

# メンデル遺伝学の発展

1. 連鎖と乗換え (linkage and crossing over)
2. 対立遺伝子間相互作用 (interaction between alleles)
3. 複対立遺伝子 (multiple alleles)
4. 伴性遺伝 (sex-linked inheritance)

# 1. 連鎖と乗換え

## 1.1 対立遺伝子 (allele) の表記

- ・ 突然変異形質を表す英単語の略語を用いる。
- ・ 優性は大文字、劣性は小文字を用いる。
- ・ ショウジョウバエでは野性型には “+” 記号を遺伝子記号に上付きにするか、単に “+” で表す。
  
- ・  $AaBb$  連鎖関係未知
  
- ・  $A/a B/b$  異なる染色体に座乗
  
- ・  $RC/rc$  同じ染色体に座乗

## 1.2 連鎖の発見

Sweet pea phenotypes observed in the  $F_2$ , Bateson and Punnett (1906)

$PPLL$  (purple, long) x  $ppll$  (red, round)



$F_1$  Purple, long ( $Pp Ll$ )



$F_2$

花色 $P$ , purple; $p$ , red
花粉の形 $L$ , long; $l$ , round

	観察値	期待値 (9:3:3:1)
Purple, long ( $P- L-$ )	284	215
Purple, round ( $P- ll$ )	21	71
Red, long ( $pp L-$ )	21	71
Red, round ( $pp ll$ )	<u>55</u>	<u>24</u>
Total	381	381



# 1.3 ショウジョウバエ (*Drosophila*) での連鎖



キイロショウジョウバエ *Drosophila melanogaster*

[http://science.nasa.gov/headlines/y2004/03feb\\_fruitfly.htm](http://science.nasa.gov/headlines/y2004/03feb_fruitfly.htm)

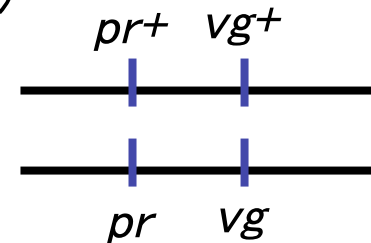
両親  $prpr\ vgv\ g \times pr^+pr^+vg^+vg^+$

目色  $pr$ , purple;  $pr^+$ , red  
 翅の形態  $vg$ , vestigial;  $vg^+$ , normal



$F_1 (pr^+pr\ vg^+vg) \times prpr\ vgv\ g$  (test cross)

$pr^+vg^+$	1339	両親型 (非組換え型)
$pr\ vg$	1195	両親型 (非組換え型)
$pr^+vg$	151	組換え型 (recombinant)
$pr\ vg^+$	<u>154</u>	組換え型
	2839	



cis-configuration  
相引 (coupling)

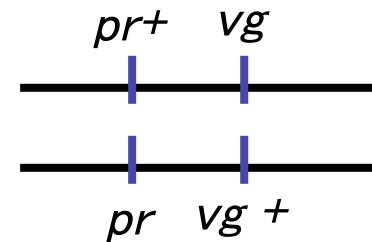
### 1.3 ショウジョウバエ (*Drosophila*) での連鎖

両親  $pr^+pr^+vgvg \times prpr\ vg^+vg^+$



F<sub>1</sub> ( $pr^+pr\ vg^+vg$ )  $\times$   $prpr\ vgvg$  (test cross)

$pr^+vg^+$	157	組換え型
$pr\ vg$	146	組換え型
$pr^+vg$	965	非組換え型
$pr\ vg^+$	<u>1067</u>	非組換え型
	2335	



trans-configuration  
相反 (repulsion)

## 1.4 連鎖と交差

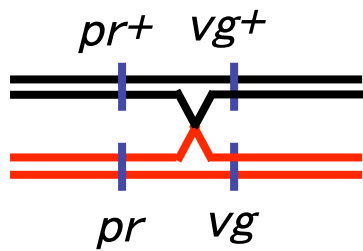
- ・ 同一染色体の遺伝子はメンデルの独立の法則に従わず、一緒に子孫に伝わる傾向がある。このような遺伝子群は同じ連鎖群に存在するという。
- ・ ある種の連鎖群の数は、その半数染色体数( $n$ )に等しい。ただし、性染色体があると $n+1$ になる。
- ・ 連鎖が完全でない(組換え型が出現する)のは、減数分裂で相同染色体間で部分的な交換が起こるためである。この現象を乗換えといい、実際に第一減数分裂の中期にキアズマ(chiasma)という染色体分体間の乗換えとして観察される。
- ・ 2遺伝子間の組換え率が50%未満であれば、その2つの遺伝子は連鎖しているといえる。

