

PNT - Di truyền đơn gen

Friday, August 28, 2020 15:33



Di-truyen-d
on-gien-v...



Di-truyen-d
on-gien-v...

DI TRUYỀN ĐƠN GIEN VÀ BỆNH LÝ ĐƠN GIEN

DÀN BÀI

- I. Đại cương
- II. Di truyền Mendel nhiễm sắc thể thường
- III. Di truyền liên kết giới tính
- IV. Di truyền tế bào chất hay di truyền ty thể
- V. Một số trường hợp đặc biệt của di truyền đơn gen

MỤC TIÊU

Học xong phần này sinh viên sẽ có khả năng:

- Giải thích được cơ chế mức độ phân tử của hiện tượng di truyền trội và lặn;
- Trình bày được đặc điểm, nguy cơ sinh con mắc bệnh tương ứng với 4 nhóm bệnh di truyền đơn gen kiểu Mendel;
- Trình bày được một ví dụ bệnh lý cho mỗi nhóm bệnh di truyền đơn gen kiểu Mendel;
- Liệt kê được các đặc điểm di truyền ty thể và trình bày được một ví dụ bệnh lý do đột biến gen ty thể

I. ĐẠI CƯƠNG DI TRUYỀN ĐƠN GIEN

1. Di truyền nhân và di truyền tế bào chất

Chất liệu di truyền của tế bào không chỉ nằm ở nhân, mà còn nằm trong các ty thể. Tuy số lượng gen ty thể rất ít, nhưng protein của những gen này có chức năng rất quan trọng cho tế bào.

Các cơ chế di truyền thường được đề cập đến là cơ chế di truyền của các gen thuộc bộ gen của nhân. Do lượng tế bào chất của trứng và tinh trùng người rất khác nhau, cơ chế di truyền các gen thuộc ty thể có những đặc điểm khác biệt và sẽ được trình bày trong một phần riêng.

2. Đột biến

Đột biến là thay đổi trình tự DNA có kéo theo hậu quả sinh học.

a. Đột biến điểm

Là sự thay đổi của một nucleotide có gây ra hậu quả sinh học. Vì mỗi amino acid có thể được mã hóa bởi vài bộ ba khác nhau (hiện tượng thoái biến mã di truyền), nên sự thay đổi một nucleotide không phải bao giờ cũng làm thay đổi amino acid tương ứng.

Đột biến điểm có ba dạng:

- thay thế Nu
- mất Nu
- thêm Nu

Hậu quả của đột biến điểm:

- Sự thay thế Nu kéo theo thay đổi một amino acid gọi là đột biến nhầm nghĩa (missense);
- Sự thay thế Nu không kéo theo sự thay đổi amino acid gọi là đột biến đồng nghĩa (synonymous hay silent);
- Sự thay thế Nu cũng có thể biến một codon bình thường thành codon stop, khiến quá trình tổng hợp protein bị ngừng sớm hơn bình thường, sản phẩm tạo ra sẽ ngắn hơn. Đột biến dạng này gọi là đột biến vô nghĩa (non-sense);
- Sự thêm hoặc mất một Nu có thể làm thay đổi trình tự hàng loạt amino acid tiếp theo vị trí đó, gọi là đột biến lệch khung (frameshift).

b. Đột biến mất hoặc thêm vài Nu

Tương đối thường gặp. Nếu số lượng Nu mất hoặc thêm là bội số của 3, khung dịch mã có thể được bảo toàn, chuỗi polypeptide chỉ mất một vài amino acid.

c. Đột biến trong các vùng không mã hóa của gen có thể

- thay đổi cấu trúc protein (ví dụ: thay đổi điểm quyết định quá trình cắt nối, có thể còn sót intron thay vì bị cắt đi, đoạn intron này được dịch mã thành những amino acid không có trong trường hợp bình thường);
- thay đổi điều hòa phiên mã và dịch mã (dẫn đến thay đổi số lượng, tốc độ sản xuất protein);
- thay đổi độ bền của protein, khiến thời gian bán hủy protein giảm hoặc tăng;
- không có hậu quả

d. Mất đoạn, thêm đoạn lớn có thể liên quan đến một phần hoặc toàn bộ một gen, hoặc vài gen gần nhau.

e. Chuyển đoạn, đảo đoạn có thể không đem lại hậu quả, hoặc cắt ngang một gen, hoặc cắt đứt phần điều hòa của một gen, thậm chí một nhóm gen.

3. Di truyền Mendel hay di truyền đơn gen với bộ gen của nhân

Các rối loạn di truyền kiểu Mendel, còn gọi là di truyền đơn gen, là rối loạn di truyền do một gen duy nhất bị đột biến xác định.

Di truyền hai allele là dạng di truyền đơn gen trong đó sự quy định một tính trạng nào đó trong quần thể chỉ do hai allele (Ví dụ: A1 và A2) của cùng một gen chi phối. Do đó, trong quần thể luôn có ba loại kiểu gen (A1A1, A1A2, A2A2), tương ứng với hai loại kiểu hình hoặc ba loại kiểu hình tùy cơ chế di truyền.

Di truyền nhiều allele là dạng di truyền đơn gen trong đó sự quy định một tính trạng nào đó trong quần thể là do nhiều allele của cùng một gen chi phối, tạo thành nhiều trạng thái tính trạng khác nhau ở kiểu hình. Mỗi cơ thể lưỡng bội thì chỉ có thể mang hai trong số nhiều allele đó. Ví dụ di truyền nhiều allele: di truyền nhóm máu.

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).

Allele bệnh lý có thể:

- quy định một protein bất thường: quá ngắn, mất các vùng chức năng, không đảm bảo được chức năng, thời gian bán hủy quá ngắn hoặc quá dài;
- vẫn sản xuất được protein có cấu trúc và chức năng bình thường, nhưng với lượng ít hơn hoặc nhiều hơn bình thường, hoặc sản xuất vào thời điểm không thích hợp;
- hoàn toàn không sản xuất được protein.

