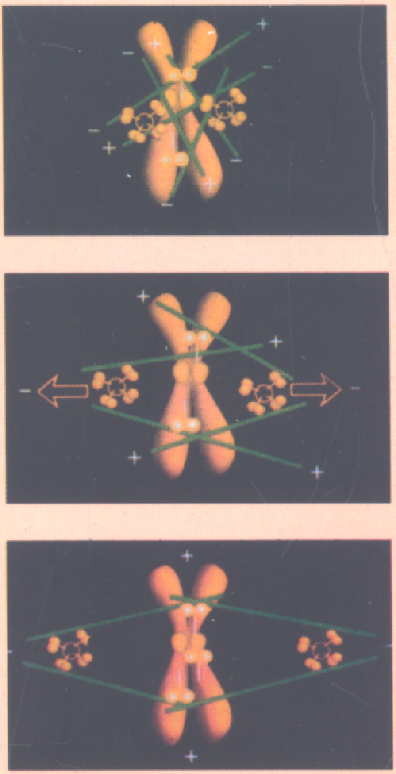
https://nhathuocngocanh.com/

CHU VĂN MẪN
NGUYỄN TRẦN CHIẾN
TRỊNH ĐÌNH ĐẠT

GIÁO TRÌNH
DI TRUYỀN HỌC NGƯỜI



NHÀ XUẤT BẢN KHOA HỌC VÀ KỸ THUẬT

https://nhathuocngocanh.com/

CHU VĂN MẪN
NGUYỄN TRẦN CHIẾN
TRỊNH ĐÌNH ĐẠT

GIÁO TRÌNH
DI TRUYỀN HỌC NGƯỜI

(In lần thứ hai có sửa chữa và bổ sung)

- *Dùng cho sinh viên ngành Sinh học, Y học, Sư phạm,... các trường đại học và cao đẳng*

NHÀ XUẤT BẢN KHOA HỌC VÀ KỸ THUẬT
HÀ NỘI

https://nhathuocngocanh.com/

Chịu trách nhiệm xuất bản: PGS, TS. TÔ ĐĂNG HẢI
Biên tập: ThS. NGUYỄN HUY TIẾN
Sửa chế bản: NGỌC LINH
Trình bày bìa: LAN HƯƠNG

5-57- 023
123-116-01
KHKT-02

In 1500 cuốn, khổ 14,5 x 20,5 cm. Tại nhà in Đại học Quốc Gia Hà Nội
Giấy phép xuất bản số 123-116-16/5/2001
In xong và nộp lưu chiểu tháng 5 năm 2002

https://nhathuocngocanh.com/

LỜI NÓI ĐẦU

Một số đối tượng điển hình mà người ta sử dụng để xác định những qui luật di truyền chung, đã đóng vai trò quan trọng trong sự phát triển của di truyền học: thực vật có đậu Hà Lan, ngô; động vật có ruồi giấm; vi sinh vật có vi khuẩn, nấm mốc, đặc biệt là E.coli và Neurospora.

Ngày nay, thời đại mà con người đã trở thành một trong những đối tượng nghiên cứu chủ yếu của di truyền học, có rất nhiều vấn đề được đặt ra với con người trong lĩnh vực di truyền: do đâu sinh con trai hay con gái ? Tại sao con cái lại giống bố mẹ ? Những tính trạng và loại bệnh nào thì không di truyền được, loại nào di truyền được từ bố mẹ cho con cái ? Tại sao loài người lại muôn màu muôn vẻ ? Tại sao anh em họ hàng lấy nhau lại gây nhiều hậu quả cho con cái của họ ?

Theo năm tháng, người ta đã phát hiện được nhiều loại bệnh di truyền. Đặc biệt sau khi khoa học đã làm sáng tỏ được bản chất và vai trò của đột biến và biết rằng hậu quả của nó ảnh hưởng sâu sắc đến con người và đến các thế hệ sau này; người ta đã bắt đầu ngày càng chú ý hơn đến việc nghiên cứu ảnh hưởng của các loại tia bức xạ khác nhau. Tác dụng của các chất hoá học lên cơ thể người và bộ máy di truyền của người, cũng như nghiên cứu ảnh hưởng của các chuyến bay vũ trụ đến cơ thể con người.

Về mặt sinh học, con người cũng tuân theo các định luật di truyền do Mendel phát hiện. Những vấn đề như vai trò của nhiễm sắc thể, cấu trúc đặc biệt của nhân tế bào truyền đạt thông tin di truyền, qui luật phát sinh đột biến,v.v...

Rõ ràng là, con người vừa là đối tượng nghiên cứu di truyền học vừa là đối tượng nghiên cứu các qui luật sinh học nói chung.

Việc đi sâu nghiên cứu hình thái sinh lý và hoá sinh cho phép xác định được vai trò của các gen chi phối sự phát triển của từng tính trạng nhất định và chính từ đó, người ta có thể nghiên cứu một trong những vấn đề trung tâm của di truyền học, đó là vấn đề tác động của gen trong sự phát triển cá thể. Việc đi sâu nghiên cứu di truyền người còn chỉ rõ

https://nhathuocngocanh.com/

những nguyên nhân, hậu quả của các sai lệch nhiễm sắc thể, gen, quá trình trao đổi chất và nhiều hội chứng di truyền khác. Tính nhiều về về các tính trạng khác nhau giữa người này với người khác, số lượng lớn các chủng tộc người là một tài liệu phong phú đối với di truyền học quần thể, nghiên cứu bản chất các sai khác di truyền giữa các nhóm người khác nhau (các quần thể, các tộc người).

Di truyền học quần thể nghiên cứu các qui luật phân bố địa lý của các gen, làm cơ sở để giải quyết vấn đề nguồn gốc các chủng tộc người. Di truyền học quần thể còn có thể nghiên cứu tương đối chính xác hiện tượng di truyền các đặc điểm tâm lý, mà chỉ có thể thực hiện được trên đối tượng là con người mà thôi.

Nhằm tạo điều kiện thuận lợi cho sự học tập của sinh viên các ngành Nông, Y, Sinh và tài liệu tham khảo cho những ai quan tâm đến lĩnh vực di truyền người, chúng tôi đã biên soạn giáo trình này. Giáo trình bao gồm các chương:

Chương 1. Các phương pháp nghiên cứu di truyền học người.
(Chu Văn Mẫn, Trịnh Đình Đạt).

Chương 2. Nhiễm sắc thể và gen của người.
(Chu Văn Mẫn).

Chương 3. Phân tích sự di truyền tính trạng ở người.
(Nguyễn Trần Chiến, Trịnh Đình Đạt).

Chương 4. Quần thể người. Sự di truyền trong quần thể ngẫu phối.
(Chu Văn Mẫn).

Chương 5. Di truyền hoá sinh.
(Chu Văn Mẫn, Trịnh Đình Đạt).

Quá trình biên soạn không tránh khỏi sai sót, rất mong được sự góp ý của các đồng nghiệp và bạn đọc để giáo trình ngày càng hoàn thiện hơn. Chúng tôi xin được chân thành cảm ơn những ý kiến qui giá của PGS, TS. Lê Duy Thành, PGS, TS. Đặng Hữu Lanh, GS, TS. Nguyễn Bá.

Các tác giả

https://nhathuocngocanh.com/

MỤC LỤC

Trang

Lời nói đầu 3

Mục lục 5

Chương 1. **Các phương pháp nghiên cứu di truyền học người**

1.1. Những khó khăn và thuận lợi của nghiên cứu di truyền người 9

1.2. Các phương pháp nghiên cứu di truyền học người 10

1.2.1. Phương pháp nghiên cứu phả hệ 10

1.2.2. Phương pháp nghiên cứu trẻ sinh đôi 15

1.2.3. Phương pháp nghiên cứu di truyền tế bào 21

1.2.4. Phương pháp nghiên cứu di truyền hoá sinh 26

1.2.5. Phương pháp nghiên cứu thống kê quần thể 33

1.2.6. Phương pháp nghiên cứu mô phỏng học 36

Chương 2. **Nhiễm sắc thể và gen của người**

2.1. Các nguyên tắc nghiên cứu nhiễm sắc thể ở người 39

2.2. Các phương pháp nghiên cứu bộ nhiễm sắc thể của người 40

2.2.1. Nguyên tắc nhuộm và hiện băng nhiễm sắc thể 40

2.2.2. Đánh giá tiêu bản nhiễm sắc thể 43

2.2.3.Phân tích chất nhiễm sắc giới tính trong nhân tế bào gian kỳ 51

2.3. Bản đồ nhiễm sắc thể của người 52

2.4. Các bệnh nhiễm sắc thể 55

https://nhathuocngocanh.com/

2.4.1. Tần số của bệnh nhiễm sắc thể 55
2.4.2. Các bệnh liên quan đến nhiễm sắc thể thường 55
2.4.3. Các bệnh liên quan đến nhiễm sắc thể giới tính 60
2.5. Gen và công nghệ gen 62
Chương 3. **Phân tích sự di truyền tính trạng của người**
3.1. Sự di truyền tính trạng theo nhiễm sắc thể thường 65
3.1.1. Đặc điểm do một gen trội trên nhiễm sắc thể thường qui định 65
3.1.2. Đặc điểm do một gen lặn trên nhiễm sắc thể thường qui định 69
3.2. Đặc điểm do một gen liên kết với giới tính qui định 71
3.2.1. Nguyên tắc phân tích 71
3.2.2. Một số ví dụ 72
3.3. Cơ sở di truyền học của trí thông minh 73
3.3.1. Chỉ số thông minh – IQ 74
3.3.2. Sự phân bố IQ trong quần thể người 76
3.3.3. Sự di truyền trí thông minh 80
3.3.4. Vai trò của môi trường đối với trí thông minh 83
Chương 4. **Quần thể người. Sự di truyền trong quần thể ngẫu phối**
4.1. Định luật Hardy – Weinberg 85
4.1.1. Khái niệm quần thể 85
4.1.2. Tần số gen và kiểu gen 86
4.1.3. Định luật Hardy – Weinberg 88
4.2. Áp dụng Định luật Hardy – Weinberg 93
4.2.1. Alen 93
4.2.2. Đa gen 96

https://nhathuocngocanh.com/

4.2.3. Gen liên kết giới tính 98
4.3. Hiện tượng cận huyết ở quần thể người 100
4.3.1. Hiện tượng cận huyết 100
4.3.2. Hệ số cận huyết trong quần thể 101
4.3.3. Hậu quả của giao phối cận huyết 102
Chương 5. **Di truyền hoá sinh**
5.1. Đột biến gen và sự thay thế một axit amin duy nhất 105
5.1.1. Các dạng hemoglobin 105
5.1.2. Cấu trúc của các dạng hemoglobin 106
5.1.3. Mã di truyền 107
5.1.4. Hiệu quả của sự thay thế một axit amin 109
5.2. Một gen một chuỗi polypeptit 112
5.2.1. Protein "lai" ở cá thể dị hợp tử 112
5.2.2. Nhiều locut gen cùng quyết định một protein 114
5.2.3. Sự phân bố của cac locut gen trên nhiễm sắc thể quyết định các dạng protein đa phân tử 116
5.3. Lặp đoạn, mất đoạn, chuyển đoạn và ảnh hưởng của chúng tới cấu trúc protein 117
5.3.1. Các dạng haptoglobin do mất đoạn, lặp đoạn 117
5.3.2. Lặp đoạn và sự tiến hóa của protein 119
5.3.3. Trao đổi chéo lệch – nguyên nhân làm xuất hiện một số dạng protein 121
5.3.4. Mất đoạn – nguyên nhân xuất hiện protein lạ 122
5.3.5. Thay thế hai axit amin trong một chuỗi polypeptit 123
5.4. Đột biến làm thay đổi tốc độ tổng hợp protein của gen 123
5.4.1. Tốc độ tổng hợp protein và cấu tạo gen 123
5.4.2. Một số rối loạn di truyền về tốc độ tổng hợp protein 123

https://nhathuocngocanh.com/

5.5. Biến động về số lượng và chất lượng enzym bởi tác động di truyền 125
5.5.1. Cholinesteaza của huyết thanh 126
5.2.2. Enzym glucozo-6-photphat dehydrogenaza 128
5.6. Rối loạn chuyển hoá bẩm sinh 129
5.6.1. Bệnh alcaptonuria (Alcapton – niệu) 129
5.6.2. Hội chứng phenylxeton – niệu 130
5.6.3. Hội chứng galactosemia 130
5.6.4. Bệnh thiếu hụt các izoenzym 131
5.6.5. Các hư hỏng hệ vận chuyển tích cực 132
5.7. Cơ sở di truyền của bệnh ung thư và HIV/AIDS 132
5.7.1. Cơ sở di truyền của bệnh ung thư 132
5.7.2. Vấn đề HIV/AIDS 135
5.8. Những biến đổi gen của bệnh lý phân tử 137
Phụ lục: bản đồ nhiễm sắc thể của người 142
Tài liệu tham khảo 163

https://nhathuocngocanh.com/

Chương 1

CÁC PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU DI TRUYỀN HỌC NGƯỜI

1.1. NHỮNG KHÓ KHĂN VÀ THUẬN LỢI CỦA NGHIÊN CỨU DI TRUYỀN NGƯỜI

1.1.1. Một số khó khăn của nghiên cứu di truyền người

- Không thể tạp giao tuỳ ý trong thí nghiệm.
- Sự chín sinh dục xảy ra muộn.
- Số con cháu trong mỗi gia đình ít.
- Không thể có điều kiện sống hoàn toàn như nhau đối với con và cháu.
- Thiếu sự ghi chép chính xác những biểu hiện các đặc tính di truyền trong các gia đình và thiếu các dòng đồng hợp tử.
- Số lượng nhiễm sắc thể lớn.
- Sự không bình đẳng trong xã hội đã ngăn cản việc thực hiện các tiềm năng di truyền của con người.

1.1.2. Một số thuận lợi của nghiên cứu di truyền người

Tuy nhiên ở người lại có thuận lợi nhất định. Chẳng hạn, về mặt sinh lý và hình thái thì con người là đối tượng đã được nghiên cứu toàn diện

https://nhathuocngocanh.com/

nhất so với bất kỳ sinh vật nào khác. Ngày nay người ta đã biết khoảng 200 bệnh di truyền về cơ quan thị giác, 250 bệnh di truyền trên da, 200 bệnh thần kinh di truyền... nhiều rối loạn các quá trình hoá sinh bình thường trong cơ thể đã được mô tả.

1.2. CÁC PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU DI TRUYỀN HỌC NGƯỜI

1.2.1. Phương pháp nghiên cứu phả hệ

1.2.1.1. Ý nghĩa của phương pháp phả hệ

Sự truyền các gen từ thế hệ trước sang thế hệ sau tuân theo các định luật Mendel. Các định luật này mang nội dung thống kê qua một quá trình phức tạp đó là quá trình sau sự phát triển giao tử trong giảm phân ở bố mẹ, đã dẫn đến sự kết hợp hai trong số những giao tử đó trong thụ tinh và như vậy là thực hiện mối liên hệ vật chất giữa hai thế hệ kế tiếp nhau.

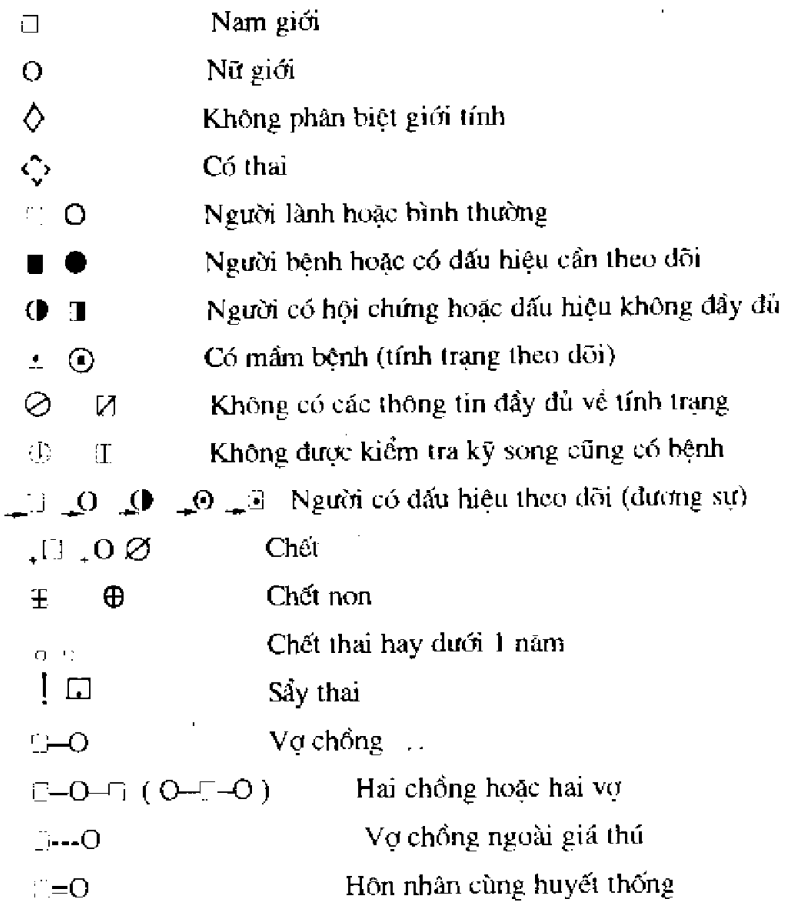
Một phả hệ là một nhóm cá thể gồm những cá thể có quan hệ trực tiếp hoặc gián tiếp với nhau bằng mối liên hệ được mô tả trên đây. Ở đây, sự thể hiện một tính trạng xác định đương nhiên là cũng tuân theo các định luật Mendel, nhưng biểu hiện các định luật này lại có dạng đặc biệt ở chỗ một phả hệ bao gồm những cá thể mang kiểu gen khác nhau, vì vậy những cuộc hôn nhân tạo thành phả hệ đó thuộc nhiều loại. Tuỳ theo nhân tố di truyền mà người ta quan sát các xu thế đặc trưng sự thể hiện của nó qua các thế hệ trong phả hệ - tức là phân tích nhân tố quyết định di truyền. Phân tích phả hệ người ta có thể biết được tính trạng nào đó hoặc bệnh đó có tính chất di truyền hay không, di truyền theo qui luật nào (trội, lặn, trung gian, di truyền độc lập hay liên kết giới tính), khả năng mắc bệnh của các thế hệ tiếp theo. Trong một số trường hợp còn xác định được người dị hợp tử mang gen bệnh... từ đó có thể rút ra những lời

https://nhathuocngocanh.com/

khuyên về di truyền chính xác và hữu ích cho các gia đình đang mong muốn sinh con, các nam nữ thanh niên trong việc quyết định lập gia đình.

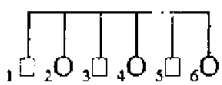
Như thế, phương pháp nghiên cứu phả hệ là một phương pháp kinh điển, nhưng nó luôn luôn được sử dụng như một phương pháp thuận tiện và không thể thiếu trong nghiên cứu di truyền học người.

1.2.1.2. Các ký hiệu dùng để lập phả hệ

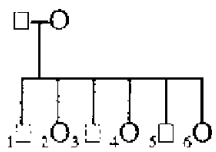


https://nhathuocngocanh.com/

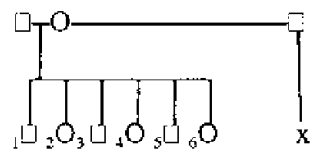
Hôn nhân không có con



Anh chị em cùng bố mẹ và thứ tự sinh



Hôn nhân và các con của mỗi hôn nhân



Số con riêng không biết

U — Không rõ là con đẻ hay con nuôi ?

[□ O] — Con nuôi

Con sinh đôi cùng trứng

Con sinh đôi khác trứng

Không rõ kiểu sinh cùng trứng hay khác trứng.

Con ngoài hôn nhân

I,II,III .. — Các thế hệ

1, 2, 3 ... — Anh chị em cùng thế hệ

https://nhathuocngocanh.com/

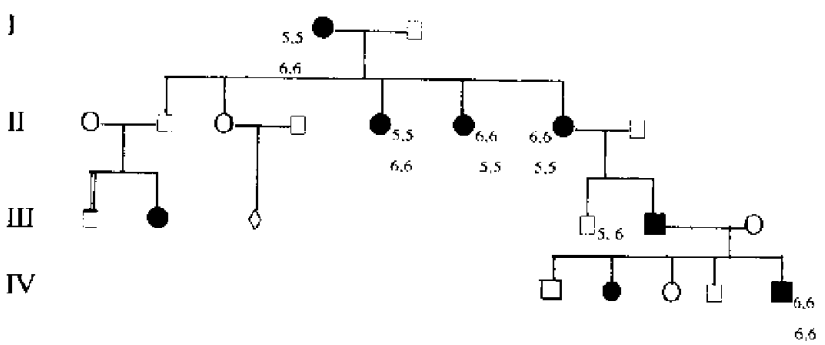
1.2.1.3. Phương pháp lập phả hệ

Bắt đầu từ người mang bệnh hoặc tính trạng theo dõi, người ta lập phả hệ về tính trạng (bệnh) đó trong gia đình và dòng họ. Cây phả hệ theo thứ tự bậc thang thẳng đứng. Các thế hệ ghi bằng chữ Lamã,bên trái phả hệ. Mỗi thế hệ là một bậc thang - trong đó thế hệ khởi nguyên là I. Các cá thể trong một thế hệ là hệ số Arập; ghi ở bên trái ký hiệu, từ trái sang phải bắt đầu từ 1,2,...Như vậy trong cây phả hệ, mỗi cá thể có một số ký hiệu nhất định (ví dụ III - 2; IV-8...). Đương sự được đánh dấu mũi tên bên trái góc dưới. Tuỳ theo mức độ của phả hệ mà có cải biên hình dạng cho gọn đẹp, chẳng hạn phả hệ hình vòng cung.

1.2.1.4. Phân tích phả hệ

Khi phân tích phả hệ, cần phân biết đầy đủ chi tiết về các mối quan hệ huyết thống của các cá thể trong phả hệ; sự biểu hiện liên tục hay ngắt quãng qua các thế hệ liên tiếp; mức độ biểu hiện bệnh (tính trạng) ở từng cá thể nặng hay nhẹ, rõ hay mờ, nam hay nữ. Sau đây là một số phả hệ ví dụ.

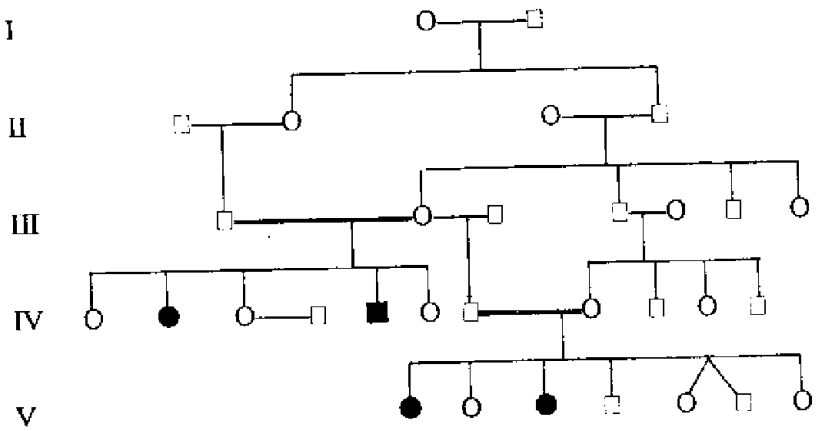
- *Phả hệ di truyền theo gen trội*



Hình 1.1. **Phả hệ phân tích tính trạng trội trên nhiễm sắc thể thường, tật thừa ngón của chi (các chỉ số hàng trên là số ngón tay, chỉ số hàng dưới là số ngón chân).**

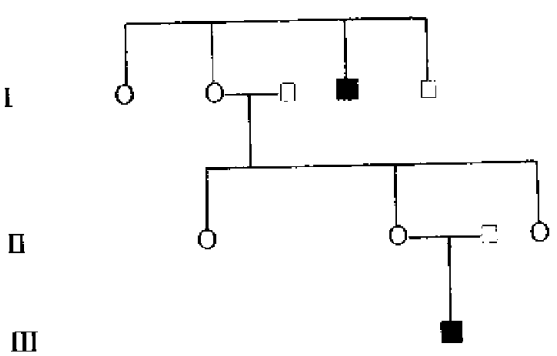
https://nhathuocngocanh.com/

- *Phả hệ di truyền theo gen lặn*



Hình 1.2. **Phả hệ phân tích tính trạng lặn trên nhiễm sắc thể thường bệnh phenylxeton - niệu (bệnh lý biểu hiện ở con cái của cặp kết hôn cùng huyết thống).**

- *Phả hệ di truyền theo gen lặn liên kết giới tính*



Hình 1.3. **Phả hệ phân tích tính trạng lặn liên kết trên nhiễm sắc thể X bệnh máu khó đông.**

https://nhathuocngocanh.com/

1.2.2. Phương pháp nghiên cứu trẻ sinh đôi

Nghiên cứu trẻ sinh đôi nhằm đánh giá cấu trúc di truyền đến việc hình thành tính trạng.

$$P = G + E + I,$$

ở đây: P: là kiểu hình (Phenotype);
G: là kiểu gen (Genotype);
E: là tác động của môi trường (Environment);
I: là thành phần của mối tác động qua lại lẫn át nhau.

Tuy nhiên nó không cho biết cách thức di truyền.

1.2.2.1. Sinh học của hiện tượng đa phôi

- *Phân loại các kiểu đa phôi*

** Đa phôi một hợp tử (còn gọi là đa phôi cùng trứng)*

Đây là một dạng đa phôi do một trứng của mẹ thụ tinh với một tinh trùng của bố tạo thành một hợp tử duy nhất, rồi từ một hợp tử này sẽ phân chia thành hai hay nhiều phôi. Do từ một hợp tử tạo thành nên hai cơ thể có kiểu gen hoàn toàn giống nhau (đồng nhất vật chất di truyền). Các cơ thể đa phôi cùng trứng luôn luôn cùng giới và rất giống nhau về hình thái bên ngoài cũng như các tính chất sinh lý, bệnh lý, hoá sinh bên trong. Chẳng hạn giống nhau về màu tóc, màu mắt, màu da, dạng cấu tạo dạng tóc, dạng lông mi, lông mày, dạng mũi, nếp môi, vành tai, nếp vân da, nhóm máu, điện não, khả năng mắc bệnh...

** Đa phôi nhiều hợp tử (sinh 2 hoặc 3 con trở lên)*

Đây là dạng sinh đôi, sinh ba do sự thụ tinh đồng thời của hai hoặc nhiều tế bào trứng với 2 hoặc 3 tinh trùng riêng rẽ tạo thành hai hay nhiều hợp tử khác nhau. Những hợp tử này phát triển thành hai hoặc nhiều cơ thể riêng biệt, có kiểu gen khác biệt nhau. Những trẻ em cùng sinh khác trứng, thực chất là anh em, chị em nhưng được sinh đồng thời.

https://nhathuocngocanh.com/

Chúng có thể cùng hoặc khác giới tính. Mọi sự giống nhau khác chỉ như anh chị em ruột mà thôi.

* *Tần số đẻ đa phôi*

Tần số chung về đẻ đa phôi là 1,5% dân số. Tuỳ theo từng nước có khác nhau. Trong các loại đa phôi, đẻ sinh đôi là phổ biến hơn cả. Tần số chừng 1/86 đến 1/88. Tần số sinh 3 là 1/7000. Đẻ sinh tư là 1/780000. Trong hiện tượng sinh sản ở quần thể người, hiện tượng sinh đôi với tần số cố định cho mỗi quần thể.

Các trường hợp đẻ đa phôi trên thế giới: từ 1900 đến nay đã có 70 triệu trường hợp sinh đôi và sinh ba, 23 trường hợp sinh bảy, 3 trường hợp sinh 10 (Tây Ban Nha năm 1924, Trung Quốc 1934, Brazin 1946). Tính riêng Liên Xô (cũ) từ đầu thế kỷ đến nay có 16 trường hợp sinh 4, 28 trường hợp sinh 5 và 12 trường hợp sinh 6.

* *Các nhân tố ảnh hưởng đến tần số đẻ đa phôi*

Sự liên quan đến tuổi và thể trạng của người mẹ: đa số trường hợp đẻ đa phôi ở người mẹ đã đứng tuổi. Chẳng hạn, quần thể người Pháp thấy tỷ lệ đẻ đa phôi khác hợp tử tăng tỷ lệ với sự tăng tuổi mẹ từ lúc thành niên tới 37 tuổi, nhưng tuổi 38 lại giảm. Trường hợp đẻ đa phôi cùng hợp tử lại không phụ thuộc vào tuổi người mẹ. Người ta giải thích hiện tượng trên bằng cơ chế trao đổi hocmon theo tuổi. Sự chín hai trứng đồng thời được kích thích bởi tuyến yên, còn folliculin ức chế sự chín của trứng. Theo sự phát triển của tuổi kèm theo sự rối loạn của các hocmon này, từ đó tạo điều kiện để sinh ra các trẻ sinh đôi khác trứng. Các nghiên cứu đã xác định rằng, người phụ nữ có bản chất di truyền cao lớn đẻ sinh đôi nhiều hơn những người phụ nữ nhỏ bé (chẳng hạn ở châu Phi có nhiều người đẻ sinh đôi hơn Nhật Bản). Việc sử dụng hocmon sinh dục cũng gây đẻ đa phôi. Nguyên nhân di truyền: có khuynh hướng di truyền về đẻ

https://nhathuocngocanh.com/

sinh đôi ở một số gia đình, di truyền theo phía mẹ và theo gen lặn (liên kết giới tính).

1.2.2.2. Phân biệt kiểu sinh đôi (hoặc song sinh) cùng và khác trứng

Người ta dựa vào hàng loạt đặc điểm về số lượng và chất lượng để phân biệt trẻ sinh đôi cùng hay khác trứng. Một số nét lớn để phân biệt:

- Trẻ sinh đôi cùng trứng bắt buộc cùng giới, trẻ khác trứng có thể cùng hoặc khác giới.
- Trẻ sinh cùng trứng có một màng đệm chung, trẻ sinh khác trứng có màng đệm khác nhau.
- Trẻ sinh cùng trứng khi ghép mô thì luôn luôn thành công.
- Có sự giống nhau (sự phù hợp) ở trẻ sinh đôi cùng trứng và sự khác nhau ở trẻ sinh đôi khác trứng về nhiều tính trạng. Thông thường, chọn những tính trạng di truyền rõ rệt, ít bị biến đổi dưới ảnh hưởng của các nhân tố môi trường, thuộc những tính trạng này có nhóm máu, sắc tố mắt, da và tóc, nếp vân tay, chân. Trong đó, phản ứng cấy ghép mô là phương pháp có thể kết luận một cách chính xác nhất.

1.2.2.3. Tính hệ số sinh đôi cùng trứng và hệ số sinh đôi khác trứng

Biết rằng, toàn bộ trứng đều mang nhiễm sắc thể X, còn tinh trùng thì có 50% mang nhiễm sắc thể X và 50% mang nhiễm sắc thể Y, nên xác suất đẻ con gái là 50% còn con trai là 50%.

Trong hiện tượng đẻ sinh đôi khác trứng thì có 4 trường hợp:

- Xác suất để cặp sinh đôi cùng là 2 con trai bằng tích xác suất của 2 sự kiện

https://nhathuocngocanh.com/

$$1/2 \times 1/2 = 1/4.$$

- Xác suất để sự kiện cặp sinh đôi cùng là 2 con gái:

$$1/2 \times 1/2 = 1/4$$

- Xác suất để trong cặp sinh đôi đứa thứ 1 là trai, đứa thứ 2 là gái:

$$P(t) \times P(g) = 1/2 \times 1/2 = 1/4$$

$$P(g) \times P(t) = 1/2 \times 1/2 = 1/4.$$

Như vậy, xác suất để cặp sinh đôi cùng giới bằng tổng xác suất cùng sinh gái hoặc cùng sinh trai:

$$1/4 + 1/4 = 1/2.$$

Cũng như xác suất để cặp sinh đôi khác giới là bằng tổng của xác suất hai sự kiện

$$p = p(1\text{trai}, 2\text{gái}) + p(1\text{gái}, 2\text{ trai}) = 1/4 + 1/4 = 1/2.$$

Vậy xác suất số lần sinh đôi khác giới bằng số lần sinh đôi cùng giới (50%).

Trong thực tế, khi thống kê trong xã hội số cặp sinh khác giới là ít hơn 50% còn cùng giới là lớn hơn 50%. Nguyên nhân sự chênh lệch tạo nên số dư này là do hiện tượng sinh đôi 1 hợp tử tạo nên. Weinberg đã đề ra một phương pháp tính toán lý thuyết số cặp sinh đôi một trứng bằng cách lấy số cặp sinh đôi cùng giới trừ đi số cặp sinh đôi khác giới; hoặc lấy tổng số cặp sinh đôi trong điều tra trừ đi hai lần số cặp sinh đôi khác giới. Chẳng hạn điều tra 140 cặp sinh đôi thấy có 40 cặp cùng giới và 50 cặp khác giới. Vậy số cặp sinh đôi một trứng là:

$$90 - 50 = 40 \text{ cặp sinh đôi một trứng,}$$

hoặc $$140 - (50 \times 2) = 40 \text{ cặp sinh đôi một trứng.}$$

Sự sinh đôi một trứng và hai trứng của từng quần thể được biểu thị bằng "hệ số sinh đôi - d" tính trên 1000 cá thể theo các công thức sau:

https://nhathuocngocanh.com/

$$d = \frac{2u}{N} \times 1000 \quad , \qquad (1.1)$$

với: u - là số cặp sinh đôi khác giới;

N - là tổng số các cá thể điều tra.

Hệ số sinh đôi một trứng (m) được tính:

$$m = \frac{L - 2u}{n} \times 1000 \, , \qquad (1.2)$$

với: u - là số cặp sinh đôi khác giới;

L - là tổng số cặp sinh đôi trong nghiên cứu;

N - tổng số cá thể điều tra.

Bảng 1.1. **Một số số liệu về d và m**

Nước	d	m
Nga (TK 20)	6,6	3,6
Pháp	7,1	3,7
Hà Lan	8,1	3,7
Ấn Độ	11,0	2,8
Nhật	22,0	5,3
Trung Quốc	2,1	0,1

1.2.2.4. Các ứng dụng của việc nghiên cứu trẻ sinh đôi

Do đặc điểm về mối quan hệ di truyền cá thể của các cơ thể sinh đôi cùng trứng và sinh đôi khác trứng như đã trình bày ở phần trên, nên qua tính toán so sánh độ biểu hiện tính trạng của các cặp sinh đôi cùng trứng

https://nhathuocngocanh.com/

với độ biểu hiện tính trạng của các cặp sinh đôi khác trứng, người ta nghiên cứu xác định được những tính trạng, những bệnh di truyền của cơ thể, mức độ di truyền, phát hiện những biến dị xảy ra do điều kiện môi trường, các nhân tố cụ thể của môi trường làm tăng lên hoặc giảm đi sự biểu hiện của tính trạng hoặc bệnh di truyền đã có trước, mối tương quan giữa các đặc điểm và chức năng...Một bệnh hoặc một tính trạng di truyền nào đó có thể biểu hiện ở cả hai thành viên của cặp sinh đôi (có tương hợp) hoặc cũng có khi chỉ biểu hiện ở một trong hai thành viên của cặp sinh đôi (không tương hợp), ở các cặp sinh đôi cùng trứng nếu tương hợp càng lớn thì tính quyết định của yếu tố di truyền càng mạnh. Nếu tương hợp càng ít thì tính quyết định của yếu tố di truyền càng kém và như vậy vai trò của điều kiện môi trường càng có ý nghĩa quan trọng.

Để nghiên cứu về tính quyết định yếu tố di truyền với một bệnh nào đó người ta điều tra về độ tương hợp của tất cả các cặp sinh đôi cùng trứng và sinh đôi khác trứng về tính trạng đó trong một quần thể lớn và ngẫu nhiên, áp dụng công thức tính toán của K.Holzinger về hệ số di truyền (H)

$$H = \frac{\text{\% số cặp sinh đôi cùng trứng tương hợp} - \text{\% số cặp sinh đôi khác trứng tương hợp}}{100 - (\text{\% số cặp sinh đôi khác trứng tương hợp})} \quad (1.3)$$

Nếu H = 1 thì bệnh hay tính trạng do yếu tố di truyền quyết định.

H = 0 do nhân tố môi trường quyết định.

Ảnh hưởng của môi trường được tính theo công thức:

$$C = 100\% - H,$$

trong đó C là sức mạnh tác động của môi trường và H là hệ số di truyền. Tỷ số H/C thể hiện vai trò của yếu tố di truyền và môi trường trong sự hình thành và phát triển một đặc điểm theo dõi.

https://nhathuocngocanh.com/

$$H/C = \frac{\text{số cặp sinh đôi khác trứng không tương hợp} - \text{số cặp sinh đôi khác trứng tương hợp}}{\text{số cặp sinh đôi một trứng không tương hợp}} \quad (1.4)$$

Ví dụ 1

Điều tra nhóm máu ABO thấy 100% các cặp sinh đôi một trứng là tương hợp nhau, còn ở các cặp sinh đôi hai trứng chỉ 40% trong số chúng là tương hợp nhau. Ta có :

$$H = \frac{100 - 40}{100 - 40} = 1 \text{ hay } 100\%$$

Hệ số di truyền về tính trạng nhóm máu ABO là 1 (hay 100% có nghĩa là tính trạng về nhóm máu ABO hoàn toàn do yếu tố di truyền quyết định).

Ví dụ 2

Bệnh loạn tâm thần thao cuồng trầm uất, qua điều tra thấy 80% các cặp sinh đôi một trứng cùng có bệnh (tương hợp nhau) còn ở các cặp sinh đôi hai trứng chỉ có 8,69% cặp là cùng có bệnh (tương hợp nhau) do đó:

$$H = \frac{80 - 8,69}{100 - 8,69} = 0,78 \text{ hay } 78\%$$

Vậy bệnh này 78% do yếu tố di truyền quyết định và 22% do ảnh hưởng của môi trường bên ngoài.

1.2.3. Phương pháp nghiên cứu di truyền tế bào

Không vượt ra ngoài qui luật chung của mọi sinh vật, nhiễm sắc thể của người đều chứa đựng những mã di truyền điều khiển sự phát triển của cá thể. Trong giai đoạn đầu tiên của sự phát triển phôi, thai mới chỉ là một hợp tử đơn bào rất đơn giản mang trong đó tổ hợp nhiễm sắc thể của cha và mẹ phối hợp và mới chỉ có những mầm của tính trạng (tức là gen).

https://nhathuocngocanh.com/

Những tính trạng này sẽ xuất hiện trong quá trình phát triển của cơ thể. Trẻ con giống cha mẹ vì do chúng thừa hưởng tổ hợp nhiễm sắc thể và gen từ cha mẹ. Anh em cùng bố mẹ vẫn có những kiểu phối hợp khác nhau của nhiễm sắc thể và gen từ các tổ hợp của bố mẹ truyền cho. Bố mẹ lại đã thừa hưởng những gen và nhiễm sắc thể từ ông bà...Do đó, ta thấy có sự kế tục về vật chất di truyền qua các thế hệ.

1.2.3.1. Phương pháp trực tiếp

Dùng mô có nhiều tế bào đang phân chia như tủy xương, mô bào thai, mô tinh hoàn, khối u ác tính...

- *Tủy xương*

Dùng kim chọc xương ức hoặc mào chậu, hút lấy ít nhất 0,5 ml tủy xương cho vào ống nghiệm đã chứa sẵn môi trường TC 199; hoặc dung dịch Hanks và heparin cho tới nồng độ cuối cùng của tủy xương là 0,5 µg trong 1ml môi trường. Đặt bình nuôi cấy vào tủ ấm 37°C trong 2 - 3 giờ. Sau đó ly tâm ống nghiệm chứa dịch nuôi cấy 800 vòng/ phút trong 5 - 10 phút để làm lắng các tế bào, bỏ dịch nổi, giữ lại cặn lắng. Cho vào ống chứa cặn lắng tế bào đó dung dịch nhược trương natri citrat 1% hoặc KCl 0,075M trộn đều và đặt ở nhiệt độ 37 °C trong 10 đến 20 phút. Tiếp tục ly tâm rồi loại bỏ dịch nổi, cho hỗn hợp định hình alcol- axit axetic (3:1) vào ống nghiệm trong thời gian 30 phút. Rửa tế bào bằng cách lắc nhẹ ống nghiệm hoặc bơm nhẹ bằng ống hút Pasteur, ly tâm giữ lấy cặn, rửa tế bào 2 -3 lần trong dung dịch định hình như trên. Treo tế bào lần cuối trong một ít dung dịch định hình, nhỏ dịch tế bào lên phiến kính sạch, ướt, lạnh, để khô và nhuộm giemsa. Sau đó kiểm tra nhiễm sắc thể của tiêu bản.

