



## 孟德尔式遗传分析

**被**世人誉为遗传学之父的格雷戈尔·约翰·孟德尔(**Gregor Johann Mendel, 1822—1884**)是 19 世纪中叶奥地利古老的 Brunn 城的修道士。在 1857—1864 年间,孟德尔成功地用豌豆(**Pisum sativum**)进行了举世闻名的杂交实验,由于他卓越的洞察力和科学的方法学将植物如菜豆、石竹等其他材料杂交实验大大地向前推进了。在他的研究论文发表 35 年之后,孟德尔法则才由 3 个国家的 3 位植物学家最终重新发现。于是 1900 年便标志着遗传学现代纪元的开端。经历了一个多世纪的发展,当今的遗传学已成长为一个重要的学术领域,生命科学的核心。我国遗传学家谈家桢曾生动而形象地将遗传学比喻为一棵根深叶茂的大树,孟德尔定律便是具有顽强生命的种子,由摩尔根等人建立起来的细胞遗传学则是这棵巨树的主干。作为现代遗传学的基础和经典遗传学核心的孟德尔定律通常分为分离定律和自由组合定律。这两条遗传的基本规律及其扩展是本章的主要内容。其要点是孟德尔遗传分析的基本原理与方法,基因在动物、植物乃至人类的繁衍过程中的表现及其传递规律。

## 4.1 分离定律及其遗传分析

### 4.1.1 孟德尔的豌豆杂交实验

孟德尔明智地选择了豌豆作为杂交实验的材料。众所周知,豌豆是闭花授粉的双子叶植物,且又便于异花授粉(cross fertilized)或简称为杂交(hybridization)。由于它是闭花授粉的,因而每株豌豆子代性状与亲代的遗传一致性极高,将这种品系(strain)称为纯种(true breeding)或称真实遗传。

严格选材,是孟德尔实验成功的保证之一;实验设计是科学方法学的重要组成部分。孟德尔的成功,还应归因于他精心设计的单因子实验和定量分析法。

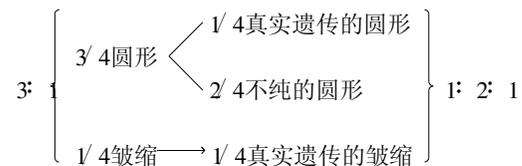
### 4.1.2 单因子杂交实验及其分析

孟德尔从不同纯系的豌豆中选择了 7 对鲜明的成对的单个性状(single trait)的纯系作为杂交亲本,分别成组地进行杂交,简称为单因子杂交(monohybridization),其杂交实验包括种子圆形与皱缩,子叶黄色与绿色,开紫色花与白色花(凡开紫花者种皮颜色为褐色,开白花者种皮为白色),饱满豆荚与缢缩豆荚,未成熟时豆荚绿色与豆荚黄色,腋生花与顶生花,以及长茎与短茎。他发现上述 7 组单因子杂交的  $F_1$  分别表现下列表型:圆形种子,黄色子叶,紫色花,饱满豆荚,绿色豆荚,腋生花以及长茎。他播种 7 组杂交所得的  $F_1$  的种子,分别得到其  $F_2$ ,分别计数  $F_2$  所出现的两种表型(phenotype)的数目,并得到了  $F_2$  两种表型的比率均大致为 3:1 的结果。

现以其中的一组单因子杂交实验及其结果分析说明孟德尔遗传分析的方法。

为研究豌豆种子形状的遗传,他用圆形种子的植株和皱缩种子的植株进行杂交。结果发现圆形种子的植株无论做父本还是母本,子一代( $F_1$ )杂种植株的种子全部为圆形,皱缩性状没有表现。 $F_1$  自花授粉后,得到的子二代( $F_2$ )植株上结出的同一荚果内,不仅出现了圆形的果实,而且皱缩性状也重新出现了。他统计了这些种子的数目,其中 5 474 颗是圆形的,1 850 颗是皱缩的,两者之比是 2 96:1。

孟德尔没有将实验停止在  $F_2$  上,他播种  $F_2$  种子,长成植株后让其自花授粉,在所得到的  $F_3$  中,他发现凡是皱缩种子长成的植株只产生皱缩的豌豆。说明所有  $F_2$  的皱缩豌豆都和纯种皱缩亲本一样,都是真实遗传的。但是, $F_2$  圆形种子尽管表型相同,但其中 1/3 长成的植株只产生圆形种子,其他 2/3 长成的植株却又产生 3:1 圆形和皱缩种子。孟德尔曾这样将实验继续到第 6 代,每代的结果都一致表明:原来  $F_2$ ,  $F_3$ ,  $F_4$ ... 中产生的 3:1 的比率,实际是 1:2:1 的比率,即 1/4 是纯圆形,2/4 是杂圆形,1/4 是纯皱缩。于是,孟德尔证明杂种  $F_2$  的 3:1 只是表型的比率,而在  $F_3$  检测出来的比率才是基因型(genotype)的比率。



进一步思考为什么基因型的 1:2:1 在表型上却成为 3:1? 其原因是等位基因(allele)之间有显性(dominance)和隐性(recessive)的差别。圆形为显性性状,皱缩为隐性性状。

孟德尔对其实验结果的解释是基于他的颗粒遗传思想,从而建立了他的分离定律的理论基础:

1 性状是由颗粒性的因子决定的。此后在 1909 年,由 W. Johannsen 将那些特殊的“因子”改称

为基因( gene)。

2 每一个植株有一对等位基因控制着他所研究过的每一对相对性状。F<sub>1</sub> 植株至少有一个基因是决定显性性状的,另一个等位基因是决定隐性性状的。

3 每一对基因的成员均等地分离到生殖细胞(卵细胞或花粉)中去。

4 每一个生殖细胞或配子( gamete)只含有每对基因中的一个。

5 每一对基因中,一个来自父本(雄性生殖细胞),一个来自母本(雌性生殖细胞)。在形成下一代新的个体(或合子)时,配子的结合是随机的。

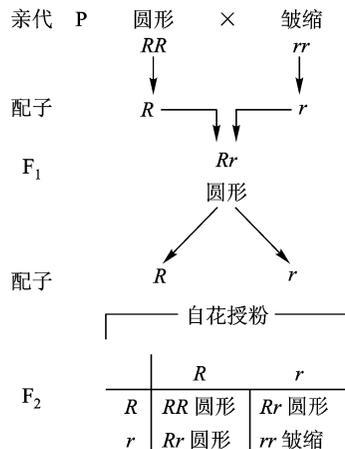
### 4.1.3 分离定律

孟德尔的遗传分析方法是用抽象的符号代表他假设的遗传“因子”的。遗传符号不仅能十分简明地描述遗传现象,也可以通过数学的方法来分析杂交实验结果,甚至可以对其结果进行预测。这种构想在当时,不仅是一种方法学上的突破,而且是孟德尔对遗传的颗粒性的早期认识。当以符号 R 表示决定圆形种子的因子, r 表示决定皱缩种子的因子时,其单因子杂交实验结果及其分析如图 4-1 所示。

1. 每个亲本纯合子(homozygote)产生一种配子

2. F<sub>1</sub> 杂合子(heterozygote)以相等比率产生两种类型且数目相等的配子

3. F<sub>1</sub> 杂合子自交产生的后代(F<sub>2</sub>),  
其中圆形与皱缩表型比率为 3:1;  
其基因型比率为 1:2:1



F <sub>2</sub>	表型	基因型	基因型比率	表型比率
圆形		RR	1	3
		Rr	2	
皱缩		rr	1	1

图 4-1 豌豆单因子杂交实验结果及其分析

当我们总结孟德尔上述杂交实验和其他单因子杂交实验结果并归纳他所发现的分离定律( law of segregation) 又称孟德尔第一定律( Mendel's first law)时,按基因的传递规律可以表述为:一对等位基因在杂合子中,各自保持其独立性,在配子形成时,彼此分开,随机地进入不同的配子,在一般(正常)情况下: F<sub>1</sub> 杂合子的配子分离比为 1: 1, F<sub>2</sub> 表型分离比是 3: 1, F<sub>2</sub> 基因型分离比为 1: 2: 1。这 3 种特定的分离比率被称为孟德尔比率。

由第 2 章可知,上述分离定律的细胞学基础就是在减数分裂过程中同源染色体的配对及其随后的分离。这一生物学现象已被遗传的染色体学说所证实。

## 4.2 自由组合定律及其遗传分析

### 4.2.1 双因子杂交实验及自由组合定律

孟德尔进行了两对相对性状的豌豆杂交实验,他用产生黄色子叶同时又是圆形种子的纯种豌豆植株,与产生绿色子叶同时又是皱缩种子的纯种豌豆植株杂交。其目的是分析这两对相对性状——子叶颜色和种子形状是否会独立遗传。

结果发现  $F_1$  的种子都是黄色圆形的,而绿色、皱缩的性状没有表现。说明决定前两种性状的等位基因都是显性的。孟德尔播种这些  $F_1$  种子,并让其自花授粉,然后收集  $F_2$  的种子,对其表型进行分类计数。结果发现,除原来两种亲本类型黄色圆形、绿色皱缩之外,出现了两种新的性状组合,即黄色皱缩与绿色圆形,而且,这 4 种性状的豌豆在数量上的比率是 9: 3: 3: 1。

在孟德尔的研究结果重新被发现之后,英国遗传学家 R. C. Punnett 将它规范和图解化,其具体步骤称为棋盘法(Punnett square method),用此方法,可进行简明的遗传分析,计算杂交后代的基因型比率和表型比率(图 4-2)。基于概率的乘法和加法定律的分支法也是一种更为快捷而简明的分析方法,本书在此从略。

