



第九章 分子病与先天性代谢缺陷病

- 第一节 分子病
- 第二节 先天性代谢缺陷病

本章主要内容

一、分子病

血红蛋白病、血浆蛋白病、受体蛋白病、膜转运蛋白病

二、先天性代谢缺陷病

氨基酸代谢病（苯丙酮尿症、白化病）

糖代谢异常（半乳糖血症、糖原储积病、黏多糖储积病）

嘌呤代谢病（自毁容貌症）

脂类代谢病（葡萄糖脑苷脂沉积病）

第一节 分子病

分子病(molecular disease)

由于基因突变导致蛋白质分子结构和数量的异常，从而引起机体结构功能障碍的一类疾病。

第一节 分子病

1

血红蛋白病

2

血浆蛋白病

3

受体蛋白病

4

膜转运载体蛋白病

一、 血红蛋白病 (hemoglobinopathy)

1. 血红蛋白病是珠蛋白基因的缺陷引起珠蛋白合成异常所致的疾病。

2. 血红蛋白疾病可以分两类：

(1) 异常血红蛋白 (HbS, HbC等)：

珠蛋白基因异常 → 珠蛋白结构和功能发生异常

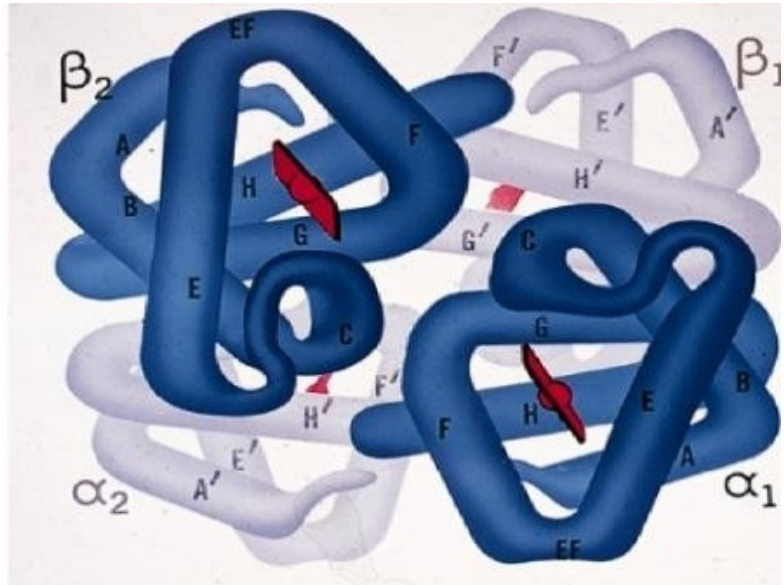
(2) 地中海贫血综合征：

珠蛋白基因异常

→ 珠蛋白合成速率降低，
量减少或缺失

人类正常血红蛋白的组成和发育演变

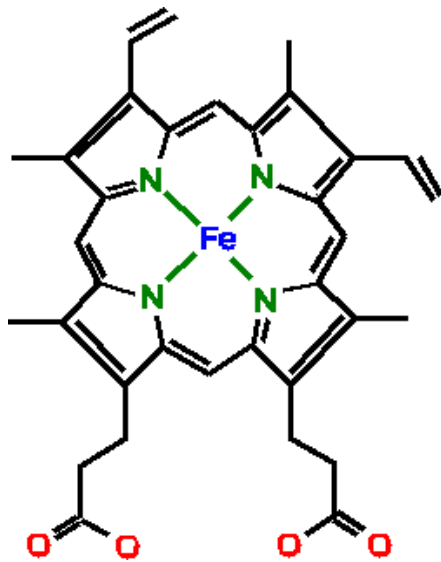
血红蛋白（hemoglobin, Hb）是一种复合蛋白，由四个亚单位构成四聚体。



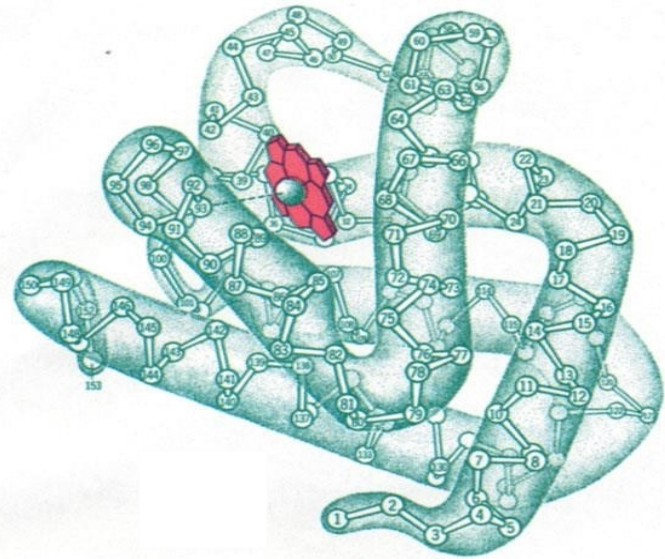
(b)

人类正常血红蛋白的组成和发育演变

每个亚单位由一条珠蛋白肽链和一个血红素辅基构成。



血红素



(a)

