

# GENETICS

GENETICS



- ◆ 遗传学 刘祖洞 高等教育出版社
- ◆ 现代遗传学 赵寿元 乔守怡 高等教育出版社
- ◆ 遗传学 王亚馥等 高等教育出版社
- ◆ An introduction to genetic analysis (Anthony J. F. Griffiths, et al)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=iga>
- ◆ Principles of Genetics (D. Peter Snustad)
- ◆ Molecular biology of the Cell (Bruce Alberts, et al)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=mboc4>
- ◆ Human Molecular Genetics (Tom Strachan and Andrew P Read)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=hmg>

# 课程安排

## 遗传学的基本概念和发展史 what ?

- ◆ 遗传与变异 (3学时)
- ◆ 孟德尔遗传方式 (3学时)
- ◆ 数量遗传学基本理论 (4学时)

## 基因与基因组 who and how ?

- ◆ 基因概念的发展 (6学时)
- ◆ 基因的连锁分析 (6学时)
- ◆ 基因突变与染色体畸变 (6学时)
- ◆ 基因组与基因表达调控 (6学时)

## 个体发育与群体遗传 why ?

- ◆ 疾病的遗传分析 (6学时)
- ◆ 基因与发育 (5学时)
- ◆ 群体与进化遗传学 (6学时)

# 第一章 绪论 遗传与变异



- 第一节 遗传学的基本概念与发展历史
- 第二节 遗传的分子机制（概论）
- 第三节 遗传学的研究内容与方法
- 第四节 遗传学研究对其他学科的影响

# 第一节 遗传学的基本概念和发展历史

- **遗传学(genetics)** 是研究生物遗传与变异规律的科学，它是生物学领域中重要的分支科学。
- **遗传 (heredity)** 是生物性状或信息世代传递的现象；因为遗传的作用，一物种只能繁育出同种生物。

遗传 — “种瓜得瓜，种豆得豆”

- **变异 (variation)** 是生物性状在世代传递过程中出现的差异现象；由于存在变异，生物的子代与亲代，子代与子代之间存在一定的差别。

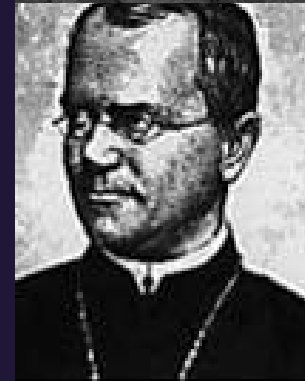
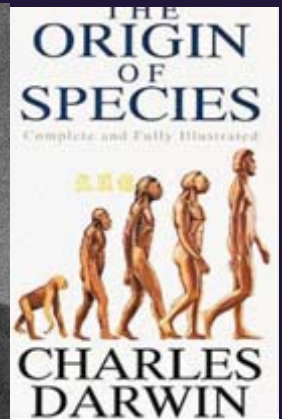
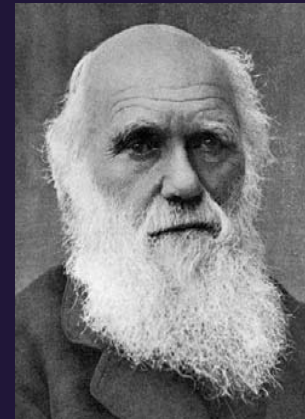
变异 — “一母生九子，母子十个样”

# 遗传与变异的关系

- 遗传与变异是生物生存与进化的基本因素。遗传维持了生命的延续。没有遗传就没有生命的存在，没有遗传就没有相对稳定的物种。
- 变异使得生物物种不断推陈出新。没有变异，就没有物种的进化；没有变异，就没有新物种的形成。
- 遗传与变异相辅相成，共同作用，使得生命世界生生不息，多彩多样。

# 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

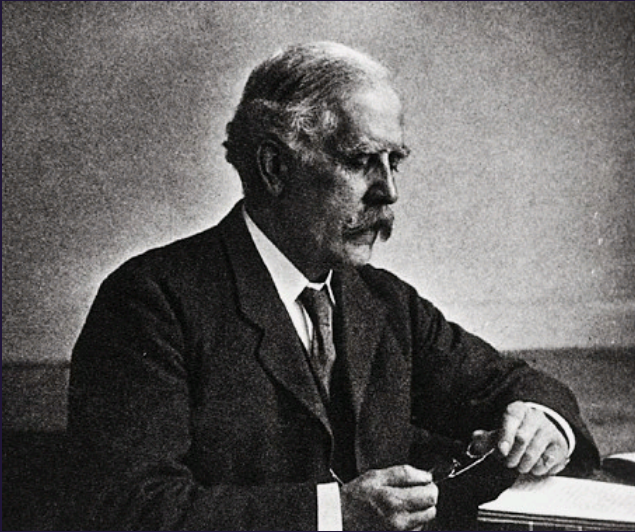




## 遗传物质“泛生论”与“颗粒论”的争论

- 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。

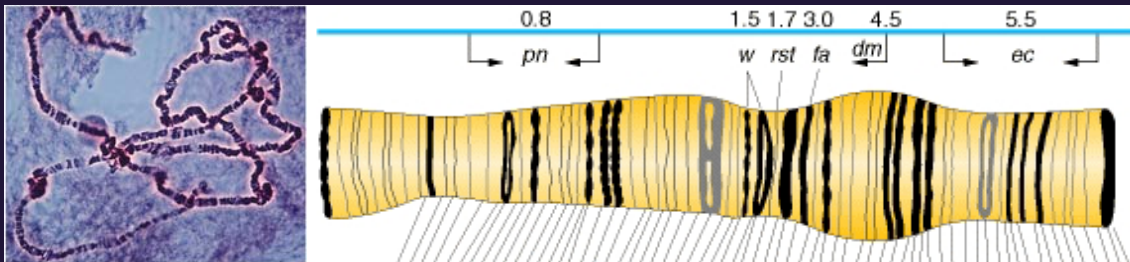
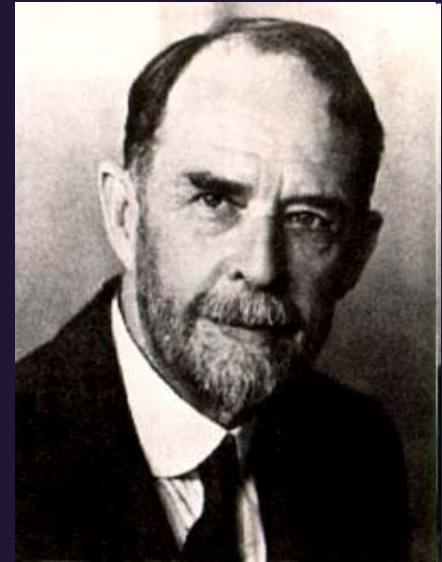
## 20AD-- 现代遗传学开端



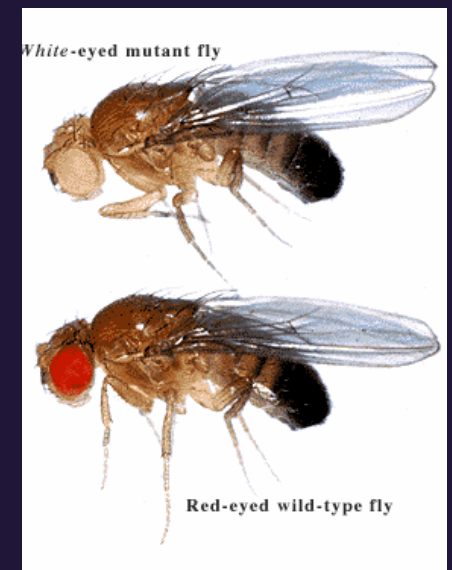
- 1909年加洛德(Archibald Edward Garrod, 1857–1936)发表人类先天代谢疾病的论著，提出了“one mutant gene - one metabolic block”的概念。
- 人类发现的第一例遗传疾病 —— 尿黑酸症(alkaptonuria)
  - 1. 该病在家族中的遗传遵循孟德尔遗传规律，是由遗传因素造成的代谢疾病。
  - 2. 尿黑酸是酪氨酸的代谢中间产物，由于生化代谢途径中分解尿黑酸的酶发生突变，造成尿黑酸的积累。

酪氨酸 --A-- 4-羟苯丙酮酸 --B-- 尿黑酸 --C-- 延胡索酸，乙酰乙酸 --D-- 乙酰辅酶A

- 1911年，美国遗传学家摩尔根 (Thomas Hunt Morgan, 1866-1945) 以果蝇为材料进行遗传学研究，提出了**基因学说**，指出**基因是确切存在的物质**，呈**直线状排列在染色体上**。

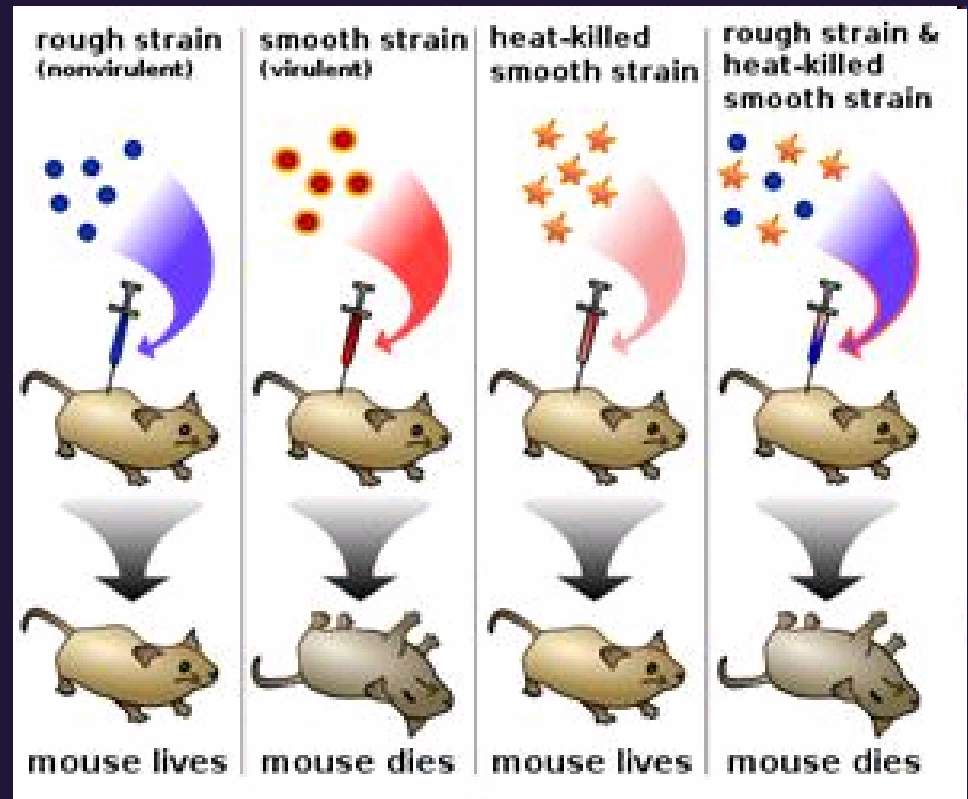


- **伴性遗传** (红白眼)
- **连锁和交换** (黑灰体, 长残翅)



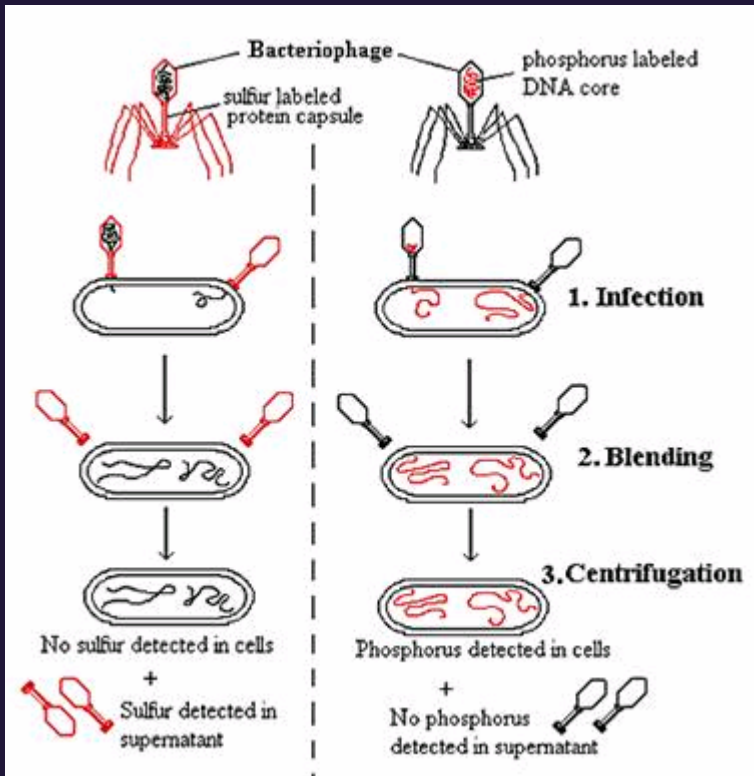
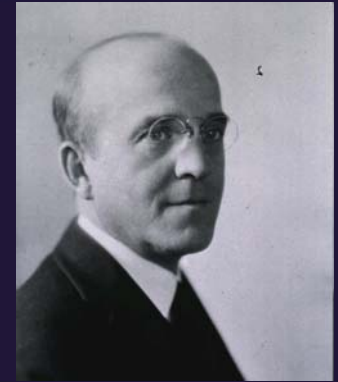


- 1928年，英国病理学家格里菲斯(Frederick Griffith, 1879-1941)利用肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)转化实验发现了可遗传因子。



- 试验1：粗糙型菌株 (R)
- 试验2：光滑型菌株 (S)
- 试验3：高温处理致死的S
- 试验4：高温处理致死的S和正常的R

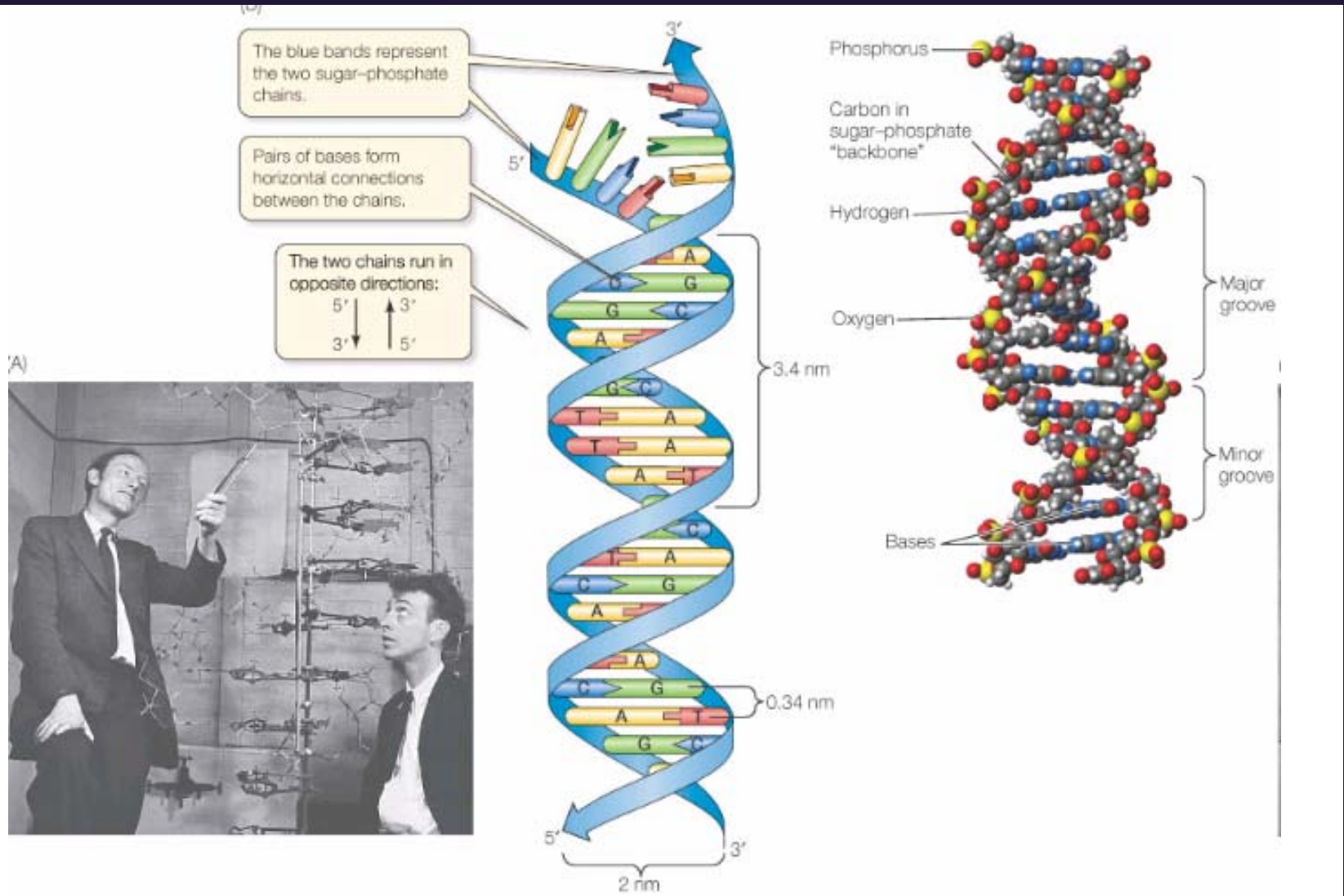
- 1944年, 艾弗里(Oswald Avery, 1877-1955) 分离了肺炎链球菌的不同组分, 证明**遗传物质是DNA**。


