

Dẫn nhập ngắn về khoa học là lựa chọn sáng suốt nhất cho bất kỳ ai muốn truy cập nhanh và hiệu quả vào kho kiến thức khổng lồ. Khai thác thông tin khoa học khách quan từ những nguồn xác tín và sử dụng phong cách truyện tranh hài hước, bộ sách độc đáo này sẽ mở ra con đường sáng rõ nhất để tìm đến những ý tưởng khoa học đột phá của nhân loại.

Di truyền học biểu sinh là ngành khoa học lý giải nguyên nhân, cách thức giúp chúng ta thừa hưởng một số đặc điểm chung, quá trình phát triển của bệnh tật, sự lão hóa và quá trình tiến hóa của con người cũng như các loài khác.

Trong cuốn sách này, bạn sẽ được quan sát những cặp sinh đôi cùng trứng để thấy tác động của di truyền học biểu sinh từ môi trường và trải nghiệm xung quanh. Bạn sẽ hiểu cơ chế kích hoạt và bất hoạt một số gen nhất định ở các giai đoạn phát triển phôi và cách các nhà khoa học đảo ngược quá trình chuyên biệt hóa tế bào để tạo ra những con cóc nhân bản vô tính từ một tế bào ruột.

Cùng khám phá các khối vật chất di truyền và thông tin trong bộ gen cấu thành nên chính chúng ta!

CÔNG TY CỔ PHẦN XUẤT BẢN VÀ DỮ LIỆU ETS

Địa chỉ: Tầng 8, Dream Center Home,
số 11A, ngõ 282, Nguyễn Huy Tưởng, Thanh Xuân, Hà Nội
Chi nhánh TP. HCM: 138C Nguyễn Đình Chiểu, P.6, Q.3, TP. HCM
Tel: (024) 3722.62.34 | (028) 3822.0334 | 35

Đặt mua sách: sales@alphabooks.vn
www.alphabooks.vn

SCAN ME



Tủ sách khoa học của ETS



Di truyền...

ISBN: 978-604-88-8869-5

8 935251 413090

9 798648 888695

Giá: 69.000đ

DẪN NHẬP NGẮN VỀ KHOA HỌC



Di truyền học biểu sinh

alphabooks® ets

DI TRUYỀN HỌC BIỂU SINH

MINH HỌA SINH ĐỘNG BẰNG TRANH

Nguyễn Thị Hà Linh dịch



CATH ENNIS & OLIVER PUGH

alphabooks® ets Education Technology Science

INHA XUẤT BẢN ANH THỊ



8 935251

→ **Dẫn nhập ngắn về khoa học**

DI TRUYỀN HỌC BIỂU SINH

Minh họa sinh động bằng tranh

Cath Ennis & Oliver Pugh

Nguyễn Thị Hà Linh *dịch*



**NHÀ XUẤT BẢN
DÂN TRÍ**

ets | Education
Technology
Science

INTRODUCING EPIGENETICS: A GRAPHIC GUIDE by CATH ENNIS & OLIVE PUGH

Copyright: TEXT AND ILLUSTRATION COPYRIGHT © 2017 ICON BOOKS LTD

This edition arranged with THE MARSH AGENCY LTD
Through BIG APPLE AGENCY, INC., LABUAN, MALAYSIA
VIETNAMESE edition copyright
2019 Alpha Books Co.
All rights reserved.

DI TRUYỀN HỌC BIỂU SINH

Bản quyền tiếng Việt © Công ty Cổ phần Sách Alpha, 2019

Biên mục trên xuất bản phẩm của Thư viện Quốc gia Việt Nam

Arden, Paul

Nghĩ ngược lại và làm khác đi / Paul Arden ; Thảo Quỳnh dịch. - Tái bản lần thứ 4. - H. :
Lao động ; Công ty Sách Alpha, 2018. - 132tr. ; 18cm
Tên sách tiếng Anh: Whatever you think, think the opposite
ISBN 9786045955239

1. Thành công 2. Cuộc sống 3. Cá nhân
650.1 - dc23

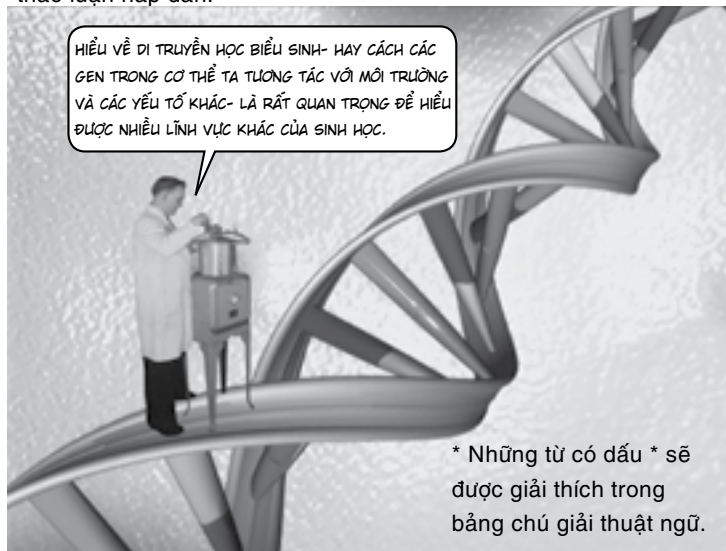
TGL0112p-CIP

GEN, ARN và PROTEIN

Di truyền học biểu sinh nói về cách thức các gen* ta thừa hưởng từ bố mẹ được kiểm soát, và cách gen tương tác với môi trường để tạo nên chúng ta, vâng, chính là chúng ta.

“Epi” nghĩa là trên, thêm vào; di truyền học biểu sinh là môn khoa học nghiên cứu về cách các yếu tố bên ngoài tương tác với gen để trực tiếp hình thành tế bào, cũng như cách cơ thể hoạt động.

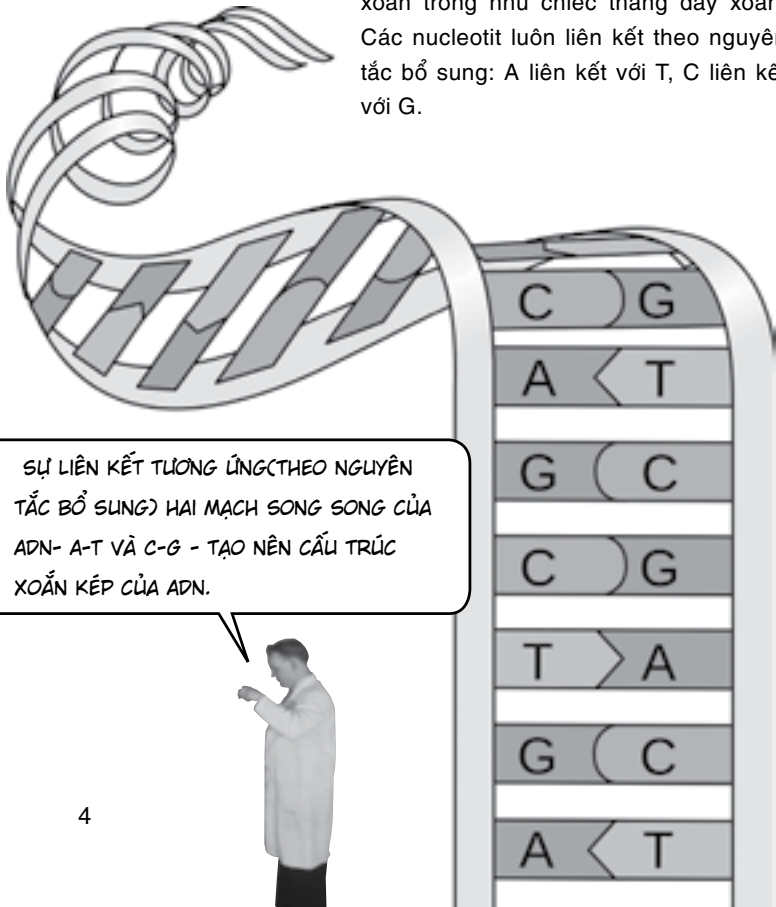
Các nhà khoa học đã biết về những vấn đề này trong nhiều thập kỷ, nhưng mãi tới gần đây họ mới liên kết mọi thứ lại với nhau để giải thích những kiến thức chưa từng được lý giải của di truyền học. Từ cách phôi thai phát triển đến quá trình tiến hóa của các loài; từ nghiên cứu cơ bản trong phòng thí nghiệm đến việc nghiên cứu và phát triển thuốc- di truyền học biểu sinh đang trở thành một chủ đề thảo luận hấp dẫn.



Để hiểu được di truyền học biểu sinh, trước tiên chúng ta cần biết một số kiến thức cơ bản về di truyền học.

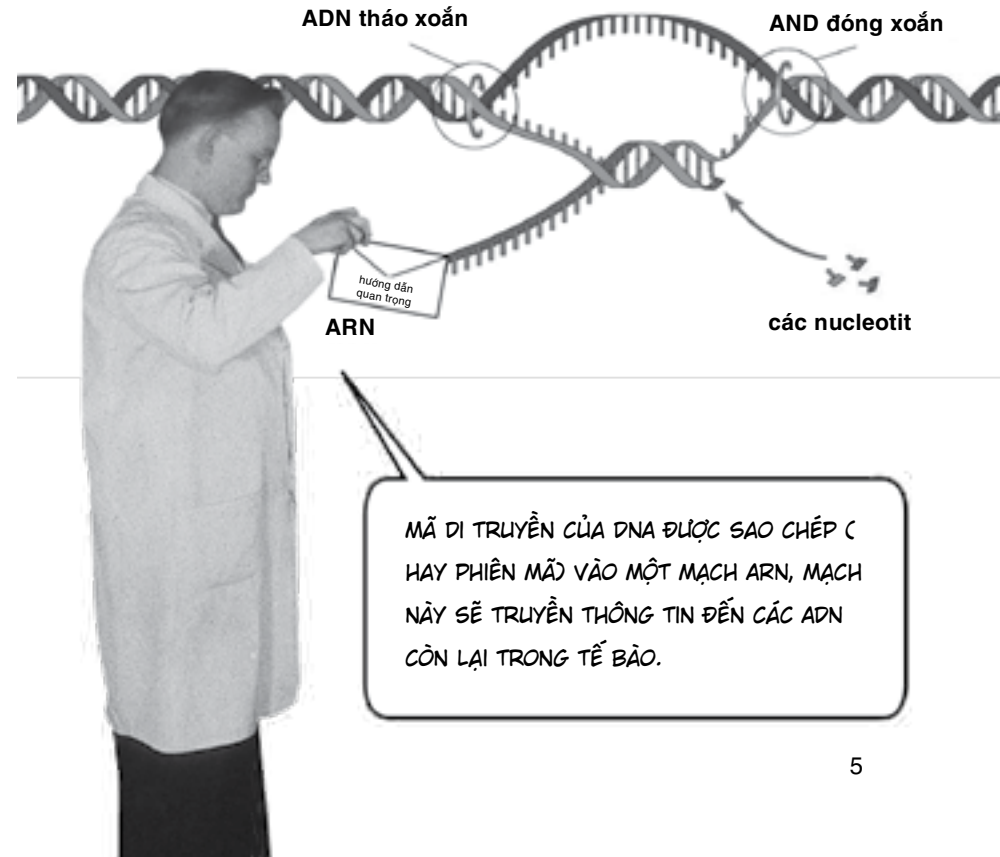
Gen được cấu tạo từ **axit deoxyribonucleic** (viết tắt là **ADN**). ADN gồm những mạch dài được cấu thành từ bốn loại đơn phân*, được gọi là các nucleotit*, gồm: A, C, G và T. Thứ tự sắp xếp trong mạch của những nucleotit này được xem như mã di truyền.

Hai mạch ADN xoắn song song nhau tạo thành cấu trúc xoắn kép nổi tiếng. Các nucleotit của một mạch sẽ liên kết với các nucleotit trên mạch còn lại; các cặp liên kết này là “các bậc” trong cấu trúc xoắn trông như chiếc thang dây xoắn. Các nucleotit luôn liên kết theo nguyên tắc bổ sung: A liên kết với T, C liên kết với G.



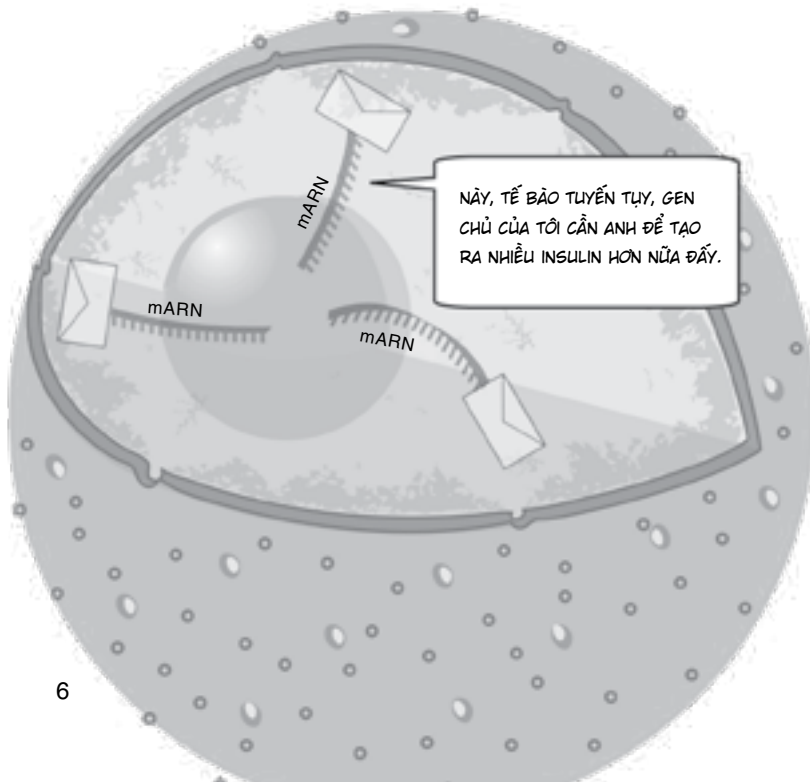
Bước đầu trong việc dịch mã ADN được gọi là **phiên mã**. Một phần của chuỗi xoắn kép mở ra, các nucleotit trên một mạch sẽ liên kết bổ sung với các phân tử nucleotit tự do trong môi trường. Những phân tử nucleotit này sẽ liên kết thành một mạch **axit ribonucleic** (viết tắt là **ARN**)*. ARN cũng tương tự ADN. Tuy nhiên, mạch ARN là mạch đơn, ngắn hơn, kém bền vững và kém lưu động hơn mạch xoắn kép của ADN.

Vài loại ARN có thể len lỏi qua những lỗ nhỏ trên màng của nhân tế bào. ADN quá lớn để lọt qua, vì thế các phân tử ARN này sẽ có chức năng mang mã di truyền từ gen tới các ADN còn lại của tế bào.



Những phân tử ARN rời khỏi nhân tế bào được gọi là các **ARN thông tin** (viết tắt là **mARN**)*. mARN là mạch sao chép của những đoạn phân tử ADN, và nó sẽ là chất trung gian làm nhiệm vụ chuyển thông tin di truyền từ ADN để mã hóa cho các đại phân tử **protein**.

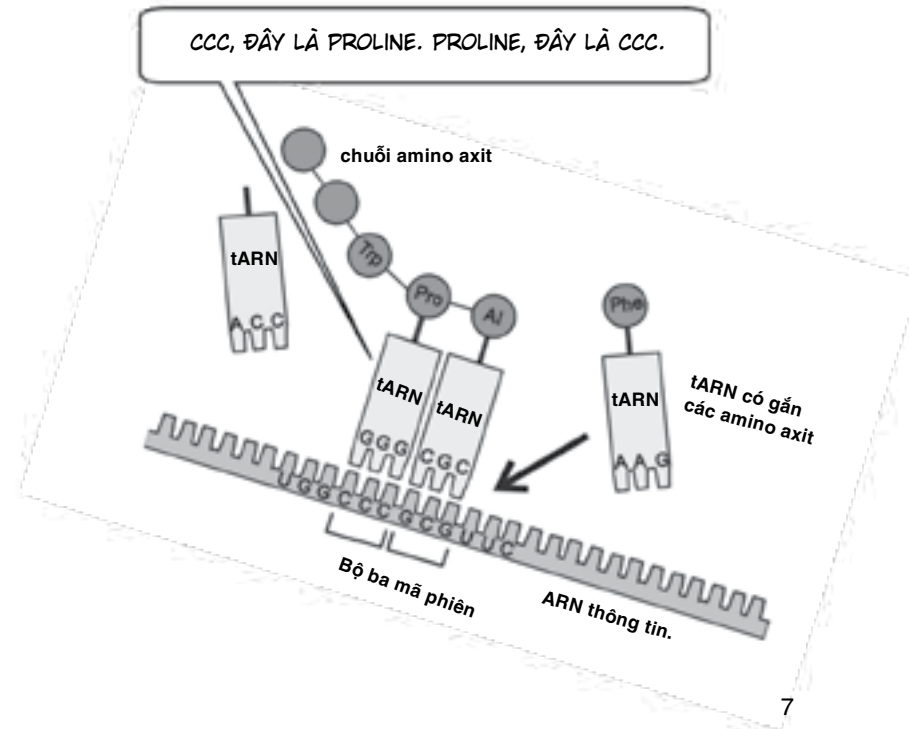
Protein rất quan trọng. Có hàng ngàn loại protein khác nhau, mỗi loại lại có một chức năng riêng. Nhiều loại protein kiểm soát những phản ứng hóa học để giúp các tế bào hoạt động và khỏe mạnh. Ví dụ, một số protein rất cần cho quá trình mở chuỗi xoắn kép và liên kết các nucleotit độc lập lại với nhau trên các mạch ARN trong suốt quá trình phiên mã. Số khác liên quan tới quá trình tiêu hóa thức ăn, chống nhiễm trùng, vận chuyển oxy đi nuôi cơ thể, và hàng ngàn chức năng khác nữa.



Quá trình chuyển đổi trật tự các nucleotit trong mạch mARN thành trình tự amino axit trên protein được gọi là **dịch mã***.

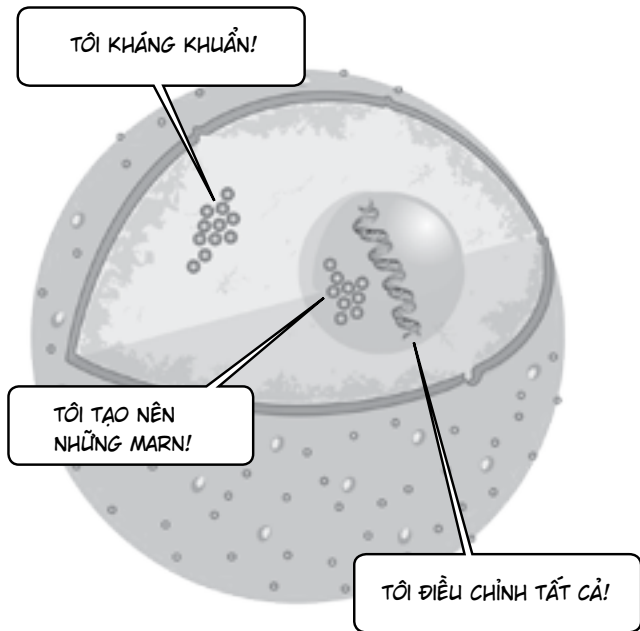
Mỗi đơn vị gồm ba nucleotit của mạch mARN được gọi là một "**bộ ba mã phiên**"* kết nối với một mạch **ARN vận chuyển** (viết tắt là **tARN**)* có ba nucleotit bổ sung ở một đầu. Đầu còn lại gắn với một phân tử amino axit*. Có nhiều loại amino axit và mỗi loại chỉ có thể gắn với những tARN liên kết với các bộ ba mã phiên xác định.

Chỉ khi các nucleotit cấu thành ADN và ARN thì các amino axit mới cấu thành protein. Khi các tARN liên kết với bộ ba mã phiên tương ứng dọc theo mạch mARN, các amino axit nối chúng lại theo thứ tự cũ.



Chuỗi amino axit trong mỗi phân tử protein được xác định bởi một chuỗi các bộ ba mã phiên trong mạch mARN tương ứng lần lượt khớp với các nucleotit trong ADN. Mối quan hệ đặc trưng giữa một bộ ba mã phiên của mARN và tARN tương ứng từng liên kết với một loại amino axit đơn, là yếu tố quan trọng để chuyển mã di truyền từ ADN sang protein.

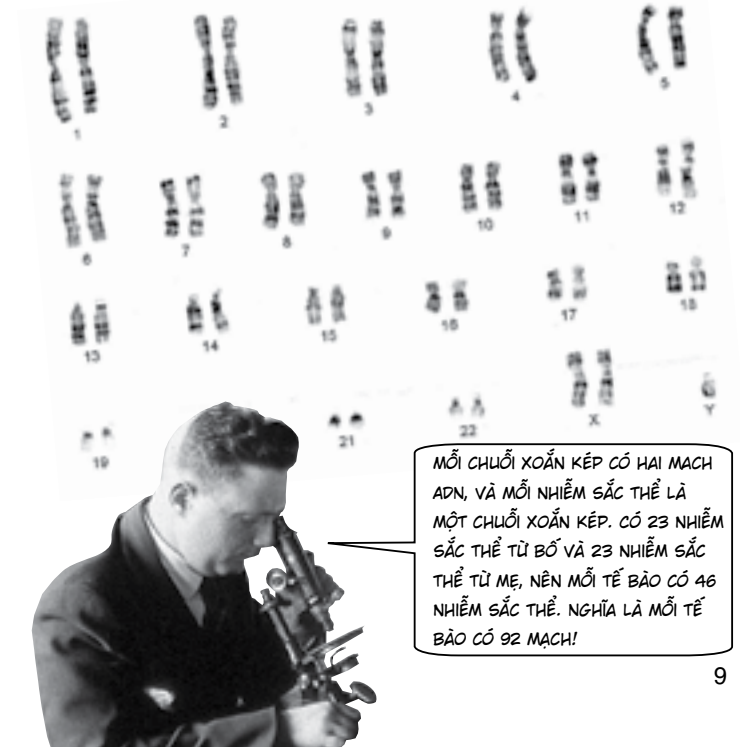
Chuỗi amino axit trong một protein cho thấy chức năng của nó. Như đã biết, protein rất quan trọng với sự sống. Đây là lí do tại sao ADN quan trọng tới vậy- nó chứa tất cả các thông tin cần thiết cấu thành tế bào và giúp cơ thể hoạt động.



Nhiễm sắc thể, nucleosome và chất nhiễm sắc

Trình tự ADN hoàn chỉnh được gọi là **bộ gen***. Toàn bộ nhân loại đều có bộ gen tương tự nhau, mặc dù mỗi chúng ta lại có một trình tự phiên mã khác nhau. Hầu hết tế bào trong cơ thể đều có bản sao của bộ gen người đặc trưng cho cơ thể đó.

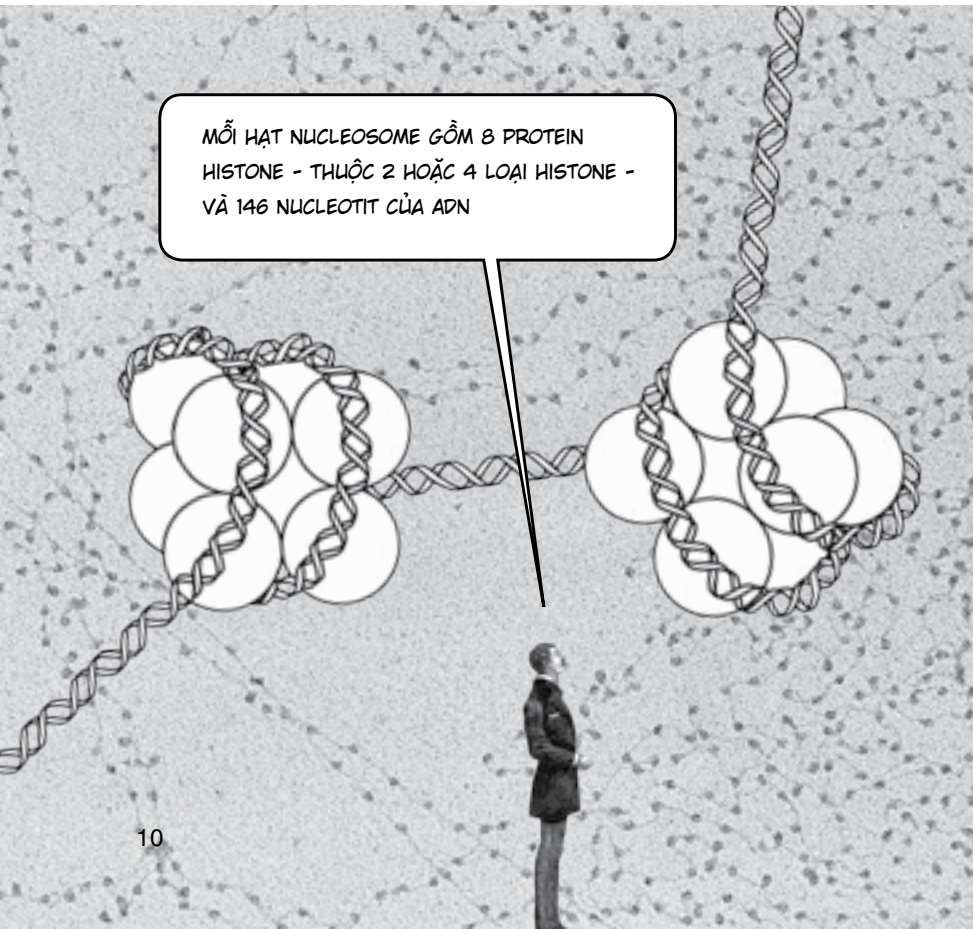
Bộ gen người được chia thành 23 cặp **nhiễm sắc thể***. Nhiễm sắc thể di theo cặp, trong đó một nhiễm sắc thể có nguồn gốc từ mẹ, một nhiễm sắc thể có nguồn gốc từ bố. Nhiễm sắc thể dài nhất chứa khoảng 2600 gen mã hóa protein; còn nhiễm sắc thể nhỏ nhất chỉ chứa 140 gen. Gen được phân loại bởi sự co duỗi của ADN không mã hóa protein.



MỖI CHUỖI XOẮN KÉP CÓ HAI MẠCH ADN, VÀ MỖI NHIỄM SẮC THỂ LÀ MỘT CHUỖI XOẮN KÉP. CÓ 23 NHIỄM SẮC THỂ TỪ BỐ VÀ 23 NHIỄM SẮC THỂ TỪ MẸ, NÊN MỖI TẾ BÀO CÓ 46 NHIỄM SẮC THỂ. NGHĨA LÀ MỖI TẾ BÀO CÓ 92 MẠCH!

Có khoảng 21000 gen mã hóa protein trong bộ gen người, chứa khoảng 3 tỷ nucleotit độc lập (A, C, G và T). Tính từ đầu này đến đầu kia, ADN trong một tế bào đơn lẻ sẽ dài khoảng 1,8 mét. ADN sẽ phải xoắn, cuộn và chèn lại để vừa với một nhân tế bào vô cùng nhỏ bé.

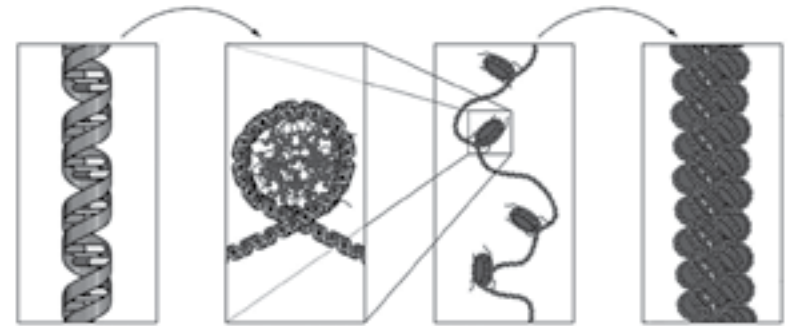
Chuỗi xoắn kép ban đầu sẽ cuộn quanh một khối gồm tám protein **histone** gắn chặt với ADN. Mỗi khối gồm tám histone đơn lẻ kết hợp với một ADN để tạo thành một **nucleosome***. Các nucleosome tập hợp trên chuỗi ADN giống như các hạt trên chiếc vòng vậy.



Bốn loại protein histone tạo nên một hạt nucleosome. Một loại protein histone thứ năm gắn với ADN liên kết các nucleosome lại với nhau. Những liên kết này kết hợp "các hạt trên một chuỗi" với một mạch dày hơn. Các protein bổ sung, được gọi là giá đỡ, sẽ bám vào mạch này, quấn lại, xếp và uốn thành cấu trúc xếp chồng dày hơn.

ADN kết hợp với protein giá đỡ, histone cùng các protein khác và ARN gắn với cấu trúc chung này được gọi là **chất nhiễm sắc**.

Độ đậm đặc của chất nhiễm sắc trên toàn bộ nhiễm sắc thể là khác nhau. Bạn có thể thấy khác biệt này trong các ảnh chụp tế bào nhuộm - nhiễm sắc thể thì dài mảnh, còn các dải đậm hơn là các vùng dày chất nhiễm sắc hơn.



CÁC HISTONE VÀ CÁC PROTEIN KHÁC HỢP THÀNH ADN VỚI CẤU TRÚC NGÀY Càng DÀY HƠN.

The text is placed in a speech bubble over a photograph of a scientist in a laboratory. The scientist is wearing a lab coat and is looking through a microscope. The laboratory is filled with various pieces of equipment, including a microscope, a balance scale, and several bottles.

Sao chép ADN và nguyên phân

Cơ thể người liên tục tạo ra tế bào mới thông qua quá trình **phân bào***.

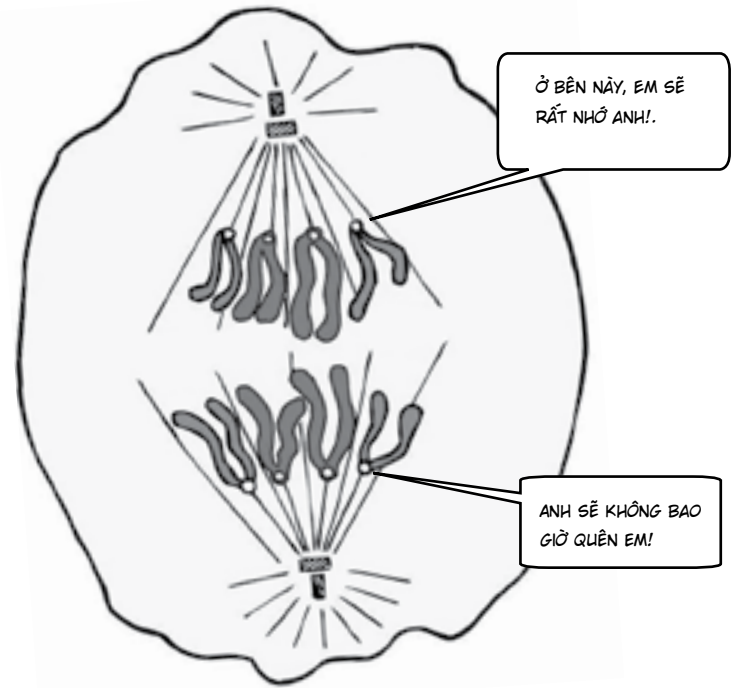
Trước khi một tế bào phân chia thành hai, nó phải sao chép bộ gen của mình. Sao chép ADN (hay quá trình nhân đôi bộ gen) tương tự quá trình phiên mã. Chuỗi xoắn kép tháo xoắn, phá vỡ liên kết giữa hai mạch. Các nucleotit trên một mạch liên kết với nucleotit tương thích theo nguyên tắc bổ sung, và bám vào các mạch mới của ADN.

Kết quả cuối cùng của quá trình này là hai chuỗi xoắn kép, mỗi chuỗi gồm một mạch của ADN gốc và một mạch mới hình thành.



Hầu hết sự phân bào là nguyên phân, quá trình tạo ra hai tế bào mới giống tế bào gốc về số lượng nhiễm sắc thể.

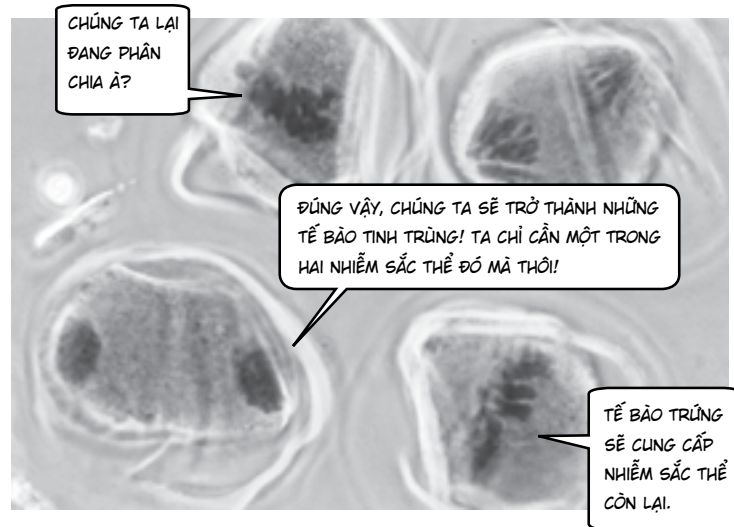
Ở thời kỳ tiền nguyên phân, tất cả các nhiễm sắc thể đều rối như canh hẹ. Khi nguyên phân bắt đầu, các nhiễm sắc thể sẽ tách nhau ở tâm động, ngưng tụ và ghép đôi với các bản sao vừa được tạo ra của chúng. Các ống vươn ra từ hai cực của tế bào. Mỗi nhiễm sắc thể sẽ bám vào một ống. Khi các ống co lại, mỗi nửa cặp nhiễm sắc thể sẽ bị kéo về hai cực của tế bào. Sau đó, màng tế bào sẽ thắt lại giữa tế bào để hình thành hai tế bào mới, mỗi tế bào có màng sinh chất riêng.



Giảm phân và di truyền

Trứng và tinh trùng được tạo ra thông qua một hình thức phân bào đặc biệt: **giảm phân***. Giảm phân gồm hai lần phân chia nhiễm sắc thể và phân bào sau khi sao chép ADN. Bốn nhiễm sắc thể đơn mới được tạo ra trong suốt quá trình giảm phân, vì thế sẽ có 23 nhiễm sắc thể thay vì 23 cặp nhiễm sắc thể giống các tế bào khác.

Theo khái niệm, một trứng và một tinh trùng kết hợp để hình thành một tế bào đơn. 23 nhiễm sắc thể nhận được từ tế bào bố mẹ kết hợp lại trong hợp tử được thụ tinh, để mỗi thế hệ mới khởi đầu sự sống với lượng ADN bằng thế hệ trước.

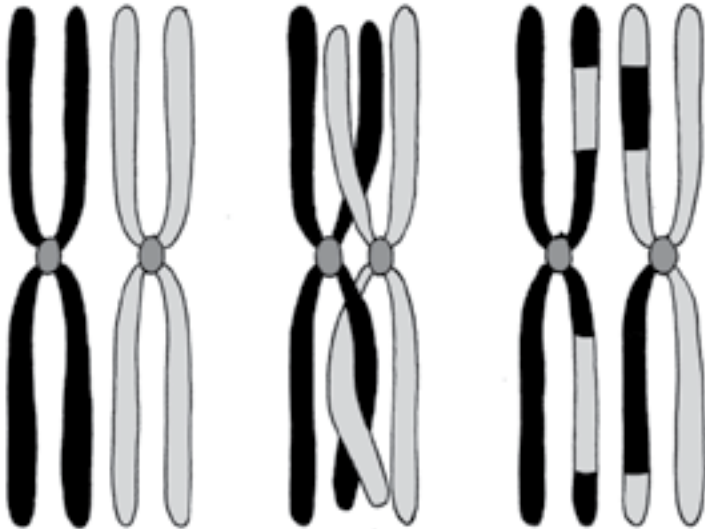


Khi các nhiễm sắc thể ghép đôi trong lần giảm phân đầu tiên, chúng sẽ bắt chéo các đoạn ADN theo các nhiễm sắc thể kép tương đồng. **Sự tái tổ hợp di truyền*** này xảy ra khi một nhiễm sắc thể bị phá vỡ, và một trong hai mạch đứt hình thành chuỗi xoắn kép với trình tự bổ sung trên nhiễm sắc thể gốc còn lại. Mạch gốc thứ hai dần tách ra trong quá trình này và liên kết với mạch đứt khác. Khoảng trống sẽ được lấp đầy và các mảnh nối lại với nhau ở vị trí mới. Không có thông tin nào bị mất đi - chúng chỉ được “xào” lại. Giảm phân lần hai bắt đầu ngay khi lần giảm phân một kết thúc, và quá trình nhân đôi sẽ không xảy ra nữa.



Số lượng và vị trí của các nhiễm sắc thể bị phá vỡ để tái tổ hợp di truyền là ngẫu nhiên, để cho mỗi lần trao đổi ADN tạo ra một đoạn nhiễm sắc thể khác nhau. Điều này lí giải tại sao mỗi tế bào sinh dục lại là độc nhất vô nhị: chúng đều nhận ADN từ mỗi nửa nhiễm sắc thể của bố mẹ nhưng kết hợp khác nhau.

Các tế bào sinh dục độc nhất này sẽ sinh ra các hậu duệ độc nhất. Bạn không giống bố mẹ hoàn toàn vì vật chất di truyền bị xáo trộn trước khi di truyền cho bạn; bạn không giống hết anh chị em ruột vì mỗi lần xáo trộn đó lại khác nhau. Tuy nhiên, ngoại lệ xảy ra ở các cặp sinh đôi cùng trứng: , hợp tử được thụ tinh ban đầu sau này sẽ tách làm hai.



Sau thụ tinh, hợp tử sẽ nguyên phân để hình thành tất cả các loại tế bào khác nhau khi trở thành phôi thai. Quá trình phức tạp và thần kỳ này đòi hỏi các gen của hợp tử phải được phiên mã và dịch mã cẩn thận và tuần tự.

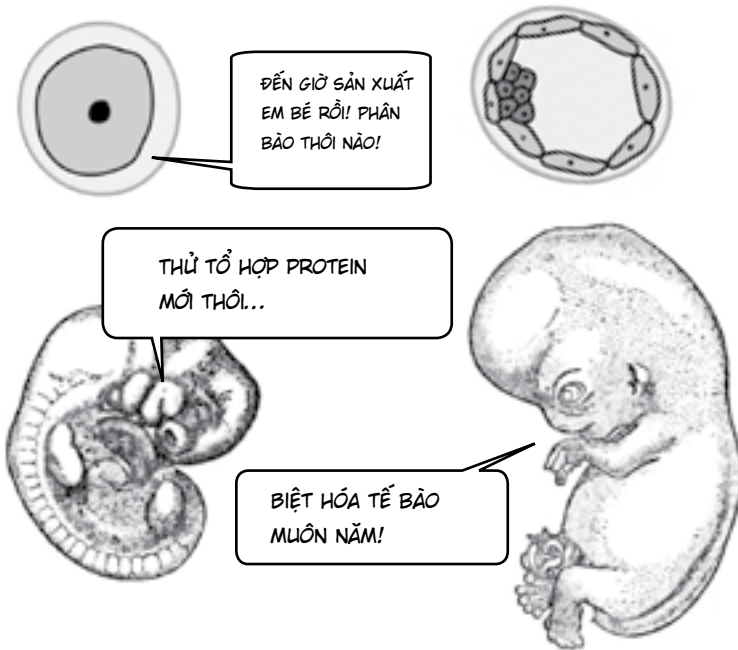
Sinh học thế kỉ XX đã nghiên cứu rất kĩ về các quá trình phát triển này, đặc biệt là sau khi Watson, Crick, Wilkins và Franklin công bố cấu trúc ADN năm 1953. Tuy nhiên, khi đặt các mảnh ghép lại với nhau, họ cũng nhận thấy vài lỗ hổng. Rõ ràng, có những vấn đề về gen mà không thể giải thích đơn thuần chỉ bằng trình tự gen.



Hơn cả chuỗi ADN: sắp xếp gen

Cơ thể người có hàng trăm loại tế bào khác nhau. Mỗi loại có một chức năng riêng, được thể hiện qua tổ hợp protein riêng của từng loại. Một số protein xuất hiện trong mọi tế bào; trong khi số khác chỉ có nhiều trên vài loại tế bào và xuất hiện rất ít (hoặc hầu như không có) ở những tế bào khác.

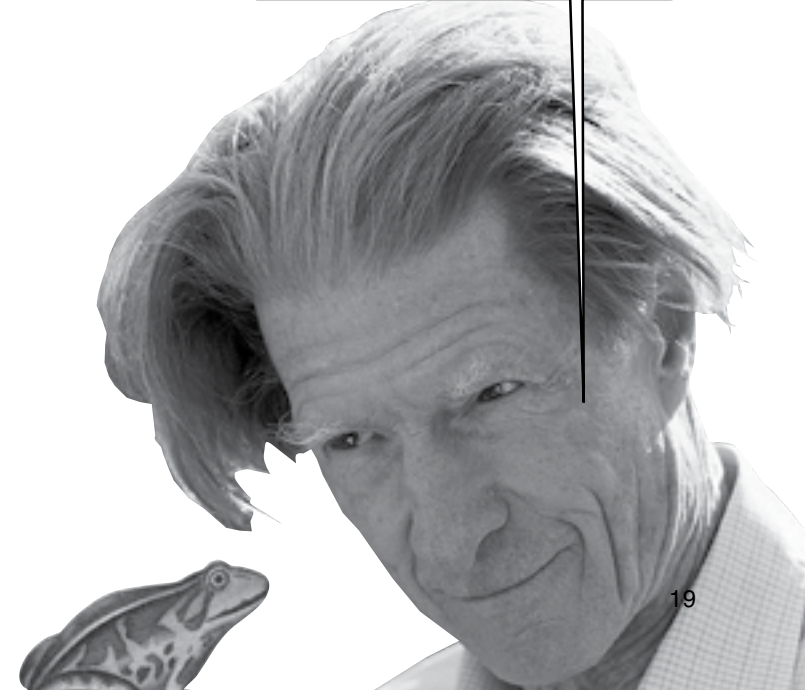
Quá trình hợp tử ban đầu tạo ra tất cả các loại tế bào của cơ thể được gọi là **biệt hóa tế bào***. Một số tế bào biệt hóa khi nguyên phân và trở thành một loại chuyên biệt. Các tế bào khác (được gọi là **tế bào gốc***) kém chuyên biệt nhưng lại linh hoạt hơn. Thành phần protein của tế bào thay đổi khi biệt hóa.



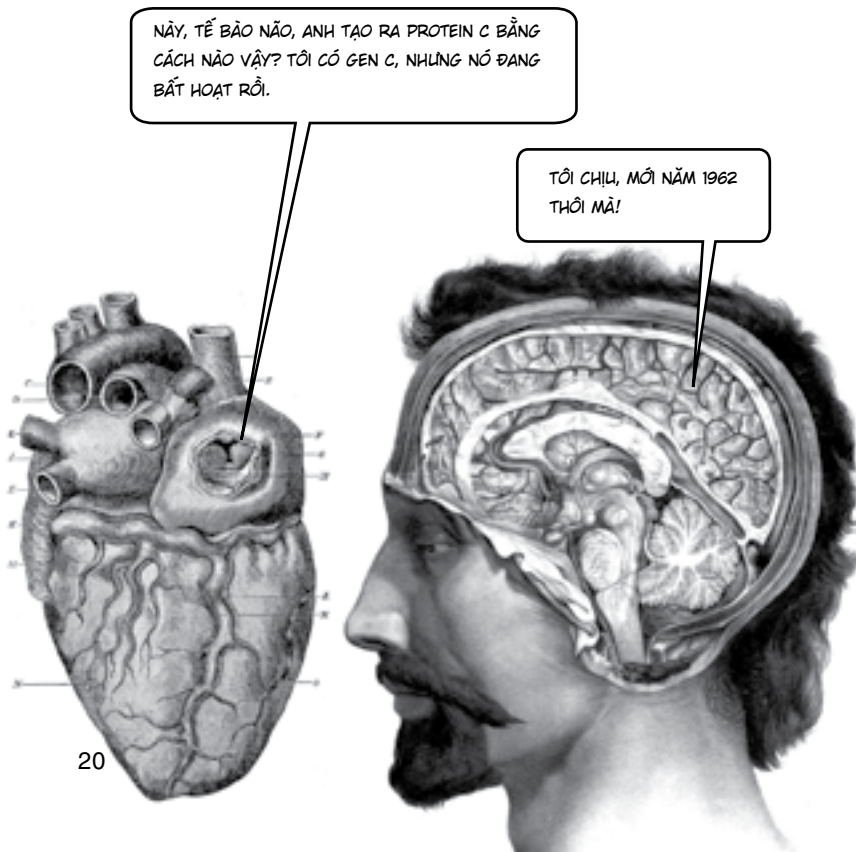
Sự biệt hóa tế bào bình thường là quá trình một chiều, chuyển những tế bào gốc đa chức năng thành những tế bào hoàn thiện chuyên biệt hơn. Điều này đảm bảo các tế bào não trưởng thành sẽ không tự đảo ngược thành tế bào gốc và lấp đầy hộp sọ bằng xương hoặc cơ bắp.

