ĐỀ CƯƠNG DI TRUYỀN 2019

# Câu 1. Hãy kể tên các phương pháp nghiên cứu di truyền ở người vận dụng được trong cộng đồng và các kỹ thuật di truyền phân tử dùng trong y học. Trình bày phương pháp làm xét nghiệm vật thể Barr.

a. Các phương pháp nghiên cứu di truyền ở người vận dụng được trong cộng đồng:

1. Phương pháp di truyền tế bào.
2. Phương pháp di truyền hóa sinh.
3. Phương pháp di truyền phân tử.
4. Phương pháp lập gia hệ và phân tích gia hệ.
5. Phương pháp khảo sát con sinh đôi.
6. Phương pháp quan sát nếp vân da bàn tay.
7. Phương pháp di truyền quần thể.
8. Thăm khám lâm sàng bệnh di truyền.

b. Các kỹ thuật di truyền phân tử được dùng trong y học:

1. Tách chiết và điện di ADN.
2. Phản ứng chuỗi polymerase (PCR).
3. Xác định trình tự nucleotid trong hân tử ADN.
4. Enzym giới hạn và chức năng enzym giới hạn.
5. Lai acid nucleic.
6. Hiện tượng đa hình về chiều dài của các đoạn ADN do enzym giới hạn tạo nên (RFLP).
7. Dấu ấn ADN.
8. Kỹ thuật chuyển gen và liệu pháp gen.

c. Phương pháp làm xét nghiệm vật thể Barr:

* Xét nghiệm vật thể Barr là phương pháp di truyền học tế bào, quan sát NST ở gian kì với mục đích đánh giá NST giới tính.
* Xét nghiệm vật thể Barr có thể thực hiện trên tế bào niêm mạc miệng, tế bào niêm mạc âm đạo, tế bào chân tóc.
* Cách làm xét nghiệm vật thể Barr trên tế bào niêm mạc miệng gồm 7 bước:
* Chuẩn bị dụng cụ hóa, hóa chất. Chuẩn bị bệnh nhân bằng cách giải thích cho bệnh nhân mục đích của xét nghiệm. Chuẩn bị lam kính ghi tên bệnh nhân.
* Cho bệnh nhân súc miệng, loại bỏ thức ăn thừa, bớt thức ăn và nước bọt.
* Lấy bệnh phẩm. Tay phải cầm que nạo nhẹ niêm mạc miệng ở mặt trong của má.
* Dàn mỏng tế bào trên lam kính thành hình tròn đường kính khoảng 1,5cm theo đường trôn ốc từ trong ra ngoài.
* Cố định bằng alcol-ete sau khi để khô tiêu bản.
* Nhuộm bằng cách đặt tiêu bản trong ống thuốc nhuộm hematoxylin oxyt thủy ngân theo chiều thẳng đứng trong 15 phút.
* Rửa tiêu bản dưới vòi nước chảy nhỏ. Để khô rồi đem đi soi dưới vật kính dầu (x100).
* Đánh giá vật thể Barr:
* Quan sát ở những tế bào có nhân đứng riêng rẽ; bắt màu đồng đều không quá đậm hoặc nhạt, bờ nhân rõ nét và đều, nhân các tế bào không chồng lên nhau.
* Vật thể Barr là một khối NST X dị kết đặc, bắt màu đậm hơn nhân; hình chóp, hình tròn hay hình thấu kính, nằm sát mặt trong màng nhân; kính thước 1,2 x 0,7 bằng 1/40 kích thước nhân; bình thường số vật thể Barr bằng số NST X – 1.
* Chú ý phân biệt với cặn thuốc nhuộm, vi khuẩn, các khối nhiễm sắc khác của tế bào.
* Ý nghĩa/Ứng dụng:
* Dùng để chẩn đoán sớm trước sinh đứa trẻ là nam hay nữ (từ tế bào bong trong nước ối, tế bào gai rau).
* Chẩn đoán hội chứng Turner và Klinefelter.
* Vật thể Barr chỉ xuất hiện với một tỷ lệ nhất định trên tiêu bản. Ở nữ 50% ở tế bào biểu mô, 21% ở tế bào niêm mạc miệng và 24% ở tế bào niêm mạc âm đạo. Ở mô ác tính nữ tỉ lệ vật thể Barr thấp. Nam giới bình thường không có vật thể Barr. Trả lời xét nghiệm là vật thể Barr dương tính hay âm tính, không trả lời là nam hay nữ.

# Câu 2: Trình bày các tiêu chuẩn phân loại NST người và đặc điểm NST X ở người?

a. Tiêu chuẩn phân loại bộ NST người:

* 46 NST người được phân loại căn cứ vào 3 tiêu chuẩn sau:
* Kích thước (chiều dài) của NST. Chiều dài giảm dần từ đôi số 1 đến đôi số 22. Đôi số 23 là cặp NST giới tính.
* Chỉ số tâm. p là chiều dài nhánh ngắn, q là chiều dài nhánh dài.
* Chiều dài tương đối của NST là tỷ lệ giữa chiều dài của một NST nào đó so với chiều dài tổng cộng của bộ NST đơn bội có chứa NST X, tính theo phần nghìn trên cùng một tế bào.

Ở tế bào soma của người có thể chia 46 NST thành 3 nhóm dựa vào vị trí phần tâm:

Tâm giữa (p = q).

Tâm lệch (p < q).

Tâm đầu chiều dài của nhánh ngắn rất ngắn, gần như không có (p 0).

* Ngoài ra người ta còn dựa vào nhiều tiêu chuẩn khác như phần eo thắt thứ hai trên NST, có hay không có vệ tinh, vị trí của các băng trên NST. Cũng lưu ý một số NST có tính đa hình.

b. Đặc điểm của NST X ở người:

* NST X thuộc nhóm C, chiều dài trung bình 4.5µm, tâm lệch, thuộc cặp 23, ghép đôi XX hoặc XY.
* Trên NST X mang các gen chứa chức năng liên quan đến sự quy định giới tính:
* Gen chi phối sự hình thành và thực hiện chức năng của buồng trứng.
* Gen chi phối sự biệt hóa của tinh hoàn.
* Gen kìm hãm sự hình thành của tinh hoàn.
* Cuối nhánh ngắn có chứa đoạn tương đồng với NST Y, có sự trao đổi chéo trong giảm phân vùng này nên gọi là vùng “giả NST thường”.
* Ngoài ra còn mang các gen chi phối một số tính trạng khác không liên quan đến quy định giới tính.
* Ở nữ với cặp XX, gen kìm hãm sự hình thành tinh hoàn sản xuất ra yếu tố kìm hãm biệt hóa tinh hoàn do đó tinh hoàn không hình thành, gen chi phối sự hình thành và hoạt động chức năng của buồng trứng hoạt động hình thành và hoạt động của buồng trứng.

# Câu 3: Trình bày đặc điểm của NST Y và vật thể giới tính Barr ở người.

a. Đặc điểm của NST Y:

* NST Y thuộc nhóm G, tâm đầu và không có vệ tinh, chiều dài 1.5µm.
* NST Y khá biến thiên, dài ngắn khác nhau ở người nam. Tuy nhiên không ảnh hưởng đến kiểu hình vì chủ yếu xảy ra ở vùng dị nhiễm sắc thể.
* Cuối nhánh ngắn có vùng “giả NST thường” chứa đoạn tương đồng với X, chứa 70 – 3000 gen, có khả năng trao đổi chéo ở giảm phân.
* Trên NST Y mang các gen chi phối việc sản xuất ra các yếu tố biệt hóa tinh hoàn, yếu tố trưởng thành và hoạt động của tinh hoàn:
* Gen TDF (gen biệt hóa tinh hoàn) nằm trên nhánh ngắn của NST Y ở vị trí p11.3 thực hiện các chức năng:
* Ức chế hoạt động của gen kìm hãm hình thành tinh hoàn ở NST X, đồng thời kìm hãm hình thành buồng trứng.
* Khi đó gen biệt hóa tinh hoàn trên X hoạt động cùng với cả gen biệt hóa tinh hoàn trên Y hình thành tinh hoàn.
* Gen AZF (gen hình thành tinh trùng).
* Các gen khác trên Y sau đó hoạt động để tinh hoàn trưởng thành và thực hiện chức năng.

b. Đặc điểm vật thể giới tính Barr ở người:

* Có thể quan sát được gian kỳ của tế bào niêm mạc miệng, tế bào niêm mạc âm đạo, tế bào chân tóc. Các tiêu bản sau khi được nhuộm bằng phẩm nhuộm kiềm tính có thể thấy vật thể Barr.
* Vật thể Barr là một khối NST X dị kết đặc; bắt màu đậm hơn nhân; hình chóp, hình tròn hay hình thấu kính, nằm sát mặt trong màng nhân; kính thước bằng 1/40 kích thước nhân; bình thường số vật thể Barr bằng số NST X – 1.
* Nguồn gốc theo giả thuyết của Lyon:
* Vật thể Barr được xuất xứ từ một NST X bị bất hoạt và dị nhiễm sắc hóa nên bắt màu khác với những NST khác.
* Trong các tế bào soma của động vật có vú cái chỉ có một NST X là hoạt động, NST X kia bị kết đặc và bất hoạt, xuất hiện trên tiêu bản gian kỳ nhuộm đặc hiệu.
* Sự bất hoạt xảy ra sớm trong thời kỳ phôi, có thể là từ nguồn bố hay nguồn mẹ ở các tế bào khác nhau trên cùng một cá thể.
* Khi một trong hai NST X nào của một dòng tế bào bị bất hoạt thì cả dòng tế bào đó sinh ra đều giữ nguyên NST bất hoạt đó (sự bất hoạt là ngẫu nhiên nhưng đã bất họat rồi thì không thay đổi).
* Mức độ tế bào, số lượng vật thể Barr bằng số NST X – 1.
* Mức độ phân tử, định lượng một số gen trên X thì thấy ở nam và nữ là tương đương. Ví dụ men G6P dehydrogenase kháng Hemophilix trên X ở nam và nữ là như nhau.
* Ý nghĩa/Ứng dụng:
* Dùng để chẩn đoán sớm trước sinh đứa trẻ là nam hay nữ (từ tế bào bong trong nước ối, tế bào gai rau).
* Chẩn đoán hội chứng Turner và Klinefelter.
* Vật thể Barr chỉ xuất hiện với một tỷ lệ nhất định trên tiêu bản. Ở nữ 50% ở tế bào biểu mô, 21% ở tế bào niêm mạc miệng và 24% ở tế bào niêm mạc âm đạo. Ở mô ác tính nữ tỉ lệ vật thể Barr thấp. Nam giới bình thường không có vật thể Barr. Trả lời xét nghiệm là vật thể Barr dương tính hay âm tính, không trả lời là nam hay nữ.

# Câu 4: Trình bày đặc điểm vật thể dùi trống ở người?

* Năm 1954 được Davidson và Smith phát hiện.
* Được thấy ở bạch cầu đa nhân trung tính và được coi là một phần phụ đặc biệt của nhân bạch cầu.
* Bằng kỹ thuật nhuộm Giemsa hoặc phẩm nhuộm khác thấy bạch cầu đa nhân ở nam và nữ khác nhau ở sự có mặt của vật thể dùi trống ở nữ mà không thấy có ở nam.
* Vật thể dùi trống được coi là một NST X kết đặc rất mạnh lúc gian kỳ.
* Vật thể dùi trống có phần đầu phình to dính vào múi của nhân bạch cầu bằng một cuống mảnh. Phần phình đa dạng, đặc trưng có hình tròn hoặc bầu dục, đường kính 1 – 1,5µm.
* Tần số vật thể dùi trống ở nữ vào khoảng 3% bạch cầu đa nhân trung tính. Ở nam không gặp.
* Ý nghĩa/Ứng dụng giống ứng dụng của vật thể Barr. Ngoài ra còn xét nghiệm bổ sung trong pháp y, nội tiết nữ. Xét nghiệm đặc trung cho giới và một số bệnh rối loạn nhiễm sắc thể.

# Câu 5. Trình bày phương pháp làm tiêu bản NST người?

a. Nguyên tắc chung:

* Những mô dùng làm tiêu bản NST người phải là mô có nhiều tế bào đang phân chia như tủy xương, mô bào thai, mô tính hoàn, v.v. Những mô đã có nhiều tế bào bào đang phân chia có thể áp dụng phương pháp trực tiếp làm tiêu bản ngay hoặc nuôi cấy ngắn hạn nhưng với mô ít tế bào phân chia phải áp dụng nuôi cấy dài hạn.
* Phải làm cho tế bào dừng lại ở kỳ giữa bằng dung dịch colcemid/colchinin.
* Phải dùng sốc nhược trương phá vỡ màng tế bào (dung dịch KCl 0,075M).
* Định hình tiêu bản bằng Carnoy.
* Dàn tế bào lên tiêu bản và nhuộm nhân hoặc xử lý tiêu bản bằng phương pháp nhuộm băng.

b. Phương pháp làm tiêu bản NST người từ máu ngoại vi:

* Lấy mẫu vật (máu) theo nguyên tắc vô trùng từ đầu ngón tay hoặc gót chân đối với trẻ sơ sinh, xét nghiệm trước sinh thường sử dụng tế bào ối (thai 16-18 tuần), gai rau (thai 12-14 tuần hoặc rau thai sẩy). Chống đông bằng Heparin.
* Nuôi cấy tế bào:
* Các tế bào được nuôi cấy trong môi trường có L-glutamin và các acid amin cần thiết, vô khuẩn và đặc biệt là chất kích thích phân bào (PHA) do lympho bào máu ngoại vi không còn khả năng phân chia.
* Đặt các typ nuôi cấy hoặc lọ nuôi cấy trong tủ ấm 37oC trong thời gian 48h đến 72h.
* Trước khi thu hoạch 2h thêm dung dịch colcemid hoặc colchinin làm dừng các tế bào ở kỳ giữa.
* Thu hoạch:
* Sau khi ly tâm loại bỏ dịch nổi, thu cặn tế bào rồi nhược trương bằng dung dịch KCl để phá vỡ màng tế bào.
* Sau đó ly tâm thu cặn tế bào và cố định bằng Carnoy khoảng 3-6 lần.
* Cuối cùng thu cặn tế bào cuối cùng trộn đều và sẵn sàng phun tiêu bản lên lam kính.
* Phun tiêu bản trên lam kính bằng cách nhỏ giọt cặn tế bào lên lam kính ở khoảng cách khoảng 50 cm với lam lạnh, để khô tự nhiên. Có thể nhuộm bằng Giemsa theo phương pháp thông thường hoặc nhuộm băng.

# Câu 6: Định nghĩa Karyotype và nêu các nguyên tắc khi lập Karyotype. Nêu đặc điểm nếp vân da bàn tay ở người?

1. Karyotype:

* Karyotype là hình ảnh bộ NST ở kỳ giữa của một cá thể được sắp xếp theo trình tự nhất định (giảm dần về chiều dài tương đối của NST) theo quy ước quốc tế nhằm phản ánh số lượng, cấu trúc, hình dạng NST.
* Nguyên tắc lập Karyotype:
* Quan sát các cụm NST trên kính hiển vi điện tử với mức độ phóng đại 1000 lần. Chụp lại một số cụm nhìn thấy rõ các NST và không chồng chéo nhau.
* Mẫu đánh giá ít nhất 30 cụm ở kì giữa, trong trường hợp cần là 100 cụm.
* Phát hiện và phân tích các rối loạn về cấu trúc và số lượng NST.
* Lập Karyotype:
* Kẻ trên giấy 4 đường ngang.
* Đếm số lượng NST trong cụm (tránh mất NST khi xếp loại).
* Cắt rời từng chiếc NST.
* Xếp loại sơ bộ các NST theo tiêu chuẩn quốc tế vào 4 dòng kẻ theo thứ tự: nhóm A, B ở đường kẻ 1; nhóm C ở đường kẻ 2; nhóm D, E ở đường kẻ 3; nhóm F, G và cặp NST giới tính ở đường kẻ 4. Để xếp nhanh thì xếp theo thứ tự các nhóm: A, D, G, E, F, B, C.
* Điều chỉnh các NST trong từng nhóm sao cho đúng cặp và số cặp.
* Dán NST theo cặp và nhóm sao cho tâm nằm trên dòng kẻ.
* Kết luận:
* Công thức Karyotype: Tổng số NST + dấu “,” + NST giới + dấu “,” + Tên NST bất thường.

NST thừa thiếu viết sau dấu +/- và sau đó là NST bất thường. Viết trong ngoặc đơn sau chữ viết tắt của loại đột biến cấu trúc. Nếu có nhiều NST bất thường thì viết theo thứ tự NST giới, NST có thứ tự nhỏ trước.

* Nhuộm băng hay nhuộm thường.
* Kết luận giới, bệnh hay hội chứng mắc phải.

