

Di truyền học

GVHD: Ths. Lưu Thị Thanh Tú

Email: ltttu@hcmus.edu.vn

Mục tiêu môn học

1. Nêu được vai trò của di truyền học với các môn học khác và với thực tiễn.
2. Trình bày được sự sinh sản của tế bào nhân sơ và tế bào nhân thật.
3. Phân biệt liên kết gen, hoán vị gen xây dựng bản đồ di truyền.
4. Phân biệt các dạng đột biến cấu trúc nhiễm sắc thể.
5. Trình bày di truyền quần thể và di truyền tiến hóa

Nội dung

Chương I: Giới thiệu về di truyền học.

Chương II: Sự sinh sản của tế bào.

Chương III: Xây dựng bản đồ di truyền và bản đồ vật lý.

Chương IV: Đột biến nhiễm sắc thể.

Chương V: Di truyền quần thể và di truyền tiến hóa.

HÌNH THỨC TÍNH ĐIỂM:

- + Điểm trong lớp: 2 điểm
- + Điểm bài tập về nhà: 1 điểm
- + Điểm giữa kỳ: 2 điểm
- + Điểm cuối kỳ: 5 điểm

HÌNH THỨC THI: TRẮC NGHIỆM

Cách chia nhóm:

Mỗi nhóm tối đa 4 thành viên, ghi tên thành viên vào trong giấy => nộp giáo viên => chia nhóm. Sinh viên ngồi và học tập theo nhóm

- Bài báo cáo mỗi buổi học: ghi đủ tên thành viên nhóm, có ký tên mỗi phần bài đã tham gia viết
- Tất cả thành viên trong nhóm đều phải tham gia giải bài tập.

Nội quy chung:

Sinh viên phải đi học đầy đủ các buổi học, đúng giờ.

Sinh viên vắng hai buổi (có điểm danh) => 3 điểm tại lớp và về nhà không được tính điểm.

Mang tài liệu đầy đủ đến lớp học.

Chương 1: Giới thiệu về di truyền học.

I. TẦM QUAN TRỌNG CỦA DI TRUYỀN.

+ Đối với từng cá thể: mỗi cá thể có một **bộ gen đặc trưng** => quy định **kiểu hình đặc trưng** => tạo ra những cá thể mang những **khác biệt, cá tính**, đặc trưng chỉ có ở riêng mình.



PANTONE 75-9 C



PANTONE 94-5 C



PANTONE 38-8 C



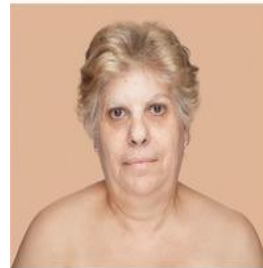
PANTONE 322-1 C



PANTONE 51-5 C



PANTONE 78-6 C



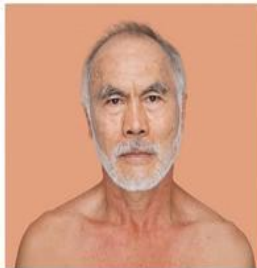
PANTONE 54-7 C



PANTONE 66-3 C



PANTONE 75-8 C



PANTONE 70-5 C



PANTONE 53-7 C



PANTONE 78-7 C



PANTONE 91-9 C



PANTONE 57-8 C



PANTONE 316-6 C



PANTONE 70-6 C



PANTONE 92-9 C



PANTONE 318-3 C



+ **Đôi với xã hội:**

Trong nông nghiệp: di truyền giúp con người chọn, **tạo hàng ngàn giống vật nuôi cây trồng** mang đặc tính có lợi giải quyết nhu cầu sống của toàn xã hội.



Trong ngành dược liệu: Di truyền hiện đại giúp con người sản xuất một lượng **lớn hợp chất bậc hai chữa bệnh** cho con người, đồng thời tạo những vi khuẩn mang gen mới làm sạch môi trường, cải thiện cuộc sống của con người.



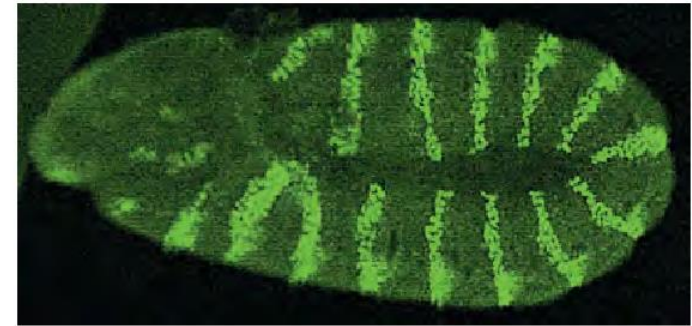
Trong y học: nghiên cứu di truyền => tìm nguyên nhân, cơ chế gây bệnh di truyền => đề xuất phương pháp chẩn đoán, chữa bệnh di truyền => bảo vệ sức khỏe toàn xã hội.



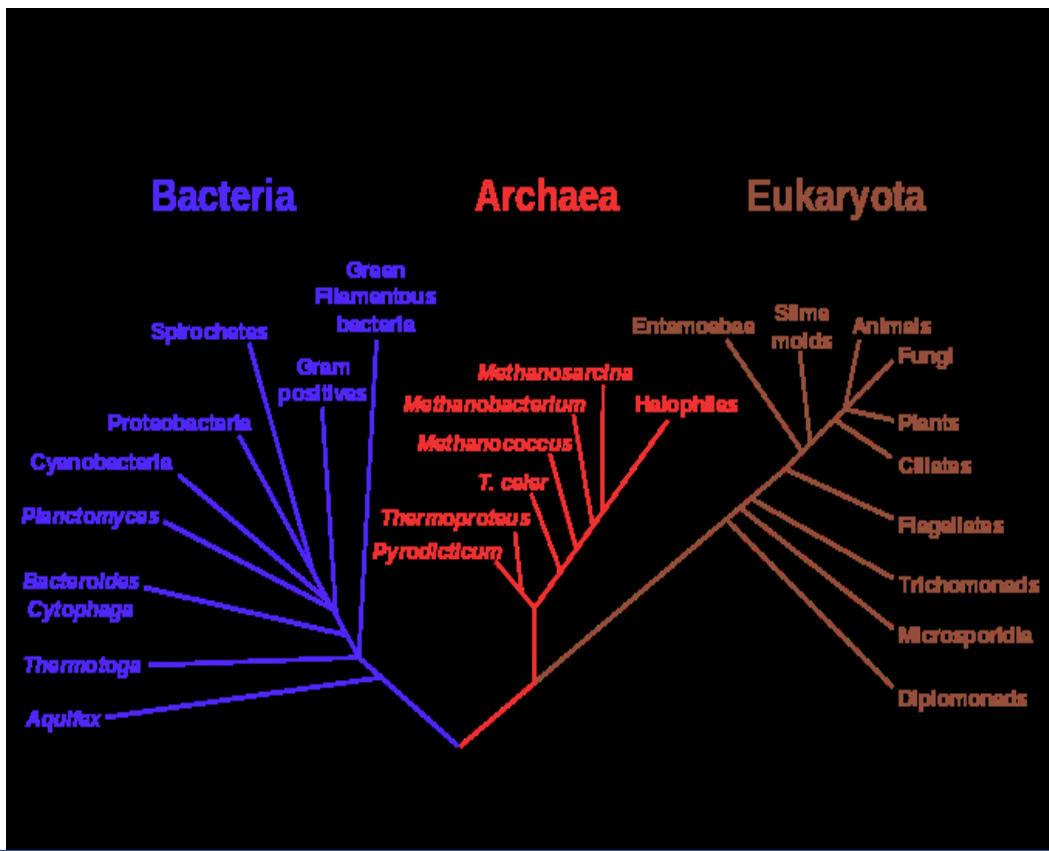
+ **Đối với nghiên cứu sinh học:**

+ Di truyền cung cấp nguyên tắc thống nhất trong sinh học.

+ **Cơ sở khoa học** giải thích cho các môn học khác trong sinh học: sinh học phát triển, phân loại học, phát sinh hình thái, y học.....



1.5 The key to development lies in the regulation of gene expression. This early fruit-fly embryo illustrates the localized expression of the *engrailed* gene, which helps determine the development of body segments in the adult fly. [Stephen Paddock Digital Image Gallery.]



BÀI TẬP 1: 1. Liệt kê các đặc điểm chung của các sinh vật trên sinh giới? Kết luận gì từ các đặc điểm chung này?

2. Tại sao sinh vật trên sinh giới mặc dù có chung nguồn gốc nhưng rất đa dạng.

+ Vai trò của di truyền đối với đa dạng di truyền và tiến hóa của sinh giới:

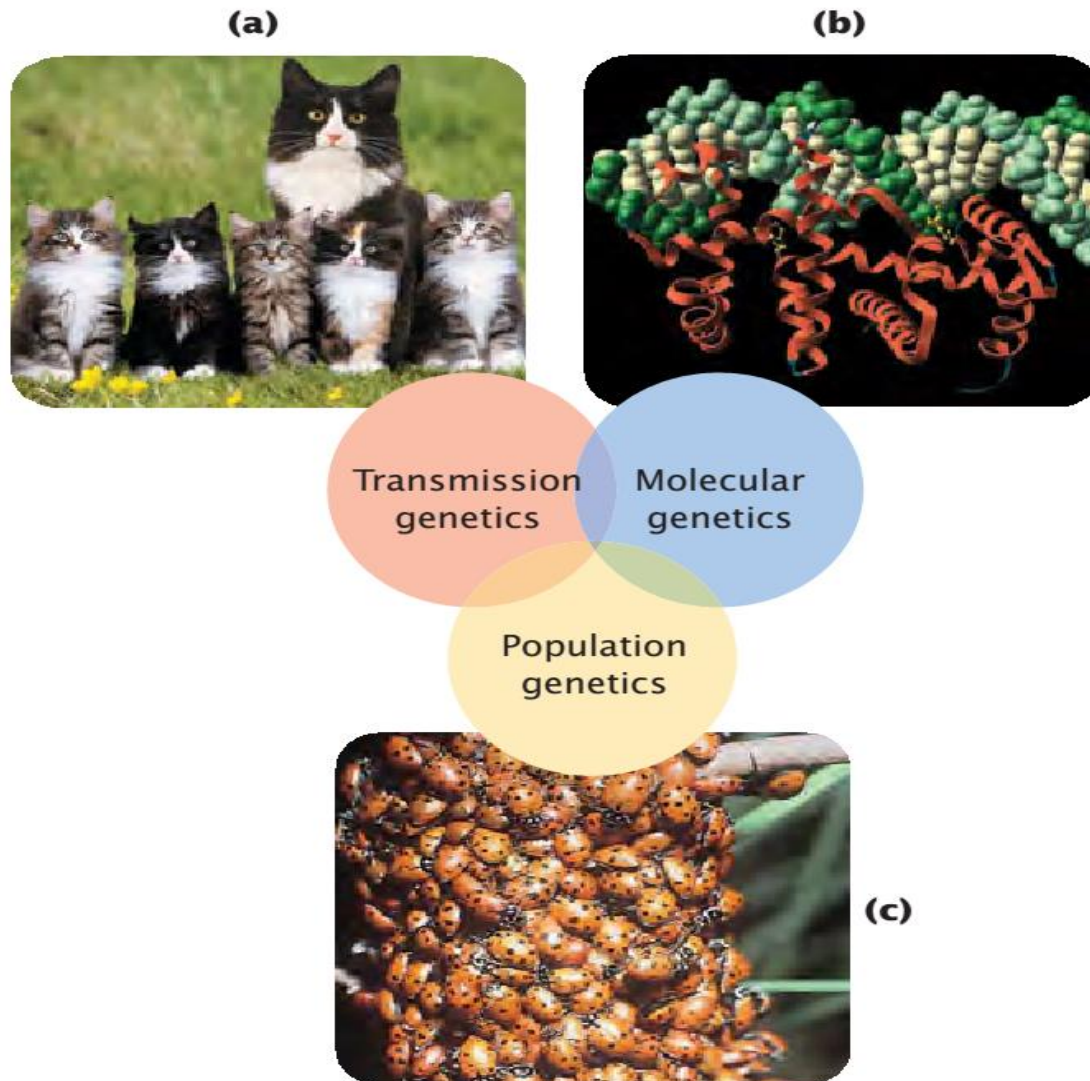
+ Tất cả sinh vật có chung nguồn gốc tổ tiên => dùng **chung hệ thống di truyền**, mã di truyền, quá trình biểu hiện thông tin di truyền
=>

+ Kết quả nghiên cứu sự di truyền của một loài sinh vật có thể dùng để tìm hiểu hệ thống di truyền của loài sinh vật khác.

+ Có thể chuyển gen khác loài và biểu hiện thành protein.

+ Vật liệu di truyền **có thể biến đổi** tạo sự đa dạng di truyền => các **nhân tố tiến hóa** tác động vào sự đa dạng di truyền đó => hình thành những **đặc điểm thích nghi khác nhau** => tạo ra sự đa dạng của sinh giới.

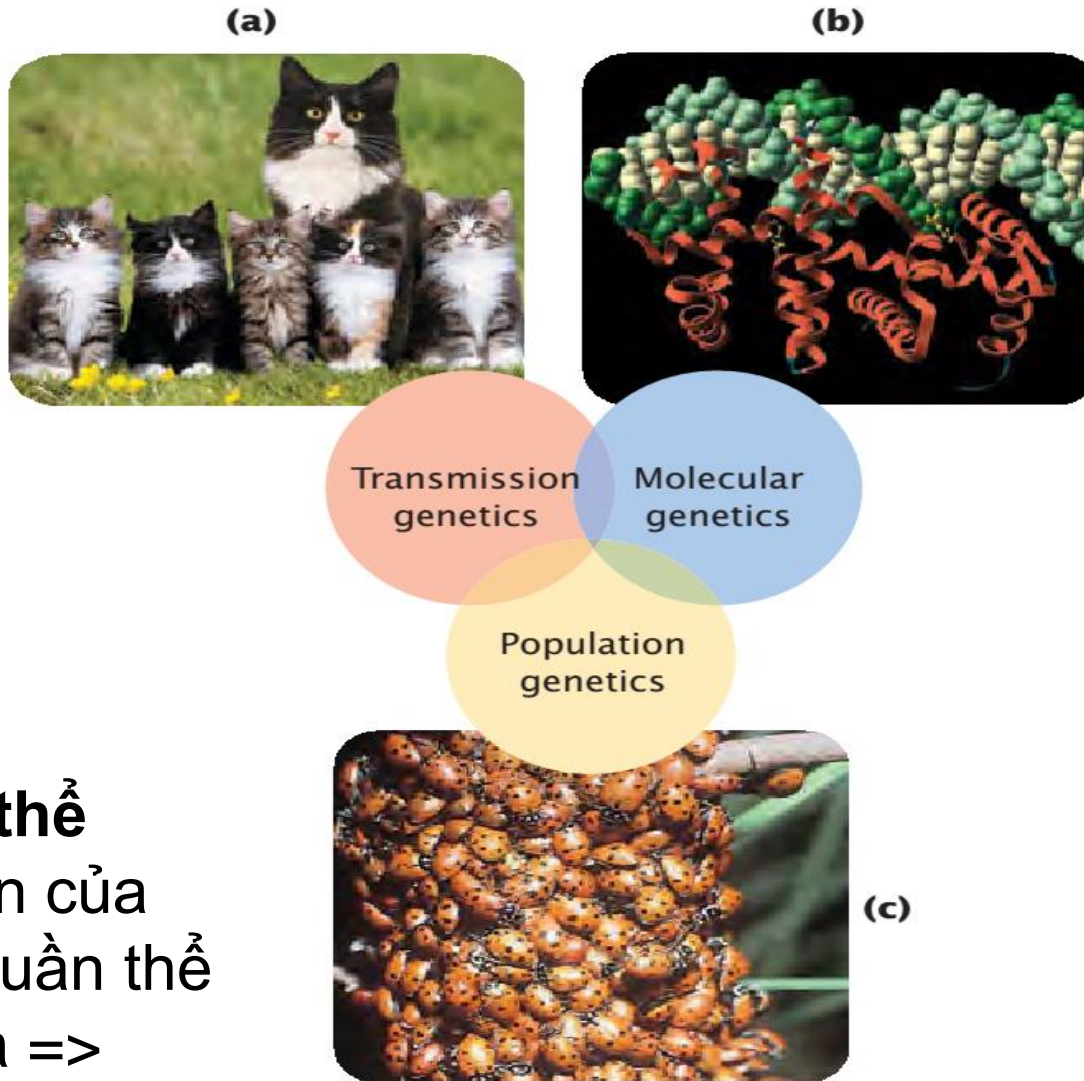
II. Phân loại di truyền học.