设 Y 代表黄色基因, R 代表圆形基因, y 和 r 分别代表它们的隐性等位基因

亲代 P	黄圆	×	绿皱	
配子	YYRR YR	↓	yyrr yr	
$F_1$	黄圆 YyRr		⊗ 自交	
	$1/4 YR$	$1/4 Yr$	$1/4 yR$	$1/4 yr$
$1/4 YR$	$1/16 YYRR$ 黄圆	$1/16 YYRr$ 黄圆	$1/16 YyRR$ 黄圆	$1/16 YyRr$ 黄圆
$1/4 Yr$	$1/16 YYRr$ 黄圆	$1/16 YYrr$ 黄皱	$1/16 YyRr$ 黄圆	$1/16 Yyrr$ 黄皱
$1/4 yR$	$1/16 YyRR$ 黄圆	$1/16 YyRr$ 黄圆	$1/16 yyRR$ 绿圆	$1/16 yyRr$ 绿圆
$1/4 yr$	$1/16 YyRr$ 黄圆	$1/16 Yyrr$ 黄皱	$1/16 yyRr$ 绿圆	$1/16 yyrr$ 绿皱
$F_2$ 表型	总计: $9/16$ 黄圆; $3/16$ 黄皱; $3/16$ 绿圆; $1/16$ 绿皱			

图 4-2 豌豆两对性状的自由组合

理解上述图解的关键概念是:

(1) 决定两对相对性状的两对基因在  $F_1$  杂合子中(YyRr)互不混淆,各自保持其独立性,这实质上是孟德尔的颗粒遗传(particulate inheritance)理念的进一步体现。说明遗传绝不是“融合式”的。遗传学的发展愈来愈显示遗传的颗粒性理念的正确性和重要性。

(2)  $F_1$  植株形成雌、雄配子时,每对等位基因(Y、y或R、r)的分离都是独立的,分别进入不同的配

子,不同对的基因则自由组合。所产生的 4 种基因型的配子(雌或雄)在数量上是相等的,其比率势必为 1: 1: 1: 1。

基于上述分析,归纳孟德尔第二定律(Mendel's second law)——自由组合定律,又称独立分配定律(law of independent assortment)时,可以理解为:支配两对(或两对以上)不同性状的等位基因,在杂合状态保持其独立性。配子形成时,各等位基因彼此独立分离,不同对的基因自由组合。在一般情况下, $F_1$  配子分离比为 1: 1: 1: 1; $F_2$  基因型分离比率为 $(1: 2: 1)^2$ ,即 $(1/4+2/4+1/4)^2$  三项式展开式的各项系数; $F_2$  表型比率为 $(3/4+1/4)^2$  二项式展开式的各项系数。

这是关于性状的遗传传递的另一条重要定律,正如我们在第 2 章中已了解的那样,它是基于配子形成时,减数分裂过程中的不同对的染色体及其所携带的基因独立分配的行为。

理解和掌握孟德尔定律遗传分析方法时必须牢牢掌握基因作用的显性原理,这是孟德尔定律中关于基因功能的理念。例如在杂合子中,一个基因的功能表现,可被其对应的等位基因的存在所掩盖,诸如在  $Rr$  中,显性基因  $R$  掩盖了隐性基因  $r$  的作用。 $R$  基因只需要一份拷贝就可控制豌豆种子圆形表型,而隐性基因  $r$  则需要两份拷贝( $rr$ )才能表现皱缩性状,由于  $R$  完全掩盖了  $r$  的表现,则  $R$  对  $r$  为完全显性,孟德尔 3: 1 的表型比率才得以实现。同理,在孟德尔第二定律中亦是如此。可以预计,当成对的等位基因间缺乏完全显性的功能时,则理论的孟德尔比率将会被修饰。

#### 4.2.2 孟德尔定律的测交证明

证明  $F_1$  杂种产生两种不同的,但数目相等的配子时,采用孟德尔首创的方法——测交(test cross)。将  $F_1$  杂种与隐性的亲本进行授粉,其后代果然产生 50% 圆形种子,50% 皱缩种子。

由于隐性性状不能遮盖显性,但能显现纯隐性性状,所以这样的测交结果才能直接反映  $F_1$  杂种所产生配子的类型和数目,因而从测交子代的表型可以直接判断杂合体的基因组成。测交实质上是利用隐性亲本来测验  $F_1$  杂种基因型的一种回交方式。而显性亲本的回交却不能达到此目的,测交方法的巧妙之处就在于此。

孟德尔发明的测交方法确实证明了  $F_1$  杂种产生两种数目相等的配子。这在理论上是十分重要的,因为由此可以引申出以下的结论:

① 成对的基因在杂合状态下互不混淆,保持其独立性,当它形成配子时相互分离,从合子到配子,基因由双变单,这种现象称为分离(segregation)。

② 基因的分离是性状从亲代到子代传递最普遍和最基本的规律。

孟德尔证明两对非等位基因决定两对相对性状遗传传递的自由组合定律时,还是用测交证明  $F_1$  杂合子所产生的配子的分离比必须是 1: 1: 1: 1。两次测交的结果如表 4-1 所示。

表 4-1 两次测交  $YyRr \times yyrr$  结果的分析

$F_1$ 的配子	YyRr 的配子种类与数目				总数
	YR	Yr	yR	yr	
双隐性亲本( $yyrr$ )的配子 yr	YrRr	Yyrr	yyRr	yyrr	
测交后代表型	黄圆	黄皱	绿圆	绿皱	
测交 1	31	27	26	26	110
测交 2	24	22	25	26	97
总数	55	49	51	52	207
比率	1	:	1	:	1

测交实验结果有力地证明, F<sub>1</sub> 杂合体(雌或雄)产生同样数目的 4 种不同类型的配子。

#### 知识窗 4-1

##### 遗传学与遗传命名法

孟德尔率先用抽象的符号表示生物体内遗传着的“因子”。以 R、r 或 Y、y 等不同字母赋予遗传的颗粒性的内涵,进行简明的遗传分析,开创了运用遗传学特殊符号的先河。自“基因”代替了“因子”之后,遗传学快速发展。基因、基因型及其产物的符号与命名层出不穷,在遗传学家,生物学家们不断总结、整理创新的努力下,形成了遗传学学科领域中一整套独具特色的基因符号(gene symbol)和遗传命名法(genetic nomenclature)的规则与方法。一本由英国《遗传学进展》编辑部编辑的《TIG 遗传命名指南》于 2000 年出版发行,该书总结了遗传学命名的重要规则,为常用模式生物提供了遗传命名指导,其基本理念是用单个(或多个)字母的缩写的独特方式标出基因或基因功能产物的特殊规则与方法。掌握现行的遗传命名法是学习遗传学的必备知识,进行学术交流的工具,为推动遗传学出版物(包括学术论文)中符号的使用与国际接轨具有重要作用。

不同生物的遗传命名规则有别,常用的模式生物有各自标准化的基因(或基因产物)符号、书写方式和命名规则与方法。例如果蝇的基因命名规定一般有:① 由西文 a~z 字母的斜体表示隐性突变基因,非野生型等位基因用上标“-”号表示;用西文 A~Z 字母的斜体表示显性等位基因,野生型基因用上标“+”号标出。② 用相应的基因符号命名其产物(蛋白质或其他)时,需要大写,正体。③ 连锁着的基因的基因型符号用斜线隔开,如 *yw sn<sup>3</sup>/YW Sn<sup>3</sup>*;非同源染色体上的基因用分号或空位分开,如 *bw; e* 等等。④ 黑腹果蝇中的 4 对染色体用斜体阿拉伯数字命名(对于 X 染色体而言,符号 1 与 X 是同义的),如 X(或 D), 2, 3, 4 和 Y。⑤ 由表示染色体结构变异类型的英文前缀来命名,如 T(translocation), In(inversion), Df(deficiency), Dp(duplication) 等等。而细菌的基因符号则由 3 个小写斜体的字母组成,如组氨酸基因以 *his* 表示,色氨酸基因以 *trp* 表示;用 *hisA* 表示某一组氨酸缺陷型基因;*hisA<sup>+</sup>* 则表示相应的野生型基因等等。其他相关内容请参阅下列文献。

##### 参考文献

- [1] 王金发,等译. TIG 遗传命名指南. 北京:科学出版社, 2000
- [2] 全国科学技术名词审定委员会. 遗传学名词. 2版. 北京:科学出版社, 2006
- [3] 盛祖嘉. 微生物遗传学. 3版. 北京:科学出版社, 2007

## 4.3 遗传学数据的 $\chi^2$ 分析

实现孟德尔比率必须同时满足下列条件:① 子一代个体形成的配子数目相等且生活力相同。② 雌、雄配子结合的机会相等。③ 子二代不同的基因型的个体的存活率相等。④ 等位基因间的显隐性关系是完全的。⑤ 观察的子代样本数目足够多。

上述条件不可能在每次实验中都能满足。许多偶然因素的影响可能造成实验误差,出现观察频数与预期的孟德尔比率不相一致的情况。特别当实验所得的样本很小时,偏离孟德尔比率的波动性更加明显。但是由于非偶然因素造成的误差性质不同于随机误差。区分和判断误差的性质需要运用生物统计学原理进行分析和推断。例如,在番茄中某次实验以纯合的紫茎、缺刻叶植株(AACO)与纯合的绿茎、马铃薯叶植株(aacø)杂交, F<sub>2</sub> 得到 454 个植株,其 4 种表型的频数分布如下:紫茎缺刻叶 247, 紫茎马铃薯叶 90, 绿茎缺刻叶 83, 绿茎马铃薯叶 34。判断该实验结果是否符合孟德尔的 9: 3: 3: 1 的理论比率,生物统计学已有十分成熟而简便的方法—— $\chi^2$  检验(Chi square test),即适合度(goodness

of fit) 检验法。 $\chi^2$  的定义式为:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^n \frac{(\text{实计频数} - \text{预计频数})^2}{\text{预计频数}} = \sum_{i=1}^n \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i}$$

