

Thông tin giữa các tế bào

CÁC KHÁI NIỆM THEN CHỐT

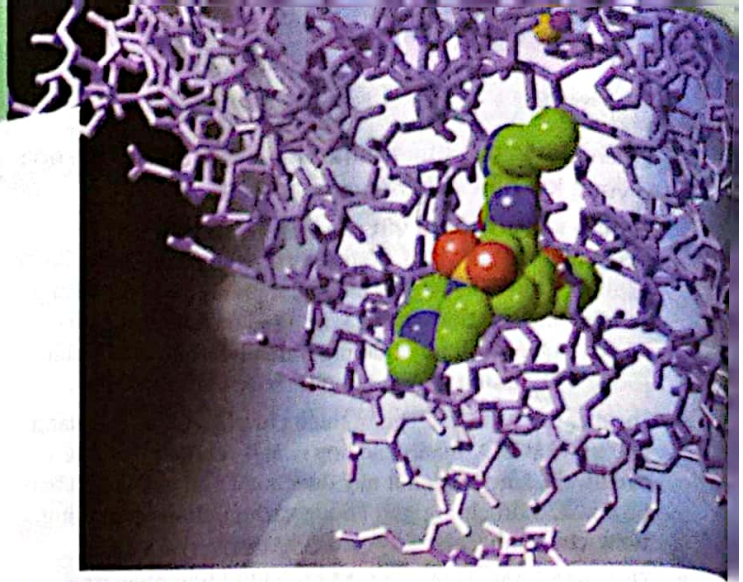
- 11.1 Các tín hiệu ngoại bào được chuyển hoá thành các đáp ứng bên trong tế bào
- 11.2 Tiếp nhận: Một phân tử truyền tin liên kết vào một protein thụ thể, làm thụ thể thay đổi hình dạng
- 11.3 Truyền tin: Các chuỗi tương tác phân tử chuyển tiếp các tín hiệu từ các thụ thể tới các phân tử đích trong tế bào
- 11.4 Đáp ứng: Tế bào phát tín hiệu điều khiển phiên mã hoặc điều hoà hoạt động tế bào chất
- 11.5 Sự chết theo chương trình của tế bào kết hợp nhiều con đường truyền tin khác nhau

TỔNG QUAN

Mạng internet của tế bào

Một người leo núi không may bị trượt chân và ngã xuống một hẻm núi sâu và bị thương ở chân dẫn đến không cử động được. Thảm kịch đã không xảy ra, nhờ người đó có điện thoại di động và gọi được cho lực lượng cứu hộ. Ngày nay, không ai trong chúng ta có thể nghĩ ngờ về vai trò của điện thoại di động, internet, email và các phương tiện liên lạc quan trọng khác trong đời sống hằng ngày. Hoạt động liên lạc của thế giới sống ở mức độ tế bào cũng có vai trò quan trọng như vậy. Liên lạc giữa các tế bào là một hoạt động rõ ràng không thể thiếu đối với các cơ thể đa bào như con người, hoặc ngay cả với các thực vật như trong một cây sồi chẳng hạn. Hàng tỷ tế bào trong một cơ thể đa bào phải liên lạc được với nhau để điều phối hoạt động chung của chúng theo cách giống như cơ thể có thể tạo ra được một trứng đã thụ tinh, sau đó trứng phát triển thành cơ thể sống sót và sinh sản. Thông tin giữa các tế bào cũng có vai trò quan trọng đối với nhiều sinh vật đơn bào. Mạng lưới thông tin giữa các tế bào thậm chí còn phức tạp hơn mạng internet toàn cầu.

Khi nghiên cứu về cách các tế bào truyền tín hiệu (truyền tin) sang các tế bào khác và cách chúng hiểu được các tín hiệu nhận được, các nhà sinh học đã phát hiện ra một số cơ chế điều hoà tế bào phổ biến; đó là các bằng chứng bổ sung cho mối liên hệ tiến hoá của tất cả các dạng sống. Một nhóm nhỏ các cơ chế truyền tín hiệu giống nhau được bắt gặp lặp lại ở nhiều nhánh nghiên



▲ Hình 11.1 Tác động của Viagra (phân tử nhiều màu) sẽ như thế nào khi nó ức chế một enzyme (màu tím) tham gia vào một con đường truyền tín hiệu?

cứu sinh học khác nhau - từ sự phát triển của phôi tới hoạt động của các hormone và sự phát sinh ung thư. Trong một ví dụ, một con đường truyền tín hiệu giữa các tế bào phổ biến là cơ chế dẫn đến hiệu ứng dẫn mạch máu. Mỗi khi tín hiệu lắng xuống, đáp ứng đó bị đóng lại bởi một enzyme được minh hoạ bằng màu tím trên Hình 11.1. Hình này cũng minh hoạ một phân tử được tô nhiều màu có tác dụng ngăn cản hoạt động của enzyme này và giữ cho các thành mạch máu ở trạng thái dẫn. Những chất ức chế enzyme giống như chất này được dùng trong điều trị một số bệnh lý. Hoạt tính của chất được tô nhiều màu trên đây, thường được biết là Viagra, sẽ được đề cập ở phần sau của chương này. Những tín hiệu mà các tế bào nhận được, bất kể xuất phát từ những tế bào khác hay từ những thay đổi trong môi trường vật lý, biểu hiện ở nhiều dạng khác nhau, bao gồm cả ánh sáng và tiếp xúc. Tuy vậy, một cách phổ biến hơn cả là các tế bào liên lạc với nhau qua các tín hiệu hoá học. Ở chương này, chúng ta sẽ tập trung vào một số cơ chế chính qua đó tế bào tiếp nhận, xử lý và đáp ứng lại các tín hiệu hoá học được gửi đến từ các tế bào khác. Cuối cùng chúng ta sẽ xem xét hiện tượng *apoptosis*, một kiểu tế bào chết theo chương trình do tích hợp nhiều con đường truyền tín hiệu khác nhau.

KHÁI NIỆM

11.1

Các tín hiệu ngoại bào được chuyển hoá thành các đáp ứng bên trong tế bào

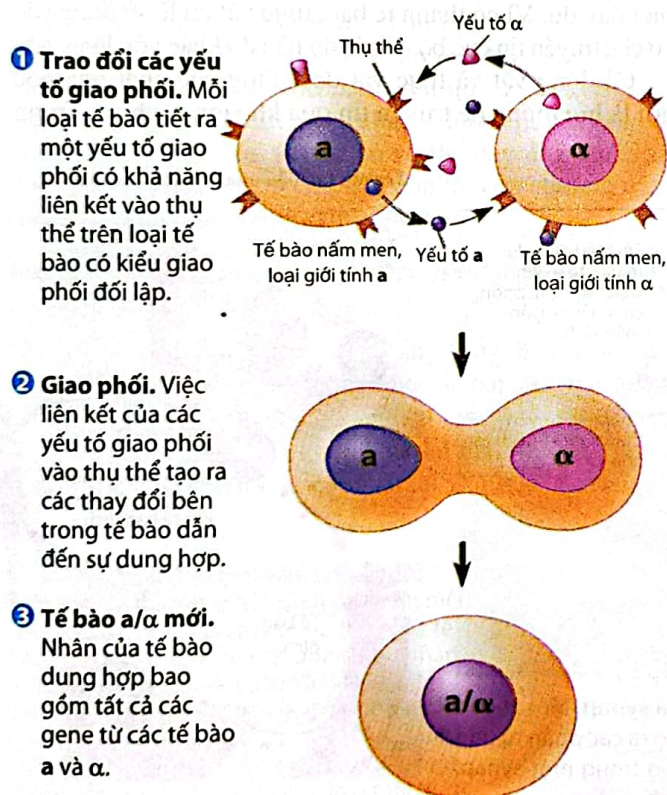
Tế bào “nói” nói gì với tế bào “nghe” và bằng cách nào tế bào “nghe” đáp lại tín hiệu? Hãy tiếp cận những câu hỏi này trước tiên bằng việc quan sát sự liên lạc giữa các vi sinh vật bởi chúng là cửa ngõ giúp chúng ta hiểu được vai trò của truyền tin giữa các tế bào trong quá trình tiến hoá của sự sống trên Trái Đất.

Sự tiến hoá của hoạt động truyền tin giữa các tế bào

Một chủ đề “đối thoại” giữa các tế bào là giới tính - ít nhất là ở nấm men *Saccharomyces cerevisiae* vốn được con người sử dụng từ hàng nghìn năm nay để sản xuất

bánh mỳ, rượu vang và bia. Các nhà nghiên cứu phát hiện ra rằng các tế bào của nấm men xác định được “bạn tình” của chúng bởi tín hiệu hoá học. Nấm men *S. cerevisiae* có hai giới tính, gọi là **a** và **α** (**Hình 11.2**). Các tế bào giới tính **a** tiết ra một phân tử tín hiệu được gọi là yếu tố **a** có thể liên kết với protein thụ thể đặc hiệu trên bề mặt của các tế bào **α** liền kề. Cùng lúc đó, các tế bào **α** tiết ra yếu tố **α** có thể liên kết vào một loại thụ thể trên bề mặt của tế bào **a**. Thụ thể không cần xâm nhập vào trong tế bào, nhưng cả hai yếu tố giao phối đều làm tế bào tăng trưởng hướng vào nhau và đồng thời gây ra các thay đổi khác trong tế bào. Kết quả là sự dung hợp (giao phối) diễn ra giữa hai loại tế bào khác giới tính. Tế bào mới **a/α** chứa tất cả các gene của hai tế bào nguồn, đây là sự kết hợp vật liệu di truyền và tạo nên ưu thế cho thế hệ tế bào con hình thành nhờ sự phân bào sau đó.

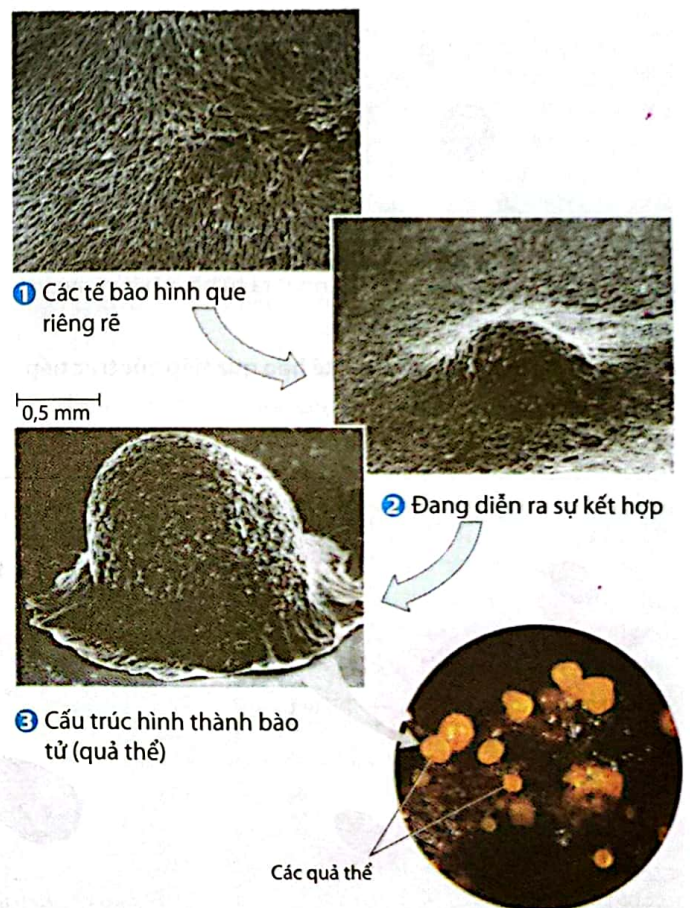
Bằng cách nào tín hiệu giao phối trên bề mặt các tế bào nấm men được chuyển đổi, hay được truyền, ở dạng làm tế bào đáp ứng lại bằng hoạt động giao phối? Quá trình ở đó tín hiệu trên bề mặt tế bào được chuyển thành một đáp ứng tế bào đặc thù thường gồm một chuỗi các bước và được gọi là một **con đường truyền tín hiệu**. Có rất nhiều con đường truyền tín hiệu như vậy đã được nghiên cứu toàn diện ở nấm men và động vật. Điều đáng ngạc nhiên là các cơ chế phân tử của các quá trình truyền tín hiệu tìm thấy ở nấm men và động vật có vẻ giống nhau một cách đặc biệt, dù cho tổ tiên chung của hai nhóm sinh vật này phân ly ước tính cách đây trên một tỷ năm. Những đặc điểm giống nhau này, cùng với những phát hiện tương tự khi so sánh giữa các hệ thống truyền



▲ **Hình 11.2** Giao tiếp giữa các tế bào nấm men. Các tế bào *Saccharomyces cerevisiae* dùng các tín hiệu hoá học để xác định các tế bào có kiểu giao phối (giới tính) đối lập và khởi đầu quá trình giao phối. Hai loại giới tính và các phân tử truyền tin hoá học của chúng, còn gọi là các yếu tố giới tính, được gọi là **a** và **α**.

tín hiệu ở vi khuẩn với thực vật chỉ ra rằng, các cơ chế truyền tín hiệu giữa các tế bào đang được sinh vật sử dụng đã tiến hoá từ lâu, thậm chí từ trước khi các sinh vật đa bào đầu tiên xuất hiện trên Trái Đất.

Các nhà khoa học cho rằng các cơ chế truyền tín hiệu đầu tiên xuất hiện ở sinh vật nhân sơ cổ xưa và các sinh vật nhân thực đơn bào, rồi sau đó được dùng ở các dạng hậu duệ đa bào. Cùng lúc đó, các cơ chế truyền tín hiệu giữa các tế bào tiếp tục giữ vai trò quan trọng trong thế giới vi sinh vật. Các tế bào của nhiều vi khuẩn tiết ra những phân tử nhỏ có thể được các tế bào vi khuẩn khác nhận biết. Nồng độ của những phân tử tín hiệu như vậy, cho phép vi khuẩn cảm nhận được mật độ cục bộ của các tế bào vi khuẩn, một hiện tượng được gọi là **cảm ứng mật độ**. Ngoài ra, các tín hiệu được truyền giữa các tế bào trong quần thể vi khuẩn cho phép chúng điều phối các hoạt động chung. Để đáp ứng với các tín hiệu, các tế bào vi khuẩn có thể tập hợp lại với nhau thành từng đám gọi là **màng mỏng sinh học (biofilm)**; đây là một cấu trúc kết tụ các tế bào vi khuẩn chứa các miên chức năng chuyên hoá. **Hình 11.3** minh hoạ một kiểu đáp ứng kết tụ đặc trưng ở một vi khuẩn.



▲ **Hình 11.3** Thông tin giữa các vi khuẩn. Các vi khuẩn đất có tên là myxobacteria (“vi khuẩn nhầy”) dùng các tín hiệu hoá học để chia sẻ thông tin về điều kiện dinh dưỡng. Khi nguồn “thức ăn” hiếm, các tế bào “đôi” tiết ra một phân tử có thể tiếp cận các tế bào lân cận và kích thích chúng kết hợp với nhau. Các tế bào tạo nên một cấu trúc, được gọi là quả thể; quả thể tạo ra các bào tử có thành dày có thể sống sót cho đến khi môi trường dinh dưỡng được cải thiện. Vi khuẩn được minh hoạ ở đây là *Myxococcus xanthus* (các bước 1 - 3 là các ảnh được chụp từ kính hiển vi điện tử quét - SEM; ảnh dưới được chụp từ kính hiển vi quang học).

Truyền tin cục bộ và qua khoảng cách xa

Giống như các tế bào nấm men, các tế bào trong một cơ thể đa bào thường thông tin với nhau thông qua các chất hoá học làm nhiệm vụ truyền tin (gọi tắt là chất truyền tin) mà đích của chúng là các tế bào liên kế hoặc ở xa. Như chúng ta đã đề cập ở Chương 6 và 7, các tế bào có thể liên lạc thông qua tiếp xúc trực tiếp (Hình 11.4). Cả động vật và thực vật đều có các cấu nối tế bào; mỗi khi có những cấu nối này, thì tế bào chất của các tế bào lân cận

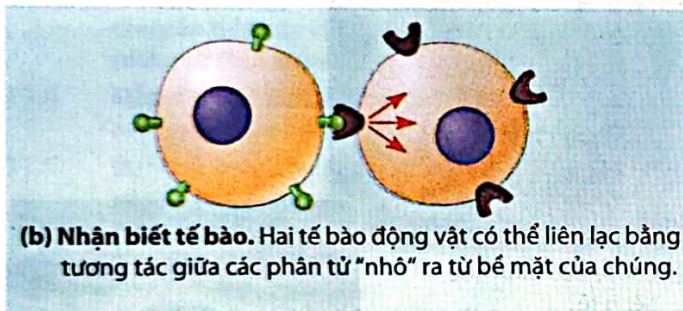
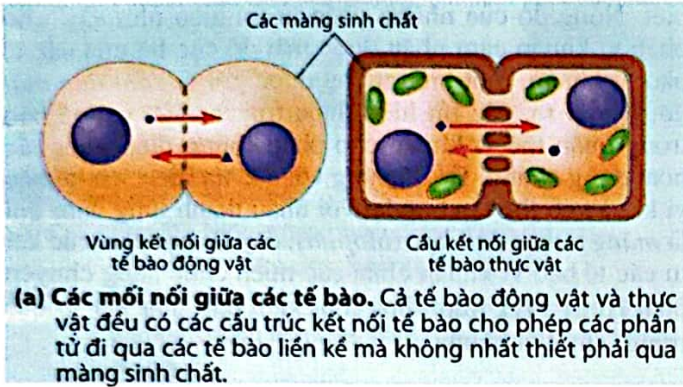
sẽ được nối thông sang nhau (Hình 11.4a). Trong những trường hợp như vậy, các chất truyền tin hiệu hoà tan trong phần bào tương có thể tự do "qua lại" giữa các tế bào liên kế. Ngoài ra, các tế bào động vật còn có thể thông tin với nhau thông qua tiếp xúc trực tiếp giữa các phân tử bề mặt tế bào liên kết với màng (Hình 11.4b). Kiểu truyền tin hiệu này có vai trò quan trọng trong nhiều quá trình, chẳng hạn như trong đáp ứng miễn dịch hay trong quá trình phát triển phôi.

Trong nhiều trường hợp, các phân tử truyền tin được tiết ra từ các tế bào truyền tin. Một số phân tử này chỉ di chuyển trong một khoảng cách ngắn; như các yếu tố điều hoà cục bộ tác động lên các tế bào ở gần. Một nhóm các yếu tố điều hoà cục bộ ở động vật, được gọi là các yếu tố sinh trưởng, gồm các hợp chất có vai trò thúc đẩy các tế bào liên kế tăng trưởng và phân chia. Nhiều tế bào có thể đồng thời tiếp nhận và đáp ứng với nhiều phân tử yếu tố sinh trưởng được tạo ra từ một tế bào duy nhất ở gần chúng. Kiểu truyền tin hiệu cục bộ này ở động vật được gọi là truyền tin cận tiết (Hình 11.5a).

Một kiểu truyền tin hiệu cục bộ khác chuyên hoá hơn được gọi là truyền tin qua synap xuất hiện trong hệ thần kinh ở động vật (Hình 11.5b). Một tín hiệu điện dọc theo tế bào thần kinh kích hoạt tế bào tiết ra một tín hiệu hoá học được vận chuyển bởi các phân tử dẫn truyền thần kinh. Những phân tử này khuếch tán qua synap, đó là khoảng không gian hẹp ở giữa tế bào thần kinh và tế bào đích của nó (thường là một tế bào thần kinh khác). Chất dẫn truyền thần kinh sẽ kích thích tế bào đích.

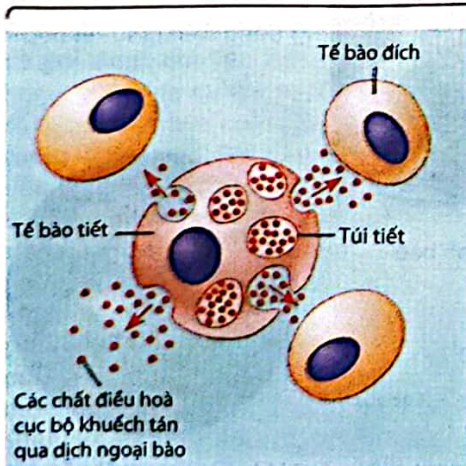
Truyền tin hiệu cục bộ ở thực vật đến nay chưa được biết đầy đủ. Vì có thành tế bào, thực vật có lẽ sử dụng các cơ chế truyền tin cục bộ ở mức độ nào đó khác với động vật.