[http://users.rcn.com/jkimball.ma.ultranet/BiologyPages/M/Meiosis.html#crossing\\_over](http://users.rcn.com/jkimball.ma.ultranet/BiologyPages/M/Meiosis.html#crossing_over)

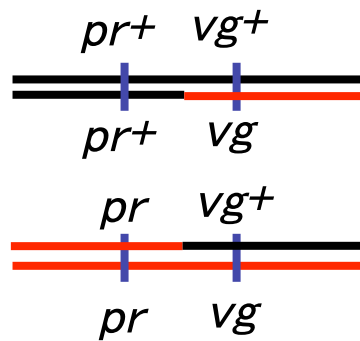
Five chiasmata in a tetrad of the grasshopper

# 1.4 連鎖と交差

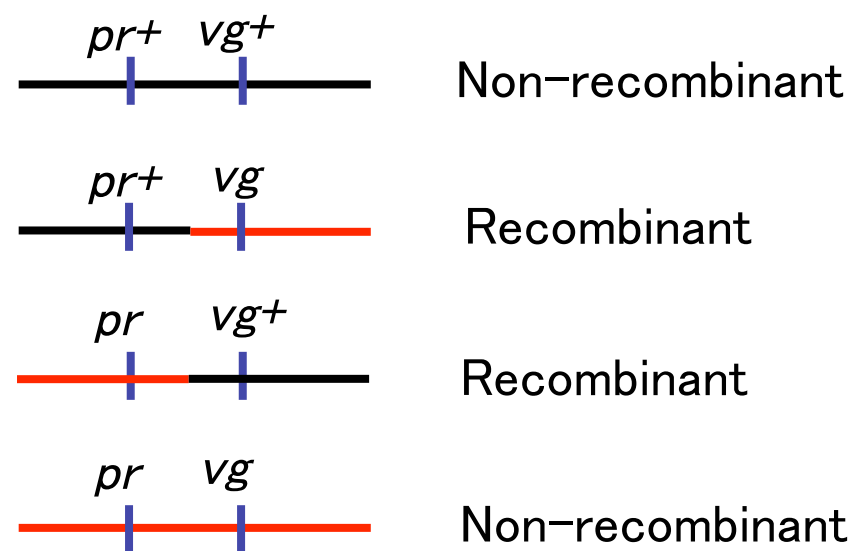
Metaphase I



Telophase I



Tetrads



## 1.5 カイ-2乗検定 (the $\chi^2$ test)による連鎖の検定

- ・ 問題の遺伝子は連鎖していないと仮定 (帰無仮説、null hypothesis)。
- ・  $\chi^2 = \text{total of } (O-E)^2/E$  を全てのclassについて計算して合計する。
- ・ 自由度 (degree of freedom)を求める  $df = (\text{number of class} - 1)$
- ・  $\chi^2$  の分布表から  $\chi^2$  の値になる確立 ( $p$ )を求め、帰無仮説が棄却されれば (普通は5%を目安にする)、遺伝子間に連鎖があると判定される。

Calculation of  $\chi^2$

Class	観察値	期待値	$(O - E)^2$	$\frac{(O - E)^2}{E}$
	O	E		E
AB	140	125	225	1.8
ab	135	125	100	0.8
Ab	110	125	225	1.8
aB	115	125	100	0.8
	<u>500</u>	<u>500</u>		$\chi^2 = 5.2$

