

Từ gene đến protein



▲ Hình 17.1 Tại sao một gene sai hỏng duy nhất có thể dẫn đến kiểu hình khác biệt rõ rệt ở hươu bạch tạng?

CÁC KHÁI NIỆM THEN CHỐT

- 17.1 Gene quy định protein qua phiên mã và dịch mã
- 17.2 Phiên mã là quá trình tổng hợp RNA do DNA điều khiển: *Xem xét chi tiết hơn*
- 17.3 Tế bào sinh vật nhân thực biến đổi RNA sau phiên mã
- 17.4 Dịch mã là quá trình tổng hợp một chuỗi polypeptide do RNA điều khiển: *xem xét chi tiết hơn*
- 17.5 Đột biến điểm có thể ảnh hưởng đến cấu trúc và chức năng protein
- 17.6 Mặc dù sự biểu hiện gene ở các siêu giới sinh vật là khác nhau, nhưng khái niệm gene là thống nhất

TÓNG QUAN

Dòng thông tin di truyền

Vào năm 2006, hình ảnh một con hươu con bị bạch tạng đang nô đùa giữa đàn hươu nâu ở vùng núi miền đông nước Đức đã gây nên một làn sóng phản ứng khác nhau trong cộng đồng (Hình 17.1). Một tổ chức săn bắn động vật ở địa phương cho rằng: con hươu bạch tạng mắc “bệnh di truyền” và cần giết bỏ. Một số người khác thì cho rằng con hươu đó cần được bảo vệ bằng cách cho lai với những con hươu khác để bảo vệ vốn gene của quần thể. Trong khi, những người khác thì ủng hộ quan điểm cần chuyển con hươu đó vào vườn quốc gia để bảo vệ, vì trong môi trường sống hoang dại, con hươu này dễ bị các loài động vật ăn thịt phát hiện. Một siêu sao nhạc rock người Đức thậm chí đã tổ chức một buổi biểu diễn quyên góp tiền để làm việc di chuyển và bảo vệ con hươu này. Điều gì đã dẫn đến kiểu hình kỳ lạ của con hươu này, vốn là nguyên nhân dẫn đến những quan điểm tranh cãi khác nhau?

Ở Chương 14, chúng ta đã biết các tính trạng di truyền được quy định bởi các gene và tính trạng bạch tạng là do một allele lặn thuộc gene tổng hợp sắc tố gây nên. Các nội dung thông tin được mã hoá trong các gene biểu hiện ở dạng các trình tự nucleotide đặc thù trên phân tử DNA, tức là phân tử mang thông tin di truyền. Nhưng bằng cách nào các thông tin này có thể quy định các tính trạng của một cơ thể sinh vật? Nói cách khác, bằng cách nào mỗi gene có thể truyền đạt được thông điệp của nó? Và bằng cách nào thông điệp của nó được tế bào dịch mã thành

một tính trạng nhất định, chẳng hạn như màu tóc nâu, hay nhóm máu A, hay như trong trường hợp con hươu bạch tạng ở trên là sự thiếu hụt hoàn toàn sắc tố da? Con hươu có kiểu hình bạch tạng ở trên là do một enzyme thiết yếu cần cho sự tổng hợp sắc tố của nó bị sai hỏng; mà nguyên nhân dẫn đến protein này bị sai hỏng là do gene mã hoá enzyme mang thông tin không chính xác.

Ví dụ về hươu bạch tạng minh hoạ nội dung chính của chương này, đó là: DNA mà mỗi cá thể được di truyền từ bố, mẹ quy định các tính trạng đặc thù của nó thông qua quá trình tổng hợp protein và các phân tử RNA liên quan đến sự tổng hợp protein. Nói cách khác, protein là cầu nối giữa kiểu gene và kiểu hình. Sự biểu hiện của gene là quá trình ở đó DNA điều khiển sự tổng hợp protein (hoặc trong một số trường hợp, sản phẩm cuối cùng là các RNA). Sự biểu hiện của một gene mã hoá protein luôn gồm hai giai đoạn: phiên mã và dịch mã. Chương này đề cập đến các bước của dòng thông tin đi từ gene đến protein và giải thích tại sao các đột biến di truyền có thể ảnh hưởng đến các cơ thể sinh vật thông qua các protein của chúng. Sự biểu hiện của các gene diễn ra thông qua các quá trình tương đối giống nhau ở cả ba siêu giới sinh vật là vi khuẩn, sinh vật nhân thực và vi sinh vật cổ. Những hiểu biết về các quá trình này sẽ cho phép chúng ta nhìn lại khái niệm gene một cách thấu đáo hơn ở phần cuối của chương này.

KHÁI NIỆM

17.1

Gene quy định protein qua phiên mã và dịch mã

Trước khi tìm hiểu chi tiết bằng cách nào các gene có thể điều khiển sự tổng hợp protein, chúng ta hãy quay ngược “bánh xe lịch sử” để xem gene và protein được phát hiện như thế nào.

Bằng chứng từ các nghiên cứu về sai hỏng chuyển hoá

Vào năm 1909, bác sĩ người Anh Archibald Garrod là người đầu tiên cho rằng các gene quy định kiểu hình thông qua các enzyme xúc tác các phản ứng diễn ra trong tế bào. Garrod dự đoán rằng các triệu chứng của một

bệnh di truyền là kết quả của việc mất khả năng tổng hợp một enzyme nhất định nào đó ở người bệnh. Ông coi những bệnh như vậy là những “rối loạn chuyển hoá bẩm sinh”. Garrod đã nêu ví dụ về một bệnh di truyền được gọi là alkapton niệu (alkaptonuria); ở những người mắc bệnh này, nước tiểu có màu đen do trong thành phần có alkapton là một chất bị chuyển thành màu sẫm khi tiếp xúc với không khí. Garrod cho rằng phần lớn mọi người đều có một enzyme giúp chuyển hoá alkapton, nhưng những người bị bệnh đã được di truyền gene mất khả năng tổng hợp enzyme này.

Garrod cũng có thể là một trong những người đầu tiên nhận ra các quy luật di truyền của Mendel có thể áp dụng cho người giống như với cây đậu Hà Lan. Có thể nói nhận thức của Garrod đã đi trước thời đại, bởi vì các nghiên cứu được tiến hành sau đó hàng chục năm mới thực sự ủng hộ cho giả thiết của ông về việc mỗi gene điều khiển sự tổng hợp của một enzyme đặc thù. Các nhà hoá sinh học ngày càng tích lũy được nhiều bằng chứng cho thấy tế bào tiến hành tổng hợp và phân huỷ phân lớn các chất hữu cơ thông qua các con đường chuyển hoá, ở đó mỗi phản ứng hoá học đều được xúc tác bởi một enzyme đặc thù (xem trang 142). Một ví dụ về con đường chuyển hoá như vậy là sự tổng hợp các sắc tố quy định màu mắt ở ruồi *Drosophila* (xem Hình 15.3). Vào khoảng những năm 1930, George Beadle và Boris Ephrussi dự đoán rằng ở ruồi *Drosophila*, mỗi một thể đột biến màu mắt đều có quá trình tổng hợp sắc tố bị ức chế tại một bước đặc thù nào đó, do thiếu sự tổng hợp enzyme xúc tác bước phản ứng đó. Tuy vậy, vào thời điểm đó không có phản ứng cũng như enzyme nào có liên quan đến sự tổng hợp sắc tố quy định màu mắt ở ruồi quả được biết đến.

Các thể đột biến khuyết dưỡng ở *Neurospora*: Tim hiểu khoa học

Một bước ngoặt trong việc làm sáng tỏ mối quan hệ giữa gene và enzyme đến sau đó vài năm khi Beadle và Edward Tatum nghiên cứu ở nấm mốc *Neurospora crassa*. Trên cơ sở các phương pháp gây tạo đột biến được tìm ra từ những năm 1920, các nhà khoa học đã dùng tia X “bắn phá” các chủng *Neurospora* để tạo nên các chủng đột biến có nhu cầu dinh dưỡng khác so với kiểu dại. Các chủng nấm mốc *Neurospora* kiểu dại có nhu cầu dinh dưỡng đơn giản. Chúng có thể dễ dàng sống trong môi trường thạch (agar) được bổ sung một số muối vô cơ, đường glucose và vitamin biotin. Từ môi trường tối thiểu này, các tế bào nấm men có thể dùng các con đường chuyển hoá của chúng để tạo nên tất cả các phân tử cần cho sự sinh trưởng và phát triển của mình. Beadle và Tatum đã xác định được nhiều chủng đột biến không có khả năng sống trên môi trường tối thiểu do mất khả năng tổng hợp một hợp chất thiết yếu nào đó. Để có thể nuôi các chủng đột biến dinh dưỡng này, Beadle và Tatum phải nuôi chúng trong môi trường đủ, gồm các thành phần của môi trường tối thiểu, được bổ sung thêm 20 loại amino acid và một số chất dinh dưỡng khác nữa. Trong môi trường đủ, mọi thể đột biến đều có khả năng sống dù chúng không có khả năng tổng hợp một chất nào đó.

Để phân tích đặc điểm của các dạng sai hỏng chuyển hoá ở các chủng đột biến dinh dưỡng (thể đột biến khuyết dưỡng), Beadle và Tatum đã tiến hành lấy mẫu từ quần thể tế bào đột biến được nuôi trong môi trường đủ, rồi cho các thể đột biến vào các ống nghiệm khác nhau. Trong mỗi ống nghiệm, ngoài môi trường tối thiểu, họ cho thêm một chất dinh dưỡng nhất định. Chất dinh dưỡng bổ

sung đặc thù này cho phép nấm mốc đột biến có thể sinh trưởng được chứng tỏ sai hỏng chuyển hoá có liên quan đến chất này. Ví dụ, nếu chủng đột biến được tìm thấy có khả năng phát triển trong môi trường bổ sung amino acid arginine, thì các nhà nghiên cứu kết luận rằng thể đột biến đó bị sai hỏng trong con đường chuyển hoá tổng hợp arginine.

Beadle và Tatum sau đó tiếp tục xác định tính đặc thù của mỗi thể đột biến. **Hình 17.2** minh họa cách họ dùng các phép thử tiếp theo để phân biệt ba thể đột biến khác nhau dù chúng đều là các đột biến khuyết dưỡng về arginine. Mỗi thể đột biến này đều cần một nhóm chất khác nhau dọc theo con đường sinh tổng hợp arginine gồm ba bước. Từ kết quả thí nghiệm, các nhà nghiên cứu cho rằng các thể đột biến đã bị ức chế ở các bước khác nhau của cùng con đường chuyển hoá trong đó mỗi thể đột biến thiếu một enzyme tương ứng với bước chuyển hoá bị ức chế.

Do trong nghiên cứu của Beadle và Tatum, các sai hỏng ở các thể đột biến đều liên quan đến một gene duy nhất, nên kết quả nghiên cứu của họ đã ủng hộ cho *Giả thiết một gene - một enzyme* mà chính hai nhà khoa học này đã đưa ra. Giả thiết “một gene - một enzyme” phát biểu rằng: chức năng của một gene là điều khiển sự tổng hợp một enzyme đặc thù. Giả thiết này sau đó tiếp tục được củng cố khi ngày càng có nhiều thể đột biến được xác định thiếu một enzyme đặc thù nào đó so với các dạng kiểu dại. Năm 1958, Beadle và Tatum được trao giải thưởng Nobel về “phát hiện của họ cho thấy các gene điều khiển các sự kiện hoá học nhất định” (Trích nguyên văn từ Ủy ban Nobel).

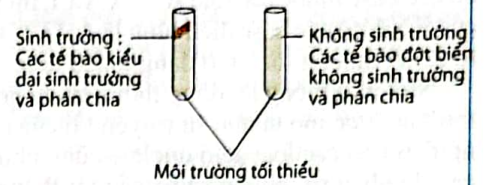
Các sản phẩm của sự biểu hiện gen: Câu chuyện còn tiếp diễn

Khi các nhà nghiên cứu ngày càng hiểu rõ hơn về protein, họ bắt đầu xem lại giả thiết một gene - một enzyme. Trước hết, không phải mọi protein đều là enzyme. Ví dụ như, keratin là một protein cấu trúc có trong thành phần lông, tóc ở động vật; hay như hormone insulin là một protein có chức năng điều hoà, đều là các protein nhưng không phải là enzyme. Do có nhiều protein không phải là enzyme nhưng vẫn là các sản phẩm của gene, nên các nhà sinh học phân tử bắt đầu nghĩ về khái niệm một gene - một protein. Tuy vậy, rất nhiều protein được cấu tạo từ hai hay nhiều chuỗi polypeptide khác nhau, mà mỗi chuỗi polypeptide lại được mã hoá bởi một gene riêng. Ví dụ như, protein vận chuyển oxygen trong máu của động vật có xương sống là hemoglobin được cấu tạo từ hai loại polypeptide được mã hoá tương ứng bởi hai gene khác nhau (xem Hình 5.21). Vì vậy, ý tưởng của Beadle và Tatum đã được phát biểu lại là *giả thiết một gene - một chuỗi polypeptide*. Mặc dù vậy, khái niệm này cũng không hoàn toàn chính xác. Thứ nhất, nhiều gene ở sinh vật nhân thực có thể đồng thời mã hoá cho nhiều chuỗi polypeptide khác nhau nhưng có quan hệ với nhau thông qua cách hoàn thiện các sản phẩm phiên mã và dịch mã khác nhau mà chúng ta sẽ đề cập đến ở phần sau của chương này. Thứ hai, một số gene mã hoá cho các phân tử RNA có chức năng quan trọng trong tế bào, mặc dù chúng không bao giờ được dịch mã thành protein. Tuy vậy, hiện nay chúng ta chủ yếu tập trung vào các gene mã hoá cho các chuỗi polypeptide. (Trong thực tế hiện nay “sản phẩm của các gen” thường được hiểu với nghĩa phổ biến là protein, chứ không phải chính xác hơn là các chuỗi polypeptide - một thực tế bạn cũng sẽ gặp trong cuốn sách này).

Hình 17.2 Tìm hiểu

Có phải các gene riêng rẽ quy định các enzyme xúc tác cho các phản ứng trong một con đường hoá sinh?

THÍ NGHIỆM Khi nghiên cứu ở *Neurospora crassa*, George Beadle và Edward Tatum tại Đại học Stanford đã phân lập được các thể đột biến cần bổ sung arginine vào môi trường sinh trưởng của chúng. Các nhà nghiên cứu thấy rằng các thể đột biến này chia làm ba nhóm, mỗi nhóm bị sai hỏng một gene khác nhau. Căn nhắc trên các dữ liệu thí nghiệm, họ dự đoán con đường sinh tổng hợp arginine liên quan đến một tiến chất trong môi trường dinh dưỡng và các phân tử trung gian là ornithine và citrulline. Thí nghiệm nổi tiếng nhất của họ được minh hoạ ở đây vừa chứng minh giả thiết một gene - một enzyme vừa xác nhận con đường tổng hợp arginine mà họ đã dự đoán. Trong thí nghiệm này, họ đã nuôi ba nhóm thể đột biến nấm mốc trong 4 điều kiện môi trường khác nhau như được minh hoạ ở phần Kết quả dưới đây. Ở đây, họ đã dùng môi trường tối thiểu (MM) làm đối chứng do trong môi trường này các tế bào kiểu dại có thể sinh trưởng, trong khi các tế bào đột biến thì không. (Xem hình minh hoạ các ống nghiệm bên phải.)



KẾT QUẢ Chủng kiểu dại có khả năng sinh trưởng trong tất cả các điều kiện thí nghiệm khác nhau, chỉ đòi hỏi môi trường tối thiểu. Trong khi đó, ba nhóm thể đột biến đều cần bổ sung những chất dinh dưỡng đặc thù cho mỗi nhóm. Ví dụ: các thể đột biến nhóm II không sinh trưởng được trong môi trường chỉ bổ sung ornithine, mà chỉ sinh trưởng trong các môi trường hoặc bổ sung citrulline hay arginine.

Điều kiện môi trường	Các nhóm <i>Neurospora crassa</i>			
	Kiểu dại	Nhóm thể đột biến I	Nhóm thể đột biến II	Nhóm thể đột biến III
Môi trường tối thiểu (MM) (Đối chứng)				
MM + ornithine				
MM + citrulline				
MM + arginine (Đối chứng)				
	Sinh trưởng trong mọi điều kiện thí nghiệm	Sinh trưởng khi có ornithine, citrulline hoặc arginine	Chỉ sinh trưởng khi có citrulline hoặc arginine	Nhất thiết phải có arginine mới có thể sinh trưởng

KẾT LUẬN Từ những yêu cầu về nguồn dinh dưỡng của các thể đột biến, Beadle và Tatum đã suy luận ra rằng mỗi nhóm thể đột biến không thể thực hiện một bước trong con đường sinh tổng hợp arginine, mà theo giả thiết là do chúng thiếu những enzyme đặc thù. Do mỗi nhóm thể đột biến bị đột biến ở một gene duy nhất, họ kết luận rằng mỗi gene bình thường quy định việc tế bào sản xuất một enzyme. Kết quả nghiên cứu này ủng hộ cho giả thiết một gene - một enzyme của họ và đồng thời cũng xác nhận con đường chuyển hoá tổng hợp arginine. (Chú ý trong phần kết quả là các thể đột biến chỉ sinh trưởng được trong các môi trường bổ sung một hợp chất hình thành sau bước sai hỏng của quá trình chuyển hoá, vì điều này mới có thể giúp khắc phục sai hỏng.)

Tiền chất	Các nhóm thể đột biến			
	Kiểu dại	Nhóm thể đột biến I (đột biến ở gene A)	Nhóm thể đột biến II (đột biến ở gene B)	Nhóm thể đột biến III (đột biến ở gene C)
Gene A →	Tiền chất	Tiền chất	Tiền chất	Tiền chất
	Enzyme A	Enzyme A	Enzyme A	Enzyme A
Gene B →	Ornithine	Ornithine	Ornithine	Ornithine
	Enzyme B	Enzyme B	Enzyme B	Enzyme B
Gene C →	Citrulline	Citrulline	Citrulline	Citrulline
	Enzyme C	Enzyme C	Enzyme C	Enzyme C
	Arginine	Arginine	Arginine	Arginine

NGUỒN G.W. Beadle and E.L. Tatum, Genetic control of biochemical reactions in *Neurospora*, *Proceedings of the National Academy of Science* 27: 499 - 506 (1941).

ĐIỀU GÌ NẾU? Giả sử kết quả thí nghiệm cho thấy các thể đột biến nhóm I chỉ sinh trưởng được trên môi trường MM bổ sung thêm hoặc ornithine hoặc arginine và các thể đột biến nhóm II sinh trưởng được trên môi trường MM được bổ sung thêm hoặc citrulline, ornithine hay arginine. Beadle và Tatum sẽ rút ra những kết luận gì về con đường chuyển hoá và những sai hỏng ở các thể đột biến thuộc nhóm I và II?

Các nguyên lý cơ bản của phiên mã và dịch mã

Gene cung cấp bản hướng dẫn để tế bào tổng hợp nên các protein đặc thù. Tuy vậy, gene không trực tiếp tạo nên protein. Cầu nối giữa DNA và sự tổng hợp protein là acid nucleic RNA. Từ Chương 5, chúng ta đã biết RNA có cấu trúc hoá học giống DNA, ngoại trừ nó chứa đường ribose thay cho đường deoxyribose, và nó mang base nitrogen loại uracil chứ không phải loại thymine (xem Hình 5.27). Vì vậy, nếu như các loại nucleotide chạy dọc mạch DNA có các base thuộc các loại A, G, C và T, thì mỗi nucleotide của RNA có các base điển hình là A, G, C và U. Một phân tử RNA thường tồn tại ở dạng mạch đơn.

Như một thông lệ, dòng thông tin từ gene đến protein thường được mô tả như sự truyền tải của các dạng “ngôn ngữ” bởi vì các loại acid nucleic cũng như protein đều là các đa phân tử (polymer) truyền tải thông tin trên cơ sở trình tự đặc thù của các đơn phân, cũng giống như cách chúng ta dùng trình tự đặc thù của các chữ cái để trao đổi thông tin trong ngôn ngữ giao tiếp hàng ngày. Trong phân tử DNA và RNA, các đơn phân là bốn loại nucleotide khác nhau về thành phần base. Các gene điển hình có chiều dài hàng trăm hoặc hàng nghìn nucleotide, mỗi gene có một trình tự base đặc thù. Mỗi chuỗi polypeptide của một phân tử protein cũng có các đơn phân sắp xếp thành một chuỗi thẳng hàng có trình tự nhất định (cấu trúc bậc 1 của protein); nhưng các đơn phân của chúng là các amino acid. Như vậy, các acid nucleic và protein mang thông tin được viết bằng hai ngôn ngữ hoá học khác nhau. Sự truyền tải thông tin từ DNA tới protein cần qua hai giai đoạn chính: phiên mã và dịch mã.

Phiên mã là quá trình tổng hợp RNA dưới sự “chỉ dẫn” của DNA. Cả hai loại acid nucleic này đều dùng ngôn ngữ hoá học giống nhau; vì vậy, thông tin được phiên mã đơn giản, hoặc được sao chép, từ phân tử này thành phân tử khác. Cụ thể, mạch DNA có thể được dùng làm khuôn để tổng hợp một mạch bổ sung mới trong sao chép DNA, cũng như nó có thể làm khuôn để lắp ráp một trình tự bổ sung của các nucleotide RNA trong phiên mã. Đối với các gene mã hoá protein, các phân tử RNA thu được là bản phiên mã “trung thực” từ bản hướng dẫn tổng hợp protein được mã hoá trong gene. Nó không khác mấy bản sao bằng điểm học tập của bạn; và cũng giống một bản phiên mã, nó có thể được gửi đi dưới dạng nhiều bản sao khác nhau. Loại phân tử RNA như vậy được gọi là **RNA thông tin (mRNA)** bởi vì nó mang thông điệp di truyền từ DNA tới bộ máy tổng hợp protein của tế bào. (Phiên mã là thuật ngữ chung cho quá trình tổng hợp mọi loại RNA trên cơ sở mạch khuôn DNA. Ở phần sau của chương này, chúng ta sẽ đề cập đến các loại RNA khác cũng được tạo ra từ phiên mã.)

Dịch mã là quá trình tổng hợp một chuỗi polypeptide diễn ra dưới sự “chỉ dẫn” của RNA. Trong giai đoạn này, có một sự thay đổi ngôn ngữ: Tế bào phải “phiên dịch” trình tự các base của một phân tử mRNA thành trình tự các amino acid của một chuỗi polypeptide. Vị trí diễn ra sự dịch mã là các **ribosome**; đó là phức hệ dạng hạt tạo điều kiện thuận lợi cho sự kết nối các amino acid theo một trật tự nhất định để hình thành nên các chuỗi polypeptide.

Phiên mã và dịch mã là các quá trình có ở mọi cơ thể sống. Từ Chương 1, chúng ta biết rằng sinh giới gồm ba Siêu giới: Vi khuẩn (Bacteria), vi sinh vật cổ (Archaea) và Sinh vật nhân thực (Eukarya). Hai siêu giới đầu được gọi chung là các sinh vật nhân sơ bởi vì tế bào của chúng

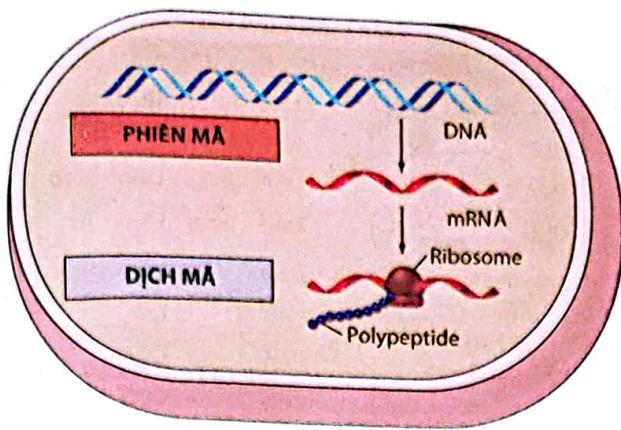
không có cấu trúc nhân được bao bọc bởi màng - vốn là đặc điểm rõ rệt của các tế bào sinh vật nhân thực. Phần lớn các nghiên cứu về phiên mã và dịch mã đến nay được thực hiện ở vi khuẩn và sinh vật nhân thực; và vì vậy, đó cũng là những nội dung chính được tập trung đề cập ở chương này. Mặc dù những hiểu biết về các quá trình này ở siêu giới sinh vật cổ còn hạn chế, nhưng ở phần cuối chương chúng ta cũng sẽ thảo luận về một số khía cạnh của sự biểu hiện gene ở siêu giới sinh vật này.