按照统计学  $\chi^2$  检验的步骤, 对上述实验结果作以下必要计算(表 4-2)。

表 4-2  $\chi^2$  检验表

F <sub>2</sub> 表型	紫茎缺刻叶	紫茎马铃薯叶	绿茎缺刻叶	绿茎马铃薯叶	总计
O	247	90	83	34	454
E	255.4	85.1	85.1	28.4	454
(O - E) <sup>2</sup>	70.56	24.01	4.41	31.36	
(O - E) <sup>2</sup> /E	0.28	0.28	0.05	1.10	1.71

由 df(自由度) = 4 - 1 = 3, 当 p = 0.05 时, 查  $\chi^2$  表(表 4-3)得  $\chi^2 = 7.82$ 。实验所求得的  $\chi^2$  值与查表所得  $\chi^2$  相比较时, 1.71 < 7.82, 统计学上认为在 5% 显著水准上差异不显著, 观察频数与理论频数间的差异属于随机误差。遗传学上则可以认为该次杂交实验结果符合孟德尔第二定律: 两对基因的遗传是自由组合的。

表 4-3  $\chi^2$  表(常用部分的摘录)

p \ df	0.99	0.95	0.50	0.10	0.05	0.02	0.01
1	0.00016	0.0039	0.46	2.71	3.84	5.41	6.64
2	0.0201	0.103	1.39	4.61	5.99	7.82	9.21
3	0.115	0.352	2.37	6.25	7.82	9.84	11.35
4	0.297	0.711	3.36	7.78	9.49	11.67	13.28
5	0.554	1.145	4.35	9.24	11.07	13.39	15.09
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
10	2.558	3.940	9.34	15.99	18.31	21.16	23.21

值得特别说明的例外情况是当 Bateson 和 Punnett 用香豌豆 (*Lathyrus odoratus*) 重复孟德尔两对性状的遗传分析时, 选其表型分别为紫花圆花粉、红花长花粉的纯合亲本进行杂交, 其 F<sub>1</sub> 全为紫花长花粉。将 F<sub>1</sub> 植株进行自花授粉, 得到 F<sub>2</sub> 共计 419 株, 其中紫色长形 226 株, 紫色圆形 95 株, 红色长形 97 株, 红色圆形 1 株。分析该实验结果是否符合 9: 3: 3: 1 的比率,  $\chi^2$  检验适合度时, 计算的  $\chi^2 = 32.4$ , df = 4 - 1 = 3, p = 0.01, 查表得  $\chi^2 = 11.35$  (df = 3, p = 0.01)。两者的  $\chi^2$  值相比较, 32.4 > 11.35, 由此可以认为, 实计频数与预计频数相符合的概率显著小于 1%。实验所得的数据与按孟德尔第二定律所预期的数据偏差太大, 以致不可能由机会所造成, 因此在这种情况下, 两对基因自由组合的假设大可怀疑。进一步研究发现这是自由组合定律第一次出现的明显例外。对于这一例外的机制将在下一章详加讨论。

应该注意的是, 科学工作者不能单凭一次  $\chi^2$  检验来肯定或否定某种理论或假设的正确性。应该根据重复相同试验或设计其他试验以及科学上已知的其他论据进行全面分析。如果根据重复试验的  $\chi^2$  检验否定一个假设的话, 则应该提出另一种假设, 并设计新的实验加以证明新假设的正确性。所以,  $\chi^2$  检验结果只能视为科学的论据之一。

## 4.4 人类中的孟德尔遗传分析

### 4.4.1 人类遗传的系谱分析法

孟德尔定律几乎对整个生物界具有普遍意义,不言而喻,在人类中也不例外。但是,因为不可能在人类中进行控制性婚配;世代间繁衍的后代数量又太少(一般 1~10个!),不能满足统计学上对样本量的要求!难以进行孟德尔比率的计算,何况也难以在一个受控的环境中进行观察;某些错误的亲子关系将会造成数据的遗传混淆;一些可遗传的性状必须在漫长的生命过程中逐渐表现,尤其是某些遗传疾病常常有特定的发病年龄。因此,人类中简单的孟德尔式遗传分析主要依赖于系谱(pedigree)记录,系谱分析(pedigree analysis)是判断人类单基因决定的孟德尔式遗传方式的经典方法。系谱是用图解表明一个家族中某种性状(或遗传疾病)发生的情况。系谱图的绘制是从先证者(proband)入手,追溯调查其家族的所有成员的数目、亲缘关系及某种遗传特征或遗传疾病分布的资料,按一定格式绘制的图解。而先证者是指家族中最先被医生(或遗传学家)发现的罹患某种遗传病或具有某种遗传特征的个体。系谱图中的常用符号如图 4-3 所示。

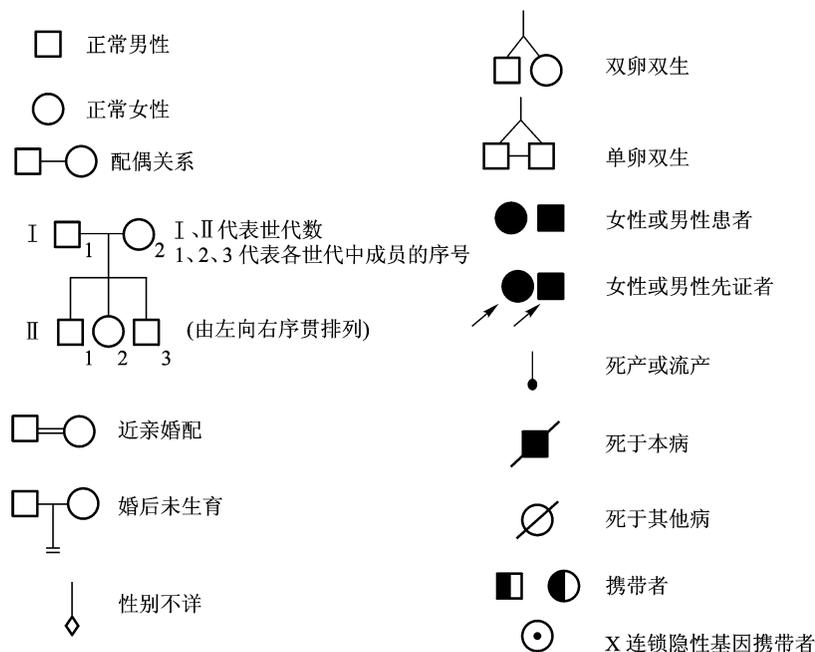


图 4-3 系谱图常用符号

1991年 Winship 等人记述过人类的一种罕见的全身皮肤白斑(blaze)并伴有一缕白色额发(forelock)的显性遗传特征;在具黑色皮肤个体的背、腹面、四肢及脸部出现不同大小的白色斑块,头顶中央出现一缕白发[图 4-4 a]。

这种特殊的皮肤黑白斑驳的表型是由于显性斑驳(piebald, P 基因控制产生黑色素的细胞形成的色素在发育过程中从背面向腹面的迁移造成的。同样的情况也可在小鼠中看到。

有资料表明,在一个包括 4 个世代 152 个成员的挪威大家系中发现,来自祖代的男性个体将影响该性状的显性基因 P 遗传给他的 3 个女儿(3/8=38%)、10 个外孙和 4 个外孙女以及 13 个重孙女和 10 个重孙儿(23/77=30%)。显性基因 P 遗传的传递线在下列家系中没有中断,即每代均有表现,在男性和女性中均有发生[图 4-4 b]。

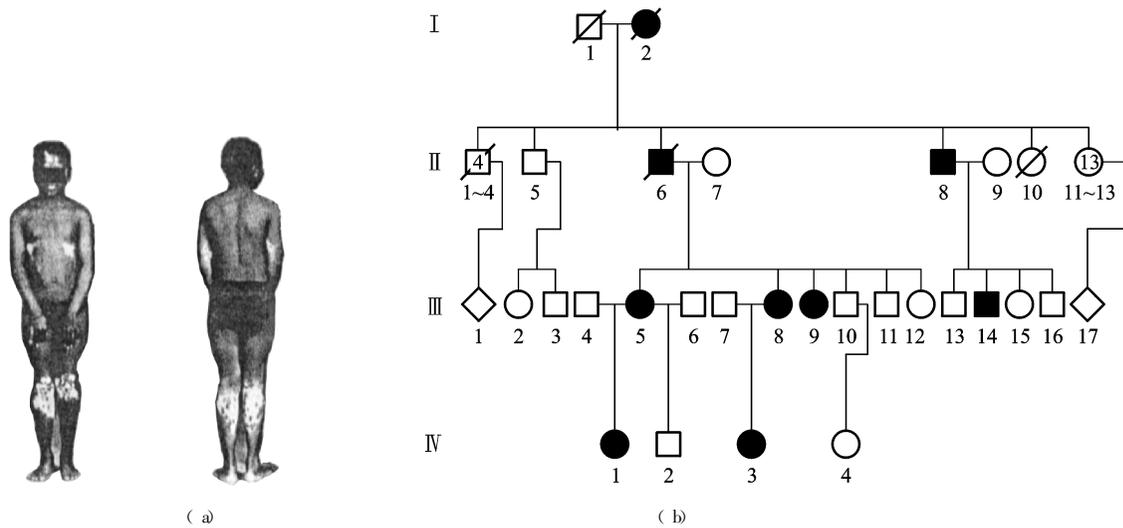


图 4-4 皮肤黑白斑的遗传(引自 Griffiths 等, 2005)  
(a) 皮肤白斑的表型(腹面及背面观) (b) 一例黑白斑驳的系谱

#### 4.4.2 人类简单的孟德尔遗传特征

常见的人类单基因决定的显性性状有:前额 V 形发际又称寡妇峰(Widow's peak),指毛(finger hair),雀斑(freckles),有耳垂(或称游离耳珠)(free earlobe)以及蓬松的卷发(woolly hair),酒窝(dimple),半裂的下巴俗称双下巴(cleft chin),多毛的手臂(hairy arms)和大拇指向后弯曲的能力等。由隐性的等位基因决定的隐性性状有:平直发际(straight hairline),无指毛(no finger hair),无雀斑(no freckles),无耳垂或附着耳珠(attached earlobe)以及直发(straight hair),无酒窝,圆下巴,手臂非多毛,大拇指向前弯曲 90°的能力等(图 4-5)。

