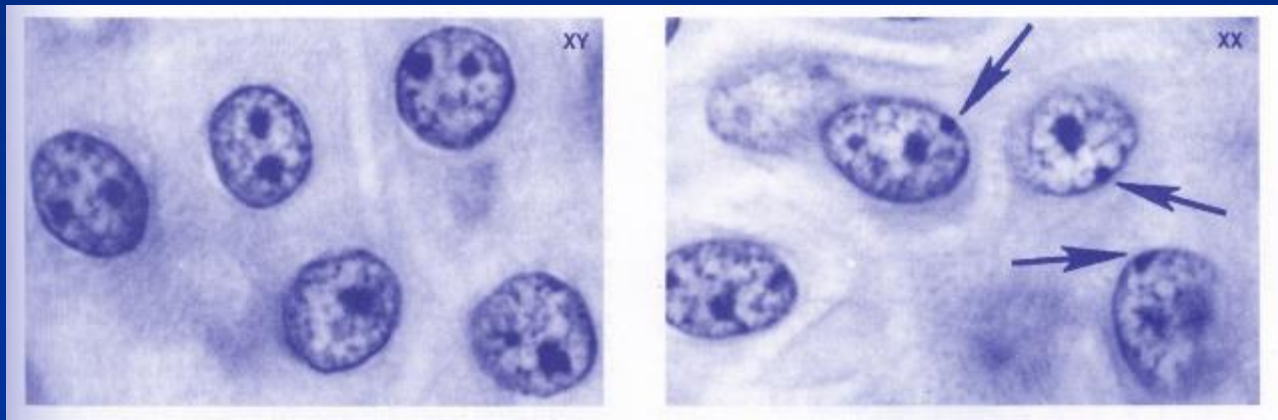




4.3 剂量补偿效应及其分子机制

4.3.1 性染色体体

性染色体体 (sex-chromatin body) \Rightarrow 又名巴氏小体 (Barr body)



巴氏小体是一种惰性的异染色质化的小体



1) Barr的发现，1949

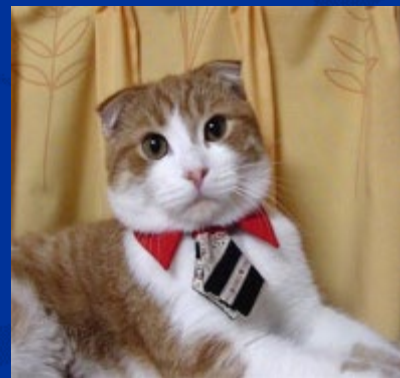
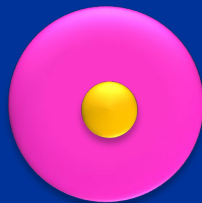
Murray L. Barr 和Edward G. Bertram

在雌猫神经细胞核中观察到深染的块

而雄猫中没有



♀

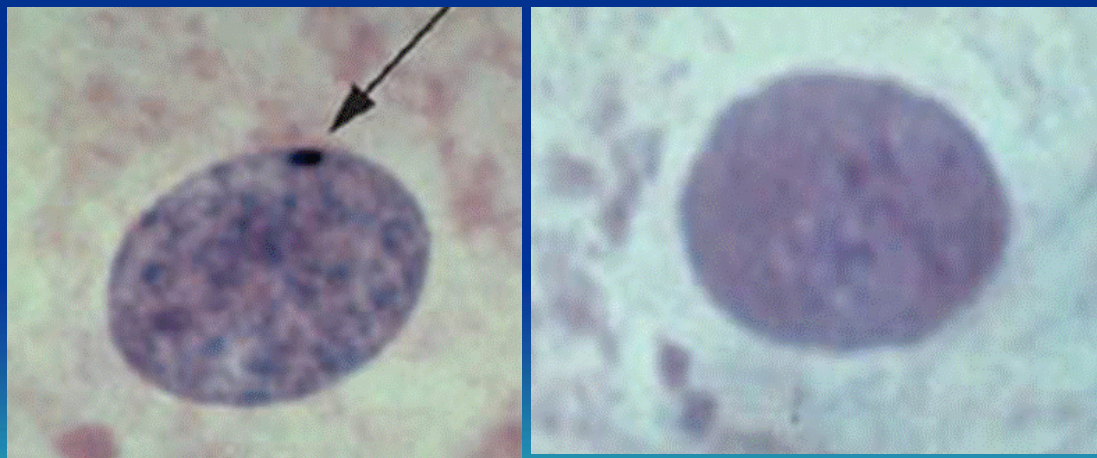


♂



此后在人类大部分正常女性表皮、口腔颊膜、羊水等细胞的间期核中也找到一个特征性的、浓缩的染色质小体。由于其与性别及X染色体数目有关，所以称为性染色质体。

人口腔上皮细胞（buccal mucosa）中的巴氏小体
直径 $1\ \mu\text{m}$ ，孚尔根染色（Feulgen stain）阳性



♀

♂



4.3.2 剂量补偿效应与Lyon假说

哺乳动物

性染色体异常（数目） \Rightarrow 成活

常染色体数目异常 往往 \Rightarrow 死亡

哺乳动物X染色体上的基因：在纯合的雌性细胞中有相同的两份拷贝，而雄性体细胞中只有一份，可是在表型上雌体与雄体却看不出任何显著的差别

哺乳动物有一种剂量补偿机制，对超数的性染色体进行补偿，对额外的常染色体不存在这种机制。

剂量补偿效应（dosage compensation effect）：

在XY性别决定的生物中，使X连锁基因在两种性别中有相等或近乎相等的有效剂量的遗传效应。

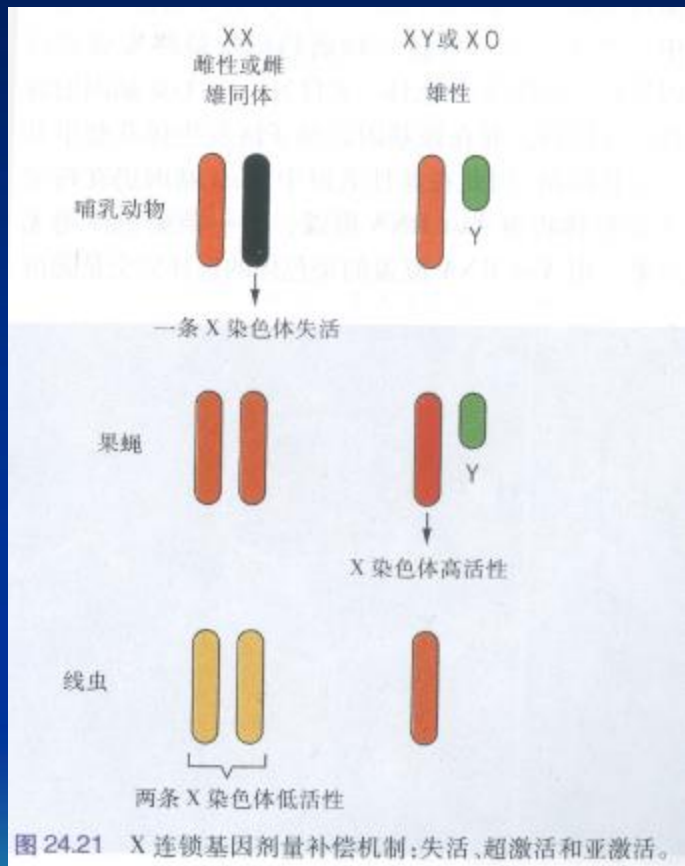


剂量补偿效应有3种不同的机制：

①在哺乳类（包括人类）中雌性XX中的随机的一条X染色体失活，在雄性XY中单条X染色体保持活性。

②在果蝇中，雌性中的两条X染色体都有活性，而在雄性XY或XO中唯一的一条X染色体超活；

③线虫的剂量补偿机制是在XX个体为雌雄同体，两条X染色体的连锁基因的转录活性同时减弱，使之处于低活性状态，即每条X染色体基因的表达水平是单条X染色体（雄性中）的表达水平的一半，以便实现与雄性（XO）个体的，只具一条X染色体上连锁基因活性的剂量补偿。





莱昂假说 (Lyon hypothesis) (1962)

莱昂假说 (Lyon hypothesis) ，也称为有活性的单个X染色体的剂量补偿 (dosage compensation) 和形成性染色质体的X染色体失活假说,其主要内容是：

①正常雌性哺乳动物的体细胞中，两条X染色体中只有一条在遗传上有活性，另一条无活性。由于X连锁基因得到剂量补偿，雌性XX和雄性XY具有相同的有效基因产物。

② X染色体失活是随机的。受精卵发育到胚胎早期，女性的两条X染色体在分化的各类细胞中，其中的一条X染色体随机失活。在某些细胞中父源的X染色体失活；而另一些细胞是母源的X染色体失活。



③失活发生在胚胎发育的早期，如**人类X染色体随机失活发生在胚胎发育第16天**，合子细胞增殖到5 000~6 000个细胞时期。在小鼠中4~6天的胚胎中X染色体随机失活。某一个细胞的一条X染色体一旦失活，由这个祖先细胞分裂的所有后代细胞中的该X染色体均处于失活状态。

④**杂合体雌性在伴性基因的作用上是嵌合体 (mosaic)**，即某些细胞中来自父方的伴性基因表达，某些细胞中来自母方的伴性基因表达，这两类细胞随机地相嵌存在于某些组织中，毛皮颜色的随机嵌合性特别引人注目。



(1) 人类的剂量补偿机制——X inactivation (Xi)

Susumu Ohno (大野干), 1959

Barr body 是一条浓缩的 X 染色体

45, X	:	no Barr body
47, XXY	:	one Barr body
47, XXX	:	two Barr bodies
48, XXXX	:	three Barr bodies

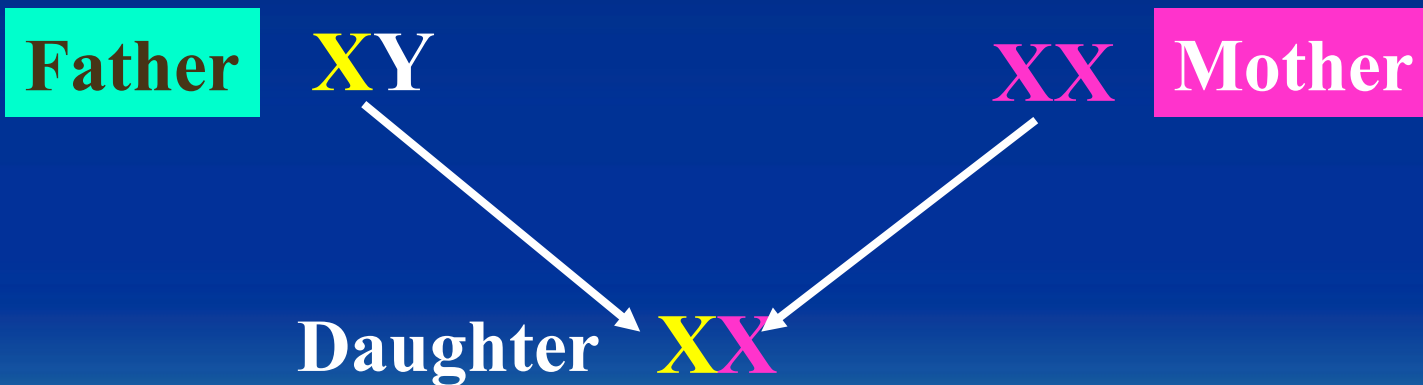
$$\text{Barr number} = N - 1$$

N: Total number of X chromosome



(2) X失活的问题

- 1) 为什么 $45, X$; $47, XXY$; $47, XXX$; $48, XXXX$ 不正常?
- 2) 哪一条X应该失活?
- 3) 为何**只有一条**X不失活?



哪一条X将要失活?



(3) Lyon定律的证据

① 玳瑁猫 (Calico cat) (三色)



棕色、黑色及白色斑点或条纹随机分布

$X^O X^o$ (O : 棕色; o : 黑色或agouti色)

白色部位缺少黑色素细胞



武汉大学

Wuhan University

龟壳纹玳瑁猫 (Tortoiseshell cats) (二色)



棕色、黑色斑点或条纹随机分布





玳瑁猫色斑的相关基因

*Agouti*基因 (*A*) , agouti色

AA, Aa: agouti色; *aa*: 纯黑色

*Tyrosinase*基因 (*C*) , 产生黑色素

CC, Cc: 黑色素; *cc*: 白化

*Spotting*基因 (*S*) , 白斑, 显性上位, 表现度不一

SS, Ss: 大白斑; *ss*: 小白斑

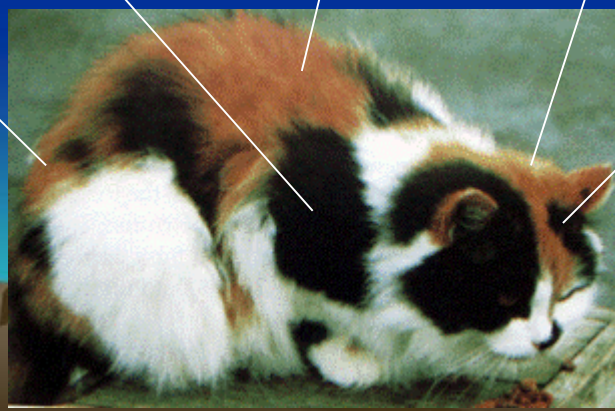
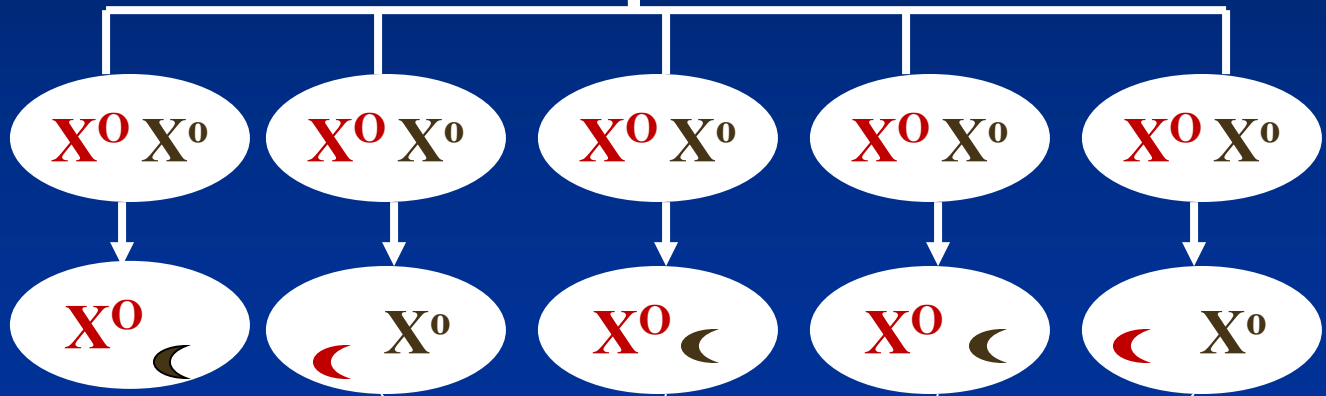
X连锁*orange*基因 (*O*) , 隐性上位, 棕色

