

## 二、单基因遗传病

(single gene disorder)

(monogenic disorder)

## 单基因遗传病

是受一对等位基因控制，其突变引起的疾病。

它是以简单形式遗传，与孟德尔以豌豆为实验材料所描述的特征相似或相同，所以称为孟德尔遗传病。



Gregor Johann Mendel

# 单基因遗传病分类：

## 常染色体遗传病

常染色体显性遗传病

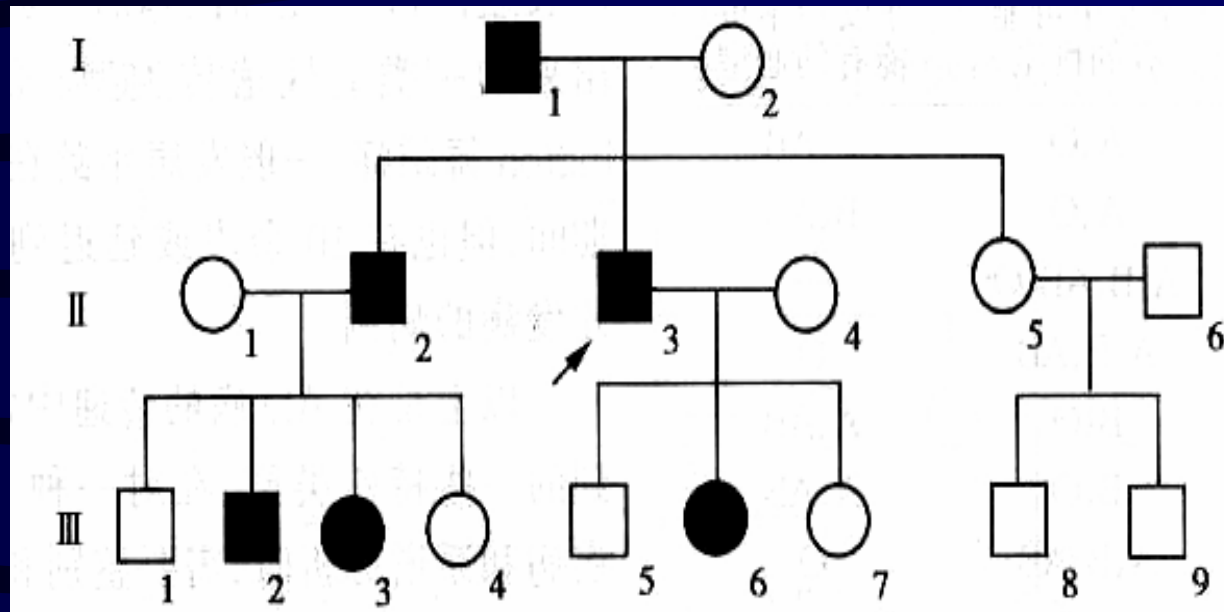
常染色体隐性遗传病

## 性连锁遗传病

X连锁显性遗传病

X连锁隐性遗传病

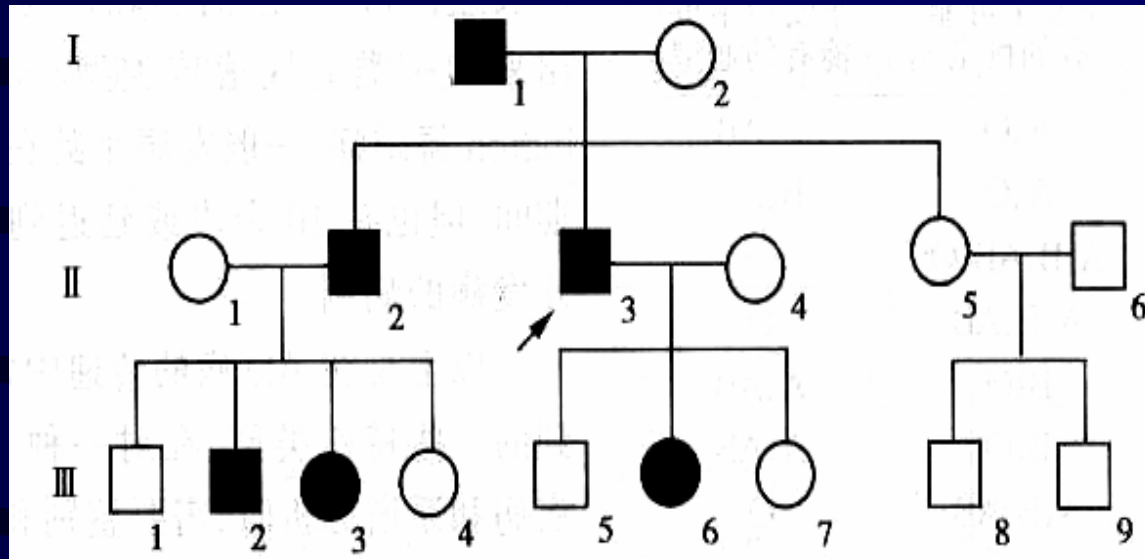
Y连锁遗传病



**先证者 (proband)** : 家族中第一个被医生或遗传研究者发现的罹患某种遗传病的患者或具有某种性状的成员




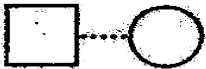


















大多数孟德尔性状的遗传方式是通过观察家系获得的