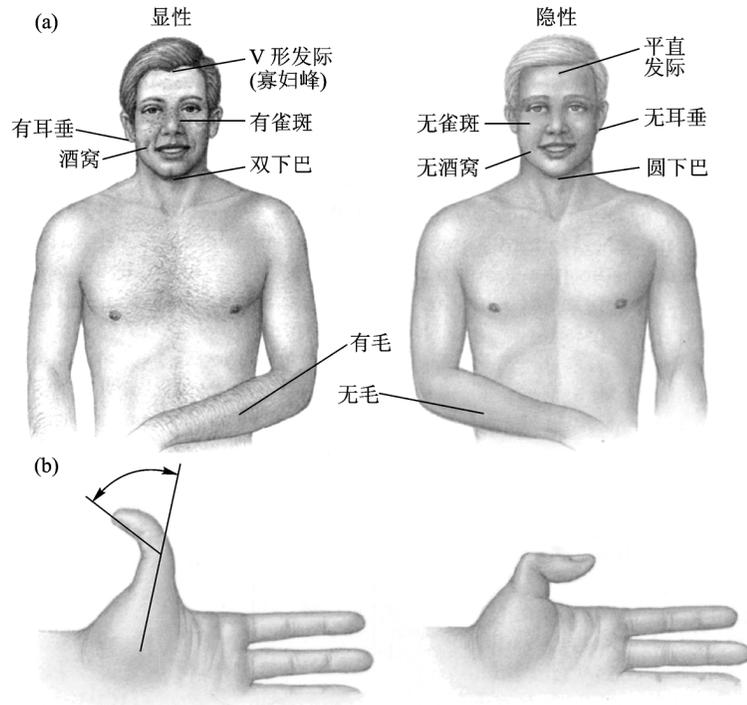


图 4-5 人类多种单基因遗传的性状(引自 Lewis 2007)  
(a) 头面部及其他性状 (b) 大拇指弯曲能力(向前或向后)

## 知识窗 4-2

### 关于人类孟德尔遗传在线(OMIM)

据人类遗传学研究报道,目前已编目的,已知按孟德尔式遗传的人类表型特征超过了 5 000种,其中大约 4 000种与人类疾病相关。

根据“在线 MIM”(Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM),截止到 2006年 4月上旬我们在下列网址上查询统计的数据,OMIM 的总条目已达 16 684。其中确定与人类孟德尔遗传疾病相关的基因座为 382个(定位在常染色体上的有 350个,在 X 染色体上为 32个),已查明每一个基因都对应着某种确定的遗传病的表型,并进行了基因克隆、基因功能和分子机制的深入研究。在 OMIM 数据库的总条目中有 10 690条目并非用电脑在人类基因组的 DNA 序列中预测的基因数,而是经科学家们研究过其功能,且某些基因已克隆,正在研究并确定与遗传病的表型及其对应关系。在 10 690个基因中发现在常染色体上有 10 138条,在 X 染色体上有 468条,在 Y 染色体上发现了 48条,而余下的 37条是在线粒体 DNA 上。其他条目(5 612)约占总数的 33.6%,它们目前属于以某种病征为索引,或尚未查明其孟德尔表型和未知其分子机制或是推测会存在孟德尔遗传基础。随着人类遗传学和人类基因组学的深入研究,该网站每天都在改写他们所提供的数据库资料。

网址: [www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM)

## 4.5 基因的作用与环境因素的相互关系

### 4.5.1 基因的作用与环境的关系

基因的功能必须在一定的生物的或物理化学的环境条件下才能发挥作用。特定基因型的个体或细胞可以在实验室中在可控制的条件下进行培养,从而可以对温度、光照、湿度和营养条件的影响效果进行定性或定量的分析。

个体发育是基因按照特定的时间、空间表达的过程,是生物体的基因型与内外环境因子相互作用,并逐步转化为表型的过程。例如,黑腹果蝇的残翅(vestigia)表型是隐性基因 vg 纯合时表现的简单的孟德尔性状,其双翅不仅变小且边缘缺损而不完整,似乎只见翅膀的痕迹,故又名“痕迹翅”。在发育过程中残翅表型的表现明显地受温度的影响。在 31℃ 高温条件下培养的残翅果蝇,比正常温度(25℃)培养的残翅果蝇的翅长很多,某些个体的翅膀可发育到正常大小的 2/3 以上,而且出现了大约 25 种不同大小的残翅类型,但其共同特征仍表现为双翅的末端边缘有不同程度的残缺(李汝祺, 1934)。

在人类遗传研究中也发现物理化学因素影响表型的实例。众所周知,苯丙酮尿症(phenylketonuria, PKU)是一种隐性遗传病,由于苯丙氨酸羟化酶缺乏所致。纯合体(pp)的婴儿体内的苯丙氨酸不能转变为酪氨酸,食物中的或正常组织分解形成的苯丙氨酸,通过旁路代谢,形成苯丙酮酸及其他异常的苯丙氨酸代谢产物在患儿的脑内积累,影响脑的发育,导致 PKU 患儿严重的智力迟钝。如果对 PKU 患儿喂食正常人的食物,就会使他(她)们从食物中消化足够多的苯丙氨酸,而产生 PKU 严重的症状。但是,若给予患儿饮食含低苯丙氨酸的食物,使患儿处于一个低苯丙氨酸的膳食环境中就能减轻疾病的临床症状,他(她)们通常可以发育成熟,智力也没有严重损害。这足以说明环境因素——食物,在从基因型到表型的通路中所起的作用。

某些基因的表达也可受到生物体内激素的诱发。例如,人类的早老性斑秃(premature pattern

baldness) (成年男性头顶无毛发)的表型表达的生物学因素就是雄性睾丸酮( testosterone)。在男性中,支配秃顶的等位基因的纯合子和杂合子都会表现斑秃;而在女性中上述激素的含量很少,患斑秃的风险很低,只有纯合子才有斑秃的趋势。

#### 4.5.2 外显率与表现度

由于多变的环境因子或其他基因的影响,也可能有时找不到明确的原因,有些基因的表达很一致,有些基因的表型效应有各种变化。研究基因的作用与环境因素的关系时常用以下术语。

##### (1) 外显率 (penetrance)

在特定环境中某显性基因在杂合状态下,或某隐性基因在纯合状态下,显示预期表型的个体比率,一般用%表示。外显率为 100%时,称完全外显;例如,显性基因 A 的表型效应在所有具有 A 基因的个体中表达。低于 100%时属于不完全外显,在黑腹果蝇中,隐性的间断翅脉( interrupted wing vein)基因  $i$  的外显率只有 90%, 10%的个体的遗传组成为纯合体  $ii$  但不表现为间断翅脉。所以,外显率这个术语不仅适用于杂合的显性基因,而且也适合于隐性纯合的基因型。由于外显不完全,在人类一些显性遗传病的系谱中,可以出现隔代遗传( skipped generation)现象。如颅面骨发育不全症( osteogenesis imperfecta) 在下列系谱中由于显性基因 Cd 外显不全,个体  $II_2$  从他的母亲得到 Cd 基因传给了他的两个子女( $III_2$ 、 $III_3$ ),而他本人( $II_2$ )的表型正常(图 4-6)。所以,即使个体具有某特定的基因,不表现特定的表型,这种现象称为不完全外显( incomplete penetrance)。

##### (2) 表现度 (expressivity)

具有相同基因型的个体之间基因表达的变化程度称为表现度。这个术语是用来描述那些由基因所决定的正常性状或疾病在个体间表现程度或症状的轻、重程度的差异。例如,英国的一种小猎兔犬( beagle),毛皮的黑白斑块是由显性基因  $S^p$  决定的。在具有该基因的个体间出现了斑块从多到少的 10 个级别,表现度最高者几乎全身都有,表现度最低的狗儿身上只出现少数几处斑点。该基因表达的差异程度十分明显。同样的情况在 4.4.1 节中黑人皮肤由显性 P 基因遗传的黑白斑块的大小在同一系谱中不同个体中变化亦可见到。