df=3



## Probabilities for $\chi^2$

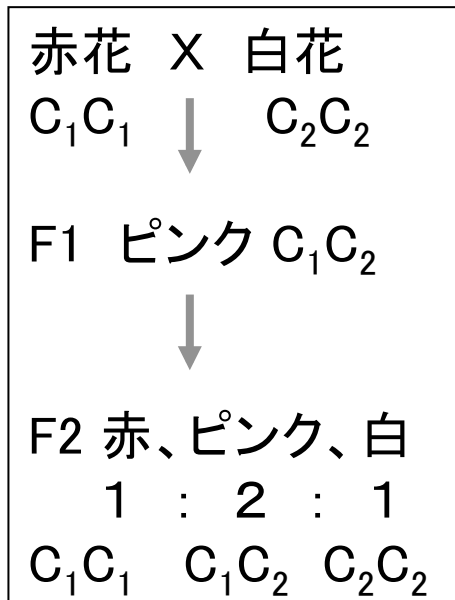
df \ p	0.995	0.975	0.9	0.5	0.1	0.05	0.025	0.01	0.005
1	.000	.000	0.016	0.455	2.706	3.841	5.024	6.635	7.879
2	0.010	0.051	0.211	1.386	4.605	5.991	7.378	9.210	10.597
3	0.072	0.216	0.584	2.366	6.251	7.815	9.348	11.345	12.838
4	0.207	0.484	1.064	3.357	7.779	9.488	11.143	13.277	14.860
5	0.412	0.831	1.610	4.351	9.236	11.070	12.832	15.086	16.750
6	0.676	1.237	2.204	5.348	10.645	12.592	14.449	16.812	18.548
7	0.989	1.690	2.833	6.346	12.017	14.067	16.013	18.475	20.278
8	1.344	2.180	3.490	7.344	13.362	15.507	17.535	20.090	21.955
9	1.735	2.700	4.168	8.343	14.684	16.919	19.023	21.666	23.589
10	2.156	3.247	4.865	9.342	15.987	18.307	20.483	23.209	25.188
11	2.603	3.816	5.578	10.341	17.275	19.675	21.920	24.725	26.757
12	3.074	4.404	6.304	11.340	18.549	21.026	23.337	26.217	28.300
13	3.565	5.009	7.042	12.340	19.812	22.362	24.736	27.688	29.819
14	4.075	5.629	7.790	13.339	21.064	23.685	26.119	29.141	31.319
15	4.601	6.262	8.547	14.339	22.307	24.996	27.488	30.578	32.801

## 2. 対立遺伝子間相互作用

- ・ 遺伝子の発現が、優性と劣性の形質にはっきり区別できない場合がある。
- ・ ヘテロ接合体の形質が両親の中間を示す場合「不完全優性」、両親の両方の形質を示す場合を「共優性」という。
- ・ 「不完全優性」と「共優性」とは、形質をどの段階(個体、細胞、分子)で観察するかの違いによるので、区別は曖昧である。

### 2.1 不完全優性 (incomplete dominance)

オシロイバナ (Four-o' clock)



<http://www.ne.jp/asahi/miri/room/814o.html>

## 2.2 共優性 (co-dominance)

### 鎌状赤血球貧血症 (Sickle-cell anemia)

赤血球にはヘモグロビンが含まれており、ヘモグロビンは $\alpha$ サブユニットと $\beta$ サブユニットと呼ばれる2種類のサブユニットそれぞれ2つから構成される四量体構造をしている。鎌状赤血球貧血症は $\beta$ サブユニットを作る遺伝子の異常によるもので、異常な $\beta$ サブユニットを含むヘモグロビンは酸素運搬能力が悪く、そのため低酸素状態では赤血球の変形と貧血を起こす。

遺伝子型	症状	赤血球	ヘモグロビン
<i>HbA<sub>1</sub>HbA<sub>1</sub></i>	正常	正常	正常
<i>HbA<sub>1</sub>HbS</i>	正常	ほぼ正常	正常と異常
<i>HbS<sub>1</sub>HbS</i>	貧血	鎌状	異常
優性の状態	完全優性	不完全優性	共優性

