



# 人类生化遗传学

## Human biochemical genetics

黄尚志

北京协和医学院

WHO遗传病社区控制合作中心

hsz\_pumc @ibms.pumc.edu.cn

2014.11.8 11:00 – 11:45



# 分子遗传学与生化遗传学

- 不仅要知其然——遗传控制
- 还得知其所以然——生化原理
- 生化遗传学（**biochemical genetics**）是用生物化学原理和方法研究遗传物质与性状之间的关系，以及对蛋白质生物合成和机体代谢的调节控制，从生物化学的角度研究遗传病。



# 生化遗传学始于二十世纪初

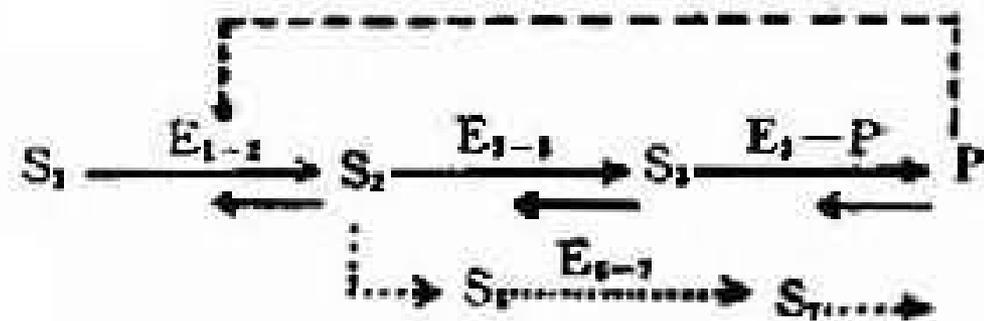
- 1901年，加罗德（**Garrod**）报告尿黑酸尿症，于1902年在《柳叶刀》发表“尿黑酸尿症的发病率：关于化学个体性的研究”，第一次用孟德尔遗传规律解释了代谢病，提出“人类先天性代谢缺陷”（**inborn errors of metabolism**）的概念，这是医学生化遗传学的曙光。
- 1941年，比德尔和泰特姆（**Beadle和Tatum**）通过红色面包霉（***Neurospora crassa***）生化反应的遗传控制研究，于1945年提出“一基因一酶假说”（**one-gene one-enzyme hypothesis**）。
  - 人类的一切形态特征和生理生化特性都是通过基因控制蛋白质（或酶）的合成而决定的。
  - 基因突变将导致蛋白质（结构蛋白、酶、受体和运送蛋白）的合成异常，从而引起遗传疾病。
- 1949年，鲍林（**L. C. Pauling**）通过对镰形细胞贫血症的研究而提出的分子病（**molecular disease**）的概念，为人类生化遗传学奠定了基础。



# 代谢途径的级联反应

1. 代谢环节

2. 遗传异质性

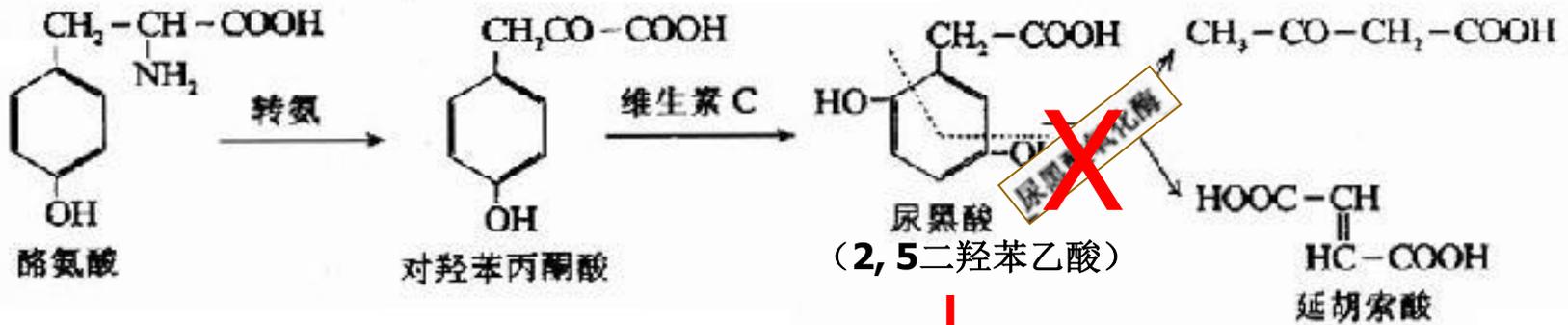


图表-21 典型代谢途径示意图

S1: 底物; S2、S3: 中间产物; P: 终产物; E1-2、E2-3: 不同代谢环节的酶;  
E3-P: 形成终产物的酶; E6-7: 旁路代谢的酶; S6、S7:  
旁路代谢产物; ---旁路代谢途径; ---反馈抑制



# 尿黑酸代谢



尿黑酸尿症  
(Alkaptonuria, AKU)



# 尿黑酸尿症（AKU）

- 尿黑酸尿症（**Alkaptonuria, AKU**）是一种罕见的先天性氨基酸代谢障碍疾病，以常染色体隐性方式遗传。
- 该病源于尿黑酸**1,2-二氧化酶（HGD）**的缺乏，导致酪氨酸降解通路中尿黑酸（**HGA**）无法转化为顺丁烯二酸单酰乙酰乙酸。
- 其主要表现为：尿中出现**HGA**，黄褐病(结缔组织蓝黑色素沉着)，以及脊椎和大关节的关节炎。
  - 尿中排出的**HGA**氧化后产生一种类似黑色素的物质，导致尿液久置后发黑。
  - 黄褐病只在**30岁**后发作；
  - 关节炎常常开始于**20多岁**。
  - 其他表现包括色素沉着、主动脉瓣或二尖瓣钙化或回流，以及有时出现的主动脉扩张、肾结石、前列腺结石等。



# 遗传代谢病筛查技术

串联质谱

(MS/MS)

血液氨基酸、酯酰肉碱谱分析

气相色谱质谱

(GC/MS)

尿液有机酸分析

特点:

- 检测代谢前端物质
- 高通量
- 样品前处理简单
- 可诊断40种疾病

特点:

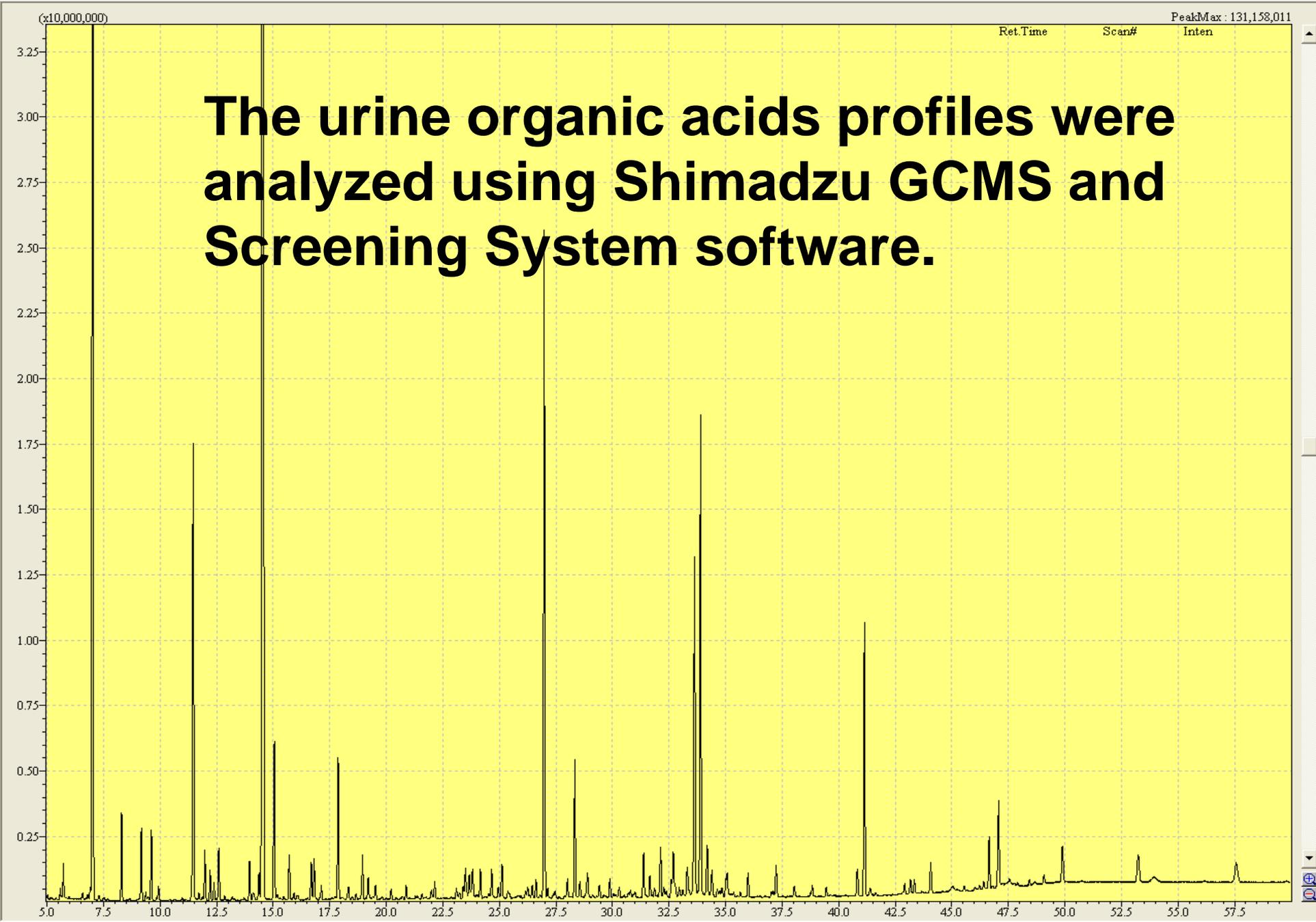
- 检测代谢末端物质 (垃圾)
- 灵敏度高
- 可诊断的疾病种类 (≈40)
- 定量

质谱分析为遗传代谢病的筛查、诊断、治疗带来了革命，既往遗传代谢病的诊断方法多为一次检查一种物质，效率低，成本高。质谱分析技术实现了“一次检测多种物质”的正确定性、定量，大大提高了遗传代谢病的诊断效率，节约了医疗成本。



# GCMS尿液有机酸分析

- 典型有机酸谱，可以确定某些有机酸尿症；
  - 甲基丙二酸尿症
  - 丙酸尿症
  - 异戊酸尿症 ...
- 不典型有机酸谱，应在急性期复查，或者采用其他方法鉴别诊断；
  - 多种羧化酶缺乏症
  - 枫糖尿症
  - 高氨血症2型...
- 尿液有机酸正常，不能除外“代谢病”
  - 溶酶体病
  - 糖代谢异常...





# 高苯丙氨酸血症分类

## 病因分类

- 苯丙氨酸羟化酶 (PAH) 缺乏症
  - 典型PKU:  $\text{Phe} \geq 1200 \mu\text{mol/L}$  (20mg/dl)
  - 轻型PKU:  $\text{Phe} = 360 - 1200 \mu\text{mol/L}$  (6-20mg/dl)
  - HPA:  $\text{Phe} < 360 \mu\text{mol/L}$  ( $< 6\text{mg/dl}$ )
- 四氢生物蝶呤 ( $\text{BH}_4$ ) 缺乏症
  - 6-丙酮酰四氢蝶呤合成酶 (PTPS) 缺乏
  - 二氢蝶啶还原酶 (DHPR) 缺乏
  - 鸟苷三磷酸环化水解酶 (GTPCH) 缺乏
  - 蝶呤-4a-二甲醇胺脱水酶 (PCD) 缺乏

## 对BH4反应性分类

- $\text{BH}_4$ 反应型
  - $\text{BH}_4$ 缺乏症
  - PAH缺乏症
- $\text{BH}_4$ 无反应型
  - PAH缺乏症



