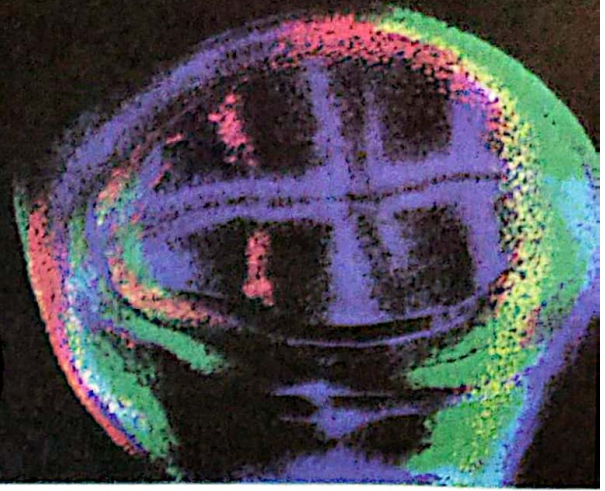


Điều hoà biểu hiện gene



CÁC KHÁI NIỆM THEN CHỐT

- 18.1 Vi khuẩn thường đáp ứng với các thay đổi của môi trường qua điều hoà phiên mã
- 18.2 Các gene ở sinh vật nhân thực có thể được điều hoà biểu hiện ở bất cứ giai đoạn nào
- 18.3 Các RNA không mã hoá đảm nhận nhiều vai trò trong điều khiển sự biểu hiện của gen
- 18.4 Chương trình phân hoá biểu hiện gene tạo ra các loại tế bào khác nhau ở cơ thể đa bào
- 18.5 Ung thư hình thành do các biến đổi di truyền làm ảnh hưởng đến sự điều khiển chu kỳ tế bào

TỔNG QUAN

Điều khiển dàn hợp xướng di truyền

Một chiếc kèn ôboa kêu ồm ồm, một vài chiếc đàn violông phát ra âm thanh the thé và một chiếc kèn tuba bổ sung thêm những tiếng ùng ục tạo nên một thứ âm thanh hỗn độn. Nhưng khi chiếc gậy của nhạc trưởng vung lên, dừng lại, rồi bắt đầu một chuỗi các cử động hài hoà thì tất cả các nhạc khí hoà hợp với nhau, lúc thăng, lúc trầm. Sự hoà hợp của các âm thanh về cường độ, âm vực và thời gian được chuyển thành một bản giao hưởng làm say đắm lòng người.

Cũng như vậy, các tế bào mặc dù bằng những cách khó hiểu song vô cùng chính xác điều khiển sự biểu hiện các gene của chúng. Cả sinh vật nhân sơ và nhân thực đều cần thay đổi kiểu biểu hiện các gene của chúng nhằm đáp ứng được những thay đổi của điều kiện môi trường. Các sinh vật nhân thực đa bào còn cần phải phát triển và duy trì nhiều loại tế bào khác nhau của chúng. Mỗi loại tế bào tuy đều chứa hệ gene giống nhau, nhưng chúng chỉ biểu hiện các nhóm gene khác nhau; đây thực sự là một “thách thức” lớn trong việc điều hoà hoạt động gene.

Ví dụ, một ruồi quả trưởng thành phát triển từ một tế bào trứng thụ tinh duy nhất (hợp tử) qua một giai đoạn trung gian gọi là ấu trùng. Ở mỗi giai đoạn của quá trình phát triển, sự biểu hiện của mỗi gene đều được điều khiển một cách tỷ mỉ và chính xác, đảm bảo cho chỉ những gene nhất định được biểu hiện vào những thời điểm xác định và ở các vị trí phù hợp. Trong giai đoạn ấu trùng, tương ứng với cánh ở con trưởng thành là một chiếc túi hình đĩa gồm hàng nghìn tế bào. Hình 18.1. Mô này đã được xử lý để bộc lộ mRNA của ba gene bằng việc đánh

▲ Hình 18.1 Điều gì đã điều khiển chính xác kiểu biểu hiện của các gene khác nhau?

dấu huỳnh quang tương ứng với các màu đỏ, xanh lam và xanh lục (bằng các kỹ thuật được nêu ở Chương 20); màu vàng trên hình là do sự hoà trộn giữa đỏ và xanh lục. Kiểu biểu hiện phức tạp của các gene là giống nhau ở tất cả các ấu trùng vào giai đoạn này; qua đó, nó bộc lộ một hình ảnh sinh động về tính chính xác trong điều hoà biểu hiện của gene. Vậy, cơ sở phân tử của điều hoà biểu hiện gene là gì? Tại sao một gene nhất định chỉ được biểu hiện trong hàng trăm nghìn tế bào có màu xanh lam thuộc mô được minh hoạ trên hình, mà hoàn toàn không được biểu hiện ở những tế bào khác?

Ở chương này, đầu tiên chúng ta sẽ tìm hiểu bằng cách nào tế bào vi khuẩn điều hoà được sự biểu hiện các gene của chúng nhằm đáp ứng lại các điều kiện thay đổi của môi trường. Sau đó, chúng ta sẽ xem các sinh vật nhân thực điều hoà biểu hiện gene để duy trì các loại tế bào của chúng như thế nào. Giống ở vi khuẩn, sự biểu hiện gene ở sinh vật nhân thực cũng được điều hoà qua phiên mã; nhưng ở những sinh vật này, việc điều khiển sự biểu hiện gene ở các mức độ và giai đoạn khác cũng rất quan trọng. Gần đây, các nhà nghiên cứu đã ngạc nhiên khi phát hiện ra rằng các phân tử RNA có nhiều vai trò trong điều hoà biểu hiện gene ở sinh vật nhân thực; đó là chủ đề được đề cập ở phần tiếp theo. Trên cơ sở các phương diện điều hoà biểu hiện gene đã được nêu, chúng ta sẽ xem bằng cách nào việc “lập trình” một cách tỷ mỉ và chính xác điều hoà biểu hiện gene có thể cho phép một tế bào duy nhất - tế bào trứng đã thụ tinh - phát triển thành một cơ thể hoạt động chức năng đầy đủ gồm hàng tỷ tế bào thuộc trăm loại khác nhau. Cuối cùng, chúng ta sẽ tìm hiểu tại sao những rối loạn hoặc sai hỏng trong điều hoà biểu hiện gene có thể dẫn đến ung thư. Qua đó có thể thấy “điều khiển dàn hợp xướng di truyền” qua các cơ chế điều hoà biểu hiện gene có ý nghĩa sống còn đối với các hoạt động sống.

KHÁI NIỆM

18.1

Vi khuẩn thường đáp ứng với các thay đổi của môi trường qua điều hoà phiên mã

Các tế bào vi khuẩn nào có khả năng bảo tồn các nguồn dinh dưỡng sơ cấp và năng lượng sẽ có ưu thế chọn lọc

cao hơn so với các tế bào không có khả năng đó. Vậy là, chọn lọc tự nhiên ủng hộ cho các vi khuẩn chỉ biểu hiện các gene mà chúng cần.

Chẳng hạn, hãy xem một tế bào vi khuẩn *E. coli* sống trong môi trường hết sức biến động là ruột kết ở người, để có nguồn dinh dưỡng, phải phụ thuộc vào chế độ ăn, uống thay đổi của cơ thể chủ. Nếu môi trường thiếu amino acid tryptophan vốn cần thiết cho sự tồn tại của vi khuẩn, tế bào vi khuẩn sẽ đáp ứng lại bằng việc hoạt hoá một con đường chuyển hoá để tổng hợp tryptophan từ một tiền chất khác. Nhưng sau đó, khi cơ thể chủ tiêu hoá một loại thức ăn giàu tryptophan, thì tế bào vi khuẩn sẽ dừng ngay việc sản xuất tryptophan; nhờ vậy nó tránh được việc lãng phí nguồn dinh dưỡng sơ cấp để tạo ra một "sản phẩm" vốn sẵn có trong môi trường xung quanh ở dạng đã được chế biến. Đây là một ví dụ cho thấy bằng cách nào vi khuẩn có thể điều chỉnh sự chuyển hoá của chúng cho phù hợp với sự thay đổi của môi trường.

Quá trình điều hoà biểu hiện sự tổng hợp tryptophan diễn ra ở hai cấp độ, như được tóm tắt trên **Hình 18.2**. Đầu tiên, tế bào có thể điều chỉnh hoạt tính của các enzyme. Đây là một kiểu đáp ứng có tốc độ tương đối nhanh, dựa trên tính mẫn cảm của các enzyme với các tín hiệu hoá học làm tăng hay giảm hoạt tính xúc tác của chúng (xem Chương 8). Hoạt tính của enzyme đầu tiên tham gia vào con đường tổng hợp tryptophan bị ức chế trực tiếp bởi chính tryptophan là sản phẩm cuối cùng của con đường chuyển hoá (Hình 18.2a). Vậy là, nếu tryptophan tích lũy nhiều trong tế bào, nó sẽ làm dừng quá trình tổng hợp

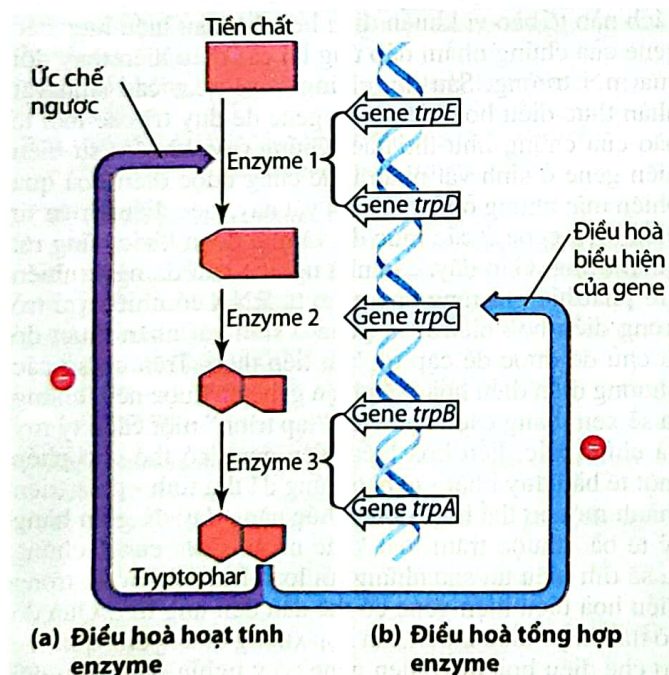
thêm tryptophan bằng việc ức chế hoạt tính enzyme. Sự *ức chế ngược* như vậy, vốn điển hình trong các con đường đồng hoá (sinh tổng hợp), cho phép tế bào thích nghi được với những biến động tức thì của nguồn dinh dưỡng.

Thứ hai, tế bào có thể điều chỉnh sản lượng của những enzyme nhất định; nghĩa là, chúng có thể điều hoà sự biểu hiện của các gene mã hoá cho các enzyme đó. Trong ví dụ này, nếu môi trường đã cung cấp đủ tryptophan theo nhu cầu của tế bào, thì tế bào sẽ dừng sản xuất các enzyme xúc tác cho quá trình tổng hợp tryptophan (Hình 18.2b). Trong trường hợp này, việc điều khiển sản xuất enzyme xuất hiện ở giai đoạn phiên mã, tức là giai đoạn tổng hợp RNA thông tin mã hoá cho những enzyme này. Một cách phổ biến hơn, nhiều gene trong hệ gene vi khuẩn được "bật" hay "tắt" bằng sự thay đổi trạng thái chuyển hoá của tế bào. Cơ chế cơ bản của sự điều hoà biểu hiện gene như vậy ở vi khuẩn được phát hiện lần đầu tiên vào năm 1961 bởi François Jacob và Jacques Monod tại Viện Pasteur (Paris), và được gọi là *mô hình operon*. Chúng ta hãy tìm hiểu xem operon là gì và nó hoạt động như thế nào, với ví dụ đầu tiên là sự điều hoà tổng hợp tryptophan.

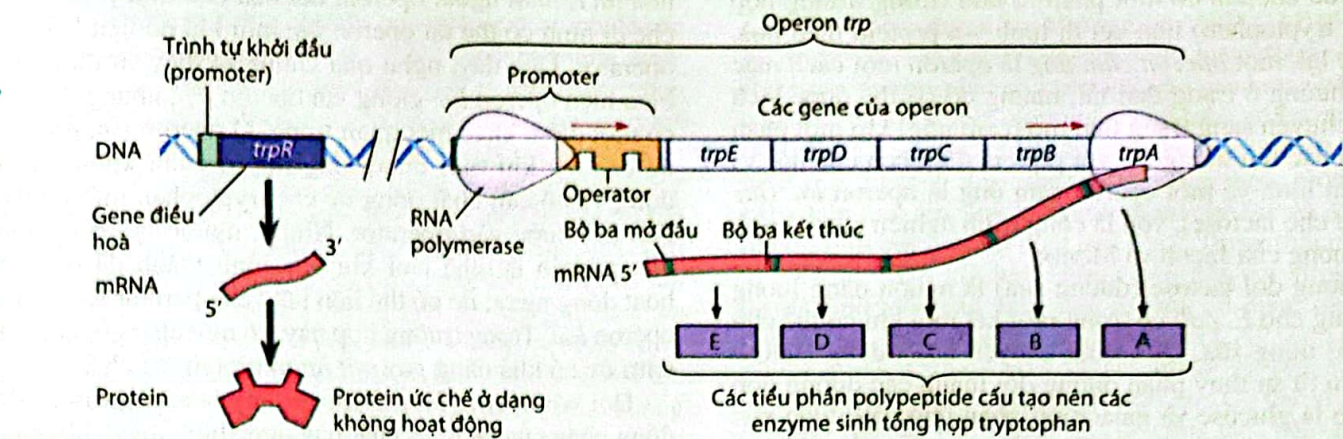
Các operon: Khái niệm cơ bản

E. coli tổng hợp amino acid tryptophan từ một phân tử tiền chất qua một con đường gồm nhiều bước như được minh hoạ trên Hình 18.2. Mỗi phản ứng của con đường chuyển hoá này đều được xúc tác bởi một enzyme đặc hiệu; và 5 gene mã hoá tương ứng cho các tiểu đơn vị của những enzyme này tập hợp với nhau thành một cụm trên nhiễm sắc thể vi khuẩn. Một trình tự khởi động (promoter) duy nhất được dùng chung cho cả 5 gene; nghĩa là, các gene này tập hợp lại thành một đơn vị phiên mã duy nhất. (Từ Chương 17, chúng ta đã biết promoter là vị trí trên DNA mà ở đó RNA polymerase có thể liên kết vào và khởi đầu phiên mã). Như vậy, sự phiên mã sẽ tạo ra một phân tử mRNA dài, mã hoá đồng thời cho cả 5 chuỗi polypeptide cấu tạo nên các enzyme tham gia vào con đường sinh tổng hợp tryptophan. Tế bào có thể dịch mã phân tử mRNA duy nhất này thành 5 chuỗi polypeptide riêng rẽ, bởi vì phân tử mRNA này được phân tách thành các thông điệp riêng rẽ nhờ có các bộ ba mã khởi đầu và kết thúc dịch mã khác nhau (tương ứng với sự bắt đầu và kết thúc của mỗi chuỗi polypeptide).

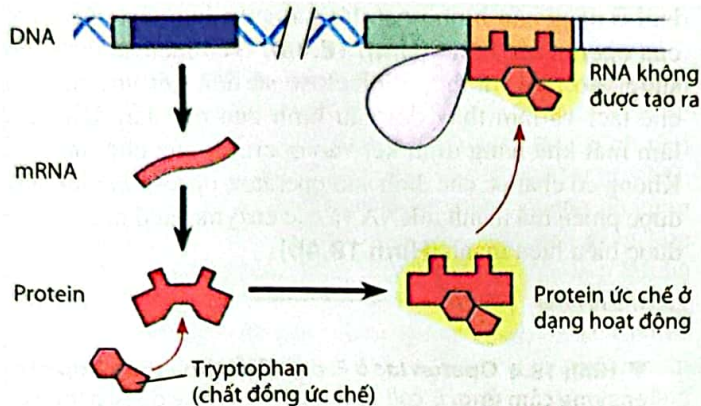
Ưu điểm quan trọng nhất của việc ghép nhóm các gene có liên quan về chức năng vào cùng một đơn vị phiên mã là tế bào có thể dùng một "công tắc bật - tắt" duy nhất để điều khiển toàn bộ cụm gene có quan hệ hoạt động với nhau; nói cách khác, những gene này được *điều khiển phối hợp*. Khi tế bào *E. coli* phải tự tổng hợp tryptophan do môi trường dinh dưỡng thiếu amino acid này, tất cả các gene mã hoá cho các enzyme cần cho con đường tổng hợp amino acid này đều được dịch mã đồng thời. Công tắc bật - tắt là đoạn trình tự DNA được gọi là trình tự vận hành, hay **operator**. Vị trí và tên gọi của trình tự này phản ánh hoạt động chức năng của nó: thường nằm trong promoter, hoặc đôi khi nằm giữa promoter và vùng mã hoá enzyme, trình tự vận hành điều khiển khả năng tiếp cận các gene của RNA polymerase. Tựu trung lại, trình tự vận hành, trình tự khởi đầu và các gene mà chúng điều khiển (tức là toàn bộ đoạn trình tự DNA cần có để có thể sản xuất các enzyme sinh tổng hợp tryptophan) cấu trúc nên một **operon**. Operon *trp* (*trp* viết tắt cho tryptophan) là một trong nhiều operon trong hệ gene của vi khuẩn *E. coli* (**Hình 18.3**).



▲ **Hình 18.2 Điều hoà một con đường chuyển hoá.** Trong con đường tổng hợp tryptophan, sự dư thừa tryptophan có thể đồng thời (a) ức chế hoạt tính của enzyme đầu tiên của con đường chuyển hoá (ức chế ngược) như một đáp ứng tức thì, và (b) ức chế sự biểu hiện của các gene mã hoá cho các tiểu phần của enzyme tham gia vào con đường chuyển hoá như một đáp ứng lâu dài hơn. Các gene *trpE* và *trpD* mã hoá cho hai tiểu phần của enzyme 1, và gene *trpB* và *trpA* mã hoá cho hai tiểu phần của enzyme 3. (Các gene được đặt tên trước khi trật tự tham gia vào con đường chuyển hoá tryptophan của chúng được xác định.) Ký hiệu biểu diễn tác động ức chế.



(a) Khi thiếu tryptophan, protein ức chế bất hoạt, operon hoạt động. RNA polymerase gắn vào DNA tại promoter và phiên mã các gene của operon.



(b) Khi có tryptophan, protein ức chế hoạt động, operon bị "tắt". Khi tryptophan được tích lũy, nó tự ức chế sự sinh tổng hợp nó bằng hoạt hoá protein ức chế; protein này liên kết vào trình tự vận hành (operator) và ngăn cản phiên mã.

▲ Hình 18.3 Operon trp ở *E. coli*: Điều hoà tổng hợp các enzyme ức chế.

Tryptophan là một amino acid được tạo ra bằng con đường đồng hoá do xúc tác bởi các enzyme ức chế. (a) Năm gene mã hoá cho các tiểu phần polypeptide của các enzyme tham gia vào con đường này (xem Hình 18.2) tập hợp với nhau thành một nhóm dùng chung promoter, và được gọi là operon *trp*. Trình tự vận hành *trp* (vị trí liên kết của protein ức chế) nằm trong trình tự khởi đầu phiên mã - promoter *trp* (vị trí liên kết của RNA polymerase). (b) Sự tích lũy tryptophan, sản phẩm cuối cùng của con đường chuyển hoá, có tác dụng ức chế sự phiên mã của operon *trp*, qua đó ngăn cản sự tổng hợp tất cả các enzyme tham gia con đường chuyển hoá.

? Mô tả điều gì xảy ra với operon *trp* khi tế bào sử dụng cạn kiệt nguồn dự trữ tryptophan của nó.

Nếu operator là công tắc điều khiển phiên mã thì công tắc này hoạt động như thế nào? Một cách mặc định, operon *trp* luôn ở trạng thái "bật"; nghĩa là, RNA polymerase có thể liên kết vào promoter và tiến hành phiên mã các gene của operon. Một protein có thể "tắt" operon và được gọi là **protein ức chế *trp***. Protein ức chế liên kết với operator và làm ngăn cản sự phiên mã của các gene (vì lúc này RNA polymerase không liên kết được vào promoter). Mỗi loại protein ức chế thường đặc trưng cho operator của một operon nhất định. Chẳng hạn như, chất ức chế *trp* chỉ tắt operon *trp* bằng việc liên kết vào operator *trp*, nhưng không có ảnh hưởng gì đến các operon khác trong hệ gene của *E. coli*.

Chất ức chế *trp* là sản phẩm của gene điều hoà có tên gọi là *trpR* nằm cách operon *trp* một đoạn và có promoter riêng. Các gene điều hoà được biểu hiện liên tục, mặc dù thường ở mức thấp; do vậy, trong tế bào *E. coli* luôn có một số ít các phân tử chất ức chế *trp*. Vậy, tại sao operon *trp* không bị "tắt" vĩnh viễn? Thứ nhất, đó là do mối tương tác giữa các chất ức chế và các operator là qua các liên kết yếu, nên có thể đảo ngược. Các operator luôn "chập chờn" ở hai trạng thái: liên kết hoặc không liên kết với các chất ức chế. Thời gian duy trì tương đối của mỗi trạng thái phụ thuộc vào số phân tử chất ức chế có mặt ở xung quanh. Thứ hai, chất ức chế *trp*, giống với phần lớn các protein điều hoà, là một protein dị hình, nghĩa là nó

có hai dạng cấu hình tương ứng với trạng thái hoạt động và không hoạt động (xem Hình 8.20). Chất ức chế *trp* khi mới được tổng hợp ở dạng không hoạt động có ái lực thấp với operator *trp*. Chỉ khi tryptophan liên kết vào protein ức chế tại vị trí dị hình của nó, thì protein ức chế mới chuyển sang trạng thái hoạt động và gắn vào operator, đồng thời tắt operon.

Chức năng của tryptophan trong hệ thống điều hoà như vậy được gọi là **chất đồng ức chế**, tức là một phân tử nhỏ hiệp đồng với protein ức chế để tắt một operon. Khi tryptophan ngày càng được tích lũy nhiều trong tế bào, càng có nhiều phân tử tryptophan liên kết với các phân tử protein ức chế; phức hệ chung của chúng sau đó sẽ liên kết vào trình tự vận hành *trp* và kìm hãm sự sản xuất các enzyme tham gia vào con đường sinh tổng hợp tryptophan. Nếu lượng tryptophan trong tế bào giảm đi, sự phiên mã các gene thuộc operon *trp* được phục hồi. Đây là một ví dụ cho thấy bằng cách nào sự biểu hiện của gene có thể giúp tế bào đáp ứng được với những sự biến đổi của môi trường nội bào cũng như ngoại bào.

Các operon cảm ứng và ức chế: Hai loại điều hoà biểu hiện gene âm tính

Operon *trp* được gọi là **operon ức chế** bởi vì sự phiên mã của nó là thường diễn ra một cách mặc định, nhưng nó có

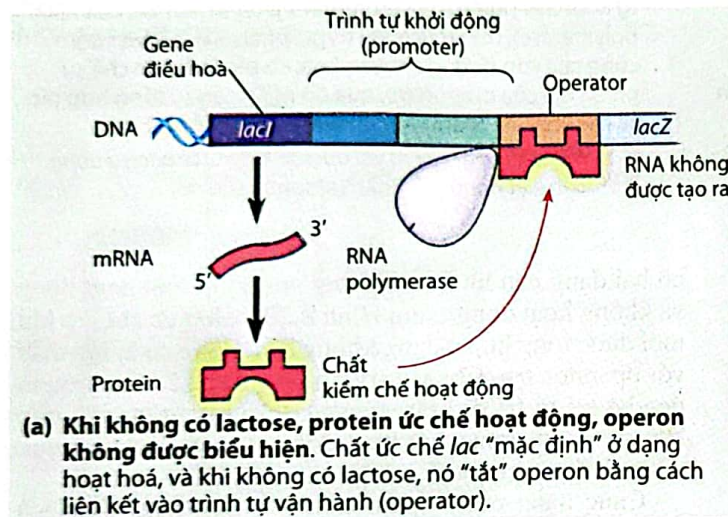
thể bị ức chế khi có một phân tử nhỏ (trong trường hợp này là tryptophan) liên kết dị hình với protein điều hoà. Ngược lại, một *operon cảm ứng* là operon một cách mặc định thường ở trạng thái tắt, nhưng nó có thể được kích thích chuyển sang trạng thái mở (cảm ứng) khi một phân tử nhỏ đặc thù tương tác với protein điều hoà của nó. Ví dụ điển hình về một operon cảm ứng là operon *lac* (*lac* viết tắt cho lactose), vốn là công trình nghiên cứu có tính tiên phong của Jacob và Monod.

Đường đôi lactose (đường sữa) là nguồn năng lượng sẵn sàng cho *E. coli* có trong ruột kết mỗi khi cơ thể chủ (người) uống sữa. Quá trình chuyển hoá đường lactose bắt đầu từ sự thủy phân đường đôi thành các đường đơn của nó là glucose và galactose; phản ứng này được xúc tác bởi enzyme β -galactosidase. Trong môi trường không có lactose, mỗi tế bào *E. coli* chỉ có một vài phân tử enzyme này. Nhưng nếu lactose được bổ sung vào môi trường nuôi cấy vi khuẩn, thì số lượng phân tử enzyme β -galactosidase trong tế bào sẽ tăng lên một nghìn lần trong vòng 15 phút.

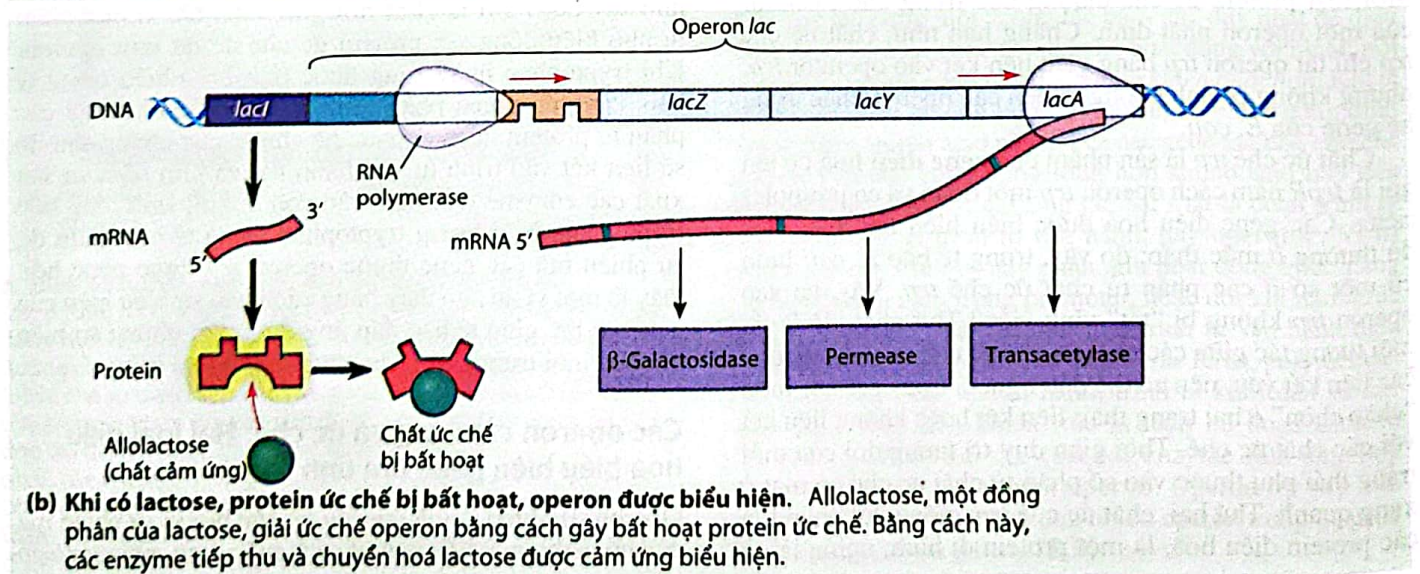
Gene mã hoá β -galactosidase là một phần của operon *lac*; trong operon này còn có 2 gene khác mã hoá cho các enzyme cùng có chức năng trong chuyển hoá và sử dụng lactose. Toàn bộ đơn vị phiên mã này được điều khiển bởi một operator và một promoter duy nhất. Gene điều

hoà *lacI*, nằm ngoài operon, mã hoá cho một protein ức chế dị hình có thể tắt operon *lac* mỗi khi nó liên kết vào operator. Đến đây, nghe qua chúng ta thấy sự điều hoà biểu hiện operon *lac* giống với operon *trp*, nhưng thực ra có một điểm khác biệt quan trọng. Ở operon *trp*, protein ức chế *trp* khi mới được tổng hợp ở dạng không hoạt động và nó cần chất đồng ức chế tryptophan mới có thể liên kết được vào operator. Nhưng ngược lại, ở operon *lac*, protein ức chế *lacI* khi vừa hình thành đã ở dạng hoạt động ngay; nó có thể liên kết vào operator và ức chế operon *lac*. Trong trường hợp này, có một chất gọi là **chất cảm ứng** có khả năng gây **bất hoạt** protein ức chế.

