



# 课程评价

成绩比重	10%	20%	20%	50%
考核内容	出勤（2次无故缺席计0分）	小组汇报及讨论（20分）	作业完成情况（按时提交）	期末闭卷考试成绩 x 0.5

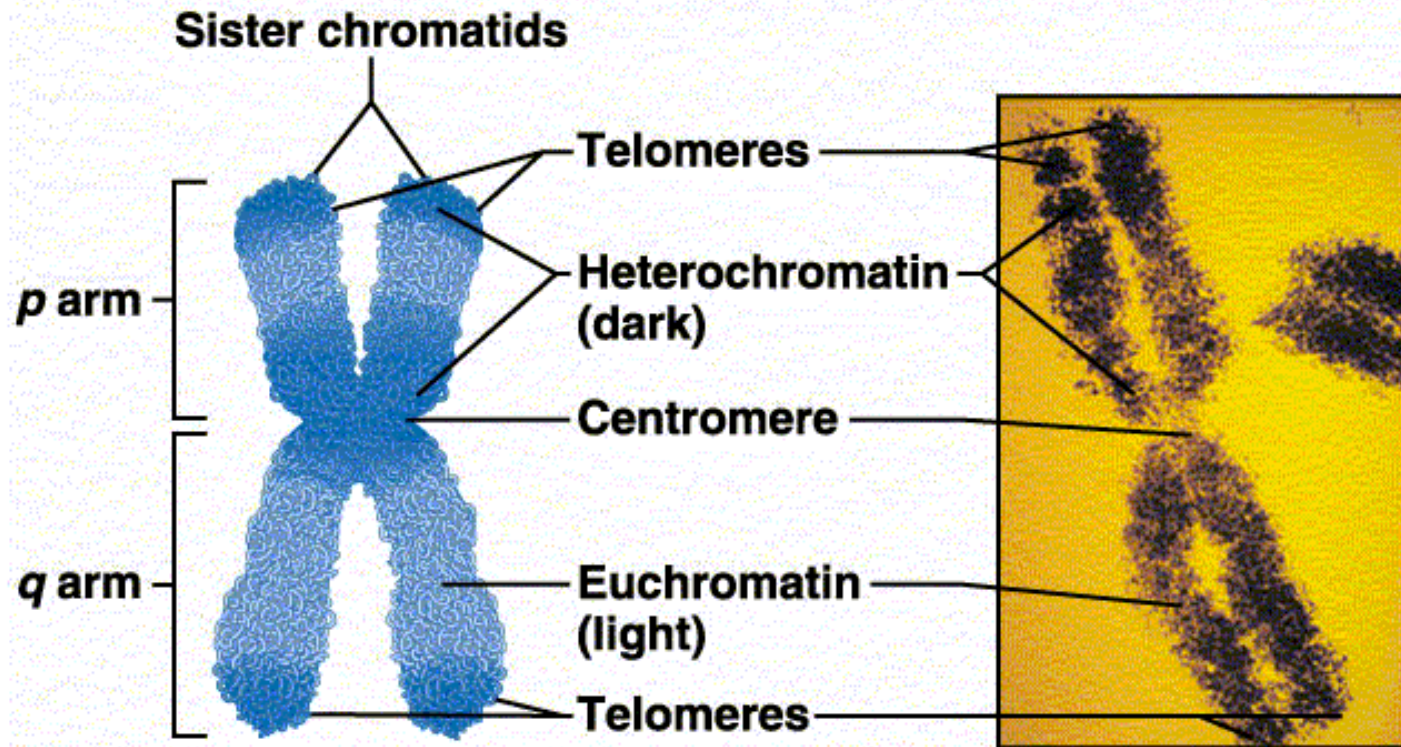
## 小组汇报方式：

- 1) 4-5人为一组，根据指定课程框架组织汇报；
- 2) 汇报形式：PPT讲解30-40分钟（组员自行分配内容及时间），要求：理解内容、条理清晰、表达流畅、适当举例拓展；后续提问及讨论；
- 3) 教师综合汇报及讨论情况评分。

# 第十章 染色体变异

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.

## Anatomy of a chromosome





## 本章关键问题：

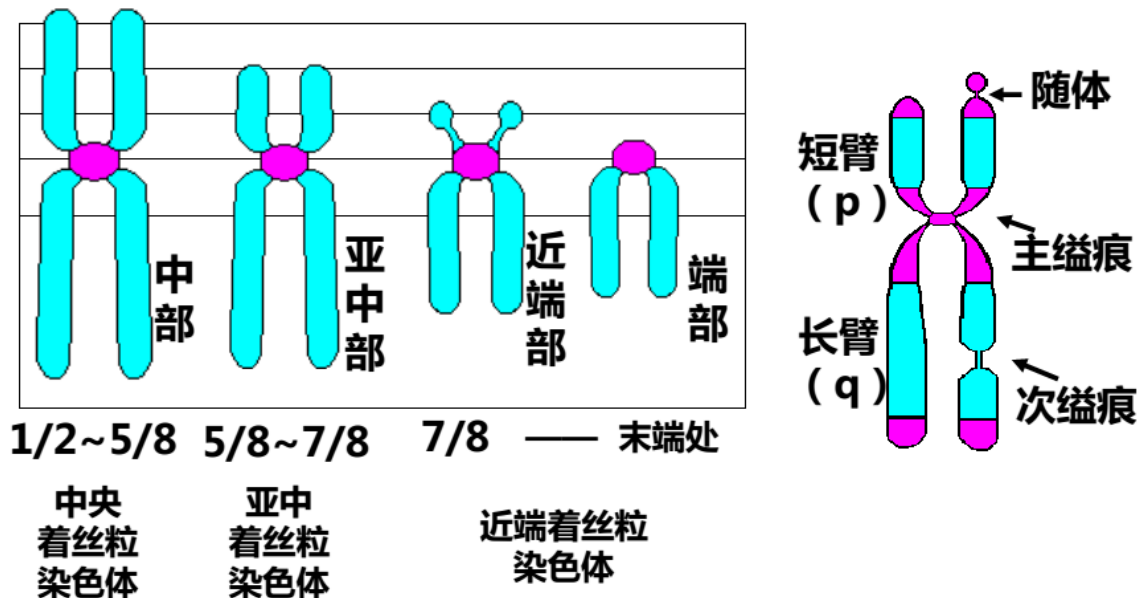
- 1. 用什么技术可以看到并研究位于细胞内部的染色体？**
- 2. 如果增加某种生物细胞中染色体组的数目，将会导致怎样的结果？**
- 3. 什么是多线染色体？**
- 4. 染色体结构的改变，将会导致怎样的结果？**

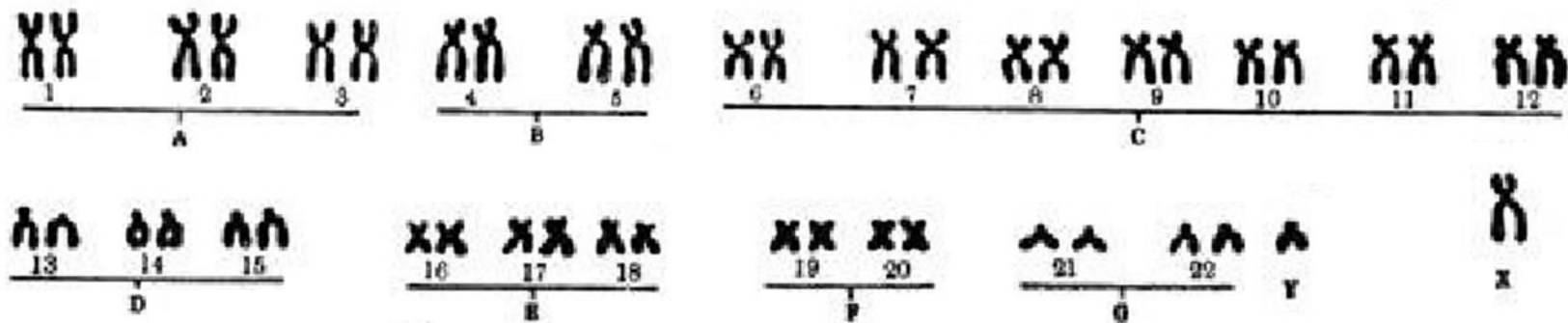
# 一、染色体分析技术（智慧树课程）

## 1、核型和分组

将一个细胞内的染色体按照一定的顺序排列起来所构成的图象称为该细胞的**核型(karyotype)**，确定其是否与正常核型一致的过程，称为核型分析（karyotype analysis）。

### 染色体的形态与类型





组号	染色体号	形态大小	着丝粒位置	随体	副缢痕
A	1~3	最大	中央 ( 1, 3 ) 亚中央 ( 2 )	无	1 常见
B	4~5	次大	亚中央	无	
C	6~12, X	中等	亚中央	无	9 常见
D	13~15	中等	近端	有	
E	16~18	小	中央 ( 16 ) 亚中央 ( 17, 18 )	无	16 常见
F	19~20	次小	中央	无	
G	21~22, Y	最小	近端	21有22有	

用一些特定的染料和处理技术，来使染色体出现深浅或明暗带纹以鉴别染色体的技术称为**染色体显带技术(chromosome banding)**，使分析的分辨率提高至约为5 Mbp。



