

CÁC KÊNH TRUYỀN THÔNG TIN GIỮA DNA, RNA VÀ PROTEIN

INFORMATION TRANSMITTING CHANNELS BETWEEN DNA, RNA AND PROTEIN

TRƯƠNG THẾ QUANG^(*)

THÔNG TIN	TÓM TẮT
<p>Ngày nhận bài: 09-01-2025 Ngày biên tập xong: 18-02-2025 Ngày duyệt đăng: 29-5-2025 Mã số: TCKH50-01-2025 ISSN: 2525 – 2429</p> <p>Từ khóa: bộ gene; DNA; lý thuyết trung tâm; protein; RNA. Key words: genome; DNA; central dogma; protein; RNA.</p>	<p><i>Lý thuyết trung tâm của sinh học phân tử được Francis Crick (1955) đề xuất, chỉ thừa nhận các kênh truyền thông tin từ DNA đến RNA (phiên mã), từ RNA đến protein (dịch mã) và từ DNA trở về DNA (tái bản DNA). Về sau, thực nghiệm đã phát hiện thêm các kênh truyền thông tin giữa DNA, RNA và protein vi phạm lý thuyết trung tâm đó là các kênh truyền thông tin từ RNA đến DNA (phiên mã ngược), từ RNA trở về RNA (tái bản RNA), từ protein đến RNA (dịch mã ngược), từ protein trở về protein (tái bản protein), từ DNA đến protein (dịch mã trực tiếp) và từ protein đến DNA (dịch mã trực tiếp ngược) được gọi là các kênh truyền thông tin trong phần mở rộng của lý thuyết trung tâm.</i></p> <p>ABSTRACT: <i>The central dogma of molecular biology proposed by Francis Crick (1955) only recognizes information transmission channels from DNA to RNA (transcription), from RNA to protein (translation), and from DNA back to DNA (DNA replication). Later, experiments discovered additional information transmission channels between DNA, RNA, and protein that violate the central dogma, namely information transmission channels from RNA to DNA (reverse transcription), from RNA back to RNA (RNA replication), from protein to RNA (reverse translation), from protein back to protein (protein replication), from DNA to protein (direct translation), and from protein to DNA (reverse direct translation), which are called information transmission channels in the extension of the central dogma.</i></p>

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Năm 1955, Francis Crick đã đưa ra lý thuyết trung tâm, còn gọi là luận thuyết trung tâm (the central dogma) của sinh học phân tử, theo lý thuyết này, chỉ thừa nhận các kênh truyền thông tin từ DNA đến RNA (phiên mã),

từ RNA đến protein (dịch mã) và từ DNA trở về DNA (tái bản DNA). Đến năm 1969, Britten và Davidson công bố lý thuyết điều hòa gene, đã phát hiện ra phiên mã ngược là kênh truyền thông tin từ RNA trở về DNA trên virus RNA gọi là retrovirus vi phạm lý thuyết trung tâm.

(*) TS. Trường Đại học Văn Lang, quangtruongthe@gmail.com

Sau này, phiên mã ngược cũng được tìm thấy ở một số eukaryote, trong quá trình tổng hợp telomere và retrotransposon. Kênh truyền thông tin từ RNA (deoxyribonucleic acid) trở về RNA (ribonucleic acid) cũng được tìm thấy trong virus RNA trong quá trình tái bản RNA. Sau đó, nhà sinh lý học Prusiner (Nobel 1997) và các cộng sự đã chứng minh các protein prion là tác nhân di truyền tương tự, trái ngược hoàn toàn với di truyền thông qua nucleic acid, nhiều prion được mô tả là protein tham gia vào quá trình phiên mã và xử lý RNA thông qua kênh truyền thông tin từ protein trở về RNA gọi là quá trình dịch mã ngược. Trong nấm, prion là loại protein có khả năng làm thay đổi cấu trúc ba chiều (3D, three dimensions) của các phân tử protein cùng loại, làm thay đổi chức năng của protein và có thể truyền từ thế hệ này sang thế hệ khác, tức là có sự truyền tải thông tin di truyền từ protein trở về protein hay quá trình tái bản protein. Kênh truyền thông tin từ DNA đến protein (dịch mã trực tiếp) được thực hiện trong môi trường ống nghiệm, các phân mảnh của tế bào vi khuẩn *Escherichia coli* có chứa ribosomes đã biểu hiện ra thành một protein từ một DNA template ngoại lai. Jacob và Monod (1961) công bố công trình về điều hòa operon, chứng minh có cơ chế phản hồi thông tin từ protein đến DNA để điều hòa hoạt động DNA - RNA làm giảm hoặc tăng số lượng protein được tạo ra một cách hợp lý. Ngoài ra, quá trình cấu trúc chromatin điều chỉnh biểu hiện gene qua kênh truyền thông tin từ protein đến DNA cũng được Lieberman và các cộng sự (2009) phát hiện.

