

BỆNH DI TRUYỀN DI TRUYỀN ĐƠN GEN

TS. TRẦN THỊ THANH LOAN

MỤC TIÊU BÀI HỌC

Một số khái niệm của di truyền học

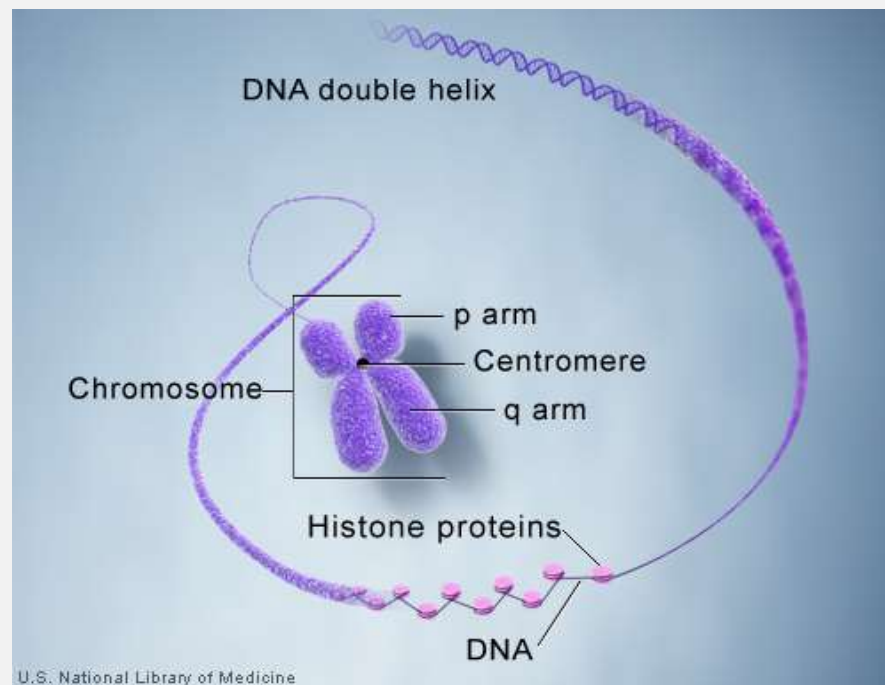
Phương pháp nghiên cứu của DTH người

DT đơn gen trên NST thường

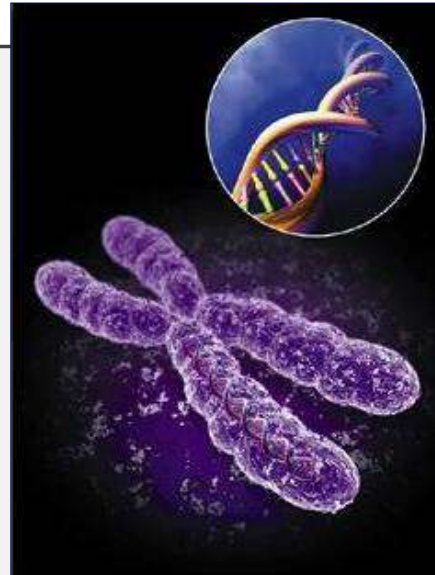
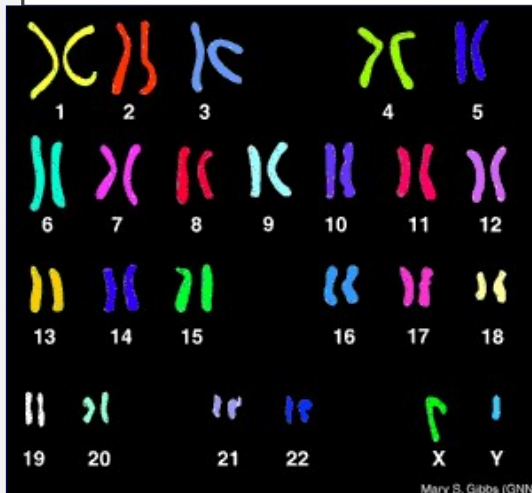
DT giới tính và di truyền liên kết với giới tính