Năm 1962, **John Gurdon** (sinh năm 1933) trở thành nhà khoa học đầu tiên đảo ngược thành công quá trình biệt hóa tế bào. Ông lấy nhân của tế bào ruột một con nòng nọc và cấy vào trứng ếch đã được loại bỏ nhân. Trứng này phát triển thành một con ếch mới khỏe mạnh. Thí nghiệm này chứng minh rằng tế bào biệt hóa hoàn toàn có toàn bộ vật chất di truyền để sản sinh ra mọi loại tế bào của cơ thể.

MỘT CON ẾCH LÀNH LẶN VÀ KHỎE MẠNH ĐƯỢC NHẬN BẮN TỪ MỘT TẾ BÀO RUỘT DUY NHẤT! ĐẢO NGƯỢC ĐƯỢC BIỆT HÓA TẾ BÀO RỒI! TAO MUỐN HÔN MÂY GHÊ!



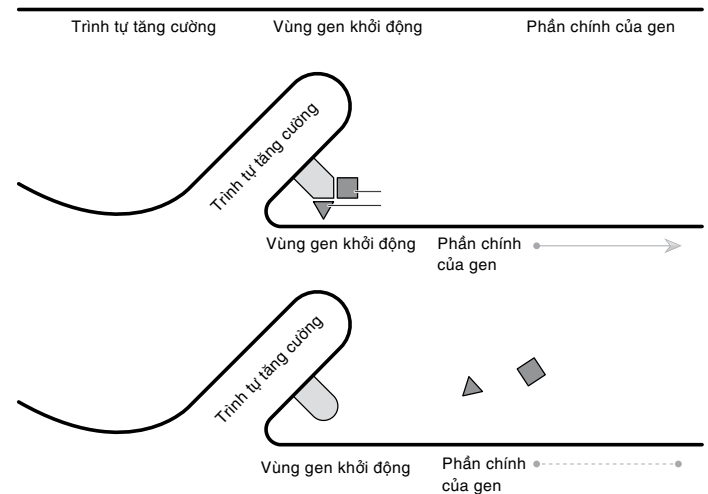
Công trình của Gurdon đã bác bỏ một giả thuyết trước đó rằng: các tế bào sẽ dần loại bỏ các đoạn ADN không cần thiết khi chúng biệt hóa, và chỉ giữ lại các gen cần để thực hiện các chức năng chuyên biệt. Khoa học hiện đại đã xác nhận rằng: trừ vài ngoại lệ (các tế bào máu bị đột biến), mọi tế bào trong cơ thể người đều chứa cùng ADN với hợp tử ban đầu. Tuy nhiên, các tế bào khác nhau sẽ phiên mã và dịch mã những phần khác nhau của gen, và cho tới nay, người ta vẫn chưa hiểu rõ làm thế nào mà cùng một chuỗi ADN lại có thể tạo ra các tổ hợp ARN và protein đa dạng đến vậy trong các loại tế bào khác nhau. giống nhau tạo ra sự kết hợp đa dạng của ARN và protein trong các tế bào khác nhau như thế nào.



Năm 1978, nhà hóa sinh người Hồng Kông **Robert Tjian** (sinh năm 1949) đã khám phá ra nhóm protein đầu tiên giúp điều hòa quá trình hoạt hóa gen, được gọi là **yếu tố phiên mã***.

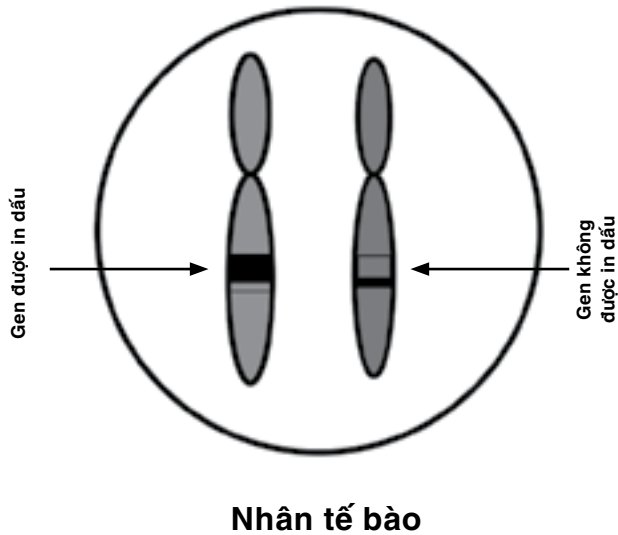
Những yếu tố phiên mã phát tín hiệu cho các ADN đặc thù đóng gen lại, và tương tác với các bộ máy phiên mã. Tổ hợp protein tại một gen bất kỳ giúp xác định phiên mã có diễn ra hay không.

Một số yếu tố phiên mã chỉ xuất hiện trong một số loại tế bào cụ thể, và một số lại liên quan đến sự biệt hóa tế bào. Tuy nhiên, không phải là luôn có mối tương quan tuyệt đối giữa sự xuất hiện của một yếu tố phiên mã và sự hoạt hóa của gen mục tiêu - thỉnh thoảng các yếu tố phiên mã xuất hiện trong tế bào không hoạt hóa gen mục tiêu. Và người ta vẫn chưa biết các yếu tố phiên mã tự điều hòa được tạo ra như thế nào.



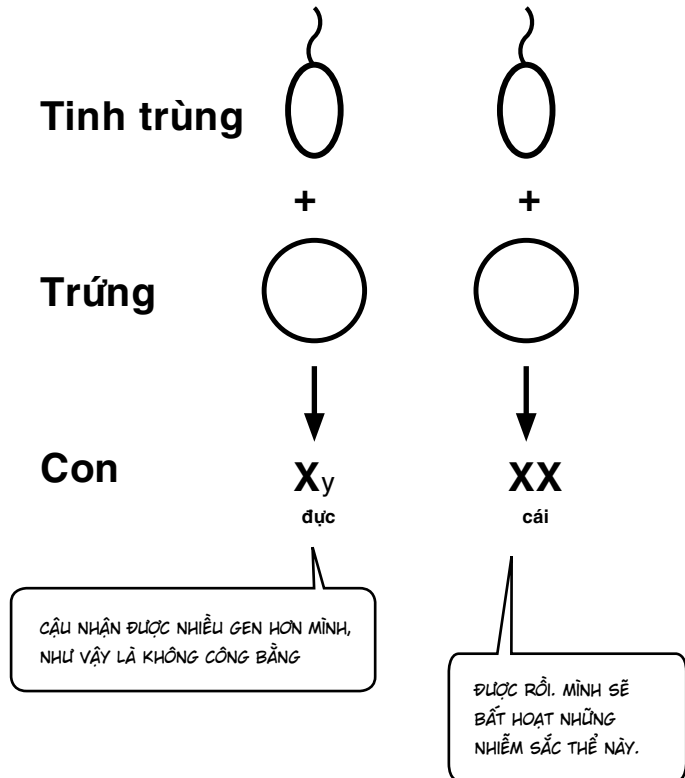
Một số cách điều hòa không thể được lí giải chỉ bằng các yếu tố phiên mã, cho thấy tế bào phải sử dụng cơ chế bổ sung để kiểm soát các gen cụ thể. Một ví dụ như trên được gọi là **dấu ấn gen***. Các nhiễm sắc thể đi theo từng cặp, mỗi tế bào lại chứa hai bản sao của một gen. Hầu hết các gen được phiên mã đồng thời từ cả hai bản sao đó. Tuy nhiên, một số gen với hàng trăm dấu ấn sẽ được phiên mã từ nhiễm sắc thể của mẹ và các gen khác sẽ được phiên mã từ nhiễm sắc thể của bố.

Những yếu tố phiên mã có thể liên kết với các nhiễm sắc thể. Ngoài yếu tố phiên mã, phải còn một yếu tố khác liên quan đến việc điều hòa các gen được in dấu.



Trong một số tế bào, một nhiễm sắc thể hoàn chỉnh ngừng hoạt động hoàn toàn, điển hình là ở động vật có vú (dù vẫn có những trường hợp ngoại lệ). Con cái sẽ nhận hai bản sao của nhiễm sắc thể X - một từ bố và một từ mẹ, trong khi con đực lại nhận một bản sao nhiễm sắc thể X từ mẹ và một nhiễm sắc thể Y nhỏ hơn từ bố.

Nhiễm sắc thể X chứa nhiều gen hơn nhiễm sắc thể Y, nên tế bào XX có những bản sao của một số gen mà tế bào XY không có. Để tái cân bằng sự chênh lệch này, một bản sao của nhiễm sắc thể X sẽ được kết tụ và bất hoạt trong mọi tế bào XX.



Nhà di truyền học người Anh **Mary Lyon** (1925-2014) đã khám phá ra rằng, không như gen được in dấu, sự bất hoạt nhiễm sắc thể X là ngẫu nhiên: mỗi tế bào sẽ bất hoạt những bản sao khác nhau.

Dẫn chứng rõ ràng nhất của sự ngẫu nhiên được tìm thấy trong mèo tam thể. Mèo cái (mèo tam thể đực mang nhiễm sắc thể giới tính là XXY) có thể được di truyền hai bản sao khác nhau của gen quy định màu lông (được đặt trên nhiễm sắc thể X): một là màu đen và một là màu cam.

Sự bất hoạt ngẫu nhiên của các nhiễm sắc thể mang gen lông cam có thể ảnh hưởng tới gen lông đen (và ngược lại), dẫn đến hiện tượng thể khảm: bộ lông với ba vùng màu riêng biệt.

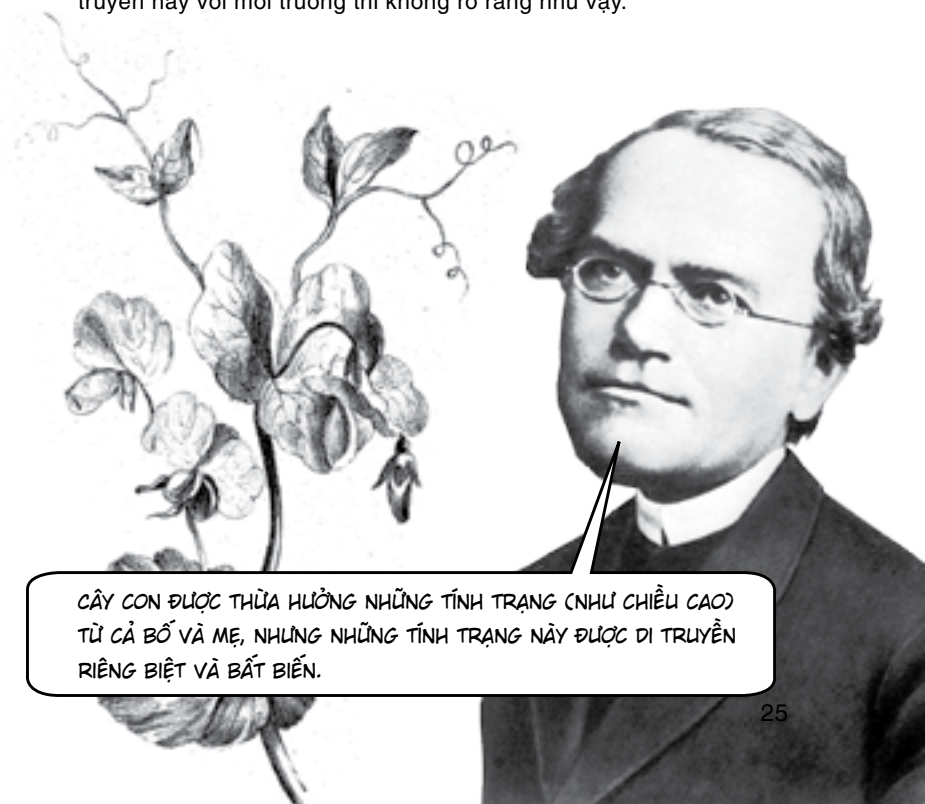
Cũng như dấu in gen, nhiễm sắc thể bất hoạt X không thể được giải thích chỉ bằng các yếu tố phiên mã.



Bẩm sinh và nuôi dưỡng

Các đặc điểm cá nhân của chúng ta được gọi là **kiểu hình***. Kiểu hình được hình thành bởi sự kết hợp giữa bẩm sinh (gen) và nuôi dưỡng (môi trường sống, trải nghiệm và các yếu tố phi di truyền khác). Ý tưởng này không hề mới. Thực tế, ý tưởng này xuất hiện trước cả định luật di truyền của **Gregor Mendel** (1822-1884) từ nhiều thế kỷ.

Mendel quan sát các kiểu hình như chiều cao và màu hoa di truyền qua vài thế hệ của đậu Hà Lan. Công trình này kết hợp với phát hiện về tái tổ hợp giảm phân sau này đã giải thích nguyên nhân hình thành ngoại hình và tính cách của con người - tại sao ta giống bố mẹ, dù không hoàn toàn. Tuy nhiên, cách tương tác của những nhân tố di truyền này với môi trường thì không rõ ràng như vậy.



Những nghiên cứu về cặp song sinh

Gen không phải là tất cả, còn rất nhiều điều để xem xét: các cặp song sinh cùng trứng có cùng trình tự ADN, nhưng họ lại có tính cách, sở thích và tiền sử sức khỏe khác nhau.

Các nhà di truyền học đã nghiên cứu rất nhiều về bẩm sinh và nuôi dưỡng nhờ nghiên cứu các cặp sinh đôi cùng trứng, trong đó những đứa trẻ được nuôi dưỡng tại các gia đình khác nhau. Ví dụ: đặc trưng khuôn mặt ở các cặp sinh đôi là tương tự nhau vì chúng do gen quy định; các đặc điểm khác như tính cách thì chịu ảnh hưởng từ môi trường sống và kinh nghiệm sống nhiều hơn.

Chia cách các cặp sinh đôi cùng trứng là một việc rất hiếm xảy ra, nên hầu hết nghiên cứu về di truyền* thay thế sẽ so sánh các đặc điểm ở các cặp sinh cùng trứng và sinh đôi khác trứng. Sinh đôi cùng trứng sẽ có môi trường và bộ gen giống nhau; sinh đôi khác trứng có cùng môi trường nhưng ADN khác nhau.



Nghiên cứu về sinh đôi đã cho ta biết rất nhiều điều về những tính trạng phức tạp chịu ảnh hưởng của cả yếu tố di truyền và môi trường. Ví dụ: khoảng 2.4% trong tổng số bé trai bị mắc bệnh rối loạn phổ tự kỷ. Anh trai sinh đôi khác trứng của cậu bé bị chẩn đoán mắc bệnh này sẽ có tỉ lệ mắc cao hơn - khoảng 35%. Với các cặp sinh đôi cùng trứng thì tỉ lệ này còn cao hơn nhiều, khoảng 75%. Giới tính nữ cũng vậy, nhưng tỷ lệ sẽ khác. Rõ ràng rằng bệnh này bắt nguồn từ cả yếu tố di truyền (sinh đôi cùng trứng) lẫn các tác động từ môi trường (sinh đôi khác trứng).

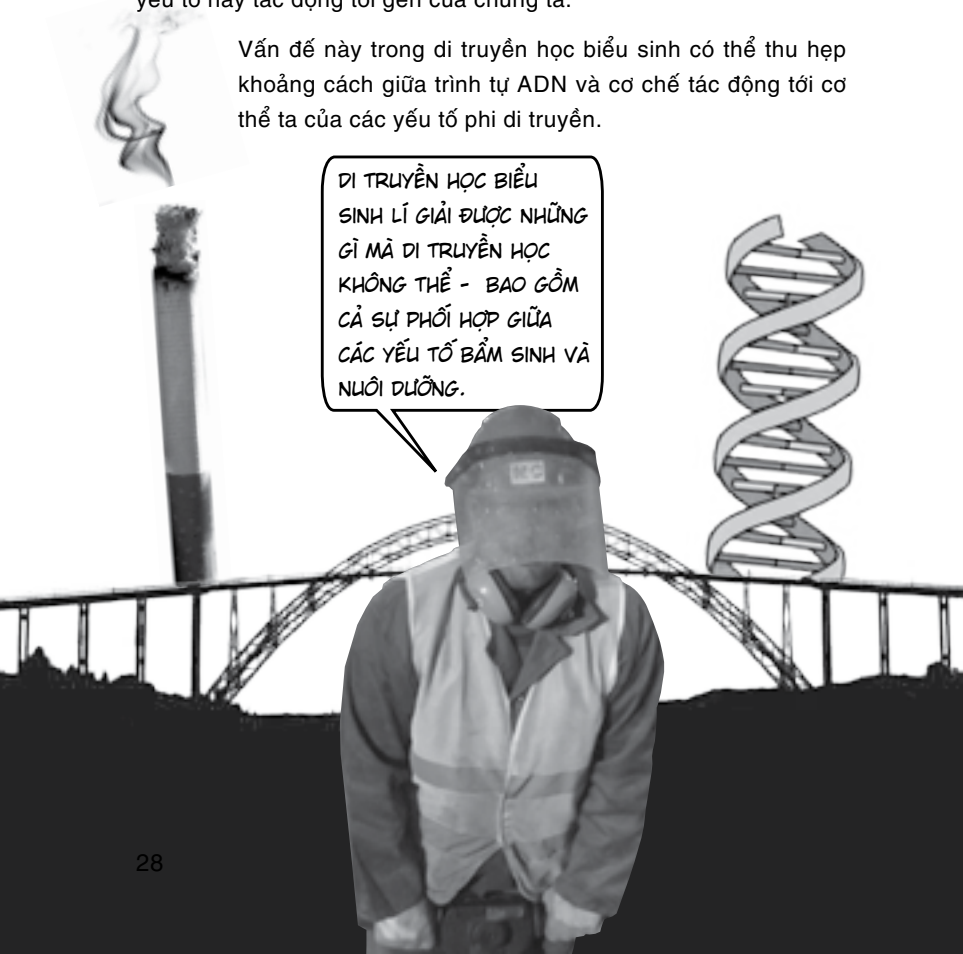
Năm 2015, nhóm nghiên cứu quốc tế do **Peter Visscher** và **Danielle Posthuma** đứng đầu đã công bố những dữ liệu về cặp song sinh thu được trong suốt 50 năm. Họ kết luận rằng, dù có khác biệt giữa các tính trạng, nhưng trung bình là 49% bẩm sinh và 51% nuôi dưỡng.



Vậy chính xác thì “nuôi dưỡng” nghĩa là gì và chúng làm việc ra sao?

Rất nhiều kiến thức về sự tác động qua lại của ADN - môi trường đến từ các nghiên cứu trên các căn bệnh nguy hiểm như ung thư hay bệnh tim, vì nguy cơ mắc bệnh do cả yếu tố di truyền và môi trường. Nghiên cứu chứng minh các yếu tố phi di truyền làm tăng nguy cơ mắc bệnh và khiến bệnh nguy hiểm hơn (khói và chế độ ăn uống không lành mạnh). Nó cũng chỉ rõ các yếu tố có thể bảo vệ cơ thể (như tập thể dục). Tuy nhiên, rất khó tìm ra được cách thức các yếu tố này tác động tới gen của chúng ta.

Vấn đề này trong di truyền học biểu sinh có thể thu hẹp khoảng cách giữa trình tự ADN và cơ chế tác động tới cơ thể ta của các yếu tố phi di truyền.

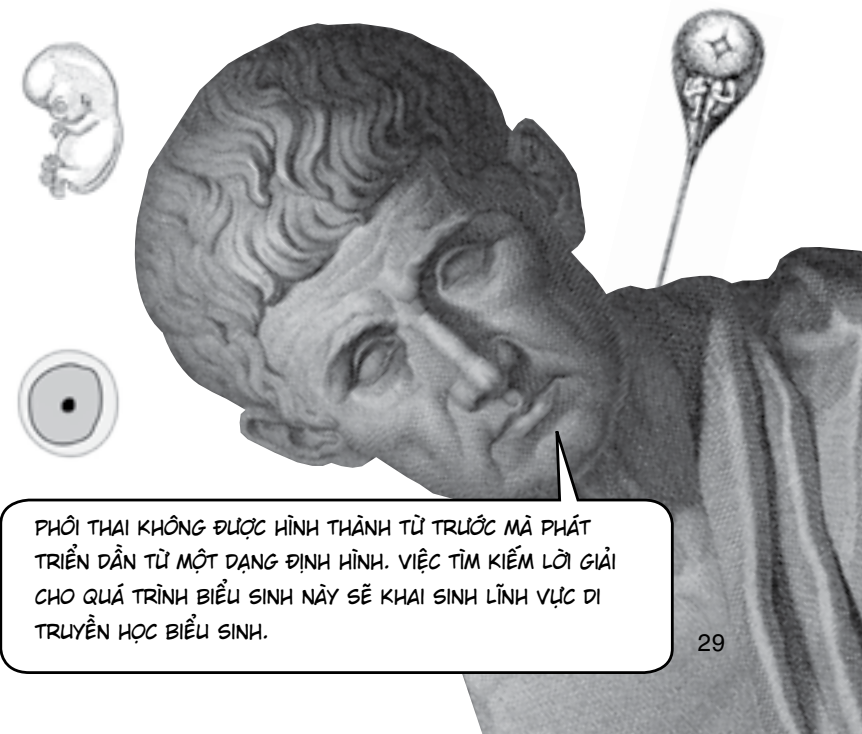


DI TRUYỀN HỌC BIỂU SINH LÍ GIẢI ĐƯỢC NHỮNG GÌ MÀ DI TRUYỀN HỌC KHÔNG THỂ - BAO GỒM CẢ SỰ PHỐI HỢP GIỮA CÁC YẾU TỐ BẨM SINH VÀ NUÔI DƯỠNG.

Lịch sử của di truyền học biểu sinh

Ý niệm ban đầu của di truyền học biểu sinh (đúng hơn là “biểu sinh”) liên quan tới cơ chế phát triển phôi thai. Nhà triết học Hy Lạp **Aristotle** (384-322 trước công nguyên) đã đề xướng **thuyết biểu sinh** - phôi thai hình thành từ một vật vô định hình – để thay thế **thuyết tiên thành** - phôi thai phát triển từ một phiên bản thu nhỏ hoàn hảo của chính nó.

Vào giữa thế kỉ XX, vai trò quan trọng của gen trong việc phát triển phôi thai được nhiều người thừa nhận. Các mô hình biểu sinh được cập nhật theo thời gian đã cho thấy sự tương tác giữa vật chất di truyền, protein với các hóa chất chưa từng được biết đến trong việc thúc đẩy sự phát triển của phôi thai, cũng như sản sinh các tế bào và mô khác nhau trong cơ thể.



PHÔI THAI KHÔNG ĐƯỢC HÌNH THÀNH TỪ TRƯỚC MÀ PHÁT TRIỂN DẪN TỪ MỘT DẠNG ĐỊNH HÌNH. VIỆC TÌM KIẾM LỜI GIẢI CHO QUÁ TRÌNH BIỂU SINH NÀY SẼ KHAI SINH LĨNH VỰC DI TRUYỀN HỌC BIỂU SINH.

Một trong những người khởi xướng của lý thuyết di truyền học biểu sinh hiện đại về sự phát triển của phôi thai là nhà sinh học phát triển người Anh **Conrad Waddington** (1905-1975). Trong một bài báo xuất bản năm 1942, Waddington sáp nhập thuật ngữ “biểu sinh” với “di truyền học” để tạo ra một khái niệm mới: “di truyền học biểu sinh”.



Waddington nhận ra rằng mỗi tế bào phải chứa các đặc điểm di truyền biểu sinh khác nhau (mà ông gọi là “quang cảnh”), và sự biệt hóa tế bào liên quan tới sự thay đổi trong quang cảnh này. Ông ví quá trình biệt hóa tế bào khi phôi thai phát triển như một quả bóng lăn xuống dốc qua các quang cảnh. Một khi đã lăn xuống dốc (biệt hóa thành tế bào da hoặc tế bào gan), nó sẽ rất khó lăn ngược lại (trở về thành tế bào gốc).

Năm 1958, nhà di truyền học người Mỹ **David Nanney** (sinh năm 1925) đã dùng thuật ngữ “di truyền học biểu sinh” theo một cách tương đối khác lạ, liên quan đến các vấn đề của sinh học không thể giải thích được chỉ bằng di truyền học. Bài viết của ông gây ra nhiều tranh cãi về định nghĩa chuẩn xác của cụm từ “di truyền học biểu sinh” trong suốt nhiều thập kỷ qua, và kéo dài đến tận ngày nay.



Ý tưởng về “tính liên tục trong suốt quá trình phân bào” chỉ việc các tế bào trưởng thành trải qua nguyên phân để tạo ra hai tế bào cùng loại (tế bào gan chỉ tạo ra tế bào gan). Hai tế bào mới có quang cảnh biểu sinh và kiểu hình giống tế bào ban đầu. Kiểu hình này có thể lí giải bản chất một chiều của quá trình biệt hóa tế bào: nếu quang cảnh biểu sinh không thay đổi khi một tế bào trưởng thành phân chia, thì tế bào không thể biệt hóa.

Hầu hết tranh cãi về định nghĩa của cụm từ di truyền học biểu sinh đều quan tâm liệu tính ổn định của quang cảnh biểu sinh trong suốt quá trình nguyên phân có quan trọng trong mô tả hay không. Kiểu hình này còn được gọi là “di truyền nguyên phân”, vì cả hai tế bào được tạo ra từ quá trình nguyên phân thừa hưởng gen và quang cảnh biểu sinh của tế bào ban đầu. (Khái niệm này tương tự nhưng không phải kiểu di truyền từ bố mẹ sang con.)

Các định nghĩa hiện đại và được cân nhắc kĩ chỉ ra rằng “di truyền học biểu sinh” chỉ nên tham khảo các yếu tố di truyền giảm phân mà có tác động tới gen. Cuốn sách này sử dụng cách lý giải đơn giản vì vậy sẽ không bàn tới vấn đề khác không cần thiết trong quá trình phân chia tế bào. Và chúng ta vẫn còn phải tranh luận về vấn đề này.



DI TRUYỀN NGUYÊN
PHÂN RẤT QUAN
TRỌNG TRONG VIỆC
DUY TRÌ CÁC QUANG
CẢNH BIỂU SINH.

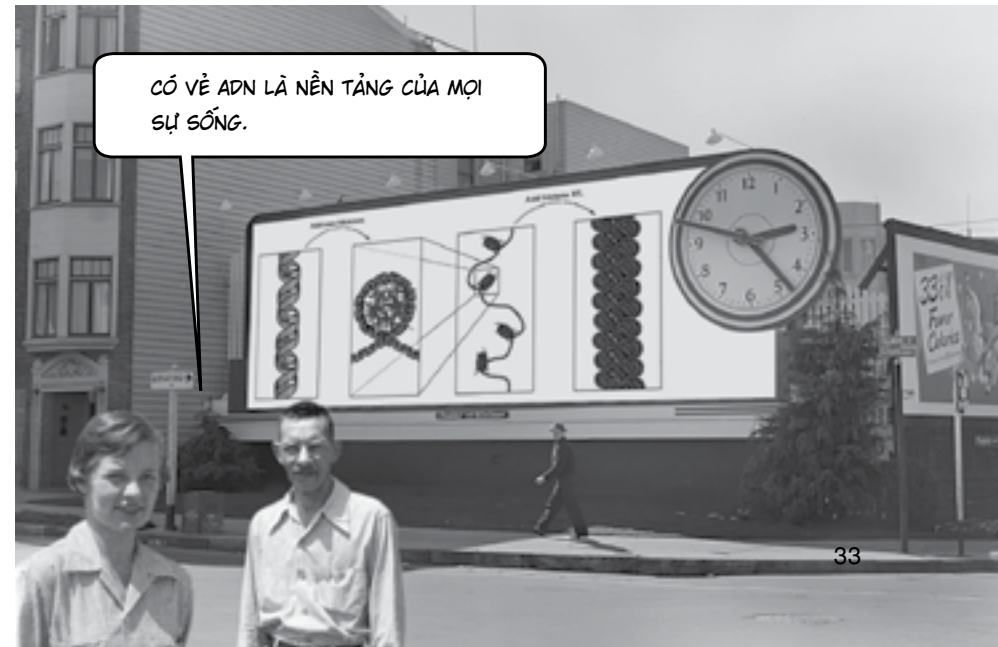


NHỮNG DI TRUYỀN HỌC BIỂU
SINH HIỆN ĐẠI VẪN CẦN BỔ
SUNG RẤT NHIỀU.

Khám phá về biến thể nhiễm sắc

Chúng ta đã bàn về các chất nhiễm sắc chứa cả ADN và protein. Mãi tới giữa thế kỉ XX, mới có nhiều người tin rằng protein là một phần rất quan trọng. Chắc chắn ADN với cấu trúc đơn giản chỉ gồm bốn loại nucleotit không thể tạo ra một sinh vật phức tạp từ đầu được.

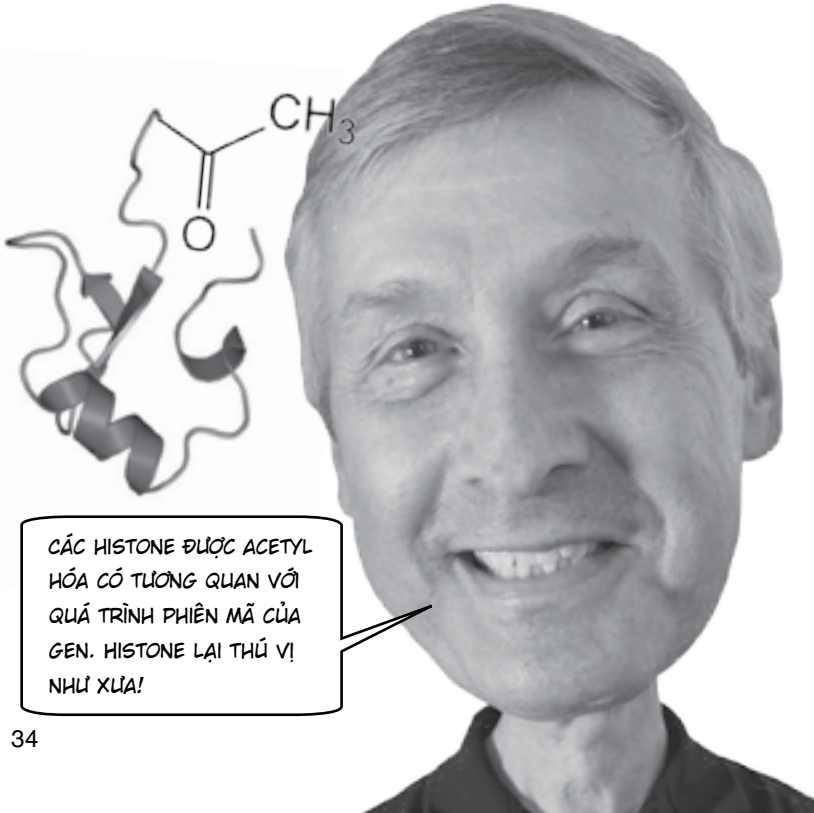
Tuy nhiên, vào những năm 1950, nhà di truyền học người Mỹ **Martha Chase** (1927-2003) và **Alfred Hershey** (1908-1997) đã dùng ADN tinh lọc từ virus để chứng minh những chỉ thị di truyền cho sự sống được mã hóa thành chuỗi ADN. Histone và các protein giá đỡ tạm thời chìm vào quên lãng, vì chúng được xem là vỏ của các vật chất di truyền. Mãi mấy thập kỉ sau đó, cụm từ “histone” mới bắt đầu hấp dẫn trở lại.



CÓ VẼ ADN LÀ NỀN TẢNG CỦA MỌI
SỰ SỐNG.

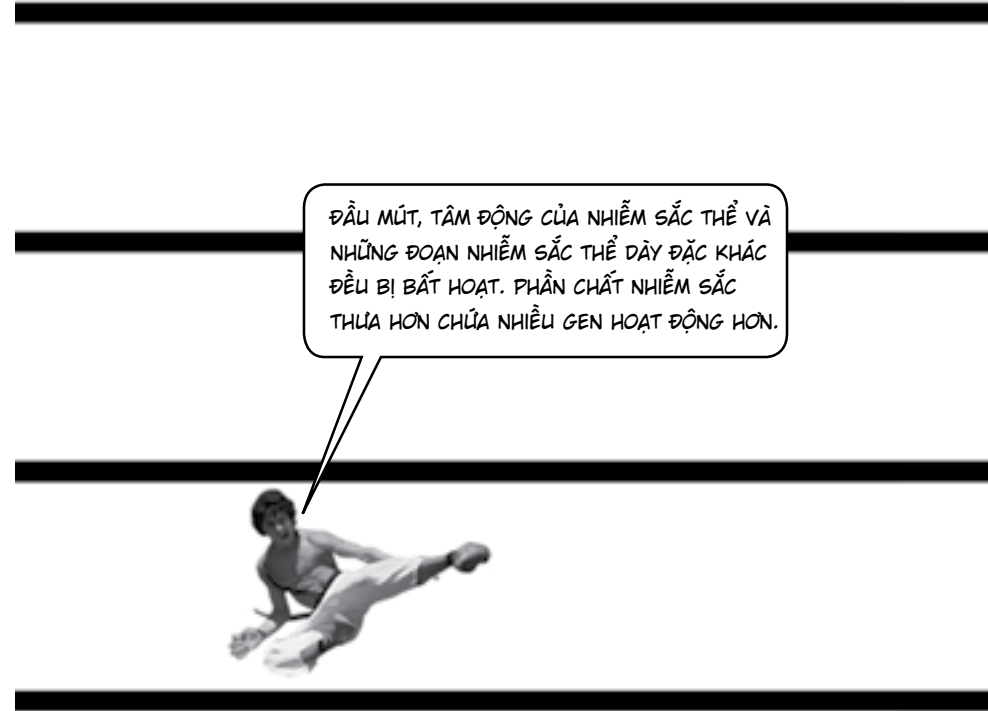
Khoa học hứng thú trở lại với các vấn đề xoay quanh histone vào giữa những năm 1990, khi nhà sinh học phát triển **David Allis** (sinh năm 1951) bắt đầu khám phá sự thay đổi về mặt hóa học liên quan tới quá trình phiên mã gen của protein histone.

Nhóm của Allis nhận thấy một **nhóm acetyl*** được bổ sung vào histone tại một số chỗ của gen. Tại đó, gen được phiên mã tích cực hơn những vùng không có hoặc rất ít các histone được acetyl hóa. Allis và cộng sự tiếp tục tìm ra một số loại biến thể của phân tử histone: một số liên quan đến những phần hoạt động của gen, và những loại còn lại liên quan đến vùng không được phiên mã.



Cấu hình vật lí của chất nhiễm sắc cũng liên quan tới quá trình phiên mã của gen: nhìn chung, “các dải” nhiễm sắc thể mở rộng và sáng màu hơn sẽ chứa nhiều gen hoạt động hơn “các dải” co cụm và tối màu.

Vài phần của bộ gen luôn có mật độ chất nhiễm sắc bất hoạt dày đặc, gồm cả đầu mút và tâm động. Các vùng gen thực hiện những chu trình quan trọng trong mọi tế bào (như sao chép ADN hay chuyển hóa đường thành năng lượng) thì ít đậm đặc hơn. Những vùng khác có độ đậm đặc chất nhiễm sắc khác nhau với các loại tế bào, cho thấy những vùng này điều hoà gen của từng loại tế bào.



Một số nghiên cứu đang tìm hiểu sự thay đổi về mặt hóa học của ADN. Năm 1948, nhà di truyền học người Anh **Rollin Hotchkiss** (1911-2004) đã chỉ ra rằng một số nucleotit của ADN có **nhóm metyl** dính vào. Tuy nhiên, chức năng của **ADN** được **metyl hóa** vẫn chưa được biết đến.

Những nhiễm sắc thể X bất hoạt chứa rất nhiều các nucleotit đã metyl hóa. Vào giữa những năm 1970, nhà di truyền học người Anh **Adrian Bird** (sinh năm 1947) đã chứng minh quá trình metyl hóa của các vùng ADN khác cũng có thể liên quan đến quá trình phiên mã; những chỗ có thể metyl hóa không xuất hiện ngẫu nhiên trên cả bộ gen, mà liên quan tới vị trí của từng gen. Hai khoa học người Mỹ **Mark Tykocinski**, **Edward Max** và nhà khoa học người Bỉ **Benoit de Crombrughe** đã công bố phát hiện tương tự như Adrian Bird vào đầu những năm 1980.



ADN ĐÃ METYL HÓA DƯỜNG NHƯ LIÊN QUAN TỚI QUÁ TRÌNH ĐIỀU HÒA PHIÊN MÃ - NÓ CÓ MỐI TƯƠNG QUAN VỚI VIỆC KHÔNG KÍCH HOẠT QUÁ TRÌNH PHIÊN MÃ.



Biến thể nhiễm sắc là ứng cử viên đầy triển vọng để thu hẹp khoảng cách giữa trình tự của ADN với kiểu hình (những đặc điểm có thể quan sát được) của toàn bộ sinh vật. Tuy nhiên, ta cần xác định mối quan hệ nhân quả giữa chúng.

LIỆU BIẾN THỂ NHIỄM SẮC CÓ KIỂM SOÁT ĐƯỢC QUÁ TRÌNH PHIÊN MÃ GEN?



HAY BIẾN THỂ NHIỄM SẮC ĐƯỢC BỔ SUNG VÀO NHỮNG VÙNG GEN MÀ PHIÊN MÃ ĐƯỢC KÍCH HOẠT HOẶC NẪM YÊN BỞI CÁC CƠ CHẾ KHÁC?



Dễ thấy quá trình phiên mã gen được kiểm soát trực tiếp bởi mật độ chất nhiễm sắc: mật độ chất nhiễm sắc dày đặc sẽ ngăn cản bộ máy phiên mã tiếp cận ADN. Tuy nhiên, vai trò quan trọng của ADN và histone biến thể trong quá trình điều hòa phiên mã thì không được rõ ràng như thế.

Vào đầu những năm 1980, cả **Carol Prives** ở Mỹ và **Walter Doerfler** (sinh năm 1933) - người đứng đầu nhóm nhà khoa học đến từ Đức, Thụy Sĩ và Israel - đã methyl hóa những đoạn ADN của virus và cấy chúng vào tế bào. Cả hai nhóm nhận ra rằng những ADN không được methyl hóa sẽ phiên mã tích cực hơn các AND đã methyl hóa, dù chúng đều có cùng trình tự nucleotit.

Vào những năm 1990, David Allis đã chứng minh protein histone được acetyl hóa sẽ trực tiếp kích hoạt quá trình phiên mã trong một số trường hợp. Những phát hiện này đã đặt nền móng cho các nghiên cứu gần đây. Các bằng chứng khẳng định ADN và các histone biến thể trực tiếp kiểm soát quá trình phiên mã của gen.

ADN VÀ CÁC HISTONE BIẾN THỂ TRỰC TIẾP KIỂM SOÁT QUÁ TRÌNH PHIÊN MÃ CỦA GEN.



ĐÂY LÀ MỘT KHÁM PHÁ THỰC SỰ QUAN TRỌNG.

Kiến thức hiện đại về di truyền học biểu sinh biến thể

Giờ ta đã biết việc sửa đổi ADN và histone cho thấy những lớp thông tin được đặt thêm trên chuỗi ADN. Di truyền học biểu sinh hiện đại nghiên cứu “thông tin” này và:

- Cách thông tin được xác lập, duy trì và sửa đổi;
- Cách tế bào dịch mã thông tin;
- Cơ chế di truyền thông tin ngắn hạn (với các thế hệ tế bào và sinh vật) cũng như dài hạn (trong quá trình tiến hóa của sinh vật);
- Sự biến dạng và rối loạn xảy ra với thông tin khi bị bệnh, và;
- Cách chúng ta đọc và khả năng chỉnh sửa thông tin này để nâng cao sức khỏe.



Nếu trình tự ADN là căn cứ để lý giải cho cách hợp tử tạo ra một sinh vật hoàn chỉnh, thì thông tin di truyền biểu sinh sẽ giống như một văn bản.

Một số phân tử đóng vai trò như “vật đánh dấu” để chỉ rõ những đoạn văn bản cần được đọc cẩn thận, và những phân tử khác đánh dấu phần có thể bị lãng quên. Chúng sẽ giúp ta nhận ra gen nào được phiên mã và dịch mã trong tế bào nào.

Tế bào sử dụng rất nhiều ARN và protein làm “vật đánh dấu” để thiết lập và duy trì các mô thức thông tin, “cục tẩy” để xóa mô thức thông tin khi cần, và “bộ giải mã” chuyển đổi thông tin thành những chỉ dẫn hữu dụng.

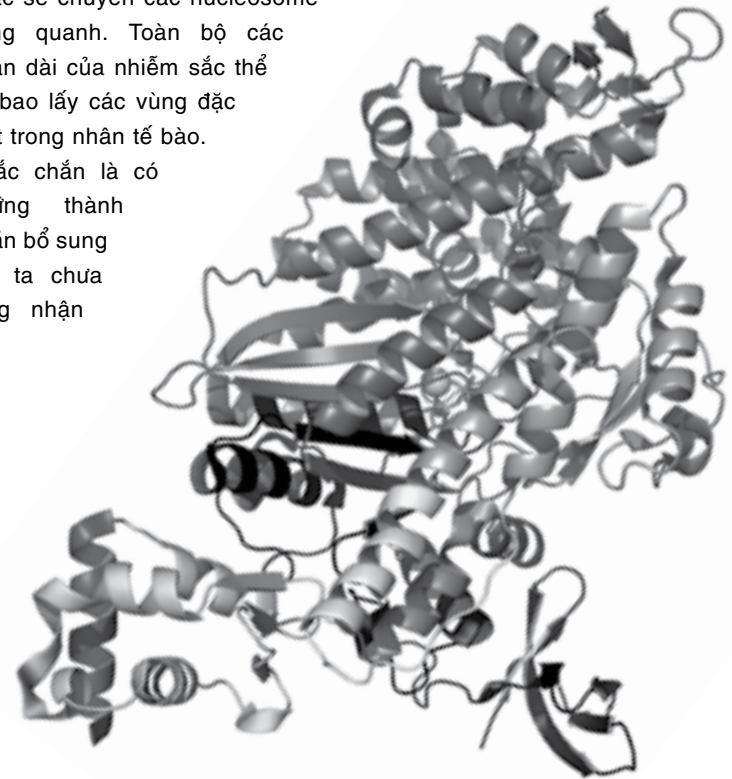


THẾ NÀY THÌ ADN DỄ GIẢI QUYẾT HƠN RỒI.

Có hàng ngàn vật đánh dấu, cục tẩy và bộ giải mã của di truyền biểu sinh, chúng cùng hoạt động và phối hợp cẩn thận trong một hệ thống phức tạp.

Hệ thống quy tắc di truyền biểu sinh gồm các các loại phân tử đa dạng và có kích thước khác nhau. Biến thể di truyền nhỏ nhất chỉ gồm bốn nguyên tử. Mạch ARN để giúp mỗi loại đánh dấu đến đúng vị trí vốn chỉ có 19 nucleotit. Protein bổ sung với nhiều nhiều kích thước khác nhau sẽ xóa bỏ hoặc nhận dạng những biến thể đặc trưng, còn những protein khác sẽ chuyển các nucleosome vòng quanh. Toàn bộ các đoạn dài của nhiễm sắc thể sẽ bao lấy các vùng đặc biệt trong nhân tế bào.

Chắc chắn là có những thành phần bổ sung mà ta chưa từng nhận ra.



Hầu hết tế bào trong cơ thể đều có chuỗi ADN giống nhau, nhưng mỗi loại tế bào lại chứa các mô thức đánh dấu phân tử khác nhau. Một tế bào gan không cần những mô thức của tế bào não. Thay vào đó, chúng chỉ sản sinh các ARN và protein cần cho chức năng biệt hóa.

Một trong những điều thú vị về di truyền học biểu sinh là các dấu ấn trên cùng một chuỗi ADN không bất biến: chúng thay đổi khi tế bào biệt hóa, và phản ứng với các tác nhân bên ngoài. Thậm chí, một số có thể bị truyền từ bố mẹ sang con cái.



TÔI CẦN CÁC MÔ THỨC ĐÁNH DẤU KHÁC NHAU NHẪM TẠO RA MỘT SỐ PROTEIN MỚI ĐỂ GIẢI RƯỢU.

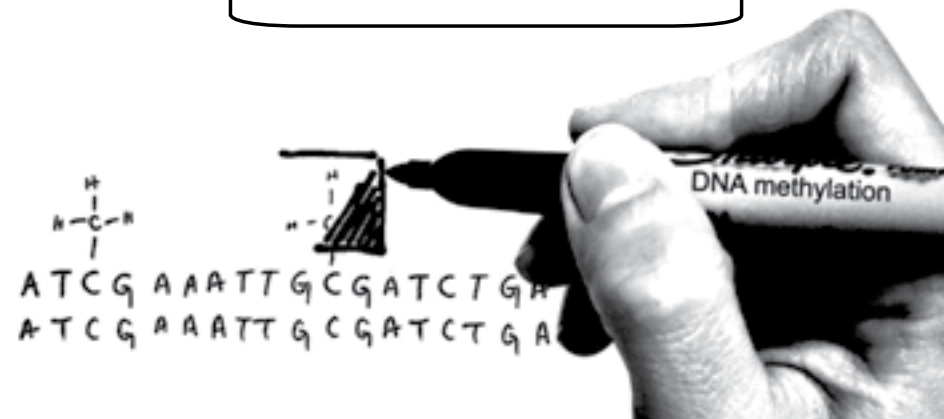
Metyl hóa ADN

Biến thể di truyền biểu sinh nhỏ nhất là nhóm methyl, gồm một nguyên tử cacbon và ba nguyên tử hydro. Gốc này được đính với một số nucleotit C bởi một loại protein đánh dấu thuộc nhóm enzym methyltransferase.