2. Đặc điểm nếp vân da bàn tay ở người:

* Nếp vân da là những nếp chìm và những đường vân nổi nhỏ nằm trên mặt da ở mặt trong của bàn tay và mặt dưới bàn chân bao gồm tất cả các ngón.
* Có thể quan sát trực tiếp hoặc in trên giấy trắng.
* Điểm đặc trưng cho từng cá thể và được kiểm soát bởi nhiều gen, không chịu tác động của môi trường và không thay đổi trong quá trình sinh trưởng và phát triển của cơ thể.
* Phát triển sớm khi hình thành phôi thai (tuần thứ 8).
* Đặc điểm:
* Lòng bàn tay chia làm 13 miền đánh số từ 1 đến 13 ngược chiều kim đồng hồ.
* 2 bờ quay (R) và trụ (U).
* 5 gò (I, II, III, IV, V).
* Lòng bàn tay có 3 nếp gấp chính nếp dọc, nếp ngang gần, nếp ngang xa. Đôi khi gặp hai nếp ngang chập lại làm một thành một nếp ngang đơn độc đi qua lòng bàn tay (Hay gặp ở những người bệnh Down).
* Trên mặt da có nhiều dải vân gồm những đường vân chạy song song đi theo nhiều hướng khác nhau, chúng tạo nên các chạc ba (ngã ba):
* Ở gốc các ngón tay thứ hai, ba, bốn, năm có 4 ngã ba đáy ngón ký hiệu lần lượt là a, b, c, d.
* Gần gốc cuối lòng bàn tay có một ngã ba gọi là ngã ba trục. Ngã ba này có thể ở các vị trí trên đường trục nối từ giữa nếp cổ tay đến đáy ngón giữa, kí hiệu t nếu ở 1/8 phía dưới đường trục; t’’ ở giữa đường trục hoặc trên dưới không quá 1/8 đường trục; t’ (giữa t và t’’).
* Mặt trong đốt thứ ba các ngón tay có những dải uốn cong nhiều hay ít tạo hình phức tạp gọi là hoa vân, gồm 3 kiểu chính:
* Vân vòng (W) là dải vân gồm những đường đi theo hình vòng tròn hoặc bầu dục, có 2 chạc ba hai bên và một tâm ở giữa.
* Vân móc (L) là dải vân gồm những đường uốn cong như cái móc, đường vân đi về một hướng trong của bàn tay là vân móc trụ (LU), đi về hướng ngoài của bàn tay là vân móc quay (LR). Vân móc hay gặp khoảng 50%.
* Vân cung (A) là dải vân gồm những đường uốn cong hình cánh cung, cả hai bên không có chạc ba. Vân cung ít gặp chỉ khoảng 1%.
* Nếp vân da có những biến đổi khá rõ rệt trong nhiều bệnh rối loạn NST và một số bệnh di truyền khác.

# Câu 7. Cho người nam bị hội chứng Klinefelter, hỏi tế bào di truyền của người đó như thế nào? Trình bày đặc điểm về vật thể giới tính của người này. Có thể dùng phương pháp nghiên cứu di truyền nào để xác định được vật thể giới của người này.

1. Tế bào di truyền:

* Thể thuần (80%): 47, XXY.
* Thể khảm (10%): 46, XY/47, XXY hoặc 46, XX/47, XXY hoặc 45, XO/46, XY/47, XXY.
* Thể khác (10%): 48, XXYY hoặc 48, XXXY hoặc 49, XXXYY hoặc 49, XXXXY.
* Nguồn gốc của NST bất thường: 53% NST thêm có nguồn gốc từ bố, 34% do rối loạn giảm phân I ở mẹ, 9% do rối loạn giảm phân II ở mẹ, 3% do rối loạn phân cắt của hợp tử.

2. Đặc điểm của vật thể giới:

* Trong tế bào có cả vật thể Barr và vật thể Y.
* Vật thể Barr đã được miêu tả như ở [câu 1](#_Câu_1._Hãy). Người Klinefelter thuần có hai NST X ở mỗi tế bào nên số vật thể Barr ở mỗi tế bào là một. Trong trường hợp thể khảm có thể thấy vật thể Barr trong các tế bào mang bộ NST giới XX và XXY.
* Vật thể Y ở biểu mô nam, phần xa của nhánh dài NST Y bắt màu huỳnh quang quinacrin rất mạnh. Vật thể Y có ở hầu hết các mô trong nhưng nhiều ở tế bào niêm mạc miệng, chân râu, chân tóc. Hình dạng tròn, nhỏ, sáng chói trong nhân tế bào ở gian kì. Nhánh dài của Y rất đa hình, khoảng 10% người nam có chiều dài NST Y dài hơn bình thường và tính chất này được di truyền. Có thể thấy được ở các tế bào mang NST giới XY và cả XXY.

3. Phương pháp xác định vật thể giới:

Quan sát và đánh giá vật thể giới ở gian kỳ của tế bào. Có thể xét nghiệm ở hầu hết các mô, thường là tế bào niêm mạc miệng, tế bào chân tóc, chân râu. Để quan sát vật thể Barr có thể nhuộm bằng phẩm nhuộm kiềm tính như xanh toluindin, hematoxylin oxyt thủy ngân và quan sát ở sát màng nhân tế bào. Để quan sát vật thể Y có thể nhuộm bằng huỳnh quang quinacrin và quan sát ở phần xa tâm bắt màu rất mạnh của NST Y.

# Câu 8. Một người đàn ông được xác định bị bệnh Hemophilia thì tính chất di truyền của bệnh là gì? Nếu lấy một người phụ nữ hoàn toàn khỏe mạnh thì nguy cơ ở thế hệ thứ hai như thế nào? Một bé gái 2 tuổi được đưa đến khám với biểu hiện khi sinh mặt tròn, tiếng khóc như tiếng mèo kêu, v.v, anh (chị) nghĩ đến hội chứng nào? Để xác định chính xác được bệnh cần làm xét nghiệm đặc hiệu gì, tại sao? Hãy phân biệt các loại phương pháp xét nghiệm đó mà anh (chị) biết?

1. Người đàn ông bị mắc Hemophilia:

* Bệnh Hemophilia là bệnh do rối loạn đông máu di truyền lặn nằm trên NST X. Gặp chủ yếu ở nam, hiếm gặp ở nữ. Bệnh di truyền theo 2 cơ chế:
* Gen đột biến có sẵn trên NST X của mẹ truyền bệnh cho con trai hoặc truyền gen bệnh cho con gái ở trạng thái dị hợp tử và những người con gái dị hợp tử này lại có thể truyền bệnh cho con trai và gen gây bệnh cho con gái mình ở trạng thái dị hợp tử.
* Do đột biến mới phát sinh trong quá trình tạo giao tử ở bố hoặc mẹ. Hemophilia A là 3 x 10-6 và hemophilia B là 2 x 10-5.
* Bệnh di truyền không liên tục, tỷ lệ mắc bệnh thấp (< 50%), vai trò di truyền của bố và mẹ cho con là khác nhau:
* Mẹ bệnh thì 100% con trai bị bệnh, con gái mang gen gây bệnh
* Bố bệnh thì con trai không thể mang bệnh và con gái mang gen bệnh.
* Trong quần thể hay gặp trường hợp ông ngoại bị bệnh thì mẹ là người có kiểu gen dị hợp sinh con trai bị bệnh (di truyền chéo).
* Ở người nữ mang gen dị hợp bệnh biểu hiện kiểu hình bình thường hoặc mức độ nhẹ liên quan đến tỉ lệ NST bị bất hoạt trong quá trình phát triển phôi.
* Cơ sở di truyền phân tử của bệnh là do thiếu yếu tố VIII (Hemophilia A) hoặc yếu tố IX (Hemophilia B). Yếu tố VIII nằm ở nhánh dài NST X ở vị trí Xq28, gen đột biến gây thiếu hoặc không tổng hợp yếu tố VIII hoặc mất chức năng gây rối loạn quá tình đông máu. Gen quy định yếu tố IX nằm trên nhánh dài NST X ở Xq27.1 – Xq27.2.
* Quy ước gen A là bình thường, a nhỏ bị bệnh nên có 5 kiểu gen (XAXa, XAXA, XaXa, XAY, XaY) và 6 kiểu giao phối. Người đàn ông bị bệnh có kiểu gen XaY, nếu lấy một phụ nữ hoàn toàn khỏe mạnh: Có thể xảy ra các trường hợp:
* Trường hợp 1:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| P | XaY | x | XAXA |
| G | Xa, Y |  | XA |
| F1 | 1 XAXa : 1 XAY | | |

100% con trai hoàn toàn bình thường, 100% con gái ở trạng thái dị hợp kiểu hình bình thường.

* Trường hợp 2:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| P | XaY | x | XAXa |
| G | Xa, Y |  | XA, Xa |
| F1 | 1 XAXa : 1 XAY : 1 XaXa : 1 XaY | | |

50% số con sinh ra bị mắc họi chứng Hemophilia.

2. Trường hợp bé gái 2 tuổi:

* Sinh ra mặt tròn, tiếng khóc như tiếng mèo kêu ta nghĩ đến hội chứng “tiếng mèo kêu”. Đây là đột biến cấu trúc nhiễm sắc thể do mất đoạn nhánh ngắn NST số 5.
* Xét nghiệm đặc hiệu:
* Làm xét nghiệm di truyền tế bào học dùng kỹ thuật nhuộm băng hoặc quan sát dưới kính hiển vi điện tử (có thể kết hợp với phân tích phả hệ). Quan sát NST số 5 mất đoạn ngắn hơn bình thường so với NST số 4 cùng nhóm B, đa số mất đoạn do mới phát sinh, kích thước đoạn mất thay đổi tùy trường hợp.
* Karyotype là 46, XX, 5p-.
* Dùng phương pháp này do nó cho phép đánh giá trực tiếp cấu trúc bất thường của NST một cách chính xác nhất, đặc hiệu nhất bằng quan sát trực tiếp, nhận thấy sự khác biệt giữa các NST khác nhau và xác định được bất thường nằm chính xác trên NST nào.
* Phân biệt các loại nhuộm băng:
* Băng Q: tiêu bản NST được nhuộm bằng phẩm nhuộm huỳnh quang (quinacrin mustard 0,05% hoặc quinacrin dihydrocloric 0,5%); quan sát dưới kính hiển vi huỳnh quang thấy các băng phát sáng huỳnh quang xen kẽ các băng tối đặc trưng dọc theo chiều dài các NST. Dựa vào số lượng, kích thước, vị trí và độ phát quang của các băng nhận biết được các NST khác nhau cũng như các vùng bất thường.
* Băng G: tiêu bản NST được xử lý bằng dung dịch enzym phân giải protein như trypsin hoặc α-chymotrypsin hay xử lý bằng ion; sau đó được nhuộm bằng thuốc nhuộm giemsa. Quan sát dưới kính hiển vi quang học thấy các băng bắt màu thuốc nhuộm sẫm và nhạt xen kẽ. Dựa vào số lượng. v.v.
* Băng R: tiêu bản NST được xử lý bằng các dụng dịch earle lần lượt với pH 5,3 và 6,5 ở 87oC, rửa TB rồi nhuộm bằng giemsa, quan sát dưới kính hiển vi quang học thấy hình ảnh các băng sẫm và nhạt màu ngược với hình ảnh của băng G.
* Băng C: tiêu bản NST được xử lý bằng dung dịch muối hoặc kiềm và nhiệt độ cao, sau đó nhuộm bằng giemsa, quan sát dưới KHV quang học thấy được vùng dị nhiễm sắc ở vị trí tâm, eo thứ cấp của các NST số 1, 9, 16 và nhánh dài của NST Y.
* Băng T: cải tiến từ kỹ thuật băng R, giúp phân biệt một số trong các băng của kỹ thuật băng R, đặc biệt là các băng kháng sự biến tính (sợi DNA không tách nhau). Sau khi nhuộm xong, các NST chỉ biểu hiện một số băng được nhuộm màu, phần lớn nằm ở đầu mút của NST, nhất là đầu mút các nhánh ngắn số 4, 7 và nhánh dài số 8, 9, 11.
* Băng N và phương pháp nhuộm bạc: tất cả các chromatid đều nhạt vừa phải, chỉ có những phần chứa gen sao mã ARN-ribosome và các nhánh ngắn của các NST tâm đầu là bắt màu đậm.

# Câu 9. Trình bày phân loại bệnh do rối loạn vật chất di truyền ở người. Với mỗi loại cho ví dụ về một bệnh đã biết để minh họa (không lấy ví dụ lặp lại). Trình bày đặc điểm di truyền của bệnh đột biến gen trội trên NST thường ở người và nêu cơ sở di truyền chủ yếu của hội chứng tăng cholesterol máu có tính gia đình ở người.

1. Phân loại bệnh do rối loạn vật chất di truyền ở người:

* Rối loạn về NST:
* Rối loạn số lượng NST như hội chứng Down do có 3 NST số 21.
* Rối loạn cấu trúc NST như hội chứng “tiếng mèo kêu” do mất đoạn nhánh ngắn NST số 5.
* Rối loạn di truyền kiểu Mendel:
* Rối loạn đơn gen:

Gen trội trên NST thường như hội chứng Marfan.

Gen lặn trên NST thường như bệnh bạch tạng.

Gen trội trên NST X như bệnh còi xương kháng vitamin D.

Gen lặn trên NST X như bệnh Hemophilia.

Gen trên NST Y như có nhúm lông ở tai.

* Rối loạn gen trên ty thể ví dụ bệnh Alzheimer do ty thể.
* Rối loạn di truyền đa gen đa nhân tố như sứt môi, hở hàm ếch.

2. Đặc điểm di truyền của bệnh đột biến gen trội trên NST thường:

* Trong quần thể có 3 kiểu gen AA, Aa, aa. Nếu trội lặn hoàn toàn chỉ có 2 kiểu hình, 2 kiểu gen AA và Aa biểu hiện kiểu hình giống nhau bị bệnh và aa kiểu hình lành. Nếu trội không hoàn toàn và di truyền 2 alen thì trong quần thể sẽ có 3 kiểu hình, người dị hợp tử mang kiểu hình có tính chất trung gian giữa kiểu hình của 2 alen nên từ kiểu hình nhận biết được kiểu gen của người bệnh thông qua mức độ nặng nhẹ của bệnh (người dị hợp tử thường biểu hiện bệnh nhẹ hơn). Nếu di truyền đồng trội thì kiểu hình biểu hiện của 2 alen trội trên cơ thể dị hợp tử là hoàn toàn chứ không có tính chất trung gian.
* Có 6 kiểu giao phối nhưng hay gặp nhất là Aa x aa (con cái của họ 50% mắc bệnh và 50% lành).
* Gen được truyền trực tiếp từ bố mẹ sang con cái. Bệnh được di truyền liên tục không ngắt quãng qua các thế hệ, nhất là khi gen bệnh không ảnh hưởng khả năng sinh sản, trường hợp ngắt quãng có thể do gia đình đẻ ít con. Con bị bệnh chắc chắn bố hoặc mẹ hoặc cả hai bị bệnh.
* Bệnh có tần số cao trong các gia đình và các thế hệ.
* Vì trên NST thường nên khả năng mắc bệnh của nam và nữ như nhau.
* Bố mẹ có vai trò như nhau trong việc truyền bệnh và gen bệnh cho con trai, con gái của họ.
* Thường là các tật, bệnh nhẹ trong quần thể ít ảnh hưởng đến khả năng sống.
* Biểu hiện muộn và có tính biến thiên.
* Những người đồng hợp mang cả 2 alen bệnh trội có thể xảy ra trên lý thuyết nhưng thực tế hiếm gặp và thường bị bệnh nặng hơn, có thể chết thai do tính đa hiệu của gen.
* Người mang gen bệnh biểu hiện bệnh nên dễ phát hiện làm hạn chế việc phát tán gen.
* Hiện nay có 4458 bệnh trội trên thường được phát hiện như hội chứng Marfan (tay chân vượn), hội chứng Huntington (múa giật).

3. Cơ sở di truyền của hội chứng tăng choleserol máu có tính chất gia đình:

* Đột biến di truyền alen trội trên NST thường, gen đột biến nằm trên nhánh ngắn NST số 19 (19p13.2).
* Gen bình thường tạo ra protein có vai trò như một receptor đối với sự vận chuyển LDL qua màng tế bào. Do đột biến dẫn đến sự bất thường số lượng, hoặc cấu trúc receptor này dẫn đến mức tăng LDL và cholesterol trong máu.
* Biểu hiện là có sự lắng đọng cholesterol ở những dải nối liền cơ với xương, xuất hiện những u vàng và có khi lắng đọng ở cả mi mắt, những hạch màu vàng xuất hiện sớm và xơ mỡ nhất là ở tĩnh mạch. Bệnh nhân có tổn thương tim mạch khi còn rất trẻ. Tất cả thành viên trong gia đình có liên quan đến bệnh nhân đều có nguy cơ cao. Những người đồng hợp gen bệnh thường chết trẻ vì tổn thương động mạch vành (mức cholesterol 600-1200mg/100ml trong khi chỉ 300-600mg/100ml ở người bình dị hợp tử, bình thường chỉ 230mg/100ml). Tần số bệnh 1/500.
* Có hơn 200 đột biến đối với bệnh này. Những đột biến gây thiếu hay khuyết tật chức năng của receptor LDL được phân thành 5 loại:
* Loại I: Đột biến dẫn đến không tổng hợp được receptor LDL. Người dị hợp tử chỉ sản xuất được nửa số receptor.
* Loại II: Đột biến dẫn đến receptor LDL tổng hợp được nhưng không thể rời khỏi lưới nội sinh chất đến bộ golgi và bị giáng cấp.
* Loại III: Đột biến dẫn đến sản xuất receptor bất thường đến bề mặt tế bào nhưng không gắn được với LDL.
* Loại IV: Đột biến hiếm, receptor tổng hợp được không đến được các lõm áo ở bề mặt màng tế bào nên không vận chuyển được LDL vào trong màng tế bào.
* Loại V: Đột biến dẫn đến sản xuất các receptor bất thường gắn được với LDL nhưng không tách ra được khi vào trong màng tế bào nên không quay lại màng tế bào được và bị giáng cấp.
* Bệnh có thể phát hiện ở biểu hiên lâm sàng và phân tích ADN phát hiện gen đột biến.