不完全的外显率和可变的表型在人类的一个显性基因决定的一种特殊表型——海勃氏堡下颌(Hapsburg Jaw)遗传了近乎 500 年的过程中表现得极为典型。从中世纪到 20 世纪早期,海勃氏堡王朝统治了欧洲的许多国家。海勃氏堡家族在欧洲贵族中传递着他们的基因及其由基因所决定的著名的表型——向前突出的下颌,伴随着上下齿不能正常咬合,以致咀嚼困难,难以闭嘴。该特征称为下凸颌( mandibular prognathism)。根据当时对海勃氏堡家族成员的油画、照片等肖像的记录,发现这种下凸颌的表型最早出现在奥地利皇帝 Maximilian 一世( 1459— 1519)的肖像中[图 4-7 a];他的孙子西班牙国王,查尔斯( Charles)五世( 1500— 1558)有严重的下凸颌,双唇不能闭合[图 4-7 b],由于他怪异的面容迫使他于 1556 年退位,之后,他的儿子菲利普( Philip)二世接任王位,肖像证明菲利普二世也表现海勃氏堡下颌。虽未知菲利普二世的儿子——菲利普三世是否表现这个性状,但菲利普三世的儿子,西班牙国王菲利普四世( 1771— 1847)有海勃氏堡的下巴,图 4-7 c 是菲利普四世 18 岁时的画像。1700 年,随着他的儿子卡洛斯( Carlos)二世的去世,海勃氏堡家族在西班牙的这一分支系谱也就结束了。但在他去世前指定 Anjou 的菲利普作为他的继任者,而这个菲利普是法国皇室波旁王朝的成员,此王朝的前几代也曾与海勃氏堡家族有通婚的记载。因而,西班牙的波旁后裔仍然遗传了海勃氏堡下颌,该后裔中的西班牙国王阿夫索( Alfonso)十三世( 1817— 1895)[图 4-7 d]表现了这一

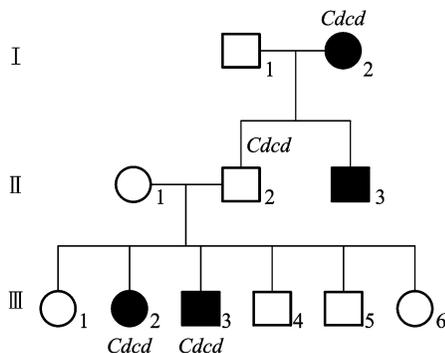


图 4-6 一个颅面骨发育不全症的系谱(示不完全外显)

因为该病是显性基因 Cd 决定的,所以  $II_2$  个体一定带有 Cd 基因,但他的表型正常,所以出现了隔代遗传现象。 $III_1$ 、 $III_4$  等个体是否一定没有 Cd 致病基因却不能肯定

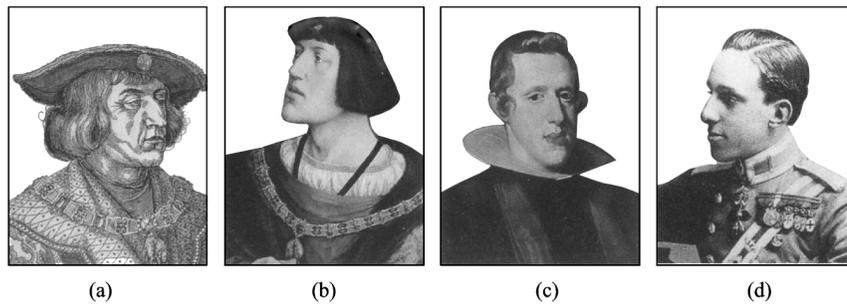


图 4-7 海勃氏堡下颌的遗传(示可变的表現度)(引自 Snustad 等, 2003)

(a) 奥地利皇帝 Maximilian 一世(1459—1519) (b) 查尔斯(Charles)五世(1500—1558), 西班牙国王  
(c) 菲利普(Philip)四世(1771—1847), 西班牙国王 (d) 阿夫索(Alfonso)十三世(1817—1895), 西班牙国王

特殊的表型。

上述流传在欧洲皇室中的趣史,说明海勃氏堡家族中 4 个皇室成员中“海勃氏下颌(唇)”的特征在 400 多年中一再出现的现象。人们感叹遗传的稳定性的同时也看到该性状不完全的外显率,即有时会跳过一个世代而出现,而且在不同个体间有不同程度的表现,其表现度也有明显差异。

不完全的外显率和可变的表現度,说明从基因型到表型之间的通路受到环境因素和遗传背景中的某些因素的调节控制。另一方面也必须注意到在初始的基因产物(蛋白质、酶)的水平上,多数基因具有完全的外显率和稳定的表現度,苯丙酮尿症就是一个很好的例子。

### 4.5.3 孟德尔定律的扩展

#### (1) 等位基因间的相互作用

最基本的基因间的相互作用是同一基因座等位基因间的相互作用——孟德尔 3:1 比率的修饰,主要表现为显、隐性关系的变化。孟德尔研究过的豌豆的 7 对性状中,杂合体( $Rr$ )与显性纯合体( $RR$ ) 在表型上几乎完全不能区别,这便是一种最简单的完全显性关系。但后来发现由一对等位基因决定的相对性状中,有时显性是不完全的,或是出现等位基因相互作用的其他遗传现象。但这并不悖于孟德尔定律,而应视为其进一步的发展和扩充。

① 不完全显性或部分显性(incomplete dominance 或 partially dominance) 紫茉莉(*Mirabilis jalapa*) 开红花( $C^R$ ) 的品种与开白花( $c^r$ ) 的品种杂交,  $F_1$  杂合体( $C^R c^r$ ) 的花为粉红色,是双亲花色的中间型。这似乎违背了孟德尔颗粒遗传原理。事实却不然,当  $F_1$  杂合体间自交时,  $F_2$  中有 1/4 红花, 2/4 粉红, 1/4 白花。白花基因  $c^r$  在杂合体  $C^R c^r$  中保持其纯洁性,在  $F_2$  又按原样分离出来。 $F_1$  的中间类型是  $C$  基因对于  $c$  基因不完全显性所致。 $F_2$  的表型比率 3:1 被修饰为 1:2:1,与其基因型比率相同。

② 并显性(codominance)与镶嵌显性(mosaic dominance) 一对等位基因的两个成员在杂合体中都表达的遗传现象称为并显性遗传。人类的 MN 血型是继 ABO 血型后被检出的第二种血型,首先由 Landsteiner 和 Levine 发现。由于 MN 血型是用免疫血清检出的,故取 M 和 N 两个字母作为 MN 血型的符号。

为纪念上述两位科学家故以  $L^M$ 、 $L^N$  表示。MN 血型有 M 型、MN 型、N 型 3 种表型。M 型个体的红细胞表面有 M 抗原,由  $L^M$  基因决定,N 型有 N 抗原,由  $L^N$  基因决定,MN 型既有 M 抗原又有 N 抗原, $L^M$  与  $L^N$  基因并存,它们互不遮盖。3 种表型的基因型分别为  $L^M L^M$ ,  $L^M L^N$ ,  $L^N L^N$ 。等位基因的两个成员分别控制不同的抗原物质,这两种物质在杂合体中同时并同等地表现出相应表型。对 MN 血型的遗传分析可知,在人群中存在 6 种可能的婚配类型。

具黄色底色的异色瓢虫(*Hamonia axyridis*) 是蚜虫的天敌,它的鞘翅有多种色斑变异,不同的色斑类型在黄底色上呈现不同的黑色斑纹,黑缘型鞘翅只在前缘呈黑色,由  $S^U$  基因决定,均色型鞘翅

则只在翅后缘呈黑色,由  $S^E$  基因决定。纯种黑缘型( $S^{Au} S^{Au}$ )与纯种均色型( $S^E S^E$ )杂交,  $F_1$  杂种( $S^{Au} S^E$ )既不表现黑缘型,也不表现均色型,而按两个亲本的颜色类型镶嵌在同一个体上;翅的前缘和后缘呈现为黑色的新的色斑。由于等位基因的相互作用,双亲的性状在子代同一个体的不同部位表现的镶嵌图式称为镶嵌显性(谈家桢, 1946)。当  $F_1$  互相交配,在  $F_2$  中有  $1/4 S^{Au} S^{Au}$  黑缘型,  $2/4 S^{Au} S^E$  表型与  $F_1$  杂种相同,  $1/4 S^E S^E$  表型为均色型。

一对等位基因的两个成员分别与不同的物质形成有关或是与某物质存在的位置有关,这两种物质(抗原或色素)同时在杂合体中出现。在进行遗传分析时可将镶嵌显性与并显性理解为具同一类型的显、隐性关系。与不完全显性现象相同,  $F_2$  中的  $3:1$  被修饰为  $1:2:1$ 。

③ 致死基因( lethal genes) 这是指那些使生物体或细胞不能存活的基因。致死作用可以发生在个体发育的各个时期。导致死亡率在  $10\% \sim 50\%$  之间的致死基因称为半致死基因,死亡率在  $50\% \sim 90\%$  之间的致死基因称为亚致死基因。1904年,法国遗传学家 L. Cueno 第一次在小鼠中发现黄色皮毛的品种不能真实遗传:黄色小鼠与黄色小鼠交配,其后代总会出现黑色鼠,而且黄色、黑色的比率往往是  $2:1$ ,而不是通常应出现的  $3:1$  的分离比。但黑色小鼠能真实遗传,说明它是隐性纯合体。黄色小鼠与黑色小鼠杂交的子代则是  $1$  黄色:  $1$  黑色,无疑,黄色皮毛的品种是杂合体。根据孟德尔遗传原理,既然黄色是杂合体,其自交结果却不出现  $3:1$  的孟德尔比率,唯一的可能性就是其中纯合的黄色个体在胚胎发育过程中死亡了。后来的研究证明了这一推断。

设:决定小鼠黄色毛皮的基因  $A^Y$  对黑色基因  $a$  为显性,显性  $A^Y$  基因在杂合状态时产生无害的黄色表型效应,当基因  $A^Y$  纯合( $A^Y A^Y$ )时却具有影响胚胎生活力的隐性致死作用。其杂交分析图式如下:

$$\begin{array}{rcc}
 \text{亲代} & A^Y a & \times & A^Y a \\
 & (\text{黄色}) & & (\text{黄色}) \\
 & & \downarrow & \\
 \text{子代} & A^Y A^Y & A^Y a & aa \\
 & 1 & : & 2 & : & 1 \\
 & \text{黄色} & & \text{黄色} & & \text{黑色} \\
 & & & & & (\text{出生前死亡})
 \end{array}$$

