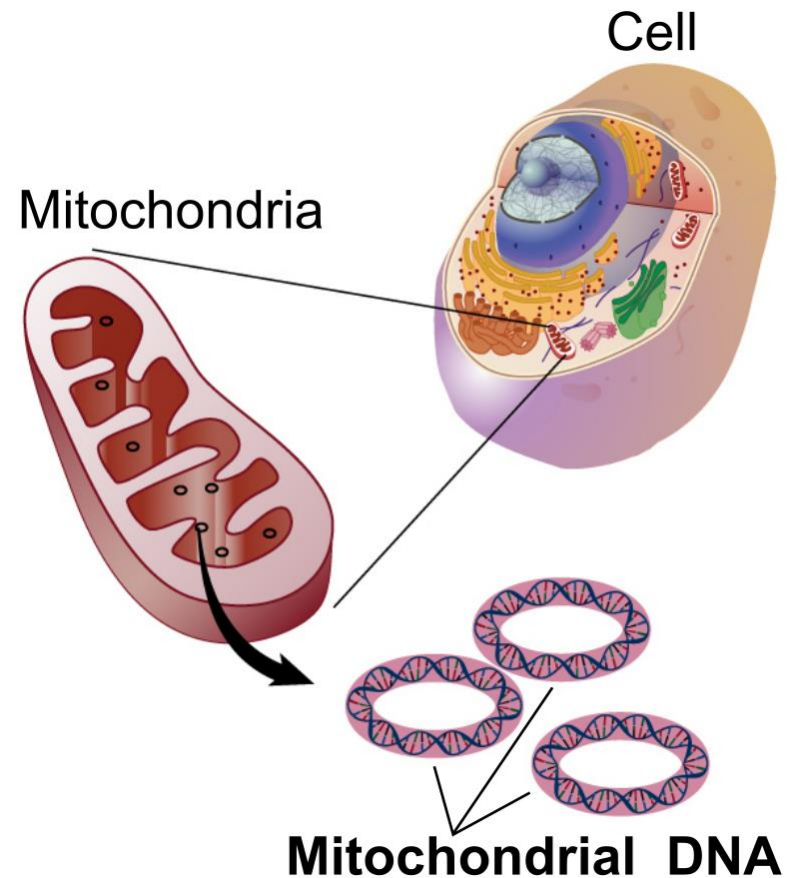


# 核外遗传分析

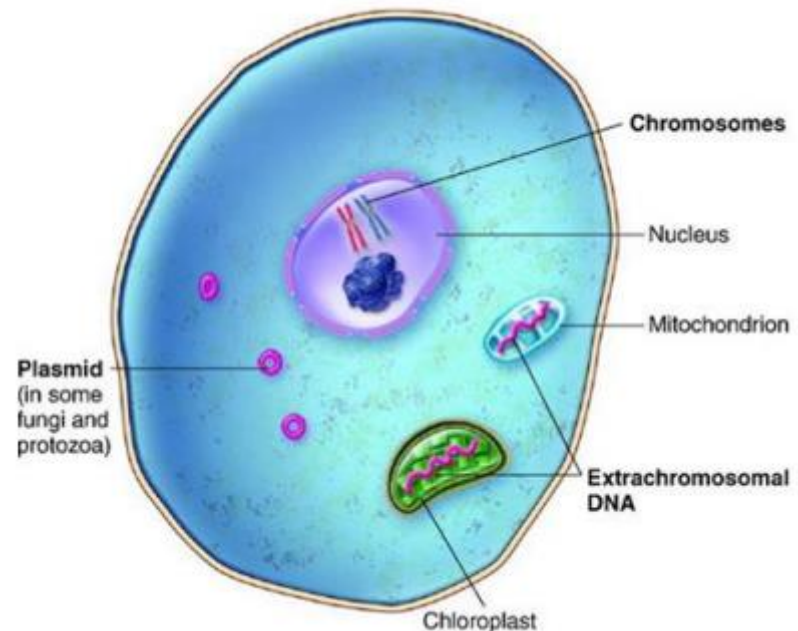
## 本章关键问题：

- 核外遗传的性质与特点；
- 线粒体遗传及分子基础；
- 人类线粒体遗传病；
- 核质互作与雄性不育；
- 线粒体与进化



## 一、核外遗传的性质与特点

核外遗传因子存在于线粒体和叶绿体基因组中，它们能够自主复制，其遗传传递行为不按核基因的方式进行，也不出现相应的分离比，故称为非孟德尔式遗传（**non-Mendelian inheritance**）。

