

SỰ BIỂU HIỆN TÍNH TRẠNG CỦA GEN

Trần Anh Minh
Nguyễn Thị Hồng Nhung

MỤC TIÊU

Sau khi học xong bài này, sinh viên có khả năng:

- Hiểu được các khái niệm độ thấm, độ biểu hiện của gen, sao chép kiểu gen, sao chép kiểu hình, tính đa hiệu của gen, tính trạng bị ảnh hưởng bởi giới tính, tính trạng bị giới hạn bởi giới tính và allele gây chết.
- Tính độ thấm của một gen khi biết tỷ lệ kiểu hình của một phép lai nào đó.
- Giải thích được một số nguyên nhân gây nên sự biểu hiện khác nhau của một bệnh hay một tính trạng.

SỰ BIỂU HIỆN TÍNH TRẠNG CỦA GEN

- 1.Độ thâm (Penetrance)
- 2.Sự **biểu hiện** của gen (Expressivity)
- 3.Tính đa hiệu của gen
- 4.Tính chất sao chép gen
- 5.Tính chất sao chép KH
- 6.Tính trạng giới hạn bởi giới tính và tính trạng ảnh hưởng bởi giới tính (**sex-influenced and sex - limited characteristic**)
7. Allele gây chết

1. Độ thâm (Penetrance)

- Là tần số biểu hiện của gen.

$$\text{TSBHG} = \frac{\text{Số cá thể có tính trạng biểu hiện}}{\text{Cá thể mang gen tương ứng}}$$

+ Độ thâm hoàn toàn: 100%

+ Độ thâm không hoàn toàn: <100%

1. Độ thấm: (tt)

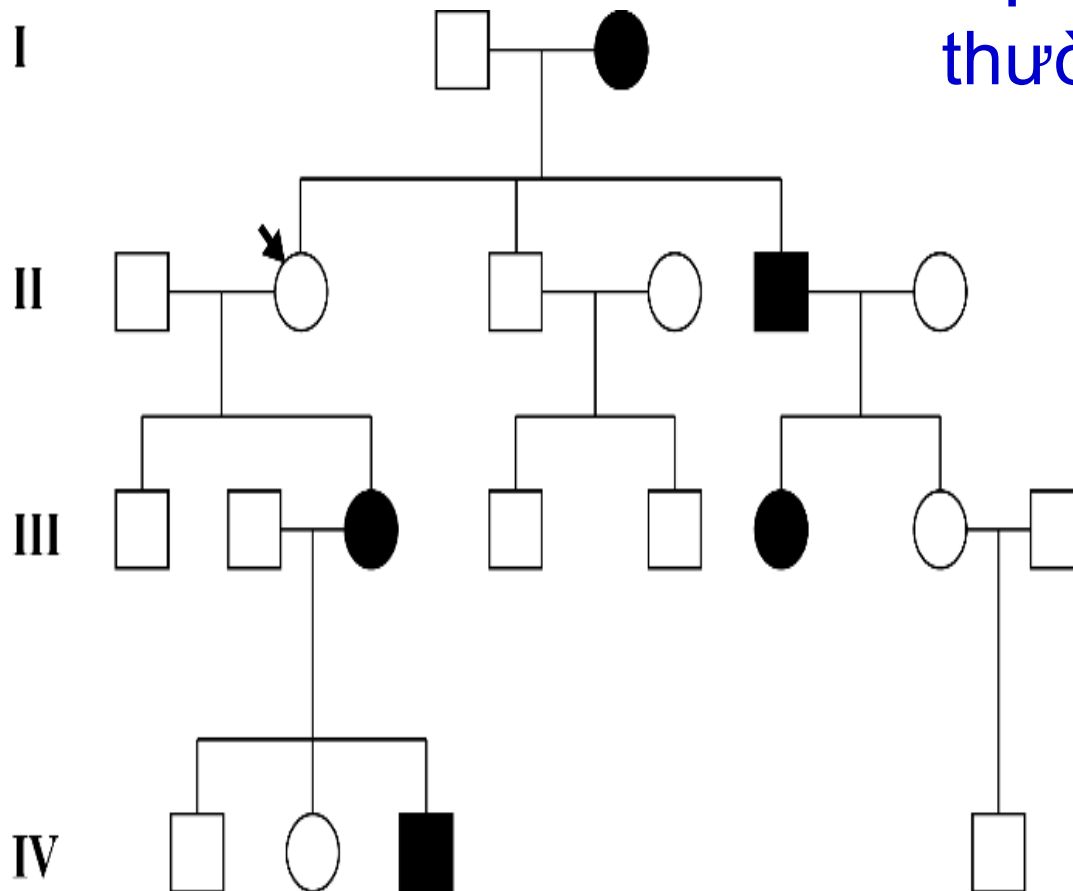
Ví dụ: Kiểm tra 42 người có mang allele mắc chứng nhiều ngón, và trong số đó chỉ có 38 người có triệu chứng của chứng nhiều ngón. Độ thấm của gen này?