Đối với operon *lac*, chất cảm ứng là allolactose, một đồng phân của lactose; chất này được hình thành khi một lượng nhỏ lactose thâm nhập vào tế bào. Khi không có lactose (tức là cũng không có allolactose), chất ức chế *lacI* ở dạng cấu hình hoạt động mạnh; lúc này, các gene của operon *lac* bị tắt (**Hình 18.4a**). Nếu lactose được bổ sung vào môi trường, allolactose sẽ liên kết với chất ức chế *lacI* và làm thay đổi cấu hình của nó, dẫn đến việc làm mất khả năng dính kết vào operator của chất ức chế. Không có chất ức chế dính vào operator, operon *lac* lúc này được phiên mã thành mRNA và các enzyme sử dụng lactose được biểu hiện mạnh (**Hình 18.4b**).



▼ **Hình 18.4 Operon *lac* ở *E. coli*: Điều hoà tổng hợp các enzyme cảm ứng.** *E. coli* sử dụng ba enzyme để tiếp thu và chuyển hoá lactose. Các gene mã hoá cho ba enzyme này tập trung thành nhóm trong operon *lac*. Một gene trong số đó, gene *lacZ*, mã hoá cho β -galactosidase là enzyme xúc tác phản ứng thủy phân lactose thành glucose và galactose. Gene thứ hai, *lacY*, mã hoá cho permease là protein màng sinh chất có chức năng vận chuyển lactose vào trong tế bào. Gene thứ ba, *lacA*, mã hoá cho một enzyme có tên là acetylase có chức năng trong chuyển hoá lactose nhưng còn chưa biết rõ. Gene mã hoá cho protein ức chế operon *lac*, gọi là gene *lacI*, ở gần gene operon *lac*. Chức năng của các vùng màu xanh đậm nằm ngược dòng (bên trái) promoter được minh hoạ trên Hình 18.5.



Trong bối cảnh điều hoà biểu hiện gene, các enzyme tham gia vào con đường chuyển hoá lactose được gọi là các enzyme cảm ứng do quá trình sinh tổng hợp chúng được gây cảm ứng bởi một tín hiệu hoá học (trong trường hợp này là allolactose). Theo nguyên tắc tương tự, các enzyme do operon trp mã hoá được gọi là các enzyme ức chế. Các enzyme ức chế thường hoạt động trong các con đường đồng hoá, tức là các con đường sinh tổng hợp các sản phẩm thiết yếu cuối cùng bắt nguồn từ các tiền chất. Bằng việc tạm ngừng tổng hợp các sản phẩm cuối cùng khi chúng có sẵn trong môi trường hoặc khi lượng tích lũy trong tế bào của chúng đã đủ, tế bào có thể điều phối các tiền chất hữu cơ và năng lượng cho các hoạt động sống khác của nó. Ngược lại, các enzyme cảm ứng thường hoạt động trong các con đường dị hoá, tức là con đường phân giải các chất dinh dưỡng thành các phân tử đơn giản hơn. Bằng việc chỉ tạo ra các enzyme phù hợp khi có chất dinh dưỡng, tế bào tránh được sự lãng phí năng lượng cũng như các protein chuyển hoá chất dinh dưỡng vốn bình thường không phải thiết yếu.

Sự điều hoà của cả hai operon *lac* và *trp* đều liên quan đến cơ chế điều hoà các gene kiểu âm tính; nghĩa là, các operon này đều được "tắt" bởi dạng hoạt hoá của protein điều hoà tương ứng của chúng (đều là các protein ức chế). Điều này rất dễ nhận ra đối với operon *trp*, nhưng nó cũng đúng với operon *lac*. Allolactose gây cảm ứng tổng hợp các enzyme không phải bằng việc tác động trực tiếp lên hệ gene, mà thông qua việc giải phóng operon *lac* khỏi trạng thái bị ức chế (điều hoà âm tính) bởi protein ức chế. Cơ chế điều hoà biểu hiện gene được gọi là điều hoà dương tính chỉ khi protein điều hoà tương tác trực tiếp với hệ gene và tăng cường sự phiên mã. Hãy xem một ví dụ về điều hoà dương tính cũng đồng thời diễn ra ở operon *lac*.

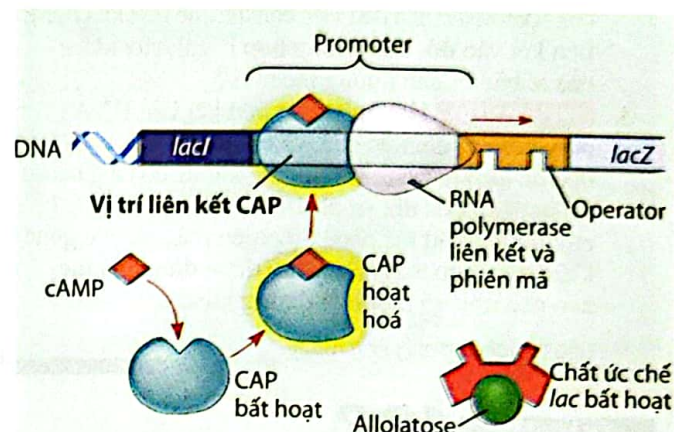
Điều hoà biểu hiện gene dương tính

Khi trong môi trường cùng có glucose và lactose, *E. coli* ưu tiên sử dụng glucose. Các enzyme phân giải glucose theo con đường đường phân (xem Hình 9.9) thường xuyên có sẵn. Chỉ khi lactose có trong môi trường đồng thời với việc nguồn cung cấp glucose cạn kiệt thì *E. coli* mới có xu hướng sử dụng lactose làm nguồn năng lượng; và chỉ khi đó, nó mới tổng hợp một lượng đáng kể các enzyme phân giải lactose.

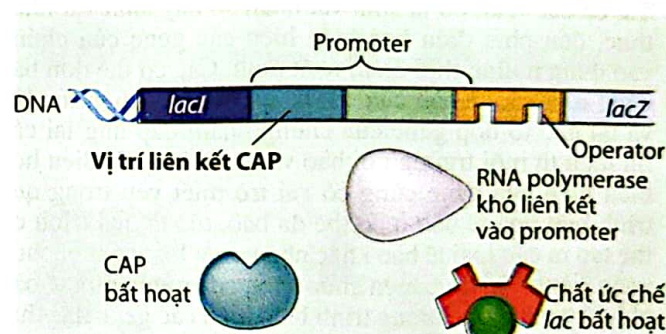
Vậy, bằng cách nào tế bào *E. coli* có thể cảm nhận được nồng độ glucose và chuyển tải thông tin đó đến hệ gen? Một lần nữa, cơ chế của quá trình này phụ thuộc vào sự tương tác giữa một protein điều hoà dị hình với một phân tử nhỏ; phân tử nhỏ trong trường hợp này là AMP vòng (cAMP) vốn thường được tích lũy với một lượng lớn khi lượng glucose trở nên hiếm (xem cấu trúc cAMP trên Hình 11.10). Protein điều hoà trong trường hợp này, được gọi là protein hoạt hoá chất dị hoá (catabolite activator protein, hay CAP), là một chất hoạt hoá; nghĩa là, khi liên kết vào DNA, nó thúc đẩy hoạt động phiên mã của gene. Khi cAMP liên kết vào protein điều hoà này, CAP mới có dạng cấu hình hoạt động và gắn vào một vị trí đặc thù nằm ở đầu ngược dòng của promoter *lac* (Hình 18.5a). Sự đính kết của CAP vào vị trí này làm tăng ái lực của RNA polymerase với promoter, vì vậy, làm tăng tốc độ phiên mã. Nói cách khác, sự đính kết của CAP vào promoter trực tiếp thúc đẩy sự biểu hiện của gene. Vì lý do này, cơ chế điều hoà ở đây được gọi là điều hoà dương tính (gene được tăng cường biểu hiện).

Nếu lượng glucose trong tế bào tăng lên, nồng độ cAMP sẽ giảm đi; và khi không có cAMP, CAP sẽ tách ra khỏi operon. Do CAP ở dạng không hoạt động, enzyme RNA polymerase lúc này liên kết vào promoter kém hiệu quả hơn, dẫn đến việc operon *lac* chỉ được phiên mã ở mức rất thấp, kể cả khi môi trường có lactose (Hình 18.5b). Như vậy, operon *lac* được điều hoà bởi một cơ chế kép: điều hoà âm tính bởi protein ức chế *lac* và điều hoà dương tính bởi protein hoạt hoá CAP. Trạng thái của chất ức chế *lac* (liên kết hay không liên kết với allolactose) quyết định việc các gene của operon có được biểu hiện hay không; trong khi đó, trạng thái của CAP (liên kết hay không liên kết với cAMP) điều chỉnh tốc độ phiên mã khi operon không bị ức chế bởi protein *lac*. Có thể ví sự điều hoà này như thể operon *lac* vừa có công tắc "bật - tắt" vừa có nút điều chỉnh "to - nhỏ".

Ngoài operon *lac*, CAP còn tham gia điều hoà nhiều operon khác cùng mã hoá cho các enzyme tham gia vào



(a) Khi có lactose và glucose hiếm (cAMP cao): mRNA của operon *lac* được tổng hợp mạnh. Nếu glucose hiếm, nồng độ cao của cAMP sẽ hoạt hoá CAP, và operon *lac* sẽ tổng hợp nên một lượng lớn các mRNA mã hoá cho các enzyme tiếp thu và chuyển hoá lactose.



(b) Khi có cả lactose và glucose (cAMP thấp): chỉ có ít mRNA của operon *lac* được tổng hợp. Khi có nhiều glucose, nồng độ cAMP thấp, và CAP không thể thúc đẩy phiên mã.

▲ **Hình 18.5 Điều hoà dương tính operon *lac* bởi protein hoạt hoá chất dị hoá (CAP).** RNA polymerase chỉ có ái lực cao với promoter *lac* khi CAP đã liên kết vào vị trí ngược dòng promoter của nó. Tuy vậy, CAP lại chỉ liên kết được vào vị trí của nó khi ở dạng phức hợp với AMP vòng (cAMP), mà nồng độ cAMP trong tế bào tăng lên khi nồng độ glucose giảm xuống và ngược lại. Vì vậy, khi môi trường đồng thời có cả glucose và lactose, tế bào sẽ ưu tiên sử dụng glucose và chỉ tổng hợp một lượng nhỏ các enzyme sử dụng lactose.

các con đường dị hoá. Tổng cộng, CAP có ảnh hưởng đến sự biểu hiện của hơn 100 gene khác nhau ở *E. coli*. Khi lượng glucose trong môi trường phong phú, CAP chủ yếu ở dạng không hoạt động, thì sự tổng hợp của các enzyme phân giải các hợp chất không phải glucose nhìn chung đều giảm mạnh. Khả năng phân giải các hợp chất khác, như lactose, cho phép các tế bào thiếu glucose có thể tồn tại. Lúc này, hợp chất nào có mặt trong môi trường sẽ quyết định operon tương ứng được “bật” lên qua sự tương tác đơn giản giữa các protein điều hoà với promoter của operon đó.

KIỂM TRA KHÁI NIỆM 18.1

1. Sự liên kết của chất đồng ức chế *trp* và chất cảm ứng *lac* vào protein ức chế tương ứng của chúng làm thay đổi chức năng của protein ức chế và sự phiên mã của mỗi loại operon này như thế nào?
2. Nếu một đột biến làm thay đổi trình tự operator của operon *lac* dẫn đến việc chất ức chế mất khả năng liên kết vào đó, thì sự tổng hợp β -galactosidase của tế bào bị ảnh hưởng thế nào?
3. **ĐIỀU GÌ NẾU?** Hãy mô tả sự liên kết của RNA polymerase, chất ức chế, và chất hoạt hoá vào operon *lac* khi trong môi trường không có cả glucose và lactose. Lúc đó, sự phiên mã của operon *lac* bị ảnh hưởng như thế nào? Sự phiên mã của các gene khác ngoài operon *lac* có thể được điều hoà thế nào nếu như có một loại đường khác?

Câu trả lời có trong Phụ lục A.

KHÁI NIỆM 18.2

Các gene ở sinh vật nhân thực có thể được điều hoà biểu hiện ở bất cứ giai đoạn nào

Tất cả các loài, dù là sinh vật nhân sơ hay sinh vật nhân thực, đều phải điều hoà biểu hiện các gene của chúng vào đúng những thời điểm nhất định. Các cơ thể đơn bào cũng như các tế bào của cơ thể đa bào phải liên tục bật và tắt các tổ hợp gene của chúng nhằm đáp ứng lại các tín hiệu từ môi trường nội bào và ngoại bào. Sự điều hoà biểu hiện của gene cũng có vai trò thiết yếu trong quá trình biệt hoá tế bào ở cơ thể đa bào, tức là quá trình cơ thể tạo ra các loại tế bào khác nhau, mỗi loại có một chức năng riêng. Để thực hiện chức năng của mình, mỗi tế bào phải duy trì một chương trình biểu hiện các gene đặc thù, trong đó chỉ có những gene nhất định được biểu hiện còn những gene khác thì không.

Phân hoá biểu hiện gene

Một tế bào người điển hình chỉ biểu hiện khoảng 20% tổng số gene của nó vào mỗi thời điểm. Các tế bào có mức độ biệt hoá cao, như tế bào thần kinh hay cơ, thậm chí chỉ biểu hiện một số gene ít hơn. Hầu hết các tế bào trong một cơ thể đa bào đều chứa hệ gene giống nhau. (Trừ ngoại lệ là các tế bào của hệ miễn dịch; trong quá trình biệt hoá của chúng, các gene mã hoá kháng thể - immunoglobulin - được “tái sắp xếp” dẫn đến sự thay đổi trong hệ gene; nội dung này sẽ đề cập ở Chương 43). Tuy vậy, nhóm các gene được biểu hiện ở mỗi loại tế bào là không thay đổi;

điều này cho phép mỗi tế bào có thể thực hiện được chức năng đặc thù của nó. Do đó, sự khác biệt giữa các loại tế bào không phải do chúng chứa các gene khác nhau, mà là do có sự khác nhau của chúng trong **phân hoá biểu hiện gene**; khái niệm này dùng để chỉ sự biểu hiện của các gene khác nhau ở các tế bào có cùng hệ gene.

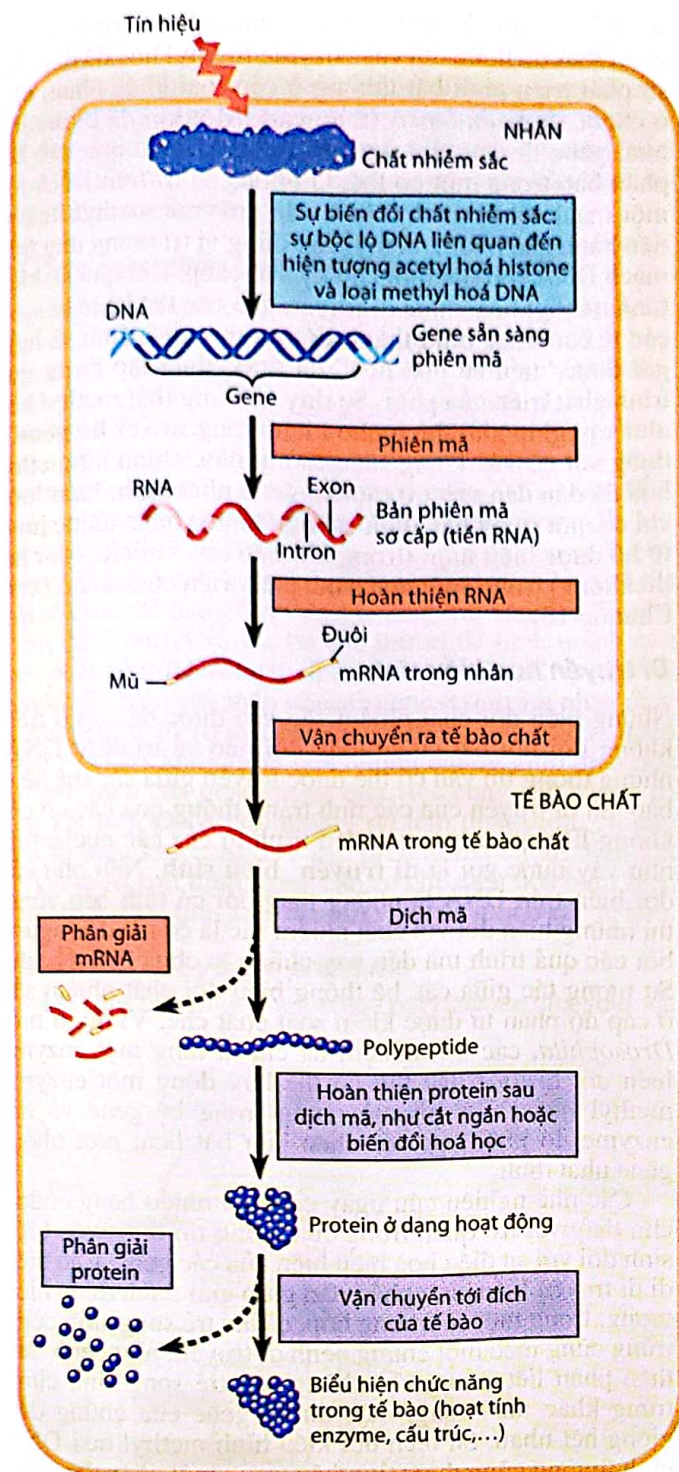
Hệ gene của sinh vật nhân thực có thể chứa hàng chục nghìn gene, nhưng trừ một số loài, chỉ có một lượng nhỏ DNA - khoảng 1,5% ở người - mã hoá cho các protein. Phần còn lại của hệ gene hoặc mã hoá cho các loại RNA, như tRNA, hoặc đơn thuần không hề mã hoá (không được phiên mã). Các yếu tố phiên mã phải định vị được các gene ở đúng vị trí và vào đúng thời điểm. Điều này có thể ví như “mở kim đáy bể”. Nhưng, khi sự biểu hiện các gene bị sai, thì các rối loạn và bệnh nghiêm trọng, trong đó có các bệnh ung thư, có thể phát sinh.

Hình 18.6 tóm tắt toàn bộ quá trình biểu hiện gene ở một tế bào sinh vật nhân thực, trong đó nhấn mạnh vào các giai đoạn quan trọng trong sự biểu hiện một gene mã hoá protein. Mỗi bước được minh hoạ trên Hình 18.6 đều có thể được dùng để bật, tắt hoặc điều chỉnh (tăng hay giảm) sự biểu hiện của gene.

Chỉ 40 năm trước, việc giải thích được các cơ chế điều hoà biểu hiện gene ở sinh vật nhân thực dường như chỉ là một điều mơ ước. Nhưng kể từ đó, với sự phát triển nhanh chóng của nhiều phương pháp nghiên cứu mới, trong đó nổi bật nhất là các kỹ thuật của công nghệ DNA tái tổ hợp (xem Chương 20), nên các nhà sinh học phân tử đã ngày càng có thể tìm hiểu rõ hơn nhiều đặc điểm chi tiết trong điều hoà biểu hiện gene ở sinh vật nhân thực. Ở tất cả các loài, một điểm chung được dùng để điều hoà biểu hiện các gene là giai đoạn phiên mã; trong đó, việc điều hoà ở giai đoạn này thường nhằm đáp ứng với các tín hiệu có nguồn gốc từ ngoài tế bào (ngoại bào), bao gồm các hormone và các phân tử tín hiệu khác. Vì lý do đó, *sự biểu hiện gene* thường được gán với mức độ phiên mã ở cả vi khuẩn và sinh vật nhân thực. Tuy vậy, điều này trong thực tế diễn ra chủ yếu ở vi khuẩn; còn ở sinh vật nhân thực, do mức độ phức tạp trong cấu trúc và chức năng của các tế bào, nên sự điều hoà biểu hiện của gene có thể được điều khiển và điều chỉnh ở nhiều bước khác nữa (xem Hình 18.6). Trong phần tiếp theo của tiểu mục này, chúng ta sẽ xem xét kỹ hơn một số bước điều hoà biểu hiện gene quan trọng ở sinh vật nhân thực, ngoài bước khởi đầu phiên mã.

Điều hoà cấu trúc chất nhiễm sắc

Chúng ta nhớ lại rằng DNA trong tế bào sinh vật nhân thực được đóng gói cùng với protein trong một phức hệ tinh xảo được gọi là chất nhiễm sắc; trong đó, đơn vị cấu trúc cơ bản của nó là nucleosome (xem Hình 16.21). Tổ chức cấu trúc của nhiễm sắc thể không chỉ có vai trò là đóng gói DNA của tế bào thành dạng co ngắn có thể nằm gọn trong nhân tế bào, mà nó còn giúp điều hoà sự biểu hiện của các gene theo một số cách. Tùy theo vị trí tương đối của promoter so với nucleosome, hoặc so với các vị trí DNA đính kết vào bộ khung nhiễm sắc thể hoặc vào màng trong của nhân, mà sự phiên mã của một gene có thể bị ảnh hưởng. Ngoài ra, các gene nằm trong vùng dị nhiễm sắc, là vùng kết đặc của chất nhiễm sắc, thường không được biểu hiện. Hiệu quả ức chế sự biểu hiện gene của vùng dị nhiễm sắc được chứng minh trong thí nghiệm chuyển một gene có mức độ phiên mã cao vào vùng dị nhiễm sắc ở tế bào nấm men; gene này khi đó đã không

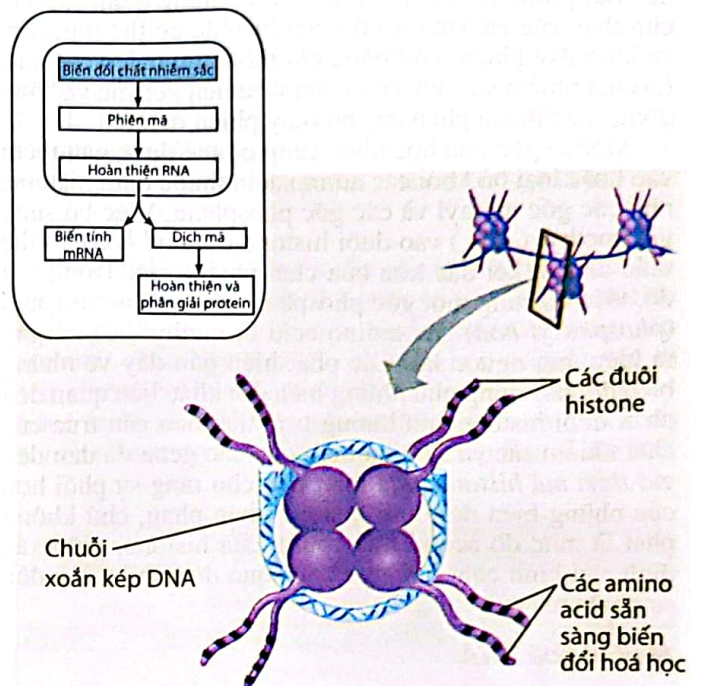


▲ **Hình 18.6 Các giai đoạn biểu hiện của gene có thể được điều hoà ở sinh vật nhân thực.** Trong sơ đồ này, các ô được tô màu chỉ các quá trình được điều hoà phổ biến nhất; mỗi màu chỉ một loại phân tử bị tác động (trong đó, xanh dương = DNA, da cam = RNA, tím = protein). Mạng nhân phân tách sự phiên mã và dịch mã ở tế bào sinh vật nhân thực cung cấp thêm một "cơ hội" cho sự điều hoà sau phiên mã ở bước hoàn thiện RNA vốn không có ở sinh vật nhân sơ. Ngoài ra, các tế bào sinh vật nhân thực có các cơ chế điều hoà biểu hiện gene đa dạng hơn nhiều kể từ bước trước phiên mã cho đến sau dịch mã. Tuy vậy, sự biểu hiện của một gene nhất định không nhất thiết phải liên quan đến tất cả các bước nêu trên; chẳng hạn như, không phải mọi chuỗi polypeptide đều cần được cắt ngắn sau dịch mã.

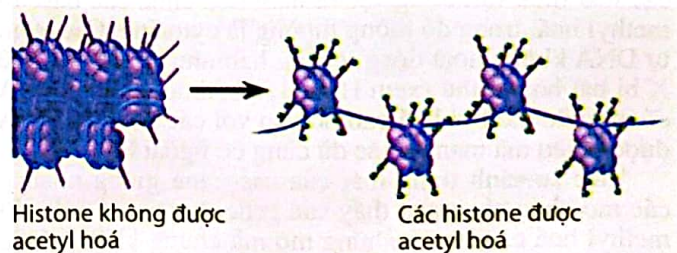
bao giờ biểu hiện. Cuối cùng, hàng loạt các nghiên cứu gần đây cho thấy: những biến đổi hoá học liên quan đến histone và DNA của chất nhiễm sắc đồng thời ảnh hưởng đến cấu trúc chất nhiễm sắc và sự biểu hiện của các gene. Ở đây, chúng ta sẽ xem hiệu quả tác động của những biến đổi như vậy vốn được xúc tác bởi các enzyme đặc biệt.

Các biến đổi của histone

Ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy các biến đổi hoá học của histone, các protein được DNA quấn xung quanh trong đơn vị cấu trúc của chất nhiễm sắc là nucleosome, giữ vai trò trực tiếp trong điều hoà sự phiên mã của các gene. Vùng đầu N của mỗi phân tử histone, được gọi tắt là đuôi histone, trong mỗi nucleosome thường thò ra ngoài nucleosome (**Hình 18.7a**). Phần đuôi này có thể được tiếp cận và bị biến đổi bởi một số enzyme đặc biệt,



(a) **Các đuôi histone thò ra ngoài nucleosome:** Đây là hình minh hoạ một nucleosome. Các amino acid phần đuôi N của histone "sẵn sàng" cho các biến đổi hoá học.



(b) **Acetyl hoá các đuôi histone thúc đẩy việc nới lỏng cấu trúc chất nhiễm sắc, qua đó cho phép phiên mã diễn ra:** Một vùng chất nhiễm sắc mà ở đó các nucleosome không được acetyl hoá hình thành nên dạng cấu trúc kết đặc (bên trái) và DNA không được phiên mã. Khi các nucleosome được acetyl hoá mạnh (bên phải), chất nhiễm sắc được nới lỏng, DNA được "bộc lộ" và sẵn sàng cho phiên mã.

▲ **Hình 18.7 Mô hình giản lược về đuôi histone và ảnh hưởng của acetyl hoá histone.** Khi được bổ sung thêm nhóm acetyl (gọi là acetyl hoá), các histone biến đổi theo một số kiểu, qua đó xác định cấu hình của chất nhiễm sắc tại một vùng của nhiễm sắc thể.

chúng xúc tác cho việc bổ sung hoặc loại bỏ một số gốc hoá học đặc thù nào đó.

Trong hiện tượng **acetyl hoá histone**, gốc acetyl ($-COCH_3$) được gắn vào các amino acid lysine ở phần đuôi histone; trong khi đó hiện tượng **khử acetyl** là hiện tượng loại bỏ những gốc acetyl này. Khi lysine được acetyl hoá, điện tích dương của nó bị trung hoà, làm cho đuôi histone không còn liên kết chặt vào các nucleosome ở gần nữa (**Hình 18.7b**). Chúng ta nhớ lại rằng, chính sự liên kết chặt của đuôi histone vào nucleosome thúc đẩy sự cuộn xoắn của chất nhiễm sắc thành dạng cấu trúc kết đặc hơn; khi không có sự liên kết chặt như vậy, chất nhiễm sắc có cấu trúc rời lỏng. Kết quả là các protein (yếu tố) phiên mã có thể tiếp cận được các gene ở vùng chất nhiễm sắc được acetyl hoá. Một số nghiên cứu còn chỉ ra rằng: một số enzyme acetyl hoá hoặc loại acetyl phối hợp chặt chẽ hoặc thậm chí là thành phần của các yếu tố phiên mã liên kết vào promoter (xem Hình 17.8). Những quan sát này cho thấy các enzyme acetyl hoá histone có thể thúc đẩy sự khởi đầu phiên mã không chỉ thông qua việc cấu trúc lại chất nhiễm sắc, mà còn bằng việc liên kết vào và “huy động” các thành phần của bộ máy phiên mã.