Metyl hóa ở ADN gây ra các gen bất hoạt. Adrian Bird đã khám phá ra rằng các protein giải mã trong nhân tế bào sẽ nhận dạng và gắn với nucleotit C đã methyl hóa (mC). Những protein này sẽ dừng phiên mã gen chứa các ADN được methyl hóa, ngăn các ARN và protein tương ứng được tạo ra.

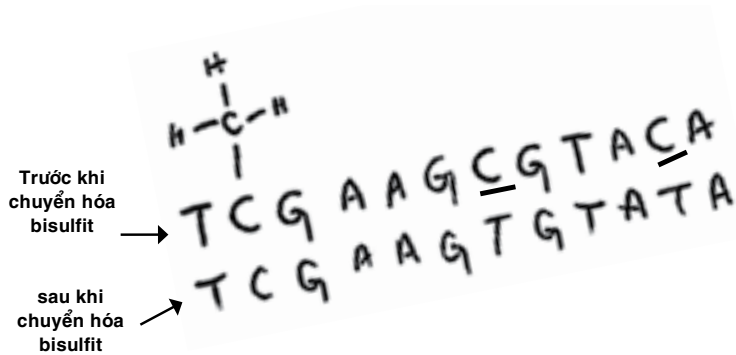
Metyl hóa ADN giống việc bôi xóa hơn là đánh dấu, nhằm nói với tế bào rằng: “chỗ này không có gì đáng xem đâu”.

PROTEIN GIẢI MÃ GẮN VỚI NHÓM METYL SẼ LÀM BẤT HOẠT CÁC GEN CHỨA CÁC MC, VÀ NGĂN QUÁ TRÌNH PHIÊN MÃ.



A T C G A A A T T G C G A T C T G A
A T C G A A A T T G C G A T C T G A

Những năm 1970, khi Adrian Bird và các cộng sự lần đầu tiên phát minh ra cách methyl hóa ADN, phương pháp họ dùng rất đơn giản. Vào thập niên 1990, nhà di truyền học người Úc **Marianne Prommer** và **Susan Clark** đã phát triển một phương pháp có thể phản ánh chính xác những nucleotit C nào đã và chưa được methyl hóa.



NATRI BISULFIT CHUYỂN ĐỔI CÁC NUCLEOTIT C CHƯA METHYL HÓA THÀNH CÁC NUCLEOTIT T, NHƯNG NUCLEOTIT C ĐÃ METHYL HÓA VẪN ĐƯỢC BẢO TOÀN. CHÚNG TA CÓ THỂ NGHIÊN CỨU MÔ THỨC METHYL HÓA NÀY BẰNG CÁCH SO SÁNH TRÌNH TỰ CỦA ADN ĐÃ BISULFIT HÓA VỚI ADN BAN ĐẦU.

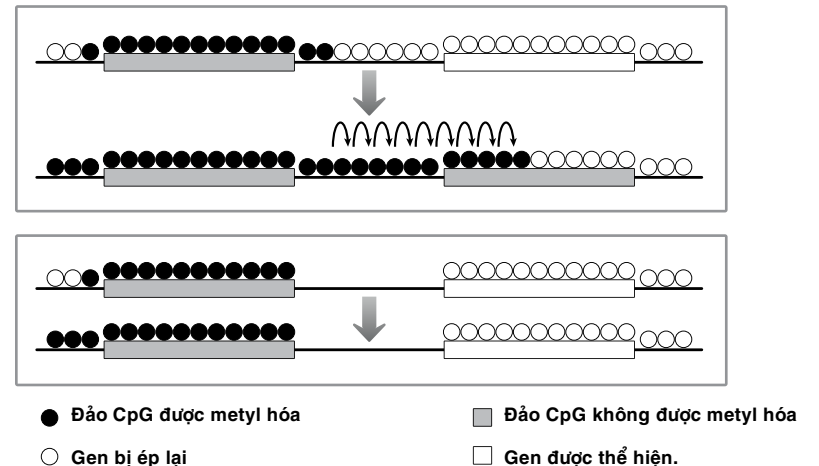
Thí nghiệm sắp xếp bisulfit được các nhà nghiên cứu trên toàn thế giới sử dụng để phân tích các quang cảnh biểu sinh của từng loại tế bào.



Methyl hóa ở ADN không xảy ra ngẫu nhiên, mà tuân theo một số quy tắc và mô thức chung.

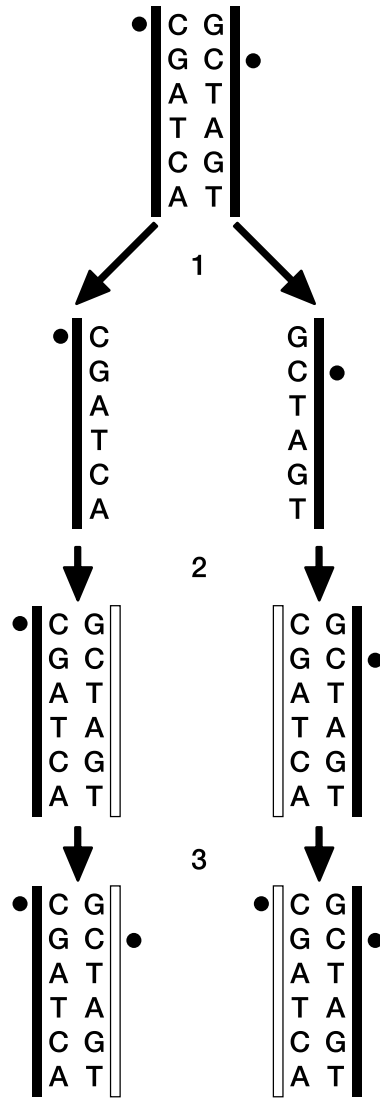
Hầu hết các nucleotit C đã methyl hóa sẽ đứng liền kề các nucleotit G. Nhiều gen hoạt động tập trung thành cụm quanh những vị trí mà quá trình phiên mã bắt đầu. Những cụm đặc trưng này được gọi là đảo CpG*, và hầu hết không được methyl hóa. Ngược lại, những đảo CpG nằm giữa các gen hay trong trình tự ADN lặp lại nhiều lần.

ADN lặp lại nhiều lần là có vấn đề. Nó có thể di chuyển tới một vị trí mới; hay khiến quá trình sao chép ADN có sai sót, gây ra đột biến, tạo nên nguy cơ ung thư và các bệnh khác nữa. Có thể là methyl hóa ở ADN ban đầu phát triển như là cách để loại bỏ những sai sót này, và nhằm đạt được các chức năng hữu ích khác sau này.



Ức chế quá trình phiên mã chỉ xảy ra khi cả hai mạch xoắn kép ADN được methyl hóa trên cùng một đảo CpG. Tuy nhiên, khi ADN được sao chép trong quá trình nguyên phân, mạch mới hình thành bắt cặp với một trong hai mạch gốc, và mạch mới này sẽ không gắn với nhóm methyl.

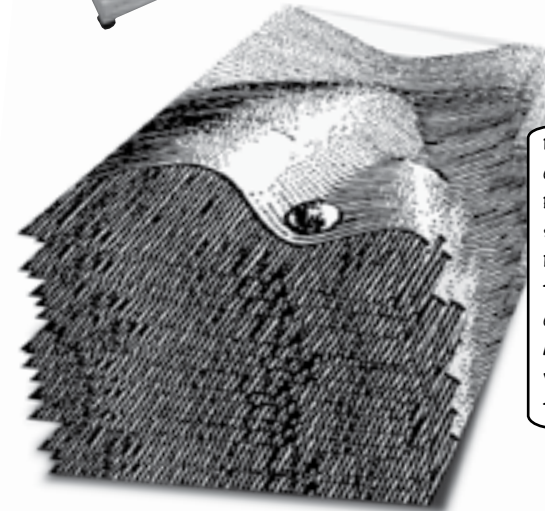
Hầu hết cả hai tế bào được tạo ra do nguyên phân cần giữ nguyên mô thức methyl hóa ADN của tế bào ban đầu. Nói cách khác, quang cảnh biểu sinh cần bất biến để đảm bảo các tế bào mới cùng loại với tế bào ban đầu (xem trang 31, 32). Mô thức methyl hóa ADN tại mỗi mạch ADN gốc phải được sao chép vào mỗi mạch mới hình thành.



Protein có tên là ADN methyltransferase 1 (hay DNMT1) chịu trách nhiệm sao chép mô thức methyl hóa ADN gốc tới các chuỗi ADN hình thành. DNMT1 nhận diện và liên kết với các đảo CpG bị methyl hóa bất đối theo cách riêng. Sau đó, DNMT1 thêm một nhóm methyl vào nucleotit C mở của chuỗi ADN mới, khôi phục mô thức methyl hóa đối xứng của tế bào ban đầu. Quá trình này cực kỳ quan trọng trong việc duy trì quang cảnh biểu sinh của các tế bào trưởng thành, và ngăn chặn sự đảo ngược của quá trình biệt hóa tế bào.



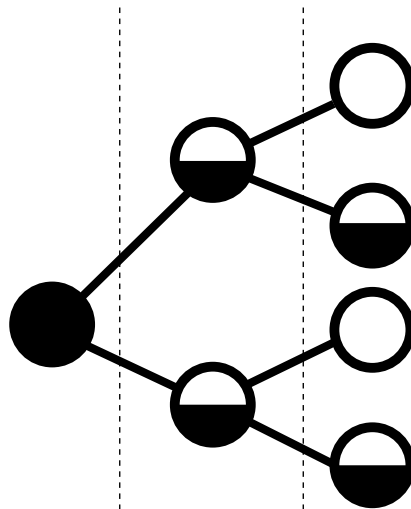
Methyl hóa ADN là ví dụ nổi tiếng nhất về một sự biến đổi biểu sinh di truyền nguyên phân (xem thêm ở trang 31-2). Ngay cả các định nghĩa chặt chẽ nhất về di truyền học biểu sinh cũng đều bao gồm sự methyl hóa ADN!



DNMT1 SAO CHÉP QUANG CẢNH BIỂU SINH CỦA CÁC TẾ BÀO TRƯỞNG THÀNH TRONG SUỐT QUÁ TRÌNH NGUYÊN PHÂN. VIỆC NÀY ĐẢM BẢO CÁC TẾ BÀO GAN TRƯỞNG THÀNH CHỈ TẠO RA CÁC TẾ BÀO GAN MỚI, VÀ QUÁ TRÌNH XẢY RA VỚI CÁC TẾ BÀO DA TRƯỞNG THÀNH CŨNG TƯƠNG TỰ.

Tuy vậy, đôi khi các gen bị methyl hóa phải được kích hoạt lại, ví dụ trong quá trình biệt hóa tế bào. Các quang cảnh biểu sinh thay đổi trong suốt quá trình này, vì các tế bào bắt đầu hoạt hóa các gen cần thiết cho việc thực hiện các chức năng chuyên biệt của tế bào não, gan, máu hay tế bào thận trưởng thành.

Trong hầu hết các tình huống này, mô thức methyl hóa gốc không được sao chép vào các chuỗi ADN mới. Sự giảm dần của mô thức methyl hóa được gọi là sự khử nhóm methyl thụ động. **Sự khử nhóm methyl thụ động** phụ thuộc sự sao chép ADN, nó chỉ được dùng để hoạt hóa lại các gen bất hoạt trong các tế bào được phân chia bởi nguyên phân.



Mỗi tế bào chứa một chuỗi ADN bị methyl hóa và một chuỗi không bị methyl hóa.

2 tế bào chứa 1 chuỗi ADN bị methyl hóa, 1 chuỗi không bị methyl hóa và 2 tế bào chứa 2 chuỗi ADN không bị methyl hóa.

Đôi khi sự methyl hóa cần được đảo chiều nhanh chóng, như giai đoạn đầu của thai kỳ (khi quá trình biệt hóa tế bào diễn ra rất nhanh). Các tế bào trưởng thành hiện chưa phân chia đôi khi cũng cần được hoạt hóa gen đột ngột (nhằm chống lại hóa chất, thay đổi nhiệt độ hoặc các tác nhân kích thích khác). Sự khử nhóm methyl thụ động trong quá trình phân bào không phù hợp với các trường hợp này, mà cần một quá trình chủ động, riêng biệt.

Trong **sự khử nhóm methyl chủ động**, các nhóm methyl cần loại bỏ được gắn với các nguyên tử oxy. Các loại protein “tẩy” - có tên là Tet - liên kết đặc biệt với các nhóm methyl này và cắt chúng khỏi ADN.

CÁC PROTEIN TẨY QUAN TRỌNG KHÔNG KÉM CÁC PROTEIN ĐÁNH DẤU: CHÚNG CHO PHÉP CÁC TẾ BÀO THAY ĐỔI MÔ THỨC HOẠT HÓA GEN TRONG QUÁ TRÌNH BIỆT HÓA VÀ THAY ĐỔI THEO HOÀN CẢNH.



Trong những năm 1990, một nhóm nhà khoa học Mỹ, dẫn đầu bởi nhà sinh vật học người Đức Rudolf Jaenisch (sinh năm 1942), đã chứng minh tầm quan trọng của sự methyl hóa ADN qua những con chuột biến đổi gen. Chúng thiếu protein methyltransferase ADN nên đã chết ngay khi còn là các phôi thai.

Nhiều nhóm nghiên cứu khác tìm ra rằng sự lộn xộn trong các tế bào ung thư ở con người có chứa những thay đổi lớn trong sự methyl hóa ADN và mô thức hoạt hóa gen (xem trang 136). Các protein methyltransferase ADN đột biến cũng đã được tìm thấy trong một số loại tế bào ung thư.

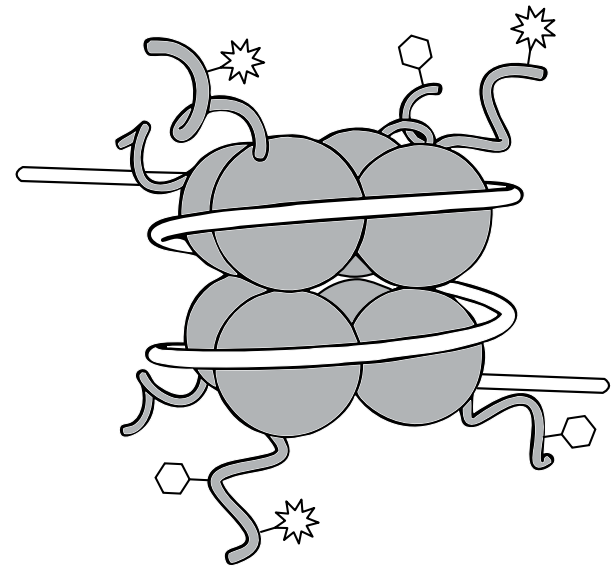
Những nghiên cứu này cho rằng các mô thức methyl hóa ADN bình thường là cần thiết với tế bào bình thường và chức năng của cơ thể sinh vật. Tuy nhiên, sự methyl hóa ADN không hoạt động đơn lẻ; các hình thức biến đổi biểu sinh khác cũng giúp kiểm soát quá trình hoạt hóa gen.



Các biến đổi ở phân tử Histone

Giống như ADN, protein histone có thể gắn với các nhóm methyl, cũng như rất nhiều phân tử có chức năng riêng biệt khác. Hầu hết sự biến đổi được thêm vào “đuôi” của histone - những đoạn protein vươn ra khỏi lõi của nucleosome. Các mô thức biến đổi histone thay đổi thường xuyên và nhanh hơn các mô thức methyl hóa ADN. Đường như chúng liên quan đến các thay đổi ngắn hạn trong mô thức hoạt hóa gen, thay vì các thay đổi dài hạn do sự methyl hóa ADN.

Tương tự các protein liên kết riêng biệt với ADN đã methyl hóa để kết thúc phiên mã gen, cũng có các protein giải mã riêng biệt cho mỗi loại biến đổi tại phân tử histone và điều chỉnh hoạt động của các gen ở gần.



Vì sự methyl hóa ADN tác động đến các nucleotit C riêng biệt, nên việc xác định vị trí chính xác của mỗi nhóm methyl tương đối dễ dàng. Mặt khác, mỗi nucleosome gồm khoảng 150 nucleotit và chuỗi liên kết 80 nucleotit.

Phương pháp gián tiếp **ChIP-Seg*** ("Chromatin Immunoprecipitation Sequencing"- tạm dịch là "Giải trình tự miễn dịch chất nhiễm sắc") được dùng để xác định từng loại biến đổi ở histone gắn vào phần nào của hệ gen - bước đầu tiên để hiểu về tác động của các histone biến đổi này.

ChIP-Seg tách riêng các biến đổi cụ thể ở phân tử histone, và sắp xếp trình tự các ADN liên quan để xác định vị trí của từng histone biến đổi trong bộ gen.

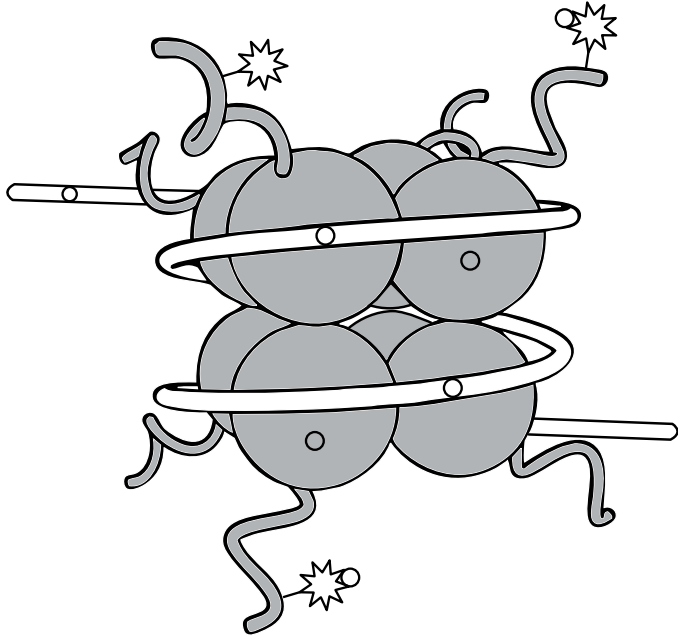
NHỮNG PROTEIN HÌNH CHỮ Y CHAY KHÁNG THỂ CÓ THỂ LIÊN KẾT RIÊNG VỚI MỘT LOẠI BIẾN ĐỔI Ở HISTONE, VÀ TÁCH CHẤT NHIỄM SẮC BIẾN DỊ KHỎI PHẦN CÒN LẠI CỦA BỘ GEN ĐỂ PHÂN TÍCH.

Sự methyl hóa ADN luôn gắn với sự bất hoạt gen. Ngược lại, methyl hóa histone có thể bất hoạt hoặc hoạt hóa các gen, tùy thuộc loại amino axit ở đuôi histone bị methyl hóa, cũng như số nhóm methyl đính vào một amino axit là một, hai hay ba. Mỗi dạng thu hút và liên kết với các protein giải mã khác nhau.

Mỗi loại methyl hóa histone xác định từng phần của bộ gen. Một số loại xác định những phần hoạt hóa của bộ gen, số khác lại xác định những vùng bất hoạt. Các dạng khác đánh dấu ADN bị hỏng và đang được sửa chữa, hoặc các đoạn ADN hỗ trợ việc kiểm soát các gen ở gần và ở xa.

CÁC VÙNG HOẠT HÓA, BẤT HOẠT HOẶC ĐANG TRẢI QUÁ TRÌNH SỬA CHỮA ADN CỦA BỘ GEN ĐƯỢC ĐÁNH DẤU BẰNG CÁC MÔ THỨC METHYL HÓA HISTONE ĐẶC BIỆT.

Các phân tử khác cũng có thể gắn vào đuôi của histone. Acetyl và phosphat là hai trong số các nhóm nhỏ nhất có cùng kích cỡ với nhóm methyl. **Acetyl hóa histone** là sự biến đổi phân tử histone đầu tiên được phát hiện, bởi David Allis (xem trang 34). Nó luôn gắn với sự hoạt hóa gen. Protein kích hoạt phiên mã không chỉ liên kết với các amino axit đã acetyl hóa, mà các nhóm acetyl còn có tác động trực tiếp hơn: điện tích âm của chúng làm suy yếu sức hút giữa ADN tích điện âm và các histone tích điện dương. Điều này nới lỏng cấu trúc của nucleosome, giúp ADN dễ phiên mã hơn. Một loại biến đổi khác là **phosphoryl hóa histone**, tuy chưa được hiểu rõ nhưng cũng liên quan đến sự sửa chữa ADN và kích hoạt phiên mã.



Nhiều loại biến đổi khác ở histone được phát hiện gần đây, trong đó có một loại lớn hơn liên quan tới phân tử ADP-ribose. ADP-ribosyl hóa histone dường như tương tự acetyl hóa là phá vỡ cấu trúc vật lý của nucleosome để ADN dễ phiên mã hơn. Một số protein lớn hơn cũng có thể gắn trực tiếp vào đuôi của histone. Protein SUMO và protein ubiquitin dường như liên quan đến cả sự bất hoạt và hoạt hóa gen, tùy thuộc vị trí kết hợp của chúng với đuôi của histone.

Các nhà khoa học vẫn đang nhận dạng, rồi tìm hiểu về các loại biến đổi ở phân tử histone được phát hiện. Đây là một lĩnh vực nghiên cứu rất sôi nổi. Danh sách các biến đổi đã biết, những vai trò đã khám phá và tiềm năng của chúng tăng lên mỗi năm!



Biến đổi phân tử histone mạnh nhất liên quan tới việc trao đổi một histone bình thường cho một protein biến thể có các đặc tính chuyên biệt. Một số **biến thể histone*** khiến nucleosome bền vững hơn, ngăn cản quá trình phiên mã; số khác có tác dụng ngược lại. Một số chứa amino axit biến đổi mà các loại histone bình thường không có; số khác được cho là liên quan tới việc sửa chữa ADN bị hỏng.



Trong tế bào tinh trùng, histone được loại bỏ hoàn toàn khỏi hầu hết bộ gen và thay bằng các protein protamine. Chúng nhỏ hơn histone và có thể đóng gói ADN vào một kết cấu bất hoạt cực kỳ nhỏ – để chứa trong tế bào nhỏ như tinh trùng. Sự thay thế này cũng giúp hợp tử biết nhiễm sắc thể nào đến từ tinh trùng và nhiễm sắc thể nào đến từ trứng, điều rất quan trọng để phôi phát triển đúng cách.

Không như sự methyl hóa ADN, từ lâu người ta cho rằng các mô thức biến đổi của histone không được sao chép trực tiếp vào các nhiễm sắc thể mới tạo thành trong quá trình nguyên phân. Kết quả là các biến đổi này thường bị loại khỏi những định nghĩa bảo thủ về biểu sinh, vì chúng yêu cầu các đặc điểm biểu sinh phải duy trì trong suốt quá trình nguyên phân.


Tuy nhiên, nghiên cứu năm 2014 của nhà sinh học phát triển người Mỹ **Susan Strome** đã chứng minh rằng: trong quá trình sao chép ADN, một số histone biến đổi của chuỗi ADN gốc được truyền đến chuỗi mới. Sau đó, các mô thức biến đổi trải rộng tới các nucleosome mới và tạo thành trên cả hai chuỗi.

HIỆN CUỘC TRANH LUẬN VỀ DẤU HIỆU CỦA SỰ METHYL HÓA CÓ THỂ TRUYỀN QUA CÁC QUÁ TRÌNH PHÂN BÀO HAY KHÔNG VẪN ĐANG DIỄN RA. CHÚNG TÔI ĐÃ CHỨNG MINH RẰNG NÓ CÓ THỂ.



Nhiều nhà nghiên cứu vẫn đang nghiên cứu về chức năng của từng loại biến đổi ở histone. Nhưng dù mô tả được từng loại biến đổi, bức tranh vẫn chưa hoàn chỉnh; họ cần hiểu mối tổ hợp khả dĩ của các biến đổi này hoạt động ra sao.

Người ta cũng phát hiện ra một số ảnh hưởng phụ thuộc vào hoàn cảnh. Một số loại metyl hóa histone chỉ hoạt hóa những gen gần vùng chứa chất nhiễm sắc có các histone đã acetyl hóa. Kiểu tương tác này kiểm soát sự phiên mã gen cực kỳ chính xác và chặt chẽ. Tuy nhiên, những điều ta biết về ảnh hưởng của histone chưa nhiều.




ẢNH HƯỞNG CỦA HISTONE TỚI DI TRUYỀN PHỨC TẠP HƠN SỰ METYL HÓA ADN NHIỀU. NÓ CHỨA NHIỀU LOẠI BIẾN ĐỔI CÙNG CÁC TỔ HỢP BIẾN ĐỔI, SINH RA CÁC CHỨC NĂNG RIÊNG BIỆT.

Tái cấu trúc chất nhiễm sắc

Các nucleosome không cố định - chúng có thể trượt dọc theo ADN. Sự tháo gỡ, lắp ráp và di chuyển được điều phối cẩn thận của nucleosome là những yếu tố quan trọng của điều hòa biểu sinh.

Những protein điều phối quá trình tái cấu trúc chất nhiễm sắc được phát hiện trong các tế bào nấm men, nơi chúng được cho là có những vai trò rất chuyên biệt. Ví dụ: chất tái cấu trúc SWI/SNF (tế bào người cũng có phiên bản của những chất này) được đặt tên cho “Mating Type Switch/Sucrose Non-Fermenting” (tạm dịch: “chuyển đổi loại liên kết/không lên men saccarozo”) vì vai trò lên men đặc hiệu! Nhưng kể từ đó, protein tái cấu trúc chất nhiễm sắc lại được nhận dạng trong nhiều quá trình thiết yếu ở người và các sinh vật phức tạp khác, như sao chép ADN và phát triển phôi.



NHỮNG PROTEIN TÁI CẤU TRÚC CHẤT NHIỄM SẮC GIÚP SAO CHÉP ADN, KIỂM SOÁT PHIÊN MÃ GEN VÀ CÁC QUÁ TRÌNH KHÁC TRONG TẾ BÀO NẤM MEN VÀ TẾ BÀO NGƯỜI.

Các protein tái cấu trúc chất nhiễm sắc giúp điều chỉnh khoảng cách giữa các nucleosome. Các nucleosome đến gần nhau hơn để tạo ra các liên kết chắc chắn hơn giữa các protein histone. Các liên kết này kết tụ chất nhiễm sắc ở một kết cấu rất nhỏ. Việc để chúng cách xa nhau có tác dụng ngược lại, giúp chất nhiễm sắc tạo thành cấu hình dễ tiếp cận và hoạt động hơn.

Chẳng hạn, một cấu hình dễ tiếp cận sẽ tiện cho các protein sao chép, phiên mã hoặc sửa chữa ADN mà không bị các histone can thiệp. Trong trường hợp này, các nucleosome có thể bị loại bỏ hoàn toàn. Việc phá vỡ lực hút giữa các histone tích điện dương và ADN tích điện âm đòi hỏi rất nhiều năng lượng.

CHẾT DỜ, ĐOẠN NÀY HỒNG RỒI. CHẮC PHẢI DÀN CHỖ HISTONE NÀY RA TRƯỚC THÌ MỚI SỬA CHỮA ĐƯỢC ADN BỊ HỒNG.



Các protein tái cấu trúc chất nhiễm sắc giúp hợp nhất các biến thể histone có đặc tính chuyên biệt (như sửa chữa ADN) thành các nucleosome (xem trang 56). Sự thay thế này đòi hỏi các nucleosome phải bị tháo gỡ rồi lắp ráp lại.

Nucleosome chỉ chứa các histone bình thường đôi khi cũng bị tháo rời và xây dựng lại bằng hỗn hợp histone biến đổi mới. Quá trình này có thể dùng làm đường tắt khi các mô thức cần thay đổi nhanh chóng hơn bình thường - ví dụ, trong quá trình biệt hóa tế bào hoặc chống lại những thay đổi đột ngột của môi trường.

HÃY LOẠI BỎ TẤT CẢ CÁC KIỂU BIẾN ĐỔI HISTONE NÀY VÀ THÊM VÀO CÁC LOẠI KHÁC.

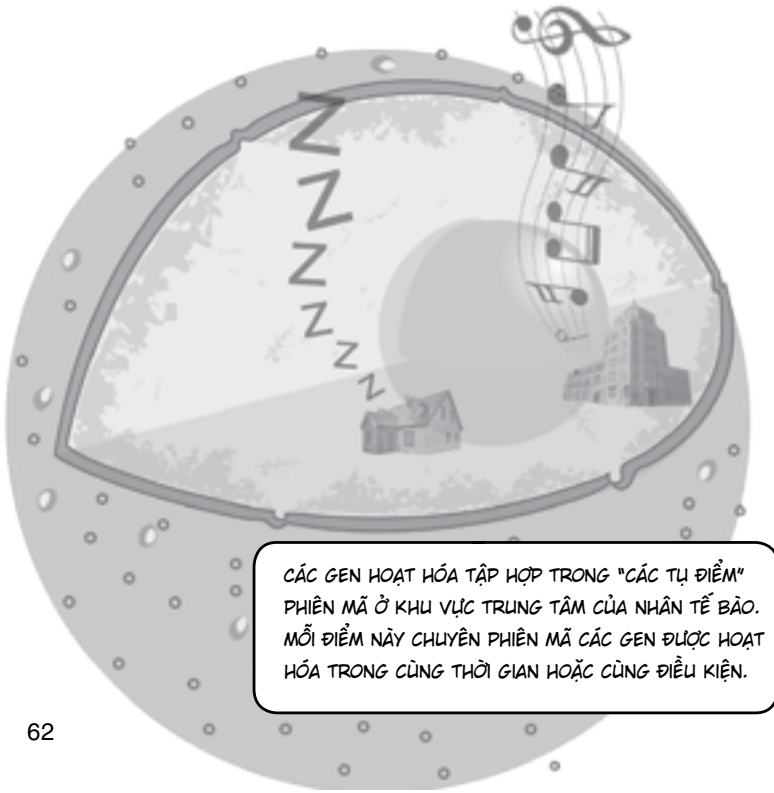
CHỜ ĐÃ, THAY THẾ TOÀN BỘ PROTEIN HISTONE SẼ NHANH HƠN.



Vị trí nhân tế bào

Mỗi nhân tế bào có nhiều khu chức năng chuyên biệt. Ví dụ, những vùng chất nhiễm sắc hoạt hóa chứa các dấu hiệu biểu sinh giúp thúc đẩy phiên mã gen thì tập hợp như khu trung tâm một thành phố; những vùng chất nhiễm sắc bất hoạt thì ở xa, như các khu ngoại ô yên tĩnh riêng biệt.

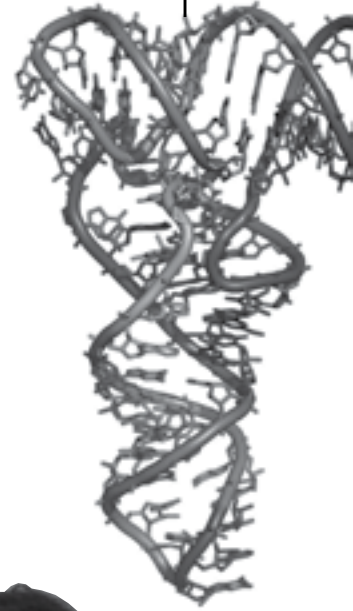
Mỗi loại tế bào trưởng thành có một mô thức vị trí gen trong nhân riêng biệt, phản ánh quang cảnh biểu sinh và mô thức hoạt hóa gen độc nhất của nó. Nghĩa là các gen của tế bào gan sẽ có vị trí trong nhân tế bào khác với vị trí các gen ấy của tế bào não.



ARN

Không phải tất cả các chuỗi ARN sao chép từ ADN mẫu trong quá trình phiên mã đều được dịch mã thành protein. Một số ARN có chức năng riêng biệt, như điều hòa biểu sinh trong quá trình hoạt hóa gen.

Các chuỗi ARN với độ dài bất kỳ có thể kết hợp với ADN hoặc chuỗi ARN chứa các mạch bổ sung rất ngắn khác. Những chuỗi ARN dài hơn cũng có thể liên kết với các đoạn mạch bổ sung của chính mình, cho phép chúng gấp lại như origami để thành các hình dạng 3D với tên gọi "cấu trúc bậc hai". Một số protein nhất định có thể nhận ra những "cấu trúc bậc hai" này. Các phân tử ARN sử dụng ghép đôi bổ sung và cấu trúc bậc hai để thực hiện từng loại phần xác định của bộ gen.



GẤP ARN THÀNH MỘT VÒNG LẶP, ĐẢM BẢO CÁC CẶP NUCLEOTIT BỔ SUNG LẦN NHAU DỌC THEO THÂN. VẬY LÀ XONG MỘT CẤU TRÚC BẬC HAI ĐẸP MẮT!



Các phân tử ARN có thể điều phối điều hòa biểu sinh dài và phức tạp nhất có cái tên rất trừu tượng là **các ARN** dài không mã hóa protein, hoặc **lncARN***.

Các lncARN dài ít nhất 200 nucleotit và có nhiều chức năng khác nhau trong nhân tế bào. Một trong số đó là chỉ ra điểm cần gắn từng loại biến đổi biểu sinh với chất nhuộm sắc.

Một đầu của chuỗi lncARN liên kết với một chuỗi ADN bổ sung. Các loại protein đánh dấu và “tẩy” có thể liên kết với các cấu trúc bậc hai hình thành ở đầu kia của chuỗi lncARN, rồi sửa đổi và tái cấu trúc chất nhuộm sắc quanh đó.



Một số ARN ngừng phiên mã do sự mất ổn định các trình tự ADN lặp lại nhiều lần (xem trang 45). Sau khi được phiên mã, các **piARN** (**PIWI-interacting ARN**, tạm dịch: ARN tương tác với protein PIWI) rời nhân tế bào và liên kết với protein PIWI, rồi đưa protein PIWI này trở vào nhân. PiARN dài từ 26 tới 31 nucleotit và liên kết với các mạch bổ sung trong các ARN được phiên mã tích cực từ ADN lặp lại. Việc này nhằm đánh dấu các chuỗi ARN mới cần hủy bỏ. Các protein PIWI đính kèm lõi kéo các ADN đã methyl hóa gần đó để ngăn chặn mọi sự phiên mã tiếp theo.

Các lncARN và piARN có thể liên kết với các mạch ADN tương ứng của chúng trong quá trình phân bào.



Giống IncARN, các ARN điều hòa nhỏ nhất được biết tới có cái tên rất trừu tượng: **microARN (miARN*)**. Sau khi rời nhân tế bào, những chuỗi ARN tiền thân dài hơn bị cắt còn 19 đến 24 nucleotit. Các miARN trưởng thành phát huy tác dụng bằng cách liên kết với các mARN bổ sung, ngăn chúng dịch mã thành protein. Các mạch miARN khớp hoàn toàn với mARN tương ứng sẽ phá hủy chúng, còn miARN không hoàn toàn khớp thì ngăn chặn cơ chế dịch mã. Một miARN riêng lẻ có thể nhắm tới nhiều mARN khác nhau, và sự dịch mã của một mARN riêng lẻ có thể bị chặn đứng bởi nhiều miARN khác nhau.



Năm 1998, hai nhà di truyền học người Mỹ **Craig Mello** (sinh năm 1960) và **Andrew Fire** (sinh năm 1959) đã khám phá ra rằng các ARN bổ sung ngắn có thể bất hoạt mARN. Phát hiện này lập tức có tác dụng: các miARN hiện được sử dụng rộng rãi làm công cụ nghiên cứu. Dùng các miARN khác nhau nhắm tới một mARN riêng lẻ có thể phát hiện vai trò của protein tương ứng trong tế bào. Ví dụ, nếu thêm một miARN khiến tế bào ngừng phân chia, thì protein tương ứng có thể liên quan tới quá trình nguyên phân. Thêm một miARN vào tế bào để ngăn quá trình dịch mã protein dễ dàng hơn việc xóa gen tương ứng nhiều.

Công trình của Mello và Fire giành giải Nobel Sinh lý học và Y khoa năm 2006 - một trong những công trình có khoảng thời gian từ khi phát hiện tới lúc nhận giải ngắn nhất.



Có hàng ngàn lncARN, piARN, miARN, và nhiều hơn nữa vẫn đang được phát hiện mỗi năm. Năm 2013, các nhóm khoa học Đức (do **Nikolaus Rajewsky**, sinh năm 1968, đứng đầu) và Đan Mạch (do **Jørgen Kjems** đứng đầu) độc lập phát hiện các ARN tròn – từng được cho là không có chức năng - cũng có khả năng điều hòa phiên mã, bằng cách dọn sạch các miARN để chúng không thể ngăn cản sự dịch mã protein.

Hầu hết các ARN điều hòa chỉ được sản xuất trong một số loại tế bào ở các giai đoạn phát triển nhất định, hoặc phản ứng lại những thay đổi trong môi trường của tế bào, chẳng hạn nhiễm khuẩn. Tổ hợp đặc biệt của các ARN điều hòa trong mỗi tế bào xác định gen được phiên mã và protein tạo thành.

DƯỠNG NHƯ CÓ MỘT LỚP ĐIỀU
HÒA GEN HOÀN TOÀN MỚI.

CÁC ARN CHƯA ĐƯỢC
KHÁM PHÁ CHỨA ĐỨNG
"MỘT VŨ TRỤ SONG
SONG BÍ ẨN" BÊN TRONG
CHÚNG.



Tương tác giữa các biến đổi biểu sinh khác nhau

Chúng ta đã thấy lncARN và piARN tác động tới sự phiên mã gen bằng cách lấy thêm các protein có thể biến đổi ADN, histone và các chất nhiễm sắc lớn hơn. Ảnh hưởng của một số biến đổi trên phân tử histone cũng phụ thuộc vào từng loại biến đổi khác hiện diện ở cùng vùng chất nhiễm sắc (xem trang 58).

Các loại biến đổi biểu sinh khác tương tác với nhau và với yếu tố phiên mã theo cách tương tự. Những tương tác này tăng cường hoặc tinh chỉnh sự điều hòa của phiên mã gen, hoạt hóa hoặc bất hoạt các chất nhiễm sắc và khiến các trạng thái này lan rộng từ vị trí ban đầu của chúng sang các gen gần kề và ở xa hơn nữa.

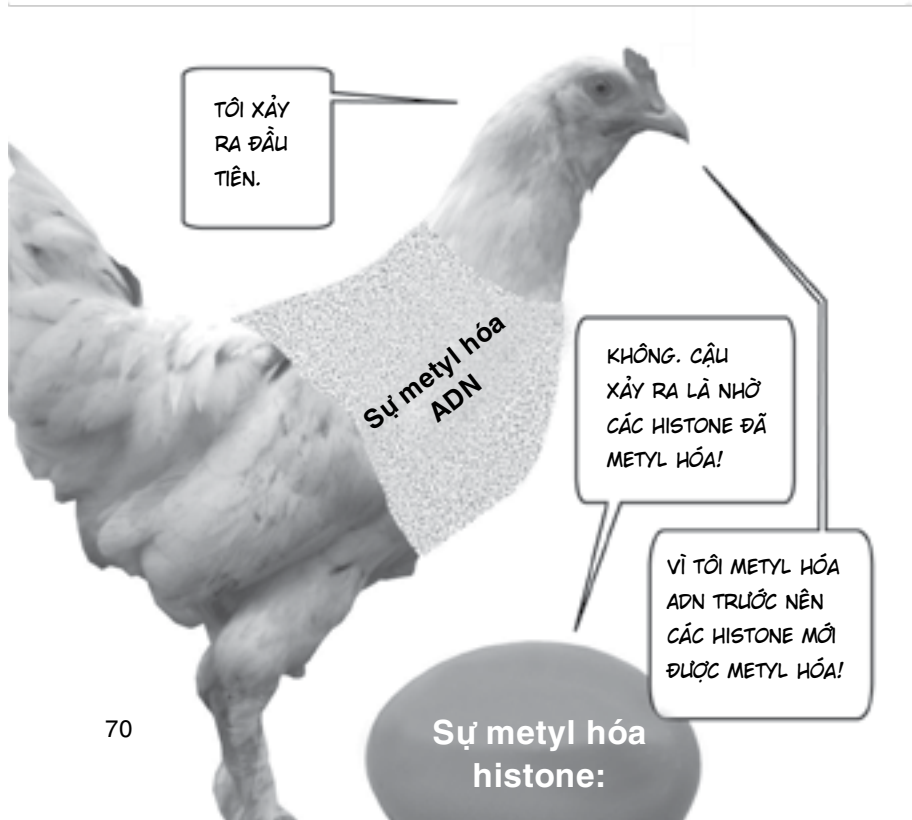
GẮN ĐƯỢC
RỒI!

CÙNG HỢP TÁC ĐỂ BẮT
HOẠT GEN NÀY NÀO!



Các loại protein giải mã chỉ liên kết với ADN đã metyl hóa và các dấu hiệu biểu sinh ức chế khác có thể lấy thêm các protein đánh dấu. Các protein mới này metyl hóa các CpG gần đó, gán các loại biến đổi ở histone ức chế hoặc tái cấu trúc khiến chất nhiễm sắc trở nên đậm đặc hơn. Các protein giải mã tương tác với các nhóm acetyl và các loại biến đổi ở histone kích hoạt phiên mã khác tăng cường tín hiệu của nhau theo cách tương tự.

Trật tự giúp các biến đổi biểu sinh tăng cường lẫn nhau vẫn chưa rõ ràng - ta không biết biến đổi nào gây ức chế hoặc hoạt hóa, và biến đổi nào duy trì những trạng thái này. Có lẽ nó tùy thuộc hoàn cảnh.



Tự bản thân các ARN và protein điều hòa biểu sinh cũng được điều hòa bởi các biến đổi biểu sinh. Mọi ARN điều hòa phải được phiên mã: mọi protein đánh dấu, tẩy hay giải mã phải được phiên mã và dịch mã. Cũng như bất kỳ gen hoặc protein nào khác, các quá trình này được điều phối bởi các yếu tố phiên mã, sự metyl hóa ADN, biến đổi histone, tái cấu trúc chất nhiễm sắc, vị trí nhân tế bào và ARN. Tất cả chúng cùng phối hợp.



...ĐẠI DIỆN CHO MỘT MÃ CỰC KỲ PHỨC TẠP, SẼ KHIẾN CÁC NHÀ KHOA HỌC BẬN RỘN NHIỀU NĂM!

Di truyền học biểu sinh giải thích những thứ mà một mình di truyền học không thể

Sự methyl hóa ADN, biến đổi ở histone, tái cấu trúc chất nhiễm sắc và các ARN điều hòa liên quan đến các tiến trình khác nhau suốt cuộc đời mỗi người: từ những lần phân bào đầu tiên của hợp tử, đến sinh con đẻ cái và già đi. Phát hiện và nghiên cứu các biến đổi biểu sinh riêng lẻ cùng cách thức hoạt động của chúng giống như những miếng ghép nhỏ của một bộ xếp hình lớn.

Di truyền học biểu sinh bước đầu giúp giải thích sự biệt hóa tế bào, dấu ấn gen, tác động qua lại giữa bẩm sinh và nuôi dưỡng, cùng vài lỗ hổng khác trong kiến thức di truyền học của chúng ta.

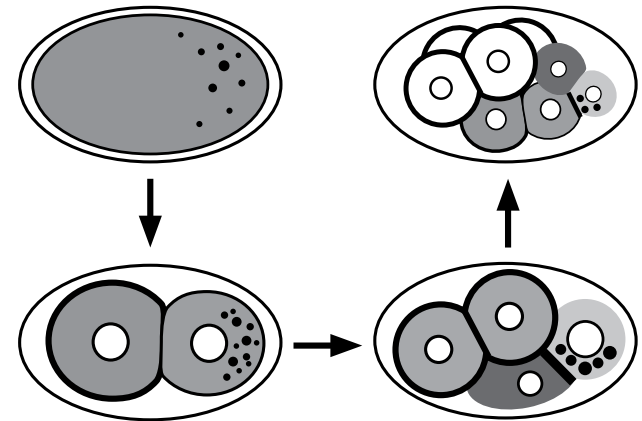


NẾU KHÔNG THỂ GIẢI THÍCH KẾT QUẢ THỰC NGHIỆM, BẠN CÓ THỂ NÓI: "ĐÂY CHÍNH LÀ DI TRUYỀN HỌC BIỂU SINH".

Lĩnh vực này vẫn chưa có tiến bộ đáng kể, nhưng một số bí ẩn lâu đời quả thực đang được làm sáng tỏ.

Những thay đổi biểu sinh trong quá trình phát triển phôi thai

Hợp tử thừa hưởng nhiễm sắc thể từ cả cha và mẹ (và các protein cùng ARN điều hòa gắn liền với chúng). Nó cũng nhận được một số ARN và protein của tinh trùng. Tuy nhiên, hầu hết ARN và protein của hợp tử bắt nguồn từ tế bào trứng.

