

---

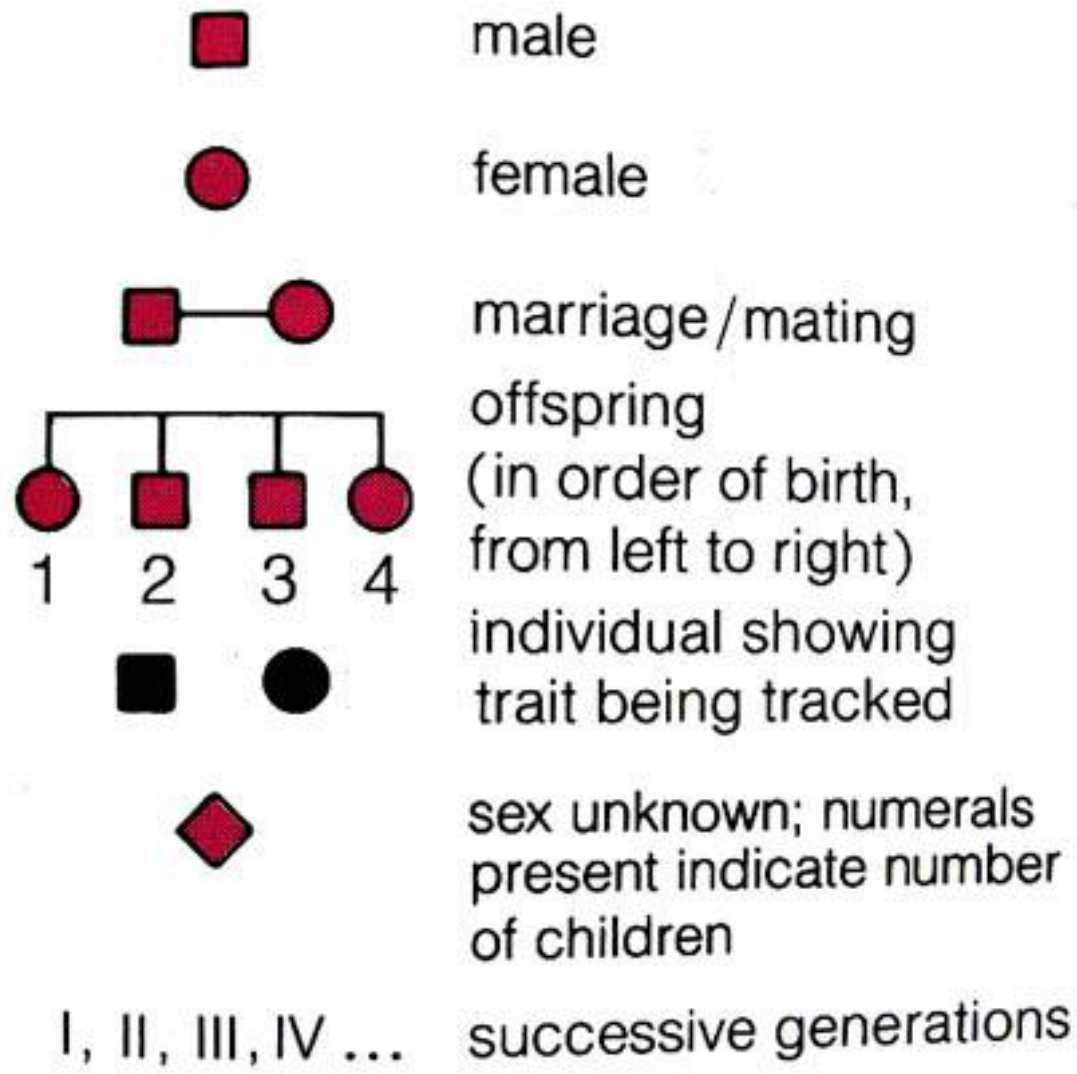
## 第五节 人类的基因作图

# 一、系谱 (pedigree) 分析法

通过分析家系中连锁基因的重组来定位基因。

如X连锁遗传病:


血友病、红绿色盲等。





# 系谱符号 (pedigree symbols)

 Affected individuals

 Heterozygotes for autosomal recessive

 Carrier of sex-linked recessive

 Death

 Abortion or stillbirth (sex unspecified)

 Propositus

Method of identifying persons in a pedigree; here the propositus is child 2 in generation II, or II.2