**G显带(G banding)**: 将染色体经热、碱或蛋白酶等预处理后进行Giemsa染色后获得的带型。其观察简便、且标本易长期保存，因此使用最广泛。

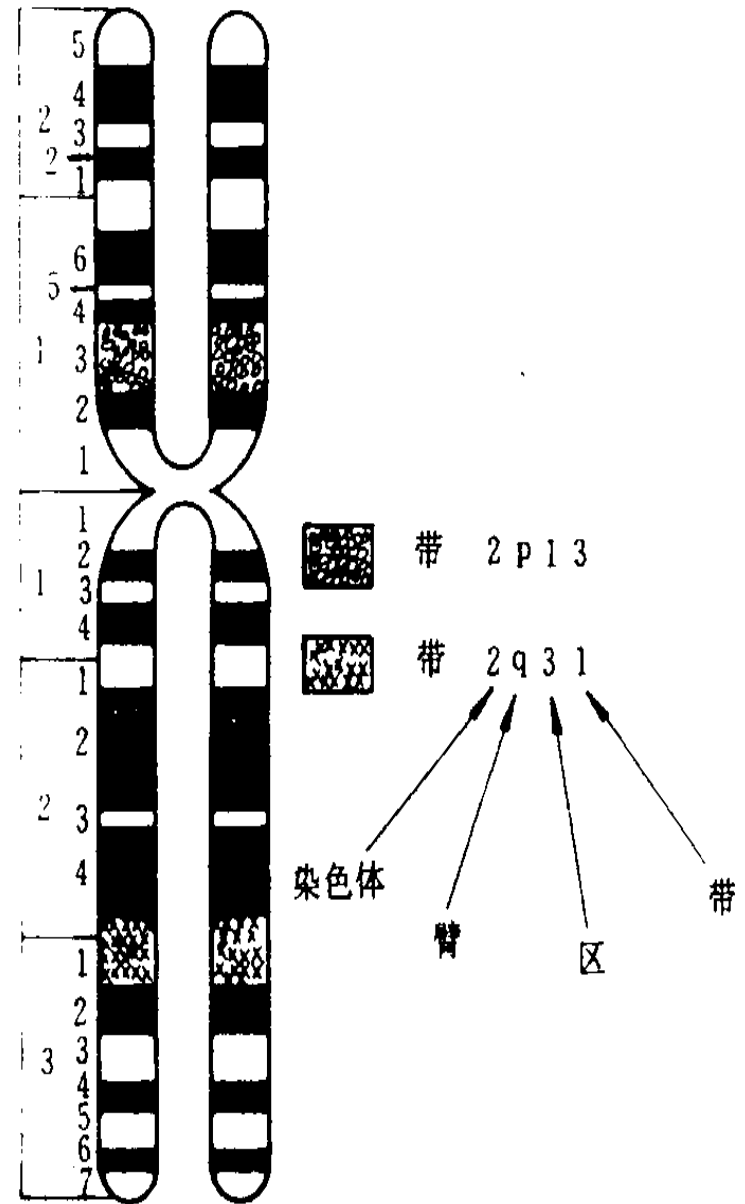


## 2、显带染色体模式图和命名原则

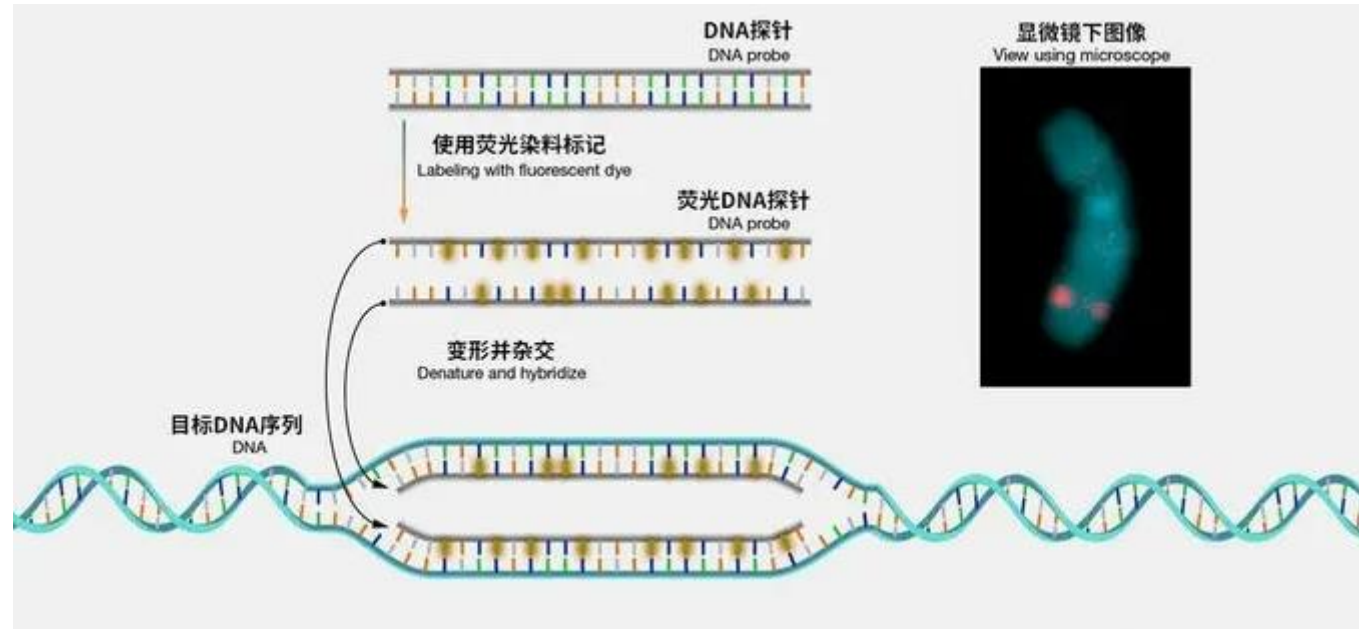
**界标(landmark)**：确认每一条染色体上具有的稳定和有显著形态学特征的指标，包括染色体两臂顶端、着丝粒和明显的带。

**区(region)**：位于相邻两界标之间的染色体区域。

**带(band)**：指显带处理后染色体呈现深浅或明暗的部分，是连续的，**没有非显带区**。

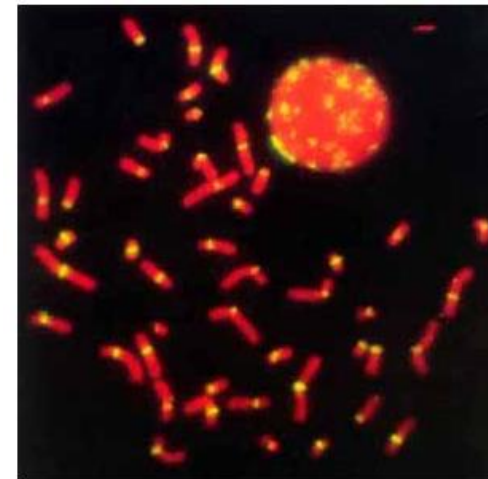


# FISH(fluorescence in situ hybridization): 荧光标记的原位杂交技术



*Locus specific probes (Top)*

*Alpha satellite centromere probes (Right)*

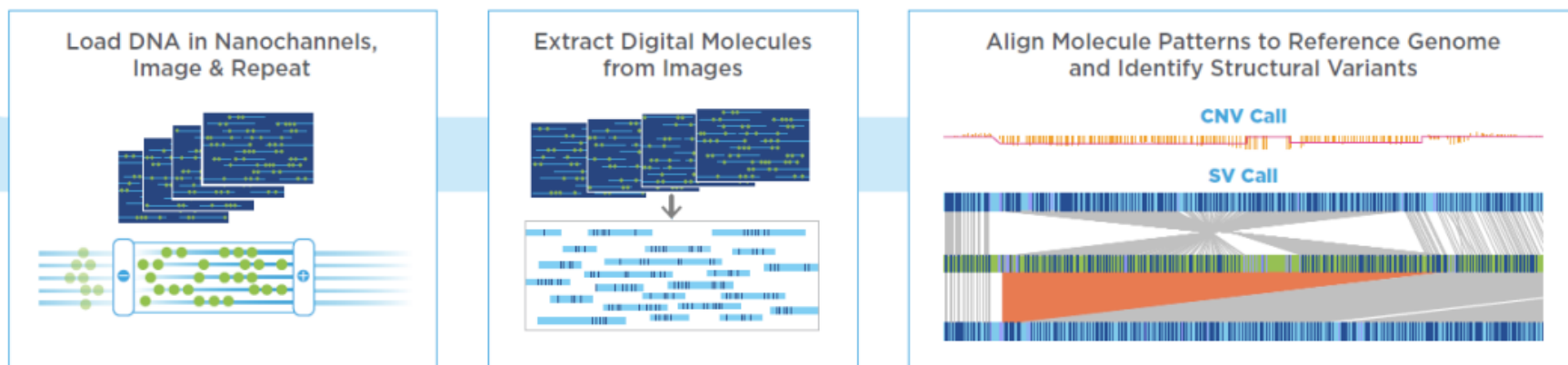




# Bionano全基因组光学图谱 (Optical Genome Mapping/OGM) 技术



## High-throughput, High-resolution Imaging of Ultra-Long DNA Molecules



OGM分辨率约为 500 bp

## 第二节 染色体数目变异

- 染色体组：一个物种的配子中含有的染色体数，用 $n$ 表示。
- 单倍体 (haploid,  $n$ )：细胞核中含有一个完整染色体组的生物体或细胞。
- 二倍体 (diploid,  $2n$ )



杰克跳蚁  
 $2n=2$



赤麋  
 $2n=6,7$



心叶瓶尔小草  
 $2n=1260$



## ○ 染色体数目变异的类型：

类型	公式	染色体组
<b>整倍体</b>		
单倍体	$n$	(ABCD)
双倍体	$2n$	(ABCD) (ABCD)
三倍体	$3n$	(ABCD) (ABCD) (ABCD)
同源四倍体	$4n$	(ABCD) (ABCD) (ABCD) (ABCD)
异源四倍体	$4n$	(ABCD) (ABCD) (A'B'C'D') (A'B'C'D')
<b>非整倍体</b>		
单体	$2n-1$	(ABCD) (ABC)
三体	$2n+1$	(ABCD) (ABCD)(A)
四体	$2n+2$	(ABCD) (ABCD)(AA)
双三体	$2n+1+1$	(ABCD) (ABCD)(AB)
缺体	$2n-2$	(ABC) (ABC)

# (一) 整倍体

## 1. 单倍体 (haploid)

- 动物：一般不存在单倍体，例外：某些昆虫类

雌蜂( $2n$ ) + 蜂王浆  $\rightarrow$  蜂王(有产卵能力)

雌蜂( $2n$ ) + 普通营养  $\rightarrow$  普通蜂(工蜂, 无产卵能力)

