

## Nghịch lý di truyền được giải đáp bằng cơ chế “bù phiên mã gen”

Đột biến trên gen tạo ra điểm dừng dịch mã sớm (mã hóa các protein không hoàn thiện) có thể kích hoạt sự biểu hiện của các gen tương đồng. Việc phát hiện ra phản ứng bù phiên mã này làm thay đổi cách chúng ta nghĩ về các nghiên cứu di truyền ở người cũng như trên các sinh vật mô hình. Phát hiện này sẽ ảnh hưởng đến việc đánh giá vai trò của các đột biến gen trong điều trị theo hướng y học cá thể hóa (personalized medicine) cũng như việc lựa chọn giải pháp can thiệp trong liệu pháp gen điều trị trên người. Ở thực vật, mỗi protein được mã hóa bởi một họ các gen tương đồng, vì vậy sẽ rất thú vị nếu hiện tượng này cũng xảy ra trên thực vật.

C ho đến nay chúng ta vẫn nghĩ rằng, đột biến gây bất hoạt protein (knockout) có hệ quả mạnh hơn so với chỉ làm giảm mức biểu hiện của gen đó (knockdown). Tuy nhiên, đã từng xảy ra nhiều trường hợp hoàn toàn ngược lại, trong đó việc knockout gen không gây ra tác động đáng kể trong khi knockdown của gen đó lại gây ra tác động rõ rệt. Hiện tượng này đôi khi là do đột biến ngoài gen đích (off-target) hay do độc tính của hóa chất sử dụng để làm knockdown gen, tuy nhiên không phải lúc nào cũng đúng. Từ đó dẫn đến câu hỏi là “liệu còn điều gì khác tạo nên hiện tượng này?” Hai công bố gần đây trên Tạp chí Nature của El-Brolosy cùng cộng sự (Đức) và Ma cùng cộng sự (Trung Quốc) đã giúp giải đáp phần nào hiện tượng này.

Theo công bố trên Tạp chí Nature, các tác giả đã tìm ra cơ chế phân tử kích hoạt phiên mã những gen tương đồng với một gen bị knockout, từ đó bù hay hỗ trợ cho chức năng của gen knockout đó. Sự tồn tại của cơ chế đáp ứng bù di truyền này đã từng được gợi ý bởi các nghiên cứu trước đây. Cụ thể là các nhà khoa học đã tìm ra việc knockout gen *egf7* ở cá ngựa vằn kích hoạt sự biểu hiện của các gen mã hóa cho protein tương đồng với protein mã hóa bởi gen *egf7*. Sự kích hoạt này chỉ xảy ra khi knockout gen *egf7* mà không xảy ra khi gen này bị knockdown, từ đó giải thích

việc knockdown gen gây ra nhiều sai hỏng về chức năng sinh học trong khi knockout gen thì không. Người ta cũng quan sát được hiện tượng tương tự với các gen khác, điều đó gợi ý về việc có thể có một cơ chế chung về bù chức năng gen.

Để tìm hiểu cơ chế “bù phiên mã gen” hoạt động như thế nào, hai nhóm tác giả độc lập đã nghiên cứu ảnh hưởng của các kiểu đột biến trên phôi cá ngựa vằn và thấy rằng có hiện tượng kích hoạt tăng cường biểu hiện của các gen tương đồng bởi các đột biến mang mã kết thúc sớm (PTCs - Premature Termination Codons). Các mã này cũng được coi là các mã vô nghĩa - chỉ mang tín hiệu ngắt quá trình dịch mã từ mRNA ra protein chứ không mã hóa cho axit amin. Vì vậy, đáp ứng tăng cường này được đặt tên là “đáp ứng bù phiên mã kích hoạt bởi mã vô nghĩa” (NITC - Nonsense-Induced Transcriptional Compensation).

