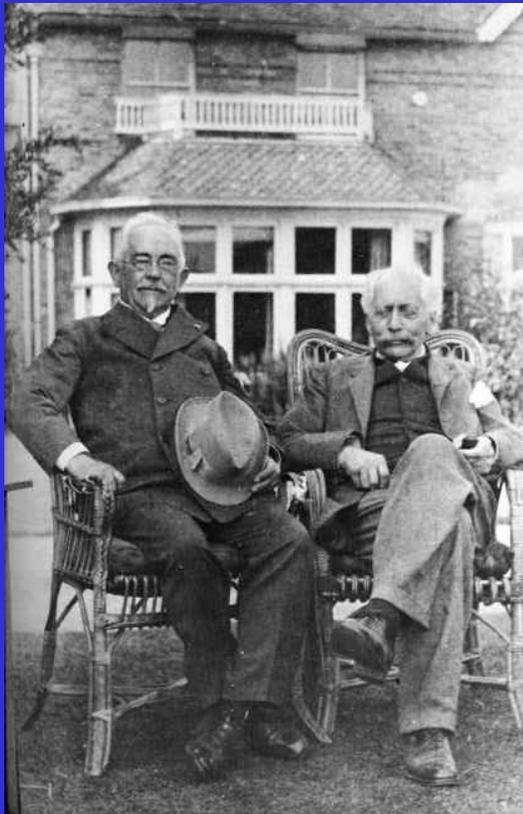


錯遺症 生化遺傳病

**Biochemical
genetic disorders**

- **Garrod(1899)提出先天性代谢差错 (inborn errors of metabolism)的概念**



A. E. Garrod



Beatrice Bateson



- Pauling(1949)提出分子病(molecular disease)的概念
- 遗传方式大多数为AR,少数为XR,极少数为AD



一、珠蛋白生成障碍综合征

二、血浆蛋白病

三、酶蛋白病

四、受体蛋白病

五、膜转运载体蛋白病

一、珠蛋白生成障碍综合征

(一) 正常人体血红蛋白的结构和遗传控制

- 1、血红蛋白分子结构及其类型
- 2、 α 珠蛋白基因和 β 珠蛋白基因的结构
- 3、珠蛋白肽链的发育演变

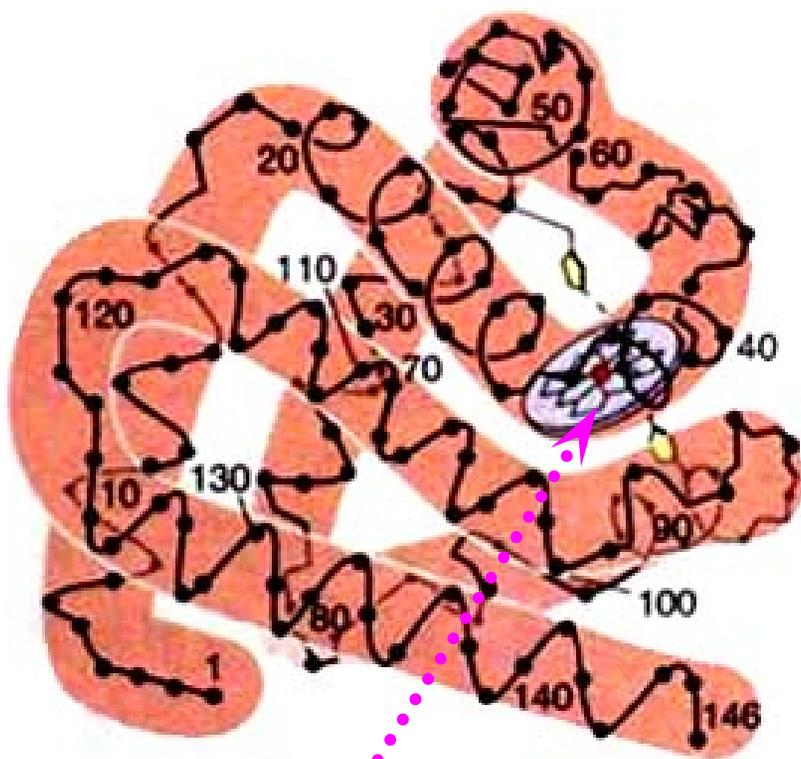
1、血红蛋白分子结构及其类型

正常Hb的组成

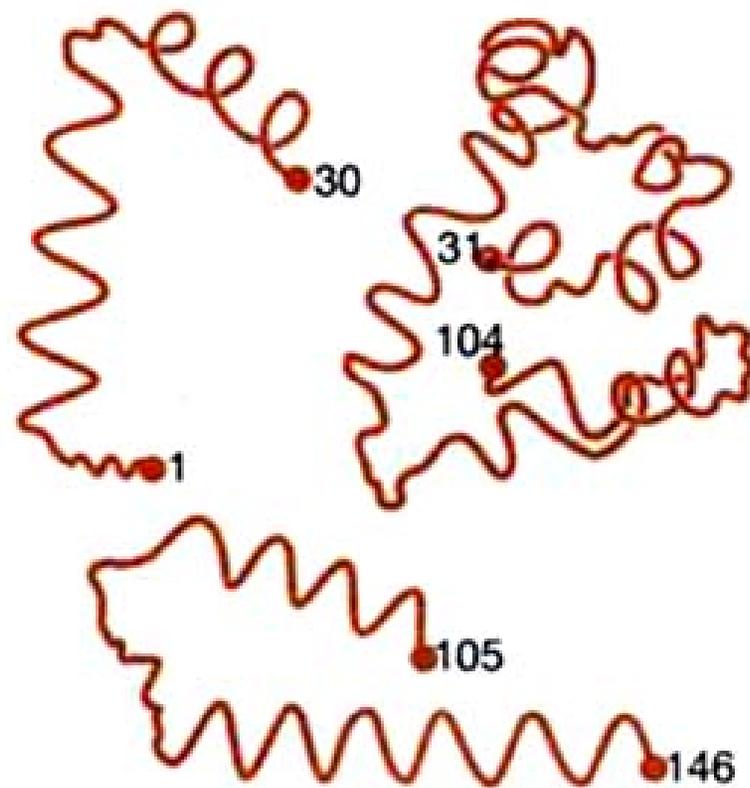
是一种结合蛋白： 血红素 + 珠蛋白
(Heme) (globin)

- 每个Hb单体是由一条珠蛋白肽链和一个血红素组成的。
- 4个Hb单体 → 一个球形四聚体

Hb单体三级结构



β 珠蛋白链的三级结构



β 链的三个结构域

血红素

Hb (Hemoglobin) = $\alpha_2(\text{非}\alpha)_2$

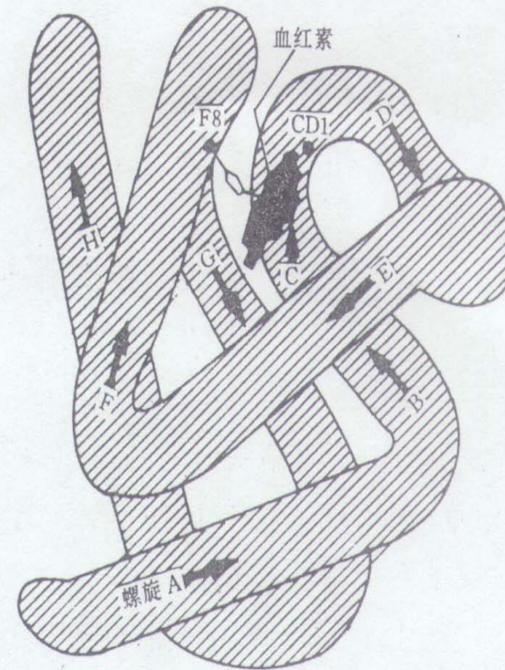
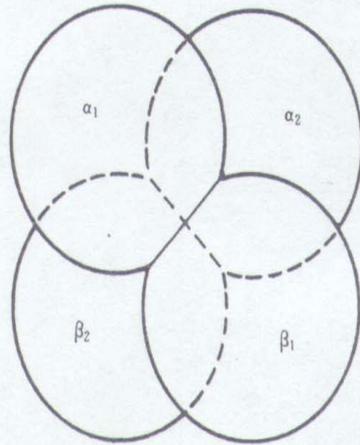
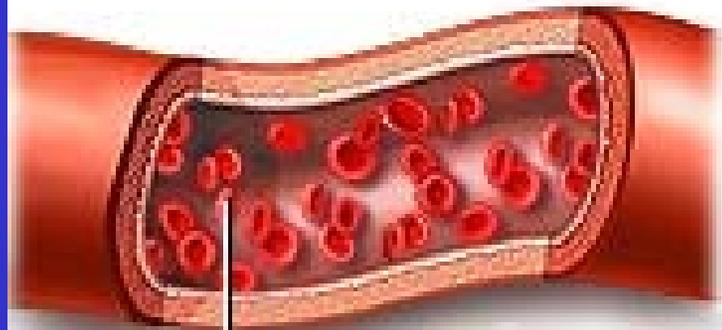


图 7-1 成人血红蛋白由 α 链和 β 链各两分子组成

图 7-2 α 链和 β 链具有相似的三维空间结构

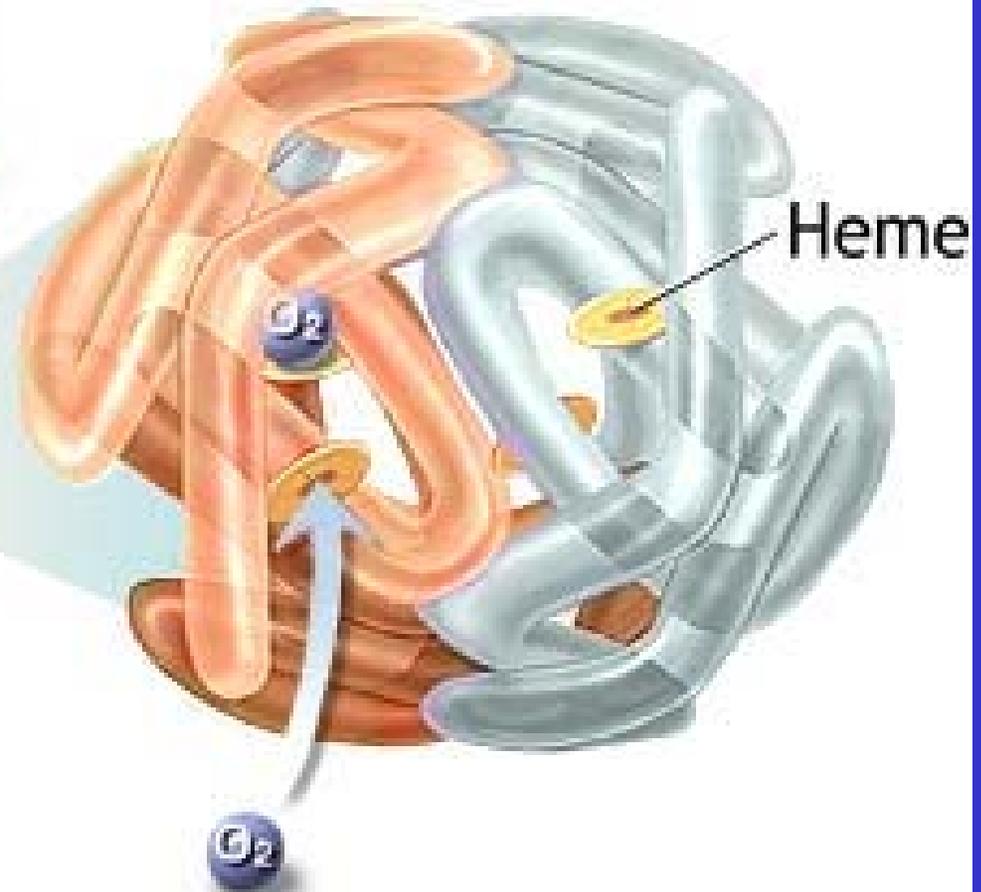


Red blood cell



Red blood cells contain several hundred hemoglobin molecules which transport oxygen

Hemoglobin molecule

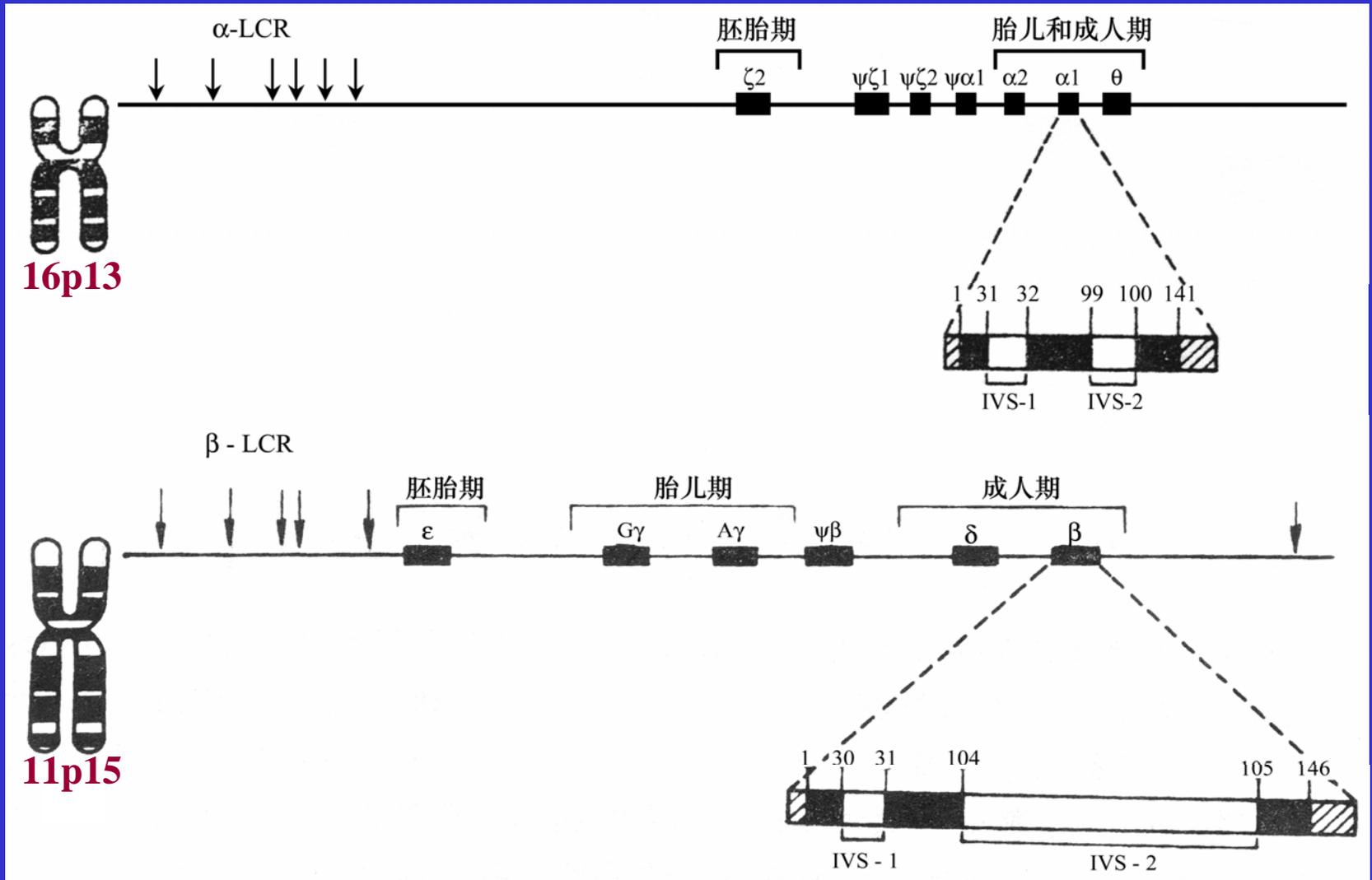


Heme

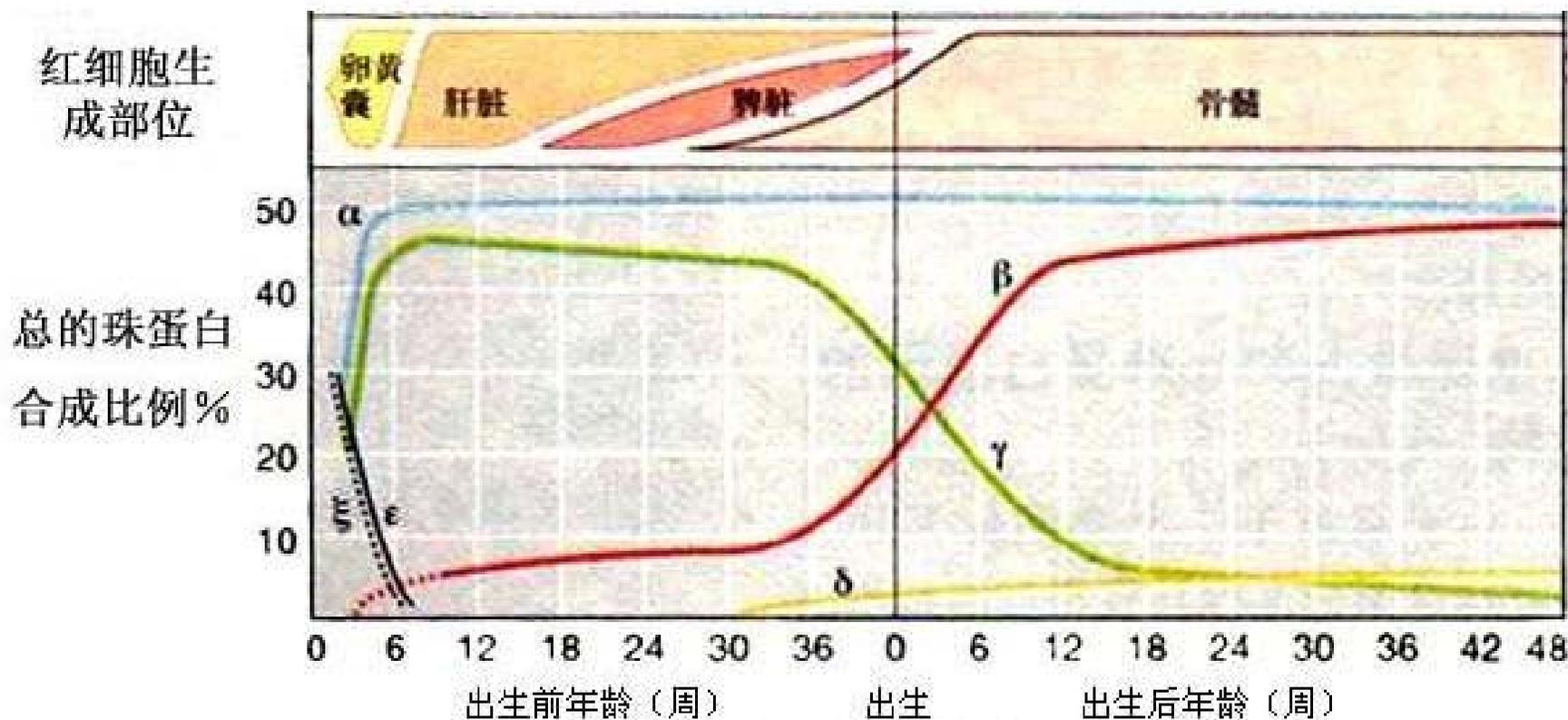
Oxygen binds to heme on the hemoglobin molecule