Đặc điểm của một số kiểu DT khác

KHÁI NIỆM CƠ BẢN

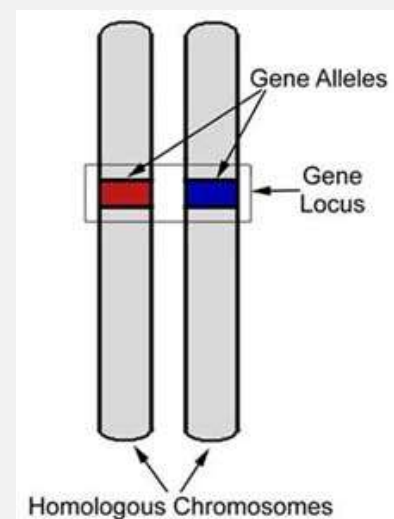


BỘ NHIỄM SẮC THỂ



THUẬT NGỮ

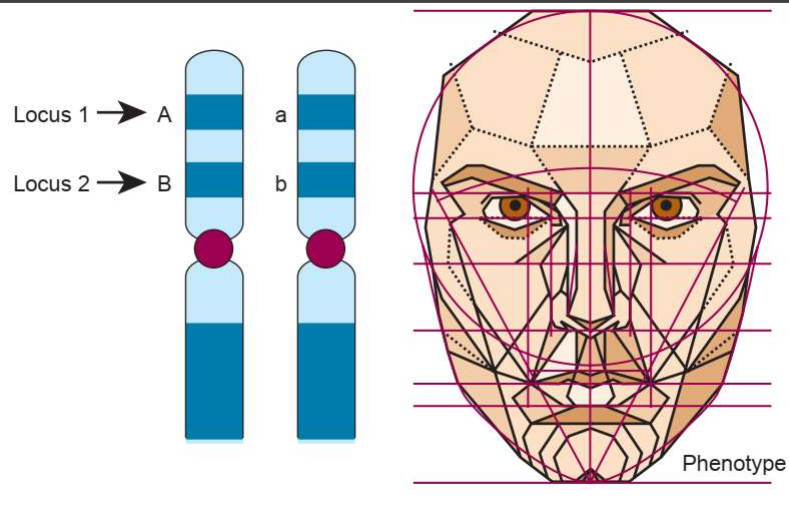
- **Locus:** vị trí của một gen nào đó trên nhiễm sắc thể mang ADN chứa gen đó
- **Allele**
 - cặp gene có hai allele thành phần giống nhau, thì gọi là **homozygous**
 - 2 alleles khác nhau thì gọi là **heterozygous**.
 - Allele trội (**dominant allele**) thì được biểu hiện ra kiểu hình (phenotype) còn các alen lặn khác (recessive allele) thì được ẩn đi
- wild type (AA)
- mutant allele (aa)
- recessive mutant allele (aa)
- dominant mutant allele (Aa, aA)



