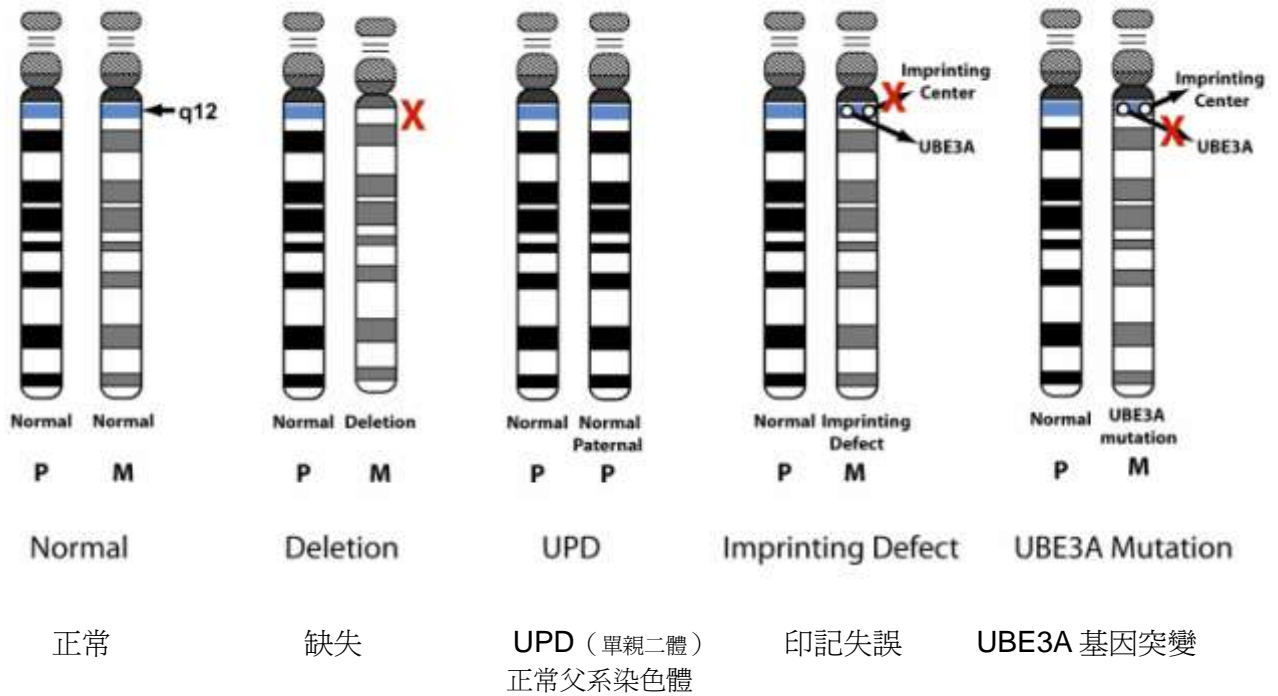


關於「天使綜合症」(Angelman Syndrome)

導致 AS 的遺傳發病機制

科學家於 1997 年確定位於第 15 號染色體的 UBE3A 之基因突變為導致 AS 的原因。所有已知會導致 AS 的因素均經由破壞、去活化或令到導致母系第 15 號染色體缺乏這個基因。共有數個基因「類別」或發病機制能破壞 UBE3A，從而導致 AS，這些發病機制描繪於此圖中。

