

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2013.00000

以人类血型为遗传学案例教学的思考与实践

皮妍, 李晓莹, 怀聪, 王诗铭, 乔守怡, 卢大儒

复旦大学生命科学学院, 上海 200433

摘要: 血型是人类日常生活中非常常见的一种遗传表型, 拥有丰富的遗传学内涵。随着科技的发展, 其内涵不断得到新的揭示, 新的研究结果不断补充, 持续吸引着人们对血型遗传机制的探索。血型遗传案例除了与孟德尔遗传和连锁遗传、基因突变和染色体畸变四大内容关联外, 还涉及到其他多方面的遗传学知识点。在教学中, 依据遗传学的知识脉络, 贯穿以 ABO 血型作为经典案例, 结合拓展的白细胞血型, 孟买、Rh、MN 等血型的遗传规律及其应用, 并且开展相关的实验教学, 理论联系实际, 增强了学生的兴趣, 提高了教学效果。在遗传学实验教学中, 有 80% 的学生选择 ABO 血型鉴定这个自选实验, 并表示出对这个实验的浓厚兴趣。在讲授相关知识时, 用恰当的血型案例为引导, 设计相关的讨论主题, 开展 PPT 展示性讨论和辩论式讨论, 所有的学生都积极主动参与进来, 与现实生活相结合, 引导学生思考问题, 使学生的思维在辨析中得到操练, 提高分析问题和解决问题的能力, 深刻理解遗传学基本理论知识。

关键词: 遗传学; 血型遗传; 经典案例; 案例教学

Exploration on human blood type case in teaching practice of genetics

PI Yan, LI Xiao-Ying, HUAI Cong, WANG Shi-Ming, QIAO Shou-Yi, LU Da-Ru

School of Life Sciences, Fudan University, Shanghai 200433, China

Abstract: Blood type, which harbors abundant genetics meaning, is one of the most common phenotypes in human life. With the development of science and technology, its significance is unceasingly updated and new finding is increasingly emerging, which constantly attracts people to decipher the heredity mechanism of blood type. In addition to four main associated contents, i.e., Mendelian inheritance, genetic linkage, gene mutations, and chromosome abnormalities, the blood type case also covers many other aspects of the genetics knowledge. Based on the genetic knowledge context, we can interest the students and improve the teaching output in genetic teaching practice by combining with explaining ABO blood type case and heredity mechanism, expanding leucocyte groups, and introducing infrequent blood type such as Bombay Blood, Rh and MN. By carrying out the related experimental teaching, we could drive the student to integrate theory with practice. In genetic experimental teaching, 80% of the students chose this optional experiment, molecular identification of ABO blood

收稿日期: 2013-03-27; 修回日期: 2013-06-06

基金项目: 国家基础科学人才培养基金项目(编号: J1103707)资助

作者简介: 皮妍, 博士, 讲师, 研究方向: 细胞遗传学。Tel: 021-65642425; E-mail: yanpi@fudan.edu.cn

通讯作者: 卢大儒, 教授, 博士生导师, 研究方向: 肿瘤遗传学。E-mail: drlu@fudan.edu.cn

网络出版时间:

URL:

type, and it greatly interested them. Using appropriate blood type case in teaching related knowledge, organizing PPT exhibition and the debating discussion activities, it could provide opportunities for student to propose their own opinions, guide the student to thinking deeply, and develop their abilities to analyze and solve problem. Afterwards, students will gain in-depth comprehension about the fundamental knowledge of genetics.