Chức năng của mỗi loại protein có mức độ quan trọng khác nhau cho hoạt động của tế bào. Lượng protein cần thiết để duy trì tính trạng bình thường cũng thay đổi tùy theo trường hợp. Hơn nữa, trong một số trường hợp, allele bình thường có thể tăng sản xuất protein tương ứng để bù trừ cho allele bệnh.

Do đó, chúng ta có thể phân biệt các trường hợp sau:

- Trường hợp sản phẩm của allele bình thường có thể bù trừ cho allele bệnh và không để biểu hiện bệnh lý trên lâm sàng. Chúng ta gọi allele bệnh là *allele lặn*, và bệnh lý được xem là *di truyền lặn*;
- Trường hợp protein có chức năng quá quan trọng, và đòi hỏi phải được sản xuất đúng thời điểm, đúng lượng... Allele bình thường không thể bù trừ cho gen bệnh. Do đó, cá thể sẽ biểu hiện bệnh trong trường hợp mang một hoặc hai allele bệnh. Chúng ta gọi allele bệnh là *allele trội*, và bệnh lý được xem là *di truyền trội*.

Tuy nhiên, trên thực tế, *hiện tượng di truyền trội thường không hoàn toàn*, sản phẩm của allele bình thường chỉ có thể bù trừ phần nào cho allele bệnh. Do đó, khi cá thể mang một allele bình thường và một allele bệnh, bệnh lý vẫn được biểu hiện nhưng nhẹ hơn trường hợp cá thể mang cả hai allele bệnh. Đa số các bệnh lý đơn gen của người thuộc dạng này.

NST thường và liên kết giới tính

Ở người, 22 cặp NST thường là những cặp tương đồng; trong khi đó cặp NST giới tính có thể gồm 2 NST không tương đồng ở người nam. Đặc điểm này kéo theo sự khác nhau trong cơ chế di truyền giữa các gen nằm trên NST thường và các gen nằm trên NST giới tính.

Các gen nằm trên NST X và trên NST Y cũng có cơ chế di truyền khác nhau. Ở các gen thuộc NST Y không có gen tương ứng trên NST X, allele mà con trai nhận từ cha luôn là allele duy nhất và luôn được biểu hiện, do đó chúng ta không quan tâm đến khái niệm trội hay lặn cho những gen này.

Phân loại di truyền đơn gen - hai allele

Do đó, khi nhắc đến di truyền Mendel trong Y học, theo quy ước thông thường đồng nghĩa với di truyền đơn gen, hai allele. Có thể phân loại 5 nhóm bệnh di truyền Mendel:

- (1) Di truyền trội, NST thường (các trường hợp trội không hoàn toàn thường được gộp chung trong nhóm này);
- (2) Di truyền lặn, NST thường;
- (3) Di truyền trội, liên kết NST X;
- (4) Di truyền lặn, liên kết NST X;

(5) Di truyền liên kết NST Y.

4. Nghiên cứu di truyền đơn gen

a. Công cụ

Phân tích cây gia hệ là công cụ đơn giản nhất, được sử dụng đầu tiên khi tiếp cận bệnh nhân bệnh di truyền. Khi phân tích cây gia hệ, chúng ta có thể đưa ra các giả thiết về cơ chế di truyền của bệnh lý, dự đoán được các cá thể dị hợp (trong trường hợp di truyền lặn), dự đoán nguy cơ xuất hiện bệnh ở các thế hệ tương lai. Cây gia hệ càng đầy đủ, càng nhiều thành viên... thì càng cung cấp được nhiều thông tin. Nhiều bệnh lý cần tập hợp thông tin cây gia hệ từ nhiều gia đình trước khi có thể xác định cơ chế di truyền.

Phương pháp nghiên cứu bệnh lý đơn gen kiểu Mendel bằng cây gia hệ có thể gặp nhiều khó khăn.

b. Khó khăn

- Độ xâm nhập không hoàn toàn
- Độ biểu hiện thay đổi
- Tuổi phát bệnh
- Ảnh hưởng của môi trường
- Yếu tố chủ quan của người được nghiên cứu: từ vong, không hợp tác, chẩn đoán không chính xác, không lưu giữ thông tin y khoa, gia đình không con, ít con, người độc thân...
- Di truyền đa allele (allelic heterogeneity)
- Cùng một tính trạng được quy định bởi nhiều locus khác nhau (locus heterogeneity)
- Trường hợp bất thường NST liên quan đến cả một nhóm gen nhưng hình ảnh cây gia hệ dễ nhầm lẫn với bệnh lý đơn gen.
- Trường hợp cùng một gen đột biến nhưng lại cho biểu hiện bệnh lý khác nhau, tùy vào nguồn gốc của allele đột biến nhận từ cha hay mẹ (dấu ấn di truyền)

Nếu có thể thực hiện được các nghiên cứu bản chất di truyền của bệnh lý (NST đồ, các xét nghiệm tìm đột biến gen...), chúng ta có thể khẳng định độ chính xác của kết quả nghiên cứu cây gia hệ, cung cấp thông tin cần thiết để xác định độ xâm nhập, độ biểu hiện, các trường hợp di truyền nhiều allele, nhiều locus, phát hiện hiện tượng dấu ấn di truyền...

c. Một số trường hợp đặc biệt của di truyền đơn gen

Ngoài các trường hợp di truyền liên kết với giới tính (với gen tương ứng nằm trên các NST giới tính), còn có những trường hợp bệnh lý do gen nằm trên NST thường, nhưng sự biểu hiện bệnh *chịu ảnh hưởng bởi giới tính, hoặc bị giới hạn bởi giới tính*.

NST X và Y trên thực tế vẫn có một phần tương đồng với nhau (phần này gọi là phần “giống NST thường” : pseudoautosomal region). Các gen nằm trên phần “giống NST thường” này di truyền theo cách được gọi là *di truyền giả NST thường*.