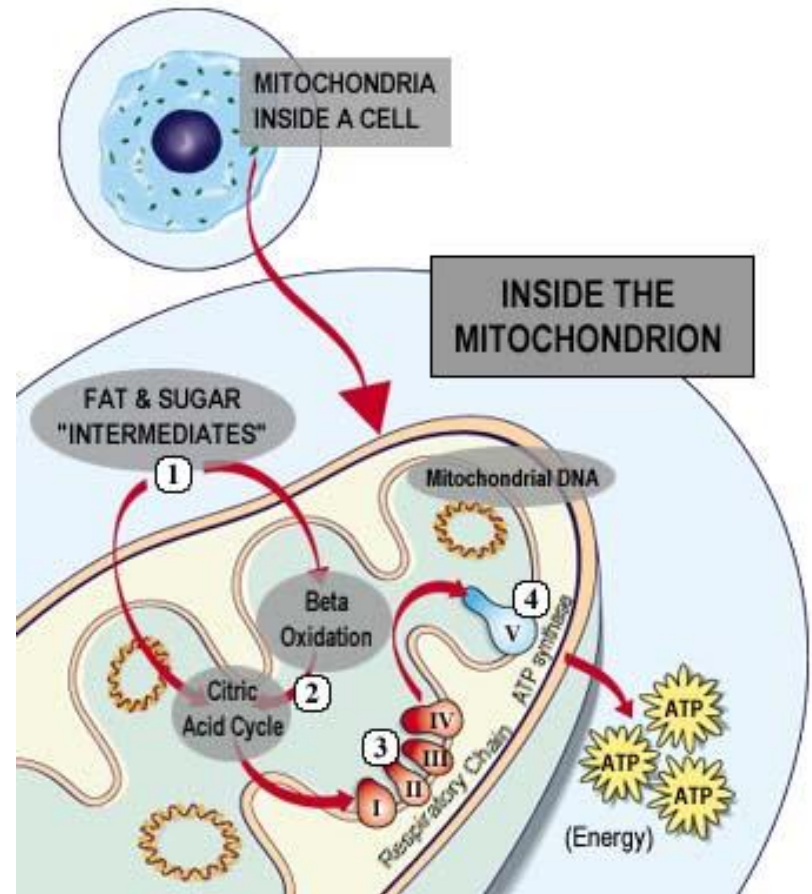


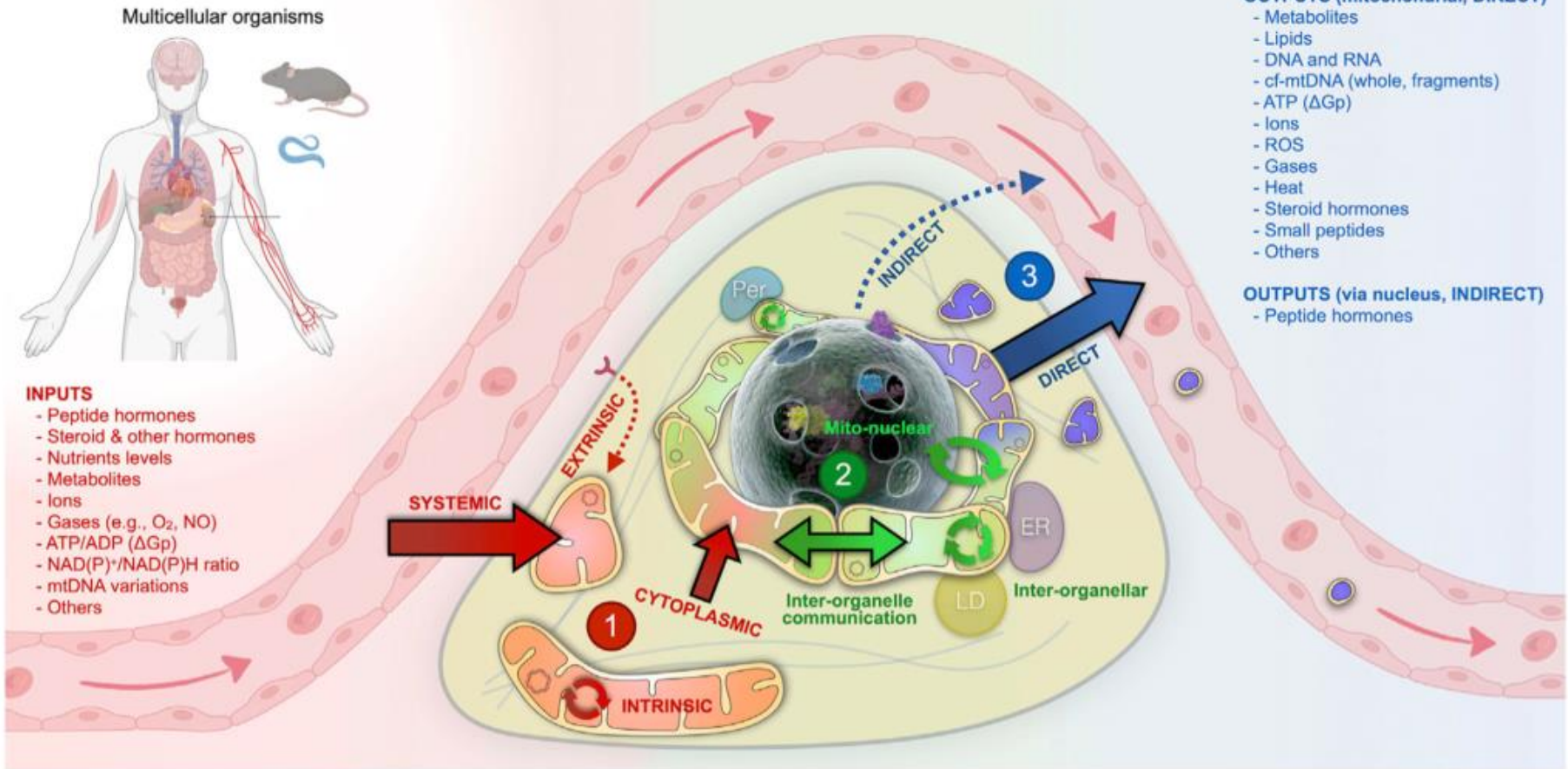
## 线粒体DNA (mtDNA) 结构特点 形态:

光镜下可见的一种颗粒状或粗线状的细胞器。

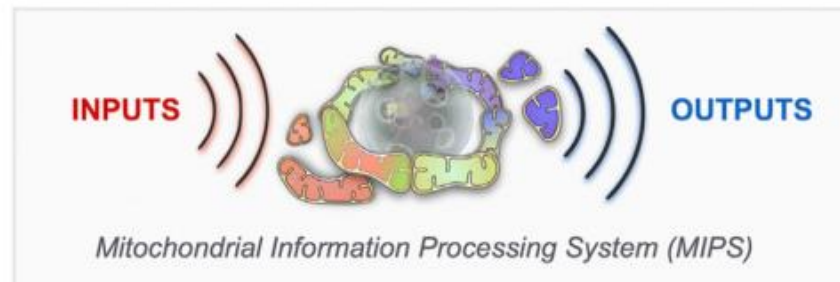
## 线粒体的功能:

细胞能量储存和供给的场所。  
细胞的“**能量工厂**”。脑、骨骼肌、心脏、肾和肝脏等的细胞均是高需能的，因此含有成千上万个线粒体。而在低需能的细胞中只有10~100个线粒体。





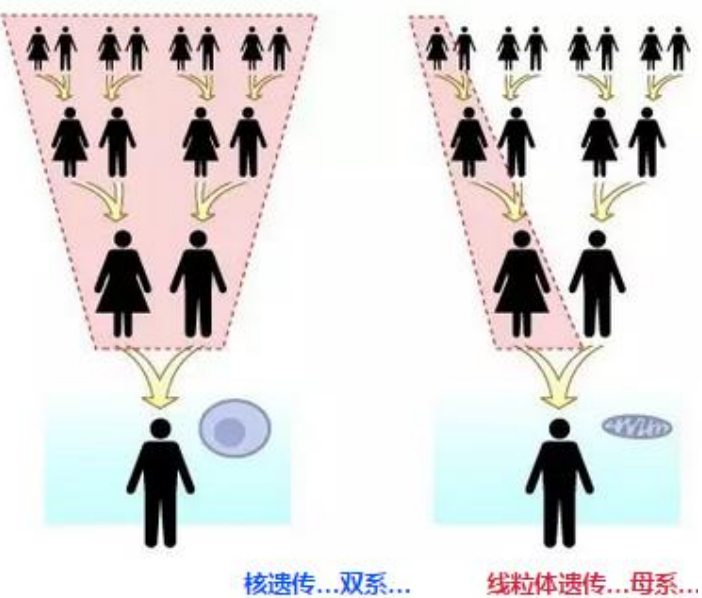
- 生物合成
- 信号转导







核外遗传的特点：



孟德尔遗传	核外遗传
核基因	叶绿体和线粒体基因
双亲贡献相等	双亲贡献不均等
后代有特定的基因型和表型分离比	后代没有特定的基因型和表型分离比
正反交结果通常相同	正反交结果不相同
子代个体内部没有性状分离	子代个体内部表型不规律分离

## 母性影响 (maternal effect)

由于母体中核基因的某些产物积累在卵母细胞的细胞质中，使子代表型不由自身的基因型所决定而出现与母体表型相同的遗传现象。

**短暂的母性影响：**母亲的基因型仅影响子代个体的幼龄期。

例如：麦粉蛾的色素遗传中的母性影响

野生型：幼虫皮肤有色，成虫复眼深褐色。

突变型：幼虫皮肤无色，成虫复眼红色（缺乏犬尿氨酸，aa）。

P	♀ aa	×	Aa ♂		♀ Aa	×	aa ♂
			↓				↓
	1/2Aa		1/2aa		1/2Aa		1/2aa
幼虫皮肤：	有色		无色		有色		有色
成虫复眼：	褐色		红色		褐色		红色