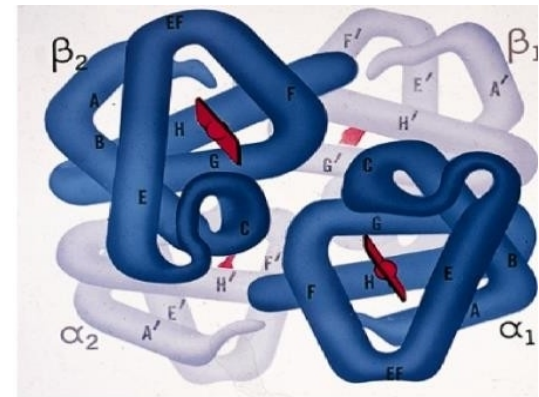
血红蛋白单体

人类正常血红蛋白的组成和发育演变

珠蛋白肽链有 6 种： α 、 β 、 γ - γ 、 δ [ˈdɛltə]、 ϵ [epˈsailən]、 ζ [ksi]。

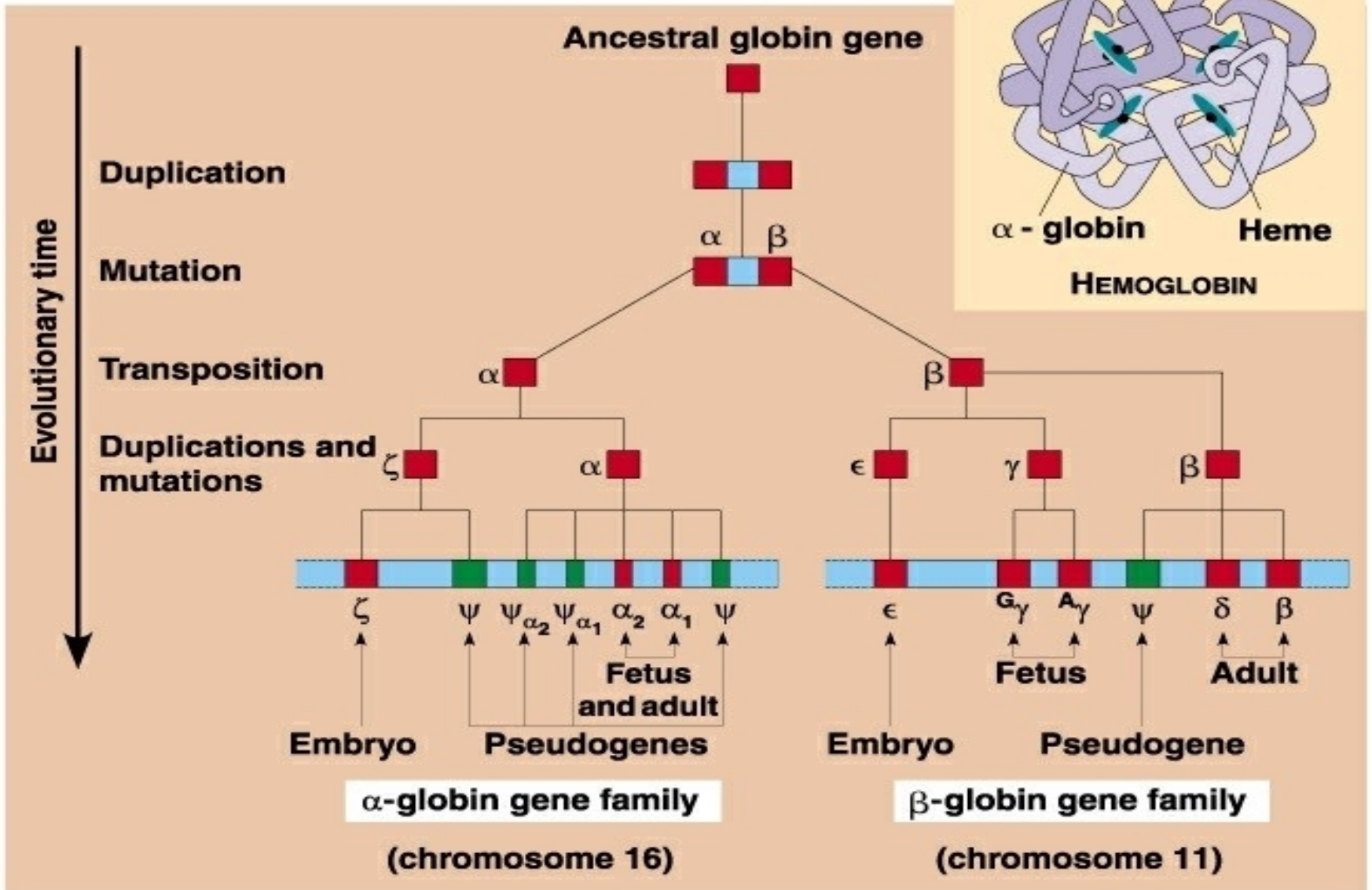
组成血红蛋白的珠蛋白构成：

- 一对类 α 链（或 ζ 链，含 141 个氨基酸）
- 一对类 β 链（ β 、 γ 、 δ 或 ϵ 链，含 146 个氨基酸）

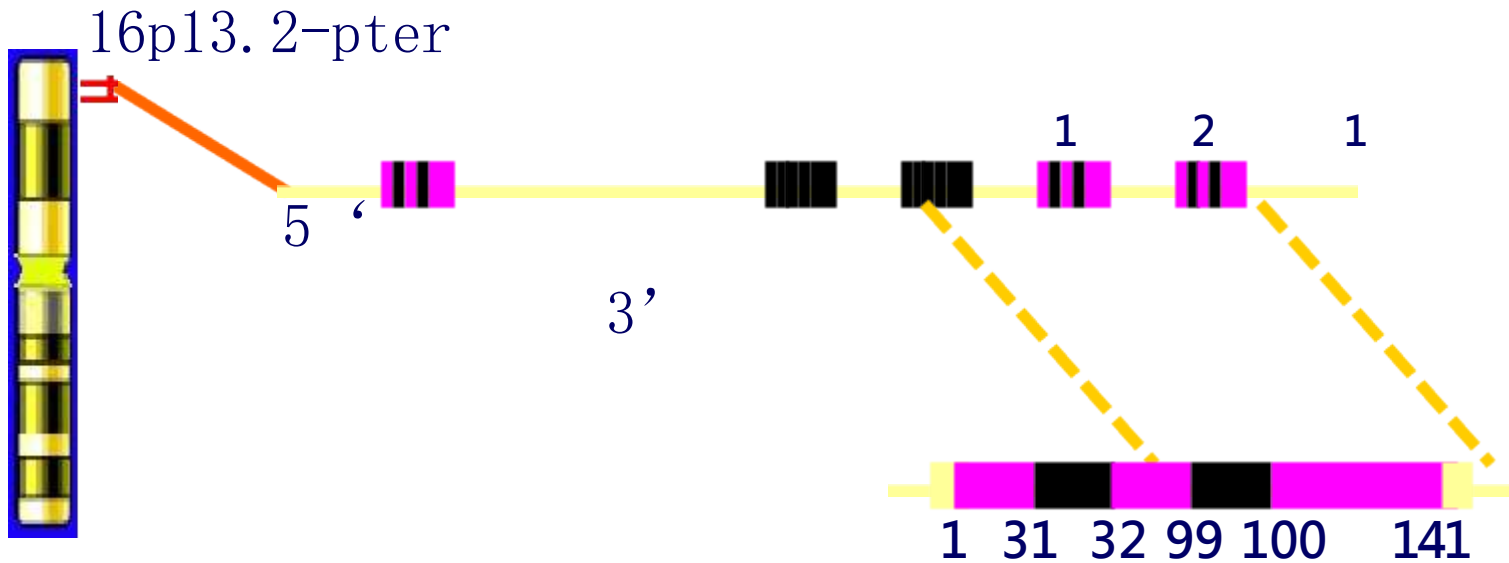


(b)