Các nguyên lý động học cơ bản của phiên mã và dịch mã là giống nhau ở vi khuẩn và sinh vật nhân thực, nhưng có một đặc điểm khác biệt quan trọng trong dòng thông tin di truyền ở trong các tế bào. Do vi khuẩn không có nhân, nên DNA của vi khuẩn không bị tách biệt hoàn toàn về không gian với ribosome cũng như với các thành phần khác của bộ máy tổng hợp protein (**Hình 17.3a**). Như bạn sẽ thấy ở phần sau, do không có sự tách biệt rõ ràng về không gian, nên ở vi khuẩn quá trình dịch mã một phân tử mRNA có thể bắt đầu ngay cả khi sự tổng hợp phân tử mRNA đó vẫn đang diễn ra. Ngược lại, ở các tế bào sinh vật nhân thực, màng nhân tách biệt hoàn toàn hai quá trình phiên mã và dịch mã về không gian và thời gian (**Hình 17.3b**). Cụ thể, phiên mã diễn ra trong nhân, rồi mRNA được chuyển ra tế bào chất; ở đó nó được dùng làm khuôn để dịch mã. Tuy vậy, trước khi mRNA rời khỏi nhân, bản phiên mã RNA ở sinh vật nhân thực từ các gene mã hoá protein thường được biến đổi qua một số bước để hình thành nên phân tử mRNA cuối cùng hoàn thiện về chức năng. Sự phiên mã một gene mã hoá protein ở sinh vật nhân thực ban đầu tạo ra một phân tử **tiền-mRNA**; phân tử này trải qua quá trình chỉnh sửa để hình thành nên phân tử mRNA hoàn thiện. Các bản phiên mã RNA đầu tiên được hình thành từ mỗi gene, bao gồm cả các gene chỉ mã hoá cho các loại RNA mà không được dịch mã thành protein, được gọi chung là các bản **phiên mã sơ cấp**.

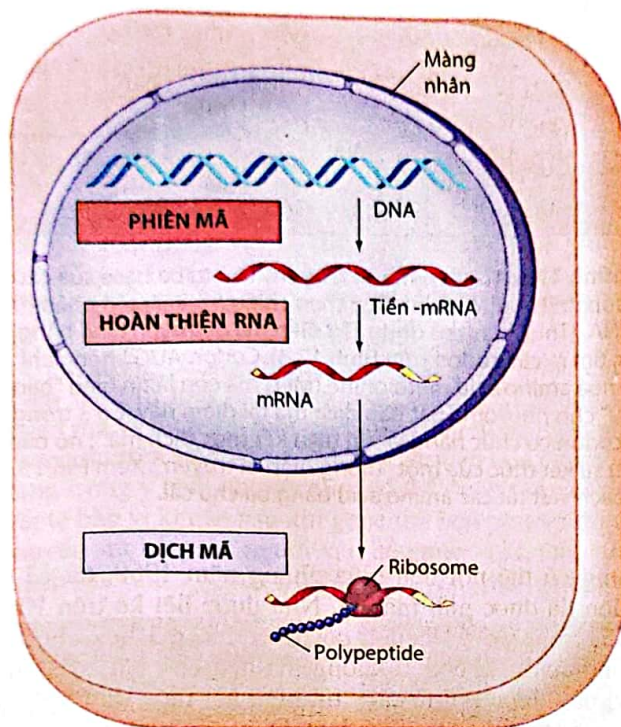
Có thể tóm tắt sự phiên mã và dịch mã như sau: các gene “lập trình” sự tổng hợp protein thông qua các thông điệp di truyền ở dạng RNA thông tin. Có thể hiểu theo cách khác là các tế bào được chỉ phối bởi một chuỗi lệnh ở cấp phân tử theo dòng thông tin di truyền có hướng là: DNA → RNA → protein. Khái niệm này được Francis Crick đưa ra lần đầu tiên vào năm 1956 và được gọi là “*nguyên lý trung tâm*”. Khái niệm này đã tồn tại như thế nào qua thời gian? Vào những năm 1970, các nhà khoa học đã rất ngạc nhiên khi phát hiện ra rằng một số phân tử RNA có thể làm khuôn để tổng hợp DNA thông qua một quá trình mà chúng ta sẽ đề cập ở Chương 19. Tuy vậy, cơ chế ngoại lệ này không hề phủ nhận khái niệm chung là dòng thông tin di truyền chủ yếu đi từ DNA tới RNA rồi tới protein. Ở phần tiếp theo, chúng ta sẽ thảo luận về nội dung bằng cách nào bản hướng dẫn cách lắp ráp các amino acid theo một trật tự đặc thù trong chuỗi polypeptide được mã hoá trong các acid nucleic.

Mã di truyền

Khi các nhà sinh học bắt đầu nghi ngờ bản hướng dẫn tổng hợp protein được ghi trong các phân tử DNA, họ nhận ra một vấn đề: Chỉ có 4 loại base trong các nucleotide để xác định cho 20 loại amino acid. Do đó, mã di truyền không thể ở dạng ngôn ngữ kiểu tượng hình như tiếng Trung Quốc được, nghĩa là mỗi ký tự tương ứng với một từ riêng. Vậy, bao nhiêu base trong các nucleotide thì tương ứng với một amino acid?



(a) **Tế bào vi khuẩn.** Trong tế bào vi khuẩn, do thiếu nhân, mRNA được tạo ra từ phiên mã được dùng ngay để dịch mã mà không cần biến đổi gì thêm.



(b) **Tế bào sinh vật nhân thực.** Nhân tế bào tạo ra không gian tách biệt cho phiên mã. Bản phiên mã RNA đầu tiên, gọi là tiền-mRNA, được biến đổi qua một số bước trước khi rời nhân ở dạng mRNA hoàn thiện.

▲ **Hình 17.3 Tổng quan: vai trò của phiên mã và dịch mã trong dòng thông tin di truyền.** Trong tế bào, dòng thông tin di truyền đi từ DNA đến RNA rồi đến protein. Hai giai đoạn chính của dòng thông tin này là phiên mã và dịch mã. Hai hình ảnh thu gọn ở trên, (a) và (b), phản ánh một số đặc điểm của các quá trình phiên mã và dịch mã diễn ra ở vi khuẩn và sinh vật nhân thực được đề cập trong chương này.

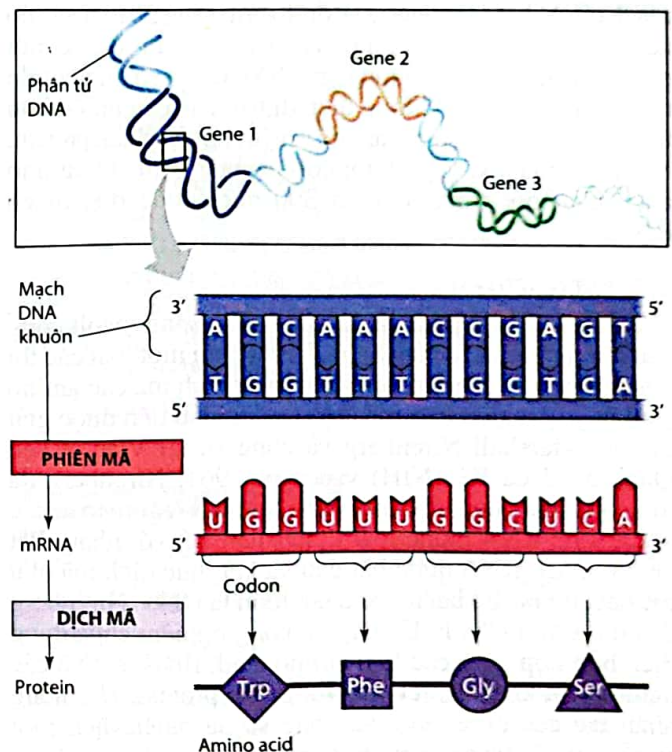
Codon: Bộ ba của các base

Nếu mỗi base nucleotide được dịch mã thành một amino acid, thì chỉ có nhiều nhất 4 amino acid được xác định. Thế còn nếu mã di truyền là mã bộ hai thì sao? Chẳng hạn, trình tự hai base AG xác định một amino acid, còn trình tự base GT xác định một amino acid khác. Do ở mỗi vị trí, có 4 khả năng lựa chọn các base nucleotide khác nhau, nên chúng ta sẽ có tối đa 16 (tức là 4^2) khả năng tổ

hợp; điều này cho thấy mã bộ hai không đủ để mã hoá cho tất cả 20 amino acid.

Các bộ ba của các base nucleotide là các đơn vị nhỏ nhất, có chiều dài đồng đều có thể mã hoá cho tất cả các amino acid. Nếu mỗi cách sắp xếp của 3 base kế tiếp nhau xác định một amino acid, thì chúng ta sẽ có 64 (tức là 4^3) khả năng mã hoá; số lượng này thừa đủ để xác định tất cả các amino acid. Trên cơ sở đó, các số liệu thí nghiệm sau này cũng đã xác nhận rằng: dòng thông tin đi từ gene đến protein dựa trên **mã bộ ba**; nói cách khác, bản hướng dẫn tổng hợp một chuỗi polypeptide được viết trên DNA là một chuỗi những "từ" gồm 3 nucleotide và có đặc điểm không gối lên nhau. Ví dụ, bộ ba các base AGT tại một vị trí nhất định trên mạch DNA sẽ dẫn đến sự lắp ráp một amino acid serine tại vị trí tương ứng trên chuỗi polypeptide được tạo ra.

Trong quá trình phiên mã, các gene xác định trình tự các base nằm dọc chiều dài phân tử mRNA (**Hình 17.4**). Trong phạm vi mỗi gene, chỉ một trong hai mạch DNA được phiên mã. Mạch này được gọi là **mạch khuôn** bởi vì nó cung cấp kiểu mẫu, hay khuôn mẫu, cho sự lắp ráp các nucleotide trên bản phiên mã RNA. Một mạch DNA thường làm khuôn cho một số hoặc nhiều gene nằm dọc theo phân tử DNA; trong khi đó, mạch bổ sung với nó có thể làm khuôn cho sự phiên mã của những gene khác.



▲ **Hình 17.4 Mã bộ ba.** Với mỗi gene, chỉ một trong hai mạch DNA được dùng làm khuôn để phiên mã. Giống như trong sao chép DNA, nguyên tắc bắt cặp giữa các base nucleotide cũng được dùng trong phiên mã, chỉ thay thế thymine (T) trong DNA bằng uracil (U) trong RNA. Mỗi codon (bộ ba) xác định một amino acid được bổ sung vào chuỗi polypeptide đang kéo dài. Phân tử mRNA được dịch mã theo chiều 5' → 3'.

Điều đáng lưu ý là trong phạm vi mỗi gene nhất định, luôn chỉ có một mạch DNA được làm khuôn để phiên mã.

Một phân tử mRNA chỉ có trình tự bổ sung với mạch làm khuôn DNA theo nguyên tắc bắt cặp của các base, chứ không giống hết mạch làm khuôn này. Sự bắt cặp giữa các base là giống nhau trong sao chép DNA và phiên mã, chỉ có đặc điểm khác là U thay thế cho T là thành phần base của RNA; ngoài ra các nucleotide của RNA mang thành phần đường là ribose thay cho deoxyribose trong phân tử DNA. Giống với mạch DNA mới, phân tử RNA được tổng hợp theo chiều đối song song với mạch DNA làm khuôn. (Xem các khái niệm về “đối song song” và “chiều 5' → 3'” của chuỗi acid nucleic trên Hình 16.7). Ví dụ như, trình tự ba base ACC đọc phân tử DNA (viết là 3'-ACC-5') làm khuôn tổng hợp nên trình tự 5'-UGG-3' trên phân tử mRNA. Mỗi bộ ba các base của phân tử mRNA được gọi là **codon** (bộ ba); và theo thói quen, chúng thường được viết theo chiều 5' → 3'. Trong ví dụ trên đây, UGG là codon mã hoá cho amino acid tryptophan (viết tắt là Trp). Thuật ngữ *codon* trong thực tế cũng được dùng để chỉ bộ ba các base thuộc mạch không làm khuôn trên phân tử DNA. Những codon này có trình tự các nucleotide bổ sung với mạch DNA làm khuôn, và vì vậy sẽ giống với trình tự các nucleotide trên mRNA, trừ việc U được thay thế bằng T. (Vì lý do này, mạch DNA không làm khuôn lại được gọi là “mạch mã hoá”).

Trong quá trình dịch mã, trình tự các codon đọc phân tử mRNA được giải mã, hay dịch mã, thành trình tự các amino acid từ đó hình thành nên chuỗi polypeptide. Các codon được bộ máy dịch mã đọc theo chiều 5' → 3' của mạch mRNA. Mỗi codon xác định một trong 20 loại amino acid được lắp ráp vào đúng vị trí tương ứng dọc chuỗi polypeptide. Do các codon là mã bộ ba, nên số nucleotide cần để mã hoá một “thông điệp di truyền” cần nhiều hơn ít nhất ba lần so với số các amino acid trong sản phẩm protein. Ví dụ, để mã hoá một chuỗi polypeptide gồm 100 amino acid, cần một trình tự gồm 300 nucleotide dọc mạch RNA.

Giải mã di truyền

Các nhà sinh học phân tử đã giải mã sự sống thành công vào những năm đầu của thập kỷ 1960, khi một loạt các thí nghiệm hợp lý đã giúp làm sáng tỏ sự dịch mã các amino acid từ mỗi codon trên mRNA. Codon đầu tiên được giải mã bởi Marshall Nirenberg và cộng sự tại Viện Y học Quốc gia Hoa Kỳ (NIH) vào năm 1961. Nirenberg đã tổng hợp nhân tạo được một phân tử mRNA gồm toàn các nucleotide RNA thuộc loại uracil liên kết với nhau. Bất kể khi mạch RNA được bắt đầu và kết thúc dịch mã như thế nào, thì mã bộ ba lặp lại cũng luôn là UUU. Nirenberg đã cho phân tử “poly U” này vào ống nghiệm chứa dung dịch hỗn hợp gồm các loại amino acid, ribosome và các thành phần khác cần cho sự tổng hợp protein. Hệ thống nhân tạo của Nirenberg và cộng sự đã phiên dịch một chuỗi poly-U thành một chuỗi polypeptide chỉ gồm toàn các amino acid phenylalanine (Phe) kết thành chuỗi liên tiếp, còn được gọi là chuỗi polyphenylalanine. Bằng cách đó, Nirenberg đã xác định được codon UUU trên phân tử mRNA xác định amino acid phenylalanine. Ngay sau đó, các amino acid được xác định bằng các codon AAA, GGG và CCC cũng đã được xác định.

Mặc dù phải áp dụng một số kỹ thuật phức tạp hơn mới có thể giải mã các codon khác, như AUA và CGA;

		Base mRNA thứ hai					
Base mRNA thứ nhất (đầu 5' của codon)		U	C	A	G		Base mRNA thứ ba (đầu 3' của codon)
		UUU	UCU	UAU	UGU	U	
U		Phe	UCC	UAC	UGC	C	
			UCA	UAA	UGA	A	
		Leu	UCG	UAG	UGG	G	
				Stop	Stop		
C		CUU	CCU	CAU	CGU	U	
		Leu	CCC	CAC	CGC	C	
			CCA	CAA	CGA	A	
			CCG	CAG	CGG	G	
A		AUU	ACU	AAU	AGU	U	
		Ile	ACC	AAC	AGC	C	
			ACA	AAA	AGA	A	
			ACG	AAG	AGG	G	
G		AUG	Met or start				
		GUU	GCU	GAU	GGU	U	
		Val	GCC	GAC	GGC	C	
			GCA	GAA	GGA	A	
			GCG	GAG	GGG	G	

▲ **Hình 17.5 Từ điển mã di truyền.** Thứ tự ba base của các codon mRNA được minh hoạ theo chiều 5' → 3' trên phân tử mRNA. (Thực hành sử dụng “Từ điển mã di truyền này” bằng việc tìm ra các codon trên Hình 17.4). Codon AUG không chỉ mã hoá amino acid methionine (Met) mà còn là tín hiệu “báo hiệu” cho ribosome bắt đầu dịch mã tại điểm này. Có 3 trong 64 codon có chức năng là “tín hiệu kết thúc dịch mã”; nó báo hiệu sự kết thúc của một “thông điệp di truyền”. Xem Hình 5.17 về cách viết tắt các amino acid bằng ba chữ cái.

nhưng có thể nói đến giữa những năm 1960, tất cả 64 codon đã được giải mã hết. Như được liệt kê trên **Hình 17.5**, trong số 64 codon có 61 codon mã hoá cho các amino acid. Ba codon không mã hoá cho bất cứ amino acid nào được gọi là các “tín hiệu kết thúc dịch mã”; ở đó, quá trình dịch mã kết thúc. Điều đáng lưu ý là codon AUG có hai chức năng: nó vừa mã hoá cho amino acid methionine (Met), vừa là tín hiệu “bắt đầu dịch mã”. Điều này có nghĩa là, các thông điệp di truyền trên phân tử mRNA luôn được bắt đầu từ codon AUG (trừ một số ngoại lệ); nói cách khác, đây cũng chính là “tín hiệu” thông báo cho bộ máy dịch mã bắt đầu quá trình dịch mã mRNA. (Do AUG đồng thời mã hoá cho methionine, nên tất cả các chuỗi polypeptide đều bắt đầu bằng amino acid này khi chúng được tổng hợp. Tuy nhiên, sau đó một enzyme có thể cắt bỏ amino acid khởi đầu này).

Có một đặc điểm cần chú ý trên Hình 17.5 là mã di truyền có tính thoái hoá, nhưng luôn đặc hiệu. Cụ thể như, mặc dù các mã bộ ba GAA và GAG có thể đồng thời mã hoá cho acid glutamic (tính thoái hoá), nhưng không có bất kỳ mã bộ ba nào đồng thời mã hoá cho hai amino acid trở lên (tính đặc hiệu). Ngoài ra, tính thoái hoá của mã bộ ba cũng không phải là ngẫu nhiên. Trong nhiều trường hợp, các codon khác nhau có cùng nghĩa (mã hoá cho cùng một loại amino acid), chỉ khác nhau về base thứ ba trong bộ ba nucleotide của chúng. Ở phần sau của chương này, chúng ta sẽ thấy ưu điểm của tính thoái hoá của mã di truyền trong các quá trình biểu hiện các gene.

Để có thể hiểu được một thông điệp hay một câu được viết theo một ngôn ngữ nào đó thì chúng ta phải đọc được các ký hiệu của ngôn ngữ đó khi chúng được xếp theo những nhóm nhất định; nói cách khác là trong một **khung đọc đúng**. Hãy xem câu nói sau: “con chó bắt con mèo”. Nếu sự xếp nhóm của các chữ trong câu này bắt đầu từ một vị trí sai, thì câu sẽ trở nên vô nghĩa; chẳng hạn như “onc hób ắt onm ềo”. Khung đọc cũng có vai trò quan trọng như vậy trong ngôn ngữ phân tử của tế bào. Chẳng hạn như đoạn polypeptide ngắn trên Hình 17.4 sẽ chỉ được tạo ra chính xác một khi các nucleotide trên phân tử mRNA được đọc từ trái qua phải (chiều 5' → 3') đúng theo từng nhóm 3 ký tự là **UGG UUU GGC UCA**. Mặc dù thông điệp di truyền được viết liên tục (không có khoảng cách) giữa các mã bộ ba, nhưng bộ máy tổng hợp protein của tế bào đọc thông điệp đó như một chuỗi các từ gồm ba chữ cái không chồng gối lên nhau. Thông điệp di truyền *không* được đọc theo kiểu các codon gối lên nhau, chẳng hạn như **UGGUUU**; trong trường hợp mã gối lên nhau, nghĩa của thông điệp sẽ thay đổi.

Sự tiến hoá của mã di truyền

Mã di truyền có tính phổ biến, nghĩa là giống nhau ở tất cả các loài từ các vi khuẩn đơn bào đơn giản nhất cho đến các loài động vật và thực vật có cấu trúc phức tạp nhất. Chẳng hạn như, mã bộ ba CCG trên phân tử mRNA được dịch mã thành amino acid proline ở mọi loài sinh vật đã từng nghiên cứu. Nhờ tính phổ biến của mã di truyền, trong phòng thí nghiệm, các gene được chuyển (biến nạp) từ loài này sang loài khác nhìn chung được phiên mã và dịch mã một cách hiệu quả đáng ngạc nhiên, như ví dụ trên **Hình 17.6**! Một số protein của người được dùng trong y học, như insulin, có thể được sản xuất bằng các tế bào vi khuẩn sau khi gene mã hoá protein đó được chuyển từ hệ gene người vào hệ gene vi khuẩn. Những thành tựu như vậy của kỹ thuật chuyển gene đã tạo ra sự

phát triển mạnh mẽ của công nghệ sinh học trong những năm gần đây (xem Chương 20).

Tuy vậy, có một số ngoại lệ so với tính phổ biến chung của mã di truyền. Ở những trường hợp này, hệ thống dịch mã đọc các mã bộ ba với nghĩa thay đổi chút ít so với các mã bộ ba tiêu chuẩn. Những thay đổi nhỏ này đã được tìm thấy ở một số loài sinh vật nhân thực đơn bào và trong hệ gene tế bào chất (ty thể và lạp thể) của một số loài. Ngoài ra, cũng có những ngoại lệ liên quan đến việc một mã bộ ba kết thúc được dịch mã thành một trong hai loại amino acid hiếm vốn không thấy có ở phần lớn các loài. Một trong những amino acid hiếm như vậy (pyrrolysine) cho đến nay mới chỉ gặp ở siêu giới vi sinh vật cổ (Archaea); trong khi đó, amino acid hiếm thứ hai (selenocysteine) được tìm thấy trong protein của vi khuẩn và thậm chí ở một số enzyme của người. Mặc dù có ngoại lệ, nhưng có thể nói tính phổ biến của mã di truyền là rõ ràng. Một ngôn ngữ được mọi hệ thống sống sử dụng chung là bằng chứng cho thấy nó xuất hiện ngay từ giai đoạn sớm của quá trình tiến hoá. Nói cách khác, ngôn ngữ này có mặt đủ sớm trong tổ tiên chung của mọi sinh vật còn tồn tại đến ngày nay. Ngôn ngữ di truyền được dùng chung đồng thời là một bằng chứng gợi nhớ về mối quan hệ họ hàng giữa mọi dạng sống trên Trái Đất.

KIỂM TRA KHÁI NIỆM 17.1

1. Bạn mong đợi một chuỗi polypeptide do một đoạn mRNA dài 30 nucleotide G (poly-G) mã hoá như thế nào?
2. **HÃY VẼ** Mạch khuôn của một gene chứa trình tự nucleotide 3'-TTCAGTCGT-5'. Hãy vẽ mạch không làm khuôn và trình tự mRNA, chỉ rõ các đầu 5' và 3'. Hãy so sánh trình tự nucleotide của hai mạch vừa được vẽ.
3. **ĐIỀU GÌ NẾU?** Giả sử mạch không làm khuôn ở câu 2 được dùng để phiên mã thay cho mạch làm khuôn bình thường. Hãy vẽ trình tự mRNA và trình tự các amino acid trên chuỗi polypeptide được dịch mã dựa vào Hình 17.5. (Lưu ý các đầu 5' và 3'). Dự đoán protein được tạo ra từ mạch không làm khuôn sẽ biểu hiện chức năng thế nào so với protein thông thường.

Câu trả lời có trong Phụ lục A.