Consanguineous marriage (marriage of blood relatives)

 Male

 Female



 Mating

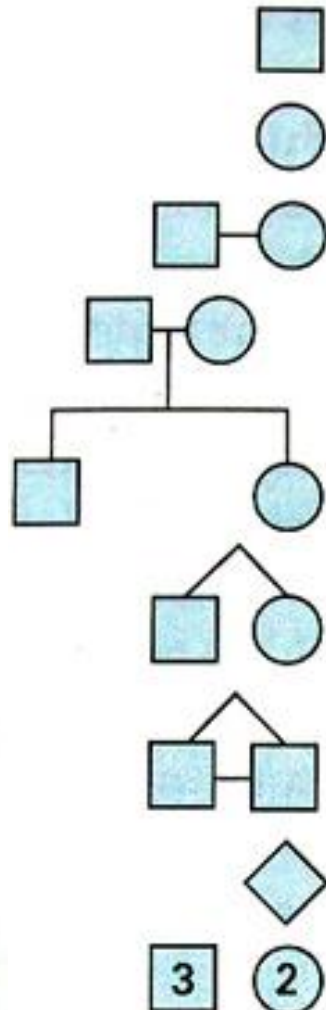
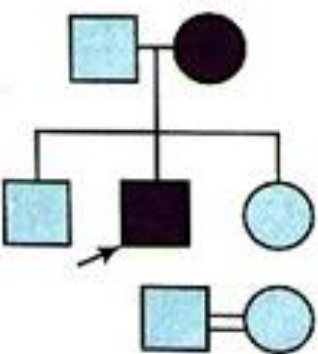
Parents and 1 boy, 1 girl (in order of birth)

