

孟德爾碗豆雜交實驗與 第一、第二遺傳定律

History of Genetics

- 達爾文在1859年提出演化論〈物種源始〉時，僅知道在生物族群中是確有生物特徵的變異存在的，且這些特徵的差異是生物演化的過程中天擇的選擇基礎，但卻不知為何會有這些變異，以及這些變異是如何在生物世代間傳遞表現的
- 子女的特徵似乎是父母特徵的混合現象，這種事實的觀察使得那個時代的生物學家提出了--- 混合理論（Blending theory）
- 混合理論一直到二十世紀的初期才真正的被遺傳學家們所否定

- 奧地利的修士孟德爾1865-66年發表的研究，直到二十世紀初期才被遺傳學家們重新發現並給予他應得的重視與尊崇
- 孟德爾的遺傳研究法被稱為古典遺傳學。雖然被稱為古典但孟德爾遺傳仍是遺傳學的入門之鑰，孟德爾被尊為遺傳學之父

- 孟德爾在1856年開始他的碗豆雜交實驗，1866年將其結果發表在The Proceeding of the Bruenn Society of Natural History期刊
- 死後十六年，1900年才被Hugh de Vries、Carl Correns與Erich von Tshermak三位學者所發現
- 在孟德爾的觀念中，能將一自然界的現象用數學式來加以表示說明，是科學家的最大成就。也就是在這種觀念下，孟德爾以上述的觀念來檢視他實驗的結果，約簡其數字的關係，成功的找到了生物的遺傳秘密。這種定量的研究是那個時代的生物學家最為缺乏的訓練，卻是孟德爾得以成功的關鍵

孟德爾豌豆雜交實驗與遺傳第一與第二定律

- 孟德爾豌豆雜交實驗
 - 豌豆是一種雌雄同體的植物，他的花會將雌蕊與雄蕊完全包裹，所以豌豆為一種自花授粉（self-fertilization）的植物。因為其為一自花授粉的植物，所以是一種純系的品種（pure breed）
 - 純系——雙套(diploid)的植物體內每一個成對的基因都是同基因型的(homozygous)。因其為純系的植物，外表型(phenotype)就可以當成其基因型(genotype)來看

單一性狀的雜交實驗(monohybrid cross)

- 孟德爾觀察的七種碗豆特徵分別為：白花與紫花(white and purple flowers)，高植株與矮植株(tall and dwarf stem)，黃色種皮與綠色種皮(yellow and green seeds)，皺種皮與光滑種皮(wrinkled and round seeds)，飽滿豆莢與乾癟豆莢(smooth and constricted pods)，綠豆莢與黃豆莢(green and yellow pods)，花開於莖頂或開於莖間(terminal and axial flowers)。

	Parental strain 1: Dominant	Parental strain 2: Recessive	Phenotype of progeny of monohybrid cross
Seed shape	 Round	 Wrinkled	 Round
Seed color	 Yellow	 Green	 Yellow
Flower color	 Purple	 White	 Purple
Pod shape	 Inflated	 Constricted	 Inflated
Pod color	 Green	 Yellow	 Green
Flower and pod position	 Axial (along stem)	 Terminal (at top of stem)	 Axial
Stem length	 Standard	 Dwarf	 Standard

一種特徵的雜交實驗

- 在第一子代中，兩兩相對的外表型只有其中的一種會出現，而且七種不同的特徵無一例外。當他把第一子代當成父、母本讓他們自花授粉，再分析他們子代的外表特徵時，他發現了兩件事，一是在第一子代中消失的外表型又出現了，第二是在這兩兩相對的七種特徵中，每一種特徵的兩種外表型間都出現一近於 3:1 的個體數目比的關係

孟德爾碗豆單一性狀雜交實驗結果

<i>P Cross</i>	<i>F₁ Generation</i>	<i>F₂ Generation</i>	<i>Ratio</i>
Round × wrinkled seeds	All round	5,474 round, 1,850 wrinkled	2.96 : 1
Yellow × green seeds	All yellow	6,022 yellow, 2,001 green	3.01 : 1
Purple × white flowers	All purple	705 purple, 224 white	3.15 : 1
Smooth × constricted pods	All smooth	882 smooth, 299 constricted	2.95 : 1
Green × yellow pods	All green	428 green, 152 yellow	2.82 : 1
Axial × terminal flowers	All axial	651 axial, 207 terminal	3.14 : 1
Tall × dwarf stem	All tall	787 tall, 277 dwarf	2.84 : 1
Total	All dominant	14,949 dom., 5,010 rec.	2.98 : 1