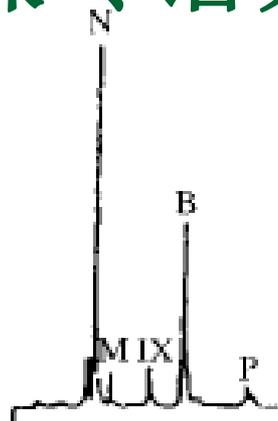
# 鉴别诊断-尿喋呤分析

应用高压液相层析（**HPLC**）测定尿液中新喋呤和生物喋呤的含量，用以鉴别各型**HPA**。

- **PKU**患儿尿中喋呤总排出量增高，新喋呤与生物喋呤比值正常。
- **BH4**缺乏
  - **DHPR**缺乏的患儿喋呤总排出量增加，四氢生物喋呤减少，
  - **6-PTS**缺乏的患儿则新喋呤排出量增加，其与生物喋呤的比值增高，
  - **GTP-CH**缺乏的患儿其喋呤总排出量减少。



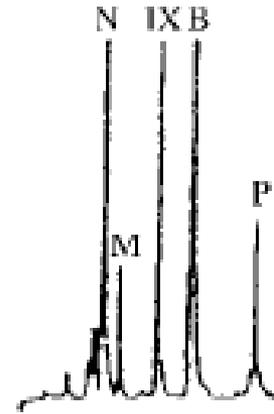
# 尿蝶呤谱分析



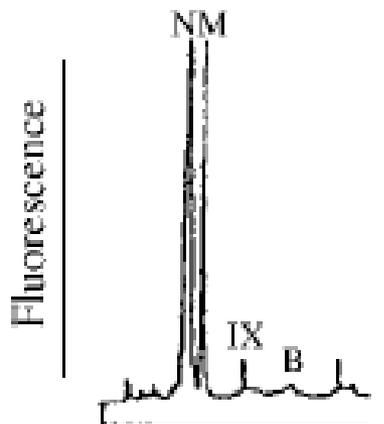
Controls/SR<sup>-</sup>



GTPCH<sup>-</sup>

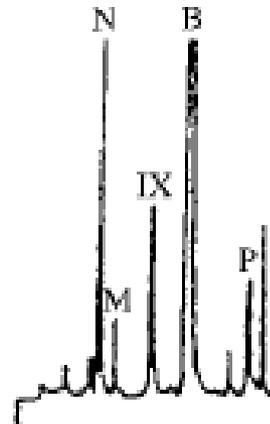


PKU

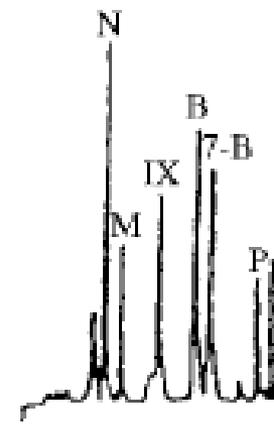


0 Time (mine) 20

PTPS<sup>-</sup>



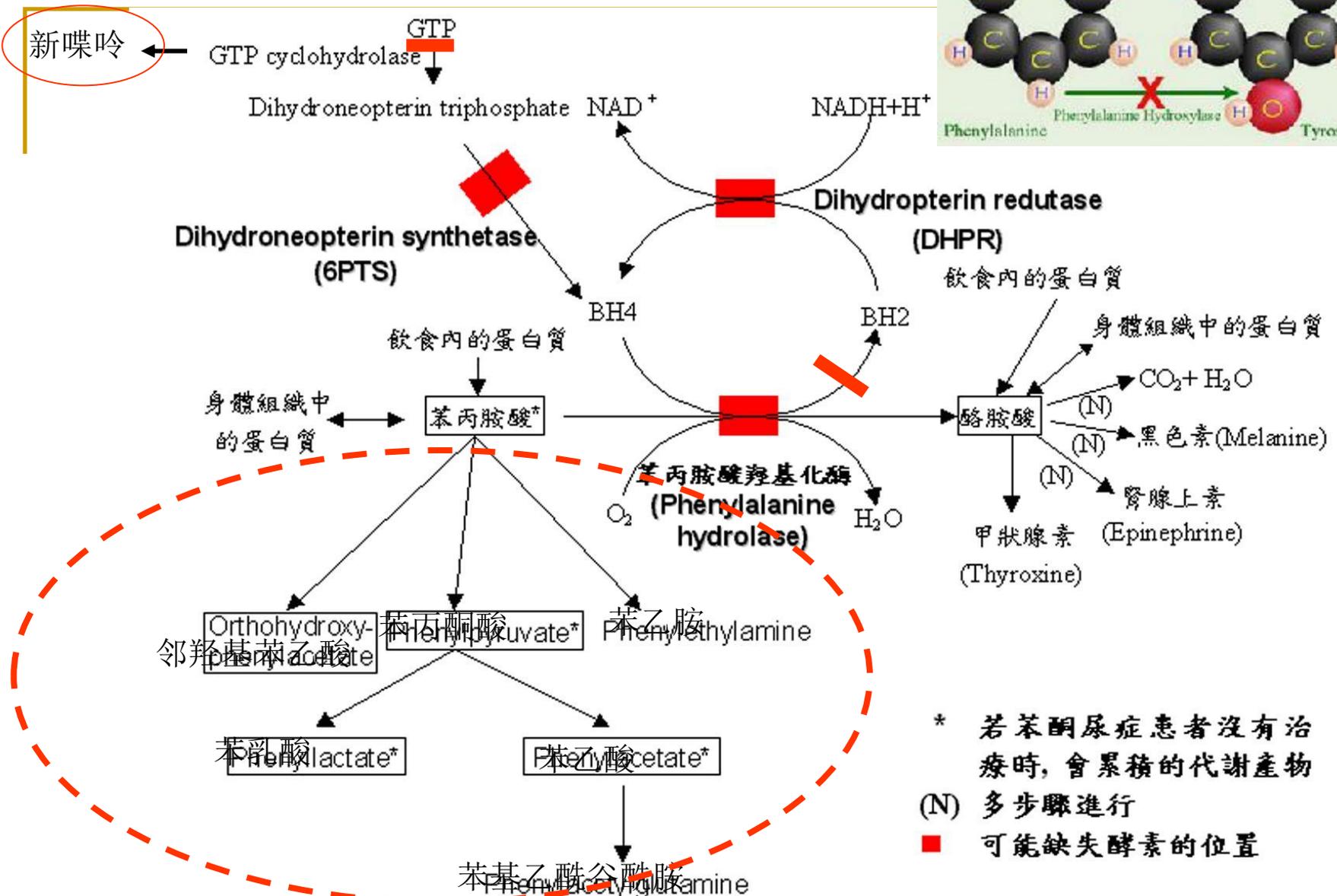
DHPR<sup>-</sup>



PCD<sup>-</sup>



# 苯丙氨酸代谢途径





# PKU治疗

新生儿筛查，对确诊患儿及时开展正确治疗，可获得满意的疗效。

## ■ 婴幼儿期

□ 低苯丙氨酸水解蛋白（“配方奶粉”）

- 严格控制血苯丙氨酸浓度保持在理想的范围，普遍采取的标准是2~4mg/dl。
- 治疗到6岁

## ■ 少儿期：

□ 低苯丙氨酸饮食疗法

□ 1953年德国Bichel医生首先治疗本症获得成功。

□ 严格控制饮食中苯丙氨酸的摄入量，使PKU孩子血苯丙氨酸浓度保持在理想的范围。

□ PKU患儿治疗的特殊“药食”，蛋白粉，还有面粉、大米等种类多样的食品。

■ 饮食治疗是一个长期而复杂的过程，家长、医生、营养师需要长期配合使患儿血值控制良好又要使患儿营养物质摄入均衡。