Cả động vật và thực vật đều dùng các chất hoá học gọi là hormone để truyền tin qua khoảng cách xa. Trong

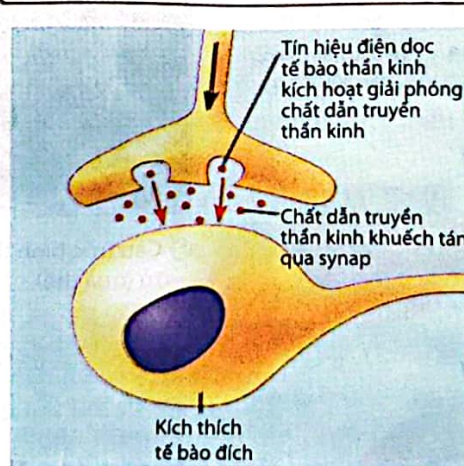


▲ Hình 11.4 Thông tin giữa các tế bào qua tiếp xúc trực tiếp.

Truyền tin hiệu cục bộ

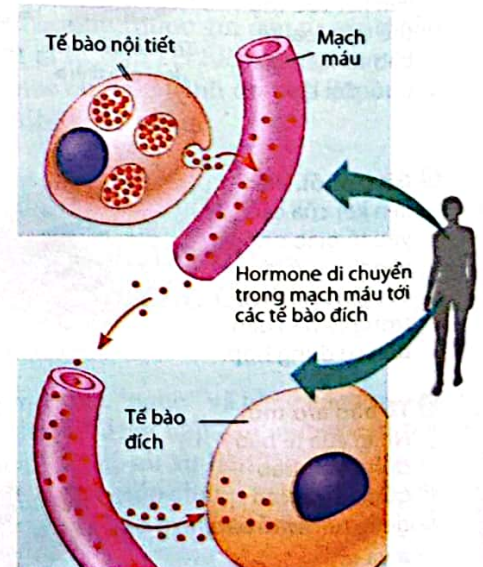


(a) Truyền tin hiệu cận tiết. Một tế bào tiết tác động lên các tế bào đích bên cạnh bằng việc giải phóng ra các phân tử điều hoà cục bộ khuếch tán qua dịch ngoại bào.



(b) Truyền tin hiệu qua synap. Một tế bào thần kinh giải phóng ra các phân tử dẫn truyền thần kinh vào trong một synap, kích thích tế bào đích.

Truyền tin hiệu qua khoảng cách xa



(c) Truyền tin hiệu qua hormone. Các tế bào nội tiết chuyên hoá tiết hormone vào dịch cơ thể, thường là mạch máu. Hormone hầu như có thể tiếp cận tất cả các tế bào trong cơ thể.

▲ Hình 11.5 Truyền tin cục bộ và qua khoảng cách xa ở động vật. Trong cả hai kiểu truyền tin cục bộ và qua khoảng cách xa, chỉ các tế bào đích đặc hiệu mới có thể nhận ra và đáp ứng với một phân tử tín hiệu nhất định.

quá trình truyền tin ở động vật qua khoảng cách xa, còn được gọi là *truyền tin nội tiết*, những tế bào chuyên hoá tiết ra các phân tử hormone di chuyển theo hệ tuần hoàn tới các tế bào đích ở các phần khác nhau của cơ thể (**Hình 11.5c**). Các hormone thực vật (thường được gọi là các *chất điều hoà sinh trưởng thực vật*) đôi khi di chuyển theo các mạch dẫn, nhưng phổ biến hơn cả là chúng tiếp cận với các tế bào đích bằng việc di chuyển qua các tế bào hoặc bằng việc khuếch tán ở dạng khí (xem Chương 39). Các hormone khác biệt nhau rất nhiều về kích thước cũng như loại phân tử; điều này cũng đúng đối với các chất điều hoà cục bộ nói chung. Chẳng hạn như, hormone thực vật ethylen là một chất khí có tác dụng thúc đẩy quá trình chín của quả và giúp điều hoà sinh trưởng, là một hydrocarbon chỉ gồm 6 nguyên tử (C_2H_4); phân tử này đủ nhỏ để có thể vượt qua thành tế bào. Ngược lại, hormone insulin ở người có vai trò điều hoà đường huyết, là một phân tử protein chứa hàng nghìn nguyên tử.

Quá trình truyền tin qua hệ thần kinh cũng có thể được xem như một ví dụ về sự truyền tin qua khoảng cách xa. Một tín hiệu điện tử di chuyển dọc tế bào thần kinh rồi sau đó được chuyển thành một tín hiệu hoá học khi phân tử tín hiệu này được tiết ra và vượt qua synap tới một tế bào thần kinh khác. Ở đây, nó lại được chuyển trở lại thành tín hiệu điện. Theo cách như vậy, một tín hiệu thần kinh có thể di chuyển dọc một chuỗi các tế bào thần kinh. Do một số tế bào thần kinh rất dài, tín hiệu thần kinh có thể lan truyền rất nhanh qua một khoảng cách xa, chẳng hạn bắt đầu từ não cho đến các ngón chân. Kiểu truyền tín hiệu xa này sẽ được đề cập chi tiết ở Chương 48.

Điều gì sẽ xảy ra khi một tế bào gặp một phân tử tín hiệu? Phân tử đó hẳn sẽ được nhận biết bởi một thụ thể đặc hiệu, và thông tin (tín hiệu) mà nó vận chuyển cần được chuyển thành một dạng khác - được chuyển đổi - ở trong tế bào trước khi tế bào đó có thể đáp ứng lại. Quá trình này sẽ được đề cập ở phần còn lại của chương này, chủ yếu trên cơ sở ở tế bào động vật.

Ba giai đoạn của quá trình truyền tin giữa các tế bào: *Khái quát*

Những hiểu biết đến nay của chúng ta về quá trình các chất truyền tin hoạt động thông qua các con đường truyền tín hiệu bắt nguồn từ những nghiên cứu tiên phong của Earl W. Sutherland, nhà khoa học đạt giải thưởng Nobel năm 1971. Sutherland và cộng sự tại Đại học Vanderbilt

đã nghiên cứu về cách mà hormone động vật epinephrine đã kích thích sự “đứt gãy” của phân tử polysaccharide dự trữ glycogen trong các tế bào gan và các tế bào cơ xương. Khi bị “đứt gãy”, glycogen phân giải thành glucose-1-phosphate; chất này tiếp tục được tế bào chuyển hoá thành glucose-6-phosphate. Tế bào (như tế bào gan) có thể sử dụng chất này, một phân tử trung gian của quá trình đường phân, để sản sinh năng lượng. Theo một cách khác, hợp chất này được loại nhóm phosphate và giải phóng khỏi tế bào gan vào máu ở dạng phân tử glucose, tức là phân tử cung cấp năng lượng cho các tế bào trên toàn cơ thể. Như vậy, một hiệu quả của epinephrine được tiết ra từ tuyến thượng thận, khi cơ thể bị căng thẳng thần kinh hoặc thể lực, là huy động các chất dự trữ năng lượng.

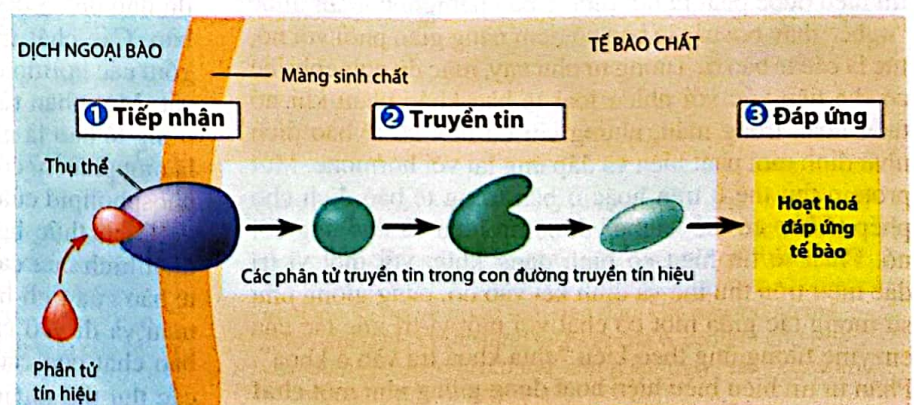
Nhóm nghiên cứu của Sutherland đã phát hiện ra epinephrine kích thích phân giải glycogen bằng hoạt hoá một enzyme trong bào tương là glycogen phosphorylase theo một cách nào đó. Tuy vậy, khi epinephrine được bổ sung vào hỗn hợp trong ống nghiệm chứa enzyme và cơ chất của nó là glycogen, thì phản ứng phân giải không xảy ra. Epinephrine chỉ hoạt hoá được enzyme glycogen phosphorylase khi hormone này được bổ sung vào dung dịch chứa các tế bào *nguyên vẹn*. Kết quả này đưa Sutherland đến hai kết luận. Thứ nhất, epinephrine không tương tác trực tiếp với enzyme xúc tác phản ứng phân giải glycogen; tức là, một bước chuyển hoá trung gian khác hoặc một chuỗi các bước chuyển hoá hẳn phải diễn ra trong tế bào. Thứ hai, màng nguyên sinh bằng cách nào đó có liên quan đến sự truyền tín hiệu của epinephrine.

Những nghiên cứu của Sutherland đã gợi ý rằng một quá trình truyền tin cho đến điểm cuối cùng của một quá trình thông tin tế bào có thể được chia làm ba giai đoạn tiếp nhận, truyền tin và đáp ứng (**Hình 11.6**):

- 1 Tiếp nhận.** Tiếp nhận là giai đoạn tế bào đích phát hiện ra phân tử tín hiệu đi đến từ bên ngoài tế bào. Một tín hiệu hoá học được “phát hiện” khi phân tử tín hiệu liên kết vào một protein thụ thể có trên bề mặt tế bào hoặc ở bên trong tế bào.
- 2 Truyền tin.** Sau khi liên kết, phân tử tín hiệu làm thay đổi protein thụ thể theo một số cách, qua đó khởi đầu quá trình truyền tin. Giai đoạn truyền tin sẽ chuyển tín hiệu thành một dạng có thể tạo ra một đáp ứng đặc hiệu của tế bào. Trong hệ thống của Sutherland, khi epinephrine liên kết với protein thụ thể trên màng sinh chất của tế bào gan, nó dẫn đến sự hoạt hoá enzyme glycogen phosphorylase. Giai đoạn truyền tin đôi khi chỉ xuất hiện như một bước duy nhất, song

► **Hình 11.6 Tổng quan về truyền tín hiệu của tế bào.** Từ phối cảnh nhận tín hiệu chung của tế bào, sự truyền tín hiệu của tế bào có thể chia làm ba giai đoạn: tiếp nhận tín hiệu, truyền tin tín hiệu và đáp ứng tế bào (trả lời). Nếu như trong ví dụ trên hình, giai đoạn tiếp nhận diễn ra trên màng sinh chất, thì giai đoạn truyền tin thường là một chuỗi gồm nhiều bước, trong đó ở mỗi bước một phân tử truyền tin gây nên sự thay đổi ở phân tử thuộc bước tiếp theo. Phân tử cuối cùng trong con đường truyền tin tín hiệu kích ứng đáp ứng tế bào. Ba giai đoạn được giải thích chi tiết trong phần diễn giải.

? Epinephrine trong thí nghiệm của Sutherland phù hợp thế nào với sơ đồ này?



thông thường nó cần đến một chuỗi các thay đổi theo trật tự của nhiều phân tử khác nhau, tức là một *con đường truyền tín hiệu*. Các phân tử trong con đường này thường được gọi là phân tử truyền tin.

- ❸ **Đáp ứng.** Trong giai đoạn thứ ba của quá trình thông tin giữa các tế bào, tín hiệu sau khi đã được truyền tin cuối cùng sẽ kích hoạt một đáp ứng đặc hiệu của tế bào. Đáp ứng này có thể bao gồm hầu hết các hoạt động mà chúng ta có thể hình dung được, chẳng hạn như hoạt động xúc tác của một enzyme (giống như glycogen phosphorylase), sự tái sắp xếp của khung tế bào, hay sự hoạt hoá những gene xác định ở trong nhân. Quá trình truyền tín hiệu giữa các tế bào giúp đảm bảo các hoạt động như vậy chỉ xảy ra đúng ở các tế bào phù hợp, vào những thời điểm thích hợp, và theo cách điều phối hài hoà với các tế bào khác của cơ thể. Bây giờ, chúng ta sẽ tìm hiểu các cơ chế truyền tin một cách chi tiết hơn.

KIỂM TRA KHÁI NIỆM 11.1

1. Giải thích tại sao truyền tín hiệu có thể quyết định việc các tế bào nấm men chỉ dung hợp với các tế bào thuộc kiểu giao phối (giới tính) khác nhau.
2. Giải thích tại sao nói: các tế bào thần kinh là ví dụ đồng thời về truyền tin cục bộ và truyền tin xa.
3. Nếu epinephrine được trộn với glycogen phosphorylase và glycogen trong ống nghiệm thì glucose-1-phosphate có được tạo ra không? Tại sao?
4. **ĐIỀU GÌ NẾU?** Trong tế bào gan, enzyme glycogen phosphorylase hoạt động trong giai đoạn nào của con đường truyền tín hiệu khởi đầu từ epinephrine?

Câu trả lời có trong Phụ lục A.

KHÁI NIỆM 11.2

Tiếp nhận: Một phân tử truyền tin liên kết vào một protein thụ thể, làm thụ thể thay đổi hình dạng

Khi chúng ta nói chuyện với một ai đó, thì những người xung quanh cũng có thể tình cờ nghe được thông tin của chúng ta, nhưng đôi khi thông tin bị sai lệch. Tuy vậy, những lỗi kiểu này hiếm khi xảy ra trong các tế bào. Các tín hiệu được phát ra bởi một tế bào nấm men α chỉ được “nghe” thấy bởi các tế bào có tiềm năng giao phối với nó, tức là các tế bào α . Tương tự như vậy, mặc dù epinephrine có thể tiếp xúc với nhiều loại tế bào khác nhau khi nó tuần hoàn trong máu, nhưng chỉ có một số tế bào đích nhất định mới phát hiện và đáp ứng lại với hormone. Một protein thụ thể ở trên hoặc ở bên trong tế bào đích cho phép tế bào có thể “nghe” được tín hiệu và đáp ứng với nó. Phân tử tín hiệu có hình dạng khớp với một vị trí đặc hiệu trên thụ thể và dính kết vào đó, cũng giống như sự tương tác giữa một cơ chất với một vị trí xúc tác của enzyme tương ứng theo kiểu “chìa khoá tra vào ổ khoá”. Phân tử tín hiệu biểu hiện hoạt động giống như một chất

gắn (hay **ligand**); thuật ngữ để chỉ một phân tử liên kết đặc hiệu với một phân tử khác, thường có kích thước lớn hơn nó. Khi liên kết vào thụ thể, chất gắn thường trực tiếp làm cho protein thụ thể thay đổi hình dạng của nó. Đối với nhiều loại thụ thể, sự thay đổi hình dạng như vậy sẽ trực tiếp hoạt hoá thụ thể, giúp nó có thể tương tác với những phân tử khác trong tế bào. Đối với những loại thụ thể khác, hiệu ứng tức thì của việc chất gắn liên kết vào thụ thể là tạo nên sự tập hợp của hai hay nhiều phân tử thụ thể; điều này dẫn đến các sự kiện khác ở cấp độ phân tử diễn ra trong tế bào.

Theo một cách phổ biến, việc liên kết của thụ thể giống sự liên kết của một yếu tố điều hoà dị hình vào một enzyme, gây nên sự thay đổi hình dạng hoặc làm tăng hoặc làm giảm hoạt tính enzyme. Đối với quá trình truyền tín hiệu, việc liên kết của thụ thể làm thay đổi khả năng truyền tín hiệu của thụ thể.

Phần lớn các thụ thể truyền tín hiệu là các protein liên kết màng sinh chất. Các chất gắn của chúng thường tan trong nước và thường có kích thước lớn đến mức không thể tự do đi qua màng sinh chất. Tuy vậy, còn có một nhóm các thụ thể khác sẵn có bên trong tế bào. Chúng ta sẽ đề cập đến hai loại thụ thể này ở phần dưới đây.

Các thụ thể trong màng sinh chất

Phần lớn các phân tử tín hiệu tan trong nước liên kết vào các vị trí đặc hiệu trên protein thụ thể có cấu trúc phân tử nằm trong màng sinh chất của tế bào. Một thụ thể như vậy thường truyền thông tin từ môi trường ngoại bào vào bên trong tế bào hoặc thông qua việc thay đổi hình dạng hoặc thông qua sự tổ hợp với các phân tử khác khi một chất gắn đặc hiệu liên kết vào nó. Chúng ta có thể hiểu cách thức hoạt động của các thụ thể liên kết màng qua quan sát kiểu hoạt động của ba loại thụ thể: các thụ thể kết cặp G-protein, các thụ thể kiểu kinase-tyrosine-thụ thể và các thụ thể kênh trao đổi ion. Những thụ thể này được đề cập và minh hoạ trên **Hình 11.7** ở ba trang tiếp theo; hãy quan sát kỹ các hình này trước khi đọc phần tiếp theo.

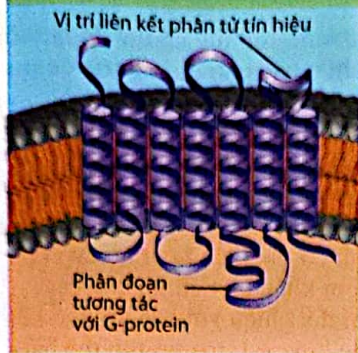
Các thụ thể bên trong tế bào

Các protein thụ thể bên trong tế bào (các protein thụ thể nội bào) được tìm thấy hoặc trong phân tử bào chất hoặc trong nhân của tế bào đích. Để có thể tiếp cận được một thụ thể như vậy, một chất truyền tin hoá học phải vượt qua được màng sinh chất của tế bào đích. Một số phân tử truyền tin quan trọng có thể thực hiện được điều này nhờ chúng hoặc có tính kỵ nước hoặc chúng có kích thước đủ nhỏ để có thể vượt qua lớp phospholipid của màng tế bào. Các chất truyền tin hoá học kỵ nước như vậy bao gồm các hormone steroid và các hormone thyroid ở động vật. Một phân tử truyền tin hoá học khác có thụ thể bên trong tế bào là nitric oxide (NO), một loại chất khí; đây là một phân tử có kích thước rất nhỏ có thể đi qua các lớp phospholipid của màng tế bào một cách dễ dàng.

Cách thức hoạt động của testosterone là một ví dụ điển hình của các hormone steroid. Được tiết ra từ các tế bào của tinh hoàn, hormone này di chuyển qua mạch máu và đi vào các tế bào trên toàn bộ cơ thể. Trong tế bào chất của các tế bào đích, chỉ những tế bào nào có các thụ thể nhận testosterone, thì hormone liên kết với

Khám phá các thụ thể trong màng tế bào

Các thụ thể kết cặp G-protein



Một thụ thể kết cặp G-protein là một thụ thể liên kết trong màng sinh chất và hoạt động nhờ sự hỗ trợ của G-protein, tức là một protein liên kết với phân tử cao năng GTP. Nhiều phân tử tín hiệu khác nhau, bao gồm các yếu tố giao phối ở nấm men, epinephrine và

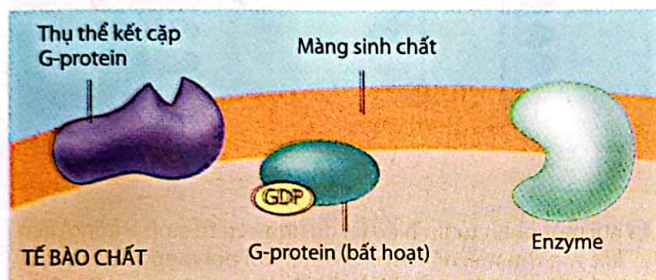
Các thụ thể kết cặp G-protein

như các chất dẫn truyền thần kinh, đều dùng thụ thể kết cặp G-protein để truyền tin. Những thụ thể này khác nhau về vị trí liên kết đối với các phân tử tín hiệu (còn được gọi là các chất gắn của chúng) và các G-protein khác nhau bên trong tế bào. Tuy vậy, các protein thụ thể kết cặp G-protein có cấu trúc giống nhau một cách rõ rệt. Mỗi loại đều có 7 chuỗi có cấu trúc bậc 2 dạng xoắn α xuyên màng sinh chất như được minh hoạ trên hình.