# 系谱 (pedigree)



**系谱：**从先证者入手，追溯调查其所有家族成员的数目、亲属关系及某种遗传病(或性状)的分布等资料，并按一定格式将这些资料绘制而成的图解

# 系谱中常用的符号

	男性		结婚
	女性		婚外恋
	性别不确定		离婚
	出生后代数		近亲结婚
	患者		单卵双生儿
	常染色体性状的杂合子		单、双卵未知双生儿
	性连锁隐性性状的携带者		家系中成员序号
	先证者		先证者为第II代第2个
	已死亡个体		无后代
	出生前死亡		
	流产		
	收养儿		
	送养儿		

# (一) 常染色体显性遗传病

(autosomal dominant inheritance,  
AD)

概念：致病基因位于常染色体上（1—22），  
在杂合子时发病，称为AD。

# 常染色体显性遗传病





# 婚配类型与子代发病风险

亲代 (Aa) (患者)

A

a

a

Aa

aa

亲代 (aa) (正常)

a

Aa

aa

子代表现型

正常 (aa)

患者 (Aa)

概率

1/2

1/2

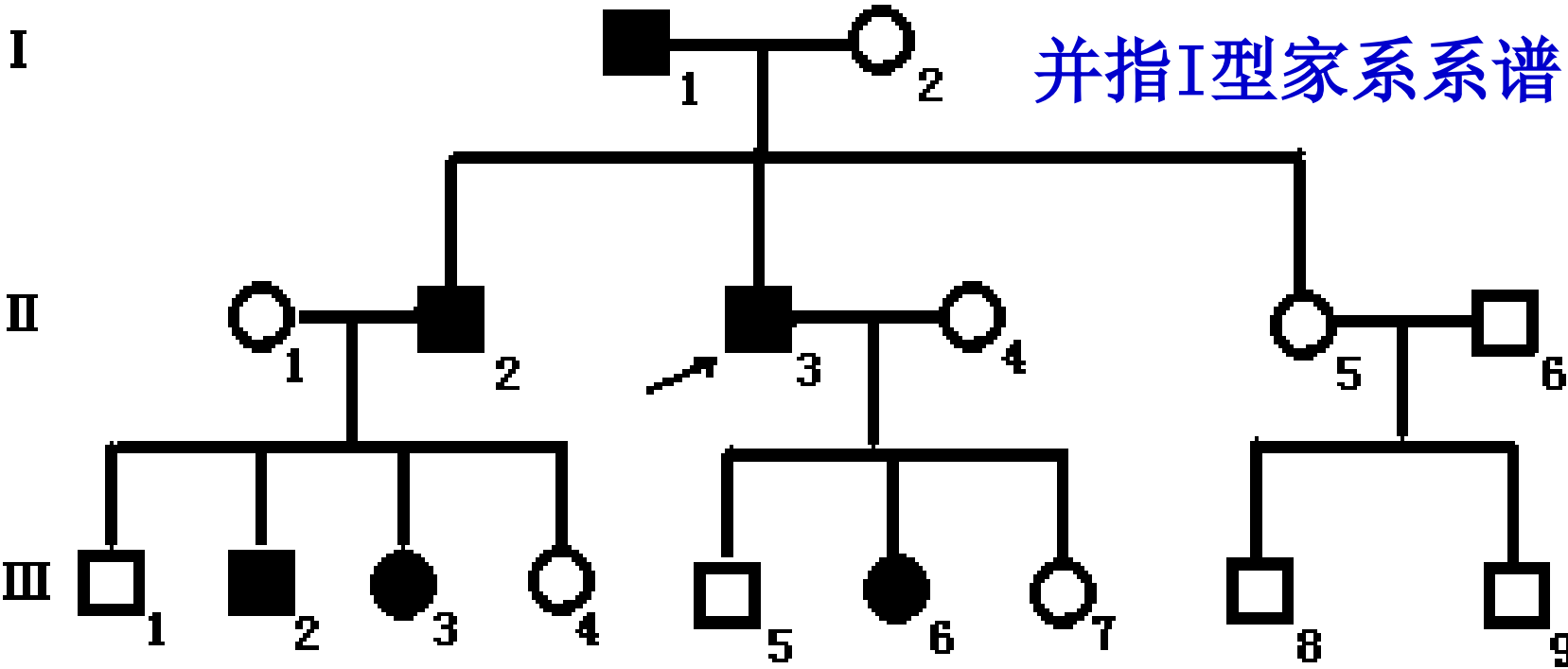
概率比

1

:

1

并指I型家系系谱



# 常染色体完全显性遗传的特点

- ① 患者的双亲中有一方患病。
- ② 患者同胞中 $1/2$ 将会发病，而且男女患病机会均等。
- ③ 患者子女中，约有 $1/2$ 的个体将患病。
- ④ 在一个家系中连续几代都有发病患者，即连续传递。

## 2. 常染色体显性遗传 的几种类型

完全显性:

杂合子 (Aa) 和纯合子 (AA) 患者在表型上无差别。

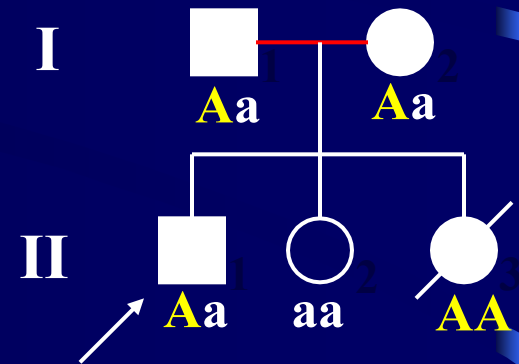
# (1) 不完全显性 (半显性) :

例如：软骨发育不全，4p16.3。  
80%为新突变，散发病例。

致病基因：**FGF3** (成纤维细胞生长因子受体3基因)



四肢短粗型矮小。头大，前额突起，塌鼻梁，面容粗犷。  
软骨发育不全



## 2. 常染色体显性遗传 的几种类型

### (1) 不完全显性（半显性）：

杂合子（Aa）（患者）的表现介于纯合子（AA）（患者）和纯合子（aa）的表型之间。

显性纯合子

AA

病情重

杂合子

Aa

病情轻





隐性纯合子

aa

正常

## 2. 常染色体显性遗传 的几种类型

### (2) 共显性, Codominance

Blood Type (genotype)	Type A (AA, AO)	Type B (BB, BO)	Type AB (AB)	Type O (OO)
Red Blood Cell Surface Proteins (phenotype)	 A agglutinogens only	 B agglutinogens only	 A and B agglutinogens	 No agglutinogens

• 人类的ABO血型系统，受控于3个等位基因 $I^A$ 、 $I^B$ 、 $i$ —复等位基因

## 2. 常染色体显性遗传 的几种类型

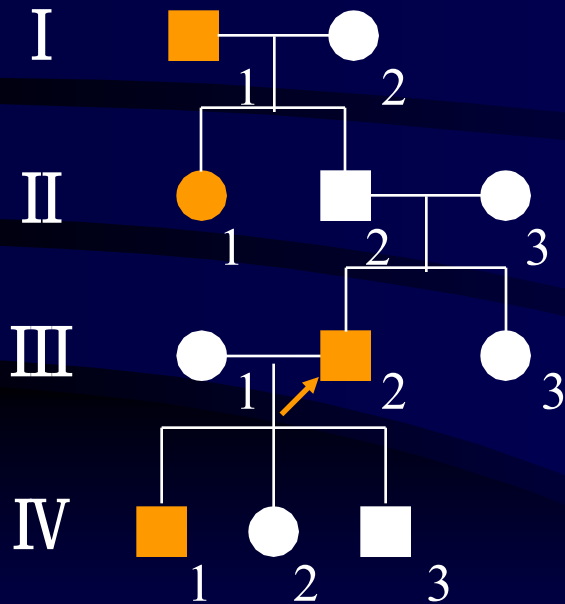
### (2) 共显性, Codominance

- **复等位基因**: 在一个群体中, 一个特定的基因座位上有三种或三种以上的基因。但是每一个体只能拥有其中的任何两个等位基因。
- **共显性遗传**: 一对常染色体上的等位基因彼此之间无显性和隐性的区别, 在杂合状态时两种基因都能表达, 分别独立地产生各自的基因产物, 这种遗传方式称为**共显性遗传** (co-dominant inheritance)