Dấu ấn di truyền là hiện tượng cùng một gen đột biến nhưng lại cho biểu hiện bệnh lý khác nhau, tùy vào nguồn gốc của allele đột biến nhận từ cha hay mẹ.

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. Số lần lặp nếu vượt quá một ngưỡng sẽ phát triển thành cá thể biểu hiện bệnh lý.

II. DI TRUYỀN MENDEL NHIỄM SẮC THỂ THƯỜNG

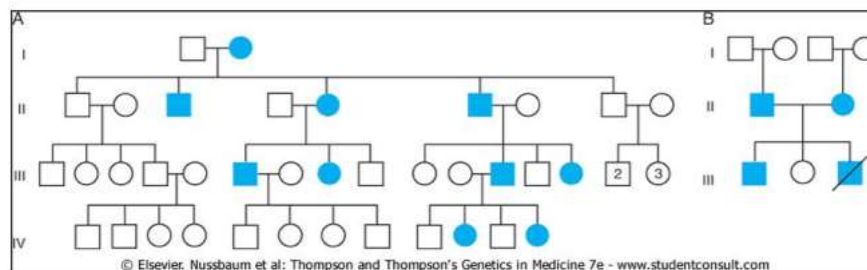
1. Di truyền trội NST thường

a. Đặc điểm

Di truyền trội NST thường là hiện tượng:

- bệnh lý gây ra bởi đột biến gen nằm trên NST thường
- cá thể có biểu hiện bệnh ngay cả ở tình trạng dị hợp

Cây gia hệ có dạng dọc (Hình 24): các cá thể mắc bệnh xuất hiện ở mỗi thế hệ theo đường dọc. Số lượng các cá thể mắc bệnh không khác biệt theo giới tính.



Hình 24A: Cây gia hệ một gia đình với bệnh điếc thụ thể thần kinh tiến triển (progressive sensorineural deafness, DFNA1), một bệnh lý di truyền trội NST thường. Hình 1B: Cây gia hệ một gia đình với bệnh lý bất sản sụn (achondroplasia), một bệnh lý di truyền trội không hoàn toàn.

Khi bệnh lý bắt đầu xuất hiện trong gia đình, trước đó không có tiền sử gia đình: đây là trường hợp **đột biến mới**. Tuổi cha mẹ cao là một yếu tố nguy cơ xuất hiện đột biến mới nơi con cái.

Bất thường quan sát được hậu quả của đột biến gen trội thường là **đa hướng** (liên quan đến nhiều loại cơ quan khác nhau), trong nhiều trường hợp có liên quan đến các **gien cấu trúc**. Ít có bệnh lý enzyme thuộc loại di truyền trội, vì thường trong trường hợp enzyme thì allele bình thường có khả năng bù trừ tốt cho allele đột biến.

b. Nguy cơ sinh con mắc bệnh (recurrence risk)

Trường hợp 1:

Khi cha hoặc mẹ mắc bệnh di truyền trội NST thường, chúng ta thường xem người bệnh này là dị hợp. Mỗi lần sinh con họ có **50% nguy cơ** truyền allele đột biến cho con. Và trong trường hợp này, người con đó sẽ biểu hiện bệnh.

Trường hợp 2:

Trường hợp cha hoặc mẹ mắc bệnh di truyền trội NST thường với kiểu gen đồng hợp về allele đột biến là rất hiếm, vì hai lý do:

- cá thể đồng hợp là con của một cặp vợ chồng mà cả hai đều mắc bệnh. Trong thực tế, trường hợp này thường được chủ động tránh cho không xảy ra.
- cá thể đồng hợp có thể tử vong trước sinh, tử vong sớm sau sinh, hoặc có biểu hiện rất nặng, kéo theo giảm khả năng lập gia đình và sinh con.

Tuy nhiên, nếu có trường hợp này, nguy cơ sinh con mắc bệnh là 100%.

c. Ví dụ bệnh lý

Sau đây là hai ví dụ bệnh lý di truyền trội NST thường.

HỘI CHỨNG MARFAN (OMIM #154700)

Hội chứng Marfan là một bệnh lý di truyền trội hoàn toàn, nhưng với 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), đột biến trong các trường hợp hội chứng Marfan, mã hóa cho protein fibrillin 1 quan trọng trong kết dính với chất nền ngoại bào.

Tần suất bệnh khoảng 1/5000 – 1/3000.

Các triệu chứng điển hình là:

Xương

- *cao, mảnh khảnh và lỏng khớp. Do hội chứng Marfan có tác động đến xương dài của khung xương, nên cánh tay, cẳng chân, ngón tay, ngón chân có thể dài ra một cách bất tương xứng đối với phần còn lại của cơ thể.*
- *có khuôn mặt dài, hẹp và trán của miệng có thể cong làm cho răng mọc chồng lên nhau.*

- xương ức có thể nhô ra hoặc lõm vào
- vẹo cột sống, và mất độ cong của bàn chân.

Mắt

- hơn 1/2 những người bị hội chứng Marfan bị lệch thủy tinh thể ở một hoặc 2 mắt. Tách võng mạc là một biến chứng nghiêm trọng của bệnh này.
- cận thị
- tăng nhãn áp sớm
- đục thủy tinh thể.

Tim và mạch máu

- dẫn động mạch chủ, nguy cơ bóc tách động mạch chủ hoặc vỡ động mạch chủ
- khiếm khuyết van tim

Hệ thần kinh

- phình màng cứng: màng cứng yếu và giãn, bắt đầu đề lên các đốt sống ở phía dưới thấp và bảo vệ xương bao quanh tủy sống.
- những thay đổi này có thể chỉ gây khó chịu nhẹ hoặc có thể gây đau lan tỏa ở bụng hoặc đau, tê hoặc yếu chân.