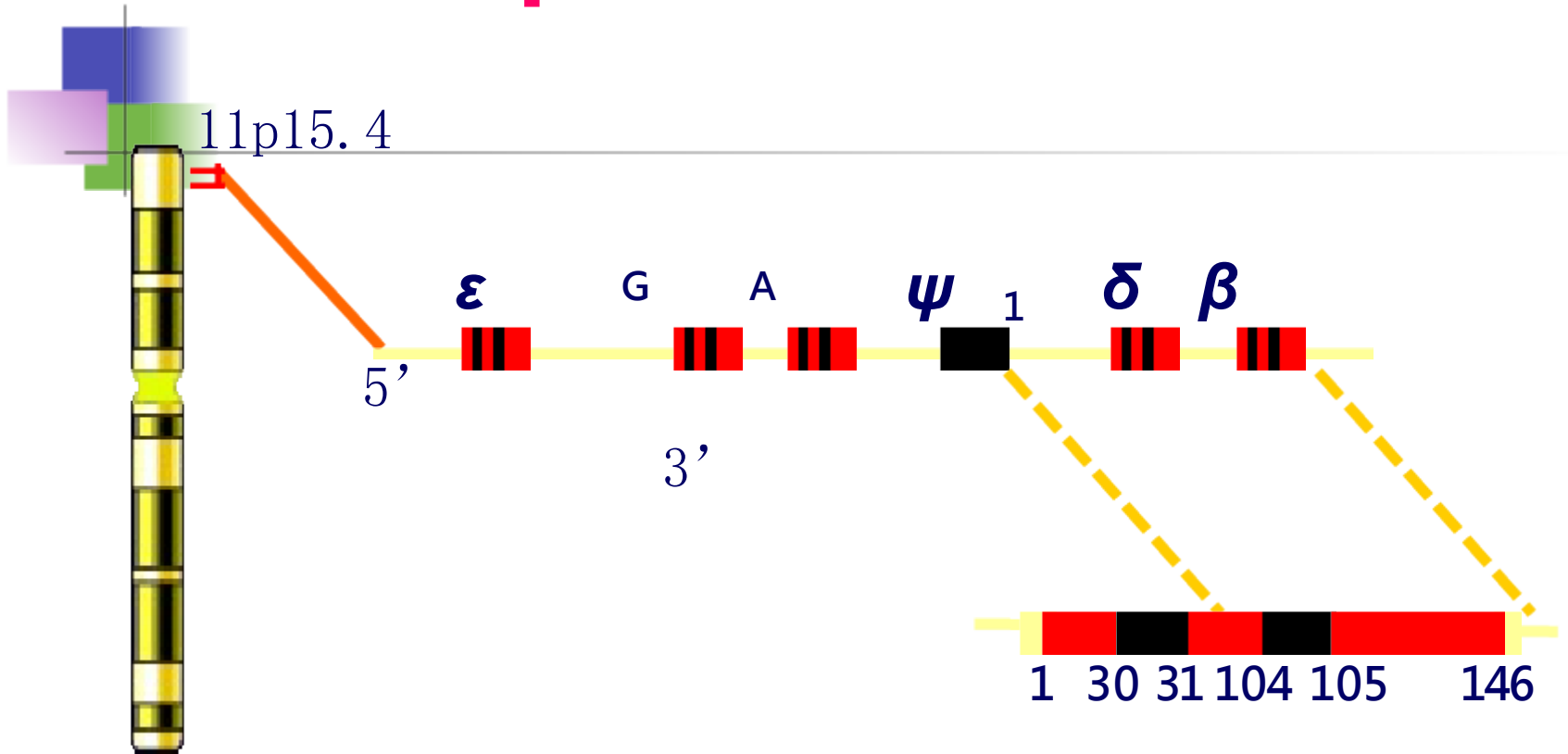
人类珠蛋白基因簇



α珠蛋白基因簇



β珠蛋白基因簇



G : 136甘氨酸 A : 136丙氨酸

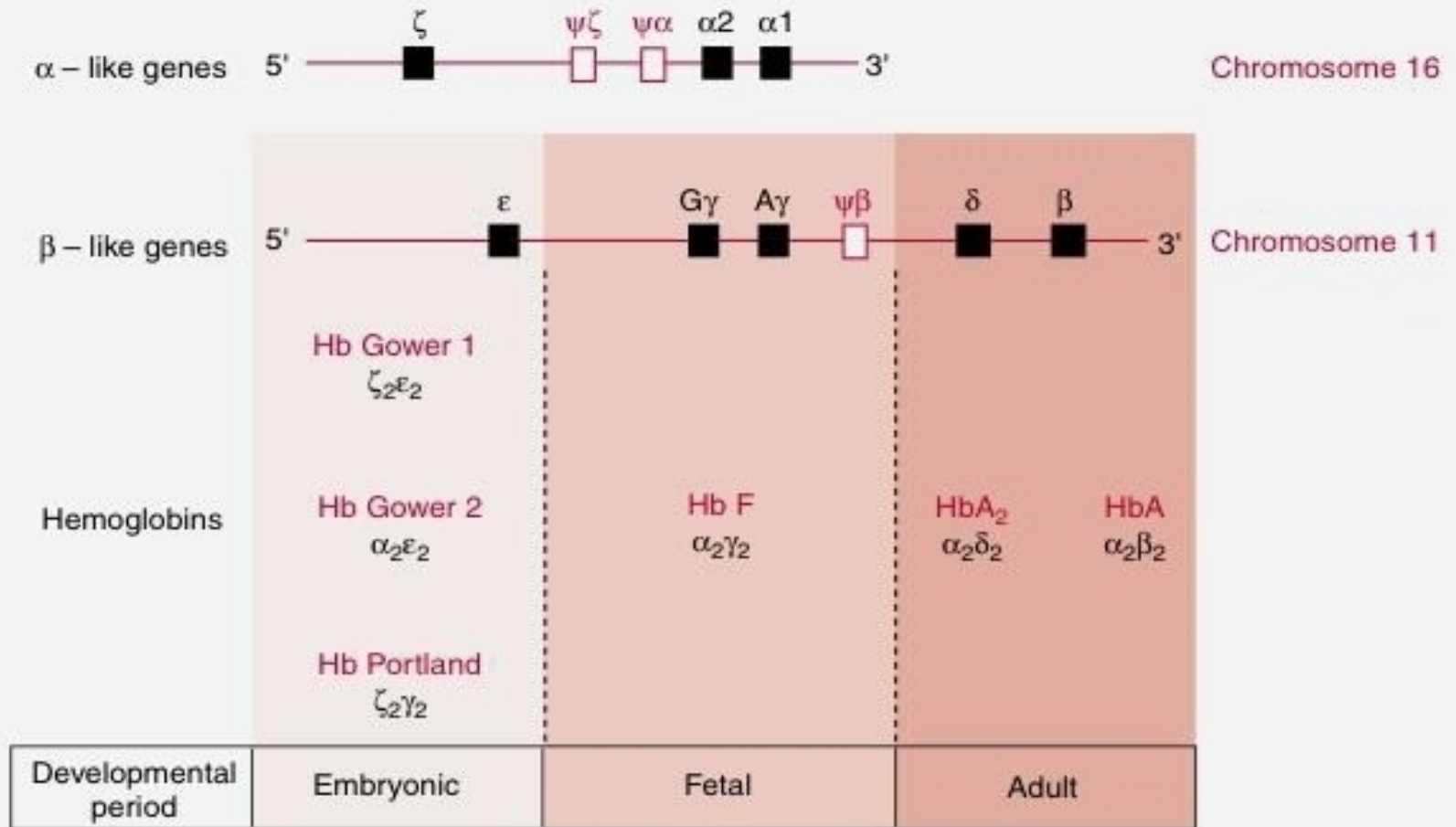


2. 人体血红蛋白的种类

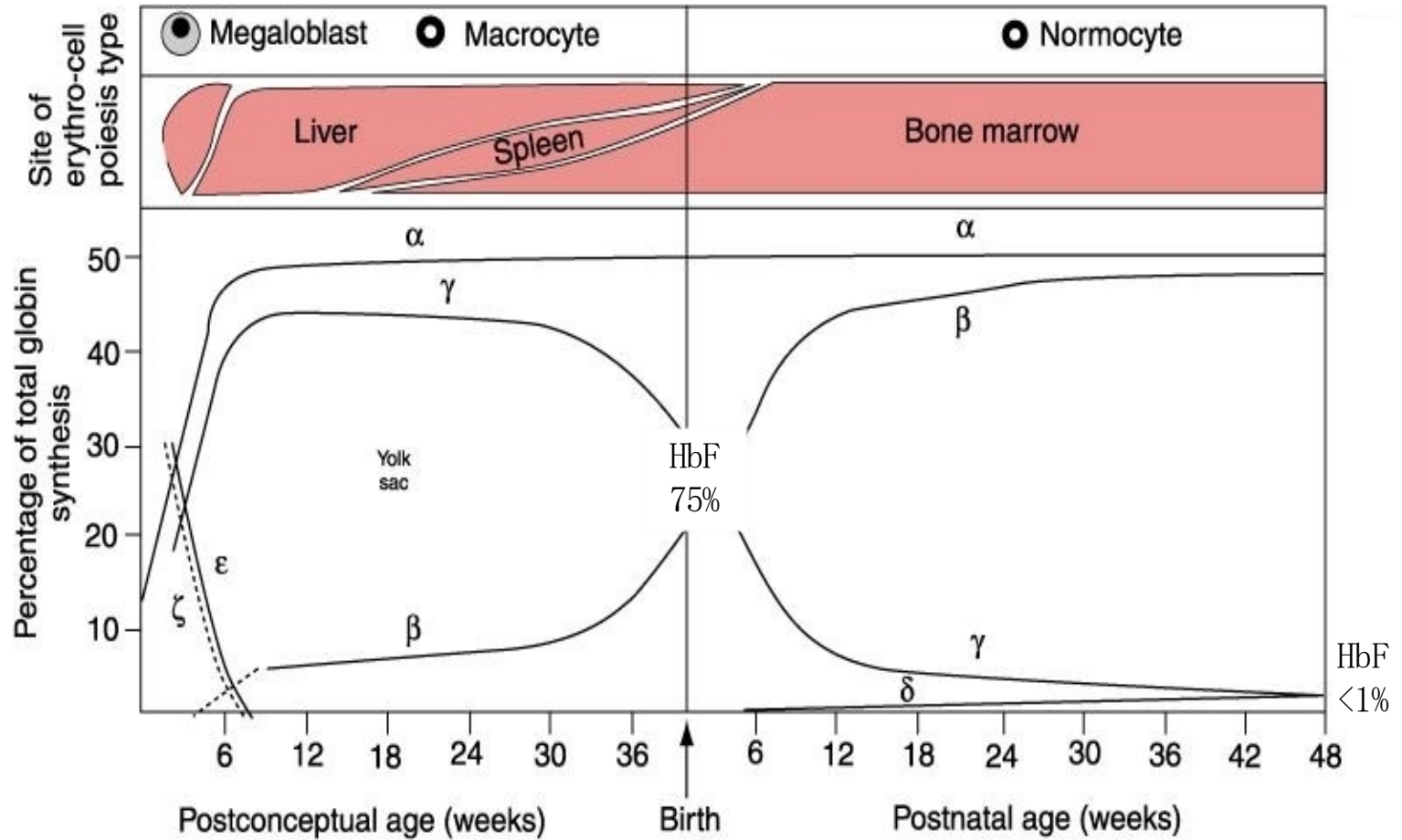
六种正常血红蛋白的肽链组成和正常人血中的浓度

发育阶段	血红蛋白种类	肽链组成 (分子式)	正常成人血中的浓度 (%)
成体	HbA (A ₁)	$\alpha_2\beta_2$	95~98
成体	HbA ₂	$\alpha_2\delta_2$	2~3
胎儿	HbF	$\alpha_2\gamma_2$	~1
胚胎	Gower1	$\zeta_2\varepsilon_2$	无
胚胎	Gower2	$\alpha_2\varepsilon_2$	无
胚胎	Portland	$\zeta_2\gamma_2$	无


3. 人类珠蛋白基因



4. 珠蛋白基因的表达和发育演变



血红蛋白病

- 
1. 异常血红蛋白病-----基因缺陷导致珠蛋白肽链的结构和功能异常
 2. 地中海贫血-----基因缺失或缺陷导致珠蛋白多肽链合成量异常

异常血红蛋白病分子基础

(1) 单个碱基取代-----点突变

占异常血红蛋白病病因的90%以上。

① 错义突变

HbS (镰状细胞贫血)

β 链 谷氨酸 6 缬氨酸 GAG \rightarrow GTG

HbE (中国人比较常见)

β 链 谷氨酸 26 赖氨酸 GAG \rightarrow AAG

异常血红蛋白病分子基础

② 无义突变

Hb McKees-Rock

β 链： UAU (Tyr 酪氨酸) 145 UAA (终止密码子)

③ 终止密码子突变

Hb Constant Spring

α 链： UAA 142 CAA (Gln 谷氨酰胺)