# 新生儿筛查

- **2009年6月**，卫生部颁布实施《新生儿疾病筛查管理办法》，明确规定了我国当前新生儿筛查的主要病种为苯丙酮尿症、先天性甲状腺功能低下和听力障碍。
- 新生儿疾病筛查是新生儿期诊断的有效方法。一般在出生**72小时**充分哺乳后在婴儿足跟部采集末梢血，滴于特定滤纸上，阴干后邮寄到实验室检测。
  - **Guthrie**细菌生长抑制法
  - 荧光法测定干血滤纸片中**Phe**浓度
  - 串联质谱（**tandem-MS**）
- 正常人苯丙氨酸浓度为**<2mg/dl (120umole/L)**。
  - 当苯丙氨酸含量**>2mg/dl**，应召回，复查或采静脉血定量测定苯丙氨酸和酪氨酸
  - **PKU**患儿血浆苯丙氨酸可高达**20mg/dl**以上



# 部分省市新生儿筛查统计的HPA/PKU发病率



省市	发病率/万	省市	发病率/万
甘肃	7.76	上海	0.67
新疆	7.18	四川	0.55
山西	3.00	江西	0.48
吉林	2.60	浙江	0.40
陕西	1.92	广西	0.40
黑龙江	1.87	福建	0.27
安徽	1.65	广东	0.25
江苏	1.65	台湾	0.20
河南	1.45		
辽宁	1.33		
河北	1.27		
北京	0.95		
山东	0.85		
湖北	0.80		

全国：0.90/万

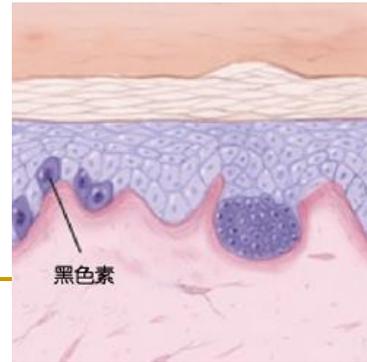
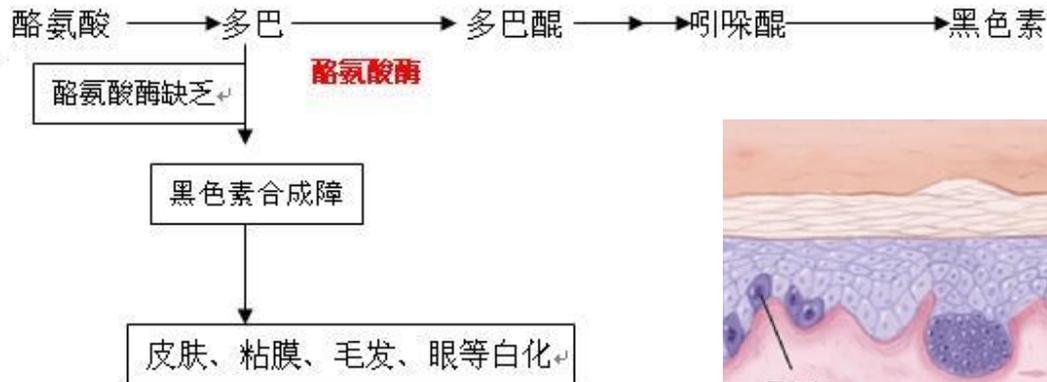
北方发病率  
高于南方



# 白化病

酪氨酸酶缺乏导致白化病发生的机制—示意图

正常代谢途径：







# 半乳糖血症

- 半乳糖血症（**galactosemia**）表现为婴儿哺乳后呕吐、腹泻，对乳类不能耐受，继而出现肝硬化、白内障、智力发育不全等症状。
- 乳类含有乳糖，它经消化道乳糖酶分解产生葡萄糖及半乳糖。半乳糖通过一系列酶促反应产生葡萄糖而被组织利用。
- 典型的半乳糖血症患者是由于半乳糖-1-磷酸尿苷酰转移酶（**galactose-1-phosphate uridyl transferase, GPUT**）缺乏