Một số gốc hoá học khác cũng có thể được gắn thêm vào hoặc loại bỏ khỏi các amino acid thuộc đuôi histone, như các gốc methyl và các gốc phosphate. Việc bổ sung gốc methyl ($-CH_3$) vào đuôi histone (**methyl hoá**) có thể thúc đẩy sự kết đặc hơn của chất nhiễm sắc. Trong khi đó, việc bổ sung một gốc phosphate vào một amino acid (**phosphoryl hoá**) gắn amino acid bị methyl hoá có gây ra hiệu ứng ngược lại. Các phát hiện gần đây về những biến đổi này cũng như những biến đổi khác liên quan đến phần đuôi histone ảnh hưởng trực tiếp đến cấu trúc của chất nhiễm sắc và sự biểu hiện của các gene đã dẫn đến **giả thiết mã histone**. Giả thiết này cho rằng sự phối hợp của những biến đổi đuôi histone khác nhau, chứ không phải là mức độ acetyl hoá chung của histone, giúp xác định cấu hình chất nhiễm sắc và qua đó ảnh hưởng đến sự phiên mã của các gene.

Methyl hoá DNA

Nếu như một số enzyme có vai trò methyl hoá phần đuôi của các protein histone, thì một nhóm enzyme khác làm nhiệm vụ methyl hoá một số base nucleotide đặc thù trên chính phân tử DNA. Trong thực tế, DNA của phần lớn các loài thực vật, động vật và nấm đều chứa các base bị methyl hoá, trong đó thông thường là cytosine. Các trình tự DNA không hoạt động, chẳng hạn như chất nhiễm sắc thể X bị bất hoạt ở thú (xem Hình 15.8), thường chứa DNA có mức độ methyl hoá cao hơn so với các trình tự DNA được phiên mã mạnh; mặc dù cũng có ngoại lệ.

Việc so sánh trạng thái của các gene giống nhau ở các mô khác nhau cho thấy các gene thường có mức độ methyl hoá cao hơn ở những mô mà chúng không được biểu hiện. Việc loại bỏ một số nhóm methyl ở những gene như vậy có thể hoạt hoá sự biểu hiện của những gene đó. Hơn nữa, một số nghiên cứu đã phát hiện ra một số protein khi liên kết vào các trình tự DNA bị methyl hoá cao có thể phục hồi các enzyme khử acetyl của histone. Như vậy, có thể thấy sự tồn tại một cơ chế kép, gồm cả methyl hoá DNA và loại acetyl hoá histone, có thể đồng thời phối hợp gây nên sự ức chế phiên mã của các gene.

Ít nhất ở một số loài, hiện tượng methyl hoá DNA dường như là một hoạt động thiết yếu trong việc làm bất hoạt lâu dài những gene nhất định trong quá trình biệt hoá các tế bào ở quá trình phát triển phôi. Chẳng hạn, một

số nghiên cứu cho thấy sự thiếu năng hoạt động methyl hoá DNA do thiếu hụt các enzyme methyl hoá đã dẫn đến sự phát triển phôi bất thường ở các loài khác nhau, như ở chuột và *Arabidopsis* (thực vật). Một khi đã bị methyl hoá, gene thường giữ nguyên trạng thái đó qua các lần phân bào trong một cơ thể. Ở những vị trí trên DNA mà một mạch đã bị methyl hoá, các enzyme methyl hoá sẽ tiến hành gắn nhóm methyl vào đúng vị trí tương ứng trên mạch DNA con sau mỗi chu kỳ sao chép. Kết quả là, kiểu hình methyl hoá được di truyền qua các thế hệ tế bào, và các tế bào được hình thành từ một mô nhất định sẽ luôn giữ được “tiểu sử hoá học” đã được thiết lập trong quá trình phát triển của phôi. Sự duy trì trạng thái methyl hoá như vậy giúp giải thích cho hiện tượng **in vết hệ gene** ở động vật có vú. Trong hiện tượng này, chính sự methyl hoá đã dẫn đến việc: ở một số gene nhất định, luôn luôn chỉ có một trong hai allele có nguồn gốc hoặc từ mẹ hoặc từ bố được biểu hiện (trong khi bản sao - allele - thứ hai thì không) trong suốt quá trình phát triển của cá thể (xem Chương 15).

Di truyền học biểu sinh

Những biến đổi chất nhiễm sắc vừa được đề cập ở trên, không đòi hỏi bất cứ sự thay đổi nào về trình tự DNA, nhưng thông tin vẫn có thể được truyền giữa các thế hệ tế bào. Sự di truyền của các tính trạng thông qua các cơ chế không liên quan trực tiếp đến trình tự của các nucleotide như vậy được gọi là **di truyền biểu sinh**. Nếu như các đột biến trên DNA là những thay đổi có tính bền vững, thì những biến đổi với chất nhiễm sắc là có thể đảo ngược bởi các quá trình mà đến nay chúng ta chưa biết đầy đủ. Sự tương tác giữa các hệ thống biến đổi chất nhiễm sắc ở cấp độ phân tử được kiểm soát chặt chẽ. Ví dụ, ở ruồi *Drosophila*, các thí nghiệm đã chỉ ra rằng một enzyme biến đổi histone đặc thù có thể huy động một enzyme methyl hoá DNA tới một vùng trong hệ gene và hai enzyme đó phối hợp với nhau làm bất hoạt một nhóm gene nhất định.

Các nhà nghiên cứu ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy vai trò quan trọng của thông tin di truyền biểu sinh đối với sự điều hoà biểu hiện của các gene. Các biến dị di truyền biểu sinh phần nào giúp giải thích được hiện tượng: trong một số trường hợp, cả hai trẻ song sinh cùng trứng cùng mắc một chứng bệnh di truyền, như bệnh tâm thần phân liệt, trong khi những cặp trẻ song sinh cùng trứng khác thì không, mặc dù hệ gene của chúng đều giống hệt nhau. Sự biến đổi kiểu hình methyl hoá DNA bình thường cũng được tìm thấy trong một số trường hợp ung thư, dẫn đến sự biểu hiện không phù hợp của một số gene. Tất cả những bằng chứng trên cho thấy rõ ràng là các enzyme biến đổi cấu trúc chất nhiễm sắc là một phần quan trọng trong bộ máy điều hoà phiên mã ở sinh vật nhân thực.

Điều hoà qua bước khởi đầu phiên mã

Các enzyme biến đổi cấu trúc chất nhiễm sắc cung cấp bước điều hoà khởi đầu sự biểu hiện gene qua việc tạo ra các vùng DNA có thể tiếp cận được hay không với bộ máy phiên mã. Một khi vùng chất nhiễm sắc của gene đã được biến đổi ở điều kiện tối ưu cho sự phiên mã, thì sự khởi đầu phiên mã sẽ là bước tiếp theo mà ở đó sự biểu hiện của gene được điều khiển. Giống như ở vi khuẩn, sự điều hoà qua khởi đầu phiên mã ở sinh vật nhân thực liên quan đến các loại protein liên kết DNA và có tác động

thúc đẩy hoặc ức chế sự tương tác giữa RNA polymerase với promoter của các gene. Tuy vậy, quá trình này diễn ra ở sinh vật nhân thực có đặc điểm phức tạp hơn. Trước khi xem bằng cách nào các tế bào sinh vật nhân thực có thể điều khiển quá trình phiên mã, chúng ta hãy tìm hiểu cấu trúc của một gene điển hình ở sinh vật nhân thực và bản phiên mã của nó.

Tổ chức gene điển hình ở sinh vật nhân thực

Tổ chức của một gene sinh vật nhân thực điển hình và các yếu tố (đoạn) DNA điều khiển nó được minh họa trên **Hình 18.8**, mô hình này mở rộng hơn so với những gì chúng ta đã nói về các gene của sinh vật nhân thực ở Chương 17. Chúng ta nhớ lại rằng, một nhóm các protein được gọi là phức hệ khởi đầu phiên mã tổ hợp với nhau trên trình tự promoter ở đầu "ngược dòng" của gene. Một trong những protein như vậy, RNA polymerase II, sau đó sẽ tiến hành phiên mã gene, tổng hợp nên một bản phiên mã RNA sơ cấp (tiền-mRNA). Quá trình hoàn thiện mRNA sau đó bao gồm việc bổ sung mũ vào đầu 5', gắn thêm đuôi polyA và cắt bỏ các intron để hình thành nên một phân tử mRNA hoàn thiện (còn gọi là mRNA trưởng thành). Đi kèm với phần lớn các gene ở sinh vật nhân thực là nhiều yếu tố (trình tự) điều khiển; đây là các đoạn trình tự DNA không mã hoá nhưng chúng giúp điều hoà sự biểu hiện của gene thông qua việc cung cấp các vị trí liên kết trên DNA cho những protein nhất định. Những yếu tố điều khiển này và các protein mà chúng liên kết có vai trò quyết định trong các cơ chế điều hoà biểu hiện gene một cách tinh xảo và chính xác diễn ra ở các tế bào.

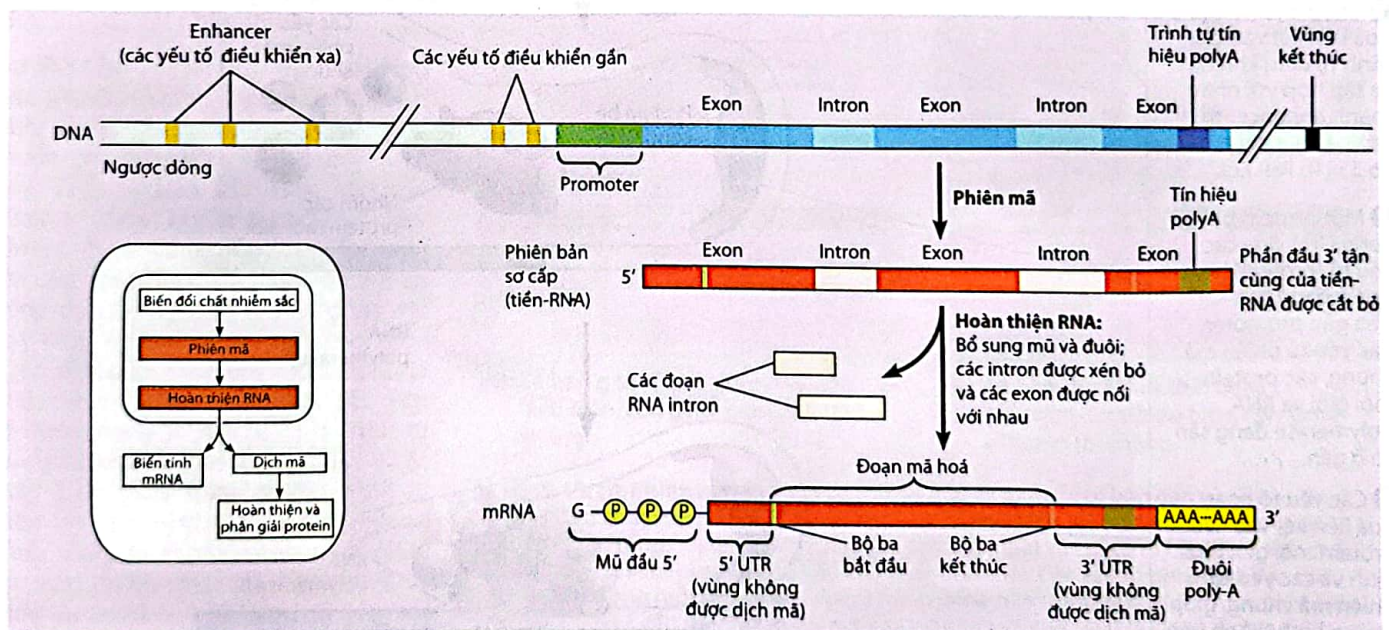
Vai trò của các yếu tố phiên mã

Để khởi đầu phiên mã, RNA polymerase của sinh vật

nhân thực cần có sự hỗ trợ của các protein được gọi là các yếu tố phiên mã. Một số yếu tố phiên mã, chẳng hạn như các yếu tố được minh họa trên Hình 17.8, là thiết yếu cho sự phiên mã của tất cả các gene mã hoá protein; vì vậy, chúng được gọi là các yếu tố phiên mã chung. Chỉ có một số ít các yếu tố phiên mã chung có thể độc lập liên kết vào một trình tự DNA, như hộp TATA trong trình tự promoter; còn các yếu tố phiên mã khác thường trước tiên phải liên kết với các protein khác (với nhau và với RNA polymerase II). Sự tương tác protein - protein có ý nghĩa quyết định cho sự khởi đầu phiên mã ở sinh vật nhân thực. Chỉ khi phức hệ khởi đầu phiên mã hoàn chỉnh đã hình thành, thì RNA polymerase mới bắt đầu dịch chuyển dọc mạch khuôn DNA, và tạo ra mạch RNA có trình tự bổ sung tương ứng.

Sự tương tác giữa các yếu tố phiên mã chung với RNA polymerase II và với promoter chỉ dẫn đến một tốc độ khởi đầu phiên mã thấp và khả năng tổng hợp một số ít phiên bản RNA. Ở sinh vật nhân thực, sự phiên mã của một gene đặc thù ở mức cao diễn ra vào một thời điểm nhất định (của quá trình phát triển cá thể) và ở một vị trí nhất định (ở mô nào đó) thường phụ thuộc vào mối tương tác giữa các yếu tố trình tự điều khiển với một nhóm các protein khác nữa; những protein này được gọi là các yếu tố phiên mã đặc thù.

Các trình tự tăng cường và các yếu tố phiên mã đặc thù
Như minh họa trên Hình 18.8, một số yếu tố trình tự điều khiển, gọi là các yếu tố điều khiển gần, nằm ngay gần promoter. (Mặc dù một số nhà sinh học coi các yếu tố điều khiển gần là một phần của promoter, nhưng ở đây chúng ta thì không.) Các yếu tố điều khiển xa nằm cách promoter một đoạn xa hơn và chúng tập hợp thành một



▲ Hình 18.8 Một gene ở sinh vật nhân thực và bản phiên mã của nó. Mỗi gene ở sinh vật nhân thực đều có một promoter, đó là trình tự để RNA polymerase liên kết vào và khởi đầu phiên mã, theo chiều "xuôi dòng". Một số trình tự điều khiển (màu vàng) liên quan đến điều hoà ở bước khởi đầu phiên mã; những trình tự DNA này ở gần (ngay cạnh) hoặc ở xa promoter. Các trình tự

điều khiển xa tập hợp với nhau thành các trình tự enhancer, mà một trong số chúng được minh họa trên hình. Một trình tự tín hiệu gần đuôi polyA ở đoạn exon cuối cùng của gene được phiên mã thành trình tự RNA là tín hiệu ở đó bản phiên mã RNA được cắt rời và được bổ sung thêm đuôi polyA. Quá trình phiên mã tiếp tục kéo dài thêm hàng trăm nucleotide kể từ trình tự tín hiệu polyA

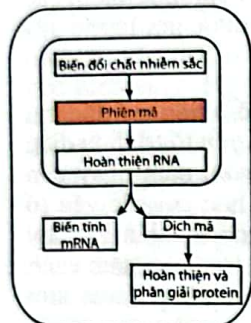
trước khi kết thúc. Quá trình hoàn thiện mRNA từ bản phiên mã sơ cấp gồm ba bước: bổ sung mũ đầu 5', bổ sung đuôi polyA và xén bỏ các intron đồng thời ghép nối các exon. Trong tế bào, mũ đầu 5' được bổ sung ngay sau khởi đầu phiên mã; trong khi, sự bổ sung đuôi polyA và xén bỏ intron có thể diễn ra khi phiên mã chưa kết thúc (xem Hình 17.9)

nhóm được gọi là các **trình tự tăng cường (enhancer)**. Các trình tự tăng cường có thể nằm xuôi dòng hay ngược dòng và cách gene hàng nghìn nucleotide, đôi khi thậm chí chúng nằm trong các intron. Một gene nhất định có thể có nhiều enhancer, mỗi enhancer hoạt động vào một thời điểm nhất định hoặc ở một loại tế bào nhất định, hoặc thậm chí ở một vị trí (mô) nhất định của cơ thể. Tuy vậy, thường thì mỗi enhancer chỉ liên quan đến điều hoà biểu hiện của gene đó mà không liên quan đến các gene khác.

Ở sinh vật nhân thực, mức độ biểu hiện của một gene phụ thuộc chặt chẽ vào việc tăng hay giảm mức độ liên kết của các protein, hoặc là các protein hoạt hoá hoặc là các protein ức chế, vào các trình tự điều khiển trong các enhancer. **Hình 18.9** minh hoạ một mô hình gần đây cho thấy bằng cách nào các protein hoạt hoá liên kết vào một enhancer cách xa promoter lại có thể tác động đến sự khởi đầu phiên mã. Việc phân tử DNA được bẻ cong bởi một số protein đặc thù (gọi là các protein bẻ cong DNA) đã giúp đưa một số protein hoạt hoá ở dạng liên kết DNA tiếp xúc được với một nhóm protein khác được gọi là các *protein*

môi giới trung gian; những protein này, đến lượt chúng, lại liên kết với các protein tại promoter. Sự tương tác giữa nhiều protein như vậy giúp tổ hợp và huy động phức hệ khởi đầu phiên mã đặc thù tại mỗi promoter. Ứng hộ cho mô hình này có một nghiên cứu cho thấy các protein điều hoà biểu hiện một gene mã hoá globin ở chuột vừa tiếp xúc với promoter của gene vừa tiếp xúc với một trình tự enhancer nằm ngược dòng và cách gene khoảng 50.000 nucleotide. Rõ ràng, hai vùng DNA này phải được đưa đến gần nhau bằng một cách đặc biệt nào đó, để tương tác giữa các protein như vậy mới có thể diễn ra.

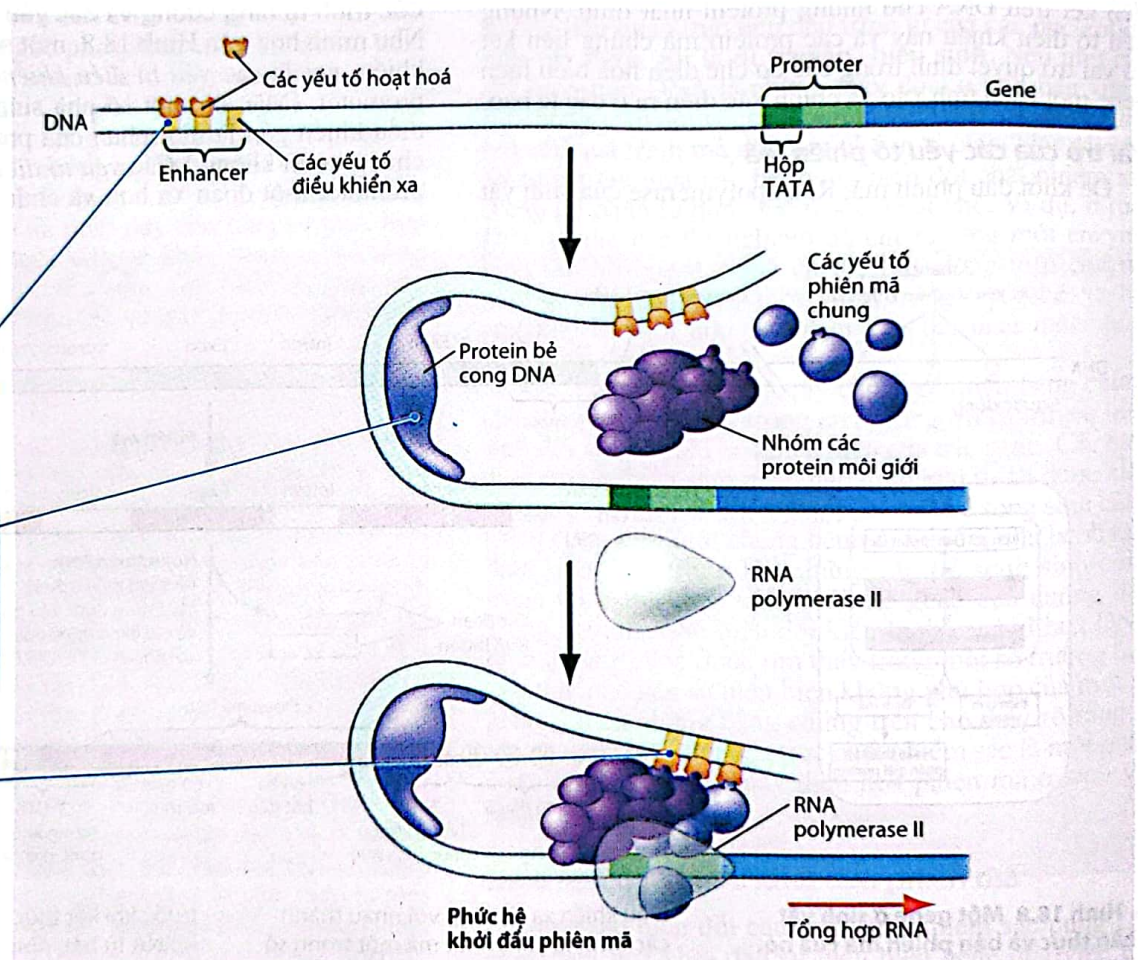
Ở sinh vật nhân thực, hàng trăm loại yếu tố phiên mã đã được tìm thấy. Các nhà nghiên cứu đã xác định được hai miền cấu trúc phổ biến trong nhiều protein hoạt hoá phiên mã: một miền liên kết DNA và một hay nhiều miền hoạt hoá. Các miền hoạt hoá thường dính kết với các protein điều hoà khác hoặc các thành phần khác của bộ máy phiên mã, qua đó thúc đẩy một chuỗi các tương tác protein - protein dẫn đến sự khởi đầu phiên mã của một gene nhất định.



❶ Các protein hoạt hoá liên kết vào các trình tự điều khiển xa tập hợp với nhau thành enhancer trên DNA. Enhancer ở đây có 3 vị trí liên kết.

❷ Một protein bẻ cong DNA đưa các yếu tố (protein) hoạt hoá ở dạng liên kết đến gần promoter. Các yếu tố phiên mã chung, các protein môi giới và RNA polymerase đang sẵn có ở gần.

❸ Các yếu tố hoạt hoá liên kết vào các protein môi giới nhất định và các yếu tố phiên mã chung, giúp chúng hình thành nên một phức hệ khởi đầu phiên mã ở dạng hoạt hoá tại promoter.



▲ **Hình 18.9 Một mô hình hoạt động của enhancer và các yếu tố hoạt hoá phiên mã.** Phân tử DNA được bẻ cong bởi một protein, giúp các enhancer có thể tác động đến một promoter cách chúng hàng trăm thậm chí hàng nghìn nucleotide. Các yếu tố phiên mã đặc thù

được gọi là các yếu tố hoạt hoá liên kết vào trình tự DNA của enhancer và sau đó là một nhóm các protein môi giới; phức hệ này đến lượt sẽ liên kết vào một số yếu tố phiên mã chung, để hình thành nên phức hệ khởi đầu phiên mã. Những kiểu tương tác protein-protein như vậy

giúp xác định chính xác promoter để phức hệ phiên mã gắn vào và khởi đầu tổng hợp RNA. Trên hình chỉ minh hoạ một enhancer (gồm ba trình tự điều khiển màu vàng), nhưng trong thực tế một gene có thể có nhiều enhancer hoạt động khác nhau về thời điểm và loại tế bào.

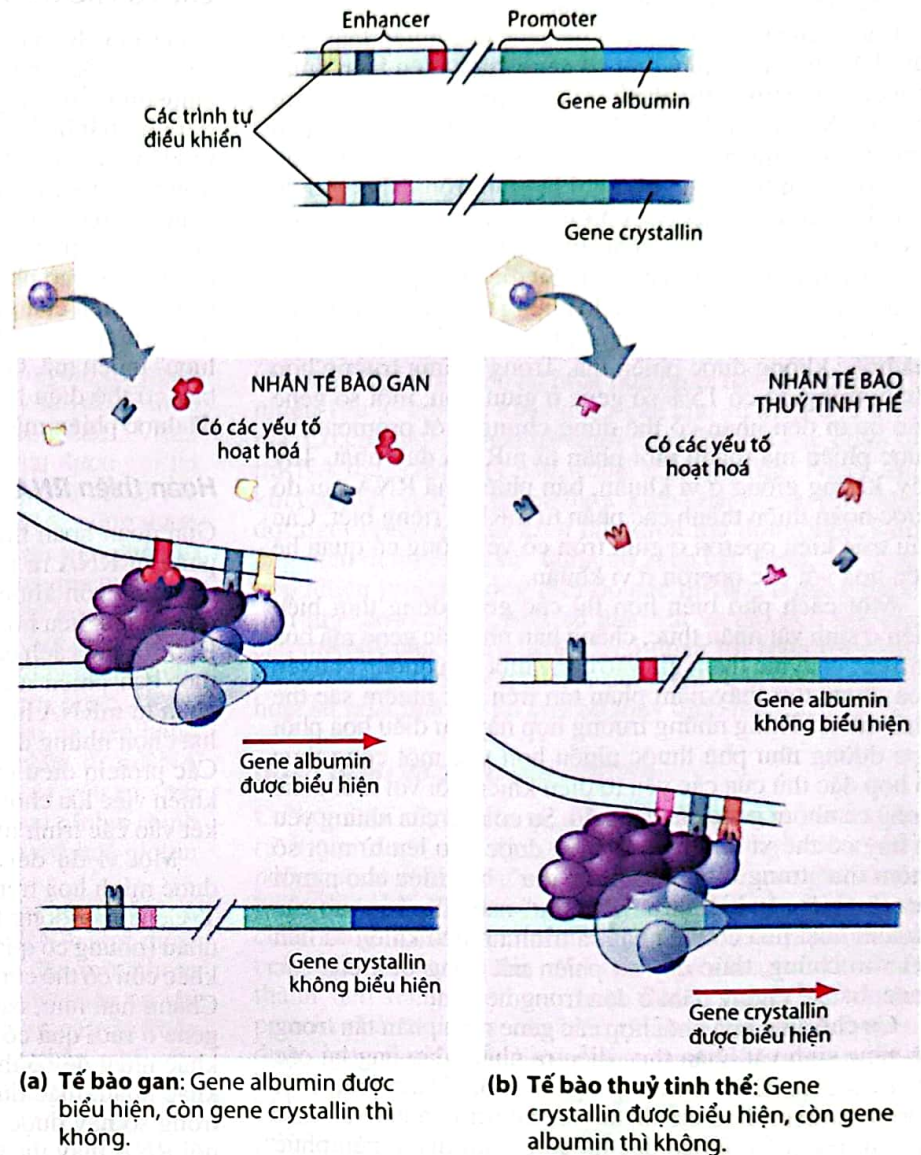
Các yếu tố phiên mã có vai trò là các yếu tố ức chế có thể ức chế sự biểu hiện của gene theo một số cách. Một số yếu tố (protein) ức chế có thể liên kết trực tiếp vào các trình tự DNA điều khiển (trong các enhancer hoặc ở các vị trí khác) làm ức chế sự dính kết vào DNA của các yếu tố hoạt hoá; hoặc trong một số trường hợp, chúng có thể làm "tắt" hoàn toàn sự phiên mã của một gene kể cả khi các yếu tố hoạt hoá vẫn có khả năng liên kết vào DNA. Các yếu tố ức chế khác hoạt động theo kiểu ngăn cản không cho các yếu tố hoạt hoá liên kết được với các protein môi giới trung gian mà những protein này thúc đẩy chúng liên kết với DNA.

Bên cạnh việc tác động trực tiếp đến sự phiên mã, một số yếu tố hoạt hoá hoặc ức chế hoạt động gián tiếp thông qua việc làm biến đổi cấu trúc chất nhiễm sắc. Các nghiên cứu ở nấm men và tế bào động vật có vú cho thấy: một số yếu tố hoạt hoá có thể huy động các protein thúc đẩy acetyl hoá các histone ở gần promoter của những gene nhất định; nhờ vậy, hoạt động phiên mã của những gene này được tăng cường (xem Hình 18.7). Tương tự như vậy, một số protein ức chế có vai trò huy động các protein thúc đẩy hoạt động loại acetyl khỏi histone, dẫn đến làm giảm mức độ phiên mã, một hiện tượng còn được gọi là *làm câm gene*. Trong thực tế, sự huy động các protein biến đổi chất nhiễm sắc dường như là cơ chế phổ biến nhất để ức chế sự biểu hiện các gene ở sinh vật nhân thực.

Sự điều hoà phối hợp để hoạt hoá các gene. Ở sinh vật nhân thực, sự điều khiển phiên mã chính xác phụ thuộc chủ yếu vào việc các yếu tố hoạt hoá có liên kết được vào các trình tự điều khiển trên DNA hay không. Nếu xem xét một số lượng lớn các gene được điều hoà biểu hiện đồng thời trong mỗi tế bào động vật hay thực vật, thì có thể nói: một điều ngạc nhiên là số trình tự nucleotide khác nhau hoàn toàn giữa các yếu tố điều khiển là rất ít. Một trình tự nucleotide dài khoảng 12 bp được thấy xuất hiện trong nhiều trình tự điều khiển ở nhiều gene khác nhau. Tính trung bình, mỗi enhancer được tạo nên từ khoảng 10 đoạn trình tự điều khiển khác nhau; trong đó, mỗi trình tự điều khiển chỉ được liên kết bởi một hoặc hai yếu tố phiên mã đặc thù. Công thức *phối hợp* nhất định của các trình tự điều khiển trong một enhancer liên quan đến một gene tỏ ra có vai trò quan trọng hơn sự có mặt của một trình tự điều khiển đơn lẻ trong điều hoà biểu hiện gene.