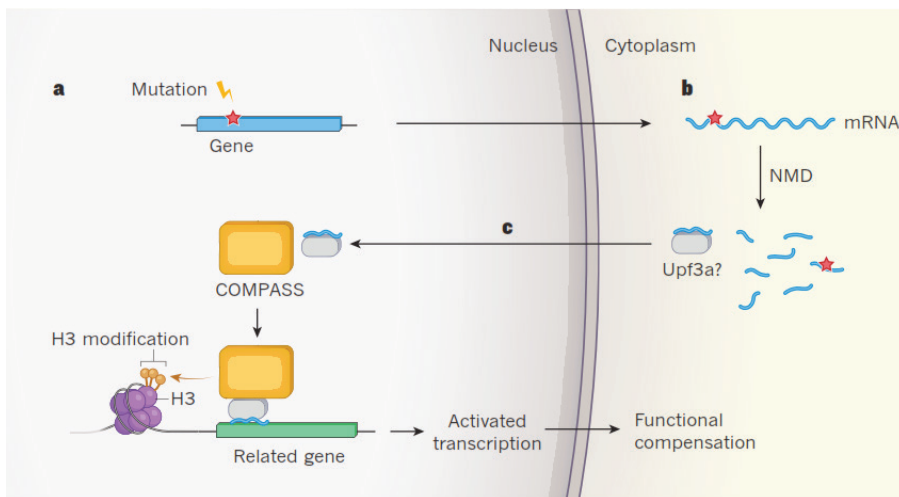
Vai trò của PTCs trong NITC đã gợi ý về sự tồn tại của con đường phân hủy mRNA có tên gọi “phân hủy mRNA kích hoạt bởi mã vô nghĩa” (NMD - Nonsense-Mediated RNA Decay). El-Brolosy và các cộng sự đã quan sát thấy protein Upf1 - một trong những thành phần chính của NMD là yếu tố cần thiết cho NITC. Ma và cộng sự cũng có những bằng chứng ủng hộ cho thấy những đột biến mang mã kết thúc sớm mà không kích hoạt NMD

thì cũng không thể kích hoạt NITC.

Hai bài báo này cũng cung cấp hàng loạt bằng chứng khẳng định tác nhân kích hoạt NITC chính là các mRNA có mang mã kết thúc sớm của gen đột biến (hình 1). Ví dụ, cả 2 nhóm cùng phát hiện ra rằng NITC hoàn toàn có thể bị ngăn chặn khi quá trình phiên mã của gen đột biến bị giảm. Để kiểm chứng rằng các mRNA mang mã kết thúc sớm phải được phân hủy bởi NMD thì mới có thể kích hoạt NITC, El-Brolosy và cộng sự đã tiêm “uncapped” mRNA (vốn không ổn định) vào phôi cá ngựa giúp kích hoạt NITC trong khi “capped” (ổn định) lại không làm được điều này.

Cả hai nhóm đều có chung kết luận rằng, NITC kích hoạt tăng cường phiên mã các gen có cùng nguồn gốc (tiến hóa) với gen đột biến. Sự tăng cường phiên mã của các gen tương đồng này đi kèm với việc tăng hiện diện của phức hệ H3K4me3 tại vùng promoter của gen đó. Cả 2 nhóm đều phát hiện ra rằng, NITC phải dựa vào phức hệ COMPASS và phức hệ này xúc tác cho sự hình thành H3K4me3, qua đó cung cấp thêm bằng chứng rằng sự biến đổi protein H3 đóng vai trò quan trọng trong tăng cường phiên mã các gen tương đồng này.

Câu hỏi đặt ra là “Bằng cách nào một mRNA đang phân rã lại có thể kích hoạt tăng cường phiên mã các gen tương tự nó chứ không phải là các gen khác?” Dựa trên cơ sở rằng



**Hình 1. Giả thuyết về cơ chế quá trình bù phiên mã kích hoạt bởi đột biến knockout.** Hai nhóm nghiên cứu độc lập El-Brolosy và Ma đã công bố rằng những đột biến dẫn đến tạo ra các protein ngăn, không có chức năng đã gián tiếp kích hoạt sự biểu hiện của các gen tương đồng để bù chức năng. a: gen mang đột biến PTC (ngôi sao màu đỏ) có thể tạo ra các phân tử mRNA gây kết thúc dịch mã sớm; b: các trình tự mRNA mang đột biến PTC kích hoạt sự phân hủy mRNA thông qua quá trình NMD. Quá trình này đều được khẳng định bởi cả hai nhóm nghiên cứu về cơ chế đáp ứng bù gen; c: El-Brolosy và cộng sự cho rằng đoạn mRNA ngắn tạo bởi NMD sẽ gắn một cách chọn lọc vào trình tự nucleotide bổ sung ở các gen tương đồng mang theo yếu tố điều hòa chưa biết để kích hoạt quá trình phiên mã. Một trong những yếu tố này có thể là Upf3a (một nhân tố của NMD mà Ma và cộng sự cho là cần thiết đối với cơ chế bù phiên mã). Họ cũng phát hiện ra rằng Upf3a tương tác với COMPASS - một phức hệ protein hoạt hóa phiên mã thông qua thay đổi protein histone (H3). Cả hai nhóm đều có chung quan điểm là COMPASS không thể thiếu trong cơ chế đáp ứng bù di truyền.

những yếu tố cần thiết cho việc phân hủy ARN trong tế bào chất có thể có chức năng thứ hai là chất điều hòa phiên mã trong nhân, El-Brolosy và cộng sự đề xuất một mô hình trong đó các yếu tố tham gia phân hủy "phân tử ARN mang đột biến PTC" ở tế bào chất di chuyển vào nhân, làm biến đổi histone và hoạt hóa quá trình phiên mã các gen tương đồng. Sự đặc hiệu của quá trình này được đảm bảo bằng các đoạn ARN sinh ra từ NMD, các đoạn ARN này liên kết với các trình tự nucleotide bổ sung trên các gen tương đồng (hình 1). Mô hình này cũng dự đoán rằng với cá ngựa vằn dị hợp tử mang 1 allele kiểu dại và 1 allele đột biến thì sẽ chỉ tăng cường biểu hiện gen kiểu dại mà thôi. Cả hai nhóm đều thu được bằng chứng khẳng định điều này.