基本假設

- 他認為生物的每一個遺傳特徵是由生物體內的一成對因子（這個因子即為現在所稱的遺傳基因）所決定的，在生物體內的這對因子可以為同型的，這種具同型基因的個體被稱為同基因型的(homozygous)個體；或為不同型的，具不同型的個體則稱為異基因型(heterozygous)個體
- 這些遺傳的因子在遺傳的過程中始終為一個獨立並保持不變的遺傳單位，由親代傳至子代。
- 實驗的結果發現，雜交後的第一子代只有一種外表型會出現，所以他說豌豆中兩兩相對的外表型的決定因子之間，有一個對表型具操縱與決定的力量，他稱之為顯性(dominant)因子，另一個決定不同表型的因子則相對於顯性因子被稱為隱性(recessive)因子。

遺傳學第一定律 --- 分離律 (Law of segregation)

- 在一生物中，決定生物一遺傳特徵的成對基因在由父本傳至子代時會分開，分開的基因會各自進入一個配子 (gamete) 中，在授粉時，由父、母本所來的配子結合，而會有基因重新的組合發生

紫花 vs. 白花

- 紫花對白花為顯性，一般在植物學遺傳學家的表示法中，顯性的基因以大寫英文字母來表示，隱性的基因則以小寫的英文字母來表示。
- 以**PP**來表示開紫花的碗豆的基因型，因為為純系品種故為兩個相同的大**P**；以相同的原則則可以以**pp**來表示開白花碗豆的基因型

P	PP(100%)	X	pp(100%)
F1		Pp(100%)	
F2	PP(25%)	Pp(50%)	pp(25%)
	表型都為紫花	表型都為紫花	表型為白花

- 由上述的假說與分離律的計算下可以知道，在第二子代中的基因型卻應有三種，分別為**PP**、**Pp**、與**pp**，其間的比值以出現的機率來算應為 **1:2:1**
- **PP**與**Pp**的表現型皆為紫花，由實驗雜交子代的外表型的觀察並不能證明真的有如理論推導的各有**25%**（**PP**）與**50%**（**Pp**）的出現機率，所以孟德爾設計了一個測試雜交(**test cross**)的實驗來印證他的推論

P	PP x pp	Pp x pp
F1	100% Pp	50% Pp 50%pp
	全為開紫花的子代	子代中有 50%為開紫花的,另 50%為開白花的

兩種性狀的雜交實驗

- 如果是兩種不同的遺傳特徵在世代間傳遞，則這兩種遺傳特徵是會相互干擾呢或是各自獨立各行其是呢？
- 將上述的七種不同的遺傳特徵兩兩配對進行新的雜交過程，觀察**F1**、**F2**子代的外表型，由外表型的數值結果來尋找新的通則

兩種遺傳特徵的雜交(dihybrid cross)

- 黃色種皮與光滑種皮（基因型為RRYY）的純系碗豆與擁有綠色種皮與皺種皮（基因型為rryy）的純系碗豆進行雜交實驗
- F2: 315個擁有黃色光滑皮的碗豆，101個擁有黃色皺種皮的碗豆，108個擁有綠色光滑皮的碗豆，32個擁有綠色皺種皮的碗豆 (最簡約的比值是9:3:3:1)

P	黃色種皮與光滑種皮	X	綠色種皮與皺種皮	
F1	全為黃色種皮與光滑種皮			
F2	黃色與光滑種皮	黃色與皺種皮	綠色與光滑種皮	綠色與皺種皮

遺傳學第二定律 --- 獨立分配律

- 當不同的遺傳特徵的決定性因子（即現在所謂的不同種的基因）進入配子時，是獨立而不互相干擾的。就因為其為獨立而不互相干擾，所以每一個遺傳因子進入配子時就如同在單一性狀雜交實驗中一般，是完全由機率來決定的。