2. α 、 β 珠蛋白基因的结构

珠蛋白基因特点：排列紧密，有共同起源，含有假基因



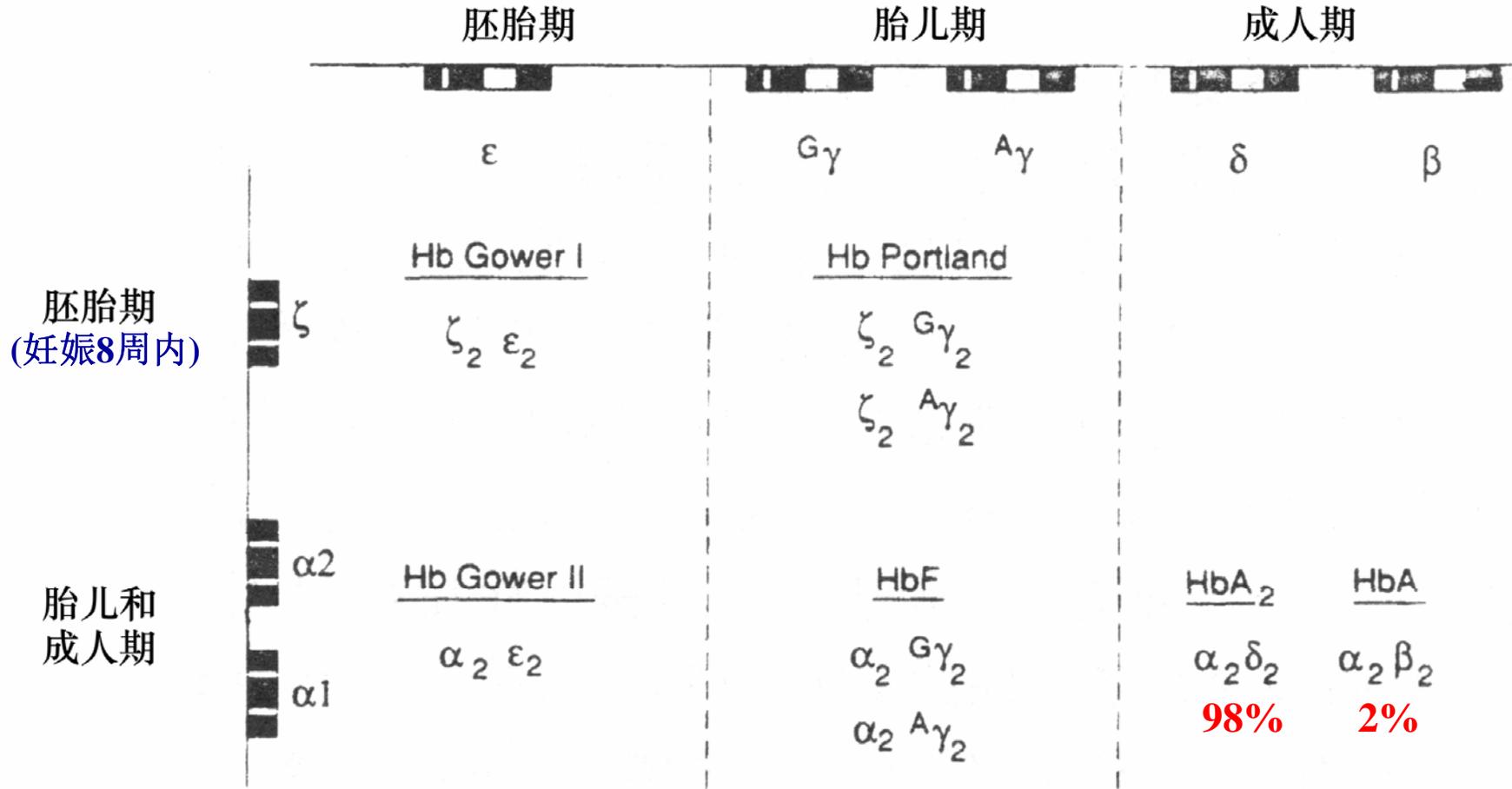
3、珠蛋白肽链的发育演变



个体发育中的珠蛋白形成

第16号染色体

第11号染色体



- (1) 胚胎早期先合成 ζ 和 $\epsilon \rightarrow$ Hb Gower I ($\zeta_2\epsilon_2$)
同时或稍后合成 α 和 $\gamma \rightarrow$ Hb Gower II ($\alpha_2\epsilon_2$)
Hb Portland ($\zeta_2\gamma_2$)
- (2) 12周时 ζ 和 ϵ 逐渐消失, γ 链迅速增加,
 β 开始合成, HbF为主 ($\alpha_2\gamma_2$)
- (3) 妊娠末期和出生不久, γ 链迅速降低,
 β 链迅速增加, HbA ($\alpha_2\beta_2$) 97~98%;
HbA2 ($\alpha_2\delta_2$) 2~3%

(二) 血红蛋白的异常

1. 血红蛋白结构变异型

(1) 血红蛋白结构变异的机制

① 单个碱基变换: 可表现为置换或颠换

如: $\text{HbG}_{\text{Chinese}}$ ($\alpha^{20/30}$ 谷 \rightarrow 谷胺)

HbA α 链20位密码子	$\text{HbG}_{\text{Chinese}}$ α 链20位密码子
GAA(GAG)	CAA(CAG)

又如: HbS (β^6 谷 \rightarrow 缬)

HbA β 链第6位密码子	HbS β 链第6位密码子
GAA(GAG)	GUA(GUG)

终止密码突变(the mutation of terminator codon)

如Hb Constant Spring 简称Hb CS,它的 α 基因的的第142位终止密码发生了突变

终止密码

谷氨酰胺密码

UAA(142) → **CAA.....**直到173位
才出现下一个终止密码, α 链延长到172个
氨基酸

② 密码子缺失或插入 (codon deletion/insertion)

如: Hb Leidon β 6谷 \rightarrow 0



Hb Lyon β 17赖 \rightarrow 0, 18缬 \rightarrow 0

Hb Grady α 116-118插入谷 \rightarrow 苯丙 \rightarrow 苏

③ 移码突变 (frame-shift mutation)

插入或缺失的碱基不是3的倍数,造成突变部位以后的密码子均要发生改变,导致移码突变。

如: Hb Tak的 β 基因第146-147密码子之间插入AC

终止密码

146

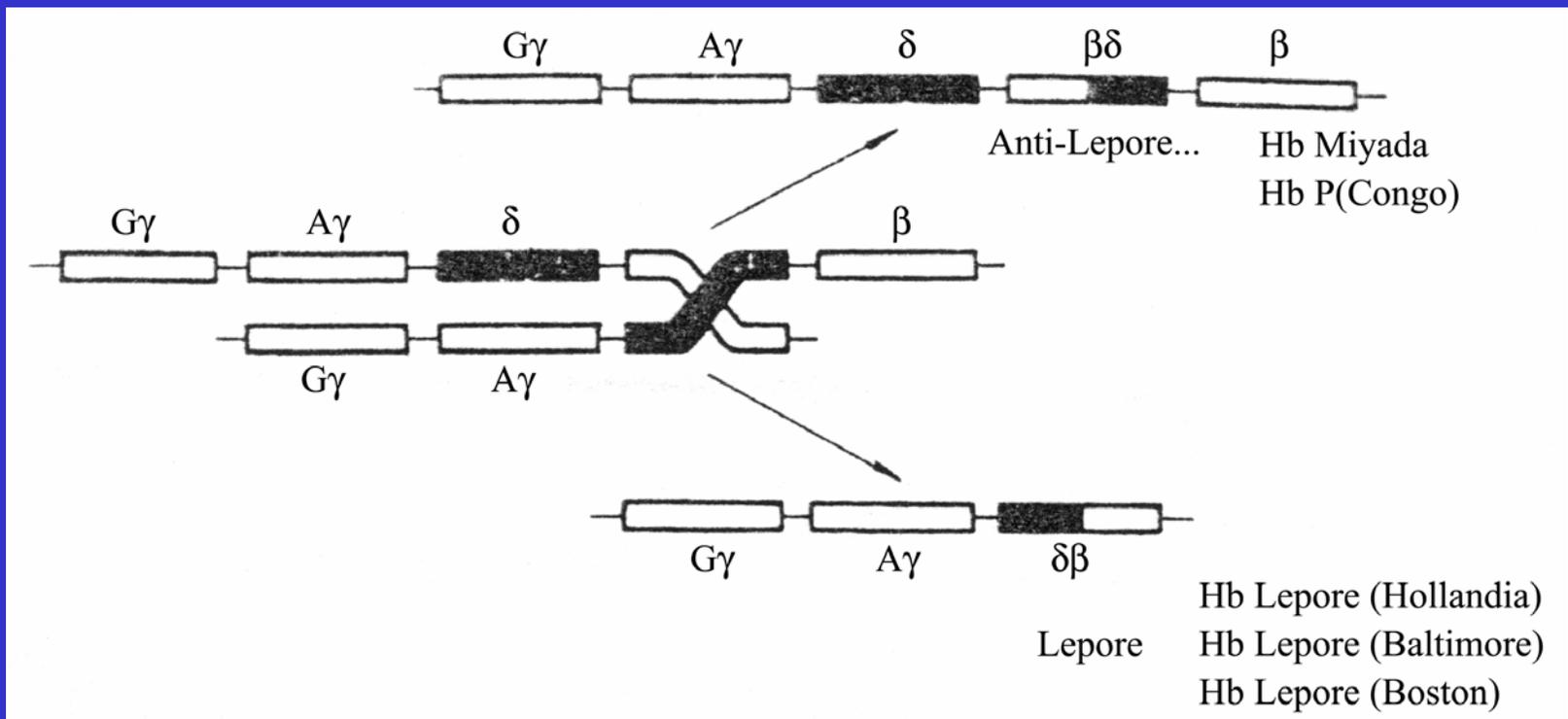
147

苏氨酸

CAC插入AC UAA → CAC--ACU--AA...

④融合基因（联接基因）(fusing gene)

二种非同源基因的部分片段拼接,称为融合基因。



血红蛋白变异体功能的改变

- 🐼 溶解度降低 Hb S
- 🐼 不稳定血红蛋白 Hb Bristol β 67缬→天
- 🐼 O_2 的亲合力增高 Hb Bristol β 67缬→天
- 🐼 O_2 的亲合力降低 Hb Zurich β 67组→精
- 🐼 形成高铁血红蛋白 Hb M_{Boston} α 58组→酪
- 🐼 合成速率降低 Hb CS

(2) 血红蛋白结构变异的遗传 效应和临床表现

① 主要临床症状:

- 溶血性贫血
- 紫绀
- 红细胞代偿性增多





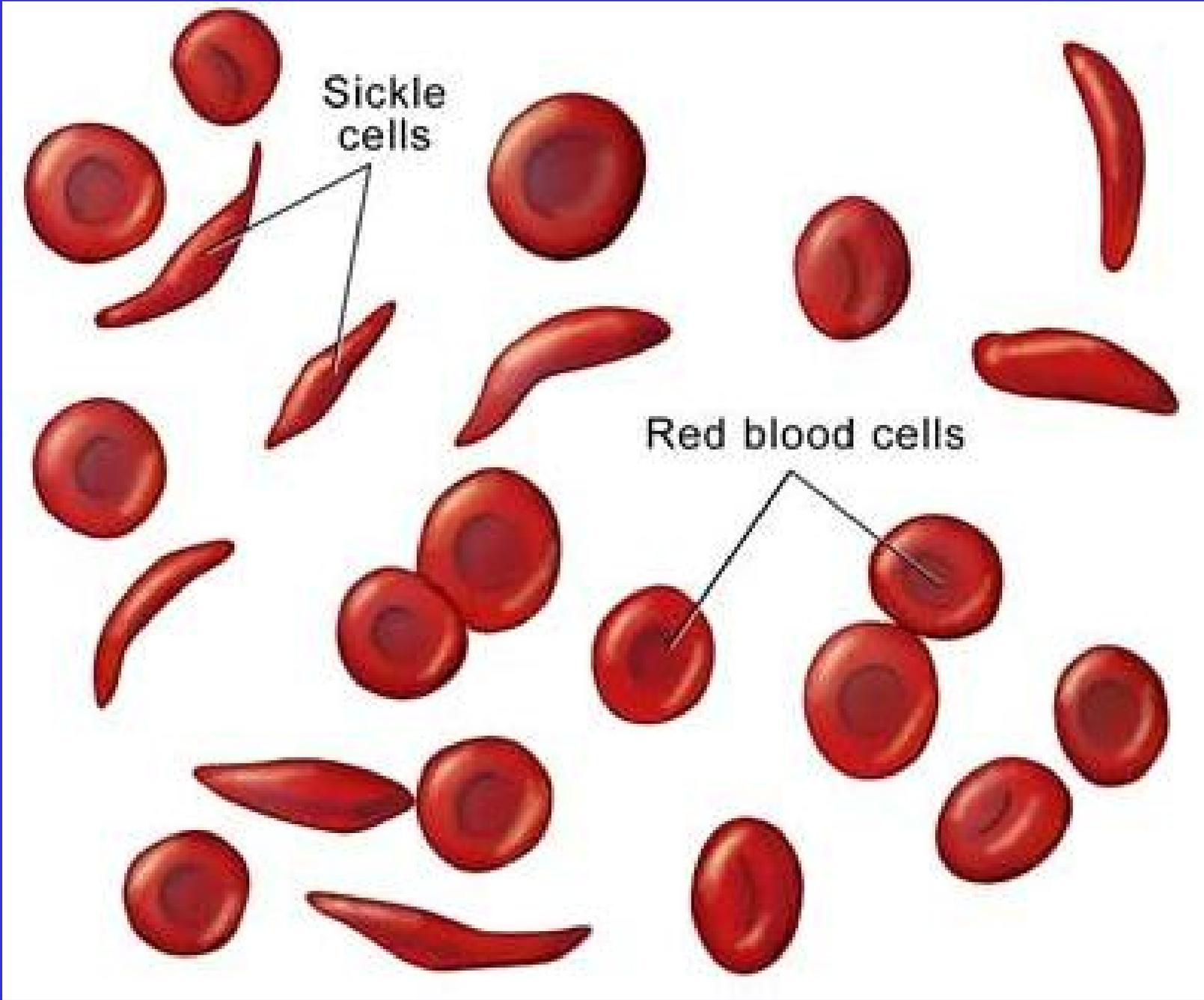
②病例:

a) 镰形细胞贫血 (sickle cell anemia)
即HbS病

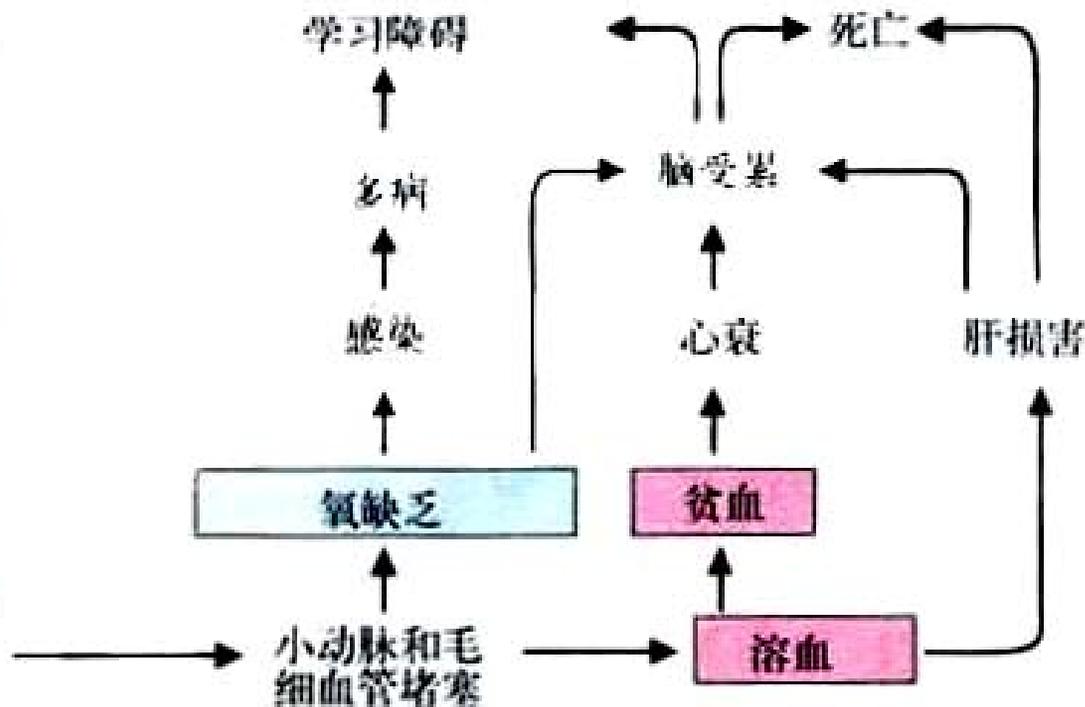
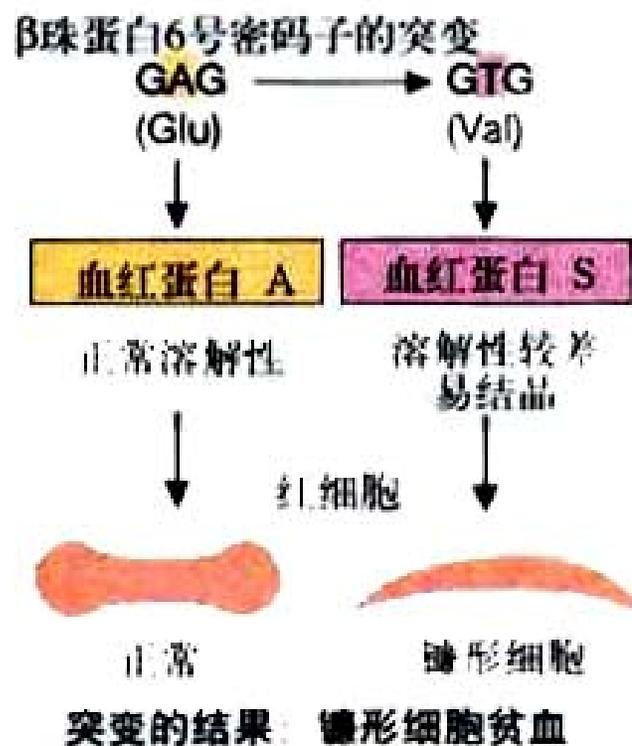
• 发病原理: $\beta^{6\text{谷} \rightarrow \text{缬}} \alpha \alpha \beta^s \beta^s \text{Hb S/S}$