$$\text{TSBHG} = \frac{38}{42} \times 100\% = 90,5\%$$

1. Đô thám: (tt)

Trong tư vấn di truyền, cần lưu ý đến hiện tượng thám không hoàn toàn.

Bệnh do gen trội trên NST thường quy định



Đột biến gen BRCA1 và BRCA2

Ung thư ngực: khoảng 12% phụ nữ sẽ phát ung thư ngực. Tuy nhiên 55%-65% phụ nữ được di truyền đột biến BRCA1, 45% phụ nữ được di truyền đột biến BRCA2 sẽ phát triển ung thư vú vào khoảng 70 tuổi.

Ung thư buồng trứng: khoảng 1,3% phụ nữ sẽ phát ung thư buồng trứng. Tuy nhiên 39% phụ nữ được di truyền đột biến BRCA1, 11-17% phụ nữ được di truyền đột biến BRCA2 sẽ phát triển ung thư vú vào khoảng 70 tuổi.



2. Độ thấm: (tt)

Bệnh loạn dưỡng cơ mắt, di truyền trội, các triệu chứng cơ bản gồm sụp mí, liệt các cơ mắt thẳng, thoái hóa võng mạc, độ thấm của gen bệnh này là 60%. Nếu một trong bố mẹ là dị hợp tử, con cái mắc bệnh theo lý thuyết là 50%. Tính tỷ lệ bệnh xuất hiện trong thực tế?

$$\begin{aligned}\text{Tỷ lệ bệnh xuất hiện trong thực tế} &= \text{Tỷ lệ bệnh xuất hiện theo lý thuyết} \times \text{Độ thấm của gen bệnh} \\ &= 0.6 \times 0.5 = 30\%\end{aligned}$$

Độ thấm ở độ tuổi khác nhau.

-**Bệnh Huntington** – (múa vờn Huntington): một bệnh thoái hóa tế bào thần kinh, đầu tiên cơ bị giật rồi tiến tới mất khả năng điều hòa, sau đó giảm trí tuệ.

Di truyền phân tử: HD do sự **tăng số lượng bộ ba CAG** trong **gene huntingtin (HD)** tại locus 4p16.

6 - 35 copy CAG: Không biểu hiện bệnh .

40-55 copy CAG : tuổi phát bệnh - tuổi trưởng thành (độ thấm 100%)

>60 copies: tuổi phát bệnh - tuổi niên thiếu (độ thấm 100%)

Triệu chứng của bệnh thường **không biểu hiện trước 30 tuổi** (Tỷ lệ nghịch với số lượng CAG lặp lại)

2. Sự biểu hiện của gen (Expressivity)

-Các cá thể khác nhau có cùng một kiểu gen giống nhau biểu hiện tính trạng mức độ khác nhau.

