

# DI TRUYỀN ĐƠN GEN BỆNH LÝ ĐƠN GEN

## MỤC TIÊU

- Trình bày được đặc điểm di truyền kiểu Mendel
- Trình bày được sự biểu hiện các tính trạng bị ảnh hưởng bởi giới tính và tính trạng hạn chế bởi giới tính
- Liệt kê được các đặc điểm di truyền ty thể và ví dụ minh họa

## PHÂN LOẠI CÁC NHÓM BỆNH DO RỐI LOẠN VẬT CHẤT DI TRUYỀN GÂY NÊN

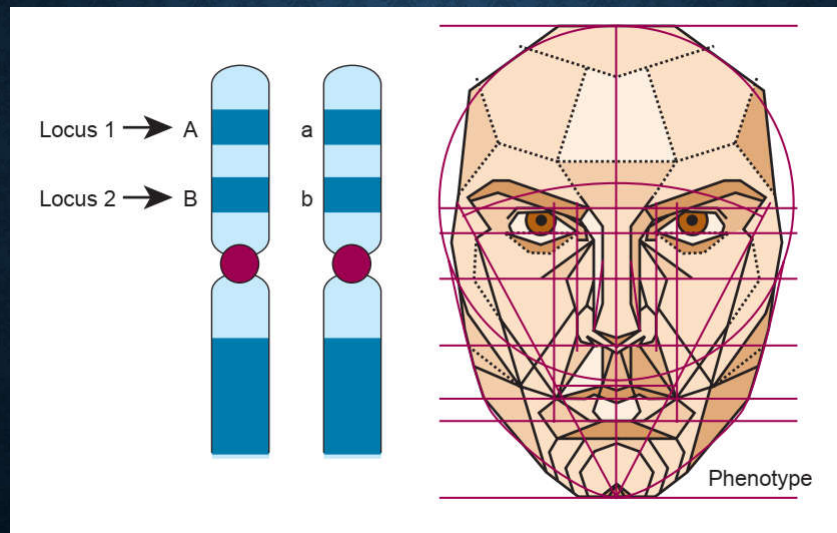
- Các rối loạn di truyền kiểu Mendel
  - Di truyền đơn gen
- Các rối loạn di truyền đa nhân tố: gen ĐB + MT
- Rối loạn NST: rối loạn số lượng / cấu trúc NST
- Rối loạn do ty thể

## THUẬT NGỮ

- Allele
  - cặp gene có hai allele thành phần giống nhau, thì gọi là **homozygous**
  - 2 alleles khác nhau thì gọi là **heterozygous**.
  - Allele trội (**dominant allele**) thì được biểu hiện ra kiểu hình (phenotype) còn các alen lặn khác (recessive allele) thì được ẩn đi
- wild type ( $\bar{A}\bar{A}$ )
- mutant allele ( $aa$ )
- recessive mutant allele ( $aa$ )
- dominant mutant allele ( $\bar{A}a, a\bar{A}$ )

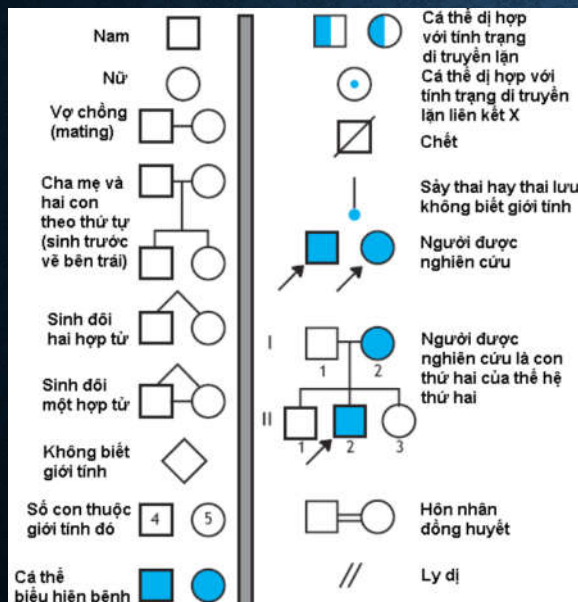
# THUẬT NGỮ

- Di truyền hai allele
- Di truyền nhiều allele
- Cơ chế di truyền trội và lặn
  - Trong trường hợp di truyền đơn gen kiểu Mendel trong Y học, hai allele của cùng một gen thường là allele bình thường (hay allele gốc, wild-type) và allele bệnh (hay allele đột biến, mutant)