## 2. 常染色体显性遗传 的几种类型

(3) 不规则显性: 杂合子(Aa)在不同条件下, 可以表现为显性, 也可以表现为隐性, 传递不规则。



多指(轴后A型)系谱

## 不规则显性的原因：

①外显率降低

②表现度不同

### (3) 不规则显性

- **外显率 (penetrance) :**

是指在一个群体中带有某一致病基因的个体表现出相应表现型的比例，一般用百分率 (%) 表示。

**完全外显:** 杂合子个体100%表现出相应的表现型，

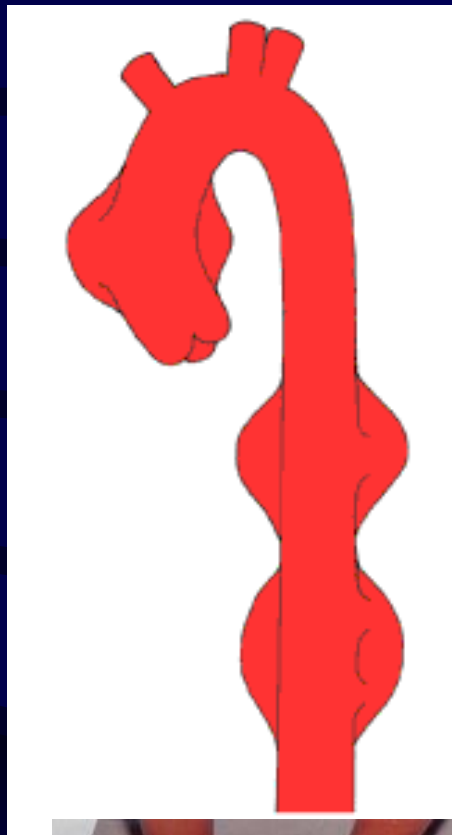
**不完全外显:** 低于100%的外显率，称不完全外显。外显率高的可达70~80%，低者仅为20~30%。

