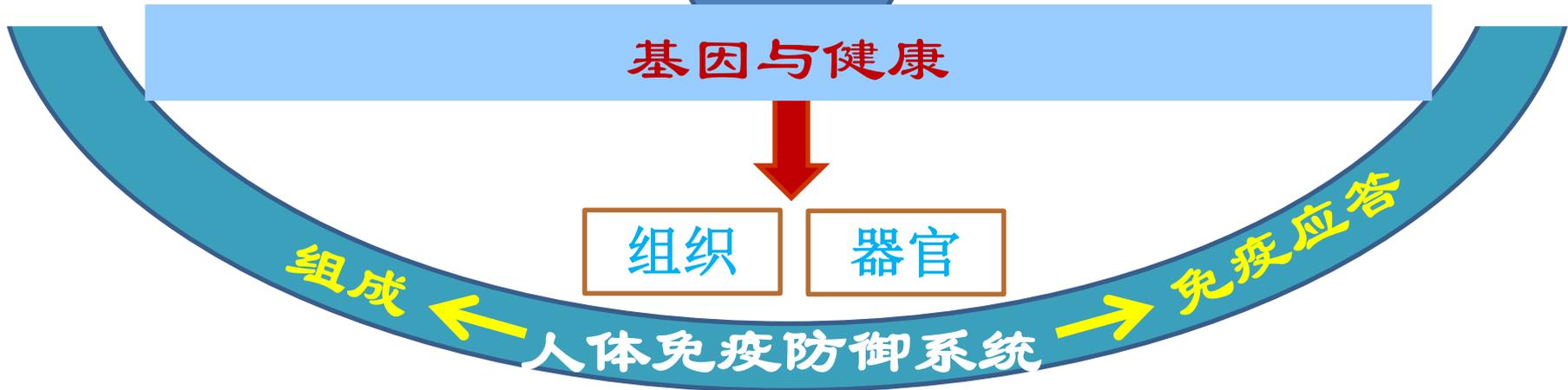
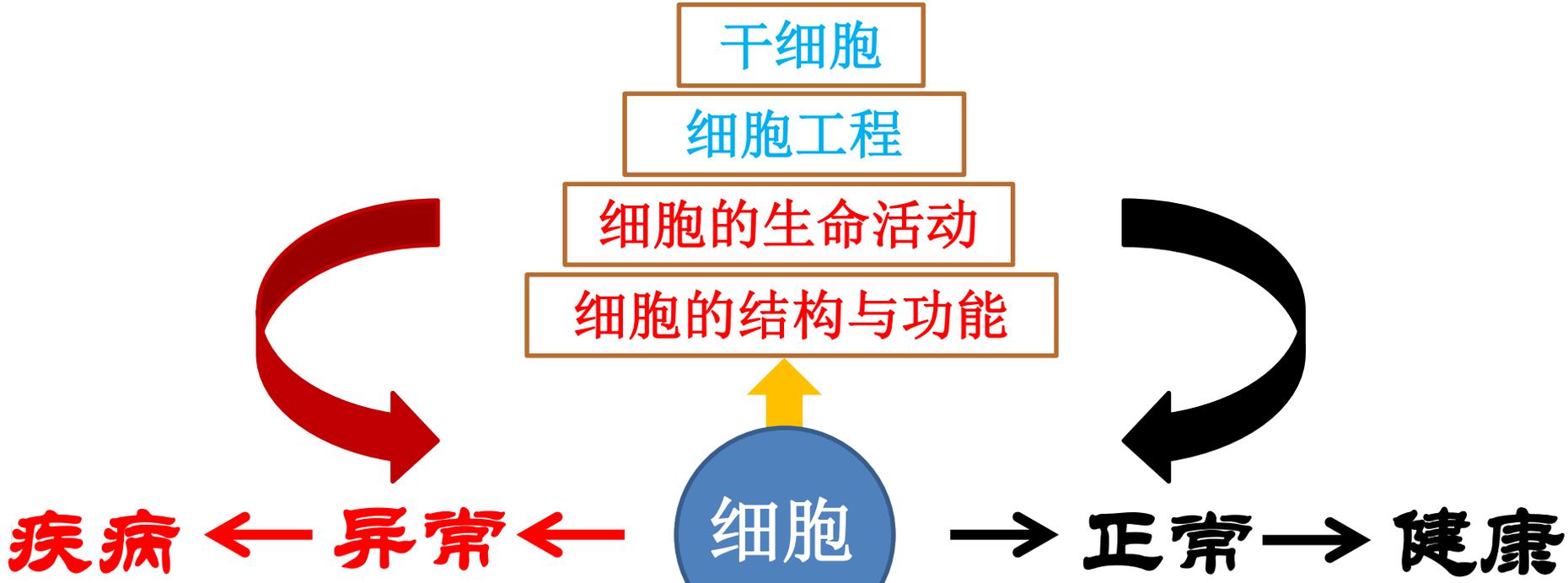


生命科学导论——健康与疾病

考试时间：2019.6.4 15:55-16:55

考试地点：5102/5401

请务必自觉遵守考场秩序！



对外
抗微生物感染
感染性疾病

对内
自身稳定
自身免疫性疾病

对内
免疫监视
肿瘤性疾病

对内/外
非特异防御
炎症²

生命科学导论

——健康与疾病

第十三讲 基因与健康



江 维

Contact Email: ustcjw@ustc.edu.cn

School of Life Sciences, USTC

《**生命科学导论**—**健康与疾病**》

第十三讲 基因与健康

- 一、基因、基因突变与遗传病
- 二、遗传病的特征与分类
- 三、遗传病的诊断与治疗
- 四、基因与衰老
- 五、转基因技术

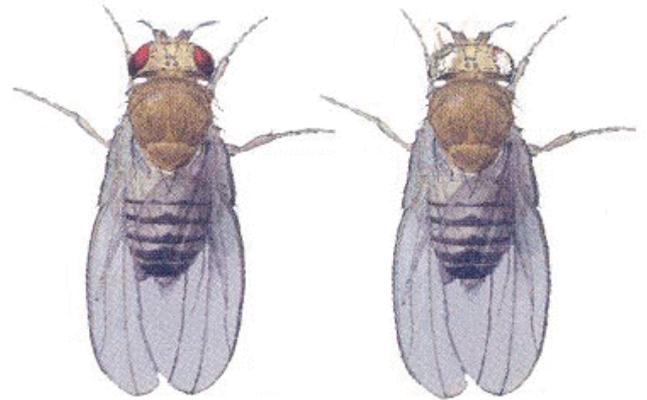
《**生命科学导论**—**健康与疾病**》

第十三讲 基因与健康

- 一、基因、基因突变与遗传病
- 二、遗传病的特征与分类
- 三、遗传病的诊断与治疗
- 四、基因与衰老
- 五、转基因技术

基因突变

- 基因突变的发现：首先是由美Morgan（1910）发现，在果蝇中发现了白眼雄性果蝇，进一步的实验证实了白眼是性连锁基因突变（点突变）。
- 高等生物的突变率为 $1 \times 10^{-4} \sim 10^{-5}$
- 细菌的突变率为 $1 \times 10^{-5} \sim 4 \times 10^{-7}$



