

第三节 染色体结构变异

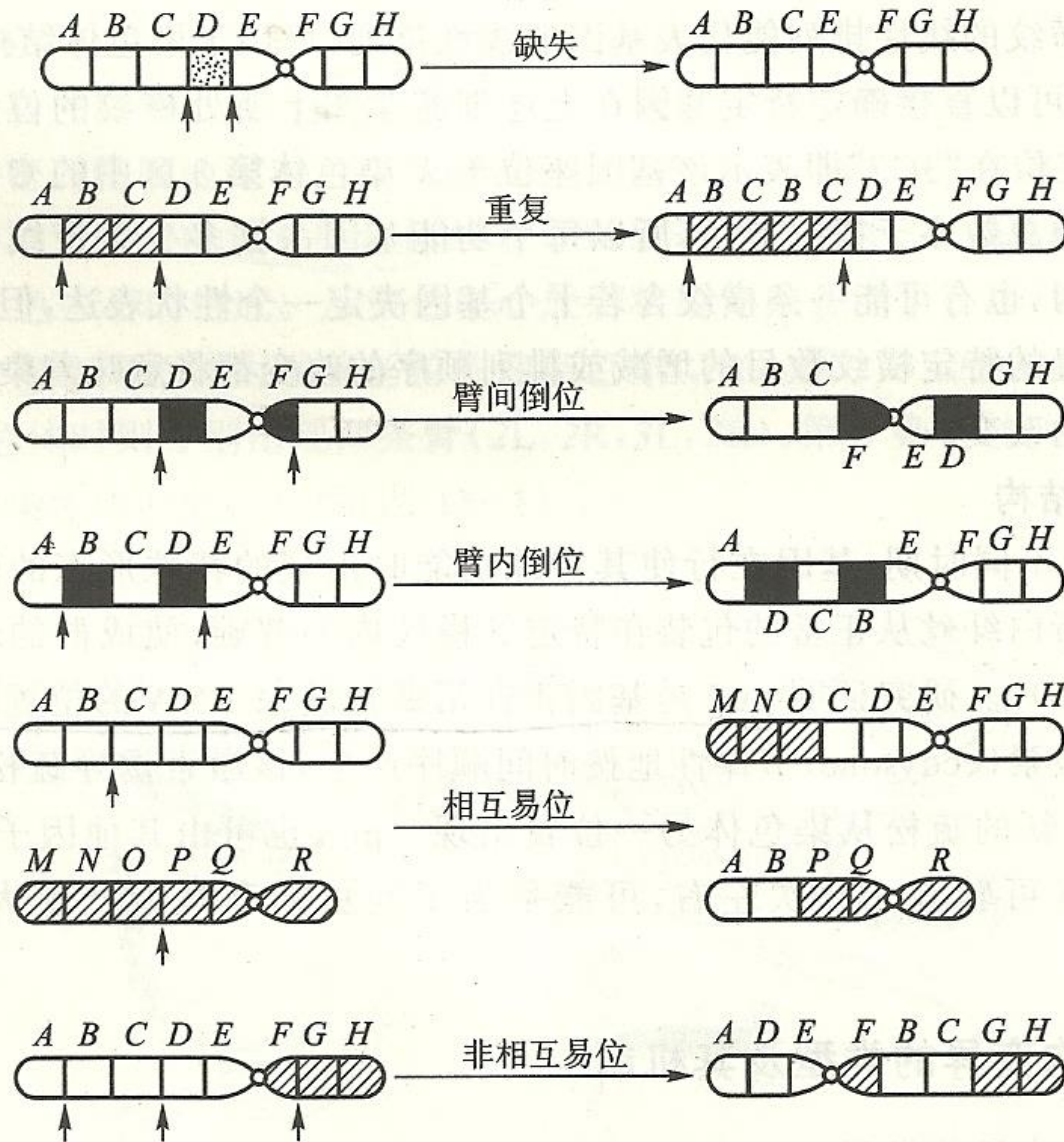

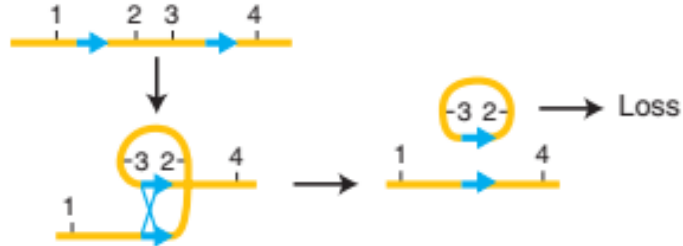

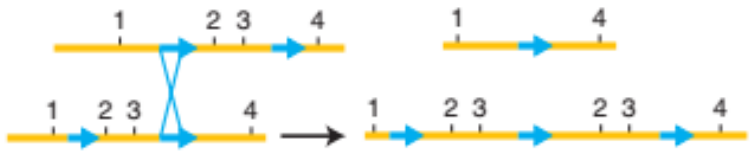

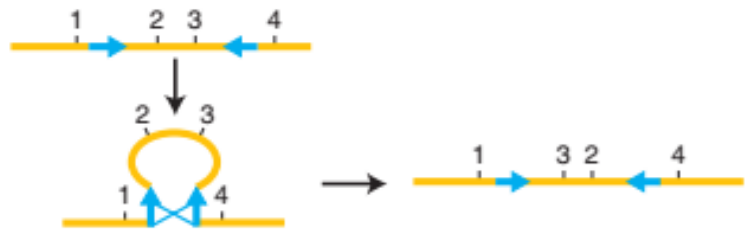
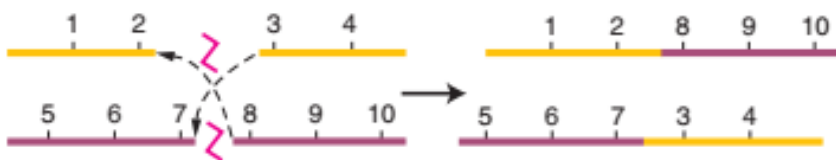
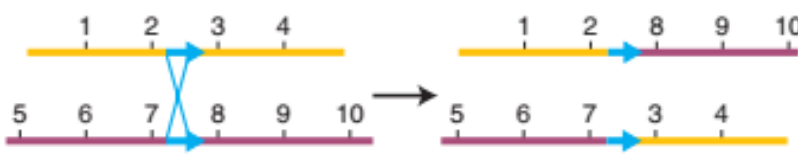






图 12-4 染色体结构变异类型



染色体结构变异的机制：染色体断裂后的异常重接

Origins of chromosomal rearrangements

	Breakage and rejoining	Crossing over between repetitive DNA
Deletion	 <p>Loss</p>	 <p>Loss</p>
Deletion and duplication		
Inversion		
Translocation		
	 Chromosome break  Joining of broken ends	 Repetitive DNA segments  Crossover

1. 缺失 (Deletion):



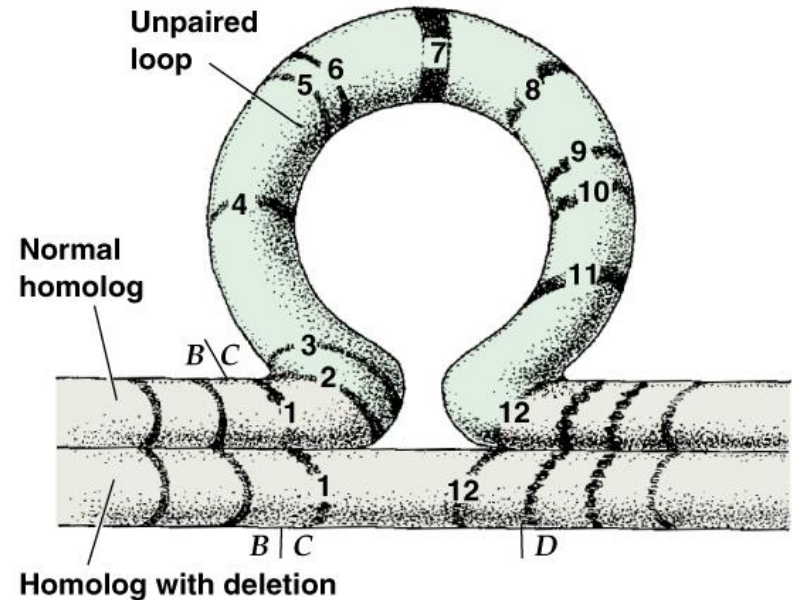
细胞学效应:

