

### **CHƯƠNG III.**

#### **TẾ BÀO ĐƠN BỘI LÀ NHỮNG TẾ BÀO DUY NHẤT SẴN SÀNG ĐỂ THỰC HIỆN TIẾN TRÌNH SINH SẢN**

# NHIỄM SẮC THỂ VÀ SỰ LỆCH LẠC VỀ DI TRUYỀN

Bùi Võ Minh Hoàng

Bộ môn Mô học-Phôi thai học, e-mail: bvminhhoang@ump.edu.vn.

## Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Phân biệt sự khác nhau giữa hai hình thức phân bào: nguyên phân và giảm phân
2. Liệt kê các dạng bất thường số lượng và cấu trúc nhiễm sắc thể
3. Trình bày cơ chế gây lệch bội nhiễm sắc thể
4. Trình bày cơ chế gây bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể: chuyển đoạn, đảo đoạn, nhiễm sắc thể vòng và nhiễm sắc thể đều.

Bộ gen đơn bội ở người có khoảng  $3 \times 10^9$  cặp base (bp) DNA và đóng gói vào 23 nhiễm sắc thể. Phần lớn các tế bào trong cơ thể người là lưỡng bội (trừ các tế bào giao tử như tinh trùng và trứng), chứa 23 cặp nhiễm sắc thể. Vì 3000 bp DNA dài khoảng  $1 \mu\text{m}$ , nên tổng chiều dài của bộ gen lưỡng bội ở người sẽ vào khoảng 2 mét. Do nhân tế bào chỉ có đường kính khoảng  $10 \mu\text{m}$ , nên các DNA phải được gấp và đóng gói theo các cấp độ tăng dần để có thể chứa trong các nhiễm sắc thể. Do vậy, các nhiễm sắc thể là những phương tiện di truyền vì chúng chứa gần như toàn bộ DNA tế bào.

Bộ nhiễm sắc thể người gồm có **46 nhiễm sắc thể**, trong đó có **22 cặp nhiễm sắc thể thường** và **1 cặp nhiễm sắc thể giới tính** (XX ở nữ và XY ở nam).

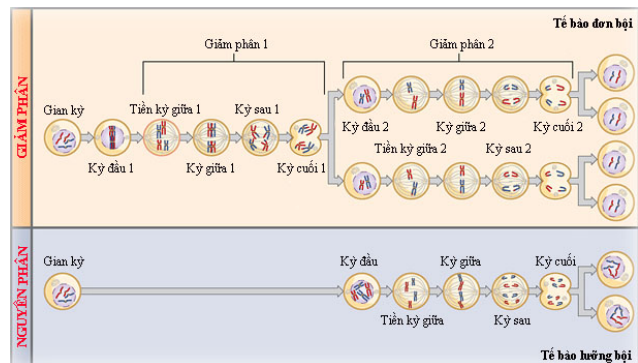
## NHIỄM SẮC THỂ VÀ PHÂN CHIA TẾ BÀO

Tế bào phân chia và tăng sinh là thiết yếu cho sự tăng trưởng và phát triển của cơ thể. Những sự kiện chính trong chu kỳ tế bào là nhân bản và phân chia nhiễm sắc thể. Sự phân chia của tế bào nhằm đảm bảo phân chia tương đối đồng đều chất liệu di truyền cho những tế bào con. Hai hình thức phân chia trong tế bào là nguyên phân và giảm phân.

**Nguyên phân** là hình thức phân bào xảy ra ở các tế bào sinh dưỡng cũng như tế bào mầm. Quá trình nguyên phân chỉ chiếm khoảng 1 giờ trong chu kỳ tế bào 24 giờ, và được chia thành 5 giai đoạn chính: kỳ đầu, tiền kỳ giữa, kỳ giữa, kỳ sau và kỳ cuối. Ở kỳ giữa, nhiễm sắc thể co ngắn cực đại.