孤雌生殖 ( $n$ )  $\rightarrow$  雄蜂

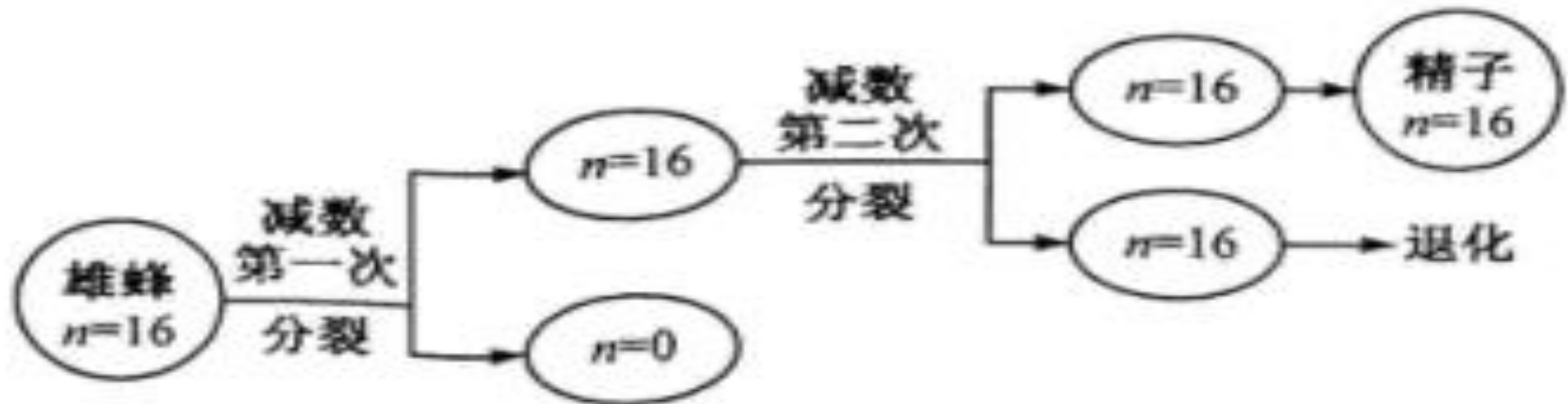
正常受精卵  $\rightarrow 2n$  为雌蜂

雌蜂孤雌生殖  $\rightarrow n$  为雄蜂

喂蜂王浆

假减数分裂

雌雄蜂的发育



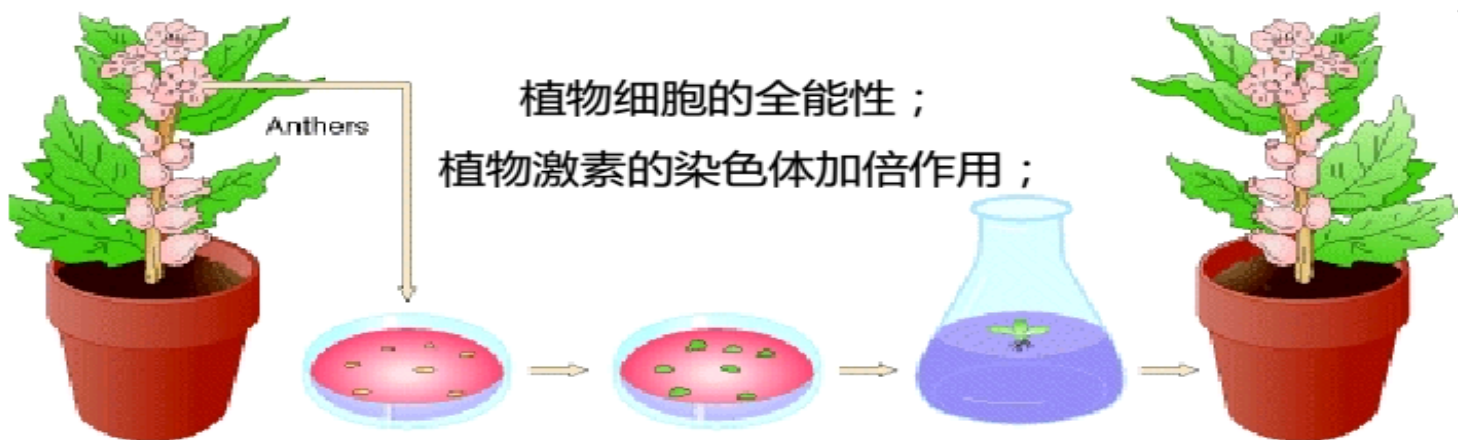
植物：相对普遍，主要由未受精的卵细胞发育而成。

植株小、生活力弱，且基本不育。

- 单倍体在减数分裂时，染色体为**单价体**（没有可以配对的同源染色体进行联会），从而随机地分向两极，形成的配子是高度不育的。

**育性的重要条件：配子中具有完整的染色体组！**

- 育种优势：可通过染色体加倍获得**双单倍体**，遗传稳定且表型正常，被广泛应用于植物的花药培养。目的是为了在很短的时间内获得纯系，缩短育种周期。





**多倍体(polyploid):** 具有三个或三个以上染色体组的整倍体

## 多倍体的特征——形态特征

- 细胞与细胞核体积增大;
- 组织器官(叶片、花朵等)巨大化, 生物个体更高大粗壮;
- 成熟期延迟、生育期延长。



**生理特征:** 由于基因剂量效应, 同源多倍体的生化反应与代谢活动加强; 许多性状的表现更强。如:

- 大麦同源四倍体籽粒蛋白质含量比二倍体原种增加10-12%;
- 玉米同源四倍体籽粒胡萝卜素含量比二倍体原种增加43%。

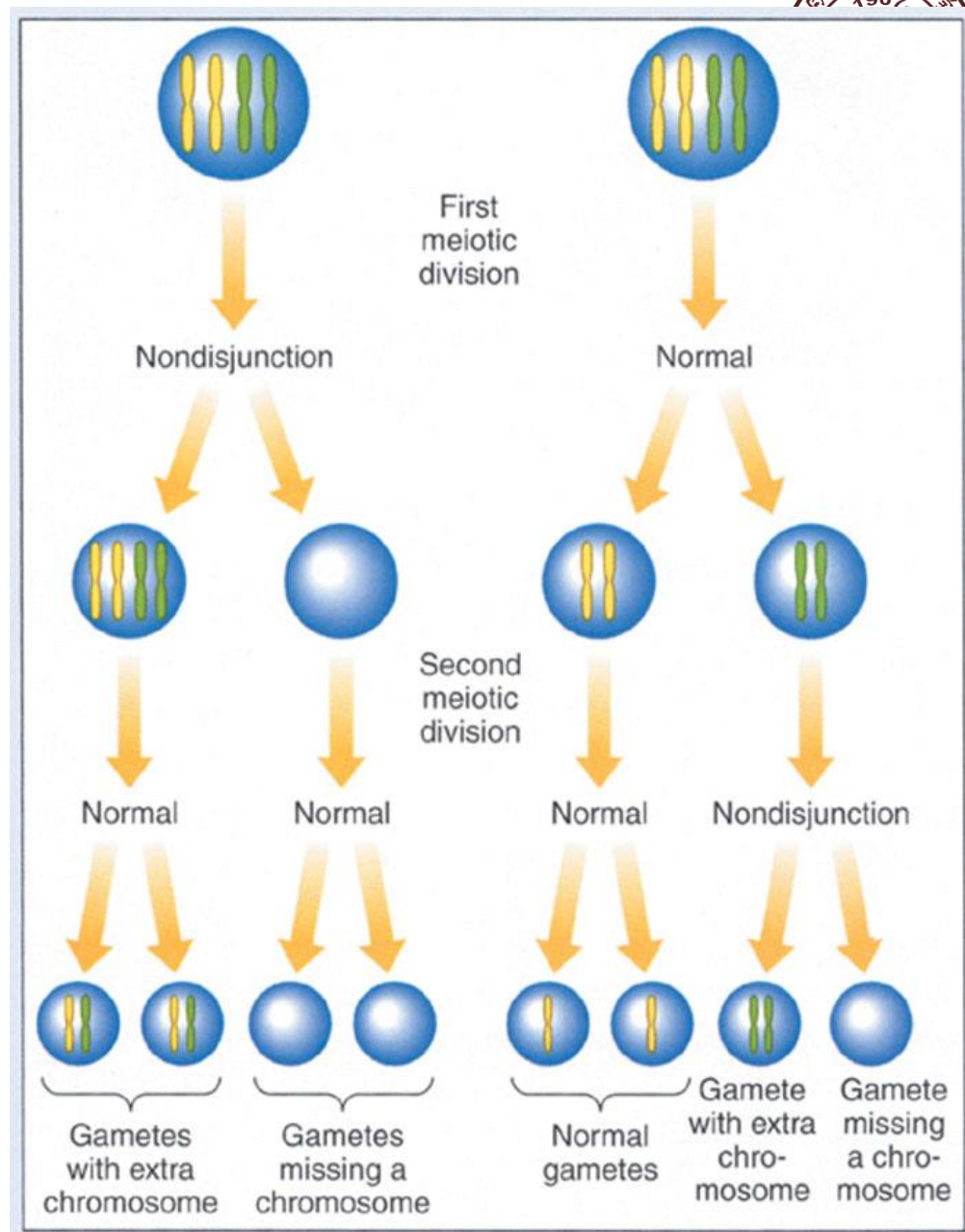


# 多倍体的形成途径

## 1. 未减数配子结合

◆ 桃树( $2n=16$ )的未减数配子( $n=16$ )融合形成同源多倍体

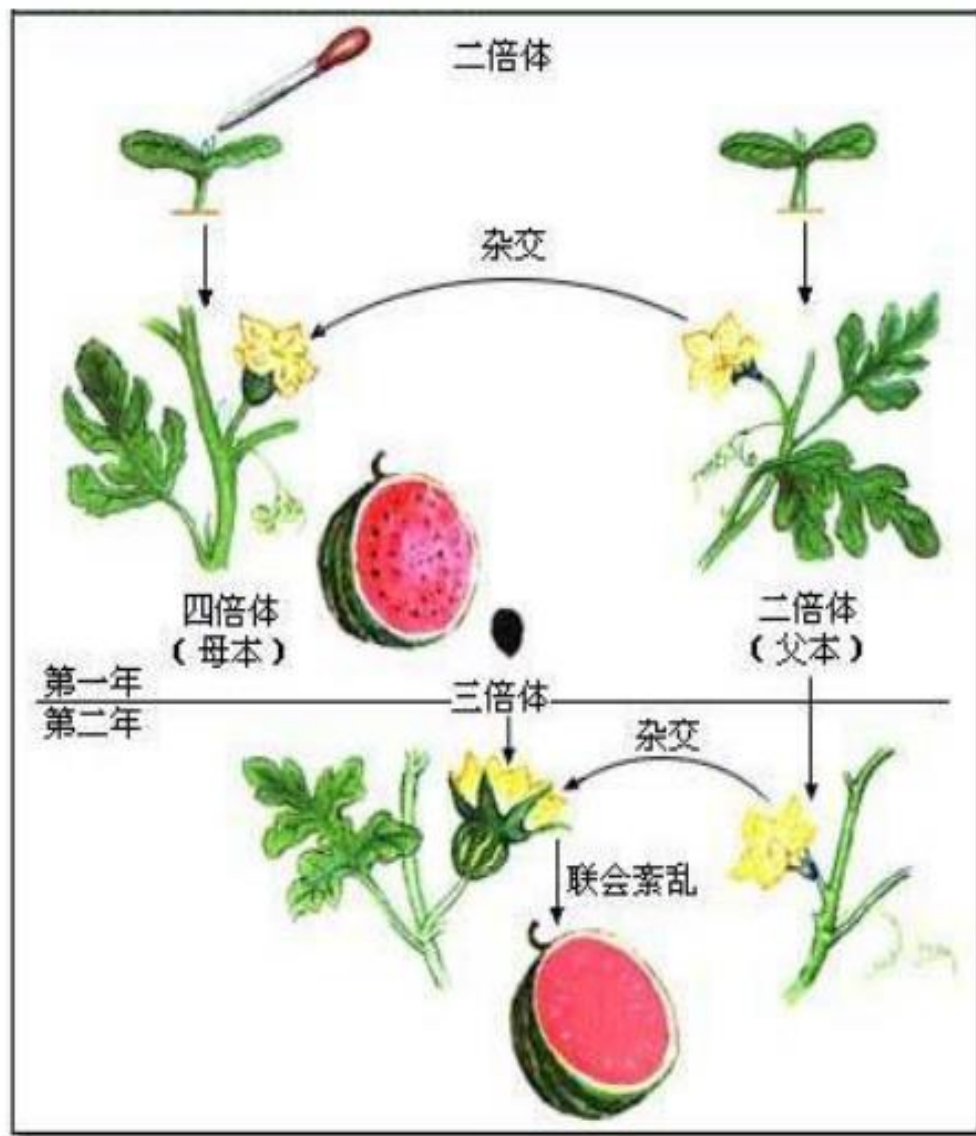
- 未减数配子  $\oplus$  未减数配子——四倍体( $4n=32$ )
- 未减数配子  $\oplus$  正常配子——三倍体( $3n=24$ )