- 1) 缺失环 (deletion loop)
- 2) 染色体长度的改变

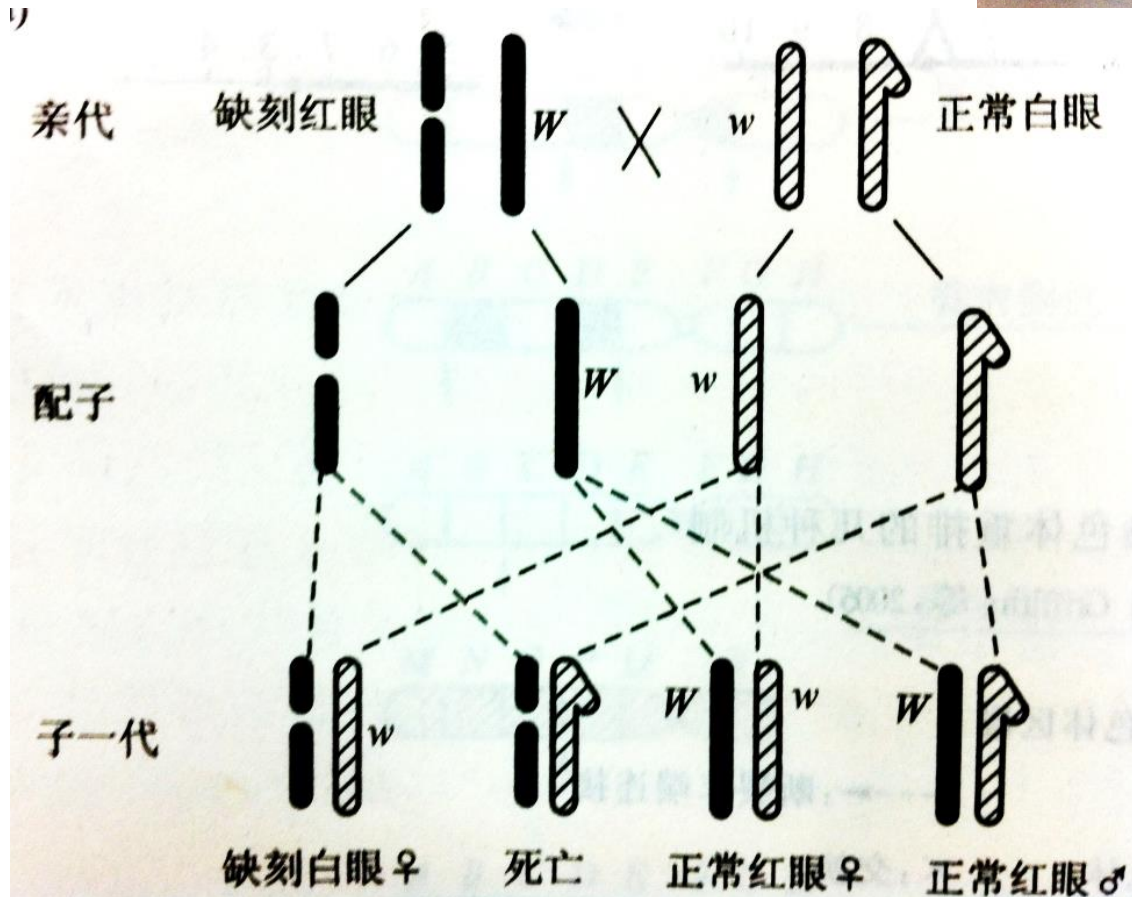
遗传学效应:

- 1) 致死效应: 如果缺失的染色体片段较大, 个体往往因缺乏正常的生活能力而引起死亡。X染色体的缺失则半合子 (XY个体) 一般也会致死。
- 2) **假显性** (pseudodominance): 由于一条染色体上显性基因的缺失, 使得其同源染色体上的隐性基因的效应表现出来。

Paired polytene chromosomes



果蝇的缺刻翅：



2. 重复 (Duplication):

类型：串联重复
反向串联重复

细胞学效应：

重复环/染色体长度的变化

遗传学效应：

- 1) 生活力下降甚至致死
- 2) 基因剂量效应
- 3) 新基因产生

Normal chromosome



Duplications



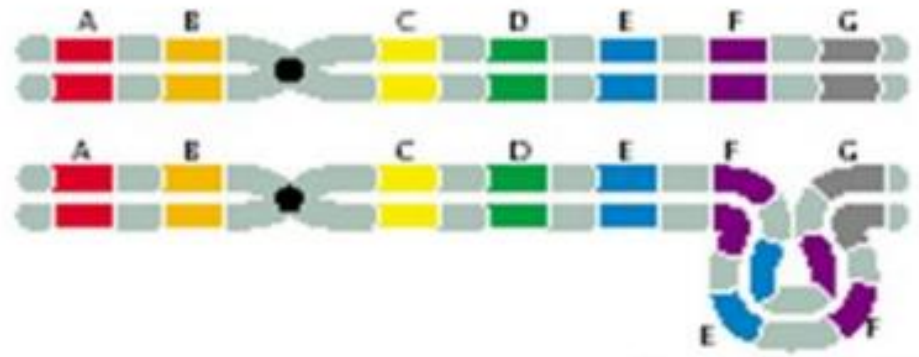
Tandem





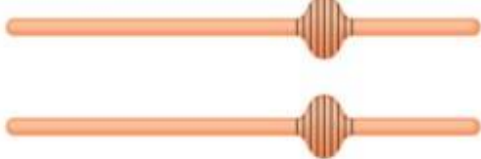

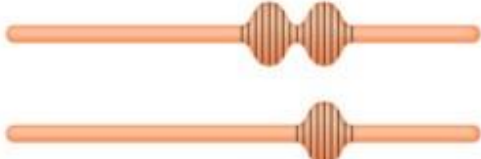

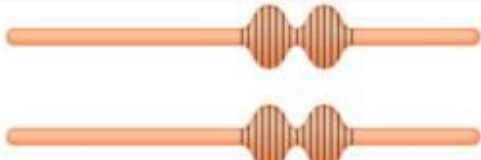

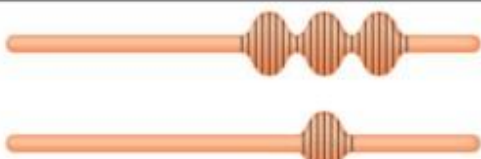
Reverse tandem



Terminal tandem

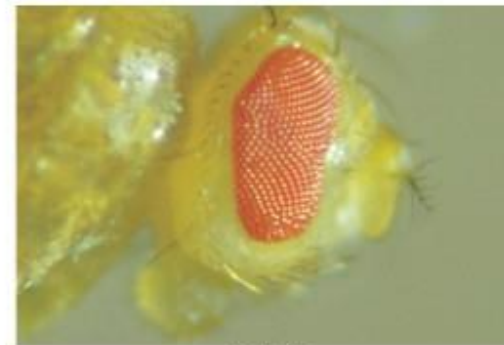


果蝇X染色体16A片段重复造成的棒眼效应

Genotype	Facet Number	Phenotype	 = 16A segments
B^+/B^+	779		
B/B^+	358		
B/B	68		
B^D/B^+	45		



B^+/B^+

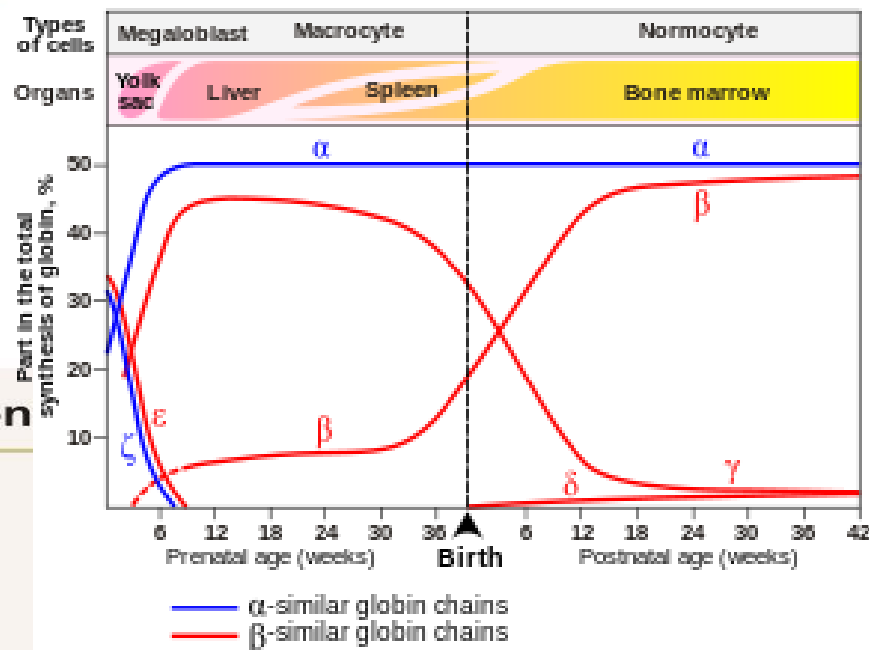
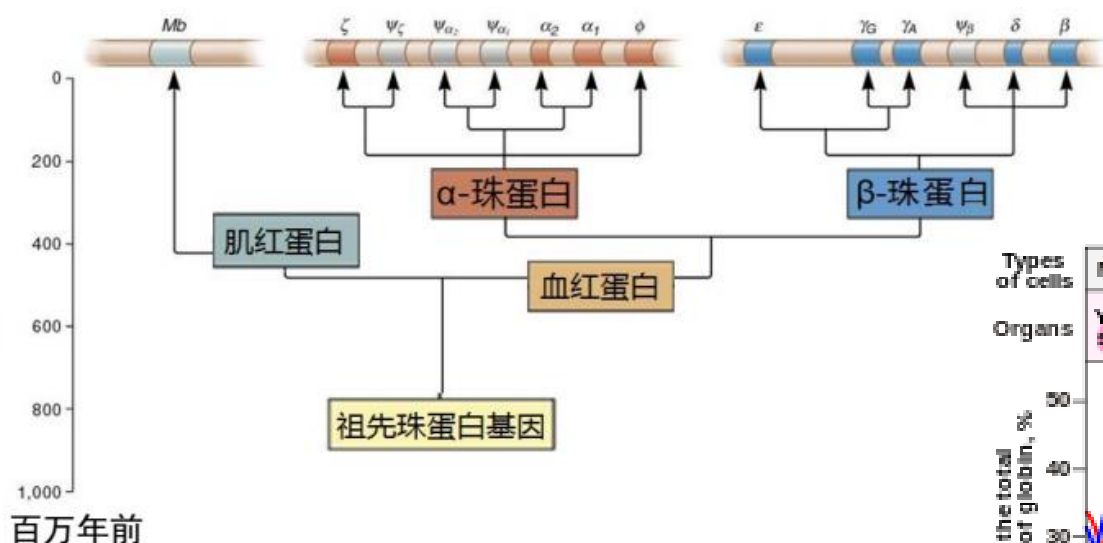