Dạ

- giãn da, vết rạn da
- thoát vị bụng
- thoát vị bẹn

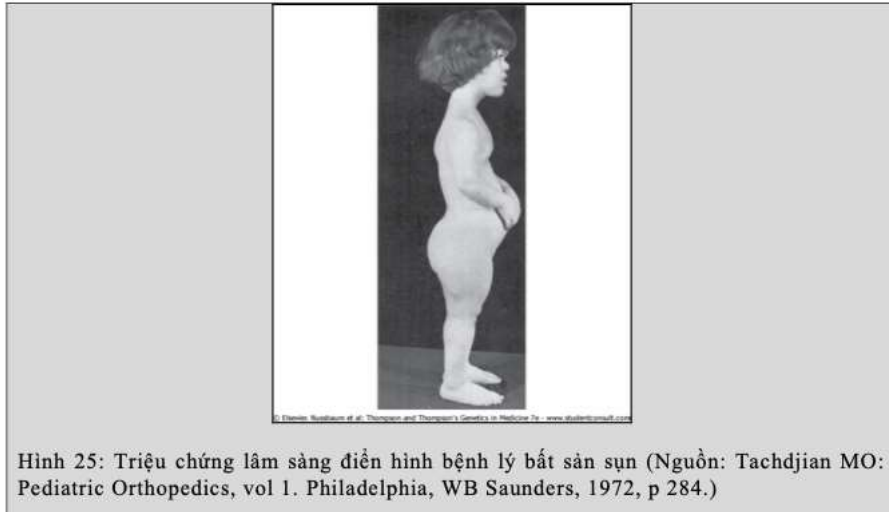
Phổi

- túi khí nhỏ trong phổi, có thể giãn hoặc phồng kéo theo nguy cơ xẹp phổi
- rối loạn hô hấp liên quan đến giấc ngủ: ngủ ngáy, ngưng thở lúc ngủ

BỆNH BẤT SẢN SỤN (OMIM #100800)

Bệnh bất sản sụn là một bệnh lý di truyền trội không hoàn toàn, tần suất khoảng 1/25000. Bệnh liên quan đến gen đột biến gen FGFR3, trên NST số 4, gây bất thường hình thành sụn.

Triệu chứng lâm sàng điển hình gồm thân hình lùn, chân tay ngắn, đầu to, mũi tẹt, trán vồ, cột sống uốn (Hình 25). Hầu hết các cá thể mắc bệnh có trí thông minh bình thường, sống thích ứng tốt. Hôn nhân giữa hai người bệnh bất sản sụn rất thường gặp, do đó thường quan sát thấy trong số con của họ các trường hợp đồng hợp gen đột biến. Các trường hợp đồng hợp gen bệnh có bệnh cảnh lâm sàng rất nặng, thường không sống qua được thời kì sơ sinh (ví dụ trường hợp cây gia hệ trong Hình 24B, cá thể III.3).



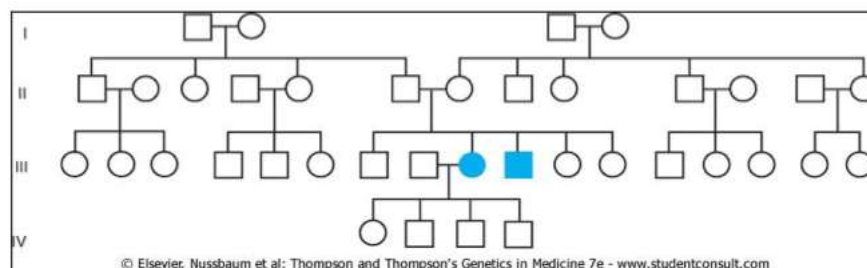
2. Di truyền lặn NST thường

a. Đặc điểm

Di truyền lặn NST thường là hiện tượng:

- bệnh lý gây ra bởi đột biến gen nằm trên NST thường;
- cá thể chỉ có biểu hiện bệnh khi có hai allele đột biến, nhận được từ cha và mẹ;
- đột biến gen cá thể mắc bệnh nhận được từ cha và mẹ có thể giống nhau (trường hợp đồng hợp gen lặn thật sự), hoặc là hai đột biến khác nhau (nếu cần phân tích sâu vào cơ chế, trường hợp này được gọi là dị hợp kép: compound heterozygous).

Cây gia hệ có dạng ngang (Hình 26): nhiều thế hệ không thấy người mắc bệnh, sau đó bệnh xuất hiện một loạt ở một thế hệ. Số lượng các cá thể mắc bệnh không khác biệt theo giới tính.



Hình 26: Một cây gia hệ điển hình cho bệnh lý di truyền lặn, NST thường

Bất thường quan sát được hậu quả của đột biến gen lặn thường là các rối loạn chuyển hóa (rối loạn các enzyme).

b. Nguy cơ sinh con mắc bệnh (recurrence risk)

Cùng thể hệ với người bệnh:

Cha và mẹ của người bệnh chắc chắn là những người mang allele đột biến ở trạng thái dị hợp (người lành mang gen bệnh, carrier). Mỗi người có **50% khả năng** truyền allele bệnh cho con.

Do đó, **25%** các con của cặp cha mẹ này có nguy cơ nhận được cả hai allele bệnh và biểu hiện bệnh. 50% các con có nguy cơ nhận được một allele bệnh và là người lành mang gen bệnh.

Trong một quần thể, xác suất một cặp vợ chồng gặp gỡ ngẫu nhiên đều là người lành mang gen bệnh tương đối thấp. Do đó, các bệnh lý di truyền lặn NST thường nói chung có tần suất thấp. Khả năng này tăng lên trong các trường hợp kết hôn đồng huyết thống, hoặc trong các quần thể nhỏ, cô lập.

Thể hệ con của người bệnh:

Người biểu hiện bệnh có kiểu gen là đồng hợp allele đột biến. Các con của người này chắc chắn nhận được một allele đột biến. Các con có mắc bệnh hay chỉ là người lành mang gen bệnh tùy thuộc vào kiểu gen của người cha hoặc mẹ còn lại.