## 2. 体细胞染色体数加倍

### 人工诱导体细胞染色体加倍

- 二倍体西瓜( $2n=22$ )在幼苗期用秋水仙素处理, 得到四倍体西瓜( $4n=44$ );
- 取四倍体西瓜作为母本, 二倍体作为父本, 可以在四倍体西瓜上结出三倍体的种子 ( $3n=33$ );
- 三倍体植株用二倍体的花粉刺激, 在三倍体上才能长出无籽西瓜。



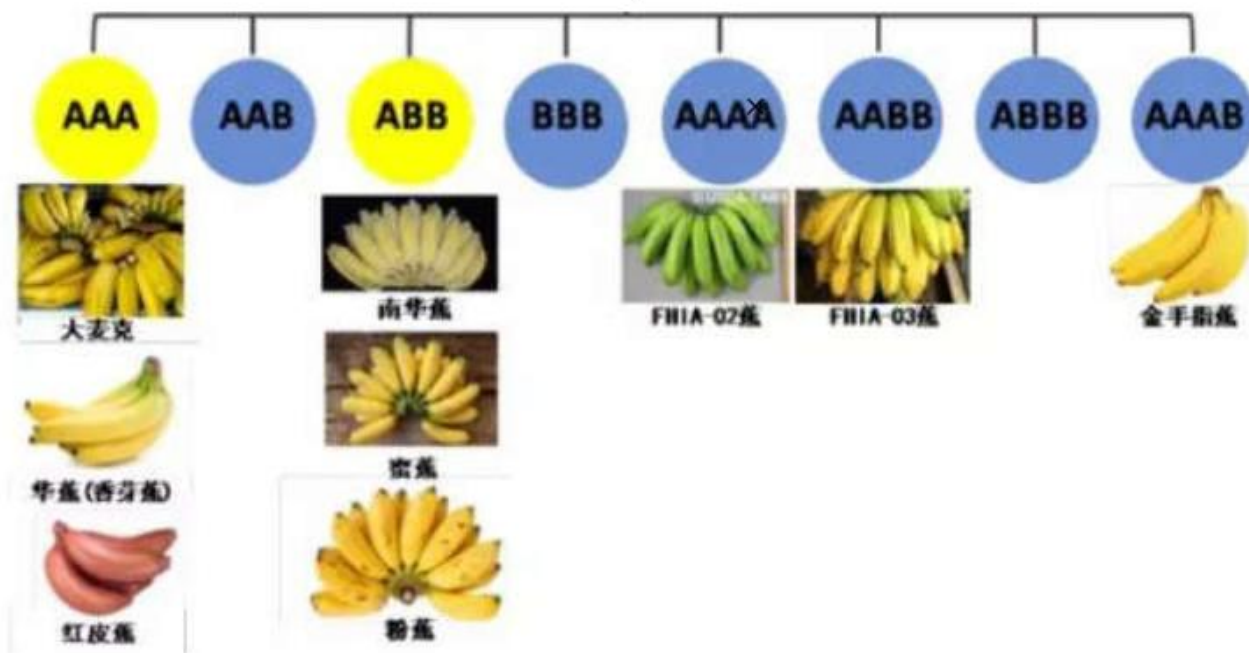


尖苞野蕉 (AA)



长梗野蕉 (BB)

×

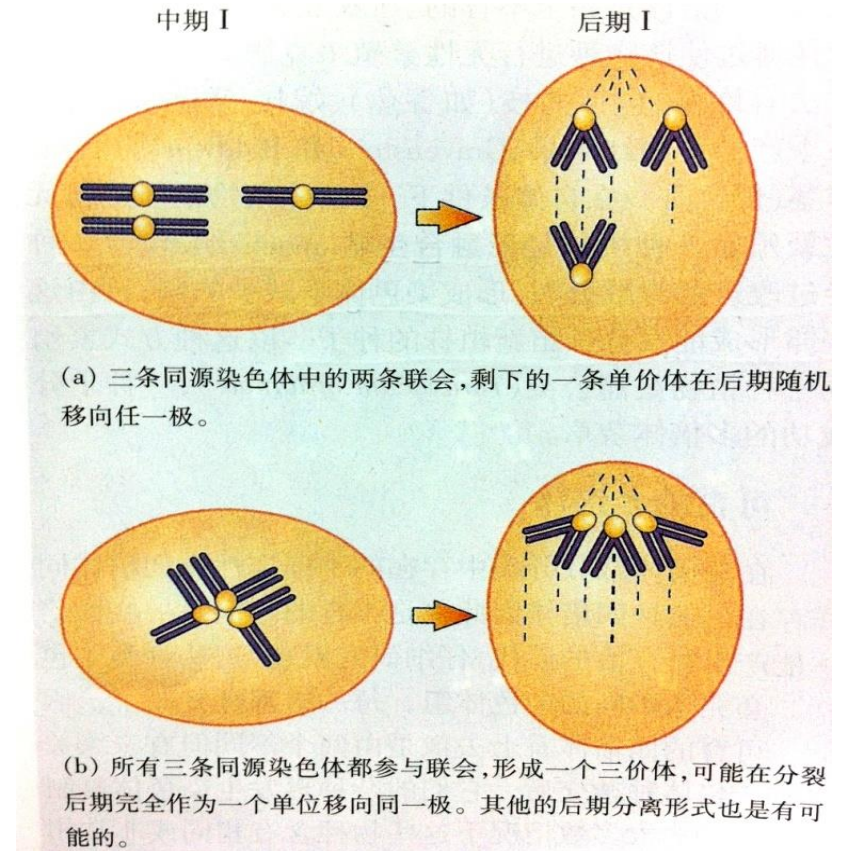




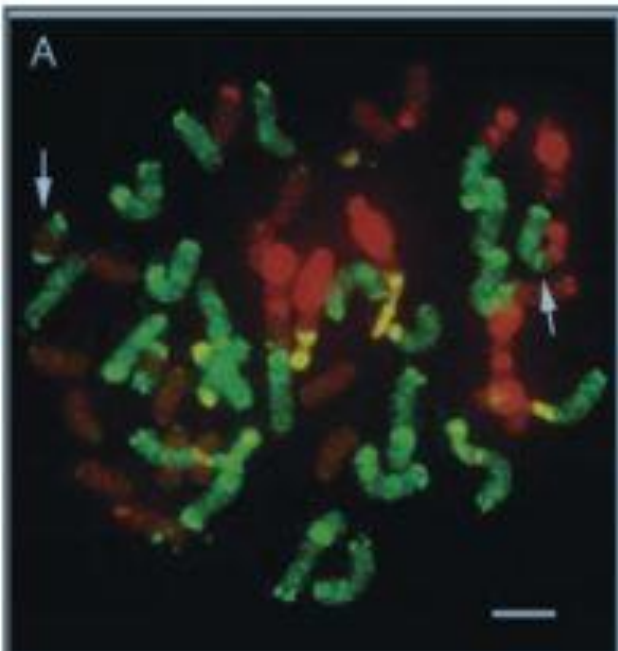
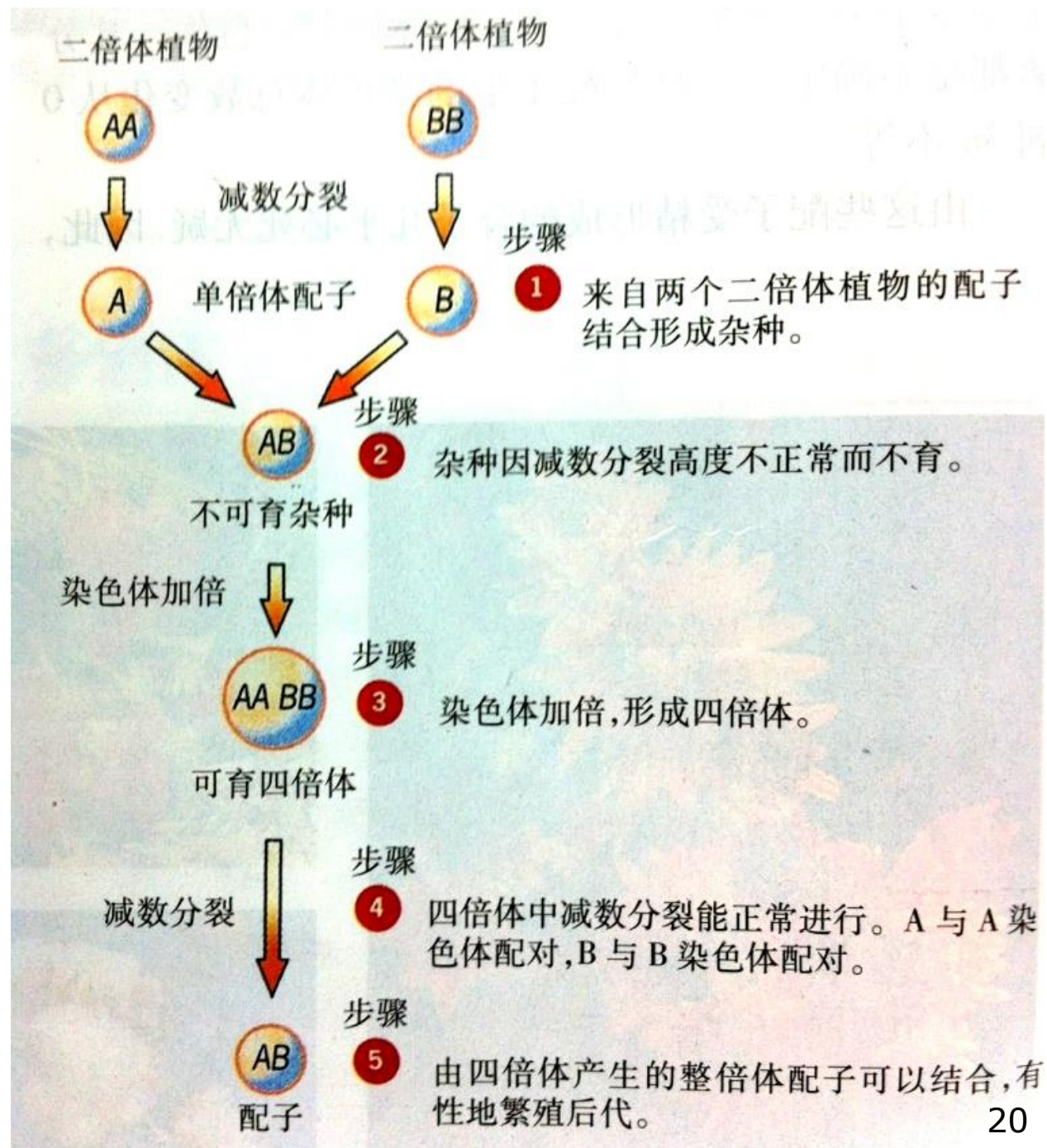
# 1) 不育的多倍体 (倍性为奇数)