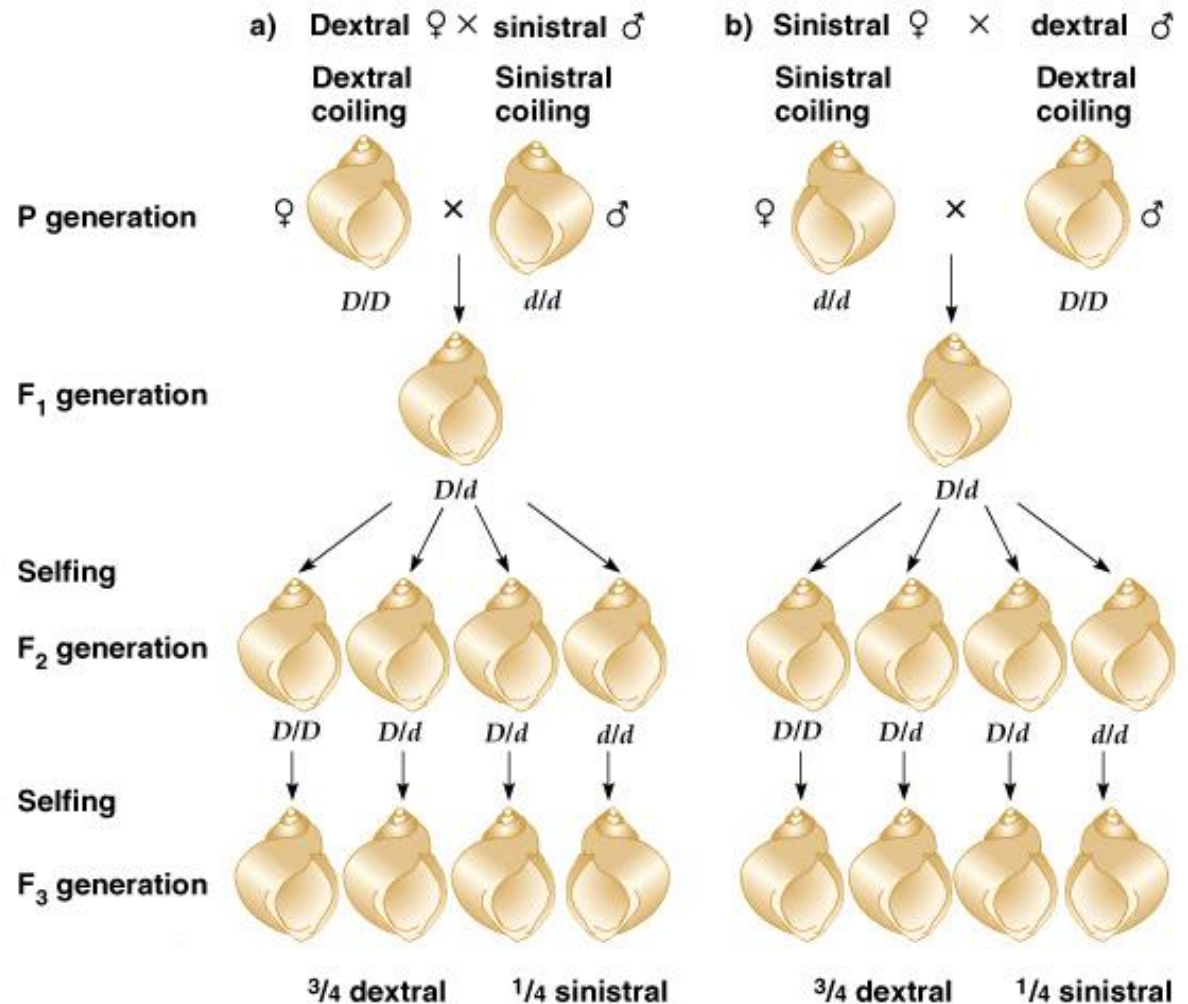
核基因A→犬尿氨酸（细胞质）→色素

**持久的母性影响：**子一代表型受母体基因型所制约，而不由它自身的基因型决定，其表型与母体基因型相同。

例如：田螺的外壳旋转方向的遗传

Figure 15.13

The snail *Limnaea peregra*.

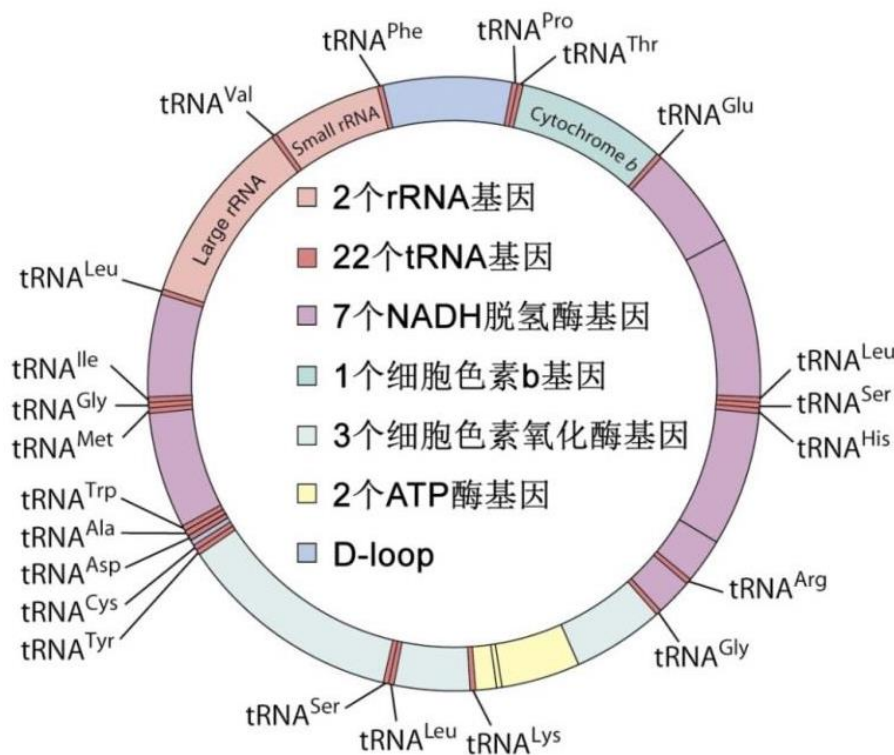


## 二、线粒体遗传及其分子基础



### 1. 人mtDNA的基因组特征

- ① 含有16,569个碱基对的闭环双链DNA分子。双链DNA中，富含G的称为重链H（外环），富含C的为轻链L（内环）。
- ② 能自主复制，在细胞内具有多拷贝。由于核基因编码大量维持线粒体结构和功能的大分子复合物及大多数氧化磷酸酶化酶的蛋白质亚单位，故mtDNA的功能又受核DNA的影响。
- ③ 编码序列占93%，编码37个基因。其中13个为编码蛋白，2个rRNA基因和22个tRNA基因。





- ④ 基因排列紧密。mtDNA无内含子，两条链都有编码功能，且部分区域出现基因的重叠。tRNA的兼用性较强，仅用22个tRNA来识别48个密码子。
- ⑤ 线粒体基因组遗传密码与通用密码不同。UGA不是终止信号，而是色氨酸的密码。AGA，AGG不是精氨酸的密码子，而是终止密码子，因而，在线粒体密码系统中的4个终止密码子（UAA, UAG, AGA, AGG）。

**Table 15.1** Differences Between Human and Yeast Mitochondrial Genetic Codes

Codon <sup>a</sup>	Amino Acid		
	Nuclear Code	Mitochondrial Code	
		Mammal	Yeast
UGA	Termination	Tryptophan	Tryptophan
AUA	Isoleucine	Methionine	Isoleucine
CUN <sup>b</sup>	Leucine	Leucine	Threonine
AGG, AGA	Arginine	Termination	Arginine
CGN <sup>b</sup>	Arginine	Arginine	Termination?