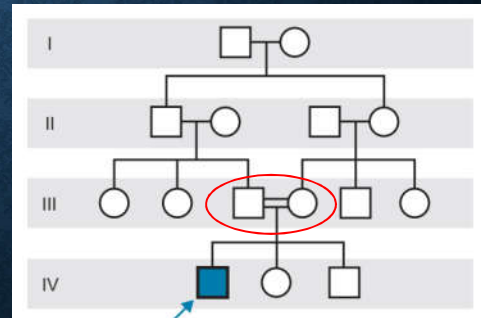


Halotype: A-B và a-b





## CÁC KÝ HIỆU DÙNG ĐỂ LẬP GIA HỆ



## CÂY GIA HỆ

- Tuổi/ngày sinh
- Tuổi và nguyên nhân chết
- Thai kỳ với ngày kinh cuối/ngày dự sinh
- Biến chứng thai kỳ (VD: sảy thai, sinh non, chấm dứt thai kỳ ...)
- Vô sinh / không muốn có con
- Thông tin cá nhân (chiều cao, cân nặng, ...)
- Mặc/không mắc bệnh
- Dân tộc
- Hôn nhân đồng huyết thống
- Ngày lập cây gia hệ
- Tên người cung cấp dữ kiện

## DI TRUYỀN ĐƠN GEN

### CÁC DẠNG DT ĐƠN GEN

- Di truyền trội, NST thường
- Di truyền lặn, NST thường
- Di truyền trội, liên kết NST X
- Di truyền lặn, liên kết NST X
- Di truyền liên kết NST Y

## DI TRUYỀN TRÊN NST THƯỜNG

DT alen trội trên NST thường

DT alen lặn trên NST thường

## DI TRUYỀN TRỘI TRÊN NST THƯỜNG

### **Đặc điểm**

- Trong QT có 3 kiểu gen (AA, Aa, aa) và chỉ có 2 kiểu hình.
- Gen bệnh trội nằm trên 1 trong 22 NST thường:
- Bệnh di truyền **trực tiếp** từ bố mẹ sang con cái:  
**Xuất hiện liên tục** không ngắt quãng qua các thế hệ  
 Trường hợp **ngắt quãng giả** có thể xảy ra ở gia đình ít con.
- Tỷ lệ mang tính trạng/bệnh do gen trội: khá cao



## SỰ DT MỘT ALÊN TRỘI HOÀN TOÀN

1	4
P: aa (lành) x aa (lành) F <sub>1</sub> : aa lành	P: Aa (bệnh) x Aa (bệnh) F <sub>1</sub> : 1 AA: 1 Aa : 1 Aa : 1 aa 1 bệnh: 1 bệnh: 1 bệnh: 1 lành
2	5
P: aa (lành) x Aa (bệnh) F <sub>1</sub> : 1 Aa : 1 aa 1 bệnh: 1 lành	P: AA (bệnh) x Aa (bệnh) F <sub>1</sub> : 1 AA : 1 Aa 1 bệnh : 1 bệnh
3	
P: aa (lành) x AA (bệnh) F <sub>1</sub> : Aa bệnh	

- Có kiểu hình giống nhau
- Trong quần thể: Số người mang gen bệnh = số người biểu hiện bệnh
- Gen được phát hiện dễ dàng bằng kiểu hình

thực tế thường hiếm gặp

TLTK: sách Di truyền Y Học, NXB GD VN

## DI TRUYỀN TRỘI TRÊN NST THƯỜNG

**TH 4:** Bố hoặc mẹ có mắc bệnh

- Người con mang gen lành (aa - kiểu hình bình thường):
- Khi kết hôn với **người lành** không mang gen bệnh:

Các thế hệ con cháu của họ:

**100% là lành**

**Không bị di truyền** gen bệnh

Gen bệnh bị **giới hạn không lan truyền** ở chi nhánh đó.