正常: CCT-GAG-GAG

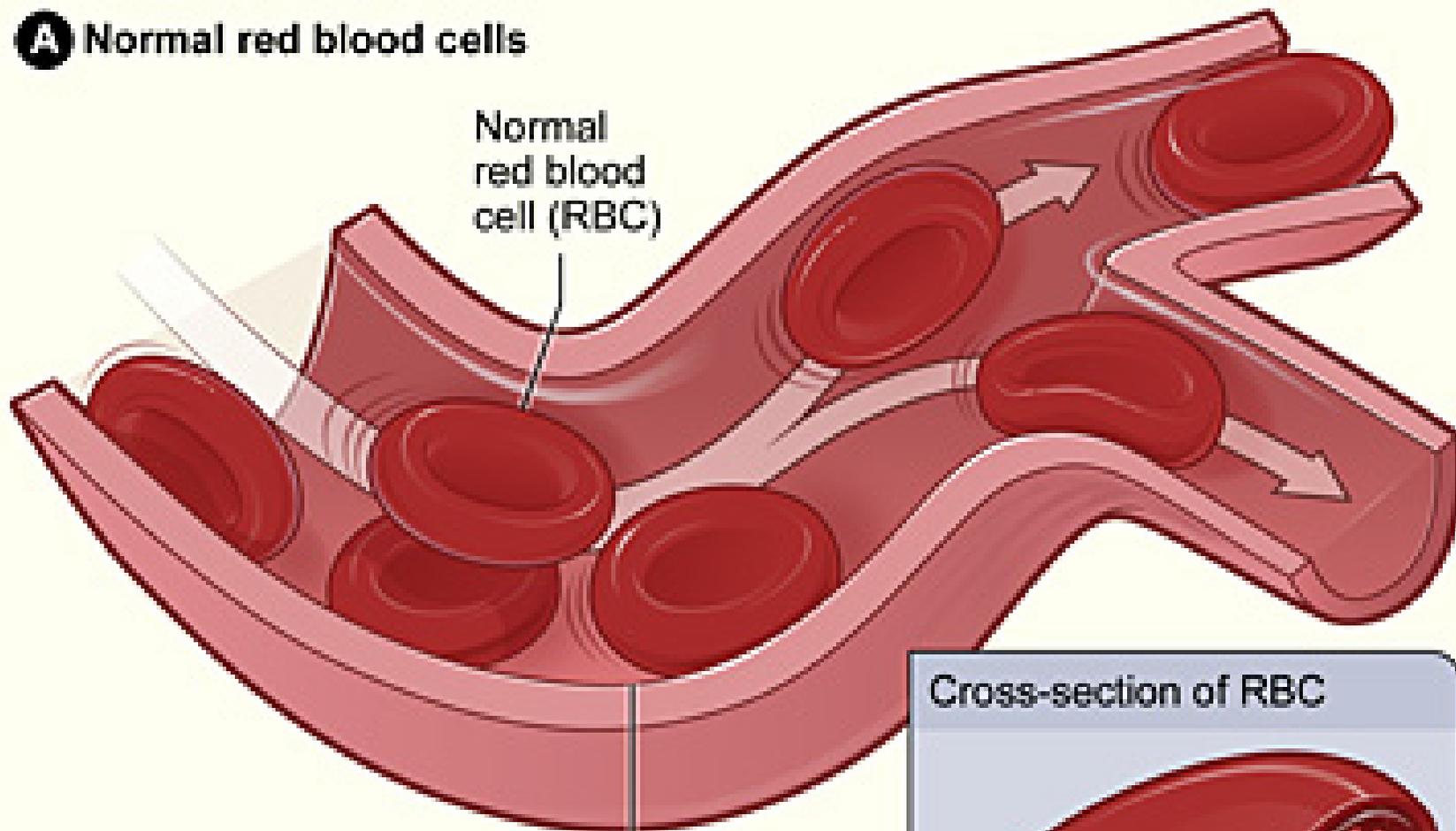
Hb S: CCT-GTG-GAG



HbS因亲水性谷氨酸被疏水性缬氨酸取代，使其在脱氧情况下，溶解度比正常**HbA**下降5倍，于是在氧张力低的毛细血管区形成管状结构和凝胶化，导致红细胞扭曲成镰刀状。镰变时间过长，红细胞膜遭不可逆损害，镰变细胞会被循环系统排除，出现溶血性贫血症状。

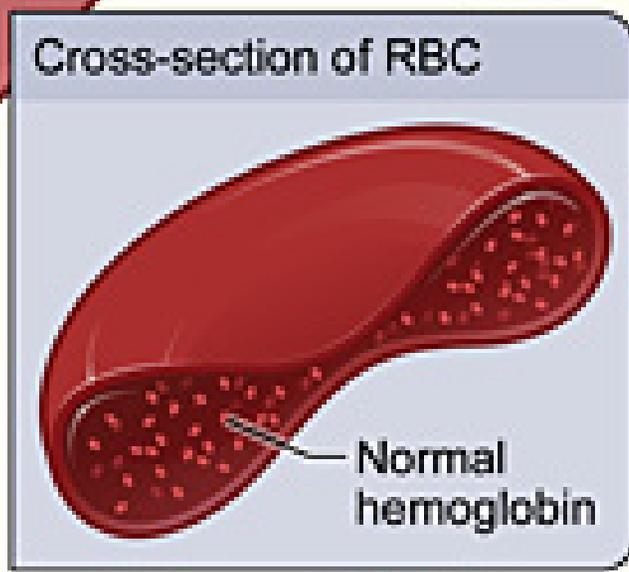


A Normal red blood cells



Normal red blood cell (RBC)

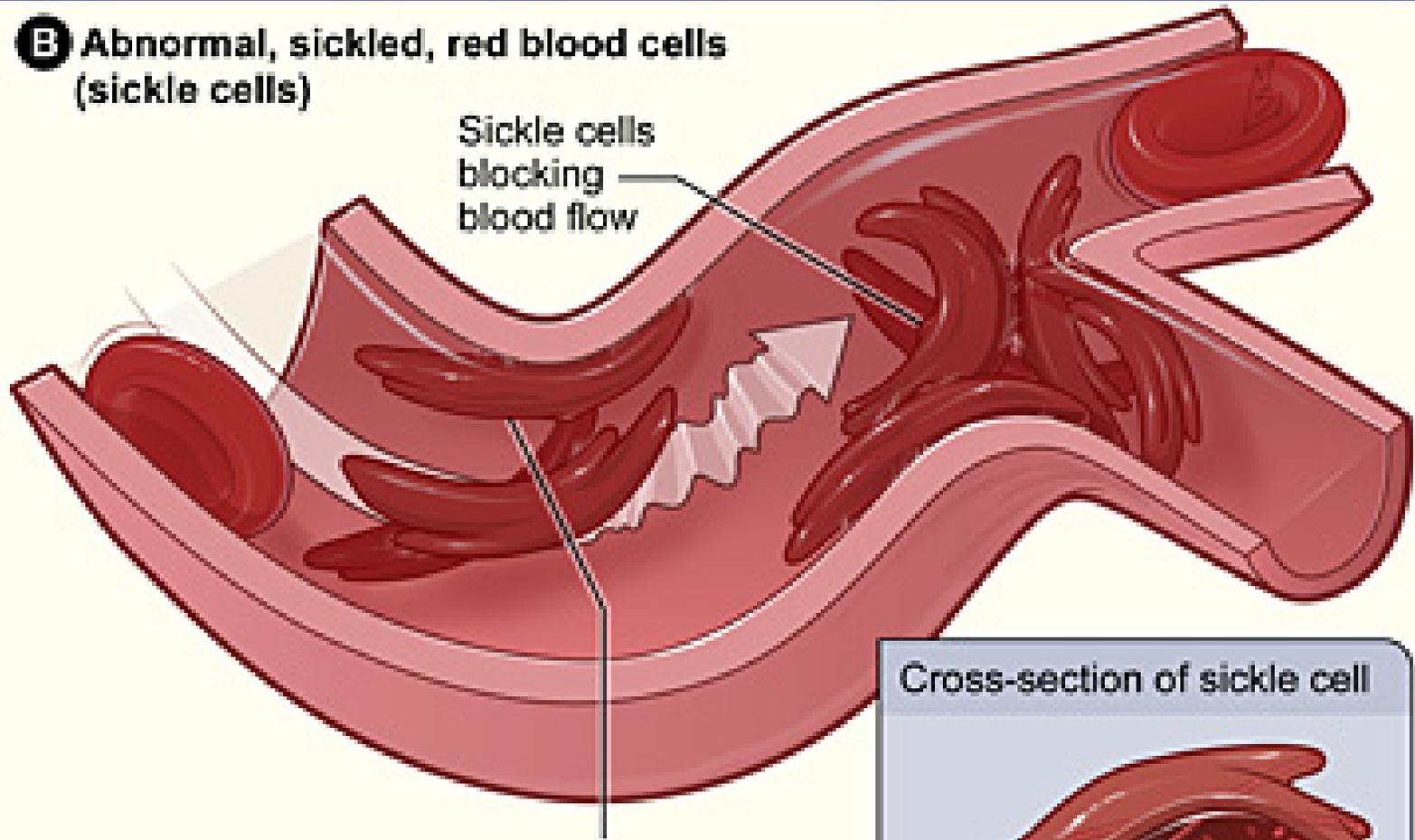
RBCs flow freely within blood vessel



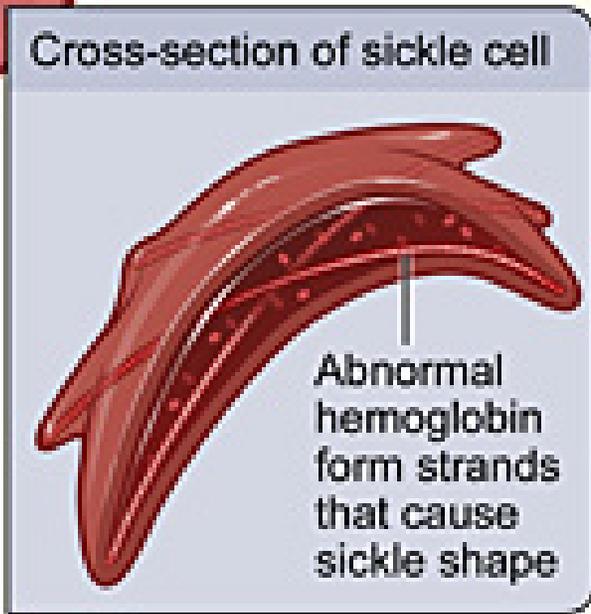
Cross-section of RBC

Normal hemoglobin

B Abnormal, sickled, red blood cells (sickle cells)



Sticky sickle cells

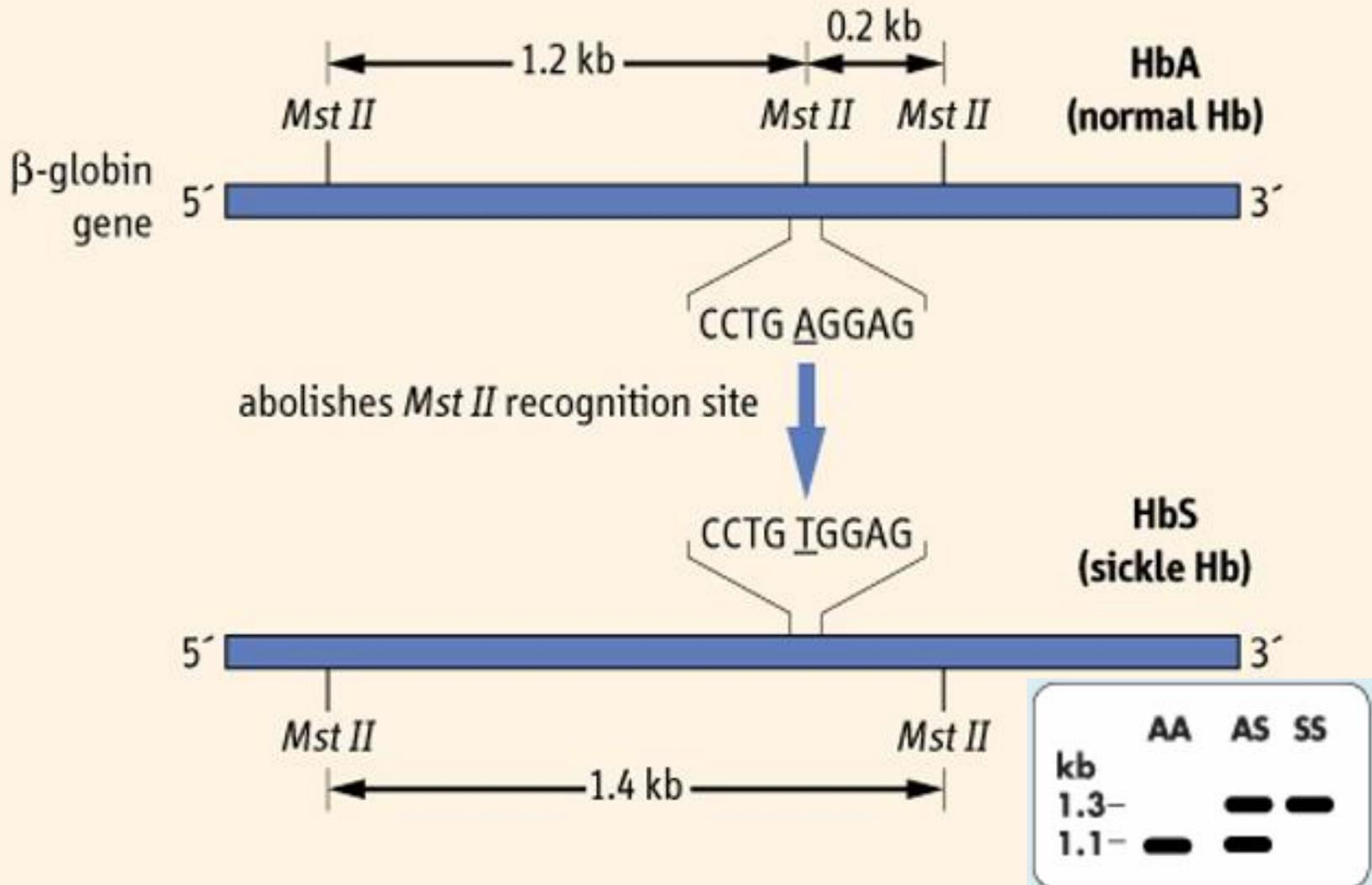


Cross-section of sickle cell

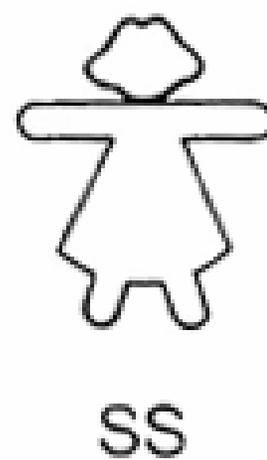
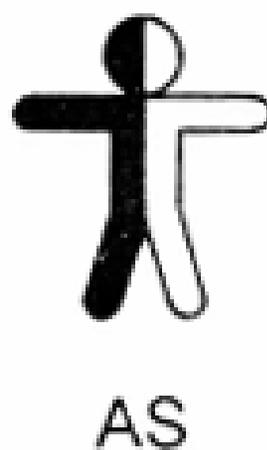
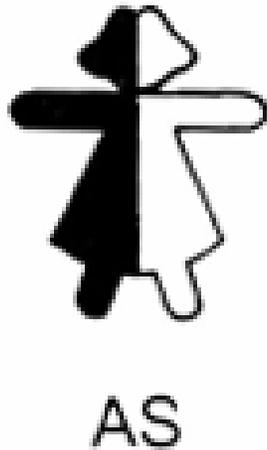
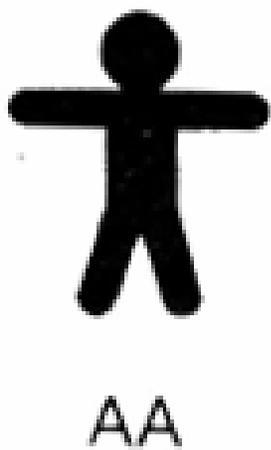
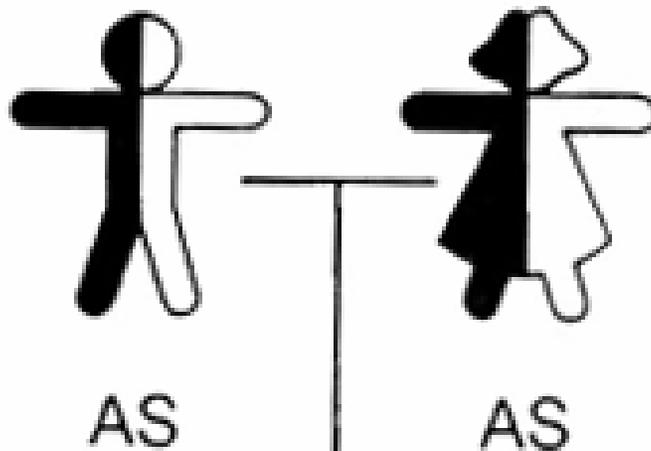
Abnormal hemoglobin form strands that cause sickle shape

