

**ĐẠI HỌC Y DƯỢC TP HCM**  
**BỘ MÔN SINH HỌC**

**BỆNH HỌC**  
**NHIỄM SẮC THỂ NGƯỜI**

**TRỊNH QUỐC SỬ**

**quoc\_suyd@yahoo.com**

# MỤC TIÊU

*Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:*

- 1.** Hiểu được nguyên nhân và cơ chế gây bệnh NST.
- 2.** Viết và đọc được các dạng karyotype ở người.
- 3.** Nêu được đặc điểm các bệnh liên quan NST người.

## NỘI DUNG CHƯƠNG 1

**Phần 1: Đột biến gây rối loạn số lượng NST.**

**Phần 2: Đột biến gây rối loạn cấu trúc NST.**

# CÁC NGUYÊN NHÂN GÂY ĐỘT BIẾN

## 1. Vật lý

+ **Tia bức xạ ion hóa:** tia UV, tia X và tia gamma.

Tần số đột biến tỷ lệ:                      Liều lượng phóng xạ.

*(không có liều vô hại)*                      Thời gian tiếp xúc.

Trạng thái cơ thể.

+ **Sốc nhiệt độ cao (thấp) → Ức chế:**

Quá trình giảm phân → Giao tử  $2n$ .

Các lần phân bào đầu tiên của hợp tử.

→ Các tế bào đa bội.

# CÁC NGUYÊN NHÂN GÂY ĐỘT BIẾN

## 2. Hóa chất

+ Chống ung thư → Kìm hãm quá trình phân bào:

**Colchicine**, **Vinblastine**, **Vincristine**, **Taxol**.

+ Vừa gây ung thư vừa gây đột biến:

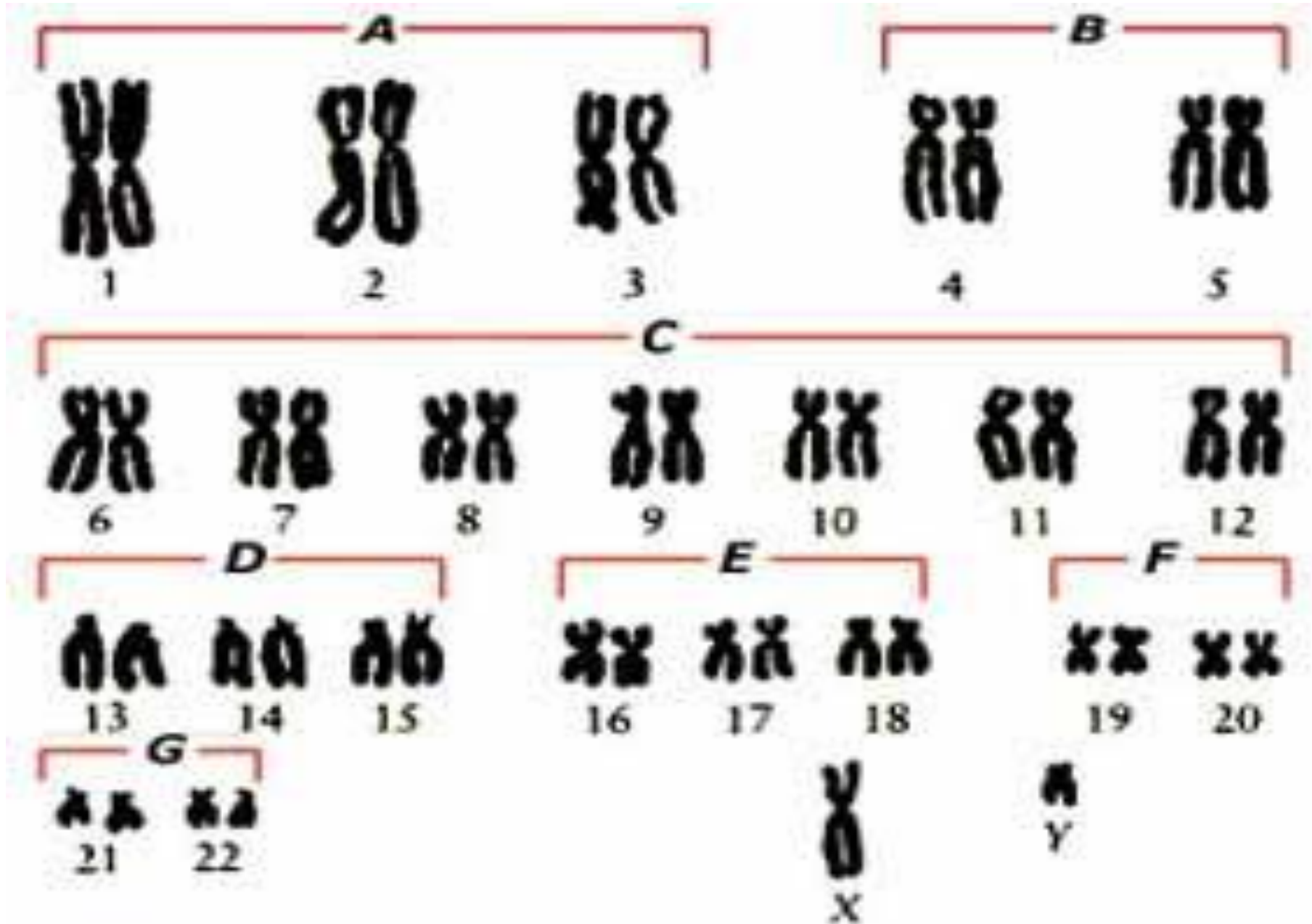
Chì, Benzen, thủy ngân, thuốc trừ sâu, diệt cỏ, ...

## 3. Vai trò của Virut

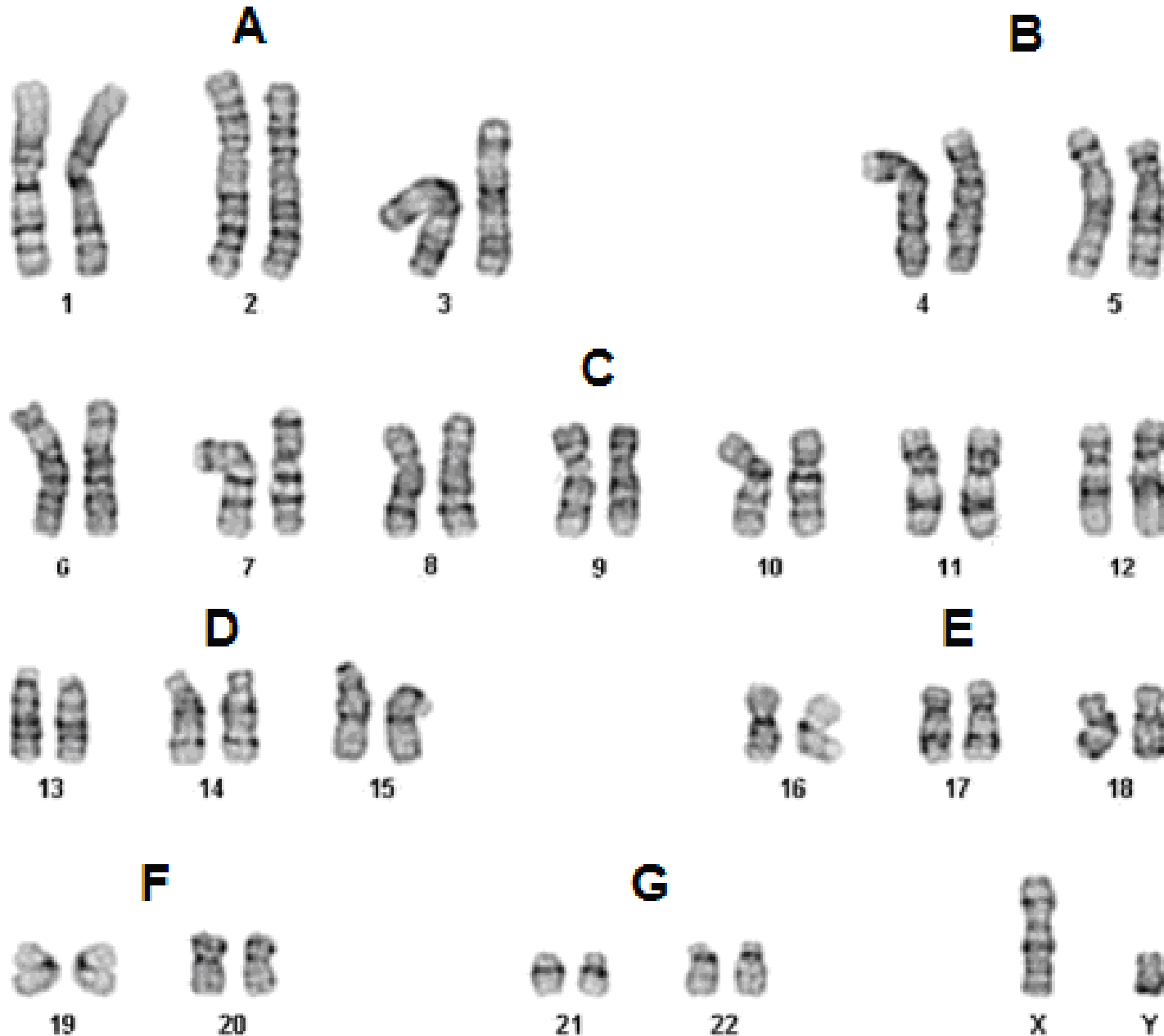
Các Virut gây bệnh: Đậu mùa, Thủy đậu, Rubella,

Viên gan ... → Bất thường cấu trúc NST.

# Bộ NST người 46, XY (nhuộm Giemsa)



# Bộ NST người 46, XY (nhuộm bằng Giemsa)

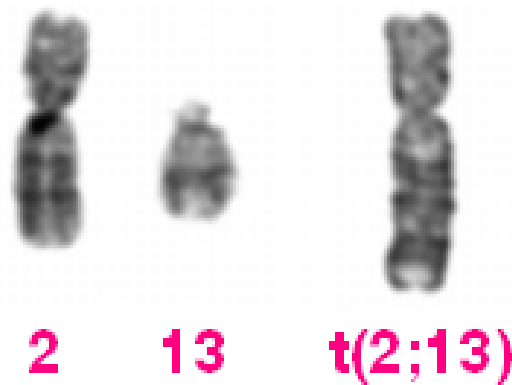


# Băng NST

Là các đoạn được hiện lên **tối hơn** hoặc **sáng hơn** so với đoạn kế bên nhờ các loại phẩm nhuộm đặc trưng và mức độ co ngắn của NST, **giúp:**

+ Phân biệt chính xác từng NST trong cùng 1 loại và khác loại.

+ Phát hiện các loại đột biến Cấu trúc NST.



Standard Staining



G - banded

# Cơ sở của phương pháp nhuộm băng

Dựa vào cấu trúc và hoạt động của DNA trong NST khi được xử lý bằng enzyme thủy giải protein.

(Trypsin hoặc  $\alpha$  – chymotrypsin).

- + Mỗi NST gồm: các vùng dị nhiễm sắc và các vùng nguyên nhiễm sắc mà vị trí của chúng luôn khác nhau.
- + Có nhiều cách nhuộm băng: **Băng G** (Giemsa bands), **Băng R** (Reverse bands), **Băng C** (Centromere bands), **Băng Q** (Quinacrine bands), **Băng T** (Telomeric bands).

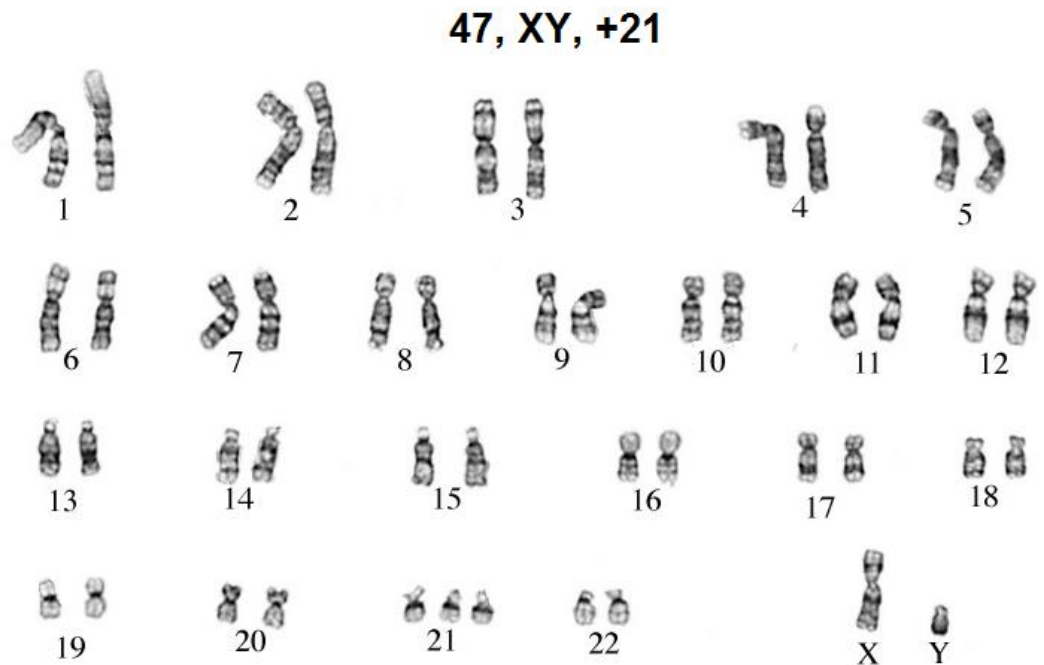


# Nhuộm băng

## Khi nhuộm băng G:

+ *Vùng nguyên nhiễm sắc* là các băng sáng (giàu G–C) do ít có ái lực với phẩm nhuộm Giemsa (Giemsa –).

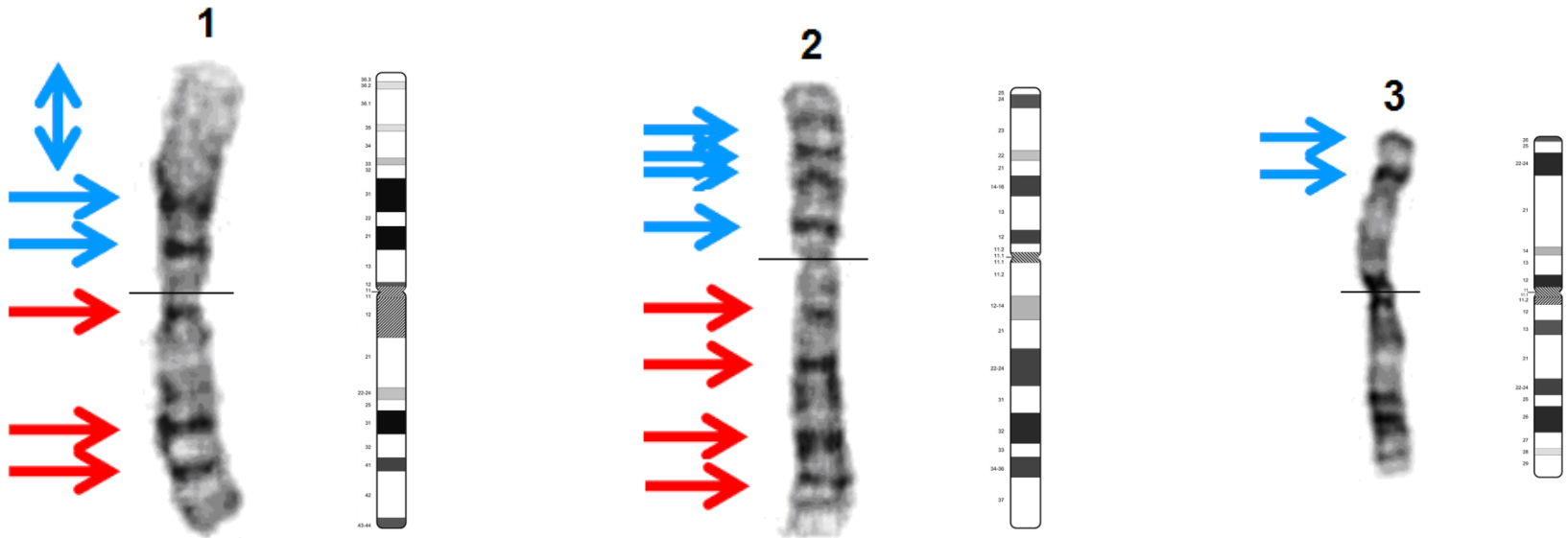
+ *Vùng dị nhiễm sắc* là các băng tối (giàu A–T) do có ái lực mạnh với phẩm nhuộm Giemsa (Giemsa +).



### 3. Cách phân biệt bộ NST người nhuộm bằng G (300 băng).

#### Nhóm A

Gồm 3 cặp NST 1, 2 và 3 có kích thước lớn nhất.

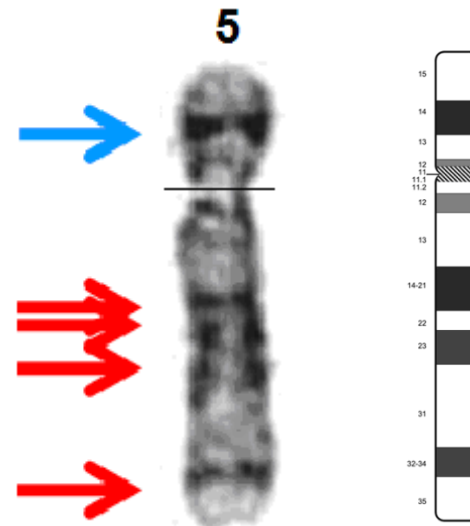
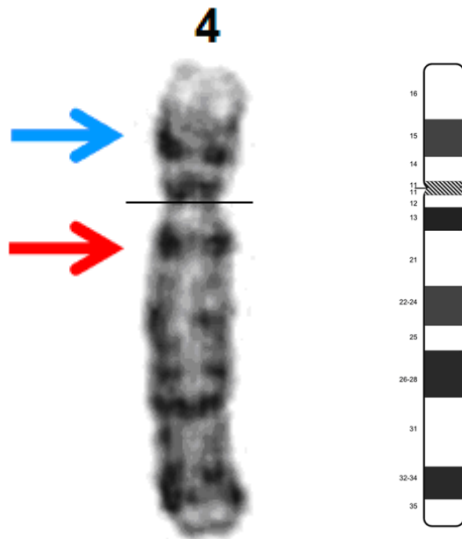


# Nhóm B

Gồm 2 cặp NST 4 và 5 đều có tâm khá lệch giữa.

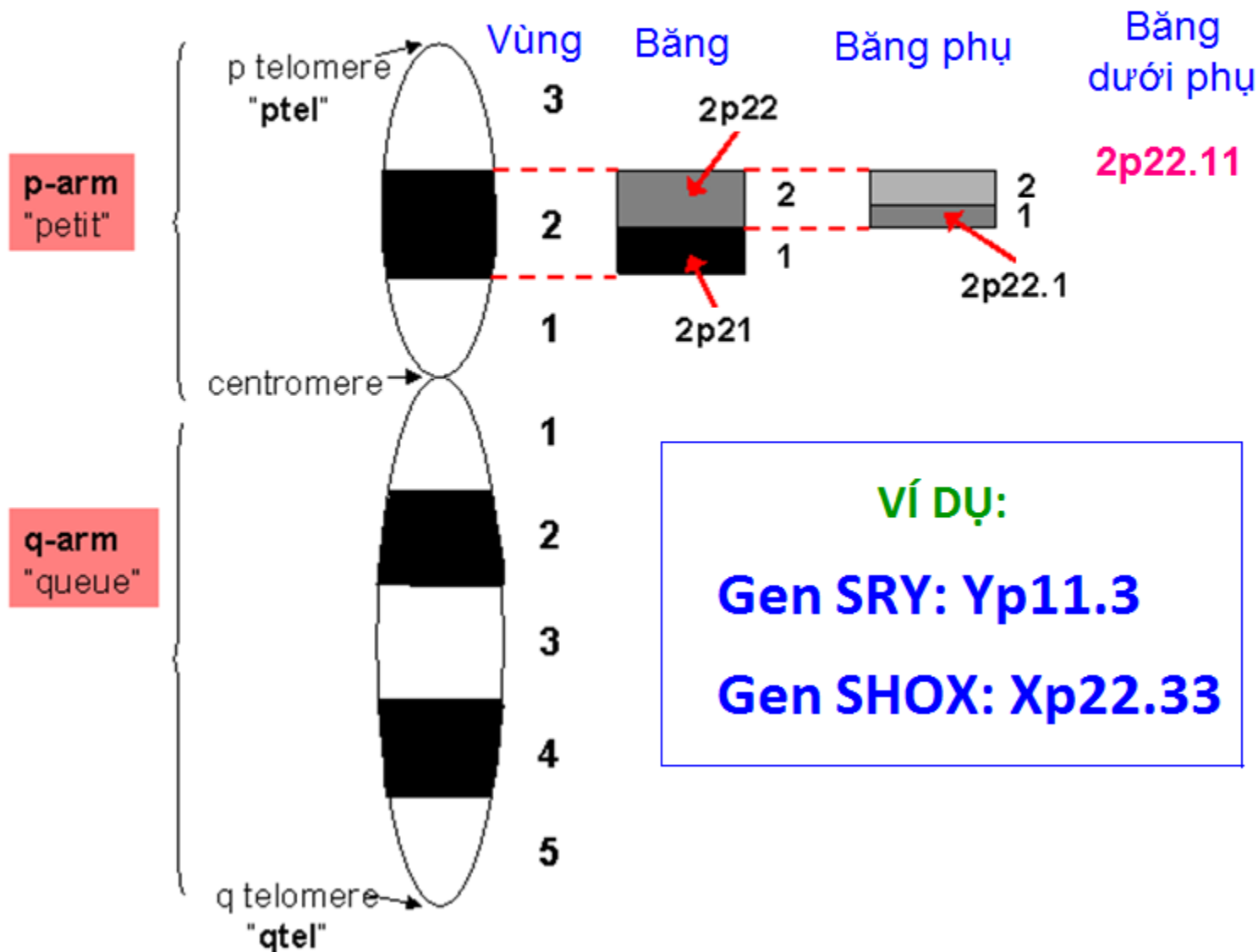
Cùng có kích thước lớn, khó phân biệt về chiều dài.

Nhánh ngắn chỉ bằng 1/4 nhánh dài. Không phân biệt được từng cặp nếu không nhuộm băng.



# CÁCH ĐỌC TÊN VỊ TRÍ CÁC GEN TRÊN NST

## Chromosome 2:



# Phần 1:

## RỐI LOẠN SỐ LƯỢNG NHIỄM SẮC THỂ

Là sự biến đổi số lượng NST của loài. Có 2 dạng:

### 1. Đa bội thể (Polyploidy) (TỰ HỌC SGK)

Là hiện tượng làm tăng chẵn hoặc lẻ của bộ NST của loài ( $2n$ ). VD:  $3n$ ,  $4n$ , ...

