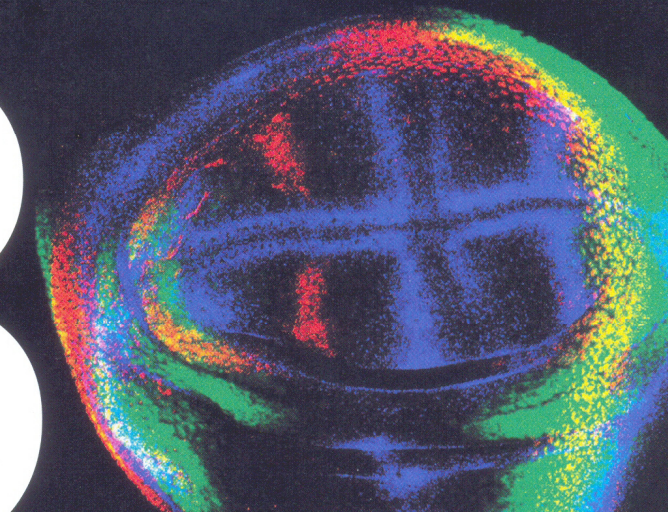


Điều hòa biểu hiện gen



CÁC KHÁI NIỆM CHÍNH

- 18.1. Vi khuẩn thường đáp ứng với các thay đổi của môi trường qua điều hòa phiên mã
- 18.2. Các gen ở sinh vật nhân thật có thể được điều hòa biểu hiện ở bất cứ giai đoạn nào
- 18.3. Các ARN không mã hóa đảm nhận nhiều vai trò trong điều khiển sự biểu hiện của gen
- 18.4. Chương trình biểu hiện của các gen khác nhau là cơ sở biệt hóa tế bào ở sinh vật đa bào
- 18.5. Ung thư là 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 ô-boa kêu ồm ồm, một vài chiếc đàn violông phát ra tiếng the the 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 hòa thì tất cả các nhạc khí hòa hợp với nhau, lúc thăng, lúc trầm. Sự hòa 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 nhưng vô cùng chính xác điều khiển sự biểu hiện các gen của chúng. Cả sinh vật nhân sơ và nhân thật đều cần thay đổi kiểu biểu hiện các gen của chúng nhằm có thể đáp ứng được những thay đổi của điều kiện môi trường. Các sinh vật nhân thật đa bào còn cần phải phát triển và duy trì nhiều loại tế bào khác nhau của chúng. Các loại tế bào này tuy đều chứa hệ gen giống nhau, nhưng chúng biểu hiện các nhóm gen khác nhau; đây thực sự là một “thách thức” lớn trong lập trình hệ gen.

Ví dụ, một ruồi giấm 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 gen đều được điều khiển một cách tỉ mỉ và chính xác, đảm bảo cho chỉ những gen 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 (xem

▲ Hình 18.1 Điều gì đã điều khiển chi tiết và chính xác sự biểu hiện của các gen khác nhau?

Hình 18.1). Mô này đã được xử lý để bộc lộ mARN của ba gen bằng việc đánh 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 hòa trộn giữa đỏ và xanh lục. Kiểu biểu hiện phức tạp của các gen 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 hòa biểu hiện của gen. Vậy, cơ sở phân tử của điều hòa biểu hiện gen là gì? Tại sao một gen nhất định chỉ được biểu hiện trong hàng trăm nghìn tế bào có màu xanh lam thuộc mô được minh họa 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 hòa được sự biểu hiện các gen của chúng nhằm đáp ứng lại các điều kiện thay đổi của môi trường. Sau đó, chúng ta sẽ xem các sinh vật nhân thật điều hòa biểu hiện gen để duy trì các loại tế bào của chúng như thế nào. Giống ở vi khuẩn, sự biểu hiện gen ở sinh vật nhân thật cũng được điều hòa qua phiên mã; nhưng ở những sinh vật này, việc điều khiển sự biểu hiện gen 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 ARN có nhiều vai trò trong điều hòa biểu hiện gen ở sinh vật nhân thật; đó là chủ đề được đề cập ở phần tiếp theo. Trên cơ sở các phương diện điều hòa biểu hiện gen đã được nêu, chúng ta sau đó sẽ xem bằng cách nào việc “lập trình” một cách tỉ mỉ và chính xác điều hòa biểu hiện gen 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 tỉ tế bào thuộc trăm loại khác nhau. Cuối cùng, chúng ta sẽ tìm hiểu tại sao những rối loạn hoặc sai hỏng trong điều hòa biểu hiện gen có thể dẫn đến ung thư. Qua đó có thể thấy “điều khiển dàn hợp xướng di truyền” qua các cơ chế điều hòa biểu hiện gen có ý nghĩa sống còn đối với các hoạt động sống.

KHÁI NIỆM 18.1

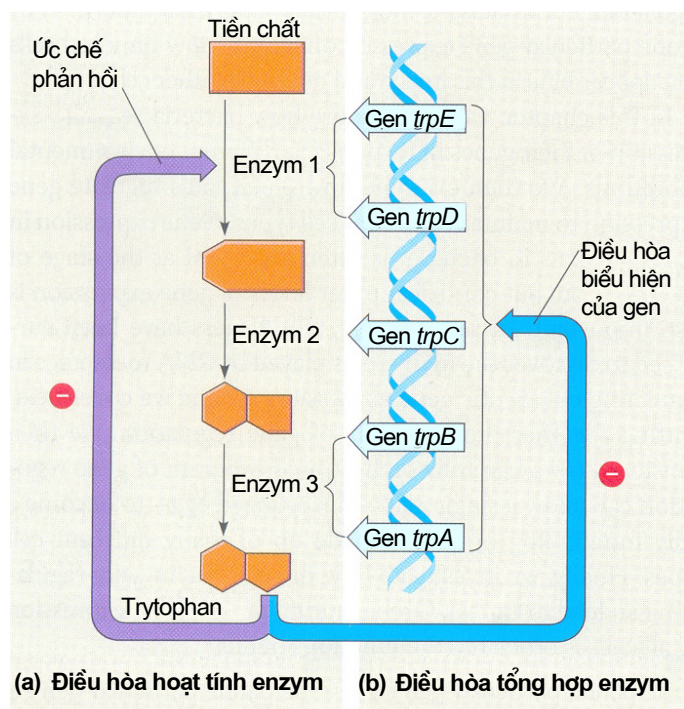
Vi khuẩn thường đáp ứng với các thay đổi của môi trường qua điều hòa phiên mã


Các tế bào vi khuẩn nếu 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 ưu tiên cho các vi khuẩn chỉ biểu hiện các gen mà chúng cần.

Chẳng hạn, hãy xem một tế bào vi khuẩn *E. coli* sống trong một 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 axit amin tryptophan vốn cần thiết cho sự tồn tại của vi khuẩn, tế bào vi khuẩn sẽ đáp ứng lại bằng việc hoạt hóa một con đường trao đổi chất để tổng hợp tryptophan từ một tiền chất khác. Nhưng sau đó, khi cơ thể chủ tiêu hóa 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 trao đổi chất của chúng cho phù hợp với sự thay đổi của môi trường.

Quá trình điều hòa 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 độ của các enzyme. Đây là một kiểu đáp ứng có tốc độ tương đối nhanh, dựa trên tính miễn cảm của các enzyme với các tín hiệu hóa 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 hóa (Hình 18.2a). Vậy là, nếu tryptophan tích lũy nhiều trong tế bào, nó sẽ làm tắt quá trình tổng hợp thêm tryptophan bằng việc ức chế hoạt tính enzyme. Sự *ức chế phản hồi* như vậy,



▲ **Hình 18.2 Điều hòa một con đường trao đổi chất.** 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 hóa (ức chế phản hồi) như một đáp ứng tức thì, và (b) phanh hãm sự biểu hiện của các gen mã hóa cho các tiểu phần của enzyme tham gia vào con đường chuyển hóa như một đáp ứng lâu dài hơn. Các gen *trpE* và *trpD* mã hóa cho hai tiểu phần của enzyme 1, và gen *trpB* và *trpA* mã hóa cho hai tiểu phần của enzyme 3. (Các gen được đặt tên trước khi trật tự tham gia vào con đường chuyển hóa tryptophan của chúng được xác định.) Ký hiệu  biểu diễn tác động ức chế.

vốn điển hình trong các con đường đồng hóa (sinh tổng hợp), cho phép tế bào thích nghi được với những biến động tức thì của nguồn dinh dưỡng.

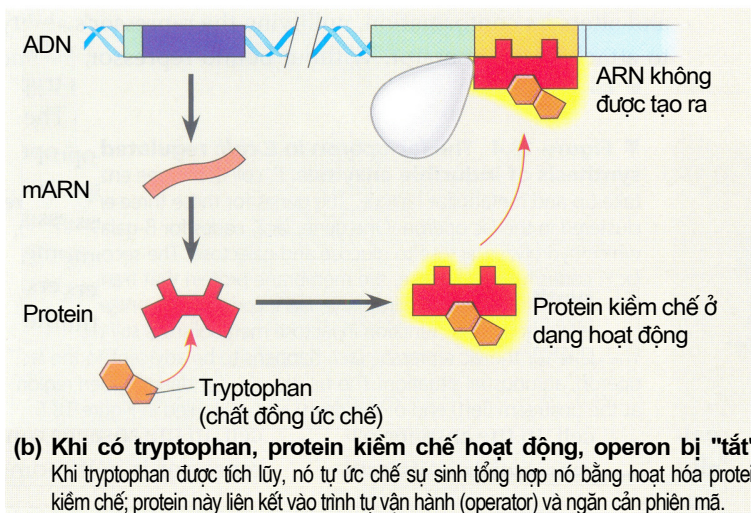
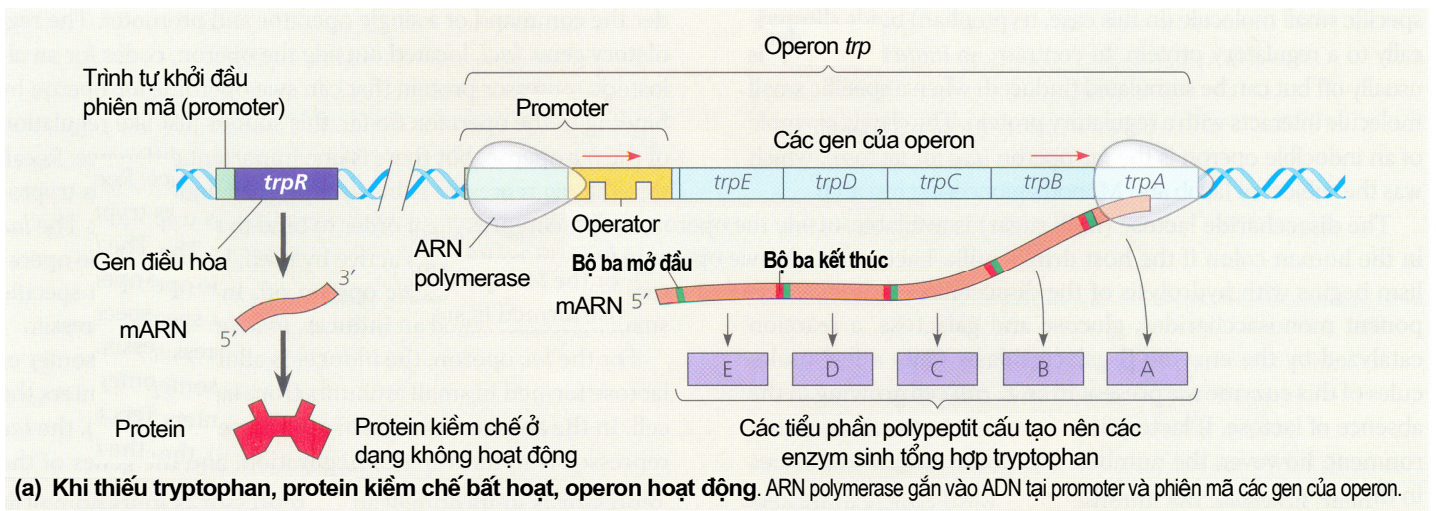
Thứ hai, tế bào có thể điều chỉnh mức độ sản xuất của những enzyme nhất định; nghĩa là, chúng có thể điều hòa sự biểu hiện của các gen mã hóa cho các enzyme đó. Trong ví dụ này, nếu môi trường đã cung cấp đủ tryptophan theo nhu cầu của tế bào, thì tế bào sẽ dừng sản xuất các enzyme xúc tác cho quá trình 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 ARN thông tin mã hóa cho những enzyme này. Một cách phổ biến hơn, nhiều gen trong hệ gen vi khuẩn được “bật” hay “tắt” bằng sự thay đổi trạng thái trao đổi chất của tế bào. Cơ chế cơ bản của sự điều hòa biểu hiện gen như vậy ở vi khuẩn được phát hiện lần đầu tiên vào năm 1961 bởi Francois Jacob và Jacques Monod tại Viện Pasteur (Pari), 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 hòa tổng hợp tryptophan.

Các operon: Khái niệm cơ bản

E. coli tổng hợp axit amin tryptophan từ một phân tử tiền chất qua một con đường gồm nhiều bước như được minh họa trên Hình 18.2. Mỗi phản ứng của con đường chuyển hóa này đều được xúc tác bởi một enzyme đặc hiệu; và, 5 gen mã hóa 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 đầu phiên mã (promoter) duy nhất được dùng chung cho cả 5 gen; nghĩa là, các gen này tập hợp lại thành một đơn vị phiên mã duy nhất. (Từ Chương 17, chúng ta đã biết promoter là vị trí trên ADN mà ở đó ARN polymerase có thể liên kết vào và khởi đầu phiên mã). Như vậy, sự phiên mã sẽ tạo ra một phân tử mARN dài, mã hóa đồng thời cho cả 5 chuỗi polypeptit cấu tạo nên các enzyme tham gia vào con đường sinh tổng hợp tryptophan. Tế bào có thể dịch mã phân tử mARN duy nhất này thành 5 chuỗi polypeptit riêng rẽ, bởi vì phân tử mARN này được phân tách thành các thông điệp riêng rẽ nhờ sự có mặt của các bộ ba mã bắt đầu và kết thúc dịch mã khác nhau (tương ứng với sự bắt đầu và kết thúc của mỗi chuỗi polypeptit).

Ưu điểm quan trọng nhất của việc ghép nhóm các gen 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 gen có quan hệ hoạt động với nhau; nói cách khác, những gen này được *điều khiển phối hợp*. Khi tế bào *E. coli* phải tự tổng hợp tryptophan do môi trường dinh dưỡng thiếu axit amin này, tất cả các gen mã hóa cho các enzyme cần cho con đường tổng hợp axit amin này đều được dịch mã đồng thời. Công tắc bật - tắt là đoạn trình tự ADN 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 hóa enzyme, trình tự vận hành điều khiển khả năng tiếp cận các gen của ARN polymerase. Tựu trung lại, trình tự vận hành, trình tự khởi đầu phiên mã và các gen mà chúng điều khiển (tức là toàn bộ đoạn trình tự ADN 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 gen của vi khuẩn *E. coli* (Hình 18.3).

Nếu operator là công tắc điều khiển phiên mã, thì công tắc này hoạt động như thế nào? Một cách mặc định, operon *trp*



▲ Hình 18.3 Operon *trp* ở *E. coli*: Điều hòa tổng hợp các enzym có thể được kiểm chế tổng hợp.

Tryptophan là một axit amin được tạo ra bằng con đường đồng hóa do xúc tác bởi các enzym có thể kiểm chế. (a) năm gen mã hóa cho các tiểu phần polypeptit của các enzym 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 kiểm chế) nằm trong trình tự khởi đầu phiên mã - promoter *trp* (vị trí liên kết của ARN polymerase). (b) Sự tích lũy tryptophan, sản phẩm cuối cùng của con đường chuyển hóa, có tác dụng phanh hãm sự phiên mã của operon *trp*, qua đó ngăn cản sự tổng hợp tất cả các enzym tham gia con đường chuyển hóa.

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

luôn ở trạng thái “bật”; nghĩa là, ARN polymerase có thể liên kết vào promoter và tiến hành phiên mã các gen của operon. Một protein có thể “tắt” operon và được gọi là **protein kiểm chế *trp***. Protein kiểm chế liên kết vào operator và làm ngăn cản sự phiên mã của các gen (vì lúc này ARN polymerase không liên kết được vào promoter). Mỗi loại protein kiểm chế thường đặc trưng cho operator của một operon nhất định. Chẳng hạn như, chất kiểm 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 gen của *E. coli*.

Chất kiểm chế *trp* là sản phẩm của **gen điều hòa** có tên gọi là *trpR* nằm cách operon *trp* một đoạn và có promoter riêng. Các gen điều hòa 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 kiểm chế *trp*. Vậy, tại sao operon *trp* không bị “tắt” vĩnh viễn? Thứ nhất, đó là do mối tương tác giữa các chất kiểm 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 kiểm chế. Thời gian duy trì tương đối của mỗi trạng thái phụ thuộc vào số phân tử chất kiểm chế có mặt ở xung quanh. Thứ hai, chất kiểm chế *trp*, giống với phần lớn các protein điều hòa, 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 kiểm 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 kiểm chế tại vị trí dị hình của nó, thì protein kiểm chế mới chuyển sang trạng thái hoạt động và gắn vào operator, đồng thời tắt operon.

Chức năng của tryptophan trong hệ thống điều hòa như vậy được gọi là **chất đồng kiểm chế** (hay **chất đồng ức chế**), tức là một phân tử nhỏ hiệp đồng với protein kiểm 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 kiểm chế; phức hệ chung của chúng sau đó sẽ liên kết vào trình tự vận hành *trp* và kìm hãm sự sản xuất các enzym tham gia vào con đường sinh tổng hợp tryptophan. Nếu lượng tryptophan trong tế bào giảm đi, sự phiên mã các gen thuộc operon *trp* được phục hồi. Đây là một ví dụ cho thấy bằng cách nào sự biểu hiện của gen 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 kiểm chế: Hai loại điều hòa biểu hiện gen kiểu âm tính

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

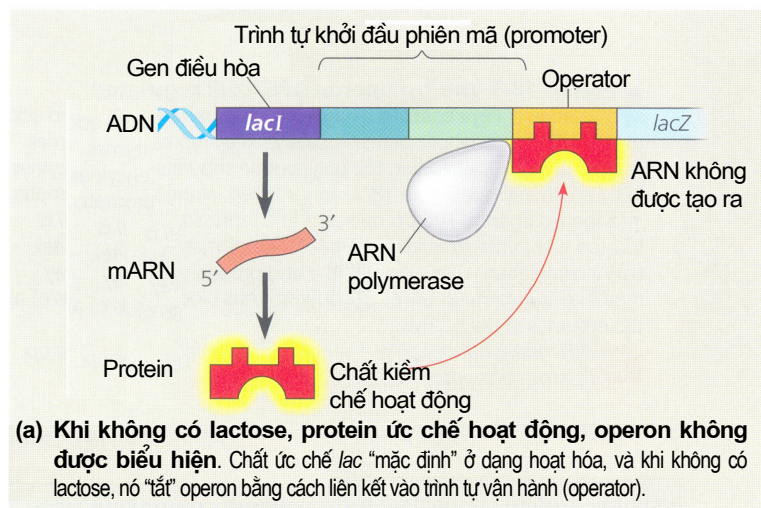
chế (kiềm chế) khi có một phân tử nhỏ (trong trường hợp này là tryptophan) liên kết dị hình với protein điều hòa. Ngược lại, một *operon cảm ứng* là operon một cách mặc định thường ở trạng thái tắt, nhưng nó có thể được kích thích chuyển sang trạng thái mở (cảm ứng) khi một phân tử nhỏ đặc thù tương tác với protein điều hòa 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 hydrat cacbon và năng lượng sẵn sàng cho *E. coli* có trong ruột kết mỗi khi cơ thể chủ (người) uống sữa. Quá trình chuyển hóa 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 enzym β -galactosidase. Trong môi trường không có lactose, mỗi tế bào *E. coli* chỉ có một vài phân tử enzym này. Nhưng nếu lactose được bổ sung vào môi trường nuôi cấy vi khuẩn, thì số lượng phân tử enzym β -galactosidase trong tế bào sẽ tăng lên một nghìn lần trong vòng 15 phút.