- *Mô của bào thai*

Có thể dùng cả bào thai nếu nó còn nhỏ. Trường hợp bào thai đã lớn, lấy các cơ quan như mô. Điều kiện cần thiết là mẫu vật phải tươi vì lý do

https://nhathuocngocanh.com/

là bào thai sau khi tách khỏi cơ thể mẹ (nạo, phá thai) các tế bào ngừng phân chia rất sớm. Sau khi thai lấy ra, mô thai được cắt thành những mảnh nhỏ. Chúng được cho vào ống ly tâm có dung dịch Hanks, tách các tế bào rời nhau bằng cách bơm mạnh bằng ống hút hoặc quả bóp caosu, gạn bỏ những mảnh mô, sau đó đem ly tâm dịch tế bào, lấy phần cặn lắng cho xử lý sốc nhược trương, định hình và nhuộm như đối với tế bào tủy xương.

- *Tinh hoàn*

Mô tinh hoàn dùng để quan sát nhiễm sắc thể trong phân bào giảm nhiễm. Phương pháp của Evans được tiến hành như sau:

- Mảnh mô được làm sinh thiết cho vào dung dịch nhược trương natri citrat 1% ở 37°C, trong vòng 20 phút.

- Cắt nhỏ mảnh mô và ép bằng dao mổ để cho các tế bào thoát ra khỏi các ống sinh tinh, loại bỏ những mảnh mô, lấy phần dịch treo tế bào và cho vào tủ ấm giữ ở nhiệt độ 37°C trong vòng 10 phút.

- Ly tâm bỏ dịch nổi, cho hỗn hợp định hình alcol -axit axetic (3:1) trong vòng 30 phút ở nhiệt độ phòng.

- Ly tâm loại bỏ phần dung dịch phía trên, lấy phần dịch treo tế bào rồi nhỏ lên những phiến kính ướt và lạnh.

- Nhuộm tiêu bản bằng giemsa.

1.2.3.2. Phương pháp nuôi cấy ngắn hạn

- *Tủy xương*

Tủy xương sau khi lấy từ bệnh nhân cho vào lọ nuôi cấy chứa môi trường TC 199: 5ml; huyết thanh người có nhóm máu AB:1,5ml; mỗi lọ khoảng 5 - 7.10^5 tế bào tủy xương. Bình nuôi cấy được đặt vào tủ ấm 37°C trong 24 giờ, làm ngừng phân chia gián phân bằng *colchicine* hoặc *colcemit* hai giờ trước khi thu hoạch. Các bước thu hoạch tiếp theo tiến hành như phương pháp trực tiếp: sốc nhược trương bằng dung dịch natri

https://nhathuocngocanh.com/

citrat 1% hoặc KCl 0,075 M, định hình và rửa tế bào bằng hỗn hợp alcol - axit axetic (3:1), nhỏ dung dịch treo tế bào lên phiến kính ướt và lạnh, để cho khô, rồi nhuộm bằng dung dịch giemsa.

- *Mô bào thai*

Các mảnh mô bào thai cũng có thể nuôi cấy ngắn hạn ở môi trường TC199, hoặc các loại môi trường nuôi cấy tế bào khác như MEM, F_{12}, F_{10} ... Để mảnh mô bào thai ở 37 °C trong khoảng 24 giờ. Ngừng phân chia gián phân tế bào bằng colchicine 2 giờ trước khi thu hoạch. Các bước tiếp theo xử lý như phương pháp trực tiếp. Đối với các mô đặc khác cũng áp dụng tương tự như đối với mô bào thai.

1.2.3.3. Phương pháp nuôi cấy dài hạn

Phương pháp nuôi cấy hay áp dụng cho bạch cầu lympho máu ngoại vi, vì mẫu vật dễ lấy và kỹ thuật tương đối đơn giản. Ngoài ra, còn có thể nuôi cấy ở mô bào thai, da, cân, tế bào nước ối. Những kỹ thuật sau phức tạp hơn, tuy nhiên tuỳ theo yêu cầu của nghiên cứu và xét nghiệm mà chọn mẫu vật thích hợp. Những mẫu vật càng tươi càng dễ phát triển khi nuôi cấy, có thể nuôi cấy những mô sau khi chết, nhưng khả năng phát triển kém.

- *Nuôi cấy bạch cầu máu ngoại vi*

Lấy máu theo kỹ thuật vô trùng từ tĩnh mạch hoặc trích đầu ngón tay hoặc gót chân trẻ sơ sinh. Dùng heparin để chống đông máu. Nuôi cấy theo phương pháp của Lejeune (1965) như sau:

Cho 5 - 6 giọt máu vào mỗi lọ chứa 5ml môi trường TC199; 2ml huyết thanh người có nhóm máu AB; phytohemmagglutinin (PHA)1-2 giọt (tuỳ theo hoạt tính). Môi trường có thể dùng TC199 hoặc một loại môi trường khác như F_{10}; F_{12} v.v... Huyết thanh có thể dùng huyết thanh người có nhóm máu AB, huyết thanh sợi rốn thai nhi hoặc huyết thanh của bản thân người bệnh. Đặt các lọ nuôi cấy được nút kín vào tủ ấm 37°C trong 48 giờ hoặc 72 giờ. Ngừng phân bào trước khi thu hoạch 2 giờ

https://nhathuocngocanh.com/

bằng colchicine hoặc colcemit với nồng độ cuối cùng là 0,06 µg/ml môi trường. Các bước thu hoạch: sốc nhược trương, định hình và nhuộm tiêu bản tiến hành tương tự như đối với tế bào tủy xương. Có thể nuôi cấy theo phương pháp của Moorhead (1960), phương pháp này khác với phương pháp của Lejeune là phải lấy ít nhất 3ml máu người bệnh, chống đông bằng heparine, để cho lắng hồng cầu, chỉ lấy lớp bạch cầu và huyết tương nổi ở mặt trên để nuôi cấy.

- *Nuôi cấy nguyên bào sợi*

Phương pháp này áp dụng cho mô bào thai, da, cân mạc, biểu mô. Những tế bào của các mô này trong khi nuôi cấy có một thời gian dài "im lặng" rồi mới phân chia, nên thời gian nuôi cấy đòi hỏi nhiều ngày hơn, hơn nữa do các mô đặc nên việc xử lý có phức tạp hơn.

Xử lý mẫu vật

Bào thai bị sẩy hoặc nạo phá thai phải được rửa sạch nhiều lần bằng dung dịch Hanks, tách lấy mô, da, cơ hoặc phổi, thận, rồi cắt nhỏ đem nuôi cấy. Da được lấy bằng sinh thiết ở mặt trong cánh tay hoặc cẳng tay, trước khi sinh thiết phải khử trùng mặt da bằng alcol rồi bằng ether, dùng kẹp và dao cắt một mảnh da dày chừng 1mm dài 0,5 cm. Cân mạc được lấy trong khi phẫu thuật. Các mẫu được bảo quản trong dung dịch sinh lý (Hanks) và vô trùng trước khi cấy vào bình nuôi.

Nuôi cấy

Cắt nhỏ mảnh mô trong dung dịch sinh lý, rồi đem đặt vào bình nuôi cấy. Có những biện pháp khác nhau sao cho miếng mô nằm sát vào đáy bình để các tế bào có thể bám vào mà phát triển được. Có thể tách rời các tế bào bằng dung dịch trypsin 0,05% và nhờ tác động cơ học trước khi nuôi cấy.

Môi trường nuôi cấy gồm có TC199 hoặc một loại môi trường nuôi cấy tế bào khác, bổ sung huyết thanh người có nhóm máu AB, huyết thanh bào thai bê hoặc chiết suất từ bào thai gà và kháng sinh.

https://nhathuocngocanh.com/

Thu hoạch

Các bước thu hoạch tiến hành như đối với tế bào máu. Mẫu nuôi cấy gốc có thể cấy truyền nhiều lần trong nhiều tuần lễ, để nghiên cứu những tích chất sinh học của tế bào.

1.2.3.4. Di truyền tế bào xoma

Tế bào xoma được nuôi cấy invitro để tạo dòng tế bào, lai ghép ADN hay lai tế bào người với tế bào động vật, nhằm xác định locut gen. Trong nghiên cứu di truyền học phát triển, tìm hiểu quá trình hoạt động gen trong quá trình phát triển cá thể. Trong việc nghiên cứu tế bào ung thư, người ta lai tế bào ung thư với tế bào xoma (somatic cell) để nghiên cứu cơ chế của quá trình ung thư.

Lập bản đồ di truyền: xác định vị trí của gen trên nhiễm sắc thể, định vị gen, xác định sự liên kết gen. Chẳng hạn người ta đã xác định được trên nhiễm sắc thể X một số gen qui định tổng hợp HG PRT, G6PD, TGK. Trên nhiễm sắc thể thường người ta đã xác định được có hai gen liên kết: lactaldehydrogenaza-B và peptidaza-B.

1.2.4. Phương pháp nghiên cứu di truyền hoá sinh

Sử dụng các phương pháp điện di hoặc sắc ký và hỗn hợp cả điện di và sắc ký nhằm xác định sự biểu hiện của gen theo nguyên tắc gen qui định sự tạo thành protein đặc thù, phát hiện vết protein lạ trên giá điện di, suy ra cấu trúc bất thường của hệ thống gen.

Nghiên cứu đặc điểm, sự di truyền các tính trạng hoá sinh hiện nay người ta thường dùng các phương pháp chủ yếu dưới đây:

1.2.4.1. Phương pháp phân tích các hệ gen- enzym

a-Đại cương về izozym

Hầu hết các phản ứng hoá sinh học xảy ra trong hệ thống sống đều do các protein đặc biệt xúc tác, các protein này gọi là enzym. Enzym có trong mọi tế bào sống nên cũng được gọi là chất xúc tác sinh học. Khi

https://nhathuocngocanh.com/

tách các enzym ra khỏi hệ thống sống chúng vẫn có khả năng xúc tác cho các phản ứng ngoài tế bào. Dựa vào tính chất này người ta có thể phân tích các enzym bằng các phương pháp điện di.

Trong tế bào sống tồn tại nhiều enzym bao gồm các enzym xúc tác cho dây chuyền phản ứng của một qúa trình trao đổi chất xác định, trong đó sản phẩm của phản ứng do một enzym xúc tác cho phản ứng phía trước của chuỗi phản ứng chính là cơ chất của enzym xúc tác cho phản ứng kế tiếp sau.

Bản chất hoá học của enzym là protein, do đó cấu trúc không gian của toàn bộ phân tử có vai trò quan trọng đối với hoạt tính xúc tác của enzym. Tuy nhiên có một phần nhỏ của phân tử enzym chứa nhóm chức trực tiếp kết hợp với cơ chất và tham gia vào việc cắt đứt các liên kết cũ và hình thành các liên kết mới để tạo thành sản phẩm của phản ứng. Phần nhỏ của phân tử enzym này gọi là trung tâm hoạt động của enzym.

Ngay sau khi Beam và Vesall cũng như Wieland và Pleide (1957) phát hiện tính đị nguồn của enzym lactat dehydrogenaza (LDH) thì các enzym ở động vật và người trở thành đối tượng nghiên cứu. Cùng với sự phát triển của hướng nghiên cứu này, thuật ngữ izozym và allozym đã xuất hiện (Markert, Muller,1957) để biểu thị các protein có hoạt tính cùng một loại enzym nhưng khác nhau về hàng loạt đặc tính lý, hoá học. Izozym là những biến dạng phân tử enzym được xác định về phương diện di truyền của các enzym khác nhau về cấu trúc bậc một và do các locut gen khác nhau xác định. Các biến dạng phân tử enzym đều xúc tác cho một khâu trong chuỗi phản ứng hoá sinh học.

Trong di truyền học quần thể và di truyền học tiến hoá thuật ngữ izozym thường được dùng để chỉ các biến dạng của một loại enzym bao gồm các tiểu đơn vị và được mã hoá bởi hai hay nhiều gen cấu trúc.

https://nhathuocngocanh.com/

Allozym là những biến dạng tương ứng của một izozym (Prakash và cộng sự 1969; Lewontin, 1969). Chúng ta có thể hiểu đơn giản là izozym do một loại locut gen xác định, mà locut gen này lại có nhiều trạng thái alen nên các alen mã hoá cho các allozym khác nhau.

Hiện tượng các phân tử enzym có nhiều biến dạng cùng tồn tại trong quần thể tự nhiên là kết quả của sự đột biến gây ra sự thay thế các axit amin trong cấu trúc bậc một của chuỗi polypeptit- đơn vị cơ sở tạo ra các enzym.

Chính vì lẽ đó khi sử dụng phương pháp điện di trên gel agarose, gel tinh bột thuỷ phân, gel polyacrylamit, gel cellulo-acetat,v.v... cùng với việc phối hợp nhuộm hoá tế bào cho phép ta phát hiện các biến dạng khác nhau của phân tử enzym.

Trong di truyền học người, việc sử dụng dẫn liệu đa hình của izozym có ưu điểm rất lớn mà những dẫn liệu khác không thể có được. Các hệ thống izozym đa hình là mô hình thuận lợi cho việc nghiên cứu các nhóm người, tộc người, mối quan hệ họ hàng và thậm chí còn nghiên cứu sự khác nhau giữa các cá thể. Đại đa số các alen xác định các allozym thường là đồng trội, do vậy, phân tích đa hình di truyền các allozym không những biết kiểu gen của cá thể mà còn biết mức độ dị hợp của quần thể.

Khi phân tích các hệ izozym trong nội bộ nhóm người, tộc người hoặc quần thể người thông qua tần số alen của các locut gen enzym, người ta có thể xác định mối quan hệ họ hàng, mức độ gần gũi của người, nguồn gốc của các quần thể người.

Thông thường để phân tích các hệ izozym, người ta sử dụng phương pháp điện di với việc chuẩn bị các gel và hệ đệm có pH khác nhau tuỳ thuộc vào izozym muốn phân tích. Khi phân tích các hệ izozym trong

https://nhathuocngocanh.com/

máu ngoại vi của người, thường dùng các hệ đệm tris-citrat pH=8, hệ đệm tris-boric axit- EDTA, pH=8,5,v.v...

b- Nhận biết và phân biệt các izozym

Sau khi điện di izozym trên các loại gel khác nhau ta thu được các tiểu phần trên bản điện di là không màu. Muốn nhận biết các tiểu phần này phải dùng phương pháp nhuộm đặc hiệu đối với từng loại enzym.

Thông thường, để nhận biết một enzym (cũng như một izozym) cần cơ chất tương ứng; các coenzym tương ứng như NAD, NADP, NADH,v.v...; các chất tạo kết tủa màu như Nitro Blue Tetrazolium (NBT), Fast Blue, Fast Black, Fast Garnet; PMS và các dung dịch đệm tương ứng cho mỗi enzym.

Cách đọc kết quả điện di dựa trên nguyên tắc sau

- Giả thiết một gen-một chuỗi polypeptit.

- Cơ chế phân tử của sự xuất hiện hiện tượng đa hình của enzym biểu hiện trên bản điện di. Hiện tượng đa hình là do các alen khác nhau xác định chuỗi polypeptit khác nhau, từ đó, cho phân tử protein enzym khác nhau về trọng lượng, kích thước, lực tĩnh điện,v.v... Nguyên nhân có bản chất di truyền gây nên hiện tượng đa hình biểu hiện trên bản gel thường gặp nhất là:

* Sản phẩm của gen hình thành dạng lai invivo

* Sản phẩm của gen không hình thành dạng lai invivo

Kết quả của nhiều công trình nghiên cứu đã chỉ ra các dạng cấu trúc khác nhau của phân tử enzym biểu hiện trên điện di đồ khác nhau, đó là:

* Trường hợp phân tử enzym có cấu trúc chuỗi đơn (monomer) do một gen có hai alen đồng trội xác định thì các cá thể đồng hợp tử có một cấu tử và cá thể dị hợp tử có hai cấu tử.

https://nhathuocngocanh.com/

* Trường hợp phân tử enzym có cấu trúc chuỗi đôi (dimer) thì các cá thể đồng hợp tử thể hiện trên điện di đồ có một cấu tử, còn các cá thể dị hợp tử có ba cấu tử. Trong ba cấu tử thì cấu tử có mức độ di chuyển dạng trung gian là kết quả của sự kết hợp giữa hai chuỗi polypeptit do hai alen khác nhau của một locut gen kiểm soát.

* Trường hợp phân tử enzym có cấu trúc bốn chuỗi polypeptit (tetramer) thì các cá thể đồng hợp tử biểu hiện một cấu tử, còn các cá thể dị hợp tử biểu hiện 5 cấu tử trên điện di đồ. Giả sử một locut gen có hai alen A và a qui định tổng hợp hai chuỗi polypeptit tương ứng là a và b thì các cá thể lai biểu hiện 5 cấu tử là a_4, a_3b, a_2b_2, a_1b_3 và b_4.

Trong một số trường hợp phân tử enzym do một loại locut gen có hai alen kiểm soát, trong đó một alen có hoạt tính và biểu hiện màu, còn alen thứ hai không biểu hiện màu gọi là alen "không" (null alen) thì trên điện di đồ có ba dạng kiểu hình: một dạng biểu hiện một cấu tử nhuộm màu rõ nét, một dạng không biểu hiện là các cá thể đồng hợp tử theo alen "không", còn dạng có một cấu tử nhạt màu và mảnh là cá thể dị hợp tử.

Trong thực tế bản gel có thể có nhiều cấu tử hiện màu. Dựa vào cách nhận biết trên, đặt giả thiết tính tần số các alen dựa trên cấu tử điện di xuất hiện. Nếu ta đặt giả thiết phân tích đúng thì khi kiểm nghiệm bằng chuẩn Khi bình phương (χ^2) sẽ phù hợp.

1.2.4.2. Phương pháp PCR

a- Khái niệm chung

Bên cạnh phương pháp phân tích các hệ izozym, phương pháp phân tích ADN ngày càng được sử dụng rộng rãi trong việc xác định bản chất di truyền của người và động vật.

Trước đây khó khăn nhất trong việc phân tích các gen là ở chỗ chúng là những phân tử đơn lẻ và rất nhỏ trong một hệ gen khổng lồ, phức tạp.

https://nhathuocngocanh.com/

Phương pháp phân tích gen theo các hệ izozym thường đòi hỏi nhiều thời gian và không phải lúc nào cũng xác định được những đoạn ADN đặc hiệu. Ngày nay, bằng phương pháp nhân những đoạn ADN đặc hiệu hay còn gọi là phản ứng chuỗi trùng hợp - PCR (Polymerase Chain Reaction) sẽ giúp chúng ta tạo ra được một số lượng lớn bản sao của đoạn ADN lựa chọn khi cần thiết mà không cần tách và nhân dòng (Lê Đình Lương và Phan Cự Nhân, 1998).

b- Nguyên tắc của phương pháp PCR

Trên cơ sở đặc điểm của quá trình sao chép ADN, sử dụng các ADN-polymeraza và các đoạn ADN mạch đơn dùng làm khuôn để tổng hợp nên các sợi mới tương đương với nó. Các sợi ADN khuôn mạch đơn này có thể được tạo ra theo cách đơn giản là đun nóng dung dịch chứa ADN mạch kép tới gần nhiệt độ sôi. ADN - polymeraza cũng đòi hỏi phải có một đoạn ngắn ADN mạch kép, thường gọi là đoạn mồi để khởi đầu quá trình tổng hợp. Đoạn mồi có kích thước dài 6 đến 30 nucleotit, đoạn này gắn kết với khuôn tại điểm khởi đầu sao chép. Đây là đặc điểm rất quan trọng của kỹ thuật PCR. Cả hai sợi ADN đều được dùng làm khuôn cho quá trình tổng hợp ADN nếu các đoạn mồi được cung cấp cho cả hai sợi (mồi xuôi và mồi ngược). Sau mỗi chu kỳ tổng hợp các điểm bám cho các đoạn mồi lại xuất hiện trên mỗi sợi ADN mới tạo thành và chúng tiếp tục tham gia vào quá trình tổng hợp mới. Đoạn mồi được chọn để chặn hai đầu của đoạn nhân lên sao cho các sợi đơn ADN tổng hợp mới được bắt đầu tại mỗi đoạn mồi kéo dài theo hướng đoạn mồi nằm trên sợi kia. Khi sự tổng hợp chu kỳ thứ nhất được hoàn thành lại cần gia nhiệt để tách các sợi cũ và sợi mới được tổng hợp, các sợi mồi lại tiếp tục được sử dụng để tổng hợp tiếp.

Điều này dẫn đến một đoạn ADN định trước được nhân lên nhiều lần. Kết quả cuối cùng của phản ứng PCR sau n chu kỳ phản ứng , nếu tính theo lý thuyết ta sẽ có 2^n bản sao các phân tử ADN mạch kép nằm

https://nhathuocngocanh.com/

giữa 2 đoạn mồi. Do vậy đoạn ADN định trước được nhân lên rất nhiều lần.

c- Phương pháp tiến hành PCR

PCR là một kỹ thuật trong phòng thí nghiệm mà vật liệu khởi đầu cho kỹ thuật này là ADN có đoạn cần nhân lên. Hai đoạn mồi để xác định các điểm bắt đầu tổng hợp ADN, ADN-polymeraza và hỗn hợp của cả bốn tiền chất deoxynucleotit (dNTP) cần đưa vào ống nghiệm có chứa ADN khuôn. Dung tích toàn bộ của tất cả nguyên liệu này là 100µl.

Các bước tiến hành phản ứng PCR có thể tóm tắt như sau:

- Vật liệu khởi đầu là phân tử ADN mạch kép có đoạn cần nhân lên. Các đoạn mồi thích hợp cho đoạn đó.
- Gia nhiệt tới 94°C để các sợi ADN kép tách nhau ra. Sau đó nhiệt độ lại được hạ xuống 30-65°C trong thời gian khoảng 30 giây để các đoạn mồi gắn vào hai vị trí khởi đầu sao chép tương ứng của ADN.
- Tag polymeraza (ADN-polymeraza bền nhiệt thích hợp ở 72°C) tổng hợp các sợi ADN mới tương hợp với sợi kia.
- Hỗn hợp tham gia phản ứng được gia nhiệt tới 94°C. Sợi ban đầu và sợi mới được tách nhau ra. Các sợi đơn mới tách được gắn các đoạn mồi vào vị trí tương ứng khi hạ nhiệt độ tới 30-65°C.
- Tag polymeraza tổng hợp các sợi tương ứng mới, nhưng có điểm khác là các chuỗi mới chỉ có chiều dài bằng khoảng cách được xác định bởi các cặp mồi đã chọn.
- Quá trình được lặp lại, các đoạn mồi lại tiếp tục gắn vào sợi mới hình thành. Kết quả tạo ra hai đoạn ADN mạch kép giống hệt đoạn cần tổng hợp. Quá trình cứ như vậy tiếp tục nhân lên n lần.

d- Ứng dụng của phản ứng PCR trong nghiên cứu di truyền người

https://nhathuocngocanh.com/

Kỹ thuật PCR giúp ích hữu hiệu cho việc xác định trình tự nucleotit của các đoạn ADN được nhân lên giúp cho việc xác định các đột biến, các bệnh di truyền ở người, cho phép phân tích sự liên kết các gen từ các tế bào riêng lẻ.

Trong y học PCR có thể chẩn đoán chính xác các bệnh nhiễm trùng do virut, vi khuẩn, do các loại nấm và kể cả căn bệnh thế kỷ HIV/AIDS, chẩn đoán bệnh ung thư và giúp quá trình theo dõi các bệnh ung thư.

Trong tư vấn di truyền y học, PCR cho phép chẩn đoán nhanh, chính xác các bệnh di truyền, các dị tật bẩm sinh, chẩn đoán sớm việc sinh con trai hay con gái mà không cần chọc ối thai nhi, chỉ cần lấy một giọt máu của mẹ để làm xét nghiệm.

Trong khoa học hình sự, kỹ thuật PCR giúp chẩn đoán nhanh chính xác tội phạm, thủ phạm khi chỉ thu được một chút máu khô, sợi tóc, một vết nước bọt, tinh dịch hoặc các dịch khác của cơ thể để lại trên hiện trường. Kỹ thuật này còn cho phép xác định chính xác quan hệ huyết thống cha - con, ông- cháu... trong những vụ án đòi hỏi phải xác định huyết thống.

Ngày nay ở nước ta kỹ thuật PCR ngày càng phổ biến rộng rãi trong các trường đại học, viện nghiên cứu và cho thấy rằng phản ứng chuỗi trùng hợp PCR đã đang và sẽ đưa lại cuộc cách mạng mới trong ứng dụng thực tiễn của di truyền học phân tử.

1.2.5. Phương pháp nghiên cứu thống kê quần thể

Về cơ bản phương pháp này dựa trên luật số lớn và lý thuyết xác suất. Trong phần này chúng tôi chỉ đưa ra một khía cạnh nhỏ.

1.2.5.1. Định lý Bayes hay phương pháp dự đoán di truyền

Công việc dự đoán dựa trên cơ sở toán xác suất được áp dụng vào một tính trạng di truyền nhất định. Thật vậy, ở một góc độ nào đó mà xét, thì sự sinh ra một giao tử là một cuộc "rút thăm" trong tập hợp những

https://nhathuocngocanh.com/

giao tử do bố mẹ sản sinh ra và cũng có thể được coi như tương đương với sự "rút thăm trong hộp". Một đứa trẻ tương ứng với một sự kết hợp hai giao tử lần lượt do mỗi bên bố mẹ sản sinh ra. Thật ra, các định luật của Mendel là những định luật về xác suất. Công tác dự đoán di truyền dựa vào định lý Bayes hay xác suất về các nguyên nhân. Giả sử C_1, C_2..., C_n là những biến cố xung khắc tuyệt đối. Một biến cố R có thể là một trong những biến cố đó. Giả sử $p(R/C_i)$ là xác suất của R, nếu C_i được thực hiện và $p(C_i)$ là xác suất tiên nghiệm của C_i. Ta thực hiện một phép thử để đi đến R, như vậy là đã có một thông tin mới. Ta có thể tính xác suất hậu nghiệm của các C_i. Biết rằng việc thu được R như là kết quả của một phép thử.

Theo tiên đề về xác suất thành phần ta có:

$$p(C_i \cap R) = p(C_i) \cdot p(R/C_i) = p(R) \cdot p(C_i/R)$$

Từ đó ta có:

$$p(C_i/P) = \frac{p(C_i) \cdot p(R/C_i)}{p(R)}$$

Vì R chỉ xuất hiện nếu có một trong các C_i, tiên đề cộng các xác suất cho phép viết

$$p(R) = p(R \cap C_1) + p(R \cap C_2) \ldots + p(R \cap C_n)$$
$$= \sum p(C_i) \cdot p(R/C_i).$$

Và cuối cùng:

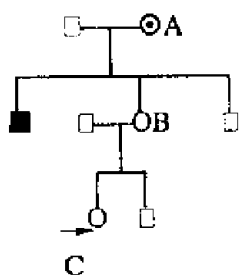
$$P(C_i/R) = \frac{P(C_i) \times P(T/C_i)}{\sum_{i=1}^{n} \{P(C_i) \times P(R/C_i)\}} \qquad (1.5)$$

1.2.5.2. Ứng dụng của định lý Bayes

1. Xác định xác suất đối với một gen lặn liên kết giới tính ở một phụ nữ đã biết là ở trạng thái dị hợp tử. Giả sử rằng một phụ nữ C là con của bà B. Trong gia đình anh em bà B có người bác bị viêm sắc tố võng mạc

https://nhathuocngocanh.com/

(bệnh liên quan đến sự có mặt của một gen lặn nằm trên nhiễm sắc thể X). Vấn đề được đặt ra là hãy dự đoán về khả năng mắc bệnh của con trai người phụ nữ C. Theo phả hệ rõ ràng bà của người phụ nữ C tức là người phụ nữ A phải có mầm bệnh. Mặt khác người anh em của C lại bình thường do đó có thêm thông tin liên quan đến người phụ nữ B tức là mẹ của người phụ nữ C. Phả hệ gia đình cô C như trên hình 1.4.



***Hình 1. 4.* Phả hệ một gia đình có bệnh di truyền sắc tố võng mạc.**

Giả sử C_1 là biến cố: người phụ nữ B là đồng hợp tử AA

và C_2 là biến cố: người phụ nữ B là dị hợp tử Aa.

Sự kết hợp của bố mẹ người phụ nữ B thuộc kiểu

$$AY + Aa \rightarrow 1/2\ Aa.$$

Ta có xác suất tiên nghiệm về biến cố C_i như sau:

$$p(C_1) = 1/2\ ;\ p(C_2) = 1/2$$

Nhưng người phụ nữ B đã có một con trai bình thường và ta biết rằng

$$p(R/C_1) = 1;\ \ p(R/C_2) = 1/2$$

Như vậy xác suất hậu nghiệm để người phụ nữ B là dị hợp tử (khi B đã có một người con trai bình thường) theo định lý Bayes là:

https://nhathuocngocanh.com/

$$P(C_2/R) = \frac{P(C_2) \times P(R/C_2)}{P(C_1) \times P(R/C_1) + P(R/C_2) \times P(C_2)}$$

Thay số vào ta được:

$$P(C_2/R) = \frac{1/2 \times 1/2}{1/2 \times 1/2 + 1/2 \times 1/2} = 1/3$$

Việc biết 1 con trai của người phụ nữ B bình thường làm cho xác suất của B dị hợp tử chuyển từ 1/2 → 1/3. Trong điều kiện đó xác suất để người phụ nữ C dị hợp tử như sau:

$$p \text{ (dị hợp tử)} = 1/3 \cdot 1/2 = 1/6$$

Như vậy, xác suất để con trai của C mắc chứng viêm võng mạc là:

$$p = 1/6 \cdot 1/2 = 1/12.$$

Nếu người con trai của người phụ nữ C có con tức cháu của C, xác suất để người đó viêm sắc tố võng mạc là:

$$1/12 \cdot 1/2 = 1/24$$

Điều dự đoán xảy ra là có khoảng 5 cơ hội trong đó số 100 đứa con của con trai người phụ nữ C bị bệnh viêm sắc tố võng mạc.

1.2.6. Phương pháp nghiên cứu mô phỏng học

Tương tự các phương pháp khác của sinh học và y học, trong di truyền học người ngày càng sử dụng rộng rãi các phương pháp mô hình hoá được chia làm hai nhóm: nhóm các mô hình sinh học và nhóm các mô hình toán học.

1.2.6.1. Mô hình hoá sinh học

Mô hình hoá sinh học các bệnh di truyền là một phần rất lớn của các bệnh do di truyền và các nguyên nhân sinh học khác (Conhikhov, 1969). Nguyên tắc mô hình hoá sinh học các đột biến gen dựa cơ sở trên định luật dãy biến dị tương đồng do Vavilov phát hiện. Ở các động vật, thường gặp những biến dị tạo nên hiệu ứng lâm sàng giống như người. Ví dụ

https://nhathuocngocanh.com/

hiện nay đã biết hơn 300 dòng biến dị ở chuột, vài chục dòng ở thỏ, cũng giống những biến dị tương đồng như biến dị di truyền ở người. Một số những biến dị lâm sàng cũng được thấy ở chó, chuột cống. Những dị thường di truyền ở động vật thường gặp như những bệnh Hemophilia, loạn dưỡng cơ, bệnh đái đường. Chính chúng đã làm nên cơ sở lâm sàng học di truyền của con người.

Tuy nhiên, giống như một mô hình bất kỳ, các dòng đột biến của động vật không thể tái tạo hoàn toàn những bệnh di truyền của con người. Người ta chỉ mô hình hoá được những dạng nhất định nào đó với mục đích nghiên cứu cơ chế ban đầu của tác động gen, sự phát sinh bệnh lý của bệnh, xây dựng các nguyên tắc để phòng tránh và chữa chạy chúng.

1.2.6.2. Mô hình hoá toán học

Trong tất cả các phần của di truyền học người, người ta sử dụng rộng rãi các phương pháp thống kê, sử dụng kỹ thuật vi tính. Ngoài ra còn sử dụng các phương pháp mô hình hoá toán học. Ở đây muốn nói tới việc giải quyết bằng phương pháp toán học những bài toán mà không thể giải quyết bằng cách phân tích những tài liệu thực nghiệm, hoặc những bài toán giải bằng phương pháp toán học thì nhanh hơn là thực nghiệm. Các phương pháp toán học đã được áp dụng trong di truyền học quần thể để giải quyết nhiều bài toán. Ví dụ:

- Những nguyên tắc phân tích liên kết của 3 hoặc hơn 3 gen.
- Sự lan truyền và giới hạn các đột biến trong quần thể với những điều kiện áp lực chọn lọc khác nhau.
- Tìm kiếm tương quan áp lực chọn lọc và ngẫu nhiên lên quần thể theo những gen trung tính.

https://nhathuocngocanh.com/

- Ảnh hưởng của sự biệt lập, hỗn chủng, nội phối và di truyền tự động lên sự hình thành của cấu trúc gen và sự lan truyền của bệnh lý di truyền. Ngoài ra bằng những phương pháp toán học có thể nghiên cứu những quá trình phức tạp như tương tác của các gen và môi trường trong sự phát triển của dấu hiệu (tính trạng), những qui luật hoạt động của kiểu gen ở người như là một đơn vị đồng nhất.

https://nhathuocngocanh.com/

Chương 2

NHIỄM SẮC THỂ VÀ GEN CỦA NGƯỜI

Không vượt ra ngoài qui luật chung của mọi sinh vật, nhiễm sắc thể của người cũng chứa đựng những bộ máy di truyền điều khiển sự phát triển cá thể. Trong giai đoạn đầu tiên của sự phát triển phôi thai mới chỉ là một hợp tử đơn bào rất đơn giản, mang tổ hợp nhiễm sắc thể của cha và của mẹ phối hợp, trong đó chỉ có những mầm của tính trạng (tức là những gen). Những tính trạng này sẽ xuất hiện trong quá trình phát triển của cơ thể. Trẻ con giống cha mẹ vì do chúng thừa hưởng tổ hợp nhiễm sắc thể và gen từ cha và mẹ. Anh em cùng bố mẹ vẫn có những kiểu phối hợp khác nhau của nhiễm sắc thể và gen từ các tổ hợp của bố mẹ truyền cho. Bố mẹ lại đã thừa hưởng những gen và nhiễm sắc thể từ ông bà... Do đó, ta thấy có sự kế tục về vật chất di truyền qua các thế hệ.

2.1. CÁC NGUYÊN TẮC NGHIÊN CỨU NHIỄM SẮC THỂ CỦA NGƯỜI

Người ta sử dụng mô đang phân chia để làm tiêu bản phân tích nhiễm sắc thể. Ở người mô phân chia mạnh là tủy xương được lấy ở xương ức. Ngoài ra còn có các mô tái sinh mạnh như mô gan. Người ta cũng có thể nghiên cứu trên thai nhi. Ưu điểm của phương pháp trực tiếp này cho thấy những biến đổi thực tế invivo. Phương pháp nuôi cấy lấy tế bào ở thai hoặc tế bào bạch cầu. Phương pháp này chắc chắn cho thí nghiệm, nhưng đôi khi không phản ánh đúng thực tế do nuôi cấy invitro. Chẳng hạn, nếu nghiên cứu sai lệch nhiễm sắc thể thì sẽ có sai số lớn.

https://nhathuocngocanh.com/

2.2. CÁC PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU BỘ NHIỄM SẮC THỂ CỦA NGƯỜI

Trước đây người ta dựa vào tâm động, độ dài vai của nhiễm sắc thể. Với những chỉ tiêu này chỉ có thể phân biệt được một số nhiễm sắc thể khác nhau. Tuy vậy, nhiều đôi nhiễm sắc thể rất giống nhau về kích thước, không thể phân biệt được. Trong những trường hợp sai lệch nhỏ về cấu trúc nhiễm sắc thể thì hầu như không phát hiện được. Càng ngày càng có nhiều phương pháp mới cho phép nghiên cứu chi tiết từng nhiễm sắc thể, từng vai, từng chi tiết dưới mức nhiễm sắc thể.

2.2.1. Nguyên tắc nhuộm và hiện băng nhiễm sắc thể

2.2.1.1. Kỹ thuật nhuộm chuẩn

Thuốc nhuộm hay dùng nhất là giemsa, có nhiều loại giemsa khác nhau tuỳ theo hãng sản xuất, khi pha và nhuộm phải thăm dò nồng độ thích hợp.

Ví dụ dùng:	Giemsa RAL	4 ml
	Đệm photphat pH	6,5 4 ml
	Nước cất vừa đủ đến	100 ml

Có thể dùng các thuốc nhuộm khác như orcein, xanh toludin, tím crosyl...

2.2.1.2. Các kỹ thuật hiện băng

Các kỹ thuật hiện băng giúp cho sự định loại nhiễm sắc thể được chính xác và phát hiện được nhiều cấu trúc nhiễm sắc thể. Có nhiều kỹ thuật hiện băng khác nhau, các băng thông thường là băng Q, băng G, băng C, băng T.

- *Băng Q*

Đây là loại băng được mô tả đầu tiên (Casperson và các cộng sự - 1963). Tiêu bản nhiễm sắc thể được nhuộm bằng dung dịch quinacrine -

https://nhathuocngocanh.com/

dihydroclorid 0,5% hoặc quinacrine-mustard 0,05%, quan sát bằng kính hiển vi huỳnh quang với lọc kính kích thích I, lọc chắn 53 và 47. Kỹ thuật này hiện nay ít phổ biến, chỉ còn dùng để quan sát nhiễm sắc thể Y và một vài chi tiết của nhiễm sắc thể khác như phần tâm động của nhiễm sắc thể số 3. Sau khi nhuộm nhiễm sắc thể, quan sát dưới kính hiển vi huỳnh quang, thấy các băng sáng và băng tối xen kẽ trên các nhiễm sắc thể, số lượng, kích thước, vị trí các băng đặc trưng cho từng nhiễm sắc thể.

- *Băng G*

Để xuất hiện băng G, có nhiều kỹ thuật khác nhau: hoặc dùng tác động của enzym tiêu protein như trypsin, α-chymotrypsin, proteaza, hoặc xử lý ion bằng kỹ thuật ASG. Nguyên tắc của kỹ thuật enzym là cho tiêu bản vào dung dịch enzym (như trypsin) với nồng độ và thời gian khác nhau tuỳ theo tác giả và tuỳ theo tiêu bản, sau đó nhuộm bằng giemsa. Có tác giả trộn lẫn trypsin và giemsa để xử lý tiêu bản cùng một lúc.

- *Nguyên tắc kỹ thuật ASG*

Xử lý tiêu bản lần lượt qua các giai đoạn định hình bằng hỗn hợp metanol -axit axetic rồi xử lý ion bằng dung dịch NaOH sau đó nhuộm giemsa. Sau khi xử lý và nhuộm, quan sát tiêu bản dưới kính hiển vi quang học thấy các băng sẫm và nhạt trên các nhiễm sắc thể, số lượng, kích thước, vị trí, mức độ bắt màu đặc trưng cho từng nhiễm sắc thể.

- *Băng R*

Ủ tiêu bản trong dung dịch earle có pH 6,5 ở 87°C khoảng 10-40 phút tuỳ theo tiêu bản mới hay cũ. Sau đó nhuộm tiêu bản bằng giemsa, quan sát dưới kính hiển vi quang học. Các băng sẫm và nhạt xuất hiện trên nhiễm sắc thể trái ngược với băng G.

https://nhathuocngocanh.com/

- *Băng C*

Có nhiều kỹ thuật khác nhau để làm xuất hiện băng C , nguyên tắc chung là xử lý tiêu bản bằng dung dịch muối hoặc urê ở nhiệt độ cao, sau đó nhuộm bằng giemsa. Quan sát tiêu bản dưới kính hiển vi quang học. Kỹ thuật này nhuộm đặc hiệu chất dị nhiễm sắc ở phần tâm, eo thứ cấp của các nhiễm sắc thể 1, 9, 16 và vai dài của nhiễm sắc thể Y.

- *Băng T*

Kỹ thuật này cải tiến từ kỹ thuật băng R, nhưng pH của dung dịch muối là 4,9 - 5,5. Nó nhuộm đặc hiệu cho các phần cuối của các nhiễm sắc thể.

2.2.1.3. Phương pháp phát hiện trao đổi nhiễm sắc tử chị em (Sister chromatid exchange = SCE)

Phương pháp này còn gọi là nhuộm phân biệt nhiễm sắc tử chị em. Các nhiễm sắc tử chị em trao đổi tương ứng với nhau được chứng minh lần đầu bởi Taylor (1957-1958) bằng kỹ thuật phóng xạ tự chụp, nhờ H^3 thymidin đánh dấu ADN. Kỹ thuật đó công phu, tốn thời gian và hiệu quả không cao. Sanmel A. Latt (1973-1974) giới thiệu một phương pháp mới hiệu quả hơn. Các tế bào được nuôi cấy trong môi trường có chất đồng chức với thymidin là bromodeoxyuridin (BrdU). Sau đó thu lấy các tế bào và đem làm tiêu bản nhiễm sắc thể, nhuộm bằng phẩm hoechst 33258, quan sát dưới kính hiển vi huỳnh quang. Một nhiễm sắc tử phát huỳnh quang mạnh, còn một nhiễm sắc tử kia phát huỳnh quang rất yếu. Khi có một đoạn nhiễm sắc tử chị em trao đổi cho nhau thì trên nhiễm sắc tử sáng có một đoạn tối còn trên nhiễm sắc tử tối có một đoạn tương ứng sáng.