特征：配子育性降低甚至完全不育。

- 1) 同源染色体配对：二价体+单价体/三价体；
- 2) 得到平衡配子( $2n$  和  $n$ )的机会仅为 $(1/2)^{n-1}$ ；
- 3) 配子中的染色体总数变化从0到 $3n$ 不等；非整倍性配子因染色体不平衡，受精后死亡；
- 4) 不育性通过无性繁殖来克服，如插枝、嫁接、分芽等，比如香蕉。



## 2) 可育的多倍体



四倍体烟草的染色体



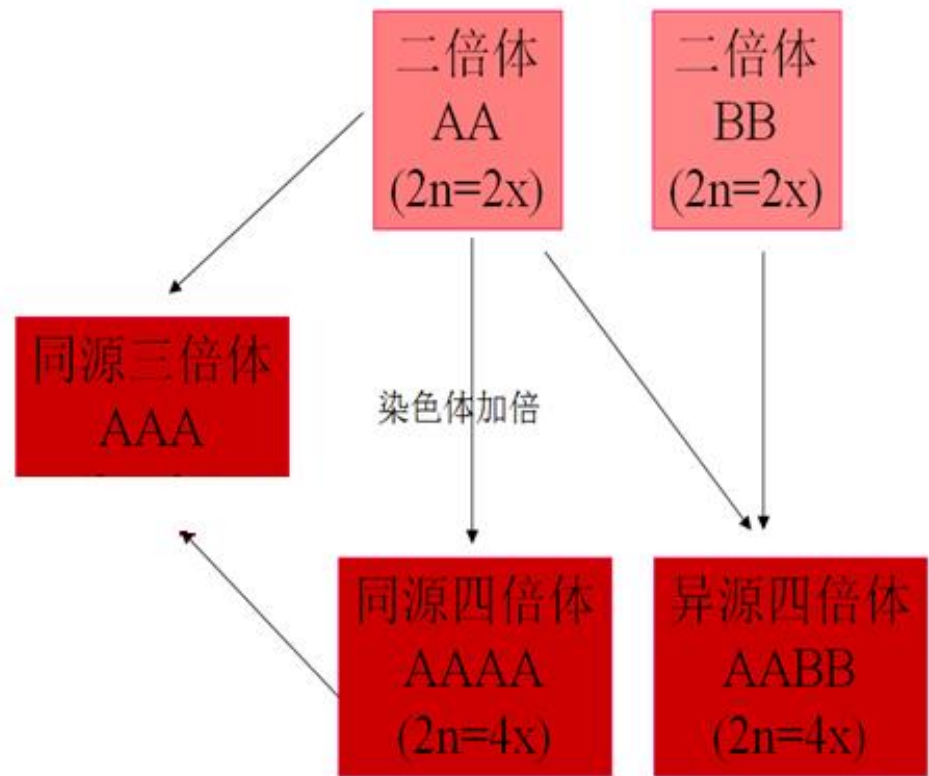
在包含若干个祖先种（基本种）染色体组的物种中，每一个祖先种染色体组中所含的染色体数称为**基数**，符号为**X**。

● **同源多倍体** (autopolyploid)

同源多倍体是指增加的染色体组来自同一物种，一般是由二倍体的染色体直接加倍得到，通常**不可育**。

● **异源多倍体** (allopolyploid)

异源多倍体是指增加的染色体组来自不同物种，一般是由不同种、属间的杂交种染色体加倍形成的，通常**可育**。







来自不同种的染色体很少会干扰彼此在减数分裂中的分离。因此，异源多倍体体细胞内的染色体组成对存在，同源染色体能正常配对形成二价体，并分配到配子中去，因而其遗传表现与二倍体相似。异源多倍体是生物进化、新物种形成的重要因素之一。

- 被子植物纲中 30-35 %
- 禾本科植物 70 %
- 许多农作物：小麦、燕麦、甘蔗等
- 其它农作物：烟草、甘蓝型油菜、棉花等



### 3) 组织特异性多倍体和多线性

在某些生物中，某些特定组织在发育到一定阶段会成为多倍体。这种多倍化可能是因为对染色体及其所携带的基因多拷贝的需要的一种反应。

比如：

果蝇的唾液腺；

人体中的肝、肾组织（四倍体细胞）；

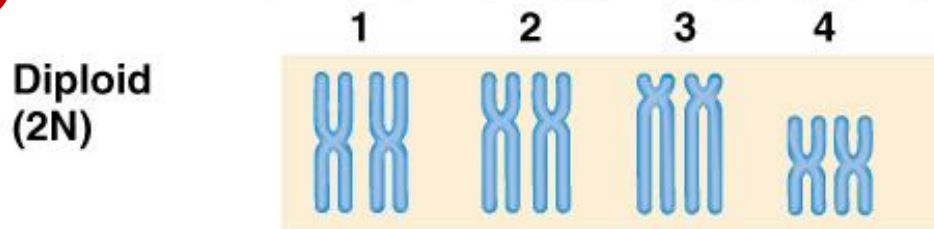
## (二) 非整倍体(*aneuploid*)

指体细胞核内的染

色体不是染色体组的完整倍数，与该物种正常合子( $2n$ )多或少一个以至若干个的现象。

- 超倍体(*hyperploid*): 染色体数多于 $2n$ ;
- 亚倍体(*hypoploid*): 染色体数少于 $2n$ 。

### Normal chromosome complement



### Aneuploidy

Nullisomic ( $2N-2$ )

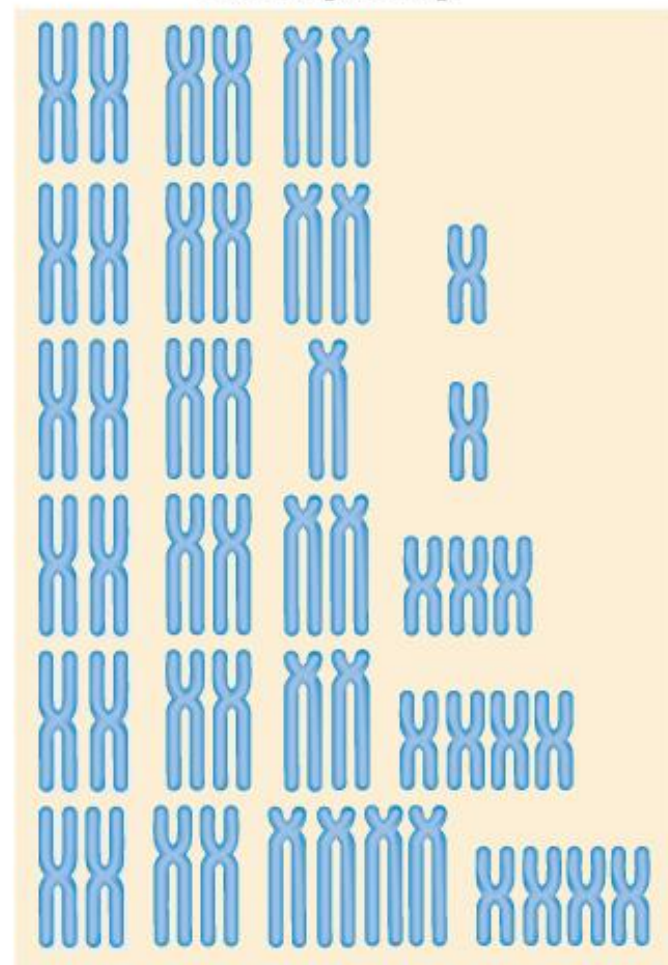
Monosomic ( $2N-1$ )

Doubly monosomic ( $2N-1-1$ )

Trisomic ( $2N+1$ )

Tetrasomic ( $2N+2$ )

Doubly tetrasomic ( $2N+2+2$ )





## 1) 单体 ( $2n-1$ )

- 同源染色体处于半合子状态，可产生假显性效应；
- 动物：某些物种的种性特征，XO型性别决定；
- 植物：不同植物的单体表现有所不同
  - 二倍体的单体：一般生活力极低而且不育
  - 异源多倍体的单体：具有一定的生活力和育性