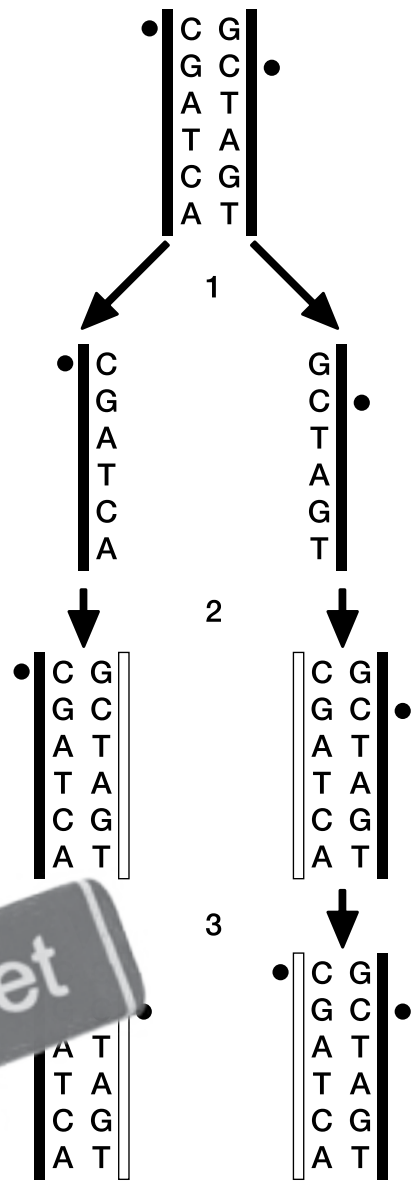


MỘT SỐ PROTEIN VÀ ARN CỦA MẸ ĐƯỢC PHÂN BỐ BẤT ĐỐI TRONG TẾ BÀO TRỨNG, VÀ CHÚNG ĐƯỢC CHIA SẺ KHÔNG ĐỀU CHO HAI TẾ BÀO TẠO THÀNH TRONG LẦN NGUYÊN PHÂN ĐẦU TIÊN.

Vì một số phân tử từ tế bào trứng liên quan đến việc hình thành các mô thức biến đổi biểu sinh, nên những khác biệt biểu sinh giữa các tế bào xuất hiện trong sự phát triển của phôi thai từ rất sớm.

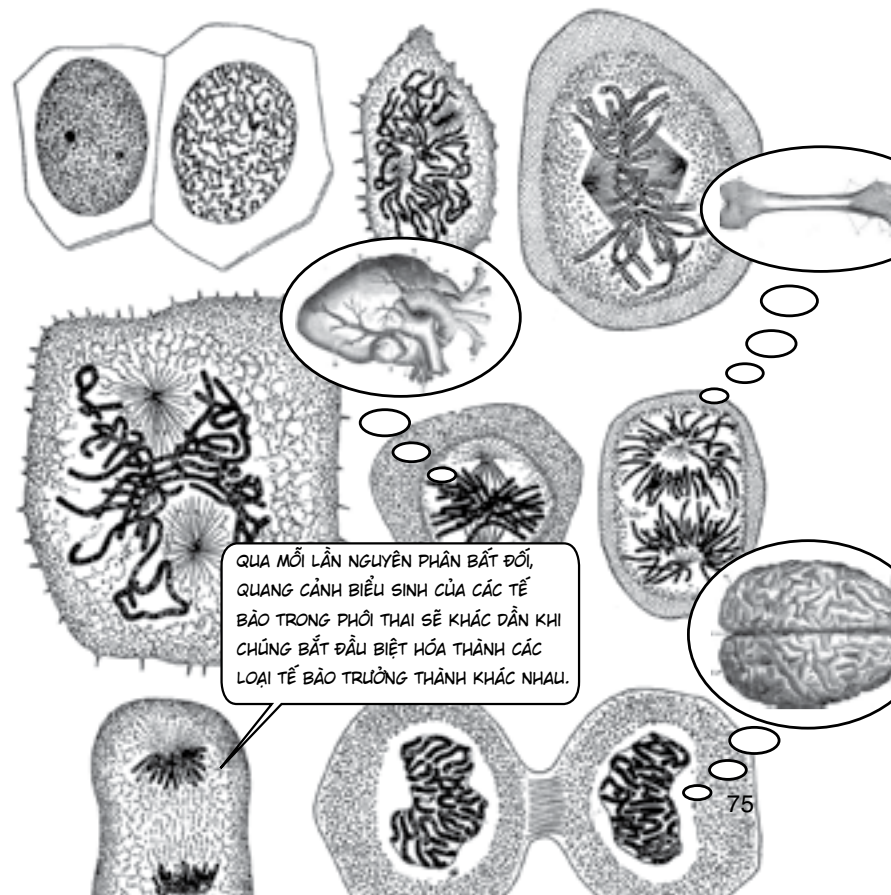
Trong tuần đầu tiên sau khi thụ thai, ở vài lần nguyên phân tiếp theo, tất cả tế bào của phôi thai đều trải qua một quá trình tái thiết biểu sinh mạnh mẽ. Tổng lượng methyl hóa CpG giảm rồi bắt đầu tăng trở lại, đây là hiện tượng **tái lập biểu sinh***.

AND mà hợp tử thừa hưởng từ mẹ bị khử methyl thụ động khi các tế bào phân chia (xem trang 48). Ngược lại, bộ gen của cha – được các protein protamine ức chế đóng gói chặt chẽ, thay vì các histone (xem trang 56) – bị khử methyl chủ động nên diễn ra nhanh hơn nhiều (xem trang 49). Những khác biệt này cho phép sự phiên mã biệt hóa giữa cha và mẹ của một số gen, nhằm giúp phôi thai phát triển bình thường.



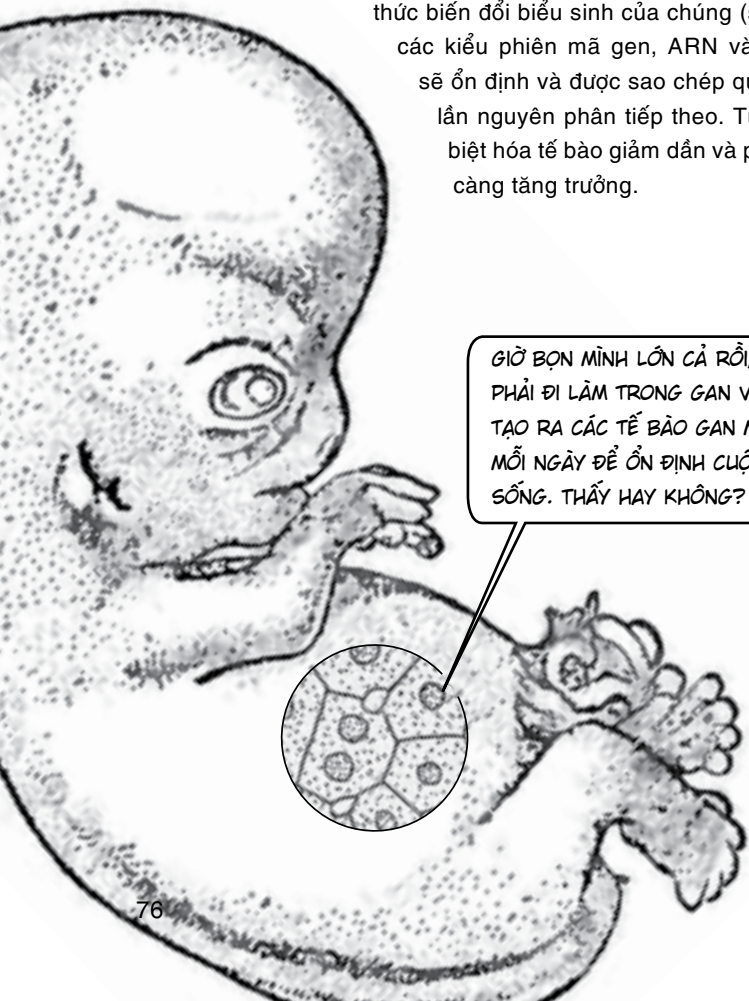
Sự tái methyl hóa của bộ gen mẹ và cha xảy ra đồng thời với một đợt biệt hóa tế bào lớn. Vị trí các nhóm methyl mới ngày càng khác biệt trong mỗi tế bào.

Sự khác biệt ban đầu trong các mô thức biến đổi biểu sinh bắt nguồn từ lần nguyên phân bất đối đầu tiên. Quang cảnh biểu sinh đặc biệt của mỗi tế bào mới tạo nên một tổ hợp độc nhất giữa các yếu tố điều hòa biểu sinh bổ sung và các yếu tố phiên mã, qua đó gia tăng sự khác biệt ban đầu giữa các tế bào. Những lần nguyên phân tiếp theo xác định và duy trì các mẫu biểu sinh ngày càng khác biệt trong từng loại tế bào trưởng thành.



Dù sự methyl hóa ADN có vai trò trọng yếu, các loại điều hòa biểu sinh khác cũng giúp thúc đẩy sự biệt hóa tế bào trong quá trình phát triển phôi. Tất cả các thành phần của mạng lưới điều hòa biểu sinh - dựa trên các yếu tố ARN và protein - hợp tác để tinh chỉnh, lan truyền và tăng cường các mô thức biểu sinh ứng với từng loại tế bào riêng biệt.

Khi các tế bào hoàn toàn trưởng thành, các mô thức biến đổi biểu sinh của chúng (sau đó là các kiểu phiên mã gen, ARN và protein) sẽ ổn định và được sao chép qua những lần nguyên phân tiếp theo. Từ đây, sự biệt hóa tế bào giảm dần và phôi ngày càng tăng trưởng.



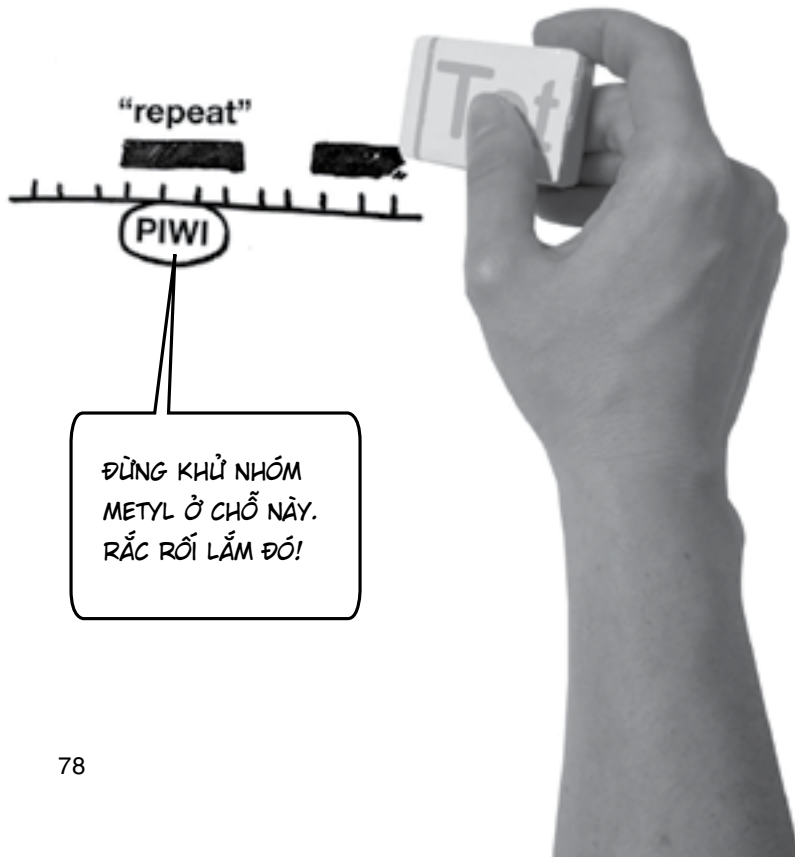
Trong mười đến mười một tuần đầu của thai kỳ, một số tế bào trưởng thành trải qua quá trình tái lập biểu sinh lần hai. Lần này, bộ gen của mẹ và cha đồng thời bị khử nhóm methyl, nhưng bộ gen của cha sẽ tái methyl hóa trước. Một lần nữa, sự khác biệt này cho phép sự phiên mã gen biệt hóa giữa cha và mẹ.

VẬY LÀ CON TÔI CŨNG CHUẨN BỊ
CÓ CON RỒI À?!

Các tế bào được tái lập biểu sinh hai lần là **tế bào mầm sơ khai***, và sẽ tiếp tục tạo ra các tế bào trứng hoặc tinh trùng của phôi. Tái lập biểu sinh lần hai là nhằm tái thiết các mô thức biểu sinh của thế hệ tiếp theo.

Một số phần của bộ gen thoát khỏi một hoặc cả hai vòng tái lập biểu sinh. Ví dụ: hầu hết ADN lặp lại - có thể gây đột biến gen có hại khi hoạt động - vẫn bị methyl hóa trong cả hai vòng tái lập này.

Sự ức chế liên tục những yếu tố lặp lại của piARN đặc biệt quan trọng vì quá trình phát triển của tế bào mầm và phôi thai rất nhạy cảm, phức tạp và trọng yếu. hiếm Trong thời gian này, những lỗi sao chép ADN và đột biến có hại do các yếu tố lặp lại gây ra đặc biệt nguy hiểm. Chúng có thể gây ra những bất thường nghiêm trọng kéo dài suốt đời, hoặc gây sảy thai.



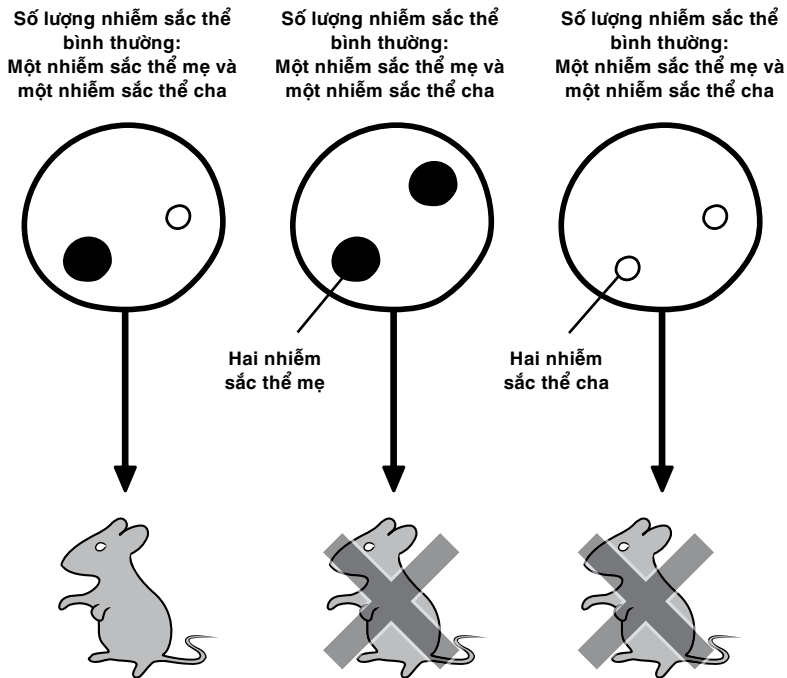
Những gen in dấu được phiên mã từ một nhiễm sắc thể duy nhất (xem trang 22) liên quan đến việc kiểm soát sự tăng trưởng và phát triển của tế bào. Do đó, các gen in dấu phải được quy định chặt chẽ trong phôi. Các gen in dấu gắn với một đoạn ADN được gọi là **ICR (imprint control region - tạm dịch: vùng kiểm soát in dấu gen)**.

Các ICR đã methyl hóa được protein ZFP57 nhận ra và kết dính lại. ZFP57 bảo vệ các ICR, giúp chúng không bị khử methyl ở lần tái lập biểu sinh đầu tiên tại giai đoạn phát triển đầu của thai kỳ. Protein ZFP57 không có trong các tế bào mầm sơ khai. Do đó, các gen in dấu không được bảo vệ sẽ bị khử methyl và tái methyl hóa trong suốt quá trình phát triển của tế bào mầm sơ khai.



Sự phiên mã hạn chế của các gen in dấu từ nhiễm sắc thể mẹ hoặc nhiễm sắc thể cha có chức năng rất quan trọng. Phôi thai chuột được cấy hai bản sao bộ gen mẹ hoặc bộ gen cha – thay vì nhận một bản sao từ mỗi bên - chết rất sớm, trước cả khi được cấy vào tử cung.

Một số rối loạn ở người là do lỗi đánh dấu gây ra. Trẻ bị rối loạn in dấu gen thường thiếu năng trí tuệ và đặc điểm thể chất bất thường, điều này chứng tỏ tầm quan trọng của sự in dấu gen bình thường trong quá trình phát triển phôi.



Các gen in dấu có xu hướng tập hợp thành các nhóm. Mỗi nhóm có một vùng kiểm soát in dấu gen (ICR) riêng. Mỗi ICR điều phối quy định của toàn bộ nhóm nhờ một cơ chế riêng.

Trạng thái methyl hóa của ICR xác định mỗi gen trong nhóm được phiên mã từ nhiễm sắc thể nào. Ví dụ, ICR gần lncARN có tên Kcnq1ot1 bị methyl hóa tại nhiễm sắc thể từ mẹ, không phải từ cha. Vì sự methyl hóa ADN ức chế phiên mã, nên Kcnq1ot1 chỉ được tạo ra từ nhiễm sắc thể cha.



VÌ VÙNG KIỂM SOÁT LNCARN ĐÃ BỊ KHỬ METHYL, TÔI CÓ THỂ TẠO RA RẤT NHIỀU KCNQ1OT1. ĐÀN ÔNG LÀ THỂ.

Thomas Quine

LncARN Kcnq1ot1 không ưa phiêu lưu và thích ở gần nhà. Một đầu của nó gắn với một đoạn ADN bổ sung cùng thuộc nhóm gen được in dấu, trên cùng một nhiễm sắc thể mà nó được phiên mã. Đầu kia gắn với các histone biến đổi để ngăn sự phiên mã của Cdkn1c, một gen in dấu gần đó.

Kcnq1ot1 chỉ được phiên mã từ nhiễm sắc thể cha, Cdkn1c chỉ được tạo ra từ nhiễm sắc thể mẹ. Do đó, sự phiên mã của một gen thuộc mẹ và sự phiên mã của một gen khác thuộc cha được xác định khi một ICR đơn lẻ bị methyl hóa từ mẹ.

LNCARN KCNQ1OT1 GẮN
VỚI NHIỄM SẮC THỂ MÃ
NÓ ĐƯỢC PHIÊN MÃ,
VÀ LÚC CHẾ MỘT GEN
IN DẤU GẦN ĐÓ LÀ
CDKN1C, KHIẾN CDKN1C
CHỈ ĐƯỢC PHIÊN MÃ TỪ
NHIỄM SẮC THỂ MẸ.

Một số nhóm gen in dấu được kiểm soát bởi các ARN điều hòa và protein chỉ được sản xuất trong một số tế bào nhất định; kết quả là vài gen được in dấu trong một số mô, các gen khác thì không.

Các mô thức methyl hóa ICR được tái lập trong các tế bào mầm sơ khai (xem trang 77). Trong thời gian này, phôi thai nam xóa các mô thức methyl hóa ICR mà chúng thừa hưởng từ mẹ, nên tế bào tinh trùng tạo ra sau này chỉ chứa nhiễm sắc thể từ cha; phôi thai nữ thì ngược lại. Sau khi hình thành, các mô thức methyl hóa ICR được duy trì cho đến khi các tế bào mầm sơ khai của thế hệ tiếp theo sinh ra.

CÁC TẾ BÀO MẦM SƠ KHAI TÁI LẬP CÁC GEN IN DẤU CỦA CHÚNG ĐỂ TẮT CẢ NHIỄM SẮC THỂ TRONG CÁC TẾ BÀO TINH TRÙNG TRƯỞNG THÀNH ĐƯỢC ĐÁNH DẤU LÀ "THUỘC CHA" VÀ TẮT CẢ NHIỄM SẮC THỂ TRONG CÁC TẾ BÀO TRỨNG TRƯỞNG THÀNH ĐƯỢC ĐÁNH DẤU LÀ "THUỘC MẸ".

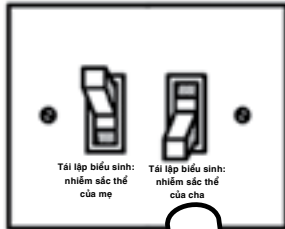


Sự bất hoạt nhiễm sắc thể X

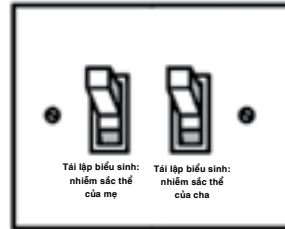
Như đã thấy, các tế bào chứa hai nhiễm sắc thể XX làm bất hoạt một bản sao, để bù đắp sự khác biệt kích thước giữa hai nhiễm sắc thể X và Y (xem trang 23). Hiện tượng này cũng được sắp xếp bởi các cơ chế biểu sinh. Trên thực tế, sự bất hoạt nhiễm sắc thể X là minh chứng hoàn hảo cho cách các loại điều hòa biểu sinh – methyl hóa ADN, biến đổi phân tử histone và tái cấu trúc chất nhiễm sắc; tất cả được hướng dẫn bởi lncARN - hợp tác để thiết lập và duy trì trạng thái chất nhiễm sắc ổn định.

Trong giai đoạn sớm nhất của sự phát triển phôi XX, nhiễm sắc thể X thừa hưởng từ mẹ bị bất hoạt trong mọi tế bào. Tuy nhiên, sự bất hoạt này bị đảo ngược trong một tuần sau khi thụ thai, trong lần tái lập biểu sinh đầu tiên. Sự bất hoạt ngẫu nhiên của nhiễm sắc thể mẹ hoặc nhiễm sắc thể cha được thiết lập nhằm tái methyl hóa bộ gen.

GIẢI ĐOẠN PHÁT TRIỂN SỚM CỦA PHÔI THAI: NHIỄM SẮC THỂ CỦA MẸ



GIẢI ĐOẠN PHÁT TRIỂN SỚM CỦA PHÔI THAI: NHIỄM SẮC THỂ CỦA CHA



ĐỒNG Ý, CẬU SẼ ĐƯỢC PHIÊN MÃ GEN CỦA BẢN THÂN TRONG VÀI TẾ BÀO SAU NÀY.

Sự bất hoạt nhiễm sắc thể X ngẫu nhiên diễn ra độc lập trong mỗi tế bào ở thời kỳ đầu của phôi thai. Nhiễm sắc thể X vẫn bị bất hoạt trong mọi tế bào trưởng thành bắt nguồn từ những tế bào đầu tiên này. Vì các tế bào “hậu duệ” có xu hướng tụ thành nhóm, nên các cơ quan và mô của tất cả động vật có vú cái (XX) đều thể hiện kiểu hình như thể khảm (phần cơ thể hoặc mô chứa quần thể tế bào có bộ gen khác nhau), với mỗi nhiễm sắc thể X có các vùng bất hoạt khác nhau.

Nhiễm sắc thể X bất hoạt được tái hoạt hóa ở các tế bào mầm sơ khai giống cái, khiến sự bất hoạt ngẫu nhiên lặp lại và hình thành các mô thức thể khảm mới trong thế hệ tiếp theo.



CÁC MẢNG MÀU LOANG LỔ TRÊN MÀI RÙA CẠN VÀ BỘ LÔNG CỦA MÈO TAM THỂ LÀ VÍ DỤ RÕ RÀNG VỀ NGUYÊN TẮC CHUNG RẰNG ĐỘNG VẬT CÓ VÚ GIỐNG CÁI LÀ CÁC THỂ KHẨM CỦA NHIỄM SẮC THỂ. MỖI MẢNG MÀU ĐẠI DIỆN NHÓM TẾ BÀO DA BẮT NGUỒN TỪ MỘT TẾ BÀO ĐƠN LẺ Ở ĐẦU THAI KỲ, MÀ NHIỄM SẮC THỂ X BỊ BẤT HOẠT CHỨA GEN BIỂU HIỆN LÔNG CAM HOẶC ĐEN.

Môi trường ảnh hưởng đến gen như thế nào?

Nghiên cứu của di truyền học biểu sinh đang dần thay đổi câu hỏi kéo dài hàng thế kỷ: “bẩm sinh hay nuôi dưỡng?”

Một số hóa chất có thể liên kết với các **protein thụ thể*** riêng biệt trong tế bào, hoặc trên mặt ngoài của tế bào. Điều này kích hoạt một **dòng thác tín hiệu*** truyền thông tin giữa các protein, cuối cùng đến nhân tế bào. Một số dòng thác tín hiệu khởi nguồn do các phân tử từ ngoài cơ thể (“nuôi dưỡng”), còn số khác do hormone và các hóa chất khác mà cơ thể tự tạo ra (“bẩm sinh”). Đôi khi, phản ứng cuối cùng của tế bào liên quan đến những thay đổi ở protein và ARN điều hòa các biến đổi biểu sinh.

TÔI PHÁT HIỆN RA MỘT SỐ NICOTIN. TRUYỀN TIN ĐI!

NICOTIN!

NICOTIN!

NICOTIN! CHÚNG TA CẦN CÁC MÔ THỨC METHYL HÓA ADN MỚI!

Phát hiện về thay đổi yếu tố biểu sinh từ môi trường đã giải thích việc các yếu tố bẩm sinh và nuôi dưỡng ảnh hưởng tới tình trạng và khả năng nhiễm bệnh của chúng ta như thế nào. Ranh giới giữa “các thái cực” (bẩm sinh và nuôi dưỡng) này ngày một phai nhạt.

Các tác động biểu sinh của môi trường được nghiên cứu lần đầu trên giống chuột lai cận huyết được đặt tên theo gen agouti. Chuột agouti có một đoạn ADN lặp lại (nằm sát gen agouti). Khi đoạn ADN lặp lại không bị methyl hóa, gen agouti liên tục được hoạt hóa, gây ra màu lông vàng, béo phì, tiểu đường loại 2 và tăng nguy cơ ung thư. Khi ADN này bị methyl hóa, gen agouti bị bất hoạt, khiến chuột có lông sẫm hơn, gầy và khỏe mạnh hơn.

Khi chuột agouti mang thai ăn thực phẩm giàu methyl như axit folic, ADN lặp lại trong các tế bào của phôi thai sẽ bị methyl hóa mạnh mẽ. Tác động này có mức độ tỷ lệ thuận với mức độ methyl hóa ADN.

NÀY, HẸN MẸ NÓ BỊ CHO ĂN NHIỀU AXIT FOLIC LẮM, NÊN NÓ MỚI TRÔNG NHƯ BỊ METHYL HÓA GEN AGOUTI VẬY!



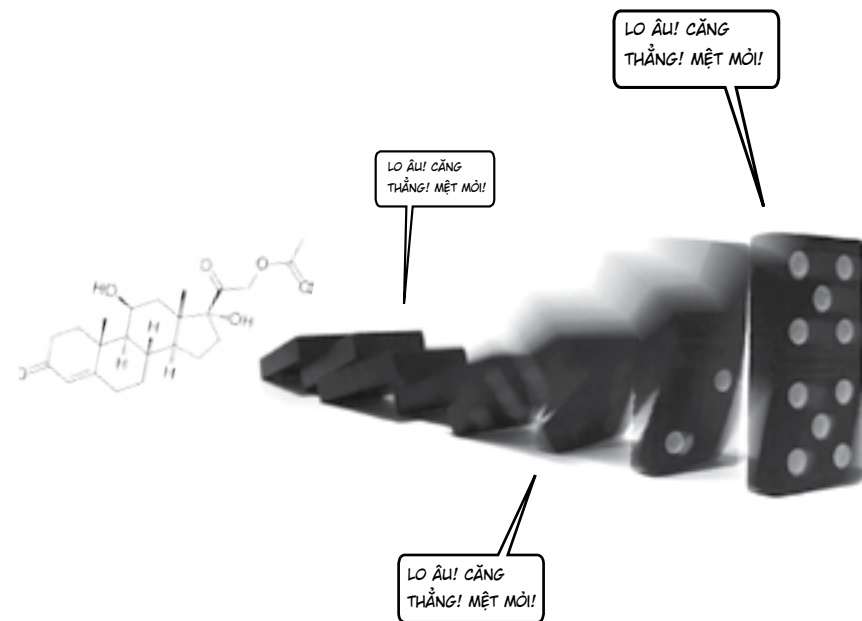
Ừ, HẸN NÓ CAY LẮM!

Các nhà khoa học đã cho các tế bào người tiếp xúc với các hóa chất trong phòng thí nghiệm, và so sánh các mô thức biến đổi biểu sinh ở những người đã phơi nhiễm cùng một loại hóa chất. Những nghiên cứu này xác nhận nhiều yếu tố môi trường có tác động biểu sinh. Các chất điều hòa biểu sinh sắp xếp từ có hại - nicotin, benzen, asen, nhiễm trùng - đến ít có hại hơn (như axit folic và vitamin C).

Sự phơi nhiễm môi trường ở bất kỳ giai đoạn nào trong đời đều có thể ảnh hưởng đến sức khỏe. Cũng như những con chuột Agouti phải chịu những hậu quả suốt đời do chế độ ăn uống của mẹ chúng, ta đặc biệt dễ bị tổn thương bởi những biến đổi biểu sinh trong quá trình phát triển - cả trong bụng mẹ lẫn thời thơ ấu.



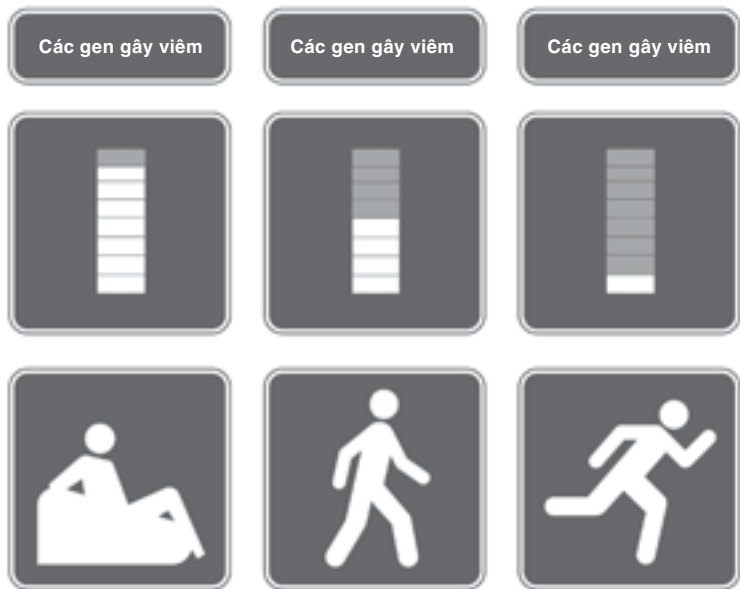
Những đứa trẻ bị lạm dụng thể chất hoặc tinh thần là ví dụ về cách môi trường thời thơ ấu gây ra tác động biểu sinh lâu dài. Chúng thường phải mang thể trạng kém suốt đời. Ngay cả những người không có ký ức rõ ràng về việc bị lạm dụng vẫn có nguy cơ cao mắc bệnh tim, ung thư, lạm dụng chất kích thích, trầm cảm và các bệnh khác. Nạn lạm dụng gây ra những biến đổi vĩnh viễn ở quá trình methyl hóa ADN. Biến đổi đầu tiên được cho là ở hormone chống stress cortisol, xuất hiện với số lượng rất lớn ở những đứa trẻ bị lạm dụng.



Hy vọng nghiên cứu trong lĩnh vực này sẽ giúp tìm được thuốc hoặc cách khác để giúp những đứa trẻ từng bị lạm dụng tránh khỏi các vấn đề sức khỏe sau này.

Hành vi và các phơi nhiễm môi trường khi trưởng thành cũng rất quan trọng. Từ nhiều thế kỷ trước, ta đã biết tập thể dục có lợi cho sức khỏe, nhưng không hiểu vì sao. Những lợi ích của việc đốt cháy nhiều calo hơn, tăng cường sức khỏe tim mạch và sức mạnh cơ bắp tương đối dễ giải thích - nhưng tại sao tập thể dục cũng giảm nguy cơ ung thư, sút trí nhớ và trầm cảm?

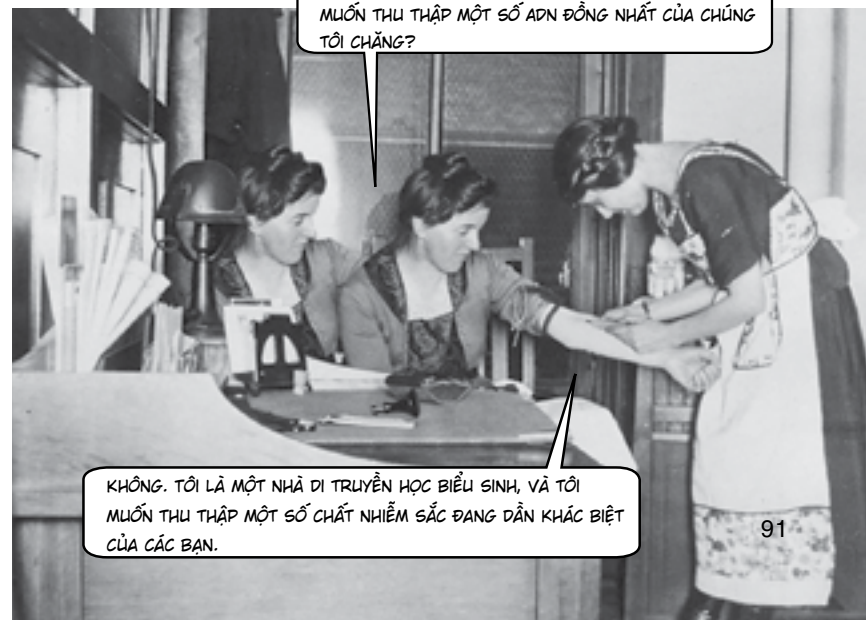
Phần nào đó của câu trả lời dường như liên quan đến những thay đổi do tập thể dục với quá trình sản xuất miARN và các mô thức methyl hóa ADN. Tập thể dục tác động tới sự bất hoạt các gen liên quan đến phân bào và gây viêm. Điều này giải thích tác động của việc tập thể dục với bệnh ung thư và các nguy cơ bệnh tật khác.



Những cặp song sinh không giống hệt nhau

Khả năng thay đổi mô thức di truyền biểu sinh của các yếu tố phi di truyền lý giải vì sao các cặp song sinh lại không hoàn toàn giống nhau. Các cặp song sinh có cùng trình tự ADN, nhưng mỗi người lại trải nghiệm và tiếp xúc các môi trường khác nhau trong quá trình phát triển. Do đó, họ cung cấp cơ hội độc nhất vô nhị để nghiên cứu về tác động của di truyền học biểu sinh với sức khỏe con người.

Năm 2005, nhà di truyền học người Tây Ban Nha – **Manel Esteller** (sinh năm 1968) đã so sánh chất nhiễm sắc của các cặp sinh đôi ở nhiều độ tuổi, cả trẻ sơ sinh và người già. Kết quả không ngoài mong đợi: khi chào đời, các cặp song sinh sở hữu những đặc điểm tương đồng về di truyền học biểu sinh. Nhưng quá trình methyl hóa ADN, đặc biệt là mô thức biến đổi histone của họ sẽ dần khác biệt theo thời gian. Những cặp song sinh không thường xuyên ở cạnh nhau sẽ khác biệt rõ rệt hơn.



LẠI MỘT NHÀ DI TRUYỀN HỌC NỮA SAO? CÔ CŨNG MUỐN THU THẬP MỘT SỐ ADN ĐỒNG NHẤT CỦA CHÚNG TÔI CHĂNG?

KHÔNG. TÔI LÀ MỘT NHÀ DI TRUYỀN HỌC BIỂU SINH, VÀ TÔI MUỐN THU THẬP MỘT SỐ CHẤT NHIỄM SẮC ĐANG DẪN KHÁC BIỆT CỦA CÁC BAN.



Những nghiên cứu về đặc điểm di truyền biểu sinh của các cặp sinh đôi đi từ các trường hợp thông thường (so sánh những người hút thuốc với anh chị em song sinh không hút thuốc), tới các trường hợp đặc biệt. Điển hình là thí nghiệm vào năm 2015-2016 của NASA, so sánh cặp phi hành gia sinh đôi là **Scott** và **Mark Kelly**. Thí nghiệm này được tiến hành trong và sau khi Scott thực hiện nghĩa vụ dài hạn tại Trạm vũ trụ Quốc tế. Kết quả về di truyền học biểu sinh trong vũ trụ của NASA chắc chắn rất được mong đợi.

Năm 2015, nhóm nghiên cứu người Canada do **Shiva Singh** dẫn đầu đã tìm ra những mô thức methyl hóa ADN khác nhau trong tế bào máu từ các cặp song sinh, trong đó có cặp sinh đôi với một người mắc tâm thần phân liệt và người còn lại vẫn bình thường. Chúng ta vẫn chưa biết liệu những khác biệt này có liên quan trực tiếp đến căn bệnh hay không. Nhưng nghiên cứu này có thể giải thích các thành tố không thể di truyền của các chứng rối loạn phức tạp, và cũng có thể ngăn ngừa các bệnh di truyền ở những người có nguy cơ cao.



Bên cạnh đó, nghiên cứu về di truyền học biểu sinh cũng có ứng dụng trong việc thực thi pháp luật. Dựa trên bằng chứng ADN, phân tích đặc điểm di truyền biểu sinh có thể chỉ ra thủ phạm trong cặp song sinh. Điều này nghe như cốt truyện của một bộ phim tâm lý tội phạm Scandinavi, nhưng nó thực sự đã xảy ra tại một số quốc gia!

Ở cái nhìn rộng hơn, ngoài các cặp song sinh có điểm khác biệt, các cuộc xét nghiệm di truyền biểu sinh từ bằng chứng thu được tại hiện trường cũng có thể chỉ ra thủ phạm thường hút thuốc, nghiện heroin hoặc ham mê thể hình. Chúng ta chưa hiểu hết về tác động của các chất hóa học tới những đặc điểm di truyền biểu sinh cũng như các hành vi cụ thể, nhưng các cuộc điều tra (và phim truyền hình về tội phạm) trong tương lai có thể sẽ dùng tới di truyền học biểu sinh.

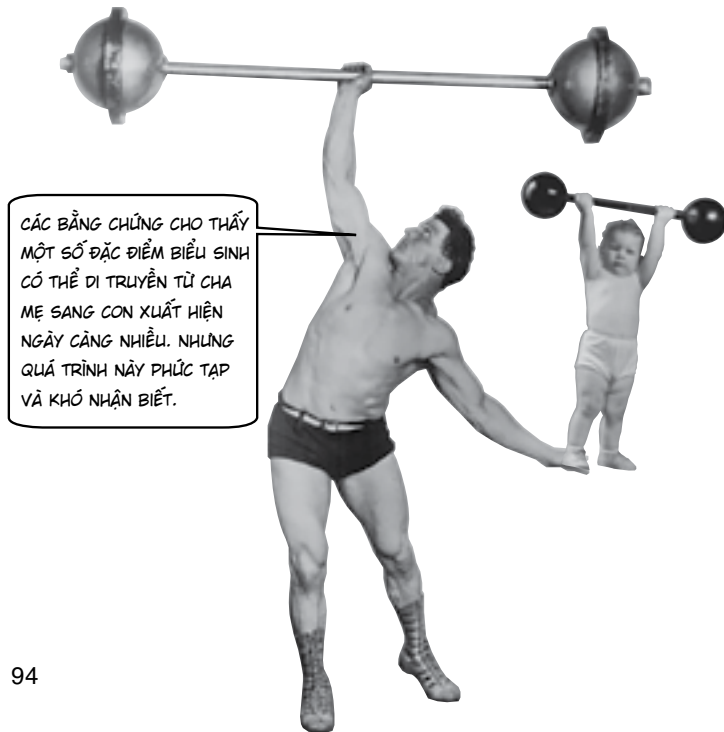


TỐT LẮM, ĐÃ CÓ KẾT QUẢ GIẢI TRÌNH TỰ BISULPHIT. XÁC SUẤT ĐỐI TƯỢNG HÚT THUỐC VÀ HAY TẬP THỂ THAO LÀ THỦ PHẠM LÊN TỚI 92,7%.

Di truyền các đặc điểm biểu sinh

Tái lập di truyền biểu sinh diễn ra trong suốt giai đoạn đầu của thai kỳ và lần nữa lập lại trong quá trình phát triển của các tế bào mầm sơ khai (xem trang 74-77). Nó được cho là hoạt động như một nút tái thiết, nhằm ngăn những đặc điểm biểu sinh xảy ra trong đời của một cá thể di truyền cho thế hệ sau.

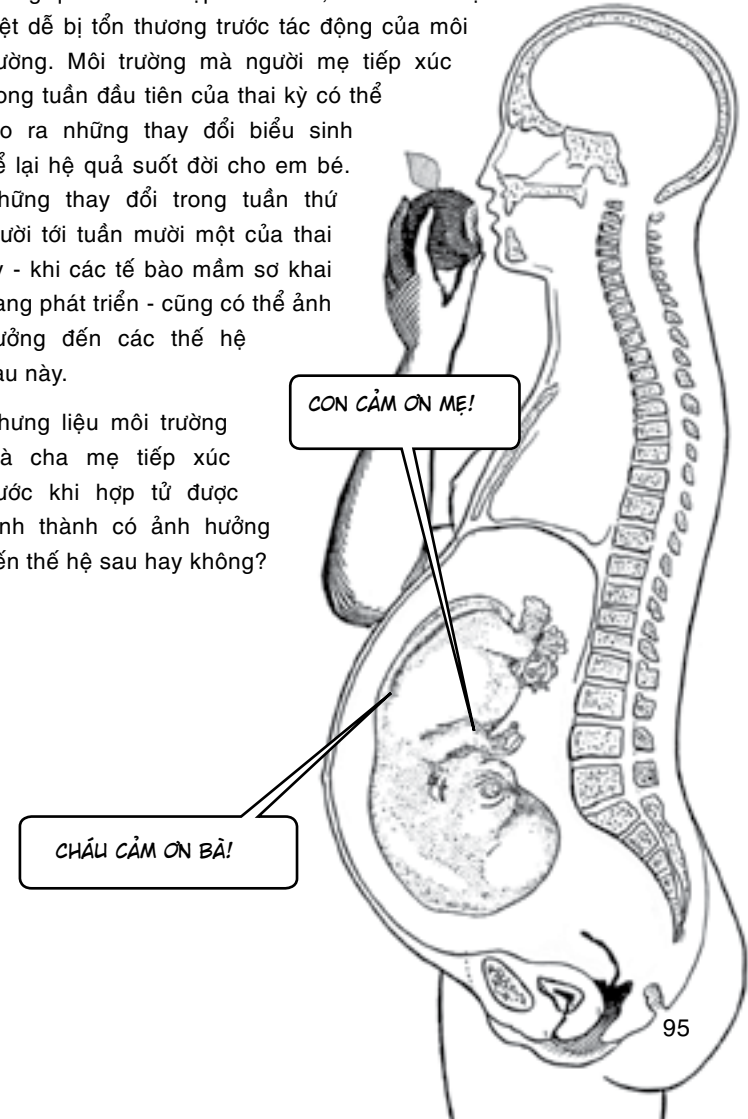
Trong hầu hết mọi trường hợp, dường như quá trình này luôn thành công. Tuy nhiên, như ta sẽ thấy, bằng chứng từ một số nghiên cứu gần đây chỉ ra rằng các đặc điểm biểu sinh có thể di truyền từ cha mẹ sang con ở mức độ nào đó. Đây là một lĩnh vực gây tranh cãi khi nghiên cứu trên phạm vi rộng – từ dinh dưỡng trong quá trình mang thai đến cách ta hiểu về tiến hóa.



Một trong những lý do gây ra cuộc tranh cãi này là vì khó phân biệt các đặc điểm di truyền biểu sinh thực sự với tác động của quá trình phơi nhiễm khi còn trong bụng mẹ hoặc lúc sơ sinh.

Trong quá trình tái lập biểu sinh, các tế bào đặc biệt dễ bị tổn thương trước tác động của môi trường. Môi trường mà người mẹ tiếp xúc trong tuần đầu tiên của thai kỳ có thể tạo ra những thay đổi biểu sinh để lại hệ quả suốt đời cho em bé. Những thay đổi trong tuần thứ mười tới tuần mười một của thai kỳ - khi các tế bào mầm sơ khai đang phát triển - cũng có thể ảnh hưởng đến các thế hệ sau này.

Nhưng liệu môi trường mà cha mẹ tiếp xúc trước khi hợp tử được hình thành có ảnh hưởng đến thế hệ sau hay không?