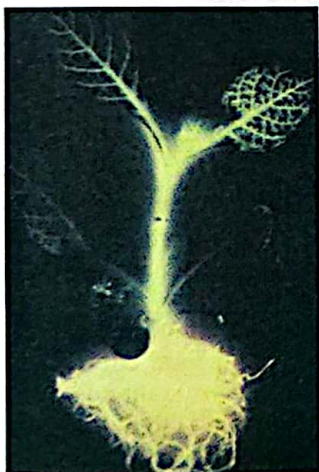
KHÁI NIỆM 17.2

Phiên mã là quá trình tổng hợp RNA do DNA điều khiển: Xem xét chi tiết hơn

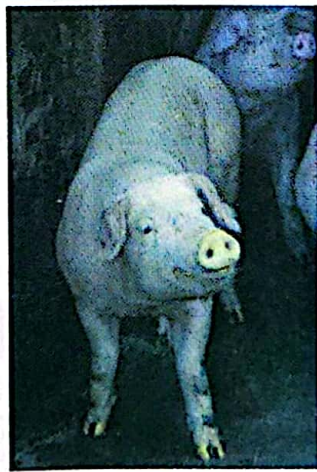
Bây giờ chúng ta sẽ đề cập đến tính logic về khía cạnh ngôn ngữ và ý nghĩa tiến hoá của mã di truyền. Trước tiên, chúng ta sẽ xem chi tiết hơn các bước của phiên mã, giai đoạn thứ nhất trong quá trình biểu hiện của các gene mã hoá protein.

Các thành phần phân tử của phiên mã

RNA thông tin, phân tử mang thông tin từ DNA tới bộ máy tổng hợp protein của tế bào, được phiên mã từ mạch làm khuôn của một gene. Một enzyme được gọi là **RNA polymerase** có thể tách hai mạch DNA của chuỗi xoắn



(a) Cây thuốc lá biểu hiện gene của côn trùng. Màu vàng của cây được tạo ra bởi một phản ứng hoá học được xúc tác bởi một enzyme do gene của côn trùng mã hoá.



(b) Lợn biểu hiện gene của sữa. Một gene mã hoá protein phát huỳnh quang được chuyển từ sữa vào trứng lợn đã thụ tinh. Một trứng như vậy đã phát triển thành lợn phát huỳnh quang.

▲ **Hình 17.6 Sự biểu hiện gene ở các loài khác nhau.** Do các loài sinh vật khác nhau sử dụng chung mã di truyền, nên một loài có thể được “lập trình” để sản xuất một loại protein vốn trong tự nhiên chỉ có đặc thù ở một loài thứ hai bằng cách chuyển DNA từ loài thứ hai vào loài thứ nhất.

kép và lắp ráp các nucleotide RNA dọc theo mạch DNA làm khuôn dựa trên nguyên tắc bắt cặp giữa các base nucleotide (Hình 17.7). Giống với DNA polymerase trong sao chép DNA, RNA polymerase chỉ lắp ráp được các nucleotide vào chuỗi polynucleotide đang kéo dài theo chiều $5' \rightarrow 3'$. Tuy vậy, không giống DNA polymerase, RNA polymerase có thể khởi đầu sự tổng hợp chuỗi polynucleotide RNA mà không cần một đoạn mồi sẵn có.

Các đoạn trình tự nucleotide đặc thù trên phân tử DNA xác định vị trí mà quá trình phiên mã một gene được bắt đầu và kết thúc. Đoạn trình tự mà ở đó các enzyme RNA polymerase đính kết vào DNA và khởi đầu sự phiên mã được gọi là **promoter** (hay **vùng khởi động**); ở vi khuẩn, trình tự làm tín hiệu kết thúc sự phiên mã được gọi là **terminator** (hay **tín hiệu kết thúc**). (Sự kết thúc phiên mã ở sinh vật nhân thực diễn ra theo một cơ chế khác sẽ được đề cập sau). Các nhà sinh học phân tử thường xem chiều phiên mã của một gene là “xuôi dòng”, trong khi chiều ngược lại được gọi là “ngược dòng”. Những thuật ngữ này còn được dùng để mô tả các vị trí của các trình tự nucleotide trên các phân tử DNA và RNA. Vì

vậy, trên DNA trình tự promoter của một gene luôn nằm ngược dòng so với terminator tương ứng của nó. Đoạn DNA được dùng làm khuôn để phiên mã thành một phân tử RNA được gọi là một **đơn vị phiên mã**.

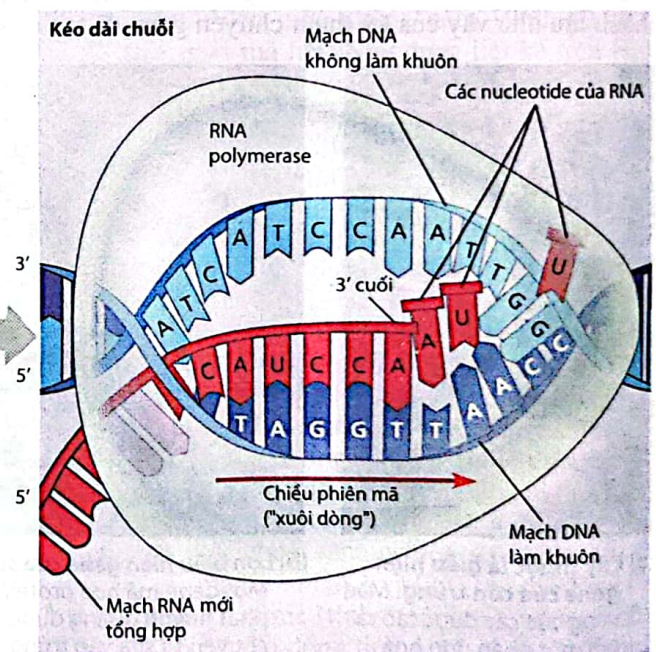
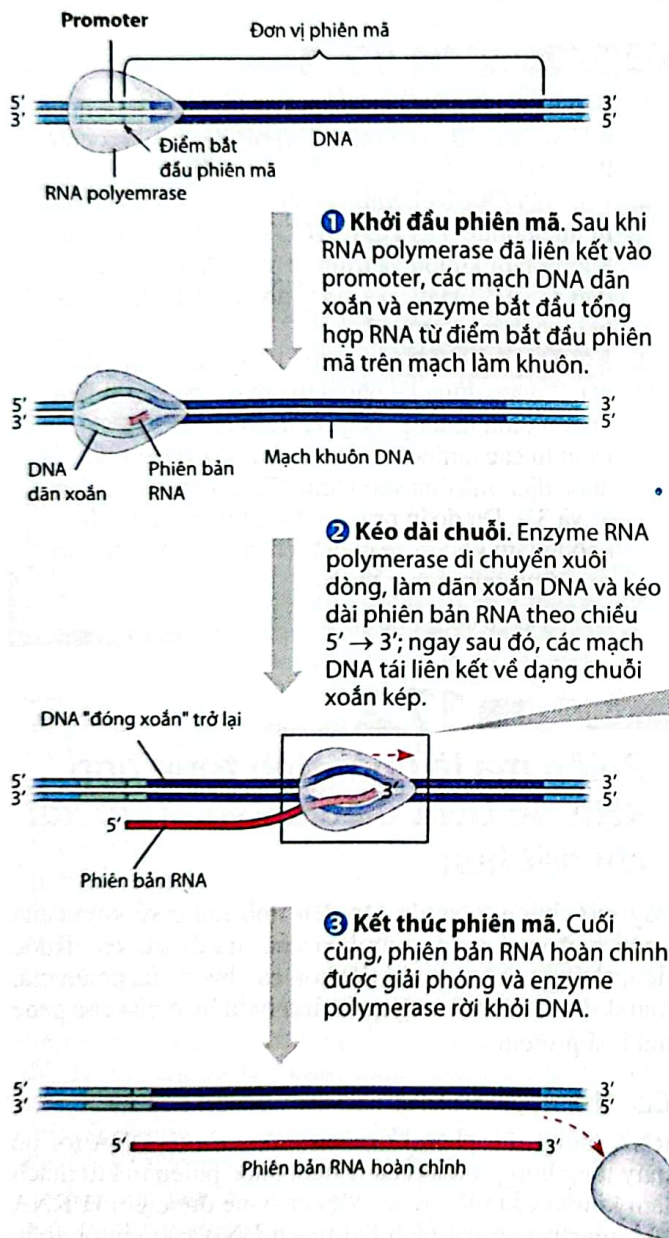
Vi khuẩn có một loại RNA polymerase duy nhất không chỉ xúc tác tổng hợp mRNA mà còn xúc tác tổng hợp các loại RNA khác, bao gồm cả các RNA là thành phần bộ máy tổng hợp protein như RNA ribosome. Ngược lại, các tế bào sinh vật nhân thực có ít nhất ba loại RNA polymerase khác nhau có trong nhân tế bào. Một loại được dùng trong tổng hợp mRNA được gọi là RNA polymerase II. Các RNA polymerase khác được dùng để phiên mã các gene mã hoá cho RNA nhưng không được dịch mã thành protein. Trong phần phiên mã được đề cập sau đây, chúng ta sẽ nêu trước tiên những đặc điểm chung trong phiên mã ở vi khuẩn và sinh vật nhân thực, sau đó sẽ mô tả một số đặc điểm khác nhau cơ bản nhất.

Tổng hợp RNA

Như được mô tả trên Hình 17.7, ba giai đoạn của quá trình phiên mã bao gồm khởi đầu phiên mã, kéo dài chuỗi RNA và kết thúc phiên mã. Xem kỹ Hình 17.7 để làm quen với các khái niệm và các giai đoạn cơ bản của một quá trình phiên mã.

Sự liên kết của RNA polymerase và sự khởi đầu phiên mã

Vùng khởi động (promoter) của một gene bao gồm điểm bắt đầu phiên mã (tức là nucleotide ở đó sự tổng hợp RNA thực sự bắt đầu) và phần mở rộng thường nằm ngược dòng hàng chục nucleotide kể từ điểm bắt đầu phiên mã. Ngoài



▲ **Hình 17.7 Các giai đoạn phiên mã: khởi đầu phiên mã, kéo dài chuỗi và kết thúc phiên mã.** Hình mô tả các giai đoạn phiên mã ở đây là giống nhau ở cả vi khuẩn và sinh vật nhân thực; tuy vậy, chi tiết giai đoạn kết thúc phiên mã là khác nhau ở hai siêu giới (xem mô tả trong bài). Ngoài ra, ở vi khuẩn, phiên bản RNA có thể dùng ngay để dịch mã như một phân tử mRNA hoàn thiện; trong khi đó, ở sinh vật nhân thực, RNA thường phải trải qua quá trình hoàn thiện trước khi có thể được dùng làm khuôn để dịch mã.

chức năng là vị trí liên kết của RNA polymerase và xác định điểm bắt đầu phiên mã, promoter còn có vai trò xác định mạch nào trong hai mạch của chuỗi xoắn kép DNA được dùng làm khuôn.

Một số phần nhất định của promoter có vai trò đặc biệt quan trọng đối với sự liên kết của RNA polymerase vào mạch khuôn DNA. Ở vi khuẩn, bản thân enzyme RNA polymerase có khả năng nhận ra và liên kết vào promoter. Ở sinh vật nhân thực, một nhóm gồm nhiều protein gọi là các **yếu tố phiên mã** điều hoà việc liên kết của RNA polymerase vào promoter và khởi đầu phiên mã của các gene. Từ Chương 16, chúng ta nhớ rằng DNA trong nhiễm sắc thể ở sinh vật nhân thực được kết hợp với histone và một số protein khác tạo thành chất nhiễm sắc. Vai trò của các protein này trong việc xác định khả năng tiếp cận của DNA với các yếu tố phiên mã sẽ được chúng ta đề cập ở Chương 18. Chỉ khi một số yếu tố phiên mã nhất định đã liên kết vào promoter, DNA polymerase mới có thể liên kết vào nó. Toàn bộ phân phức hệ gồm các yếu tố phiên mã và RNA polymerase II đã liên kết vào promoter được gọi là **phức hệ khởi đầu phiên mã**. **Hình 17.8** mô tả vai trò của các yếu tố phiên mã và một trình tự DNA thiết yếu thuộc promoter được gọi là **hộp TATA** trong quá trình hình thành phức hệ khởi đầu phiên mã ở một promoter của sinh vật nhân thực.

Sự tương tác giữa RNA polymerase II với các yếu tố phiên mã là một ví dụ điển hình về tầm quan trọng của tương tác protein - protein trong điều hoà phiên mã ở sinh vật nhân thực. Một khi enzyme polymerase đã liên kết ổn định với trình tự DNA tại promoter, hai mạch DNA tại đó sẽ dần xoắn, và enzyme sẽ bắt đầu sự phiên mã dựa trên mạch làm khuôn.

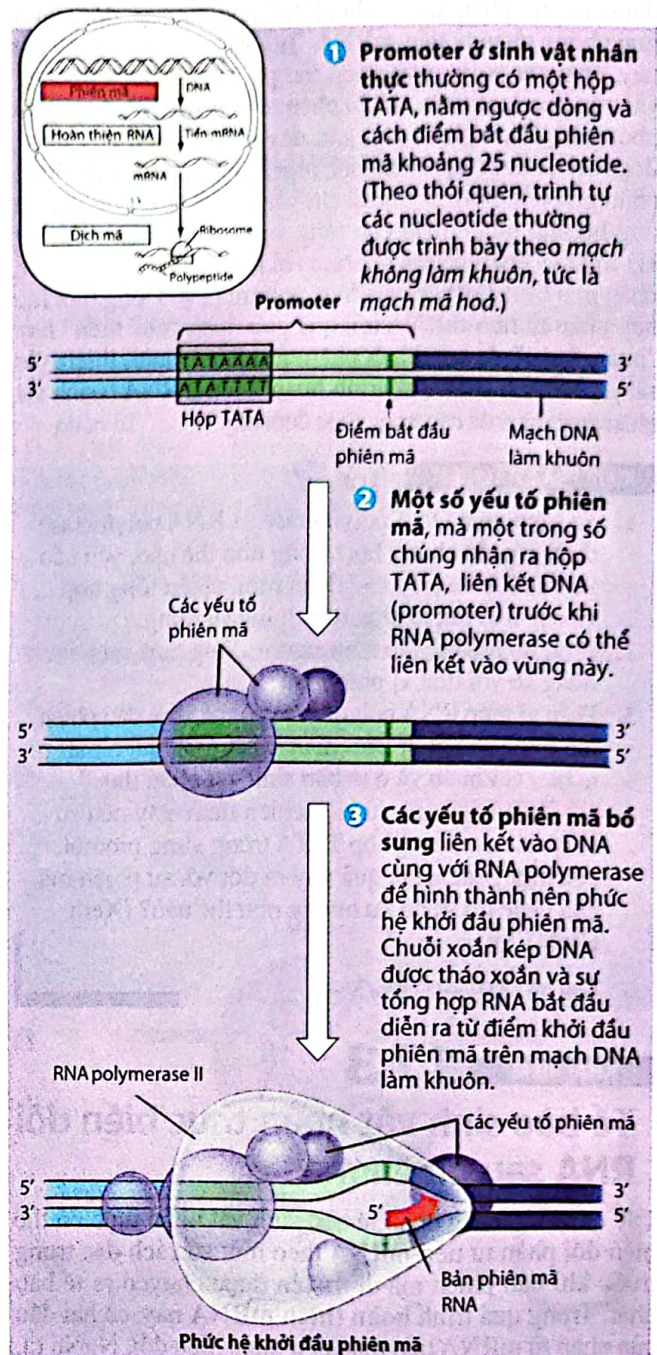
Kéo dài mạch RNA

Khi RNA polymerase di chuyển dọc mạch DNA khuôn, nó tiếp tục tháo xoắn chuỗi xoắn kép và vào mỗi thời điểm nó làm lộ ra một đoạn dài khoảng 10 - 20 base DNA để các base RNA có thể tiến hành bắt cặp (xem Hình 17.7). Enzyme này lần lượt bổ sung các nucleotide vào phía đầu 3' của phân tử RNA đang kéo dài khi nó di chuyển dọc chuỗi xoắn kép. Cùng với việc bộ máy tổng hợp RNA tiến về phía trước, phân tử RNA mới tổng hợp sẽ tách khỏi mạch khuôn DNA, đồng thời chuỗi xoắn kép DNA hình thành trở lại. Ở sinh vật nhân thực, quá trình phiên mã diễn ra với tốc độ khoảng 40 nucleotide mỗi giây.

Sự phiên mã của mỗi gene đơn lẻ có thể được đồng thời xúc tác bởi nhiều enzyme RNA polymerase cùng lúc (có thể tưởng tượng giống như nhiều chiếc xe tải nối đuôi nhau thành một đoàn dài). Từ mỗi phân tử enzyme RNA polymerase, một mạch RNA đang kéo dài "chui" ra với chiều dài tương ứng với khoảng cách mà enzyme RNA polymerase đã trượt dọc trên mạch khuôn DNA kể từ điểm khởi đầu phiên mã (xem các phân tử mRNA trên Hình 17.24). Sự liên kết đồng thời của nhiều phân tử polymerase với mạch khuôn của một gene giúp tăng lượng mRNA; qua đó, tế bào có thể tổng hợp được một lượng lớn protein mà gene đó mã hoá.

Kết thúc phiên mã

Cơ chế kết thúc phiên mã ở vi khuẩn và ở sinh vật nhân thực có sự khác nhau. Ở vi khuẩn, phiên mã vượt qua một



▲ Hình 17.8 Sự khởi đầu phiên mã ở promoter của sinh vật nhân thực. Trong tế bào sinh vật nhân thực, các protein được gọi là các yếu tố phiên mã điều hoà sự khởi đầu phiên mã của enzyme RNA polymerase II.

? Giải thích sự tương tác giữa RNA polymerase với promoter sẽ có sai khác như thế nào nếu hình trên mô tả sự khởi đầu phiên mã ở vi khuẩn.

trình tự kết thúc trên mạch khuôn DNA. Trình tự kết thúc đã được phiên mã trên mạch RNA hoạt động như tín hiệu kết thúc phiên mã làm tách enzyme polymerase khỏi DNA đồng thời giải phóng bản phiên mã, phân tử này ngay lập tức được dùng như mRNA hoàn chỉnh để dịch mã. Ở sinh vật nhân thực, RNA polymerase II phiên mã một trình tự trên DNA được gọi là trình tự gắn đuôi polyA; trình tự này thường mã hoá cho một tín hiệu gắn đuôi polyA (là AAUAAA) trên phân tử tiền-mRNA. Sau đó, tại một điểm cách tín hiệu "AAUAAA" khoảng từ 10 đến 35 nucleotide, các protein liên kết với mạch RNA đang kéo

dài sẽ cắt rời phân tử này khỏi RNA polymerase, đồng thời giải phóng phân tử tiền-mRNA. Tuy vậy, sau hoạt động cắt này, enzyme polymerase tiếp tục phiên mã DNA khoảng vài trăm nucleotide kể từ khi phân tử tiền-mRNA được giải phóng ra. Các nghiên cứu gần đây ở nấm men cho thấy: đoạn RNA được tạo ra từ việc phiên mã tiếp tục này được phân giải bởi một enzyme di chuyển dọc RNA. Các số liệu ủng hộ cho quan điểm cho rằng sự phiên mã chỉ thực sự kết thúc và enzyme polymerase rời khỏi DNA khi enzyme phân giải trên đây tiếp cận được polymerase. Đồng thời lúc này phân tử tiền-mRNA trải qua giai đoạn “chế biến” hay “hoàn thiện” để trở thành phân tử mRNA hoàn thiện sẵn sàng cho dịch mã. Quá trình hoàn thiện mRNA ở sinh vật nhân thực được đề cập trong mục dưới đây.

Sự biến đổi ở các đầu mRNA

Mỗi đầu của một phân tử tiền-mRNA được biến đổi theo một cách đặc trưng (Hình 17.9). Đầu tiên, đầu 5' được tổng hợp; nó tiếp nhận một mũ đầu 5', về bản chất là một dạng biến đổi của nucleotide guanine (G) được bổ sung vào đầu 5' của mRNA đang kéo dài sau khi phiên mã đã diễn ra được khoảng từ 20 đến 40 nucleotide đầu tiên. Đầu 3' của phân tử tiền-mRNA cũng được biến đổi trước khi mRNA rời khỏi nhân. Chúng ta nhớ lại rằng, trong quá trình phiên mã, mRNA được giải phóng ngay sau khi tín hiệu gắn đuôi polyA (AAUAAA) được phiên mã. Tại đầu 3', một enzyme sẽ bổ sung một chuỗi gồm khoảng từ 50 đến 250 nucleotide loại adenine (A) liên tiếp nhau, gọi là đuôi polyA. Đầu 5' cũng như đuôi polyA của mRNA có chung một số chức năng quan trọng. Thứ nhất, chúng tạo điều kiện thuận lợi cho sự vận chuyển phân tử mRNA hoàn thiện ra khỏi nhân tế bào. Thứ hai, chúng bảo vệ phân tử mRNA khỏi sự phân giải do hoạt động của các enzyme thủy phân. Và thứ ba, chúng giúp các ribosome đính kết được vào đầu 5' của phân tử mRNA khi phân tử này đi vào tế bào chất. Hình 17.9 minh họa sơ đồ cấu trúc của một phân tử mRNA hoàn thiện điển hình ở sinh vật nhân thực gồm cả phần mũ và đuôi. Sơ đồ này đồng thời cho thấy các vùng không được dịch mã (viết tắt theo tiếng Anh là UTR) có ở cả hai đầu 5' và 3' của phân tử mRNA (các vùng này thường được gọi tương ứng là 5'UTR và 3'UTR). Các vùng UTR là các phần của phân tử mRNA hoàn thiện không được dịch mã thành protein, nhưng chúng có một số chức năng khác trong dịch mã, chẳng hạn như một vị trí liên kết với ribosome.

Gene phân mảnh và sự cắt nối RNA

Một giai đoạn đáng chú ý trong quá trình hoàn thiện mRNA trong nhân của sinh vật nhân thực là việc loại bỏ đi một phần lớn các đoạn bên trong phân tử mRNA tiền thân; một công việc giống như “cắt - dán” các file video bằng các phần mềm máy tính (Hình 17.10) và được gọi là sự cắt nối RNA. Chiều dài trung bình của một đơn vị phiên mã dọc theo phân tử DNA của người gồm khoảng 27.000 cặp base (bp); vì vậy, phân tử mRNA tiền thân thường có chiều dài tương ứng. Tuy vậy, để mã hoá một phân tử protein có kích thước trung bình gồm 400 amino acid, chỉ cần một phân tử RNA có kích thước gồm 1.200 nucleotide. (Nhớ rằng, mỗi amino acid được mã hoá bởi một bộ ba nucleotide.) Điều này có nghĩa là phần lớn các gene ở sinh vật nhân thực và các bản phiên mã RNA tiền thân của chúng chứa các đoạn nucleotide dài không mã

KIỂM TRA KHÁI NIỆM 17.2

1. So sánh giữa DNA polymerase và RNA polymerase dưới góc độ chứng hoạt động như thế nào, yêu cầu về mạch khuôn và các đoạn môi, chiều tổng hợp và các loại nucleotide mà chúng sử dụng.
2. Promoter là gì? Nó nằm ngược dòng hay xuôi dòng so với đơn vị phiên mã?
3. Điều gì giúp RNA polymerase có thể khởi đầu phiên mã tại vị trí chính xác (điểm khởi đầu phiên mã) ở tế bào vi khuẩn và ở tế bào sinh vật nhân thực?
4. **ĐIỀU GÌ NẾU?** Giả sử việc chiếu tia X gây nên sự thay đổi trình tự ở hộp TATA trong vùng promoter của một gene. Hậu quả xảy ra đối với sự phiên mã của gene đó sẽ có xu hướng như thế nào? (Xem Hình 17.8)

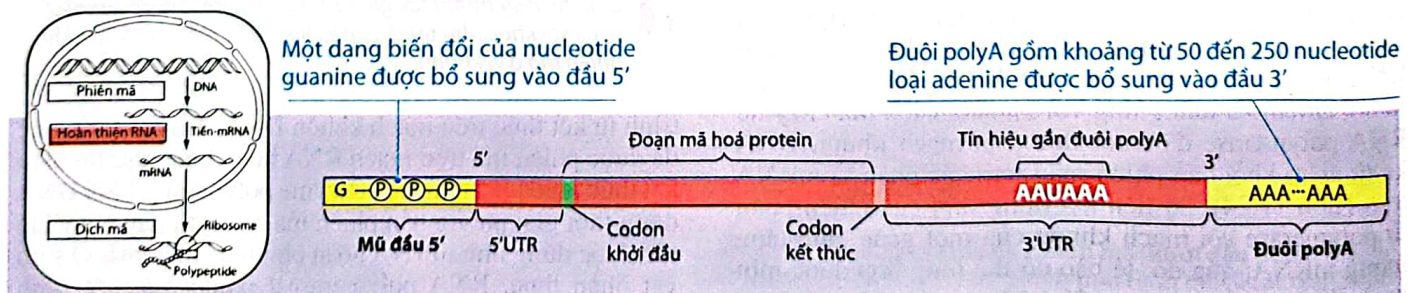
Câu trả lời có trong Phụ lục A.