**Giảm phân** là hình thức phân bào đặc biệt ở các tế bào mầm, giúp tạo những giao tử đực hay giao tử cái chứa bộ đơn của 23 nhiễm sắc thể. Giảm phân giúp giải thích những quy luật chính của di truyền Mendel, gồm quy

luật giao tử thuần khiết, quy luật phân ly độc lập và tái tổ hợp tự do. Quá trình giảm phân bao gồm giảm phân 1 và giảm phân 2. Ở **giảm phân 1** hình thành nên 2 tế bào mang **bộ nhiễm sắc thể đơn bội kép** khác nhau về nguồn gốc (do sự phân ly độc lập) và có thể khác nhau về cấu trúc (khi có trao đổi chéo). **Giảm phân 2** cũng tương tự như nguyên phân, mỗi tế bào sẽ hình thành nên 2 tế bào con với **bộ nhiễm sắc thể đơn bội ở trạng thái nhiễm sắc thể đơn**. Kết thúc quá trình giảm phân, từ 1 tế bào mẹ ban đầu mang bộ nhiễm sắc thể lưỡng bội tạo thành 4 tế bào con mang bộ nhiễm sắc thể đơn bội khác nhau về nguồn gốc và có thể khác nhau về cấu trúc.



**Hình III.3.1.** Sự khác nhau giữa nguyên phân và giảm phân.

Nguồn: <http://cnx.org/contents/1Q8z96mT@4/Meiosis>.

## SỰ LỆCH LẠC VỀ DI TRUYỀN

### Bất thường nhiễm sắc thể

Bất thường nhiễm sắc thể là nguyên nhân hàng đầu của bệnh lý di truyền, là nguyên nhân của 60 bệnh lý di truyền được xác định và thường gặp hơn so với toàn bộ các rối loạn đơn gen theo định luật Mendel cộng lại.

Những bất thường nhiễm sắc thể quan trọng chiếm khoảng 1/150 trường hợp trẻ sinh sống.

**Khoảng 50% những trường hợp sảy thai ở 3 tháng đầu thai kỳ có nguyên nhân do bất thường nhiễm sắc thể, phần lớn là bất thường về số lượng.**

Vì vậy, bất thường nhiễm sắc thể có ảnh hưởng quan trọng do là nguyên nhân của sảy thai, dị tật bẩm sinh, chậm phát triển trí tuệ, và bất thường trong biệt hóa giới tính.

Bất thường nhiễm sắc thể được chia thành bất thường về **số lượng** và bất thường về **cấu trúc**.

### **Bất thường số lượng nhiễm sắc thể**

Bất thường số lượng nhiễm sắc thể là thay đổi số lượng của bộ 46 nhiễm sắc thể. Bất thường số lượng nhiễm sắc thể có thể được chia thành:

#### **Đa bội**

- Do tăng chẵn hoặc lẻ cả bộ ( $2n = 46$ ) nhiễm sắc thể, ví dụ như tam bội ( $3n = 69$ ) hay tứ bội ( $4n = 92$ ).
- Cơ chế thường nhất là do 1 trứng được thụ tinh với 2 tinh trùng; ngoài ra cũng có thể do bất thường trong quá trình nguyên phân ở tinh trùng hoặc trứng, dẫn đến hình thành trứng hay tinh trùng lưỡng bội ( $2n = 46$ ).
- Thể tam bội và tứ bội có thể gặp ở trường hợp sảy thai, riêng thể tam bội còn có thể gặp ở trẻ sau sinh, nhưng thường trẻ không sống được.

#### **Lệch bội**

- Do tăng hay giảm một hoặc vài nhiễm sắc thể của bộ nhiễm sắc thể  $2n = 46$ .
- Hai dạng thường gặp là: **thể đơn** (monosomy) và **thể ba** (trisomy).

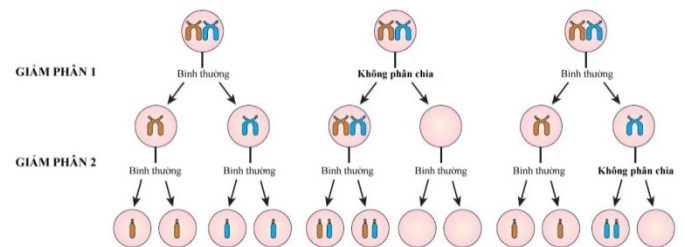
Thể đơn nhiễm sắc thể thường đa số gây chết ở thời kỳ phôi thai, chỉ có thể gặp thể đơn nhiễm sắc thể giới tính X (45,X) sau sinh. Thể ba nhiễm sắc thể sau sinh thường gặp nhất ở các nhiễm sắc thể 21, 18 và 13.

- Cơ chế thường nhất là do bất thường phân chia trong quá trình giảm phân, thường ở giảm phân 1, dẫn đến hình thành giao tử có 24 nhiễm sắc thể chứa vật chất di truyền từ cả bố và mẹ. Nếu bất thường phân chia ở giảm phân 2 sẽ dẫn đến hình thành giao tử có nhiễm sắc thể dư chứa vật chất di truyền từ bố hoặc từ mẹ. Ngoài ra, bất thường

phân chia còn có thể xảy ra ở quá trình nguyên phân sau khi đã hình thành hợp tử, dẫn đến hình thành nhiều dòng tế bào có số lượng nhiễm sắc thể khác nhau (hay còn gọi là thể khảm).

