

MỘT SỐ CHUYÊN ĐỀ SINH HỌC LỚP 12

Chuyên đề. GEN VÀ SỰ ĐIỀU HÒA BIỂU HIỆN GEN

I. TỔNG QUAN VỀ SỰ ĐIỀU HÒA BIỂU HIỆN GEN

Gen là gì?

Định nghĩa gen phát biểu rằng “gen mã hóa cho một chuỗi polypeptit” là quá giản lược. Phần lớn các gen ở sinh vật nhân thực chứa các đoạn không mã hóa (intron) mà những đoạn không mã hóa vốn chiếm phần lớn gen như vậy lại không có trình tự tương ứng trên chuỗi polipeptit. Các trình tự khởi đầu (**Promoter**) và các trình tự điều hòa khác thuộc vào các vùng biên của gen. Tuy các trình tự này không được phiên mã nhưng chúng được xem là vùng chức năng thiết yếu của gen vì thiếu chúng phiên mã không thể xảy ra. Như vậy định nghĩa gen về góc độ phân tử phải đủ khái quát và bao gồm cả các trình tự ADN mã hóa cho các rARN, tARN và các loại ARN khác (vốn không được dịch mã). Mặc dù những gen này không mã hóa cho protein nhưng có vai trò sống còn đối với hoạt động sống của tế bào. Vì vậy định nghĩa gen có thể phát biểu như sau: “*gen là một vùng ADN có thể được biểu hiện để tạo ra một sản phẩm cuối cùng có chức năng (sản phẩm đó có thể là một chuỗi polipeptit hoặc một phân tử ARN)*”.

Ở mỗi loài sinh vật vào một thời điểm nhất định không phải tất cả các gen đều biểu hiện. Sự điều hòa hoạt động của gen có xu hướng giúp tế bào chỉ tổng hợp các protein và enzym cần thiết cho sự sống của chúng vào từng thời điểm, mà không tổng hợp các sản phẩm không có nhu cầu. Điều này đảm bảo cho hệ thống sống sử dụng năng lượng một cách có hiệu quả.

Ở sinh vật bậc thấp đã có một khả năng thích ứng đặc biệt với các điều kiện của môi trường thường xuyên biến đổi. Sự thích ứng đó phụ thuộc vào khả năng “bật” và “tắt” và “sự điều chỉnh” sự biểu hiện của tập hợp các gen nhằm đáp ứng các thay đổi của môi trường.

Ở sinh vật bậc cao sự điều hòa hoạt động của gen không chỉ là sự đáp ứng với sự thay đổi của các điều kiện môi trường mà còn gắn với nhiều hoạt động sống quan trọng khác như sự biệt hóa tế bào, sự phát triển của cơ thể. Sự biểu hiện gen ở sinh vật nhân

thực được điều khiển bởi nhiều mức độ khác nhau từ trước dịch mã, sau dịch mã và dịch mã. Nhưng nhìn chung kiểu điều hòa cơ bản nhất là ở sự khởi đầu phiên mã.

II. KHÁI NIỆM VỀ GEN CƠ ĐỊNH VÀ GEN CẢM ỨNG

Gen mã hóa cho các sản phẩm: ARN, enzym,... thường được biểu hiện thường xuyên và liên tục ở hầu hết các tế bào được gọi là gen cơ định. Việc hoạt động theo kiểu cơ định đối với các gen là rất lãng phí về năng lượng.

Quá trình bật sự biểu hiện của các gen để đáp ứng lại sự có mặt của tín hiệu nào đó trong môi trường gọi là sự cảm ứng. Các gen được điều hòa theo kiểu này được gọi là các gen cảm ứng. Sản phẩm do gen như vật mã hóa gọi là enzym cảm ứng hoặc protein cảm ứng.

Ví dụ khi môi trường chỉ có Lactose là nguồn hydrat cacbon duy nhất. Các tế bào *E.coli* sẽ tiến hành tổng hợp β galactosidase và protein permease cần thiết cho việc sử dụng Lactose làm nguồn năng lượng.

Permease là protein vận chuyển giúp tế bào bơm Lactose vào bên trong, β galactosidase là enzym phân cắt Lactose thành Glucose và Galactose. Hai protein này hầu như không có vai trò gì khi *E.coli* được nuôi trong môi trường không có Lactose. Việc tổng hợp hai protein này cần tiêu tốn năng lượng. Vì vậy cơ chế điều hòa cho phép tế bào chỉ tổng hợp mạnh các sản phẩm cần thiết cho sự chuyển hóa lactose khi môi trường có Lactose đồng thời hạn chế sự biểu hiện của chúng khi môi trường không có Lactose.