Khi tế bào phát triển trong môi trường chứa BrdU, sau một chu kỳ tế bào, những phần ADN trên nhiễm sắc thể nhân đôi và hình thành hai nhiễm sắc tử chị em thì trên mỗi nhiễm sắc tử thay thế thymin bởi BrdU

https://nhathuocngocanh.com/

ở một sợi ADN. Sang chu kỳ tế bào thứ hai mỗi nhiễm sắc thể ở kỳ giữa gồm một nhiễm sắc tử bị thay thế ở cả hai sợi ADN. Khi nhiễm sắc thể được nhuộm với hoechst, nhiễm sắc tử ADN bị thay thế trên cả hai sợi sẽ phát huỳnh quang yếu trong khi nhiễm sắc tử chứa ADN bị thay thế chỉ ở một sợi phát huỳnh quang mạnh hơn.

* *Nguyên tắc chung của kỹ thuật SCE qua các bước sau*

1. Nuôi cấy tế bào theo kỹ thuật thường dùng, có bổ sung BrdU tới nồng độ 10-100 μM, có tác giả dùng iode deoxy-uridin. Nuôi cấy phải để bình nuôi vào chỗ tối.

2. Tế bào được rửa và định hình theo kỹ thuật làm tiêu bản nhiễm sắc thể thông thường.

3. Nhuộm nhiễm sắc thể bằng phẩm huỳnh quang hoechst 33258 hoặc có thể dùng acridin orange. Quan sát tiêu bản dưới kính hiển vi huỳnh quang. Gần đây nhiều tác giả xử lý tiêu bản bằng nhiệt hoặc bằng hoá chất rồi nhuộm giemsa và quan sát dưới kính hiển vi quang học. Nhiễm sắc thể có một nhiễm sắc tử bắt màu đậm, còn nhiễm sắc tử kia bắt màu nhạt, vì vậy nếu có hiện tượng trao đổi đoạn giữa hai nhiễm sắc tử chị em, thì dễ dàng quan sát thấy.

Phương pháp nhuộm phân biệt sắc tử chị em được dùng để đánh giá tần số trao đổi nhiễm sắc tử chị em do bệnh hoặc do các tác nhân của môi trường.

2.2.2. Đánh giá tiêu bản nhiễm sắc thể

Năm 1960, các nhà di truyền học tế bào đã họp hội nghị ở Denver (Mỹ) để thống nhất với nhau về các tiêu chuẩn cơ bản phân loại bộ nhiễm sắc thể của người. Người ta chia bộ nhiễm sắc thể của người thành 7 nhóm (dẫn theo Sinh học, Nxb Y học 1979). Năm 1963 hội nghị ở London đã bổ sung một số đặc điểm của các nhiễm sắc thể; giới thiệu phương pháp phóng xạ tự chụp để phân biệt một số nhiễm sắc thể. Năm

https://nhathuocngocanh.com/

1966, hội nghị ở Chicago đã thống nhất một số ký hiệu để trình bày các dạng rối loạn nhiễm sắc thể về số lượng và cấu trúc của bộ nhiễm sắc thể của người. Năm 1972 và 1975 hội nghị ở Paris đã bổ sung sự phân vùng trên các nhiễm sắc thể dựa theo các kỹ thuật hiện băng, bổ sung cách ghi ký hiệu các rối loạn nhiễm sắc thể.

2.2.2.1. Bảng danh pháp nhiễm sắc thể (trích từ Grouchy và Turleau. 1977)

- A - G: Các nhóm nhiễm sắc thể.
- 1 - 22: Số hiệu của các nhiễm sắc thể thường.
- X, Y: Các nhiễm sắc thể giới tính.
- 46, XY: Kiểu nhân nam giới bình thường.
- 46, XX: Kiểu nhân nữ giới bình thường.
- 45, X: Kiểu nhân có 45 nhiễm sắc thể trong đó chỉ có một nhiễm sắc thể giới tính X (hội chứng Turner).
- 47, XXY: Kiểu nhân có 47 nhiễm sắc thể trong đó ba nhiễm sắc thể giới tính.
- + Hoặc –: Đặt trước số hiệu nhiễm sắc thể biểu thị nhiễm sắc thể đó thừa hoặc thiếu. Ví dụ: 47, XY, + 21 nam có ba chiếc nhiễm sắc thể số 21 (trisomi 21 ở nam giới). Còn trường hợp 45, XX - 21: Nữ chỉ có một nhiễm sắc thể số 21 (monosomi 21 ở nữ giới).
- 69, XXY: Tế bào tam bội.
- / : Dấu gạch chéo phân cách các dòng tế bào ở trạng thái khảm.

Ví dụ: 45,X/46,XY.

https://nhathuocngocanh.com/

- p: Vai ngắn của nhiễm sắc thể.
- q: Vai dài của nhiễm sắc thể.
- s: Vệ tinh (satellite) hay thể kèm.
- cen: Tâm động.
- h: Eo thứ cấp (nucleolar constriction)
- + hoặc - : Đặt sau các ký hiệu của vai biểu thị sự tăng hoặc sự giảm chiều dài của vai. Ví dụ: ký hiệu 46, XX,18 p - là mất đoạn vai ngắn nhiễm sắc thể số 18.
- Số Latinh sau ký hiệu vai: Trên nhiễm sắc thể đã hiện băng được chia thành các miền giới hạn với nhau bởi các băng chính, trên mỗi miền lại chia ra các băng. Các miền và các băng được ghi số thứ tự 1, 2, 3 ... lấy từ phần tâm động làm mốc. Ví dụ 5p23 vị trí băng 3 miền 2 trên vai dài của nhiễm sắc thể số 5.
- Del: Mất đoạn của một nhiễm sắc thể (deletion).

Ví dụ: 46,XX, del (9) (q32) mất đoạn vai dài nhiễm sắc thể số 9 ở vị trí băng 2 trên miền 3.

- (:): Biểu thị một điểm đứt gẫy của nhiễm sắc thể.
- (::): Biểu thị nhiễm sắc thể đứt gẫy và nối lại.
- Ter: Đầu xa của nhiễm sắc thể (terminal).
- inv: Đảo đoạn (inversion).

Ví dụ: 46, XY, inv (3) (p13 p23) đảo đoạn trên vai ngắn nhiễm sắc thể số 3 do đứt và nối lại giữa các băng 43 và 23.

- R: Nhiễm sắc thể vòng (ring chromosme).
- i : Nhiễm sắc thể đều vai do đứt đoạn hoặc thêm đoạn

https://nhathuocngocanh.com/

(isobrachial).

- dic: Nhiễm sắc thể có 2 tâm động (dicentric).
- dup: Lặp đoạn (duplication).
- t: Chuyển đoạn (translocation).

2.2.2.2. Đánh giá nhiễm sắc thể của tế bào xoma

Các bước tiến hành

- Quan sát tiêu bản dưới kính hiển vi quang học, độ phóng đại x1000, tìm các cụm nhiễm sắc thể của tế bào đang phân chia ở kỳ giữa. Chọn cụm có nhiễm sắc thể trải đều trên một diện tích và tạo thành một đám tròn tương đối đều đặn, các nhiễm sắc thể không chồng chất lên nhau, có thể phân biệt được từng chiếc, đếm chính xác số lượng nhiễm sắc thể của từng cụm.
- Cũng trong các cụm đó, quan sát kỹ từng chiếc nhiễm sắc thể, phát hiện những bất thường cấu trúc nhiễm sắc tử và nhiễm sắc thể.
- Chụp ảnh một số cụm kỳ giữa, in phóng ảnh, rồi cắt rời từng chiếc nhiễm sắc thể của từng cụm và xếp bộ nhiễm sắc thể (lập kiểu nhân) của từng cụm. Từ đó tìm ra nhiễm sắc thể tăng thêm hoặc bị thiếu thuộc về nhóm nào theo hệ thống phân loại quốc tế, đồng thời xác định các bất thường cấu trúc của các nhiễm sắc thể.

Tiến hành như trên đối với các tiêu bản nhuộm thông thường rồi trên tiêu bản hiện băng G hoặc băng R. Khi cần thiết đánh giá thêm các tiêu bản hiện băng khác nữa như băng C băng T...

Phương pháp SCE thường dùng khi đánh giá ảnh hưởng của các tác nhân gây đột biến, ít dùng trong chẩn đoán lâm sàng các bệnh nhiễm sắc

https://nhathuocngocanh.com/

thể. Tổng hợp các số liệu đã quan sát ở trên rồi kết luận về số lượng và hình thái cấu trúc nhiễm sắc thể về kiểu nhân của người bệnh.

Xếp loại các tế bào có kiểu nhân bất thường

Sau đây là sự sắp xếp các dạng bất thường nhiễm sắc thể theo nhóm nghiên cứu di truyền học tế bào ở Edingburgh.

Các tế bào đang phân chia có thể phân làm ba dạng:

* *Tế bào dạng A*: Gồm 2 loại

A1. Các tế bào lưỡng bội bình thường (chuẩn).

A2. Các tế bào mang bộ nhiễm sắc thể đa bội hoặc lệch bội.

Các tế bào dạng A không mang các bất thường hình thái cấu trúc.

* *Tế bào dạng B*: Các tế bào chứa bộ nhiễm sắc thể có dạng rối loạn kiểu nhiễm sắc tử. Các dạng rối loạn kiểu nhiễm sắc tử gồm:

- Khuyết nhiễm sắc tử. Trên một nhiễm sắc tử có chỗ nhạt không bắt màu.
- Khuyết kép. Chỗ nhạt xảy ra ở cùng vị trí trên cả hai nhiễm sắc tử.
- Đứt đơn. Một đoạn của nhiễm sắc tử đứt rời ra khỏi nhiễm sắc thể, khoảng cách giữa hai phần thường lớn hơn đường kính của nhiễm sắc tử và thường lệch khỏi trục của nhiễm sắc tử.
- Đứt kép. Đứt xảy ra trên cả hai nhiễm sắc tử của cùng một nhiễm sắc thể ở cùng vị trí.
- Trao đổi nhiễm sắc tử. Các nhiễm sắc tử của hai hoặc nhiều nhiễm sắc thể bị đứt ghép lại với nhau thành các hình 3 hoặc 4 cánh.

* *Tế bào dạng C*: Gồm các tế bào có bất thường cấu trúc kiểu nhiễm sắc thể. Các rối loạn kiểu nhiễm sắc thể gồm hai dạng: dạng không bền

https://nhathuocngocanh.com/

vững (Cu) và dạng bền vững (Cs). Do vậy các tế bào dạng C cũng phân thành hai dạng là dạng Cu và dạng Cs.

Tế bào dạng Cu: Có chứa một nhiễm sắc thể bất thường về cấu trúc.

- *Đoạn không tâm:* Một đoạn nào đó của nhiễm sắc thể bị đứt rời ra khỏi nhiễm sắc thể, không mang phần tâm động.
- *Nhiễm sắc thể vòng:* Nhiễm sắc thể bị đứt hai chỗ ở hai vai hoặc trên cùng một vai và nối với nhau tạo thành nhiễm sắc thể hình vòng có tâm động hoặc không có tâm động.
- *Nhiễm sắc thể hai tâm hoặc ba tâm:* Hai hoặc ba nhiễm sắc thể bị đứt, các phần có mang phần tâm động nối lại với nhau tạo thành một nhiễm sắc thể khác thường có hai hoặc ba tâm động.

Các đoạn không tâm động, nhiễm sắc thể hình vòng, các nhiễm sắc thể có nhiều tâm động không có khả năng tham gia vào quá trình phân bào tiếp theo, đó là các rối loạn không bền vững, do vậy các tế bào có chứa các dạng rối loạn đó được gọi là tế bào không bền vững.

Tế bào dạng Cs:

- *Mất đoạn:* Do một chỗ mất đoạn dẫn đến khả năng mất đoạn cuối đơn và đoạn không tâm động; do hai chỗ đứt ở trên cùng một vai dẫn đến mất đoạn giữa.
- *Đảo đoạn:* Một đoạn của nhiễm sắc thể bị đứt hai chỗ, quay 180 độ rồi hai chỗ đứt nối lại theo trật tự mới. Có hai kiểu đảo đoạn:

+ *Đảo đoạn ngoài tâm động:* Hai chỗ đứt trên cùng một vai của nhiễm sắc thể. Bằng phương pháp nhuộm thông thường không phát hiện được kiểu đảo đoạn này vì hình dạng của nhiễm sắc thể không đổi, nhưng bằng phương pháp nhuộm băng có thể phát hiện được.

https://nhathuocngocanh.com/

+ *Đảo đoạn quanh tâm động:* Hai chỗ đứt ở hai vai của nhiễm sắc thể, đảo đoạn này có thể khác nhiễm sắc thể tương đồng về vị trí phần tâm động. Nhiễm sắc thể đảo đoạn vẫn đủ số gen nên chúng ở trạng thái cân bằng, nhưng vị trí tương quan của các gen trên nhiễm sắc thể đó đã bị thay đổi. Nhiễm sắc thể đảo đoạn phát hiện bằng phương pháp nhuộm băng.

• *Chuyển đoạn:* Trao đổi các đoạn giữa nhiễm sắc thể bị đứt, có nhiều kiểu chuyển đoạn khác nhau.

+ *Chuyển đoạn không tương hỗ:* Hai đoạn đứt trên hai nhiễm sắc thể khác nhau, chỉ có một đoạn đứt chuyển sang nối với nhiễm sắc thể bị đứt kia còn một nhiễm sắc thể bị mất đoạn và một đoạn không tâm động.

+ *Chuyển đoạn tương hỗ:* Hai đoạn đứt của hai đoạn nhiễm sắc thể không tương đồng đổi chỗ cho nhau. Người mang nhiễm sắc thể chuyển đoạn tương hỗ có các đặc điểm sau:

* Bộ nhiễm sắc thể đủ 46 chiếc, nhưng có hai nhiễm sắc thể lạ không có cặp tương đồng.

** Vật liệu di truyền có thể không bị mất đi nên ở trạng thái cân bằng di truyền, người mang nhiễm sắc thể chuyển đoạn tương hỗ có kiểu hình bình thường.

+ *Trong quá trình tạo giao tử,* tuỳ theo sự phân ly của nhiễm sắc thể mà có các loại giao tử khác nhau trong đó có các giao tử bất thường, do vậy có thể tạo ra những hợp tử bất thường.

+ *Chuyển đoạn hoà nhập tâm động*: Kiểu chuyển đoạn thường xảy ra với các nhiễm sắc thể tâm mút. Hai nhiễm sắc thể bị đứt ở phần sát với tâm động. Sau đó xảy ra sự chuyển đoạn cho nhau tạo nên một nhiễm sắc thể lớn và một nhiễm sắc thể nhỏ, nhiễm sắc thể nhỏ thường bị tiêu biến đi.

Người mang nhiễm sắc thể hoà nhập tâm động có đặc điểm:

https://nhathuocngocanh.com/

* Bộ nhiễm sắc thể chỉ có 45 chiếc, có hai nhiễm sắc thể không có cặp nhưng lại xuất hiện một nhiễm sắc thể lạ, kiểu hình bình thường.

** Trong quá trình tạo giao tử, tuỳ theo các nhiễm sắc thể tham gia chuyển đoạn và tuỳ theo cách phân ly mà có các loại giao tử khác nhau, trong đó có các giao tử bất thường, do vậy sinh ra các hợp tử bất thường.

• *Lặp đoạn:* Một đoạn nào đó của nhiễm sắc thể được tăng lên hai hoặc ba lần, thực chất cũng là do một dạng chuyển đoạn giữa hai nhiễm sắc thể tương đồng.

• *Nhiễm sắc thể đều:* Được hình thành do sự sai sót phân chia của phần tâm động. Bình thường các nhiễm sắc tử chị em tách dọc phần tâm động để tạo thành hai nhiễm sắc thể, nhưng trong trường hợp này phần tâm động lại tách theo chiều ngang, thẳng góc với trục của nhiễm sắc thể, kết quả hình thành hai nhiễm sắc thể bất bình thường, mỗi nhiễm sắc thể này có hai vai hoàn toàn giống nhau về hình dạng kích thước cũng như vị trí các gen.

2.2.2.3.Đánh giá bộ nhiễm sắc thể từ mô tinh hoàn

Ở tiêu bản làm từ mô tinh hoàn có thể phân tích các nhiễm sắc thể ở các giai đoạn sau:

- *Giai đoạn tinh nguyên bào*

Các tế bào ở giai đoạn tinh nguyên bào phân chia nguyên nhiễm, do vậy số lượng nhiễm sắc thể vẫn là 46. Sự tăng tần số đa bội thể là nét đặc trưng của các tế bào ở giai đoạn này. Ở những người đàn ông khoẻ mạnh, tần số đa bội có thể có khi tới 7-9%. Ở đàn ông vô sinh, tần số đa bội thể tăng cao nhiều.

- *Giai đoạn xoắn của kỳ đầu giảm phân I*

Sau giai đoạn tiếp hợp (zygotene), hai nhiễm sắc thể đứng kề nhau xoắn vặn vào nhau tạo nên những chỗ bắt chéo (chiasma). Một số tác giả

https://nhathuocngocanh.com/

đã dùng số bắt chéo của các nhiễm sắc tử trong tế bào như một tiêu chuẩn để đánh giá. Hulten thấy số đó là 52, Evans và Ford thấy số đó là 52,7 ở các người đàn ông bình thường.

- *Giai đoạn kỳ giữa giảm phân I (Diakinesis)*

Ở giai đoạn này các nhiễm sắc thể tương đồng tạo nên các thể lưỡng trị (bivalent), nhiễm sắc thể X và Y cũng gắn đầu vào với nhau tạo thành một dạng dễ nhận biết. Đôi khi các cặp nhiễm sắc thể tương đồng không tạo nên thể lưỡng trị mà ở dạng đơn độc-thể đơn trị (univalent), nó thường xảy ra với hai nhiễm sắc thể giới tính.Tỷ lệ xuất hiện thể đơn trị là một tiêu chuẩn đánh giá rối loạn nhiễm sắc thể. Sự xuất hiện các thể tam trị hay tứ trị là các dấu hiệu cần chú ý, vì các dạng đó cần thể hiện sự gắn vào nhau cả ba hoặc bốn nhiễm sắc thể. Điều này chỉ có thể có được trong các trường hợp tế bào có nhiễm sắc thể chuyển đoạn. Các thể tam hoặc tứ trị tạo nên dạng chuỗi hoặc dạng vòng.

2.2.3. Phân tích chất nhiễm sắc giới tính trong nhân tế bào gian kỳ

Có ba loại chất nhiễm sắc giới tính: vật thể Barr, thể dùi trống và vật thể Y.

2.2.3.1. Vật thể Barr (Barr 1931)

Là một nhiễm sắc thể X đi kết đặc (Ohwo 1939) và bị bất hoạt về hoạt động di truyền (Lyon, 1961). Ở tế bào người, vật thể Barr thường có dạng một thấu kính phẳng, lồi hoặc hình nón, đôi khi có hình dạng khác, vật thể Barr thường nằm áp sát vào trong màng nhân, kích thước khoảng 1/2 µm, bắt màu đậm với phẩm bazic. Số lượng vật thể Barr trong tế bào bằng số lượng nhiễm sắc thể X-1. Do đó, khi quan sát vật thể Barr có thể biết được số lượng nhiễm sắc thể X trong tế bào.

https://nhathuocngocanh.com/

2.2.3.2. Thể dùi trống

Do Davidson và Smith (1954) phát hiện lần đầu. Thể dùi trống là dạng đặc biệt của X và là một phần phụ đặc biệt của bạch cầu đa nhân. Thể dùi trống phần đầu hình nón hoặc bầu dục, kích thước 1,5μm với một chân mảnh gắn vào nhân bạch cầu.

2.2.3.3. Vật thể Y

Trong nhân tế bào gian kỳ, vật thể Y được phát hiện lần đầu do Pearson (1970) khi ông này sử dụng phẩm nhuộm huỳnh quang quinacrine để nhuộm tiêu bản tế bào. Sau khi nhuộm, phần xa của vai dài nhiễm sắc thể Y phát huỳnh quang rất mạnh ngay ở gian kỳ và gọi đó là vật thể Y.

2.3. BẢN ĐỒ NHIỄM SẮC THỂ CỦA NGƯỜI (HUMAN CHROMOSOME MAP)

Một trong những vấn đề then chốt của di truyền học người là vấn đề cấu tạo chức năng của cơ sở vật chất di truyền. Những hiểu biết về mỗi một trong số ba bậc tổ chức của cấu trúc di truyền: gen (gene), nhiễm sắc thể (chromosome) và bộ gen (genome) đã được tích luỹ trong những năm gần đây với một tốc độ nhanh kỳ diệu (xem phần phụ lục - bản đồ nhiễm sắc thể của người). Trong một thời gian không xa sẽ có một bức tranh toàn diện về di truyền người. Hiện nay, đối với vấn đề này, con người là một trong số những đối tượng được nghiên cứu kỹ nhất.

Để hiểu đúng đắn giá trị của di truyền trong bệnh học người, cần phải có những hiểu biết tỷ mỷ về ba phần liên hệ tương tác nhau sau đây:

- Cấu tạo hình thái và hoá học của nhiễm sắc thể và kiểu nhân nói chung.
- Theo những tính trạng rời rạc của con người được kiểm soát bởi đơn gen.

https://nhathuocngocanh.com/

- Theo cấu trúc của gen trong nhiễm sắc thể (sự liên kết gen và bản đồ nhiễm sắc thể).

Hiện nay có nhiều thông tin về định vị gen của người. Nhà di truyền học, tác giả của cấu trúc xắn kép - ADN, James Watson đã công bố công trình nghiên cứu định vị gen của người như sau (tạp chí Smithsonian, USA, 1989):

- Đôi nhiễm sắc thể số 1: Chứng suy giảm galactose epimeraza, thiếu máu tế bào hình liềm.
- Đôi nhiễm sắc thể số 2: Hội chứng Ehlers - Danlos IV và X: Chứng thiếu mống mắt.
- Đôi nhiễm sắc thể số 3: Ung thư biểu bì, tiểu phế quản tế bào nhỏ.
- Đôi nhiễm sắc thể số 4: Hội chứng Huntington, bệnh bạch cầu lympho cấp tính.
- Đôi nhiễm sắc thể số 5: Hội chứng Treacher Collins. Hội chứng Gardner.
- Đôi nhiễm sắc thể số 6: Chứng suy giảm yếu tố Hageman. Bệnh thất điều tủy não.
- Đôi nhiễm sắc thể số 7: Bệnh viêm xơ bàng quang, bệnh dính liền khớp sọ.
- Đôi nhiễm sắc thể số 8: Bệnh thiếu máu tế bào hình cầu. Hội chứng thận ống.
- Đôi nhiễm sắc thể số 9: Chứng suy giảm interferon. Chứng không tiếp thu fructoza di truyền.

https://nhathuocngocanh.com/

- Đôi nhiễm sắc thể số 10: Bệnh thiếu máu do tan máu có nguồn gốc từ chứng suy giảm hexokinaza.
- Đôi nhiễm sắc thể số 11: Bệnh tinh thần chu kỳ (trầm uất thao cuồng); bệnh bạch cầu tế bào B.
- Đôi nhiễm sắc thể số 12: Hội chứng Von Willebran.
- Đôi nhiễm sắc thể số 13: Chứng suy giảm yếu tố VII, Sarcom xương.
- Đôi nhiễm sắc thể số 14: Bệnh bạch cầu tế bào tủy u lympho. Bệnh tích luỹ glycogen VI.
- Đôi nhiễm sắc thể số 15: Hội chứng Prader - Will.
- Đôi nhiễm sắc thể số 16: Bệnh nhiều bọng của thận.
- Đôi nhiễm sắc thể số 17: Bệnh u cơ trơn bì phù đa bội. Bệnh u lympho không phải dạng Hodgkim.
- Đôi nhiễm sắc thể số 18: Bệnh u xơ thần kinh chứng suy giảm galactokinaza.
- Đôi nhiễm sắc thể số 19: Bệnh Sarcom Ewing; hội chứng Digeorge; hội chứng Flurler và Scheic.
- Đôi nhiễm sắc thể số 20: Hội chứng loạn dưỡng trương lực cơ; Chứng tăng cholesterola - huyết trong gia đình.
- Đôi nhiễm sắc thể số 21: Chứng suy giảm hoemon tăng trưởng, chứng đái tháo nhạt.
- Đôi nhiễm sắc thể số 22: Hội chứng Alzheimer. Bệnh Xixtin - niệu.
- Nhiễm sắc thể X: Bệnh viêm võng mạc nhiễm sắc tố; chứng bạch tạng mắt; bệnh máu khó đông A.

https://nhathuocngocanh.com/

- Nhiễm sắc thể Y: Chứng loạn sinh tuyến dục XY, nhân tố quyết định tinh hoàn.

2.4. CÁC BỆNH NHIỄM SẮC THỂ

2.4.1. Tần số của bệnh nhiễm sắc thể

Tần số người có bất thường nhiễm sắc thể ước chừng 1/100 trẻ sơ sinh, bao gồm những trường hợp đa bội thể, lệch bội và bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể. Ở Việt Nam theo điều tra dân số 1989, hàng năm có chừng triệu rưỡi trẻ em ra đời thì có khoảng 15.000 trẻ bị bất thường nhiễm sắc thể.

Bảng 2.1. **Tần số một số bệnh nhiễm sắc thể theo Belaisch và cs (tính cho 10.000 trẻ sơ sinh)**

Trisomi 21 (hội chứng Down)	14
Trisomi 18 (hội chứng Edwards)	2
Trisomi 13 (hội chứng Patau)	1
Monosmi 5p (bệnh "tiếng mèo kêu")	0,2
Hội chứng Klinefelter (XXY)	11,8
"Siêu" Nam (XYY)	11,0
Nữ ba X (XXX)	8,0
Hội chứng Turner (XO)	4,0

Tuỳ theo những tổn thương ở các nhiễm sắc thể thường hay giới tính mà các bệnh nhiễm sắc thể được chia thành hai nhóm: các bệnh nhiễm sắc thể thường và các bệnh nhiễm sắc thể giới tính.

2.4.2. Các bệnh liên quan đến nhiễm sắc thể thường

https://nhathuocngocanh.com/

Đã biết rõ về các bệnh trisomi của các cặp nhiễm sắc thể thường: 21 (hội chứng Đao - Down), 18 (hội chứng Edward), 13 (hội chứng Patau) và hội chứng tiếng mèo kêu (đứt vai ngắn của nhiễm sắc thể số 5)...

2.4.2.1. Một số bệnh do lệch bội nhiễm sắc thể thường

- *Trisomi nhiễm sắc thể 21 (47, XX, +21; 47, XY, +21)*

Lejeune và cs. mô tả lần đầu tiên (1959) hội chứng trisomi 21. Tuy nhiên về lâm sàng ngay từ năm 1846 Seguin đã mô tả; đến năm 1866 Langdon Down mô tả kỹ hơn. Tần số bệnh bắt gặp khoảng 1/700 trẻ sơ sinh và là bệnh nhiễm sắc thể bắt gặp cao nhất. Bệnh phát sinh do không phân ly của các nhiễm sắc thể cặp 21 khi phân chia tế bào tạo giao tử, hoặc sự chuyển vị trí của chúng khi xảy ra chuyển đoạn tương hỗ hoặc không. Thông thường thì bộ nhiễm sắc thể của bệnh nhân có 47 chiếc do thừa 1 chiếc số 21. Một trong những nguyên nhân không phân ly cặp 21 là tuổi của người mẹ đã quá cao.

Bảng 2.2. **Tương quan giữa tuổi mẹ và tần số xuất hiện hội chứng Down**

Tuổi mẹ	Tác giả Penrose	Tác giả Beolkiri
15-19	0,03	0,04
20-24	0,04	0,02
25-29	0,04	0,08
30-34	0,11	0,13
35-39	0,33	0,42
40-44	1,24	1,20
≥ 45	3,12	...

https://nhathuocngocanh.com/

Hội chứng Đao còn do chuyển đoạn giữa nhiễm sắc thể số 21 với nhóm D hoặc G.

Lâm sàng: tâm thần phân liệt ở các mức độ, chiều cao giảm so với bình thường, đầu bé, chẩm dẹt, mắt tròn, khe mắt xếch, môi dày, lưỡi dày có xu thế thè ra thường xuyên, biến dạng vành tai, các ngón tay ngắn và biến dạng, đường vân tay có những thay đổi rõ rệt và cho giá trị chẩn đoán cao, nhược cơ, tăng động ở các khớp ...

- *Trisomi nhiễm sắc thể số 18 (47, XX, +18; 47, XY, +18)*

Trisomi nhiễm sắc thể số 18 được phát hiện lần đầu do Edwards và cs.. Tần số bệnh khoảng 25.10^{-5} - $12,5.10^{-5}$ trẻ sơ sinh, tỷ lệ giới là 1/4 (nam/ nữ). Tuổi mẹ có ảnh hưởng rõ rệt lên tần số sinh con bị bệnh, tuổi bố cũng có ảnh hưởng (tuổi của mẹ trung bình là 32,5 và bố là 34,9 thì bắt gặp hội chứng này với tần số cao nhất ở trẻ sơ sinh).

Lâm sàng: thai thường già tháng (trung bình 42 tuần), thai hoạt động yếu, đa ối, nhau thai bé, thường có một động mạch rốn, thai bé. Trẻ sinh ra có trán bé, chỏm khô, khe mắt hẹp, tai ngắn và thấp, vành tai ít quăn nhưng nhọn trông giống tai con chồn, miệng bé, hàm nhỏ, da cổ lỏng lẻo, cẳng tay gập vào cánh tay, ngón cái quặp vào lòng bàn, bàn tay ngắn, bàn chân vẹo, gót lồi, lòng bàn chân lồi, tâm thần, vận động kém, dị dạng tim mạch, dị dạng cơ quan niệu sinh dục.

- *Trisomi nhiễm sắc thể số 13 (47, XX, +13; 47, XY, +13)*

Hội chứng này được tác giả Patau và cs. mô tả. Tần số bệnh 25.10^{-5} - 1.10^{-4} trẻ sơ sinh. Tỷ lệ mắc bệnh theo giới: nữ nhiều hơn nam. Tuổi mẹ có ảnh hưởng đến tần số hội chứng này.

Lâm sàng: Đầu nhỏ, mũi tẹt, gốc mũi rộng, sứt môi tới 75%, thường sứt hai bên, nhãn cầu nhỏ hoặc không nhãn cầu, tai thấp, biến dạng, thường bị điếc, bàn tay sáu ngón, các ngón tay gấp quá mức, bàn chân vẹo, da đầu đôi khi nở loét, u mạch máu ở trán và vùng chẩm. Hội chứng

https://nhathuocngocanh.com/

này luôn gặp các dị dạng tim mạch, tiêu hoá, cơ quan niệu sinh dục, tâm thần, khả năng vận động kém phát triển, co giật. Hội chứng này gây tử vong tới 80% trẻ mắc bệnh ngay ở năm đầu.

- *Trisomi nhiễm sắc thể số 8 (47, XX, +8; 47, XY, +8)*

Những dị dạng chính của hội chứng Trisomi nhiễm sắc thể số 8 là mặt dài, môi dưới dày và trễu ra, dị dạng xương và khớp, gù vẹo cột sống, thừa đốt sống, nứt đốt sống và biến dạng, thừa xương sườn, xương chậu giảm sản và hẹp, các ngón tay dị dạng. Bệnh nhân có thể sống đến trưởng thành.

- *Trisomi nhiễm sắc thể số 9 (47, XX, +9; 47, XY, +9)*

Hội chứng Trisomi nhiễm sắc thể số 9, rất hiếm gặp ở những trường hợp đẻ ra còn sống, đa số chết trong tử cung hoặc sẩy thai, tất cả đều là con trai.

Lâm sàng: Đầu nhỏ và dài, trán cao, mắt trũng, khe mắt nhỏ và xếch, hàm nhỏ, môi trên trùm lên môi dưới, dị dạng xương khớp, sai khớp hông, khớp gối, khuỷu, biến dạng cột sống, dị dạng tim mạch.

- *Trisomi nhiễm sắc thể số 22 (47, XX, +22; 47, XY, +22)*

Lâm sàng: Đầu nhỏ, sọ không cân đối, chỏm đầu dẹt, lác mắt qui tụ, mũi ngắn và uốn cong, nhân trung dài và sâu, tai to và quay ra sau, hàm nhỏ, các ngón tay dài và nhỏ, dị dạng tim mạch, trí tuệ rất kém phát triển, chiều cao và trọng lượng cơ thể giảm, teo cơ. Đa phần bệnh nhân loại này chết trong năm đầu, ít khi sống đến 12 tuổi.

2.4.2.2. Một số bệnh do bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể thường

Hầu như toàn bộ bộ nhiễm sắc thể xảy ra sai hình cấu trúc và gây bệnh. Đây là những bệnh nhân sinh ra do hậu quả của những đột biến cấu trúc nhiễm sắc thể vốn có từ bố mẹ hoặc mới xảy ra trong quá trình hình

https://nhathuocngocanh.com/

thành tinh trùng hoặc trứng của bố mẹ. Cũng có khi là đột biến xảy ra trong giai đoạn đầu của quá trình phát triển phôi.

- *Thể đơn 4p (Monosomi 4p) (Hội chứng 4p–)*

Mất đoạn vai ngắn nhiễm sắc thể số 4.

Lâm sàng: Đầu nhỏ, dị dạng bộ xương, suy dinh dưỡng, trí tuệ kém phát triển, trán dô, u trán gian mày dẹt, xương sống mũi nhô cao, đầu mũi hình vuông, cằm nhỏ, cổ dài. Trẻ em trai có hội chứng lâm sàng loại này thì lỗ đái thấp, tinh hoàn lạc chỗ; trẻ em gái có thể không có tử cung và âm đạo; thường chết trẻ, ít có bệnh nhân sống đến 20 tuổi.

- *Thể ba 4p (Trisomi 4p) (Hội chứng 4p+)*

Thể ba vai ngắn nhiễm sắc thể số 4

Lâm sàng: có phần giống monosomi 4p, đầu nhỏ, dị dạng bộ xương, suy dinh dưỡng, trí tuệ kém phát triển. Phần khác với monosomi 4p: trán dẹt, u trán gian mày nhô, xương sống mũi giảm sản, đầu mũi tròn, cằm rộng, cổ ngắn, nếp vân tay tăng số vân vòng.

- *Thể đơn 5p (Monosomi 5p) (Hội chứng 5p–)*

Mất đoạn vai ngắn nhiễm sắc thể số 5, hội chứng "tiếng mèo kêu". Tần số bệnh khoảng 1/50000 trẻ sơ sinh.

Lâm sàng: giai đoạn sơ sinh, tiếng khóc đặc biệt như tiếng mèo kêu, đầu nhỏ, mắt tròn, hai mắt xa nhau, hàm dưới nhỏ, ống tai hẹp. Khi lớn khuôn mặt bệnh nhân biến đổi, đầu vẫn nhỏ nhưng mặt dài ra, khẩu cái hình cung nhọn, tiếng kêu the thé, thanh quản giảm sản, không có đảo lộn quan trọng về giải phẫu, thiểu não tâm thần, chậm biết nói, chỉ nói được vài tiếng... Nhiều bệnh nhân sống đến tuổi trưởng thành nhưng vẫn suy dinh dưỡng và cơ thể kém phát triển.

- *Thể ba 5p (Trisomi 5p) (Hội chứng 5p+)*

https://nhathuocngocanh.com/

Thể ba vai ngắn nhiễm sắc thể số 5.

Lâm sàng: Những biến đổi kiểu hình không rõ rệt, hai mắt gần nhau, hàm dưới rộng, trán dẹt, gốc mũi hẹp và nhỏ. Có thể bệnh nhân sống đến tuổi trưởng thành bình thường.

- *Thể ba 9p (Trisomi 9p) (Hội chứng 9p+)*

Thể ba nhánh ngắn nhiễm sắc thể số 9.

Lâm sàng: Đầu ngắn, mũi to và thô, mắt nhỏ và sâu, khe mắt cụp, đồng tử lệch vào bờ trong mống mắt, hay gặp lác mắt, lỗ mũi hướng xuống dưới, môi trên ngắn, môi dưới trễu ra, tai to cổ ngắn, lồng ngực biến dạng hình phễu, lòng bàn tay dài quá mức so với ngón tay, thiểu năng tâm thần, chậm nói, có thể dẫn đến điếc câm.

- *Thể đơn 9p (Monosomi 9p) (Hội chứng 9p-)*

Mất đoạn vai dài nhiễm sắc thể số 9.

Lâm sàng: Có những triệu chứng đối lập với trisomi 9p như sọ hình tam giác, mắt lồi, khe mắt xếch, lỗ mũi hướng lên trên, mũi ngắn, môi trên dài, thiểu năng tâm thần.

2.4.3. Các bệnh liên quan đến nhiễm sắc thể giới tính

Những hội chứng bệnh lý gây bởi sự không phân ly của các nhiễm sắc thể giới tính được nghiên cứu nhiều hơn cả là các hội chứng Clinefelter, trisomi X, Turner...

2.4.3.1. Hội chứng Clinefiter

Clinefelter và cs. đã mô tả hội chứng này lần đầu tiên vào năm 1942. Sau đấy Jacobs và Strong chứng minh rằng kiểu nhân của bệnh nhân là 47, XXY (năm 1959). Tần số bắt gặp là 118.10^{-5} trẻ sơ sinh.

https://nhathuocngocanh.com/

Lâm sàng: Không có dị dạng quan trọng vì vậy không chẩn đoán được lúc mới sinh, chỉ có thể phát hiện nhờ điều tra hệ thống.

Ngay ở trẻ nhỏ cũng rất khó chẩn đoán vì những dị tật không có tính đặc hiệu như tinh hoàn lạc chỗ, lỗ đái thấp, dương vật kém phát triển. Đến tuổi dậy thì biểu hiện:

- Tinh hoàn bị teo, mào tinh hoàn đôi khi lớn hơn tinh hoàn. Tinh hoàn mềm, khi bóp không đau.
- Chứng vú to, xuất hiện ở tuổi 12-13, thoạt đầu không cân đối nhưng khi đến tuổi trưởng thành thì trở nên cân đối. Dấu hiệu này chỉ có khoảng 25 - 50% trường hợp.
- Giới tính nam kém phát triển, đôi khi rất rõ, ít lông mu, không râu, dương vật bé. Hình thái của người bệnh thay đổi tuỳ trường hợp, khổ người cao, chân tay dài, tuy nhiên cũng có trường hợp bình thường. Trí tuệ của người bệnh phát triển bình thường hoặc suy giảm hoặc rối loạn tâm thần, tình dục giảm.

2.4.3.2.Trisomi X(47, XXX)

Tần số bắt gặp khoảng 8.10^{-4} trẻ em gái. Không có dị tật, chỉ hơi giảm trí tuệ.

Đa số trường hợp có khả năng sinh con bình thường, một số ít trường hợp vô kinh thứ phát, thường mãn kinh sớm. Khi làm tiêu bản tế bào niêm mạc miệng phát hiện có hai vật thể Barr.

2.4.3.3. Hội chứng Turner

Turner công bố hội chứng này vào năm 1938. Sau đó năm 1954 Polani thấy ở một số trường hợp buồng trứng không phát triển. Trong tế bào niêm mạc miệng của bệnh nhân không có thể Barr. Ford và cs. xác

https://nhathuocngocanh.com/

định kiểu nhân là 45, X (năm 1959), Tần số bắt gặp khoảng 4.10^4 trẻ em gái sơ sinh. Nhưng thực ra tần số kiểu nhân 45, X cao hơn nhiều vì 39/40 trường hợp 45, X bị sẩy thai sớm.

Lâm sàng: Người thấp, thừa da ở gáy, phù bạch huyết ở mu bàn tay và bàn chân. Người bệnh bị phù cứng không viêm đến tuổi thứ hai hết phù, đôi khi còn để lại những vết sưng phù mặt lưng những ngón của chi.. Đến tuổi trưởng thành người thấp, chậm lớn, mặt hình tam giác, khe mắt cụp, nếp quạt, sụp mi, mép xệ, khẩu cái hình cung nhọn, giảm sản hàm dưới và lẹm hàm, tai ở vị trí thấp. Tóc của nhiều người bệnh mọc thấp xuống tận gáy, có thể tới gần vai, cổ ngắn và rộng vì da hình cánh bướm nối liền từ xương chũm đến mỏm cùng vai. Ngực người bệnh bị biến dạng: đường kính liên mỏm cùng vai rất lớn, ngực rộng hình lá chắn, hai núm vú kém phát triển và quá xa nhau. Cơ quan sinh dục của người bệnh rất ít lông mu, không có lông nách. Đôi khi người bệnh lại có dấu hiệu nam hoá, âm vật phì đại, tuyến sinh dục không phát triển, giới tính thứ cấp không phát triển, không phát triển tuyến vú. Tuổi thọ người bệnh bình thường, vô sinh nguyên phát. Những trường hợp thể khảm về kiểu nhân có thể có con.