Kết luận: việc phân loại chỉ mang tính tương đối, các lĩnh vực thường chồng lấp lên nhau, một số trường hợp người ta phân loại theo một hệ thống khác (di truyền ruồi, di truyền bắp... hoặc di truyền tế bào, di truyền NST....)

1- Di truyền thể hệ.

1. Nghiên cứu NST,
2. sự sắp xếp gen trên NST
3. lập bản đồ gen
4. nghiên cứu các quy luật truyền gen từ thế hệ này qua thế hệ khác.



2- Di truyền phân tử. GEN

3- Di truyền quần thể

1. Cấu trúc di truyền của một nhóm cá thể, quần thể
2. Nhân tố tiến hóa => nghiên cứu tiến hóa.

III. NHỮNG SINH VẬT MÔ HÌNH TRONG NGHIÊN CỨU DI TRUYỀN.

+Một số sinh vật mô hình như:

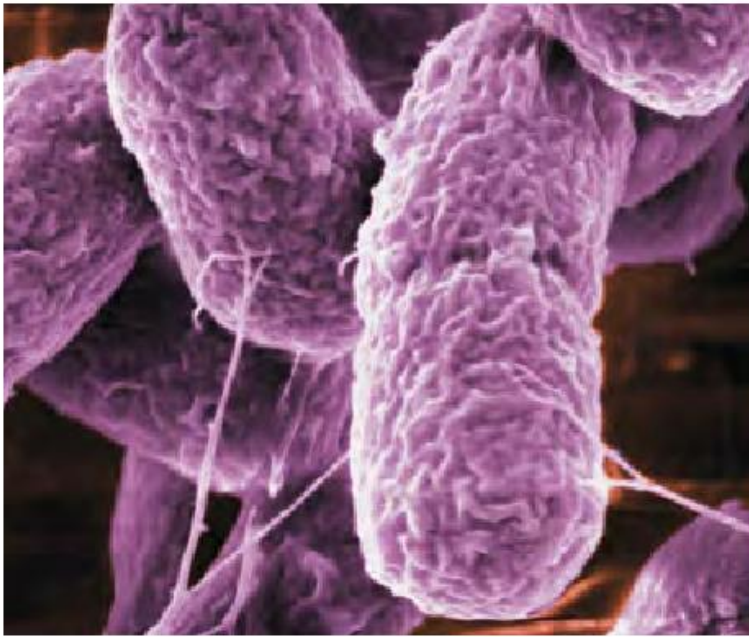
CÂU 2: LIỆT KÊ 10 NHỮNG SINH VẬT MẪU TRONG NGHIÊN CỨU DI TRUYỀN MÀ EM BIẾT, TẠI SAO CHÚNG ĐƯỢC LỰA CHỌN LÀM ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU.

(a)



Drosophila melanogaster
Fruit fly

(b)



Escherichia coli
Bacterium

(c)



Caenorhabditis elegans
Nematode

(d)



Arabidopsis thaliana
Thale-cress plant

(e)



Mus musculus
House mouse

(f)



Saccharomyces cerevisiae
Baker's yeast

Đặc điểm:
Thời gian thế hệ ngắn.
Tạo ra một số lượng lớn
con.

Dễ thích nghi với môi
trường phòng thí nghiệm
Dễ nuôi giá thành rẻ
Kích thước genome nhỏ

CÂU 3: HÃY DỊCH THÔNG TIN TRONG SLIDE VỀ ỨNG
DỤNG CỦA 2 SINH VẬT MẪU.



Escherichia coli

Key organism for studying:

- Transcription, translation, replication, recombination
- Mutation
- Gene regulation
- Recombinant DNA technology

Genetic “Vital Statistics”

Genome size:	4.6 Mb
Chromosomes:	1, circular
Number of genes:	4000
Percentage with human homologs:	8%
Average gene size:	1 kb, no introns
Transposons:	Strain specific, ~ 60 copies per genome
Genome sequenced in:	1997



Saccharomyces cerevisiae

Key organism for studying:

- Genomics
- Systems biology
- Genetic control of cell cycle
- Signal transduction
- Recombination
- Mating type
- Mitochondrial inheritance
- Gene interaction; two-hybrid

Genetic “Vital Statistics”

Genome size:	12 Mb
Chromosomes:	$n = 16$
Number of genes:	6000
Percentage with human homologs:	25%
Average gene size:	1.5 kb, 0.03 intron/gene
Transposons:	Small proportion of DNA
Genome sequenced in:	1996



Neurospora crassa

Key organism for studying:

- Genetics of metabolism and uptake
- Genetics of crossing over and meiosis
- Fungal cytogenetics
- Polar growth
- Circadian rhythms
- Interactions between nucleus and mitochondria

Genetic “Vital Statistics”

Genome size:	43 Mb
Chromosomes:	7 autosomes ($n = 7$)
Number of genes:	10,000
Percentage with human homologs:	6%
Average gene size:	1.7 kb, 1.7 introns/gene
Transposons:	rare
Genome sequenced in:	2003



Arabidopsis thaliana

Key organism for studying:

- Development
- Gene expression and regulation
- Plant genomics

Genetic “Vital Statistics”

Genome size:	125 Mb
Chromosomes:	diploid, 5 autosomes ($2n = 10$)
Number of genes:	25,000
Percentage with human homologs:	18%
Average gene size:	2 kb, 4 introns/gene
Transposons:	10% of the genome
Genome sequenced in:	2000

Caenorhabditis elegans

Key organism for studying:

- Development
- Behavior
- Nerves and muscles
- Aging

Genetic “Vital Statistics”

Genome size:	97 Mb
Chromosomes:	5 autosomes ($2n = 10$), X chromosome
Number of genes:	19,000
Percentage with human homologs:	25%
Average gene size:	5 kb, 5 exons/gene
Transposons:	Several types, active in some strains
Genome sequenced in:	1998

Drosophila melanogaster

Key organism for studying:

- Transmission genetics
- Cytogenetics
- Development
- Population genetics
- Evolution

Genetic “Vital Statistics”

Genome size:	180 Mb
Chromosomes:	Diploid, 3 autosomes, X and Y ($2n = 8$)
Number of genes:	13,000
Percentage with human homologs:	~ 50%
Average gene size:	3 kb, 4 exons/gene
Transposons:	<i>P</i> elements, among others
Genome sequenced in:	2000



Mus musculus

Key organism for studying:

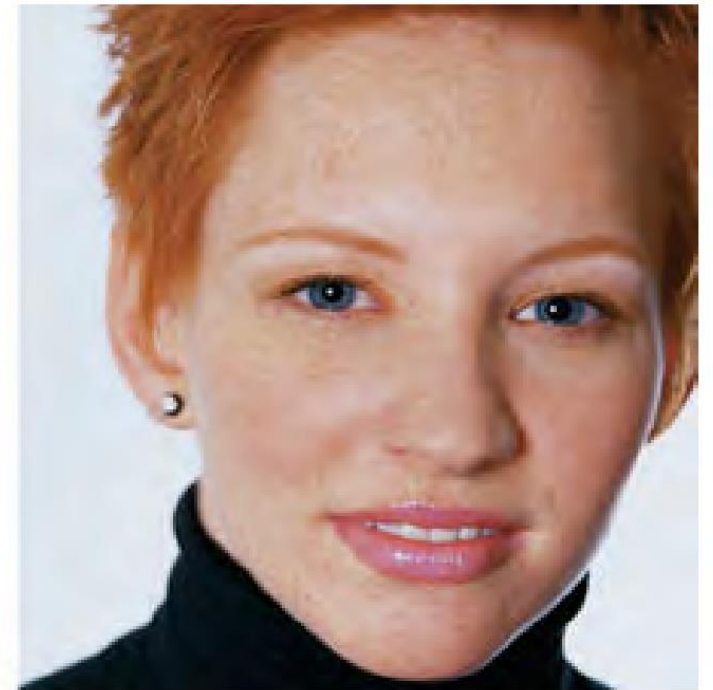
- Human disease
- Mutation
- Development
- Coat color
- Immunology

Genetic “Vital Statistics”

Genome size:	2600 Mb
Chromosomes:	19 autosomes, X and Y ($2n = 40$)
Number of genes:	30,000
Percentage with human homologs:	99%
Average gene size:	40 kb, 8.3 exons/gene
Transposons:	Source of 38% of genome
Genome sequenced in:	2002

**Phân tích ví dụ: ứng dụng sinh vật mô
hình để nghiên cứu alen người**

(a)



(b)



Normal zebrafish



Golden mutant

- **Mục tiêu:** xác định gen quy định màu sắc da khác nhau ở người
- **Đối tượng:** cá zebra fish: động vật có xương, sinh sản nhiều con, dễ nuôi, mang đột biến Golden (đốm sắc tố melanosomes ít, nhỏ, lượng melanin giảm).
- **Nghiên cứu:** phân lập, tạo dòng gen=> lập trình tự gen Golden ở cá => tìm thấy gen mã hóa cho protein tham gia thu calcium vào thể melanosomes.
- Dùng **trình tự gen golden** ở cá => tìm trên **database** ở người => tìm ra gen tương tự ở người SLC24A5, mã hóa protein có chức năng tương tự.
- Phân tích quần thể người châu âu có tần số alen này cao, người châu á tần số alen này rất thấp chủ yếu mang những alen khác.

IV. Lịch sử nghiên cứu di truyền học.

1. Con người đã hiểu biết và sử dụng di truyền từ **rất sớm.**



1. Con người thuần hóa giống vật nuôi và cây trồng cách đây **10.000 – đến 12.000 năm.**

Những sinh vật được thuần hóa đầu tiên: lúa mì, đậu, chó dê cừu.

IV. Lịch sử nghiên cứu di truyền học.

1. Con người đã hiểu biết và sử dụng di truyền từ **rất sớm.**

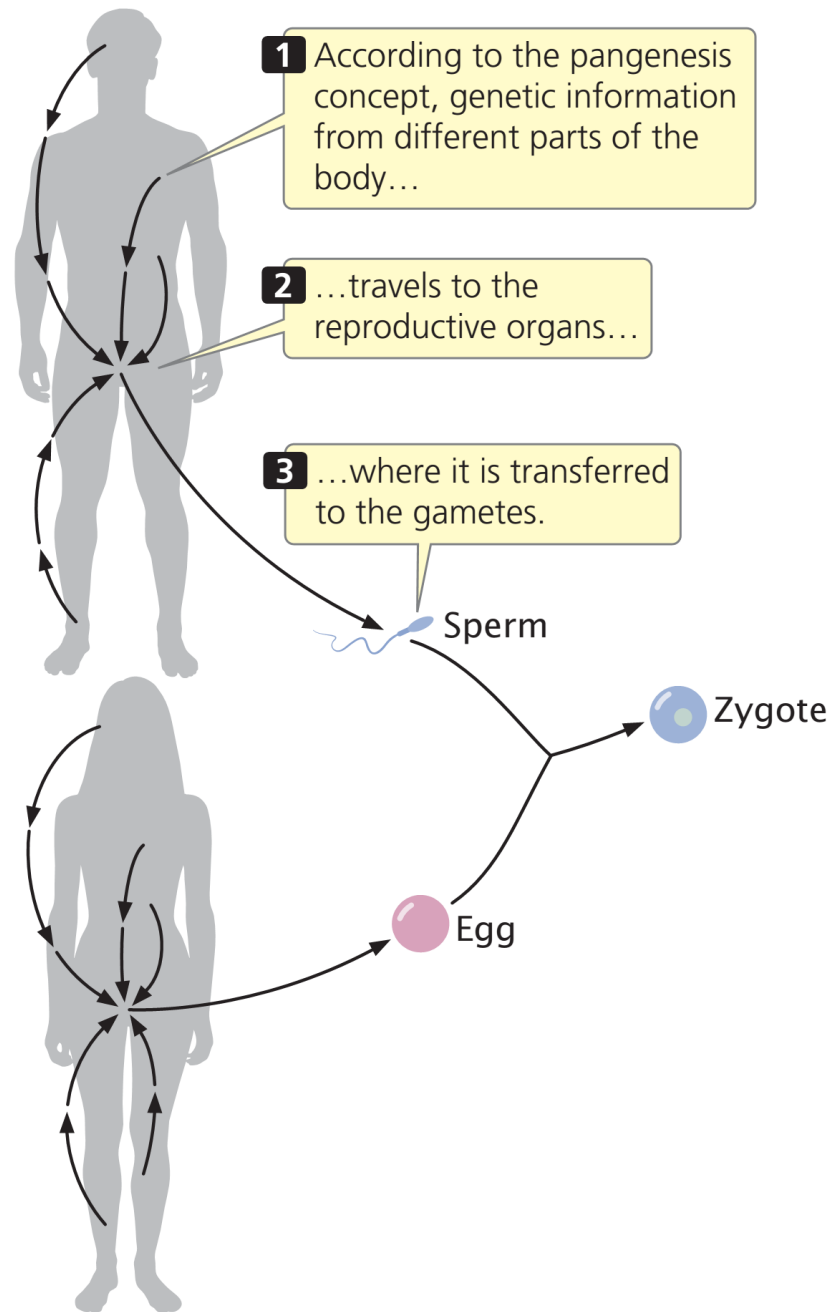


10.000 – đến 12.000 năm.

- **Cách đây 4000 năm:** Dùng **di truyền** tạo các **giống cọ khác nhau** về hình dạng quả, màu sắc, hương vị....
- **Cách đây 2000 năm:** hiểu biết về di truyền bệnh, theo kinh thánh đạo **Hindu** cho rằng **những tính trạng được di truyền từ cha**, hai anh em sinh đôi **khác nhau** nguyên nhân từ mẹ.
- **Cách đây 1000 năm:** sách kinh thánh Tumaud có những hiểu biết đáng kể về bệnh máu khó đông:
 - Người mẹ - có con trai chết vì mất máu khi cắt bao quy đầu => những đứa con trai sau của bà, và những người cháu trai của chị bà không nên cắt bao quy đầu.
 - Những hiểu biết này chính xác về sự di truyền của bệnh máu khó đông.
- **Thuyết mầm** của người Ai cập cổ đại.