基因突变与遗传病

- 基因结构改变导致蛋白质结构变化或表达量改变，导致蛋白质功能紊乱，从而产生疾病；
- 能够稳定遗传的突变产生遗传性疾病。

《**生命科学导论**—**健康与疾病**》

第十三讲 基因与健康

- 一、基因、基因突变与遗传病
- 二、遗传病的特征与分类
- 三、遗传病的诊断与治疗
- 四、基因与衰老
- 五、转基因技术

同源染色体：二倍体细胞中染色体以成对的方式存在，一条来自父本，一条来自母本，且形态、大小相同，并在减数分裂前期相互配对的染色体。含相似的遗传信息。

等位基因：位于同源染色体的同一位置上的基因。

隐性基因：纯合状态能在表型上显示出来，而在杂合状态不显示的基因。

显性基因：杂合状态时表型显示的基因。

常染色体：对性别决定不起直接作用，除了性染色体外的所有染色体。

性染色体：决定性别有关的染色体。如哺乳动物中的X和Y染色体。

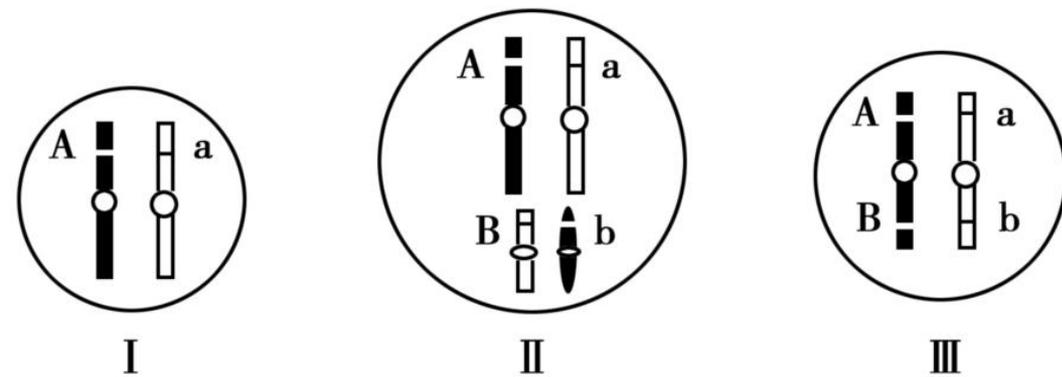
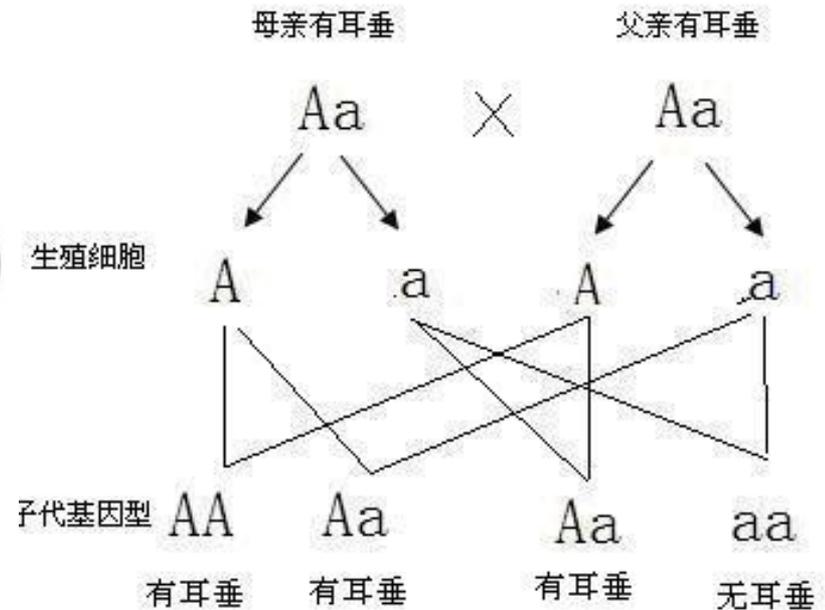


图 1



遗传病的类型

分类		常见病例及表示方法	遗传特点	
细胞核遗传	单基因病	常染色体显性	并指 (T、t)	1.无性别差异 2.含致病基因即患病
			多指	
			软骨发育不全 (A、a)	
		常染色体隐性	苯丙酮尿症 (B、b)	1.无性别差异 2.隐性纯合发病
			白化病 (A、a)	
			先天性聋哑	
			镰刀型细胞贫血症 (A、a)	
		伴X染色体显性	抗维生素D佝偻病 (X ^A 、X ^a)	1.与性别有关,含致病基因就患病,女性多发 2.有交叉遗传现象
			遗传性慢性肾炎 (X ^B 、X ^b)	
			伴X染色体隐性	进行性肌营养不良
红绿色盲 (X ^B 、X ^b)				
血友病 (X ^H 、X ^h)				
伴Y染色体遗传病 (如外耳道多毛征)		具有“男性代代传”的特点		
多基因病		唇裂、无脑儿、原发性高血压、青少年型糖尿病	1.常表现出家族聚集现象 2.易受环境影响	
染色体异常疾病		21三体综合征、猫叫综合征、性腺发育不良等	往往千万较严重的后果,甚至胚胎期就引起自然流产	
细胞质遗传	线粒体基因病 (如神经性肌肉衰弱症)		具有“母系遗传”的特点	

遗传病的类型和特征

单基因病

- ①常染色体显性遗传病：遗传特点为连续遗传、无性别差异、家族性聚集等，如软骨发育不全、并指、多指、家庭性结肠息肉症等。
- ②常染色体隐性遗传病：遗传特点为隔代表现、无性别差异，如白化病、苯丙酮尿症、先天性聋哑、镰刀型细胞贫血病、婴儿黑蒙性白痴等
- ③X染色体显性遗传病：遗传特点为连续遗传、交叉遗传、女性多于男性、男性患者的女儿均为患者，如抗维生素D佝偻病、遗传性肾炎等。
- ④X染色体隐性遗传病：遗传特点为隔代遗传、交叉遗传和男性多于女性，如血友病、进行性肌营养不良（假肥大症）、色盲症等。
- ⑤Y染色体遗传病：表现为限雄遗传、连续遗传的特点，如外耳道多毛症。

多基因病

由多对基因控制，呈家族聚集趋势，难以预测，无很好的预防方案，如唇裂、无脑儿、原发性高血压、青少年型糖尿病等。

染色体病

染色体数目异常疾病：如“21三体”综合征，又称为先天愚型、唐氏综合征。

染色体结构异常疾病：如猫叫综合征就是由于5号染色体部分缺失而形成的。

细胞质遗传病

细胞质遗传物质只存在于线粒体中，因而细胞质遗传病就是线粒体基因病，常见病例有神经肌肉衰弱。

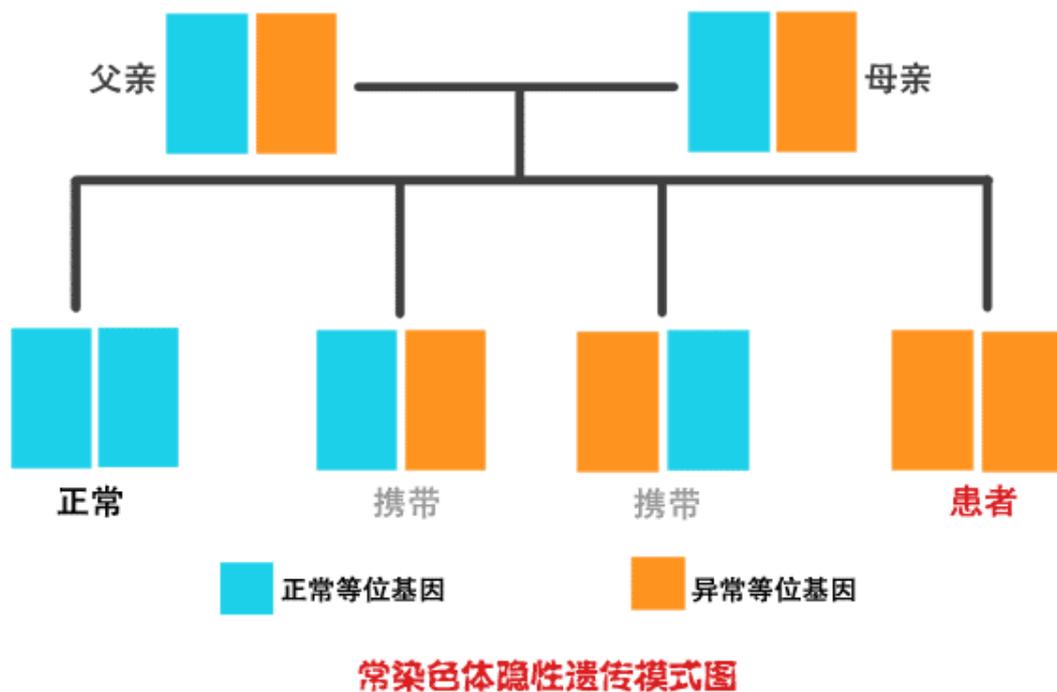
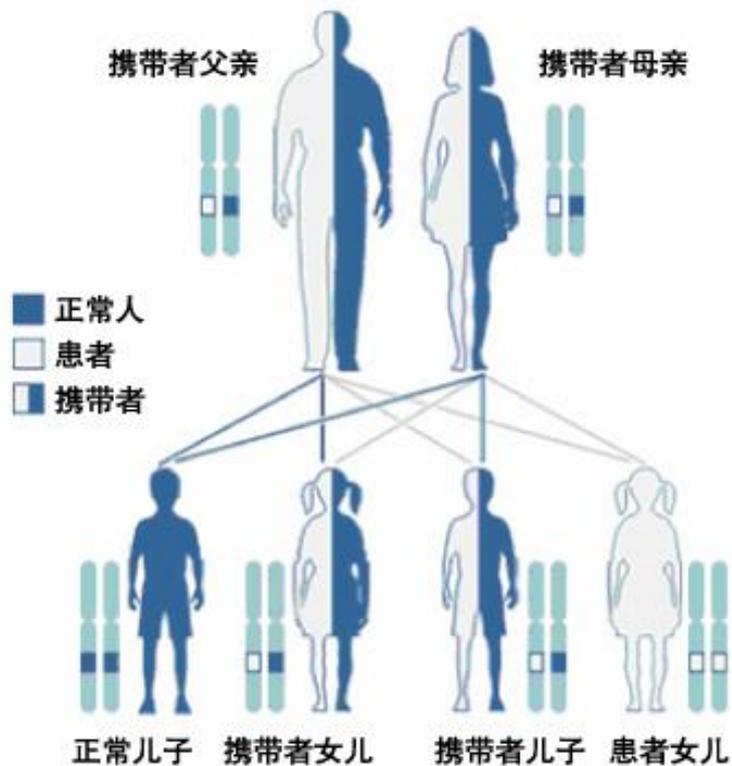
1. 常染色体隐性遗传病

致病基因在常染色体上，基因性状是隐性的，即只有纯合子时才显示病状。

➤此种遗传病父母双方均为致病基因携带者，故多见于近亲婚配者的子女。

➤子代有1/4的概率患病，子女患病概率均等。

➤例：苯丙酮尿症、白化病、先天性耳聋



苯丙酮尿症 (PKU)