内切酶 *MstII* 识别部位: CCTNAGG

RFLP in sickle-cell anemia



- 临床特征：严重溶血性贫血
脾肿大
血管阻塞危象
一过性剧痛（腹痛、关节痛）
- 遗传方式：AR



正常血红蛋白

镰形细胞性状

镰形细胞贫血

b) HbC病

- 发病原理: $\beta^{6\text{谷}\rightarrow\text{赖}}$ $\alpha\alpha\beta^c\beta^c$ HbC
- 患者红细胞染色片上偶见六角形或棒状结晶体, 于脾切除后增多, 加30g/L NaCl溶液更加明显
- 临床特征: 轻度溶血性贫血
可伴有脾肿大
- 遗传方式: AR

c) Hb M遗传性高铁血红蛋白血症

- 发病机理: Hb M_{Boston} (α 58组 \rightarrow 酪)

酪氨酸的酚侧链与血红素的铁相结合, 形成稳定的苯复合体, 铁被氧化为三价铁。MetHb无法借助红细胞内酶的作用而还原, 失去运送氧气的 ability。

- 临床特征: 紫绀
继发性红细胞增多
- 遗传方式: AD

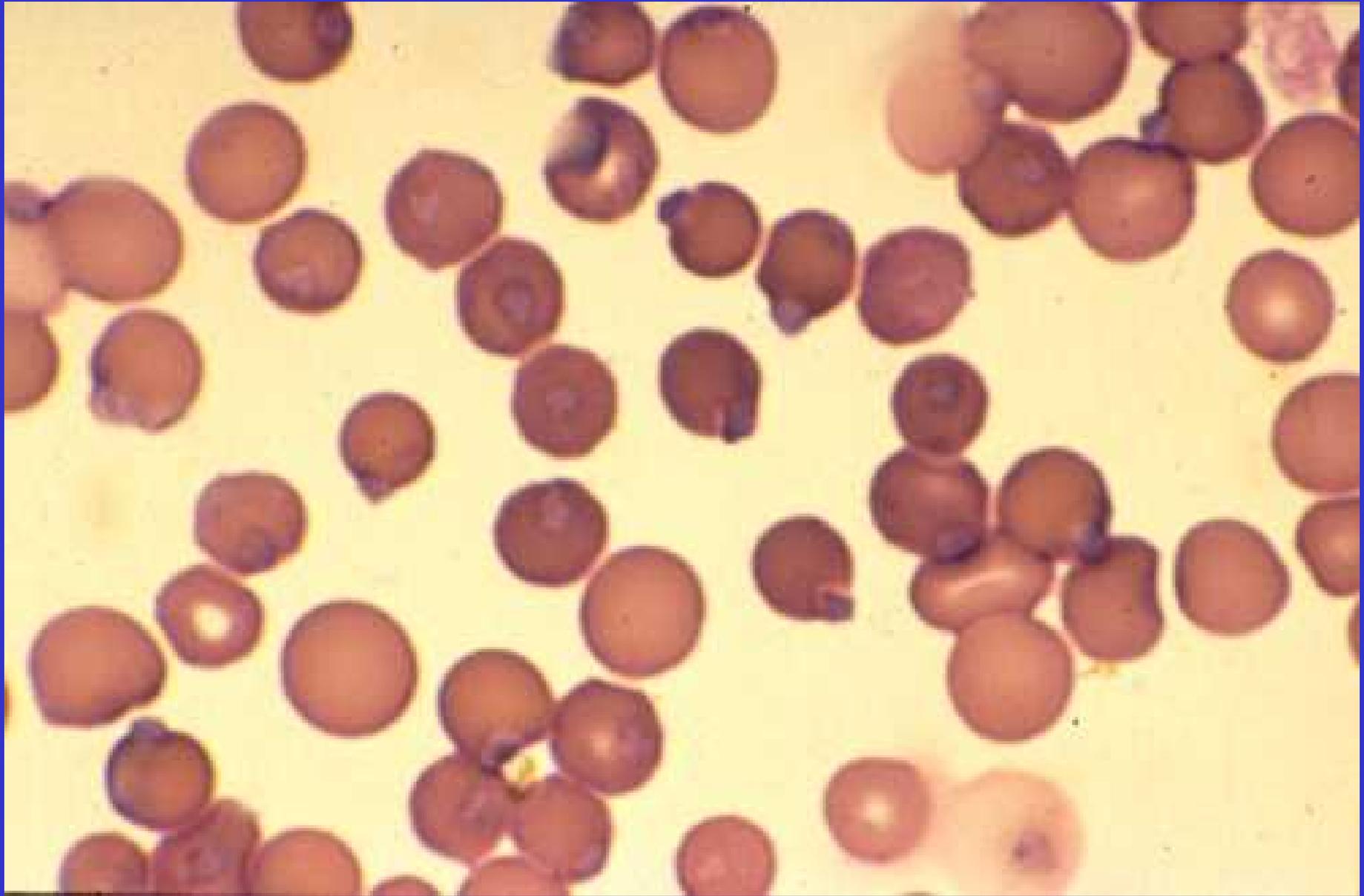
d) Hb Bristol不稳定血红蛋白病

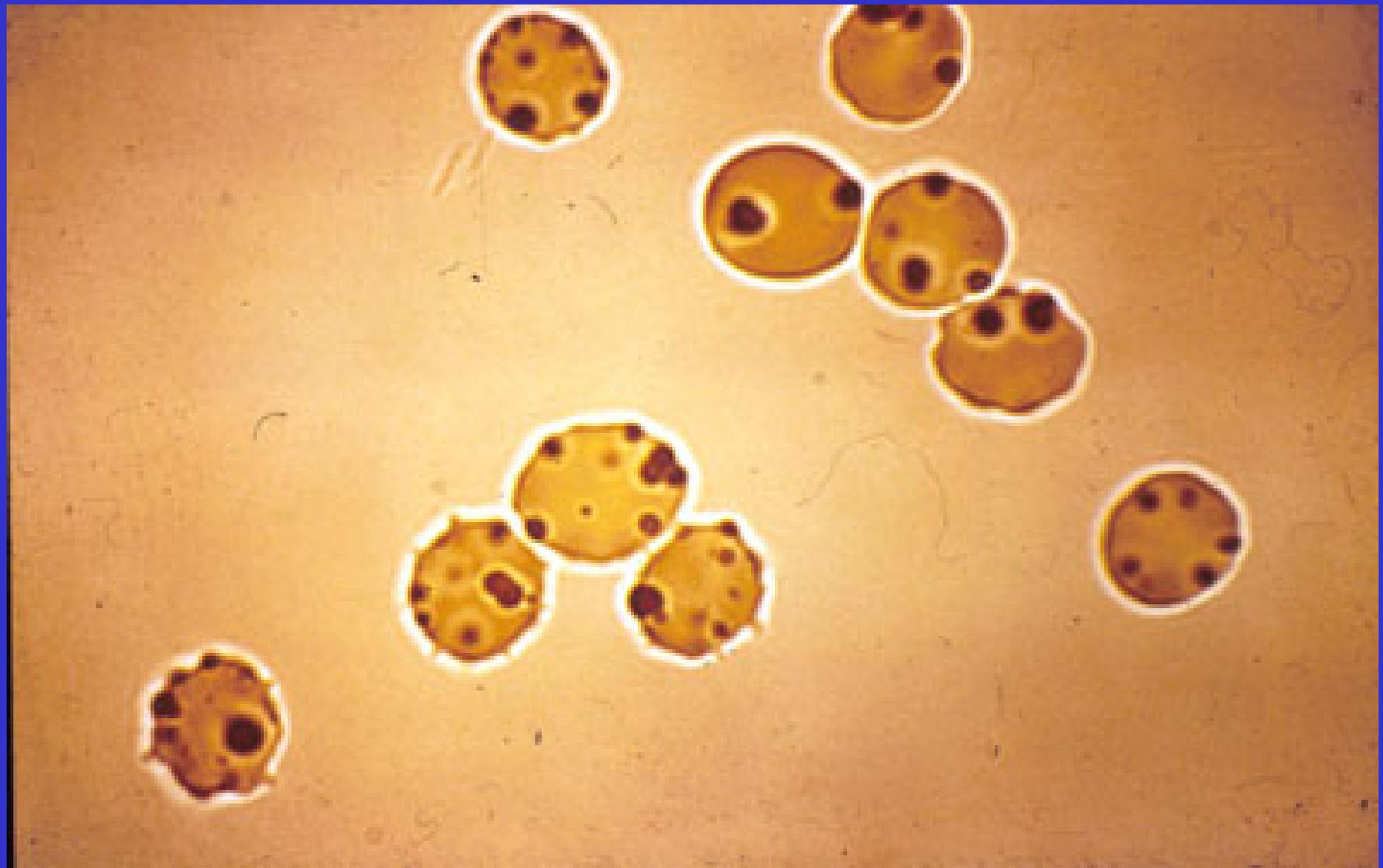
- 发病机理: Hb Bristol β^{67} 缬 \rightarrow 天

损伤了肽链的立体结构, 使其与血红素的结合能力减弱, 形成不稳定的异常血红蛋白, 在红细胞内聚集沉淀, 形成Heinz小体。

- 临床症状: 先天性溶血性贫血
黄疸、肝脾肿大
- 遗传方式: AD







2、珠蛋白生成障碍性贫血综合征

1) α 珠蛋白生成障碍性贫血综合征

(a) 缺失型

(b) 突变型

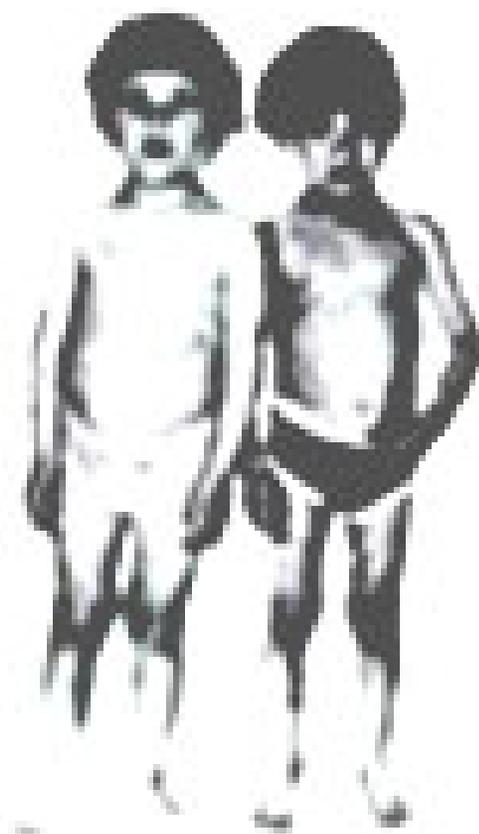
2) β 珠蛋白生成障碍性贫血综合征

(a) 缺失型

(b) 突变型

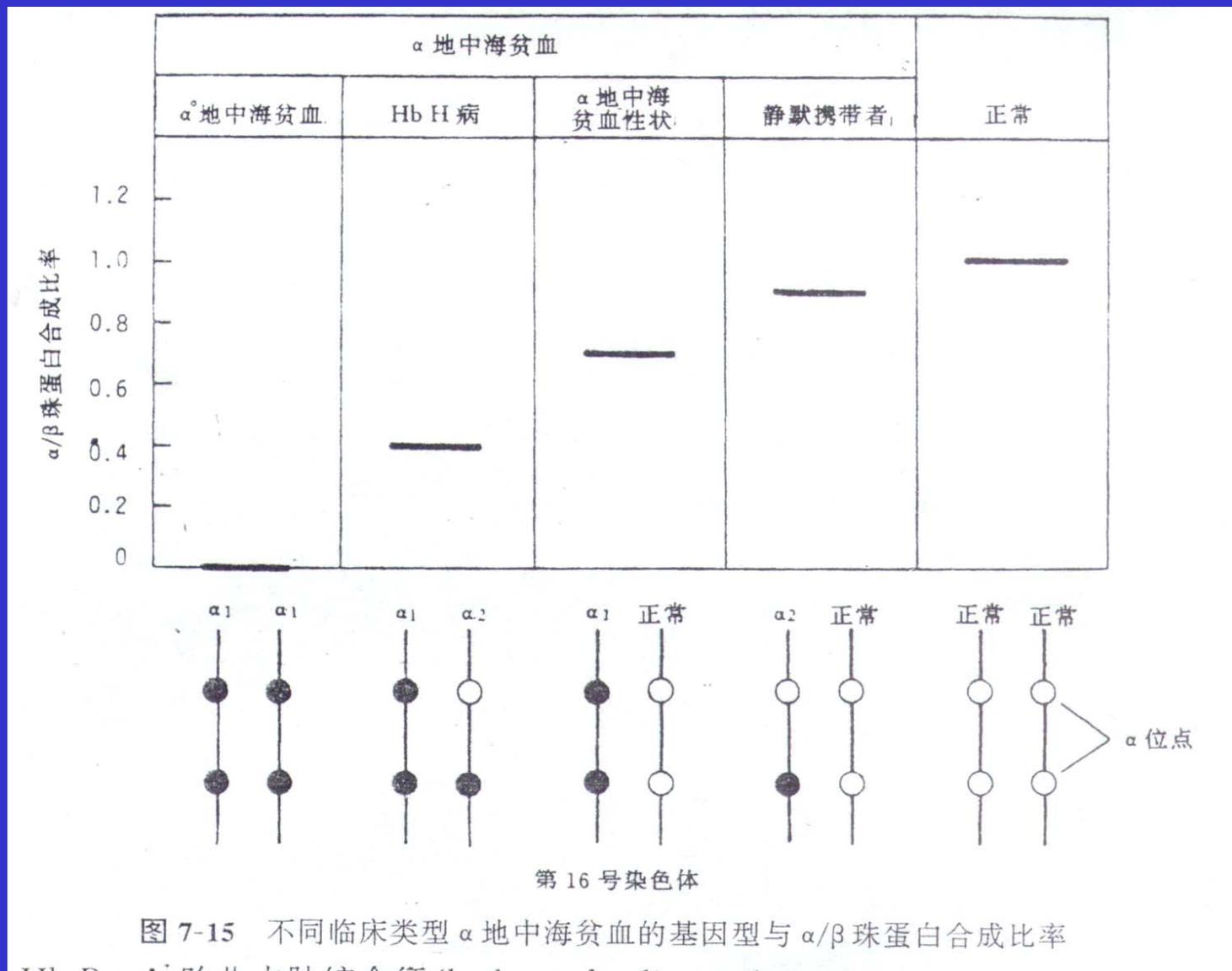


- 最早在意大利、希腊和其他地中海区域的民族及其移民的后裔中发现此病，所以当时叫“地中海贫血”。
- 全球每年有十万个婴儿诞生时已患有严重的地中海贫血



地中海贫血，一种慢性贫血

1) α 珠蛋白生成障碍性贫血综合征



①Hb Bart's胎儿水肿综合征 (- -/- - -)

(hydrops fetalis syndrome)

发病机理： γ_4 —具有很高的氧亲和力，在氧分压低的组织中，不易释放出氧，造成组织缺氧。

- 临床症状：胎儿常于30-40周时流产、死胎或出生后半小时内死亡，胎儿全身水肿，肝脾肿大，四肢短小，腹部因有腹水而隆起，呈重度贫血、黄疸...
- 遗传方式：AD





胎儿水肿



胎儿水肿伴发脸部、四肢等畸形（引产胎儿）
Hb Barts胎儿水肿综合征



胎儿水肿伴发脸部、四肢等畸形（引产胎儿）
Hb Barts胎儿水肿综合征



② Hb H病 (- - / α -)

Hb H(β_4)达4 ~ 30%

- 低色素小细胞性溶血性贫血、黄疸、肝脾肿大

③ α 珠蛋白生成障碍性贫血性状

(- - / $\alpha\alpha$ 或 α - / α -)

- 轻度小细胞性贫血

④ α 珠蛋白生成障碍性贫血静止型携带者

($\alpha\alpha$ / α -)