$X^O X^O$: 棕色猫; $X^O X^o$: 玳瑁猫; $X^o X^o$: 灰或黑



Zygote

胚胎
早期





Lyon假说的证据之一是雌性杂合体玳瑁猫（calico cat）的毛皮上有黑色和黄色随机嵌合的斑块

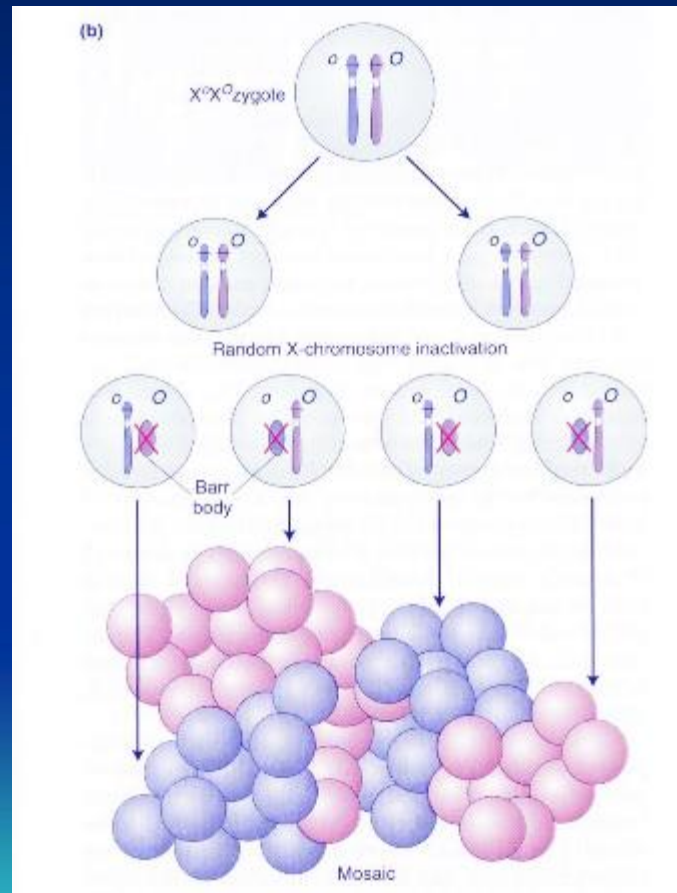
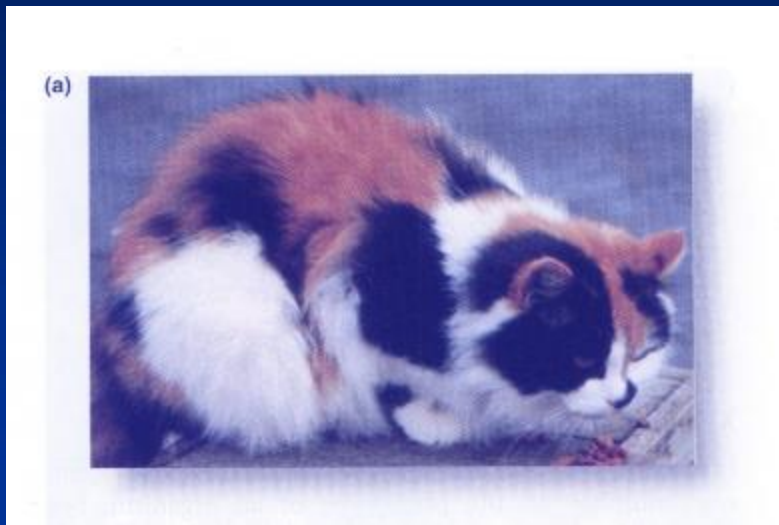


图4-6 玳瑁猫及其X染色体失活模式
（引自Griffiths等，2005）

(a) 玳瑁猫 (b) X染色体失活模式



Lyon假说最有力的证据是对不同个体葡萄糖6磷酸脱氢酶（G6PD）基因型电泳的研究结果。

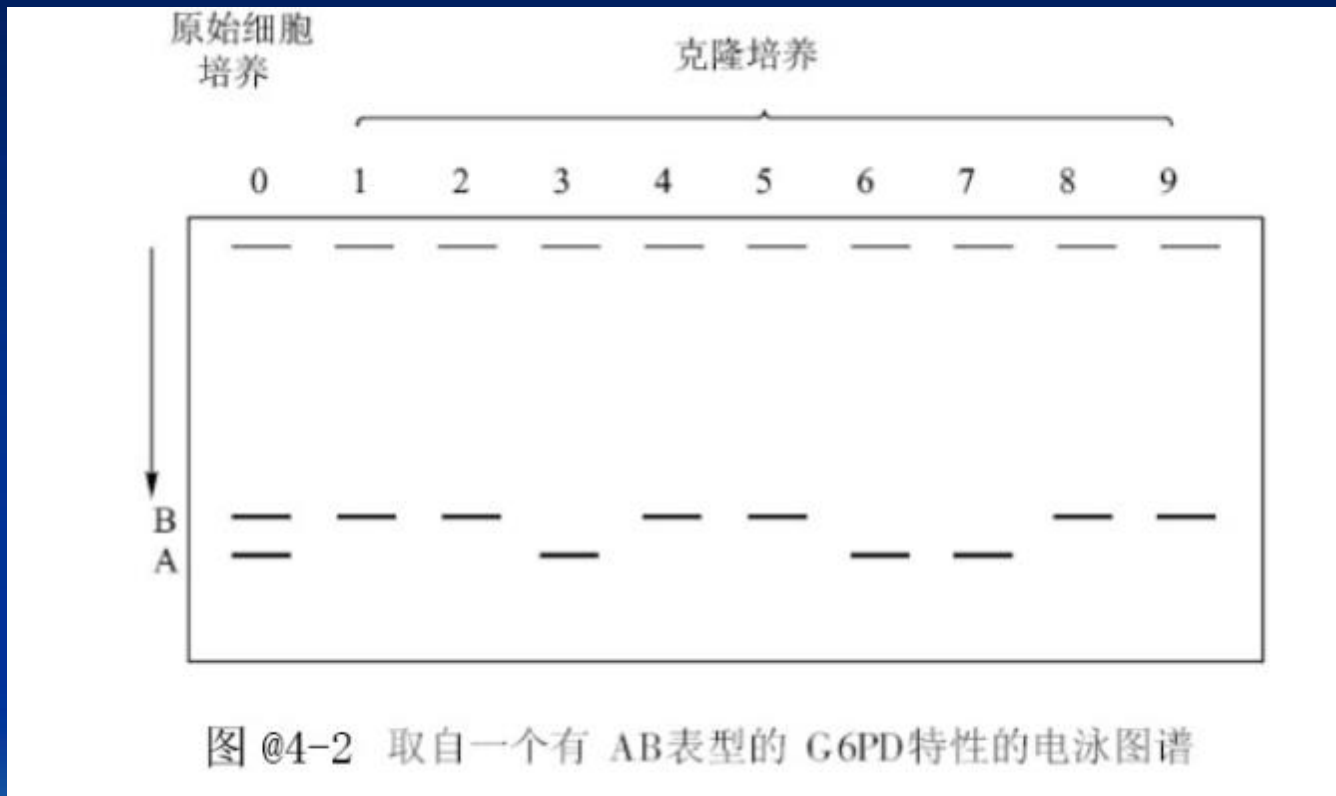


图 @4-2 取自一个有 AB表型的 G6PD特性的电泳图谱

取自基因型 $Gd^A Gd^B$ 杂合妇女的皮肤细胞原始培养物，测定G6PD酶活性，电泳图谱上出现A、B两种条带。进一步检测单个细胞的培养物时（克隆培养），它们或者完全表现为A型条带，或者完全为B型条带。

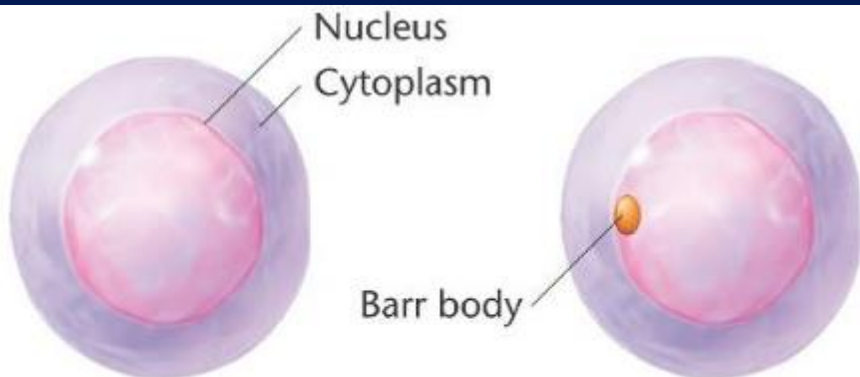


细胞学的研究发现，性染色质体的数目正好是X染色体数目（ n ）减1，即 $n-1$ 。

这是因为正常雌性细胞中的2个X染色体中的1个在遗传上是失活的，并在间期形成Barr小体。

所以：**巴氏小体的数目 = X染色体数 - 1**

在女性中，1个X染色体的浓缩过程称为X失活（X-inactivation）。因为这种X染色体在代谢上是失活的，所以不能产生mRNA；而其DNA的复制也较其他染色体为迟。



46, X Y
45, X ($N - 1 = 0$)

46, ~~X~~ X ($N - 1 = 1$)
47, ~~X~~ XY ($N - 1 = 1$)



47, ~~X~~ ~~X~~ X ($N - 1 = 2$)
48, ~~X~~ ~~X~~ XY ($N - 1 = 2$)

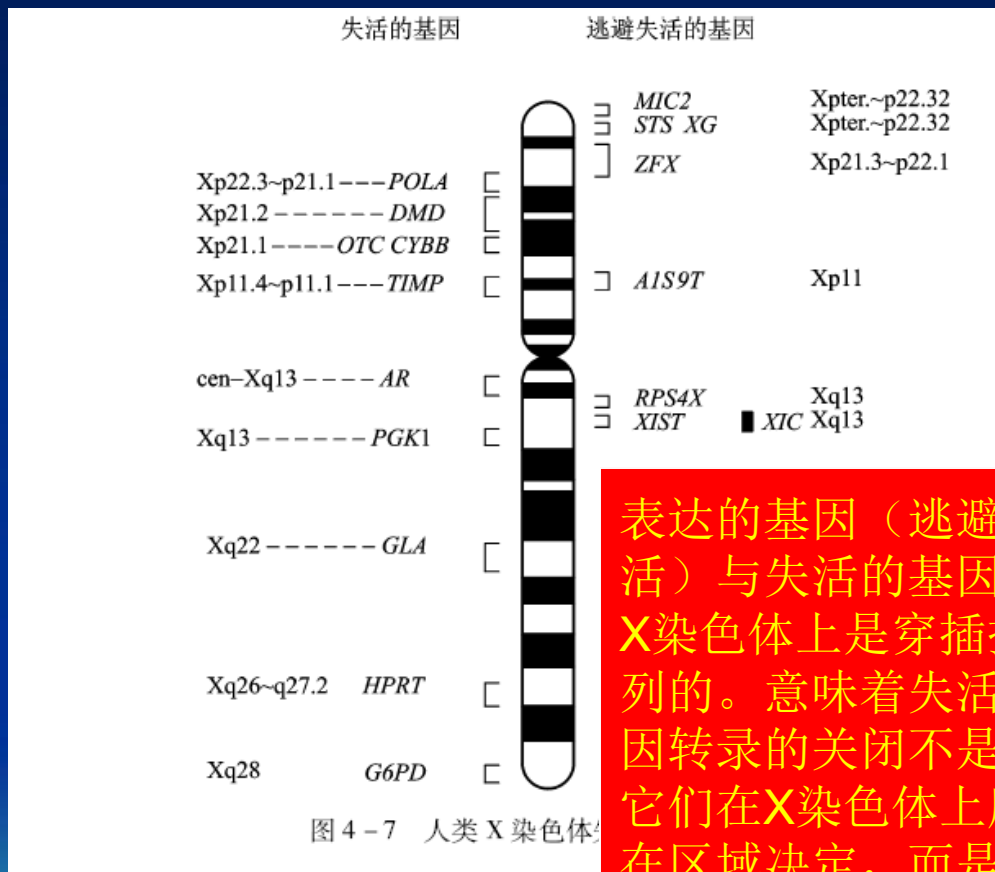
48, ~~X~~ ~~X~~ ~~X~~ X ($N - 1 = 3$)
49, ~~X~~ ~~X~~ ~~X~~ XY ($N - 1 = 3$)