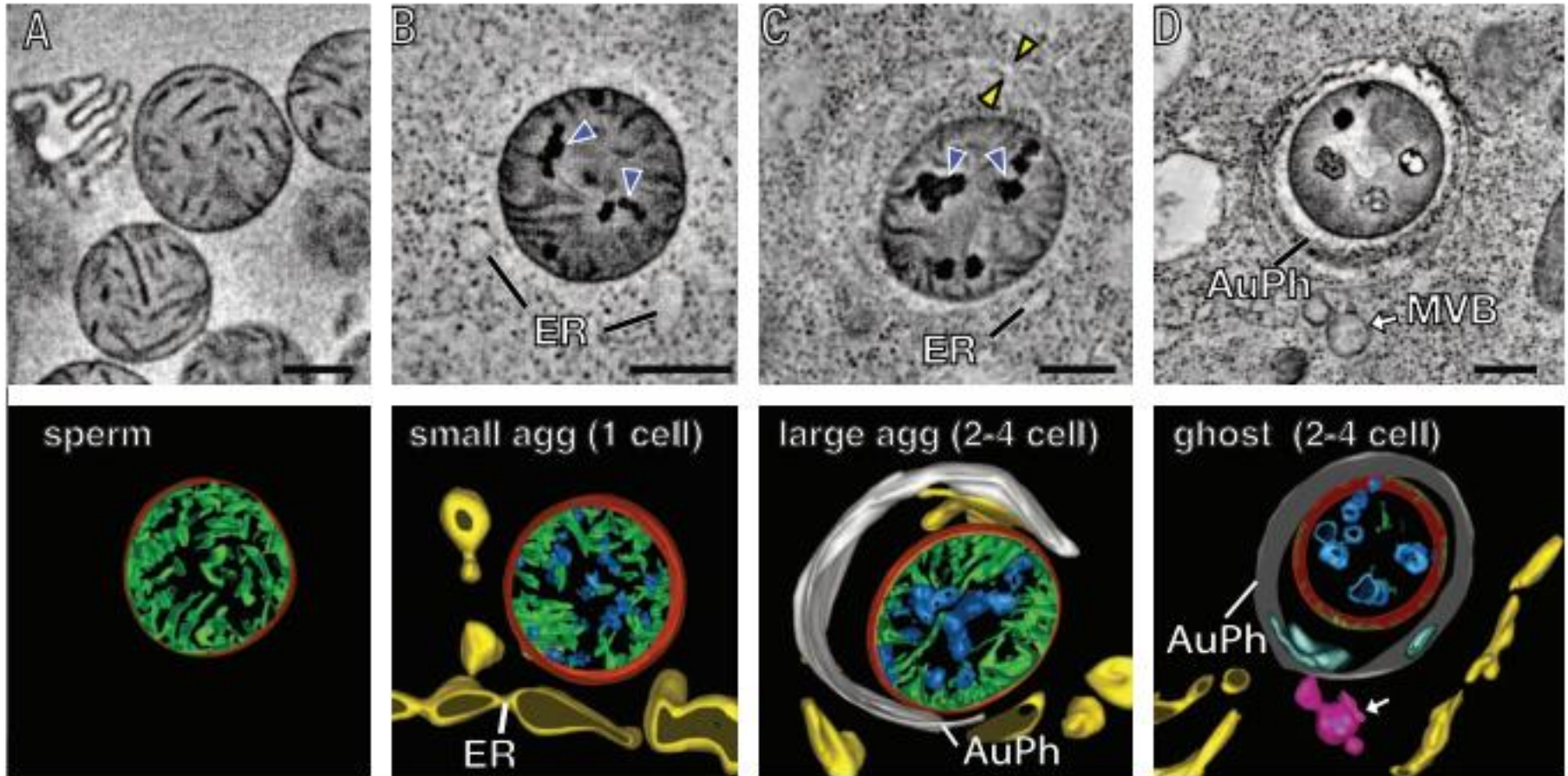
<sup>a</sup>All sequences read 5' to 3'.

<sup>b</sup>N = any one of the four bases A, G, U, and C.

⑥ 为母系遗传，表型分离不规律。人类受精卵中的线粒体通常来自卵母细胞。

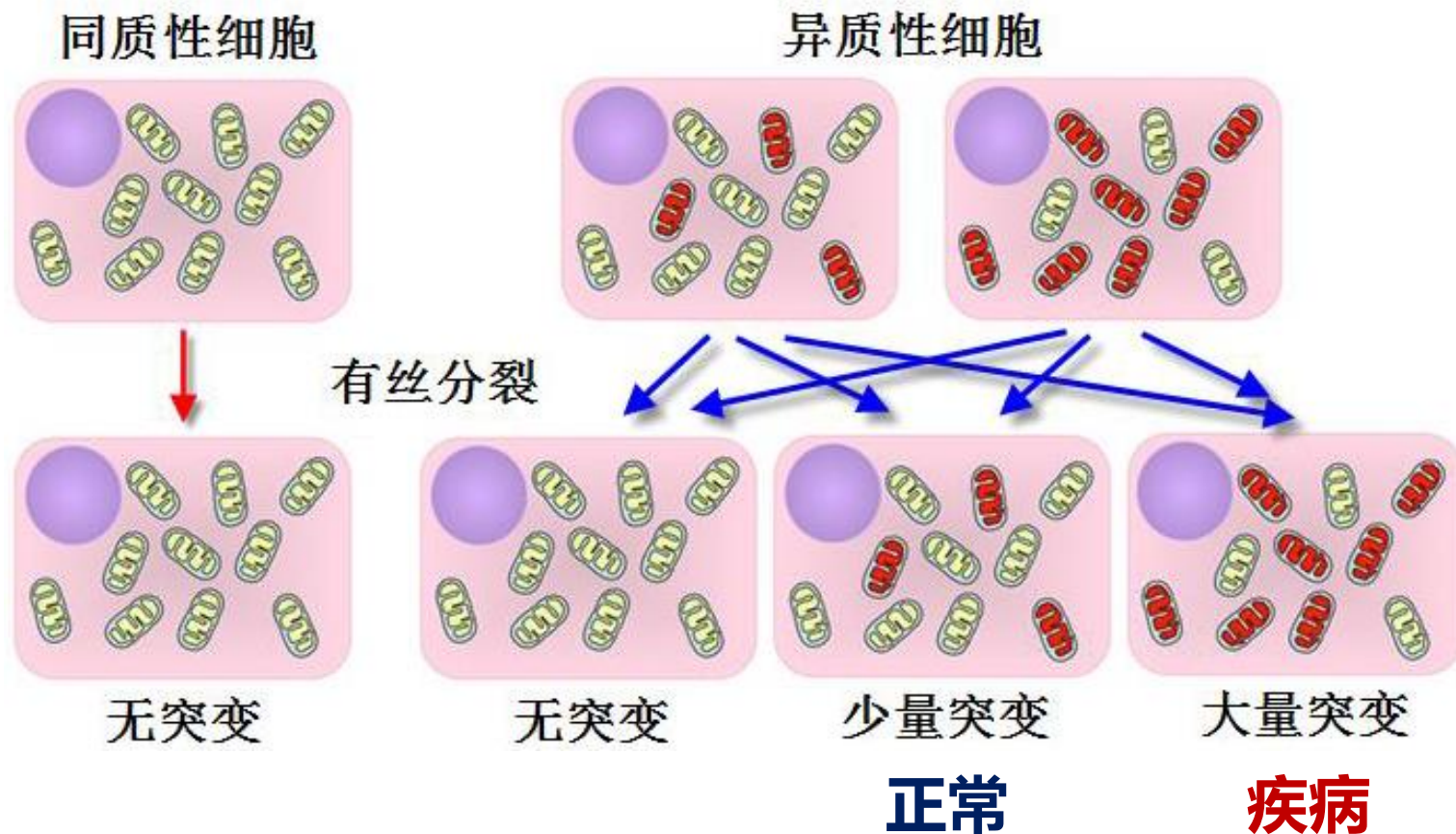


Mitochondrial endonuclease G mediates breakdown of paternal mitochondria upon fertilization.