Khả năng một người bệnh kết hôn ngẫu nhiên và gặp một người lành mang gen bệnh, hoặc khả năng hai người lành mang gen bệnh kết hôn với nhau... sẽ được giới thiệu trong bài Di truyền học quần thể.

c. Ví dụ bệnh lý

Sau đây là một ví dụ bệnh di truyền lặn, NST thường.

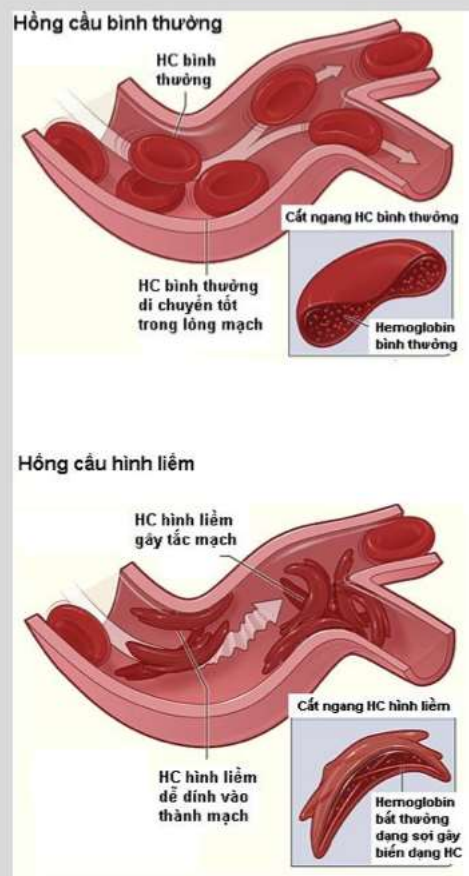
BỆNH HỒNG CẦU HÌNH LIỀM (OMIM #603903)

Một trong những bệnh di truyền lặn NST thường thường gặp nhất. Tần suất thay đổi từ khoảng 1/500 (người Mỹ da đen) đến 1/5000 (người Mỹ da trắng).

Bệnh do đột biến điểm trên gen HBB (mã hóa cho β -globin): tại codon thứ sáu của gen, đột biến thay thế nucleotide A thành T kéo theo sự thay thế một aminoacid (glutamic acid thành valine). Hậu quả của đột biến là hồng cầu sẽ bị biến dạng (hình liềm, xem Hình 27) trong môi trường thiếu oxy. Các hồng cầu bất thường này di chuyển khó khăn trong lòng mạch, dẫn đến tắc nghẽn cục bộ, vỡ hàng loạt (Hình 28).



Hình 27: Hồng cầu hình liềm (mũi tên) bên cạnh hồng cầu bình thường



Hình 28: Hồng cầu hình liềm dễ gây tắc mạch máu

Các triệu chứng của bệnh hồng cầu hình liềm là:

Thiếu máu

Triệu chứng thường gặp nhất của thiếu máu là mệt mỏi. Những dấu hiệu và triệu chứng khác của thiếu máu bao gồm: khó thở, chóng mặt, nhức đầu, lạnh tay và chân, da tái, đau ngực.

Đau

Đau đột ngột và xuyên suốt cơ thể là triệu chứng thường gặp của bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm. Con đau này được gọi là "con hồng cầu hình liềm". Con đau thường xuất hiện ở xương, phổi, bụng và các khớp.

Con hồng cầu hình liềm xảy ra khi các tế bào hồng cầu hình liềm đông cục lại trong máu. Những khối tế bào này chặn dòng máu chảy qua những mạch máu nhỏ ở các chi và các cơ quan dẫn đến đau và tổn thương cơ quan.

Các biến chứng

- Hội chứng chân-tay (do tắc mạch): đau, phù nề và sốt. Một hoặc cả 2 tay và/hoặc chân có thể bị cùng một lúc.
- Biến chứng lách: tắc mạch và thiếu máu nuôi thường dẫn đến teo lách. Có những con biến chứng lách cấp, lách phồng to, bụng cứng, là một cấp cứu ngoại khoa.
- Nhiễm trùng : thường xuyên, do tổn thương lách. Viêm phổi là nguyên nhân gây tử vong thường gặp nhất ở những trẻ em bị thiếu máu hồng cầu hình liềm. Viêm màng não, nhiễm influenza, và viêm gan là những nhiễm trùng khác thường gặp.
- Hội chứng ngực cấp : gây ra bởi nhiễm trùng hoặc những hồng cầu hình liềm bị giữ lại bên trong phổi. Bệnh nhân đau ngực và sốt, tổn thương phổi do hội chứng ngực cấp có thể dẫn đến tăng áp động mạch phổi.
- Tăng áp động mạch phổi : những mạch máu nhỏ ở phổi bị tổn thương làm cho tim khó bơm máu đến phổi hơn làm cho áp lực máu ở phổi tăng lên. Triệu chứng chính của tăng áp động mạch phổi là khó thở.
- Chậm lớn và chậm dậy thì ở trẻ em
- Đột quỵ : do tắc nghẽn hoặc vỡ mạch máu não.
- Những vấn đề về mắt : tắc mạch dẫn đến tổn thương võng mạc
- Sỏi mật : Khi các tế bào hồng cầu chết đi, chúng phóng thích ra hemoglobin. Cơ thể phân hủy hemoglobin thành một hợp chất có tên là bilirubin. Bilirubin xuất hiện quá nhiều trong máu có thể làm hình thành sỏi trong túi mật.

- Loét chân: Loét do hồng cầu hình liềm thường bắt đầu xuất hiện dưới dạng một vết nhỏ, nhô lên và đóng vảy cứng ở 1/3 dưới cẳng chân. Nguyên nhân gây loét ở bệnh hồng cầu hình liềm chưa được biết rõ.
- Suy đa cơ quan : hiếm gặp nhưng là một tình trạng nặng.