4.3.3 X染色体随机失活的分子机制

X染色体失活是个体发育过程中一种独特的调节机制。

(1) 大多数的X连锁基因在胚胎早期发育过程中表现为稳定的转录失活，但并非整条X染色体上的所有基因全失活。人类X染色体上可能有1/3的基因逃避完全失活。



表达的基因（逃避失活）与失活的基因在X染色体上是穿插排列的。意味着失活基因转录的关闭不是由它们在X染色体上所在区域决定，而是与某些位点的特殊作用有关。

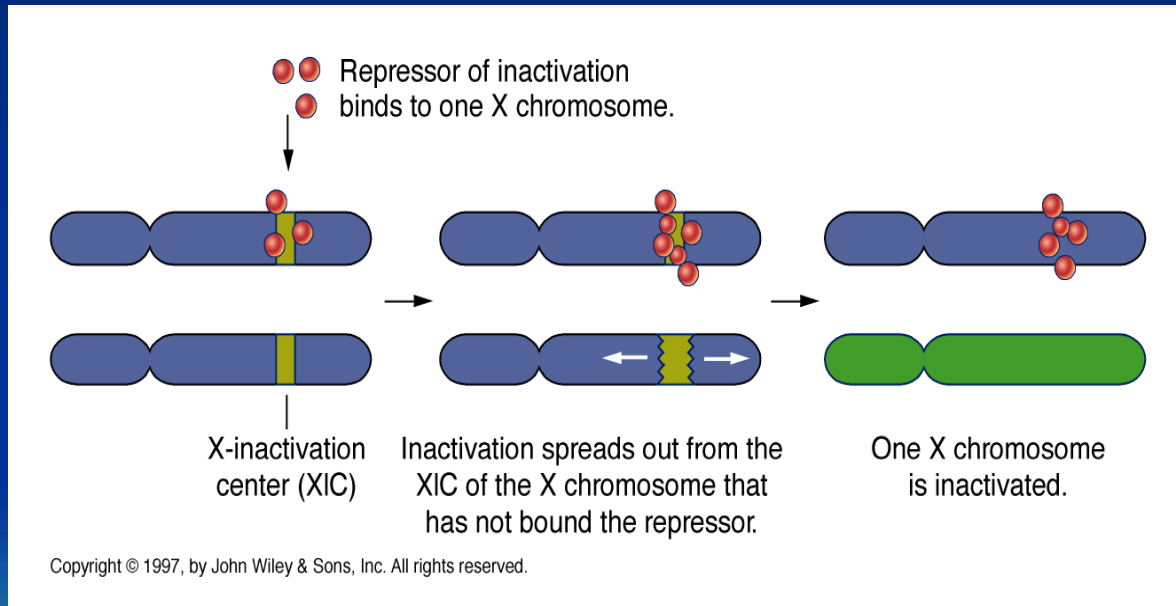


(2) 在哺乳动物X染色体上存在一个特异性失活位点，即X失活中心（X inactivation center, XIC）。在Xq13，大约在一个450 kb的克隆区域中包含了所有的XIC，在XIC内鉴定出了一个新的基因XIST（X inactive specific transcript，X染色体失活特异转录物）

一般认为在X—失活中心开始，朝两个方向扩展。研究表明，当使一条X染色体失活时，有一专一表达的独特形式，而一条有活性的X染色体没被表达。XIST的表达产物是一顺式作用的核RNA，而不编码生成蛋白质。

X染色体失活始于X染色体上的XIC基因座的启动。在X失活中，两个非编码基因，*Xist*和它的反义转录产物*Tsix*扮演了重要角色。*Tsix*在保留活性的染色体上表达，而表达*Xist*的X染色体则失活。

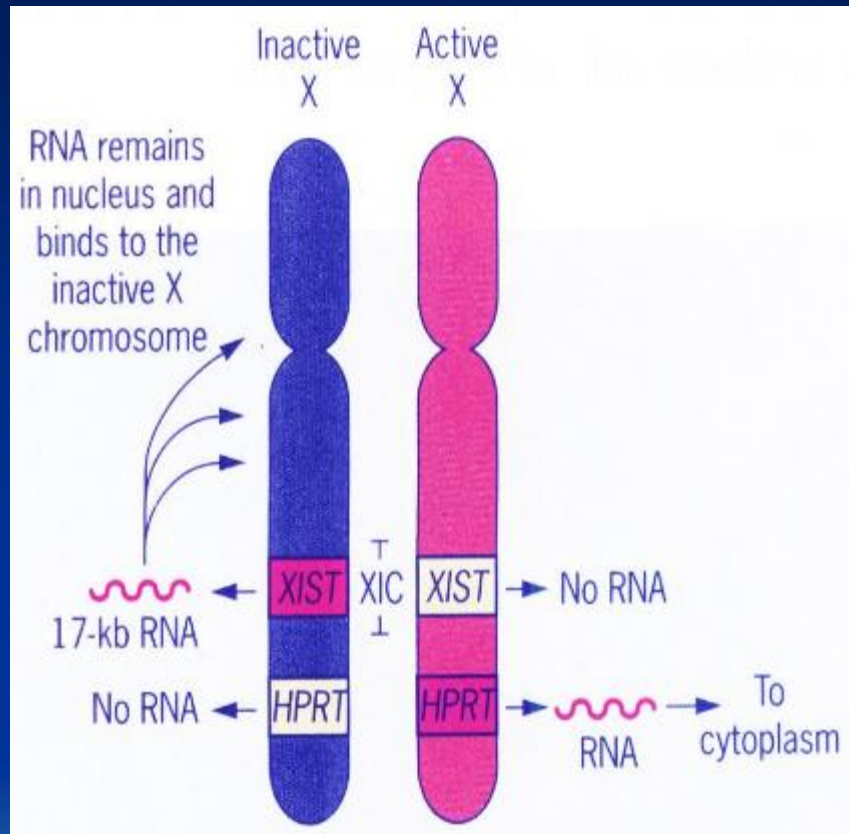
*Xist*基因的产物是一个从X失活中心转录出来的17Kb的未翻译的核RNA。*Xist* RNA顺式包裹表达它的染色体并引发快速基因沉默。



该发育过程导致了位于该染色体上的多达1000个基因沉默，使雄性和雌性性别连锁基因的表达量平衡。



被 *XIST* RNA 覆盖的 X 染色体上的大多数基因的活性被抑制，成为失活的 X 染色体。但是，*XIST* 表达的沉默对活性 X 染色体非常必要，这是哺乳动物剂量补偿的重要特征。





4.4 连锁交换与重组

4.4.1 果蝇的完全连锁与不完全连锁

(1) 基本概念：

- 连锁 (Linkage)：某些基因由于它们位于相同的染色体上，在一起遗传。这些在相同染色体上的基因表现为连锁。决定不同性状的基因位于相同的染色体上称为连锁基因 (Linked Genes)。
- 连锁群 (Linkage group)：位于同一对染色体上的全部基因称作一个连锁群。对于某一生物而言，连锁群的数目应该等于染色体的对数。连锁基因属于同一个连锁群。
- 亲代组合 (parental combination)：表现为亲本等位基因组合的子代。





重组子（合）/重组型（recombinant /recombinant type）：

表现为非亲本等位基因组合的子代。

例：AB和ab亲本杂交，亲本型的子代是：AB和ab

重组型的子代是：Ab和aB

产生重组子（重组型）的过程叫做：

遗传重组（Genetic recombination）

当做遗传分析时，两个基因的重组值 $<50\%$ 时，这两个基因就被认为是连锁的。

在 F_2 中：亲组合 \gg 重组型

基因在染色体上成直线排列，并在遗传上表现连锁与交换的现象——连锁法则（遗传学第三定律）



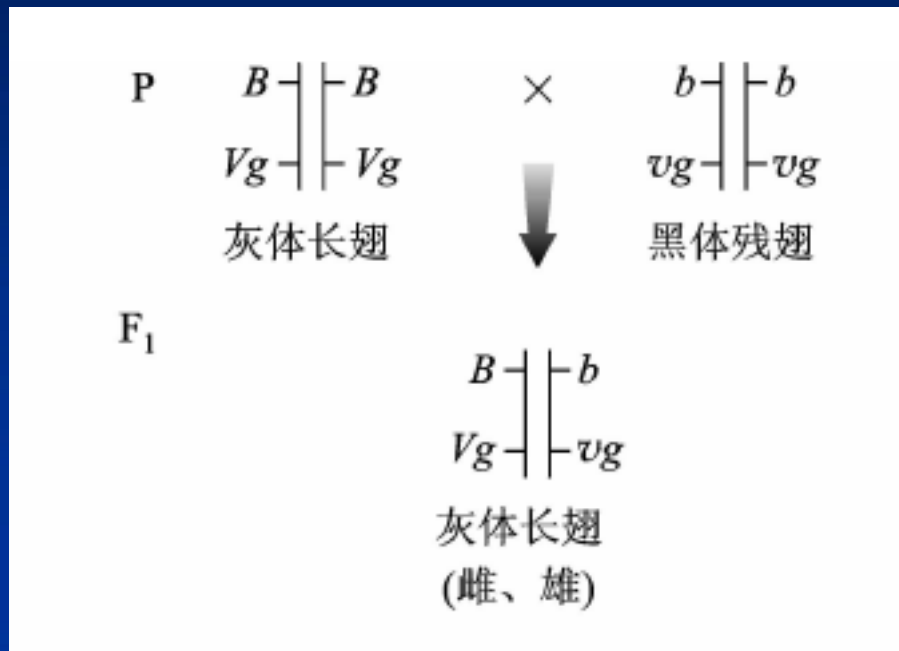
(2) 完全连锁与不完全连锁

Morgan在黑腹果蝇中发现： B （灰体）对 b （黑体）是显性， Vg （长翅）对 vg （残翅）为显性，它们位于常染色体上。

$$BBVgVg \times bbvgvg$$



$$F_1 \quad BbVgvg \text{ (灰体长翅)}$$





取F₁的杂合体进行下列两种方式的测交，所得到的结果却完全不同。

(1) 当F₁的雄蝇和黑体残翅的雌蝇测交时，按两对基因的自由组合定律来预测，应产生：

灰体长翅 (*BbVgvg*)

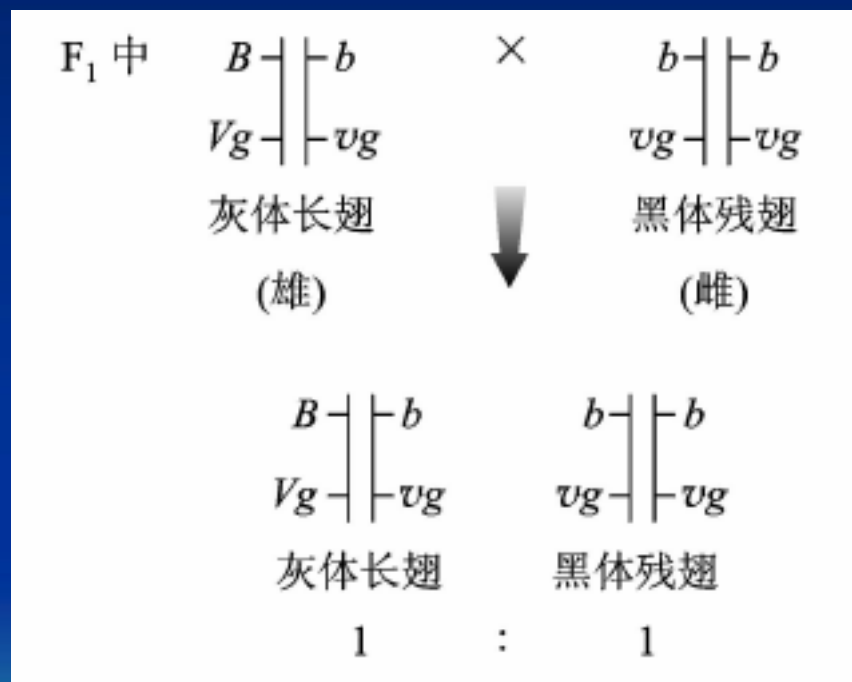
灰体残翅 (*Bbvvgv*)

黑体长翅 (*bbVgvg*)

黑体残翅 (*bbvvgv*)

4种表型的后代，且比率应为1:1:1:1。

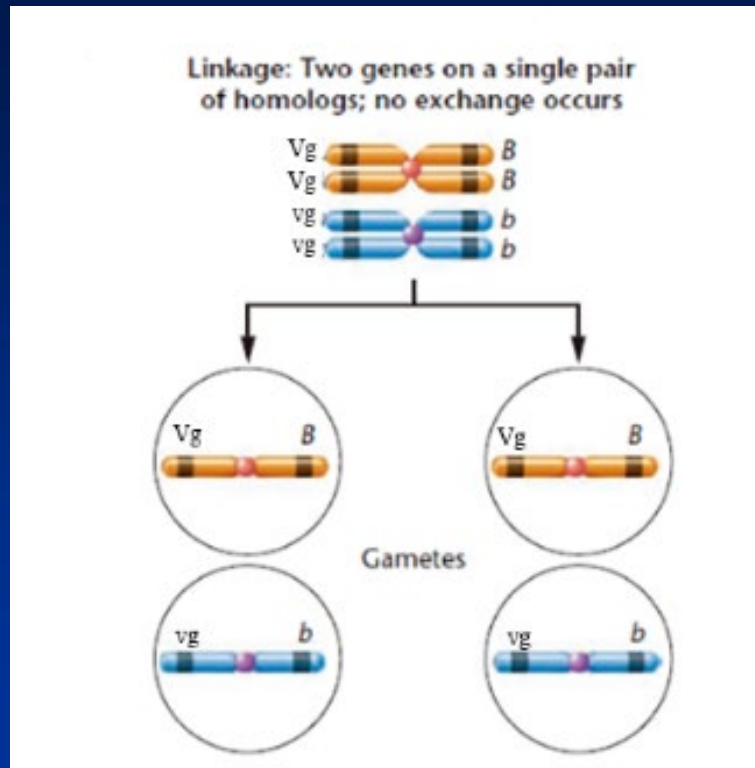
可是实验的结果并非如此，而是只有数目相同的灰体长翅 (*BbVgvg*) 和黑体残翅 (*bbvvgv*) 两种表型。



(a) 测交 1
雄果蝇的完全连锁



对于这个结果，摩尔根假定基因 B 和 Vg 同处于一条染色体上，基因 b 和 vg 同处于同源染色体的另一成员上。他将这种处于同一染色体上的基因遗传时较多地联系在一起的现象称为连锁 (linkage)。对于上述第一种测交结果摩尔根称其为完全连锁 (complete linkage)



完全连锁：是指杂种个体在形成配子时没有发生非姊妹染色单体之间交换的连锁遗传。

(2) 当F₁雌蝇和黑体残翅的雄蝇测交时，后代出现了灰体长翅、灰体残翅、黑体长翅和黑体残翅4种类型，但比例却是：

(b) 测交 2: F₁ 中

B		b
Vg		vg

×

b		b
vg		vg

(雌)

(雄)

灰体长翅

黑体残翅

B		b
Vg		vg

42%

b		vg
Vg		vg

42%

B		b
vg		Vg

8%

b		Vg
vg		Vg

8%

后代

B		b
Vg		vg

灰体长翅

42%

:

b		b
vg		vg

黑体残翅

42%

:

B		b
vg		vg

灰体残翅

8%

:

b		b
Vg		vg

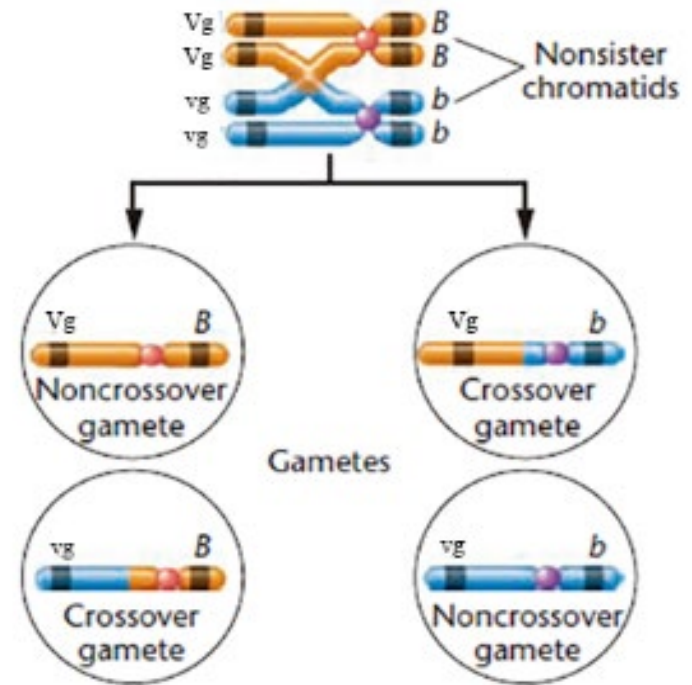
黑体长翅

8%



第二种方式的测交，后代出现数目不等的4种表型，其中亲本的类型远远多于新类型。摩尔根称这种连锁方式为不完全连锁（incomplete linkage）。

Linkage: Two genes on a single pair of homologs; exchange occurs between two nonsister chromatids



不完全连锁 (incomplete Linkage)：是指某种个体的连锁基因，在配子形成过程中同源染色体非姊妹染色单体间发生了互换的连锁遗传。



武汉大学

Wuhan University

4.4.3 遗传的第三定律

- (1) 交换的细胞学证据
- (2) 连锁定律





武汉大学

Wuhan University

基因重组和染色体交换的作用

Gene Recombination and the Role of Chromosomal Exchange

摩尔根的假设：在减数分裂期间染色体间的物理交换导致遗传重组。

直到1930年后才获得重组子与交换相连系的令人信服的证据。





(1) 摩尔根果蝇连锁实验

通常用遗传符号表示在相同染色体上的基因

例： ab/ab 代表基因a和基因b在相同的染色体上，
在雌蝇上X—连锁的基因可以

用一根或二根线表示：例 wm/wm 或 $wm//wm$

雄蝇的X—连锁表示： wm/\wedge ，而 \wedge 代表Y染色体

摩尔根用 白眼小翅雌蝇 (wm/wm) 与

野生型雄蝇 ($W^+ m^+ /\wedge$) 进行交配。



5.4所示 F_1 果蝇自交

得到 F_2 果蝇2441只， $F_1 \times F_1$ 相当于做测交，因为 F_1 雄蝇产生的带X配子具两个基因的隐性等位基因，Y配子上没有带所研究基因的等位基因。

F_2 在两种性别中，出现频率最多的是：

亲本型：祖母的突变性状白眼小翅或
祖父的野生型红眼长翅；

也观察到很大数目的：

非亲本型（重组型）：白眼正常翅，红眼小翅。

在2441只果蝇中，有900只（或36.9%）为重组型



解释这些重组型：摩尔根提出在减数分裂中， F_1 雌蝇的两条染色体间出现基因交换。而雄蝇由于是半合子，在非同源的X和Y染色体间不出现遗传交换。

摩尔根进一步将他的研究推进到包括其他的性连锁的性状上去。

例：突变型 × 野生型
白眼黄体 ♀ 红眼灰体 ♂

F_1 野生型 ♀, 白眼黄体 ♂ (突变型)

F_2 2205只果蝇中, 有1.3%的果蝇为重组表型



摩尔根推测，控制眼色和体色性状的基因连锁得更紧密，它们重组被分开的频率比眼色和翅形的频率小，摩尔根小组做了大量的杂交工作，结论总是相同，在每种情况下，亲本型出现的频率高而重组型出现的频率低。几乎所得到的两个亲本类型的数目是相等的，同样所得到的两重组类型间的数目也相等

摩尔根的一般结论是：在减数分裂期间，一些基因的等位基因一起分配，因为在相同的染色体上它们彼此靠得近，在染色体上两个基因靠得越近，在减数分裂时期，它们更有可能保持在一起，即：

靠得越近的两个基因，它们之间重组发生得越少



摩尔根也假设杂交 F_2 表型的产生与减数分裂期交叉形成（*Chiasma formation*）的联系，早在1909年，F.Janssens已经描述蝶螈减数分裂前期I染色体的交叉（细胞学上可观察到的同源染色体间的相互交换），*Janssens*认为（但没有证明）交叉可能是父本和母本同源染色体的物理交换位点。

摩尔根假设：相同染色体上的两个基因出现部分连锁是由于减数分裂期交叉使它们彼此物理上的分开。



Morgan和E.Cattell (1912年)

用crossing-over (交换) 这一术语来描述由于染色体相互交换的过程产生连锁基因间的重组。

Crossing-over的基本概念:

- 1、一个交叉是同源染色体对间正在发生物理互换的地方，即：它是交换 (crossing-over) 的位点 (site)
- 2、交换 (crossing-over) 是在同源染色体相应的染色体片段相互交换的实际过程，该过程包括对称的断裂和重接。

(5.5)

- 3、交换既是原核生物也是真核生物中导致连锁基因间遗传重组的产生的事情。





(2) 交换的细胞学证据

在同一染色体上连锁的基因，为什么会在其测交后代中出现一定频率的重组？

即：形成新组合的机制是什么？

1909年 Janssens 提出了交叉型假说

(chiasma type hypothesis) ;

1931年 Reighton和McClintock 用玉米的具有特殊结构的第9号染色体，设计了著名的实验为Janssens的假说提供了强有力的细胞遗传学证据。



玉米实验

第一个证据:

1931年B.Creighton和B. McClintock 用玉米材料的实验，证实了交换的发生。

品系间的杂交实验，用两条带有标记的染色体进行观察分析。 No.chromosome 9

两个等位基因

决定种子颜色：有色C和无色c

决定植物的淀粉合成：

标准植株Wx { 支链淀粉
直链淀粉
蜡质植株wx(waxy) 支链淀粉

一条染色体形态正常： 基因型 cWx

其同源染色体基因型 Cwx ， C 基因末端有一大而染色深的染色纽（Knob）[\(5.6\)](#)且在上一代时，第8染色体断裂后易位接到了第9条染色体靠 wx 的末端

象这些在细胞学上能够区别的特性叫做细胞学标记（cytological markers），而这些染色体上所带的基因称为遗传标记（genetic markers）或基因标记（gene markers）以上这种个体在减数分裂形成配子时在两个座位间出现交换

两种类型的重组子： CWx ， cwx 在 F_2 代出现。Creighton和Mcclintok发现：一旦基因发生重组，其细胞学特征（染色纽和额外延长的染色体部分）也已经重组，而且子代中属亲本类型的子代没有观察到细胞学标记的染色体物理交换的发生。

交换的细胞学证据：

交叉及其产物的模式图可表示如下

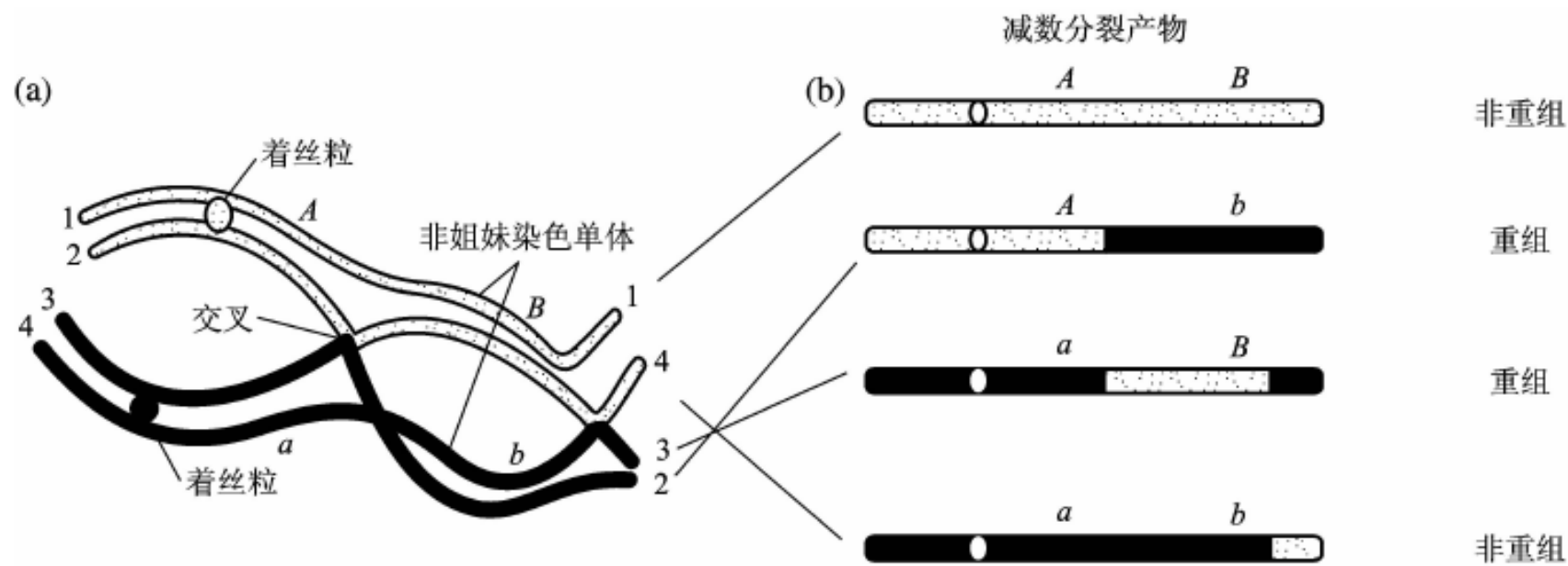


图 4-10 交叉及其产物的模式图

(a) 染色体交叉的模式图 (b) 减数分裂的产物

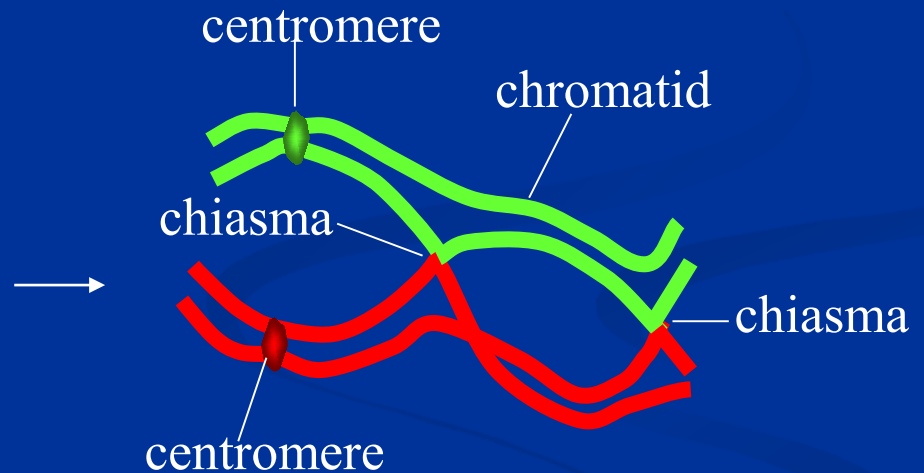
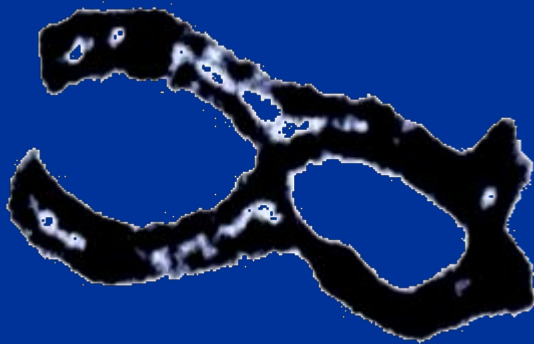
研究也证明：染色体交换是重组的物质基础

连锁的基因被分开的机制是什么？

Morgan的解释

前人的发现：交叉（Chiasmata）

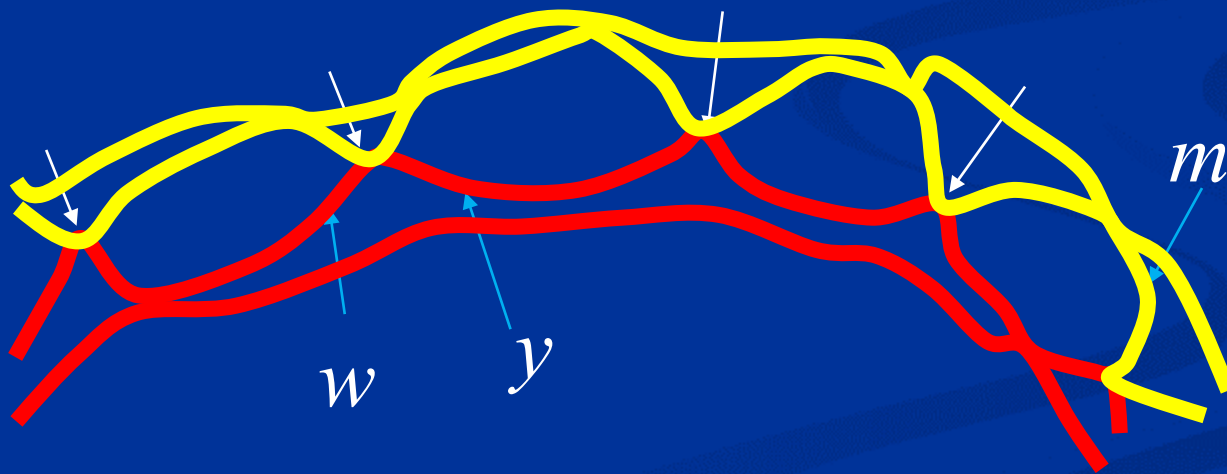
Janssens, 1909: chiasmotypy





Morgan的三条假设——交换 (crossing over)

- 连锁的基因在染色体上呈**线性排列**
- 在任何两个基因之间都可能发生**交叉**
- 距离**越远**的基因之间发生交叉的次数也**越多**





(3) 连锁定律

连锁定律 即基因的连锁和交换定律 (law of linkage and crossing-over)，也称遗传的第三定律，是指位于同一对染色体上的基因联合在一起伴同遗传的频率大于重新组合的频率，重组体 (recombinant) 的产生是由于在配子形成过程中同源染色体的非姐妹染色单体间发生了局部交换。

