

# 螢光原位雜交 (FISH)

# 螢光原位雜交 (FISH)

## 染色體

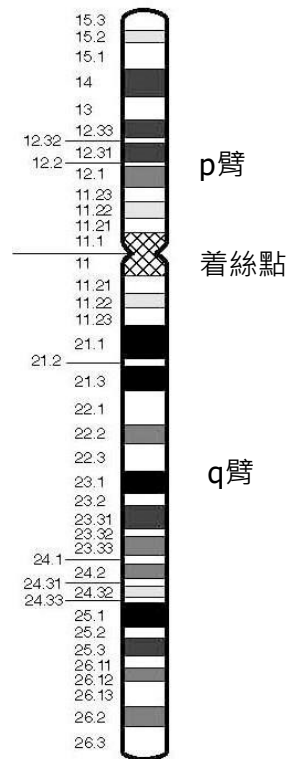
我們的染色體上載有很多遺傳資訊 (DNA) (去氧核糖核酸)。這些遺傳資訊指導著身體的發育和運作。人類的細胞內含有46條成對存在的染色體，各有一條來自父或母。這些染色體根據其長度，大致從1到22進行編號，而最後一對是和性別有關的性染色體。女性有兩個X染色體 (XX)，而男性則有一個X染色體和一個Y染色體 (XY)。細胞遺傳學分析能用作了解染色體數量和結構上的變化，以及遺傳物質的缺失及增加。具有這些染色體變化的人或會有較高出生缺陷、發育遲緩、行為問題和智力障礙的風險。

## 觀察染色體 (染色體分析)

染色體能通過染色在顯微鏡下被放大觀察。每條染色體都有一個短臂 (p) 和一個長臂 (q)，通過一個叫做着絲點的結構相連。每條染色體都有獨特的光暗條紋圖案，這些明暗帶由着絲點作為中心向外編號。如右圖所示為10號染色體的帶狀圖案。臨床科學家通過顯微鏡分析來檢查染色體的數量和帶狀圖案的變化，從而得知較大的結構重排或數量上的變異。雖然進行分析的臨床科學家善於檢測染色體的變化，但如果染色體的結構重排以及遺傳物質的缺失和增加非常微小，那麼即使是最熟練的科學家也無法通過常規染色體分析觀察到，而FISH測試則可檢測這些微小的變化。

## FISH是甚麼?

FISH是一種細胞遺傳學技術，能被用作檢測一些無法通過顯微鏡分析觀察到的小型缺失和重複。它也可以用來確認細胞中特定染色體的數量，和證實顯微鏡分析所懷疑的結構重排。FISH能針對染色體的特定區域進行檢測。它使用一些特別設計的螢光化學物質作為探針，透過特殊的顯微鏡來統計明亮點的數量及位置，從而觀察染色體。當一個人有一個缺失時，只能看見一個明亮的點，而不是兩個 (每條染色體上都應有一個)。當一個人有一個重複時，可以看見三個明亮的點，而非一般的兩個。