*Science* 2016 Jul 23; 353(6297): 394

⑦ **阈值效应**。即当突变的mtDNA达到一定的比例时，才有受损的表型出现。





⑧ **突变率高。**比核DNA高10~20倍。主要与几方面有关：

- 1) 缺少组蛋白的保护；
- 2) 超高氧化物环境可能造成大量的氧化损伤；
- 3) 缺少DNA损伤修复系统。

	核 DNA	mt DNA
存在部位	细胞核	细胞质
形态	双螺旋	闭环双链
碱基数(bp)	$3.1 \times 10^9$	16 569
编码基因数	3-3.5 万个	37 个
基因拷贝数	单拷贝	成千上万
间隔顺序	有	无
突变频率	低	高（自身无修复机制）

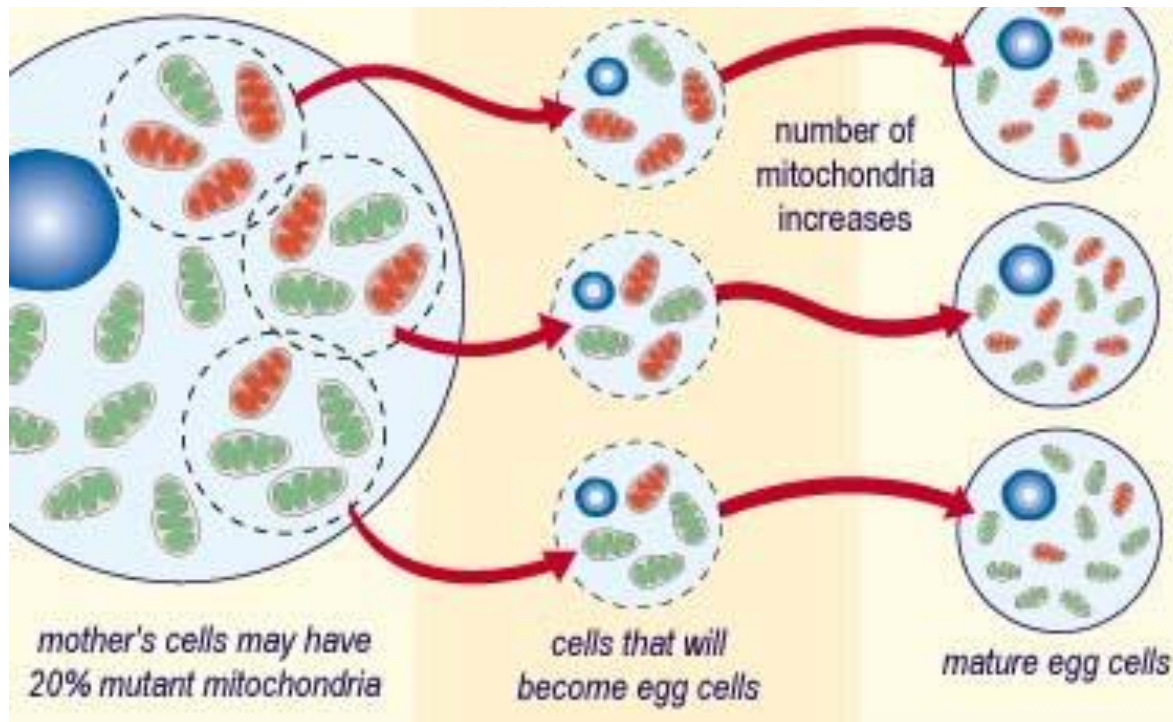




## 2. 遗传瓶颈及其生物学意义

- 一个人的卵母细胞大约有 $10^5$ 个线粒体，但随着卵母细胞的成熟，线粒体数呈急剧下降（数量为10-100个），这个过程称为**遗传瓶颈（genetic bottleneck）**。确切机制尚不清楚。在胚胎开始发育的几天之内，每个细胞的线粒体数量迅速扩增至1万个以上。

# Maternal Inheritance and Genetic Bottleneck Effect



**意义：最大程度地降低携有突变基因的线粒体传给子代的可能性。**若通过“遗传瓶颈”的线粒体含有突变基因，则该线粒体在胚胎发育及组织器官形成过程中不断扩增，成为个别组织细胞中线粒体的主要类型。

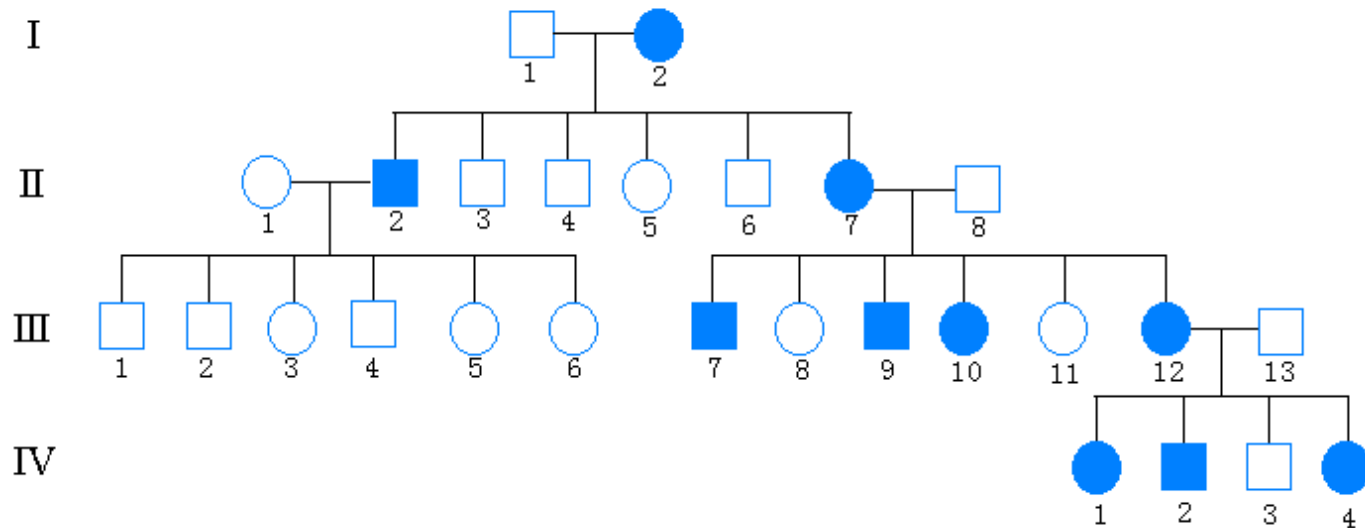


### 三、线粒体遗传病

#### 线粒体遗传病的特点

##### ■ 母系遗传

传递突变线粒体基因的母亲可以是纯质或杂质的患者，但也可以是无疾病表型的杂质携带者。





## ■ 临床症状以中枢神经系统和肌肉组织病变为特征

线粒体病常表现多系统受累的症状，但由于线粒体基因突变累及ATP合成，能量需求大的组织细胞对ATP缺乏较为敏感，因此线粒体遗传病常表现为神经系统疾病、肌病、心肌病等。