P RRY Y x rryy

配子的基因型 100% RY 100% ry

F1 100% RrYy

配子的基因型 25% RY 25% Ry 25% rY 25% ry

F2 R-Y- : R-yy : rrY- : rryy

(數目比) 9 : 3 : 3 : 1

在第二子代中 R-Y-的個體出現機率可以用下列的計算得到，其計算的方法為：

$25\% RY \times 25\% RY + 2 \times 25\% rY \times 25\% Ry = 56.25\% R-Y-$

用相同的方法可計算 R-yy 出現的機率：

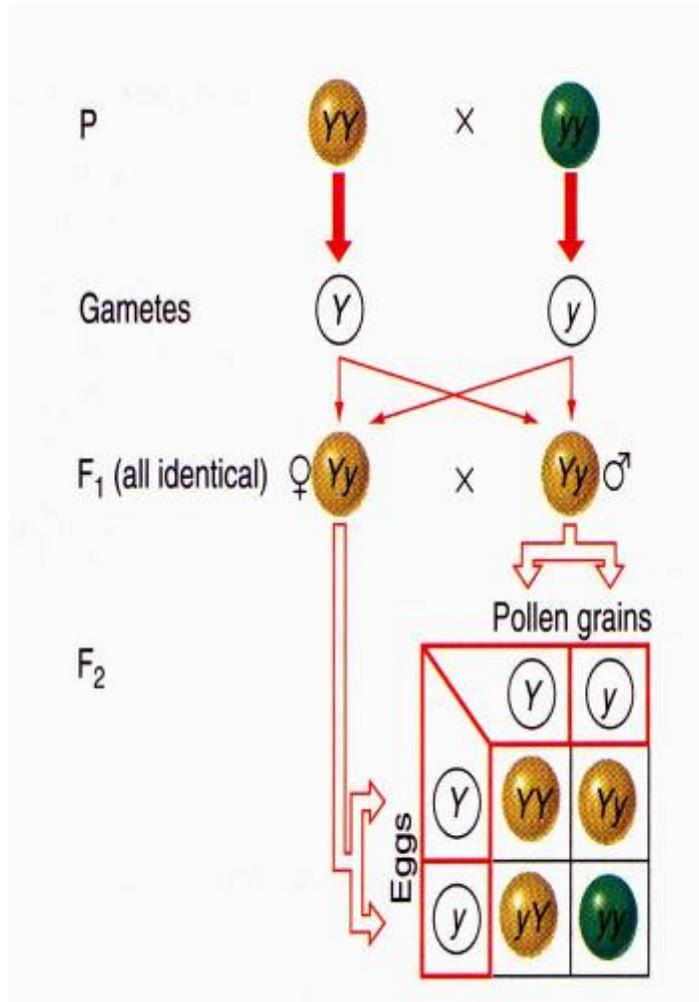
$25\% Ry \times 25\% Ry + 2 \times 25\% Ry \times 25\% ry = 18.75\% R-yy$

rrY-個體出現的機率的計算與 R-yy 的計算一模一樣，出現的機率為：18.75%，
最後 rryy 的出現機率為：

$25\% ry \times 25\% ry = 6.25\%$

由上述的計算可以得到 R-Y- : R-yy : rrY- : rryy 為 9 : 3 : 3 : 1 (56.25% : 18.75% : 18.75% : 6.25%) 的結果。

Punnett Square



雖然用純機率的計算可以很簡單的算出各種基因型和外表型出現機率與數目，但是從上述的計算也會發現，純機率的計算也不簡單，所以後來有一位學者 Punnett 提出了一種圖示的方塊來加以計算，這種方塊圖示命名為 Punnett square

gamete	RY	Ry	rY	ry
RY	RRYY	RRYy	RrYY	RrYy
Ry	RRYy	RRyy	RrYy	Rryy
rY	RrYY	RrYy	rrYY	rrYy
ry	RrYy	Rryy	rrYy	rryy

多種不同遺傳特徵在同一次的遺傳過程中遺傳模式的研究

- 同時看三種基因的遺傳，以三種基因都為異基因型的個體為例，他的配子基因的組成就會有 $2 \times 2 \times 2 = 8$ 種，四種基因的話就會有16種
- 人類的3至4萬個基因是分佈在23個染色體上，在形成配子時這23個染色體是以染色體為移動的單位，而不是以單一的基因為移動的單位，所以在一個人體形成配子時的組合只有2的23次方
- 在人類的有性生殖的過程中，來自父親的配子要與來自母親的配子結合，以機率的眼光來看，就會有2的46次方的基因重新組合的可能發生
- 這種用機率的概念所進行的計算可以顯示出，遺傳的結果是隨機的結果，而不是一種人為可以控制的過程。所以當一生物族群的數目增加時，甚至是最不容易發生的基因組合都有出現的可能

孟德爾遺傳的延伸

- 基因的多型性(**multiple allelism**):同一個基因就有可能有好幾種不同的形式，決定同一性狀的不同外表型，比如人的族群中血型的決定性基因就有 **A**、**B**、**i** 三種不同的形式，但在一人體內決定血型的基因最多只有兩種因子的組合
- 致死基因的存在及其如何影響子代不同表現型的比值
- 一外表型受多基因的影響與環境因子的交互作用的定量遺傳學(**Quantitative Genetics**)研究
- 性聯遺傳(**sex linked genes**)與基因的聯鎖 (**linkage**)

孟德爾幸運的地方

- 孟德爾的七種遺傳特徵有一些是聯鎖在一起的，但因為其間的距離大於**50%**重組的機率，所以在雜交的過程中看起來像是獨立的基因
- 絕大部份生物的遺傳特徵的決定是屬於這些遺傳現象的範疇

