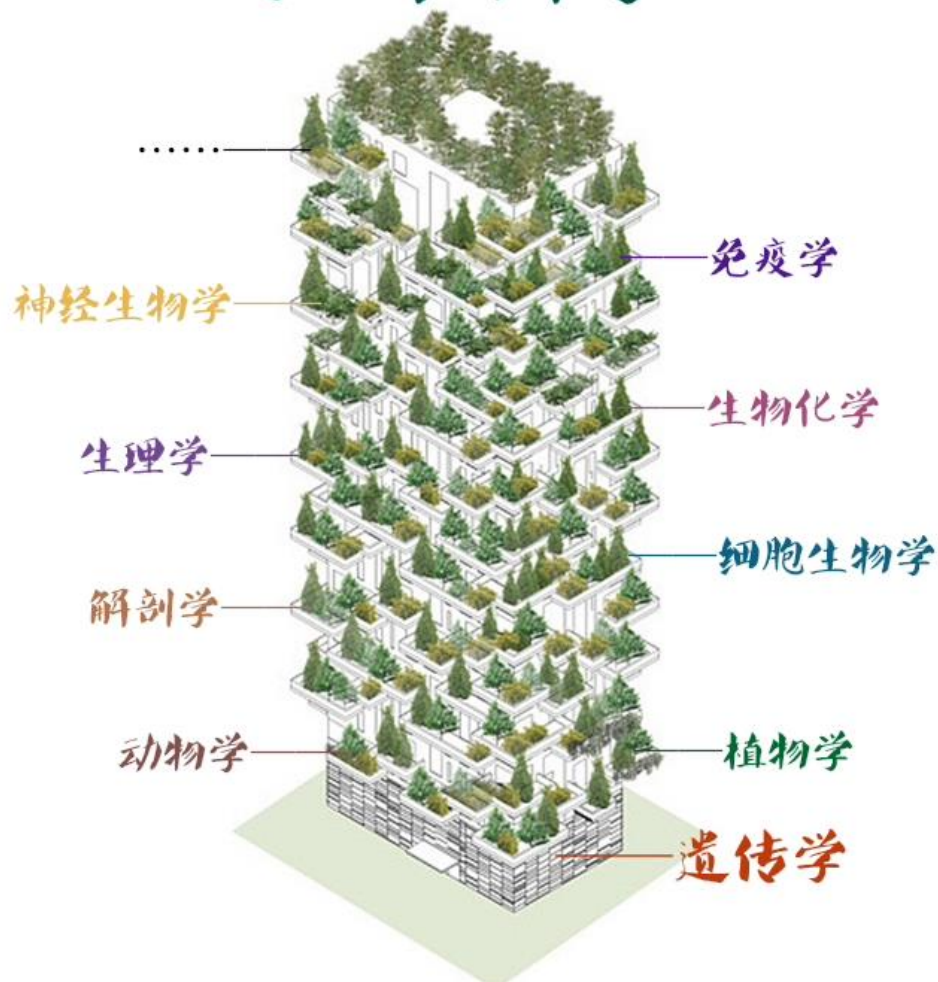


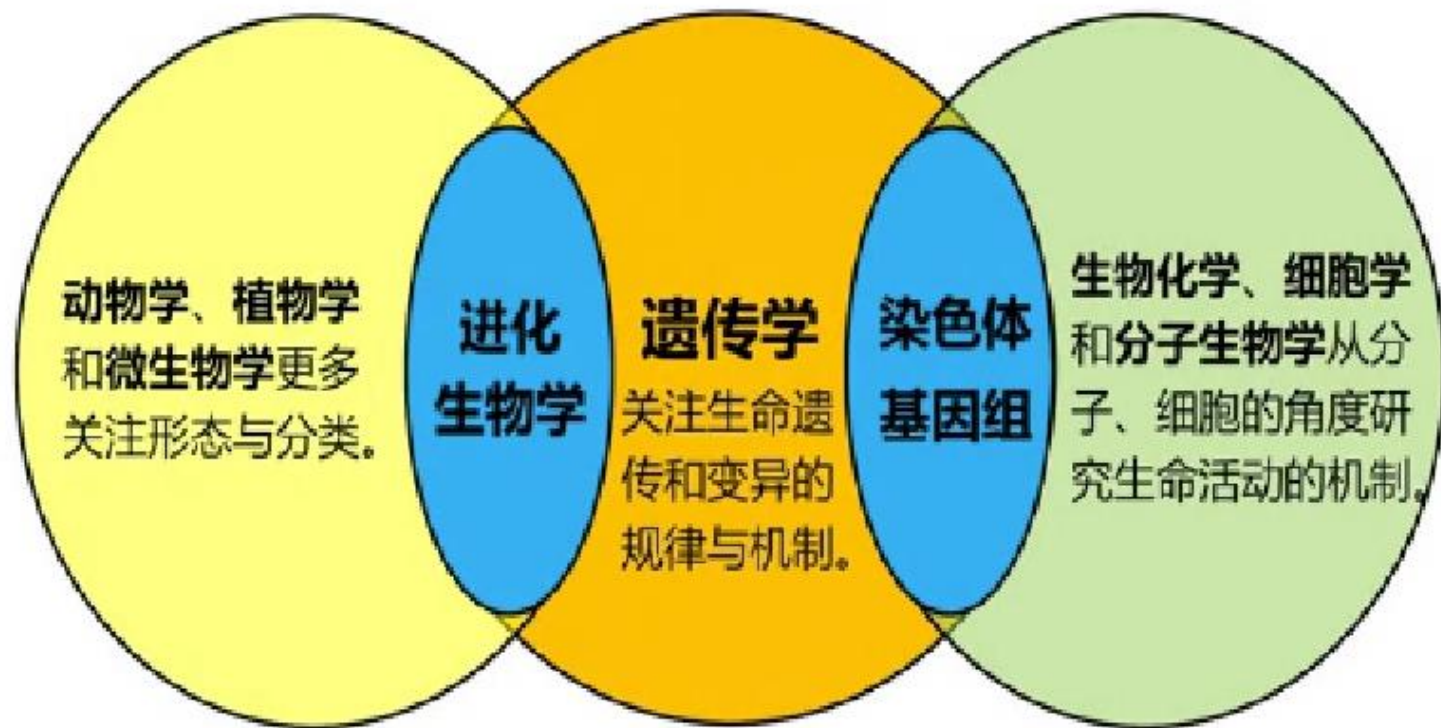
主要特点：

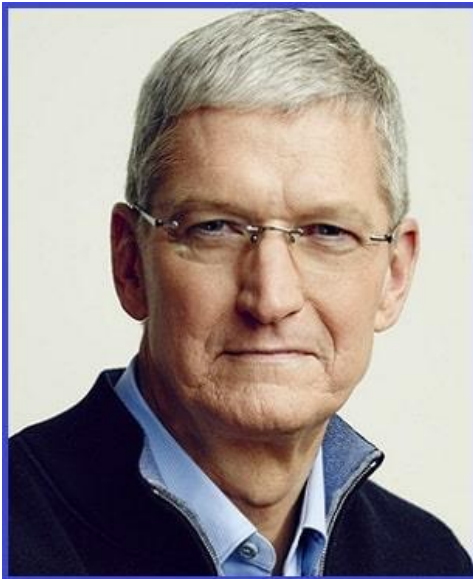
- 1) 生理特征能够代表生物界的某一大类；
- 2) 容易获得并便于在实验室内饲养繁殖；
- 3) 容易进行遗传学实验操作。



生命科学







"Apple has a culture of excellence that is, I think, so unique and so special. I'm not going to witness or permit the change of it."