### **Minh họa cơ chế lệch bội qua trường hợp hội chứng Down**

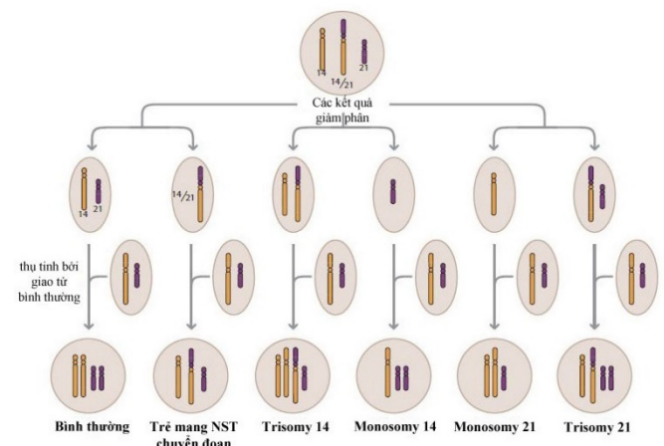
- Trẻ mắc hội chứng Down có 47 nhiễm sắc thể với 1 nhiễm sắc thể 21 dư ra.
- Nguy cơ mang thai trẻ mắc hội chứng Down tăng theo tuổi của mẹ.
- Khoảng 90% trường hợp do **bất thường giảm phân** ở người mẹ, đa số là ở giảm phân 1. Chỉ khoảng 10% trường hợp do bất thường giảm phân ở người bố, thường ở giảm phân 2.



**Hình III.3.2.** Những kết quả khác nhau của sự không phân chia ở giảm phân 1 (hình giữa) và giảm phân 2 (hình bên phải) so với sự phân chia bình thường (hình bên trái).

Nguồn: Thompson & Thompson *Genetics in Medicine* 8<sup>th</sup> edition.

- Khoảng 4% trường hợp trẻ mắc hội chứng Down có 46 nhiễm sắc thể với sự hiện diện của **chuyển đoạn Robertson** giữa nhiễm sắc thể 21 với một nhiễm sắc thể tâm đầu khác (nhiễm sắc thể 13, 14, 15 hay 22). Trong trường hợp này, hội chứng Down thể chuyển đoạn không cho thấy mối liên quan với tuổi của mẹ, nhưng cho thấy mối liên quan với nguy cơ gia đình, đặc biệt khi người mẹ là người mang nhiễm sắc thể chuyển đoạn giữa nhiễm sắc thể 21 và 1 nhiễm sắc thể tâm đầu khác



**Hình III.3.3. Những kết quả giảm phân ở người mang chuyển đoạn Robertson giữa nhiễm sắc thể 14 và nhiễm sắc thể 21.**

Nguồn: *Human and Molecular Genetics, 4<sup>th</sup> edition.*

- Thẻ chuyển đoạn giữa hai nhiễm sắc thể 21 cũng có thể gặp ở trẻ mắc hội chứng Down. Trong trường hợp này, bố hoặc mẹ sẽ là người mang thẻ chuyển đoạn 21/21, khi đó tất cả tinh trùng hoặc trứng sẽ chứa cả hai nhiễm sắc thể 21 hoặc không chứa nhiễm sắc thể 21 nào. Ở tình huống này, nguy cơ sinh trẻ mắc hội chứng Down rất cao.

#### **Bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể**

Bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể do hậu quả của **đứt gãy nhiễm sắc thể**. Các đoạn đứt gãy sau đó được nối lại với nhau không đúng như cũ.

Bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể xảy ra ở 1/375 trẻ mới sinh.

Bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể cũng có thể hiện diện ở tất cả tế bào của cơ thể hay ở dạng khảm.

Bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể được phân thành hai loại: cân bằng và không cân bằng.

- **Bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể loại cân bằng**
  - Xảy ra khi không có đoạn nào của nhiễm sắc thể bị mất đi hay thêm vào.
  - Thường **không có thay đổi về kiểu hình** do chất liệu di truyền vẫn còn đầy đủ, mặc dù vị trí của các đoạn nhiễm sắc thể có thay đổi.
  - Người mang bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể loại cân bằng **có nguy cơ sinh con mang bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể loại không cân bằng**.