# Câu 10. Trình bày đặc điểm di truyền của bệnh đột biến gen lặn trên NST thường ở người.

* Trong quần thể có 3 kiểu gen AA, Aa, aa. Nếu trội lặn hoàn toàn chỉ có 2 kiểu hình, 2 kiểu gen AA và Aa biểu hiện kiểu hình giống nhau lành và aa kiểu hình bị lành. Nếu trội không hoàn toàn và di truyền 2 alen thì trong quần thể sẽ có 3 kiểu hình, người dị hợp tử mang kiểu hình có tính chất trung gian giữa kiểu hình của 2 alen nên từ kiểu hình nhận biết được kiểu gen của người bệnh thông qua mức độ nặng nhẹ của bệnh (người dị hợp tử thường biểu hiện bệnh nhẹ hơn). Nếu di truyền đồng trội thì kiểu hình biểu hiện của 2 alen trội trên cơ thể dị hợp tử là hoàn toàn chứ không có tính chất trung gian.
* Có 6 kiểu giao phối nhưng hay gặp nhất là Aa x aa (con cái của họ 50% mắc bệnh và 50% lành).
* Gen được truyền trực tiếp từ bố mẹ sang con cái. Bệnh được di truyền không liên tục, ngắt quãng qua các thế hệ.
* Bệnh có tần số thấp trong các gia đình và các thế hệ.
* Vì trên NST thường nên khả năng mắc bệnh của nam và nữ như nhau.
* Bố mẹ có vai trò như nhau trong việc truyền bệnh và gen bệnh cho con trai, con gái của họ.
* Biểu hiện sớm và có tính đồng nhất.
* Trong quần thể, số người mang gen bệnh nhiều hơn số người mang bệnh nhiều. Những người dị hợp tử có kiểu hình bình thường dễ kết hôn và sinh con nên gen bệnh phát tán rộng rãi trong quần thể.
* Sự kết hôn cận huyết hoặc các quần thể cô lập khả năng đẻ con bị bệnh tăng lên.
* Bệnh di truyền thường gặp ở đa số các bệnh rối loạn bẩm sinh, các rối loạn enzym.

# Câu 11. Bệnh Hemophilia ở người thuộc nhóm phân loại bệnh di truyền nào? Tính chất di truyền của bệnh là gì? Trình bày đặc điểm di truyền đó? Nếu cho mẹ dị hợp tử về gen bệnh, kiểu hình của mẹ có thể như thế nào, tại sao? Nếu lấy một người đàn ông khỏe mạnh thì nguy cơ di truyền cho con như thế nào, vẽ phả hệ minh họa?

-Bệnh Hemophilia ở người là bệnh do đột bến gen lặn nằm trên NST X.

-Bệnh thường gặp ở nam giới, hiếm gặp ở nữ giới.

-Trong quần thể có 5 kiểu gen: XAXA, XAXa, XaXa, XAY, XaY và 4 kiểu hình: nam bình thường và bị bệnh, nữ bình thương và bị bệnh. Có 6 kiểu giao phối nhưng phổ biến nhất là XAXa x XAY.

-Bệnh di truyền không liên tục.

-Tỷ lệ mắc bệnh thấp.

-Vai trò truyền bệnh và gen bệnh khác nhau giữa bố và mẹ: bố bệnh🡪con gái chắc chắn mang gen gây bệnh và không truyền bệnh cho con trai, mẹ bệnh 🡪chắc chắn con trai bị bệnh.

-Trong quần thể gặp trường hợp: ông ngoại bệnh🡪mẹ dị hợp mang gen gây bệnh🡪con trai bị bệnh🡺Di truyền chéo.

-Nữ dị hợp tử có biểu hiện bệnh mức độ nhẹ, trung bình hoặc nặng tùy thuộc vào NST X bị bất hoạt nhiều hay ít và gen bệnh nằm trên NST X bị bất hoạt hay NST X còn lại.

-Gen đột biến gây bệnh hemophilia A nằm ở nhánh dài của NST X (Xq.28)🡪Thiếu hoặc không tổng hợp được yếu tố đông máu VIII hoặc mất chức năng của yếu tố VIII🡪Rối loạn đông máu.

-Gen đột biến gây bệnh hemophilia B nằm ở nhánh dài của NST X (Xq27.1)🡪Thiếu hoặc không tổng hợp được yếu tố đông máu IX hoặc mất chức năng của yếu tố IX🡪Rối loạn đông máu.

**-Mẹ dị hợp tử về gen bệnh:** Kiểu gen của mẹ là XAXa. Bệnh có thể biểu hiện ở nhiều mức độ: bình thường, nặng, nhẹ, trung bình. Nguyên nhân là do 1 trong 2 NST X ở nữ bị bất hoạt sớm ngẫu nhiên trong thời kì đầu của phôi, sau đó qua quá trình phân bào🡪Cơ thể ở trạng thái khảm giữa các TB có mang alen lặn nằm trên NST X bất hoạt và các TB có mang alen lặn nằm trên NST X hoạt động với tỷ lệ thay đổi. Tỷ lệ này ảnh hưởng đến mức độ biểu hiện của bệnh.

**-Nếu lấy người đàn ông bình thường (có kiểu gen XAY):**

P: XAXa x XAY🡪F1: 1XAXA : 1XAXa : 1XAY : 1XaY

Nguy cơ di truyền cho con: 50% con bình thường không mang gen gây bệnh, 25% con bị bệnh (con trai), 25% con là con gái mang gen bệnh.

Phả hệ:

I

II

III

IV

XAXa

XAY

XaY

XAXa

XAY

XAXa

XAY

XaY

XaY

CÂU 12: Cho bệnh đột biến gen trội trên NST X ở người. Nêu đặc điểm di truyền của bệnh, cho ví dụ một bệnh. Vẽ phả hệ về bệnh di truyền gen trội trên NST X gây hiệu quả chết thai nam và nêu đặc điểm của kiểu di truyền này?

**1-Bệnh đột biến gen trội trên NST X:**

-Trong quần thể có 5 kiểu gen: XAXA, XAXa, XaXa, XAY, XaY và có 6 kiều giao phối nhưng phổ biến nhất là: XaXa x XaY. Có 4 kiểu hình là nam bình thường và bị bệnh, nữ bình thường và bị bệnh.

-Bệnh di truyền liên tục, tần số cao.

-Cả 2 giới nam nữ đều có thể mắc bệnh, đều có thể di truyền gen bệnh cho thế hệ sau nhưng với tần số khác nhau. Tần số mắc bệnh của phụ nữ khoảng gấp đôi của nam trong quần thể.

+Bố bị bệnh thì 100% con gái bị bệnh nhưng không truyền gen bệnh cho con trai.

+Mẹ bị bệnh thì có thể truyền gen gây bệnh cho cả con trai và con gái.

-Nữ dị hợp tử mang alen trội thường biểu hiện một cách biến thiên và thường nhẹ hơn so với sự biểu hiện của nam bởi sự bất hoạt ngẫu nhiên của 1 trong 2 NST X trong thời kỳ đầu của phôi🡪Tỷ lệ các TB chứa NST hoạt động mang alen trội thay đổi🡪biểu hiện bệnh biến thiên.

-Ví dụ bệnh: Bệnh còi xương kháng vitamin D.

-Phả hệ:

2**-Đặc điểm di truyền gen trội trên NST X gây hiệu quả chết thai nam:**

+Bệnh chỉ gặp ở phụ nữ dị hợp tử về gen đột biến.

+Tần số cao ở nữ và di truyền liên tục.

+Mẹ bị bệnh di truyền cho 50% số con gái dưới dạng hợp tử do nhận 1 alen lành từ bố.

+Phụ nữ dị hợp tử có tỷ lệ sảy thai cao và các dạng sảy thai là các thai nam mang alen bệnh vì mẹ di truyền gen gây chết 50% số phôi nam.

+Mọi nam giới sống sót đều không mang alen gây bệnh và không di truyền gen bệnh trong quần thể.

Câu 13: Thế nào là bệnh tật di truyền đa nhân tố? hãy nêu các nguyên tắc dự báo nguy cơ của nhóm bệnh tật DT đa nhân tố ở người, cho ví dụ một bệnh. Nêu cơ sở di truyền của hội chứng U nguyên bào võng mạc thể di truyền ở người

1/ Các tính trạng bình thường hoặc bệnh lý đa nhân tố được quy định do sự tác động cùng hướng của nhiều gen không alen, thuộc các locus khác nhau, , trong đó tác động của mỗi gen thành viên không đủ gây ra một thay đổi thấy được ở kiểu hình, sự tác động cùng theo 1 hướng, tương tác kiểu tích gộp của các gen thành viên này có thể gây nên sự thay đổi thấy được về kiểu hình. Mặt khác, mỗi gen thành viên có thể chịu ảnh hưởng của các nhân tố môi trường khác nhau. Tổng hợp tác động của các nhân tố môi trường cùng tổng thể các gen quy định tính trạng sẽ quyết định sự biểu hiện của một bệnh tật di truyền đa nhân tố.

**Tóm lại: Bệnh di truyền đa nhân tố là bệnh gây ra bởi sự phối hợp cùng hướng của nhiều gen không alen dưới sự tác động của môi trường.**

2/ Các nguyên tắc dự báo nguy cơ tái mắc của nhóm bệnh di truyền đa nhân tố ở thế hệ sau:

2.1. Tính nguy cơ tái mắc dựa vào nguy cơ kinh nghiệm: Các bệnh tật di truyền đa nhân tố khác nhau có số lượng gen quy định khác nhau, vai trò của các tác nhân môi trường khác nhau, **bởi vậy không thể có một công thức chung nào tính nguy cơ tái mắc. Để giải quyết vấn đề này, người ta sử dụng thống kê ở quần thể.** Những con số thống kê tái mắc ở các thế hệ gọi là nguy cơ kinh nghiệm dùng để dự đoán nguy cơ cho các trường hợp cụ thể.

2.2. Nguy cơ tái mắc ở các thế hệ càng xa với bệnh nhân thì càng giảm: Vì họ hàng càng xa bệnh nhân sẽ có kiểu gen càng ít giống với bệnh nhân nên nguy cơ tái mắc càng ít.

2.3. Nguy cơ tái mắc tăng theo số người mắc trong gia đình.

2.4. Nguy cơ tái mắc tăng theo độ trầm trọng của bệnh, tật: có thể ở những người bệnh nặng, số lượng các gen bệnh nhiều hơn, vì vậy ở họ hàng của bệnh nhân, số lượng gen cần đạt tới ngưỡng biểu hiện thành bệnh cũng có tỷ lệ cao hơn những trường hợp bệnh nhẹ.

2.5. Khi có sự khác biệt về tỉ lệ biểu hiện bệnh giữa nam và nữ thì giới có tỉ lệ bệnh cao hơn sẽ có ngưỡng bệnh thấp: tỉ lệ mắc bệnh ít nhiều liên quan đến giới, ngưỡng bệnh thấp (chỉ cần ít gen bệnh hoặc tác động của môi trường không nhiều đã có thể biểu hiện bệnh) thì khả năng xuất hiện bệnh sẽ cao hơn, tỉ lệ bệnh cao nhưng số lượng gen truyền cho thế hệ sau ít.

Ví dụ: Tật sứt môi nứt khẩu cái:

Họ hàng bậc 1 của bệnh nhân có tỉ lệ tái mắc là 4,1%, họ hàng bậc 2 là 0,8% (trẻ nam gặp nhiều hơn trẻ nữ), từ điều này có thể sử dụng nguyên tắc 1 và 2 để dự đoán nguy cơ tái nhiễm.

Nếu trong gia đình có bố hoặc mẹ bị bệnh, thì tỉ lệ mắc ở đời con là 4%, nhưng tỉ lệ tăng lên 10% nếu cả bố và mẹ cùng bị bệnh. (nguyên tắc 3)

Tỉ lệ tái mắc chung của bệnh ở họ hàng bậc 1 là 4%, tuy nhiên nếu trẻ chỉ bị sứt môi 1 bên, không bị nứt khẩu cái thì tỉ lệ tái mắc ở họ hàng bậc 1 chỉ khoảng 2,5%, nếu trẻ bị sứt môi 2 bên và nứt khẩu cái thì tỉ lệ tái mắc là 6%. (Nguyên tắc 4)

Tỉ lệ mắc ở nam cao hơn nữ, ngưỡng bệnh ở nam thấp hơn nữ. (Nguyên tắc 5)

3/ Bệnh u nguyên bào võng mạc:

Là bệnh do di truyền alen trội NST thường với tính thấm 90%

Bệnh phổ biến ở trẻ em với tần số 1/20000

Gen bệnh nằm trên NST số 13 (13q14), chức năng gen liên quan đến vấn đề phosphoryl và phân bào

Câu 14 : Trình bày về phân loại các bệnh tối loạn VCDT ở người, mỗi nhóm bệnh cho một ví dụ minh họa (không lấy ví dụ lặp lại)? Cho hội chứng Hunhinton, trình bày đặc điểm di truyền của hội chứng này.

Bệnh do rối loạn vật chất di truyền ở người chia làm 3 nhóm chính:

Các rối loạn di chuyền kiểu Menden: di truyền đơn gen là rối loạn di truyền do 1 gen đột biến duy nhất xác định, bao gồm

+ Di truyền trội trên NST thường, ví dụ: hội chứng Marfan là bệnh được xác định do đột biến gen fibrillin trên NST số 5

+ Di truyền lặn NST thường, ví dụ: bệnh bạch tạng

+ Di truyền liên kết giới, ví dụ: bệnh mù màu là bệnh di truyền gen lặn liên kết NST X

Bên cạnh đó, còn có di truyền gen trên ty thể (ví dụ: bệnh điếc do mất đoạn, bênh Alzheimer do ty thể)

Các rối loạn di truyền đa nhân tố là các rối loạn di truyền do sự tương tác của nhiều gen đột biến và các tác nhân thuộc môi trường tạo thành, thường tạo nên các bệnh di truyền phức tạp. Ví dụ: tật vô sọ và nứt đốt sống; tật sứt môi và nứt khẩu cái.

Rối loạn NST, bao gồm

+Rối loạn số lượng NST, ví dụ: Hội chứng Down do có 3 NST số 21.

+Rối loạn cấu trúc NST, ví dụ: hội chứng mèo kêu do mất 1 đoạn nhỏ trên NST số 5.

Bệnh Huntington là bệnh di truyền gen trội NST thường, có những đặc điểm di truyền:

Kiểu hình: có sự thoái hóa tế bào thần kinh – run lẩy bẩy thân và tay chân, tiến triển hủy hoại dần thần kinh, có thể dẫn đến tử vong.

Bệnh di truyền alen trội trên NST thường.

Gen bệnh nằm trên NST số 4 (4p16.3). Ở người bình thường bộ 3 mã hóa CAG lặp lại 11-35 lần, người bị Huntington có từ 36-100 lần nhắc lại.

Tỉ lệ bệnh xấp xỉ 1/20000 ở châu Âu.

Bệnh thường biểu hiện muộn, hơn 70% bệnh nhân biểu hiện bệnh ở sau tuổi 30, bởi vậy thường di truyền gen bệnh cho thế hệ sau vì đã có cơ hội lập gia đình.

Có thể được phát hiện sớm ở 2 tuổi. (SGK-140)

Câu 15: Cho biết một bé gái bị bệnh Galactose máu điển hình: tính chất di truyền của gen bệnh là gì? Trình bày đặc điểm di truyền đó, vẽ một phả hệ minh họa tính chất di truyền của bệnh? Bệnh thuộc nhóm phân bệnh di truyền nào? Nếu mẹ là dị hợp tử thì có biểu hiện bệnh không, tại sao? Làm thế nào có thể xác định được mà không cần phân tích AND (phân tích gen).

Là bệnh rối loạn đơn gen của chuyển hóa carbohydrat phổ cập nhất.

Thể điển hình gây nên do sự thiếu hụt galactose-1 phosphate uridyl transferase (G1PUT)

Triệu chứng tiêu biểu: đục nhân mắt, chậm trí tuệ, xơ gan.

Bệnh do di truyền alen lặn trên NST thường quy định, có những đặc điểm:

Tỉ lệ xuất hiện thấp

Bệnh không mang tính liên tục qua các thế hệ.

Bệnh xuất hiện sớm, đồng nhất (trẻ thường có triệu chứng bệnh galactose huyết vài ngày hoặc vài tuần sau sinh)

Bệnh thường liên quan đến rối loạn chuyển hóa (Galactose huyết liên quan đến rối loạn chuyển hóa carbohydrat)

Khả năng mắc bệnh ở nam/ nữ là như nhau, bởi vậy vai trò của bố mẹ là ngang nhau trong quá trình truyền gen bệnh cho đời con.

Phả hệ: Tự vẽ! :”>

Bệnh thuộc nhóm rối loạn di truyền kiểu Menden, cụ thể hơn, là di truyền gen lặn trên NST thường.

Những người dị hợp tử của rối loạn này có 1 nửa số enzyme so với người bình thường và không có triệu chứng lâm sàng. Bởi vậy mẹ của bé gái này là dị hợp tử sẽ không có biểu hiện thành bệnh.

Để xác định mẹ của trẻ có kiểu gen dị hợp mà không phải làm phân tích AND, ta có thể xác định bằng sự thiếu hụt G1PUT trong hồng cầu.

Câu 16: Cho các mẹ bị bệnh Phenylxeton niệu, Fructóe niệu, bạch tạng. Hãy xác định thuộc nhóm phân loại bệnh di truyền nào? Tính chất di truyền của bệnh là gì? Trình bày đặc điểm di truyền đó? Nêu cách xác định sớm được người bị bệnh, người mang gen bệnh mà không cần phân tích AND.

Phenylxeton niệu, Fructose niệu và bạch tạng đều là những bệnh liên quan đến rối loạn tổng hợp enzyme.

Các bệnh trên cùng thuộc nhóm bệnh rối loạn di truyền kiểu Menden, cụ thể hơn, là di truyền gen lặn trên NST thường.

Bệnh di truyền gen lặn trên NST thường có những đặc điểm sau:

Tỉ lệ xuất hiện thấp

Không có tính liên tục qua các thế hệ.

Bệnh biểu hiện sớm, các triệu chứng đồng nhất.

Thường là các bệnh liên quan đến rối loạn chuyển hóa (3 bệnh trên đều là các bệnh liên quan đến rối loạn chuyển hóa)

Tỉ lệ mắc bệnh của nam/ nữ là như nhau, bởi vậy khả năng truyền gen bệnh cho con cái là ngang nhau ở bố và mẹ.

Để chuẩn đoán xác định được người bệnh, người mang gen bệnh mà không cần phân tích AND, ta thường làm các xét nghiệm định lượng xác định các sản phẩm enzyme bị thiếu hụt, và định lượng các sản phẩm ứ đọng bài iết tăng lên trong nước tiểu.

Trong bạch tạng: định lượng thiếu hụt enzyme Tyrosinase.