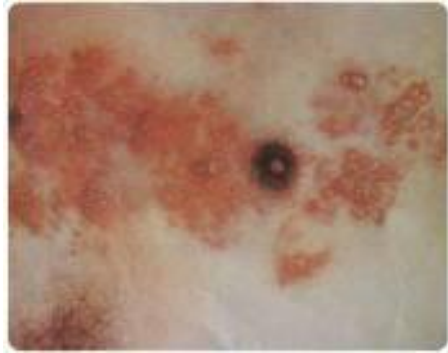
Ví dụ: Sự cảm nhận vị đắng của chất phenylthiocarbamide (PTC) hay không cảm nhận ở người do 1 gen xác định.

- + Nồng độ 1.300 mg/l hoặc cao hơn
- + Nồng độ rất thấp 0,16 mg/l
- + Vị đắng ở các nồng độ trung gian.

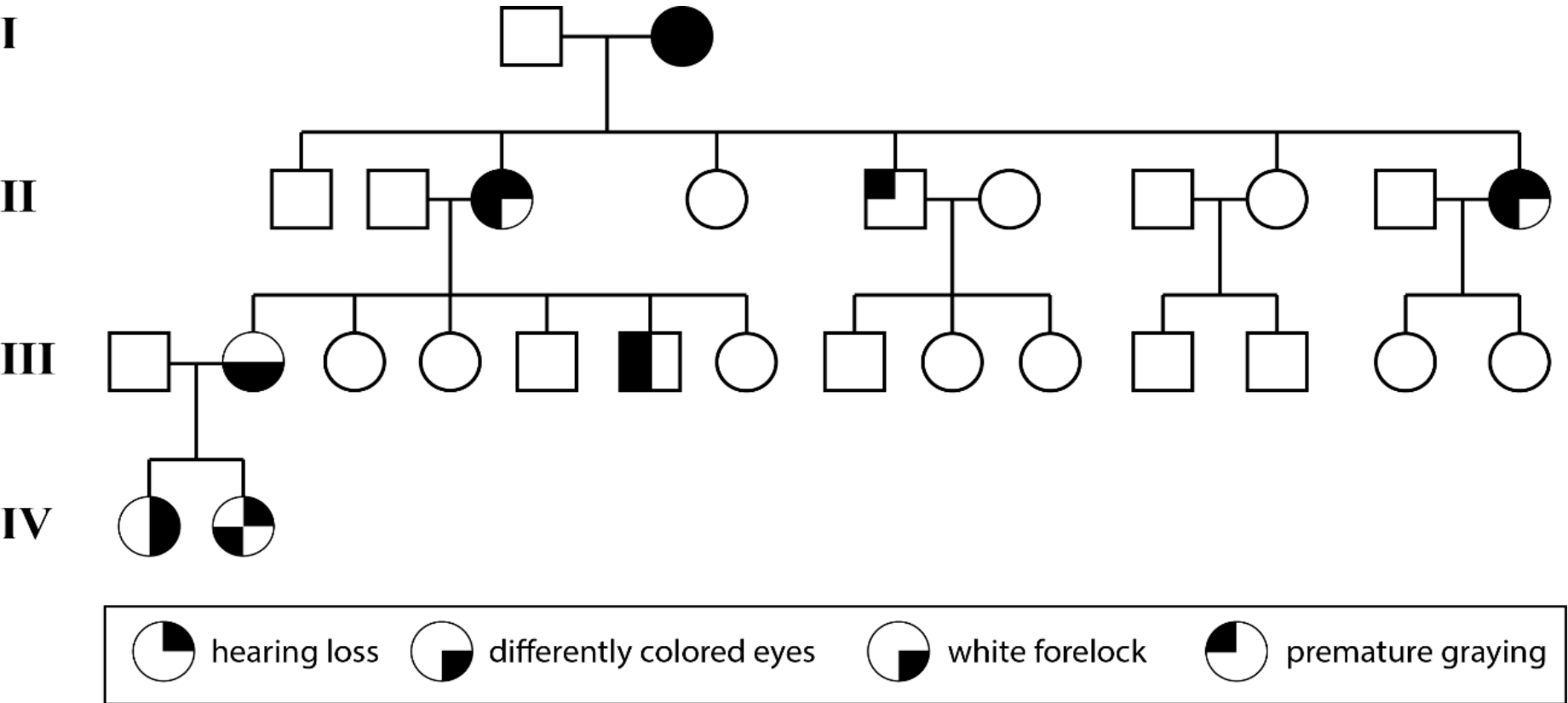
Chứng nhiều ngón (Polydactyl) do đột biến gene trội tại locus 7q14.1 và 7q36.3