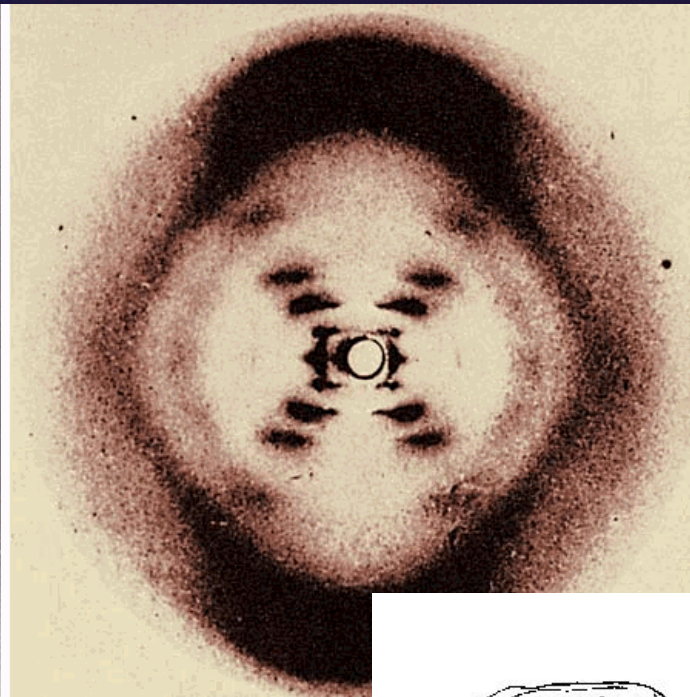


- 1952年, 赫希 (Alfred Hershey, 1908-1997)与蔡斯(Martha Chase, 1927-2003)利用同位素标记的噬菌体侵染实验进一步证明了**遗传物质是DNA**。



- 1953年，沃森(James Watson, 1928- )和克里克(Francis Crick, 1916-2004)发表**DNA双螺旋结构**。





**ERWIN CHARGAFF FOUND.**

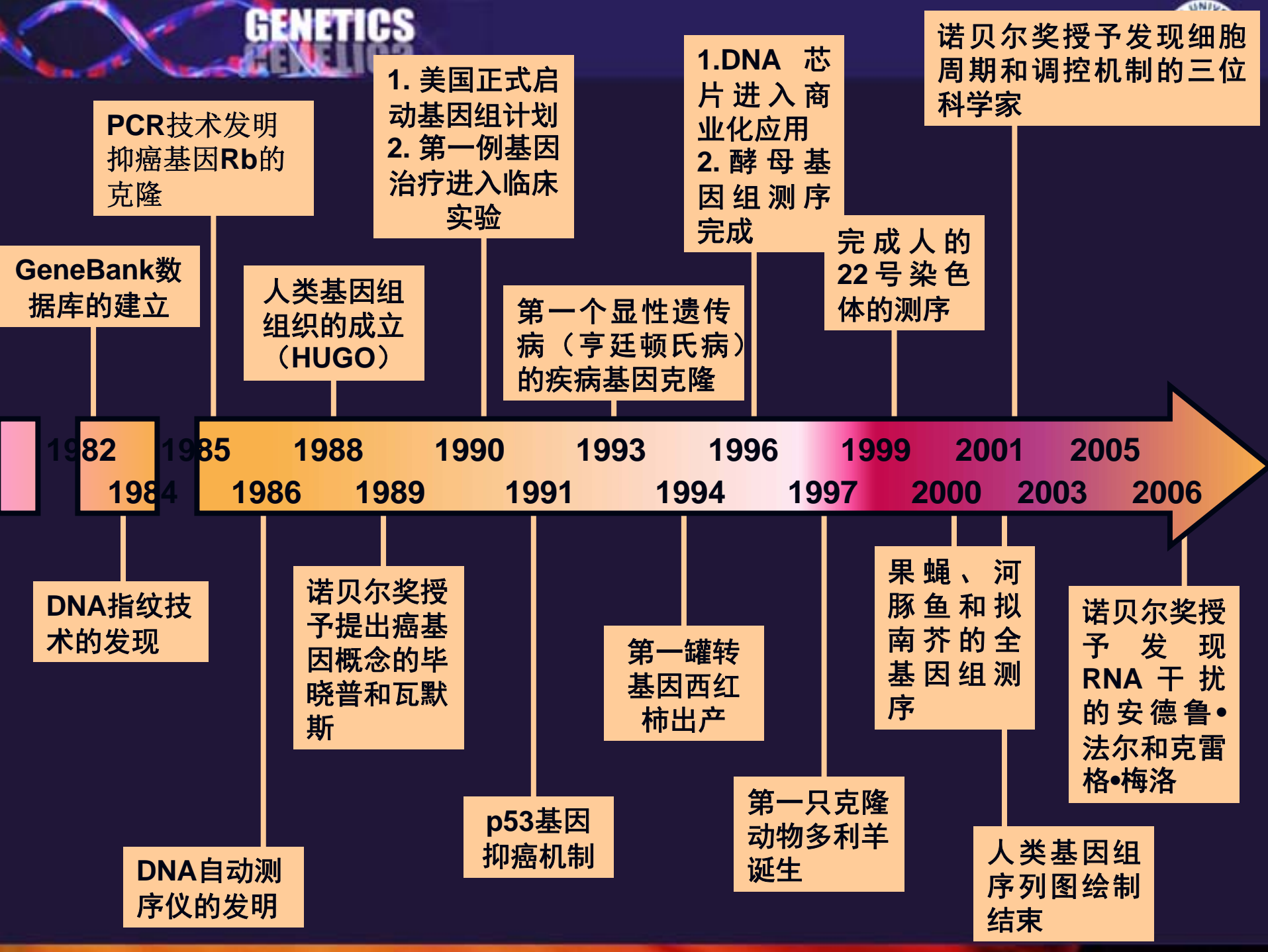
- ① THE COMPOSITION OF DNA VARIED FROM ONE SPECIES TO ANOTHER, IN PARTICULAR IN THE RELATIVE AMOUNTS OF THE BASES A, C, T, G.
- ② IN ANY DNA, THE NUMBER OF A'S WAS THE SAME AS THE NUMBER OF T'S; SIMILARLY, THE NUMBER OF C'S WAS EQUAL TO THE NUMBER OF G'S.

WHAT DID THIS MEAN?  
CHARGAFF COULDN'T SAY...





# GENETICS



诺贝尔奖授予发现细胞周期和调控机制的三位科学家

1. DNA 芯片进入商业化应用  
2. 酵母基因组测序完成

1. 美国正式启动基因组计划  
2. 第一例基因治疗进入临床实验

PCR技术发明  
抑癌基因Rb的克隆

完成人的22号染色体的测序

第一个显性遗传病 (亨廷顿氏病) 的疾病基因克隆

人类基因组组织的成立 (HUGO)

GeneBank数据库的建立

1982

1985

1988

1990

1993

1996

1999

2001

2005

1984

1986

1989

1991

1994

1997

2000

2003

2006

DNA指纹技术的发现

诺贝尔奖授予提出癌基因概念的毕晓普和瓦默斯

第一罐转基因西红柿出产

果蝇、河豚、南芥的全基因组测序

诺贝尔奖授予发现RNA干扰的安德鲁·法尔和克雷格·梅洛

DNA自动测序仪的发明

p53基因抑癌机制

第一只克隆动物多利羊诞生

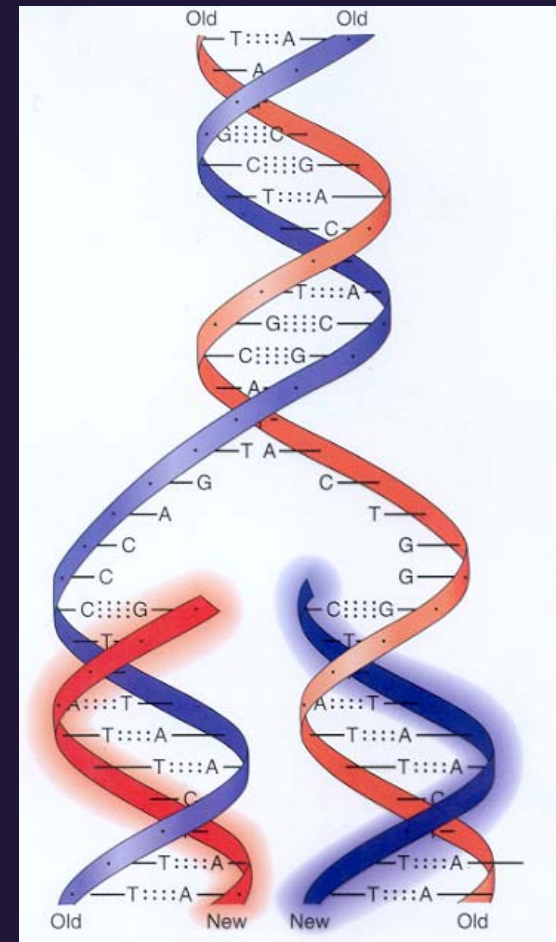
人类基因组序列图绘制结束

## 现代遗传学的定义和研究内容

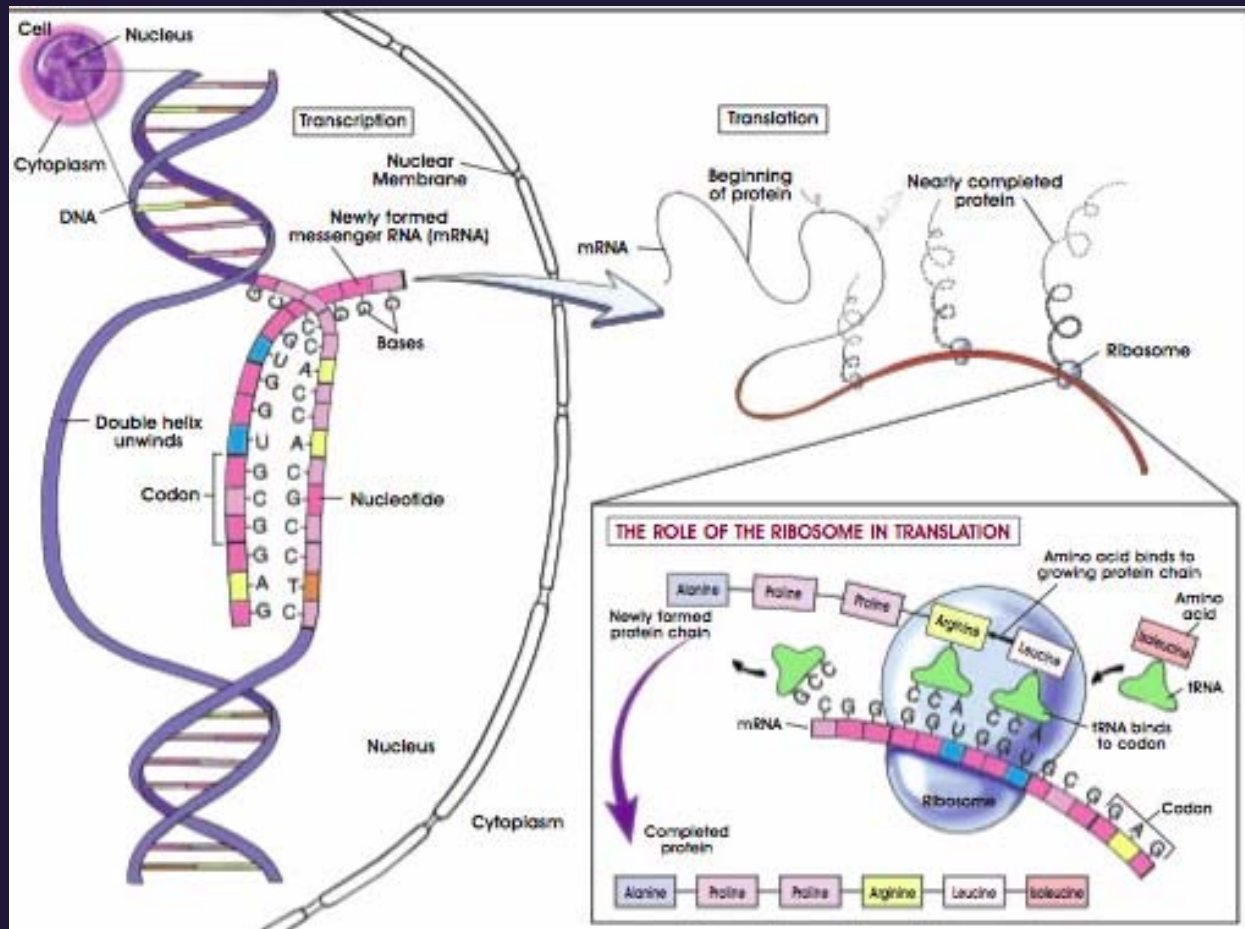
- 从分子水平，遗传学是研究基因结构，信息传递，表达和调控的科学，这也是现代遗传学的研究重点。
- 现代遗传学关注基因组序列，基因网络关联以及基因的时空表达调控。
- 遗传学课程的内容是一个经典理论中展现现代进展，现代进展中隐含经典理论的水乳交融的知识体系，不能孤立地、割裂地学习和认识遗传学知识。

## 第二节 遗传的分子机制（概论）

- DNA的半保留复制是遗传信息准确传递的关键机制。

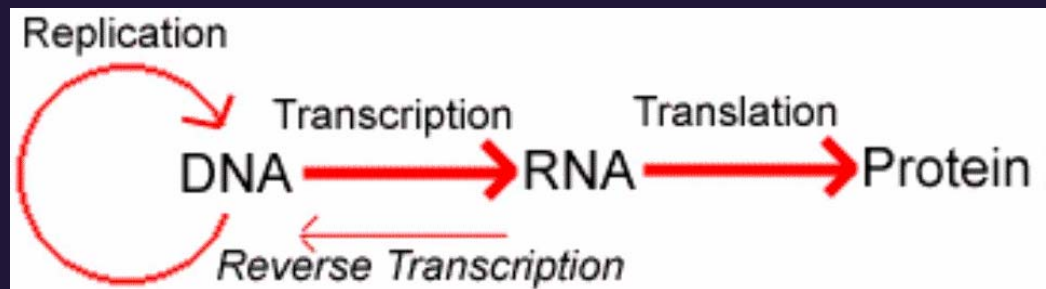


- DNA的转录和翻译是遗传信息得以表达的关键机制。



## 传统理论的挑战1

- 中心法则需要扩充；

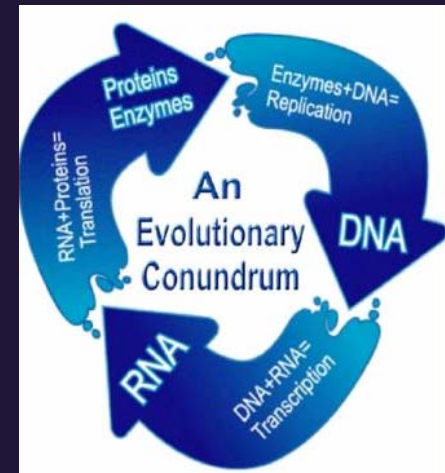


- DNA的转录产物不仅仅有编码蛋白质的mRNA；一些RNA转录产物可以以RNA形式发挥作用，如rRNA，tRNA，snRNA，snoRNA，hnRNA，miRNA等；蛋白质对DNA复制、转录、RNA复制、反转录、翻译等环节都具有调控作用；以RNA为遗传物质的生物可以直接进行RNA复制和转录……

1. 先有鸡还是先有鸡蛋？

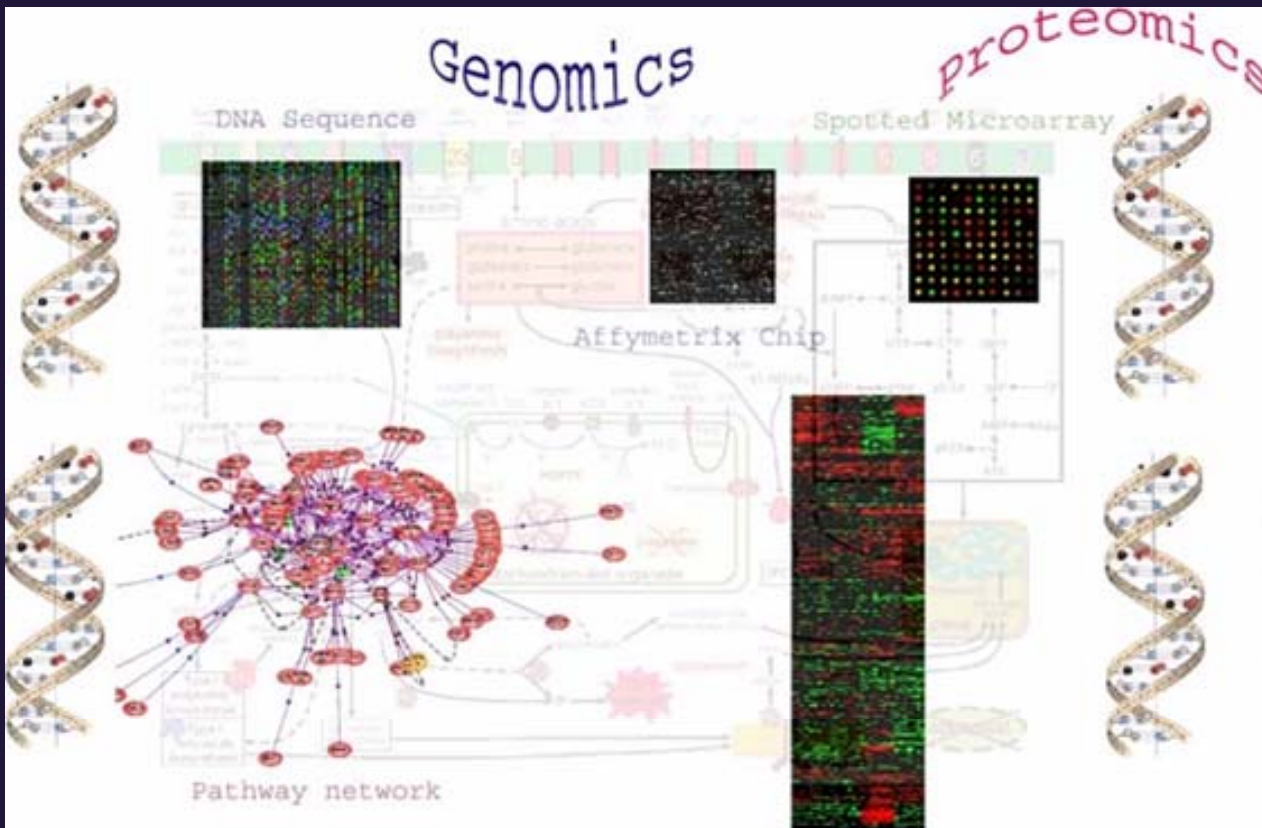


2. 先有DNA、RNA还是先有蛋白质？



## 传统理论的挑战2

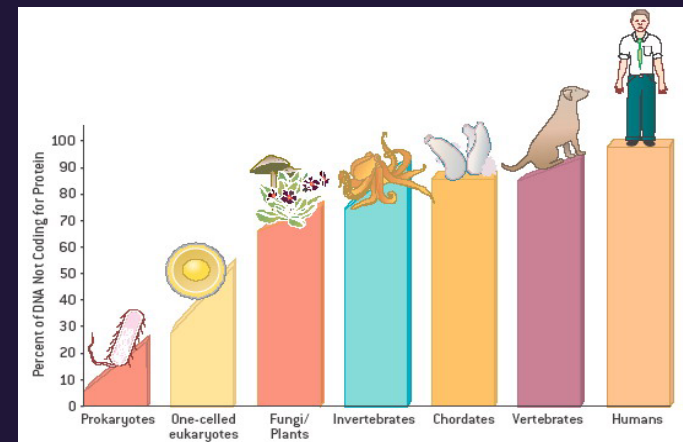
- 孤立的研究单个基因不能满足需求，要从基因组、转录组、蛋白组水平研究遗传的分子机制；