**Tư vấn di truyền:**

- Người lành có thể kết hôn với người có kiểu hình lành trong gia đình có bệnh trội
- Họ sẽ có con cái lành không mang bệnh đó

## DI TRUYỀN TRỘI TRÊN NST THƯỜNG

- Các gen trội quy định bệnh trầm trọng/ khuyết tật nặng nề:
  - Thường **bị đào thải** khỏi quần thể
  - NB **chết sớm** hoặc **không kết hôn** được  
=> **Không lưu truyền gen bệnh** cho thế hệ sau.
- **Kết quả:**
  - Gen bệnh **bị hạn chế nhanh**
  - Có thể **bị đào thải sau ngay chính thế hệ đó**

## DI TRUYỀN TRỘI TRÊN NST THƯỜNG

- Bệnh trội còn tồn tại/di truyền được:
  - Thường là các **bệnh** hoặc **khuyết tật nhẹ**, không trầm trọng;
- **Nếu là bệnh nặng thì thường:**
  - Có tuổi **biểu hiện bệnh muộn**
  - Khi thành niên, bệnh chưa biểu hiện
  - Vẫn **có cơ hội kết hôn** và **di truyền gen** bệnh.
- **Trên thực tế loài người:**
  - **Vẫn gặp** các bệnh trội trầm trọng và các khuyết tật trội nặng nề
  - Thường do **kết quả của các đột biến gen trội mới** nảy sinh.
- Hầu hết bệnh RLDT trội NST thường có 2 đặc điểm:
  - Sự biểu hiện bệnh muộn.
  - Tính biến thiên lớn trong biểu hiện lâm sàng.



## Sự biểu hiện bệnh muộn



**HUNTINGTON'S DISEASE**

## Tính biến thiên lớn trong biểu hiện lâm sàng

- Hội chứng loét ống tiêu hóa - u nhiều tuyến nội tiết:
  - Người biểu hiện là bệnh loét miệng nổi
  - Người thì giảm glucose huyết, sỏi thận
  - Đau mỡ ở da, bán manh hai thái dương...

## BỆNH DI TRUYỀN ALEN TRỘI THƯỜNG GẶP

### Hội chứng Marfan (hội chứng tay vượn):

- Độ biểu hiện thay đổi, liên quan đến bất thường mô liên kết.
- Các cơ quan bị ảnh hưởng nhiều nhất là mắt, xương, hệ tim mạch.
- Gen *FBN1* (trên NST số 5), mã hóa cho protein fibrillin

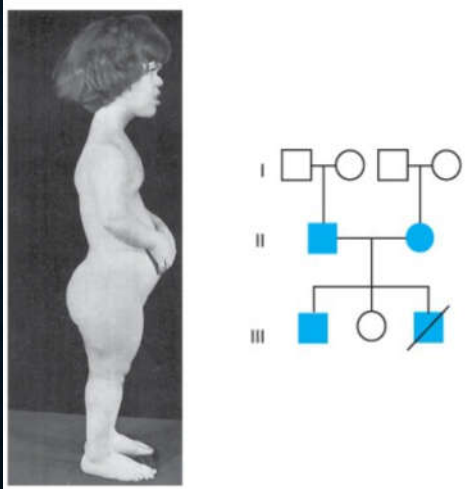
### Triệu chứng có thể bao gồm:

- Cao và mảnh mai.
- Cánh tay dài, chân, ngón tay và ngón chân không tương xứng.
- Xương ức nhô ra bên ngoài hoặc lún vào trong.
- Vòm miệng cao cong và răng dày.
- Tiếng thổi tim, cận thị nặng.
- Cột sống cong, bàn chân phẳng

Tần suất bệnh khoảng 1/5000 – 1/3000.