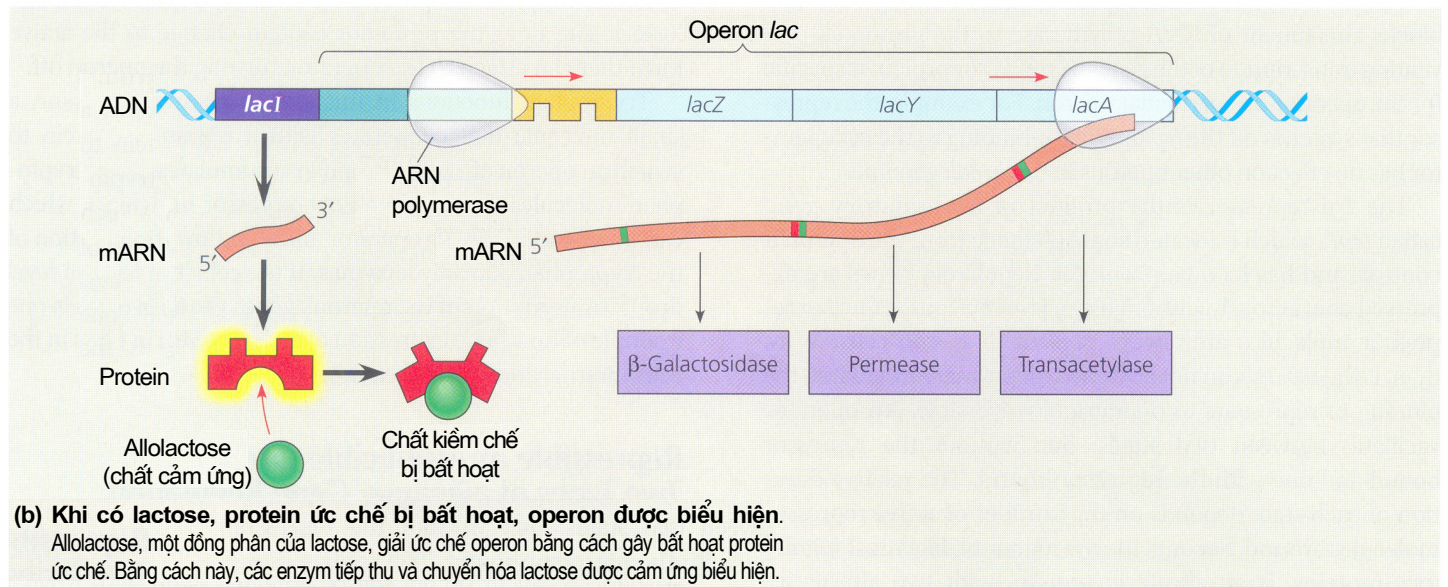
Gen mã hóa β -galactosidase là một phần của operon *lac*; trong operon này còn có 2 gen khác mã hóa cho các enzym cùng có chức năng trong chuyển hóa và sử dụng lactose. Toàn

bộ đơn vị phiên mã này được điều khiển bởi một operator và một promoter duy nhất. Gen điều hòa *lacI*, nằm ngoài operon, mã hóa cho một protein kiềm chế dị hình có thể tắt operon *lac* mỗi khi nó liên kết vào operator. Đến đây, nghe qua chúng ta thấy sự điều hòa biểu hiện operon *lac* giống với operon *trp*, nhưng thực ra có một điểm khác biệt quan trọng. Ở operon *trp*, protein kiềm 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 ức** có khả năng **gây bất hoạt** hoạt động của protein kiềm 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 kiềm chế *lacI* ở dạng cấu hình hoạt động mạnh; lúc này, các gen của operon *lac* bị tắt (**Hình 18.4a**). Nếu lactose được bổ sung vào môi trường, allolactose sẽ liên kết với chất kiềm chế *lacI* và làm thay đổi cấu hình của nó, dẫn đến việc làm mất khả năng dính kết vào operator của chất kiềm



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



chế. Không có chất kiểm chế dính vào operator, operon *lac* lúc này được phiên mã thành mARN và các enzym sử dụng lactose được biểu hiện mạnh (Hình 18.4b).

Trong bối cảnh điều hòa biểu hiện gen, các enzym tham gia vào con đường chuyển hóa lactose được gọi là các *enzym cảm ứng* do quá trình sinh tổng hợp chúng được gây cảm ứng bởi một tín hiệu hóa học (trong trường hợp này là allolactose). Theo nguyên tắc tương tự, các enzym do operon *trp* mã hóa được gọi là các enzym kiểm chế. Các *enzym kiểm chế* thường hoạt động trong các con đường đồng hòa, tức là các con đường sinh tổng hợp các sản phẩm thiết yếu cuối cùng bắt nguồn từ các chất sơ cấp (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 enzym cảm ứng thường hoạt động trong các con đường dị hóa, tức là con đường phân giải các chất dinh dưỡng thành các phân tử đơn giản hơn. Bằng việc chỉ tạo ra các enzym phù hợp khi có chất dinh dưỡng, tế bào tránh được sự lãng phí năng lượng cũng như các protein chuyển hóa chất dinh dưỡng vốn bình thường không phải thiết yếu.

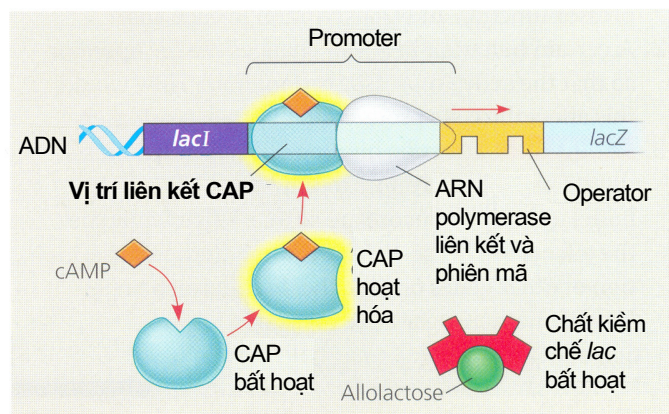
Sự điều hòa của cả hai operon *lac* và *trp* đều liên quan đến cơ chế điều hòa các gen kiểu *âm tính*; nghĩa là, các operon này đều được “tắt” bởi dạng hoạt hóa của protein điều hòa tương ứng của chúng (đều là các protein kiểm chế). Điều này rất dễ nhận ra đối với operon *trp*, nhưng nó cũng đúng với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

Điều hòa biểu hiện gen kiểu dương tính

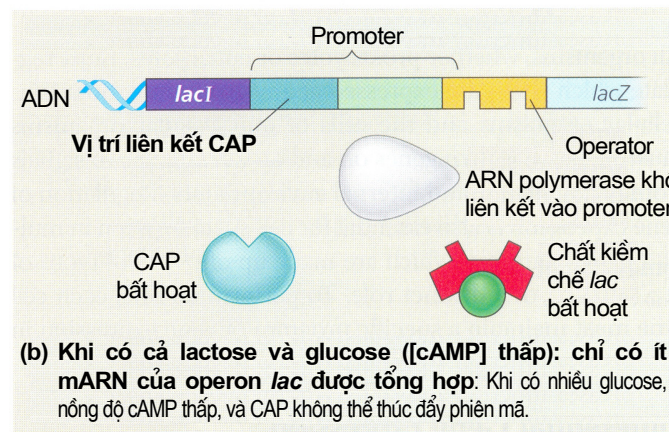
Khi trong môi trường cùng có glucose và lactose, *E. coli* ưu tiên sử dụng glucose. Các enzym phân giải glucose theo con đường đường phân (xem Hình 9.9) thường xuyên có sẵn. Chỉ khi lactose có mặt trong môi trường *đồng thời* với việc nguồn cung cấp glucose cạn kiệt thì *E. coli* mới có xu hướng sử dụng lactose làm nguồn năng lượng; và chỉ khi đó, nó mới tổng hợp một lượng đáng kể các enzym 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 hòa dị hình với một phân tử nhỏ; phân tử nhỏ trong trường hợp này là **AMP vòng (cAMP)** vốn thường được tích lũy ở lượng cao khi lượng glucose trở nên hiếm (xem cấu trúc cAMP trên Hình 11.10). Protein điều hòa trong trường hợp này, được gọi là *protein hoạt hóa chất dị hóa* (catabolite activator protein, hay CAP), là một **chất hoạt hóa**; nghĩa là, khi liên kết vào ADN, nó thúc đẩy hoạt động phiên mã của gen. Khi cAMP liên kết vào protein điều hòa 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 dính kết của CAP vào vị trí này làm tăng ái lực của ARN polymerase với promoter, vì vậy, làm tăng tốc độ phiên mã. Nói cách khác, sự dính kết của CAP vào promoter trực tiếp thúc đẩy sự biểu hiện của gen. Vì lý do này, cơ chế điều hòa ở đây được gọi là điều hòa dương tính (gen 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 lúc này ở dạng không hoạt động, enzym ARN 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* điều hòa bởi một cơ chế kép: điều hòa âm tính bởi protein kiểm chế *lacI* và điều hòa âm tính bởi protein hoạt hóa CAP. Trạng thái của chất kiểm chế *lacI* (liên kết hay không liên kết với allolactose) *quyết định* tương ứng việc các gen 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 kiểm chế bởi protein *lacI*. Có thể ví sự điều hòa này như thể operon *lac* vừa có công tắc “bật - tắt” vừa có nút điều chỉnh “to - nhỏ”.



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



(b) Khi có cả lactose và glucose ([cAMP] thấp): chỉ có ít mARN 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 hòa dương tính operon *lac* bởi protein hoạt hóa chất dị hóa (CAP).** ARN 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 enzym sử dụng lactose.

Ngoài operon *lac*, CAP còn tham gia điều hòa nhiều operon khác cùng mã hóa cho các enzyme tham gia vào các con đường dị hóa. Tổng cộng, nó có ảnh hưởng đến sự biểu hiện của hơn 100 gen 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 hòa với promoter của operon đó.

Kiểm tra khái niệm 18.1

1. Sự liên kết của chất 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 ARN polymerase, chất ức chế, và chất hoạt hóa 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 gen khác ngoài operon *lac* có thể được điều hòa thế nào nếu như có một loại đường khác? Xem gợi ý trả lời ở Phụ lục A.

Khái niệm 18.2

Các gen ở sinh vật nhân thật có thể được điều hòa biểu hiện ở bất cứ giai đoạn nào

Tất cả các loài, dù là sinh vật nhân sơ hay sinh vật nhân thật, đều phải điều hòa biểu hiện các gen 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 gen của chúng nhằm đáp ứng lại các tín hiệu từ môi trường nội bào và ngoại bào. Sự điều hòa biểu hiện của gen cũng có vai trò thiết yếu trong quá trình biệt hóa 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 gen đặc thù, trong đó chỉ có những gen nhất định được biểu hiện còn những gen khác thì không.

Biểu hiện gen để biệt hóa

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

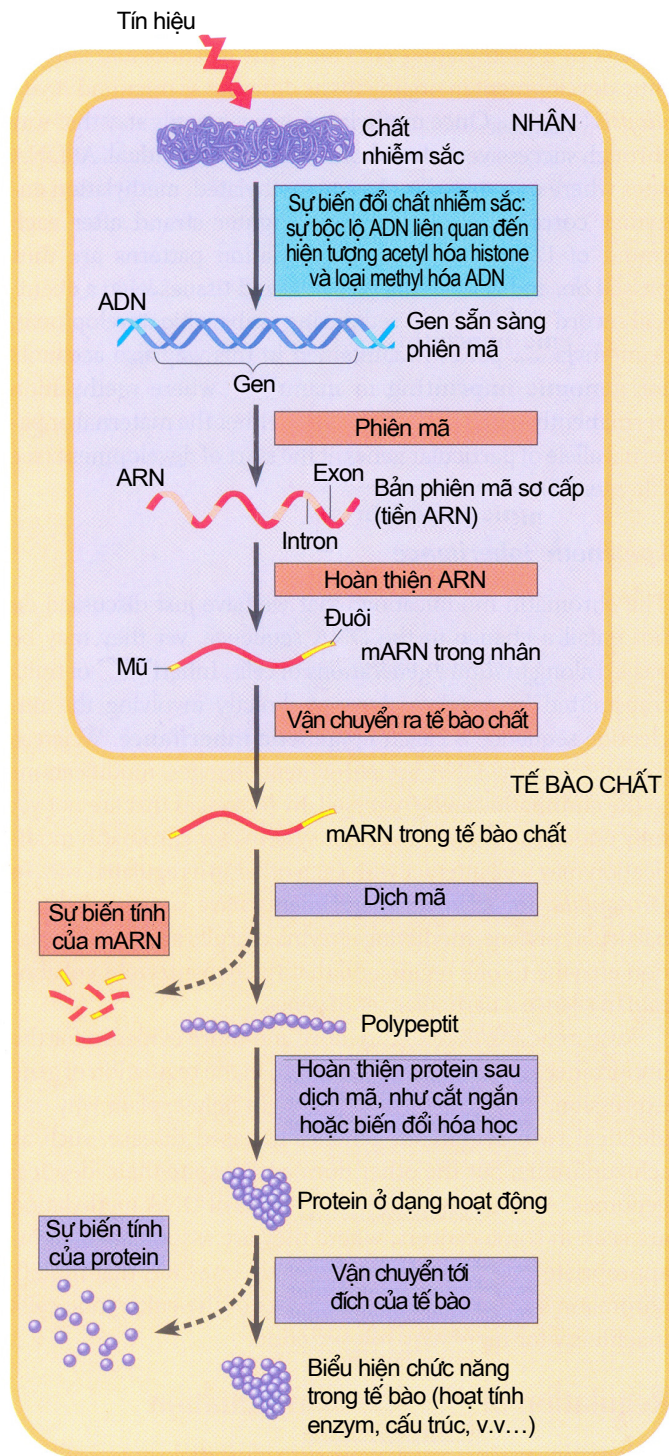
Hệ gen của sinh vật nhân thật có thể chứa hàng chục nghìn gen, nhưng chỉ trừ một số loài, chỉ có một lượng nhỏ ADN - khoảng 1,5% ở người - mã hóa cho các protein. Phần còn lại của hệ gen hoặc mã hóa cho các loại ARN, như tARN, hoặc đơn thuần không hề mã hóa (không được phiên mã). Các yếu tố phiên mã phải định vị được các gen ở đúng vị trí và vào đúng thời điểm. Điều này có thể ví như “mò kim đáy bể”. Nhưng, khi sự biểu hiện các gen 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 gen ở một tế bào sinh vật nhân thật, trong đó nhấn mạnh vào các giai đoạn quan trọng trong sự biểu hiện một gen mã hóa protein. Mỗi bước được minh họa trên hình 18.6 đều có thể được dùng để bật, tắt hoặc điều chỉnh (tăng hay giảm) sự biểu hiện của gen.

Chỉ 40 năm trước, việc giải thích được các cơ chế điều hòa biểu hiện gen ở sinh vật nhân thật dường như chỉ là một điều 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 ADN 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 hòa biểu hiện gen ở sinh vật nhân thật. Ở tất cả các loài, một điểm chung được dùng để điều hòa biểu hiện các gen là giai đoạn phiên mã; trong đó, việc điều hòa 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 gen* thường được gán với mức độ phiên mã ở cả vi khuẩn và sinh vật nhân thật. Tuy vậy, điều này trong thực tế diễn ra chủ yếu ở vi khuẩn; còn ở sinh vật nhân thật, do mức độ phức tạp trong cấu trúc và chức năng của các tế bào, nên sự điều hòa biểu hiện của gen 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 hòa biểu hiện gen quan trọng ở sinh vật nhân thật, ngoài bước khởi đầu phiên mã.

Điều hòa biểu hiện gen qua cấu trúc chất nhiễm sắc

Chúng ta nhớ lại rằng ADN trong tế bào sinh vật nhân thật 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 ADN của tế bào thành dạng co ngắn có thể nằm gọn trong nhân tế bào, mà nó còn giúp điều hòa sự biểu hiện của các gen theo một số cách. Tùy theo vị trí tương đối của promoter so với nucleosome, hoặc so với các vị trí ADN đính kết vào bộ khung nhiễm sắc thể hoặc vào màng trong của nhân, mà sự phiên mã của một gen có thể bị ảnh hưởng. Ngoài ra, các gen 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 gen của vùng dị nhiễm sắc được chứng minh trong thí nghiệm chuyển một gen có mức độ phiên mã cao vào vùng dị nhiễm sắc ở tế bào nấm men; gen này khi đó đã không bao giờ biểu hiện. Cuối cùng, hàng loạt

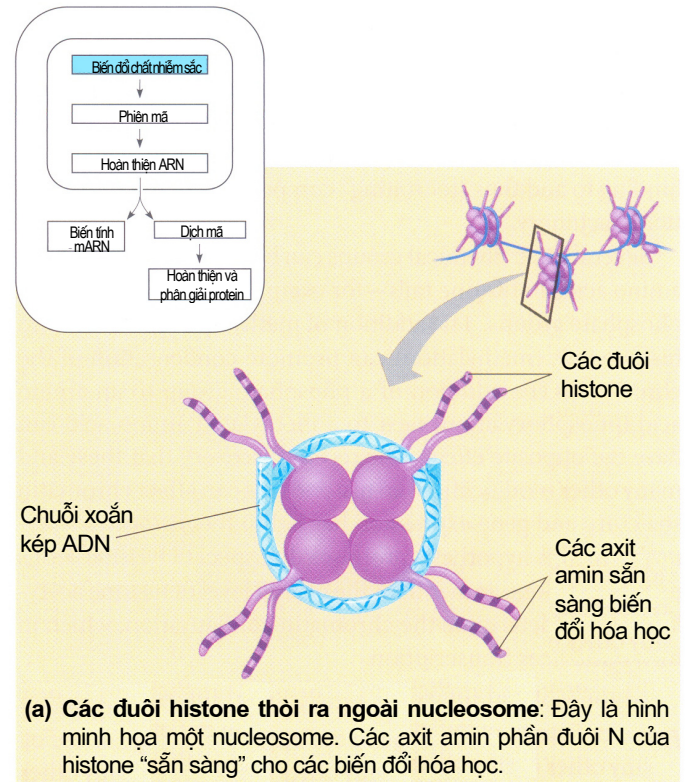


▲ **Hình 18.6 Các giai đoạn biểu hiện của gen có thể được điều hòa ở sinh vật vật nhân thật.** Trong sơ đồ này, các ô được tô màu chỉ các quá trình được điều hòa phổ biến nhất; mỗi màu chỉ một loại phân tử bị tác động (trong đó, xanh dương = ADN, đỏ đun = ARN, xanh lam = protein). Màng nhân phân tách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

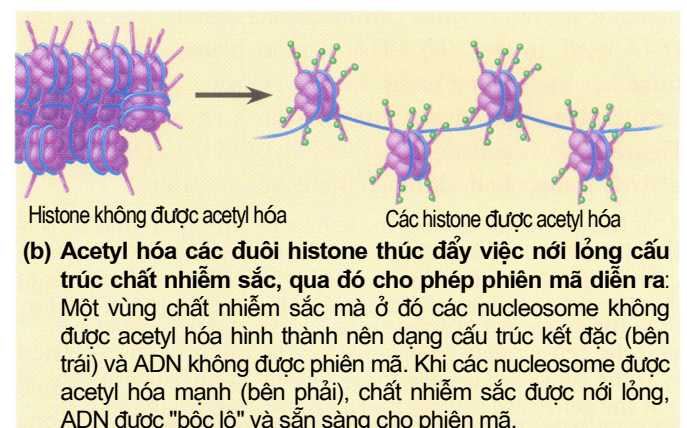
các nghiên cứu gần đây cho thấy: những biến đổi hóa học liên quan đến histone và ADN của chất nhiễm sắc đồng thời ảnh hưởng đến cấu trúc chất nhiễm sắc và sự biểu hiện của các gen. Ở đây, chúng ta sẽ xem hiệu quả tác động của những biến đổi như vậy vốn được xúc tác bởi các enzym đặc biệt.