### 2. Dị bội thể (Aneuploidy)

Thiếu hoặc thừa một hoặc một vài NST ở 1 hoặc 1 số cặp NST trong bộ lưỡng bội.

## 2. DỊ BỘI THỂ

### 2.1. Các dạng dị bội thể

+ **Thể không (Nullisomi:  $2n - 2$ ):**

Mất cả 2 chiếc NST của 1 cặp NST bất kỳ trong tb.

→ Không gặp ở người.

+ **Thể đơn (Monosomi:  $2n - 1$ ):**

Mất 1 chiếc NST của 1 cặp NST bất kỳ.

Chỉ gặp trên NST giới tính ở người. Vd: **45,X.**

## 2. DỊ BỘI THỂ

### + Thể ba (Trisomi: $2n + 1$ ):

Thêm 1 chiếc NST của 1 cặp bất kỳ. Đa dạng:

47,XY,+13;                      47,XX,+18;                      47,XX,+21.

47,XXX ;                      47,XXY ;                      47,XYY.

### + Thể đa (Polysomi: $2n + 2$ ; $2n + 3$ )

Có thêm 2 hoặc 3 chiếc NST của 1 cặp NST bất kỳ.

Hiếm gặp ở người: 48,XXXX;    48,XXYY;    49,XXXXY

## 2. DỊ BỘI THỂ

### + Thể khảm

Có 2 hoặc nhiều dòng tế bào mang karyotype khác nhau trong cùng 1 cơ thể:

46,XX/47,XX,+ 21;      45,X/46,XX/47,XXX.

### + Thể Trisomi kép (Double trisomi: $2n + 1 + 1$ )

Có thêm 2 chiếc NST ở 2 cặp NST bất kỳ.

48,XX,+8,+13

48,XXY,+21

48,XYY,+18.



## 2. DỊ BỘI THỂ

### 2.2. Cơ chế gây dị bội thể

#### a. Không phân ly NST trong giảm phân.

Một cặp NST tự nhân đôi, tách ra ở tâm nhưng không phân ly → Giao tử lệch bội (thừa hoặc thiếu 1 NST).

→ Thụ tinh → Hợp tử lệch bội.

#### b. Không phân ly NST trong nguyên phân.

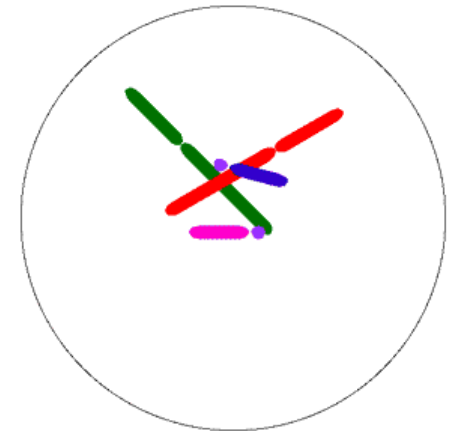
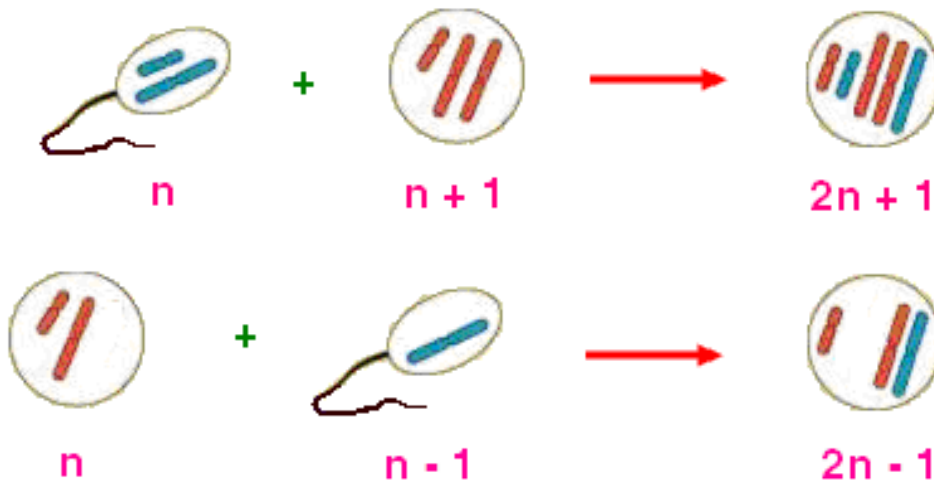
#### c. Thất lạc NST.

## 2.2. DỊ BỘI THỂ – Cơ chế

### a. Không phân ly NST trong giảm phân

Có thể xảy ra ở:

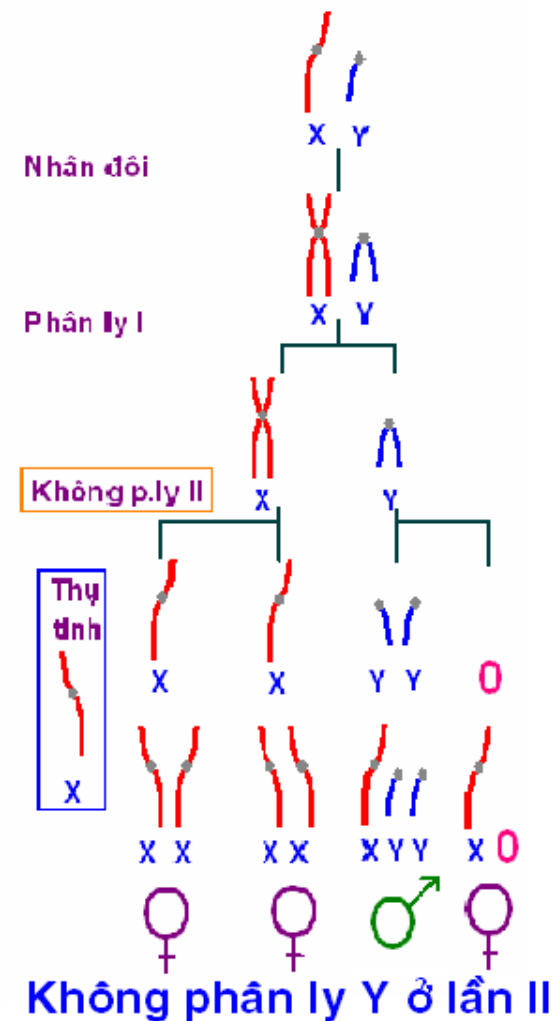
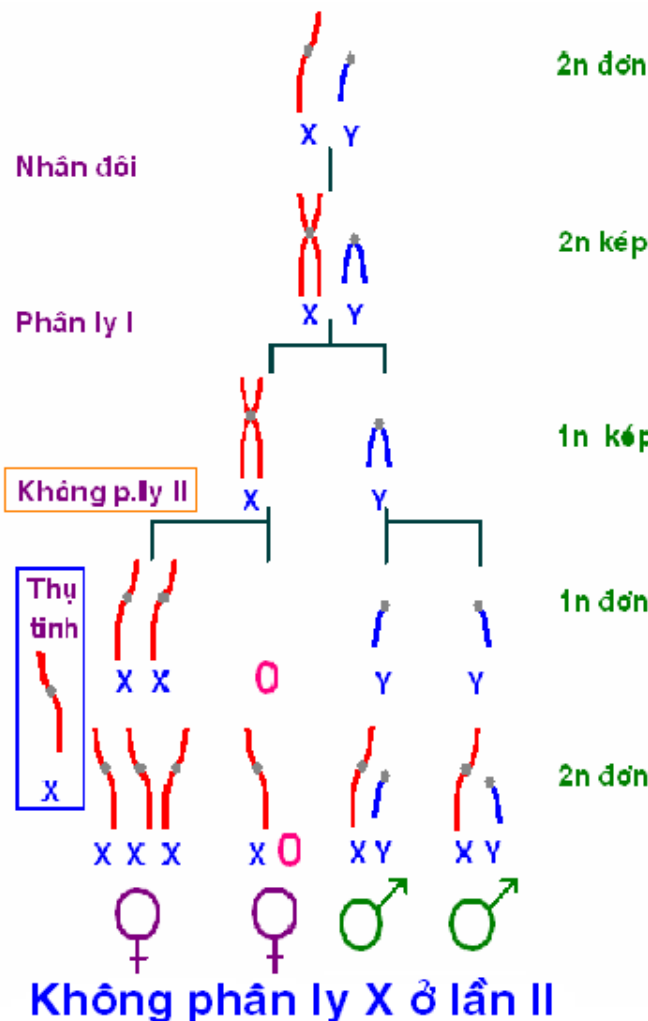
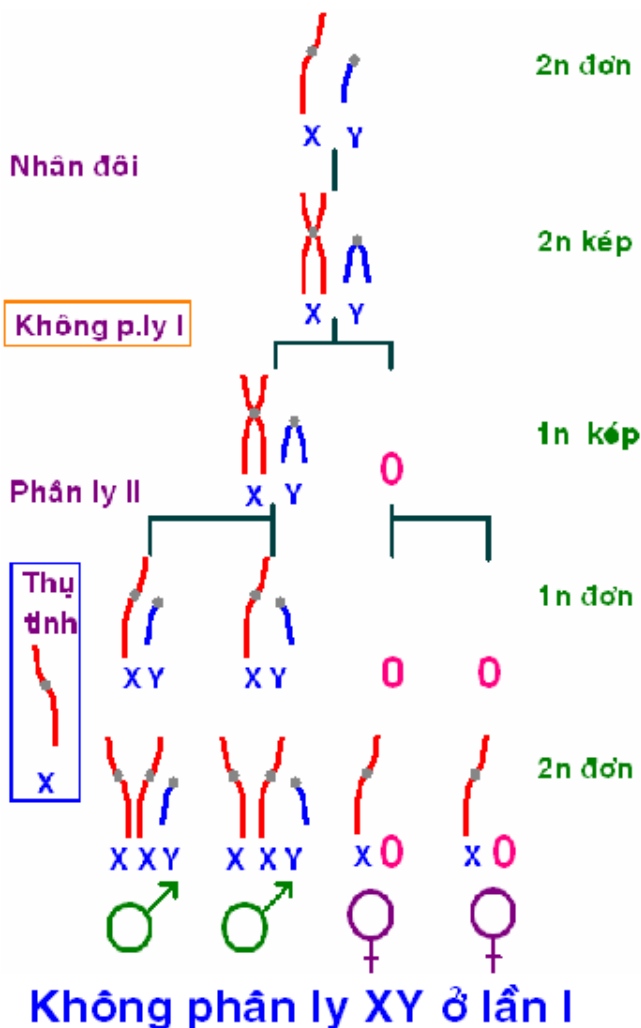
+ Dòng tinh hoặc dòng trứng.



+ Lần phân bào thứ I hoặc thứ II.

## 2.2. DỊ BỘI THỂ – Cơ chế

+ Cặp NST giới tính hoặc cặp NST thường.

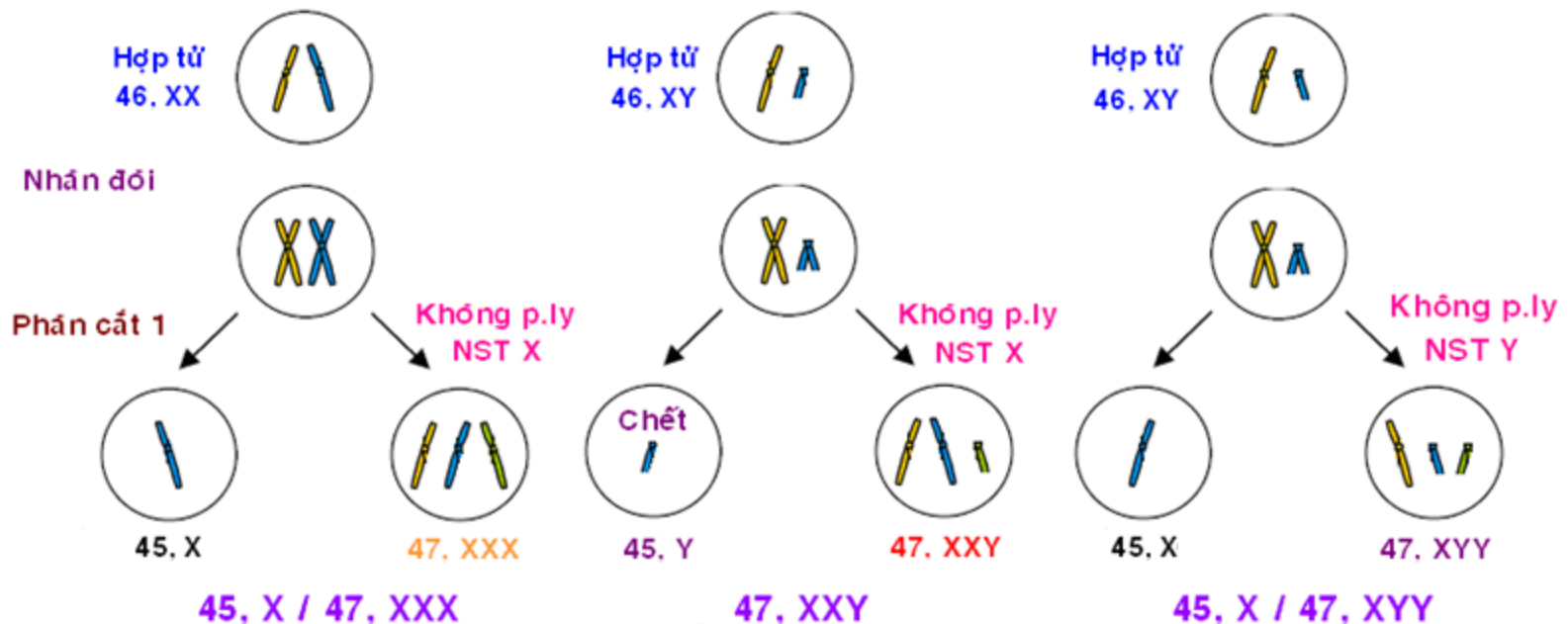


## 2.2. DỊ BỘI THỂ – Cơ chế

### b. Không phân ly NST trong nguyên phân

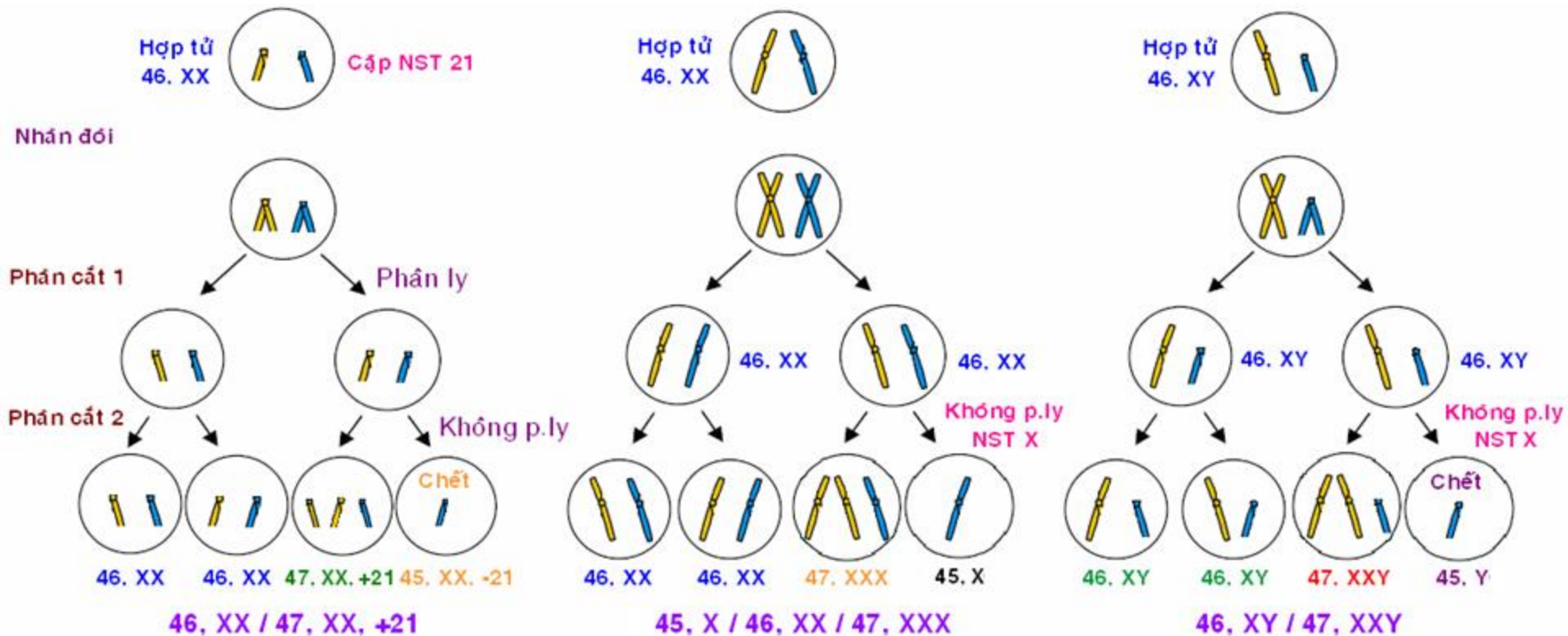
- + Xảy ra khi hợp tử  $2n$  đang phân cắt.
- + Tạo cơ thể khảm.

❖ 1 cặp NST không p.ly ở lần p.cắt I của hợp tử:



## 2.2. DỊ BỘI THỂ – Cơ chế

❖ 1 cặp NST không p.ly ở lần p.cắt II của hợp tử:



## 2.2. DỊ BỘI THỂ – Cơ chế

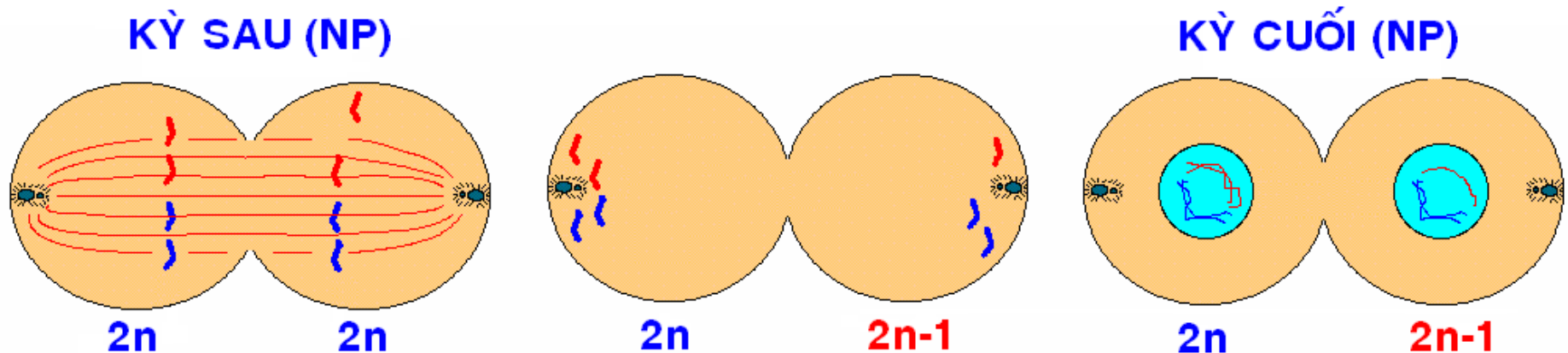
### c. Thất lạc NST

Ở kỳ sau: 1 NST không bám vào thoi phân bào.

→ Không trượt về cực tb → Bị tiêu biến.

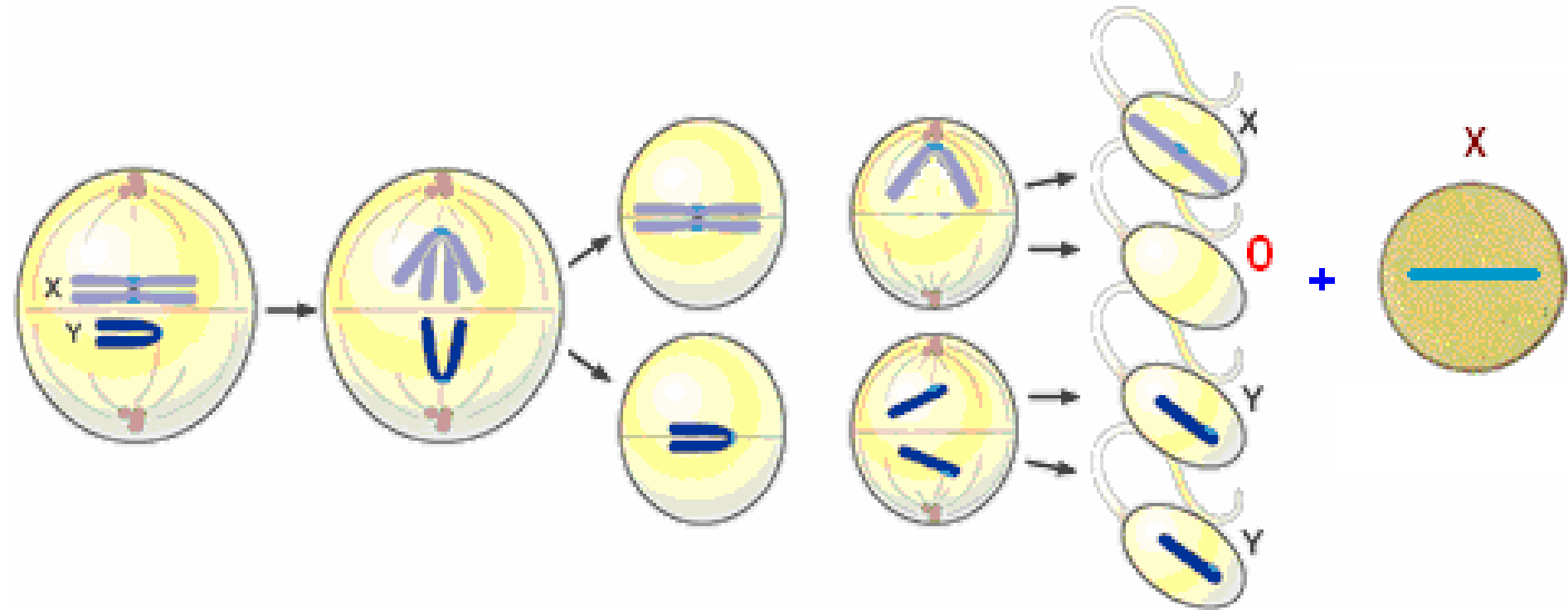
→ Một tb con bình thường và 1 tb con thiếu 1 NST.

+ Hợp tử nguyên phân → Cơ thể khảm.



## 2.2. DỊ BỘI THỂ – Cơ chế

+ Giảm phân, tạo 1 giao tử thiếu 1 NST.