Mặc dù chỉ có trên dưới một chục các trình tự điều khiển khác nhau ở

mỗi enhancer, nhưng có thể thấy một số rất lớn tổ hợp có thể có khi kết hợp giữa chúng. Một tổ hợp nhất định của các trình tự điều khiển sẽ chỉ có thể hoạt hoá phiên mã khi có mặt đồng thời tất cả các protein hoạt hoá phù hợp; điều này chỉ xảy ra vào một thời điểm nhất định trong quá trình phát triển, hoặc ở một loại tế bào đặc thù. **Hình 18.10** minh hoạ sự tổ hợp khác nhau của một vài yếu tố điều hoà có thể dẫn đến sự điều hoà phiên mã khác nhau ở hai loại tế bào.



▲ Hình 18.10 Phiên mã đặc thù cho từng loại tế bào. Cả tế bào gan và tế bào thủy tinh thể đều chứa các gene mã hoá cho các protein albumin và crystallin, nhưng chỉ có tế bào gan tổng hợp albumin (một loại protein máu) và chỉ có tế bào thủy tinh thể tổng hợp crystallin (protein chủ yếu của thủy tinh thể). Các yếu tố phiên mã đặc thù được tạo ra trong mỗi tế bào xác định những gene nào trong tế bào đó được biểu hiện. Trong ví dụ này, cấu trúc các gene mã hoá albumin và crystallin được vẽ ở phía trên, mỗi gene có một enhancer gồm 3 trình tự điều khiển khác nhau. Mặc dù enhancer của hai gene này có một trình tự điều khiển giống nhau (màu ghi), nhưng mỗi gene có một tổ hợp enhancer gồm các trình tự điều khiển đặc thù. Tất cả các yếu tố hoạt hoá cần cho sự biểu hiện gene albumin ở mức cao chỉ có trong tế bào gan (a), trong khi đó các yếu tố hoạt hoá cần cho sự biểu hiện gene crystallin ở mức cao chỉ có trong tế bào thủy tinh thể (b). Để giản lược, ở đây chúng ta chỉ đề cập đến các yếu tố hoạt hoá, mặc dù trong thực tế sự có hay không các chất ức chế cũng ảnh hưởng đến sự biểu hiện của các gene ở những tế bào nhất định.

? Hãy mô tả enhancer của gene mã hoá albumin ở mỗi tế bào. Trình tự nucleotide của enhancer này trong tế bào gan so với tế bào thủy tinh thể giống và khác nhau như thế nào?

Các gene được điều hoà phối hợp ở sinh vật nhân thực

Tế bào sinh vật nhân thực phải xử lý thế nào khi một nhóm gene có quan hệ chức năng cần được "bật" hoặc "tắt" cùng lúc? Ở phần đầu chương này, chúng ta đã biết ở vi khuẩn, các gene được điều hoà đồng thời thường tập trung thành nhóm gọi là các operon; mỗi operon được điều khiển bởi một promoter duy nhất và được phiên mã thành một phân tử mRNA. Nhờ vậy, các gene sẽ được biểu hiện đồng thời, và các protein do các gene đó mã hoá được tạo ra cùng lúc. Trừ một số ngoại lệ, cấu trúc kiểu operon không thấy có ở các tế bào sinh vật nhân thực.

Các nghiên cứu phân tích hệ gene của nhiều loài sinh vật nhân thực cho thấy một số gene được biểu hiện đồng thời được tập trung thành nhóm gần nhau trên cùng nhiễm sắc thể. Những ví dụ về hiện tượng này bao gồm một số gene trong tinh hoàn ruồi quả, hay các gene liên quan đến cơ ở một loài giun nhỏ gọi là giun tròn. Nhưng điều khác biệt cơ bản giữa các nhóm gene này với các operon ở vi khuẩn là mỗi gene bao giờ cũng có một promoter riêng và được phiên mã độc lập. Sự điều hoà phối hợp của những gene này được cho là do những thay đổi về cấu trúc của chất nhiễm sắc cho phép chúng đồng thời được phiên mã hoặc không được phiên mã. Trong những trường hợp khác, trong đó có 15% số gene ở giun tròn, một số gene liên quan đến nhau có thể dùng chung một promoter và được phiên mã thành một phân tử mRNA duy nhất. Tuy vậy, không giống ở vi khuẩn, bản phiên mã RNA sau đó được hoàn thiện thành các phân tử mRNA riêng biệt. Các cấu trúc kiểu operon ở giun tròn có vẻ không có quan hệ tiến hoá với các operon ở vi khuẩn.

Một cách phổ biến hơn thì các gene đồng thời biểu hiện ở sinh vật nhân thực, chẳng hạn như các gene mã hoá cho các enzyme tham gia vào cùng một con đường chuyển hoá, được tìm thấy nằm phân tán trên các nhiễm sắc thể khác nhau. Trong những trường hợp này, sự điều hoà phối hợp dường như phụ thuộc nhiều hơn vào một công thức tổ hợp đặc thù của các yếu tố điều khiển đối với mỗi gene trong cả nhóm gene phân tán đó. Sự có mặt của những yếu tố này có thể ví như những lá cờ được kéo lên từ một số "hòm thư" trong rất nhiều "hòm thư", báo hiệu cho người đưa thư biết cần kiểm tra "hòm thư" nào. Các bản sao của protein hoạt hoá có thể nhận ra trình tự điều khiển và liên kết vào chúng, thúc đẩy sự phiên mã đồng thời của các gene, bất kể chúng nằm ở đâu trong hệ gene.

Cơ chế điều hoà phối hợp các gene nằm phân tán trong hệ gene sinh vật nhân thực diễn ra nhằm đáp ứng lại các chất tín hiệu từ môi trường ngoại bào. Chẳng hạn, một hormone steroid có thể đi vào tế bào rồi liên kết vào một protein thụ thể nội bào đặc hiệu để hình thành nên phức hệ hormone - thụ thể có vai trò như một yếu tố hoạt hoá phiên mã (xem Hình 11.8). Tất cả các gene mà sự phiên mã của chúng được thúc đẩy bởi một hormone steroid nhất định, không phụ thuộc vào vị trí của chúng trong hệ gene, thường có một trình tự điều khiển được nhận biết bởi một phức hệ hormone - thụ thể. Điều này giúp giải thích tại sao hormone estrogen có thể hoạt hoá một nhóm các gene thúc đẩy các tế bào ở tử cung phân chia nguyên phân để chuẩn bị dạ con cho sự phát triển của thai.

Nhiều phân tử tín hiệu, như các hormone không có bản chất steroid và các yếu tố sinh trưởng, không bao giờ đi được vào trong tế bào; thay vào đó, chúng liên kết vào các thụ thể trên bề mặt tế bào. Những phân tử như vậy có thể điều khiển sự biểu hiện của gene gián tiếp thông qua các con đường truyền tín hiệu dẫn đến sự hoạt hoá các protein nhất định có tác động tăng cường hoặc ức chế

phiên mã (xem Hình 11.14). Nguyên tắc điều hoà phối hợp trong trường hợp này cũng giống như với hormone steroid: nghĩa là, các gene khác nhau nhưng có các trình tự điều khiển giống nhau và chúng được hoạt hoá bởi các tín hiệu hoá học giống nhau. Hệ thống điều hoà phối hợp đồng thời nhiều gene có thể đã hình thành từ sớm trong quá trình tiến hoá và chúng phát triển qua cơ chế "lấp gene", rồi sau đó các bản sao trình tự điều khiển được phân tán khắp hệ gene.

Các cơ chế điều hoà sau phiên mã

Quá trình phiên mã đơn thuần không tạo nên sự biểu hiện của gene. Sự biểu hiện của một gene mã hoá protein cuối cùng được "đánh giá" bằng lượng protein mà tế bào tạo ra ở trạng thái hoạt động chức năng, và còn nhiều điều xảy ra giữa giai đoạn tổng hợp RNA và hoạt tính của protein trong tế bào. Các nhà nghiên cứu ngày càng tìm ra nhiều bằng chứng về các cơ chế điều hoà hoạt động ở các giai đoạn khác nhau sau phiên mã (xem Hình 18.6). Những cơ chế này cho phép tế bào nhanh chóng điều chỉnh được sự biểu hiện của gene nhằm đáp ứng lại các thay đổi của môi trường, mà không nhất thiết phải thay đổi "chiến lược" phiên mã. Ở đây, chúng ta sẽ xem bằng cách nào tế bào có thể điều hoà sự biểu hiện của gene sau khi gene đã được phiên mã.

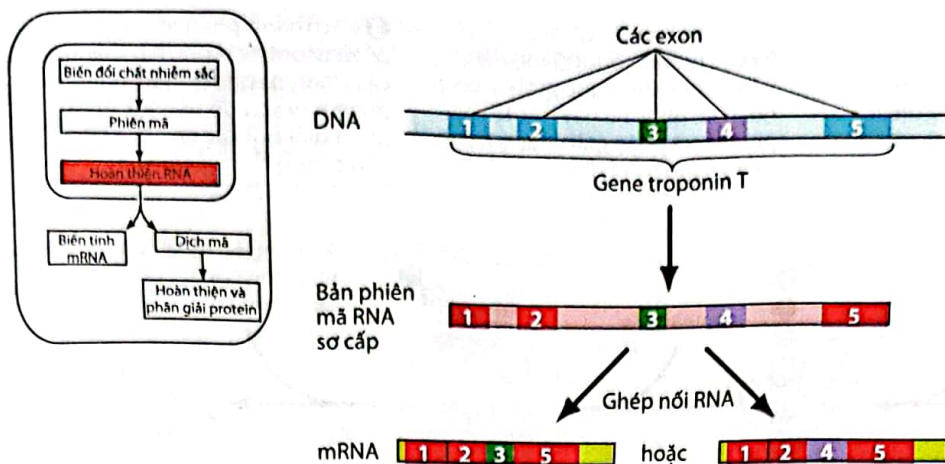
Hoàn thiện RNA

Giai đoạn hoàn thiện RNA trong nhân tế bào và chuyển phân tử RNA ra tế bào chất bổ sung thêm một số bước điều hoà vốn không có được ở sinh vật nhân sơ. Một ví dụ về kiểu điều hoà biểu hiện gene ở giai đoạn hoàn thiện RNA là các cách cắt nối RNA thay thế; theo đó, từ cùng một bản phiên mã tiền-RNA có thể tạo ra một số loại phân tử mRNA hoàn thiện khác nhau tùy thuộc vào việc lựa chọn những đoạn trình tự nào là exon và/hoặc intron. Các protein điều hoà đặc thù với mỗi loại tế bào sẽ điều khiển việc lựa chọn intron và exon dựa trên khả năng liên kết vào các trình tự điều hoà trong phân tử tiền-RNA.

Một ví dụ đơn giản về cách cắt nối RNA thay thế được minh hoạ trên **Hình 18.11** ở gene mã hoá troponin T. Gene này đồng thời mã hoá cho hai loại protein khác nhau (nhưng có quan hệ với nhau một phần). Một số gene khác còn có thể cùng lúc mã hoá cho nhiều sản phẩm hơn. Chẳng hạn như, các nhà nghiên cứu đã phát hiện ra một gene ở ruồi quả có thể cắt nối các exon theo những cách khác nhau để có thể tạo nên trên 38.000 phân tử protein khác nhau, mặc dù trong thực tế chỉ một số nhỏ protein trong số này được tổng hợp. Rõ ràng là bằng cơ chế cắt nối RNA thay thế trong bước hoàn thiện mRNA, "vốn di truyền" của hệ gene sinh vật nhân thực được mở rộng đáng kể.

Phân giải mRNA

Thời gian sống của các phân tử mRNA trong tế bào chất cũng có vai trò quan trọng trong việc xác định "chiến lược" tổng hợp protein trong tế bào. Các phân tử mRNA điển hình ở vi khuẩn thường bị các enzyme phân giải chỉ sau vài phút kể từ khi chúng được tổng hợp. Thời gian sống ngắn của mRNA ở vi khuẩn là một trong những lý do giải thích tại sao vi khuẩn có thể nhanh chóng thay đổi chiến lược tổng hợp protein để đáp ứng với những thay đổi thường xuyên của môi trường. Ngược lại, thời gian tồn tại của các phân tử mRNA trong các tế bào sinh vật nhân thực thường kéo dài trong nhiều giờ, nhiều ngày,



◀ **Hình 18.11** Các cách cắt nối RNA thay thế của gene troponin T. Bản phiên mã sơ cấp của gene này có thể được cắt nối theo nhiều hơn một cách, vì vậy tạo ra nhiều loại phân tử mRNA. Lưu ý là một phân tử mRNA hoàn thiện cuối cùng chứa exon 3 (màu xanh lục) còn phân tử mRNA kia chứa exon 4 (màu xanh tím). Hai phân tử mRNA này được dịch mã thành hai loại protein cơ khác nhau nhưng có quan hệ với nhau.

thậm chí nhiều tuần. Ví dụ như, phân tử mRNA mã hoá cho các chuỗi hemoglobin (α -globin và β -globin) trong tế bào hồng cầu đang phát triển thường rất bền, và những phân tử mRNA có thời gian sống dài này được dùng lại cho nhiều lần dịch mã.

Nghiên cứu ở nấm men chỉ ra một con đường phân huỷ mRNA phổ biến bắt đầu từ việc các enzyme cắt ngắn đuôi polyA (xem Hình 18.8). Việc này sau đó sẽ thúc đẩy hoạt động của các enzyme loại bỏ mũ đầu 5' (hai đầu 5' và 3' của phân tử mRNA khi tồn tại được giữ lại với nhau bởi một số protein). Việc loại bỏ mũ đầu 5', là một bước quan trọng trong phân giải mRNA, cũng được điều hoà bởi một trình tự nucleotide đặc thù trên phân tử mRNA. Khi đầu 5' đã được loại bỏ, các enzyme nuclease sẽ nhanh chóng phân huỷ mạch mRNA còn lại.

Các trình tự nucleotide ảnh hưởng đến thời gian tồn tại nguyên vẹn của mRNA thường được tìm thấy trong vùng đầu 3' không được dịch mã (3'UTR; xem Hình 18.8). Trong một thí nghiệm, các nhà nghiên cứu đã tiến hành chuyển một trình tự bất nguồn từ một phân tử mRNA có thời gian tồn tại ngắn (mã hoá cho một yếu tố sinh trưởng) vào vùng 3'UTR của mRNA mã hoá globin (bình thường tương đối bền), thì phân tử mRNA mã hoá globin sau biến đổi nhanh chóng bị phân giải.

Trong một vài năm qua, một số cơ chế phân giải và ngăn cản sự dịch mã của các phân tử mRNA mới được làm sáng tỏ. Những cơ chế này liên quan đến một nhóm quan trọng các phân tử RNA mới được phát hiện có vai trò điều hoà sự biểu hiện của gene ở một số cấp độ khác nhau. Đây sẽ là nội dung được đề cập ở phần cuối của chương này.

Khởi đầu dịch mã

Dịch mã cũng là một bước khác để điều hoà biểu hiện của gene; trong đó, sự điều hoà ở giai đoạn khởi đầu dịch mã là phổ biến nhất (xem Hình 17.17). Sự khởi đầu dịch mã của một phân tử mRNA có thể bị ngăn cản bởi một số protein điều hoà liên kết vào các trình tự đặc thù trong vùng đầu 5' không được dịch mã (5'UTR) trên phân tử mRNA; điều này làm cản trở sự liên kết của các ribosome vào mRNA. (Từ Chương 17, chúng ta nhớ lại rằng cả phần mũ đầu 5' và đuôi polyA đầu 3' của phân tử mRNA đều có vai trò quan trọng với sự liên kết vào mRNA của ribosome). Một cơ chế ngăn cản sự dịch mã khác được tìm thấy ở nhiều loại mRNA khác nhau trong tế bào trứng của nhiều loài: Đầu tiên, các phân tử mRNA được tích lũy không có đuôi polyA đủ dài để có thể khởi đầu phiên mã. Tuy vậy, vào một thời điểm phù hợp trong quá trình

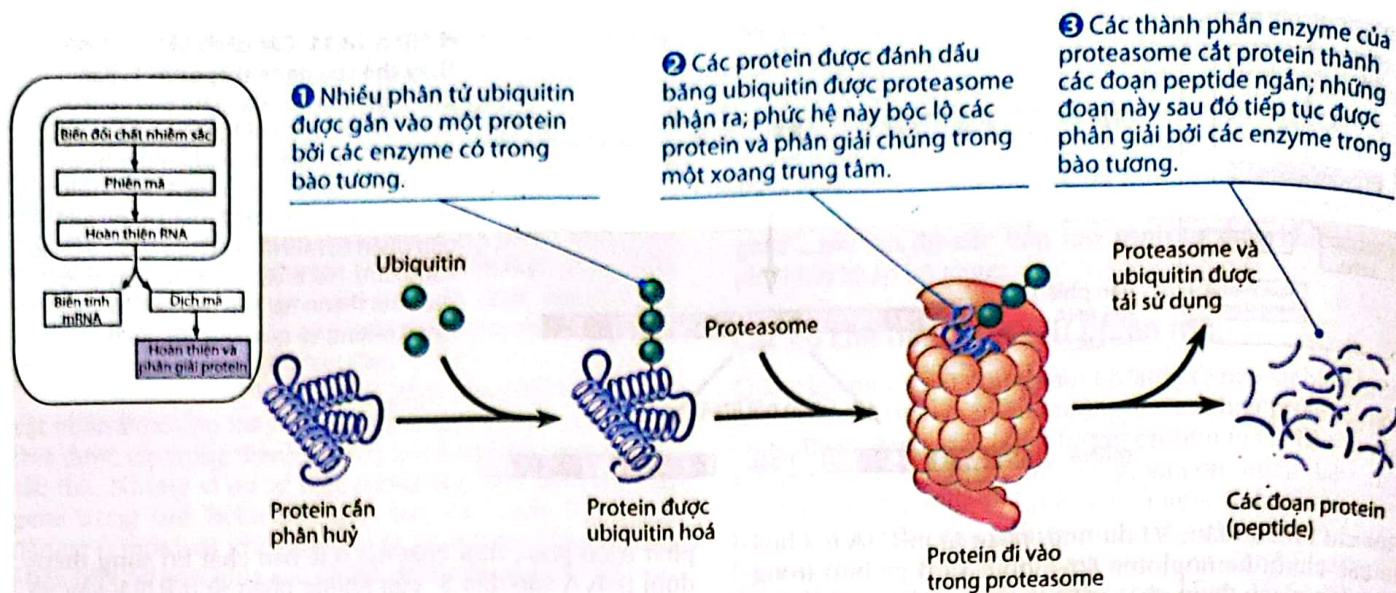
phát triển phôi, một enzyme ở tế bào chất bổ sung thêm đuôi polyA vào đầu 5' của những phân tử mRNA này và thúc đẩy sự khởi đầu phiên mã.

Theo một cách khác, sự dịch mã tất cả các phân tử mRNA trong một tế bào có thể được điều hoà cùng lúc. Trong tế bào sinh vật nhân thực, kiểu điều khiển "chung" như vậy liên quan đến sự hoạt hoá hoặc bất hoạt một hay nhiều yếu tố protein khác nhau cần cho sự khởi đầu dịch mã. Cơ chế này giữ vai trò khởi đầu dịch mã các phân tử mRNA được tích lũy sẵn trong tế bào trứng. Ngay sau khi thụ tinh, sự dịch mã sẽ được kích hoạt bởi sự hoạt hoá đột ngột nhiều yếu tố khởi đầu dịch mã đồng thời. Đáp ứng diễn ra như một sự "bùng nổ" của các phản ứng tổng hợp nhiều protein đồng thời do các mRNA ở dạng được tích lũy sẵn mã hoá. Một số thực vật và tảo tích lũy sẵn các mRNA của chúng trong giai đoạn tối (pha tối); sau đó, ánh sáng xuất hiện (ở pha sáng) chính là tín hiệu kích hoạt sự hoạt hoá trở lại của bộ máy dịch mã.

Hoàn thiện và phân giải protein

Cơ hội cuối cùng cho sự điều hoà biểu hiện gene diễn ra ở giai đoạn sau dịch mã. Thông thường, các chuỗi polypeptide ở sinh vật nhân thực phải trải qua giai đoạn hoàn thiện để thu được dạng phân tử protein biểu hiện chức năng. Chẳng hạn như việc cắt bỏ một phần chuỗi polypeptide của insulin tiền thân (pro-insulin) để hình thành nên dạng hormone hoạt động. Ngoài ra, nhiều protein phải trải qua các biến đổi hoá học mới chuyển được sang dạng biểu hiện chức năng. Các protein điều hoà thường được hoạt hoá hoặc bất hoạt một cách phổ biến tương ứng bằng việc được gắn thêm nhóm phosphate (phosphoryl hoá) hoặc loại bớt đi nhóm phosphate (khử phosphoryl); trong khi đó các protein được chuyển đến bề mặt tế bào động vật thường được gắn thêm các gốc đường. Các protein bề mặt tế bào và nhiều protein khác phải được vận chuyển đến đích ở trong tế bào là nơi chúng có thể biểu hiện chức năng. Sự biểu hiện của gene có thể xuất hiện trong mỗi bước liên quan đến quá trình hoàn thiện và vận chuyển protein như vậy.

Cuối cùng, thời gian mà mỗi phân tử protein biểu hiện chức năng trong tế bào cũng được điều khiển nghiêm ngặt bởi cơ chế phân giải chọn lọc. Nhiều loại protein, như các protein cyclin liên quan đến điều hoà chu kỳ tế bào, có thời gian tồn tại tương đối ngắn nếu tế bào hoạt động bình thường (xem Hình 12.17). Để đánh dấu một protein đặc thù cần được phân giải, theo một cơ chế phổ biến, tế bào gắn vào protein đó một phân tử protein nhỏ gọi là ubiquitin. Sau đó một phức hệ protein kích thước "khổng lồ" có



▲ Hình 18.12 Sự phân giải protein bởi proteasome. Proteasome là một phức hệ protein lớn có dạng giống như "hộp chứa rác" có khả năng "băm" nhỏ các protein mà tế bào không còn cần nữa.

Trong phần lớn trường hợp, các protein này bị proteasome "tấn công" bởi chúng được đánh dấu bởi ubiquitin, là một protein nhỏ. Các bước 1 và 3 cần ATP. Các proteasome ở sinh vật nhân thực có khối

lượng lớn như các tiểu phần ribosome và được phân bố khắp tế bào. Hình dạng của nó khá giống các protein chaperon vốn thường có vai trò bảo vệ chứ không phải phân giải protein (xem Hình 5.24).

tên là **thể phân giải protein (proteasome)** sẽ nhận ra các protein được đánh dấu bằng ubiquitin và phân giải chúng (**Hình 18.12**). Tầm quan trọng của proteasome được nhận thấy qua việc các đột biến dẫn đến sự hình thành một số protein điều hoà chu kỳ tế bào trở nên trở với hoạt động phân giải của proteasome, thì đồng thời dẫn đến trạng thái tế bào ung thư.

KIỂM TRA KHÁI NIỆM 18.2

1. Nhìn chung, sự acetyl hoá histone và methyl hoá DNA có ảnh hưởng thế nào đến sự biểu hiện của gene?
2. So sánh vai trò của các yếu tố phiên mã chung và các yếu tố phiên mã đặc thù trong điều hoà biểu hiện của gene.
3. Giả sử bạn tiến hành so sánh các trình tự nucleotide của các trình tự điều khiển xa thuộc các enhancer của ba gene vốn chỉ được biểu hiện ở tế bào cơ. Bạn mong đợi điều gì? Tại sao?
4. Khi mRNA mã hoá cho 2 protein nhất định đi tới tế bào chất thì 4 cơ chế nào có thể điều hoà lượng protein có hoạt tính này trong tế bào?
5. **ĐIỀU GÌ NẾU?** Xem kỹ Hình 18.10 và hãy chỉ ra một cơ chế nhờ nó protein hoạt hoá màu vàng xuất hiện trong tế bào gan, nhưng không có ở tế bào thủy tinh thể?

Câu trả lời có trong Phụ lục A.

KHÁI NIỆM 18.3

Các RNA không mã hoá đảm nhận nhiều vai trò trong điều khiển sự biểu hiện của gene

Chúng ta nhớ lại rằng chỉ có khoảng 1,5% hệ gene người và một tỷ lệ nhỏ như vậy trong hệ gene của nhiều loài sinh vật nhân thực đa bào khác mã hoá cho protein. Trong phần

còn lại, một tỷ lệ rất nhỏ chứa các gene mã hoá cho các phân tử RNA kích thước nhỏ, như rRNA hay tRNA. Cho đến gần đây, phần còn lại của hệ gene vẫn thường được nghĩ là không được phiên mã. Quan niệm đó xuất phát từ việc những trình tự này không mã hoá cho protein hay cho các loại RNA đã biết; hay nói cách khác, chúng ta thường nghĩ những trình tự DNA này không mang thông tin di truyền. Tuy vậy, một "làn sóng" các số liệu nghiên cứu gần đây đã phủ nhận quan điểm này. Ví dụ như, một nghiên cứu trên hai nhiễm sắc thể của người cho thấy số trình tự được phiên mã nhiều hơn gấp 10 lần số trình tự dự kiến trên cơ sở các gene mã hoá cho các protein có trên DNA. Trong số này bao gồm cả các intron và các trình tự mã hoá RNA không được dịch mã, song chúng cũng chỉ chiếm một tỷ lệ nhỏ trên tổng số. Kết quả nghiên cứu này và các kết quả nghiên cứu khác nữa chỉ ra rằng một lượng đáng kể trình tự DNA trong hệ gene có thể được phiên mã thành các phân tử RNA không mã hoá protein (còn được gọi tắt là các *RNA không mã hoá*), bao gồm cả các trình tự mã hoá cho các RNA kích thước nhỏ. Trong khi nhiều câu hỏi về chức năng của những RNA này còn chưa sáng tỏ, thì hiện nay các nhà khoa học hàng ngày vẫn tiếp tục tìm các bằng chứng mới về vai trò sinh học của chúng.

Các nhà khoa học đã rất quan tâm về những phát hiện mới này; bởi những nghiên cứu đó đã chỉ ra sự tồn tại của một tập hợp lớn và đa dạng các loại RNA giữ vai trò quan trọng trong điều hoà sự biểu hiện của gene trong tế bào, mà cả một thời gian dài trước đó chúng không được để ý. Rõ ràng, chúng ta phải xem lại các quan niệm đã tồn tại từ lâu rằng các trình tự DNA mã hoá thường chỉ được gắn với protein, hoặc mRNA là loại phân tử RNA có chức năng quan trọng nhất trong tế bào. Điều này như thể chúng ta chỉ chú ý đến một nguyên thủ nổi tiếng của một quốc gia nào đó, mà ít để ý đến các cố vấn, trợ lý và bộ máy giúp việc cũng rất quan trọng ở phía sau nguyên thủ đó.