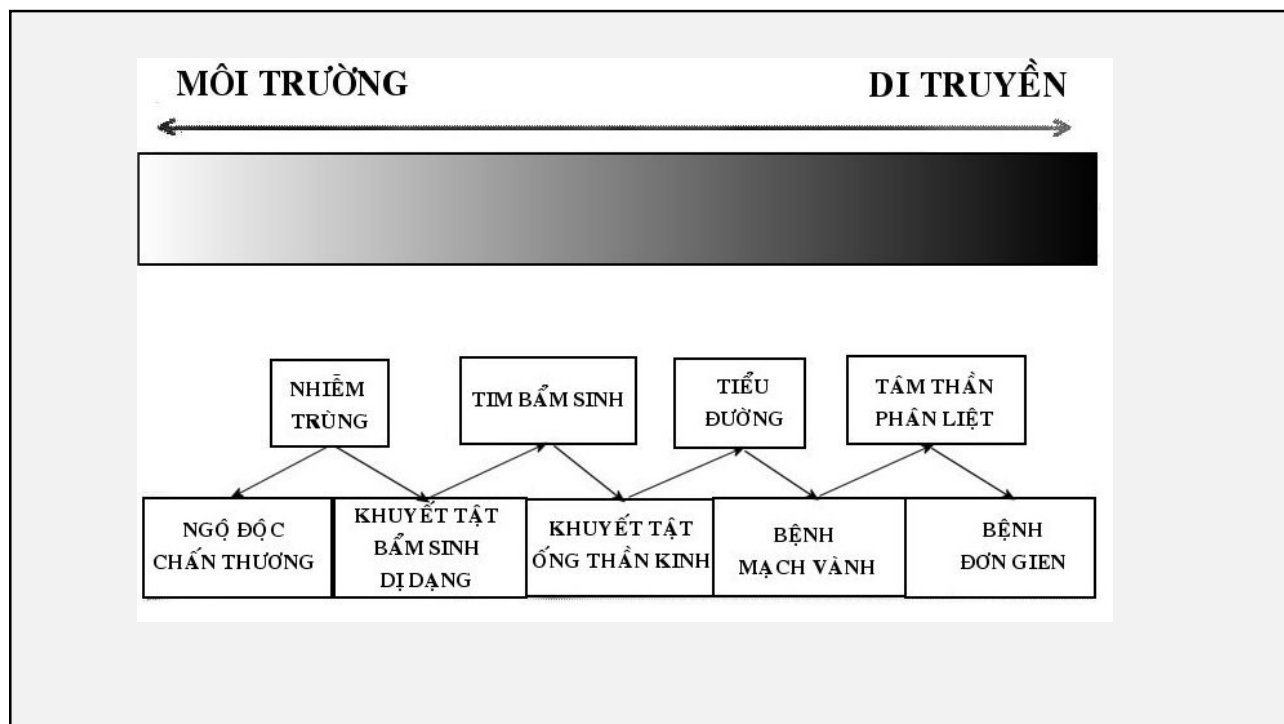
THUẬT NGỮ

- **Di truyền hai allele**
- **Di truyền nhiều allele**
- **Cơ chế di truyền trội và lặn**
 - hai allele của cùng một gen thường là allele bình thường (hay allele gốc, wild-type)
 - allele bệnh (hay allele đột biến, mutant)

MỐI TƯƠNG QUAN GIỮA KIỂU HÌNH VÀ KIỂU GEN



Halotype: A-B và a-b



PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU CỦA DI TRUYỀN Y HỌC

- Di truyền tế bào
- Di truyền hóa sinh
- Di truyền phân tử
- Lập gia hệ và phân tích gia hệ
- Di truyền quần thể
- Lâm sàng bệnh di truyền
-