## 2.3. Các bệnh dị bội thể ở người

a. NST giới tính:

- + Monosomi: 45,X.
- + Trisomi:
  - 47,XXX.
  - 47,XXY.
  - 47,XYY.

b. NST thường:

- + Monosomi: không gặp (chết rất sớm ở gđ phôi thai).
- + Trisomi (hay gặp nhất):
  - Trisomi 21.
  - Trisomi 18.
  - Trisomi 13.

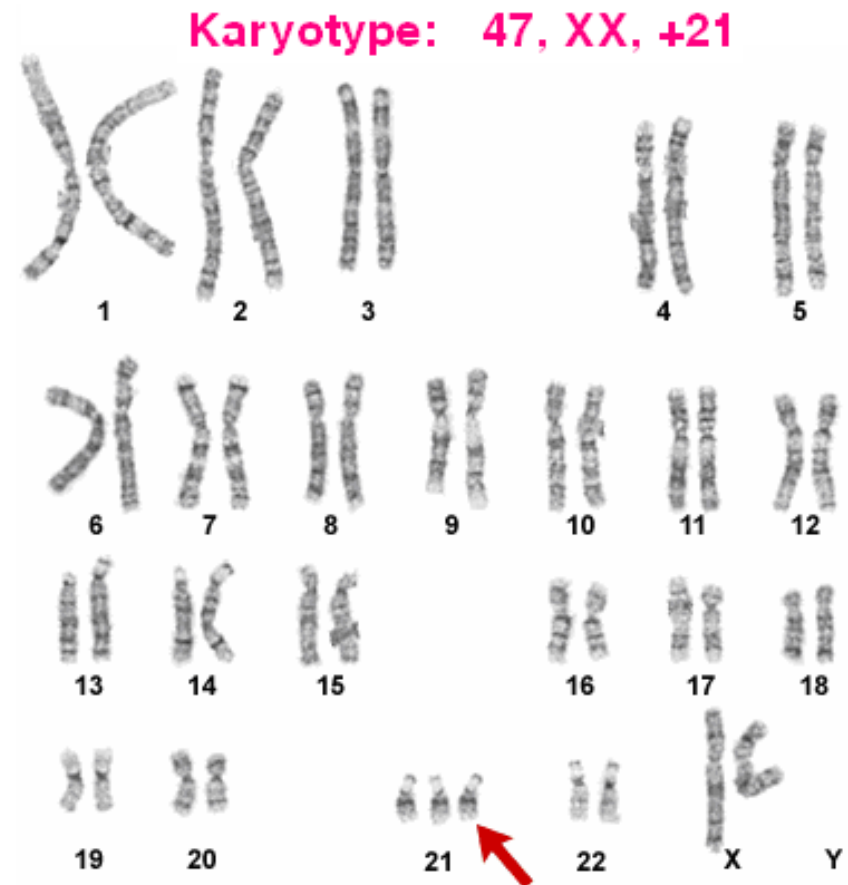


# a. Các bệnh dị bội thể trên NST thường

## 1. Trisomi 21 (hội chứng Down: DS)

1 / 700

- 1866, John Langdon Down, mô tả bệnh này đầu tiên.
- 1959, Jerome Lejeune phát hiện có 3 NST 21 trong tb.



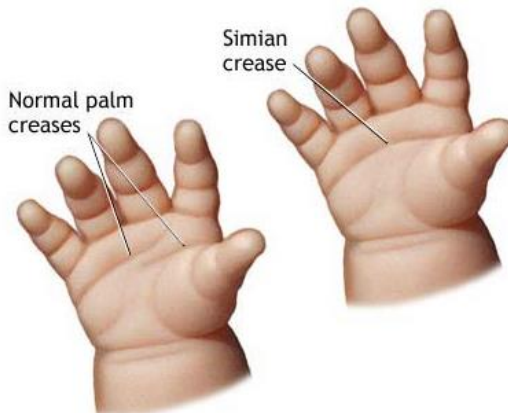
# 1. Trisomi 21 (Down Syndrome)

## a. Các đặc điểm nhận dạng

Chiều cao bình thường.

Dễ bị nhiễm trùng và **thừa cân**. Trán hẹp, gáy rộng, mắt xếch, dẹt, mũi ngắn và dẹt, tai nhỏ. Miệng thường mở, môi và lưỡi dày, hay thè lưỡi. Ngón chân cái tách ra.

Trí tuệ kém phát triển, mặt dần độn, IQ thấp ( $<50$ ).



# 1. Trisomi 21 (hội chứng Down)

## b. Tiến triển

50% trẻ chết trước 5 tuổi.

≈ 8% trẻ sống trên 40 tuổi.

Nếu người nữ mắc h.c Down sinh con:

→ Một số con cũng mắc Down.

(vì 1/2 số giao tử của mẹ bị Down mang 2 NST 21).



## c. Di truyền học tế bào

+ 95% Trisomi 21 thuần: 47,XX,+21; 47,XY,+21.

(88% g.tử từ mẹ và 8% g.tử từ bố)

+ Khảm: 46,XX/47,XX,+21; 46,XY/47,XY,+21

+ Downs do chuyển đoạn Robertson:

46,XX,-14,+t(14q;21q). 46,XY,-14,+t(14q;21q).

46,XX,-21,+t(21q;21q). 46,XY,-21,+t(21q;21q).

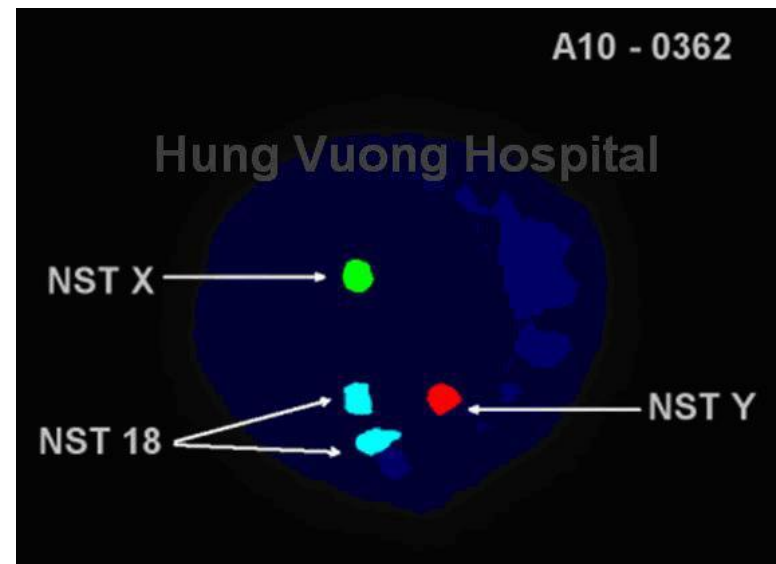
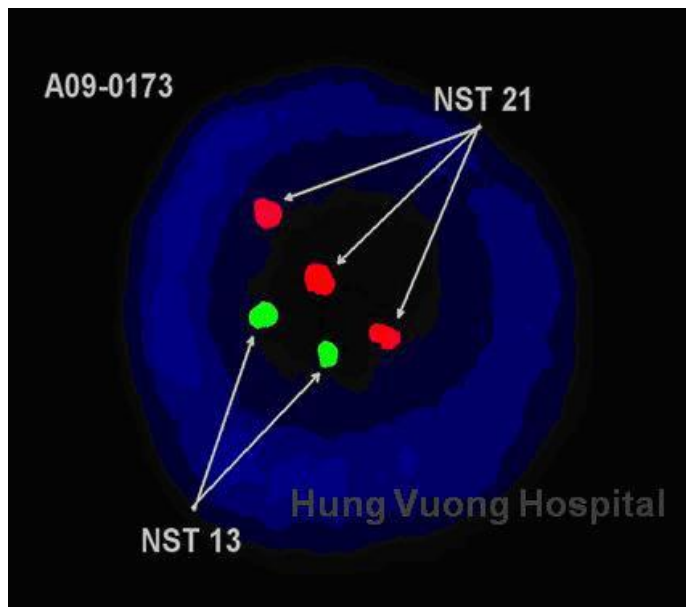
+ 46,XX, idic(21)(pter→q22.3::q22.3→pter).

+ Lặp cả đoạn NST 21 (rất hiếm): 46,XX,dup(21q).

# Kỹ thuật FISH = Lai huỳnh quang tại chỗ (Fluorescence in situ hybridization)

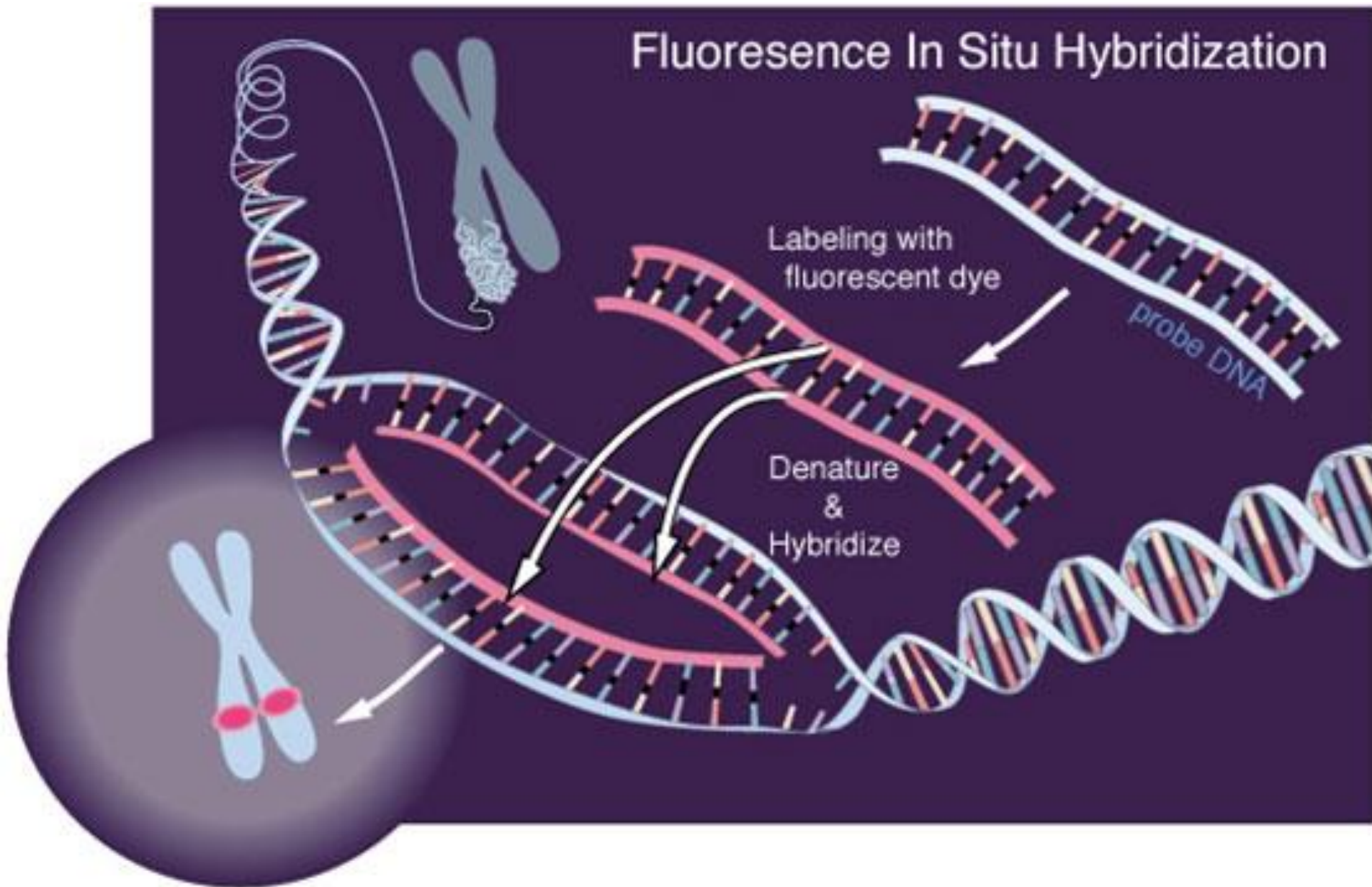
Là kỹ thuật lai phân tử ngay trong tế bào mà không cần tách chiết acid nucleic, giúp xác định:

*Vị trí và số lượng của một trình tự DNA (gen) cần tìm trên bộ NST nhờ 1 loại mẫu dò (probe) chuyên biệt.*





# Nguyên tắc của kỹ thuật FISH



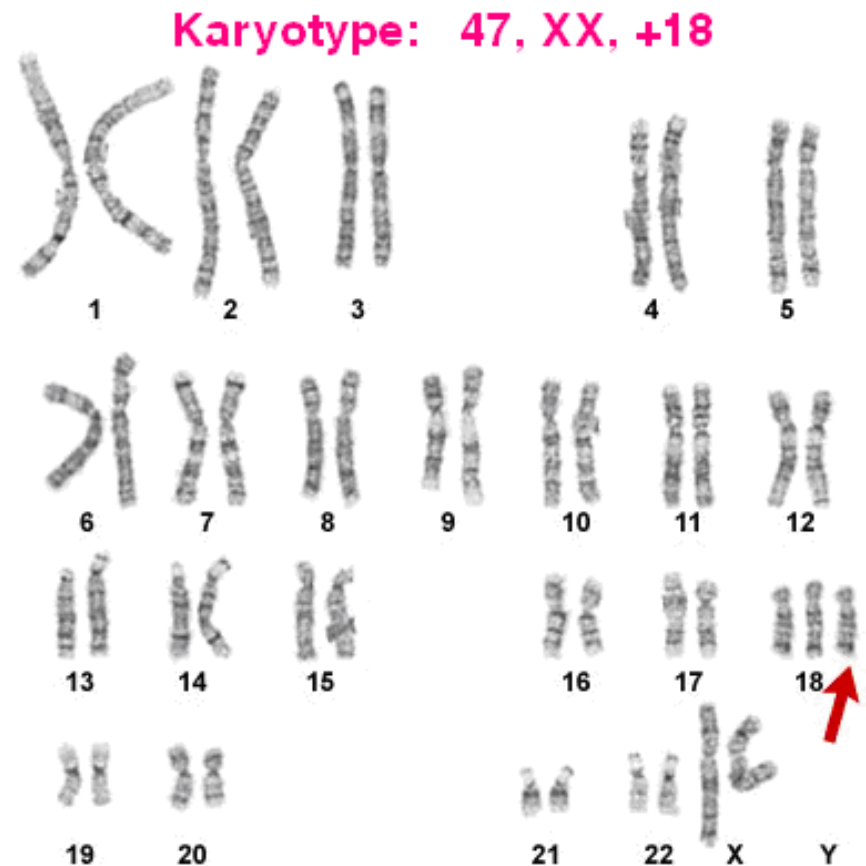
## 2. Trisomy 18 (Edwards syndrome)

4/1960, Bs John H. Edwards phát hiện. **1 / 8.000**

Phôi bệnh thường chết lúc bào thai. (do g.tử mẹ).

Tuổi người mẹ cao thường  
ảnh hưởng đến đời con.

**Tỷ lệ: 4 trẻ nữ : 1 trẻ nam.**



## 2. Trisomy 18 (Edwards syndrome)

### ❖ Triệu chứng

Chậm ↗ trong tử cung và dừng ↗ ở tháng thứ 7.

Thái bé và cử động yếu, đa ối → **Suy thai.**

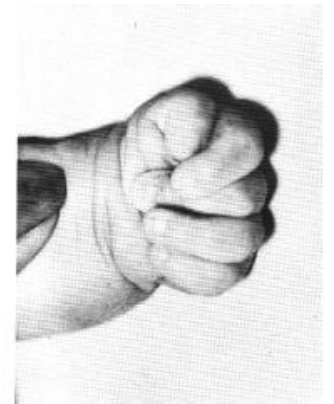
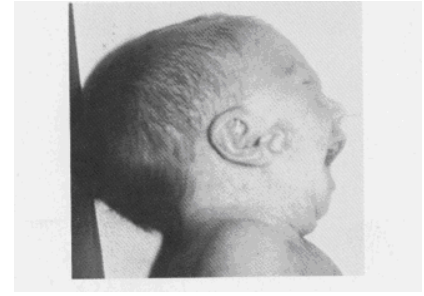
Rối loạn: bú, nuốt và thở. Thiếu năng.

Nhẹ cân. Tai thấp và nhọn như tai chồn.

**Dị tật nặng:** tim, thận và cơ quan s.dục.

Trán và khe mắt hẹp. Miệng bé,  
Đầu nhỏ, hàm nhỏ, lưỡi thụt vào.

**Bàn tay nắm bất thường.**





## 2. Trisomy 18 (Edwards syndrome)

**Nếp vân da bàn tay:**

Rãnh khỉ. 7 – 10 ngón tay: **hoa vân cung.**

Thiếu nếp gấp liên đốt ngón xa. Thiếu sản móng tay.

Bàn tay co quắp. Lòng bàn chân dày.



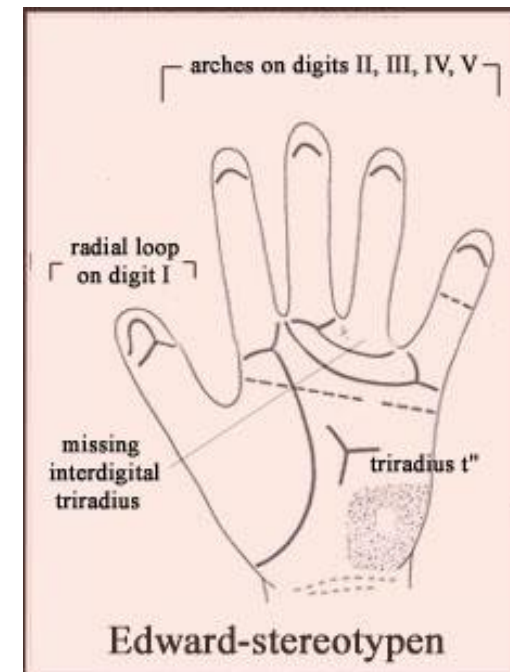
❖ **Tiến triển:** *Sảy thai, tử vong sau sinh.*

**Rất xấu.** Sống  $\approx$  10 tuần.

95% trẻ chết khi còn bào thai.

50% trẻ sống  $\approx$  2 tháng đầu.

5 – 10% trẻ sống trong năm đầu.



## 2. Trisomy 18 (Edwards syndrome)

### ❖ Di truyền học tế bào

+ 90% Trisomi thuần: 47,XY,+18; 47,XX,+18.

+ 10% cơ thể khảm: 46,XY/47,XY,+18.

46,XX/47,XX,+18.

(sống khoảng 10 tuổi, chiếm 1%).

+ Rất hiếm xảy ra do chuyển đoạn.

+ Trisomi kép: 48,XXY,+18.



# 3. Trisomy 13 (Patau syndrome)

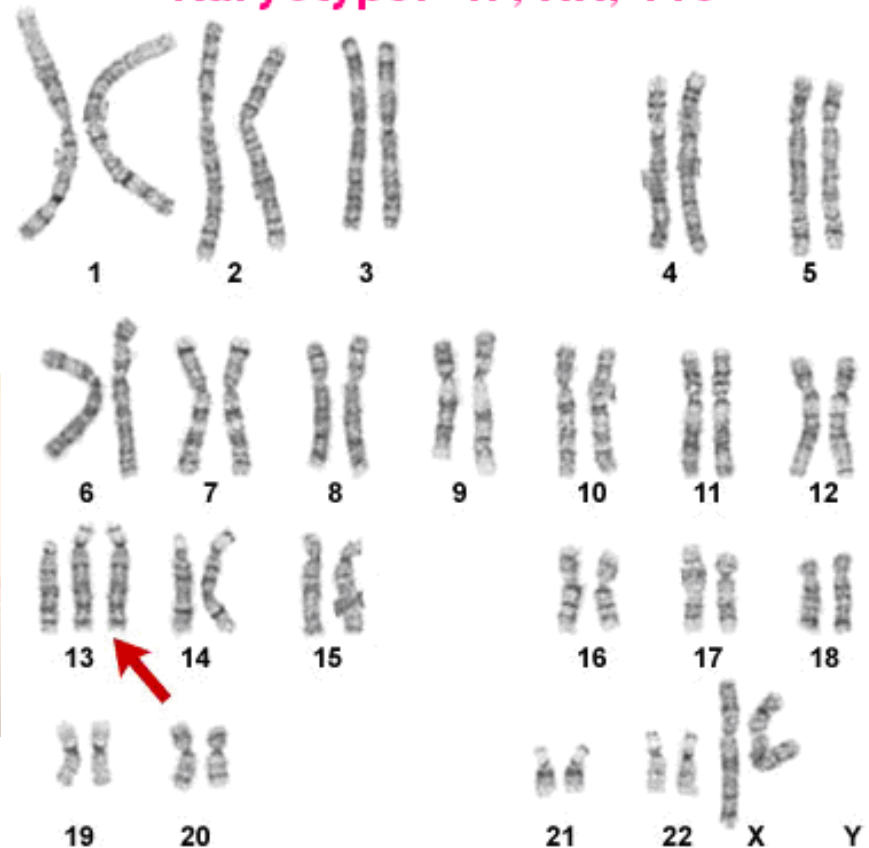
1967, Bartolin mô tả. Tỷ lệ: **1 / 12.000**

Đa số phôi thai bị sảy.

Tuổi mẹ có ảnh hưởng đến  
tần số con Trisomi 13.



**Karyotype: 47, XX, +13**



### 3. Trisomy 13 (Patau syndrome)

#### + Triệu chứng

Đầu nhỏ, mắt nhỏ hoặc không có mắt.

Tai gần thấp, điếc. **Sứt môi, hở hàm ếch.**

**Dị tật nặng:** TK, tim, thận, hệ tiêu hóa và bp s.dục.

Rãnh khỉ, t'''. Bàn tay và chân: **6 ngón** (thừa ngón út).



#### + Tiến triển

**86% chết ở năm đầu.** Rất hiếm 6 tuổi.

**28% chết ở tuần đầu.** **44% chết tháng đầu.**



### 3. Trisomy 13 (Patau syndrome)

#### + Di truyền học tế bào

- 80% Trisomi thuần:  $47,XY,+13$  ;  $47,XX,+13$ .

- 15% chuyển đoạn Robertson (13;14):

$46,XX,-14,+t(13q;14q)$ .



- 5% Trisomi khảm:  $46,XY/47,XY,+13$ .

$46,XX/47,XX,+13$ .

Ngoài ra, có thể có trisomi 8, 9, 16, 22 ... rất hiếm.

# 1. Hội chứng Turner: 45,X

1938, Bs Henry Turner, **1 / 2.500**

+ Sơ sinh: Thấp lùn, thừa da ở gáy.

+ Dậy thì: **Lùn, nhi tính.**

Không kinh nguyệt. Tai gấn thấp, mép xệ.

Khe mắt sụp. Nếp quặt, sụp mí, ngực rộng. IQ thấp.