KHÁI NIỆM

17.3

Tế bào sinh vật nhân thực biến đổi RNA sau phiên mã

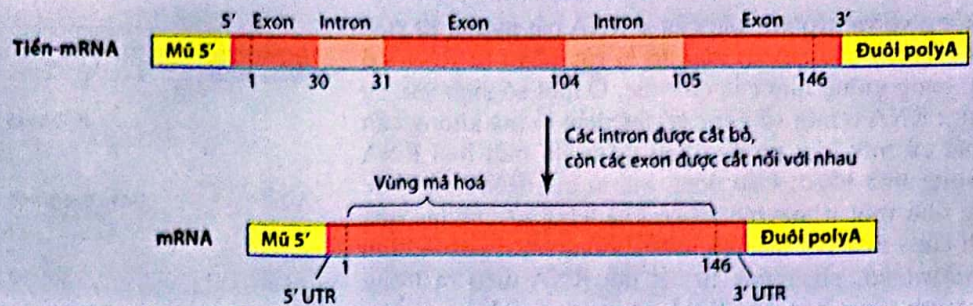
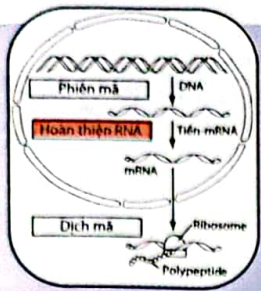
Các enzyme trong nhân tế bào sinh vật nhân thực có thể biến đổi phân tử tiền-mRNA theo một số cách đặc trưng trước khi bản phiên mã di truyền được chuyển ra tế bào chất. Trong quá trình hoàn thiện mRNA này, cả hai đầu của phân tử mRNA tiền thân đều được biến đổi. Ngoài ra, trong phần lớn trường hợp, một số phần bên trong phân tử RNA cũng được cắt bỏ, trong khi các phần còn lại nối lại với nhau. Kết quả của những biến đổi này là tạo ra một phân tử mRNA sẵn sàng cho dịch mã.



▲ Hình 17.9 Sự hoàn thiện RNA: bổ sung mũ đầu 5' và đuôi polyA. Các enzyme làm biến đổi hai đầu của phân tử tiền-mRNA ở sinh vật nhân thực. Các đầu sau khi biến đổi thúc đẩy sự vận chuyển

mRNA từ nhân ra tế bào chất; đồng thời giúp bảo vệ mRNA khỏi bị phân huỷ. Khi mRNA đã ra đến tế bào chất, các đầu biến đổi này kết hợp với một số protein ở tế bào chất giúp nó liên kết được với

ribosome. Phần mũ đầu 5' và đuôi polyA đầu 3' không được dịch mã và thuộc các vùng được gọi tương ứng là vùng đầu 5' không được dịch mã (5'UTR) và vùng đầu 3' không được dịch mã (3'UTR).



▲ **Hình 17.10 Sự hoàn thiện RNA: cắt nối RNA.** Phần tử RNA được minh hoạ ở đây mã hoá cho β -globin, một trong các chuỗi polypeptide của hemoglobin. Các chỉ số bên dưới RNA là số thứ tự các mã bộ ba (codon); β -globin là một protein

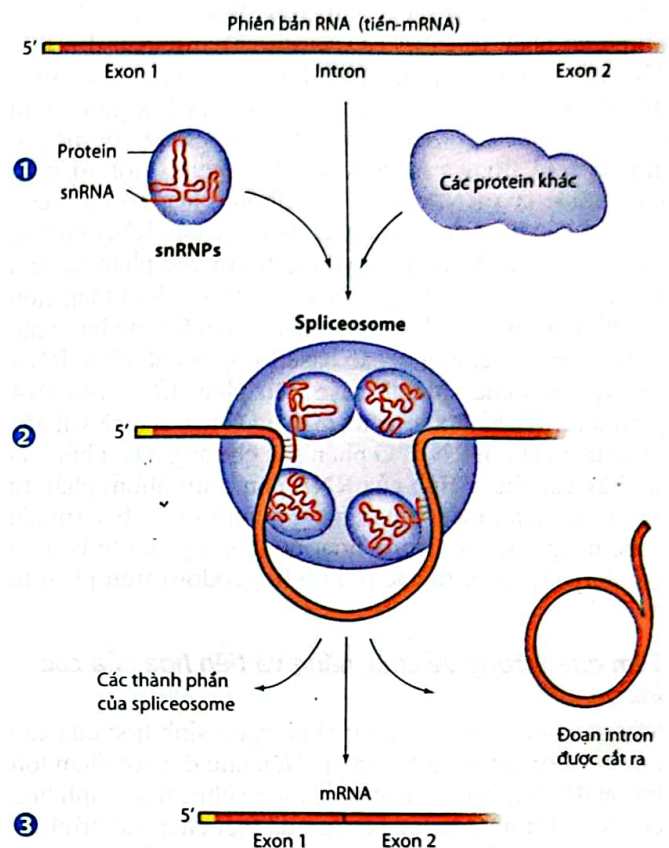
gồm 146 amino acid. Gene β -globin và phân tử tiền-mRNA của nó có ba exon, tương ứng với trình tự trên phân tử mRNA rời khỏi nhân ra tế bào chất. (Các vùng 5'UTR và 3'UTR thuộc các exon mặc dù chúng không mã hoá protein). Trong

quá trình hoàn thiện RNA, các intron được cắt bỏ, còn các exon được cắt nối với nhau. Ở nhiều gene, các intron thường lớn hơn nhiều so với các exon. (Trong hình trên, kích thước các phần của tiền-mRNA không được vẽ theo tỷ lệ thực).

hoá; đây là những đoạn không được dịch mã. Điều đáng ngạc nhiên là những đoạn không mã hoá này thường nằm xen kẽ giữa các đoạn mã hoá của gene, và tương ứng là giữa các đoạn mã hoá trên tiền-mRNA. Nói cách khác, trình tự các nucleotide DNA mã hoá cho một chuỗi polypeptide ở sinh vật nhân thực thường không liên tục; chúng được phân tách thành các đoạn. Các đoạn acid nucleic không mã hoá nằm giữa các đoạn mã hoá của gene được gọi là các trình tự xen, hay các **intron**. Các đoạn mã hoá còn lại trong gene được gọi là các **exon**; đây là các vùng của gene được biểu hiện và được dịch mã thành các trình tự amino acid. (Một số trường hợp ngoại lệ bao gồm các vùng UTR của các exon tại các đầu của mRNA. Những vùng này tuy là thành phần của mRNA hoàn thiện nhưng không được dịch mã. Do những ngoại lệ này, để dễ nhớ có thể coi exon là các trình tự có trên phân tử mRNA khi phân tử này rời khỏi nhân ra tế bào chất). Các thuật ngữ *intron* và *exon* được dùng để mô tả cả các trình tự mRNA cũng như các trình tự DNA mã hoá chúng.

Để tạo ra một phiên bản tiền thân từ một gene, RNA polymerase ban đầu tiến hành phiên mã toàn bộ gene, bao gồm cả các intron và exon. Tuy vậy, phân tử mRNA đi vào tế bào chất là phân tử đã được cắt ngắn. Các intron được cắt khỏi phân tử, trong khi các exon được nối lại với nhau để hình thành nên một phân tử mRNA mang trình tự mã hoá liên tục. Quá trình này được gọi là sự cắt nối RNA.

Vậy, sự cắt nối ở tiền-mRNA diễn ra như thế nào? Các nhà nghiên cứu đã phát hiện ra rằng, các tín hiệu cắt nối RNA là các trình tự nucleotide ngắn ở hai đầu của mỗi intron. Các hạt có tên là các *ribonucleoprotein nhân kích thước nhỏ*, được viết tắt là *snRNP* (đọc là "snốp"), có thể nhận ra các vị trí cắt nối này. Như tên gọi của chúng, các snRNP có trong nhân tế bào và có thành phần cấu tạo gồm các phân tử RNA và protein. Các RNA có trong các snRNP được gọi là các *RNA nhân kích thước nhỏ* (*snRNA*); mỗi phân tử chỉ dài khoảng 150 nucleotide. Một số loại snRNP kết hợp với nhau và với một số protein bổ sung khác hình thành nên bộ máy cắt nối RNA và được gọi là **spliceosome** (hay **thể cắt nối**); chúng có kích thước lớn tương đương ribosome. Spliceosome tương tác với những vị trí nhất định trên intron, giải phóng intron và nối hai exon ở hai đầu của mỗi intron lại với nhau (**Hình 17.11**). Một số bằng chứng cho thấy các snRNA, ngoài vai trò là thành phần bộ máy của spliceosome và nhận biết các vị trí cắt nối, còn có vai trò trực tiếp xúc tác các phản ứng cắt nối RNA.



▲ **Hình 17.11 Vai trò của các snRNP và spliceosome trong quá trình cắt nối tiền-mRNA.** Hình trên chỉ minh hoạ một phần phân tử tiền-mRNA; các intron và exon khác nằm xuôi dòng so với intron được vẽ ở đây. ① Các ribonucleoprotein nhân kích thước nhỏ (snRNP) và các protein khác hình thành nên một phức hệ được gọi là thể cắt nối (spliceosome) trên phân tử tiền-mRNA. ② Trong spliceosome, snRNA bắt cặp bổ sung với các nucleotide tại các vị trí đặc thù dọc trình tự các intron. ③ Spliceosome cắt phân tử tiền-mRNA, giải phóng các intron, đồng thời nối các exon với nhau. Các thành phần của spliceosome sau đó tách nhau ra, giải phóng khỏi mRNA. Phân tử mRNA lúc này chỉ còn chứa các exon được gọi là các phân tử mRNA hoàn thiện.

Các ribozyme

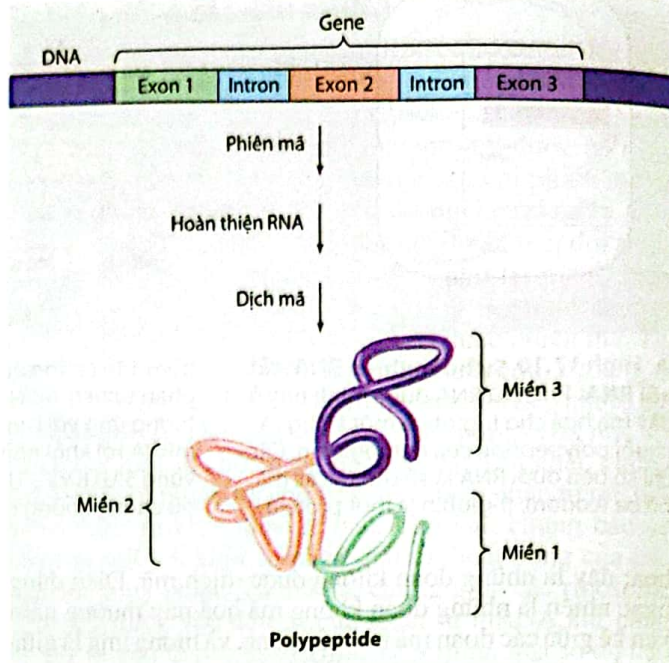
Ý tưởng về vai trò xúc tác của snRNA bắt nguồn từ việc phát hiện ra các **ribozyme**, đó là các phân tử RNA có chức năng giống như các enzyme. Ở một số sinh vật, sự cắt nối RNA ở một số gene có thể diễn ra mà không cần có bất cứ một loại protein hay thậm chí một loại RNA bổ sung nào khác. Các đoạn intron của RNA có chức năng như một ribozyme và có khả năng tự xúc tác quá trình cắt - nối! Ví dụ như, ở loài động vật nguyên sinh *Tetrahymena*, phản ứng tự cắt nối RNA diễn ra trong quá trình tổng hợp các RNA ribosome (rRNA), là các RNA thành phần của ribosome. Trong thực tế, các phân tử tiền-rRNA ở loài động vật nguyên sinh này tự cắt bỏ các intron của nó. Sự phát hiện ra các ribozyme làm "lu mờ" quan điểm cho rằng tất cả các chất xúc tác sinh học đều là các phân tử protein.

RNA có ba thuộc tính giúp nó có thể biểu hiện chức năng như các enzyme. Thứ nhất, do RNA có cấu trúc mạch đơn nên một vùng trên phân tử có thể bắt cặp bổ sung với một vùng khác trên cùng phân tử đó; điều này giúp cho phân tử RNA có cấu trúc không gian đặc thù. Một cấu trúc không gian đặc thù là điều kiện tiên quyết để có chức năng xúc tác của ribozyme, cũng giống như ở các enzyme là protein vậy. Thứ hai, giống với một số amino acid trong các enzyme là protein, một số base nucleotide của RNA mang các nhóm chức có thể tham gia vào các hoạt động xúc tác. Thứ ba, các RNA có khả năng hình thành liên kết hydrogen với các phân tử acid nucleic khác (RNA hoặc DNA); điều này làm tăng tính đặc hiệu trong hoạt động xúc tác của nó. Chẳng hạn như, sự bắt cặp bổ sung giữa các base trong thành phần RNA của spliceosome với các base trên phân tử tiền-mRNA giúp định vị chính xác vị trí mà các ribozyme sẽ xúc tác phản ứng cắt nối RNA. Ở phần sau chương này, chúng ta sẽ thấy các thuộc tính của RNA còn giúp nhóm phân tử này thực hiện một số chức năng quan trọng khác (ngoài chức năng xúc tác) trong hoạt động sống của tế bào; ví dụ như việc nhận ra các mã bộ ba (codon) trên phân tử mRNA.

Tầm quan trọng về chức năng và tiến hoá của các intron

Một câu hỏi được đặt ra là: chức năng sinh học của các intron và sự cắt nối RNA là gì? Nếu như đối với phần lớn intron đến nay chưa xác định được rõ chức năng sinh học cụ thể, thì ít nhất một số intron đã biết chứa các trình tự tham gia điều hoà hoạt động của các gene. Và bản thân quá trình cắt nối RNA là điều kiện tiên quyết để mRNA có thể đi từ nhân ra tế bào chất.

Một trong những hậu quả của việc các gene có intron là một gene duy nhất có thể mã hoá cho nhiều hơn một loại chuỗi polypeptide. Đến nay chúng ta đã biết nhiều gene có thể mã hoá cho hai hoặc nhiều chuỗi polypeptide khác nhau tùy thuộc vào việc những đoạn nào được chọn là exon trong quá trình hoàn thiện mRNA; quá trình này được gọi là **sự cắt nối RNA thay thế**. Chẳng hạn như, sự phân biệt giới tính ở ruồi quả chủ yếu là do các con đực và con cái khác nhau về cách cắt nối RNA khi phiên mã ở một số gene nhất định. Các kết quả từ Dự án Hệ gene Người (xem Chương 21) cũng cho thấy: cơ chế cắt nối RNA thay thế có thể là một trong những nguyên nhân cơ bản giúp con người mặc dù có tổ chức cơ thể cao, nhưng



▲ Hình 17.12 Sự tương đồng giữa các exon và các miền trên phân tử protein.

chỉ cần một số lượng gene hạn chế - ước tính chỉ gấp rưỡi so với ruồi quả. Nhờ cơ chế cắt nối RNA thay thế, số loại sản phẩm protein mà mỗi cơ thể có thể tạo ra có thể lớn hơn nhiều so với số lượng gene mà cơ thể đó có.

Các protein thường có cấu tạo dạng môđun gồm nhiều vùng cấu trúc và chức năng riêng biệt, được gọi là các **miền**. Chẳng hạn như, một miền của một enzyme có bản chất protein chứa vị trí xúc tác, trong khi một miền khác của nó làm nhiệm vụ liên kết protein với màng tế bào. Trong một số trường hợp, các exon khác nhau mã hoá cho các miền khác nhau của cùng một protein (**Hình 17.12**).

Các intron trong gene có thể thúc đẩy sự tiến hoá nhanh của các protein có tiềm năng mới nhờ quá trình được gọi là **sự xáo trộn exon**. Các intron làm tăng xác suất trao đổi chéo giữa các exon thuộc các gene allele với nhau - đơn giản bởi vì chúng cung cấp thêm "nền" cho sự trao đổi chéo mà không làm gián đoạn các trình tự mã hoá. Ngoài ra, cũng có thể có sự bắt cặp và đôi khi trộn lẫn giữa các exon thuộc các gene hoàn toàn khác nhau (không allele với nhau). Dù cho sự xáo trộn exon xảy ra theo kiểu nào, thì đều có thể dẫn đến sự hình thành các protein mới với những tổ hợp chức năng mới. Tuy phần lớn trường hợp xáo trộn exon là không có lợi, nhưng đôi khi cũng có thể xuất hiện các tổ hợp biến dị có lợi.

KIỂM TRA KHÁI NIỆM

17.3

1. Sự biến đổi ở các đầu 5' và 3' của tiền mRNA ảnh hưởng như thế nào đến phân tử mRNA rời khỏi nhân tế bào?
2. Tại sao nói cắt nối RNA giống với biên tập video?
3. **ĐIỀU GÌ NẾU?** Ở giun tròn, một gene mã hoá cho ATPase có hai kiểu cắt nối RNA thay thế ở exon 4 và ba kiểu cắt nối RNA thay thế ở exon 7. Có bao nhiêu dạng protein mà gene này có thể tạo ra?

Câu trả lời có trong Phụ lục A.

Dịch mã là quá trình tổng hợp một chuỗi polypeptide do RNA điều khiển: *Xem xét chi tiết hơn*

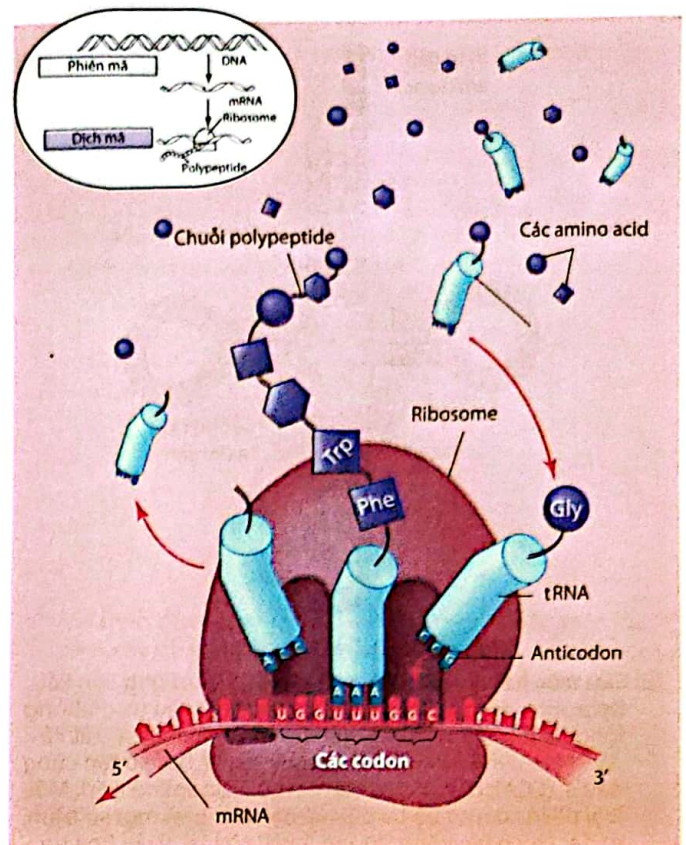
Trong mục này, chúng ta sẽ xem xét kỹ hơn bằng cách nào dòng thông tin di truyền có thể đi từ mRNA tới protein qua quá trình được gọi là dịch mã. Cũng giống như quá trình phiên mã, chúng ta sẽ tập trung vào những bước cơ bản chung của dịch mã diễn ra ở vi khuẩn và ở sinh vật nhân thực; sau đó sẽ đề cập các đặc điểm khác biệt chính giữa chúng.

Các thành phần phân tử của dịch mã

Trong quá trình dịch mã, tế bào tiến hành “phiên dịch” thông điệp di truyền trên phân tử mRNA hoàn thiện thành chuỗi polypeptide tương ứng. Thông điệp di truyền là chuỗi các bộ ba nucleotide trên phân tử mRNA, còn “phiên dịch viên” là các **RNA vận chuyển (tRNA)**. Chức năng của tRNA là vận chuyển các amino acid có trong tế bào chất tới các ribosome. Mọi tế bào đều có nguồn dự trữ trong tế bào chất của tất cả 20 loại amino acid; tế bào có được nguồn dự trữ này hoặc thông qua các quá trình tổng hợp chúng từ các phân tử tiền thân hoặc hấp thụ từ môi trường dinh dưỡng xung quanh. Sau khi amino acid được tRNA vận chuyển đến ribosome, nó được ribosome gắn kết vào chuỗi polypeptide đang kéo dài (**Hình 17.13**).

Các phân tử tRNA không giống nhau hoàn toàn. Nguyên lý dịch mã di truyền từ một phân tử mRNA thành một chuỗi trình tự amino acid đặc thù dựa trên hiện tượng mỗi loại tRNA thường chỉ dịch một bộ ba nucleotide (codon) trên mRNA thành một amino acid đặc thù. Khi một phân tử tRNA đến ribosome, nó mang theo một amino acid đặc thù tương ứng với nó ở một đầu của phân tử. Ở đầu đối diện, tRNA mang một bộ ba nucleotide được gọi là **bộ ba đối mã (anticodon)**; đây chính là bộ ba bắt cặp bổ sung với bộ ba mã hoá trên mRNA. Ví dụ như, nếu bộ ba mã hoá trên mRNA là UUU, thì sẽ được dịch mã thành phenylalanine. Phân tử tRNA làm nhiệm vụ “phiên dịch” ở đây có một đầu mang bộ ba đối mã là AAA có thể hình thành liên kết hydrogen với bộ ba mã hoá UUU; trong khi đó, đầu kia mang phenylalanine (xem tRNA ở giữa ribosome trên Hình 17.13). Khi mRNA dịch chuyển qua ribosome, amino acid phenylalanine sẽ được bổ sung vào chuỗi polypeptide bất cứ khi nào bộ ba mã hoá trên mRNA là UUU. Từ trật tự liên tục của các codon, thông điệp di truyền sẽ được dịch mã thông qua việc các tRNA nhập các amino acid theo một thứ tự xác định, còn ribosome sẽ tiến hành nối lần lượt các amino acid đó vào chuỗi polypeptide. Sở dĩ tRNA được gọi là “phiên dịch viên”, vì nó đồng thời vừa đọc được ngôn ngữ của acid nucleic (các codon trên mRNA) vừa dịch được sang ngôn ngữ của protein (trình tự các amino acid).

Nguyên lý cơ bản của dịch mã là đơn giản, song cơ chế hoá sinh và phân tử là tương đối phức tạp, đặc biệt là ở tế bào sinh vật nhân thực. Để dễ theo dõi, chúng ta sẽ tập trung đề cập trước tiên về mô hình dịch mã ở vi khuẩn vốn ít phức tạp hơn, với việc đầu tiên xem xét về các thành phần chính của bộ máy dịch mã. Sau đó, chúng ta sẽ tìm hiểu bằng cách nào các thành phần này phối hợp với nhau để có thể tạo nên một chuỗi polypeptide.