Keywords: genetics; blood type heredity; classical case; case-based teaching

遗传学是一门阐述生物遗传和变异规律及其理论的学科,其研究对象是调控生命的起源、发展和进化,及其相关的物质基础和遗传现象,是生物类专业的核心课程,是学生在学习生物学整个知识体系过程中不可或缺的知识内容。目前,遗传学的学科特点是:(1)知识点繁多,理论体系复杂;(2)需要掌握较多的基础理论与相关的实验技能,如化学、生物化学、概率论和统计学等学科;(3)要求学生能够应用所掌握的遗传学知识解决实践问题。所以遗传学一直是学生普遍反映很难学习的课程之一^[1]。对于遗传学这种理论与实践相结合的核心基础课程,要求任课教师必须采用合理而有效的教学方法,否则很难取得良好的教学效果。

在高校遗传学教学中存在许多经典案例,如:果蝇的翅型、体色、眼色等性状的遗传;豌豆的性状遗传以及玉米籽粒的形状和颜色性状的遗传等。其中,还有一个非常重要的经典案例,即血型遗传。自 20 世纪初至今,ABO 血型遗传一直是复等位基因的一个不可缺少的经典案例。随着科学技术的高速发展,血型的经典内涵得到不断提升,新的研究结果使血型遗传所涵盖的遗传学知识点越来越多,内容越来越丰富。因此,以我们身边最常见的表型——血型为案例开展遗传学教学不仅可以将复杂的知识点简单化、形象化,便于理解,还可以将繁多的基础知识串联起来,便于记忆。另外,以血型遗传作为经典案例在遗传学的教学中还可以不断加入新的研究和新的应用,使经典的内涵不断得到新的提升,让学生的视野接触到前沿的科学知识,为日后的科研接力打好基础。

1 血型与遗传学之间的重要关系

开展案例教学,案例的选择是关键。血型是人类血液由遗传控制的个体性状之一,与人类的生活关系密切,用途广泛。自 1900 年到 2005 年,已

检测出约 29 个血型系统^[2]。临床上最常用的有“ABO 血型系统”、“Rh 血型系统”、“MN 血型系统”和“HLA 血型系统”。这些血型系统涵盖了复等位基因、基因互作之上位效应等遗传学的孟德尔定律拓展原理,基因的表达调控及群体遗传等遗传学的精髓内容。透过这个知识窗口,可以看到遗传学在血型中的奥秘。

孟德尔遗传定律从建立、发展到不断拓展完善,一直都是贯穿高校遗传学教学的核心知识点。由于现在大学生从高中开始就接触孟德尔定律,如果大学教学还是重复高中阶段所涉及的内容,学生的学习兴趣难以提高。在高中知识的基础上,开展案例教学,引入现代遗传学在人类血型上的最新认识,则不但可以给学生一种似曾相识的感觉,还能自然地激起他们深入探索的兴趣。血型的遗传特征及生化基础可以清晰明了地向学生阐述清楚孟德尔定律的一些重要的延伸知识内容。从红细胞血型到白细胞血型,从常见的 ABO 血型到罕见的孟买、Rh 血型,对于假基因、等位基因、复等位基因和拟等位基因等不容易理解的基因概念以及基因之间的相互作用都可以通过血型案例,把学生带入情境之中,在教师的指引下由学生自己依靠其拥有的基础知识结构和背景,在血型案例情境中发现、分析和解决问题,比较轻松地掌握这些容易混淆不清的概念和一些难以理解的遗传学现象,如非等位基因之间的相互作用之上位效应等。

此外,人的血红蛋白基因在不同发育时期的表达调控还涉及遗传学中的表型和基因型之间的关系,真核生物中的基因表达调控模式等知识点。对血型相关的一些遗传疾病进行分析,还可以引申出基因突变和染色体缺失突变及一些重要的遗传标记。血型的遗传学检测方法及临床上的输血原则和溶血、血型互配等现象也与受基因表达调控的红细胞的细胞膜糖基的特征和生化机制密切

相关, 引导遗传学从理论到实验, 再到实践中的应用。血型与疾病的关联分析, 把科研思维引入高校遗传学教学中, 让学生紧跟时代发展的步伐, 理论联系实际, 为日后的科研工作打好基础。