-Tim Cook

具体案例：

同性恋是由基因决定的吗？

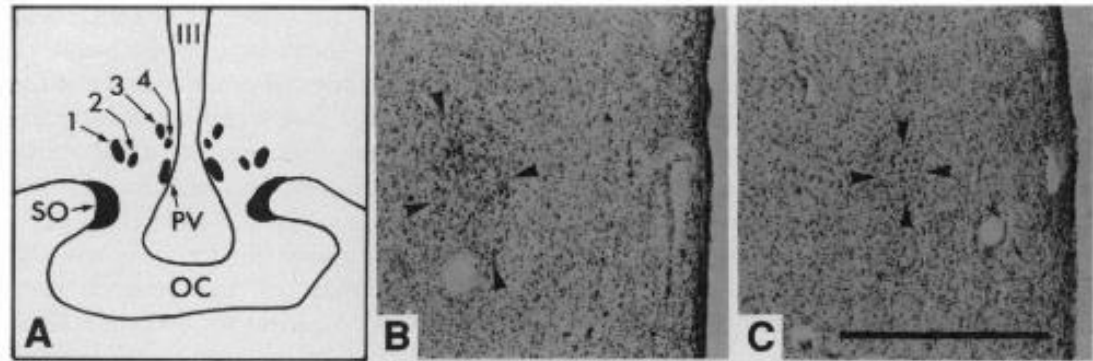


Fig. 1. (A) Semidiagrammatic coronal section through the human hypothalamus at the level of the optic chiasm (OC). The four cell groups studied (INAH 1, 2, 3, and 4) are indicated by the corresponding numerals. All four nuclei are not generally visible in the same coronal section: INAH 1 lies most anteriorly and INAH 4 most posteriorly. Supraoptic nucleus, SO; paraventricular nucleus, PV; and third ventricle, III. (B) Micrograph of INAH 3 from the left hypothalamus of a heterosexual male. The third ventricle is at the right of the figure. Arrowheads outline INAH 3. (C) Section from a homosexual male comparable to that in (B). INAH 3 is poorly recognizable as a distinct nucleus, but scattered cells similar to those constituting the nucleus in the heterosexual men were found within the area indicated by the arrowheads. The illustrated sections are near the middle of the anteroposterior extent of the nucleus in each case. The scale bar (1 mm) applies to (B) and (C).

同性恋比例	同卵双生	异卵双生
男性	52%	22%
女性	50%	16%

Michael Bailey et al, *Behav Genet.* 1991 Jan;21(1):75-96.



