BRING ME BACK

NỘI DUNG

[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. 5](#_Toc26869473)

[Câu 2. Trình bày các tiêu chuẩn phân loại NST người và đặc điểm NST X ở người? 6](#_Toc26869474)

[Câu 3. Trình bày đặc điểm của NST Y và vật thể giới tính Barr ở người. 6](#_Toc26869475)

[Câu 4. Trình bày đặc điểm NST giới tính X và vật thể dùi trống ở người? 7](#_Toc26869476)

[Câu 5. Kể tên các phương pháp nghiên cứu di truyền ở người vận dụng trong cộng đồng. Trình bày phương pháp làm tiêu bản NST người? 8](#_Toc26869477)

[Câu 6. Định nghĩa karyotype và nêu các nguyên tắc khi lập karyotype. Nêu đặc điểm nếp vân da bàn tay ở người? 8](#_Toc26869478)

[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. 10](#_Toc26869479)

[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? 11](#_Toc26869480)

[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. 13](#_Toc26869481)

[Câu 10. 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 lặn 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. 14](#_Toc26869482)

[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. 15](#_Toc26869483)

[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 hậu quả chết thai nam và nêu đặc điểm của kiểu di truyền này. 16](#_Toc26869484)

[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 di truyền 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. 17](#_Toc26869485)

[Câu 14. Trình bày về phân loại các bệnh rối loạn vật chất di truyền ở người, mỗi nhóm bệnh cho một ví dụ minh họa (không lấy ví dụ lặp lại). Cho hội chứng Huntington, trình bày đặc điểm di truyền của hội chứng này. 18](#_Toc26869486)

[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 ADN. 19](#_Toc26869487)

[Câu 16. Cho các mẹ bị bệnh Phenylceton niệu, Fructose 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 ADN. 20](#_Toc26869488)

[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. 21](#_Toc26869489)

[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. 22](#_Toc26869490)

[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? 23](#_Toc26869491)

[Câu 20. Trong cơ sở di 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? 23](#_Toc26869492)

[Câu 21. Trong di truyền nhóm máu Rh ở người, hãy xác định 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 Rh và ứng dụng của hệ kháng nguyên HLA ở người. 24](#_Toc26869493)

[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? 25](#_Toc26869494)

[Câu 23. Hội chứng Down ở người, hãy xác định thuộc loại nhóm bệnh di truyền nào? Có mấy loại hội chứng Down, là loại nào? Cho 2 ví dụ minh họa. Nguy cơ di truyền về bệnh tật này như thế nào? Nêu biểu hiện lâm sàng chủ yếu của hội chứng Down. 25](#_Toc26869495)

[Câu 24. Hội chứng Down lệch bội ở người, hãy trình bày cơ chế phát sinh down thuần, xét nghiệm đặc hiệu và kết quả. Có một người karyotype là 45, XO trình bày cơ chế hình thành karyotype đó. Các bệnh trên có di truyền được hay không, Tại sao? 26](#_Toc26869496)

[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? 28](#_Toc26869497)

[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. 28](#_Toc26869498)

[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. 29](#_Toc26869499)

[Câu 28. Cho hội chứng Philadelphia 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. 29](#_Toc26869500)

[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. 30](#_Toc26869501)

[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? 30](#_Toc26869502)

[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? 31](#_Toc26869503)

[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. 32](#_Toc26869504)

[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. 33](#_Toc26869505)

[Câu 34. Nêu đặc điểm chung của hội chứng hồng cầu liềm, hội chứng 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. 34](#_Toc26869506)

[Câu 35. Cho hội chứng 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. 35](#_Toc26869507)

[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. 36](#_Toc26869508)

[Câu 37. Trình bày phân loại nhóm bệnh rối loạn các phân tử protein không là men ở người. Cho hội chứng Hemophialia ở người, nêu cơ chế phát sinh bệnh, xét nghiệm đặc hiệu, biểu hiện lâm sàng và tiên lượng. 36](#_Toc26869509)

[Câu 38. Trình bày phân loại bệnh rối loạn enzym ở người và hậu quả của kiểu rối loạn này. Với mỗi loại kể tên một bệnh để minh họa, nêu tính chất di truyền và xét nghiệm đặc hiệu. 38](#_Toc26869510)

[Câu 39. Cho bệnh Phenylceton 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. 39](#_Toc26869511)

[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. 40](#_Toc26869512)

[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 calci ở người và biểu hiện lâm sàng chủ yếu của bệnh. 41](#_Toc26869513)

[Câu 42. Bệnh Porphyrin cấp từng cơn ở người, hãy xác định nhóm bệnh di truyền, tính chất di truyền, cơ chế phát sinh, biểu hiện lâm sàng, tiên lượng, xét nghiệm đặc hiệu. 42](#_Toc26869514)

[Câu 43. Một trẻ trai 3 tháng tuối đến khám với biểu hiện mẹ không có sữa phải ăn sữa bò, cứ ăn là rối loạn tiêu hóa kéo dài, vàng da, gan lách to, cơ thế suy kiệt. Anh chị nghĩ đến hội chứng nào? Để chẩn đoán làm xét nghiệm gì, kết quả như thế nào? Cơ chế phát sinh. Bệnh ancapton (alkapton) niệu ở người và biểu hiện lâm sàng chủ yếu. 44](#_Toc26869515)

[Câu 44. Nêu định nghĩa bất thường bẩm sinh và cho ví dụ. Trình bày đặc điểm sinh học về tế bào gây ung thư và kể tên các biện pháp dùng trong điều trị ung thư đã biết. 45](#_Toc26869516)

[Câu 45. Phân biệt bất thường bẩm sinh và bất thường mắc phải. Đặc điểm sinh học của tế bào ung thư. 46](#_Toc26869517)

[Câu 46. Nêu nguyên nhân gây bất thường bẩm sinh và các giai đoạn chủ yếu của bất thường bẩm sinh. Anh chị cần thực hiện các bước tư vấn tư vấn di truyền như nào? 46](#_Toc26869518)

[Câu 47. Nêu định nghĩa bất thường bẩm sinh. Trình bày phương hướng phòng bệnh tật di truyền và các đối tượng cần tư vấn di truyền. 48](#_Toc26869519)

[Câu 48. Để hạn chế các bất thường bẩm sinh anh (chị) hãy nêu các phương pháp chẩn đoán trước sinh đã biết. Trình bày về gen gây ung thư. 49](#_Toc26869520)

[Câu 49. Trình bày cơ chế phát sinh bất thường bẩm ở người. Với nhóm bệnh rối loạn enzym thường dùng biệp pháp điều trị nào là chủ yếu? Trình bày và cho ví dụ minh họa. 50](#_Toc26869521)

[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 Phenylceton 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 kiểu hình của mẹ như thế nào, có biểu hiện bệnh không, tại sao? Nguy cơ di truyền cho con cái của mẹ như thế nào biết rằng các ông bố hoàn toàn khỏe mạnh? 52](#_Toc26869522)

# 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 phân 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 tỷ 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 một đến đôi số thứ hai hai. Đôi số thứ hai ba 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 thứ hai ba, 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.

# 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, ghép đôi XY.
* 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:

* Đặc điểm cơ bản như đã trình bày ở phần quan sát [câu 1](#_Câu_1._Hãy).
* 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 hoạt 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 đã trình bày ở [câu 1](#_Câu_1._Hãy).

# Câu 4. Trình bày đặc điểm NST giới tính X và vật thể dùi trống ở người?

1. Đặc điểm NST giới tính X được trình bày ở [câu 2](#_Câu_2._Trình).

2. Vật thể dùi trống.

* 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. 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 bằng 1/40 nhân.
* 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 trưng cho giới và một số bệnh rối loạn nhiễm sắc thể.

# Câu 5. Kể tên các phương pháp nghiên cứu di truyền ở người vận dụng trong cộng đồng. Trình bày phương pháp làm tiêu bản NST người?

1. Các phương pháp nghiên cứu di truyền ở người đã trình bày ở [câu 1](#_Câu_1._Hãy).

2. 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 – 18tuần), gai rau (thai 12 – 14tuần 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 – 6lần.
* 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 50cm 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 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: Gò cái (I), gò giữa ngón trỏ và ngón giữa (II), gò giữa ngón giữa và ngón nhẫn (III), gò giữa ngón nhẫn và ngón út (IV), gò dưới ngón út phía bờ trụ (V).
* Lòng bàn tay có 3 nếp gấp chính nếp dọc, nếp ngang gần, nếp ngang xa. Đôi khi gặp 2 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), có 1 chạch ba. 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 2 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 kỳ. 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:

* Phương pháp di truyền tế bào: 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.
* Có 5 kiểu gen (XAXA, XAXa, XaXa, XAY, XaY), 4 kiểu hình là nam bình thường và bị bệnh, nữ bình thường và bị bệnh. Có 6 kiểu giao phối nhưng phổ biến nhất là XAXa x XAY.
* Do đột biến mới phát sinh trong quá trình tạo giao tử ở bố hoặc mẹ, Hemophilia A là 3x10-6 và Hemophilia B là 2x10-5.
* Bệnh di truyền không liên tục.
* Tỷ lệ mắc bệnh thấp.
* Gặp chủ yếu ở nam, hiếm gặp ở nữ.
* Vai trò di truyền của bố và mẹ cho con là khác nhau:
* Mẹ bệnh thì 100% con trai bị bệnh và con gái mang gen gây bệnh.
* Bố bệnh thì con trai không thể mang bệnh từ bố và 100% 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 tỷ lệ NST bị bất hoạt trong quá trình phát triển phôi.
* 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 thứ nhất:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 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 hai:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 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:

* 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:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| STT | Loại băng nhuộm | Kỹ thuật nhuộm | Kết quả quan sát |
| 1 | Băng Q | Nhuộm bằng phẩm nhuộm huỳnh quang (quinacrin mustard 0,05% hoặc quinacrin dihydrocloric 0,5%) | 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. |
| 2 | Băng G | 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. | Dưới kính hiển vi quang học thấy các băng bắt màu thuốc nhuộm sẫm và nhạt xen kẽ.  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.  Tiêu bản được lưu trữ lâu hơn, tiện cho nghiên cứu. |
| 3 | Băng R | Được xử lý bằng các dụng dịch earle lần lượt với pH 5,3 và 6,5 ở 87oC, rửa tế bào 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. |
| 4 | Băng C | Được xử lý bằng dung dịch muối hoặc kiềm và nhiệt độ cao, sau đó nhuộm bằng giemsa. | Quan sát dưới kính hiển vi 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. |
| 5 | Băng T | Cải tiến từ kỹ thuật băng R, giúp phân biệt một số 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. |
| 6 | Băng N | Có thể dùng AgNO3 hoặc không và phải trải qua giai đoạn thuốc hiện. | 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:
* Rối loạn số lượng NST thường như hội chứng Down do có 3 NST số 21.
* Rối loạn số lượng NST giới như hội chứng Turner.
* 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 vành tai.
* Rối loạn di truyền đa gen đa nhân tố như sứt môi, hở hàm ếch.
* Rối loạn gen trên ty thể ví dụ bệnh Alzheimer do ty thể.

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 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).
* Có 6 kiểu giao phối nhưng hay gặp nhất là Aa x aa (con cái của họ 50% mắc bệnh và 50% lành).
* 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.
* Khả năng mắc bệnh của nam và nữ như nhau.
* Gen được truyền trực tiếp từ bố mẹ sang con cái. 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 làm 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 hiện lâm sàng và phân tích ADN phát hiện gen đột biến.

# Câu 10. 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 lặn 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 tật do rối loạn vật chất di truyền và chứng Cholesterol máu đã trình bày ở [câu 9](#_Câu_9._Trình).

2. Đặc điểm di truyền gen lặn 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 lành và acid amin kiểu hình bị lành. Nếu trội không hoàn toàn 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).
* Có 6 kiểu giao phối nhưng hay gặp nhất là Aa x Aa (con cái của họ 25% mắc bệnh và 75% lành).
* 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.
* Khả năng mắc bệnh của nam và nữ như nhau.
* Gen được truyền trực tiếp từ bố mẹ sang con cái. 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.