## BỆNH BẤT SẢN SỤN (OMIM #100800)



- Bệnh lý di truyền trội không hoàn toàn,
- 1/25000.
- Đột biến gen FGFR3, trên NST số 4

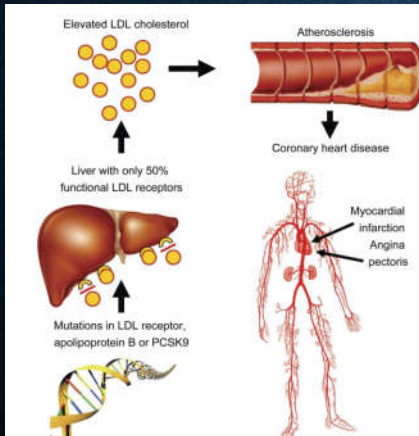
## ***BỆNH U XƠ THẦN KINH***

- Do alen trội trên NST số 17 (17q2.2) chi phối
- Bệnh mạn tính, đặc trưng: nhiều u của các nhánh TK.
- Các u khu trú bất kỳ cơ quan và mô nào kể cả TKTW):
- Nhưng thường gặp: Ngoài da dưới dạng mụn cóc  
Kèm theo lông mọc dài  
Chậm phát triển về thể chất và trí tuệ.

## ***BỆNH CẬN THỊ***

- Thường phát sinh do ảnh hưởng của môi trường
- Có trường hợp bệnh do di truyền trội rõ rệt.
- Nhiều gia đình bố mẹ bị cận thị: các con hầu hết bị cận thị

### **Bệnh tăng cholesterol máu có tính chất gia đình**



### **Bệnh u nguyên bào võng mạc (Retinoblastoma)**



## ***BỆNH THẬN ĐA NANG Ở NGƯỜI LỚN***

- Adult polycystic kidney disease
- Triệu chứng có thể bao gồm:
  - Tăng huyết áp, nhức đầu.
  - Đau sau lưng hay bên hông có liên quan đến thận to.
  - Tăng kích thước của bụng.
  - Máu trong nước tiểu, thường xuyên đi tiểu.
  - Sỏi thận, suy thận.
  - Nhiễm trùng tiết niệu hoặc nhiễm trùng thận.
- Nếu một phụ huynh có gen ADPKD:
  - F1 : 50%





- **Tật dính ngón**

Một số ngón tay (chân) dính vào nhau  
Dính ở phần mềm hoặc cả phần xương

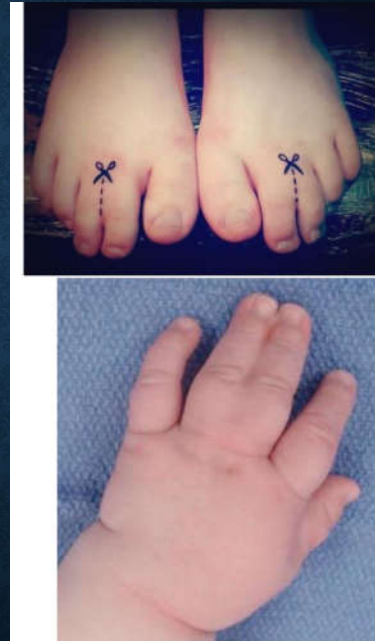
- **Tật thừa ngón và tật ngắn ngón**

- **Thừa ngón:**

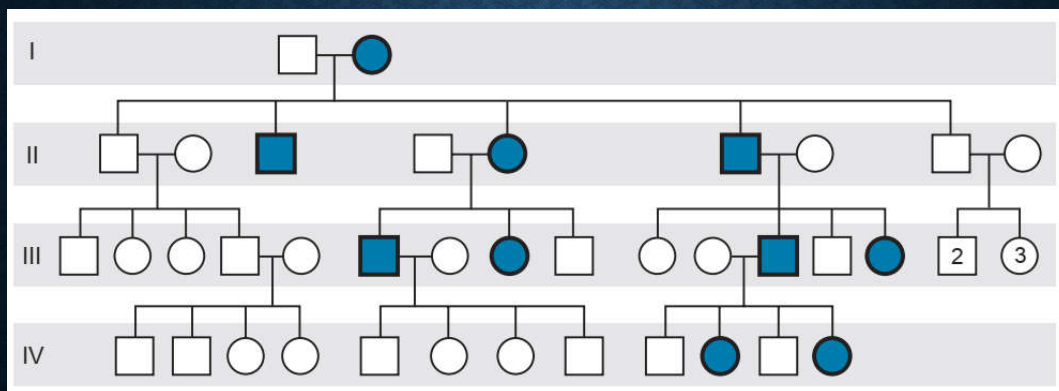
- Gắn ngón cái hoặc ngón út của bàn tay hoặc bàn chân.
  - Ngón thừa có thể là cả ngón hoặc chỉ là một mẫu ngón.