B/B^+

染色体重复带来基因重复，这也是基因组进化的重要原始材料。



例：血红蛋白基因的进化



Hemoglobin Type Chain Composition

Embryonic-Gower 1
Fetal-HbF

$\zeta_2\epsilon_2$
 $\alpha_2^G\gamma_2$
 $\alpha_2^A\gamma_2$

Adult-HbA

$\alpha_2\beta_2$

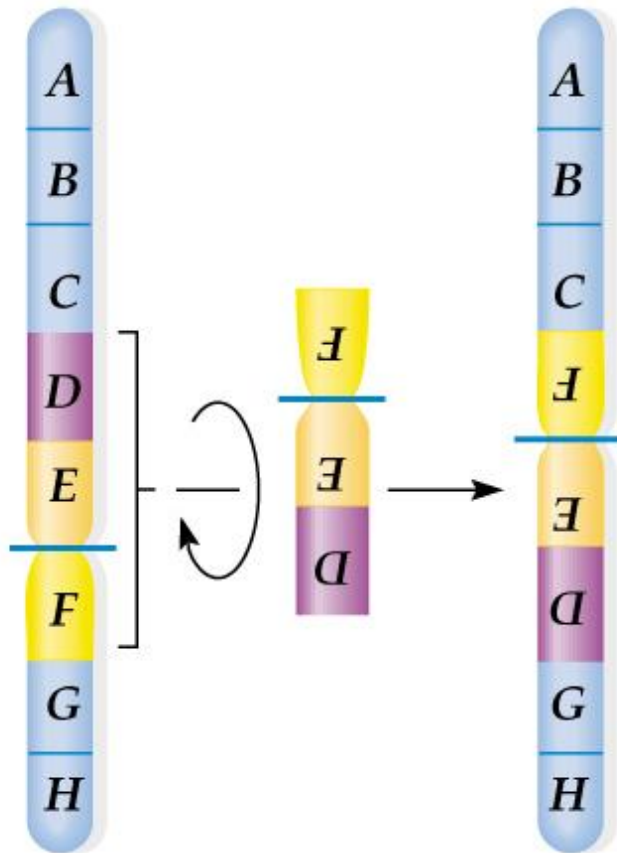
Minor adult-HbA₂

$\alpha_2\delta_2$

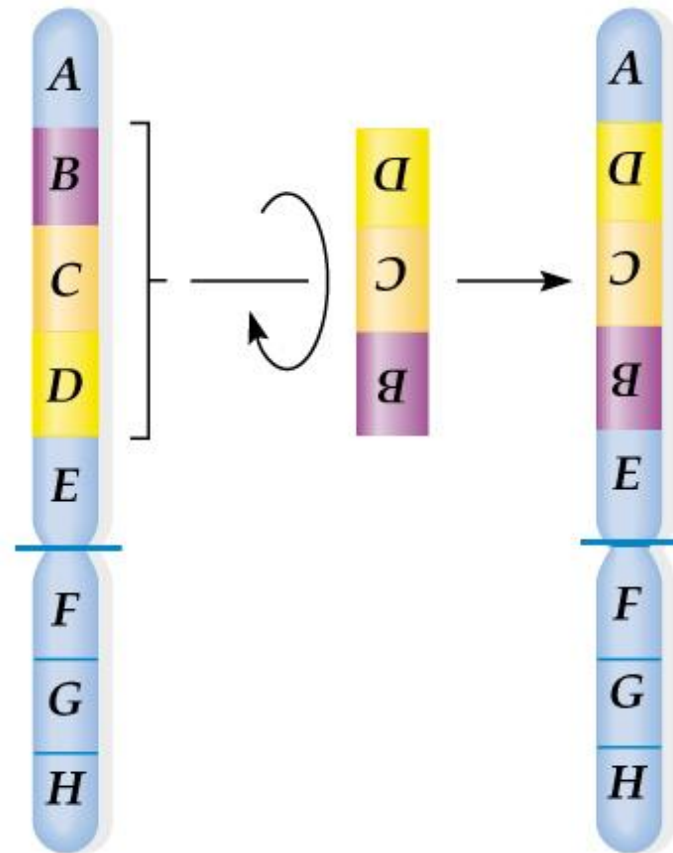
3. 倒位 (Inversion):

➤ 类型: 臂内倒位
臂间倒位

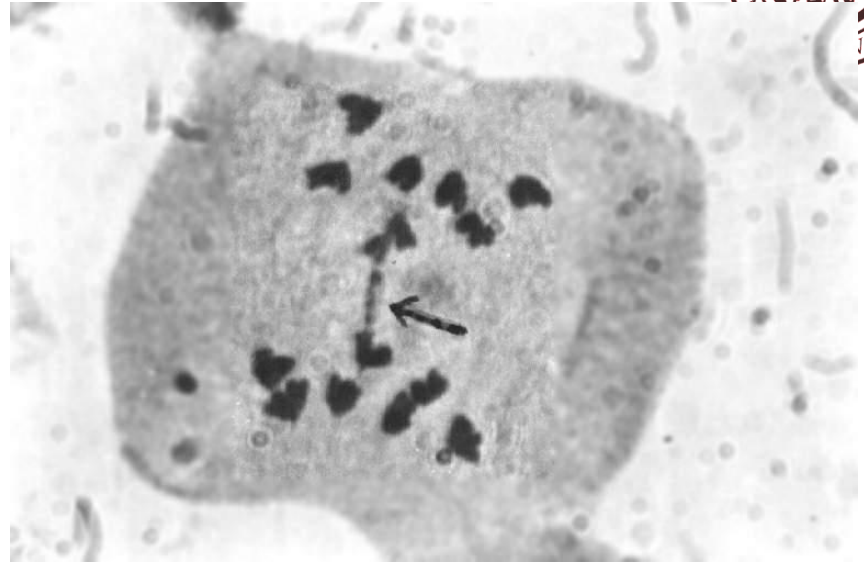
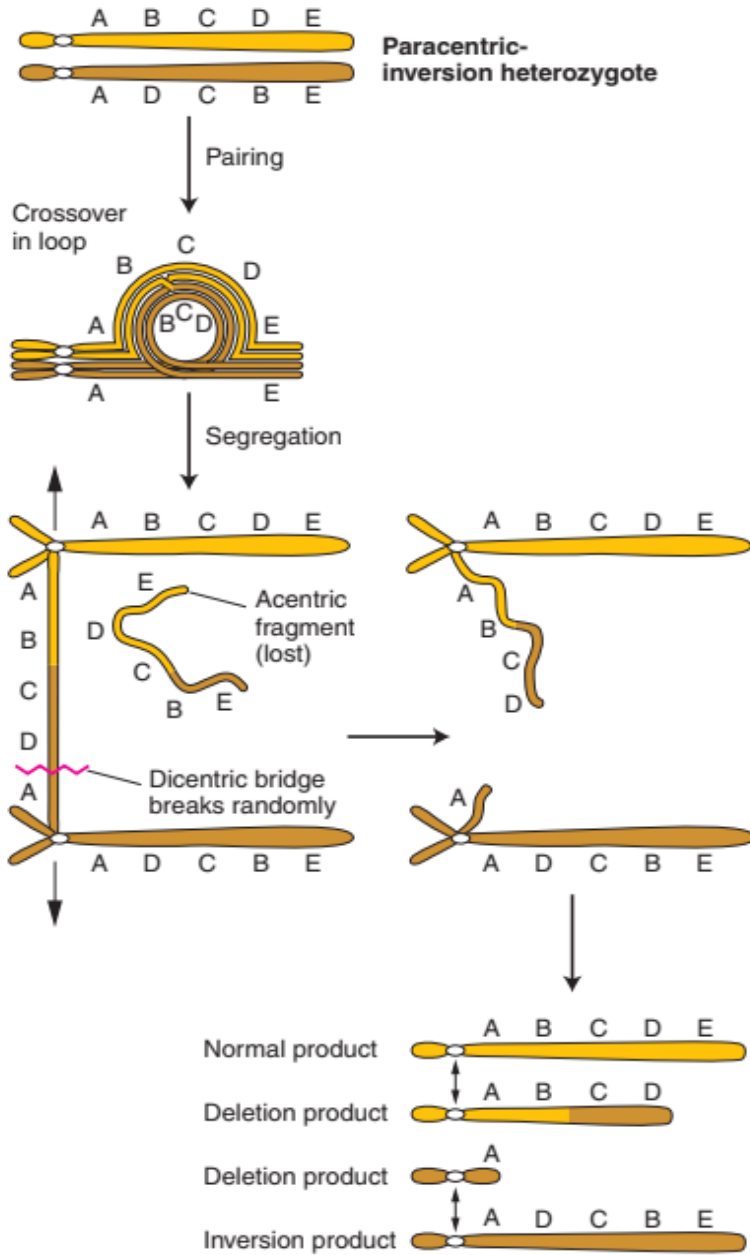
a) Pericentric inversion
(includes centromere)