Bài viết trình bày các kênh truyền thông tin giữa DNA, RNA và protein vi phạm lý thuyết trung tâm của Crick đã được thực nghiệm xác nhận, đó là các kênh truyền thông tin từ RNA đến DNA (phiên mã ngược), từ RNA trở về RNA (tái bản RNA), từ protein đến RNA (dịch mã ngược), từ protein trở về protein (tái bản protein), từ DNA đến protein (dịch mã trực tiếp) và từ protein đến DNA (dịch mã trực tiếp

ngược). Các kênh này được gọi là các kênh truyền thông tin mở rộng và có thể được xem là phần mở rộng của lý thuyết trung tâm.

2. NỘI DUNG

2.1. Lý thuyết trung tâm của sinh học phân tử

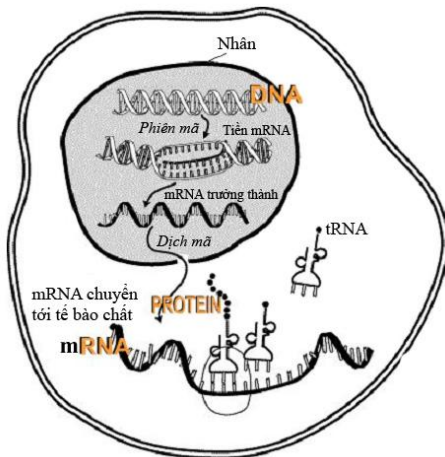
2.1.1. Khái niệm của Mendel và Morgan về gene

Mendel là người đầu tiên nêu lên định nghĩa về gene năm 1865, sau đó, thuật ngữ này được Johannsen đưa ra năm 1909. Theo đó, gene là đơn vị di truyền tồn tại ở dạng riêng biệt, xác định một tính trạng cụ thể trong cặp tính trạng tương phản. Đây mới chỉ là sự suy luận thuần túy, không có cơ sở vật chất đặc thù. Khái niệm chính xác hơn về cơ sở vật chất và chức năng của gene này sinh từ nhiều nghiên cứu độc lập nhau trong suốt 50 năm đầu thế kỷ XX. Trường phái Morgan sau khi xác định các gene nằm trên nhiễm sắc thể và đề xuất phương pháp lập bản đồ gene bằng tái tổ hợp, đã khẳng định, các gene là những đơn vị cơ sở và không chia nhỏ của vật chất di truyền về cả cấu trúc lẫn chức năng; chúng liên kết với nhau theo kiểu thẳng hàng trên nhiễm sắc thể [1, tr.10].

2.1.2. Lý thuyết trung tâm của sinh học phân tử

Một hướng nghiên cứu khác tập trung vào phương diện chức năng sinh hóa của gene. Năm 1902, Archibald Garrod gợi ý rằng, rối loạn chuyển hóa alkapton niệu (alcaptonuria) bắt nguồn từ một sai hỏng của một enzyme đặc thù và được di truyền theo kiểu lặn nhiễm sắc thể thường, ông gọi là sai sót chuyển hóa bẩm sinh. Đến năm 1941, Beadle và Tatum mới làm sáng tỏ ý tưởng trên bằng các thí nghiệm gây đột biến bằng tia X ở *Neurospora*. Để giải thích các tổn thương sinh hóa đặc thù do đột biến, đề xuất giả thuyết một gene - một enzyme nổi tiếng gọi là lý thuyết trung tâm của sinh học phân tử (the central dogma of molecular biology); nó được xem như là mô hình về chức năng của gene, mở đường cho sự ra đời của di truyền sinh hóa. Về sau, giả thuyết một gene - một enzyme được mở rộng thành một gene - một protein và tiếp tục chính xác hóa bằng

mệnh đề một gene - một polypeptide. Thật vậy, từ khi Avery và các đồng sự chứng minh DNA là vật chất mang thông tin di truyền vào năm 1944 và đặc biệt là sau khi Watson và Crick khám phá ra cấu trúc phân tử DNA năm 1953, khái niệm về gene không ngừng được phát triển và chính xác hóa. Về mặt cấu trúc, gene là một đoạn trình tự xác định của hệ gene (DNA ở hầu hết sinh vật và RNA ở một vài virus). Về phương diện chức năng, không phải mọi gene đều mã hóa các enzyme mà một số mã hóa các polypeptide với các chức năng khác nhau và một số mã hóa các phân tử RNA chức năng như RNA ribosome (rRNA) và RNA vận chuyển (tRNA). Hơn nữa, thông tin trong gene có thể được sử dụng một cách có chọn lọc để sinh ra nhiều hơn một loại sản phẩm đối với các gene phân đoạn.



Hình 1. Lý thuyết trung tâm của sinh học phân tử
(Nguồn: *The National Library of Medicine, USA*) [10]

Năm 1955, Francis Crick (Nobel 1962) nhà sinh học vật lý người Anh đã đưa ra lý thuyết trung tâm của sinh học phân tử cho rằng gene (DNA) \rightarrow RNA \rightarrow protein theo sơ đồ (Hình 1). Trong đó các sợi đơn của DNA được dùng làm khuôn cho tái bản (replication). Mặt khác, trong quá trình phiên mã (transcription) từng đoạn xác định của gene làm khuôn cho sự tổng hợp mRNA. Đến lượt, các phân tử mRNA này lại làm khuôn cho sự tổng hợp các trình tự

polypeptide mà từ đó tạo thành các protein; quá trình này được gọi là dịch mã (translation) bởi vì nó chuyển thông tin dưới dạng các nucleotide thành sản phẩm polypeptide được xây dựng bằng các amino acid [1, tr.11-12]. Theo lý thuyết trung tâm, không bao giờ có kênh truyền thông tin theo chiều ngược lại protein \rightarrow RNA \rightarrow DNA, DNA \rightarrow protein, protein \rightarrow DNA hoặc có sự tái bản của RNA, protein.