Dizygotic (two-egg) twins

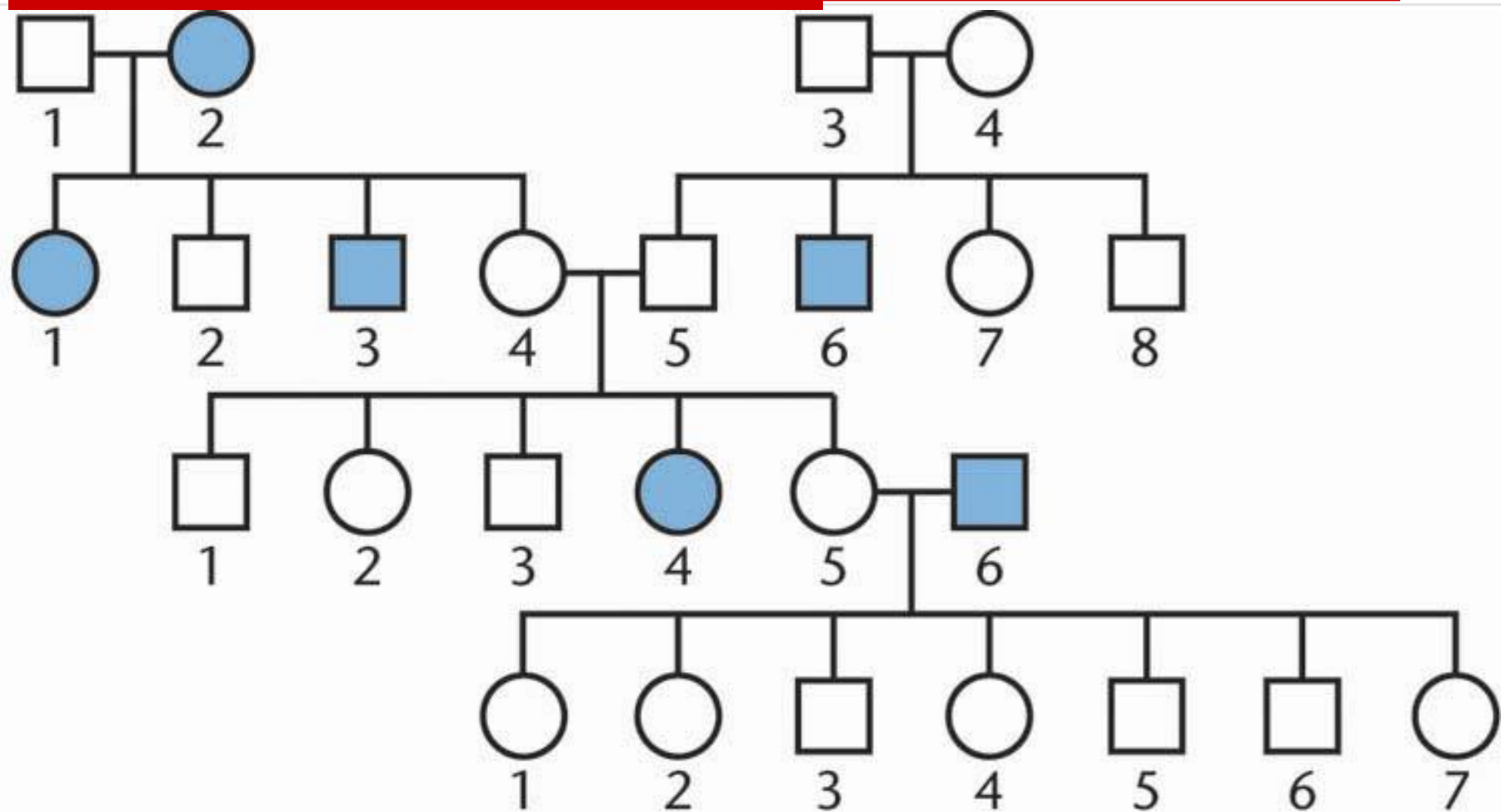
Monozygotic (one-egg) twins

 Sex unspecified

  Number of children of sex indicated



# 系谱 (pedigree)



## **(一) Y染色体定位**

---

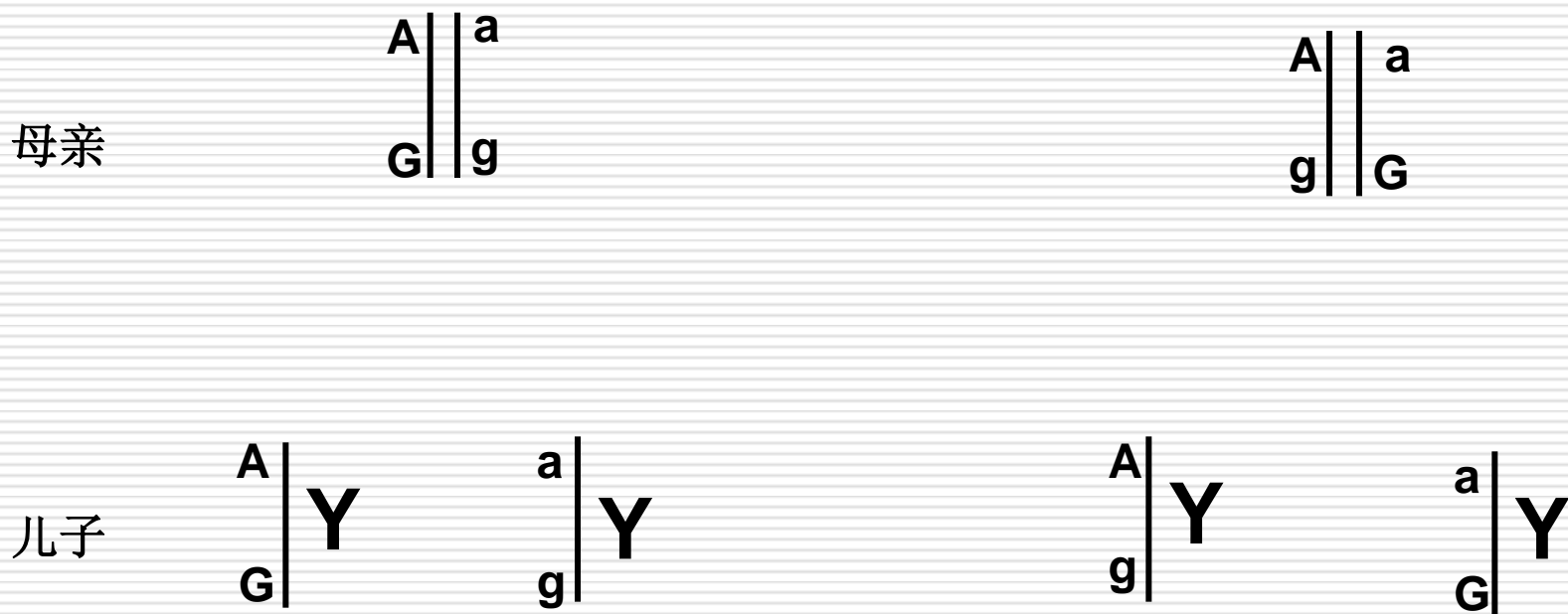
## **(二) X染色体连锁基因的定位**

---

### (三) 外祖父法

(1) 若X染色体没有发生重组交换

---



## (2) 若X染色体发生交换

外祖父

母亲

儿子

A | Y  
G |

A | a  
G | g