- 对一个个体来讲外显率表现为“**全和无**”现象。
- 杂合子个体不表现出相应的疾病，该个体为未外显。出现**隔代遗传**现象。

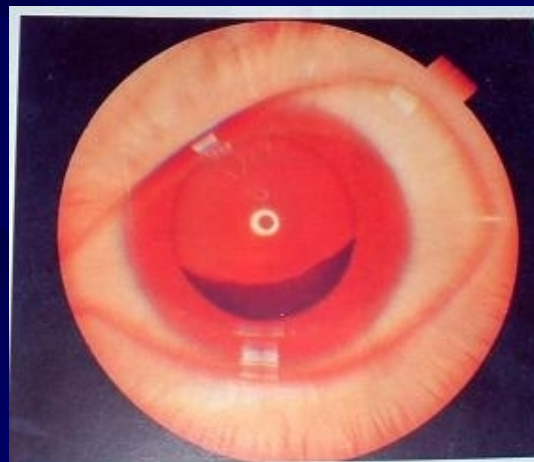
# Marfan Syndrome



主动脉畸形

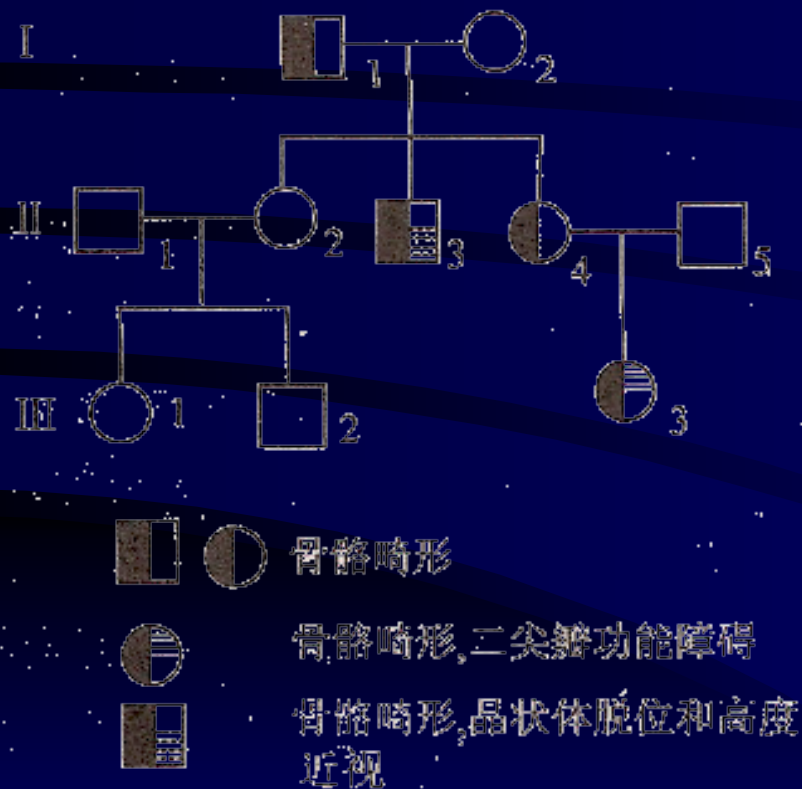


指细长



晶状体向上半脱位

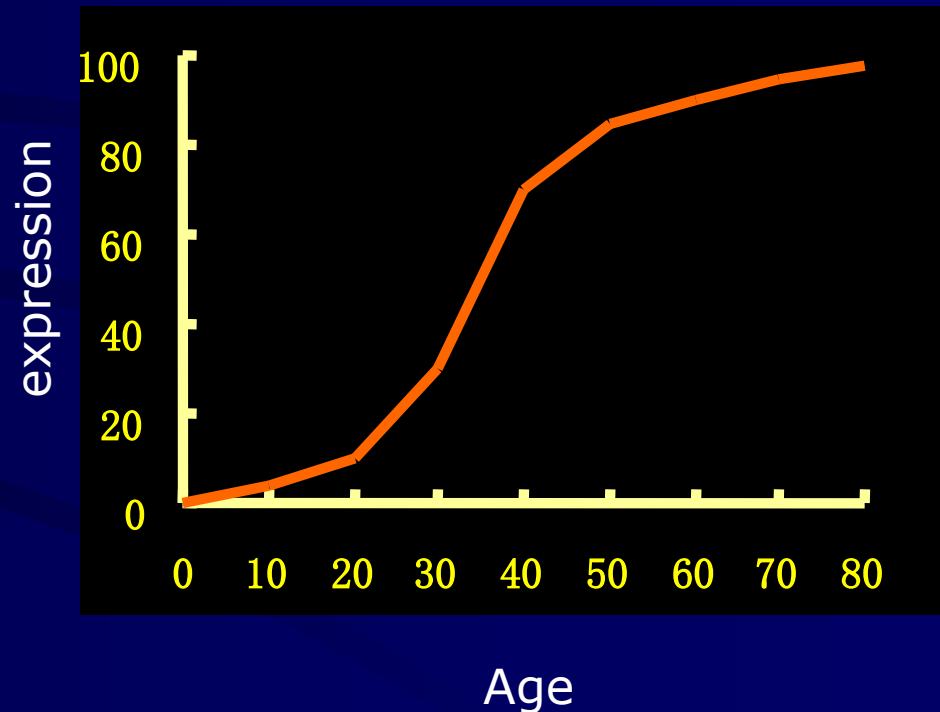
### (3) 不规则显性



表现度 (expressivity):  
致病基因在不同个体表达程度的不同, 即患病的严重程度有差异。

## (4) 延迟显性 (Delayed Dominance)

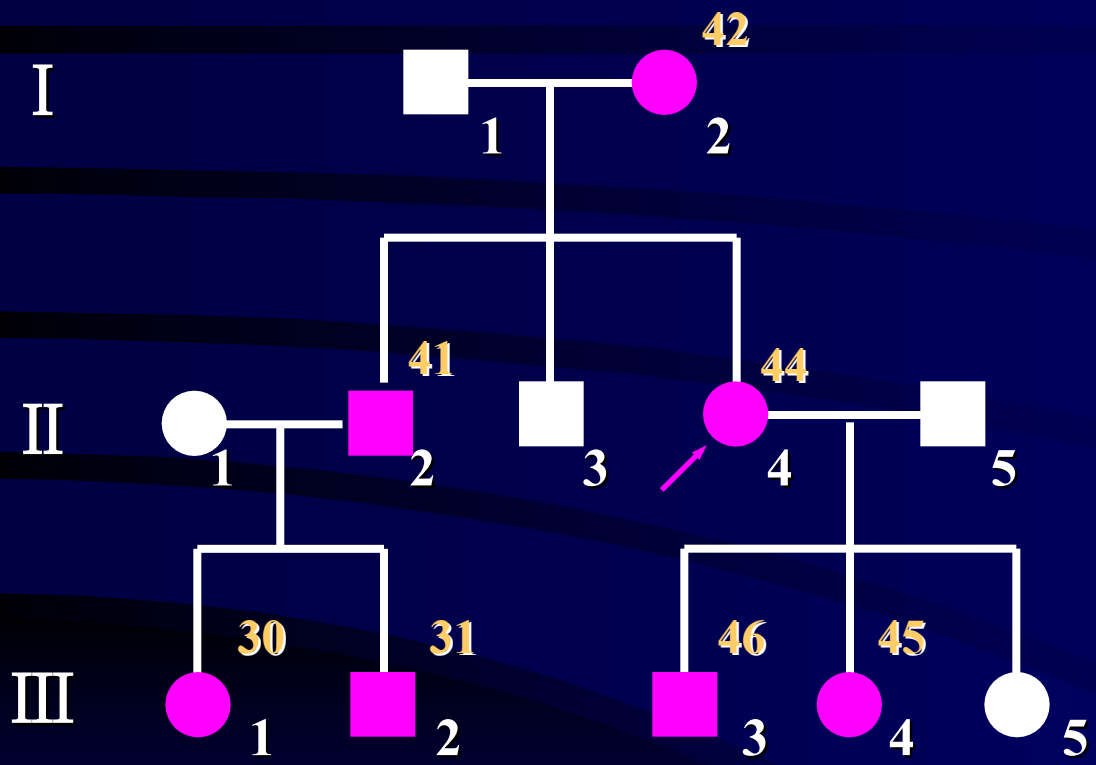
- 杂合子 (Aa) 在生命早期，致病基因并不表达，达到一定年龄后，其作用才表达出来，个体才发病的现象。