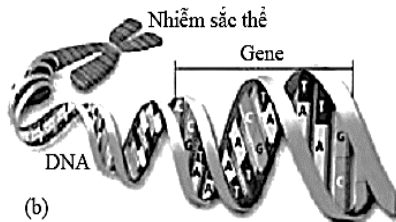
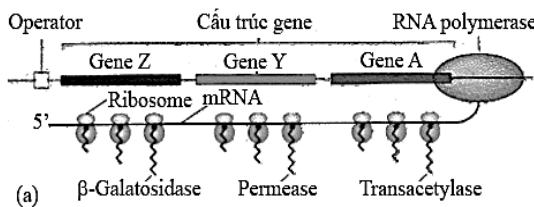
2.1.3. Quan điểm của Benzer về các đơn vị cấu trúc và chức năng di truyền

Các công trình nghiên cứu của Seymour Benzer từ năm 1957 đến năm 1961 về tái tổ hợp ở phage T4 đã cho thấy, gene theo quan niệm của Morgan có thể chia nhỏ thành các đơn vị nhỏ hơn. Ông đã đưa ra các thuật ngữ muton, recon và cistron để định nghĩa các đơn vị không chia nhỏ tương ứng là đột biến, tái tổ hợp và chức năng. Bằng cách lai các thể đột biến của cùng một gene có nguồn gốc độc lập nhau trong khi cho lây nhiễm phage, làm xuất hiện phage kiểu dại. Điều này chỉ có thể xảy ra bởi sự tái tổ hợp bên trong gene (intragenic recombination), nếu như các phần nhỏ riêng biệt của gene đều bị đột biến. Điều này chứng tỏ, gene bị phân chia thành các đơn vị nhỏ hơn thông qua tái tổ hợp và đột biến. Tuy nhiên, vì kích thước của muton và recon được coi là tương đương với một cặp nucleotide, cho nên ngày nay, tự thân hai đơn vị này không còn giá trị sử dụng nữa.

Thuật ngữ cistron của Benzer có nghĩa là đơn vị chức năng di truyền không chia nhỏ. Điều này có thể xác định bằng sự phân tích bổ sung (complementation analysis), trong đó, gene mà cụ thể là sản phẩm của nó được trắc nghiệm về khả năng bù đắp cho một đột biến tại một gene tương đồng trong cùng tế bào. Sự bổ sung liên tiếp làm phục hồi kiểu hình dại. Cistron là trình tự con xác định của DNA (hay bộ gene nói chung) mang thông tin cấu trúc của một polypeptide cụ thể, giới hạn của nó được xác định bằng trắc nghiệm cis-trans. Kích thước trung bình của một cistron là 1200 bp.

Như vậy, cistron chính là gene cấu trúc theo nghĩa hẹp hay gene mã hóa protein. Một cách tương đối theo nghĩa rộng có thể định nghĩa gene là trình tự con xác định của hệ gene mã hóa thông tin của một polypeptide hoặc một phân tử RNA chức năng (tRNA, rRNA...).

Tuy vậy, định nghĩa này không thể bao gồm đầy đủ chức năng và cấu trúc của gene trong toàn bộ sinh giới, bởi vì các chiến lược cho sự biểu hiện gene và tổ chức hệ gene ở các vi khuẩn và eukaryote là rất khác nhau [1, tr.12-13].



Hình 2. (a) Ở vi khuẩn, các gene thường được sắp xếp trong một operon và được phiên mã thành một phân tử mRNA đa cistron; (b) Ở eukaryote, các gene tồn tại riêng biệt dưới dạng đơn cistron [6]

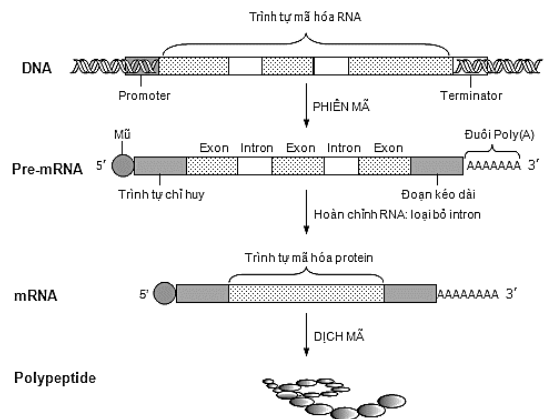
Ở vi khuẩn, các gene đồng nghĩa với vùng mã hóa hay khung đọc mở ORF (Open Reading Frame), trong khi đó ở các eukaryote nó đồng nghĩa với đơn vị phiên mã (transcription unit). Đó là do các gene vi khuẩn thường được sắp xếp trong một operon, vì thế, có nhiều sản phẩm được dịch mã từ một mRNA đa cistron (polycistronic mRNA, Hình 2.a). Trái lại, ở các eukaryote, hầu hết các gene được phiên mã dưới dạng mRNA đơn cistron (monocistronic mRNA, Hình 2.b) [1, tr.14].