Trong phenylxeton niệu: định lượng thiếu hụt enzyme phenylalanin hydroxylase (PAH).

+Có thể áp dụng phương pháp Guthrie, định lượng mức phenylalanin trong máu, có thể sàng lọc thời kỳ mới sinh.

Câu 17: Trong di truyền nhóm máu ABO ở người, hãy xác định thuộc loại di truyền nào? Người có nhóm máu A có kháng nguyên kháng thể như thế nào? Trình bày cơ sở di truyền để hình thành nhóm máu A và kháng nguyên của người nhóm máu A. Hãy viết kiểu gen có thể có của người nhóm máu A đó.

Di truyền nhóm máu ABO ở người thuộc kiểu di truyền đa gen đa nhân tố.

Người có nhóm máu A trên hồng cầu có kháng nguyên A, kháng nguyên này bị ngưng kết bởi huyết thanh chứa kháng thể kháng A. Trong huyết thanh của người nhóm máu A có kháng thể tự nhiên kháng B. Kháng nguyên này sẽ làm ngưng kết kháng nguyên B.

Cơ sở di truyền hình thành nhóm máu A và kháng nguyên nhóm máu A:

Sự hình thành kháng nguyên nhóm máu A có sự phối hợp giữa locus gen ABO và locus gen Hh.

Bản chất kháng nguyên của nhóm máu A là các glycoprotein là sản phẩm chuyển hóa của các enzyme xác định, và các enzyme này là sản phẩm của các gen IA1, IA2 và gen H.

+ Khi cơ thể có gen H mã hóa cho enzyme fucosyl transferaza, enzyme này sẽ gắn 1 L-fucosa lên tiền tố có bản chất glycoprotein, chuyển tiền tố này thành kháng nguyên H **(Chất H???)** trên bề mặt hồng cầu.

Tiền tố có bản chất glycoprotein+L-fucosa ---fucosyl transferaza🡪 Chất H

+ Khi cơ thể có gen IA mã hóa cho enzyme N-axetyl-galactozamin transferase, enzyme này xúc tác cho việc gắn nhóm N-axetyl-galactozamin vào chất H, tạo kháng nguyên A.

N-axetyl-galactozamin + H ­­--------N-axetyl-galactozamin transferase---🡪 A

+ Khi cơ thể có kiểu gen hh không thể tạo ra kháng nguyên A ngay khi họ có gen IA, vì họ không thể tạo thành chất H.

Tóm lại: Sự tạo thành kháng nguyên A do sự chi phối của gen IA và gen H, từ đó tạo nên người có nhóm máu A.

Những kiểu gen có thể có của người có nhóm máu A:

|  |  |
| --- | --- |
| HH | A1A1 |
| Hh | A1A2 |
|  | A1 i |
|  | A2 A2 |
|  | A2 i |

Ghi chú: Tự tổ hợp cột bên trái với cột bên phải, A1 là IA1, i là kí hiệu gen lặn.

Câu 18: Trong di truyền nhóm máu ABO ở người, hãy xác định thuộc loại di truyền nào? Người có nhóm máu B có kháng nguyên kháng thể như thế nào? Trình bày cơ sở di truyền để hình thành nhóm máu B và kháng nguyên của người nhóm máu B. Hãy viết kiểu gen có thể có của người nhóm máu B đó.

Di truyền nhóm máu ABO ở người thuộc phân loại di truyền đa gen đa nhân tố.

Người có nhóm máu B trên hồng cầu có kháng nguyên B, kháng nguyên này bị ngưng kết bởi huyết thanh chứa kháng thể kháng B. Trong huyết thanh của người nhóm máu B có kháng thể tự nhiên kháng A. Kháng nguyên này sẽ làm ngưng kết kháng nguyên A.

Cơ sở di truyền hình thành nhóm máu B và kháng nguyên nhóm máu B:

Sự hình thành kháng nguyên nhóm máu B có sự phối hợp giữa locus gen ABO và locus gen Hh.

Bản chất kháng nguyên của nhóm máu B là các glycoprotein là sản phẩm chuyển hóa của các enzyme xác định, và các enzyme này là sản phẩm của các gen IB và gen H.

+ Khi cơ thể có gen H mã hóa cho enzyme fucosyl transferaza, enzyme này sẽ gắn 1 L-fucosa lên tiền tố có bản chất glycoprotein, chuyển tiền tố này thành kháng nguyên H **(Chất H???)** trên bề mặt hồng cầu.

Tiền tố có bản chất glycoprotein+L-fucosa ---fucosyl transferaza🡪 Chất H

+ Khi cơ thể có gen IB mã hóa enzyme galactose tranferase sẽ giúp cho 1 D-galactose gắn thêm vào chất H, tạo kháng nguyên B.

D-galactose + H -----galactose transferase ---🡪 Kháng nguyên B

+ Khi cơ thể có kiểu gen hh không thể tạo ra kháng nguyên B ngay khi họ có gen IB, vì họ không thể tạo thành chất H.

Tóm lại: Sự tạo thành kháng nguyên B do sự chi phối của gen IA và gen H, từ đó tạo nên người có nhóm máu B.

Những kiểu gen có thể có của người có nhóm máu B:

|  |  |
| --- | --- |
| HH | IB IB |
| Hh | IB i |

Ghi chú: Tự tổ hợp cột trái với cột phải.

Câu 19:Trong di truyền nhóm máu ABO ở người, hãy xác định người có nhóm máu AB có kháng nguyên và kháng thể như thế nào? Trình bày cơ sở di truyền để hình thành kháng nguyên của người nhóm máu AB. Kháng nguyên A,B còn có ở đâu trong cơ thể và bản chất của nó là gì?

Người có nhóm máu AB hồng cầu có cả 2 kháng nguyên A và B, hồng cầu này bị ngưng kết bởi cả 2 loại huyết thanh chứa kháng thể kháng A và kháng B. Huyết thanh không có kháng thể.

Sự hình thành kháng nguyên A và B có sự phối hợp giữa locus gen ABO và locus gen Hh.

Bản chất kháng nguyên của nhóm máu AB là các glycoprotein là sản phẩm chuyển hóa của các enzyme xác định, và các enzyme này là sản phẩm của các gen IB , IA1, IA2 và gen H.

+ Khi cơ thể có gen H mã hóa cho enzyme fucosyl transferaza, enzyme này sẽ gắn 1 L-fucosa lên tiền tố có bản chất glycoprotein, chuyển tiền tố này thành kháng nguyên H **(Chất H???)** trên bề mặt hồng cầu.

Tiền tố có bản chất glycoprotein+L-fucosa ---fucosyl transferaza🡪 Chất H

+ Khi cơ thể có gen IB mã hóa enzyme galactose tranferase sẽ giúp cho 1 D-galactose gắn thêm vào chất H, tạo kháng nguyên B.

D-galactose + H -----galactose transferase ---🡪 Kháng nguyên B

+ Khi cơ thể có gen IA mã hóa cho enzyme N-axetyl-galactozamin transferase, enzyme này xúc tác cho việc gắn nhóm N-axetyl-galactozamin vào chất H, tạo kháng nguyên A.

N-axetyl-galactozamin + H ­­--------N-axetyl-galactozamin transferase---🡪 A

+Cơ thể người nhóm máu AB có cả 2 gen IA và IB tạo thành enzyme tạo thành cả 2 loại kháng nguyên A và B trên bề mặt hồng cầu.

Ngoài trên bề mặt hồng cầu, kháng nguyên A và B còn hòa tan trong các mô, dịch cơ thể, các chất tiết như nước bọt, sữa và dịch vị.

Sự có mặt này chi phối bởi gen gen nằm trên NST 19 và liên kết chặt chẽ với locus gen Hh.

Tính chất này di truyền trội, chi phối bởi gen trội Se, alen lặn là se và chỉ có mặt ở những người đồng hợp tử (SeSe) hoặc dị hợp tử (Sese). Những người đồng hợp tử lặn sese, các kháng nguyên A và B chỉ có mặt ở hồng cầu mà không có mặt ở những nơi khác.

Câu 20: Trong cơ sở du truyền nhóm máu ABO ở người, hãy nêu cơ sở di truyền hình thành nhóm máu O? Vì sao còn nói di truyền nhóm máu ABO là di truyền nhóm máu ABH? Một người có nhóm máu O Bombay sẽ có kiểu gen như thế nào?

Người có nhóm máu O hồng cầu không có kháng nguyên A và B, bởi vậy hồng cầu này không bị ngưng kết bởi cả 2 loại huyết thanh có kháng thể kháng A và kháng B. Trong huyết thanh nhóm máu này có cả 2 loại kháng thể tự nhiêm kháng A và kháng B.

Nhóm máu O được phân loại thành O Bombay và O không Bombay.

Nhóm máu O được hình thành trong cơ thể người có kiểu gen ii hoặc hh.

Với kiểu người có kiểu gen ii, các enzyme chi phối sự tạo thành kháng nguyên A (N-axetyl-galactozamin transferaza) và kháng nguyên B (galactose transferase) không được tạo thành, từ đó trên bề mặt hồng cầu không xuất hiện các kháng nguyên A và kháng nguyên B.

Với người có kiểu gen hh, dù cho họ có gen IA‑ hoặc gen IB thì sự tạo thành kháng nguyên A và B là không thể, vì họ không có chất H để từ đó tạo nên các kháng nguyên A hoặc B). Kiểu hình của họ là nhóm O Bombay.

Sự di truyền nhóm máu ABO không chỉ phụ thuộc vào locus gen ABO, mà còn có sự tác động của gen Hh. Khi cơ thể có gen H (HH hoặc Hh), chất H được tạo thành, trên cơ sở sự phối hợp với sản phẩm gen IA và gen IB sẽ tạo thành các kháng nguyên A và B tương ứng. Với những người không thể tạo ra chất H (Kiểu gen hh), họ sẽ có kiểu hình nhóm máu O dù cho có gen IA và gen IB.

Chính vì sự liên quan lệ thuộc như trên nên hệ nhóm máu ABO còn gọi là nhóm máu ABH. **(Đoạn này dài dòng văn tự vl, sửa được sửa hộ vs)**

Một người có nhóm máu O bom bay sẽ có kiểu gen hh+ các kiểu gen của ABO **(Tốn giấy tự viết)**

Câu 21: Trong di truyền nhóm máu Rh ở người , hãy xác đinh thuộc loại di truyền nào? Trình bày cơ sở di truyền của nhóm máu Rh ở người. Nêu ứng dụng của di truyền nhóm máu Ph và ứng dụng của hệ kháng nguyên HLA ở người.

Di truyền nhóm máu Rh ở người thuộc loại di truyền đa gen đa nhân tố.

Cơ sở di truyền nhóm máu Rh ở người:

Hệ thống kháng nguyên Rh hình thành bởi 3 gen không alen Cc, Dd, Ee nằm trong 3 locus thuộc cặp NST số 1, có thể gặp các đôi D/D, D/d, dd, C/C, C/c,… Do 3 alen này liên kết rất chặt chẽ tới mức trao đổi chéo rất khó xảy ra nên chúng được di truyền như 1 phức hợp, trong đó có 8 loại tổ hợp về tập hợp 3 locus trên 1 NST như sau: DCE, DCe, DcE, Dce,…

Các loại NST này khi tổ hợp tương đồng với nhau trong con cái có thể hình thành 36 kiểu gen khác nhau của hệ thống Rh.

Mỗi locus trong 3 locus Dd, Cc, Ee đều là loại locus phức hợp bao gồm nhiều alen, điều này khiến cho số kiểu gen lên tới hơn 100.

Trong quá trình di truyền, ngoài đột biến hiếm gặp còn có thể xảy ra trao đổi chéo dẫn tới hoán vị gen tạo nhóm liên kết mới mặc dù điều này rất hiếm xảy ra.

Ứng dụng di truyền nhóm máu Rh:

Giải thích cơ chế ngưng kết gây sốc truyền máu ở những người có Rh âm.

Giải thích cơ chế gây xảy thai ở những người phụ nữ có Rh âm mang thai là Rh dương.

+ Trong quá trình mang thai, trong cuộc đẻ, một số lượng nhỏ hồng cầu của thai có thể qua rau thai vào cơ thể mẹ. Cơ thể mẹ sẽ sản xuất ra kháng thể chống lại yếu tố Rh, kháng thể này từ máu mẹ xâm nhập vào thia nhi, tác dụng lên hồng cầu thai và phá hủy nó. Thai bị chứng thiếu máu tan huyết, gây sảy thai hoặc đẻ non.

Chứng minh sự đa dạng của hệ thống nhóm máu **(T tự nghĩ ra cái này! :V)**

Ứng dụng của hệ kháng nguyên HLA ở người:

Sử dụng trong y pháp , xác định quan hệ huyết thống của con với bố nếu có nghi ngờ.

Sử dụng trong nghiên cứ kháng nguyên phù hợp tổ chức mô trong ghép cơ quan. Do vậy hệ HLA còn gọi là phức hợp chủ yếu hòa hợp mô.

Hệ HLA là một chỉ số sinh học được quan tâm khi nghiên cứu nhân chủng học.

Sử dụng trong nghiên cứu bệnh học.

Câu 22\*: Trình bày về cơ sở di truyền của hệ kháng nguyên HLA và nêu các đặc tính của gen HLA ở người. Về phương diện di truyền học thì người nhóm máu O có kháng nguyên kháng thể như nào?

Hệ HLA là hệ thống kháng nguyên bạch cầu người, được công nhận như là hệ hòa hợp tổ chức chủ yếu ở người.

HLA chỉ có mặt trên các tế bào có nhân của mọi mô trừ tinh trùng và tế bào trophoblast của rau thai.

Hệ HLA được di truyền theo kiểu đa gen đa nhân tố.

Các gen hệ HLA nằm trên 6p21.3 (nhánh ngắn NST số 6), chiều dài 3800 Kb.

Do 4 gen chủ yếu A,B,C,D với 7 locus (D có 3 locus). Các gen liên kết chặt chẽ với nhau, di truyền cùng nhau, mỗi locus có nhiều alen, số lượng alen giảm dần theo thứ tự từ phần tâm của NST: D,B,C,A.

Các gen của hệ HLA bao gồm các gen của lớp I, II và III, trong đó:

+ Lớp I: Bao gồm 3 gen chính HLA-A, HLA-B, HLA-C. Mỗi gen lớp I gồm 8 exon và 7 intron, các gen này chi phối cho biểu hiện kháng nguyên trên tế bào T. Các gen A,B,C mã hóa cho 1 phân tử glycoprotein I gồm 1 chuỗi polypeptide có 345 acid amin kết hợp carbohydrat.

+ Lớp II: HLA-D chia thành DR, DQ và DP. Các gen lớp II gồm 5 exon và 4 intron. Gen D chi phối cho sự biểu hiện kháng nguyên trên tế bào B, mã hóa cho phân tử glycoprotein lớp II gồm 2 chuỗi polypeptide (alpha và beta) kết hợp carbohyrat.

+ Lớp III: Nằm giữa 2 lớp trên, là các gen của bổ thể. Giữa các gen của lớp III có gen mã hóa cho tổng hợp hormone thượng thận.

Các gen của hệ HLA thường ở trạng thái dị hợp, tạo nên tính đa hình của hệ HLA, từ đó tạo nên tính đặc trưng của các thể.

Người có nhóm máu O có kháng nguyên kháng thể hệ ABO và Hh… **(Đọc câu 20)**

Câu 23: Hội chứng Down ở người, hãy xác định thuộc loại nhóm bệnh di truyền nào? Có mấy loại hội chứng Down và là loại nào? Cho 2 ví dụ minh họa? Nguy cơ di truyền về bệnh tật này ntn? Nêu beiẻu hiện lâm sàng chủ yếu của hội chứng Down.

Hội chứng Down thuộc nhóm phân loại Rối loạn NST, cụ thể hơn, là rối loạn số lượng NST.

**Có 3 loại hội chứng Down: Down thuần, Down khảm và Down chuyển đoạn. Ví dụ?**

Nguy cơ di truyền về bệnh Down:

HC Down gặp khoảng 1/700-1/800 trẻ sơ sinh. Tần số này không có sự khác biệt khác nhau giữa chủng tộc và tầng lớp.

Tỉ lệ giới tính: 3 nam: 2 nữ.

Tỉ lệ con mắc HC Down tăng nhanh theo tuổi mẹ.

Số ít bệnh nhân Down nữ sinh được con. Nam mắc HC Down bị vô sinh.

Biểu hiện lâm sàng của HC Down: đầu nhỏ, ngắn, gốc mũi tẹt, khe mắt xếch, nếp quạt, khẩu cái hẹp, vòm cung cao, lưỡi to và dầy, hay nứt nẻ, thường hay thè ra làm miệng không đóng kín (miệng hở lưỡi thè).

Tai nhỏ, có khi biến dạng, thấp.

Cổ ngắn. gáy phẳng rộng.

Bàn tay rộng, ngón ngắn.

Chậm phát triền trí tuệ, IQ thường trung bình 30-50. Giảm trương lực cơ và nhão dây chẳng.

Nếp vân da bàn tay có rãnh khỉ: nếp ngang duy nhất ở lòng bàn tay.

Thường gặp dị tật tim, dị tật ống tiêu hóa.

Câu 24: Hc Down lệch bội ở ng, hãy trình bày cơ chế phát sinh down thuần, xn đặc hiệu và kết quả. Có 1 ng karyotype là 45,XO trình bày cơ chế hình thành karyotype đó . Các bệnh trên có di tr đk hay ko? Tại sao?