# 半乳糖的代谢途径

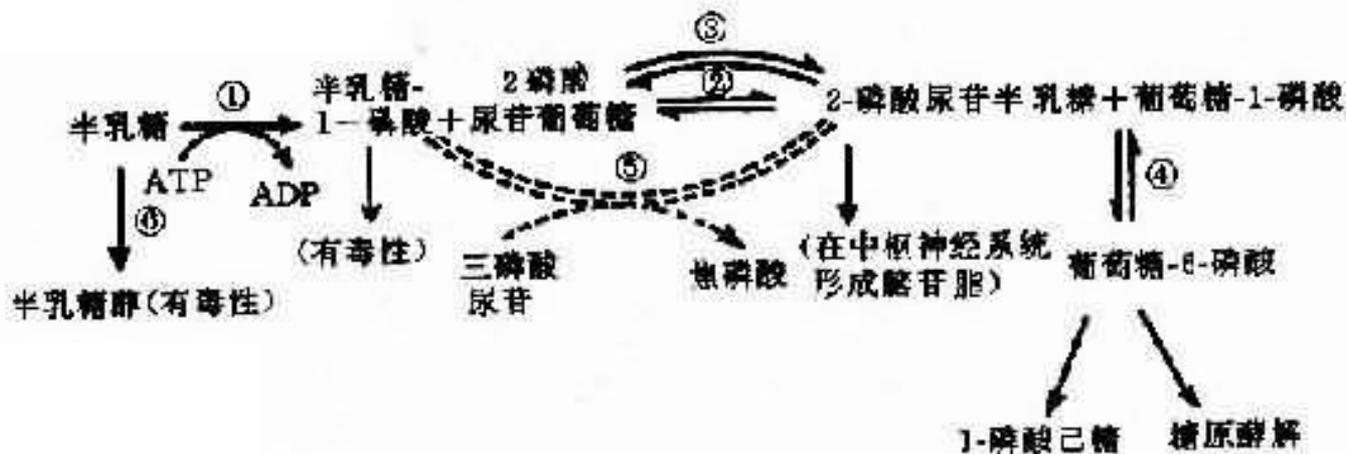


图4-22 半乳糖代谢途径

(虚线表示年长以后才发展起来的代偿途径)

- ①半乳糖激酶；②半乳糖-1-磷酸尿苷酰转移酶；③半乳糖尿苷-2-磷酸-4-异构酶；④磷酸葡萄糖变位酶；⑤-磷酸尿苷半乳糖（或葡萄糖）焦磷酸化酶；⑥醛糖还原酶



# 糖原贮积症

- 糖原贮积症（**glycogen storage disease, GSD**）是一组由糖原合成和降解酶缺陷引起的疾病，至少有**12**种类型。
- 糖原贮积症主要累及肝或肌肉，但有的也可伴有心、肾和神经系统的损害。
- 肝糖原在一系列酶的作用下生成葡萄糖，这个反应的各个步骤都是可逆的。
- 不同类型之间其严重性和预后都不全相同。例如，**von Girke**病（**I**型）症状非常严重，而**Hers**病（**VI**型）较轻。此类疾病发病机理是参与糖代谢的酶的缺陷。



# von Gierke病 (GSDI)

- 本病是由于肝内葡萄糖6-磷酸酶 (glucose-6-phosphatase, G6Pase) 缺乏引起。
- 患者由于G6Pase缺乏，所以G6P不能转变为葡萄糖供组织利用，通过可逆反应而合成过多的肝糖原，引起患儿肝肿大。当不进食时极易发生低血糖。由于动用脂肪可以出现酮血症。G6P通过无氧酵解，生成大量乳酸，导致酸中毒。所以患者的肝大伴低血糖，发育不良，消瘦，身体矮小，常有出血倾向。肝活检见糖原含量增加。





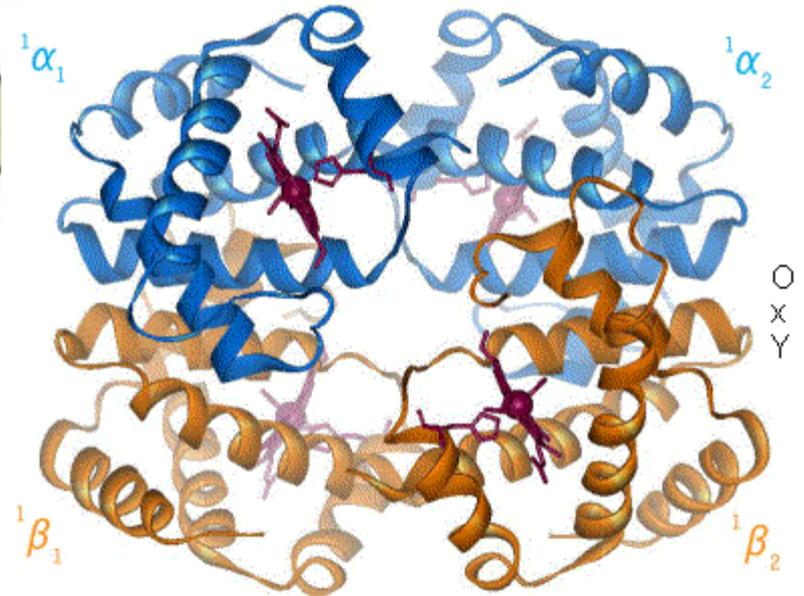
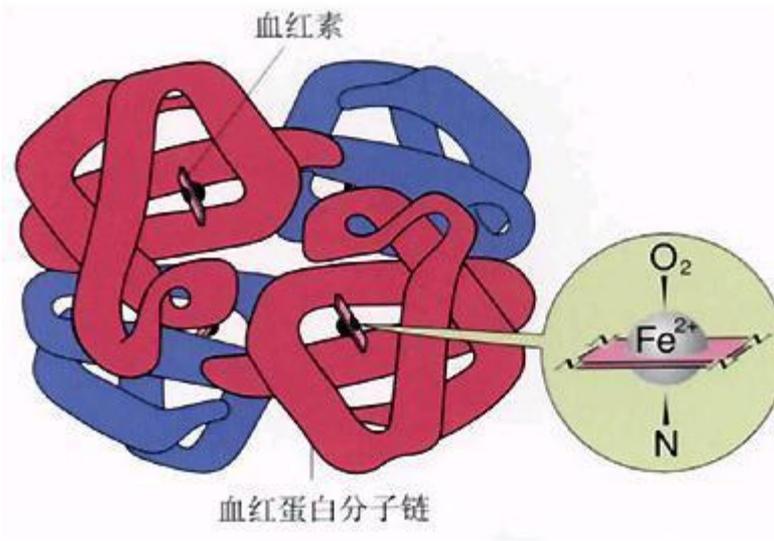
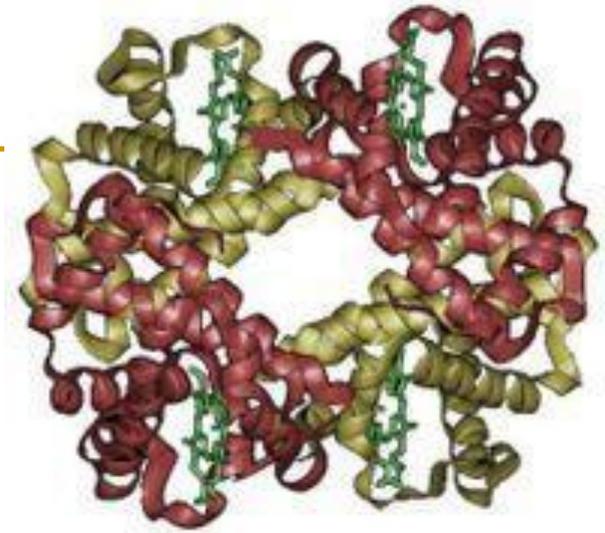
# 自毁容貌综合征