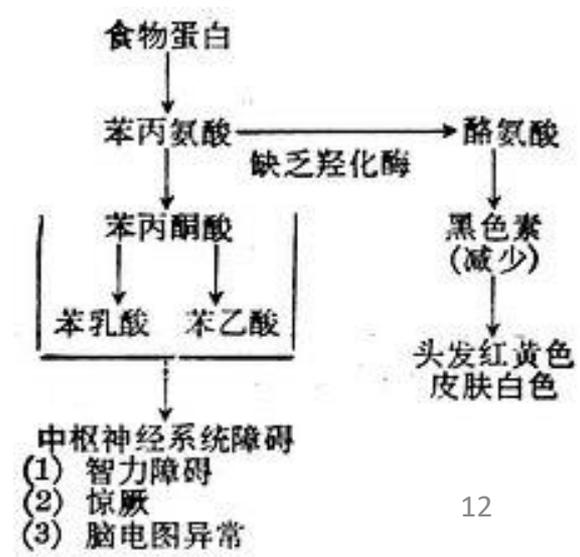
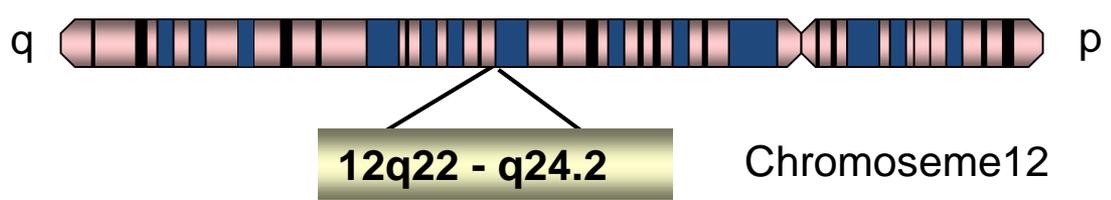
【Clinic symptom】

- ▲ 患儿智力低下，皮肤、毛发色浅，
- ▲ 尿中含有大量的苯丙酮酸和鼠臭味。

【Mechanism】

苯丙氨酸羟化酶类缺陷有关。

酶缺陷主要原因是基因的错义突变、缺失以及剪接突变造成的。





图注：智力低下，60%患儿有脑电图异常。头发细黄，皮肤色浅和虹膜淡黄色，惊厥，尿有“发霉”臭味或鼠尿味。

- 早期治疗效果较好。并且可以通过新生儿疾病筛查，做到发病前诊断，及时治疗，预防发病。
- 生后1个月内接受治疗者多数可以不出出现智力损害，治疗越晚，对脑的损伤越明显。
- 患儿早期诊断的病儿可试用饮食疗法，减少蛋白质摄入，或只减少苯丙氨酸及酪氨酸摄入。

白化病(albinism)

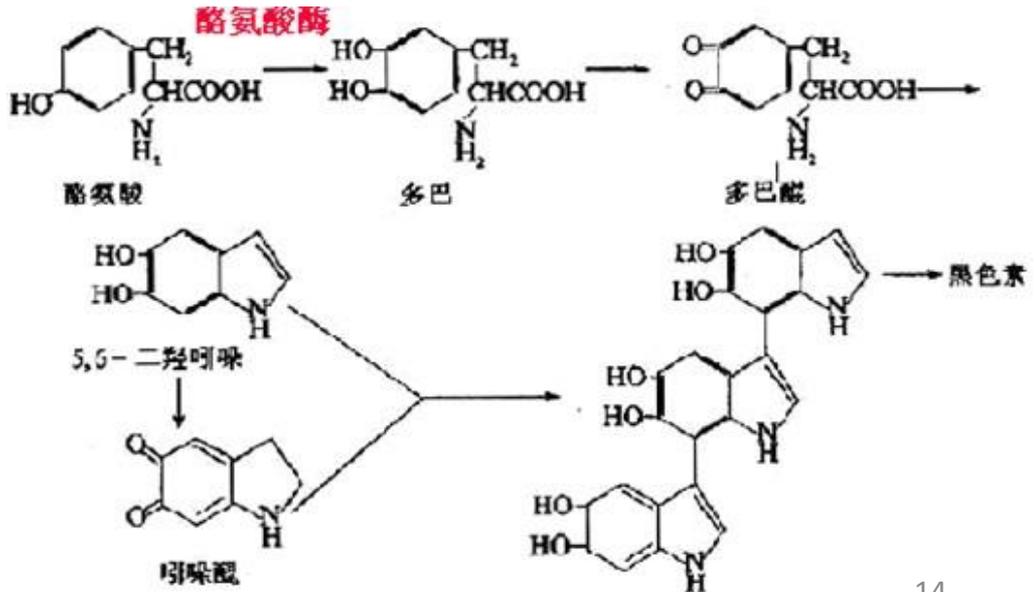
【Clinic symptom】

患者全身皮肤、毛发、眼睛缺乏黑色素虹膜和瞳孔呈现淡粉色，怕光。皮肤、眉毛、头发及其他体毛都呈白色或白里带黄。



【Mechanism】

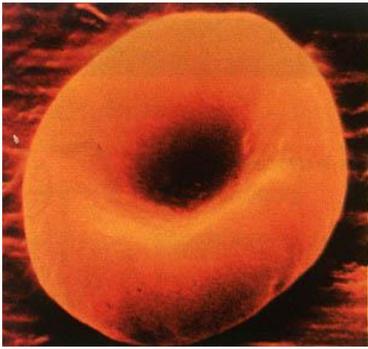
由于先天性缺乏酪氨酸酶，或酪氨酸酶功能减退，黑色素合成发生障碍所导致的遗传性白斑病。为常染色体隐性遗传，常发生于近亲结婚的人群中。



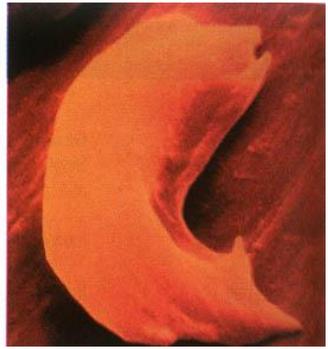
镰刀形红细胞贫血病

【Clinic symptom】

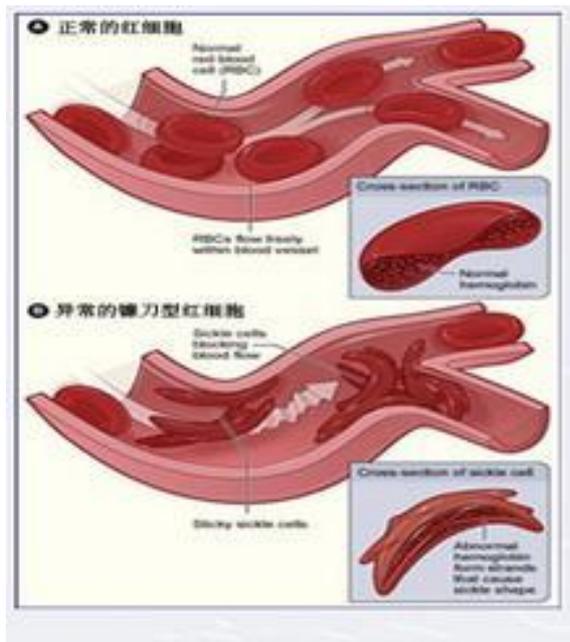
- 纯合体贫血严重，发育不良，关节、腹部和肌肉疼痛，多在幼年期死亡。
- 杂合体大部分是无症状，或有的仅有轻度的贫血；处于高原地区或长时间进行大强度运动训练而导致体内缺氧时，红细胞就会发生“镰变”，导致严重的疾病损伤。



正常红血球



镰刀状红血球

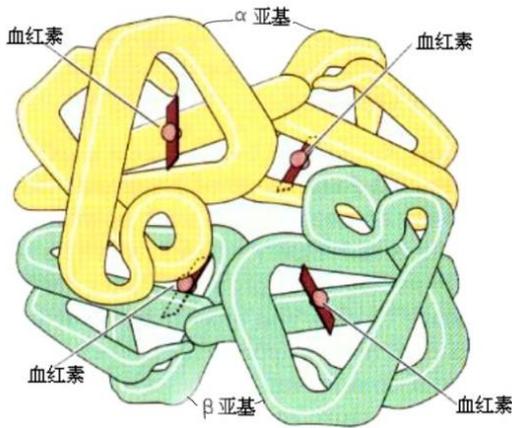


镰刀形红细胞贫血病

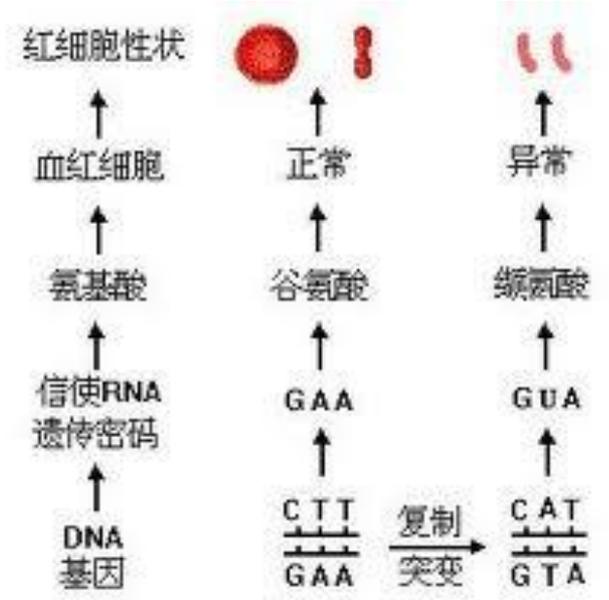
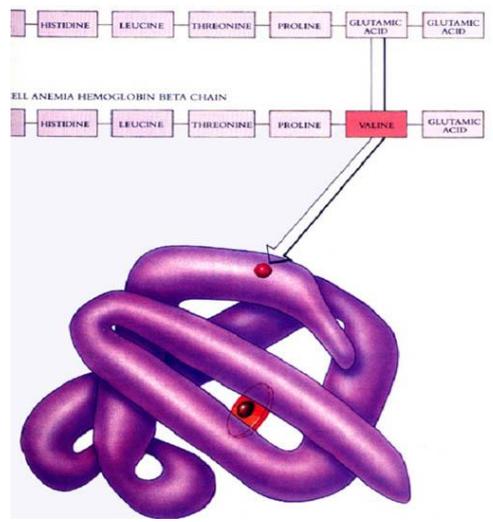
【Mechanism】