Hamer's Lab at NIH

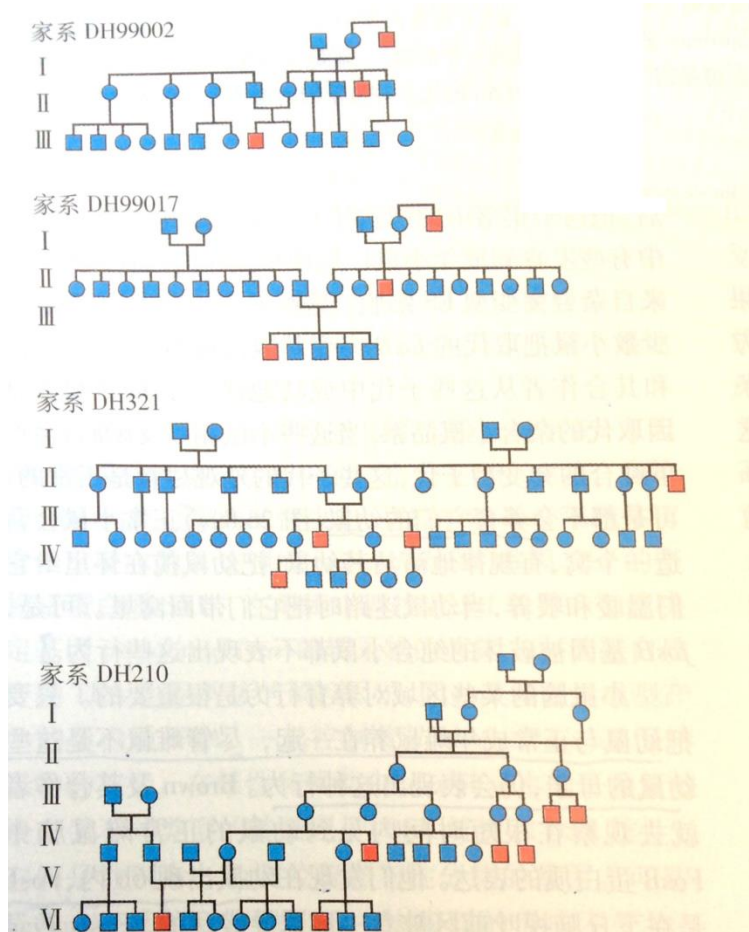


图1 男性同性恋明显的X连锁遗传家系。红色符号:同性恋者;蓝色符号:非同性恋者。

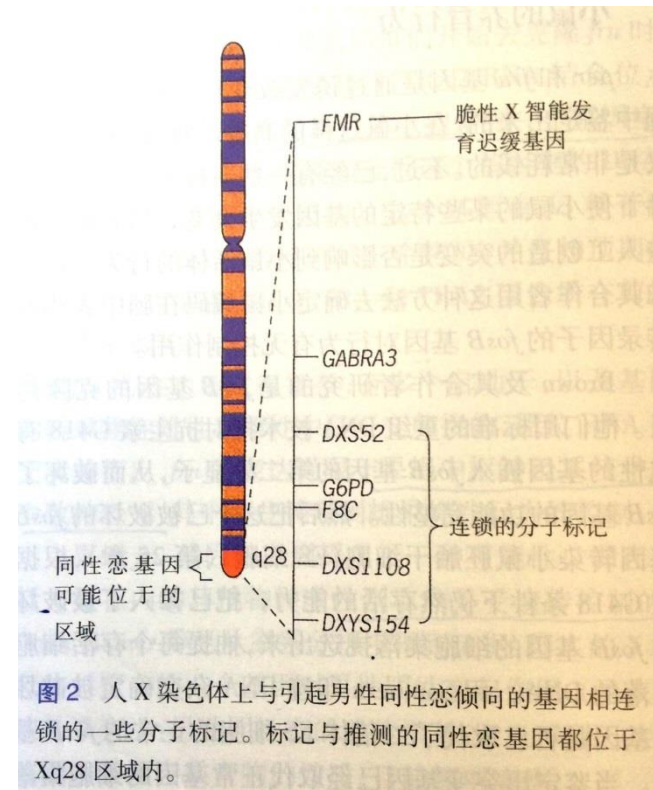
