

第十章 基因变异与疾病

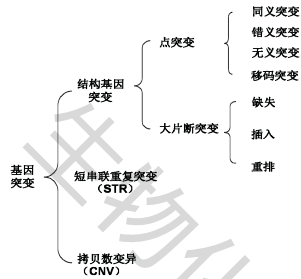
制作: 梅志强

第一节 基因变异的基本概念

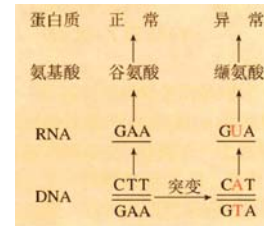
一、基因变异包括DNA多态性和致病突变

- **遗传多态性:**
 - 指在给定的基因座位上存在着多个正常等位基因或表现为不同的单核苷酸多态性 (SNP)。
 - 任何等位基因或SNP在人群中的频率大于1%即定义为多态性。
 - 变异的发生是由遗传多态性决定的。

二、人基因组中有多种类型的基因变异



碱基的转换



镰刀型细胞贫血病因的图解

根据DNA序列变异的物理形态及其对基因功能的影响, 人类基因变异可大致分为四大类

- 点突变 (point mutation)
- 大片段突变 (gross mutation)
- 短串联重复突变 (short tandem repeat mutation, STR mutation)
- 拷贝数变异 (copy number variant, CNV)

每一类基因变异均包含了DNA多态性和致病突变

人基因组中三类常见的DNA多态性

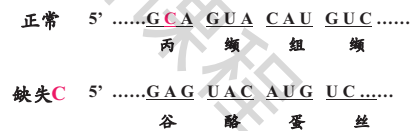
变异类型	定义	人类基因组中频率
SNP	给定人群中基因组的特定位置发现的单个核苷酸变异, 人群中出现的频率>1%	人类基因组中约有1000万个
STR	可变数目由1-6 bp核心单元组成的重复序列, 一般总长度<200bp	人类基因组中至少有100万个, 约占DNA序列的3%
CNV	人类基因组中大小从51 kbp到超过Mb不等的DNA片段的拷贝数变异, 它包括倒位、缺失、插入重复等的拷贝数变异, 人群中出现的频率>1%时, 称为拷贝数多态性	目前尚不清楚, 估计: 50 kbp的CNV约占DNA序列的12%

缺失: 一个碱基或一段核苷酸链从DNA大分子上消失。

插入: 原来没有的一个碱基或一段核苷酸链插入到DNA大分子中间。

- 缺失或插入都可导致框移突变。
- 框移突变是指三联体密码的阅读方式改变, 造成蛋白质氨基酸排列顺序发生改变。

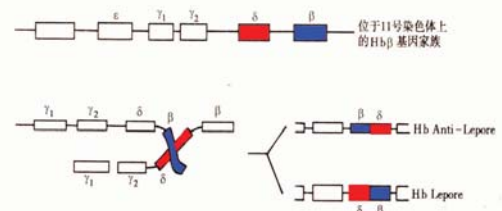
缺失引起框移突变



重排

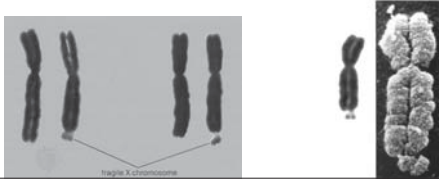
DNA分子内较大片段的交换, 称为重组或重排。

由基因重排引起的两种地中海贫血基因型



举例：脆性X综合征

- 其致病基因为Xq27.3的脆性X智力低下基因(FMR-1)，该基因的5'端非翻译区有一段不稳定的CGG三核苷酸重复序列。
- 正常人：重复次数5~50
- 症状前携带者（前突变）：重复次数50~200
- 患者（全突变）：重复次数>200