ỨNG DỤNG DI TRUYỀN TRONG Y HỌC

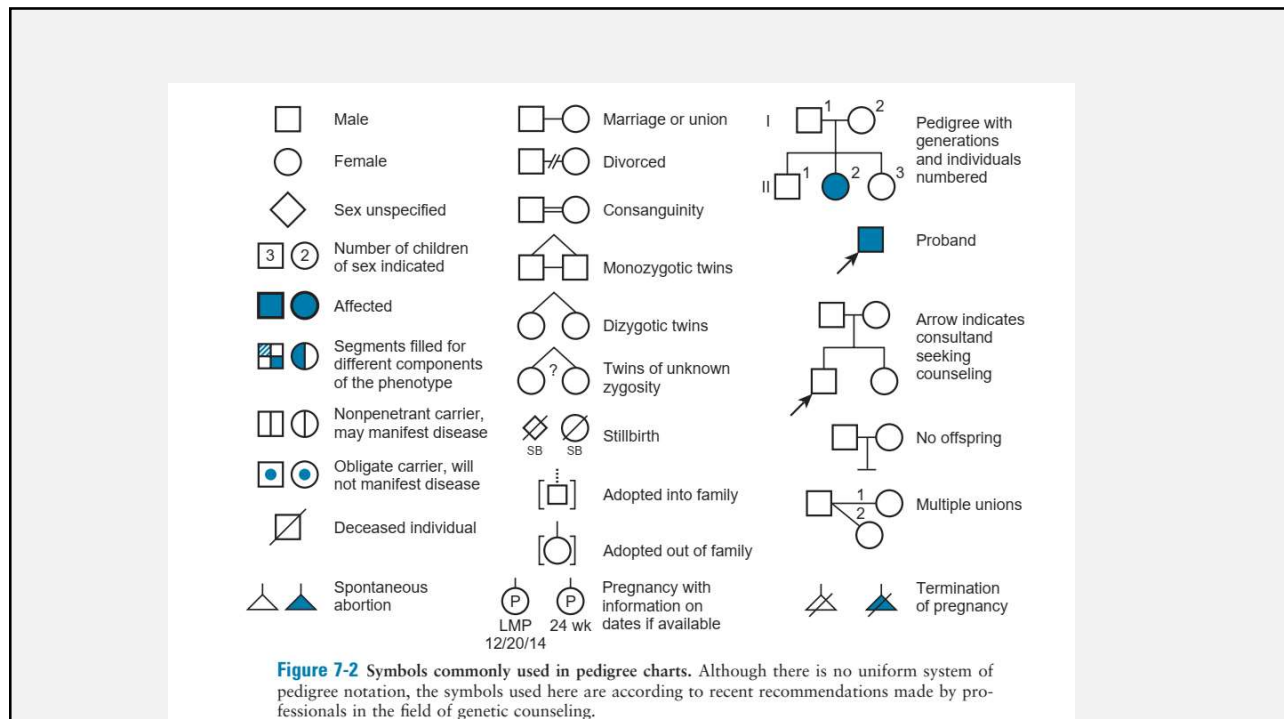
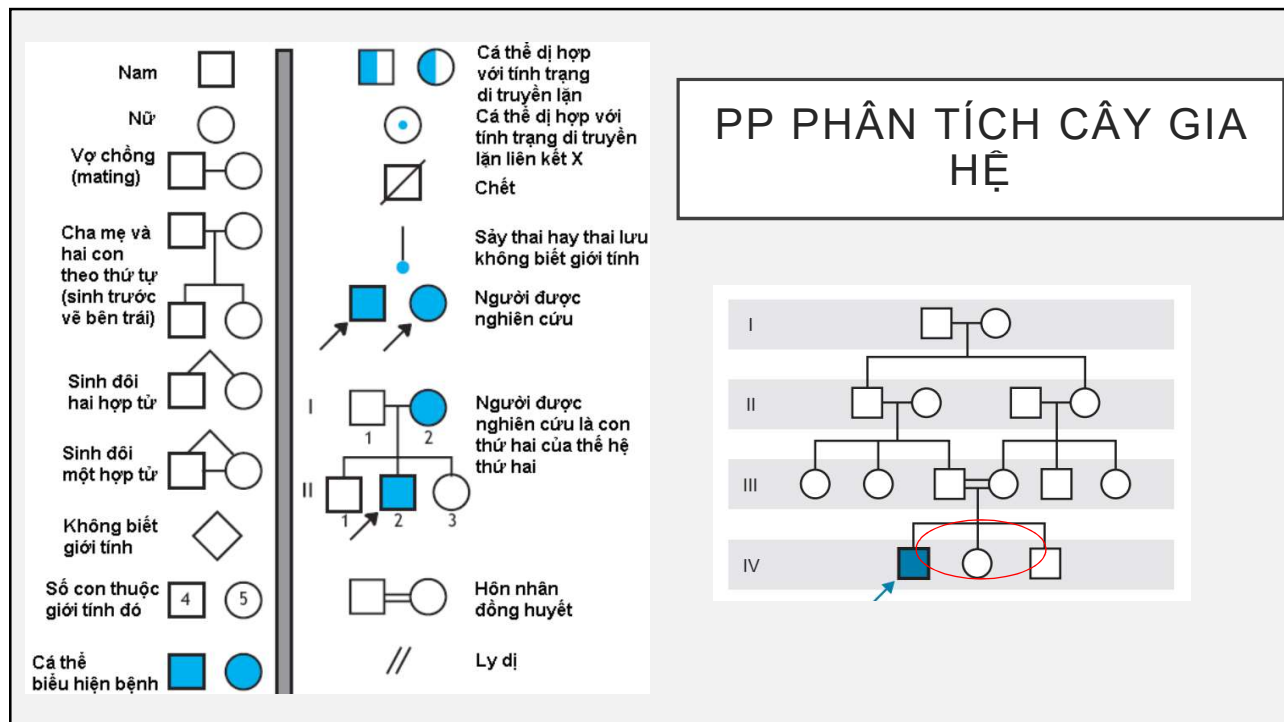
CHẨN ĐOÁN CÁC BỆNH DI TRUYỀN