- 无临床症状

2) β 珠蛋白生成障碍性贫血

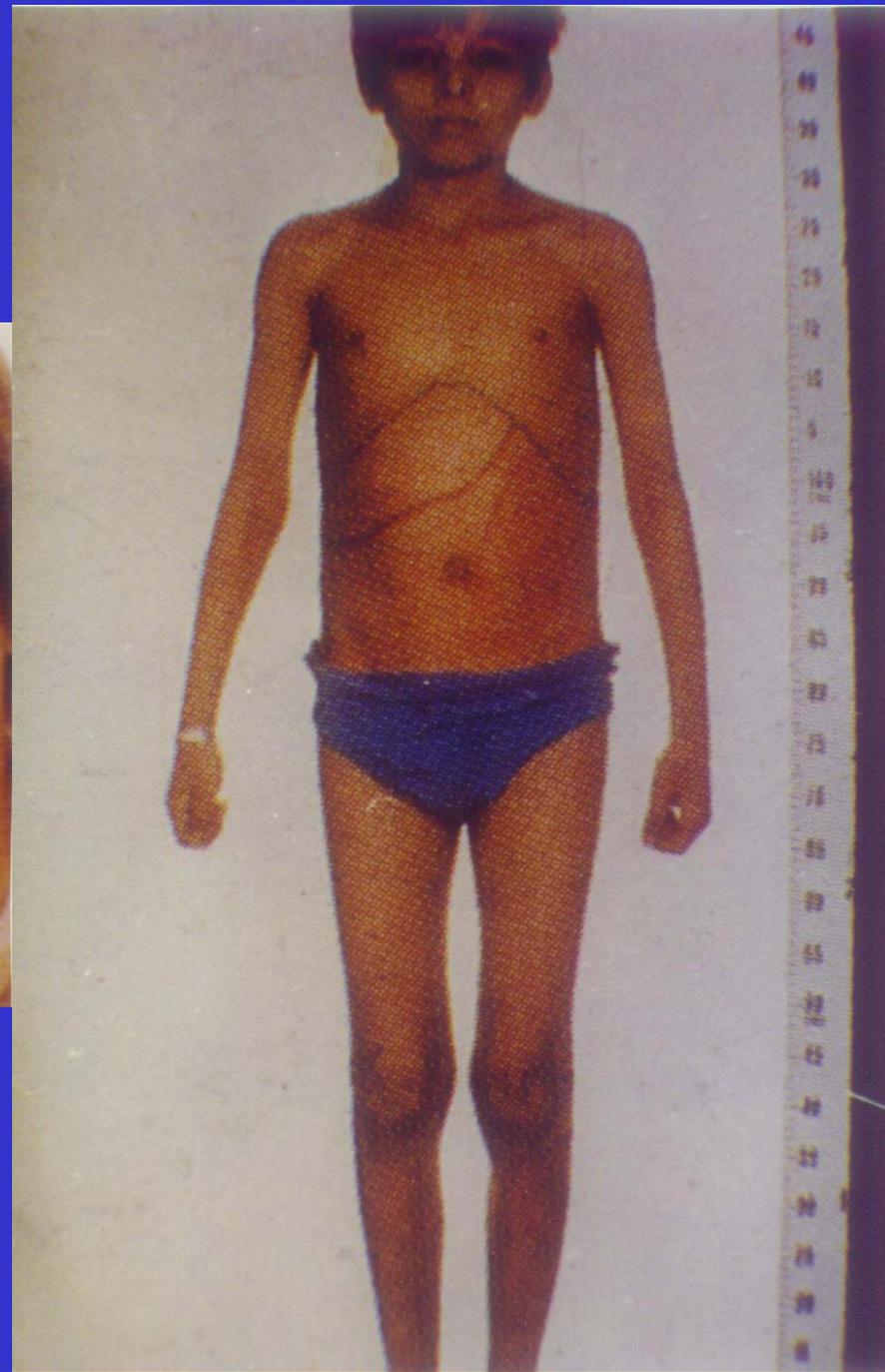
① 重型 β 珠蛋白生成障碍性贫血 (Cooley贫血)(β 地/ β 地)

- 临床特征:

半周岁时出现贫血, 肝脾肿大

特殊面容: 大头、颧骨突出、塌鼻梁、
眼距过宽、脸浮肿

- 遗传方式: AR



② 中间型 β 珠蛋白生成障碍性贫血

- 轻度贫血，无明显临床症状。约半数病例有轻度到中度的脾肿大。

③ 轻型 β 珠蛋白生成障碍性贫血

- 一般无任何临床症状



我国地贫发生率调查:

广西、广东和海南为高发省

- 1、广东省计划生育科研所报道广东地区5679例育龄青年， α 、 β 地贫检出率为23.40%;
- 2、广东省粤北人民医院与中山医科大学联合报道广东韶关1010例孕妇地贫检出率为11.6%;
- 3、第一军医大学遗传教研室报道1007例新生儿脐带血和1524例婚检青年， α 地贫携带率为11.72%， β 地贫携带率为3.87%;

- 4、广西计生中心报道广西大新县5000人的大检查中发现地贫检出率为17.34%，南宁市3990对新婚夫妇检查地贫检出率为19.10%，其中夫妇双均为地贫基因携带者或患者的占3.46%；
- 5、广西柳州市妇幼保健院与第一军医大学联合报道柳州市1028份新生儿脐带血及1312份育龄青年外周血 α 地贫检出率11.19%， β 地贫基因检6.78%；
- 6、海南医学院报道海南陵水县343名黎族小学生 α 地贫检出率46.19%；

如何治疗重型 β 地中海贫血

1、定期输血：由于血液中红血球的寿命有限，患者平均每三、四个星期需要输血一次，并保证输血后血红蛋白含量最好在100g/L以上。

2、长期使用除铁剂：红血球蕴藏丰富的铁质，每次输血后，血液中的红血球逐渐分解，其中的铁质就会在病人体内储存，蓄积的铁质会对体内多个器官造成破坏，因此必须长期服用除铁剂。

3、其它药物治疗：①中药益髓生血灵：可以提高血色素，改善贫血，减少输血量。②羟基脲：可以提高血色素，改善贫血。③叶酸：为骨髓造血所需物质。④维生素C：可帮助除铁药把铁质排出体外。

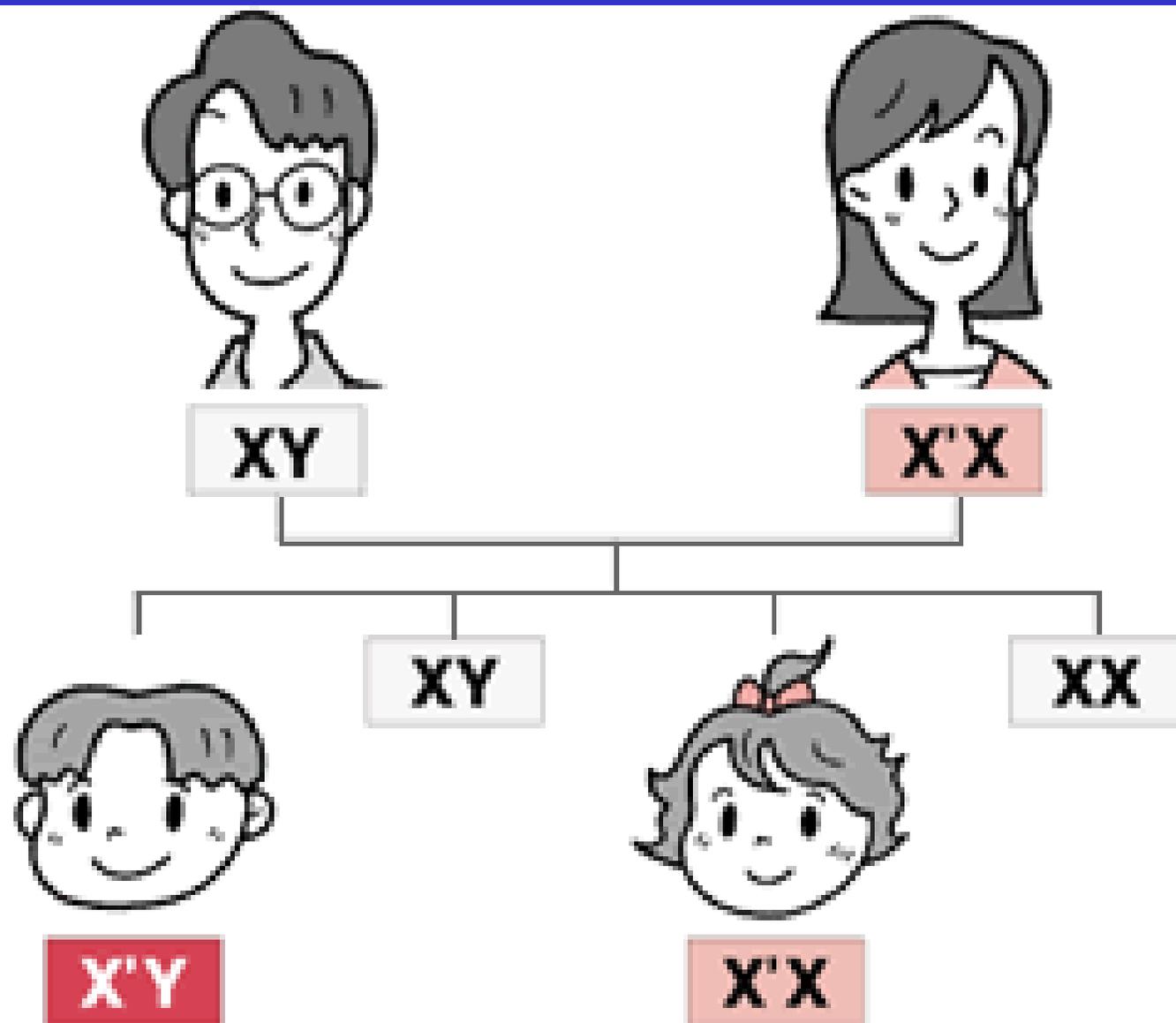
4、干细胞移植：若移植成功，病人的骨髓便恢复正常的造血功能，贫血得以痊愈。近年国内已有不少成功的例子。

二、血友病

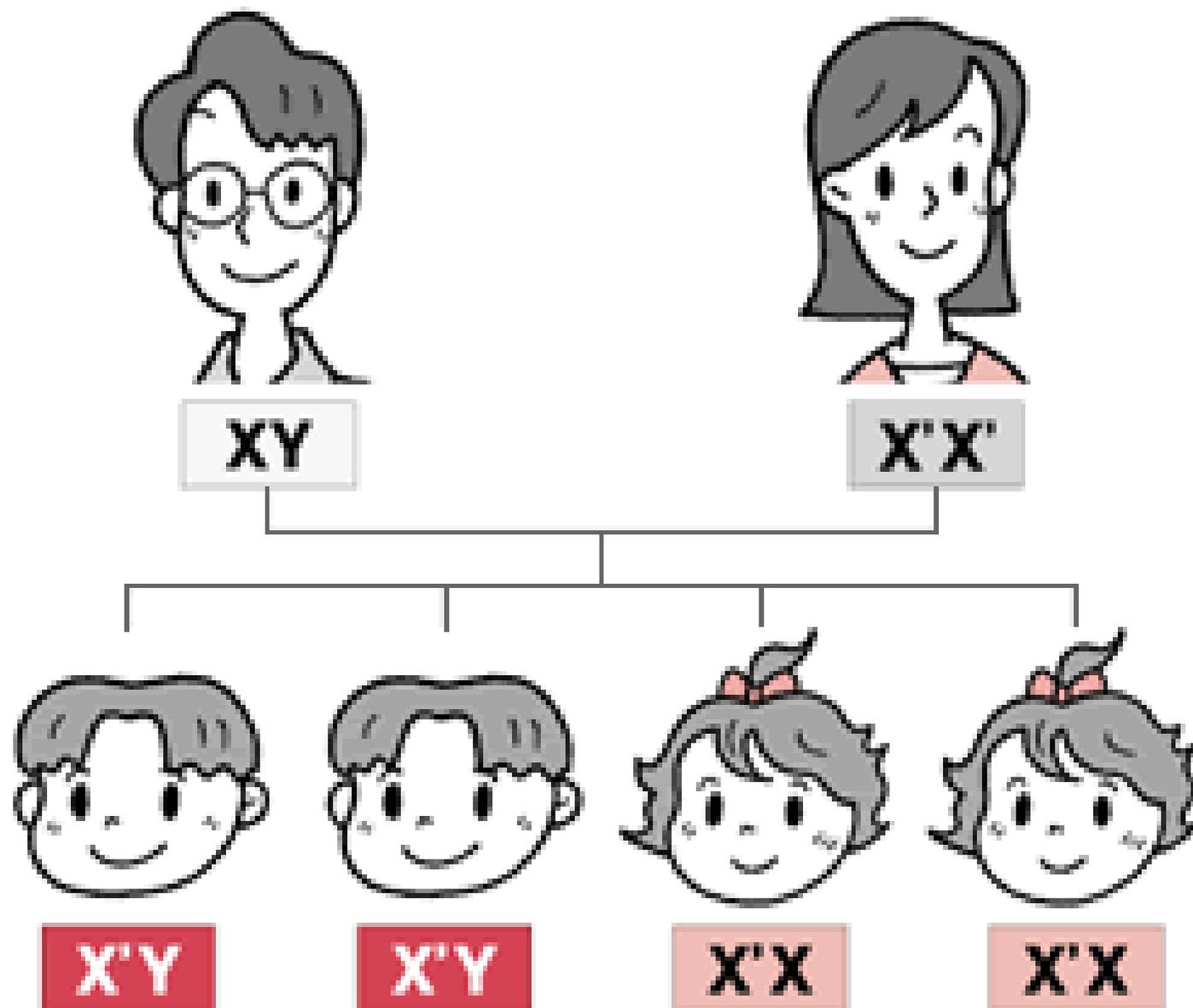
(一) 血友病A (hemophilia A)

- **发病机理:** 缺乏凝血因子VIII, 即抗血友病球蛋白 (antihemophilic globulin, AHG), AHG基因位于Xq28近侧, 长186kb, 有26个外显子, 编码AHG 2,332个氨基酸。

- **临床特征:** 反复自发性或在轻微损伤后出血不止。体表、体内任何部位均可出血，可以涉及皮肤、粘膜、肌肉内或器官内，如关节腔出血可致关节积血。
- **遗传方式:** XR
- **治疗:** 及时足量输入凝血因子VIII



①正常な男性と保因者の女性の間に生まれた男の子が血友病になる可能性は50%、女の子が保因者になる可能性は50%です。



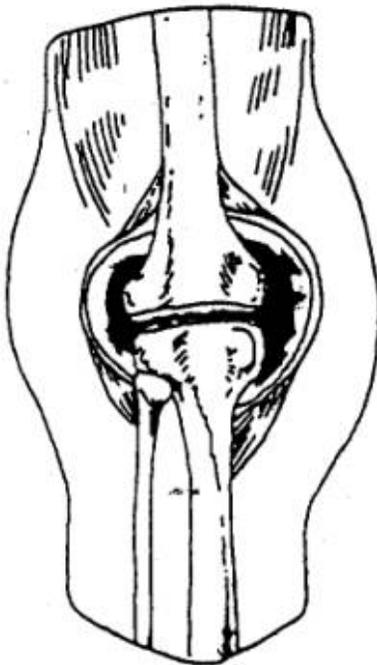
④正常な男性と血友病の女性の間に生まれた男の子はすべて血友病。女の子はすべて保因者です。



早期關節出血



後期關節出血



滑膜炎



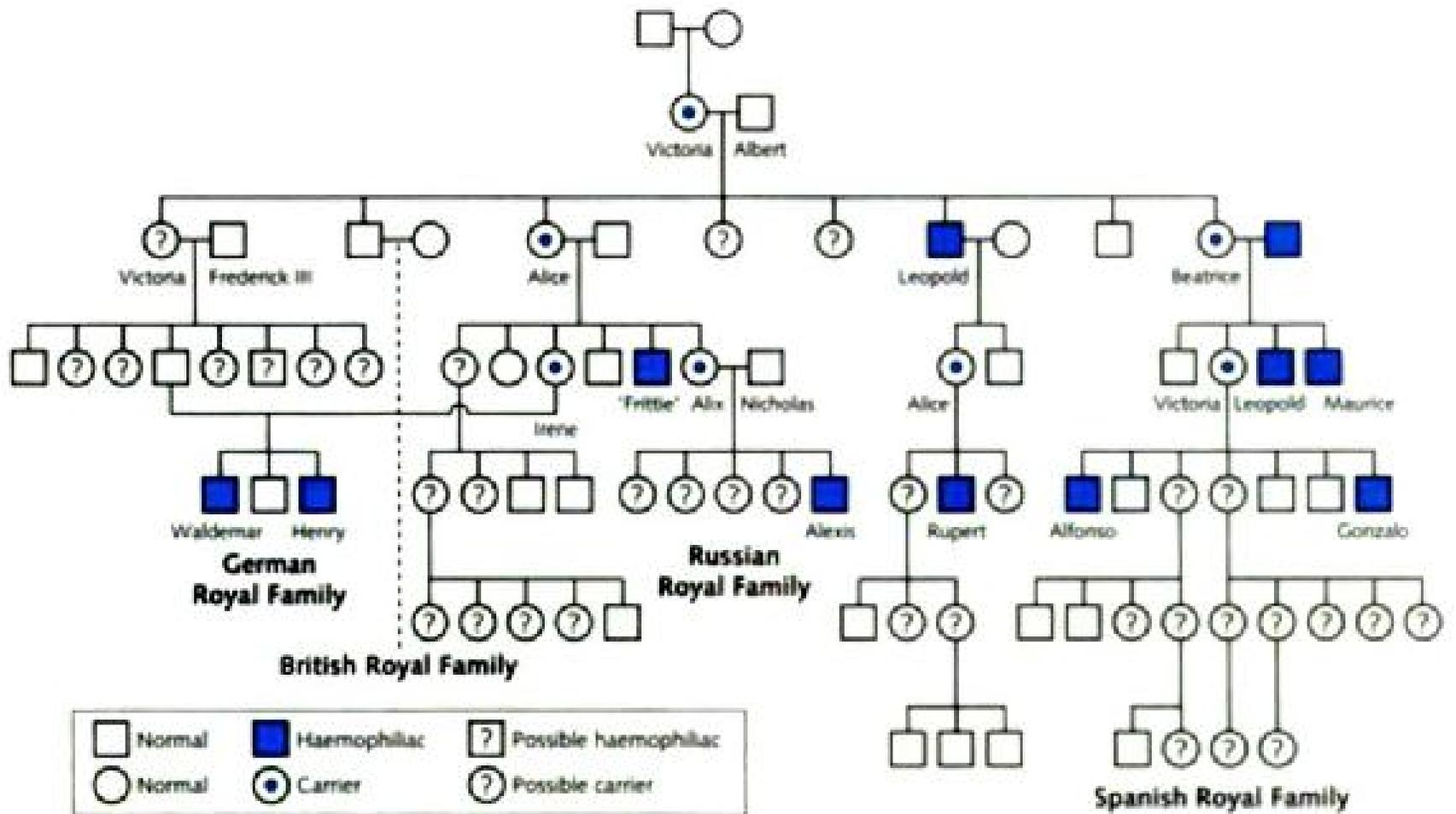
關節炎





Fig. 15.5 Haemophilia A





(二) 血友病B (hemophilia B)