患者血红蛋白 β-链上谷氨酸变成缬氨酸

在患者血红蛋白中,带负电的极性亲水谷氨酸被不带电的疏水缬氨酸所代替,致使血红蛋白的溶解度下降。在氧张力低的毛细血管区,血红蛋白形成管状凝胶结构,导致红细胞扭曲成镰刀状(即镰变)。这种僵硬的镰状红细胞不能通过毛细血管,加上血红蛋白的凝胶化使血液的黏滞度增大,阻塞毛细血管,引起局部组织器官缺血缺氧等临床症状。



血红蛋白分子组成

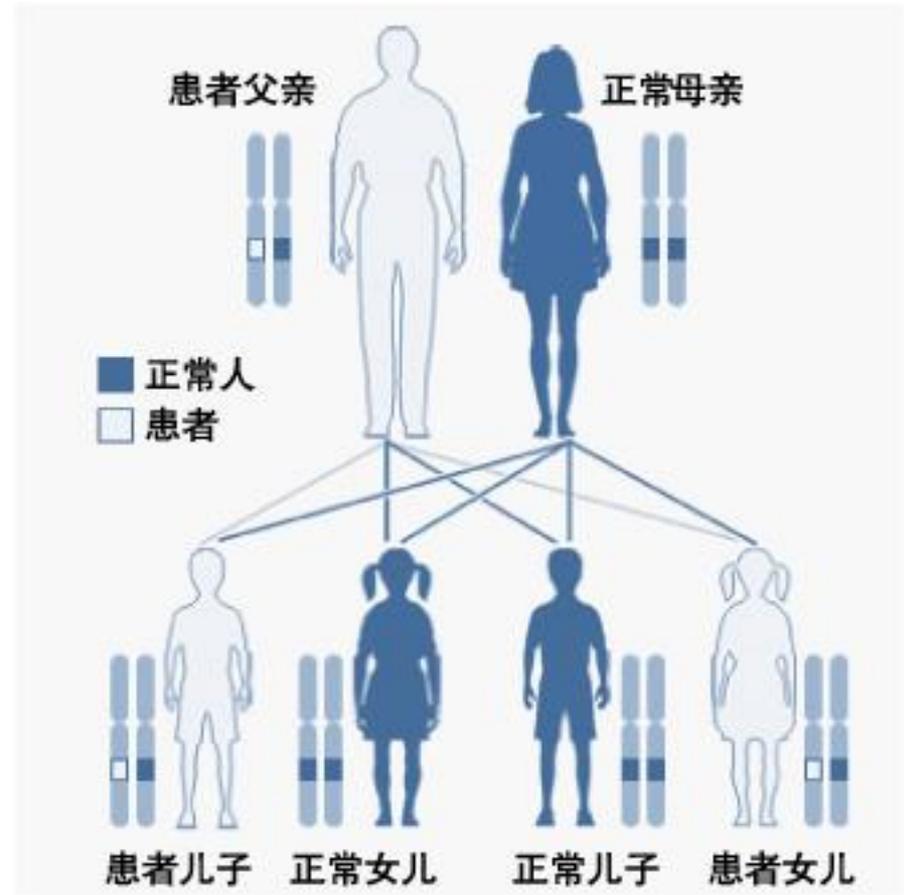


镰刀型细胞贫血症病因的图解

2. 常染色体显性遗传病

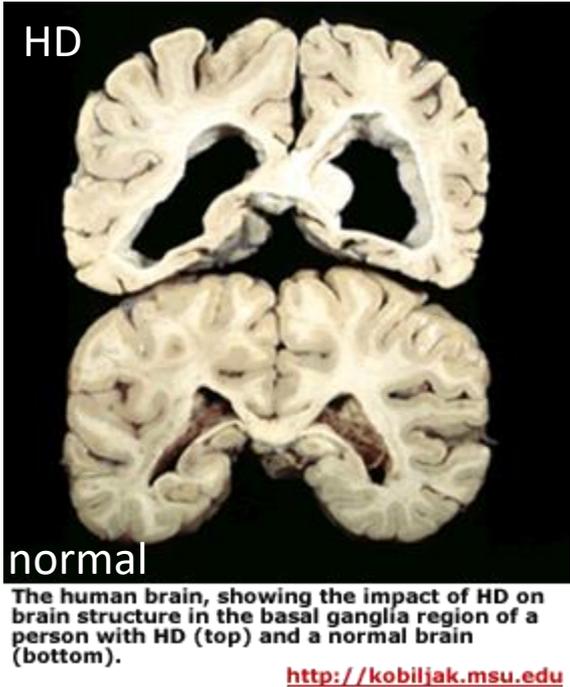
致病基因位于常染色体上，且由单个等位基因突变即可起病的遗传性疾病。

- ▶ 只要体内有一个致病基因存在，就会发病。
- ▶ 此病与性别无关，男女发病的机会均等。
- ▶ 在一个患者的家族中，可以连续几代出现此病。有时因内外环境的改变，致病基因不一定表现（外显不全），一些本应发病的患者可以成为表型正常的致病基因携带者，而他们的子女仍有1/2的可能发病，出现**隔代遗传**。
- ▶ 例：多指、并指、软骨发育不全

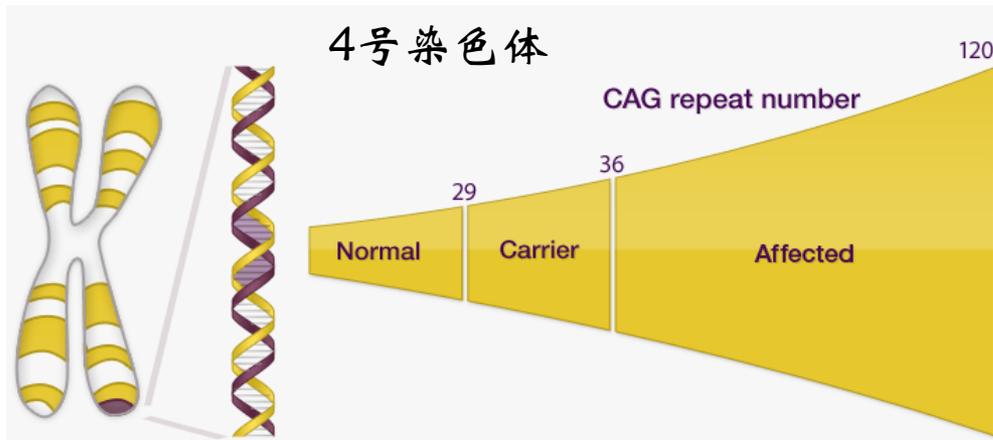


亨廷顿氏病

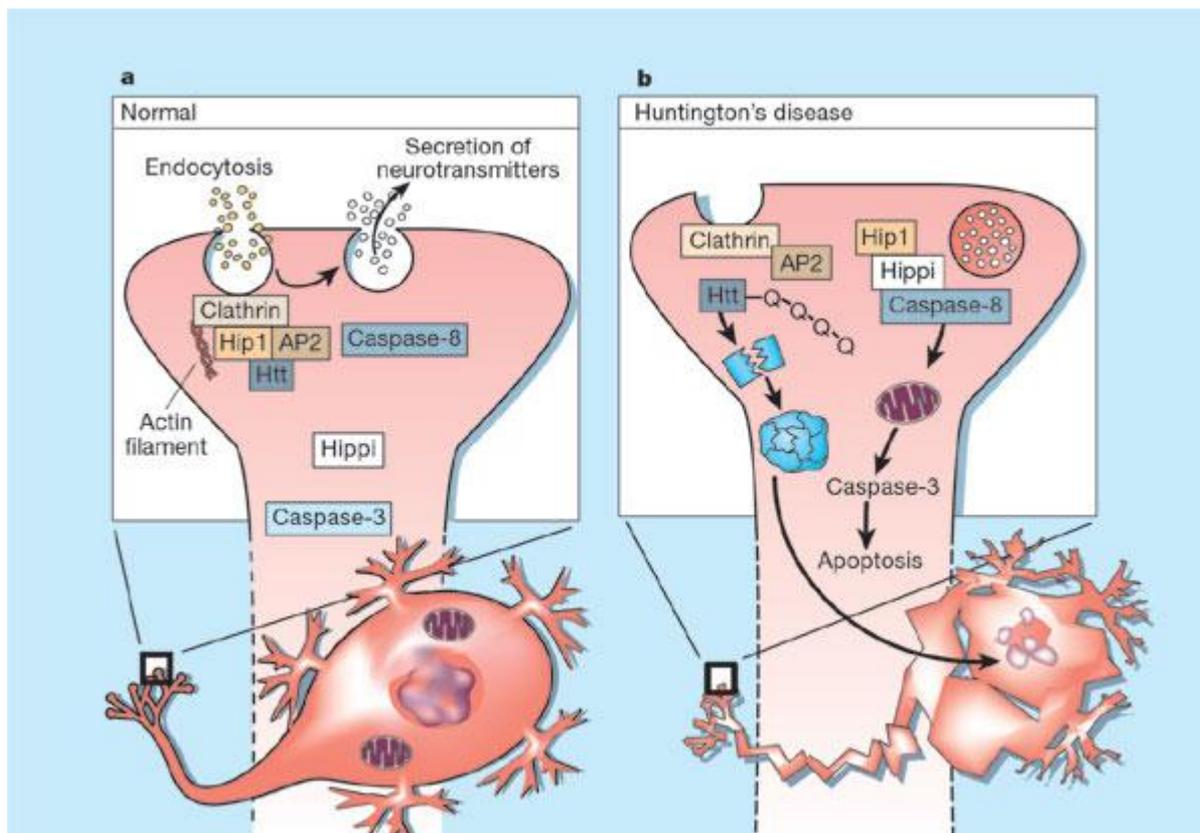
是一种神经症状疾病，患者出现不由自主动作，渐渐记忆丧失，行为失常，直至行动失控、致死。