1. Tính chất di truyền của bệnh Hemophilia đã trình bày ở [câu 8](#_Câu_8._Một).

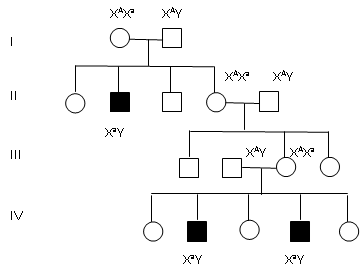
2. Đặc điểm của mẹ dị hợp tử gen bệnh:

* 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 một trong hai NST X ở nữ bị bất hoạt sớm ngẫu nhiên trong thời kì đầu của phôi, sau đó qua quá trình phân bào tạo cơ thể ở trạng thái khảm giữa các tế bào có mang alen lặn nằm trên NST X bất hoạt và các tế bào 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 sẽ có kiểu gen XAY:

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

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 minh họa (không bao gồm chú thích):



# 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 hậu 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 4 kiểu hình là nam bình thường và bị bệnh, nữ bình thường và bị bệnh.
* Có 6 kiều giao phối nhưng phổ biến nhất là XaXa x XaY hoặc XaXa x XAY.
* Bệnh di truyền liên tục.
* Tần số cao (> 50%).
* Cả hai 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.
* Vai trò di truyền của bố và mẹ là khác nhau:
* 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 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 một trong hai NST X trong thời kỳ đầu của phôi nên tỷ lệ các tế bào chứa NST hoạt động mang alen trội thay đổi dẫn đến biểu hiện bệnh biến thiên.
* Ví dụ bệnh còi xương kháng vitamin D.
* Phả hệ minh họa (không bao gồm chú thích):

2. Đặc điểm di truyền gen trội trên NST X gây hậu 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 dị hợp tử do nhận một 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.
* Con của người nữ bị bệnh có tỷ lệ khoảng 1 con gái không bị bệnh : 1 con gái dị hợp tử : 1 con trai lành.

# 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 di truyền 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. Bệnh di truyền đa nhân tố:

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

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

* 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.
* Nguy cơ tái mắc ở các thế hệ càng xa với bệnh nhân thì càng giảm: Họ hàng càng xa bệnh nhân sẽ có kiểu gen càng ít giống với bệnh nhân nên nguy cơ tái mắc càng ít.
* Nguy cơ tái mắc tăng theo số người mắc trong gia đình.
* 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.
* Khi có sự khác biệt về tỷ lệ biểu hiện bệnh giữa nam và nữ thì giới có tỷ lệ bệnh cao hơn sẽ có ngưỡng bệnh thấp: Tỷ 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, tỷ lệ bệnh cao nhưng số lượng gen truyền cho thế hệ sau ít.
* Ví dụ tật sứt môi nứt khẩu cái:
* Họ hàng bậc một của bệnh nhân có tỷ lệ tái mắc là 4,1%, họ hàng bậc hai là 0,8%, từ điều này có thể sử dụng nguyên tắc thứ nhất và thứ hai để dự đoán nguy cơ tái nhiễm.
* Nếu trong gia đình có bố hoặc mẹ bị bệnh, thì tỷ lệ mắc ở đời con là 4%, nhưng tỷ lệ tăng lên 10% nếu cả bố và mẹ cùng bị bệnh là nguyên tắc thứ ba.
* Tỷ lệ tái mắc chung của bệnh ở họ hàng bậc một là 4%, tuy nhiên nếu trẻ chỉ bị sứt môi một bên, không bị nứt khẩu cái thì tỷ lệ tái mắc ở họ hàng bậc một chỉ khoảng 2,5%, nếu trẻ bị sứt môi hai bên và nứt khẩu cái thì tỷ lệ tái mắc là 6% theo nguyên tắc thứ tư.
* Tỷ lệ mắc ở nam cao hơn nữ, ngưỡng bệnh ở nam thấp hơn nữ là nguyên tắc thứ năm.

3. Bệnh u nguyên bào võng mạc:

* Bệnh u nguyên bào võng mạc là bệnh do di truyền alen trội trên NST thường với tính thấm 90% (bình thường gen kháng u là trội) ở cả hai mắt.
* Biểu hiện là mắt đỏ hoặc mắt xanh như mắt mèo ở cả hai mắt, có kèm theo tăng nhãn áp, lác, giảm thị lực, hủy hoại chức năng thị giác, thậm chí dẫn tới mù loà.
* Bệnh phổ biến ở trẻ em với tần số 1/20000.
* Gen bệnh Rb-1 nằm trên NST số 13 (13q14) hoặc mất đoạn chứa gen kháng u trên 13q. Chức năng gen liên quan đến vấn đề phosphoryl và phân bào.
* Mang những đặc tính di truyền của gen trội trên thường về kiểu gen, kiểu hình, tính liên tục, tỷ lệ mắc bệnh, tỷ lệ nam/nữ mắc bệnh và khả năng di truyền của bố mẹ.
* Có 2 thể:
* Thể di truyền: U cả hai mắt, hay gặp ở trẻ, biểu hiện sớm. Nguyên nhân do có sẵn một gen đột biến được di truyền từ bố hoặc mẹ và phát sinh thêm đột biến thứ hai gây u cùng tế bào võng mạc.
* Thể không di truyền: U ở một mắt, gặp ở người lớn do hai đột biến mới phát sinh cùng một tế bào võng mạc gây u.

# Câu 14. Trình bày về phân loại các bệnh rối loạn vật chất di truyền ở người, mỗi nhóm bệnh cho một ví dụ minh họa (không lấy ví dụ lặp lại). Cho hội chứng Huntington, trình bày đặc điểm di truyền của hội chứng này.

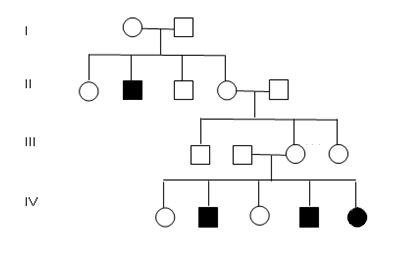
1. Bệnh do rối loạn vật chất di truyền ở người đã trình bày ở [câu 9](#_Câu_9._Trình).

2. Hội chứng Huntington:

* Hội chứng Huntington là bệnh di truyền gen trội trên NST thường.
* Mang những đặc điểm di truyền của gen trội trên thường về kiểu gen, kiểu hình, tính liên tục, tỷ lệ mắc bệnh (1/20000 ở Châu Âu), tỷ lệ nam/nữ mắc bệnh và khả năng di truyền của bố mẹ như đã trình bày ở [câu 9](#_Câu_9._Trình).
* 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 thường biểu hiện muộn, hơn 70% bệnh nhân biểu hiện bệnh ở sau tuổi 30 – 61 khi đã lập gia đình bởi vậy thường di truyền gen bệnh cho thế hệ sau. Bệnh chỉ có 6,5% biểu hiện trước 25 tuổi, có thể phát hiện sớm ở trẻ 2 tuổi.
* Gen bệnh nằm trên NST số 4 (4p16.3). Ở người bình thường bộ ba mã hóa CAG lặp lại 11-35 lần, người bị Huntington có từ 36-100 lần nhắc lại.
* Trong quần thể đa số bệnh nhẹ không ảnh hưởng đến sinh tồn và sinh sản. Trường hợp đồng hợp tử thường tử vong, bệnh nặng hoặc có thể chết thai nên hiếm gặp.
* Người dị hợp tử biểu hiện bệnh hoặc không tùy theo mức độ thấm của gen .
* Người bình thường kết hôn với người bình thường thì con bình thường và gen bệnh đã bị loại bỏ khỏi thế hệ sau.

# 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 ADN.

* Bệnh Galactose máu là bệnh rối loạn đơn gen của chuyển hóa carbohydrat, phổ cập nhất, bao gồm 3 rối loạn bẩm sinh của chuyển hóa:
* Thể điển hình do sự thiếu hụt galactose-1-phosphate uridyl transferase (G1PUT). Biểu đục nhân mắt, chậm trí tuệ, xơ gan.
* Thiếu hụt galactokinase. Biểu hiện đục nhân mắt.
* Thiếu hụt UDP-epimerase.
* Bệnh thuộc nhóm rối loạn tổng hợp enzym.
* Bệnh thuộc nhóm rối loạn di truyền kiểu Melden, cụ thể di truyền gen lặn trên NST thường.
* Mang những đặc điểm di truyền của gen trội trên thường về kiểu gen, kiểu hình, tính liên tục, tỷ lệ mắc bệnh, tỷ lệ nam/nữ mắc bệnh và khả năng di truyền của bố mẹ như đã trình bày ở [câu 10](#_Câu_10._Trình).
* Phả hệ minh họa (không chú thích):



* Những người dị hợp tử của rối loạn này có một nửa số enzym so với người bình thường nhưng do cơ chế điều chỉnh của cơ thể mà kiểu hình bình thường, 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 ADN, ta có thể:
* Dựa vào biểu hiện lâm sàng của bệnh trình bày [câu 45](#_Câu_40._Bệnh).
* Định lượng glactose, glucose máu.
* Xác định bằng phương pháp hóa sinh đo sự thiếu hụt G1PUT, galactokinase trong máu. Có thể phát hiện bằng kỹ thuật sắc ký giấy.

# Câu 16. Cho các mẹ bị bệnh Phenylceton niệu, Fructose 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 ADN.

* Phenylceton niệu, Fructose niệu và bạch tạng đều là những bệnh liên quan đến rối loạn tổng hợp enzym:
* Phenylceton niệu rối loạn chuyển hóa phenylalanin.
* Fructose niệu là rối loạn chuyển hóa cacbonhydrat.
* Bạch tạng là rối loạn chuyển hóa tyrosin.
* Các bệnh trên cùng thuộc nhóm bệnh rối loạn di truyền kiểu Melden, cụ thể là di truyền gen lặn trên NST thường.
* Mang những đặc điểm di truyền của gen trội trên thường về kiểu gen, kiểu hình, tính liên tục, tỷ lệ mắc bệnh, tỷ lệ nam/nữ mắc bệnh và khả năng di truyền của bố mẹ như đã trình bày ở [câu 10](#_Câu_10._Trình).
* Để chuẩn đoán xác định được người bệnh, người mang gen bệnh mà không cần phân tích ADN, ta thường làm các xét nghiệm định lượng xác định các sản phẩm enzym bị thiếu hụt và định lượng các sản phẩm ứ đọng bài tiết tăng lên trong nước tiểu.
* Chẩn đoán phenylceton niệu:
* Lâm sàng:
* Do phenylalanin ứ đọng ở mô thần kinh nên trẻ có dấu hiệu hư hại thần kinh trung ương.
* Trẻ đầu nhỏ, chậm phát triển trí tuệ (IQ < 20), có trạng thái bị kích thích, co giật, tăng trương lực cơ, tăng phản xạ, thể lực chậm phát triển.
* Kèm theo biểu hiện da trắng, tóc màu vàng, mắt xanh.
* Xét nghiệm xác định:
* Định lượng phenylalanin trong máu và dịch cơ thể tăng trên 20 mg/dL, bình thường trong máu là 1-3mg/dL và dịch cơ thể là 7mg/dL.
* Định lượng phenylpyruvic và hydroxy phenyl acetic tăng trong nước tiểu.
* Định lượng tyrosin máu bình thường hoặc giảm.
* Đo hoạt độ enzym phenylalanin hydroxylase trong huyết tương thấy thiếu hụt hoàn toàn so với bình thường. Người lành mang gen bệnh thấy hoạt độ enzym thiếu hụt 50%.
* Xét nghiệm ADN tìm đột biến.
* Định tính nước tiểu bằng FeCl3, xuất hiện màu xanh chứng tỏ phenylalanin dương tính.
* Điện di máu giọt máu không di chuyển, thấm ngay vào giấy chứng tỏ phenylalanin dương tính.
* Có thể áp dụng phương pháp Guthrie, định lượng mức phenylalanin trong máu, có thể sàng lọc thời kỳ mới sinh.
* Chẩn đoán fructose niệu:
* Lâm sàng:
* Trẻ khi ăn hoa quả chín thì bị rối loạn tiêu hóa như nôn, ỉa chảy.
* Gan to, chậm lớn.
* Xét nghiệm xác định:
* Định lượng fructose máu tăng.
* Định lượng fructose niệu dương tính.
* Định lượng glucose máu âm tính.
* Đo hoạt độ enzym fructosekinase trong huyết tương thấy thiếu hụt hoàn toàn so với bình thường. Người lành mang gen bệnh thấy hoạt độ enzym thiếu hụt 50%.
* Chẩn đoán bạch tạng:
* Lâm sàng:
* Da trắng, tóc trắng hoặc vàng rơm, đồng tử xanh nhạt nhưng khi ra ngoài nắng có màu đỏ.
* Mắt thiếu huyết sắc tố nên người bệnh sợ ánh sáng.
* Xét nghiệm xác định:
* Ủ chân tóc bệnh nhân với dung dịch tyrosin, chân tóc sẽ chuyển màu đen nếu có tyrosinase, nếu không có chân tóc sẽ không chuyển màu.
* Đo hoạt độ enzym tyrosinase trong huyết tương thấy thiếu hụt hoàn toàn so với bình thường. Người lành mang gen bệnh thấy hoạt độ enzym thiếu hụt 50%.

# 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.

1. Nhóm máu A:

* 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.