异常血红蛋白病分子基础

(2) 移码突变

珠蛋白基因的正常序列中插入或缺失1~2个碱基，使变化点以下的氨基酸顺序改变，最终使珠蛋白肽链延长或缩短。

Hb Tak

链： 146~147的密码子间插入“AC”
肽链延长至157氨基酸

异常血红蛋白病分子基础

(3) 密码子插入和缺失

密码子缺失或插入一个或多个，使珠蛋白肽链增加相应的一个或多个氨基酸。

Hb Grady

α 链： 第119~120位氨基酸之间插入

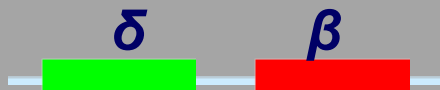
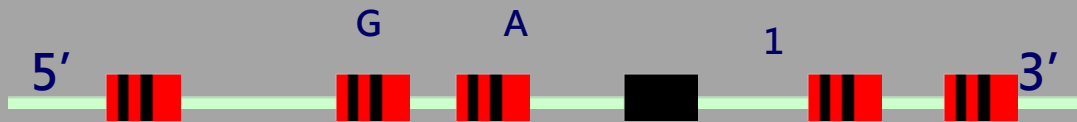
Pro苯丙- Thr苏-Phe脯

异常血红蛋白病分子基础

(4) 融合基因

某些异常血红蛋白肽链由两种不同的肽链连接而成。

- **Hb Lepore**: 非 α 链由 δ 、 β 链连接而成



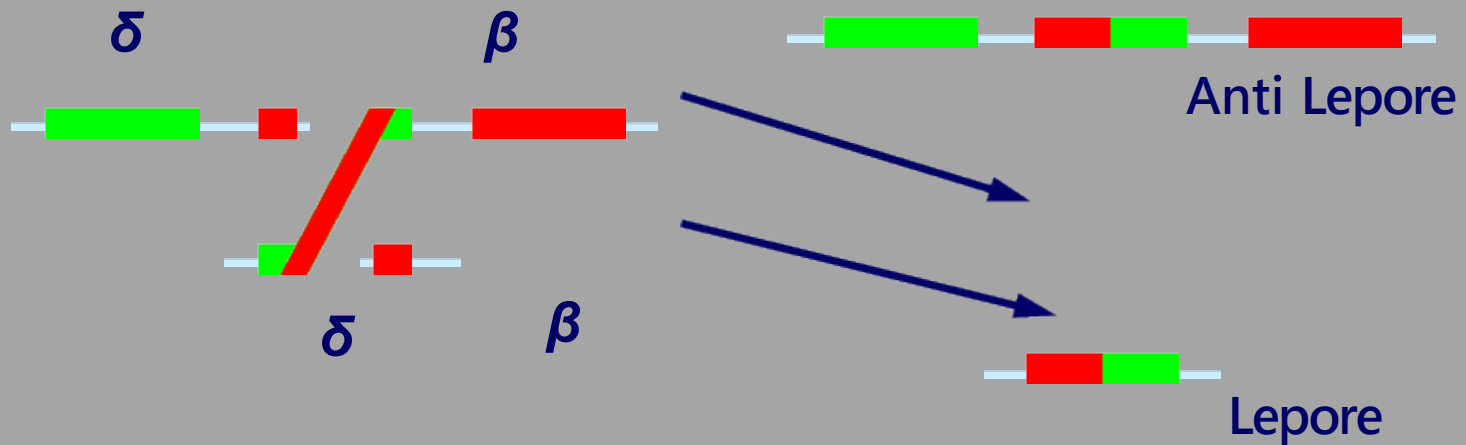
Lepore



Anti Lepore

异常血红蛋白病分子基础

- HbLepore: 减数分裂时同源染色体之间错位配对引起不等交换所致。



异常血红蛋白症主要类型

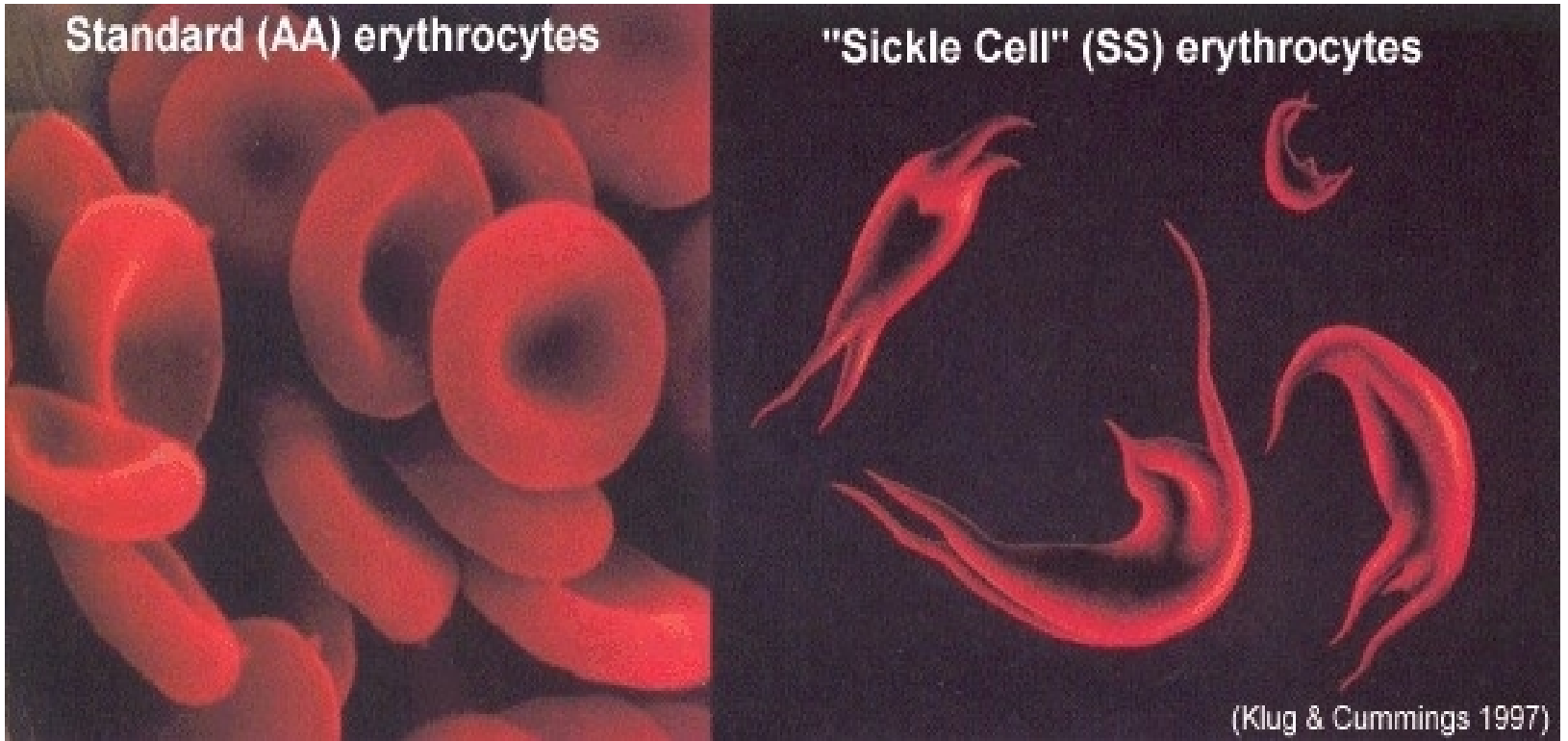
(1) 镰状细胞贫血 (sickle cell anemia)

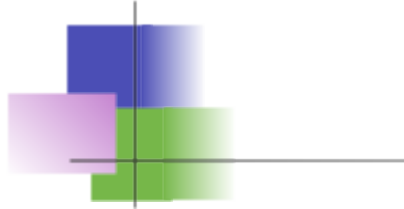
因 β 珠蛋白基因点突变所引起的一种疾病，属AR。纯合子病情严重，杂合子低氧分压下，红细胞镰变。

HbS:

β 链: 谷氨酸 6 缬氨酸 GAG \rightarrow GTG

镰状细胞贫血





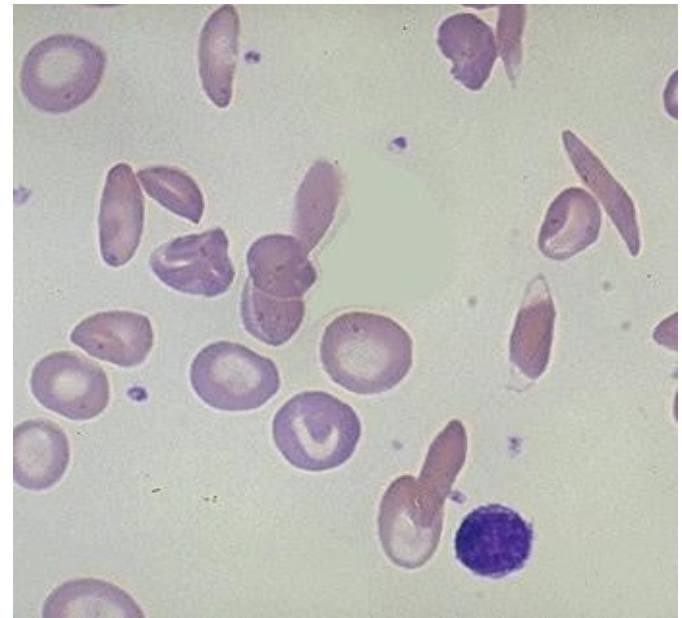
Normal red blood cell



Sickled red blood cell



normal RBCs (a₂b₂)
average cell survival 120 days



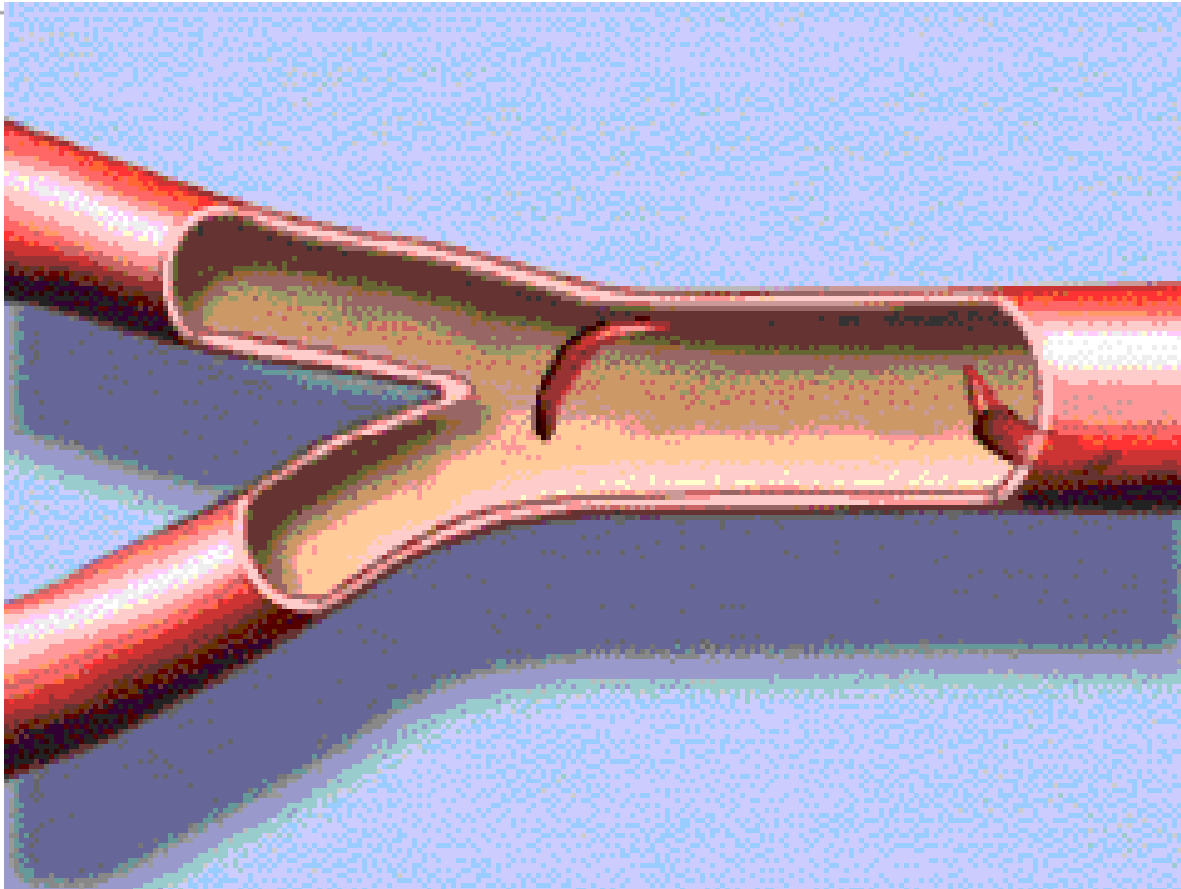
sickle cell RBCs in crisis
average cell survival 10-20 days

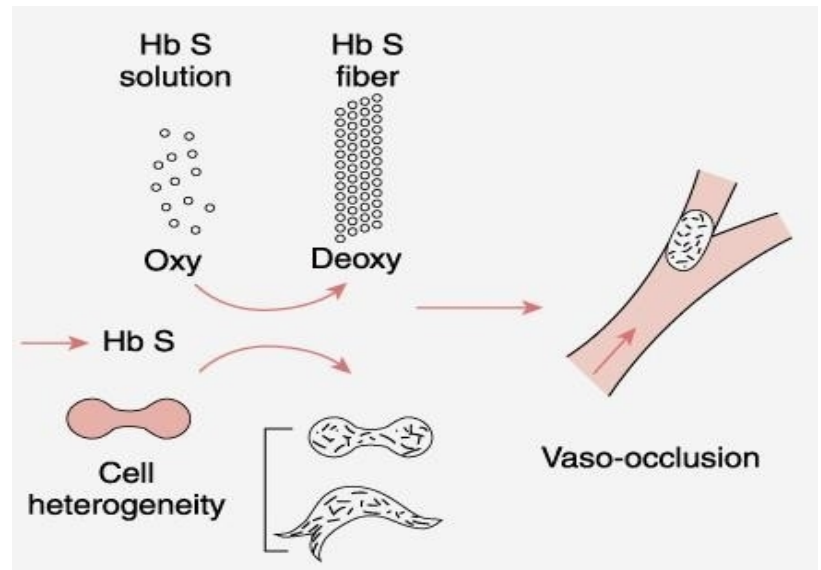
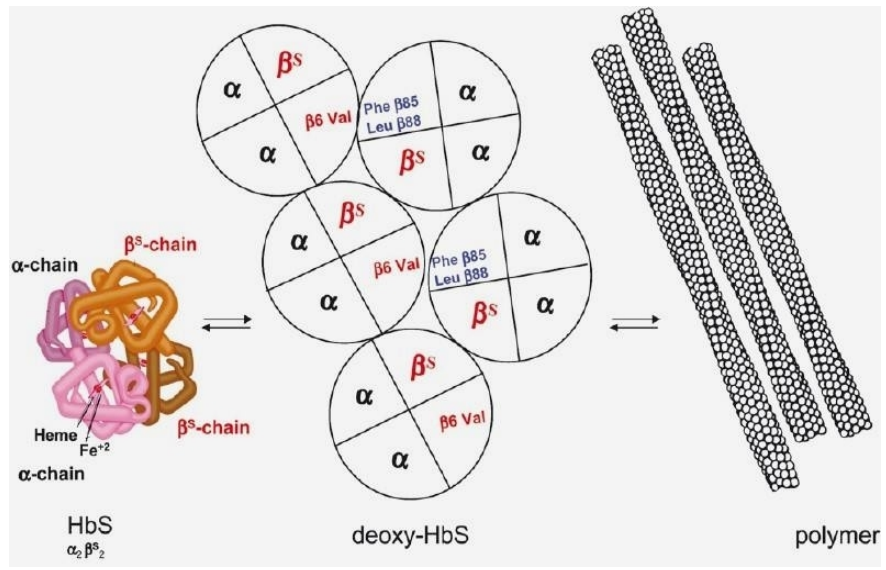
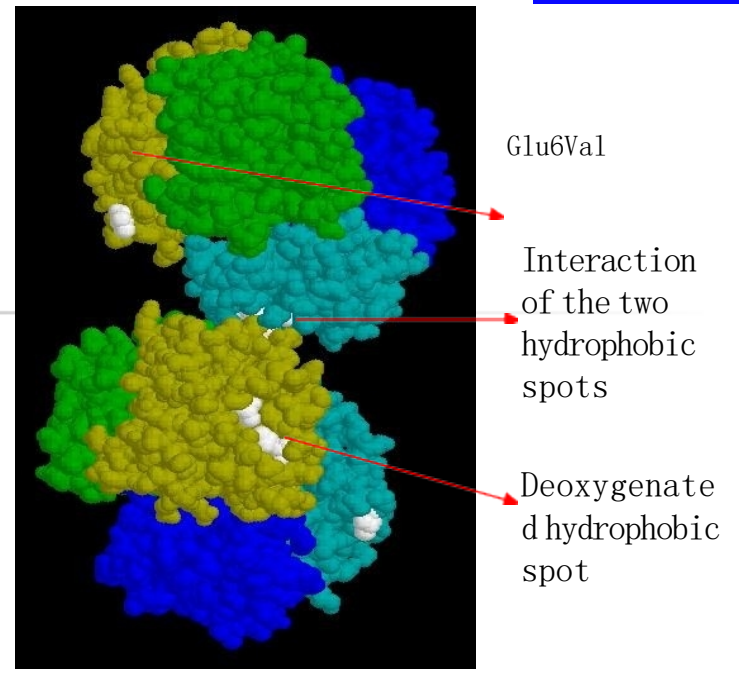
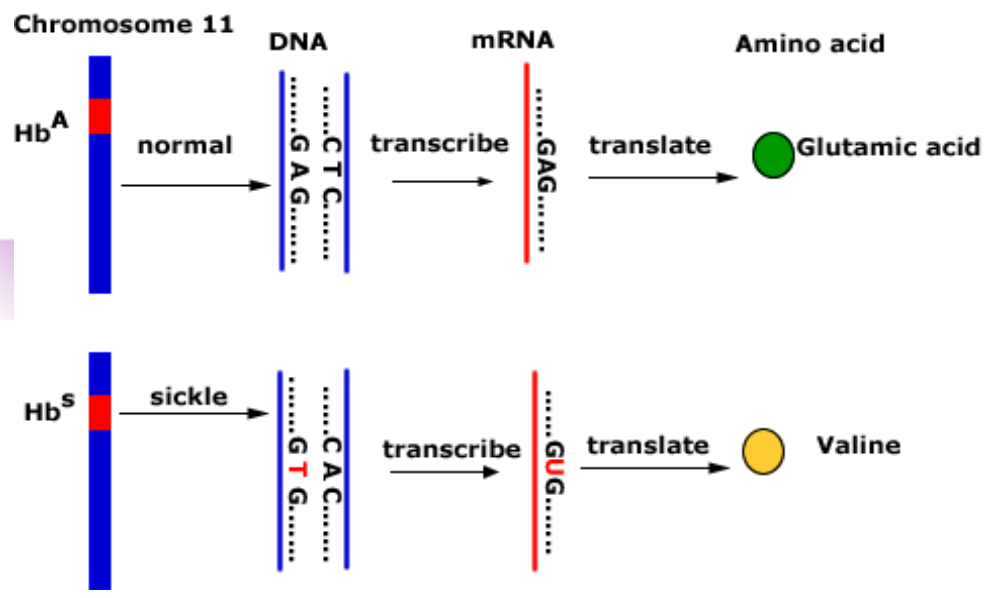
Linus Pauling