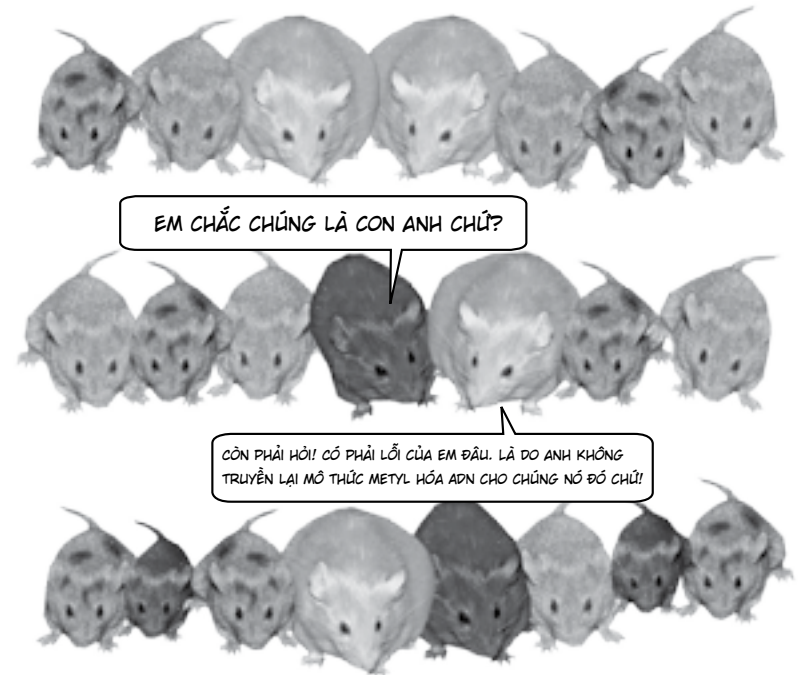
Di truyền các đặc điểm biểu sinh trên động vật thử nghiệm

Cũng như nhiều vấn đề khoa học phức tạp khác, cách dễ nhất để nghiên cứu sự di truyền các đặc điểm biểu sinh là thực hiện thí nghiệm được kiểm soát chặt chẽ trên động vật. Nghiên cứu trên động vật (thường được quy định rất nghiêm ngặt, và được giới chuyên môn chấp nhận) là điều thiết yếu với mọi nghiên cứu. Loại hình này có thể sử dụng các kỹ thuật phi thực tiễn hoặc bị cấm thử nghiệm trên người. Ví dụ: chế độ ăn uống của phụ nữ mang thai và cho con bú được kiểm soát, theo dõi rất nghiêm ngặt; còn ở động vật, con non sơ sinh vẫn có thể sống khi được giao vào tay “mẹ nuôi” không hề có chung huyết thống. Phương pháp này giúp các nhà khoa học phân định và đánh giá sự ảnh hưởng của di truyền, di truyền biểu sinh, cách nuôi con và phơi nhiễm trong thai kỳ. Công việc này sẽ giúp họ có những nhận thức sâu hơn về phương thức di truyền các tính trạng từ cha mẹ sang con cái.



Những đặc tính vật lý phụ thuộc quá trình methyl hóa của chuột agouti (xem trang 87) rất hữu ích trong nghiên cứu về sự di truyền của các đặc điểm biểu sinh. Thông thường, mức độ methyl hóa của đoạn ADN lặp lại nằm sát gen agouti là ngẫu nhiên ở mỗi cá thể. Điều này xác định cá thể sẽ ở mức độ nào trong phổ lông vàng, béo phì, tiểu đường (đoạn ADN lặp lại không được methyl hóa), đến lông đen, nhỏ nhắn và khỏe mạnh (đoạn ADN lặp lại methyl hóa hoàn toàn).

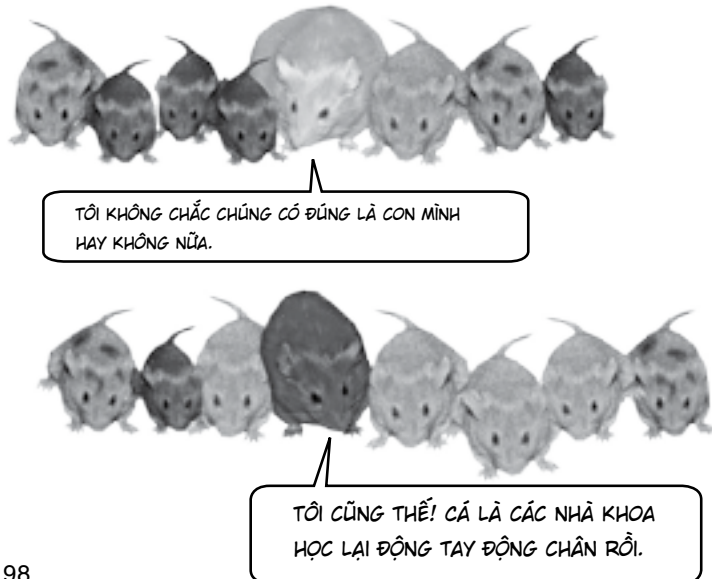
Tình trạng methyl hóa của chuột agouti được không ảnh hưởng đến thế hệ sau; dù lông chúng vàng hay đen. Các lứa con của chúng có màu lông và cân nặng đa dạng.



Khác với những con đực, chuột agouti cái sinh ra những đứa con có nhiều đặc điểm giống mình hơn: chuột mẹ lông sẫm sinh ra lượng lớn chuột con lông sẫm và thon thả hơn (đoạn ADN lặp lại bị methyl hóa) con cái của chuột mẹ lông vàng.

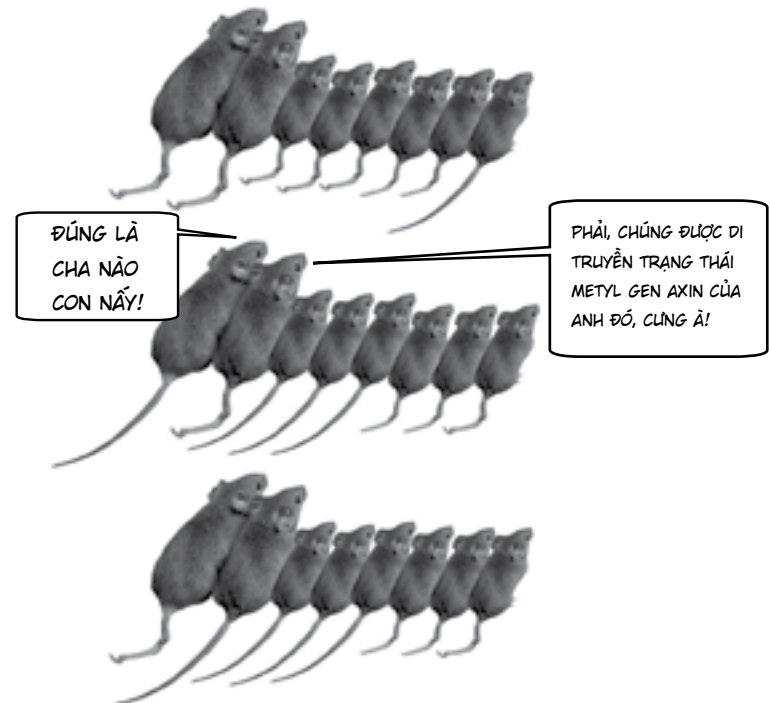
Vì chỉ có tình trạng methyl hóa ADN của chuột mẹ ảnh hưởng đến thế hệ tiếp theo, nên về lý thuyết, cơ chế này có thể liên quan đến phơi nhiễm trong thai kỳ, chứ không phải do sự di truyền trực tiếp của các đặc điểm biểu sinh. Có lẽ chuột mẹ bị tiểu đường, béo phì sẽ cung cấp nhiều đường, hormone hoặc những yếu tố khác ảnh hưởng trực tiếp đến phôi thai đang phát triển.

Để loại trừ khả năng này, nhà di truyền học người Úc – **Emma Whitelaw** đã lấy hợp tử mới của chuột mẹ lông đen rồi cấy vào tử cung chuột mẹ màu vàng và ngược lại. Tình trạng methyl hóa của mẹ ruột - chứ không phải chuột mẹ được cấy hợp tử - đã ảnh hưởng đến thế hệ tiếp theo, minh chứng cho sự di truyền trực tiếp của các biến đổi biểu sinh.



Cũng như agouti, **gen axin** ở một số chủng chuột được kiểm soát bởi một đoạn ADN lặp lại nằm gần nó. Quá trình methyl hóa ở đoạn ADN lặp lại này sẽ can thiệp vào phiên mã axin, thay đổi trình tự của mRNA và protein tương ứng. Protein axin đột biến sẽ tạo xoắn ở đuôi chuột.

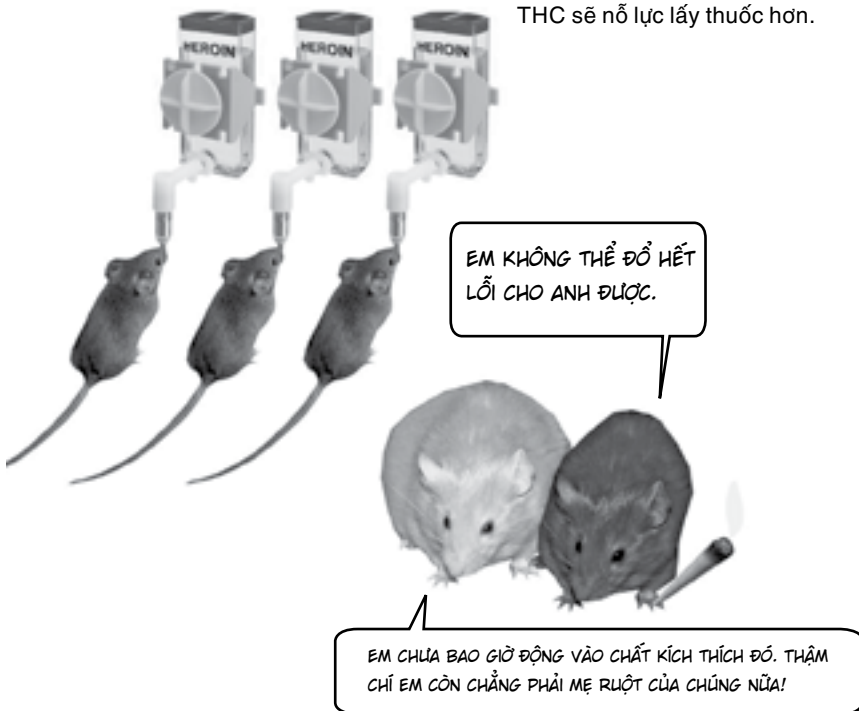
Điểm khác biệt là cả chuột đực và cái đều có thể truyền trạng thái methyl hóa gen axin cho thế hệ tiếp theo. Cá thể bố mẹ có quá trình methyl hóa ở đoạn ADN lặp lại mạnh hơn và đuôi thẳng hơn sẽ sinh ra chuột con đuôi thẳng hơn bố mẹ có đuôi bị xoắn. Phát hiện này lần nữa cho thấy sự di truyền các đặc điểm biểu sinh là trực tiếp, không phụ thuộc phơi nhiễm trong thai kỳ.



Nhà thần kinh học người Mỹ **Yasmin Hurd** đã cung cấp thêm nhiều bằng chứng về sự di truyền trực tiếp của các đặc điểm biểu sinh. Trong nghiên cứu của bà, những chú chuột đang phát triển được tiếp xúc với tetrahydrocannabinol (THC) – một phân tử hoạt động trong cần sa.

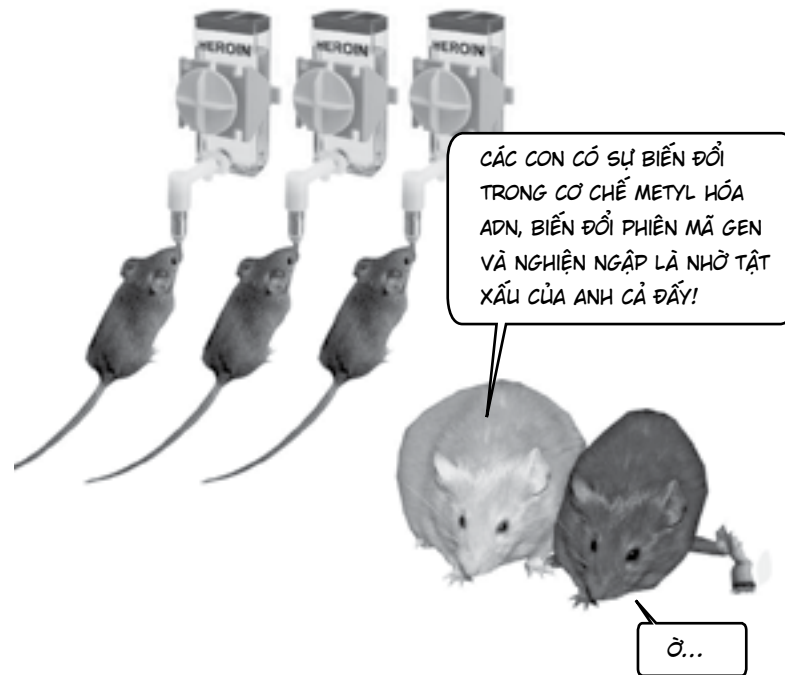
Sau khi loại bỏ toàn bộ THC khỏi cơ thể chuột, đội ngũ của bà cho chúng giao phối với chuột không được điều trị. Chuột con sẽ được chăm sóc bởi những mẹ nuôi không phơi nhiễm THC, phòng khi thuốc đã ảnh hưởng đến các kỹ năng làm mẹ của chuột cái đẻ ra chúng.

Khi những chuột con này trưởng thành, chúng được chuyển đến một hệ thống đòi hỏi nỗ lực thể chất nếu muốn có được thuốc. Những cá thể có cha mẹ đã tiếp xúc THC sẽ nỗ lực lấy thuốc hơn.



Chuột đực và cái có THC trong cơ thể sẽ sinh ra con có khuynh hướng nghiện heroin. Thế hệ tiếp theo - cháu của những con chuột đã tiếp xúc THC - cũng bị thay đổi về mặt hành vi.

Năm 2014, nghiên cứu của Yasmin Hurd cho thấy hậu duệ của những con chuột tiếp xúc THC sản sinh mARN và protein bất thường tại các tế bào não. Một số protein bị ảnh hưởng đóng vai trò như thụ thể cho các loại thuốc làm từ cần sa, và chúng liên quan đến các hành vi cưỡng chế và gây nghiện. Năm 2015, nghiên cứu tiếp theo của nhóm này tìm thấy những thay đổi tại cơ chế methyl hóa ADN đặc trưng ở não gây ra sự thay đổi của các kiểu phiên mã gen tương ứng.



Biến đổi ở các đặc điểm biểu sinh cũng có thể được di truyền gián tiếp. Chẳng hạn: một số chuột mẹ thường xuyên liếm con của chúng, còn những con mẹ khác thì ít hơn. Hành động liếm gây ra quá trình khử methyl ở gen khiến chúng cư xử ôn hòa hơn trong tình huống căng thẳng. Ngược lại, những chuột con không được chăm sóc sẽ dễ bị căng thẳng hơn khi trưởng thành. Các thí nghiệm nuôi dưỡng chéo cho thấy mức độ dễ bị căng thẳng của chuột con phụ thuộc kỹ năng nuôi nấng của mẹ nuôi, chứ không phải mẹ đẻ chúng.

Một số chuột con bị bỏ bê có cơ chế methyl hóa ADN mạnh quá mức, gây ảnh hưởng tới các gen liên quan đến bản năng làm cha mẹ. Do đó, chúng không liếm con mình, và vòng xoáy cứ thế tiếp diễn, mặc dù các biến đổi của những đặc điểm biểu sinh không được di truyền trực tiếp.



Di truyền các đặc điểm biểu sinh ở người: Nạn đói ở Hà Lan

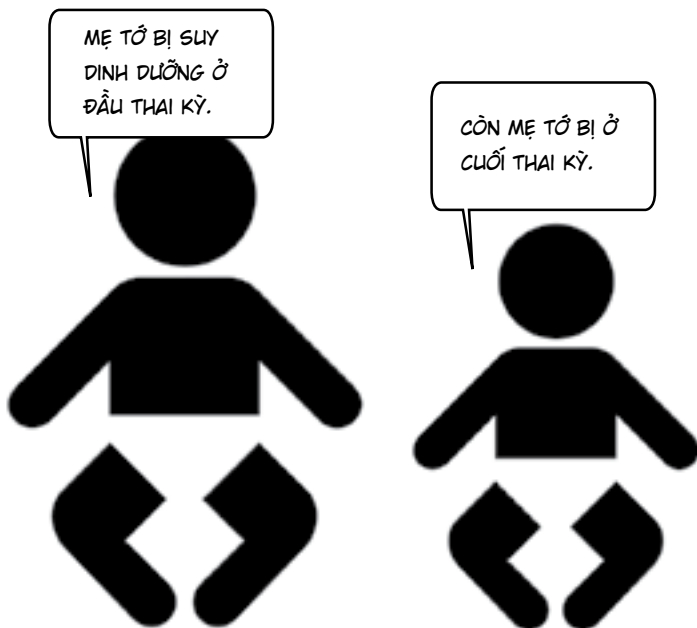
Vào mùa đông khắc nghiệt năm 1944-1945, Đức quốc xã đã chặn mọi loại thực phẩm nhập khẩu sang Hà Lan, gây ra nạn đói thảm khốc tại quốc gia này. Đến tháng 5/1945 - Hà Lan hoàn toàn giải phóng và thực phẩm được cấp trở lại - ước tính 20.000 người đã chết đói.

Ranh giới rõ ràng giữa thời kỳ đói khát và những người sống sót nhờ hệ thống chăm sóc sức khỏe công cộng toàn diện mang đến cơ hội độc nhất vô nhị cho các nghiên cứu về sự di truyền các đặc điểm biểu sinh. Nhóm các nhà khoa học Hà Lan cũng như các nước khác nghiên cứu về những người sống sót và con cháu họ kể từ khi nạn đói kết thúc.



Nhà dịch tễ học người Hà Lan **Bertie Lumey** đã nghiên cứu về những người sống sót sau nạn đói này và thấy rằng những thai nhi trong giai đoạn đó (những người có mẹ bị bỏ đói trong giai đoạn đầu của thai kỳ) sẽ có nguy cơ mắc béo phì, tiểu đường và bệnh tim cao. Năm 2008, nhóm của Lumey đã chứng minh những rủi ro này là do mức độ metyl hóa ADN trong các gen liên quan đến quá trình chuyển hóa bị giảm đi.

Những người có mẹ phải trải qua nạn đói tại giai đoạn sau của thai kỳ lại không bị ảnh hưởng như trên. Điều này cho thấy phôi ở đầu thai kỳ sẽ dễ bị những biến đổi biểu sinh từ môi trường làm tổn thương hơn. Tuy nhiên, những đứa trẻ này có cân nặng khi mới sinh thấp hơn trung bình một chút, và tỷ lệ béo phì sau này cũng thấp hơn mức trung bình.



Người ta đã thu thập dữ liệu thống kê về hậu duệ đời thứ ba của những người sống sót sau nạn đói ở Hà Lan. Lần phân tích đầu tiên cho thấy con cháu họ vẫn bị ảnh hưởng về sức khỏe. Tuy nhiên, một nghiên cứu sau đó không tìm thấy bằng chứng nào về nguy cơ mắc các bệnh khác cao hơn, dù các nhà nghiên cứu nhận thấy những hậu duệ đời thứ ba này thường có nhiều mỡ tích tụ trong cơ thể và sức khỏe tổng thể kém hơn. Điều quan trọng cần lưu ý là kết quả nghiên cứu đầu tiên được công bố rộng rãi, và con cháu của những người sống sót có thể đã thay đổi lối sống để giảm thiểu rủi ro bệnh tật trước khi nghiên cứu thứ hai hoàn thành.

Những kết quả không chắc chắn này đã làm nổi bật những khó khăn trong việc nghiên cứu quần thể người nói chung và di truyền từ người mẹ nói riêng. Cho dù nạn đói vẫn ảnh hưởng đến thế hệ thứ ba, nhưng cũng có thể là do các tế bào mầm sơ khai của thế hệ thứ hai bị ảnh hưởng từ môi trường khi đang phát triển, chứ không phải các đặc điểm biểu sinh được di truyền thực sự.

NHỮNG NGƯỜI SỐNG SỐT SAU NẠN ĐÓI

CON GÁI

Sức khỏe yếu do ảnh hưởng từ nạn đói

CHÁU GÁI

Sức khỏe yếu – nhưng chưa kết luận được có phải do sự di truyền các đặc điểm biểu sinh hay không

Di truyền các đặc điểm biểu sinh ở người: Överkalix

Một nhóm nhà khoa học Thụy Điển do **Michael Sjöström** và **Lars Olov Bygren** dẫn đầu đã tìm ra bằng chứng thuyết phục hơn về sự di truyền các đặc điểm biểu sinh ở người, nhờ hồ sơ chi tiết được lưu tại thị trấn phía bắc của Överkalix. Kết hợp hồ sơ khai sinh và các đợt thu hoạch mùa màng ở đây từ năm 1890 trở đi, nhóm nghiên cứu xác định các giai đoạn được hưởng sự no đủ và phải trải qua nạn đói trong cuộc đời mỗi người, đồng thời theo dõi lịch sử y tế của con cháu họ.

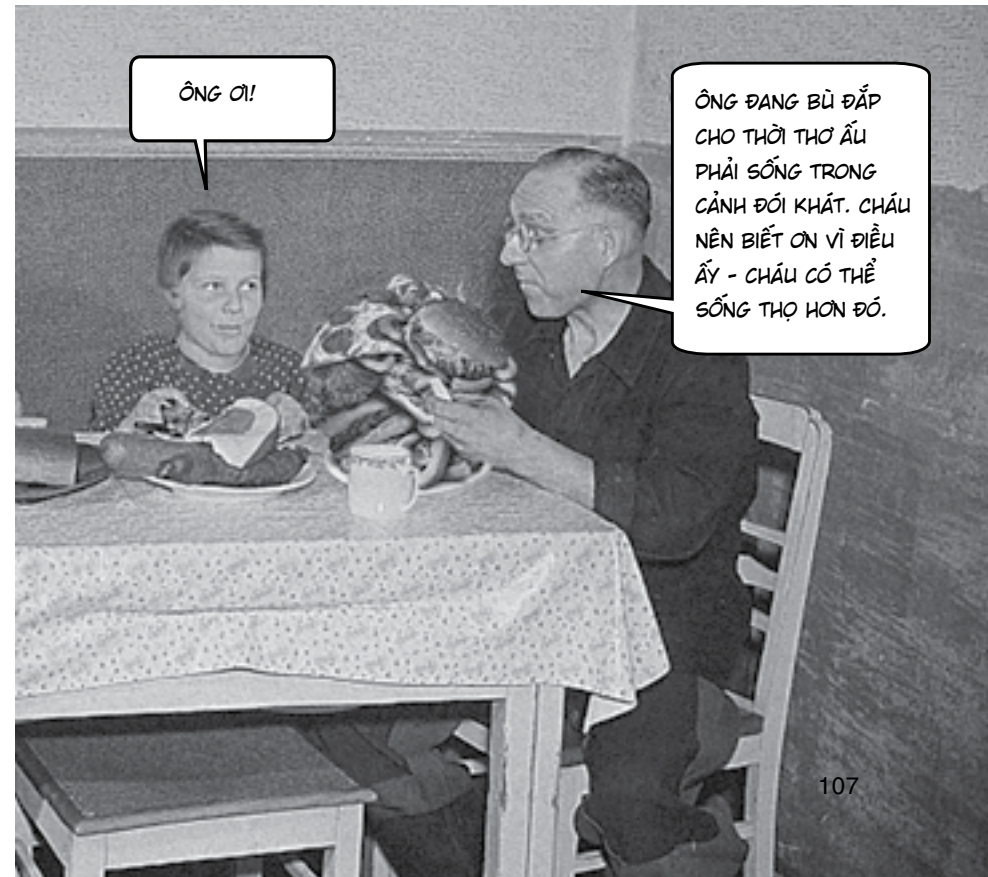
Một trong những phát hiện quan trọng của nghiên cứu tại Överkalix liên quan đến rủi ro bệnh tật đặc thù ở từng giới tính trong các thế hệ sau. Những phụ nữ nằm trong bụng mẹ khi xảy ra nạn đói sẽ truyền lại rủi ro mắc bệnh tim mạch cao hơn cho cháu gái họ, chứ không phải cháu trai.



NẠN ĐÓI NÀY CÓ THỂ ẢNH HƯỞNG ĐẾN CON GÁI VÀ CHÁU GÁI MÌNH TRONG NHIỀU THẾ HỆ.

Các nhà nghiên cứu tại Överkalix cũng tìm ra những mô thức di truyền về giới tính đặc trưng ở nam giới: chỉ những nam giới từng trải qua một năm no đủ khi còn ở độ tuổi từ chín tới mười hai là có cháu trai với tuổi thọ dưới trung bình, chứ không phải cháu gái. Ngược lại, nếu đàn ông trải qua nạn đói ở cùng độ tuổi đó, thì cháu trai của họ sẽ khỏe mạnh và sống lâu hơn.

Các tế bào tinh trùng biệt hóa và phát triển trong những năm trước tuổi dậy thì, do đó dễ chịu tổn thương trước những thay đổi biểu sinh từ môi trường. Những loại bệnh cụ thể theo giới tính có thể liên quan đến các gen in dấu, dù chưa có cơ chế rõ ràng nào được tìm thấy.




ÔNG ƠI!

ÔNG ĐANG BÙ ĐẮP CHO THỜI THƠ ẤU PHẢI SỐNG TRONG CẢNH ĐÓI KHÁT. CHÁU NÊN BIẾT ON VÌ ĐIỀU ẤY - CHÁU CÓ THỂ SỐNG THỌ HƠN ĐÓ.

Đường như các bé trai đặc biệt dễ bị tổn thương trước tác động của môi trường trong giai đoạn tiền dậy thì. Một nghiên cứu ở Anh do nhà di truyền học **Marcus Pembrey** dẫn đầu đã chỉ ra những người đàn ông từng hút thuốc lá trước khi dậy thì thường có con trai (không xảy ra ở con gái) béo hơn trung bình, bất kể họ còn hút thuốc trong lúc vợ mang thai hay không.

Một nghiên cứu liên danh giữa Đài Loan và Anh do **Barbara Boucher** chỉ đạo đã chỉ ra mối liên hệ tương tự.

Các bé trai có thói quen nhai trấu vào giai đoạn tiền vị thành niên có nguy cơ mắc hội chứng chuyển hóa (tiền đề của bệnh tiểu đường và tim mạch) và di truyền cho con cháu, dù những nghiên cứu sau này không cho thấy sự khác biệt về giới tính.

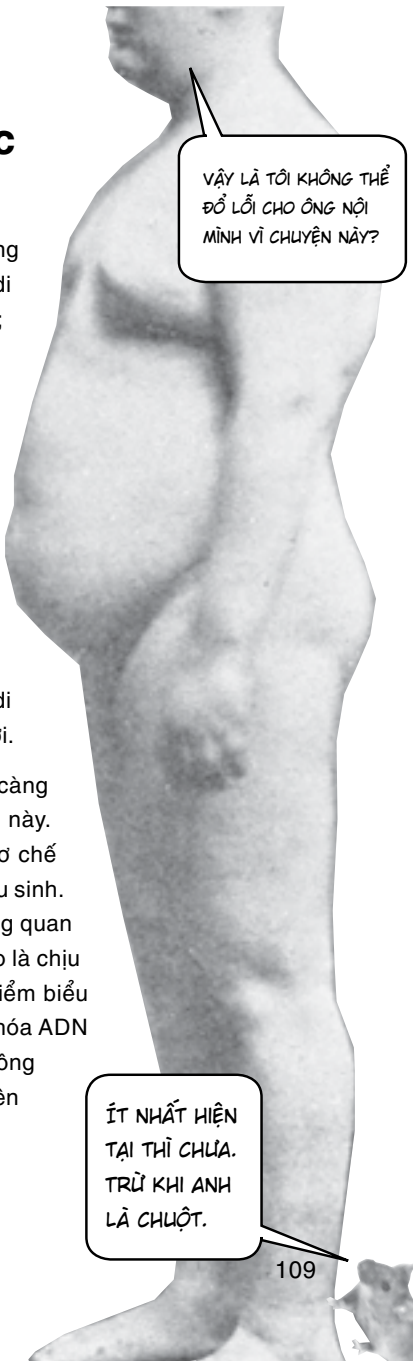


HÚT THUỐC CÓ THỂ ẢNH HƯỞNG ĐẾN CÁC TẾ BÀO TINH TRÙNG CỦA CẬU VÀ CÒN GÂY HẠI CHO HỆ HÔ HẤP CỦA CON CHÁU NỮA ĐÓ.


Cơ chế di truyền các đặc điểm biểu sinh

Các thí nghiệm trên động vật đã cung cấp bằng chứng đáng tin cậy cho sự di truyền các đặc điểm biểu sinh thực sự; các nghiên cứu về dân số loài người chỉ ra hiện tượng tương tự cũng có thể tồn tại ở nhân loại. Những phát hiện trong lĩnh vực này thu hút rất nhiều sự quan tâm từ giới khoa học cũng như công chúng. Tuy nhiên, một số nghiên cứu ở người đã bị đơn giản hóa cũng như tô vẽ quá mức, đặc biệt là các phương tiện truyền thông, và nhiều nhà khoa học vẫn còn hoài nghi về di truyền các đặc điểm biểu sinh ở người.

Nhiều câu hỏi chưa được giải đáp càng củng cố sự nghi hoặc quanh lĩnh vực này. Chúng gồm cả những thắc mắc về cơ chế di truyền thực tế của các đặc điểm biểu sinh. Các nhà nghiên cứu tìm thấy mối tương quan giữa các tính trạng nhất định được cho là chịu ảnh hưởng bởi sự di truyền các đặc điểm biểu sinh và thay đổi trong quá trình methyl hóa ADN ở các gen cụ thể. Tuy nhiên, nó không nhất thiết khiến hai hiện tượng trên liên quan trực tiếp đến nhau.



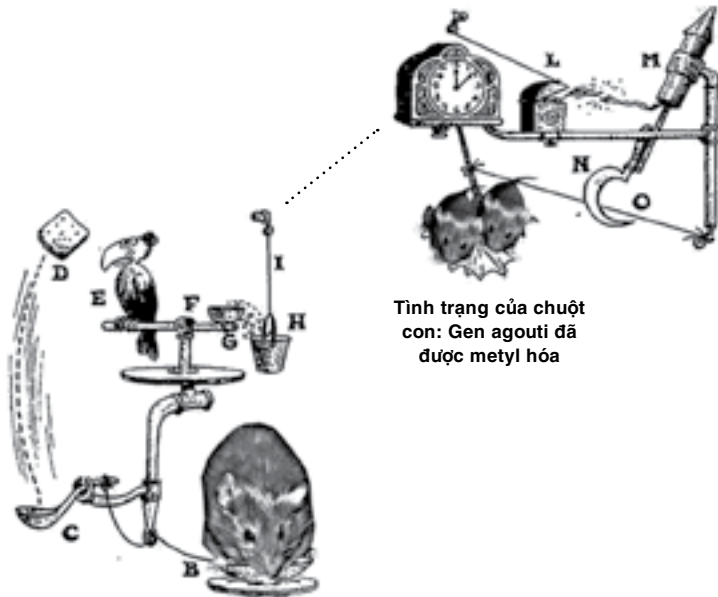
VẬY LÀ TÔI KHÔNG THỂ ĐỔ LỐI CHO ÔNG NỘI MÌNH VÌ CHUYỆN NÀY?



ÍT NHẤT HIỆN TẠI THÌ CHƯA. TRỪ KHI ANH LÀ CHUỘT.

Quay lại với loài chuột ưa thích của các nhà di truyền học biểu sinh. Ban đầu, dường như sự di truyền tình trạng methyl hóa gen agouti của chuột mẹ được lý giải tương đối dễ dàng (xem trang 98-99). Hầu hết các ADN lặp lại không phải trải qua quá trình tái lập biểu sinh (xem trang 78); do đó tình trạng methyl hóa ở chuột mẹ có thể tồn tại trong phôi thai.

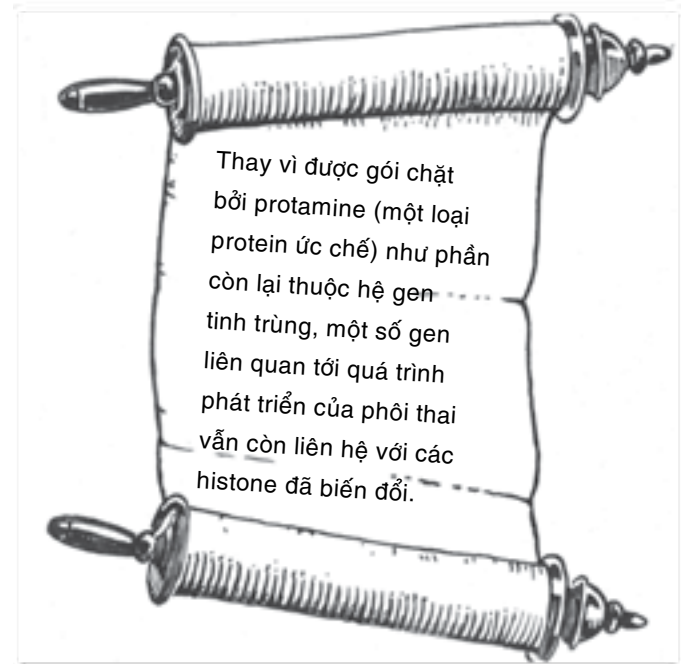
Tuy nhiên, năm 2006, nhóm nghiên cứu của Emma Whitelaw phát hiện đoạn ADN lặp lại nằm sát gen agouti đã bị khử methyl hoàn toàn rồi được tái methyl hóa trong giai đoạn đầu của thai kỳ. Giống như phần còn lại của bộ gen, các bản sao nhiễm sắc thể nhận từ mẹ và cha được khử methyl với cách thức và tốc độ khác nhau. Điều này có thể lý giải tại sao chỉ chuột cái mới có thể di truyền tình trạng methyl hóa cho đời con. Mặc dù vậy, cơ chế này vẫn còn là một bí ẩn.



Tình trạng của chuột con: Gen agouti đã được methyl hóa

Tình trạng của chuột mẹ: Gen agouti đã được methyl hóa

Vào năm 2009-2010, các nhóm nghiên cứu người Anh (**David Miller** dẫn đầu) và Thụy Sĩ (**Antoine Peters** dẫn đầu) đã lần lượt tìm ra một số mô thức thú vị trong chất nhiễm sắc ở tinh trùng người.



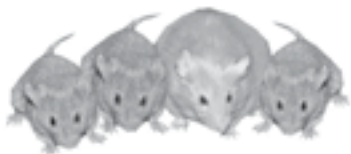
Thay vì được gói chặt bởi protamine (một loại protein ức chế) như phần còn lại thuộc hệ gen tinh trùng, một số gen liên quan tới quá trình phát triển của phôi thai vẫn còn liên hệ với các histone đã biến đổi.

Khi đó, không ai nghĩ các cơ chế biến đổi histone lại có thể di truyền được. Tuy nhiên công trình nghiên cứu năm 2014 của **Susan Strome** chứng minh quá trình methyl hóa histone có thể di truyền cho đời kế tiếp tại các chuỗi ADN mới hình thành. Nghiên cứu của Strome được tiến hành trên sâu, nhưng vẫn chưa thể khẳng định ở người có tồn tại cơ chế tương tự hay không. Tuy nhiên, chắc chắn các histone này có thể liên quan đến một số dạng thức di truyền thông tin di truyền biểu sinh giữa các thế hệ.

Trong vài trường hợp, phân tử ARN cũng có thể gián tiếp tác động đến sự di truyền các đặc điểm biểu sinh. Những hợp tử thừa hưởng những ARN đính vào nhiễm sắc thể của cả cha và mẹ, cùng các ARN của một số tế bào tinh trùng bơi tự do và tất cả ARN thuộc tế bào trứng. Những phân tử này có thể chính là tác nhân gây ra việc tái thiết mô thức biến đổi biểu sinh ở cả cha và mẹ sau quá trình tái lập biểu sinh.

Nhà thần kinh học người Thụy Sĩ **Isabelle Mansuy** và nhà sinh học **Michelle Lane** người Australia cho rằng sự căng thẳng do chấn thương, cùng tình trạng béo phì có thể tác động đến các ARN nhỏ trong tế bào tinh trùng của chuột.

CON GÁI CỦA NHỮNG CHUỘT ĐỤC BÉO PHÌ CÓ TẬP THỂ ĐỤC SẼ GẦY HƠN VÀ LƯỢNG INSULIN LÃNH MẠNH HƠN CON GÁI CỦA NHỮNG CHUỘT ĐỤC BÉO PHÌ LƯỜI BIẾNG.



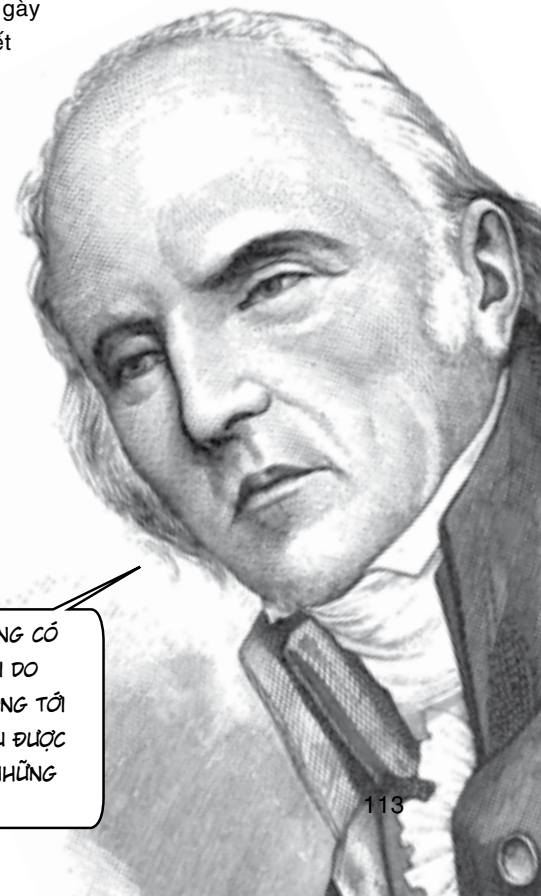
Năm 2016, một nhóm nghiên cứu người Đan Mạch do **Romain Barrès** dẫn đầu công bố bằng chứng cho thấy sự thay đổi cơ chế methyl hóa ARN cũng liên quan đến sự di truyền ở người. Tinh trùng của những đàn ông béo phì chứa một số mô thức methyl hóa ARN và ADN khá khác biệt, gây ra sự thay đổi tình trạng giảm cân sau phẫu thuật. Các gen được cho là kiểm soát khẩu vị là một trong những gen có quá trình methyl hóa bị biến đổi.

Di truyền các đặc điểm biểu sinh trong quá trình tiến hóa

Việc phát hiện ra sự di truyền các đặc điểm biểu sinh đặt ra một câu hỏi thú vị về tiến hóa: nếu một số biến đổi biểu sinh trong suốt cuộc đời chúng ta có thể truyền lại cho con cháu, liệu chúng có ảnh hưởng đến cách muôn loài phát triển suốt hàng trăm thế hệ?

Ý tưởng cho rằng những đặc tính có thể được di truyền, giúp muôn loài thay đổi theo thời gian không hề mới. Ngày nay, nó liên quan mật thiết đến nhà sinh vật học người Pháp – **Jean-Baptiste Lamarck** (1744–1829). Quan điểm này thường được gọi là “trường phái Lamarck”, nhưng ý tưởng nguyên bản lâu đời hơn rất nhiều. Tuy nhiên, Lamarck đã chính thức hóa ý tưởng “di truyền mềm” này năm 1809.

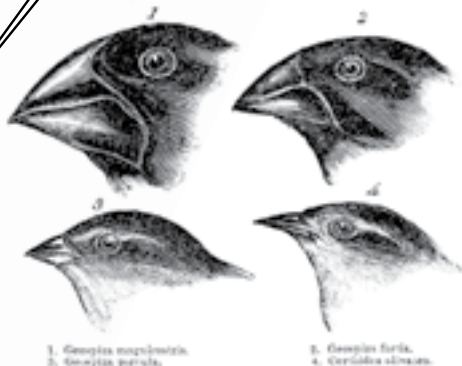
TẤT CẢ TÍNH TRẠNG CÓ ĐƯỢC HAY MẤT ĐI DO TỰ NHIÊN TÁC ĐỘNG TỚI ĐỜI TRƯỚC... ĐỀU ĐƯỢC DI TRUYỀN CHO NHỮNG ĐỜI SAU.



Dù trường phái Lamarck và các lý thuyết liên quan đã được phổ biến từ lâu, nhưng chúng vẫn có nhược điểm. Ví dụ: các thế hệ chó có tai và đuôi ngắn vẫn có thể sinh con có tai và đuôi dài.

Năm 1859, nhà tự nhiên học người Anh – Charles Darwin (1809–1882) đã đưa ra thuyết tiến hóa của riêng mình bằng phương pháp chọn lọc tự nhiên.

LÝ THUYẾT CỦA TÔI XOAY QUANH Ý TƯỞNG RẰNG CÁC CÁ THỂ CÙNG LOÀI CÓ NHỮNG ĐẶC ĐIỂM KHÁC NHAU, MỘT SỐ GIÚP CHỦ THỂ SỐNG SỐT ĐỦ LÂU ĐỂ SINH SẢN. DO ĐÓ, NHIỀU THÀNH VIÊN CỦA THỂ HỆ TIẾP THEO SẼ THỪA HƯỞNG CÁC ĐẶC ĐIỂM CÓ LỢI NÀY, LÂM TĂNG TẦN SUẤT CỦA ĐẶC ĐIỂM CÓ LỢI TRONG QUẦN THỂ.



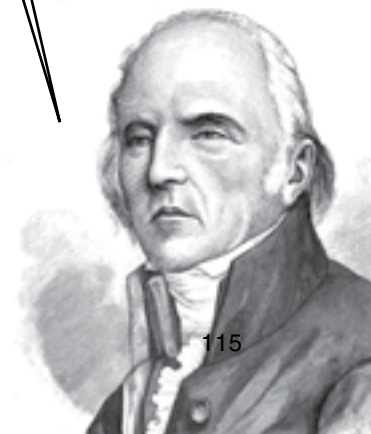
Lý thuyết của Darwin có thể giải thích cách những tính trạng trung bình của loài thay đổi theo thời gian, mà không dựa vào những biến đổi được di truyền mà các cá thể nhận được trong suốt cuộc đời.

Sau khi công trình về định luật di truyền của Mendel được tái khai thác, và ta bắt đầu hiểu rõ hơn về các loại gen, nhiễm sắc thể, ADN và đột biến; rõ ràng chỉ có thuyết tiến hóa của Darwin là phù hợp với hiểu biết của con người về di truyền học. Ý niệm của trường phái Lamarck về di truyền thiếu tính xác đáng cơ bản.

Tuy nhiên, việc phát hiện ra sự di truyền các đặc điểm biểu sinh vào cuối những năm 1990 dường như giúp di truyền học biểu sinh liên kết với các lý thuyết trước đó. Đôi khi, các ảnh hưởng do phơi nhiễm môi trường có thể truyền cho thế hệ sau. Liệu một phiên bản cho ý tưởng của Lamarck có thể trở thành một phần của thuyết tiến hóa đương đại?

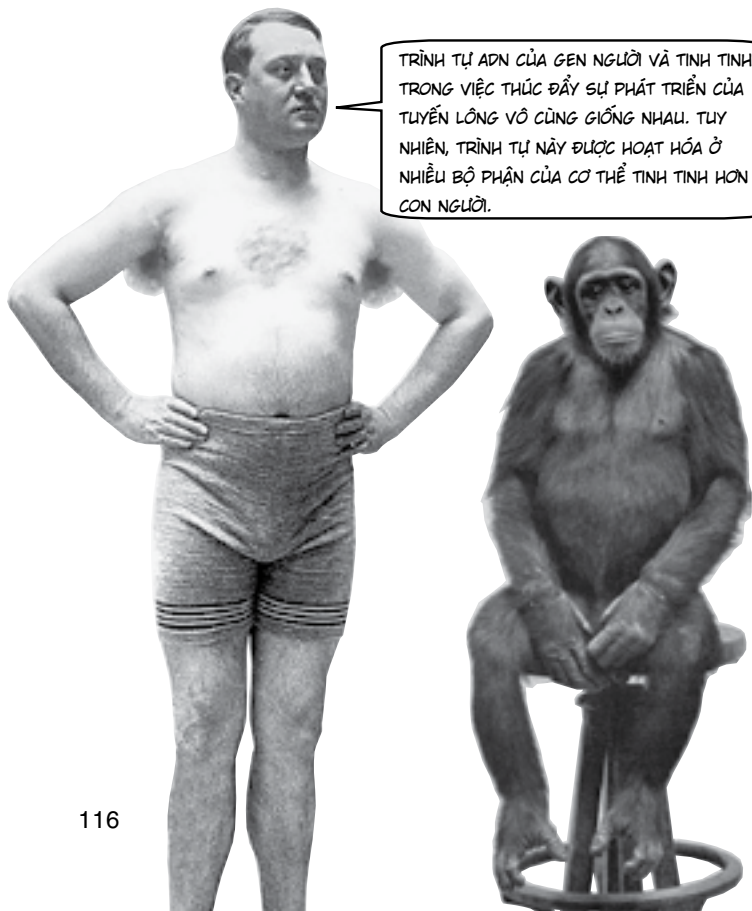
THUYẾT DI TRUYỀN MỀM TRONG TIẾN HÓA ĐÃ KHÔNG CÒN ĐƯỢC ỦNG HỘ TRONG NHIỀU THẬP KỶ QUA.

NHỮNG LIỆU CÓ MỘT THUYẾT TIẾN HÓA MỚI NÀO BAO HÂM ĐẦY ĐỦ NHỮNG Ý TƯỞNG CỦA CẢ HAI TA HAY KHÔNG?



Những hiểu biết hiện đại về thuyết tiến hóa của Darwin tập trung vào những thay đổi trình tự ADN ảnh hưởng đến các đặc điểm và hành vi của cá thể thông qua di truyền. Tuy nhiên, việc phát hiện ra những biến đổi biểu sinh chứng minh trình tự ADN không phải yếu tố duy nhất quan trọng với sự sống. Biến đổi biểu sinh xác định các mô thức hoạt hóa gen, và những thay đổi trong các mô thức này cũng rất quan trọng với quá trình tiến hóa. Ví dụ, việc một gen thúc đẩy sự tăng trưởng neuron trong quá trình phát triển thai nhi được kích hoạt sớm hơn, hoặc bất hoạt muộn hơn, có thể giúp tăng trí thông minh.