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

* Chi phối di truyền hệ nhóm máu ABO gồm ba gen ở ba locus khác nhau là locus ABO trên NST 9, locus Hh và locus Sese trên NST 19.
* Các alen IA và i thuộc cùng một locus NST số 9 quy định tính chất kháng nguyên của hồng cầu và kháng thể của huyết thanh. Do phản ứng kháng nguyên – kháng thể phức tạp IA chia thành IA1và IA2. IA1 trội hơn IA2, cả IA1 và IA2 trội hơn i.
* Bản chất kháng nguyên của nhóm máu A là các glycoprotein – sản phẩm chuyển hóa của các enzym xác định, các enzym này là sản phẩm của các gen IA1, IA2 và gen H:
* Khi cơ thể có gen H mã hóa cho enzym fucosyl transferaza thì enzym này sẽ gắn một L – fucosa lên tiền tố có bản chất glycoprotein, chuyển tiền tố này thành kháng nguyên H trên bề mặt hồng cầu:
* Khi cơ thể có gen IA mã hóa cho enzym N-axetyl-galactozamin transferase thì enzym này xúc tác cho việc gắn nhóm N-axetyl-galactozamin vào chất H tạo kháng nguyên 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.
* Có 10 kiểu gen có thể có của người có nhóm máu A:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| HHIA1IA1 | HHIA1IA2 | HHIA2IA2 |
| HhIA1IA1 | HhIA1IA2 | HhIA2IA2 |
| HHIA1i | HHIA2i | HhIA1i và HhIA2i |

# 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.

1. Nhóm máu B:

* Di truyền nhóm máu ABO ở người thuộc kiểu 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.

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

* Chi phối di truyền hệ nhóm máu ABO gồm ba gen ở ba locus khác nhau là locus ABO trên NST 9, locus Hh và locus Sese trên NST 19.
* Các alen IB và i thuộc cùng một locus NST số 9 quy định tính chất kháng nguyên của hồng cầu và kháng thể của huyết thanh. IB trội hơn i.
* Bản chất kháng nguyên của nhóm máu B là các glycoprotein – sản phẩm chuyển hóa của các enzym xác định, các enzym này là sản phẩm của các gen IB và gen H:
* Khi cơ thể có gen H mã hóa cho enzym fucosyl transferaza thì enzym này sẽ gắn một L-fucosa lên tiền tố có bản chất glycoprotein, chuyển tiền tố này thành kháng nguyên H trên bề mặt hồng cầu:
* Khi cơ thể có gen IB mã hóa cho enzym galactose transferase thì enzym này xúc tác cho việc gắn nhóm D-galactose vào chất H tạo kháng nguyên A:
* 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.
* Có 4 kiểu gen có thể có của người có nhóm máu B:

|  |  |
| --- | --- |
| HHIBIB | HHIBi |
| HhIBIB | HhIBi |

# 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.
* Cơ sở di truyền hình thành kháng nguyên của người nhóm máu AB trình bày tương tự [câu 17](#_Câu_17._Trong) và [câu 18](#_Câu_18._Trong).
* 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:
* 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 di 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 nhiên kháng A và kháng B.
* Nhóm máu O được hình thành trong cơ thể người có kiểu gen ii hoặc hh:
* Với kiểu người có kiểu gen ii, các enzym chi phối sự tạo thành kháng nguyên A (N-axetyl-galactozamin transferaza) và kháng nguyên B (galactose transferase) không được tạo thành. 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. Chính vì sự liên quan lệ thuộc như trên nên hệ nhóm máu ABO còn gọi là nhóm máu ABH.
* Một người có nhóm máu “O Bombay” sẽ có kiểu gen “hh + các kiểu gen của ABO”.

# Câu 21. Trong di truyền nhóm máu Rh ở người, hãy xác định 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 Rh 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.
* Bình thường máu người Rh âm không có kháng thể, chỉ khi có hồng cầu người Rh dương xâm nhập vào cơ thể mới sinh kháng thể chống lại.
* Cơ sở di truyền nhóm máu Rh ở người:
* Người ta phân huyết thanh kháng Rh thành các loại kháng C, kháng E và kháng D, trong đó kháng D là quan trọng nhất. Tương ứng kháng huyết thanh là các kháng nguyên Rh gồm các yếu tối C, D, E. Tất cả hồng cầu có kháng nguyên D đều là Rh dương.
* Hệ thống kháng nguyên Rh hình thành bởi 3 gen không alen Cc, Dd, Ee nằm trong 3 locus thuộc cặp NST số 1. Do 3 alen này liên kết rất chặt chẽ tới mức trao đổi chéo rất khó xảy ra nên chúng được di truyền như một phức hợp, trong đó có 8 loại tổ hợp về tập hợp 3 locus trên NST như sau DCE, DCe, DcE, Dce, dCE, dCe, dcE và 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: Truyền máu Rh dương cho người Rh âm lần thứ nhất không có phản ứng nhưng trong cơ thể người Rh âm sẽ sản xuất ra kháng thể chống lại yếu tố Rh. Khi truyền lần thứ hai sẽ gây phản ứng ngưng kết gây sốc truyền máu.
* Giải thích cơ chế gây sảy 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. Những lần sinh sau, nếu con Rh dương thì càng bị nặng hơn do cơ thể mẹ đã có sẵn kháng thể chống Rh.
* Ứng dụng của hệ kháng nguyên HLA ở người (hệ thống kháng nguyên bạch cầu 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. HLA liên kết với một số bệnh vì thế có thể chẩn đoán một số bệnh chia làm 2 nhóm:
* Nhóm bệnh liên kết với HLA như nhiễm sắt mô Hogkin.
* Nhóm bệnh liên quan với HLA như viêm cột sống, viêm đa khớp dạng thấp.

# 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?

1. Cơ sở di truyền và đặc tính của hệ kháng nguyên HLA:

* 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 có mặt trên các tế bào có nhân của mọi mô trừ tinh trùng và tế bào trophoblast của rau thai. Kháng nguyên này có mặt nhiều nhất ở tổ chức lympho, tổ chức liên võng nội mô, ngoài ra còn có ở lách, gan, phổi, v.v.
* 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) gồm 4 gen chủ yếu A, B, C, D với 7 locus được phát hiện (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 một phân tử glycoprotein I gồm một 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 hai chuỗi polypeptide (alpha và beta) kết hợp carbohyrat.
* Lớp III: Nằm giữa 2 lớp trên. Đó là các gen của bổ thể. Giữa các gen của lớp III có gen CYP21A và CYP21B gen mã hóa cho tổng hợp hormon thượng thận.
* Các đặc tính của hệ kháng nguyên HLA:
* Di truyền theo bộ đơn bội: Mỗi người thừa hưởng nguyên vẹn một bộ gen HLA từ bố và mẹ.
* Tính đa hình: Các gen của hệ HLA thường ở trạng thái dị hợp, tạo nên tính đa hình của hệ HLA. Chính sự đa hình của HLA góp phần tạo nên tính đa dạng và đặc trưng của từng cá thể.
* Tình đồng trội: Mỗi gen của phức hợp gen trên đều nhiều alen, các alen của HLA đều đồng trội với nhau và liên kết chặt chẽ cùng nhau.

2. Phương diện di truyền của người nhóm máu O trình bày ở [câu 20](#_Câu_20._Trong).

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

* Hội chứng Down thuộc nhóm rối loạn NST, cụ thể hơn là rối loạn số lượng NST.
* Có 3 loại hội chứng Down:
* Down thuần.
* Chiếm 92%. Cơ thể chỉ mang một dòng tế bào bất thường.
* Karyotype “47, XX, +21” hoặc “47, XY, +21”.
* Do sự phân ly cặp NST 21 trong giảm phân bị rối loạn. Hoặc trong phân bào lần thứ nhất của phôi tạo hai dòng tế bào 45 NST và 47 NST, sau đó dòng 45 NST bị tiêu biến chỉ còn dòng 47 NST.
* Down khảm:
* Chiếm 2 – 3%. Thể chứa hai dòng tế bào bình thường và bất thường.
* Karyotype “46, XX/47, XX, +21” hoặc “46, XY/47, XY, +21”.
* Rối loạn trong quá trình phân cắt hợp tử từ lần thứ hai trở đi tạo thành dòng tế bào 45 NST và 47 NST bên cạnh dòng thường sau đó dòng 45 NST bị tiêu bến.
* Down chuyển đoạn.
* Chiếm 4 – 5%. Cơ thể có 46 NST với 2 NST số 21, NST số 21 thứ ba được chuyển đoạn với các NST tâm đầu khác trong bộ NST hay gặp là NST 13, 14, 15 (nhóm D) hoặc 21, 22 (nhóm G).
* Karyotype “46, XX, t(13, 21)” hoặc “46, XY, t(14, 21)”.
* Nguy cơ di truyền về bệnh Down:
* Hội chứng 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.
* Tỷ lệ giới tính 3 nam: 2 nữ.
* Tỷ lệ con mắc hội Down tăng nhanh theo tuổi mẹ.
* Down thuần nam vô sinh, một số ít nữ có khả năng sinh con tạo ra 50% con sinh ra bị Down và 50% con bình thường.
* Down thể khảm một số rất ít có thể sinh tùy thuộc vào sự rối loạn phân bào xảy ra sớm hay muộn và ở cơ quan nào.
* Down chuyển đoạn “46, XX, -14, t(14, 21)” kết hôn với “46, XY” thì sinh ra con có tỷ lệ 50% bình thường : 50% Down chuyển đoạn. Tương tự với chuyển đoạn 13, 15, 21, 22.
* Người cân bằng gen “45, XX, -14, -21, t(14, 21)” kết hôn với người “46, XY” sinh con có tỷ lệ 1/3 Down chuyển đoạn : 1/3 con cân bằng gen : 1/3 con bình thường. Tương tự với trường hợp 15, 22.
* Người cân bằng gen “45, XX, -13, -21, t(13, 21)” kết hôn với người “46, XY” sinh con có tỷ lệ 1/4 Down chuyển đoạn : 1/4 con Patau : 1/2 con bình thường.
* Người cân bằng gen “45, XX, -21, -21, t(21, 21)” kết hôn với người “46, XY” sinh con có tỷ lệ 100% Down chuyển đoạn.
* Biểu hiện lâm sàng của hội chứng 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. Hội chứng Down lệch bội ở người, hãy trình bày cơ chế phát sinh down thuần, xét nghiệm đặc hiệu và kết quả. Có một người karyotype là 45, XO trình bày cơ chế hình thành karyotype đó. Các bệnh trên có di truyền được hay không, Tại sao?

1. Cơ chế phát sinh hội chứng Down thuần:

* Karyotype của Down thuần “47, XX, +21” hoặc “47, XY, +21”.
* Cơ chế phát sinh gồm 2 cơ chế:
* Trong giảm phân:
* Cặp NST số 21 không phân li tạo thành hai loại giao tử.

Nếu không phân ly ở giảm phân I thì kết quả tạo ra 2 giao tử mang hai NST 21.

Nếu không phân ly trong giảm phân II thì kết quả tạo ra 2 giao tử bình thường, 1 giao tử 2 NST 21 và 1 giao tử không có NST 21 nào.

* Giao tử mang hai NST 21 khi kết hợp với giao tử bình thường sẽ tạo ra hợp tử có 47 NST, thừa một NST 21.
* Giao tử lệch bội thường phát sinh ở cơ thể mẹ (80-90%).
* Có thể dùng sơ đồ minh họa.
* Trong lần phân cắt đầu của hợp tử:
* Hiện tượng không phân ly của cặp NST 21 xảy ra trong lần phân cắt đầu tiên của hợp tử sẽ tạo ra 2 phôi bào một phôi bào có 45 NST (thiếu NST 21) sẽ tiêu biến và phôi bào còn lại chứa 47 NST (ba NST 21) sẽ phát triển trở thành Down.
* Có thể dùng sơ đồ minh họa.
* Xét nghiệm và kết quả:
* Dựa vào lâm sàng: Tương đối dễ nhưng khó khăn với trẻ sơ sinh.
* Xét nghiệm tế bào học với phương nhuộm băng G cho kết quả karyotype là “47, XX,+21” hoặc “47, XY, +21”. Đối với trường hợp nghi ngờ có thể tiến hành cấy mô phát hiện hội chứng Down thể khảm.
* Ngoài ra còn một số xét nghiệm thai nhi như Triple test, Double test, v.v.