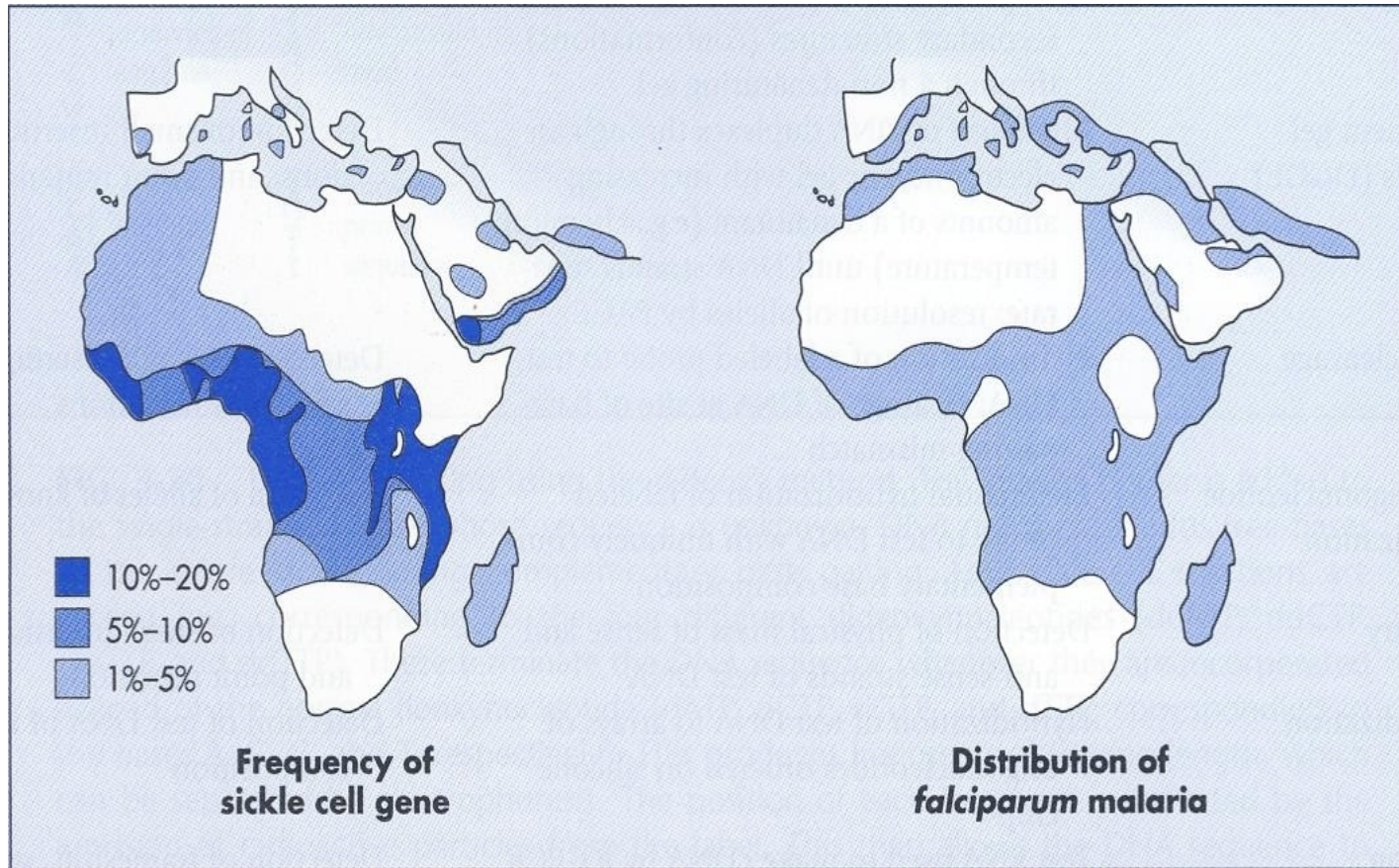
Linus Carl Pauling (February 28, 1901 – August 19, 1994) was an American **chemist, biochemist, peace activist, author, and educator**. He was one of the most influential chemists in history and ranks among the most important scientists of the 20th century. Pauling was one of the founders of the fields of quantum chemistry and molecular biology. Pauling is the only person to be awarded **two unshared Nobel Prizes**, one of only four individuals to have won more than one (**Marie Curie**, **John Bardeen** and **Frederick Sanger** are the others) and one of only two people awarded Nobel Prizes in different fields (the Chemistry and Peace prizes), the other being Marie Curie.