- 自毁容貌综合征亦称**Lesch-Nyhan综合征**（**Lesch-Nyhan syndrome, LNS**），是由于遗传性次黄嘌呤鸟嘌呤磷酸核糖转移酶（**hypoxanthine-guanine-phosphoribosyl transferase, HGPRT**）缺乏所引起。
- 本病的特征是智力发育不全、舞蹈样动作和强迫性自残行为，并伴有高尿酸血症、尿酸尿、血尿、尿道结石和痛风。
- 患者可活至**20**余岁，多死于感染和肾功能衰竭。





# 血红蛋白





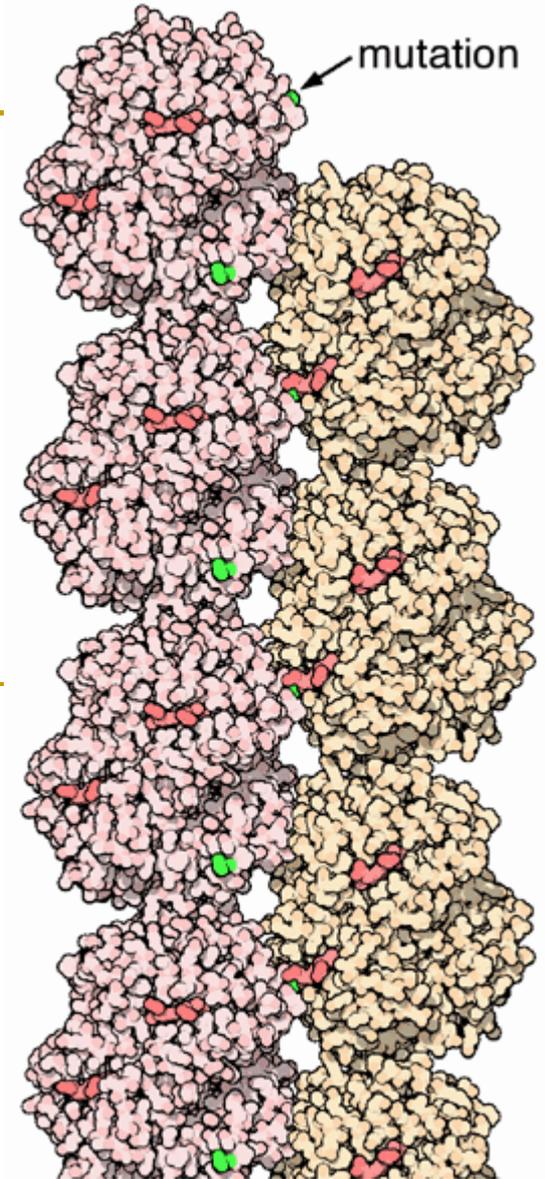
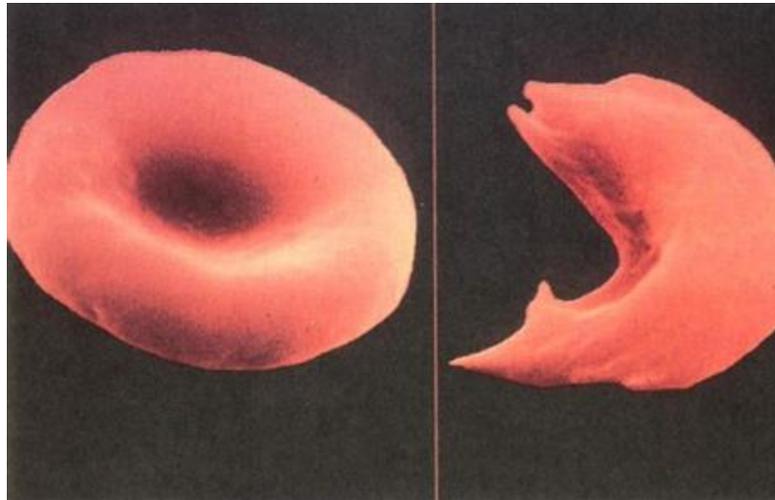
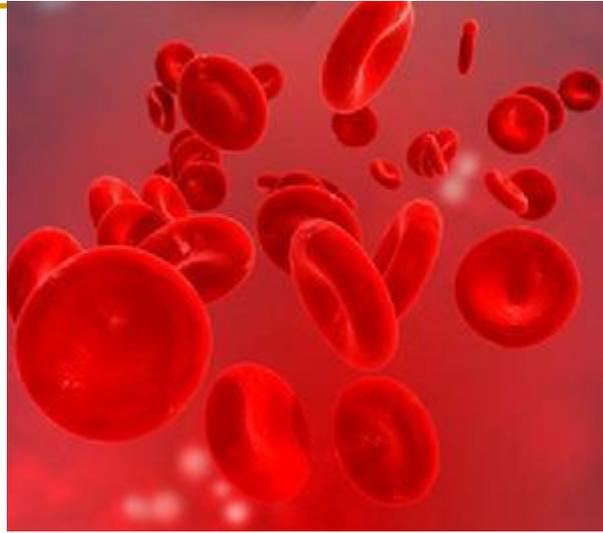
# 血红蛋白的功能