# Huntington chorea (MIM 143100)

- Huntington舞蹈病是一种进行性神经病变，临床症状为进行性不自主的舞蹈样运动，常于30—40岁间发病，平均发病年龄35岁。但也有10多岁发病或60多岁以后发病的。
- 由于发病年龄延迟，有可能携带致病基因的个体在病症出现之前已生育并且把致病基因传递给下一代。

# Huntington舞蹈病 特殊现象



①若致病基因从父亲传来，发病年龄小，多在20岁之前发病且病情重。

②若致病基因从母亲传来，发病年龄大，多在40岁以后前发病且病情轻。





# Huntington舞蹈病 特殊现象：遗传印记

- ◆ 基因来自父方或母方而产生不同表型的现象称为遗传印记 (genetic imprinting)
- ◆ 致病基因 *Huntingtin* 定位于4p16.3，基因5' 端有 (CAG) 三核苷酸重复，正常人9~34次，患者37~100次，是动态突变引起的疾病。

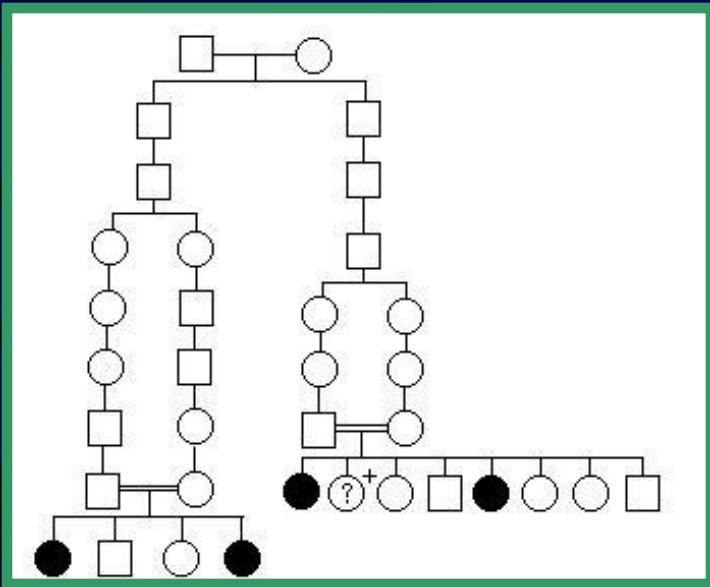
## (5) 早现遗传 ( Anticipation Genetic )

- ♣ 一些遗传病表现出连续世代传递过程中其发病年龄一代比一代提早，且病情逐渐加重，这种现象称为早现遗传。

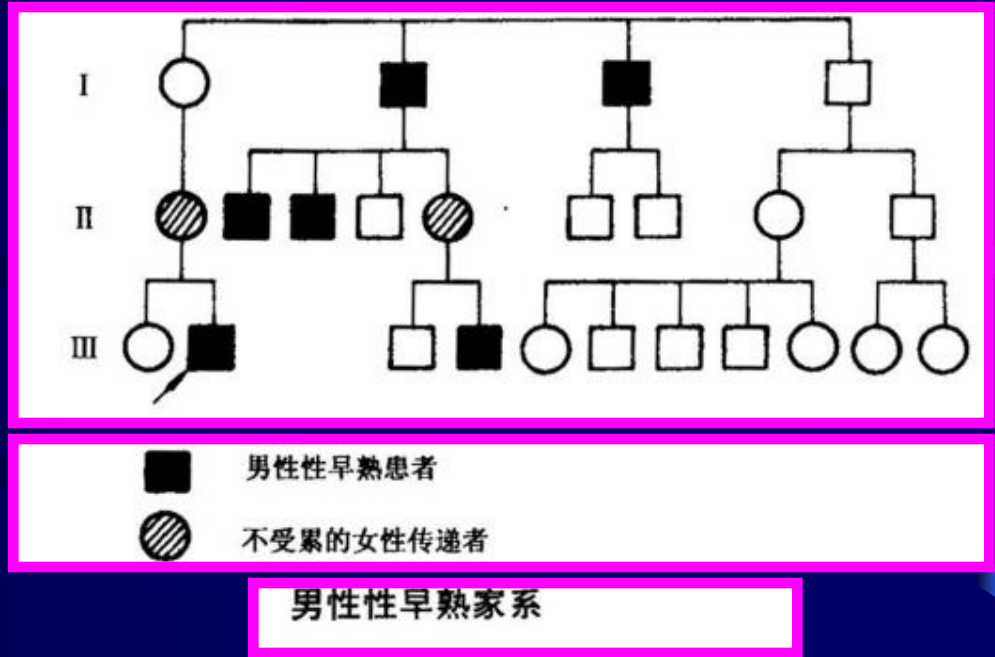
(6) 限性遗传 (sex-limited inheritance) 和  
从性遗传 (Sex-conditioned inheritance)