镰状细胞贫血





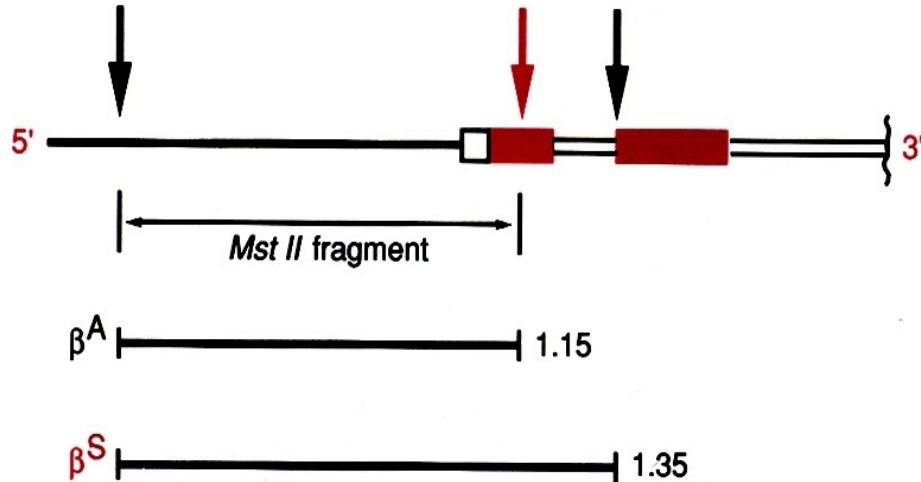
bs 突变基因的分布



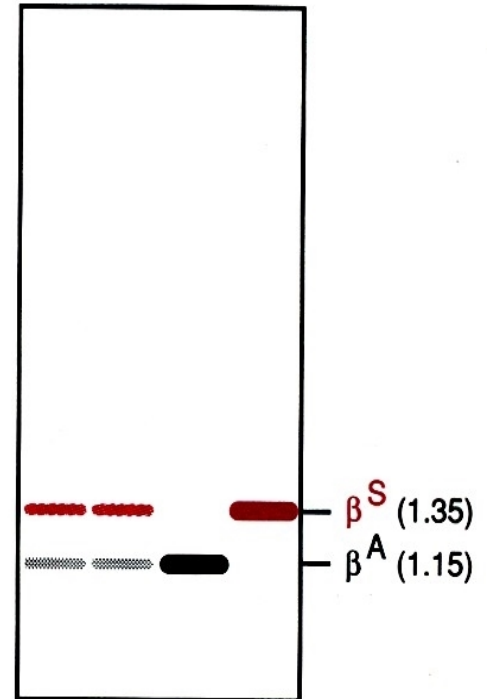
β^S 突变基因的检测

Mst II site: CCT NAG G

	5	6	7
	Pro	- Glu	- Glu
β^A :	CCT	GAG	GAG
β^S :	CCT	GTG	GAG
	Pro	- Val	- Glu



Genotypes
AS AS AA SS



异常血红蛋白症主要类型

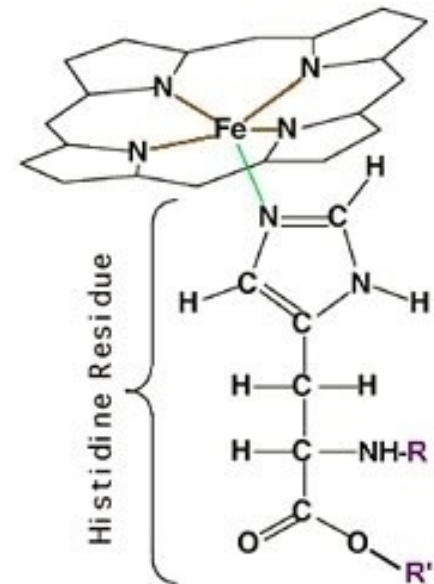
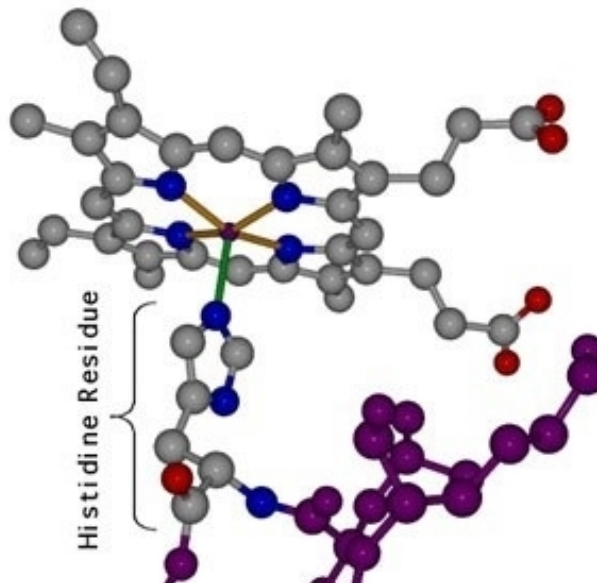
(2) 不稳定血红蛋白病

- 病因：氨基酸改变或缺失----改变Hb分子构型---- Hb不稳定----形成变性珠蛋白小体(Heinz小体)----黏附于红细胞---膜通透性、硬度等改变----红细胞变形性降低----溶血性贫血。
- 遗传方式：AD不完全显性

异常血红蛋白症主要类型

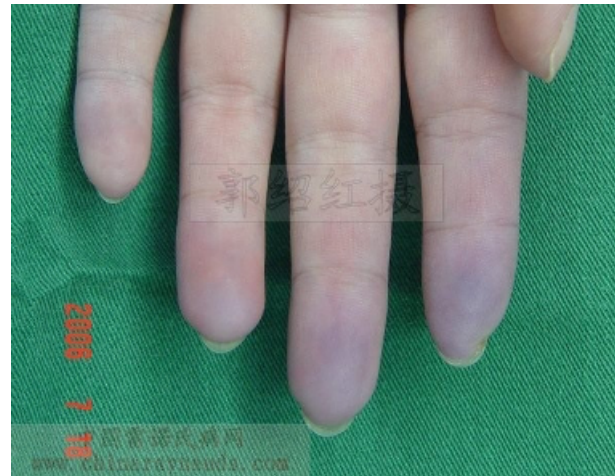
(3) Hb M病

- 高铁血红蛋白症，为AD遗传病。
- 病因：组氨酸发生替代， Fe^{2+} 变成 Fe^{3+} ，形成高铁血红蛋白，丧失与氧结合能力，使组织细胞供氧不足。



症状：紫绀、继发性红细胞增多。

**杂合子HbM含量在30%即出现症状；成活率低，
难见纯合子患者。**



地中海贫血

由于某种珠蛋白链合成速率降低或缺失，造成 α 链和非 α 链不平衡，多余的珠蛋白链沉积在红细胞膜上，改变膜的通透性和硬度，引起溶血性贫血，又称为地中海贫血。



2. 地中海贫血

患者由于某种或某些珠蛋白链合成速率降低，造成一些肽链缺乏，另一些肽链相对过多，出现肽链数量的不平衡，导致溶血性贫血，称为地中海贫血（thalassemia）

(1) α 地中海贫血（ α -thalassemia）

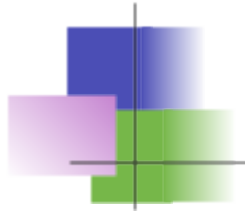
Hb Bart's 胎儿水肿综合征： α^0 基因纯合子（--/--）

Hb H病： α^0 和 α^+ 的双重杂合子，（-- / - α ）

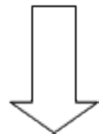
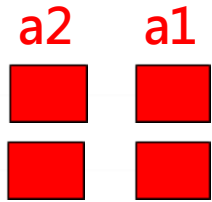
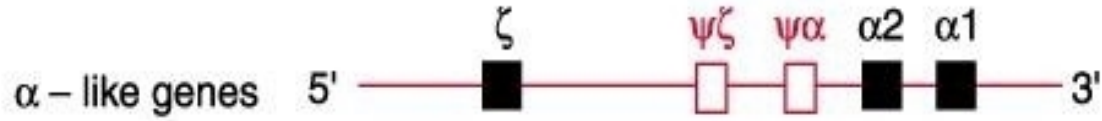
标准型 α 地中海贫血：（-- / α ）或（- α / - α ）

静止型 α 地中海贫血：（- α / α ）

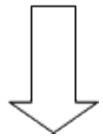
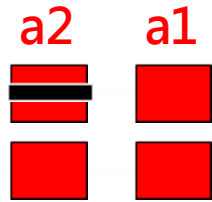




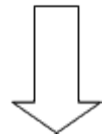
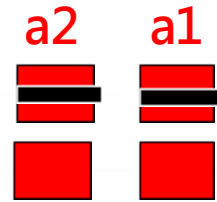
chr. 16



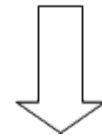
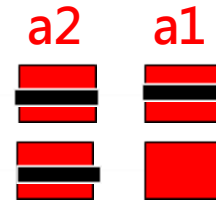
正常



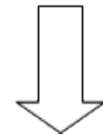
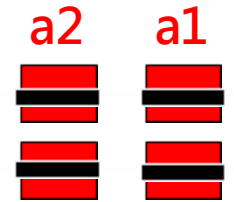
静止型