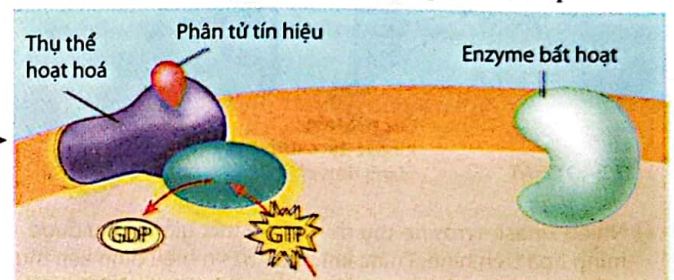
Một họ lớn các protein thụ thể ở sinh vật nhân thực có cấu trúc bậc 2, tức là khi chúng ở dạng chuỗi đơn polypeptide, giống như một dải ruy băng có 7 chuỗi xoắn dạng α nằm xuyên màng tế bào; trên hình, để cho dễ hình dung, chúng được minh hoạ như những hình trụ xếp thành một hàng. Các đoạn uốn cong (vòng thắt) giữa các chuỗi xoắn tạo nên các vị trí liên kết cho các phân tử tín hiệu và các G-protein.

Các hệ thống thụ thể kết cặp G-protein có mức phổ biến cực kỳ rộng và đa dạng về chức năng, bao gồm cả các vai trò trong quá trình phát triển phôi cũng như trong hoạt động của các giác quan. Chẳng hạn như ở người, cả thị giác và khứu giác đều phụ thuộc vào những protein như vậy. Sự giống nhau về cấu trúc giữa các G-protein và các thụ thể kết cặp G-protein ở các loài rất khác nhau cho thấy các G-protein và các thụ thể liên quan đến chúng đã tiến hoá từ rất sớm.

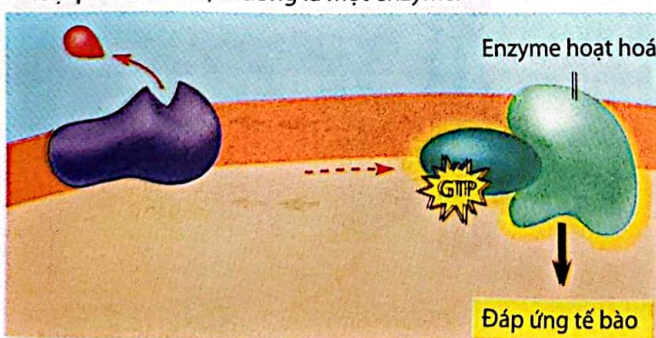
Các hệ thống G-protein liên quan đến nhiều bệnh ở người, bao gồm cả các bệnh truyền nhiễm do vi khuẩn. Các vi khuẩn gây các bệnh tiêu chảy, ho gà, ngộ độc thực phẩm, cùng nhiều vi khuẩn khác nữa, gây bệnh bằng việc tiết ra các độc tố can thiệp vào hoạt động chức năng của các G-protein. Các nhà dược học phát hiện ra rằng có đến 60% dược phẩm đang được dùng hiện nay có hiệu quả điều trị nhờ tác động qua các con đường liên quan đến G-protein.



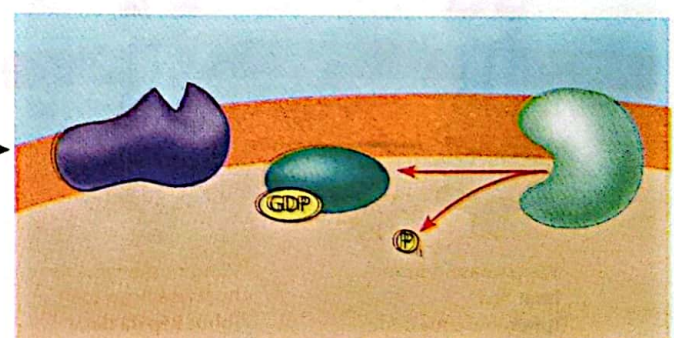
① Liên kết lỏng lẻo với màng sinh chất ở phía tế bào chất, G-protein có chức năng giống như "công tắc phân tử" ở trạng thái bật hoặc tắt tùy thuộc vào trạng thái liên kết của hai nucleotide guanine (GTP hoặc GDP); vì lý do này, chúng được gọi là G-protein. Khi GDP đính kết vào G-protein, như minh hoạ trên hình, G-protein ở trạng thái không hoạt động (bất hoạt). Thụ thể và G-protein hoạt động phối hợp với một loại protein khác, thường là một enzyme.



② Khi phân tử tín hiệu thích hợp dính kết vào phần ngoại bào của thụ thể, thụ thể được hoạt hoá và thay đổi hình dạng. Phần tế bào chất của nó lúc này liên kết với một G-protein bất hoạt, làm cho GTP thay thế GDP. Sự thay thế này hoạt hoá G-protein.



③ G-protein hoạt hoá tách khỏi thụ thể, khuếch tán dọc theo màng sinh chất rồi sau đó dính kết với một enzyme, dẫn đến làm thay đổi hình dạng và hoạt tính enzyme. Khi enzyme được hoạt hoá, nó kích hoạt một bước tiếp theo trong con đường truyền tín hiệu, từ đó dẫn đến một đáp ứng của tế bào.



④ Sự thay đổi của enzyme và G-protein diễn ra rất nhanh bởi vì G-protein có hoạt tính của một GTPase; nói cách khác, G-protein có thể thủy phân GTP liên kết với nó thành GDP. Khi trở về trạng thái không hoạt động, G-protein sẽ rời khỏi enzyme và trở về trạng thái ban đầu. Lúc này, nó có thể được dùng lại. Chức năng GTPase của G-protein cho phép con đường truyền tin có thể "đóng lại" (hay "tắt") ngay khi không còn phân tử tín hiệu.

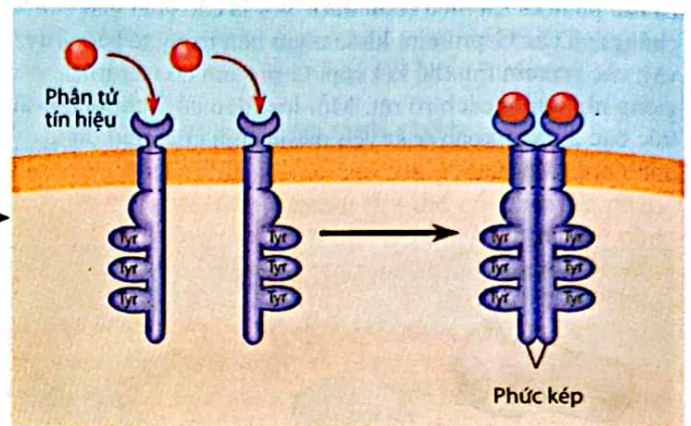
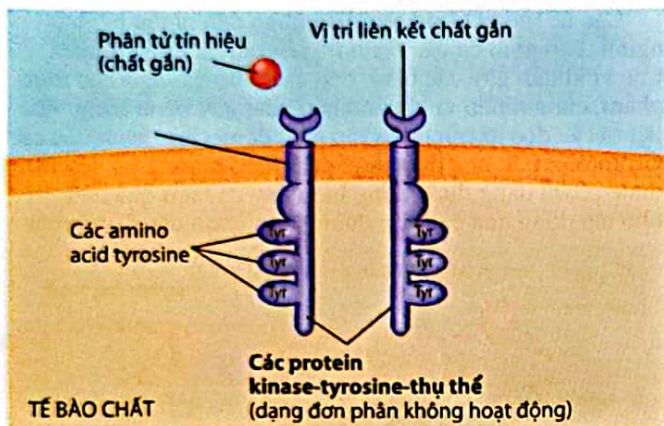
Xem tiếp ở trang sau

Khám phá các thụ thể trong màng tế bào

Các kinase-tyrosine-thụ thể

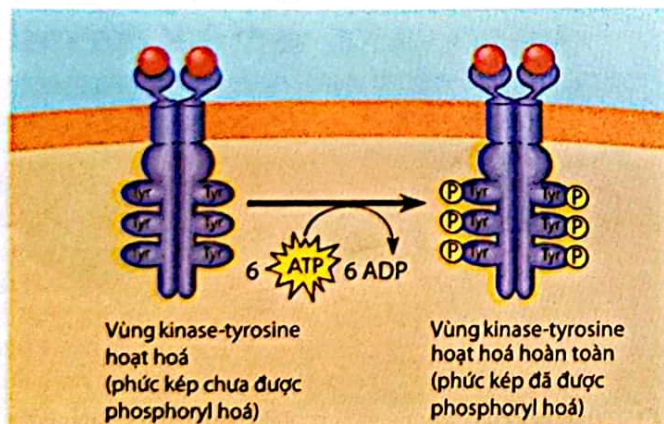
Các kinase-tyrosine-thụ thể thuộc một nhóm lớn các thụ thể liên kết màng sinh chất, được đặc trưng bởi hoạt tính enzyme của chúng. *Kinase* là enzyme xúc tác phản ứng chuyển các nhóm phosphate. Phần protein thụ thể được mở rộng vào trong tế bào chất có chức năng của một tyrosine-kinase, nghĩa là hoạt tính enzyme xúc tác phản ứng chuyển nhóm phosphate từ ATP vào amino acid tyrosine của một protein cơ chất. Nói cách khác, các kinase-tyrosine-thụ thể là các thụ thể trên màng sinh chất và có chức năng gắn nhóm phosphate vào amino acid tyrosine.

Một phức hệ kinase-tyrosine-thụ thể có thể đồng thời hoạt hoá mười hoặc nhiều hơn các con đường truyền tin và dẫn đến các đáp ứng của tế bào khác nhau. Thông thường, vào mỗi thời điểm có nhiều hơn một con đường được kích hoạt, nhờ vậy tế bào có thể điều khiển và điều phối nhiều hoạt động khác nhau của quá trình sinh trưởng và sinh sản. Khả năng chỉ cần sự liên kết của một chất gắn (tín hiệu) duy nhất có thể kích hoạt nhiều con đường đồng thời là đặc điểm khác biệt chính của các kinase-tyrosine-thụ thể khi đối chiếu với các thụ thể kết cặp G-protein. Các enzyme kinase-tyrosine-thụ thể bất thường có thể hoạt động ngay cả khi thiếu các phân tử tín hiệu có thể là một tác nhân tham gia vào quá trình phát sinh ung thư.

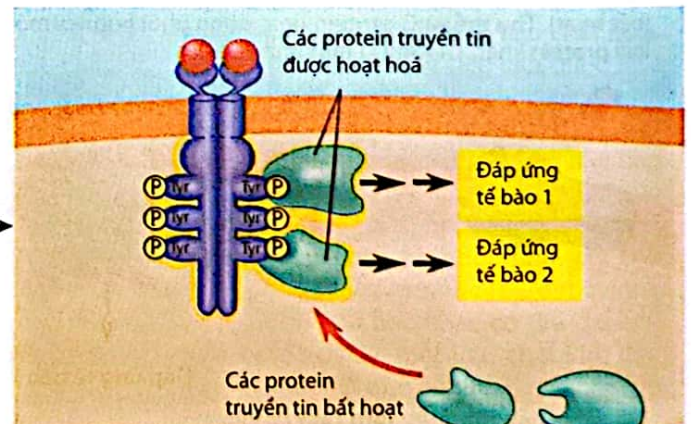


1 Nhiều kinase-tyrosine-thụ thể có cấu trúc giống như được minh hoạ trên hình. Trước khi phân tử tín hiệu dính kết, thụ thể tồn tại như những chuỗi polypeptide riêng rẽ. Lưu ý là mỗi chuỗi có một vị trí liên kết chất gắn ở phần ngoại bào, có một chuỗi xoắn α xuyên màng và một đuôi ở phần nội bào chứa nhiều amino acid tyrosine.

2 Khi một phân tử tín hiệu (ví dụ như yếu tố sinh trưởng) liên kết vào thụ thể, nó làm cho hai chuỗi polypeptide của thụ thể kết hợp với nhau, hình thành nên cái được gọi là "phức kép" (gồm hai chuỗi polypeptide).



3 Sự hình thành phức kép (dimer) hoạt hoá vùng kinase tyrosine của mỗi chuỗi polypeptide; mỗi một kinase tyrosine sẽ bổ sung một nhóm phosphate từ phân tử ATP vào một tyrosine thuộc phần đuôi của một chuỗi polypeptide khác.

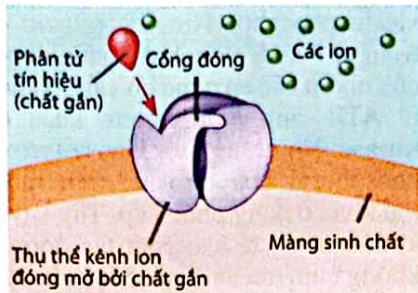


4 Lúc này protein thụ thể được hoạt hoá đầy đủ và được các protein truyền tin hiệu đặc thù bên trong tế bào nhận ra. Mỗi protein như vậy liên kết vào một amino acid tyrosine đặc thù đã được phosphoryl ở trạng thái liên kết. Mỗi protein được hoạt hoá sẽ kích hoạt một con đường truyền tin hiệu, dẫn đến một đáp ứng của tế bào.

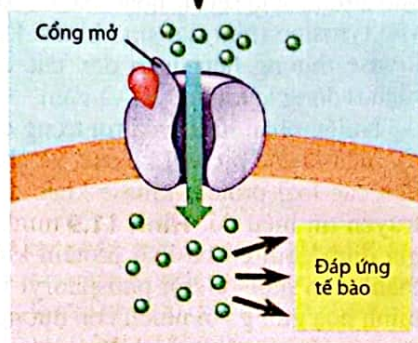
Các thụ thể kênh ion

Kênh ion đóng mở bởi chất gắn là một loại thụ thể màng có một vùng hoạt động như một cái “cổng” mỗi khi thụ thể thay đổi hình dạng. Mỗi khi một phân tử truyền tin liên kết, giống như một chất gắn với protein thụ thể, “cổng” sẽ đóng hoặc mở, cho phép hoặc ngăn cản các ion đặc hiệu (ví dụ: Ca^{2+} hoặc Na^+) đi qua kênh gắn liền với thụ thể. Giống như các thụ thể khác đã được đề cập, những protein này liên kết với chất gắn ở một vị trí đặc hiệu ở phía ngoại bào của chúng.

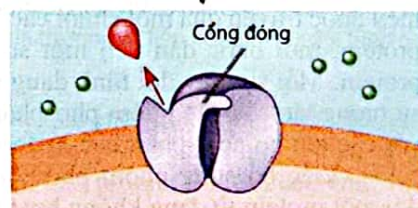
❶ Ở đây, chúng ta minh họa một thụ thể kiểu kênh ion đóng mở bởi chất gắn mà ở đó cổng đóng cho đến khi một chất gắn liên kết vào thụ thể.



❷ Khi chất gắn liên kết vào thụ thể thì cổng mở, các ion đặc hiệu có thể đi theo dòng qua kênh và nhanh chóng biến đổi nồng độ ion bên trong tế bào. Sự biến đổi này trực tiếp ảnh hưởng đến hoạt tính của tế bào.



❸ Khi chất gắn tách khỏi thụ thể, cổng đóng lại và ion không đi vào được tế bào nữa.

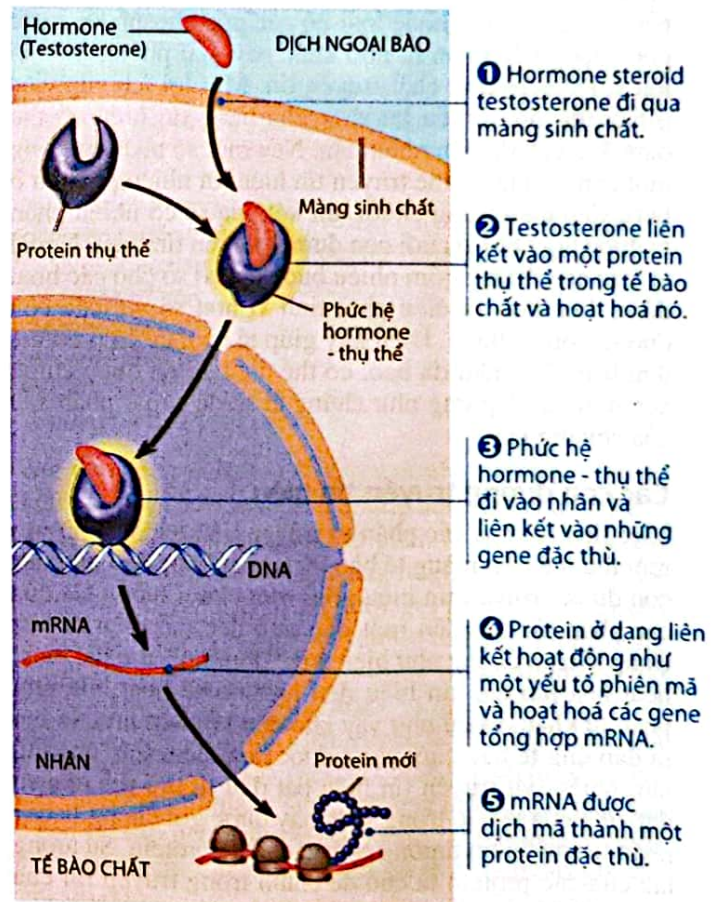


Các kênh ion đóng mở bởi chất gắn có vai trò quan trọng trong hệ thần kinh. Ví dụ, các phân tử dẫn truyền thần kinh được giải phóng ở synap giữa hai tế bào thần kinh (xem Hình 11.5b) sẽ liên kết như chất gắn với các kênh ion trên tế bào nhận tín hiệu, làm các kênh mở ra. Các ion theo dòng sẽ đi vào (hoặc trong một số trường hợp là đi ra), rồi kích ứng một tín hiệu điện; tín hiệu này được khuếch đại xuôi theo chiều dài của tế bào nhận. Một số kênh ion đóng mở bởi chất gắn được điều khiển bởi các tín hiệu điện thay cho các chất gắn; những kênh ion đóng mở bởi điện thế cũng có vai trò chính yếu trong sự biểu hiện chức năng của hệ thần kinh, như chúng ta sẽ đề cập ở Chương 48.

protein thụ thể và hoạt hoá nó (Hình 11.8). Khi đã liên kết với hormone, protein thụ thể được hoạt hoá sau đó đi vào nhân tế bào và mở những gene đặc thù có vai trò điều khiển các đặc điểm của giới tính đực.

Bằng cách nào phức hệ hormone - thụ thể hoạt hoá có thể “mở” các gene? Chúng ta nhớ lại rằng các gene trong DNA của tế bào biểu hiện chức năng thông qua các quá trình phiên mã và được hoàn thiện để trở thành phân tử RNA thông tin (mRNA); phân tử này rời nhân tế bào và được dịch mã trong tế bào chất bằng ribosome thành một phân tử protein đặc thù (xem Hình 5.26). Những loại protein đặc biệt được gọi là các yếu tố phiên mã điều khiển mở các gene, tức là các gene được phiên mã thành mRNA, ở những tế bào nhất định và vào những thời điểm nhất định của quá trình phát triển. Các thụ thể testosterone khi được hoạt hoá, hoạt động giống như một yếu tố phiên mã giúp mở những gene đặc thù.

Nhờ hoạt động giống như một yếu tố phiên mã, bản thân thụ thể của testosterone đã thực hiện hoàn chỉnh một quá trình truyền tin hiệu. Phần lớn các thụ thể nội bào khác có cách biểu hiện chức năng giống hệt như vậy, mặc dù có nhiều thụ thể kiểu này có sẵn trong nhân tế bào trước khi các phân tử tín hiệu có thể tiếp cận được chúng (ví dụ về trường hợp này là thụ thể của các hormone thyroid). Một điều lý thú là có nhiều protein thụ thể nội bào có cấu trúc giống nhau, cho thấy chúng có mối quan



▲ Hình 11.8 Hormone steroid tương tác với một thụ thể nội bào.

❓ Tại sao đối với một hormone steroid như testosterone lại không cần protein thụ thể trên bề mặt tế bào?

hệ tiến hoá với nhau. Chúng ta sẽ đề cập tiếp về các thụ thể nội bào ở Chương 45.

KIỂM TRA KHÁI NIỆM 11.2

1. Yếu tố sinh trưởng thần kinh (NGF) là một phân tử tín hiệu tan trong nước. Thụ thể của NGF sẽ được mong đợi có mặt bên trong tế bào hay trong màng sinh chất? Tại sao?
2. **ĐIỀU GÌ NẾU?** Điều gì sẽ xảy ra nếu một tế bào tạo ra các protein kinase-tyrosine-thụ thể bị mất khả năng tạo thành các phức kép (gồm hai chuỗi polypeptide)?

Câu trả lời có trong Phụ lục A.