2. Cơ chế hình thành karyotype 45, XO (hội chứng Turner):

* Trong giảm phân :
* Cặp NST giới không phân ly tạo ra 2 loại giao tử một loại chứa 2 NST giới và 1 loại không chứa NST nào.
* Loại giao tử không chứa NST giới nào khi kết hợp với giao tử mang 1 NST X bình thường sẽ tạo ra hợp tử “45, XO” (hội chứng Turner).
* Có thể dùng sơ đồ mình họa.
* Trong phân cắt của hợp tử:
* Nếu trong lần phân cắt đầu tiên của hợp tử, cặp NST giới không phân ly tạo ra 2 loại phôi bào 1 loại “47, XXX” tiêu biến và một loại 45, XO phát triển thành thể Turner.
* Nếu trong lần phân cắt thứ hai của hợp tử cặp NST giới phân ly không đều tạo ra Turner khảm “46, XX/45, XO”. Dòng “45, XO” ít hơn.
* Do hiện tượng thất lạc NST:
* Chu kì tế bào ở kỳ sau, 1 NST giới nào đó không bám vào được thoi vô sắc, không di chuyển được về cực tế bào, nằm lơ lửng rồi tiêu biến.
* Nếu hiện tượng xảy ra ở giảm phân hoặc phân cắt lần đầu thì tạo giao tử không có NST giới. Giao tử không có NST giới này kết hợp giao tử bình thường tạo thành hội chứng Turner thuần.
* Nếu hiện tượng xảy ra từ lần phân cắt thứ hai của hợp tử sẽ tạo ra thể Turner khảm.
* Khả năng di truyền:
* Hội chứng Down thuần một số trường hợp di truyền được do một số người nữ bị Down vẫn có khả năng sinh con. Nam thì vô sinh.
* Thể Turner thuần không có khả năng di truyền. Thể Turner khảm có khả năng tạo giao tử và sinh sản nhưng không di truyền 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?

1. Cơ chế phát sinh bệnh Down chuyển đoạn:

* Bệnh Down chuyển đoạn 14/21:
* Bố hoặc mẹ của người bệnh là người lành cân bằng gen mang NST chuyển đoạn t(14, 21) do tác nhân gây đột biến cấu trúc NST làm xảy ra sự hòa hợp tâm NST 14 và 21.

Nhánh dài của NST 14 gắn với nhánh dài NST 21 tạo thành NST t(14, 21).

Nhánh ngắn gắn với nhau thành một NST ngắn chứa ít gen bị tiêu biến.

* Người bố hoặc mẹ này có karyotype “45, XX (XY), t(14, 21)”. Giảm phân tạo ra loại giao tử “23, X (Y), t(14, 21)”. Giao tử “23, X (Y), t(14, 21)” kết hợp với giao tử bình thường tạo bệnh Down chuyển đoạn.
* Ngoài ra còn trường hợp bình thường, con bị Down chuyển đoạn do rối loạn mới phát sinh.
* Bệnh Down chuyển đoạn 21/21: Tương tự như phát sinh đột biến 14/21.

2. Các xét nghiệm đặc hiệu và kết quả:

* Xét nghiệm di truyền tế bào học với phương pháp nhuộm băng G cho kết quả karyotype là “46, XX (XY), -14, t(14, 21)” hoặc “46, XX (XY), -21, t(14, 21)”.

3. 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. Hiện 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. Khả năng sinh sản được trình bày cụ thể hơn ở [câu 23](#_Câu_23._Hội).

# 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:

* Karyotype thể thuần “47, XY, +18”, thể khảm “46, XY/47, XY, +18” hoặc thể ba nhiễm kép “48, XXY, +18”.
* Cơ chế phát sinh bệnh:
* Cơ chế hình thành Edwards thuần và Edwards khảm giống với cơ chế bệnh Down trình bày ở [câu 23](#_Câu_23._Hội) và [câu 24](#_Câu_24._Hội).
* Có thể do đột biến chuyển đoạn hoặc tình trạng phức tạp do đột biến cấu trúc tạo nên thể “48, XXY, +18”.
* Biểu hiện lâm sàng:
* Thời kỳ bào thai rau bé, đa ối, thai chậm phát triển, tuổi thai thấy trên siêu âm nhỏ hơn tuổi thực, hay sảy thai nhất là “48, XXY, +18”.
* 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 (hội chứng chậm phát triển trí tuệ có tính gia đình):

* Hội chứng Martin – Bell là hội chứng chậm phát triển tinh thần do gen lặn di truyền liên kết với NST X.
* Đột biến gen lặn nằm trên NST X vị trí gen FMR1 ở vị trí Xq27.3 làm mất ổn định ADN làm cho NST X dễ gãy, biểu hiện ở sự lặp lại nhiều lần của bộ ba CGG (bình thường < 60 lần).
* Sản phẩm của gen FMR1 là protein FMRP có nhiều trong mô não, tinh hoàn, tham gia điều hòa tổng hợp protein, tham gia cấu tạo noron và dẫn truyền synap:
* Khi gen FMR1 bị đột biến hoàn toàn (độ lặp lại của bộ ba CGG là 200 – 1000 lần hoặc hơn) sẽ thiếu hụt hoàn toàn protein FMRP. Biểu hiện chậm phát triển tinh thần.
* Khi gen FMR1 ở trạng thái tiền đột biến (độ lặp lại của bộ ba CGG là 60 – 200) thì cơ thể vẫn tổng hợp được một lượng nhất định protein FMRP nên 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 đột có thể truyền gen gây bệnh cho con gái và từ đó có thể gây bệnh cho cháu trai (di truyền 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 một trong hai NST X ở các tế bào và mức độ nặng nhẹ biến thiên theo tỷ lệ tế bào mang gen lặn trên NST X không bị bất hoạt. Mẹ dị hợp sinh ra 50% con trai bị bệnh.

# 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 Down thể khảm đã trình bày ở [câu 23](#_Câu_23._Hội) và có thể vẽ thêm sơ đồ minh họa.
* Cơ chế phát sinh Turner (XO) thể khảm đã trình bày ở [câu 24](#_Câu_24._Hội) và có thể vẽ thêm sơ đồ minh họa.
* 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. Giao tử mang NST bất thường kết hợp với giao tử bình thường tạo cơ thể mang cặp NST XX nhưng có tinh hoàn.
* Trạng thái khảm với dòng tế bào có NST Y nhưng dòng tế bào này đã bị loại từ ở giai đoạn phôi.
* Do đột biến gen ức chế sự hình thành tinh hoàn ở NST X làm gen mất khả năng kìm hãm gen biệt hóa tinh hoàn và gen biệt hóa tinh hoàn hoạt động tạo tinh hoàn.
* Karyotype “46, XX” và có tinh hoàn.

# Câu 28. Cho hội chứng Philadelphia 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.

1. Hội chứng Philadelphia:

* Cơ chế phát sinh hội chứng Philadelphia (bạch cầu tủy mạn):
* 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(22, 9)(q34, q11).
* Bệnh thuộc nhóm phân loại rối loạn cấu trúc NST.
* Xét ngiệm đặc hiệu để xác định bệnh là lập karyotype bằng phương pháp nhuộm băng.
* Karyotype của người bệnh “46, XY, t(9, 22)”.

2. Bà mẹ karyotype “45, XX, t(14, 21)”:

* Cơ chế hình thành đã trình bày ở [câu 25](#_Câu_25._Trình).
* Kiểu hình của người mẹ trên:
* Đa số gen trên nhánh ngắn của NST số 14 và 21 bị mất đi rất ít gen nên không ảnh hưởng tới kiểu hình.
* Người mẹ là người lành mang NST chuyển đoạn, do trong bộ NST được cân bằng gen nên người mẹ này có kiểu hình bình thường.
* Khi 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.

1. Trẻ một tháng tuổi kể trên nghĩ đến hội chứng Edwards đã trình bày ở [câu 26](#_Câu_26._Hội).

2. Người có karyotype “45, XX, t(14, 21)” đã trình bày ở [câu 28](#_Câu_28._Cho).

# 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?

* Người nam thanh niên nghĩ đến hội chứng Klinefelter, karyotype thể thuần “47, XXY” hoặc thể khảm “46, XY/47, XXY”.
* Cơ chế phát sinh:
* Trong giảm phân, cặp NST giới tính không phân ly tạo 2 loại giao tử trong đó có giao tử mang 24 NST (2 NST giới). Giao tử này kết hợp với giao tử bình thường 23 NST tạo thành hợp tử 47 NST (XXY). Có thể vẽ sơ đồ minh họa.
* 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 (XXY) và 1 phôi bào 45 NST (Y). Phôi bào 45 NST bị tiêu biến, phôi bào 47 NST tiếp tục phát triển tạo thành hội chứng Klinefelter.
* Trong lần phân cắt thứ hai trở đi của hợp tử, cặp NST XY không bị phân cắt tạo thành 1 phôi bào chứa 47 NST (XXY), 1 phôi bào 45 NST (Y) cùng dòng tế bào bình thường 46 NST (XY). Phôi bào 45 NST bị tiêu biến, phôi bào 47 NST tiếp tục phát triển tạo thành hội chứng Klinefelter thể khảm.
* Xét ngiệm và kết quả:
* Xét nghiệm tế bào học với phương pháp lập karyotype nhuộm thường hoặc nhuộm băng (80% thể thuần và còn lại là thể khảm). Đây là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán.
* Định lượng nội tiết tố FSH, LH, estradiol tăng cao; testosterol giảm.
* Vật thể giới có một vật thể Barr và một vật thể Y.
* Siêu âm tim sa van 2 lá trên.
* Chụp X-quang giảm mật độ xương chi dưới, dính xương quay trụ, v.v.
* Xét nghiệm mô học: Trẻ em, tinh hoàn bình thường. Tuổi dậy thì tinh hoàn nhỏ, chắc, xơ hóa và teo ống sinh tinh, các tế bào Leydig hầu hết đã thoái hóa thành đám tụ lớn, tế bào mầm giảm không đáng kể, không có 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.
* Chất lượng cuộc sống phụ thuộc vào việc phát hiện sớm hay muộn.
* Điều trị:
* Dùng androgen, testosterol cả đời.
* Liệu pháp tâm lý cho trẻ từ sớm.

# 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?

1. Hội chứng Turner:

* Biểu hiện lâm sàng của hội chứng Turner:
* 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 thường nhẹ cân (< 2,5 kg), chiều dài cơ thể ngắn (45 – 47cm), 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 (1m40 – 1m47).
* Phần đầu mặt hàm nhỏ cằm nhỏ, sụp mi, tai ở vị trí thấp, mép xệ, tóc mọc thấp xuống tận gáy, cổ 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 (hẹp động mạch chủ), hệ tiết niệu (thận hình móng ngựa, bàng quang chẽ đôi, thận ứ nước).
* 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. Tuổi xương chậu chậm phát triển.
* Nội tiết không 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 trường hợp bình thường.
* Cơ chế phát sinh đã giải thích ở [câu 24](#_Câu_24._Hội).

2. Tính trạng bị ảnh hưởng bởi giới tính:

* Hệ nội tiết ở người rất phát triển, trong đó có các hormon sinh dục, có một 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 hormon sinh dục nam và khi ở cơ thể nữ thì chịu tác động của hormon 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 gen quyết định hói đầu ở người (B):

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 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.

3. Tính trạng bị hạn chế bởi giới tính:

* Một số gen chỉ có thể biểu hiện ở một trong hai giới, hoặc chỉ biểu hiện ở nam, hoặc chỉ biểu hiện ở nữ do sự khác nhau về thành phần hormon 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.

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

* Trẻ mắc hội chứng tinh hoàn nữ tính hóa.
* Thuộc loại lưỡng giới giả nam. Bệnh tật do di truyền đơn gen, cụ thể gen lặn trên NST X ở Xq11.12.
* Bệnh lưỡng giới là sự không phù hợp 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 giả nam:
* Những người có tinh hoàn, bộ NST của những người này thường có NST Y “46, XY”, “47, XXY”, “47, 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 một dải thô sơ.

2. Hội chứng chậm phát triển trí tuệ có tính gia đình:

* Bệnh do đột biến gen lặn trên NST X.
* Tần số khoảng 1/4000 nam và 1/8000 nữ.
* Cơ chế phát sinh đã trình bày ở [câu 26](#_Câu_26._Hội).
* Biểu hiện lâm sàng:
* Chậm phát triển tinh thần có tính chất gia đình và rối loạn hành vi rõ ở nam:
* Thời thơ ấu biểu hiện mức độ nhẹ.
* Mặt gầy, dài, trán cao, mống mắt màu xanh nhạt.
* Vòm miệng cao, các khớp tăng duỗi, bàn chân bẹt, tinh hoàn to.
* IQ thấp tới mức bằng 30 song thường gặp IQ khoảng 50 – 60.
* Rối loạn hành vi chống đối, mắt thờ ơ, tránh tiếp xúc, thích kể lể dài dòng.
* Nữ biểu hiện chậm trí tuệ nhẹ.
* Xét nghiệm:
* Nuối cấy tế bào máu ngoại vi trong môi trường nghèo acid folic hoặc dư thymidin sẽ tạo những NST X bị đứt gãy.
* Phương pháp di truyền phân tử xác định số lần lặp lại của bộ ba CGG của gen FMR1.
* Di truyền tế bào karyotype nhuộm băng “46, XX (XY), del(Xq27.3)”.
* Tiên lượng:
* Khả năng sống và sinh sản bình thường nên có thể di truyền gen bệnh và gây bệnh cho thế hệ sau.
* Điều trị không hoàn toàn được.
* Khi phát hiện nam bị bệnh cần kiểm tra gen của mẹ, chị em giá của mẹ để phát hiện người mang gen và chẩn đoán trước sinh với thai nam sau.