Các biến đổi của histone

Ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy các biến đổi hóa học của histone, các protein được ADN quấn xung quanh trong đơn vị cấu trúc của chất nhiễm sắc là nucleosome, giữ vai trò trực tiếp trong điều hòa sự phiên mã của các gen. 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**).



(a) **Các đuôi histone thò ra ngoài nucleosome:** Đây là hình minh họa một nucleosome. Các axit amin phần đuôi N của histone “sẵn sàng” cho các biến đổi hóa học.



(b) **Acetyl hóa 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 hóa hình thành nên dạng cấu trúc kết đặc (bên trái) và ADN không được phiên mã. Khi các nucleosome được acetyl hóa mạnh (bên phải), chất nhiễm sắc được nới lỏng, ADN được “bộc lộ” và sẵn sàng cho phiên mã.

▲ **Hình 18.7 Mô hình giản lược về đuôi histone và ảnh hưởng của acetyl hóa histone.** Khi được bổ sung thêm nhóm acetyl (gọi là acetyl hóa), 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.

Phần đuôi này có thể được tiếp cận và bị biến đổi bởi một số enzym đặc biệt, chúng xúc tác cho việc bổ sung hoặc loại bỏ một số gốc hóa học đặc thù nào đó.

Trong hiện tượng **acetyl hóa histone**, gốc acetyl ($-\text{COCH}_3$) được gắn vào các axit amin lysine ở phần đuôi histone; trong khi đó hiện tượng *loại acetyl hóa* thì tiến hành loại bỏ những gốc acetyl này. Khi lysine được acetyl hóa, điện tích dương của nó bị trung hòa, 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 gập 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 gen ở vùng chất nhiễm sắc được acetyl hóa. Một số nghiên cứu còn chỉ ra rằng: một số enzym acetyl hóa hoặc loại acetyl hóa 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 enzym acetyl hóa histone có thể thúc đẩy sự khởi đầu phiên mã không chỉ qua việc cấu trúc lại chất nhiễm sắc, mà còn thông qua việc liên kết vào và “huy động” các thành phần của bộ máy phiên mã.

Một số gốc hóa học khác cũng có thể được gắn thêm vào hoặc loại bỏ khỏi các axit amin thuộc đuôi histone, như các gốc methyl và các gốc phosphate. Việc bổ sung gốc methyl ($-\text{CH}_3$) vào đuôi histone (*methyl hóa*) có thể thúc đẩy sự kết đặc hơn của chất nhiễm sắc. Trong khi đó, việc bổ sung một gốc phosphate vào một axit amin (*phosphoryl hóa*) gắn axit amin bị methyl hóa có thể có gây nên 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 gen 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 hóa chung của histone, giúp xác định cấu hình chất nhiễm sắc và qua đó ảnh hưởng đến sự phiên mã của các gen.

Methyl hóa ADN

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

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

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

thấy sự thiếu năng hoạt động methyl hóa ADN do thiếu hụt các enzym methyl hóa 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 hóa, gen thường giữ nguyên trạng thái đó qua các lần phân bào trong một cơ thể. Ở những vị trí trên ADN mà một mạch đã bị methyl hóa, các enzym methyl hóa sẽ tiến hành gắn nhóm methyl vào đúng vị trí tương ứng trên mạch ADN con sau mỗi chu kỳ sao chép. Kết quả là, kiểu hình methyl hóa 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 hóa học” đã được thiết lập trong quá trình phát triển của phôi. Sự duy trì trạng thái methyl hóa như vậy giúp giải thích cho hiện tượng **in vết hệ gen** ở động vật có vú. Trong hiện tượng này, chính sự methyl hóa đã dẫn đến việc: ở một số gen nhất định, luôn luôn chỉ có một trong hai alen có nguồn gốc hoặc từ mẹ hoặc từ bố được biểu hiện (trong khi bản sao - alen - thứ hai thì không) trong suốt quá trình phát triển của cá thể (xem Chương 15).

Di truyền học ngoại 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 ADN, 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 nucleotit như vậy được gọi là **di truyền học ngoại sinh**. Nếu như các đột biến trên ADN 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 enzym biến đổi histone đặc thù có thể huy động một enzym methyl hóa ADN tới một vùng trong hệ gen và hai enzym đó phối hợp với nhau làm bất hoạt một nhóm gen nhất định.

Các nhà nghiên cứu ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy vai trò quan trọng của thông tin di truyền ngoại sinh đối với sự điều hòa biểu hiện của các gen. Các biến dị di truyền ngoại 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 gen của chúng đều giống hệt nhau. Sự biến đổi kiểu hình methyl hóa ADN bình thường cũng được tìm thấy trong một số trường hợp ung thư, dẫn đến sự biểu hiện không phù hợp của một số gen. Tất cả những bằng chứng trên cho thấy rõ ràng là các enzym biến đổi cấu trúc chất nhiễm sắc là một phần quan trọng trong bộ máy điều hòa phiên mã ở sinh vật nhân thật.

Điều hòa qua bước khởi đầu phiên mã

Các enzym biến đổi cấu trúc chất nhiễm sắc cung cấp bước điều hòa biểu hiện gen đầu tiên qua việc tạo ra các vùng ADN có thể tiếp cận được hay không bởi bộ máy phiên mã. Một khi vùng chất nhiễm sắc của gen 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 gen được điều khiển. Giống như ở vi khuẩn, sự điều hòa qua khởi đầu phiên mã ở sinh vật nhân thật liên quan đến các loại protein liên kết ADN và có tác động thúc đẩy hoặc ức chế sự tương tác giữa ARN polymerase với promoter của các gen. Tuy vậy, quá trình này diễn ra ở sinh vật nhân thật có đặc điểm phức tạp hơn. Trước khi xem bằng cách nào các tế bào sinh vật nhân thật có thể điều khiển quá trình

phiên mã của chúng, chúng ta hãy tìm hiểu cấu trúc của một gen điển hình ở sinh vật nhân thật và bản phiên mã của nó.

Tổ chức gen điển hình ở sinh vật nhân thật

Tổ chức của một gen sinh vật nhân thật điển hình và các yếu tố (phân đoạn) ADN 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 gen của sinh vật nhân thật 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 khởi đầu phiên mã (promoter) ở đầu "ngược dòng" của gen. Một trong những protein như vậy, ARN polymerase II, sau đó sẽ tiến hành phiên mã gen, tổng hợp nên một bản phiên mã ARN sơ cấp (tiền-mARN). Quá trình hoàn thiện mARN sau đó bao gồm việc bổ sung mũ đầu 5', gắn thêm đuôi polyA và cắt bỏ các intron để hình thành nên một phân tử mARN hoàn thiện (còn gọi là mARN trưởng thành). Liên hợp với phần lớn các gen ở sinh vật nhân thật là nhiều **yếu tố (trình tự) điều khiển**; đây là các đoạn trình tự ADN không mã hóa nhưng chúng giúp điều hòa sự biểu hiện của gen thông qua việc cung cấp các vị trí liên kết trên ADN 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 hòa biểu hiện gen một cách tinh xảo và chính xác diễn ra ở các tế bào.

Vai trò của các yếu tố phiên mã

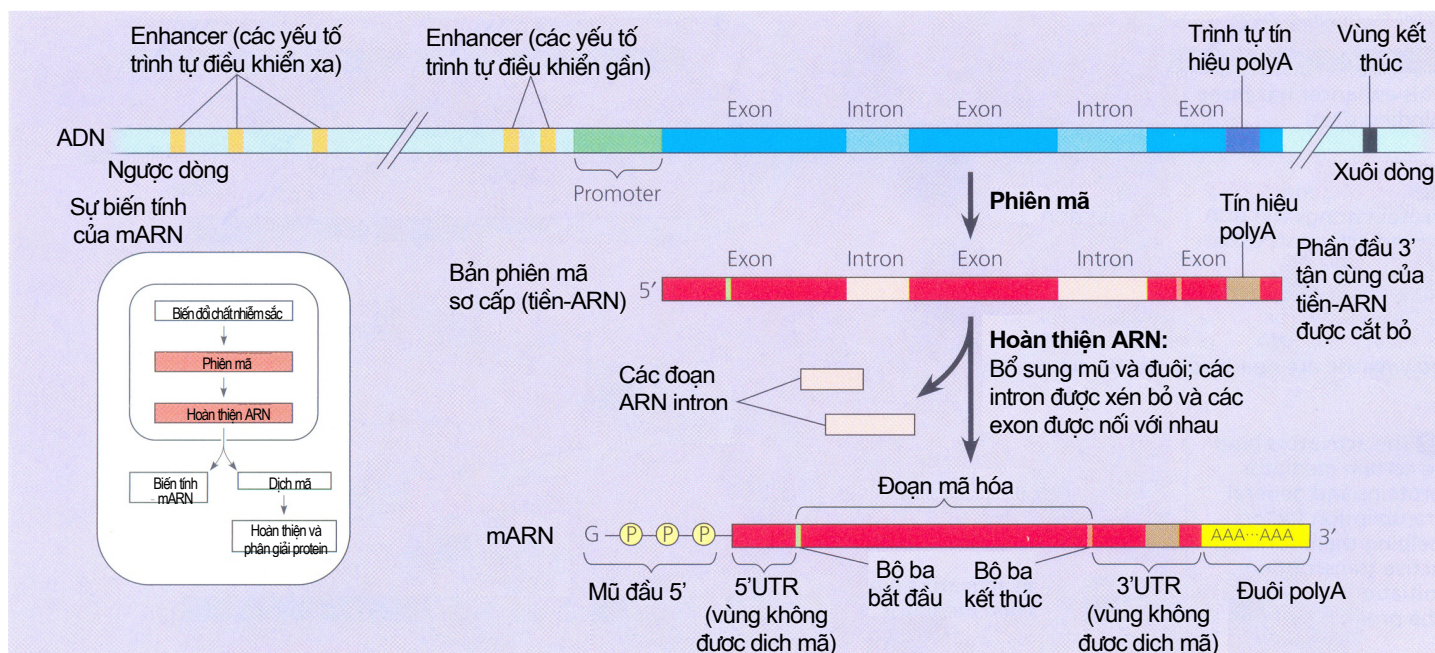
Để khởi đầu phiên mã, ARN polymerase của sinh vật nhân thật cần có sự hỗ trợ của các protein được gọi là các yếu tố phiên mã. Một số yếu tố phiên mã, chẳng hạn như các yếu tố được

minh họa trên Hình 17.8, là thiết yếu cho sự phiên mã của *tất cả* các gen mã hóa 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 ADN, 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 ARN polymerase II). Sự tương tác protein - protein có ý nghĩa quyết định cho sự khởi đầu phiên mã ở sinh vật nhân thật. Chỉ khi phức hệ khởi đầu phiên mã hoàn chỉnh đã hình thành, thì ARN polymerase mới bắt đầu dịch chuyển dọc mạch khuôn ADN, và tạo ra mạch ARN có trình tự bổ sung tương ứng.

Sự tương tác giữa các yếu tố phiên mã chung với ARN polymerase II và với promoter chỉ dẫn đến một tốc độ khởi đầu phiên mã thấp và khả năng tổng hợp một số ít bản phiên mã ARN. Ở sinh vật nhân thật, sự phiên mã của một gen 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 chúng tôi thì không.) Các *yếu tố điều khiển xa* nằm cách promoter một đoạn xa hơn và chúng tập hợp thành một 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 gen hàng nghìn nucleotit,



▲ **Hình 18.8 Một gen ở sinh vật nhân thật và bản phiên mã của nó.**

Mỗi gen ở sinh vật nhân thật đều có một promoter, đó là trình tự để ARN 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 hòa ở bước khởi đầu phiên mã; những trình tự ADN 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 gen được phiên mã thành trình tự ARN là tín hiệu ở đó bản phiên mã ARN được cắt rời và được bổ sung thêm đuôi polyA. Quá trình phiên mã tiếp tục kéo dài thêm hàng trăm nucleotit kể từ trình tự tín hiệu polyA trước khi kết thúc. Quá trình

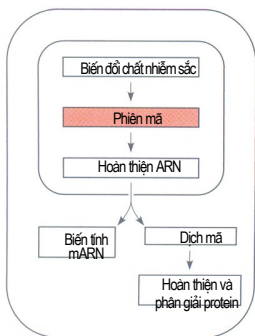
hoàn thiện mARN từ bản phiên mã sơ cấp gồm ba bước: bổ sung mũ đầu 5', bổ sung đuôi polyA và xén bỏ các intron đồng thời ghép nối các exon. Trong tế bào, mũ đầu 5' được bổ sung ngay sau khởi đầu phiên mã; trong khi, sự bổ sung đuôi polyA và xén bỏ intron có thể diễn ra khi phiên mã chưa kết thúc (xem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

đôi khi thậm trí chúng nằm trong các intron. Một gen 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 hòa biểu hiện của gen đó mà không liên quan đến các gen khác.

Ở sinh vật nhân thật, mức độ biểu hiện của một gen phụ thuộc chặt chẽ vào việc tăng hay giảm mức độ liên kết của các protein, hoặc là các protein hoạt hóa hoặc là các protein ức chế, vào các trình tự điều khiển trong các enhancer. **Hình 18.9** minh họa một mô hình gần đây cho thấy bằng cách nào các protein hoạt hóa liên kết vào một enhancer cách xa promoter lại có thể tác động đến sự khởi đầu phiên mã. Việc phân tử ADN được bẻ cong bởi một số protein đặc thù (gọi là các protein bẻ cong ADN) đã giúp đưa một số protein hoạt hóa ở dạng liên kết ADN 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. Ủng hộ cho mô hình này có một nghiên cứu cho thấy các protein điều hòa biểu hiện một gen mã hóa globin ở chuột vừa tiếp xúc với promoter của gen vừa tiếp xúc với một trình tự enhancer nằm ngược dòng và cách gen khoảng 50.000 nucleotit. Rõ ràng, hai vùng ADN 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.

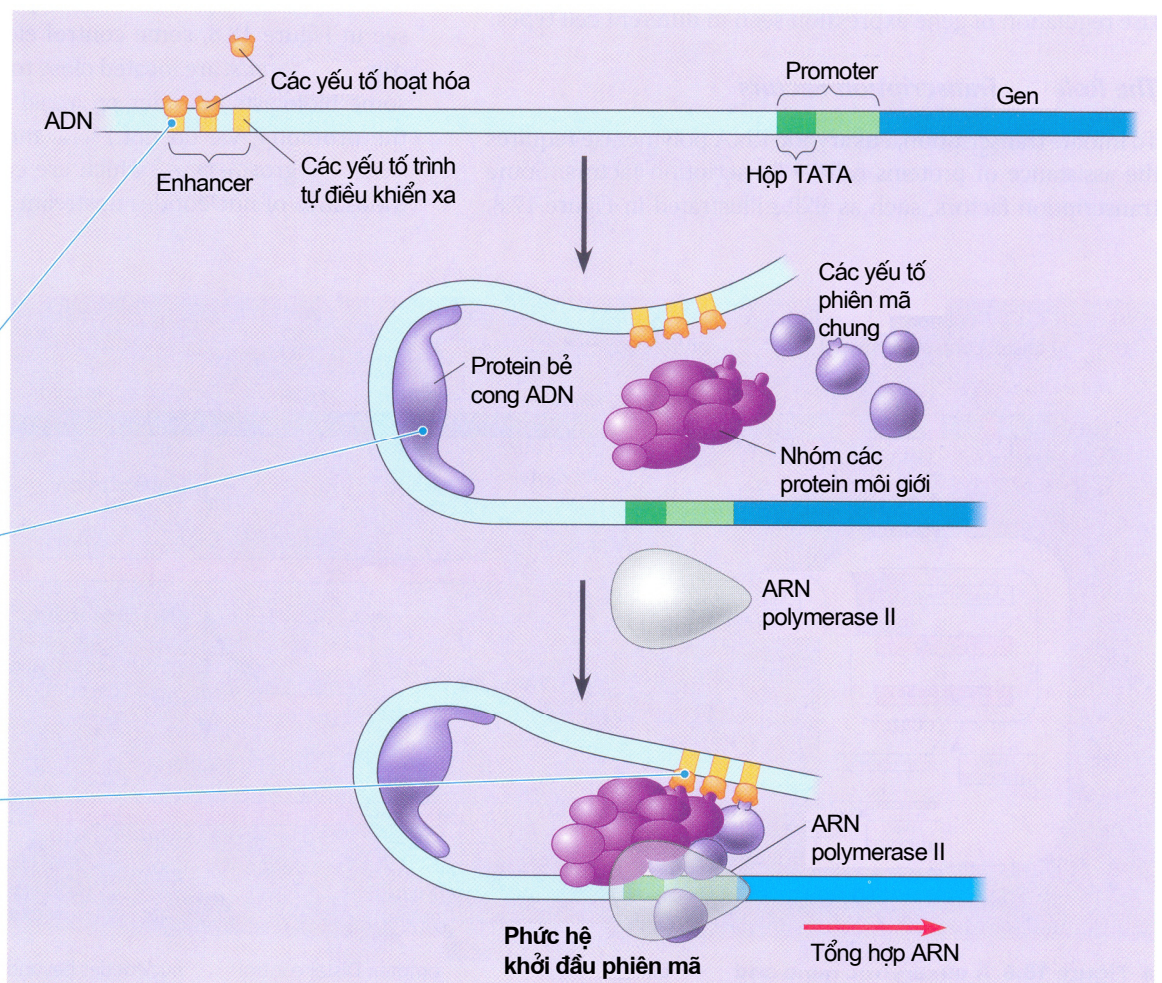
Ở sinh vật nhân thật, hàng trăm loại yếu tố phiên mã đã được tìm thấy. Các nhà nghiên cứu đã xác định được hai miền cấu trúc phổ biến trong nhiều protein hoạt hóa phiên mã: một miền liên kết ADN và một hay nhiều miền hoạt hóa. Các miền hoạt hóa thường dính kết với các protein điều hòa khác hoặc các thành 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 gen nhất định.