后来的研究进一步证明了黄色母鼠( $A^Y a$ )的子宫中,确实发现有大约  $1/4$  的胚胎死亡在囊胚期。

隐性致死基因( recessive lethal gene):在杂合时不影响个体的生活力,但在纯合时有致死效应的基因称为隐性致死基因,正如小鼠的  $A^Y$  基因。此外,在植物中的隐性白化基因  $c$ ,纯合  $cc$  时,幼苗缺乏合成叶绿素的能力,子叶中的养料耗尽就会死亡。人类中的镰形红细胞贫血症是隐性致死基因  $Hb^s Hb^s$  纯合时造成的恶性贫血症,多在幼年时死亡;新生儿先天性鱼鳞癣,也是由一个隐性致死基因的纯合引起的层板状鱼鳞病。

显性致死基因( dominant lethal gene):杂合状态即表现致死作用的致死基因称为显性致死基因。在人类中,由显性基因  $RB$  引起的视网膜母细胞瘤是一种眼科致死性遗传病,常在幼年发病,患者通常因肿瘤长入单侧或双侧眼内玻璃体,晚期向眼外扩散,最后全身转移而死亡(参阅第 16 章)。又如人类的 II 型家族性高脂蛋白血症也是显性致死的,患者因高血脂和多发性黄色瘤,早年死于心肌梗死。致死基因的作用不仅可以发生在个体不同的发育阶段,而且致死效应往往与个体所处的环境有关。

在生命的早期起作用的显性致死基因,由于携带它们的个体死亡,因而在出现后的当代就会在群体中消失;然而,在生命的后期,特别是在性成熟以后才起作用的显性致死基因可以传递到下一代。而隐性致死基因,例如使白化苗死亡的  $c$  基因可以在群体中长期存在,因为它们在有一个野生型等位基因存在的杂合( $Cc$ )的情况下可以隐蔽地遗传给下一代。黄色小鼠中的  $A^Y$  隐性致死基因可以通过观察携带者(杂合体)之间的交配所产生的后代中偏离孟德尔的分离比率而被发现。

④ 复等位基因( multiple alleles) 遗传学早期研究只涉及一个基因座的两种等位形式:豌豆的圆

形与皱缩基因,紫茉莉的红花与白花基因,等等。

然而进一步研究发现,在动、植物群体或人类群体中,一个基因座可以有多个的等位形式,如  $a_1, a_2, \dots, a_n$ , 但就其中每一个二倍体的细胞而言,最多只能具有其中的任何两个,而且分离的原则也都与一对等位基因相同。所以,在群体中占据某同源染色体同一座位的两个以上的、决定同一性状的基因称为复等位基因。

人的 ABO 血型就是由  $I^A$ 、 $I^B$ 、 $i$  3 个复等位基因决定着红细胞表面抗原的特异性的,但任何一个二倍体个体不会同时具有这 3 个等位基因,而是在同一基因座上只有其中的任意两个基因,而表现出一种特定的血型。

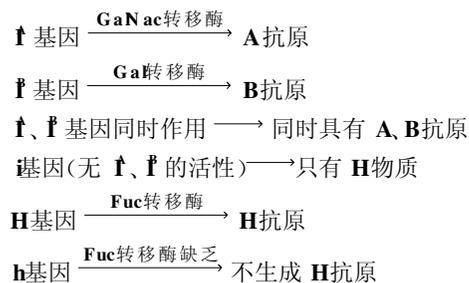
例如,我国汉族人群的 ABO 血型系统的 4 种表型及其频率以及可能的基因型如表 4-4 所示。其中  $I^A$  基因、 $I^B$  基因分别对  $i$  基因为显性,  $I^A$  与  $I^B$  为共显性。ABO 血型与 MN 血型不同, MN 血型在红细胞膜上有抗原,但人体内没有天然抗体,只有将人的红细胞注入家兔血清后才能从家兔体内提取含有相应抗体的抗血清。ABO 血型则在红细胞膜上有抗原,体内还有天然抗体,如 A 型血的人有 A 抗原,血清中有抗 B 的抗体  $\beta$ ; B 型血的人有 B 抗原,有抗 A 的抗体  $\alpha$ ; AB 型的人有 A 和 B 抗原,没有抗体; O 型血的人没有抗原,而有  $\alpha$  和  $\beta$  抗体。

表 4-4 ABO 血型系统中的基因型、表型及其频率

基因型	表型	在我国汉族人群体中的频率* / %
$I^A I^A$ 或 $I^A i$	A	29.09%
$I^B I^B$ 或 $I^B i$	B	28.87%
$I^A I^B$	AB	9.08%
$ii$	O	32.96%

\* 根据总人数 1 336 978 的资料计算(摘自杜若甫, 2005)。

免疫遗传学研究得知,红细胞膜上的血型抗原结构是一种糖蛋白分子镶嵌于双层脂质膜中。主干是由少数几种氨基酸组成的多肽,寡糖侧链通过羟基与主干相连。血型抗原的特异性取决于寡糖侧链糖分子的组成。抗原糖链末端若由  $\text{Gal}(\text{D}-\text{半乳糖})$  和  $\text{GNa}(\text{N}-\text{乙酰基葡萄糖胺})$  以  $\beta-1, 3$  位连接则组成血型物质的 I 型前体物质( precursor), 以  $\beta-1, 4$  位连接则为 II 型前体。  $\text{Fuc}(\text{L}-\text{岩藻糖})$  与前体物的  $\text{Gal}$  以  $\alpha-1, 2$  位连接构成 H 物质,这便是 O 型血的抗原。A 型抗原是在 H 物质基础上,  $\text{GalNa}(\text{N}-\text{乙酰基半乳糖胺})$  与  $\text{Gal}\beta-1, 3$  位连接而成。B 型抗原则是以  $\text{Ga}$  取代了  $\text{GaNac}$  与 H 物质  $\text{Gal}\beta-1, 3$  位连接。由于前体物有 I、II 型之分,所以 H、A、B 抗原亦有 I、II 的区别。现已查明支配 ABO 血型中 A、B 抗原的基因(  $I^A$  基因、 $I^B$  基因)定位在人的第 9 号染色体长臂远端即 9q34.1~34.2。另外还有一对与  $I^A$ 、 $I^B$  基因独立遗传的,支配 H 抗原的基因称为 H 基因,显性基因 H 控制 H 物质的合成,隐性 h 基因不能合成 H 物质,这一对 H、h 基因定位在 19q13。上述基因的直接作用是控制糖基转移酶的形成:



ABO 血型系统的形成与相关基因的关系如下:



1952年在印度孟买发现一个血型奇特的家系,如图 4-8所示。系谱图中 II<sub>3</sub>、II<sub>4</sub>、II<sub>6</sub> 3个女儿均无 A、B、H 抗原,这种血型第一次在印度孟买发现,故称孟买型(Bombay phenotype),记为“O<sub>h</sub>”。孟买型的人没有 H 物质,即使有 I<sup>A</sup> 或 I<sup>B</sup> 基因,也不能形成 A 抗原或 B 抗原。根据先前所述遗传原理,可以推断图 4-8中各成员的基因型。如下:

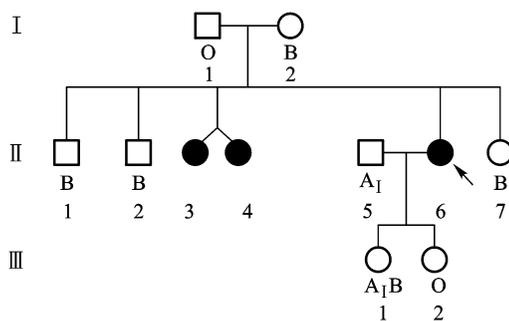
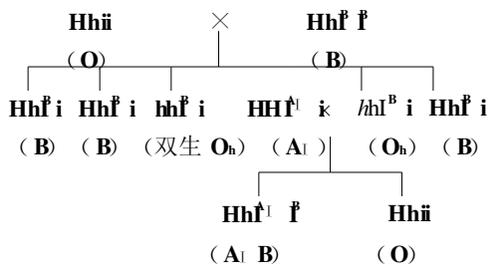


图 4-8 孟买血型人的系谱

在家兔中也有决定毛色的一系列复等位基因:  $C \rightarrow c^{ch} \rightarrow c^h \rightarrow c$ 。C 基因对其他 4 个等位基因为完全显性,  $c^{ch}$  基因对  $c^h$  及  $c$  为部分显性,  $c^h$  对  $c$  为完全显性。C 基因系列在决定家兔毛皮颜色时其表型与基因型的关系如表 4-5 所示。

表 4-5 家兔毛皮颜色的遗传

毛皮颜色表型	基因型
白色	CC 或 $Cc^{ch}$ 或 $Cc^h$ 或 $Cc$
青旗拉(Chinchilla)	$c^{ch}c^{ch}$ 或 $c^{ch}c^h$ 或 $c^{ch}c$
喜马拉雅(Himalayan)	$c^hc^h$ 或 $c^hc$
白化	cc

异色瓢虫鞘翅的色斑类型很多,除了之前已提到过的黑缘型、均色型之外还有一种黄底型。黄底型的鞘翅底色上有微小的黑色斑点,这种类型的基因型是  $ss$ 。黑缘型、均色型和黄底型这 3 个色斑类型间的遗传是由复等位基因  $S^{Au}$ 、 $S^F$ 、 $s$  决定的,这 3 个基因相互都表现镶嵌显性现象。谈家桢(1946)研究瓢虫鞘翅色斑遗传发现至少有 19 个互为等位的基因,每两个色斑类型相互杂交其  $F_1$  出现镶嵌现象,  $F_2$  则分离为 1:2:1。