2.1.5. Sự không tương đương gene - cistron ở các bộ gene phức tạp

Ở các bộ gene eukaryote bậc cao thường có một mối quan hệ phức tạp giữa gene và sản phẩm của nó (Hình 3). Hầu hết các gene của eukaryote bậc cao đều có chứa các intron (intervening sequences) là các đoạn không mã hóa protein, nằm xen giữa các exon (expressed sequences) là các đoạn mã hóa protein. Các gene như vậy được gọi là gene phân đoạn (split gene) hay gene đứt quãng (interrupted gene) được phát hiện đầu tiên bởi Phillip Sharp (1977).

2.1.4. Sự tương đương gene - cistron ở các bộ gene đơn giản

Ở các prokaryote và eukaryote bậc thấp, thường có một mối quan hệ đơn giản giữa gene và sản phẩm của nó. Thực tế phổ biến có sự tương ứng một gene - một sản phẩm và sự đồng tuyến tính giữa gene và polypeptide đã được Ch.Yanofsky xác nhận (1961). Vì vậy, ở các sinh vật này, gene và cistron là tương đương: Gene là đơn vị chức năng di truyền, mang thông tin di truyền được biểu hiện trọn vẹn.



Hình 3. Sự tổng hợp pre-mRNA và cắt bỏ các intron để tạo ra mRNA trưởng thành từ một gene phân đoạn [8]

Các khám phá về sau này còn cho thấy những sự kiện rắc rối này sinh trong các gene phân đoạn, ở chỗ thông tin trong gene được sử dụng một cách chọn lọc để sinh ra nhiều sản phẩm khác nhau, gọi là cắt nối có chọn lọc (alternative splicing)... Các sản phẩm có quan hệ về cấu trúc ví dụ, calcitonin và CGRP thường có các chức năng khác nhau. Theo Twyman (1998) cistron đôi khi được xem là tương đương với exon của gene eukaryote và gene phân đoạn

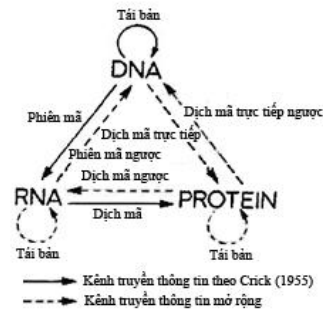
được xem như là một chuỗi các cistron gối nhau. Ngoài ra, có vài trường hợp, trong đó cần tới hai gene để sinh ra một sản phẩm mRNA đơn thông qua kiểu cắt nối chéo (trans-splicing) hoặc chỉnh sửa RNA (RNA editing). Chẳng hạn, khám phá mới nhất cho thấy glucose 6-phosphate dehydrogenase là một enzyme có mặt trong các tế bào hồng cầu người; nó bao gồm hai dạng nhỏ thứ yếu (minor form) và lớn chính yếu (major form); dạng đầu có trình tự các amino acid thuộc gene trên nhiễm sắc thể X; và dạng sau gồm hai peptide được mã hóa từ thông tin của hai nhiễm sắc thể, các amino acid trong đoạn từ 1 đến 53 được mã hóa trên nhiễm sắc thể số 6 và các amino acid ở đoạn tiếp theo từ 54 đến 479 được mã hóa trên nhiễm sắc thể X theo McClean (1998). Do đó, rất khó để có một định nghĩa chính xác về gene. Tuy nhiên, có thể đưa ra một khái niệm thống nhất là tất cả các sinh vật từ vi khuẩn *Escherichia coli* đến con người đều có chung hệ thống mật mã di truyền và có chung phương thức chuyển tải thông tin trong gene thành protein [1, tr.14-16].

2.2. Lý thuyết trung tâm mở rộng

2.2.1. Kênh truyền thông tin từ RNA đến DNA (Phiên mã ngược)

Lý thuyết trung tâm đã bị vi phạm nặng nề bởi sự phát hiện ra phiên mã ngược của Britten và Davidson (1969) trong lý thuyết điều hòa gene và sự phản ánh triết học của Darden (1970). Tại đó, thông tin di truyền được truyền từ RNA trở lại DNA (Hình 4). Các phát hiện được tìm thấy trên retrovirus, cụ thể là HIV (human immunodeficiency virus). Retrovirus thuộc họ Retroviridae là loại virus RNA chèn một bản sao bộ gene của nó vào DNA của tế bào vật chủ mà nó xâm nhập, do đó, thay đổi bộ gene của tế bào vật chủ. Khi chúng xâm nhập vào cơ thể thì có khả năng thực hiện quá trình phiên mã ngược nhờ enzyme đặc biệt là enzyme phiên mã ngược (reverse transcriptase enzyme) sao chép thành DNA virus. DNA virus sau đó kết hợp vào gene của vật chủ bởi một enzyme tích hợp. Retrovirus sau

đó sao chép như là một phần của DNA của tế bào chủ. Một biến thể đặc biệt của retrovirus nội sinh được tích hợp vào bộ gene của vật chủ và di truyền qua nhiều thế hệ [11].