KHÁI NIỆM 11.3

Truyền tin: Các chuỗi tương tác phân tử chuyển tiếp các tín hiệu từ các thụ thể tới các phân tử đích trong tế bào

Đối với các thụ thể của các phân tử tín hiệu có bản chất là các protein liên kết màng sinh chất, giống như phần lớn các thụ thể chúng ta đã đề cập tới nay, thì giai đoạn truyền tin tế bào thường là một con đường gồm có nhiều bước. Các bước thường đi kèm với sự hoạt hoá các protein bằng việc bổ sung hoặc loại bỏ các gốc phosphate, hoặc giải phóng các phân tử nhỏ khác hay giải phóng một số ion với vai trò như chất truyền tin. Một lợi ích của việc truyền tin qua nhiều bước là khả năng tín hiệu có thể được khuếch đại lên nhiều lần. Nếu một số phân tử trong một con đường có thể truyền tín hiệu tới nhiều phân tử ở bước tiếp theo trong chuỗi, thì kết quả sẽ có nhiều phân tử được hoạt hoá ở cuối con đường truyền tín hiệu. Ngoài ra, các con đường gồm nhiều bước tạo cơ sở cho các hoạt động điều hoà và điều phối tinh vi hơn so với các con đường gồm ít bước. Điều này giúp tế bào, kể cả ở cơ thể đơn bào cũng như đa bào, có thể điều chỉnh được chính xác mức độ đáp ứng như chúng ta sẽ đề cập ở phần sau của chương này.

Các con đường truyền tín hiệu

Việc liên kết của các phân tử truyền tín hiệu đặc thù vào một thụ thể trên màng tế bào kích hoạt bước đầu tiên của con đường truyền tín hiệu gồm một chuỗi tương tác của các phân tử, dẫn đến một đáp ứng đặc thù diễn ra bên trong tế bào. Giống như hiệu ứng “dominô”, thụ thể được hoạt hoá bởi các tín hiệu đến lượt nó sẽ hoạt hoá một phân tử khác, và cứ như vậy cho đến khi loại protein tạo ra đáp ứng tế bào cuối cùng được hoạt hoá. Các phân tử làm nhiệm vụ truyền tín hiệu bắt đầu từ thụ thể đến sự đáp ứng của tế bào trong sách này được gọi chung là các phân tử truyền tin thường có bản chất là protein. Sự tương tác của các protein là chủ đề chính trong truyền tin của tế bào. Và trong thực tế, sự tương tác của protein cũng chính là chủ đề thống nhất của tất cả các cơ chế điều hoà ở cấp độ tế bào.

Hãy ghi nhớ là phân tử tín hiệu gốc xét về mặt vật lý không đi dọc con đường truyền tín hiệu; trong phần lớn trường hợp, nó thậm chí không bao giờ đi vào bên trong

tế bào. Khi chúng ta nói tín hiệu được truyền dọc theo con đường thực ra chúng ta chỉ ngụ ý rằng một dạng thông tin nhất định được truyền đi. Tại mỗi bước, tín hiệu được truyền hoá thành một dạng khác, phổ biến thông qua sự thay đổi hình dạng của một protein. Theo một cách rất phổ biến, sự thay đổi hình dạng diễn ra do hiện tượng phosphoryl hoá.

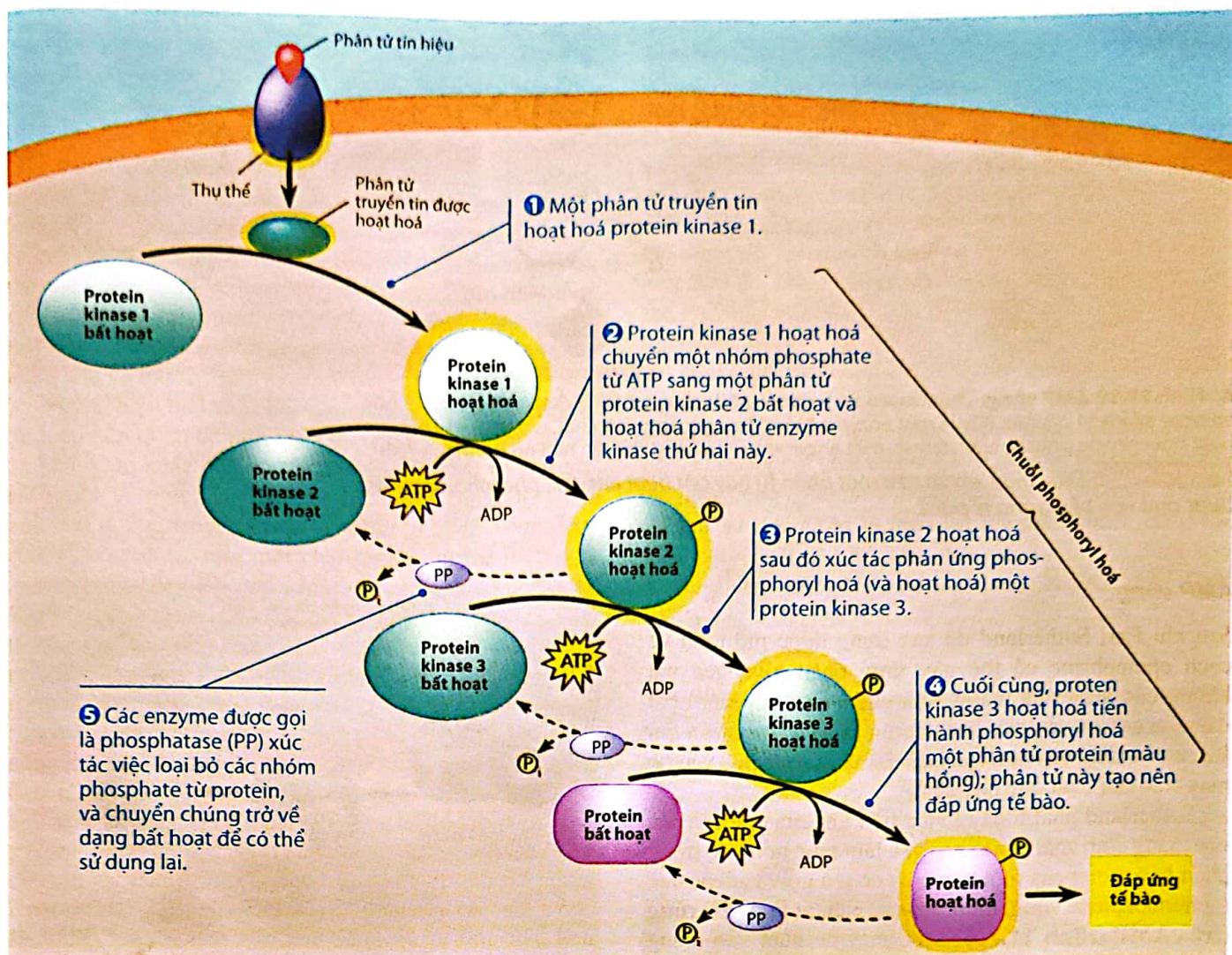
Hiện tượng phosphoryl hoá và khử phosphoryl hoá protein

Các chương trước đã giới thiệu khái niệm về việc hoạt hoá protein bằng việc bổ sung một hoặc một số nhóm phosphate vào phân tử đó (xem Hình 8.11a). Trên Hình 11.7, chúng ta cũng đã biết bằng cách nào hiện tượng phosphoryl hoá có thể hoạt hoá được các enzyme kinase-tyrosine-thụ thể. Trong thực tế, hiện tượng phosphoryl hoá và khử phosphoryl hoá các protein là một cơ chế phổ biến trong tế bào để điều hoà hoạt tính protein. Tên gọi chung của nhóm các enzyme có vai trò chuyển nhóm phosphate từ ATP sang một protein khác được gọi là **protein kinase**. Nhớ rằng một kinase-tyrosine-thụ thể tiến hành phosphoryl hoá tyrosine trên một kinase-tyrosine-thụ thể khác ở dạng phức kép. Tuy vậy, phần lớn các protein kinase trong tế bào chất tác động đến các loại protein không cùng loại với nó. Một nét đặc sắc nữa là phần lớn các protein kinase thường chuyển nhóm phosphate hoặc vào amino acid serine hoặc vào threonine, chứ không phải vào tyrosine (như tyrosine-kinase). Các serine/threonine kinase thường liên quan đến các con đường truyền tín hiệu ở động vật, thực vật và nấm.

Nhiều phân tử truyền tin trong các con đường truyền tín hiệu là các protein kinase, và chúng thường tác động đến các loại protein kinase khác trong cùng con đường truyền tín hiệu đó. **Hình 11.9** minh hoạ một con đường giả định gồm có ba loại protein kinase khác nhau hình thành nên một “chuỗi phosphoryl hoá”. Các bước được minh hoạ giống với nhiều con đường đã biết, bao gồm cả các con đường được kích hoạt do các yếu tố giao phối ở nấm men hay bởi các yếu tố sinh trưởng ở động vật. Tín hiệu được truyền qua một chuỗi các bước phosphoryl hoá protein, mỗi bước dẫn đến một sự thay đổi hình dạng protein. Mỗi sự thay đổi hình dạng như vậy xảy ra là do sự tương tác của các nhóm phosphate được bổ sung mới với các amino acid phân cực hoặc tích điện (xem Hình 5.17). Việc bổ sung nhóm phosphate thường làm thay đổi một protein từ dạng không hoạt động sang dạng hoạt động (mặc dù ở một số trường hợp, hiện tượng phosphoryl hoá có thể *làm giảm* hoạt tính protein).

Vai trò quan trọng của các protein kinase có lẽ chẳng bao giờ được coi là cường điệu quá mức. Vì có đến khoảng 2% số gene của chính con người chúng ta được cho là mã hoá các protein kinase. Mỗi tế bào đơn lẻ có hàng trăm loại kinase khác nhau, mỗi loại đặc thù cho một protein cơ chất. Tập hợp lại, các protein kinase có thể điều hoà phần lớn trong số hàng nghìn loại protein ở mỗi tế bào. Trong số này thì phần lớn là các protein có vai trò điều hoà sự sinh sản của tế bào. Hoạt tính bất thường của một kinase như vậy dễ gây nên sự tăng trưởng bất thường của tế bào và đóng góp vào sự phát sinh ung thư.

Có tầm quan trọng tương đương trong các chuỗi phosphoryl hoá là các enzyme **protein phosphatase**. Những enzyme này giúp nhanh chóng loại bỏ các nhóm



▲ **Hình 11.9 Một chuỗi các phản ứng phosphoryl hoá.** Trong một chuỗi các phản ứng phosphoryl hoá, một loạt các phân tử khác nhau trong cùng con đường truyền tin lần lượt được phosphoryl hoá, tức là mỗi phân tử chuyển một nhóm phosphate vào phân tử tiếp theo ở trong chuỗi. Trong ví dụ này, sự phosphoryl hoá hoạt hoá tất cả các phân tử, còn sự loại phosphoryl hoá phục hồi chúng trở về dạng bất hoạt. Các dạng hoạt hoá và bất hoạt của mỗi phân tử protein được biểu diễn bằng các dạng hình khác nhau để nhắc nhở chúng ta rằng sự hoạt hoá thường đi liền với sự thay đổi hình dạng phân tử.

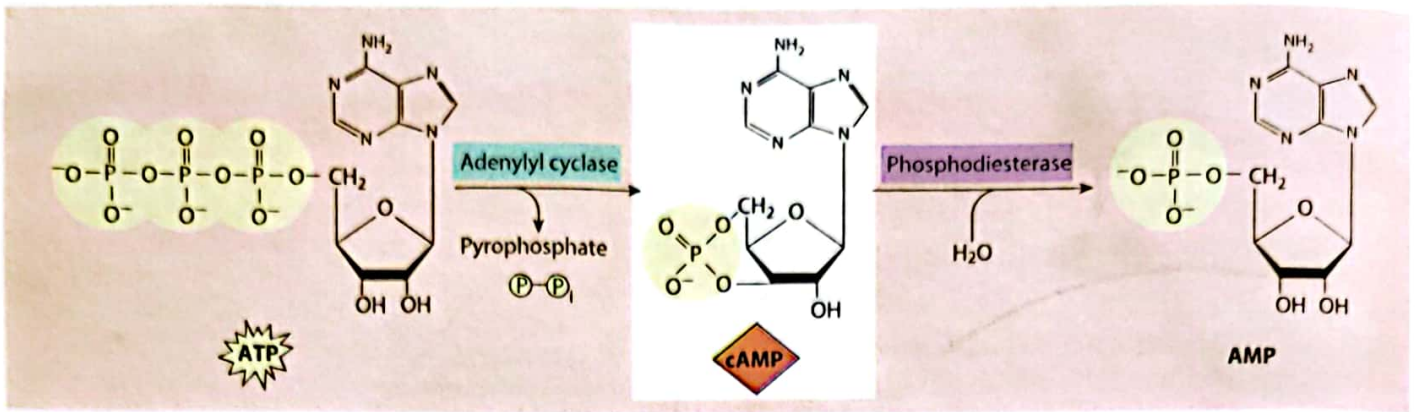
? Protein nào chịu trách nhiệm hoạt hoá protein kinase 3?

phosphate khỏi protein qua một quá trình được gọi tắt là khử phosphoryl hoá. Bằng việc loại nhóm phosphate và qua đó làm bất hoạt các protein kinase, các enzyme phosphatase cung cấp một cơ chế để tắt một con đường truyền tin ngay khi tín hiệu khởi đầu không còn nữa. Các enzyme phosphatase còn giúp tái tạo các protein kinase có thể được dùng lại sau này mỗi khi tế bào đáp ứng lặp lại với tín hiệu ngoại bào tương tự. Vào một thời điểm nhất định, hoạt tính của protein được điều hoà bởi cơ chế phosphoryl hoá phụ thuộc vào mức cân bằng giữa các phân tử kinase hoạt hoá và các phân tử phosphatase hoạt hoá. Hệ thống “phosphoryl hoá/khử phosphoryl hoá” hoạt động giống như một công tắc phân tử trong tế bào, giúp “mở” hoặc “tắt” các hoạt động theo yêu cầu.

Các phân tử nhỏ và ion là các chất truyền tin thứ hai

Không phải mọi thành phần trong các con đường truyền tin đều là protein. Nhiều con đường như vậy liên

quan đến các ion hoặc các phân tử nhỏ, tan trong nước, không có bản chất là protein; chúng được gọi chung là các **chất truyền tin thứ hai**. (Các phân tử truyền tin ngoại bào liên kết với các thụ thể trong màng tế bào trong một con đường truyền tin được gọi là các “chất truyền tin thứ nhất”) Do các chất truyền tin thứ hai thường đồng thời là các phân tử nhỏ và tan trong nước, chúng có thể dễ dàng khuếch tán khắp tế bào. Ví dụ, như chúng ta sẽ thấy ngay dưới đây, một chất truyền tin thứ hai có tên gọi là AMP vòng (viết tắt là cAMP) mang truyền tin khởi đầu từ epinephrine từ màng sinh chất của một tế bào gan hay tế bào cơ vào bên trong tế bào, ở đó nó gây nên sự thủy phân glycogen. Các chất truyền tin thứ hai tham gia vào các con đường được khởi động đồng thời bởi các thụ thể kết cặp G-protein và các protein kinase-tyrosine-thụ thể. Hai loại chất truyền tin thứ hai phổ biến nhất là cAMP và Ca^{2+} . Nhiều loại protein truyền tin rất mẫn cảm với nồng độ của một trong các chất truyền tin thứ hai trong phần bào tương.



▲ **Hình 11.10 AMP vòng.** Chất truyền tin thứ hai - AMP vòng (cAMP) - được tạo ra từ ATP bởi enzyme adenylyl cyclase; đây là một enzyme "nằm" trong màng sinh chất. cAMP bị gây bất hoạt bởi enzyme phosphodiesterase, một enzyme có khả năng chuyển hoá nó trở thành AMP.

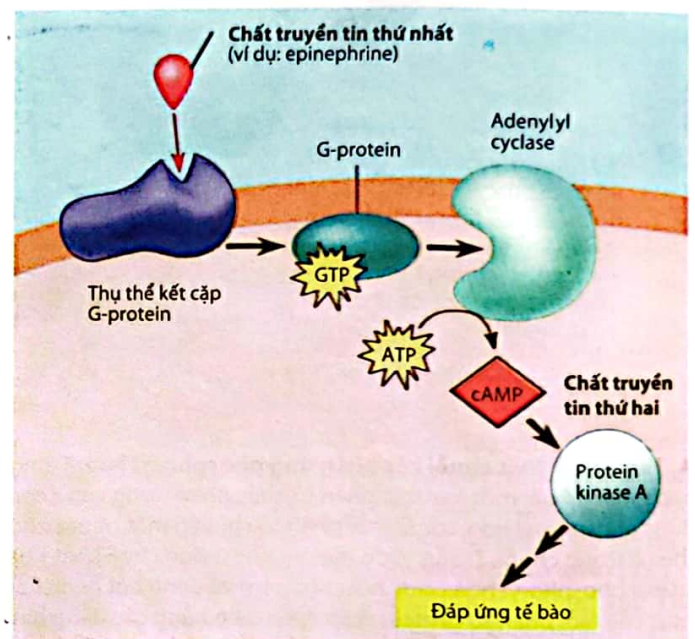
ĐIỀU GÌ NẾU? Điều gì sẽ xảy ra nếu một phân tử gây bất hoạt enzyme phosphodiesterase được đưa vào bên trong tế bào?

AMP vòng

Sau khi Earl Sutherland đã xây dựng được mô hình về cách epinephrine có thể gây thủy phân glycogen mà không cần vượt qua màng sinh chất, việc tìm kiếm bắt đầu cho cái mà sau này ông đặt tên là *chất truyền tin thứ hai*, tức là chất truyền tin từ màng sinh chất vào bộ máy trao đổi chất ở tế bào chất.

Sutherland phát hiện ra việc liên kết của epinephrine vào màng sinh chất của tế bào gan làm tăng nồng độ trong phần bào tương của một hợp chất có tên gọi là adenosine monophosphate vòng, thường được viết tắt là **AMP vòng** hay **cAMP (Hình 11.10)**. Một enzyme nằm vào màng sinh chất là **adenylyl cyclase** chuyển hoá ATP thành cAMP như một đáp ứng đối với tín hiệu ngoại bào, mà cụ thể trong trường hợp này là epinephrine. Nhưng bản thân epinephrine không trực tiếp kích thích adenylyl cyclase. Khi epinephrine ở bên ngoài tế bào, nó liên kết vào một protein thụ thể đặc hiệu, protein thụ thể này sẽ hoạt hoá adenylyl cyclase. Enzyme này đến lượt nó sẽ xúc tác phản ứng tổng hợp nhiều phân tử cAMP. Bằng cách này, nồng độ tế bào bình thường của cAMP có thể tăng lên khoảng 20 lần chỉ sau vài giây. cAMP phát ra tín hiệu đối với tế bào chất, nhưng nó không tồn tại lâu nếu như không có hormone, bởi vì một enzyme khác là phosphodiesterase luôn sẵn sàng chuyển hoá cAMP thành AMP. Cần phải có một "làn sóng" epinephrine khác để nồng độ cAMP tăng trở lại ở bào tương.

Những nghiên cứu sau này đã chỉ ra rằng epinephrine là loại hormone duy nhất trong số các phân tử tín hiệu kích hoạt hình thành cAMP. Hormone này cũng giúp làm sáng tỏ các thành phần khác của các con đường cAMP; trong đó bao gồm các G-protein, các thụ thể kết cặp G-protein và các protein kinase (**Hình 11.11**). Hiệu ứng tức thì của cAMP thường gây hoạt hoá một enzyme serine/threonine kinase được gọi là *protein kinase A*. Enzyme này khi được hoạt hoá sẽ phosphoryl hoá một số protein khác, tùy thuộc vào loại tế bào. (Con đường truyền tin hoàn chỉnh phản ánh sự kích thích phân giải glycogen bởi epinephrine được minh hoạ trên Hình 11.15.)



▲ **Hình 11.10 cAMP là chất truyền tin thứ hai trong một con đường truyền tin qua G-protein.** Chất truyền tin thứ nhất hoạt hoá một thụ thể kết cặp với G-protein, dẫn đến hoạt hoá một G-protein đặc thù. Đến lượt mình, phân tử G-protein này hoạt hoá adenylyl cyclase; enzyme này xúc tác cho chuyển hoá ATP thành cAMP. Phân tử cAMP sau đó hoạt động giống như một chất truyền tin thứ hai và hoạt hoá một protein khác, thường là các protein kinase A, dẫn đến các đáp ứng tế bào.