b) Paracentric inversion
(does not include centromere)



➤ 细胞学效应：倒位环 (inversion loop)



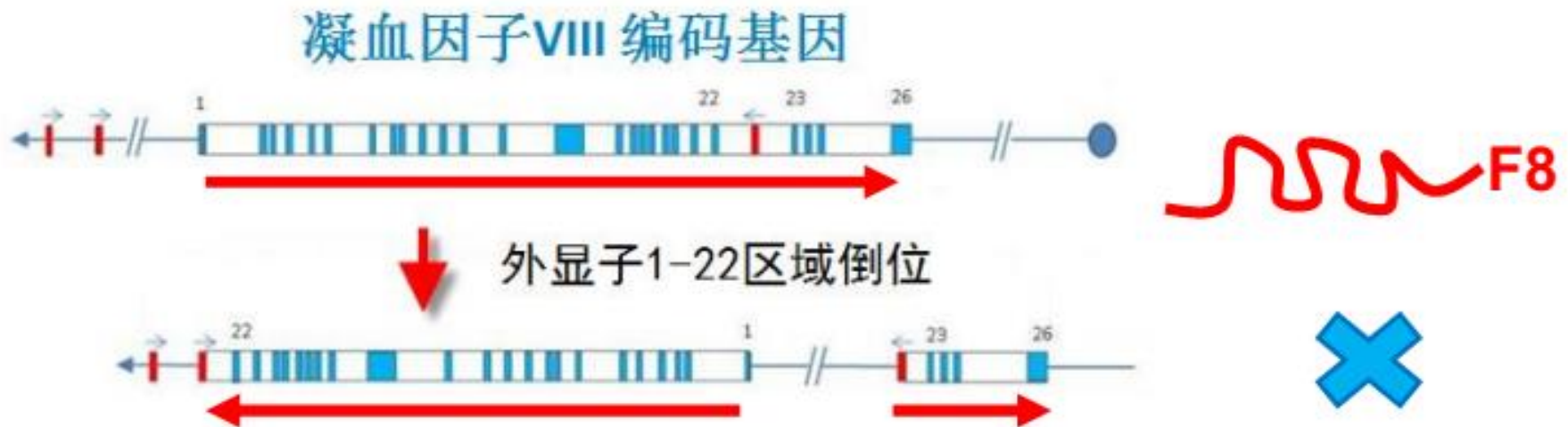
臂内倒位形成的“后期I桥”

➤ 遗传学效应：

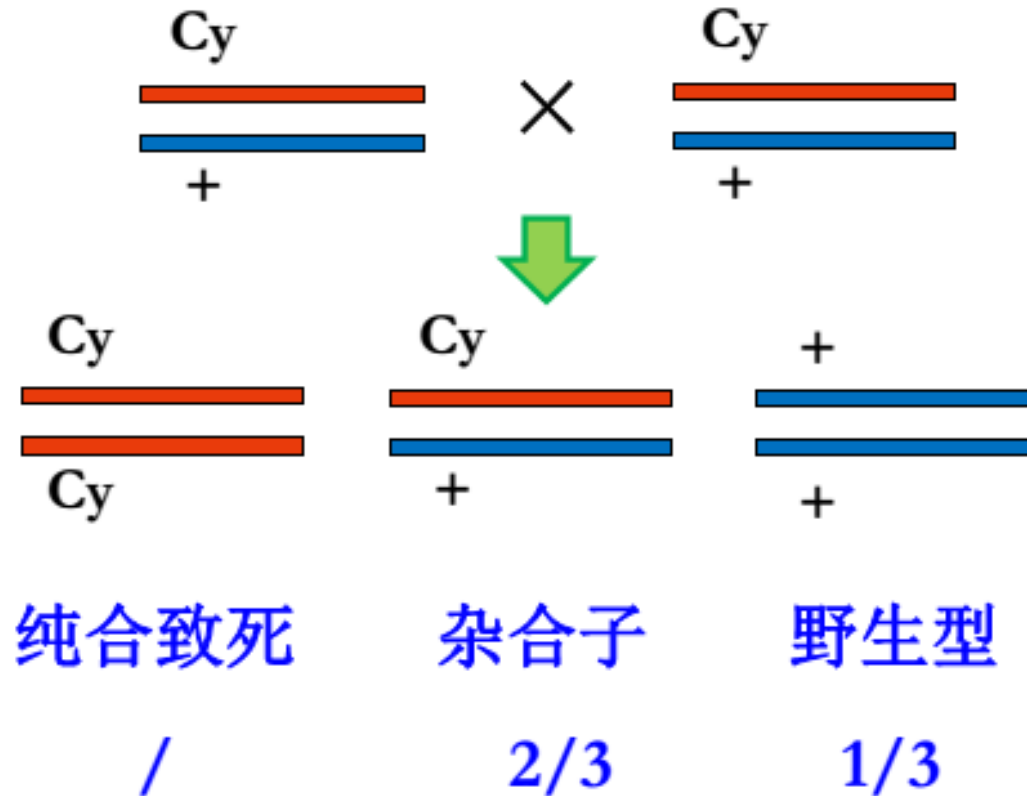
倒位环内非姐妹染色单体间发生交叉互换，而交换的产物带有缺失或重复，不能产生存活的重组配子，因而表现出**重组被抑制**的现象。

倒位的表型效应

- 配子不育：一些携带染色体倒位的男性，精液或睾丸内的精子数目显著低于正常男性；也可能是习惯性流产的原因之一。
- 断裂点效应：临床上超过50%的重症血友病A的发病机制是凝血因子VIII的编码基因外显子1-22区段的倒位。