① 重组率的测定

判断某两对特定的基因是否连锁，是通过对其杂交 F_1 进行**测交**来确定，如果测交后代表型比率为1:1:1:1，或近乎这个比率，则是不连锁的；如果亲本组合类型高于预期比率，而重组型比率显著地低于预期的孟德尔第二定律的比率，则说明它们是连锁的。



①重组率 (recombination frequency, RF)

测交后代中重组型或交换型数目占测交后代总数目（亲本型数目+重组型数目）的百分率定义为重组率，其计算公式为：

$$\text{重组率 (RF)} = \frac{\text{重组型数目}}{\text{总数目}}$$

$$\text{重组频率} = \frac{\text{重组组合}}{\text{亲组合} + \text{重组组合}} \times 100\%$$



②交换率（值）与重组率（值）的关系

交换是指遗传物质的局部互换，而重组则是交换后形成基因的重新组合。交换的遗传学效应体现在重组体中，但无法检测其实际大小，只能用重组率来估计，只有紧密连锁的基因间的重组率才是可靠的交换值，因为两个连锁基因间的相对距离越大，发生双交换或其他偶数次交换的可能性越多，在这种情况下，重组率会低估交换率。遗传学校正的方法将在后续的内容中讲述。

③重组率的测定

以玉米的测交实验为例：已知，支配玉米籽粒的两对基因是连锁的，其糊粉层有色（*C*）对无色（*c*）为显性，籽粒饱满（*Sh*）对凹陷（*sh*）为显性。取亲本植株互引相（coupling phase）*C Sh / C Sh*与*c sh / c sh*杂交，其 F_1 与双隐性亲本测交时，有如下结果：

P	<i>C Sh / C Sh</i> 有色饱满	×	<i>c sh / c sh</i> 无色凹陷	
		↓		
F_1	<i>C Sh / c sh</i> 有色饱满	×	<i>c sh / c sh</i> 无色凹陷	
		↓		
测交后代	<i>C Sh / c sh</i> 有色饱满 4 032		<i>c sh / c sh</i> 无色凹陷 4 035	<i>C sh / c sh</i> 有色凹陷 149
	亲本型		重组型	
				<i>c Sh / c sh</i> 无色饱满 152



如果杂交在互斥相 (repulsion phase)

$c Sh / c Sh \times C sh / C sh$ 间进行, 测交后得到:

$$\text{重组率 (RF)} = 1\ 310 / 44\ 595 = 2.94\%$$

可见, 无论哪种基因组合 (互引相或互斥相) 的交配方式, 测交的结果都是亲本型的频率很高, 占97%左右, 而重组型的频率很低, 仅占3%左右。显然, 测得的两个特定基因座的RF值越大, 例如接近50%时, 基因间的连锁关系越难以判断, 因为与基因的自由组合时的测交比1: 1: 1: 1很接近, 在这种情况下, 必须利用大量的测交后代的数据方可鉴别。如RF值越小, 基因间的连锁关系越易鉴别, 因为测交比率与1: 1: 1: 1相差甚远。

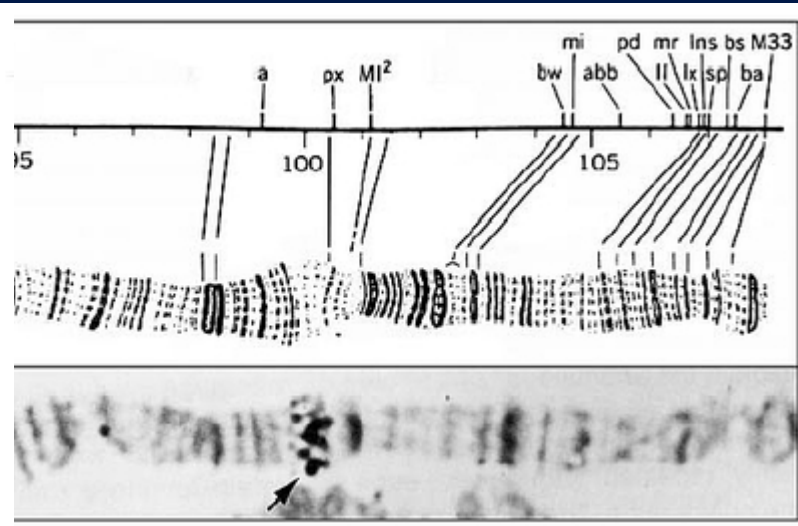
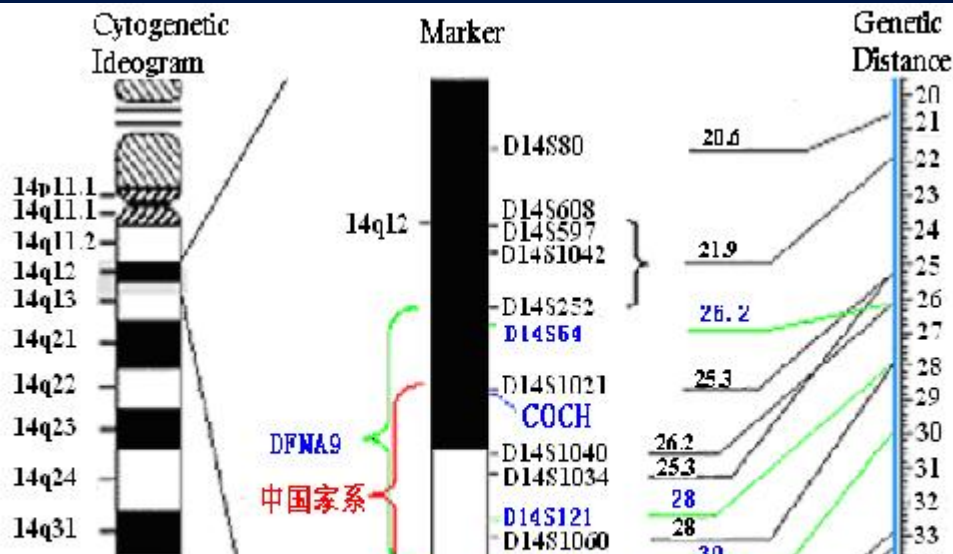


图1 14号染色体遗传图谱上家系定位示意图 SD-Z01 (耳聋巨大家系) 家系致病基因位点

:又称连锁图 (linkage map) 依据测交实验所得重组值

及其他方法确定连锁基因或遗传标记在染色体上相对位置的线性图。

③ **图距** (map distance) 两个连锁基因在染色体图上相对距离的数量单位称为图距。1%重组率去掉其百分率的数值定义为一个图距单位 (map unit, mu)。为纪念现代遗传学的奠基人T.H.Morgom, 将图距单位称为厘摩 (centimorgan, cM), 1 cM=1%重组率去掉%的数值。



4.6.2 基因定位的方法

(1) 两点测交与三点测交

摩尔根（1911）曾提出设想，重组值可能是由两个基因在染色体上的距离决定的。

研究重组值问题，最容易想到的方法就是研究几个相互连锁的基因间的重组值之间的关系。

例如： a — b — c 连锁



a-b b-c a-c

要确定三个重组值，要做三次杂交试验



但摩尔根和他的学生sturtevant利用
三点测交 (three-point test cross)

即三点试验：

用三杂合体 $abc/+++$ 或 $ab+/++c$
跟三隐性个体 abc/abc 测交：

$abc/+++ \times abc/abc$

或 $ab+/++c \times abc/abc$

这样可以把3个基因包括在同一次交配中，
一次试验就等于三次“两点”试验。



两个优点:

- (1) 一次三点试验中得到的三个重组值是在同一基因型背景，同一环境条件下得到的；而三次“两点试验”就不一定这样。重组值既受基因背景的影响，也受各种环境条件的影响。所以只有从三点试验得到的三个重组值才是严格地可以相互比较的
- (2) 通过三点试验还可得到三次两点试验得不能得到的关于双交换的资料。

例：黑腹果蝇的三点试验 三个突变基因 X 连锁

ec (echinus, 棘眼)

sc(scute, 缺少某些胸部刚毛)

cv(crossveinless, 翅上横脉缺失)

三杂合体

三隐性雄蝇

$ec ++ /+ sc cv \times ec sc cv /Y$ (其上基因次序未知)





表 型	实 得 数
ec + +	810
+ SC CV	828
ec SC +	62
+ + CV	88
+ SC +	89
ec + CV	103
合 计	1980





(1) ec-sc的重组值。

在这里我们暂不考虑 +/cv

将它放在括弧中，只考虑ec-sc这两个基因

亲组合：810+828+89+103=1830

重组组合：62+88=150

$$RF_{ec-sc} = \frac{\text{重组组合}}{(\text{亲组合} + \text{重组组合})} \times 100\%$$

$$= \frac{150}{(1830+150)} \times 100\% = 7.6\%$$

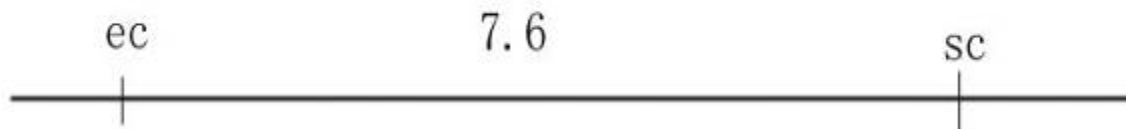
ec	+	}	+	810
+	sc		cv	828
ec	sc		+	62
+	+		cv	88
+	sc		+	89
ec	+		cv	103

表1



$\therefore R_{Fec-sc} = 7.6\%$

\therefore 根据图距的概念，去掉%后，就可以作为两基因在遗传学图上的图距





(2) ec-cv的重组值

这里暂不考虑sc/+的存在:

亲组合: $810 + 828 + 62 + 88 = 1788$

重组组合: $89 + 103 = 192$

ec	<div style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; padding: 0 5px; display: inline-block;"> <p style="color: red; margin: 0;">+</p> <p style="color: red; margin: 0;">SC</p> <p style="color: red; margin: 0;">SC</p> <p style="color: red; margin: 0;">+</p> <p style="color: red; margin: 0;">SC</p> <p style="color: red; margin: 0;">+</p> </div>	+	810
+		cv	828
ec		+	62
+		cv	88
+		+	89
ec		cv	103
			1980

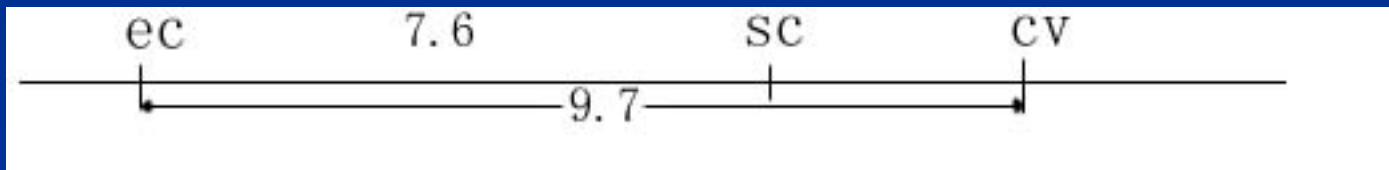
$$RF_{ec-cv} = 192 / (1788 + 192) = 9.7\%$$



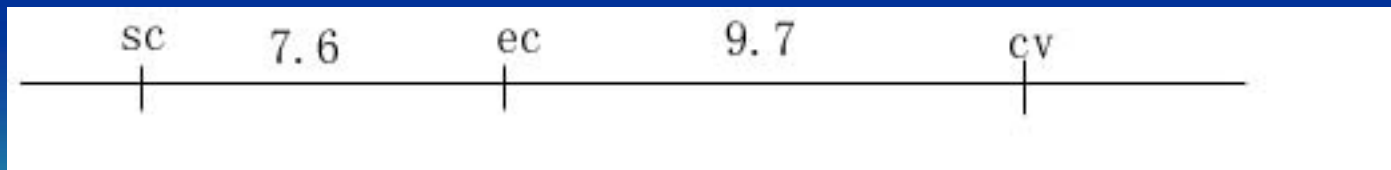
ec与cv在遗传图上的图距是：



ec-sc间的图距是7.6，ec-cv间的图距是9.7
这时对于ec sc cv这三个基因间的关系有两种画法：



或





(3) 最后看sc-cv间的重组值

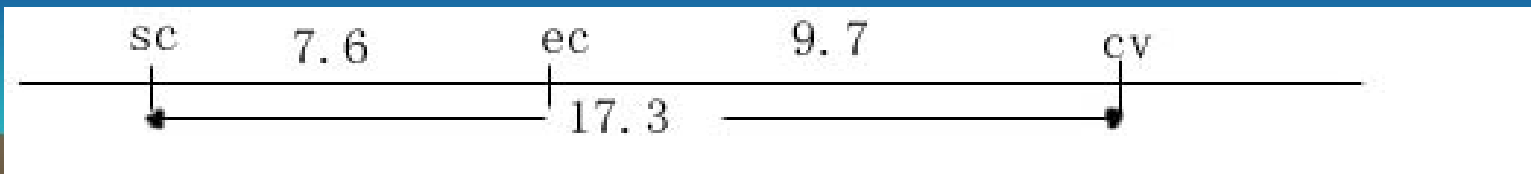
亲组合: $810 + 828 = 1638$

重组组合: $62 + 88 + 89 + 103 = 342$

$RF_{sc-cv} = 342 / 1980 = 17.3\%$

(ec + + 810
	+ sc cv 828
	ec sc + 62
	+ + cv 88
	+ sc + 89
	ec + cv 103
	1980

图距是17.3，三个基因的线性关系我们可以画为：





三个重组值间的关系十分明确

即sc-cv的重组值等于sc-ec重组值与ec-cv重组值之和： $7.6\%+9.7\%=17.3\%$

直线关系

本试验三个基因的直线顺序是sc-ec-cv。

根据摩尔根的假设，就是：

基因在染色体上按该次序作直线排列。

现按照sc-ec-cv的顺序，将最初的资料重新排列，算出百分数，并注明重组发生在哪两个基因之间，这样重组值的计算就显得方便。



表：三点试验中，重组值的计算

+ ec + / sc + cv X sc ec cv / Y

表 型	实得数	比 例	重 组 发 生 在		
			sc-ec	ec-cv	sc-cv
+ ec + sc + cv	810 828	82.7%			
sc ec + + + cv	62 88	7.6%	√		√
sc + + + ec cv	89 103	9.7%		√	√
合计	1980	100%	7.6%	9.7%	17.3%