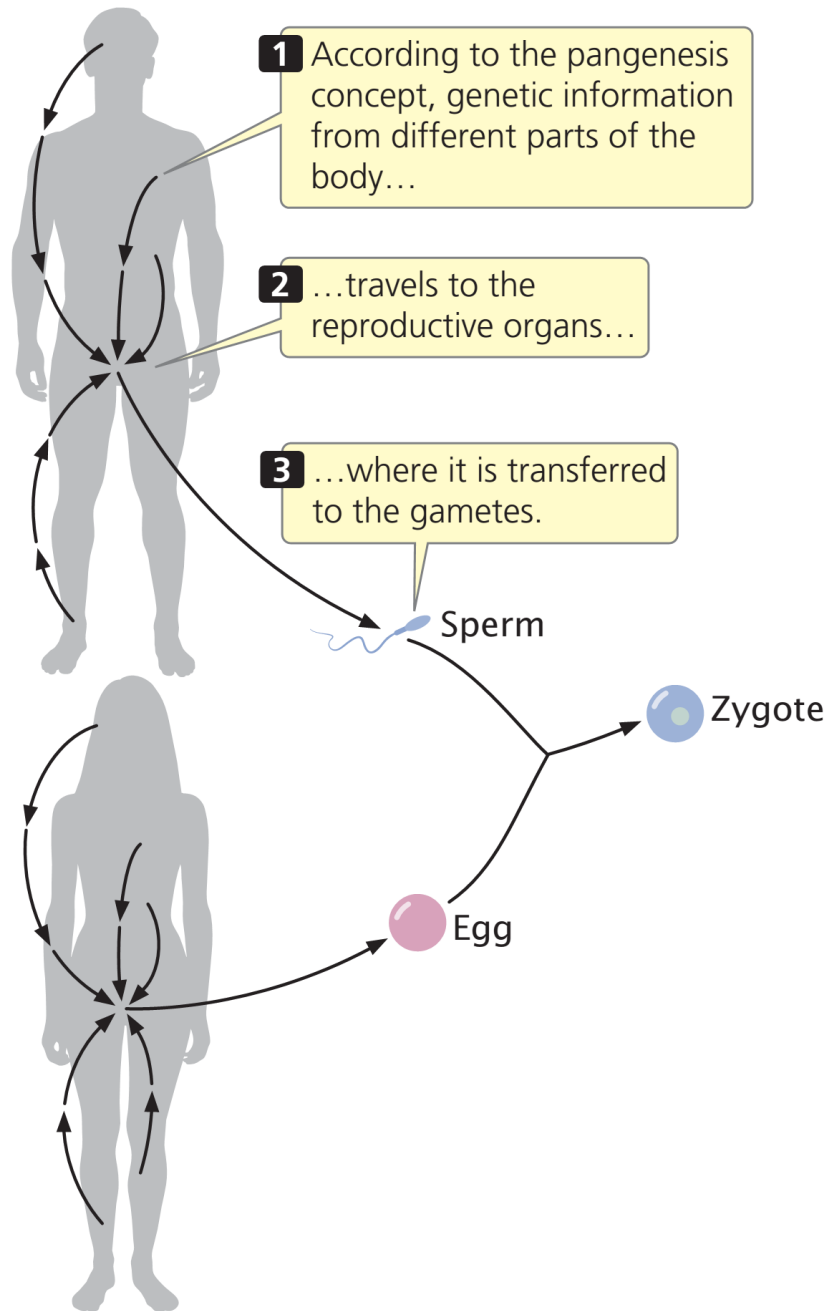
- Cách đây 4000 năm: **giống cọ khác nhau**
- Cách đây 2000 năm: hiểu biết về di truyền bệnh
- Cách đây 1000 năm: Tumaud: bệnh máu khó đông
- Thuyết mầm của người Ai cập cổ đại.

(a) Pangenesis concept



Những mầm sinh nằm ở các cơ quan khác nhau của cơ thể => di chuyển đến cơ quan sinh sản => chuyển đến phôi tại thời điểm thụ thai => biểu hiện đặc điểm của con. Mặc dù thuyết này sai nhưng vẫn được biết rộng rãi trong xã hội mãi đến năm 1800s.

(a) Pangenesis concept



Những mầm sinh
=> cơ quan sinh
sản => phôi =>
biểu hiện con.

- Từ thuyết mầm các nhà khoa học đưa ra khái niệm **sự di truyền của những tính trạng học được**.
 - Những tính trạng mà con người có được do học tập và rèn luyện trong suốt cuộc sống của mình => có thể di truyền xuống cho con cháu của họ.
- Những người La mã cổ đại: không biết nhiều về di truyền => bằng cách lai tạo thử nghiệm và đúng sai => họ đã tạo được nhiều giống vật nuôi và cây trồng.
- Năm 1500s sự ra đời của kính hiển vi => 1665 Robert Hooke phát hiện ra tế bào, từ đó đưa ra thuyết tiền định.

Thuyết mầm : sự di truyền của những tính trạng học được.

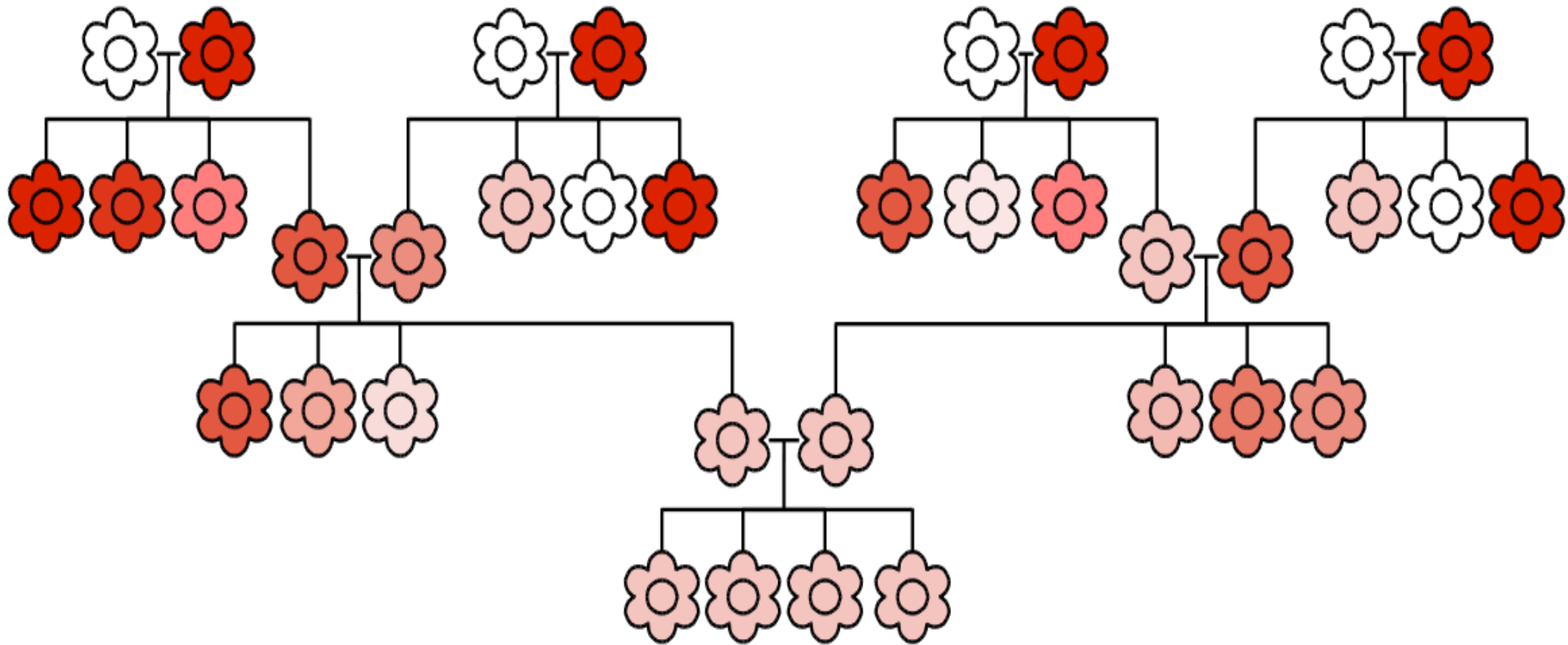
- Tính trạng do học tập và rèn luyện => có thể di truyền con cháu.
- Những người La mã cổ đại: lai tạo thử nghiệm và đúng sai => nhiều giống vật nuôi và cây trồng.
- Năm 1500s sự ra đời của kính hiển vi => 1665 Robert Hooke phát hiện ra tế bào => thuyết tiền định.



Trong trứng và tinh trùng
tồn tại sẵn một cơ thể
nhỏ bé => trong quá trình
phát triển cơ thể này chỉ
cần lớn lên thành cơ thể
hoàn chỉnh. => tất cả các
tính trạng chỉ được di
truyền từ 1 bên bố hoặc
mẹ.

- **Thuyết hòa trộn:**

- Con là do **sự hòa trộn các tính trạng** từ bố mẹ, con sẽ biểu hiện tính trạng trung gian.
- Vật liệu di truyền hòa trộn vào nhau và **không thể tách ra được nữa** => càng về sau các cá thể trong quần thể sẽ **càng giống nhau**.
- Một số tính trạng có thể đúng nhưng sai trong hầu hết các trường hợp.



Bài tập: Quan sát hình vẽ, em có nhận xét gì về sự di truyền của tính trạng màu hoa qua các thế hệ. Hậu quả của kiểu di truyền này? 5 phút

2. Sự ra đời của môn di truyền học.

- **1676: Nehemiah Grew:** thực vật sinh sản hữu tính
- **1833:** Robert Brown mô tả nhân tế bào.
- **1839:** Matthias Jacob Schleiden, Theodor Schwam **thuyết tế bào**

Bài tập:

Vẽ sơ đồ mô tả mốc thời gian quan trọng trong lịch sử phát triển của ngành di truyền học (5 phút). Từ 1676 => 1910 (slide 61). => 1993 (slide 90)



**-1676: Nehemiah
Grew: thực vật sinh
sản hữu tính**

– Robert Brown

- Saw central structure in plant cells, called this structure a nucleus





Virchow

Theodor Schwann Matthias Jakob Schleiden Rudolf Virchow

In 1839, Schwann and Schleiden suggested that cells were the basic unit of life.

In 1858, Rudolf Virchow concluded that all cells come from pre-existing cells, thus completing the classical cell theory.

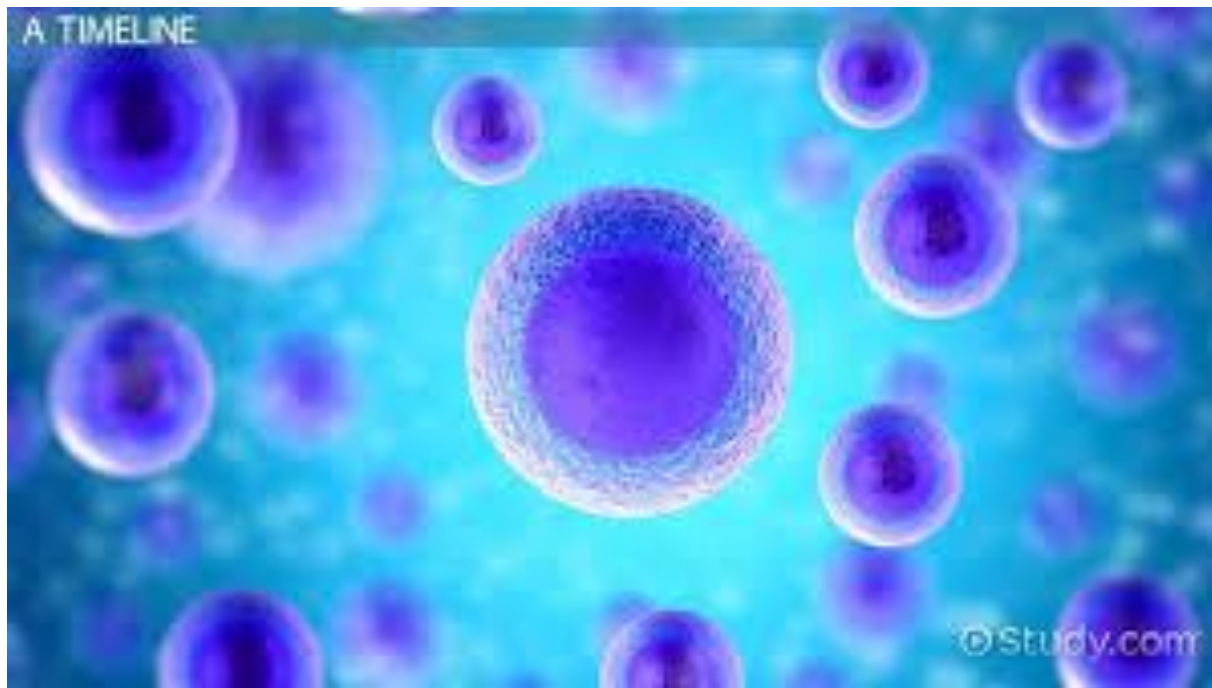
Theodor Schwann, Matthias Jakob Schleiden, and Rudolf Virchow are credited with developing cell theory.