Sự điều hoà của các phân tử RNA không mã hoá biểu hiện ở hai điểm trong quá trình biểu hiện gen: cấu hình

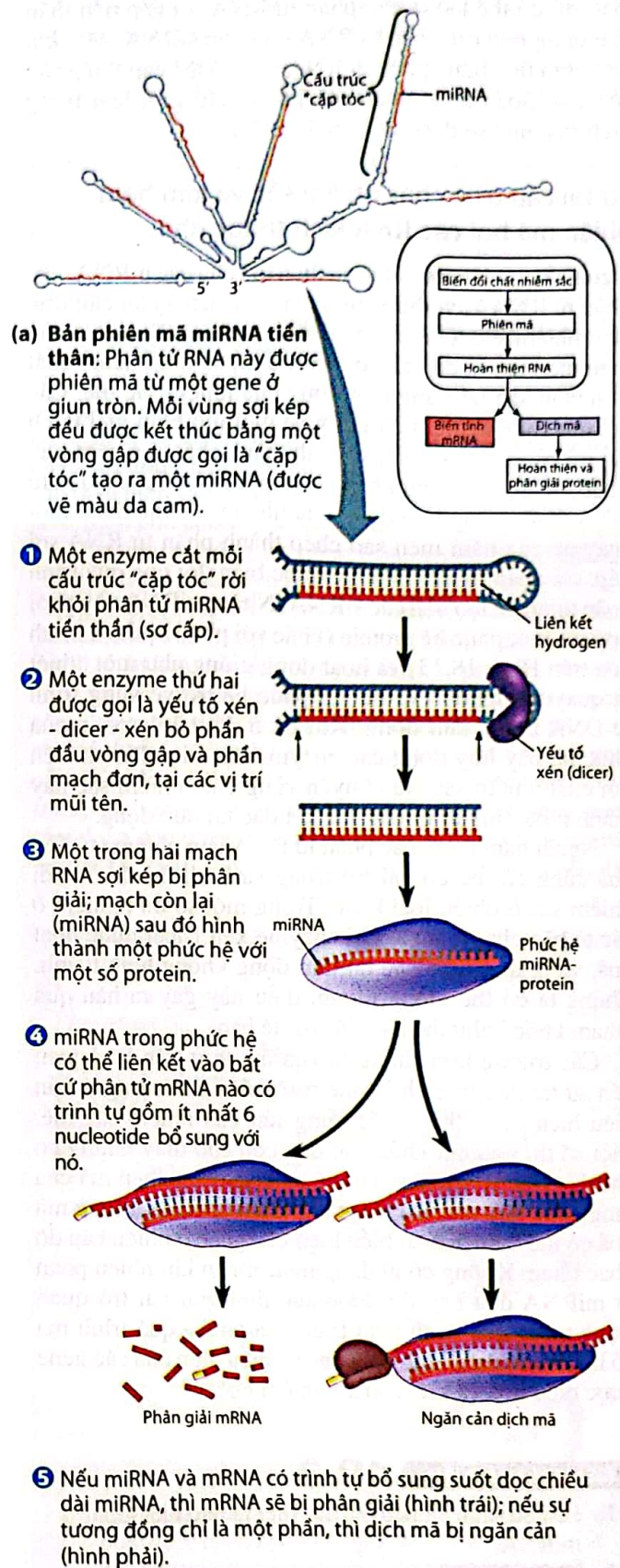
chất nhiễm sắc và sự dịch mã mRNA. Chúng ta sẽ chỉ đề cập đến một số phân tử RNA kích thước nhỏ đã rất được quan tâm nghiên cứu trong những năm gần đây; tầm quan trọng của những phân tử RNA này được ghi nhận với đỉnh cao là giải Nobel về Sinh lý học và Y học năm 2006.

Ảnh hưởng của tiểu-RNA và RNA can thiệp đến sự dịch mã mRNA

Từ năm 1993, một số nghiên cứu đã phát hiện ra các phân tử RNA mạch đơn kích thước nhỏ, gọi tắt là **tiểu-RNA** (miRNA hay **microRNA**) có khả năng liên kết vào các trình tự bổ sung với nó trên các mRNA. Các miRNA được hình thành từ các phân tử RNA dài tiền thân; nó tự cuộn gập và chứa một hoặc một số cấu trúc "cặp tóc" (dạng sợi kép) được giữ với nhau bởi các liên kết hydrogen (**Hình 18.13**). Sau khi mỗi cấu trúc "cặp tóc" được cắt khỏi phân tử tiền thân, nó được cắt tia bởi một enzyme (gọi là **yếu tố xén** - Dicer) thành các đoạn DNA sợi kép ngắn khoảng 20 bp. Một trong hai mạch sau đó bị phân giải, trong khi mạch còn lại (mạch miRNA) tạo phức với một hoặc một số protein; miRNA giúp phức hệ có thể liên kết vào bất cứ phân tử mRNA nào có trình tự bổ sung với nó. Tiếp theo, phức hệ miRNA-protein hoặc tiến hành phân giải phân tử mRNA đích hoặc ngăn cản phân tử này dịch mã. Các số liệu ước tính cho thấy khoảng 1/3 tổng số gene người có thể được điều hoà qua cơ chế miRNA; con số này thật đáng ngạc nhiên, bởi vì chỉ hai thập kỷ trước chúng ta không hề biết về sự tồn tại của miRNA.

Sự hiểu biết ngày càng đầy đủ hơn về con đường điều hoà của miRNA giúp một phần giải thích được một hiện tượng khó hiểu trước đó: Đó là, khi các nhà nghiên cứu tiến hành tiêm các phân tử RNA sợi kép vào trong tế bào, thì bằng một cách nào đó một gene có trình tự tương ứng với RNA bị "tắt" hoàn toàn. Họ gọi hiện tượng này là **sự can thiệp của RNA (RNAi)**. Sau này, hiện tượng này được biết là do các **phân tử RNA can thiệp kích thước nhỏ (siRNA)**, có kích thước và chức năng giống với các miRNA, gây nên. Trong thực tế, các nghiên cứu sau này cho thấy trong các tế bào có bộ máy sản sinh ra các miRNA và siRNA; cả hai loại RNA này đều tương tác với các protein và gây ra các hiệu ứng tương tự. Cơ sở phân biệt miRNA và siRNA chủ yếu dựa trên bản chất của phân tử tiền thân tạo ra chúng. Nếu như miRNA thường được hình thành từ một cấu trúc cặp tóc duy nhất trên một phân tử RNA mạch đơn tiền thân (xem Hình 18.13), thì siRNA thường được tạo ra từ các phân tử RNA sợi kép dài hơn nhiều (mỗi phân tử RNA tiền thân này có thể cùng lúc tạo ra nhiều siRNA khác nhau).

Ở trên, chúng ta đã nhắc đến việc các nhà nghiên cứu tiến hành tiêm các phân tử RNA sợi kép vào trong tế bào. Vậy, những phân tử như vậy có tồn tại trong tự nhiên không? Như sẽ được đề cập ở Chương 19, một số virus có hệ gene là RNA ở dạng sợi kép. Do con đường điều hoà bởi RNAi trong tế bào có thể phá hỏng các phân tử RNA sợi kép này, nên có giả thiết là con đường này đã tiến hoá như một cơ chế phòng vệ tự nhiên chống lại sự lây nhiễm của các virus. Tuy vậy, do khả năng con đường tác động của RNAi cũng có thể ảnh hưởng đến sự biểu hiện của cả các gene tế bào chủ, nên con đường iRNA có thể có nguồn gốc tiến hoá khác nữa. Một số loài rõ ràng tự bản



▲ **Hình 18.13 Điều hoà biểu hiện gene bởi các miRNA.** Các bản phiên mã RNA sơ cấp được biến đổi trở thành các miRNA; những phân tử miRNA này ngăn cản sự biểu hiện của các mRNA có trình tự bổ sung với nó.

thân nó có thể tạo ra các phân tử RNA sợi kép tiền thân dài, cũng như các phân tử RNA nhỏ như siRNA. Mỗi khi được tạo ra, những phân tử RNA này có thể can thiệp vào các giai đoạn khác nhau mà không chỉ giới hạn trong dịch mã, như sẽ được đề cập dưới đây.

Sự tái cấu trúc chất nhiễm sắc và kìm hãm phiên mã bởi các RNA kích thước nhỏ

Ngoài việc ảnh hưởng đến sự dịch mã của các mRNA, các phân tử RNA kích thước nhỏ còn gây nên sự tái cấu trúc chất nhiễm sắc. Ở nấm men, siRNA do chính các tế bào nấm men tạo ra có vai trò quyết định sự hình thành chất dị nhiễm sắc tại vùng tâm động của nhiễm sắc thể. Các kết quả thực nghiệm đã gợi ý về một mô hình giải thích vai trò của siRNA trong sự hình thành chất dị nhiễm sắc. Theo mô hình này, một bản phiên mã RNA được tạo ra từ DNA thuộc vùng tâm động của nhiễm sắc thể được một enzyme của nấm men sao chép thành phân tử RNA sợi kép; rồi phân tử này tiếp tục được biến đổi qua quá trình hoàn thiện để tạo nên các siRNA. Những siRNA này phối hợp với một phức hệ protein (khác với phức hệ được minh hoạ trên Hình 18.13) và hoạt động giống như một “thiết bị quay về nguồn” và hướng phức hệ trở về vùng trình tự DNA thuộc tâm động. Khi đã ở đó, các protein của phức hệ này huy động các enzyme đặc biệt đến và biến đổi chất nhiễm sắc, và chuyển vùng chất nhiễm sắc này thành một vùng dị nhiễm sắc kết đặc tại tâm động.

Ngoài nấm men, các phân tử RNA làm nhiệm vụ điều hoà cũng có thể có vai trò trong sự hình thành chất dị nhiễm sắc ở nhiều loài khác. Trong một số thí nghiệm ở các tế bào chuột và gà, khi enzyme xén Dicer được hoạt hoá, vùng dị nhiễm sắc tại tâm động không hình thành. Chúng ta có thể tưởng tượng, điều này gây ra hậu quả “thảm khốc” như thế nào đối với tế bào.

Các trường hợp chúng ta vừa mô tả ở trên liên quan đến sự tái cấu trúc chất nhiễm sắc dẫn đến sự ngăn cản biểu hiện gene thuộc các vùng lớn của nhiễm sắc thể. Một số thí nghiệm khác gần đây còn cho thấy những cơ chế dựa trên RNA cũng có thể ngăn cản sự phiên mã của từng gene đặc thù. Rõ ràng, các phân tử RNA không mã hoá có thể điều hoà sự biểu hiện của gene ở nhiều cấp độ khác nhau. Không có gì đáng ngạc nhiên khi nhiều phân tử miRNA đến nay đã được xác định giữ vai trò quan trọng trong quá trình phát triển của phôi - quá trình mà có lẽ là ví dụ điển hình nhất cho sự biểu hiện của các gene được điều hoà và kiểm soát nghiêm ngặt.

KIỂM TRA KHÁI NIỆM

18.3

1. Hãy so sánh và nêu bật các điểm khác biệt giữa miRNA.
2. **ĐIỀU GÌ NẾU?** Hãy tưởng tượng rằng mRNA đang bị phân giải ở Hình 18.13 mã hoá cho một protein thúc đẩy sự phân chia tế bào ở một sinh vật đa bào. Điều gì sẽ xảy ra đối với cả tế bào và cơ thể nếu một đột biến làm bất hoạt gene mã hoá cho miRNA kích hoạt quá trình phân giải mRNA này?

Câu trả lời có trong Phụ lục A.

KHÁI NIỆM

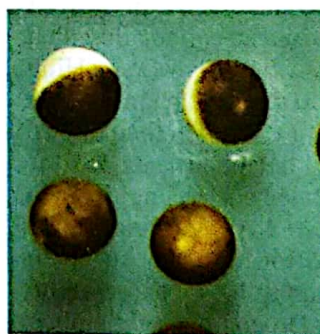
18.4

Chương trình phân hoá biểu hiện gene tạo ra các loại tế bào khác nhau ở cơ thể đa bào

Trong quá trình phát triển phôi ở sinh vật đa bào, một tế bào trứng đã thụ tinh (hợp tử) sẽ sản sinh ra nhiều loại tế bào khác nhau; mỗi loại có cấu trúc riêng và chức năng tương ứng. Theo cách điển hình, các tế bào được tổ chức thành các mô, các mô được tổ chức thành các cơ quan, các cơ quan được tổ chức thành các hệ cơ quan, còn các hệ cơ quan kết hợp với nhau thành một cơ thể hoàn chỉnh. Như vậy, mọi chương trình phát triển đều phải tạo ra được các loại tế bào khác nhau mà những tế bào này có thể hình thành nên các cấu trúc ở bậc cao hơn được sắp xếp theo một cách nhất định trong không gian ba chiều. Các quá trình diễn ra trong sự phát triển ở động vật và thực vật được nêu chi tiết tương ứng ở các Chương 35 và 47. Trong chương này, chúng ta chỉ tập trung vào sự lập trình điều hoà biểu hiện gene trong mối quan hệ hài hoà với quá trình phát triển trên cơ sở phân tích một số ví dụ ở động vật.

Sự lập trình di truyền cho quá trình phát triển phôi

Ảnh chụp trên Hình 18.14 minh hoạ sự khác biệt rõ rệt giữa một tế bào hợp tử và một cơ thể được hình thành từ nó. Sự biến đổi đáng kể này là kết quả của ba quá trình có quan hệ chặt chẽ với nhau: phân chia tế bào, biệt hoá tế bào và phát sinh hình thái. Thông qua sự phân bào nguyên nhiễm (nguyên phân) liên tiếp, tế bào hợp tử tạo ra một số lượng lớn các tế bào. Nhưng, nếu chỉ có sự phân bào thì sản phẩm tạo ra sẽ chỉ là một khối cầu gồm nhiều tế bào giống hệt nhau, chứ không có dạng con nòng nọc như trên hình. Trong quá trình phát triển của phôi, các tế bào không chỉ tăng lên về số lượng, mà nó còn trải qua sự biệt hoá tế bào, quá trình mà ở đó các tế bào được chuyên hoá về cấu trúc và chức năng. Hơn nữa, các loại tế bào khác nhau không phải được phân bố ngẫu nhiên, mà chúng được tổ chức thành các mô và các cơ quan trong một cấu trúc không gian ba chiều đặc thù. Các quá



(a) Trứng ếch đã thụ tinh



(b) Nòng nọc mới nở

▲ **Hình 18.14** Từ trứng đã thụ tinh đến cơ thể ở động vật: sự khác biệt được tạo ra trong bốn ngày. Chỉ mất bốn ngày để các quá trình phân bào, biệt hoá và phát sinh hình thái diễn ra và chuyển trứng ếch đã thụ tinh (hình a) thành một nòng nọc (hình b).

trình tự nhiên này dẫn đến một cơ thể có hình dạng riêng được gọi là **sự phát sinh hình thái**.

Cả ba quá trình trên đây đều có cơ sở từ động thái tế bào. Ngay cả quá trình phát sinh hình thái, tức là sự hình thành hình dạng cơ thể, cũng có thể quy về sự thay đổi trong hình dạng, mức độ di động và các thuộc tính khác của các tế bào tạo nên các vùng khác nhau của phôi. Như chúng ta đã biết, các hoạt động của tế bào phụ thuộc vào các gene mà nó biểu hiện và các protein mà nó tạo ra. Hầu hết các tế bào trong cùng một cơ thể có hệ gene giống hệt nhau; vì vậy, sự biểu hiện khác nhau của các tế bào là do các gene được điều hoà biểu hiện khác nhau ở mỗi tế bào.

Trên Hình 18.10, chúng ta đã thấy một sơ đồ giản lược minh hoạ sự biểu hiện gene biệt hoá khác nhau ở hai loại tế bào, là tế bào gan và tế bào thủy tinh thể ở mắt. Mỗi loại tế bào được biệt hoá đầy đủ này đều có một tập hợp các protein hoạt hoá gene đặc trưng; chúng tiến hành "bật" tập hợp các gene mà sản phẩm của chúng là cần thiết cho loại tế bào tương ứng. Hiện tượng cả hai loại tế bào đều được hình thành từ một tế bào hợp tử chung duy nhất sau một chuỗi các lần phân bào nguyên nhiễm chắc hẳn dẫn đến một câu hỏi: Các tập hợp protein hoạt hoá khác nhau ở mỗi loại tế bào được hình thành như thế nào?

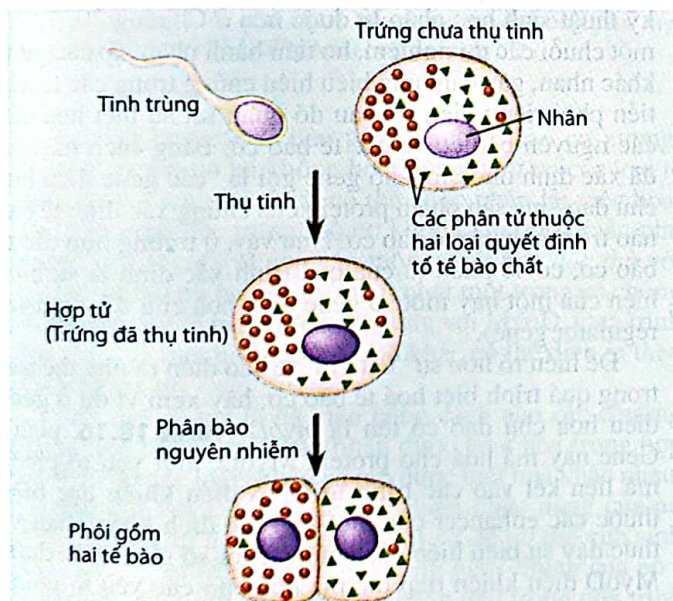
Hoà ra là các vật liệu được tế bào mẹ đưa vào trứng đã thiết lập nên một chuỗi chương trình điều hoà biểu hiện gene diễn ra khi các tế bào phân chia, và sự lập trình này làm cho các tế bào trở nên khác nhau theo một kiểu được điều phối chung. Để hiểu chương trình này hoạt động thế nào, chúng ta hãy phân tích hai quá trình phát triển cơ bản: Thứ nhất, chúng ta sẽ tìm hiểu bằng cách nào các tế bào được phát sinh từ những lần nguyên phân đầu tiên ở

phôi tạo ra được các đặc điểm riêng khiến mỗi tế bào này bắt đầu một con đường biệt hoá riêng. Thứ hai, chúng ta sẽ xem bằng cách nào sự biệt hoá tế bào có thể dẫn đến một loại tế bào đặc thù như ví dụ được nêu ở đây là sự biệt hoá của tế bào cơ.

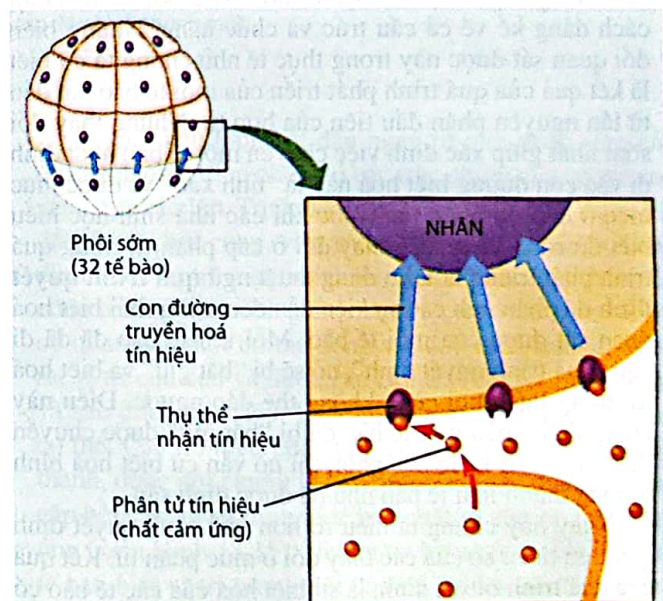
Các quyết định tổ tế bào chất và các tín hiệu cảm ứng

Điều gì tạo nên những khác biệt đầu tiên giữa các tế bào trong giai đoạn đầu của quá trình phát triển phôi? Và điều gì đã điều khiển sự biệt hoá diễn ra đồng bộ ở tất cả các loại tế bào khác nhau trong quá trình phát triển? Cho tới đây, chúng ta có thể suy ra câu trả lời là: Các gene đặc thù được biểu hiện trong mỗi loại tế bào thuộc một cơ quan đang phát triển sẽ quyết định con đường biệt hoá nó. Có hai nguồn thông tin (được sử dụng ở mức độ khác nhau tùy từng loài) chỉ cho tế bào biết những gene nào cần biểu hiện vào một thời điểm nhất định trong quá trình phát triển của phôi.

Một nguồn thông tin quan trọng trong giai đoạn đầu của quá trình phát triển phôi là tế bào chất của trứng vốn tích lũy sẵn các RNA và protein do DNA của mẹ mã hoá. Tế bào chất của trứng chưa thụ tinh không đồng nhất về thành phần hoá học. RNA thông tin, các protein, các chất khác và các cơ quan tử được phân bố không đều trong các trứng chưa thụ tinh, mà sự phân bố không đồng nhất này có ảnh hưởng đáng kể lên sự phát triển sau này ở phôi của nhiều loài. Các chất có nguồn gốc từ mẹ có mặt trong trứng gây ảnh hưởng đến sự phát triển của phôi trong giai đoạn đầu được gọi là các **quyết định tổ tế bào chất (Hình 18.15a)**. Sau khi thụ tinh, những lần phân bào đầu



(a) Các quyết định tổ tế bào chất trong trứng. Trứng chưa thụ tinh tích lũy sẵn trong tế bào chất các phân tử do các gene của mẹ mã hoá; những phân tử này tác động đến quá trình phát triển. Rất nhiều quyết định tổ tế bào chất, như hai phân tử được minh hoạ trên hình, phân bố không đều trong trứng. Sau thụ tinh và nguyên phân, nhân của các tế bào khác nhau của phôi tương tác với các nhóm quyết định tổ tế bào chất khác nhau, vì vậy chúng biểu hiện các gene khác nhau.



(b) Cảm ứng bởi các tế bào lân cận. Các tế bào ở phần đáy phôi được minh hoạ ở đây giải phóng ra các chất hoá học mà những chất này báo hiệu cho các tế bào lân cận thay đổi sự biểu hiện gene của chúng.

▲ **Hình 18.15** Các nguồn thông tin quy định quá trình phát triển ở phôi sớm.

tiền sẽ phân phối tế bào chất của hợp tử vào các tế bào con. Nhân của những tế bào con này được tiếp xúc với các quyết định tổ tế bào chất khác nhau, phụ thuộc vào lượng tế bào chất của hợp tử mà tế bào con nhận được. Sự phối hợp của các quyết định tổ tế bào chất trong hợp tử giúp xác định chương trình phát triển của phôi bằng việc điều hoà biểu hiện của các gene trong quá trình biệt hoá tế bào.

Nguồn thông tin về chương trình phát triển chủ yếu thứ hai (mà nó ngày càng trở nên quan trọng khi số tế bào của phôi tăng lên) là môi trường bao quanh mỗi tế bào. Ảnh hưởng lớn nhất là các tín hiệu tiếp xúc giữa các tế bào lân cận, bao gồm cả hoạt động tiếp xúc giữa các phân tử trên bề mặt tế bào và sự dính kết của các yếu tố sinh trưởng do các tế bào lân cận tiết ra. Những tín hiệu như vậy dẫn đến những thay đổi trong các tế bào đích, qua một quá trình gọi là sự cảm ứng (**Hình 18.15b**). Các phân tử làm nhiệm vụ truyền đạt những tín hiệu này vào trong tế bào là các thụ thể trên bề mặt tế bào và các protein được biểu hiện từ hệ gene của phôi. Nhìn chung, các phân tử tín hiệu giúp chuyển một tế bào vào một con đường phát triển đặc thù thông qua việc làm thay đổi sự biểu hiện các gene của nó cuối cùng sẽ dẫn đến các thay đổi của tế bào mà chúng ta có thể quan sát được. Như vậy, chính sự tương tác giữa các tế bào của phôi góp phần gây cảm ứng biệt hoá của nhiều loại tế bào khác nhau, từ đó tạo nên một cơ thể mới hoàn chỉnh.

Chuỗi quá trình điều hoà biểu hiện gene trong quá trình biệt hoá tế bào

Khi các mô và cơ quan của một phôi phát triển và tế bào của chúng biệt hoá, các loại tế bào trở nên khác nhau một cách đáng kể về cả cấu trúc và chức năng. Những biến đổi quan sát được này trong thực tế như chúng ta đã biết là kết quả của quá trình phát triển của mỗi tế bào bắt đầu từ lần nguyên phân đầu tiên của hợp tử. Những thay đổi sớm nhất giúp xác định việc chuyển một tế bào nhất định đi vào con đường biệt hoá nào là “tinh xảo” và được thực hiện ở cấp độ phân tử. Trước khi các nhà sinh học hiểu biết đủ rộng về những thay đổi ở cấp phân tử trong quá trình phát triển phôi, họ dùng thuật ngữ **quá trình quyết định** để phản ánh các sự kiện dẫn đến trạng thái biệt hoá quan sát được của mỗi tế bào. Mỗi khi tế bào đã đi vào “quá trình quyết định”, nó sẽ bị “bắt giữ” và biệt hoá tới trạng thái cuối cùng không thể đảo ngược. Điều này có nghĩa là, nếu một tế bào đã bị “bắt giữ” được chuyển đến một vị trí khác của phôi, thì nó vẫn cứ biệt hoá bình thường thành loại tế bào như đã được định sẵn.

Ngày nay chúng ta hiểu rõ hơn quá trình quyết định nêu trên từ cơ sở của các thay đổi ở mức phân tử. Kết quả của quá trình quyết định, là sự biệt hoá của các tế bào có thể quan sát thấy, được xác định bởi sự biểu hiện của các gene mã hoá cho các *protein đặc trưng mô*. Những protein này chỉ tìm được thấy ở một loại tế bào đặc thù và tạo cho tế bào tương ứng có cấu trúc và chức năng đặc trưng. Bằng chứng đầu tiên về quá trình biệt hoá là sự xuất hiện của các mRNA mã hoá cho những protein này. Sau cùng, sự biệt hoá tế bào có thể quan sát thấy dưới kính hiển vi bởi các dấu hiệu thay đổi về cấu trúc tế bào. Ở cấp độ phân tử, các tập hợp gene khác nhau được biểu hiện theo một trật tự nhất định và được kiểm soát nghiêm ngặt mỗi khi các tế bào mới được hình thành từ sự phân bào của các tế bào

tiền thân. Trong quá trình biệt hoá, nhiều bước của quá trình biểu hiện gene được kiểm soát chặt chẽ, mà trong đó, phiên mã có lẽ là một trong những bước quan trọng nhất. Trong các tế bào đã ở trạng thái biệt hoá cuối cùng, quá trình phiên mã vẫn là điểm điều hoà chủ yếu để duy trì sự biểu hiện phù hợp của các gene.

Có thể ví các tế bào biệt hoá như những “chuyên gia” sản xuất các protein đặc trưng của mô. Chẳng hạn như, nhờ cơ chế điều hoà phiên mã, các tế bào gan chuyên sản xuất albumin, còn các tế bào thủy tinh thể chuyên sản xuất crystallin (xem **Hình 18.10**). Một ví dụ khác là các tế bào cơ xương ở động vật có vú. Mỗi tế bào này là một tế bào sợi dài gồm nhiều nhân nằm trong một màng sinh chất duy nhất. Các tế bào cơ xương có nồng độ cao của các protein có khả năng co duỗi là myosin và actin ở dạng đặc thù với mô cơ, cũng như chúng có các protein thụ thể trên màng tế bào có thể phát hiện được các tín hiệu gửi đến từ các tế bào thần kinh.

Các tế bào cơ phát triển từ các tế bào tiền thân của phôi mà bản thân chúng có tiềm năng phát triển thành một số loại tế bào khác nhau, bao gồm cả các tế bào sụn và các tế bào mỡ, nhưng sau đó những điều kiện nhất định đã “bắt giữ” chúng trở thành các tế bào cơ. Mặc dù các tế bào đã bị “bắt giữ” có vẻ rất giống nhau khi quan sát dưới kính hiển vi, do quá trình quyết định đã diễn ra, song lúc này chúng mới chỉ là các *nguyên bào cơ* (myoblast). Cuối cùng, các nguyên bào cơ mới sản sinh ở ạt các protein đặc trưng cơ và dung hợp với nhau tạo nên các tế bào cơ xương đa nhân, dài và hoàn thiện (**Hình 18.16**, trái).

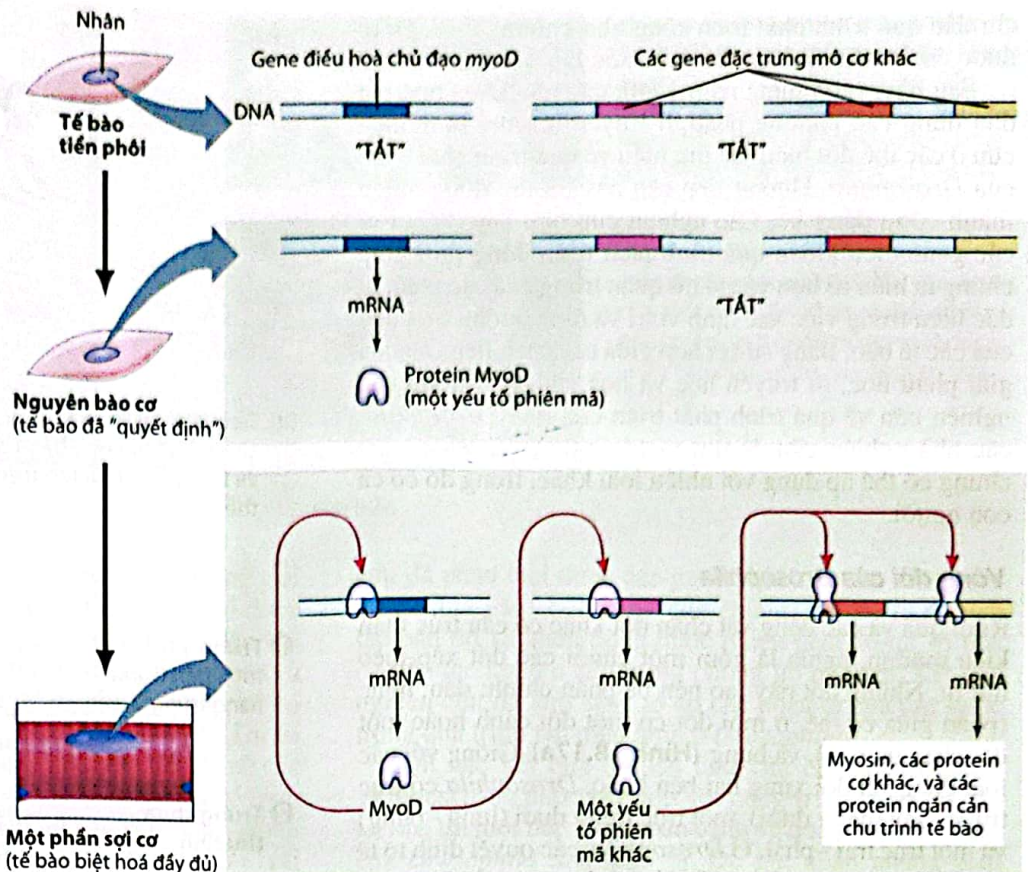
Các nhà nghiên cứu đã tìm hiểu điều gì diễn ra ở cấp độ phân tử trong quá trình quyết định tế bào cơ bằng việc nuôi cấy các nguyên bào cơ và phân tích chúng nhờ các kỹ thuật sinh học phân tử được nêu ở Chương 20. Trong một chuỗi các thí nghiệm, họ tiến hành phân lập các gene khác nhau, gây cảm ứng biểu hiện chúng trong các tế bào tiền phôi riêng biệt, rồi sau đó quan sát sự biệt hoá của các nguyên bào cơ và các tế bào cơ. Bằng cách này, họ đã xác định được một số gene gọi là “các gene điều hoà chủ đạo” mà sản phẩm protein của chúng xác định tế bào nào trở thành các tế bào cơ. Như vậy, ở trường hợp các tế bào cơ, cơ sở phân tử của quá trình xác định là sự biểu hiện của một hay một số gene điều hoà chủ đạo (master regulator gene).