TRÌNH TỰ ADN CỦA GEN NGƯỜI VÀ TINH TINH TRONG VIỆC THÚC ĐẨY SỰ PHÁT TRIỂN CỦA TUYẾN LÔNG VỎ CÙNG GIỐNG NHAU. TUY NHIÊN, TRÌNH TỰ NÀY ĐƯỢC HOẠT HÓA Ở NHIỀU BỘ PHẬN CỦA CƠ THỂ TINH TINH HƠN CON NGƯỜI.



Năm 2013, một nghiên cứu do **Andrew Sharp** và **Tomas MarquesBonet** dẫn đầu đã so sánh các mô thức methyl hóa ADN ở người, tinh tinh, vượn bonobo, khỉ đột và đười ươi. 170 gen có kiểu methyl hóa đặc trưng của con người đã được xác định; một số gen được cho là có chức năng trong não, cơ quan đặc biệt quan trọng trong quá trình tiến hóa của con người.

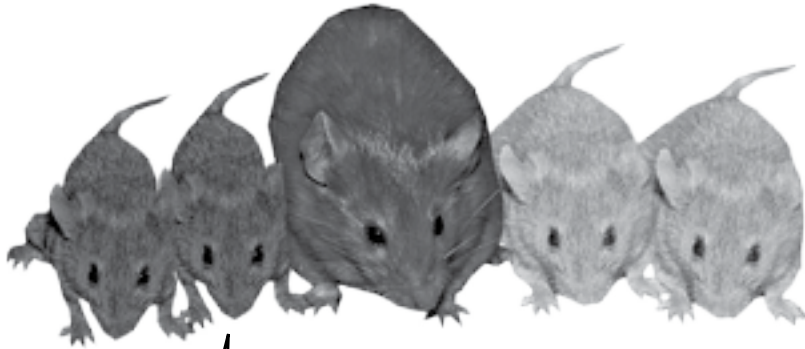
Một số trong 170 gen có mô thức methyl hóa đặc trưng của con người mã hóa protein tương đồng với những chú vượn trong thí nghiệm. Khám phá này củng cố cho quan điểm rằng thay đổi thời điểm và vị trí gen được hoạt hóa cũng quan trọng không kém việc thay đổi trình tự và chức năng của chúng.



MỖI CHI THUỘC HỌ Vượn CÓ KIỂU METHYL HÓA ADN TRONG NÃO RIÊNG. LIỆU NHỮNG BIẾN ĐỔI NÀY CÓ GÓP PHẦN VÀO SỰ TIẾN HÓA CỦA LOÀI NGƯỜI?



Bất chấp mối quan hệ giữa biến đổi biểu sinh và mô thức hoạt hóa gen cùng vai trò của các kiểu hoạt hóa này trong quá trình tiến hóa, thuyết tiến hóa Lamarck vẫn không thực sự phù hợp với tư duy hiện đại về tiến hóa. Vì sự tiến hóa xảy ra trong suốt hàng ngàn năm qua, nên những thay đổi thúc đẩy quá trình tiến hóa phải rất ổn định.

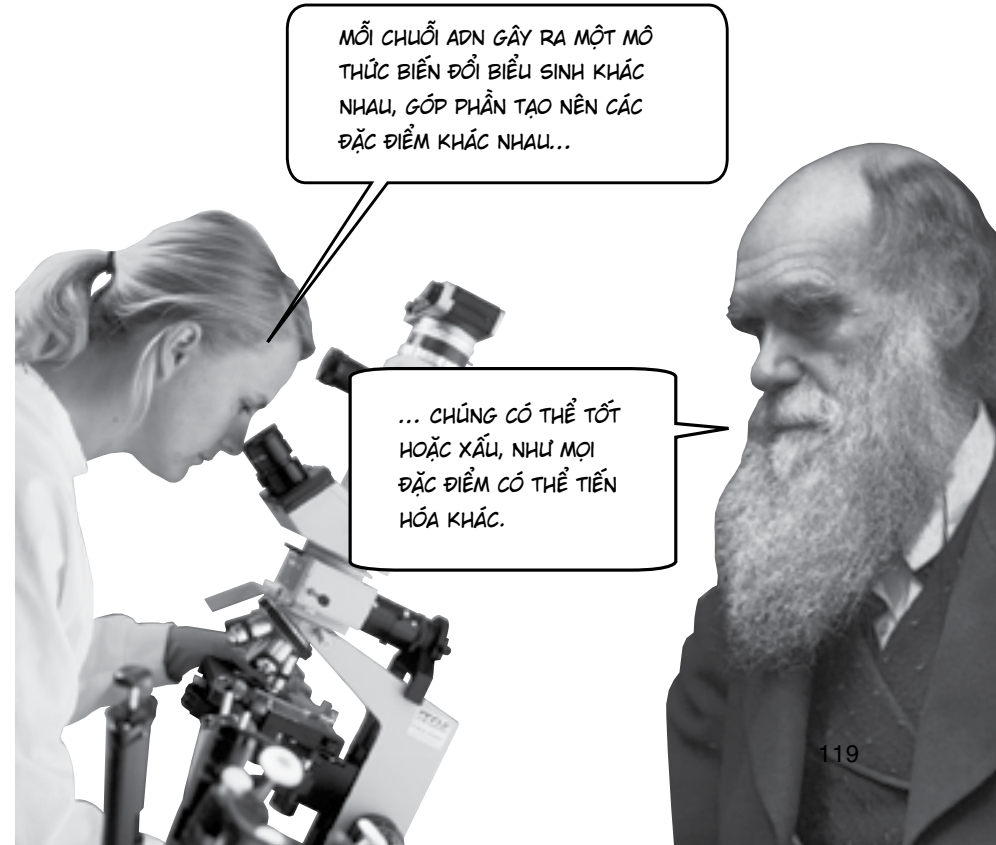


DI TRUYỀN CÁC ĐẶC ĐIỂM BIỂU SINH KÉO DÀI TRONG VÀI THẾ HỆ, VÀ CÓ THỂ ĐẢO NGƯỢC: NGAY CẢ NHỮNG CHÚ CHUỘT AGOUTI LÔNG SẮM NHẤT VỚI ADN ĐÃ METYL HÓA HOÀN TOÀN CŨNG CÓ THỂ SINH RA CHÚỘT CON LÔNG VÀNG VỚI ADN KHÔNG ĐƯỢC METYL HÓA.

Biến đổi biểu sinh có thể ảnh hưởng đến cách các cá thể phản ứng với thay đổi từ môi trường trong thời gian ngắn, nhưng sự di truyền các đặc điểm biểu sinh rất khó thay đổi vĩnh viễn đặc điểm của loài qua hàng trăm và hàng ngàn thế hệ.

Nếu thay đổi biểu sinh không đủ ổn định để được di truyền trực tiếp qua nhiều thế hệ, vậy sự khác biệt biểu sinh giữa các loài phát triển như thế nào?

Chính những thay đổi trong trình tự ADN đã thúc đẩy sự tiến hóa biểu sinh: cụ thể là những trình tự mã hóa các ARN và protein kiểm soát biến đổi biểu sinh, hoặc biến thể của chính các trình tự này. Mọi sự thay đổi liên quan đến điều hòa biểu sinh trong trình tự ADN đều có thể ảnh hưởng tới chức năng của nó. Một số thay đổi sẽ có lợi; nhưng số khác lại gây hại. Do đó, sự tiến hóa biểu sinh xảy ra hoàn toàn phù hợp với định nghĩa của Darwin.



MỖI CHUỖI ADN GÂY RA MỘT MÔ THỨC BIẾN ĐỔI BIỂU SINH KHÁC NHAU, GÓP PHẦN TẠO NÊN CÁC ĐẶC ĐIỂM KHÁC NHAU...

... CHÚNG CÓ THỂ TỐT HOẶC XẤU, NHƯ MỌI ĐẶC ĐIỂM CÓ THỂ TIẾN HÓA KHÁC.

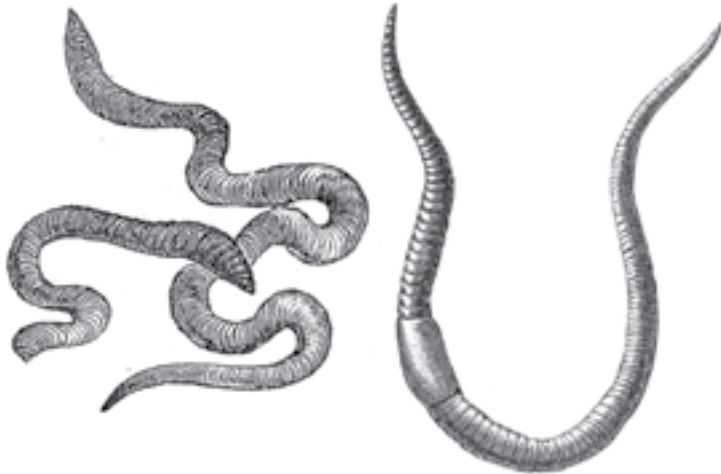
Do giữa các thể hệ loài người có khoảng cách khá dài, rất nhiều nghiên cứu tập trung vào các loài sinh sản (nhờ đó tiến hóa) nhanh hơn, như vi khuẩn và giun.

Vi khuẩn thường có một số protein methyltransferase ADN, mỗi protein nhận ra và methyl hóa một chuỗi ADN cụ thể. Mỗi loại vi khuẩn đã tiến hóa gen methyltransferase với trình tự ADN riêng. Những thay đổi này ảnh hưởng đến vị trí đích của các protein tương ứng, do đó các mô thức methyl hóa ADN trong bộ gen cũng thay đổi.

Một số loài giun tròn gần đây đã mất hoàn toàn một trong các gen methyltransferase ADN. Do đó, dù so với họ hàng gần nhất, các mô thức methyl hóa bộ gen của chúng cũng khác.

Trong cả hai trường hợp, các mô thức methyl hóa ADN khác nhau này đều ảnh hưởng đến số lượng, thời gian và vị trí hoạt hóa gen.

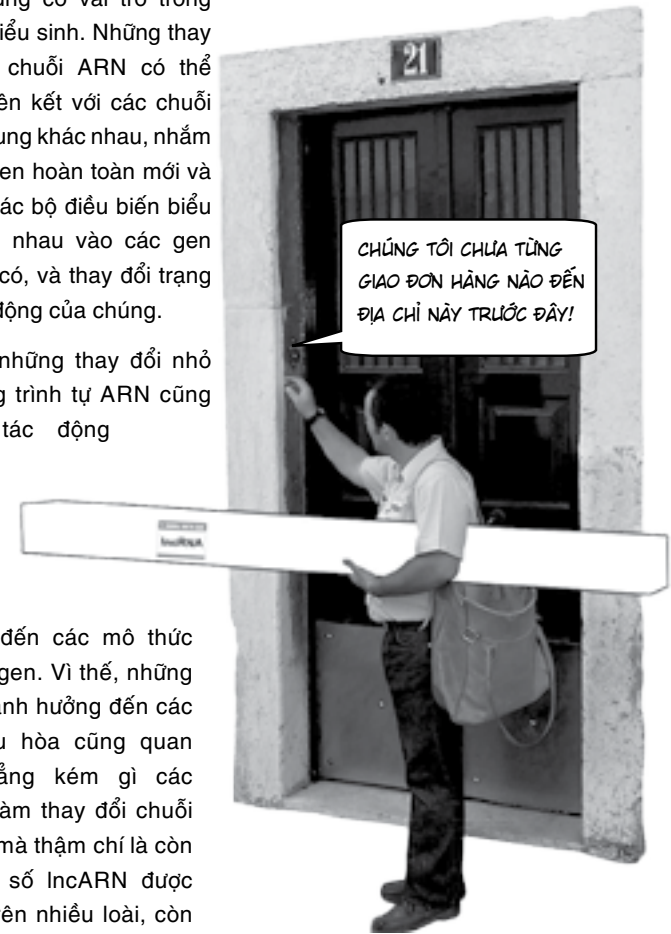
ANH ẤY LÌ? Ồ, ĐÓ LÀ HỌ HÀNG CỦA TÔI. CÁC THÀNH VIÊN TRONG ĐỒNG HỌ TÔI KHÔNG GIỐNG NHAU VÌ HỌ ĐÃ BỎ MỘT TRONG NHỮNG GEN METHYLTRANSFERASE ĐÓ.



Các ARN điều hòa (xem trang 63–68) cũng có vai trò trong tiến hóa biểu sinh. Những thay đổi trong chuỗi ARN có thể giúp nó liên kết với các chuỗi ADN bổ sung khác nhau, nhằm đến các gen hoàn toàn mới và tiếp nạp các bộ điều biến biểu sinh khác nhau vào các gen đích hiện có, và thay đổi trạng thái hoạt động của chúng.

Ngay cả những thay đổi nhỏ nhất trong trình tự ARN cũng có thể tác động

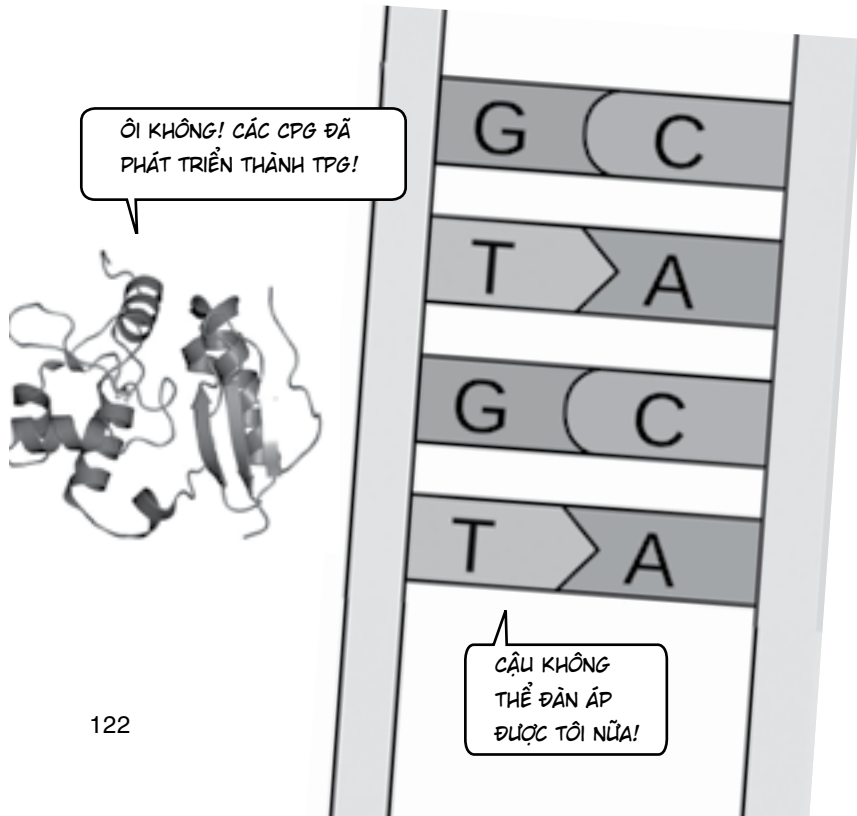
đáng kể đến các mô thức hoạt hóa gen. Vì thế, những đột biến ảnh hưởng đến các ARN điều hòa cũng quan trọng chẳng kém gì các đột biến làm thay đổi chuỗi protein – mà thậm chí là còn hơn. Một số lncARN được bảo tồn trên nhiều loài, còn một số lncARN khác lại là đại diện duy nhất cho một loài cụ thể. Bằng chứng này tiếp tục ủng hộ giả thuyết rằng sự tiến hóa ARN liên quan đến sự tiến hóa của loài.



CHÚNG TÔI CHƯA TỪNG GIAO ĐƠN HÀNG NÀO ĐẾN ĐỊA CHỈ NÀY TRƯỚC ĐÂY!

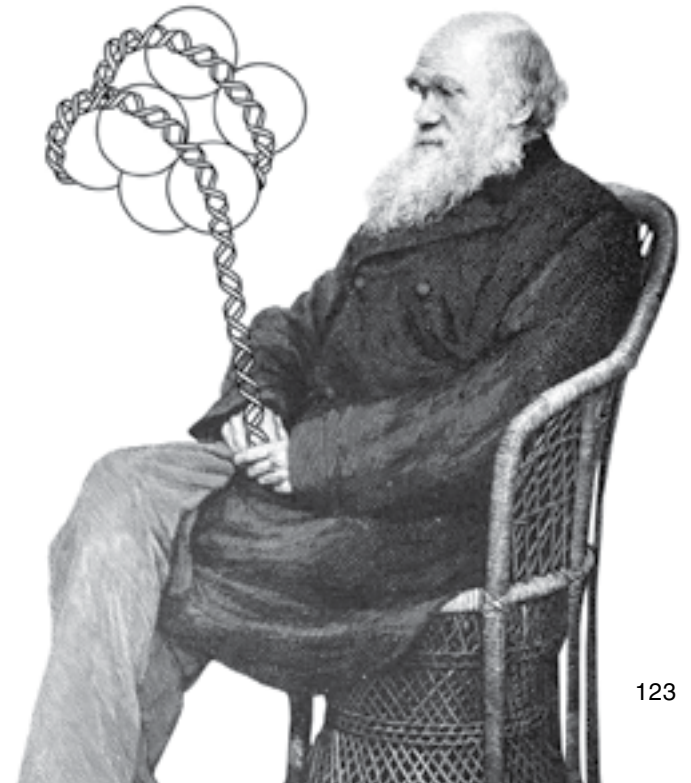
Những biến đổi biểu sinh cũng có thể định hình sự đột biến và tiến hóa của chính chuỗi ADN. Các nucleotit C đôi khi bị chuyển hóa nhằm thành nucleotit T trong quá trình khử methyl của ADN đang hoạt động. Mọi sai sót chưa được sửa chữa trong các tế bào mầm sẽ tiếp tục di truyền cho thế hệ tiếp theo. Hậu quả là các vị trí cần methyl hóa sẽ bị mất, ảnh hưởng đến phiên mã của các gen gần đó. Người ta cho rằng các mô thức methyl hóa cũng có thể ảnh hưởng đến tần suất của các loại đột biến khác.

Dù ta vẫn chưa nắm rõ hết các hậu quả cụ thể của những thay đổi này, nhưng bất kỳ biến đổi trình tự ADN nào cũng có thể gây ra những đặc điểm mới trong cách tiến hóa của loài.



Thuyết tiến hóa đã tiến một bước dài kể từ thời Lamarck và Darwin. Tuy chưa thể biết chính xác có bao nhiêu đặc điểm biểu sinh ảnh hưởng tới sự tiến hóa của sự sống trên Trái đất, nhưng giờ ta đã có kiến thức chắc chắn về các nguyên tắc cơ bản mà cả trình tự ADN và các mô thức biến đổi biểu sinh phát triển theo thời gian. Ví dụ về những thay đổi biểu sinh phù hợp với bộ nguyên tắc này, cũng như các khía cạnh khác của thuyết tiến hóa Darwin hiện đại đã bắt đầu được tìm thấy.

Tuy nhiên, di truyền học biểu sinh vẫn là một lĩnh vực rất mới mẻ và sẽ còn nhiều bất ngờ phía trước. May mắn thay, bản thân các thuyết về sự tiến hóa cũng có thể tự tiến hóa!



Di truyền học biểu sinh và bệnh tật: Sự lão hóa

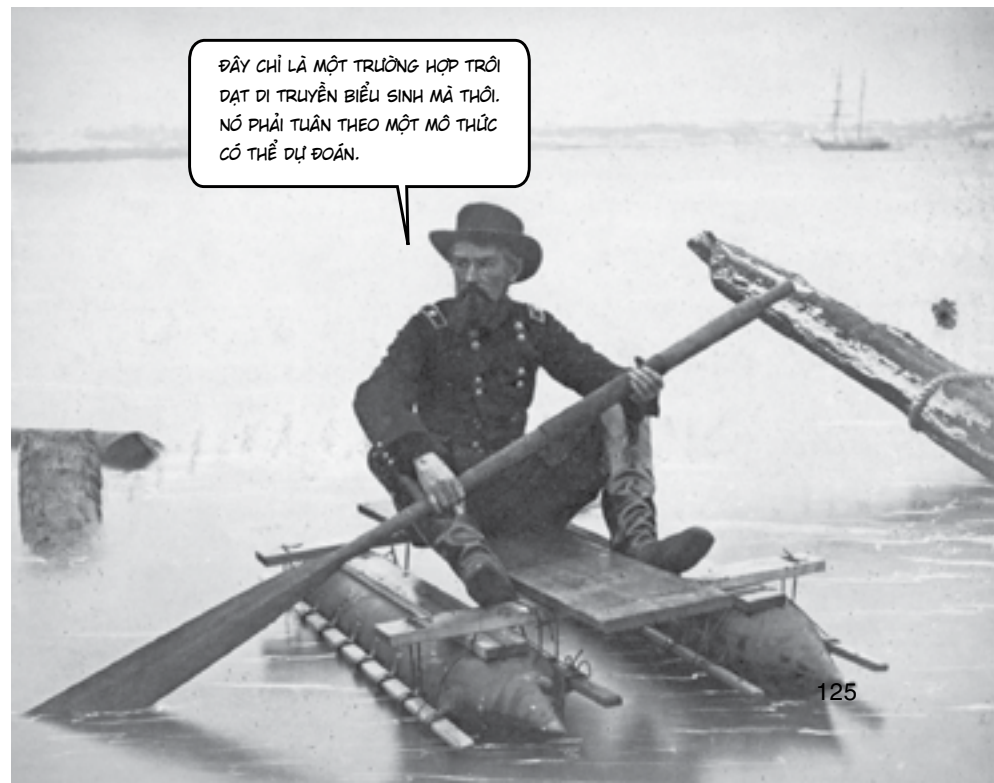
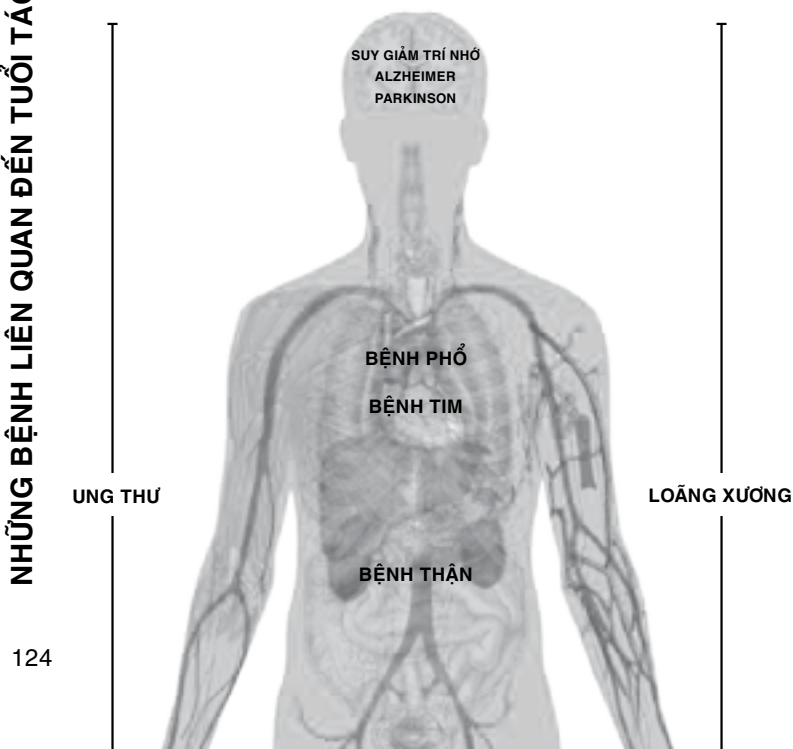
Khi tất cả hoạt động bình thường, biến đổi biểu sinh giúp thiết lập và duy trì các mô thức hoạt hóa gen và sản sinh protein thiết yếu giúp phát triển bình thường, cũng giúp các tế bào hoạt động suốt đời.

Tuy nhiên, các tế bào và cơ thể chúng ta là những hệ thống phức tạp đến khó tin. Các chức năng ở cấp phân tử, tế bào, mô và cơ quan rất dễ bị nhiễu loạn ở bất kỳ giai đoạn nào trong đời, đặc biệt là khi ta bắt đầu lão hóa. Những biến đổi nhỏ ban đầu có thể dẫn tới các vấn đề nghiêm trọng, ảnh hưởng đến sức khỏe nói chung hay gây ra các loại bệnh cụ thể.

Các mô thức biến đổi biểu sinh có thể thay đổi sau khi tiếp xúc các yếu tố môi trường nhất định (xem trang 87–91). Chúng cũng có thể thay đổi dần dần, ngẫu nhiên theo thời gian. Các nhà khoa học đặt tên cho hiện tượng thứ hai là **trôi dạt di truyền biểu sinh**, và cho rằng nó đóng vai trò quan trọng trong sự lão hóa.

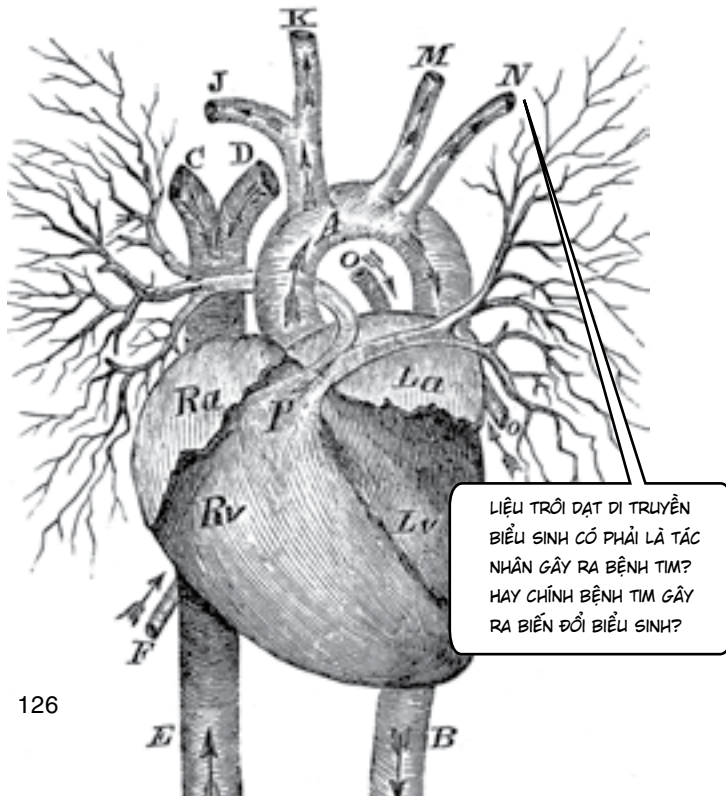
Trôi dạt di truyền biểu sinh gây ra biến đổi khác nhau trong mỗi tế bào và từng cá thể, nhưng vẫn tuân theo các mô thức chung có thể dự đoán. Theo thời gian, vài gen có mức độ metyl hóa ADN cao hơn, nhưng nhìn chung là tổng lượng metyl hóa ADN giảm dần khi ta già đi. Các nghiên cứu trên chuột chứng minh quá trình khử metyl trên ADN dần dần có thể tái hoạt hóa các gen bất hoạt. Những loại biến đổi này còn có thể biến đổi hành vi của các tế bào theo những cách có hại.

NHỮNG BỆNH LIÊN QUAN ĐẾN TUỔI TÁC



Trôi dạt di truyền biểu sinh có thể khiến tế bào gốc biệt hóa một phần. Quá trình không thể đảo ngược này làm giảm số lượng tế bào gốc có sẵn để thay thế các tế bào già cỗi đang suy yếu dần. Kết quả là cơ tim, độ đàn hồi của da cũng như các mô và chức năng khác có thể chuyển biến xấu đi.

Thay đổi biểu sinh cũng xảy ra trong các tế bào bị ảnh hưởng bởi các bệnh lão hóa, từ ung thư đến Alzheimer và Parkinson, loãng xương và suy tim. Dù sự điều hòa biểu sinh là phức tạp, ta cũng không nên tô vẽ thái quá cho các bằng chứng đã tìm thấy. Không phải mọi sự khác biệt biểu sinh giữa tế bào khỏe mạnh và tế bào bất thường đều có ý nghĩa, một số khác biệt có thể chỉ là phản ứng với bệnh chứ không hẳn là nguyên nhân gây bệnh.



Di truyền học và bệnh tật: Các đột biến di truyền trong điều hòa biểu sinh

Nhiều kiểu rối loạn di truyền ở người là do đột biến của một gen cụ thể. Đột biến có thể truyền từ cha hoặc mẹ, cũng có thể từ cả hai, hay tự phát trong trứng, tinh trùng hoặc hợp tử. Vài ví dụ quen thuộc chính là thiếu máu dạng hồng cầu lưỡi liềm (do đột biến protein huyết sắc tố vận chuyển oxy đi khắp cơ thể) và xơ nang (đột biến protein bơm muối qua màng tế bào).

Tương tự, đột biến ở các gen đóng vai trò trong điều hòa biểu sinh dẫn đến một số hình thức rối loạn di truyền hiếm gặp. Trái ngược với các bệnh lão hóa, những rối loạn di truyền này có nguyên nhân biểu sinh rõ ràng.

KHUNG THOẠI TRÁI: TẠI SAO CHỌN LỌC TỰ NHIÊN KHÔNG LOẠI BỎ ĐỘT BIẾN GÂY BỆNH THIẾU MÁU DẠNG HỒNG CẦU LƯỠI LIỀM?

VÌ CHỈ NHỮNG NGƯỜI THỪA HƯỞNG HAI GEN LỖI MỚI MẮC BỆNH NÀY. NẾU CHỈ THỪA HƯỞNG MỘT GEN THÌ GEN NÀY SẼ GIÚP ÔNG MIỄN NHIỆM VỚI SỐT RẾT. DO ĐÓ ĐỘT BIẾN NÀY LẠI CÓ LỢI BỞI NÓ TĂNG CƠ HỘI SỐNG SỐT CHO ÔNG.



Hội chứng Kabuki là một ví dụ điển hình về rối loạn di truyền do đột biến gen điều hòa biểu sinh gây ra. Xác suất mắc bệnh này ở trẻ em là xấp xỉ 1/30.000. Nó gây ra các những khiếm khuyết trên khuôn mặt và bộ xương, cùng một số triệu chứng khác.

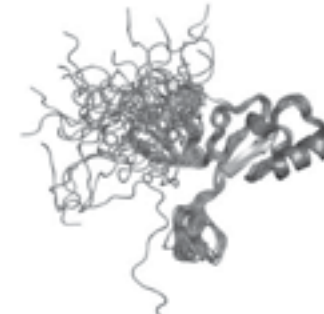
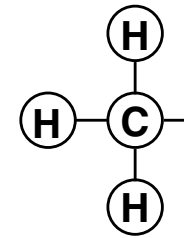
Khoảng 3/4 các trường hợp mắc bệnh là do đột biến di truyền ở gen MLL2. Protein đánh dấu gen MLL2 thường thêm các nhóm methyl kích hoạt phiên mã vào đuôi histone. Đột biến protein này có thể loại bỏ chức năng đó ở người bệnh.

Các trường hợp khác của hội chứng Kabuki liên quan đến đột biến ở gen KDM6A, loại gen thường mã hóa cho một loại protein “tẩy” giúp loại bỏ các nhóm methyl ức chế khỏi các histone. Về cơ bản thì tác động của đột biến gen KDM6A và MLL2 là giống nhau, cả hai đều liên quan đến mức độ ức chế phiên mã gen không phù hợp.

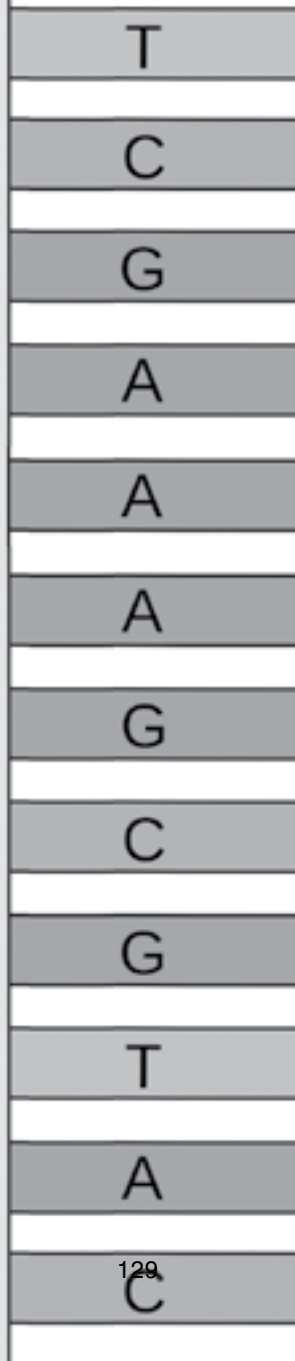
HỘI CHỨNG NÀY ĐƯỢC ĐẶT TÊN THEO LOẠI HÌNH KỊCH KABUKI TRUYỀN THỐNG CỦA NHẬT BẢN, TRONG ĐÓ CÁCH TRANG ĐIỂM CHO DIỄN VIÊN GIỐNG VỚI ĐẶC ĐIỂM KHUÔN MẶT CỦA NGƯỜI MẮC.

Hội chứng Rett là một loại rối loạn di truyền gây ra bởi đột biến tự phát trong gen MECP2. “MECP2” là viết tắt của methyl-CpG binding protein 2. Đúng như cái tên, chức năng thông thường của protein giải mã này là liên kết với các nucleotit C bị methyl hóa – một bước thiết yếu để ức chế phiên mã. Đột biến khiến những đứa trẻ mắc hội chứng Rett phát triển bình thường đến khi được khoảng 6 tháng tuổi, sau đó sự tăng trưởng và phát triển của chúng sẽ có dấu hiệu bất thường.

Không ảnh hưởng đến cả bé trai và bé gái như hội chứng Kabuki, hội chứng Rett chỉ xảy ra ở bé gái. Theo ước tính, xác suất mắc bệnh phổ biến dao động từ 1/20.000 đến 1/10.000.

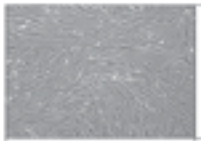


ĐỘT BIẾN GÂY RA HỘI CHỨNG RETT PHÁ VỠ MỐI LIÊN HỆ GIỮA QUÁ TRÌNH METHYL HÓA ADN VÀ ỨC CHẾ PHIÊN MÃ. CÁC GEN ĐÁNG LẼ BỊ BẤT HOẠT THÌ LẠI ĐƯỢC HOẠT HÓA.



MECP2 – gen đột biến gây ra hội chứng Rett là gen nhiễm sắc thể X, vì vậy các bé trai (XY) chỉ nhận được một gen bản sao. Đột biến tại bản sao này sẽ gây ra tình trạng sảy thai tự nhiên của phôi XY ở đầu thai kỳ.

Bé gái (XX) thừa hưởng hai gen MECP2. Phôi nhận được một gen đột biến và một gen bình thường có thể tồn tại đến hết thai kỳ, nhưng khi sinh ra sẽ thể hiện hội chứng Rett. Việc bất hoạt ngẫu nhiên nhiễm sắc thể X sẽ gây ra hiệu ứng khảm. Trong đó, một số tế bào XX trong cơ thể chỉ sử dụng bản gen MECP2 bình thường, còn những tế bào khác lại dùng bản sao đột biến. Do đó, các triệu chứng cụ thể của hội chứng Rett sẽ khác nhau giữa các cá thể, tùy thuộc mô thức bất hoạt nhiễm sắc thể trong các mô khác nhau trên cơ thể.



Di truyền học và bệnh tật: Lỗi in dấu gen

Rối loạn di truyền cũng có thể được gây ra bởi các lỗi ảnh hưởng đến việc in dấu - phiên mã một số gen nhất định chỉ từ nhiễm sắc thể của mẹ hoặc của cha (xem trang 79–83). Rối loạn in dấu có thể là kết quả của sự đột biến hoặc mất vùng ICR kiểm soát từng cụm gen in dấu, hoặc các ARN và protein giúp thiết lập trạng thái methyl hóa của ICR.

Lỗi in dấu tạo ra hai bản sao từ mẹ hoặc hai bản sao từ cha của cụm gen liên kết. Điều này dẫn đến hai khả năng: quá trình phiên mã của các gen in dấu tăng gấp đôi hoặc mất hoàn toàn. Ảnh hưởng chính xác của những thay đổi này phụ thuộc chức năng của các gen liên quan, nhưng có thể tác động nghiêm trọng đến sự phát triển và chức năng của các tế bào và cơ quan.



Hội chứng Beckwith-Wiedemann là một ví dụ về rối loạn in dấu. Nó liên quan đến sự gián đoạn của một cụm gen in dấu trên nhiễm sắc thể 11. Các triệu chứng chính xác của hội chứng phụ thuộc loại đột biến di truyền của mỗi cá thể mắc bệnh. Một số đột biến ở ICR loại bỏ hoàn toàn quá trình phiên mã của một gen in dấu giúp ức chế nguyên phân; những đột biến khác khiến lượng protein thúc đẩy tăng trưởng tăng gấp đôi. Do đó, đặc trưng thường thấy ở hội chứng Beckwith-Wiedemann là sự tăng trưởng nhanh trong thời thơ ấu và tăng khả năng mắc ung thư ở trẻ nhỏ.

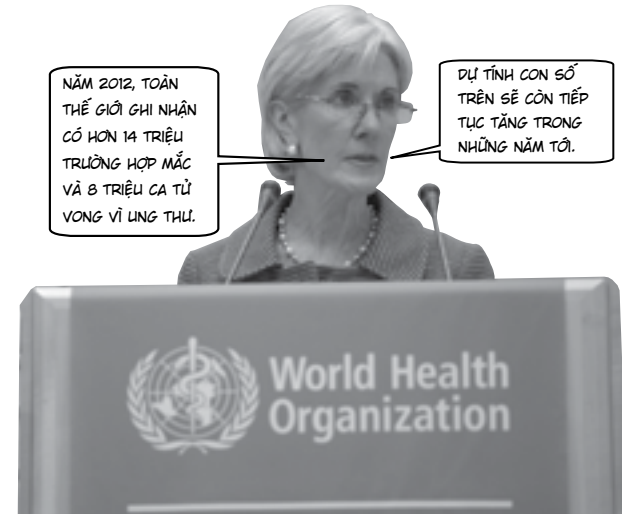
Lỗi in dấu tương tự đôi khi cũng xảy ra ở các tế bào trưởng thành. Điều này làm tăng quá trình phát triển ung thư ở người trưởng thành.

KHÔNG PHẢI MỌI Đứa TRẺ MẮC HỘI CHỨNG BECKWITH-WIEDEMANN ĐỀU BỊ UNG THƯ, NHƯNG NHỮNG LỖI IN DẤU NÀY LÀM TĂNG TỈ LỆ MẮC BỆNH.



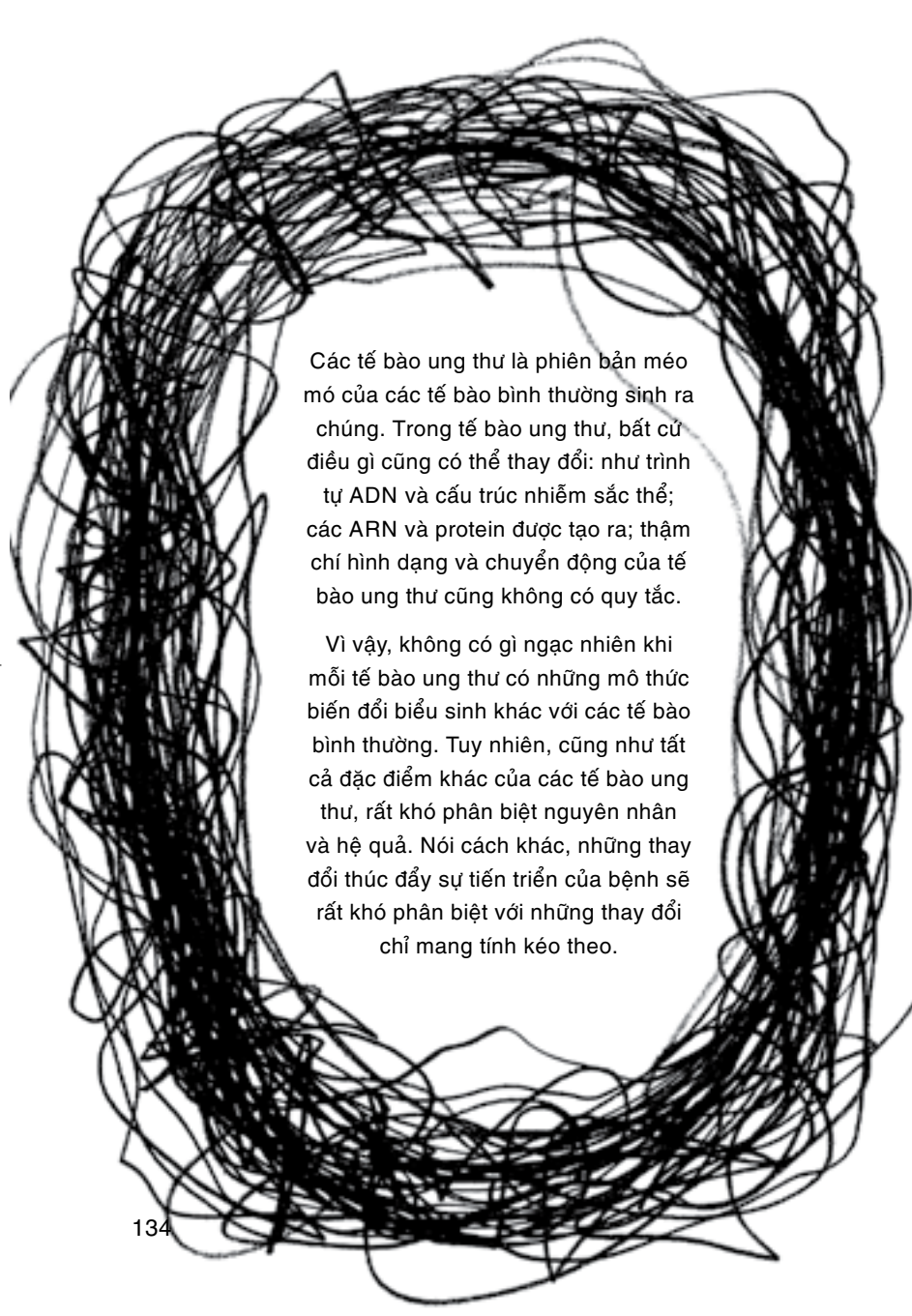
Di truyền biểu sinh của ung thư

Ung thư – một nhóm bệnh được đặc trưng bởi các tế bào phân chia và phát triển thể không kiểm soát, là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trên toàn thế giới. Khoảng một nửa nhân loại sẽ được chẩn đoán mắc một trong các loại ung thư vào lúc nào đó trong đời.




Mỗi ca được chuẩn đoán mắc ung thư không chỉ ảnh hưởng đến từng bệnh nhân mà còn cả người thân của họ, làm tăng gánh nặng toàn cầu. Căn bệnh này cũng tiêu tốn số tiền không hề nhỏ, hơn 100 tỷ đô la Mỹ được chi trả cho các loại thuốc điều trị ung thư trên toàn cầu mỗi năm.

Có nhiều nguyên nhân khác nhau gây ra ung thư, trong đó đột biến gen chiếm khoảng 5–10% tổng số. Tuy nhiên, một nguyên nhân chủ yếu gây ung thư là tiếp xúc với hóa chất và các yếu tố môi trường khác.



Các tế bào ung thư là phiên bản méo mó của các tế bào bình thường sinh ra chúng. Trong tế bào ung thư, bất cứ điều gì cũng có thể thay đổi: như trình tự ADN và cấu trúc nhiễm sắc thể; các ARN và protein được tạo ra; thậm chí hình dạng và chuyển động của tế bào ung thư cũng không có quy tắc.

Vì vậy, không có gì ngạc nhiên khi mỗi tế bào ung thư có những mô thức biến đổi biểu sinh khác với các tế bào bình thường. Tuy nhiên, cũng như tất cả đặc điểm khác của các tế bào ung thư, rất khó phân biệt nguyên nhân và hệ quả. Nói cách khác, những thay đổi thúc đẩy sự tiến triển của bệnh sẽ rất khó phân biệt với những thay đổi chỉ mang tính kéo theo.



Trong các khối u, các mô thức methyl hóa ADN thường bị đảo ngược. Các vùng thường được methyl hóa trong tế bào bình thường sẽ được tái hoạt hóa trong tế bào ung thư (hay quá trình khử methyl). Các protein không phù hợp tạo thành lại tiếp tục sản sinh một số protein kích thích phân bào. Vòng xoáy cứ thế tiếp diễn, và phân bào mất kiểm soát là đặc trưng của ung thư. Đoạn ADN lặp lại không được methyl hóa cũng tiếp tục phát triển, làm biến đổi cấu trúc nhiễm sắc thể và gây ra các vấn đề trong quá trình sao chép ADN. Những đột biến thứ cấp này càng gây hại thêm cho hoạt động của tế bào.

Ngược lại, một số gen ức chế khối u giúp làm chậm quá trình phân bào bị methyl hóa trong các tế bào ung thư. Mất đi các protein từ các gen ức chế cũng như ô tô bị đứt phanh vậy; ta không còn kiểm soát được sự sinh sôi nhanh chóng của các tế bào ung thư nữa.