科学悖论:生物的基因组在进化过程中越来越复杂,但是人的基因组却比有些低等生物的基因组还简单 —— **C值悖论**

在人类基因组中,全部基因序列只占基因组的2%左右。基因组内的非基因序列曾一度被研究者称为“垃圾DNA”(junk DNA)。

种类	Mb
大肠杆菌	4.64
啤酒酵母	12.1
线虫	100
果蝇	140
蝗虫	5000
小鼠	3300
豌豆	4800
玉米	5000
小麦	17000
人	3000





## 基因与性状的复杂关系

- 凡是遗传的性状都与基因有关。
- 与基因有关的性状并非都是可遗传的。
- 性状的变化不一定都与基因有关。
- 基因组序列不改变也会形成性状的变化。
- 基因组序列不改变形成的性状的变化可以是遗传的，也可以是不遗传的。

## 第三节 遗传学的研究内容与方法

遗传学关注所有生命的遗传变异规律。

- 从遗传学的研究**对象**划分

人类遗传学；植物遗传学；动物遗传学；微生物遗传学。

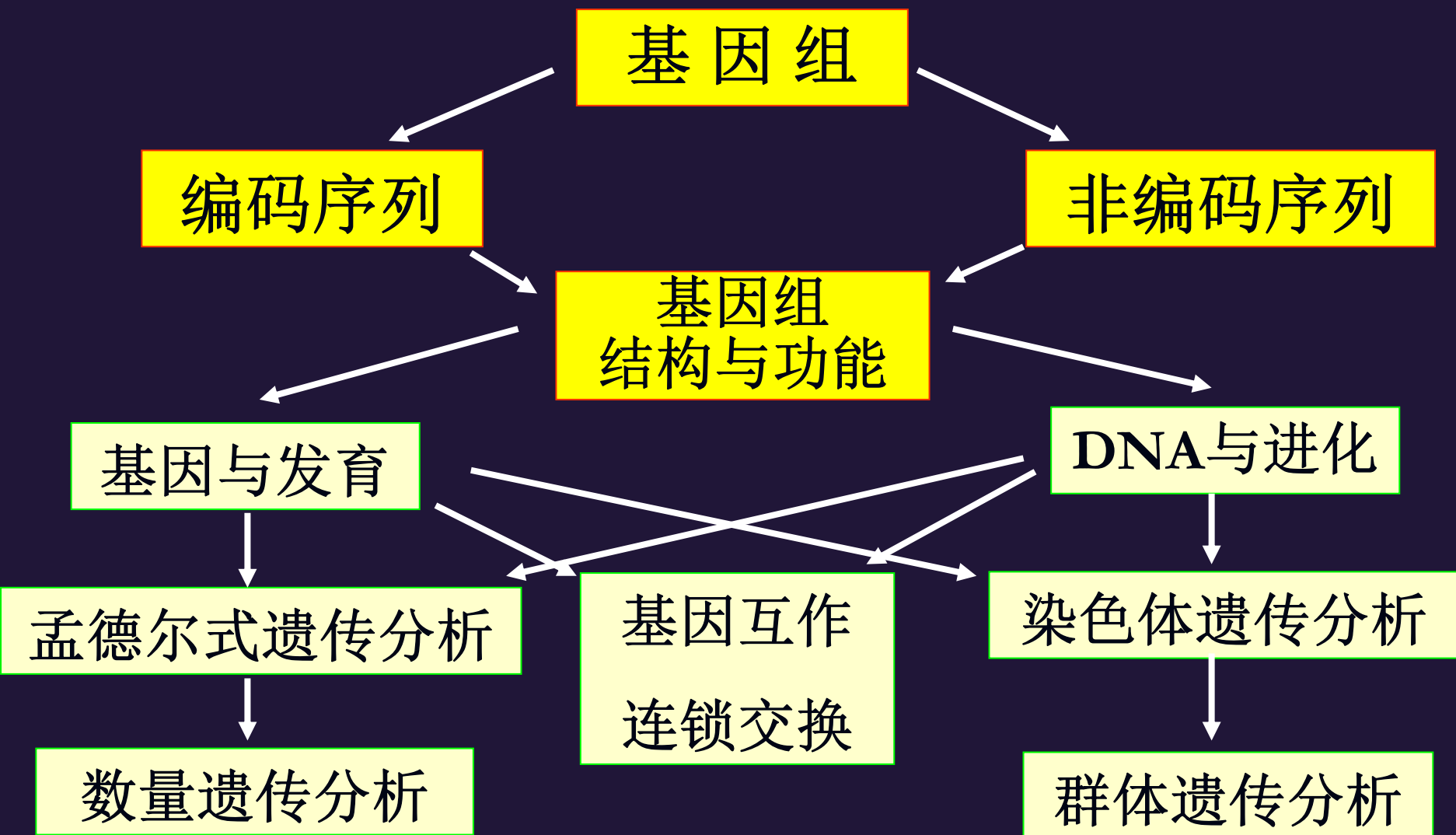
- 从遗传学的研究**层次**划分

群体遗传学；细胞遗传学；分子遗传学。

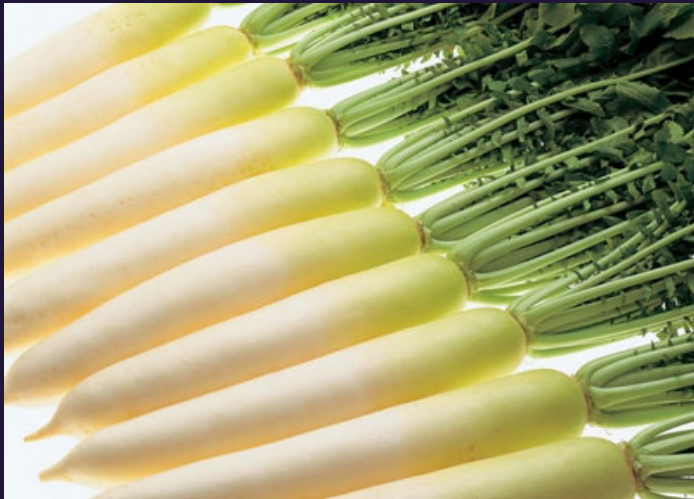
- 从遗传学的研究**具体内容**划分

进化遗传学；免疫遗传学；肿瘤遗传学。

# 系统整合的研究方法







- 紫薇花色不同、萝卜的表皮颜色不同，你能从中提出什么样的遗传学问题？
- 你会如何设计课题来解决提出的问题？

# 遗传学研究的基本策略 1

- 正向遗传学（forward genetics）

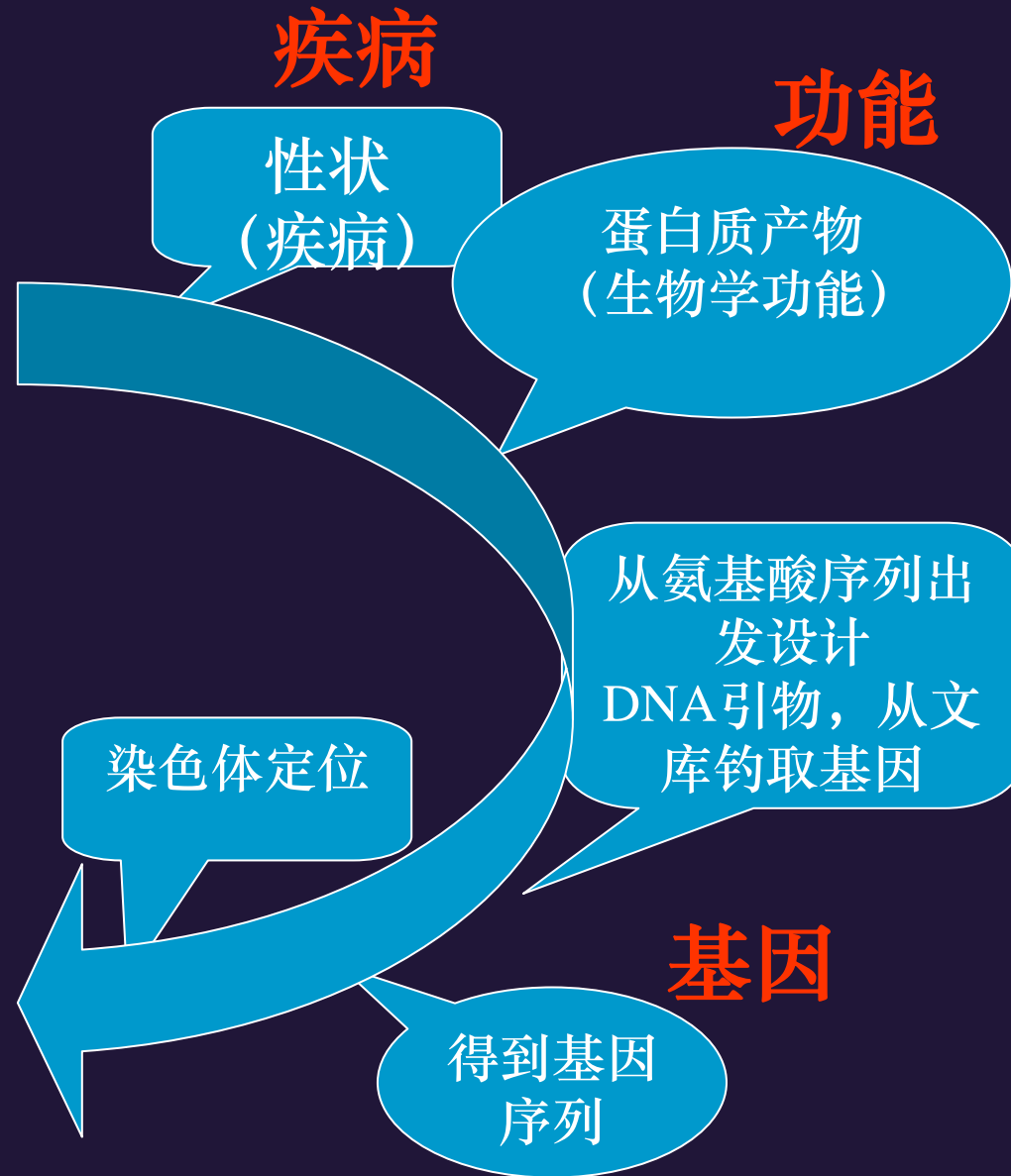
通过生物个体或细胞的基因组的自发突变或人工诱变，寻找相关的表型或性状改变，然后从这些特定性状变化的个体或细胞中找到对应的突变基因，并揭示其功能。

随机诱变 – 表型筛选 – 基因定位

从表型变异到基因型变异的研究

# 功能克隆

- 镰刀形细胞贫血症，血红蛋白突变后形成棒状结构，失去携氧能力；
- 首先分离得到病变蛋白，测出肽链的氨基酸序列，反推DNA序列，制备探针从cDNA文库中筛选得到相应的编码基因，完成染色体定位得到全基因序列。





## 正向遗传学研究方法的缺点

- 遗传突变通常是**不可逆**的，尤其是多细胞生物的基因突变。
- 绝大部分突变是**不可控**的，它们的活性无法按照研究者的愿望进行转换；即使有一些条件型突变，如温度敏感型突变，对温度的改变不仅仅影响突变，而且会影响到有机体的整体变化。
- 遗传突变的生物学效应比较**缓慢**，对于细胞内一些快速化学反应如信号传递，很难及时检测。遗传突变通常是质的改变——蛋白质活性的增加或丧失，难以研究其动态变化或动力学过程。
- 由于**哺乳动物**具有繁殖缓慢、个体大、巨大的双倍体基因组等特性，遗传突变手段不现实。

## 遗传学研究的基本策略 2

- 反向遗传学” (reverse genetics)

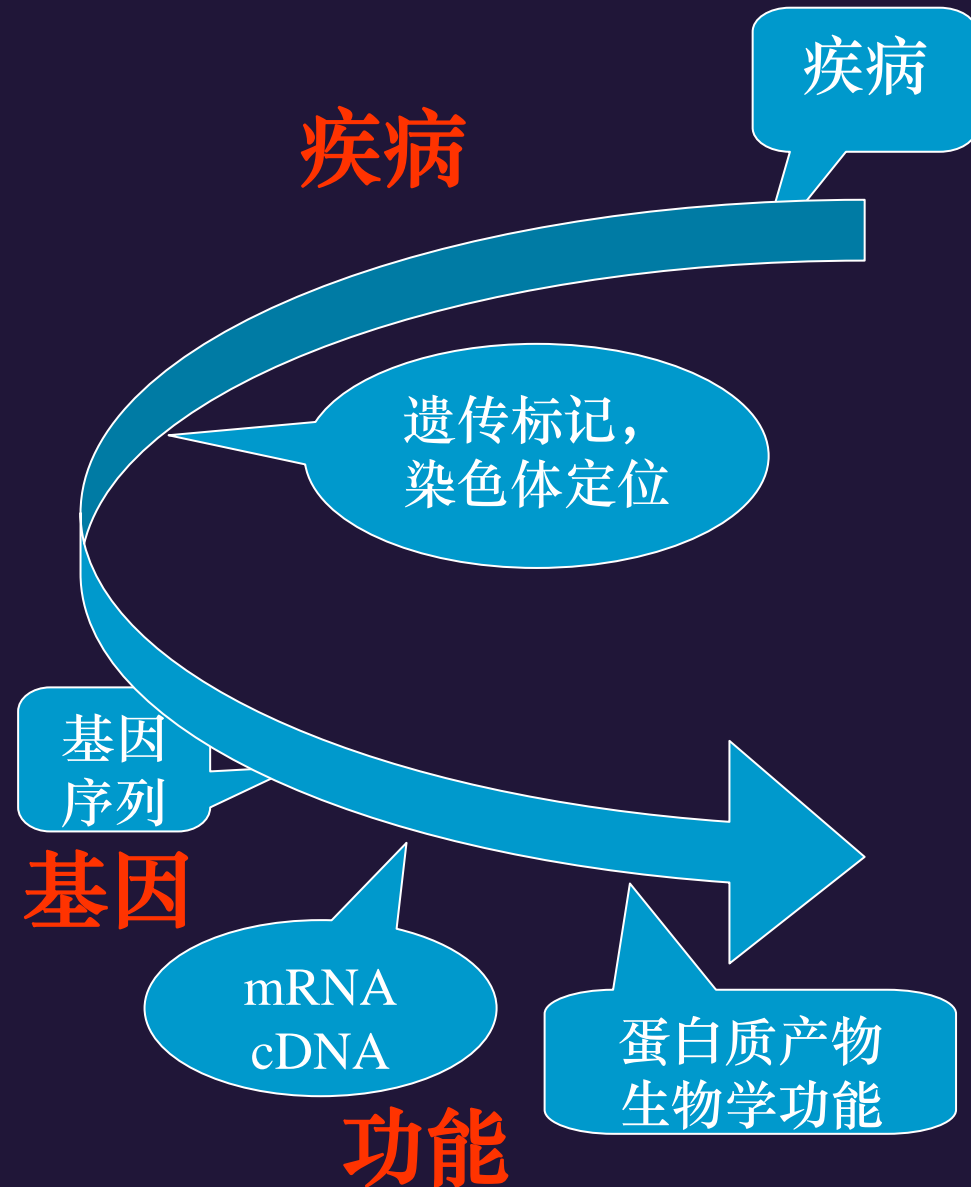
改变某个特定的基因或蛋白质，然后再去寻找有关的表型变化。例如基因剔除技术或转基因研究。