U xơ thần kinh neurofibromatosis type 1 (NF1) do đột biến gene trội tại locus 17q11.2. NF1 là bệnh thường gặp ở hệ thần kinh, mắt và da



Phả hệ một gia đình mắc hội chứng Waardenburg type 1 (đột biến gene trội tại locus 2q36.1).



Hình 6.6. Phả hệ một gia đình mắc hội chứng Waardenburg có độ biểu hiện đa dạng (biểu hiện triệu chứng khác nhau ở các thành viên)

2. Sự biểu hiện của gen (Expressivity)

- Ảnh hưởng của môi trường.

Allele himalayan – nhạy cảm với nhiệt độ

Nuôi ở $t^0 \leq 20^0\text{C}$



Nuôi ở $t^0 > 30^0\text{C}$



Ảnh hưởng của môi trường.

Bệnh Phenylxê-tôn-niêu (phenylketonuria = PKU)

- Lặn trên NST thường
- E khiếm khuyết → tích lũy phenylalanin → hại não em bé.
- Môi trường thay đổi bằng chế độ dinh dưỡng nghèo phenylalanin → làm chậm lại sự chậm phát triển trí tuệ



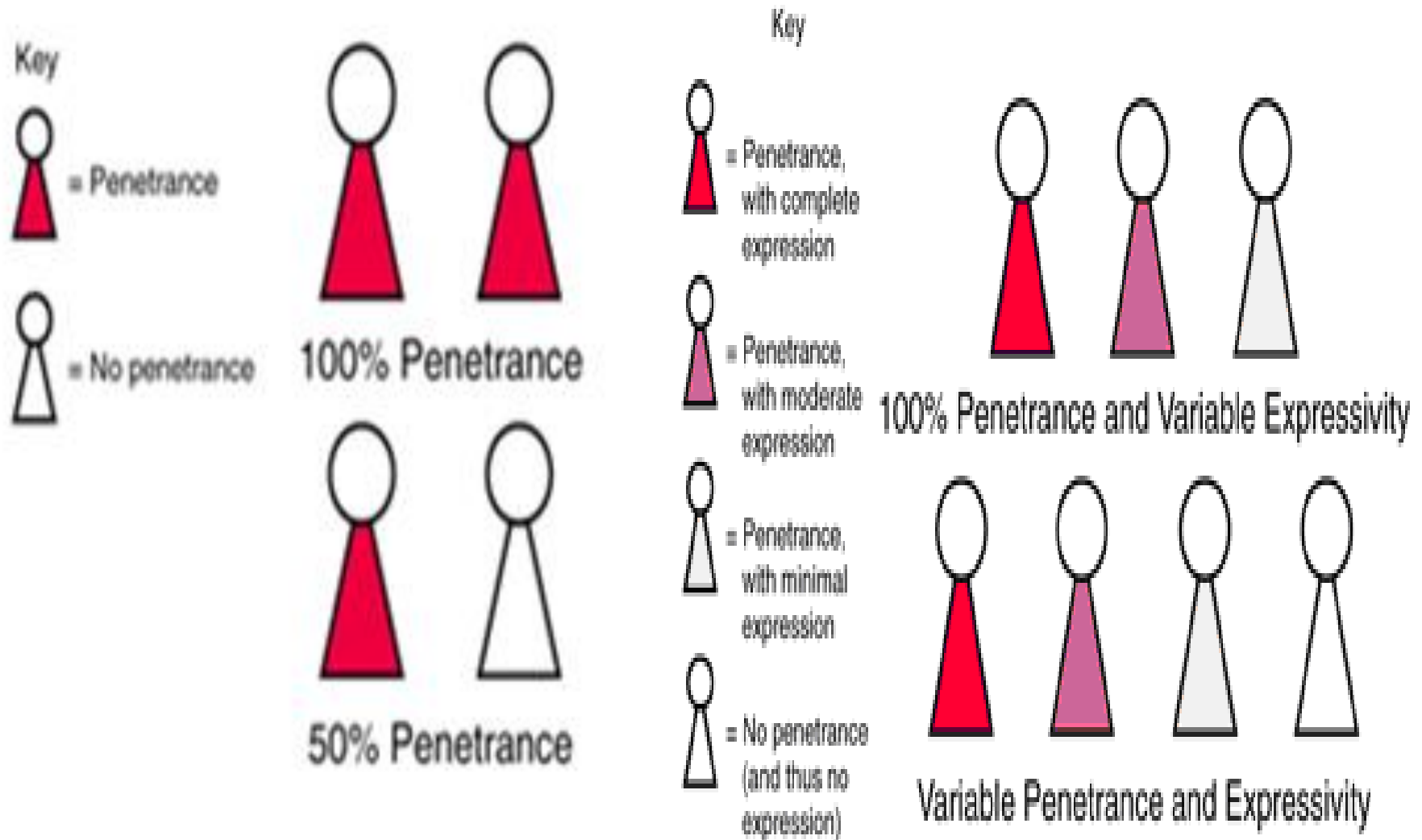
Ảnh hưởng của môi trường (tt)

