

X 染色體去活化如何影響我或我的孩子？

X 染色體去活化的影響取決於 X 染色體是否攜帶具致病性的基因變異。迄今為止（2019 年），對於幾乎所有在 X 染色體上已知會致病的基因變異，所有遺傳到該變異的男性都預期會受到該基因變異的影響。然而，對於攜帶有相同變異的女性而言，可能出現的症狀數量和嚴重程度可能會有很大差異。這取決於她們自身獨特的 X 染色體去活化模式，一些女性可能沒有或只有輕微的症狀，而另一些可能受到更嚴重的影響。

攜帶 X 染色體變異基因但沒有表徵的女性一般被描述為**攜帶者**。她可能有失衡性 X 染色體失活，使攜帶變異的 X 染色體更易失活。如果她將具有基因變異的 X 染色體遺傳給她的兒子，兒子將會受到影響。如果將具有基因的 X 染色體遺傳給女兒，女兒的症狀將取決於她自己獨特的 X 染色體去活化模式，她可能成為攜帶者，又或者出現輕微、中等或嚴重的症狀。

X 染色體非整倍體：有些人男性和女性可能擁有一個或多個額外的 X 染色體。研究發現，當發生這種情況時，除了其中一條 X 染色體以外，所有額外的 X 染色體都會被失活。據認為，明顯的失衡性 X 染色體失活可能會對擁有額外 X 染色體的人產生症狀上的影響。此外，失活的 X 染色體上保持活性的基因的數量和類型，也可能會對症狀有所影響。

X 染色體易位：對於某些人來說，若 X 染色體發生部分斷裂並與常染色體（1-22 號染色體）相連，這被稱為**X 染色體：常染色體易位**。症狀的表現程度取決於易位是**平衡**，（即沒有遺失和/或重複的遺傳物質）還是**非平衡**（即某些遺傳物質已經遺失和/或重複），以及**X 染色體去活化中心（XIC）**是否令常染色體沉默，以及還有多少在 X 染色體上的遺傳物質已經遺失或不再沉默。

例如，一些擁有**非平衡性 X 染色體：常染色體易位**的女性可能有大量的常染色體 DNA 重複，但由於它與**XIC**位於相同的染色體上，因此額外的基因被沉默，症狀可能比預期中僅有重複的情況輕。同樣，一些患有**平衡性 X 染色體：常染色體易位**的女性也可能會受到影響，這是因為，即使沒有遺失或獲得額外的遺傳物質，**XIC**卻令常染色體上的基因沉默。

Unique 的網站 www.rarechromo.org 上有許多關於易位的資訊指南可供免費查閱。

X 染色體去活化測試

最常用於檢查 X 染色體去活化模式的測試稱為**甲基化**（添加化學基團）分析。從血液樣本中提取 DNA，並分析 X 染色體上基因的甲基化狀態。基因甲基化通常會抑制（減緩或停止）基因活性，因此可以用作指示哪一條 X 染色體已被失活的指標。

X 染色體去活化測試通常在血液樣本中的遺傳物質上進行。由於 X 染色體失活在不同組織上存在差異，因此即使血液中的沒有失衡性 X 染色體失活，也並不一定代表在其他器官（如大腦，一般 X 連鎖基因都會高度表現）上沒有明顯的失衡性 X 染色體失活。兩條 X 染色體之間的去活化比例，若在 50:50 至 79:21 之間被視為**隨機性 X 染色體失活**，而在 80:20 至 100:0 之間則表示**失衡性 X 染色體失活**。

網絡資源支持



罕見染色體失調支援小組
(Rare Chromosome Disorder Support Group)

地址：The Stables, Station Road West, Oxted,
Surrey RH8 9EE, United Kingdom

電話：+44(0) 1883 723356

電郵：info@rarechromo.org

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

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應諮詢合資格的臨床醫生。基因信息是一個變化非常快速的領域，本手冊提供的信息被認為是在發佈時可獲得的最佳信息，有些信息可能之後會改變。Unique 盡力跟上不斷變化的信息並根據需要審查其已發布的指南。本手冊由 Unique (AP) 編寫，並由 Speciality Registrar in Clinical Genetics, Birmingham Women's NHS Foundation Trust, UK 的 Dr Jessica Radley 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、馬子晴、施芳瑩、胡鈞惠所翻譯。

第 1 版 (AP)

版權© Unique 2019



Understanding Chromosome & Gene Disorders

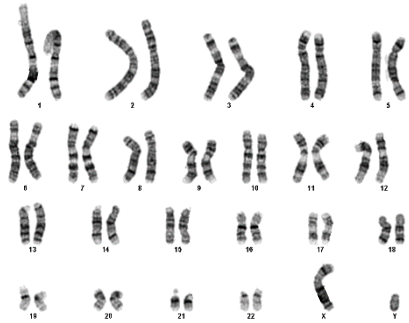
X 染色體去活化

什麼是染色體？

我們的身體由不同類型的細胞組成，大多數的細胞都包含染色體。染色體包含 DNA 組成的各種基因。染色體通常成對出現，各有一條來自父或母。通常含有染色體的細胞都有 23 對染色體（總共 46 條）。除了卵子和精子細胞是例外的，它們的染色體只有一個副本。在受精時（卵子與精子結合成為受精卵的過程），染色體數目才會恢復為 46 條。