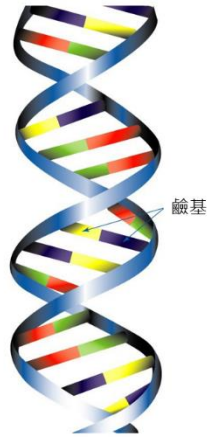


10號染色體

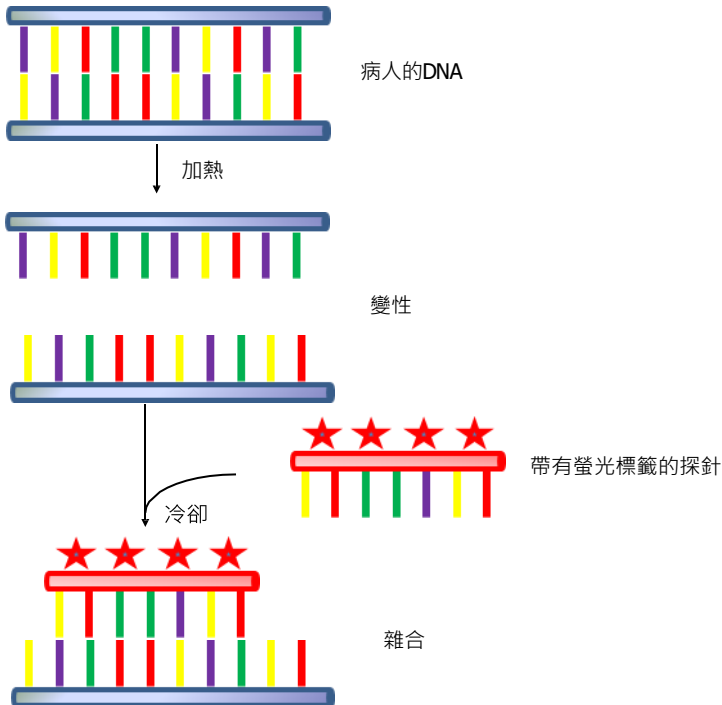
## FISH 的工作原理

我們細胞內的DNA以雙旋結構分子的形式存在（見右圖）。每一條分子都包含由四種鹼基（A、T、G和C）組成的序列。每條分子中的鹼基與另一條分子中的對應鹼基結合，從而將DNA連接起來。這種配對僅在鹼基與對應分子中的鹼基完全匹配時才能實現（A只能與T結合，C只能與G結合），這種配對亦叫互補。當兩個互補的序列在一起時，它們就會相互結合，此過程亦叫雜合。FISH的工作原理就是利用一條DNA分子與另一條DNA分子進行特异性雜合的能力。

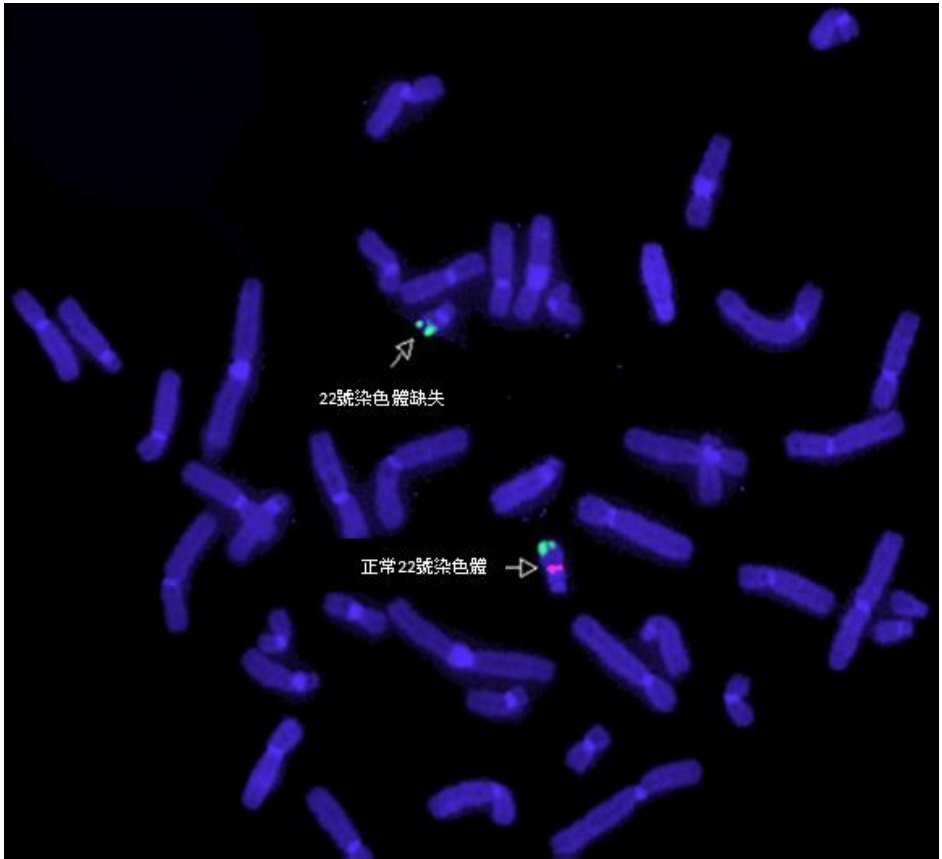
FISH使用的螢光探針其實是帶螢光標籤的小DNA分子。這些探針可以與染色體的特定部分形成互補配對。當DNA受熱時，病人的兩條DNA分子鏈會分開，此過程亦叫變性，此時探針就能夠與病人DNA中的互補序列進行雜合（見下圖）。如果與探針互補的區域存在小缺失，探針將無法與之雜合。相反，如果存在重複的區域，則有更多的探針能夠雜合。