Sự điều hoà chuyển hoá tiếp theo của tế bào được thực hiện bởi các hệ thống G-protein có tác dụng *ức chế* adenylyl cyclase. Trong các hệ thống này, một phân tử tín hiệu khác sẽ hoạt hoá một thụ thể khác; thụ thể này đến lượt nó sẽ hoạt hoá một G-protein *ức chế*.

Bây giờ chúng ta đã biết về vai trò của cAMP trong các con đường truyền tin hiệu qua G-protein, nhờ vậy chúng ta có thể giải thích cơ chế phân tử chi tiết về cách mà các vi sinh vật gây bệnh. Hãy xem bệnh tiêu chảy, một bệnh truyền nhiễm dễ bùng nổ thành dịch ở những nơi nguồn nước bị ô nhiễm với phân người. Người bệnh bị nhiễm vi khuẩn tiêu chảy, *Vibrio cholerae*, khi uống

phải nguồn nước bị nhiễm bẩn. Vi khuẩn sẽ khu trú ở lớp lót của ruột non và sản sinh một chất độc. Độc tố tiêu chảy thực chất là một enzyme làm biến đổi hoá học G-protein liên quan đến điều tiết lượng muối và nước. Do G-protein bị biến đổi không còn khả năng thủy phân GTP thành GDP, nên nó bị giữ lại ở trạng thái hoạt động và liên tục kích thích adenyl cyclase sản sinh cAMP. Nồng độ cao của cAMP trong các tế bào ống tiêu hoá làm chúng tiết một lượng muối lớn, còn nước thì theo nguyên tắc thẩm thấu sẽ đi vào các ống tiêu hoá. Người bị nhiễm vi khuẩn tiêu chảy nhanh chóng bị mất tiêu chảy cấp và nếu không được điều trị đúng cách có thể bị tử vong do mất nước và muối.

Những hiểu biết của chúng ta về các con đường truyền tín hiệu liên quan đến cAMP hoặc những chất truyền tin có liên quan khác đã cho phép chúng ta phát triển được cách điều trị nhiều chứng bệnh nhất định ở người. Theo một con đường truyền tín hiệu, phân tử *GMP vòng*, hay *cGMP*, hoạt động như một chất truyền tin mà hiệu quả của nó là gây ra hiệu ứng giãn cơ trơn thành động mạch. Vì vậy, một phân tử có tác dụng ức chế thủy phân cGMP thành GMP sẽ đồng thời có tác dụng kéo dài tín hiệu; và nó trước đây từng được dùng cho điều trị chứng đau thắt ngực do làm tăng dòng máu tới cơ tim. Với tên thương mại là Viagra (xem Hình 11.1), hợp chất này giờ đây được dùng rộng rãi để điều trị các chứng rối loạn cương dương ở nam giới. Vì Viagra làm giãn thành mạch máu, nó giúp làm tăng lượng máu tới dương vật, qua đó tạo điều kiện sinh lý tối ưu cho sự cương cứng của dương vật. Các đặc điểm giống nhau giữa các cấu trúc cơ quan sinh sản ngoài ở nam và nữ (xem Chương 46) đã thúc đẩy các nhà y học khởi đầu các nghiên cứu lâm sàng nhằm tìm hiểu liệu Viagra có thể được dùng để điều trị các chứng rối loạn sinh lý tình dục ở nữ giới hay không; những nghiên cứu này hiện vẫn đang tiếp tục được tiến hành.

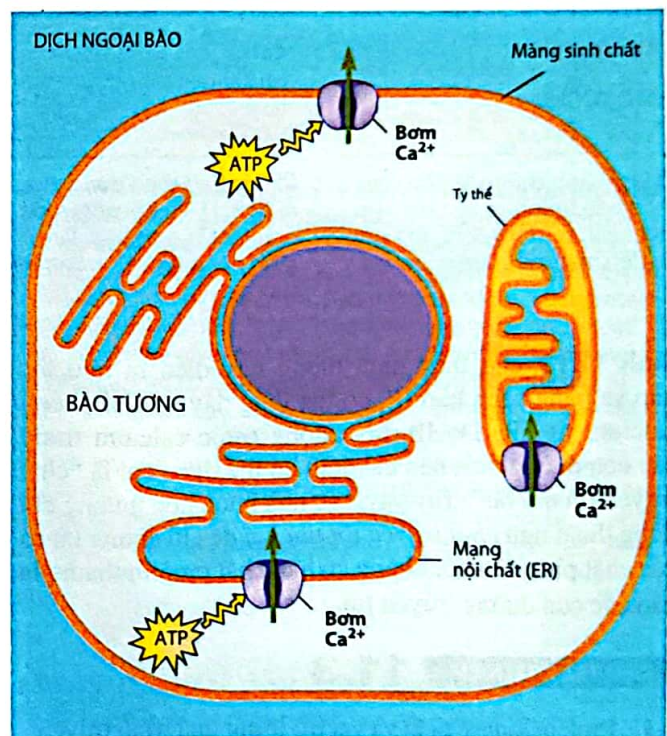
Các ion calcium và inositol triphosphate (IP_3)

Nhiều phân tử tín hiệu ở động vật, gồm cả các chất dẫn truyền thần kinh, các yếu tố sinh trưởng, và một số hormone, gây đáp ứng ở các tế bào đích thông qua các con đường truyền tín hiệu làm tăng nồng độ ion calcium (Ca^{2+}) trong phần bào tương. Ion calcium thậm chí được dùng phổ biến hơn so với cAMP với vai trò là chất truyền tin thứ hai. Nồng độ Ca^{2+} trong bào tương tăng lên gây nên nhiều kiểu đáp ứng khác nhau ở các tế bào động vật, bao gồm co tế bào cơ trơn, tiết một số chất nhất định và phân chia tế bào. Trong các tế bào thực vật, nhiều dạng khác nhau của các tác nhân kích thích có bản chất hormone hoặc từ môi trường có thể làm tăng nồng độ Ca^{2+} ở phần bào tương trong thời gian ngắn; điều này làm kích hoạt các con đường truyền tín hiệu khác nhau, ví dụ như con đường tảo lục đáp ứng với ánh sáng (xem Hình 39.4). Các tế bào sử dụng Ca^{2+} như chất truyền tin thứ hai trong cả hai loại con đường qua G-protein cũng như qua protein kinase-tyrosine-thụ thể.

Mặc dù các tế bào luôn có Ca^{2+} , song ion này có thể hoạt động như một chất truyền tin thứ hai bởi vì nồng độ trong phần bào tương của nó thường thấp hơn so với nồng độ của nó ở bên ngoài tế bào (Hình 11.12). Quả

thực, lượng Ca^{2+} có trong máu và dịch ngoại bào của động vật thường lớn hơn lượng ion này có trong phần bào tương của tế bào trên 10.000 lần. Các ion calcium có thể được vận chuyển chủ động ra ngoài tế bào và được “nhập khẩu” tích cực vào mạng nội chất - ER (và, trong một số điều kiện, vào trong ty thể và lục thể) nhờ các bơm protein (xem Hình 11.12). Kết quả là nồng độ calcium trong ER thường cao hơn nhiều so với trong bào tương. Do nồng độ calcium trong bào tương thấp, nên chỉ cần một thay đổi nhỏ về số tuyệt đối của ion calcium cũng có thể làm ảnh hưởng lớn đến tỷ lệ phần trăm thay đổi của nồng độ calcium.

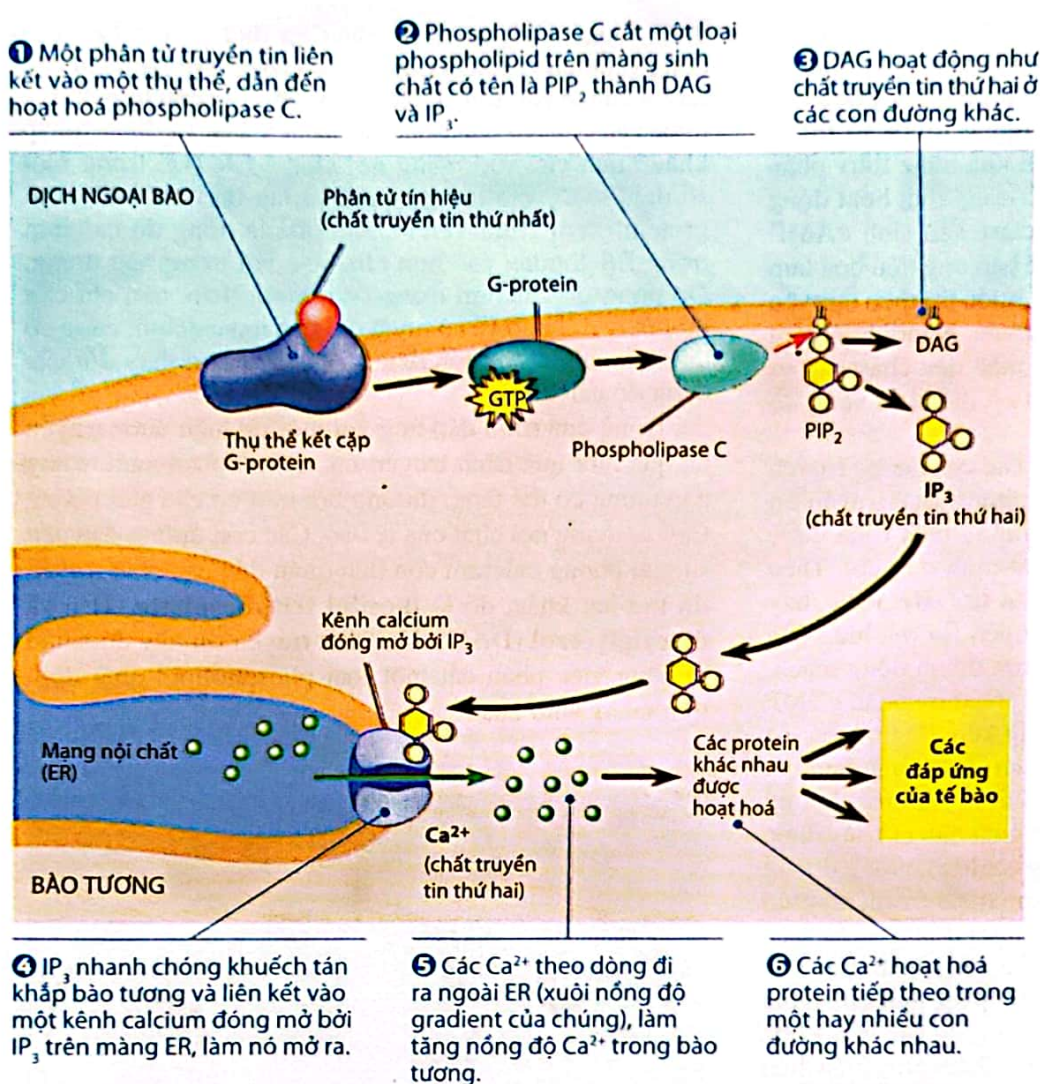
Trong quá trình đáp ứng với một tín hiệu được truyền tải qua một quá trình truyền tin, nồng độ calcium trong bào tương có thể tăng, thường bởi một cơ chế giải phóng Ca^{2+} từ mạng nội chất của tế bào. Các con đường dẫn đến sự giải phóng calcium còn liên quan đến các chất truyền tin thứ hai khác, đó là inositol trisphosphate (IP_3) và diacylglycerol (DAG). Hai chất truyền tin này được tạo ra bằng việc phân cắt một loại phospholipid nhất định trên màng sinh chất.



Chú thích

- $[Ca^{2+}]$ cao
- $[Ca^{2+}]$ thấp

▲ **Hình 11.12 Sự duy trì nồng độ ion calcium ở tế bào động vật.** Nồng độ Ca^{2+} trong bào tương thường thấp hơn nhiều (màu xanh nhạt) so với dịch ngoại bào và mạng nội chất - ER (màu xanh đậm). Các bơm protein trên màng sinh chất và màng ER, lấy động lực từ ATP, tiến hành chuyển Ca^{2+} từ bào tương vào dịch ngoại bào và phần xoang của ER. Các bơm ở ty thể, lấy động lực từ quá trình hoá thẩm (xem Chương 9), để chuyển Ca^{2+} vào trong ty thể khi nồng độ ion calcium tăng lên đáng kể trong bào tương.



◀ Hình 11.12 Calcium và IP_3 trong các con đường truyền tin hiệu. Các ion calcium (Ca^{2+}) và inositol triphosphate (IP_3) hoạt động giống như các chất truyền tin thứ hai trong nhiều con đường truyền tin hiệu. Trong sơ đồ này, quá trình truyền tin hiệu được khởi đầu bằng sự liên kết của một phân tử tín hiệu vào một thụ thể kết cặp với G-protein. Một protein kinase-tyrosine-thụ thể cũng có thể khởi đầu quá trình như vậy bằng việc hoạt hoá phospholipase C.

Hình 11.13 cho thấy hiện tượng này diễn ra như thế nào và bằng cách nào IP_3 có thể thúc đẩy sự giải phóng calcium từ ER. Do IP_3 hoạt động trước calcium trong các con đường này, nên calcium có thể được coi là “chất truyền tin thứ ba”. Tuy vậy, các nhà khoa học thường chỉ dùng thuật ngữ *chất truyền tin thứ hai* để chỉ chung tất cả các chất phân tử nhỏ, không có bản chất protein tham gia vào các con đường truyền tin.

KHÁI NIỆM 11.4

Đáp ứng: Tế bào phát tín hiệu điều khiển phiên mã hoặc điều hoà hoạt động tế bào chất

Bây giờ chúng ta sẽ quan sát kỹ hơn về cách tế bào đáp ứng lại một tín hiệu ngoại bào, giai đoạn mà một số nhà nghiên cứu gọi là “đáp ứng đầu ra”. Bản chất của bước cuối cùng trong quá trình truyền tin hiệu là gì?

Các đáp ứng trong nhân và ở tế bào chất

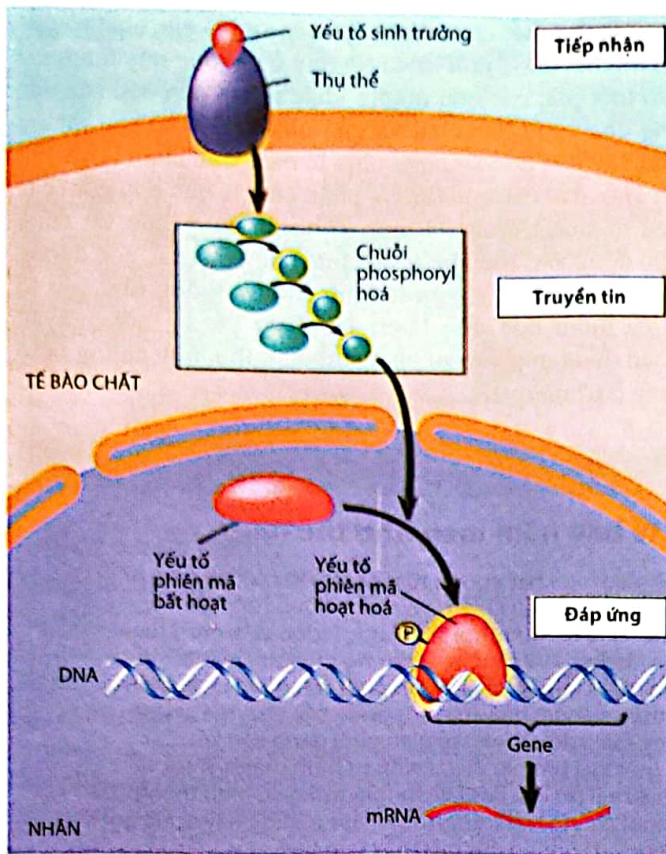
Cuối cùng, một con đường truyền tin hiệu sẽ dẫn đến sự điều hoà một hoặc một số hoạt động của tế bào. Đáp ứng ở cuối con đường truyền như vậy có thể xuất hiện trong nhân tế bào hoặc trong tế bào chất.

Nhiều con đường truyền tin hiệu cuối cùng sẽ điều hoà hoạt động sinh tổng hợp protein, thông thường bằng việc “bật” hoặc “tắt” một số gene trong nhân. Giống như các thụ thể steroid hoạt hoá (xem Hình 11.8), phân tử được hoạt hoá cuối cùng trong con đường truyền tin hiệu có chức năng như một yếu tố phiên mã. **Hình 11.14** cho thấy một ví dụ trong đó một con đường truyền tin hiệu

KIỂM TRA KHÁI NIỆM 11.3

1. Protein kinase là gì và vai trò trong quá trình truyền tin hiệu của nó như thế nào?
2. Khi một con đường truyền tin hiệu liên quan đến một chuỗi phosphoryl hoá, thì đáp ứng của tế bào sẽ được “tắt” bằng (những) cách nào?
3. “Tín hiệu” thực sự được truyền đi trong các con đường truyền tin hiệu (ví dụ như ở các Hình 11.6 và 11.9) là gì? Nói cách khác, bằng cách nào thông tin được truyền từ bên ngoài vào bên trong tế bào?
4. **ĐIỀU GÌ NẾU?** Khi phospholipase C được hoạt hoá bởi chất gắn liên kết vào thụ thể, thì kênh calcium đóng mở bởi IP_3 sẽ ảnh hưởng đến nồng độ Ca^{2+} trong bào tương như thế nào?

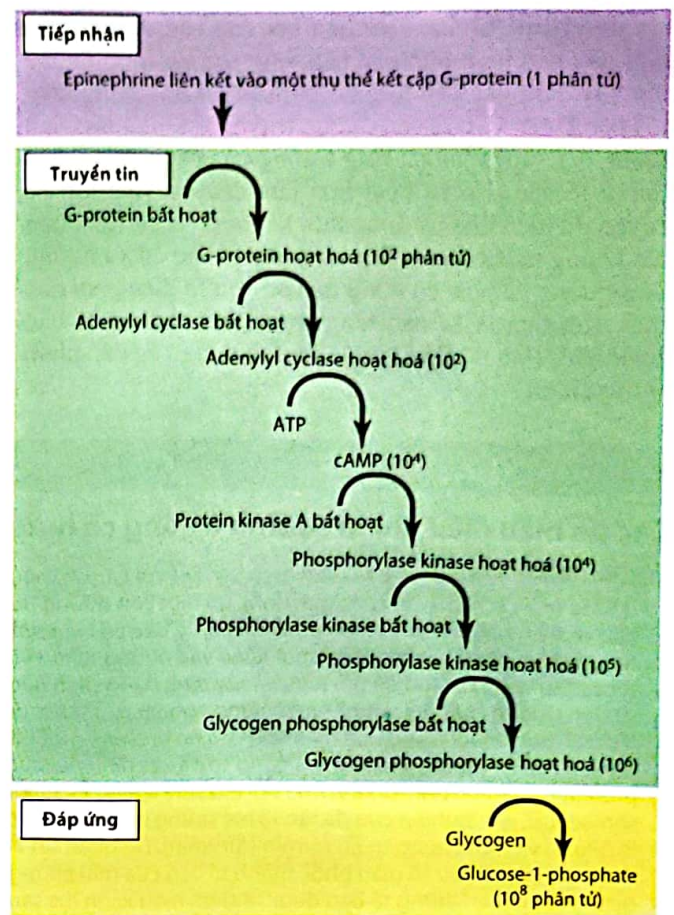
Câu trả lời có trong Phụ lục A.



▲ **Hình 11.14** Đáp ứng của nhân tế bào đối với tín hiệu: Sự hoạt hoá một gene đặc thù bởi một yếu tố sinh trưởng. Sơ đồ này biểu diễn một cách giản lược một con đường truyền tín hiệu điển hình dẫn đến điều hoà hoạt động gene trong nhân tế bào. Phân tử tín hiệu đầu tiên, một chất điều hoà cục bộ được gọi là yếu tố sinh trưởng, khởi đầu một chuỗi các phản ứng phosphoryl hoá. (Các phân tử ATP là nguồn cung cấp nhóm phosphate không được vẽ trên hình.) Khi được phosphoryl hoá, enzyme kinase cuối cùng trong chuỗi đi vào nhân tế bào và ở đó nó hoạt hoá một protein điều hoà hoạt động gene, nói cách khác là một yếu tố phiên mã. Protein yếu tố phiên mã này sẽ kích thích một (hoặc một số) gene đặc thù dẫn đến sự tổng hợp mRNA tương ứng. mRNA sau đó điều khiển quá trình tổng hợp protein đặc thù trong tế bào chất.

hoạt hoá một yếu tố phiên mã làm bật một gene: ở đây, đáp ứng với tín hiệu của yếu tố sinh trưởng là sự tổng hợp mRNA, phân tử này sau đó sẽ được dịch mã trong tế bào chất thành một protein đặc thù. Trong các trường hợp khác, yếu tố phiên mã có thể điều hoà một gene bằng việc tắt nó. Thường thì một yếu tố phiên mã đồng thời điều khiển một số gene.