- **Tật ngắn ngón:**

- Đốt giữa hoặc đốt 3 hoặc đốt 1 bị ngắn



## DI TRUYỀN TRỘI TRÊN NST THƯỜNG



Cây gia hệ một gia đình với bệnh điếc thụ thể thần kinh tiến triển  
(progressive sensorineural deafness, DFNA1)

## DI TRUYỀN LẶN TRÊN NST THƯỜNG

Có 3 KG (AA, Aa, aa) và chỉ có 2 KH

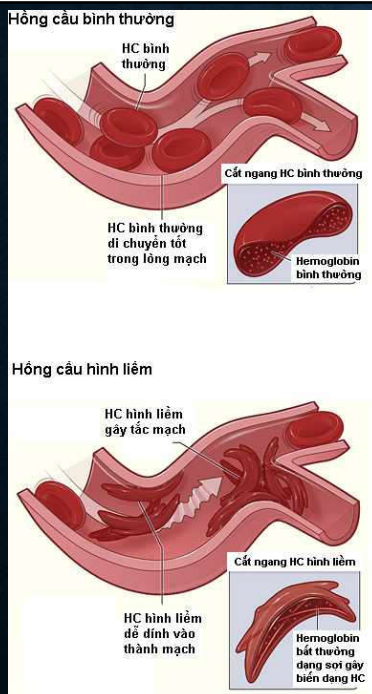
- Biểu hiện trên lâm sàng khi cơ thể là đồng hợp tử mang cả hai alen lặn (aa).
- Cả hai giới nam và nữ đều có thể mắc bệnh và như nhau trong DT gen bệnh
- Bệnh có thể xảy ra không liên tục, ngắt quãng qua các thế hệ
- Bệnh xảy ra lẻ tẻ, có tính chất gia đình, không rõ tính chất dòng họ.

## DI TRUYỀN ALÊN LẶN TRÊN NHIỄM SẮC THỂ THƯỜNG

1	4
P: AA (lành) x AA (lành) F: AA lành	P: AA (lành) x aa (bệnh) F: Aa lành mang gen bệnh
2	5
P: AA (lành) x Aa (lành) F: 1 AA : 1 Aa 1 lành : 1 lành mang gen bệnh	P: Aa (lành) x aa (bệnh) F: 1 aa : 1 Aa 1 bệnh : 1 lành mang gen bệnh
3	6
P: Aa (lành) x Aa (lành) F: AA : Aa : aa 1 lành : 2 lành mang gen bệnh: 1 bệnh	P: aa (bệnh) x aa (bệnh) F: aa bệnh

## MỘT SỐ BỆNH DI TRUYỀN LẶN TRÊN NST THƯỜNG

- Bệnh bạch tạng
- Bệnh Agammaglobulinemia (Bruton type)
  - Kiểu hình: thiếu các huyết thanh miễn dịch.
- Bệnh xơ nang (Cystic fibrosis: CF):
  - Một trong những bệnh phổ biến ở Bắc Mỹ
  - Tần số 1/2000 trẻ sơ sinh.
- Bệnh da vảy nến, điếc bẩm sinh, tâm thần phân liệt, động kinh di truyền
- Bệnh chuyển hóa bẩm sinh: phenylxeton niệu, galactose huyết....