CT和MRI检查常在确诊病例证实大脑皮层和尾状核萎缩



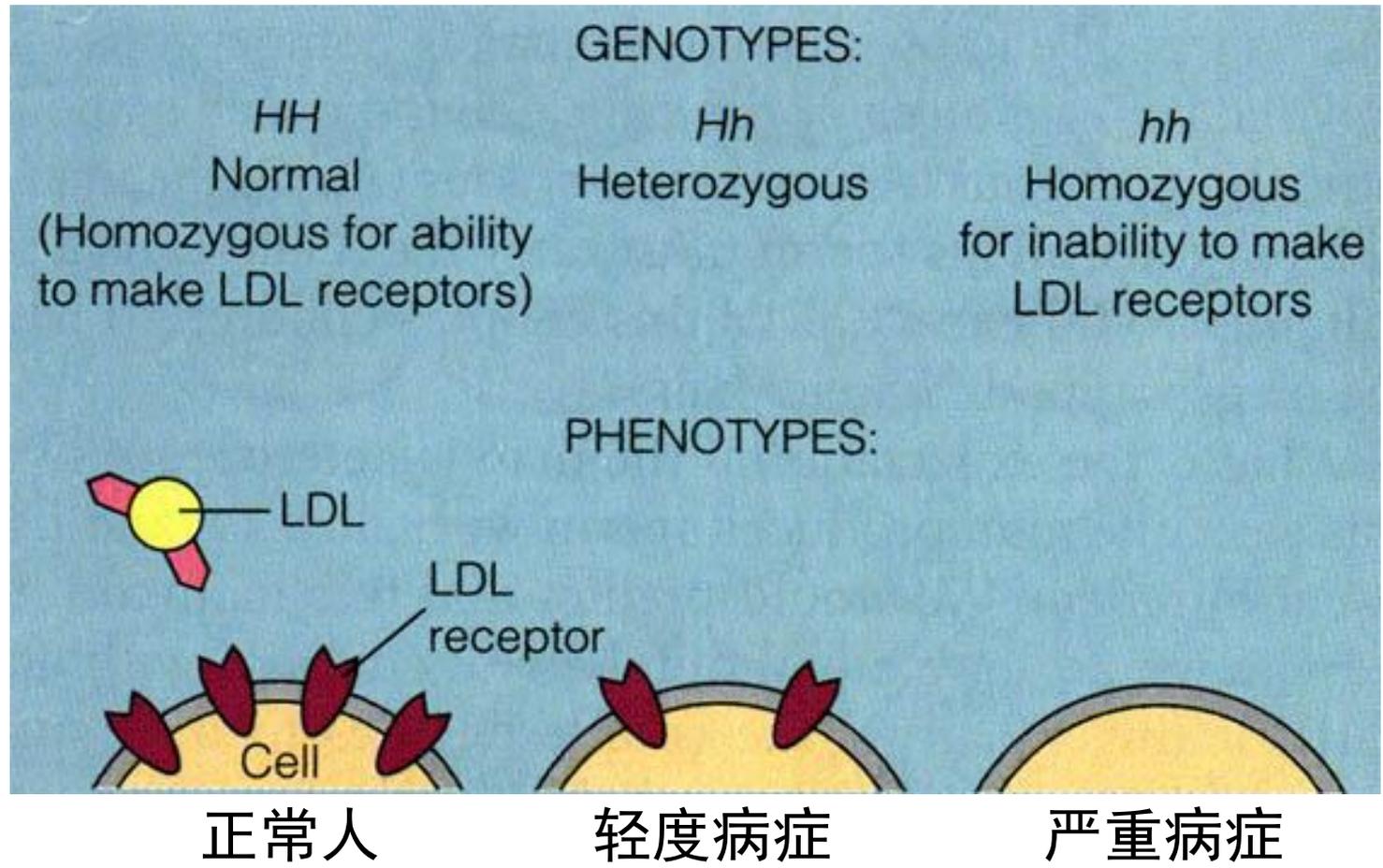
Huntington's Disease Affects the Brain's Basal Ganglia



最终找到缺陷基因位于4号染色体。此基因包含一段CAG重复序列，相当于谷氨酸重复序列。正常基因含10-34个CAG拷贝，病人含40以上甚至100个拷贝。

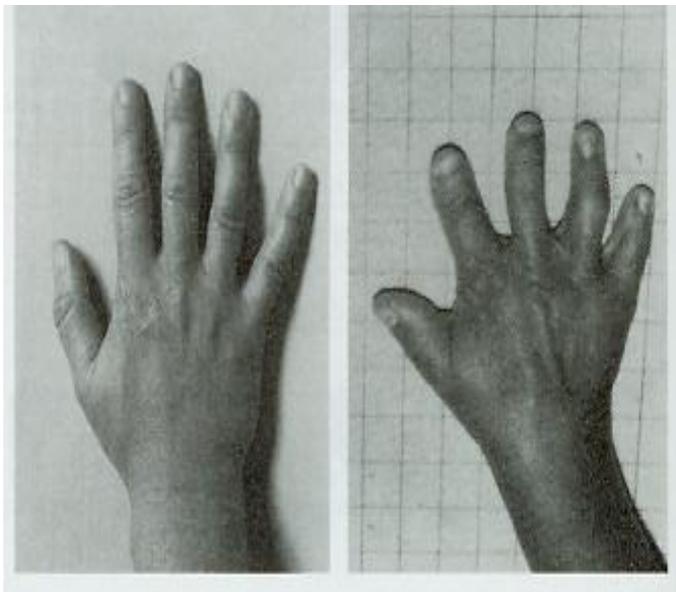
家族性高胆固醇血症

以血浆低密度脂蛋白与胆固醇水平升高为特征的常染色体显性遗传障碍。



该病的发病机制是细胞膜表面低密度脂蛋白受体 (LDLR) 基因突变 (LDL 受体基因在 19 号染色体)