兩條 DNA 鏈通過鹼基對之間的化學鍵以雙螺旋的形式連接在一起



## FISH測試概述



### 對DNA缺失進行的測試

檢測通常會使用兩種探針：第一種（綠色）探針作為對照組探針，用於識別被測試的染色體。對照組的探針會與其他沒有發生缺失的序列進行雜合。因此在每條染色體上都能看到信號。第二種（紅色）探針則與可能發生缺失的序列進行雜合。通常情況下，一對染色體中只有一條有發生缺失，由於探針只能與完整序列的染色體結合，無法與特定區域被減少的染色體結合，所以我們只能看到一個紅色的信號。

### 應該使用哪種類型的探針？

FISH的探針能根據其與染色體綁定的位置作分類。「位點特異性探針」能與DNA中含有特定基因的部分結合，用於檢測微小的數量或結構的異常。還有一些探針會與着絲點（centromere）或端粒（telomere，染色體臂的末端）綁定。此外，也有探針能與整條染色體綁定，這種探針被稱為塗染探針。

## FISH需要什麼樣本？

FISH測試通常使用成人或兒童的血液樣本。同時，FISH也可以使用羊水（從羊膜穿刺得來）或胎盤樣本（從絨毛膜活檢得來）進行產前測試，用以檢測非整倍體（染色體的額外副本）或對DNA缺失的產前測試。

## 為何會為您的孩子提供FISH測試？

FISH通常會與標準顯微鏡分析一起進行，如果您的孩子的特徵非常符合能通過FISH測試進行檢測的綜合症。您的遺傳學家可能會要求顯微鏡分析與FISH測試同時進行，亦可能會建議做完顯微鏡分析後，再進行FISH測試。

## 如何獲知檢測結果？

檢測結果通常會由您的遺傳學家為您詳細解釋及跟進。FISH的檢測結果通常會與顯微鏡分析結果一同呈現在綜合報告中。報告中結果的第一行通常是核型 (Karyotype)。如果您孩子的染色體沒有缺失，核型可能如下所示：

### 46,XX.ish 22q11.2(TUPLE1x2)(ARSAx2)

- 46 染色體的總數
- XX 性染色體 (XX為女性，XY為男性)
- ish 此分析是通過螢光原位雜交 (FISH) 進行測試
- 22 FISH測試的是22號染色體
- q11.2 FISH測試的是q臂11.2區域
- (TUPLE1x2) 名為TUPLE1的DNA片段 (探針) 有兩個副本 (合乎預期)
- (ARSAx2) 名為ARSA2的DNA片段 (探針) 有兩個副本 (合乎預期)

如果存在缺失，核型寫法稍有不同，如下所示

### 46,XX.ish del(22)(q11.2q11.2)(TUPLE1-)

- 46 染色體的總數
- XX 性染色體 (XX為女性，XY為男性)
- ish 此分析是通過螢光原位雜交 (FISH) 進行測試
- del 缺失，或者物質缺失
- (22) 缺失發生在22號染色體
- (q11.2q11.2) 染色體在q臂11.2區域有物質缺失，兩個斷點都位於q臂11.2區域
- (TUPLE1-) 名為TUPLE1的DNA片段 (探針) 缺少一個副本