Hc down lệch bội ở ng là hc trọng bộ NST có3 NST số21, karyotype là 47,X\_,+21

Cơ chế phát sinh:

+ trong giảm phân: Các nst số 21 ko phân li tạo thành hai loại giao tử

Nếu xảy ra ở gpI thì kết quả tạo ra 2 giao tử mang 2 nst 21

Nếu xảy ra trong gp II thì kết quả tạo ra 2 giao tử bình thg, 1 giao tử 2 nst 21 và 1 giao tử ko có nst 21 nào

Giao tử mang 2 nst 21 khi kết hợp vs giao tử bình thg sẽ tạo da hợp tử có 47 nst , thừa 1 nst 21

Giao tử lệch bội thg phát sknh ở cơ thể mẹ (80-90%)

+ trong lần phân cắt đầu của hợp tử:

Hiện tg ko phân ly của cặp nst 21 xảy ra trong lần phân cắt đầu tiên của hợp tử sẽ tạo ra 2 phôi bào : 1 phôi bào có 45 nst ( thiếu nst 21) sẽ tiêu biến và phôi bào còn lại chứa 47 nst (3 nst 21) sẽ phát triển trở thành down

Xét nghiệm :

Di tr và pp nhuộm băng G

Kết quả : Karyotyp là 47, X\_,+21

Cơ chế hình thành karyotype 45, OX ( hc turner)

+ trong giảm phân :

Cặp nst giới ko phân ly tạo ra 2 loại giao tử : 1 loại chứa 2 nst giới và 1 loại ko chứa nst nào

Loại giao tử ko chứa nst giới nào khi kết hợp vs giao tử mang 1 nst X bình thg sẽ tạo ra hợp tử 45,0X ( hc turner)

+ trong phân cắt của hợp tử:

Nếu trong lần phân cắt đầu tiên của hợp tử , cặp nst giới ko phân ly tạo ra 2 loại phôi bào : 1 loại 47,XXX => tiêu biến và 1 loại 45, 0X => phát triển thành thể turner

Nếu trong lần phân cắt t2 của hợp tử cặp nst giới phân ly ko đều tạo ra turner khảm 46,XX/ 45,0X . Dòng 45,0X ít hơn

+ do htg thất lạc nst :

Trong quá trình phát sinh giao tử tạo giao tử 22,0 . Giao tử này kết hợp vs giao tử bthg 23,X tạo hợp tử 45,0X

Khả năng di tr:

Hc down thuần, turner thuần ko có khả năng tạo giao tử và khả nagw sinh sản nên ko thể di tr

Thể turner khả có khả năng tạo giao tử và sinh sản nhưng ko di tr cho thế hệ sau

CÂU 25: Trình bày cơ chế phát sinh bệnh Down chuyển đoạn 14/21, 21/21? Nêu các xét nghiệm đặc hiệu và kết quả của nó. Tiên lượng về khả năng sống và sinh sản như thế nào?

\* Cơ chế phát sinh bệnh Down:

- Bệnh Down chuyển đoạn 14/21: 1 NST 21 chuyển đoạn gắn vào NST 14 khi giảm phân tạo nên giao tử t(14,21),21 thụ tinh với giao tử bình thường 🡺 hợp tử 14, t(14,21), 21,21 🡺 Down chuyển đoạn 14/21.

- Bệnh Down chuyển đoạn 21/21:

\* Các xét nghiệm đặc hiệu và kết quả:

+ Xét nghiệm di truyền tế bào học với phương pháp nhuộm băng G 🡺 kết quả là:

Đối với trường hợp nghi ngờ có thể tiến hành cấy mô (thường là mô da) để phát hiện hội chứng Down thể khảm mô.

\* Tiên lượng về khả năng sống và sinh sản:

+ Thường chết sớm vì tật của tim hoặc tật của ống tiêu hóa, thường bị nhiễm khuẩn, thường dễ cảm ứng với bệnh bạch cầu.

+ Trước đây khoảng 50% chết trong vòng 5 năm đầu, một số sống đến tuổi trưởng thành. Hienj nay do điều kiện kinh tế xã hội phát triển, y tế được cải thiện nên bệnh nhân Down sống đến trưởng thành nhiều hơn.

+ Một số ít nữ sinh con được. Nam vô sinh.

CÂU 26: Hội chứng Edwards ở một đứa trẻ trai, hãy các định cơ chế phát sinh bệnh? Nêu biểu hiện lâm sàng chủ yếu và viết karyotype của người? Trình bày cơ sở di truyền của hội chứng Martin-Bell?

**1-Hội chứng Edwards:**

**-Cơ chế phát sinh bệnh:**

**Edwards thuần: 47,XY,+18.**

+Trong giảm phân cặp NST 18 không phân ly tạo ra 2 loại giao tử trong đo có 1 loại giao tử mang 24 NST (có 2 NST 18🡪n+1). Giao tử này kết hợp với giao tử bình thường (n) trong quá trình thụ tinh tạo thành hợp tử có 47 NST (2n+1).

46,XX giảm phân🡪 22,X,-18

24,X,+18 x 23,Y 🡺 **47,XY,+18**

+Trong lần phân cắt thứ nhất của hợp tử, có sự phân cắt không đều của cặp NST số 18 tạo ra một phôi bào chứa 47 NST , phôi bào chứa 45 NST bị tiêu biến.

46,XY phân cắt lần 1🡪 45,XY,-18 🡺Tiêu biến.

**47,XY,+18** 🡺Edwards thuần.

**Edwards thể khảm:**

+Trong lần phân cắt thứ 2 trở đi của phôi có sự phân chia không đều của cặp NST số 18 tạo ra một phôi bào chứa 47 NST, phôi bào chứa 45 NST bị tiêu biến. Các TB phôi bình thường chứa 46 NST vấn phân chia bình thường🡺Cơ thể mang 2 dòng TB.

46,XY 🡪 46,XY

47,XY,+18 🡺Edwards thể khảm **(46,XY/47,XY,+18).**

45,XY,-18 🡺Tiêu biến.

**Edwards do chuyển đoạn hay ba nhiễm kép: VD: 48,XXY,+18…**

**-Biểu hiện lâm sàng:**

+Thời kỳ bào thai: Rau bé, đa ối…

+Trẻ thường đẻ non, nhẹ cân, trán hẹp, sọ dài và to, khe mắt hẹp, tai ở vị trí thấp, ít quăn và nhọn nên trông như tai chồn, miệng bé, hàm nhỏ và lùi ra sau.

+Bàn tay rất đặc biệt: ngón cái quặp vào lòng bàn tay, bàn tay nắm lại, ngón trỏ chùm lên ngón nhẫn (bàn tay nắm kỳ dị). Bàn chân vẹo.

+Nếp vân da rất đặc biệt: Tần số vân cung ở đầu ngón tay cao (7-10 ngón). Thường có nếp ngang đơn độc. Ngã ba trục thưởng ở vị trí t’ hoặc t”.

+Dị tật kèm theo: thường có dị tật ở tim, cơ quan sinh dục, thoát vị rốn.

**2-Cơ sơ di truyền của hội chứng Martin-Bell:**

-Là hội chứng chậm phát triển tinh thần do gen lặm di truyền liên kết với NST X.

-Đột biến gen lặn nằm trên NST X vị trí gen FMR1 ở Xq27.3 làm mất ổn định DNA làm cho NST X dễ gãy, biểu hiện ở sự lặp lại nhiều lần của bộ ba CGG.

-Sản phẩm của gen FMR1 là protein FMRP có nhiều trong mô não, tinh hoàn, tham gia điều hòa tổng hợp protein và tham gia cấu tạo nơron và dẫn truyền xynap.

-Khi gen FMR1 bị đột biến hoàn toàn🡪thiều hụt hoàn toàn protein FMRP🡪biểu hiện chậm phát triển tinh thần.

-Khi gen FMR1 ở trạng thái tiền đột biến🡪cơ thể vẫn tổng hợp được một lượng nhất định protein FMRP🡪bệnh nhân có thể hoàn toàn bình thường hoặc biểu hiện chậm phát triển tinh thần mức độ nhẹ.

-Người lành nam mang gen tiền ĐB có thể truyền gen gây bệnh cho con gái và từ đó có thể gây bệnh cho cháu trai (DT chéo).

-Ở nữ giới có triệu chứng lâm sàng không điển hình do sự bất hoạt ngẫu nhiên trong thời kỳ đầu của phôi của 1 trong 2 NST X ở các TB và mức độ nặng nhẹ biến thiên theo tỷ lệ TB mang gen lặn trên NST X không bị bất hoạt.

Câu 27: Trình bày cơ chế phát sinh các hội chứng lệch bội khảm (Down, XO) và cơ chế phát sinh hội chứng nam XX.

- Cơ chế phát sinh các hội chứng lệch bội khảm :

+ Down: trong quá trình phân cắt hợp tử, cặp NST 21 không phân ly gây nên hội chứng Down ở trạng thái khảm 46,XX (XY)/47,XX (XY),+21

+ XO: trong quá trình phân cắt hợp tử, cặp NST XX hoặc XY không phân ly gây nên hội chứng XO ở trạng thái khảm

- Cơ chế phát sinh hội chứng nam XX: được giải thích bằng sự chuyển gen xác định tinh hoàn (TDF) từ nhánh ngắn của NST Y sang nhánh ngắn của NST X trong quá trình giảm phân hoặc trạng thái khảm với dòng tế bào có NST Y nhưng dòng tế bào này đã bị loại trừ ở giai đoạn phôi.

Câu 28: Cho hội chứng Philadenphia ở người nam hãy nêu cơ chế phát sinh bệnh? Bệnh thuộc nhóm phân loại nào? Nêu xét nghiệm đặc hiệu để xác định bệnh và karyotype của người bệnh? Cho một mẹ có karyotype 45,XX, t(14,21), nêu cơ chế hình thành kiểu karyotype này và kiểu hình của bà ta?

- Cơ chế phát sinh hội chứng Philadenphia: do NST 22 bị mất đoạn nhánh dài (22q-); đoạn đứt ra sẽ nối với NST khác ( thường nối với nhánh dài NST số 9 thành NST chuyển đoạn t(22q,9q).(q34,q11) ) (Tao thấy trong sách ghi chuyển đoạn k tương hỗ nhưng đề cương quán ghi tương hỗ, đứa nào soát thì xem lại hộ tao nhé)

🡺 Bệnh thuộc nhóm phân loại: rối loạn cấu trúc NST

- Xét ngiệm đặc hiệu để xác định bệnh: Lập karyotype bằng phương pháp nhuộm băng. Cho kết quả là Del 46XY, 22q-, t (22q,9q).

- Karyotype của người bệnh: 46,XY,t(9;22)

- Cơ chế hình thành kiểu karyotype 45,XX,t(14,21): NST 21 và 14 là NST tâm đầu. Do đột biến, 2 NST bị đứt ngang qua tâm động. Nhánh dài của NST 14 gắn với nhánh dài có tâm của NST 21, tạo nên NST chuyển đoạn t(14q,21q), có tâm gần giữa, KT trung bình như NST nhóm C. Còn 2 nhánh ngắn còn lại gắn lại với nhau thành 1 NST rất nhỏ và bị tiêu biến do chứa ít gen.

Khi giảm phân cho giao tử 22,X,t(14,21) kết hợp với giao tử bình thường 23,X tạo nên hợp tử 45,XX,t(14,21)

- Kiểu hình của người mẹ trên: đây là thể người lành mang NST chuyển đoạn, do trong bộ NST được cân bằng gen nên người mẹ này có kiểu hình bình thường. Sauk hi người này lấy chồng bình thường, có thể sinh ra con với tỷ lệ sau:

1/3 số con sinh ra bình thường

1/3 số con lành mang NST chuyển đoạn

1/3 số con mắc Down chuyển đoạn.

CÂU 29: Một trẻ 1 tháng tuổi có biểu hiện : Sọ dài, khe mắt hẹp, tai “chồn”, hàm nhỏ và lùi sau, bàn tay kì dị, có dị tật nội tạng. Anh chị nghĩ đến hội chứng nào? Nêu cơ chế phát sinh bệnh đó? Còn người có karyotype 45,XX,t(14,21) thì biểu hiện kiểu hình như thế nào? Nêu khả năng di truyền cho con cái của họ?

- Với biểu hiện trên trẻ 1 tháng tuổi : Sọ dài, khe mắt hẹp, tai “chồn”, hàm nhỏ và lùi sau, bàn tay kì dị, có dị tật nội tạng 🡺 Ta có thể nghĩ đến hôi chứng Edwards.

- Cơ chế phát sinh bệnh Edwards:

Edwards thuần: 47,XX,+18 hoặc 47,XY,+18

Trong giảm phân: cặp NST 18 không phân ly tạo 2 loại giao tử trong đó có giao tử mang 24 NST ( có 2 NST 18). Giao tử này kết hợp với giao tử bình thường tạo hợp tử 47 NST.

Trong lần phân cắt đầu tiên của hợp tử, có sự phân cắt không đều NST 18 của hợp tử tạo ra 1 phôi bào chứa 47 NST ( 3 NST 18) và 1 phôi bào có 45NST bị tiêu biến.

Trong lần phân cắt thứ 2, có sự phân cắt không đều cặp NST 18 của hợp tử cũng tạo ra một phôi bào có 47 NST (3 NST 18) và 1 phôi bào có 45 NST bị tiêu biến 🡪 thể khảm

Edwards thể chuyển đoạn hoặc thể ba nhiễm kép: 48,XXY,+18

- Biểu hiện của người có karyotype 45,XX,t(14,21): đây là thể người lành mang NST chuyển đoạn, do trong bộ NST được cân bằng gen nên người này có kiểu hình bình thường, khả năng sinh sản bình thường.

- Khả năng di truyền cho con cái:

1/3 số con sinh ra bình thường

1/3 số con lành mang NST chuyển đoạn

1/3 số con mắc Down chuyển đoạn.

CÂU 30: Một nam thanh niên đến khám với biểu hiện: cao lớn quá cỡ, chân tay dài, tinh hoàn teo, chứng “vú to” , giới tính nam kém phát triển , trí tuệ có thể bình thường. Anh (chị) nghĩ đến hội chứng nào? Cơ chế phát bệnh như thế nào? Để xác định bệnh cần tiến hành những xét nghiệm nào và kết quả như thế nào? Tiên lượng bệnh như thế nào?

- Với biểu hiện trên nam thanh niên: cao lớn quá cỡ, chân tay dài, tinh hoàn teo, chứng “vú to” , giới tính nam kém phát triển , trí tuệ có thể bình thường 🡺 Ta có thể nghĩ đến hội chứng Klinefelter (47,XXY).

- Cơ chế phát sinh:

Klinefelter thuần: 47,XXY.

Trong giảm phan, cặp NST giới tình không phân ly tạo 2 loại giao tử trong đó có giao tử mang 24 NST. Giao tử này kết hợp với giao tử bình thường 23 NST tạo thành hợp tử 47 NST (XXY)

Trong lần phân cắt đầu tiên của hợp tử, có sự phân cắt không đều của cặp NST XY tạo thành 1 phôi bào chứa 47 NST và 1 phôi bào 45 NST (bị tiêu biến)

Thể khảm: trong lần phân cắt thứ 2 của hợp tử, cặp NST XY không bị phân cắt tạo thành 1 phôi bào chứa 47 NST và 1 phôi bào 45 NST (bị tiêu biến).

Do đột biến cấu trúc NST

- Xét ngiệm và kết quả:

Lập karyotype: nhuộm thường hoặc nhuộm băng ( 80% thể thuần và còn lại là thể khảm)

Làm di truyền tế bào: 47,XXY hoặc các biến thể Y

Định lượng nội tiết tố: FSH,LH,estradiol tăng cao; testosterol giảm.

Vật thể giới: có 1 vật thể Barr, 1 vật thể Y.

Siêu âm tim: sa van 2 lá trên

Chụp X-quang: giảm mật độ xương chi dưới, dính xương quay trụ,…

Tinh hoàn nhỏ, chắc, xơ hóa và teo ống sinh tinh, các tb Leydig hầu hết đã thoái hóa thành đám tụ lớn, tb mầm giảm không đáng kể; ko óc tinh trùng, vú tăng sản mô gian ống.

- Tiên lượng bệnh: có thể sống bình thường, sinh dục kém hoặc không phát triển, vô sinh. Trí tuệ phát triển bình thường hoặc suy giảm.

Câu 31: Một bé gái sinh ra có dấu hiệu mắc hội chứng Turner. Mô tả dấu hiệu lâm sàng của bệnh, giải thích cơ chế phát sinh hội chứng đó. Thế nào là tính trạng bị ảnh hưởng bởi giới tính, bị hạn chế bởi giới tính, cho ví dụ?

- Biểu hiện lâm sàng của hội chứng Turner:

+ Ở giai đoạn thai nhi: có nang bạch huyết ở gáy, phù thai.

+ giai đoạn sơ sinh: chưa có nhiều biểu hiện, nên khó nhận biết: nhẹ cân, chiều dài cơ thể ngắn, thừa da gáy, phù bạch huyết mu bàn tay bàn chân đến 2 tuổi thì hết.

+ Giai đoạn lớn và trưởng thành:

Trẻ em gái có người thấp, chậm lớn. Phần đầu mặt: hàm nhỏ cằm nhỏ, sụp mi, tai ở vị trí thấp,, mép xệ, tóc mọc thấp xuống tận gáy, cố ngắn và rộng, có nếp da thừa ở cổ hình cánh bướm nối liền từ xương chũm xuống đến mỏm cùng vai.

Cẳng tay cong ra ngoài, ngắn đốt bàn 4,5; da có nhiều nốt ruồi, móng tay giảm sản và lồi.

Nhi tính khi đã đến tuổi dậy thì; tuyến vú không phát triển, cơ quan sinh dục rất ít long mu, không có lông nách. Tuyến sinh dục không phát triển, soi ổ bụng thường thấy dải màu trắng nhạt. Tử cung nhỏ, chẽ làm đôi. Giới tính thứ cấp không phát triển, vô kinh nguyên phát hoặc thứ phát, đôi khi có hiện tượng nam hóa.

Có thể có dị tật tim trái, hệ tiết niệu

Xương: dị dạng ở đầu gối, ở cổ tay và bàn tay. Mâm chày trong thường hạ thấp, hơi chếch xuống dưới và vào trong, TC rõ lúc 7 tuổi. Tuổi xương chậu chậm phát triển.

Nội tiết: ko có hoặc giảm estrogen và pregnandiol; FSH tăng hoặc bình thường. Lượng 17- cetosteroid thường thấp.