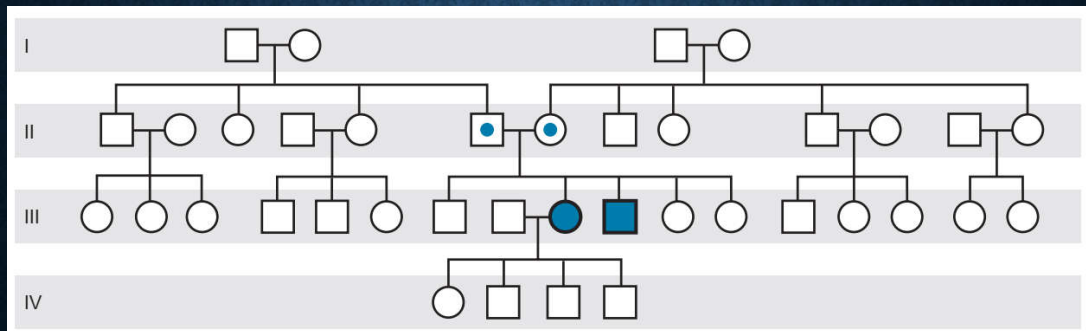


## BỆNH HỒNG CẦU HÌNH LIỀM (OMIM #603903)

- Thiếu máu
- Đau: **Cơn hồng cầu hình liềm**
- Biến chứng
  - Hội chứng chân-tay (do tắc mạch)
  - Biến chứng lách: teo lách, cơn biến chứng lách cấp, lách phồng to, bụng cứng
  - Nhiễm trùng : thường xuyên
  - Hội chứng ngực cấp
  - Chậm lớn và chậm dậy thì
  - Đột quỵ
  - Sỏi mật
  - Loét chân
  - Suy đa cơ quan



## DI TRUYỀN LẶN TRÊN NST THƯỜNG



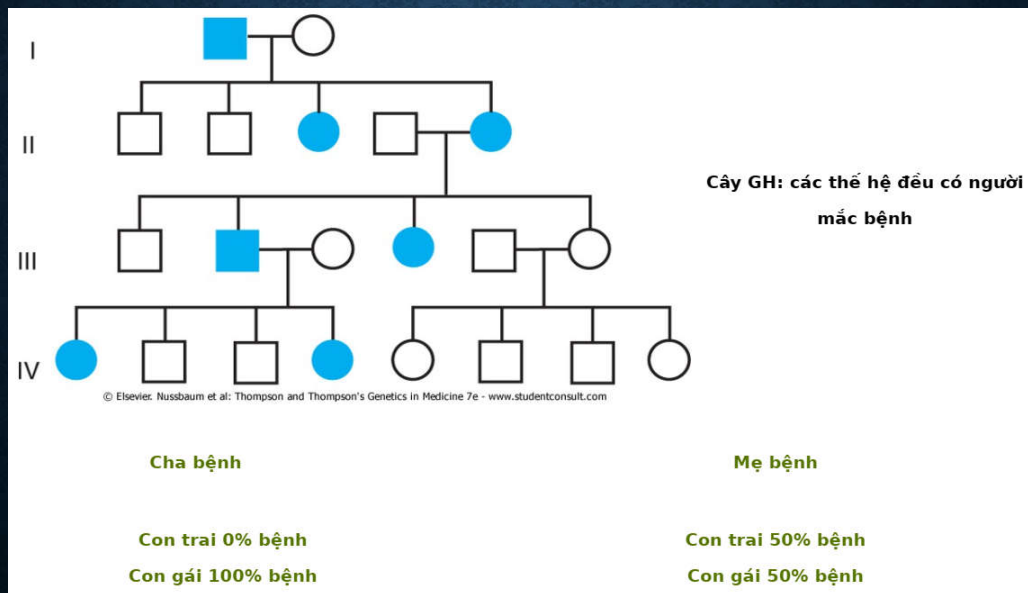
Một cây gia hệ điển hình cho bệnh lý di truyền lặn, NST thường