- ◆AD中，杂合子表达受性别影响，在某一性别表达相应表型，另一性别不表达相应表型。称限性遗传；
- ◆某一性别发病率高于另一性别，称从性遗传。

# 限性遗传 (sex-limited inheritance)



子宫阴道积水家系



# 从性遗传 (Sex-conditioned inheritance)



- 早秃 (baldness) (AD) , 绝大部分患者为男性。
- 秃顶基因表达还受雄性激素水平影响
- 男性杂合子发病, 女性纯合子才发病

# 从性遗传 (Sex-conditioned inheritance)

- ◆ 原发性血红蛋白病
- ◆ 多余的铁沉积在人体器官中而引起皮肤色素沉着、肝硬化、糖尿病、心功能紊乱等；
- ◆ 男性 > 女性；女性因月经、流产、妊娠等失血减轻铁沉积。

## (二) 常染色体隐性遗传病 (autosomal recessive, AR)

### 一、AR定义:

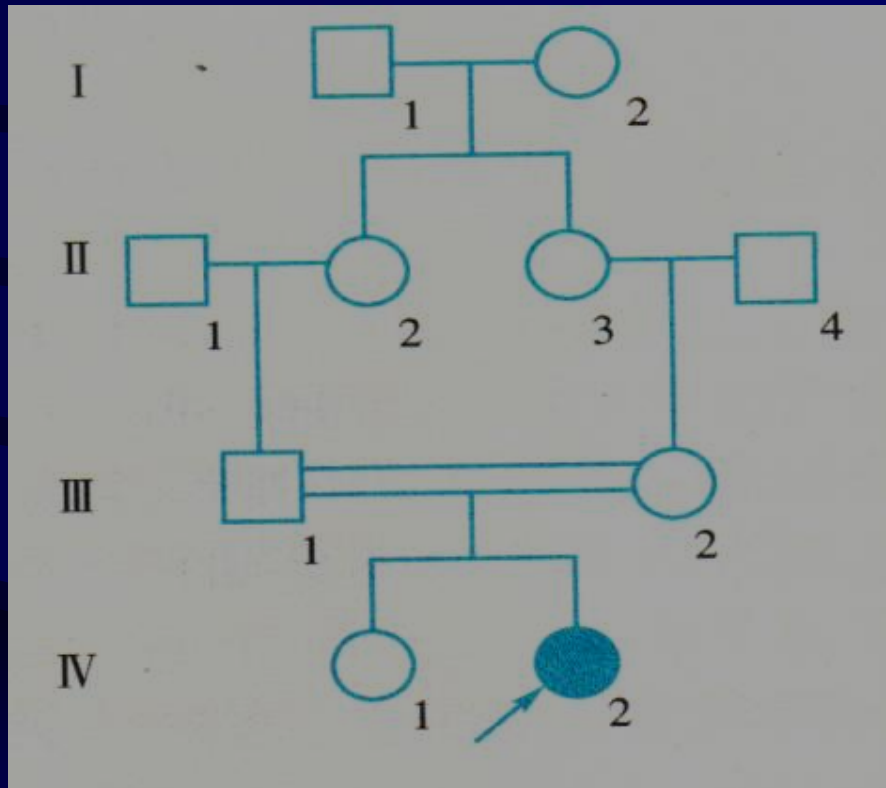
位于常染色体上的隐性致病基因在杂合时，致病基因的作用不表现，表型正常，只有隐性纯合子才会发病。这类疾病称AR。

## 二、AR举例

- ◆ 患儿，女，出生时正常，逐渐皮肤和毛发颜色变浅。就诊时头发枯黄，皮肤干燥，虹膜黄色，尿有鼠臭味或霉臭味，反应迟钝，智力发育障碍。
- ◆ 检查：脑小畸形，肌张力增高、腱反射亢进、常有痉挛发作，行走时步态不稳。脑电图检查异常。血中苯丙氨酸增高显著 $1.2\text{mmol/L}$ (正常人在 $0.1\text{mmol/L}$ )
- ◆ 家族史：家族中无类似患者，但该患儿是姨表兄妹所生。
- ◆ 临床诊断：？