Nếp vân da: tần số hoa vân mô út tăng, mô cái giảm. Tổng số vân ngón tăng.

Tâm thần: thường thiểu năng trí tuệ, có TH bình thường.

- Giải thích cơ chế phát sinh:

Turner thuần:

Trong giảm phân: cặp NST giới không phân ly tạo 2 loại giao tử, trong đó 1 loại giao tử chứa 2 NST giới, 1 giao tử k chứa NST giới nào. Giao tử không có NST giới kết hợp với giao tử bình thường tạo hợp tử 45,XO.

Trong lần phân cắt thứ nhất của hợp tử, sự phân cắt không đều cặp NST giới tạo ra 1 phôi chứa 1 NSt X, 1 phôi bào 3 NST X(bị tiêu biến)

Thể khảm: 46,XX/45,XO:

Trong lần phân cắt thứ 2 của hợp tử, xảy ra sự phân cắt không đều cặp NST giới tạo ra 1 phôi chứa 1 NSt X, 1 phôi bào 3 NST X(bị tiêu biến)

Do thất lạc NST trong chu kỳ tế bào, ở kỳ sau, 1 NSt X không bám được vào thoi vô sắc, không di chuyển được về cực của tế bào, nằm lơ lửng ở tb chất rồi tiêu biến; hiện tượng này xảy ra ở lần phân cắt thứ 2 của hợp tử.

- Tính trạng bị ảnh hưởng bởi giới tính là: hệ nội tiết ở người rất phát triển, trong đó có các hormone sinh dục, có 1 số gen khi ở cơ thể nam trong quá trình tương tác với nội môi của cơ thể sẽ chịu ảnh hưởng tác động của các hormone sinh dục nam và khi ở cơ thể nữ thì chịu tác động của hormone sinh dục nữ nên sự biểu hiện kiểu hình là khác nhau ở hai giới: các alen có thể biểu hiện theo kiểu trội ở giới nam và theo kiểu lặn ở giới nữ hoặc ngược lại. các gen quy định các tính trạng này nằm trên NST thường bất kỳ

Ví dụ:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Kiểu gen | Kiểu hình | |
| ở nam | ở nữ |
| BB | Hói | Hói |
| BB’ | Hói | Không hói |
| B’B’ | Không hói | Không hói |

-Một số tính trạng thứ sinh dục thứ cấp ở nam và nữ cũng là những tính trạng bị ảnh hưởng bởi giới tính.

- Tính trạng bị hạn chê bởi giới tính: Một số gen chỉ có thể biểu hiện ở một trong 2 giới, hoặc chỉ biểu hiện ở nam, hoặc chỉ biểu hiện ở nữ do sự khác nhau về thành phần hormone nội môi hoặc do cấu tạo cơ thể khác nhau giữa nam và nữ. Khi độ thấm của gen ở một trong hai giới bằng 0 thì tính trạng ấy bị hạn chế bởi giới

Ví dụ: Tính trạng tiết sữa chỉ thấy ở giới nữ.

Câu 32: Một trẻ 7 tuổi được đưa đến khám với băn khoăn: khai sinh cháu là nữ, cơ quan sinh dục ngoài không rõ giới. Khám thấy : có tinh hoàn trong ống bẹn, NST là 46,XY; Soi ổ bụng không có buồng trứng. Xác định tên hội chứng và hội chứng này thuộc loại bệnh tật nào, trình bày khái niệm của loại bệnh tật đó? Trình bày về hội chứng chậm phát triển trí tuệ có tính gia đình và tính chất di truyền của bệnh này.

- Với các biểu hiện ở trẻ 7 tuổi trên: khai sinh cháu là nữ, cơ quan sinh dục ngoài không rõ giới. Khám thấy : có tinh hoàn trong ống bẹn, NST là 46,XY; Soi ổ bụng không có buồng trứng

🡺 Trẻ mắc hội chứng: tinh hoàn nữ tính hóa.

- Thuộc loại: Lưỡng giới giả nam 🡺 bệnh tật do RL NST giới tính

- khái niệm bệnh lưỡng giới: là sự không phù hopwjcuar những tính chất: cấu trúc di truyền, tuyến sinh dục, cơ quan sinh dục, cấu tạo cơ thể, tâm lý giới tính ở cùng một cá thể.

- Khái niệm : Lưỡng giới giả nam là những người có tinh hoàn, bộ NST của những người này thường có NST Y: 46,XY; 46,XXY; 46,XYY và nhiều dạng khảm khác, cũng có trường hợp 46,XX. Các bất thường có thể xảy ra ở cơ quan sinh dục bên trong hoặc bên ngoài dưới các hình thái khác nhau:

Nam có tử cung do không ức chế được sự phát triển của ống Muller.

Nam có chứng vú to

Nam có tật lỗ đái lệch thấp

Loạn sản tuyến sinh dục: tuyến sinh dục giảm sản hoặc tuyến sinh dục ở dạng 1 dải thô sơ

\* Hội chứng chậm phát triển trí tuệ có tính gia đình:

- Tính chất di truyền:

Bệnh do đột biến gen lặn/NST X

Tần số khoảng 1/4000 nam và 1/8000 nữ

- Cơ chế:

Do đột biến gen lặn trên NST X ở vị trí phần cuối nhánh dài: Xq27.3 gây nên hiện tượng NST X dễ gãy

Gen bị đột biến ở đây là gen FMR1 biểu hiện bằng sự lặp lại nhiều lần của bộ ba mã hóa CGG, làm mất tính ổn định của phân tử AND

Sản phẩm của gen FMR1 là pr FMRP , là một loại ỏ có nhiều trong mô não, tinh hoàn, FMRP tham gia điều hòa tổng hợp pr, ngoài ra còn tham gia cấu tạo noron và sự dẫn truyền qua synap.

Khi gen FMR1 đột biến hoàn toàn, cơ thể sẽ thiếu hoàn toàn pr FMRP. 🡪 biểu hiện: chậm phát triển tâm thần. Nếu gen FMR1 ở dạng tiền đột biến, cơ thể vẫn có khả năng tổng hợp một lượng nhất định FMRP 🡪 nhiều người mang gen FMR1  dạng tiền đột biến có thể hoàn toàn bình thường hoặc biểu hiện tâm thần ở mức độ nhẹ.

Những người nam lành (KH bình thường) mang gen tiền đột biến với số lần lặp lại của bộ ba nucleotid CGG từ 60 -200 lần🡪 sẽ truyền grn bệnh cho con gái và biểu hiện bệnh ở cháu trai 🡪 di truyền chéo.

ở nữ giới có triệu chứng lâm sàng không điển hình, thường chỉ biểu hiện chậm phát triển trí tuệ ở các mức độ khác nhau, vì có liên quan đến NST X bất hoạt.

nếu gen đột biến nằm trên X bất hoạt 🡪 có thể biểu hiện bệnh cở mức đột nhẹ hoặc không biểu hiện

nếu gen ĐB / X không bị bất hoạt 🡺 biểu hiện lâm sàng bị bệnh

- Biểu hiện lâm sàng: hay gặp ở nam.

Chậm PTTT có tính chất gia đình và rối loạn hành vi rõ ở nam

Mặt gầy, dài, trán cao,mống mắt màu xanh nhạt

Vòm miệng cao, các khớp tăng duỗi, bàn chân bẹt, tinh hoàn to

Nữ biểu hiện chậm trí tuệ nhẹ

Rối loạn hành vi: chống đối, mắt thờ ơ, tránh tiếp xúc, thích kể lể dài dòng

- Xét nghiệm:

Cấy NST trong môi trường đặc biệt 🡪 mẩu đứt là những mẩu sáng (này trong sách k có mà đề cương n loặc ngoằng nên t gói lại ntn

Phương pháp di truyền phân tử : xđ số lần lặp lại của bộ ba CGG của gen FMR1

- Nguy cơ di truyền:

Khả năng sinh sản bình thường: di truyền gen bệnh cho con

Nếu có 1 con trai bị bệnh: xét nghiệm KG của mẹ, chị, em gái để phát hiện người mang gen.

Câu 33:\* Một đứa trẻ khai sinh là trai đến khám với băn khoăn: khai sinh cháu là trai nhưng cơ quan sinh dục ngoài không rõ giới. Khám thấy: có cả tinh hoàn và buồng trứng trong ổ bụng. NST là 46, XY. Anh (chị) nghĩ đến hội chứng nào? Thuộc loại bệnh tật nào? Trình bày khái niệm của loại bệnh tật đó, nêu các dạng bệnh có thể gặp ở đứa trẻ này?

**-** Với biểu hiện ở trẻ trên: khai sinh cháu là trai nhưng cơ quan sinh dục ngoài không rõ giới. Khám thấy: có cả tinh hoàn và buồng trứng trong ổ bụng. NST là 46, XY

🡺 Hội chứng: Lưỡng giới thật

Thuộc loại: Lưỡng giới thật là bệnh tật do RL NST giới

-Khái niệm:

Khái niệm bệnh lưỡng giới: là sự không phù hopwjcuar những tính chất: cấu trúc di truyền, tuyến sinh dục, cơ quan sinh dục, cấu tạo cơ thể, tâm lý giới tính ở cùng một cá thể.

Lưỡng giới thật: là những trường hợp trong cùng 1 cơ thể có cả tinh hoàn và buồng trứng ở dạng bình thường hoặc loạn sản.

- Các dạng bệnh có thể gặp ở đứa trẻ này: căn cứ vào vị trí tuyến sinh dục có thể có 3 dạng:

+ Lưỡng giới xen kẽ: 1 bên có buồng trứng, 1 bên có tinh hoàn.

+ Lưỡng giới 2 bên: cả 2 bên đều có tuyến sinh dục hỗn hợp buồng trứng – tinh hoàn

+ Lưỡng giới 1 bên: một bên có buồng trứng hoặc tinh hoàn, bên kia là tuyến hỗn hợp.

Câu 34: Nêu đặc điểm chung của hội chứng hồng cầu liềm, HC hồng cầu bia ở người? Cơ chế phát sinh bệnh, xét nghiệm đặc hiệu của bệnh và biểu hiện lâm sàng của từng hội chứng?

- Đặc điểm chung của hội chứng:

Thuộc nhóm bênh Rl phân tử pr không phải enzym

Cơ chế chung của bệnh là do đột biến cấu trúc dẫn đến thay đổi 1 bộ ba mã hóa 🡪 thay thế 1 aa trong chuỗi β globin hay α globin.

Tính chất di truyền: di truyền gen lặn trên NST thường.

Di truyền đơn gen 2 alen.

Rối loạn chất lượng hồng cầu gây thiếu máu tan huyết.

-Cơ chế phát sinh bệnh:

+ HC liềm: Vị trí aa thứ trong chuỗi β globin bị thay thế từ GAG mã hóa cho acid glutamic ở người bình thường thành GTG mã hóa cho aa Valin làm biến đổi thành HbS gây bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm.

+ HC bia (HbC): do đột biến điểm xảy ra trong gen β globin tại mã thứ 6 thường là GAG được đổi thành AAG kết quả là acid glutamic tích điện âm được thay bằng Lysin tích điện dương, kết quả trong điện trường HbC di chuyển chậm hơn HbS và rất gần HbA2.

- Xét nghiệm đặc hiệu của bệnh:

+ HC liềm: điện di Hb

+HC bia: điện di Hb, phân tích ADN

-Biểu hiện lâm sàng:

+ HC hồng cầu hình liềm:

ở dạng đồng hợp tử (SS): bệnh nhân có biểu hiện thiếu máu nặng, hồng cầu mang HbS không có khả năng gắn oxy, Hb trong Hc bị kết tụ lại thành dạng tinh thể🡪 biến dạng HC trở thành hình liềm 🡪 Hc trở nên cứng, mất tính linh hoạt, k thể di chuyển dễ dàng qua mạch nhỏ 🡺 tắc mạch 🡪 tổn thương các cơ quan như tim phổi thận có thể đau xương, tắc mạch não. Ngưới bệnh đồng hợp tử thường chết trước tuổi trưởng thành.

ở dạng dị hợp tử (AS): thường không có biểu hiện bệnh, tăng sức đề kháng với ký sinh trùng sốt rét.

+HC hồng cấu hình bia:

ở dạng đồng hợp lặn: (CC) thiếu máu tan huyết nhẹ, lách to, trong máu nhiều hồng cầu hình bia và một ít hồng cầu nhỏ.

ở dạng dị hợp tử: (AC) không biểu hiện triệu chứng lâm sàng.

Câu 35: Cho HC hồng cầu nhỏ ở người, hãy xác định thuộc loại nhóm bệnh di truyền nào? Tính chất di truyền của bệnh, cơ chế phát sinh bệnh, xét nghiệm đặc hiệu của bệnh và biểu hiện lâm sàng của bệnh? Nêu cơ chế phát sinh hội chứng Met hemoglobin ở người?

- HC hồng cấu nhỏ ở người thuộc loại nhóm bệnh di truyền rối loạn phân tử pr không phải enzym

- Tính chất di truyền: di truyền theo gen lặn trên NST thường (RLDT kiểu Mendel)

- Cơ chế phát sinh: được hình thàn đột biến gen β globin tại mã thứ 26 bình thường là GAG quy định acid glutamic, đột biến thành AAG mã hóa lyzin.

- Xét nghiệm đặc hiệu:

điện di thấy HbE: đồng hợp tử lặn điện di chỉ thấy HbE; Dị hợp tử điện di thấy cả HbA và HbE

Xét nghiệm máu soi hình thể hồng cầu

Xét nghiệm thể tích trung bình; Hb trung bình HC

Sức bền thẩm thấu hồng cầu

- Biểu hiện lâm sàng:

thể đồng hợp tử (EE): không có biểu hiện lâm sàng, đôi khi có thiếu máu nhẹ, trong máu có nhiều hồng cấu nhỏ nhưng thường được bù bởi sự tăng số lượng (7-8 triệu/mm3 ). Điện di chỉ có HbE.

Thể dị hợp tử (AE) không có biểu hiện lâm sàng. Điện di có cả HbA và HbE.

Thể phối hợp hoặc dị hợp tử kép HbE/β thalassemia hoặc HbE/α thalassemia : thiếu máu tan máu nặng. Thể dị hợp tử kép HbE/β thalassemia hay gặp hơn HbE/α thalassemia

- Cơ chế phát sinh hội chứng Met hemoglobin ở người:

Bình thường trong phân tử Hb, nguyên tố sắt liên kết với Histidin ở vị trí 58 của chuỗi α và vị trí 63 của chuỗi β. Chức năng vận chuyển oxy của Hb được thực hiện nhờ sự có mặt của sắt hóa trị II.

Trong cơ thể người luôn có khuynh hướng biến đổi Fe2+ thành Fe3+ và chuyển Hb thành MetHb cản trở sự liên kết oxy của khí quyển.

ở người bình thường, MetHb trong cơ thể có thể được khử thành Hb nhờ enzyme đặc hiệu methemoglobin reductase, nhờ sự chính xác của enzyme này Fe3+ của MetHb tiếp nhận điện tử và trở lại thành Fe2+ của Hb.

Chứng MetHb có thể do thiếu enzyme methemoglobin reductase 🡺 MetHb không chuyển thành Hb gây nên triệu chứng xanh tím và rối loạn oxy hóa tế bào.

Còn do biến đổi cấu trúc của phân tử Hb. Histidin ở vị trí 58 của chuỗi α bị thay thế bởi tyrozin hình thành HbM Boston, hoặc histidin ở vị trí 63 của chuỗi β bị thay thế bởi tyrozin hình thành HbM Saskatoon. Bình thường trong phân tử Hb, histidin liên kết với sắt, nếu aa này bị thay thế bởi tyrozin, mối liên kết giữa Hb với nguyên tố sắt bị rối loạn gây cản trở chức năng vận chuyển oxy của Hb.

Trong TH HbM Milwaukee thì valin ở vị trí 67 của chuỗi β bị thay thế bởi acid glutamic, sự thay thế này cản trở sự tiếp nhận điện tử của nguyên tố sắt và ảnh hưởng đến khả năng vận chuyển oxy của Hb.

Câu 36: Cho hội chứng β thalassemia ở người , hãy xác định thuộc loại nhóm bệnh di truyền nào? Tính chất di truyền của bệnh? Cơ chế phát sinh bệnh? Xét nghiệm đặc hiệu của bệnh và biểu hiện lâm sàng của bệnh.

- Hội chứng β Thalassemia ở người thuộc nhóm bệnh do rối loạn cấu trúc phân tử pr không phải enzyme

- Tính chất di truyền: gen lặn / NST thường (NST 11)

- Cơ chế phát sinh bệnh: đột biến gen làm giảm hoặc mất chức năng của gen β globin dẫn đến giảm hoặc không tổng hợp được chuỗi β globin, trong khi đó chuỗi α globin sản xuất quá mức.

(chỗ này ddề cương ngoài quán viếtdài lắm, nhưng cô cho viết co thế này, cm muốn dài thì t gõ thêm)..

- Xét nghiệm đặc hiệu:

Soi hình thái hồng cầu: HC hình giọt nước

Điện di Hb: tìm HbF, HbE

HbF đứng sau HbA ở phía cực âm. Tùy từng thể mf xuất hiện HbF với tỷ lệ khác nhau, có thể có HbE trong thể phối hợp β thalassemia với HbE.

- Biểu hiện lâm sàng:

Thể nhẹ: 1 gen bình thường β và 1 gen đột biến β+ hoặc β0  : không có triệu chứng lâm sàng, điện di HbA2 tăng.

Thể trung gian: thiếu máu nhẹ, đột biến cả 2 gen dạng nhẹ (β+). Điện di: HbF; HbA2 tăng.

Thể nặng: cả 2 gen đều đột biến ( đồng hợp tử), biểu hiện sớm sau 1-2 năm:

Trẻ mệt mỏi, biếng ăn, chậm lớn

Phì đại lách, gan và tim sung to.

Màng xương mỏng,xương xốp và dễ gãy.