- **Bệnh thống phong** do rối loạn chuyển hóa acid uric, di truyền trội, biểu hiện tăng lượng acid uric trong máu, chất này tích tụ vào khớp xương gây viêm và đau. Bệnh bắt đầu ở tuổi 30 -50, tuy nhiên mức độ biểu hiện của bệnh còn phụ thuộc vào chế độ ăn: ăn nhiều thịt, nhiều rượu là điều kiện để bệnh xuất hiện.
- **Chứng đái tháo đường** dễ xuất hiện với chế độ ăn nhiều chất đường hoặc sau khi nhiễm khuẩn cấp.
- **Bệnh động kinh di truyền** thường xuất hiện ở tuổi 12 – 20, tuy nhiên có thể xuất hiện ở trẻ em lứa tuổi thấp hơn khi đứa trẻ bị sốt hoặc bị nhiễm độc.

Nhận xét về độ thấm và sự biểu hiện của gen

- Môi trường+ ảnh hưởng của các gen khác → Độ thấm không hoàn toàn + sự đa dạng về biểu hiện của một gen nào đó.

Nhận xét về độ thấm và sự biểu hiện của gen



3. Tính đa hiệu của gen

Một gen ảnh hưởng lên nhiều tính trạng của cơ thể.

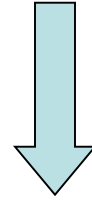
HC Marfan

Di truyền trội trên NST thường, 1/60.000 trẻ được sinh ra, đột biến gene *FBN1* trên locus 15q21.1, gây thiếu hụt protein fibrillin tham gia trong cấu trúc mô liên kết, nhưng lại thừa trong thủy tinh thể (sai lệch vị trí của thủy tinh thể), động mạch chủ (phình mạch). và trong xương tay chân, các ngón và xương sườn (ngón tay và ngón chân dài, vẹo cột sống, bất thường về xương sườn và xương ức)



HC Marfan

- Sự khác biệt về KH ở trong từng gia hệ và giữa các gia hệ với nhau.



Đột biến đặc thù theo gia hệ

Độ biểu hiện đa dạng



3. Tính đa hiệu của gen

-Phenylxê-tôn-niệu (phenylketonuria = PKU)

Hậu quả của sự rối loạn sinh hóa cơ sở → phenylalanin cao, tóc màu hung, da tái, mắt xanh, IQ thấp, thể lực kém.