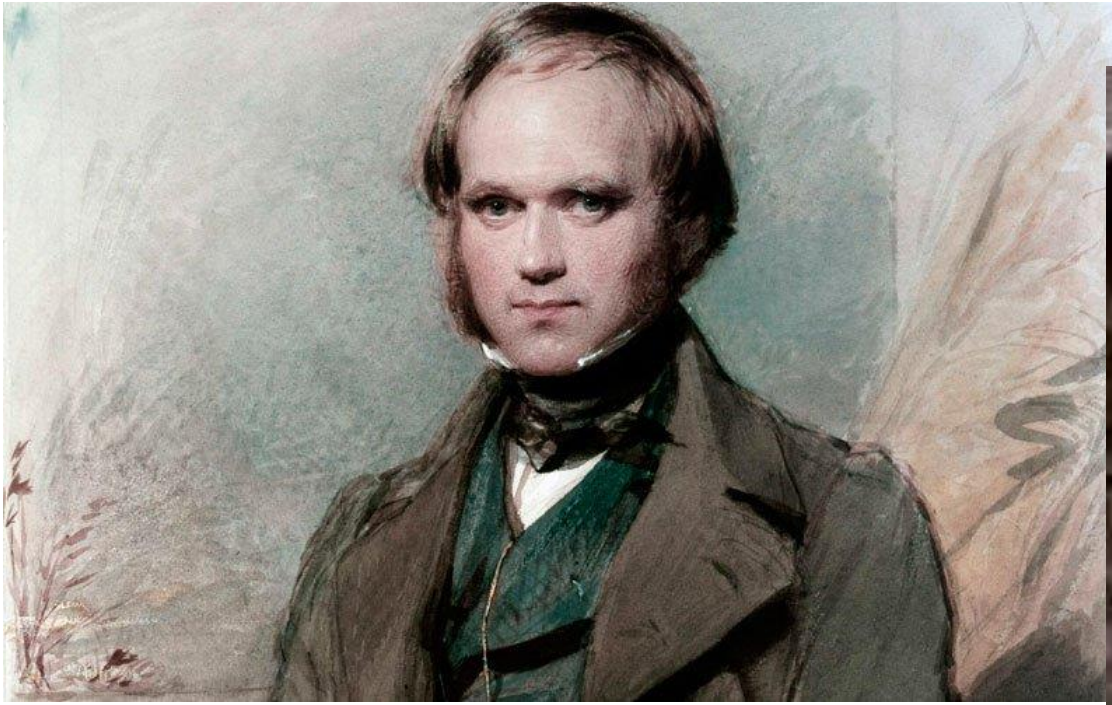
Schwann



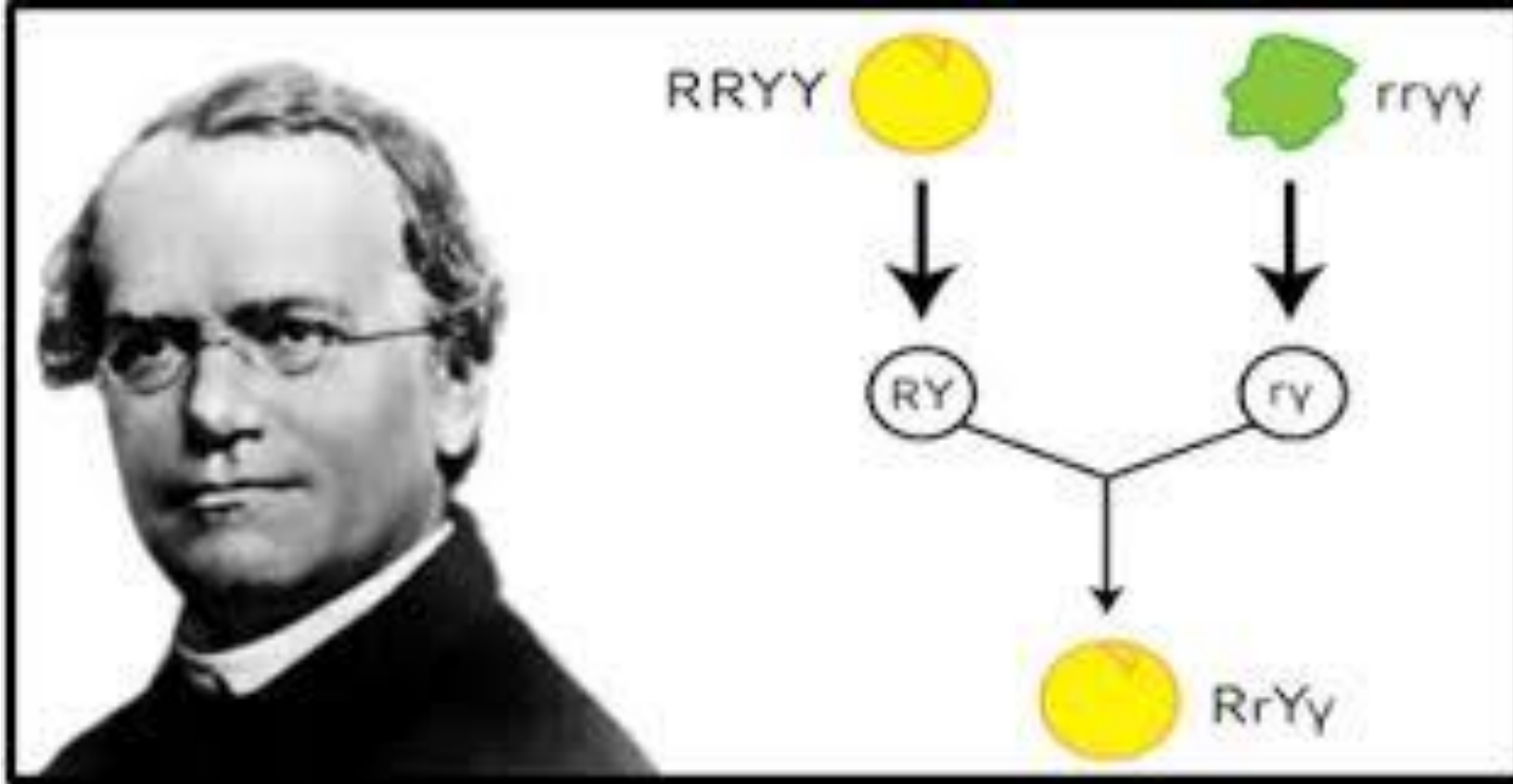
Schleiden



1. Tất cả các sinh vật đều được **cấu tạo từ tế bào.**
2. Tế bào chỉ được **sinh ra từ tế bào** trước đó.
3. Tế bào là **đơn vị cấu trúc và chức năng** của sự sống



-1959: Charles Darwin: công bố nguồn gốc các loài, cho rằng di truyền quan trọng trong tiến hóa, xây dựng phép lai ở nhiều loài chim bồ câu, tuy nhiên ông chưa hiểu rõ bản chất và cơ chế của di truyền.



-1866: Gregor Mendel: Công bố quy luật di truyền phân li và phân li độc lập, nhưng không được các nhà khoa học khi đó chấp nhận nhiều

Quy luật phân li và phân li độc lập của Gregor Mendel.

Quy luật phân li:

- Tính trạng do **một cặp alen quy định**,
- Trong tế bào các alen tồn tại **riêng lẻ không hòa trộn** vào nhau.
- Trong quá trình giảm phân, **các alen phân li đồng đều** về các giao tử.
- Trong thụ tinh, các alen **tổ hợp tự do** hình thành hợp tử.

Genes exist in different versions called alleles.

One allele encodes round seeds...

Allele *R*



Bài tập: Vẽ hình, dịch thông tin trong slide mô tả cơ sở tế bào học của quy luật phân li (10 phút).

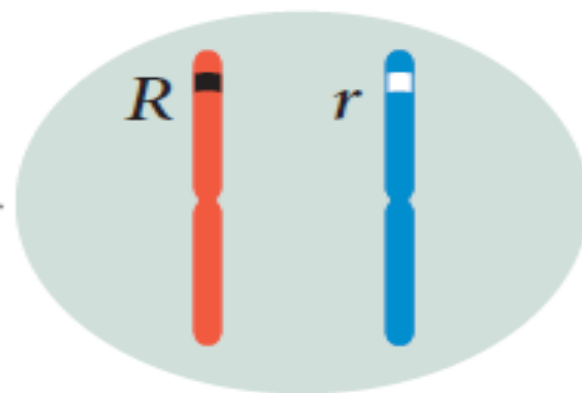
...and a different allele encodes wrinkled seeds.

Allele *r*



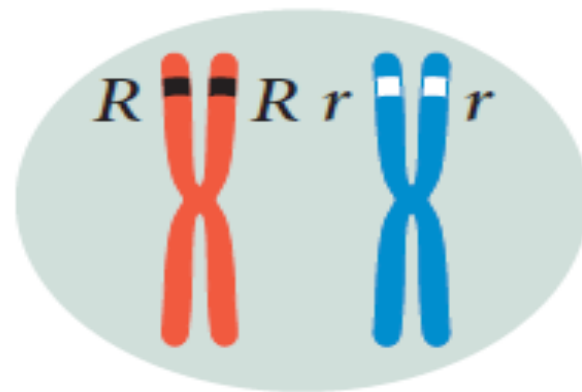
Different alleles for a particular gene occupy the same locus on homologous chromosomes.

1 The two alleles of genotype Rr are located on homologous chromosomes,...



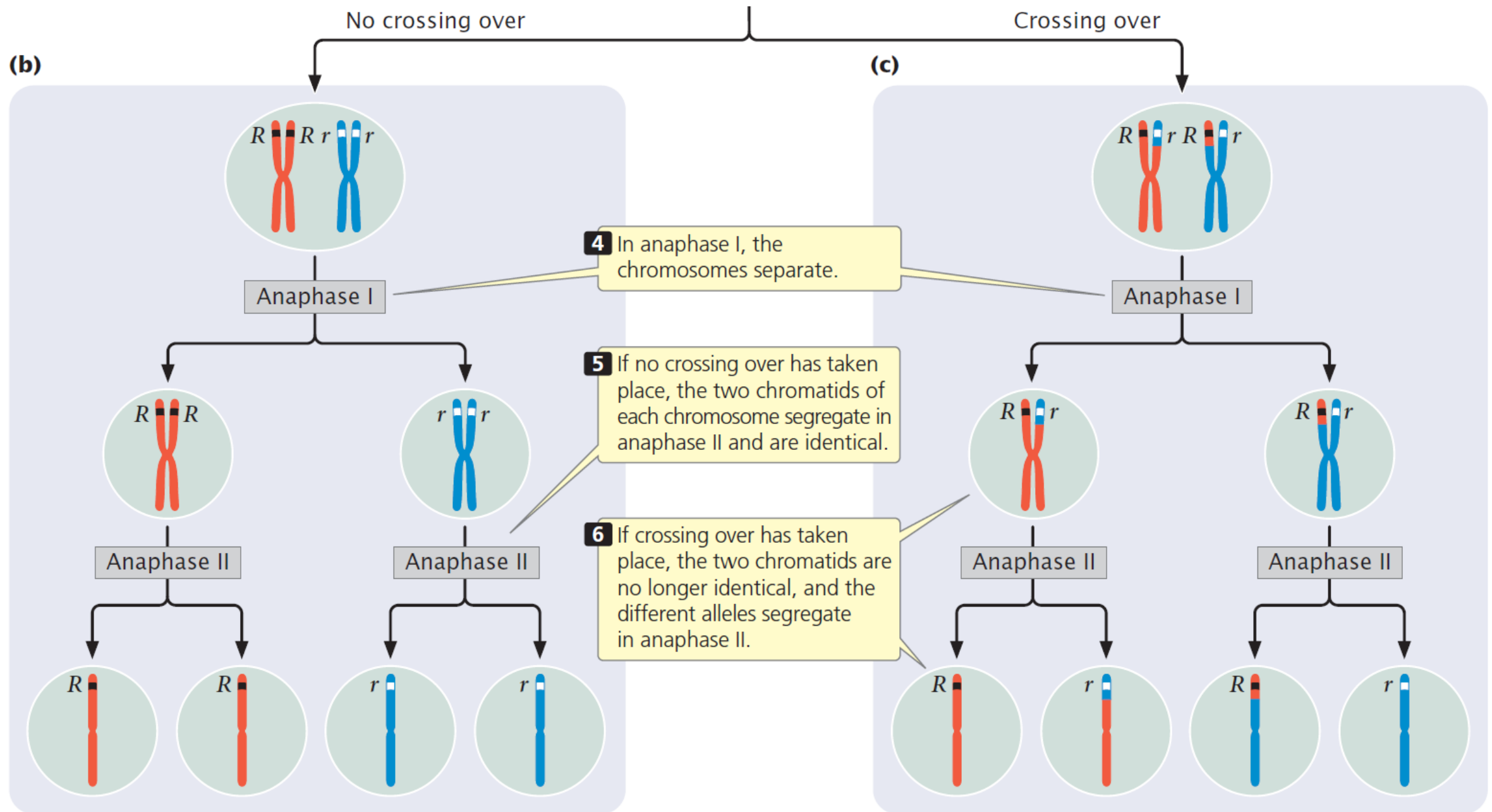
2 ...which replicate in the S phase of meiosis.

Chromosome replication



3 In prophase I of meiosis, crossing over may or may not take place.

Prophase I



3.6 Segregation results from the separation of homologous chromosomes in meiosis.

Bài tập. Tính trạng màu hoa do 1 cặp gen có hai alen quy định. Alen A hoa đỏ > alen a quy định hoa trắng. Hãy xác định tỷ lệ kiểu gen và tỷ lệ kiểu hình trong các phép lai sau:

- | | |
|-------------|-------------|
| 1. Aa x Aa. | 2. Aa x aa. |
| 3. AA x aa. | 4. aa x aa. |
| 5. AA x Aa. | 6. AA x AA. |

Ứng dụng quy luật phân li để dự đoán xác suất gây bệnh

(a) The multiplication rule

Roll 1

- 1 If you roll a die,...
- 2 ...in a large number of sample rolls, on average, one out of six times you will obtain a four;...
- 3 ...so the probability of obtaining a four in any roll is $1/6$.

Roll 2

- 4 If you roll the die again,...
- 5 ...your probability of getting four is again $1/6$;...
- 6 ...so the probability of getting a four on two sequential rolls is $1/6 \times 1/6 = 1/36$.

(b) The addition rule

- 1 If you roll a die,...
- 2 ...on average, one out of six times you'll get a three...
- 3 ...and one out of six times you'll get a four.
- 4 That is, the probability of getting either a three or a four is $1/6 + 1/6 = 2/6 = 1/3$.

Bài tập: Một gia đình có cha mẹ bình thường nhưng sinh người con đầu lòng bị bạch tạng.

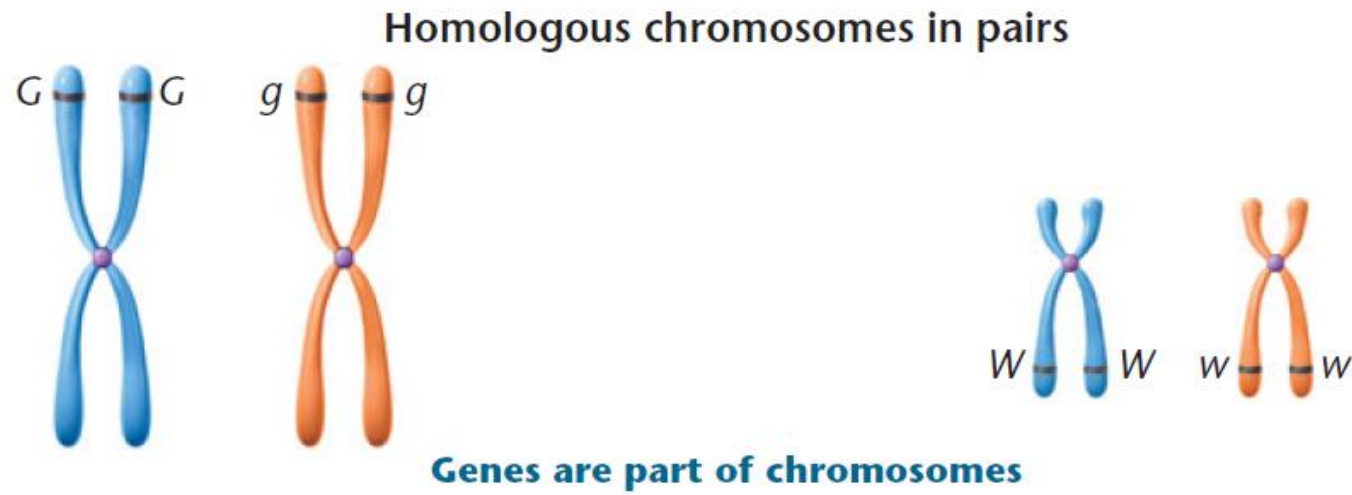
- a. Tìm xác suất cặp vợ chồng sinh người con thứ hai là con trai, bị bệnh bạch tạng.
- b. Tìm xác suất cặp vợ chồng sinh hai người con tiếp theo trong đó 1 người bình thường và 1 người bị bệnh bạch tạng.
- c. Tìm xác suất cặp vợ chồng này sinh ba người con trong đó có 2 người con bình thường và 1 người con bị bệnh.

- Quy luật phân li độc lập.

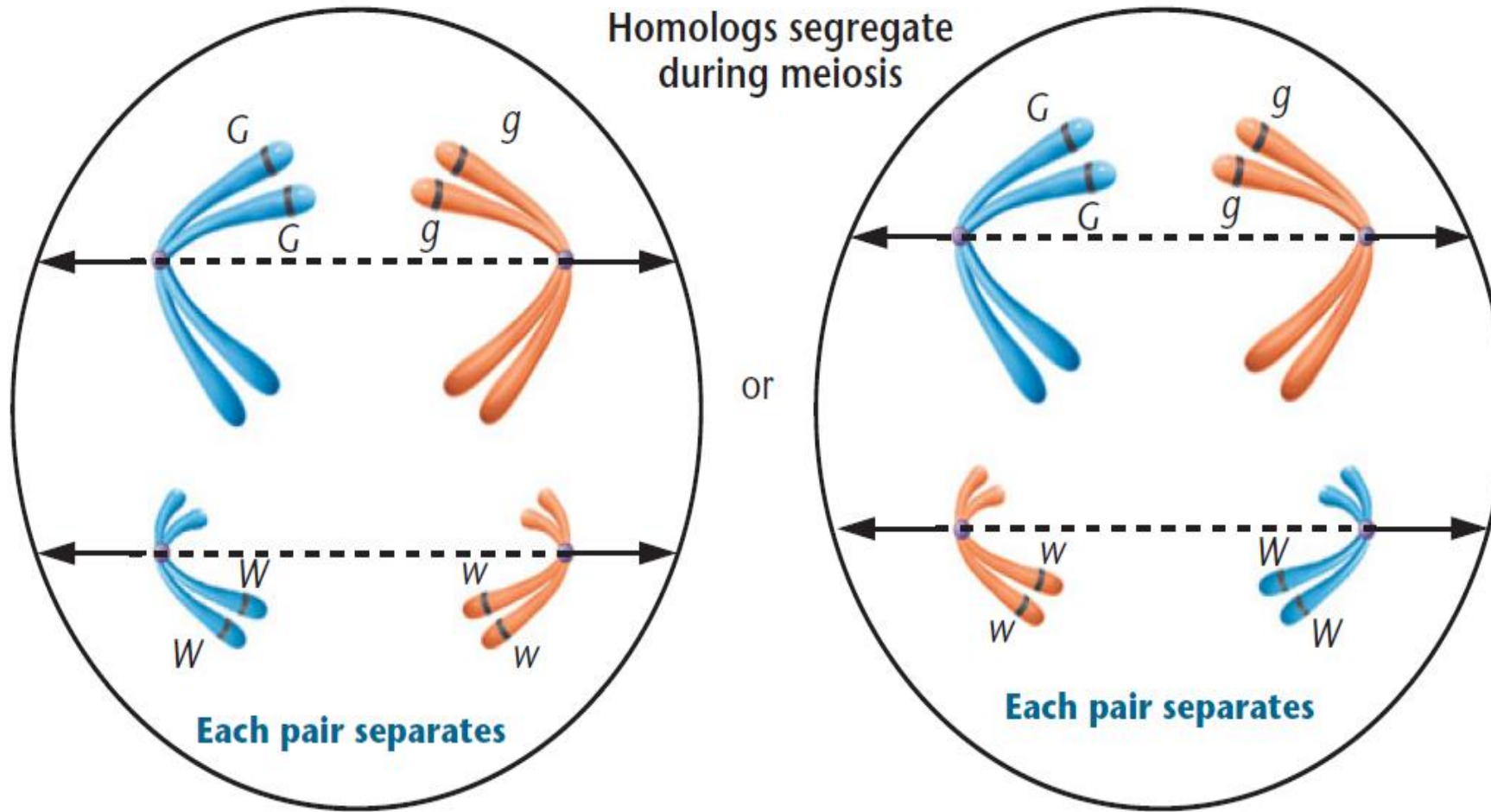
Khi lai P thuần chủng khác nhau về hai hoặc nhiều cặp tính trạng tương phản. Thì sự phân li của cặp tính trạng này, độc lập với sự phân li của cặp tính trạng kia.