Hình 4. Sơ đồ mô tả lý thuyết trung tâm mở rộng

Nguồn: Tác giả

Phiên mã ngược cũng được tìm thấy ở một số eukaryote, trong quá trình tổng hợp telomere và retrotransposon. Telomere là những trình tự lặp lại của DNA ở các đầu mút của nhiễm sắc thể. Telomere bảo vệ các nhiễm sắc thể trong quá trình phân bào, giữ cho các nhiễm sắc thể không dính vào nhau và giúp tế bào phân chia mà không làm mất gene. Nếu không có telomere, những gene cấu trúc quy định những tính trạng của cơ thể sẽ bị rút ngắn dần sau mỗi lần phân bào. Retrotransposon đại diện cho một nhóm các yếu tố chuyển vị rất độc đáo và tạo thành phần lớn bộ gene của nhiều sinh vật eukaryote. Retrotransposon hoạt động theo cơ chế sao chép và dán. Do đó, chúng để lại bản sao gốc và tạo ra bản sao thứ hai được chèn vào nơi khác trong bộ gene. Quá trình này dẫn đến việc chèn các chuỗi DNA lặp lại trên khắp bộ gene và là cơ chế chịu trách nhiệm cho sự lan rộng của các yếu tố chuyển vị trong nhiều sinh vật bậc cao. Bước đầu tiên trong quá trình chuyển vị ngược xảy ra khi DNA có thể chuyển vị được sao chép vào RNA. Sau đó, đoạn RNA nhảy đến một vị trí khác trong bộ gene. Tuy nhiên, để được đưa vào bộ gene tại vị trí mới, RNA phải được sao chép trở lại DNA bởi enzyme phiên mã ngược. Có một số loại retrotransposon khác nhau, bao gồm các yếu tố

nhân xen kẽ dài gọi là LINE và các yếu tố nhân xen kẽ ngắn gọi là SINE. Khoảng 20 % bộ gene người được tạo thành từ LINE [9].

2.2.2. Kênh truyền thông tin từ RNA trở về RNA (Tái bản RNA)

Nhân đôi từ một RNA thành một RNA mới (Hình 4). Rất nhiều virus RNA làm theo cách này khi mà cơ sở di truyền của chúng là RNA chứ không phải DNA [11].

Virus RNA mạch kép chứa từ một đến hàng chục phân tử RNA khác nhau có khả năng tự sao chép tái bản, mỗi phân tử mã hóa cho một hoặc nhiều protein virus. Virus RNA sợi dương (+ssRNA) có bộ gene được sử dụng trực tiếp như mRNA, với ribosome của vật chủ dịch nó thành một protein duy nhất được sửa đổi bởi protein của vật chủ và virus để tạo thành các protein khác nhau cần thiết cho quá trình sao chép. Một trong số đó bao gồm RNA polymerase phụ thuộc RNA (RNA replicase), sao chép RNA của virus để tạo thành sợi đôi (dsRNA). Đến lượt mình, dsRNA này chỉ đạo quá trình tái bản RNA virus mới. Virus RNA sợi âm (-ssRNA) có bộ gene được sao chép bởi RNA replicase để tạo thành +ssRNA. Điều này có nghĩa là virus phải mang theo enzyme RNA replicase. Phân tử RNA của +ssRNA sau đó hoạt động như mRNA của virus, được dịch thành protein bởi ribosome của vật chủ [12].

Virus RNA sao chép bộ gene của chúng bằng RNA polymerase phụ thuộc RNA (RdRp, RNA-dependent RNA polymerase) hay còn gọi là RNA replicase được mã hóa bởi virus. Bộ gene RNA là khuôn mẫu để tổng hợp các sợi RNA bổ sung. Trong quá trình sao chép của virus RNA, có ít nhất ba loại RNA phải được tổng hợp là bộ gene, bản sao của bộ gene (tái bản bộ gene) và mRNA. Một số virus RNA cũng tổng hợp các bản sao của mRNA dưới bộ gene. RdRp là yếu tố chính cho tất cả các quá trình này. RdRp của tất cả các virus RNA có thể phát sinh từ một tổ tiên chung. RdRp và các protein khác cần thiết cho quá trình tổng hợp bộ gene virus thường được gọi là phức hợp replicase. Phức hợp replicase bao gồm tập

hợp các protein cần thiết để tạo ra bộ gene truyền nhiễm. Ngoài RdRp, phức hợp replicase có thể chứa RNA-helicase để tháo xoắn các vùng có nhiều cặp base của bộ gene RNA và NTPase để cung cấp năng lượng cho quá trình trùng hợp. Số lượng protein trong phức hợp replicase khác nhau giữa các họ virus. Cũng có thể có yêu cầu đối với protein tế bào vật chủ. Nhóm virus RNA có thể được chia nhỏ dựa trên loại RNA đóng vai trò là bộ gene. Virus RNA sợi dương (+ssRNA) có bộ gene là mRNA chức năng. Bộ gene của chúng được dịch mã ngay sau khi xâm nhập vào tế bào vật chủ để tạo ra RdRp và các protein virus khác cần thiết cho quá trình tổng hợp các RNA virus bổ sung. Virus +ssRNA thường sử dụng các phức hợp màng tế bào lớn để sao chép bộ gene. Chúng chủ động sửa đổi màng tế bào vật chủ để xây dựng các khung sao chép virus. Có ba nhóm virus RNA có bộ gene không phải là mRNA. Chúng là virus RNA sợi âm (-ssRNA), virus RNA ambisense có họ hàng gần và virus RNA sợi đôi (dsRNA). Đối với mỗi nhóm virus này, sự kiện tổng hợp đầu tiên sau khi xâm nhập bộ gene là phiên mã. Điều này được thực hiện bởi các protein virus bao gồm RdRp xâm nhập vào tế bào cùng với bộ gene [5, tr.97-105].