Hồng cầu phá hủy sớm🡺 tủy xương tăng hoạt động 🡺 biến dạng xương mặt: trán dô, mũi tẹt,vổ xương hàm tăng do tăng sản tủy xương.

Chết sớm do suy tim hoặc nhiễm trùng.

Điện di có chủ yếu HbF.

Thể phối hợp với HbE: thiếu máu nặng và các triệu chứng tương tự thể nặng. Điện di Hb có chủ yếu HbF và HbE

Câu 37 : trình bày phân loại nhóm bệnh rối loạn các phân tử pr không là men ở ng? Cho hội chứng hemophialia ở ng, nêu cơ chế phát sinh bệnh, xset nghiệm đặc hiệu, biểu hiện ls và tiên lượng?

\* phân loại :

+ bệnh về hemoglobin : - bất thường chất lượng chuỗi globin: HbS. HbE, HbC

- bất thường số lượng chuỗi globin : thalassemia và thalassemia

+ bệnh về yếu tố đông máu : hemophilia A, B, C

\* hội chứng hemophilia

+ hemophilia A :

Cơ chế phát sinh:

- đột biến gen ở vị trí Xq2.8 gây thiếu hoặc không tổng hợp được yếu tố VIII, hoặc mất chức nanhg của yếu tố VIII gây rối loạn quá trình đông máu biểu hiện thành triệu chứng lâm sàng vs các mức độ khác nhau. Ngoài ra, 1 số bệnh nhân tồn tại nhân tố ức chế yếu tố VIII ( chính là xuất hiện kháng thể kháng VIII khi sử dụng liệu pháp bổ sung yếu tố VIII)

- các dạng đột biến: - đb sai nghĩa ( 10%) : thay thế nu -> bộ ba mã hóa cho 1 aa khác

- đb thêm nu (6%)

- đb đb mất nu (29%)

- đb ở vị trí nối (7%)

- đb đảo đoạn ( 48%)

Biểu hiện lâm sàng:

- xuất hiện chảy máu kéo dài ngay cả khi có chấn thg nhẹ hay sau phẫu thuật . có thể xuất huyết vs các đặc tính chủ yếu là : bầm tím ở da, có các bọc máu, xuất huyết niêm mạc, tràn máu khớp. Bệnh có tính chất gia đình (2/3) hoặc do đb mới (1/3)

Tiên lượng:

- tốt và có thể điều trị bằng các pp sau:

- tr thay thế huyết tg hoặc yếu tố VIII kết tủa lạnh hoặc đông khô

- đtrị phục hồi chức năng khớp

Xét nghiệm đặc hiệu :

-tgian chảy máu kéo dài. Tgian đông máu kéo dài > 1h, chất lg cục máu đông kém, tgian howell kéo dài.

- định lg yếu tố VIII giảm hoặc ko

- XN AND có đb gen

+ hemopilia B;

Cơ chế phát sinh:

- đb gen quy định yếu tố IX ở vị trí Xq27.1 gây tổng hợp thiếu, không tổng hợp hoặc tổng hợp yếu tố IX bị giảm / mất chức năng sẽ làm rối loạn quá rình đông máu của ng bệnh biểu hiện thành các triệu chứng lâm sàng vs mức độ khác nhau. Có khoảng 50% bn có nhân tố ức chế yếu tố IX

- có các dạng đb:

- đb điểm

- đb thêm hoặc mất 1 vài nu

- khuyết đoạn lớn và nhân đoạn của gen

Biểu hiện lâm sàng:

- biểu hiện ls tương tự như hemophilia A nhưng nhẹ hơn

- ngoài ra có dạng hemophilia B hiếm - Leyden: biểu hiện bệnh phụ thuộc lứa tuổi. Ở tuối ấu thơ bệnh khắc nghiệt vs yếu tố IX <1%, về sau yếu tố IX tăng dần xung quanh mức 50% so vs bình thg và tình trạng bệnh đk cải thiện, bn ko còn triệu chứng.

Tiên lượng:

- tốt và có thể điều trị bằng các pp sau:

- tr thay thế huyết tg hoặc yếu tố IX kết tủa lạnh hoặc đông khô

- đtrị phục hồi chức năng khớp

Xét nghiệm đặc hiệu :

-tgian chảy máu kéo dài. Tgian đông máu kéo dài > 1h, chất lg cục máu đông kém, tgian howell kéo dài.

- định lg yếu tố IX giảm hoặc ko

- XN AND có đb gen

Câu 38: trình bày phân loại bệnh rối loạn enzym ở ng và hậu quả của kiểu rối loạn này. Vs mỗi loại kể tên 1 bệnh để minh họa, nêu tính chất di tr và xn đặc hiệu

\* phân loại:

Thiếu hụt enzym :

+ RL chuyển hóa aa

- vd: bệnh penylxeto niệu

- di tr gen lặn/ NST thường

- Xn đặc hiệu : - định lg Phe trong máu tăng cao > 20mg/dL

- định lg acid phenylpyruvic và hydroxyphenylacetic trong nc tiểu tăng cao

- mức tyrozin trog huyết tg bình thg

- nồng độ cofactor tetrahydrobioprotein bình thg

- định tính nc tiểu bằng FeCl3 => màu xanh, Phe +

- ffieenj di máu : giọt máu ko di chuyển, thấm ngay vào giấy => Phe +

+ RL chuyển hóa cacborhydrat:

- vd: bệnh galactose máu

- di tr gen lặn/NST thường

- xn đặc hiệu : - định lg galactokinase và G1PUT trong hc

- chẩn đoán trc sinh bằng galactiol tăng cao trong dịch ối

+ RL chuyển hóa lipid:

- vd : bệnh tăng cholesterol huyết có tính gia đình

- di tr lặn/NST thg

- xn đặc hiệu : - định lg LDL trong máu tăng

+ RL chuyển hóa collagen:

- vd : bệnh tạo xg bất toàn

- di te gen trội ko hoàn toàn/ NSt thg

- xn đặc hiệu : - định lg collagen trong xg

- phân tích AND

Quá sản enzym

+ porphyrin cấp thuộc gan :

- vd: bệnh porphyrin cấp từng cơn

- di tr gen trội / NST thg

- xn đặc hiệu : - soi nc tiểu: nc tiểu có màu đỏ nhưng ko có hc

- định lg porphyrin trong máu, nc tiểu bằng sắc ký

+ porphyrin thuộc hc:

- vd: bệnh porphyrin bẩm sinh thuộc hc

- di tr lặn /NSt thg

- xn đặc hiệu : - định lg enz porphyrinogen III sythetase và các sản phẩm uroporphyrin I trong nc tiểu

- định lg và phân tích HMB sythetase trong máu

\* hậu quả:

Sự chuyển hóa của 1 chất nào đó trải qua nhiều bước , mỗi bước có sự xúc tác của 1 enz xác định:

Nếu thiếu hụt enz EBC trong qt chuyển hóa có thể dẫn tới các hậu quả sau:

- thiếu sp chuyển hóa C ( hoàn toàn/ 1 phần) do vậy cũng có thể thiếu hoàn toàn/ 1 phần sp cuối cùng D

- chất B ko chuyển hóa đk nên tích tụ lại trong tb , cơ thể gây lên htg nhiễm độc , bài tiếu ko bình thg sp B qua nc tiểu

- nếu sp B ứ đọng quá mức có thể hình thành con đg chuyển hóa phụ tạo ra các sp bất thg gây độc cho cơ thể, chất này đk đào thải qua nc tiểu

- nếu D là sp cuối cùng, khi có đủ nó sẽ trở thành chất kìm hãm để kìm hãm qt sản xuất ra enz EAB. Qt chuyển hóa rối loạn thiếu sp C dẫn tới thiếu/ ko có sp D -> sp D mất vai trò kìm hãm , enz EAB vẫn sản xuất quá nhiều làm sự ứ đọng sp B càng trở nenn nghiêm trọng.

Câu 39 : Cho bệnh phenylxeton niệu ở người, nêu cơ chế phát sinh bệnh? Biểu hiện lâm sàng chủ yếu và tính chất di truyền của bệnh này? Trình bày cơ chế phát sinh bệnh Fructose niệu và dấu hiệu lâm sàng chủ yếu của bệnh?

1.bệnh phenylxeton niệu

\* cơ chế phát sinh :

Thức ăn

Phenylanalin phenylanalin hydroxylase ( PAH)  tyrosin tyrosinase  DOPA Melanin

BH4 BH2

+ thể kinh điển :

- ở ng, gen quy định tổng hợp PAH nằm ở cánh dài NST 12. đb gen ở vị trí này dẫn ts ko tổng hợp hoặc tổng hợp thiếu PAH làm cho Phe ko chuyển hóa được thành tyrosin -> ứ đọng Phe trong máu , dịch não tủy, mô thần kinh

- Phe ứ đọng quá mức -> hình thành con đg chuyển hóa phụ , biến đổi Phe thành acid phenylpyruvic bài xuất ra ngoài qua nc tiểu

-thiếu tyrosin dẫn ts thiếu sắc tố melanin => ng bị bệnh này da trắng bệnh, tóc vàng, mắt xanh

+ thể khác:

- do thiếu enz tổng hợp BH4 - yếu tố cần thiết cho sự hoạt động của PAH

- do thiếu hụt enz dihydroptẻidine reductase ( DHR) , enz này có vai trò khử BH2 thành BH4 nên thiếu enz này dẫn ts thiếu BH4

\* tính chất di tr: lặn/ NST thg

\* bhls :

- hư hại thần kinh trung ương

- trẻ em có tình trạng kích động, co giật, tăng TLC, tăng phản xạ, đầu nhỏ, thể lực chậm phát triển, chậm biết nói, trí tuệ chậm phát triển (IQ<20)

- da trắng, tóc vàng, mắt xanh

2.Bệnh fructose niệu :

\* cơ chế phát sinh

- đb gen tổng hợp enz fructosekinase ở vị trí 2q2.3 làm fructose chuyển hóa theo con đg phụ khan

\* bệnh thg ko có biểu hiện lâm sàng

Câu 40: Bệnh galactose máu ở người, hãy xác định thuộc loại nhóm bệnh nào? Tính chất di truyền của bệnh? Cơ chế phát sinh bệnh? Biểu hiện lâm sàng và tiên lượng bệnh

Bệnh thuộc nhóm bệnh rối loạn cấu trúc ptu ki phải là enz

Di tr gen lặn/ NST thg

Cơ chế phát sinh :

Khi thiếu hụt enz galctokinase : Galctose ko đk chuyển hóa thành G1P -> ứ đọng galctose trong máu và các mô. Galctise ứ đọng trong thủy tinh thể sẽ chuyển thành galactiol làm đục nhân mắt

Thiếu hụt G1PUT : Gây nên ứ đọng G1P và galactose ở các mô => xơ gan, châm trí tuệ, ức chế vc aa . Ngoài ra galactose ứ đọng trong máu -> glucose gan giảm => giảm glucose ở máu và thận

Thiếu hụt UDP galactose- 4- epimerase gặp trong thể cổ điển : 70% gặp trong đb sai nghĩa ở exon 6 của gen quy định tổng hợp G1PUT (thay thế nu G trong alen Q188R)

Biểu hiện lâm sàng:

Sớm, trẻ ko tiêu đk sữa, nôn mửa, suy dd, chậm lớn, bệnh gan xuất hiện, ở nữ buồng trứng ko phát triển

Đục nhân mắt sau vài tuần

Chậm tria tuệ sau 6-12 tháng

Tiên lg:

Trẻ có thể chết ở thời kỳ chu sinh

Nữ dị hợp tử bị thiểu năng sinh dục, buồng trứng ko phát triển

Những ng mẹ bị thiếu hụt galactokinase mà vẫn ăn galactose trong thời kỳ mang thai có thể làm thai bị đục nhân mắt ngay trong quá trình phát triển

Đồng hợp tử lặn : Chết sau vài tuần do xơ gan

Câu 41: Cho bệnh Cholesterol máu có tính gia đình, hãy xác định thuộc loại nhóm bệnh di truyền nào. Trình bày cơ chế phát sinh của bệnh tích Oxalat Ca ở người và biểu hiện lâm sàng chủ yếu của bệnh?

1.bệnh cholesterol máu có tính chất gia đình

Bệnh thuộc nhóm bệnh rối loạn chuyển hóa do thiếu hụt enz

Di tr trội/ nst thg

2.bệnh oxalat canxi:

\* cơ chế phát sinh: ( có 1 cái sơ đồ, tự vẽ)

- bệnh do glycin chuyển thành acid oxalic quá mạnh hoặc do tắc nghẽn con đg chuyển hóa acid glyoxilic thành acid glycolic và acid formic nên phần lớn a.hlyoxilic chuyển thành a.oxalic

- oxalate canxi tích tụ lại trong thận và lâu dần hình thành sỏi thận hoặc sỏi đg tiết niệu ( t/ăn nhiều a.oxalic)

- hàm lg oxalate huyết thành tăng cao

\* biểu hiện lâm sang:

- BN bị sỏi thận, sỏi đg tiết niệu ở nhiều mức độ khác nhau , có thể biweur hiện sớm hoặc muộn

Câu 42: Bệnh porphyrin cấp từng cơn ( nhóm bệnh, di tr, cơ chế, biểu hiện lâm sàng, tiên lg, xn đặc hiệu)

Bệnh thuốc nhóm rối loạn ptu là enz

Di tr trội /nst thg

Cơ chế phát sinh ( tự vẽ sơ đồ )

Bệnh gây nên bởi sự thiếu hụt enz HMB synthetase dẫn ts ứ đọng các sp có trc porphyrin ( porphyrinbilinogen, acid ¥ aminolevulinic ) => các chất này đk bài tiết qua nc tiểu.

Thiếu những sp trung gian trên con đg tổng hợp Hem => ko kìm hãm đk gen tổng hợp ALA sythetase. Enz này đk sản xuất quá nhiều => ứ đọng a. Amino levulinic , porphyrinbilinogen

Bệnh do phối hợp của các nhân tố như thuốc barbiturate, kháng sinh sufonamid, meprobamat và những steroid ngoại sinh , thuốc chống co giật…

\*xét nghiệm đặc hiệu:

- soi nc tiểu : Màu đỏ nhưng ko có hc

- định lg porphyrin trong máu và nc tiểu bằng sắc kí

\* biểu hiện ls:

- đau bụng cấp, nôn mửa, rối loạn tâm thần, đau nhiều day thần kinh, tang HA, nc tiểu đỏ

\* tiên lg:

- nặng và có thể chết nếu ko phát hiện và đièu trị kịp thời

Câu 43\*: Một trẻ trai 3 tháng tuối đến khám vs biểu hiện : Mẹ ko có sữa phải ăn sữa bò, cứ ăn là rối loạn tiêu hóa kéo dài, vàng da, gan lách to, cơ thế suy kiệt. Ac nghĩ đến hc nào? Để chẩn đoán làm xn gì? Kết quả ntn? Cơ chế phát sinh? Bệnh ancapton niệu ở ng và bhls chủ yếu

Nghĩ ts hội chứng galctose huyết ( rối loạn chuyển hóa carbohydrat)

Cơ chế phát sinh( câu 40)

Các xn :

Định lg galactose máu : Tăng cao

Định lg enz galactokinse và G1PUT : Giảm hoặc ko có

Bệnh ancapton ở ng :

Cơ chế: Đb gen lặn/nst thg

Làm thiếu hụt enz: Hemogentisic oxidase làm cho acid hemogentisic ko chuyển hóa đk thành acid acetoacetic và acid fumalic

Biểu hiện :

Đái ra a.hemogentisic -> nc tiểu chuyển màu xám đen khi ra ngoài kk

Khi nhỏ chịu ít ảnh hưởng, khi lớn lên có các bh: Viêm khớp mạn, ứ đọng sắc tố ở đầu xg chi, đầu sụn=> sụn có màu tối xám

Câu 44: Bất thg bẩm sinh ( định nghũa, ví dụ). Tb ung thư( đặc điểm, bp dung điều trị)

Bất thg bẩm sinh:

Là tất cả những bất thg ở mức độ cơ thể, tb hoặc phân tử, có thể biểu hiện ngay khi ms sinh hoặ gia đoạn muộn hơn nhưng nguyên nhân là có từ TRƯỚC SINH

Vd : Hc down thuần (47,X\_, 21)

Nguyên nhân:

+ do rối loạn phân li cặp NST số 21 trong giảm phân tạo giao tử bất thg ở bố hoặc mẹ

+ do rối loạn phân li cặp NST 21 trong lần phân cắt đầu tiên của hợp tử

Biểu hiện ngay trc sinh:

+ mức độ tb : 3 nst 21

+ mức độ cơ thể : Mặt tròn, khe mắt xếch, 2 mắt xa nhau, gốc mũi tẹt, lưỡi thè, to và day, cổ rụt…

Đặc điểm sinh học của tb ung thư:

Mất khả năng kiểm soát chu kỳ tb, do vậy phân chia 1 cách hỗn loạn và ko ngừng

Tính chất di tr: Từ 1 tb ung thư khởi nguồn hình thành sau một quá trình chọn lọc, các tb con sinh ra từ rb ấy đều mang bộ gen đb => kết quà tạo nên một dòng tb có kg đb hình thành nên khối u

Tính có thể chuyển ghép : Tb ung thư khi đk chuyển ghép vào động vật, trong điều kiện TN thích hợp có thể tạo nên khối u ở động vật đó

Tính ít biệt hóa hoặ ko biệt hóa: Tb ung thư thg ki thể hiện những nét đặc trưng cuad tb bình thg quanh khối u

Mất tính ức chế tiếp xúc: Tb ung thư ko phát triển thành từng lớp mà xếp chồng lên nhau tạo thành khối

Tính xâm lấn : Có khả năng xâm lấn và phá vỡ cấu trúc các mô bên cạnh , tb u lành ko có đặc điểm này

Tính di căn : Từ 1 mô, bộ phận của cơ thể, tb ung thư có thể di chuyển ts các mô , cơ quan khác của cơ thể qua đg máu, đg bạch huyết, ….tạo các khối u ở đó. Tb u lành tính ko có đặc điểm này

Các bp điều trị K:

Xạ trị

Hóa chất

Miễn dịch

Nội tiết

Ngoại khoa.