短指畸形



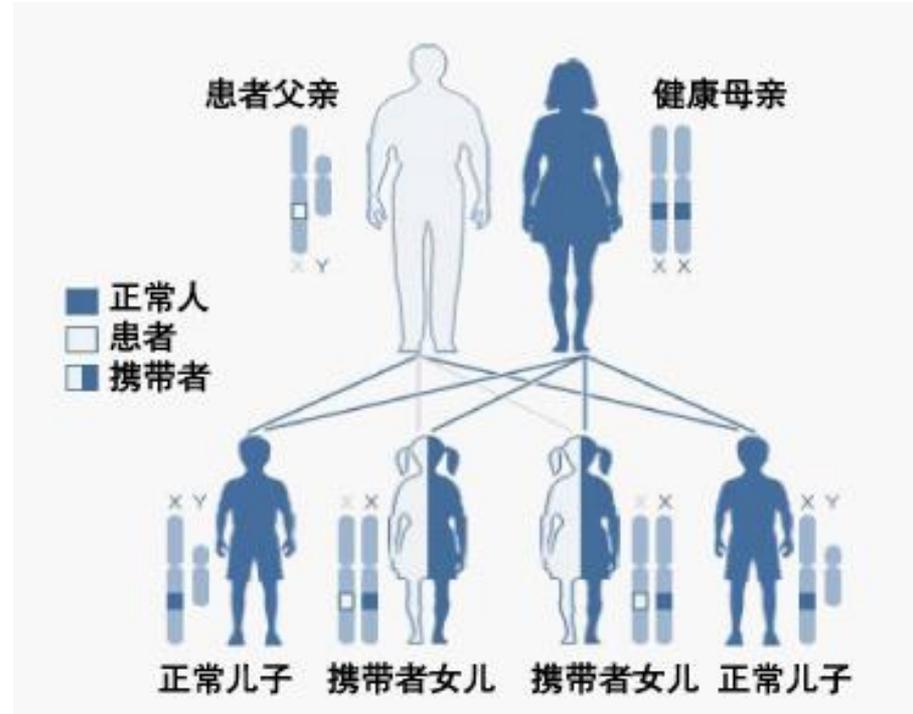
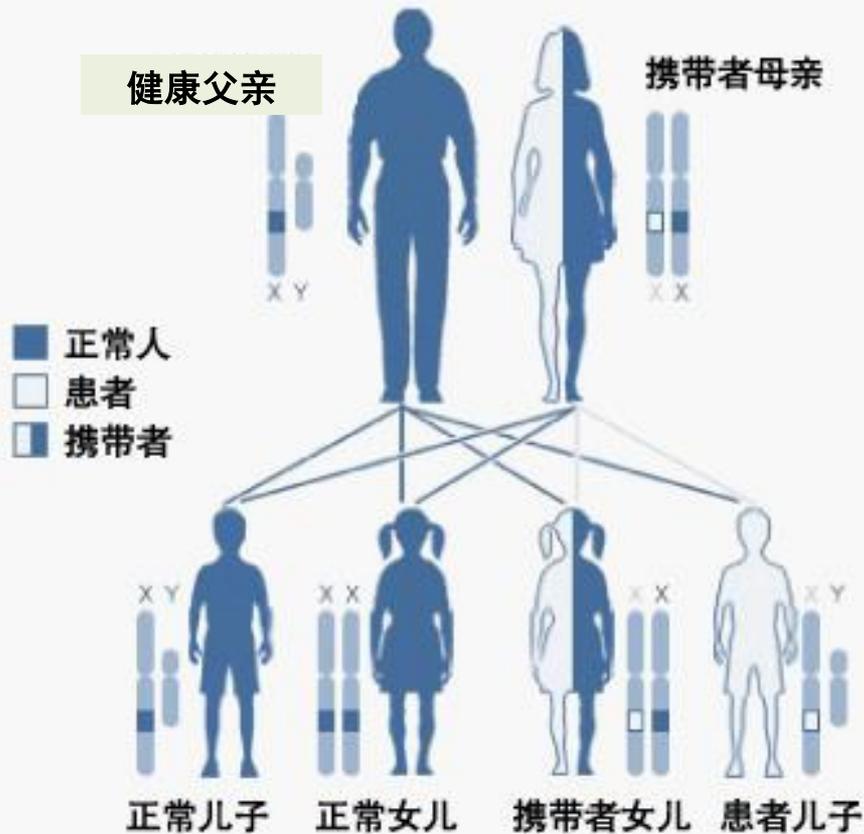
多趾



软骨发育不良

3. 伴X隐性遗传病

由位于X染色体上的隐性致病基因引起的。

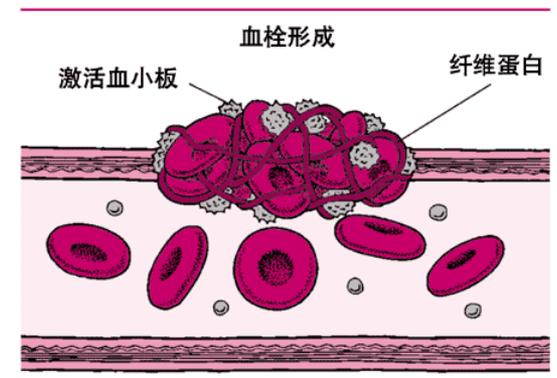
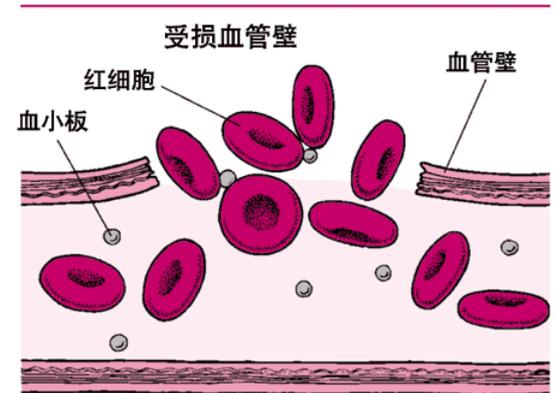


男子因为只有一条X染色体，Y染色体很小，没有同X染色体相对应的等位基因。因此，这类遗传病对男子来说，只要X染色体上存在有致病基因就会发病

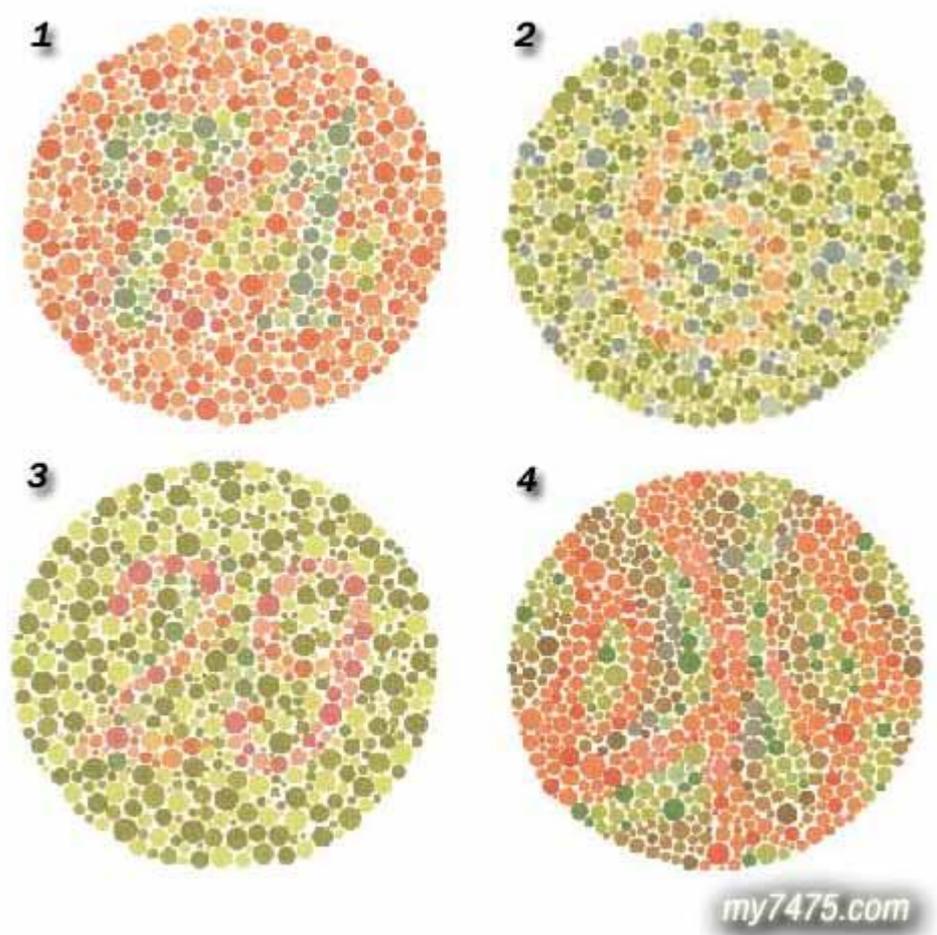
血友病 (hemophilia)

- 先天性出血性疾病，是由于X染色体上的隐性致病基因导致血液中缺乏一种凝血因子——抗血友病球蛋白或血浆凝血活素因子引起的。
- 患者表现为血凝过程受阻，常常在有伤口时，出血不止。