Đôi khi một con đường truyền tín hiệu có thể điều hoà hoạt tính của các protein chứ không phải là quá trình tổng hợp chúng, qua đó trực tiếp ảnh hưởng đến các protein biểu hiện chức năng ngoài nhân tế bào. Ví dụ như: một tín hiệu có thể làm mở hay đóng một kênh ion trên màng sinh chất hoặc làm thay đổi hoạt động trao đổi chất của tế bào. Như một ví dụ đã được nêu ở trên, đáp ứng của các tế bào gan đối với tín hiệu của hormone epinephrine giúp điều hoà quá trình chuyển hoá năng lượng của tế bào thông qua việc tác động lên hoạt tính của một enzyme. Bước cuối cùng trong con đường truyền tín hiệu này



▲ **Hình 11.15** Đáp ứng của tế bào chất đối với tín hiệu: Sự kích thích phân giải glycogen bởi epinephrine. Trong hệ thống truyền tín hiệu này, hormone epinephrine hoạt động thông qua một thụ thể kết cặp với G-protein để hoạt hoá một chuỗi các phân tử truyền tin, bao gồm cả cAMP và hai protein kinase (xem thêm Hình 11.11). Protein cuối cùng được hoạt hoá là enzyme glycogen phosphorylase; protein này sử dụng phosphate vô cơ để giải phóng các đường đơn glucose từ glycogen ở dạng các phân tử glucose-1-phosphate. Con đường truyền tín hiệu này giúp khuếch đại tín hiệu hormone, bởi vì một protein thụ thể có thể hoạt hoá khoảng 100 phân tử G-protein, và mỗi enzyme trong con đường khi được hoạt hoá có thể tác động đến nhiều phân tử cơ chất của nó, tức là phân tử tiếp theo trong cùng con đường truyền tín hiệu. Trên hình, chỉ số trong ngoặc biểu diễn số các phân tử ước tính ở mỗi bước.

vốn bắt đầu bằng hoạt động liên kết của epinephrine sẽ là hoạt hoá enzyme xúc tác cho phản ứng phân giải glycogen. **Hình 11.15** minh hoạ con đường hoàn chỉnh dẫn đến việc giải phóng các phân tử glucose-1-phosphate từ glycogen. Điểm đáng chú ý là đối với mỗi phân tử được hoạt hoá, đáp ứng sẽ được khuếch đại lên nhiều lần như chúng ta sẽ nói đến ở phần sau.

Bên cạnh điều hoà các enzyme, các sự kiện truyền tín hiệu cũng có thể ảnh hưởng đến các thuộc tính khác của tế bào, chẳng hạn như hình dạng tổng thể của chính tế bào. Một ví dụ về cách điều hoà này có thể nhận thấy trong các hoạt động dẫn đến sự giao phối giữa các tế bào nấm men khác giới tính (xem Hình 11.2). Các tế bào nấm men không có khả năng tự di động; sự giao phối của chúng phụ thuộc vào sự tăng trưởng cục bộ hướng vào nhau của các tế bào có giới tính đối lập. Như được minh

hoạ trên **Hình 11.16**, việc liên kết của các yếu tố giao phối gây nên hiện tượng tế bào tăng trưởng định hướng như vậy. Khi các yếu tố giao phối liên kết, chúng hoạt hoá các kinase trong con đường truyền tín hiệu làm ảnh hưởng đến chiều hướng tăng trưởng của các vi sợi thuộc khung tế bào. Do sự hoạt hoá của các enzyme kinase truyền tín hiệu thường đồng thời kết hợp với sự vận động của khung tế bào theo cách này, nên tế bào có xu hướng tăng trưởng về phía có nồng độ các yếu tố giao phối cao nhất. Kết quả là, tế bào tăng trưởng về phía có tế bào thuộc giới tính đối lập vốn là nguồn cung cấp các phân tử truyền tin.

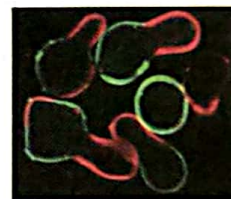
Các thụ thể, các phân tử truyền tin và các chất truyền tin thứ hai được giới thiệu tới đây ở chương này tham gia vào một loạt các con đường khác nhau, dẫn đến các đáp ứng của cả tế bào chất và của nhân. Một số con đường như vậy dẫn đến sự phân chia tế bào. Các phân tử truyền tin khởi đầu các con đường phân chia tế bào bao gồm các yếu tố sinh trưởng và một số hormone ở thực vật cũng như động vật. Biểu hiện sai chức năng của các con đường liên quan đến các yếu tố sinh trưởng giống như yếu tố được minh hoạ trên Hình 11.14 có thể là một nguyên nhân đóng góp vào sự phát sinh ung thư, như chúng ta sẽ thấy ở Chương 18.

▼ Hình 11.16 Tìm hiểu

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

THÍ NGHIỆM? Khi một tế bào nấm men liên kết với các phân tử yếu tố giao phối bắt nguồn từ một tế bào có kiểu giao phối đối lập (nói cách khác là khác giới tính), thì một con đường truyền tín hiệu sẽ “điều khiển” nó sinh trưởng hướng về tế bào có tiềm năng kết cặp giao phối với nó. Tế bào có kiểu sinh trưởng “nhô ra” được gọi là “shmoo” (đọc là “s-mu”) theo tên của một nhân vật hoạt hình nổi tiếng vào những năm 1950. Dina Matheos và cộng sự ở phòng thí nghiệm Mark Rose thuộc Đại học Princeton đã tìm hiểu và xác định bằng cách nào các tín hiệu của các yếu tố giao phối liên quan chặt chẽ với sự sinh trưởng “bất đối xứng” này. Những nghiên cứu trước đó cho thấy, sự hoạt hoá của một trong các enzyme kinase (Fus3) trong chuỗi truyền tín hiệu làm cho nó di chuyển về phía màng mà ở đó các yếu tố giao phối đang liên kết. Các nghiên cứu sơ bộ của Matheos và cộng sự đã xác định được formin, một loại protein điều khiển sự hình thành vi sợi, là protein đích được phosphoryl hoá bởi enzyme kinase Fus3. Để tìm hiểu vai trò của Fus3 và formin trong sự hình thành của shmoo, các nhà nghiên cứu đã tạo ra hai chủng nấm men đột biến: một chủng thiếu enzyme kinase (chủng này được gọi là Δ Fus3) và một chủng thiếu formin (Δ formin). Để quan sát ảnh hưởng của những đột biến này đến sự sinh trưởng được gây ra bởi yếu tố giao phối, thành tế bào của mỗi chủng đầu tiên được nhuộm với một thuốc nhuộm phát huỳnh quang xanh lục. Những tế bào được nhuộm màu xanh lục sau đó được tiếp xúc với yếu tố giao phối, rồi được nhuộm với thuốc nhuộm phát huỳnh quang màu đỏ đánh dấu sự phát triển mới của thành tế bào. Hình ảnh các tế bào được chụp sau quy trình nhuộm được đem so sánh với các chủng kiểu đại (có Fus3 và formin được tổng hợp bình thường) cũng được nhuộm theo các quy trình tương tự.

KẾT QUẢ Các tế bào kiểu đại biểu hiện kiểu hình “shmoo”, với phần thành tế bào nhô ra có màu “đỏ”, trong khi các phần còn lại có màu “xanh lục”, cho thấy sự sinh trưởng “bất đối xứng”. Các tế bào của cả hai chủng Δ Fus3 và Δ formin đều không có kiểu hình “shmoo”, và thành tế bào của chúng có màu “vàng” đồng nhất. Màu này là kết quả kết hợp giữa các thuốc nhuộm “đỏ” và “xanh lục”, chỉ ra sự sinh trưởng “đối xứng” vốn bình thường chỉ có ở các tế bào không được xử lý với yếu tố giao phối.



Kiểu đại (shmoo)

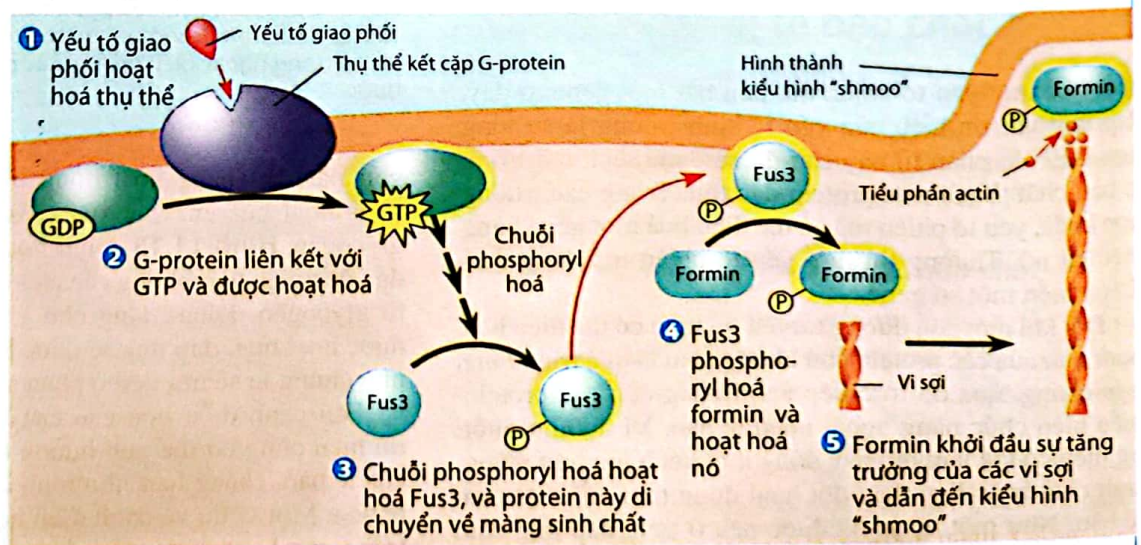


Δ Fus3



Δ formin

KẾT LUẬN Sự sai hỏng giống nhau (thiếu khả năng hình thành kiểu hình “shmoo” ở các chủng hoặc thiếu Fus3 hoặc thiếu formin cho thấy cả hai protein này đều có vai trò thiết yếu để hình thành “shmoo”. Kết quả này đưa các nhà nghiên cứu đến mô hình giả thiết về sự sinh trưởng “bất đối xứng” của tế bào nhận tín hiệu về phía tế bào có kiểu giới tính đối lập.



NGUỒN D. Matheos et al., Pheromone-induced polarization is dependent on the Fus3p MAPK acting through the formin Bni1p, *Journal of Cell Biology* 165: 99 - 109 (2004).

ĐIỀU GÌ NẾU? Dựa vào những kết quả thí nghiệm này và mô hình được đưa ra, hãy dự đoán điều gì sẽ xảy ra nếu một tế bào có enzyme kinase Fus3 mất khả năng liên kết vào màng tế bào khi đã được hoạt hoá?

Tính chính các đáp ứng tế bào

Bất kể đáp ứng xuất hiện trong nhân hay trong tế bào chất, thì nó đều thường được tinh chỉnh ở nhiều bước. Như đã nói ở trên, các con đường truyền tín hiệu gồm nhiều bước ở giữa các sự kiện truyền tin gần bề mặt tế bào và các đáp ứng của tế bào, có hai lợi ích quan trọng: Truyền tin qua nhiều bước có thể khuếch đại tín hiệu (và do vậy là khuếch đại đáp ứng) và nhờ được truyền tin theo nhiều bước nên tế bào có thể điều chỉnh các đáp ứng tế bào ở những điểm khác nhau. Điều này cho phép điều phối các con đường truyền tin và xác định tính đặc thù của các đáp ứng tế bào. Hiệu quả chung của các đáp ứng còn được tăng cường bởi các protein khung. Cuối cùng, một điểm quan trọng trong việc điều chỉnh đáp ứng là kết thúc quá trình truyền tin.

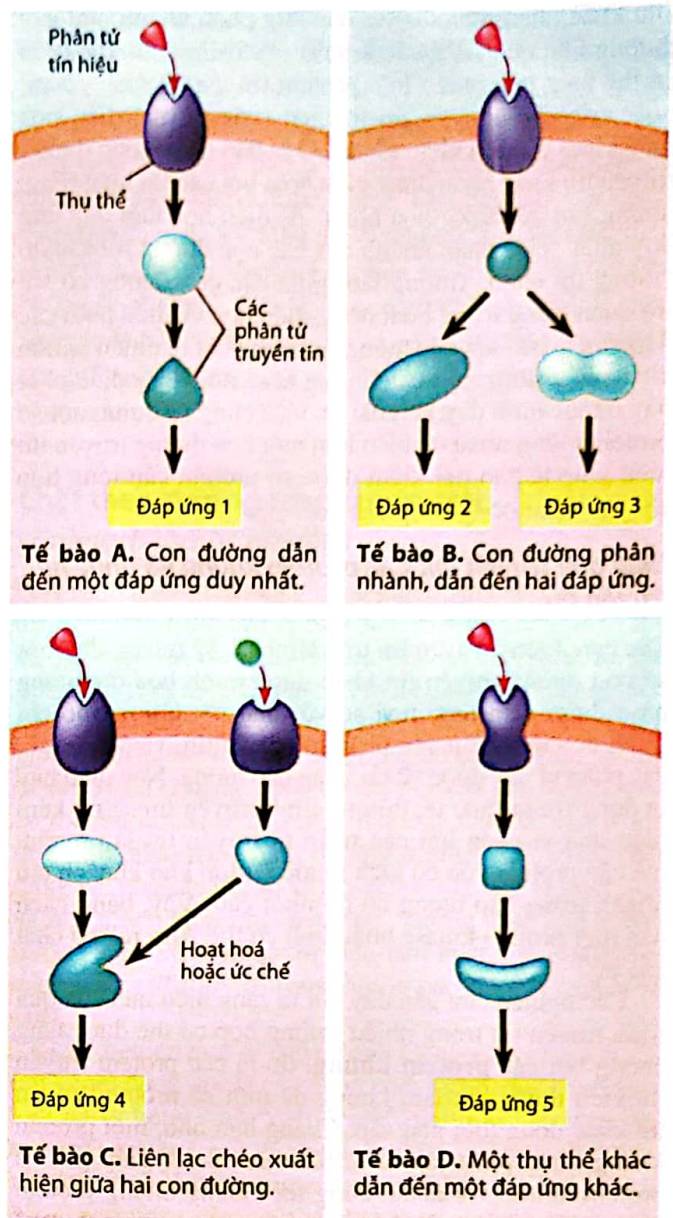
Khuếch đại tín hiệu

Các chuỗi enzyme phức tạp có tác dụng khuếch đại đáp ứng tế bào đối với một tín hiệu. Tại mỗi bước xúc tác, số lượng sản phẩm được hoạt hoá thường lớn hơn nhiều so với bước trước đó. Ví dụ, trong con đường được kích hoạt bởi epinephrine trên Hình 11.15, mỗi phân tử adenylyl cyclase xúc tác cho việc hình thành nhiều phân tử cAMP, mỗi phân tử protein kinase A phosphoryl hoá nhiều phân tử kinase tiếp theo trong con đường truyền tín hiệu, và quá trình cứ tiếp diễn như vậy. Hiệu quả khuếch đại bắt nguồn từ hiện tượng là các protein này duy trì được trạng thái hoạt hoá của chúng đủ lâu để có thể biến đổi các phân tử cơ chất trước khi chúng trở về trạng thái bất hoạt. Kết quả của quá trình khuếch đại tín hiệu là chỉ cần một số ít các phân tử epinephrine liên kết vào các thụ thể trên bề mặt tế bào gan là đủ để có thể dẫn đến việc giải phóng hàng trăm triệu các phân tử glucose từ glycogen.

Tính đặc hiệu của quá trình truyền tin giữa các tế bào và sự điều phối đáp ứng

Hãy thử quan sát hai tế bào khác nhau trong cơ thể chúng ta, ví dụ như một tế bào gan và một tế bào cơ tim. Cả hai đều tiếp xúc với máu và vì vậy thường xuyên ở trạng thái tiếp xúc với nhiều loại phân tử hormone khác nhau, cũng như với các chất điều hoà cục bộ được các tế bào lân cận tiết ra. Tuy vậy, tế bào gan sẽ đáp ứng với một số tín hiệu nhưng không đáp ứng với những tín hiệu khác; điều tương tự cũng xảy ra đối với tế bào cơ tim. Trong số các tín hiệu đó, có một số tín hiệu đồng thời kích thích sự đáp ứng diễn ra ở cả hai loại tế bào, nhưng cách đáp ứng của chúng là khác nhau. Ví dụ như, epinephrine kích thích tế bào gan thủy phân glycogen, nhưng đối với tế bào cơ tim thì đáp ứng chủ yếu là cơ cơ dẫn đến làm tăng nhịp tim. Chúng ta giải thích về sự khác biệt này như thế nào?

Cách giải thích cho tính đặc thù biểu hiện trong các đáp ứng tế bào đối với các tín hiệu giống hệt nhau, như cách giải thích cơ bản cho tất cả những khác biệt giữa các tế bào, đó là: *Các loại tế bào khác nhau có các tập hợp protein khác nhau (Hình 11.17)*. (Đó là bởi vì các loài tế bào khác nhau biểu hiện các nhóm gene khác nhau.) Đáp ứng của một tế bào nhất định đối với một tín hiệu phụ thuộc vào sự tập hợp đặc thù của các protein thụ thể, của các protein truyền tin, và của các protein thực hiện đáp ứng. Ví dụ như: một tế bào gan sẽ có trạng thái đáp ứng phù hợp với epinephrine bởi tập hợp các protein được liệt



▲ **Hình 11.17 Tính đặc hiệu của quá trình truyền tin hiệu giữa các tế bào.** Các protein nhất định của mỗi tế bào có vai trò xác định những phân tử nào là những phân tử tín hiệu của tế bào và chúng cũng xác định bản chất của các đáp ứng. Bốn tế bào được minh hoạ ở sơ đồ trên đáp ứng với cùng một phân tử tín hiệu (màu đỏ) theo các cách khác nhau, bởi vì mỗi tế bào có một tập hợp các protein khác nhau (biểu hiện bằng màu và hình dạng). Điều đáng chú ý là có một số loại phân tử có thể đồng thời tham gia vào nhiều hơn một con đường.

kể ở Hình 11.15 cũng như các protein cần cho sinh tổng hợp glycogen.

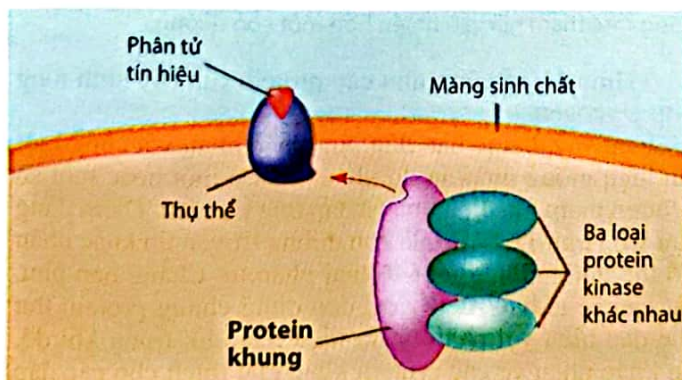
Như vậy, hai tế bào đáp ứng khác nhau với cùng một tín hiệu giống nhau là do khác nhau ở một hoặc một số protein tham gia điều hoà và đáp ứng tín hiệu. Điểm đáng lưu ý ở Hình 11.17 là các con đường truyền tin khác nhau có thể dùng chung một số loại phân tử. Chẳng hạn như, tất cả các tế bào A, B và C đều dùng chung protein thụ thể đặc hiệu với phân tử tín hiệu màu đỏ; trong khi đó, sự khác nhau về các protein khác giải thích cho các đáp ứng khác nhau. Ở tế bào D, một protein thụ thể khác được dùng để tiếp nhận cùng loại phân tử tín hiệu đó, là một cách khác giải thích cho một cách đáp ứng khác của tế bào này. Ở tế bào B, một con đường được kích hoạt bởi một loại tín hiệu ban đầu duy nhất, song lại tạo ra hai đáp

ứng khác nhau; con đường đáp ứng phân nhánh như vậy thường liên quan đến các kinase - tyrosine - thụ thể (vốn có thể hoạt hoá nhiều loại protein truyền tin khác nhau) hoặc các chất truyền tin thứ hai (vốn có thể điều hoà nhiều loại protein khác nhau). Ở tế bào C, hai con đường truyền tin khác nhau được kích hoạt bởi các tín hiệu riêng nhưng sau đó được “hoà nhập” để điều hoà một đáp ứng duy nhất. Việc phân nhánh của các con đường rồi sau đó “thông tin chéo” (tương tác) giữa các con đường có vai trò quan trọng trong hoạt động điều hoà và điều phối các đáp ứng tế bào với các thông tin xuất phát từ nhiều nguồn khác nhau trong cơ thể. (Chúng ta sẽ nói về sự điều phối này ở mục dưới đây.) Ngoài ra, việc cùng sử dụng một số protein giống nhau ở nhiều hơn một con đường truyền tin hiệu giúp tế bào tiết kiệm được số protein cần tổng hợp cho các hoạt động sống của nó.

