

• 遗传学教学 •

关于群体遗传学一章教学改革的探讨

刘国瑞

(北京联合大学职业技术师范学院保健科学系, 北京 100011)

An Approach to the Reform of Teaching Population Genetics

Liu Guorui

(Department of Health Science, Normal College of Vocational and Technical Trainig, Beijing Union University 100011)

教学工作是培养人才的基本手段。随着社会的进步,教育理论也在不断更新。在发达国家,STS(science-technique-society)教育理论(即把科学、技术和社会紧密联系进来)勃然兴起。我们所做尝试,除自身专业特点所决定,就是在这一原则思想指导下进行的。

1 基本认识

我系的专业方向是培养中等卫生类学校师资和卫生保健机构应用型人才,亟须引导其在实践中运用所学基础知识直接服务于社会,造福于人民。因此,着眼国情,联系实际,始终是完成教学目的须遵循的原则之一。就群体遗传学知识而言,优生教育和优生法规的实施,则是最现实的实践领域。从更高的意义上讲,人口政策是我国的基本国策。然而,我国的现实情况是,在认识上,计划生育常被理解为单一的数量含义(“低出生”),优生才涉及质量。在有关部门的实际工作中,控制数量是“硬指标”,降低出生的千分率是“政治任务”;提高质量是“软任务”,从根本上改善人口遗传素质的意识淡薄,措施不力^[1]。

鉴于此,我们大胆地调整了本章教材,确定了本章三个教学重点:(1)遗传平衡原理。这是群体遗传的经典教材,是全章的基础。(2)影响遗传平衡的因素。在讲清原理的基础上,着意揭示真实群体的存在形式,树立群体的动态概念。(3)强化近亲婚配的遗传效应;增补通用教材一般不予阐述的婚配隔离和正选型婚配。揭示某些特殊婚配形式导致基因型频率分布的变化规律;引导学生注意在群体水平上实施优生法的重要内容。

2 增补内容及其处理

第三个教学重点主要是增补教材,也是借以达到联系实际这一目的的基本环节,是本章教学探讨的核心。处理大致如下。

2.1 关于近亲婚配

在我国通用教材中^[2,3,4],对近亲婚配(Consanguineous marriage)的遗传效应已做了严格的推理,并阐明了近交系数(inbreeding coefficient, F)的概念。因此,我们得以博采众长,在讲清这些概念、原理的基础上,适做引伸。

具体做法是,以个体近交系数的估算式

$$F_i = \sum \left(\frac{1}{2}\right)^n (1 + F_A) \quad (1)$$

(式中 F_i 为系谱中任一个体的近交系数, F_A 是其共同祖先的近交系数, n 为传递途径中的个体数)为衔接点,进而分

析群体结构,引入 Wright 定律

$$D:H:R = [p^2 + Fpq]:[2pq - 2Fpq]:[q^2 + Fpq] \quad (2)$$

[D 、 H 和 R 分别为显性纯合体 (dominant homozygote)、杂合体 (heterozygote) 和隐性纯合体 (recessive homozygote) 的频率, p 和 q 是相应的显性基因和隐性基因的频率。下同。] 使学生理解, 当群体中有 F 存在时, 纯合体的频率高于随机婚配群体 (Mendelian 群体) 水平。

继而分析, 当赋予 F 以特定时间 (世代) 的含义 (令为 F_t), 依式 (1) 导出递推公式

$$F_t = 1 - \left(\frac{1}{2}\right)^t (1 - F_0) \quad (3)$$

(其中 F_0 为群体初始近交系数) 以表征群体的动态过程, 即随着世代的延续 ($t \rightarrow \infty$), $F_t \rightarrow 1$, 式 (2) 中, $H = 2pq(1-F) \rightarrow 0$ 。就是说, 群体中杂合体的极限值为 0。

这样, 从群体中 F 的存在及其逐代增值两个层次上, 不仅揭示了近亲婚配导致常染色体隐性遗传病呈增加的趋势, 也借以推论了新种形成的机制。

2.2 婚配隔离

问题的提出: 我国不仅幅原辽阔, 又是多民族国家。由于习俗和宗教信仰的关系, 不同民族间基本上不通婚; 尤其在边远或交通不便的地区, 婚配只在较小范围进行^(5,6,7)。不可讳言, 现行的户籍管理, 也构成某种程度上的婚配屏障。鉴于这一复杂国情, 遂补充了关于婚配隔离 (marrige isolation) 的讨论。