### 3. 複対立遺伝子 (Multiple alleles)

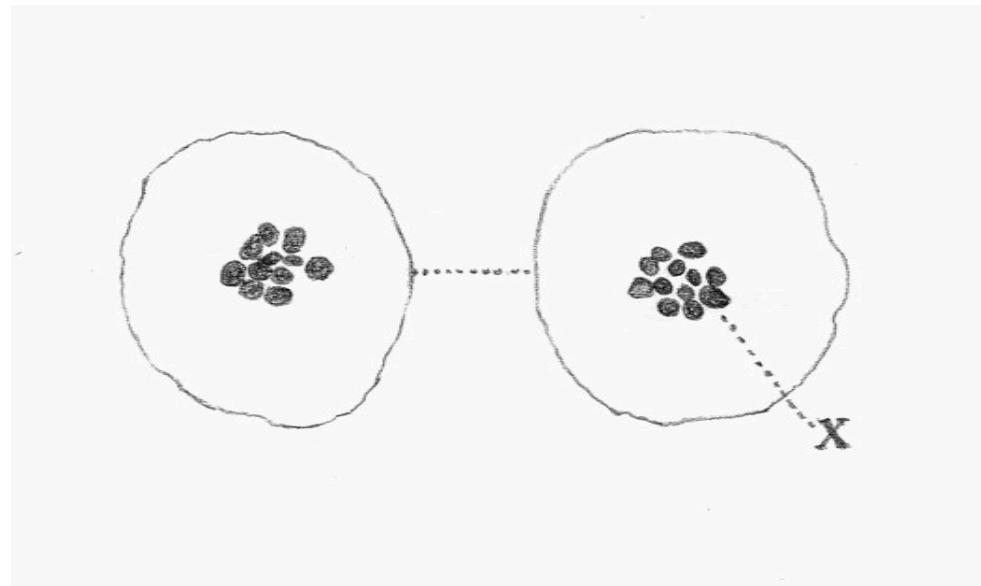
- ・メンデルは1つの形質に2つの異なる対立遺伝子を想定したが、実際には3つ以上の対立遺伝子が存在することがある。
- ・3つの対立遺伝子がある場合、対立遺伝子の組み合わせは6つになる。
- ・ABO式血液型を決める遺伝子には $I^A$ 、 $I^B$ 、 $i$  ( $I^O$ ) の3つがあり、 $I^A$ はA抗原、 $I^B$ はB抗原を作り、 $i$ はどちらの抗原も作らない。
- ・ヒトは自分が持たない抗原に対する自然抗体 (抗A抗体、抗B抗体) を持ち、抗原Aと抗A抗体 (抗原Bと抗B抗体) が混ざると凝集反応が起こり血液は固まるABO式血液型 (ABO blood group system)

血液型	遺伝子型	赤血球の抗原	血清中の抗体	日本人の割合
A	$I^A I^A, I^A i$	A	抗B	40%
B	$I^B I^B, I^B i$	B	抗A	20%
O	$ii$	AもBもない	抗Aと抗B	30%
AB	$I^A I^B$	AとB	抗Aも抗Bもない	10%

## 4. 伴性遺伝

### 2.1 性染色体(sex chromosomes)の発見

- ・ H. Henking (1891): Hemiptera昆虫の一種の雄の精母細胞での第2減数分裂終期で11対の染色体と‘X body’を発見。



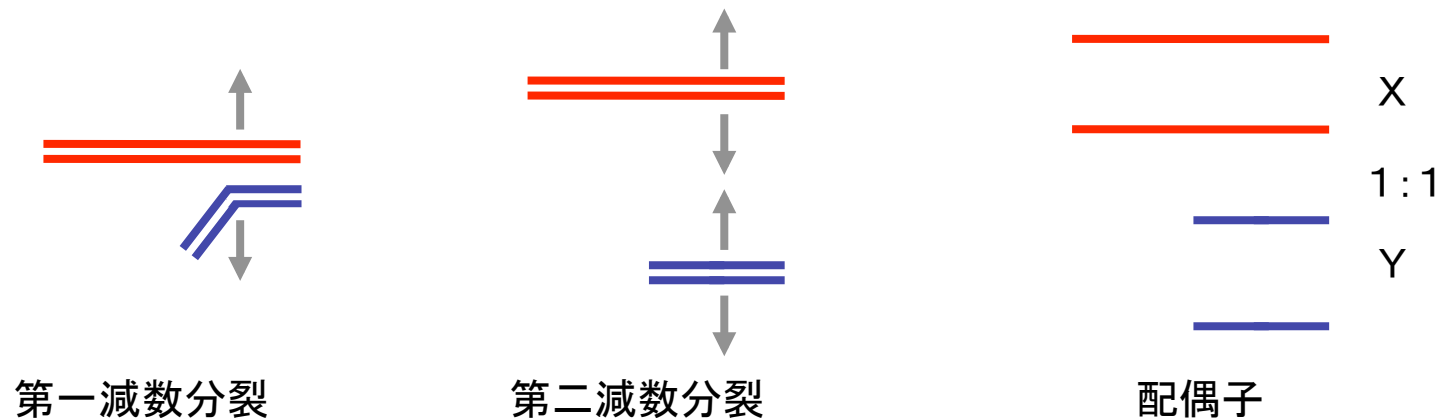
H.Henking(1891), ‘Untersuchungen über die ersten Entwicklungsvorgänge in den Eiern der Insekten,’ *Zeit. für wiss. Zool.* 51:685–736. より 改写