現代人類的起源

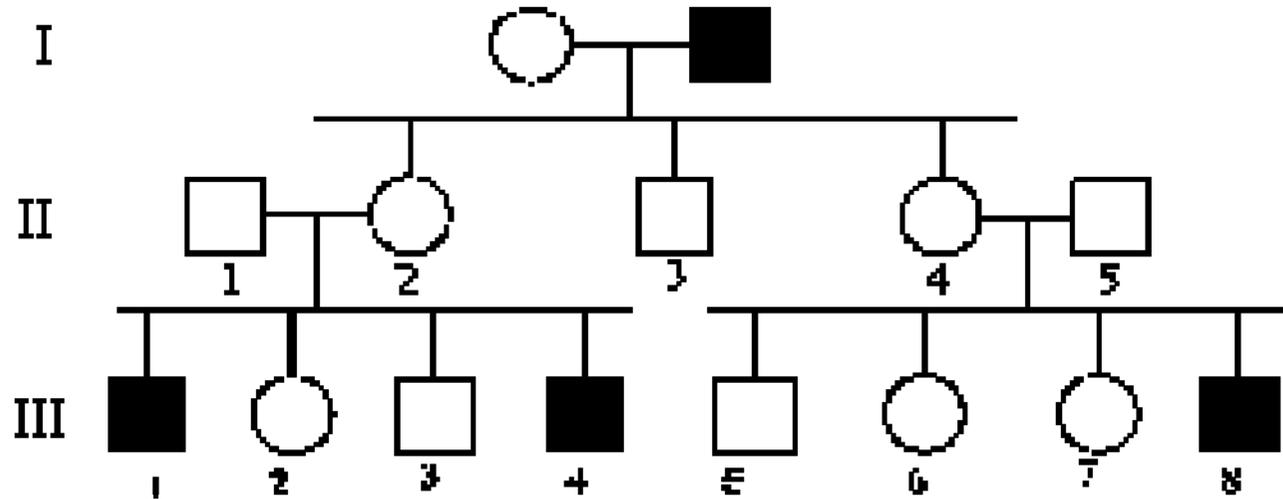
- 真核細胞中有兩種具獨立遺傳系統的胞器（organelle）——葉綠體與粒腺體
- 這兩種胞器因為只會存在於母親所產生的卵子細胞的細胞質中，而雄性生物的精子由於奇特化的結果只擁有極少的細胞質。所以，位於胞器上的基因是母傳子的一代一代的傳遞的，只要沒有基因的突變發生，母系的基因型為何，子代的基因型一定與母系相同，與父系無關
- 此種形式的遺傳被稱為母系遺傳，故不遵守上述的遺傳法則
- 因為母系遺傳只與母親有關，所以近代的遺傳學家分析人類的粒腺體基因體的序列，試圖由其中的變異來尋找現代人類的起源
- 現代人——智人的祖先是來自於非洲的一個小部落，而智人的祖先由非洲往世界各地遷移至今只不過數千個世代

家譜分析

家譜分析法

- 人類有各種的先天限制使人類無法進行如其他生物般的人為雜交實驗，以分析各種遺傳特徵在世代間的傳遞模式
- **家譜分析法** --- 人類遺傳學家以擁有他們感興趣的遺傳特徵的家族做為他們研究的對象，利用家譜的表現法來記錄此種遺傳特徵在不同世代間的出現情形，由此觀察此種令科學家感興趣的生物特徵是不是遺傳性的生物特徵，如果是遺傳性的生物特徵，則再由家譜的分析中找出此種生物特徵在不同世代間的傳遞模式
- 利用人類已有的家庭架構來代替雜交實驗的進行，並由家譜中所記錄世代數目的增加來彌補人類家庭子代數目不足的缺憾