- Điều kiện: Khi mỗi tính trạng tuân theo quy luật phân li
- Các gen quy định tính trạng nằm trên các nhiễm sắc thể khác nhau.

(a) Unit factors in pairs (first meiotic prophase)

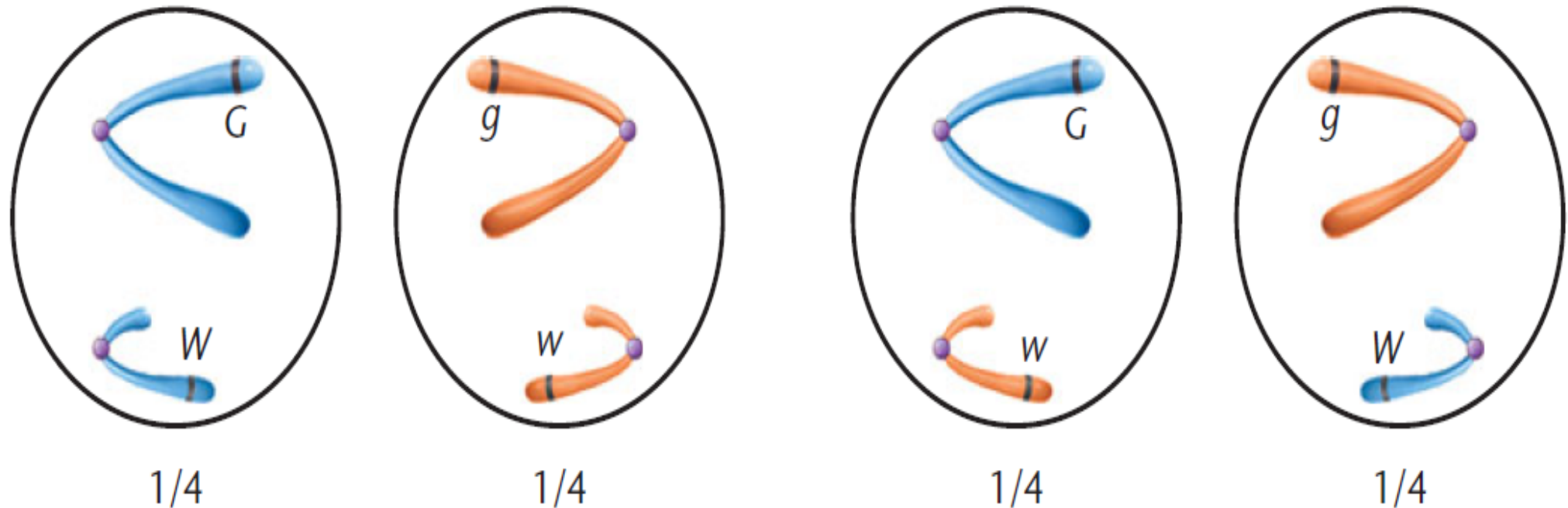


(b) Segregation of unit factors during gamete formation (first meiotic anaphase)

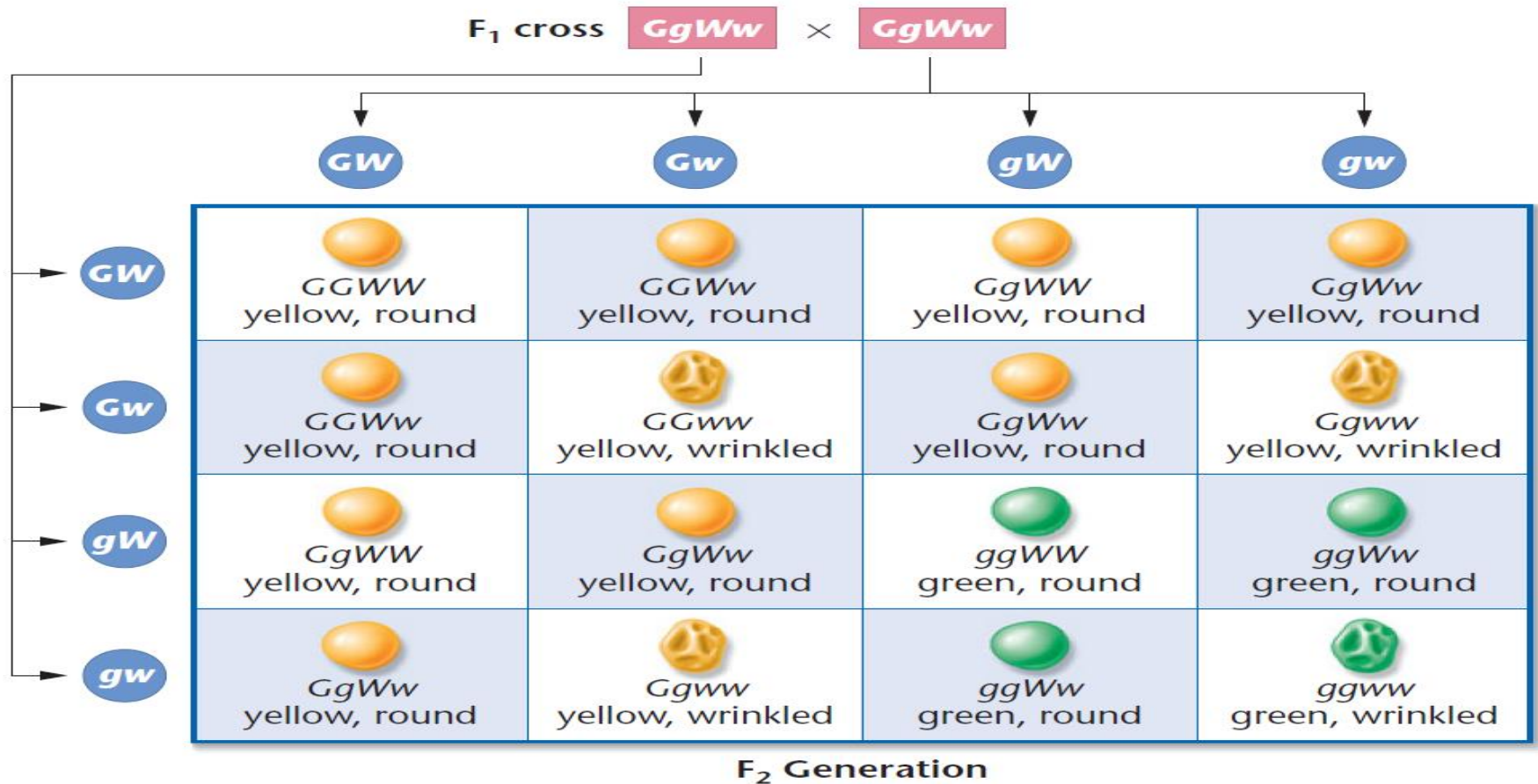


(c) Independent assortment of segregating unit factors (following many meiotic events)

Nonhomologous chromosomes assort independently



All possible gametic combinations are formed with equal probability



Bài tập. Ở một loài thực vật, gen A quy định hoa đỏ trội hoàn toàn so với a quy định hoa trắng, gen B quy định thân cao trội hoàn toàn so với gen b quy định thân thấp. Các gen nằm trên các nhiễm sắc thể khác nhau. Hãy xác định TLKG và TLKH trong các phép lai sau

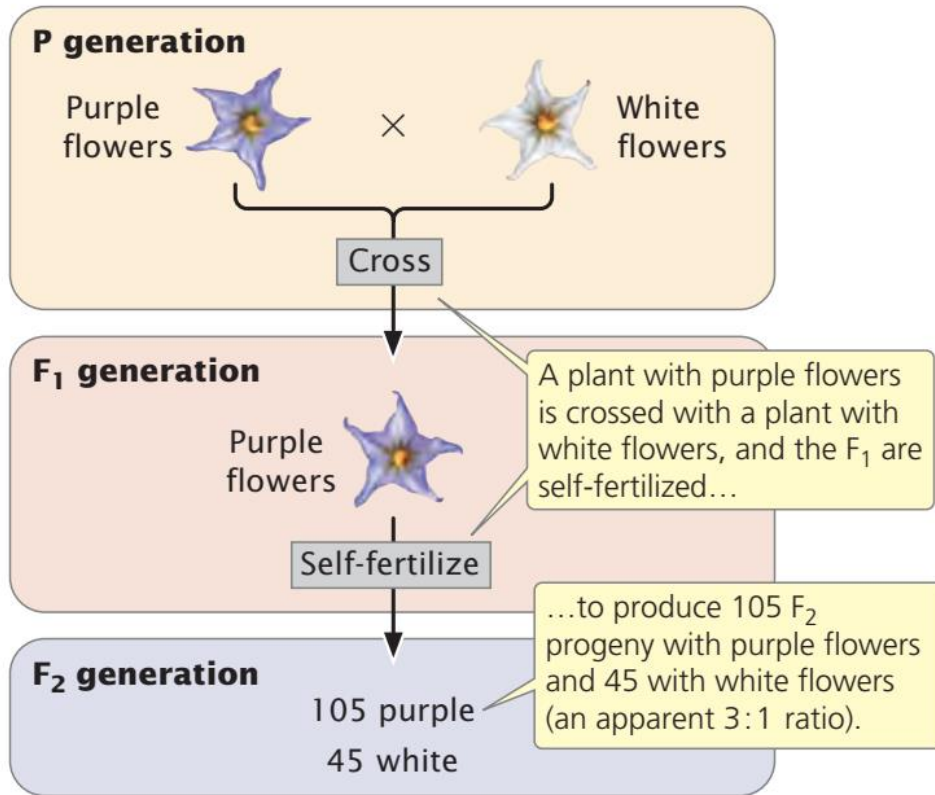
a. $AaBb \times Aabb$.

B. $Aabb \times aaBb$.

C. $aabb \times AABb$.

Ví dụ: $AaBb \times AA\ bb$.

Phương pháp thống kê mức độ chính xác của phép lai bằng cách tính giá trị chi bình phương.



Phenotype	Observed	Expected
Purple	105	$\frac{3}{4} \times 150 = 112.5$
White	45	$\frac{1}{4} \times 150 = 37.5$
Total	150	

The expected values are obtained by multiplying the expected proportion by the total,...

$$\chi^2 = \sum \frac{(O - E)^2}{E}$$

$$\chi^2 = \frac{(105 - 112.5)^2}{112.5} + \frac{(45 - 37.5)^2}{37.5}$$

$$\chi^2 = \frac{56.25}{112.5} + \frac{56.25}{37.5}$$

$$\chi^2 = 0.5 + 1.5 = 2.0$$

...and then the chi-square value is calculated.

Degrees of freedom = $n - 1$
Degrees of freedom = $2 - 1 = 1$
Probability (from Table 3.5)
 $0.1 < P < 0.5$

The probability associated with the calculated chi-square value is between 0.10 and 0.50, indicating a high probability that the difference between observed and expected values is due to chance.

Conclusion: No significant difference between observed and expected values.

Table 3.5 Critical values of the χ^2 distribution

<i>df</i>	<i>P</i>								
	0.995	0.975	0.9	0.5	0.1	0.05*	0.025	0.01	0.005
1	0.000	0.000	0.016	0.455	2.706	3.841	5.024	6.635	7.879
2	0.010	0.051	0.211	1.386	4.605	5.991	7.378	9.210	10.597
3	0.072	0.216	0.584	2.366	6.251	7.815	9.348	11.345	12.838
4	0.207	0.484	1.064	3.357	7.779	9.488	11.143	13.277	14.860
5	0.412	0.831	1.610	4.351	9.236	11.070	12.832	15.086	16.750
6	0.676	1.237	2.204	5.348	10.645	12.592	14.449	16.812	18.548
7	0.989	1.690	2.833	6.346	12.017	14.067	16.013	18.475	20.278
8	1.344	2.180	3.490	7.344	13.362	15.507	17.535	20.090	21.955
9	1.735	2.700	4.168	8.343	14.684	16.919	19.023	21.666	23.589
10	2.156	3.247	4.865	9.342	15.987	18.307	20.483	23.209	25.188
11	2.603	3.816	5.578	10.341	17.275	19.675	21.920	24.725	26.757
12	3.074	4.404	6.304	11.340	18.549	21.026	23.337	26.217	28.300
13	3.565	5.009	7.042	12.340	19.812	22.362	24.736	27.688	29.819
14	4.075	5.629	7.790	13.339	21.064	23.685	26.119	29.141	31.319
15	4.601	6.262	8.547	14.339	22.307	24.996	27.488	30.578	32.801

P, probability; *df*, degrees of freedom

Bài tập. Ở một loài thực vật, xét hai tính trạng, mỗi tính trạng do 1 gen có hai alen quy định, Các gen nằm trên các cặp tương đồng khác nhau.