Để hiểu rõ hơn sự “bắt giữ” tế bào diễn ra như thế nào trong quá trình biệt hoá tế bào cơ, hãy xem ví dụ ở gene điều hoà chủ đạo có tên là *myoD* (**Hình 18.16**, phải). Gene này mã hoá cho protein MyoD, một yếu tố phiên mã liên kết vào các trình tự DNA điều khiển đặc hiệu thuộc các enhancer của một số gene đích khác nhau và thúc đẩy sự biểu hiện của chúng. Một số gene đích được MyoD điều khiển tiếp tục mã hoá cho các yếu tố phiên mã đặc trưng mô cơ khác. Bản thân MyoD tự thúc đẩy sự biểu hiện của gene mã hoá chính nó, qua đó duy trì trạng thái biệt hoá của tế bào. Có thể giả thiết là, tất cả các gene được MyoD hoạt hoá có các trình tự điều khiển trong các enhancer đều được MyoD nhận ra và điều hoà theo kiểu phối hợp. Cuối cùng các yếu tố phiên mã thứ cấp hoạt hoá các gene mã hoá protein như myosin hay actin có các thuộc tính đặc thù với các tế bào cơ xương.

Protein MyoD xứng đáng với danh hiệu “gene điều hoà chủ đạo”. Các nhà nghiên cứu cho thấy nó có thể chuyển một số loại tế bào đã biệt hoá đầy đủ, như các

1 Quá trình quyết định.
Các tín hiệu từ các tế bào khác dẫn đến sự hoạt hoá gene điều hoà chủ đạo *myoD*, dẫn đến sự tổng hợp protein MyoD trong tế bào; đây là một yếu tố phiên mã hoạt hoá đặc hiệu. Tế bào lúc này được gọi là nguyên bào cơ đi vào con đường biệt hoá (không đảo ngược được) thành tế bào cơ xương.

2 Quá trình biệt hoá.
Protein MyoD tiếp tục kích thích gene *myoD* và hoạt hoá các gene mã hoá cho các yếu tố phiên mã đặc trưng mô cơ khác; những yếu tố này đến lượt chúng sẽ hoạt hoá các gene mã hoá cho các protein cơ. MyoD cũng "bật" cả các gene ngăn cản chu trình tế bào, dẫn đến tế bào ngừng phân chia. Các nguyên bào cơ không phân bào dung hợp với nhau tạo thành các tế bào cơ đa nhân, được gọi là sợi cơ.



▲ Hình 18.16 Quá trình quyết định và biệt hoá các tế bào cơ. Các tế bào cơ xương hình thành từ các tế bào phôi là kết quả của những thay đổi trong sự biểu hiện của các gene. (Trong sơ đồ này, quá trình hoạt hoá các gene được giản lược nhiều).

ĐIỀU GÌ NẾU? Điều gì sẽ xảy ra nếu một đột biến trong gene *myoD* dẫn đến hình thành một protein MyoD mất khả năng hoạt hoá gene *myoD*?

tế bào mỡ hay các tế bào gan, thành tế bào cơ xương. Nhưng tại sao nó lại không hoạt động ở *tất cả* các loại tế bào? Một cách giải thích có thể chấp nhận là: việc hoạt hoá các gene đặc trưng mô cơ không chỉ đơn thuần phụ thuộc vào MyoD và còn cần một *sự kết hợp đặc thù* với các protein điều hoà khác, mà ít nhất một trong số chúng bị thiếu ở các tế bào không đáp ứng với MyoD. Quá trình xác định và biệt hoá các loại mô khác có thể diễn ra theo cách tương tự.

Bây giờ chúng ta đã hiểu bằng cách nào các chương trình biểu hiện gene khác nhau được hoạt hoá trong hợp tử để từ đó các loại tế bào và mô được biệt hoá khác nhau. Nhưng đối với các mô, để biểu hiện chức năng của nó hiệu quả ở cấp độ toàn cơ thể, thì *sơ đồ cơ thể* của sinh vật - tức là, sự sắp xếp trong không gian chung của nó - cần được thiết lập và có vai trò hàng đầu trong quá trình biệt hoá. Trong mục tiếp theo, chúng ta sẽ phân tích cơ sở phân tử của sự hình thành sơ đồ cơ thể với ví dụ đã được nghiên cứu kỹ ở ruồi *Drosophila*.

Tạo mẫu hình thành: Thiết lập sơ đồ cơ thể

Các quyết định tổ tế bào chất và các tín hiệu cảm ứng đồng thời góp phần vào sự phát triển một sơ đồ không gian theo đó các mô và các cơ quan của một cơ thể được sắp xếp vào những vị trí đặc thù của chúng. Quá trình này được gọi là sự **tạo mẫu hình (pattern formation)**.

Sự tạo mẫu hình bắt đầu ngay từ giai đoạn sớm của quá trình phát triển phôi khi các trục chính của cơ thể con vật được xác lập. Trước khi một công trình xây dựng bắt đầu được khởi công, việc trước tiên cần làm là phải xác định được vị trí mặt trước, mặt sau và các mặt bên của công trình. Theo cách giống như vậy, trước khi các mô và cơ quan của một cơ thể động vật đối xứng hai bên hiện ra, vị trí của đầu và đuôi, các bên trái và phải, mặt trước và sau được thiết lập, hình thành nên ba trục chính của cơ thể. Các tín hiệu phân tử điều khiển sự tạo mẫu hình thành, được gọi chung là **các thông tin vị trí**, được cung cấp bởi các quyết định tổ tế bào chất và các tín hiệu cảm ứng (xem Hình 18.15). Những tín hiệu này "chỉ dẫn" cho tế bào biết vị trí tương đối của nó so với các trục chính của cơ thể và với các tế bào lân cận, đồng thời qui định cách mà mỗi tế bào và những tế bào con của nó sẽ đáp ứng với các tín hiệu phân tử sau này.

Trong nửa đầu thế kỷ XX, các nhà phôi học theo phương pháp kinh điển đã mô tả chi tiết hình ảnh giải phẫu quá trình phát triển phôi của một số loài và thực hiện một số thí nghiệm giải phẫu các mô của phôi (xem Chương 47). Mặc dù những nghiên cứu này đã đặt nền móng cho những hiểu biết về các cơ chế của quá trình phát triển, song nó không chỉ ra được các phân tử đặc thù

chỉ dẫn quá trình phát triển cũng như không làm sáng tỏ được cách mẫu hình cơ thể được xác lập ra sao.

Sau này, vào những năm 1940, các nhà khoa học bắt đầu dùng các phương pháp di truyền (cụ thể là nghiên cứu ở các thể đột biến) để tìm hiểu về quá trình phát triển của *Drosophila*. Hướng tiếp cận này đã thu được nhiều thành công đáng kể. Các nghiên cứu như vậy đã chỉ ra các gene điều khiển quá trình phát triển đồng thời giúp chúng ta hiểu rõ hơn về vai trò quan trọng của các phân tử đặc hiệu trong việc xác định vị trí và định hướng biệt hoá của các tế bào. Bằng sự kết hợp giữa các cách tiếp cận của giải phẫu học, di truyền học và hoá sinh học trong các nghiên cứu về quá trình phát triển của ruồi *Drosophila*, các nhà nghiên cứu đã tìm ra các nguyên lý phát triển chung có thể áp dụng với nhiều loài khác, trong đó có cả con người.

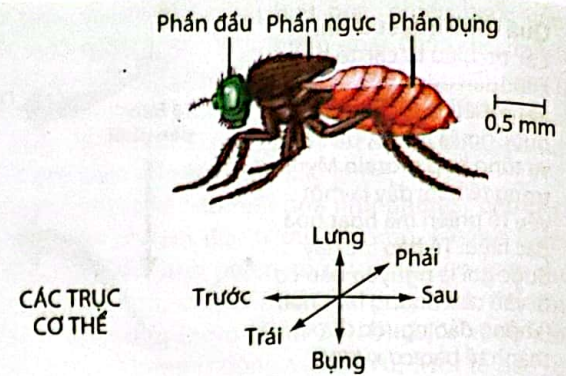
Vòng đời của *Drosophila*

Ruồi quả và các động vật chân đốt khác có cấu trúc thân kiểu môđun, nghĩa là gồm một chuỗi các đốt xếp theo thứ tự. Những đốt này tạo nên ba phần chính: đầu, ngực (phần giữa cơ thể, ở mỗi đốt có một đôi cánh hoặc một đôi chân mọc ra), và bụng (Hình 18.17a). Giống với các loài động vật đối xứng hai bên khác, *Drosophila* có trục trước - sau (đầu - đuôi), một trục trên - dưới (lưng - bụng) và một trục trái - phải. Ở *Drosophila*, các quyết định tổ tế bào chất có trong trứng chưa thụ tinh cung cấp thông tin về các trục đầu - đuôi và lưng - bụng, thậm chí ngay từ trước khi xảy ra thụ tinh. Ở đây, chúng ta chỉ nói đến các phân tử liên quan đến việc xác định trục đầu - đuôi.

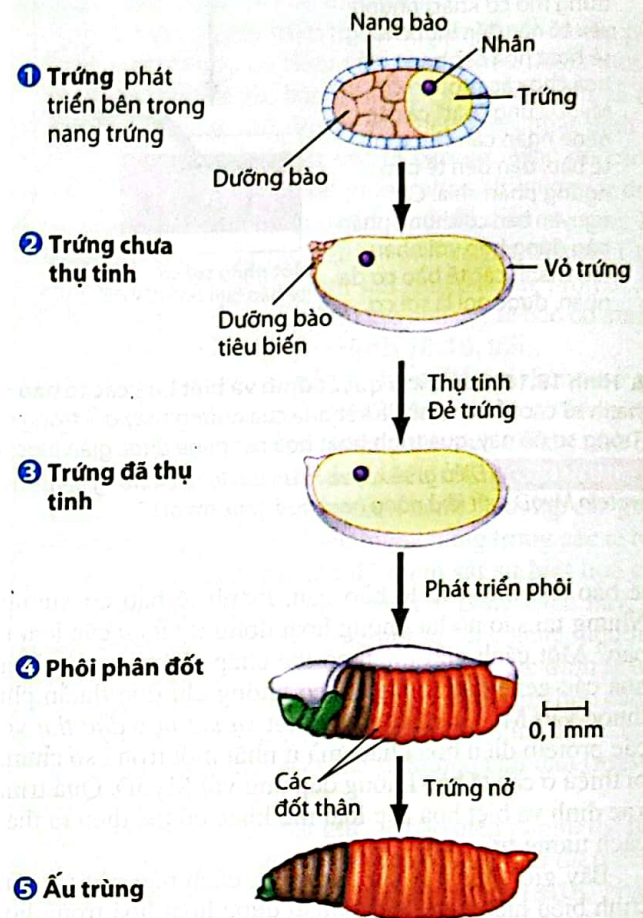
Trứng của *Drosophila* phát triển trong buồng trứng của con cái, được bao bọc bởi các tế bào buồng trứng có tên là các dưỡng bào và các nang bào (Hình 18.17b, phía trên). Những tế bào trợ giúp này cung cấp cho trứng chất dinh dưỡng, mRNA và các chất khác cần cho sự phát triển của trứng và hình thành vỏ trứng. Sau khi thụ tinh và đẻ trứng, quá trình phát triển phôi dẫn đến sự hình thành một ấu trùng phân đốt với ba giai đoạn ấu trùng khác nhau. Sau đó, trong một quá trình biến thái giống như sâu thành bướm, các ấu trùng ruồi quả tạo tổ kén, ở trong đó, nó tiếp tục biến thái trung gian thành một con ruồi trưởng thành giống như được minh hoạ trên Hình 18.17a.

Phân tích di truyền giai đoạn đầu quá trình phát triển: Tìm hiểu khoa học

Edward B. Lewis là một nhà sinh học người Mỹ có tầm nhìn xa. Ngay từ những năm 1940, ông là người đầu tiên sử dụng các phương pháp di truyền trong nghiên cứu quá trình phát triển phôi ở *Drosophila*. Lewis đã nghiên cứu các dạng ruồi đột biến kì dị về hình thái với các sai hỏng trong quá trình phát triển như có thêm các cánh hoặc chân mọc sai vị trí (Hình 18.18). Ông tiến hành xác định vị trí các đột biến trên bản đồ di truyền của ruồi quả, rồi tìm sự tương quan giữa các dạng phát triển bất thường với các gene đặc thù. Nghiên cứu này đã cung cấp những bằng chứng thuyết phục đầu tiên chỉ ra rằng các gene bằng cách nào đó điều khiển quá trình phát triển. Các gene mà Lewis tìm ra, được gọi là các gene điều khiển phát triển (homeotic genes), quy định sự tạo mẫu hình trong các giai đoạn phôi muộn, ấu trùng và con trưởng thành.

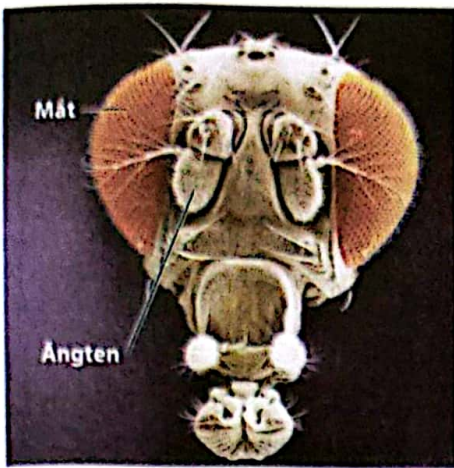


(a) Con trưởng thành. Ruồi trưởng thành có cơ thể phân đốt và các đốt tạo nên ba phần chính của cơ thể – đầu, ngực và bụng. Các mũi tên trên hình biểu diễn các trục của cơ thể.

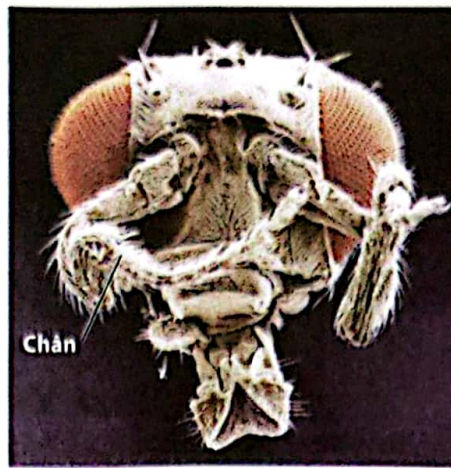


(b) Phát triển từ trứng đến ấu trùng. ① Trứng màu vàng được bao bọc bởi các tế bào khác tạo thành một cấu trúc gọi là nang nằm trong một buồng trứng của mẹ. ② Các dưỡng bào tiêu giảm sau khi chúng cung cấp chất dinh dưỡng và mRNA cho trứng phát triển (lớn dần lên). Cuối cùng trứng trưởng thành lấp đầy vỏ trứng; vỏ trứng được sinh ra từ các nang bào. ③ Trứng được thụ tinh bên trong cơ thể mẹ và sau đó được đẻ ra. ④ Phôi phát triển ⑤ Một ấu trùng qua ba giai đoạn. Giai đoạn thứ ba hình thành nên kén (không được vẽ trên hình); trong kén, ấu trùng biến thái thành dạng trưởng thành như được vẽ trên hình (a).

▲ Hình 18.17 Các sự kiện phát triển chính trong vòng đời của *Drosophila*.



Kiểu đại



Đột biến

◀ **Hình 18.18 Sự hình thành kiểu hình bất thường ở *Drosophila*.** Các đột biến xảy ra ở những gene điều hoà nhất định, được gọi là các gene điều khiển phát triển (*homeotic gene*), gây nên sự xuất hiện sai vị trí của các cấu trúc cơ thể. Ảnh chụp hiển vi này cho thấy sự khác biệt giữa đầu của một con ruồi kiểu đại (ảnh trái) mang một đôi ăngten nhỏ với đầu của một con ruồi đột biến về gene điều khiển phát triển (ảnh phải) mang một đôi chân vào đúng vị trí của ăngten bình thường.

Những hiểu biết sâu hơn về sự tạo mẫu hình trong giai đoạn đầu của quá trình phát triển phôi đã không có được trong suốt khoảng thời gian 30 năm sau đó, cho đến khi hai nhà khoa học ở Đức là Christiane Nüsslein-Volhard và Eric Wieschaus thiết lập các nghiên cứu xác định tất cả các gene ảnh hưởng đến sự phân đốt ở *Drosophila*. Dự án này tạo ra ấn tượng mạnh bởi ba lý do. Thứ nhất là số các gene ở *Drosophila* mà ngày nay chúng ta đã biết có tổng cộng khoảng 13.700 gene. Số lượng các gene ảnh hưởng đến sự phân đốt có thể chỉ là một số nhỏ ví như vài "cái kim" trong một "đống rơm" hay cũng có thể là một số lớn và biến động ở mức mà các nhà khoa học không thể xác định được chính xác. Thứ hai, các đột biến ảnh hưởng đến những quá trình cơ bản nhất như sự phân đốt chắc chắn là các đột biến gây chết phôi, bao gồm các đột biến gây nên kiểu hình gây chết ở giai đoạn phôi hoặc trong giai đoạn ấu trùng. Do các thể đột biến gây chết phôi không sinh sản được, nên không thể nuôi chúng để nghiên cứu. Các nhà nghiên cứu phải khắc phục vấn đề này bằng cách tìm ra các đột biến lặn để có thể nhân chúng lên qua dạng dị hợp tử. Thứ ba, các quyết định tổ tế bào chất có trong trứng đã được biết có vai trò quan trọng trong việc hình thành các trục cơ thể; vì vậy, các nhà nghiên cứu biết rằng họ sẽ phải phân tích cả những gene của mẹ cũng như các gene của phôi. Chúng ta sẽ tiếp tục bàn về các gene của mẹ khi tập trung phân tích quá trình hình thành trục cơ thể trước - sau trong quá trình phát triển của trứng.

Nüsslein-Volhard và Wieschaus bắt đầu việc tìm kiếm các gene phân đốt bằng cách xử lý ruồi quả với một chất gây đột biến trong giai đoạn hình thành hợp tử. Sau đó, họ tiến hành lai giữa các ruồi được xử lý đột biến với nhau, rồi sàng lọc thế hệ con cháu của chúng để tìm ra các phôi bị chết hoặc ấu trùng có sự phân đốt bất thường hoặc có những sai hỏng khác. Ví dụ, để tìm ra các gene tham gia vào việc thiết lập trục trước - sau, họ phải tìm ra các phôi và ấu trùng có các phần đầu phát triển bất thường, chẳng hạn như hai đầu hoặc hai đuôi, từ đó dự đoán sự bất thường như vậy có thể gây ra do các đột biến trong các gene của mẹ vốn có vai trò thiết yếu trong việc thiết lập chính xác các phần đầu và đuôi của cá thể con.

Bằng phương pháp như vậy, Nüsslein-Volhard và Wieschaus cuối cùng đã xác định được khoảng 1.200 gene cần cho sự tạo mẫu hình trong quá trình phát triển phôi ruồi quả. Trong số đó, khoảng 120 gene là thiết yếu cho sự phân đốt bình thường. Sau vài năm, các nhà nghiên

cứu đã phân loại được các gene phân đốt này thành các nhóm dựa vào chức năng của chúng, sau đó tiến hành lập bản đồ và nhân dòng được nhiều gene trong số này để tiếp tục nghiên cứu trong phòng thí nghiệm. Kết quả nghiên cứu đã làm sáng tỏ cơ chế phân tử của các bước trong quá trình tạo mẫu hình ở *Drosophila*.

Khi các kết quả nghiên cứu của Nüsslein-Volhard và Wieschaus được kết hợp với công trình trước đó của Lewis, thì một bức tranh toàn cảnh về quá trình phát triển của *Drosophila* dần hiện ra. Để ghi nhận những phát minh của họ, giải Nobel đã được trao cho ba nhà khoa học này vào năm 1995.

Dưới đây, chúng ta sẽ tiếp tục đề cập về các gene mà Nüsslein-Volhard, Wieschaus và các cộng sự đã tìm ra như các quyết định tổ tế bào chất mà mẹ "gửi" vào trứng. Những gene này xác định mẫu hình phôi đầu tiên bằng việc điều hoà sự biểu hiện của các gene ở các vùng khác nhau của phôi sớm.

Thiết lập trục cơ thể

Như đã nêu ở trên, các quyết định tổ tế bào chất trong trứng là những chất khởi đầu thiết lập các trục của cơ thể ở ruồi *Drosophila*. Những chất này được mã hoá bởi các gene của mẹ; từ đặc điểm hình thành kiểu hình, những gene này được gọi là các gene bị tác động bởi mẹ. Một gene bị mẹ tác động là gene mà khi bị đột biến ở cơ thể mẹ thì sẽ làm xuất hiện kiểu hình đột biến ở tất cả các cá thể con bất luận kiểu gene của con là gì. Trong quá trình phát triển ở ruồi quả, các sản phẩm mRNA và protein của các gene bị mẹ tác động được tích lũy trong trứng từ khi trứng còn trong buồng trứng của mẹ. Khi mẹ bị đột biến ở gene đó, tế bào mẹ sẽ tổng hợp sản phẩm gene bị sai hỏng (hoặc không tạo ra bất cứ sản phẩm nào) dẫn đến việc tế bào trứng của mẹ bị hỏng; khi trứng này được thụ tinh, hợp tử sẽ không phát triển hoặc không phát triển bình thường.

Do những gene này điều khiển quá trình định hướng (phân cực) của trứng, mà sau đó là ở con trưởng thành, nên các gene bị mẹ tác động còn được gọi là các gene phân cực trứng. Một nhóm trong số những gene này thiết lập trục trước - sau của phôi, trong khi nhóm thứ hai xác định trục lưng - bụng. Giống như các đột biến trong các gene phân đốt, các đột biến ở các gene bị mẹ tác động thường là các gene gây chết phôi.

Protein bicoid: Chất tạo hình các cấu trúc phần đầu Để tìm hiểu xem các gene bị mẹ tác động bằng cách nào xác định được các trục của cơ thể con, chúng ta sẽ tập trung xem một gene như vậy, có tên là *bicoid* (tiếng Latinh có nghĩa là "hai đuôi"). Một phôi mà mẹ của nó mang gene *bicoid* (hai đuôi) bị đột biến sẽ thiếu nửa thân phía trước của cơ thể; thay vào đó, ở cả hai đầu là cấu trúc nửa thân sau (**Hình 18.19**). Hiện tượng này gợi ý cho Nüsslein-Volhard và các cộng sự của bà đưa ra nhận

định rằng: sản phẩm của gene *bicoid* trong cơ thể mẹ là thiết yếu cho sự hình thành cấu trúc phần đầu của ruồi quả và có thể chúng được tập trung trong các tế bào thuộc phần đầu của phôi. Giả thiết này là một ví dụ điển hình cho *thuyết gradient về chất tạo hình* đã từng được các nhà nghiên cứu phôi học đưa ra từ một thế kỷ trước; theo thuyết này, gradient nồng độ của các chất, được gọi là *chất tạo hình (morphogen)*, quy định các trục của phôi và các đặc điểm khác trong dạng cấu trúc của nó.

▼ Hình 18.19 Tìm hiểu

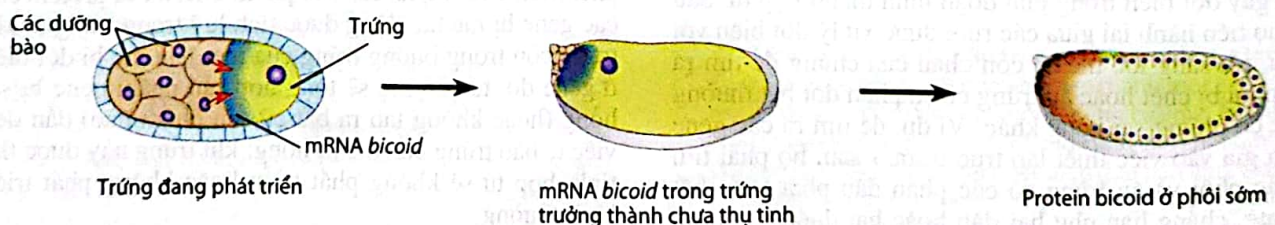
Protein tạo hình bicoid có quy định sự hình thành các cấu trúc phần đầu ở ruồi quả hay không?

THÍ NGHIỆM Sử dụng một phương pháp di truyền để nghiên cứu quá trình phát triển của *Drosophila*, Christiane Nüsslein-Volhard và cộng sự tại Phòng thí nghiệm Sinh học Phân tử Châu Âu ở Heidelberg, Đức, đã thu nhận được nhiều phôi và ấu trùng bị sai hỏng về kiểu phát triển cơ thể; một số trong số chúng là do các đột biến trong các gene của mẹ. Một gene như vậy được gọi là *bicoid*, nghĩa là "hai đuôi", bởi vì đột biến này dẫn đến hậu quả là ấu trùng đột biến không có đầu mà có hai đuôi. Những nghiên cứu sau đó đã phân tích sự biểu hiện của gene *bicoid*.

Các nhà nghiên cứu giả thiết rằng gene *bicoid* bình thường mã hoá cho một protein tạo hình xác định phần đầu (phía trước) của phôi. Để kiểm tra giả thiết, họ đã dùng các kỹ thuật phân tử để xác định liệu các mRNA và protein do gene này mã hoá có ở trong trứng sau thụ tinh và ở phôi sớm hay không.

KẾT QUẢ mRNA *bicoid* (màu xanh lam) tập trung ở tận cùng phần đầu của trứng chưa thụ tinh. Sau đó trong quá trình phát triển, protein Bicoid được tìm thấy tập trung ở tận cùng phần đầu của phôi.

KẾT LUẬN Kết quả ủng hộ giả thiết là protein Bicoid là protein tạo hình quy định sự hình thành các cấu trúc đặc trưng ở đầu.



NGUỒN C. Nüsslein-Volhard et al., Determination of anteroposterior polarity in *Drosophila*, *Science* 238: 1675 - 1681 (1987). W. Driever and C. Nüsslein-Volhard, A gradient of bicoid protein in *Drosophila* embryos, *Cell* 54: 83 - 93 (1988). T. Berleth et al., The role of localization of *bicoid* RNA in organizing the anterior pattern of the *Drosophila* embryo, *EMBO Journal* 7: 1749 - 1756 (1988).

ĐIỀU GÌ NẾU? Nếu giả thiết là đúng, hãy dự đoán điều gì sẽ xảy ra nếu bạn "tiêm" mRNA *bicoid* vào phần đầu của một trứng được sinh ra từ một con cái là thể đột biến về gene *bicoid*.