## 2.1 性染色体の発見

- ・ E. Wilson (1905): Protenor属の昆虫で♀ $2n=14$ 、♂ $2n=13$ (1本は第一減数分裂中期で対合しない)を発見。対合しない染色体をX染色体と命名。
- ・ N. Stevens (1905): 甲虫の一種Tenebrio ( $2n=10$ )の雄で一对の異型2価染色体 heteromorphic bivalentを発見。♀にもある染色体をX、無い染色体をYと呼ぶ。
- ・ 性決定に関わる遺伝子(sex-determining genes)が座乗する染色体を性染色体といい、それ以外の染色体全体を常染色体 (autosomes)という。
- ・ 性染色体に座乗している遺伝子は、雌雄で異なる遺伝の仕方をし、そのような遺伝を伴性遺伝(sex-linked inheritance)という。
- ・ 雌雄のある生物の性決定は、遺伝的に支配される場合と環境要因に支配される場合がある。

## 2.2 性染色体の特徴と性決定 (sex determination)

- ・ 雄へテロ型、XY(XO)システム: ショウジョウバエ (*Drosophila*) や哺乳類。雌が同型性 homogametic (性に関してただ一型の配偶子を生ずる)。
- ・ 雌へテロ型、ZWシステム: 鳥、蝶、蛾; 雌が異型性 heterogametic
- ・ 顕微鏡で観察できるほどの形態、大きさの違いがある。
- ・ 共通した部分があり、そこで減数分裂における対合をする。
- ・ Y染色体にはX染色体に存在する多くの遺伝子が欠落している(ヘミ接合: hemizygous)。



## 2.3 哺乳類(ヒト)の性決定

- ・ 基本の性は♀。Y染色体が雄の決定因子。
- ・ Y染色体上に座乗するSRY遺伝子(Sex-determining-Region of the Y chromosome)がTDF (testis-determining factor)を生産。
- ・ TDFが未分化の生殖巣(gonad)内の生殖隆起(gonadal ridges)が雄の生殖巣(精巣 testes)に発達する引き金となる。
- ・ 精巣からAMH (anti-Mullerian hormone)と男性ホルモン(androgen: testosterone)が分泌され、二次性徴が形成される。
- ・ 二次性徴は性染色体以外の要因で正常に発達しないことがあり、間性(intersex)、となる。雌雄同体(hermaphrodite)に近い。

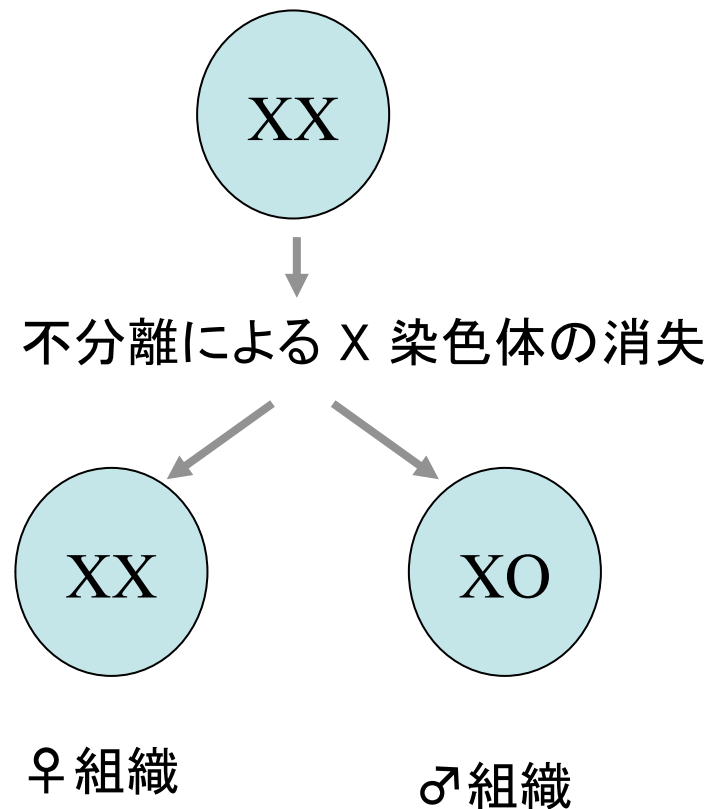
[http://en.wikipedia.org/wiki/Sex-determination\\_system](http://en.wikipedia.org/wiki/Sex-determination_system)