- **发病机理:** 缺乏凝血因子IX (即血浆凝血活酶成分 (plasma thromboplastin component, PTC), PTC基因于Xq27, 长33.5kb, 有8个外显子, 编码PTC 461个氨基酸。
- **临床特征:** 同血友病A
- **遗传方式:** XR



三、酶蛋白病

(一) 氨基酸代谢病

(二) 糖代谢病

(三) 嘌呤代谢病

(四) 药物遗传

(一) 氨基酸代谢病

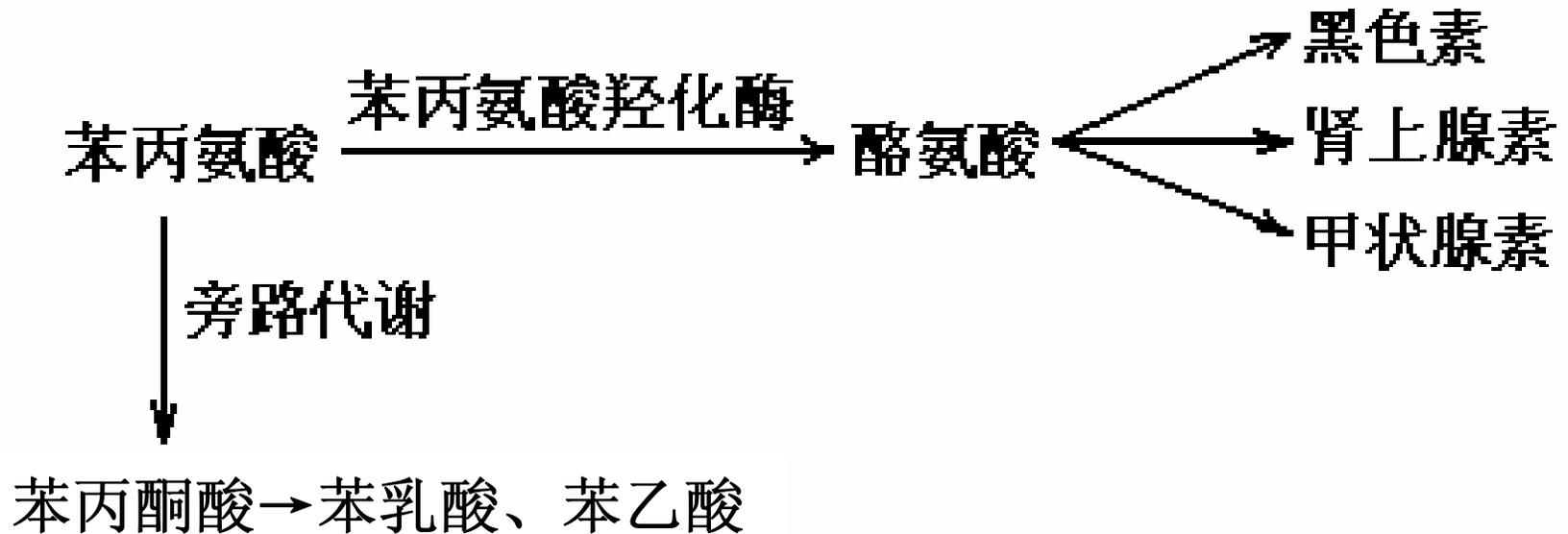
1. 苯丙酮尿症

(phenylketonuria, PKU)

1934年挪威的Dr.Folling在家族性智障患者的尿液中发现有特殊陈腐味道，后来才知道该物质是苯丙酮酸(phenylpyruvic acid)，在1937年正式命名为苯丙酮尿症。

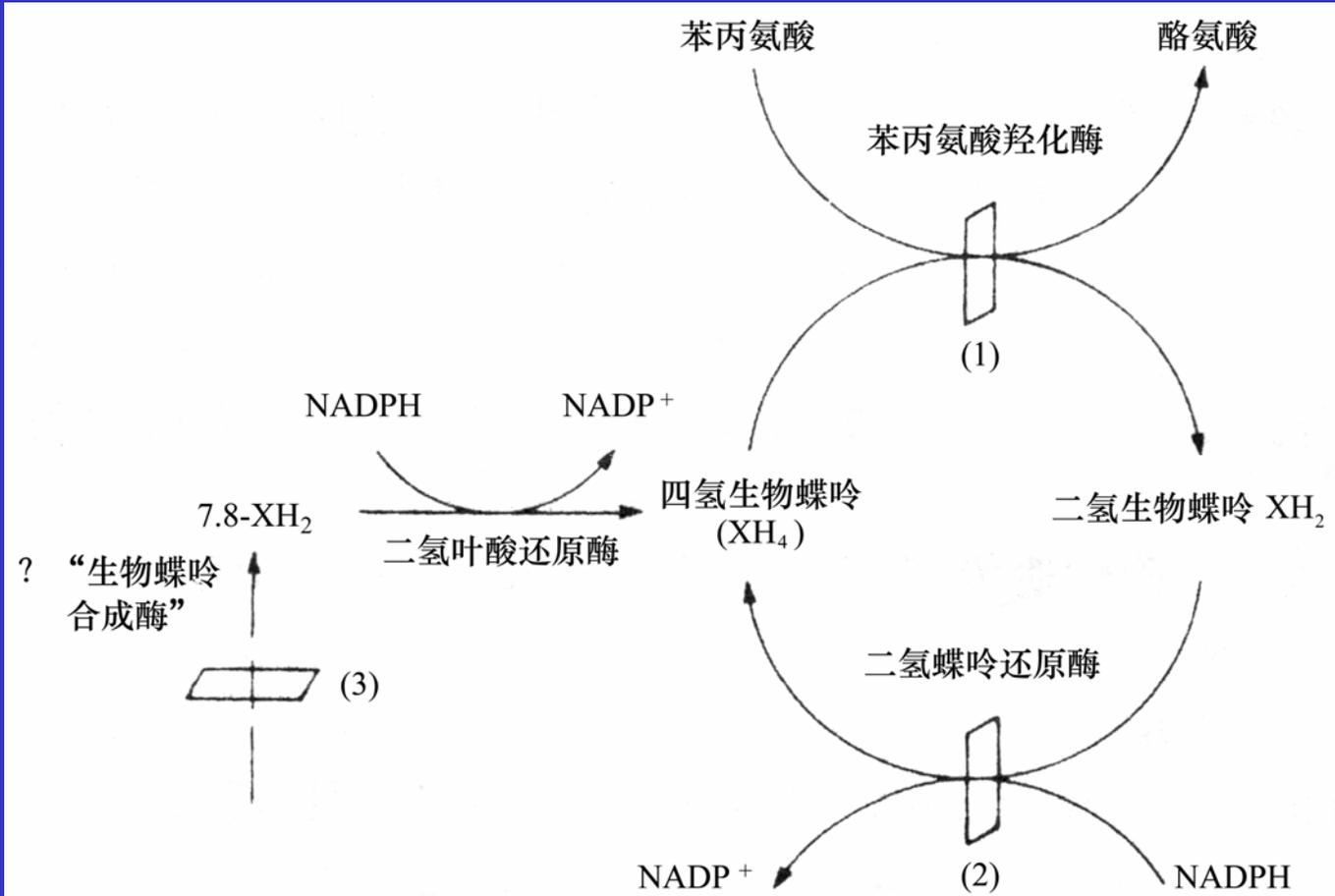
➤ 经典型

发病机理: 缺乏苯丙氨酸羟化酶, 该基因定位于12q22-q24.1



➤ 恶性型

发病机理: 缺乏二氢蝶啶还原酶, 该基因定位于4p15.1-16.1



➤ 临床特征:

(1) 智力发育落后

(2) 大多数患儿有烦躁、易激怒、抑郁、多动、孤独症倾向等精神行为异常

(3) 肤色和发色浅淡

(4) 汗液和尿液中散发鼠臭味

(5) 骨骼发育落后, 门齿稀疏

(6) 呕吐、腹泻

遗传方式: AR



➤ 治疗

低苯丙氨酸(PA)饮食疗法。以低或无PA的食物配以少量天然食品补充机体所需最少量PA和其他营养素，直至大脑发育成熟。



2、尿黑酸尿症

➤ **发病机理:** 酪氨酸 \longrightarrow 尿黑酸 $\xrightarrow{\text{尿黑酸氧化酶}}$ $\left\{ \begin{array}{l} \text{乙酰乙酸} \\ \text{延胡索酸} \end{array} \right.$

尿黑酸由尿排出，在空气中氧化为黑色。

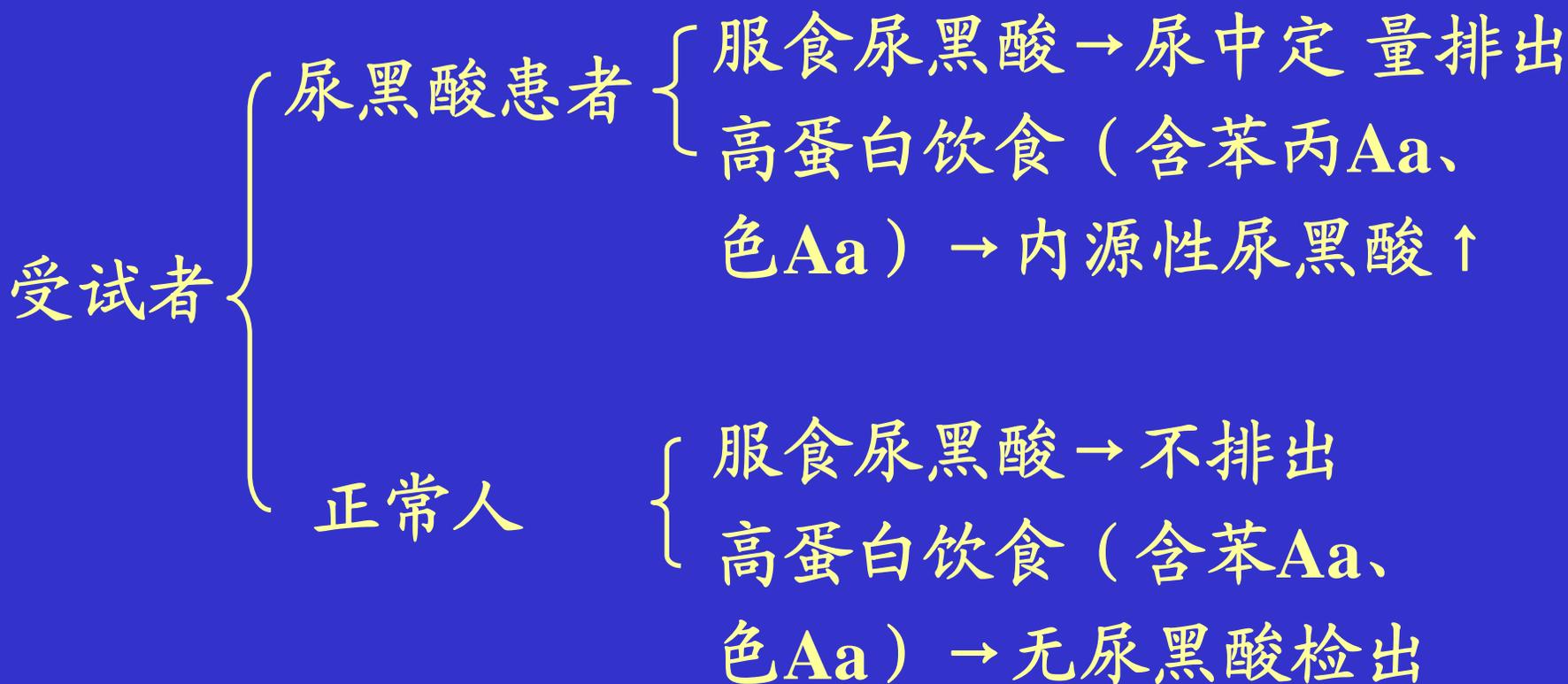
➤ **临床症状:**

新生儿期即可由尿排出大量尿黑酸，新鲜尿的颜色正常，放置空气中则变为棕色或黑色；

成年以后可出现褐黄病，乃因被氧化的尿黑酸长期沉积于结缔组织中，致使耳朵、巩膜、鼻、颊等变为褐色或蓝黑色。晚期可伴有骨关节炎。

➤ **遗传方式:** 是第一种被确认的AR遗传病

实验分析



➤ 治疗

对于早期诊断的病儿可试用饮食疗法，减少蛋白质摄入，或只减少苯丙氨酸及酪氨酸摄入，但一定要保证营养需要。据报道，大量维生素C有一定好处，晚期的褐黄病无治疗方法。

3、眼皮肤白化症 (oculocutaneous albinism)

➤发病机理：缺乏酪氨酸酶

该基因定位于11q14-q21

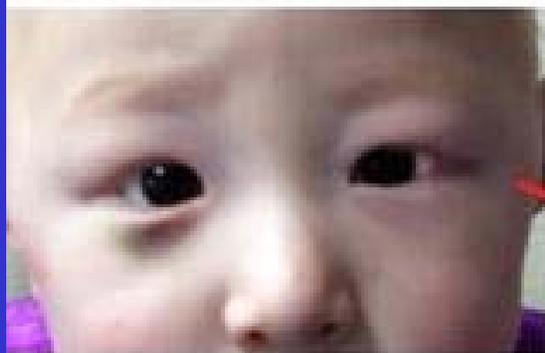
➤临床特征：皮肤白皙；毛发色浅；虹膜及瞳孔呈淡红色羞明、斜视；易患皮肤癌

遗传方式：AR





先天性内斜视
白化病
手术前



手术后



产自南美洲的狨猴是世界上最小的猴子，成年猴的体重只有100克，身长仅为35厘米。



2007.5.16，在意大利的一家公园里，一只患有白化病的小袋鼠在与它的“妈妈”玩耍。这只名叫“Pino”的小袋鼠出生还不到2个月

➤治疗:

药物治疗无效，仅能通过物理方法遮光以减轻患者不适症状；
患者应当避免日晒，外用避光剂

(二) 糖代谢病

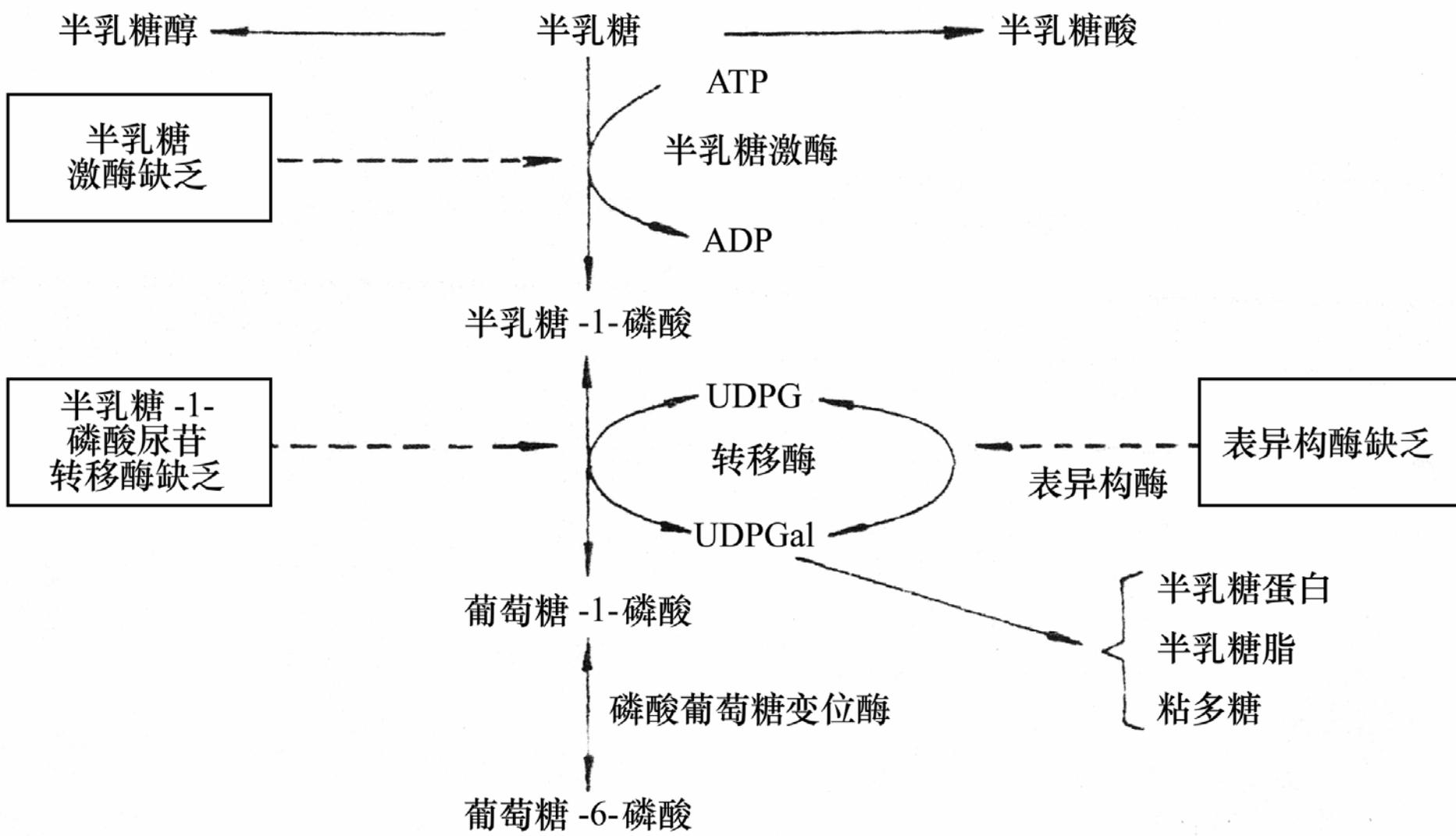
1、半乳糖血症 (galactosemia)