血友病分类	西洋分类方式	缺乏的凝血因子
甲型血友病	A型血友病	第八因子
乙型血友病	B型血友病	第九因子
丙型血友病	C型血友病	第十一因子



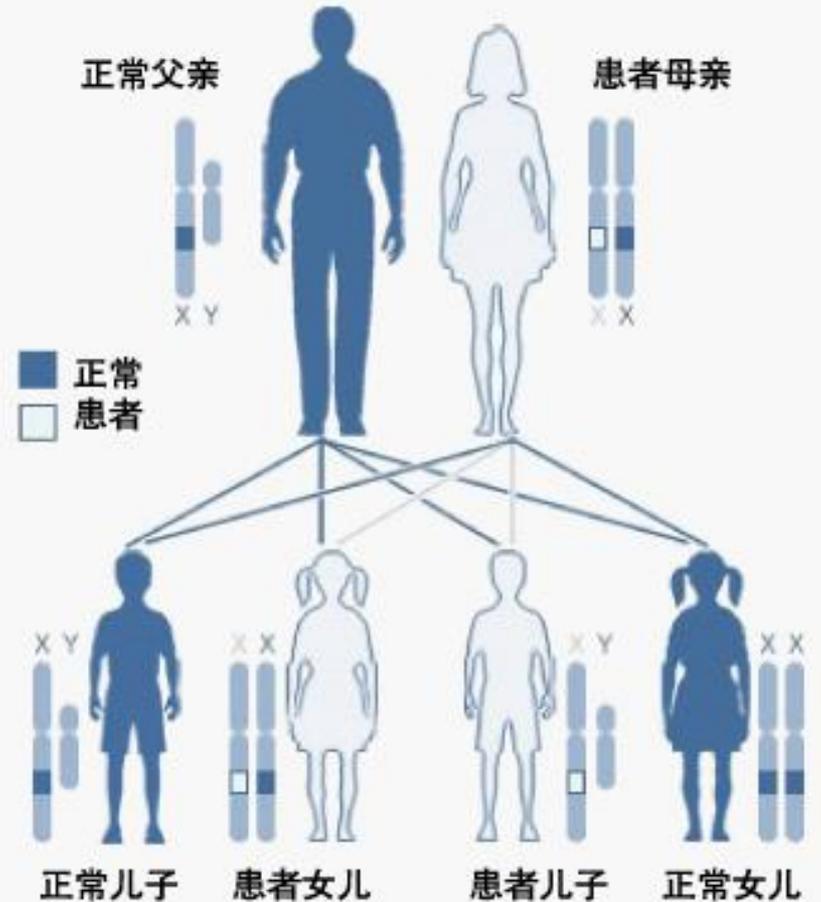
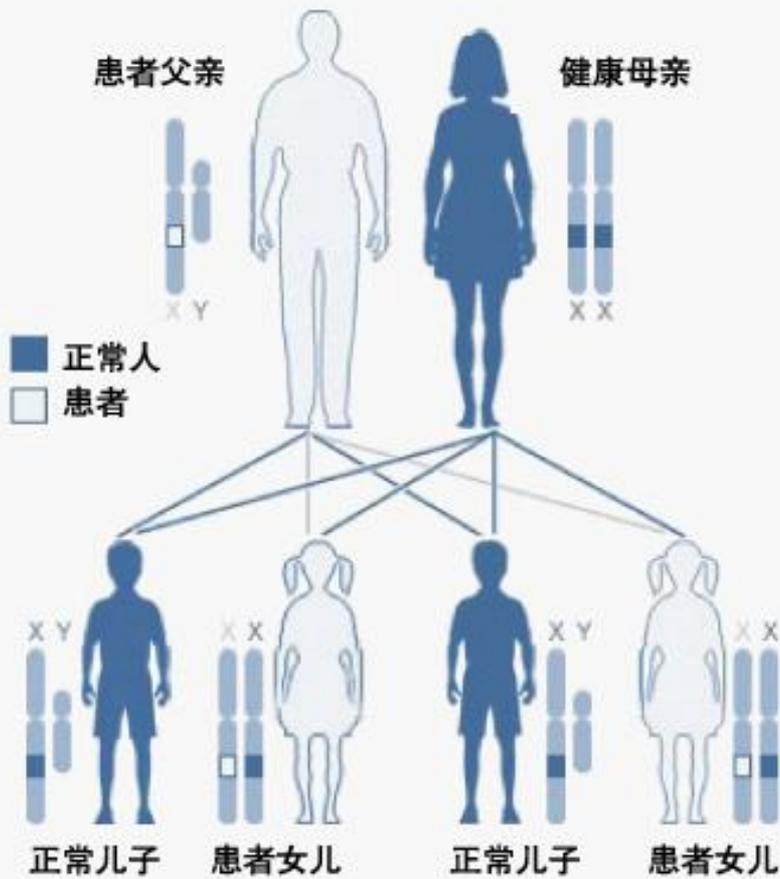
红绿色盲



- 红绿色盲人口占全球男性人口约8%，女性人口约0.5%；
- 大部分与颜色辨识有关的基因多位于X染色体上，且为隐性遗传；
- 先天性色盲多为红绿色盲，对于红绿辨色有障碍。

4. 伴X显性遗传病

本病是由位于X染色体上的显性致病基因所引起的疾病。



- ①不管男女，只要存在致病基因就会发病，但因女子有两条X染色体，故女子的发病率约为男子的两倍。因为没有一条正常染色体的掩盖作用，男子发病时，往往重于女子。
- ②病人的双亲中必有一人患同样的病（基因突变除外）。
- ③可以连续几代遗传，但患者的正常女子不会有致病基因再传给后代。
- ④男病人将此病传给女儿，不传给儿子，女病人（杂合体）将此病传给半数的儿子和女儿。

抗维生素D佝偻病

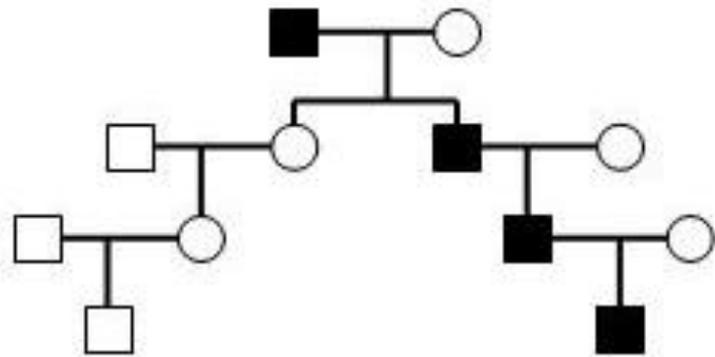
该病主要是由于位于X染色体上的PHEX基因的突变，导致肾小管回吸收磷减少所致。肠道吸收钙、磷不良，血磷降低，骨质不易钙化。



将近周岁时下肢开始负重，常以“O”形腿或“X”型腿为最早，较重病例有进行性骨畸形和多发性骨折，并有骨骼疼痛，甚至不能行走。本病须终身治疗，服用磷酸盐，未及时治疗发生骨的严重畸形将影响运动功能。

5. 伴Y遗传病

致病基因位于Y染色体上，X染色体上没有与之相对应的基因，所以这些基因只能随Y染色体传，又被称为“全男性遗传”。



□ 正常男性 ○ 正常女性 ■ 患病男性

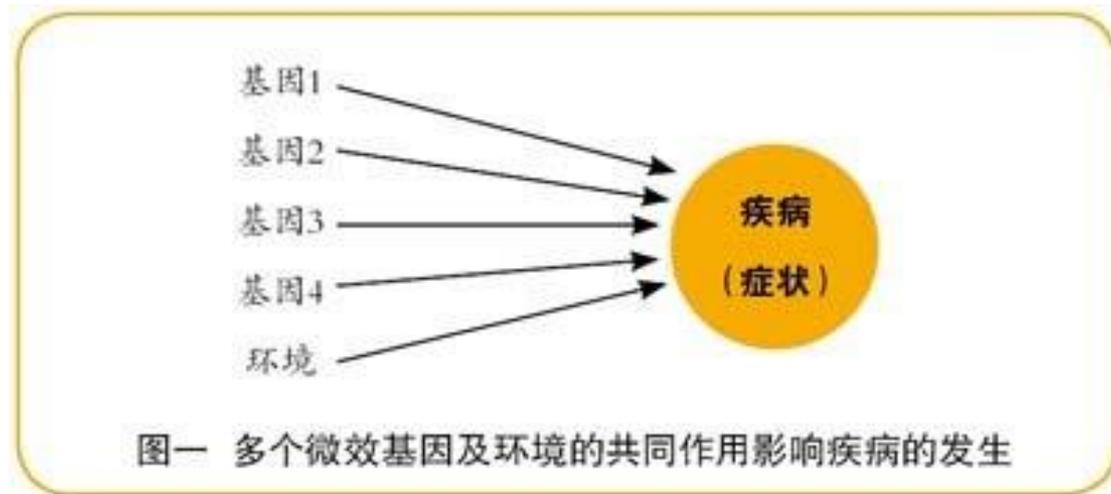


人类耳道长毛症
Y连锁遗传（限雄遗传）

在印第安人中较多，高加索人，澳大利亚土人、日本人、尼日利亚人中也有少数发现

6. 多基因病

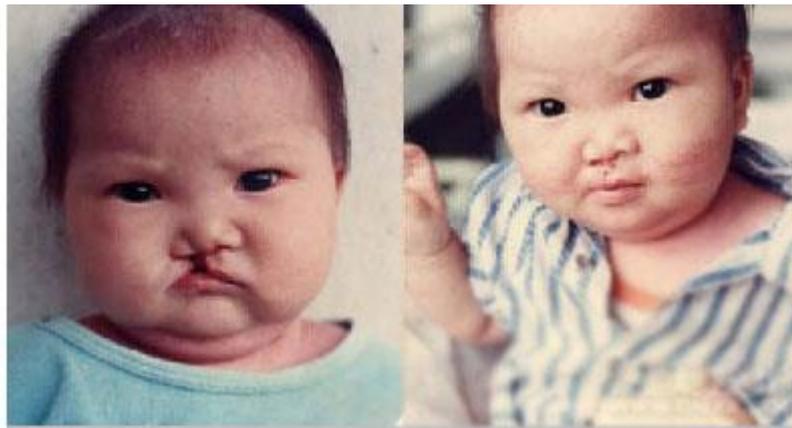
- 疾病的发生受两对以上等位基因的控制，它们的基本遗传规律也遵循孟德尔的遗传定律，但多基因遗传病除了决定于遗传因素之外，还受着环境等多种复杂因素的影响，故也称多因子病。
- 相当一部分常见病或多发病，如：糖尿病、高血压、神经分裂症、支气管哮喘等，都属多基因遗传病。
- 因为有环境因素的影响，包括：饮食、妊娠、创伤、情绪等，遗传的影响程度不一，被称为“**遗传易感性**”。



多基因遗传病是在遗传因素和环境因素双重作用下发病，其中遗传因素所占的比重称为**遗传度**，遗传度越高表示遗传因素起的作用越大，反之，环境因素所起作用大，完全由遗传因素决定的非常罕见。



“兔唇” 唇腭裂



术前

术后

7. 染色体遗传病

- 由于染色体畸变，包括染色体**数目或结构**改变所致的遗传病
- 这种疾病已记录有500多种，其中性染色体异常占75%，常染色体异常占25%。临床表现先天性智力低下、发育滞后及多发畸形；染色体病患者通常缺乏生活自理能力，部分患者在幼年即夭折。
- 如：先天愚型病、猫叫综合征、爱德华综合征、帕陶综合征等