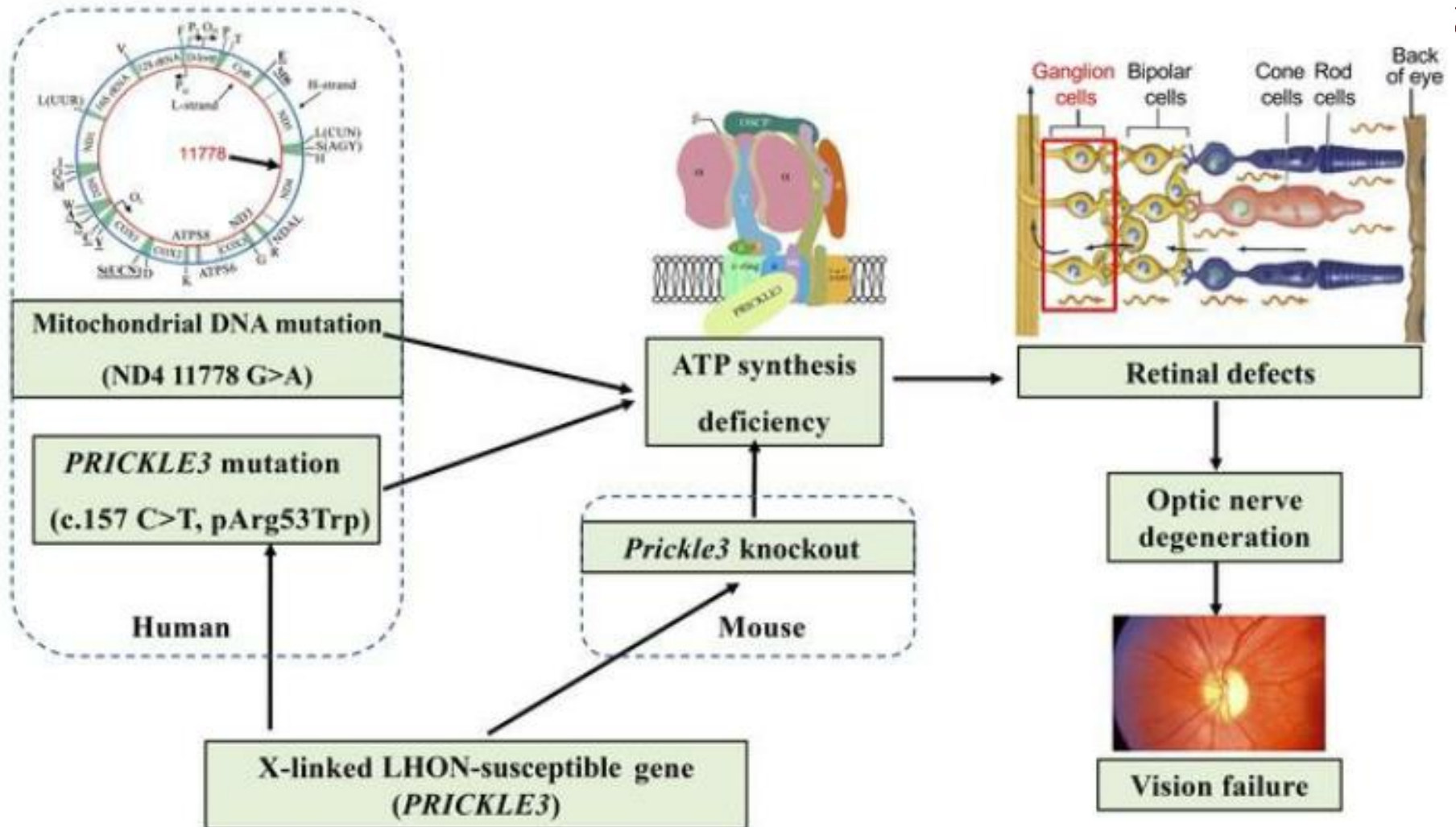
■ 疾病表型的严重程度，取决于：组织细胞对能量的需求和突变mtDNA与野生型mtDNA所占比例（阈值效应）。





# 线粒体遗传病例证

- Leber遗传性视神经病 (Leber hereditary optic neuropathy, LHON)
  - 由m.11778G>A、m.14484T>C、m.3460 G>A三个线粒体基因突变引发能量代谢不足所致
  - 为急性或亚急性眼球后神经炎，导致严重双侧视神经萎缩和大片中心暗点而突发视力障碍，几个月之内出现失明，通常两眼同时受累。
  - 发病高峰是20~25岁。男性患者明显多于女性患者，约5:1。

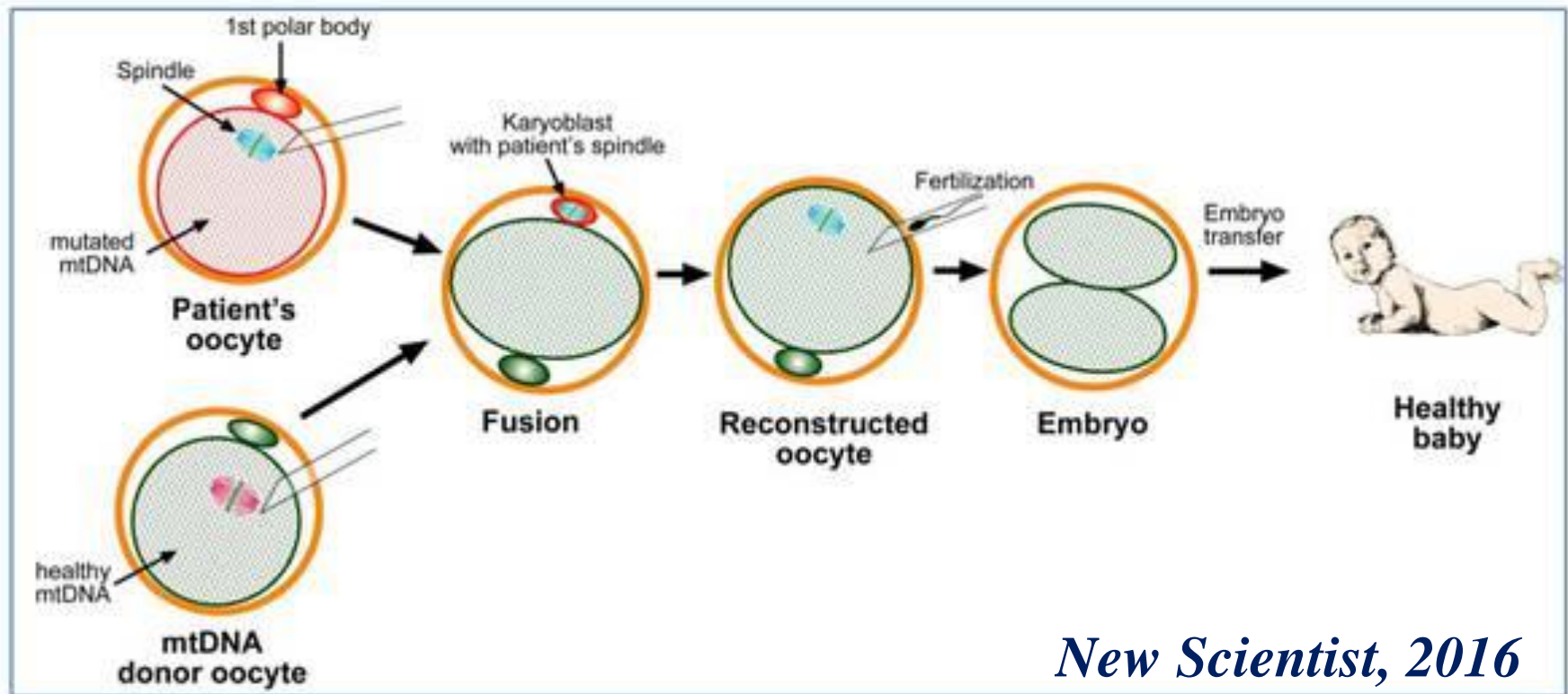


*PRICKLE3* linked to ATPase biogenesis manifested Leber's hereditary optic neuropathy. JCI, 2020



