

TẠI SAO CON NGƯỜI CÓ QUÁ ÍT GENE?

Khi các nhà sinh học hàng đầu trên thế giới đang nỗ lực giải trình bộ gene người vào cuối thập niên 1990, họ cố gắng ước tính số lượng gene chứa trong 3 tỷ cặp base kiến tạo nên bộ gene của chúng ta. Và vì thế mà rất nhiều lời dự đoán xuất hiện. Theo như

Khi các nhà sinh học hàng đầu trên thế giới đang nỗ lực giải trình bộ gene người vào cuối thập niên 1990, họ cố gắng ước tính số lượng gene chứa trong 3 tỷ cặp base kiến tạo nên bộ gene của chúng ta. Và vì thế mà rất nhiều lời dự đoán xuất hiện. Theo như sự suy đoán cổ điển vốn có từ khoảng một thập kỷ trước thì con người có khoảng 100.000 gene tiến hành vô số những phản ứng trong tế bào tạo nên chức năng sinh học của cơ thể. Nhưng đến nay thực sự hóa ra rằng chúng ta chỉ có khoảng 25.000 gene, gần bằng số lượng gene của loài hiên hoa tí hơn *Arabidopsis* và chỉ nhỉnh hơn một chút so với loài giun tròn *Caenorhabditis elegans*.

Điều ngạc nhiên này đã củng cố thêm một nhận thức mới đang hình thành nơi các nhà di truyền học: bộ gene của chúng ta và một số loài thú có vú khác khá là linh động và phức tạp hơn người ta tưởng. Thậm chí học thuyết cơ bản nhất trong lĩnh vực di truyền một gene/một protein cũng đã phải nhường chỗ cho học thuyết mới chính xác hơn và phổ quát hơn: nhiều gene mà mỗi gene có thể tạo ra nhiều hơn một protein. Thậm chí khi tìm hiểu các vấn đề làm thế nào, ở đâu và khi nào mà các gene được biểu hiện người ta nhận thấy quá trình tham gia điều khiển sự biểu hiện gene không chỉ gói gọn ở các yếu tố ngoại lai như các protein điều hòa mà thậm chí chính bản thân genome cũng tự điều khiển nó thông qua các vùng DNA không mã hóa hay những biến đổi về mặt cấu trúc và hóa học của chính genome. Do đó một trong những thách thức lớn nhất của các nhà sinh học hiện đại hiện nay đó là làm sao chỉ ra cho được làm thế nào tất cả các yếu tố này cùng hợp tác làm việc với nhau để dàn dựng vở kịch có tên gọi "biểu hiện gene".

Biểu đồ tương đối số lượng gene ở người (Ảnh: sciencemag)

Để giải thích vì sao bộ gene người có thể đạt được mức độ phức tạp đáng kinh ngạc với một số lượng gene không nhiều, người ta cho rằng hiện tượng "cắt nối lắp ghép khác biệt" đóng vai trò gần như quan trọng nhất. Bộ gene người chứa cả hai vùng: vùng mã hóa DNA mã hóa – gọi là exon – và vùng DNA không mã hóa. Ở khác nhiều gene, quá trình kết hợp của những exon khác nhau có thể diễn ra ở từng thời điểm khác nhau và từng sự kết hợp này cho ra từng protein khác nhau. Thật sự, vào lúc đầu khi vừa khám phá ra quá trình ghép nối khác biệt, các nhà sinh học cho rằng đây là một "hiện tượng bất thường" trong suốt quá trình phiên mã, nhưng đến nay các nhà nghiên cứu đều thống nhất kết luận rằng hiện tượng này diễn ra ở phân nữa – thậm chí một số còn cho rằng ở hầu hết – gen của chúng ta. Việc tìm ra cơ chế ghép nối khác biệt giúp giải thích làm thế nào mà chỉ với một số lượng gene khiêm tốn lại có thể tạo ra hàng trăm ngàn protein khác nhau. Tuy nhiên điều được coi là bí ẩn vẫn còn chờ câu giải đáp đó là làm thế nào bộ máy phiên mã quyết định phần nào của gene sẽ được đọc tại một điểm thời gian nào đó?