## (二) 常染色体隱性遗传病 (autosomal recessive, AR)



一个苯丙酮尿症的系谱

## 二、AR举例：苯丙酮尿症（PKU）

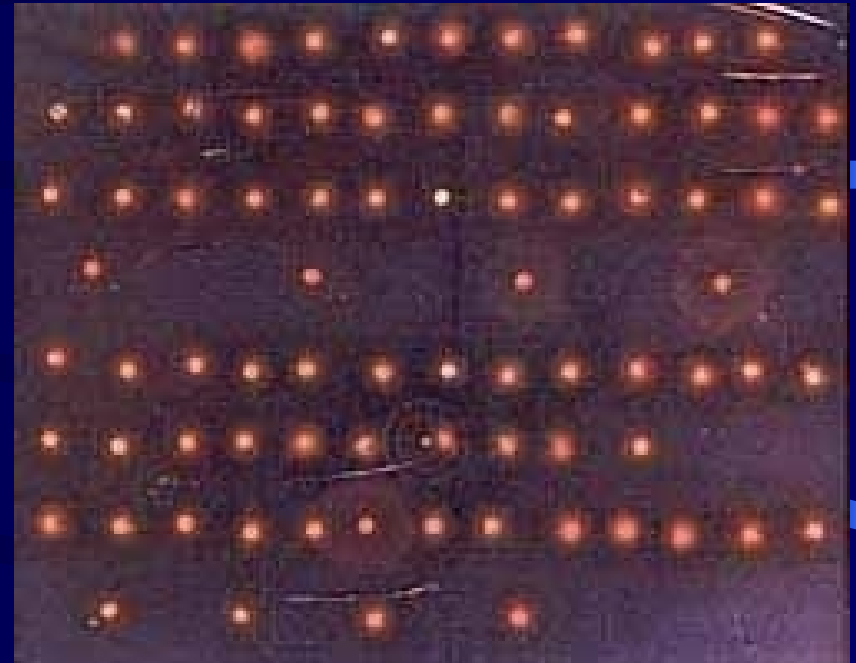
- ♠ 临床表现：①毛发、皮肤和尿有特殊气味，鼠尿味；②患者毛发和皮肤颜色浅；③智力发育障碍
- ♠ 致病基因：12q22-24的苯丙氨酸羟化酶（PAH）；PAH基因全长85kb，含13个外显子；基因缺陷以点突变为主
- ♠ 病因：PAH缺乏导致苯丙氨酸代谢异常，使血、尿中苯丙酮酸↑ 苯乳酸↑ 苯乙酸↑
- ♠ 遗传方式：AR

## 二、AR举例：苯丙酮尿症



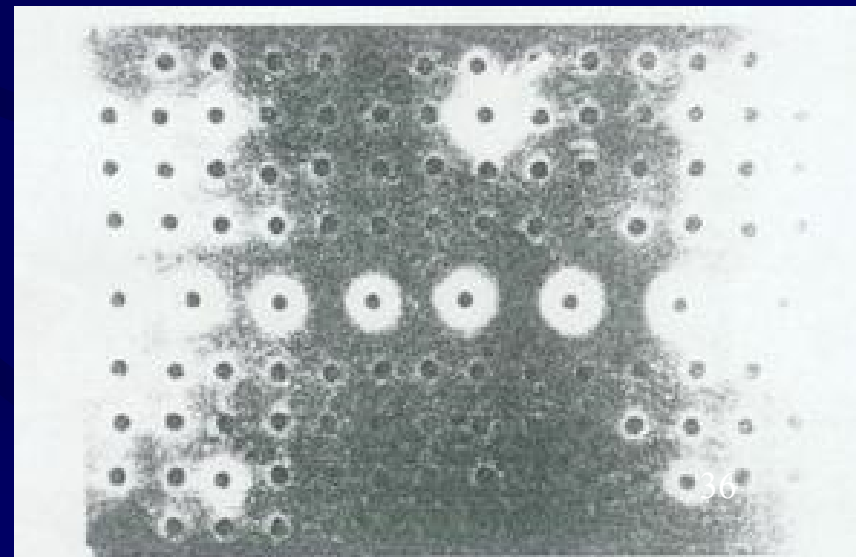
- ◆ 患PKU的孩子不能正常代谢食物中的苯丙氨酸。苯丙氨酸会通过血脑屏障，侵害脑细胞，影响脑部发育，若不及时干预，孩子会变成智障。
- ◆ 肉类含有苯丙氨酸，孩子家长为了不勾起孩子食欲，只能背着孩子偷吃肉。
- ◆ 进食人奶、牛奶或其他奶食3-4个月后出现症状，如不限制奶类摄入，病情会逐渐加重

# PKU的早期筛查



## Guthrie test (枯草杆菌抑制实验)

出生72小时，抽取足跟一滴血  
即可诊断。



以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/077032156124006114>