CHẨN ĐOÁN CÁC BỆNH RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA

THAM VẤN DI TRUYỀN

ỨNG DỤNG DI TRUYỀN TRONG Y HỌC

- CHẨN ĐOÁN TIỀN SINH
- GÓP PHẦN CHẨN ĐOÁN “VÔ SINH”
- GÓP PHẦN CHẨN ĐOÁN DO RỐI LOẠN MIỄN DỊCH
- GÓP PHẦN CHẨN ĐOÁN BỆNH UNG THƯ



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, ...)
- Mắc/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

- DT allele trội trên NST thường : 6 khả năng xảy ra
- 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

Tỷ lệ mang tính trạng/bệnh do gen trội: khá cao

- DT allele trội không hoàn toàn (di truyền trung gian)
 - Biểu hiện tính chất trung gian của allele này và allele kia (VD: bệnh thể nhẹ, bệnh thể nặng..)
- DT đồng trội
 - Thể hiện hoàn toàn tính chất của mình ra KH chứ không thể hiện tính chất trung gian

SỰ DT MỘT ALLELE TRỘI HOÀN TOÀN

1	4
P: aa (lành) x aa (lành) F ₁ : aa lành	P: Aa (bệnh) x Aa (bệnh) F ₁ : 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 ₁ : 1 Aa : 1 aa 1 bệnh: 1 lành	P: AA (bệnh) x Aa (bệnh) F ₁ : 1 AA : 1 Aa 1 bệnh : 1 bệnh
3	
P: aa (lành) x AA (bệnh) F ₁ : 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

4
P: Aa (bệnh) x Aa (bệnh)
F ₁ : 1 AA: 1 Aa : 1 Aa : 1 aa
1 bệnh: 1 bệnh: 1 bệnh: 1 lành

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** này 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



- Allele trội trên NST số 4
- Gen đột biến có ngay từ thời kỳ mang thai
 - Thời kỳ niên thiếu: không có các biểu hiện lâm sàng
 - Tới tuổi trưởng thành (về già) : có biểu hiện

HUNTINGTON'S DISEASE

BỆNH DI TRUYỀN ALEN TRỘI THƯỜNG GẶP

Hội chứng Marfan (hội chứng tay vươn):

- 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 15), mã hóa cho protein fibrillin

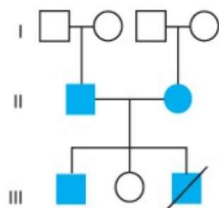
Triệu chứng có thể bao gồm:

- 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, cần thị nặng.
- Cột sống cong, bàn chân phẳng

Tần suất bệnh khoảng 1/5000 – 1/3000.



BỆNH BẤT SẢN SỤN (OMIM #100800),

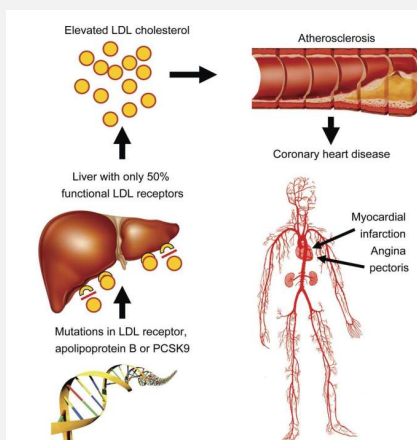


- Bệnh lý di truyền trội không hoàn toàn,
- 1/25000.
- Đột biến gen *FGFR3*, trên NST số 4

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 TĂNG CHOLESTEROL MÁU CÓ TÍNH CHẤT GIA ĐÌNH (GEN ĐB NẰM TRÊN NHÁNH NGẮN NST 19)



BỆNH U NGUYÊN BÀO VÕNG MẠC (RETINOBLASTOMA) GEN ĐB NST 13



- **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:**

- Gân ngón cái hoặc gân 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 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.