-**Bệnh galactose huyết** do một đột biến gen kiểm soát sự hình thành men galactose - 1- phosphat uridin transferase làm cho cơ thể thiếu men này và chuyển hóa galactose bị đình trệ, các chất chuyển hóa trung gian ứ đọng lại tại nhiều cơ quan gây tác hại cho các cơ quan và sinh ra nhiều triệu chứng khác nhau: acid amin và protein niệu, xơ gan, đục nhân mắt, trí tuệ kém, thể lực suy yếu.

3. Tính đa hiệu của gen

- **Bệnh đa loạn dưỡng Hurler** do thiếu men iduronidase gây tích lũy các mucopolysaccharide ở các cơ quan, tạo nên nhiều rối loạn khác nhau như **dị tật xương**, người lùn đầu to, trán dô, các chi ngắn, **gan**, **lách to**, **trí tuệ kém**, **kinh nguyệt** điếc.
- **Rối loạn chuyển hóa porphyrin** (xem tài liệu)

4. Tính chất sao chép gen

Hai hay nhiều gene không allele với nhau nhưng quy định kiểu hình giống nhau.

-Nhiều hội chứng lâm sàng giống nhau được gây nên bởi các gen đột biến hoàn toàn khác nhau.

-Hội chứng liệt cơ cứng hai chi dưới là hội chứng có tính di truyền không đồng nhất, có trường hợp trội trên NST thường, có trường hợp lặn trên NST thường, có trường hợp lặn liên kết giới tính.

- Bệnh Gaucher là một bệnh rối loạn chuyển hóa cerebrosid do thiếu men glucocerebrosidase, đa số di truyền lặn trên NST thường, số còn lại lặn liên kết giới tính.

KHẢ NĂNG BIỂU HIỆN TÍNH TRẠNG CỦA GÊN

5. Tính chất sao chép KH

KH thay đổi bởi biến đổi di truyền giống KH gây nên bởi yếu tố ngoại cảnh.

Bệnh bướu cổ gây nên hoặc do sự di truyền hoặc do ngoại cảnh.

5. Tính chất sao chép KH

Bệnh **ngắn xương chi** do dùng thuốc **thalidomide** là sao chép KH của tật **ngắn xương chi** do **di truyền lặn**.



5. Tính chất sao chép KH

- Một số bệnh vừa có tính chất sao chép gen vừa có tính chất sao chép KH
- **Điếc sớm → Điếc câm.**
- Nguyên nhân của điếc sớm có thể do mắc phải hoặc do di truyền (trội hoặc lặn).

6. Gen gây chết (lethal alleles)

- Các allele được gọi là “gây chết” khi các allele đó hoạt động ở giai đoạn sớm của quá trình phát triển, làm cho cơ thể mang gene đó chết trước khi sinh hoặc chết trước tuổi dậy thì.
- Sự hoạt động sớm của kiểu gene gây chết cũng có ý nghĩa trong quần thể và trong tiến hóa vì nó giảm bớt khả năng di truyền kiểu gene này cho thế hệ con cháu.

MỐI QUAN HỆ GIỮA GIỚI TÍNH VÀ DI TRUYỀN

1. Tính trạng giới hạn bởi giới tính và tính trạng ảnh hưởng bởi giới tính

- Có những tính trạng chỉ có ở nữ (nam) nhưng DT bởi cả hai giới nam và nữ.
- Mức độ biểu hiện khác nhau ở cả hai giới

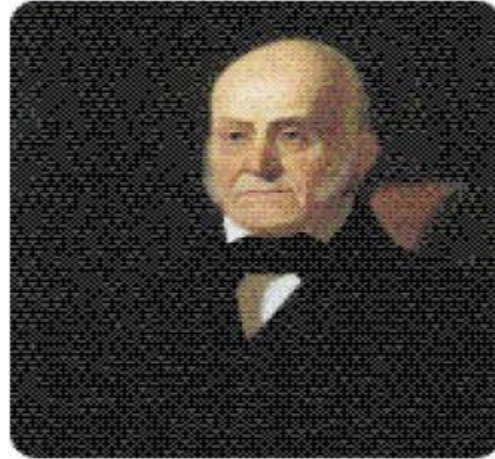
1.1. Tính trạng bị ảnh hưởng bởi giới tính