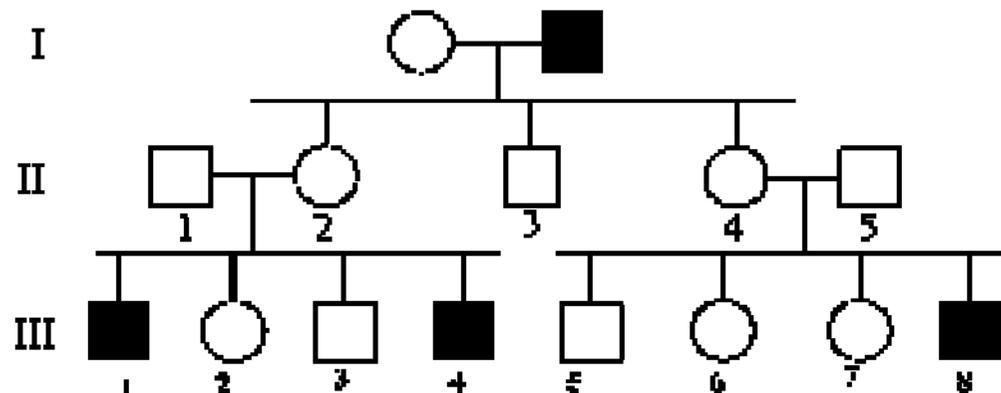
家譜記錄圖



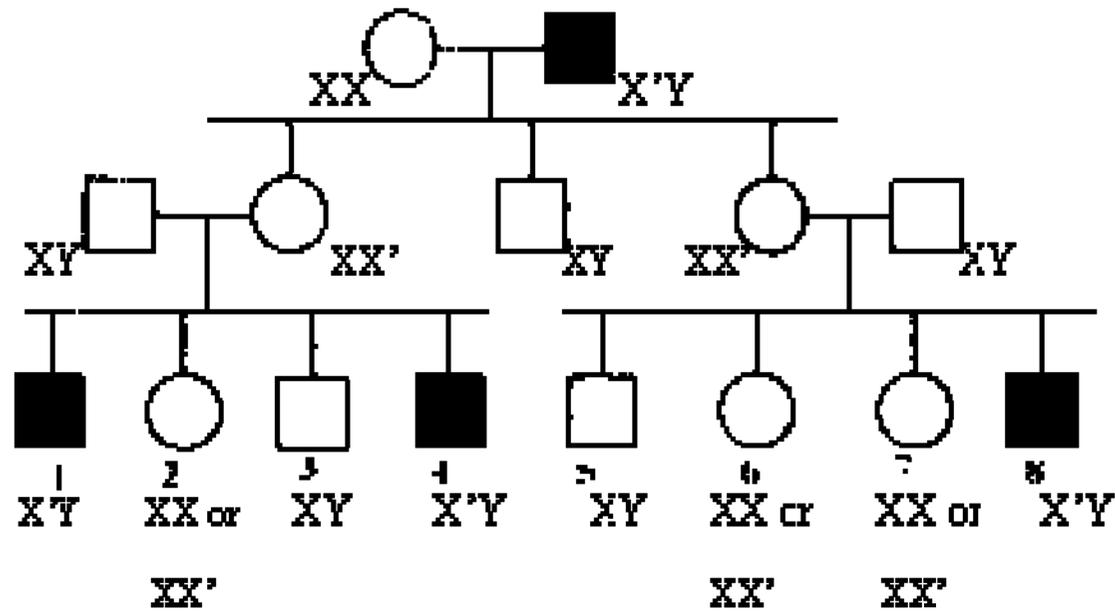
其中○表示女性，□表示男性，●、■表示此擁有令遺傳學家感興趣的遺傳特徵的個體，I、II、III表不同的世代，I為祖父母的一代，II為父母的一代，III為此家譜中的孫兒女的一代；橫線表示的意義有二，當其連接一男性與一女性時表示此兩個體為夫婦，另一種橫線是連接同一父母所生的兄弟姊妹，如在第III代中的1、2、3、4的個體，他們都為由第II代1、2個體所生的子女

遺傳性特徵的分析

- 此特徵為一種由外祖父遺傳給外孫的一種遺傳特徵
- 由於第二代的女性都沒有表現此特徵，但在第三代中又出現，故第二代的**2**與**4**的個體應為此特徵的決定性基因的攜帶者
- 由於基因的攜帶者並沒有表現此遺傳特徵，所以此遺傳特徵應為一**隱性**的遺傳特徵
- 只有男性具有此種特徵，所以此家譜所記錄的遺傳特徵應為**X染色體連鎖**的遺傳特徵