## DI TRUYỀN LIÊN KẾT NST GIỚI TÍNH

DT liên kết NST X

DT liên kết NST Y

## DT TRỘI LIÊN KẾT NST X

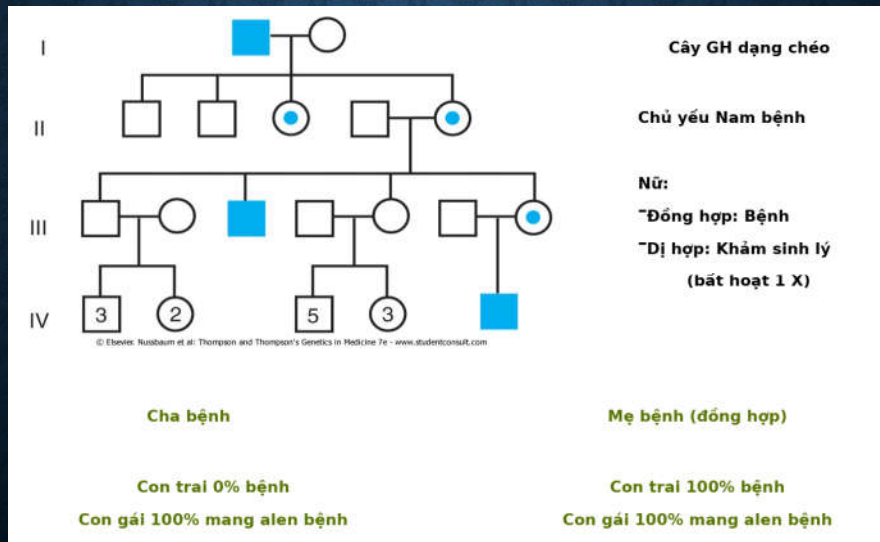


## BỆNH CÒI XƯƠNG THIẾU PHOSPHATE MÁU (OMIM #307800)



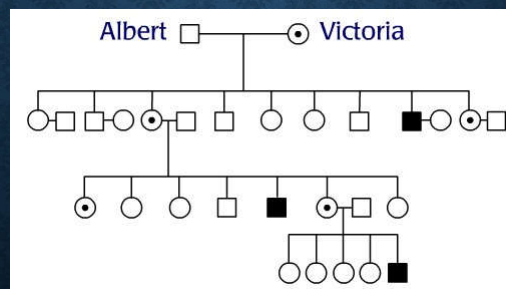
- Đây là một bệnh lý còi xương rất hiếm, di truyền trội liên kết NST X.
- Bệnh do đột biến gen PHEX

## DI TRUYỀN LẶN TRÊN NST X



## BỆNH ƯA CHẢY MÁU HEMOPHILIA A (OMIM +306700)

- Bệnh do đột biến gen *FVIII* quy định yếu tố đông máu VIII (nằm trên NST X, q28), gây giảm hoạt động của protein antihemophilic globulin, hoặc giảm lượng protein này được sản xuất.
- Tần suất khoảng 1/5000 nam. Rất hiếm gặp nữ mắc bệnh.







## DI TRUYỀN LIÊN KẾT NHIỄM SẮC THỂ X

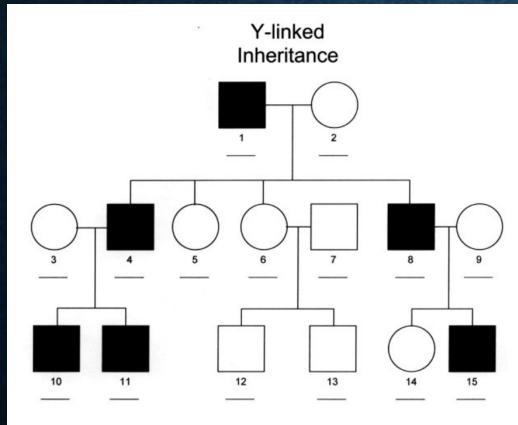
- **Di truyền LẶN liên kết nhiễm sắc thể X:**

- Các bệnh mù màu lục, mù màu đỏ: trong quần thể người bệnh mù màu lục, mù màu đỏ gặp trong khoảng 7-9% trong giới nam ở người da trắng và xấp xỉ 1% trong giới nữ.
- Bệnh thiếu hụt glucose-6-phosphate dehydrogenase: có tần số bệnh là 24% ở phụ nữ da đen.
- Bệnh Hemophilia A. với tỷ lệ 1/5000 – 10000 nam trên toàn thế giới.
- Bệnh loạn dưỡng cơ Duchenne