关于其遗传效应的分析, 本课从全群 (全民) 平均基因频率

$$\bar{q} = \frac{1}{k} \sum_{i=1}^k q_i \quad (4)$$

(假定全群被分割为 k 个同等大小的实际婚配群体, 并令 q_i 为各亚群体其隐性基因的频率) 入手, 导出 Wahlund 公式:

$$\begin{aligned} \frac{1}{k} \sum_{i=1}^k q_i^2 - \bar{q}^2 &= \frac{1}{k} \sum_{i=1}^k q_i^2 - 2 \frac{1}{k} \sum_{i=1}^k q_i \cdot \bar{q} + \bar{q}^2 = \frac{1}{k} \sum_{i=1}^k (q_i - \bar{q})^2 = \sigma_q^2 \\ \frac{1}{k} \sum_{i=1}^k q_i^2 &= \bar{q}^2 + \sigma_q^2 \quad \text{或} \quad \sum_{i=1}^k W_i q_i^2 = \bar{q}^2 + \sum_{i=1}^k W_i (q_i - \bar{q})^2 \end{aligned} \quad (5)$$

(当各实际婚配群体不均等时, W_i 为各相应的权) 使学生认识到, 即使杜绝了近婚, 从而排除了其导致同合子 (autozygote) 率增加的机制⁽⁸⁾, 只要隔离群体存在基因频率的差异, 其所构成的方差, 亦使全群纯合体的平均频率高于期望频率 (\bar{q}^2), 借以激发学生开发边穷地区, 提高其居民的科学文化素养, 消除婚配屏障的历史责任感。

2.3 正选型婚配

在举例说明人类正选型婚配 (positive assortative marrige) 具有普遍性的基础上, 着力分析隐性遗传病 (例如某型先天性聋哑) 患者之间正选型婚配的遗传效应。

方法是, 从其婚配方式 $(AA + Aa)^2 + (aa)^2$ 入手, 列表推出子代 3 种基因型的频率^(9,11):

$$\begin{aligned} AA: \quad D_1 &= \frac{(D_0 + \frac{1}{2}H_0)^2}{1 - R_0} = \frac{D_0}{1 - R_0} \\ Aa: \quad H_1 &= \frac{D_0 H_0 + \frac{1}{2}H_0^2}{1 - R_0} = \frac{p_0 H_0}{1 - R_0} \end{aligned}$$

$$aa: R_1 = R_0 + \frac{H_0^2}{4(1-R_0)} = \frac{2p_0R_0}{1-R_0}$$

进而, 比较亲子群体的结构。在这里,

$$D_1 + H_1 + R_1 = \frac{D_0 + p_0H_0 + 2p_0R_0}{1-R_0} = \frac{D_0 + H_0(p_0 + q_0)}{D_0 + H_0} = 1$$

证实, 三者确为子代相应各基因型的真实频率(AA 和 aa 均已增殖); 而基因频率

$$q_1 = [R_0 + \frac{H_0^2}{4(1-R_0)}] + \frac{D_0H_0 + \frac{1}{2}H_0^2}{2(1-R_0)} = R_0 + \frac{\frac{1}{2}H_0(D_0 + H_0)}{1-R_0} = q_0$$

即世代间保持恒定。从而给出正选型婚配导致在基因频率不变条件下纯合体频率增加的定性结论。

由于所列表中还直观揭示, 该纯合体增加的机制在于杂合体的纯合化, 并且其减少的量均等地加添到子代两型纯合体中。从而推论, 在群体后裔中任一世代(n)其隐性纯合体的频率

$$R_n = R_0 + \frac{H_0 - H_n}{2} \quad (6)$$

再根据亲子群体间杂合体的数量关系

$$H_1 = \frac{pH_0}{1-R_0} = \frac{pH_0}{(D_0 + \frac{H_0}{2}) + \frac{H_0}{2}} = \frac{2pH_0}{2p + H_0}$$

递推变形, 导出

$$H_n = \frac{2pH_0}{2p + nH_0} = \frac{4p^2q}{2p + 2npq} = \frac{2q(1-q)}{1+nq} \quad (7)$$

用以改写式(6), 获第 n 代隐性纯合体频率的定量值

$$R_n = R_0 + \frac{1}{2}[2q(1-q) - \frac{2q(1-q)}{1+nq}] = R_0[1 + \frac{n(1-q)}{1+nq}] \quad (8)$$