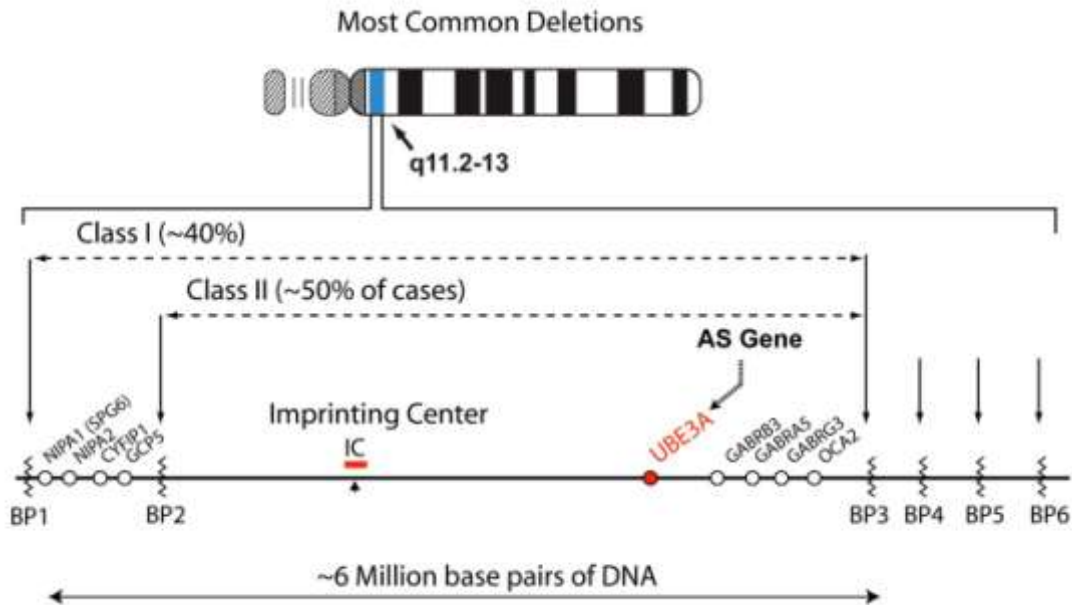


上圖顯示每種發病機制的第 15 號染色體，左面展示一對具有正常 q12 區域的染色體。P 為父系衍生染色體，M 則為母體衍生。AS 可由母系第 15 號染色體 q12 區域（活性 UBE3A 基因所在）的嚴重缺失所引致，同時亦可透過遺傳父系的兩號染色體而所致，這現象被稱為單親二體（UPD）。另一個原因稱為印記失誤（ID），是從母親遺傳的第 15 號染色體顯示父系圖案的基因功能，從而關閉 UBE3A 的表達。雖然印記中心（IC）與 UBE3A 基因有一定距離，但它仍然能夠通過一個複雜機制來調節 UBE3A。此機制現時仍是需深入研究的課題。最後，AS 可以透過由母體衍生的第 15 號染色體表面之 UBE3A 基因突變而引起。

發病機制	頻率
缺失	約 70
單親二體 (UPD)	2 至 3
印記失誤	3 至 5
UBE3A 突變或缺失	5 至 10
其他的染色體重排	1 至 2
未知	10 至 15

此圖表顯示每個遺傳發病機制的患病率，並指出約 10 至 15% 顯示 AS 臨床特徵的病人有正常的基因研究結果。在這情況下，尙未能肯定這些病人的診斷是否正確，以及他們有否其他的還未被確定而又能導致 AS 的遺傳缺陷。

導致 AS 的最常見遺傳發病機制是嚴重的染色體缺失，此圖解釋了更多關於這方面的資料。這廣泛的典型缺失區域包含了大約 600 萬個 DNA 分子（鹼基配對）。大部分缺失從破發點一（BP1）延伸至 BP2 或 BP3，這些被稱之為 I 類或 II 類缺失。約 10% 的缺失進一步延伸至超越 BP3，例如至 BP4。臨床試驗的新方法，例如以陣列比較基因組雜交，能區分第 I 類和第 II 類缺失。然而，螢光原位雜交（FISH）測試將無法確定這一點。所有大的缺失將 UBE3A 從母系染色體中刪除。此缺失也消除了如圖示的額外基因（例如 GABA 受體基因），但基本上 UBE3A 缺失導致近乎所有與 AS 相關的問題。