Hiệu quả truyền tin: Các protein khung và phức hệ truyền tin

Các con đường truyền tin trên Hình 11.17 (cũng như một số con đường truyền tin khác được minh hoạ ở chương này) được giản lược hoá so với thực tế. Các sơ đồ chỉ minh hoạ một số ít các phân tử truyền tin, và để cho rõ, các phân tử này được vẽ rải khắp bào tương. Nếu điều này là đúng trong thực tế, thì quá trình truyền tin sẽ rất kém hiệu quả vì phần lớn các phân tử truyền tin là protein, mà các protein vốn có kích thước rất lớn khó khuếch tán nhanh trong bào tương có độ nhớt cao. Vậy, bằng cách nào một protein kinase nhất định có thể “tìm ra” cơ chất của nó?

Các nghiên cứu gần đây chỉ ra rằng hiệu quả của quá trình truyền tin trong nhiều trường hợp có thể được tăng cường bởi các **protein khung**, đó là các protein truyền tin kích thước lớn làm khung để một số protein truyền tin khác đồng thời gắn vào. Chẳng hạn như, một protein khung được phân lập từ tế bào não chuột giúp giữ ba protein kinase với nhau, đồng thời mang những protein kinase này cùng với nó khi nó liên kết vào một thụ thể hoạt hoá phù hợp trên màng; điều này thúc đẩy một chuỗi phosphoryl hoá đặc hiệu (Hình 11.18). Trong thực tế, các nhà nghiên cứu đang tiếp tục tìm kiếm các protein khung trong các tế bào não luôn thường trực giữ các mạng lưới của các protein tham gia vào các con đường truyền tin với nhau tại các synap. Cơ chế điện tử này giúp tăng tốc độ



▲ **Hình 11.18 Một loại protein khung.** Protein khung được minh hoạ ở đây (màu hồng) đồng thời liên kết với một thụ thể trên màng sinh chất ở trạng thái hoạt hoá và ba protein kinase khác nhau. Cách sắp xếp này thúc đẩy quá trình truyền hoá tín hiệu bởi các phân tử này.

và tính chính xác của quá trình truyền tin giữa các tế bào bởi vì tốc độ tương tác protein - protein không bị hạn chế bởi sự khuếch tán.

Khi những con đường truyền tin đầu tiên được tìm thấy, người ta cho rằng chúng là những con đường độc lập, đơn nhánh. Những hiểu biết đến nay của chúng ta về sự thông tin giữa các tế bào đưa đến nhận định rằng mọi sự thật không đơn giản như vậy. Trong thực tế, như minh hoạ trên Hình 11.17, một số protein có thể tham gia vào nhiều hơn một con đường, hoặc ở các loại tế bào khác nhau hoặc trong cùng một loại tế bào nhưng vào các thời điểm hay điều kiện khác nhau. Nhận định này đồng thời chỉ ra vai trò quan trọng của các phức hệ protein tồn tại lâu dài và nhất thời trong hoạt động của tế bào.

Tầm quan trọng của các protein truyền tin với vai trò là những điểm phân nhánh hoặc là điểm liên lạc chéo của các con đường truyền tin khác nhau được nhận ra khi có các vấn đề xuất hiện trong trường hợp những protein này bị hỏng hoặc thiếu. Ví dụ, ở một dạng rối loạn di truyền có tên gọi là Hội chứng Wiskott-Aldrich (WAS), việc thiếu một protein truyền tin duy nhất dẫn đến các biểu hiện bệnh lý đa dạng, như chảy máu bất thường, eczema, và xu hướng dễ mắc các bệnh viêm nhiễm và bệnh bạch cầu. Những bệnh này được cho là có nguyên nhân cơ bản xuất phát từ sự thiếu hụt protein trong các tế bào của hệ miễn dịch. Khi phân tích các tế bào bình thường, các nhà nghiên cứu tìm thấy protein WAS ở ngay dưới bề mặt tế bào. Protein này đồng thời tương tác với các vi sợi của khung xương tế bào và với một số thành phần khác của các con đường truyền tin bắt đầu từ bề mặt tế bào, trong đó có cả các con đường điều hoà quá trình phân bào của các tế bào thuộc hệ miễn dịch. Protein truyền tin đa chức năng này, vì vậy, đồng thời là một điểm phân nhánh nhưng cũng là một điểm thông tin chéo quan trọng trong một mạng lưới truyền tin phức tạp điều hoà sự biểu hiện của các tế bào hệ miễn dịch. Khi thiếu protein WAS, khung tế bào có tổ chức bị sai lệch và các con đường truyền tin hiệu bị phá vỡ, dẫn đến hội chứng WAS.

Sự kết thúc truyền tin

Để giản lược sơ đồ trên Hình 11.17, người ta không vẽ các cơ chế **bất hoạt** vốn cũng có vai trò thiết yếu trong hoạt động truyền tin giữa các tế bào. Đối với một tế bào của cơ thể đa bào để duy trì trạng thái “báo động” và có thể đáp ứng được với các tín hiệu mà nó nhận được, thì mỗi sự thay đổi ở cấp độ phân tử trong các con đường truyền tin của nó phải kéo dài ít nhất một thời gian ngắn. Như chúng ta đã thấy trong ví dụ về bệnh tiểu chảy, nếu một thành phần trong con đường truyền tin bị khoá ở một trạng thái, dù là hoạt hoá hay bất hoạt, thì hậu quả đối với cơ thể sống là “kinh khủng”.

Vì vậy, chìa khoá để một tế bào có khả năng thu nhận liên tục các tín hiệu điều hoà hoạt động của nó là khả năng phục hồi các thay đổi mà tín hiệu đã tạo ra trước đó. Sự liên kết của các phân tử tín hiệu vào các thụ thể có thể đảo ngược; nồng độ của các phân tử tín hiệu càng thấp, thì vào một thời điểm nhất định càng có ít phân tử tín hiệu liên kết với thụ thể. Khi các phân tử tín hiệu rời khỏi thụ thể, thụ thể sẽ chuyển trở về trạng thái bất hoạt của nó. Sau đó, theo một số cách, các phân tử truyền tin cũng sẽ

chuyển về dạng bất hoạt của nó: Hoạt tính GTPase của một G-protein sẽ thủy phân GTP, liên kết với nó; enzyme phosphodiesterase sẽ chuyển hoá cAMP thành AMP; protein phosphatase làm bất hoạt các enzyme kinase và các protein khác được phosphoryl hoá; và cứ như vậy quá trình phục hồi tiếp diễn. Kết quả là tế bào nhanh chóng trở về trạng thái có thể đáp ứng được với một tín hiệu mới.

Ở mục này, chúng ta đã tìm hiểu tính chất phức tạp của sự khởi đầu và kết thúc một quá trình truyền tin, và chúng ta cũng đã thấy khả năng liên lạc chéo giữa các con đường truyền tin. Trong mục tiếp theo, chúng ta sẽ xem một mạng lưới gồm nhiều con đường truyền tin tương tác với nhau trong tế bào.

KIỂM TRA KHÁI NIỆM 11.4

1. Bằng cách nào đáp ứng của một tế bào đích đối với hormone có thể được khuếch đại hàng triệu lần?
2. **ĐIỀU GÌ NẾU?** Giả sử có hai tế bào chứa các protein khung khác nhau, hãy giải thích bằng cách nào chúng có thể biểu hiện đáp ứng khác nhau với cùng một loại phân tử tín hiệu.

Câu trả lời có trong Phụ lục A.

KHÁI NIỆM 11.5

Sự chết theo chương trình của tế bào kết hợp nhiều con đường truyền tin khác nhau

Một trong những mạng lưới gồm nhiều con đường truyền tin phức tạp nhất trong tế bào dường như là để trả lời câu hỏi của Hamlet: tồn tại hay không tồn tại? Các tế bào bị viêm nhiễm hoặc bị phá huỷ hoặc đơn giản là đang đi đến điểm kết thúc của chu kỳ sống thường đi vào một chương trình tự chết được điều khiển nghiêm ngặt có tên gọi là **sự chết theo chương trình của tế bào** hay **chương trình tế bào tự chết - apoptosis** (theo nghĩa tiếng Hy Lạp có hàm

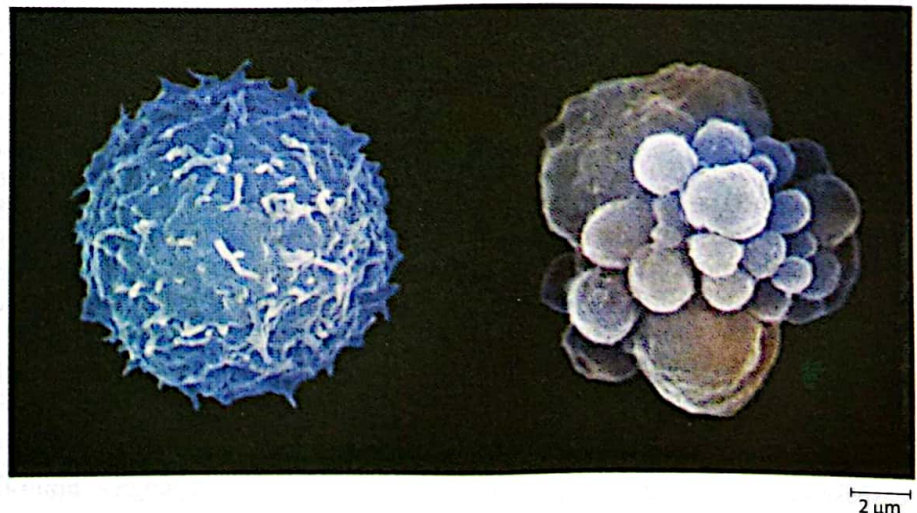
ý là “lá rụng về cội”). Trong quá trình này, các chất trong tế bào “cắt vụn” DNA và phân huỷ các bào quan cũng như các thành phần khác trong tế bào chất. Sau đó, tế bào co nguyên sinh và có dạng “phồng rộp” (**Hình 11.19**), rồi các phần của tế bào được “đóng gói”, trong các túi, những túi này sau đó được “nuốt” rồi phân huỷ bởi các tế bào chuyên hoá và không để lại dấu vết. Cơ chế chết theo chương trình của tế bào giúp bảo vệ các tế bào lân cận không bị phá huỷ; nếu không có cơ chế này, thành phần của các tế bào chết, bao gồm cả các enzyme tiêu hoá và các enzyme khác, có thể rò rỉ ra ngoài và phá hoại các tế bào ở gần.

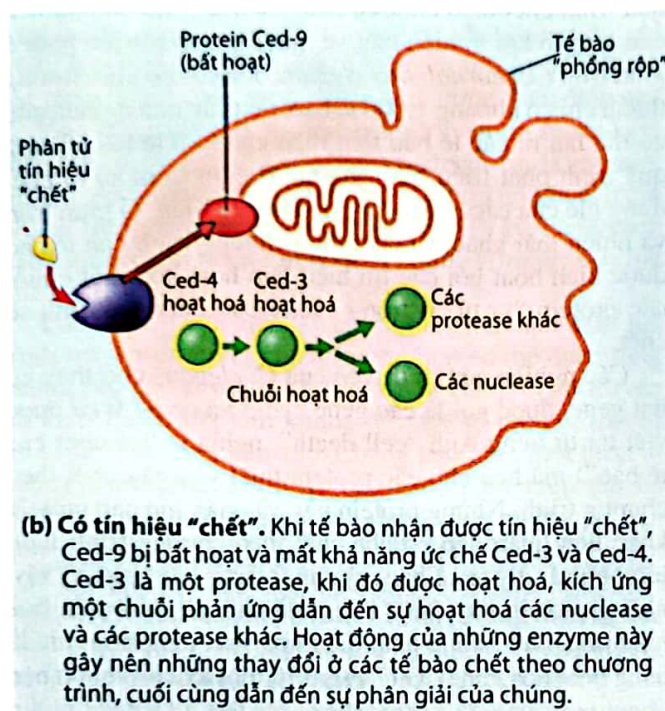
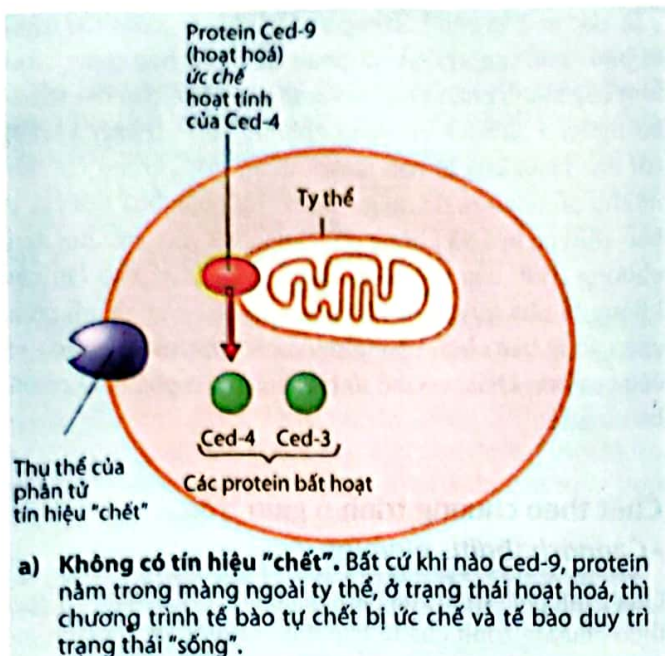
Chết theo chương trình ở giun tròn - *Caenorhabditis elegans*

Quá trình phát triển của phôi là giai đoạn mà ở đó sự chết theo chương trình của tế bào diễn ra một cách mạnh mẽ và giữ một vai trò quan trọng. Các cơ chế phân tử của quá trình chết theo chương trình đã được các nhà nghiên cứu làm rõ khi nghiên cứu về quá trình phát triển phôi ở giun tròn *Caenorhabditis elegans*. Do cơ thể giun trưởng thành chỉ có khoảng 1.000 tế bào, nên các nhà nghiên cứu có thể lần ra các tế bào tiên thân của mỗi tế bào. Trong quá trình phát triển bình thường ở giun tròn, sự tự chết đúng lúc của các tế bào xảy ra đúng 131 lần. Ở giun tròn và nhiều loài khác, sự chết theo chương trình của tế bào được kích hoạt bởi các tín hiệu làm hoạt hoá một chuỗi các protein “tự tử” ở trong các tế bào được trừ định sẽ chết.

Các nghiên cứu di truyền của *C. elegans* cho thấy có hai gene, được gọi là các gene *ced-3* và *ced-4* (*ced* được viết tắt từ tiếng Anh “cell death”, nghĩa là “sự chết của tế bào”) mã hoá cho các protein thiết yếu gây chết theo chương trình. Những protein này và phần lớn các protein khác liên quan đến cơ chế chết theo chương trình luôn luôn có sẵn trong tế bào, nhưng ở dạng bất hoạt; vì vậy, những protein này được điều hoà chủ yếu bởi điều hoà hoạt tính, chứ không phải điều hoà sinh tổng hợp (tức là bằng hoạt hoá gene). Ở *C. elegans*, một loại protein ở bên ngoài màng ngoài ty thể, được gọi là Ced-9 (sản phẩm

► **Hình 11.19 Sự chết theo chương trình của một tế bào bạch cầu ở người.** Chúng ta có thể so sánh một tế bào bạch cầu bình thường (bên trái) với một tế bào bạch cầu đang trải qua quá trình chết theo chương trình (bên phải). Tế bào tự chết theo chương trình đang co nguyên sinh và có dạng “phồng rộp”; sau đó, nó bị phân cắt thành các “túi”, tức là các phân đoạn tế bào có màng bọc gọi (ảnh kính hiển vi điện tử cắt lớp tô màu - SEMs).





▲ **Hình 11.20 Cơ sở phân tử của hiện tượng tế bào chết theo chương trình ở *C. elegans*.** Ba protein, Ced-3, Ced-4 và Ced-9, có vai trò thiết yếu trong điều hoà chương trình tế bào tự chết ở giun tròn. Chương trình tế bào tự chết diễn ra phức tạp hơn ở động vật có vú, song nó cũng liên quan đến các loại protein giống như ở giun tròn.

của gene *ced-9*) có vai trò là một chất điều hoà chính của sự chết theo chương trình; nó hoạt động giống như một chiếc "phanh" mỗi khi không có tín hiệu thúc đẩy sự chết theo chương trình (**Hình 11.20**). Khi tế bào nhận được tín hiệu gây chết, hệ thống "phanh" bị gạt ra, và con đường chết theo chương trình sẽ hoạt hoá các enzyme protease và nuclease; các enzyme này sẽ cắt vụn các protein và DNA của tế bào. Các protease chính trong các con đường chết theo chương trình được gọi là caspase; ở giun tròn, caspase quan trọng hàng đầu là Ced-3.

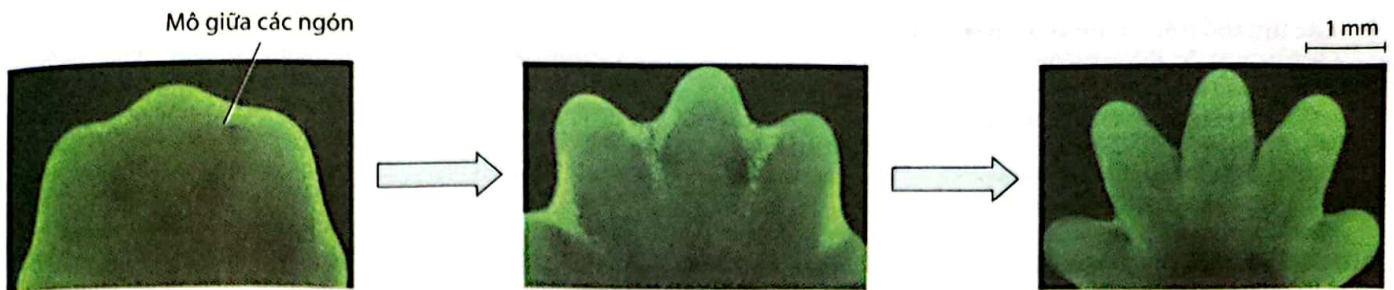
Các con đường chết theo chương trình và các tín hiệu kích hoạt chúng

Ở người và các động vật có vú khác, một số con đường khác nhau (gồm khoảng 15 enzyme caspase) có thể gây nên hiệu ứng tế bào chết theo chương trình. Con đường nào được dùng phụ thuộc vào loại tế bào và loại "tín hiệu gây chết". Một con đường chủ yếu liên quan đến các protein ty thể. Các protein gây chết theo chương trình có thể hình thành các lỗ phân tử trên màng ngoài ty thể làm cho nó bị rò rỉ và giải phóng các protein thúc đẩy sự chết theo chương trình của tế bào. Điều đáng ngạc nhiên là trong số này có cytochrome *c* vốn có chức năng trong chuỗi chuyển electron ở các tế bào bình thường (xem **Hình 9.16**) nhưng lại hoạt động giống như một yếu tố gây chết được ty thể tiết ra. Quá trình tế bào chết theo chương trình liên quan đến ty thể ở động vật có vú sử dụng các protein giống với các protein ở giun tròn Ced-3, Ced-4 và Ced-9.

Tại điểm trọng yếu trong chương trình tế bào tự chết, các protein tiến hành tích hợp các tín hiệu từ một số nguồn khác nhau, rồi đẩy tế bào đi vào con đường chết theo chương trình. Thông thường, tín hiệu bắt nguồn từ bên ngoài tế bào, giống như phân tử tín hiệu gây chết được minh hoạ trên **Hình 11.20** được cho là bắt nguồn từ một tế bào bên cạnh. Khi một chất gắn phát ra tín hiệu gây chết "chiếm giữ" một thụ thể bề mặt tế bào, sự liên kết của nó dẫn đến sự hoạt hoá các enzyme caspase và các enzyme khác thực hiện chương trình tế bào tự chết, mà không liên quan đến con đường dùng ty thể. Hai loại tín hiệu cảnh báo khác bắt nguồn từ *bên trong* tế bào. Một đến từ nhân tế bào được hình thành khi DNA chịu một sai hỏng không sửa chữa được, và một tín hiệu thứ hai đến từ mạng nội chất khi lượng protein cuộn gấp sai tăng lên đột biến. Các tế bào động vật có vú ra quyết định "sống hay chết" bằng cách kết hợp các tín hiệu gây chết và các tín hiệu sống mà chúng nhận được từ các nguồn nội bào và ngoại bào.