Ngoài cơ chế ghép nối khác biệt mà các nhà nghiên cứu dùng để giải thích hiện tượng một gene/nhiều protein, một số cơ chế khác cũng được quan tâm. Theo đó, các nhà nghiên cứu chú ý một điểm lý thú rằng để gene có thể thực hiện tốt chức năng của nó ở một điểm thời gian, không gian nào đó nó cần đến hàng trăm trợ tá phụ trợ cho công việc được giao phó. Những trợ tá tham gia bao gồm các protein có chức năng tắt hay mở một gene một cách gián tiếp bằng cách, ví dụ, thêm nhóm methyl hay acetyl vào DNA. Nhóm protein khác tương tác với gene một cách trực tiếp hơn như là nhóm các yếu tố điều hòa phiên mã: chúng đổ bộ và chiếm đóng những vị trí nằm gần gene mà chúng sẽ tham gia điều khiển. Cũng như cơ chế ghép nối khác biệt, những yếu tố điều

hòa phiên mã khác nhau có thể gắn lên

Phân tử RNA (Ảnh: psc.edu)

những điểm tập kết khác nhau để điều khiển sự biểu hiện gene một cách tinh tế. Đến đây một thách thức nữa là các nhà sinh học phải chỉ ra được làm thế nào những protein tham gia điều hòa dù ở quy mô gián tiếp hay trực tiếp có thể phối hợp nhịp nhàng trong một hệ thống đầy phức tạp cũng như sự tương quan giữa những protein điều hòa với cơ chế ghép nối khác biệt đã đề cập ở trên.

Trong một hướng tiếp cận khác, trong thập kỷ vừa qua, các nhà nghiên cứu thật sự bị cuốn hút bởi vai trò chủ chốt của các protein tinh tử và RNA trong việc điều hòa biểu hiện gene. Các protein tinh tử là thành phần cơ bản cho việc đóng gói và nén DNA trong nhân tế bào cũng như giúp nhiệm sắc thể giữ vững trạng thái đóng xoắn nghiêm ngặt. Thực tế cho thấy, chỉ cần thay đổi nhẹ về mặt cấu hình ở một vùng nào đó, tinh tử có thể mở toang cách cửa cho phép một hay nhiều gene ở vùng đó được phiên mã.

Gene, ngoài nhiệm vụ mã hóa cho protein, còn tạo ra RNA. Các phân tử RNA kích thước nhỏ, có khi dưới 30 base, đến bây giờ có thể khẳng định hóa ra lại có vai trò tương tự với những yếu tố điều hòa gene khác. Nhiều nhà sinh học, trước đây vốn chỉ tập trung theo dõi phân tử RNA thông tin và những phân tử RNA kích thước lớn thì đến nay đã quay sang chú ý đến những người anh em nhỏ bé hơn của chúng, bao gồm microRNA, RNA nhỏ nằm trong nhân. Ít ra rằng đến nay người ta đã khám phá những RNA kích thước nhỏ đóng vai trò chủ đạo định đoạt số phận tế bào trong quá trình phát triển của sinh vật, nhưng cơ chế thì chưa được hiểu tường tận.

Đến đầu thế kỷ 21, thực sự các nhà nghiên cứu đã có những bước tiến dài trong việc tìm hiểu những cơ chế sinh học vừa kể ở trên. Bên cạnh những phương pháp truyền thống vẫn còn tỏ ra hiệu nghiệm, các nhà sinh học còn tận dụng những thông tin từ bộ gene của các sinh vật vốn nằm trên những nhánh khác nhau trên cây tiến hóa để tiến hành so sánh và phân tích sâu rộng. Từ những phân tích đó các nhà nghiên cứu dần dần hé mở cho thấy làm thế nào mà những cơ chế nói trên, như cơ chế ghép nối khác biệt, có thể tiến hóa cũng như họ còn chỉ ra được những vùng nào trên bộ gene đóng vai trò như vùng điều hòa. Từ đó, quay trở lại có thể giúp chúng ta hiểu biết những vùng này thực hiện chức năng của chúng như thế nào. Ngoài việc thực nghiệm trên những đối tượng nghiên cứu cổ điển như chuột, chẳng hạn thêm hay bớt vùng điều hòa và cải biến RNA, có thể nói mô hình máy tính đã và đang giúp sức cho các nhà nghiên cứu rất nhiều. Tuy nhiên câu hỏi trọng tâm mà đến giờ vẫn chưa có câu trả lời: Làm thế nào mà tất cả những thuộc tính sinh học của bộ máy di truyền hòa quyện lại với nhau để tạo ra một sản phẩm kỳ diệu tức là toàn bộ cơ thể chúng ta?