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

2 Một protein bẻ cong ADN đưa các yếu tố (protein) hoạt hóa ở dạng liên kết đến gần promoter. Các yếu tố phiên mã chung, các protein môi giới và ARN polymerase đang sẵn có ở gần.

3 Các yếu tố hoạt hóa 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 hóa tại promoter.



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

đặc thù được gọi là các yếu tố hoạt hóa liên kết vào trình tự ADN 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 ARN. Trên hình chỉ minh họa một enhancer (gồm ba trình tự điều khiển màu vàng), nhưng trong thực tế một gen có thể có nhiều enhancer hoạt động khác nhau về thời điểm và loại tế bào.

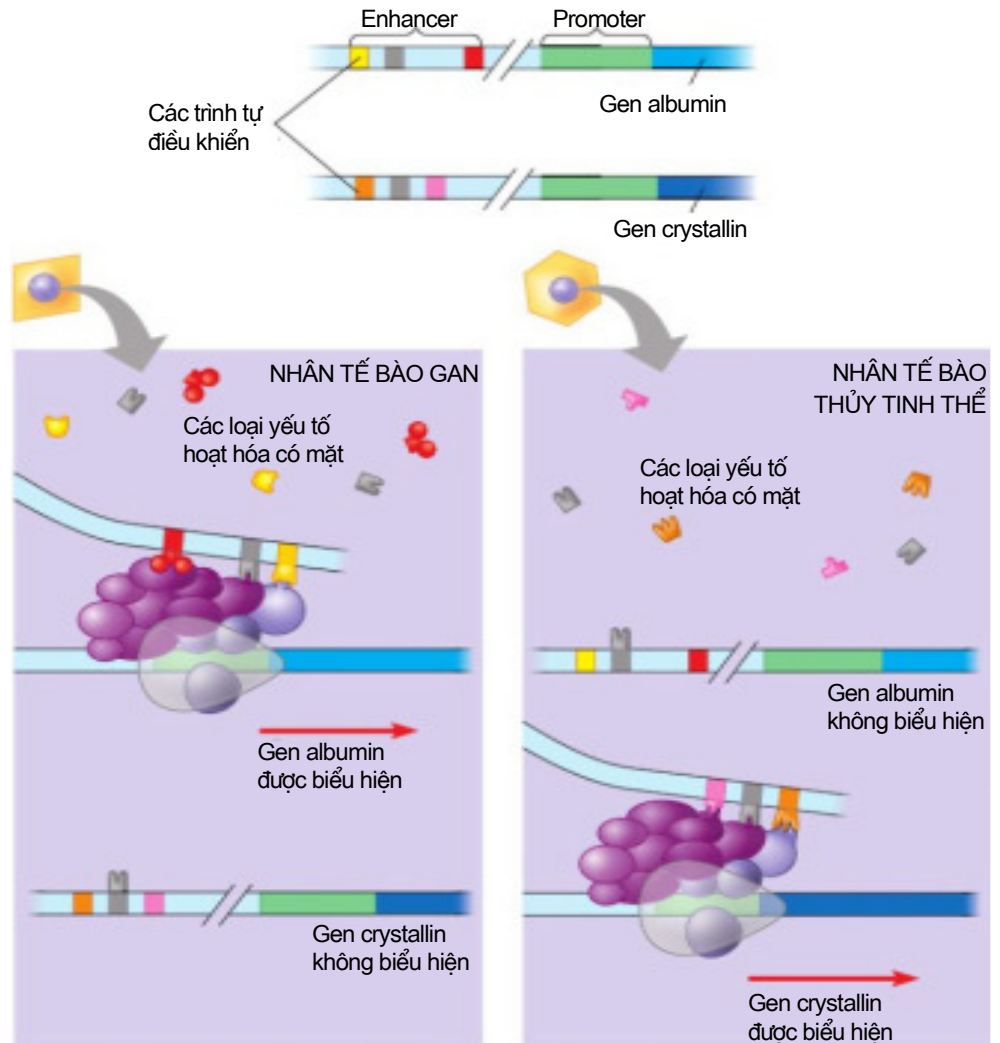
Các yếu tố phiên mã có vai trò là các yếu tố kiểm chế có thể ức chế sự biểu hiện của gen theo một số cách. Một số yếu tố (protein) kiểm chế có thể liên kết trực tiếp vào các trình tự ADN điều khiển (trong các enhancer hoặc ở các vị trí khác) làm ức chế sự đính kết vào ADN của các yếu tố hoạt hóa; hoặc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

Bên cạnh việc tác động trực tiếp đến sự phiên mã, một số yếu tố hoạt hóa hoặc kiểm 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 hóa có thể huy động các protein thúc đẩy acetyl hóa các histone ở gần promoter của những gen nhất định; nhờ vậy, hoạt động phiên mã của những gen này được tăng cường (xem Hình 18.7). Tương tự như vậy, một số protein kiểm chế có vai trò huy động các protein thúc đẩy hoạt động loại acetyl hóa histone, dẫn đến việc làm giảm mức độ phiên mã, một hiện tượng còn được gọi là *làm câm gen*. 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 gen ở sinh vật nhân thật.

Sự điều hòa phối hợp để hoạt hóa các gen. Ở sinh vật nhân thật, sự điều khiển phiên mã chính xác phụ thuộc chủ yếu vào việc các yếu tố hoạt hóa có liên kết được vào các yếu tố trình tự điều khiển trên ADN hay không. Nếu đem so với một số lượng lớn các gen được điều hòa 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 nucleotit khác nhau hoàn toàn giữa các yếu tố điều khiển là rất ít. Một trình tự nucleotit dài khoảng 12 bp được tìm thấy xuất hiện trong nhiều trình tự điều khiển ở nhiều gen 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 gen tỏ ra có vai trò quan trọng hơn sự có mặt của một trình tự điều khiển đơn lẻ trong điều hòa biểu hiện gen.

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 hóa phiên mã khi có mặt đồng thời tất cả các protein hoạt hóa 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 họa sự tổ hợp khác nhau của một vài yếu tố điều hòa có thể dẫn đến sự điều hòa phiên mã khác nhau ở hai loại tế bào.



(a) Tế bào gan: Gen albumin được biểu hiện, còn gen crystallin thì không.

(b) Tế bào thủy tinh thể: Gen crystallin được biểu hiện, còn gen albumin thì không.

▲ Hình 18.10 Phiên mã đặc hiệu tế bào. Cả tế bào gan và tế bào thủy tinh thể đều chứa các gen mã hóa 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 gen nào trong tế bào đó được biểu hiện. Trong ví dụ này, cấu trúc các gen mã hóa albumin và crystallin được vẽ ở phía trên, mỗi gen có một enhancer gồm 3 trình tự điều khiển khác nhau. Mặc dù enhancer của hai gen này có một trình tự điều khiển giống nhau (màu ghi), nhưng mỗi gen có một tổ hợp enhancer gồm các trình tự điều khiển đặc thù. Tất cả các yếu tố hoạt hóa cần cho sự biểu hiện gen albumin ở mức cao chỉ có trong tế bào gan (a), trong khi đó các yếu tố hoạt hóa cần cho sự biểu hiện gen 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 hóa, mặc dù trong thực tế sự có mặt hay vắng mặt các chất ức chế (kiểm chế) cũng ảnh hưởng đến sự biểu hiện của các gen ở những tế bào nhất định.

? Hãy mô tả enhancer của gen mã hóa 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 gen được điều hòa phối hợp ở sinh vật nhân thật

Tế bào sinh vật nhân thật phải xử lý thế nào khi một nhóm gen 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 gen được điều hòa 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 mARN. Nhờ vậy, các gen sẽ được biểu hiện đồng thời, và các protein do các gen đó mã hóa được tạo ra cùng lúc. Trừ một số ngoại lệ, cấu trúc kiểu operon không thấy có ở các tế bào sinh vật nhân thật.

Các nghiên cứu phân tích hệ gen của nhiều loài sinh vật nhân thật cho thấy một số gen 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 gen trong tinh hoàn ruồi giấm, hay các gen liên quan đến cơ ở một loài giun nhỏ gọi là giun tròn. Nhưng điều khác biệt cơ bản giữa các nhóm gen này với các operon ở vi khuẩn là mỗi gen bao giờ cũng có một promoter riêng và được phiên mã độc lập. Sự điều hòa phối hợp của những gen 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 gen ở giun tròn, một số gen liên quan đến nhau có thể dùng chung một promoter và được phiên mã thành một phân tử mARN duy nhất. Tuy vậy, không giống ở vi khuẩn, bản phiên mã ARN sau đó được hoàn thiện thành các phân tử mARN riêng biệt. Các cấu trúc kiểu operon ở giun tròn có vẻ không có quan hệ tiến hóa với các operon ở vi khuẩn.

Một cách phổ biến hơn thì các gen đồng thời biểu hiện ở sinh vật nhân thật, chẳng hạn như các gen mã hóa cho các enzym tham gia vào cùng một con đường chuyển hóa, được tìm thấy nằm phân tán trên các nhiễm sắc thể khác nhau. Trong những trường hợp này, sự điều hòa 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 gen trong cả nhóm gen 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 hóa có thể nhận ra trình tự điều khiển và liên kết vào chúng, thúc đẩy sự phiên mã đồng thời của các gen, bất kể chúng nằm ở đâu trong hệ gen.

Cơ chế điều hòa phối hợp các gen nằm phân tán trong hệ gen sinh vật nhân thật diễn ra nhằm đáp ứng lại các chất tín hiệu từ môi trường ngoại bào. Chẳng hạn, một hoocmôn 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 hoocmôn - thụ thể có vai trò như một yếu tố hoạt hóa phiên mã (xem Hình 11.8). Tất cả các gen mà sự phiên mã của chúng được thúc đẩy bởi một hoocmôn steroid nhất định, không phụ thuộc vào vị trí của chúng trong hệ gen, thường có một trình tự điều khiển được nhận biết bởi một phức hệ hoocmôn - thụ thể. Điều này giúp giải thích tại sao hoocmôn estrogen có thể hoạt hóa một nhóm các gen 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 hoocmôn 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 gen gián tiếp thông qua các con đường truyền tín hiệu

dẫn đến sự hoạt hóa các protein nhất định có tác động tăng cường hoặc kiểm chế phiên mã (xem Hình 11.14). Nguyên tắc điều hòa phối hợp trong trường hợp này cũng giống như với hoocmôn steroid: nghĩa là, các gen khác nhau nhưng có các trình tự điều khiển giống nhau và chúng được hoạt hóa bởi các tín hiệu hóa học giống nhau. Hệ thống điều hòa phối hợp đồng thời nhiều gen có thể đã hình thành từ sớm trong quá trình tiến hóa và chúng phát triển qua cơ chế "lập gen", rồi sau đó các bản sao trình tự điều khiển được phân tán khắp hệ gen.

Các cơ chế điều hòa sau phiên mã

Quá trình phiên mã đơn thuần không tạo nên sự biểu hiện của gen. Sự biểu hiện của một gen mã hóa 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 ARN và hoạt tính của protein trong tế bào. Các nhà nghiên cứu ngày càng tìm ra nhiều bằng chứng về các cơ chế điều hòa 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 gen 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 hòa sự biểu hiện của gen sau khi gen đã được phiên mã.

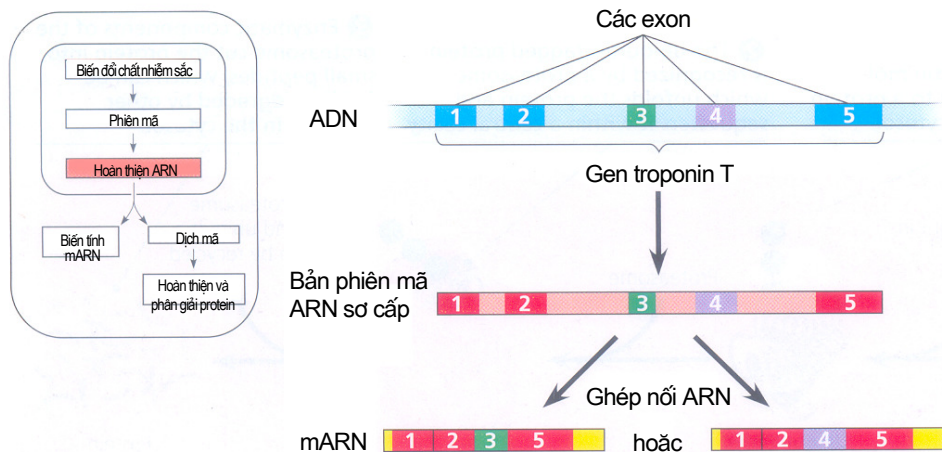
Hoàn thiện ARN

Giai đoạn hoàn thiện ARN trong nhân tế bào và chuyển phân tử ARN ra tế bào chất bổ sung thêm một số bước điều hòa vốn không có được ở sinh vật nhân sơ. Một ví dụ về kiểu điều hòa biểu hiện gen ở giai đoạn hoàn thiện ARN là ***các cách ghép nối ARN thay thế***; theo đó, từ cùng một bản phiên mã tiền-ARN có thể tạo ra một số loại phân tử mARN hoàn thiện khác nhau tùy thuộc vào việc lựa chọn những đoạn trình tự nào là exon và/hoặc intron. Các protein điều hòa 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 hòa trong phân tử tiền-ARN.

Một ví dụ đơn giản về cách ghép nối ARN thay thế được minh họa trên **Hình 18.11** ở gen mã hóa troponin T. Gen này đồng thời mã hóa cho hai loại protein khác nhau (nhưng có quan hệ với nhau một phần). Một số gen khác còn có thể cùng lúc mã hóa cho nhiều sản phẩm hơn. Chẳng hạn như, các nhà nghiên cứu đã phát hiện ra một gen ở ruồi giấm có thể ghép 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 ghép nối ARN thay thế trong bước hoàn thiện mARN, "vốn di truyền" của hệ gen sinh vật nhân thật được mở rộng đáng kể.

Phân giải mARN

Thời gian sống của các phân tử mARN 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 mARN điển hình ở vi khuẩn thường bị các enzym phân giải chỉ sau vài phút kể từ khi chúng được tổng hợp. Thời gian sống ngắn của mARN 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 lại những thay đổi thường xuyên của môi trường. Ngược lại, thời gian tồn tại của các phân tử mARN trong các tế bào sinh vật nhân thật thường kéo dài trong nhiều giờ, nhiều ngày, thậm chí nhiều tuần. Ví dụ như, phân tử mARN mã hóa cho các chuỗi hemoglobin (α -globin và β -globin) trong tế bào hồng cầu đang



◀ **Hình 18.11 Các cách ghép nối ARN thay thế của gen troponin T.**

Bản phiên mã sơ cấp của gen này có thể được ghép 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.

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 hủy mRNA phổ biến bắt đầu từ việc các enzym cắt ngắn dần đuôi polyA (xem Hình 18.8). Việc này sau đó sẽ thúc đẩy hoạt động của các enzym 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 hòa bởi một trình tự nucleotit đặc thù trên phân tử mRNA. Khi đầu 5' đã được loại bỏ, các enzym nuclease sẽ nhanh chóng phân hủy 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 hóa cho một yếu tố sinh trưởng) vào vùng 3'UTR của mRNA mã hóa globin (bình thường tương đối bền), thì phân tử mRNA mã hóa 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 ARN mới được phát hiện có vai trò điều hòa sự biểu hiện của gen 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

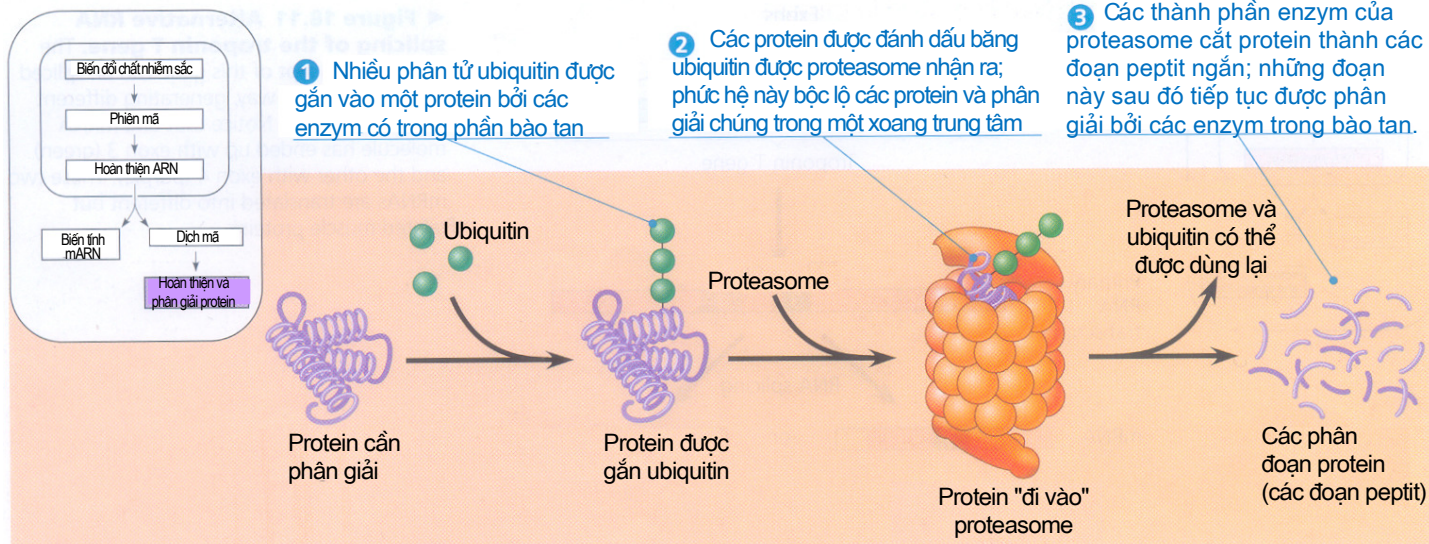
Dịch mã cũng là một bước khác để điều hòa biểu hiện của gen; trong đó, sự điều hòa ở giai đoạn khởi đầu dịch mã là phổ biến nhất (xem Hình 17.17). Sự khởi đầu dịch mã của một phân tử mRNA có thể bị ngăn cản bởi một số protein điều hòa liên kết vào các trình tự đặc thù trong vùng đầu 5' không được dịch 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 phân tử 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 sẵn thiếu đuôi polyA có chiều dài đủ để có thể khởi đầu phiên mã. Tuy vậy, vào một thời điểm phù hợp trong quá trình phát triển phôi, một enzym ở tế bào chất bổ sung thêm đuôi polyA vào đầu 5' của các 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 hòa cùng lúc. Trong tế bào sinh vật nhân thật, kiểu điều khiển “chung” như vậy liên quan đến sự hoạt hóa 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 hóa 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 hóa. 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 hóa trở lại của bộ máy dịch mã.

Hoàn thiện và phân giải protein

Cơ hội cuối cùng cho sự điều hòa biểu hiện gen diễn ra ở giai đoạn sau dịch mã. Thông thường, các chuỗi polypeptit ở sinh vật nhân thật 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 polypeptit của insulin tiền thân (pro-insulin) để hình thành nên dạng hormone hoạt động. Ngoài ra, nhiều protein phải trải qua các biến đổi hóa học mới chuyển được sang dạng biểu hiện chức năng. Các protein điều hòa thường được hoạt hóa hoặc bất hoạt một cách phổ biến tương ứng bằng việc được gắn thêm nhóm phosphate (phosphoryl hóa) hoặc loại bỏ đi nhóm phosphate (loại phosphoryl hóa); 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 gen 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 hòa 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 “không lồ” có tên là **thể phân giải protein (proteasome)** sẽ nhận ra các protein được đánh dấu bằng ubiquitin và phân giải



▲ **Hình 18.9 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 không còn cần nữa đối với

tế bào. 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 thật

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).