除了運載氧，血紅蛋白還可以與二氧化碳、一氧化碳、氰離子結合，結合的方式也與氧完全一樣，所不同的只是結合的牢固程度，一氧化碳、氰離子一旦和血紅蛋白結合就很難離開，這就是煤氣中毒和氰化物中毒的原理，遇到這種情況可以使用其他與這些物質結合能力更強的物質來解毒，比如一氧化碳中毒可以用靜脈注射亞甲基藍的方法來救治。





# 血红蛋白病，HbS





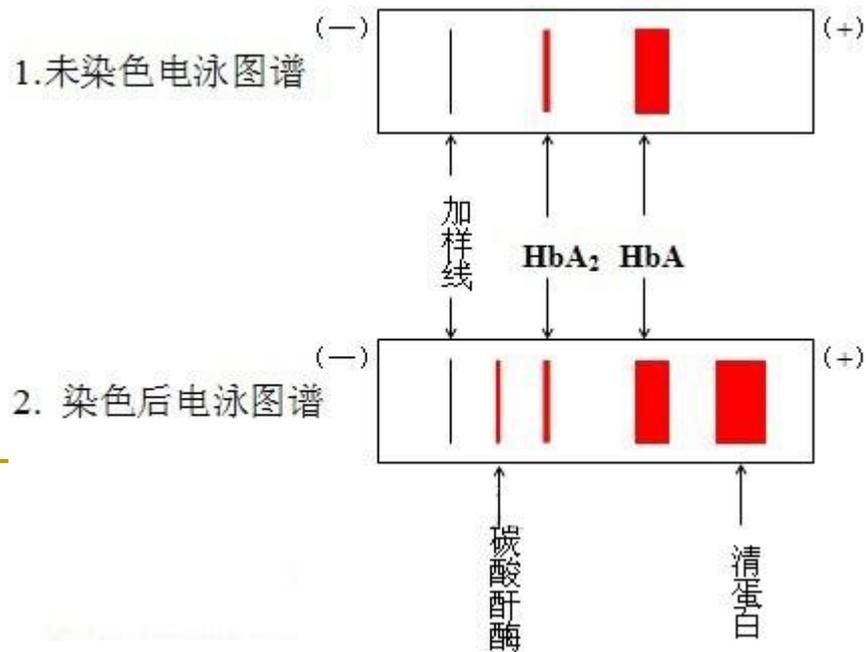
# 血红蛋白病，先天性高铁血红蛋白症





# 其他血红蛋白病

- 不稳定血红蛋白
- 高氧结合力
- 低氧结合力
- 高铁血红蛋白
- 地中海贫血



血红蛋白电泳



# 果糖代谢途径及其酶缺陷

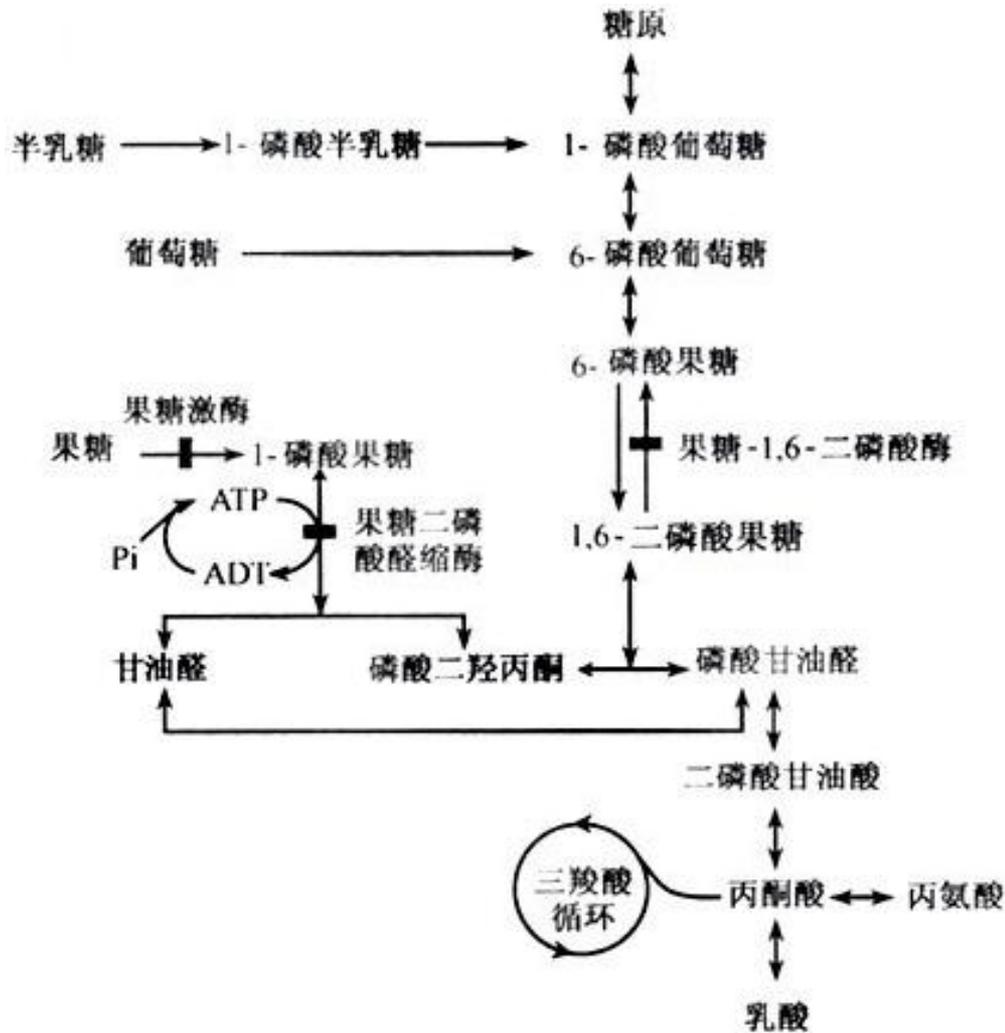


图1 果糖长代谢途径及其酶缺陷



# 溶酶体的构造与功能

- 细胞内的一种超微结构
- 单层脂蛋白膜包裹的囊泡
- 含有60多种酸性水解酶，可降解的生物大分子  
如核酸、蛋白质、脂质、粘多糖及糖原等



# 溶酶体贮积症的特点

1. 多种组织或器官受累
2. 病情呈进行性加重，有相似的临床表现，如特殊面容、矮小、骨发育不良、肝脾大、神经系统异常、智力低下等
3. 贮积物为单层溶酶体膜所包裹，成份多样化
4. 酶活性测定及基因分析可对本病做出诊断、杂合子检出并可做产前诊断。
5. 多数疾病无有效治疗方法。有的病可用酶补充治疗如戈谢病。无神经系统受累的疾病可做骨髓移植。
6. 多数为常染色体隐性遗传。