莱氏综合征 (Leigh syndrome)：病儿表现为腹泻、呕吐，导致发育不良，幼年期有很高的死亡率。

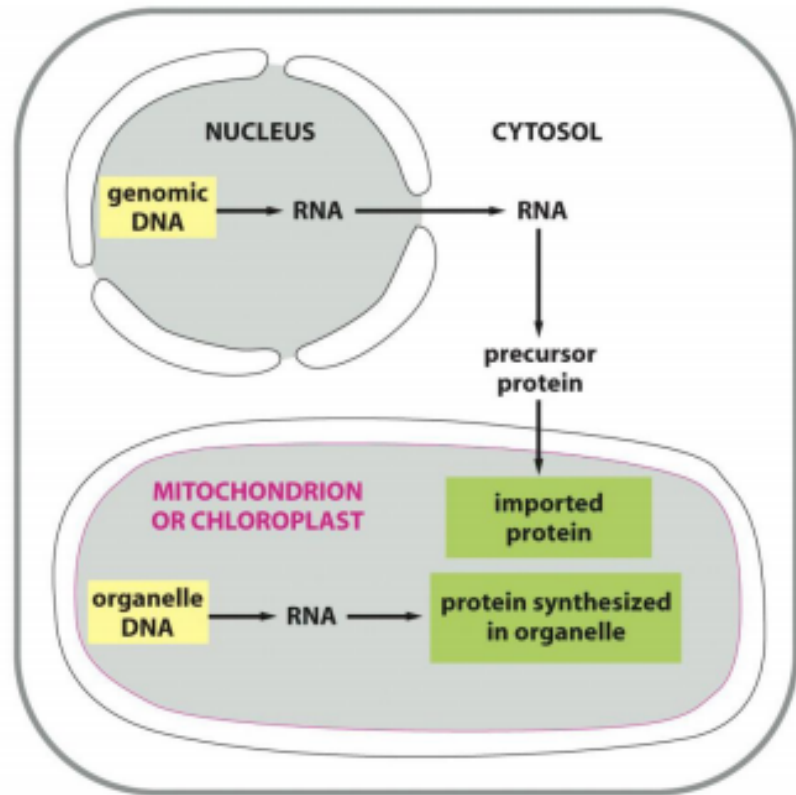
## *First 'three-parent baby' born from nuclear transfer*



**“三亲育子”**：利用人工生殖技术，将来自父母的核基因组与捐赠者所提供的含正常线粒体的卵细胞相结合，从而孕育新生儿。

## 四、核质互作与雄性不育

- **核质互作**：由细胞质基因和细胞核基因互作控制的性状的遗传。
- 真核细胞中细胞核与线粒体、叶绿体之间在遗传信息和基因表达调控等层次上建立的分子协作机制。有序的核质互作是线粒体、叶绿体以及细胞整体生命活动的必要保证。





# 利用核质互作培育杂交植物

## ——植物的雄性不育系

- 杂交水稻利用的是**杂种优势**，即两个遗传组成不同的亲本杂交产生的F1代，在长势、抗逆性、产量等方面比其双亲优越的现象；
- 由于水稻主要是自花授粉且花朵很小，人工授粉不现实，因此培育杂交水稻需要巧妙利用水稻的可育性；





植物花粉败育的现象称为雄性不育 (male sterility)。雄性不育在植物界较为普遍，高等植物的雄性不育是杂种优势利用的一条重要途径。

正常植株花药  
黄色肥大饱满  
很多成熟花粉  
适宜条件下充分裂开  
将花粉散出

不育株花药  
色浅瘦小干瘪水渍状  
无花粉或无正常花粉  
花药不开裂  
无花粉散出

棉花保持系



棉花不育系



# 质-核不育型:

- $S/N$  表示的是细胞质遗传组成。
- $r/R$  表示的是染色体的遗传组成。

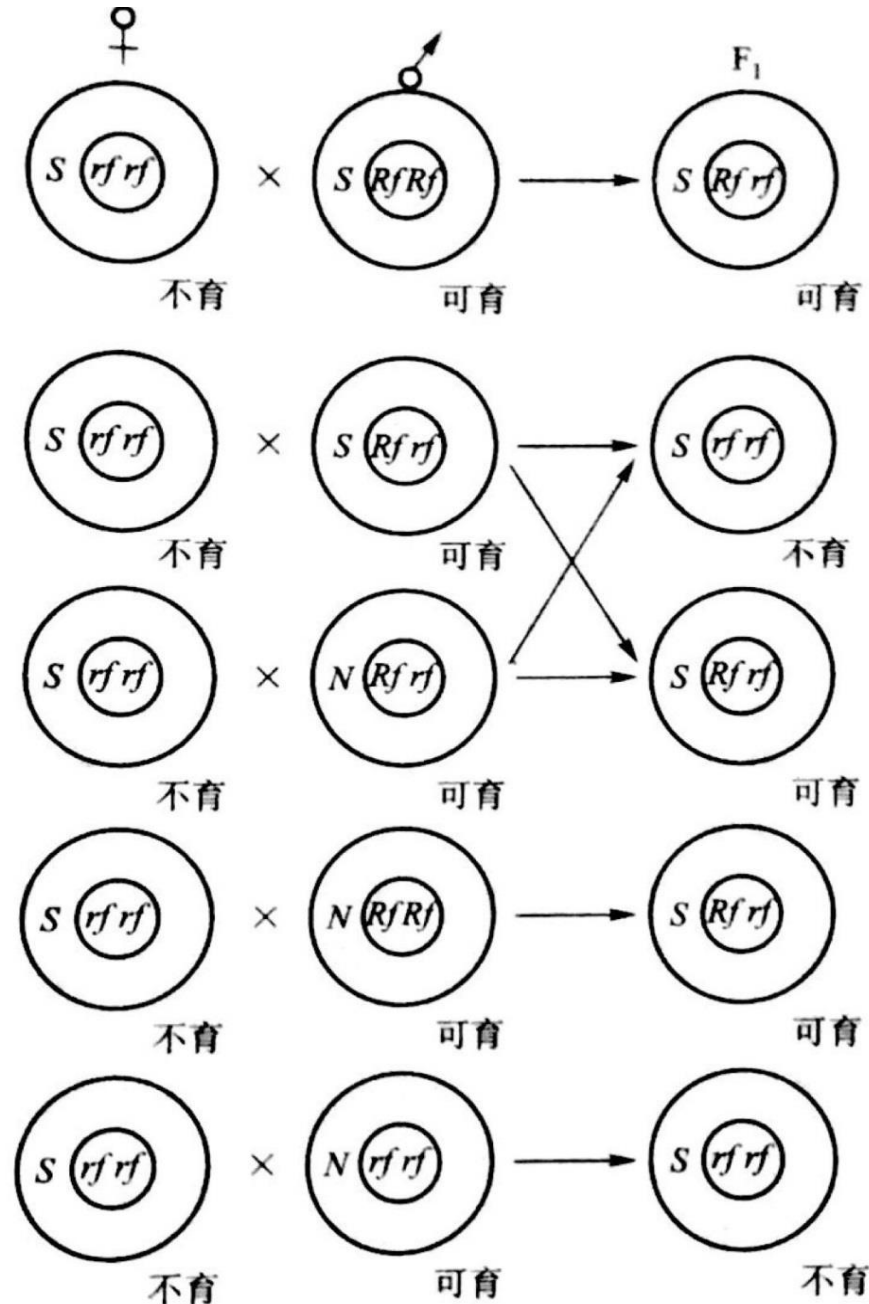
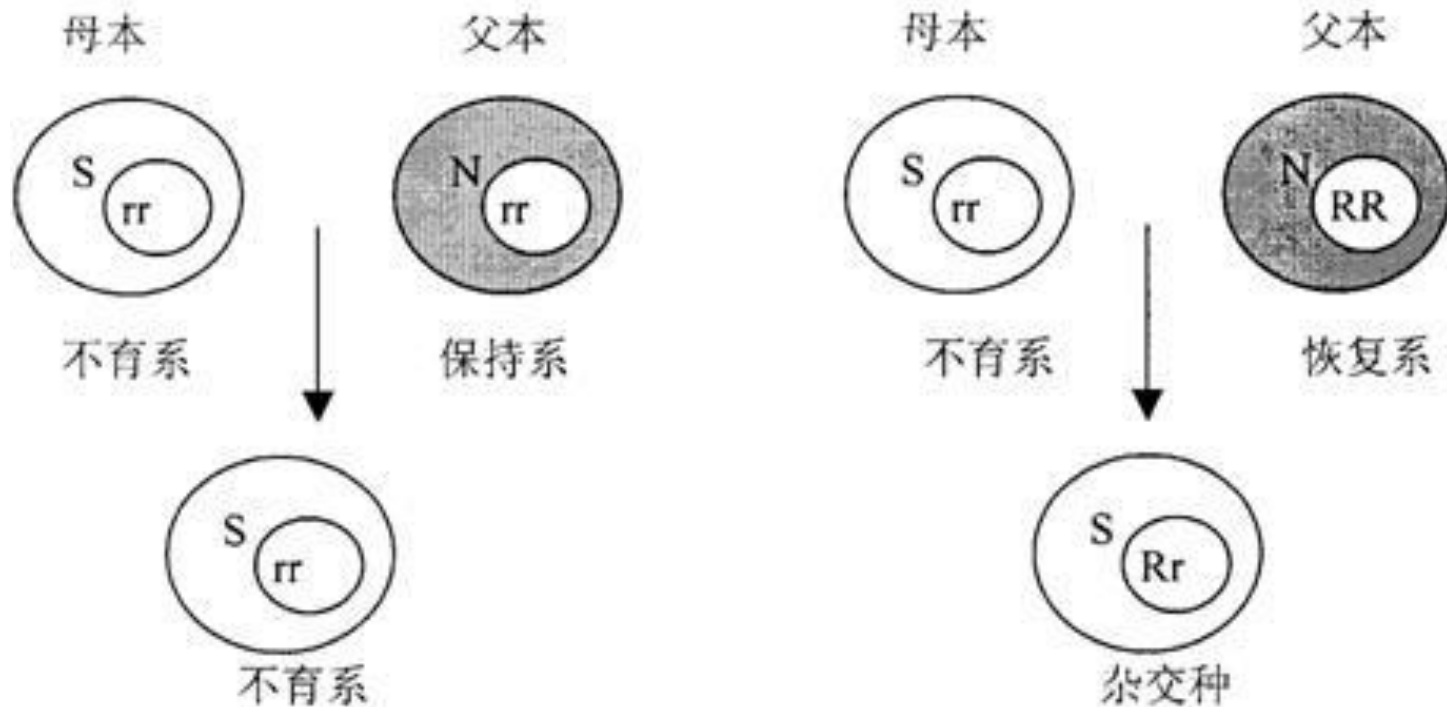