标准型



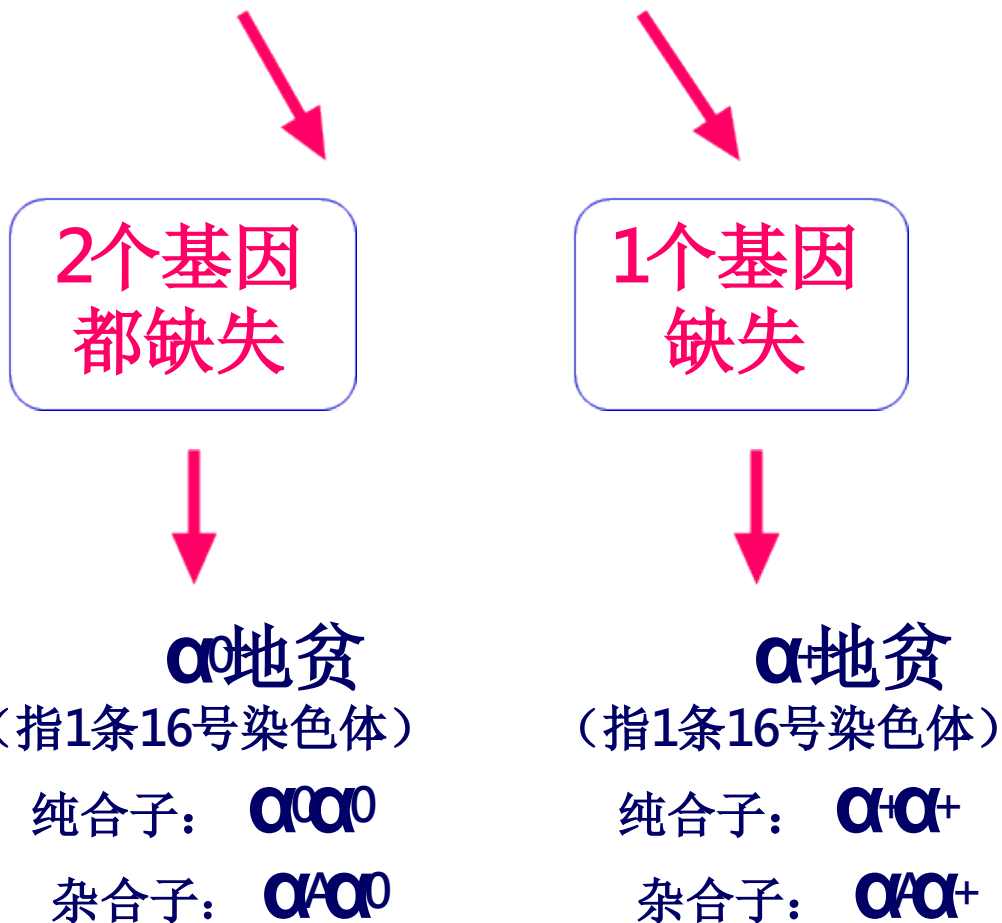
Hb H



Hb Barts

α 地中海贫血

(α -thalassemia, α -thal, 简称 α 地贫)



α 地中海贫血

1. HbBarts 胎儿水肿综合征 ($\alpha^0 \alpha^0, -/-$)

Hb Bart对氧亲和力高，在氧分压低的组织中不易释放氧，造成组织缺氧而致胎儿水肿。

多于妊娠30~40周死亡或早产，且早产亦常在半小时内死亡。

患儿是 α^0 地贫纯合子，其父母多为 α^0 地贫的杂合子 $\alpha^0 \alpha^+$ ，若再生育，生出Hb Bart's胎儿的可能性为1/4。



α 地中海贫血

2. HbH disease ($\alpha^0 \alpha^+$, --/-+)

HbH不稳定，易解聚、沉淀以致红细胞破坏，导致轻、中度贫血。

患者双亲之一的基因型多为 α^0 地贫杂合子 $\alpha^0 \alpha^+$ ，另一双亲多为 α^+ 地贫杂合子 $\alpha^+ \alpha^+$ 或纯合子 $\alpha^+ \alpha^+$ 。双亲的基因型分别为 $\alpha^0 \alpha^+$ 和 $\alpha^+ \alpha^+$ 时，再生子女将有正常、 α^0 地贫杂合子、 α^+ 地贫杂合子、HbH患儿各1/4。

α地中海贫血

3. 轻型（标准型）（Mild anemia）

（ $\alpha^0 \alpha^A$ 或 $\alpha^+ \alpha^+$ ），（ $--/+ +$ 或 $-+/- +$ ）

能合成相当量的 α 珠蛋白链，仅表现轻度溶血性贫血或无症状。

我国轻型患者多为 $\alpha\alpha^A$ ，这种人往往是Hb Bart's胎儿水肿综合征和HbH病的父母。

α 地中海贫血

• 4. 静止型 (Silent Carrier) ($\alpha^+ \alpha^A, -+ / ++$)

临床上无症状，仅在出生时血液中可检出 1-5% 的 Hb Bart。

该个体 ($\alpha^+ \alpha^A$) 与轻型 α^0 地贫杂合子 ($\alpha^0 \alpha^A$) 结婚有 1/4 可能生出 HbH 病患者。

β 地中海贫血

(β thalassemia, β -thal, 简称 β 地贫)

基因缺失或突变

β 链完全不能合成

部分 β 链合成

β^0 地贫

β^+ 地贫

β地中海贫血

(1) 重型 (β^0/β^0 或 β^+/β^+ 、 β^0/β^+)

- 几乎不能合成β链或量很少，α链大大“过剩”而沉积于红细胞膜，引起严重溶血反应，同时代偿性γ链表达使Hb F(2 2)升高。

β地中海贫血

2 中间型

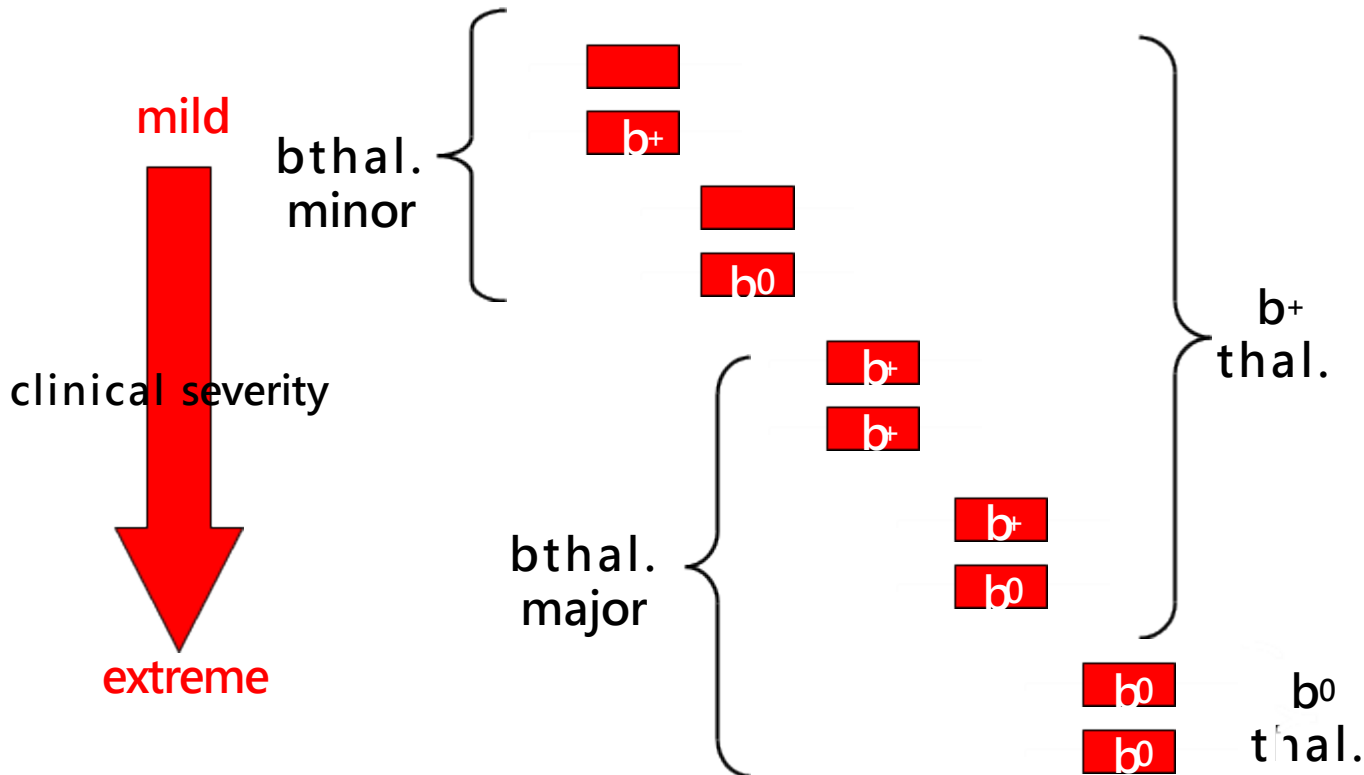
- 基因型： β^+/β^+ （高HbF- $\alpha_2\alpha_2$ ）或 $\beta^+/\delta\beta^+$ 。
- 症状：介于重型和轻型之间。

3 轻型

- 基因型： β^0/β^A 或 β^+/β^A ，临床只有轻微贫血和脾脏肿大，甚至可代偿性无症状。
- 特点：Hb A_2 （ $\alpha_2\alpha_2$ ）和Hb F（ $\alpha_2\alpha_2$ ）升高。

(2) β 地中海贫血 (β -thalassemia)

是一组以血红蛋白 β 珠蛋白肽链 (β 链) 合成减少 (β^+) 或缺失 (β^0) 为特征的遗传性血液病。临床上根据患者溶血性贫血的严重程度, 将 β 地中海贫血分为重型、中间型和轻型三种类型。



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/798025133126006055>