#### **Chuyển đoạn**

- Là hiện tượng có hai nhiễm sắc thể bị đứt đoạn và các đoạn đứt này đổi vị trí cho nhau. Có hai loại chuyển đoạn là chuyển đoạn tương hỗ và chuyển đoạn hòa nhập tâm (hay chuyển đoạn Robertson).

- **Chuyển đoạn tương hỗ** là hiện tượng trao đổi đoạn đứt giữa hai nhiễm sắc thể không tương đồng với nhau. Chuyển đoạn tương hỗ tương đối thường gặp trên lâm sàng và được ghi nhận với tỉ lệ 1/600 trẻ mới sinh. Mỗi nguy cơ của chuyển đoạn này là **nguy cơ tạo giao tử bất thường** và là một trong những nguyên nhân gây sảy thai liên tiếp.

**Chuyển đoạn hòa nhập tâm (Robertson)** là hiện tượng trao đổi đoạn đứt giữa 2 nhiễm sắc thể **tương đồng** với nhau. Loại này chỉ xảy ra ở các **nhiễm sắc thể tâm đầu**.

- Trong chuyển đoạn này, hai nhiễm sắc thể tâm đầu bị đứt ở phần gần tâm, sau đó các phần nhánh dài nối với nhau hình thành một nhiễm sắc thể lớn, các phần nhánh ngắn nối với nhau hình thành một nhiễm sắc thể nhỏ và thường bị tiêu biến đi. Kết quả của chuyển đoạn này là bộ nhiễm sắc thể chỉ còn 45 nhiễm sắc thể và có **nguy cơ hình thành giao tử bất thường** dẫn đến sinh con bị dị tật như hội chứng Down, hội chứng Patau, hoặc là một trong những nguyên nhân gây sảy thai liên tiếp.

#### **Đảo đoạn**

- Là hiện tượng một nhiễm sắc thể bị đứt ở hai vị trí, đoạn đứt quay đi 180° và nối lại như cũ dẫn đến hình thành một nhiễm sắc thể mới.
- Có hai loại đảo đoạn là đảo đoạn quanh tâm và đảo đoạn cạnh tâm.
- **Đảo đoạn quanh tâm** xảy ra khi đoạn đứt bao gồm cả phần tâm nhiễm sắc thể. Loại đảo đoạn này thường làm thay đổi tỷ lệ nhánh ngắn / nhánh dài của nhiễm sắc thể.
- **Đảo đoạn cạnh tâm** xảy ra khi đoạn đứt chỉ xảy ra trên nhánh ngắn hoặc trên nhánh dài. Loại này không làm thay đổi tỷ lệ nhánh ngắn / nhánh dài của nhiễm sắc thể.
- Người mang nhiễm sắc thể đảo đoạn có nguy cơ hình thành giao tử bất thường. Trường hợp **người mang nhiễm sắc thể đảo đoạn quanh tâm sẽ có nguy cơ tạo giao tử bất thường** với thêm hay thiếu một phần của nhánh ngắn hay nhánh dài nhiễm sắc thể, hậu quả là sẽ có nguy cơ sinh con mang bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể loại không cân bằng.

Ngược lại, ở người mang nhiễm sắc thể đảo đoạn cạnh tâm, những nhiễm sắc thể không cân bằng sau tái tổ hợp trong phân bào thường là không có hoặc có hai tâm động. Các trường hợp này thường được đào thải tự nhiên. Do đó, người mang nhiễm sắc thể đảo đoạn cạnh tâm có

nguy cơ thấp sinh con mang bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể.

***Bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể loại không cân bằng***

- Xảy ra khi có thêm hay mất một đoạn của nhiễm sắc thể.
- Kiểu hình có thể bất thường do mất hay thêm nhiều gen trong một đoạn của nhiễm sắc thể

Mất đoạn

- Là hiện tượng nhiễm sắc thể bị đứt rời ra một hay nhiều đoạn. Đoạn bị đứt không có tâm sẽ mất đi, phần còn lại sẽ trở nên ngắn hơn bình thường.
- Biểu hiện lâm sàng của người mang mất đoạn thay đổi tùy vào kích thước của đoạn nhiễm sắc thể bị mất và chức năng của những gen trong đoạn bị mất đó.

Nhân đoạn

- Là hiện tượng một đoạn trên một nhánh của nhiễm sắc thể được nhân đôi. Đây là hậu quả của sự bất chéo không cân bằng giữa hai nhiễm sắc thể tương đồng.
- Nhân đoạn cũng có thể gây ra kiểu hình bất thường do tăng thêm số gen trong đoạn nhiễm sắc thể được nhân lên.