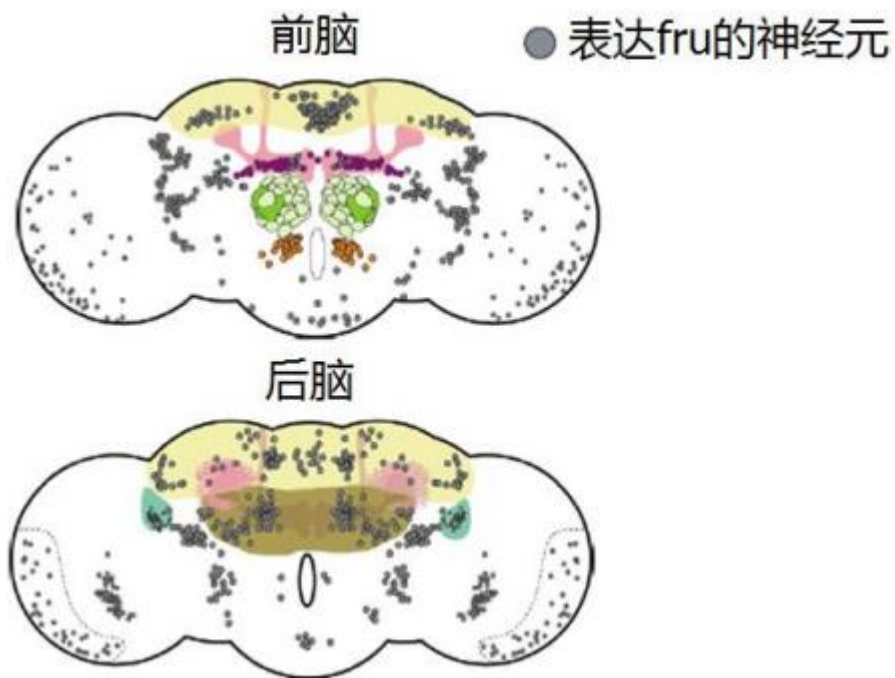
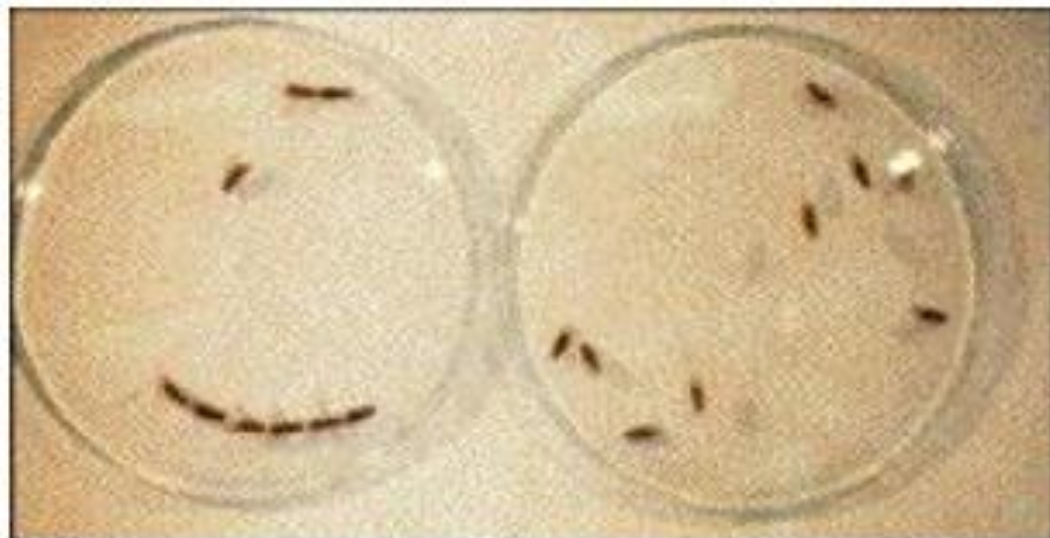
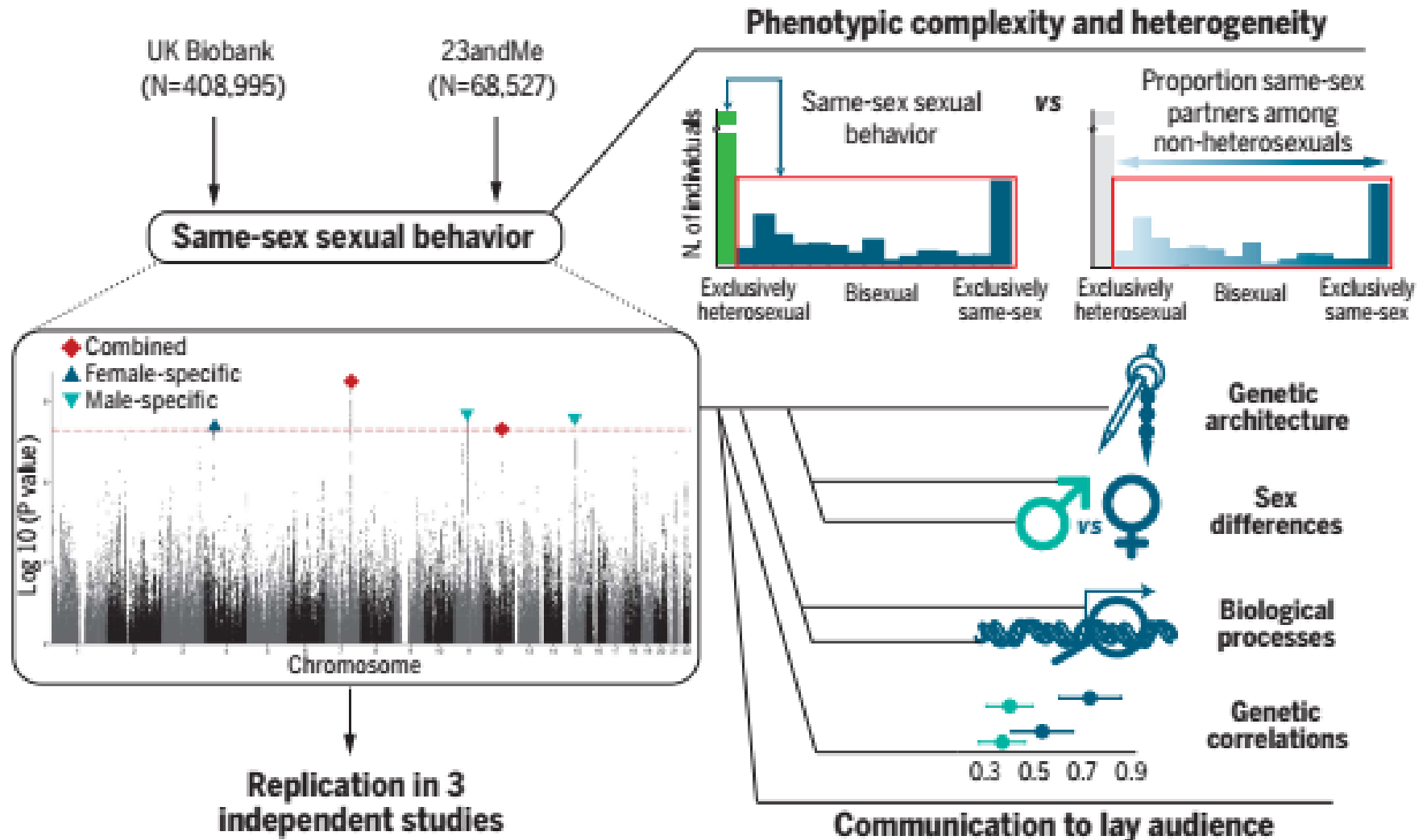