# 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.

* Trẻ mắc hội chứng lưỡng giới thật.
* Lưỡng giới thật là bệnh tật do rối loạn nhiễm sắc thể giới.
* Bệnh lưỡng giới là sự không phù hợp của 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 một 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: Một bên có buồng trứng, một bên có tinh hoàn. Tỷ lệ 40%.
* Lưỡng giới hai bên: Cả hai bên đều có tuyến sinh dục hỗn hợp buồng trứng – tinh hoàn. Tỷ lệ 20%.
* Lưỡng giới một bên: Một bên có buồng trứng hoặc tinh hoàn, bên kia là tuyến hỗn hợp. Tỷ lệ 40%.

# Câu 34. Nêu đặc điểm chung của hội chứng hồng cầu liềm, hội chứng 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.

1. Đặc điểm chung của hội chứng:

* Đều là bệnh của Hb do thay thế một acid amin dẫn đến bất thường chuỗi globin.
* Thuộc nhóm bênh rối loạn phân tử protein không phải enzym.
* Cơ chế chung của bệnh là do đột biến cấu trúc dẫn đến thay đổi một bộ ba mã hóa làm thay thế một acid amin trong chuỗi β globin hay α globin.
* Tính chất di truyền di truyền gen lặn trên NST thường.
* Rối loạn chất lượng hồng cầu gây thiếu máu tan huyết, thiếu máu.

2. Hội chứng hồng cầu hình liềm:

* Cơ chế phát sinh: Vị trí acid amin thứ sáu trong chuỗi β globin bị thay thế từ GAG mã hóa cho acid glutamic ở người bình thường thành GTG mã hóa cho acid amin valin làm biến đổi thành HbS gây bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm.
* Biểu hiện lâm sàng:
* 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 hồng cầu bị kết tụ lại thành dạng tinh thể, biến dạng trở thành hình liềm. Hồng cầu trở nên cứng, mất tính linh hoạt, không thể di chuyển dễ dàng qua mạch nhỏ gây tắc mạch và tổn thương các cơ quan như tim, phổi, thận, có thể đau xương, tắc mạch não. Người 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.
* Ngoài ra còn có các thể phối hợp với hồng cầu bia hoặc thalassemia.
* Xét nghiệm đặc hiệu:
* Điện di Hb thấy Hb bất thường là HbS.
* Làm công thức máu.
* Quan sát hình ảnh hồng cầu lâm sàng.
* Phân tích gen.

3. Hội chứng hồng cầu hình bia:

* Cơ chế phát sinh: Do đột biến điểm xảy ra trong gen β globin tại mã thứ sáu 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.
* Biểu hiện lâm sàng:
* 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.
* Xét nghiệm đặc hiệu:
* Điện di Hb thấy Hb bất thường là HbC.
* Làm công thức máu, đo sức bền thẩm thấu hồng cầu.
* Quan sát hình ảnh hồng cầu lâm sàng.
* Phân tích gen.

# Câu 35. Cho hội chứng 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.

1. Hội chứng hồng cầu nhỏ (HbE):

* Thuộc loại nhóm bệnh di truyền rối loạn phân tử protein không phải enzym.
* Tính chất di truyền di truyền theo gen lặn trên NST thường.
* Cơ chế phát sinh: Được hình thành đột biến gen β globin tại mã thứ 26 bình thường là GAG quy định acid glutamic, đột biến thành AAG mã hóa lysin tạo HbE (hồng cầu nhỏ).
* 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 cầu 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.
* 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.
* Làm công thức máu: RBC tăng, Hb, MVC, MCH và MCHC đều giảm.
* Sức bền thẩm thấu hồng cầu.
* Xét nghiệm gen.

2. Cơ chế phát sinh hội chứng Met hemoglobin:

* 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 Fe2+.
* 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 enzym đặc hiệu methemoglobin reductase, nhờ sự chính xác của enzym này Fe3+ của MetHb tiếp nhận điện tử và trở lại thành Fe2+ của Hb.
* Chứng MetHb:
* Thiếu enzym methemoglobin reductase nên MetHb không chuyển thành Hb gây nên triệu chứng xanh tím và rối loạn oxy hóa tế bào.
* Biến đổi cấu trúc của phân tử Hb. Histidin ở vị trí 58 của chuỗi α bị thay thế bởi tyrosin hình thành HbM Boston, hoặc histidin ở vị trí 63 của chuỗi β bị thay thế bởi tyrosin hình thành HbM Saskatoon. Mối liên kết giữa Hb với nguyên tố sắt bị rối loạn gây cản trở chức năng vận chuyển oxy của Hb.
* Trường hợp 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 protein không phải enzym.
* Tính chất di truyền gen lặn trên NST thường (NST 11).
* Cơ chế phát sinh bệnh:
* Đột biến gen ở vùng promotor làm giảm hoặc mất chức năng của gen β globin dẫn đến giảm hoặc không tổng hợp được chuỗi β globin.
* β globin bị thiếu hụt, trong khi đó chuỗi α globin sản xuất quá mức tạo nên phức hợp đồng nhất 1 loại chuỗi α (α4). Đây là những Hb ở dạng không hòa tan và tủa trong máu dẫn tới phá hủy tủy xương và ở lách. Hồng cầu giảm về kích thước và số lượng.

β globin bị thiếu hụt, trong khi đó chuỗi α globin và γ globin tăng tạo thành HbF (α2γ2) hay tăng cường tổng hợp chuỗi δ globin tạo thành HbA2 (α2δ2).

* Khi cả 2 gen bị đột biến, β globin không được sản xuất thì gọi là β thalassemia. Nếu một trong 2 gen bị đột biến, β globin vẫn sản xuất với lượng nhỏ gọi là β+ thalassemia.
* Biểu hiện lâm sàng gồm 4 thể:
* Thể nhẹ: Người bệnh kiểu gen dị hợp 1 gen bình thường và một gen đột biến β+ hoặc β0. Không có triệu chứng lâm sàng. Điện di HbA2 tăng.
* Thể trung gian: Đột biến cả 2 gen dạng nhẹ (β+). Thiếu máu nhẹ. Điện di HbF, HbA2 tăng.
* Thể nặng: Cả 2 gen đều đột biến (đồng hợp tử). Biểu hiện sớm sau 1 – 2 năm với triệu chứng trẻ mệt mỏi, biếng ăn, chậm lớn; phì đại lách, gan và tim sưng to; màng xương mỏng, xương xốp và dễ gãy. Hồng cầu phá hủy sớm nên tủy xương tăng hoạt động dẫn đến 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.
* Xét nghiệm đặc hiệu:
* Công thức máu: RBC, Hb, MCV, MCH, MCHC đều giảm.
* Soi hình thái hồng cầu hồng cầu hình giọt nước.
* Điện di Hb tìm HbF, HbA2 tăng. Thể phối hợp có HbE.
* Xét nghiệm gen tìm đột biến.
* Ngoài ra còn các xét nghiệm tiên lượng bệnh như Fe huyết thanh, xét nghiệm khả năng gãy xương.

# Câu 37. Trình bày phân loại nhóm bệnh rối loạn các phân tử protein không là men ở người. Cho hội chứng Hemophialia ở người, nêu cơ chế phát sinh bệnh, xét nghiệm đặc hiệu, biểu hiện lâm sàng và tiên lượng.

1. Phân loại nhóm bệnh rối loạn các phân tử protein không phải men ở người:

* Bệnh về hemoglobin (Hb):
* Bệnh về đột biến gen cấu trúc, bất thường chất lượng chuỗi globin: HbS, HbE và HbC.
* Bệnh về đột biến vùng điều kiện, bất thường số lượng chuỗi globin: α thalassemia và β thalassemia.
* Bệnh về yếu tố đông máu: Hemophilia A, Hemophilia B, v.v.

2. Hội chứng Hemophilia.

a. Hemophilia A:

* Cơ sở di truyền phân tử của bệnh là do thiếu yếu tố VIII:
* Đột biến gen ở vị trí Xq2.8 gây thiếu hoặc không tổng hợp được yếu tố VIII hoặc mất chức năng của yếu tố VIII gây rối loạn quá trình đông máu biểu hiện thành triệu chứng lâm sàng với các mức độ khác nhau.
* Ngoài ra, một 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:
* Đột biến sai nghĩa (10%) thay thế nu tạo bộ ba mã hóa cho một acid amin khác.
* Đột biến thêm nu (6%).
* Đột biến mất nu (29%).
* Đột biến ở vị trí nối (7%).
* Đột biến đảo đoạn ( 48%)
* Biểu hiện lâm sàng:
* Xuất hiện chảy máu kéo dài ngay cả khi có chấn thương nhẹ hay sau phẫu thuật.
* Có thể xuất huyết với các đặc tính chủ yếu là bầm tím ở da, có các bọc máu, xuất huyết niêm mạc, tràn máu khớp.
* Tiên lượng:

Tốt và có thể điều trị bằng các phương pháp sau:

* Truyền thay thế huyết tương hoặc yếu tố VIII kết tủa lạnh hoặc đông khô.
* Điều trị phục hồi chức năng khớp.
* Xét nghiệm đặc hiệu :
* Thời gian chảy máu kéo dài. Thời gian đông máu kéo dài > 1h, chất lượng cục máu đông kém, thời gian Howel kéo dài.
* Định lượng yếu tố VIII giảm hoặc không.
* Xét nghiêm ADN có đột biết gen.

b. Hemopilia B:

* Cơ sở di truyền phân tử của bệnh là do thiếu yếu tố yếu tố IX:
* Đột 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 người bệnh biểu hiện thành các triệu chứng lâm sàng với mức độ khác nhau.
* Có khoảng 50% bệnh nhân có nhân tố ức chế yếu tố IX.
* Các dạng đột biến:
* Đột biến điểm.
* Đột biến thêm hoặc mất một vài nu.
* Khuyết đoạn lớn và nhân đoạn của gen.
* Biểu hiện lâm sàng:
* Biểu hiện lâm sàng tương tự như Hemophilia A nhưng nhẹ hơn.
* Ngoài ra có dạng Hemophilia B hiếm là Hemophilia B Leyden biểu hiện bệnh phụ thuộc lứa tuổi. Ở tuối ấu thơ bệnh khắc nghiệt với yếu tố IX < 1%, về sau yếu tố IX tăng dần xung quanh mức 50% so với bình thường và tình trạng bệnh được cải thiện, bệnh nhân không còn triệu chứng.
* Tiên lượng tương tự Hemophilia A.
* Xét nghiệm đặc hiệu tương tự Hemophilia A.

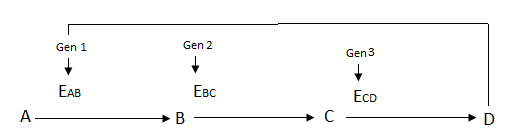
# Câu 38. Trình bày phân loại bệnh rối loạn enzym ở người và hậu quả của kiểu rối loạn này. Với mỗi loại kể tên một bệnh để minh họa, nêu tính chất di truyền và xét nghiệm đặc hiệu.

1. Phân loại bệnh rối loạn enzym ở người:

* Rối loạn chuyển hóa acid amin. Ví dụ bệnh phenylceton niệu:
* Di truyền gen lặn trên NST thường.
* Xét nghiệm đặc hiệu đã trình bày [câu 16](#_Câu_16._Cho).
* Rối loạn chuyển hóa cacborhydrat. Ví dụ bệnh galactose máu:
* Di truyền gen lặn trên NST thường.
* Xét nghiệm đặc hiệu:
* Đo hoạt độ enzym galactokinase và G1PUT trong huyết tương.
* Định lượng glactose, glucose máu.
* Phân tích ADN tìm đột biến.
* Chẩn đoán trước sinh bằng galactiol tăng cao trong dịch ối.
* Rối loan chuyển hóa lipid. Ví dụ bệnh tăng cholesterol huyết có tính gia đình:
* Di truyền trội trên NST thường.
* Xét nghiệm đặc hiệu:
* Định lượng LDL, cholesterol trong máu tăng.
* Phân tích ADN tìm đột biến.
* Rối loạn chuyển hóa collagen. Ví dụ bệnh tạo xương bất toàn:
* Di truyền gen trội không hoàn toàn trên NST thường.
* Xét nghiệm đặc hiệu:
* Định lượng collagen trong xương.
* Phân tích ADN.