2.2.3. Kênh truyền thông tin từ protein đến RNA (Dịch mã ngược)

Lý thuyết trung tâm không nói về chức năng của cơ chế phân tử cụ thể mà chỉ đề cập đến kênh truyền thông tin giữa DNA, RNA và protein. Nhà sinh lý học Prusiner (Nobel 1997) và các cộng sự đã chứng minh quá trình dịch mã ngược là kênh truyền thông tin từ các protein prion đến RNA, điều này vi phạm lý thuyết trung tâm. Các protein prion lần đầu tiên được phát hiện là tác nhân của các bệnh thoái hóa thần kinh chậm, bệnh não xốp, bệnh scrapie tương đối phổ biến ở cừu và bệnh kuru và creutzfeld-jacob hiếm gặp ở người. Các tác nhân của những căn bệnh này cho thấy những đặc tính cực kỳ bất thường, đặc biệt là khả năng siêu kháng thuốc, vô hiệu hóa ngay cả các phân tử nucleic acid (DNA hoặc RNA) nhỏ nhất như chiếu xạ UV (ultraviolet) liều cao. Lịch sử

nghiên cứu về các tác nhân của bệnh não xốp liên quan đến nhiều manh mối sai lầm trong cuộc tìm kiếm dai dẳng về một loại virus thông thường hoặc một tác nhân chứa nucleic acid bất thường có liên quan đến các căn bệnh này. Cuối cùng, một loạt các thí nghiệm tỉ mỉ của Prusiner và các cộng sự đã chứng minh một cách không còn nghi ngờ gì nữa về khả năng lây nhiễm của tác nhân gây bệnh scrapie hoàn toàn do protein trung gian gây ra. Các tác nhân truyền nhiễm chỉ có protein và các yếu tố di truyền biểu sinh được phát hiện sau đó đã nhận được tên gọi là prion. Các protein prion có hai cấu hình riêng biệt, một trong số đó có thể hòa tan trong khi cấu hình còn lại kết tụ lại để tạo thành các sợi giống như amyloid. Cấu hình tạo thành amyloid có các đặc tính tự lan truyền, khi một phân tử prion có cấu hình này, nó sẽ tương tác với các phân tử khác trong cấu hình hòa tan và gây ra sự chuyển đổi của chúng thành cấu hình amyloid. Do đó, prion là tác nhân di truyền tương tự, trái ngược hoàn toàn với di truyền thông qua nucleic acid [4, tr.13363-13383].

Một khám phá quan trọng thúc đẩy đáng kể cho việc nghiên cứu sâu hơn về prion là bằng chứng cho thấy, prion không chỉ tồn tại ở động vật mà còn ở nấm men (*Saccharomyces cerevisiae*), nơi chúng làm trung gian cho sự di truyền biểu sinh của các đặc điểm kiểu hình. Cho đến nay, khoảng hai chục prion ở nấm men đã được mô tả ở nhiều mức độ chi tiết phân tử khác nhau, nhưng việc sàng lọc sự di truyền prion cho thấy còn nhiều prion khác tồn tại. Đặc điểm cấu trúc riêng biệt của protein prion là sự hiện diện của miền xác định prion không theo trật tự kích hoạt quá trình chuyển đổi cấu hình. Cấu hình prion hình thành một cách tự phát và các đột biến đã được phân lập, đặc biệt là ở các gene prion dị loài, với tần suất hình thành prion rất cao. Prion nấm men [PSI+] được mô tả rõ ràng nhất là yếu tố kết thúc dịch mã Sup35. Trong các chủng prion đã được chứng minh là phổ biến trong tự nhiên và được

bảo tồn trong nhiều loại nấm khác nhau, hầu hết Sup35 được cô lập trong amyloid, kết quả là tỷ lệ đọc qua codon kết thúc tăng đáng kể. Các protein đọc qua này gây ra nhiều kiểu hình trong đó một phần đáng kể có lợi trong điều kiện chọn lọc. Mỗi khuẩn lạc nấm men trưởng thành sẽ chứa một số tế bào có prion. Nếu dưới tác động môi trường biến thể do prion tạo ra trở nên có hại, chỉ một số ít tế bào sẽ chết mà không gây ảnh hưởng đến toàn bộ khuẩn lạc. Tuy nhiên nếu một biến thể có lợi xuất hiện, các tế bào mang prion có khả năng tiếp nhận và đảm bảo sự sống còn ngay cả trong điều kiện bất lợi. Người ta vẫn chưa rõ liệu các prion khác ngoài [PSI+] có thúc đẩy sự biến đổi kiểu hình hay không nhưng các kết quả gần đây với prion [MOT3+], một chất ức chế phiên mã, đã tiết lộ các đặc tính nói chung bất chước các đặc tính của Sup35. Ngoài ra, nhiều prion được mô tả là protein tham gia vào quá trình phiên mã và xử lý RNA, tương thích với vai trò của chúng trong việc tạo ra các biến thể di truyền. Như vậy, tồn tại kênh truyền thông tin từ các protein prion đến RNA (hình 4) [2, tr.363-368].