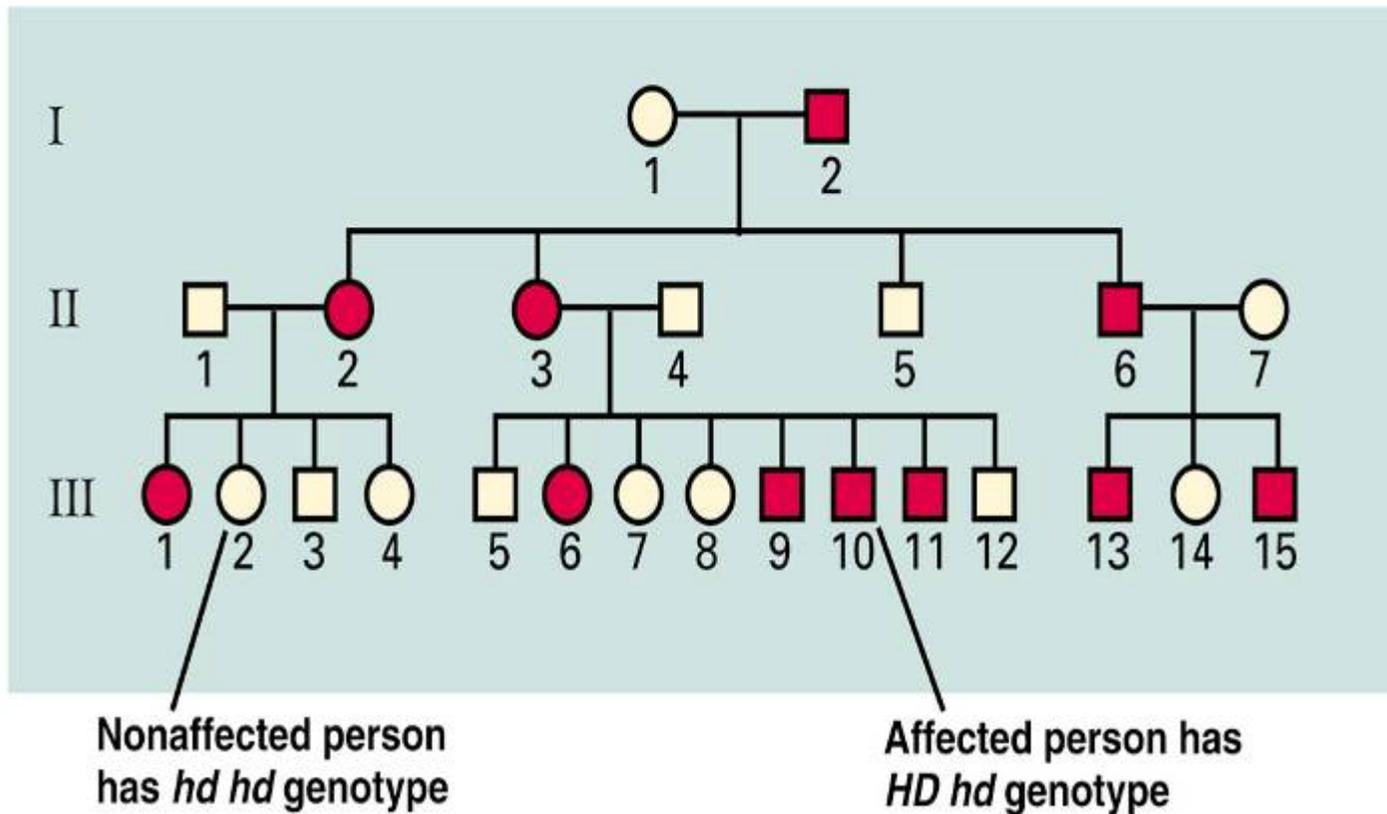
結論 --- 此性狀為X染色體連鎖的隱性人類遺傳性狀



X表正常的X染色體; Y表Y染色體; X'表帶有此隱性基因的X染色體

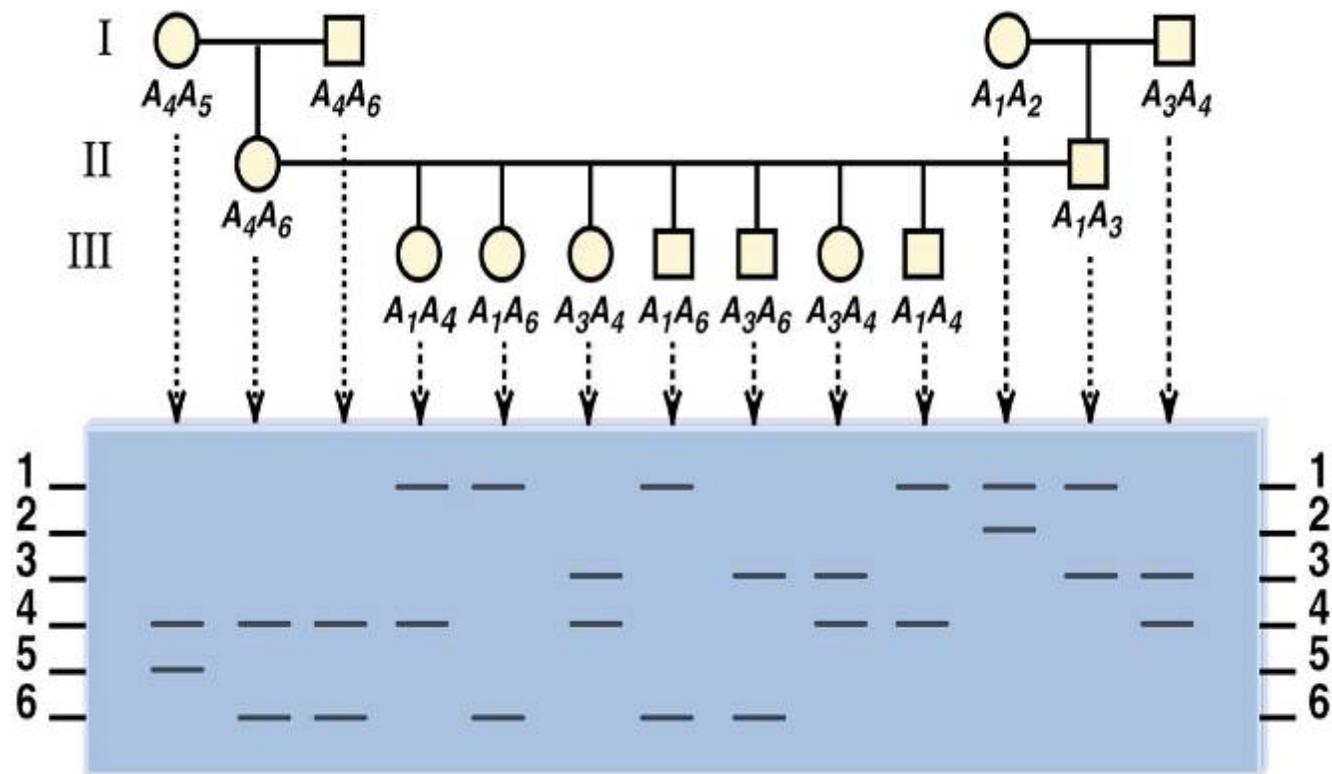
- 利用這種家譜分析的工作，人類遺傳學家們建立了人類遺傳學的基礎
- 發現人類的遺傳現象就如同地球上的其他生物物種一般，是完全遵守孟德爾遺傳定律的。可以用機率的概念來預估子代的基因型與其外表型出現機率的
- 這種分析也是家庭遺傳諮詢的基礎