# 溶酶体贮积症的病因

1. 溶酶体水解酶的缺陷；
2. 溶酶体酶形成过程中，酶前体不能转运进入溶酶体中；
3. 神经鞘脂水解时所需的激活蛋白缺陷。



# 溶酶体贮积症的分类

- 粘多糖贮积症  
(Mucopolysaccharidoses, 简称MPS)
- 粘脂质贮积症  
(Mucopolipidosis, 简称ML)
- 神经鞘脂贮积症 (Sphingolipidoses)
- 糖蛋白贮积症
- 糖原贮积症II型

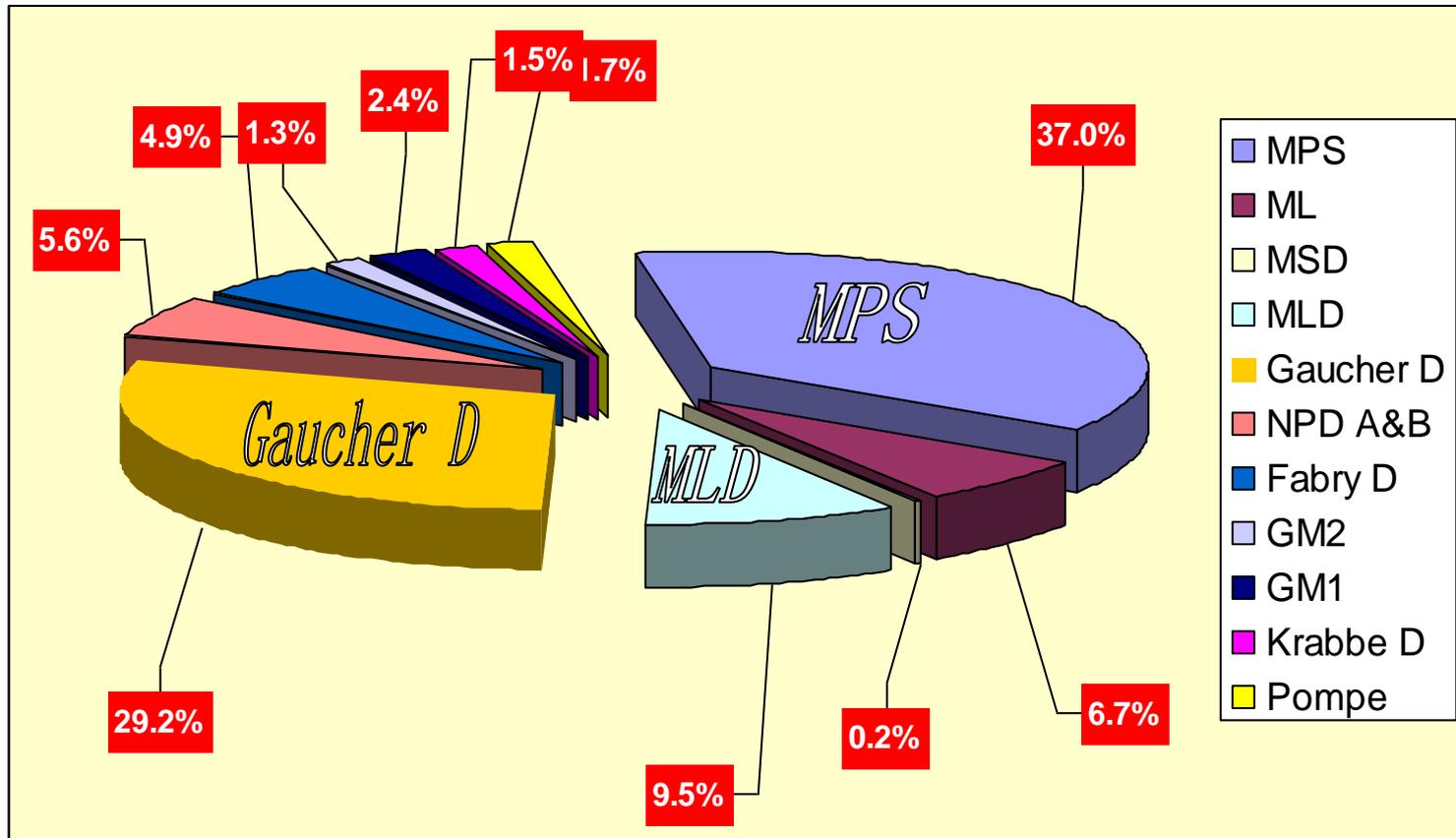


## 粘多糖贮积症及其相关的水解酶

疾病名称	有缺陷的水解酶
MPS I H型 Hurler	$\alpha$ -L-艾杜糖苷酸酶
MPS I S型 Scheie	$\alpha$ -L-艾杜糖苷酸酶
MPS II型 Hunter	艾杜糖醛酸硫酸酯酶
MPS III A型 Sanfilippo A	类肝素-N-硫酸酯酶
MPS III B型 Sanfilippo B	$\alpha$ -N-乙酰氨基葡萄糖苷酶
MPS III C型 Sanfilippo C	乙酰辅酶A: $\alpha$ -氨基葡萄糖苷乙酰转移酶
MPS III D型 Sanfilippo D	N-乙酰氨基葡萄糖-6-硫酸酯酶
MPS IV A型 Morquio A	半乳糖-6-硫酸酯酶
MPS IV B型 Morquio B	$\beta$ -半乳糖苷酶
MPS VI 型 Maroteaux-Lamy	芳基硫酸酯酶B
MPS VII 型 Sly	$\beta$ -葡萄糖苷酸酶



# LSD的发布





# 关注罕见病群体，关心孤儿药