遗传学中两大重要的主题是遗传和变异, 主要包括孟德尔遗传和连锁遗传、基因突变和染色体畸变。通过以复旦大学遗传学教学大纲为参考, 与刘祖洞主编的《遗传学》和乔守怡主编的《现代遗传学》教材内容相比较发现, 血型遗传案例除了与上述遗传学四大内容关联外, 还涉及到基因的表达调控、群体遗传、表观遗传等知识点, 其中大部分知识点都是要求学生重点掌握的内容。目前, 血型案例所涵盖的主要遗传学知识内容及在遗传学学科中的重要意义的归纳见表 1。因此, 把血型作为经典案例, 开展遗传学的案例教学既贴近生活, 引发学生深刻的思考, 又能代表性地进一步阐述探讨遗传学的生物知识。

2 血型案例在遗传学教学中的开展

在以血型为案例的教学过程中, 我们首先根据高校遗传学的教学目标和培养目标的要求, 在学生掌握了一些遗传学的基础知识和理论知识的基础上, 结合遗传学的教学进度逐步有序地进行介绍: 1. 血型基本知识介绍; 2. 红细胞血型的细胞膜糖基特征和生化机制; 3. 红细胞血型与输血; 4. 血型的遗传学规律特征, 包括(I)ABO 血型复等位基因遗传及其应用, (II)ABO 血型基因的克隆, (III)ABO 血型的遗传学鉴定; 5. ABO 血型的拓展, 包括(I)孟买血型与拟孟买血型, (II)红细胞血型与白细胞血型。下面主

要选取两个方面阐述在遗传学教学中的开展过程。

2.1 血型基本知识在教学中的开展

ABO 血型系统是第一个被描述的红细胞血型系统, 也是最具有临床意义的一个系统。因此, 在进行血型基本知识介绍时往往以 ABO 血型为例。随着以分子生物学为基础的血型研究的发展, ABO 血型的基因遗传背景目前已比较清楚。在介绍血型基因的基本知识同时也涵盖着遗传学知识的传播, 而且随着血型基因知识的不断丰富完善, 涵盖的遗传学知识也越来越广泛。

ABO 血型由 3 个复等位基因控制, 即 i^A 、 i^B 和 i^O 。在开展遗传学相关教学活动时, 一般都用此作为分析生物界中复等位现象的经典例证。这些基础知识对于高校学生来说可能在高中的时候就已经获得。因此, 在大学开展相关教学时, 除了简单介绍这 3 个主要的复等位基因外, 还可以深入讲述新的研究结果, 到目前为止通过分子生物学方法已经确定了 160 多个 ABO 等位基因, 只是目前国际上以 A 101 基因作为 ABO 等位基因的参比序列, 其他基因均与其紧密相关, 非常保守。在此基础上 ABO 血型又可分为许多亚群, 其中 A 血型表现出最多的亚型^[3]。在红细胞血型系统中还有一种 Rh 血型, 分为 Rh 阳性和 Rh 阴性。Rh 血型主要由 3 个紧密连锁的基因 D/d、C/c、E/e 决定, 这 3 个基因以单倍型方式传递, 属于拟等位基因。这样在讲解原有知识基础上, 又不局限于原有知识范围, 由 ABO 血型到 Rh 血型, 由复等位基因引出拟等位基因, 在教学方法上可以通过相互比较, 举例分析, 扩大学生的知识面, 提

表 1 血型与高校遗传学教学的重要关系

血型案例	关联的知识点	涵盖的内容	重要指数	兴趣指数
血型的遗传特征及生化基础	孟德尔遗传定律	分离和自由组合定律; 基因的连锁; 基因互作; 上位效应;	*****	***
	基因的概念	假基因; 复等位基因; 拟等位基因; 上位基因	*****	***
	连锁遗传	紧密连锁	****	***
	群体遗传	哈代平衡; 基因频率; 杂合子与纯合子; 对环境的适合度;	****	***
血型的基因克隆与检测	基因的表达调控	一个基因一个酶; 表型和基因型;	*****	****
	遗传标记	限制性片段长度多肽性(RFLP)	****	***
血型与疾病	遗传物质的改变	基因突变; 染色体缺失突变	*****	****
	遗传学与人类健康	遗传疾病的基因诊断(直接诊断和间接诊断); DNA 甲基化修饰	*****	*****
	表观遗传学			