Một cơ chế "tự chết" được xây dựng sẵn trong tế bào là thiết yếu cho quá trình phát triển ở tất cả các động vật. Sự giống nhau giữa các gene tham gia vào chương trình tế bào tự chết ở giun tròn và động vật có vú, cùng với những quan sát về chương trình tương tự diễn ra ở các nấm đa bào hay thậm chí ở các nấm đơn bào chỉ ra một cơ chế cơ bản xuất hiện từ rất sớm trong quá trình tiến hoá ở động vật. Ở động vật có xương sống, chương trình tế bào tự chết là thiết yếu để hệ thống thần kinh có thể phát triển được bình thường, để hệ thống miễn dịch hoạt động được bình thường, và để quá trình phát sinh hình thái của tay hay chân của người hay của móng guốc các động vật có vú khác được bình thường (**Hình 11.21**). Ở một mức tế bào chết theo chương trình thấp hơn trong quá trình phát triển của các chi giải thích cho hiện tượng tại sao vịt và nhiều loài thủy cầm có màng ở chân, trong khi ở gà và các loài gia cầm trên cạn khác thì không có. Đối với người, những sai hỏng liên quan đến con đường tế bào chết theo chương trình có thể dẫn đến trẻ sinh ra có màng chân hoặc màng tay.

Có những bằng chứng cho thấy hiện tượng tế bào chết theo chương trình liên quan đến một số bệnh thoái hoá hệ thần kinh trung ương, như các bệnh Parkinson và Alzheimer. Tương tự như vậy, ung thư cũng có thể do những sai hỏng liên quan đến sự chết theo chương trình



▲ Hình 11.21 Ảnh hưởng của tế bào chết theo chương trình đến phát triển chân ở phôi chuột. Ở chuột, người, các loài thú khác và ở các loài gia cầm trên cạn, vùng phôi phát triển thành chân và tay ban đầu có cấu trúc rắn và giống hình đĩa. Hiện tượng tế bào chết theo chương

trình loại bỏ đi các tế bào ở vùng giao nhau giữa các ngón, tạo nên các ngón riêng biệt. Bàn chân của phôi chuột ở trên hình được nhuộm sao cho các tế bào đang chết theo chương trình có màu vàng nhạt khi được quan sát và chụp dưới kính hiển vi huỳnh quang. Sự chết

theo chương trình của tế bào bắt đầu từ viền ngoài của mỗi vùng giao nhau giữa các ngón (ảnh trái), tập hợp thành các đỉnh khi đi sâu xuống các mô (ảnh giữa), và không còn nhìn thấy nữa khi các mô ở vùng giao nhau giữa các ngón đã được loại bỏ hoàn toàn (ảnh phải).

của tế bào. Chẳng hạn như một số trường hợp bệnh u độc hắc tố (melanoma) ở người được tìm thấy liên quan với các dạng hư hỏng của một protein tương đồng với protein Ced-4 của *C. elegans*. Vì vậy, sẽ không ngạc nhiên khi các con đường truyền tín hiệu dẫn đến chương trình tế bào tự chết là phức tạp. Sau tất cả, câu hỏi “sống hay chết” có lẽ là một câu hỏi căn bản nhất đối với mỗi tế bào.

Chương này đã giới thiệu những cơ chế liên lạc giữa các tế bào cơ bản, chẳng hạn thông qua sự liên kết của các chất gắn, các tương tác protein - protein và sự thay đổi hình dạng, các chuỗi tương tác và hiện tượng phosphoryl hoá protein. Đọc theo cuốn sách này, chúng ta sẽ còn gặp một số ví dụ khác về sự truyền tin giữa các tế bào.

KIỂM TRA KHÁI NIỆM 11.5

1. Hãy nêu một ví dụ về hiện tượng tế bào chết theo chương trình trong quá trình phát triển phôi, và giải thích vai trò của nó trong quá trình này?
2. **ĐIỀU GÌ NẾU?** Loại protein nào nếu hỏng sẽ dẫn đến hiện tượng tế bào chết theo chương trình xảy ra không đúng lúc? Ngược lại, loại protein nào nếu hỏng sẽ dẫn đến hiện tượng tế bào không chết theo chương trình như nó đáng phải xảy ra?

Câu trả lời có trong Phụ lục A.

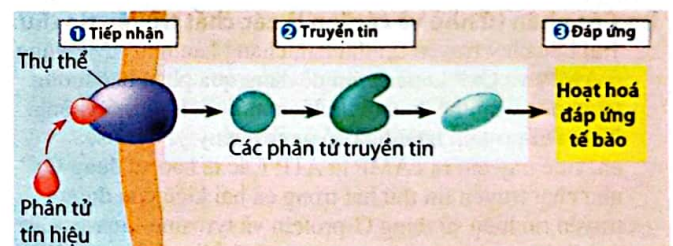
Ôn tập chương 11

TÓM TẮT CÁC KHÁI NIỆM THEN CHỐT

KHÁI NIỆM 11.1

Các tín hiệu ngoại bào được chuyển hoá thành các đáp ứng bên trong tế bào (tr. 206 – 210)

- **Sự tiến hoá của hoạt động truyền tin giữa các tế bào**
Sự truyền tin hiệu ở vi khuẩn có nhiều đặc điểm giống với các quá trình ở các cơ thể đa bào, cho thấy các cơ chế truyền tin có nguồn gốc tiến hoá từ rất sớm. Các tế bào vi khuẩn có thể cảm nhận được mật độ cục bộ của các tế bào (cảm ứng mật độ) thông qua việc liên kết với các phân tử được tiết ra từ các tế bào khác. Trong một số trường hợp, những tín hiệu như vậy dẫn đến sự tập hợp các tế bào thành các bản mỏng sinh học (biofilm).
- **Truyền tin cục bộ và qua khoảng cách xa** Trong truyền tin cục bộ, các tế bào động vật có thể liên lạc bằng cách tiếp xúc trực tiếp hoặc bằng cách tiết ra các chất điều hoà cục bộ, chẳng hạn như các yếu tố sinh trưởng hay các chất dẫn truyền thần kinh. Đối với truyền tin qua khoảng cách xa, cả động vật và thực vật đều dùng hormone; ngoài ra, động vật còn gửi tín hiệu dọc theo các tế bào thần kinh.
- **Ba giai đoạn của quá trình truyền tin hiệu giữa các tế bào: Khái quát** Earl Sutherland phát hiện ra cách epinephrine tác động lên các tế bào, ở đây được trình bày



như một ví dụ điển hình về một con đường truyền tin hiệu của một tế bào:

Như đã bàn luận ở các mục 11.2 và 11.3, tín hiệu được truyền đi bằng sự thay đổi hình dạng kế tiếp nhau của các phân tử thụ thể và các phân tử truyền tin.

KHÁI NIỆM 11.2

Tiếp nhận: Một phân tử truyền tin liên kết vào một protein thụ thể, làm thụ thể thay đổi hình dạng (tr. 210-214)

- Sự liên kết giữa một phân tử tín hiệu (chất gắn) với thụ thể của nó có tính đặc hiệu rất cao. Sự thay đổi hình dạng thụ thể thường là bước truyền hoá tín hiệu đầu tiên.

- **Các thụ thể trên màng sinh chất.** Thụ thể kết cặp với G-protein là thụ thể trong màng sinh chất khi hoạt động có sự hỗ trợ của một G-protein trong tế bào chất. Khi chất gắn liên kết, nó sẽ hoạt hoá thụ thể; phức hệ chất gắn - thụ thể sau đó sẽ hoạt hoá một G-protein đặc thù; protein này đến lượt nó sẽ hoạt hoá tiếp một protein khác, nhờ vậy tín hiệu được khuếch đại dọc theo con đường truyền tín hiệu.

Các protein kinase-tyrosine-thụ thể đáp ứng lại sự liên kết của các phân tử tín hiệu bằng sự hình thành "phức kép", rồi sau đó bổ sung các gốc phosphate vào các amino acid tyrosine thuộc vùng tế bào chất của tiểu phần (chuỗi polypeptide) kia của "phức kép". Các protein truyền tin trong tế bào sau đó có thể được hoạt hoá bởi sự liên kết với các amino acid tyrosine được phosphoryl hoá khác nhau.

Các phân tử tín hiệu đặc thù làm cho các kênh ion đóng mở bởi chất gắn trên màng tế bào có thể mở ra hay đóng lại, qua đó điều phối các dòng ion đặc hiệu đi qua màng sinh chất.

- **Các thụ thể bên trong tế bào.** Các thụ thể bên trong tế bào bao gồm các protein ở trong nhân và trong tế bào chất. Các phân tử tín hiệu thường là các phân tử nhỏ hoặc kỵ nước, do đó, chúng có thể vượt qua màng sinh chất và sử dụng các thụ thể này.

KHÁI NIỆM 11.3

Truyền tin: Các chuỗi tương tác phân tử chuyển tiếp các tín hiệu từ các thụ thể tới các phân tử đích trong tế bào (tr. 214-218)

- **Các con đường truyền tín hiệu** Ở mỗi bước trong một con đường, tín hiệu được truyền hoá thành một dạng khác, trong đó phổ biến là sự thay đổi hình dạng của một protein.
- **Phosphoryl hoá và khử phosphoryl hoá protein** Nhiều con đường truyền tín hiệu là một chuỗi phosphoryl hoá, mà trong đó một loạt các protein kinase mỗi loại bổ sung một nhóm phosphate vào protein kinase tiếp theo của chuỗi và hoạt hoá nó. Các enzyme phosphatase sau đó sẽ loại bỏ các nhóm phosphate.
- **Các phân tử nhỏ và các ion là các chất truyền tin thứ hai** Các chất truyền tin thứ hai, chẳng hạn như AMP vòng (cAMP) và Ca^{2+} khuếch tán dễ dàng qua phần bào tương và nhờ vậy có thể "phát" tín hiệu một cách nhanh chóng. Nhiều G-protein hoạt hoá enzyme adenylyl cyclase; enzyme này tạo ra cAMP từ ATP. Các tế bào sử dụng Ca^{2+} như chất truyền tin thứ hai trong cả hai kiểu con đường truyền tín hiệu sử dụng G-protein và tyrosine-kinase. Các con đường tyrosine-kinase cũng có thể liên quan đến hai chất truyền tin thứ hai khác, đó là DAG và IP_3 . IP_3 có thể kích ứng sự tăng lên sau đó của hàm lượng Ca^{2+} .

KHÁI NIỆM 11.4

Đáp ứng: Tế bào phát tín hiệu điều hoà phiên mã hoặc điều hoà hoạt động tế bào chất (tr. 218-223)

- **Các đáp ứng trong nhân và ở tế bào chất.** Một số con đường điều hoà các gene bằng việc hoạt hoá các yếu tố phiên mã, đó là các protein có vai trò bật hoặc tắt các gene đặc thù. Ví dụ, ở tế bào chất, các con đường truyền tín hiệu điều hoà hoạt tính enzyme và sắp xếp lại khung tế bào, làm hình dạng tế bào thay đổi.
- **Tinh chỉnh các đáp ứng tế bào** Mỗi protein xúc tác trong con đường truyền tín hiệu khuếch đại tín hiệu bằng

việc hoạt hoá nhiều bản sao của thành phần tiếp theo trong con đường; đối với các con đường dài (gồm nhiều bước), tín hiệu khuếch đại tổng số có thể gấp hàng triệu lần tín hiệu ban đầu. Tổ hợp nhất định của các protein trong mỗi tế bào tạo cho tế bào có tính đặc hiệu xét cả về các tín hiệu nó có thể phát hiện, cũng như khả năng đáp ứng mà nó có thể thực hiện. Các protein khung có thể làm tăng hiệu quả truyền tín hiệu. Các con đường phân nhánh và liên lạc chéo giúp tế bào có thể điều phối các tín hiệu tiếp nhận được. Đáp ứng với tín hiệu sẽ dừng lại sớm cùng với sự phục hồi khả năng liên kết với chất gắn.

KHÁI NIỆM 11.5

Sự chết theo chương trình của tế bào kết hợp nhiều con đường truyền tin khác nhau (tr. 223-225)

- **Apoptosis là một kiểu tế bào chết theo chương trình** mà trong đó các thành phần của tế bào bị phân giải theo một cách nhất định mà không gây hại gì cho các tế bào xung quanh.
- **Chết theo chương trình ở giun tròn *Caenorhabditis elegans*** Apoptosis diễn ra vào những thời điểm xác định trong quá trình phát triển phôi của *C. elegans*. Một protein (Ced-9) trong màng ty thể hoạt động giống như một chiếc "phanh"; khi nó được "nhả ra" bởi một tín hiệu gây chết, thì nó cho phép các enzyme caspase được hoạt hoá và gây chết tế bào.
- **Các con đường chết theo chương trình và các tín hiệu kích hoạt chúng** Có một số con đường tế bào tự chết khác nhau tồn tại ở người và các động vật có vú khác, và những con đường này có thể được kích hoạt bởi các cách khác nhau. Một con đường chính liên quan đến sự hình thành các lỗ trên màng ngoài ty thể, dẫn đến sự giải phóng các yếu tố hoạt hoá các enzyme caspase. Các tín hiệu gây chết có thể có nguồn gốc từ bên ngoài hoặc bên trong tế bào.

KIỂM TRA KIẾN THỨC CỦA BẠN

TỰ KIỂM TRA

1. Các chuỗi phosphoryl hoá liên quan đến một loạt các protein kinase có hiệu quả đối với truyền tin trong tế bào vì
 - a. chúng có tính đặc trưng cho mỗi loài.
 - b. chúng luôn dẫn đến các đáp ứng tế bào giống nhau.
 - c. chúng có thể khuếch đại tín hiệu ban đầu lên nhiều lần.
 - d. chúng trung hoà tác động bất lợi của các phosphatase.
 - e. số phân tử enzyme cần dùng ít và cố định.
2. Sự liên kết của một phân tử tín hiệu vào loại thụ thể nào trực tiếp dẫn đến sự thay đổi nồng độ phân bố của các ion ở hai phía của màng sinh chất?
 - a. Kinase-tyrosine-thụ thể.
 - b. Thụ thể kết cặp G-protein.
 - c. Phức kép của kinase-tyrosine-thụ thể hoạt hoá.
 - d. Kênh ion đóng mở bởi chất gắn.
 - e. Thụ thể bên trong tế bào.
3. Điểm đặc trưng của hoạt hoá các kinase-tyrosine-thụ thể là
 - a. sự hình thành phức kép và phosphoryl hoá.
 - b. sự liên kết của IP_3 .
 - c. một chuỗi phosphoryl hoá.
 - d. thủy phân GTP.
 - e. thay đổi hình dạng protein trên kênh vận chuyển.

4. Quan sát nào đã gợi ý Sutherland về sự có mặt một chất truyền tin thứ hai trong tác động của epinephrine ở tế bào gan?
 - a. Hoạt tính enzyme tỷ lệ thuận với lượng calcium được bổ sung vào dịch chiết không có tế bào.
 - b. Các nghiên cứu về thụ thể chỉ ra rằng epinephrine là một chất gắn.
 - c. Sự phân giải glycogen chỉ xuất hiện khi epinephrine được bổ sung vào dịch chứa các tế bào nguyên vẹn.
 - d. Sự phân giải glycogen được quan sát thấy khi epinephrine và glycogen phosphorylase được bổ sung đồng thời.
 - e. Epinephrine được biết có ảnh hưởng khác nhau đến các loại tế bào khác nhau.
5. Sự phosphoryl hoá một cách phổ biến thường liên quan các hiện tượng sau, *trừ*
 - a. điều hoà phiên mã bởi các phân tử tín hiệu ngoài bào.
 - b. hoạt hoá enzyme.
 - c. hoạt hoá các thụ thể kết cặp với G-protein.
 - d. hoạt hoá các kinase-tyrosine-thụ thể.
 - e. Hoạt hoá các phân tử protein kinase.
6. Các phân tử tín hiệu tan trong lipid, như testosterone, có thể vượt qua màng của tất cả các tế bào, nhưng chỉ ảnh hưởng đến các tế bào đích bởi vì
 - a. chỉ có tế bào đích mới duy trì được các phân đoạn DNA thích hợp.
 - b. các thụ thể bên trong tế bào chỉ có ở các tế bào đích.
 - c. phần lớn các tế bào không có nhiễm sắc thể Y cần thiết.
 - d. chỉ có các tế bào đích mới có các enzyme trong phần bào tương có thể truyền tín hiệu từ testosterone.
 - e. chỉ ở tế bào đích, testosterone mới có thể khởi đầu chuỗi phosphoryl hoá dẫn đến hoạt hoá các yếu tố phiên mã.
7. Hãy xem con đường sau: epinephrine → thụ thể kết cặp với G-protein → G-protein → adenylyl cyclase → cAMP. Chất tín hiệu thứ hai là gì?
 - a. cAMP
 - b. G-protein
 - c. GTP
 - d. Adenylyl cyclase
 - e. Thụ thể kết cặp với G-protein
8. Apoptosis liên quan đến tất cả các hoạt động sau, *trừ*:
 - a. sự phân mảnh của DNA.
 - b. các con đường truyền tín hiệu của tế bào.
 - c. hoạt hoá các enzyme của tế bào.
 - d. sự phân giải tế bào.
 - e. tiêu hoá các thành phần tế bào bởi các tế bào chuyên hoá.
9. **HÃY VẼ** Hãy vẽ con đường truyền tín hiệu sau đây diễn ra trong các tế bào miễn dịch ở người. Một tín hiệu gây

chết nhận được khi một phân tử được gọi là Fab liên kết với thụ thể bề mặt tế bào của nó. Sự liên kết của nhiều phân tử Fab vào các thụ thể làm các thụ thể kết tụ với nhau. Vùng nội bào (trong tế bào chất) của các thụ thể, khi kết hợp với nhau, sẽ liên kết với các protein “kết nối”. Đến lượt nó, những protein “kết nối” này sẽ liên kết với các dạng bất hoạt của caspase-8 và hoạt hoá enzyme này. Caspase-8 ở dạng hoạt hoá sẽ tiến hành hoạt hoá caspase-3. Mỗi khi được hoạt hoá, caspase-3 sẽ khởi đầu quá trình apoptosis.

Câu trả lời có trong Phụ lục A.

LIÊN HỆ VỚI TIẾN HOÁ

10. Những cơ chế tiến hoá nào có thể giải thích cho nguồn gốc và sự bảo thủ của các hệ thống truyền tín hiệu giữa các tế bào ở các sinh vật nhân sơ đơn bào?

TÌM HIỂU KHOA HỌC

11. Epinephrine khởi đầu một con đường truyền tín hiệu liên quan đến sự sản sinh AMP vòng (cAMP) và dẫn đến sự phân giải glycogen thành glucose, một nguồn năng lượng chính của tế bào. Nhưng sự phân giải glycogen thực chất chỉ là một phần của “đáp ứng nguy cấp” mà epinephrine mang lại; ảnh hưởng chung đối với cơ thể bao gồm: nhịp tim tăng và sự tỉnh táo, cũng như sự gắng sức. Giả sử caffeine ức chế hoạt động của enzyme cAMP phosphodiesterase, hãy giải thích cơ chế ở đó việc dùng caffeine làm đầu óc trở nên tỉnh táo và/hoặc mất ngủ.

KHOA HỌC, CÔNG NGHỆ VÀ XÃ HỘI

12. Quá trình lão hoá được cho là khởi đầu từ cấp độ tế bào. Trong số các thay đổi có thể xuất hiện sau một số lần phân chia tế bào nhất định, tế bào mất khả năng đáp ứng lại các yếu tố sinh trưởng và các tín hiệu hoá học khác. Nhiều nghiên cứu về sự lão hoá nhằm tìm hiểu những mất mát đó nhằm mục đích cuối cùng là kéo dài thêm tuổi thọ của con người. Tuy vậy, không phải ai trong chúng ta đều đồng tình với mục tiêu này. Nếu tuổi thọ của chúng ta tăng lên nhiều, thì hậu quả đối với xã hội và sinh thái sẽ như thế nào? Chúng ta có thể đối phó với những hậu quả đó như thế nào?