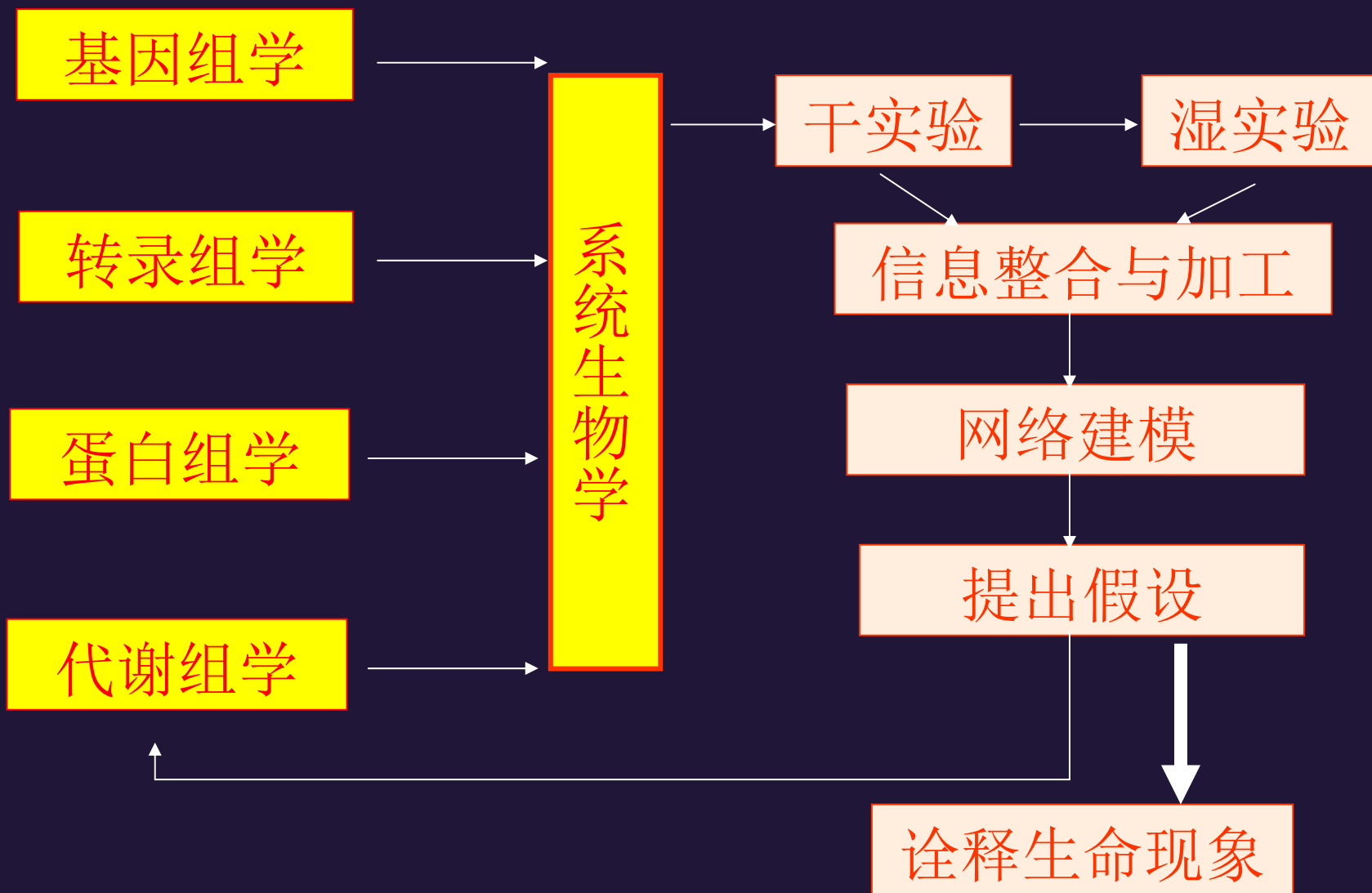
挑选基因 – 转基因/基因剔除 – 表型研究

从基因型变异到表型变异的研究方法

# 定位克隆

- 通过遗传连锁或细胞学定位技术分析找出与目的基因紧密连锁的遗传标记。再从候选的染色体区段内分离克隆所要研究的基因，并进一步研究其功能。
- Huntington舞蹈症是第一个通过连锁分析定位的遗传病。
- 随着基因组序列的测序完成，全基因组扫描已经成为流行的定位克隆方法。





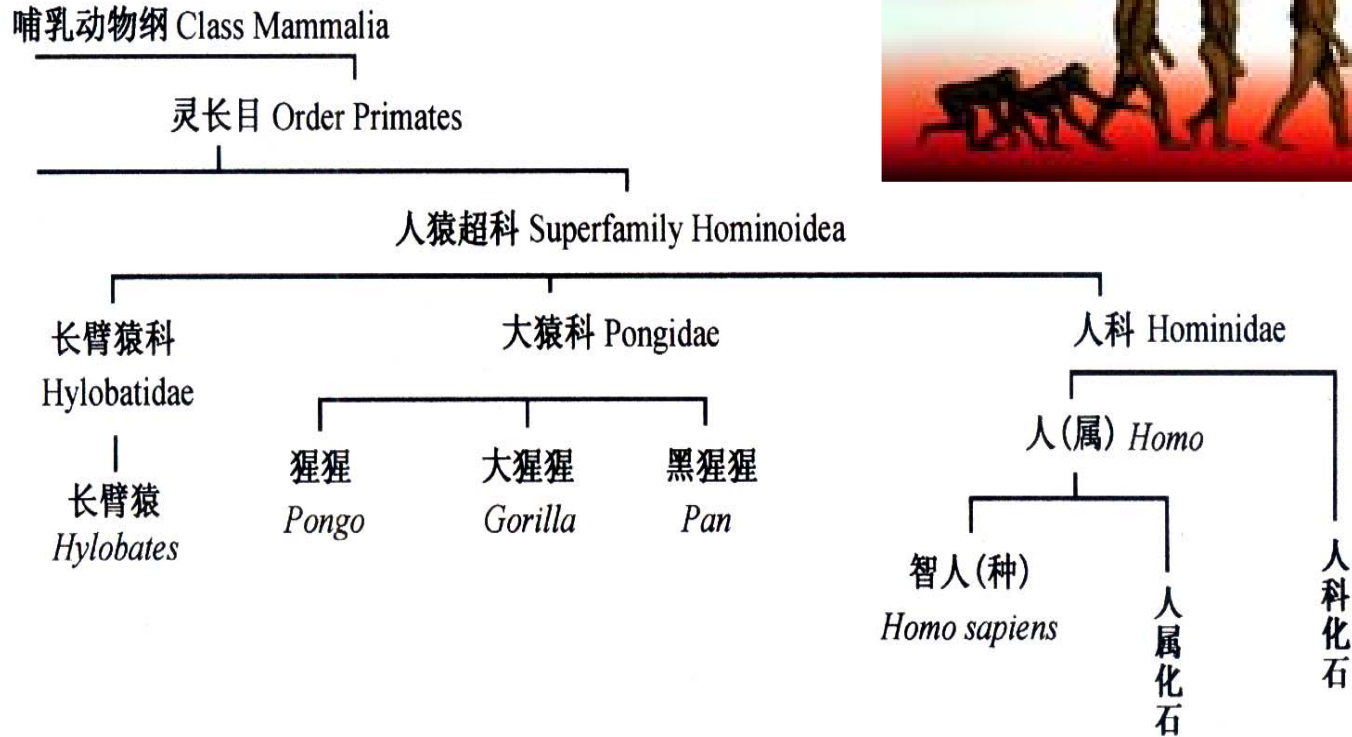
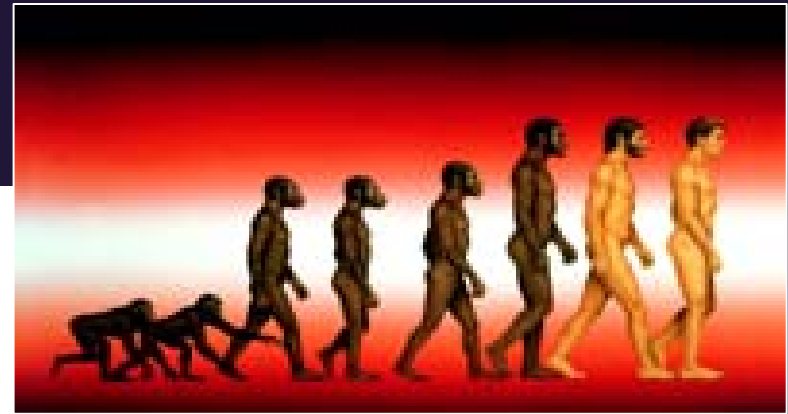
## 遗传学研究方法

- 家系分析— 性状变异，传递途径
- 生物信息— 寻找基因，基因定位
- 分子实验— 基因结构，表达调控
- 模型分析— 信号传导，功能预测

## 第四节 遗传学的研究价值及其影响

- 遗传学对人类学、历史学的影响；
- 遗传学对农林牧副渔业的影響；
- 遗传学对医学的影响；
- 遗传学对社会的影响；

# 案例1: 人类起源



人属于脊椎动物亚门哺乳纲灵长目人猿超科人科人属智人种，与类人猿科亲缘性最高。



I apologize for this latest entry. I can't find a chimp making a face as dumb as this one.  
-Rich

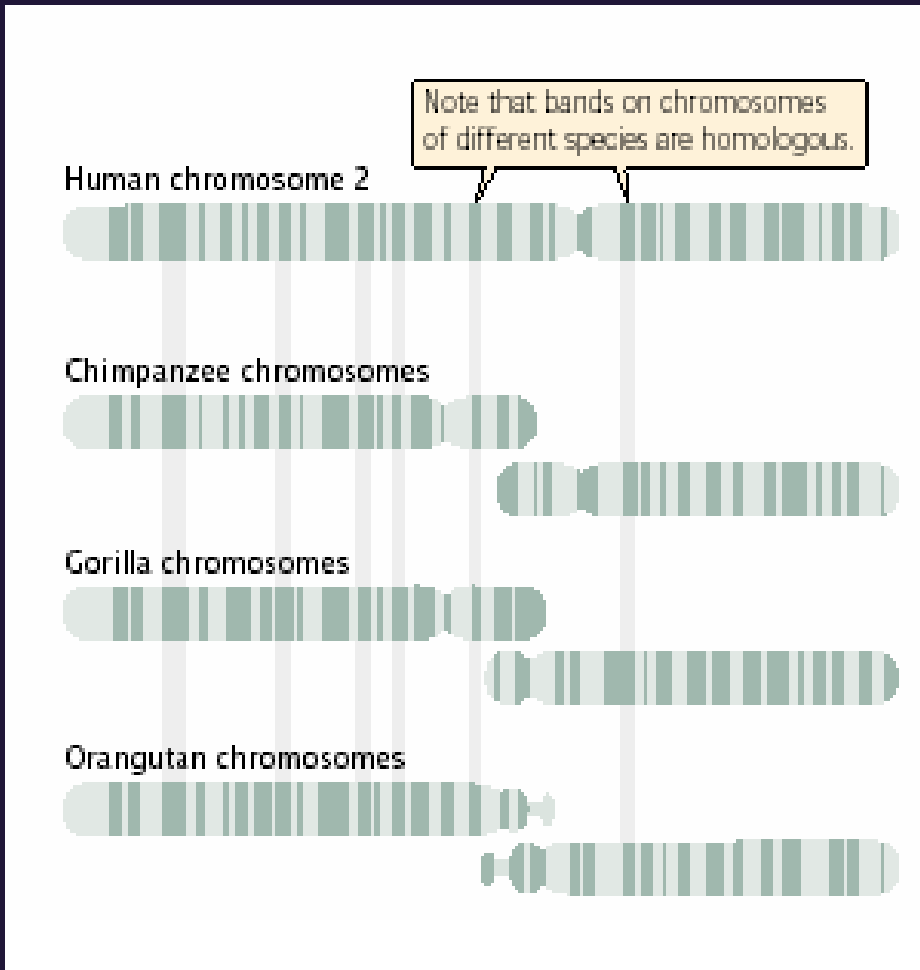






	月经周期 (天)	孕期 (天)	胎型	尾	牙齿 (枚)	染色体 (对)	血 型			平均寿命 (年)	疾 病	
猩 猩	29~32	233	单	无	32	24	-	A	B	AB	38	结核、脑炎、梅毒、霍乱、伤寒、感冒、猩红热、天花等等
黑猩猩	36~37	240	单	无	32	24	O	A	-	-	41	
大猩猩	30~31	265	单	无	32	24	-	A	B	-	36	
人	28~30	270~275	单	无	32	23	O	A	B	AB	70~72	

人类与类人猿不仅在血型、骨骼、内脏等生理特征上和人类很相似，在染色体和基因水平也和人的亲缘度很高。



1. 人的二号染色体与黑猩猩，大猩猩，猩猩的染色体的对比：人二号染色体在类人猿中一分为二，但大量的同源序列规则顺序地排列在染色体上。
2. 人类与黑猩猩基因组的差别为1.5%，基因编码顺序的差别低于0.5%。人类23对染色体中有18对染色体与黑猩猩中相应的染色体带型非常相似，仅4条染色体在两者之间有可见的带型差异。

Every generation of anthropologists sets out to explore what it is that makes us human. Famed paleo-anthropologist Louis Leakey thought tools made the man, and so when he uncovered hominid bones near stone tools in Tanzania in the 1960s, he labeled the putative toolmaker *Homo habilis*, the earliest member of the human genus. But then primatologist Jane Goodall demonstrated that chimps also use tools of a sort, and today researchers debate whether *H. habilis* truly belongs in *Homo*. Later studies have honed in on traits such as bipedality, culture, language, humor, and, of course, a big brain as the unique birthright of our species. Yet many of these traits can also be found, at least to some degree, in other creatures: Chimps have rudi-

these will help reveal the ancestral genotype at key places on the primate tree.

The genetic differences revealed between humans and chimps are likely to be profound, despite the oft-repeated statistic that only about 1.2% of our DNA differs from that of chimps. A change in every 100th base could affect thousands of genes, and the percentage difference becomes much larger if you count insertions and deletions. Even if we document all of the perhaps 40 million sequence differences between humans and chimps, what do they mean? Many are probably simply the consequence of 6 million years of genetic drift, with little effect on body or behavior, whereas other small changes—perhaps in regulatory, noncoding sequences—may have dramatic consequences.

approach that has identified a handful of tantalizing genes. For example, *MCPHI* and *ASPM* cause microcephaly when mutated, *FOXP2* causes speech defects, and all three show signs of selection pressure during human, but not chimp, evolution. Thus they may have played roles in the evolution of humans' large brains and speech.

But even with genes like these, it is often difficult to be completely sure of what they do. Knockout experiments, the classic way to reveal function, can't be done in humans and apes for ethical reasons. Much of the work will therefore demand comparative analyses of the genomes and phenotypes of large numbers of humans and apes. Already, some researchers are pushing for a "great ape 'phenome' project" to match the incoming tide of genomic data with more phenotypic information on apes. Other researchers argue that clues to function can best be gleaned by mining natural human variability, matching mutations in living people to

## What Genetic Changes Made Us Uniquely Human



mentary culture, parrots speak, and some rats seem to giggle when tickled.

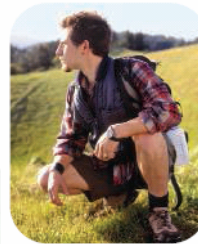
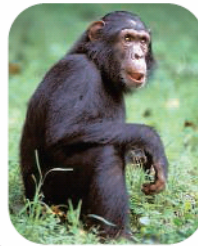
What is beyond doubt is that humans, like every other species, have a unique genome shaped by our evolutionary history. Now, for the first time, scientists can address anthropology's fundamental question at a new level: What are the genetic changes that make us human?

With the human genome in hand and primate genome data beginning to pour in, we are entering an era in which it may become possible to pinpoint the genetic changes that help separate us from our closest relatives. A rough draft of the chimp sequence has already been released, and a more detailed version is expected soon. The genome of the macaque is nearly complete, the orangutan is under way, and the marmoset was recently approved. All

Half of the differences might define a chimp rather than a human. How can we sort them all out?

One way is to zero in on the genes that have been favored by natural selection in humans. Studies seeking subtle signs of selection in the DNA of humans and other primates have identified dozens of genes, in particular those involved in host-pathogen interactions, reproduction, sensory systems such as olfaction and taste, and more.

But not all of these genes helped set us apart from our ape cousins originally. Our genomes reveal that we have evolved in response to malaria, but malaria defense didn't make us human. So some researchers have started with clinical mutations that impair key traits, then traced the genes' evolution, an



subtle differences in biology and behavior. Both strategies face logistical and ethical problems, but some progress seems likely.

A complete understanding of uniquely human traits will, however, include more than DNA. Scientists may eventually circle back to those long-debated traits of sophisticated language, culture, and technology, in which nurture as well as nature plays a leading role. We're in the age of the genome, but we can still recognize that it takes much more than genes to make the human.