- Được xác định bởi gen trên NST thường
- DT tuân theo Mendel nhưng biểu hiện khác nhau ở nam và nữ.
- Đặc biệt biểu lộ ở một giới và có độ thấm cao hơn ở một giới

1.1. Tính trạng ảnh hưởng bởi giới tính

John Adams

Chứng hói đầu



- Trội trên NST thường
- Nam : 1 gen trội → hói đầu
- Nữ: 2 gen trội → hói đầu (mức độ nhẹ hơn)
- Được di truyền gen hói đầu từ bố hoặc mẹ
- Phổ biến ở nam

B^+B : nam hói đầu

B^+B^+ : nữ hói đầu

Hói ♀

♂

Không hói

P

B^+B^+

X

B^bB^b

F_1

B^+B^b : nam hói ; B^+B^b : nữ không hói

♂

♀

F_1

B^+B^b

X

B^+B^b

F_2

$1/4 B^+B^+$

Nam hói

Nữ hói

$2/4 B^+B^b$

Nam hói

Nữ không hói

$1/4 B^bB^b$

Nam không hói; Nữ không hói

1.2. Tính trạng bị giới hạn bởi giới tính

- Được mã hóa bởi gen trên NST thường
- Chỉ biểu hiện ở một giới (Độ thấm bằng không ở giới kia).

Ví dụ:

- Chứng dậy thì sớm được giới hạn ở nam giới

Di truyền trội trên NST thường chỉ biểu hiện nam giới, nữ bình thường về KH.

Dậy thì trước 4 tuổi: dương vật lớn, giọng nói trầm, phát triển lông tóc, không có sự sút giảm về chức năng giới tính, thường lùn vì xương ngừng phát triển sau khi dậy thì

- Ở nữ: Chiều rộng của khung chậu, tuổi bắt đầu có kinh

Dậy thì ♂
sớm

P Pp

X

♀

pp

Bình thường

F₁ 1/2 Pp: dậy thì sớm ♂ 1/2 Pp: bình thường ♀
1/2 pp: bình thường 1/2 pp: bình thường