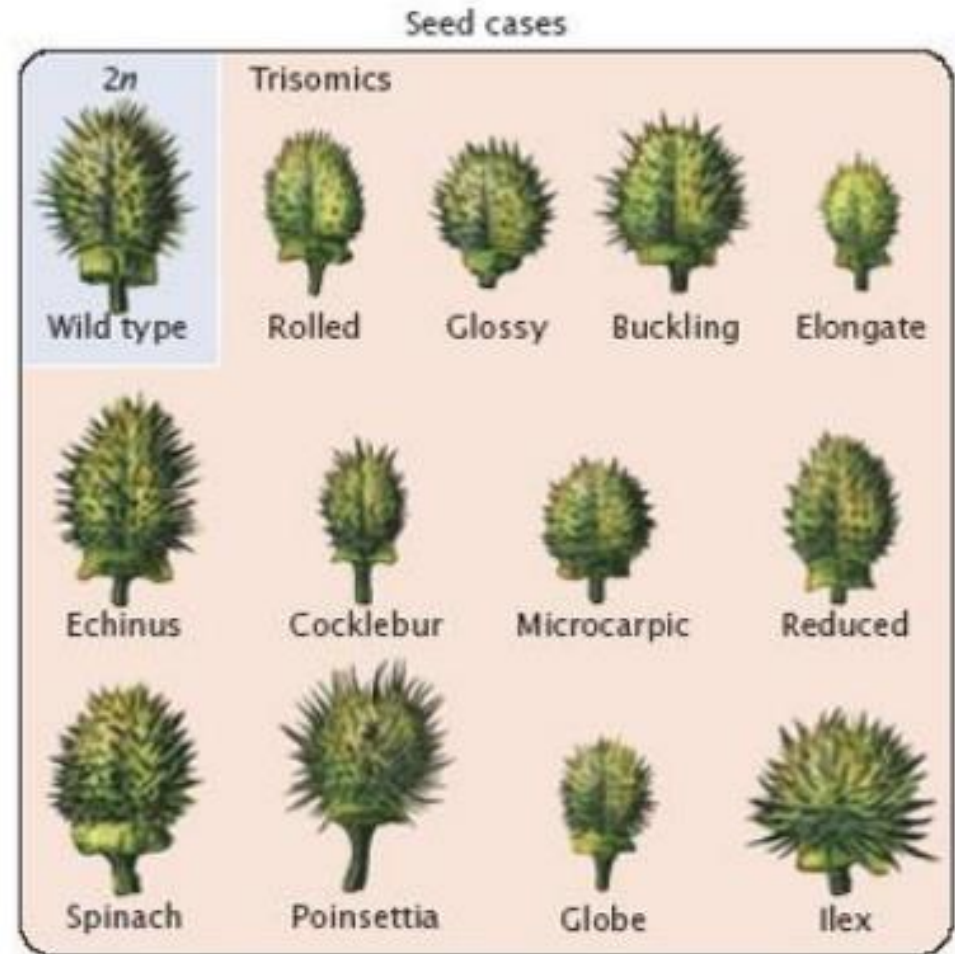


## 2) 缺体 ( $2n-2$ )

- 源于单体 ( $2n-1$ ) 的自交;
- 在异源多倍体生物中可以存在
  - 由于缺失一对染色体, 对生物个体的性状表现的影响更大, 生活力更差
  - 普通烟草的缺体在幼胚阶段即死亡
  - 普通小麦21种缺体都能够生存

### 3) 三体 ( $2n+1$ )

- 不同物种，不同染色体的三体的变异性状及程度不同
- 直果曼陀罗 ( $2n=24$ ) 的果型变异
- 玉米 ( $2n=20$ ) 有10个不同的三体
- 普通小麦 ( $2n=42$ ) 具有21个三体，但性状变异较小



直果曼陀罗的12种三体的荚果形态



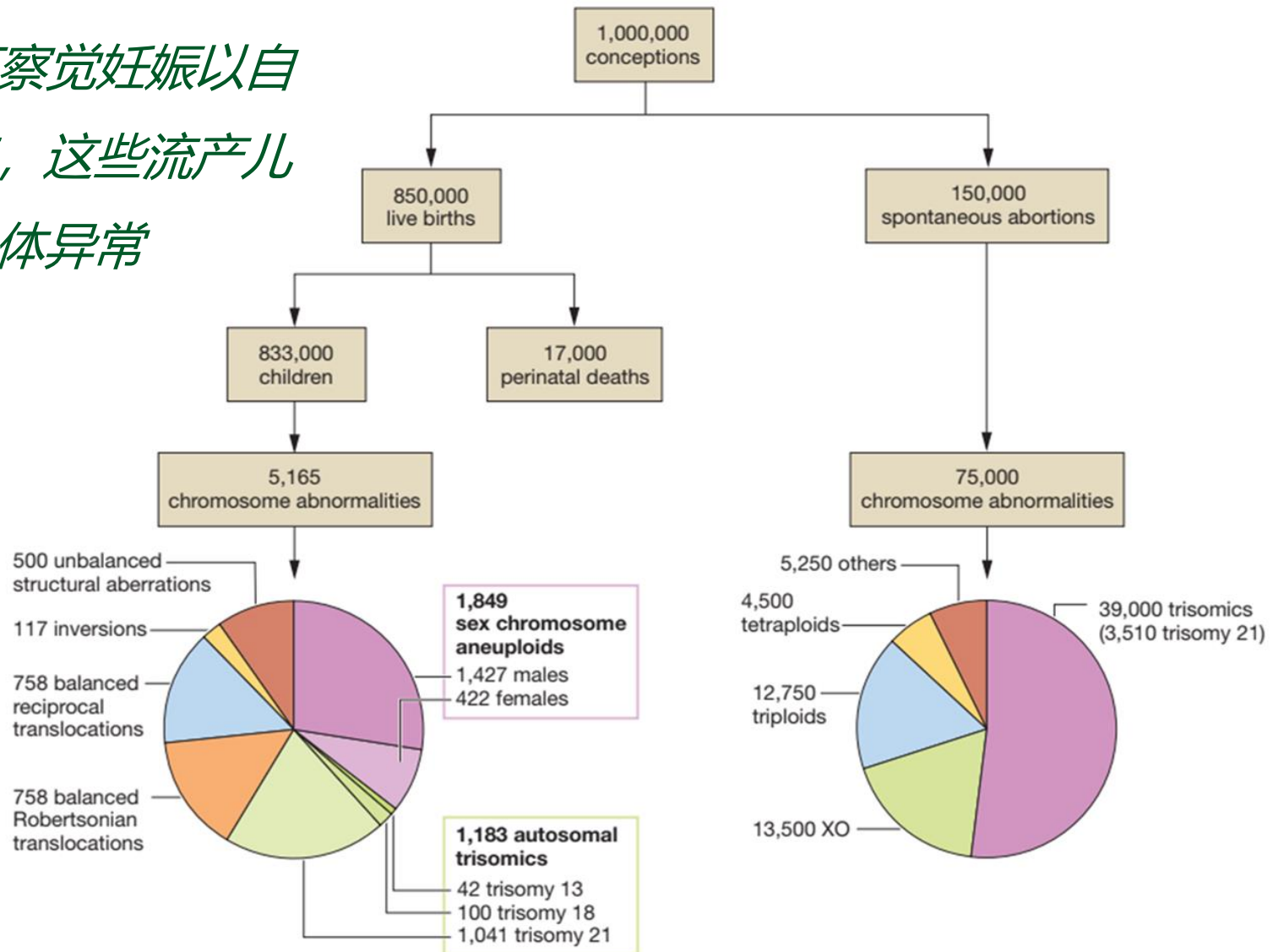
### （三）染色体数量异常与人类疾病（在线课程）：



染色体病：染色体数目或结构改变所致的遗传病

The fates of a million implanted human zygotes

人类15%的可察觉妊娠以自发流产而告终，这些流产儿中一半有染色体异常





**Table 21.1** Aneuploid Abnormalities in the Human Population

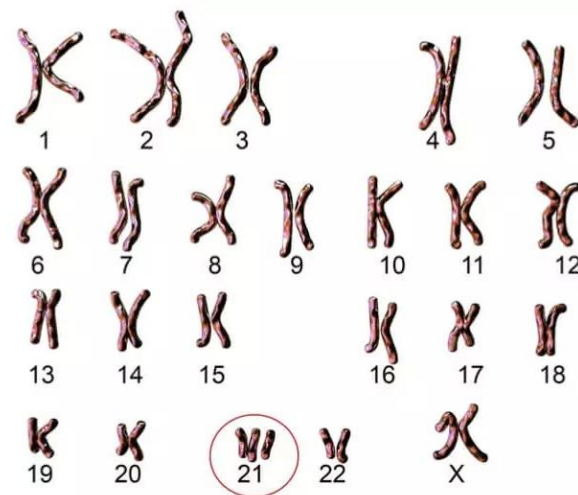
Chromosomes	Syndrome	Frequency at Birth
<b>Autosomes</b>		
Trisomic 21	Down	14.3/10,000
Trisomic 13	Patau	2/10,000
Trisomic 18	Edwards	2.5/10,000
<b>Sex chromosomes, females</b>		
XO, monosomic	Turner	4/10,000 females
XXX, trisomic	Viable; most are fertile	14.3/10,000 females
XXXX, tetrasomic		
XXXXX, pentasomic		
<b>Sex chromosomes, males</b>		
XYY, trisomic	Normal	25/10,000 males
XXY, trisomic	Klinefelter	40/10,000
XXYY, tetrasomic		
XXXY, tetrasomic		

# 21三体综合征 (21 trisomy syndrome)

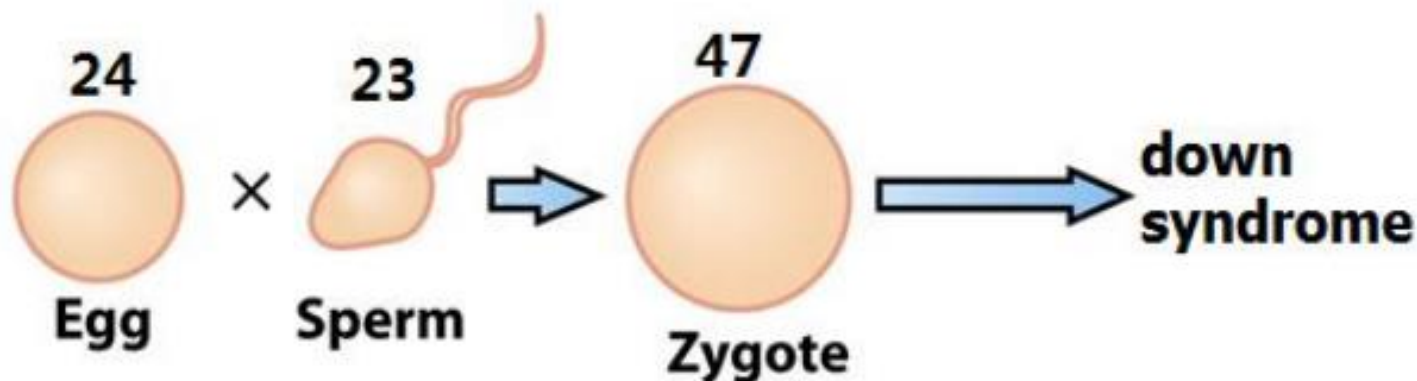


## 临床特征:

- 特殊面容：鼻梁低，眼距宽，外眼角上斜，内眦赘皮，耳小，低位，张嘴流涎，舌大外伸。
- 智力低下，智商一般在25-50。
- 50%有先天性心脏畸形。
- 通贯手（猿线）。
- 男患者无生育力、50%隐睾；女患者偶有生育力、后代1/2发病，寿命短。



# 常见21三体的发生机制



- 来源：88%来源于卵细胞异常，8%来源于精子异常，其余则在受精卵发育过程中出现异常。
- 机制：21号染色体不分离，常见于减数分裂中，也有发生在有丝分裂中的。还有少数和染色体易位有关。