Tóc mọc ở gáy, cổ ngắn thừa da ở gáy, **cẳng tay cong.**

Buồng trứng và tử cung không ↑, không có hormon sd.

***Dùng Estrogens:*** Có dậy thì và ↑ gần bình thường<sup>38</sup>



# 1. Hội chứng Turner



45%: **45,X.** VT Barr (—).

20% dạng NST X đều **q:** **46,X,i(Xq).**

15%: **45,X/46,XX ;** **45,X/46,XX/47,XXX.**

5% mất đoạn ở Xp và Xq: **46,X,del(Xq),del(telXp).**

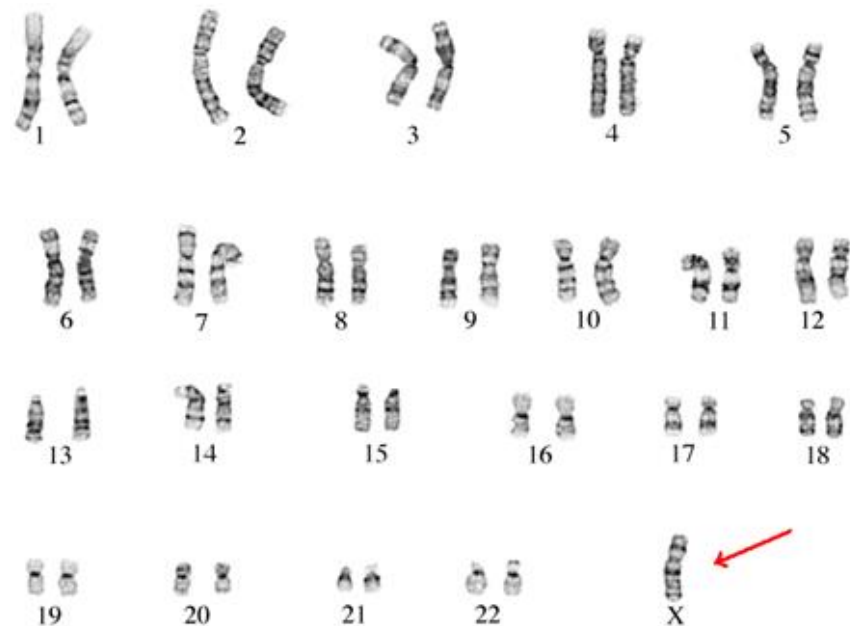
5% NST X vòng: **46,X,r(X).**

5% có VT Y: **45,X/46,XY.**

5%: **46,X,idic(X).**

t' (t''), góc atd = 59°.

Tăng W, giảm A và L.





## 2. Hội chứng nữ 47,XXX (Triplo - X)

+ Hay gặp hơn hội chứng Turner.

**1 / 1.000** trẻ sơ sinh nữ.



+ Không dị tật. Giới tính ↑ bình thường. Có con  $\approx 75\%$ .

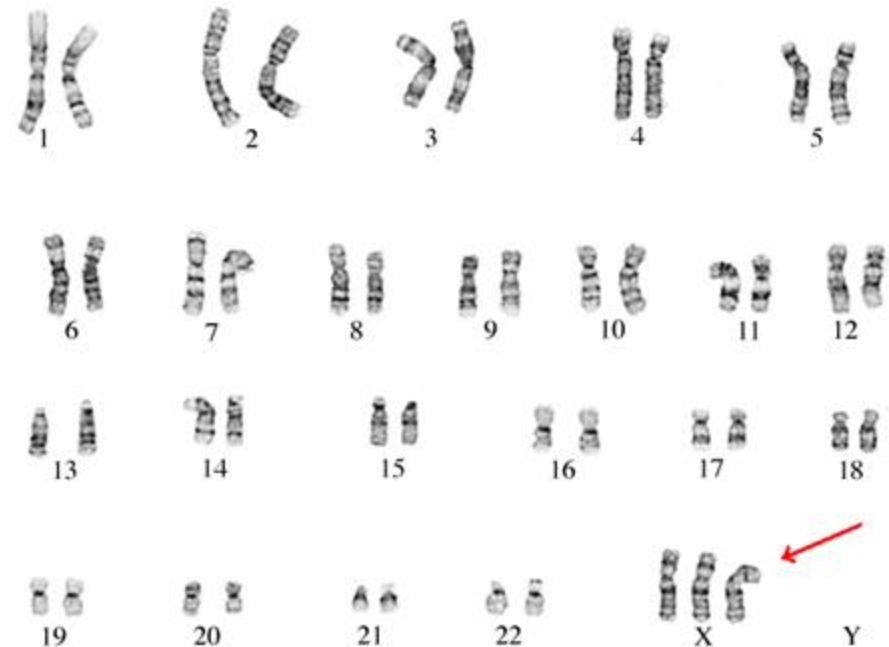
Vô sinh  $\approx 25\%$ .

+ 47,XXX.

+ 46,XX/47,XXX.

Hiếm: 48,XXXX; 49,XXXXXX.

+ Có 2 VT Barr.





## 2. Trisomy XXX (Triplo - X)

Thường không có nét đặc trưng của bệnh. Có sự

khác nhau giữa các cá thể, gồm:

+ Khoảng cách 2 mắt rộng, đầu nhỏ.

+ Hình dáng mảnh mai và **cao hơn mức trung bình**. Có cơ co giật.

+ Chậm: phát triển trí tuệ (**nhẹ**), ngôn ngữ và kỹ năng vận động. **Đa số là bình thường.**

+ Chậm dậy thì, vô sinh (25%).



### 3. Hội chứng nam: 47,XYY Jacobs Syndrome, Super-Male Syndrome

+ Hình dáng rất cao và gầy. **1 / 1.000** trẻ sơ sinh nam.

Hệ nội tiết bình thường. Testosterone có thể tăng cao.

+ **Lúc nhỏ:** cao nhanh, gầy, mặt đỏ đầy mụn.

Khó hợp tác. IQ trung bình. Đầu to lớn.

*Không có khác biệt rõ rệt về nếp vân da.*

+ **Lớn lên:** giới tính ➤ bình thường. **Có con.**

Hung hăng, kém tự chủ, dễ bị kích động và phạm tội.



## 4. Hội chứng Klinefelter 47,XXY

1942, Bs Harry Klinefelter phát hiện.

+ 1 / 1.000 trẻ sơ sinh nam.

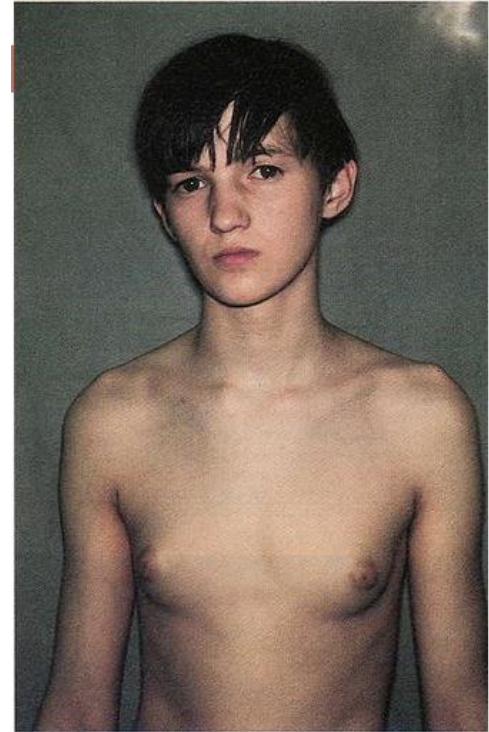
+ Không có dị tật và hình thái nam rõ rệt từ lúc sinh ra → Không chẩn đoán được.

+ **Lúc dậy thì:** rối loạn cảm xúc, trí tuệ ↓, **cơ bắp yếu.**

**Chứng vú nữ, người cao, tay chân dài** → Mất cân đối

Testosterone giảm, Không râu, IQ thấp. Dương vật nhỏ.

**Tinh hoàn teo, mềm, không tinh trùng** → **Vô sinh.**



# Hội chứng Klinefelter 47,XXY

Di truyền tế bào:

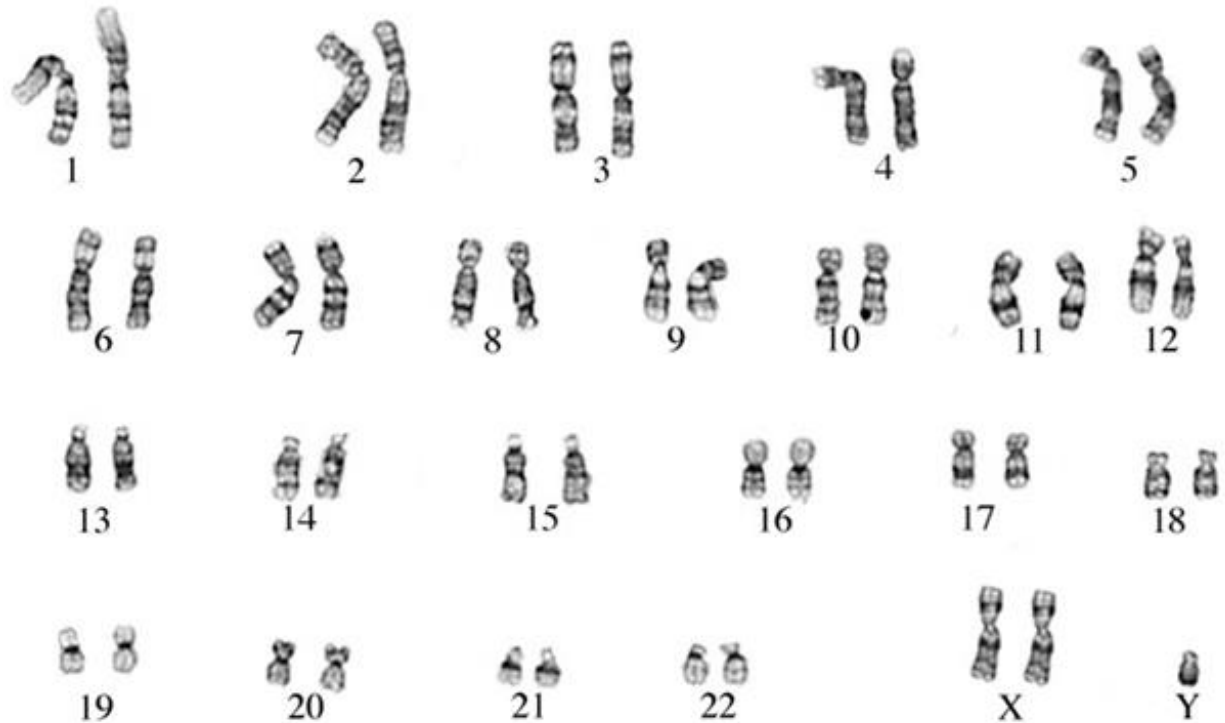
+ Có 1 VT Barr.

+ 80%: 47,XXY.

+ 10%: 46,XY/47,XXY. Tăng A, t nằm gần mô cái.

Hiếm gặp: 45,X/46,XY/47,XXY; 46,XX/47,XXY

48,XXXY; 48,XXYY; 49,XXXXY; 49,XXXYY.



# Phần 2:

## RỐI LOẠN CẤU TRÚC NST

### CƠ CHẾ CHUNG

- + Là hậu quả của sự đứt gãy trên NST. Nếu nối lại không đúng như cũ → Thay đổi cấu trúc NST.
- + Phần lớn các tác động lên NST đều xảy ra ở **gian kỳ**.

# RỐI LOẠN CẤU TRÚC NST

## CÁC DẠNG

1. Mất đoạn (Deletion)

2. Lặp đoạn (Duplication)

3. NST đều (Isochromosome)

4. NST 2 tâm (Dicentric)

5. Đảo đoạn (Inversion)

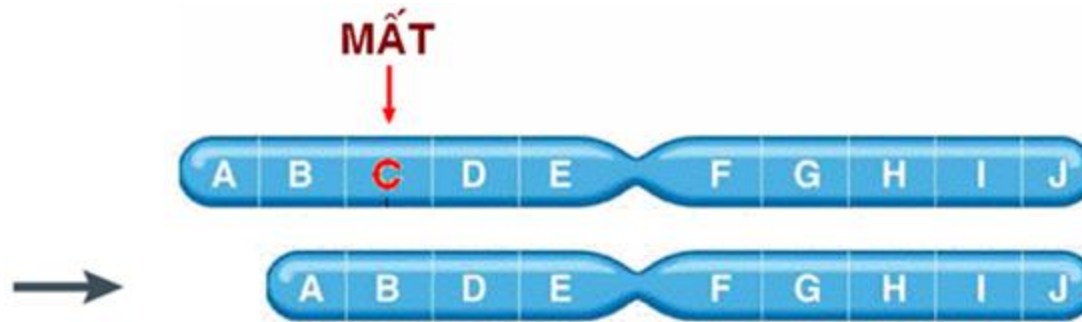
6. Chuyển đoạn (Translocation)

# 1. Mất đoạn – del (Deletion)

NST bị đứt rời 1 hoặc nhiều đoạn.

Đoạn bị đứt rời không có tâm → Tiêu biến.

Đoạn còn lại có tâm ngắn hơn NST tương đồng.



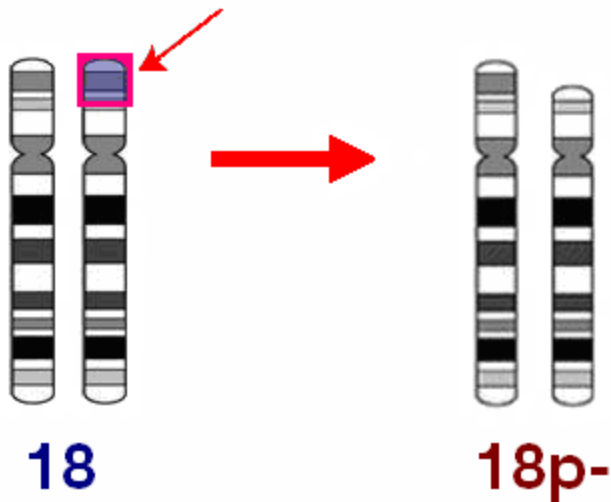
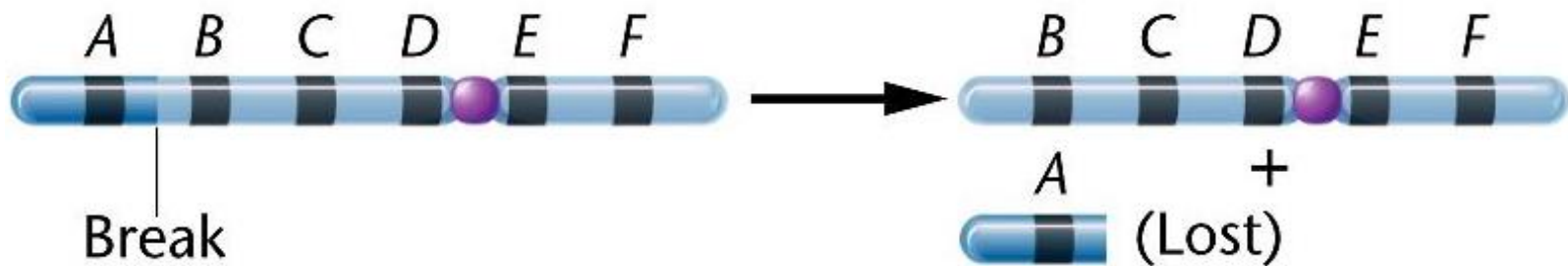
+ Có 46 NST trong tb, 1 NST ngắn hơn bình thường.

→ **Mất chất liệu di truyền** → **Hậu quả nặng nề.**

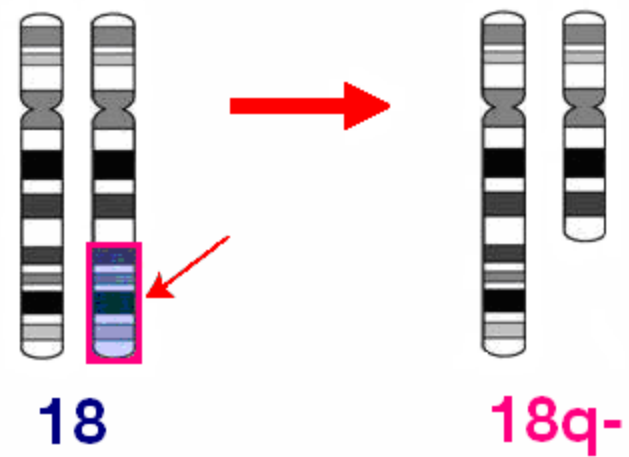
+ Có 2 dạng: **Mất đoạn cuối** và **Mất đoạn giữa**.

## a. Mất đoạn cuối (Terminal deletion)

+ Mất 1 đoạn ở phần cuối của NST. **46,XX,18p-**



Mất đoạn nhánh ngắn



Mất đoạn nhánh dài

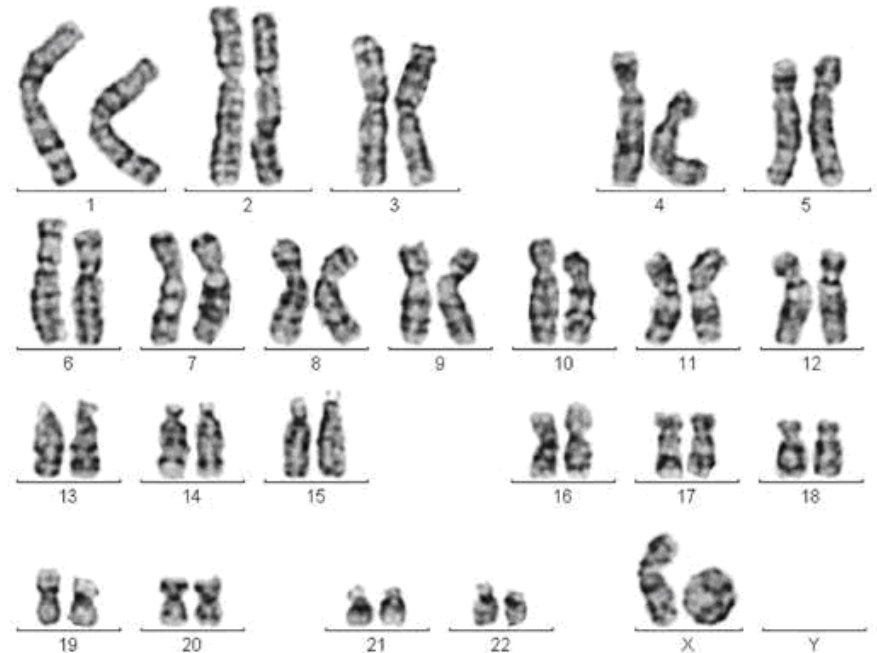
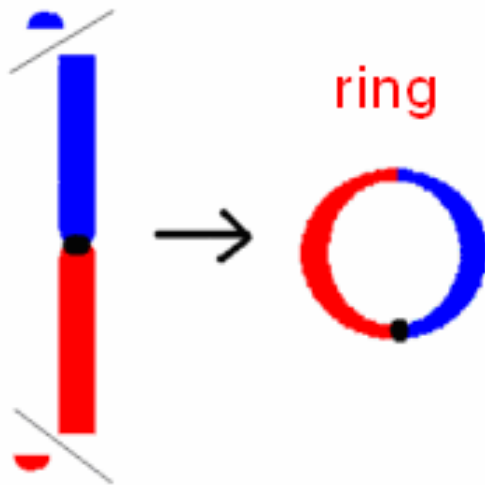
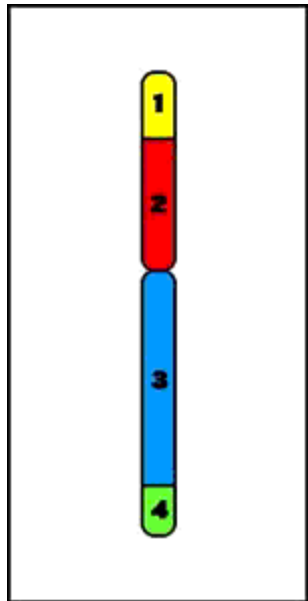


# a. Mất đoạn cuối (Terminal deletion )

46,XX,r(7)(p22q36)

+ Mất cả 2 đoạn ở phần cuối của 2 nhánh NST.

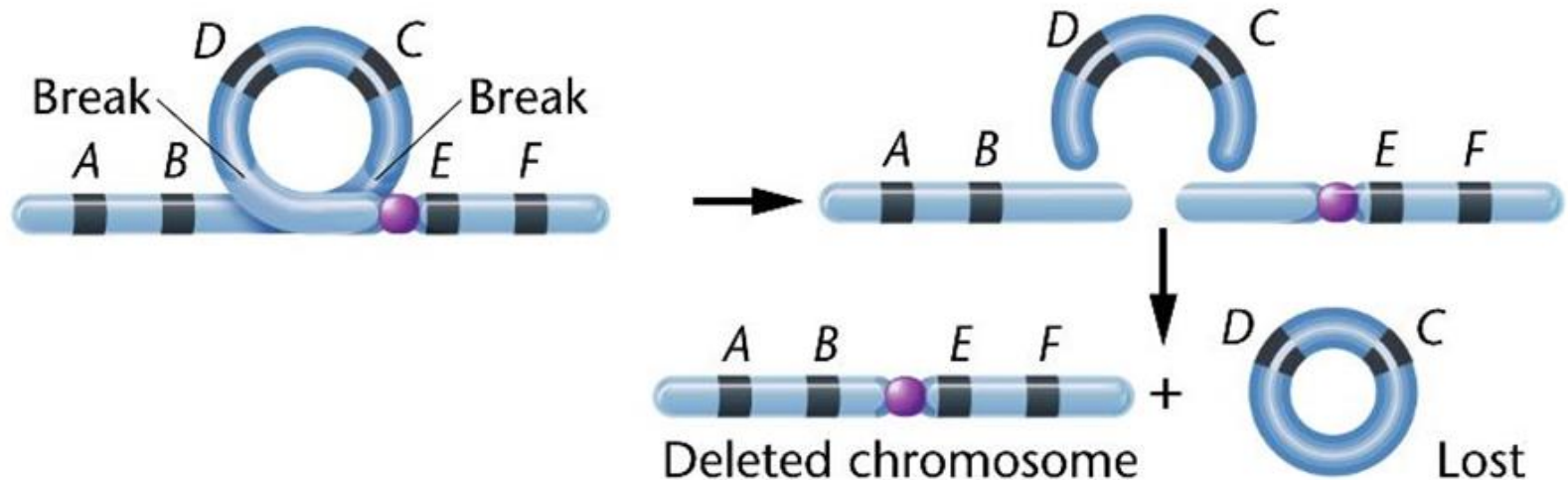
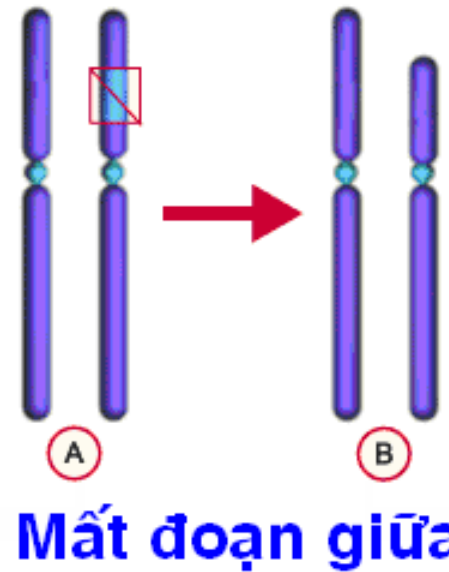
→ NST hình vòng (Ring). Hiếm khi xảy ra.