Một số thay đổi của cơ chế methyl hóa ADN xuất hiện trong tế bào ung thư ảnh hưởng đến các vùng ICR - có chức năng kiểm soát phiên mã nhiễm sắc thể của các gen in dấu.

Quá trình methyl hóa ICR không thích hợp đã di truyền các rối loạn đột biến, như những đột biến gây hội chứng Beckwith-Wiedemann (xem trang 132). Hội chứng này tạo ra hai bản sao chỉ của mẹ hoặc chỉ của cha từ cụm gen in dấu đi kèm. Nhiều gen in dấu tham gia quá trình phát triển phôi, do đó ảnh hưởng đến sự lớn lên hoặc phân chia của tế bào. Đảo lộn tỷ lệ của các ARN và protein tương ứng có thể khiến tế bào sinh sôi quá mức, gây ra hoặc đẩy mạnh sự phát triển của ung thư.

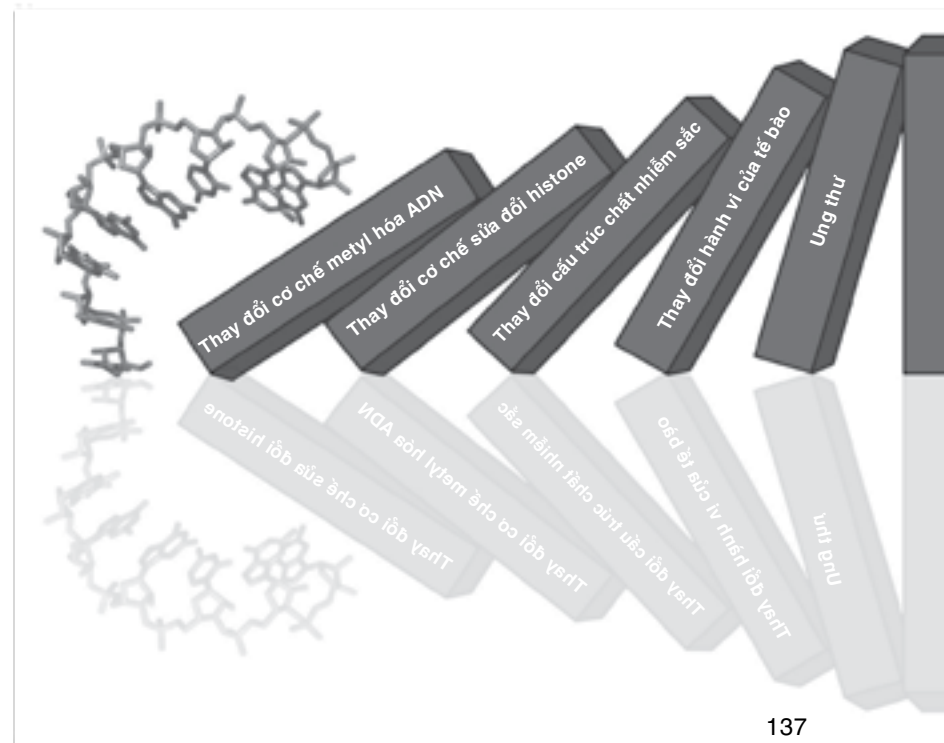
LUNG THƯ ĐÃ TÁC ĐỘNG ĐẾN VÙNG ICR TRÊN GEN NÀY, KHIẾN CHÚNG TA NHẬN ĐƯỢC HAI BẢN SAO CỦA MẸ.



CÓ VẸ CÁI GÌ NHIỀU QUÁ ĐỀU KHÔNG TỐT.

Giống như các mô thức methyl hóa ADN, các ARN điều hòa do tế bào ung thư tạo ra có thể hoàn toàn khác ARN điều hòa do các tế bào bình thường tạo ra.

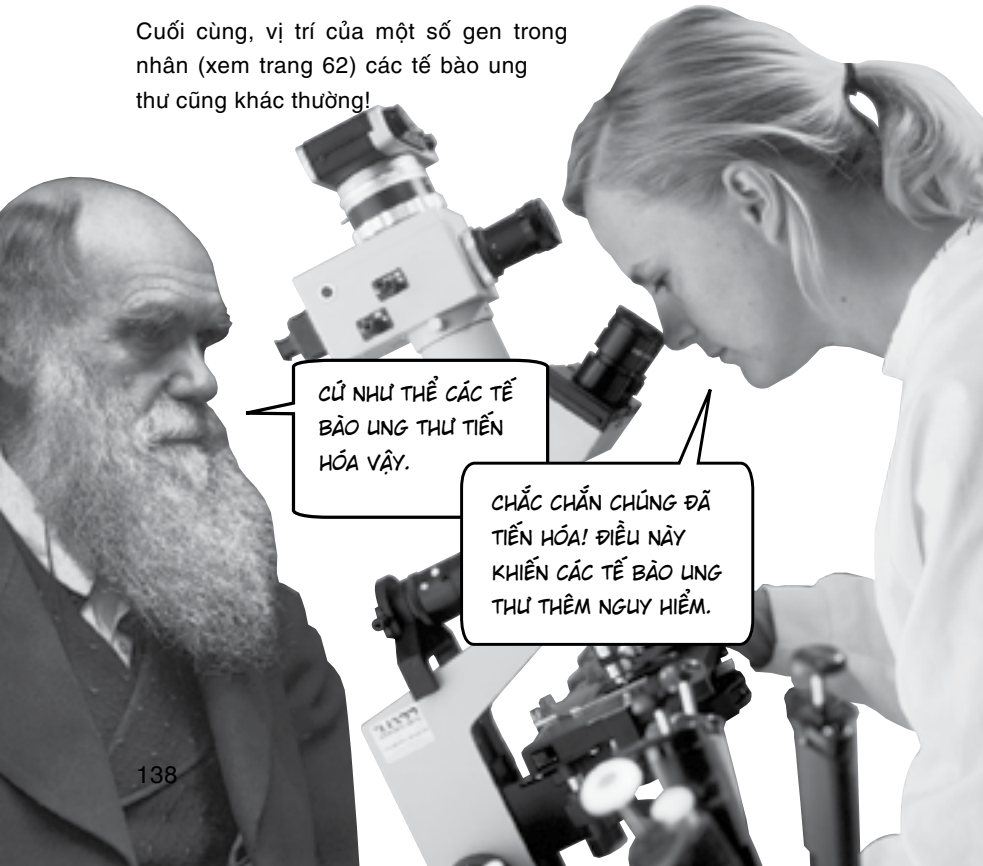
Chúng có thể gây các hậu quả đặc biệt nghiêm trọng. Một phân tử microARN (miARN) hoặc ARN vòng ảnh hưởng đến việc phiên mã nhiều loại protein (xem trang 66). Sự sản sinh bất thường của lncARN và piARN cũng có thể ảnh hưởng sâu sắc; vì chúng gắn vào các chuỗi ADN cụ thể. Các ARN này có thể kích hoạt bước đầu tiên trong quy trình phức tạp, chỉ định việc sửa đổi đặc điểm biểu sinh cho các gen (xem trang 64-65). Những sự thay đổi ở bước đầu tiên này dễ dàng ảnh hưởng đến sự điều hòa phiên mã của phần lớn bộ gen.



Các tế bào ung thư có các mô thức sửa đổi histone bị biến đổi. Nhờ vậy, mô thức methyl hóa ADN biến đổi có thể củng cố mô thức hoạt hóa gen mới, và cũng tái củng cố mô thức sửa đổi histone.

Năm 2008, nhà di truyền học người Mỹ **Kevin White** lần đầu tiên công bố thay đổi trong cách thức và thời điểm thay thế histone tiêu chuẩn trong tế bào ung thư thành các biến thể histone chuyên biệt (xem trang 56). Khi các biến thể histone nhất định được thêm vào nhiễm sắc thể tại vị trí và thời điểm không phù hợp, việc phiên mã các gen gần đó sẽ bị ảnh hưởng. Việc không thể thêm các biến thể khác vào các vị trí và thời điểm phù hợp có thể ngăn cản cơ chế sửa lỗi ADN, khiến các tế bào ung thư càng nhanh ác hóa.

Cuối cùng, vị trí của một số gen trong nhân (xem trang 62) các tế bào ung thư cũng khác thường!



CỦ NHƯ THỂ CÁC TẾ BÀO UNG THƯ TIẾN HÓA VẬY.

CHẮC CHẮN CHÚNG ĐÃ TIẾN HÓA! ĐIỀU NÀY KHIẾN CÁC TẾ BÀO UNG THƯ THÊM NGUY HIỂM.

Sự di truyền biểu sinh bất thường của các tế bào ung thư là nguyên nhân hay hậu quả của bệnh ung thư?

Bệnh ung thư thường phát sinh do sự thay đổi của chuỗi ADN. Có nhiều nguyên nhân gây ung thư như: đột biến gen, tia cực tím, viêm gan hoặc nhiễm virus papilloma ở người, một số hóa chất (như amiăng), hoặc lỗi sao chép ADN. Đột biến ngày càng tích tụ khi tế bào trở nên bất thường.

Trong một số trường hợp, những biến đổi biểu sinh trong các tế bào ung thư chỉ là thiệt hại ngoài dự kiến - một cách phản ứng với các ADN đột biến ở cùng tế bào. Với các trường hợp còn lại, những biến đổi biểu sinh lại gây ra sự hỗn loạn. Ví dụ: hoạt hóa một gen bất hoạt khiến một tế bào vốn bất thường càng nhanh ác hóa. Những biến đổi biểu sinh có thể kích hoạt toàn bộ quá trình càng hiếm gặp hơn.



ANH CÓ THỂ CHO TÔI BIẾT ĐÂU LÀ NGUYÊN NHÂN GÂY UNG THƯ KHÔNG?

Một số biến đổi biểu sinh gây ung thư có lẽ là kết quả ngẫu nhiên của trôi dạt di truyền biểu sinh (xem trang 125), hoặc một lỗi trong quá trình nguyên phân.

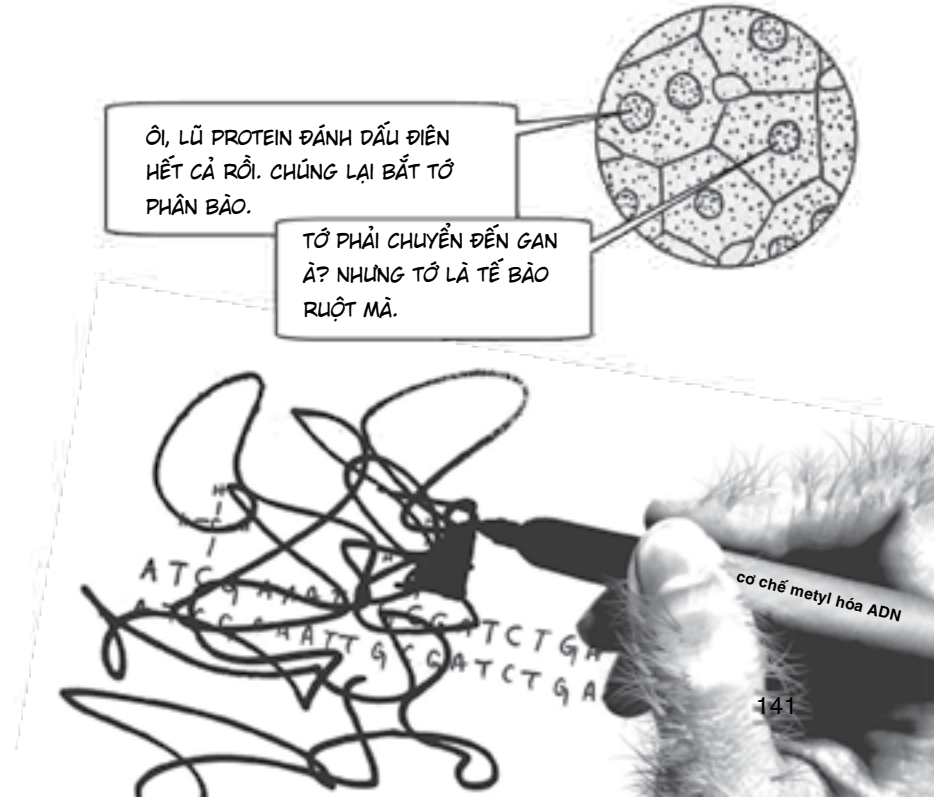
Một số tác nhân môi trường cũng có thể gây ung thư qua các biến đổi biểu sinh. Ví dụ: mô thức methyl hóa ADN thay đổi sau khi tiếp xúc tác nhân gây ung thư như khói thuốc và Bisphenol A (BPA) - một thành phần của chất dẻo, hòa tan trong các chai nước và đi vào cơ thể.

Tuy nhiên, khói thuốc cũng trực tiếp làm hỏng ADN, do đó rất khó xác định mức độ ảnh hưởng của nó thông qua đặc điểm biểu sinh. Nhìn chung, môi trường rất phức tạp, chứa hàng ngàn tác nhân có hại và lợi, nên cực kì khó xác định một số tác nhân ít biểu lộ ra ngoài.



Một số bệnh ung thư phát sinh bởi đột biến, ảnh hưởng trực tiếp đến chức năng của các protein đánh dấu, xóa bỏ hay giải mã. Trong các trường hợp này, thay đổi biểu sinh có thể là một nguyên nhân trực tiếp gây ra khối u.

Các gen mã hóa cho các bộ điều hòa biểu sinh có thể bị xóa hoặc khuếch đại, làm các biến đổi liên quan tới khả năng ức chế và hoạt hóa trong tế bào bị mất cân bằng. Các chuỗi ADN của gen mã hóa cho các bộ điều hòa này cũng có thể bị đột biến, do đó thay đổi chức năng của ARN và protein. Bộ điều hòa biểu sinh đột biến có thể gây ra những thay đổi lớn với sự hoạt hóa gen và các mô thức sản sinh protein.



Đột biến ảnh hưởng đến mọi loại điều hòa biểu sinh đã được phát hiện trong tế bào ung thư. Chúng xáo trộn mọi thứ, từ các ARN điều hòa, histone cho đến các protein tái cấu trúc chất nhiễm sắc, thêm hoặc loại bỏ những biến đổi biểu sinh.

Đột biến ở cơ chế điều hòa biểu sinh đặc biệt phổ biến trong bệnh ung thư máu. Ví dụ, thay đổi một nucleotit trong gen EZH2 là đặc trưng của một số loại ung thư hạch bạch huyết. Protein đánh dấu bị đột biến hoạt động tích cực quá mức, làm tăng thêm quá nhiều nhóm methyl vào các histone và ức chế gen ở mức độ không phù hợp.

Nhiều ví dụ tương tự đã được tìm thấy – và như ta sẽ thấy - những khám phá này đang giúp các nhà khoa học phát triển các loại thuốc mới để điều trị ung thư và các căn bệnh khác.

VỚI UNG THƯ VÀ CÁC LOẠI BỆNH KHÁC, TÌM RA NGUỒN GỐC GÂY BỆNH CŨNG ĐỒNG NGHĨA VỚI VIỆC TA CÓ THỂ ĐIỀU TRỊ ĐƯỢC MỘT SỐ CĂN BỆNH.



Di truyền học biểu sinh trong lĩnh vực y học

Hiện nay, những lợi ích của nhiều thập kỷ nghiên cứu về di truyền học biểu sinh đang dần được áp dụng vào cách điều trị trong thực tiễn. Số lượng các loại thuốc và thử nghiệm dựa trên biến đổi biểu sinh và điều hòa biểu sinh ngày càng tăng giúp chúng được ứng dụng vào điều trị lâm sàng, và một số đã được phê duyệt để sử dụng thường xuyên.

Phần lớn nghiên cứu trong lĩnh vực này tập trung vào các loại thuốc chống ung thư, nhằm đảo ngược các mô thức biến đổi biểu sinh bất thường trong tế bào ung thư. Điều khiển các tế bào ung thư trở nên nguy hiểm cũng có thể khiến chúng bị tiêu diệt bởi thuốc nhắm vào tế bào ác tính. Các tế bào bình thường không bị những loại thuốc này ảnh hưởng, còn tế bào bị các loại bệnh khác cũng chịu ít thiệt hại hơn.

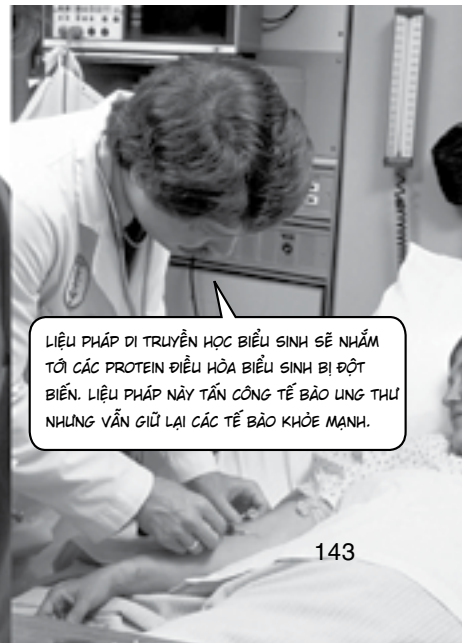
HÓA TRỊ THÔNG THƯỜNG

PHƯƠNG PHÁP HÓA TRỊ THÔNG THƯỜNG SẼ PHÁ HỦY CÁC TẾ BÀO ĐANG PHÁT TRIỂN NHANH CHÓNG, GỒM CẢ CÁC TẾ BÀO UNG THƯ.



LIỆU PHÁP DI TRUYỀN HỌC BIỂU SINH

LIỆU PHÁP DI TRUYỀN HỌC BIỂU SINH SẼ NHẮM TỚI CÁC PROTEIN ĐIỀU HÒA BIỂU SINH BỊ ĐỘT BIẾN. LIỆU PHÁP NÀY TẤN CÔNG TẾ BÀO UNG THƯ NHƯNG VẪN GIỮ LẠI CÁC TẾ BÀO KHỎE MẠNH.



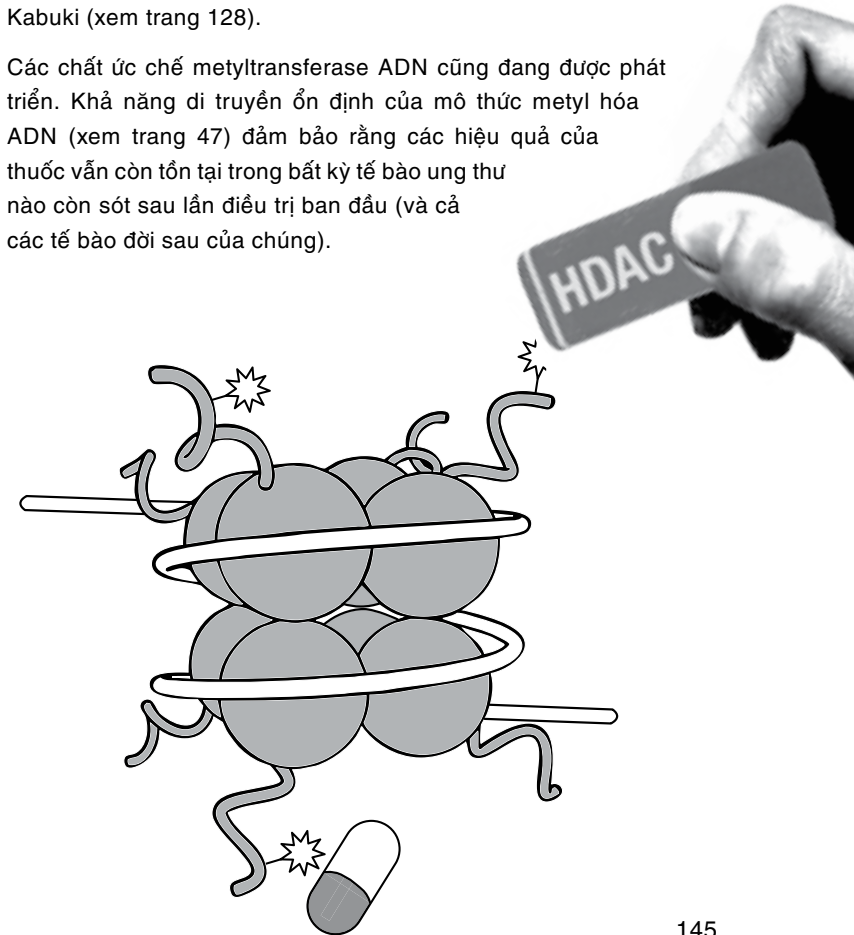
Có hai cách khả dĩ để đảo ngược những biến đổi biểu sinh trong tế bào ung thư và các tế bào bất thường khác. Thứ nhất là tập trung vào các cơ quan điều hòa biểu sinh bất thường gây ra những biến đổi; thứ hai là xóa và ghi đè lên các mô thức sửa đổi của chính chúng.

Cách thứ hai dễ dàng hơn nên đang phát triển tốt hơn, nhưng nó cũng có một số nhược điểm. Ví dụ: những loại thuốc khử methyl khỏi những phần ADN bị bất hoạt không mong muốn cũng sẽ khử mọi nhóm methyl ở các phần cần bất hoạt. Sự thiếu rõ ràng này có thể gây ra tác dụng phụ, như buồn nôn và mệt mỏi. Tuy nhiên, phương pháp tiếp cận không rõ ràng này cũng có chút kết quả khả quan.



Chất ức chế histone deacetylase (HDAC) có chức năng ngăn chặn việc khử các nhóm acetyl ở đuôi histone. Nó có thể khôi phục sự phiên mã của các gen bất hoạt, gồm cả các gen ức chế khối u, và đã được phê duyệt để chống lại một số bệnh ung thư. Tác dụng của các loại thuốc chứa chất này chỉ giới hạn ở bệnh ung thư chứa đặc điểm biểu sinh bất thường rất chuyên biệt, nhưng thuốc cũng đang được thử nghiệm để điều trị các bệnh khác, bao gồm hội chứng Kabuki (xem trang 128).

Các chất ức chế methyltransferase ADN cũng đang được phát triển. Khả năng di truyền ổn định của mô thức methyl hóa ADN (xem trang 47) đảm bảo rằng các hiệu quả của thuốc vẫn còn tồn tại trong bất kỳ tế bào ung thư nào còn sót sau lần điều trị ban đầu (và cả các tế bào đời sau của chúng).



Một số tiến trình đã cung cấp các chất ức chế HDAC và các phân tử tương tự, nhưng lợi ích không khả quan như kỳ vọng ban đầu. Một số công ty dược phẩm đang cố gắng cải thiện những liệu pháp điều trị phổ quát. Các nhà nghiên cứu khác đang tập trung vào một cách tiếp cận cụ thể hơn, nhắm tới chính những chất điều hòa biểu sinh bị đột biến.

Cách này phản ánh một xu hướng chung trong điều trị ung thư, đó là dùng dùng thuốc phổ quát nhắm đến đặc điểm chung của tế bào ung thư - phân bào nhanh, hoặc metyl hóa đảo CpG – để chuyển sang các hóa chất khai thác nhược điểm của các protein đột biến. Liệu pháp này đã hạn chế các thiệt hại ngoài dự kiến cho các tế bào khỏe mạnh, do đó gây ra ít tác dụng phụ hơn.

Liệu pháp phổ quát



Để minh họa cho phương pháp đặc hiệu này, hãy trở lại với đột biến gen EZH2 trong một số loại ung thư hạch bạch huyết (xem trang 142). **Caretha Creasy** và **Kevin W. Kuntz** đã lãnh đạo các nhóm phát triển các loại hóa chất có tác dụng ngăn chặn chức năng của protein EZH2 đột biến, mà không ngăn chặn protein EZH2 bình thường. Chúng vẫn chưa được thử nghiệm trên các bệnh nhân ung thư. Tuy nhiên, họ vẫn thí nghiệm trên tế bào ung thư hạch bạch huyết nhân tạo trong phòng thí nghiệm. Họ điều chỉnh các mô thức biến đổi biểu sinh bất thường và tái hoạt hóa các gen bị bất hoạt ở mức độ không phù hợp trong các tế bào ung thư này. Các loại hóa chất này thực sự làm chậm sự tăng trưởng của các tế bào ung thư hạch bạch huyết.

Thuốc nhắm vào các protein điều hòa biểu sinh đột biến gây ung thư khác cũng đang được phát triển, dù có thể mất nhiều thập kỷ để phát triển và phê duyệt một loại thuốc mới. Hãy chờ thông báo về những diễn biến mới nhất!

Liệu pháp đặc hiệu



Các liệu pháp dựa trên miARN – ngăn các ARN thông tin bị dịch mã thành protein (xem trang 66-67) - cũng đang được phát triển. Các miARN nhân tạo có thể nhắm vào bất kỳ phân tử mRNA nào (bất kỳ protein nào) có liên quan. Các mục tiêu tiềm năng gồm: protein đột biến trong tế bào ung thư, kháng thể gây đa xơ cứng và các rối loạn tự miễn khác, các cụm protein rối loạn tích tụ trong bệnh Alzheimer, protein của virus và vi khuẩn gây bệnh truyền nhiễm.

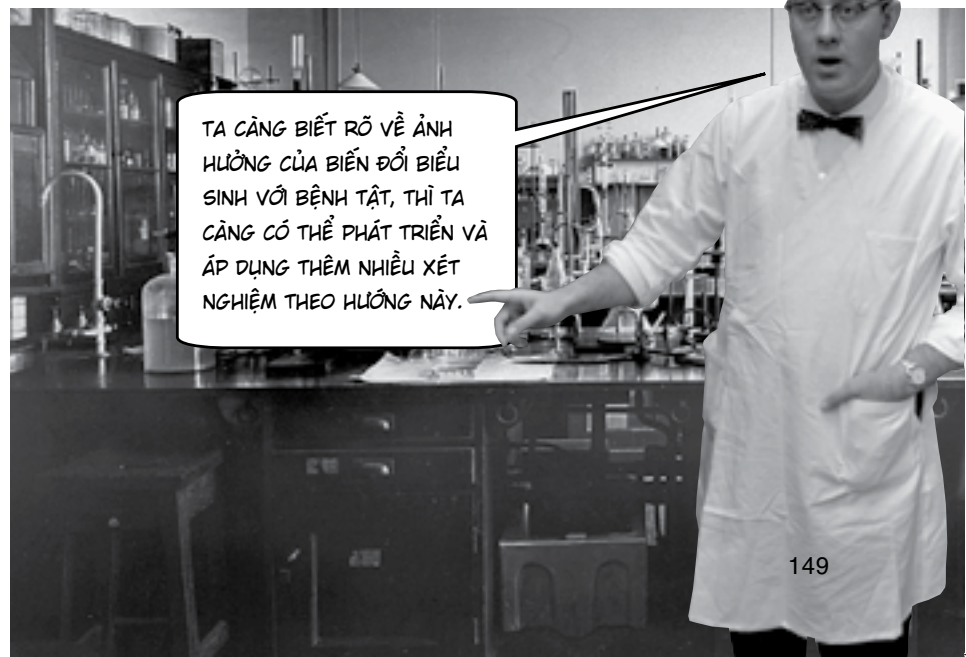
Chưa liệu pháp dựa trên miARN nào được phê duyệt cho sử dụng thường xuyên, và vẫn còn những lo ngại xoay quanh tác dụng phụ của liệu pháp này, nhưng nó cũng đem lại nhiều triển vọng.



MỘT PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ DỰA TRÊN MIARN ĐÃ ĐƯỢC THỬ NGHIỆM TRÊN BỆNH NHÂN EBOLA TRONG ĐỢT DỊCH BỆNH BÙNG PHÁT Ở TÂY PHI NĂM 2014-2015, DÙ KẾT QUẢ SƠ BỘ RẤT ĐÁNG THẮT VỌNG.

Các bác sĩ cũng có thể dùng biến đổi biểu sinh để chẩn đoán các căn bệnh nhất định, và lập phác đồ điều trị tốt nhất. Nhiều thử nghiệm và phương pháp điều trị hiện tại dựa trên các protein. Ví dụ: chỉ có bệnh ung thư vú (bệnh chứa lượng lớn protein HER2) mới có thể được điều trị bằng thuốc Herceptin, loại thuốc đặc trị để tiêu diệt tế bào chứa protein HER2 ở mặt ngoài.

Các biến đổi biểu sinh đặc trưng cho một số loại bệnh có thể được sử dụng theo cùng một cách. Ví dụ: vài công ty đang phát triển các xét nghiệm mẫu phân để phát hiện những biến đổi biểu sinh đặc trưng của ung thư đại trực tràng, một sự thay thế cho các hình thức sàng lọc ung thư hiện có. Trong tương lai, những xét nghiệm dựa trên các biến đổi biểu sinh có thể được dùng để xem bệnh nhân ung thư đáp ứng với phác đồ nào trong hai phương pháp: HDAC và ức chế methyltransferase ADN. Những xét nghiệm dựa trên các biến đổi biểu sinh vẫn chưa chuyên sâu như các xét nghiệm phổ thông, nhưng chúng cũng đang dần dần được phổ cập.



TA Càng BIẾT RÕ VỀ ẢNH HƯỞNG CỦA BIẾN ĐỔI BIỂU SINH VỚI BỆNH TẬT, THÌ TA Càng CÓ THỂ PHÁT TRIỂN VÀ ÁP DỤNG THÊM NHIỀU XÉT NGHIỆM THEO HƯỚNG NÀY.

Liệu pháp tế bào gốc

Một lĩnh vực y học mới nhằm dùng tế bào gốc – tế bào chưa biệt hóa thành tế bào trưởng thành - để thay thế các tế bào trưởng thành và cơ quan bị hư hỏng.



LIỆU PHÁP TẾ BÀO GỐC CÓ THỂ ĐIỀU TRỊ, THẬM CHÍ CHỮA ĐƯỢC NHIỀU LOẠI BỆNH Ở NGƯỜI.

Biệt hóa tế bào gốc thành các tế bào trưởng thành chuyên biệt thường là một quá trình một chiều. Như đã biết, vào những năm 1960, John Gurdon đã chứng minh rằng có thể dùng phương pháp nhân tạo để đảo ngược tế bào đã biệt hóa thành tế bào gốc mới (trang 19-20). Tuy nhiên, nhân bản một tế bào thành phôi hoàn toàn mới nhằm trích xuất tế bào gốc cho mục đích trị liệu là cách cực kỳ kém hiệu quả – chưa kể đến các vấn đề đạo đức vốn có với nhân bản người.

Liệu pháp tế bào gốc là một cách đảo ngược sự biệt hóa của tế bào trưởng thành. Các tế bào gốc của người có thể được chiết xuất từ phôi ở giai đoạn đầu của thai kỳ, trước khi cấy các tế bào này vào tử cung. Những phôi dư sau quá trình thụ tinh trong ống nghiệm (IVF) có thể được sử dụng khi cha mẹ chúng đồng ý. Tế bào gốc từ phôi có thể được nuôi dưỡng và biệt hóa trong phòng thí nghiệm, sau đó cấy vào những người ốm hoặc bị thương.

Mặc dù có một số nghiên cứu đầy hứa hẹn trên động vật, nhưng những thử nghiệm trên người vẫn bị giới hạn do khan hiếm tế bào gốc và những mối lo về đạo đức. Vẫn còn một rủi ro khác: tế bào cấy ghép biệt hóa một cách bất thường và trở thành tế bào ung thư.

Ngoài ra, vì tế bào hiến tặng chứa các gen và protein không tương thích với người nhận, nên họ cần dùng các loại thuốc ức chế miễn dịch suốt phần đời còn lại để ngăn cơ thể đào thải các tế bào cấy ghép.

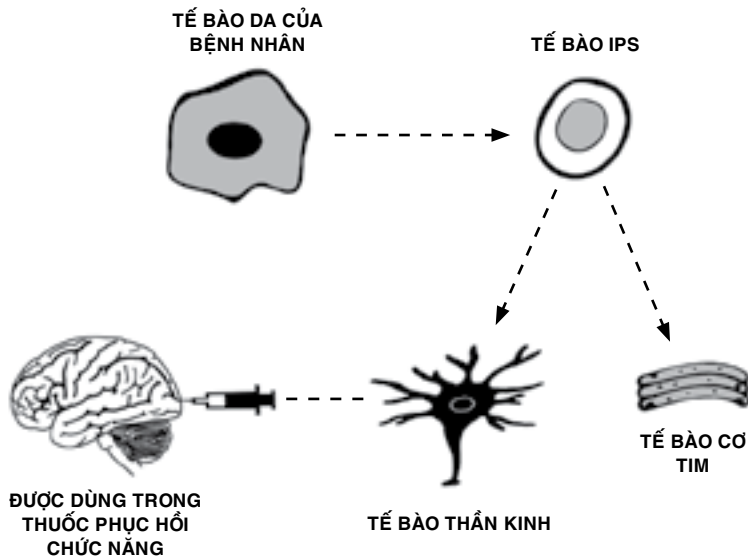


TOÀN BỘ CHỖ NÀY ĐƯỢC SINH RA TỪ TẾ BÀO GỐC CỦA PHÔI SAO?

THEO LÝ THUYẾT THÌ ĐÚNG VẬY. NHƯNG NÓ TIỀM ẨN RẤT NHIỀU RỦI RO VÀ GÂY RA NHIỀU TRANH CẠI.

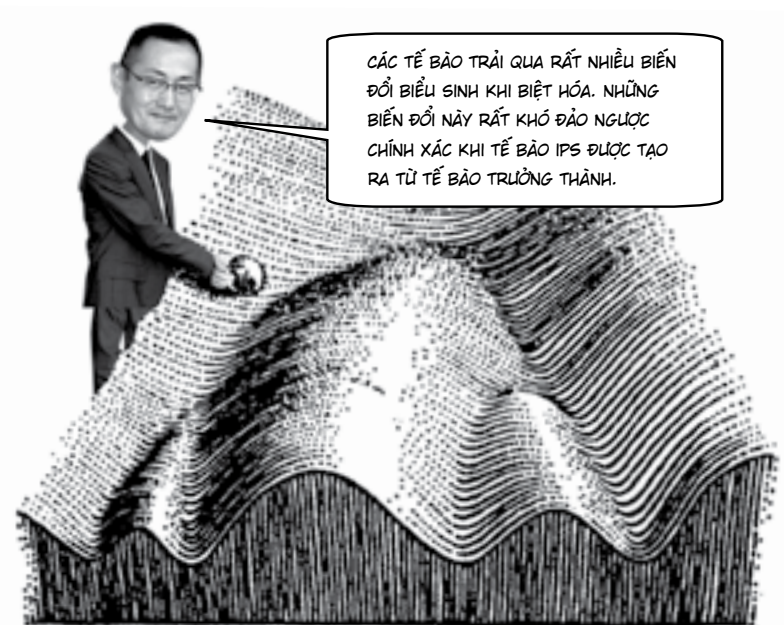
Năm 2006, nhà sinh học tế bào gốc người Nhật Bản **Shinya Yamanaka** (sinh năm 1962) đã công bố một phương pháp mới để tạo ra tế bào gốc trực tiếp từ các tế bào trưởng thành ở người lớn. **Các tế bào gốc đa năng cảm ứng (tế bào iPS)*** có thể biệt hóa thành các tế bào trưởng thành khác nhau, giống như tế bào gốc phôi. Nghĩa là có thể dùng tế bào da hoặc tế bào máu của bệnh nhân để sửa chữa hoặc thay thế các mô và cơ quan bị tổn thương của chính họ. Làm vậy sẽ loại bỏ các vấn đề về ức chế miễn dịch và đạo đức, vốn cản trở các nghiên cứu tế bào gốc phôi ở người.

Phương pháp mới này có vẻ rất khó tin, nhưng các nhóm khác đã nhanh chóng sao chép kết quả. Năm 2012, Yamanaka John Gurdon đã cùng nhận giải Nobel về sinh lý học và y học “vì phát hiện các tế bào trưởng thành có thể được tái lập thành các tế bào đa năng”.



Tạo ra tế bào iPS từ tế bào trưởng thành không hiệu quả, một phần vì đảo ngược biệt hóa tế bào đòi hỏi những thay đổi đáng kể trong các mô thức biến đổi biểu sinh. Ví dụ: tế bào gốc phôi tự nhiên chưa hoạt hóa thành nhiễm sắc thể X (xem trang 84-86). Tế bào iPS tạo ra từ tế bào XX trưởng thành càng giống tế bào gốc phôi tự nhiên càng tốt, do đó nhiễm sắc thể bất hoạt cần được hoạt hóa - nhưng quá trình này thường không được thực hiện đầy đủ trong tế bào XX iPS.

Tương tự, khi iPS mang nhiều đặc điểm biểu sinh độc nhất vô nhị của tế bào gốc tự nhiên, chúng thường giữ lại các mô thức methyl hóa đặc trưng cho nguồn gốc của các loại tế bào trưởng thành. Điều này giảm khả năng biệt hóa thành các loại tế bào khác của chúng.



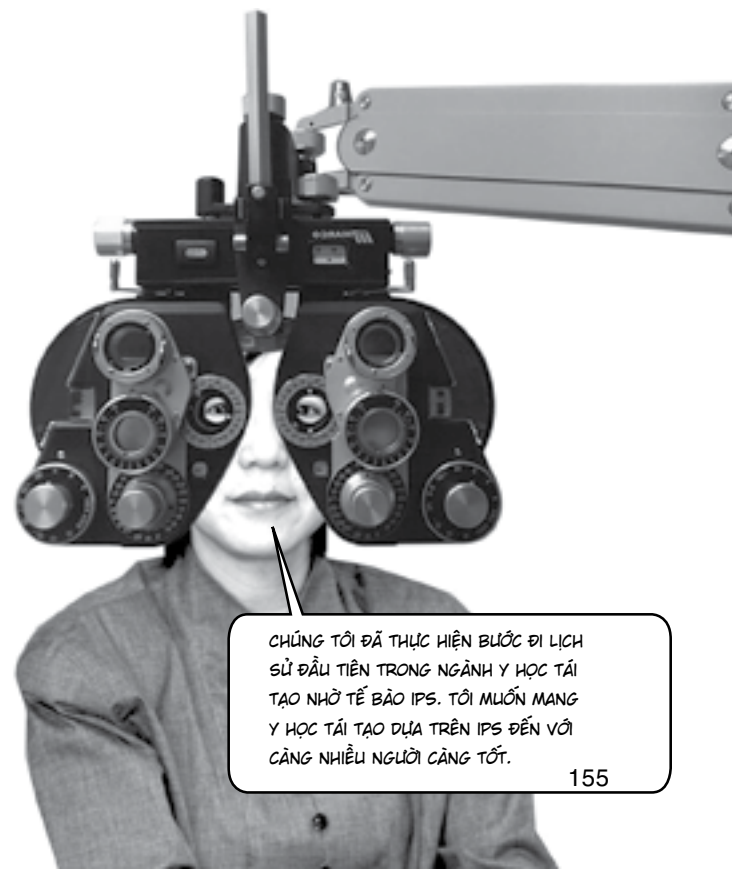
Yamanaka đã tạo ra các tế bào iPS đầu tiên bằng cách thêm bốn yếu tố phiên mã vào tế bào trưởng thành. Có ba yếu tố đầu là: Oct4 ngăn quá trình methyl hóa histone, c-Myc và Klf4 gắn vào protein acetyl hóa histone. Yếu tố phiên mã thứ tư Sox2 cũng liên quan đến những biến đổi của histone.

Vì c-Myc và Klf4 dư thừa có thể gây ung thư, nên ta cần các phương pháp tạo ra tế bào iPS thay thế. Vào cuối những năm 2000, hai nhóm nghiên cứu của Mỹ - do Sheng Ding và Douglas Melton (sinh năm 1953) đứng đầu - đã chứng minh các chất ức chế methyl hóa ADN, methyl hóa histone hoặc khử acetyl ở histone có thể thay thế một số yếu tố phiên mã trên. Tuy nhiên, những biến đổi biểu sinh do các chất trên gây ra cũng có thể gây ung thư.



Đã có một số thử nghiệm ứng dụng liệu pháp tế bào iPS điều trị chấn thương tủy sống và các tình trạng khác ở động vật. Hai nhà nghiên cứu tế bào gốc người Nhật Bản là **Takanori Takebe** và **Hideki Taniguchi** cũng đã tìm cách để phát triển các mảnh gan từ tế bào iPS của người.

Thử nghiệm lâm sàng sử dụng tế bào iPS trên người đầu tiên - để điều trị thoái hóa điểm vàng - bắt đầu ở Nhật Bản vào cuối năm 2014, do bác sĩ nhãn khoa Masayo Takahashi chỉ đạo. Nếu thử nghiệm trên người này được chứng minh là an toàn, thì các thử nghiệm theo sau sẽ không còn bất kì nghi ngờ nào.



Di truyền học biểu sinh và nguy khoa học

Các liệu pháp dựa trên di truyền học biểu sinh đang tạo ra những tiến bộ thú vị, nhưng có thể sẽ phải mất nhiều thập kỷ để biến một phát hiện khoa học thành những tiến bộ y học hữu hình. Trong lúc chờ đợi, không có gì đáng ngạc nhiên khi người ta tìm kiếm một điều gì đó nằm ngoài khoa học truyền thống.

Di truyền học biểu sinh không chỉ thu hút sự cường điệu hóa, tô vẽ quá mức và nguy khoa học mà còn nhiều điều khác nữa. Rốt cuộc, quan điểm rằng còn nhiều điều quan trọng hơn là chuỗi ADN vẫn rất hấp dẫn. Đặc biệt, ta sẽ thích thú với việc có thể tìm kiếm các yếu tố môi trường tác động lên sự di truyền để loại bỏ ảnh hưởng của tiếp xúc và trải nghiệm có hại - kể cả những yếu tố thừa hưởng từ ông cha. Niềm tin rằng các yếu tố bảo vệ từ môi trường ngoài này thật cảm dỗ, nhất là khi có thể mua chúng dưới dạng thực phẩm bổ sung hoặc những dạng tiện lợi khác.

NÓ SẼ GIÚP CÔ ĐÀO
NGƯỢC CÁC BIẾN ĐỔI
BIỂU SINH CÓ HẠI ĐƯỢC
DI TRUYỀN TỪ BÀ MÌNH!

Di truyền học biểu sinh được quảng cáo là khoa học đằng sau tất cả, từ liệu pháp vi lượng đồng căn và châm cứu (được cho là tạo ra các biến đổi biểu sinh cải thiện sức khỏe) đến thôi miên hồi quy (nghiên cứu về di truyền của người Hà Lan sống sót sau nạn đói và hồ sơ Överkalix được ngoại suy dữ dội để hoàn thiện việc truyền tải những ký ức cụ thể của kiếp trước).

Tuy nhiên, không có bằng chứng đáng tin nào chứng thực những tuyên bố này. Ngay cả với các chất ảnh hưởng đến mô thức biến đổi biểu sinh, ta cũng không thể nói những câu như: “loại thảo mộc này sẽ bất hoạt gen gây hại cụ thể mà bạn thừa hưởng”. Và các gen cũng không thể được điều chỉnh về mặt di truyền chỉ bằng suy nghĩ như đã được tuyên bố. Thật đáng tiếc.

HÃY TẬP TRUNG NGHĨ VỀ TẾ BÀO MÁU ĐANG TẠO RA CÁC PROTEIN ĐỘT BIẾN. RỒI BẠN SẼ CÓ THỂ RA LỆNH CHO NÓ DỪNG LẠI.

Ý TƯỞNG HAY ĐÓ,
NHƯNG LẠI KHÔNG PHẢI
LÀ SỰ THẬT.

Tương lai của di truyền học biểu sinh

Tốc độ khám phá và ứng dụng rộng rãi di truyền học biểu sinh nhanh chóng làm nó trở thành một lĩnh vực thu hút các nhà khoa học tiên phong, với rất nhiều cơ hội tìm ra một nghiên cứu độc đáo.

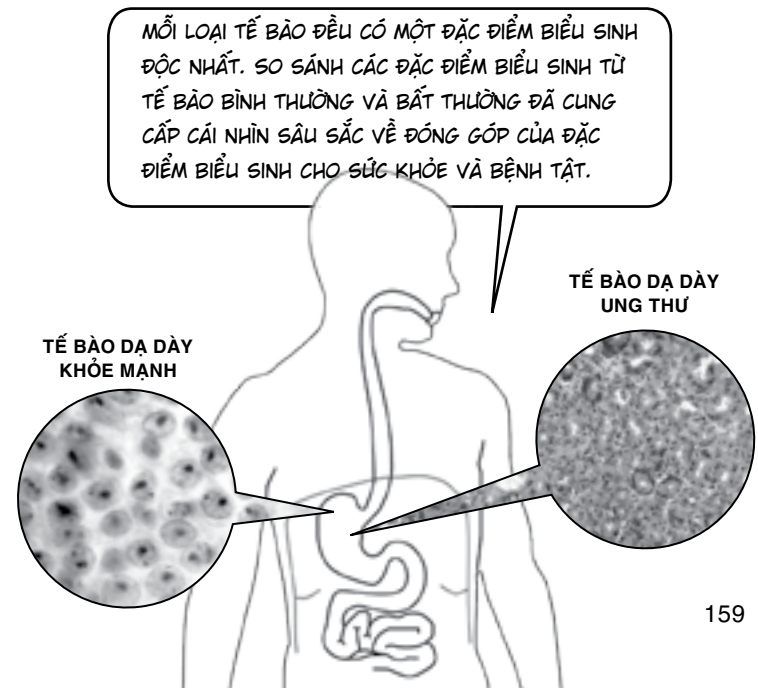
Di truyền học biểu sinh là một lĩnh vực non trẻ, và vẫn phải tìm hiểu nhiều điều về cách thức các thành phần của mạng lưới điều hòa biểu sinh tương tác với nhau để kiểm soát hoạt động của gen. Cho đến nay, không có bất kỳ nghiên cứu nào trong cuốn sách này được coi là hoàn chỉnh. Chúng vẫn đang tiếp tục được triển khai ở các lĩnh vực phụ, và lịch sử cho thấy ta sẽ phải xem lại một số nhận thức hiện tại về di truyền học biểu sinh khi tìm hiểu thêm về nó.