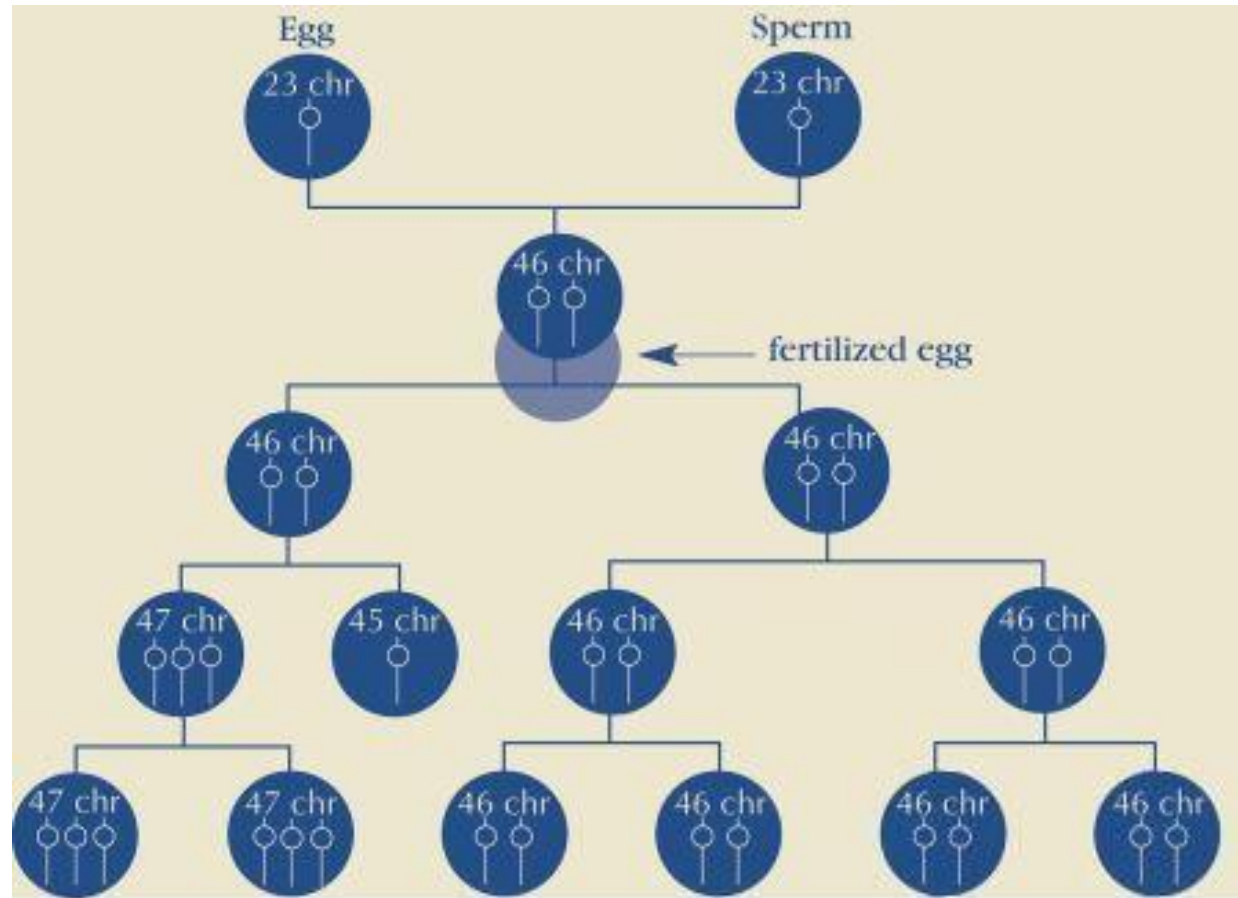


## 嵌合型：46/47，XX或XY，+21

■ 正常的受精卵在胚胎发育早期的卵裂过程中，21号染色体发生不分离

■ 临床症状多不严重、不典型，

■ 低于9%时，一般不表现出临床症状





# 唐氏综合征的产前筛查与诊断:

## 1. 血清学筛查

- 甲型胎儿蛋白(AFP):
- 游离人绒毛膜促性腺激素β亚单位(β-hCG);
- 游离雌三醇(uE3)

孕周	14周	15周	16周	17周
甲胎蛋白(AFP)U/ml	22.1	26.4	30.8	35.5
游离β-hCG (ng/ml)	20.7	15.6	12.8	10.7

MOM值=检测值 / 标准参考值, 来判断母体的激素水平

年 龄: 26 周 岁      体 重: 58			标准值的比值		胎 数: 单胎	根据孕妇的 孕周、年龄等 因素确定的 MOM值参考 值范围
孕妇抽血 检测值	标记物	测试结果	测试单位	MOM值	MOM值范围	
	AFP	83.49	ng/ml	1.6998	0.5-2.0	
	HCG	34440.00	mIU/ml	1.2604	0.3-2.5	
	uE3	1.276	ng/ml	1.0216	>0.5	
筛查项目		风险结果	参考值		根据检测 的数据, 得出的宝 宝患相应	
21-三体风险:		1:50000	< 1/270低风险, ≥1/270高风险			
18-三体风险:		1:50000	< 1/350低风险, ≥1/350高风险			
开放性神经管缺陷风险:		1:2295	<1/1000低风险,    >=1/1000高风险			



## 2.羊膜腔穿刺术及核型分析

存在 0.5-2%的流产率

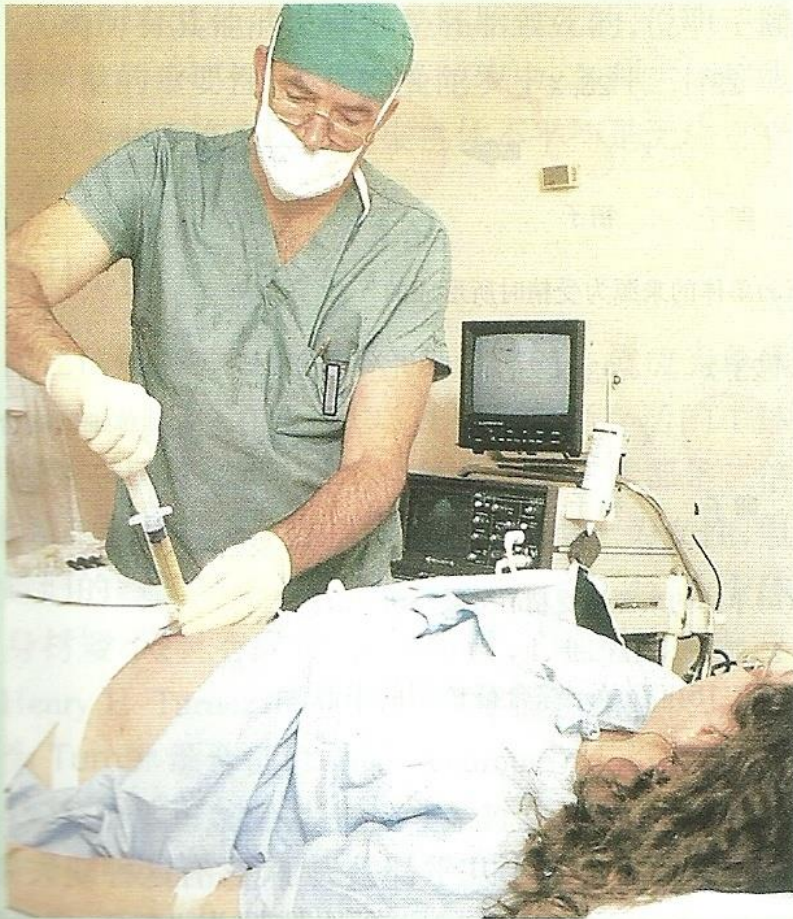


图1 一位医生正在从一位孕妇的羊膜腔抽取羊水样本,用来进行染色体及生物化学异常的产前诊断。

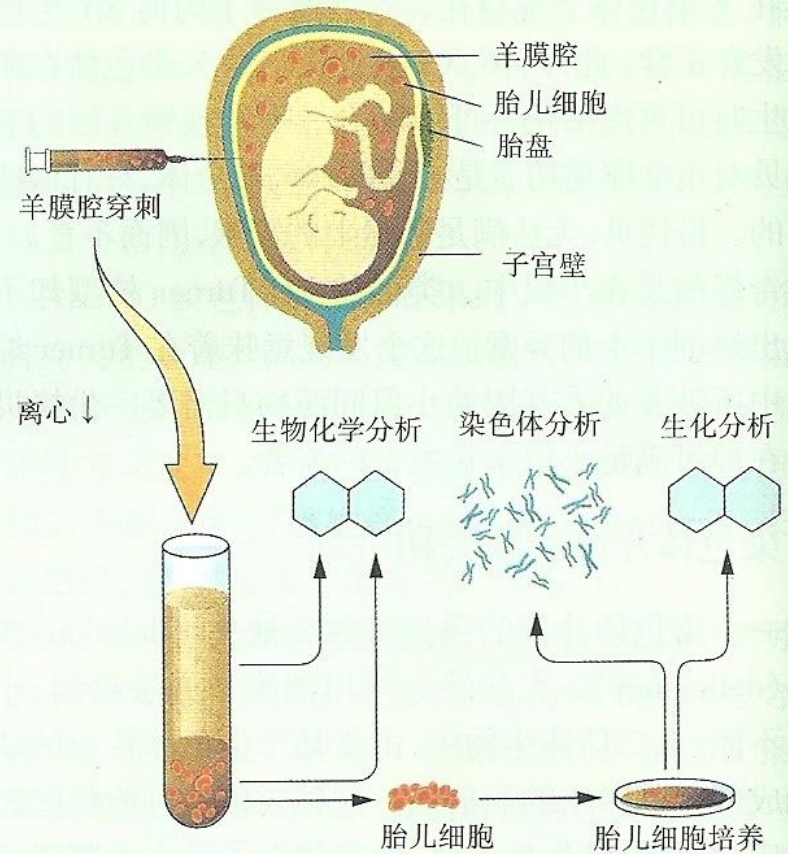
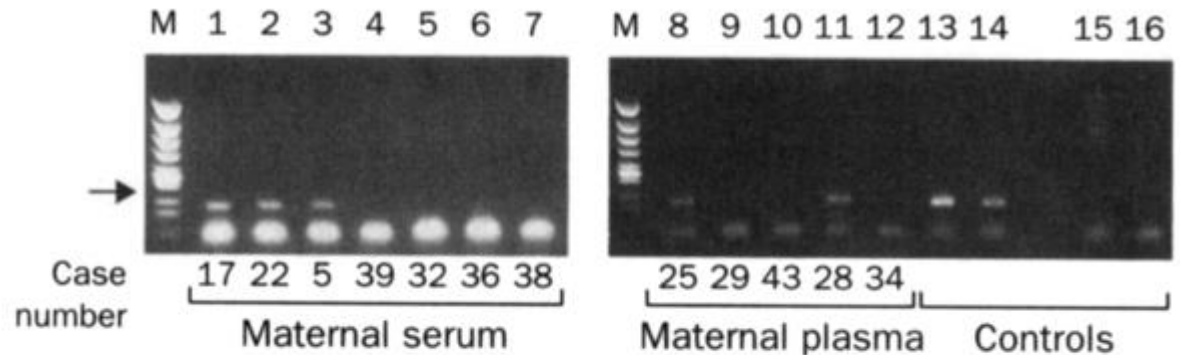