—ELIZABETH CULOTTA

- 2005年，Science 杂志评选的我们还不知道的125个重要问题。

## 案例：寻找我们的祖先

南方古猿阿尔法种 (*Australopithecus afarensis*)  
(400—100万年前, 450cc)

能人 (*Homo habilis*)  
(200-175万年前, 750cc)

直立人 (*Homo erectus*)  
(160-20万年前, 1000cc)

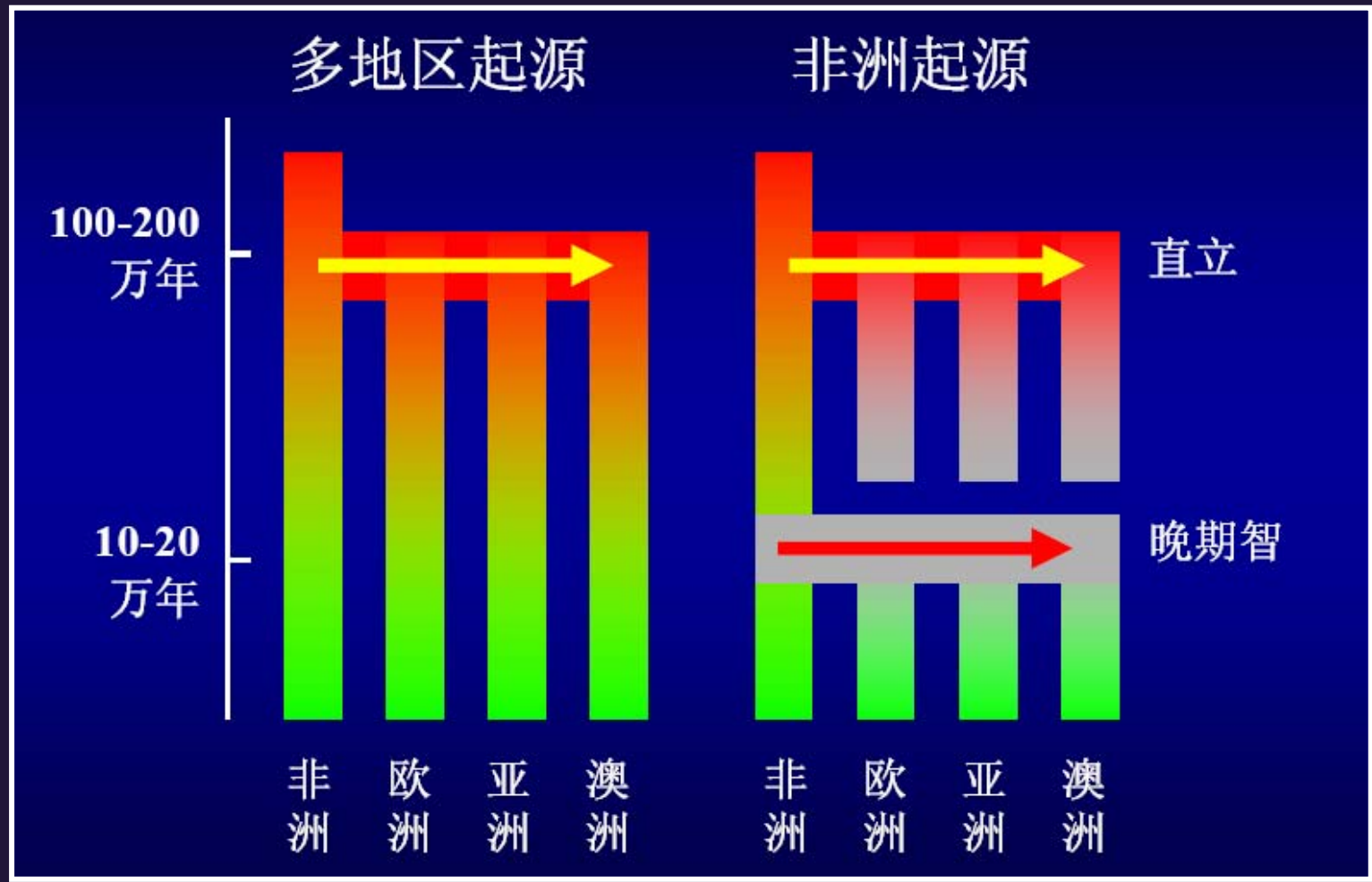
智人 (*Homo sapiens*)  
(25万年前, 1500cc)

现代人 (*Homo sapiens sapiens*)  
(1万年前, 1400cc)



从南方古猿、能人、直立人、早期智人到晚期智人，在过去的数百万年里，人类的脑量增大，身高增加，下颌骨缩小，面部趋向扁平，牙齿趋向减小，两性差异缩小，上肢相对于身体的比例下降，骨骼的粗壮度减弱。

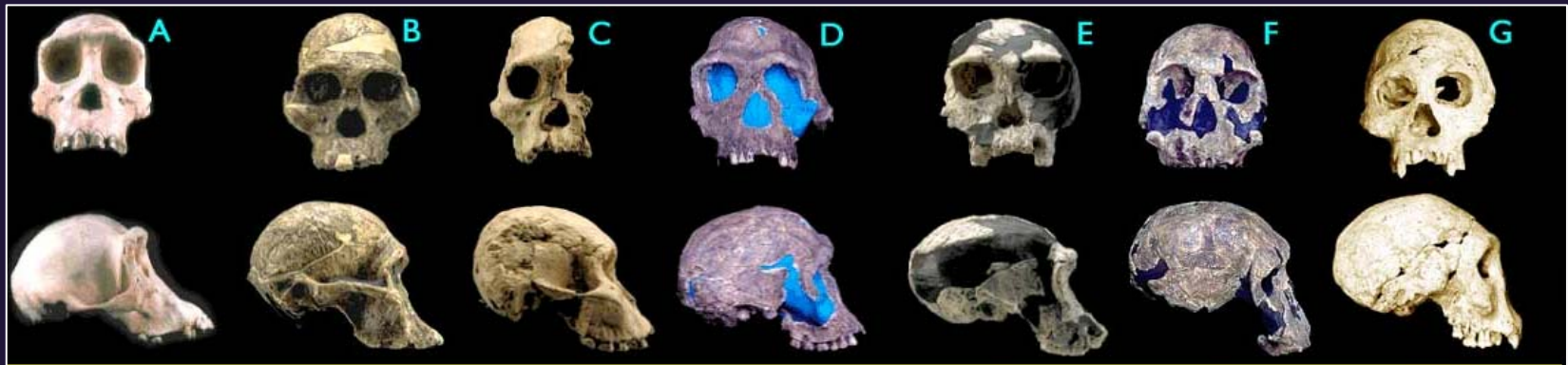
# 现代人的“多地区起源”和“非洲起源”？



## 传统的进化研究方法:

化石证据+比较形态学和比较生理学研究

- 支持多地区起源学说
- Wolpoff, Milford H., **Wu Xin Zhi**, and Alan G. Thorne. 1984. Modern Homo Sapiens Origins: A General Theory of Hominid Evolution Involving the Fossil Evidence From East Asia. In the Origins of Modern Humans: A World Survey of the Fossil Evidence.



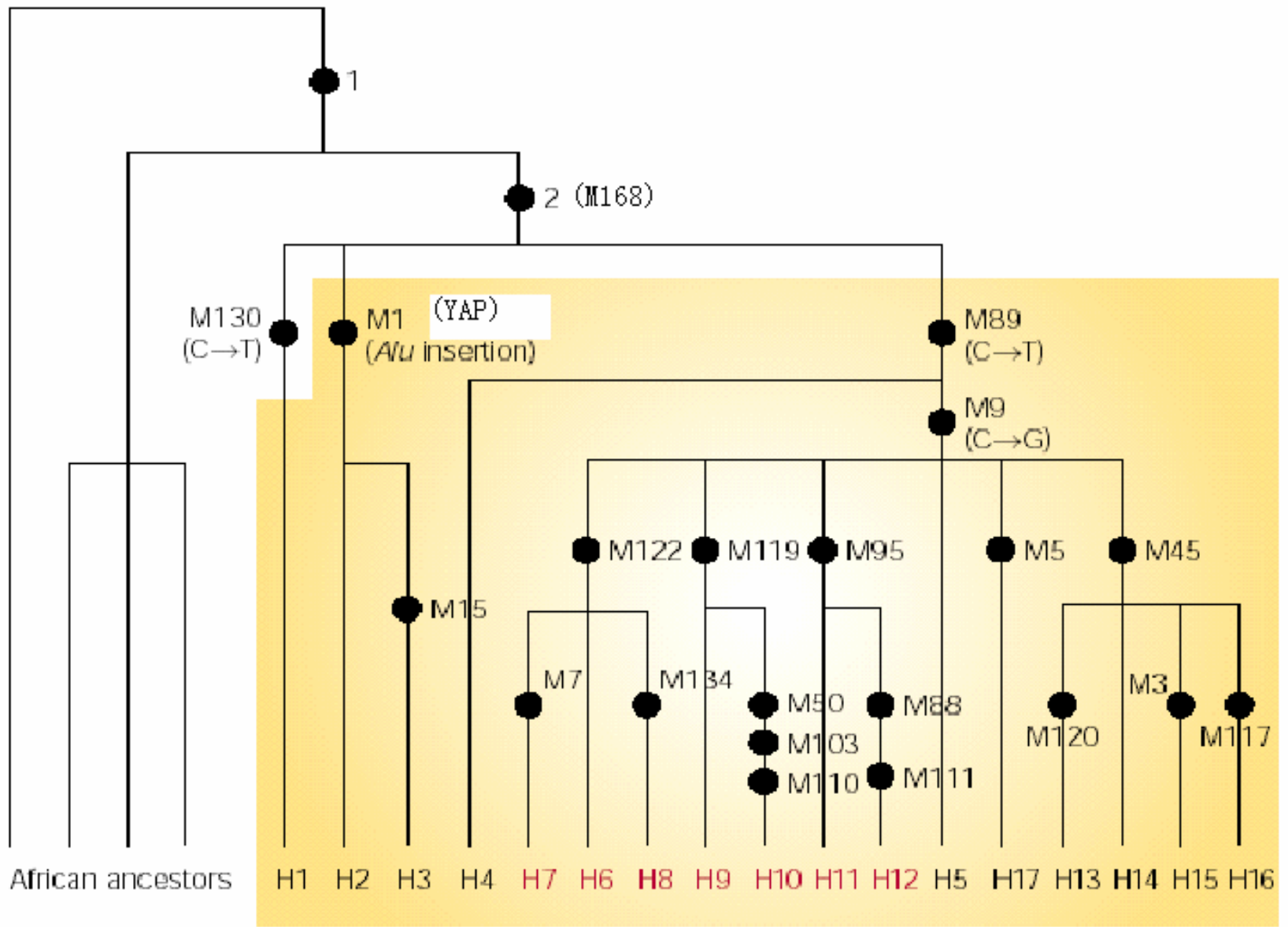
## 遗传学新方法：DNA证据+分子系统学

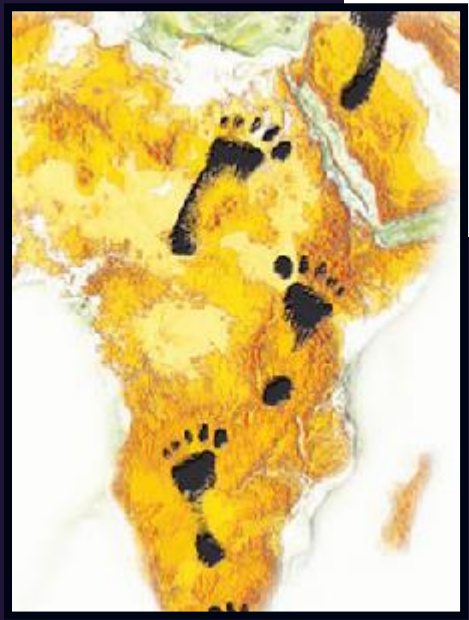
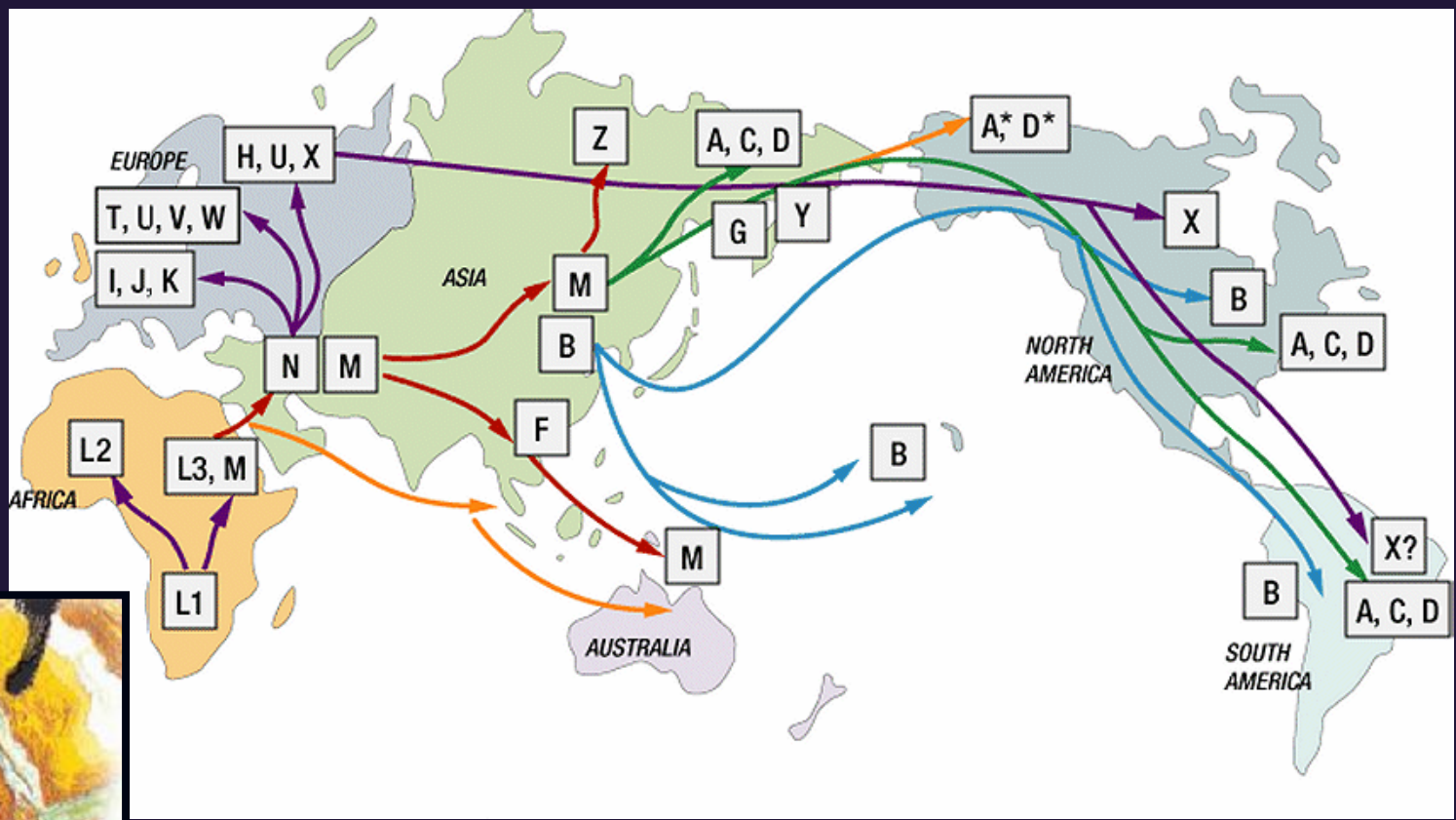
- 理论依据：分子进化速率恒定
- 操作方法：考查不同族群间DNA突变的差异，分析DNA上累积的突变痕迹，推导进化过程，并能够根据中性突变频率和核苷酸差别数计算出基因突变的时间距离，绘制进化树。
- Rebecca L. Cann, Mark Stoneking & Allan C. Wilson. Mitochondrial DNA and Human Evolution. *Nature*, 325 (1987), 31-6. **"Mitochondrial Eve" hypothesis**
- Yuehai Ke, Bing Su, **Li Jin** et al. African Origin of Modern Humans in East Asia: A Tale of 12,000 Y Chromosomes. *Science*, 292 (2001), 1151-3.











## 争论还在继续 .....

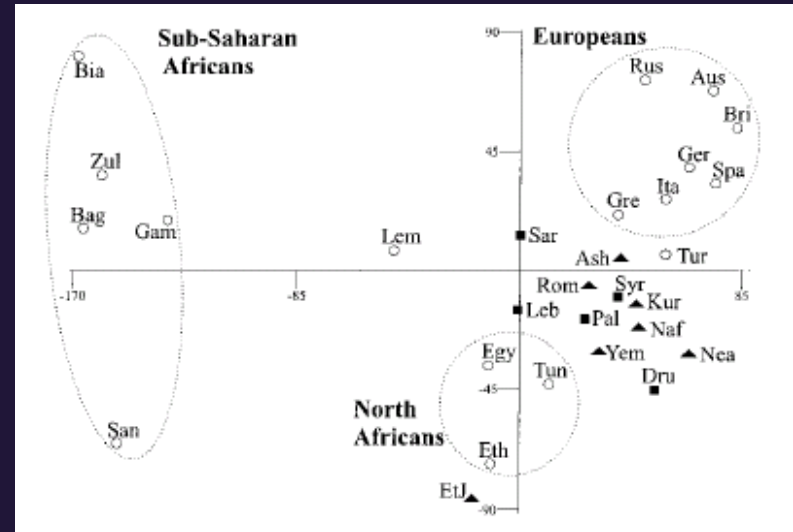
- 根据已有报道，人类的第一个女性祖先（夏娃）于14.3万年前出现在非洲，而第一位男性祖先（亚当）于5.9万年前出现，比女性晚了8万年。我们只有一对共同祖先，到底是几万年前？
- 澳大利亚的科学家在澳大利亚发现了迄今最早的现代人化石，生活在大约6万年前，比“走出非洲”理论推断出的现代人移居澳大利亚的时间要早得多，但是DNA分析显示这具遗骸的特征与现代人类没有分别。
- 我国的古人类化石不仅在时间上的延续性很好，中国的直立人与智人的旧石器文化，存在着明显的前后连续性，根本没有出现过由于人类灭绝而导致的文化中断，也不存在外来文化大规模取代原有文化的迹象。02年中国科学家对具有解剖学上现代人特征的柳江人进行重新测定，发现柳江人生活在距今约七万年至十三万年之间的华南地区，根本不可能是从非洲迁徙过来的。同时中国各个时期的古人类化石在DNA水平上存在蒙古人种特征的明显延续，却看不到“夏娃”的痕迹。



## 真假曹操墓

- 2010年1月河南安阳出土“曹操墓”。
- 2010年8月复旦大学现代人类学实验室向全社会征集曹姓和夏侯姓男子志愿者进行“曹操墓”的身份验证。

# 中东之乱 – 本是同根生，相煎何太急



▲ Jewish populations

■ Middle Eastern populations, including Palestinian and Syrian populations, etc

- 2000年，美国亚利桑那大学的Hammer等人利用Y染色体遗传分子标记证明以色列人和中东地区的阿拉伯人本是“亲兄弟”。
- Jewish and Middle Eastern non-Jewish populations share a common pool of Y-chromosome biallelic haplotypes. PNAS, 2000, 97: 6769-6774.