➤发病机理:

经典型 I型 缺乏半乳糖-1-磷酸尿苷转移酶, 该基因定位于9p13

非经典型 II型 缺乏半乳糖激酶, 该基因定位于17q21-q22

III型 缺乏尿苷二磷酸半乳糖-4-表异构酶





未经治疗的半乳糖血症婴儿显示消瘦和腹水

➤ 临床特征:

- (1) 拒食、呕吐、腹泻、脱水、烦躁不安
- (2) 肝肿大、肝硬化、黄疸、腹水
- (3) 白内障(cataract)
- (4) 智力障碍

➤ 遗传方式: AR

➤ 治疗: 饮食控制治疗, 如母乳、牛乳、乳制食品、动物内脏等均应禁食, 食用豆类、糖类、谷类、果类食物

2、粘多糖累积症

(mucopolysaccharidosis, MPS)

粘多糖=蛋白质+氨基多糖

(1) MPS-I型

a) MPS-I-H型 (Hurler综合征)

➤ **发病机理:** 缺乏 α -L-艾多糖苷酸酶, 该基因定位于4p16.3

➤ 临床特征:

(1) 特殊面容

(2) 渐进性智力发育不全

(3) 肝脾进行性肿大

(4) 骨骼畸形，侏儒、驼背、爪状手

(5) 角膜混浊

(6) 其他症状，脐疝、心脏杂音

➤ 遗传方式: AR

➤ 治疗: 干细胞移植





角膜浑浊：角膜出现灰白或乳白色浑浊





8周



7个月



2 1/4岁



3 3/4岁



5岁



8岁



多发性骨发育不全



关节挛缩

粘多糖积蓄病I型 (Hurler)



b) MPS-I-S型 (Scheie综合征)

- **发病机理:** 缺乏 α -L-艾多糖苷酸酶, 该基因定位于4p16.3
- **临床特征:** 同MPS-I-H型, 但症状较轻, 可无明显的智力低下和侏儒
- **遗传方式:** AR

c) MPS I-H/I-S型

(Hurler/Scheie综合征)

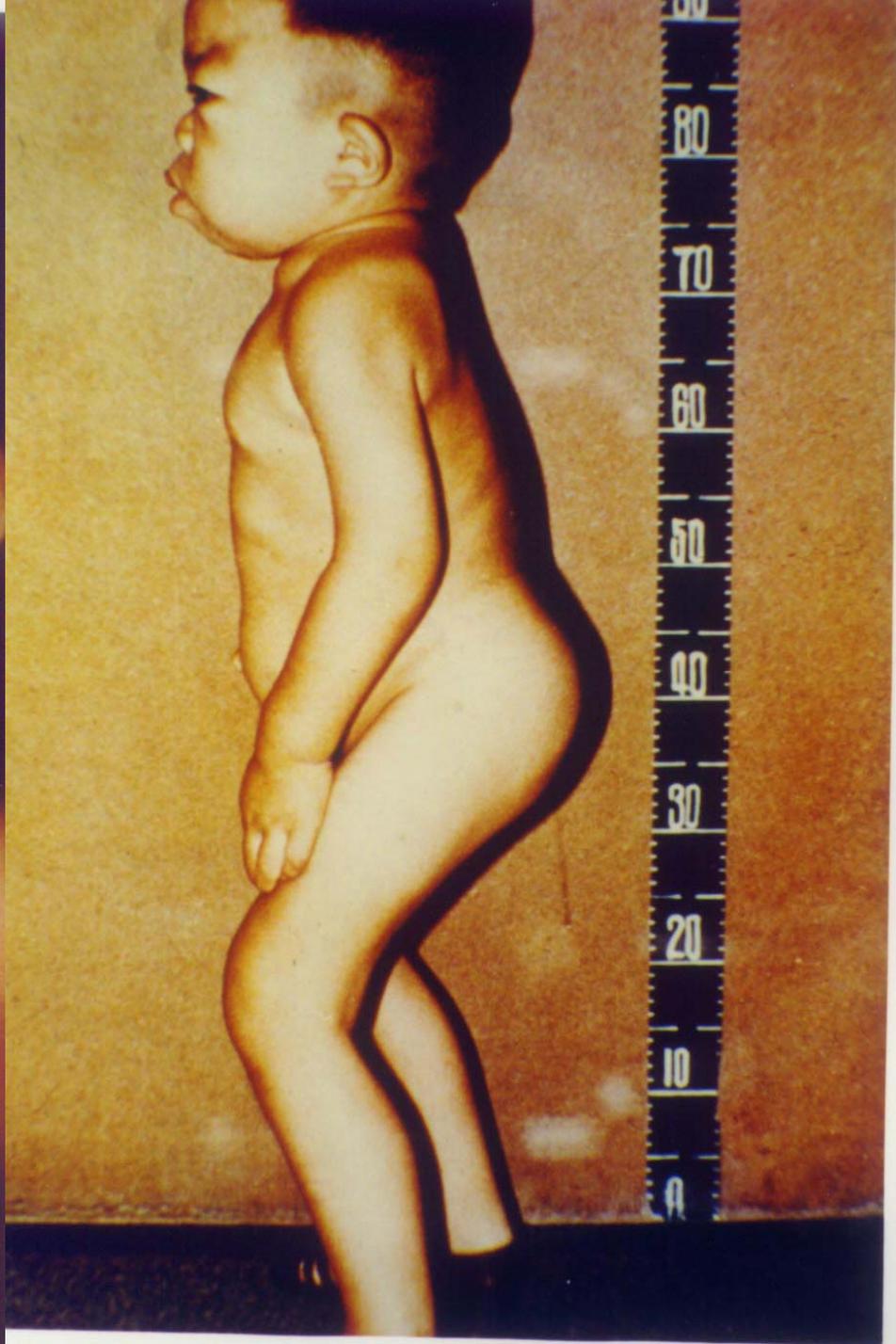
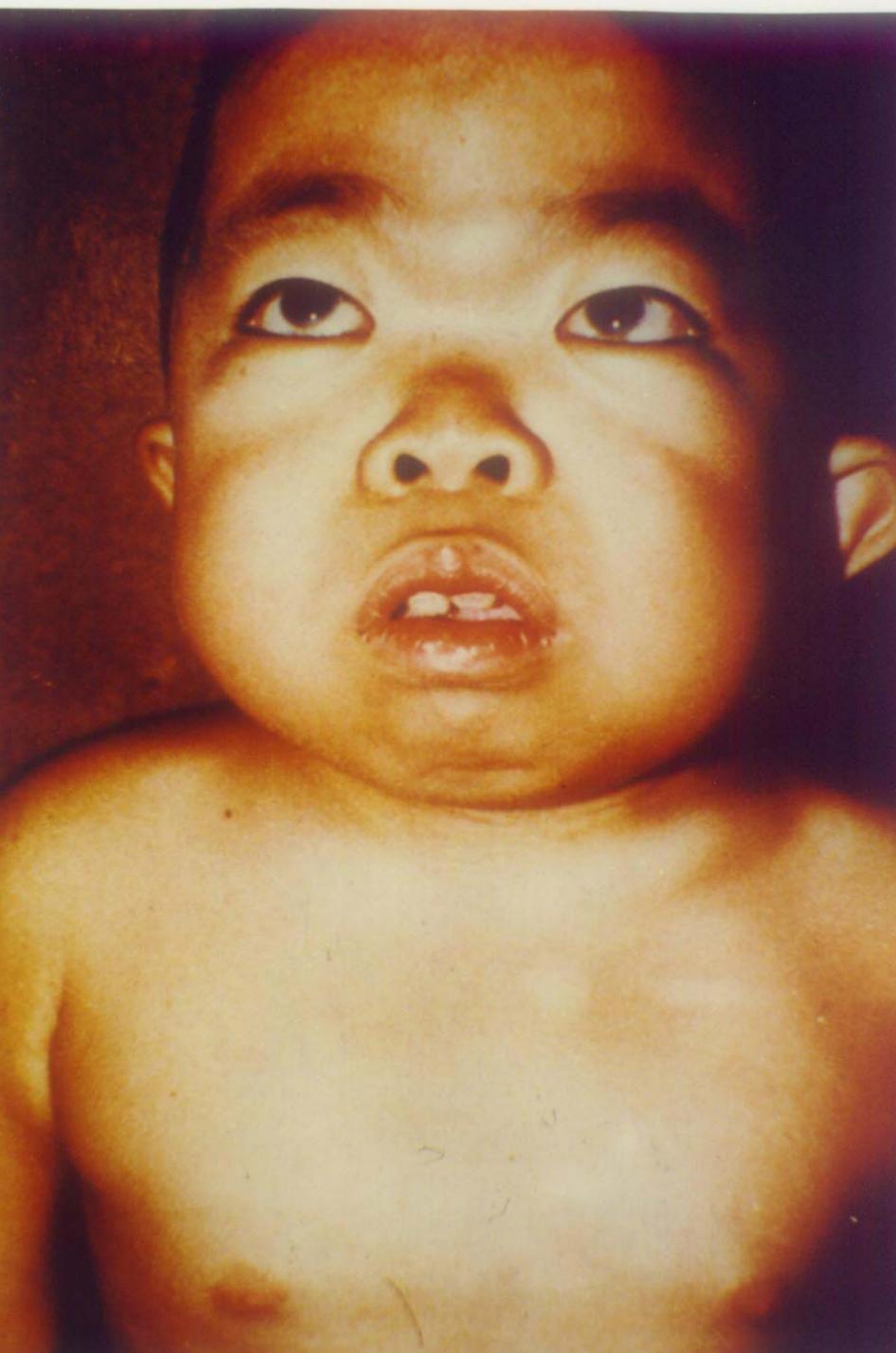
复合（双重）杂合子(double heterozygote): 两个不同的突变（致病）的等位基因构成的基因型。

➤ **发病机理:** 缺乏 α -L-艾多糖苷酸酶

➤ **临床特征:**

症状介于MPS-I-H型和MPS-I-S型之间

➤ **遗传方式:** AR



(2) MPS-II型 (Hunter综合征)

➤ **发病机理:** 缺乏硫酸艾多糖醛酸硫酸酯酶, 该基因定位于Xq27.3--q28

➤ **临床特征:**

(1)特殊面容

(2)骨骼畸形,身材矮小

(3)肝脾肿大

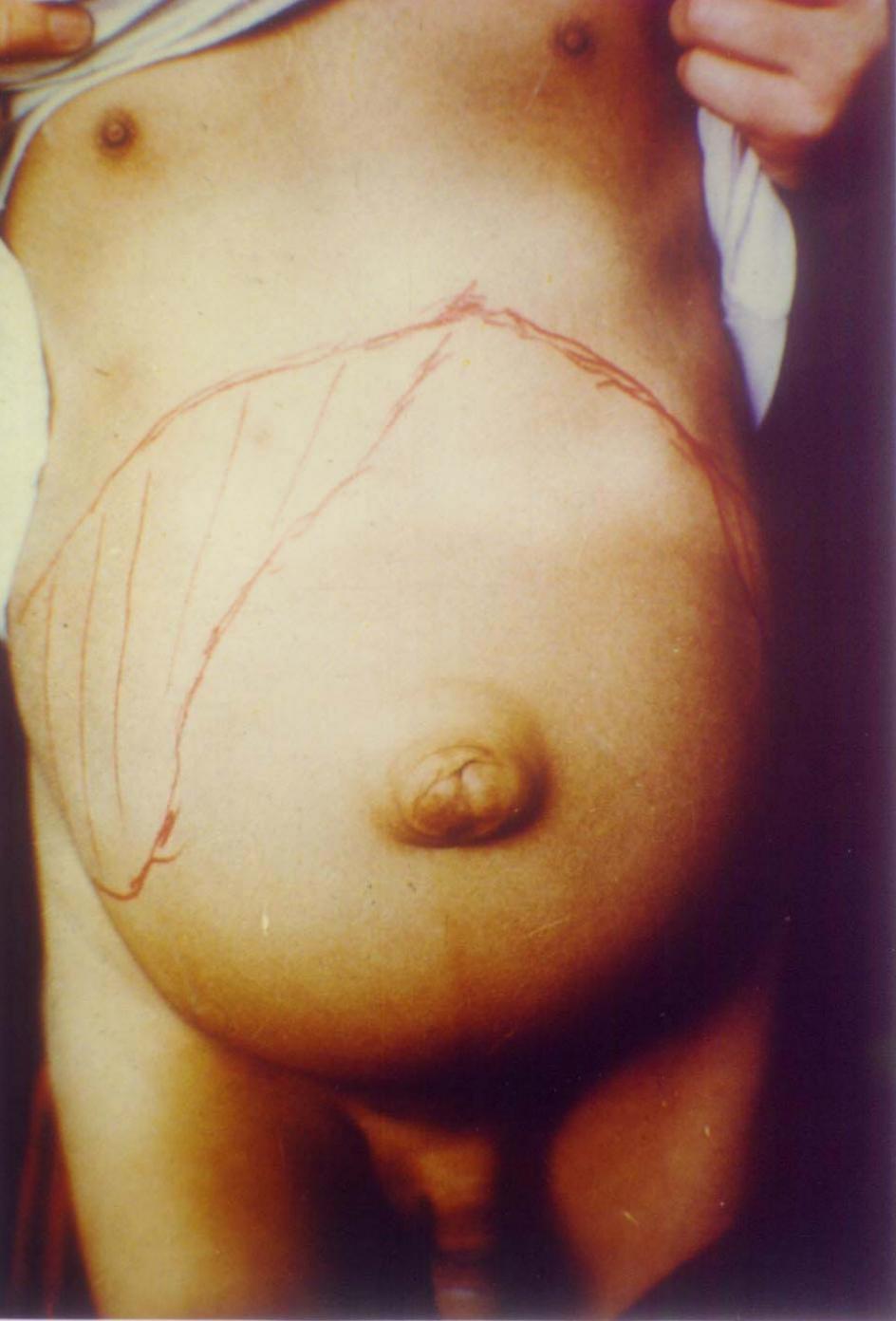
(4)无角膜混浊或较轻微

(5)II-A型有智力落后, II-B型无智力落后

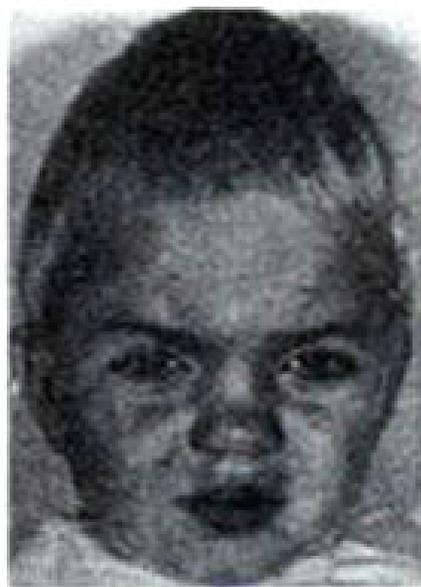
(6)听力障碍较常见(包括传导性与神经性耳聋)

➤ **遗传方式:** XR









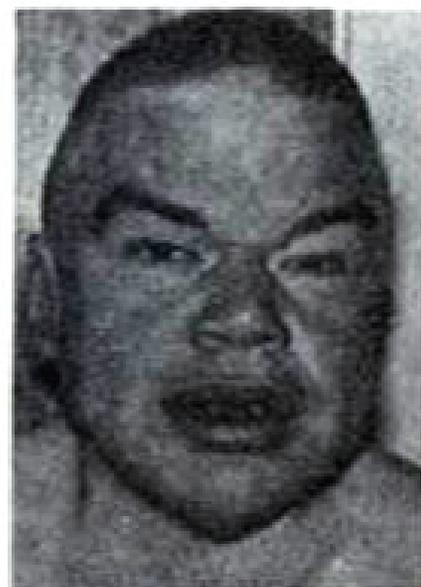
4 1/2岁



10岁

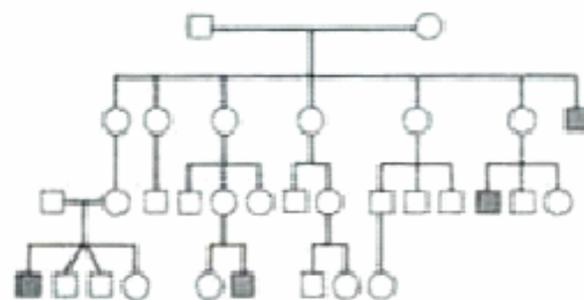


13岁



21岁

粘多糖积蓄病 II 型 (Hunter)



□ = 男性 ○ = 女性

■ = Hunter 综合征

XR遗传

(3) MPS-VI型 (AR)