Sự khác biệt chính của nghiên cứu này là: nhóm của El-Brolosy thì cho rằng knockout gen *Upf1* ngăn chặn NITC, trái lại Ma lại cho thấy rằng NITC không bị tác động bởi knockdown gen *Upf1* hay knockdown các yếu tố của NMD như *Upf2* và *Upf3b*. Sự khác biệt này có thể do sử

dụng các biện pháp khác nhau để tác động vào gen *Upf1*, hoặc do các gen khác nhau được lựa chọn để tạo đột biến PTC, hoặc do các nhân tố chưa biết.

Một phát hiện thú vị của Ma và cộng sự là NITC cần protein *Upf3a*, một nhân tố NMD đã được biết trước đây là có chức năng ức chế hoặc tăng cường không đáng kể NMD, tùy thuộc vào mRNA cần phân hủy là gì. Các tác giả cũng nhận thấy rằng, *Upf3a* tương tác với một vài thành phần của phức hệ COMPASS và tăng sự hiện diện của H3K4me3 ở vùng promoter của gen tương đồng được tăng cường phiên mã. Phát hiện này đã giúp Ma và cộng sự đi đến đề xuất rằng *Upf3a* "lôi kéo" phức hệ COMPASS đến các vùng promoter của gen tương đồng để tạo nên phức hệ H3K4me3, đánh dấu cho sự kích hoạt phiên mã.

Sự phát hiện ra NITC có thể sẽ làm thay đổi cách thức diễn giải các nghiên cứu di truyền học cũng như các nghiên cứu di truyền trong tương lai. Ví dụ, kết quả nghiên cứu bất ngờ ở người khỏe mạnh cũng có một số đột biến mất chức năng giờ đây có

thể được giải thích là nhờ sự bù lại bằng cơ chế bù gen NITC. Khi tạo các sinh vật mô hình biến đổi gen chúng ta cần phải đảm bảo rằng các đột biến này không kích hoạt NITC. NITC có thể giúp chúng ta giải thích lý do tại sao nhiều đột biến knockout lại không tạo ra thay đổi trên chuột, trái lại các tác nhân hóa học ngăn chặn hoặc kích hoạt yếu tố lại tạo ra hiệu ứng rõ rệt.

El-Brolosy và cộng sự cho biết cơ chế bù gen không chỉ xảy ra ở phôi cá ngựa vằn mà còn xảy ra ở cả nhiều dòng tế bào chuột. Sự hiện diện của NITC có thể rộng hơn nữa bởi lẽ đã có nhiều nghiên cứu knockout gen cho thấy hiệu quả đem lại thấp hơn nhiều việc giảm biểu hiện của gen đó bằng knockdown. Vậy cơ chế NITC tồn tại rộng rãi ở mức nào trong mỗi sinh vật? Nhóm của El-Brolosy và Ma đã cùng nhau phát hiện ra 8 gen của cá ngựa vằn và 4 gen ở chuột mà khi gây đột biến đã kích hoạt cơ chế NITC. Hiện vẫn chưa rõ liệu đây có phải là đặc tính của hầu hết các gen hay không. Cũng không rõ điều gì quyết định độ mạnh và độ đặc hiệu của NITC. Cả hai nhóm đều tìm thấy có gen và đột biến chỉ kích hoạt nhẹ lên NITC, điều này gợi ý rằng có nhiều yếu tố điều khiển NITC vẫn chưa được rõ.

NITC đã thêm vào danh sách các cơ chế đem lại sự nhanh nhạy cho sinh vật để đáp ứng lại với đột biến. NITC cho chúng ta thêm hy vọng ngay cả khi gen đã bị bất hoạt hoàn toàn bởi các đột biến. Henry David Thoreau (1817-1862) - nhà tự nhiên học nổi tiếng người Mỹ đã từng nói rằng: "Nếu chúng ta đủ yên lặng và sẵn sàng thì chúng ta sẽ tìm thấy sự bù đắp từ ngay trong những thất vọng" ☞

Lê Tiến Dũng

(theo <https://www.nature.com>)