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 hòa 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 hóa histone và methyl hóa ADN có ảnh hưởng thế nào đến sự biểu hiện của gen ?
2. So sánh vai trò của các yếu tố phiên mã chung và các yếu tố phiên mã đặc thù trong điều hòa biểu hiện của gen.
3. Giả sử bạn tiến hành so sánh các trình tự nucleotit của các trình tự điều khiển xa thuộc các enhancer của ba gen vốn chỉ được biểu hiện ở tế bào cơ. Bạn mong đợi điều gì ? Tại sao ?
4. Khi phân tử mRNA mã hóa cho một protein nhất định ra đến tế bào chất, bốn cơ chế nào giúp điều hòa lượng protein ở dạng hoạt hóa có trong tế bào ?
5. **ĐIỀU GÌ NẾU** Xem kỹ Hình 18.10 và hãy chỉ ra một cơ chế nhờ nó protein hoạt hóa màu vàng xuất hiện trong tế bào gan, nhưng không có ở tế bào thủy tinh thể ? Xem gợi ý trả lời ở Phụ lục A.

KHÁI NIỆM 18.3

Các ARN không mã hóa đảm nhận nhiều vai trò trong điều khiển sự biểu hiện của gen

Chúng ta nhớ lại rằng chỉ có khoảng 1,5% hệ gen người và một tỉ lệ nhỏ như vậy trong hệ gen của nhiều loài sinh vật nhân thật đã bào khác mã hóa cho protein. Trong phần còn lại, một tỉ lệ

rất nhỏ chứa các gen mã hóa cho các phân tử ARN kích thước nhỏ, như rARN hay tARN. Cho đến gần đây, phần còn lại của hệ gen vẫn thường được nghĩ là không được phiên mã. Quan niệm đó xuất phát từ việc những trình tự này không mã hóa cho protein hay cho các loại ARN đã biết; hay nói cách khác, chúng ta thường nghĩ những trình tự ADN 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 gen mã hóa cho các protein có mặt trên ADN. Trong số này bao gồm cả các intron và các trình tự mã hóa ARN không được dịch mã, song chúng cũng chỉ chiếm một tỉ 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 ADN trong hệ gen có thể được phiên mã thành các phân tử ARN không mã hóa protein (còn được gọi tắt là các *ARN không mã hóa*), bao gồm cả các trình tự mã hóa cho các ARN kích thước nhỏ. Trong khi nhiều câu hỏi về chức năng của những ARN 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 ARN giữ vai trò quan trọng trong điều hòa sự biểu hiện của gen 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 ADN mã hóa thường chỉ được gắn với protein, hoặc mRNA là loại phân tử ARN 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 hòa của các phân tử ARN không mã hóa 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

từ ARN kích thước nhỏ đã rất được quan tâm nghiên cứu trong những năm gần đây; tầm quan trọng của những phân tử ARN này được ghi nhận với đỉnh cao là giải Nobel về Sinh lý học và Y học năm 2006.

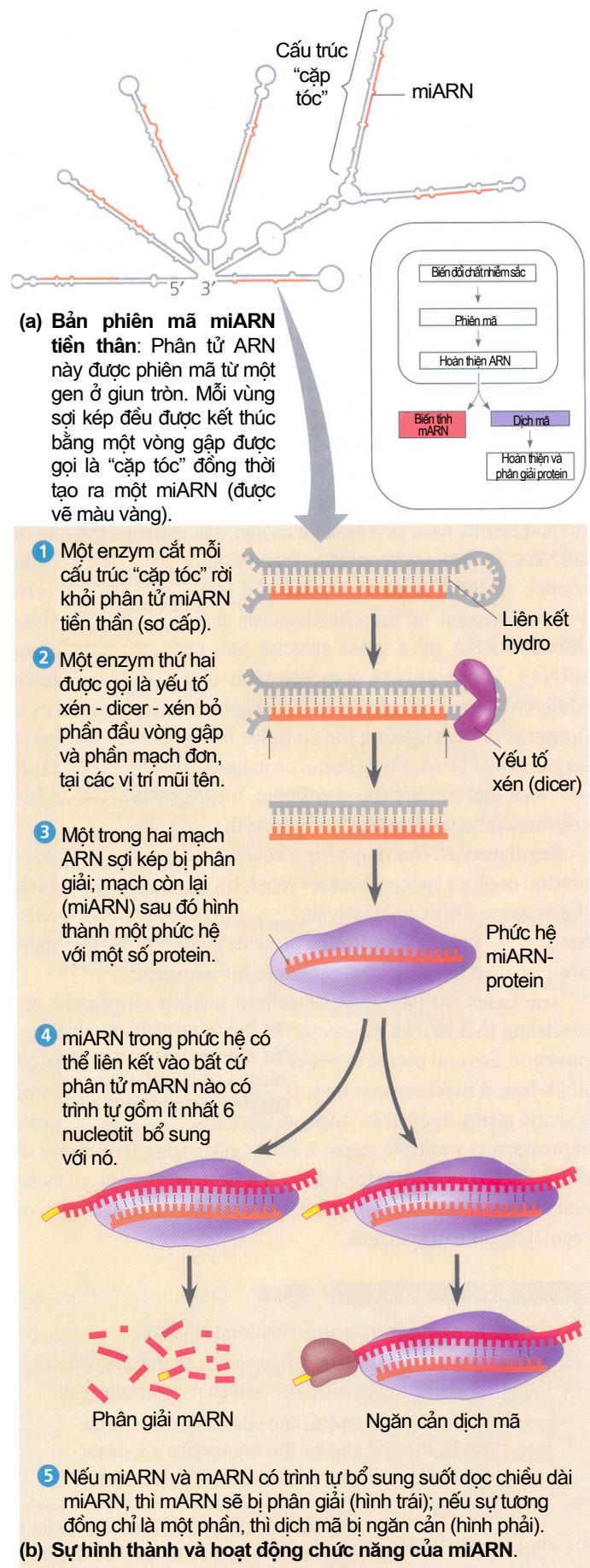
Ảnh hưởng của tiểu-ARN và ARN can thiệp đến sự dịch mã mARN

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

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

Ở trên, chúng ta đã nhắc đến việc các nhà nghiên cứu tiến hành tiêm các phân tử ARN 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 virut có hệ gen là ARN ở dạng sợi kép. Do con đường điều hòa bởi ARNi trong tế bào có thể phá hỏng các phân tử ARN sợi kép này, nên có giả thiết là con đường này đã tiến hóa như một cơ chế phòng vệ tự nhiên chống lại sự lây nhiễm của các virut. Tuy vậy, do khả năng con

► **Hình 18.13 Điều hòa biểu hiện gen bởi các miARN.** Các bản phiên mã ARN sơ cấp được biến đổi trở thành các miARN; những phân tử miARN này ngăn cản sự biểu hiện của các mARN có trình tự bổ sung với nó.



đường ARNi cũng có thể ảnh hưởng đến sự biểu hiện của cả các gen tế bào chủ, nên con đường ARNi có thể có nguồn gốc tiến hóa khác nữa. Một số loài rõ ràng tự bản thân nó có thể tạo ra các phân tử ARN sợi kép tiền thân dài, cũng như các phân tử ARN nhỏ như siARN. Mỗi khi được tạo ra, những phân tử ARN 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 ARN kích thước nhỏ

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

Ngoài nấm men, các phân tử ARN làm nhiệm vụ điều hòa cũng có thể có vai trò trong sự hình thành dị nhiễm sắc ở nhiều loài khác. Trong một số thí nghiệm ở các tế bào chuột và gà, khi enzym xén Dicer được hoạt hóa, 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 gen thuộc các vùng lớn của nhiễm sắc thể. Một số thí nghiệm khác gần đây còn cho thấy những cơ chế dựa trên ARN cũng có thể ngăn cản sự phiên mã của từng gen đặc thù. Rõ ràng, các phân tử ARN không mã hóa có thể điều hòa sự biểu hiện của gen ở nhiều cấp độ khác nhau. Không có gì đáng ngạc nhiên khi nhiều phân tử miARN 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 gen được điều hòa và kiểm soát nghiêm ngặt.

KIỂM TRA KHÁI NIỆM

18.2

1. Hãy so sánh và đối chiếu giữa miARN và siARN.
2. **ĐIỀU GÌ NẾU** Hãy tưởng tượng rằng mARN đang bị phân giải ở Hình 18.13 mã hóa 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 gen mã hóa cho miARN kích hoạt quá trình phân giải mARN này?

Xem gợi ý trả lời ở Phụ lục A.

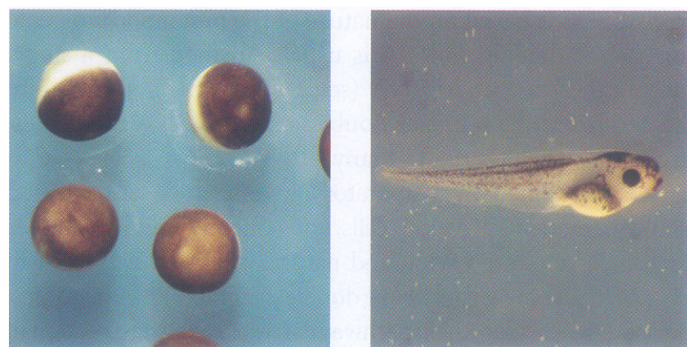
KHÁI NIỆM 18.4

Chương trình biểu hiện của các gen khác nhau là cơ sở biệt hóa tế bào ở sinh vật 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 hòa biểu hiện gen trong mối quan hệ hài hòa với quá trình phát triển trên cơ sở phân tích một số ví dụ ở động vật.

Sự lập trình di truyền đối với quá trình phát triển phôi

Ảnh chụp trên **Hình 18.14** minh họa 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 hóa 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 hóa tế bào**, quá trình mà ở đó các tế bào được chuyên hóa 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



(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 hóa và phát sinh hình thái diễn ra và chuyển trứng ếch đã thụ tinh (hình a) thành một nòng nọc (hình b).

gian ba chiều đặc thù. Các quá 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 gen mà nó biểu hiện và các protein mà nó tạo ra. Hầu hết các tế bào trong cùng một cơ thể có hệ gen giống hệt nhau; vì vậy, sự biểu hiện khác nhau của các tế bào là do các gen được điều hòa biểu hiện khác nhau ở mỗi tế bào.

Trên Hình 18.10, chúng ta đã thấy một sơ đồ giản lược minh họa sự biểu hiện gen biệt hóa 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 hóa đầy đủ này đều có một tập hợp các protein hoạt hóa gen đặc trưng; chúng tiến hành “bật” tập hợp các gen 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 hóa khác nhau ở mỗi loại tế bào được hình thành như thế nào?

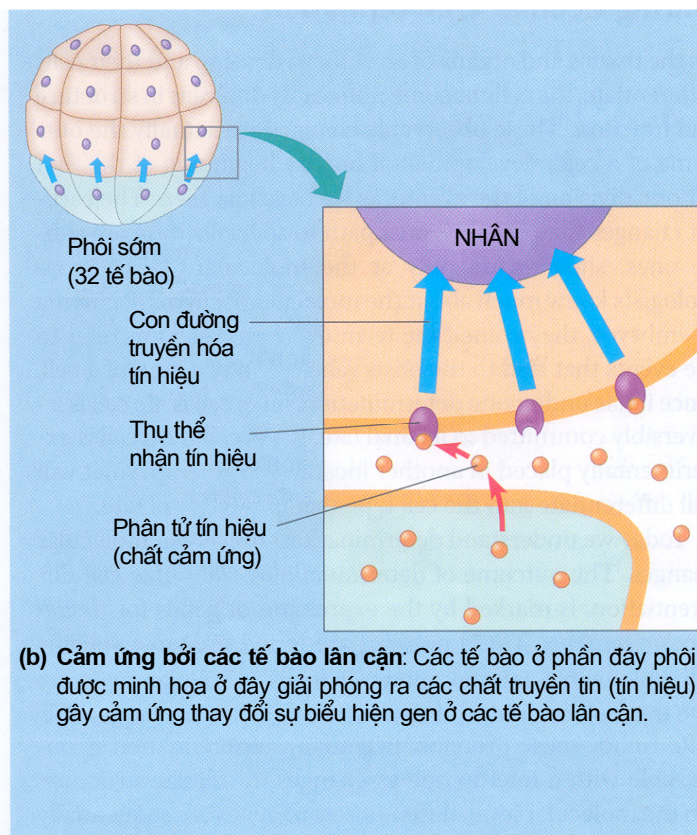
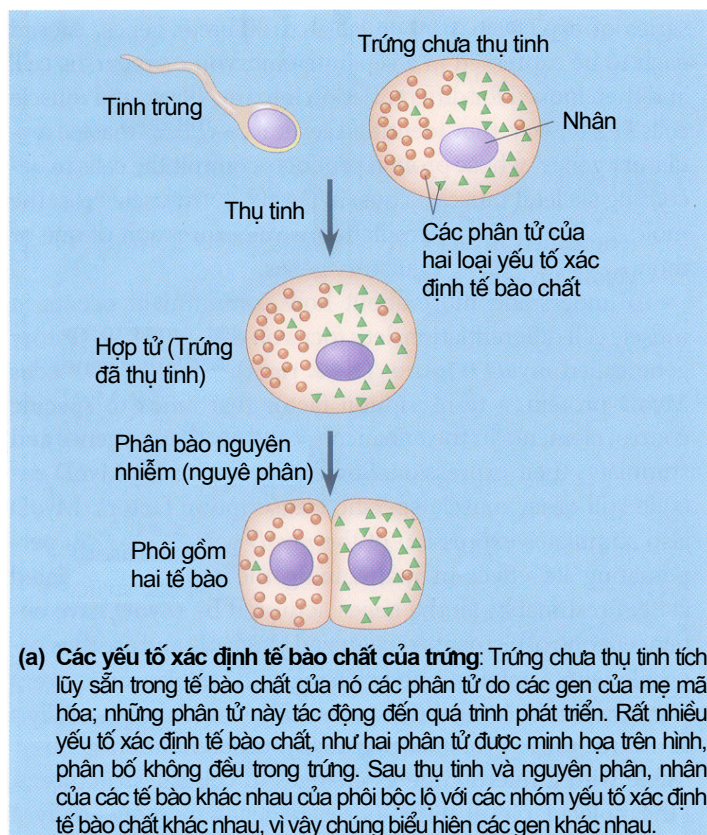
Hóa ra là các vật liệu được tế bào mẹ đưa vào trứng đã thiết lập nên một chuỗi chương trình điều hòa biểu hiện gen diễn ra cùng với quá trình các tế bào phân chia, và sự lập trình này làm cho các tế bào trở nên khác nhau theo một kiểu được điều phối chung. Để hiểu chương trình này hoạt động thế nào, 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 tạo ra từ những

lần nguyên phân sớm ở phôi phát triển được các đặc điểm riêng bắt đầu cho việc mỗi loại tế bào sau đó đi vào con đường biệt hóa riêng của chúng. Thứ hai, chúng ta sẽ xem bằng cách nào sự biệt hóa tế bào có thể dẫn đến một loại tế bào đặc thù với ví dụ được nêu ở đây là sự biệt hóa của tế bào cơ.

Các yếu tố xác định 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 quá trình phát triển phôi? Và điều gì đã điều khiển sự biệt hóa diễn ra đồng bộ ở tất cả các loại tế bào khác nhau trong sự đồng hành với quá trình phát triển? Cho tới đây, chúng ta có thể suy diễn câu trả lời là: Các gen đặc thù được biểu hiện trong mỗi loại tế bào thuộc một cơ quan đang phát triển sẽ quyết định con đường biệt hóa nó. Có hai nguồn thông tin (được sử dụng ở mức độ khác nhau tùy từng loài) chỉ cho tế bào biết những gen 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 quá trình phát triển phôi là tế bào chất của trứng vốn tích lũy sẵn các ARN và protein do ADN của mẹ mã hóa. Tế bào chất của trứng chưa thụ tinh không đồng đều. ARN 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 đều 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 **yếu tố xác định tế bào chất** (Hình 18.15a). Sau khi



▲ **Hình 18.15** Các nguồn thông tin về quá trình phát triển đối với phôi sớm.

thụ tinh, những lần phân bào đầu tiên sẽ phân phối tế bào chất của hợp tử vào các tế bào con. Nhân của những tế bào con này được bọc lộ với các yếu tố xác định tế bào chất khác nhau, phụ thuộc vào tỉ lệ tế bào chất hợp tử mà tế bào con nhận được. Sự phối hợp của các yếu tố xác định tế bào chất trong hợp tử giúp xác định chương trình phát triển của phôi bằng việc điều hòa biểu hiện của các gen trong quá trình biệt hóa 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 gen 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 gen 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 hóa của nhiều loại tế bào khác nhau, từ đó tạo nên một cơ thể mới hoàn chỉnh.

Chuỗi quá trình điều hòa biểu hiện gen trong quá trình biệt hóa tế bào

Khi các mô và cơ quan của một phôi phát triển và tế bào của chúng biệt hóa, 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 hóa 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 xác định** để phản ánh các sự kiện dẫn đến trạng thái biệt hóa quan sát được của mỗi tế bào. Mỗi khi tế bào đã đi vào “quá trình xác định”, nó sẽ bị “bắt giữ” và biệt hóa tới trạng thái cuối cùng mà 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 hóa bình thường thành loại tế bào như đã được định sẵn.

Ngày nay chúng ta hiểu rõ hơn quá trình xác định nêu trên từ cơ sở của các thay đổi ở mức phân tử. Kết quả của quá trình xác định, là sự biệt hóa của các tế bào có thể quan sát thấy, được xác định bởi sự biểu hiện của các gen mã hóa 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 hóa là sự xuất hiện của các mRNA mã hóa cho những protein này. Sau cùng, sự biệt hóa 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 gen 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 hóa, nhiều bước của quá trình biểu hiện gen 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 hóa cuối cùng, quá trình phiên mã vẫn là điểm điều hòa chủ yếu để duy trì sự biểu hiện phù hợp của các gen.