2.2.4. Kênh truyền thông tin từ protein trở về protein (Tái bản protein)

Prion là loại protein có khả năng làm thay đổi cấu trúc 3D của các phân tử protein cùng loại. Điều này làm thay đổi chức năng của protein. Trong nấm men, nó có thể truyền từ thế hệ này sang thế hệ khác, tức là có sự truyền tải thông tin di truyền từ protein trở về protein (Hình 4). Mặc dù đây là một biểu hiện của sự truyền tải thông tin, nhưng nó không được xem là một ngoại lệ của lý thuyết trung tâm vì cấu trúc chuỗi trong protein vẫn được giữ nguyên. Nhưng nếu xem DNA là trung tâm của lý thuyết thì đây lại được xem là một ngoại lệ vì trong lý thuyết trung tâm, protein chỉ có thể được tổng hợp, không thể được nhân lên từ một protein khác [11].

2.2.5. Kênh truyền thông tin từ DNA đến protein (Dịch mã trực tiếp)

Điều này đã có thể thực hiện được trong môi trường ống nghiệm, dùng các chiết xuất từ vi khuẩn *Escherichia coli* có chứa ribosomes, nhưng không phải trong môi trường tế bào. Các phân mảnh của tế bào này có thể biểu hiện ra thành một protein từ một DNA template ngoại lai và neomycin là chất kháng sinh được xem là hỗ trợ trong quá trình này (hình 4) [11].

Các nhà khoa học cho biết đã thực hiện thành công phương pháp tổng hợp protein từ DNA không cần đến tế bào được gọi là kỹ thuật CFPS (cell-free protein synthesis), một kỹ thuật có thể trở thành nền tảng chính cho các nghiên cứu y học. CFPS cung cấp thêm một sự lựa chọn trong việc sinh tổng hợp protein từ DNA trong ống nghiệm trong vài giờ mà không cần đến tế bào sống, tức tồn tại kênh truyền thông tin từ DNA đến protein. Nhóm nghiên cứu đến từ Cal Poly, San Luis Obispo do Nicole E. Gregorio lãnh đạo cho biết, phương pháp này cung cấp một mức độ kiểm soát mới đối với việc sản xuất protein, giúp các nhà nghiên cứu có thể theo đuổi các thử nghiệm sàng lọc hiệu năng cao, chế tạo cảm biến sinh học, kỹ thuật điều hướng trao đổi chất và nhiều những ứng dụng khác [7].

2.2.6. Kênh truyền thông tin từ protein đến DNA (Dịch mã trực tiếp ngược)

Jacob và Monod công bố công trình về điều hòa operon, đã chứng minh rõ ràng rằng số lượng protein được xem là kết quả của hoạt động di truyền, thực sự có cơ chế phản hồi thông tin từ protein đến các gene trong DNA (hình 4), sao cho hoạt động DNA-RNA được điều hòa giảm hoặc tăng theo số lượng hợp lý protein đã được tạo ra. Được gọi là điều hòa hoạt động bằng phản hồi từ protein tới DNA.

Ngoài ra, còn có quá trình cấu trúc chromatin điều chỉnh biểu hiện gene qua kênh truyền thông tin từ protein đến DNA đã được phát hiện. Một ví dụ trực quan về sự cộng sinh bắt buộc giữa các tầng phân tử sinh học là bộ gene của sinh vật nhân chuẩn, được định nghĩa ở đây là các phân

tử DNA và các protein cấu trúc chromatin liên kết chặt chẽ với chúng. Quá trình đóng gói DNA trong nhân tế bào có thể được hiểu dựa trên hệ thống phân cấp cấu trúc một đoạn dài khoảng 147 nucleotide của phân tử DNA xoắn kép bao quanh một phức hợp protein chứa hai bản sao của bốn histone lõi H2A, H2B, H3 và H4, tạo thành một nucleosome. Phức hợp protein liên kết DNA tám phân tử này lần lượt tạo thành các cấu trúc có trật tự cao hơn với kiến trúc ít được xác định rõ ràng hơn thông qua các tương tác với các histone liên kết và các protein cấu trúc chromatin khác có tính di động cao. Các miền chromatin này xác định hình dạng và kiểu hình của từng nhiễm sắc thể riêng lẻ. Trong khi tổ chức của các phức hợp DNA - protein - nhiễm sắc thể trong quá trình phân chia tế bào đã được nhận diện rõ ràng bằng nhiều công trình khoa học mô tả những thay đổi về vị trí nucleosome. Như vậy, rõ ràng rằng cấu trúc chromatin điều chỉnh biểu hiện gene qua kênh truyền thông tin từ protein đến DNA [3, tr.289-293].