III. DI TRUYỀN LIÊN KẾT GIỚI TÍNH

1. Di truyền lặn liên kết NST X

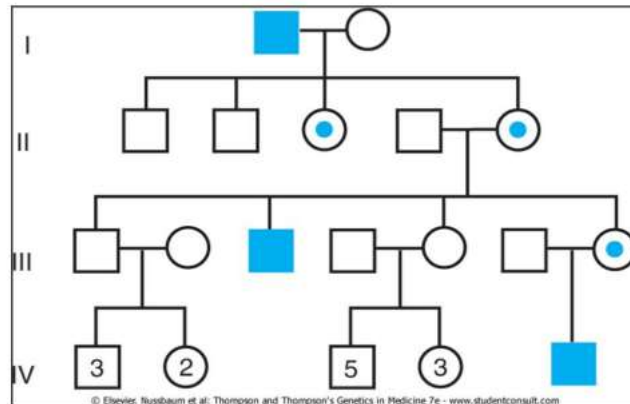
a. Đặc điểm

Di truyền lặn liên kết NST X là hiện tượng:

- bệnh lý do đột biến gen nằm trên NST X;
- cá thể nam nhận allele đột biến từ mẹ (trên NST X từ mẹ) luôn biểu hiện bệnh, vì allele đột biến trên NST X là allele duy nhất

Cây gia hệ có dạng chéo (Hình 29):

- thường quan sát thấy bệnh lý biểu hiện cách thế hệ (đời P → đời F2...);
- hầu như chỉ quan sát thấy cá thể nam mắc bệnh;
- không thấy sự truyền bệnh từ cha sang con trai, vì mọi con trai đều nhận NST Y từ cha.



Hình 29: Cây gia hệ dạng chéo điển hình cho di truyền lặn liên kết NST X.

Các thế hệ không thấy có sự biểu hiện bệnh rõ ràng là thế hệ truyền bệnh qua các cá thể nữ lành mang gen bệnh. Tất cả các con gái của người cha bệnh đều là người lành mang gen bệnh (vì tất cả con gái bắt buộc nhận NST X từ cha).

Bất hoạt ngẫu nhiên một trong hai NST X ở nữ và “khảm sinh lý”

- thông thường trong trường hợp gien lặn, cá thể nữ thường chỉ biểu hiện bệnh khi mang hai allele đột biến nhận từ cha và mẹ;
- tuy nhiên, quá trình bất hoạt NST là ngẫu nhiên. Nên ở nữ dị hợp về allele đang xem xét, có một tỷ lệ nào đó các tế bào có mang allele đột biến không bị bất hoạt và biểu hiện thành bệnh lý;
- do đó, hiện tượng bất hoạt một NST X ở nữ kéo theo bệnh lý luôn được biểu hiện ở một mức độ nào đó, thay đổi tùy cá nhân, thường nhẹ (so với các cá thể nam mắc bệnh) nên dễ bị bỏ qua.

Do đó, có thể nói rằng đối với các gien nằm trên NST X, các cá thể nữ được xem như các cơ thể “khảm sinh lý”, ở một số tế bào thì allele trên NST X này biểu hiện, ở các tế bào còn lại là allele kia. Tỷ lệ biểu hiện của allele đột biến / allele bình thường là ngẫu nhiên.

b. Nguy cơ sinh con mắc bệnh (recurrence risk)

Cha mắc bệnh có nguy cơ 100% truyền một allele đột biến cho con gái, và 0% nguy cơ truyền allele đột biến cho con trai;

Mẹ mang một allele bệnh có 50% nguy cơ truyền allele bệnh cho con gái và con trai không phân biệt.

Trường hợp mẹ đồng hợp lặn rất hiếm. Trong trường hợp này, mẹ mắc bệnh sẽ có 100% khả năng truyền một allele bệnh cho con gái, và 100% con trai sẽ biểu hiện bệnh.

c. Ví dụ bệnh lý

BỆNH UẢ CHẢY MÁU HEMOPHILIA A (OMIM +306700)

Bệnh do đột biến gien *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.

Triệu chứng

- Xuất huyết là triệu chứng chủ yếu với các đặc điểm:
 - Xuất huyết thường thấy từ nhỏ, lúc chập chững tập đi, lúc rụng răng sữa, xuất huyết càng sớm bệnh càng nặng.
 - Xuất huyết xảy ra sau một va chạm, dù là nhỏ, không xuất huyết tự nhiên.
 - Xuất huyết không tự cầm, xu hướng hay tái phát tại vị trí đã từng chảy máu

trước đó.

- Hình thái xuất huyết thường là ổ máu tụ dưới da, ổ máu tụ trong cơ, khớp; ổ máu tụ tại khớp hay để lại di chứng teo cơ khớp vì tái phát nhiều lần, xơ hoá.
- Triệu chứng có thể rất nặng đối với một số loại đột biến, và trên bệnh nhân nữ đồng hợp allele đột biến.

Truyền yếu tố VIII tổng hợp giúp giảm đau, giảm triệu chứng.

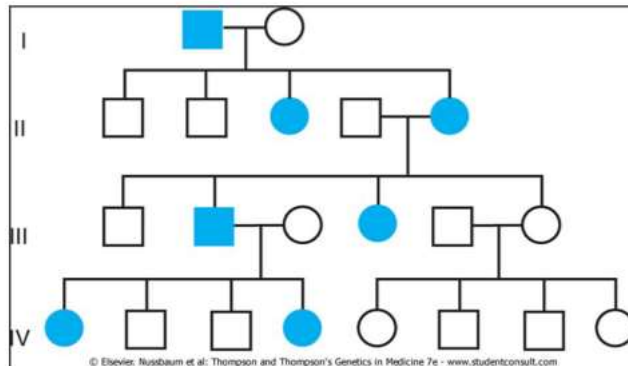
2. Di truyền trội liên kết NST X

a. Đặc điểm

Di truyền trội liên kết NST X là hiện tượng

- bệnh lý do đột biến gen nằm trên NST X
- cả thể nam mang allele đột biến từ mẹ chắc chắn biểu hiện bệnh
- các thể nữ dù chỉ mang một allele đột biến cũng luôn biểu hiện bệnh

Cây gia hệ không có dạng chéo như trường hợp di truyền lặn liên kết NST X, các thể hệ đều có người mắc bệnh (Hình 30).