插曲：

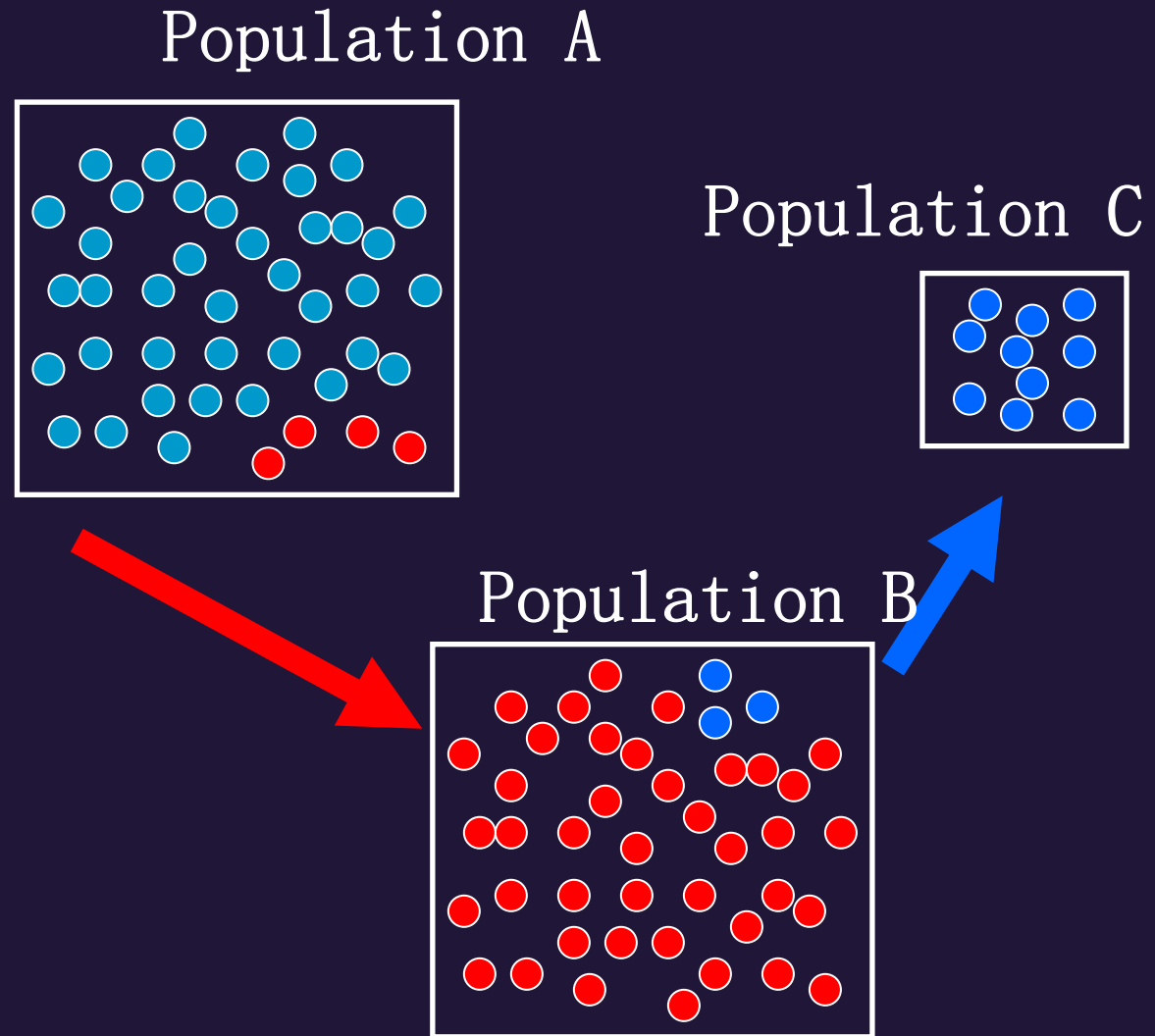
- 巴勒斯坦古称迦南，居住在这块土地上的人称迦南人，他们原是阿拉伯半岛闪族的一支。约公元前1900年，闪族的另一支在族长亚伯拉罕率领下，由两河流域的乌尔迁徙到迦南。《圣经》里说，亚伯拉罕与其妻撒拉生子叫以撒，他们便是犹太人的祖先。后来，犹太人逃亡埃及，摩西率众出埃及返迦南，一直到二战后建立以色列国，都是源于这一支系。亚伯拉罕与其妾埃及人夏甲生子叫易司马仪，但为撒拉所不容，被赶至半岛，繁衍生息，他们便是阿拉伯人的祖先，伊斯兰教的先知穆罕默德即为其后裔。

## 案例：中性突变和遗传漂变

- 遗传性失明在人群中发病率很低。但在东卡罗林群岛的Pringelap人群，先天性失明占10%。
- 大连旅顺的蛇岛上只有蝮蛇，周围其他地区都有多种蛇类。
- 自然选择学说无法给出合理的解释。
- 中性学说(1968年，木村资生)：突变产生的等位基因对于物种生存既无利也无害，这些突变在自然选择上是中性的，因此，在分子水平进化中自然选择几乎不起作用。随机漂变才是新基因固定和分子进化的动力。



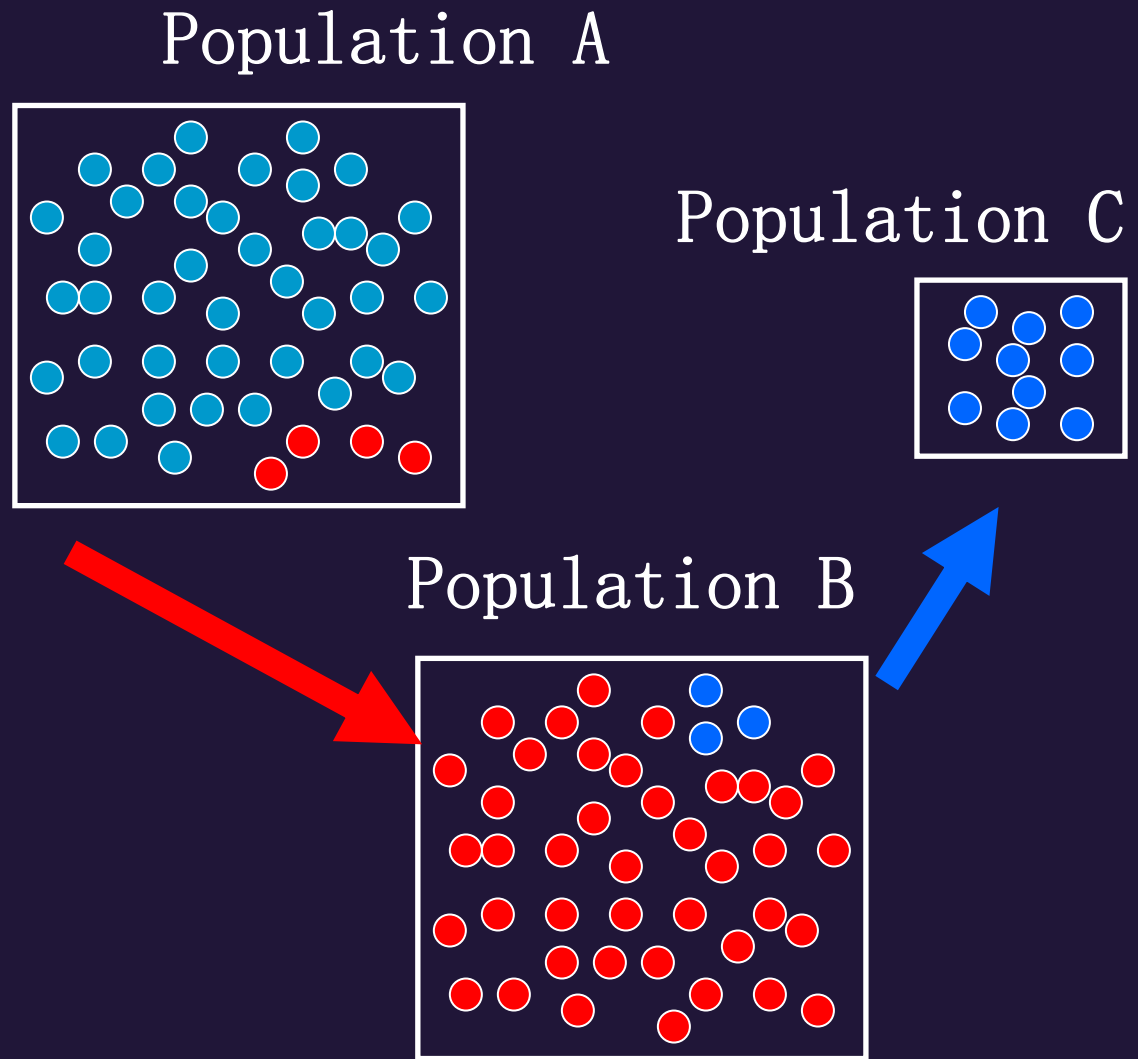
- 在大量的中性突变中，哪一种变异能够流传，哪一种变异趋于消失，全靠机遇，这种基因频率的随机变动就是遗传漂变（genetic drift）。



## 案例：民族的形成

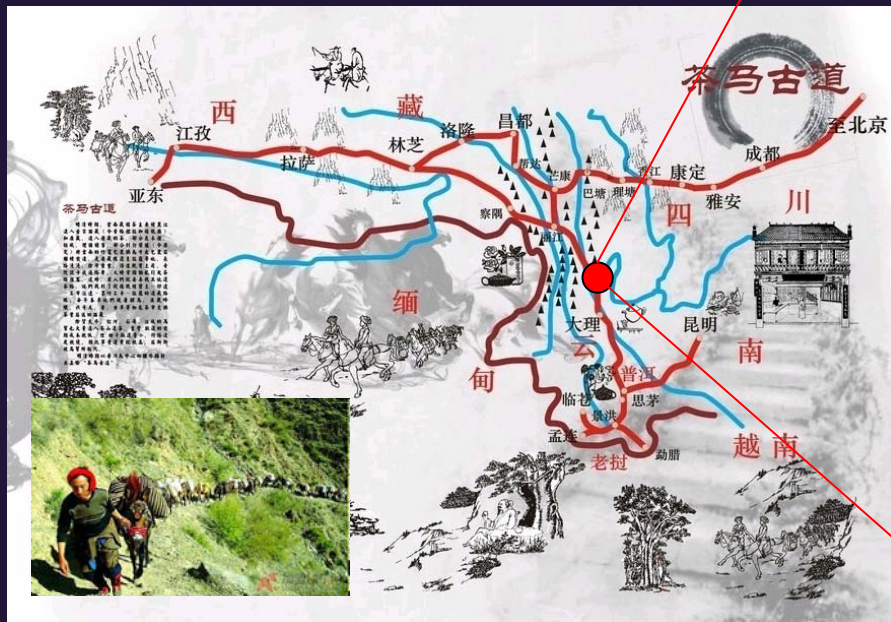
民族：是一群具有共同文化，共同生活习惯，共同遗传结构的群体。

民族的形成是人群的迁移和隔离（是地理和社会文化的隔离，不是生殖隔离）的结果。

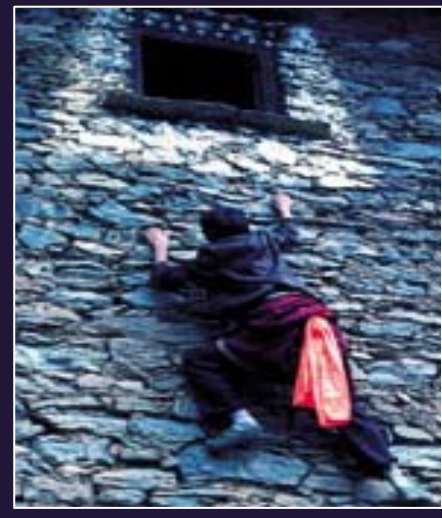


# 摩梭人——最后的“女儿国”

- 丽江是茶马古道上的重镇，至今保存着纳西族和其他各民族多元文化共存共融的鲜明特征；
- 云南丽江泸沽湖畔的摩梭人，1953年民族确定为“纳西族”，1986年称为“摩梭人”，他们的民族来源？



# 阿夏婚

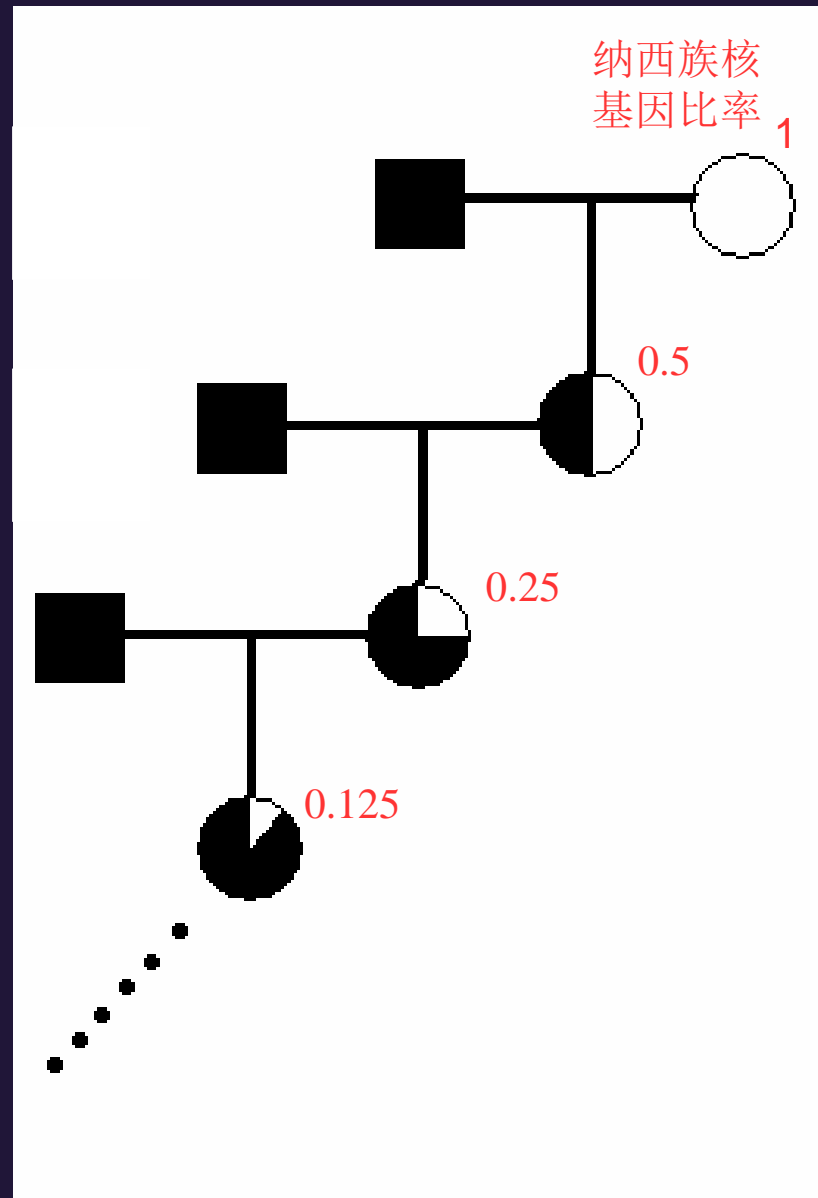




藏族扎西



纳西胖金妹



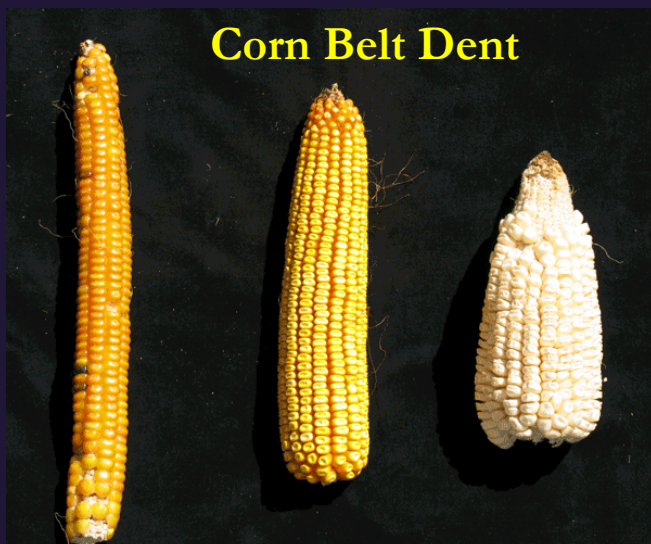
## 摩梭人的遗传特性

- 设想，纳西族女性与藏族男性连续走婚约300年后，其后代的核基因中，藏族的比例将大于99.99%。但是，摩梭人的线粒体DNA始终与纳西族相同。
- 自由的婚姻形式也不断改变着摩梭人的遗传结构，在纳西族的基因库中掺入了其他民族的遗传物质。摩梭人的基因组中既有来自于母系的纳西族的遗传特征，也有来自于父系的各民族（尤其是藏族）的遗传特征。
- 从遗传学角度，他们是纳西族中独特的一支。

# 遗传学对农林牧副渔业的影响

## 案例1: 动植物育种

- 杂交育种: 将遗传背景不同的个体之间进行有性杂交获得杂种, 经后代分离、重组, 产生出新的异质型群体, 再经过选择、比较鉴定而育成新品种的方法。
- 杂种优势: 两个遗传组成不同的亲本杂交产生的杂种第一代, 在生长势、生活力、繁殖力、抗逆性、产量和品质上比其双亲优越的现象。