46, X, r(X)

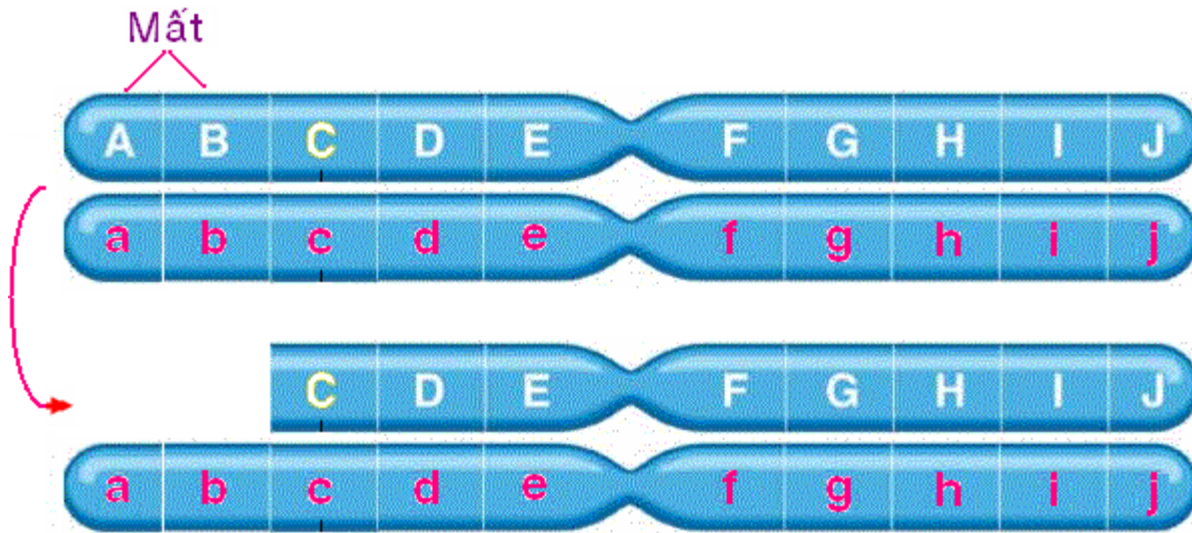
## b. Mất đoạn giữa (Intercalary deletion )

Sự uốn cong tạo thành vòng ở  
1 nhánh của NST làm phát sinh  
2 chỗ đứt gãy. Vòng không có tâm  
bị tiêu biến. Đoạn có tâm còn lại  
ngắn hơn bình thường.



# 1. Mất đoạn

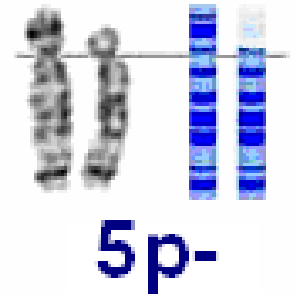
Ở cá thể dị hợp tử: khi các gen trội mất đi, các gen lặn ở đoạn còn lại trên NST nguyên vẹn biểu lộ ra kiểu hình.



# Một số bệnh mất đoạn

## + Hội chứng tiếng mèo kêu – Cri du chat (5p-)

(1/50.000) 46,XX,5p- hoặc 46,XY,5p-



### Triệu chứng:

Nhẹ cân, dị dạng thanh quản, tiếng khóc như tiếng mèo  
(giảm dần dần rồi mất hẳn khi được 6 tháng tuổi).

Đầu nhỏ, 2 mắt xa nhau, có nếp quạt, hàm dưới nhỏ.

Giảm trương lực cơ, trí tuệ kém phát triển, dị tật tim.

Một số trẻ chết lúc sơ sinh, số khác sống đến trưởng  
thành nhưng cơ thể kém phát triển.

# Một số bệnh mất đoạn

+ **Hội chứng Jacobsen (11q-)** 1/100.000 hiếm thấy.

46,XX,11q- hoặc 46,XY,11q-

1973, Bs Petra Jacobsen (Đan Mạch) phát hiện.



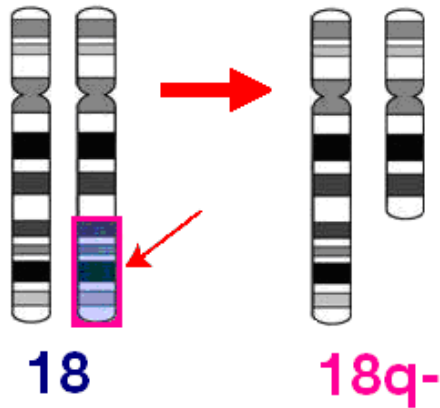
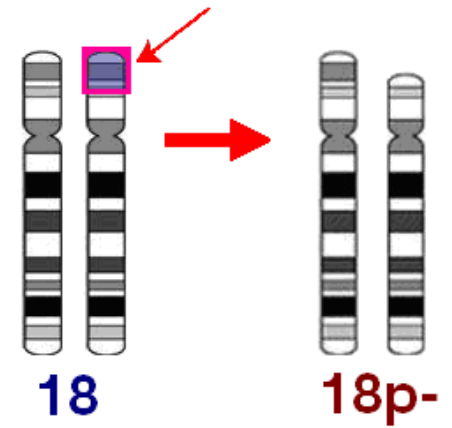
Khuôn mặt bất thường:

Mắt xanh khác thường, nhân trung rõ rệt.

Chóp mũi nhô ra và phồng lên, mặt dài.

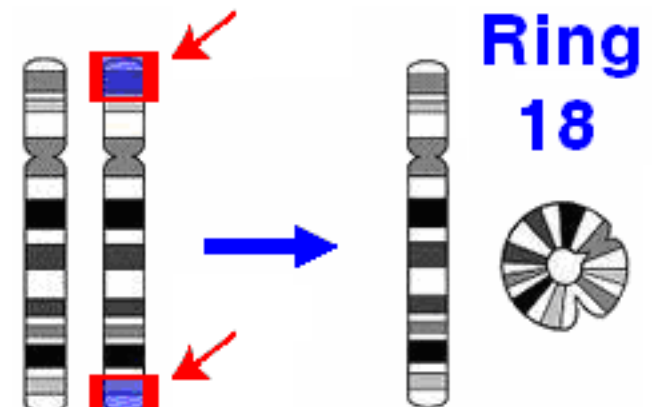
Môi dưới phồng to.

## Hội chứng 18p-



## Hội chứng 18q-

## Hội chứng Ring 18



**NST: 7, 15, 17, 22.**

## 2. Lặp đoạn – Dup

Trên 1 NST, 1 đoạn được tăng lên 2 – 3 lần.

→ Tăng vật liệu di truyền.

Đặc điểm:

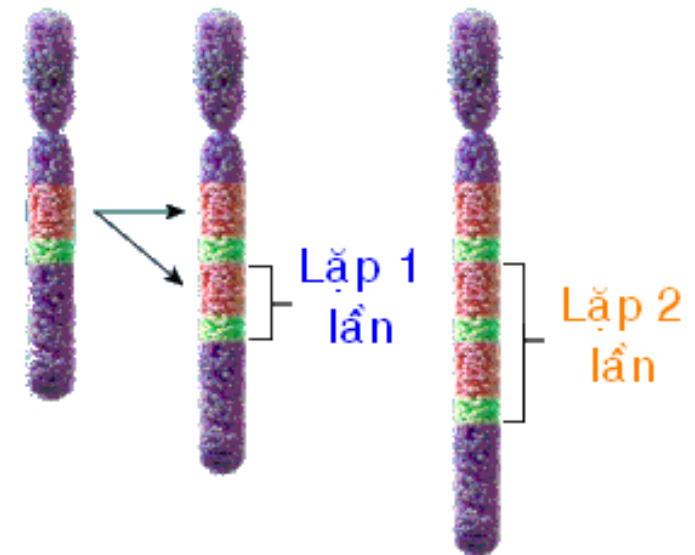
+ Không gây hậu quả nặng nề như mất đoạn.

+ Có lợi cho tiến hóa:

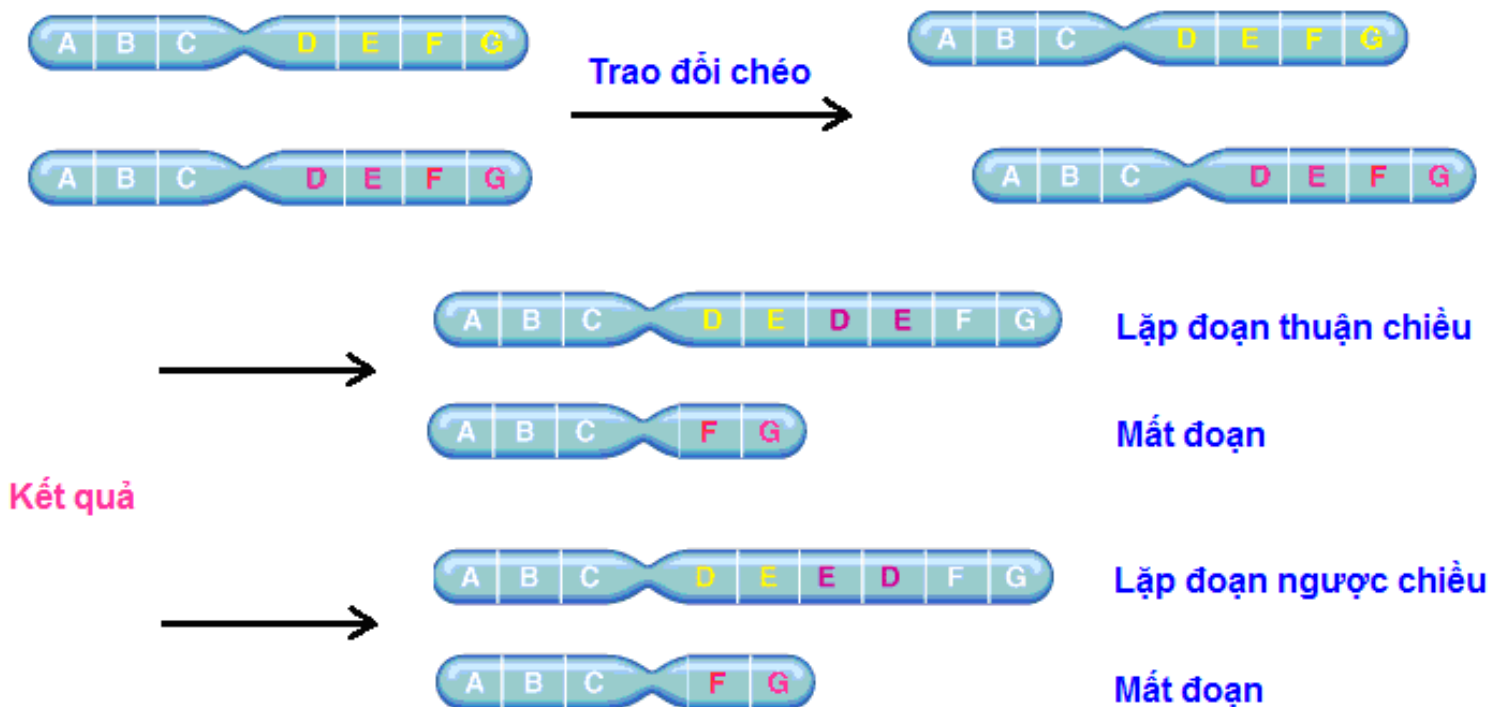
Tạo chất liệu di truyền mới.

Bảo vệ cơ thể không bị chết  
do mất đoạn.

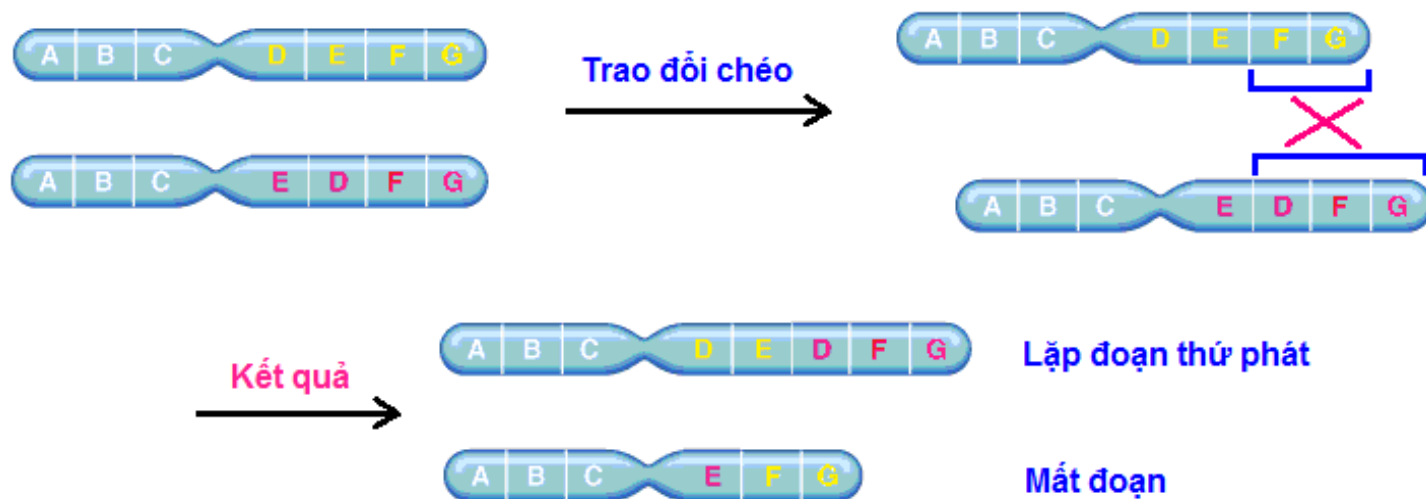
Vd: 46,XY,dup(7)(q11.2q22)



## Lặp đoạn nguyên phát



## Lặp đoạn thứ phát





## 2. Lặp đoạn – Dup

Có các dạng:

**Lặp nhánh p** hoặc **lặp nhánh q** hoặc **lặp cả NST**.

Trên 1 cặp NST tương đồng:

Có 3 nhánh ngắn → **Trisomy nhánh ngắn**.

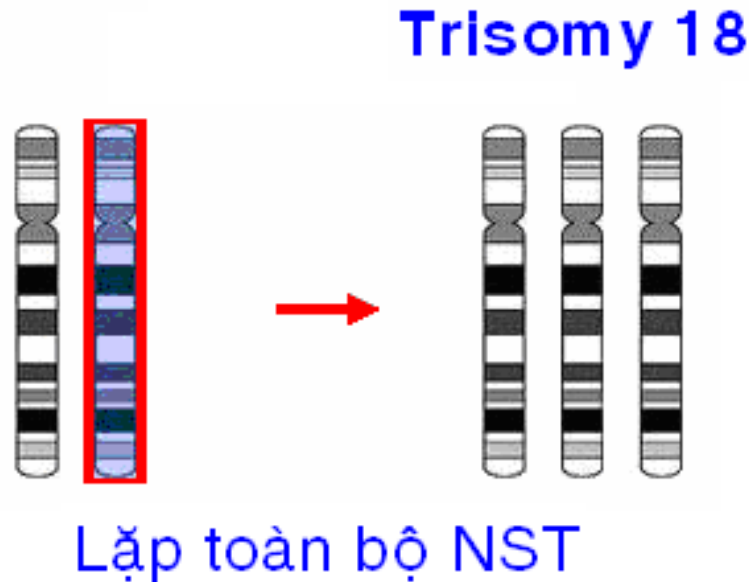
**Hoặc:** có 3 nhánh dài → **Trisomy nhánh dài**.



## 2. Lặp đoạn – Dup

Hoặc lặp cả đoạn NST → Bệnh Trisomy.

Có các đặc  
điểm như  
h.chứng Edward.



Lặp vi đoạn (Microduplication) ?

Mất vi đoạn (Microdeletion) ?

**FISH** hoặc **Array CGH**

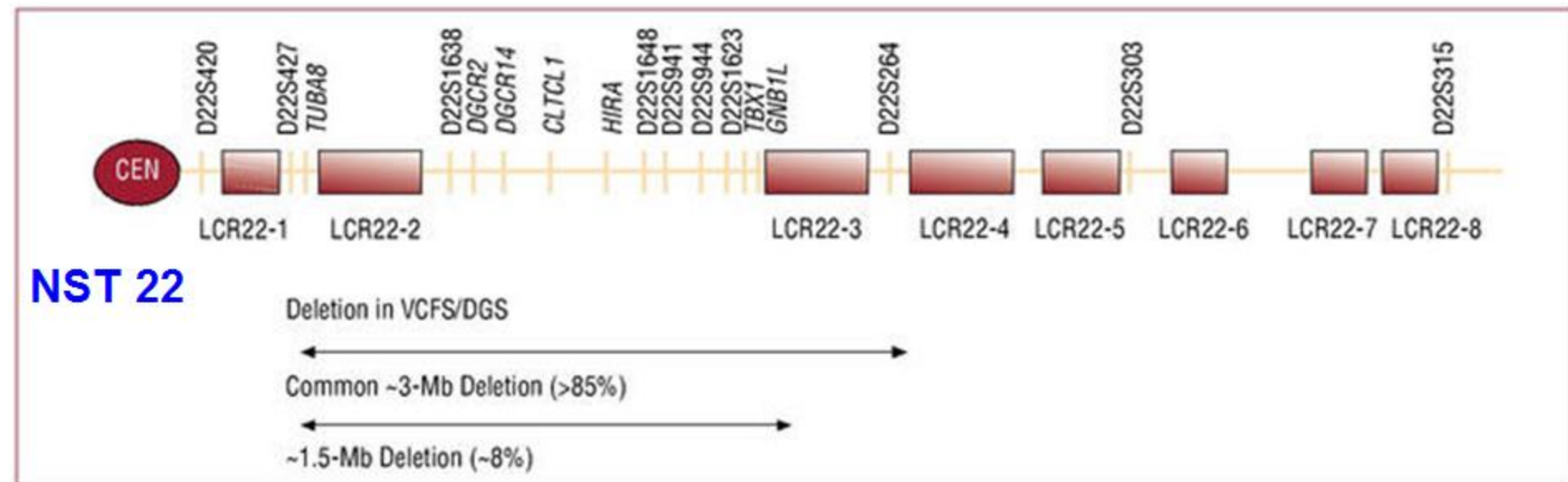
Có liên quan đến các đoạn **LCR**.

# LCRs (Low Copy Repeated sequences)

Là các vùng khóa đặc biệt trên DNA, đặc thù ở mỗi NST

+ Dài: 10 – 300 kb, thường nằm gần tâm và 2 đầu mút.

+ Do chứa nhiều điểm dễ bị đứt gãy → Dễ dẫn đến hiện tượng **NAHR** → **Mất (lặp) vi đoạn**.



# Mất vi đoạn – Lặp vi đoạn (< 5 Mb)

Là sự tái tổ hợp tương đồng nhưng không tương xứng về alen (NAHR) giữa 2 chuỗi trình tự lặp lại sao chép thấp (LCRs) khác nhau trên 2 NST tương đồng ở GPI.

→ Hiện tượng mất (lặp) vi đoạn trên các NST này.

Do lỗi tiếp hợp không thẳng hàng ở GPI (Misalignment)

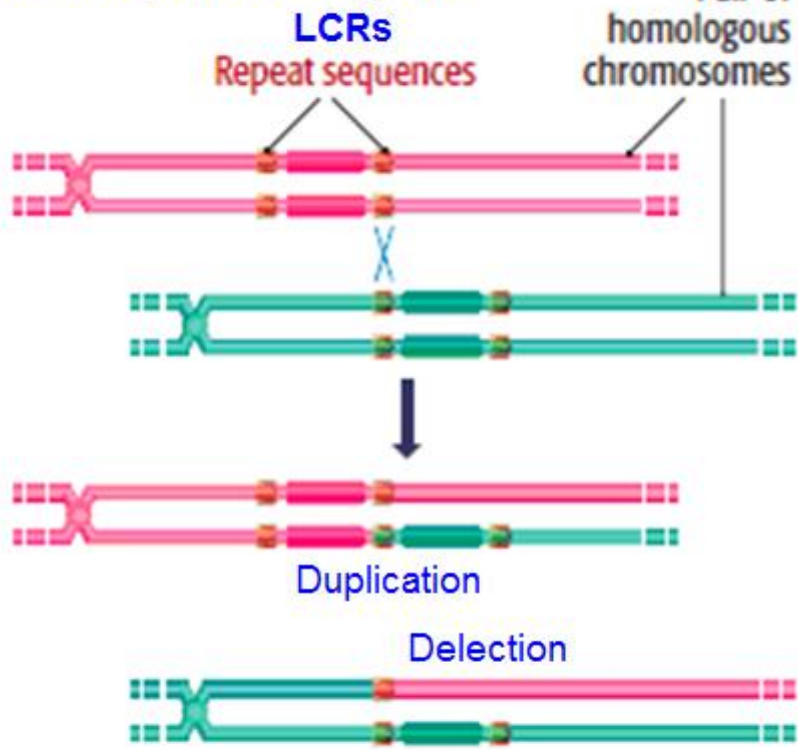
→ TĐC không cân bằng (Unequal crossing-over).

→ Bệnh mất (lặp) vi đoạn.