Một sinh viên tiến hành lai phân tích cá thể dị hợp hai cặp gen ($AaBb \times aabb$) kết quả thu được như sau:

120 A-B-:

124 aabb;

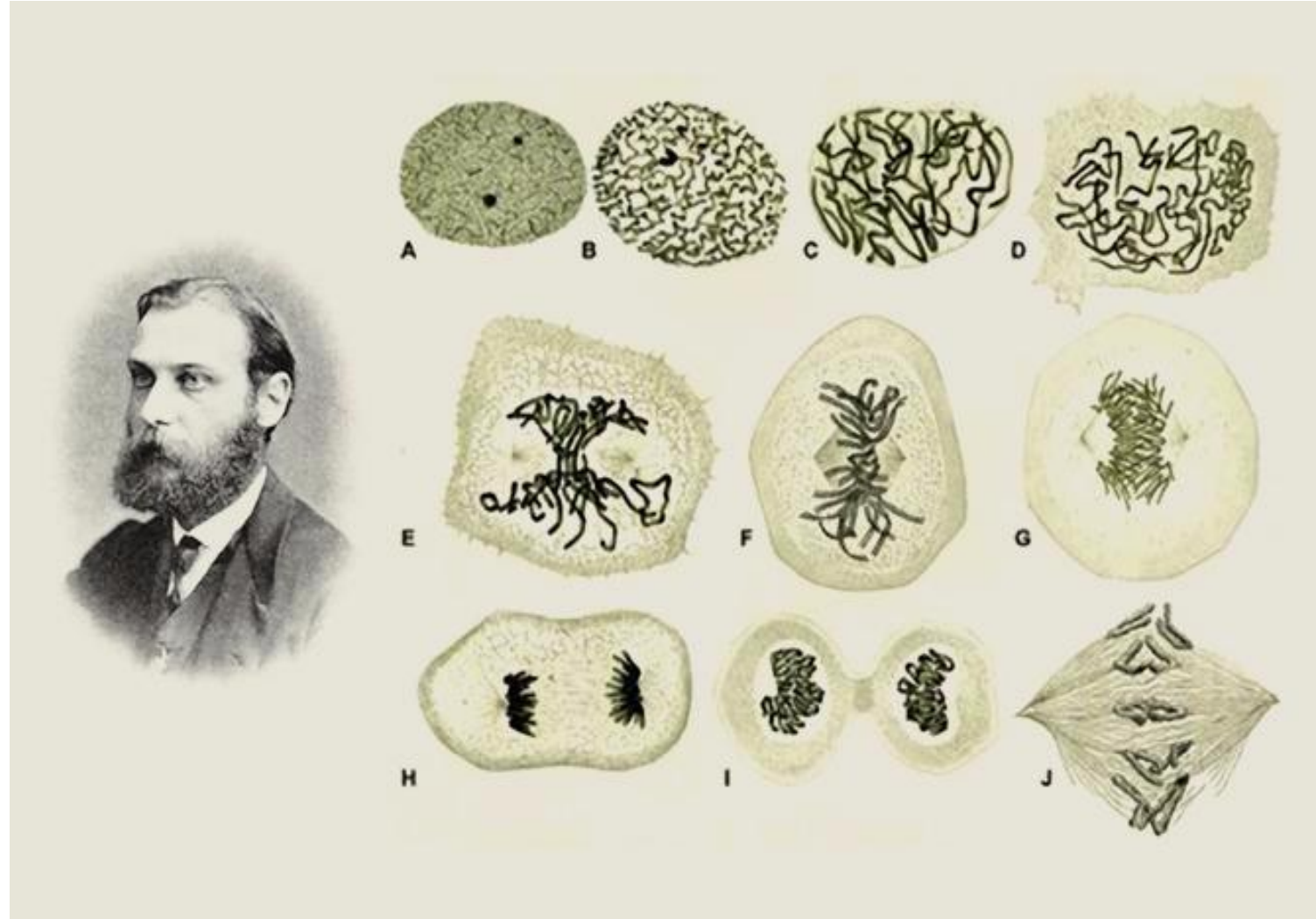
89 A-bb;

72 aaB-.

Hãy xác định giá trị chi- bình phương và xác định mức độ chính xác của phép lai.

- **1879:** Walther Flemming: quan sát được sự phân chia của nhiễm sắc thể, công bố **nguyên phân**.
- **1885:** Các nhà khoa học chứng minh được **nhân chứa thông tin di truyền** và có vai trò trong thụ tinh
- **Cuối thế kỷ 19:** August Weimann bác bỏ ý tưởng về sự di truyền của tính trạng học được:
 - làm thí nghiệm trên chuột => cắt đuôi chuột liên tục qua nhiều thế hệ => chuột thế hệ sau cùng vẫn có đuôi dài.
- **1900** Bateson tái **phát hiện quy luật di truyền của Mendel**, từ đó Gregor Mendel là ông tổ của di truyền học=> nhiều thí nghiệm nghiên cứu di truyền được xây dựng trên gà, chuột, các sinh vật khác.
 - **1902:** Walter Sutton: xác định gen là **đơn vị di truyền** và nằm trên NST.
- **1910:** Hunt Morgan đưa ra cơ sở tế bào của di truyền, phát hiện nhiều đột biến ở ruồi giấm, nghiên cứu nhiều cơ chế di truyền.

1879:
Walther
Flemming công
bố nguyên phân.



Walter Sutton, 1902-03



FIG. 1.



FIG. 5a.

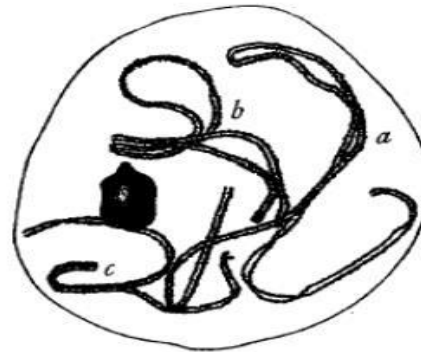
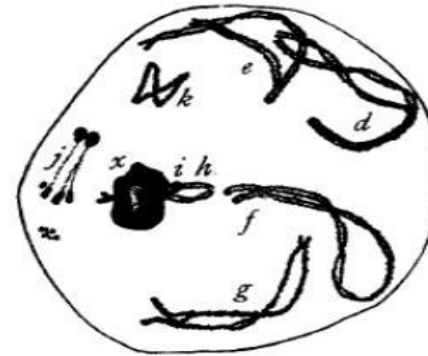


FIG. 5b.



1902: Walter Sutton: xác định gen là đơn vị di truyền và nằm trên NST.

Di truyền liên kết với giới tính của Morghan

Experiment

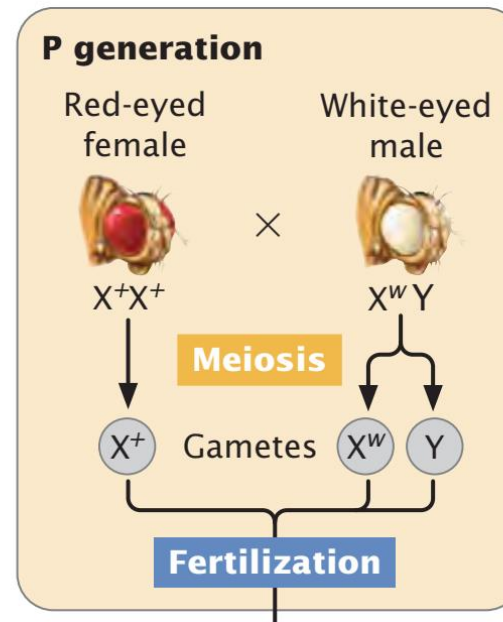
Question: Are white eyes in fruit flies inherited as an autosomal recessive trait?

Methods

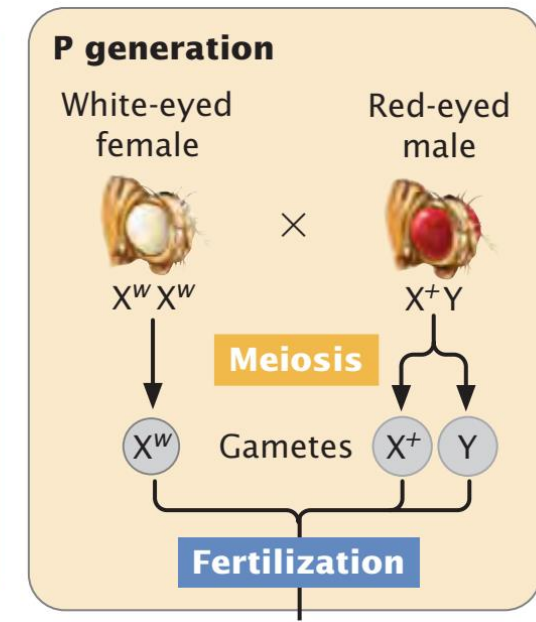
Perform reciprocal crosses.

Mô tả thí nghiệm phép lai thuận và phép lai nghịch của Morghan.

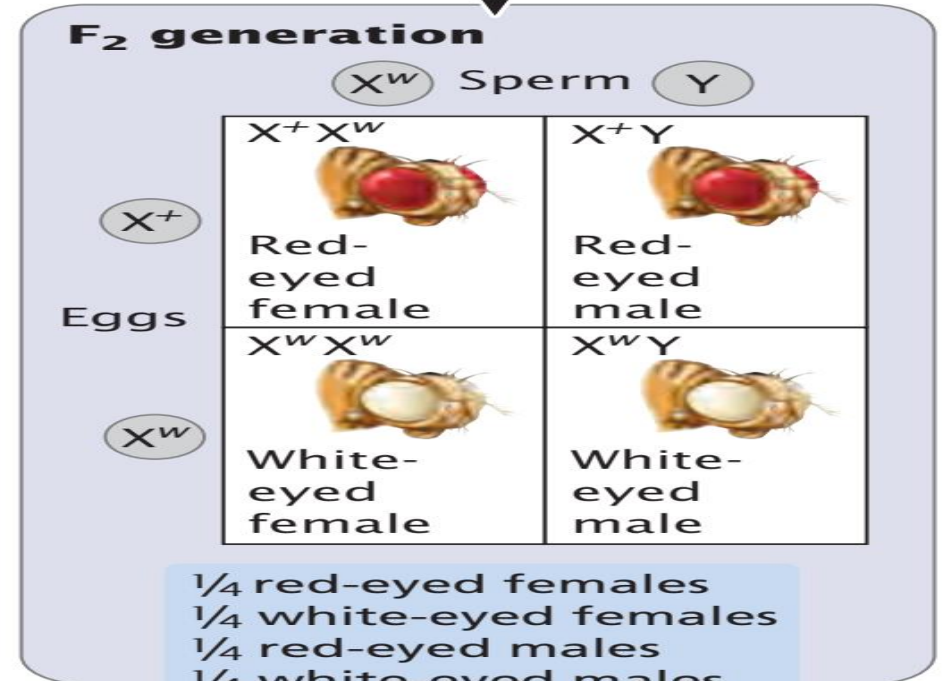
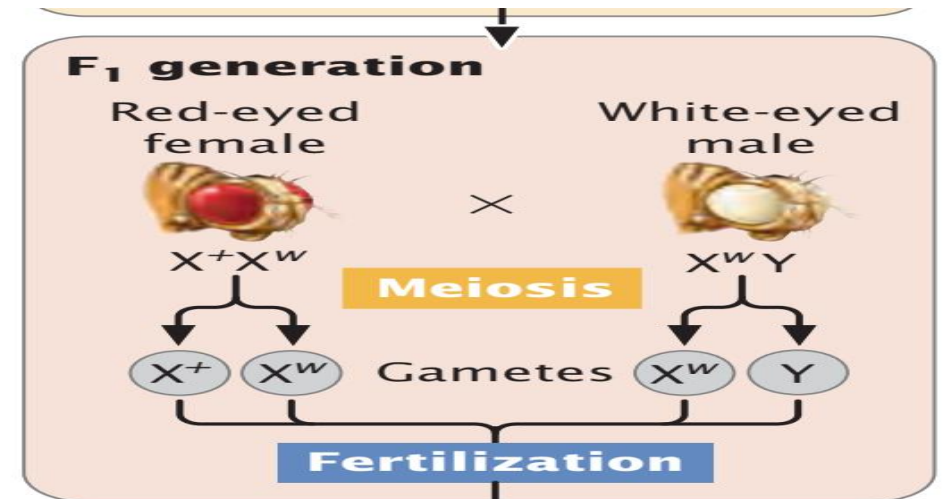
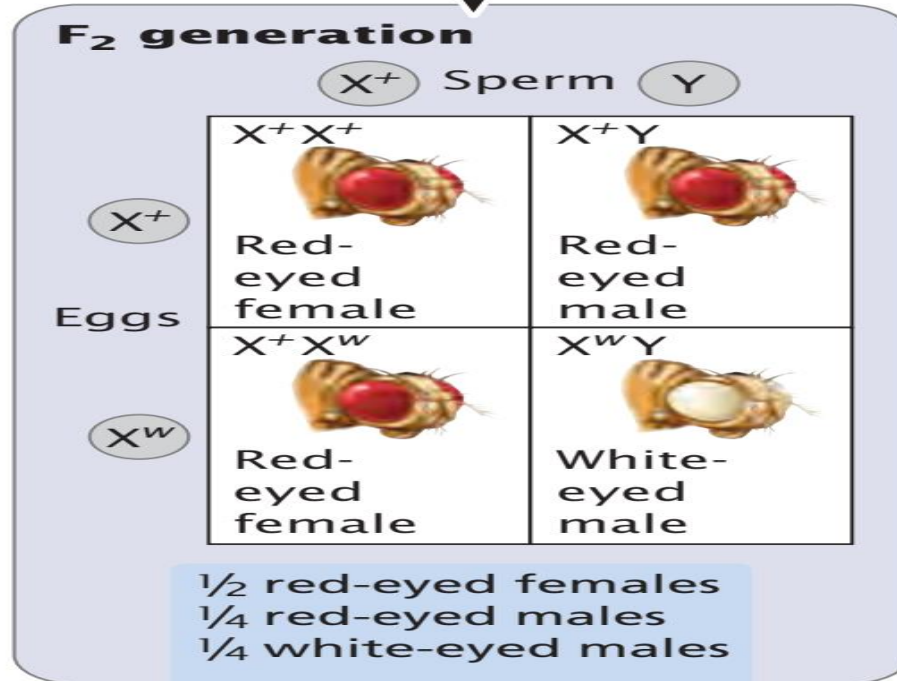
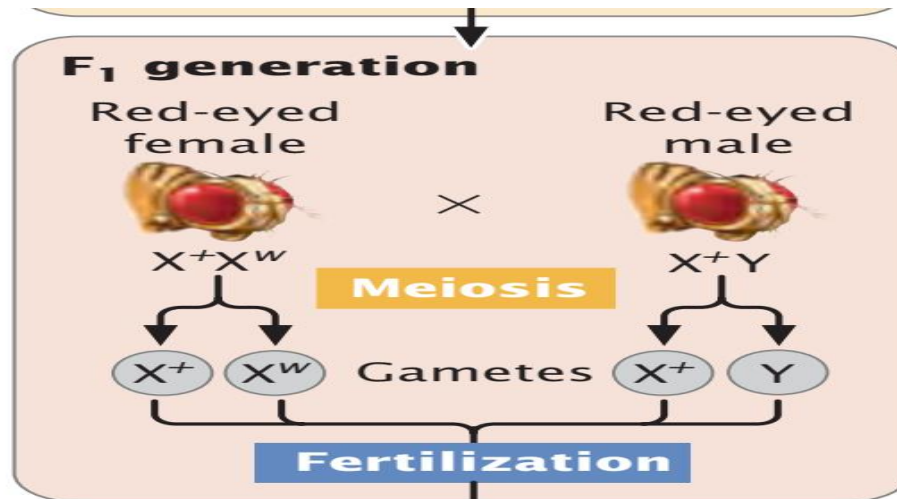
(a) Red-eyed female crossed with white-eyed male



(b) White-eyed female crossed with red-eyed male



Results



Conclusion: No. The results of reciprocal crosses are consistent with X-linked inheritance.

Đặc điểm di truyền của gen nằm trên NST X:

- Kết quả phép lai thuận khác phép lai nghịch.
- Tính trạng phân bố không đều ở hai giới.
- Có hiện tượng di truyền chéo.