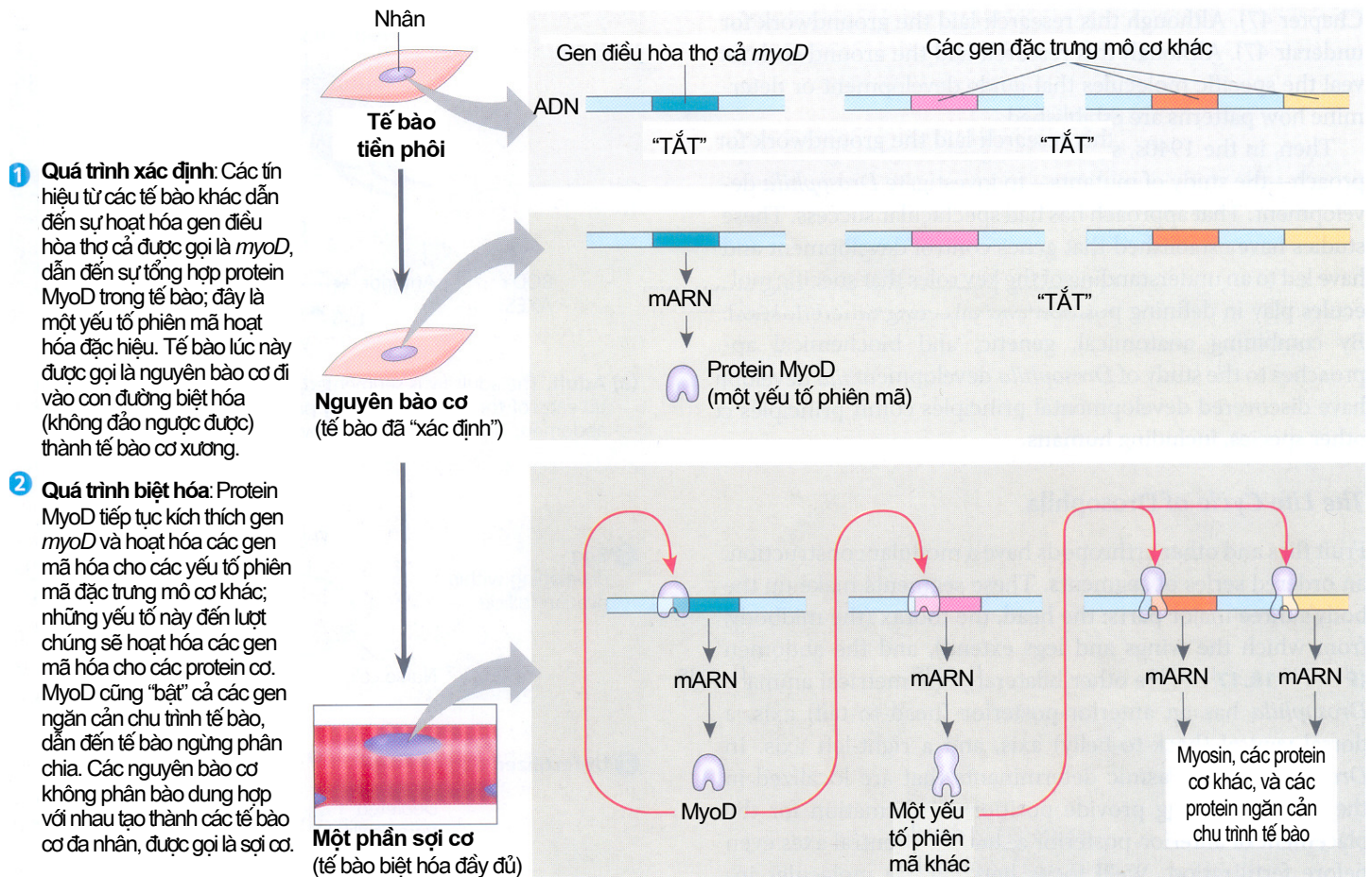
Có thể ví các tế bào biệt hóa như những “chuyên gia” sản xuất các protein đặc trưng mô. Chẳng hạn như, nhờ cơ chế điều hòa phiên mã, các tế bào gan chuyên sản xuất albumin, còn các tế bào thủy tinh thể chuyên sản xuất crystallin (xem Hình 18.10). Một ví dụ khác là các tế bào cơ xương ở động vật có vú. 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 xác 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 xác 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 gen khác nhau, gây cảm ứng biểu hiện chúng trong các tế bào tiền phôi riêng biệt, rồi sau đó quan sát sự biệt hóa của các nguyên bào cơ và các tế bào cơ. Bằng cách này, họ đã xác định được một số gen gọi là “các gen điều hòa thợ cưa” 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 “gen điều hòa thợ cưa”.

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

Protein MyoD xứng đáng với danh hiệu “gen điều hòa thợ cưa”. Các nhà nghiên cứu cho thấy nó có thể chuyển một số loại tế bào đã biệt hóa đầy đủ, như các 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



▲ **Hình 18.16 Quá trình xác định và biệt hóa 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 gen. (Trong sơ đồ này, quá trình hoạt hóa các gen được giản lược nhiều).

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

nhận là: việc hoạt hóa các gen 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 hòa 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 hóa 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 gen khác nhau được hoạt hóa trong hợp tử để từ đó các loại tế bào và mô được biệt hóa 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 hóa. 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*.

Hình thành sơ đồ cơ thể

Các yếu tố xác định 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 **hình thành sơ đồ cơ thể**.

Sự hình thành sơ đồ cơ thể bắt đầu ngay từ giai đoạn sớm của quá trình phát triển phôi là 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 hình thành sơ đồ cơ thể tập hợp lại được gọi là **các thông tin vị trí**, được cung cấp bởi các yếu tố xác định 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 mà sơ đồ cơ thể được xác lập.

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 gen 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 hóa của các tế bào. Bằng sự kết hợp giữa các cách tiếp cận của giải phẫu học, di truyền học và hóa 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.

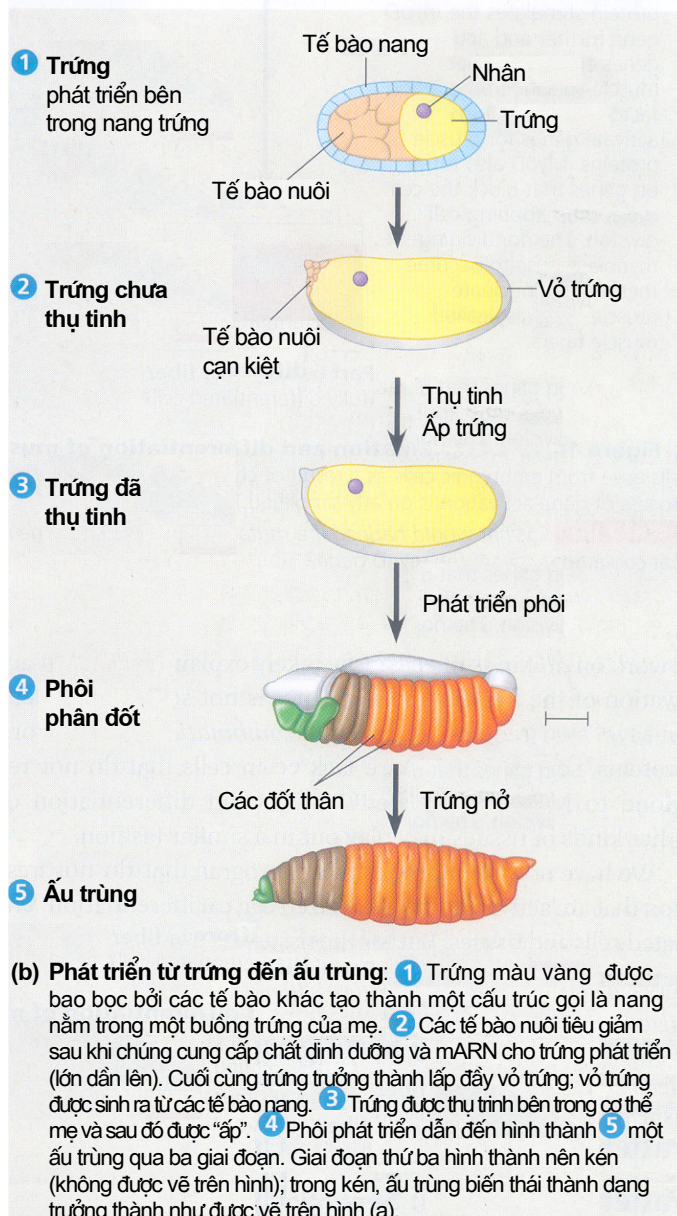
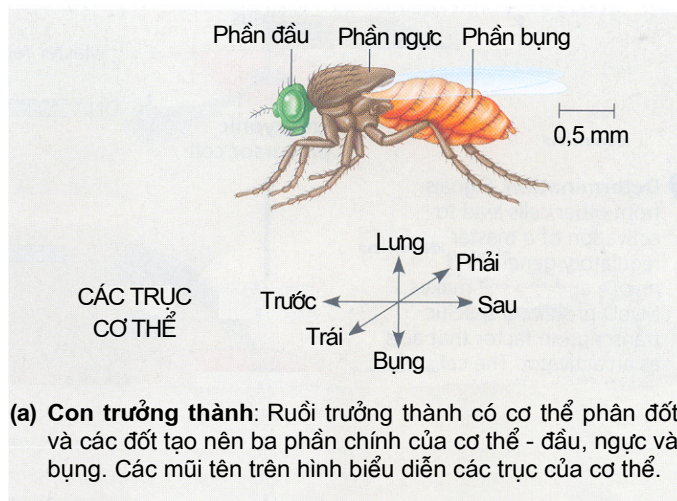
Chu kì sống của *Drosophila*

Ruồi giấm 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 yếu tố xác định 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.

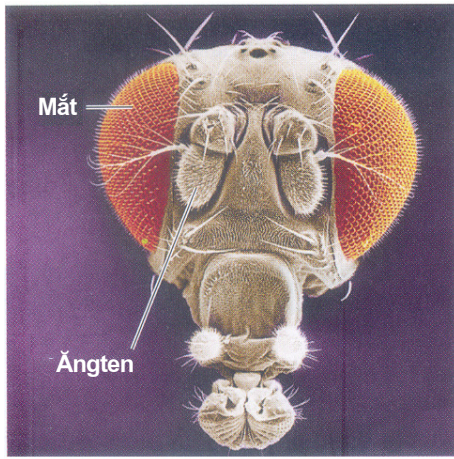
Trứng của *Drosophila* phát triển trong buồng trứng của con cái, được bao bọc bởi các tế bào nuôi trứng có tên là các tế bào nuôi và các tế bào nang (Hình 18.17b, phía trên). Những tế bào trợ giúp này cung cấp cho trứng chất dinh dưỡng, mRNA và các chất khác cần cho sự phát triển của trứng và hình thành 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 giấm tạo tổ kén, ở trong đó, nó tiếp tục biến thái trung gian thành một con ruồi trưởng thành giống như được minh họa trên Hình 18.17a.

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

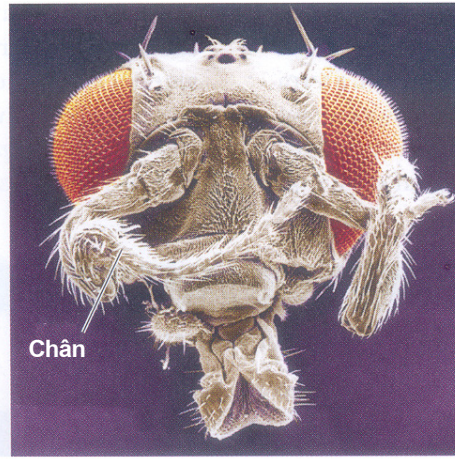
Edward B. Lewis là một nhà sinh học người Mỹ có tầm nhìn xa. Ngay từ những năm 1940, ông là người đầu tiên sử dụng các phương pháp di truyền trong nghiên cứu quá trình phát triển phôi ở *Drosophila*. Lewis đã nghiên cứu các dạng ruồi đột biến kì dị về hình thái với các sai hỏng trong quá trình phát triển 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 giấm, rồi tìm sự tương quan giữa các dạng phát triển bất thường với các gen đặc thù. Nghiên cứu này đã cung cấp những bằng chứng thuyết phục đầu tiên chỉ ra rằng các gen bằng cách nào đó điều khiển quá trình phát triển. Các gen mà Lewis tìm



▲ **Hình 18.17** Các sự kiện phát triển chính trong chu kỳ sống 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 gen điều hòa nhất định, được gọi là các gen 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 gen điều khiển phát triển (ảnh phải) mang một đôi chân vào đúng vị trí của ăngten bình thường.

ra, được gọi là **các gen điều khiển phát triển** (*homeotic genes*), xác định kiểu sơ đồ cơ thể trong các giai đoạn phôi muộn, ấu trùng và con trưởng thành.

Những hiểu biết sâu hơn về sự hình thành sơ đồ cơ thể trong giai đoạn đầu quá trình phát triển phôi đã không tới 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 gen 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 gen ở *Drosophila* mà ngày nay chúng ta đã biết có tổng cộng khoảng 13.700 gen. Số lượng các gen 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 thuộc phôi**, bao gồm các đột biến gây nên kiểu hình chết giai đoạn phôi hoặc trong giai đoạn ấu trùng. Do các thể đột biến gây chết thuộc 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 yếu tố xác định 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 gen của mẹ cũng như các gen của phôi. Chúng ta sẽ tiếp tục bàn về các gen 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 gen phân đốt bằng cách xử lý ruồi giấm 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 gen 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 gen 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 1200 gen cần cho sự hình thành sơ đồ cơ thể trong quá trình phát triển phôi ruồi giấm. Trong số đó, khoảng 120 gen là thiết yếu cho sự phân đốt bình thường. Sau vài năm, các nhà nghiên cứu đã phân loại được các gen phân đốt này thành các nhóm dựa vào chức năng của chúng, sau đó tiến hành lập bản đồ và nhân dòng được nhiều gen 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 giai đoạn thiết lập sơ đồ cơ thể 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 gen mà Nüsslein-Volhard, Wieschaus và các cộng sự đã tìm ra như các yếu tố xác định tế bào chất mà mẹ "gửi" vào trứng. Những gen này xác định sơ đồ phôi đầu tiên bằng việc điều hòa sự biểu hiện của các gen ở các vùng khác nhau của phôi sớm.

Thiết lập trục cơ thể

Như đã nêu ở trên, các yếu tố xác định 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 hóa bởi các gen của mẹ; từ đặc điểm hình thành kiểu hình, những gen này được gọi là các gen bị tác động bởi mẹ. Một **gen bị tác động bởi mẹ** là gen mà kiểu hình của nó ở tất cả các cá thể con là do kiểu gen của mẹ qui định, chứ không phụ thuộc vào chính kiểu gen của cá thể con. Trong quá trình phát triển ở ruồi giấm, các sản phẩm mRNA và protein của các gen bị tác động bởi mẹ được tích lũy trong trứng từ khi trứng còn trong buồng trứng của mẹ. Khi mẹ có đột biến ở gen đó, tế bào mẹ sẽ tổng hợp sản phẩm gen 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 gen này điều khiển quá trình định hướng (phân cực) của trứng, mà sau đó là ở con trưởng thành, nên các gen bị tác động bởi mẹ còn được gọi là các **gen phân cực trứng**. Một nhóm trong số những gen 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 gen phân đốt, các đột biến ở các gen bị tác động bởi mẹ thường là các gen gây chết thuộc phôi.

Bicoid: Một chất tạo hình xác định cấu trúc phần đầu. Để tìm hiểu xem các gen bị tác động bởi mẹ bằng cách nào xác định được các trục của cơ thể con, chúng ta sẽ tập trung xem một gen như vậy, có tên là *bicoid* (có nghĩa latin là "hai đuôi"). Một phôi mà mẹ của nó mang gen *bicoid* bị đột biến sẽ thiếu

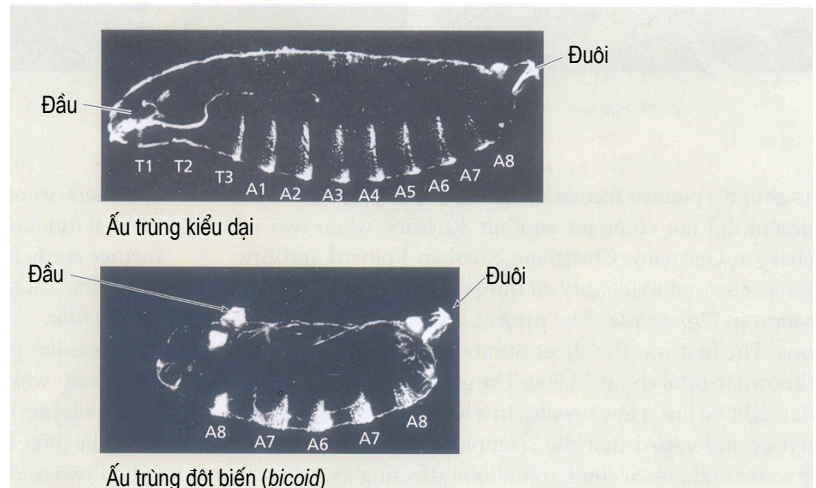
nửa thân phía trước của cơ thể; thay vào đó, ở cả hai đầu là cấu trúc nửa thân sau (**Hình 18.19**). Hiện tượng này gợi ý cho Nüsslein-Volhard và các cộng sự của bà đưa ra nhận định rằng: sản phẩm của gen *bicoid* trong cơ thể mẹ là thiết yếu cho sự hình thành cấu trúc phần đầu của ruồi giấm và có thể 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

▼ Hình 18.19 Nghiên cứu phát hiện

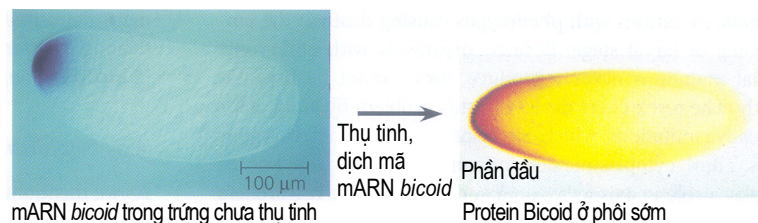
Các tín hiệu điều khiển sự sinh trưởng có hướng ở tế bào nấm men như thế nào?

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 Heidenberg, 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 gen của mẹ. Một gen 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 gen *bicoid*.

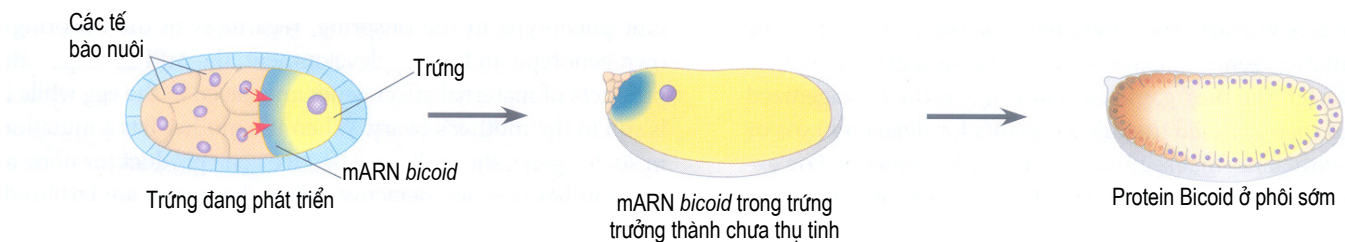
Các nhà nghiên cứu giả thiết rằng gen *bicoid* bình thường mã hóa cho một protein "tạo hình" xác định phần đầu (phía trước) của phôi. Để kiểm tra giả thiết, họ đã dùng các kỹ thuật phân tử để xác định liệu các mRNA và protein do gen này mã hóa có ở trong trứng sau thụ tinh và ở phôi sớm hay không.



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 gen *bicoid*.

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.