2. Hậu quả của nhóm bệnh rối loạn enzym ở người:

* Sự chuyển hóa của một chất nào đó trải qua nhiều bước, mỗi bước có sự xúc tác của một enzym xác định. Những enzym này xúc tới với số lượng và cấu trúc bình thường. Nếu có sự rối loạn cấu trúc hoặc số lượng sẽ dẫn đến không tổng hợp hoặc tổng hợp tiếu enzym gây hậu quả tắc nghẽn con đường chuyển hóa trong cơ thể. Vì vậy bệnh rối loạn chuyển hóa còn được gọi là bệnh thiếu hụt enzym.

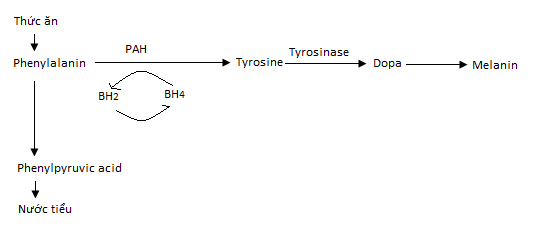


* Mỗi enzym là sản phẩn của gen tương ứng. Ví dụ nếu thiếu hụt enzym EBC trong quá trình chuyển hóa có thể dẫn tới các hậu quả sau:
* Thiếu sản phẩm chuyển hóa C (hoàn toàn/một phần) do vậy cũng có thể thiếu hoàn toàn/một phần phần sản phẩm cuối cùng D.
* Chất B không chuyển hóa nên tích tụ lại trong tế bào, cơ thể gây lên hiện tượng nhiễm độc, bài tiết không bình thường sản phẩm B qua nước tiểu.
* Nếu sản phẩm B ứ đọng quá mức có thể hình thành con đường chuyển hóa phụ tạo ra các sản phẩm bất thường gây độc cho cơ thể, chất này được đào thải qua nước tiểu.
* Nếu D là sản phẩm cuối cùng, khi có đủ nó sẽ trở thành chất kìm hãm để kìm hãm quá trình sản xuất ra enzym EAB. Quá trình chuyển hóa rối loạn thiếu sản phẩm C dẫn tới thiếu/không có sản phẩm D nên sản phẩm D mất vai trò kìm hãm, enzym EAB vẫn sản xuất quá nhiều làm sự ứ đọng sản phẩm B càng trở nên nghiêm trọng.

# Câu 39. Cho bệnh Phenylceton 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 phenylceton niệu:

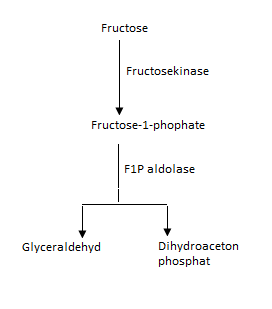
* Cơ chế phát sinh:



* Thể điển hình:
* Gen quy định tổng hợp PAH nằm ở cánh dài NST 12. Đột biến gen ở vị trí này dẫn đến không tổng hợp hoặc tổng hợp thiếu PAH làm cho phenylalanin không chuyển hóa được thành tyrosin gây ứ đọng phenylalanin trong máu, dịch não tủy, mô thần kinh.
* Phenylalanin ứ đọng quá mức dẫn đến hình thành con đường chuyển hóa phụ, biến đổi phenylalain thành acid phenylpyruvic bài xuất ra ngoài qua nước tiểu.
* Thiếu tyrosin dẫn đến thiếu sắc tố melanin nên người bị bệnh này da trắng bệnh, tóc vàng, mắt xanh.
* Thể khác:
* Do thiếu enzym tổng hợp BH4 – yếu tố cần thiết cho sự hoạt động của PAH.
* Do thiếu hụt enzym dihydropteridine reductase (DHR), enzym này có vai trò khử BH2 thành BH4 nên thiếu enzym này dẫn đến thiếu BH4.
* Tính chất di truyền gen lặn trên NST thường.
* Biểu hiện lâm sàng xem chẩn đoán lâm sàng [câu 16](#_Câu_16._Cho).

2. Bệnh fructose niệu :

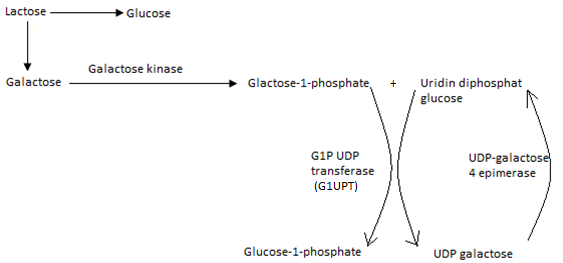
* Cơ chế phát sinh:



* Đột biến gen tổng hợp enzym fructosekinase ở vị trí 2q23.3 và 2p23.2 làm thiếu hụt hoặc không có enzym fructosekinase dẫn dến không hình thành fructose-1-phophate. Fructose sẽ ứ lại trong máu và đào thải qua nước tiểu.
* Biểu hiện lâm sàng và glucose, fructose xem [câu 16](#_Câu_16._Cho).

# 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 enzym.
* Di truyền gen lặn NST thường.
* Cơ chế phát sinh:



* Lactose là 1 disaccarid chứa galactose và glucose. Khi bị thủy phân lactose tạo 2 đường trên, galactose đi vào gan vào biến đổi thành glucose.
* Rối loạn thứ nhất, bệnh galactose máu thể cổ điển: Thiếu hụt G1PUT gây nên ứ đọng G1P và galactose ở các mô. Hậu quả xơ gan, chậm trí tuệ, ức chế vận chuyển acid amin. Ngoài ra galactose ứ đọng trong máu làm glucose gan giảm dẫn đến giảm glucose ở máu và thận. 70% gặp trong đột biến sai nghĩa ở exon 6 của gen quy định tổng hợp G1PUT (thay thế nu G trong alen Q188R).
* Rối loạn thứ hai, thiếu hụt enzym galactokinase: Galctose không được chuyển hóa thành G1P làm ứ đọng galactose trong máu và các mô. Galactose ứ đọng trong thủy tinh thể sẽ chuyển thành galactiol làm đục nhân mắt.
* Rối loạn thứ ba, thiếu hụt UDP galactose-4-epimerase hiếm gặp.
* Biểu hiện lâm sàng:
* Xuất hiện sớm, vài ngày hoặc vài tuần sau sinh.
* Trẻ không tiêu được sữa, nôn mửa, suy dinh dưỡng, chậm lớn, bệnh gan xuất hiện.
* Ơ nữ buồng trứng không phát triển, thiểu năng sinh dục.
* Đục nhân mắt sau vài tuần.
* Chậm trí tuệ sau 6-12 tháng.
* Tiên lượng:
* Trẻ có thể chết ở thời kỳ chu sinh.
* Nữ dị hợp tử bị thiểu năng sinh dục, buồng trứng không phát triển.
* Những người 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.
* Điều trị bằng nguyên tắc ăn kiêng. Có hiệu quả tích cực nếu phát hiện sớm và điều trị kịp thời.

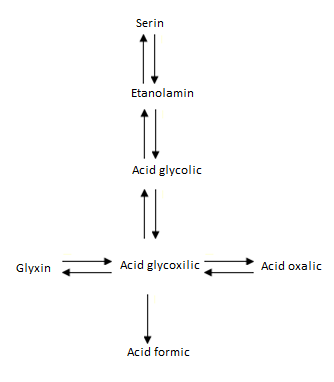
# Câu 41. Cho bệnh Cholesterol máu có tính gia đình, hãy xác định thuộc loại nhóm bệnh di truyền nào? Trình bày cơ chế phát sinh của bệnh tích Oxalat calci ở người và biểu hiện lâm sàng chủ yếu của bệnh.

1. Bệnh cholesterol máu có tính chất gia đình:

* Bệnh thuộc nhóm bệnh rối loạn chuyển hóa do thiếu hụt enzym.
* Di truyền trội trên NST thường.

2. Bệnh oxalat calci:

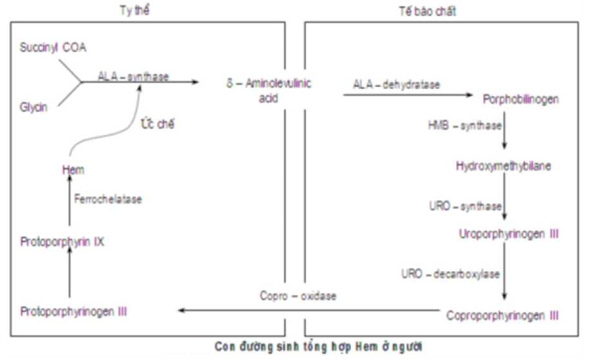
* Cơ chế phát sinh:



* Bệnh do glycin chuyển thành acid oxalic quá mạnh hoặc do tắc nghẽn con đường chuyển hóa acid glyoxilic thành acid glycolic và acid formic nên phần lớn acid glyoxilic chuyển thành acid oxalic.
* Oxalat cũng có thể được tạo thành từ L - ascorbic hoặc nhận trực tiếp từ thức ăn.
* Oxalate calci tích tụ lại trong thận và lâu dần hình thành sỏi thận hoặc sỏi đường tiết niệu.
* Hàm lượng oxalate huyết thành tăng cao.
* Biểu hiện lâm sàng:
* Bệnh nhân bị sỏi thận, sỏi đường tiết niệu ở nhiều mức độ khác nhau.
* Có thể biểu hiện sớm hoặc muộn.

# Câu 42. Bệnh Porphyrin cấp từng cơn ở người, hãy xác định nhóm bệnh di truyền, tính chất di truyền, cơ chế phát sinh, biểu hiện lâm sàng, tiên lượng, xét nghiệm đặc hiệu.

* Bệnh thuốc nhóm rối loạn enzym.
* Di truyền trội trên NST thường.
* Cơ chế phát sinh:



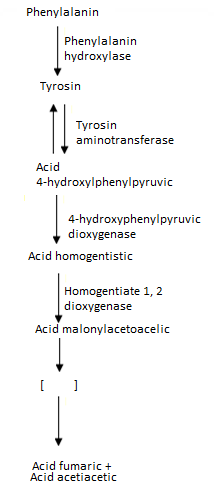
* Bệnh gây nên bởi sự thiếu hụt enzym HMB synthetase dẫn đến ứ đọng các sản phẩm có trước porphyrin (porphyrinbilinogen, acid δ aminolevulinic) làm các chất này được bài tiết qua nước tiểu.
* Thiếu những sản phẩm trung gian trên con đường tổng hợp Hem làm không kìm hãm được gen tổng hợp ALA-sythetase. Enzym này được sản xuất quá nhiều càng gây ứ đọng acid δ aminolevulinic, 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, v.v.
* Biểu hiện lâm sàng:
* Xuất hiện sau khi nhịn đói kéo dài hoặc ăn thức ăn giàu chất oxi hóa, thuốc ngủ barbiturate, v.v.
* Đau bụng cấp, nôn mửa, rối loạn tuần hoàn, tăng huyết áp.
* 24 – 72h xuất hiện liệt vận động.
* Teo cơ, mất phản xạ gân xương, liệt hô hấp, rối loạn tâm thần, co giật, hôn mê.
* Các tổn thương gan cấp, men gan tăng.
* Sốc tan máu: Nước tiểu đỏ, đen, vô niệu.
* Xét nghiệm đặc hiệu:
* Định lượng acid δ aminolevulinic, porphinlingen trong máu, nước tiểu.
* Đo hoạt độ enzym HMB synthase, ALA synthase.
* Soi nước tiểu màu đỏ nhưng không có hồng cầu.
* Xét nghiệm ADN tìm đột biến.
* Tiên lượng: Nặng và có thể chết nếu không phát hiện và điều trị kịp thời.

# Câu 43. Một trẻ trai 3 tháng tuối đến khám với biểu hiện mẹ không có sữa phải ăn sữa bò, cứ ăn là rối loạn tiêu hóa kéo dài, vàng da, gan lách to, cơ thế suy kiệt. Anh chị nghĩ đến hội chứng nào? Để chẩn đoán làm xét nghiệm gì, kết quả như thế nào? Cơ chế phát sinh. Bệnh ancapton (alkapton) niệu ở người và biểu hiện lâm sàng chủ yếu.