Bài tập: Gen A quy định máu bình thường trội hơn gen a – đột biến gây ra bệnh máu khó đông. Hãy xác định tỷ lệ kiểu gen và tỷ lệ kiểu hình ở đời con của các cặp cha mẹ có kiểu gen sau

$X^A X^a \times X^A Y.$

$X^a X^a \times X^A Y.$

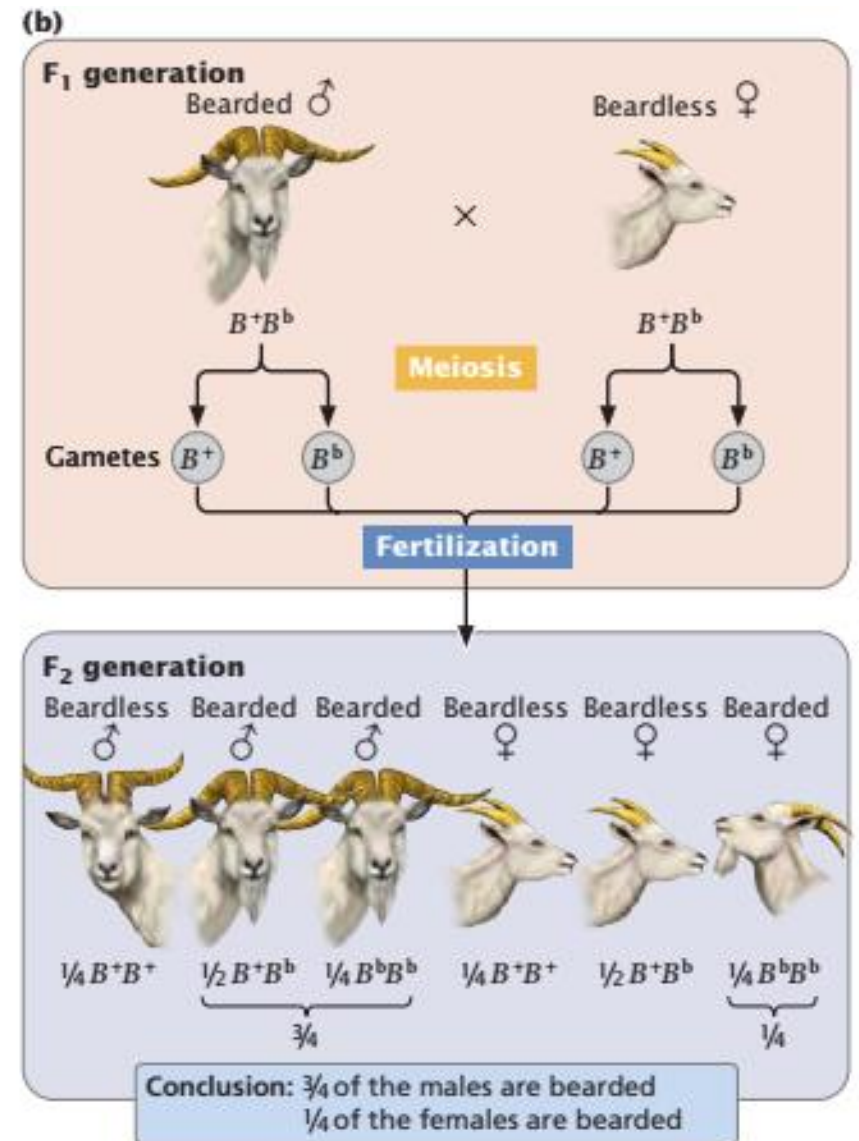
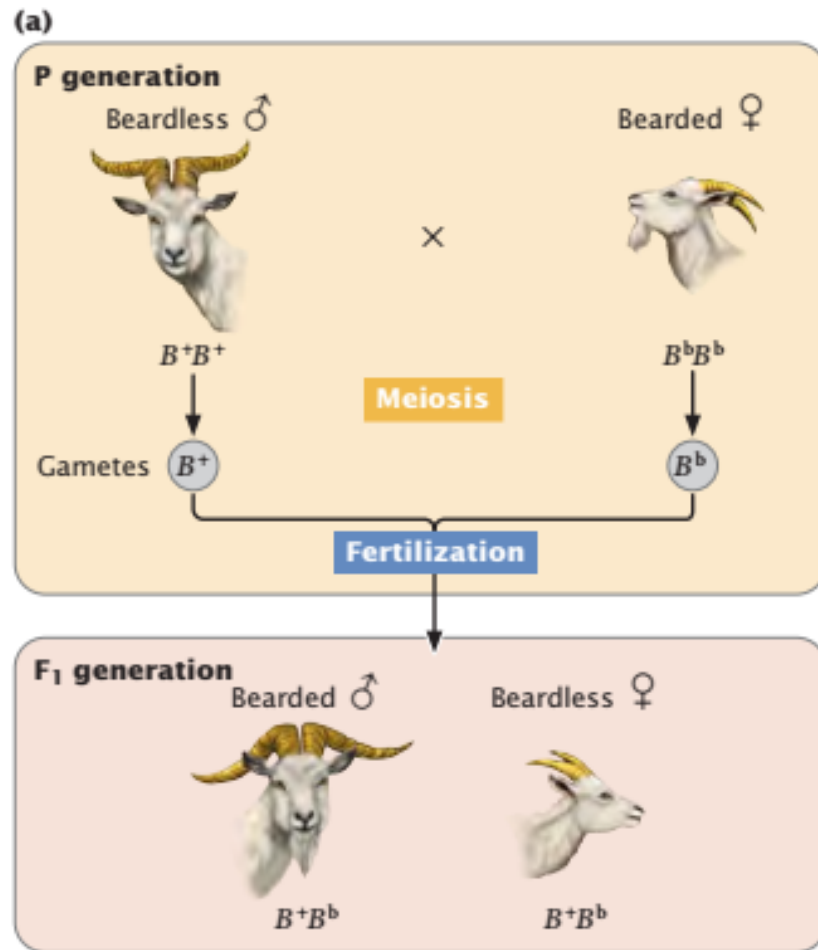
$X^A X^a \times X^a Y.$

Hiện tượng bù lượng.

Bài tập nhóm: Giải thích cơ chế hình thành mèo tam thể?



Một số hiện tượng di truyền liên quan đến giới tính



Bài tập ở loài gà:

Tính trạng có lông đuôi chỉ biểu hiện ở gà trống, tất cả gà mái đều không có lông đuôi. Gen H quy định tính trạng có lông đuôi trội hơn gen h quy định tính trạng không có lông đuôi. Cho lai gà trống có lông đuôi thuần chủng với gà mái có kiểu gen đồng hợp lặn. Hãy xác định tỷ lệ kiểu gen và tỷ lệ kiểu hình ở đời con F1, F2.

(a)



(b)



(c)



5.13 A sex-limited characteristic is encoded by autosomal genes that are expressed in only one sex. An example is cock feathering in chickens, an autosomal recessive trait that is limited to males. (a) Cock-feathered male. (b) Hen-feathered female. (c) Hen-feathered male. [Larry Lefever/Grant Heilman Photography.]

Bài tập nhóm. Dịch thông tin và sử dụng thông tin đó để hoàn thành bài tập bên dưới

An example of a sex-limited characteristic in humans is male-limited precocious puberty. There are several types of precocious puberty in humans, most of which are not genetic. Male-limited precocious puberty, however, results from an autosomal dominant allele (P) that is expressed only in males; females with the gene are normal in phenotype. Males with precocious puberty undergo puberty at an early age, usually before the age of 4. At this time, the penis enlarges, the voice deepens, and pubic hair develops. There is no impairment of sexual function; affected males are fully fertile. Most are short as adults because the long bones stop growing after puberty.

Because the trait is rare, affected males are usually heterozygous (Pp). A male with precocious puberty who mates with a woman who has no family history of this condition will transmit the allele for precocious puberty to $1/2$ of their children (**Figure 5.14a**), but it will be expressed only in the sons. If one of the heterozygous daughters (Pp) mates with a male who has normal puberty (pp), $1/2$ of their sons will exhibit precocious puberty (**Figure 5.14b**). Thus a sex-limited characteristic can be inherited from either parent, although the trait appears in only one sex.

TRY PROBLEM 35 →

Đọc và dịch thông tin trên 2 slide => thực hiện bài tập sau đây.

- Nếu người đàn ông bị bệnh dậy thì sớm có kiểu gen dị hợp tử, kết hôn với người phụ nữ bình thường không mang gen bệnh. Thì tỷ lệ kiểu hình và tỷ lệ kiểu gen ở đời con của họ như thế nào?
- Nếu người đàn ông bình thường kết hôn với người phụ nữ bình thường mang gen bệnh dị hợp thì tỷ lệ kiểu gen và tỷ lệ kiểu hình ở đời con sẽ như thế nào?

Hiện tượng di truyền ngoài nhân (di truyền tế vào chất).

Experiment

Question: How is stem and leaf color inherited in the four-o'clock plant?

Methods

Cross flowers from white, green, and variegated plants in all combinations.

Seed plant (♀)

Pollen plant (♂)

Pollen



White

Pollen



Green

Pollen



Variegated

Results



White



White



White



White



Green



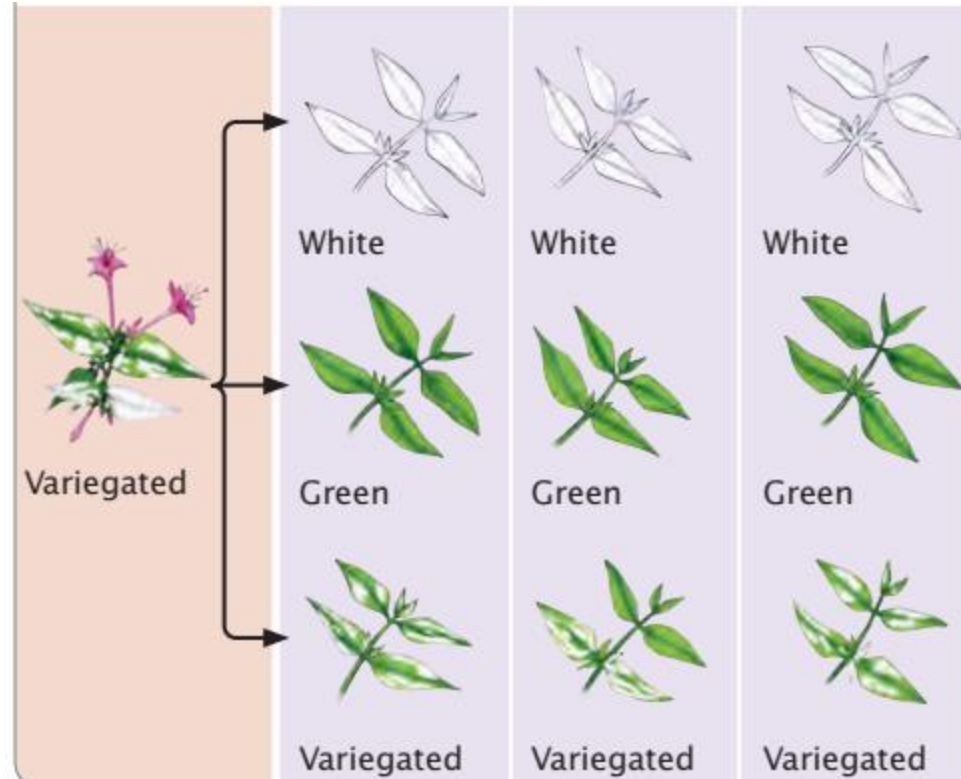
Green



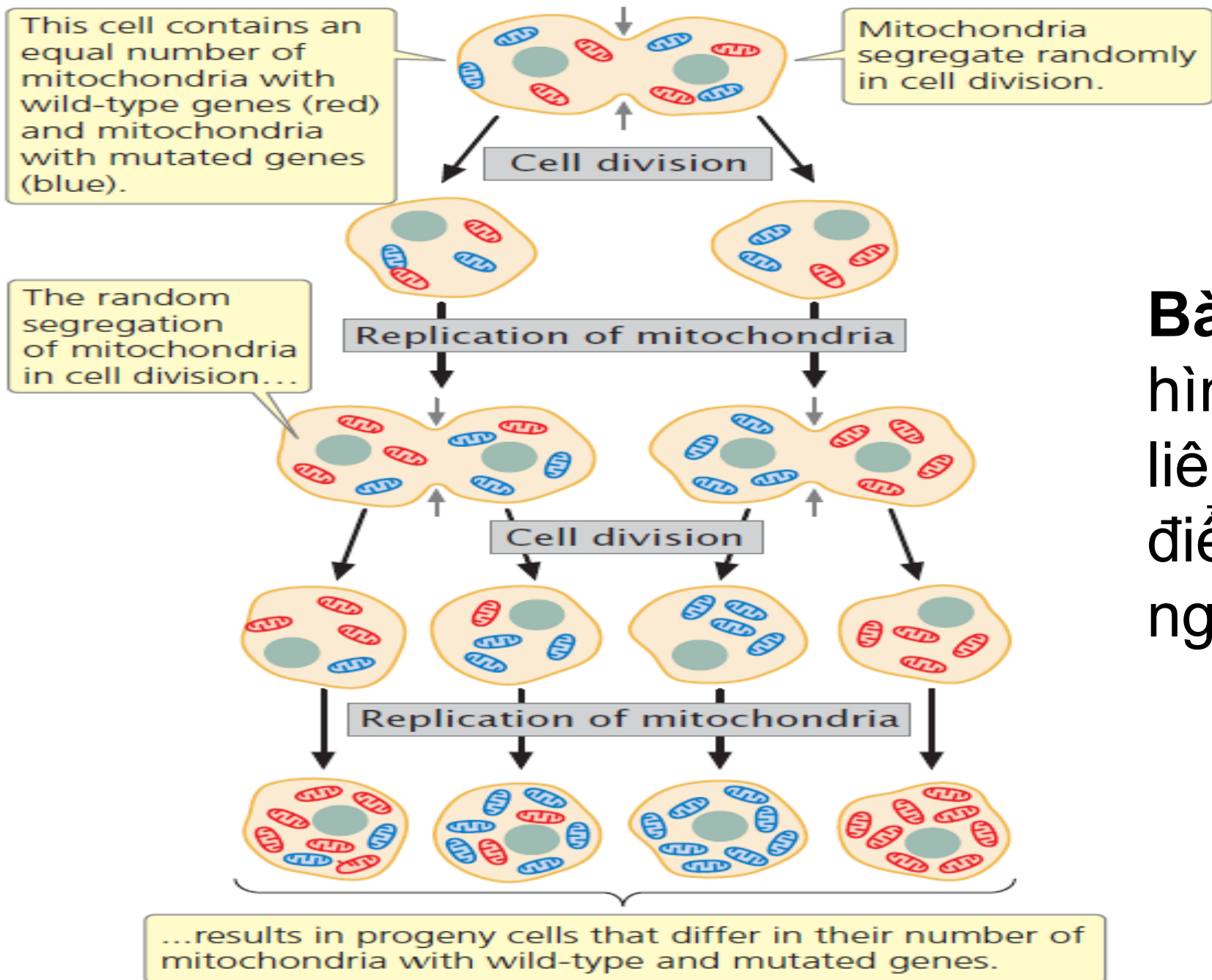
Green



Green



Cơ sở tế bào học của hiện tượng.



Bài tập nhóm: Vẽ hình- dịch thông tin liên quan đến đặc điểm của di truyền ngoài nhân.

Mitochondrial diseases A number of human diseases (mostly rare) that exhibit cytoplasmic inheritance have been identified. These disorders arise from mutations in mtDNA, most of which occur in genes encoding components of the electron-transport chain, which generates most of the ATP (adenosine triphosphate) in aerobic cellular respiration. One such disease is Leber hereditary optic neuropathy (LHON). Patients who have this disorder experience rapid loss of vision in both eyes, resulting from the death of cells in the optic nerve. This loss of vision typically occurs in early adulthood (usually between the ages of 20 and 24), but it can occur any time after adolescence. There is much clinical variability in the severity of the disease, even within the same family. Leber hereditary optic neuropathy exhibits cytoplasmic inheritance: the trait is passed from mother to all children, sons and daughters alike.

Hiện tượng ảnh hưởng vật liệu di truyền từ mẹ.

Bài tập nhóm:

Hãy trình bày lại kết quả thí nghiệm lai ở loài ốc

P generation

Dextral ♂



s^+s^+

Sinistral ♀



ss

Meiosis

Gametes

s^+

s

Fertilization

1 Dextral, a right-handed coil, results from an autosomal allele (s^+) that is dominant...

2 ...over an allele for sinistral (s), which encodes a left-handed coil.

F₁ generation

Sinistral



s^+s

Meiosis

s^+

s

Self-fertilization

3 All the F₁ are heterozygous (s^+s); because the genotype of the mother determines the phenotype of the offspring, all the F₁ have a sinistral shell.

F₂ generation

Dextral



$\frac{1}{4} s^+s^+$

Dextral



$\frac{1}{2} s^+s$

Dextral



$\frac{1}{4} ss$

Conclusion: Because the mother of the F₂ progeny has genotype s^+s , all the F₂ snails are dextral.