Most Common Deletions 最常見的缺失

Class I 第 I 類別

Class II 第 II 類別

Imprinting Center 印記中心

AS Gene AS 基因

~ 6 million base pairs of DNA ~600 萬鹼基配對的 DNA

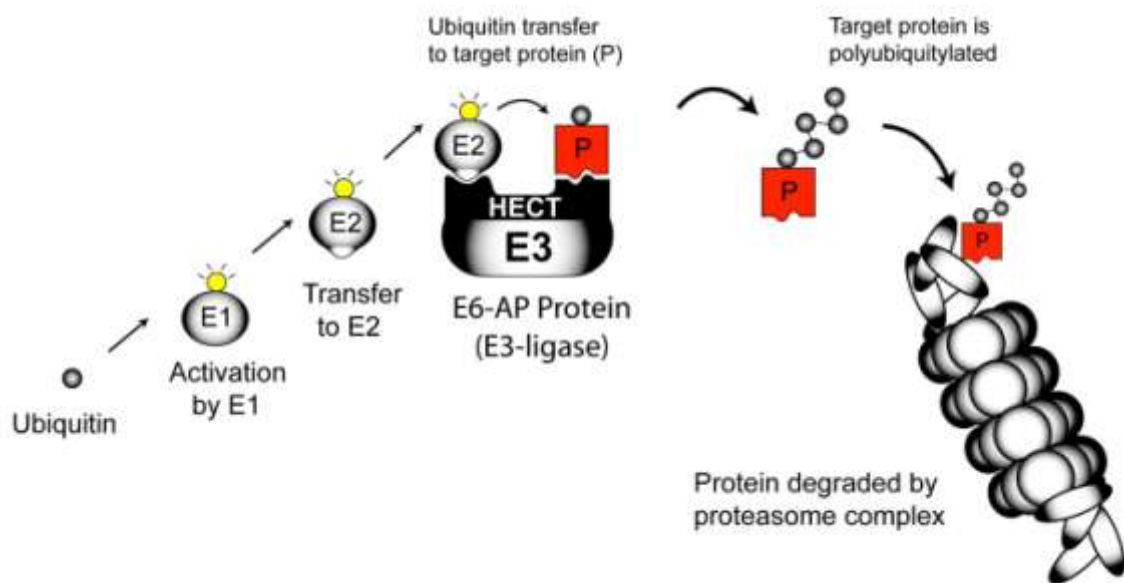
資料來源: 7th edition Facts about Angelman Syndrome by Charles A. Williams, M.D., Sarika U. Peters, Ph.D., Stephen N. Calculator, Ph.D. in 2009

本文為翻譯版本，僅供參考。在任何差異的情況下，以英文正本為準。<斯比翻譯>

關於「天使綜合症」(Angelman Syndrome)

UBE3A 和泛素途徑

UBE3A 基因製造出 UBE3A 蛋白（亦稱為 E6-AP）。這蛋白質是泛素-蛋白酶體途徑（下圖）的重要組成部分。這途徑對所有細胞（尤其是腦的神經元）極為重要，因為它使得泛素這小蛋白分子能連接到某些蛋白質，從而令它們降解。泛素是能被標記到其他蛋白質以啟動其破壞的小蛋白（長度為 76 個氨基酸）。如圖示，E1 和 E2 蛋白被激活（黃色）並轉移泛素至 E3。E3 蛋白有多種不同類型，UBE3A 是其中之一。UBE3A 能以化學方式連接泛素到目標蛋白（紅色）。UBE3A 的蛋白質結構中最重要的是 HECT 結構域，它是一個幫助泛素分子連接到目標蛋白的份子口袋，讓活化泛素分子能連接其上。雖然已知一些讓 UBE3A 連接的蛋白質目標，但目前還未清楚在 AS 的情況下，哪一些蛋白目標會導致 AS 患者出現精確的腦功能障礙。UBE3A 與神經元突觸功能有著密切關係。



Ubiquitin 泛素

Activation by E1 E1 激活

Transfer to E2 轉移到 E2

Ubiquitin transfer to target protein (P) 泛素轉移到目標蛋白 (P)

E6-AP Protein (E3-ligase) E6-AP 蛋白 (E3 連接酶)

Target protein is polyubiquitylated 目標蛋白質多重泛素化

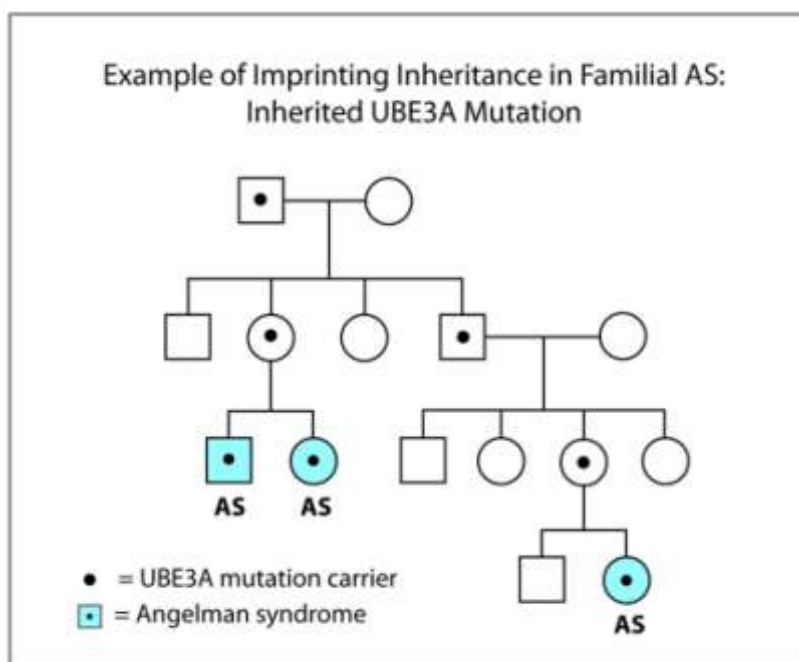
Protein degraded by proteasome complex 蛋白質被蛋白酶體複合物所降解