注: 重要指数: 指该知识点在高校遗传学教学中的重要程度, *越多表明越重要, *****表明重要程度最大; 兴趣指数: 指学生对该知识点的感兴趣程度, *越多表明越感兴趣, *****表明感兴趣程度最大。数据主要来源于教学过程中学生的反馈和总结。

高他们的学习兴趣。

人类的血型是不是一生恒定不变的？面对这个问题，很多学生都会认为血型是由遗传决定，不会改变。其实人类的血型也会发生变异，如急性白血病以及再生障碍性贫血可以使血型抗原减弱，骨髓增生异常综合征可以导致血型抗原丢失等。而且，健康人也存在血型变异的现象，但是这个是与细胞表面血型物质受到掩盖以及人体存在一些稀有 ABO 等位基因有关^[4]。这些新的知识可以向学生很好地展示“遗传和变异”，利用身边的血型案例调动学生的学习积极性，使他们积极主动地掌握遗传学的精髓。

此外，最近几年疾病引发 ABO 基因甲基化和突变的研究^[5]，又可以结合表观遗传学的内容开展教学。

2.2 红细胞血型的细胞膜糖基特征和生化机制在教学中的开展

人类 ABO 基因位于 9 号染色体长臂(9q34)，其基因产物是一些专一性的糖基转移酶，可以催化血型抗原前体特定部位的糖基转移，从而控制 ABO 血型抗原的生物合成。其中 A 基因编码产物为 N-乙酰-D-半乳糖胺转移酶(简称 A 酶)，可以产生常见的 A 抗原；B 基因编码产物 α -1,3-D-半乳糖转移酶(简称 B 酶)，可以产生常见的 B 表面抗原；A 和 B 基因同时存在产生的等位基因，其编码产物具有 A 酶和 B 酶的特异性，在红细胞表面上产生不同强度的 A 和 B 抗原；而 O 基因则是第 258 位和第 349 位碱基缺失导致的密码子移位，使终止密码提前出现，合成了无酶活性的短肽，因而体内没有 A 酶和 B 酶，也不能催化糖基转移，只有前体物质 H 的产生^[6]，为 H 抗原(图 1)。因此 ABO 血型有时也称为 ABH 型^[7]。这样，不同的 A、B、O 基因编码不同的多肽，产生具有不同功能的糖基转移酶，非常简单地引出了遗传学中经典的基因与酶的关系的“一个基因一条多肽(一个基因一个酶)假说”，使学生很容易获得一个基因决定一条相应的多肽链(酶)的结构，并相应地