A | Y  
G |

a | Y  
g |

A | Y  
g |

a | Y  
G |

a | Y  
G |

a | A  
G | g

a | Y  
G |

A | Y  
g |

a | Y  
g |

A | Y  
G |

A | Y  
g |

A | a  
g | G

A | Y  
g |

a | Y  
G |

A | Y  
G |

a | Y  
g |

## 二、体细胞杂交 (somatic cell hybridization)

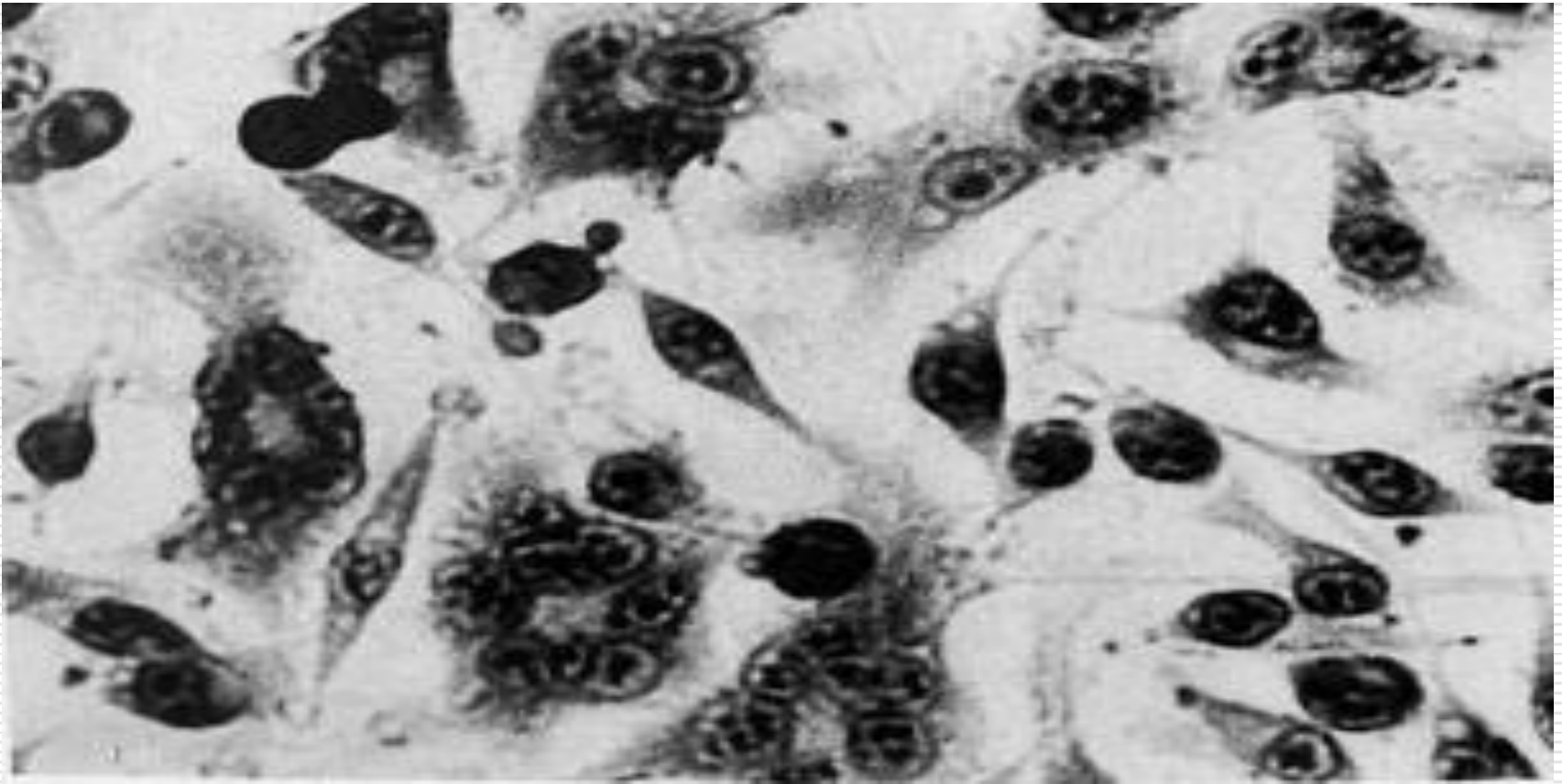
---

以高等生物的体细胞为实验材料, 采用细胞离体培养, 细胞融合以及遗传物质在细胞间转移等方法, 研究真核细胞内基因的结构、功能及其表达规律和条件把基因定位在染色体上, 作成细胞学图。

---



## (1) 细胞融合 (cell fusion)



聚乙二醇 (polyethylene glycol) 介导的细胞融合 (2-5个细胞核)

---

---

## (2) 细胞核融合 (nuclei fusion)

异核体培养的过程中，两个细胞核逐渐融合，称为结合核 (synkaryon)。

## (3) 染色体丢失 (chromosomes lost)

继续培养许多代，其中的一个物种的染色体逐渐随机丢失，最后只剩一条或几条。

---

---

各种杂种细胞系保留的人类染色体是不同的，从而可建立包括人类24条染色体在内的一整套杂种细胞，其中每个杂种细胞都包含有一组人类染色体，这一套杂种细胞株系称为**克隆分布板 (clone panel)**