在一个复等位基因系列中,可能的基因型数目取决于复等位基因的数目。一般而言,  $n$  个复等位基因就有  $n + \frac{n(n-1)}{2}$  种基因型,其中  $n$  种纯合体,  $\frac{n(n-1)}{2}$  种杂合体。

## (2) 非等位基因间的相互作用

当两对处于不同染色体上的等位基因影响同一性状时,可能产生基因间的相互作用——孟德尔 9:3:3:1 比率的修饰。生物的多数性状几乎都是基因相互作用的结果。所谓基因的相互作用,实质上是指基因代谢产物间的互作,少数情况涉及基因的直接产物,即蛋白质之间的相互作用。

基因在单独存在情况下可能没有活性,它的效应不仅决定于它自身的功能,而且在合适的环境中决定于其他相关基因的功能。遗传分析可以检测出主要基因间复杂的相互作用。两对非等位基因间相互作用的典型结果是孟德尔 9:3:3:1 表型比率被修饰。

① 基因互作(interacting gene) 有一种无毒蛇,皮肤由两种酶控制而形成黑色和橘红色(黑色素

在橘红色斑纹两侧)花纹,这种表型称为野生型,其基因型为  $OOBB$ ;另一种全身花纹为黑色,橘红色的性状基本消失,其基因型为  $ooBB$ ;当基因型为  $OObb$ 时,蛇全身表现为美丽的橘红色斑纹;第4种表型则是既无黑色又无橘红色斑纹的白色蛇,基因型为  $oobb$ 。研究发现白色蛇是由于缺乏黑色素酶和橘红色素酶所致。杂交实验在纯合的黑蛇和橘红蛇间进行,其  $F_1$  全为野生型(红、黑相间),当  $F_1$  自交产生  $F_2$  时,出现4种表型,其中  $9/16$ 野生型(非亲本类型的新性状):  $3/16$ 黑色:  $3/16$ 橘红色:  $1/16$ 白色(非亲本型的另一新性状)。杂交图式分析如下:

P	$ooBB$	×	$OObb$
	黑色		橘红色
		↓	
$F_1$		$OoBb$	
		野生型	
		↓ $\otimes$	
$F_2$	$O\_B\_$	$O\_bb$	$ooB\_$
	野生型	橘红色	黑色
	$oobb$		白色
	$9/16$	$3/16$	$3/16$
		:	$1/16$

遗传分析表明:  $O$  基因决定橘红色素酶的形成,隐性突变基因  $o$  使形成橘红色素的功能失活;  $B$  基因的作用是决定黑色素酶的形成,其基因产物为黑色素。 $o$  基因与  $b$  基因的共同作用导致新性状(白色)出现,缺乏  $O$  基因的  $ooBB$  基因型或缺乏  $B$  基因的  $OObb$  者均为亲本类型。该遗传方式与众所周知的家鸡鸡冠的遗传现象相同。

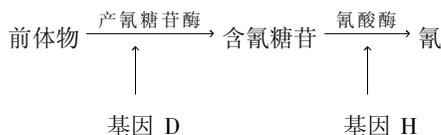
② 互补基因( complementary gene) 两对非等位的显性基因同时存在并影响生物的某同一性状时才使之表现该性状,其中任一基因发生突变都会导致同一突变性状出现,这类基因称为互补基因,孟德尔  $9:3:3:1$  的4种表型比率被修饰为  $9:7$  两种表型比率。

例如,在牧草中,白花三叶草有叶片内含氰( $HCN$ )的和不含氰的两个稳定遗传的品种。当两个不含氰的品种进行杂交时, $F_1$  却全部含氰(有剧毒), $F_2$  则分离为  $9/16$  含氰与  $7/16$  不含氰两种表型。

设:显性的  $H$  与  $D$  基因同时决定白花三叶草的产氰特性,其基因型为  $H\_D\_$ ,单独的  $H$  或  $D$  基因,亦即它们中任何一个显性基因发生突变时则不能产生氰化物,其基因型分别为  $hhD\_$ ,  $H\_dd$ ,显然,两个显性基因同时突变,而形成隐性纯合( $hhdd$ )时也不含氰。杂交所用的亲本必然具有互补的基因型:  $hhDD$  和  $HHdd$ ,其遗传分析如下:

P	$hhDD$	×	$HHdd$
	不含氰		不含氰
		↓	
$F_1$		$HhDd$	
		含氰	
		↓ $\otimes$	
$F_2$	$H\_D\_$	$H\_dd$	$hhD\_$
	$hhdd$		
	含氰		不含氰
	$9$	:	$7$

进一步研究查明,白花三叶草的叶片内的氰化物是经下列生化途径产生的:



基因 D 的作用在于决定产氰糖苷酶的合成,而基因 H 的功能则决定氰酸酶的合成,只有当基因 D 和基因 H 的功能完全时,才能在叶片中生成氰。基因型为 H\_D\_ 的叶片必定同时具有含氰糖苷和氰酸酶;基因型 hhD\_ 的叶片应该具有含氰糖苷,但缺乏氰酸酶;基因型 H\_dd 的叶片则相反;hhdd 的叶片中含氰糖苷和氰酸酶均缺乏。为了证明上述推论,设计了下列实验:将上述杂交 F<sub>2</sub> 的各种表型的植株叶片提取液分别加入含氰糖苷和氰酸酶,测定产氰情况。其实验结果如表 4-6 所示。

表 4-6 叶片产氰的结果

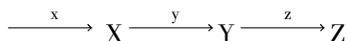
F <sub>2</sub> 比率	表型	基因型	含氰提取液	提取液加含氰糖苷	提取液加氰酸酶
9/16	产氰	H_D_	+	+	+
3/16	不产氰	hhD_	-	-	+
3/16	不产氰	H_dd	-	+	-
1/16	不产氰	hhdd	-	-	-

“+”产氰,“-”不产氰。

实验结果与预期的完全符合。

又如,在鼠伤寒沙门氏菌中组氨酸的合成从 ATP 和磷酸核糖焦磷酸开始,通过 10 个反应步骤完成,这个过程中涉及 9 个基因编码所需的酶。这 9 个基因对于组氨酸的合成都是必需的,其中任何一个发生突变都会导致同一突变(组氨酸缺陷型)性状的表现。

综上所述,在不排斥其他作用机制的前提下,互补基因的相互作用机制可以用下列链式反应的通式表示:



x, y, z 是 3 个互补基因, X, Y 是中间产物,没有表型效应, Z 是决定表型的最终产物,基因 x, y, z 对于 Z 的产生都是必要的, x 或 y 的突变和 z 的突变一样导致同一突变型,即由于 Z 的缺乏所导致的表型。

③ 抑制基因(inhibitor) 家蚕中有结黄茧的和结白茧的两个品种,其中之一为亚洲品种,另一种为欧洲品种。如果将结白茧的中国品种的家蚕和结黄茧的蚕杂交, F<sub>1</sub> 全为黄茧,说明中国品种的白茧是隐性表型。但将结黄茧的家蚕品种与结白茧的欧洲品种家蚕交配, F<sub>1</sub> 全为白茧,表明欧洲品种的白茧为显性。将 F<sub>1</sub> 结白茧的家蚕相互交配, F<sub>2</sub> 白茧与黄茧的表型比率改变为 13:3。

这种遗传方式可以用下列杂交图式说明:设黄茧基因为 Y,白茧基因为 y,另一个非等位的基因 I 可以抑制黄茧基因 Y 的作用。

P	显性白茧 I <sub>1</sub> yy	×	黄茧 i <sub>1</sub> Y
		↓	
F <sub>1</sub>	I <sub>1</sub> Yy		
		↓ ⊗	
F <sub>2</sub>	9 I <sub>1</sub> Y <sub>1</sub> : 3 I <sub>1</sub> yy: 3 i <sub>1</sub> Y <sub>1</sub> : 1 i <sub>1</sub> yy 白茧      白茧      黄茧      白茧		

显然,当基因 I 存在时,抑制了黄茧基因 Y 的作用,只有 I 不存在时, Y 的作用才能表现,所以 F<sub>2</sub> 中的表型比是白茧 13(= 9+ 3): 黄茧 3。由此可见,有些基因(如 I 基因)本身并不能独立地表现任何可见的表型效应,但可以完全抑制其他非等位基因的作用,这类基因称为抑制基因,孟德尔 F<sub>2</sub> 表

型比率被修饰为 13: 3。

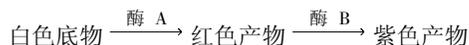
④ 上位效应 影响同一性状的两对非等位基因中的一对基因(显性或隐性)掩盖另一对显性基因的作用时,所表现的遗传效应称为上位效应( epistatic effect),其中的掩盖者称为上位基因( epistatic gene),被掩盖者称为下位基因( hypostatic gene)。

隐性上位:上位效应可以由一对隐性基因所引起,假设由隐性的 aa掩盖了显性的 B基因的作用,此类遗传现象称为隐性上位( recessive epistasis),孟德尔比率被修饰为 9: 3: 4。

假设:在某种植物中,亲本 1,开红色花,其基因型为 AA bb;亲本 2,基因型为 aaBB,开白色花,杂交结果 F<sub>1</sub> 开紫色花, F<sub>1</sub> 自交其 F<sub>2</sub> 出现 3种表型及其比率分别为: 9紫色: 3红色: 4白色。显然,该比率是由 4种表型的基本比率 9/ 16, 3/ 16, 3/ 16和 1/ 16的相加而衍生的。其遗传分析如下:

P	AA bb	×	aa BB		
	红色		白色		
		↓			
F <sub>1</sub>	A a B b				
	紫色				
	↓ ⊗				
F <sub>2</sub>	A _ B _	A _ bb	aa B _	aabb	
	9紫色 : 3红色 : 4白色				