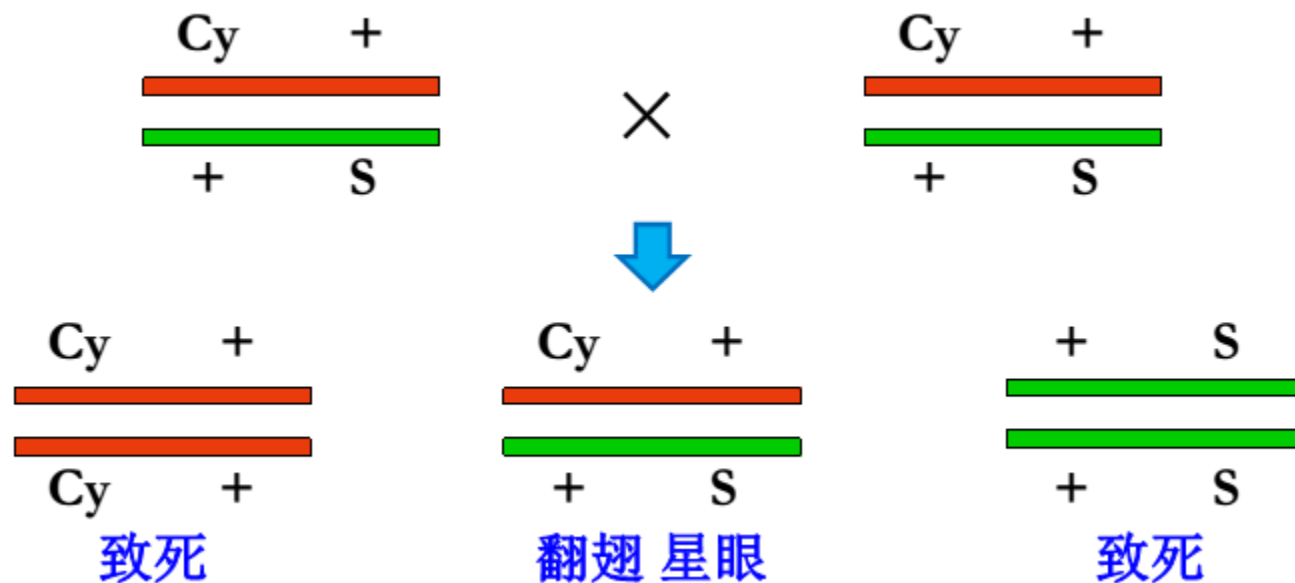
□ 倒位效应的遗传学应用



问题：如何保存这一隐性致死突变品系？



用致死基因“平衡”另一个致死基因



平衡致死系 (balanced lethal system): 永远以杂合状态同时保存两个隐性致死基因的品系。 **实现条件:** 两个非等位的隐性致死基因永远保持于一对同源染色体的不同成员上。



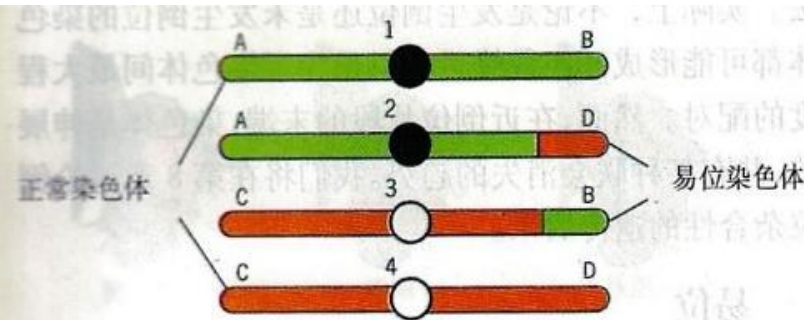
4. 易位 (Translocation)

类型:

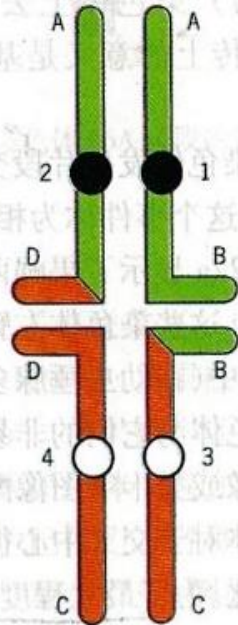
- 1) 相互易位: 最常见形式。两条非同源染色体各产生一个断裂, 并相互交换断裂片段。
- 2) 整臂易位: 两条非同源染色体的断裂点发生在着丝粒附近, 导致相互间整个臂的转移或交换。
- 3) 罗伯逊易位: 为整臂易位的特殊形式。只发生在两条**近端着丝粒**的非同源染色体之间, 各自的着丝粒区发生断裂, 两者的长臂重组形成一条大的亚中着丝粒染色体; 而重组的短臂染色体很微小, 一般在细胞分裂的过程中消失。

细胞学效应: 易位环/十字架结构

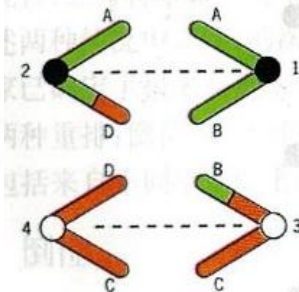
遗传学效应: 配子的半不育



(a) 易位杂合子中染色体的结构

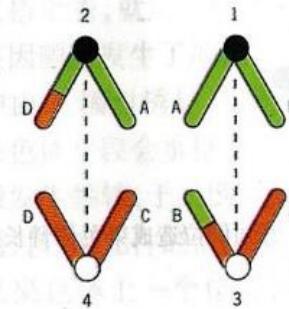


(b) 易位杂合子中染色体的配对



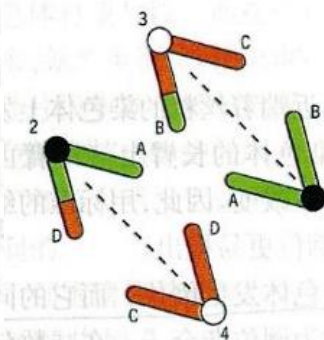
(a) 贴邻分离 I

着丝粒 1 和 3 移向一极，着丝粒 2 和 4 移向另一极，产生非整倍配子



(b) 贴邻分离 II

着丝粒 1 和 2 移向一极，着丝粒 3 和 4 移向另一极，产生非整倍配子

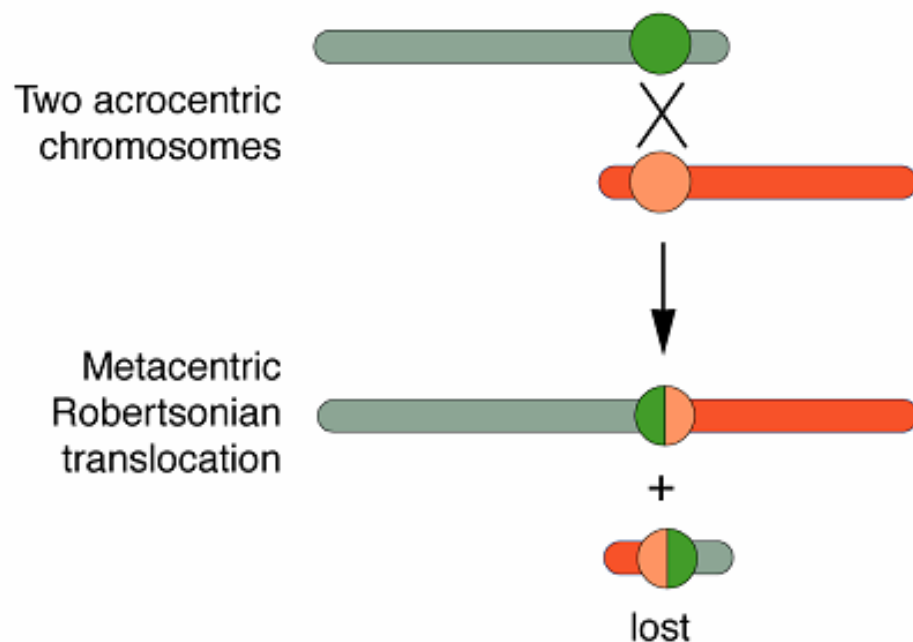


(c) 相间分离

着丝粒 2 和 3 移向一极，着丝粒 1 和 4 移向另一极，产生整倍配子

易位的结果会在杂合体中造成部分不育，而能育的配子绝大部分是由**相间分离**产生的。

- 染色体着丝粒融合的易位。罗伯逊易位会造成染色体“融合”，导致染色体数的变异。
- 这种遗传效应只可能发生在具有二对近端着丝点染色体的相互易位的情形中。



Copyright © 1997, by John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved.

(二) 染色体结构异常与人类疾病:

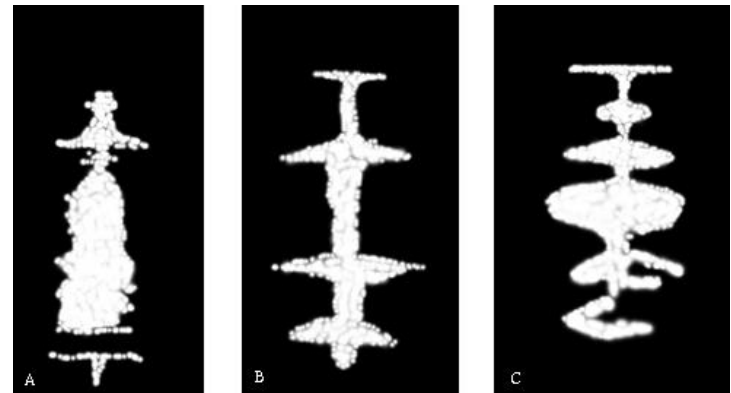
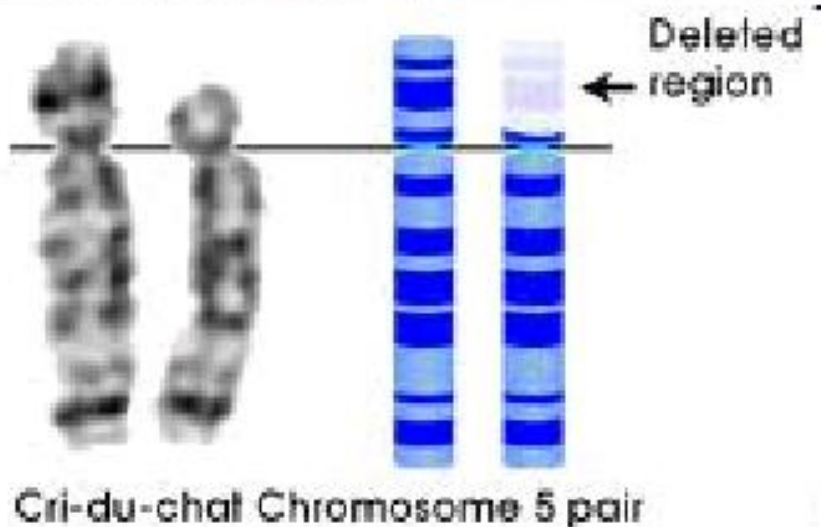
1. 5P-综合征 (猫叫综合征)