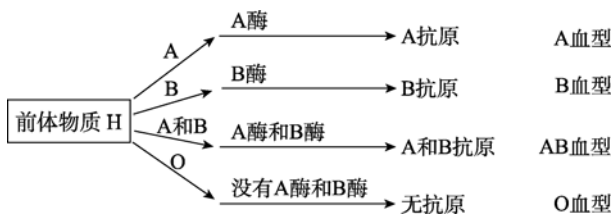


图 1 ABO 血型的抗原形成

影响这个多肽(以及由单条或多条多肽链组成的酶)的功能这种遗传学思想，达到良好的教学效果。

此外，最新研究发现 ABH 抗原除表达在血细胞表面以外，还可以出现在除脑脊液外的分泌液中；有大约 80% 的个体具有产生这些可溶性抗原的遗传基因；这种分泌抗原的表达由双结构基因控制，即第 19 号染色体 2 个紧密连锁的 *FUT1(H)* 和 *FUT2(Se)* 基因座^[7, 8]。ABO 血型抗原都由前体 H 物质合成，*Se/se* 基因和 *H/h* 基因都可以控制合成 H 物质；简单来说，*Se/se* 基因的表达决定体液中是否出现 ABH 抗原，*H/h* 基因的表达决定红细胞上是否出现 ABH 抗原。但是，并不是所有带 *se* 基因的个体唾液中都分泌 ABH 物质，还要受到 *H/h* 基因的制约，其中 *hh* 型(即孟买型)均为非分泌型^[7]。这样又引出了遗传学中一个很重要的概念——上位基因，很重要的遗传学现象——上位效应。这些属于遗传学中基因互作的重点内容，而且发生基因相互作用的非等位基因仍然遵循孟德尔分离和自由组合定律，后代的基因型及其比例是可预计的，所以在遗传学教学中还可用于亲子鉴定、重大遗传疾病的关联分析、人种演化、群体遗传分析等相关内容。

2.3 相关技术的拓展应用

ABO 血型的分子检测是分子遗传学教学中 PCR 技术拓展应用的案例。血型基因的表达影响血型的表现型，表型相同的个体其基因型不一定相同。如何区分 $i^A i^A$ 、 $i^A i^O$ 在表现型都是 A 型和 $i^B i^B$ 、 $i^B i^O$ 在表现型都是 B 型的个体，可以根据 A、B、O 血型基因碱基的差异，应用聚合酶链式反应-限制性片段多态性(PCR-RFLP)技术分型人类 ABO 血型的方法。这种方法可以对个体血型(血型基因型)进行判定：是属于 AA 型、AO 型，还是 BB 型或 BO 型。在这个基础上，我们进行了改进，并结合教学进程，作为自选实验在学生中开设，获得了学生的好评。在 135 个学生中开展自选实验，其中有 80% 的学生选择 ABO 血型鉴定这个实验，并表示对这个实验很感兴趣。

此外，还可通过分析核苷酸来确定分泌型 ABH 血型的 *Se* 基因型^[9]。主要基因分型技术有：1) PCR-序列特异性引物(PCR-SSP)，这是一种新的基因多态性分析技术，根据基因座某一碱基的差异设计一系列引物，特异性引物仅扩增与其对应的等位基因，

而不扩增其他的等位基因; 2)PCR-DNA 测序法, 先通过 PCR 扩增基因的主要片段, 然后测定序列; 3)PCR-限制性内切酶法, 用对位点特异的限制性内切酶消化基因, 再通过 Southern blot 分析来确定。目前, PCR-SSP 常用于胎儿血型鉴定及白血病引起的血型抗原异常等血型鉴定。随着 ABO 基因结构和研究方法的迅速发展, ABO 血型定型也将进入基因定型的时代^[10], 揭示更多的关于 ABO 基因和 ABO 血型表现遗传学等方面的奥秘。

在教学过程中还可以设计一系列与血型相关的论题, 引导学生查阅相关方面的最新进展, 总结出血型与人类疾病和性格之间的关系以及蕴涵的遗传学原理。学生可以分组制作 PPT 讨论, 还可针对某一论题, 学生组队分为正反两方, 开展辩论式讨论。一学期可以安排一次课时(45 分钟)开展辩论式讨论, 前 30 分钟让学生正反方陈述观点, 列举证据开展辩论, 后 15 分钟用于总结和点评。在这个模式下, 几乎所有的学生都积极主动地参与进来, 将引导、鼓励与考评相结合, 充分调动了学生学习的积极性^[11]。开展“血型是否可以决定性格”类似专题的辩论式讨论, 既增加了遗传学教学的兴趣性及可接受性, 还可以使学生的思维在辨析中得到操练。正反两方队员通过收集资料和案例, 与同学辩论解释的过程中, 不仅掌握了深奥的科学知识, 而且还与现实生活相联系, 并且将遗传学应用于实际, 填补了传统教学在知识灵活认知与实践中的不足。