图2 人X染色体上与引起男性同性恋倾向的基因相连锁的一些分子标记。标记与推测的同性恋基因都位于Xq28区域内。

模式生物研究： 果蝇fru突变与求偶行为



Large-scale GWAS reveals insights into the genetic architecture of same-sex sexual behavior . *Science*, 2019





Comment on “Large-scale GWAS reveals insights into the genetic architecture of same-sex sexual behavior”

Dean Hamer^{1,2,*}, Brian Mustanski^{3,4}, Randall Sell⁵, Stephanie A. Sanders^{6,7}, Justin R. Garcia^{6,7}

+ See all authors and affiliations

Science 26 Mar 2021:
Vol. 371, Issue 6536, eaba2941
DOI: 10.1126/science.aba2941

> *Arch Sex Behav.* 2021 Jun 2. doi: 10.1007/s10508-021-02035-3. Online ahead of print.

Genome-Wide Linkage Study Meta-Analysis of Male Sexual Orientation

Alan R Sanders^{1 2}, Gary W Beecham^{3 4}, Shengru Guo³, Judith A Badner⁵, Sven Bocklandt⁶,
Brian S Mustanski⁷, Dean H Hamer⁶, Eden R Martin^{3 4}

- *Two main datasets are analyzed here: MGSOSO (Molecular Genetic Study of Sexual Orientation; 409 concordant sibling pairs in 384 families) and Hamer (155 concordant sibling pairs in 145 families).*
- *Continue to find the strongest linkage support at pericentromeric chromosome 8 and chromosome Xq28.*



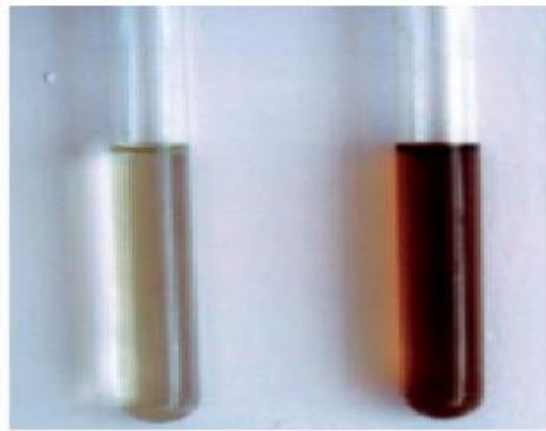
科学精神：

- 对未知敬畏但不退缩的探索精神，是对已知尊重但不盲从的怀疑精神；
- 是理性的真诚的谦虚，而不是狂妄的迷信和傲慢的自信。

IV. 遗传学与社会



Archibald E. Garrod



1902年英国医生A. E. Garrod 发表论文第一次将疾病与孟德尔定律相联结。

1909年出版著作《代谢的先天错误》提出“one mutant gene – one metabolic block”。因此，被称化“生化遗传学之父”。

第一例人类遗传病的报道：
尿黑酸症(alkaptonuria)

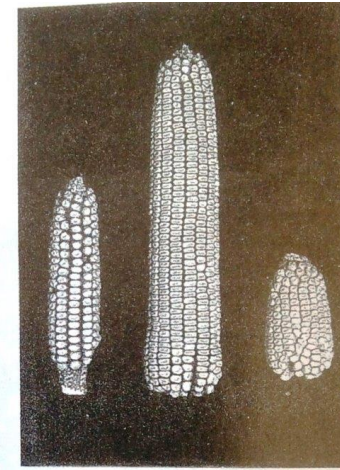


是不是所有的疾病都与基因表达改变相关?

遗传学 and 现代农业



自交系 1 杂种 自交系 2
(a)



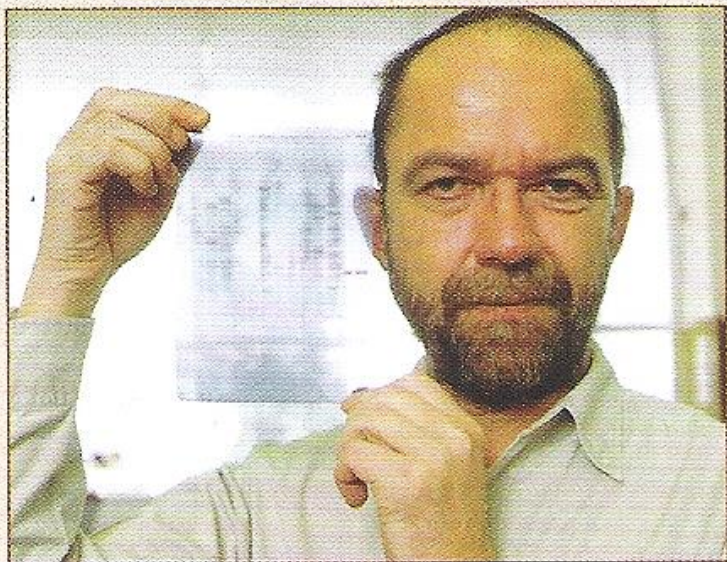
自交系 1 杂种 自交系 2
(b)