---

#### (4) 鉴定剩下的人类染色体

---

通过染色体分带（chromosome banding）技术鉴定稳定的融合细胞中剩下的人类染色体是第几号染色体。

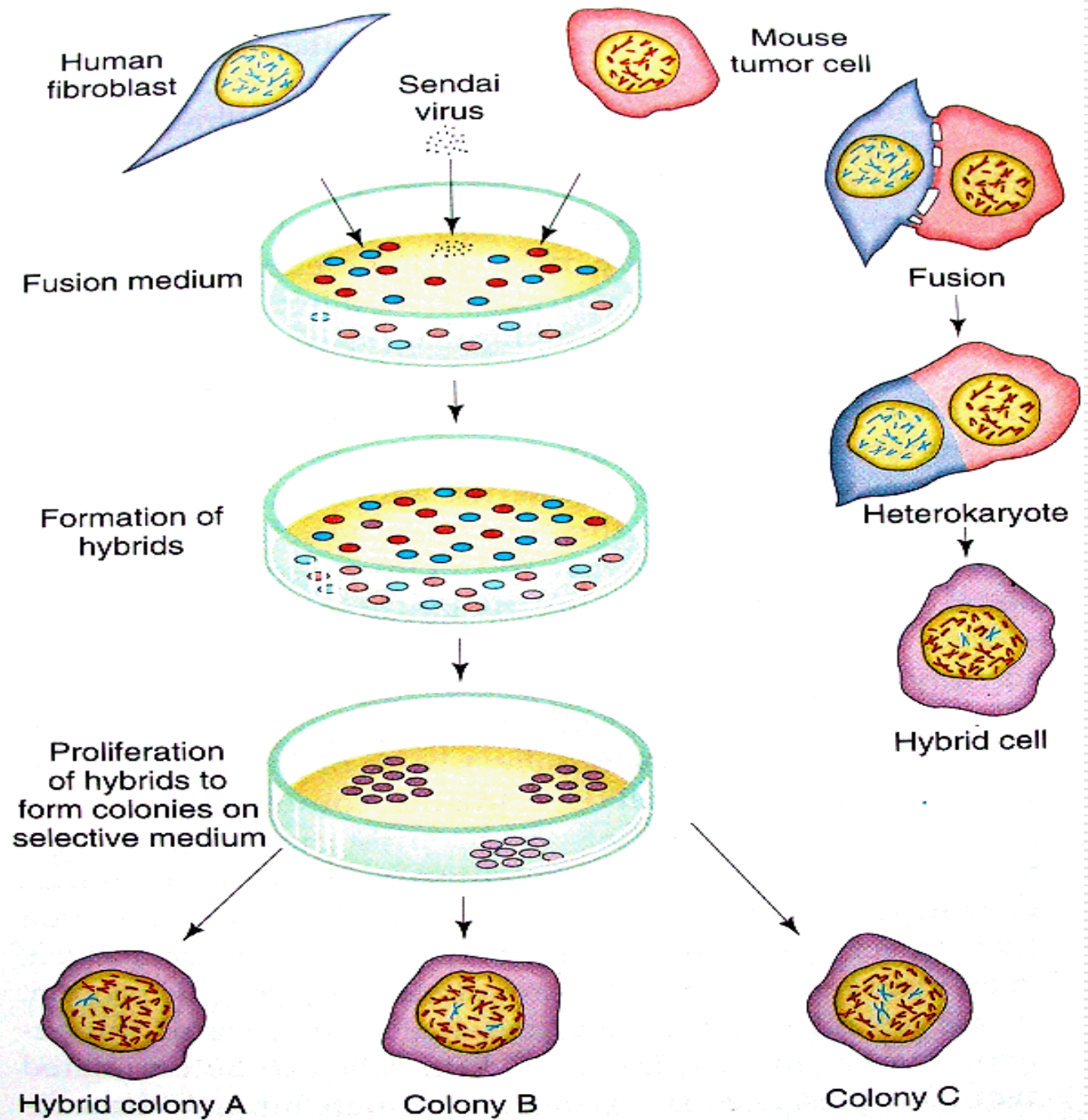
#### (5) 测定人的基因产物

融合细胞中表达某种人类特有的基因产物，说明该基因一定位于剩下的人类染色体中的某一条上。

肽酶C（peptidase C）是小鼠没有，而人类有的。

---

仙台病毒  
(Sendai  
virus) 介导  
的人鼠细胞  
融合



## 杂种细胞系

		A	B	C	D	E
人体基因	1	+	-	-	+	-
	2	-	+	-	+	-
	3	+	-	-	+	-
	4	+	+	+	-	-
人体染色体	1	-	+	-	+	-
	2	+	-	-	+	-
	3	-	-	-	+	+

结果推定:

# 三、核酸杂交技术

---

## (一) 克隆基因定位法

用已克隆基因的cDNA与保留在杂种细胞的人染色体DNA进行分子杂交，来确定克隆基因所在染色体的位置方法

---

## 以人体白蛋白基因cDNA为探针的克隆基因定位法定位结果

电泳条带大小	人	CHO	含人4号染色体的人人-CHO杂种细胞	不含人4号染色体的人人-CHO杂种细胞
3.5kb		√	√	√
6.8kb	√		√	



## (二) 原位杂交 (in situ hybridization)

---

以标记了同位素、生物素或荧光染料的待定位基因的特定DNA序列或该基因转录产生的RNA分子为探针，直接同变性后的中期染色体进行原位杂交，在显微镜下能直接观察杂交的部位——该基因所在的位置。

---

## 四、利用染色体异常进行基因定位

---

### (一) 基因剂量效应法

利用某一特定染色体片断缺失或重复后的病人或培养细胞内所观察到的基因剂量效应进行基因的区域定位

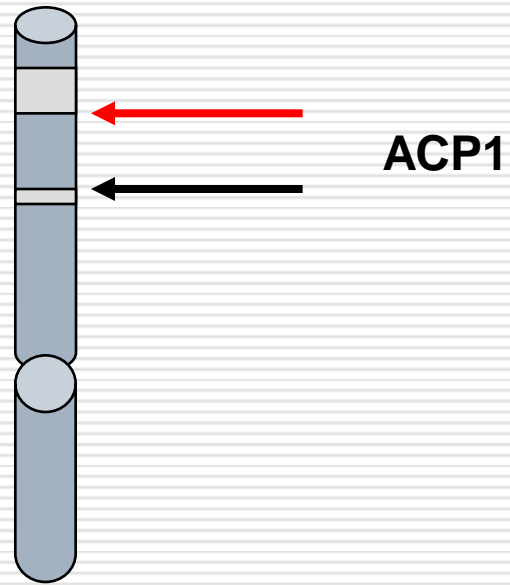
---

## (二) 染色体缺失定位法

---

人工方法在体外造成杂种细胞内**特定染色体**的**不同位置发生断裂**，形成各种类型的末端缺失，获得一套特定染色体的缺失杂种细胞，然后通过检测缺失杂种细胞内**基因产物存在与否**对基因进行定位

---



红细胞酸性磷酸酶1（ACP1）基因定位

---