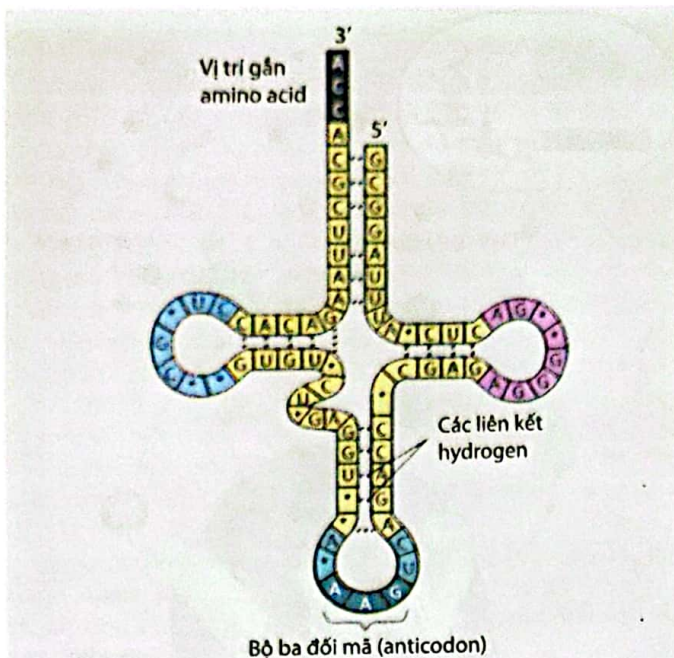


▲ Hình 17.13 Dịch mã: khái niệm cơ bản. Khi phân tử mRNA di chuyển qua ribosome, các bộ ba mã hoá (codon) được dịch mã thành các amino acid theo thứ tự từng amino acid một. “Phiên dịch viên” là các phân tử tRNA, mỗi loại có một bộ ba đối mã (anticodon) đặc thù tại một đầu, đồng thời mang amino acid đặc thù tương ứng ở đầu kia. tRNA bổ sung amino acid mà nó đang vận chuyển vào chuỗi polypeptide đang kéo dài khi bộ ba đối mã của nó tạo liên kết hydrogen với bộ ba mã hoá trên phân tử mRNA.

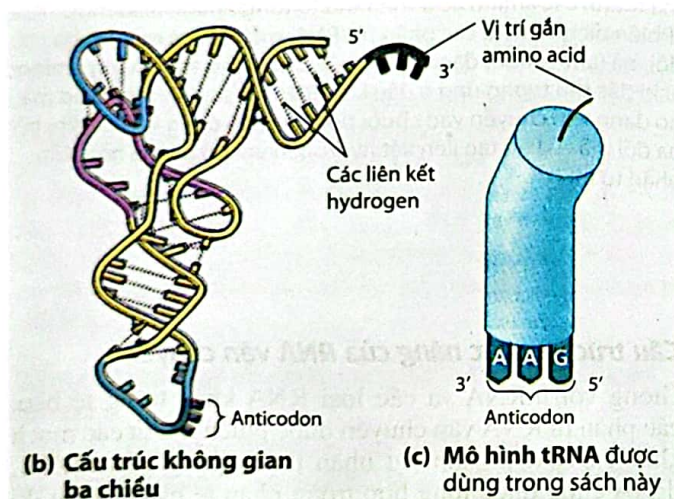
Cấu trúc và chức năng của RNA vận chuyển

Giống với mRNA và các loại RNA khác trong tế bào, các phân tử RNA vận chuyển được phiên mã từ các mạch khuôn DNA. Ở sinh vật nhân thực, giống với mRNA, tRNA cũng được tổng hợp trong nhân tế bào rồi sau đó mới được vận chuyển ra tế bào chất và dùng cho quá trình dịch mã. Ở cả tế bào vi khuẩn và sinh vật nhân thực, mỗi phân tử tRNA đều có thể được dùng nhiều lần; mỗi lần, nó nhận một amino acid đặc thù ở bào tương của tế bào chất, rồi đưa đến ribosome để lắp ráp vào chuỗi polypeptide đang kéo dài; sau đó, nó rời khỏi ribosome và sẵn sàng cho một chu kỳ vận chuyển amino acid tiếp theo.

Một phân tử tRNA chỉ gồm một mạch đơn RNA duy nhất có chiều dài khoảng 80 nucleotide (so với hàng trăm nucleotide của phần lớn các mRNA). Tuy vậy, do có các đoạn trình tự bổ sung có thể hình thành liên kết hydrogen với nhau trong mỗi phân tử, mạch RNA đơn duy nhất này có thể tự gấp xoắn để tạo nên một phân tử có cấu trúc không gian ba chiều ổn định. Nếu vẽ sự bắt cặp giữa các đoạn nucleotide của tRNA với nhau trên mặt phẳng, thì tRNA có cấu trúc giống một chiếc lá gồm nhiều

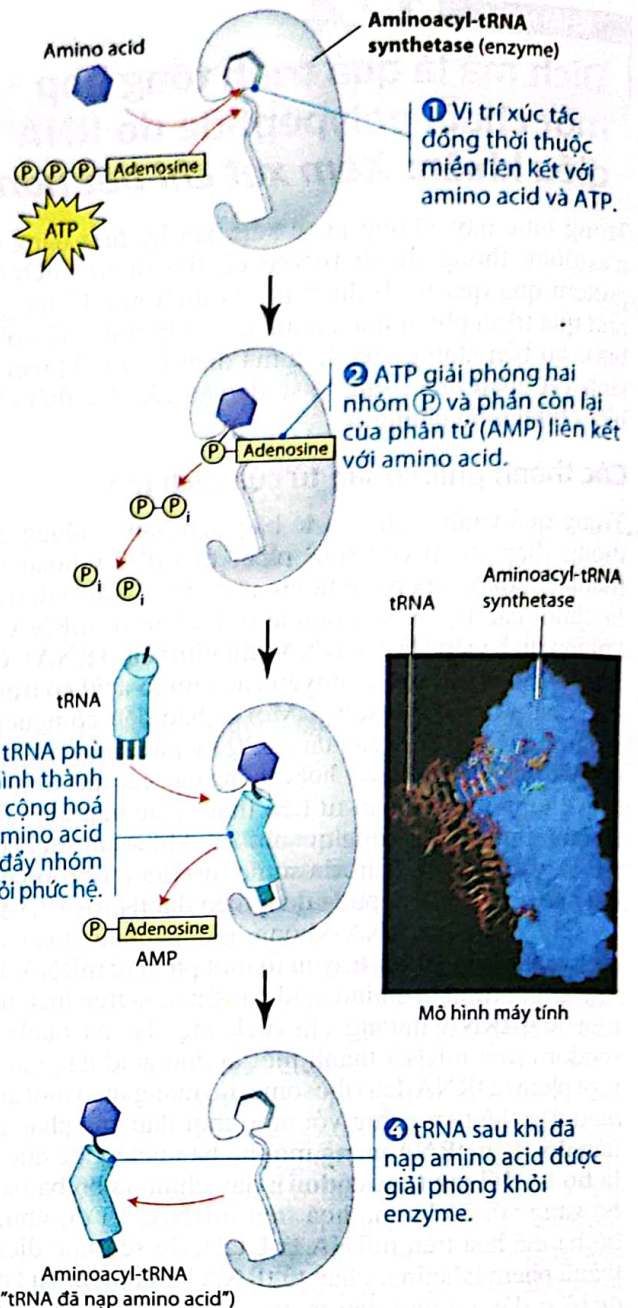


(a) **Cấu trúc hai chiều (trên mặt phẳng).** Các vùng liên kết hydrogen gồm 4 cặp base và ba vòng có cấu trúc "thông lòng" là đặc điểm chung của tất cả các loại tRNA. Tất cả các tRNA cũng giống nhau ở trình tự các base ở tận cùng đầu 3' (CCA); đây là vị trí liên kết của các amino acid. Mỗi loại tRNA có một bộ ba đối mã đặc trưng và một số trình tự đặc thù ở hai vòng "thông lòng" còn lại. (Dấu hoa thị biểu diễn một số loại base được biến đổi hoá học chỉ thấy có ở tRNA).



▲ **Hình 17.14 Cấu trúc của RNA vận chuyển (tRNA).** Các bộ ba đối mã (anticodon) trên tRNA thường được viết theo chiều 3' → 5' để phù hợp với các mã bộ ba trên mRNA thường được viết theo chiều 5' → 3' (xem Hình 17.13). Để các base có thể bắt cặp với nhau, giống với chuỗi xoắn kép DNA, các mạch RNA phải đối song song. Ví dụ: bộ ba đối mã 3'-AAG-5' của tRNA kết cặp với bộ ba mã hoá 5'-UUC-3' trên mRNA.

thủy (Hình 17.14a). Trong thực tế, các phân tử tRNA thường vận và gập xoắn thành cấu trúc không gian có dạng chữ L (Hình 17.14b). Một vòng thông lòng mở ra từ một đầu chữ L mang bộ ba đối mã (anticodon); đây là bộ ba nucleotide đặc thù của tRNA bắt cặp bổ sung với bộ ba mã hoá (codon) tương ứng trên mRNA. Từ một đầu khác của phân tử tRNA dạng chữ L nhô ra đầu 3'; đây là vị trí đính kết của amino acid. Vì vậy, có thể thấy cấu trúc của tRNA phù hợp với chức năng của nó.

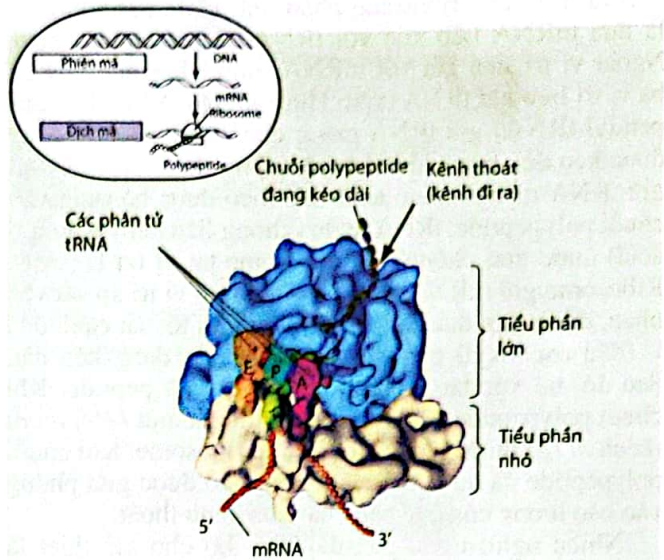


▲ **Hình 17.15 Mỗi loại aminoacyl-tRNA synthetase nối một amino acid đặc thù vào một tRNA.** Phản ứng nối giữa tRNA với amino acid là phản ứng tiêu thụ năng lượng từ sự thủy phân ATP. Phân tử ATP giải phóng hai nhóm phosphate và chuyển về dạng AMP (adenosine monophosphate).

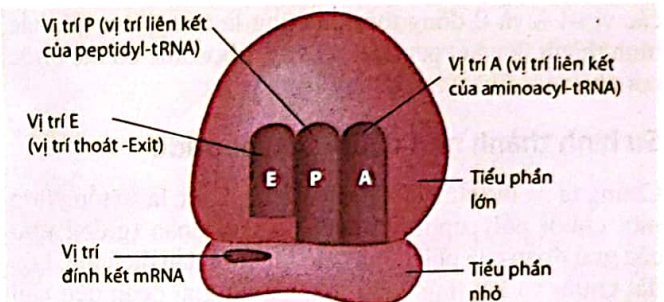
Sự dịch mã chính xác từ mRNA đến protein được quyết định bởi hai quá trình đều dựa trên cơ chế nhận biết phân tử. Đầu tiên, đó là phân tử tRNA liên kết với codon trên mRNA nhất định phải vận chuyển tới ribosome đúng loại amino acid mà codon đó mã hoá (mà không phải bất cứ loại amino acid nào khác). Sự bắt cặp chính xác giữa tRNA và amino acid được quyết định bởi một họ enzyme có tên là **aminoacyl-tRNA synthetase (Hình 17.15)**. Trung tâm xúc tác của mỗi loại aminoacyl-tRNA synthetase chỉ phù hợp cho một sự bắt cặp đặc thù giữa một loại amino acid với tRNA. Có 20 loại synthetase khác nhau, mỗi loại dành cho một amino acid; mỗi enzyme synthetase có thể liên kết với nhiều tRNA khác nhau cùng mã hoá cho một loại amino acid. Synthetase xúc tác

sự hình thành liên kết cộng hoá trị giữa amino acid với tRNA qua một phản ứng được thúc đẩy bởi sự thủy phân ATP. Phân tử aminoacyl-tRNA thu được (còn được gọi là "tRNA đã nạp amino acid") lúc này rời khỏi enzyme và sẵn sàng cho việc vận chuyển amino acid của nó tới vị trí chuỗi polypeptide đang kéo dài trên ribosome.

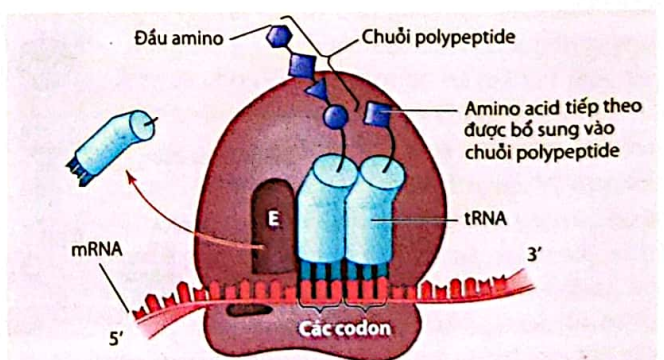
Quá trình thứ hai liên quan đến sự bắt cặp giữa bộ ba đối mã trên tRNA với bộ ba mã hoá trên mRNA. Nếu mỗi loại tRNA có tính đặc thù đối với một bộ ba mã hoá trên mRNA, thì sẽ có 61 loại tRNA khác nhau (xem Hình 17.5). Tuy vậy, trong thực tế chỉ có khoảng 45 loại; điều này cho thấy một số tRNA có thể liên kết vào nhiều hơn một bộ ba mã hoá. Sự bắt cặp "linh hoạt" như vậy có thể do nguyên tắc bắt cặp bổ sung giữa base thứ ba của bộ ba mã hoá trên mRNA với base tương ứng trên bộ ba đối mã của tRNA là "lỏng lẻo" hơn so với các base ở hai vị trí còn lại. Chẳng hạn như, base U ở tận cùng đầu 5' của một bộ ba đối mã trên tRNA có thể bắt cặp hoặc với A hoặc với G ở vị trí thứ ba (tức là đầu 3') của bộ ba mã hoá tương ứng trên mRNA. Sự bắt cặp "lỏng lẻo" của các base ở vị trí thứ ba như vậy được gọi là **sự bắt cặp linh động**. Sự bắt cặp linh động giải thích tại sao nhiều bộ ba đồng nghĩa (cùng mã hoá một loại amino acid) thường chỉ khác nhau ở base thứ ba, mà không ở các vị trí base còn lại. Ví dụ, một tRNA có bộ ba đối mã là 3'-UCU-5' có thể bắt cặp base hoặc với bộ ba mã hoá 5'-AGA-3' hoặc với bộ ba 5'-AGG-3' trên phân tử mRNA; điều thú vị là cả hai bộ ba này đều mã hoá cho arginine (xem Hình 17.5).



(a) **Mô hình ribosome đang hoạt động chức năng do máy tính xây dựng.** Đây là mô hình ribosome ở vi khuẩn với hình dạng tổng thể. Ribosome ở sinh vật nhân thực có cấu hình tương tự. Mỗi tiểu phần ribosome là phức hệ của các protein và rRNA.



(b) **Mô hình dạng sơ đồ về các vị trí liên kết trên ribosome.** Mỗi ribosome có một vị trí đính kết mRNA và ba vị trí liên kết tRNA, được gọi là các vị trí A, P và E. Mô hình ribosome ở dạng sơ đồ này được dùng minh hoạ trong các hình tiếp theo.



(c) **Mô hình dạng sơ đồ khi có mRNA và tRNA.** Một tRNA sẽ liên kết vừa khít vào vị trí của nó trên ribosome nếu như bộ ba đối mã của nó bắt cặp đúng với một bộ ba mã hoá trên mRNA. Vị trí P giữ tRNA đang liên kết với chuỗi polypeptide, trong khi vị trí A giữ tRNA đang mang amino acid tiếp theo sẽ được bổ sung vào chuỗi. tRNA rời ribosome tại vị trí E.

▲ **Hình 17.16 Cấu trúc của ribosome.**

Các ribosome

Các ribosome tạo điều kiện cho sự bắt cặp giữa các bộ ba đối mã của tRNA với các bộ ba mã hoá tương ứng trên phân tử mRNA trong quá trình tổng hợp protein. Mỗi ribosome đều gồm có hai tiểu phần, lần lượt được gọi là các tiểu phần lớn và tiểu phần nhỏ (**Hình 17.16**). Các tiểu phần ribosome được cấu tạo nên từ các protein và các phân tử RNA được gọi là các **RNA ribosome**, hay **rRNA**. Ở sinh vật nhân thực, các tiểu phần ribosome được hình thành trong hạch nhân (nhân con). Các gene mã hoá rRNA nằm trên DNA nhiễm sắc thể được phiên mã, hoàn thiện và sản phẩm của nó được đóng gói với các protein được "nhập khẩu" vào nhân từ tế bào chất. Sau đó, các tiểu phần ribosome được "xuất khẩu" ra tế bào chất qua các lỗ màng nhân. Ở cả vi khuẩn và các sinh vật nhân thực, tiểu phần lớn và tiểu phần nhỏ chỉ lắp ráp với nhau để hình thành nên ribosome có chức năng khi chúng đã đính kết vào một phân tử mRNA. Khoảng 2/3 khối lượng ribosome là các rRNA, bao gồm 3 phân tử (ở vi khuẩn) hoặc bốn phân tử (ở sinh vật nhân thực) khác loại. Do phần lớn mỗi tế bào đều luôn chứa hàng nghìn ribosome, nên rRNA thường là loại RNA phổ biến nhất có trong tế bào.

Mặc dù các ribosome ở vi khuẩn và ở sinh vật nhân thực rất giống nhau về cấu trúc và chức năng, nhưng các ribosome sinh vật nhân thực có kích thước lớn hơn đôi chút và khác với các ribosome vi khuẩn về các thành phần cấu tạo. Sự khác biệt này có ý nghĩa y học. Một số thuốc kháng sinh gây ức chế hoạt động của các ribosome vi khuẩn, nhưng không ức chế hoạt động của các ribosome sinh vật nhân thực, do vậy không ảnh hưởng đến sự tổng hợp protein ở sinh vật nhân thực. Những thuốc kháng sinh này, bao gồm cả tetracycline và streptomycin, được dùng phổ biến trong điều trị các bệnh nhiễm khuẩn.

Cấu trúc của ribosome phản ánh chức năng của nó là đưa mRNA tiếp xúc với tRNA đã nạp amino acid. Ngoài vị trí liên kết với mRNA, mỗi ribosome đều có ba vị trí liên kết tRNA (xem Hình 17.16). Vị trí P (vị trí peptidyl-tRNA) giữ tRNA mang chuỗi polypeptide đang được kéo dài, trong khi vị trí A (vị trí aminoacyl-tRNA) giữ tRNA mang amino acid tiếp theo được bổ sung vào chuỗi polypeptide. tRNA tự do (không liên kết với amino acid) được giải phóng khỏi ribosome tại vị trí E (exit). Ribosome giữ mRNA và tRNA ở những vị trí áp sát vào nhau, đồng thời đưa các amino acid mới tới sát cạnh đầu C (đầu cacboxyl) của chuỗi polypeptide đang kéo dài. Sau đó, nó xúc tác sự hình thành liên kết peptide. Khi chuỗi polypeptide đã đủ dài, nó chui qua một *kênh thoát* (*kênh đi ra*) thuộc tiểu phần lớn của ribosome. Khi chuỗi polypeptide đã được tổng hợp xong, nó được giải phóng vào bào tương của ở tế bào chất qua kênh thoát.

Nhiều nghiên cứu gần đây ủng hộ cho giả thiết là chính rRNA, chứ không phải protein, giữ vai trò trọng yếu trong cấu trúc và chức năng của ribosome. Các protein, chiếm phần lớn phần bao ngoài ribosome, giúp thay đổi cấu hình không gian của các phân tử rRNA khi những phân tử này thực hiện vai trò xúc tác trong quá trình dịch mã. Các RNA ribosome là thành phần chính tạo nên giao diện tiếp xúc giữa hai tiểu phần ribosome tại các vị trí A và P, đồng thời nó cũng là trung tâm xúc tác hình thành liên kết peptide. Vì vậy, ribosome có thể được coi như một ribozyme khổng lồ!

Sự hình thành một chuỗi polypeptide

Chúng ta có thể chia quá trình dịch mã, tức là sự tổng hợp một chuỗi polypeptide, thành ba giai đoạn (giống như các giai đoạn của phiên mã), đó là: khởi đầu dịch mã, kéo dài chuỗi và kết thúc dịch mã. Cả ba giai đoạn đều cần sự có mặt của một số “yếu tố” protein đặc thù giúp cho sự dịch mã có thể diễn ra. Ở một số bước của giai đoạn khởi đầu dịch mã và kéo dài chuỗi, năng lượng cần được cung cấp. Tuy vậy, nguồn năng lượng này được cung cấp từ sự thủy

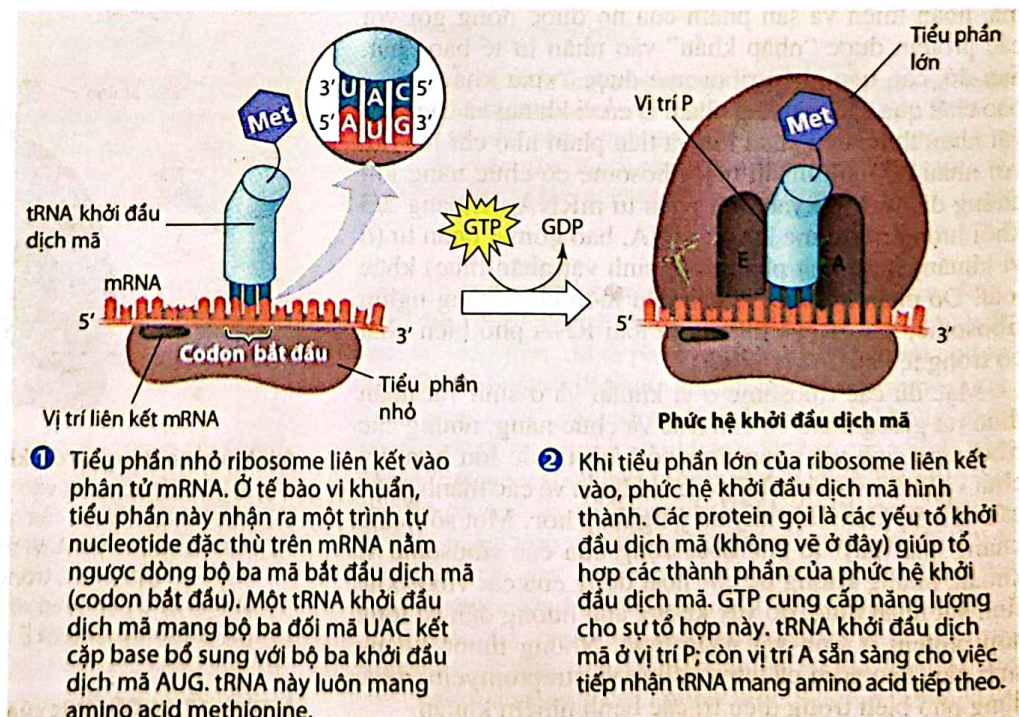
phân GTP (guanosine triphosphate) là một dẫn xuất của ATP (chứ không phải từ ATP).