46, XX/XY, del(5p)



主征:

- 猫叫样哭声;
- 智力严重低下、眼距宽、耳位低下、生活力差;
- 多在幼年期死亡;



2. 脆性X染色体综合征

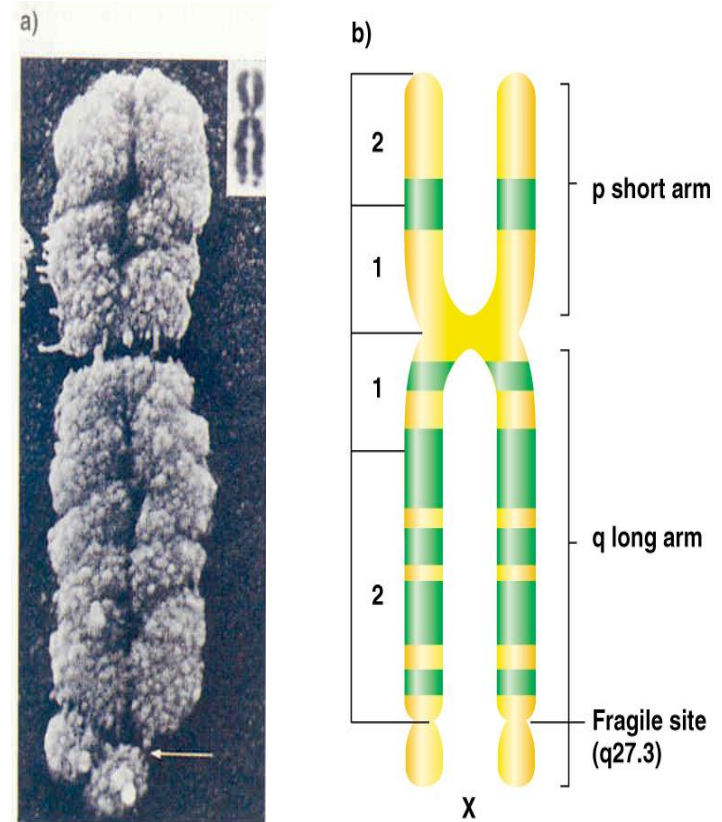
46, fra(X)Y

主征:

- 由Xq27.3位置的染色体片段重复所造成，重复染色体的部分很容易被打断，被称为脆性染色体；
- 主发男性，女性多为携带者；
- 中度至重度智力低下；
- 大头、大耳、大睾丸
- 遗传方式：XR

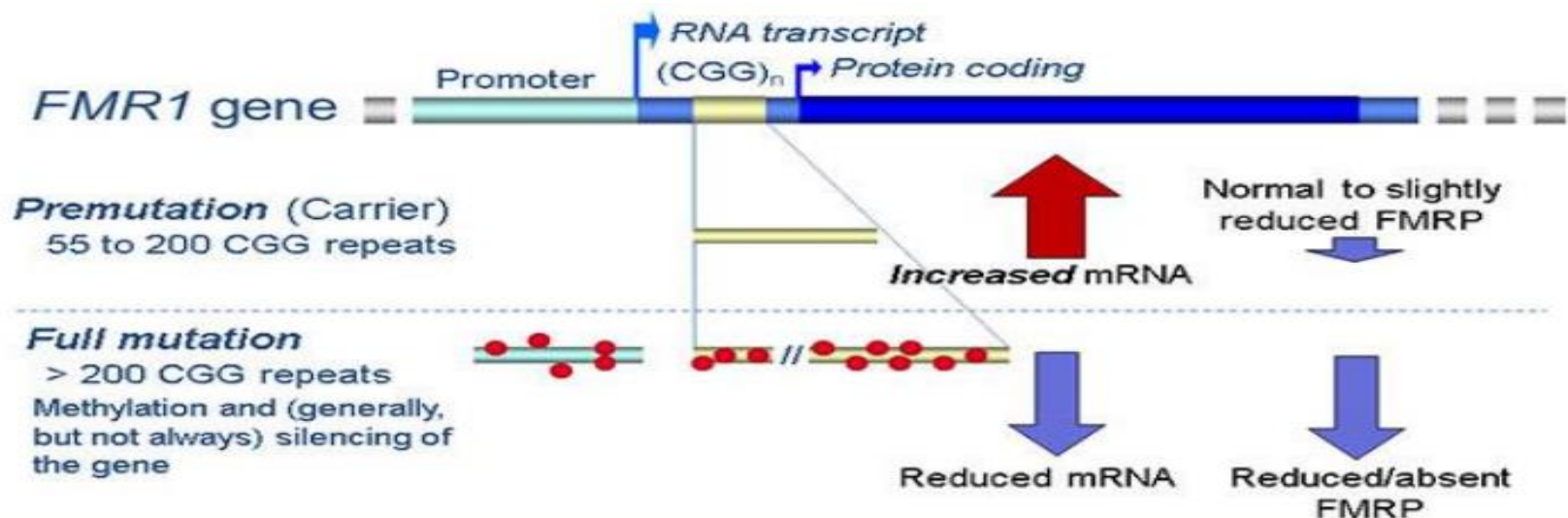


染色体脆性位点（**chromosomal fragile site**）是指在有丝分裂早期，染色体上显示出的缺口或是断裂位点的特异性区域。



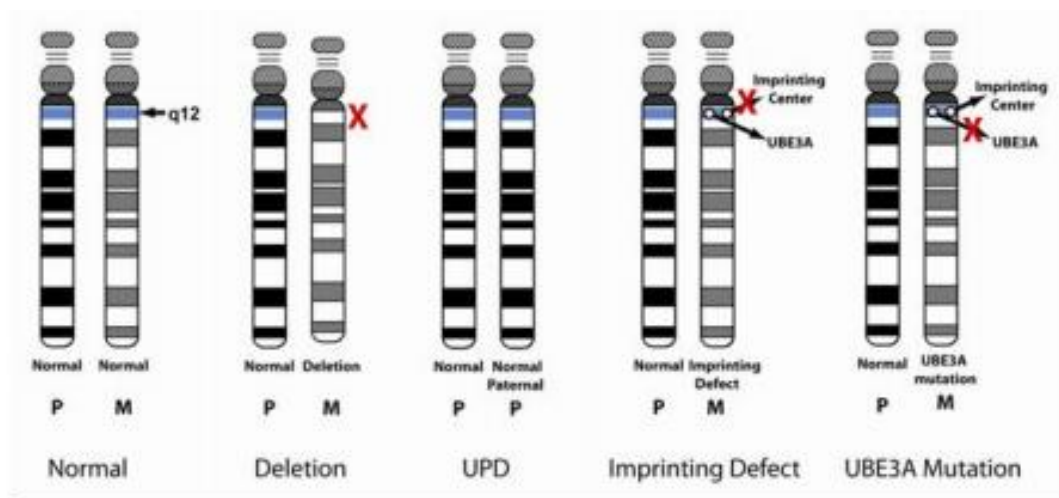
分子机制:

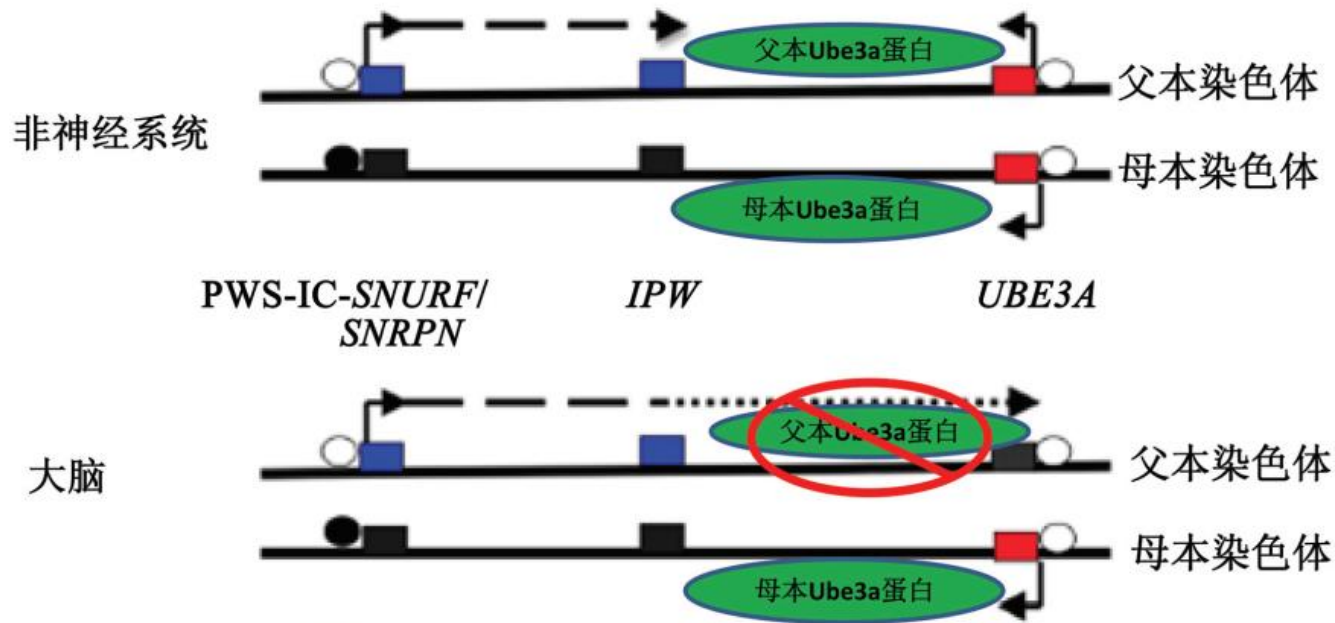
- X脆性染色体中(CGG)_n 重复数目在正常个体中是6-54个, 一些表型正常的携带者为50-200个, 而重症患者为200-1300个;
- CGG重复发生在基因FMR1内部的非翻译区, 突变FMR1存在过量重复序列, 诱导DNA甲基化, 阻止了FMR1的转录翻译;



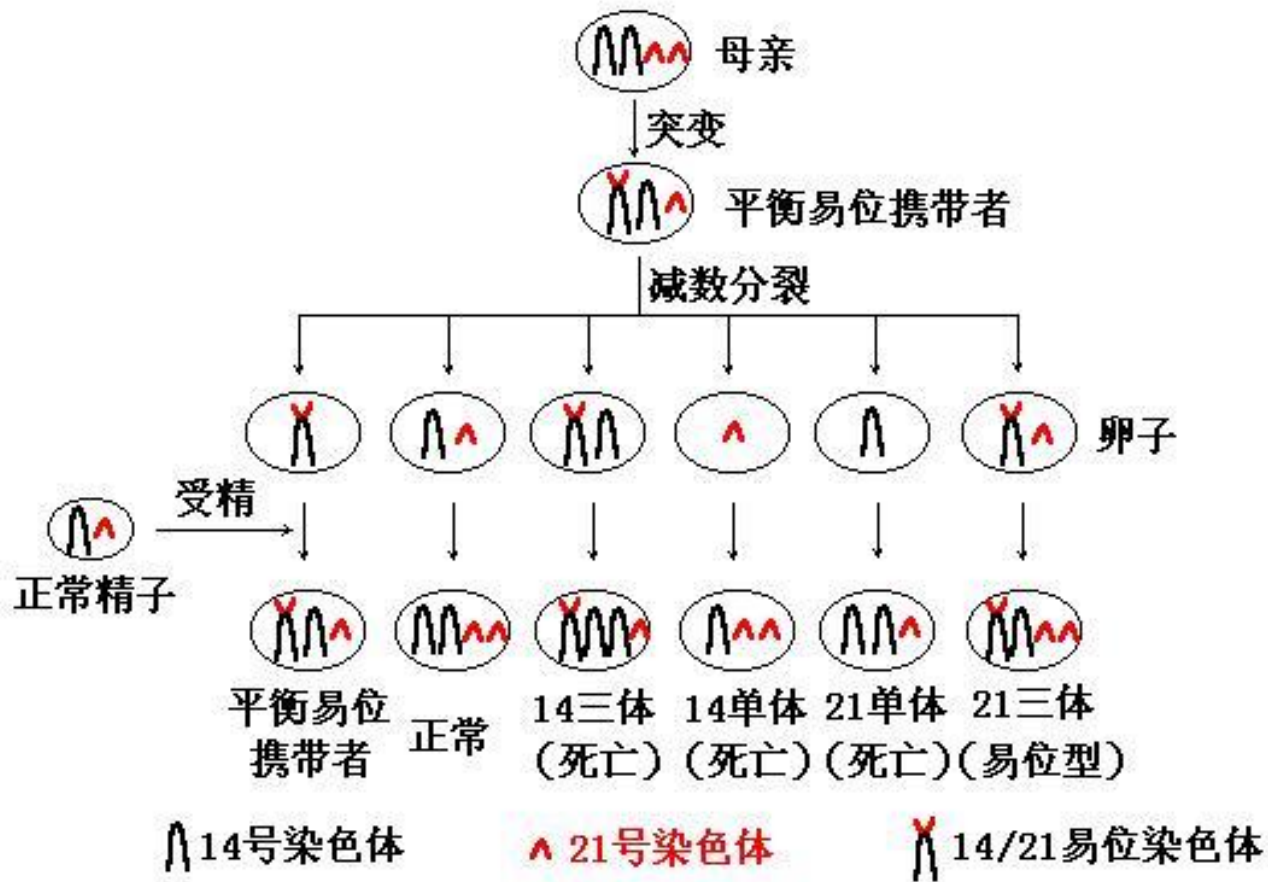
3. 天使综合征 (angelmen syndrome): 又称快乐木偶综合征

- 患儿脸上常有笑容，但严重智力低下，语言障碍，共济失调，行动能力差，常有癫痫发作；
- 全球约有1.5万名患者，发病原因主要是来自母亲的15q12区段缺失。





4. 易位型21三体综合征



平衡易位携带者核型: 45,XX,-14,-21,+t(14q21q)

易位型21三体核型: 46,XX,-14,+t(14q21q)

14/21平衡易位携带者易位染色体的传递



21号三体征的核型分布:

单纯型 (游离型), 占95%

47, XX (XY), +21

易位型, 占4-5%

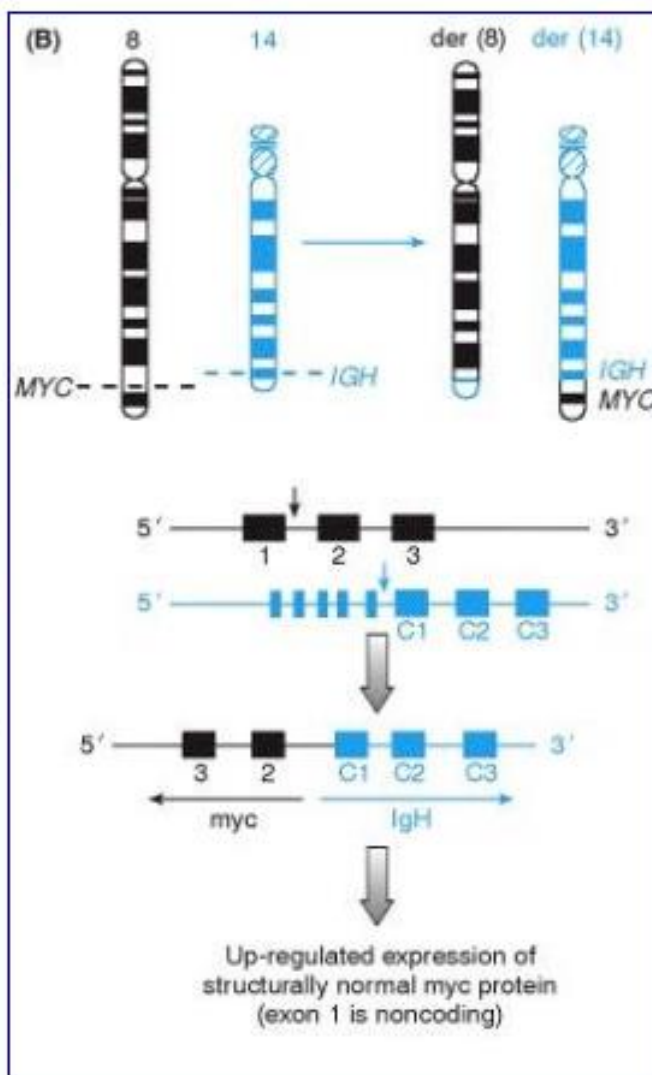
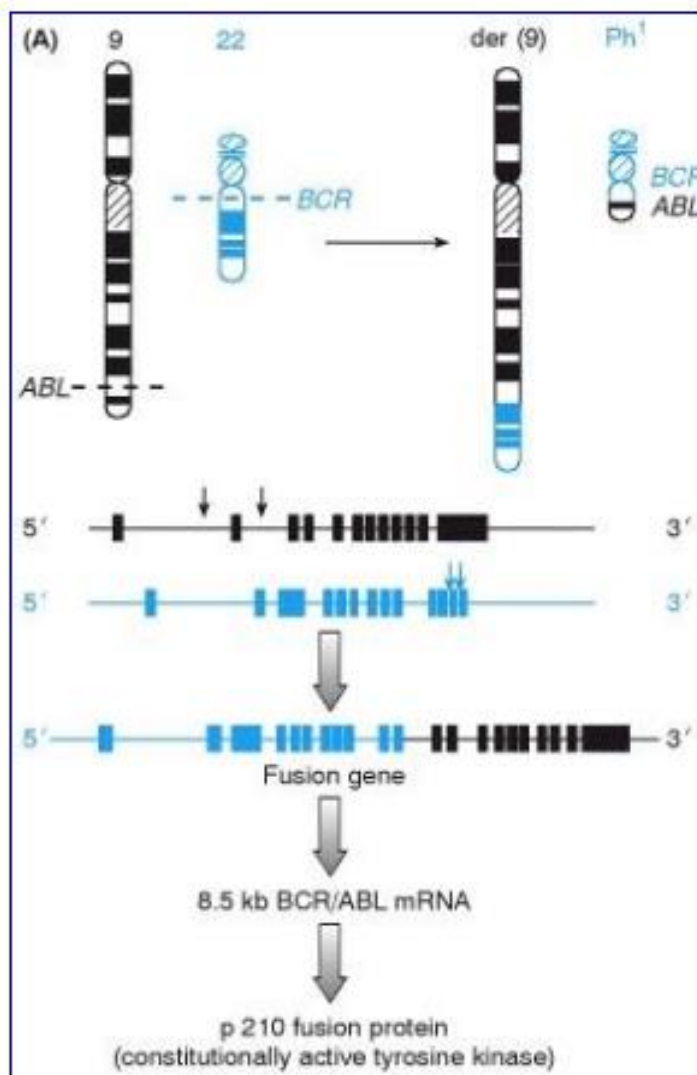
46, XX (XY), -14, +t (14q21q)

46, XX (XY), -21, +t (21q21q)

嵌合型, 占1-2%

46, XY/47, XY, +21

5. 染色体易位与肿瘤



A): 慢性髓系白血病(CML) :
chromosome 9
(c-ABL) →
chromosome 22
(BCR) 产生组成
型激活的BCR-
ABL融合蛋白 ;

B): Burkitt淋巴瘤 :
chromosome
8q(c-MYC) →
chromosome 14
(IGH) 导致c-
myc处于转录活跃
的免疫球蛋白基因
内部 , 引起过度表
达 ;



第四节 染色体畸变的描述方法

简式：染色体总数，性染色体组成，增加/缺失的染色体号，
重排染色体类型（染色体号）（臂区带）

- 重 复 (duplication) 46, XY, dup(4)(q13)
- 缺 失 (deletion) 46, XX, del(4)(q27)
- 倒 位 (inversion) 46, XX, inv(4)(q13::q24)
- 易 位 (translocation) 46, XY, t(4; 20)(q25; q12)



细胞遗传学常用符号和编写术语

符号	意义	符号	字源	意义
A-G	染色体组号	→		从→到
1-22	常染色体编号	:		断裂
X,Y	性染色体	::		断裂后重接
+, -	符号前表示整条额外增加或丢失, 符号后表示部分增长或缺失	;		区分涉及结构重排的染色体
/	嵌合体	cen	centromere	着丝粒
()	括号内结构异常染色体	dic	dicentric	双着丝粒
?	识别没有把握, 或为可疑者	del	deletion	缺失



符号	字源	意义	符号	字源	意义
dup	duplication	重复	mar	marker	标记染色体
fem	female	女性	p	Petie; petit	短臂
mal	male	男性	q		长臂
i	isochromosome	等臂染色体	r	ring chromosome	环形染色体
ins	insertion	插入	t	translocation	易位
inv	inversion	倒位	rob	robertsonian	罗伯逊易位
mat	maternal	母源	s	Satellite	随体
pat	paternal	父源	ter	terminal	染色体末端



染色体结构畸变描述示例(了解)

畸变类型	符号及其意义
环 形	46,XY,r(2)(p21q31) 46,XY,r(2)(p21→q31) 第 2 号染色体短臂 2 区 1 带与长臂 3 区 1 带相接成环形
等 臂	46,X,i(Xq) 46,X,i(X)(qter→cen→qter) 一条正常 X 染色体和一条 X 长臂等臂染色体，后者是从 X 长臂末端到着丝粒再到长臂末端
末端缺失	46,XX,del(1)(q21) 46,XX,del(1)(pter→q21:) 第 1 号染色体长臂 2 区 1 带处断裂，其远端部分缺失，保留短臂末端到长臂 2 区 1 带
中间缺失	46,XX,del(1)(q21q31) 46,XX,del(1)(pter→q21::q31→qter) 第 1 号染色体长臂 2 区 1 带处和 3 区 1 带处断裂，中间部分缺失，它们又再重新相接，所以保留从短臂末端到长臂 2 区 1 带，再与 3 区 1 带相接到长臂末端



相互易位	<p>46,XY,t(2;5)(q21;q31)</p> <p>46,XY,t(2;5)(2pter→2q21::5q31→5qter;5pter→5q31::2q21→2qter)</p> <p>第 2 号染色体长臂 2 区 1 带断裂, 其远端部易位到第 5 号染色体, 而第 5 号染色体长臂 3 区 1 带处断裂, 其远端部分易位到 2 号上, 形成 2 条新的易位染色体。一条是 2 号短臂末端到 2 号长臂 2 区 1 带处, 再接于 5 号染色体的长臂 3 区 1 带到 5 号长臂末端; 另一条是 5 号短臂末端到 5 号长臂 3 区 1 带处, 再接于 2 号染色体的长臂 2 区 1 带到 2 号长臂末端</p>
臂内倒位	<p>46,XY,inv(2)(p13p24)</p> <p>46,XY,inv(2)(pter→p24::p13→p24::p13→qter)</p> <p>断裂和连接发生于 2 号染色体短臂 1 区 3 带和 2 区 4 带处, 这部分片段倒位后重接, 使 2 区 4 带处和 1 区 3 带连接, 而 1 区 3 带处则与 2 区 4 带相接, 造成短臂 2 区 4 带到 1 区 3 带处的顺序颠倒, 但其着丝粒类型未变</p>
臂间倒位	<p>46,XY,inv(2)(p21q31)</p> <p>46,XY,inv(2)(pter→p21::q31→p21::q31→qter)</p> <p>断裂和连接发生在 2 号染色体短臂 2 区 1 带和长臂 3 区 1 带处, 位于这些带间断片顺序颠倒后重接, 使长臂 3 区 1 带连接于短臂的 2 区 1 带处, 而另一侧短臂的 2 区 1 带则与长臂的 3 区 1 带处相接, 造成 2p21-2q31 间的顺序颠倒了。由于该断片涉及着丝粒, 因此重接后的染色体着丝粒类型可以有所变化</p>

课堂练习:



1. 已知人类Hunter综合征是一个X连锁隐性遗传病。现三个家庭中父母表型均正常，而：
 - 1) 家庭A中，生下一个兼有Hunter和Turner综合征的女儿和一个有Hunter综合征的儿子；
 - 2) 家庭B中，生下表型正常的女儿和一个兼有Hunter和Klinefelter综合征的儿子；
 - 3) 家庭C中，一个女儿表型正常，一个有Hunter综合征的女儿和一个有Hunter综合征的儿子。

试解释每个家庭中孩子患病机制。



2. 对一男性性染色体的细胞学检测显示，其携带易位。Y染色体上的一小段片段缺失并插入了X染色体短臂，这一片段上包含决定男性性别分化的基因（SRY）。若该男性与一核型正常的女性结婚，这对夫妇将生下什么类型的孩子？

3. 一个表型正常的男性，携带易位染色体，有14号染色体完整的长臂，14号染色体部分短臂和21号染色体长臂的大部分（如下图所示）。该男性亦携带一条正常的14号染色体和一条正常的21号染色体。如果他和一位细胞学上与表型上均正常的女性结婚，这对夫妇有可能会生下表型异常的小孩吗？