## 多久才有檢測結果？

血液檢測結果通常會在 4 週內得到，而新生兒等優先病例或可以在兩週內得到結果。如果之前已提供血液樣本進行顯微鏡分析，則可能會更快獲得結果，因為相同的樣本可用於 FISH 測試。

## FISH有什麼優點?

- FISH能檢測到許多在標準顯微鏡分析中看不到的小型基因物質缺失、重複和重排
- 如能透過FISH得出診斷，或可省卻其他檢驗

## FISH有什麼益處?

- 在FISH獲得診斷後，你和你的醫生在照顧孩子時，能更容易觀察到與染色體不平衡有關的健康問題
- 可能有助於預測您孩子在成長過程中有機會面臨的狀況
- 可能揭示出您孩子的缺失或重複的染色體片段內包含了哪些特定基因。如果這些基因與特定的特徵或健康問題有關，這些資料可能有助於跟進及治療你的孩子
- 有助於為您的孩子獲得專業的支援服務
- 您可以選擇加入支援小組，與面對類似挑戰的家長交流
- 父母和其他家庭成員可以進行檢測以確認是否為染色體變異的攜帶者，進而評估其生育攜帶染色體變異的孩子的風險

## FISH有何局限?

- FISH測試並不能檢測所有染色體的變化。大多數的FISH探針僅針對染色體中的特定區域進行檢測，尋找是否有缺失或重複
- FISH探針只適用於被廣泛認識的缺失和重複綜合症。您的孩子可能有一種無法用當前可用的標準探針來檢測的不平衡
- 未必能精確定義不平衡所涉及的基因和斷點
- 臨床科學家在使用FISH檢測基因物質上的重複時可能會遇到困難，因為額外探針的附著不一定能被觀察到

## 如果FISH未揭示有任何重排，還有哪些其他的檢驗方法?

如果顯微鏡分析和FISH測試並未揭示出任何染色體上的重排，那麼您的孩子或須使用晶片式全基因體定量分析(array CGH)再作檢查。該檢驗能檢查染色體的DNA的缺失和增加，並能找出比FISH或顯微鏡分析所能檢測到的更小的不平衡。

# Notes

## 網絡資源支持



Understanding Chromosome & Gene Disorders

### **Rare Chromosome Disorder Support Group**

The Stables, Station Road West, Oxted, Surrey RH8 9EE, UK

Tel: +44(0)1883 723356

info@rarechromo.org | www.rarechromo.org

Unique能夠提供英語諮詢和幫助。如果您需要進一步的中文諮詢或幫助，請聯繫您當地的遺傳諮詢部門。

### **Join Unique for family links, information and support**

Unique是一個沒有政府資助的慈善機構，完全依靠捐贈和資助。如有意向，可以通過我們的官方網站進行捐款：

<http://www.rarechromo.org/donate>

請幫助我們幫助大家！



本手冊不能代替個人醫療建議。家庭應就有關基因診斷、管理和健康的所有事宜諮詢有資質的臨床醫生。基因信息是一個變化非常快速的領域，本手冊中提供的信息被認為是發佈時可獲得的最佳信息。本手冊由Unique編寫，並由Guy's Hospital, London, UK的Dr Shehla Mohammed和Dr Caroline Ogilvie、以及University of Warwick, UK的Professor Maj Hultén (Professor in Reproductive Genetics) 審閱。中文版由香港兒童醫院醫學遺傳科陸浩明醫生、鄭斯穎醫生、何嘉倫醫生、區敏、姚永聰所翻譯。

2011, 2013 Version 2.1 (SW). Version 2.2 (AP)

Copyright © Unique 2013