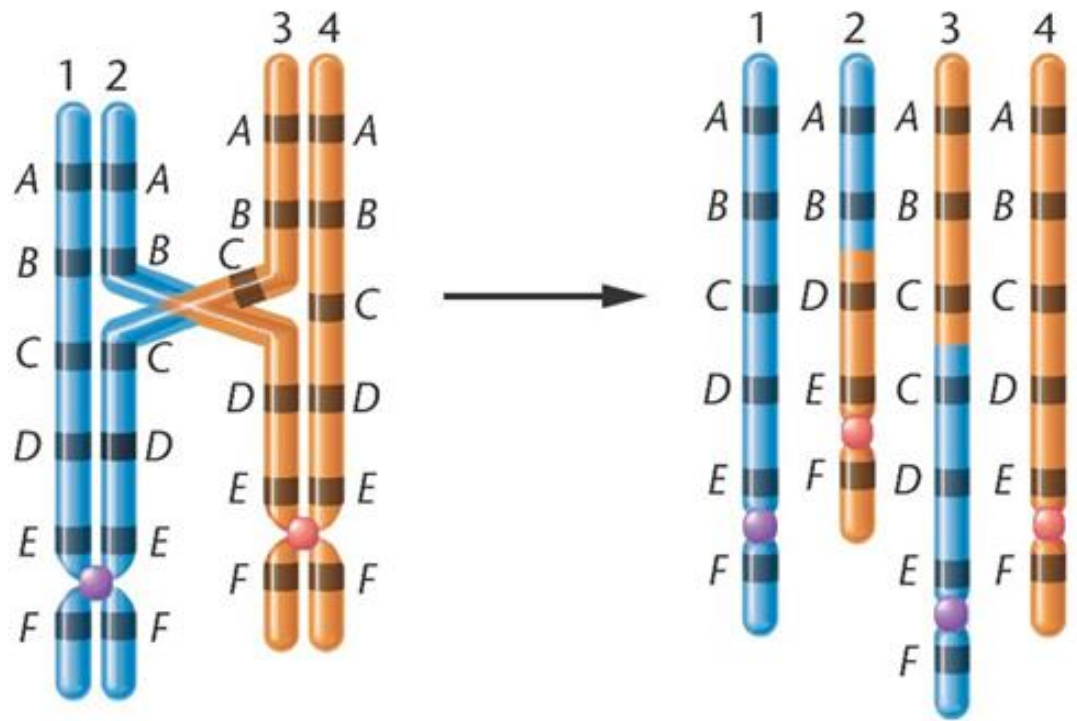
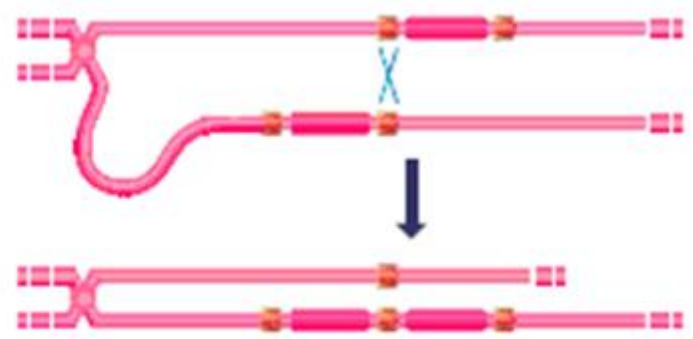
LCRs: *Low copy repeated sequences.*

NAHR: *Non-allelic homologous recombination.*

A. Unequal crossing-over



B. Unequal sister chromatid exchange



# Bệnh mất vi đoạn



## + Hội chứng Wolf–Hirschhorn:

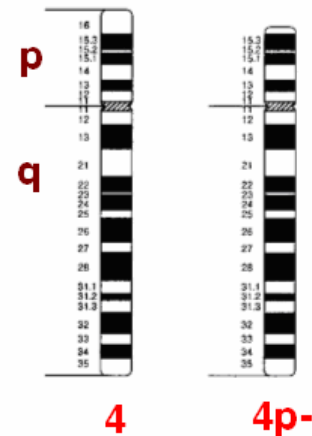
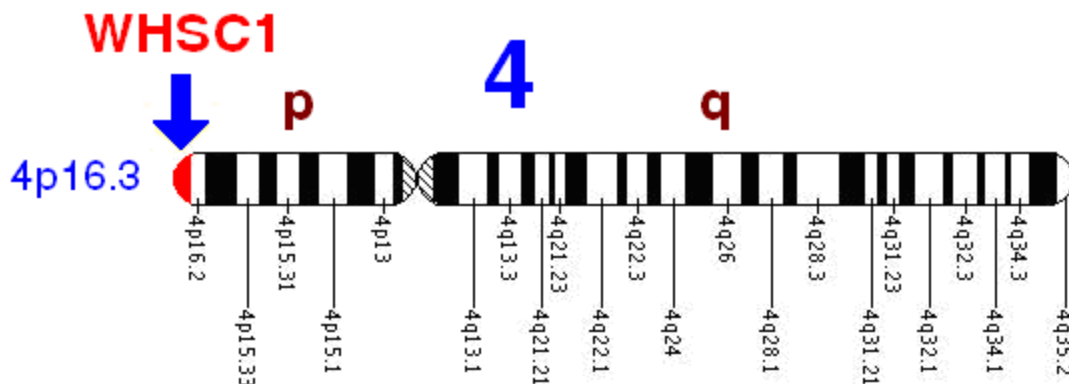
(1/50.000 – 1/90.000) **46,XX,4p-** hoặc **46,XY,4p-**

1961, Herbert L. Cooper và Kurt Hirschhorn mô tả.

Mất 1 vi đoạn ở cuối nhánh ngắn NST 4 (**4p16.3**)

(từ cặp base 1.842.920 → 1.953.727).

Wolf - Hirschhorn Syndrome



# Bệnh mắt vi đoạn

+ **Hội chứng Wolf–Hirschhorn**: Trẻ nữ > nam 2:1.

Đầu nhỏ, trán và chóp mũi nhô lên, **t'**.

Khoảng cách 2 mắt rộng và lồi, đồng tử lệch vị trí.

Môi trên ngắn, **hở miệng**. Chậm phát triển trí tuệ.

Cân nặng lúc sinh thấp, co giật, xương cụt lỏm.

Bệnh tim và thận bẩm sinh. Tai gấn thấp và lớn.

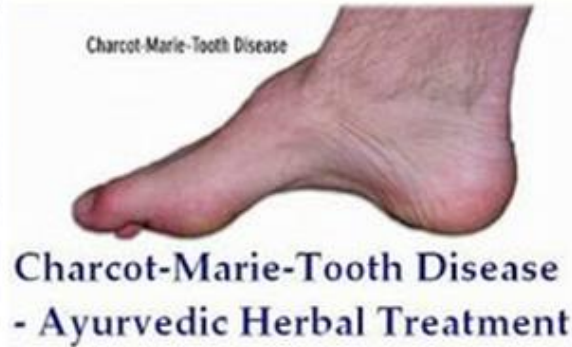




# Bệnh lặp vi đoạn

+ Hội chứng Charcot – Marie - Tooth:

Lặp vi đoạn ở 17p12  
(dài  $\approx$  1,4 Mb).



+ Hội chứng Cat – eye:

Lặp vi đoạn ở 22q11.2.  
(dài  $\approx$  1,5 Mb).





### 3. Nhiễm sắc thể đều – iso / i

Hiếm gặp, có 3 dạng khác nhau:

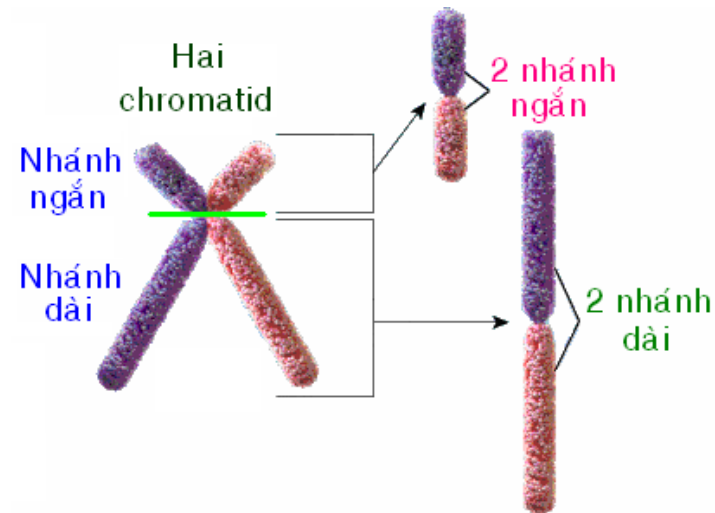
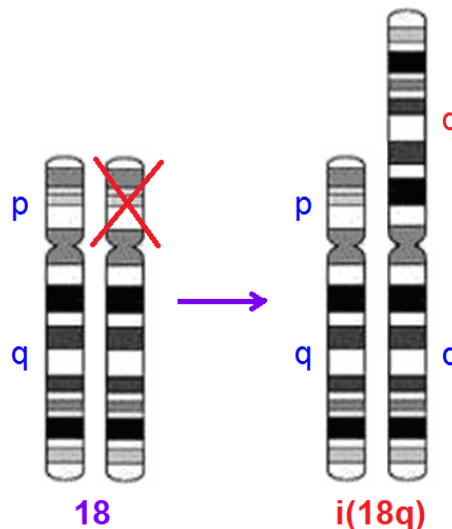
1. Phần tâm bị tách thẳng góc với chiều dọc NST.

→ Tạo 2 NST mới bất thường. Vd: **47,XY,i(16).**

(ở gian kỳ)

2. Nhân đôi 1 nhánh và mất nhánh còn lại.

**46,XX,i(18q).**

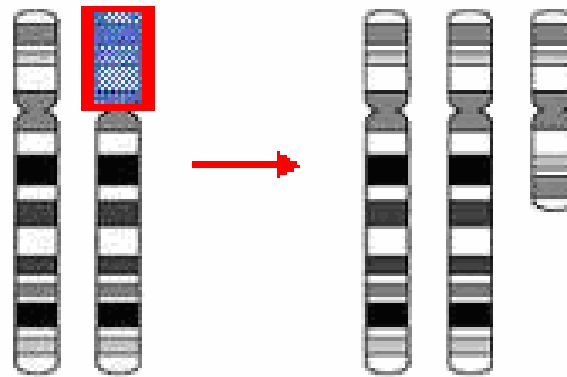


### 3. Nhiễm sắc thể đều – iso / i

**Hoặc:**

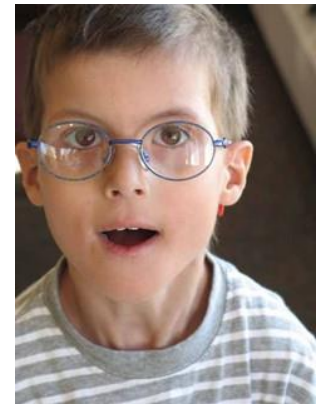
2 nhánh p được sao chép từ 1 nhánh p nguyên gốc.

**Tetrasomy 18p**



→ Nghĩa là có thêm 1 NST mới trong tb.

**47,XY,i(18p)**



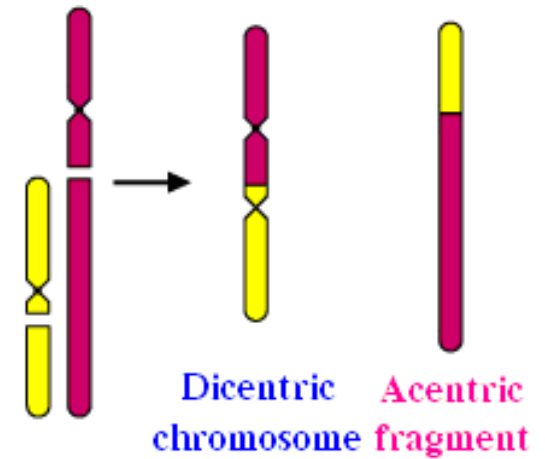
→ Trẻ vàng da, nôn mửa sau bú, thở khó và ngắn.

## 4. Nhiễm sắc thể 2 tâm – dicentric

Hai NST cùng bị đứt:

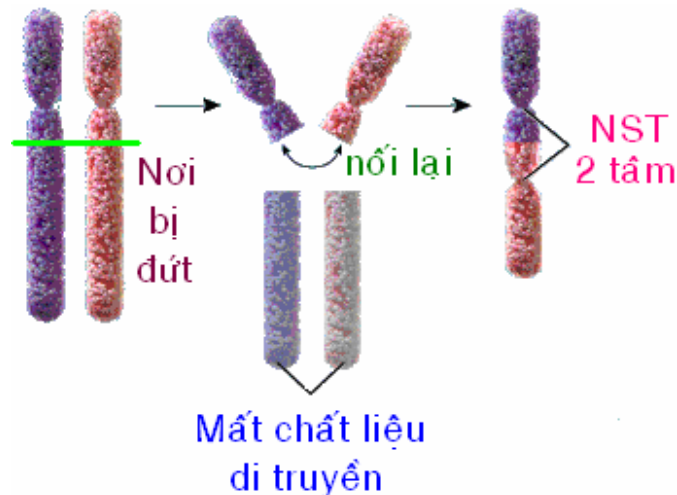
+ Các phần không tâm tiêu biến.

+ Hai phần có tâm nối với nhau

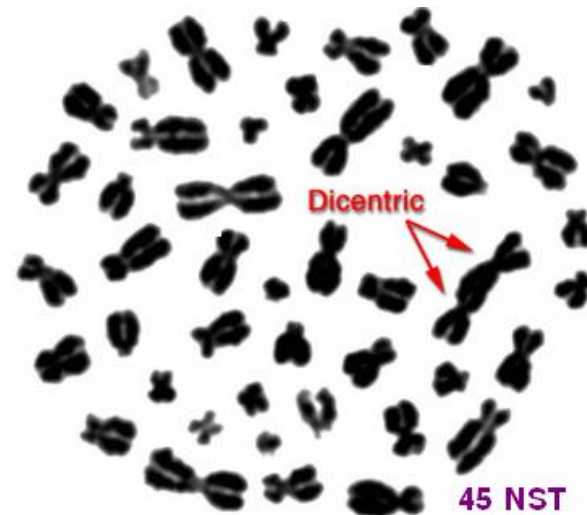


→ NST 2 tâm (mất chất liệu di truyền, 45 NST).

**45,XX,dic(8)**



**45,XX,dic(5;16)**

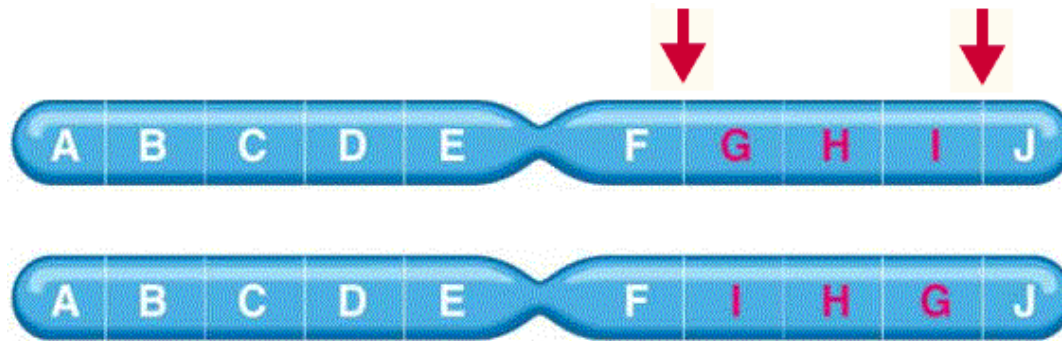
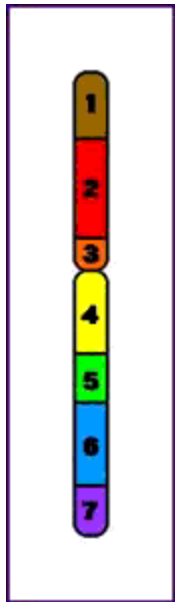


## 5. Đảo đoạn - inv (Inversion)

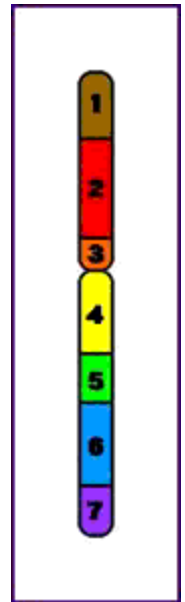
Là sự sắp xếp lại NST.

Một đoạn NST bị đứt ở 2 chỗ và quay 180°.

Hai chỗ bị đứt tự nối lại theo một trật tự mới.



Coù 2 loạii



Đảo đoạn ngoài tâm  
(Paracentric)

Đảo đoạn quanh tâm  
(Pericentric)

## 5. Đảo đoạn - inv (Inversion)

a. Đảo đoạn ngoài tâm **46,XY,inv(1)(p12p31)**

Có 2 chỗ bị đứt ở trên cùng 1 nhánh.

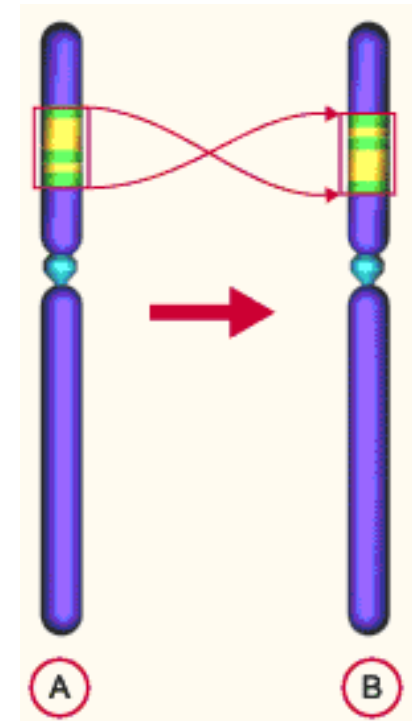
→ Chiều dài và vị trí tâm NST vẫn như cũ.

**Đặc điểm:**

+ Không mất chất liệu di truyền.

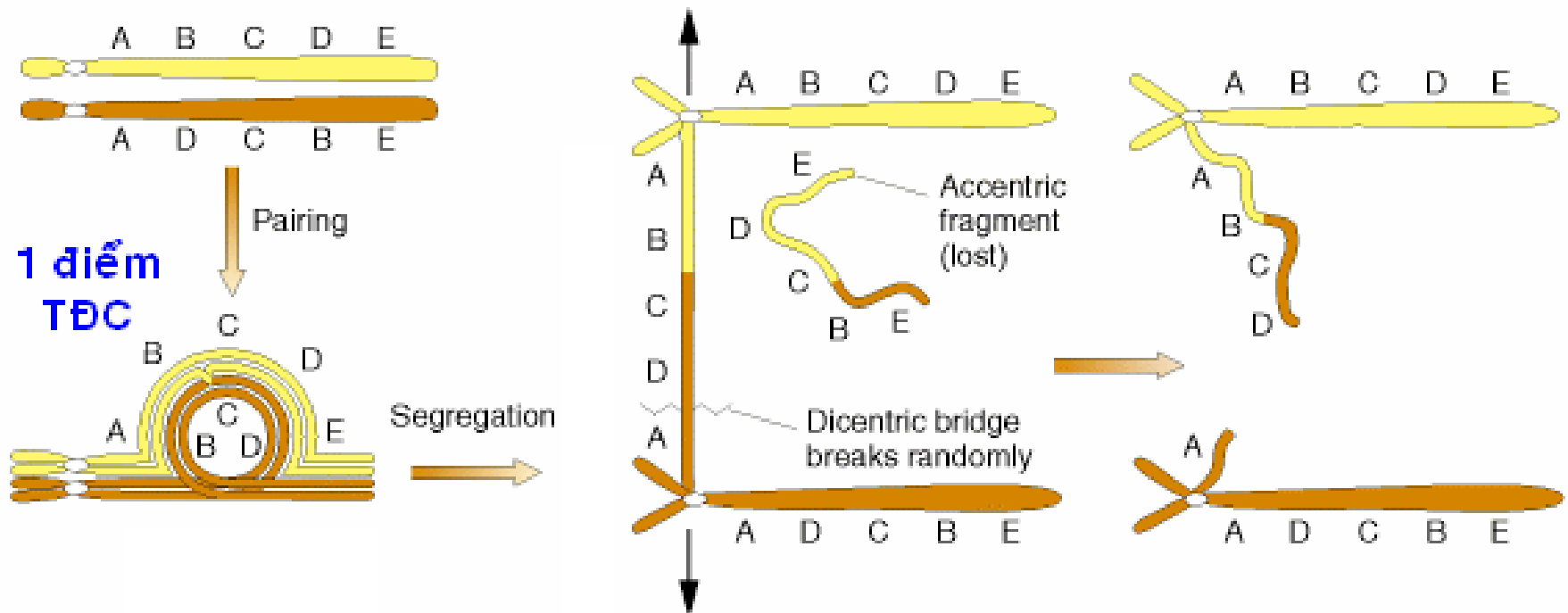
(nhuộm băng có thể xác định được)

+ Làm thay đổi vị trí các gene.



Đảo đoạn ngoài tâm

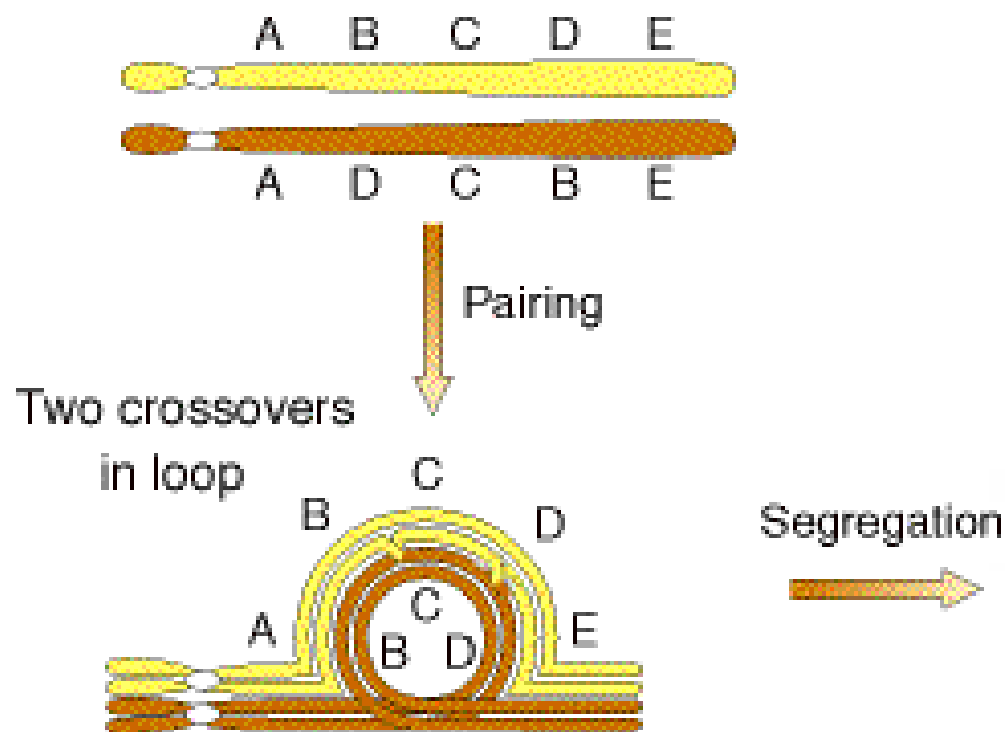
# Cơ chế đảo đoạn ngoài tâm trong giảm phân tại 1 điểm trao đổi chéo



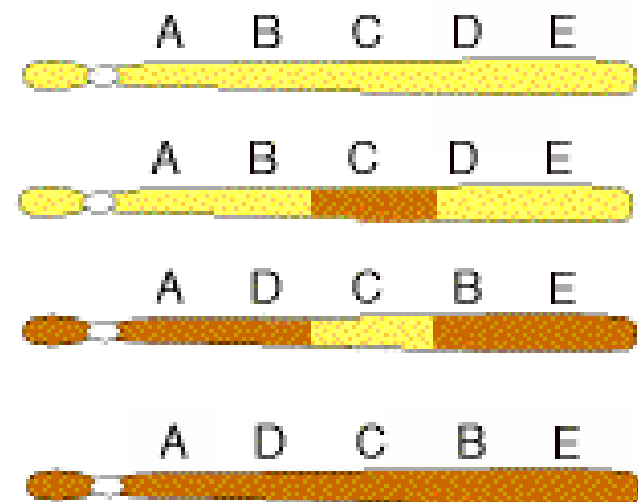
Các loại  
giao tử



# Cơ chế đảo đoạn ngoài tâm trong giảm phân tại 2 điểm trao đổi chéo



## Các loại giao tử



## 5. Đảo đoạn - inv (Inversion)

**b. Đảo đoạn quanh tâm**      **46,XY,inv(3)(p23q27)**

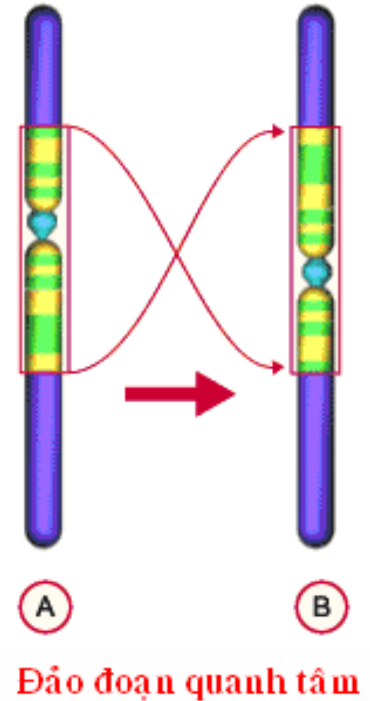
Mỗi nhánh đều bị đứt 1 chỗ.