在此杂交实验中,基因间相互作用的生化途径也可以用一种简单的链式反应来说明,其中酶 A 的产物是红颜色的。



F<sub>2</sub> 表型和基因型的遗传分析如下:

紫色 9/ 16: A A B B (1/ 16), A A B b (2/ 16), A a B B (2/ 16), A a B b (4/ 16)。4种基因型中,至少有一个有功能的 A 和 B 基因的拷贝,因此能顺利合成紫色色素。

红色 3/ 16: A A b b (1/ 16), A a b b (2/ 16)。两种基因型中,只有有功能的酶 A (由显性 A 基因决定),能产生红色色素,但不能转变为紫色色素。

白色 4/ 16: a a B B (1/ 16), a a B b (2/ 16), a a b b (1/ 16)。3种基因型中,没有 A 基因,所以没有有功能的酶 A,因而不能合成酶 A 的底物,从而保持白色——没有有功能的酶,阻断了从白色底物向中间产物的转变,不能合成任何有颜色的产物。

在此,隐性基因纯合体 aa对于显性基因 B而言是上位性的。

显性上位( dominance epistasis):在上位效应中,起掩盖作用的是一个显性基因,使另一显性基因的表型被抑制,孟德尔 F<sub>2</sub> 的表型比率修饰为 12: 3: 1。

例如,在某种植物中,一个纯合亲本的表型为紫色,另一亲本开红色花,杂交 F<sub>1</sub> 开紫色花,其自交 F<sub>2</sub> 中紫色: 红色: 白色 = 12: 3: 1。

设:亲本 1基因型为 P P r r 亲本 2基因型为 p p R R,杂交结果的遗传分析如下:

P	P P r r	×	p p R R		
	紫色		红色		
		↓			
F <sub>1</sub>	P p R r				
	紫色				
	↓ ⊗				
F <sub>2</sub>	12紫色 : 3红色 : 1白色				

在此,我们需要假设一种比较复杂的生化途径:两种酶竞争一种底物,酶 P 将底物转变为紫色产物,酶 R 将底物转变为红色产物,酶 P 比酶 R 对底物有更高的亲和性,它们对底物亲和性的差异是如此显著,以至于只有在没有酶 P 存在时,酶 R 才能起作用。以图 4-9 说明之。

F<sub>2</sub> 表型和基因型分析:

紫色 12/16: PPRR (1/16), PPRr (2/16), PpRR (2/16), PpRr (4/16), PPrR (1/16), PprR (2/16), 这 6 种基因型的植株至少有一个有功能的显性基因 P, 可将所有的底物转变成紫色产物。

红色 3/16: ppRR (1/16), ppRr (2/16), 这两种基因型的植株中缺少有功能的酶 P, 但存在有功能的酶 R, 可将底物转变成红色产物。

白色 1/16: aabb (1/16), 缺乏有功能的酶 P 和酶 R, 不能合成任何有颜色的色素。

在本例中,显性基因 P 对另一非等位的显性基因 R 为上位性的,在显性基因 P 不存在的前提下,显性基因 R 才能起作用,孟德尔 9:3:3:1 的比率修饰为 12:3:1。

⑤ 叠加效应 (duplicate effect) 荠菜的蒴果形状有三角形和卵圆形两种。将这两种纯合类型的荠菜进行杂交, F<sub>1</sub> 全是三角形的, F<sub>2</sub> 群体中三角形蒴果占 15/16 而卵圆形蒴果只占 1/16。由此可推断有两对非等位基因决定该同一性状的表达,而且具有叠加效应。遗传学称这些对同一性状的表型具有相同效应的非等位基因为叠加基因。以 A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub> 来表示它们的非等位关系。结三角形蒴果的亲本基因型是 A<sub>1</sub>A<sub>1</sub>A<sub>2</sub>A<sub>2</sub>, 卵圆形蒴果的亲本基因型是 a<sub>1</sub>a<sub>1</sub>a<sub>2</sub>a<sub>2</sub>, 其杂交结果如图 4-10 所示。

实验结果说明荠菜蒴果的形状是由双重发育途径决定的,每一条途径都能产生三角形蒴果。一条途径由显性基因 A<sub>1</sub> 决定,另一条途径由显性基因 A<sub>2</sub> 决定。前体物质可以通过其中任何一条途径转变为产物,从而发育成三角形种子。只有当两条途径都被纯合隐性等位基因阻断后,三角形表型才会被抑制,最终发育成卵圆形蒴果的表型(图 4-11)。

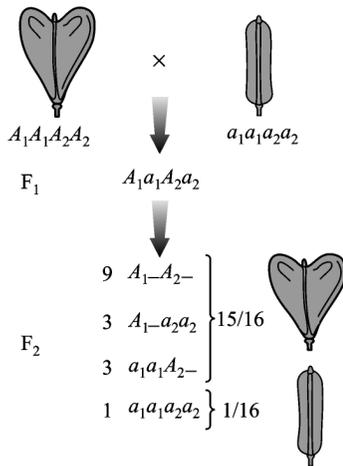


图 4-10 荠菜蒴果的遗传  
(引自 Griffiths 等, 2000)

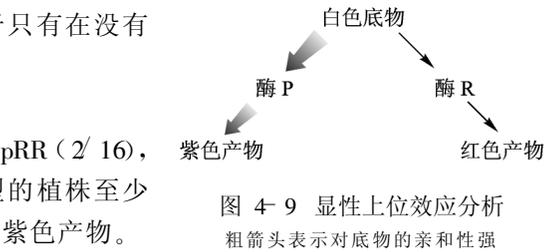


图 4-9 显性上位效应分析  
粗箭头表示对底物的亲和性强

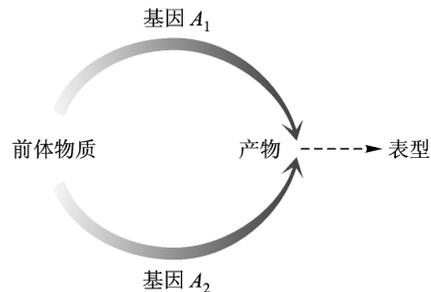


图 4-11 叠加效应分析

显然,只要有显性基因 A<sub>1</sub>(或 A<sub>2</sub>)存在,就足以使三角形蒴果这一性状得到完全表现,否则为卵圆形的蒴果。

综上所述,当两对非等位基因决定同一性状时,由于基因间的各种相互作用,修饰了孟德尔第二定律 F<sub>2</sub> 表型比率。从遗传学发展的角度来理解应该视为对孟德尔定律的扩展,而不是相反。现归纳基因互作所出现的被修饰的表型比率,如图 4-12 所示。

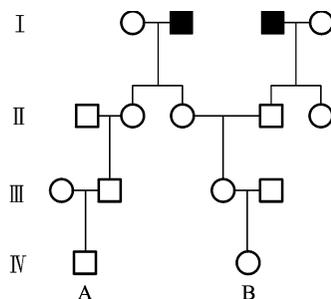
基因互作的类型	9	3	3	1	表型比率
	A_B_	A_bb	aaB_	aabb	
互作基因(A、B互作)(a、b互作)					9: 3: 3: 1
互补效应(A、B互补)					9: 7
抑制基因(B抑制A)					13: 3
隐性上位(aa对B上位)					9: 3: 4
显性上位(A对B上位)					12: 3: 1
叠加作用(A、B叠加)					15: 1

图 4-12 各种基因互作所出现的被修饰的表型比率

为便于解释和描述,只讨论了一些有关两对非等位基因的相互作用的实例,但这并不意味着,基因的相互作用只限于两对非等位基因,实际上许多情况是由 3对基因的相互作用而来的,不过,这类例子在理论上并没有和上面所罗列的原则有太多的出入,因此不必另行说明。

### 思考题

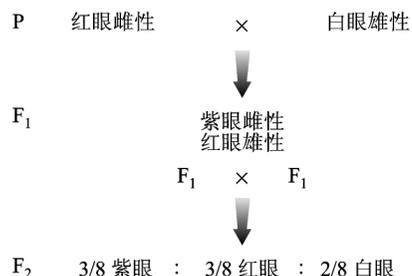
1. 图中所示的是一个罕见的常染色体隐性遗传疾病苯丙酮尿症(PKU)的系谱:



- (a) 尽可能多地列出各成员的基因型。
- (b) 如果 A 和 B 结婚,则他们的第一个孩子患 PKU 的概率有多大?
- (c) 如果他们的第一个孩子是正常的,则他们的第二个孩子患 PKU 的概率有多大?
- (d) 如果他们的第一个孩子患病,则他们的第二个孩子正常的概率有多大?

2. 在鼠中,等位基因 A 引起黄色皮毛,纯合时不致死。等位基因 R 可以单独引起黑色皮毛。当 A 和 R 在一起时,引起灰色皮毛;当 a 与 r 在一起时,引起白色皮毛。一个灰色的雄鼠和一个黄色的雌鼠交配, F<sub>1</sub> 的表型如下: 3/8 黄色小鼠, 3/8 灰色小鼠, 1/8 黑色小鼠, 1/8 白色小鼠。请写出亲本的基因型。

3. 果蝇中野生型眼色的色素的产生必需显性等位基因 A。第二个独立的显性基因 P 使得色素呈紫色,但它处于隐性地位时眼色仍为红色。不产生色素的个体的眼睛呈白色。两个纯系杂交,结果如下:



解释它的遗传模式,并写出亲本、F<sub>1</sub> 及 F<sub>2</sub> 的基因型。

4. 一条真实遗传的褐色狗和一条真实遗传的白色狗交配,所有 F<sub>1</sub> 的表型都是白色的。F<sub>1</sub> 自交得到的 F<sub>2</sub> 中有