上面的测交后代中只有6种表现，因此重组值之间的关系比较简单。在多数三点试验中，回交后代可以有8种表现，请见下例：

三个基因是：ec（棘眼）、ct（cut，截翅） cv（横脉缺失）把棘眼截翅个体与横脉缺失个体交配，得到

三杂合体： $ec\ ct\ +\ /\ +\ +\ cv$

然后进行： $ec\ ct\ +\ /\ +\ +\ cv \times ec\ ct\ cv\ /Y$



$ec\ ct + / + + cv \times ec\ ct\ cv / Y$

三点试验中，测交后代有8种表型，重组值的计算，见下表

表 4-3 三点测交结果总结

表型	实得数	比例	重组发生在基因		
			$ec-cv$ 间	$cv-ct$ 间	$ec-ct$ 间
$ec + ct$	2 125	81.5%			
$+ cv +$	2 207				
$ec\ cv +$	273	10.1%			
$+ + ct$	265		√		√
$ec + +$	217	8.3%			
$+ cv\ ct$	223			√	√
$+ + +$	5	0.15%			
$ec\ cv\ ct$	3		√	√	
总计	5 318	1	10.3%	8.4%	18.4%

[返回](#)



根据上表：

RF $ec-cv$ 的重组值： $10.1\%+0.1\%=10.2\%$

RF $ct-cv$ ： $8.3\%+0.1\%=8.4\%$

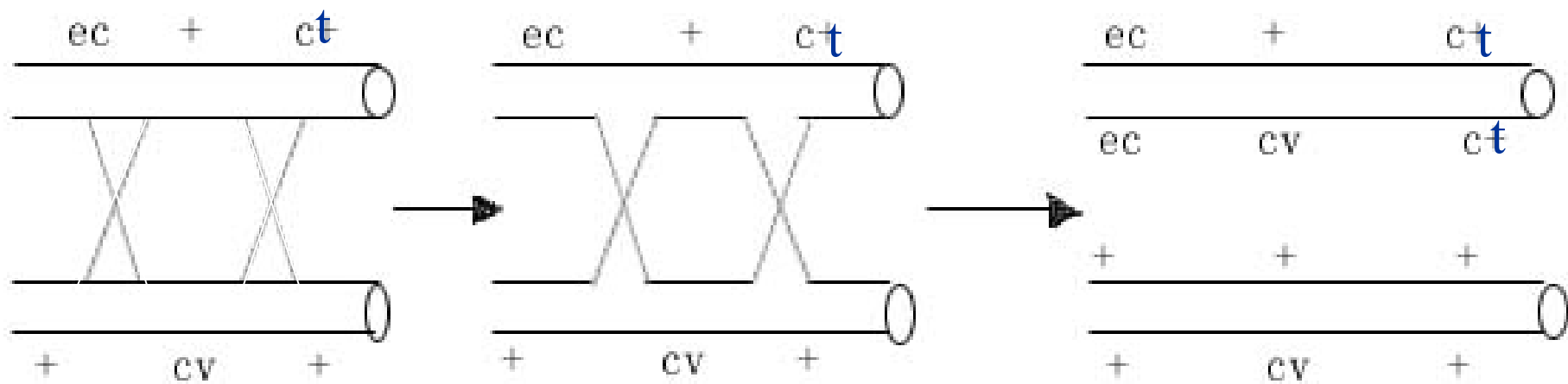
RF $ec-ct$ ：18.4%

RF $ec-cv$ + RF $ct-cv$ \neq RF $ec-ct$

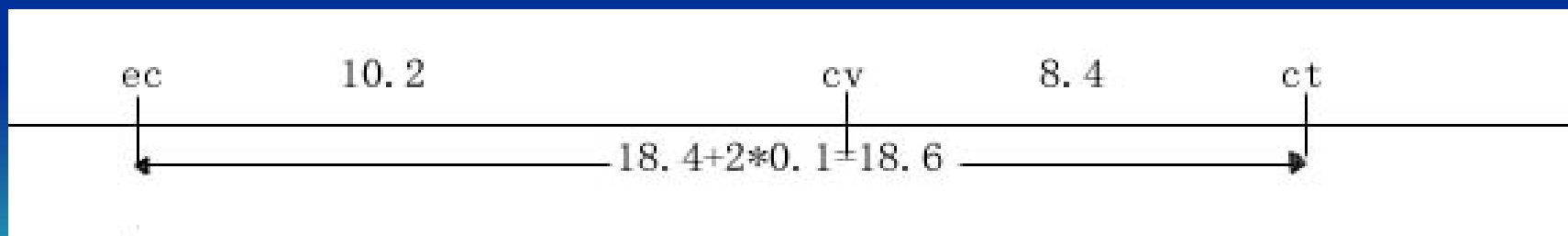
$10.2\% + 8.4\%=18.6\% > 18.4\%$

我们应该注意到，有8只果蝇(+++和 $ec\ cv\ ct$)，计算时用过两次，计算RF $ec-cv$ 用到它，计算RF $ct-cv$ 又用到它，但计算RF $ec-ct$ 时却没有把它计算在内，虽然这些染色体在 $ec-ct$ 间已进行过两次交换。如下图，对 $ec-ct$ 来讲，双交换的结果，对它们来说等于不交换。只有当基因对 $cv/+$ 存在时，我们才能认识出交换。这样RF $ec-ct$ 值在计算时，就会偏低，所以如有双交换存在时，在计算 $ec-ct$ 间的距离时，一定要加上两倍的双交换值 ($2 \times 0.1\%$)，即：

$$18.4\% + 2 \times 0.1\% = 18.6\%。$$



因为每个双交换包括 ec - ct 间发生过两次单交换，而这两次单交换是计算 ec - ct 间的重组值时所没有估计在内的





从以上可知双交换有两个重要特点：

1、双交换的概率明显低于单交换的概率。如果两次同时发生的交换它们互不干扰，各自独立，那么按概率定律，双交换发生的概率就是两个单交换概率的乘积，例如本例：

$$10.1\% \times 8.3\% = 0.84\%, \text{ 而实际仅为 } 0.1\%。$$

2、双交换的结果，三个基因仅中间一个位置变动，两边两个相对位置不变，但却同时发生了两次交换。图距实际上是按交换值决定的，所以在计算两边两个基因的图距时，一定要对重组值作校正，使其反映实际的交换值。校正的方法是把双交换类型加进去（2倍双交换类型的频率）。



三点试验中，两边两个基因对间的重组值一定等于另外两个重组值之和减去两倍的双交换值。在我们这个例子中， $ec-ct$ 间的重组值是： $10.2\%+8.4\%-2\times 0.1\%=18.4\%$ ，这个法则叫基因直线排列定律，是sturtevent在1913年最初确定的。

在任何三点试验中，在测交后代的8种可能的表型中，个体数最少（甚至完全没有）的两种表型是双交换的产物。根据这一点，不必计算重组值，一眼就能正确无误地断定这三个基因的次序



本例

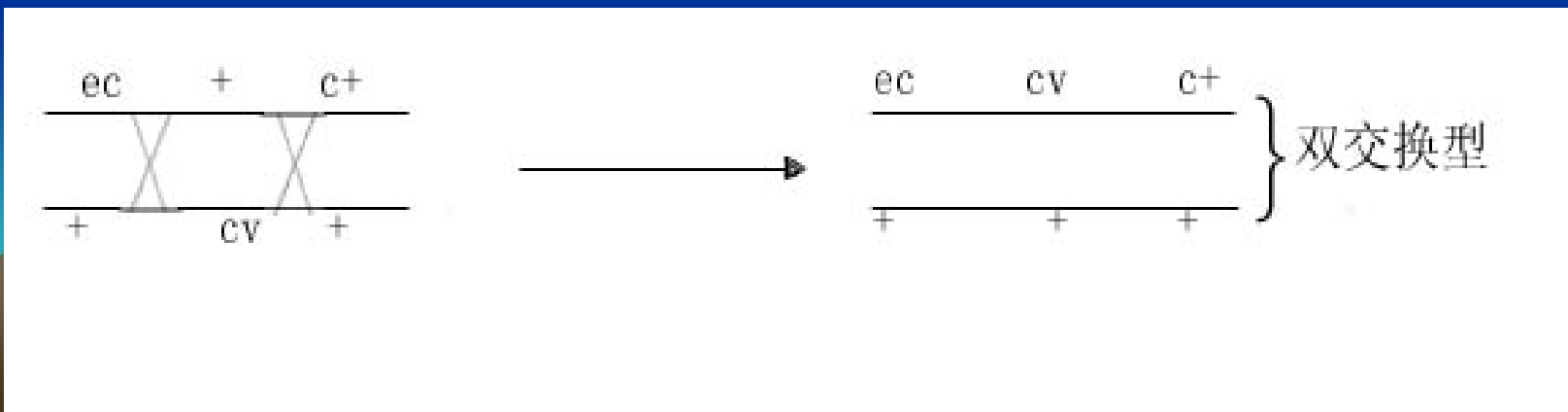
$$\begin{array}{l}
 ec \quad ct \quad + \\
 + \quad + \quad cv
 \end{array}
 \left. \begin{array}{l}
 2128 \\
 2207
 \end{array} \right\} 81.5\% \quad \text{亲本型}$$

两边不变中间变

$$\begin{array}{l}
 + \quad + \quad + \\
 ec \quad ct \quad cv
 \end{array}
 \left. \begin{array}{l}
 5 \\
 3
 \end{array} \right\} 0.1\% \quad \text{双交换型}$$

将最多的亲本型基因型与最少的双交换型相比较，两者基因型相同的两个基因在两边，留下的一个不相同的基因则在中间，这里cv一定位于中间，而三基因的相对顺序是ec cv ct，

交配型[ec ct +/+ + cv] × [ec ct cv /Y]（括号表示基因次序未确定）可以改写成 ec + ct / + cv + × ec cv ct /Y





4.6.3 遗传干涉与并发系数

(interference and coincidence)

在发生交换的时候，一个单交换的发生可能会影响邻近另一个单交换的发生，或者说，邻近也发生一次交换的机会要减少一些，这种现象叫做干涉（*inteference*）。

上面我们曾说过：如果两个单交换的发生是互不干扰的，从理论上讲，两个单交换同时发生的概率可用它们各自概率的乘积来表示。





例：在 $ec-cv-ct$ 试验中

单交换: 10.2% (RF $ec-cv$) , 8.3%(RF $cv-ct$)

三点之间发生双交换的**理论概率**：

$$10.2\% \times 8.4\% = 0.86\%$$

但**实验所得的双交换**只有：

$$(5+3) / 5318 = 0.15\%$$

又例如： 在 $sc-ec-cv$ 试验中，

预期双交换： $7.6\% \times 9.7\% = 0.74\%$ ，

但实验中一个双交换个体也没有，“干涉”是完全的。

一般用**并发率(Coincidence)**来表示干涉（干扰）的大小



- 并发系数 (coefficient of coincidence or coincidence) **C**

$$\text{并发率} = \frac{\text{观察到的双交换率}}{\text{两个单交换的乘积}}$$

$$C = \gamma / (\alpha) (\beta)$$

- 交叉干涉 (chiasma interference) **I**

$$I = 1 - C$$



- 当 $C = 1$, $I = 0$ 时, 表示 无干涉
- $C = 0$, $I = 1$ 时, 表示存在完全干涉
- $1 > C > 0$ 时 表示存在正干涉
(positive interference)
- $C > 1$, $I < 0$ 时, 表示存在负干涉
(negative interference)

- 负干涉仅在微生物中发生基因转变时才出现。



并发率愈大，干涉愈小；
并发率=1，表示没有干涉，干涉为0，
在ec-cv-ct的试验中，
并发率=0.15%/0.86%=0.17，
干涉=1-0.17=0.83或83%，
干涉=1-并发率

从一般实验结果来看，基因对间的距离缩短时，并发率降低，干涉值上升。所以三基因间起交换的距离短时，双交换的发生很少或没有。

是否染色体有某种物理学上的韧性，在某一距离范围内妨碍“弯曲”或交换的重复发生。



4.6.4 真菌类的四分子分析与作图

顺序四分子的遗传分析

粗糙脉孢菌 (*Neurospora crassa*)

酵母菌 (*Saccharomyces*)

子囊菌 (ascomycetes) 中的真菌, 属于低等真核生物, 是常用于四分子分析的材料。

单一减数分裂的4个产物留在一起, 称作**四分子**, 对四分子进行遗传学分析, 称作四分子分析。

四分子分析是一种作图技术 (mapping technique), 仅用来对某些单倍体真核生物包含在一个结构内的一个减数分裂的产物, **减数分裂四分子 (meiotic tetrad)** 进行基因作图。



顺序四分子在遗传分析中的优越性是

① 其**着丝粒**可作一个座位，

用于计算某一基因与着丝粒的重组率；

② 子囊中子囊孢子的对称性，证明减数分裂是一个交互过程；

③ 可以检验染色单体的交换是否存在干涉现象，还可利用它来**研究基因转变**（gene conversion）；

④ 证明双交换不仅可以包括4线中的两线，而且还可以包括3线或4线。

因此研究：表现型 \leftrightarrow 基因型（单倍体生物每个基因只有一个拷贝）

遗传重组、基因分离等



① 面包酵母 (baker's yeast) 的生活周期

二种交配型 (mating type) : a 和 α

单倍体营养细胞直接经有丝分裂繁殖, 新的细胞由亲本出芽而来。

单倍体 a 和 α 细胞融合产生一个二倍体细胞, a/α 该二倍体细胞在正常营养条件下是稳定的, 而且通过出芽繁殖。

而在氮饥饿 (Nitrogen starvation) 时, a/α 细胞产生孢子, 进行减数分裂。

一个二倍体细胞的四个减数分裂产物, 子囊孢子 (Ascospores) 包含在一个子囊里。这些子囊孢子是两个交配型 a 和两个交配型 α 。

当这些子囊成熟时, 释放出子囊孢子, 它们萌发产生单倍体的营养细胞。在培养基上每个子囊孢子发育成一个独立的克隆 (colony) (群体、菌落)。



在酵母中四个子囊孢子在子囊中是随机排列的，所以只能从中分离到非顺序四分子（unordered tetrads）。[5.10](#)

相比之下，粗糙链孢霉子囊孢子在子囊中呈线性排列，反映了减数分裂四分子在中期I的四条染色单体的取向，是顺序四分子

②衣藻的生活周期：

象酵母一样，衣藻具单倍体营养细胞

个体：一个绿藻细胞（green algal cell）

两条鞭毛（Flagella）：衣藻能够自由地泳动

当氮源受限时，衣藻细胞形态上发生变化而成为配子

有两种交配型： mt^+ , mt^-

同型配子间不能融合

仅相反交配型的配子能够融合产生二倍体的合子

在经过成熟过程后，该合子进入减数分裂，四个减数分裂的产物作为非顺序四分子在一个子囊中，其中有两个 mt^+ 细胞和两个 mt^- 细胞。[\(5.11\)](#)