3 以血型为案例开展遗传学教学的优点

作为日常生活中被人们广泛熟知的遗传学常识, 血型遗传学的研究历程符合遗传学的发展规律与教学规划, 其作为遗传学教学案例有着不可替代的优势:

1)学生在没有接触遗传学之前已经对血型的相关知识有了初步的了解, 例如从父母的血型推测孩子的血型, 输血时必须采用同血型输血以避免出现输血事故, “熊猫血”的由来与新生儿溶血, 血型与性格是否有一定的联系等等。我们在熟知这些现象的同时, 不免会问为什么? 正所谓兴趣是寻求知识的最原始动力, 以血型为例可以激起学生对遗传学普遍规律的极大兴趣。从学生的兴趣出发, 以生活中典型血型案例为依托, 以从现象到本质的科学研究思路, 鼓励学生勤于思考、独立思考, 引导学生将

书本上的知识运用到实际生活中去, 辅助学生独立思考并理解遗传学专业知

2)血型研究涉及遗传学的各个领域。例如: ABO 血型系统为复等位基因遗传, 是孟德尔遗传的典型范例之一; 而孟买血型(即 H 等位基因纯合突变体引起的假 O 型血型)的发现及其机制的探索代表了遗传学中的基因互作效应; ABO 血型系统中各血型抗原的形成诠释了分子遗传学和生化遗传学中基因与蛋白的关系; 血型基因的检测是 PCR 技术拓展应用的典型代表。此外, 血型作为一种中性性状, 涉及的基因频率、纯合子、杂合子、适合度等概念和一些计算方法, 又包涵了群体遗传学的内容。因此, 共同探讨血型遗传机制, 可以在科学解释生活中的不寻常现象的同时, 加深学生对客观遗传规律的理解。

参考文献(References):

- [1] 陈凡国, 侯丙凯. 巴氏小体案例在遗传学教学中的应用. 遗传, 2012, 34(4): 503-508.
- [2] 喻琼. ABO 血型基因研究进展. 中国输血杂志, 2006, 19(1): 75-80.
- [3] 马海芳. ABO 血型变异的研究进展. 检验医学与临床, 2011, 8(15): 1877-1880.
- [4] Dabelsteen E, Gao S, Den R. ABO blood-group antigens in oral cancer. *J Dent Res*, 2005, 84(1): 21-28.
- [5] Bianco-Miotto T, Hussey DJ, Day TK, O'Keef DS, Dobrovic A. DNA Methylation of the ABO promoter underlies loss of ABO allelic expression in a significant proportion of Leukemic Patients. *PLoS ONE*, 2009, 4(3): e4788.
- [6] Yamamoto F, McNeill PD, Hakomori S. Genomic organization of human histo-blood group ABO genes. *Glycobiology*, 1995, 5(1): 51-58.
- [7] 赵蒲宇, 兰炯采. ABH 血型分泌型基因研究进展. 中国输血杂志, 2011, 24(8): 722-725.
- [8] Soejima M, Koda Y. TaqMan-based real-time polymerase chain reaction for detection of FUT2 copy number variations: identification of novel Alu-mediated deletion. *Transfusion*, 2011, 51(4): 762-769.
- [9] Carlsson B, Kindberg E, Buesa J, Rydell GE, Lidón MF, Montava R, Mallouh RA, Grahn A, Rodríguez-Díaz J, Bellido J, Arnedo A, Larson G, Svensson L. The G428A nonsense mutation in FUT2 provides strong but not absolute protection against symptomatic GII.4 norovirus infection. *PLoS ONE*, 2009, 4(5): e5593.
- [10] Anstee D J. Red cell genotyping and the future of pre-transfusion testing. *Blood*, 2009, 114(2): 248-256.
- [11] 李雅轩, 赵昕, 张飞雄, 胡英考, 晏月明, 蔡民华, 李小辉. 案例在遗传与优生教学中的应用. 遗传, 2012, 34(5): 647-650.