我們有 22 條常染色體，根據其長度，大致能從 1 到 22 進行編號，以及兩條性染色體 X 和 Y，性染色體決定了與生物性別相關的特徵。男性通常有 1 條 X 染色體和 1 條 Y 染色體 (XY)，女性通常有 2 條 X 染色體 (XX)。

染色體無法用肉眼看到，過染色在顯微鏡下被放大觀察。右圖顯示了典型男性細胞中存在的染色體。



染色體 1-22 對，X 和 Y (男性)

什麼是 X 染色體去活化 (X-inactivation)？

X 染色體去活化是一種自然發生的過程，通常在我們身體每個細胞中，除了一條 X 染色體之外，其餘的 X 染色體會失去活性。染色體被包裹成密集緊緻的結構而被「沉默」，這種結構只允許少數選定的基因保持活躍。X 染色體去活化被描述為表觀遺傳學變化，這意味著它不是 DNA 序列內的變化。

為什麼 X 染色體會被失活？

一般認為，我們的細胞應該只有一條活躍的 X 染色體。男性通常就是這種情況，因為他們的每個細胞當中通常只有一條 X 染色體。然而，女性通常有兩條 X 染色體，因此其中一條會「自動」失去活性。這個過程被認為是自然發生的，目的防止過多 X 染色體基因同時活躍。這意味著大多數人，無論性別如何，X 染色體的基因活動都是相似的。

哪一條 X 染色體會被失活？

最初選擇哪一條 X 染色體被失活，一般認為是發生在非常早期的胚胎發育階段。這個過程通常被認為是隨機的。

人們認為每個細胞都會獨立地使其中一條 X 染色體會失去活性。對於女性來說，這個失活的 X 染色體可以是從來自於父親的，或是來自於母親的。男性通常只有一條來自於母親的 X 染色體，而這條染色體並不會被失活。

一旦 X 染色體被失活，它就會保持在失活狀態。當這個細胞隨著我們的生長和發育而分裂形成更多細胞時，從這個細胞產生的任何細胞也將保持同樣的 X 染色體失活狀態。

這意味著源自特定細胞的新細胞會出現失衡性 X 染色體失活 (skewed X-inactivation)。在某些身體部位可能會出現如鑲嵌模式的 X 染色體失活，即是在普遍的 XX 女性中，一些細胞是來自母親的 X 染色體被失活，另一些是來自父親的 X 染色體被失活。

哪條 X 染色體失活通常不會構成問題，除非其中一條 X 染色體攜帶基因變異，例如有些基因序列變異、缺失或重複，可以對健康、生長和發展造成影響力（這類變異稱為致病性變異）。

X 染色體去活化是隨機的嗎？

雖然 X 染色體去活化通常被認為是隨機的，但事實並非總是如此。如果這是一個隨機發生的現象，那麼可以預期遺傳了致病性 X 染色體變異的女性當中，有一半會受到影響。然而，截至目前為止（2019 年），大多數（但不是全部）已確診致病性 X 染色體變異的患者當中，女性的症狀嚴重程度通常低於具有相同基因變異的男性。

有許多簡單（以及更複雜）的理論可以解釋 X 染色體去活化並非隨機發生的。某些變異的 X 染色體可能具有某種物理特徵，以致能夠被優先失活。這將導致帶有變異的染色體出現失衡性 X 染色體失活。或者，具有某些特定 X 染色體變異的細胞可能無法良好地複製（在生長過程中不易無法有效自我複製），因此會使更多帶有未受影響的 X 染色體的細胞將來形成我們的身體。

X 染色體去活化是如何運作的？

每條 X 染色體上都有一個「控制中心」，它携有進行 X 染色體去活化所需的信息。這中心名為 X 染色體去活化中心 (XIC)。如果 XIC 缺失（被刪除），該染色體將不能被失活。如果 XIC 被轉移到另一條染色體上（易位），則該染色體的全部或部分將被失活。

X 染色體去活化中心 (XIC) 包含了四個與 X 染色體去活化相關的重要基因。這些基因並非蛋白質譯碼基因，而是一種類似 DNA 的產物，稱為 RNA。這些基因分別是 *Xist*、*Tsix*、*Jpx* 和 *Ftx*。其中，*Xist* 基因最為重要，它產生 *Xist* RNA，能夠將失活的 X 染色體「包裹」起來。此外，失活的 X 染色體在分子層面上也會以許多其他不同的方式進行修飾，以維持基因的沉默狀態。

是否所有位於「失活」的 X 染色體上的基因都會被失活？

並非所有在「失活」的 X 染色體上的基因都會被失活。許多基因會從失活中逃脫；據估計，失活的 X 染色體上多達四分之一的基因可能出現失活逃脫。此外，不同人的同一器官中能夠從失活中逃脫的基因數量可能不同，而在身體上不同組織或器官中能夠從失活中逃脫的基因數量也可能有所不同。

一些未被失活的基因可能與活躍的 X 染色體上相同基因具有相同的活性水平，但也有一些基因的活性水平較低。

事實上，許多能夠從失活中逃脫的基因也存在於 Y 染色體上。這些 X 染色體和 Y 染色體的相對應的區域稱為偽常染色體區 (PAR)。這是因為這些基因在男性和女性中都存在兩個拷貝，就像其他常染色體 (1-22) 上的基因一樣。其他能夠從失活中逃脫的基因則分佈在整個染色體上。