(1) 着丝粒作图 (Gene-centromere mapping)

粗糙链孢霉 \longrightarrow 顺序四分子

这允许我们对基因和着丝粒之间的距离作图

即：测定基因和着丝粒之间的图距

例如：链孢霉有二种交配型A和a，A或a代表在连锁群I中的一个座位，若 交配型A \times 交配型a



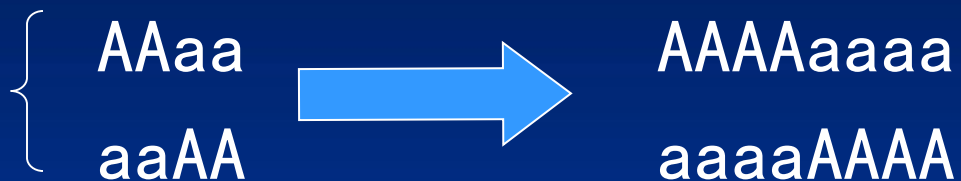
二倍体合子 A/a

产生如图 ([Gp177. F6.7](#)) 所示各种减数分裂产物子囊孢子，在一般情况下，若着丝粒与基因之间的染色单体间没有交换，同源染色体的着丝粒通常是在第一次减数分裂时进行分离，其上的基因也随着一起分离。



a) No crossover:

那么第一次分裂分离的子囊类型



就A/a这一基因对而言，在第一次减数分裂时就分离了。

子囊型AAaa和aaAA: *First division segregation*

因为在形成这两种子囊型时，在着丝粒和基因对A/a之间未发生过交换，所以称为**非交换型**。

b) Crossover between gene and centromere

考虑基因和着丝粒之间的交换情况

基因和着丝粒之间发生单交换有4种子囊产生，这四种类型的子囊是按相同的频率产生的，其上的基因由于交换，在第一次减数分裂后，仍旧在一个二价体上，，到第二次减数分裂后，基因才分离，叫第二次分裂分离（**Second-division segregation**），也叫**交换型**。

交换型有四种





结论：凡由第一次分裂分离所形成的子囊为非交换型子囊
凡由第二次分裂所形成的子囊为交换型子囊。

由于交换发生在二价体的四条染色单体中的两条之间，所以交换型子囊中仅有一半子囊孢子属于重组型

因此：

有关基因与着丝粒间的重组频率

$$\text{着丝粒与有关基因的RF} = \frac{\text{第二次分裂分离子囊数（或交换型子囊数）}}{\text{子囊总数}} \times \frac{1}{2} \times 100\%$$

$$\text{RF（着丝粒—基因）} = \frac{M_{II} \times \frac{1}{2}}{M_I + M_{II}} \times 100\%$$

(2) 两个连锁基因的作图

(Using Tetrad Analysis to Map Two Linked Genes)

与二倍体真核生物杂交子代进行遗传分析稍有不同，用酵母、衣藻和粗糙链孢霉的随机孢子进行基因作图，要通过杂交，构成包含两者基因的杂合子二倍体合子，减数分裂后，分析所得到的四分子。这些分析产生的数据用作遗传图。

例：对于 $a^+b^+ \times ab$ 交配 得到三种四分子类型：

PD型 (parental ditype 亲二型) 四分子：仅仅包括二种类型的减数分裂产物，它们都是亲本型类型，因此称为亲二型

T型 (Tetratype 四型) 四分子：

包含减数分裂产物的所有四种类型

即：两种亲本型类型 a^+b^+ 和 ab 和两种重组类型 a^+b 和 ab^+ 。

NPD型 (non parental ditype, 非亲二型)：含有两种减数分裂产物，它们是非亲本型 (重组型) a^+b 和 ab^+ 。 [5.12](#)

分二种情况考虑两个基因之间的关系：

①当两个基因在不同的染色体上时没有发生染色单体的交换

也可产生：PD、NPD和T三种类型

是由两对同源染色体在中期相（赤道板metaphase plate）的取向决定是PD还是NPD。

因为四条染色单体两组独立地排在赤道板上，PD和NPD出现的取向频率几乎相等。在这里a基因和b基因不连锁，因此，

PD四分子出现的频率等于NPD四分子出现的频率：

$1PD: 1NPD=1$ （基因不连锁）

同样：a和b两基因不连锁，当一条染色单体与另一条染色单体着丝粒与基因间出现一个单交换时，产生T型四分子。

而整个子代类型总频率是50%的亲本型和50%的非亲本型。

这样：总的PD四分子频率=总的NPD四分子频率

（条件：基因不连锁）



②当两个基因在相同的染色体上是连锁时

如果在基因间不发生交换 $\xrightarrow{\text{产生}}$ PD型

如果出现一个单交换 $\xrightarrow{\text{产生}}$ T型

如果出现双交换，则情况较复杂：

- 二线双交换 PD型
- 三线双交换 T型
- 四线双交换 NPD型

5.14

[这种四条染色单体都包括进去了的交换是唯一产生NPD四分子的方式]，由以上情况知道四线双交换产生NPD四分子，这只占有所有双交换中1/4的可能性,因此是稀少的。



因此我们可以说：

如果PD四分子的频率比NPD四分子的频率高许多

即 $PD \gg NPD$ ，则这两个基因是连锁的

利用修改的基因作用公式来计算两个基因间的距离：

$$(\text{重组数目} / \text{整个子代数目}) \times 100$$



$$\text{重组染色单体数} / \text{染色单体总数} \times 100$$

$$= 2(T + 2NPD) / 4(T + PD + NPD) \times 100$$

$$= (1/2 T + NPD) / (T + PD + NPD) \times 100$$



$$R_{a-b} = \frac{1/2T + NPD}{T + NPD + PD}$$





因为：每一T型子囊中含有二个重组染色体，NPD含有4个重组染色单体，PD不含重组染色单体。

所以：重组单体数是 $2T + 4NPD = 2(T + 2NPD)$

染色单体总数是 $4(T + PD + NPD)$

即：在四分子分析中，我们分析四分子类型，而不是单个子代。

例：有200个四分子，其中140PD、48T、12NPD，则基因间的重组值为：

$$\left(\frac{1}{2}(48) + 12 \right) / 200 \times 100 = 18\%$$

如果不是两个基因，而是三个或更多的连锁基因进行杂交，它们之间的结果分析，每次仅对两个基因之间的图距进行分析，将每对基因分成PD、NPD和T型。



总结染色体交换和四分子类型之间的关系

基因连锁		基因不连锁	
交换类型	四分子类型	和着丝粒之间的交换	四分子类型
不交换	PD	两个染色单体都不发生交换	1PD: 1NPD
单交换	T	一个染色体发生交换	T
双交换	1PD: 2T: 1NPD	两个染色体发生交换	1PD: 2T: 1NPD
判断依据	PD >> NPD	判断依据: PD = NPD	





(3)、三个连锁基因的作图

例如：用粗糙链孢霉的两个品系杂交：

$arg^{++} \times +pab\ thi$

arg(精氨酸): arginine requirement

pab(对氨基苯甲酸): paraamino benzoic
acid requirement

thi(硫胺素): thiamine

这一杂交产生9种四分子：

问如何作出3个基因的遗传图？



解：为了确定三个基因中每两个之间的重组频率，每两个一组，按可能的组合成三组：

arg-pab, arg-thi, pab-thi, 然后分别对每一组确定和计算PD、NPD及T等四分子类型的数目。

例如第（3）类四分子

就arg-pab来说，属于PD类型， (68)

但就arg-thi来说，属于T类型，

又如第（7）类四分子，就arg-pab与pab-thi来说为T，

而就arg-thi来说则为NPD。 (70)

确定了每组的PD、NPD及T以后，就可代入公式求每两个基因之间的重组频率：

$$R = (1/2T + NPD) / (T + NPD + PD) \times 100$$

$$R_{arg-pab} = (1/2(71) + 1) / 191 \times 100 = 19.1\%$$

$$R_{arg-thi} = (1/2(167) + 8) / 191 \times 100 = 47.9\%$$

$$R_{thi-pab} = (1/2(121) + 2) / 191 \times 100 = 32.7\%$$

由上表资料算出的每两个基因之间的PD、NPD及T三种四分子的数目

	arg-pab	arg-thi	pab-thi
PD	119	16	68
NPD	1	8	2
T	71	167	121
总数	191	191	191
重组频率	19.1	47.9	32.7

[返回](#)

arg-pab : (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9)
 : PD T PD T T T T PD NPD
 14 54 103 2 6 3 6 2 1
 (PD=14+103+2=119 T=54+2+6+3+6=71 NPD=1) → 191

arg-thi : (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9)
 : PD T T PD T T NPD NPD T
 14 54 103 2 6 3 6 2 1
 (PD=14+2=16 T=54+103+6+3+1=167 NPD=6+2=8) → 191

	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)
thi-pab:	PD	PD	T	T	T	T	T	NPD	T
	14	54	103	2	6	3	6	2	1
	(PD=14+54=68		T=103+2+6+3+6+1=121			NPD=2)		→ 191	

这里arg-thi重组值最高，这两个基因应相距最远，相对位置应位于两边，而pab处于中间：

arg-pab-thi

R arg-pab=19.1

R thi-pab=32.7

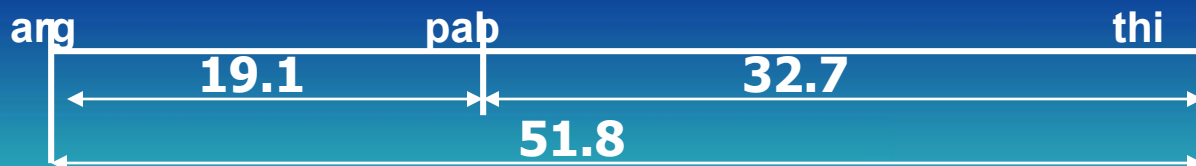
19.1+32.7≠47.9

R arg-thi=47.9

这是因为在arg-thi基因间有双交换。

最简单的校正办法是：19.1+32.7=51.8

这三个基因的遗传图：





着丝粒作图也可跟通常的基因作图一起进行

例：有一杂交 $nic^+ \times ade^+$

nic^+ : 菸酸依赖型

ade^+ : 腺嘌呤依赖型

得到的7种不同的基因子囊型和相应的子囊数。

$nic^+ \times ade^+$

得到的7种不同的基本子囊型和相应的子囊数：



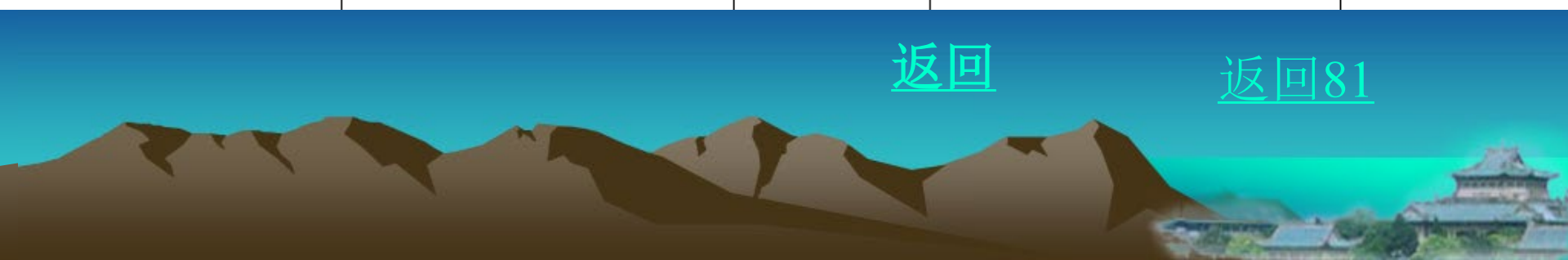


表 4-5 粗糙脉孢菌 $n+$ × $+a$ 杂交结果

子囊型	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦
四分子基因型次序	$+a$	$++$	$++$	$+a$	$+a$	$++$	$++$
	$+a$	$++$	$+a$	na	$n+$	na	na
	$n+$	na	$n+$	$++$	$+a$	$++$	$+a$
	$n+$	na	na	$n+$	$n+$	na	$n+$
分离发生的时期	$M_I M_I$	$M_I M_I$	$M_I M_{II}$	$M_{II} M_I$	$M_{II} M_{II}$	$M_{II} M_{II}$	$M_{II} M_{II}$
四分子类别	PD	NPD	T	T	PD	NPD	T
实得子囊数	808	1	90	5	90	1	5

[返回](#)

[返回81](#)



解：我们先

R_{nic} = 交换
= 第二

$$RF(\text{着丝粒—基因}) = \frac{M_{II} \times \frac{1}{2}}{M_I + M_{II}} \times 100\%$$

$$100\% \quad (77)$$

$$= M_{II} / \text{总子囊数} \times 1/2 \times 100\%$$

$$= [(4) + (5) + (6) + (7)] / 1000 \times 1/2 \times 100\%$$

$$= (5 + 90 + 1 + 5) / 1000 \times 1/2 \times 100\% = 5.05\%$$

$$R_{ade} = M_{II} / \text{总子囊数} \times 1/2 \times 100\% = [(3) + (5) + (6) + (7) / 1000] 1/2 \times 100\% \\ = 90 + 90 + 1 + 5 / 1000 \times 1/2 \times 100\% = 9.30\%$$

算出上述两个重组值后，还有三种可能性要考虑：

(1) 无连锁，位于两个不同的染色体上



(2) 有连锁，位于一个染色体的着丝粒的两旁



(3) 有连锁，位于一个染色体的着丝粒的一旁





由表已知 $PD \gg NDP$ ，说明这两个基因是连锁的，可以排除（1），这两基因对不可能自由组合。

如果我们把资料用 M_1 与 M_2 的关系方式排列：

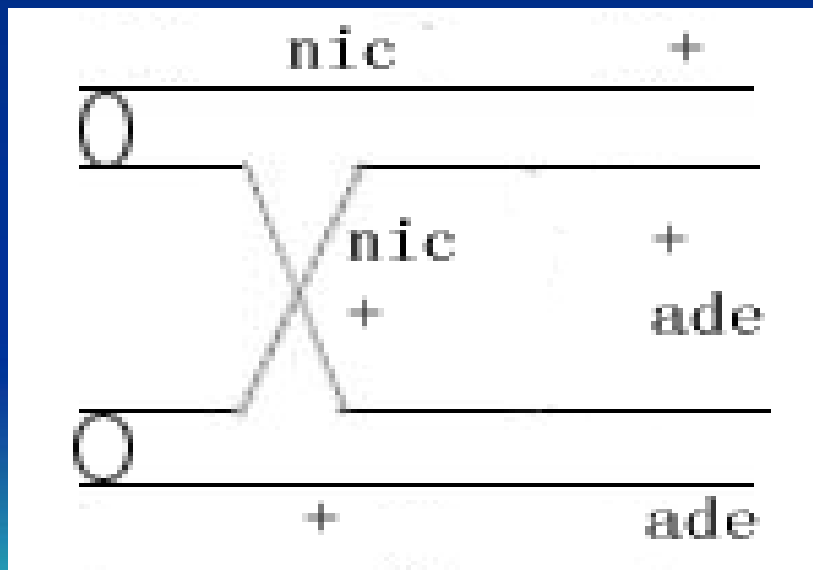
表 链孢霉的 $nic^+ \times ade$ 的分离资料，按照分离时期来排列