为更生动地描述正选型婚配群体的历史趋势, 尚可求

$$\lim_{n \rightarrow \infty} H_n = \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{2q(1-q)}{1+nq} = 0$$

$$\lim_{n \rightarrow \infty} R_n = \lim_{n \rightarrow \infty} R_0 [1 + \frac{2q(1-q)}{1+nq}] = q$$

证实最终杂合体将不复存在, 而两型纯合体的频率达最大值(分别为 p 和 q)。使学生加深对隐性遗传病患者间正选型婚配之危害的理解。

2.4 政策性负选择

在我国《优生原则》中, 曾有“第一胎为遗传病儿, 允许生第二胎”的规定。然而, 临床医学现阶段的成就, 一方面某些遗传病可被治愈(其基因型不变), 另一方面, 产前诊断(包括基因诊断)又尚未成为权威的检出手段。从而因漏检而再生遗传病儿的可能性在所难免。

若对“随机婚配”生育隐性遗传病儿的夫妇实行政策性第二胎,则意味着以该特定婚配的概率与其患儿发生率之乘积为条件概率再生第二胎。于是,从原理上讲,有如群体中原婚配概率发生改变。经定量分析^{〔10〕},导出各婚配类型所增加部分之和

$$\frac{1}{4}H^2 + HR + R^2 = \left(\frac{1}{2}H + R\right)^2 \quad (9)$$

相当于群体中全部该型患者与相应致病基因携带者之半数又以随机方式重婚再育。显然,用适合度(fitness)的概念表征群体中 3 种基因型

$$W_D < W_H < W_R \quad (10)$$

若视正常纯合体的适合度为 1,则杂合体、该型患者的选择系数(s)为顺次小于 0 的负值。就是说,该政策性法规对隐性遗传病呈负选择(negative selection)。如此,其遗传效应不仅在改变着群体中基因型的频率分布,更深重的危害是直接提高了人类基因库中致病基因的总体水平。

最后,在本章小结中,从工业的高度发展,环境的恶化, u 的变大;医疗水平的提高,某些遗传病可治愈(表型模拟), s 将趋愈小,引伸出导致遗传负荷的增加。从某些婚配方式使群体纯化化加剧,常染色体隐性遗传病发生率上升,论证遗传素质下降的潜势。引导学生树立关于人口质量的忧患意识,激发其社会责任感。

3 结束语

该方案已试教 3 年,初步验证有明显效果。(1)直感:学生课堂积极性提高;(2)考查(试)对比(试教班与前两期非试班)分析:对基因频率、基因型频率的概念和对群体平衡原理的理解准确者提高 18%;(3)联系实际、国情教育和服务(职业)教育有收效,在选择问卷设计中,70%的学生在“群体遗传”栏中填写了对人口遗传素质前景的关注或对优生教育和措施的意义理解。

参 考 文 献

- 〔1〕 刘国瑞, 1993. 关于优生教育中理论问题的研究. 中国健康教育, 9(1): 30—32.
- 〔2〕 刘祖洞等, 1979. 遗传学(下). 北京: 高等教育出版社. 257—287.
- 〔3〕 周希澄等, 1989. 遗传学. 北京: 高等教育出版社. 294—316.
- 〔4〕 杜传书, 1989. 医学遗传学基础. 北京: 人民卫生出版社. 70—83, 131—136.
- 〔5〕 杜若甫, 1985. 孟德尔逝世一百周年纪念论文集. 北京: 科学出版社. 55—63.
- 〔6〕 吕宝忠, 1986. 遗传病是怎样流行的. 北京: 科学出版社. 85—86.
- 〔7〕 周永明, 1990. 象山半岛及海岛居民近亲婚配遗传学研究. 遗传, 12(5): 31—32.
- 〔8〕 毛盛贤等, 1991. 群体遗传及其程序设计. 北京: 北京师范大学出版社. 45—47.
- 〔9〕 C.C.Li(吴仲贤译), 1981. 群体遗传学. 北京: 农业出版社. 283—284.
- 〔10〕 刘国瑞, 1995. 常染色体隐性遗传病流行趋势的探讨. 中华医学遗传学杂志, 12(2): 102—104.
- 〔11〕 Hartl D L *et al.*, 1989. In: Principles of Population Genetics. 2nd ed., Sinauer Associates, Inc. Sunderland, pp. 271—274.

本文于 1993 年 3 月 9 日收到, 1995 年 10 月 16 日修回。