Hai chỗ đứt cách tâm không bằng nhau.

→ Vị trí tâm và chỉ số tâm thay đổi.

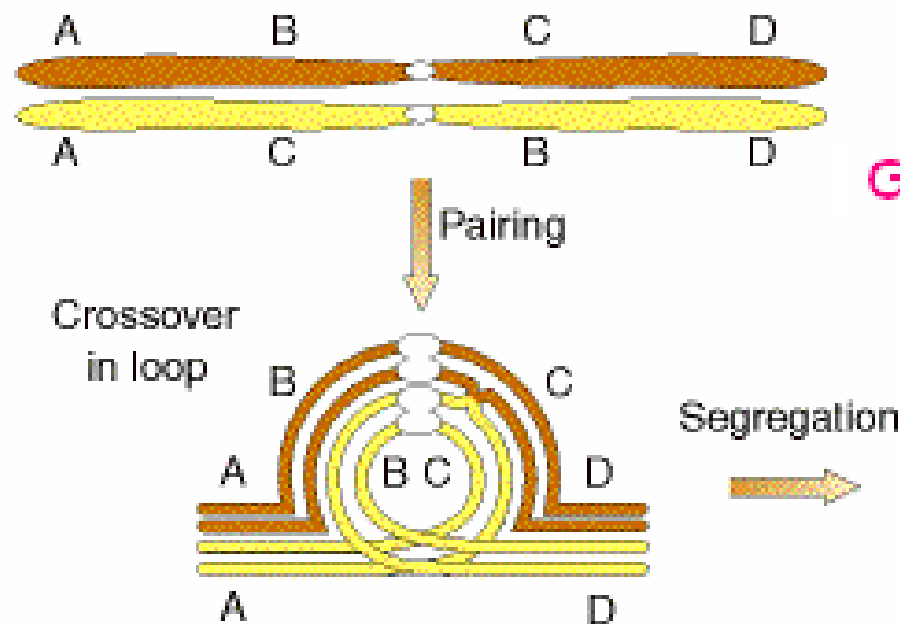
**Đặc điểm:**

- + Không mất chất liệu di truyền.
- + Thay đổi trình tự các locus ở phần đảo đoạn.

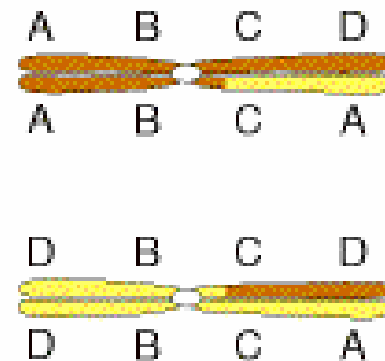




# Cơ chế đảo đoạn quanh tâm trong giảm phân

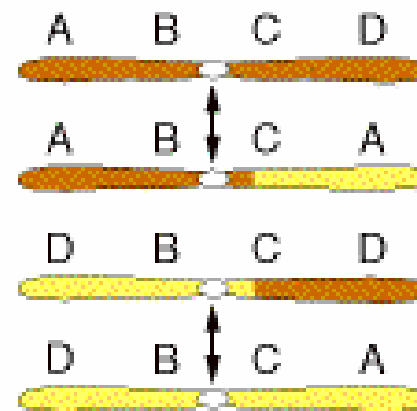


GP I



Các loại giao tử

GP II



Bình thường

Lặp A, mất D

Lặp D, mất A

Đảo đoạn

## 6. Chuyển đoạn – t (Translocation)

Do trao đổi đoạn giữa các NST không tương đồng

→ NST được chuyển đoạn là NST bất thường.

Có 3 dạng:

**a. Chuyển đoạn tương hỗ**

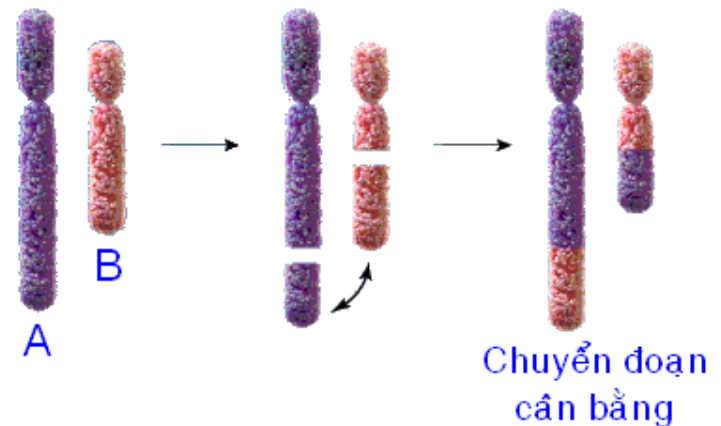
(Reciprocal translocation hay Non-Robertson)

**b. Chuyển đoạn không tương hỗ**

(Non-Reciprocal translocation)

**c. Chuyển đoạn kiểu hòa hợp tâm**

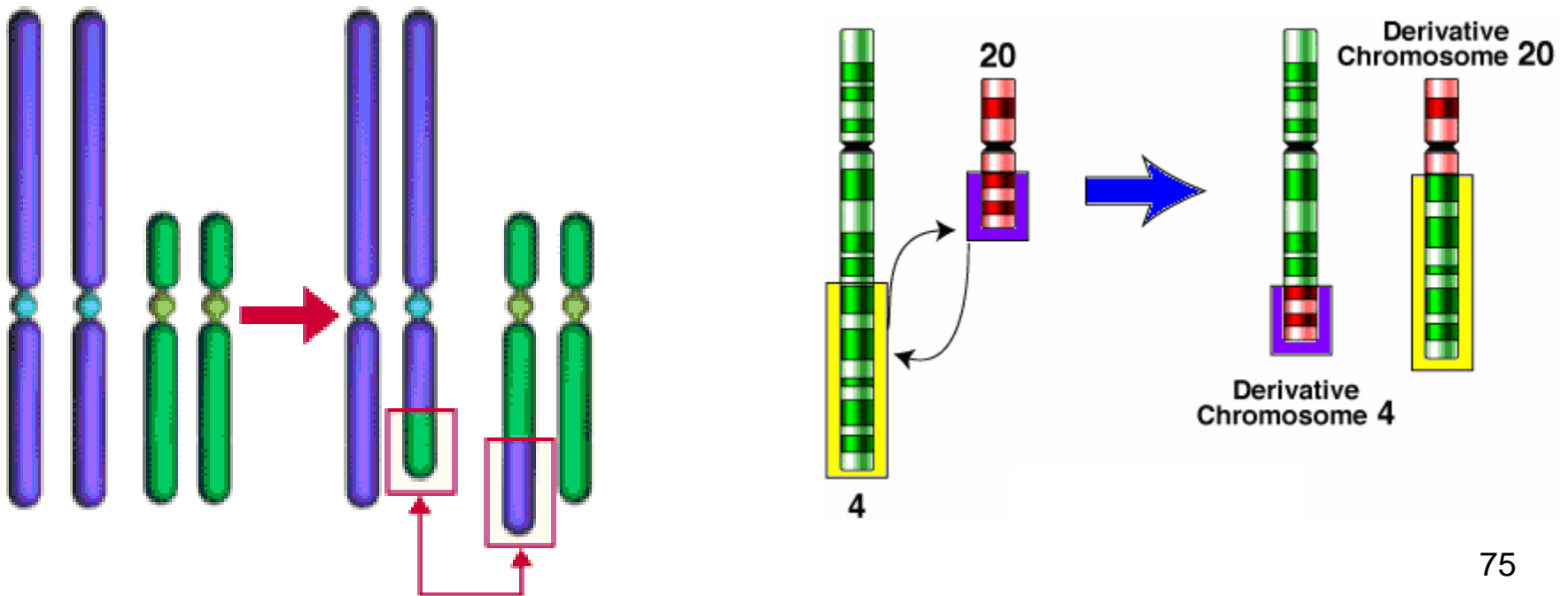
(Chuyển đoạn Robertson)



## a. Chuyển đoạn tương hỗ - rcpt

Trao đổi các đoạn giữa 2 NST không tương đồng.

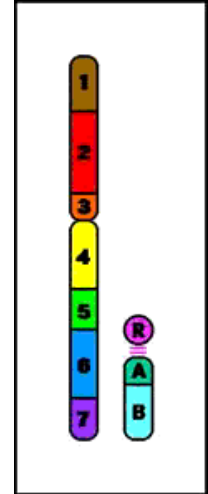
→ **2 NST mới** (khác nhau về hình thái nếu các đoạn trao đổi khác nhau về kích thước).



## a. Chuyển đoạn tương hỗ - rcpt

**Đặc điểm:** 46,XX,rcpt(8,14)

- + Số lượng bộ NST không thay đổi.
- + Có 2 NST mới bất thường.
- + Chất liệu di truyền không thay đổi.
- + Người mang 2 NST chuyển đoạn mới ở trạng thái cân bằng di truyền → Chưa thay đổi kiểu hình.
- + Người này sinh ra con bị bệnh và thay đổi KH.



## a. Chuyển đoạn tương hỗ - rcpt

**Bệnh NST Philadelphia (Ph Chromosome), 1960**

**46,XY,t(9;22)(q34;q11)**

**46,XX,t(9;22)(q34;q11)**

Bệnh Bc mãn dòng tủy; Ung thư máu dòng tủy mãn.

(Chronic Myelogenous Leukemia – CML)

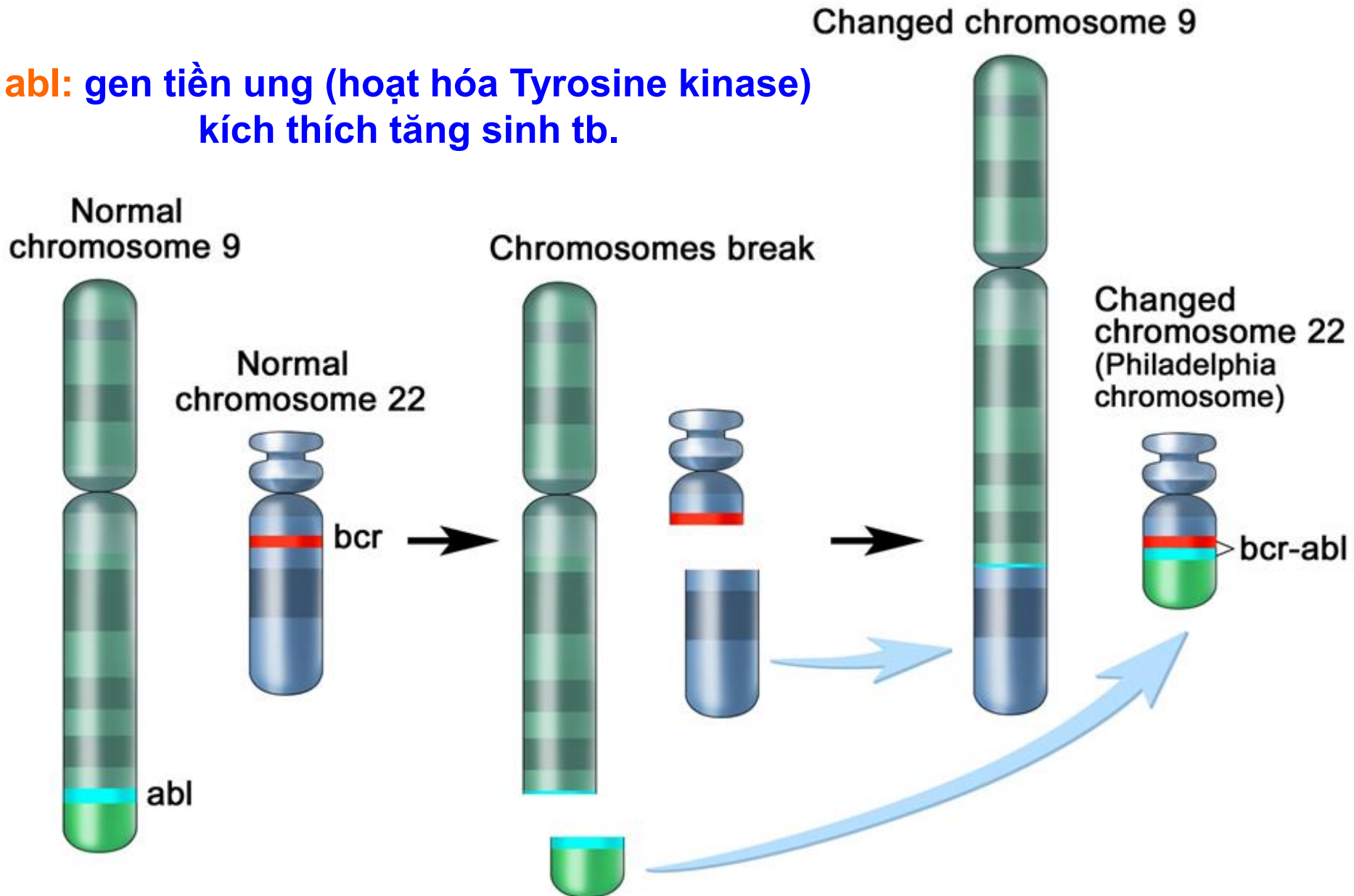
Là 1 q.trình ung thư chậm ở máu và tủy do đột biến

chuyển đoạn tương hỗ giữa **NST 9 và 22.**

Chỉ xảy ra ở **tb sinh dưỡng** không có ở tb sinh dục.

→ Người bệnh không truyền bệnh cho đời con.

**abl:** gen tiền ung (hoạt hóa Tyrosine kinase)  
kích thích tăng sinh tb.



# Bệnh NST Phil, Ung thư máu dòng tủy mạn (CML)

**Gen tiền ung (ABL) → Gen sinh ung (BCR-ABL)**

Làm tăng mạnh mẽ h.tính protein Tyrosine kinase.

Tủy xương tạo dư thừa tb máu bất thường: **Tb Myeloid**  
(tb này chưa biệt hóa và không có chức năng).

→ Đi vào dòng máu, gọi là **Blasts** (nguyên bào).

Khác với các b.cầu bình thường → **Nhiễm trùng ↑**.

Tủy xương: Blasts xâm lấn, giết các tb khỏe mạnh.

(cũng không tạo ra hồng cầu, tiểu cầu khỏe mạnh).

# Bệnh NST Philadelphia – CML

- + Chất phóng xạ liều cao dễ gây phát triển bệnh CML.
- + Canada, khoảng 460 người/năm. 1/100.000.

## Triệu chứng:

Bệnh ở người lớn, tăng bạch cầu, thiếu năng lượng, Kiệt sức, hơi thở ngắn, đi bộ hoặc chạy đều chóng mặt. Sụt cân, ra mồ hôi đêm, sốt, đau, lách to (bên trái). Nhưng có nhiều bệnh nhân không có triệu chứng.

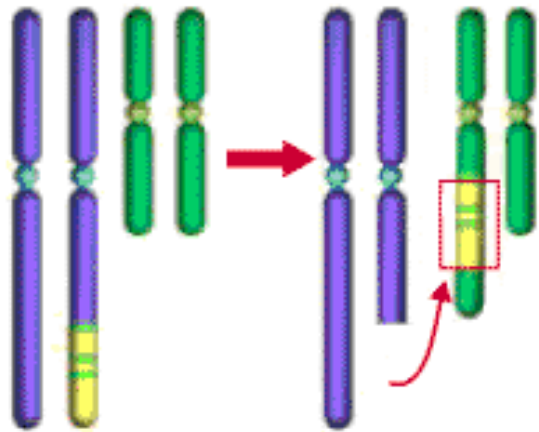
→ Được chẩn đoán từ XN máu thông thường.



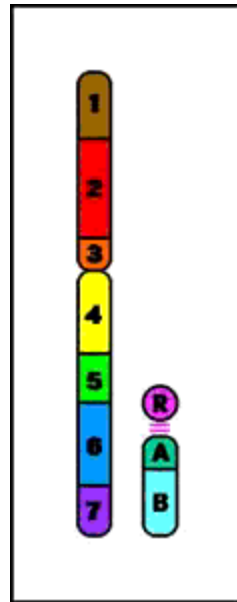
## b. Chuyển đoạn không tương hỗ

Một đoạn của NST có thể:

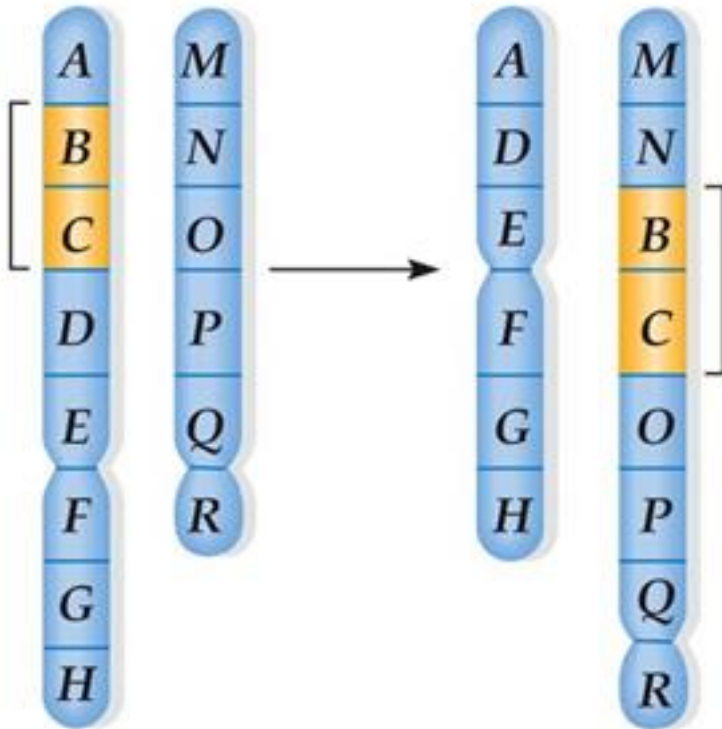
- + Chuyển đến NST khác nhưng không có ngược lại.
  - NST này có thêm 1 đoạn và NST kia mất 1 đoạn.
- + Hoặc chuyển đến vị trí khác cũng ở NST đó.
  - Không làm ảnh hưởng NST.