DI TRUYỀN ALLELE 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 : 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.
- Đái tháo đường, tâm thần phân liệt, động kinh di truyền
- Bệnh chuyển hóa bẩm sinh: phenylketon niệu, galactose huyết....

Hồng cầu bình thường

HC bình thường đi chuyển tốt trong lòng mạch

Hồng cầu hình liềm

HC hình liềm gây tắc mạch

HC hình liềm dễ dính vào thành mạch

BỆNH HỒNG CẦU HÌNH LIỀM (OMIM #603903)

Thiếu máu, nghẽn mạch

- **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

Nguy cơ sinh con mắc bệnh (recurrence risk) ???

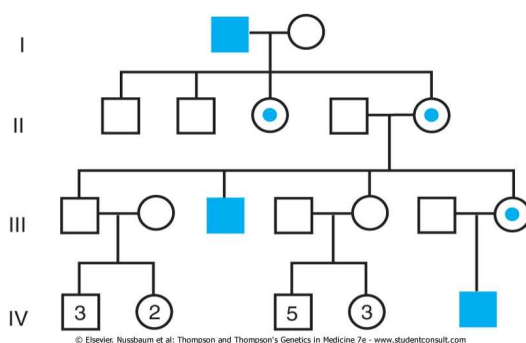
Cây gia hệ có dạng ngang

DI TRUYỀN LIÊN KẾT NST GIỚI TÍNH

DT liên kết NST X

DT liên kết NST Y

DI TRUYỀN LẶN TRÊN NST X



Cây GH dạng chéo

Chủ yếu Nam bệnh

Nữ:

"Đồng hợp: Bệnh

"Dị hợp: Khâm sinh lý
(bất hoạt 1 X)

Cha bệnh

Mẹ bệnh (đồng hợp)

Con trai 0% bệnh

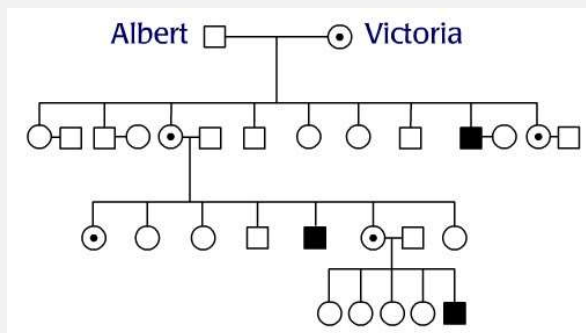
Con trai 100% bệnh

Con gái 100% mang alen bệnh

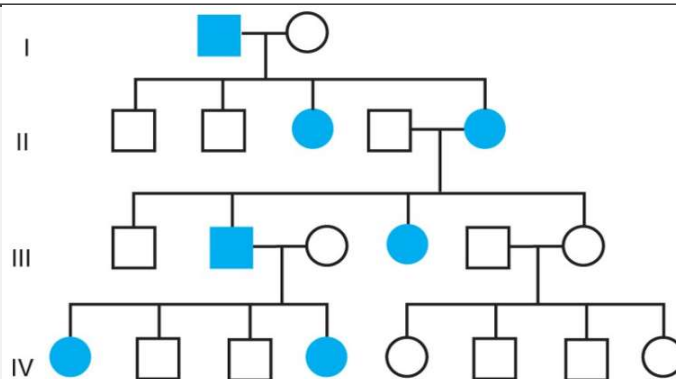
Con gái 100% mang alen bệnh

BỆNH ỨA 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.