Di truyền biểu sinh tổng quát

Như nhiều lĩnh vực sinh học khác, những tiến bộ gần đây trong công nghệ giải trình tự ADN đã đẩy nhanh tiến độ nghiên cứu di truyền học biểu sinh. Việc giải trình tự bisulphit (metyl hóa ADN) và ChIP (chỉnh sửa histone) cùng giải trình tự ARN đã cho phép nghiên cứu về **di truyền biểu sinh tổng quát*** - những thay đổi biểu sinh trên toàn bộ hệ gen.

Hiệp hội di truyền biểu sinh tổng quát quốc tế về con người (IHEC) và các dự án hợp tác khác đã cùng tạo ra mô thức biểu sinh cho hàng ngàn loại tế bào bình thường và tế bào mắc bệnh ở người. Dữ liệu được chia sẻ trực tuyến và đang được các nhóm nghiên cứu trên thế giới dùng để hiểu thêm về các khía cạnh của di truyền học biểu sinh, từ điều hòa gen đến tính nhạy cảm với sự phát triển của bệnh.



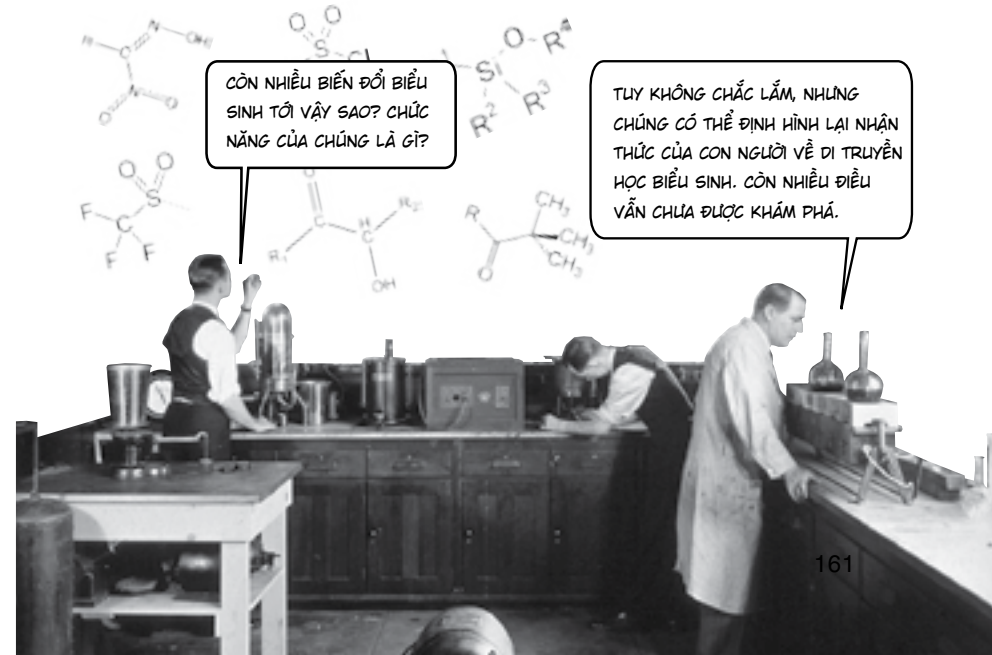
Một trong những thách thức lớn nhất trong nghiên cứu di truyền biểu sinh tổng quát là số lượng tế bào cần thiết cho việc giải trình tự bisulphit và CHIP quá lớn. Nó khiến số loại mô được giải trình tự bị giới hạn, đặc biệt với tế bào bình thường. Rất dễ dàng cắt bỏ các khối u lớn, nhưng rất khó có đủ mô bình thường phù hợp từ người hiến tặng còn sống để dùng làm biện pháp kiểm soát.

Các nhóm từ khu vực công và tư nhân đang nghiên cứu các phương pháp giải trình tự mới để xử lý các mẫu nhỏ hơn. Một số phòng thí nghiệm thậm chí đang tiếp tục nghiên cứu quá trình methyl hóa ADN trong từng tế bào đơn lẻ nhằm thu được nhiều thông tin hơn phương pháp hiện tại - đánh giá các chỉ số trung bình trên nhiều tế bào.

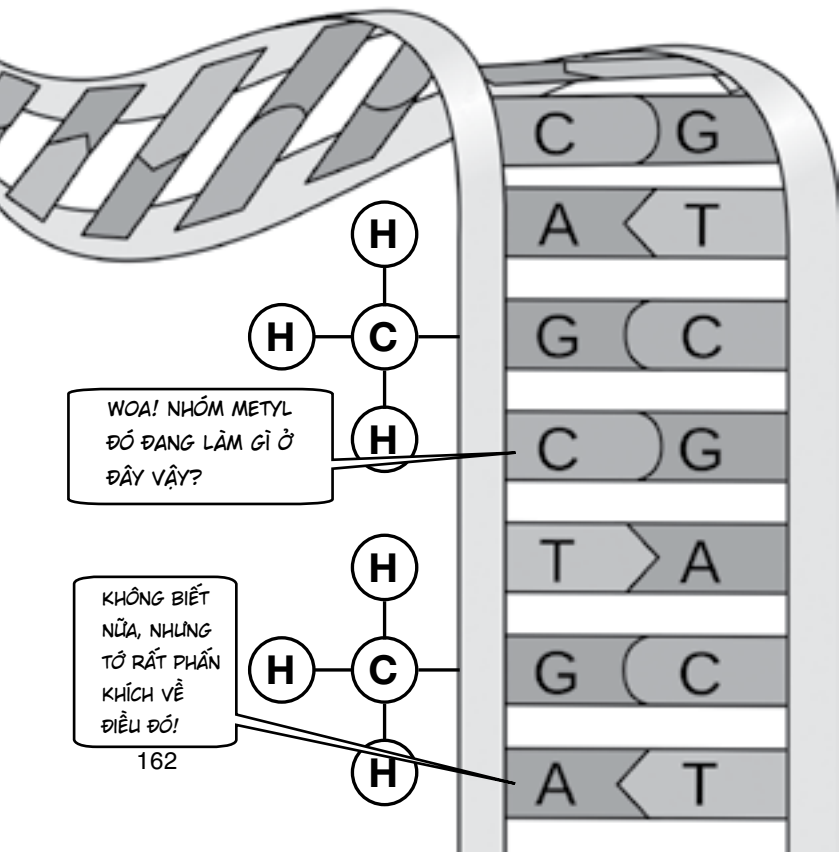


Những biến đổi biểu sinh mới

Danh sách những biến đổi histone đã biết liên tục được mở rộng nhờ phát hiện loại thay đổi mới, và các thay đổi đã biết ở vị trí mới. Các loại biến đổi ADN mới cũng được phát hiện. Ví dụ: ngoài các nucleotit C bị methyl hóa, còn có các biến thể là hydroxymethylcytosine (hmC), formylcytosine (fC) và carboxylcytosine (caC). hmC là phân tử tham gia vào quá trình khử methyl trên ADN hoạt động. Nhóm nghiên cứu người Mỹ do **Yi Zhang** dẫn đầu đã chứng minh fC và caC có vai trò tương tự nhau. Năm 2015, nhóm nghiên cứu người Anh do **Shankar Balasubramanian** dẫn đầu phát hiện ra fC cũng có thể khiến chuỗi xoắn kép ADN mở rộng. Tuy vẫn chưa biết nhiều về các biến thể này, nhưng tìm hiểu thêm về chúng sẽ giúp ta hiểu rõ hơn về cách thức và lý do tại sao ADN đã methyl hóa đôi khi lại tái hoạt hóa.



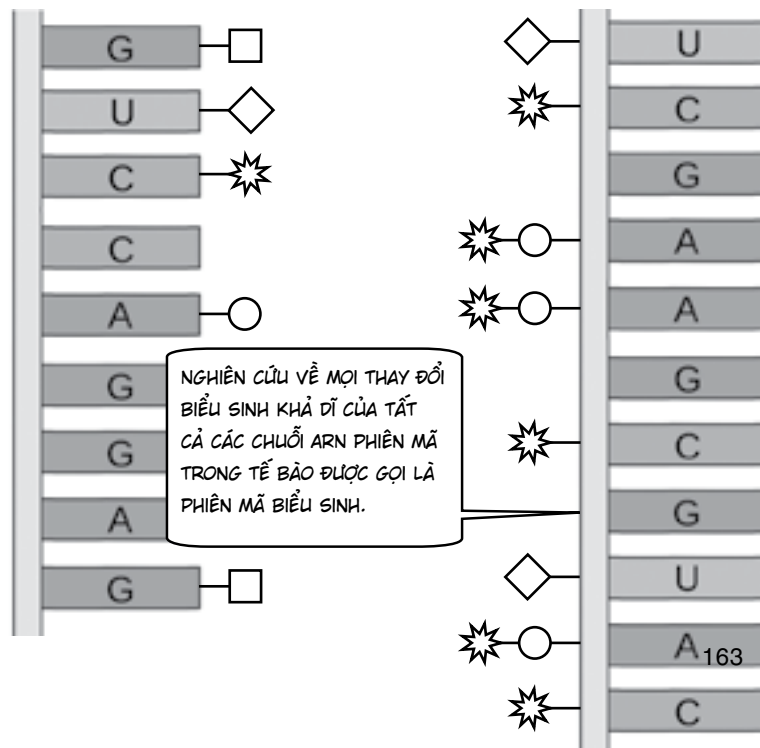
Ba bài báo viết năm 2015 của **Chuan He, Yang Shi, Hailin Wang** và **Dahua Chen** chứng minh nucleotit A của ADN có thể bị methyl hóa ở tảo, ruồi và giun. Đã phát hiện **nucleotit A bị methyl** hóa ở vi khuẩn đơn bào, trong đó chức năng của chúng gồm sửa chữa ADN và chống lại virus. Tuy nhiên, các nghiên cứu năm 2015 là bằng chứng đầu tiên cho thấy biến đổi biểu sinh này cũng xảy ra ở các loài đa bào, nên nó có thể tồn tại ở người. Tuy ta chưa biết nhiều về vai trò của các nucleotit A bị methyl hóa trong các đặc điểm biểu sinh, nhưng có bằng chứng sơ bộ cho thấy chúng liên quan đến biệt hóa tế bào và có thể tương tác với các thay đổi của histone (như nucleotit C bị methyl hóa).



Phiên mã biểu sinh

Các nucleotit tạo nên ARN cũng có thể được sửa đổi. Trên thực tế, có hơn 100 cách sửa đổi nucleotit của ARN. Methyl hóa nucleotit A của ARN là tương đồng nhất với methyl hóa nucleotit C của ADN: quá trình methyl hóa có thể đảo ngược, tế bào gốc có các mô thức methyl hóa nucleotit A đặc trưng và có thể thay đổi theo tín hiệu môi trường.

Chưa có cách giải trình tự bisulphit tương đương để xác định trực tiếp các nucleotit A bị methyl hóa. Tuy nhiên, các phương pháp tương tự như kỹ thuật được dùng để lập bản đồ các vị trí sửa đổi histone đã mang lại một số phát hiện sơ bộ thú vị về chuỗi ARN có xu hướng bị methyl hóa.



Sự metyl hóa làm thay đổi sự ổn định của mRNA, từ đó quyết định sự phong phú của protein tương ứng. Xác suất tồn tại của các chức năng khác đã tăng lên khi phát hiện ra một số miARN và protein chỉ có thể dính vào các chuỗi ARN đã metyl hóa (hoặc chuỗi ARN không được metyl hóa). Có bằng chứng gián tiếp cho thấy ARN được metyl hóa tại nucleotit A sẽ quyết định phần nào trong tiền thân của mRNA sẽ được ghép lại với nhau thành mã tạo nên protein cuối cùng; hệ quả khác từ việc liên kết các nucleotit ARN được metyl hóa vẫn chưa được biết đến.



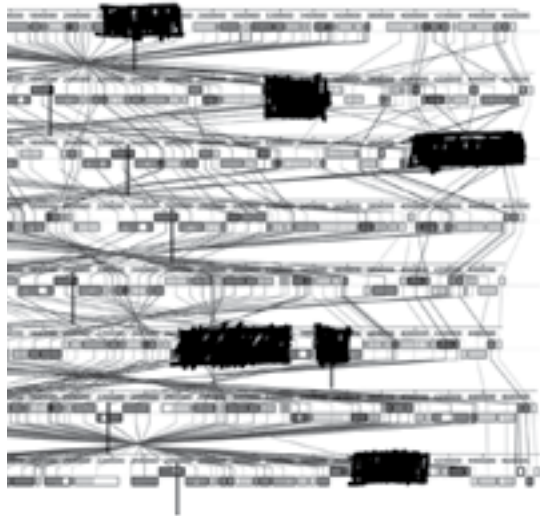
Chỉnh sửa biểu sinh

Các loại thuốc chống ung thư và các bệnh khác được nghiên cứu từ di truyền học biểu sinh vẫn chưa thực sự hữu hiệu. Một số loại thuốc có thể thay đổi tổng lượng metyl hóa ADN hoặc acetyl hóa histone trong tế bào, số khác lại có thể ức chế các protein điều hòa biểu sinh của nhiều gen (xem trang 144-148). Tuy nhiên, điều hòa chọn lọc một gen cụ thể lại vượt quá khả năng của các dược phẩm thông thường.

Một phương pháp thay thế mới nổi dùng các protein lai biến đổi gen để tái kích hoạt hoặc bất hoạt một gen riêng lẻ. Các protein lai được tạo ra nhờ hợp nhất một phần của yếu tố phiên mã (dính vào các phần cụ thể trong bộ gen) với một protein có thể metyl hóa ADN (hoặc khử metyl hóa ADN) hay sửa đổi histone.



Các kỹ thuật chỉnh sửa biểu sinh mới có thể thay đổi cách đọc và giải trình tự phiên mã ADN của chúng ta. Chúng có thể đảo ngược các mô thức biến đổi biểu sinh có hại thường gặp trong ung thư và các bệnh khác. CRISPR, kỹ thuật chỉnh sửa trình tự ADN mới, có thể chỉnh sửa các biến đổi biểu sinh thay vì trực tiếp chỉnh sửa trình tự ADN. Một phần của protein Cas9 được dùng để thay cho miền liên kết với ADN của yếu tố phiên mã. Cas9 liên kết với một chuỗi ARN “dẫn đường” nhằm tìm kiếm các chuỗi ADN tương ứng. Các nhà khoa học có thể tạo một chuỗi ARN dẫn đường bất kỳ. Các protein điều hòa biểu sinh lai chứa miền Cas9 có thể đến với mọi chuỗi ADN được chỉ định, để hoạt hóa hoặc bất hoạt một gen cụ thể. Cho đến nay, chỉnh sửa biểu sinh mới chỉ được thực hiện với tế bào nuôi cấy, và sẽ cần được thử nghiệm an toàn nghiêm ngặt trước khi áp dụng cho người. Nếu được xác nhận là an toàn, công nghệ này sẽ có khả năng điều trị ung thư và các bệnh khác liên quan đến những thay đổi trong mô thức hoạt hóa gen.



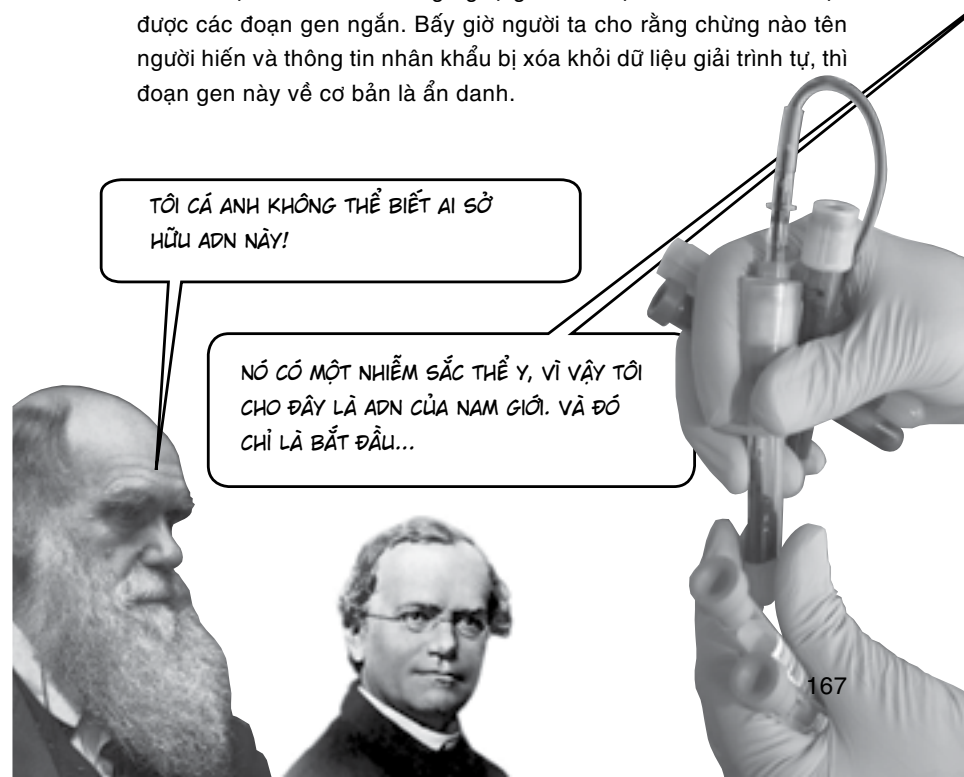
I WANT
to READ
this
PART.

Đạo đức trong di truyền biểu sinh

Nghiên cứu di truyền học biểu sinh tạo ra những cuộc tranh luận về đạo đức quanh việc vi phạm quyền riêng tư của bệnh nhân, phân biệt đối xử trong cơ sở y tế, thực thi pháp luật, nuôi dạy con cái và nguy cơ truyền lại tác động của trải nghiệm không có lợi cho thế hệ mới.

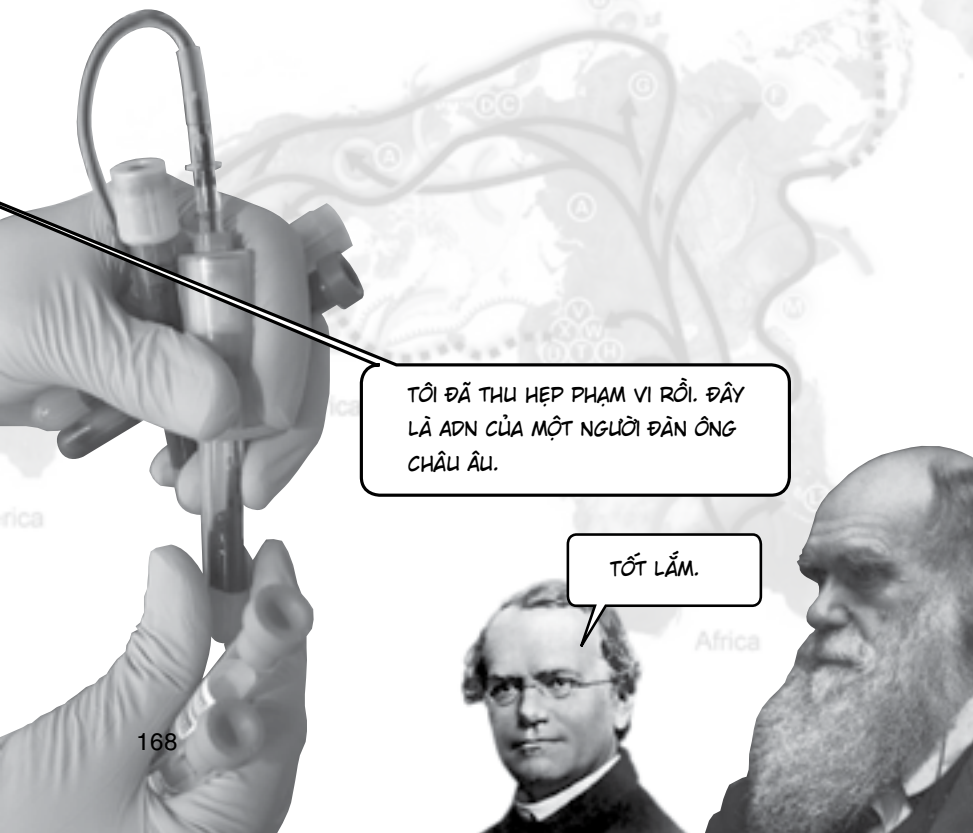
Giới khoa học thường chia sẻ dữ liệu giải trình tự có sẵn cho nhau (thật ra họ thường được yêu cầu phải làm vậy). Do đó, thông tin cá nhân của người hiến tế bào cho công tác nghiên cứu có thể bị lộ từ dữ liệu biểu sinh của họ, trong đó có những thông tin riêng tư và bảo hiểm y tế (ở một số quốc gia).

Vài thế hệ đầu tiên của công nghệ giải trình tự ADN chỉ có thể đọc được các đoạn gen ngắn. Bấy giờ người ta cho rằng chừng nào tên người hiến và thông tin nhân khẩu bị xóa khỏi dữ liệu giải trình tự, thì đoạn gen này về cơ bản là ẩn danh.



Khi công nghệ được cải thiện, lượng dữ liệu giải trình tự sẽ tăng theo cấp số nhân - và ngày càng nhiều thông tin có thể suy ra từ đó. Chúng ta biết những người có tổ tiên đến từ một khu vực sẽ có các chuỗi ADN cụ thể. Giờ đây, các cá nhân có thể được giải trình tự ADN của riêng mình để tìm hiểu thêm về rủi ro sức khỏe hoặc về tổ tiên họ. Một số người còn liên kết dữ liệu về chuỗi ADN với gia phả của gia tộc mình.

Năm 2013, nhà khoa học máy tính người Mỹ **Yaniv Erlich** đã kết hợp dữ liệu này và các loại khác để chứng minh rằng có thể suy ra họ của một số người hiến chỉ từ các phần của trình tự ADN được giải.



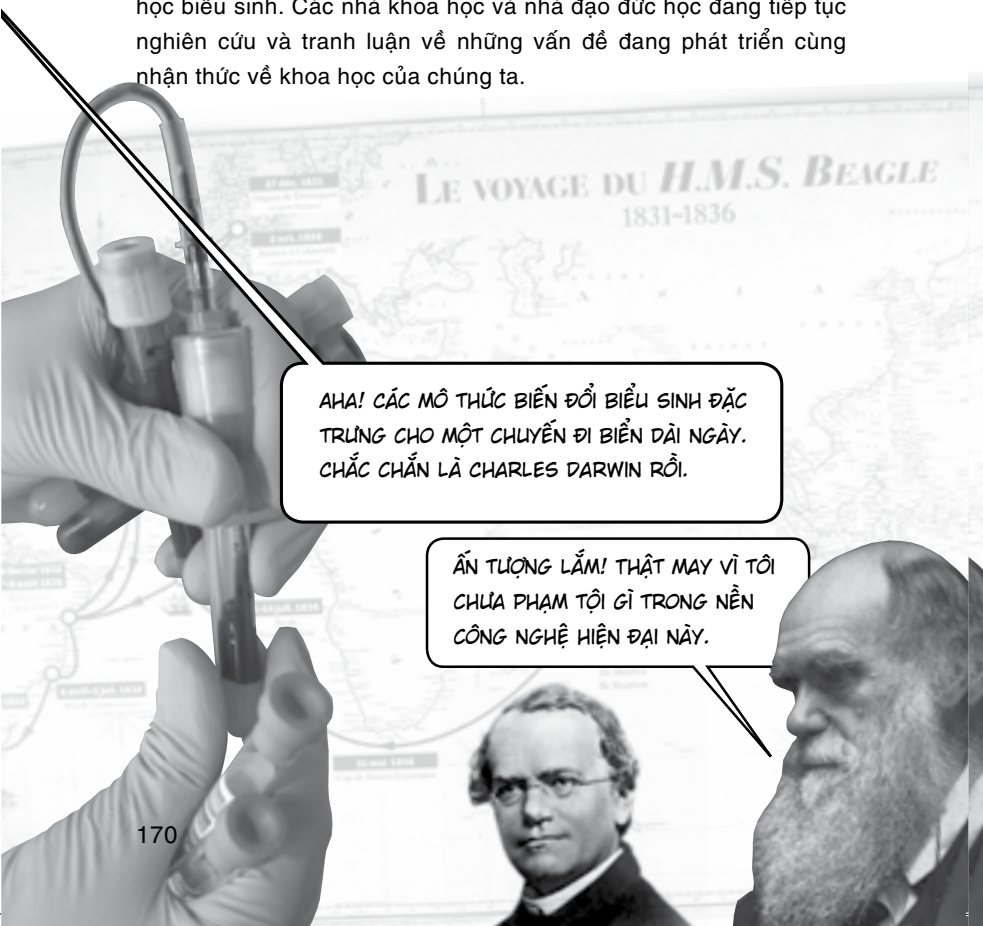
Xác định các cá thể từ đặc điểm biểu sinh tổng quát còn khó hơn là từ đặc điểm di truyền: giải trình tự bisulphit làm thay đổi việc nhận dạng một số nucleotit, còn phương pháp chỉnh sửa histone và giải trình tự ARN chỉ thu được các đoạn gen ngắn. Tuy nhiên, khi các thuật toán trên máy tính được cải thiện và có nhiều dữ liệu hơn, có thể xác định được những người hiến gen cho nghiên cứu biểu sinh.

Các nhà nghiên cứu di truyền học biểu sinh cần truy cập vào siêu dữ liệu. Các mô thức biến đổi biểu sinh thay đổi theo tuổi tác và theo từng căn bệnh nhất định. Do đó, các nhà nghiên cứu thường cần thu thập và công bố độ tuổi xấp xỉ, tình trạng sức khỏe và các thông tin chi tiết khác của người hiến để nắm được dữ liệu biểu sinh của họ. Tiết lộ các siêu dữ liệu cá nhân này cùng dữ liệu chuỗi sẽ tăng nguy cơ đến thông tin riêng tư của những người hiến.



Dấu hiệu biểu sinh của một số tác nhân môi trường cũng có thể mang nghĩa riêng tư (xem trang 167). Ta vẫn chưa thể nói rằng ai ăn quá nhiều chất béo bão hòa hay từng sử dụng cocain bằng cách nghiên cứu tập hợp đặc điểm biểu sinh tổng quát của họ, nhưng nó sẽ khả thi trong tương lai. Do đó, nếu không có quy định, dữ liệu biểu sinh có thể dùng để lập hồ sơ tội phạm hoặc từ chối cấp bảo hiểm y tế.

Chúng ta vẫn đang phải vật lộn với nhiều câu hỏi hóc búa về đạo đức liên quan đến nghiên cứu di truyền, chứ chưa nói đến di truyền học biểu sinh. Các nhà khoa học và nhà đạo đức học đang tiếp tục nghiên cứu và tranh luận về những vấn đề đang phát triển cùng nhận thức về khoa học của chúng ta.



Hướng về tương lai

Các nhà khoa học thích đùa rằng di truyền học biểu sinh có thể và sẽ giải thích mọi thứ. Thật không may, một số nói đùa hơi quá: lĩnh vực biểu sinh đặc biệt dễ bị tô vẽ quá mức, cường điệu phi thực tế, thậm chí cố tình xuyên tạc. Do đó, các chuyên gia và công chúng cần thận trọng khi đề cập đến những tuyên bố về di truyền học biểu sinh.



Không phải tự dưng mà người ta hay kháo nhau rằng di truyền học biểu sinh có thể giải thích mọi thứ. Nó đã giải thích rất nhiều thứ, lấp đầy nhiều lỗ hổng kiến thức về di truyền học và các môn khoa học khác: từ phát triển phôi đến điều hòa di truyền, di truyền, tiến hóa và bệnh tật. Các nhà khoa học thuộc trong các phòng thí nghiệm trên toàn thế giới đã đạt được những tiến bộ đáng kinh ngạc trong vài thập kỷ kể từ lần đầu Conrad Waddington đưa ra khái niệm “di truyền học biểu sinh”.

Bằng cách xác định và nghiên cứu các thay đổi hóa học ảnh hưởng đến quá trình ADN tạo ra ARN và protein, chúng ta đã hiểu rõ hơn rất nhiều về tất cả các khía cạnh của sinh học - và áp dụng những kiến thức này để cải thiện, nâng cao sức khỏe con người.



MỘT LĨNH VỰC
ĐẦY TIỀM NĂNG!

Bảng chú giải thuật ngữ

ADN lặp lại : Trình tự ADN ngắn xuất hiện nhiều lần trong bộ gen. Một số lặp lại tạo thành cụm, còn số khác xen kẽ trong bộ gen. Hầu hết ADN lặp lại bị bất hoạt bởi các cơ chế biểu sinh, nhưng một số lại không chịu tác động bởi cơ chế biểu sinh, do ngẫu nhiên (vì rất hữu ích cho tế bào) hoặc được tái hoạt hóa trong tế bào ung thư và các tế bào bất thường khác.

Amino axit: Một phân tử cấu thành **protein**. Có 20 - 23 loại amino axit, tùy thuộc từng loài sinh vật. Mỗi loại amino axit có một phần cấu trúc khác nhau để xác định điện tích và tính chất hóa học của phân tử: xem nó sẽ bị nước hút hay đẩy. Trình tự các amino axit trong một phân tử protein quyết định hình dạng, điện tích, tính chất hóa học và chức năng của protein.

ARN không mã hóa dài (lncARN): Một chuỗi **ARN** dài ít nhất 200 nucleotit, không có vai trò mã hóa cho protein. Một trong số nhiều chức năng của lncARN là hướng dẫn các protein kết nối với nhau và đến từng vị trí cụ thể trong **bộ gen**; xác định những thay đổi biểu sinh cần được thêm vào những đoạn ADN tương ứng; và cắt các **miARN** để chúng không thể liên kết với các **mARN**.

ARN thông tin (mARN): Một chuỗi **ARN** có vai trò mã hóa **protein**. Một nón phân tử có một chuỗi nucleotit A giúp bộ máy dịch mã chuyển đổi trình tự bộ mã mà phiên trên mARN thành trình tự của amino axit tương ứng.

ARN vận chuyển (tARN): Tham gia quá trình **dịch mã** mARN thành protein, mỗi chuỗi tARN dài khoảng 75-90 nucleotit và gấp lại thành cấu trúc thứ cấp hình cò ba lá.

Axit deoxyribonucleic (ADN): Phân tử mang thông tin di truyền giữa các thế hệ. ADN gồm hai chuỗi ADN đơn (còn gọi là polynucleotit vì thành phần gồm các đơn phân nucleotit), mỗi nucleotit có một bazo, một phân tử đường deoxyribose và một nhóm phosphat. Các phân tử deoxyribose và phosphat có các nucleotit giống hệt nhau, nhưng có bốn nucleotit khác nhau - adenine (A), cytosine (C), guanine (G) và thymine (T). Hai mạch ADN đơn liên kết theo nguyên tắc bổ sung và cuộn quanh nhau thành một chuỗi xoắn kép, với các nucleotit ghép nối ở trong và các nhóm đường và phosphat ở ngoài. A luôn kết hợp với T, còn C đi với G.

Axit ribonucleic (ARN) : ARN tương tự **ADN**, ngoại trừ thành phần đường của mỗi nucleotit. Của ARN là ribose thay vì deoxyribose; nucleotit uracil (U) thay cho nucleotit T của ADN; và ARN có thể tồn tại như một chuỗi đơn. Các ARN thực hiện nhiều chức năng trong tế bào, từ ARN thông tin đến ARN điều hòa.

Biệt hóa tế bào: Quá trình một **tế bào gốc** đa năng tạo ra tế bào trưởng thành chuyên hóa. Qua nhiều lần nguyên phân, các tế bào dần chuyên hóa hơn với mỗi bộ phận, đến khi chúng biệt hóa hoàn toàn và chỉ có thể tạo ra các bản sao của chính mình.

Bộ ba mã phiên (Codon): Một chuỗi gồm ba nucleotit liên tiếp trên **mARN**. Mỗi bộ ba mã phiên chỉ mã hóa cho một amino axit, nhưng cũng có một số amino axit được mã hóa bởi nhiều bộ ba này.

Bộ gen: Tổng ADN của một tế bào hoặc loài nhất định. Bộ gen người được giải trình tự theo Dự án bộ gen người, hoàn thành năm 2003.

Các biến thể histone: Các histone phi chuẩn, có chức năng chuyên biệt và chỉ liên kết với ADN trong một số điều kiện nhất định (như khi ADN bị hỏng và cần sửa chữa).

Chất nhuộm sắc: Là phức hợp của ADN và các histone, protein giá đỡ, các protein và ARN khác liên kết với nó.

Đảo CpG: Một cụm CpG (một nucleotit C tiếp giáp một nucleotit G, được liên kết bởi một nhóm photphat p) gần vị trí bắt đầu phiên mã của một **gen**. 70% gen có đảo CpG thường hoạt động mạnh hơn 30% gen thiếu cấu trúc này.

Đấu ấn: Hiện tượng biểu sinh mà một số gen chỉ được phiên mã từ nhiễm sắc thể mẹ hoặc cha, trong một số hoặc tất cả tế bào.

Di truyền biểu sinh tổng quát: Tất cả thay đổi biểu sinh của toàn hệ gen. Không như hệ gen (cơ bản là giống nhau trong mọi tế bào của một sinh vật), mỗi loại tế bào sẽ có đặc điểm biểu sinh khác nhau trong từng điều kiện cụ thể.

Dịch mã: Là quá trình mã gen trong chuỗi mARN, được chuyển đổi thành một chuỗi amino axit cụ thể, tạo ra protein.

Dòng thác tín hiệu: Là quá trình liên kết một phân tử với protein thụ thể tương ứng để xúc tác cho một loạt các phản ứng, dẫn đến thay đổi mô hình hoạt hóa gen. Tín hiệu truyền giữa các protein thông qua các thay đổi về hình dạng hoặc chức năng của từng protein trong dòng thác.

Gen: Một phần của ADN mã hóa cho một ARN và protein cụ thể. Gen thường bao gồm các vùng khởi động (vùng điều hòa), exon (mã hóa amino axit) và intron (tách khỏi mARN trước khi bắt đầu dịch mã protein). Các gen đôi khi trùng lặp, nên một đoạn ADN có thể chứa nhiều hơn một gen.

Giảm phân: Loại phân bào chuyên biệt tạo ra tế bào trứng và tinh trùng. Trong giảm phân, sau hai lần phân bào liên tiếp, ADN sẽ tự nhân đôi, tạo ra bốn tế bào con, mỗi tế bào con chứa một nhiễm sắc thể (một nửa vật chất di truyền) của tế bào ban đầu. Sự tái tổ hợp di truyền để ghép đôi các nhiễm sắc thể đơn xảy ra trước lần giảm phân đầu tiên, làm xáo trộn các gen để mỗi tế bào trứng hoặc tinh trùng có một bộ gen độc nhất.

Histone: Một loại protein liên kết chặt chẽ với ADN, có chức năng đóng gói ADN thành nucleosome, tạo nên đơn vị cơ bản của chất nhiễm sắc.

Hợp tử: Tế bào đơn được tạo ra khi trứng được thụ tinh. Hợp tử nguyên phân để tạo ra phôi hai tế bào.

Kiểu hình: là tập hợp tất cả những đặc điểm có thể quan sát của một sinh vật, như chiều cao, màu mắt và màu tóc. Đây là kết quả có thể nhìn thấy của một tổ hợp gen (kiểu gen) và những ảnh hưởng môi trường tới cá thể đó.

MicroARN (miARN): Một chuỗi ARN gồm 19-24 nucleotit có thể liên kết bổ sung với mARN và ngăn cản sự dịch mã protein, bằng cách ngăn bộ máy dịch mã truy cập vào mARN hoặc phá hủy chuỗi mARN.

Nguyên phân: Hình thức phân bào tiêu chuẩn, sao chép tế bào ban đầu thành hai tế bào con có bộ nhiễm sắc thể giống hệt tế bào mẹ. Không có sự tái tổ hợp di truyền trong quá trình nguyên phân.

Nhân tế bào: Là bào quan trong hầu hết các tế bào, bao quanh bởi một lớp màng và chứa các nhiễm sắc thể của tế bào, các protein và ARN nhất định. Mỗi vùng trong nhân tế bào có một chức năng riêng, chẳng hạn phiên mã gen.

Nhiễm sắc thể: Các chuỗi dài của chất nhiễm sắc, bao gồm bộ gen. Mỗi loài sở hữu số lượng nhiễm sắc thể khác nhau.

Nhóm acetyl: Một phân tử nhỏ có công thức hóa học COCH₃ và điện tích âm. Các nhóm acetyl có thể gắn vào các histone và protein khác, làm thay đổi hình dạng và điện tích protein, do đó ảnh hưởng đến chức năng của nó.

Nhóm methyl: Một phân tử nhỏ có công thức hóa học -CH₃ và trung hòa điện, có thể đính vào ADN, histone và các protein khác (quá trình methyl hóa), làm thay đổi hình dạng phân tử, do đó ảnh hưởng đến chức năng của chúng. Methyl hóa ADN sẽ bất hoạt việc phiên mã gen.

Nucleosome: Đơn vị cơ bản tạo nên chất nhiễm sắc, gồm một đoạn ADN quấn quanh một lõi có tám phân tử histone. Các nucleosome liên kết liên kết với nhau bởi một chuỗi ADN được đính một protein duy nhất.

Phân bào: Quá trình một tế bào đơn lẻ chia làm đôi. Phân bào là quá trình cần thiết để thay thế

các tế bào hư hại, nhiễm virus hoặc hết tuổi thọ. Phân bào quá mức có thể gây ra nhiều vấn đề, bao gồm ung thư; do đó sự phân bào cần được kiểm soát rất cẩn thận.

Phân tử: Một cấu trúc hóa học được hình thành bởi sự kết hợp của các nguyên tử cùng hoặc khác loại.

Phiên mã: Việc tạo ra chuỗi ARN từ mẫu ADN theo nguyên tắc bổ sung.

Protein: đại phân tử gồm một chuỗi các amino axit có chức năng đa dạng: một số thuộc về kết cấu, số khác thực hiện và kiểm soát các phản ứng hóa học, một số lại chống nhiễm trùng. Các đặc tính hóa học và hình dạng độc đáo của protein xác định phân tử mà chúng có thể liên kết và thực hiện chức năng.

Tái lập biểu sinh: Việc loại bỏ và tái lập quá trình methyl hóa ADN trong các tế bào phôi. Tái lập biểu sinh xuất hiện trong giai đoạn đầu của thai kỳ (tuần thứ nhất) và ảnh hưởng đến một số tế bào; tái lập lần hai chỉ xảy ra tại các tế bào mầm sơ khai trong tuần từ mười đến mười một.

Tái tổ hợp: Là quá trình xảy ra trước lần giảm phân đầu tiên, các nhiễm sắc thể từ mẹ hoặc cha hoán đổi với các đoạn ADN, tạo ra nhiễm sắc thể lai được đưa về lại tế bào trứng hoặc tinh trùng.

Tế bào: Một thực thể sống khép kín, tạo nên con người và các sinh vật phức tạp khác. Nhiều loại tế bào chuyên hóa liên kết thành các mô và cơ quan. Mỗi tế bào được bao quanh bởi màng tế bào nhằm kiểm soát các phân tử ra vào; nó chứa các cấu trúc riêng biệt, như nhân và ti thể (tạo ra năng lượng trong tế bào).

Tế bào gốc: Tế bào chưa biệt hóa thành các tế bào khác. Các tế bào gốc linh hoạt nhất tồn tại trong giai đoạn đầu của phôi và có thể tạo ra tất cả tế bào trưởng thành từ phôi và nhau thai. Các tế bào gốc "đa năng" có thể tạo ra tất cả tế bào, trừ nhau thai. Chúng có thể tạo ra tập hợp các loại tế bào giới hạn trong một loại mô cụ thể (như nhiều loại tế bào máu). Khi một tế bào gốc phân chia, nó thường nhân đôi chính mình (gọi là khả năng tự làm mới), và tế bào sau sẽ biệt hóa thành tế bào gốc kém linh hoạt hơn hoặc tế bào trưởng thành. Chúng hoạt động trong suốt thai kỳ và cả khi ta đã trưởng thành.

Tế bào gốc đa năng cảm ứng (tế bào IPS): Tế bào gốc sinh ra từ một tế bào trưởng thành đã biệt hóa hoàn toàn được tạo ra trong phòng thí nghiệm.

Tế bào mầm sơ khai: Là các tế bào trong phôi đang phát triển, sẽ tạo ra cá thể bào trứng hoặc tế bào tinh trùng sau khi biệt hóa.

Thụ thể: Một phân tử protein liên kết đặc biệt với một loại (hoặc họ) phân tử. Nó thường thay đổi hình dạng khi liên kết với phân tử này, gây ra những thay đổi tương ứng trong liên kết protein-protein và các hiện tượng khác. Một số protein thụ thể cho các phân tử bên ngoài (protein hấp thụ từ thực phẩm và môi trường), và cho các phân tử được sản xuất bên trong (hormone).

Tính di truyền: Mức độ biến đổi tính trạng được xác định bởi gen, thường được biểu thị bằng phần trăm. Hầu hết trường hợp không chỉ được kiểm soát bởi một gen và bị ảnh hưởng bởi các yếu tố môi trường, do đó khả năng di truyền là dưới 100%.

Yếu tố phiên mã: Một protein tương tác với ADN và các protein khác để hoạt hóa hoặc ức chế phiên mã. Một số yếu tố phiên mã rất cần thiết cho quá trình phiên mã của mọi gen; số khác chỉ được tạo ra trong một số loại tế bào nhất định, ở các giai đoạn cụ thể của thai kỳ hoặc đáp lại các dòng thác tín hiệu cụ thể.

Khuyến đọc

Dẫn nhập ngắn về khoa học: Di truyền học (minh họa trực quan bằng hình ảnh), tác giả Steve Jones và Borin van Loon (nhà xuất bản Icon Books, 2011)

Dẫn nhập ngắn về khoa học: Tiến hóa (minh họa trực quan bằng hình ảnh), tác giả Dylan Evans và Howard Selina (nhà xuất bản Icon Books, 2001, 2010)

Di truyền học biểu sinh tiến hóa: Sinh học hiện đại viết lại tri thức của chúng ta về gen, bệnh và di truyền như thế nào, tác giả Nessa Carey (nhà xuất bản Icon Books, 2012)

Chăn đàn mèo của Hemingway: Hiểu về cách gen của chúng ta vận hành, tác giả Kat Arney (nhà xuất bản Bloomsbury Sigma, 2016)

Lịch sử ung thư – Hoàng đế của bách bệnh, tác giả Siddhartha Mukherjee (nhà xuất bản Fourth Estate, 2011). Xuất bản tại Việt Nam năm 2018, công ty cổ phần sách Alpha.

<https://www.coursera.org/course/epigenetics>: Khóa học trực tuyến, yêu cầu kiến thức cơ bản về di truyền học.

<http://ihec-epigenomes.org/why-epigenomics/>: Bộ sưu tập các bài báo và video cho độc giả không chuyên.

Lời cảm ơn

Xin chân thành cảm ơn Kiera Jamison, Oliver Pugh và nhà xuất bản Icon Books vì đã giúp cuốn sách này được ra đời! Tôi cũng xin cảm ơn I'd also like to thank Catherine Anderson vì lời khuyên tuyệt vời (và cả rượu vang) của cô.

Tôi cũng xin cảm ơn David Gillespie và Dixie Mager vì đã dạy cho mình rất nhiều về cách nghiên cứu và viết luận; cả Martin Hirst, Marco Marra, Steve Jones, Inanç Birol, Sam Aparicio và David Huntsman, Dominik Stoll, Joanne Johnson, Robyn Roscoe và những người còn lại của nhóm nghiên cứu GSC, vì đã giúp tôi có dịp được làm việc với các dự án tuyệt vời về bộ gen và di truyền học biểu sinh tổng quát.

Tôi cũng xin cảm ơn các thành viên của cộng đồng IHEC vì đã giúp những cuộc họp từ lúc 5:30 sáng trở nên thú vị (sau khi uống trà); Eva Amsen, Erika Cule, Stephen Curry, Henry Gee, Richard Grant, Bob O'Hara, Frank Norman, Jenny Rohn, Steff Suhr, Richard Wintle và phần còn lại của blog Occam Corner (cùng những những người bạn) vì sự giúp đỡ và những lời khuyên hữu ích suốt nhiều năm qua; tương tự với Jane O'Hara, Anne Steinø, Susan Vickers; cùng những người tham dự buổi gặp mỗi sáng thứ bảy của Just Write Vancouver.

Tôi cũng muốn cảm ơn Ann, Tom, Claire Dunn, và người chồng tuyệt vời Mark Ennis cùng gia đình, vì tình yêu cùng sự trợ giúp suốt nhiều năm qua của họ. **Cath Ennis** nghiên cứu về gen, hệ gen và ung thư, và là một người xin cấp vốn và quản lý dự án khoa học ở Vancouver, Canada. Bạn có thể tìm hiểu thêm về bà tại www.enniscath.com.

Oliver Pugh là người thiết kế và minh họa cho cuốn *Dẫn nhập ngắn về khoa học: Võ cực và Dẫn nhập ngắn về khoa học: Vật lý hạt*.