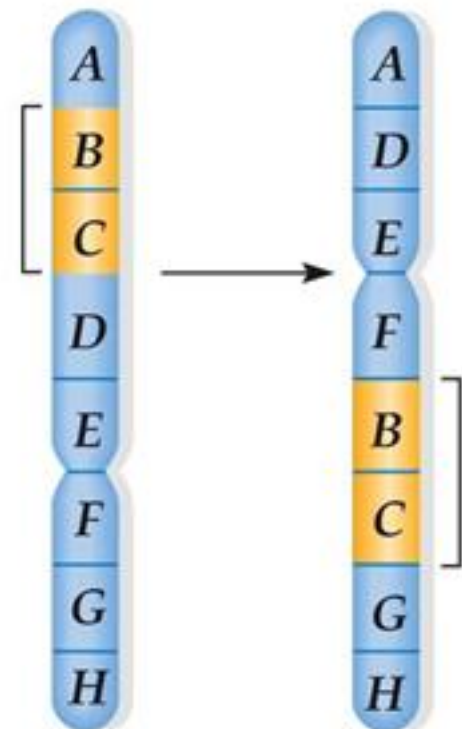
Chuyển đoạn  
cân bằng



# Chuyển đoạn không tương hỗ

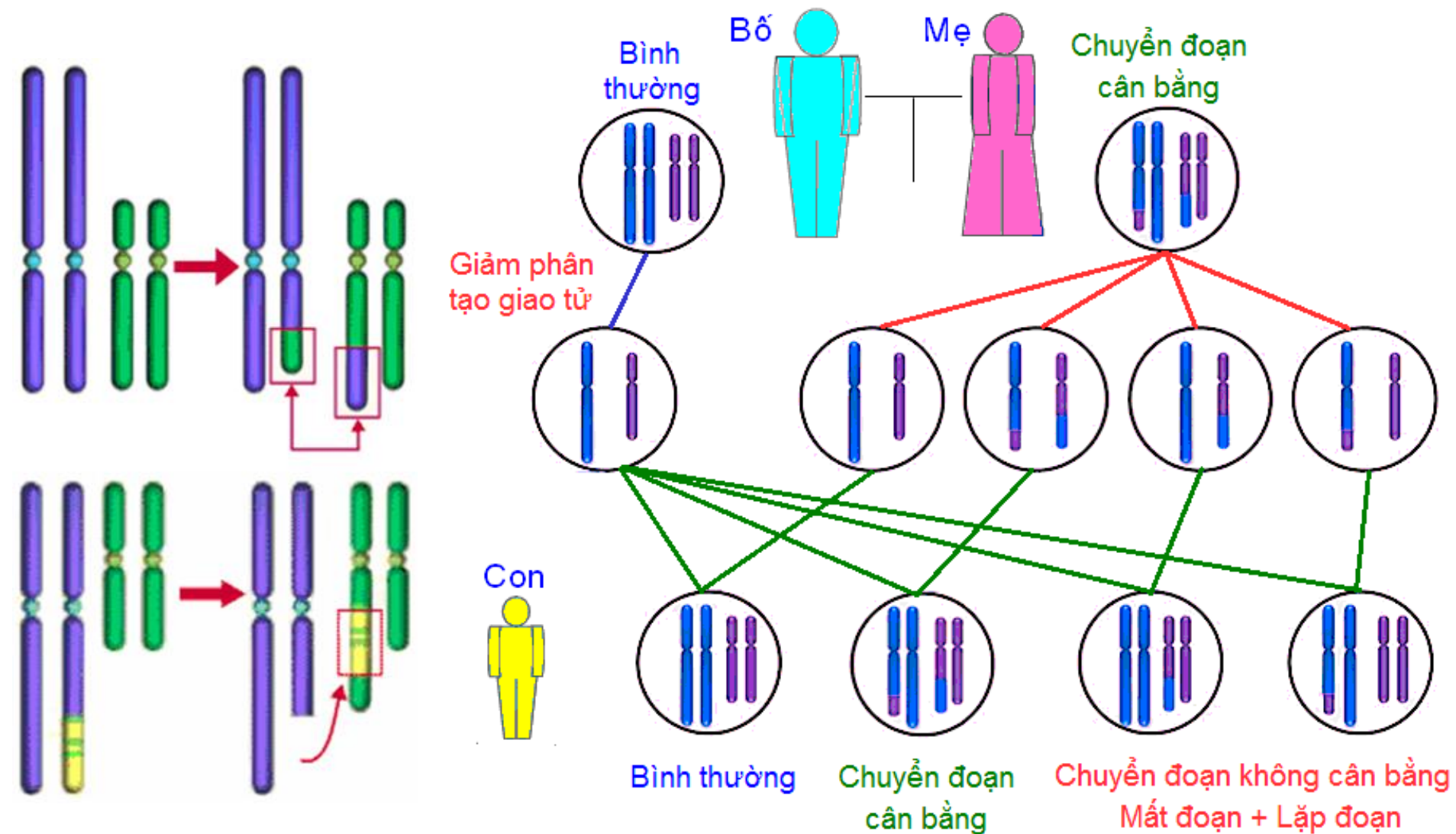


Chuyển đoạn không tương hỗ  
giữa 2 NST



Chuyển đoạn không tương hỗ  
trong 1 NST

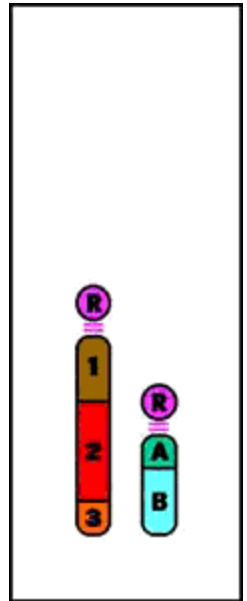
# Chuyển đoạn cân bằng và không cân bằng



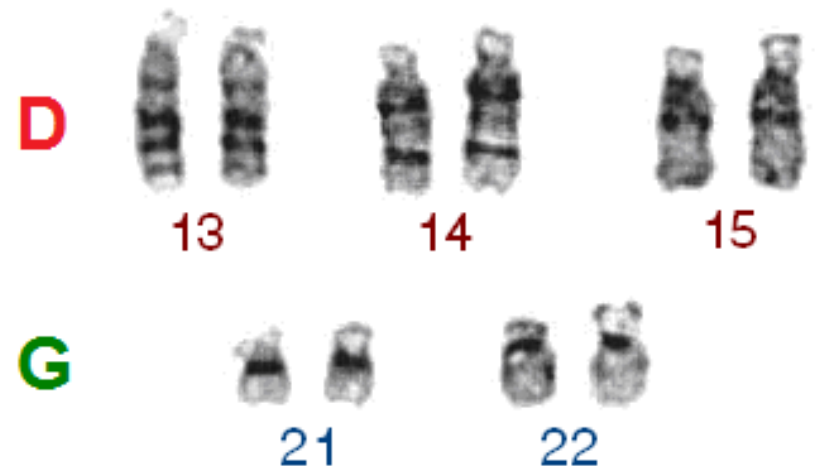
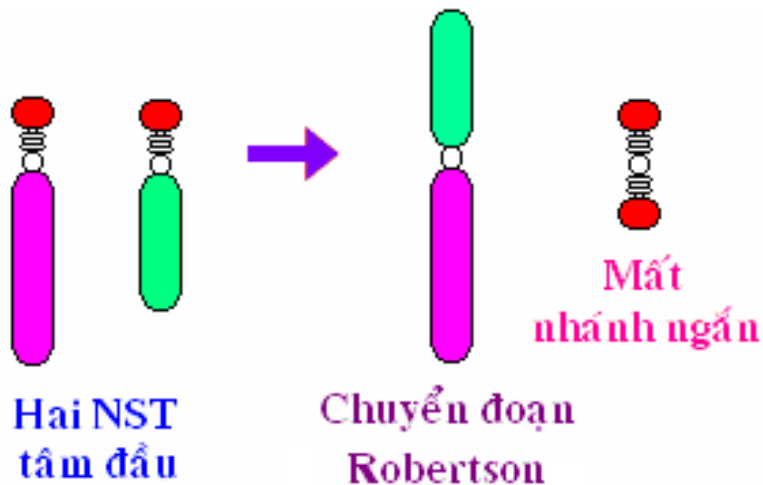
## c. Chuyển đoạn hòa hợp tâm - rob

Phổ biến. 1916, do W. R. B. Robertson.

- + Chỉ xảy ra ở **các NST tâm đầu** (D, G).
- + Toàn bộ nhánh dài của NST này gắn lên toàn bộ nhánh dài của NST kia tại tâm.



→ 1 NST bất thường và 1 NST rất nhỏ bị tiêu biến.



## c. Chuyển đoạn hòa hợp tâm - rob

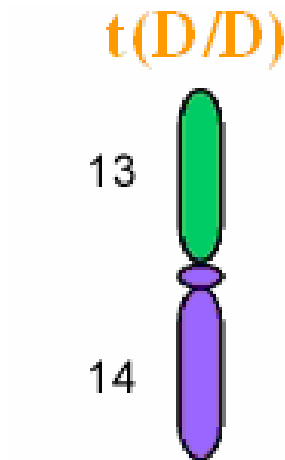
Đặc điểm: **45,XX,rob(14;21)**

Chỉ có **45 NST** ở kỳ giữa, do người này là người lành:

- + Thiếu 2 NST tâm đầu.
- + Xuất hiện 1 NST mới do chuyển đoạn.

→ Kiểu hình vẫn bình thường (1/1.000).

Có tính di truyền  
hoặc do đột biến  
mới phát sinh



Tâm giữa lớn



Tâm lệch

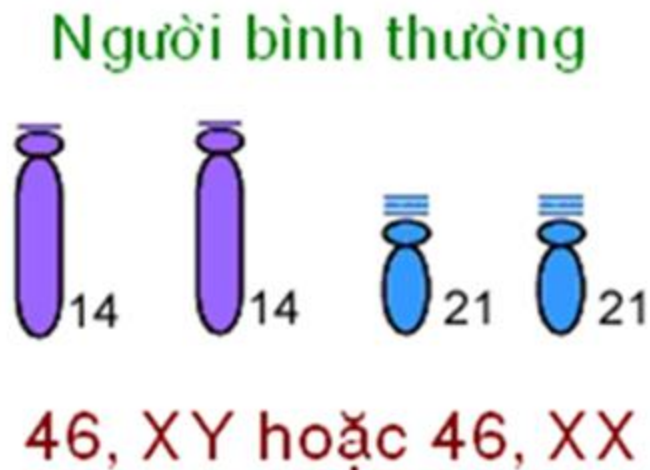


Tâm giữa nhỏ

## c. Chuyển đoạn Robertson

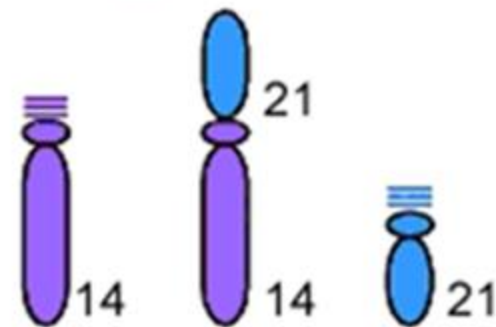
Khi kết hôn, người mang NST chuyển đoạn Roberson có nguy cơ mất cân bằng NST của các giao tử về sau.

**Hậu quả:** Sảy thai hoặc Đời con có thể bất thường.



X

Người lành mang NST  
chuyển đoạn



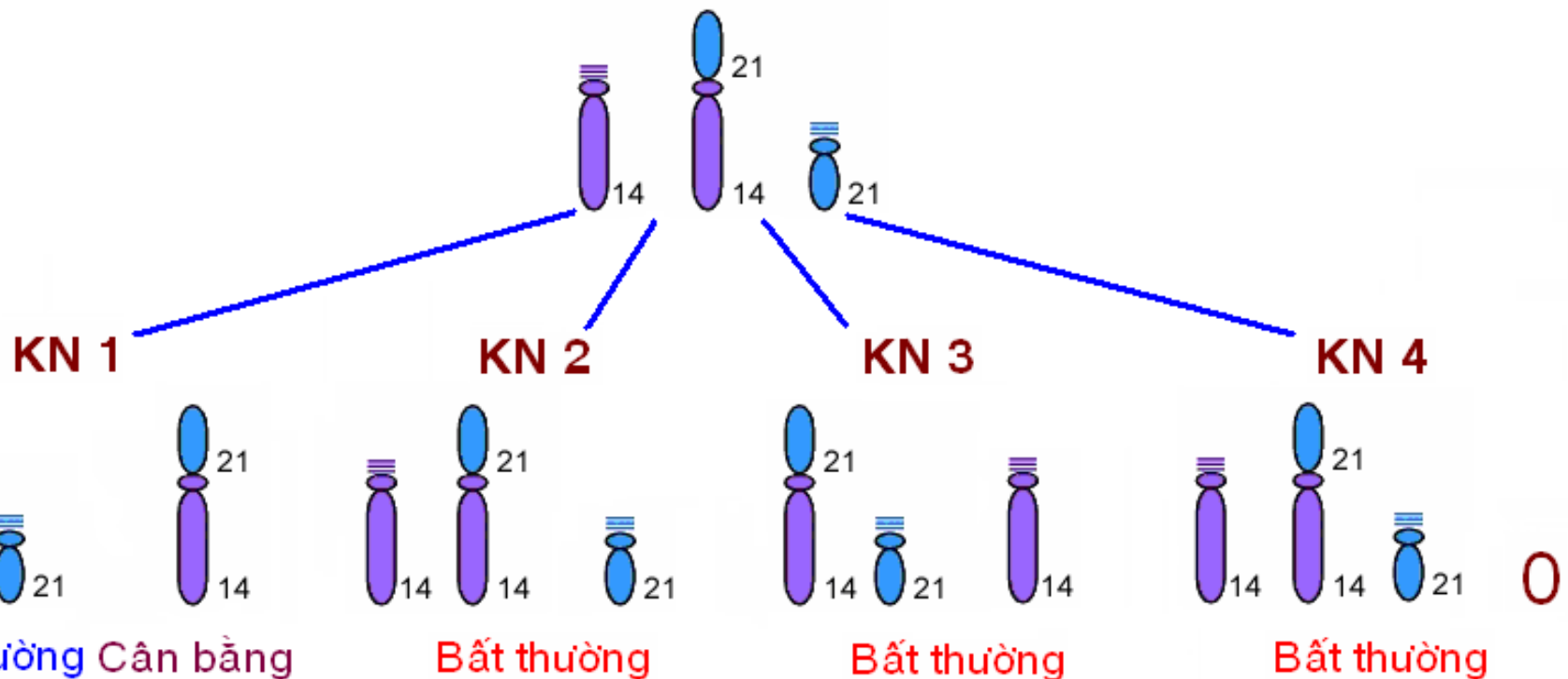
45, XY, -14, -21, + t(14q;21q)  
45, XX, -14, -21, + t(14q;21q)

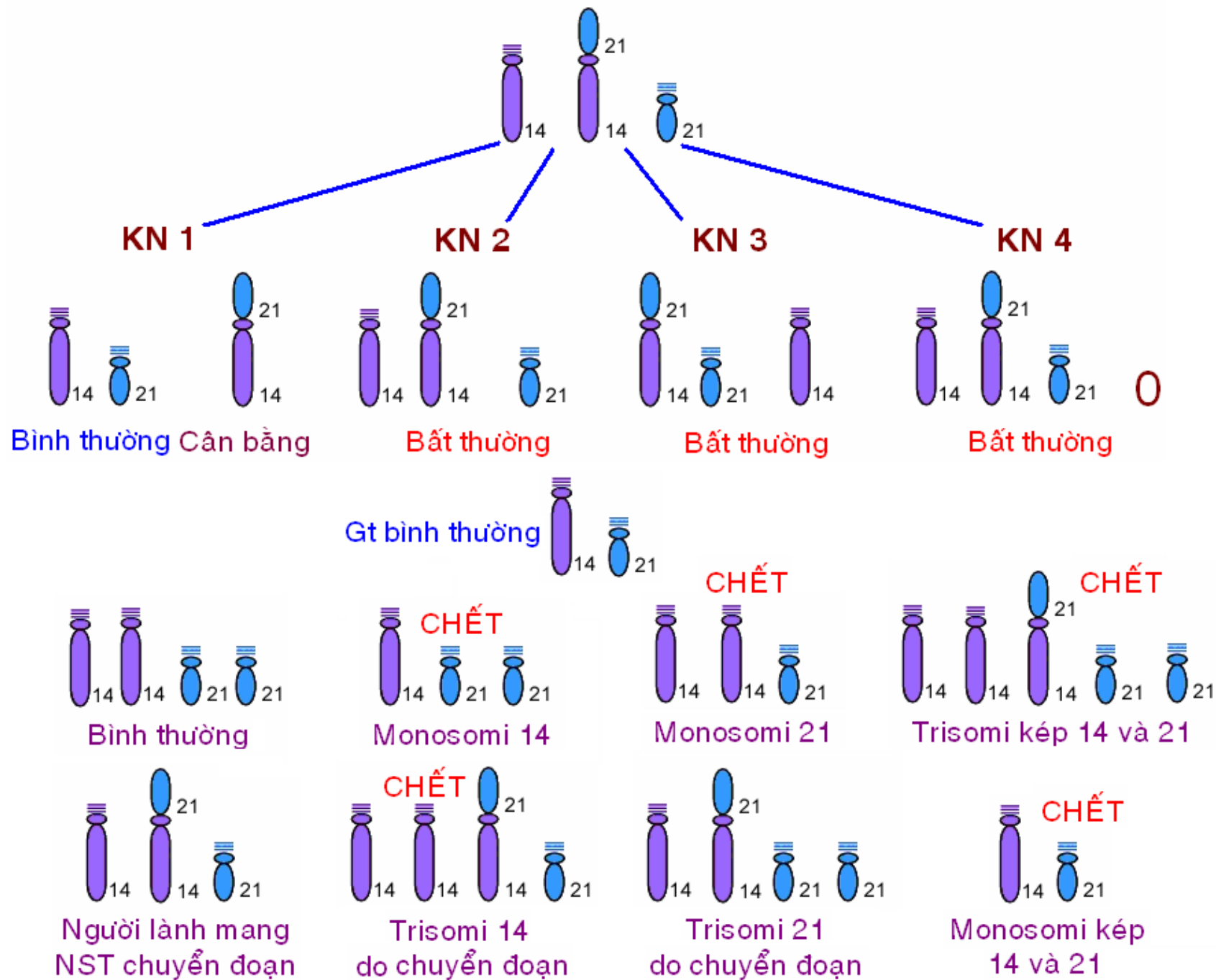
## Vd 1: 1 NST 21 (nhóm G) với 1 NST 14 (nhóm D)

Cấu trúc NST ở người lành có NST chuyển đoạn là:

**14, 14/21, 21.**

Có 4 khả năng cho các loại giao tử:

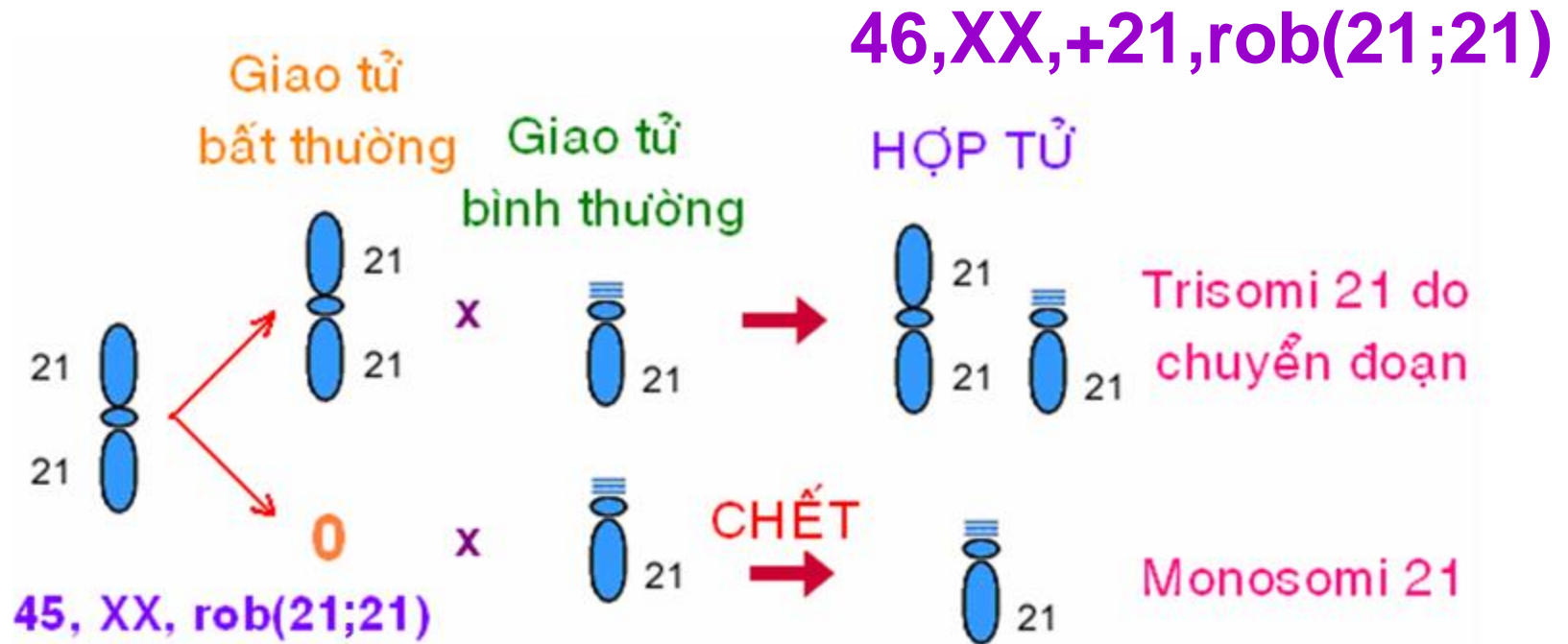






## VD 2: 1 NST 21 chuyển đoạn với 1 NST 21 (G/G)

Người mang NST chuyển đoạn (21/21):



→ ? % người bệnh Down do chuyển đoạn (21/21).

**46,XX,-21,+t(21q;21q)**

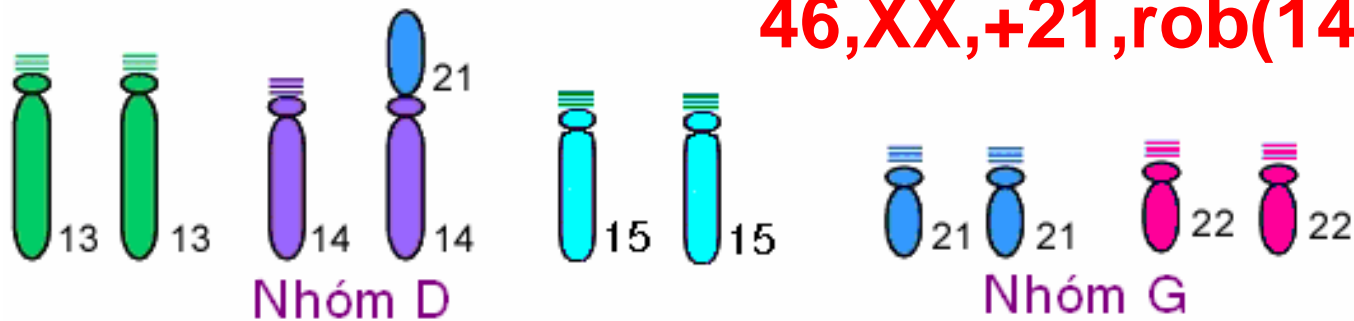
**46,XY,-21,+t(21q;21q)**

Giải thích như TH: 13/13.

Người bệnh Down do chuyển đoạn có **46 NST**.

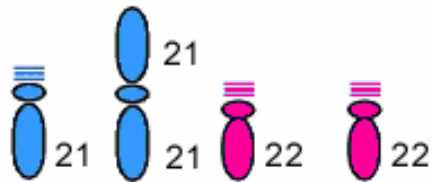
Người bệnh Down kiểu D/G: **46,XX,-14,+t(14q;21q)**

**5** NST nhóm D và **1** NST D/G, nhóm G bình thường.



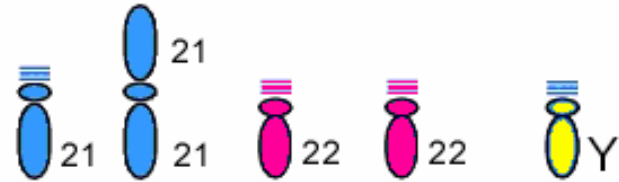
Người bệnh Down kiểu G/G: **46,XX,+21,rob(21;21)**

**3** NST nhóm G (Nữ)



**46, XX, -21,+t(21q;21q)**

**4** NST nhóm G (Nam)



**46, XY, -21,+t(21q;21q)**

# KẾT LUẬN

- + Không gặp đa bội thể ở người, chỉ có ở bào thai bị sảy
- + Có 6 dạng dị bội thể, thường gặp dạng  $2n+1$  ở người  
(liên quan đến NST thường và NST giới tính).
- + Có 6 dạng đột biến cấu trúc NST ở người thường xảy ra ở GK: Mất đoạn, Lặp đoạn, NST đều, NST 2 tâm, Đảo đoạn và Chuyển đoạn. Mỗi dạng có các đặc điểm khác nhau về cơ chế và các bệnh liên quan ở người.

# FEEDBACK

*Sv cần phản hồi nhận xét của mình về:*

1. Nội dung bài giảng ?

2. Phương pháp giảng dạy ?

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

**[1]** Bộ môn Sinh học, *Sinh học – Di truyền*, 2019.