Nhiễm sắc thể vòng

- Là hiện tượng một nhiễm sắc thể bị đứt ở hai vị trí, và hai đầu của đoạn đứt nối lại với nhau hình thành cấu trúc vòng.
- Kiểu hình của người mang nhiễm sắc thể vòng thay đổi nhiều. Ngoài việc mất chất liệu di truyền lúc ban đầu khi hình thành nhiễm sắc thể vòng còn có thêm hay mất chất liệu di truyền thứ phát do đặc tính bất ổn định của nhiễm sắc thể vòng. Ở người mang nhiễm sắc thể vòng, sự trao đổi giữa hai nhiễm sắc tử đi theo cặp trong cùng một nhiễm sắc thể có thể gây ra bất thường nhiễm sắc thể thứ phát trong nguyên phân, ví dụ như vòng hai tâm, các vòng cài vào nhau, hay những dạng bất thường cấu trúc khác.

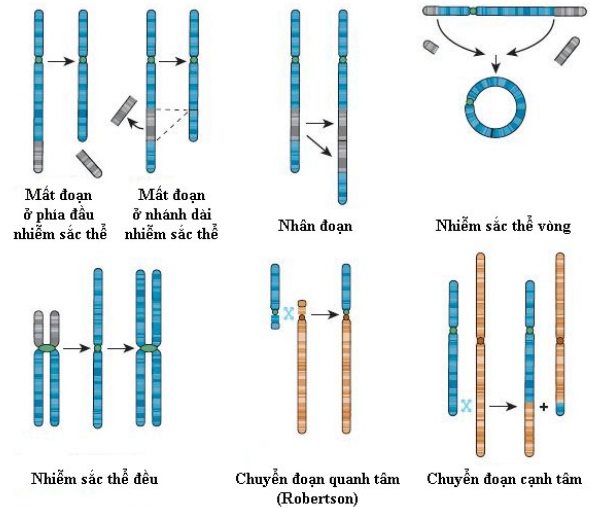
Nhiễm sắc thể đều

- Là hiện tượng một nhiễm sắc thể bị mất một nhánh, phần nhánh còn lại sẽ tự nhân bản một nửa mới đối xứng qua tâm.
- Người mang nhiễm sắc thể đều vẫn có số lượng bộ nhiễm sắc thể là 46, nhưng mang một phiên bản chất liệu di truyền của một nhánh và ba phiên bản chất liệu di truyền của nhánh còn lại.

- Nhiễm sắc thể đều thường gặp ở nhánh dài của nhiễm sắc thể X, được định danh i(X)(q10). Người mang i(Xq) có một phiên bản nhánh ngắn nhiễm sắc thể Xp, nhưng lại mang 3 phiên bản nhánh dài Xq.

Nhiễm sắc thể hai tâm

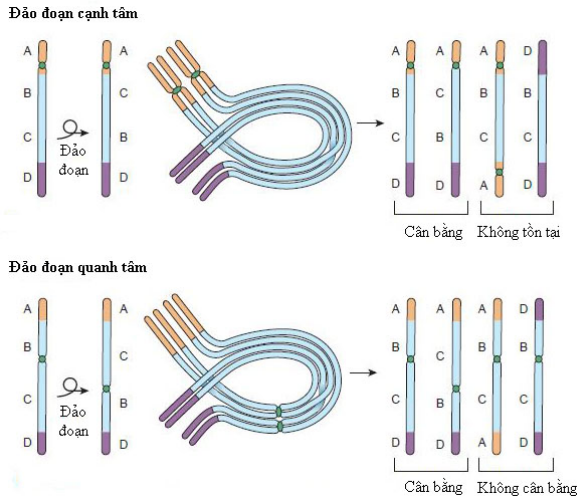
- Là hiện tượng hai nhiễm sắc thể bị đứt đoạn, phần không tâm tiêu đi, hai phần có tâm nối lại với nhau.
- Loại bất thường cấu trúc này hiếm gặp.



**Hình III.3.4. Bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể.**

Nguồn: Thompson & Thompson Genetics in Medicine 8<sup>th</sup> edition.





**Hình III.3.5.** Sự hình thành giao tử trong đảo đoạn nhiễm sắc thể.

Nguồn: Thompson & Thompson Genetics in Medicine 8<sup>th</sup> edition

### Đột biến gen

**Đột biến gen (hay đoạn DNA)** là những thay đổi về trình tự nucleotide của gen. Sự thay đổi đó có thể là thay thế, mất đi hay thêm vào một hay nhiều nucleotide của DNA.