3. KẾT LUẬN

Lý thuyết trung tâm của sinh học phân tử được Francis Crick (1955) đề xuất chi thừa nhận các kênh truyền thông tin từ DNA đến RNA (phiên mã), từ RNA đến protein (dịch mã) và từ DNA trở về DNA (tái bản DNA) được gọi là các kênh truyền thông tin truyền thống. Về sau, qua thực nghiệm các nhà khoa học đã phát hiện thêm các kênh truyền thông tin mới giữa DNA, RNA và protein được gọi là các kênh truyền thông tin mở rộng, đó là các kênh phiên mã ngược, tái bản RNA, dịch mã ngược, tái bản protein, dịch mã trực tiếp và dịch mã trực tiếp ngược. Kênh phiên mã ngược là kênh truyền thông tin từ RNA trở về DNA được Britten và Davidson phát hiện trên virus RNA gọi là retrovirus đã vi phạm lý thuyết trung tâm và sau đó được công bố trong lý thuyết điều hòa gene. Sau này phiên mã ngược cũng được tìm thấy ở một số eukaryote, trong quá trình tổng hợp telomere và retrotransposon.

Kênh tái bản RNA hay nhân đôi RNA là kênh truyền thông tin từ RNA trở về RNA cũng được tìm thấy trong virus RNA trong quá trình nhân lên của RNA, khi cơ sở di truyền của các loại virus này là RNA chứ không phải DNA. Kênh dịch mã ngược là kênh truyền thông tin từ protein đến RNA được nhà sinh lý học Prusiner (Nobel 1997) và các cộng sự phát hiện, đã chứng minh các protein prion là tác nhân di truyền tương tự, trái ngược hoàn toàn với di truyền thông qua nucleic acid, nhiều prion được mô tả là protein tham gia vào quá trình phiên mã và xử lý RNA thông qua kênh truyền thông tin từ protein trở về RNA gọi là quá trình dịch mã ngược. Kênh tái bản protein hay nhân đôi protein là kênh truyền thông tin từ protein trở về protein. Trong nấm, prion là loại protein có khả năng làm thay đổi cấu trúc 3D của các phân tử protein cùng loại, làm thay đổi chức năng của protein và có thể truyền từ thế

hệ này sang thế hệ khác, tức là có sự truyền tải thông tin di truyền từ protein trở về protein hay quá trình tái bản protein. Kênh dịch mã trực tiếp là kênh truyền thông tin từ DNA đến protein được thực hiện trong môi trường ống nghiệm, các phân mảnh của tế bào vi khuẩn *Escherichia coli* có chứa ribosomes đã biểu hiện ra thành một protein từ một DNA template ngoại lai. Kênh dịch mã trực tiếp ngược là kênh truyền thông tin từ protein đến DNA. Jacob và Monod công bố công trình về điều hòa operon, đã chứng minh có cơ chế phản hồi thông tin từ protein đến DNA để điều hòa hoạt động DNA - RNA làm giảm hoặc tăng số lượng protein được tạo ra một cách hợp lý. Ngoài ra, quá trình cấu trúc chromatin điều chỉnh biểu hiện gene qua kênh truyền thông tin từ protein đến DNA cũng đã được Lieberman và các cộng sự (2009) phát hiện.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Trương Thế Quang (2018), *Tin sinh học (Bioinformatics)*, Nxb Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh.
- [2] Halfmann R., Jarosz D.F., Jones S.K., Chang A., Lancaster A.K. and Lindquist S. (2012), *Prions are a common mechanism for phenotypic inheritance in wild yeasts*, Nature, 482 (7385).
- [3] Lieberman A.E. and et al. (2009), *Comprehensive mapping of long-range interactions reveals folding principles of the human genome*, Science, 326.
- [4] Prusiner S.B. (1998), *Prions*, Proc. Natl. Acad. Sci., U S A, 95 (23).
- [5] Susan Payne (2017), *Viruses - Chapter 10: Introduction to RNA viruses*, Elsevier Inc.
- [6] Michael S. Harris (2019), *Control of gene expression: The LAC Operon*, <http://www.michaelsharris.com/12ubio/text/moleculargenetics/lacoperongeneregulation.htm>, ngày truy cập: 08-10-2024.
- [7] Nicole E. Gregorio (2019), *Cell-Free Protein Synthesis Made Flexible and Accessible*, <https://www.genengnews.com/news/cell-free-protein-synthesis-made-flexible-and-accessible/>, ngày truy cập: 12-10-2024.
- [8] SBC Scientific (2018), *Cấu trúc genome*, <https://www.sinhhocphantu.org/2018/06/cau-truc-genome.html>, ngày truy cập: 08-10-2024.
- [9] The Editors of Encyclopaedia Britannica (2024), *Retrotransposon*, <https://www.britannica.com/science/retrotransposon>, ngày truy cập: 08-10-2024.
- [10] Wikimedia Commons (2009), *MRNA-interaction.png*, <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:MRNA-interaction.png>, ngày truy cập: 08-10-2024.
- [11] Wikipedia (2024), *Central dogma of molecular biology*, https://en.wikipedia.org/wiki/Central_dogma_of_molecular_biology, ngày truy cập: 08-10-2024.
- [12] Wikipedia (2024), *RNA Virus*, https://en.wikipedia.org/wiki/RNA_virus, ngày truy cập: 09-10-2024.