DT TRỘI LIÊN KẾT NST X



Cây GH: các thế hệ đều có người mắc bệnh

Cha bệnh

Mẹ bệnh

Con trai 0% bệnh

Con trai 50% bệnh

Con gái 100% bệnh

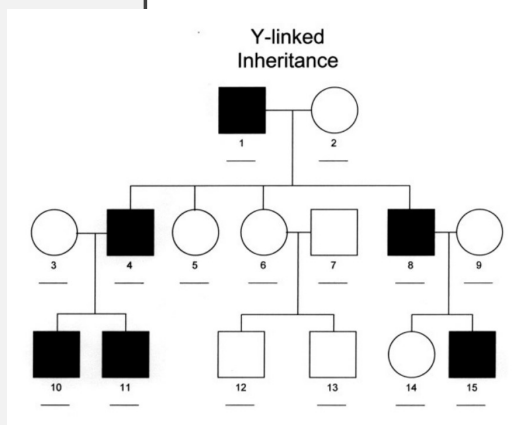
Con gái 50% bệnh

BỆNH CÒI XƯƠNG THIẾU PHOSPHATE MÁU (OMIM #307800)



- Đây là một bệnh lý rất hiếm
- Bệnh do đột biến gen PHEX

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



MỘT SỐ KIỂU DT KHÁC

Phóng đại đơn vị lặp không ổn định

DI TRUYỀN TY 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

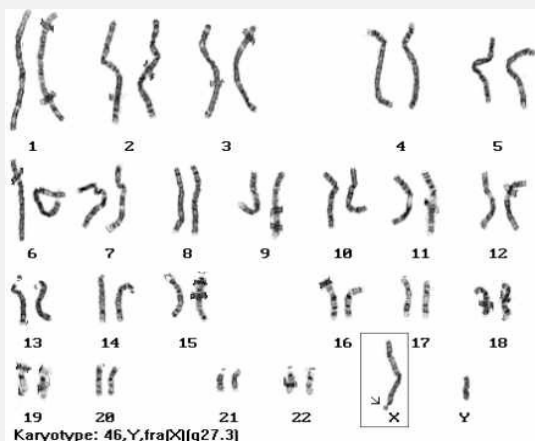
BỆNH THẦN KINH THỊ GIÁC DI TRUYỀN LEBER (OMIM #535000)

- 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

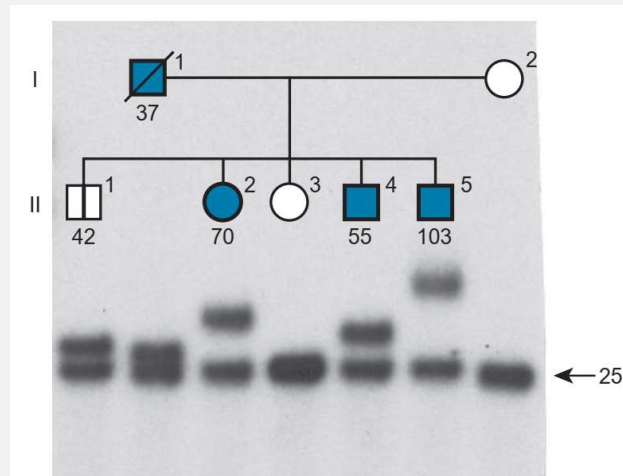
PHÓNG ĐẠI ĐƠN VỊ LẶP KHÔNG ỔN ĐỊNH

- 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 GÂY (OMIM #300624)



BỆNH HUNTINGTON



TÓM TẮT

NHỮNG NỘI DUNG CẦN CHÚ Ý

- Hiểu được những khái niệm cơ bản về di truyền
- Phân tích cây gia hệ để xác định được cơ chế di truyền của bệnh đơn gen
- Ứng dụng các kỹ thuật chẩn đoán di truyền trong phân tích bệnh đơn gen (Bài 8, Bảng 5: Lựa chọn các kỹ thuật chẩn đoán DT trang 151/TLTK số 1)
- Một số bệnh lý điển hình về các mô hình của DT đơn gen