+/ nic	+/ ade	子囊数
M_1	M_1	809
M_1	M_2	90
M_2	M_1	5
M_2	M_2	<u>96</u> 1000



可以看出，着丝粒·nic间不起交换，而着丝粒·ade间发生交换（ M_1M_2 ）的子囊数是90；着丝粒·ade间不起交换，而着丝粒·nic间发生交换（ M_2M_1 ）的子囊数是5，两子囊数相差悬殊。两者子囊数之比 $90:5=18:1$ ，而两重组率之比为 $9.30\%:5.05\%=1.84:1$ 。这表**明，着丝粒·nic的交换与着丝粒·ade间交换不是独立的。若两基因在着丝粒两边，则互不干扰，而在这里着丝粒·nic间发生交换时，大部分时间内在着丝粒·ade间也发生交换，101次（5+96）中有96次，那就是说，同一交换使+/nic出现 M_2 型分离，也使+/ade出现 M_2 型分离，所以（2）已可以排除，证明是（3）的连锁关系，即：nic与ade位着丝粒的同一侧，着丝粒·nic间的一个交换，也是着丝粒·ade间的一个交换。**

(77)

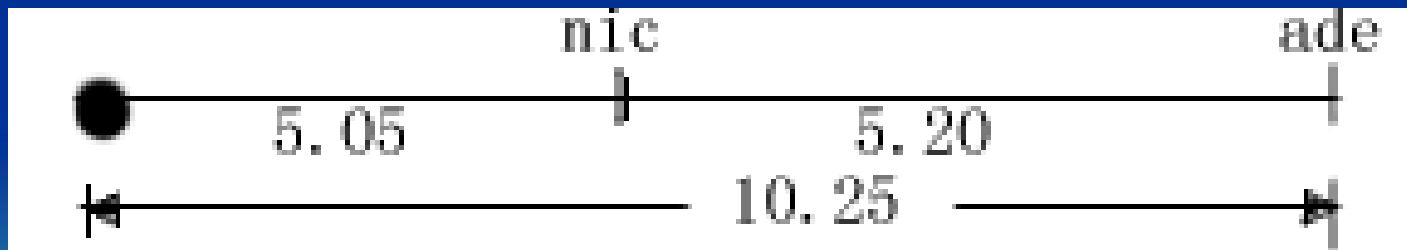


我们再来计算nic-ade间的重组频率：并不是9.30%-5.05%的差值，因为其中nic//+之间的双交换子囊遗漏了，这样会使着丝粒-ade间重组值的估计偏低。我们用以下公式计算nic-ade间的重组值：

$$R_{\text{nic-ade}} = (\text{NPD} + 1/2\text{T}) / \text{总子囊数}$$

$$= [(1+1) + 1/2(90+5+5)] / 1000 \times 100\% = 5.2\%$$

则遗传学图：





4.6.5 人类的基因定位

(1) 系谱分析定位法

➤ 系谱法中最常用的方法是**连锁遗传分析法**。通过系谱法已将人类的红、绿色盲、G6PD、血友病A的基因定位在X染色体上。用系谱法定位人类的基因有下列3种情况：

➤ (1) 如果某性状只出现在男性，则可将决定该性状的基因定位在Y染色体上。

➤ (2) X连锁基因的定位

伴性遗传原理，男性的X染色体呈交叉遗传，总是来自他的母亲，又总是传给他的女儿。正常情况下，X染色体上的基因是隔代交叉遗传。如果两个性状都表现为隔代交叉遗传，则可以判定支配这两个性状的基因都在X染色体上，是性连锁的。但这种方法不能确定其排列顺序和连锁强度。



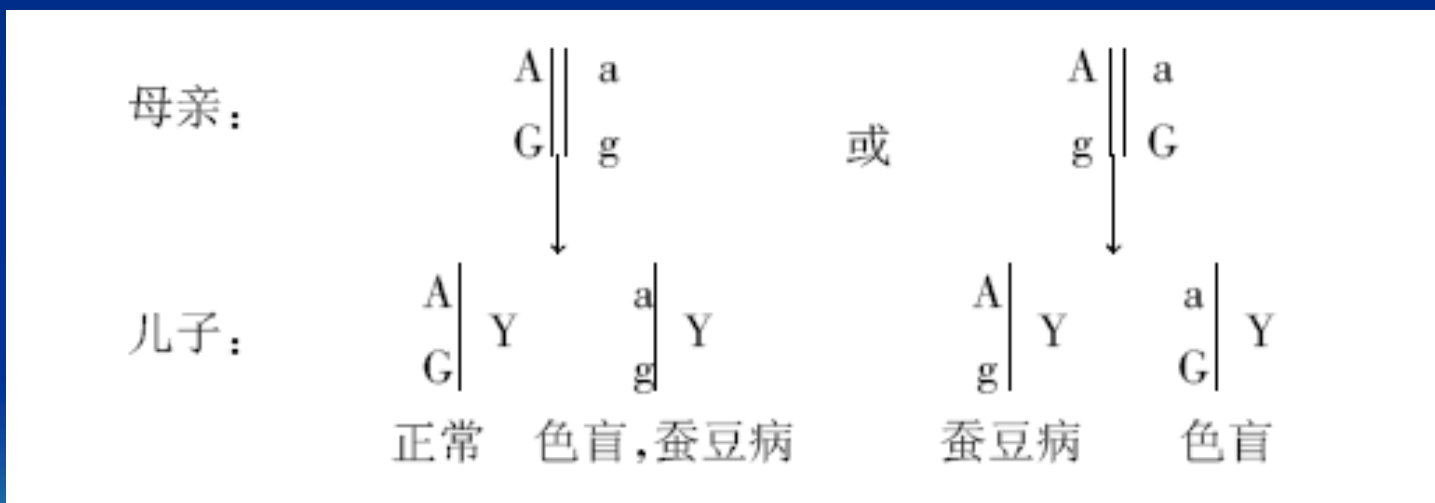
(3) 外祖父法

在确定两对基因在X染色体的连锁关系后，再根据双亲的基因型判断子代中的重组体和亲本型，计算重组率，确定两个基因相对距离。位于X染色体上的基因，只要知道作为母亲的基因型是否为双重杂合体，即两对基因都处于杂合状态。根据双重杂合体的母亲所生儿子中有关性状的重组情况，就可以估计重组率，而母亲的X染色体上的基因组成，可以由外祖父（母亲的父亲）的表型得知，因此，这种基因定位的方法称为外祖父法（grandfather method）。就Aa、Bb两对连锁基因而言，母亲为双重杂合体时，可能有两种连锁相：互引相AB / ab（又称顺式相，*cis phase*）和互斥相Ab / aB（或称反式相，*trans phase*）。

现以人类X连锁的色盲基因 (a)

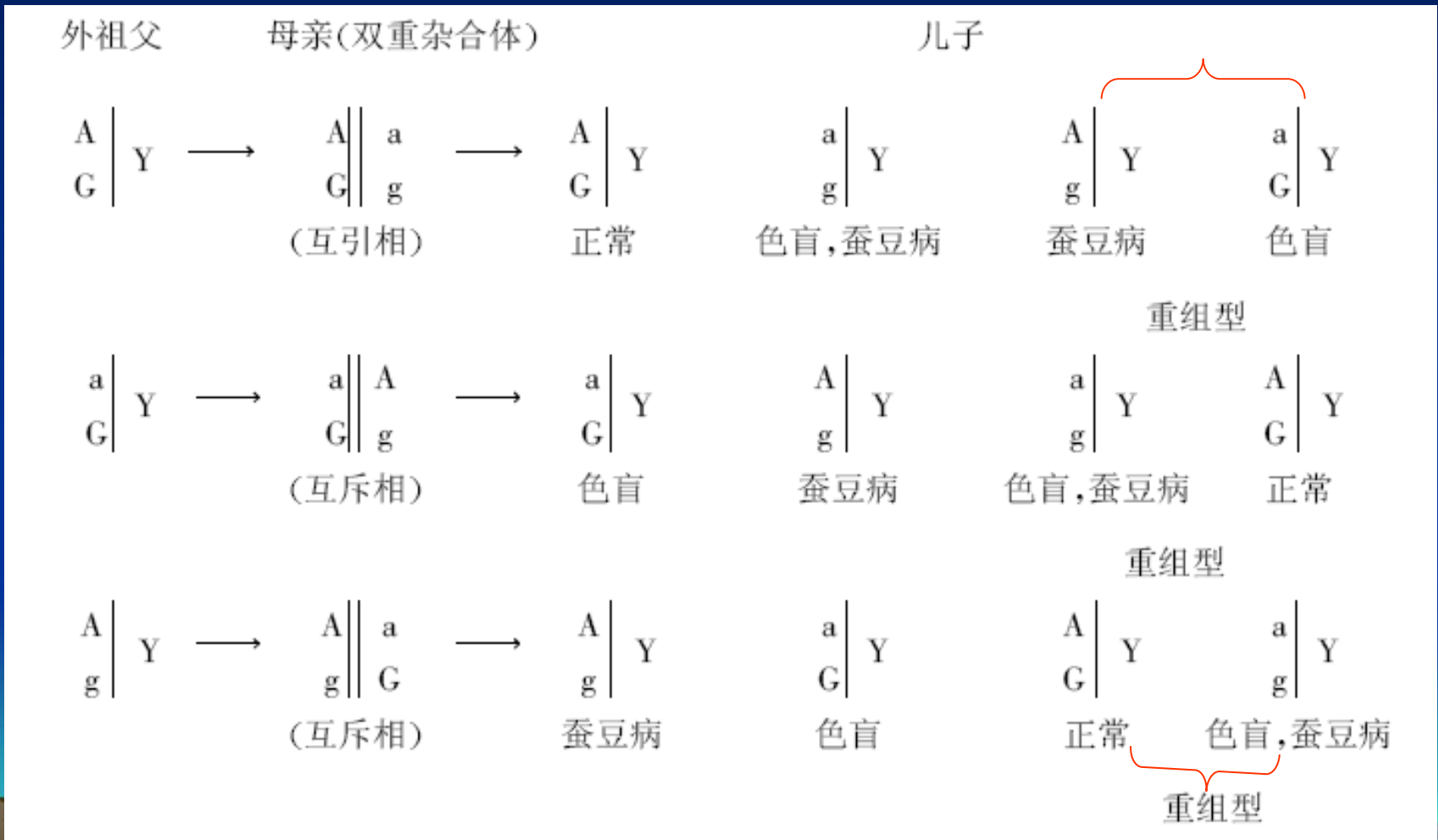
和蚕豆病基因 ($G6PD^-$) (g) 为例说明如下:

- ①若母亲的X染色体A与G基因间没有发生重组交换, 则不论作为母亲的是互引相(顺式)还是互斥相(反式)杂合体, 其儿子中的X染色体只有两种类型:





②若母亲的X染色体的A与G 基因间发生了交换，则有下列3种情况：





根据外祖父的表型确定作为母亲的双重杂合体的连锁相（反式或顺式），然后判断其儿子中的各种表型中哪种属于重组型，统计其重组体所占的比例，计算两个基因间的重组率，继而确定连锁基因间的相对距离。根据这种外祖父法测得色盲基因与G6PD基因间的相对距离约为5cM（平均每20个儿子中有一个重组体）。

系谱分析法在原则上也可用于常染色体的基因定位。当已知某染色体的某种标记与某基因间的连锁关系后，可用系谱分析法将该基因定位在这条染色体上。如决定Duffy血型的基因（Fy）就是用系谱分析法定位在人的1号染色体上的。



4.6.6 基因剂量效应法

基因与其产物之间有一定的数量关系。如果某基因的数量发生了改变，该基因产物的量也常常随之发生相应改变，称为**基因剂量效应**（*genetic dosage effect*）。如果某一个基因产物的数量与某染色体上某一片段拷贝数目有明显的比例变化关系，则可将该基因定位在这一染色体上或染色体的某一特定区段上。

例如，先天愚型患者（核型为21三体）的超氧化物歧化酶1（SOD-1）的活性为正常人的1.5倍，于是将编码SOD-1的基因定位在21号染色体上。又如编码红细胞酸性磷酸酶1（ACP1）的基因定位在2p23。研究者发现一个2号染色体短臂缺失的患者的ACP1酶的活性明显降低，结合体细胞杂交以及系谱分析的结果证实，基因ACP 1定位在2p23是正确的。

4.6.7 DNA介导基因定位

(1) 克隆基因定位法

采用已克隆基因的cDNA探针与保留在杂种细胞内的人染色体DNA序列进行分子杂交，确定克隆基因所在的染色体

(2) 原位杂交 (in situ hybridization) 法

这是一种应用比较广泛的直接的基因定位方法，以标记（同位素、生物素或荧光染料）的探针直接与中期染色体进行原位杂交。

表 5-4 原位杂交定位的人体基因

基 因	所在染色体位置
免疫球蛋白 κ 轻链 (IGK)	2p
组蛋白 (H ₁ , H ₂ A, H ₂ B, H ₃ , H ₄)	7q21~36
c-mos同系物 (CMOS)	8q22
c-myc同系物 (CMYO)	8q24
α 和 β 干扰素 (IFL, IFB)	9q21~pter
胰岛素 (INS)	11p15
γ 干扰素	12p24.1
免疫球蛋白重链 (IGH)	14q32
α -珠蛋白 (HBA)	16
生长激素 (GH) 基因簇	17q22~q24



武汉大学

Wuhan University

- 本章结束

谢谢

习题： P97-7 P97-8

p98-10 p98-11 P98-12

p99-13 p100-20