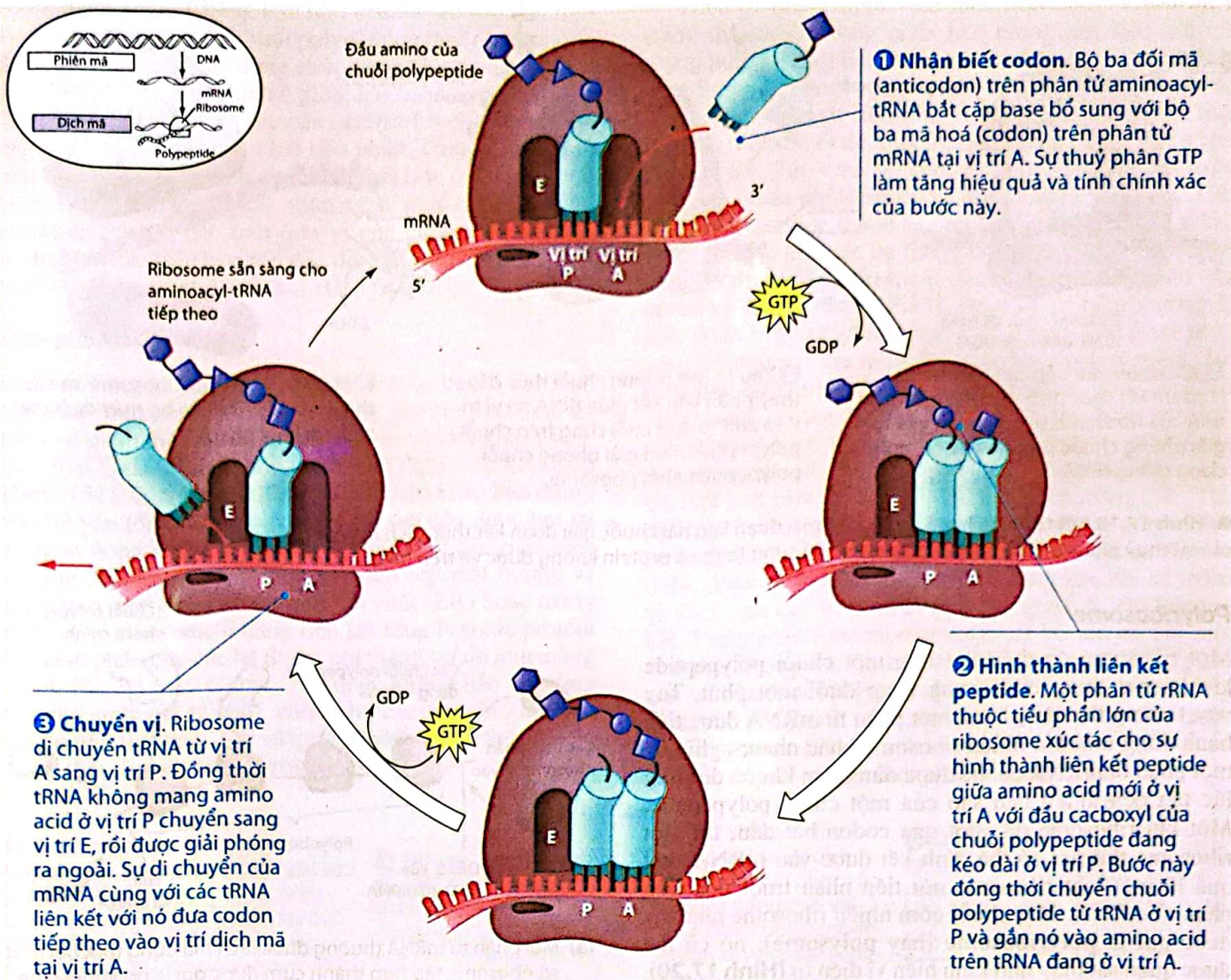
Lắp ráp ribosome và khởi đầu dịch mã

Giai đoạn khởi đầu dịch mã liên quan đến việc huy động các thành phần của phức hệ dịch mã, gồm: mRNA, một phân tử tRNA vận chuyển amino acid đầu tiên của chuỗi polypeptide, và hai tiểu phần của ribosome (**Hình 17.17**). Đầu tiên, tiểu phần nhỏ của ribosome sẽ gắn vào mRNA và một tRNA khởi đầu dịch mã đặc biệt luôn mang amino acid đầu tiên là methionine. Ở vi khuẩn, tiểu phần nhỏ của ribosome có thể lắp ráp với hai thành phần trên đây theo trật tự bất kỳ; nó liên kết được với mRNA qua một trình tự RNA đặc thù nằm ngược dòng bộ ba bắt đầu dịch mã (AUG). Ở sinh vật nhân thực, tiểu phần nhỏ ribosome đầu tiên liên kết với tRNA khởi đầu dịch mã; sau đó, phức hệ này mới liên kết vào mũ đầu 5' của phân tử mRNA. Bắt đầu từ đây, phức hệ gồm tiểu phần nhỏ ribosome và tRNA khởi đầu dịch mã trượt dọc (xuôi dòng) phân tử mRNA cho đến khi nó gặp bộ ba mã bắt đầu dịch mã; ở vị trí này, tRNA khởi đầu dịch mã sẽ hình thành liên kết hydrogen với mRNA. Ở cả vi khuẩn và sinh vật nhân thực, bộ ba mã khởi đầu dịch mã đều là tín hiệu bắt đầu dịch mã; nó rất quan trọng vì có vai trò xác định khung đọc cho một phân tử mRNA.

Sau khi phức hệ gồm mRNA, tRNA khởi đầu dịch mã và tiểu phần nhỏ ribosome đã hình thành, tiểu phần lớn ribosome sẽ liên kết vào để tạo nên *phức hệ khởi đầu dịch mã*. Các protein có tên là *các yếu tố khởi đầu dịch mã* giúp đưa các thành phần của phức hệ trên đây tổ hợp với nhau. Để hình thành được phức hệ khởi đầu dịch mã, tế bào dùng năng lượng ở dạng phân tử GTP. Khi quá trình khởi đầu dịch mã kết thúc, tRNA khởi đầu dịch mã đang ở vị trí P của ribosome, trong khi vị trí A còn trống và sẵn sàng tiếp nhận một aminoacyl-tRNA tiếp theo. Cần lưu ý rằng, quá trình tổng hợp một chuỗi polypeptide luôn diễn ra theo một chiều, bắt đầu từ amino acid methionine tại đầu amino (còn gọi là đầu N) cho tới amino acid cuối cùng ở đầu cacboxyl, còn gọi là đầu C (xem Hình 5.18).

► **Hình 17.17** Sự khởi đầu dịch mã.





▲ **Hình 17.18 Chu kỳ kéo dài chuỗi trong dịch mã.** Sự thủy phân GTP giữ vai trò quan trọng trong giai đoạn kéo dài chuỗi. Ở đây không vẽ các protein tham gia vào giai đoạn này được gọi là các yếu tố kéo dài chuỗi.

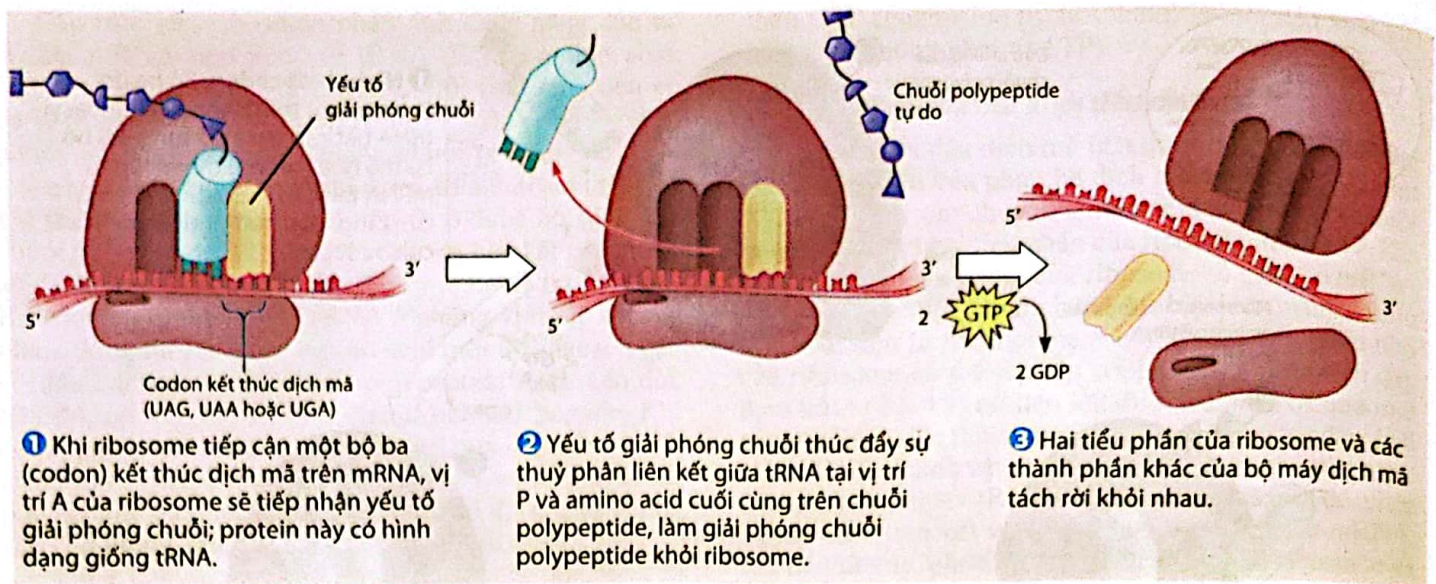
Kéo dài chuỗi polypeptide

Trong giai đoạn kéo dài chuỗi của quá trình dịch mã, các amino acid được lần lượt bổ sung vào chuỗi polypeptide đang kéo dài. Mỗi bước bổ sung amino acid liên quan đến một số protein được gọi là các **yếu tố kéo dài chuỗi** và diễn ra thành chu kỳ gồm 3 bước như mô tả trong **Hình 17.18**. Bước thứ nhất và thứ ba cần tiêu tốn năng lượng. Để nhận ra một bộ ba mã hoá cần thủy phân một phân tử GTP; điều này góp phần vào việc làm tăng hiệu quả và mức độ chính xác của bước này. Một phân tử GTP khác sẽ được thủy phân để cung cấp năng lượng cho bước chuyển vị ribosome tới codon tiếp theo trên phân tử mRNA.

Phân tử mRNA được di chuyển qua ribosome theo một chiều nhất định, bắt đầu từ đầu 5'; nói cách khác, ribosome trượt trên phân tử mRNA theo chiều 5' → 3'. Điểm quan trọng là ribosome và mRNA dịch chuyển tương đối so với nhau theo một chiều duy nhất, mỗi lần một codon. Ở vi khuẩn, mỗi chu kỳ kéo dài chuỗi (lắp ráp một amino acid) diễn ra trong khoảng thời gian ít hơn một phần mười (0,1) giây và lặp lại bắt đầu từ amino acid đầu tiên cho đến amino acid cuối cùng của chuỗi polypeptide.

Kết thúc dịch mã

Đây là giai đoạn cuối cùng của quá trình dịch mã (**Hình 17.19**) ở trang sau). Các bước kéo dài chuỗi polypeptide tiếp tục diễn ra cho đến khi một bộ ba mã kết thúc tiếp cận vị trí A của ribosome. Các bộ ba UAG, UGA và UAA không mã hoá cho bất cứ một amino acid nào; mà thay vào đó, chúng là các tín hiệu kết thúc dịch mã. Một protein gọi là **yếu tố giải phóng** sẽ liên kết trực tiếp vào các bộ ba mã kết thúc ở vị trí A. Yếu tố giải phóng chuỗi này sẽ bổ sung một phân tử nước vào chuỗi polypeptide đang kéo dài (thay cho amino acid như bình thường ở các bộ ba mã hoá). Phản ứng này làm đứt gãy (thủy phân) liên kết giữa mạch polypeptide đã được tổng hợp xong với tRNA đang ở vị trí P, giải phóng chuỗi polypeptide qua kênh thoát trên tiểu phần lớn của ribosome (xem Hình 17.16a). Các thành phần của bộ máy dịch mã sau đó sẽ tách khỏi nhau qua một quá trình gồm nhiều bước dưới sự hỗ trợ của một số yếu tố protein khác nữa. Mỗi lần phân tách các thành phần của bộ máy dịch mã ở bước này cần tiêu thụ thêm năng lượng từ hai phân tử GTP.



▲ **Hình 17.19 Kết thúc dịch mã.** Giống với giai đoạn kéo dài chuỗi, giai đoạn kết thúc dịch mã cũng cần sự thủy phân GTP và các yếu tố protein bổ sung (một số protein không được vẽ trên hình).

Polyribosome

Một ribosome có thể tổng hợp một chuỗi polypeptide kích thước trung bình trong vòng dưới một phút. Tuy vậy, thường thì sự dịch mã một phân tử mRNA được tiến hành đồng thời bởi nhiều ribosome khác nhau; nghĩa là, một phân tử mRNA có thể được dùng làm khuôn để cùng lúc tạo nên nhiều bản sao của một chuỗi polypeptide. Một khi ribosome đã vượt qua codon bắt đầu, thì một ribosome thứ hai có thể đính kết được vào mRNA; kết quả là một loạt ribosome nối tiếp nhau trượt dọc trên phân tử mRNA. Một chuỗi gồm nhiều ribosome như vậy được gọi là **polyribosome** (hay **polysome**); nó có thể được quan sát thấy nhờ kính hiển vi điện tử (**Hình 17.20**). Cấu trúc polyribosome có cả ở các tế bào vi khuẩn và tế bào sinh vật nhân thực. Chúng giúp cho tế bào trong một thời gian rất ngắn có thể tổng hợp được nhiều bản sao của một chuỗi polypeptide nhất định.

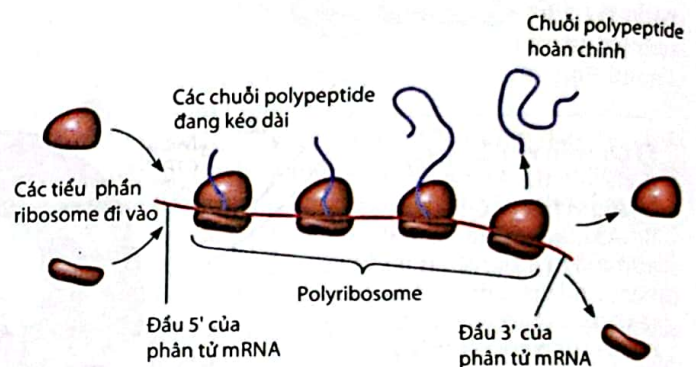
Sự hoàn thiện và vận chuyển protein

Quá trình dịch mã đơn thuần thường là chưa đủ để có thể tạo nên một phân tử protein ở dạng hoạt động chức năng. Trong phần này, chúng ta sẽ đề cập những biến đổi của protein sau dịch mã và một số cơ chế vận chuyển protein tới đích trong tế bào, ở nơi mà chúng biểu hiện chức năng.

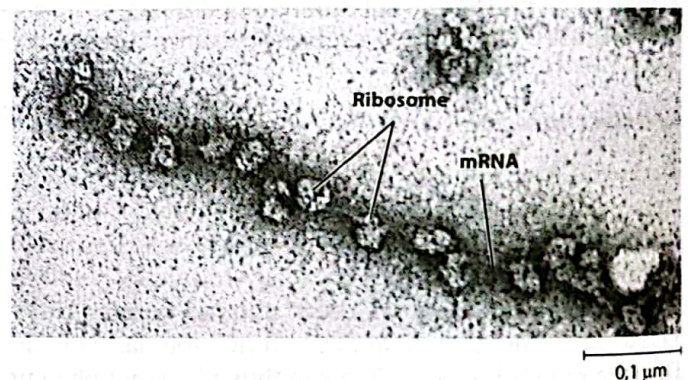
Sự cuộn xoắn và biến đổi sau dịch mã của protein

Ngay trong quá trình tổng hợp, chuỗi polypeptide bắt đầu cuộn xoắn và gấp nếp một cách tự phát do kết quả tương tác giữa các đoạn trình tự amino acid (cấu trúc bậc 1) ở các phần khác nhau của chuỗi, từ đó hình thành nên một phân tử protein có hình dạng đặc thù: nghĩa là, một phân tử có cấu hình không gian ba chiều bậc 2 và bậc 3 (xem Hình 5.21). Như vậy, gene xác định cấu trúc bậc 1; còn cấu trúc bậc 1 quy định hình dạng của phân tử. Trong nhiều trường hợp, một nhóm các protein gọi là chaperone (hoặc chaperonin) giúp gấp xoắn phân tử protein theo đúng cách mà tế bào cần (xem Hình 5.24).

Tuy vậy, đối với nhiều protein, chúng chỉ đạt được trạng thái hoạt động chức năng đúng của chúng sau khi



(a) Mỗi phân tử mRNA thường được dịch mã đồng thời bởi một số ribosome tập hợp thành cụm được gọi là polyribosome.



(b) Ảnh kính hiển vi điện tử truyền qua (TEM) này cho thấy một polyribosome kích thước lớn ở một tế bào vi khuẩn.

▲ Hình 17.20 Polyribosome.

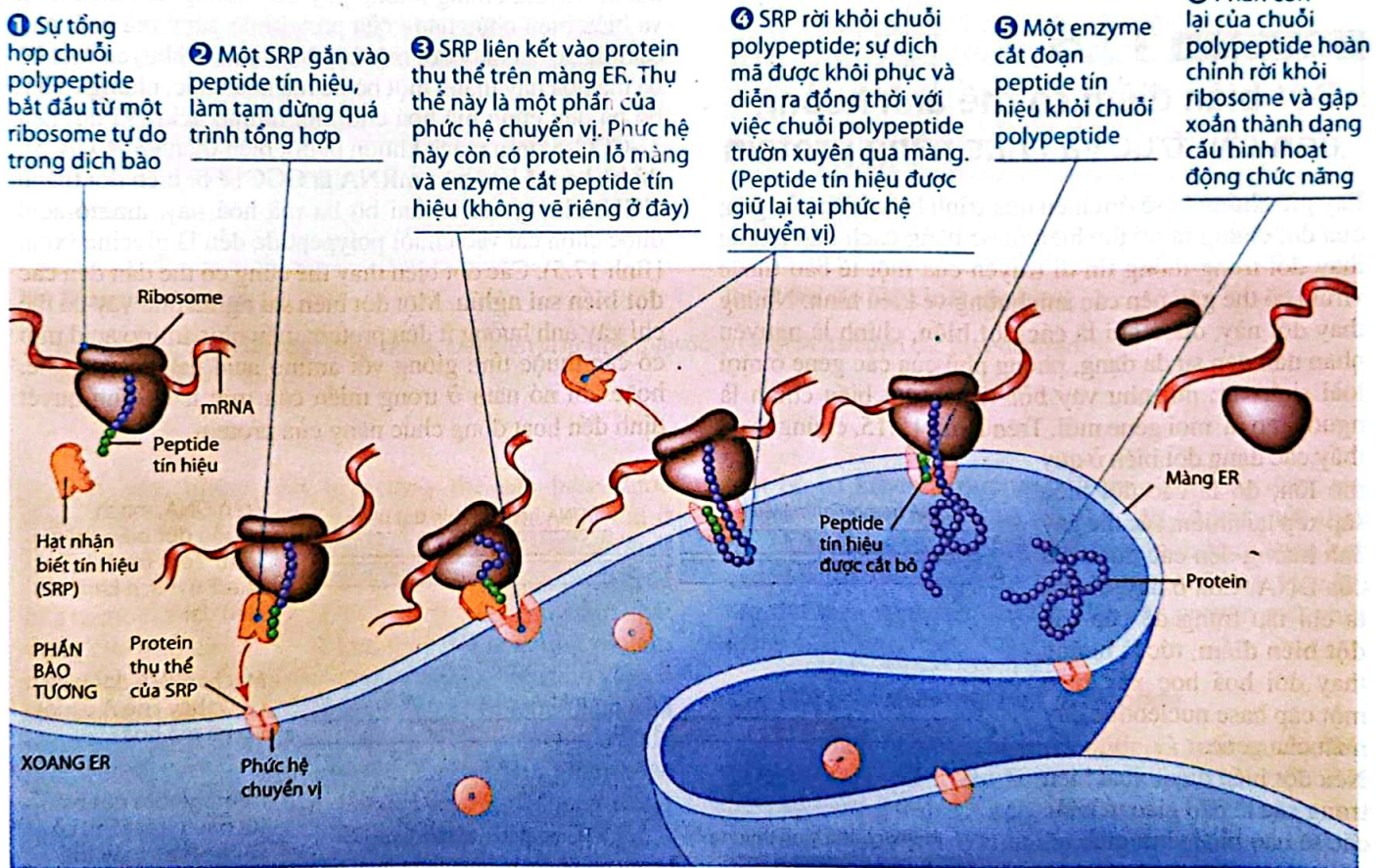
đã trải qua một số bước biến đổi bổ sung được gọi là các **biến đổi sau dịch mã**. Trong quá trình này, những amino acid nhất định được biến đổi về mặt hoá học, chẳng hạn thông qua việc chúng được gắn thêm các gốc đường, lipid, các nhóm phosphate, hoặc một số gốc hoá học khác nữa. Hoặc, các enzyme đặc hiệu sẽ loại bỏ bớt một hoặc một số amino acid từ đoạn dẫn đầu (đầu amino) của chuỗi polypeptide. Trong một số trường hợp, một chuỗi polypeptide có thể được một enzyme cắt thành hai hay

nhiều đoạn ngắn. Chẳng hạn như insulin lúc ban đầu mới được tổng hợp là một chuỗi polypeptide duy nhất; nhưng để trở thành dạng hoạt động chức năng, chuỗi polypeptide này được cắt bỏ một đoạn ở giữa; hai đoạn còn lại sau đó được gắn với nhau bởi các cầu disulfit (-S-S-) để tạo nên một phân tử protein gồm hai tiểu phần. Trong các trường hợp khác, hai hay nhiều chuỗi polypeptide được tổng hợp riêng rẽ (do các gene khác nhau mã hoá) tổ hợp với nhau; chúng trở thành các tiểu đơn vị của cùng một phân tử protein có cấu trúc bậc bốn đặc thù. Một ví dụ quen thuộc như vậy là hemoglobin (xem Hình 5.21).

Dưa protein tới đích

Các hình ảnh từ kính hiển vi điện tử chụp các tế bào sinh vật nhân thực đang tổng hợp mạnh protein cho thấy có hai loại quần thể ribosome (và polyribosome) khác nhau: một loại là dạng tự do còn loại kia là dạng liên kết (xem Hình 6.11). Các ribosome tự do phân tán khắp bào tương và chủ yếu tổng hợp các protein mà sau này được lưu lại và hoạt động trong bào tương. Ngược lại, các ribosome ở dạng liên kết thường dính kết trên lớp mặt hướng về phần bào tương của mạng lưới nội chất (ER) hoặc màng nhân. Các ribosome ở dạng liên kết tổng hợp các protein là thành phần của các hệ thống nội màng (ví dụ như màng nhân, ER, bộ máy Golgi, lysosome, không bào và màng nguyên sinh của tế bào), cũng như các protein xuất bào (ví dụ như insulin). Tuy vậy, các ribosome có thể chuyển trạng thái từ dạng tự do sang dạng liên kết.

Điều gì quyết định việc một ribosome sẽ tồn tại ở trạng thái tự do trong phần bào tương hay liên kết với mạng lưới nội chất hạt vào một thời điểm nhất định? Việc tổng hợp một chuỗi polypeptide luôn bắt đầu trong phần bào tương, khi một ribosome tự do bắt đầu dịch mã một phân tử mRNA. Ở đó, quá trình dịch mã cứ tiếp diễn cho đến khi kết thúc - *trừ khi* chuỗi polypeptide đang kéo dài tự động “nhắc nhở” ribosome hãy dính kết vào ER. Các chuỗi polypeptide thuộc các protein mà sau này là thành phần cấu tạo nên các hệ thống nội màng hoặc được xuất bào có các **peptide tín hiệu**; chính tín hiệu này giúp đưa protein tới ER (Hình 17.21). Peptide tín hiệu thường là một đoạn trình tự gồm khoảng 20 amino acid ở sát hoặc gần đầu amino (đầu ra trước) của chuỗi polypeptide. Tín hiệu này được nhận biết bởi một phức hệ gồm có RNA và protein có tên là **hạt nhận biết tín hiệu** (*signal-recognition particle*, hay **SRP**). Các hạt này có chức năng như những thể tiếp hợp (adapter) giúp mang các ribosome tới một loại protein thụ thể đặc hiệu trên màng ER. Thụ thể này là một phần của phức hệ chuyển vị gồm nhiều protein. Sự tổng hợp chuỗi polypeptide sẽ tiếp tục diễn ra ở đó, đồng thời chuỗi polypeptide đang kéo dài sẽ trượt và lách qua các lỗ protein trên màng để đi vào khoang ER. Peptide tín hiệu thường được cắt bỏ sau đó bởi một enzyme. Trong trường hợp protein được xuất bào, phần còn lại của chuỗi polypeptide hoàn chỉnh sẽ được phóng thích vào phần dịch có trong khoang ER. Còn nếu ngược lại, khi protein là thành phần của hệ thống nội màng, nó sẽ được duy trì và gắn một phần vào màng ER.