图 10-9 质-核型不育性遗传的示意图

### 三系法:

- 1) 将母本（甲）转育成雄性不育：利用已有的雄性不育品系与甲杂交，并连续回交若干次，得到**雄性不育系甲**；
- 2) **不育保持系**：**雄性正常的甲**提供花粉，用于保证不育系的繁殖留种；
- 3) **恢复系**：父本**乙**

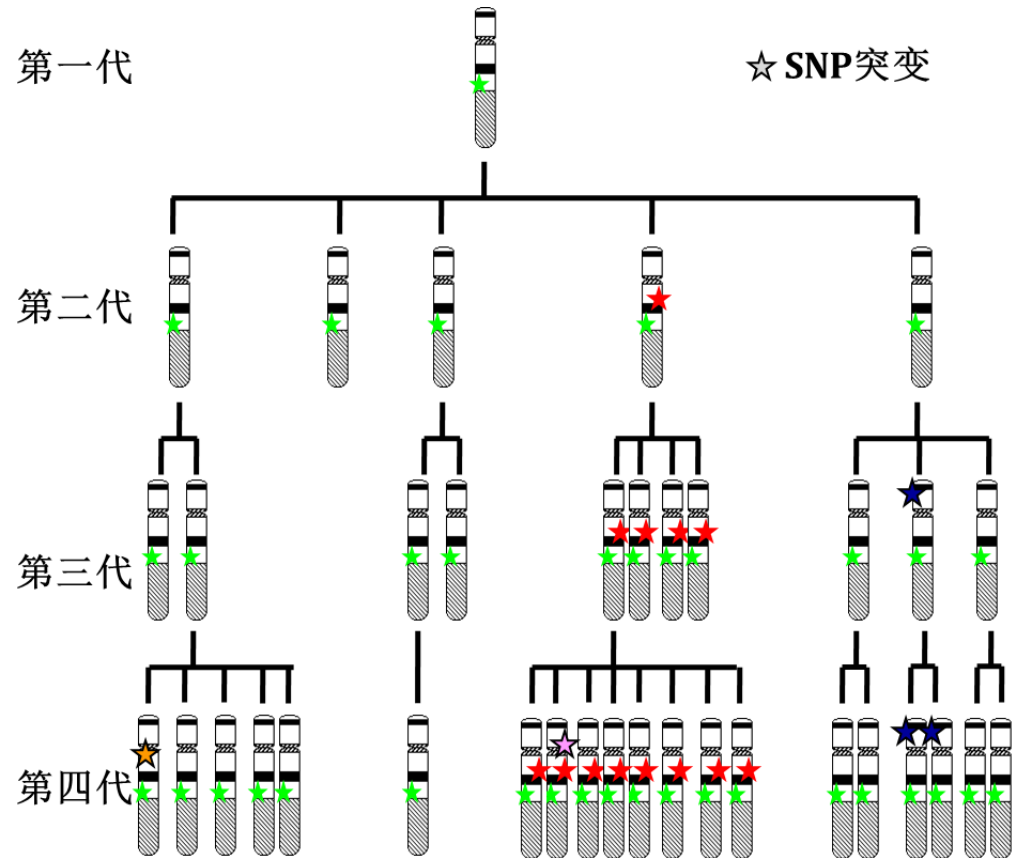




## 五、利用mtDNA研究人类进化

指基因在不同物种间的突变率与物种间的分歧时间接近正线性关系，进而将分子水平的这种恒速变异称为**分子钟**

**(Molecular clock)**,  
可以用来衡量不同物种相分离的进化时间。



## mtDNA用于进化研究的优势:

- 1) 大部分mtDNA比核DNA进化快; 快速进化可以检测到相对短时期内的遗传学变化;
- 2) 母系遗传: 可以将序列追溯到一个共同的女性祖先。



Allan Wilson  
(1934 – 1991)

**Nature. 1987;325(6099):31-6.**

- 现代人类线粒体DNA平均差异率约为0.32%;
- 可以分成两大类: 第一类仅见于一些非洲人中, 第二类则分布于包括其他非洲人在内的所有种族中;
- 现代人都是**约16-20万年前**一个女性的母系后代;





## P323 课后习题：第3、6-11题

11. 正反交在F1往往得出不同的结果，这可以由伴性遗传、细胞质遗传或母性影响来解释。怎样用实验方法来区分这3种遗传机制？