<http://homepage.mac.com/cparada/GML/Hermaphroditus.html>



## 2.4 昆虫(ショウジョウバエ、鱗翅類)の性決定

- ・ 性決定は、X染色体と常染色体の割合の割合で決まる。
- ・ 性が染色体構成によって厳密に決まる(自律的: autonomous)。
- ・ 同一個体に雌雄の明確な組織の区別が見られる雌雄モザイク(gynandromorph)がみられ、受精卵の発生初期に起こるX染色体の不分離が原因と考えられる。

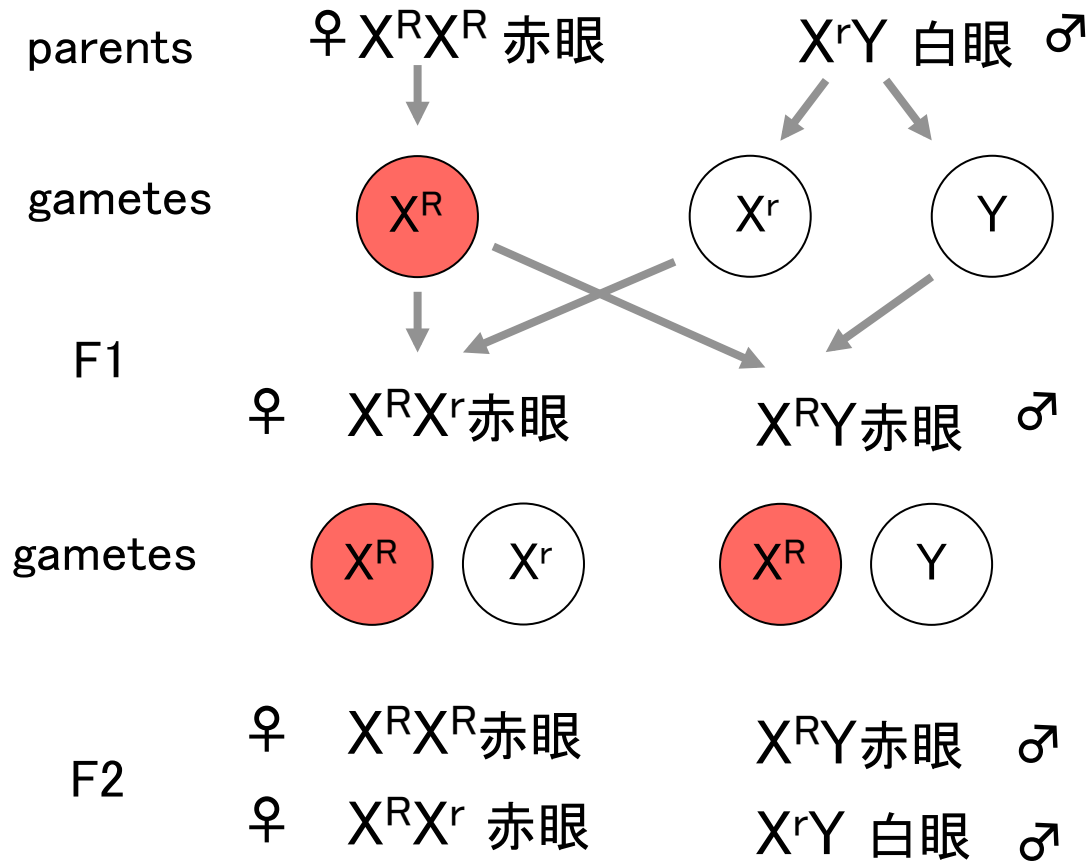


(ツマグロヒョウモン、箕面昆虫館提供、2002)

## 2.5 伴性遺伝 (sex-linked inheritance) の発見

- ・ ショウジョウバエの白眼突然変異体を用いた交配実験 (Morgan, 1910)。
- ・ 赤眼♀ x 白眼♂の $F_1$ はすべて赤眼。
- ・  $F_2$ では、全体では赤眼3 : 白眼1に分離したが、メスは全部赤眼で、オスは赤眼と白眼が1 : 1になった。
- ・ 正逆交配で白眼のメスに赤眼のオスを交配した結果、 $F_1$ でメスは赤眼に、オスは白眼になった。
- ・  $F_2$ では、メスもオスも赤眼と白眼が1 : 1に分離した。
- ・ X染色体上に眼の色素形成に関与する酵素遺伝子が存在すると仮定すると、説明できる。(遺伝の染色体説の直接的証明)
- ・ このように、 $F_1$ の眼の色素の形質がメスでは父親、オスでは母親の形質を持つようになるのは、メスのX染色体はオスの子孫に、オスのX染色体はメスの子孫に伝わるためである(十文字遺伝、criss-cross inheritance)。