#### Cơ chế gây đột biến gen

Đột biến gen xảy ra do một trong hai cơ chế sau:

#### – Do quá trình nhân bản DNA bị lỗi

Lỗi trong quá trình nhân bản DNA xảy ra do chèn thêm 1 base khác với base bổ sung để tạo cặp base ở một vị trí của chuỗi xoắn kép DNA, và lỗi này không được sửa bởi các enzyme sửa chữa DNA.

#### – Do quá trình sửa chữa DNA bị lỗi

Người ta ước tính rằng khoảng 10,000 đến 1 triệu nucleotide trong mỗi tế bào của người bị tổn thương do ảnh hưởng của những phản ứng hóa học tự nhiên như sự khử purin, sự khử methyl, hay sự khử amin, hoặc do tương tác với các hóa chất gây đột biến trong môi trường, hoặc do ảnh hưởng của tia cực tím hay tia xạ. Chỉ một vài tổn thương được sửa chữa, nhưng khi đó lỗi có thể xảy ra ở bộ máy sửa chữa và hậu quả là tạo thêm những đột biến do đưa vào những base bị lỗi. Phần nhiều tổn thương không được bộ máy sửa chữa nhận diện và sẽ được tổng hợp vào bộ gen của người qua quá trình nhân bản DNA. Khi các lỗi được tích đủ lớn sẽ tạo nên những đột biến gen.

### Phân loại

#### – Phân loại theo cấu trúc

##### • Thay thế nucleotide

Là sự thay thế 1 nucleotide này bởi 1 nucleotide khác, hay còn gọi là đột biến điểm. Đây là loại đột biến thường gặp nhất.

➤ Nếu thay thế 1 nucleotide ở vị trí thứ ba của một đơn vị mã do sự thoái hóa của mã di truyền, thì sẽ dẫn đến biến đổi 1 bộ ba này thành 1 bộ ba khác cùng mã hóa một amino acid. Loại đột biến này không làm thay đổi sản phẩm protein của gen, do đó còn được gọi là **đột biến đồng nghĩa** hay **đột biến im lặng**.

➤ Nếu thay thế 1 nucleotide làm thay đổi mã di truyền của một bộ ba, dẫn đến sự thay thế không đồng nghĩa của một amino acid này bởi một amino acid khác, thì hậu quả gây ra tổng hợp một protein bị biến đổi. Đây là dạng **đột biến nhảm nghĩa** (missense mutation).

➤ Nếu thay thế 1 nucleotide làm thay đơn vị mã bình thường của một amino acid bằng một trong ba bộ ba kết thúc, thì hậu quả là kết thúc sớm quá trình tổng hợp protein. Đây là dạng **đột biến vô nghĩa** (nonsense mutation).

##### • Thêm, mất hay tái sắp xếp nucleotide

Khi một đột biến do thêm, mất hay tái sắp xếp nucleotide xảy ra trên một trình tự mã di truyền và số base liên quan không phải là bội số của 3, thì khung đọc (của trình tự RNA) sẽ được thay đổi với điểm bắt đầu từ điểm thêm, mất hay tái sắp xếp nucleotide đó. Đây là dạng **đột biến lệch khung đọc**.

#### – Phân loại theo chức năng

##### • Đột biến mất chức năng

Dạng đột biến này sẽ gây giảm chức năng hay mất hoàn toàn gen.

Đột biến mất chức năng di truyền theo phương thức di truyền lặn nhiễm sắc thể thường hay liên kết nhiễm sắc thể giới tính X.

##### • Đột biến thêm chức năng

Dạng đột biến này gây tăng mức độ biểu hiện gen hay phát triển chức năng mới của gen.

Đột biến thêm chức năng di truyền theo phương thức di truyền trội. Trong một số trường hợp đặc biệt, đột biến thêm chức năng xảy ra ở dạng đồng hợp tử thường liên quan đến kiểu hình nặng hơn.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Emery's Elements of Medical Genetics 15th edition.  
Các tác giả: Peter Turnpenny và Sian Ellard. Nhà xuất bản Elsevier 2017.
2. Thompson & Thompson Genetics in Medicine 8th edition. Các tác giả: Robert L. Nussbaum, Roderick R. McInnes, và Huntington F. Willard. Nhà xuất bản Elsevier 2016.