1. Trẻ trai nghĩ đến hội chứng galactose máu đã trình bày [câu 40](#_Câu_40._Bệnh).

2. Bệnh ancapton ở người:

* Đột biến gen lặn trên NST thường.
* Cơ chế phát sinh:



* Đột biến gen mã hóa enzym homogentisate 1, 2 dioxygenase làm thiếu hụt enzym này vì thế acid homogentistic (ancapton) không thể tạo thành acid fumaric và acid actoacetic. Dẫn đến ứ đọng ancapton ở trong cơ thể. Ancapton đào thải qua thận làm ancapton niệu dương tính.
* Ancapton ứ đọng trong các tổ chức tạo sắc tố màu đen gọi là ochronose, vị trí ứ đọng thường ở sụn.
* Biểu hiện lâm sàng:
* Đái ra acid hemogentisic làm nước tiểu chuyển màu xám đen khi ra ngoài không khí.
* Khi nhỏ chịu ít ảnh hưởng, khi lớn lên có các biểu hiện:
* Viêm khớp mạn, ứ đọng sắc tố ở đầu xương chi, đầu sụn gây sụn có màu tối xám.
* Thấp khớp sau 40 tuổi thường gặp ở nam.
* Có thể tạo sỏi gây viêm thận kẽ, suy thận.

# Câu 44. Nêu định nghĩa bất thường bẩm sinh và cho ví dụ. Trình bày đặc điểm sinh học về tế bào gây ung thư và kể tên các biện pháp dùng trong điều trị ung thư đã biết.

1. Bất thường bẩm sinh:

* Bất thường bẩm sinh là tất cả những bất thường ở mức độ cơ thể, tế bào hoặc phân tử. Có thể biểu hiện ngay khi mới sinh hoặc giai đoạn muộn hơn nhưng nguyên nhân là có từ trước sinh.
* Ví dụ hội chứng down thuần “47, XX (XY), +21”. Giải thích:
* Mức độ tế bào có ba NST 21.
* Mức độ phân tử thừa gen trên NST 21.
* Mức độ cơ thể mặt tròn, khe mắt xếch, hai mắt xa nhau, gốc mũi tẹt, lưỡi thè, to và day, cổ rụt, v.v.
* Nguyên nhân dẫn đến bệnh do:
* Do rối loạn phân li cặp NST số 21 trong giảm phân tạo giao tử bất thường ở bố hoặc mẹ.
* Do rối loạn phân li cặp NST 21 trong lần phân cắt đầu tiên của hợp tử.

2. Đặc điểm sinh học của tế bào ung thư:

* Mất khả năng kiểm soát chu kỳ tế bào, do vậy phân chia một cách hỗn loạn và không ngừng.
* Tính chất di truyền: Từ một tế bào ung thư khởi nguồn hình thành sau một quá trình chọn lọc, các tế bào con sinh ra từ tế bào ấy đều mang bộ gen đột biến. Kết quà tạo nên một dòng tế bào có kiểu gen đột biến hình thành nên khối u.
* Tính có thể chuyển ghép: Tế bào ung thư khi được chuyển ghép vào động vật, trong điều kiện thí nghiệm thích hợp có thể tạo nên khối u ở động vật đó.
* Tính ít biệt hóa hoặc không biệt hóa: Tế bào ung thư thường không thể hiện những nét đặc trưng của tế bào bình thường quanh khối u.
* Mất tính ức chế tiếp xúc: Tế bào ung thư không 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, tế bào u lành không có đặc điểm này.
* Tính di căn: Từ một mô, bộ phận của cơ thể, tế bào ung thư có thể di chuyển đến các mô, cơ quan khác của cơ thể qua đường máu, đường bạch huyết, v.v tạo các khối u ở đó. Tế bào u lành tính không có đặc điểm này.

3. Các biện pháp điều trị ung thư:

* Liệu pháp gen chưa được áp dụng nhiều trong thực tế:
* Tìm ARN small tập hợp ADN thành dạng đúng trong phân chia.
* Đưa gen ức chế khối u làm hạn chết sự phát triển khối u.
* Dùng virus vô hại đưa gen ức chế khối u hạn chế một số vùng ung thư.
* Tiêm trực tiếp micro ARN để phong tỏa ung thư.
* Loại bỏ PKM 2 là enzym tế bào ung thư hay có.
* Biện pháp khác:
* Phẫu thuật khi xác định u lành, u ác chưa di căn.
* Hóa trị liệu.
* Xạ trị liệu.
* Miễn dịch tự nhiên trị liệu.
* Nội tiết trị liệu.

# Câu 45. Phân biệt bất thường bẩm sinh và bất thường mắc phải. Đặc điểm sinh học của tế bào ung thư.

1. Phân biệt bất thường bẩm sinh và bất thường mắc phải:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| STT | Đặc điểm | Bất thường bẩm sinh | Bất thường mắc phải |
| 1 | Tỷ lệ | Thấp. | Cao. |
| 2 | Nguyên nhân | Có trước sinh và đa phần nguyên nhân không rõ ràng. | Có sau sinh, trong quá trình phát triển và có nguyên nhân rõ ràng. |
| 3 | Tính chất | Có tính chất gia đình. | Không có tính chất gia đình. |
| 4 | Phối hợp với các tật khác | Có. | Không. |
| 5 | Biểu hiện | Ngay sau sinh hoặc giai đoạn muộn. | Trong quá trình phát triển, sau khi có bất thường xảy ra. |

2. Đặc điểm tế bào ung thư trình bày ở [câu 44](#_Câu_44._Nêu).

# Câu 46. Nêu nguyên nhân gây bất thường bẩm sinh và các giai đoạn chủ yếu của bất thường bẩm sinh. Anh chị cần thực hiện các bước tư vấn tư vấn di truyền như nào?

1. Nguyên nhân bất thường bẩm sinh:

* Bất thường bẩm sinh do rối loạn vật chất di truyền:
* Các bất thường có sẵn ở bố mẹ, bố mẹ mang những bất thường về gen, NST, có thể biểu hiện hoặc không:
* Đột biến NST.
* Đột biến đơn gen.
* Rối loạn di truyền đa gen đa nhân tố.
* Rối loạn di truyền ở tế bào sinh dưỡng.
* Đột biến ở ADN ty thể.
* Đột biến mới phát sinh trong quá trình tạo giao tử ở bố và mẹ:
* Đột biến NST trong nguyên phân, giảm phân.
* Đột biến gen.
* Đột biến phát sinh trong quá trình phát triển của phôi.
* Bất thường bẩm sinh do các tác nhân môi trường 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, v.v.
* Tác nhân sinh học: Vi khuẩn, virus, vi nấm gây bệnh, v.v.
* Tác động cơ học.
* Bất thường bẩm sinh do cả môi trường và di truyền: Do nhiều gen quy định và chịu tác động của môi trường bên ngoài.
* Bất thường bẩm sinh do bất thường ở cơ thể bố mẹ:
* Các bất thường 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 nước ối có thể sinh con bất thường bẩm sinh.
* Mẹ bị các bệnh rối loạn chuyển hóa có thể sinh con bị bất thường bẩm sinh.
* 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 đến tần suất sinh con bất thường.

2. Các giai đoạn của bất thường bẩm sinh:

* Giai đoạn giao tử:
* Giai đoạn ngắn nhưng ở người tỷ lệ giao tử bất thường khá cao, tỷ lệ tinh trùng có hình thái bất thường khoảng 70%.
* Tuy nhiên các giao tử bất thường thì thường không có khả năng thụ tinh hoặc ít có khả năng thụ tinh tạo hợp tử nên tỷ lệ bất thường bẩm sinh cũng không cao.
* Giai đoạn tiền phôi:
* Giai đoạn hợp tử: Hợp tử hình thành và tồn tại trong một thời gian rất ngắn, vì vậy các bất thường xuất hiện trong giai đoạn hợp tử rất ít. Hiện tượng hợp tử chết sớm thường là do bất thường của trứng hoặc tinh trùng gây nên.
* Giai đoạn phân cắt: Tế bào phôi còn chưa hoặc ít biệt hóa, tác động của các tác nhân có hại gây nên 3 khả năng :
* Tổn thường toàn bộ hay một số lớn hôi bào gây chết phôi hay sảy thai.
* Một số ít hoặc nhiều phôi bào chết, số còn lại có khả năng phát triển thay thế nên phôi phát triển bình thường cả về hình thái và chức năng.
* Một số phôi bào bị tác động nhẹ vẫn tồn tại bên cạnh các phôi bào bình thường tạo thể khảm hoặc toàn bộ các phôi bào bị đột biến nhưng không chết phôi tạo cơ thể bất thường (khả năng này ít xảy ra).
* Giai đoạn phôi :
* Bắt đầu tử tuần 2 - 8.
* Đây là giai đoạn tạo mầm cơ quan nên những tác nhân tác động vào giai đoạn này sẽ gây các bất thường về hình thái. Tùy tác nhân và tùy thời điểm mà có sự bất thường ở các cơ quan, mô khác nhau. Thời điểm mô, cơ quan biệt hóa là dễ bị tác động nhất.
* Tỷ lệ bất thường cao.
* Giai đoạn thai:
* Từ tuần thứ 9 - 40.
* Đây là giai đoạn hoàn thiện chức năng nên tác nhân tác động vào giai đoạn này sẽ gây ra bất thường về chức năng, nếu tác động quá nặng có thể gây thai chết lưu.
* Tuy nhiên một số cơ quan vẫn đang biệt hóa (tiểu não, vỏ não, hệ sinh dục) nên tác động có thể gây bất thường về hình thái.

3. Tư vấn di truyền:

* Tiếp xúc với người cần tư vấn.
* Lập gia hệ.
* Lọc ra những người có khả năng bị bệnh để tiến hành thăm khám lâm sàng – lập bệnh án di truyền.
* Chỉ định xét ngiệm: Xét nghiệm bệnh, tiên lượng, tìm quy luật di truyền.
* Cho lời khuyên.
* Gia đình quyết định.
* Theo dõi, đánh giá kết quả.

# Câu 47. Nêu định nghĩa bất thường bẩm sinh. Trình bày phương hướng phòng bệnh tật di truyền và các đối tượng cần tư vấn di truyền.

1. Khái niệm bất thường bẩm sinh đã trình bày ở [câu 44](#_Câu_44._Nêu).

2. Phương hướng phòng bệnh tật di truyền:

* Thực hiện theo 3 nguyên tắc:
* Giảm khả năng nhận gen bệnh ở các thể hệ sau bằng cách phát hiện người lành mang gen.
* Tránh và hạn chế tác hại của các tác nhân gây đột biến.
* Ngăn ngừa sớm các tác hại của gen đột biến.
* Phòng ngừa trước hôn nhân:
* Phát hiện người mang gen dị hợp tử, mang NST chuyển đoạn, có hiện tượng bất đồng nhóm máu hoặc các đột biến có khả năng di truyền cho thế hệ sau.
* Tư vấn di truyền phù hợp, tránh những khả năng kết hôn sinh con bệnh.
* Phòng bệnh trước hôn nhân được chú ý nhiều ở những nơi mà tỷ lệ người nhóm máu Rh- tần số cao hoặc nơi có chứa gen lặn có hại.
* Phòng bệnh trước khi thụ thai:
* Phát hiện vợ/chồng có phải người mang gen bệnh hay không.
* Có kế hoạch mang thai nên tránh tiếp xúc với các tác nhân độc hại trong môi trường.
* Khi đã biết gia đình có người mắc bệnh, tật di truyền nên dùng một số thuốc đã được 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.
* Tránh tiếp xúc với các yếu tố độc hại.
* Thai bình thường cần sự chăm sóc của gia đình, xã hội và bản thân thai phụ để thai phát triển khỏe mạnh.
* Thai bất thường cần chẩn đoán trước sinh để phát hiện những bất thường về NST hoặc đột biến gen, khi có kết quả chẩn đoán thì cung cấp cho gia đình những tư vấn để họ hiểu và quyết định.

3. Đối tượng cần tư vấn di truyền:

* 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 trước khi kết hôn muốn biết tình trạng sức khỏe của đứa con sẽ có của mình khi biết một trong hai gia đình có người mắc bệnh, tật di truyền nào đó.
* Những cặp vợ chồng đã cao tuổi (nam trên 55 tuổi, vợ trên 35 tuổi), đặc biệt là phụ nữ cao tuổi muốn biết nguy cơ có thể có về sức khỏe của đứa con của họ.
* Một số người làm việc trong môi trường độc hại hoặc tiếp xúc với các tác nhân độc hại.
* Những người đã biết mình mang gen bệnh ở trạng thái lặn hoặc mang NST đột biến có thể di truyền cho con.
* Cặp vợ chồng cần tư vấn để sinh con theo ý muốn.

# Câu 48. Để hạn chế các bất thường bẩm sinh anh (chị) hãy nêu các phương pháp chẩn đoán trước sinh đã biết. Trình bày về gen gây ung thư.