治疗方案:

本病大多为常染色体隐性遗传，在患者及其杂合子亲属的成纤维细胞培养中，可发现粘多糖增多。用羊水细胞培养也可作出产前诊断。该病一般无药物治疗。特异的治疗是骨髓移植，以替代粘多糖病各型酶的缺乏。

- 2006年3月30日，上海儿童医学中心，首次对粘多糖累积症进行造血干细胞的移植治疗，17个月孪生哥哥子渊（携带者）为救弟弟子博，成为国内最小的外周血造血干细胞提供者。



(三) 嘌呤代谢病

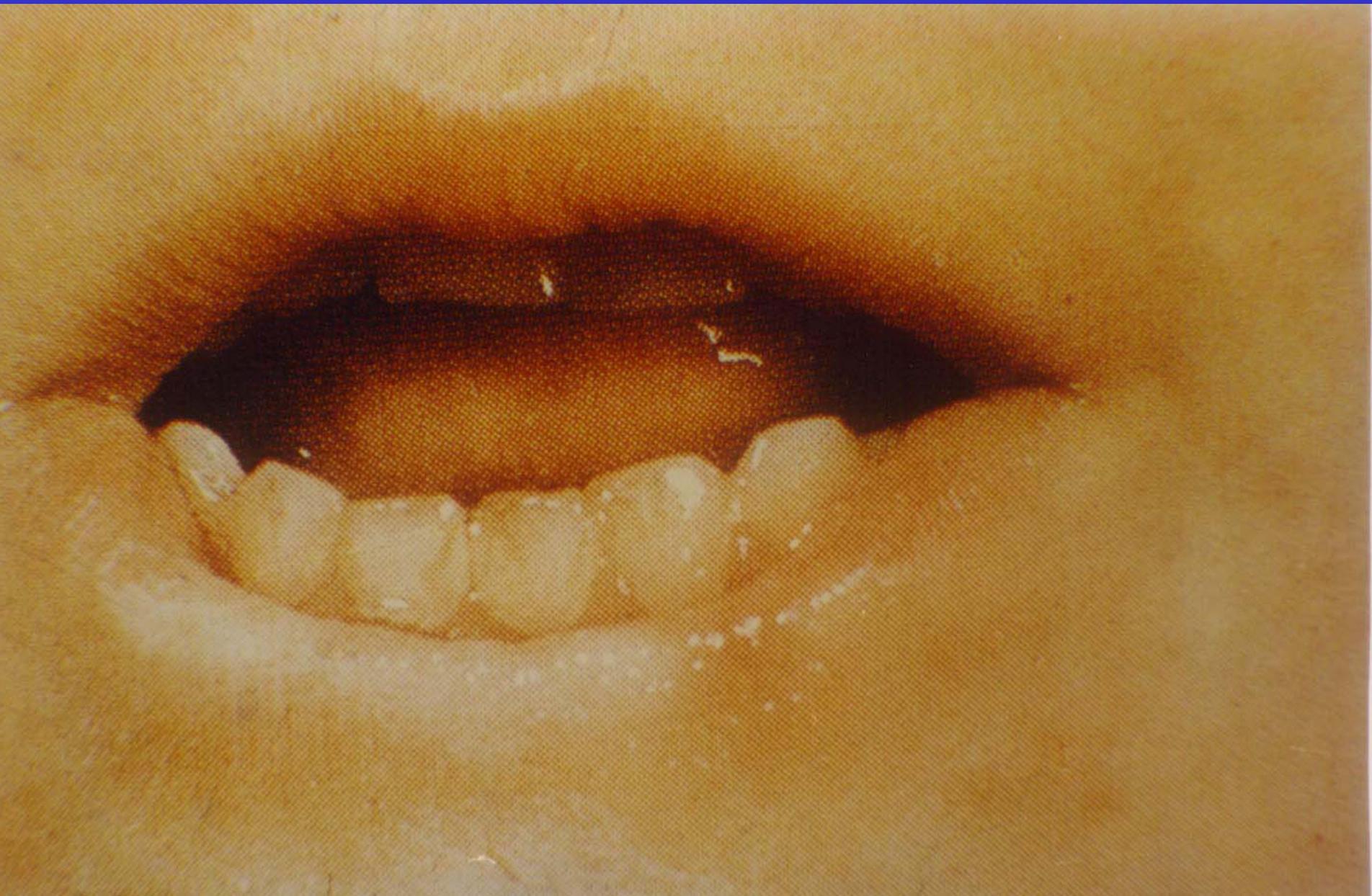
自残综合征(Lesch-Nyhan syndrome)

➤ **发病机理:** 缺乏次黄嘌呤鸟嘌呤磷酸核糖基转移酶, 该酶基因定位于Xq26-q27

➤ **临床特征:**

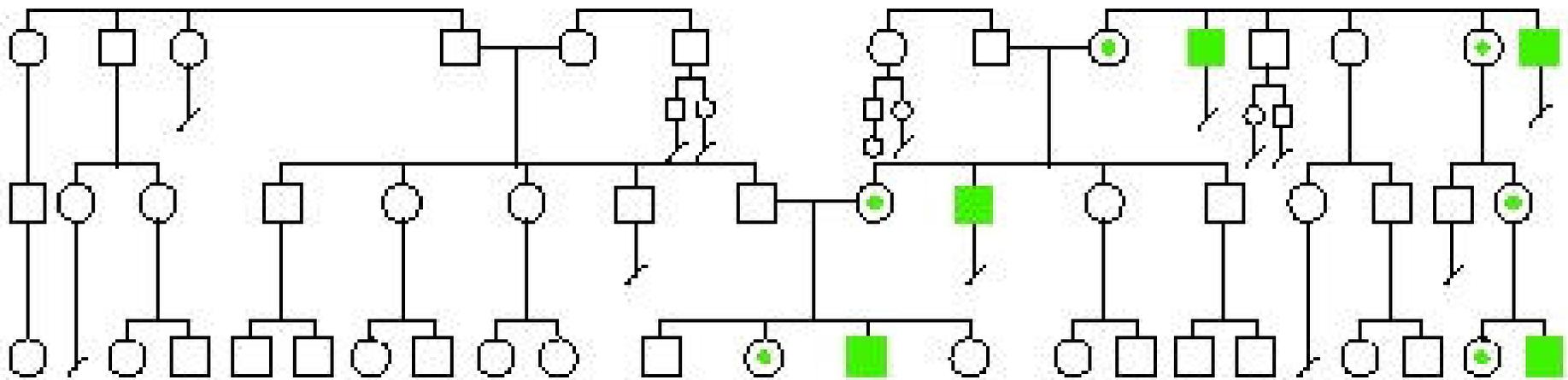
- (1) 强迫性自残行为 (咬嘴唇和手指)
- (2) 大脑瘫痪
- (3) 智力障碍
- (4) 痛风性关节炎

➤ **遗传方式:** XR





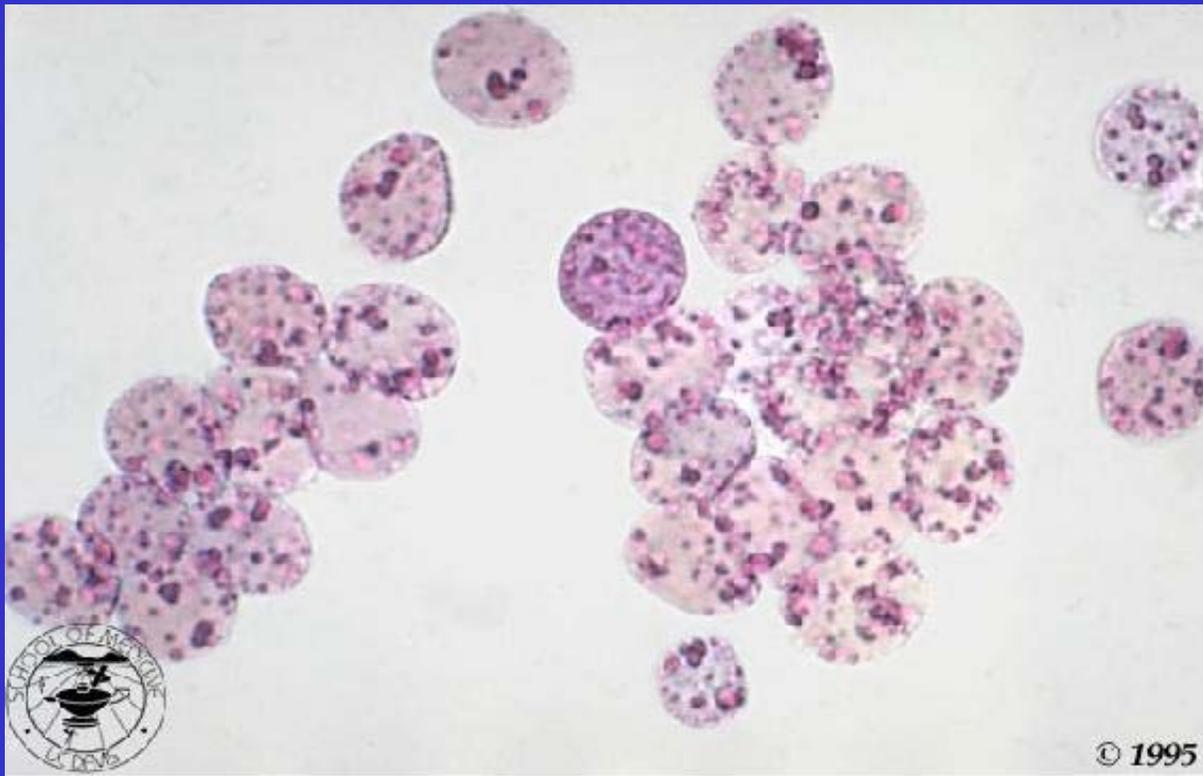
Lesch-Nyhan syndrome



(四) 药物遗传

G6PD缺乏症（伯氨喹啉敏感、急性药物性溶血、蚕豆病）

➤ **发病机理：** 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏



- 朝鲜战争期间，美国士兵使用伯氨基喹啉来预防疟疾，约10%的黑人士兵发生溶血，少数白人士兵（地中海血统）也发生严重的溶血性贫血。
- 后来发现这种药物诱发贫血的基础是G6PD的遗传性缺陷。
- 从此建立了药物遗传学

➤ **临床特征:** 溶血症状。可分为三型:

(1) **暴发型:** 突然出现溶血的危象, 深度昏迷、惊厥, 处理不当可在24-48小时内死亡。(酶活性小于正常的10%)

(2) **轻型:** 头痛、恶心、呕吐, 四肢疼痛、腹痛, 短期内有血红蛋白尿和轻度贫血。(酶活性相当于正常的10%-60%)

(3) **顿挫型:** 只有头痛、恶心、呕吐等症状, 无血红蛋白尿。所以不被诊断为G-6-PD缺乏症, 易被忽视。(酶活性大于正常的60%)

➤ **遗传方式:** XR(X连锁不完全显性遗传)

可诱发G-6-PD缺乏者发生溶血的药物

1. 抗疟药

伯氨喹啉(primaquine)

扑疟喹啉(pamaquine, plasmaquine)

戊氨喹啉(pentaquine)

杀疟喹啉(quinocide)

奎尼丁(quinidine)

喹宁(quinine)

2. 解热镇痛药

乙酰水杨酸(acetylsalicylic acid, aspirin)

乙酰苯胺(acetylphenylamine)

非那西汀(phenacetin, acetophenetidin)

安替比林(antipyrine)

氨基比林(aminopyrine, pyramidon)

3. 呋喃类药物

呋喃丹啉(furadantin, furantoin)

呋喃西林(furacilin, furacin)

呋喃唑酮(furaxone)

呋喃它酮(furaltadone)

4. 磺胺类药物

氨苯磺胺(sulfanilamide,
aminobenzenesulfonamide)

磺胺吡啉(sulfapyridine)

磺胺异恶唑(sulfisoxazole)

磺胺甲氧吡嗪(sulfamethoxy-pyrazine,
salfalene)

磺胺醋酰(sulfacetamide)

水杨酸偶氮磺胺吡啉(salicylazosulfapy-
ridine)

5. 砒类药物

氨苯砒(dapsone, diaminodiphenyl
sulfone)

硫氧二砒(sulfoxone)

6. 其他

萘(naphthalene)

苯肼(phenylhydrazine)

水杨酰胺(salicylamide)

二巯基丙醇(2,3-mercapto-propanol)

氯霉素(chloramphenicol)

维生素K(vitamin K)

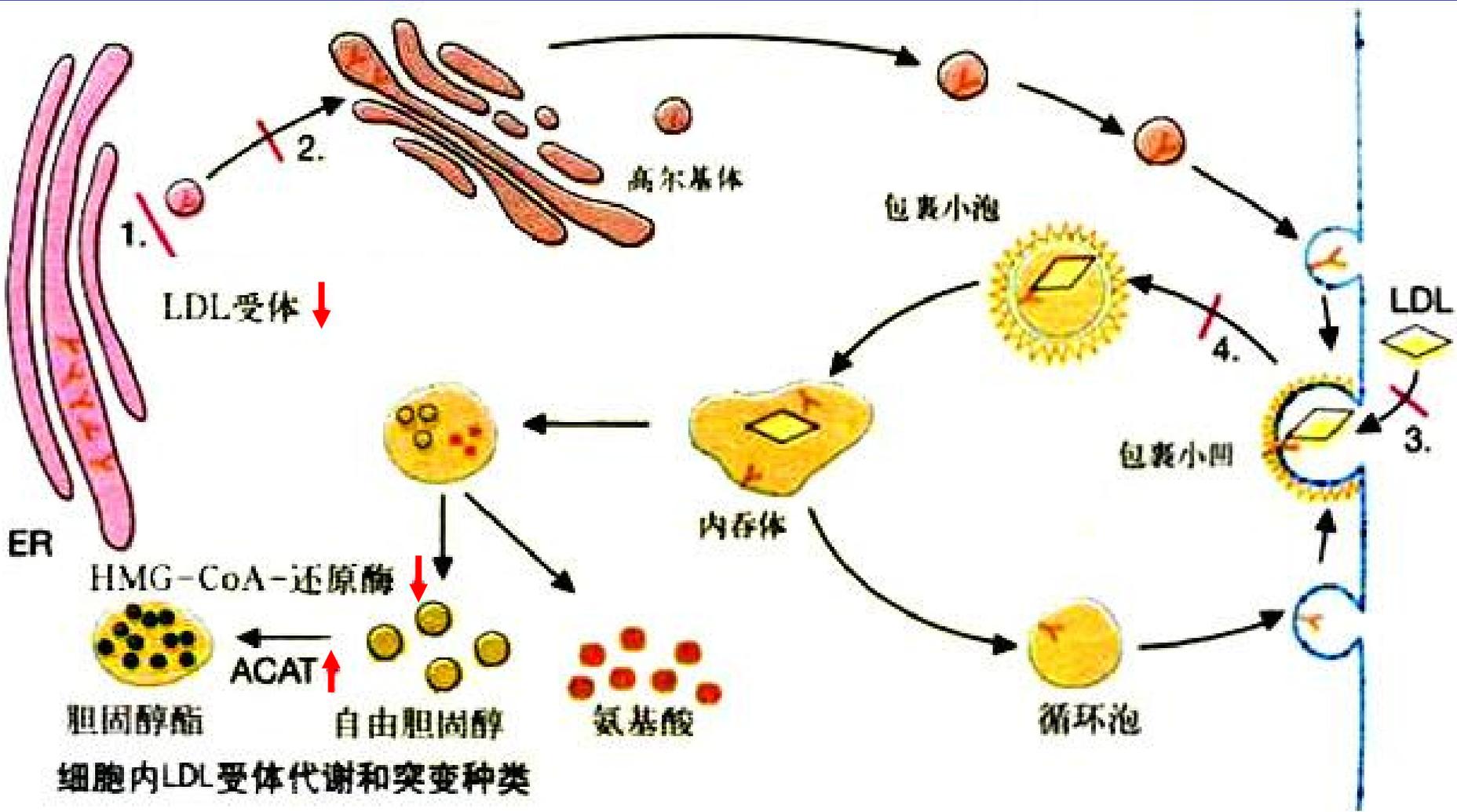
蚕豆素(favisin)

四、受体蛋白病

家族性高胆固醇血症

(familial hypercholesterolemia)

- **发病机理:** 低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 受体缺陷, 该受体基因定位于19p13.1-p13.2



ACAT:胆固醇脂酰转移酶，酯化胆固醇

HMG-CoA还原酶：合成胆固醇

➤ **临床特征：** 纯合子患者 (1/1,000,000)

- (1) 冠心病 几岁到十几岁发病
- (2) 黄瘤(xanthoma)肌腱 皮肤
- (3) 角膜弓 (老人环)

杂合子患者 (1/500)

- (1) 冠心病 男平均43岁 女平均53岁发病
- (2) 黄瘤(xanthoma) 皮肤黄瘤
- (3) 角膜弓 (老人环)

➤ **遗传方式：** AD





Fig. 15.7 Tendon xanthomata in familial hypercholesterolaemia

Prognosis



五、膜转运载体蛋白病

肝豆状核变性

(hepatolenticular degeneration)

Wilson disease (1912)

- **发病机理:** WD基因突变, 引起它编码的ATP酶构像改变或导致其功能区结构改变, 使ATP酶功能减弱甚至消失。

WD基因位于13q14.3,全长约80kb,编码1411个氨基酸,是P类ATP酶家族中的一员。WD基因编码的WD蛋白有3个主要功能区:

1)金属离子结合区;

2) P类ATP酶功能区;

3) 6个跨膜螺旋区, 间插于整个多肽链中。

➤ 临床特征:

- (1) K-F(Kayser-Fleischer)环
- (2) 肝脏损害 10岁以前发病
- (3) 神经症状 10岁以后发病
- (4) 精神症状

➤ 遗传方式: AR