Huntington Disease家譜的分析



Huntington Disease是一種顯性的遺傳疾病，並且與性別無關

利用家譜分析與分子遺傳的方法追蹤家譜中各個個體的某些基因型的來源 --- 親子鑑定



計量遺傳

兩對基因共同決定的遺傳性狀

- 在孟德爾的雜交實驗中，單基因的雜交會在第二子代中得到**3:1**的表現型的比例，在雙基因的雜交第二代子代中會得到**9:3:3:1**表現型的比例
- 很多的遺傳性狀並不是由單一的一對基因所決定，其最後的表現型（**phenotype**）是由多對基因交互作用，由一對以上的基因所共同控制決定的

最簡單的一種交互作用就是一遺傳的表現型是由兩對基因所決定



拉不拉多犬是一種非常可愛且聰明的犬種，他的毛色有三種，分別為黑色、咖啡色與金黃色

- 將一隻黑色的爸爸狗與一隻金黃色的媽媽狗交配 --- 發現在小狗中一定會有黑色的小狗，有時會有金黃色的小狗狗，有時還會有新的外表型咖啡色毛色的小狗狗出現



拉不拉多的毛色是由兩對基因所共同控制

- 決定色素生成的基因，科學家將其命名為***B***基因，因為當其為顯性的基因型（即***B***，個體的基因型可以為***BB***或***Bb***）時會有黑色素生成，但當它為隱性的（即***b***，個體的基因型為***bb***）就會有咖啡色素生成
- 決定色素是否能在毛髮中沈殿的***C***基因，當其為顯性時（即***C***，個體內的基因型為***CC***或***Cc***），色素即會在毛髮中沈澱呈色，隱性時（即***cc***的基因型時）則否

Epistatic gene (上位基因)

- 一隻狗的毛色不僅由色素生成基因來決定，也得看色素沈澱基因是否是顯性的形式，因為當其為隱性時，就算有色素的生成基因，色素生成了，但因為色素在毛髮中無法沈澱而變成了金黃色的毛髮了
- 由這種說明可以知道黑色的拉不拉多的基因型為 $B-C-$ （其中-的部分表示可以是顯性的或是隱性的基因）；咖啡色的拉不拉多的基因型為 $bbC-$ ；金黃色的拉不拉多的基因型為 $B-cc$ 或 $bbcc$
- **Epistasis (上位)**: 由於 C 基因對 B 基因的表現與否具有決定性的影響，即表示 C 基因的位階高過 B 基因， B 基因的表現與否受 C 基因的決定