III. ĐIỀU HÒA DƯƠNG TÍNH VÀ ĐIỀU HÒA ÂM TÍNH

Sự điều hòa hoạt động của gen dù là cảm ứng hay ức chế thì đều thực hiện theo hai cơ chế điều hòa dương tính và điều hòa âm tính. Cả hai cơ chế này đều có sự tham gia của protein điều hòa. Các gen này mã hóa cho các sản phẩm trực tiếp điều hòa sự biểu hiện của các gen khác.

Điều hòa dương tính: Sản phẩm của gen điều hòa có vai trò làm tăng sự biểu hiện của một hay một nhóm gen cấu trúc.

Điều hòa âm tính: Sản phẩm của gen điều hòa ức chế hoặc làm tắt sự biểu hiện của gen cấu trúc.

Sản phẩm của gen điều hòa gọi là các protein điều hòa xuất hiện dưới một trong hai dạng. Protein hoạt hóa trong các hệ thống điều hòa dương tính và protein ức chế trong các hệ thống điều hòa âm tính.

Việc protein điều hòa liên kết được vào **vị trí liên kết protein điều hòa (RPBS)** hay không phụ thuộc vào sự xuất hiện các phân tử có kích thước nhỏ, những phân tử này gọi là **phân tử tín hiệu**. Phân tử tín hiệu làm tăng cường sự biểu hiện của các gen gọi là **phân tử kích ứng** còn nếu hạn chế hoặc kìm hãm sự biểu hiện của các gen gọi là **phân tử đồng ức chế**. Các phân tử tín hiệu liên kết vào protein điều hòa và làm thay đổi cấu hình của chúng dẫn đến thay đổi chức năng hoặc hoạt tính của các protein gọi là **biến đổi dị hình**.

IV. SỰ ĐIỀU HÒA KHỞI ĐẦU PHIÊN MÃ Ở VI KHUẨN

Operon Lac được điều khiển đồng thời bởi các protein hoạt hóa và ức chế. Operon Lac là một cụm gen trong hệ gen của *E.coli* gồm 3 gen cấu trúc (lac Z, lac Y và lac A) nằm liền kề nhau. Gọi là Operon vì sự phiên mã của 3 gen cấu trúc này diễn ra đồng thời do dùng chung một Promoter. Promoter của Operon Lac (promoter Lac) nằm ở đầu 5' của lac Z điều khiển sự phiên mã tổng hợp một phân tử mARN duy nhất. Nhưng phân tử mARN này chứa thông tin mã hóa nhiều hơn một gen nên được gọi là **mARN đa cistron**. Phân tử mARN này sau này dịch mã cho ra 3 loại protein là

lac Z => β – galactosidase thủy phân Lactose thành Glucose và Galactose. Ngoài ra β – galactosidase còn xúc tác phản ứng chuyển hóa Lactose thành Allolactose.

lac Y => protein Permease là protein vận chuyển bơm Lactose vào bên trong tế bào

lac A => enzym thiogalactoside transacetylase có vai trò giải độc tế bào đối với các hợp chất thiogalactoside cũng được vận chuyển vào trong tế bào khi Permease hoạt động.

Có hai loại protein điều hòa tham gia điều khiển hoạt động của Operon Lac là **protein hoạt hóa CAP** và **protein ức chế Lac I**. Lac I được mã hóa bởi gen lac I nằm gần Operon Lac về phía đầu 5' và là một gen cơ định. CAP do gen mã hóa nằm xa Operon Lac. Cả hai protein CAP và Lac I đều là các protein liên kết ADN với vị trí liên kết tương ứng nằm ở đầu 5' (CAP) và đầu 3' (Lac I) vị trí này được gọi là trình tự điều hành hay Operator của Operon Lac.

Mỗi protein điều hòa ‘tiếp nhận’ một tín hiệu khác nhau từ môi trường và truyền tín hiệu tới Operon Lac. CAP truyền tín hiệu về việc môi trường không có Glucose. Lac I

truyền tín hiệu về việc môi trường có Lactose. Lac I chỉ liên kết mạnh với Operator và ức chế Operon Lac khi môi trường không có Lactose. Khi môi trường có Lactose thì Lac I bị bất hoạt và Operon Lac được giải nén. CAP khi liên kết vào Operon Lac lại có vai trò thúc đẩy Operon này hoạt động. Tuy vậy CAP chỉ liên kết mạnh khi môi trường không có Glucose. Vì vậy sự phối hợp của hai loại protein điều hòa CAP và Lac I sẽ đảm bảo cho Operon Lac chỉ biểu hiện mạnh khi môi trường có Lactose mà không có Glucose.