Hình 30: Cây gia hệ điển hình cho bệnh lý di truyền trội liên kết NST X.

b. Nguy cơ sinh con mắc bệnh (recurrence risk)

Cha mắc bệnh truyền bệnh cho 100% con gái (vì luôn nhận NST mang allele bệnh từ cha), và không truyền bệnh cho con trai (vì con trai bắt buộc nhận NST Y).

Mẹ mắc bệnh (thường là dị hợp tử) truyền allele bệnh cho 50% con trai và 50% con gái không phân biệt.

c. Ví dụ bệnh lý

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 trên NST X, dẫn đến giảm tái hấp thu phosphate ở thận. Thiếu phosphate máu kéo theo rối loạn hoạt động của các tạo cốt bào. Bệnh nhân có các triệu chứng còi xương nặng, chân vòng kiềng, nhuyễn xương, chậm mọc răng, tần suất áp xe răng tăng cao...

3. Di truyền liên kết NST Y

a. 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

b. Nguy cơ sinh con mắc bệnh (recurrence risk)

Cha bệnh sẽ có 100% sinh con trai bệnh, và 0% sinh con gái bệnh.

c. Ví dụ bệnh lý

NST Y chứa rất ít gen. Ngoại trừ phần “giống NST thường” (có tương đồng trên NST X), gen quan trọng của NST Y là SRY, quy định các tính trạng liên quan đến giới tính nam. Cá thể 46,XY có mang đột biến gen SRY sẽ có bất thường phát triển giới tính. Khi SRY không hoạt động, cá thể có bộ NST nam 46,XY nhưng kiểu hình phát triển là nữ.

Một số ví dụ về di truyền liên kết NST Y: bệnh dày sừng lòng bàn tay, bệnh da vảy cá nặng.

IV. DI TRUYỀN TẾ BÀO CHẤT HAY DI TRUYỀN TY THỂ

1. Bộ gen ty thể

Bộ gen ty thể rất nhỏ, chỉ gồm một NST vòng, chứa 16569 bp, chứa 37 gen (mã hóa cho 22 tRNA, 2 rRNA, và 13 protein quan trọng cho chuyển hóa năng lượng).

Nhưng các protein cấu trúc và chức năng của ty thể không chỉ do bộ gen của ty thể quy định, mà ngược lại có nhiều protein được mã hóa bởi bộ gen trong nhân. Do đó, một bệnh lý ty thể không đồng nghĩa với đột biến trong bộ gen ty thể.

Đột biến trên bộ gien ty thể xảy ra nhiều và nhanh, có thể do nồng độ cao của các chất oxy hoá khử bên trong ty thể.

2. Đặc điểm của di truyền ty thể

Lượng bảo 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.

3. Bệnh lý di truyền ty thể

Đột biến các gien 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.

Sau đây là một ví dụ bệnh di truyền ty thể.

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

Bệnh do nhiều đột biến trên bộ gien ty thể gây ra (hiện tại đã phát hiện 18 đột biến cùng gây ra bệnh lý này). Các đột biến này có thể đơn độc, hoặc cộng dồn trên một bệnh nhân.

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

V. MỘT SỐ TRƯỜNG HỢP ĐẶC BIỆT CỦA DI TRUYỀN ĐƠN GIEN

1. Di truyền những tính trạng chịu ảnh hưởng bởi giới tính

Một số gen thuộc NST thường khi biểu hiện trong một cơ thể nam hay nữ có hiện tượng tương tác với hormone nam hoặc nữ, dẫn đến biểu hiện có phần khác nhau tùy theo giới tính.

VD: Gen quy định tật hói đầu, tật ngón trở ngắn... di truyền theo kiểu trội ở nam nhưng theo kiểu lặn ở nữ.

Một số tính trạng sinh dục thứ cấp ở nam và nữ cũng là những tính trạng ảnh hưởng bởi giới.

2. Di truyền những tính trạng bị giới hạn bởi giới tính

Khi một gen chỉ có thể biểu hiện ở một giới và hoàn toàn không biểu hiện ở giới kia (độ xâm nhập bằng 0), cũng do tác động của hormone, chúng ta gọi là những tính trạng giới hạn bởi giới.

VD: Tính trạng tiết sữa chỉ được biểu hiện ở người nữ.

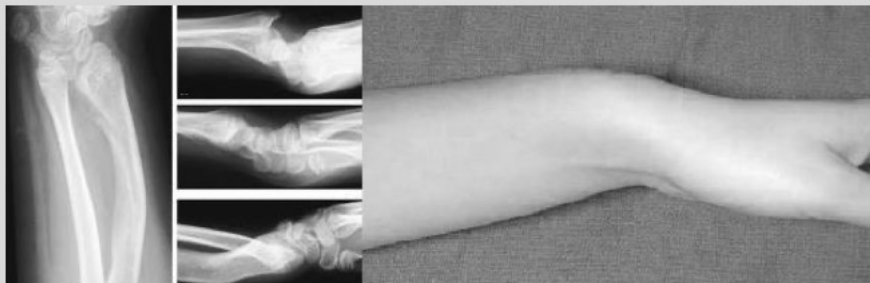
3. Di truyền giả NST thường

Với các gen nằm trên vùng tương đồng giữa NST X và Y, cơ chế di truyền được quan sát cũng giống như với các gen nằm trên NST thường.

BỆNH LOẠN SẢN SỤN LERI-WEILL (OMIM #127300)

Bệnh do đột biến gen *SHOX* trên vùng “giống NST thường” của NST X và NST Y, di truyền trội giả NST thường. Trên NST X, gen này không bị ảnh hưởng của quá trình bất hoạt một NST X. Gen *SHOX* mã hóa cho một yếu tố điều hòa sao mã cho nhiều gen quan trọng quan trọng cho quá trình phát triển hệ xương.