▲ Hình 17.21 Cơ chế tín hiệu đưa protein vào mạng lưới nội chất (ER). Một chuỗi polypeptide cuối cùng được xuất bào hoặc đưa đến hệ thống nội màng thường bắt đầu từ một đoạn

peptide tín hiệu, đó là một đoạn trình tự amino acid đặc thù với ER. Hình trên minh họa quá trình dịch mã một protein được xuất bào diễn ra đồng thời với việc nó được nhập vào xoang ER. Trong ER và

sau đó là trong Golgi, protein này tiếp tục được biến đổi và hoàn thiện. Cuối cùng các nang vận chuyển sẽ vận chuyển nó đến màng nguyên sinh và tiến hành xuất bào (xem Hình 7.10).

Các đoạn peptide tín hiệu khác được dùng để vận chuyển các chuỗi polypeptide tới ty thể, lập thể, qua màng nhân vào trong nhân tế bào hoặc tới các bào quan khác không phải là thành phần của hệ thống nội màng. Điểm khác biệt quan trọng nhất ở những trường hợp này là quá trình dịch mã diễn ra hoàn toàn trong phần bào tương trước khi các chuỗi polypeptide được nhập khẩu vào các bào quan tương ứng của chúng. Cơ chế vận chuyển các protein đến đích rất đa dạng, nhưng trong mọi trường hợp đã được nghiên cứu đến nay, "mã địa chỉ" hướng dẫn vị trí định vị trong tế bào của các protein cũng như nơi chúng được xuất bào đều là các trình tự peptide tín hiệu đặc thù. Vì khuẩn cũng sử dụng các peptide tín hiệu để xác định các protein xuất bào.

KIỂM TRA KHÁI NIỆM 17.4

1. Hai quá trình nào đảm bảo cho việc bổ sung đúng một amino acid vào chuỗi polypeptide đang kéo dài?
2. Nêu tính ưu việt của sự hình thành cấu trúc polyribosome trong quá trình dịch mã đối với tế bào.
3. Mô tả bằng cách nào một chuỗi polypeptide xuất bào có thể được vận chuyển tới hệ thống nội màng.
4. **ĐIỀU GÌ NẾU?** Thảo luận bằng cách nào các đặc điểm cấu trúc của rRNA có thể tham gia thực hiện chức năng của ribosome.

Câu trả lời có trong Phụ lục A.

KHÁI NIỆM 17.5

Đột biến điểm có thể ảnh hưởng đến cấu trúc và chức năng protein

Bây giờ chúng ta sẽ tìm hiểu quá trình biểu hiện của gen; qua đó, chúng ta có thể hiểu được bằng cách nào những thay đổi trong thông tin di truyền của một tế bào (hoặc virus) có thể gây nên các ảnh hưởng về kiểu hình. Những thay đổi này, được gọi là các **đột biến**, chính là nguyên nhân dẫn đến sự đa dạng, phong phú của các gene ở mọi loài sinh vật; nói như vậy bởi vì các đột biến chính là nguồn tạo ra mọi gene mới. Trên Hình 15.15, chúng ta đã thấy các dạng đột biến ở quy mô lớn; đó là các đột biến sắp xếp lại nhiễm sắc thể gây ảnh hưởng đến các đoạn dài của DNA. Còn ở đây, chúng ta chỉ tập trung để cập các **đột biến điểm**, tức là những thay đổi hoá học xảy ra ở một cặp base nucleotide duy nhất của gene.

Nếu đột biến điểm xuất hiện trong các tế bào giao tử hoặc các tế bào phát sinh giao tử, thì nó có thể được truyền cho thế hệ con và các thế hệ con, cháu sau này. Nếu đột biến gây ảnh hưởng bất lợi đến kiểu hình của con vật thì

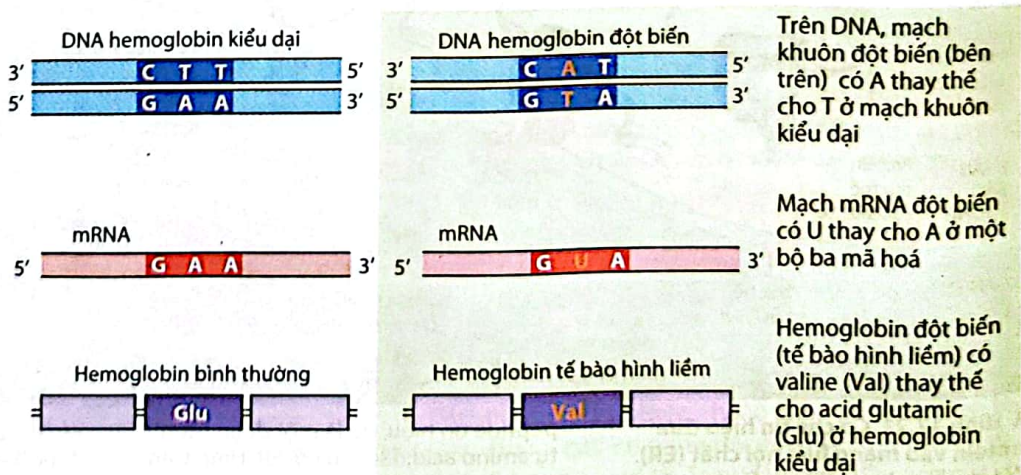
trạng thái đột biến gây nên được gọi là các rối loạn hoặc các bệnh di truyền. Ví dụ, chúng ta sẽ thấy cơ sở di truyền học của bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm là do một đột biến ở một cặp base duy nhất trên gene mã hoá chuỗi β -globin của hemoglobin. Sự thay đổi của một nucleotide đơn lẻ trên mạch khuôn DNA dẫn đến sự hình thành một protein bất thường (**Hình 17.22**; xem thêm Hình 5.22). Ở những người đồng hợp tử về allele đột biến, việc các tế bào hồng cầu trở nên có hình liềm do sự biến đổi của hemoglobin dẫn đến nhiều triệu chứng bệnh lý khác nhau (xem Chương 14). Một ví dụ khác là một dạng bệnh tim dẫn đến đột tử trong tập luyện thể thao ở một số vận động viên trẻ, được gọi là *bệnh cơ tim theo dòng họ*. Nguyên nhân gây bệnh này được xác định là do đột biến điểm xảy ra ở một số gene có liên quan; trong đó, mỗi đột biến đều có nguy cơ gây bệnh.

Các kiểu đột biến điểm

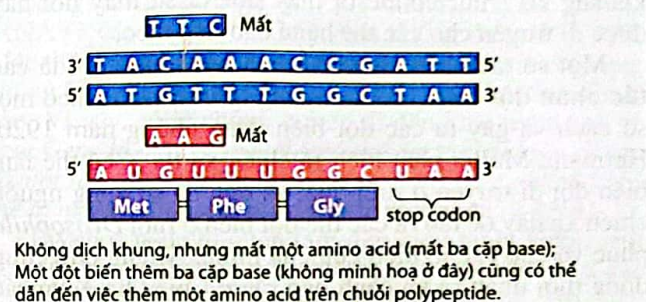
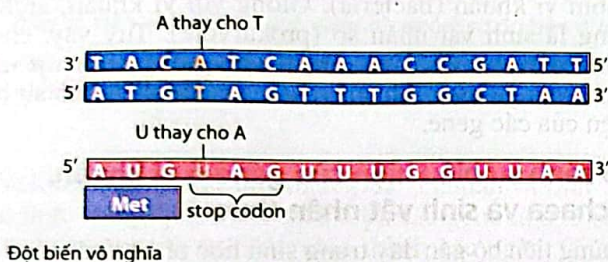
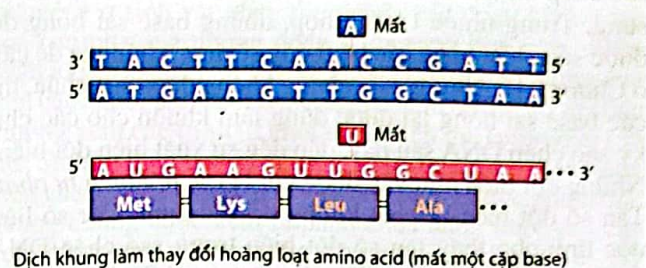
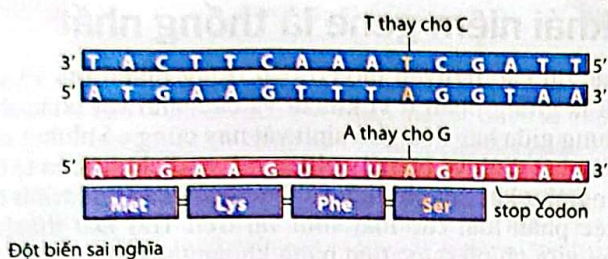
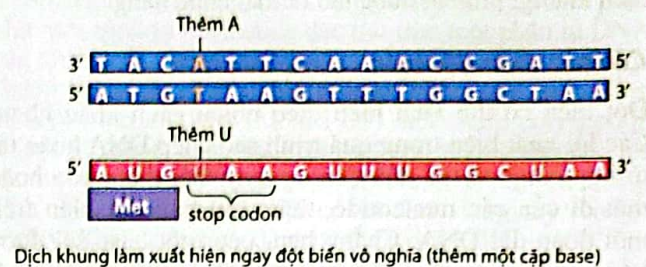
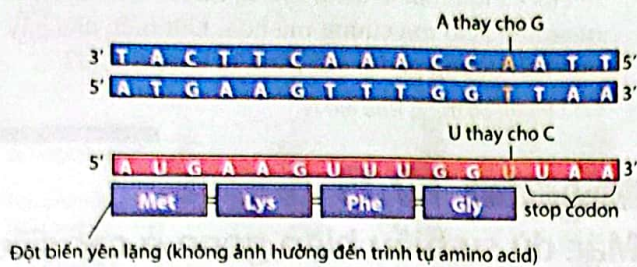
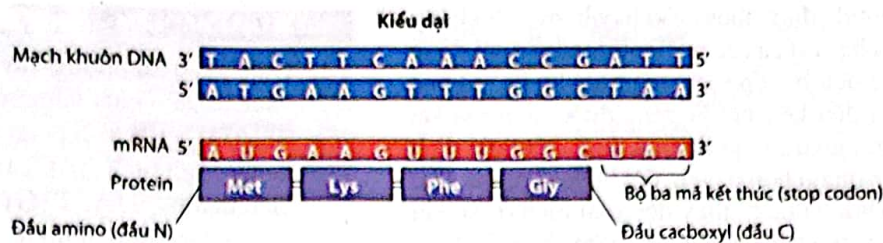
Các đột biến điểm xảy ra trong các gene có thể chia thành hai nhóm lớn: thay thế cặp base và mất hoặc thêm cặp base. Hãy xem những đột biến này có thể gây ảnh hưởng đến protein như thế nào.

Các đột biến thay thế

Các đột biến thay thế cặp base là những đột biến mà ở đó một cặp nucleotide này được thay thế bằng một cặp nucleotide khác (**Hình 17.23a**). Một số dạng thay thế được gọi là các **đột biến yên lặng**, bởi vì do tính thoái hoá của mã di truyền, chúng không gây ảnh hưởng đến kiểu hình và biểu hiện chức năng của protein do gene mã hoá. Nói cách khác, sự thay đổi một cặp base có thể chuyển một bộ ba mã hoá này thành một bộ ba mã hoá khác, nhưng cả hai bộ ba đều cùng mã hoá cho một amino acid. Ví dụ: nếu 3'-CCG-5' trên mạch khuôn bị đột biến thành 3'-CCA-5', thì bộ ba mã hoá trên mRNA là GGC sẽ bị biến đổi thành GGU; nhưng với cả hai bộ ba mã hoá này, amino acid được chọn cài vào chuỗi polypeptide đều là glycine (xem Hình 17.5). Các đột biến thay thế cũng có thể dẫn đến các **đột biến sai nghĩa**. Một đột biến sai nghĩa như vậy có thể chỉ gây ảnh hưởng ít đến protein, nếu như amino acid mới có các thuộc tính giống với amino acid mà nó thay thế, hoặc khi nó nằm ở trong miền cấu trúc ít có tính quyết định đến hoạt động chức năng của protein.



▲ **Hình 17.22 Cơ sở phân tử của bệnh hồng cầu hình liềm: đột biến điểm.** Allele gây bệnh hồng cầu hình liềm khác với allele kiểu dại (bình thường) bởi một cặp base DNA duy nhất.



(a) Thay thế cặp base

▲ **Hình 17.23 Các kiểu đột biến điểm.** Đột biến là những thay đổi trên DNA dẫn đến các thay đổi trên mRNA hoặc các RNA khác.

Tuy vậy, những đột biến thay thế cặp base được quan tâm hơn cả là những đột biến làm thay đổi lớn ở protein. Thay đổi một amino acid trong các miền quan trọng của protein - chẳng hạn như trong phần cấu trúc của hemoglobin ở Hình 17.22 hoặc ở vị trí trung tâm hoạt động của một enzyme - sẽ làm thay đổi hoạt tính protein một cách đáng kể. Thi thoảng, những đột biến như vậy có thể dẫn đến sự tăng cường hoạt tính hoặc tăng thêm khả năng hoạt động của protein; nhưng trong phần lớn trường hợp, chúng có tác động gây hại, thường làm giảm hoặc mất hoạt tính của protein dẫn đến những sai hỏng trong biểu hiện chức năng của tế bào.

Các đột biến thay thế thường là các đột biến sai nghĩa; nghĩa là bộ ba mã hoá bị thay đổi vẫn mã hoá cho một amino acid và vì vậy nó vẫn có nghĩa, nhưng nghĩa của nó *không còn đúng nữa*. Nhưng một đột biến điểm cũng có thể làm thay đổi một bộ ba mã hoá amino acid thành

(b) Thêm cặp hoặc mất cặp base

một bộ ba kết thúc dịch mã. Trường hợp này được gọi là **đột biến vô nghĩa**, và nó dẫn đến sự kết thúc dịch mã sớm; chuỗi polypeptide được tạo ra thường ngắn hơn chuỗi polypeptide do gene bình thường mã hoá. Hầu hết các đột biến vô nghĩa đều dẫn đến các protein mất chức năng.

Các đột biến thêm và mất nucleotide

Các đột biến điểm **thêm nucleotide** và **mất nucleotide** là sự bổ sung thêm vào hoặc mất đi một cặp nucleotide ở trong gene (**Hình 17.23b**). Những đột biến này thường gây ảnh hưởng lớn hơn nhiều đến sản phẩm protein do gene mã hoá so với các đột biến thay thế nucleotide. Thêm và mất các nucleotide có thể làm thay đổi khung đọc của một thông điệp di truyền, do các bộ ba mã hoá bị sắp xếp lại trong quá trình dịch mã. Những đột biến như vậy, được gọi là **đột biến dịch khung**, xuất hiện bất cứ

khi nào số nucleotide được thêm vào hay bị mất đi không phải là bội số của ba. Tất cả các nucleotide nằm xuôi dòng sau vị trí đột biến đều bị xếp vào các nhóm bộ ba mã hoá không đúng, dẫn đến kết quả là gene được dịch mã sai nghĩa trầm trọng; ngoài ra, nó thường được kết thúc dịch mã sớm hơn hoặc muộn hơn ở dạng đột biến vô nghĩa. Trừ các trường hợp khung đọc bị thay đổi xuất hiện ở rất gần đầu cuối của gene, còn trong phần lớn trường hợp đột biến dịch khung, protein được tạo ra mất chức năng.

Các tác nhân đột biến

Đột biến có thể xuất hiện theo nhiều cách khác nhau. Các lỗi xuất hiện trong quá trình sao chép DNA hoặc tái tổ hợp cũng có thể dẫn đến sự thay thế, thêm vào hoặc mất đi của các nucleotide, thậm chí gây đột biến trên một đoạn dài DNA. Chẳng hạn, nếu một base sai được bổ sung vào mạch DNA mới tổng hợp trong quá trình sao chép thì base đó sẽ bắt cặp sai với base trên mạch bổ sung. Trong nhiều trường hợp, những base sai hỏng đó được sửa chữa bằng các hệ thống sẽ được chúng ta đề cập ở Chương 16. Nhưng nếu chúng không được sửa chữa, thì các base sai hỏng lại được dùng làm khuôn cho các chu kỳ sao chép DNA sau này, dẫn đến sự xuất hiện đột biến. Những đột biến như vậy được gọi là các **đột biến tự phát**. Tần số đột biến tự phát không dễ xác định. Các số liệu ước tính cho thấy tần số đột biến trong sao chép DNA ở *E. coli* và sinh vật nhân thực tương đối giống nhau: khoảng 10^{-10} nucleotide bị thay đổi và sự thay đổi này được di truyền cho các thế hệ tế bào tiếp theo.

Một số tác nhân vật lý và hoá học, được gọi là các **tác nhân đột biến**, có thể tương tác với DNA theo một số cách và gây ra các đột biến. Vào những năm 1920, Hermann Muller phát hiện ra chiếu xạ tia X có thể làm biến đổi di truyền ở ruồi quả, và ông đã sử dụng nguồn chiếu xạ này để tạo ra các thể đột biến ở ruồi *Drosophila* phục vụ cho các nghiên cứu của mình. Nhưng ông cũng đồng thời nhận ra và cảnh báo rằng: Chiếu tia X và các dạng bức xạ năng lượng cao khác cũng có nguy cơ gây hại với vật chất di truyền ở người cũng như các loài sinh vật thí nghiệm khác. Ngoài các dạng bức xạ năng lượng cao, trong các tác nhân vật lý gây đột biến, còn phải kể đến tia cực tím (UV); chúng thường tạo thành của phức kép thymine trên DNA (xem Hình 16.18).

Các tác nhân hoá học gây đột biến có thể chia thành một số nhóm khác nhau. Nhóm các chất base nitrogen thay thế có cấu trúc hoá học giống với các base cấu tạo nên DNA, nhưng chúng có xu hướng bắt cặp sai trong quá trình sao chép DNA. Một số chất gây đột biến khác có thể can thiệp vào quá trình sao chép DNA bằng việc tự cài vào các mạch DNA hoặc làm biến dạng cấu trúc bình thường của chuỗi xoắn kép. Ngoài ra, có những chất gây đột biến khác hoạt động theo kiểu làm biến đổi cấu trúc hoá học của các base nucleotide thông thường và làm chúng bắt cặp sai.

Các nhà khoa học đã phát triển một số phép thử giúp đánh giá khả năng gây đột biến của các hợp chất hoá học khác nhau. Ứng dụng nổi bật nhất của các phép thử này là giúp sàng lọc sơ bộ các hợp chất có nguy cơ gây ung thư. Sở dĩ như vậy vì phần lớn các hợp chất gây ung thư đều là những hợp chất gây đột biến mạnh; và ngược lại, các tác nhân gây đột biến mạnh đều có nguy cơ gây ung thư cao.

KIỂM TRA KHÁI NIỆM 17.5

1. Điều gì có xu hướng xảy ra nếu như một cặp nucleotide ở giữa vùng mã hoá của gene bị mất?
2. **ĐIỀU GÌ NẾU?** Một gene mà mạch khuôn của nó mang trình tự 3'-TACTTGTCCGATATC-5' bị đột biến thành 3'-TACTTGTCCAATATC-5'. Đối với cả hai gene bình thường và đột biến, hãy viết trình tự của cả hai mạch, trình tự của mRNA, và trình tự amino acid mà chúng mã hoá. Đột biến này gây nên ảnh hưởng gì đối với trình tự amino acid?

Câu trả lời có trong Phụ lục A.

KHÁI NIỆM 17.6

Mặc dù sự biểu hiện gene ở các siêu giới sinh vật là khác nhau, nhưng khái niệm gene là thống nhất

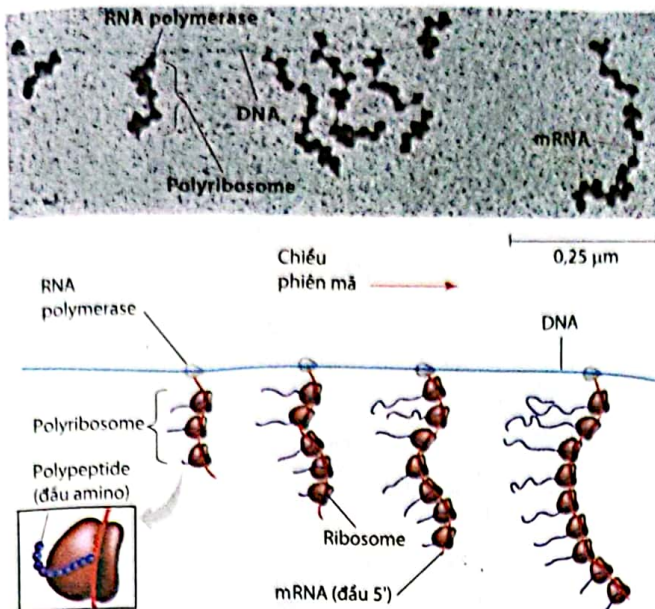
Mặc dù các nguyên tắc cơ bản trong phiên mã và dịch mã là giống nhau ở vi khuẩn và các sinh vật nhân thực; nhưng giữa hai siêu giới sinh vật này cũng có những khác biệt nhất định về bộ máy phiên mã và dịch mã của tế bào, cũng như khi xét chi tiết các bước của các quá trình này. Việc phân loại các loài sinh vật trên Trái Đất thành ba siêu giới chính được tiến hành khoảng 40 năm trước đây, khi nhóm các vi khuẩn cổ (archaea) được tách riêng khỏi nhóm vi khuẩn (bacteria). Giống với vi khuẩn, archaea cũng là sinh vật nhân sơ (prokaryote). Tuy vậy, chúng đồng thời có nhiều đặc điểm vừa giống sinh vật nhân thực, vừa giống vi khuẩn về các cơ chế điều hoà sự biểu hiện của các gene.

So sánh sự biểu hiện của gene ở vi khuẩn, archaea và sinh vật nhân thực

Những tiến bộ gần đây trong sinh học phân tử đã giúp các nhà nghiên cứu xác định được trình tự nucleotide đầy đủ của hàng trăm hệ gene khác nhau thuộc các siêu giới sinh vật khác nhau. Sự phong phú của các số liệu thu được cho phép so sánh trình tự của các gene và của các protein giữa các sinh vật thuộc các siêu giới khác nhau. Trong số đó, những gene được quan tâm nhất bao gồm các gene mã hoá cho các thành phần của những quá trình sinh học cơ bản nhất như phiên mã và dịch mã.

Các enzyme RNA polymerase của vi khuẩn và sinh vật nhân thực khác biệt nhau rõ rệt. Ngược lại, enzyme RNA polymerase duy nhất ở archaea lại rất giống ba loại RNA polymerase ở sinh vật nhân thực. Ngoài ra, vi sinh vật cổ và sinh vật nhân thực lại giống nhau trong việc dùng một tập hợp phức tạp các yếu tố phiên mã; điều này không giống với vi khuẩn. Sự kết thúc phiên mã ở vi khuẩn và sinh vật nhân thực có nhiều đặc điểm khác nhau. Tuy những hiểu biết về cơ chế kết thúc phiên mã ở vi sinh vật cổ còn hạn chế, song nhiều khả năng chúng giống với sinh vật nhân thực.

Liên quan đến dịch mã, các ribosome của vi khuẩn và sinh vật nhân thực khác nhau đôi chút. Ribosome ở archaea tuy có kích thước giống ribosome ở vi khuẩn, nhưng tính miễn cảm với các chất ức chế ribosome lại tương đồng với các ribosome của sinh vật nhân thực. Ở phần trước, chúng ta đã biết sự khởi đầu dịch mã là khác nhau giữa vi khuẩn và sinh vật nhân thực. Về điều này, quá trình diễn ra ở archaea có vẻ giống vi khuẩn hơn.



▲ Hình 17.24 Phiên mã song hành cùng dịch mã ở vi khuẩn. Ở tế bào vi khuẩn, quá trình dịch mã các phân tử mRNA có thể bắt đầu ngay từ khi đoạn dẫn đầu (đầu 5') của phân tử mRNA tách ra khỏi mạch khuôn DNA. Ảnh kính hiển vi điện tử truyền qua (TEM) cho thấy một mạch DNA của *E. coli* đang được phiên mã bởi nhiều phân tử RNA polymerase khác nhau. Liên kết vào mỗi phân tử RNA polymerase là một chuỗi mRNA đang kéo dài mà ngay lúc này nó cũng đang được dịch mã bởi các ribosome. Các chuỗi polypeptide được tổng hợp mới, không nhìn thấy rõ trên ảnh TEM, được vẽ minh họa ở sơ đồ bên dưới.