图2 羊膜腔穿刺术及染色体和生物化学异常产前诊断的方法。

## Early report

### Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum



### Amplification of fetal Y-chromosomal sequences from maternal plasma and serum

## 卢煜明教授

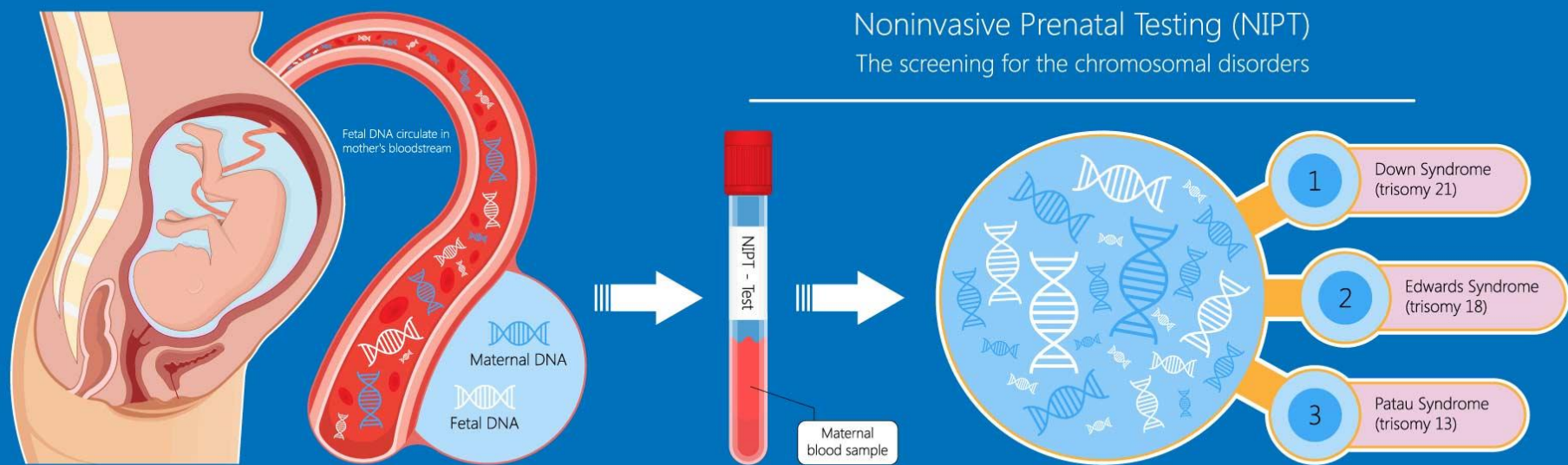
- 1997年用PCR技术在妊娠男胎的孕妇外周血中检测到Y染色体特异DNA序列;
- 孕妇血中的胎儿游离DNA (cell-free fetal DNA, **cff DNA**) 主要来源于胎盘的滋养层细胞, 占孕妇血浆中游离DNA的3-6%;
- cff DNA长度峰值约166bp, 平均半衰期为16.3分钟 (4-30分钟), 产后2小时即检测不到cff DNA。



### 3. 无创产前检测 (Non-invasive prenatal testing, NIPT)



通过高通量测序技术分析母体外周血cff DNA, 从而对胎儿染色体非整倍体进行产前检测。



- 怀有Down's综合征患儿的孕妇血浆中cff DNA的含量显著高于正常孕妇, 检测cff DNA含量或21号染色体上特异等位基因的比例均可以有效检出患儿;
- 相比血清学方法, cff DNA检测的准确率和灵敏度都有所提高; 相比染色体分析, cff DNA检测无流产风险。

# 18三体综合征

## 临床特征:

- 手呈特殊握拳状，摇椅型足
- 智力和发育迟缓，多脏器畸型
- 90%在6个月内死亡

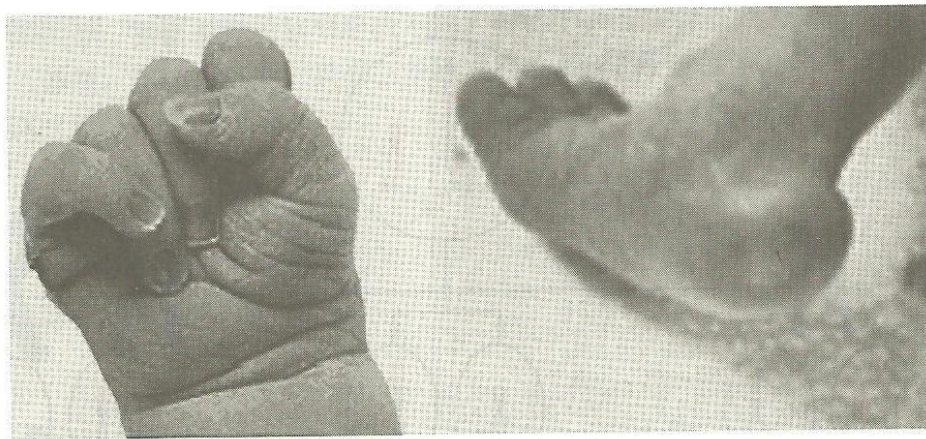
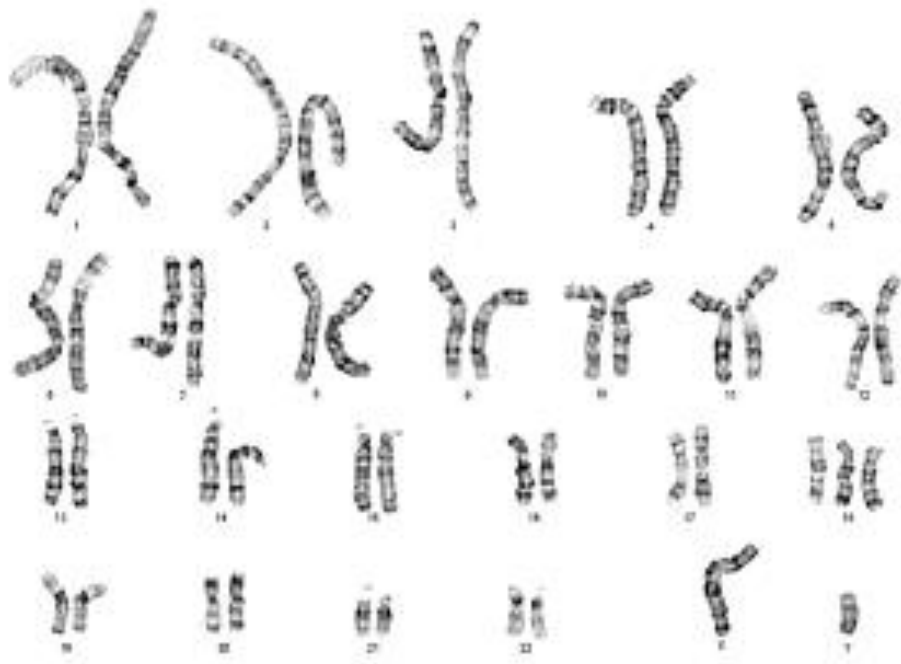
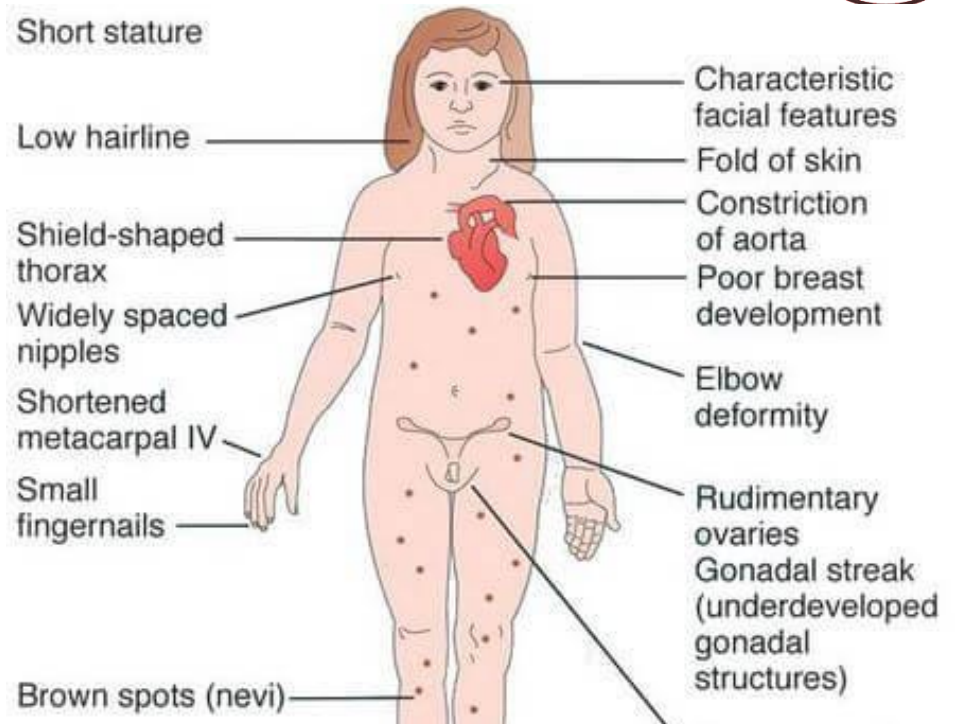


图 4-26 18 三体综合征患者的特殊握拳姿态和摇椅形足

# Turner 综合征（女性先天性卵巢发育不全）

主要临床特征：

- 1) 体矮、蹼颈、后发际低、肘外翻；
- 2) 性幼稚、卵巢发育萎缩；



核型：45, X







# Klinefelter 综合征

(先天性睾丸发育不全)

主要临床特征:

- 1) 表型男性, 有女性化表现
- 2) 睾丸小, 曲细精管玻璃样变;
- 3) 无精子、不育

核型: 47, XXY

48, XXYY

48, XXXY







# X三体综合征 (Trisomy X syndrome)

核型: 47, XXX

临床表现:

- 表型正常女性, 可伴有语言、运动、性格障碍;
- 乳腺发育不良, 卵巢功能异常, 月经失调或闭经。

# XYY综合征 (XYY Syndrome)

核型: 47, XYY

临床表现:

- 表型正常男性, 一般身材高大, 少数可见外生殖器发育不良;
- 性格暴躁粗鲁;