2.5. GEN VÀ CÔNG NGHỆ GEN

Gen là đơn vị cơ bản của di truyền qui định các tính trạng hình thái và sinh lý và được di truyền qua các thế hệ. Gen định khu trong nhiễm sắc thể. Bản chất hoá học của gen là ADN. Mỗi một đoạn ADN có kích thước trung bình từ 1500 đến 1800 cặp nucleotit, chứa mã di truyền quy định cho một chuỗi polypeptit thông qua mARN để tạo protein hoặc enzym. Đoạn ADN này được gọi là gen cấu trúc. Trong mỗi tế bào của người có khoảng 35000 đến 40000 gen cấu trúc. Ngoài ra còn có gen qui định cho

https://nhathuocngocanh.com/

tARN và rARN được gọi là gen tARN và gen rARN; gen điều chỉnh là đoạn ADN mã hoá cho các protein có vai trò điều chỉnh hoạt động của các gen cấu trúc qua đó điều chỉnh sự phát triển cơ thể. Số lượng gen điều chỉnh có thể nhiều gấp nhiều lần gen cấu trúc. Mã di truyền là mã bộ ba (codon) tức là trình tự ba nucleotit trong ADN qui định cho trình tự của một axit amin trong protein.

Tế bào lưỡng bội của người có 2n (46 nhiễm sắc thể), thì các thể nhiễm sắc tồn tại thành từng cặp tương đồng (23 cặp, trong đó có 23 chiếc từ bố và 23 chiếc từ mẹ). Do đó gen định khu trên nhiễm sắc thể ở vị trí được gọi là locus và thành từng cặp gọi là alen (allenles) (gồm một gen từ bố và một gen từ mẹ). Hai gen trong cặp alen sẽ hoạt động tương tác qui định nên tính trạng của cơ thể. Khi cặp gen-alen đều trội (AA) được gọi là đồng hợp trội, khi cặp gen-alen đều lặn (aa) được gọi là đồng hợp lặn và khi cặp gen-alen khác nhau (Aa) được gọi là dị hợp tử. Trong một cá thể 1 gen chỉ có 1 alen tương ứng, nhưng trong quần thể người (một làng, một bản, một xã...) tồn tại rất nhiều alen khác nhau (chẳng hạn gen qui định nhóm máu ABO ở người có I^A, I^B, I^O, I^{A1}, I^{A2}...) phối hợp hoạt động tạo nên tính đa dạng trong quần thể.

Gen trội (A) khi ở trạng thái AA hoặc Aa sẽ qui định tính trạng trội (ví dụ tóc đen, da đen, nhóm máu A, B, AB, tóc quăn...). Gen lặn (a, a', a''...) khi ở trạng thái đồng hợp tử lặn (aa, a'a'...) sẽ qui định tính trạng lặn (ví dụ tóc sáng màu, da bạch tạng, nhóm máu O...).

Đột biến gen (gen mutation) xảy ra khi có sự thay đổi nucleotit trong trình tự sắp xếp nucleotit của gen dẫn đến thay đổi trong protein. Đột biến gen có thể là ngẫu nhiên, có thể do tác nhân gây đột biến từ môi trường gây nên (xem chương 5 di truyền hoá sinh).

https://nhathuocngocanh.com/

Hệ gen của người gồm 3 tỷ cặp nucleotit (trong tế bào đơn bội n) chứa khoảng 30 000 đến 40 000 gen mã hoá cho trên 40 000 protein khác nhau (J.Craig Venter and al.; Science Vol 201, 2/2001). Toàn bộ gen trong tế bào gọi là hệ gen (gen nome) và tập hợp tất cả các gen của một cơ thể được gọi là kiểu gen (genotip) qui định tập hợp các tính trạng của cơ thể đó được gọi là kiểu hình (phenotip). Điều này được sơ đồ hoá như sau:

Gen (ADN) → Protein → tính trạng

Genotip → Phenotip

Trong các quá trình trên môi trường đóng vai trò là nhân tố cần thiết.

Công nghệ gen hay là công nghệ ADN ra đời nhờ những tiến bộ trong sự hiểu biết về bản chất gen, bản chất ADN cũng như bản chất của quá trình tái bản mã di truyền, sao mã và dịch mã, cùng các tiến bộ trong kỹ thuật như kỹ thuật tái tổ hợp ADN, chọn dòng gen, nhân bản gen, kỹ thuật sắc ký gen, kỹ thuật PCR (xem phần phương pháp nghiên cứu di truyền người) và RFLP v.v... công nghệ gen được áp dụng trong y dược như công nghệ điều chế các chất dược phẩm như insulin, hormon tăng trưởng, interferon, interleukin, vacxin v.v...

Liệu pháp gen sử dụng công nghệ gen trong chẩn đoán và trong điều trị các bệnh di truyền. Kết hợp với công nghệ tế bào, công nghệ gen tiến tới tạo các ngân hàng gen và ngân hàng tế bào – mô bằng phương pháp nhân dòng vô tính in vitro các gen và tế bào – mô sẵn sàng thay thế, sửa chữa các gen và tế bào sai lệch của cơ thể như người ta thay thế sửa chữa các phụ tùng hỏng của một chiếc xe ôtô.

https://nhathuocngocanh.com/

Chương 3

PHÂN TÍCH SỰ DI TRUYỀN TÍNH TRẠNG CỦA NGƯỜI

3.1. SỰ DI TRUYỀN TÍNH TRẠNG THEO NHIỄM SẮC THỂ THƯỜNG

Hiện nay người ta mới biết thông tin chủ yếu về các tính trạng được di truyền theo các định luật Mendel hoặc là những trường hợp bổ sung cho chúng.

3.1.1. Đặc điểm do một gen trội ở nhiễm sắc thể thường qui định

3.1.1.1. Nguyên tắc phân tích

Khi nói gen A trội so với alen a của nó, nếu ta không phân biệt đồng hợp tử AA với dị hợp Aa, như vậy tính trạng trội tương ứng với kiểu hình. Đối với quần thể đã biết, người ta chỉ tìm thấy các alen A và a trên một locut của nhiễm sắc thể thường (locus autosome) thì có thể có 3 kiểu nhân AA, Aa, aa, nhưng chỉ có 2 kiểu hình {A} và kiểu hình {a}. Trong quần thể sẽ có các kiểu giao phối như bảng 3.1.

Bảng 3.1. **Các kiểu giao phối (lai) có thể có trong quần thể**

Lai kiểu hình	Lai kiểu nhân	Đời con lai
(A) x (A)	AA x AA	100% (A)
	AA x Aa	100% (A)
	Aa x Aa	75% (A)

https://nhathuocngocanh.com/

(A) x (a)	AA x aa	100% (A)
	Aa x aa	50% (A)
(a) x (a)	aa x aa	0% (A)

Như thế nghĩa là nếu một alen trội khi theo dõi sự di truyền một đặc điểm nào đó qua một phả hệ thì cần phải biết được mỗi kết hợp có trong phả hệ thuộc kiểu giao phối nào. Nếu trường hợp người mang đặc điểm nghiên cứu là Aa thì (khi alen trội hiếm) được rút gọn lại trong bảng 3.2 dưới đây.

***Bảng 3.2.* Các kiểu giao phối (lai) có thể có**

Lai kiểu hình	Lai kiểu nhân	Đời con lai
(A) x (a)	Aa x aa	50% (A)
(a) x (a)	aa x aa	0% (A)

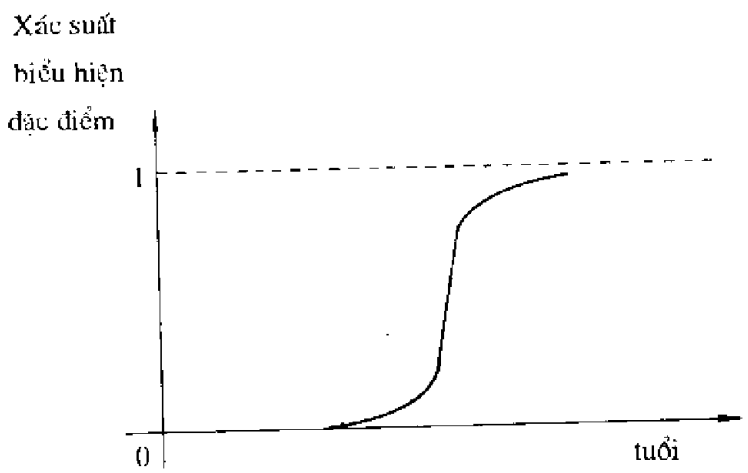
Như vậy, chỉ có khả năng hình thành hai loại đời con trong phả hệ: một loại gồm những người mang đặc điểm nghiên cứu - loại kia thì không. Trong điều kiện ấy thì:

- Đặc điểm nghiên cứu có kiểu hình (A) đặc trưng, bắt buộc phải truyền từ bố mẹ bị bệnh sang đứa con bị bệnh mà không hề có hiện tượng nhảy cách thế hệ.
- Những người thuộc cả hai giới đều bị bệnh.
- Khoảng 1/2 số con bị bệnh.

https://nhathuocngocanh.com/

• Sự có mặt của đặc điểm nghiên cứu trong một đời con không liên quan đến tính đồng huyết của bố mẹ (tính đồng huyết không có ảnh hưởng đến sự biểu hiện của đặc điểm trội).

Nếu 4 điều kiện trên xảy ra, sẽ cho phép kết luận một nhân tố quyết định đơn gen trên nhiễm sắc thể thường là trội đối với đặc điểm theo dõi. Các đặc điểm trội, khi thấy chủ yếu ở trạng thái dị hợp tử, thể hiện tính biến dị lớn, được gọi là độ biểu hiện của gen biến thiên. Sự biểu hiện của gen có thể yếu đến mức khó mà khám phá thấy ở một số người. Nghĩa là độ xâm nhập của nó không hoàn toàn. Hiện tượng này cũng xảy ra khi mà sự biểu hiện của gen ở một lứa tuổi nào đó ở một số người có bộc lộ, một số khác thì không. Đối với tính trạng đó, tuổi là vấn đề chủ yếu phải xem xét.



Hình 3.1. **Đồ thị phân phối xác suất của sự biểu hiện một đặc điểm chỉ xuất hiện từ một độ tuổi nhất định.**

https://nhathuocngocanh.com/

Trong một phả hệ có liên quan đến một đặc điểm trội, đôi khi quan sát thấy trái với nguyên tắc nêu trên đây, bố mẹ của người có tính trạng theo dõi lại không có tính trạng này.

Như thế, ở đây có thể đã xuất hiện một gen do mới vừa bị đột biến trong các giao tử của bố hoặc mẹ.

Một sự thay đổi kiểu sao hình (phénocopie) tức là một tai biến về phát triển có nguồn gốc không di truyền che dấu tác dụng của gen, nhưng cũng có thể là độ xâm nhập không hoàn toàn gây nên.

3.1.1.2. Một số ví dụ

Sự di truyền trội theo nhiễm sắc thể của các dị tật đặc trưng trước hết bởi sự biến dị khá lớn về kiểu hình: từ mức độ khó nhận thấy cho đến mức độ biểu hiện cực mạnh của tính trạng.

• Tính trạng búp tóc quăn trắng phía trên trán được phân tích qua năm thế hệ của một gia đình. Tương tự như thế là tính trạng tóc len ở một gia đình người Nauy gồm 130 người: 64 nam và 66 người đàn bà có tóc ngắn, không mọc mạnh, quăn, mịn...

• Tính trạng hàm Habsbourg hàm dưới hẹp, nhô ra trước, làm cho môi dưới xệ xuống, mồm mở, nhiều người (cả nam và nữ) trong hoàng tộc Habsbourg đã mắc tính trạng này.

• Chứng loạn thị biểu hiện ở sự rối loạn phản xạ ánh sáng khác nhau của các phần giác mạc và có thể của cả nhân mắt. Những người bị chứng loạn thị (khoảng 40-45% dân số trên trái đất) cần đeo kính quang học, nếu không có kính, họ sẽ không nhìn thấy các vật ở các mặt phẳng khác nhau.

• Chứng quáng gà: Những rối loạn thường xuyên về thị giác lúc hoàng hôn cũng thuộc vào loại tính trạng di truyền trội theo nhiễm sắc thể

https://nhathuocngocanh.com/

thường..Gen này gây sự rối loạn lúc ánh sáng yếu (hoàng hôn) do sự thoái hoá sắc tố của võng mạc.

• Tật thiếu móng: Có đặc trưng là các móng không phát triển, đôi khi kèm theo các dị tật của bàn tay và bàn chân với sự thiếu một hoặc nhiều ngón.

• Tật tay vượn (hội chứng Macfan): Các ngón tay kiểu tay vượn, không những các ngón tay mà cả các chi cũng dài ra nhiều. Hội chứng này còn biểu hiện sự phình động mạch chủ, thoát vị.

• Tật ngón ngắn: liên quan tới sự không phát triển của đốt cuối cùng của các ngón tay. Trong loại hội chứng này còn có tật nhiều ngón (có từ 6 đến 9 ngón). Tật nhiều ngón ở những người thuộc chủng Negroit cao gấp 10 lần chủng Âu. Trong số các tật thuộc về bàn tay thì tật ngón dính hay xảy ra nhiều hơn cả, với sự dính nhau của các mô mềm hay xương của hai hoặc nhiều ngón.

• Bệnh loạn sản sụn: Rối loạn sinh trưởng của sụn đầu xương hình ống, biến dạng của đáy xương sọ,xương mũi. Kiểu hình của bệnh nhân là các chi đều ngắn, đôi khi thân mình và đầu vẫn bình thường. Hình dạng kiểu người như thế còn có thêm trán dô và gốc mũi hình yên ngựa.

• Bệnh u xơ thần kinh: là một bệnh mãn tính được đặc trưng bởi sự tạo thành nhiều u của các dây thần kinh. Những u này có thể khu trú ở bất kỳ cơ quan và mô nào. Tuy vậy, thường thấy chúng ở ngoài da, dạng các mụn cóc kèm theo lông mọc dài. Người có hội chứng loại này đều phát triển chậm về thể chất và trí tuệ.

3.1.2. Đặc điểm do một gen lặn trên nhiễm sắc thể thường qui định

3.1.2.1. Nguyên tắc phân tích

Trường hợp này chỉ có đồng hợp tử lặn aa là có thể biểu hiện được đặc điểm vốn bị dị hợp tử Aa che dấu. Những qui tắc di truyền rất khác nhau đối với trường hợp tính trội. Nếu gen lặn là hiếm thì nó tồn tại chủ

https://nhathuocngocanh.com/

yếu ở trạng thái dị hợp tử và những khả năng giao phối có thể xảy ra được rút gọn như bảng 3.3.

***Bảng 3.3.* Các kiểu giao phối (lai) có thể có**

Lai kiểu hình	Lai kiểu gen	Đời con lai
(A) x (A)	AA x Aa	0% (a)
	Aa x Aa	25% (a)

Như vậy qui tắc di truyền sẽ là:

- Bố mẹ và tổ tiên xa hơn của người mang tính trạng theo dõi không thể hiện.
- Cả hai giới đều bị bệnh (locut trên nhiễm sắc thể thường)
- Khoảng 1/4 số anh chị em ruột của một người bị bệnh cũng bị bệnh.
- Trung bình, những cặp vợ chồng sinh ra những người bị bệnh sẽ cận huyết hơn là trong quần thể chung.

Ở những phả hệ có một đặc điểm nghiên cứu với nhân tố quyết định đơn gen trên nhiễm sắc thể thường là lặn thì đặc điểm đó rất hay xuất hiện ở thế hệ này rồi lại biến mất ở thế hệ sau. Các đồng hợp tử aa thường kết hợp với những thể bình thường AA. Đương nhiên sự xuất hiện có vẻ như lẻ loi của một người đồng hợp tử mang một gen trên nhiễm sắc thể thường lặn có thể do tầm cỡ hẹp của một gia đình hiện đại, nghĩa là người đó là người duy nhất trong phả hệ mang đặc điểm này. Như vậy, ta không thể chỉ kết luận về một nhân tố quyết định không di truyền vì bố mẹ và anh chị em ruột không bị bệnh.

Việc bàn về tính trội hay lặn, khi kiểu hình của dị hợp tử - dưới con mắt của nhà quan sát, trùng với kiểu hình của một trong những đồng hợp tử thì thường là phải thay đổi kỹ thuật quan sát mới phân biệt được dị hợp

https://nhathuocngocanh.com/

tử. Trong trường hợp ấy, việc giải thích các phả hệ đối với một đặc điểm có nhân tố quyết định đơn gen thật là dễ dàng bởi vì người ta phân biệt tất cả các kiểu giao phối.

3.1.2.2. Một số ví dụ

Khác với kiểu di truyền trội theo nhiễm sắc thể thường, kiểu di truyền lặn theo nhiễm sắc thể thường chỉ biểu hiện khi có sự kết hôn giữa hai người dị hợp tử. Vì vậy những tính trạng như thế thường được nhận thấy trong trường hợp các bố mẹ có quan hệ họ hàng gần gũi với nhau. Có khoảng hơn 780 bệnh di truyền theo gen lặn nằm trên nhiễm sắc thể thường.

- Hội chứng khả năng cảm nhận vị phenylthiocarbamid (PTC) hoặc các hợp chất giống với nó.
- Bệnh điếc bẩm sinh: do gen lặn gây rối loạn cấu tạo tai trong và do đó dẫn đến câm bẩm sinh.
- Nhiều bệnh chuyển hoá trao đổi chất được di truyền kiểu lặn theo nhiễm sắc thể thường. Có khoảng 600 rối loạn enzym (được trình bày trong các chương sau).

3.2. ĐẶC ĐIỂM DO MỘT GEN LIÊN KẾT VỚI GIỚI TÍNH QUI ĐỊNH

3.2.1. Nguyên tắc phân tích

Nếu gen qui định tính trạng nằm trên nhiễm sắc thể X, thì từ đó suy ra một qui tắc di truyền là: không có sự di truyền đặc điểm từ người bố sang con trai. Bởi vì giao tử của bố để cấu tạo nên người con trai không chứa nhiễm sắc thể X. Nếu trong phả hệ có liên quan đến một đặc điểm do gen lặn qui định liên kết với giới tính (nghĩa là gen này nằm trên nhiễm sắc thể X), thì nữ giới có kiểu gen dị hợp tử Aa, sẽ có kiểu hình

https://nhathuocngocanh.com/

bình thường, nam giới có kiểu gen là AY hoặc aY, nên xác suất sẽ có một nửa bị bệnh. Trong trường hợp này nữ giới là người truyền bệnh.

3.2.2. Một số ví dụ

Các nhiễm sắc thể X và Y có những phần tương đồng chung. Trong những phần này khu trú các gen xác định những tính trạng được di truyền theo cách như nhau ở nam cũng như ở nữ. Trong ví dụ sau thấy rõ điều đó.

Bệnh da khô sắc tố: Bệnh nhân siêu nhạy cảm với tia cực tím, dưới ảnh hưởng của các tia này trên các phần hở của thân thể xuất hiện những vết sắc tố thoạt đầu ở dạng tàn nhang, về sau ở dạng các u nhú lớn hơn (nốt ruồi ở chân) và cuối cùng là các u. Đối với 2/3 số người bệnh thì bệnh da khô sắc tố kết thúc nguy hiểm vào lúc bước vào thời kỳ chín sinh dục.

- *Hội chứng Oguti*: một bệnh hay gặp ở Nhật Bản, bệnh biểu hiện ở viêm màng lưới sắc tố mắt và phát triển dị hình ở võng mạc.

Ngoài những hội chứng trên liên quan đến phần tương đồng của nhiễm sắc thể X và Y, còn nhiều phần không tương đồng của nhiễm sắc thể Y có gen xác định nam tính và một số hội chứng đã biết như sau:

- *Màng giữa ngón.*
- *Tai rậm lông.*

Phần không tương đồng của nhiễm sắc thể X có các hội chứng như sau:

- *Bệnh máu khó đông*: Có cả một loạt bệnh di truyền liên quan với sự giảm sút rõ rệt hiện tượng đông máu, do rối loạn một khâu nào đó của quá trình phức tạp này. Bệnh máu khó đông có thể được phát triển do kết quả không đủ chất globulin chống chảy máu. Bệnh máu khó đông đã được mô tả trong phả hệ của các gia đình hoàng tộc châu Âu - là một

https://nhathuocngocanh.com/

trường hợp điển hình - bắt đầu từ nữ hoàng Anh Victoria, sau này gặp ở các hoàng tử Tây Ban Nha, Đức, Nga.

- *Bệnh không có gamma - globulin* làm giảm sút rõ rệt sức đề kháng đối với các bệnh truyền nhiễm khác nhau.
- *Bệnh đái tháo nhạt:* Người bệnh bị giảm chức năng của tuyến yên, dẫn tới làm mất nước rõ rệt của cơ thể, ở trẻ em mắc bệnh này sự sinh trưởng sẽ bị chậm, gây rối loạn tâm thần rõ rệt, gây suy nhược cơ thể và đôi khi có thể gây chết.
- *Bệnh mù màu:* có nhiều dạng mù màu khác nhau, chẳng hạn mù màu xanh, mù màu đỏ...

Hiện này người ta đã biết có nhiều tính trạng được truyền qua người mẹ, ví dụ bệnh mù di truyền do teo thần kinh thị giác (hội chứng Leber).

3.3. CƠ SỞ DI TRUYỀN HỌC CỦA TRÍ THÔNG MINH

Trí thông minh của con người được nhiều nhà khoa học quan tâm và có nhiều khái niệm khác nhau về vấn đề này. Các nhà khoa học khi nghiên cứu trí thông minh đã đưa các định nghĩa khác nhau mang tính lịch sử phụ thuộc vào trình độ văn minh, tiến bộ của khoa học kỹ thuật và sự tiến hoá của xã hội loài người.

Sự thông minh được đánh giá theo nhiều phương diện, yếu tố khác nhau như:

- Khả năng nhớ và duy trì trí nhớ.
- Khả năng tư duy trừu tượng.
- Khả năng xử lý các tình huống, hiện tượng gặp trong cuộc sống.
- Khả năng tập trung tư tưởng, suy nghĩ.
- Khả năng diễn đạt (nói, đọc, nghe, viết, cử động cơ thể...).
- Khả năng tính toán, phân tích, tổng hợp...

https://nhathuocngocanh.com/

Nhiều người cho rằng trí thông minh của con người là do mối tương tác giữa hệ gen và môi trường trong sự tác động qua lại giữa quá khứ, hiện tại của con người. Muốn làm rõ mối tác động qua lại giữa bản chất di truyền và môi trường đối với trí thông minh cần phải nghiên cứu nhiều mặt trong lĩnh vực sinh học như di truyền học, tâm lý học và xã hội học. Nhiều tác giả cho rằng nhân tố di truyền đóng góp khoảng 70-80% trong việc hình thành trí thông minh. Di truyền chi phối trí thông minh trong suốt cuộc đời của mỗi con người và là nền tảng của trí thông minh. Trên cơ sở nền tảng này các nhân tố môi trường tác động, kể từ giai đoạn bào thai, khi ra đời cho đến trưởng thành. Môi trường tác động như dinh dưỡng, tâm lý người mẹ lúc mang thai, quan hệ tình cảm của gia đình và xã hội, sự giáo dục của gia đình và xã hội...

Khi phân tích cấu trúc của gen cho thấy rằng gen cấu trúc có vai trò ít quan trọng đối với sự thông minh, nhưng gen điều hoà lại đóng vai trò quan trong hơn.

3.3.1. Chỉ số thông minh - IQ

Chỉ số thông minh IQ (Intelligence Quotient) được xác định theo công thức sau:

$$IQ = \frac{AM}{AR} \times 100,$$

trong đó AM: tuổi khôn (Age mental);

AR: tuổi thực (Age real).

Tuổi khôn được xác định qua các nghiệm pháp (Tests) như các tests hình vẽ... để xác định khả năng nhớ, khả năng suy đoán, khả năng so sánh, tổng hợp qui luật rồi đối chiếu với bản định chuẩn cho điểm.

https://nhathuocngocanh.com/

3.3.1.1. Các nghiệm pháp IQ (IQ tests)

Cho đến nay có nhiều nghiệm pháp IQ. Phần lớn các nghiệm pháp đều hướng về đo các khả năng sau:

- Khả năng biểu hiện qua lời nói.
- Khả năng xử lý các con số.
- Khả năng nhận thức rộng các mối quan hệ.
- Khả năng giải quyết các vấn đề khác nhau...

Trên thực tế không có một nghiệm pháp IQ nào có thể thoả mãn hoàn toàn mọi trường hợp, mọi yêu cầu đặt ra. Do đó trị số IQ phải là con số trung bình tính được từ nhiều nghiệm pháp khác nhau, mỗi nghiệm pháp định hướng một loại khả năng. Ở mỗi người có một trị số IQ cho mỗi khả năng và không giống nhau. Vì thế hai người có thể có trị số IQ chung giống nhau nhưng lại khác nhau trong các lĩnh vực khác nhau.

3.3.1.2. Một số nghiệm pháp được ứng dụng trong thực tế

Nghiệm pháp thăm dò chức năng vỏ não

- Đánh giá trí nhớ gần được dùng nghiệm pháp Diel: Đối tượng đọc nhẩm 12 cặp chữ thông thường trong 30 giây, sau đó viết lại các cặp chữ đã nhớ được. Đánh giá bằng số chữ viết đúng. Ví dụ ở học sinh Trường Mari Curie và Trường phổ thông Tô Hoàng (Hà Nội) thấy rằng số từ nhớ được trung bình của học sinh năng khiếu là 6,4 còn của học sinh bình thường chỉ là 4,9 (theo Trịnh Văn Bảo,1994).

- Đánh giá khả năng tư duy logic dùng nghiệm pháp Grunbom: Đối tượng phải tìm một con số bất kỳ được nêu trên một bảng số có 16 ô, ở mỗi ô có 16 con số khác nhau. Tính thời gian đối tượng tìm ra con số đó. Kết quả cho thấy rằng thời gian trung bình ở học sinh năng khiếu là 14,99 giây, còn học sinh bình thường là 22,48 giây.

https://nhathuocngocanh.com/

• Đánh giá độ chuyển tiếp sự chú ý bằng nghiệm pháp Plamonop: Đối tượng cần tìm kiếm 2 tổng liên tiếp từ lớn đến nhỏ và từ nhỏ đến lớn, mỗi dãy số có một màu được xếp lộn xộn trên một bảng chung. Đánh giá bằng thời gian tìm kiếm ra kết quả. Thực nghiệm cho thấy rằng ở nhóm năng khiếu thời gian tìm kiếm là 3 phút, còn ở nhóm học sinh bình thường là 5 phút (theo Phan Cự Nhân,1998).

Đối với người lớn để đánh giá trí thông minh người ta dùng 11 nghiệm pháp trong đó có 6 nghiệm pháp phụ đo phần lời và 5 nghiệm pháp phụ đo phần việc.

Các nghiệm pháp phần lời theo hướng đánh giá

- Khả năng lĩnh hội hiểu.
- Khả năng phát hiện sự tương đồng.
- Vốn từ vựng.
- Khả năng nhận được các chữ số.

Các nghiệm pháp phần việc theo hướng đánh giá

- Khả năng lắp ráp.
- Khả năng cầm nắm.
- Khả năng tổng hợp...

IQ chung của người lớn là tổng IQ của cả hai nghiệm pháp phần lời và phần việc.

3.3.2. Sự phân bố IQ trong quần thể người

3.3.2.1. Mô hình phân bố IQ

Chỉ số IQ là tính trạng số lượng. Sự hình thành, phát triển tính trạng này là kết quả tác động cộng gộp của nhiều gen tác động theo cùng một hướng cho nên trị số IQ trong quần thể người là một dãy liên tục theo phân bố Gauss. Trong giới hạn của ngưỡng là sự phân bố của những người thuộc nhóm bình thường. Ngoài giới hạn của ngưỡng là sự phân bố

https://nhathuocngocanh.com/

của những người thuộc nhóm đặc biệt như những người bị bệnh hoặc hiếm gặp.

Bảng 3.4. **Theo Binet phân loại IQ trong quần thể người**

IQ	Biểu hiện
140 trở lên	Thiên tài
120-140	Rất thông minh
110-120	Thông minh
90-110	Trung bình
80-90	Trí tuệ hơi kém
70-80	Trí tuệ kém
50-70	Dốt nát
25-50	Đần độn
0-25	Ngu

Các công trình nghiên cứu điều tra chỉ số IQ cho thấy khoảng 95% dân số chung, tức là 95% toàn bộ quần thể người có chỉ số IQ dao động giữa 70-130 (nằm trong ngưỡng từ 70 đến 130). Có khoảng chừng 2,5 % số người có IQ dưới 70 và cũng có khoảng 2,5% số người có chỉ số IQ trên 130. Những người có chỉ số IQ dưới 70 là những người có trí tuệ kém phát triển. Những người có chỉ số IQ trên 130 là những người thông minh, còn lại là bình thường.

https://nhathuocngocanh.com/

Số người có chỉ số IQ dưới 70 ngày nay Tổ chức Sức khoẻ Thế giới chia làm 5 nhóm:

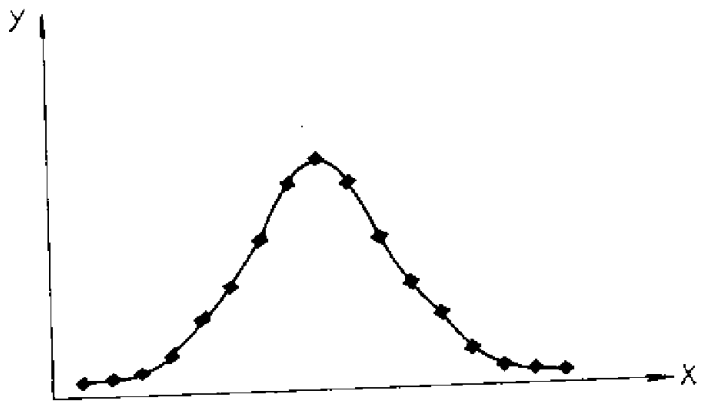
- Ranh giới giữa bình thường và chậm trí tuệ.
- Dốt nát.
- Đần độn.
- Ranh giới giữa đần độn và ngu.
- Ngu.

3.3.2.2. Sự phân bố IQ trong thực tế

* *Phân bố IQ trong quần thể chung*

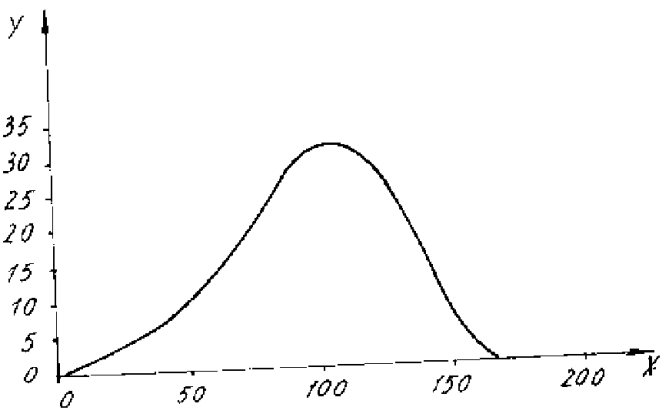
Theo mô hình phân bố Gauss thì chỉ số IQ dao động từ 40 đến 160. Giá trị IQ trung bình là 100. Trong thực tế sự phân bố IQ phần nào không đối xứng hoàn toàn như trong mô hình. Sự phân bố của IQ ở phần dưới 100 cao hơn so với phần trên 100. Đường biểu diễn IQ phần trên 100 dốc hơn phần dưới 100. Nguyên nhân của hiện tượng này có thể một phần do sự sai khác về IQ theo giới tính. Người ta phân tích hai giới riêng biệt cho thấy chỉ số IQ ở nữ giới nói chung có phần thấp hơn nam giới. Mặt khác số người nam giới có chỉ số IQ dưới 70 cũng như trên 130 chiếm nhiều hơn so với nữ giới. Mặt khác ở những người có IQ dưới 70 (cả nam giới và nữ giới) tần số cao nhất ở điểm IQ bằng 55 và phần dưới 55 chiếm nhiều hơn phần trên 55. Trong khi đó, phía từ 130 trên thì tần số phân bố lại phù hợp với phân bố Gauss.

https://nhathuocngocanh.com/



Hình 3.2. **Phân bố Gauss của chỉ số IQ từ 40 đến 160. Giá trị IQ trung bình là 100.**

Theo Phân Cự Nhân, sự phân bố IQ trên thực tế được trình bày trên hình 3.3.



Hình 3.3. **Phân bố IQ trong thực tế (dẫn theo Phan Cự Nhân, 1998).**

https://nhathuocngocanh.com/

Những người có IQ dưới 70 có thể chia thành hai nhóm:

- Nhóm bất thường về trí tuệ;

- Nhóm khuyết tật về trí tuệ.

Hai nhóm này có nguyên nhân và nguồn gốc khác nhau và sự biểu hiện một số chỉ tiêu cũng có khác nhau.

Nhóm bất thường trí tuệ có chỉ số IQ trên 45, tần số gặp trong quần thể khoảng 2-2,5%, không biểu hiện khác người bình thường về triệu chứng "làn sóng", chịu tác động mạnh của ngoại cảnh, do nhiều nhân tố tác động và mang tính chất di truyền theo gia đình.

Nhóm có khuyết tật về trí tuệ có chỉ số IQ dưới 45 thường gặp trong quần thể với tần số 0,3-0,5%, có biểu hiện hội chứng "làn sóng", ít chịu tác động của ngoại cảnh. Nguyên nhân dẫn đến hiện tượng này thường là do đơn gen hoặc do đột biến về nhiễm sắc thể.

3.3.3. Sự di truyền trí thông minh

Thông thường, người ta tính chỉ số IQ của con của một gia đình theo công thức sau:

$$IQcon = \frac{\frac{IQ\ của\ bố + IQ\ của\ mẹ}{2} + IQ\ trung\ bình\ của\ quần\ thể}{2}$$

Ví dụ : một người con có bố có IQ=120, mẹ có IQ=90 giả sử IQ trung bình của quần thể là 100. Thì IQ con sẽ là:

$$IQcon = \frac{\frac{120 + 90}{2} + 100}{2} = 102,5$$

https://nhathuocngocanh.com/

Chỉ số IQ của thế hệ con có xu hướng quay về giá trị trung bình. Nguyên nhân của hiện tượng này là do sự tổ hợp ngẫu nhiên của các gen qui định trí thông minh và tổ hợp của các gen đột biến.

Các gen IQ có hai loại:

- Gen IQ bình thường cho tổ hợp gen có IQ=100;

- Gen IQ đặc biệt có khả năng nâng cao trí thông minh, có nghĩa là đẩy IQ lên cao trên 100.

Ví dụ: mẹ có toàn gen bình thường vậy IQmẹ = 100, bố có thêm 5 gen đặc biệt, IQ được đẩy lên tới 140. Người con nhận được 1/2 gen IQ từ mẹ và mẹ chỉ truyền cho con IQ bình thường. Sự di truyền gen IQ đặc biệt từ bố cho con xảy ra với xác suất như sau:

1 gen đặc biệt là $(\frac{1}{2})^1 = \frac{1}{2}$

2 gen đặc biệt là $(\frac{1}{2})^2 = \frac{1}{2^2}$

3 gen đặc biệt là $(\frac{1}{2})^3 = \frac{1}{2^3}$

. . . . . .

n gen đặc biệt là $(\frac{1}{2})^n = \frac{1}{2^n}$

Nếu bố có 5 gen đặc biệt thì xác suất để con thông minh như bố chỉ là

5 gen đặc biệt là $\left(\frac{1}{2}\right)^5 = \frac{1}{2^5}$

Tức là về mặt lý thuyết thì người con không có khả năng giống hoàn toàn như bố, nhưng thực tế thì vẫn có khả năng người con mang cả 5 gen

https://nhathuocngocanh.com/

đặc biệt của bố và có giá trị IQ tương đương bố. Nếu số gen đặc biệt càng lớn thì tần suất gặp những người con mang toàn bộ số gen đặc biệt từ bố (hoặc mẹ) là nhỏ. Bình thường, nếu tính chung thì chỉ số IQ của con thường thấp hơn bố (mẹ) và có xu hướng quay về giá trị trung bình của quần thể.

Mặc dù vậy, trong thực tế, cũng có thể xảy ra trường hợp bố, mẹ thông minh nhưng con của họ lại bình thường và ngược lại có những trường hợp cha, mẹ bình thường lại sinh ra con rất thông minh.

Để giải thích các trường hợp trên, người ta đưa ra các giả thuyết sau:

- Có gen IQ đặc biệt do gen lặn qui định, do đó, trong quá trình hình thành hợp tử có thể tạo ra tổ hợp đồng hợp về các gen lặn đặc biệt này.

Do đột biến mới phát sinh các gen IQ đặc biệt. Sự phát sinh này là do sự tác động của môi trường. Gen hoạt động trong mối tương tác của nhiều nhân tố môi trường vi mô và vĩ mô, chịu tác động của nhiều nhân tố môi trường, nhất là giai đoạn phát triển sớm của cơ thể.

Xác định nhân tố di truyền trí thông minh còn được tiến hành trên cơ sở điều tra thực nghiệm ở các trường hợp sinh đôi cùng trứng, sinh đôi khác trứng, sống chung và riêng, cũng như những trường hợp quần thể chung.

Theo Phan Cự Nhân (1998), hệ số tương quan (r) của chỉ số IQ trong các trường hợp là như sau:

- Sinh đôi cùng trứng sống chung r = 0,93
- Sinh đôi cùng trứng sống riêng r = 0,87
- Sinh khác trứng r = 0,45
- Anh chị em ruột sống chung r = 0,53
- Anh chị em ruột sống riêng r = 0,44

https://nhathuocngocanh.com/

- Trẻ em không khuyết tật sống chung r = 0,27

Qua số liệu về hệ số tương quan trên ta thấy cơ sở di truyền của trí thông minh là quan trọng đồng thời ta cũng có thể thấy môi trường có vai trò không kém phần quan trọng.

3.3.4. Vai trò của môi trường đối với trí thông minh

Đại đa số các tính trạng biểu hiện ra kiểu hình của một con người cụ thể đều chịu ảnh hưởng của nhân tố môi trường. Môi trường sống của con người lại là môi trường phức tạp nhất trong mọi loại môi trường trên trái đất. Con người chịu tác động của cả môi trường tự nhiên và môi trường xã hội. Con người ngày nay được kế thừa, di truyền lại những nhân tố di truyền của tổ tiên - những gen thích hợp với điều kiện môi trường sống của tổ tiên. Tuy nhiên môi trường ngày nay đã có nhiều biến đổi dưới tác động của chính loài người chúng ta gây nên. Xét về phương thức sống ngày nay, chúng ta ít dùng đến cơ bắp để săn bắt hái lượm, cuộc sống du canh du cư như người ngày xưa. Con người hiện đại đã biết trồng trọt, thuần dưỡng động vật và tạo những vật nuôi cây trồng phù hợp với yêu cầu của con người. Như vậy vấn đề về cuộc sống, sức khoẻ của chúng ta không chỉ bị chi phối bởi gen di truyền từ tổ tiên mà còn chịu ảnh hưởng rất lớn của môi trường sống. Thực tế là môi trường này đã và ngày càng bị thay đổi to lớn do sức sáng tạo trong quá trình lao động của con người hiện đại. Kết quả nghiên cứu về trí thông minh thông qua điều tra những trẻ sinh đôi cùng trứng trong môi trường khác nhau - sống chung và sống riêng - cho thấy có sự khác nhau. Trẻ sinh đôi cùng trứng có hệ gen giống nhau nhưng nếu nuôi riêng trong môi trường khác nhau thì thấy chỉ số IQ của họ khác nhau. Điều này chứng minh rõ ràng rằng các gen thông minh có thể được truyền từ bố mẹ cho con cái, nhưng mức độ biểu hiện của tiềm năng IQ lại có thể rất biến đổi, khác nhau tuỳ thuộc vào

https://nhathuocngocanh.com/

điều kiện môi trường. Sự phát triển của tiềm năng IQ này trực tiếp tương quan với chất lượng, số lượng các nhân tố môi trường. Nhân tố di truyền nói chung và các gen qui định trí thông minh nói riêng là cơ sở cơ bản cho sự phát triển tiềm năng của trí thông minh, nhưng môi trường lại là nhân tố quyết định phương hướng, khả năng biểu hiện và mức độ của tiềm năng ấy.

https://nhathuocngocanh.com/

Chương 4

QUẦN THỂ NGƯỜI. SỰ DI TRUYỀN TRONG QUẦN THỂ NGẪU PHỐI

4.1. ĐỊNH LUẬT HARDY - WEINBERG

4.1.1. Khái niệm quần thể

Đã từ lâu người ta nhận thấy cần áp dụng những hiểu biết di truyền vào quần thể. Vậy quần thể là gì ? Có nhiều cách định nghĩa và nhiều kiểu quần thể. Kiểu quần thể được nhiều tác giả dùng nhất là quần thể Mendel. Dobzhansky (1951) định nghĩa quần thể Mendel là một nhóm cá thể giao phối chéo, những cá thể này có một vốn gen (*genepool*), chúng được truyền từ thế hệ này sang thế hệ khác theo các định luật Mendel. Các nhà di truyền quần thể cho quần thể là những nhóm cá thể sinh sản hữu tính, liên kết với nhau để sinh sản và vì những lý do môi sinh (Mettler - Gregg, 1969). Những nhóm nhỏ biệt lập có hôn phối ngẫu nhiên được gọi là đơn vị hôn phối ngẫu nhiên (Wright).