Công nghệ ADN tái tổ hợp và các phương pháp hóa sinh hiện đại khác đã giúp các nhà nghiên cứu tìm hiểu xem liệu sản phẩm của gen *bicoid* có thực sự là một chất tạo hình qui định cấu trúc phần đầu của ruồi giấm hay không. Câu hỏi đầu tiên mà họ đặt ra là liệu mRNA và các sản phẩm protein của những gen 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 gen *bicoid* tập trung với nồng độ cao ở tận cùng phần đầu của trứng trưởng thành (xem Hình 18.19). mRNA được tạo ra trong các tế bào nuôi, sau đó được chuyển vào trứng qua cầu sinh chất, rồi tập trung trên phần khung tế bào ở tận cùng phần đầu của trứng. Sau khi trứng thụ tinh, mRNA được dịch mã thành protein. Protein Bicoid sẽ khuếch tán từ tế bào ở tận cùng phần đầu tới các tế bào ở phía đuôi, dẫn đến sự hình thành một gradient protein Bicoid ở phôi sớm với nồng độ cao nhất ở tận cùng phần đầu. Điều này phù hợp với giả thiết là Bicoid là protein có trách nhiệm xác định phần đầu của ruồi giấm. Để kiểm tra lại giả thiết một cách đặc biệt hơn, các 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 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 hình thành sơ đồ 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 hóa) 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 của cơ thể được chứng minh là một nguyên tắc phát triển chính 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 phía trước (phần đầu) và phía sau (phần đuôi) mà chúng còn xác định trục lưng - bụng. Sau này, các “thông tin” về vị trí còn duy trì hoạt động ở tỉ lệ phân độ chi tiết hơn, dẫn đến sự 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 gen 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 họa trên Hình 18.18.

Từ mục này, chúng ta đã hiểu bằng cách nào sự lập trình hóa đồng bộ và tinh xảo trong điều hòa biểu hiện của các gen 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 gen nhất định đồng thời phải tắt những gen khác ở các vị trí phù hợp. Ngay cả khi một cơ thể đã phát triển hoàn chỉnh, thì sự biểu hiện của các gen như vậy vẫn được điều hòa một cách chính xác. Ở phần sau của chương này, chúng ta sẽ thấy sự chính xác này cần chặt chẽ như thế nào khi những thay đổi trong sự biểu hiện của một hoặc một số ít gen 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 gen bị tác động bởi mẹ ở ruồi giấm còn được gọi là các gen 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 hòa biểu hiện gen, hãy giải thích tại sao những tế bào này khác nhau về chức năng?
Xem gợi ý trả lời ở Phụ lục A.

KHÁI NIỆM 18.5

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

Ở Chương 12, chúng ta đã đề cập đến 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 gen và điều hòa biểu hiện gen, chúng ta sẽ xem ung thư một cách kỹ hơn. Các hệ thống điều hòa biểu hiện gen vốn sai hỏng trong ung thư hóa ra rất giống với các hệ thống có vai trò trong điều khiển phát triển phôi, trong điều hòa 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 gen liên quan đến ung thư

Các gen bình thường điều hòa sự sinh trưởng và phân chia tế bào trong chu kỳ tế bào bao gồm các gen mã hóa 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 gen này trong các tế bào soma có thể dẫn đến ung thư. Tác nhân của 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 hóa 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 *khối 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 Papillomavirut liên quan đến ung thư cổ tử cung và một loại virut có tên là HTLV-1 gây nên một loại bệnh bạch cầu ở người trưởng thành. Xét trên toàn thế giới, virut có liên quan đến sự phát sinh ung thư ở khoảng 15% số ca ung thư ở người.

Gen gây khối u và gen tiền khối u

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

Vậy, bằng cách nào một gen tiền khối u - thường là gen có chức năng thiết yếu trong hoạt động của các tế bào bình thường - lại trở thành một gen gây khối u, tức là gen gây phát sinh ung thư? Nhìn chung, một gen gây khối u thường xuất hiện do một thay đổi di truyền dẫn đến việc làm tăng hoặc sản phẩm protein do gen tiền khối u mã hóa hoặc là hoạt tính của mỗi phân tử protein. Các cách biến đổi di truyền dẫn đến việc các gen tiền khối u chuyển thành các gen gây khối u có thể chia làm ba nhóm chính: (i) sự vận động của ADN trong hệ gen, (ii) sự nhân lên của một gen tiền khối u, và (iii) các đột biến điểm xuất hiện trong một trình tự điều hòa hay trong chính trong gen tiền khối u (**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 gen được điều hòa biểu hiện, qua đó chúng ta có thể hiểu được những hậu quả có thể xảy ra do các chuyển đoạn đó. Nếu một gen tiền khối u được chuyển đến gần một promoter (hoặc một trình tự điều hòa) hoạt động cực mạnh, thì sự phiên mã của gen sẽ tăng lên, dẫn đến việc nó chuyển thành gen gây khối u.

Nhóm biến đổi di truyền chủ yếu thứ hai là sự nhân lên của các gen tiền khối u dẫn đến trong tế bào có nhiều bản sao của những gen này. Khả năng thứ ba là đột biến điểm xuất hiện hoặc (1) trong một promoter hay một enhancer điều khiển một gen tiền khối u làm tăng mức biểu hiện của nó, hoặc (2) trong một trình tự mã hóa, làm biến đổi sản phẩm của gen 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.

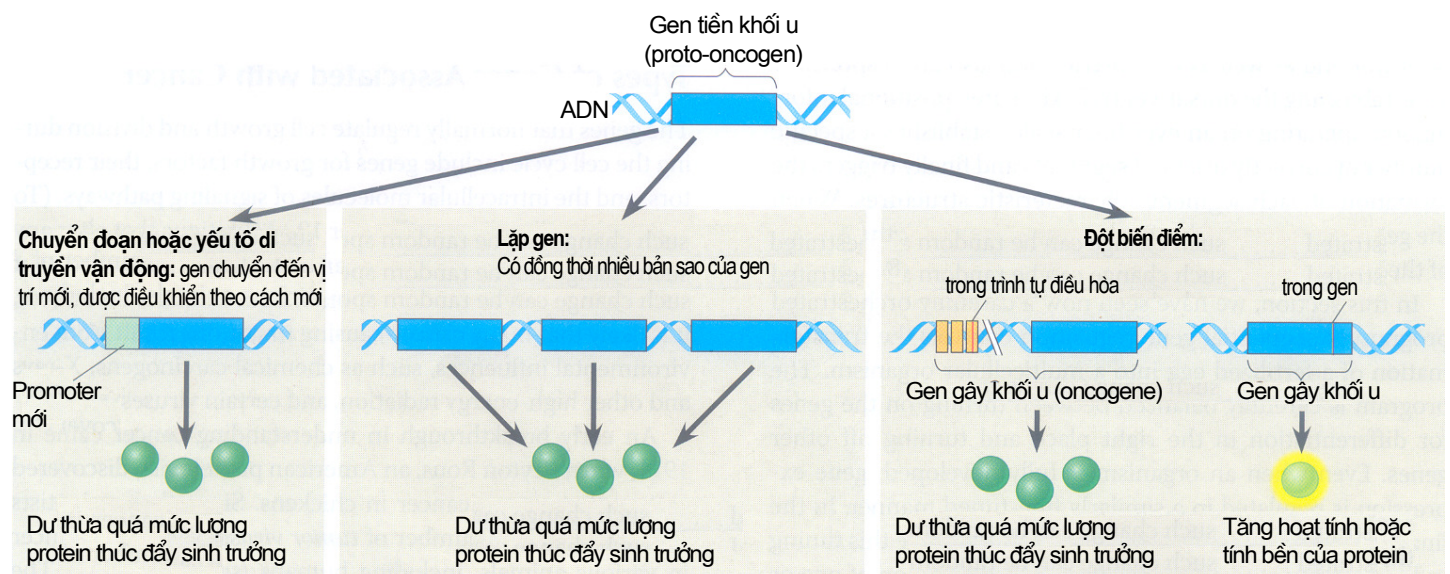
Gen ức chế khối u

Bên cạnh các gen mà sản phẩm của chúng thường thúc đẩy sự phân chia tế bào, thì tế bào còn chứa các gen mà sản phẩm bình thường của chúng *ức chế* tế bào phân chia. Những gen như vậy được gọi là các **gen ức chế khối u**, bởi vì các protein do chúng mã hóa 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 gen ức chế khối u có nhiều chức năng khác nhau. Một số protein ức chế khối u có chức năng sửa chữa ADN; 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; 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.

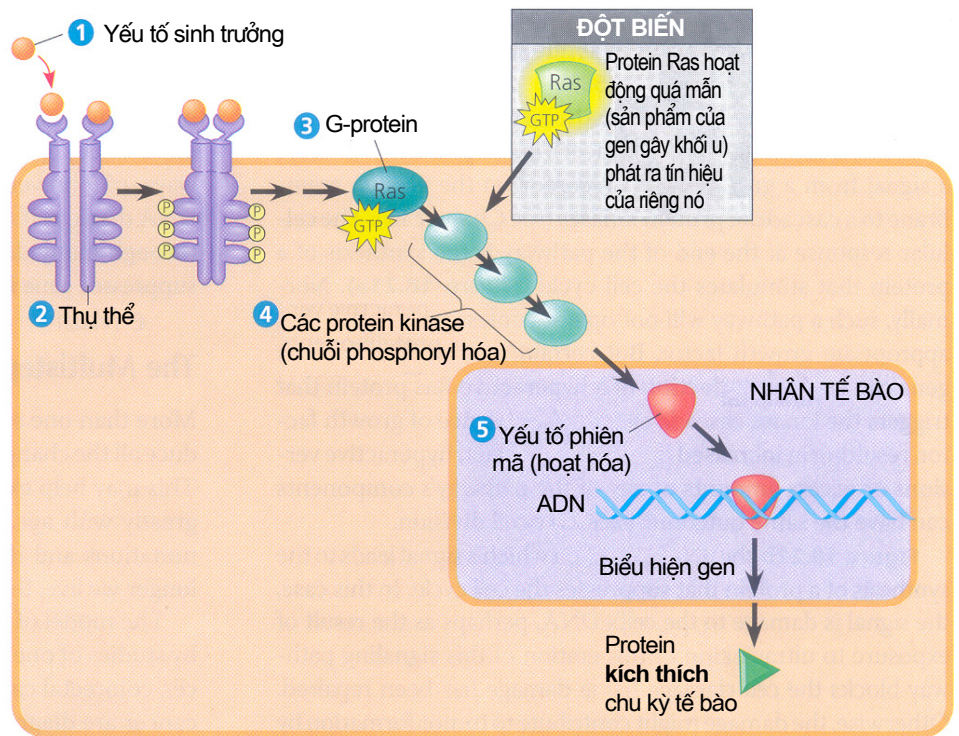
Sự can thiệp bởi các con đường truyền tín hiệu của tế bào bình thường

Nhiều protein được mã hóa bởi các gen tiền khối u và gen 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.

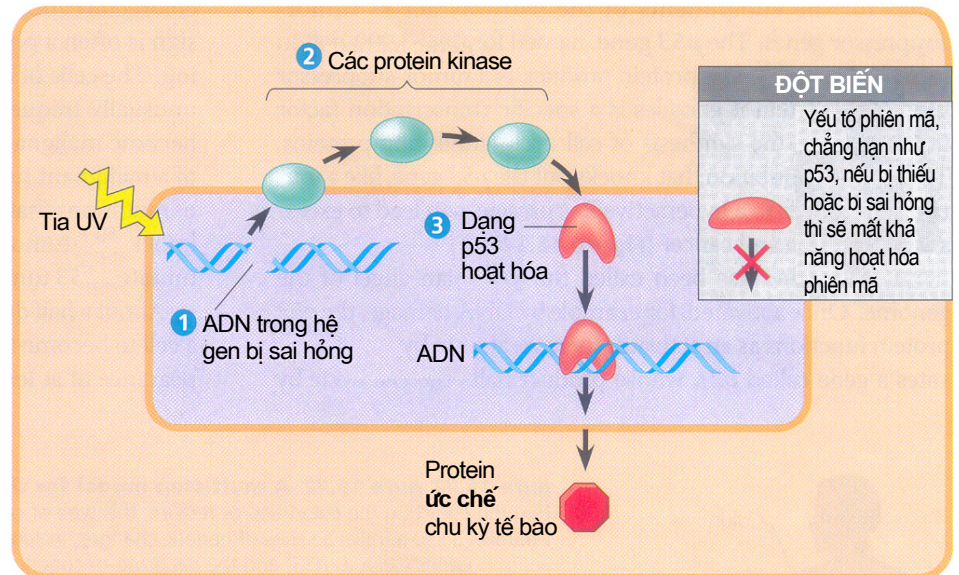


▲ **Hình 18.20** Những biến đổi di truyền có thể chuyển các gen tiền khối u thành các gen gây khối u.

(a) **Con đường kích thích chu kỳ tế bào:** Con đường này được kích hoạt bởi ❶ một yếu tố sinh trưởng liên kết vào ❷ thụ thể đặc hiệu của nó trên màng sinh chất. Tín hiệu này được truyền tới ❸ một G-protein có tên là Ras. Giống với tất cả các G-protein, Ras được hoạt hóa khi liên kết với GTP. Ras sau đó “đẩy” tín hiệu tới ❹ một chuỗi các protein kinase. Enzym kinase cuối cùng của chuỗi hoạt hóa ❺ một yếu tố hoạt hóa phiên mã có vai trò “bật” một hoặc nhiều gen mã hóa 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 bất 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, ❶ ADN sai hỏng là một tín hiệu nội bào được truyền qua ❷ các protein kinase và dẫn đến sự hoạt hóa ❸ p53. Ở trạng thái hoạt hóa, p53 thúc đẩy phiên mã của gen mã hóa cho một protein ức chế chu kỳ tế bào, đảm bảo cho việc ADN 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 tín hiệu điều hòa sự phân bào.

Cả hai con đường kích thích và ức chế cùng điều hòa 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 gen ức chế khối u, chẳng hạn như p53, có xu hướng là đột biến trội hay lặn?

Chúng ta sẽ tập trung vào các sản phẩm của hai gen; một gen được gọi là gen tiền khối u *ras*, còn một gen là gen ức chế khối u *p53*. Các đột biến ở gen *ras* được tìm thấy trong khoảng 30% trường hợp ung thư ở người, còn đột biến ở gen *p53* được tìm thấy ở nhiều hơn 50% trường hợp.

Protein Ras được mã hóa bởi **gen *ras*** (gen được đặt tên theo tế bào sacôm 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 gen *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 ADN 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 gen mã hóa cho các thành phần của con đường truyền tín hiệu này hoạt động giống như các gen ức chế khối u. **Gen *p53*** (gọi như vậy vì sản phẩm protein của nó có khối lượng phân tử 53.000 dalton) là một gen ức chế khối u. Protein do gen này mã hóa 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 gen *p53* mất chức năng, thì đột biến đó có thể dẫn đến sự tăng sinh bất thường của tế bào và ung thư (**Hình 18.21c**); hậu quả này giống như khi một đột biến làm protein Ras trở nên quá mức.

Gen *p53* còn được gọi là “thiên thần bảo vệ hệ gen”. Mỗi khi được hoạt hóa, chẳng hạn do ADN sai hỏng, protein p53 sẽ biểu hiện chức năng như yếu tố hoạt hóa một số gen khác.

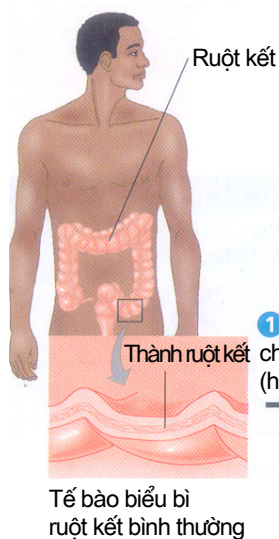
Thông thường nó sẽ hoạt hóa một gen có tên là *p21*; sản phẩm của gen này có tác dụng làm dừng sự diễn tiến của chu kỳ tế bào bằng cách nó liên kết vào các enzyme kinase phụ thuộc cyclin; nhờ vậy, tế bào sẽ có thời gian để sửa chữa ADN sai hỏng của nó; ngoài ra, protein p53 còn có khả năng trực tiếp “bật” các gen tham gia vào quá trình sửa chữa ADN. Khi sai hỏng ADN không thể sửa chữa được, protein p53 hoạt hóa một số gen “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 mang các sai hỏng ADN nhất định có thể 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 gen 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 kỹ 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 gen tiền khối u thành các gen gây khối u, đồng thời làm bất hoạt các gen ức chế khối u. Trong quá trình như vậy, các gen gây khối u *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 ADN 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



▼ **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 gen ức chế khối u (như *p53*) và gen tiền khối u *ras*. Các đột biến ở các gen ức chế khối u thường dẫn đến mất chức năng gen. *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 - trực tràng.

1 Mất gen ức chế khối u APC (hoặc gen khác)

2 Hoạt hóa gen gây khối u *ras*
3 Mất gen ức chế khối u *DCC*
U lành nhỏ (polyp) tăng trưởng

4 Mất gen ức chế khối u *p53*
5 Các đột biến bổ sung khác
U lành lớn (adenoma) tăng trưởng

U ác tính (carcinoma)

gen gây khối u hoạt động mạnh và các đột biến làm mất chức năng (hoặc mất gen) của một số gen ức chế khối u. Ngoài ra, do các alen đột biến ở các gen ức chế khối u thường là lặn, nên trong phần lớn trường hợp, *cả hai* bản sao của những gen này đều phải bị bất hoạt thì mới ngăn cản được sự ức chế khối u. (Ngược lại, phần lớn các gen gây khối u thường biểu hiện như các alen trội.) Ở nhiều khối u ác tính, gen mã hóa cho enzym telomerase được hoạt hóa. Enzym này phục hồi sự ngắn lại của các đầu mút nhiễm sắc thể trong quá trình tái bản ADN (xem Hình 16.19). Sự sản sinh enzym telomerase trong các tế bào ung thư làm mất một cơ chế tự nhiên hạn chế số lần phân chia mà mỗi tế bào soma bình thường có thể có được.

Bẩm chất di truyền và các yếu tố khác góp phần gây 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 gen gây khối u hoặc một alen ức chế khối u đột biến sẽ gần với khả năng tích lũy những đột biến khác dẫn đến sự phát sinh ung thư hơn 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 alen gây ung thư có thể di truyền, qua đó bẩm chất di truyền (nghĩa là nguy cơ mắc bệnh do cơ chế 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 liên quan đến các đột biến di truyền. Trong đó, nhiều trường hợp liên quan đến những đột biến ở gen ức chế khối u và được gọi là bệnh *polyp u tuyến*, hay bệnh APC (xem Hình 18.22). Gen ức chế khối u này có nhiều chức năng trong tế bào; các đột biến mới phải xuất hiện trên cả hai alen của gen APC trước khi sản phẩm của gen bị mất chức năng. Nhưng do chỉ có 15% số trường hợp ung thư ruột kết là do bẩm chất di truyền, nên các nhà nghiên cứu cũng đã nỗ lực đi tìm và xác định các “dấu chuẩn” khác có thể giúp dự đoán nguy cơ mắc một bệnh ung thư nhất định nào đó.

Có bằng chứng cho thấy bẩm chất 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 hàng năm; trong đó, có đến 40.000 ca tử vong. Các đột biến liên quan đến hai gen *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 di truyền từ cha, mẹ cô một bản sao đột biến của gen *BRCA1* sẽ có nguy cơ mắc ung thư vú trước tuổi 50 là 60%; xác suất này chỉ là 2% với những người khi sinh ra có kiểu gen đồng hợp tử kiểu dại (alen bình thường). Cả hai gen *BRCA1* và *BRCA2* đều được xem là các gen ức chế khối u, bởi vì các alen kiểu dại của chúng có vai trò bảo vệ tế bào khỏi quá trình phát sinh ung thư và các alen 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 ADN 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 ADN, nghĩa là nó có vai trò quan trọng trong việc duy trì ADN không bị sai hỏng trong nhân tế bào.