Liệu pháp gen

Câu 45: Phân biệt bất thg bẩm sinh và bất thg mắc phải. Đặc điểm sinh học của tb ung thư?

Phân biệt :

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Bất thg bẩm sinh | Bất thg mắc phải |
| Tỷ lệ | Thấp | Cao |
| Nguyên nhân | Có trc sinh và đa phần nguyên nhân ko rõ ràng | Có sau sinh, trong qt phát triển và có nguyên nhân rõ rang |
| Tính chất | Có tính chất gia đình | Ko có tc gia đình |
| Phối hợp vs các tật khác | Có | Ko |
| Biểu hiện | Ngay sau sinh hoặc giai đoạn muộn | Trong qt phát triển, sau khi có bất thg xảy ra |

Đặc điểm ( câu 44)

Câu 46: nêu nguyên nhân gây bất thường bẩm sinh và các giai đoạn chủ yếu của bất thường bẩm sinh . lời khuyên tư vấn di tr?

\* nguyên nhân:

+ BTBS do rối loạn VCDT :

- các bất thg có sẵn ở bố mẹ : đb NST / đn đơn gen / rối loạn di tr đa gen đa nhân tố/ rối loạn di tr ở tb sinh dưỡng/ đb ở AND ty thể

- đb mới phát sinh trong quá trình tạo giao tử ở bố và mẹ

- đb phát sinh trong quá trình phát triển của phôi

+ BTBS do các tác nhân môi trg tác động trong giai đoạn phát triển của phôi thai

- tác nhân vật lý: tia phóng xạ, tia UV , tia X

- tác nhân hóa học : chất độc hóa học, chất diệt cỏ, trừ sâu …

- tác nhân sinh học : vi khuẩn, virú, vi nấm gây bệnh…

=> gây dị tật hệ thần kinh, chi , dị tật ở mắt, mũi , miệng …

+ BTBS do cả môi trg và di tr

+ BTBS do bất thường ở cơ thể bố mẹ:

- các bất thg của cơ thể mẹ khi đang mang thai :

Mẹ bị dị dạng tư thế : bàn chân vẹo, loạn sản khớp háng, hẹp khung chậu, tử cung dị dạng, co thắt tử cung, u tử cung/ buồng trứng, dính màng ối, giảm nc ối => có thể sinh con BTBS

Mẹ bị các bệnh rối loạn chuyển hóa có thể sinh con bị BTBS

Mẹ nghiện rượu, nghiện thuốc lá, dinh dưỡng kém

Sự bất đồng nhóm máu Rh giữa mẹ và con là nguyên nhân gây sảy thai liên tiếp hoặc ngắt quãng

- tuổi của bố mẹ có thể ảnh hưởng ts tần suất sinh con BTBS

\* các giai đoạn của BTBS:

+ giai đoạn giao tử :

- ở ng tỷ lệ giao tử bất thường khá cao, tỷ lệ tinh trùng có hình thái bất thg <= 70%, tuy nhiên các giao tử bất thường thì thường ko có khả năng thụ tinh hoặc ít có khả năng thụ tinh tạo hợp tử nên tỷ lệ BTBS cũng ko cao

+ giai đoạn tiền phôi:

- giai đoạn hợp tử: hợp tử hình thành và tồn tại trong 1 tgian rất ngắn, vì vậy các bất thg xuất hiện trong giai đoạn hợp tử rất ít. Hiện tg hợp tử chết sớm thg là do bất thg của trứng hoặc tinh trùng gây nên

- giai đoạn phân cắt: tb phôi còn chưa hoặc ít biệt hóa , tác động của các tác nhân có hại gây nên 3 khả năng :

Tổn thg toàn bộ hay 1 số lớn hôi bào=> chết phôi hay sảy thai

1 số ít hoặc nhiều phôi bào chết , số còn lại có khả năng phát triển thay thế => phôi phát triển bình thg cả về hình thái và chức năng

1 số phôi bào bị tác động nhẹ vẫn tồn tại bên cạnh các phôi bào bình thg => thể khảm hoặc toàn bộ các phôi bào bị đb nhưng ko chết phôi => cơ thể bất thg. Khả năng này ít xảy ra

+ giai đoạn phôi :

- bắt đầu tử tuần t2 đến đầu tuần t9

- là giai đoạn tạo mầm cơ quan => những tác nhân tác động vào giai đoạn này sẽ gây các bất thg về hình thái. Tùy tác nhân và tùy thời điểm mà có sự bất thg ở các cơ quan, mô khác nhau

- tỷ lệ BTBS cao

+ giai đoạn thai :

- từ tuần t9 đến cuối tuần t40.

- là gia đoạn hoàn thiện chức năng => tác nhân tác động vào giai đoạn này sẽ gây ra bất thg về chức năng, nếu tác động quá nặng có thể gây thai chết lưu

- 1 số cơ quan vẫn đang biệt hóa ( tiểu não, vỏ não, hệ sinh dục )=> tác động có thể gây bất thg về hình thái

\* tư vấn di tr:

- lập gia hệ

- thăm khám lâm sàng – lập bệnh án di tr

- xét ngiệm

- tính nguy cơ dt

- cho lời khuyên

- gia đình quyết định

- theo dõi , đánh giá kết quả

Câu 47: nếu định nghĩa BTBS ? phương hướng phòng bệnh tật di tr? Các đối tg cần tư vấn di tr?

\* khái niệm :

- Là tất cả những bất thg ở mức độ cơ thể, tb hoặc phân tử, có thể biểu hiện ngay khi ms sinh hoặ gia đoạn muộn hơn nhưng nguyên nhân là có từ TRƯỚC SINH

\* phương hướng phòng bệnh tật :

+ phòng ngừa trước hôn nhân :

- phát hiện ng mang gen dị hợp tử, mang NST chuyển đoạn, có hiện tg bất đồng nhóm máu hoặc các đb có khả năng di tr cho thế hệ sau => tư vấn di tr phù hợp, tránh những khả năng kết hôn sinh con bệnh

+ phòng bệnh trc khi thụ thai:

- phát hiện vợ/ chồng có phải ng mang gen bệnh hay ko

- có kế hoạch mang thai nên tránh tiếp xúc với các tác nhân độc hại trong môi trg

- khi đã biết gia đình có ng mắc bệnh, tật di tr nên dùng 1 số thuốc đã đk chỉ định để hạn chế phát sinh bệnh tật

+ phòng bệnh sau khi có thai :

- theo dõi sự phát triển của phôi thai, khám thai định kỳ

- thai bình thg => cần sự chăm sóc của gia đình, xã hội và bản thân thai phụ

- thai bất thg => chẩn đoán trc inh để phát hiện những bất thg về NST hoặc đb gen, khi có kết quả chẩn đoán thì cung cấp cho gia đình những tư vấn để họ hiểu và quyết định

- sd liệu pháp gen để điều trị căn nguyên của bệnh

\* đối tg cần tư vấn di tr:

- các cặp vợ chồng đã có lần sinh con bị khuyết tật

- các cặp vợ chồng vô snh hoặc sảy thai , thai chết lưu nhiều lần

- những cặp nam nữ thanh niên trc khi kết hôn muốn biết tình trạng sức khỏe của đứa con sẽ có của mk khi biết 1 trong hai gia đình có ng mắc bệnh, tật di tr nào đó

- những cặp vợ chồng đã cao tuổi ( nam > 55t, vợ >35t) , đặc biệt là phụ nữ cao tuổi muốn biết nguy cơ có thể có về sức khỏe của đứa con của họ

- một số ng làm việc trong môi trg độc hại hoặc tiếp xúc với các tác nhân độc hại

- những ng đã biết mình mang gen bệnh ở trạng thái lặn haowcj mang NST đb có thể di tr cho con

- cặp vợ chồng cần tư vấn để sinh con theo ý muốn

Câu 48: đề hạn chế các bất thường bẩm sinh anh(chị) hãy nêu các pp chẩn đoán trc sinh đã biết? Gen gây ung thư?

\* pp chẩn đoán trc sinh:

+ siêu âm bào thai :

- xác định một số khuyết tật di tr về hình thái : tật của chi, sứt môi, hở hàm, vô não, thoát vị não, não úng thủy, tràn dịch não, thoát vị rốn, dị dạng thận, dị tật tim ..

- quan sát để xác định giới tính của thai

+ chọc dò dịch ối:

- dịch ối sd với các kỹ thuật nhuộm , định lượng hoormon, xét nghiệm sinh hóa, nuôi cấy tb , phân tích AND… => chẩn đoán giới tính của thai nhi, phát hiện một số bệnh tật di tr ở mức NST và AND

- tuy nhiên pp này chỉ thực hiện đk ở tuần 15, khi thai nhi đã to

+ sinh thiết tua rau:

- thực hiện vào tuần t8-t10

- tua nhau thai sd làm tiêu bản NST , phân tích AND, xts nghiệm sinh hóa.. để chẩn đoán bệnh tật di tr

- phối hợp vs pp siêu âm

+ các xét nghiệm khác từ tb của phôi thai:

- lấy máu cuống rốn thai nhi/ tách tb thai nhi từ máu mẹ để chẩn đoán

- tách phôi bào từ các phôi thụ tình trong ống nghiệm để phát hiện bệnh => nân cao chất lg phôi thai , phát hiện các phôi thai bị bệnh

\* các gen gây ung thư: ( oncogen)

- oncogen- virus ( v-oncogen) : có trong virus, chủ yếu trong virus ARN. Do có các gen phiên mã ngược nên khi xâm nhập vào các tb virus tạo ra phân tử lai AND\_ARN từ đó hình thành các AND bổ sung ( c AND) , do vậy pr đk tổng hợp theo mã của virus => kích thích phân bào mạnh mẽ => K

- oncogen tế bào ( c- oncogen) :

- do các prôt-oncogen bình thg có sẵn trong tb bị đột biến tạo thành c-oncogen.

- c-oncogen hoạt động gây K có thể do đb điểm ở nu nào đó, hoặc sự sắp xếp lại của NST gen lai , hoặc bằng sự khếch đại của gen

- chuỗi AND của c-oncogen có trình tự tg tự v-oncogen tuy nhiên proto-oncogen chứa cả đoạn exon và intron => tăng sinh tb mạnh mẽ dẫn đến K

- oncogen thg gặp trong các tb ung thư ko di tr

Câu 49 : cơ chế phát sinh BTBS ? nhóm bệnh rối loạn enz thg dùng biệp pháp điều trị nào là chủ yếu? trình bày và cho vd minh họa?

\* cơ chế phát sinh BTBS:

+ tác động của các tác nhân gây đb, gây quái thai và gây K:

- thg ns tới 3 tác nhân : tác nhân gây đb

tác nhân gây quái thai

tác nhân gây ung thư

- về tác nhân gây quái thai bao gồm :

Tác nhân gây rối loạn VCDT: làm cho 1 mô, cơ quan nào đó phát triển ko nình thg gây kiểu hình quái thai. 1 số chất gây quái thai cũng có thể ây đb và gây ung thư

Tác nhân gây rối loạn quá trình phân bào : : làm cho 1 mô, cơ quan nào đó phát triển ko nình thg gây kiểu hình quái thai

Tác nhân gây chết tb có định hướng : tác động gây chết chỉ 1 loại tb => mô, cơ quan tg ứng ko hình thành hoặc hình thành ko đầy đủ => quái thai

=> 3 loại tác nhân có liên quan vs nhau: có những tác nhân vừa có khả năng gây quái thai, gây đb và gây K nưng cũng có những tác nhân chỉ gây quái thai/ đb/ K

- việc xuất hiện các BTBS còn phụ thuộc vào khả năng tự sửa chữa của các tb và cơ thể bị tác động

Mức phân tử: quá trinhd nhân đôi AND có nhiều sai sót nhưng đều có thể tự điều chỉnh

Mức tb: đứt găỹ NST phần lớn đk hàn gắn lại, các tb có sự sống kém và thg đk thay thế

Mức cơ thể: từ hợp tử hình thành trải qua nhiều giai đoạn , nếu có bất thg thai sẽ bị chết nên khi trg thành tỷ lệ đb sẽ ít đi

- tác động của các tác nhân gây bất thg phôi tahi còn phụ thuộc vào mô bị tác động, phụ thuộc vào quần thể bị tác động

+ tác động của qt cảm ứng phôi:

- ko có 1 loại tổ chức hay phần nhận cảm nào mà ko đáp ứng tác động của tổ chức tố : thg dẫn ts các dị tật ở cơ quan tg ứng

- nơi nhận tổ chức tố bị phân chia

- tổ chức tố tác động vào nơi khác dẫn tới tạng lạc chỗ

- nhiều tổ chức tố sát nhập vào nhau tạo ra các tật dính

- tác động hỗn loạn của tổ chức tố thg ko tạo đk 1 cơ thể hoàn chỉnh

\* pp điều trị chủ yếu:

Phát hiện sớm và điều trị chủ yếu bằng pp tránh các chất mà cơ thể ko chuyển hóa đk trong chế độ ăn và tránh các tác nhân kích thích gây ra các đợt tiên phát cấp tính của bệnh

- bệnh galactose máu : sd pp tránh , khi trẻ còn bú, thay sữa mẹ bằng sữa đã loại trừ galacrose rất hiệu quả. Khi trẻ lớn lên sẽ có thêm con đường chuyển hóa khác nên các rối loạn do thức ăn có galctose cũng giảm bớt

- bệnh porphyrin cấp từng cơn : tránh sử dụng thuốc barbiturate, kháng sinh sunfamid, thuốc chống co giật, thuốc steroid…hoặc tránh tiếp xúc vs ámt ở bệnh porphyrin cấp thuộc hc

Câu 50: có mấy phương pháp điều trị bệnh tật di truyền ở người? Trình bày về nguyên tắc của các phương pháp điều trị đó. Bệnh phenylxeto niệu, bệnh Galactose và bệnh Hemophilia thì thường dùng phương pháp điều trị như thế nào? Cho biết mẹ là kiểu gen dị hợp tử về bệnh trên thì KH của mẹ ntn, có biểu hiện bệnh không, tại sao? Nguy cơ di tr cho con của họ ntn biết rằng các ông bố hoàn toàn khỏe mạnh?

\* pp điều trị bệnh tật di tr ở người: Có 2 pp điều trị bệnh tật di tr chính:

+ pp điều trị đặc hiệu:

- pp tránh: áp dụng khi xác định được cơ thể ko co kahr năng chuyển hía được một số chất nào đó. Cách điều trị là tránh và loại bỏ những chất cơ thể không chuyển hóa đk trong chế độ ăn, đk gọi là điều trị bằng tiết chế dinh dưỡng

- pp bổ sung: áp dụng trong th cơ thể ko tổng hợp đk một số chất cần thiết. Điều trị bằng cánh bổ sung cho cơ thể nhũng chất cần thiết đó

- pp loại bỏ : trong 1 số bệnh di tr có sự tích lũy quá mức các spch hoặc xuất hiện các sp có độc đối với cơ thể , loại bỏ các chất này ra khỏi cơ thể là biệ pháp điều trị có hiệu quả.

- liệu pháp gen: đa số các bệnh tật di tr là do đột biến gen, điều trị gen là pp chữa căn nguyên của bệnh, sự kiện giải mã gen đã mở ra triển vọng lớn cho điều trị gen. Điều trị gen có thể ở tb sinh dưỡng, các dong tb tại giao tử hoặc dòng tb gốc :

> liệu pháp điều trị bằng tb sinh dưỡng:

- liệu pháp thay thế gen

- liệu pháp bất hoạt gen

- pp tiêm trực tiếp AND vào mô đặc hiệu

> điều trị bằng liệu pháp tb tạo giao tử

> pp điều trị bằng tb gốc

+ pp điều trị không đặc hiệu: gồm các pp điều trị triệu chứng :

- phẫu thuật chỉnh hình: được dùng trong các dị tật về hình thái như sứt môi, hở hàm, thừa ngón, dính ngón, dị dạng cơ quan SD..

- pp thể dục liệu pháp: áp dụng trong các th bệnh loạn dưỡng cơ, thg kết hợp vs pp bổ sung

- pp tr máu : thg áp dụng trong các bệnh về máu, các th có tăng hủy tb máu + cắt lách => giảm tốc độ hủy tb máu

- pp dùng hoocmon : áp dụng trong các th rối loạn giới hay chậm phát triển thể chất, nhi tính

\* nguyên tắc :

- phát hiện sớm, điều trị sớm

- điều trị lâu dài

- dùng pp điều trị thích hợp cho từng bệnh

\* các bệnh :

+ bệnh phenylxeton niệu: sd pp tránh, cần loại bỏ phenylalanin trong thức ăn , tuy nhiên việc này ko đơn giản vì Phe coa trong hầu hết các protein

+ bệnh galactose máu : sd pp tránh , khi trẻ còn bú, thay sữa mẹ bằng sữa đã loại trừ galacrose rất hiệu quả. Khi trẻ lớn lên sẽ có thêm con đường chuyển hóa khác nên các rối loạn do thức ăn có galctose cũng giảm bớt

+ bệnh hemophilia : sd pp truyền máu, tr thay thế huyết tg hoặc yếu tố đông máu

\* mẹ…:

- mẹ mang kiểu gen dị hợp tử có KH bình thg và ko biểu hiện bệnh vì các bệnh này đều di tr gen lặn trên NST thg hoặc NST X, ở kg dị hợp ko biểu hiện thành bệnh.

- bệnh phenylxeton niệu và galactose máu di tr lặn/nst thường (Aa) + bố hoàn toàn khỏe mạnh ( AA) => sinh con 50% mang gen bệnh ở trạng thái dị hợp tử

- bệnh hemophilia di tr lặn/ X ( XAXa)+ bố (XAY) => con gái hoàn toàn bthg, 50% mang gen bệnh ở dạng dị hợp tử, con trai có 50% bị bệnh

**Tài liệu tham khảo:**

*Sở dynasty.*