Con người tập hợp thành quần thể ngoài những lý do chung như trên, còn do nhiều nguyên nhân xã hội như văn hoá, tôn giáo, ngôn ngữ, chủng tộc, quốc gia... Do vậy quần thể người chịu nhiều ảnh hưởng của các qui luật xã hội (khi nghiên cứu các quần thể người cần phải chú ý đặc điểm này). Trong thực tế quần thể là một làng, một xã, một chủng tộc. Quần thể lớn nhất là cả loài *Homo sapiens*. Khi nghiên cứu di truyền quần thể,

https://nhathuocngocanh.com/

người ta thường nghiên cứu những quần thể có độ lớn từ một nghìn đến vài chục nghìn cá thể.

4.1.2. Tần số gen và kiểu gen

Người ta nhận biết các cá thể qua kiểu hình của chúng. Kiểu hình ấy thể hiện kiểu gen tương ứng trong một môi trường nhất định. Đó là khái niệm tổng thể về kiểu hình và kiểu gen. Thường thường người ta đề cập đến một kiểu gen riêng biệt. Thí dụ ở hai địa điểm theo Monrant (1954) bảng 4.1.

Bảng 4.1. **Tỷ lệ % nhóm máu MN**

Địa phương	MM	MN	NN
Grinlen	83,5	15,6	0,9
Ai xơlen	31,2	51,5	17,3

Tổng các tần số kiểu gen trong toàn bộ quần thể bằng 1 hay 100%. Tần số của một kiểu gen nhất định có thể khác nhau ở những quần thể khác nhau. Các cá thể lớn lên, sinh sản rồi già và chết đi, tất nhiên mang theo cả kiểu gen của chúng. Ngược lại quần thể tồn tại mãi mãi (nếu các điều kiện môi trường không thay đổi đáng kể). Trong quần thể ấy, gen được di truyền từ thế hệ này qua thế hệ khác. Nếu không có biến động gì lớn thì gen sẽ không mất đi. Gen có tính liên tục và là đơn vị cấu tạo kiểu gen trong quần thể. Xét nhóm máu MN ta thấy có hai gen (M và N) ở một locut, nghĩa là có hai alen. Mỗi alen chiếm một tỷ lệ nhất định trong tổng số các alen MN của quần thể. Tỷ lệ ấy còn được gọi là tần số gen. Ví dụ phân phối tần số gen ở hai địa phương như sau:

https://nhathuocngocanh.com/

Bảng 4.2. **Tần số gen M và N của nhóm máu MN**

Địa phương	Gen M	Gen N
Grinlen	0,913	0,87
Aixơlen	0,57	0,43

Nếu gọi tần số gen M là p, tần số gen N là q. Tần số gen cũng tương tự tần số kiểu gen:

$$p + q = 1 \qquad (4 - 1)$$

Tần số kiểu gen:

M là p^2; MN 2pq và NN là q^2.

	p	q
p	p^2	pq
q	pq	q^2

$$p^2 + 2pq + q^2 = 1 \qquad (4 - 2)$$

$$(p + q)^2 = 1$$

* *Phương pháp tính tần số gen*

Trở lại thí dụ nhóm máu MN của mục trên. Trong quần thể ta đếm được D cá thể có nhóm máu M, H cá thể có nhóm máu MN, R cá thể thuộc nhóm máu N, tổng số cá thể là T thì:

$$D + H + R = T \qquad (4 - 3)$$

Mỗi cá thể mang hai gen, vậy tổng số gen là 2 T,

Một người nhóm máu M mang 2 gen M.

https://nhathuocngocanh.com/

Một người nhóm máu MN chỉ có 1 gen M.

Như vậy tần số gen M trong quần thể này (ký hiệu là p) sẽ là:

$$p = \frac{2D + H}{2T} = \frac{D + 0,5H}{T} \qquad (4 - 4)$$

Tương tự ta có tần số gen N sẽ là:

$$q = \frac{2R + H}{2T} = \frac{R + 0,5H}{T} \qquad (4 - 5)$$

Hoặc q = 1 - p

4.1.3. Định luật Hardy - Weinberg

Năm 1908, Hardy một nhà toán học Anh và Weinberg, một bác sĩ người Đức đã độc lập cùng tìm ra một điều lý thú. Điều ấy đã trở thành hòn đá tảng của ngành di truyền học quần thể và được gọi là định luật Hardy - Weinberg.

Định luật phát biểu:

Trong những điều kiện nhất định, một quần thể lớn có hôn phối ngẫu nhiên (*Panmixia* hoặc *Random mating*) tần số gen và tần số kiểu gen không thay đổi qua các thế hệ.

Nếu trong quần thể hai alen M và N có tần số là p và q, sẽ có 3 kiểu gen ứng với tần số: p^2 ; 2pq ; q^2.

Thế hệ con cái của chúng cũng sẽ có gen M với tần số p và gen N với tỷ lệ q. Ngoài ra 3 kiểu gen cũng có tần số như ở thế hệ cha mẹ, nghĩa là:

$$p^2 + 2pq + q^2 = 1. \qquad (4\text{-}6)$$

Đây là trạng thái cân bằng mang tên cân bằng Hardy - Weinberg. Trạng thái cân bằng này xảy ra trong những điều kiện hạn chế, thí dụ như:

https://nhathuocngocanh.com/

- Có hôn phối ngẫu nhiên nghĩa là mọi cá thể đều có cùng khả năng hôn phối với một cá thể bất kỳ thuộc giới tính khác.
- Không có những áp lực tiến hoá như đột biến, chọn lọc, dòng gen....tác động vào quần thể.
- Các kiểu gen có cùng độ thụ tinh *(fertilization)* và cùng sức sống *(viability)*.

Quan hệ giữa tần số gen và kiểu gen của một cặp alen cân bằng Hardy - Weinberg là xác định tần số dị hợp tử trong quần thể.

Thí dụ:

Ở người bệnh bạch tạng (albinism), do một cặp alen lặn trên nhiễm sắc thể thường gây ra (ký hiệu là aa). Theo Stern (1949) tần số người bị bệnh sẽ là 5.10^{-5}.

Vậy, nếu gọi q là tần số gen a, ta có $q^2 = 5.10^{-5}$.

Nếu không tính đến số tử vong do chọn lọc tự nhiên tác động thì:

$$q = \sqrt{\frac{1}{20000}} \approx \frac{1}{141}$$

Tần số dị hợp tử trong quần thể sẽ là:

$$2q\,(1-q) = 2 \times \frac{1}{141}\left(1 - \frac{1}{141}\right) = \frac{1}{70}$$

Mặc dầu chỉ có một người bạch tạng trong 20.000 người, nhưng cứ 70 người đã có một người mang gen bạch tạng.

Quần thể cân bằng có ba tính chất sau:

1. Tần số kiểu gen dị hợp tử không bao giờ lớn hơn 0,5.

$$H = 2\,p\,q$$

H có giá trị cực đại khi $dH / dq = 0$. Ta có:

https://nhathuocngocanh.com/

$$\frac{dH}{dq} = \frac{d(2q - 2q^2)}{dq} = 2\text{-}Hq.$$

$$2 - Hq = 0$$

$$\Rightarrow \quad q = \frac{1}{2}$$

$$2pq = 2 \times 0{,}5 \times 0{,}5 = \frac{1}{2}$$

2. Số dị hợp tử nhiều hơn số đồng hợp tử trội hoặc đồng hợp tử lặn nhưng ít hơn tổng của chúng: H > D và H > R; nhưng H < D + R.

3. Nếu H = 2pq. Trong đó $p^2 = D$, $q^2 = R$

Vậy $H = 2\sqrt{DR}$ (4 - 7)

4.1.3.1. Xét trạng thái cân bằng của quần thể trong trường hợp đồng trội

Năm 1954 Race và Sanger thấy trong một quần thể 1279 người Anh tần số nhóm máu MN như sau:

M%	MN%	N%
28,38	49,57	22,05

Quần thể này có ở trạng thái cân bằng không ?

Để trả lời câu hỏi này người ta tính tần số gen M và N theo công thức (4 - 4) và (4 - 5). Từ những tần số gen ấy ta có thể tính tần số kiểu gen cân bằng lý thuyết theo (4-2). Ta sẽ có:

Kiểu gen	MM MN - NN	gen M - N
Tần số thực tế:	28,38 - 49,57 - 22,05	53,16 - 46,84
Tần số lý thuyết:	28,26 - 49,8 - 21,93	

https://nhathuocngocanh.com/

Dùng phương pháp test χ^2 ta thấy tần số thực tế hợp với tần số cân bằng lý thuyết, như vậy quần thể này đang ở trạng thái cân bằng đối với nhóm máu MN.

4.1.3.2. Xét trạng thái cân bằng của quần thể trong trường hợp có trội lặn

Khi có tính trội ta chỉ thấy có hai kiểu hình: trội và lặn. Cho rằng:

$$q^2 = P/T ; \quad T = D + R$$

$$q = \sqrt{P/T} \qquad (4\text{-}8)$$

Đương nhiên công thức (4-8) chỉ có giá trị khi có hôn phối ngẫu nhiên. Thực tế có ba kiểu hôn phối: trội với trội (D x D); trội với lặn (D x R) và giữa lặn với nhau (R x R).

Bảng 4.3. **Ba kiểu hôn phối với các tần số gen**

Loại hôn phối	Tần số hôn phối	Con cái	
		Trội	Lặn
1.Trội x Trội	$(1 - q^2)^2 = p^2(1 + p)^2$	$p^2(1 + 2q)$	p^2q^2
2. Trội x Lặn	$2p^2(1 - q^2) = 2pq^2(1 + q)$	$2pq^2$	$2pq^3$
3. Lặn x Lặn	$(q^2)^2 = q^4$	0	q^4
Tổng cộng	1,00	$p^2 + 2pq$	q^2

Tỷ lệ Snyder (1932) về số con mang tính trạng lặn trong tổng số con cái của loại hôn phối thứ nhất và thứ hai là:

$$S_1 = \frac{q^2}{(1+q)^2} \quad ; \quad S_2 = \frac{q}{(1+q)} \qquad (4\text{-}9)$$

https://nhathuocngocanh.com/

Sau khi xác định giá trị của q, người ta tính tỷ lệ con có tính trạng lặn lý thuyết cho từng loại hôn phối, đem so sánh tỷ lệ lý thuyết với tỷ lệ thực tế ta kết luận được quần thể ấy có cân bằng không.

Thí dụ:

Khả năng nếm vị đắng của chất phenylthiocarbamid (PTC) ở người. Nếm đắng là trội, không thấy đắng là lặn. Người ta chọn một nhóm người, cho họ nếm PTC và thu được kết quả như sau: có 1.600 bố mẹ và 2.038 con cái. Mẫu của chúng ta có T = 3638 cá thể. Số liệu cụ thể trong bảng 4.4.

***Bảng 4.4.* Số người nếm đắng và không đắng PTC**

Số lượng và loại hôn phối	Số lượng con nếm		Tổng số
	Đắng	Không đắng	
425 (Trội x Trội)	929	130	1059
289 (Trội x Lặn)	483	278	761
86 (Lặn x Lặn)	(5)*	218	218

Ghi chú: * Có thể là con không hợp pháp, con nuôi, hoặc do có thể không chính xác - không được dùng để tính p và q thực tế cũng như lý thuyết.

Ta có 2 (86) + 289 bố mẹ và 626 trẻ em là ở trạng thái lặn.

Như vậy $q^2 = \{2\ (86) + 289 + 626\}/\ 3638.$

$$q^2 = 0,2988 \quad \Rightarrow \quad q = 0,546$$

Thay vào (4 - 9) ta có những tỷ lệ Suyder lý thuyết:

$$S_1 = 0,125 \qquad S_2 = 0,353$$

https://nhathuocngocanh.com/

Các giá trị quan sát được là:

$$\frac{130}{1059} = 0,123 \qquad \frac{278}{761} = 0,365$$

Dùng phương pháp test χ^2 ta thấy những giá trị lý thuyết và quan sát phù hợp với nhau (khác sai một cách không có ý nghĩa). Vậy quần thể này ở trạng thái cân bằng đối với tính trạng nếm vị PTC.

4.2. ÁP DỤNG ĐỊNH LUẬT HARDY - WEINBERG

Định luật Hardy - Weinberg được xây dựng và phát triển trong trường hợp điển hình có một cặp alen. Trên thực tế ta có thể gặp nhiều trường hợp phức tạp hơn: đa alen, đa gen, liên kết giới tính, gen đa hiệu ... Mọi hệ thống di truyền đều có thể ở dạng cân bằng. Tuy nhiên, hệ thống di truyền càng phức tạp càng lâu tiến đến trạng thái cân bằng hơn. Ta hãy xét một vài trường hợp điển hình nhất.

4.2.1. Alen

Những trường hợp có hai alen tần số của chúng là p và q thì ba kiểu gen được tính bằng biểu thức:

$$(p + q)^2 = p^2 + 2pq + q^2 = 1$$

Khi gặp những trường hợp có ba alen trở lên tần số các gen sẽ là p,q, r.

Biểu thức khái quát tính tần số kiểu gen sẽ như sau:

$$(p + q + r + ...)^2 = 1$$

Với hệ thống ba alen, sẽ có:

$$(p + q + r)^2 = p^2 + 2pq + q^2 + 2pr + 2qr + r^2.$$

https://nhathuocngocanh.com/

Gọi ba alen là a^1, a^2, a^3, ta có thể viết:

Tần số: p^2 $+ 2pq$ $+ q^2$ $+ 2pr$ $+2qr$ $+ r^2$

Kiểu gen: a^1a^1 a^1a^2 a^2a^2 a^1a^3 a^2a^3 a^3a^3.

Tần số gen được tính bằng cách sau:

$$(a^1)p = \frac{2(a^1a^1) + a^1a^2 + a^1a^3}{2T} \qquad (4 - 10)$$

$$(a^2)q = \frac{a^1a^2 + 2(a^2a^2) + a^2a^3}{2T} \qquad (4 - 11)$$

$$(a^3)r = \frac{a^1a^3 + a^2a^3 + 2(a^3a^3)}{2T} \qquad (4 - 12)$$

Khi có tính trội, ta giả thiết quần thể đang cân bằng, như vậy:

$R/T = r^2$ (những cá thể mang tính lặn);

vậy: $r = \sqrt{R/T}$ (4 -13)

Số cá thể có kiểu hình trung gian và lặn là:

$$Q = q^2 + 2qr + r^2$$

Tần số gen a^2 là q có thể viết là:

$$q = q + r - r = \sqrt{(q + r)^2} - \sqrt{r^2}$$

$$q = \sqrt{q^2 + 2qr + r^2} - \sqrt{r^2}$$

$$q = \sqrt{Q} - \sqrt{R/T} \qquad (4 - 14)$$

Và $p = 1 - (q + r)$ (4 - 15)

Ví dụ: Nghiên cứu nhóm máu ABO của 1849 người, người ta thấy có 808 người có nhóm O, 699 người thuộc nhóm A, 259 người có nhóm B và 83 người thuộc nhóm máu AB. Hãy tính tần số các gen.

https://nhathuocngocanh.com/

***Bảng 4.5.* Nhóm máu và tần số kiểu gen**

Kiểu gen là	AA, AO	BB, BO	OO	AB
Nhóm máu	A	B	O	AB
Tần số lý thuyết	$p^2 + 2pr$	$q^2 + 2qr$	r^2	2pq

Áp dụng công thức (4 - 13) ta có:

$$r^2 = \frac{808}{1849} = 0,4369 \rightarrow r = 0,66$$

Theo công thức (4 - 14) ta lại có:

$$q = \sqrt{\frac{259 + 808}{1849}} - \sqrt{\frac{808}{1849}} = 0,76 - 0,66 = 0,10$$

Và: $p = 1 - (q + r) = 1 - (0,10 + 0,66) = 0,24$

Đặc điểm chung của những hệ đơn gen (hoặc thể đa gen) là nếu ban đầu quần thể không ở trạng thái cân bằng, thì sau một thế hệ hôn phối ngẫu nhiên (panmixia) những tần số kiểu gen mới sẽ ở dạng cân bằng. Những hệ đa alen ở trạng thái cân bằng có hai tính chất:

1. Số lượng dị hợp tử không quá 0,67 khi có ba alen ($H \leq 0,67$)

Vì $H = 2pq + 2qr + 2pr.$

Số lượng dị hợp tử trong quần thể lớn nhất khi: $p = q = r = 1/3.$

Lúc ấy: $H = 2(\frac{1}{2})(\frac{1}{3}) + 2(\frac{1}{3}) + 2(\frac{1}{3})(\frac{1}{3}) = 0,67$

Chú ý: Số lượng dị hợp tử tối đa đối với một locut có n alen là:

$$\frac{a - 1}{n} \qquad (4 - 16)$$

https://nhathuocngocanh.com/

2. Tổng các tỷ số giữa lượng kiểu gen đồng hợp tử của một alen với toàn bộ kiểu gen của alen ấy trong một locut bằng 1.

Khi có ba alen ta được:

$$\frac{p^2}{p^2+2p+2pq} + \frac{q^2}{q^2+2pq+2qr} + \frac{r^2}{r^2+2pr+2qr} = 1$$

4.2.2. Đa gen

Khi hệ thống bao gồm trên một gen tình hình sẽ phức tạp hơn. Ở những trường hợp một gen trên nhiễm sắc thể thường (autosome) cân bằng được thiết lập qua một thế hệ hôn phối ngẫu nhiên (panmixia). Đối với đa gen hay đơn gen liên kết giới tính, các tần số kiểu gen sẽ tiến đến cân bằng qua nhiều thế hệ.

Trường hợp hai gen Aa và Bb có 9 kiểu gen rất cả.

$$\begin{bmatrix} AABB;\ AABb;\ AAbb. \\ AaBB;\ AaBb;\ Aabb \\ AaBB;\ aaBb;\ aabb \end{bmatrix}$$

Khi đó ta có ma trận sau:

$$Z = \begin{bmatrix} Z11 & Z12 & Z13 \\ Z21 & Z22 & Z23 \\ Z31 & Z32 & Z33 \end{bmatrix}$$

Tổng 9 tần số $Z = 1$ ($\sum Zij = 1$) các hàng ngang cho ta tần số của AA, Aa và aa. Những cột dọc cho ta tần số của BB, Bb và bb.

Bốn loại giao tử cũng có thể sắp xếp tương tự:

$$\begin{bmatrix} AB,\ Ab \\ aB,\ ab \end{bmatrix} \Rightarrow \quad g = \begin{bmatrix} g11,\ g13 \\ g31,\ g33 \end{bmatrix}$$

https://nhathuocngocanh.com/

Tổng 4 tần số của g cũng bằng 1 ($\Sigma g = 1$).

Tần số giao tử được tính dựa trên tần số hợp tử trong quần thể. Ta dễ thấy rằng hợp tử AABB chỉ có một loại giao tử AB, hợp tử AaBB và AAbb cho 50% giao tử AB, hợp tử AaBb cho 25% giao tử AB...

Do đó ta có:

$$\begin{bmatrix} g11 = Z11 + 0{,}5(Z12 + Z21 + 0{,}25\ Z22 \\ g31 = Z31 + 0{,}5(Z21 + Z32) + 0{,}25\ Z22 \\ g13 = Z12 + 0{,}5(Z12 + Z23) + 0{,}25\ Z22 \\ g33 = Z33 + 0{,}5(Z23 + Z32) + 0{,}25\ Z22 \end{bmatrix} \quad (4\text{-}17)$$

Gọi p là tần số alen A.

Gọi q là tần số alen a.

Gọi u là tần số alen B.

Gọi v là tần số alen b.

Các tần số gen có thể tính trực tiếp từ các tỷ lệ hợp tử hay dựa trên các tỷ lệ giao tử. Vì vậy:

$$\begin{bmatrix} p = g11 + g13 = Z1.\ + 0{,}5\ Z2. \\ q = g31 + g33 = Z3.\ + 0.5\ Z.2 \\ u = g13 + g33 = Z.1 + 0{,}5\ Z.2 \\ v = g13 + g33 = Z.3 + 0{,}5\ Z.2 \end{bmatrix} \quad (4\text{-}18)$$

Quần thể cân bằng phải có những điều kiện sau:

Tần số kiểu gen phải là:

$$\begin{matrix} p^2u^2 & 2\ p^2uv & p^2v^2 \\ 2\ pqu^2 & 4\ pquv & 2pqv^2 \\ q^2u^2 & 2q^2uv & q^2v^2 \end{matrix} \quad (4\text{-}19)$$

https://nhathuocngocanh.com/

Tần số giao tử sẽ thoả mãn đẳng thức:

$$g11 \times g33 = g13 \times g31$$

Có thể thấy rằng hiệu: g11 x g33 - g13 x g31 = d, d biểu thị khoảng cách giữa quần thể hiện tại với trạng thái cân bằng. Người ta đã chứng minh được hiệu số d nhỏ đi một nửa qua mỗi thế hệ. Khi d = 0 thì quần thể cân bằng.

Với d_o là hiệu số ban đầu, ta có:

$$\lim_{n \to \infty} (0,5)\, d_o = 0$$

Cần n thế hệ để d_o tiến tới 0. Một quần thể bất kỳ với $d_o \neq 0$ thì đến thế hệ thứ n sẽ cân bằng. Trong thực tế ta không thể chờ đến vô cực. Với một giá trị d tương đối nhỏ ta sẽ có thể coi như quần thể đã cân bằng. Tốc độ tiến tới cân bằng phụ thuộc độ lớn của d_o. Nếu d_o nhỏ, quần thể tiến tới cân bằng nhanh. Tốc độ tiến tới cân bằng tỷ lệ nghịch với số locut được xét. Những hệ đa gen lớn sẽ tiến tới cân bằng vô cùng chậm chạp. Sự liên kết gen cũng ảnh hưởng không nhỏ tới tốc độ cân bằng của quần thể, càng liên kết mạnh cân bằng hóa càng chậm.

4.2.3. Gen liên kết giới tính

Dựa vào giới tính chia các cá thể thành hai nhóm: nhóm đồng giao tử và nhóm dị giao tử. Ở người phụ nữ chỉ sản sinh ra một loại giao tử mang nhiễm sắc thể X, nam giới có hai loại tinh trùng mang nhiễm sắc thể X hoặc Y. Quan hệ giữa tần số gen và kiểu gen ở phụ nữ (đồng giao tử) giống như trường hợp gen trên nhiễm sắc thể thường.

https://nhathuocngocanh.com/

Ở nam giới (dị giao tử) chỉ có một gen và một kiểu gen. Vì vậy, trong quần thể phụ nữ có 2/3 số gen liên kết giới tính và nam có 1/3 số gen loại này mà thôi. Ví dụ bệnh máu khó đông (*hemophilia*).

Nữ giới			Nam giới	
AA	Aa	aa	A	a
D	H	R	K	L

Tần số gen A ở nữ là $p_f = D + 1/2\ H$,

còn ở nam $p_m = K$.

Trong quần thể gen A sẽ có tần số như sau:

$$p = 2/3\ p_f. \qquad (4 - 20)$$

$$= 1/3\ (2\ p_f + p_m)$$

$$= 1/3\ (2D + H + K) \qquad (4 - 21)$$

Nếu tần số gen ở nữ và nam không bằng nhau thì quần thể không cân bằng. Trong quá trình tiến tới cân bằng tần số gen trong toàn bộ quần thể không thay đổi nhưng dao động ở hai giới tính. Con trai chỉ nhận gen liên kết giới của mẹ (nằm trên nhiễm sắc thể X), như vậy p_m của thế hệ này bằng p_f của thế hệ trước.

Trong khi đó con gái nhận gen liên kết giới tính từ cả bố lẫn mẹ, vậy p_f của thế hệ này bằng trung bình cộng của p_m và p_f của thế hệ trước.

$$P^2_m = p^1_f$$

$$p^2_f = 1/2\ (p^1_f - p^1_m).$$

Hiệu tần số gen giữa hai giới tính sẽ là:

https://nhathuocngocanh.com/

$$p_f^2 - p_m^2 = -1/2(p_f^1 + p_m^1). \quad (4\text{-}22)$$

Nghĩa là bằng nửa hiệu tần số gen của thế hệ trước nhưng khác dấu. Mỗi thế hệ hiệu tần số gen giảm đi một nửa cho đến khi cân bằng. Người ta đã chứng minh được rằng sau 6 thế hệ thì tần số gen xem như cân bằng.

4.3. HIỆN TƯỢNG CẬN HUYẾT Ở QUẦN THỂ NGƯỜI

Cận huyết có ý nghĩa lớn trong di truyền học. Anh em họ hàng gần có nhiều khả năng mang một số gen giống nhau hơn những người không phải họ hàng gần. Những cặp giao phối cận huyết thường sinh ra con cái của họ là đồng hợp tử đối với nhiều gen hơn là những cặp giao phối bình thường. Vậy cận huyết là gì?

4.3.1. Hiện tượng cận huyết

Cận huyết (inbree) là hiện tượng hai cá thể có ít nhất một "ông" tổ chung.

Giao phối cận huyết (inbreeding) là hiện tượng giao phối giữa hai cá thể có cùng một tổ tiên chung, thường không nhiều hơn 4-5 thế hệ.

Theo quan điểm tiến hoá thì mọi cá thể thuộc cùng một loài đều ít nhiều cận huyết, vì tất cả đều có một nguồn gốc từ tổ tiên xa xưa. Nhưng trong thực tế về mặt xã hội học thì ở quần cư dân, giao phối từ 4-5 đời trở lên không được coi là cận huyết.

Tần suất giao phối cận huyết trong các quần thể khác nhau thì khác nhau, phụ thuộc vào cấu trúc quần thể và phong tục tập quán của mỗi quần cư dân. Trong lịch sử xã hội loài người, nói chung sự giao phối giữa cha mẹ và con cái, giữa anh chị em ruột đều bị cấm đoán và coi là "loạn luân". Nhưng có nơi, có lúc hiện tượng này lại được khuyến khích. Chẳng hạn các triều đại xa xưa ở Egyp (Châu Phi), ở Inca (Châu Mỹ) người ta khuyến khích hôn phối giữa anh em ruột vì lý do thống trị xã hội "máu vua" chỉ có thể trộn với "máu vua".

https://nhathuocngocanh.com/

Nhìn chung tần suất giao phối cận huyết trong các quần thể thấp (trừ những trường hợp biệt lập – isolate). Theo Adams và Neel (1967) thì tần suất này ở bang Misigân (Mỹ) chiếm khoảng 1/10.000 trẻ sơ sinh, ở Ý khoảng 1/100.000,...

Malécot (1948) đưa ra khái niệm về sự giống nhau theo huyết thống của 2 bản sao của một gen ở người cận huyết hay kết quả của nội phối (inbred). Theo giải thích của Malécot thì rõ ràng là một người cận huyết sẽ có một ông tổ chung cho cả cha lẫn mẹ. Như vậy thì người cận huyết sẽ chỉ nhận được hai bản sao của một gen của ông tổ chung truyền qua bố và mẹ. Hiện tượng này người ta gọi hai bản sao ấy là "giống nhau theo huyết thống" (by descent).

Bản thân hai alen còn có thể giống nhau theo bản chất (by nature), nghĩa là chúng có thành phần cấu tạo và chức năng di truyền giống nhau.

Điều đó có nghĩa là những gen giống nhau theo huyết thống nhất thiết phải giống nhau về bản chất, loại trừ có đột biến xảy ra.

Tuy nhiên một cá thể nào đó đồng hợp tử về một gen sẽ có hai gen giống nhau theo bản chất ở một locut, nhưng hai gen ấy không nhất thiết phải giống nhau theo huyết thống.

4.3.2. Hệ số cận huyết trong quần thể

Theo Malécot (1948) thì hệ số cận huyết F là xác suất mà một cá thể có thể nhận được 2 gen giống nhau theo huyết thống ở một locut nhất định.

Công thức chung là

$$F = \frac{1}{2^{n+n'}} \times (1 + F_z),$$

trong đó: n, n' là số bậc huyết thống, F_z là hệ số cận huyết của tổ tiên chung.

https://nhathuocngocanh.com/

Trong thực tế, hiện tượng đa cận huyết được gặp phổ biến hơn, tức là có nhiều cặp tổ tiên chung. Trường hợp này có hiệu quả tích luỹ (additive) đối với giá trị của F như sau: mỗi mạch n thế hệ đóng góp $(1/2)^{n+1}$ vào hệ số cận huyết chung.

Trong nghiên cứu quần thể, người ta thường đo mức độ cận huyết trung bình theo công thức:

$$\alpha = \sum P_i F_i,$$

trong đó: P_i là tần suất các cá thể giao phối cận huyết;

F_i là hệ số cận huyết của các cá thể giao phối cận huyết.

Hệ số α ở các dân tộc trên thế giới trong từng giai đoạn lịch sử khác nhau thì khác nhau và thường nhỏ hơn 1/1.000.

4.3.3. Hậu quả của giao phối cận huyết

Giao phối cận huyết là nguyên nhân làm tăng tỷ lệ đồng hợp tử trong quần thể. Kết quả là làm giảm giá trị thích nghi (fitness) ở những cá thể mà đồng hợp tử theo gen lặn kém thích nghi hơn dị hợp tử. Chẳng hạn kiểu gen HbSS bị chết do thiếu máu dạng hồng cầu hình liềm, kiểu gen Hbss bị chết do sốt rét ác tính, kiểu gen HbSs bị thiếu máu dạng hồng cầu hình liềm thể nhẹ, bị sốt rét nhưng không chuyển ác tính.

Mặc dù bản thân giao phối cận huyết trong quần thể không làm thay đổi tần suất gen mà chỉ làm thay đổi genotyp. Nhưng tăng tử vong và do đó thay đổi tần suất gen và tần suất genotip là tác động của chọn lọc. Kiểu tác động này của chọn lọc được đo bằng một đại lượng gọi là "sức nặng di truyền", tức là một số cá thể phải chết để cho quần thể được tiến hoá - người ta dùng các dẫn liệu tử vong để tính sức nặng di truyền trong quần thể. Kết quả thống kê cho thấy, có 11% trẻ sinh ra do giao phối cận huyết mắc một bệnh di truyền nào đó.

Tỷ lệ tử vong tiền sinh sản cũng tăng tuyến tính theo hệ số cận huyết của cá thể và giao phối cận huyết chỉ ảnh hưởng đáng kể đến cân bằng quần thể khi hệ số cận huyết trung bình lớn hơn 0,001.

https://nhathuocngocanh.com/

Nhiều loại bệnh, tật ở người là do hậu quả của việc giao phối cận huyết đã được biết đến, như các bệnh tật ở tai, mặt, não gặp với tần suất cao. Về sau người ta cho rằng những bệnh tật này không chỉ gây nên do các đồng hợp tử lặn, mà còn có vai trò của cả di truyền trội và nhiều yếu tố phức tạp khác, kể cả yếu tố không di truyền.

***Bảng 4.6.* Tử vong (%) do giao phối cận huyết**

(A: Tỷ lệ tử vong ở những quần thể giao phối tự do; B: Tỷ lệ tử vong ở những quần thể có hệ số cận huyết F = 1)

Chủng tộc	Quần thể nghiên cứu	Phần trăm tử vong ở con của các cặp hôn nhân là anh em họ cấp I	Phần trăm tử vong ở con của các cặp hôn nhân chuẩn	Chênh lệch	Tỷ lệ B/A
Da đen	Brazin	43,8	30,6	13,2	6,9
	Tanganika	32,1	34,3	-2,2	-1,0
Da vàng	Hiroshima	11,4	8,2	3,2	6,3
	Nagasaki	10,4	9,4	1,0	1,7
	Shizuoka (nông thôn)	11,6	11,7	-0,1	-0,1
	Shizuoka (ngoại thành)	13,4	9,6	3,8	6,3
	Shizuoka (nội thành)	13,0	9,1	3,9	7,0
Da trắng	Mỹ	16,8	11,6	5,2	7,2
	Bắc Thụy Điển	25,6	31,4	-5,8	-3,0
	Chicagô, Mỹ	22,6	16,0	6,6	6,6
	Brazin	31,1	31,1	0,0	0,0
	Đức	32,2	29,5	2,7	1,5

Dewey và cộng sự (1965) đã tính được 114 locut tham gia vào việc gây ra bệnh tinh thần ở người. Trong trường hợp tính cả ảnh hưởng của sự thay đổi các tốc độ đột biến thì số locut của hội chứng trên sẽ vào khoảng từ 114 đến 330. Người ta cũng đã biết đến 34 locut gây tật câm-điếc bẩm sinh, nếu kể đến ảnh hưởng của đột biến thì con số này lên tới hàng trăm.

https://nhathuocngocanh.com/

Fraer (1965) đã xác định được khoảng 60 locut có liên quan đến tật mù bẩm sinh.

https://nhathuocngocanh.com/

Chương 5

DI TRUYỀN HOÁ SINH

5.1. ĐỘT BIẾN GEN VÀ SỰ THAY THẾ MỘT AXIT AMIN DUY NHẤT

5.1.1. Các dạng hemoglobin

Ở người, cấu trúc hay đột biến di truyền về hemoglobin được nghiên cứu khá tỷ mỉ qua các dạng khác nhau, được khái quát hoá cho các bệnh lý phân tử. Đặc điểm hemoglobin bình thường có loại HbA gồm 4 chuỗi polypeptit chia làm 2 loại 2α và 2 β; có loại HbA2 gồm 4 chuỗi polypeptit chia làm 2 loại 2α và 2 δ, đây là hemoglobin của người trưởng thành. Còn ở bào thai có HbF gồm 2 chuỗi α, 2γ. Những hemoglobin bệnh lý là những hemoglobin có cấu trúc bị biến đổi, chẳng hạn HbS của người bị bệnh hồng cầu hình liềm. Bệnh hồng cầu hình liềm do Pauling (1949) phát hiện, đến năm 1957 Hahn miêu tả tỷ mỉ. Trong điều kiện có đầy đủ O_2, tế bào hồng cầu có hình ovan. Khi thiếu O_2 tế bào hồng cầu kéo dài thành hình lưỡi liềm. Bệnh này phân bố chủ yếu ở vùng Trung Phi và Tây Phi, có tới 20% dân số mắc bệnh; 1949 Veel, Beet thấy bệnh này được di truyền. Những người bệnh tiêu huyết nhẹ ở trạng thái dị hợp. Còn những người bị nặng ở trạng thái đồng hợp. Các gen này di truyền theo định luật Mendel. Người có bệnh ở trạng thái dị hợp hôn phối với người không có bệnh, thế hệ sau có 50% mang bệnh, điều này chứng tỏ tính trạng này là đơn gen và tuân theo định luật Medel. Trong thời gian

https://nhathuocngocanh.com/

này người ta xác minh bằng điện di thấy HbS có một thành phần, còn HbA có những vệt khác nhau nghĩa là nó khác nhau về những tiểu phần cấu trúc. Người ta còn phát hiện được dạng HbC (I.Tano,1950). Sự di truyền HbC giống HbS. Dạng khác, có thấy cả HbC và HbS không có HbA điều này chứng tỏ gen cấu trúc HbC và HbS không cùng nằm trên một locut.

5.1.2. Cấu trúc của các dạng hemoglobin

HbA bao gồm 4 chuỗi polypeptit 2α và 2β, chúng là những *Tetrapolyme* α2 và β2. Chuỗi α gồm 141 axit amin chuỗi β gồm 146 axit amin. Bốn chuỗi này kết hợp thành cấu trúc bậc 4 tạo nên phân tử hemoglobin có cấu hình hết sức đặc trưng. Phân tử hemoglobin gồm hai phần là nhân hem (nhóm sắt) và globin (gồm 4 chuỗi polypeptit). Mỗi chuỗi polypeptit chứa 1 nhân hem trong cấu hình kiểu túi.

Do vậy, HbA khác HbS về kết quả điện di, 1959 Igran phát hiện sự sai khác bằng phương pháp bản đồ peptit. Tác giả lấy hemoglobin tách hem, sử dụng tripsinaza cắt polypeptit thành các đoạn nhỏ. Tripsinaza chỉ cắt liên kết giữa lizin và acginin. Đem hỗn hợp này điện di và sau đấy chạy sắc ký, thấy tiêu bản sắc ký đồ HbA có đa số thành phần giống HbS. Duy chỉ có một vệt đặc trưng ở mỗi loại. Xét vệt này thấy có 8 axit amin, trật tự khá giống nhau.

Vị trí	1	2	3	4	5	6	7	8
HbA (β)	valin-	histidin-	leuxin -	tirozin -	prolin -	glutamic -	glixin -	lizin
Viết tắt:	val -	his -	leu -	tir -	pro -	**glu** -	Gli -	Liz
HbS (β)	valin -	histidin -	leuxin -	tirozin -	prolin -	valin -	glixin -	lizin
Viết tắt:	val -	his -	leu -	tir -	pro -	val -	Gli -	Liz

https://nhathuocngocanh.com/

Như vậy đột biến xảy ra ở vị trí thứ sáu. Ngày nay người ta đã phát hiện hơn 150 loại bệnh liên quan đến hemoglobin. Kết quả nghiên cứu các thay đổi α và β dựa vào phương pháp điện di.

5.1.3. Mã di truyền

5.1.3.1. Bảng bộ ba mã di truyền (bảng 5.1)

5.1.3.2. Mã có đặc trưng

- Vạn năng cho mọi loài sinh vật khác nhau.
- Mã thoái hoá, nghĩa là một axit amin được nhiều bộ ba xác định. Có bộ ba vô nghĩa, nó không xác định một axit amin nào, và được xem như điểm kết thúc cho việc tổng hợp một polypeptit. Nếu đột biến gây vô nghĩa đoạn giữa nào đấy của bảng mã, lượng thông tin được dịch ít đi. Khi xét trường hợp glutamic có 2 bộ ba gồm GAA và GAG, còn lizin có AAA và AAG thì thấy:

Lizin : AAA

Glutamic: GAA

Ở đây G đã được đổi bằng A, do vậy glutamic đã được thay bằng lizin.

Trường hợp biến đổi glutamic thành valin.

glutamic	GAA	GAG	
Valin	GUA	GUG	A → U .

Điều này chứng tỏ rằng đột biến xảy ra ở chuỗi β ở vị trí số 6. Đột biến xảy ra ở gốc bazơ thứ 16 đối với lizin, valin là ở gốc bazơ thứ 17.

https://nhathuocngocanh.com/

Bảng 5.1. **Bộ ba mã di truyền**

	U	X	A	G
U	UUU phenylalanin	UXU Serin	UAU Tirorin	UGU Xistein
	UUX phenylalanin	UXX Serin	UAX Tirorin	UGX Xistein
	UUA Leuxin	UXA Serin	UAA Vô nghĩa	UGAVô nghĩa
	UUG Leuxin	UXG Serin	UAG Vô nghĩa	UGG triptophan
X	XUU Leuxin	XXU Prolin	XAU Histidin	XGU Acginin
	UXU Leuxin	XXX Prolin	XAX Histidin	XGX Acginin
	XUA Leuxin	XXA Prolin	XAA Glutamin	XGA Acginin
	XUG Leuxin	XXG Prolin	XAG Glutamin	XGG Acginin
A	AUU Izoleuxin	AXU Treonin	AAU Asparagin	AGU Serin
	AUX Izoleuxin	AXX Treonin	AAX Asparagin	AGX Serin
	AUA Izoleuxin	AXATreonin	AAA Lizin	AGA Acginin
	AUG Met	AXGTreonin	AAG Lizin	AGG Acginin
G	GUU Valin	GXU Alanin	GAU a.Aspactic	GGU Glixin
	GUX Valin	GXX Alanin	GAX a.Aspactic	GGX Glixin
	GUA Valin	GXA Alanin	GAA Glutamic	GGA Glixin
	GUG Valin	GXG Alanin	GAG Glutamic	GGG Glixin

Song, không phải mọi biến đổi nucleotit đều dẫn đến biến đổi cấu trúc protein. Lý do chính là có nhiều bộ ba mã hoá cho một axit amin. Đồng thời có đột biến dẫn tới sự tổng hợp chuỗi peptit bị ngắn đi. Cũ

https://nhathuocngocanh.com/

trúc này không tồn tại hoặc có sai khác khó phát hiện. Nếu cấu trúc không tồn tại sẽ không cho xuất hiện loại protein do nó qui định. Đây chính là một dấu hiệu để tìm đột biến. Như vậy, do kết quả của đột biến làm thay đổi gốc bazơ nitơ nó còn phụ thuộc vào vị trí của axit amin trong cấu trúc bậc 1 của protein. Sự sai khác vị trí trung tâm hoạt động hay cầu nối, dẫn tới thay đổi chức năng nhưng ít quan trọng. Nghĩa là cấu trúc bậc 1 là quan trọng nhất trong hệ thống cấu trúc - chức năng.