1. Phương pháp chẩn đoán trước sinh:

* Siêu âm bào thai :
* Xác định một số khuyết tật di truyền 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, v.v.
* Quan sát để xác định giới tính của thai thường phải siêu âm lúc trên 3 tháng, vào giai đoạn cơ quan sinh dục ngoài đã hình thành.
* Chọc dò dịch ối:
* Tiền hành vào tuần thứ 15-18.
* Dịch ối sử dụng với các kỹ thuật nhuộm; xác định vật thể Barr, vật thể Y; định lượng hormon; xét nghiệm sinh hóa; nuôi cấy tế bào; phân tích ADN, v.v để chẩn đoán giới tính của thai nhi, phát hiện một số bệnh tật di truyền ở mức độ NST và ADN.
* Hạn chế:
* Thai nhi tương đối lớn.
* Chảy máu, nhiễm trùng buồng ối.
* Lây bệnh từ mẹ sang con.
* Sinh thiết tua rau:
* Thực hiện vào tuần thứ 8 – 10.
* Tua nhau thai sử dụng làm tiêu bản NST, phân tích ADN, xét nghiệm sinh hóa.
* Hạn chế:
* Khó thực hiện.
* Tỷ lệ sảy thai cao hơn phương pháp chọc ối.
* Chảy máu, nhiễm trùng buồng ối.
* Lây bệnh từ mẹ sang con.
* Các xét nghiệm khác từ tế bào của phôi thai:
* Lấy máu cuống rốn thai nhi.
* Tách tế bào thai nhi từ máu mẹ.
* Phân tích ADN con từ máu mẹ.
* Sinh thiết thai.
* Tách phôi bào từ các phôi thụ tinh trong ống nghiệm để phát hiện bệnh.

2. Các gen gây ung thư:

a. Nhóm gen sinh ung thư (oncogen):

* Đa số oncogen bắt nguồn từ proto-oncogen là những gen bình thường có mặt trong tế bào mã hóa cho các protein điều chỉnh thuộc hệ thống kích thích sinh trưởng, phân chia và biệt hóa tế bào.
* Khi đột biến xảy ra proto-oncogen sẽ trở thành oncogen:
* Chuyển tế bào lành thành tế bào ung thư.
* Kích thích tế bào tăng sinh, phân chia không ngừng.
* Xét về nguồn gốc có 2 nhóm:
* Oncogen – virus: Có trong virus mà chủ yếu là ARN virus. Thành phần chứa các exon. Có enzym phiên mã ngược nên khi xâm nhập vào tế bào, virus tạo ra phân tử lai ADN – ARN, từ đó hình thành ADN bổ sung tạo protein được tổng hợp theo mã virus kích thích phân bào mạnh mẽ dẫn đến ung thư.
* Oncogen – tế bào: Chứa cả exon và intron. Oncogen tế bào gây ra những đột biến điểm ở những nucleotid nào đó hoặc sự sắp xếp lại của NST tạo nên gen lai hoặc sự khuếch đại của gen. Hầu hết liên quan đến 4 gen tham gia vào quá trình sinh trưởng và biệt hóa tế bào là GF, receptor/bề mặt, yếu tố chuyển nạp và yếu tố sao mã. Gây tăng sinh tế bào mạnh mẽ dẫn đến ung thư.

b. Nhóm gen ức chế khối u:

* Nhiệm vụ kiểm soát sự phân chia tế bào, duy trì đúng mức độ phân bào. Gen này đột biến làm mất hay bất hoạt dẫn đến không kiểm soát sự phân chia tế bào, tế bào tăng sinh mạnh mẽ.
* Có nhiều gen ức chế khối u:
* Gen Rb – 1: Với bệnh điển hình là u nguyên bào võng mạc. Gen nằm trên NST 13 nhiệm vụ kiểm soát chu kì tế bào từ G1 đến S. Rb – 1 tạo ra protein pRb liên kết với E2F làm E2F bất hoạt khiến tế bào ngừng phân chia.
* Gen p53: Nằm trên nhánh ngắn NST 17 nhiệm vụ kiểm soát chu kì tế bào ở G1. Gen này tạo ra protein p53 điều chỉnh, kiểm tra phân chia của tế bào, giữ toàn vẹn của bệ gen tế bào bằng cách làm dừng chu kì tế bào pha G1 và chết tế bào theo chương trình.
* Gen APC: Điển hình ung thư dạ dày.
* Gen NF1: Điển hình ung thư tế bào thần kinh.
* Gen BRCA1, BRCA2: Điển hình ung thư vú.

c. Nhóm gen sửa chữa ARN:

* Trong quá trình tái bản, nếu có sai sót thì sai sót thường được sửa chữa nhờ hoạt động của gen sửa chữa ADN ở giai đoạn G2.
* Nếu hoạt động này bị giảm, mất đi hay gen bị đột biến làm quá trình không ổn định sẽ tạo thành khối u.
* 90% bất thường được sửa chữa nên tỷ lệ ung thư không cao.
* Một số ung thư bất thường gen sửa chữa là ung thư vú, ung thư trực trang.

# Câu 49. Trình bày cơ chế phát sinh bất thường bẩm ở người. Với nhóm bệnh rối loạn enzym thường dùng biệp pháp điều trị nào là chủ yếu? Trình bày và cho ví dụ minh họa.

1. Cơ chế phát sinh bất thường bẩm sinh:

a. Tác động của các tác nhân gây đột biến, gây quái thai và gây ung thư.

* Về cơ chế, các chất gây quái thai bao gồm có thể gây tác động:
* Tác nhân gây rối loạn vật chất di truyền làm cho một mô, cơ quan nào đó phát triển không bình thường gây kiểu hình quái thai. Một số chất gây quái thai cũng có thể gây đột biến và gây ung thư.
* Tác nhân gây rối loạn quá trình phân bào làm cho một mô, cơ quan nào đó phát triển không bình thường gây kiểu hình quái thai. Cũng có khả năng gây ung thư hay đột biến.
* Tác nhân gây chết tế bào có định hướng tác động gây chết chỉ một loại tế bào nên mô, cơ quan tương ứng không hình thành hoặc hình thành không đầy đủ gây quái thai. Tác nhân này không thể gây đột biến hay ung thư.
* Ba loại tác nhân có liên quan với nhau. Có những tác nhân vừa có khả năng gây quái thai, gây đột biến và gây ung thư nhưng cũng có những tác nhân chỉ gây quái thai hoặc đột biến hoặc ung thư.
* Việc xuất hiện các bất thường bẩm sinh còn phụ thuộc vào khả năng tự sửa chữa của các tế bào và cơ thể bị tác động:
* Mức phân tử quá trình nhân đôi ADN có nhiều sai sót nhưng đều có thể tự điều chỉnh.
* Mức tế bào đứt gãy NST phần lớn được hàn gắn lại, các tế bào có sự sống kém và thường được thay thế.
* Mức cơ thể từ hợp tử hình thành trải qua nhiều giai đoạn, nếu có bất thường thai sẽ bị chết nên khi trưởng thành tỷ lệ đột biến sẽ ít đi.
* Tác động của các tác nhân gây bất thường phôi thai còn phụ thuộc vào mô bị tác động, phụ thuộc vào quần thể bị tác động.

b. Tác động của quá trình cảm ứng phôi:

* Không có một loại tổ chức hay phần nhận cảm nào mà không đáp ứng tác động của tổ chức tố: Thường dẫn đến các dị tật ở cơ quan tương ứng.
* Nơi nhận tổ chức tố bị phân chia: Cùng một mô nhưng lại có những phần nhận cảm với tổ chức tố riêng và phát triển tách biệt sẽ tạo ra thừa ở một cơ quan nào đó.
* 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.
* Tác động hỗn loạn của tổ chức tố: Thường tạo ra có cơ quan cấu tạo không hoàn chỉnh, cơ quan khác nhau lẫn lộn. Kết quả tạo được một cơ thể hoàn chỉnh.
* Tóm lại với sự tác động bất thường của tổ chức tố có thể dẫn đến sự biệt hóa bất thường gồm 2 nhóm cơ chế:
* Biệt hóa không hoàn toàn dẫn đến sự tạo mô bị khuyết thiếu.
* Biệt hóa bất thường dẫn đến dị dạng cơ quan tạo thành.

2. Phương pháp điều trị chủ yếu:

* Phát hiện sớm và điều trị chủ yếu bằng phương pháp tránh các chất mà cơ thể không chuyển hóa được trong chế độ ăn và tránh các tác nhân kích thích gây ra các đợt tiên phát cấp tính của bệnh.
* Ví dụ minh họa:
* Bệnh thiếu hụt enzym, bệnh galactose máu: Sử dụng phương pháp tránh galactose trong thức ăn. 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 galactose cũng giảm bớt.
* Bệnh quá sản enzym, bệnh porphyrin cấp từng cơn: Tránh sử dụng thuốc barbiturate, kháng sinh sunfamid, thuốc chống co giật, thuốc steroid, v.v hoặc tránh tiếp xúc với ánh mặt trời ở bệnh porphyrin cấp thuộc hồng cầu.

# 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 Phenylceton 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 kiểu hình của mẹ như thế nào, có biểu hiện bệnh không, tại sao? Nguy cơ di truyền cho con cái của mẹ như thế nào biết rằng các ông bố hoàn toàn khỏe mạnh?

1. Phương pháp điều trị bệnh tật di truyền ở người:

Có 2 phương pháp điều trị bệnh tật di truyền chính:

a. Phương pháp điều trị đặc hiệu:

* Phương pháp tránh: Áp dụng khi xác định được cơ thể không có khả năng chuyển hóa được một số chất nào đó. Cách điều trị là tránh và loại bỏ những chất cơ thể không chuyển hóa được trong chế độ ăn, được gọi là điều trị bằng tiết chế dinh dưỡng.
* Phương pháp bổ sung: Áp dụng trong trường hợp cơ thể không tổng hợp được một số chất cần thiết. Điều trị bằng cánh bổ sung cho cơ thể nhũng chất cần thiết đó.
* Phương pháp loại bỏ: Trong một số bệnh di truyền có sự tích lũy quá mức các sản phẩm chuyển hóa hoặc xuất hiện các sản phẩm có độc đối với cơ thể, loại bỏ các chất này ra khỏi cơ thể là biện pháp điều trị có hiệu quả.
* Liệu pháp gen: Đa số các bệnh tật di truyền là do đột biến gen, điều trị gen là phương pháp 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 tế bào sinh dưỡng, các dòng tế bào tại giao tử hoặc dòng tế bào gốc.

b. Phương pháp điều trị không đặc hiệu:

* 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 sinh dục.
* Phương pháp thể dục liệu pháp: Áp dụng trong các trường hợp bệnh loạn dưỡng cơ, thường kết hợp với phương pháp bổ sung.
* Phương pháp truyền máu: Thường áp dụng trong các bệnh về máu, các trường hợp có tăng hủy tế bào máu có thể cắt lách để giảm tốc độ hủy tế bào máu.
* Phương pháp dùng hormon: Áp dụng trong các trường hợp rối loạn giới hay chậm phát triển thể chất, nhi tính.

Trẻ bị bệnh, tật di truyền cần sự hỗ trợ của xã hội – nhà trường - gia đình, có các chương trình chăm sóc giáo dục phù hợp, giúp trẻ hòa nhập.

Khi xác định cơ chế di truyền của bệnh tật, tùy từng bệnh mà tìm phương pháp điều trị thích hợp.

2. Nguyên tắc chung của điều trị bệnh tật di truyền:

* Phát hiện sớm, điều trị sớm.
* Điều trị lâu dài.
* Dùng phương pháp điều trị thích hợp cho từng bệnh.

3. Phương pháp điều trị một số bệnh:

* Bệnh phenylceton niệu: Sử dụng phương pháp tránh. Cần loại bỏ phenylalanin trong thức ăn, tuy nhiên việc này không đơn giản vì phenylalanin có trong hầu hết các protein.
* Bệnh galactose máu: Sử dụng phương pháp tránh. Khi trẻ còn bú, thay sữa mẹ bằng sữa đã loại trừ galactose rất hiệu quả. Khi trẻ lớn lên sẽ có thêm con đường chuyển hóa khác nên các rối loạn do thức ăn có galactose cũng giảm bớt.
* Bệnh hemophilia: Sử dụng phương pháp truyền máu. Truyền thay thế huyết tương hoặc yếu tố đông máu.

4. Mẹ dị hợp tử các gen bệnh trên:

* Mẹ mang kiểu gen dị hợp tử (Aa) có kiểu hình bình thường và không biểu hiện bệnh vì các bệnh này đều di truyền gen lặn trên NST thường hoặc NST X, ở kiểu gen dị hợp không biểu hiện thành bệnh.
* Bệnh phenylceton niệu và galactose máu di truyền lặn trên NST thường, mẹ kiểu gen Aa kết hôn bố hoàn toàn khỏe mạnh AA sinh con 50% mang gen bệnh ở trạng thái dị hợp tử.
* Bệnh hemophilia di truyền lặn trên NST X, mẹ kiểu gen XAXa kết hôn bố XAY sinh con gái hoàn toàn bình thường, 50% con gái mang gen bệnh ở dạng dị hợp tử, con trai có 50% bị bệnh.