Golden indica rice at IRRI; transgenic rice variety, IR64 growing in the green house and seeds showing beta-carotene expression (right), control (left).
Datta K. et al. (2003) Plant Biotechnology J. 1:81-90



遗传学和社会



Alec J. Jeffreys和历史上第一张DNA指纹图谱。



Get to know you.
Health and ancestry start here.



- Reports on 240+ health conditions and traits
- Discover your lineage, find relatives and more
- Get updates on your DNA as science advances

order now

\$99



祖源分析

7 项

杨



我的祖源

祖源成分 99.95% 北方汉族 >

父系单倍群 未知 >

母系单倍群 D4a5 >

尼安德特人比例 2.414 % >

祖源相关

姓氏祖源 已有 136416 人参与 >

祖源平均脸 已有 35500 人参与 >

基因关系 发现 8 人, 已添加 0 人 >



相关第三方应用

APP 内打



首页

170

报告



探索



社区

18

我



遗传咨询师 (genetic counsellor)

- 根据人类遗传学理论、遗传病的发病规律等，对咨询者的婚姻、生育、治疗、护理等有关问题提供多种可行的对策和建议，使咨询者及其家庭能够做出恰当的选择。
- 美国劳工统计局预测，2014年至2024年间，遗传咨询的工作年增长率在29%，而所有职业的平均年增长率只有7%。



精准医疗

(precision medicine)

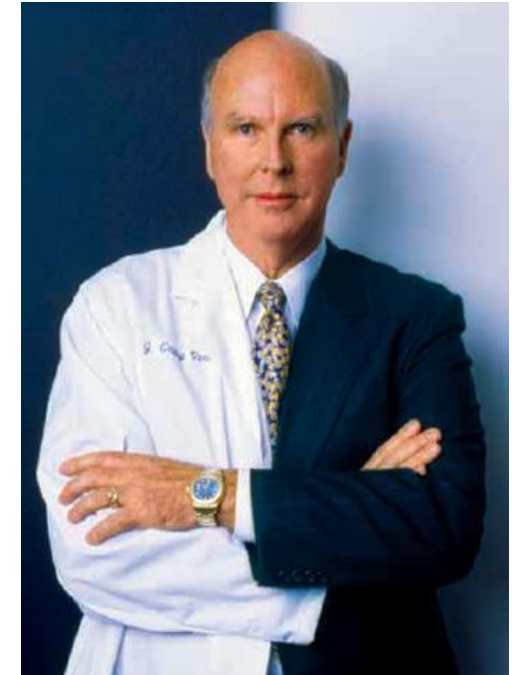
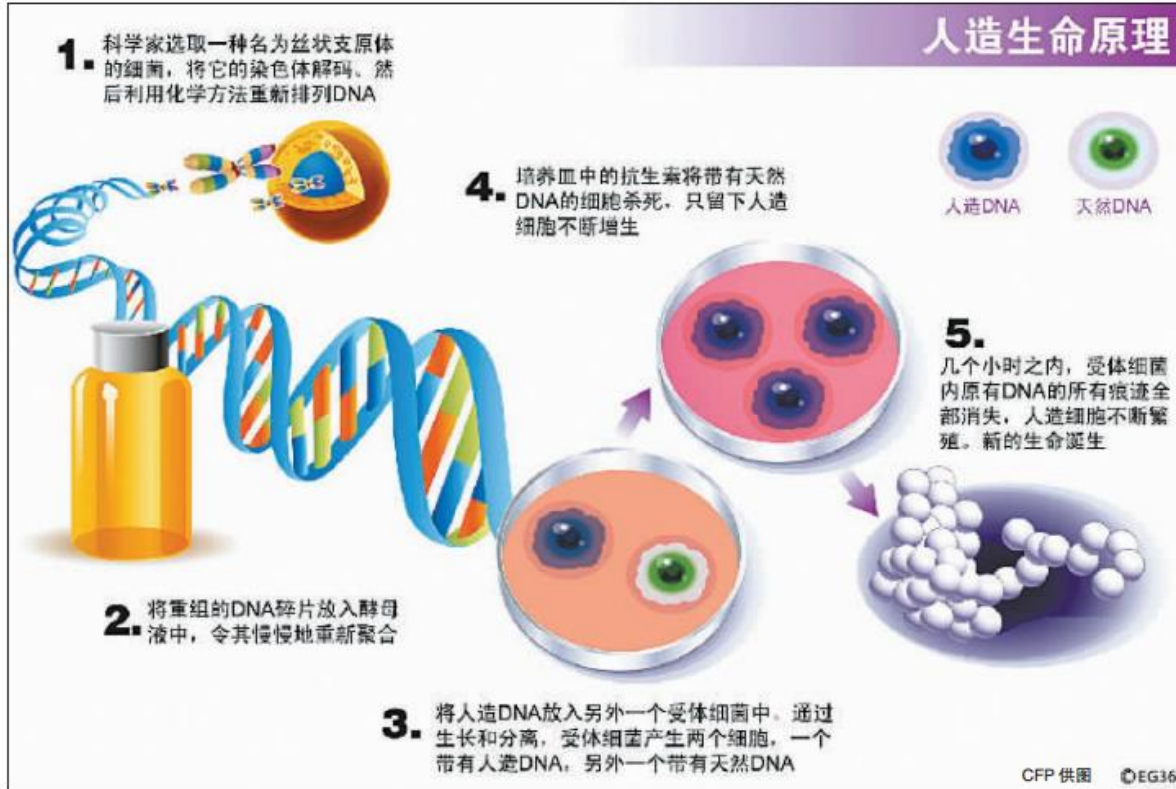