? Phân tử mRNA nào được bắt đầu phiên mã trước tiên? Trên phân tử mRNA đó, ribosome nào bắt đầu dịch mã trước tiên?

Sự khác biệt quan trọng nhất giữa vi khuẩn và sinh vật nhân thực trong quá trình biểu hiện các gene là ở tế bào vi khuẩn không có sự phân chia thành các ngăn. Giống như một phân xưởng sản xuất chỉ có một gian nhà, mỗi tế bào vi khuẩn bảo đảm cho một dây chuyền hoạt động liên tục. Do không có nhân, nó có thể đồng thời vừa phiên mã vừa dịch mã một gene (Hình 17.24) và phân tử protein mới tổng hợp có thể khuếch tán nhanh chóng đến vị trí hoạt động chức năng của nó. Hiện nay, những hiểu biết về sự đồng thời phiên mã và dịch mã ở các vi sinh vật cổ còn hạn chế, nhưng phần lớn các nhà nghiên cứu tin rằng chúng có xu hướng giống vi khuẩn, vì cả hai siêu giới sinh vật này đều thiếu màng nhân. Ngược lại, màng nhân ở sinh vật nhân thực làm tách biệt hai quá trình phiên mã và dịch mã về mặt không gian; đồng thời dành một phần không gian trong nhân tế bào cho quá trình hoàn thiện RNA. Giai đoạn hoàn thiện này gồm một số bước bổ sung mà sự điều hoà những bước này góp thêm phần giúp điều tiết các hoạt động rất phức tạp và tinh vi ở tế bào sinh vật nhân thực (xem Chương 18). Cuối cùng, tế bào sinh vật nhân thực có các cơ chế phức tạp để vận chuyển các protein tới các ngăn (bào quan) của tế bào.

Những hiểu biết về các protein và RNA tham gia vào các quá trình phiên mã và dịch mã ở siêu giới vi sinh vật cổ có thể giúp chúng ta sáng tỏ được nhiều điều về sự tiến hoá của các quá trình này ở cả ba siêu giới sinh vật. Tuy có sự khác biệt trong quá trình biểu hiện gene ở các siêu giới sinh vật khác nhau, nhưng khái niệm gene là thống nhất ở tất cả mọi dạng sống.

Gene là gì? Xem lại định nghĩa này

Định nghĩa về gene đã được chúng ta “phát triển” dần trong các chương trước, giống như bản thân nó đã được hoàn thiện qua lịch sử phát triển của di truyền học. Chúng ta đã bắt đầu định nghĩa gene trên cơ sở khái niệm của Mendel về “một đơn vị di truyền độc lập có ảnh hưởng đến một đặc điểm kiểu hình” (Chương 14). Sau đó, chúng ta đã thấy Morgan và các cộng sự gán cho gene có vị trí (locus) nhất định trên nhiễm sắc thể (Chương 15). Chúng ta tiếp tục xem một gene như một trình tự nucleotide đặc thù trên một phân tử DNA của nhiễm sắc thể (Chương 16). Cuối cùng, ở chương này, chúng ta đã nêu định nghĩa gene về khía cạnh chức năng là: một trình tự DNA mã hoá cho một chuỗi polypeptide (Hình 17.25, ở trang sau, tóm tắt con đường từ gene tới chuỗi polypeptide ở tế bào sinh vật nhân thực). Tất cả những định nghĩa gene trên đây đều có thể được dùng, tùy vào bối cảnh và khía cạnh nào của gene được quan tâm.

Rõ ràng, định nghĩa gene phát biểu rằng “gene mã hoá cho một chuỗi polypeptide” là quá giản lược. Phần lớn các gene ở sinh vật nhân thực chứa các đoạn không mã hoá (intron); mà những đoạn không mã hoá vốn chiếm phần lớn các gene như vậy lại không có trình tự tương ứng trên các chuỗi polypeptide. Các nhà sinh học phân tử cũng thường xem các trình tự khởi đầu phiên mã (promoter) và các trình tự điều hoà khác trên DNA thuộc vào các vùng biên của gene. Tuy các trình tự này không được phiên mã, nhưng chúng được xem là phần chức năng thiết yếu của gene; bởi vì nếu thiếu chúng thì phiên mã không thể xảy ra. Định nghĩa gene ở góc độ phân tử phải đủ khái quát và bao gồm cả các trình tự DNA mã hoá cho các rRNA, tRNA và các loại RNA khác (vốn không được dịch mã). Mặc dù những gene này không mã hoá cho protein, song chúng có vai trò sống còn đối với hoạt động sống của tế bào. Vì vậy, có lẽ chúng ta nên đi đến khái niệm sau về gene: *Gene là một vùng DNA có thể được biểu hiện để tạo ra một sản phẩm cuối cùng có chức năng (sản phẩm đó có thể là một chuỗi polypeptide hoặc một phân tử RNA).*

Tuy vậy, nếu chỉ quan tâm đến kiểu hình, khái niệm về gene chủ yếu được gán cho trình tự DNA mã hoá các chuỗi polypeptide. Ở chương này, chúng ta đã làm quen với quá trình biểu hiện gene ở mức phân tử - thông qua phiên mã thành RNA, rồi sau đó dịch mã thành chuỗi polypeptide, dẫn đến sự hình thành một protein có cấu trúc và chức năng xác định. Chính các protein đã tạo nên các kiểu hình quan sát được ở sinh vật.

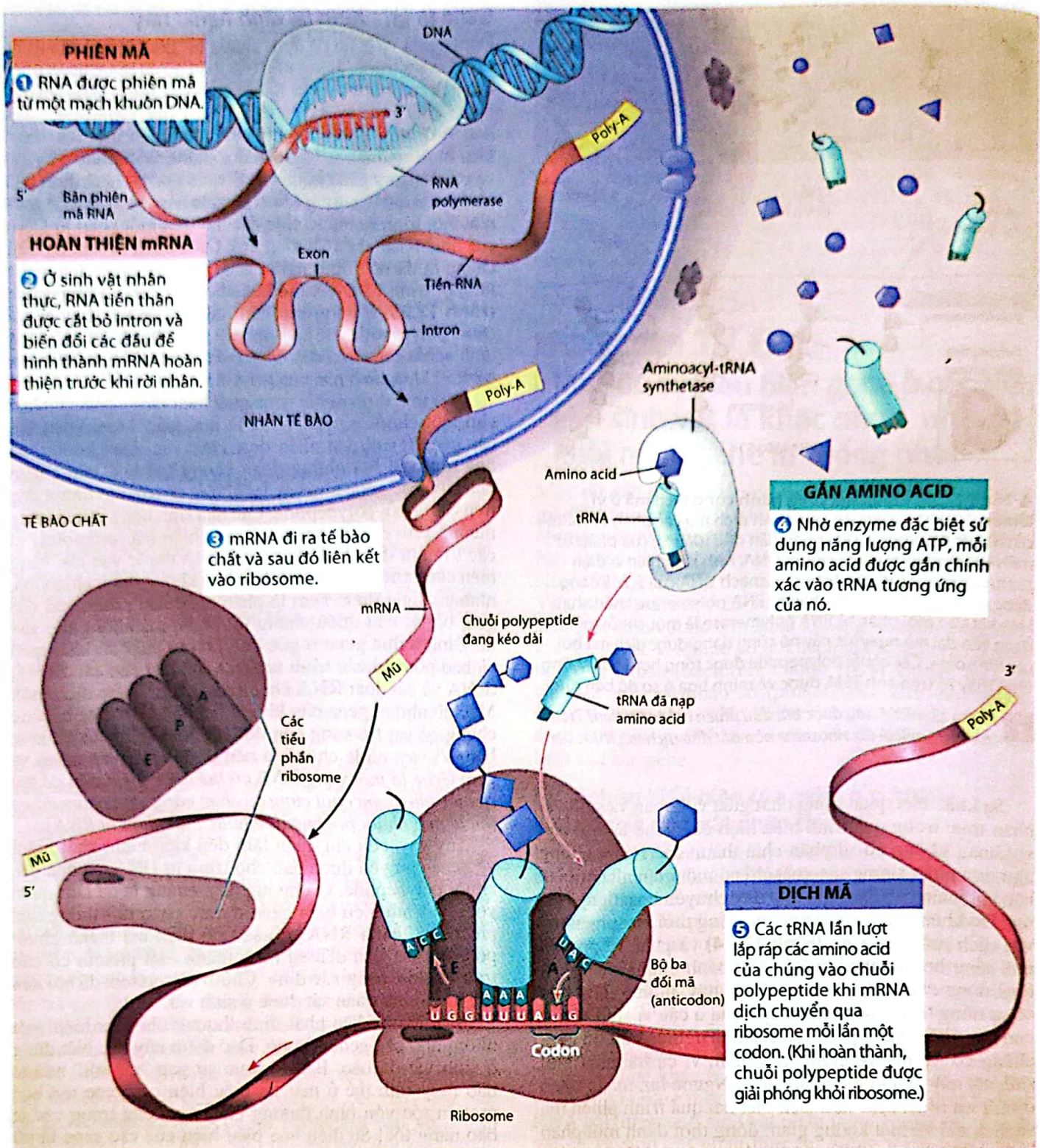
Mỗi loại tế bào nhất định thường chỉ biểu hiện một nhóm nhỏ các gene của nó. Đặc điểm này đặc biệt đúng ở sinh vật đa bào. Bạn sẽ thực sự gặp “rắc rối” nếu tế bào thủy tinh thể ở mắt lại biểu hiện các gene mã hoá protein tóc vốn bình thường chỉ hoạt động trong các tế bào nang tóc! Sự điều hoà biểu hiện của các gene là rất chính xác. Chúng ta sẽ khám phá sự điều hoà biểu hiện gene ở chương sau, bắt đầu từ các trường hợp đơn giản ở vi khuẩn, rồi sau đó tiếp tục với sinh vật nhân thực.

KIỂM TRA KHÁI NIỆM

17.6

1. Sự phiên mã và dịch mã đồng thời được vẽ trên Hình 17.24 có ở sinh vật nhân thực không? Giải thích.
2. **ĐIỀU GÌ NẾU?** Ở sinh vật nhân thực, mRNA khi dịch mã được giữ ở dạng vòng tròn do tương tác giữa đuôi polyA ở đầu 3' với mũ đầu 5' qua protein. Điều này giúp tăng hiệu quả dịch mã như thế nào?

Câu trả lời có trong Phụ lục A.



▲ **Hình 17.25 Tóm tắt sự phiên mã và dịch mã ở tế bào sinh vật nhân thực.** Sơ đồ này mô tả con đường từ một gene đến một chuỗi polypeptide. Nhớ rằng, mỗi gene trên DNA có thể được phiên mã nhiều lần thành nhiều phân tử mRNA giống hệt nhau mà mỗi phân tử mRNA

như vậy lại có thể được dùng cho dịch mã nhiều lần để tạo nên nhiều chuỗi polypeptide giống hệt nhau. (Cũng cần nhớ rằng sản phẩm cuối cùng của một số gene không phải là protein, mà chỉ là các phân tử RNA, như tRNA và rRNA.) Nhìn chung, các nguyên tắc phiên mã và dịch

mã là giống nhau ở cả vi khuẩn, archaea và sinh vật nhân thực. Sự khác biệt chính là sự xuất hiện quá trình hoàn thiện mRNA diễn ra trong nhân tế bào sinh vật nhân thực. Những khác biệt đáng kể khác liên quan đến các bước khởi đầu phiên mã và dịch mã và ở bước kết thúc phiên mã.

TÓM TẮT CÁC KHÁI NIỆM THEN CHỐT

KHÁI NIỆM 17.1

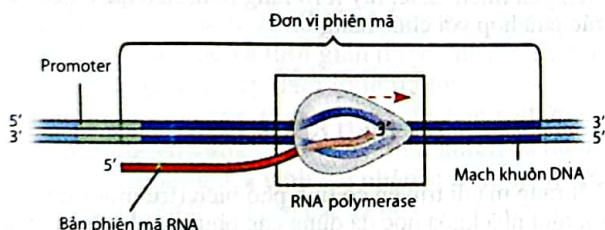
Gene quy định các protein qua phiên mã và dịch mã (tr. 325 – 331)

- **Bằng chứng từ các nghiên cứu về sai hỏng chuyển hoá DNA** điều khiển quá trình trao chất bằng việc hướng dẫn tế bào tổng hợp các enzyme và các protein đặc thù. Các thí nghiệm của Beadle và Tatum với các chủng *Neurospora* đột biến ủng hộ giả thiết một gene - một enzyme. Gene mã hoá cho các chuỗi polypeptide hoặc cho các phân tử RNA.
- **Các nguyên lý cơ bản của phiên mã và dịch mã** Phiên mã là quá trình truyền thông tin từ DNA sang RNA thông qua hai dạng ngôn ngữ nucleotide đặc thù của chúng. Trong khi đó, dịch mã là quá trình truyền thông tin từ trình tự nucleotide trên RNA thành trình tự amino acid trong chuỗi polypeptide.
- **Mã di truyền** Thông tin di truyền được mã hoá bằng một trình tự của ba nucleotide không gối lên nhau, được gọi là bộ ba mã hoá hay codon. Mỗi codon trên RNA thông tin (mRNA) hoặc được dịch mã thành một amino acid (61 trong tổng số 64 codon) hoặc được dùng làm tín hiệu kết thúc dịch mã (3 codon). Codon phải được đọc trong khung đọc mở đúng.

KHÁI NIỆM 17.2

Phiên mã là quá trình tổng hợp RNA do DNA điều khiển: Xem xét chi tiết hơn (tr. 331 – 334)

- **Các thành phần phân tử của phiên mã.** Sự tổng hợp RNA được xúc tác bởi RNA polymerase, và cũng diễn ra trên cơ sở nguyên tắc bắt cặp bổ sung giữa các base như trong quá trình sao chép DNA, trừ một điểm là ở RNA, uracil thay thế cho thymine.



- **Tổng hợp RNA** Ba giai đoạn của quá trình phiên mã là khởi đầu phiên mã, kéo dài chuỗi và kết thúc phiên mã. Trình tự khởi động (promoter) cung cấp tín hiệu khởi đầu sự tổng hợp RNA. Các yếu tố phiên mã giúp RNA polymerase của sinh vật nhân thực nhận ra các trình tự promoter. Cơ chế kết thúc phiên mã khác nhau giữa vi khuẩn và sinh vật nhân thực.

KHÁI NIỆM 17.3

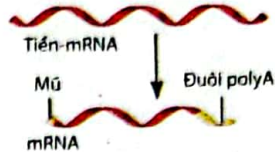
Tế bào sinh vật nhân thực biến đổi RNA sau phiên mã (tr. 334 – 336)

- **Sự biến đổi ở các đầu mRNA** mRNA ở sinh vật nhân thực được hoàn thiện trước khi rời nhân. Quá trình hoàn thiện bao gồm sự biến đổi ở các đầu mRNA và sự cắt nối

RNA. Đầu 5' nhận một mũ nucleotide được biến đổi, trong khi đầu 3' được nối đuôi polyA.

► Gene phân mảnh và sự cắt nối RNA

Phần lớn các gene ở sinh vật nhân thực chứa các intron xen kẽ giữa các vùng mã hoá được gọi là các exon. Trong quá trình cắt nối RNA, các intron được cắt bỏ, trong khi các exon được nối lại với nhau. Sự cắt nối RNA diễn hình được thực hiện bởi thể cắt nối (spliceosome); nhưng trong một số trường hợp, RNA bản thân nó có thể tự xúc tác phản ứng cắt nối. Khả năng xúc tác của một số RNA, được gọi là ribozyme, bắt nguồn từ các thuộc tính của RNA. Sự có mặt các intron tạo điều kiện cho khả năng cắt nối RNA thay thế.



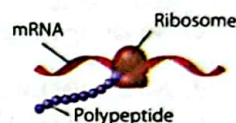
KHÁI NIỆM 17.4

Dịch mã là quá trình tổng hợp một chuỗi polypeptide do RNA điều khiển: Xem xét chi tiết hơn (tr. 337 – 344)

- **Các thành phần phân tử của dịch mã.** Tế bào dịch thông điệp di truyền (mRNA) thành protein nhờ các RNA vận chuyển (tRNA). Sau khi liên kết với amino acid đặc thù, tRNA lần lượt sắp hàng thông qua sự bắt cặp giữa bộ ba đối mã của chúng với bộ ba mã hoá trên mRNA. Các ribosome giúp thúc đẩy sự bắt cặp này bằng việc cung cấp vị trí liên kết giữa mRNA và tRNA.

► Sự hình thành một chuỗi polypeptide

Ribosome điều phối ba giai đoạn của quá trình dịch mã, gồm: khởi đầu dịch mã, kéo dài chuỗi và kết thúc dịch mã.



Sự hình thành liên kết peptide được xúc tác bởi rRNA. Nhiều ribosome có thể cùng lúc phiên mã một phân tử mRNA duy nhất, hình thành nên cấu trúc gọi là polyribosome.

- **Sự hoàn thiện và vận chuyển protein** Sau khi dịch mã, sự biến đổi của các protein làm ảnh hưởng đến cấu hình không gian của chúng. Các ribosome tự do trong phần bào tương ở tế bào chất khởi đầu sự tổng hợp tất cả các loại protein, nhưng các protein mà sau này được đưa đến hệ thống nội màng hoặc được xuất bào sẽ được chuyển vào mạng lưới nội chất (ER). Những protein này có một đoạn peptide tín hiệu giúp các hạt nhận biết tín hiệu (SRP) có thể liên kết vào và làm các ribosome đang dịch mã đính lên màng ER.

KHÁI NIỆM 17.5

Đột biến điểm có thể ảnh hưởng đến cấu trúc và chức năng protein (tr. 344 – 346)

- **Các kiểu đột biến điểm** Đột biến điểm là sự thay đổi ở một cặp base trên DNA. Nó có thể dẫn đến sự hình thành một protein mất chức năng. Sự thay thế cặp base có thể dẫn đến các đột biến sai nghĩa hoặc vô nghĩa. Mất hoặc thêm cặp base có thể gây nên các đột biến dịch khung.
- **Các tác nhân đột biến** Các đột biến có thể xuất hiện tự phát trong quá trình sao chép, tái tổ hợp hoặc sửa chữa DNA. Các tác nhân đột biến vật lý và hoá học có thể làm sai hỏng DNA dẫn đến làm thay đổi các gene.

KHÁI NIỆM 17.6

Mặc dù sự biểu hiện gene ở các siêu giới sinh vật là khác nhau, nhưng khái niệm gene là thống nhất (tr. 346 – 348)

- **So sánh sự biểu hiện của gene ở vi khuẩn, archaea và sinh vật nhân thực** Do tế bào vi khuẩn thiếu màng nhân, dịch mã có thể bắt đầu khi phiên mã vẫn còn đang diễn ra. Các tế bào vi sinh vật cổ có các đặc điểm vừa giống với tế bào sinh vật nhân thực vừa giống với tế bào vi khuẩn. Ở tế bào sinh vật nhân thực, màng nhân phân tách phiên mã khỏi dịch mã, và dành một phần không gian trong nhân cho quá trình hoàn thiện mRNA.
- **Gene là gì? Xem lại định nghĩa này** Gene là một vùng DNA có thể được biểu hiện để tạo ra một sản phẩm cuối cùng có chức năng (sản phẩm đó có thể là một chuỗi polypeptide hoặc một phân tử RNA).

KIỂM TRA KIẾN THỨC CỦA BẠN

TỰ KIỂM TRA

- Ở tế bào sinh vật nhân thực, quá trình phiên mã không thể bắt đầu cho đến khi
 - hai mạch DNA đã tách khỏi nhau hoàn toàn và bộc lộ promoter.
 - một số yếu tố phiên mã đã liên kết vào promoter.
 - mũ đầu 5' đã được cắt bỏ khỏi mRNA.
 - các intron trên DNA đã được cắt bỏ khỏi mạch khuôn.
 - các enzyme DNA nuclease đã cô lập đơn vị phiên mã.
- Bộ ba mã hoá (codon) không có đặc điểm nào sau đây?
 - Nó gồm 3 nucleotide.
 - Nó có thể mã hoá cho cùng một amino acid giống một codon khác.
 - Nó không bao giờ mã hoá cho nhiều hơn một amino acid.
 - Nó kéo dài bắt đầu từ một đầu của phân tử tRNA.
 - Nó là đơn vị cơ bản của mã di truyền.
- Bộ ba đối mã của một phân tử tRNA là
 - trình tự bổ sung với bộ ba mã hoá tương ứng trên mRNA.
 - trình tự bổ sung với bộ ba mã hoá tương ứng trên rRNA.
 - phần của tRNA liên kết với một amino acid đặc thù.
 - trình tự có thể thay đổi, phụ thuộc vào loại amino acid gắn vào phân tử tRNA đó.
 - phần có hoạt tính xúc tác; vì vậy, tRNA là một ribozyme.
- Điều nào sau đây không đúng khi nói về quá trình hoàn thiện RNA?
 - Các exon được cắt khỏi mRNA trước khi phân tử này rời khỏi nhân tế bào.
 - Các nucleotide có thể được bổ sung vào cả hai đầu của tiền-RNA.
 - Các ribozyme có thể hoạt động trong quá trình cắt nối RNA.
 - Sự cắt nối RNA có thể được xúc tác bởi thể cắt nối (spliceosome).
 - RNA sơ cấp thường dài hơn so với phân tử mRNA rời khỏi nhân tế bào.
- Hãy dùng Hình 17.5 để xác định trình tự nucleotide theo chiều 5' → 3' của mạch DNA làm khuôn mã hoá cho trình tự polypeptide Phe - Pro - Lys.
 - 5'-UUUGGGAAA-3'
 - 5'-GAACCCCTT-3'
 - 5'-AAAACCTTT-3'
 - 5'-CTTCGGGAA-3'
 - 5'-AAACCCUUU-3'

- Đột biến nào trong các loại đột biến sau đây nhiều khả năng gây hại cho thể đột biến nhất?
 - Đột biến thay thế một cặp base
 - Mất ba nucleotide ở phần giữa gene
 - Mất một nucleotide trong một intron ở giữa gene
 - Mất một nucleotide ở gần đầu cuối của trình tự mã hoá
 - Mất một nucleotide nằm xuôi dòng, nhưng ngay gần điểm bắt đầu của trình tự mã hoá
- Dịch mã không liên quan trực tiếp với thành phần nào sau đây?
 - mRNA
 - DNA
 - tRNA
 - ribosome
 - GTP
- HAY VÊ** Tổng kết vai trò của các loại RNA bằng cách điền vào bảng sau đây:

Loại RNA	Các chức năng
RNA thông tin (mRNA)	
RNA vận chuyển (tRNA)	
	Giữ vai trò xúc tác (ribozyme) và vai trò cấu trúc của ribosome
Bản phiên mã sơ cấp	
RNA nhân kích thước nhỏ (snRNA)	

Câu trả lời có trong Phụ lục A.

LIÊN HỆ VỚI TIẾN HOÁ

- Mã di truyền (xem Hình 17.5) giàu hệ quả của tiến hoá. Chẳng hạn, khi để ý chúng ta sẽ thấy, 20 loại amino acid không hề được “phân phối” các codon một cách ngẫu nhiên; phần lớn các amino acid cùng được mã hoá bởi một bộ các codon giống nhau. Hãy giải thích tại sao quá trình tiến hoá có thể dẫn đến hiện tượng này? (Gợi ý: Một cách giải thích liên quan đến sự phát sinh cùng nguồn gốc; một cách giải thích khác, tuy ít rõ ràng hơn, liên quan đến “cấu trúc phù hợp với chức năng”.)

TÌM HIỂU KHOA HỌC

- Biết rằng mã di truyền có tính phổ biến (trừ một vài ngoại lệ), một nhà khoa học đã dùng các phương pháp sinh học phân tử để cài gene β -globin của người (xem Hình 17.10) vào hệ gene vi khuẩn với hy vọng rằng các tế bào vi khuẩn sẽ tổng hợp được phân tử protein β -globin biểu hiện chức năng. Nhưng kết quả là protein hình thành không có hoạt tính và người ta phát hiện ra protein này có một số amino acid nhiều hơn so với β -globin được tạo ra ở tế bào sinh vật nhân thực. Hãy giải thích tại sao có hiện tượng trên.