Do sự đứt gãy ADN cũng có thể dẫn đến ung thư, chúng ta có thể suy luận rằng nguy cơ ung thư có thể giảm đi cùng với việc hạn chế tối đa việc phơi nhiễm cơ thể với các tác nhân làm



▲ Hình 18.23 Lăn theo 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 gen - *BRCA1* - liên quan đến nguy cơ mắc bệnh ung thư vú tăng lên; 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 gen *BRCA1* và một gen ung thư vú khác là *BRCA2*.

sai hỏng ADN, ví dụ như các nguồn chiếu xạ cực tím hay các hóa chất độc trong khói thuốc lá. Các phương pháp mới nhằm có thể 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 hòa biểu hiện gen trong các tế bào khối u, với mục đích cuối cùng là làm giảm tỉ lệ tử vong do ung thư gây ra.

Các nghiên cứu về gen liên quan đến ung thư, dù được di truyền hay không, đều giúp tăng hiểu biết về việc bằng cách nào những rối loạn trong điều hòa biểu hiện gen có thể gây phát sinh 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 phát sinh ung thư bằng cách kết hợp vật chất di truyền của chúng vào ADN của tế bào chủ mà chúng lây nhiễm. Sự kết hợp của hệ gen virus có thể đưa vào tế bào chủ một gen gây khối u, làm hỏng một gen ức chế khối u, hoặc chuyển một gen tiền khối u thành một gen gây khối u. 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 axit 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 hóa bởi các gen tiền khối u với các protein được mã hóa bởi các gen ức chế khối u.
2. Trong bối cảnh nào thì ung thư được coi là bệnh chứa đựng nguy cơ di truyền?
3. **ĐIỀU GÌ NẾU** Khi xét về ảnh hưởng của đột biến tới hoạt tính của sản phẩm do gen mã hóa, hãy cho biết các đột biến dẫn đến ung thư liên quan đến các gen tiền khối u và các gen ức chế khối u khác nhau như thế nào.

Xem gợi ý trả lời ở Phụ lục A.

Tổng kết Chương

18



ĐA PHƯƠNG TIỆN

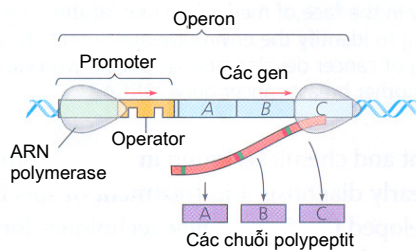
Hãy tham khảo cơ sở học liệu gồm các hình ảnh động ba chiều, các bài hướng dẫn dạng file MP3, video, các bài kiểm tra thực hành, eBook và nhiều học liệu khác tại địa chỉ Web www.masteringbio.com

TÓM TẮT CÁC KHÁI NIỆM CHÍNH

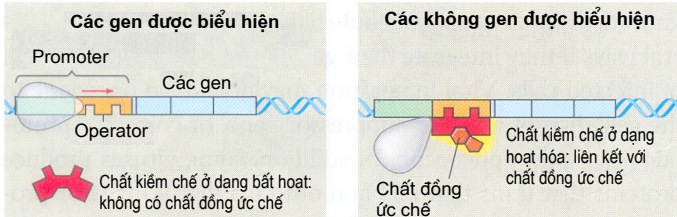
Khái niệm 18.1

Vi khuẩn thường đáp ứng với các thay đổi của môi trường qua điều hòa phiên mã (các trang 351 – 356)

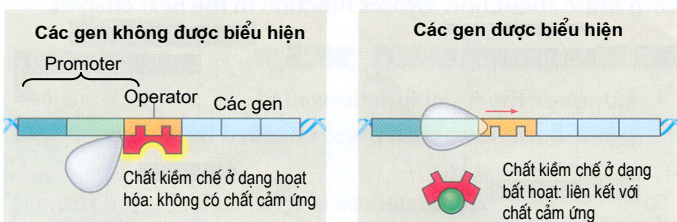
- **Các operon: khái niệm cơ bản** Các tế bào điều khiển quá trình trao đổi chất thông qua điều hòa hoạt tính enzym hoặc sự biểu hiện của các gen mã hóa cho những enzym đó. Ở vi khuẩn, các gen thường kết cụm thành các operon với một promoter được dùng chung cho một số gen liên kề. Một vị trí vận hành (operator) có vai trò “bật” hoặc “tắt” operon, dẫn đến cơ chế điều hòa phối hợp các gen.



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



Ở operon cảm ứng, sự liên kết của một chất cảm ứng vào một chất kiểm chế hoạt hóa mặc định gây bất hoạt chất kiểm chế đồng thời hoạt hóa phiên mã. Các enzym cảm ứng thường tham gia vào các con đường đồng hóa.



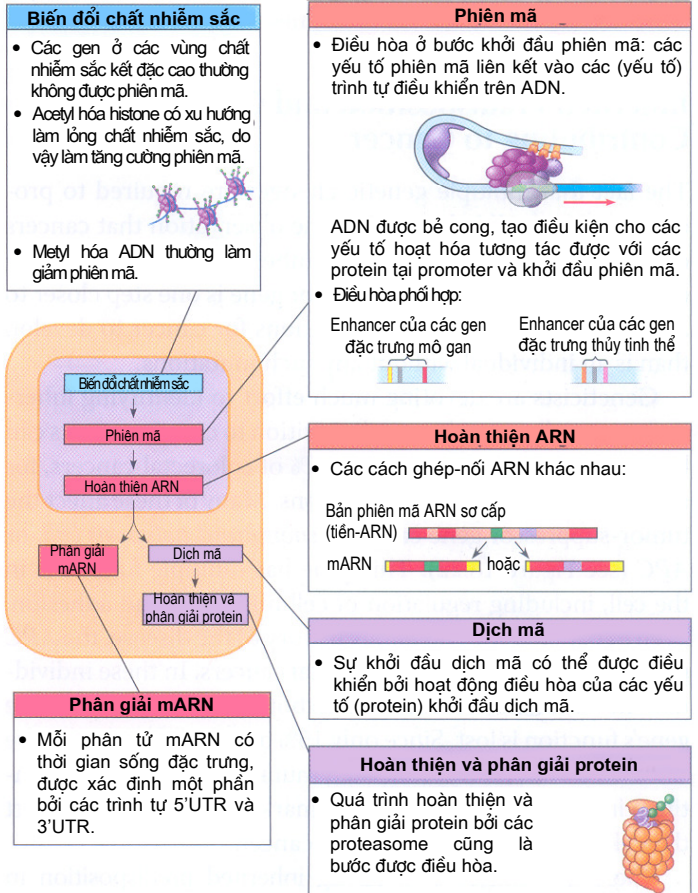
- **Điều hòa biểu hiện gen kiểu dương tính** Một số operon được điều hòa kiểu dương tính bởi một protein hoạt hóa, như protein hoạt hóa bởi chất dị hóa CAP; protein này thúc đẩy phiên mã khi nó liên kết vào một vị trí thuộc promoter.

ĐA PHƯƠNG TIỆN

Hướng dẫn qua file MP3 Điều khiển sự biểu hiện của gen
Hoạt động Operon *lac* ở *E. coli*

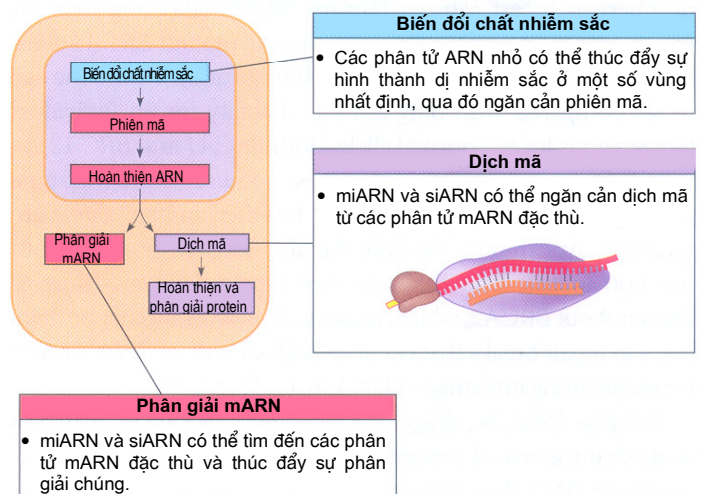
Khái niệm 18.2

Các gen ở sinh vật nhân thật có thể được điều hòa biểu hiện ở bất cứ giai đoạn nào (các trang 356 – 364)



Khái niệm 18.3

Các ARN không mã hóa đảm nhận nhiều vai trò trong điều khiển sự biểu hiện của gen (các trang 364 – 366)



ĐA PHƯƠNG TIỆN

Hoạt động Tổng quan: Điều hòa biểu hiện gen

Hoạt động Điều hòa phiên mã

Hoạt động Các cơ chế điều hòa sau phiên mã

Hoạt động Tổng kết: Điều hòa biểu hiện gen

Điều tra Bạn sẽ thiết kế một hệ thống biểu hiện gen như thế nào?

Khái niệm 18.4

Chương trình biểu hiện của các gen khác nhau là cơ sở biệt hóa tế bào ở sinh vật đa bào (các trang 366 – 373)

► Sự lập trình di truyền đối với quá trình phát triển phôi.

Các tế bào phôi trải qua quá trình biệt hóa, dần trở nên chuyên hóa 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 gen khác nhau, mà bởi vì chúng biểu hiện các phần khác nhau của hệ gen chung.

► Các yếu tố xác định tế bào chất và các tín hiệu cảm ứng.

Các yếu tố xác định tế bào chất trong trứng chưa thụ tinh điều hòa sự biểu hiện của các gen 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 hòa biểu hiện gen trong quá trình biệt hóa tế bào.

Quá trình biệt hóa được "lập trình sẵn" bởi sự xuất hiện của các protein đặc trưng mô. Những protein này giúp các tế bào biệt hóa có thể thực hiện được các chức năng chuyên hóa của chúng.

► Hình thành sơ đồ cơ thể.

Ở các loài động vật, sự hình thành sơ đồ cơ thể, 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 (morphogen) được mã hóa bởi các gen bị tác động bởi mẹ quy định các trục của cơ thể. Ví dụ như, gradient nồng độ của protein Bicoid xác định trục đầu - đuôi.

ĐA PHƯƠNG TIỆN

Hoạt động Các con đường truyền tín hiệu

Hoạt động Vai trò của gen *bicoid* trong phát triển của *Drosophila*

Điều tra Các đột biến ở gen bicoid làm thay đổi sự phát triển thế nào?

Khái niệm 18.5

Ung thư là do các biến đổi di truyền làm ảnh hưởng đến sự điều khiển chu kỳ tế bào (các trang 331 – 334)

► Các loại gen liên quan đến ung thư.

Sản phẩm của các gen tiền khối u và các gen ức chế khối u bình thường là điều khiển sự phân chia của tế bào. Một thay đổi trong phân tử ADN làm một gen tiền khối u hoạt động quá mức sẽ chuyển nó sang trạng thái của một gen gây khối u, và có thể thúc đẩy sự phân chia tế bào mạnh hơn bình thường và phát sinh ung thư. Mỗi gen ức chế khối u mã hóa cho một protein ức chế sự phân chia bất thường của tế bào. Đột biến ở những gen 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.

► Sự can thiệp bởi các con đường truyền tín hiệu của tế bào bình thường.

Nhiều gen tiền khối u và gen ức chế khối u mã hóa cho các thành phần tương ứng thuộc các con đường tín hiệu thúc đẩy sinh trưởng hoặc ức chế sinh trưởng. Một dạng protein 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 hóa phiên mã), sẽ không biểu hiện chức năng của một protein ức chế khối u bình thường.

► Mô hình phát sinh ung thư nhiều bước.

Các tế bào bình thường bị chuyển thành các tế bào ung thư bởi sự tích lũy các đột biến ảnh hưởng đến các gen tiền khối u và các gen ức chế khối u.

► Bẩm chất di truyền và các yếu tố khác góp phần gây phát sinh ung thư.

Các cá thể được di truyền mang một gen gây khối u hoặc một alen ức chế khối u đột biến sẽ có nguy cơ phát sinh ung thư tăng lên. Một số virus nhất định thúc đẩy sự phát sinh ung thư bằng việc kết hợp ADN của virus vào hệ gen tế bào chủ.

ĐA PHƯƠNG TIỆN

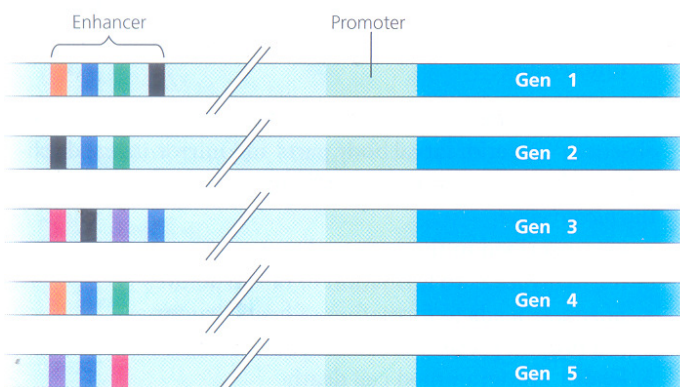
Hoạt động Các nguyên nhân phát sinh ung thư

KIỂM TRA KIẾN THỨC CỦA BẠN

CÁC CÂU HỎI TỰ ĐÁNH GIÁ

12. Nếu một operon nhất định mã hóa cho các enzym tổng hợp một loại axit amin thiết yếu và được điều hòa giống với operon *trp*, thì
 - a. axit amin gây bất hoạt protein kiểm chế.
 - b. các enzym được tạo ra được gọi là các enzym cảm ứng.
 - c. protein kiểm chế hoạt động khi không có axit amin đó.
 - d. axit amin hoạt động như một chất đồng kiểm chế.
 - e. axit amin đó bật sự phiên mã của operon.
13. Các tế bào cơ khác với các tế bào thần kinh chủ yếu bởi vì chúng
 - a. biểu hiện các gen khác nhau.
 - b. chứa các gen 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.
14. Điều gì sẽ xảy ra nếu một protein kiểm 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 gen của operon giảm đi.
 - c. Một cơ chất trong con đường chuyển hóa được điều khiển bởi operon đó được tích lũy.
 - d. Các gen của operon được phiên mã liên tục.
 - e. Sản xuất thừa protein hoạt hóa bởi chất dị hóa (CAP).
15. Hoạt động chức năng của các trình tự tăng cường (enhancer) là một ví dụ của
 - a. điều khiển sự biểu hiện của gen ở mức độ phiên mã.
 - b. một cơ chế biên tập mRNA sau phiên mã.
 - c. sự thúc đẩy dịch mã bởi các yếu tố khởi đầu dịch mã.
 - d. sự điều hòa sau dịch mã làm hoạt hóa những protein nhất định.
 - e. một cấu trúc có trong gen của sinh vật nhân thật tương quan với trình tự promoter của gen ở vi khuẩn.
16. Nếu một tế bào trứng của *Drosophila* thiếu mRNA mã hóa *bicoid*, thì ấu trùng của nó thiếu nửa thân phía đầu; thay vào đó, ở cả hai đầu là cấu trúc nửa thân sau (như ảnh chiếu qua gương). Đây là bằng chứng cho thấy sản phẩm của gen *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 ADN có trong một tế bào não của bạn là đúng?
- Phần lớn ADN mã hóa cho protein.
 - Phần lớn các gen có xu hướng được phiên mã.
 - Mỗi gen thường nằm ngay cạnh một trình tự enhancer.
 - Nhiều gen được gộp nhóm thành cụm kiểu operon.
 - Nó có ADN giống với một tế bào ở tim.
7. Quá trình biệt hóa tế bào luôn luôn liên quan đến
- sự sản xuất các protein đặc trưng mô, như actin cơ.
 - sự vận động (di chuyển) của các tế bào.
 - phiên mã của gen *myoD*.
 - mất chọn lọc một số gen nhất định trong hệ gen.
 - 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 hòa biểu hiện gen sau phiên mã?
- bổ sung thêm gốc methyl vào cytosine của ADN.
 - sự đính kết của các yếu tố phiên mã vào promoter.
 - sự cắt bỏ các intron và ghép nối các exon.
 - sự nhân lên của gen dẫn đến phát sinh ung thư.
 - sự gấp xoắn ADN để hình thành dị nhiễm sắc.
9. Trong một tế bào, lượng protein được tổng hợp dựa trên một phân tử mạch khuôn mARN phụ thuộc một phần vào
- mức độ methyl hóa của ADN.
 - tốc độ biến tính (phân giải) của mARN.
 - sự có mặt hay không của các yếu tố phiên mã.
 - số lượng intron có trong phân tử mARN.
 - các loại ribosome có trong tế bào chất.
10. Các gen tiền khối u có thể chuyển thành gen gây khối u 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 thật?
- Các gen tiền khối u bắt nguồn từ sự lây nhiễm của virus.
 - Các gen tiền khối u bình thường có vai trò giúp điều hòa sự phân chia tế bào.
 - Các gen tiền khối u là “rác” di truyền có trong hệ gen.
 - Các gen tiền khối u là các dạng đột biến của các gen bình thường.
 - Các tế bào tạo ra các gen tiền khối u khi tuổi của cơ thể tăng lên.
11. **VỀ TIẾP** Hình dưới đây minh họa năm gen (với các enhancer của chúng) từ hệ gen của một loài. Giả sử có các protein hoạt hóa 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 gen này.



- Hãy đánh dấu “X” vào các yếu tố enhancer (của tất cả các gen) mà chúng có các protein hoạt hóa ở trạng thái liên kết trong tế bào mà chỉ có gen 5 được phiên mã. Màu của (các) protein hoạt hóa 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 hóa trong một tế bào mà ở đó có các protein hoạt hóa màu xanh lục, xanh lam và vàng da cam. Gen (hoặc những gen) nào được phiên mã?
- Giả sử các gen 1, 2 và 4 mã hóa cho các protein đặc trưng cho tế bào thần kinh, trong khi các gen 3 và 5 đặc trưng cho tế bào da. Các protein hoạt hóa nào phải có mặt trong mỗi loại tế bào để đảm bảo sự phiên mã của những gen phù hợp có thể diễn ra?

Xem gợi ý trả lời Các câu hỏi tự đánh giá ở Phụ lục A.

ĐA PHƯƠNG TIỆN Thực hiện bài Kiểm tra thực hành tại trang web www.masteringbio.com

LIÊN HỆ VỚI TIẾN HÓA

12. Các trình tự ADN có thể được dùng như các “cuốn băng ghi điện tín về quá trình tiến hóa” (xem Chương 5). Các nhà khoa học phân tích hệ gen người đã rất ngạc nhiên khi tìm thấy một số vùng trong hệ gen 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 hóa 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 androgen 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 androgen. Một giả thiết cho rằng: trong những tế bào khối u này, estrogen (thường được coi là một hoocmôn sinh dục nữ) có thể hoạt hóa các gen vốn bình thường được điều khiển bởi androgen. 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 hoocmôn steroid này.)

Tìm hiểu sinh học: Dùng vở Bài tập điều tra tình huống. Hãy khám phá sự điều hòa biểu hiện của gen bởi con đường “kiểu con nhím” trong tình huống “Shh: Làm tắt con đường kiểu con nhím”.

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 lợn Guinea. Ở góc độ nào đó, dioxin hoạt động giống như một hoocmôn steroid; nó xâm nhập được vào tế bào rồi liên kết với một protein thụ thể trước khi gắn vào ADN 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?