TABLE 6-2 Common Inherited Human Diseases

Disease	Molecular and Cellular Defect
Autosomal Recessive	
Sickle-cell disease	Abnormal hemoglobin causes deformation of red blood cells, which can become lodged in capillaries; also confers resistance to malaria.
Cystic fibrosis	Defective chloride channel (CFTR) in epithelial cells leads to excessive mucus in lungs.
Phenylketonuria (PKU)	Defective enzyme in phenylalanine metabolism (tyrosine hydroxylase) results in excess phenylalanine leading to mental retardation, unless restricted by diet.
Tay-Sachs disease	Defective hexosaminidase enzyme leads to accumulation of excess sphingolipids in the lysosomes of neurons, impairing neural development.
Autosomal Dominant	
Huntington's disease	Defective neural protein (huntingtin) may assemble into aggregates, causing damage to neural tissue.
Hypercholesterolemia	Defective LDL receptor leads to excessive cholesterol in blood and early heart attacks.
X-Linked Recessive	
Duchenne muscular dystrophy (DMD)	Defective cytoskeletal protein (dystrophin) leads to impaired muscle function.
Hemophilia A	Defective blood clotting factor VIII leads to uncontrolled bleeding.

DI TRUYỀN LIÊN KẾT NHIỄM SẮC THỂ X

- Di truyền **LẠN** 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.

- 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.

NỘI DUNG ÔN TẬP

- **PHẦN I**

1. Di truyền y học là gì? Khái niệm bệnh di truyền tới nay đã thay đổi như thế nào? Phân tích nguyên nhân của sự thay đổi đó.
2. Trình bày nội dung cơ bản của các lĩnh vực sau trong di truyền y học: di truyền tế bào, di truyền hoá sinh, bệnh di truyền và di truyền dược lý.
3. Trình bày nội dung của phương pháp lập và phân tích gia hệ. Vẽ và chú thích các ký hiệu sử dụng trong lập gia hệ theo qui ước quốc tế mà anh (chị) đã được học..
4. Trình bày các yếu tố ảnh hưởng đến bệnh di truyền

- **PHẦN II (Lưu ý gia hệ)**

5. Trình bày các khả năng kết hợp có thể xảy ra và nêu tính chất đặc điểm của di truyền gen trội hoàn toàn trên nhiễm sắc thể thường. Kể tên một số bệnh, tật di truyền theo cơ chế này.

6. Trình bày một số bệnh, tật di truyền ở người

7. Trình bày cơ chế di truyền và nêu tính chất đặc điểm của di truyền gen trội không hoàn toàn trên nhiễm sắc thể thường. Kể tên một số bệnh, tật di truyền theo cơ chế này.

8. Trình bày cơ chế di truyền 2 alen đồng trội ở người. Cho ví dụ.

9. Trình bày các khả năng kết hợp có thể xảy ra và nêu tính chất đặc điểm của di truyền gen lặn trên nhiễm sắc thể thường. Kể tên một số bệnh, tật di truyền theo cơ chế này.

10. Trình bày các khả năng kết hợp có thể xảy ra và nêu tính chất đặc điểm của di truyền gen lặn liên kết với nhiễm sắc thể X. Kể tên một số bệnh, tật di truyền theo cơ chế này.

11. Trình bày các khả năng kết hợp có thể xảy ra và nêu tính chất đặc điểm của di truyền gen trội liên kết với nhiễm sắc thể X. Kể tên một số bệnh, tật di truyền theo cơ chế này.

12. Trình bày được di truyền liên kết NST giới Y

- 13. Trình bày một số bệnh di truyền liên quan đến quá trình phóng đại đơn vị lặp không ổn định

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Sách “ Di truyền y học” -PGS.Trần Công Toại, TS.Vũ Phi Yên
- Sách” Thompson and Thompson’s genetics in medicine” – Mussbaum et al
- Sách “Di truyền y học” – Bộ Y Tế

Thông tin liên hệ: nnld2001@gmail.com