Công nghệ DNA tái tổ hợp và các phương pháp hoá sinh hiện đại khác đã giúp các nhà nghiên cứu tìm hiểu xem liệu sản phẩm của gene *bicoid* có thực sự là một chất tạo hình quy đầu tiên mà họ đặt ra là liệu mRNA và các sản phẩm protein của những gene này ở trong trứng có phân bố tương ứng ở các vị trí theo lý thuyết gradient hay không. Từ đó, họ phát hiện ra rằng, đúng như giả thiết, mRNA của gene *bicoid* tập trung với nồng độ cao ở tận cùng của phần đầu của trứng chín (xem Hình 18.19). mRNA được tạo ra trong các đường bào, sau đó được chuyển vào trứng qua cấu trúc sinh chất, rồi được định vị trên bộ khung tế bào ở phần đầu của trứng. Sau khi trứng thụ tinh, mRNA được dịch mã thành protein. Protein Bicoid sẽ khuếch tán từ phần đầu tới phần đuôi, dẫn đến sự hình thành một gradient protein Bicoid ở phôi sớm với nồng độ cao nhất ở đầu tận cùng của phần đầu. Điều này phù hợp với giả thiết là Bicoid là protein có trách nhiệm xác định phần đầu của ruồi quả. Để kiểm tra lại giả thiết một cách đặc biệt hơn, các nhà khoa học sau đó đã tiến hành tiêm phân tử mRNA *bicoid* nguyên chất vào các vùng khác nhau của phôi sớm. Kết quả là ở bất cứ vị trí nào mà mRNA *bicoid* được tiêm đều có sự dịch mã tổng hợp protein Bicoid và cấu trúc giống đầu được hình thành.

Các nghiên cứu về *bicoid* có ý nghĩa bước ngoặt vì một số lý do. Đầu tiên, nó dẫn đến việc xác định được một protein đặc thù cần cho những bước đầu tiên trong quá trình tạo mẫu hình cơ thể. Vì vậy, nó giúp chúng ta hiểu được bằng cách nào các vùng khác nhau của trứng có thể tạo nên các tế bào sau đó đi vào các con đường phát triển (biệt hoá) khác nhau. Thứ hai, nó giúp chúng ta hiểu hơn về vai trò quyết định của (kiểu gen) mẹ trong giai đoạn đầu của quá trình phát triển phôi của con. (Như một nhà sinh học phát triển đã nói “Mẹ chỉ bảo cho những đứa trẻ cách mà chúng lớn lên”.) Cuối cùng, nguyên tắc mà gradient nồng độ của chất tạo hình có thể xác định được tính phân cực và vị trí được chứng minh là một nguyên tắc phát triển chủ yếu ở nhiều loài, giống như dự đoán từ rất sớm của nhiều nhà nghiên cứu phôi học.

Ở *Drosophila*, gradient của các protein khác nhau không những chỉ xác định các đầu tận cùng của phần đầu và phần đuôi mà chúng còn xác định trực lưng - bụng. Sau này, các thông tin về vị trí còn điều khiển ở mức độ tinh vi hơn, dẫn đến hình thành các đốt thân đúng hướng và cuối cùng kích ứng sự hình thành các cấu trúc đặc thù ở mỗi đốt thân. Khi các gene hoạt động trong bước cuối cùng này không bình thường, thì sơ đồ cơ thể của con trưởng thành bị biến dạng như một ví dụ minh hoạ trên Hình 18.18.

Từ mục này, chúng ta đã hiểu bằng cách nào sự lập trình hoá đồng bộ và tinh xảo trong điều hoà biểu hiện của các gene theo trật tự nhất định có thể điều khiển được quá trình phát triển từ một tế bào trứng thụ tinh thành một cơ thể đa bào hoàn chỉnh. Chương trình này được duy trì ở mức cân bằng giữa việc phải bật chính xác những gene nhất định đồng thời phải tắt những gene khác ở các vị trí phù hợp. Ngay cả khi một cơ thể đã phát triển hoàn chỉnh, thì sự biểu hiện của các gene như vậy vẫn được điều hoà một cách chính xác. Ở phần sau của chương này, chúng ta sẽ thấy sự chính xác này cần chính xác như thế nào khi những thay đổi trong sự biểu hiện của một hoặc một số ít gene nhất định cũng có thể dẫn đến sự phát sinh ung thư.

KIỂM TRA KHÁI NIỆM

18.4

1. Như đã được đề cập ở Chương 12, nguyên phân dẫn đến sự hình thành hai tế bào con có vật chất di truyền giống hệt nhau và giống với tế bào mẹ ban đầu. Vậy, theo bạn tại sao sản phẩm của nhiều lần nguyên phân liên tiếp lại không phải là những tế bào giống hệt nhau?
2. Các phân tử tín hiệu được giải phóng từ một tế bào phôi có thể kích hoạt sự biến đổi ở một tế bào lân cận mà không nhất thiết phải xâm nhập vào tế bào đó. Điều đó xảy ra như thế nào?
3. Tại sao các gene bị tác động bởi mẹ ở ruồi quả còn được gọi là các gene phân cực trứng?
4. **ĐIỀU GÌ NẾU?** Trên Hình 18.15b, các tế bào ở phía dưới đang tổng hợp các phân tử tín hiệu, trong khi các tế bào ở phía trên đang biểu hiện các thụ thể tiếp nhận tín hiệu. Theo quan điểm điều hoà biểu hiện gene, hãy giải thích tại sao những tế bào này khác nhau về chức năng.

Câu trả lời có trong Phụ lục A.

KHÁI NIỆM

18.5

Ung thư hình thành do các biến đổi di truyền ảnh hưởng đến sự điều khiển chu kỳ tế bào

Ở Chương 12, chúng ta đã đề cập ung thư như một nhóm bệnh trong đó các tế bào thoát khỏi các cơ chế kiểm soát vốn bình thường hạn chế sự phân chia của chúng. Bây giờ, sau khi chúng ta đã trao đổi về cơ sở phân tử của các quá trình biểu hiện gene và điều hoà biểu hiện gene, chúng ta sẽ xem ung thư một cách kỹ hơn. Các hệ thống điều hoà biểu hiện gene vốn sai hỏng trong ung thư hoá ra rất giống với các hệ thống có vai trò trong điều khiển phát triển phôi, trong điều hoà các đáp ứng miễn dịch và nhiều quá trình sinh học khác. Vì vậy, các nghiên cứu cơ sở phân tử của ung thư sẽ đồng thời cung cấp và thu thập được thêm thông tin liên quan tới các quá trình sinh học khác.

Các loại gene liên quan đến ung thư

Các gene bình thường điều hoà sự sinh trưởng và phân chia tế bào trong chu kỳ tế bào bao gồm các gene mã hoá cho các yếu tố sinh trưởng, các thụ thể của chúng và các phân tử tham gia vào các con đường truyền tín hiệu giữa các tế bào. (Để tổng kết về chu kỳ tế bào, xem Chương 12). Các đột biến làm thay đổi ở những gene này trong các tế bào sinh dưỡng (soma) có thể dẫn đến ung thư. Tác nhân làm thay đổi như vậy có thể là các đột biến tự phát ngẫu nhiên. Tuy vậy, nhiều đột biến phát sinh ung thư có xu hướng là do các tác nhân của môi trường, chẳng hạn như các loại hoá chất độc hại gây ung thư, tia X và các nguồn tia xạ năng lượng cao khác hoặc do một số virus nhất định.

Một trong những phát hiện mang tính bước ngoặt về ung thư xuất hiện vào năm 1911, khi một nhà bệnh học người Mỹ là Peyton Rous phát hiện ra một loại virus gây ung thư ở gà. Kể từ đó, các nhà khoa học đã tìm ra một số virus *khởi u* gây bệnh ung thư ở các loài động vật khác nhau, trong đó có cả ở người (xem Bảng 19.1). Virus

Epstein - Barr gây tăng bạch cầu đơn nhân truyền nhiễm có liên quan đến một số loại ung thư, trong đó đáng chú ý là bệnh bạch cầu lympho Burkitt. Các Papillomavirus liên quan đến ung thư cổ tử cung và một loại virus có tên là HTLV-1 gây nên một loại bệnh bạch cầu ở người trưởng thành. Xét trên toàn thế giới, virus có liên quan đến sự phát sinh ung thư ở khoảng 15% số ca ung thư ở người.

Gene ung thư và gene tiền ung thư

Các nghiên cứu về các virus khối u đã dẫn đến việc phát hiện ra các gene phát sinh ung thư và được gọi tắt là **gene ung thư (oncogene)**, bắt nguồn từ tiếng Hy Lạp với nghĩa của từ *onco* là "khối u" ở một số retrovirus nhất định (xem Chương 19). Sau này, những bản sao gần giống với những gene ung thư này được tìm thấy trong hệ gene người và các loài động vật khác. Những bản sao bình thường này có trong hệ gene của tế bào, được gọi là các **gene tiền ung thư (proto-oncogen)**, mã hoá cho các protein có vai trò thúc đẩy sự sinh trưởng và phân chia bình thường của tế bào.

Vậy, bằng cách nào một gene tiền ung thư - thường là gene có chức năng thiết yếu trong hoạt động của các tế bào bình thường - lại trở thành một gene ung thư, tức là gene gây ung thư? Nhìn chung, một gene ung thư thường xuất hiện do một thay đổi di truyền dẫn đến hoặc làm tăng số lượng sản phẩm protein do gene tiền ung thư mã hoá hoặc là tăng hoạt tính của mỗi phân tử protein. Các cách biến đổi di truyền dẫn đến việc các gene tiền ung thư chuyển thành các gene ung thư có thể chia làm ba nhóm chính: sự di chuyển của DNA trong hệ gene, sự khuếch đại (nhân lên nhiều bản sao) của một gene tiền ung thư, và các đột biến điểm xuất hiện trong một trình tự điều hoà hay ngay trong gene tiền ung thư (**Hình 18.20**).

Nhiều tế bào ung thư thường được tìm thấy chứa các nhiễm sắc thể hoặc bị đứt rồi nối lại không đúng, hoặc mang các chuyển đoạn từ nhiễm sắc thể này sang nhiễm sắc thể khác (xem Hình 15.15). Đến đây, chúng ta đã biết bằng cách nào gene được điều hoà biểu hiện, qua đó chúng ta có thể hiểu được những hậu quả có thể xảy ra do các chuyển đoạn đó. Nếu một gene tiền ung thư được chuyển đến gần một promoter (hoặc một trình tự điều hoà) hoạt động cực mạnh, thì sự phiên mã của gene sẽ tăng lên, dẫn đến việc nó chuyển thành gene ung thư. Nhóm biến đổi di truyền chủ yếu thứ hai là sự khuếch đại

của các gene tiền ung thư dẫn đến trong tế bào có nhiều bản sao của những gene này. Khả năng thứ ba là đột biến điểm xuất hiện hoặc (1) trong một promoter hay một enhancer điều khiển một gene tiền ung thư làm tăng mức biểu hiện của nó, hoặc (2) trong một trình tự mã hoá, làm biến đổi sản phẩm của gene thành một protein có hoạt tính mạnh hơn hoặc trở nên bền vững hơn trong các quá trình phân giải so với protein bình thường. Tất cả những cơ chế này đều có thể dẫn đến sự kích thích chu kỳ tế bào không bình thường và đẩy tế bào vào con đường ác tính.

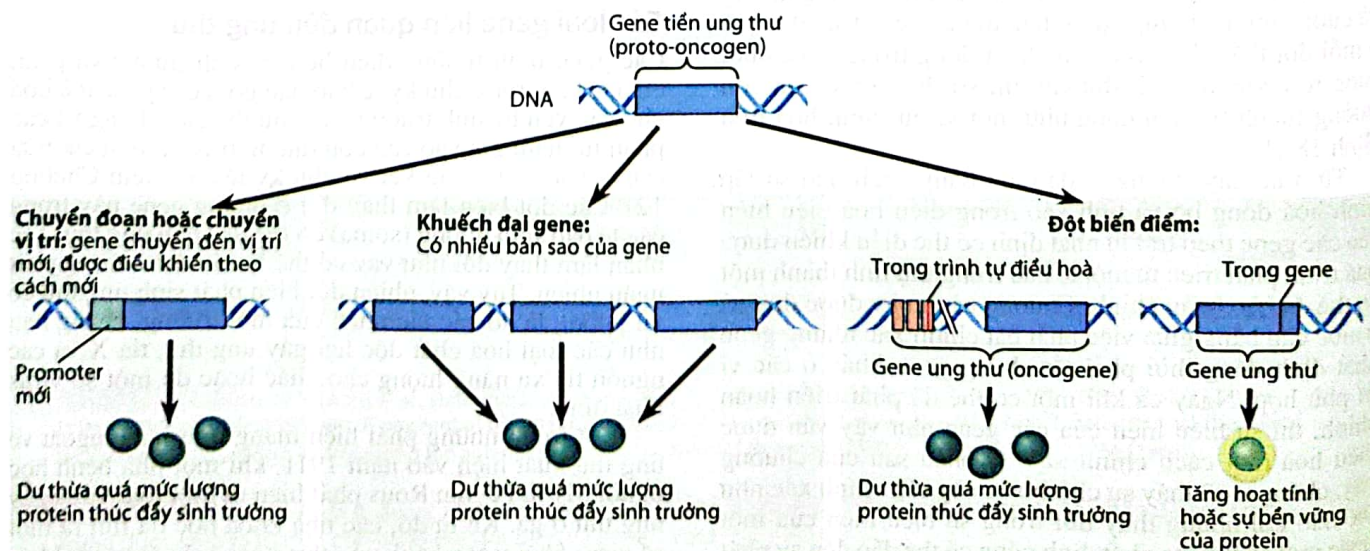
Gene ức chế khối u

Bên cạnh các gene mà sản phẩm của chúng thường thúc đẩy sự phân chia tế bào, thì tế bào còn chứa các gene mà sản phẩm bình thường của chúng **ức chế** tế bào phân chia. Những gene như vậy được gọi là các **gene ức chế khối u**, bởi vì các protein do chúng mã hoá giúp ngăn cản sự sinh trưởng vô tổ chức của tế bào. Mọi đột biến làm giảm hoạt động bình thường của một protein ức chế khối u có thể góp phần gây phát sinh ung thư, trong thực tế là kích thích hoạt động sinh trưởng do thiếu hoạt động át chế.

Sản phẩm protein của các gene ức chế khối u có nhiều chức năng khác nhau. Một số protein ức chế khối u có chức năng sửa chữa DNA; chức năng này giúp tế bào tránh khỏi việc tích lũy các đột biến gây ung thư. Các protein ức chế khối u khác có vai trò điều khiển hoạt động dính kết giữa các tế bào với mạng ngoại bào (chất nền ngoại bào); sự định vị đúng của các tế bào có ý nghĩa quan trọng trong tổ chức ở các mô bình thường, nhưng thường thiếu ở các mô ung thư. Bên cạnh đó, các protein ức chế khối u còn có thể là thành phần thuộc các con đường truyền tín hiệu trong tế bào có tác động ức chế sự diễn tiến của chu kỳ tế bào.

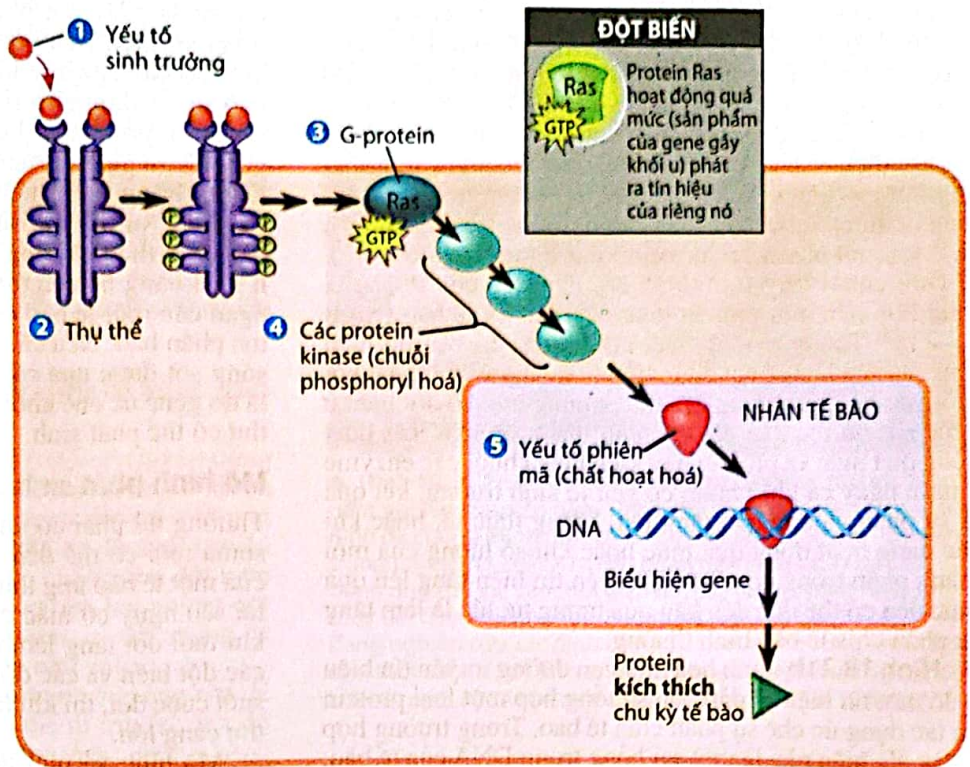
Các con đường truyền tín hiệu bình thường của tế bào bị nhiễu

Nhiều protein được mã hoá bởi các gene tiền ung thư và gene ức chế khối u là thành phần của các con đường truyền tín hiệu trong tế bào (**Hình 18.21**). Hãy quan sát kỹ hơn việc những protein như vậy hoạt động thế nào ở các tế bào bình thường và đối chiếu với hoạt động (sai hỏng) của chúng ở các tế bào ung thư. Chúng ta sẽ tập trung vào các sản phẩm của hai gene; một gene được gọi

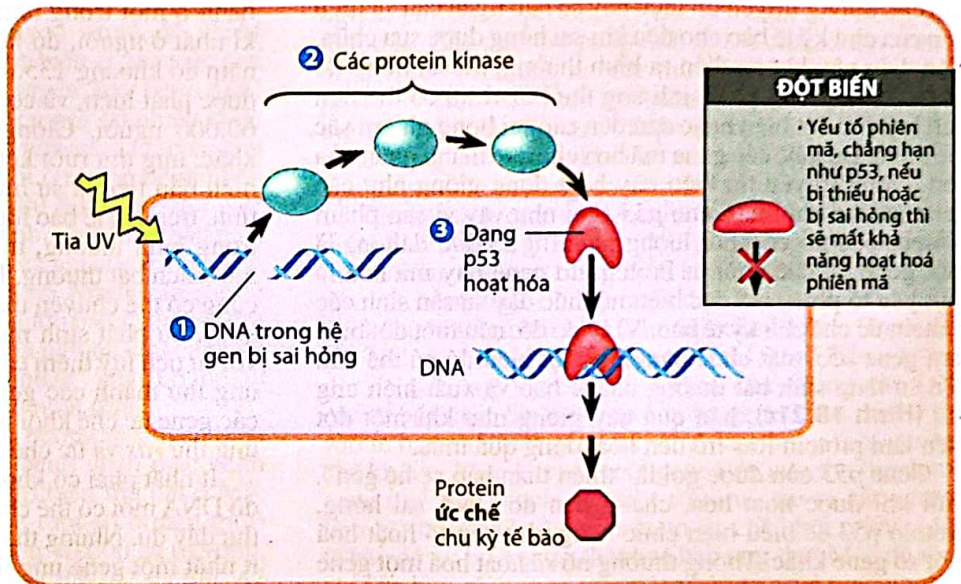


▲ **Hình 18.20** Những biến đổi di truyền có thể chuyển các gene tiền ung thư thành các gene ung thư.

(a) **Con đường kích thích chu kỳ tế bào.** Con đường này được kích hoạt bởi ① một yếu tố sinh trưởng liên kết vào ② thụ thể đặc hiệu của nó trên màng sinh chất. Tín hiệu này được truyền tới ③ một G-protein có tên là Ras. Giống với tất cả các G-protein, Ras được hoạt hoá khi liên kết với GTP. Ras sau đó "đẩy" tín hiệu tới ④ các protein kinase (chuỗi phosphoryl hoá) cùng của chuỗi hoạt hoá ⑤ một yếu tố hoạt hoá phiên mã có vai trò "bật" một hoặc nhiều gene mã hoá các protein thúc đẩy chu kỳ tế bào (làm tăng sự phân bào). Nếu một đột biến làm protein Ras hoặc bất cứ thành phần nào khác của con đường truyền tin hoạt động quá mức bình thường, thì hoạt động phân bào quá mức và ung thư có thể xảy ra.



(b) **Con đường ức chế chu kỳ tế bào.** Trong con đường này, ① DNA sai hỏng là một tín hiệu nội bào được truyền qua ② các protein kinase và dẫn đến sự hoạt hoá ③ p53. Ở trạng thái hoạt hoá, p53 thúc đẩy phiên mã của gene mã hoá cho một protein ức chế chu kỳ tế bào. Sự ức chế chu kỳ tế bào đảm bảo cho việc DNA sai hỏng không được nhân lên (tái bản). Những đột biến dẫn đến sự thiếu hụt các thành phần của con đường truyền tin này có thể góp phần vào sự phát sinh ung thư.



(c) **Ảnh hưởng của các đột biến.** Sự phân bào tăng bất thường dẫn đến ung thư có thể là do chu kỳ tế bào bị kích thích quá mức, như trường hợp (a), hoặc không được ức chế một cách bình thường như trường hợp (b).



▲ **Hình 18.21 Các con đường truyền tin điều hoà sự phân bào.** Cả hai con đường kích thích và ức chế cùng điều hoà chu kỳ tế bào, thường thông qua phiên mã. Ung thư là do những sai hỏng trong những con đường như vậy; chúng có thể bị gây ra bởi các đột biến, hoặc tự phát hoặc do các tác nhân đột biến từ môi trường.

? Hãy nhìn vào con đường ở hình (b) và giải thích liệu một đột biến gây ung thư ở một gene ức chế khối u, chẳng hạn như p53, có xu hướng là đột biến trội hay lặn?

là gene tiền ung thư *ras*, còn một gene là gene ức chế khối u *p53*. Các đột biến ở gene *ras* được tìm thấy trong khoảng 30% trường hợp ung thư ở người, còn đột biến ở gene *p53* được tìm thấy ở nhiều hơn 50% trường hợp.

Protein Ras được mã hoá bởi gene *ras* (gene được đặt tên theo tế bào saccôm chuột - *rat sacoma* - một loại ung thư mô liên kết); đây là một G-protein truyền tải tín hiệu từ một thụ thể của yếu tố sinh trưởng trên màng sinh chất tới một chuỗi các protein kinase (xem Chương 11). Ở cuối chuỗi truyền tín hiệu đó, đáp ứng của tế bào là tổng hợp nên một protein thúc đẩy chu kỳ tế bào (Hình 18.21a). Thông thường, một con đường truyền tín hiệu như vậy sẽ không hoạt động trừ khi nó được kích hoạt bởi một yếu tố sinh trưởng đặc thù. Nhưng một số đột biến ở gene *ras* có thể dẫn đến sự hình thành protein Ras hoạt động quá mức và protein này kích hoạt chuỗi các enzyme kinase ngay cả khi không có yếu tố sinh trưởng; kết quả là sự phân chia tế bào tăng lên. Trong thực tế, hoặc khi các dạng hoạt động quá mức hoặc khi số lượng của mỗi thành phần trong con đường truyền tín hiệu tăng lên quá mức đều có thể dẫn đến hậu quả tương tự, tức là làm tăng sự phân chia tế bào bình thường.

Hình 18.21b minh họa một con đường truyền tín hiệu ở đó một tín hiệu sẽ dẫn đến sự tổng hợp một loại protein có tác dụng ức chế sự phân chia tế bào. Trong trường hợp ở đây, tín hiệu này là một sai hỏng trong DNA của tế bào, có thể gây ra do tác động của ánh sáng cực tím. Hoạt động của con đường truyền tín hiệu này sẽ làm ngăn cản sự diễn tiến của chu kỳ tế bào cho đến khi sai hỏng được sửa chữa. Nếu điều này không diễn ra bình thường, thì sai hỏng đó có thể dẫn đến sự phát sinh ung thư bởi vì nó có thể làm tích lũy các đột biến hoặc dẫn đến các sai hỏng nhiễm sắc thể khác. Do vậy, các gene mã hoá cho các thành phần của con đường truyền tín hiệu này hoạt động giống như các gene ức chế khối u. Gene *p53* (gọi như vậy vì sản phẩm protein của nó có khối lượng phân tử 53.000 dalton) là một gene ức chế khối u. Protein do gene này mã hoá là một yếu tố phiên mã đặc biệt; nó thúc đẩy sự sản sinh các protein ức chế chu kỳ tế bào. Vì lý do đó, nếu một đột biến làm gene *p53* mất chức năng, thì đột biến đó có thể dẫn đến sự tăng sinh bất thường của tế bào và xuất hiện ung thư (Hình 18.21c); hậu quả này giống như khi một đột biến làm protein Ras trở nên hoạt động quá mức.

Gene *p53* còn được gọi là “thiên thần bảo vệ hệ gen”. Mỗi khi được hoạt hoá, chẳng hạn do DNA sai hỏng, protein *p53* sẽ biểu hiện chức năng như yếu tố hoạt hoá một số gene khác. Thông thường nó sẽ hoạt hoá một gene

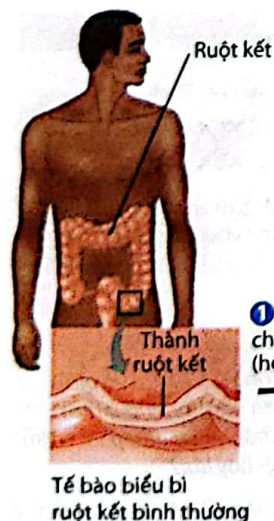
có tên là *p21*; sản phẩm của gene này có tác dụng làm dừng sự diễn tiến của chu kỳ tế bào bằng cách nó liên kết vào các enzyme kinase phụ thuộc cyclin; nhờ vậy, tế bào sẽ có thời gian để sửa chữa DNA sai hỏng của nó; ngoài ra, protein *p53* còn có khả năng trực tiếp “bật” các gene tham gia vào quá trình sửa chữa DNA. Khi sai hỏng DNA không thể sửa chữa được, protein *p53* hoạt hoá một số gene “tự tử” mà sản phẩm protein của chúng làm tế bào chết theo chương trình (xem Hình 11.20). Như vậy, ít nhất bằng ba con đường khác nhau, protein *p53* có thể ngăn cản một tế bào có các sai hỏng DNA nhất định tiếp tục phân bào. Nếu các đột biến đó được tích lũy và tế bào sống sót được qua các lần phân bào, mà nhiều khả năng là do gene ức chế khối u *p53* bị mất hoặc bị hỏng, thì ung thư có thể phát sinh.

Mô hình phát sinh ung thư nhiều bước

Thường thì phải có nhiều hơn một đột biến trong tế bào soma mới có thể dẫn đến tất cả những biến đổi đặc thù của một tế bào ung thư thực thụ. Điều này giúp giải thích tại sao nguy cơ mắc các bệnh ung thư tăng lên đáng kể khi tuổi đời tăng lên. Nếu ung thư là do sự tích lũy của các đột biến và các đột biến có thể xuất hiện ngẫu nhiên suốt cuộc đời, thì khi tuổi đời càng cao, nguy cơ mắc ung thư càng lớn.

Mô hình về một con đường phát sinh ung thư gồm nhiều bước được củng cố bởi các nghiên cứu được tiến hành ở một trong những bệnh ung thư đã được tìm hiểu kĩ nhất ở người, đó là bệnh ung thư ruột kết. Ở Mỹ, mỗi năm có khoảng 135.000 bệnh nhân ung thư ruột kết mới được phát hiện, và con số tử vong do bệnh này là khoảng 60.000 người. Giống như phần lớn các bệnh ung thư khác, ung thư ruột kết tiến triển từ từ (Hình 18.22). Dấu hiệu đầu tiên là sự hình thành một khối polyp nhỏ, lành tính, trên lớp tế bào lót ruột kết. Các tế bào của khối polyp trông bình thường, mặc dù chúng phân chia nhanh hơn một cách bất thường. Khối u dần dần tăng trưởng rồi cuối cùng có thể chuyển thành ác tính và xâm lấn các vùng mô khác. Sự phát sinh một khối u ác tính diễn ra đồng thời với sự tích lũy thêm các đột biến làm chuyển các gene tiền ung thư thành các gene ung thư, đồng thời làm bất hoạt các gene ức chế khối u. Trong quá trình như vậy, các gene ung thư *ras* và ức chế khối u *p53* thường có liên quan.