5.1.4. Hiệu quả của sự thay thế một axit amin

Đột biến điểm có loại ảnh hưởng rất ít, có loại ảnh hưởng sâu sắc đến chức năng của gen.

5.1.4.1. Xét bệnh hồng cầu hình lưỡi liềm

Loại HbS, do có sự thay thế valin cho glutamic kết quả là dị hợp tử HbS/HbA. Khi thiếu O_2 xảy ra hiện tượng hồng cầu hình liềm, do hem của HbS lắng tủa, gây biến dạng cho tế bào. Nồng độ hồng cầu hình liềm cao, tế bào bị vỡ, HbS tạo chuỗi dài kết lắng. Từ một axit amin phân cực (glutamic) được thế vì bởi một axit amin không phân cực (valin). Đồng thời ở vị trí số 6 nằm trên bề mặt của phân tử, theo Lerman thì trong trạng thái không có O_2, axit amin không phân cực bị hút sang đoạn bổ sung của phân tử hemoglobin bên cạnh. Trong hemoglobin có 2 chuỗi β bị hút sang phân tử β bên cạnh theo hướng ngược nhau sẽ có sự bắt dính tạo sợi dài, làm giảm mức hoà tan của hemoglobin dẫn đến hiện tượng kết tủa. Người đồng hợp tử HbS/HbS có nồng độ hồng cầu hình liềm cao và sự kết lắng hồng cầu đầu tiên diễn ra ở tĩnh mạnh nhỏ do thiếu O_2, hemoglobin tạo sợi gây tắc ở vi mạch, tình trạng thiếu oxy xảy ra tiếp tục ở mạch lớn, nên mạch lớn cũng bị tắc, dẫn đến sự huỷ hoại mô hay cơ quan.

https://nhathuocngocanh.com/

5.1.4.2. Bệnh methemoglobin di truyền

Cơ chế vận chuyển O_2 của nhóm hem:

$Hb(Fe_4^{2+}) \rightleftharpoons Hb(Fe_3^{2+}Fe^{3+}) \rightleftharpoons Hb(Fe_2^{2+}Fe_2^{3+}) \rightleftharpoons Hb(Fe^{2+}Fe_3^{3+}) \rightleftharpoons Hb(Fe_4^{3+})$

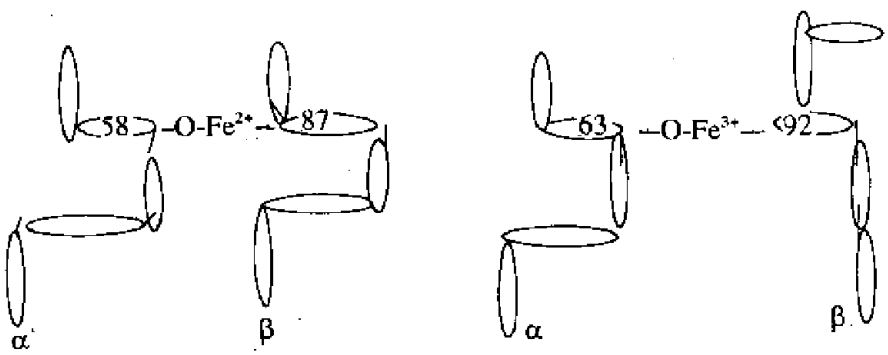
Trạng thái $Hb(Fe_4^{3+})$ gọi là methemoglobin, trong cơ thể luôn có quá trình thuận nghịch như trên. Phản ứng nghịch xảy ra được nhờ enzym phục hồi là methemoglobinreductaza chuyển $Fe^{3+} \rightarrow Fe^{2+}$. Trong cơ thể đa phần là Fe_4^{2+} còn nếu như hàm lượng Fe_4^{3+} tăng quá mức bình thường sẽ dẫn đến bệnh lý. Nó sẽ không liên kết được với O_2 hay không vận chuyển được O_2. Kiểu hình là người xanh tím toàn thân. Bệnh này chính do thiếu enzym phục hồi methemoglobinreductaza.

Cũng có trường hợp nó thay đổi hệ thống enzym của hemoglobin chứ không phải do enzym phục hồi trên.

Bình thường Fe^{2+} liên kết với polypetit ở chuỗi α, tại vị trí axit amin 87 là histidin: Histidin 87 - Fe^{2+} - O - histidin 58

ở chuỗi β: Histidin 92 - Fe^{3+} - O - histidin 63

Dạng bình thường Dạng Hb meth.



Hình 5.1. **Sơ đồ các dạng hemoglobin bình thường và methemoglobin.**

https://nhathuocngocanh.com/

* *Bệnh HbM - Beston*

Tại vị trí 58, histidin được thế vì tirozin, khi Fe^{2+} có O_2 thì hồng cầu ở trạng thái bình thường. Nhưng nếu Fe^{2+} thiếu oxy nhóm phụ phenoltisozin sẽ liên kết với Fe^{3+} tạo phức bền vững làm hệ thống enzym phục hồi mất khả năng chuyển hoá $Fe^{3+} \rightarrow Fe^{2+}$. Cấu hình không gian giống trên.

* *Bệnh HbM - Nozfolh*

Khi glixin ở vị trí 51 được thay bằng axit asparagin sẽ cho dạng HbM Nozfolh. Loại này không xảy ra hiện tượng methemoglobin, có lẽ do nhóm phụ của axit asparagin không định hướng trong không gian theo kiểu nào đó để liên kết được với $Fe^{3+} \rightarrow$ methemoglobin.

* *Bệnh HbM - Ivate*.Histidin vị trí 87 được thay bằng tirozin ở chuỗi α.

5.1.4.3. Bệnh hemoglobin không bền vững

Do có sự thay thế một axit amin nào đó trong chuỗi α hoặc β dẫn đến biến đổi cấu trúc không gian của hemoglobin gây ra tình trạng dễ biến tính. Trong trường hợp hemoglobin-turin ở chuỗi α người ta thấy phenylalanin tại vị trí 43 bị thay thế bằng valin. Hay hemoglobin - Gennia thì trong chuỗi β, leuxin ở vị trí 28 được thay thế bằng prolin. Trong đa số trường hợp, sự thay đổi này là những phần bên trong của phân tử hemoglobin theo không gian 3 chiều. Các đoạn này thường do một axit amin không phân cực khác, song do kích thước và độ bền vững sai khác nhau dẫn tới hiện tượng bị phá vỡ cấu trúc. Còn trong trường hợp, nếu một axit amin phân cực thế vào axit amin không phân cực thì dẫn tới sự phá huỷ nhanh nên ta không phát hiện được.

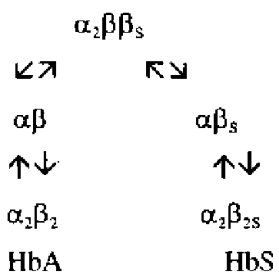
https://nhathuocngocanh.com/

5.2. MỘT GEN MỘT CHUỖI POLYPEPTIT

5.2.1. Protein "Lai" ở cá thể dị hợp tử

5.2.1.1. Hemoglobin

Khi nghiên cứu những người dị hợp tử về HbA/HbS bằng phương pháp điện di thấy: HbA có 2 chuỗi α_2 , β_2. HbS có chuỗi α_2 , β_{2s}. Khi điện di, hemoglobin bị phân tích thành các thành phần $\alpha_2\beta_2 \rightarrow 2\alpha\beta$. Theo sơ đồ hình 5.2.



Hình 5.2. **Sơ đồ phân tích các thành phần của HbAvà HbS.**

5.2.1.2. Peptidaza A

Peptidaza A có trong hồng cầu và các mô khác. Sử dụng phương pháp điện di để phát hiện. Qua nghiên cứu những nhóm quần thể người lớn và khác nhau, cho kết quả: $PepA_{1-1}$, $PepA_{2-1}$, $PepA_{2-2}$.

Bình thường thì chỉ thấy $PepA_{1-1}$; còn 2 loại kia thì chiếm tỷ lệ cao ở người da đen châu Phi (có tới 10% dân số là $PepA_{2-2}$; 15 - 20% dân số là $PepA_{2-1}$). Qua phân tích, các nhà nghiên cứu cho rằng đây là do một loại gen nằm trên nhiễm sắc thể thường qui định. Kiểu hình $PepA_{1-1}$, $PepA_{2-2}$ là dạng đồng hợp tử.

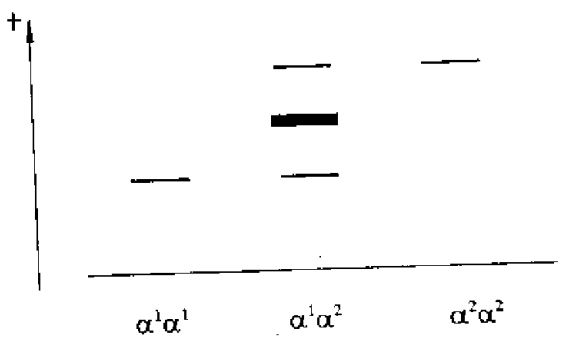
https://nhathuocngocanh.com/

Người ta ký hiệu:

$PepA_1/PepA_1$; $PepA_1/PepA_2$; $PepA_2/PepA_2$

$\alpha^1\alpha^1$ $\alpha^1\alpha^2$ $\alpha^2\alpha^2$

Trên điện di đồ peptidaza A thấy có các cấu tử như trong hình 5.3 dưới đây. Trong trường hợp PepA $_{2-1}$, $PepA_{2-2}$ tham gia với số lượng như nhau thì kết quả điện di đồ của $PepA_{2-1}$ sẽ rất đối xứng. Còn nếu khác nhau thì điện di đồ sẽ lệch.



***Hình 5.3.* Sơ đồ kết quả điện di peptidaza A, cho thấy rõ cá thể dị hợp có 3 cấu tử.**

5.2.1.3. Photphataza kiềm của thai nhi

Trong nhau thai người, enzym này có khối lượng lớn và mang tính đặc trưng. Qua nghiên cứu bằng phương pháp điện di, người ta đã phân biệt được 6 dạng photphataza kiềm của nhau thai:

$$S_1I_1, S_1F_1, S_1I_1, F_1, F_1I_1.$$

ở nước Anh người thấy có phân bố như sau:

https://nhathuocngocanh.com/

S_1 20%, F_1 8%, I_1 1%, S_1F_1 33%, S_1I_1 10%, F_1I_1 4%

Ngoài ra ta còn gặp một số dạng khác, nhưng tỷ lệ đều rất thấp (<2%). Nghiên cứu điện di đồ thấy S_1, F_1, I_1, chỉ có một vạch, tức gồm 1 thành phần, còn 3 loại còn lại gồm 3 thành phần. Sơ đồ giống PepA. Có một số trường hợp điện di đồ đối xứng, có một số thì không. Harris (1967) cho rằng enzym này do 3 gen qui định S_1, F_1, I_1 là đồng hợp tử, còn lại là dị hợp tử. Người ta cũng phát hiện được 50% trường hợp có protein lai điều đó chứng tỏ hiện tượng lai này khá phổ biến.

5.2.2. Nhiều locut gen cùng quyết định một protein

5.2.2.1. Ở hemoglobin

Người bình thường hemoglobin gồm α_2, β_2, là loại HbA; còn α_2, δ_2, là loại HbA_2 ; riêng ở thai nhi có α_2, γ_2, cấu tạo nên HbF. Chuỗi α có 141 a.a. còn 3 chuỗi δ, β,γ đều có 146 a.a.. Trật tự a.a. ở 3 chuỗi δ, β,γ có nhiều phần hoàn toàn giống nhau. Ví dụ chuỗi γ và β giống nhau 136 vị trí; chỉ có 10 vị trí là sai khác. Hiện nay người ta đã tìm được các chuỗi giống nhau như sau:

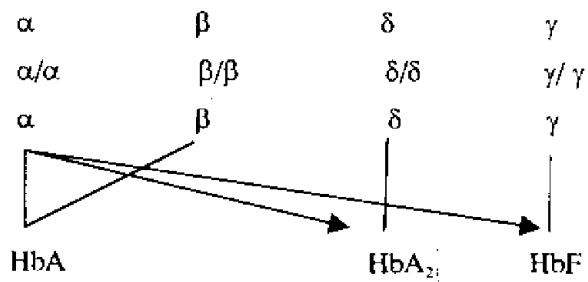
δ	và	β	giống nhau	107 a.a
γ	và	β	giống nhau	105 a.a
α	và	β	giống nhau	46 a.a

Căn cứ vào sự giống nhau này, người ta cho rằng các chuỗi này là do xuất phát từ một chuỗi ban đầu. Người ta cũng cho rằng các chuỗi này là do những locut gen riêng biệt quyết định. Như vậy với bốn locut cho ra 3 kiểu hình.

Do đó nếu có đột biến xảy ra ở locut α thì sẽ thấy kiểu hình sai khác ở cả HbA, HbA_2, HbF. Còn nếu đột biến xảy ra ở các locut khác thì chỉ có loại hemoglobin đó bị đột biến. Chẳng hạn người bị bệnh hồng cầu

https://nhathuocngocanh.com/

hình liềm HbA/HbS đột biến ở chuỗi β. Còn HbA, HbA_2 ở người này là vẫn bình thường. Thực tế đã chứng minh người bị đột biến ở chuỗi α thì cả 3 loại Hb bị sai hình. Ở giai đoạn sớm của bào thai còn thấy chuỗi ε_4, do một gen riêng qui định $\gamma_2 \varepsilon_2$, $\alpha_2 \varepsilon_2$... Như thế hemoglobin ở người có tới 5, 6 gen qui định. Nếu một người dị hợp tử về 2 locut gen sẽ có 4 kiểu hemoglobin.



***Hình 5.4.* Sơ đồ về sự hình thành các loại hemoglobin.**

5.2.2.2. Lactat dehydrogenaza

Enzym này rất quan trọng trong quá trình chuyển hoá đường giữa axit piruvic với axit lactic. Nó có mặt ở hầu hết các mô. Bằng phương pháp điện di, người ta có thể rút được 5 dịch chiết của enzym này: Ldh_1 , Ldh_2 , Ldh_3, Ldh_4, Ldh_5. Tỷ lệ 5 loại enzym này ở các mô khác nhau, ở cơ tim hoặc thận chỉ có Ldh_1 , còn xương và gan có Ldh_5 . Enzym này gồm 4 chuỗi và 2 tiểu phần A và B có cùng kích thước, nhưng khác nhau về trật tự a.a. Do vậy, nếu đột biến xảy ra ở A và B thì không ảnh hưởng gì đến Ldh_1 và Ldh_5 còn những loại khác thì sẽ xảy ra những kiểu đột biến khác nhau, phức tạp hơn. Thực tế gặp rất nhiều dạng di truyền khác nhau của Ldh, còn dạng đột biến thì rất ít gặp (thường ở dị hợp tử). Ngoài

https://nhathuocngocanh.com/

ra người ta còn thấy một tiểu đơn vị thứ ba gọi là C, và cho rằng lactat dehydrogenaza có 3 locut gen qui định.

5.2.2.3. Photpho glucomutaza

Là enzym xúc tác trong quá trình chuyển hoá đường từ gluco thành gluco-6-photphat. Về mặt di truyền có ít nhất 3 locut gen khác nhau quyết định cấu tạo của enzym.

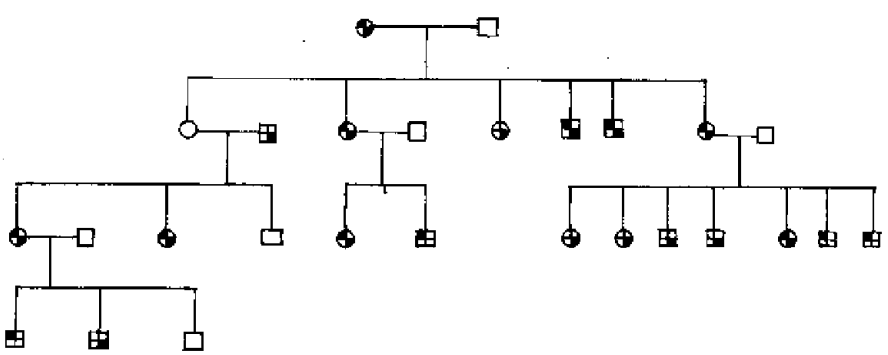
Ví dụ về kiểu hình:	PGM 1 -1	PGM 2 - 1	PGM 2-2
Ở Anh gặp tần số tương ứng	58%	36%	6%

5.2.3. Sự phân bố của các locut gen trên nhiễm sắc thể quyết định các dạng protein đa phân tử

5.2.3.1. Hemoglobin

- *Sự phân bố của locut α và β*

Ở người sự phân bố của locut α và β được phát hiện chủ yếu bằng phương pháp phả hệ. Ví dụ phả hệ hình 5.5.



Hình 5.5. **Phả hệ phân bố của locut α và β.**

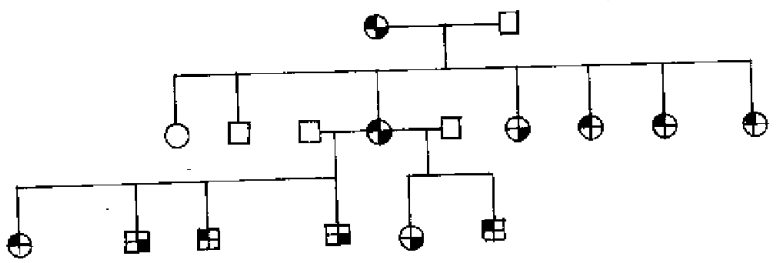
Ghi chú: ◓ : α HbS; ◒ : β HbS; ◓ : α HbS và β HbS.

https://nhathuocngocanh.com/

Qua nghiên cứu người dị hợp tử về 2 locut gen quyết định chuỗi α và β bằng phương pháp phả hệ. Người ta kết luận 2 locut gen này hoặc nằm ở 2 nhiễm sắc thể khác nhau, hoặc nằm trên một nhiễm sắc thể, nhưng rất xa nhau nên hiện tượng tái tổ hợp tương đối cao.

* *Sự phân bố của locut β và locut γ*

Ở người sự phân bố của locut β và locut γ được phát hiện chủ yếu bằng phương pháp phả hệ. Qua phân tích và nghiên cứu phả hệ mang hai locut trên, người ta kết luận rằng 2 locut gen này liên kết với nhau. Người ta chưa tìm được cá thể mang cả hai bệnh do trao đổi chéo, chứng tỏ hai locut này nằm rất gần nhau.



***Hình 5.6.* Phả hệ phân bố của locut γ và β.**

Ghi chú: ⊕: β HbS; ⊖: γ HbS; ◒: γ HbS và β HbS.

5.3. LẶP ĐOẠN, MẤT ĐOẠN VÀ CHUYỂN ĐOẠN VÀ ẢNH HƯỞNG CỦA CHÚNG TỚI CẤU TRÚC PROTEIN

5.3.1. Các dạng haptoglobin do mất đoạn, lặp đoạn

Lặp đoạn là sự cấu trúc nhiều đoạn giống nhau theo chiều dọc nhiễm sắc thể. Haptoglobin thuộc α_2 - globulin huyết thanh được tổng hợp trong gan. Nó liên kết chặt chẽ và đặc thù với hemoglobin tự do. Vai trò

https://nhathuocngocanh.com/

chính chưa biết rõ, người ta cho rằng nó giữ chức năng làm giảm sự mất sắc tố đến mức tối thiểu và tạo thành sắc tố mật.

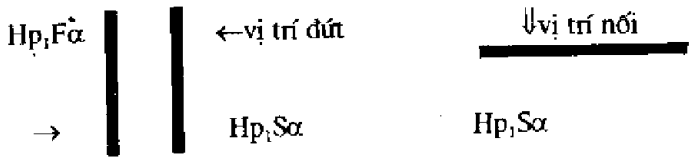
Các dạng haptoglobin di truyền được nghiên cứu bằng phương pháp điện di và phân ra Hp_{11}, Hp_{22} trên điện di đồ thấy Hp_{11} có 1 vệt (giống Hp_{22} có 1 vệt). Hai loại này có tốc độ chuyển dịch khác nhau. Hp_{21} có một số cấu phần của Hp_{11} và Hp_{22}. Ở châu Âu các dạng haptoglobin di truyền có tỷ lệ kiểu hình như trong bảng 5.2.

***Bảng 5.2.* Tỷ lệ kiểu hình của các dạng haptoglobin di truyền ở châu Âu**

Hp_{11}	16%
Hp_{21}	48%
Hp_{22}	36%

Theo phả hệ thấy nó do một gen trên nhiễm sắc thể thường quyết định: Hp_{21} là dị hợp tử còn lại là đồng hợp tử. Cấu trúc của haptoglobin theo kiểu hemogobin cũng gồm 4 chuỗi polypeptit. Các chuỗi β giống nhau, các chuỗi α thì khác nhau. Sau này người ta còn thấy Hp_{11} còn gồm $Hp_1F\alpha$ và $Hp_1S\alpha$. Hai loại này là alen với nhau. Tuy nhiên, có khi còn tìm thấy trên một người có một loại $Hp_1F\alpha$ hay $Hp_1S\alpha$, cũng có khi dị hợp tử $Hp_1S\alpha$/ $Hp_1F\alpha$. Hp_{22} có chuỗi α lớn gần gấp 2 lần Hp_{11}. Chuỗi α của Fα gồm 83 a.a còn α ở Hp_{22} là 142 a.a. $Hp_1S\alpha$ và $Hp_2F\alpha$ khác nhau một axit amin duy nhất ở vị trí 54. Ở $Hp_2F\alpha$ có lizin còn ở $Hp_1S\alpha$ có glutamic. Chuỗi α Hp_{22} ở đầu N có 71 a.a. giống như ở Hp_{11}, còn từ vị trí 72 đến đầu C giống như từ vị trí 12 của chuỗi α Hp_{11}. Vì vậy ở vị trí 54 là lizin thì 113 là glutamic còn nếu 54 là glutamic thì 113 là lizin.

https://nhathuocngocanh.com/



Hình 5.7. **Sơ đồ về sự hình thành $Hp_1S\alpha$.**

Người ta cho thấy rằng đây là sự lặp lại không hoàn toàn của gen, phần cuối gen đều bị mất 36nucleotit,lặp lại đoạn gen 2 mất 36 nucleotit. Tổng cộng mất 72 nucleotit dẫn đến mất 24 axit amin .

Người ta cũng giả thiết rằng hiện tượng lặp lại này ở cá thể hợp tử có sự đứt gẫy các đoạn nhiễm sắc thể rồi nối lại theo kiểu chuyển đoạn.

Ở $Hp_1F\alpha$ và $Hp_1S\alpha$ cũng gãy đứt mất đoạn nhỏ rồi chúng dính lại với nhau tạo $Hp_2\alpha$. Có người lại cho rằng có sự trao đổi chéo lệch. Nếu có sự trao đổi chéo lệch này thì trật tự nucleotit phải giống nhau tương đối. Sau khi phân tích trật tự axit amin thì thấy phần đầu và cuối tương đối giống nhau và giai đoạn xảy ra trao đổi chéo này phải xảy ra ở giảm phân.

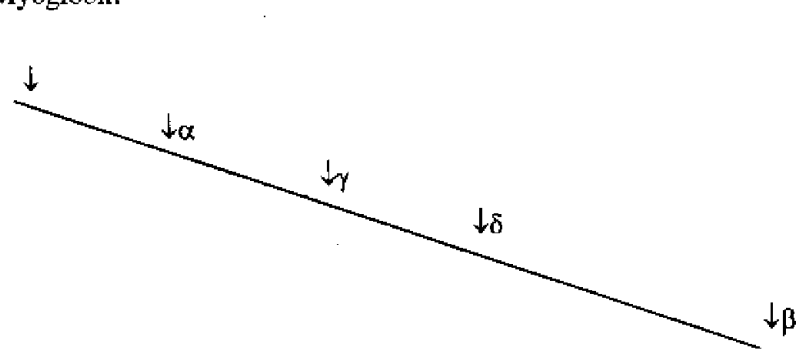
5.3.2- Lặp đoạn và sự tiến hoá của protein

Nếu xảy ra sự lặp đoạn thì chuỗi polypeptit kéo dài ra. Như thế, cấu hình không gian sẽ thay đổi dẫn đến thay đổi cấu trúc của phân tử protein. Người ta cho rằng, trong những trường hợp nhất định, cấu trúc kéo dài này mới tồn tại, chẳng hạn như Hp_{22} có mối liên kết S-S. Vì vậy nếu tăng chiều dài của chuỗi thì sẽ tăng cầu S - S, nó được tăng độ bền vững nên phân tử này sẽ tồn tại. Còn các trường hợp khác chưa hẳn đã có đủ điều kiện bền vững để tồn tại. Trường hợp Alen Hp_2 gặp với tần số cao ở châu Âu 60%, châu Á còn cao hơn. Chứng tỏ Hp_2 phân bố rất rộng. Tuy vậy tính tiến hoá của nó vẫn chưa được lưu tâm. Khi nghiên cứu ở khỉ không thấy có Hp_{21} và Hp_{22}, chỉ có Hp_{11}. Điều này cho phép kết luận rằng Hp_{22} mới xuất hiện sau này trong giai đoạn nào đó của lịch sử tiến hoá loài người.

https://nhathuocngocanh.com/

Khi nghiên cứu hemoglobin, Igram (1961) đã đưa ra lý thuyết tiến hoá của các locut qui định phân tử này gồm: 4 chuỗi polypeptit α, β, γ, δ lúc đầu có cùng nguồn gốc, sau đó mới phân hoá thành bốn chuỗi riêng biệt.

Igram cho rằng chuỗi myoglobin có trật tự giống hemoglobin gồm 150 a.a.. Xét trật tự a.a ở δ và β có 146 a.a giống nhau còn khác nhau 10 a.a.; chứng tỏ nó xuất hiện sau, gần đây nhất. Qua những phả hệ đã nghiên cứu, thấy 2 gen liên kết chặt chẽ, chứng tỏ chúng cùng nằm trên một nhiễm sắc thể và gần kề nhau. Vì thế có thể có lặp đoạn dẫn đến chuyển biến từ α → β. Còn hiện tượng vừa lặp đoạn, vừa đột biến dẫn đến sự phân hoá khác biệt nhau theo locut. Theo lý luận như thế, 2 loại locut sẽ càng biệt hoá theo thời gian vì đột biến, giữa α và β thì α xuất hiện trước, do đó về trật tự axit amin thì giống nhau chỉ có 137 axit amin. Mặt khác giữa α và β, xét theo phả hệ, hoặc nó không nằm trên một nhiễm sắc thể hoặc nằm rất xa nhau. Vì vậy, người ta cho rằng, ban đầu cũng do lặp đoạn, sau đó xảy ra chuyển đoạn mà dẫn đến có sự sai khác nhau.



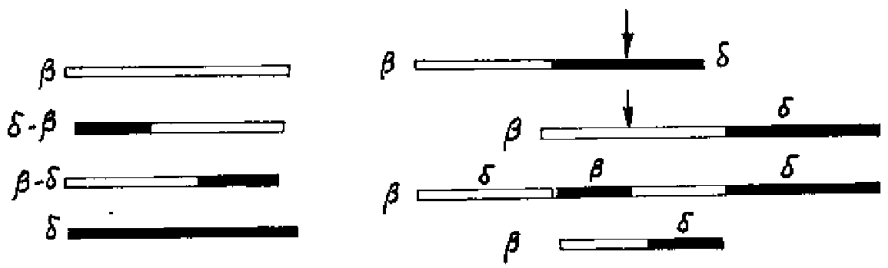
Hình 5.8. **Sơ đồ tiến hoá do lặp đoạn của protein.**

https://nhathuocngocanh.com/

5.3.3. Trao đổi chéo lệch - nguyên nhân làm xuất hiện một số dạng protein

5.3.3.1. Hemoglobin-Lepore

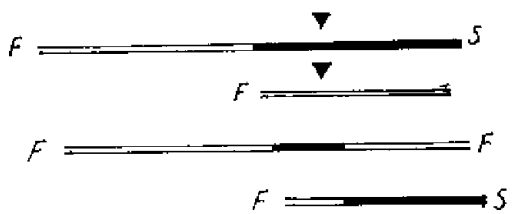
Trao đổi chéo lệch được phát hiện ở gia đình Lepore, người ta thấy rằng chuỗi α bình thường còn β và δ khác thường đều có 146 axit amin nhưng phần đầu giống chuỗi δ phần sau lại giống chuỗi β. Trong đoạn 22 - 50 là dạng δ –β, còn đoạn 87 - 116 là dạng β – δ.



Hình 5.9. **Sơ đồ về sự bắt đôi lệch tạo ra đoạn δ –β đó chính là gen quyết định hemoglobin-Lepore.**

5.3.3.2. Trường hợp Haptoglobin

Bản thân trật tự nucleotit của gen Hp_2 qui định chuỗi $Hp_2\alpha$ do lặp đoạn không hoàn toàn, nó cũng có thể trao đổi chéo lệch bất đối xứng. Chẳng hạn Hp_1F/Hp_2 có trao đổi chéo xảy ra.



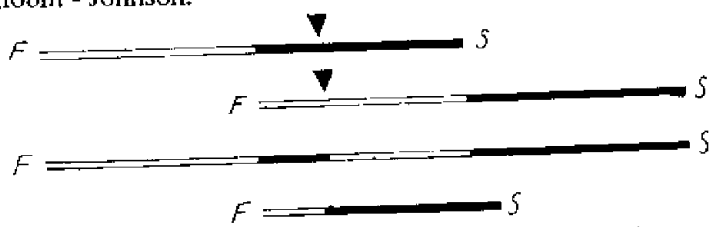
Hình 5.10. **Sơ đồ hình thành các loại Haptoglobin**

https://nhathuocngocanh.com/

Ký hiệu Hp^2 là HpS F, khi tạo Hp_2SS thì do S trao đổi lệch. Trên thực tế đã tìm được cả dạng:

Hp_2 là:	FS	vị trí	54 lizin	vị trí	113 glutamic
Hp_2F là:	FF	vị trí	54 lizin	vị trí	113 lizin
	SS	vị trí	54 glutamic	vị trí	113 glutamic
	SF	vị trí	54 glutamic	vị trí	113 lizin

Như vậy sẽ có 10 kiểu hình. Tuy nhiên kỹ thuật điện di chưa hẳn đã phát hiện hết các dạng đột biến khác. Xuất hiện loại HpJ (FFS) và Hp_1S nghĩa là có sự lặp lại đến 3 lần, trường hợp này đã tìm thấy ở dạng haptoglobin - Jonhson.



***Hình 5.11.* Sơ đồ hình thành các loại haptoglobin-Jonhson.**

5.3.4. Mất đoạn - nguyên nhân xuất hiện protein lạ

Hp_{22} còn được xem như do mất đoạn; có trường hợp mất nhiều. Về phương diện nucleotit thì sự ảnh hưởng không chỉ phụ thuộc đoạn mất dài hay ngắn mà còn phụ thuộc các nucleotit bị mất. Nếu mất 1 nucleotit và trường hợp mất 3 nucleotit thì 1 hay 2 sẽ gây biến đổi quan trọng hơn. Nếu mất trọn 3 nucleotit và bội số của 3 sẽ chỉ mất 1 hay vài axit amin nào đấy. Trường hợp mất 1 hay 2 sẽ gây phiên mã sai hoàn toàn từ chỗ mất trở đi. Thực tế đã phát hiện thấy hemoglobin do mất đoạn ở một phụ nữ tên là Freibin và hemoglobin loại này gọi là Hb-Freibin. Ở chuỗi α vị trí 23 - lizin bị mất 3 nucleotit. Từ người đàn bà này còn di truyền cho cả các con bà ta. Đồng thời bà này cũng vẫn có cả HbA bình thường nên có lẽ bà ta dị hợp tử về HbA/Hb - Frei.

https://nhathuocngocanh.com/

Theo phả hệ thì tổ tiên bà ta không có Hb - Frei này chứng tỏ đột biến là mới xảy ra. Loại khác là Hb - Grunhill mất 5 a.a ở chuỗi β cho rằng mất ở các đoạn có thứ tự là 90 - 95 hoặc 92 - 96, 93 - 97. Tại khoảng này nó liên kết với nhóm Hem do vậy được xếp vào loại hemoglobin không bền vững.

5.3.5. Thay thế hai axit amin trong một chuỗi polypeptit

Người ta phát hiện được dạng hemoglobin - Harlem bị thay thế ở chuỗi β vị trí số 6 glutamic bằng valin và vị trí 73 axit asparaginic được thay bằng aspactic. Sự xuất hiện đồng thời 2 đột biến là khó. Sự xuất hiện hai đột biến này có thể là lần lượt nghĩa là từ HbS → Hb - Harlem.

5.4.ĐỘT BIẾN LÀM THAY ĐỔI TỐC ĐỘ TỔNG HỢP PROTEIN CỦA GEN

5.4.1.Tốc độ tổng hợp protein và cấu tạo gen

Tốc độ tổng hợp protein phụ thuộc gen điều hoà và bản thân gen cấu trúc.

Trật tự nucleotit của gen ở mức độ nhất định có ảnh hưởng đến tốc độ tổng hợp này, tốc độ tổng hợp iARN, mức độ bền vững của iARN phụ thuộc vào tốc độ liên kết của iARN với riboxom, phụ thuộc vào tốc độ tARN đem a.a. đã hoạt hoá tới riboxom, phụ thuộc vào tốc độ giải phóng polypeptit khỏi riboxom, phụ thuộc vào cách sắp xếp cấu hình không gian của polypeptit. Nghĩa là, cuối cùng vẫn phụ thuộc trật tự sắp xếp nucleotit của ADN. Vì chính nó qui định sự tổng hợp nên iARN, tARN các protein enzym tham gia quá trình sinh tổng hợp protein.

5.4.2. Một số rối loạn di truyền về tốc độ tổng hợp protein

Khi nghiên cứu ở hemoglobin, người ta chia làm hai loại là rối loạn tổng hợp chuỗi α hay chuỗi β.

https://nhathuocngocanh.com/

5.4.2.1. Dạng bệnh thiếu máu vùng biển (β - thalassemia)

Gặp phổ biến ở Trung Cận Đông, Nam Italia, Hylạp, Viễn Đông, Ấn Độ. Người bệnh có thể do nhiều đột biến khác nhau, song đều làm giảm tốc độ tổng hợp chuỗi β. Trong một số trường hợp sự tổng hợp chuỗi β bị ngừng hoàn toàn. Trường hợp khác, tốc độ tổng hợp có chậm hơn. Trường hợp bệnh nặng ở trạng thái đồng hợp tử gọi là β thalassemia-major thì chết lúc mới sinh. Bình thường sự tổng hợp β giảm đi, phần lớn hemoglobin là HbF (α2 δ2) còn HbA không tổng hợp hoặc tổng hợp được rất ít. Lẽ ra HbF phải được ngừng tổng hợp khi đứa trẻ được sinh ra thì lại vẫn tiếp tục được tổng hợp. Dẫn đến người bệnh bị thiếu máu nặng, bệnh biểu hiện rất sớm sau khi sinh.

Qua quá trình nghiên cứu về động học globin của hồng cầu bệnh này, thấy tốc độ tổng hợp chuỗi β giảm đi nhiều. Sự tổng hợp chuỗi α vượt quá tốc độ tổng hợp β và γ. Trường hợp dị hợp tử, bệnh nhẹ hơn có khi bệnh nhân còn dị hợp tử về HbS và HbC vì thấy có hemoglobin đột biến chiếm ưu thế (HbS hoặc HbC chiếm tới 70%), có một số trường hợp thiếu hẳn HbA, như vậy HbS không bị giảm tốc độ tổng hợp. Người ta cho rằng locut qui định tổng hợp chuỗi Hb - thalassemia có phải là gen cấu trúc hay gen điều hoà. Nếu là gen cấu trúc nó phải cùng alen, còn nếu thuộc locut khác thì không alen. Người ta đưa ra hai giả thiết để giải thích:

* *Giả thiết thứ nhất*: Đột biến xảy ra ở gen cấu trúc qui định trật tự a.a. ở Hb-thalassemia và HbS (HbC).

* *Giả thiết thứ hai:* Đột biến xảy ra ở locut có liên quan đến sự tổng hợp của chuỗi β. Dựa vào bằng chứng chứng tỏ là: Nghiên cứu sự hôn phối giữa dị hợp tử Hb thalassemia/HbS (HbS) và một bình thường, con cái của họ đại đa số mắc 1 trong 2 bệnh hoặc đồng thời cả 2 bệnh, không

https://nhathuocngocanh.com/

có ai bình thường. Như vậy nghĩa là 2 đột biến của gen này thuộc cùng một locut tức là alen với nhau, hoặc khác locut nhưng liên kết chặt chẽ với nhau. Mức độ biểu hiện tốc độ giảm khả năng tổng hợp cũng không giống nhau, nên khó phát hiện một cách chính xác. Nếu ở pha Hbth và HbS thì cũng không phát hiện được, do cùng đi liền nhau trên nhiễm sắc thể.

5.4.2.2. Sự bảo toàn hemoglobin phôi ở người trưởng thành

Có gen đột biến gây nên hàm lượng HbF cao ở người trưởng thành, gen này tương tự trường hợp Hb-thelassemia. Nó có thể trùng lặp ở gen cấu trúc hoặc gen điều hoà. Dạng này gặp nhiều ở châu Phi. Người dị hợp tử 25% HbF còn HbA lại thấy có A2.

5.4.2.3. Dạng α-thalassemia giảm tốc độ tổng hợp chuỗi α

Nó ảnh hưởng đến tất cả các kiểu hemoglobin. Ngay trong giai đoạn thai, do HbF tồn tại dạng chuỗi γ 4, gây hiện tượng thai chết trong bụng mẹ.

5.5. BIẾN ĐỘNG VỀ SỐ LƯỢNG VÀ CHẤT LƯỢNG ENZYM BỞI TÁC ĐỘNG DI TRUYỀN

Có đột biến gen gây mất hoàn toàn hoạt tính enzym, có loại chỉ làm mất phần nào hoạt tính enzym, mang tính đặc trưng về số lượng hơn là chất lượng.

Nguyên nhân dẫn đến điều này về mặt di truyền gồm:

• Đột biến gen thay đổi chất xúc tác của enzym như thay đổi một a.a nào đó ở trung tâm hoạt động. Về số lượng enzym thì không thay đổi, nhưng hoạt tính enzym lại thay đổi hoặc mất hẳn.

https://nhathuocngocanh.com/

• Có thể là những đột biến làm giảm tốc độ tổng hợp enzym ở gen cấu trúc hay gen điều hoà, tóm lại là giảm lượng enzym, nhưng gián tiếp làm biến đổi nồng độ chất ức chế enzym, gây giảm hoạt tính enzym.

Các khả năng này không hề loại trừ nhau, do chúng xảy ra hoàn toàn độc lập với nhau. Sau đây là một số nghiên cứu biến động về số lượng và chất lượng enzym bởi tác động di truyền.

5.5.1. Cholinesteaza của huyết thanh

5.5.1.1.Dạng mẫn cảm với sucxinildicholin. Ký hiệu E^a1 là locut 1

Enzym này được tổng hợp chủ yếu trong gan. Đặc trưng cơ chất là các este khác nhau, vì vậy đôi khi người ta coi là cholinesteaza giả. Người ta đã phát hiện được các dạng dị thường là khi sử dụng các thuốc làm liệt cơ trong phẫu thuật như sucxinildicholin. Người bình thường khi tiêm vào gây liệt cơ 1-2 phút.

Có những người mẫn cảm, tiêm sucxinildicholin vào gây liệt cơ lâu dài, có khi gây tử vong. Tần số người mẫn cảm với sucxinildicholin bắt gặp ở châu Âu là 5.10^{-4}. Khi nghiên cứu phả hệ của những người này, thấy rằng họ hàng thân thích đều có biến đổi đặc trưng về enzym cholinesteaza, hay đều có mẫn cảm với sucxinildicholin. Hàm lượng về enzym này trong huyết thanh giảm nhiều ở người "bệnh". Phân tích phả hệ thấy rõ hành tung di truyền của hội chứng, hay nói cách khác, thấy rõ do gen qui định tổng hợp enzym cholinesteaza. Người mẫn cảm nhất có lẽ là đồng hợp tử lặn; còn mẫn cảm ít là ở dạng dị hợp tử. Người bình thường ở dạng đồng hợp tử trội. Nghiên cứu quá trình động học thấy có sự biến đổi cấu trúc của enzym. Enzym liên kết kém với cơ chất và cả với chất ức chế. Khi sử dụng chất ức chế Dibucain, người ta thấy trong quần thể người phân loại theo chỉ số như sau:

https://nhathuocngocanh.com/

Người mẫn cảm cao có chỉ số	20	$E^a E^a$
Người mẫn cảm trung bình có chỉ số	60	$E^o E^a$
Người bình thường có chỉ số	80	$E^o E^a$

Điều này phù hợp với nhận xét về kiểu gen ở trên. Về hoạt tính enzym không chia theo kiểu hình được, vì hoạt tính enzym rất dao động. Biến dị hoạt tính enzym là liên tục. Chỉ có chỉ số Dibucain mới phân biệt được ba loại trên. Người dị hợp tử có gen bình thường và gen lặn, nên có hai loại enzym là loại có cấu trúc bình thường và loại có cấu trúc không bình thường. Có các loại alen khác nhau qui định enzym cholinesteaza khác thường này và gọi là alen Es "yên lặng" (Silent gene). Người đồng hợp tử gen này bị mất hoàn toàn hoạt tính enzym. Dạng này được phát hiện trong khi nghiên cứu quần thể người bằng phương pháp xác định chỉ số Dibucain, nhưng lại rất hiếm gặp ở người nhạy cảm với sucxinildicholin. Kiểu gen E^a/Es là người rất nhạy cảm với sucxinildicholin, đặc biệt dạng Es/Es lại càng nhạy cảm. Gen Es gặp với tần số cao ở Bắc Mỹ, trong quần thể người ở đây có tới 1 - 2% dân số đồng hợp tử Es/Es; mặc dù kiểu hình là bình thường, chỉ có nhạy cảm với sucxinildicholin.