症状：典型的特征为中度到重度的智力障碍，巨睾丸（50%患者睾丸体积达30~50ml，正常值为20ml）、大耳朵、语言障碍、智力低下，智商（IQ）为0~50。

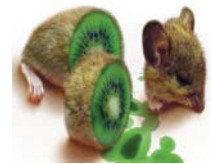


三、基因变异是可以遗传的



1、生物进化：在自然选择中得以保存的变异传递给子代(遗传)，变异逐代积累导致物种演变、产生新物种。

2、动、植物和微生物新品种选育：实际上是一个人工进化过程



3、遗传病的发生：

基因变异的生物学效应

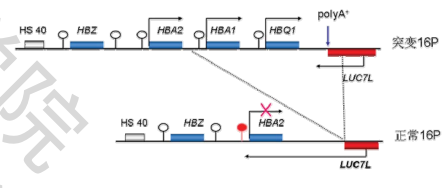
一、DNA变异可使基因功能减弱

- (一) 单倍型不足
- 单倍体：一个配子中全部染色体的总和
- 单倍型不足 (haplotype insufficiency)：给定基因的两个拷贝中的一个等位基因发生突变或缺失，另一个拷贝的表达产物不足以维持正常的细胞功能。
- 了解 显性负效应，剂量效应



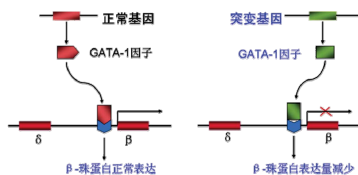
(二) 反义RNA转录/基因组修饰

- 结构完整的基因由于反义RNA封闭和甲基化作用而转录沉默。



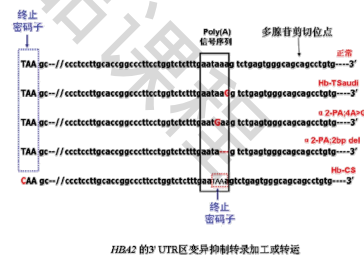
(三) 转录因子基因变异

- 如果转录调节因子的基因本身以生突变，产生异常的调节蛋白，就会影响其调节的下游基因的正常转录，产生基因功能减弱的生物学效应。



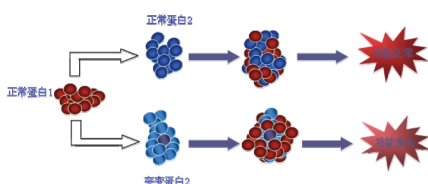
(四) 影响mRNA稳定性的变异

- mRNA非翻译区的变异导致mRNA稳定性下降。



(五) 显性负效应

- 基因突变 显性负效应突变 (dominant-negative mutation)
- 突变型蛋白 显性负效应蛋白 (dominant-negative protein)

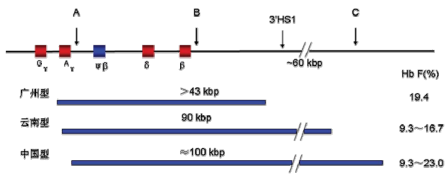


二、DNA变异可使基因功能增强

(一) 转录增强作用

- 一部分调节序列的变异会增强基因转录，使基因表达水平增高，产生异常表型。

(二) 增强子的位置效应



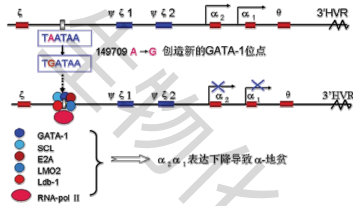
- 增强子序列因大段丢失而被带到了邻近G γ -基因的位点, 此增强子可通过“距离效应”激活G γ -基因, 其结果是使G γ -基因开放, 并上调 β -链的表达水平, 实现红细胞特异性的 γ -基因替代 β -基因的生物学位点。

(三) 剂量效应

- 基因重复可使基因表达过度
- 基因的剂量效应也是肿瘤发生机制之一

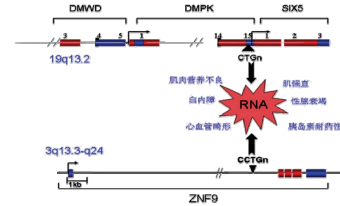
(四) SNP创造新启动子

- 人基因组中广泛分布的SNP, 包括发生在基因编码区的中性替代在内, 绝大多数点突变并不直接影响基因编码功能, 但一些有潜在调节功能。



(五) 获得性RNA堆积

- RNA在细胞内异常堆积的致病机制可以很好地解释临床表型的分子基础。



思考题

- 减弱基因功能的类型包括哪些? 单倍型不足、显性负效应的概念?
- 基因功能增强的DNA变异基本类型有哪些?
- 遗传多态性的概念?
- 基因突变的类型包括哪些?