5.17 In genetic maternal effect, the genotype of the maternal parent determines the phenotype of the offspring. The shell coiling of a snail is a trait that exhibits genetic maternal effect.

Hiện tượng gen in vết

(a)

Paternal allele

Maternal allele

Igf2

Igf2

The paternal allele is *active* and its protein product stimulates fetal growth.

The maternal allele is *silent*. The absence of its protein product does not further stimulate fetal growth.

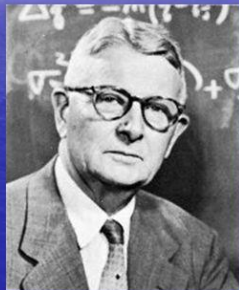
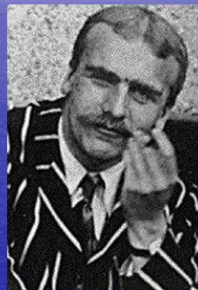


The size of the fetus is determined by the combined effects of both alleles.

- Nếu cả hai alen cùng hoạt động => gây ra hậu quả gì?
- Mâu thuẫn di truyền – tiến hóa.
 - Gen từ mẹ => bị khóa lại => ngăn cản phôi phát triển
 - Gen từ cha => thúc đẩy sự phát triển phôi.

- **Bài tập nhóm:** Vẽ sơ đồ tóm tắt những nội dung liên quan đến bài học.
 - Quan sát sơ đồ mẫu
 - Trình bày theo nhóm, cải tiến sơ đồ mẫu càng nhiều, càng chính xác => điểm càng cao.

Ronald Fisher (1890-1962)
J. B. S. Haldane (1892-1964)
Sewall Wright (1889-1988)



1930: nghiên cứu di truyền quần
thể và tiến hóa



Francis Crick



James Watson



Maurice Wilkins



Rosalind Franklin

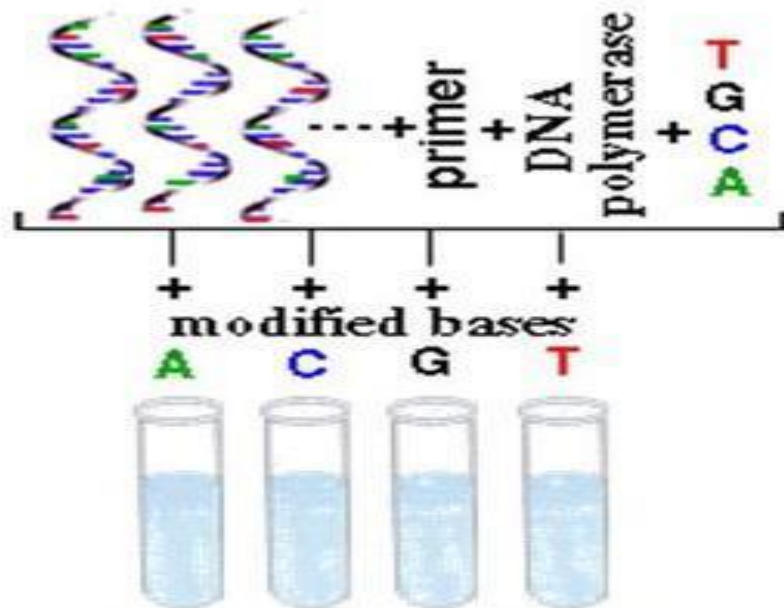
1953: Mô tả cấu trúc bậc 2 của ADN.

1966: xác định cấu trúc hóa học của ADN và các cơ chế di truyền từ ADN sang
protein

1973: Tạo ADN tái tổ hợp đầu tiên thành công

- 1977

3. SEQUENCING: (Sanger method)



Sequencing of DNA
by the Sanger Method

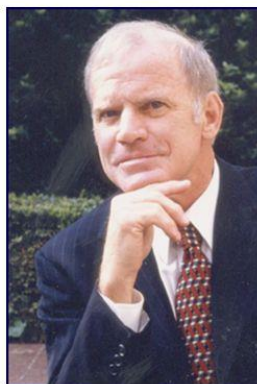


Frederick Sanger

(Nobel prize 1980 with Paul Berg and Walter Gilbert)

A invenção da PCR

- 1983 Kary Mullis
- 1985 1º paper
- 1993 Nobel da Química



1990: dùng liệu pháp gen chữa bệnh cho người, khởi động chương trình giải mã bộ gen người.

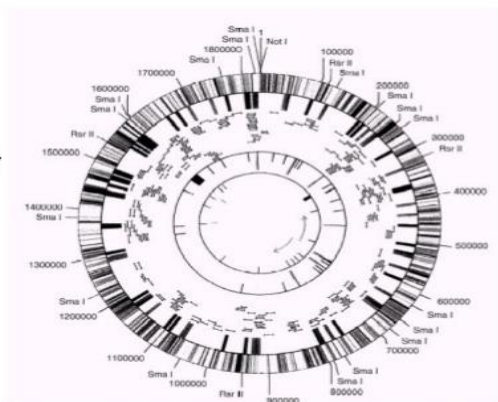
First microbial genome was completely sequenced in 1995 by The Institute for Genomic Research (TIGR)

Genome of *Haemophilus influenzae* Rd

single circular chromosome 1,860,137 bp

Outer circle – coding sequences with database matches

40% of genes at the time had no match in the databases



Fleishmann, R.D. et al. 1995. Science 269:496-512.



2003 giải mã xong bộ gen người.

Năm 2006: phát hiện ra sự câm lặng gen bằng ARN mạch đôi.

Năm 2012: Phát hiện nhóm gen chuyển tế bào đã biệt hóa thành tế bào gốc.

-Đến nay. Nhiều phát hiện sinh học quan trọng liên quan đến chữa trị bệnh ở người như: tự thực tế bào, nhíp sinh học.....

V. TƯƠNG LAI CỦA DI TRUYỀN HỌC.

- Tìm phương pháp mới để lập trình tự gen nhanh hơn, tiếp tục lập trình tự gen của các loài sinh vật.
- Tiếp tục khám phá và nghiên cứu cấu trúc gen, chức năng gen, những điều kiện điều hòa hoạt động gen.
- Đưa thông tin di truyền của các loài vào chương trình máy tính: sinh tin học => so sánh trình tự genome => phân tích rõ nét quá trình tiến hóa giữa các loài.
- Phát hiện mới vai trò của các siRNA. miRNA....=> trong quá trình biểu hiện gen.
- Nghiên cứu vai trò của hiện tượng epigenetic tác động lên sự biểu hiện gen.
- Thiết lập các chip RNA, DNA cung cấp thông tin về đáp ứng tín hiệu, điều hòa biểu hiện gen trong tế bào.
- Sử dụng hệ thống proteomics => từ trình tự gen => vào máy tính => xây dựng được cấu trúc và mô hình protein.
- Ứng dụng di truyền học trong cải tiến giống vật nuôi và cây trồng.

VI. MỘT SỐ MÔ HÌNH CHO THẤY VAI TRÒ CỦA DI TRUYỀN HỌC TRONG CÁC LĨNH VỰC.

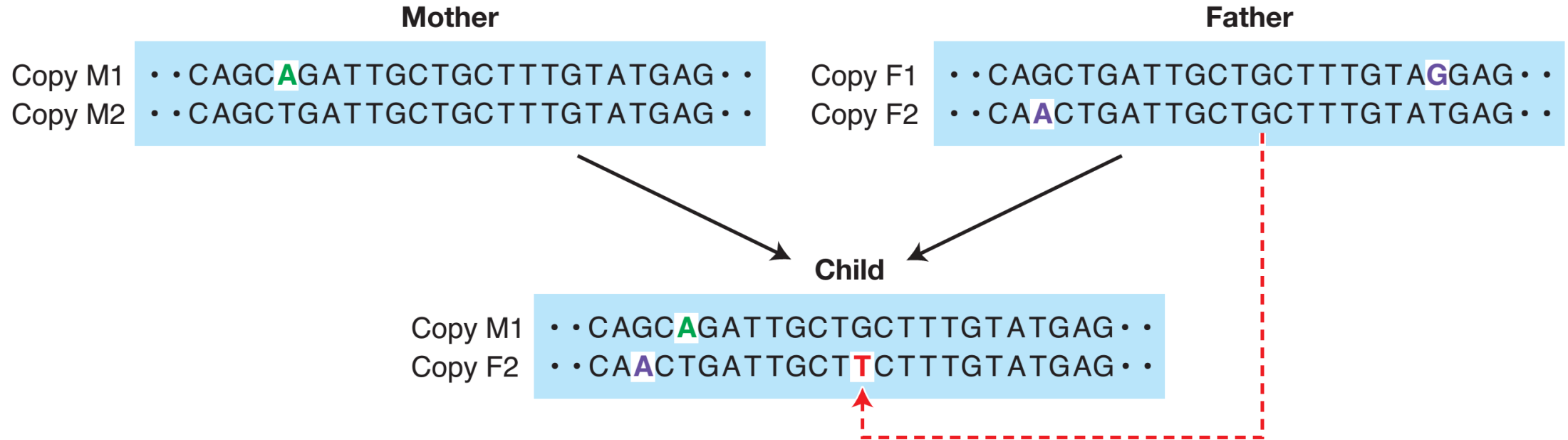
1. BỆNH VÔI HÓA ĐỘNG MẠCH.

- **Luose Benge**- khi 20 tuổi bị đau cơ khi đi bộ => bệnh ngày càng nghiêm trọng => khi cô gặp bác sĩ, **chụp X quang** cho thấy động mạch nối từ động mạch chủ xuống chân bị vôi hóa (căn bệnh chưa được chẩn đoán và chữa trước đó).
- Thông tin về bệnh **được gửi vào UDP**, viện sức khỏe (MỸ)=> phát hiện cô bị thiếu protein CD 73, có chức năng truyền tín hiệu tế bào để ngăn cản quá trình vôi hóa => đặt tên bệnh là vôi hóa động mạch.
- Phân tích phả hệ nhà Benge: cô có hai anh trai và chị gái bị bệnh, bố mẹ bình thường, con của cô bình thường => bệnh do gen lặn nằm trên NST thường quy định.

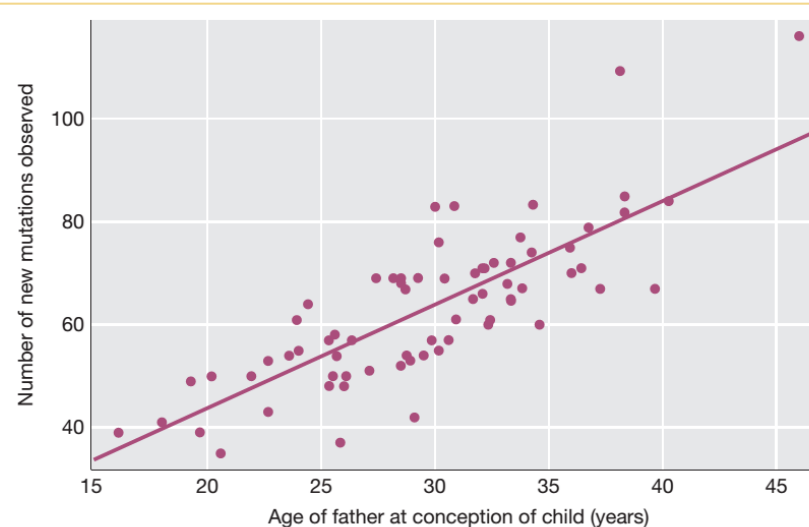
- Li trích DNA của từng người trong phả hệ nhà Bengé => so sánh DNA với nhau (DNA chip và SNP)=> phát hiện gen mã hóa protein CD73 bị đột biến thay thế TCG thành TAG (bộ ba kết thúc) > làm cho protein CD73 bị rút ngắn và mất chức năng.
- Bác sĩ đã chế thuốc etidronate=> cơ chất của CD 73 thực hiện chức năng tế bào => khóa con đường vôi hóa => thuốc được thử nghiệm lâm sàng thành công trên bệnh nhân và thương mại hóa 2017.

2. Đột biến điểm mới phát sinh được di truyền từ cha.

- trong quá khứ bác sĩ người đức Wilhem Weinberg: tần số người mang bệnh lùn ở đời sau luôn cao hơn đời cha mẹ.
- J.B.Haldane cho thấy người cha càng lớn tuổi thì tỷ lệ con bị bệnh máu khó đông tăng cao.
- => giải thích hiện tượng này như thế nào?
- Năm 2012: phân tích nhiều phả hệ => thu DNA của từng người => lập trình tự DNA => so sánh trình tự DNA của con cái so với cha mẹ =>
 - kết quả cho thấy có nhiều đột biến điểm mới xảy ra ở con so với DNA của cha mẹ.
 - Đột biến chủ yếu xảy ra trên DNA có nguồn gốc từ cha. Tuổi của người cha càng lớn => tần số đột biến điểm xảy ra ở con càng nhiều.



The number of new point mutations increases with father's age



- Giải thích **nguyên nhân**:
 - Ở nữ: trứng tiến hành giảm phân ngay giai đoạn phôi thai => các tế bào sinh trứng chỉ nhân đôi một số ít lần => xác suất xảy ra đột biến điểm thấp (mặc dù xác suất gây ra đột biến NST cao).
 - Ở nam: quá trình sinh tinh diễn ra liên tục => các tế bào sinh dục trong vùng sinh sản phải nhân đôi rất nhiều lần => tần số đột biến điểm rất cao => gây ra nhiều đột biến mới.
- Ý nghĩa về mặt xã hội: Nam giới không nên có con khi quá muộn, nếu muốn lập gia đình muộn, nên đông lạnh tinh trùng của mình khi còn trẻ.
 - So sánh trình tự ADN của cha , mẹ, con => có thể tìm ra được nguyên nhân gây ra một số bệnh lý ở con.

3. Di truyền học trong chọn giống lúa.

- Cây lúa có khả năng sống trong điều kiện ngập nước một vài ngày, cỏ dại thì không có khả năng này => người nông dân thường dẫn nước vào đồng diệt cỏ dại.
- Tuy nhiên khi ngập quá mức (toàn bộ cây, thời gian dài, quá sức chịu đựng)=> **cây lúa chết**.
- những nước nghèo trồng lúa nước, phụ thuộc nhiều vào thời tiết, cây dễ bị ngập úng kéo dài => giảm năng suất lúa trầm trọng
- => cần tạo ra giống lúa kháng ngập, chịu đựng được ngập úng trong thời gian dài => làm sao?
- 1990: David Mackill ở IRRI đã chọn giống thành công giống lúa kháng ngập FR13A, sống sót 2 tuần trong điều kiện ngập úng nhưng năng suất kém, chất lượng giảm.

- Chuyển gen **kháng ngập từ giống lúa FR13A** vào giống lúa có năng suất cao bằng cách lai ngược và chọn lọc qua nhiều thế hệ => tạo giống vừa có năng suất cao => vừa kháng ngập.
- Tuy nhiên tính trạng kháng ngập do gen nào quy định? David và các nhà khoa học **lập bản đồ QTL kháng ngập** và xác định QTL là tính trạng đơn gen gọi là SUB1.
- Dùng marker gần SUB1 => khuếch đại ADN => lập trình tự locut này tìm **ra gen ERFs, mã hóa cho nhân tố đáp ứng với ethylen** => gắn với nhân tố điều hòa hoạt động của gen khác.
- Bằng cách nào sản phẩm của gen ERFs hoạt động kháng ngập được?
 - Thực vật khi bị ngập úng sẽ dồn năng lượng để kéo dài thân, lá vươn khỏi mặt nước, nếu ngập quá sâu sẽ dồn toàn bộ năng lượng để sống sót=> khi dùng hết năng lượng dự trữ => cây chết.

- Cây có gen ERFs: nhân tố đáp ứng với ethylen => đóng gen kéo dài thân lá, tiết kiệm năng lượng tốt đa để sống sót qua trận ngập úng.
- Ngày nay gen kháng ngập đã được nghiên cứu trên nhiều giống cây trồng.