5.5.1.2. Dạng mẫn cảm với floritnatri

Ký hiệu E_2 là locut 2

Đây là dạng cholinesteaza của người bệnh rất mẫn cảm với floritnatri, được ký hiệu là Ef. Người ta chia thành hai loại như sau:

+ Loại bình thường.

+ Loại dị thường.

https://nhathuocngocanh.com/

Nhạy cảm nhất là đồng hợp tử về Ef (Ef/Ef), còn dị hợp tử E + /Ef là trung bình; Bình thường là dạng đồng hợp tử E +/E+. Nghiên cứu phả hệ của những người mẫn cảm với floritnatri, thấy sự di truyền tính trạng này cũng thuộc locut E1. Như thế ở E1 có bốn dạng alen khác nhau.

Nó có thể tổ hợp cho một loạt các kiểu hình. Trong một số trường hợp, điện di cholinesteaza thấy có sự khác biệt của các vệt ứng với 4 thành phần trên. Nghiên cứu điện đi đồ thấy còn xuất hiện vệt lạ, được ký hiệu là C_5. Theo dõi gen qui định C_5 người ta thấy không có liên quan với alen của locut E_1, do đó nó thuộc về locut E_2. Locut E_2 xác định hoạt tính của enzym cholinesteaza.

5.5.2. Enzym glucozo - 6 - photphat dehydrogenaza (G6 PD)

Hiện nay đã xác định được nhiều dạng enzym glucozo-6-photphat dedydrogenaza do kiểu gen qui định. Đầu tiên người ta phát hiện thấy sự hoại huyết xảy ra mạnh ở người da đen châu Mỹ, khi dùng thuốc điều trị bệnh sốt rét bằng primaquin. Người bình thường không bị hoại huyết khi sử dụng dược phẩm trên. Nguyên nhân là người da đen không có đủ enzym G6PD. Hàm lượng enzym này còn phụ thuộc giới tính, ở nữ giới có nhiều mức độ biểu hiện từ bình thường đến trung gian và khác thường. Locut gen qui định enzym này liên kết giới tính nằm trên nhiễm sắc thể giới tính X (X^+, Xg).

Đột biến glucozo-6-phophat dehydrogenaza ở người da đen Địa Trung Hải - gây đột biến tiểu phần A.

Bằng phương pháp điện di thấy có sự khác biệt trên điện di đồ. Người bình thường có hai tiểu phần B và A, nghĩa là có A hoặc B ở nam; ở nữ có BA, A, B. Phân tích di truyền thấy enzym dạng B do một alen qui định, dạng A do alen khác qui định. Người thiếu enzym này có kiểu hình GdA$^-$, đột biến xảy ra làm giảm enzym ở tiểu phần A, còn tiểu phần B

https://nhathuocngocanh.com/

vẫn bình thường. Tần số ba dạng enzym trình bày trên dao động rất nhiều trong quần thể.

5.6. RỐI LOẠN CHUYỂN HOÁ BẨM SINH

Rối loạn chuyển hoá bẩm sinh do Garrod đề xướng, những bệnh di truyền liên quan đến rối loạn phản ứng hoá sinh nào đó hay về enzym nào đó. Kết quả là chuỗi phản ứng chuyển hoá hoặc giảm hoặc bị mất đi. Hiện nay gọi là bệnh di truyền do thiếu hụt enzym nào đó.

5.6.1. Bệnh alcaptonuria (Alcapton - niệu)

Bệnh này phát hiện sớm nhất ở trẻ em. Đặc điểm là trong nước tiểu phát hiện thấy lượng lớn axit homogentizic. Bình thường nước tiểu không có axit này; người bệnh trong một ngày đêm thải ra vài gam axit homogentizic. Tình trạng này kéo dài suốt đời người. Bệnh này dễ phát hiện và phát hiện sớm, nhờ nước tiểu có màu đen.

Lâm sàng: bệnh nhân khỏe mạnh; đứng tuổi bị viêm khớp nặng, trong đầu khớp, sụn tích luỹ nhiều sắc tố. Bệnh này do một gen lặn qui định. Những người đồng hợp tử, lượng axit homogentizic sinh ra rất lớn; người dị hợp tử thì ở mức trung gian. Nguyên nhân do thiếu enzym oxydaza của axit homogentizic. Enzym này xúc tác cho quá trình chuyển hoá axit homogentizic thành axit maleyl axeto axetic theo sơ đồ sau:

Phenylalanin→ tirozin →...axit homogentizic→ axit maleyl axeto axetic →...

Nguyên nhân chính do lượng axit amin mạch vòng có trong thức ăn không bị enzym oxydaza chuyển hoá. Chữa bệnh này thường là cho ăn kiêng chế độ ăn ít protein. Sự đột biến sâu trong gen hiện nay chưa được biết rõ.

https://nhathuocngocanh.com/

5.6.2. Hội chứng phenylxeton - niệu

Hội chứng phenylxeton - niệu khá phổ biến trong quần cư dân. Đầu tiên do Phelling phát hiện năm 1934.

Đặc điểm lâm sàng: chậm phát triển trí tuệ. Ở châu Âu gặp với tần số $6,6.10^{-5}$ trẻ sơ sinh. Nguyên nhân do thiếu enzym phenylalanin-4-hydroxylaza. Enzym này bình thường trong gan xúc tác cho quá trình chuyển hoá sau:

phenylalanin → tirozin → ...

Sự thiếu hụt hoặc không được tổng hợp ở người bệnh sẽ gây nên tình trạng dư thừa phenylalanin trong toàn cơ thể, kể cả não bộ. Lượng phenylalanin tăng lên tới 30 lần so với người bình thường (đo ở huyết thanh). Bản thân nước tiểu thải ra cũng có phenylalanin. Đồng thời nó còn chuyển hoá theo các hướng khác nhau gây độc hại cho cơ thể. Có trường hợp nó gây bệnh bạch tạng, đặc biệt gây nên sự chậm phát triển trí tuệ.

5.6.3. Hội chứng galactosemia

Đây là bệnh bẩm sinh, người bệnh không có khả năng chuyển hoá galactoza (loại đường trong sữa). Nếu thiếu enzym chuyển hoá loại này, trẻ em sẽ bị giảm trọng lượng, kém phát triển trí tuệ và thể lực, gan to ra. Trẻ có thể bị chết khi còn bú sữa mẹ. Thực hiện chế độ ăn kiêng thì trẻ vẫn phát triển bình thường, còn nếu phát hiện muộn những rối loạn không được phục hồi. Nguyên nhân chính là do thiếu men galactozo 1-P-uridin transpheraza.

Chu trình chuyển hoá như sau:

$$\text{galactoza} \xrightarrow[\text{ATP} \Rightarrow \text{ADP}]{\text{galacto kinaza}} \text{galactozo-1-P} \xrightarrow[\text{ATP} \Rightarrow \text{ADP}]{\text{galactozo-1-P- uridin transpheraza}} \text{glucozo-1-P}$$

https://nhathuocngocanh.com/

Từ đường galactoza cho sản phẩm cuối cùng là glucozo-1-P. Trong cơ thể sẽ tích luỹ galactozo-1-P, trong dịch cơ thể còn tăng lượng galactoza. Người bệnh sau khi nhận galactoza trong thức ăn, hàm lượng loại đường này tăng lên đột ngột và giảm cực chậm, trong khi người bình thường giảm rất nhanh. Nước tiểu bài xuất lượng đường này nhiều. Trong sinh tổng hợp, tạo thành các chất khác gây độc cho cơ thể. Biểu hiện bệnh lý thứ cấp do hàm lượng galactozo-1-P trong tế bào tăng cao, gây ức chế hàng loạt các enzym khác. Hiện nay đã có những thông báo bệnh lý phân tử của hội chứng này tới mức operon trên ADN của người.

5.6.4. Bệnh thiếu hụt các izoenzym

Đây là các enzym có cùng chức năng, khác biệt nhau về cấu trúc, phát hiện trên điện di đồ. Các izoenzym do các locut khác nhau qui định, nên sự đột biến các izoenzym là riêng rẽ. Thiếu một izoenzym nào thì chỉ gây rối loạn nhất định ở một cơ quan nhất định.

5.6.4.1. Thiếu aldolaza trong bệnh không chuyển hoá fructoza

Đã phát hiện được ba loại khác biệt cấu trúc của enzym này, gọi là aldolaza A, aldolaza B, aldolaza C. Loại aldolaza A thấy trong cơ, loại aldolaza B thấy trong gan, loại aldolaza C thấy trong não. Cấu trúc chung gồm 4 chuỗi polypeptit. Sự khác biệt giữa các mô về tổng hợp izoenzym này do sự khác nhau về tốc độ tổng hợp polypetit được các locut khác nhau qui định. Hiện tượng không chuyển hoá fructoza xảy ra khá đặc biệt. Biểu hiện bệnh lý là khi ăn thức ăn có fructoza hay đường saccharoza, thì bệnh lý xảy ra rất đột ngột.

Có thể phát hiện sớm ở trẻ em dưới 2 tuổi. Trường hợp không ăn kiêng, trẻ em có thể bị chết. Bệnh nhân loại này chỉ giảm hàm lượng aldolaza trong gan, chứng tỏ chỉ giảm loại aldolaza B, các loại khác không bị thiếu hụt. Trong gan sẽ tăng hàm lượng fructozo-1-photphat và fructoza. Nó bị loại theo nước tiểu.

https://nhathuocngocanh.com/

5.6.4.2. Thiếu hụt enzym piruvatkinaza

Đây là enzym xúc tác cho quá trình chuyển hoá glycogen. Có hai izoenzym khác nhau, một loại thấy có ở hồng cầu và gan, loại kia có ở các cơ quan khác nhưng không có ở hồng cầu. Thiếu enzym này gây tiêu huyết nặng, làm rối loạn quá trình phân huỷ glycogen trong hồng cầu, dẫn đến tiêu huỷ tế bào nhanh chóng. Tuỳ mức thiếu hụt mà biểu hiện bệnh nặng hay nhẹ.

5.6.5. Các hư hỏng hệ vận chuyển tích cực

Tế bào sống có sự vận chuyển tích cực chất qua màng tế bào. Có những rối loạn do enzym tham gia quá trình vận chuyển này. Sự vận chuyển tích cực các thức ăn của tế bào biểu bì ruột, có tính di truyền.

5.6.5.1. Rối loạn vận chuyển axit amin xistein

Lần đầu tiên rối loạn vận chuyển axit amin xistein phát hiện ở thế kỷ XIX. Sỏi thận được tạo thành chủ yếu bởi axit amin xistein. Người bệnh thải ra lượng xistein rất lớn theo nước tiểu. Ban đầu người ta cho rằng đây là rối loạn chuyển hoá bẩm sinh. Hiện nay thấy rõ là do sự rối loạn tái hấp thụ xistein trong ống thận, do đó nó thải ra ngoài. Nhưng vì xistein là loại axit amin khó tan nên bị kết tủa gây nên "sỏi" thận. Người ta cho rằng có thể là rối loạn hệ vận chuyển tích cực trong các tế bào màng nhầy thành ruột non. Người bệnh một ngày đêm thải ra theo nước tiểu 2 gam lizin, 1 gam acginin, 0,7 gam xistein. Theo phả hệ thấy bệnh này do hai gen đột biến qui định và di truyền theo kiểu lặn.

5.7. CƠ SỞ DI TRUYỀN CỦA BỆNH UNG THƯ VÀ HIV/ AIDS

5.7.1 Cơ sở di truyền của bệnh ung thư

Ung thư là loại bệnh nguy hiểm, khó chữa, nó gây nên sự phát triển bất thường của các mô, cơ quan của cơ thể dẫn đến việc chèn ép các mô,

https://nhathuocngocanh.com/

cơ quan bình thường. Sự phát triển bất thường này là do các tế bào ung thư phân bào không giới hạn mà cơ thể không kiểm soát được.

Di truyền học ung thư đã ra đời từ lâu dựa trên động vật như chuột, thỏ .. Nguyên nhân và lý thuyết của ung thư có thể tóm tắt như sau:

- Ung thư do đột biến gen và đột biến nhiễm sắc thể.

- Lý thuyết virut di truyền của ung thư.

- Lý thuyết về thông tin ngược trong việc phát triển ung thư. Sự biểu hiện về phương diện di truyền của ung thư là khác nhau đối với các loại ung thư.

Thí nghiệm gây ung thư thực nghiệm trên chuột đạt tỷ lệ tới 100% xuất hiện khối u ác tính,tuy nhiên có dòng chuột hầu như không xuất hiện ung thư. Nghiên cứu trên đối tượng là gà cũng thấy có dòng bệnh này.

Trên cơ sở nghiên cứu thực nghiệm cả ở người và động vật, các nhà nghiên cứu đều thấy rằng bản thân ung thư và u ác tính là không di truyền mà chỉ phát hiện ra kiểu gen liên quan đến ung thư. Có kiểu gen dễ mắc một số loại ung thư và ngược lại có kiểu gen hầu như không bị ung thư.

+ *Đột biến và ung thư*

Người ta đã phát hiện ở một số loại cá có gen gây ung thư hắc tố hoặc ở người bệnh polip ruột kết (fiolyosis), bệnh blaxtom võng mạc do đột biến gen chuyển thành ung thư.

Theo lý thuyết đột biến của ung thư là khối u ác tính xuất hiện do đột biến nhiễm sắc thể và đột biến gen ở các tế bào soma. Tuy nhiên, gần đây các nghiên cứu di truyền tế bào các u ác tính đã xác nhận rằng: trong tế bào ung thư có những rối loạn bất thường về số lượng nhiễm sắc thể không theo qui luật nào cả. Có những tế bào, nhiễm sắc thể tăng lên hàng

https://nhathuocngocanh.com/

trăm, có tế bào khác lại giảm. Những biểu hiện tăng giảm này là do biểu hiện thứ cấp khi khối u đã ở dạng bệnh lý, bên cạnh đó có những khối u ác tính không hề có rối loạn gì về kiểu nhân.

Trên cơ sở thực nghiệm người ta cho rằng rối loạn nhiễm sắc thể không phải là nguyên nhân gây nên ung thư. Tuy nhiên có trường hợp đặc biệt đột biến mất đoạn vai dài của nhiễm sắc thể 21 ở người gây nên bệnh bạch cầu (leukemia)-ung thư máu. Nhưng có một điều là, ở người bị ung thư máu thì các tế bào mô và cơ quan khác không có hiện tượng mất đoạn vai dài của nhiễm sắc thể 21.

+ Lý thuyết virut di truyền của ung thư

Nhiều sự kiện chứng minh rằng: nhiều loại ung thư không phải do đột biến nhiễm sắc thể hoặc đột biến gen. Một số tác nhân gây đột biến nhưng lại không gây ung thư, ngược lại có một số chất là tác nhân gây ung thư nhưng lại không gây nên đột biến.

Trên cơ sở nghiên cứu nguyên nhân của ung thư người ta đã phát hiện nguyên nhân gây ung thư do virut. Vai trò của virut làm phát sinh ung thư được nghiên cứu trong vòng 20 năm gần đây. Người ta phát hiện virut gây ung thư Sarcom ở gà, leucose ở động vật và có thể biến tế bào nuôi cấy bình thường của người thành dạng ung thư ác tính.

Virut gây ung thư khi xâm nhập vào tế bào không làm tan vỡ tế bào mà chỉ làm biến đổi nhiều tính chất của tế bào, làm cho tế bào phân bào không giới hạn, không chịu sự kiểm soát điều hoà của cơ thể. Các tế bào này phát triển vô tổ chức, biến đổi số lượng nhiễm sắc thể không theo qui luật và những biến đổi này được truyền cho tế bào sau khi nguyên phân. Virut gây ung thư rất khó phát hiện thấy trong các khối u, việc phát hiện và điều trị là rất khó khăn.

https://nhathuocngocanh.com/

+ Lý thuyết thông tin ngược và bệnh ung thư

Các retrovirut là các virut có sự truyền thông tin ngược, phiên mã ngược. Vật chất di truyền trong cơ thể retrovirut là ARN. Các ARN này của retrovirut chỉ được biểu hiện khi chuyển thành ADN tiền virut (provirut), sau đó các ADN tiền virut này lại phiên mã tạo mARN và dịch mã tổng hợp protein như bình thường. Trong quá trình truyền thông tin di truyền có thể tóm tắt như sau:

ARN ⟶ ADN ⟶ mARN ⟶ protein

(Retrovirut) (provirut) (ARN thông tin) (tính trạng)

Trong trường hợp này, phiên mã ngược là phương thức truyền thông tin từ ARN đến ADN chỉ xảy ra trong tế bào động vật bị lây nhiễm bởi các virut mang ARN và chúng biến tế bào bình thường thành tế bào ung thư. Các virut chứa ARN gây ung thư mang gen tổng hợp enzym phiên mã ngược. Enym này sử dụng ARN sợi đơn của virut làm khuôn mẫu để tổng hợp một sợi mới theo nguyên tắc bổ sung. Sợi ADN mới này lại dùng làm khuôn mẫu và cuối cùng tạo ra phân tử ADN kép mang thông tin di truyền đã được mã hoá trong ADN của virut ung thư. Phân tử ADN này được hình thành ở giai đoạn điều khiển khi tế bào chủ lây nhiễm virut ung thư. Các ADN virut sẽ tạo ra tiền virut.

5.7.2. Vấn đề HIV /AIDS

Hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (AIDS) là bệnh suy giảm khả năng đề kháng của cơ thể do virut HIV gây ra. Virut HIV có ái lực cao đối với tế bào bạch cầu lympho T4 là tế bào có thẩm quyền miễn dịch. Cho đến nay chưa tìm được thuốc chữa và vacxin phòng được bệnh

https://nhathuocngocanh.com/

này. Sự lây nhiễm của virut HIV biểu hiện là sau khi xâm nhập vào cơ thể, virut này sinh sản rất nhanh theo đường máu và dịch não tủy. Chúng xâm nhập vào não bộ và tủy sống gây nên một số triệu chứng lâm sàng như gây sốt, mụn nhột ngoài da, gây bệnh cúm và một số bệnh thần kinh...

Các triệu chứng này sẽ mất đi sau vài tuần và số lượng hạt virut giảm đi đột ngột trong máu và dịch não - tủy, nhưng bản thân virut vẫn tồn tại và lây nhiễm vào bạch cầu lympho T4 và vào các tế bào khác của hệ thống miễn dịch, đồng thời cũng vào tế bào ruột và tủy xương. Các virut này tiềm tàng trong thời gian từ 2 đến 10 năm, sau đó virut này sinh sản trở lại với tốc độ cao. Virut này hoạt động khác nhau tuỳ thuộc hoạt tính của từng loại tế bào. Chẳng hạn virut này có thể ở trạng thái tiềm tang "ngủ" vô hạn trong tế bào bạch cầu lympho T4, nhưng khi tế bào lympho này hoạt động thì chúng hoạt động và tiêu diệt ngay tế bào bạch cầu lympho. Trong các tế bào đại thực bào, bạch cầu đơn nhân to, thì virut sinh sản chậm và đều đặn; chúng làm cho rối loạn chức năng của các tế bào này.

Xét về cấu trúc vật chất di truyền thì virut HIV chỉ chứa 9749 nucleotit nghĩa là nhỏ gấp hàng trăm ngàn lần với gen của người.

Virut HIV giống như retrovirut, có nghĩa là nó có quá trình phiên mã ngược. Các gen của virut HIV ở dạng ARN và chúng chỉ biểu hiện khi được chuyển thành ADN kép dạng tiền virut. Các gen ADN của tiền virut được phiên mã tạo ra các mARN và dịch mã thành các protein. Chu kỳ virut HIV bắt đầu từ lúc hạt virut này bám vào màng tế bào chủ. Hạch virut gồm 2 sợi ARN giống nhau, các protein, enzym của virut HIV bảo đảm cho sự lây nhiễm liên tục. Một loại enzym phiên mã ngược biến

https://nhathuocngocanh.com/

ARN của virut thành sợi khuôn để tổng hợp sợi ADN đơn. Nhờ hoạt tính của enzym ribonucleaza làm tiêu biến sợi ARN cũ của virut. Tiếp đến là sợi ADN đơn mới được tổng hợp lại làm khuôn để tổng hợp ra sợi ADN đơn thứ hai theo nguyên tắc bổ sung. Đến giai đoạn này thông tin di truyền của virut biểu hiện dưới dạng một phân tử ADN kép và đi đến nhân tế bào vật chủ. Dưới tác dụng của enzym integraza các ADN của vật chủ (người). Khi ADN vật chủ tự sao trong phân bào nguyên nhiễm, thì ADN virut HIV cũng tự sao đồng thời.

Bên cạnh đó có hiện tượng sinh sản tạo ra các hạt virut mới. Dưới tác dụng của enzym tế bào vật chủ thúc đẩy tự sao ra các ARN và ADN. Một số tạo thành ARN thông tin từ đó tổng hợp ra các protein cấu trúc và các enzym để tạo thành cơ thể virut mới.

Ngày nay với kỹ thuật phân tích hiện đại người ta có thể phân tích trình tự các ribonucleotit của virut HIV và đi sâu vào tìm hiểu bản chất di truyền của bệnh HIV/AIDS. Hy vọng rằng trong tương lai loài người sẽ tìm ra biện pháp phòng chống và điều trị căn bệnh nan y này.

5.8. NHỮNG BIẾN ĐỔI GEN CỦA BỆNH LÝ PHÂN TỬ

Mô hình của biến đổi gen còn gặp trong trường hợp bệnh *Alzheimer*. Ngay từ những năm 1940-1950 một số tác giả (Jogen và cs. 1952) đã phát hiện thấy rằng bệnh *Alzheimer* đôi khi có những biểu hiện di truyền theo qui luật Mendel như kiểu những tính trạng được xác định do gen trội nằm trên nhiễm sắc thể thường. Theo các tác giả này, bệnh *Alzheimer* di truyền thường khởi phát sớm và đến năm 1987, người ta đã biết chính xác bệnh này liên quan đến nhiễm sắc thể số 21. Locut gen kiểm soát việc tổng hợp phân tử protein tiền thân của amyloit, ký hiệu là gen APP (amyloid precursor protein) tại nhánh dài của nhiễm sắc thể số 21. Những phát hiện này hoàn toàn phù hợp với việc phát hiện thấy sự phát sinh bệnh *Alzheimer* rất sớm ở các bệnh nhân bị hội chứng Down kiểu có ba nhiễm sắc thể số 21 (hội chứng trisomi 21).

https://nhathuocngocanh.com/

Vào năm 1991 người ta đã phát hiện được ba đột biến gen APP ở các gia đình có người mắc bệnh *Alzheimer* khởi phát sớm. Đó là các đột biến kép ở vị trí các codon 670/671 và đột biến đơn ở codon 717 của gen APP.

Các đột biến xảy ra ở gen APP là nguyên nhân dẫn đến sự phát sinh bệnh *Alzheimer*. Mặc dù rất hiếm, nhưng những đột biến này lại rất có ý nghĩa trong việc giải thích cơ chế bệnh sinh của bệnh này. Khi có các đột biến xảy ra ở gen APP thì sẽ dẫn đến việc làm tăng sản phẩm protein của gen là β-amiloit (Aβ). Protein này có hai loại Aβ40, đây là một peptit chứa 40 axit amin và Aβ42 chứa 42 axit amin. Chúng đều là sản phẩm thoái biến từ protein APP được tổng hợp bởi gen APP đã nói ở trên. Các Aβ có tính chất như là một độc tố thần kinh dẫn đến sự phát sinh bệnh, đặc biệt là Aβ42. Aβ là một peptit có đặc tính amiloit cao, nó luôn lắng đọng, tạo nên các mảng lão suy và các đám rối tơ thần kinh trong tất cả các thể bệnh *Alzheimer*. Peptit này được tạo ra nhờ tác động kết hợp của hai enzym là β-secretaza và γ-secretaza từ một loạt các protein tiền thân có chứa từ 695 đến 770 axit amin, gọi chung là protein tiền thân của amyloit (APP).

Các nghiên cứu thực nghiệm cũng như lâm sàng gần đây đã làm rõ thêm mối liên quan giữa các đột biến ở gen APP với việc mắc bệnh Alzheimer ở người. Người ta đã thấy rằng ở những con chuột được cấy chuyển gen APP bị đột biến của người thì ở chúng cũng có sự phát sinh bệnh lý thần kinh giống như ở các bệnh nhân Alzheimer. Các nghiên cứu trên những tế bào người nuôi cấy có đột biến gen APP cho thấy sản phẩm Aβ toàn phần cũng được tăng lên. Cụ thể là trong môi trường nuôi cấy các nguyên bào sợi có đột biến APP thì hàm lượng Aβ toàn phần đã được xác định là cao gấp 3 lần so với nhóm đối chứng.

Có một điều đáng chú ý là không thấy có sự khác biệt giữa lượng Aβ được giải phóng ra từ các tế bào của các cá thể mang gen đột biến nhưng

https://nhathuocngocanh.com/

chưa biểu hiện thành triệu chứng hay đã có biểu hiện triệu chứng của bệnh Alzheimer. Điều này đã chỉ ra rằng khi gen APP đột biến thì sản phẩm Aβ được tăng lên ngay từ trước khi bệnh được khởi phát và việc phát hiện sớm sự tăng hàm lượng Aβ ở người là có ý nghĩa quan trọng trong việc điều trị dự phòng đối với bệnh Alzheimer.

Đến năm 1992, người ta lại phát hiện ra một gen nữa có liên quan đến bệnh Alzheimer nằm ở vùng giữa nhánh dài của nhiễm sắc thể 14. Gen này có tên gọi theo sản phẩm protein do nó kiểm soát là gen presenilin 1. Presenilin là một protein có 467 axit amin mà trước đó người ta chưa hề biết đến. Ngày nay ở những gia đình có người bệnh Alzheimer khởi phát sớm, người ta đã xác định được ít nhất là có 55 các đột biến khác nhau xảy ra trong gen presenilin 1. Trong số các đột biến đó cũng mới chỉ xác định được một đột biến gây rối loạn cảm giác và một đột biến gọi là đột biến Δ9 dẫn đến việc kéo dài exon 9 của gen do các phòng thí nghiệm của Mỹ và Thuỵ Điển hợp tác tiến hành nghiên cứu phát hiện ra.

Sau khi tìm ra gen presenilin 1, ít lâu sau một gen khác có tên gen presenilin 2 nằm trên nhiễm sắc thể 1 cũng đã được phát hiện. Khi nghiên cứu so sánh các trình tự bazơ nitơ trong gen presenilin 1 với các trình tự bazơ nitơ trong gen presenilin 2, người ta nhận thấy có đến 67% các trình tự bazơ nitơ ở hai gen này là giống nhau. Các protein presenilin là các protein xuyên màng chủ yếu ở lưới nội sinh chất trong tế bào. Các đột biến ở gen presenilin đã được xác định là nguyên nhân của bệnh Alzheimer gia đình khởi phát sớm.

Ở gen presenilin 2 cho đến nay người ta đã xác định được ba đột biến, đó là các đột biến Arg62His, Asn 141 Ile và Met 239 Val. Các đột biến này liên quan đến sự xuất hiện bệnh Alzheimer muộn (từ 55 đến 70 tuổi) và có độ đâm xuyên thấp hơn so với các đột biến gen presenilin 1. Những phát hiện gần đây còn cho biết rằng các protein presenilin có vai

https://nhathuocngocanh.com/

trở quan trọng đối với các hoạt tính của enzym γ–secretaza. Các tế bào bị bất hoạt gen presenilin thì có hoạt tính γ–secretaza kém.

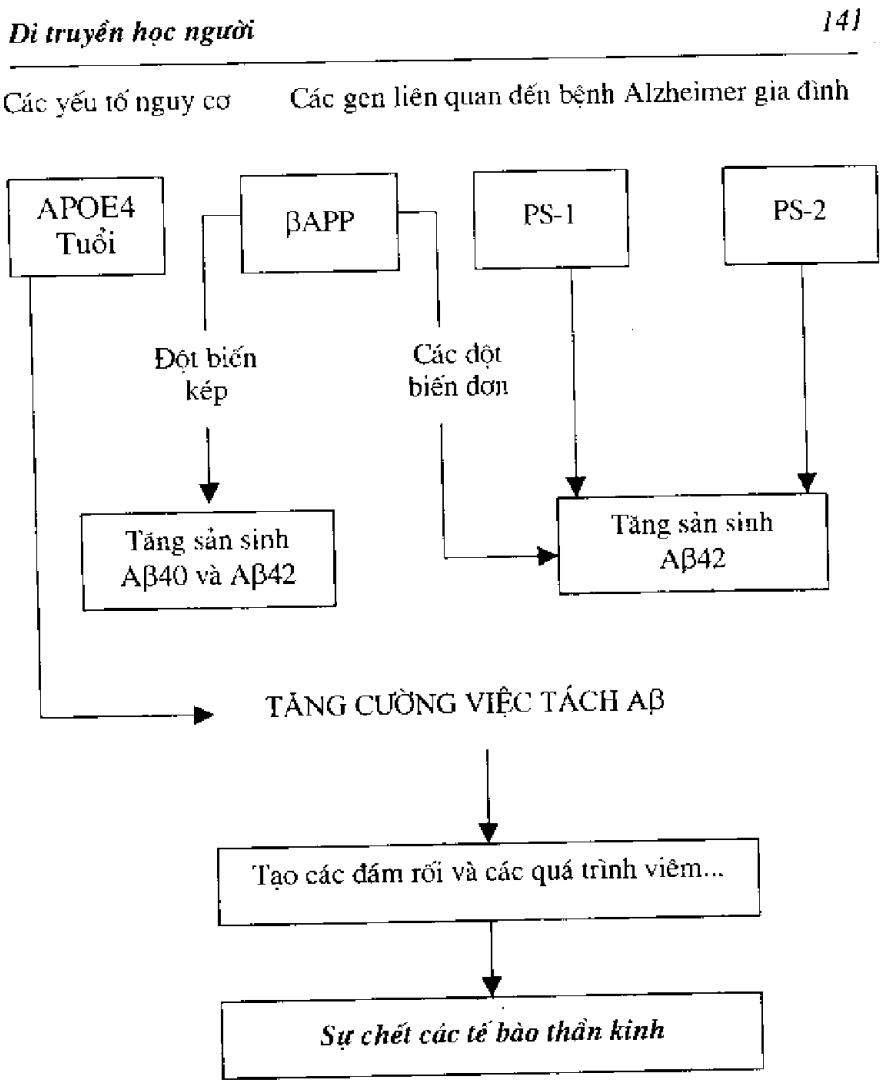
Liên quan về di truyền đối với bệnh Alzheimer, ngoài các gen APP, presenilin 1, presenilin 2 người ta cũng đã phát hiện ra một gen khác nữa gọi là gen apolipoprotein E (APOE). Những người mang gen này có đặc tính dễ nhạy cảm đối với việc mắc bệnh Alzheimer. Gen APOE đã được xác định gồm có 3 alen là ε2, ε3, ε4 kiểm soát việc tổng hợp nên 3 loại protein APOE2, APOE3, APOE4. Các protein này khác nhau bởi 1 hoặc 2 axit amin có trong thành phần của chúng. Các apolipoprotein E được biết là có liên quan đến việc vận chuyển cholesterol. Mối liên quan về cơ chế bệnh sinh của chúng đối với bệnh Alzheimer thì còn chưa được biết một cách đầy đủ. Những nghiên cứu di truyền ở các bệnh nhân Alzheimer chỉ mới cho biết trong số họ có khoảng 50% mang alen ε4, trong khi ở nhóm đối chứng con số này chỉ là 15%. Người ta cũng nhận thấy ở những người mang alen ε4 ở thể đồng hợp tử thì nguy cơ bị bệnh cao hơn từ 6 đến 8 lần so với nhóm đối chứng.

Tóm lại các đột biến ở các gen APP. Presenilin 1 và presenilin 2 là nguyên nhân di truyền của các bệnh Alzheimer gia đình khởi phát sớm. Còn các ca bệnh Alzheimer không có tiền sử gia đình có thể là kết quả của sự tương tác giữa gen nhạy cảm đối với bệnh (gen APOE) với các nhân tố ngoại sinh.

Hiện nay người ta mới biết rất ít về các nhân tố ngoại sinh gây bệnh Alzheimer, nhưng sự tương tác gen – môi trường có thể đóng một vai trò quan trọng; trong đó chấn thương ở đầu là một nhân tố môi trường được đề cập nhiều nhất và nó có thể gây ra suy giảm trí nhớ với tần số cao ở những người mang alen APOE ε4.

Những mối liên quan giữa sự biến đổi gen với bệnh Alzheimer ở người có thể được minh hoạ bằng sơ đồ tóm tắt như sau:

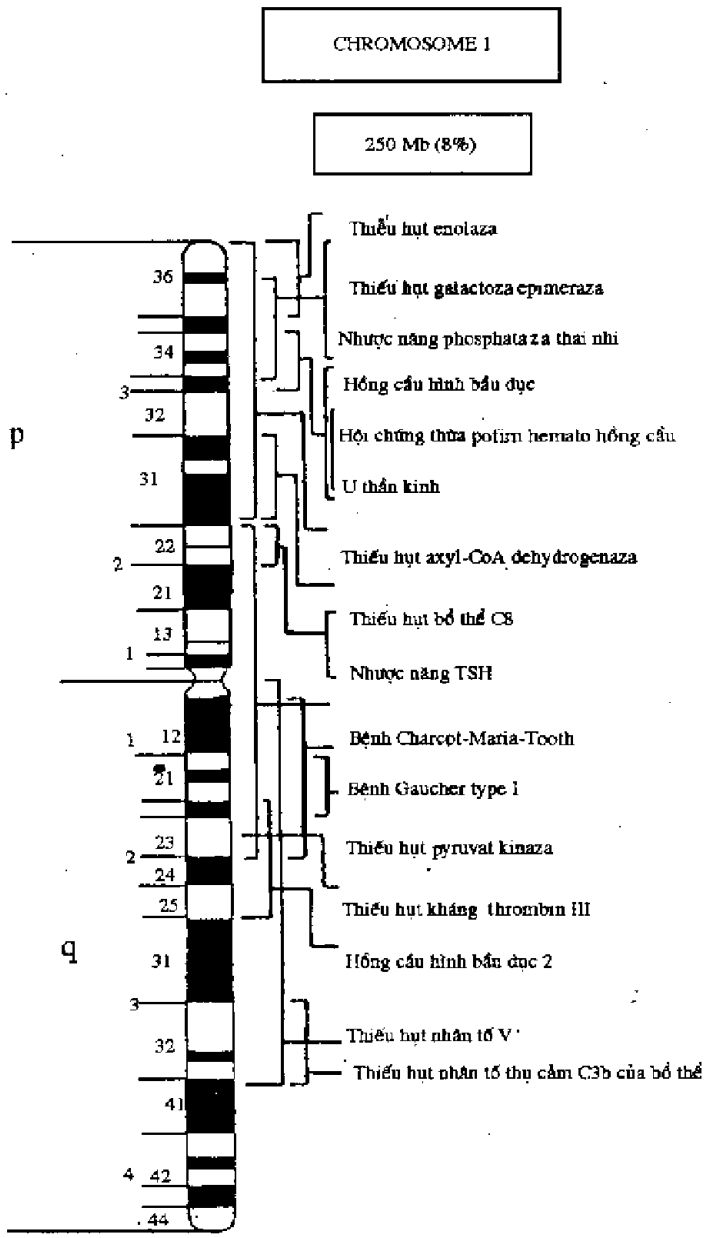
https://nhathuocngocanh.com/



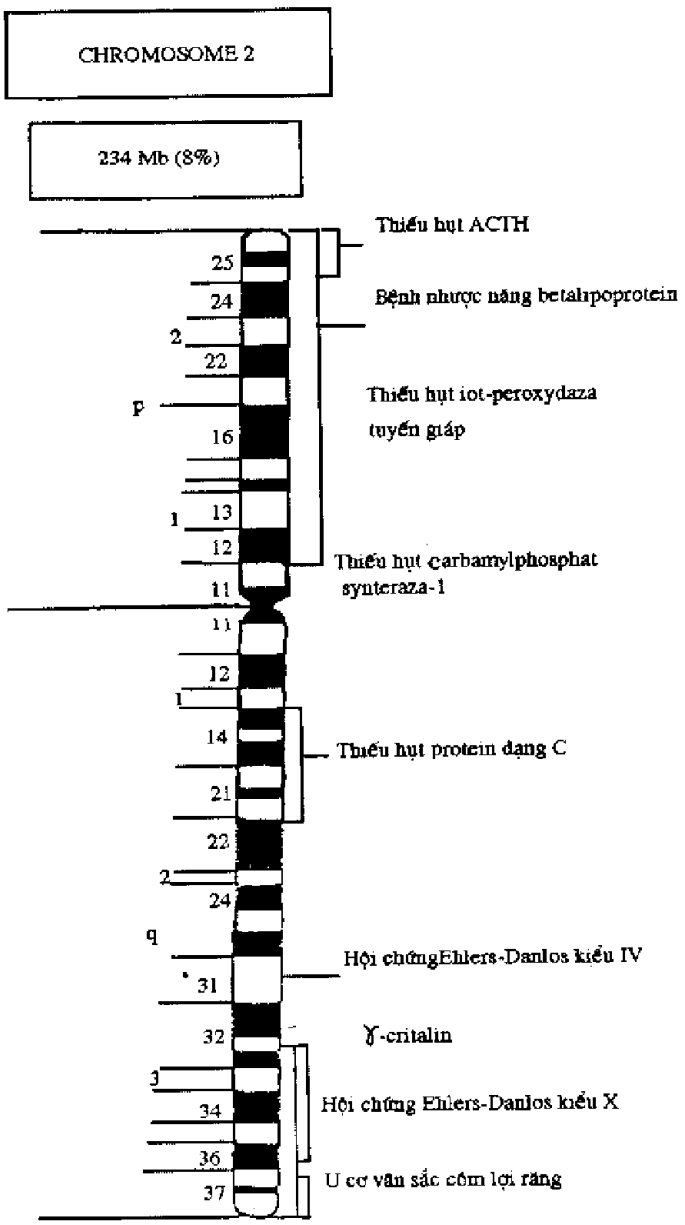
https://nhathuocngocanh.com/

PHỤ LỤC
BẢN ĐỒ NHIỄM SẮC THỂ CỦA NGƯỜI

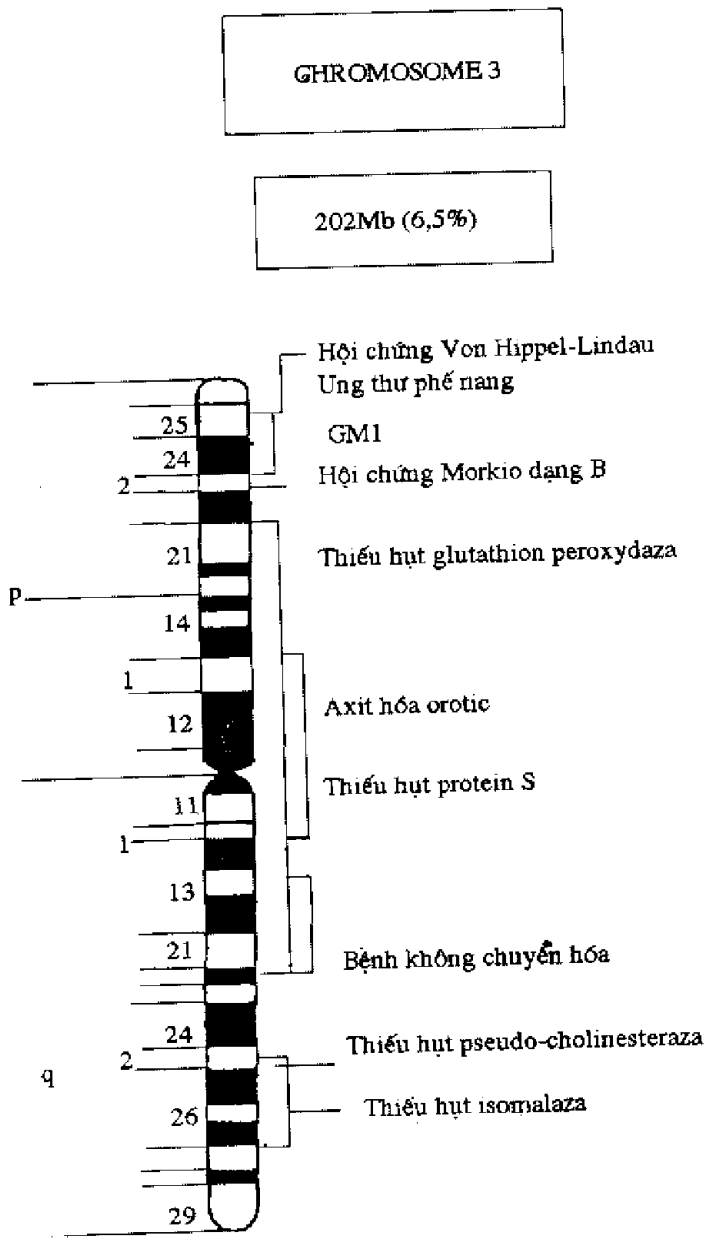
https://nhathuocngocanh.com/



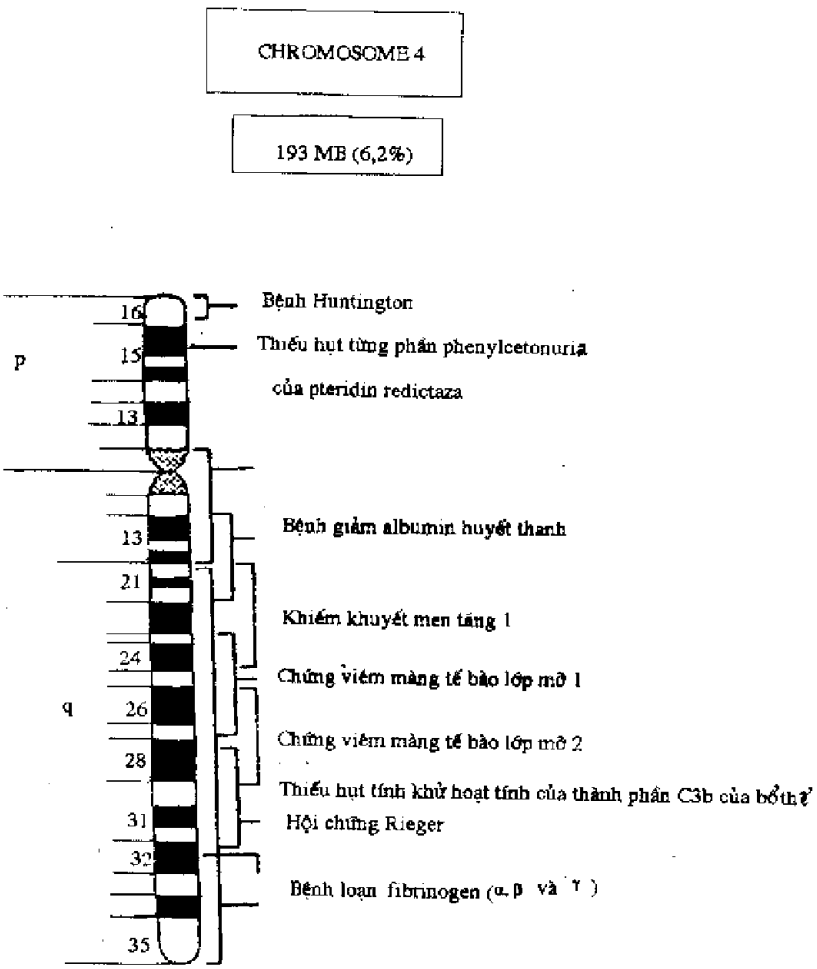
https://nhathuocngocanh.com/



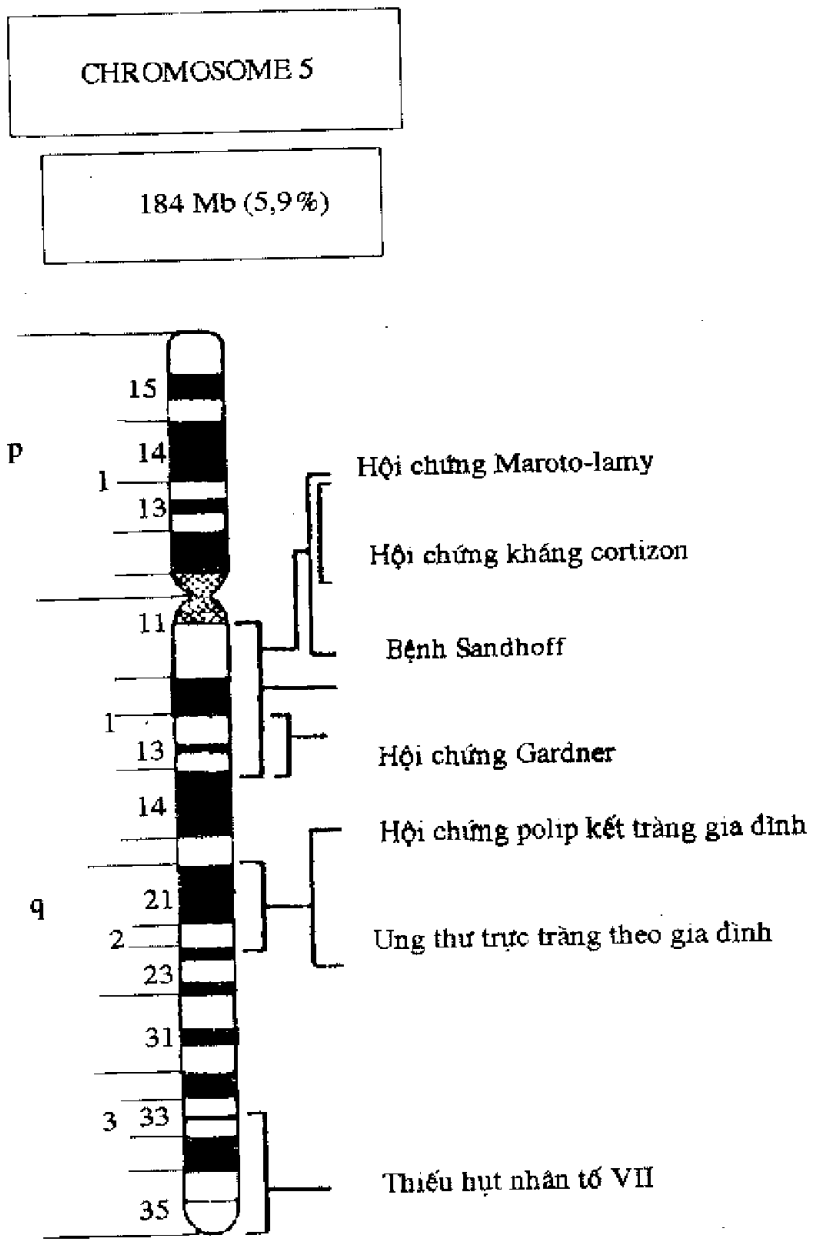
https://nhathuocngocanh.com/



https://nhathuocngocanh.com/



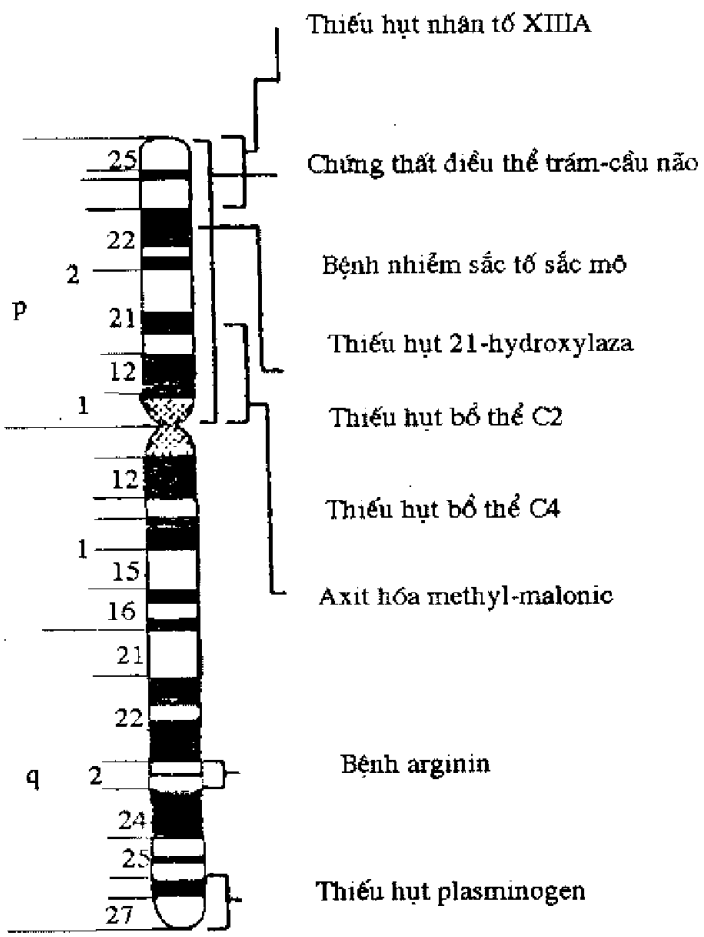
https://nhathuocngocanh.com/



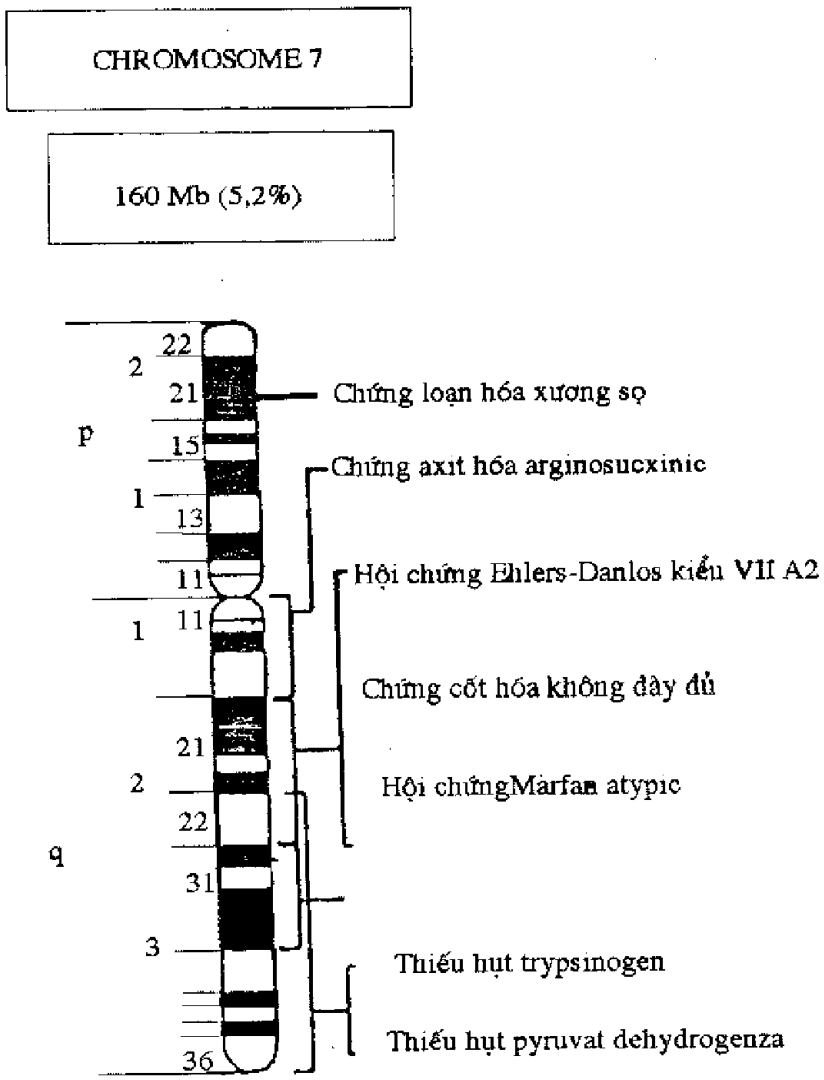
https://nhathuocngocanh.com/

CHROMOSOME 6

173 Mb (5,6%)



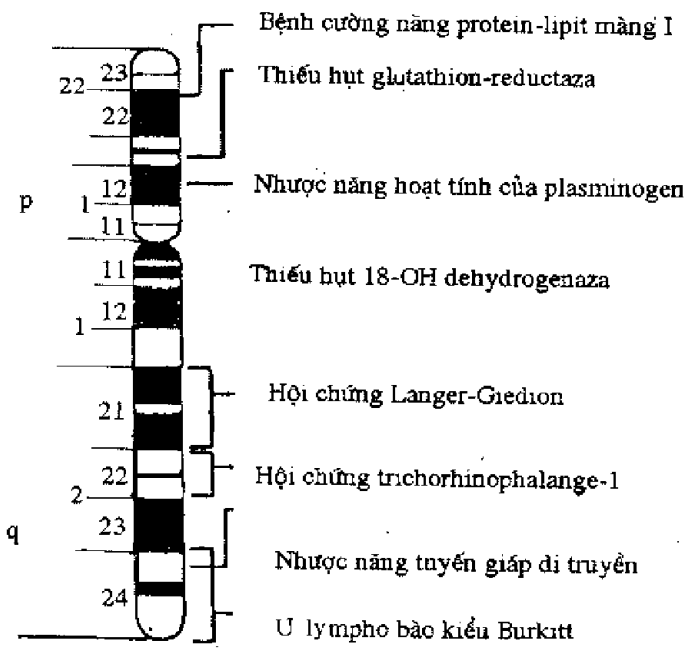
https://nhathuocngocanh.com/



https://nhathuocngocanh.com/

CHROMOSOME 8

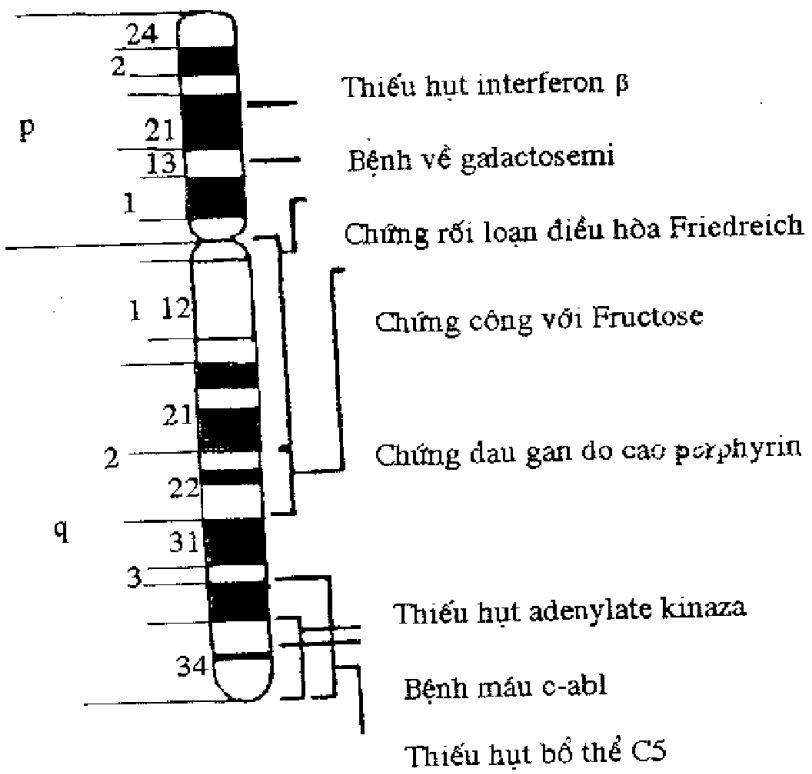
146 Mb (4,7%)



https://nhathuocngocanh.com/

CHROMOSOME 9

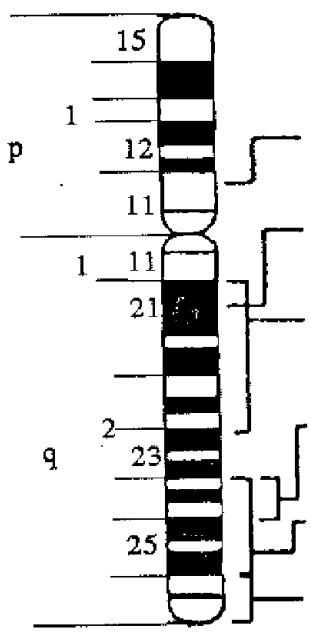
137 Mb (4,4%)



https://nhathuocngocanh.com/

CHROMOSOME 10

136 Mb (4,4%)



Thiếu hụt hexokinaza

MEN2A

Nhược năng hoạt tính sulfataza não

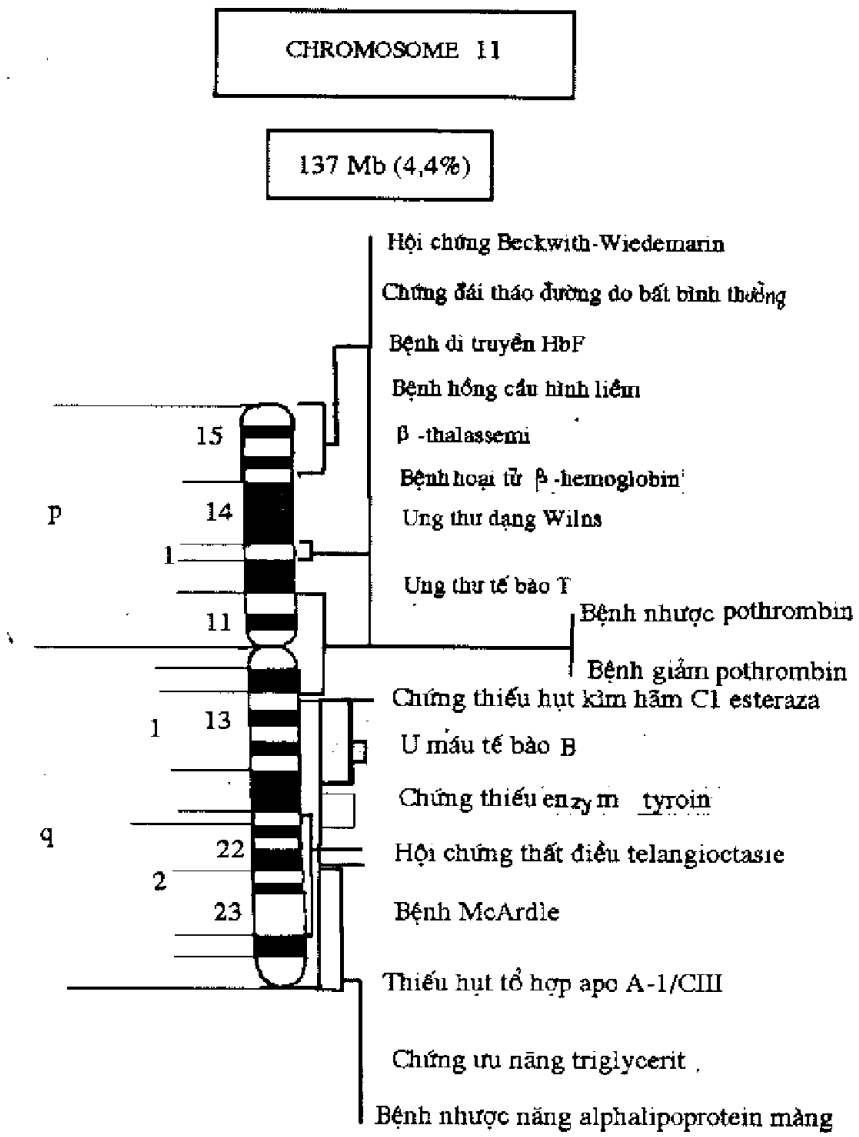
U máu tế bào T cao

Bệnh Wolman

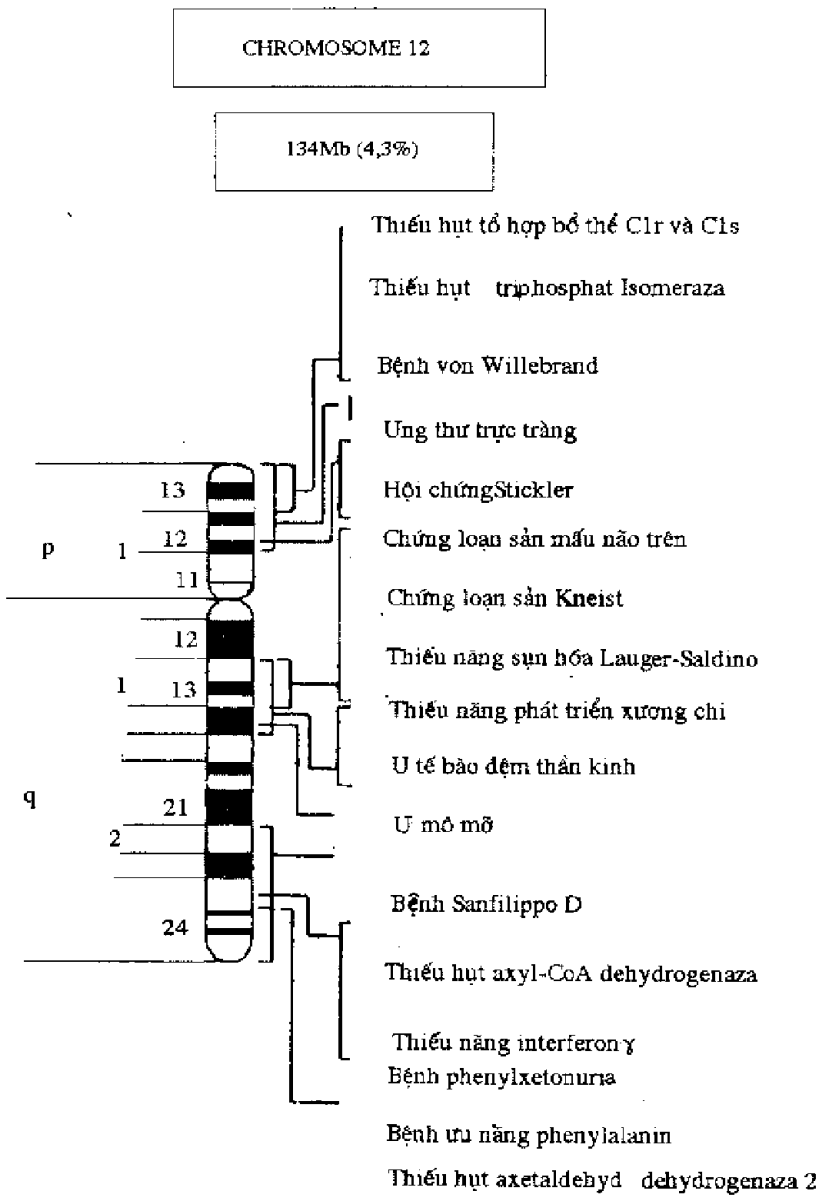
Thiếu hụt lipaza axit

Thiếu hụt 17- hydroxylaza

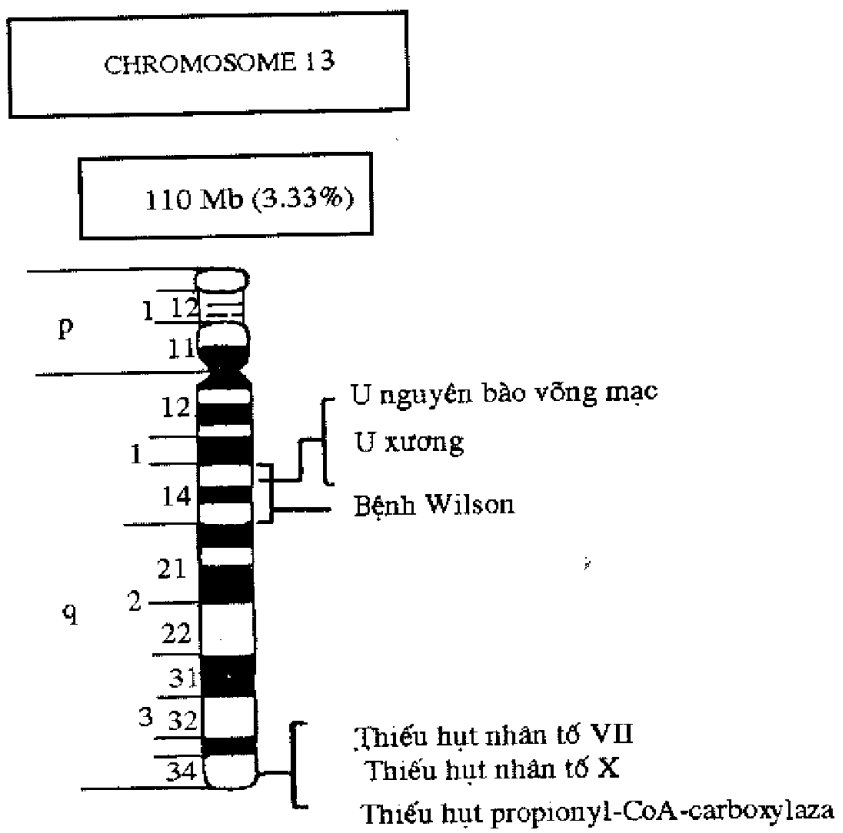
https://nhathuocngocanh.com/



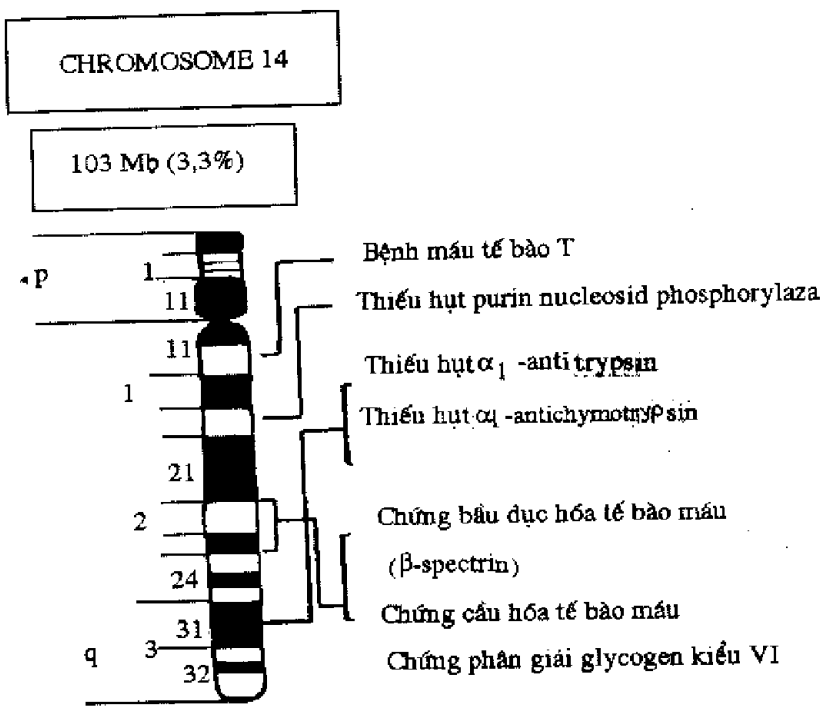
https://nhathuocngocanh.com/



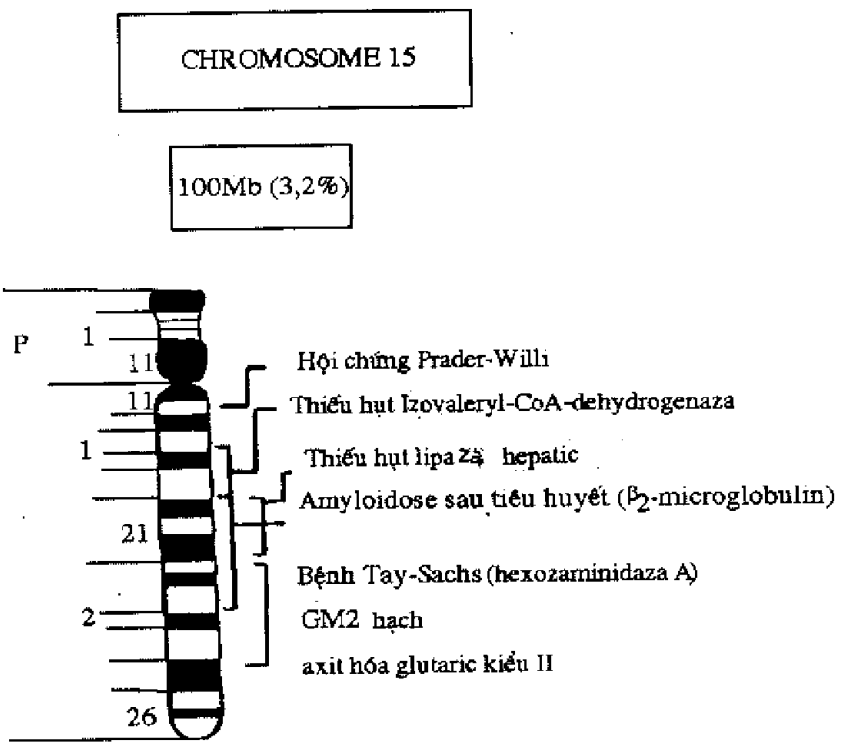
https://nhathuocngocanh.com/



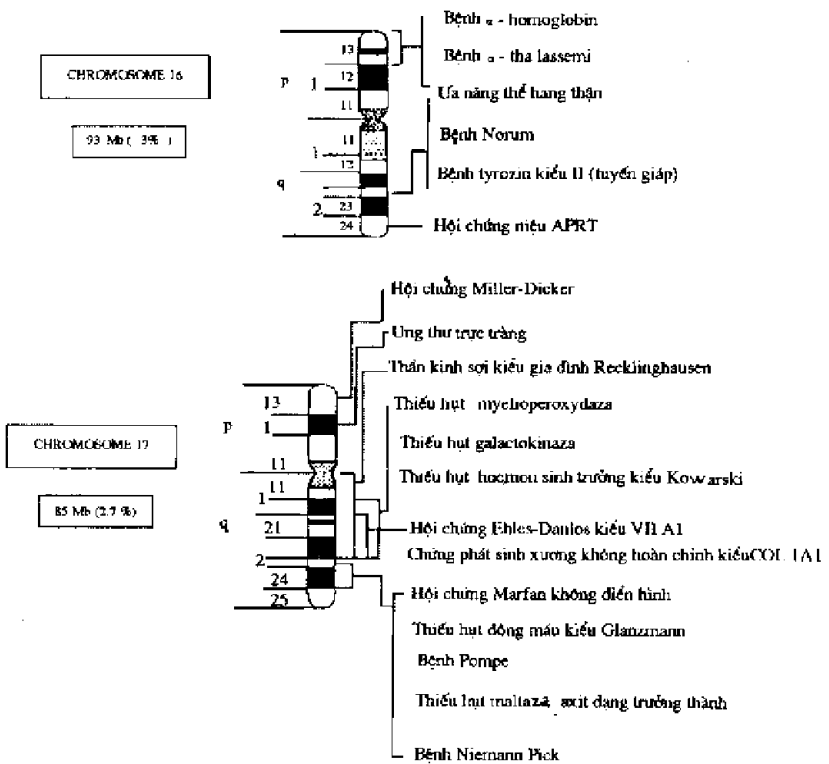
https://nhathuocngocanh.com/



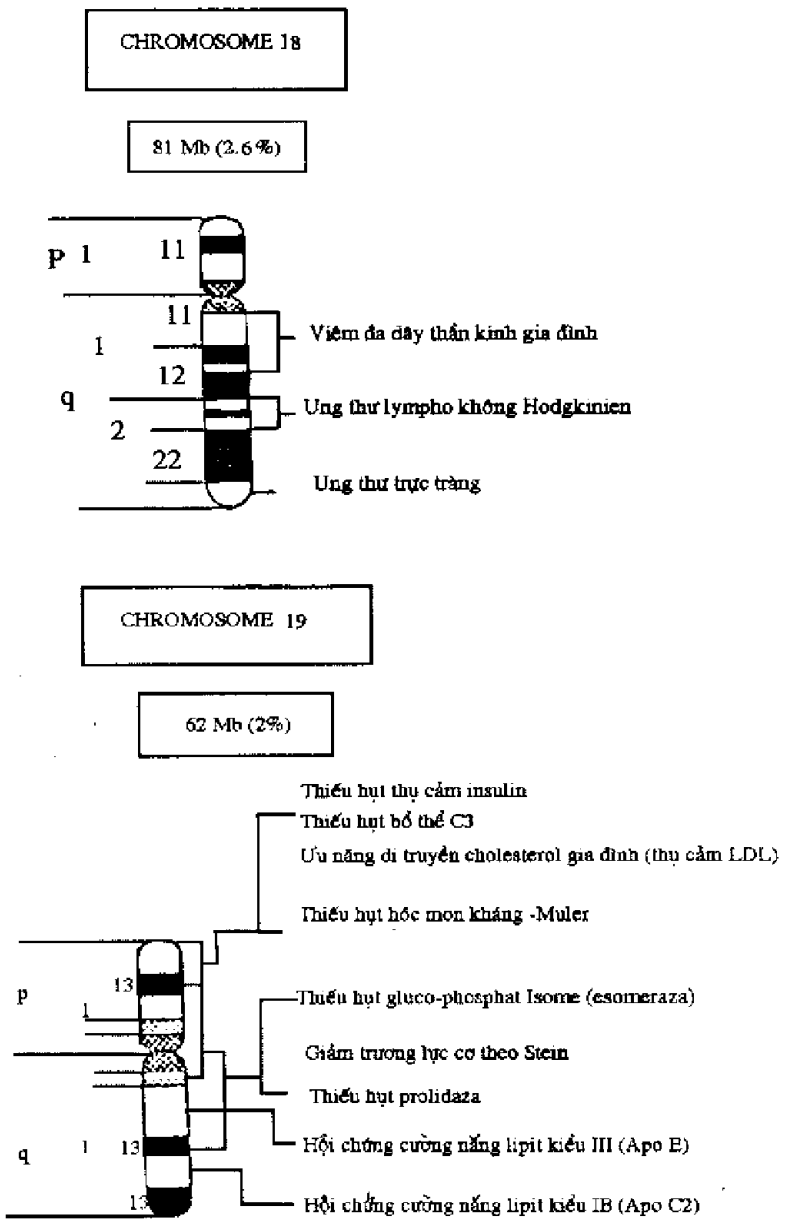
https://nhathuocngocanh.com/



https://nhathuocngocanh.com/



https://nhathuocngocanh.com/



https://nhathuocngocanh.com/

CHROMOSOME 20

67 Mb (2,1%)

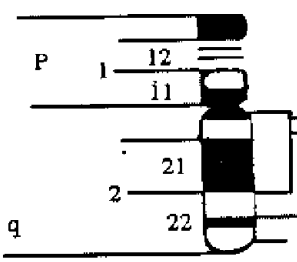
Thiếu hụt tổ hợp miễn dịch

Giả nhược năng cận giáp trạng

Bệnh về galactoza

CHROMOSOME 21

48 Mb (1,5 %)



Bệnh Alzheime

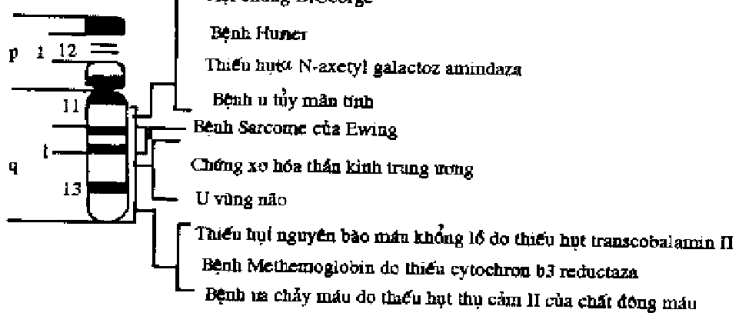
Men cystathion β -synthetaza

Thiếu hụt phospho fructokinaza kiểu gan

https://nhathuocngocanh.com/

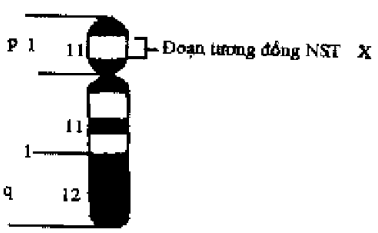
CHROMOSOME 22

52 Mb (1,6%)

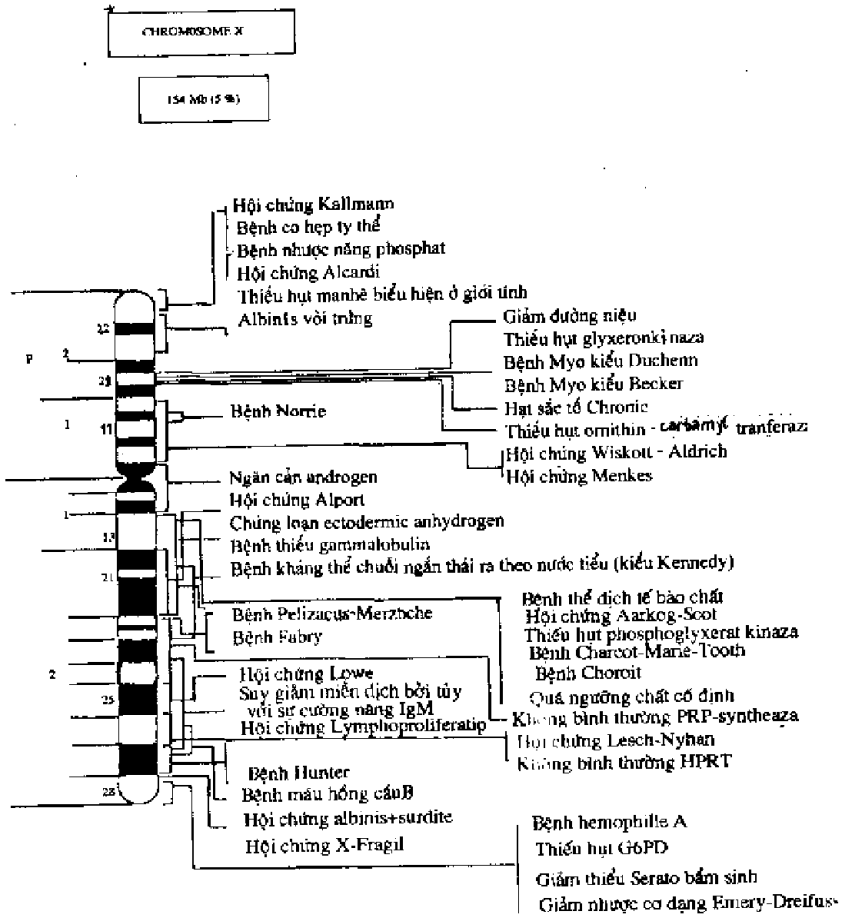


CHROMOSOME Y

53Mb (1,7%)



https://nhathuocngocanh.com/



https://nhathuocngocanh.com/

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1- *Nguyễn Trần Chiến*, 1992
Những cơ sở của di truyền y học. Học viện Quân y.
(Sách tham khảo sau đại học).

2- *Lê Đình Lương, Phan Cự Nhân*, 1997
Cơ sở di truyền học. Nxb Giáo dục.

3- *Lê Duy Thành*, 1995
Di truyền học. Nxb Nông nghiệp - Hà Nội.

4- Chuyên đề di truyền y học,1985.
Nhiều tác giả. Nxb Y học Hà Nội.

5- *Phan Cự Nhân*, 1998
Cơ sở di truyền tập tính. Nxb Đại học Quốc gia Hà Nội.

6- *Antoni Horst*, 1973
Bệnh lý phân tử - Nxb Y học Hà Nội (Tài liệu dịch).

7- *Gordon Edlin*, 1990
Human Genetics: A modern Synthesis.
Jones and Bartlett Publ.

8- *Jorge J.Yunis, M.D.*, 1974
Human chromosome methodology.
Academic press New York and London.

9- *Rooney D.E and Czepulkowski B.H.*, 1992
Human Cytogenetics: A Practical Approach.
Vol.I: Constitutional Analysis, Second Ed.Oxf Univ press.

https://nhathuocngocanh.com/

10- *Rooney D.E. and Czepulkowski B.H.*, 1992
Human Cytogenetics: A Practical Approach.
Vol.II. Malignancy and Acquired Abnormalities,
Analysis Second Oxf Univ press.

11- *Rooney D.E. and Czepulkowski B.H.*, 1994
Human Cytogenetics: Essential Data Series.
Second Ed. Wiley Publ.

12- *Zean Michel Gaut*, 1979
Les applications de la génétique.
Presses Universitaires de France.

13- *Venter. J.C. and al.*, 2001
The sequence of the Human Genome Science. Vol. 291.

14- *Josué Feingold, Marc Fellous, Michel Solignac*, 1998.
Principes de génétique humaine
Hermann éditeurs des Sciences et des arts.

https://nhathuocngocanh.com/

di truyền học người

002052 101178

14.000 VNĐ

8 935048 911051

Giá: 14.000đ