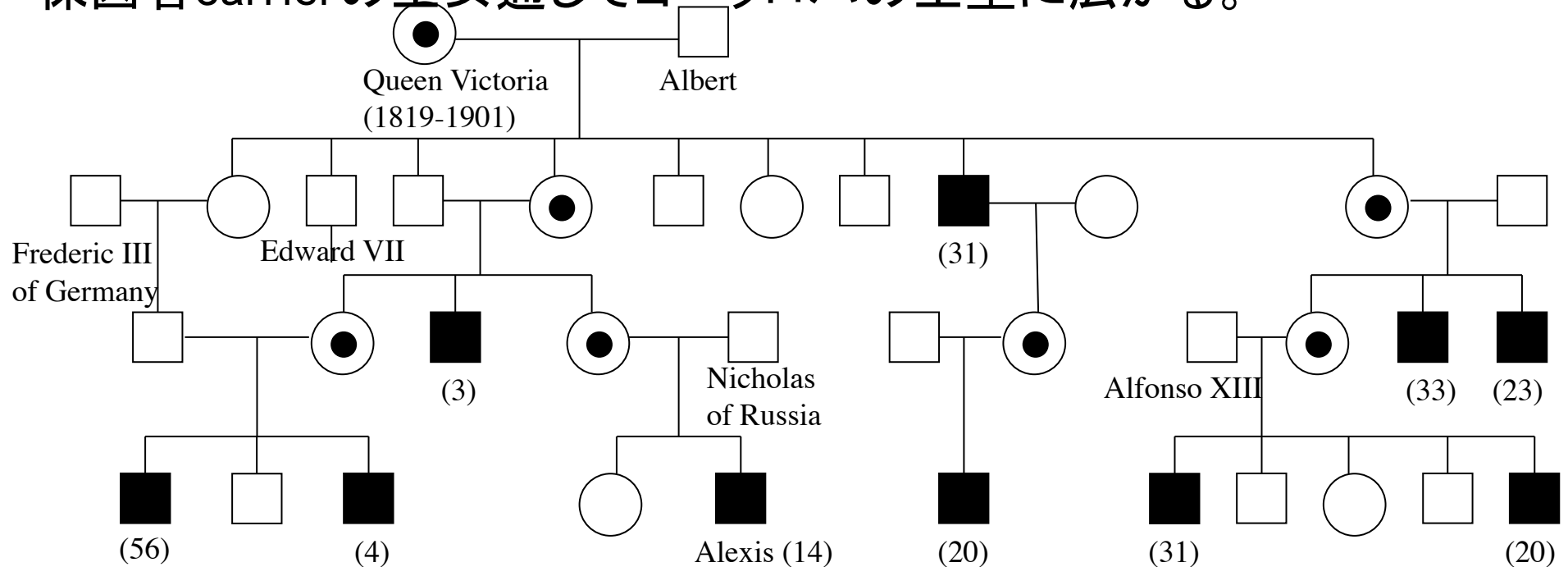
## 2.5 伴性遺伝の発見



## 2.6 人の伴性遺伝

### 血友病 (hemophilia)

- ・ 血液凝固因子の欠損が原因。第VIII因子欠損:血友病A(男 1/1万人)。
- ・ 第IX因子欠損:クリスマス病(男 1/5万人)。
- ・ 英国Victoria女王が発端者と考えられる。
- ・ 保因者carrierの王女を通じてヨーロッパの王室に広がる。



## 先天赤緑色覚異常 (color vision defect = color anomaly, dyschromatopsia)

- ・ 網膜の錐体細胞で赤と緑の光を感じる色素を作る遺伝子の異常が原因。
- ・ 日本人では男性の約5%、女性の約0.2%が先天赤緑色覚異常。  
1型2色覚、第1色盲【旧】、赤色盲【旧】 (protanopia = red color blindness)  
2型2色覚、第2色盲【旧】、緑色盲【旧】 (deuteranopia = green color blindness)
- ・ 1色覚、全色盲【旧】 は数万人に一人とまれで、伴性遺伝ではない。