F₁ B⁺B^b ♂

X

B⁺B^b ♀

Bình thường ♂

P

pp

X

♀

Pp

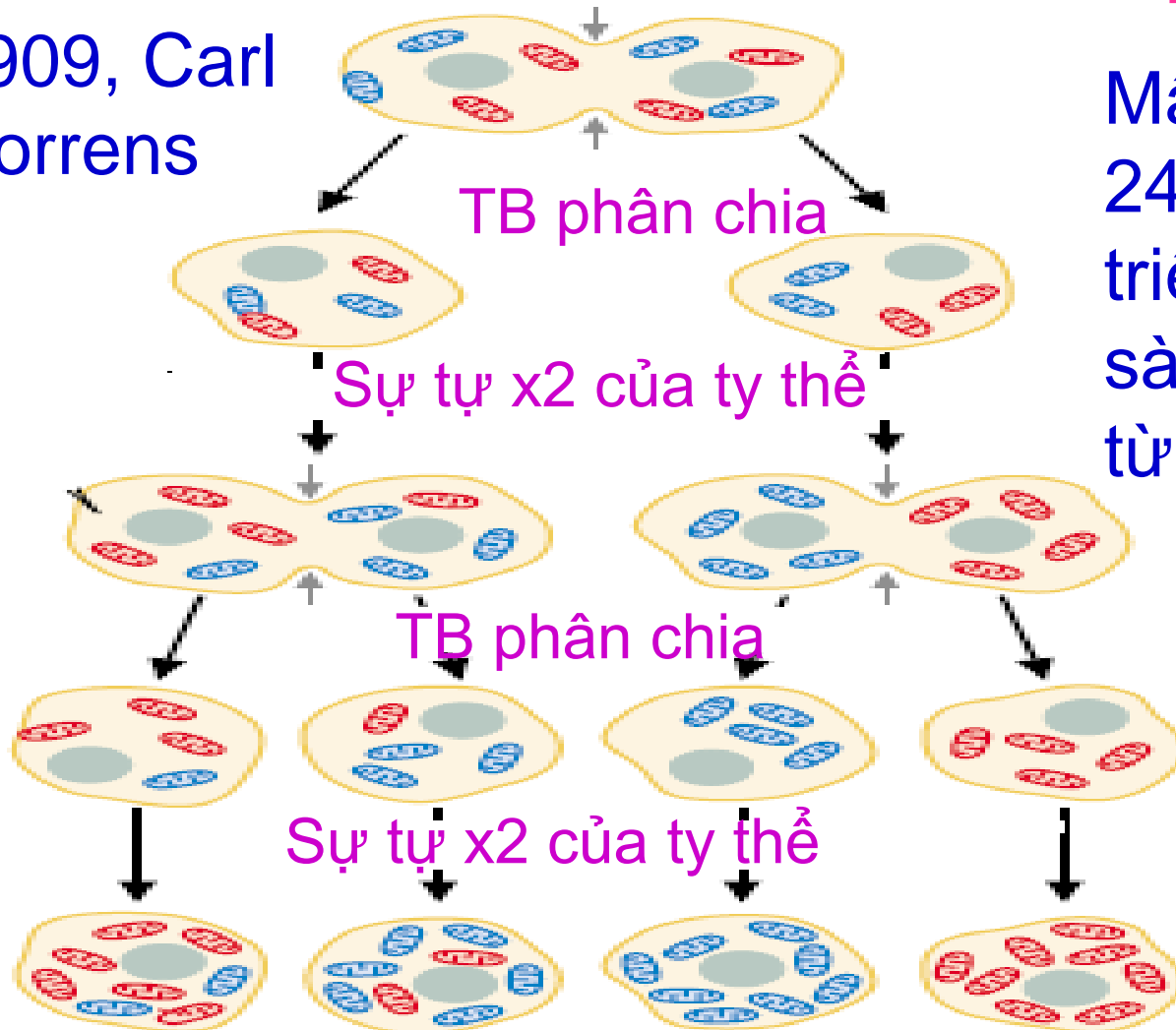
Bình thường

F₁ 1/2 Pp: dậy thì sớm ♂ 1/2 Pp: bình thường ♀
1/2 pp: bình thường 1/2 pp: bình thường

MỐI QUAN HỆ GIỮA GIỚI TÍNH VÀ DI TRUYỀN

1.3. DT tế bào chất

1909, Carl Correns



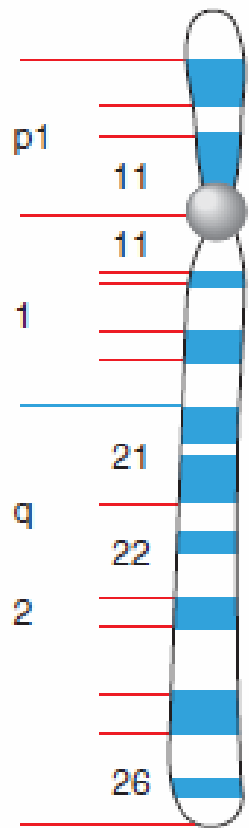
Bệnh LHON :

Mất thị lực từ 20 – 24 t, hoặc 13 -17t triệu chứng lâm sàng khác nhau ở từng cá thể.

MỐI QUAN HỆ GIỮA GIỚI TÍNH VÀ DI TRUYỀN

1.4. Sự in dấu di truyền

Chromosome 15



NST 15 mất
đoạn từ cha

NST 15 mất
đoạn từ mẹ



HC Prader -
Willi



HC Angelman