Corn Belt Dent

Northern Flint

Southern Dent

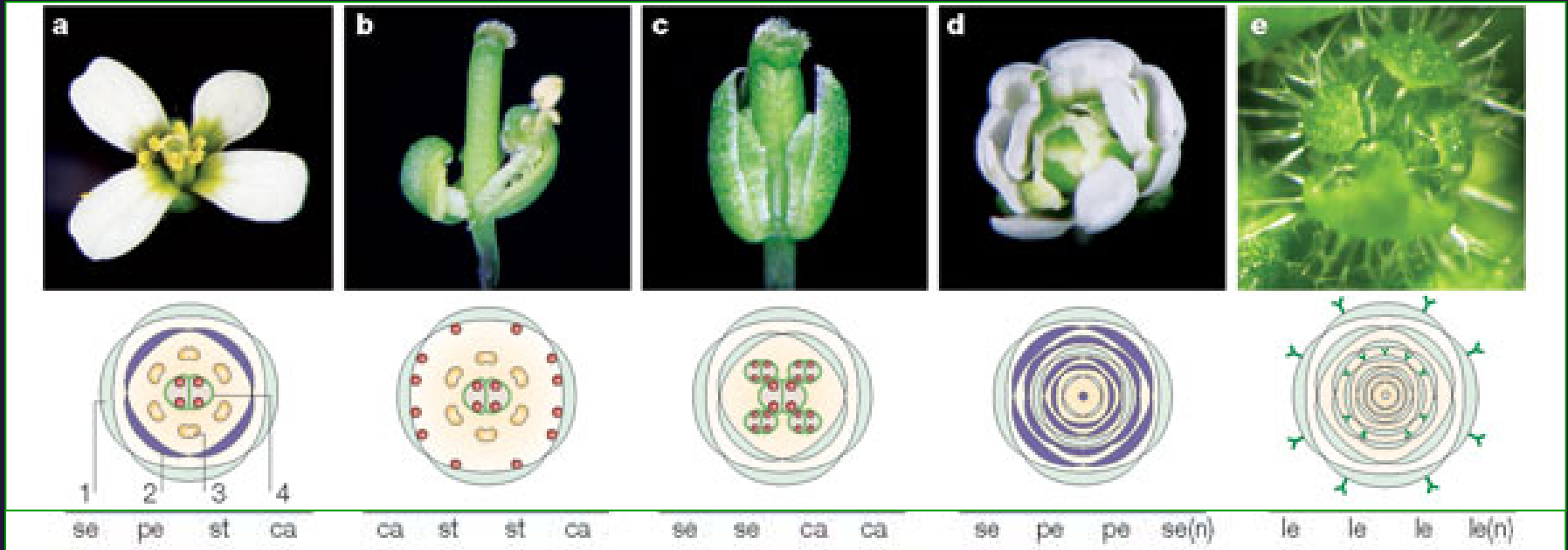


Gold Laced Wyandotte

Silver Laced Wyandotte

Black Wyandotte Bantam

# 案例3：花卉园艺





## 案例2: 转基因食品

- 1994年，第一例转基因产品进入市场：延熟保鲜的转基因番茄(Flavr Savr tomato)。目前已有几千种转基因产物在市场流通。
- 转基因技术可以改良作物或产品抗病、抗虫、抗除草剂、抗逆等性状；可以改善产品的营养结构等等，大大提高了经济收益和营养价值。
- 转基因产品的安全问题是一项长期且重要的工作。

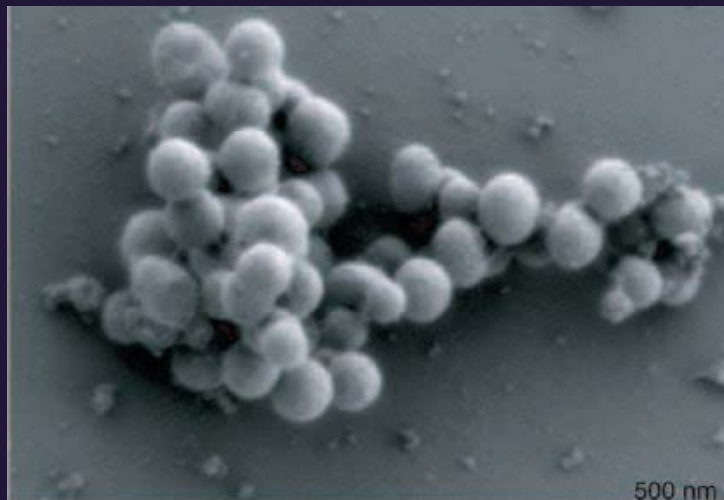
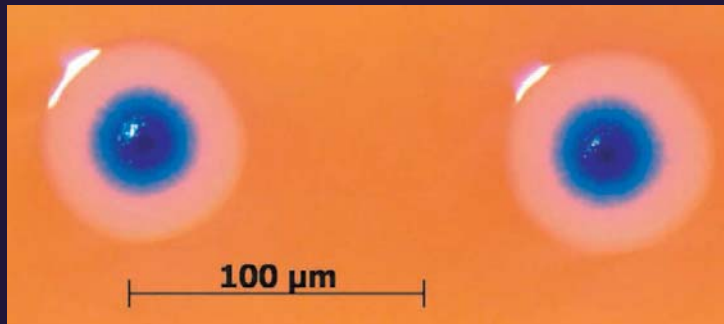


Creation of a Bacterial Cell Controlled by a Chemically Synthesized Genome

Daniel G. Gibson,<sup>1</sup> John I. Glass,<sup>1</sup> Carole Lartigue,<sup>1</sup> Vladimir N. Noskov,<sup>1</sup> Ray-Yuan Chuang,<sup>1</sup> Mikkel A. Algire,<sup>1</sup> Gwynedd A. Benders,<sup>2</sup> Michael G. Montague,<sup>1</sup> Li Ma,<sup>1</sup> Monzia M. Moodie,<sup>1</sup> Chuck Merryman,<sup>1</sup> Sanjay Vashee,<sup>1</sup> Radha Krishnakumar,<sup>1</sup> Nacyra Assad-Garcia,<sup>1</sup> Cynthia Andrews-Pfannkoch,<sup>1</sup> Evgeniya A. Denisova,<sup>1</sup> Lei Young,<sup>1</sup> Zhi-Qing Qi,<sup>1</sup> Thomas H. Segall-Shapiro,<sup>1</sup> Christopher H. Calvey,<sup>1</sup> Prashanth P. Parmar,<sup>1</sup> Clyde A. Hutchison III,<sup>2</sup> Hamilton O. Smith,<sup>2</sup> J. Craig Venter<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>The J. Craig Venter Institute, 9704 Medical Center Drive, Rockville, MD 20850, USA. <sup>2</sup>The J. Craig Venter Institute, 10355 Science Center Drive, San Diego, CA 92121, USA.

\*To whom correspondence should be addressed. E-mail: jcventer@jvci.org



## 第一例“人造生命体”

- 2010年5月20日，JC Venter Institute宣布世界首例人造生命诞生：一种完全由人造基因控制的单细胞细菌 Synthia。
- 4000万美金，20人15年
- Synthia只具有人工合成的基因组序列，能够自我复制，是一个有生命的人工生物体。

## 遗传对医学的影响

- 影响最直接、关系最密切、前景最光明
- 第一例遗传性疾病（1902年Garrod医生发现的尿黑酸症）
- 医学遗传学的发展日新月异
- 遗传学知识和技术已经渗透到了疾病的认识、诊断、预防和治理各个层面。
  
- MIM是于1960s早期由美国Johns Hopkins大学医学院 Victor A McKusiek创办的医学遗传学杂志，1985年建立在线版MIM，1995年，通过ncbi向全世界开放。
- OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>





[All Databases](#)   [PubMed](#)   [Nucleotide](#)   [Protein](#)   [Genome](#)   [Structure](#)   [PMC](#)   [OMIM](#)

Search  for

	Autosomal	X-Linked	Y-Linked	Mitochondrial	Total
* Gene with known sequence	<a href="#">12605</a>	<a href="#">620</a>	<a href="#">48</a>	<a href="#">35</a>	<a href="#">13308</a>
+ Gene with known sequence and phenotype	<a href="#">314</a>	<a href="#">18</a>	0	<a href="#">2</a>	<a href="#">334</a>
# Phenotype description, molecular basis known	<a href="#">2725</a>	<a href="#">236</a>	<a href="#">4</a>	<a href="#">28</a>	<a href="#">2993</a>
% Mendelian phenotype or locus, molecular basis unknown	<a href="#">1632</a>	<a href="#">134</a>	<a href="#">5</a>	0	<a href="#">1771</a>
Other, mainly phenotypes with suspected mendelian basis	<a href="#">1831</a>	<a href="#">130</a>	<a href="#">2</a>	0	<a href="#">1963</a>
<b>Total</b>	<a href="#">19107</a>	<a href="#">1138</a>	<a href="#">59</a>	<a href="#">65</a>	<a href="#">20369</a>

- 包括简略描述各种疾病的临床特征、诊断、鉴别诊断、治疗与预防外，还提供已知有关致病基因的连锁关系、染色体定位、组成结构和功能、动物模型等资料。

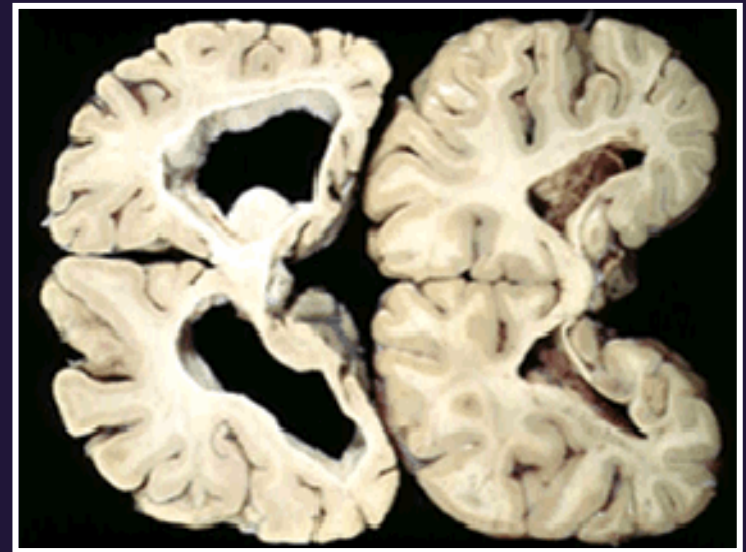
# 案例1: 遗传学促进医学的理论研究

## 亨廷顿舞蹈症 (Huntington's disease)

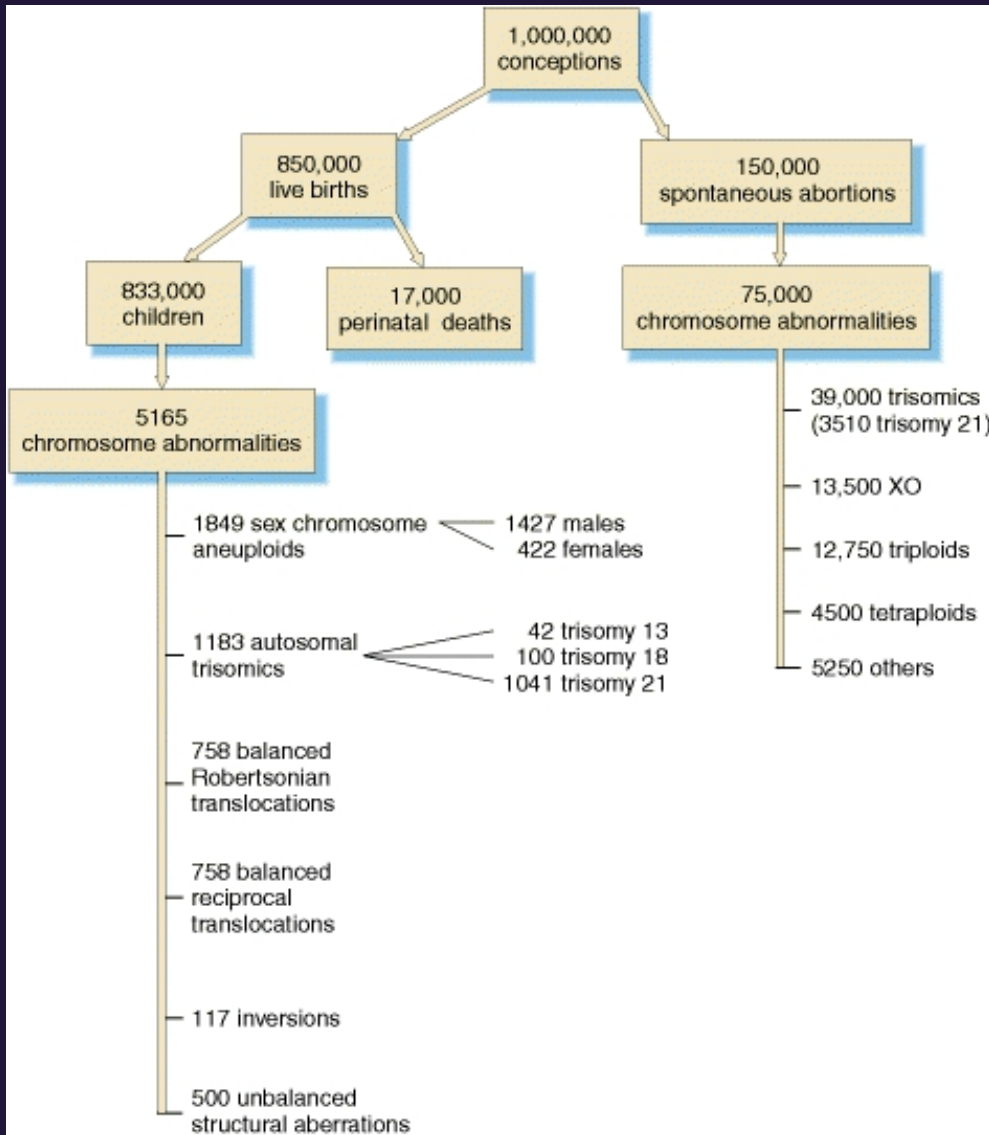
- 患者神经系统逐渐退化，神经冲动弥散，动作失调，出现不可控制的颤搐，并能发展成痴呆，甚至死亡。HD高发于美洲和欧洲。
- HD最早是由美国医师George Huntington于1872年报道。
- 1993年利用连锁分析的方法将致病基因定位到4p16.3，花费了将近10年时间，是第一个成功定位的疾病基因。这种疾病定位方法随后被广泛应用到了其他单基因疾病的基因定位中。



- 患者携带的突变基因内(CAG)的数目从正常人的11-36增加到40以上，且重复数越高的患者发病越早，症状越严重。
- 疾病发生的主要原因：突变基因翻译产生的变异 huntingtin 蛋白质因不正确折叠在细胞内堆积形成“包涵体”，促进神经元细胞的死亡，加快脑部神经的退化，进而影响正常脑细胞的活动。
- 迄今，HD的发病机制、治疗方法仍在研究中。



## 案例2: 遗传学帮助提高人口质量



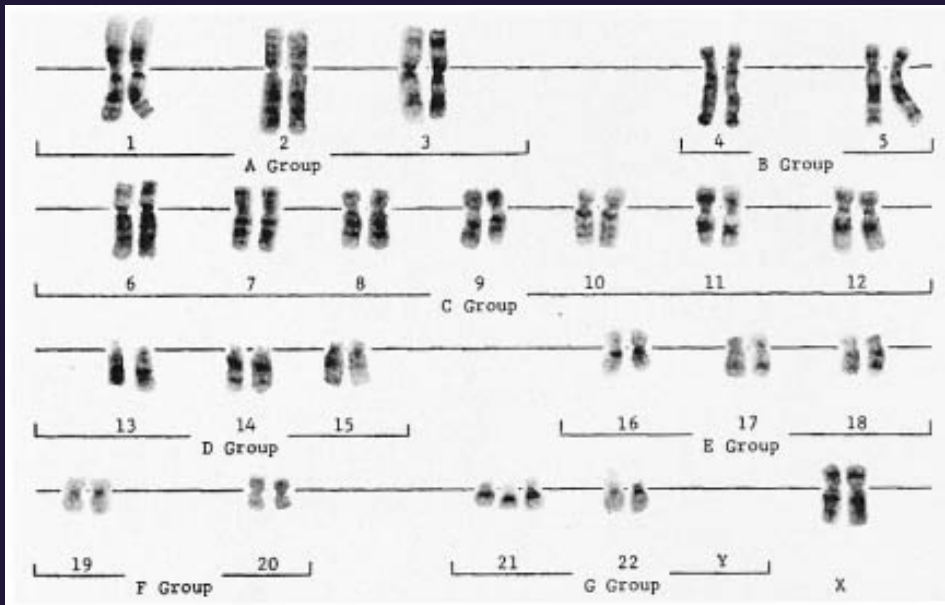
- 假设有100万个妊娠事件，据统计，15%将发生先天流产；1.7%会发生出生死亡；在剩余的83.3%的新生儿中，约0.6%的新生儿有染色体疾病。