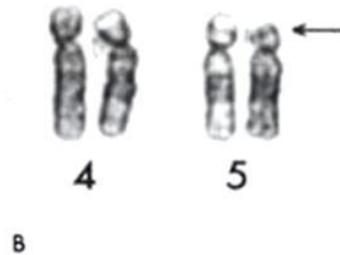
染色体病离我们有多远



张诚 编制（新华社6月29日发）



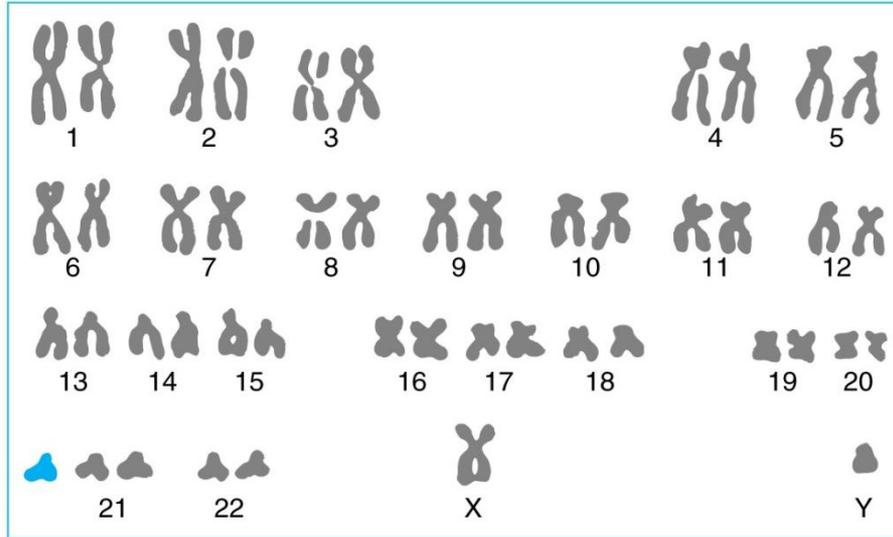
染色体异常为5号染色体短臂部分或全部缺失。



猫叫综合征

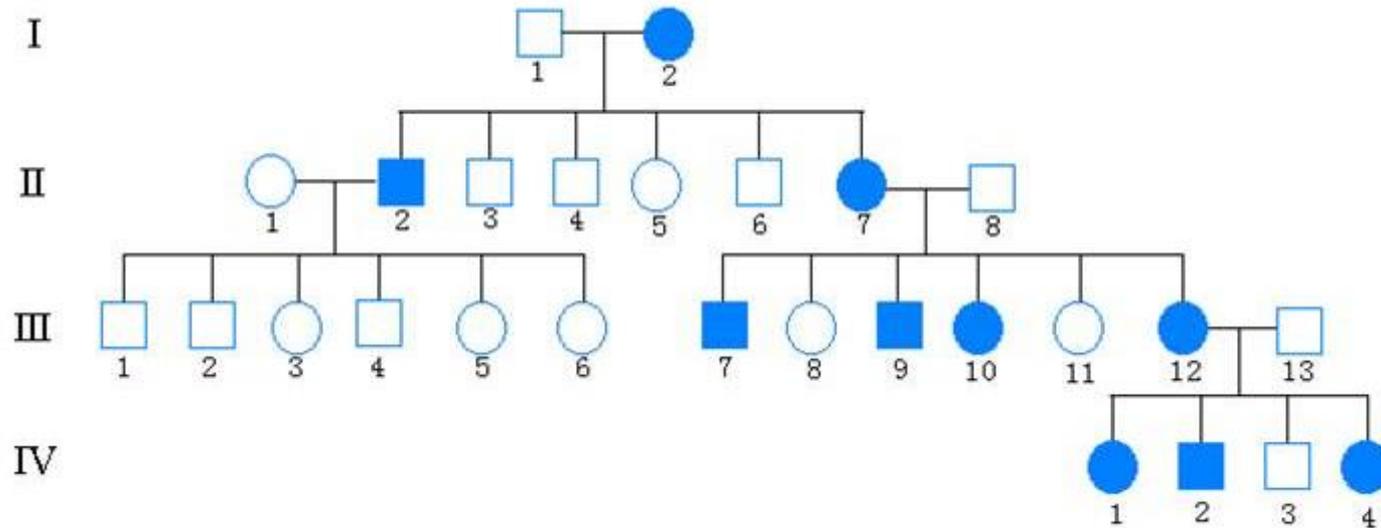
表型特征有：婴儿时期哭声似猫叫，因而得名，可有喉器小和会厌小等喉部发育异常。严重智力低下，小头、圆形脸、眼距宽、眼裂下斜、耳位低、内眦赘皮，贯手等多种畸形，约一半患者有先天性心脏病，智力低下，生活能力差，常早亡。

先天愚
型病患
者有三
条21号
染色体



我国活产婴儿中21-三体综合征的发生率约为0.5‰~0.6‰，60%的患儿在胎儿早期即夭折流产。主要临床特征为：智能障碍、体格发育落后和特殊面容，并可伴有多发畸形。患儿在出生时即已有明显的特殊面容，且常呈现嗜睡和喂养困难。随年龄增长，其智能低下表现逐渐明显，动作发育和性发育延迟。约30%患儿伴有先天性心脏病等其他畸形。因免疫功能低下，易患各种感染，白血病的发生率也增高。

8. 细胞质遗传病



一个细胞的细胞质中可有几千个线粒体DNA (mtDNA)分子。
一般说, 突变的mtDNA的数量超过一定限度时, 会出现临床症状(阈值);
突变mtDNA所占比例似与临床症状的表现程度相关。

例: **Leber** 遗传性视神经病
线粒体呼吸链复合物遗传性异常而引起的

《**生命科学导论**—**健康与疾病**》

第十三讲 基因与健康

- 一、基因、基因突变与遗传病
- 二、遗传病的特征与分类
- 三、遗传病的诊断与治疗
- 四、基因与衰老
- 五、转基因技术

遗传病的诊断

临床水平

- 1、症状和体征的出现是患者就诊的主要原因
- 2、系谱 (pedigree)或称家系图谱分析

细胞水平

主要有组织、细胞学检查和染色体分析。

蛋白水平

- 1、检测基因产物——蛋白质、酶的量 and 活性；
- 2、是检测酶促反应底物或产物的变化。

基因水平（基因诊断）

检查异常基因是遗传病确证的关键步骤。

基因诊断

采用分子生物学的技术方法来分析受检者的某一特定基因的结构(DNA水平)或功能(RNA水平)是否异常，以此来对相应的疾病进行诊断。

传统诊断：表现型→基因型

基因诊断：基因型→表现型（逆向诊断）

★ 基因诊断的特征：

1 不受材料来源影响

外周血、活体穿刺组织、孕妇外周血、血斑等

2 症状前诊断

尤其对于一些延迟显性疾病如Huntington舞蹈病

3 产前诊断

避免患儿出生，提高人口质量

遗传病的治疗

遗传病的治疗分为三个层次：

(1) 生理水平的治疗——对症治疗，如：

苯丙酮尿症——限制膳食中苯丙氨酸含量

白化病——戴帽子和墨镜

(2) 蛋白质水平治疗

向病人体内补充缺失的蛋白质。

如：血友病——补充凝血因子Ⅷ。

(3) 基因治疗

- 从基因角度：
 - 对缺陷的基因进行修复
 - 将正常有功能的基因置换
 - 增补缺陷基因
- 从治疗角度
 - 导入基因以改变患者细胞的基因表达
 - 导入基因：
 - ❖ 缺陷基因相对应的有功能的同源基因
 - ❖ 缺陷基因无关的治疗基因

实施基因治疗的必要步骤如下：

- 找到致病基因
- 克隆得到大量与致病基因相应的正常基因
- 采取适当方法把正常基因放回到病人身体内去
- 进入体内的正常基因应正常表达

基因治疗领域存在的主要问题是有效性和安全性:

(1)基因导入系统缺乏靶向性，效率也较低;

(2)目前针对遗传性疾病的基因治疗方案大多采用逆转录病毒载体，其插入或整合到染色体的位置是随机的，有引起插入突变及细胞恶性转化的潜在危险;

(3)理想的基因治疗应能根据病变的性质和严重程度不同，调控治疗基因在适当的组织器官内和以适当的水平或方式表达，但目前还达不到这一目标。

《**生命科学导论**—**健康与疾病**》

第十三讲 **基因与健康**

- 一、基因、基因突变与遗传病
- 二、遗传病的特征与分类
- 三、遗传病的诊断与治疗
- 四、**基因与衰老**
- 五、转基因技术

生物衰老机理的研究进入“基因时代”



“衰老基因”
“长寿基因”

SKN-1

PHA-4

FOXO3A

...



不同物种都有自己严格的寿命限度，龟200、雕80、鹅40、虎40-50、狮子30、狼15、马30

《**生命科学导论—健康与疾病**》

第十三讲 基因与健康

- 一、基因、基因突变与遗传病
- 二、遗传病的特征与分类
- 三、遗传病的诊断与治疗
- 四、基因与衰老
- 五、转基因技术

《**生命科学导论**—**健康与疾病**》

第十三讲 基因与健康

- 一、基因、基因突变与遗传病
- 二、遗传病的特征与分类
- 三、遗传病的诊断与治疗
- 四、基因与衰老
- 五、转基因技术



谢谢!

中国科学技术大学