此種毛髮顏色的決定機制在哺乳動物中常見

- 將一隻純種的黑色拉不拉多犬與一隻純種的金黃色拉不拉多犬交配: 只有黑色的小狗狗，不會有咖啡色與金黃色的小狗出現。因為父母本的基因型分別為： $BBCC$ 與 $--cc$ ，子代的基因型只有一種就是 $B-Cc$ ，只有黑色的小狗狗了
- 由於一般的拉不拉多犬的基因型在交配前並不清楚，所以可能會有上述的結果出現，小puppies中不僅有黑色毛的，還有咖啡色毛的、金黃色毛的
- **Question:** Could you give all possible genotypes?
- 黑色的爸爸狗為 $BbCc$ ，金黃色的媽媽狗為 $Bbcc$ ，黑色的小狗有兩種可能的基因型： $BBCc$ ， $BbCc$ ；咖啡色的小狗只有一種基因型 $bbCc$ ；金黃色的小狗狗則會有三種不同的基因型： $BBcc$ ， $Bbcc$ ， $bbcc$

Further Question

- 是否是所有的兩對基因決定的性狀都會有上述的上位基因的狀況
- 是否可以從雜交實驗的結果中看出某一性狀為兩對基因所決定的性狀
- 什麼樣的雜交結果可以提醒我們，此一遺傳性狀是由兩對基因所決定的？

南瓜有很多種不同的外型與顏色



將果實的外型爲盤形的南瓜與外型爲長形的南瓜進行雜交

- 第一子代的結果爲都爲盤形的果實
- 將第一子代再進行雜交時，第二子代的果實形狀出現了三種，分別是盤形的、球形的（新出現的表現型）與長形的，其數量上的比值爲9:6:1
- **Recall:** 孟德爾的雙基因雜交實驗（**dihybrid cross**）的第二子代的各種外表型的比值爲9:3:3:1
- 爲什麼會有這種相似的比值，它的意義是什麼？又爲什麼會有新的表現型出現呢？

南瓜的果實形狀是由兩對基因所共同決定的(分別為**A**基因與**B**基因)

- 盤形果實的基因型為**AABB**，長形果實的基因型為**aabb**
- 第一次雜交時第一子代的基因型為**AaBb**，故都為盤形的果實(只要兩對基因皆為顯性時的表現型就為盤形的果實)
- 第二次雜交時，父、母本各有四種不同基因組成的配子，分別為**AB**、**Ab**、**aB**、**ab**，所以，第二子代的基因型就如同單基因決定性狀中兩種不同基因的雜交結果，一共有十六種相互配對的結果

- 南瓜的例子中，只要兩對基因都為顯性的表型時，果實即為盤形；兩對基因中只要任何一對的基因是顯性的表現型時，果實就會有新的球形生成；如果兩對基因皆為隱性時就是長形的果實

P	<i>AABB</i> (盤形果實)	x	<i>aabb</i> (長形果實)
F1		<i>AaBb</i> (盤形果實)	
F2	<i>A-B-</i> (盤形) 9/16	<i>A-bb</i> (球形) <i>aaB-</i> (球形) 6/16	<i>aabb</i> (長形) 1/16

兩對基因相互作用以決定一表現型 --- 修正的9:3:3:1
 比值

- 以拉不拉多狗的雜交為例，如果黑色的狗爸爸是 **BBCC** 的基因型，金黃色的狗媽媽為 **bbcc** 的基因型，如果我們將其第一子代的黑色小狗狗進行雜交，再分析小狗狗的毛色

P	<i>BBCC</i> (黑色毛)	x	<i>bbcc</i> (金黃色毛)
F1		<i>BbCc</i> (黑色毛)	
F2	<i>B-C-</i> (黑色毛) 12/16	<i>bbC-</i> (咖啡色毛) 3/16	<i>bbcc</i> (金黃色毛) 1/16

兩對基因交互作用的遺傳特徵

- 其相互作用的形式為何，都會有修正的**9:3:3:1**的比值
- 只要看到修正的 **9:3:3:1** 的比值，就可以確定某一遺傳性狀為兩對基因所決定的遺傳特徵，並且可以由修正比值的情形來判讀基因交互作用的方式

F1 : AaBb x AaBb		F2 基因型								表現型比值
生物	遺傳特性	AABB	AABb	AaBB	Aabb	Aabb	aaBB	aaBb	1/16	9:3:3:1
		AaBb	aabb	1/16	2/16	1/16	2/16			
豌豆雙基因雜交		9/16			3/16		3/16		1/16	
老鼠	毛色	雜色			白子		黑色		白子	9:3:4
南瓜	顏色	白色					黃色		綠色	12:3:1
豌豆	花色	紫色			白色					9:7
南瓜	果實形狀	盤形			球形				長形	9:6:1
籐	顏色	白色					有顏色		白色	13:3
老鼠	顏色	白點			白色		有顏色		白點	10:3:3
薔草	果實形狀	三角形							卵形	15:1
甲蟲	顏色	紅	烏黑	紅	烏黑	黑		漆黑	黑	6:3:3:4