## 21三体综合征（唐氏综合征，先天愚型）

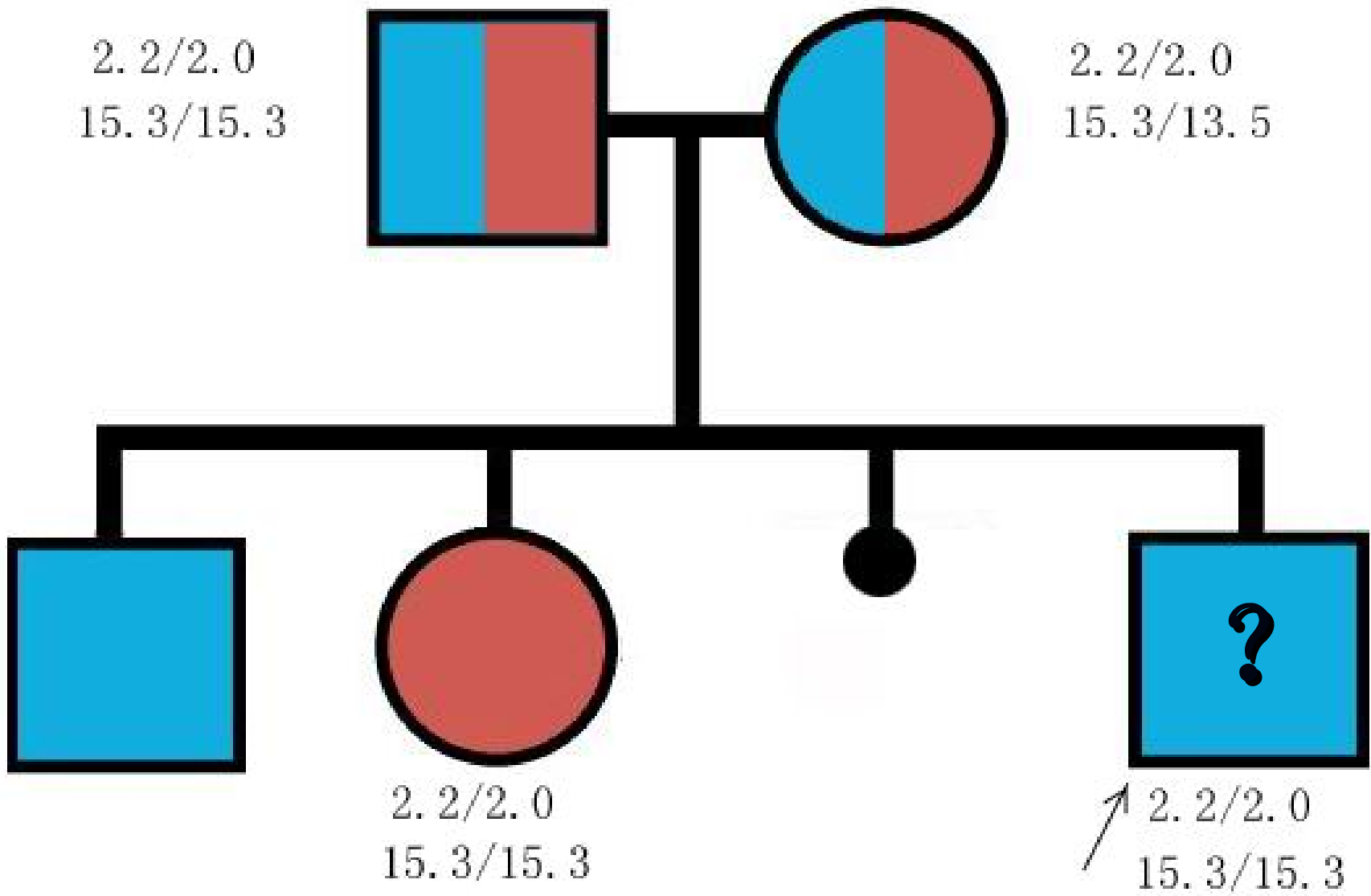


Figure 6-13a Principles of Genetics, 4/e

- 最早被确认的人类染色体疾病（1866, Langdon Down）；1959年证实为21三体；
- 患者面容特殊，两外眼角上翘，鼻梁扁平，巨舌小耳，肌无力，严重智能障碍并伴有多种脏器的异常，如先天性心脏病、白血病、消化道畸形等。男性患者无生育能力，女性患者偶有生育能力，后代50%仍是三体患儿。



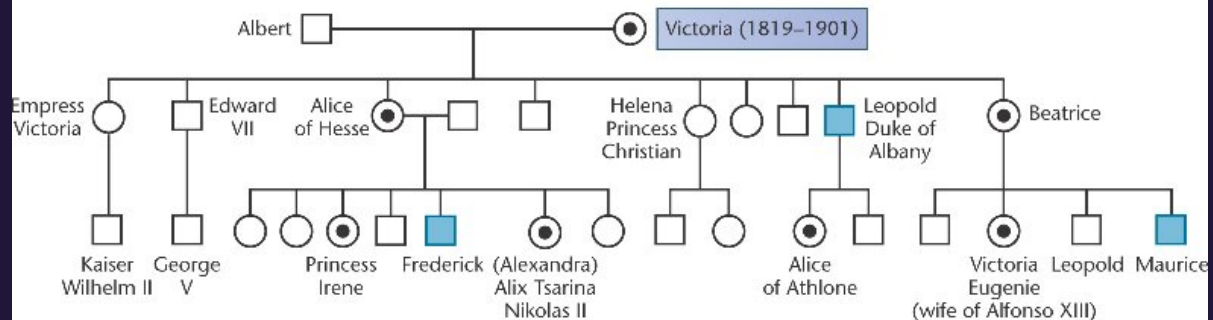
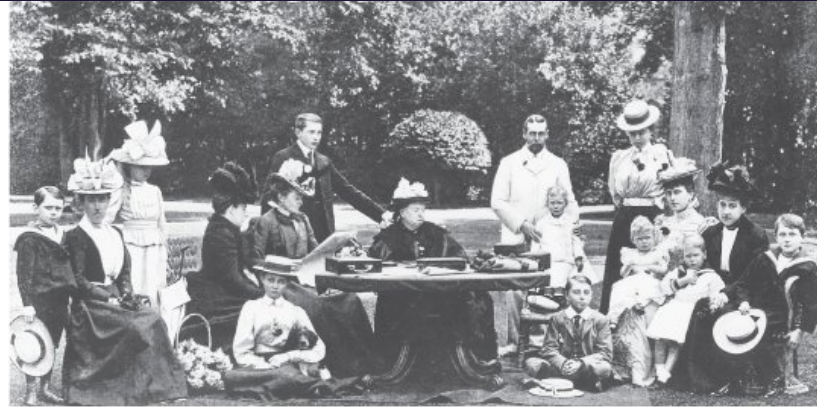




## 案例3: 遗传学帮助提供有效的疾病预防措施

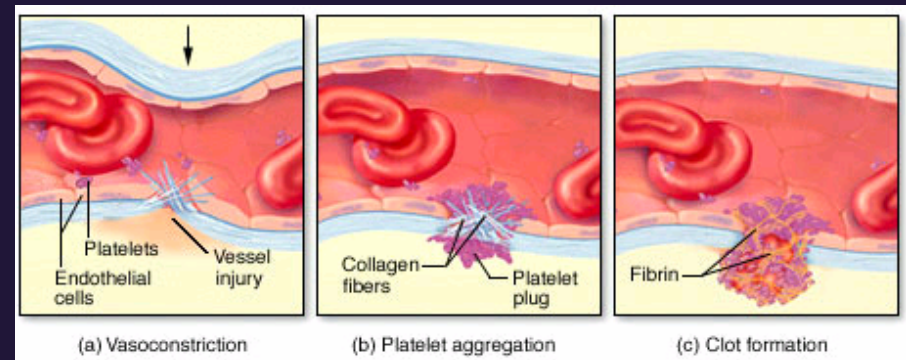
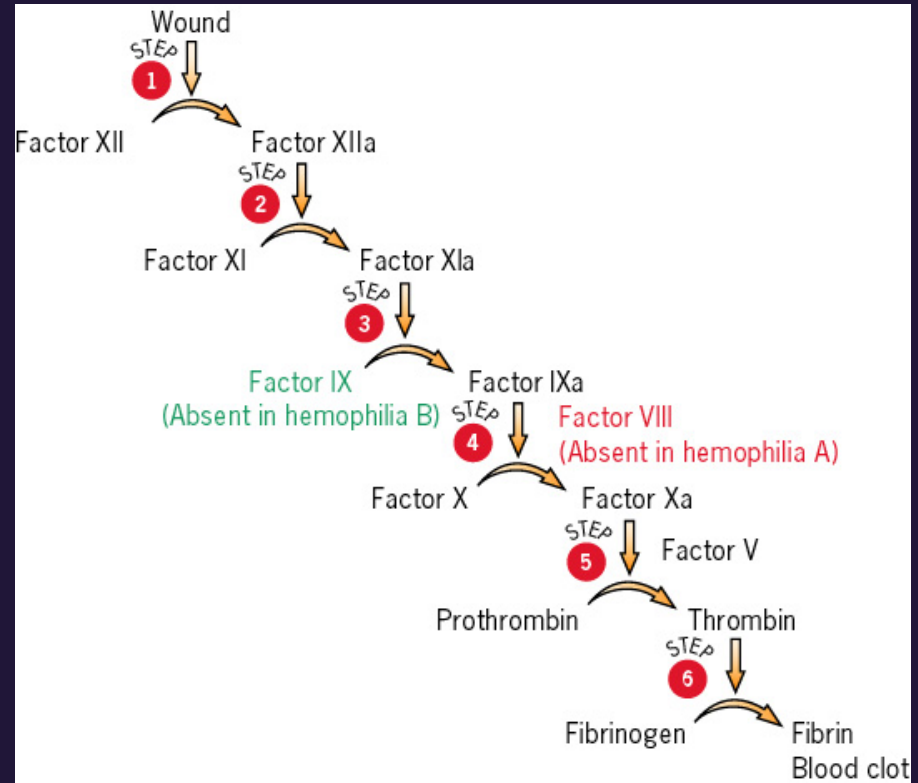
- 苯丙酮尿症(Phenylketonuria, PKU)于1934年由挪威化学家Folling首先报道的一种氨基酸代谢缺陷疾病，因发现尿液中含苯丙酮酸而命名为苯丙酮尿症。
- 患者皮肤、毛发色浅，汗和尿有特殊的鼠臭味，智力低下，缺乏表情，易激动，有的常发生惊厥，多于30岁前死亡。
- 突变基因为编码苯丙氨酸羟化酶的基因，血液中积累代谢中间物苯丙酮酸。
- 防治方法：使用低苯丙氨酸饮食饮食控制治疗方法可逆转病症，但智能发育落后难以转变，因此，应力求早期诊断、严格限制食物中苯丙氨酸的摄入。

# 案例4: 遗传学提供疾 病治疗新方案



- 血友病最著名的一个例子是英国“皇家病”。维多利亚女王是一个血友病基因携带者，她的儿子和外孙死于血友病，女儿和孙女是血友病基因的携带者。俄国的罗曼诺夫家族和西班牙的巴本家族，都因娶了维多利亚女王的外孙女而造成了血友病的蔓延。因为血友病与英国王室有这样一段不解之缘，所以又称为“皇家病”。

- 常见的血友病分为甲型血友病 (hemophilia A) 又名第Ⅷ因子缺乏症, 乙型血友病 (hemophilia B) 又名第Ⅸ因子缺乏症, 均为X染色体隐性遗传, 分别是凝血途径中的Ⅷ因子和Ⅸ因子缺陷所造成的。
- 治疗方法: 及时补充缺陷的凝血因子即可。编码凝血因子的基因被成功克隆后, 利用基因工程手段大规模生产重组人凝血因子, 更加经济和安全。



# 遗传学对社会其他方面的影响

## 案例1: 遗传学与人类行为



- 动物界中同性恋行为是广泛存在的，灵长类和其他哺乳类动物的同性恋行为最多，其次是鸟类、爬行类、两栖类、鱼类、昆虫类和其他无脊椎动物。
- 在动物世界中的研究发现，同性行为并不影响动物的繁殖能力，它也是一种适应性的表现，发生性关系的同性个体之间能够结成同盟，共同维护领地，抚养后代，提高地位，有利于维持动物种群的稳定。



- 在西方,同性恋的发生率可达10%,有些城市甚至还要高得多。中国的比例大约在9%左右。在同性恋中有20%属精神性同性恋。
- 同性恋受到成长环境、家庭影响、长年的性压抑或性诱导等多种因素的影响。

## 同性恋的遗传证据

- 相关家系分析调查发现,在同性恋的家族成员中,以兄弟所占的比例最高(占13.5%),大约是人类族群中男同性恋比例的6.7倍。而母亲姐妹的儿子以及母亲的兄弟之间出现同性恋兄弟的比例也颇高,分占7.7%及7.3%。可见男同性恋的成因和遗传有关系,而且是母系遗传。
- Hamer, Dean H., Stella Hu, Victoria L. Magnuson, Nan Hu, and Angela M.L. Pattatucci (1993). "A Linkage Between DNA Markers on the X Chromosome and Male Sexual Orientation," *Science*, 261:321-327.



- Ebru Demir and Barry J. Dickson (2005). “Fruitless Splicing Specifies Male Courtship Behavior in *Drosophila*.” *Cell*, 121: 785-794. 表达于神经元细胞的Fruitless基因的独特剪接方式可以影响果蝇的性取向。

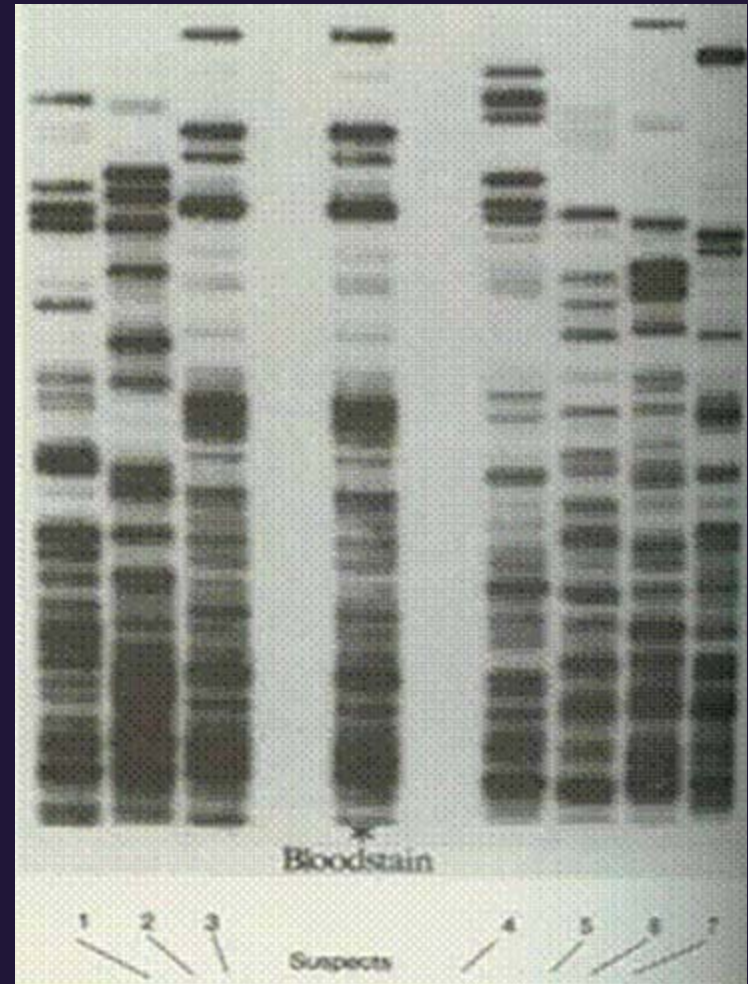


- 尽管如此，环境的诱导作用仍然是同性取向的重要影响因素。同性恋是基因和环境交互作用的结果。



## 遗传学与身份识别

- **DNA 指纹 (DNA Finger) :**  
小卫星DNA标记主要存在于染色体靠近端粒处，在不同个体间小卫星DNA的串联数目存在差异，若在重复序列两侧有限制性内切酶酶切位点，则切下来的片段会呈现出多态性。
- DNA指纹常用于亲子鉴定、刑事侦查和灾害事故中的身份鉴定等。



## 遗传学与婚姻政策

- 问题：群体中存在一个隐性有害基因，基因频率是万分之一。如果实行优生政策，不准该个体结婚或生育。基因率降低到十万分之一时，需要多少代？

## 小结

- 遗传学是研究生物遗传和变异的一门生物学科，现代遗传学是从基因和基因组的水平研究基因（也包括非编码序列）结构，信息传递和表达调控，从而认识个体发育和群体进化的一门生物学分支学科。
- 学习遗传学需要综合和借鉴多门分支学科的知识，反过来，遗传学的知识可以指导和帮助其他分支学科的发展。
- 留意身边的遗传学问题，用遗传的思想思考生物学问题。

- **The Top 25 big questions facing science over the next quarter-century.**
- **What Is the Universe Made Of?**
- **What is the Biological Basis of Consciousness?**
- **Why Do Humans Have So Few Genes?**
- **To What Extent Are Genetic Variation and Personal Health Linked?**
- **Can the Laws of Physics Be Unified?**
- **How Much Can Human Life Span Be Extended?**
- **What Controls Organ Regeneration?**
- **How Can a Skin Cell Become a Nerve Cell?**
- **How Does a Single Somatic Cell Become a Whole Plant?**
- **How Does Earth's Interior Work?**
- **Are We Alone in the Universe?**
- **How and Where Did Life on Earth Arise?**

- **What Determines Species Diversity?**
- **What Genetic Changes Made Us Uniquely Human?**
- How Are Memories Stored and Retrieved?
- **How Did Cooperative Behavior Evolve?**
- How Will Big Pictures Emerge from a Sea of Biological Data?
- How Far Can We Push Chemical Self-Assembly?
- What Are the Limits of Conventional Computing?
- **Can We Selectively Shut Off Immune Responses?**
- Do Deeper Principles Underlie Quantum Uncertainty and Nonlocality?
- **Is an Effective HIV Vaccine Feasible?**
- How Hot Will the Greenhouse World Be?
- What Can Replace Cheap Oil -- and When?
- Will Malthus Continue to Be Wrong?