Ít nhất phải có khoảng sáu sự thay đổi xuất hiện ở cấp độ DNA mới có thể chuyển một tế bào sang trạng thái ung thư đầy đủ. Những thay đổi này bao gồm sự xuất hiện của ít nhất một gene ung thư hoạt động mạnh và các đột biến



▼ **Hình 18.22** Mô hình phát sinh ung thư ruột kết qua nhiều bước. Gây ảnh hưởng đến ruột kết và/hoặc trực tràng, loại ung thư này là một trong những loại được hiểu biết đầy đủ nhất. Những thay đổi trong khối u diễn ra đồng thời với một loạt các biến đổi di truyền, bao gồm các đột biến ảnh hưởng đến một số gene ức chế khối u (như *p53*) và gene tiền khối u *ras*. Các đột biến ở các gene ức chế khối u thường dẫn đến làm mất chức năng của gene. APC viết tắt của cụm từ “adenomatous polyposis coli” (tức là “u tuyến dạng polyp”), còn DCC viết tắt của cụm từ “deleted in colorectal cancer” (tức là “mất trong ung thư ruột kết - trực tràng”). Những trình tự đột biến khác cũng có thể dẫn đến ung thư ruột kết.

làm mất chức năng (hoặc mất gen) của một số gene ức chế khối u. Ngoài ra, do các allele đột biến ở các gene ức chế khối u thường là lặn, nên trong phần lớn trường hợp, cả hai bản sao của những gene này đều phải bị bất hoạt thì mới làm mất khả năng ức chế khối u. (Ngược lại, phần lớn các gene ung thư thường biểu hiện như các allele trội.) Ở nhiều khối u ác tính, gene mã hoá cho enzyme telomerase được hoạt hoá. Enzyme này phục hồi sự ngắn lại của các đầu mút nhiễm sắc thể trong quá trình tái bản DNA (xem Hình 16.19). Sự sản sinh enzyme telomerase trong các tế bào ung thư làm mất một cơ chế tự nhiên hạn chế số lần phân bào của các tế bào soma bình thường.

Khuyňh hướng di truyền và các yếu tố khác góp phần phát sinh ung thư

Lập luận cho rằng phải có nhiều biến đổi di truyền đồng thời mới tạo nên một tế bào ung thư cũng giúp giải thích cho hiện tượng quan sát thấy ở một số dòng họ là ung thư có biểu hiện di truyền. Một cá thể đã được di truyền một gene ung thư hoặc một allele ức chế khối u đột biến sẽ tiến một bước gần hơn tới nguy cơ tích lũy những đột biến khác dẫn đến sự phát sinh ung thư so với những cá thể không mang bất cứ đột biến nào như vậy.

Các nhà di truyền học đang đầu tư nhiều công sức để xác định các allele gây ung thư có thể di truyền, qua đó khuyňh hướng di truyền về khả năng mắc những bệnh ung thư nhất định có thể chẩn đoán được sớm trong cuộc đời của mỗi người. Ví dụ như, khoảng 15% số trường hợp ung thư ruột kết do các đột biến di truyền. Trong đó, nhiều trường hợp liên quan đến những đột biến ở gene ức chế khối u và được gọi là bệnh *polyp u tuyến*, hay bệnh APC (xem Hình 18.22). Gene ức chế khối u này có nhiều chức năng trong tế bào bao gồm việc điều hoà sự di chuyển của tế bào và sự kết dính tế bào. Thậm chí ở những bệnh nhân không có lịch sử gia đình bị bệnh, thì 60% ung thư trực tràng là do gene APC bị đột biến. Ở những bệnh nhân này, các đột biến mới phải xuất hiện trên cả hai allele của gene APC trước khi gene bị mất chức năng. Nhưng do chỉ có 15% số trường hợp ung thư ruột kết được biết là do các đột biến gene được di truyền, nên các nhà nghiên cứu cũng đã nỗ lực đi tìm và xác định các “dấu chuẩn” khác có thể dự đoán nguy cơ mắc một bệnh ung thư nhất định.

Có bằng chứng cho thấy khuyňh hướng di truyền biểu hiện rõ trong khoảng từ 5 tới 10% bệnh nhân mắc bệnh ung thư vú. Đây là bệnh ung thư phổ biến thứ hai ở Mỹ, với khoảng trên 180.000 phụ nữ (và một số ở nam giới) phát bệnh hằng năm; trong đó, có đến 40.000 ca tử vong. Các đột biến liên quan đến hai gene là *BRCA1* và *BRCA2* (*BRCA* viết tắt từ thuật ngữ “ung thư vú” trong tiếng Anh là *Breast Cancer*) được tìm thấy trong ít nhất một nửa số ca ung thư vú biểu hiện di truyền (Hình 18.23). Một người phụ nữ thừa hưởng từ cha hoặc mẹ một bản sao đột biến của gene *BRCA1* sẽ có nguy cơ mắc ung thư vú trước tuổi 50 là 60% so với 2% ở những người có kiểu gene đồng hợp tử về allele bình thường. Cả hai gene *BRCA1* và *BRCA2* đều được xem là các gene ức chế khối u, bởi vì các allele kiểu dại của chúng có vai trò bảo vệ tế bào khỏi quá trình phát sinh ung thư và các allele đột biến của chúng đều là lặn. Một cách rõ ràng, các protein *BRCA1* và *BRCA2* đều có chức năng trong con đường sửa chữa các DNA sai hỏng của tế bào. Protein *BRCA2* được biết rõ hơn, trong đó chức năng của nó là phối hợp với một loại protein khác để sửa chữa các đứt đoạn xảy ra trên cả hai mạch của phân tử DNA, nghĩa là nó có vai trò quan trọng trong việc duy trì DNA không bị sai hỏng trong nhân tế bào.

Do sự đứt gãy DNA cũng có thể dẫn đến ung thư, chúng ta có thể suy luận rằng nguy cơ ung thư có thể



▲ Hình 18.23 Truy tìm cơ sở phân tử của ung thư vú. Sau 16 năm nghiên cứu, vào năm 1990, nhà di truyền học Mary-Claire King đã chứng minh một cách thuyết phục rằng các đột biến trong một gene - *BRCA1* - liên quan đến tăng nguy cơ mắc bệnh ung thư vú; vào thời gian đó, đây là một phát hiện làm thay đổi quan điểm y học. Phòng thí nghiệm của bà hiện nay đang nghiên cứu xác định các điều kiện môi trường ảnh hưởng đến thời điểm phát sinh ung thư ở những người mang các đột biến ở gene *BRCA1* và một gene ung thư vú khác là *BRCA2*.

giảm đi cùng với việc hạn chế tối đa việc phơi nhiễm cơ thể với các tác nhân làm sai hỏng DNA, ví dụ như các nguồn chiếu xạ cực tím hay các hoá chất độc trong khói thuốc lá. Các phương pháp mới nhằm chẩn đoán sớm và điều trị các bệnh ung thư đặc thù đã và đang tiếp tục được phát triển trên cơ sở các kỹ thuật phân tích mới; chúng có thể bao gồm cả việc can thiệp vào sự điều hoà biểu hiện gene trong các tế bào khối u, với mục đích cuối cùng là làm giảm tỷ lệ tử vong do ung thư gây ra.

Các nghiên cứu về gene liên quan đến ung thư, dù được di truyền hay không, đều giúp tăng hiểu biết cách thức những rối loạn trong điều hoà biểu hiện gene có thể gây căn bệnh này. Chúng ta đã đạt được những bước tiến dài kể từ những phát hiện đầu tiên của Peyton Rous. Bây giờ chúng ta đã biết: các virus có thể góp phần gây ung thư do tích hợp vật chất di truyền của chúng vào DNA của tế bào chủ. Sự tích hợp của hệ gene virus có thể đưa vào tế bào chủ một gene ung thư, làm hỏng một gene ức chế khối u, hoặc chuyển một gene tiền ung thư thành một gene ung thư. Ngoài ra, một số virus tạo ra các protein làm bất hoạt p53 và các protein ức chế khối u khác, làm tế bào có xu hướng trở thành tế bào ung thư. Mặc dù virus chỉ lớn hơn chút ít so với một phân tử acid nucleic được bọc bởi một lớp vỏ bảo vệ, song chúng là những tác nhân hoạt động mạnh. Chúng ta sẽ tìm hiểu virus biểu hiện hoạt động sống như thế nào ở chương sau.

KIỂM TRA KHÁI NIỆM

18.5

1. Hãy so sánh những chức năng thông thường của các protein được mã hoá bởi các gene tiền khối u với các protein được mã hoá bởi các gene ức chế khối u.
2. Trong bối cảnh nào thì ung thư được coi là bệnh di truyền?
3. **ĐIỀU GÌ NẾU?** Khi xét về ảnh hưởng của đột biến tới hoạt tính của sản phẩm do gene mã hoá, hãy cho biết các đột biến dẫn đến ung thư liên quan đến các gene tiền ung thư và các gene ức chế khối u khác nhau như thế nào.

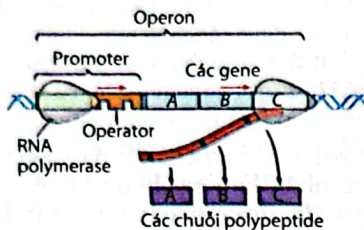
Câu trả lời có trong Phụ lục A.

TÓM TẮT CÁC KHÁI NIỆM THEN CHỐT

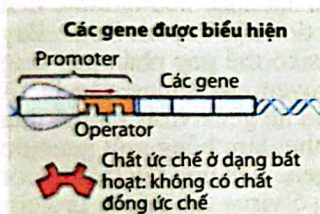
KHÁI NIỆM 18.1

Vì khuẩn thường đáp ứng với các thay đổi của môi trường qua điều hoà phiên mã (tr. 351 – 356)

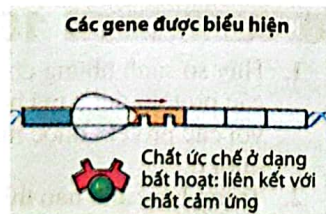
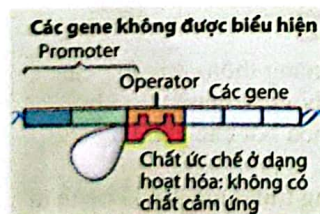
- **Các operon: Khái niệm cơ bản** Các tế bào điều khiển quá trình chuyển hoá thông qua điều hoà hoạt tính enzyme hoặc điều hoà biểu hiện của các gene mã hoá cho những enzyme đó. Ở vi khuẩn, các gene thường kết cụm thành các operon với một promoter được dùng chung cho một số gene liên kế. Một vị trí vận hành (operator) có vai trò “bật” hoặc “tắt” operon, dẫn đến cơ chế điều hoà phối hợp các gene.



- **Các operon cảm ứng và ức chế: Hai loại điều hoà biểu hiện gene kiểu âm tính** Trong mỗi loại operon, sự liên kết của một protein ức chế đặc thù vào vị trí vận hành (operator) ngăn cản sự phiên mã. (Protein ức chế được mã hoá bởi một gene điều hoà riêng.) Ở operon ức chế, chất ức chế ở dạng hoạt hoá khi liên kết với chất đồng ức chế, thường là sản phẩm cuối cùng của một con đường dị hoá.



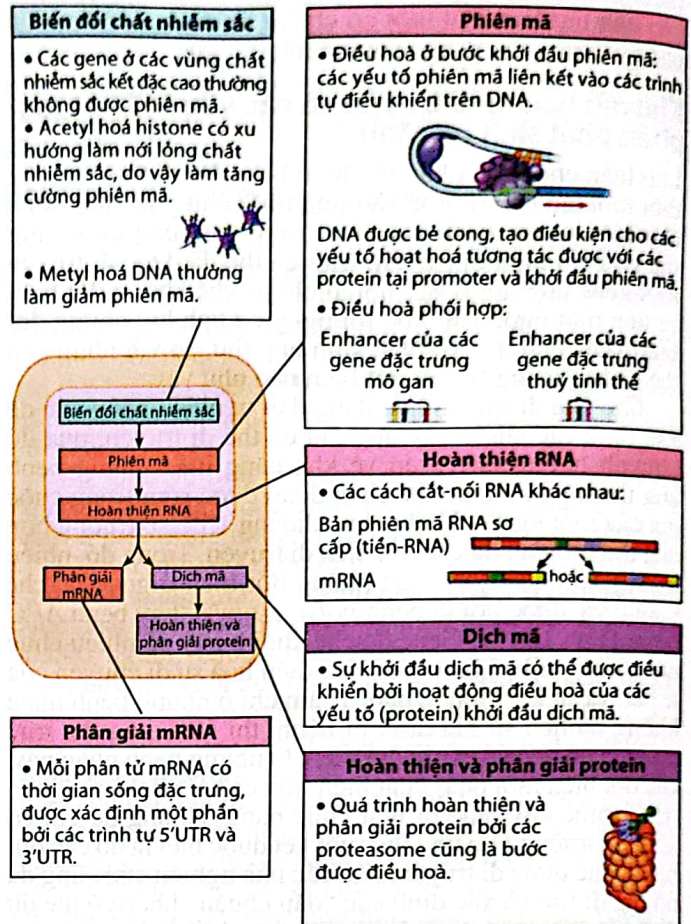
Ở operon cảm ứng, sự liên kết của một chất cảm ứng vào một chất ức chế vốn đã được hoạt hoá làm bất hoạt chất ức chế đồng thời hoạt hoá phiên mã. Các enzyme cảm ứng thường tham gia vào các con đường đồng hoá.



- **Điều hoà biểu hiện gene kiểu dương tính** Một số operon được điều hoà kiểu dương tính bởi một protein hoạt hoá, như protein hoạt hoá bởi chất dị hoá CAP; protein này thúc đẩy phiên mã khi nó liên kết vào một vị trí thuộc promoter.

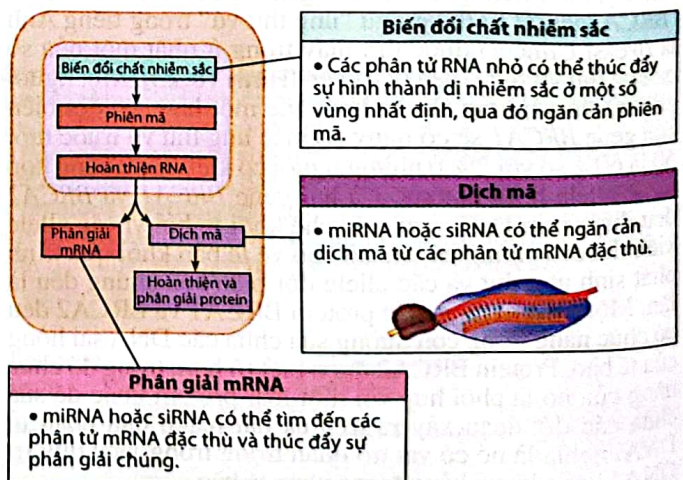
KHÁI NIỆM 18.2

Các gene ở sinh vật nhân thực có thể được điều hoà biểu hiện ở bất cứ giai đoạn nào (tr. 356 – 364)



KHÁI NIỆM 18.3

Các RNA không mã hoá đảm nhận nhiều vai trò trong điều khiển sự biểu hiện của gene (tr. 364 – 366)



KHÁI NIỆM 18.4

Chương trình phân hoá biểu hiện gene tạo ra các loại tế bào khác nhau ở cơ thể đa bào (tr. 366 – 373)

- ▶ **Sự lập trình di truyền cho quá trình phát triển phôi**
Các tế bào phôi trải qua quá trình biệt hoá, dần trở nên chuyên hoá về cấu trúc và chức năng. Quá trình phát sinh hình thái bao gồm các quá trình dẫn đến việc cơ thể cũng như các phần của nó có hình thái đặc thù. Các tế bào khác nhau về cấu trúc và chức năng không phải vì chúng chứa các gene khác nhau, mà bởi vì chúng biểu hiện các phần khác nhau của hệ gene chung.
- ▶ **Các quyết định tổ tế bào chất và các tín hiệu cảm ứng**
Các quyết định tổ tế bào chất trong trứng chưa thụ tinh điều hoà sự biểu hiện của các gene trong hợp tử có ảnh hưởng đến con đường phát triển của các tế bào phôi. Trong các quá trình được gọi là cảm ứng, các phân tử tín hiệu từ các tế bào phôi có thể làm thay đổi hoạt động phiên mã ở các tế bào đích lân cận.
- ▶ **Chuỗi quá trình điều hoà biểu hiện gene trong quá trình biệt hoá tế bào**
Quá trình biệt hoá được lập trình sẵn bởi sự xuất hiện của các protein đặc trưng cho mô. Những protein này giúp các tế bào biệt hoá có thể thực hiện được các chức năng chuyên hoá của chúng.
- ▶ **Tạo mẫu hình thành : Thiết lập sơ đồ cơ thể**
Ở các loài động vật, sự tạo mẫu hình, tức là sự phát triển một tổ chức về không gian của các mô và cơ quan, bắt đầu ngay từ giai đoạn phôi sớm. Thông tin về vị trí, tức là các tín hiệu phân tử điều khiển sự hình thành sơ đồ cơ thể, nói cho tế bào biết vị trí tương đối của nó so với các trục của cơ thể và với các tế bào khác. Ở *Drosophila*, gradient nồng độ của các chất tạo hình được mã hoá bởi các gene bị mẹ tác động quy định các trục của cơ thể. Ví dụ như, gradient nồng độ của protein Bicoid xác định trục đầu - đuôi.

KHÁI NIỆM 18.5

Ung thư hình thành do các biến đổi di truyền làm ảnh hưởng đến sự điều khiển chu kỳ tế bào (tr. 373 – 377)

- ▶ **Các loại gene liên quan đến ung thư**
Sản phẩm của các gene tiền ung thư và các gene ức chế khối u bình thường là điều khiển sự phân chia của tế bào. Một thay đổi trong phân tử DNA làm một gene tiền ung thư hoạt động quá mức sẽ chuyển nó sang trạng thái của một gene ung thư, và có thể thúc đẩy sự phân chia tế bào mạnh hơn bình thường và phát sinh ung thư. Mỗi gene ức chế khối u mã hoá cho một protein ức chế sự phân chia bất thường của tế bào. Đột biến ở những gene như vậy làm giảm hoạt tính sản phẩm protein của nó cũng có thể dẫn đến sự phân chia không kiểm soát của tế bào và phát sinh ung thư.
- ▶ **Các con đường truyền tín hiệu bình thường của tế bào bị nhiễu**
Nhiều gene tiền ung thư và gene ức chế khối u mã hoá cho các thành phần tương ứng của các con đường tín hiệu thúc đẩy sinh trưởng hoặc ức chế sinh trưởng. Một dạng protein phản ứng quá mức trong con đường thúc đẩy, ví dụ như Ras (một loại G-protein), sẽ biểu hiện như một protein gây khối u. Trong khi đó, một dạng sai hỏng của protein trong con đường ức chế, chẳng hạn như p53 (một yếu tố hoạt hoá phiên mã), sẽ không biểu hiện chức năng ức chế khối u.
- ▶ **Mô hình phát sinh ung thư nhiều bước**
Các tế bào bình thường bị chuyển thành các tế bào ung thư do tích lũy các đột biến ảnh hưởng đến các gene tiền ung thư và các gene ức chế khối u.
- ▶ **Khuyếch hướng di truyền và các yếu tố khác góp phần phát sinh ung thư**
Các cá thể được di truyền một

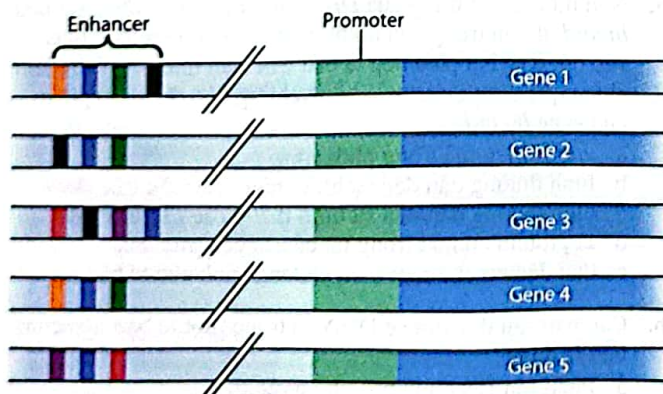
gene ung thư hoặc một allele ức chế khối u đột biến sẽ có nguy cơ phát sinh ung thư cao. Một số virus nhất định thúc đẩy sự phát sinh ung thư bằng cách tích hợp DNA của virus vào hệ gene tế bào chủ.

KIỂM TRA KIẾN THỨC CỦA BẠN

TỰ KIỂM TRA

1. Nếu một operon nhất định mã hoá cho các enzyme tổng hợp một loại amino acid thiết yếu và được điều hoà giống với operon *trp*, thì
 - a. amino acid gây bất hoạt protein ức chế.
 - b. các enzyme được tạo ra được gọi là các enzyme cảm ứng.
 - c. protein ức chế hoạt động khi không có amino acid đó.
 - d. amino acid hoạt động như một chất đồng ức chế.
 - e. amino acid đó bật sự phiên mã của operon.
2. Các tế bào cơ khác với các tế bào thần kinh chủ yếu bởi vì chúng
 - a. biểu hiện các gene khác nhau.
 - b. chứa các gene khác nhau.
 - c. sử dụng các mã di truyền khác nhau.
 - d. có các ribosome đặc thù.
 - e. có các nhiễm sắc thể khác nhau.
3. Điều gì sẽ xảy ra nếu một protein ức chế của một operon cảm ứng bị đột biến làm nó không còn khả năng dính kết vào trình tự vận hành?
 - a. nó sẽ liên kết vĩnh viễn vào promoter.
 - b. sự phiên mã các gene của operon giảm đi.
 - c. một cơ chất trong con đường chuyển hoá được điều khiển bởi operon đó được tích lũy.
 - d. các gene của operon được phiên mã liên tục.
 - e. sản xuất thừa protein hoạt hoá bởi protein hoạt hoá chất dị hoá (CAP).
4. Hoạt động chức năng của các trình tự tăng cường (enhancer) là một ví dụ của
 - a. điều khiển sự biểu hiện của gene ở mức độ phiên mã.
 - b. một cơ chế sửa đổi (hiệu chỉnh) mRNA sau phiên mã.
 - c. sự thúc đẩy dịch mã bởi các yếu tố khởi đầu dịch mã.
 - d. sự điều hoà sau dịch mã làm hoạt hoá những protein nhất định.
 - e. một cấu trúc có trong gene của sinh vật nhân thực tương quan với trình tự promoter của gene ở vi khuẩn.
5. Nếu một tế bào trứng của *Drosophila* thiếu mRNA mã hoá *bicoid*, thì đầu trùng của nó thiếu nửa thân phía đầu; thay vào đó, ở cả hai phía đều là cấu trúc nửa thân sau (như ảnh chiếu qua gương). Đây là bằng chứng cho thấy sản phẩm của gene *bicoid*
 - a. được phiên mã trong phôi sớm.
 - b. bình thường dẫn đến sự hình thành các cấu trúc đuôi.
 - c. bình thường dẫn đến sự hình thành các cấu trúc đầu.
 - d. là protein có mặt trong tất cả các cấu trúc đầu.
 - e. dẫn đến cơ chế chết theo chương trình của tế bào.
6. Câu nào sau đây nói về DNA có trong một tế bào não của bạn là đúng?
 - a. Phần lớn DNA mã hoá cho protein.
 - b. Phần lớn các gene có xu hướng được phiên mã.
 - c. Mỗi gene thường nằm ngay cạnh một trình tự enhancer.
 - d. Nhiều gene được gộp nhóm thành cụm kiểu operon.
 - e. Nó có DNA giống với một tế bào ở tim.

7. Quá trình biệt hoá tế bào luôn luôn liên quan đến
- sự sản xuất các protein đặc trưng mô, như actin cơ.
 - sự di chuyển của các tế bào.
 - phiên mã của gene *myoD*.
 - mất chọn lọc một số gene nhất định trong hệ gene.
 - tính miễn cảm của tế bào với các tín hiệu môi trường, như ánh sáng hay nhiệt độ.
8. Ví dụ nào sau đây là một ví dụ về điều hoà biểu hiện gene sau phiên mã?
- bổ sung thêm gốc methyl vào cytosine của DNA.
 - sự dính kết của các yếu tố phiên mã vào promoter.
 - sự cắt bỏ các intron và ghép nối các exon.
 - sự khuếch đại gene dẫn đến phát sinh ung thư.
 - sự gấp xoắn DNA để hình thành dị nhiễm sắc.
9. Trong một tế bào, lượng protein được tổng hợp dựa trên một phân tử mạch khuôn mRNA phụ thuộc một phần vào
- mức độ methyl hoá của DNA.
 - tốc độ phân giải của mRNA.
 - sự có mặt hay không của các yếu tố phiên mã.
 - số lượng intron có trong phân tử mRNA.
 - các loại ribosome có trong tế bào chất.
10. Các gene tiền ung thư có thể chuyển thành gene ung thư dẫn đến phát sinh ung thư. Nguyên nhân nào sau đây là phù hợp nhất để giải thích cho sự xuất hiện của những "trái bom hẹn giờ tiềm ẩn" này trong tế bào sinh vật nhân thực?
- Các gene tiền ung thư bắt nguồn từ sự lây nhiễm của virus.
 - Các gene tiền ung thư bình thường có vai trò giúp điều hoà sự phân chia tế bào.
 - Các gene tiền ung thư là "rác" di truyền có trong hệ gene.
 - Các gene tiền ung thư là các dạng đột biến của các gene bình thường.
 - Các tế bào tạo ra các gene tiền ung thư khi tuổi của cơ thể tăng lên.
11. **HÃY VẼ** Hình dưới đây minh hoạ năm gene (với các enhancer của chúng) từ hệ gene của một loài. Giả sử có các protein hoạt hoá tương ứng với các màu vàng da cam, xanh lam, xanh lục, nâu, đỏ và tím. Những protein này liên kết vào các yếu tố trình tự điều khiển có màu tương ứng trong các vùng enhancer của những gene này.
- Hãy đánh dấu "X" vào các yếu tố enhancer (của tất cả các gen) mà chúng có các protein hoạt hoá ở trạng thái liên kết trong tế bào mà chỉ có gene 5 được phiên mã. Màu của (các) protein hoạt hoá đó là gì?
 - Hãy tô bằng các dấu chấm vào tất cả các yếu tố enhancer có thể được liên kết bởi các protein hoạt hoá trong một tế bào mà ở đó có các protein hoạt hoá màu xanh lục, xanh lam và vàng da cam. Gene (hoặc những gene) nào được phiên mã?



- Giá sử các gene 1, 2 và 4 mã hoá cho các protein đặc trưng cho tế bào thần kinh, trong khi các gene 3 và 5 đặc trưng cho tế bào da. Các protein hoạt hoá nào phải có mặt trong mỗi loại tế bào để đảm bảo sự phiên mã của những gene phù hợp có thể diễn ra?

Đáp án cho câu hỏi trắc nghiệm có trong Phụ lục A.

LIÊN HỆ VỚI TIẾN HOÁ

12. Các trình tự DNA có thể được dùng như các "cuốn băng ghi điện tín về quá trình tiến hoá" (xem Chương 5). Các nhà khoa học phân tích hệ gene người đã rất ngạc nhiên khi tìm thấy một số vùng trong hệ gene người có tính bảo thủ rất cao (nghĩa là rất giống với những vùng tương ứng ở những loài khác) nhưng lại là các vùng không mã hoá cho protein. Hãy nêu giả thiết giải thích cho hiện tượng này.

TÌM HIỂU KHOA HỌC

13. Các tế bào thuộc tuyến tiền liệt thường phải có testosterone và androgene để có thể tồn tại. Nhưng một số tế bào khối u của tuyến tiền liệt vẫn có thể sinh trưởng mạnh ngay cả khi áp dụng phương pháp điều trị loại bỏ androgene. Một giả thiết cho rằng: trong những tế bào khối u này, estrogene thường được coi là một hormone sinh dục nữ có thể hoạt hoá các gene vốn bình thường được điều khiển bởi androgene. Hãy mô tả một thí nghiệm hoặc một số thí nghiệm có thể kiểm chứng giả thiết này. (Xem Hình 11.8 để tổng quan về hoạt động của các hormone steroid này.)

KHOA HỌC, CÔNG NGHỆ VÀ XÃ HỘI

14. Một lượng nhỏ dioxin có trong chất độc màu da cam, một chất diệt cỏ được quân đội Mỹ sử dụng trong chiến tranh ở Việt Nam. Các thử nghiệm trên động vật thí nghiệm đã chỉ ra rằng dioxin có thể gây quái thai, ung thư, làm hỏng gan và tuyến ức, làm suy yếu hệ miễn dịch, và trong một số trường hợp gây chết. Nhưng, các thí nghiệm trên động vật không phải lúc nào cũng tương đồng; một con chuột Hamxơ không bị ảnh hưởng gì ở một liều gây chết đối với chuột lang. Ở góc độ nào đó, dioxin hoạt động giống như một hormone steroid; nó xâm nhập được vào tế bào rồi liên kết với một protein thụ thể trước khi gắn vào DNA của tế bào. Bằng cách nào cơ chế này có thể giải thích được mức độ ảnh hưởng khác nhau của dioxin lên các hệ thống cơ thể và / hoặc các loài động vật khác nhau? Bằng cách nào bạn có thể xác định được liệu một bệnh nhất định nào đó có liên quan đến sự phơi nhiễm dioxin hay không? Bằng cách nào bạn có thể xác định được việc một người cụ thể nào đó mắc một bệnh nhất định có phải do phơi nhiễm với dioxin? Vấn đề gì trong các vấn đề trên là khó chứng minh hơn? Tại sao?