UBE3A 及印記

研究已得知 UBE3A 是大腦神經元的「印記」。這代表從父系衍生的第 15 號染色體的 UBE3A 基因在許多腦區域幾乎完全沒有活動，相反，而母系的第 15 號染色體則通常是活躍的。即使大腦的神經元只擁有一對活躍的 UBE3A，它們亦是正常的。而在 AS 患者基因內的染色體缺失只會發生在母系衍生的第 15 號染色體，這代表 UBE3A 只活躍於此染色體。因此，這缺失移除了唯一一副活躍基因。若父系衍生的第 15 號染色體上之活躍基因受到破壞，則會引致另一種發育障礙，名為普瑞德威利綜合症 (PWS)。PWS 亦會影響位於 UBE3A 附近但卻有別於 UBE3A 的印記基因。AS 和 PWS 是相當獨特的，因為幾乎所有其他遺傳性疾病均沒有表現出這類型的印記效果。

「印記遺傳」這一術語可能很難理解。爲了令印記基因能正常地繼承和在正確的母衍生染色體上保持活躍（如發生在正常個體中），必須在卵子和胚胎發展中的某段時間有一種能將基因表達逆轉的發病機制。例如，當一位正常的父親產生精子時，不論精子是否最終會發展母系或父系衍生的第 15 號染色體，均必須被「蓋印」或「獲得印記」，以關閉精子的 **UBE3A** 基因。在正常的母親體內，這一切則相反，表示卵子必須開啓所有的 **UBE3A** 基因。印記基因因此能將它們的活動說明刪除或重新蓋印。

此圖譜說明了印記遺傳如何在遠親的關係中引致 **AS**。當家族中遺傳 **UBE3A** 基因突變，繼承了突變的後代可能會患上 **AS**，但其他家族成員卻是正常的！由於父系傳遞了不活躍的 **UBE3A** 基因，故縱使從父親繼承了 **UBE3A** 基因突變（圖譜左上角），亦不會在他親生孩子身上出現檢測得到的影響。不論這基因有否突變，他的每一位親生孩子都從母親身上遺傳了正常的第 15 號染色體（例如正常的 **UBE3A** 基因）。但是，假如他的隱性女兒傳遞了 **UBE3A** 突變基因予任何孩子，則該孩子也將獲得會從父親身上得到去活性化的 **UBE3**。鑑於這會導致完全沒有 **UBE3A** 活動的存在，該孩子會因此患上 **AS**。相同類型的遺傳模式也可以從一些患有印記中心缺陷的家庭中發現。請參閱遺傳諮詢頁面以了解更多資訊。



Example of imprinting inheritance in familial AS: Inherited UBE3A Mutation

在家族性 AS 出現的印記遺傳例子：遺傳的 **UBE3A** 基因突變

UBE3A mutation carrier **UBE3A** 基因突變載體

Angelman Syndrome 天使綜合症

幸運的是，大多數患有嚴重缺失的 **AS** 病人皆因爲非遺傳及突發基因變種而患病。幾乎所有大型共同缺失的病例都是這種情況，因此並沒有觀察到印記遺傳的情況。

資料來源: 7th edition Facts about Angelman Syndrome by Charles A. Williams, M.D., Sarika U. Peters, Ph.D., Stephen N. Calculator, Ph.D. in 2009

本文爲翻譯版本，僅供參考。在任何差異的情況下，以英文正本爲準。<斯比翻譯>