Bệnh nhân có các triệu chứng: thân hình lùn, mất cân đối, dị dạng cẳng tay đặc trưng (dị dạng Madelung) (Hình 31).



Hình 31: Dị dạng cẳng tay Madelung đặc trưng

4. Dấu ấn di truyền

Bản chất của hiện tượng này là một số gen trong bộ gen của người chỉ cần sự hoạt động của một trong hai allele, allele kia (từ mẹ hoặc từ bố, khác nhau tùy gen) sẽ bị bất hoạt.

Ví dụ: Tại một locus xác định trên NST 15 (q11.2 – q13) liên quan đến hội chứng Prader-Willi, allele nhận từ cha gọi là Ac, allele nhận từ mẹ là Am. Ở trạng thái bình thường, locus này cần Ac hoạt động, còn Am bị bất hoạt.

Với các gen chịu dấu ấn di truyền như trong trường hợp này, có thể tồn tại các dạng bất thường sau:

- Nếu một đột biến gây bất hoạt **Ac**, hay mất đoạn bao gồm cả Ac (nhận được **từ cha** hay đột biến mới): không có allele nào hoạt động, hoàn toàn không có protein tương ứng (**hội chứng Prader-Willi**);
- Nếu một đột biến gây bất hoạt **Am**, hay mất đoạn bao gồm cả Am (nhận được **từ mẹ** hay đột biến mới): người con sẽ không biểu hiện bệnh lý vì Am luôn bị bất hoạt trong khi Ac vẫn hoạt động bình thường, tuy nhiên có 50% khả năng truyền allele này cho thế hệ sau.
- Nếu có bất thường trong phân ly NST tạo giao tử, hợp tử chứa 2 NST 15 của mẹ và không có NST 15 nào của cha (hai NST từ cùng nguồn gốc cha hoặc mẹ, disomy uniparental), do đó có 2 allele Am, không có allele Ac nào. Kết quả là tuy bộ NST bình thường nhưng hoàn toàn không có sự sản xuất protein tương ứng (hội chứng Prader-Willi);
- Nếu có bất thường trong phân ly NST tạo giao tử, hợp tử chứa 2 NST 15 của cha và không có NST 15 nào của mẹ, do đó có 2 allele Ac, không có allele Am nào. Kết quả là tuy bộ NST bình thường nhưng protein tương ứng được sản xuất quá mức, sẽ dẫn đến hội chứng Angelman, hoàn toàn khác với hội chứng Prader-Willi.

Hiện nay, bộ NST người đã được phát hiện nhiều locus mang dấu ấn di truyền trên nhiều NST khác nhau.

5. 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. Số lần lặp của đơn vị này có một giới hạn bình thường. Nếu đơn vị lặp bị phóng đại thêm vượt quá số lượng này (xảy ra trong quá trình tạo giao tử), hợp tử sẽ phát triển thành cá thể biểu hiện bệnh lý. Do đó, 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.

Ví dụ: hội chứng NST X dễ gãy, bệnh Huntington.

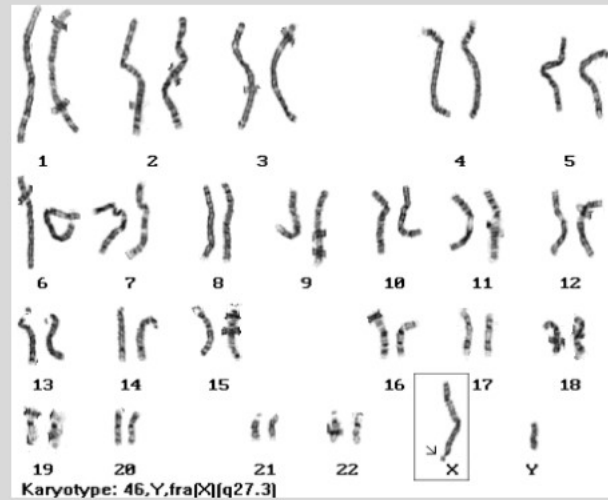
HỘI CHỨNG NST X DỄ GÃY (OMIM #300624)

Tần suất: 1/4000 – 1/3600 nam. Bệnh lý do đột biến gen FMR1.

Gen FMR1, trên Xq27, mang trong vùng 5' không mã hóa các đơn vị lặp CCG. Thông thường, bộ ba này có số lần lặp nhỏ hơn 29 – 31. Trong quá trình tạo giao tử, bộ ba này có thể bị lặp thêm nữa (hiện tượng mở rộng, expansion). Ở các thể trung gian (số lần lặp còn nhỏ hơn 200), cá thể được gọi là mang allele tiền đột biến. Khi số lần lặp vượt quá 200, gen FMR1 không sản xuất protein nữa, biểu hiện thành bệnh lý. Trên NST đồ, vùng Xq27 trên

bệnh nhân bắt màu nhuộm kém (do đó được gọi là bệnh NST X “dễ gãy”) (Hình 32).

Tần suất nữ mang một allele đột biến (lặp CCG trên 200 lần): khoảng 1/6000 đến 1/4000. Trong số này, khoảng 50% có một số biểu hiện của hội chứng NST X dễ gãy (do sự bất hoạt ngẫu nhiên một NST X).



Hình 32: Hình thái NST X “dễ gãy” trên NST đồ.

Bệnh nhân thường có các triệu chứng lâm sàng:

- chậm phát triển tâm thần, với IQ khoảng 40;
- lo lắng, kém tập trung, tăng động, có trường hợp tự kỷ;
- tình hoàn to;
- dị dạng mặt đặc trưng (Hình 33): mặt dài, tai to, hàm nhô...



Hình 33: Dị dạng mặt đặc trưng trong hội chứng NST X dễ gãy.

Hội chứng NST X dễ gãy là bệnh lý gây chậm phát triển trí tuệ thường gặp, chỉ đứng sau hội chứng Down.