- **Một số bệnh di truyền alen TRỘI liên kết nhiễm sắc thể X**

- Bệnh còi xương kháng vitamin D.
- Đái tháo đường, nguồn gốc thận.
- Bệnh thiếu men răng dẫn tới xỉn men răng. Nhóm máu: Xg (a+)

## DT LIÊN KẾT NST Y



- **Đặc điểm**
- Di truyền liên kết NST Y là hiện tượng
- bệnh lý do đột biến gen nằm trên NST Y
- bệnh lý chỉ xuất hiện ở nam
- người bệnh nam luôn luôn truyền bệnh cho các con trai
- **Cây gia hệ có dạng dọc: nam – nam**
- Cha bệnh sẽ có 100% sinh con trai bệnh, và 0% sinh con gái bệnh.

## BỆNH DÀY SỪNG LÒNG BÀN TAY



## DI TRUYỀN TI THỂ

### Đặc điểm của di truyền ty thể

- Lượng bào tương của trứng nhiều gấp khoảng 1000 lần của tinh trùng. Do đó, hợp tử hầu như chỉ nhận được ty thể từ mẹ.
- Di truyền ty thể (còn gọi là di truyền tế bào chất) có các đặc điểm:
- Chỉ di truyền từ mẹ sang con. Cha hầu như không có khả năng truyền bệnh lý cho con;
- Mẹ truyền bệnh lý cho cả con trai và con gái, không phân biệt.

### Bệnh lý di truyền ty thể

- Đột biến các gen ty thể quan trọng cho chuyển hóa năng lượng gây ảnh hưởng đến cung cấp năng lượng cho các hoạt động tế bào. Các triệu chứng thần kinh và cơ thường dễ quan sát vì hai cơ quan này tiêu thụ rất nhiều năng lượng

## BỆNH THẦN KINH THỊ GIÁC DI TRUYỀN LEBER (OMIM #535000)

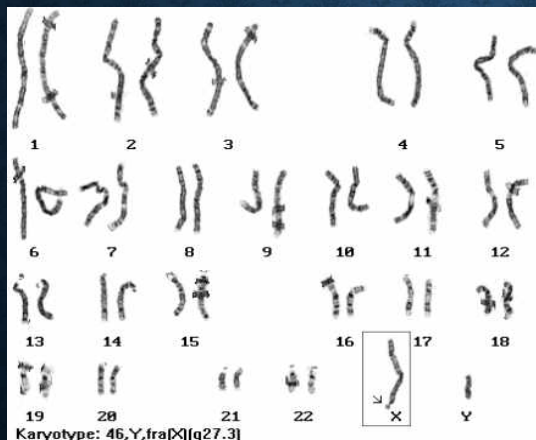
- Bệnh do nhiều đột biến trên bộ gen ty thể gây ra (hiện tại đã phát hiện 18 đột biến cùng gây ra bệnh lý này).
- Tần suất: 1/50000 – 1/30000 ở người châu Âu. Riêng ở Bắc Âu tần suất này khoảng 1/9000.
- Bệnh biểu hiện ở người trưởng thành, với các triệu chứng lâm sàng:
  - Mất thị giác trung tâm cấp tính hoặc bán cấp, dẫn đến vùng mờ trung tâm thị trường, và mù;
  - Bệnh thần kinh ngoại biên;
  - Thay đổi dẫn truyền tim



## PHÓNG ĐẠI ĐƠN VỊ LẶP KHÔNG ỔN ĐỊNH

- Là hiện tượng một số gen có cấu trúc chứa một số nucleotide lặp lại theo đơn vị.
- Nếu đơn vị lặp bị phóng đại thêm vượt quá số lượng này, hợp tử sẽ phát triển thành cá thể biểu hiện bệnh lý.
- **Allele của cha mẹ có thể gọi là allele tiền đột biến hay allele trung gian, và khi di truyền sang con mới thực sự trở thành allele bệnh**

## HỘI CHỨNG NST X DỄ GỠY (OMIM #300624)



# BỆNH HUNTINGTON