NATIONAL CANCER INSTITUTE
PRECISION MEDICINE 精准医疗在癌症治疗
IN CANCER TREATMENT 中的应用

Discovering unique therapies that treat an individual's cancer based on the specific genetic abnormalities of that person's tumor.

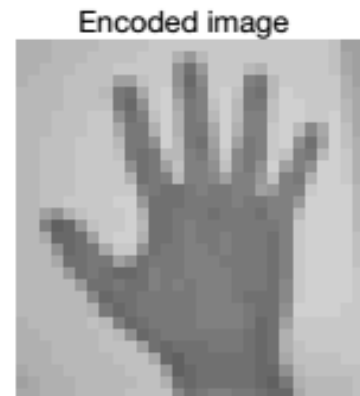
The infographic illustrates the concept of precision medicine in cancer treatment through three rows. Each row shows a group of human silhouettes, a DNA helix, and a medicine bottle, all in a different color (blue, green, and orange respectively). The silhouettes represent individuals with different genetic profiles. The DNA helices show specific genetic abnormalities. The medicine bottles represent personalized therapies tailored to those abnormalities. The website www.cancer.gov is listed at the bottom.

www.cancer.gov



J. C. Venter
(1946-)

活体硬盘： 用DNA存储视频



		2nd base				3rd base
1st base		T	C	A	G	
T	1	2	3	4	T	
	5	6	7	8	C	
	9	10	11	12	A	
	13	14	15	16	G	
C	17	18	19	20	T	
	21	1	2	3	C	
	4	5	6	7	A	
	8	9	10	11	G	
A	12	13	14	15	T	
	16	17	18	19	C	
	20	21	1	2	A	
	3	4	5	6	G	
G	7	8	9	10	T	
	11	12	13	14	C	
	15	16	17	18	A	
	19	20	21	1	G	

Days : hours : minutes (post-electroporation)



将图像文件分解为像素，并通过编码手段用DNA序列表达像素信息。再将编码了像素的DNA片段整合进大肠杆菌 (*E.coli*) 的基因组。待大肠杆菌繁殖后，研究人员通过测定这部分基因的序列，解码并将图像/视频信息重新呈现出来。

CRISPR–Cas encoding of a digital movie into the genomes of a population of living bacteria. Nature 547, 345–349 (2017)



本章小结

- 遗传学是研究生物**遗传和变异**的一门生物学科。遗传学处于不断发展之中，关注基因结构、信息传递和表达调控，关注基因组结构与功能，最终认识生命发生、发育与进化。
- 学习遗传学需要综合和借鉴多门分支学科的知识，同样，遗传学的知识可以指导和帮助其他分支学科的发展。
- **学以致用，用心发现身边的遗传学问题，努力用所学知识解决实际问题。**