Khi Lactose được Permease vận chuyển vào trong tế bào nó được β – galactosidase chuyển hóa thành Allolactose. Chính Allolactose điều hòa hoạt động của Lac I. Vậy β – galactosidase ở đâu mà có khi dường như Operon Lac chưa được hoạt hóa.

Câu trả lời là : Sự điều hòa ức chế Operon Lac có kẽ hở. Ngay cả khi Operon Lac ở trạng thái bị ức chế thì vẫn luôn có một ít phân tử mRNA của các gen cấu trúc được phiên mã. Sở dĩ như vậy là do sự liên kết của ARN pol cũng như của các protein điều hòa khác là các liên kết yếu, nghĩa là chúng được hình thành và phá vỡ ở mức cân bằng. Do đó, luôn có một lượng nhỏ ARN pol có thể liên kết vào Promoter và tiến hành phiên mã gen cấu trúc. Kẽ hở này giúp tế bào luôn có một lượng β – galactosidase và permease ngay cả khi môi trường không có Lactose, lactose có thể vận chuyển ngay vào bên trong tế bào và chuyển hóa thành Allolactose để kích ứng hoạt động của Operon Lac.

Allolactose liên kết vào Lac I thay đổi cấu hình protein ức chế này (nguyên tắc dị hình) dẫn đến liên kết lỏng lẻo giữa Lac I với Operator và Lac I rời khỏi Promoter. Các phân tử Lac I tự do khi đã liên kết với Allolactose thì hầu như không có ái lực gì với ADN. Lúc này các gen cấu trúc được giải nén.

CHUYÊN ĐỀ: ĐỘT BIẾN

I. ĐỘT BIẾN LÀ NGUỒN NGUYÊN LIỆU CỦA QUÁ TRÌNH TIẾN HÓA

Khái niệm đột biến thường gồm hai ý: một là quá trình thay đổi trong vật chất di truyền, hai là quá trình phát sinh thay đổi đó. Một cơ thể biểu hiện kiểu hình mới do kết quả của đột biến được gọi là thể đột biến.

Cần phân biệt đột biến và biến dị tổ hợp. Biến dị tổ hợp là sự thay đổi kiểu hình do kết quả tái tổ hợp vật chất di truyền mang các đột biến vốn đã xuất hiện từ trước. Cả hai loại biến dị đôi khi làm xuất hiện các kiểu hình mới. Nhưng đột biến là sự thay đổi trực tiếp liên quan đến số lượng và cấu trúc của nhiễm sắc thể đặc biệt là cấu trúc của các gen riêng biệt.

Những đột biến chỉ liên quan đến một vị trí nhất định trên gen gọi là đột biến điểm, gồm thay thế một cặp base hoặc mất hoặc thêm một cặp base tại một vị trí nhất định trên gen. Trong di truyền hiện nay thuật ngữ đột biến được dùng với nghĩa hẹp chỉ các đột biến điểm.

Đột biến là nguồn gốc tận cùng của mọi biến dị di truyền do vậy nó được coi là nguồn nguyên liệu sơ cấp của quá trình tiến hóa. Các cơ chế tái tổ hợp di truyền thực chất là sự tổ hợp lại các biến dị di truyền, còn chọn lọc có vai trò định hướng nhằm duy trì những tổ hợp gen thích nghi với các điều kiện môi trường sống. Nếu không có đột biến mọi gen đều chỉ tồn tại ở một trạng thái duy nhất sẽ không có khái niệm về alen và không có sự phân ly về tính trạng. Quan trọng hơn là các quần thể không thể tiến hóa để thích nghi với các điều kiện sống luôn biến đổi. Nhưng nếu đột biến xảy ra thường xuyên với tần số quá cao thì sự truyền tải thông tin di truyền giữa các thế hệ không còn nguyên vẹn, hơn nữa phần lớn các đột biến khi mới xuất hiện đều có hại cho các thể đột biến.

II. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM CƠ BẢN CỦA SỰ PHÁT SINH ĐỘT BIẾN

1. Đột biến tế bào mầm sinh dục và đột biến soma

Các tế bào trong cơ thể được chia làm hai loại cơ bản là : Các tế bào mầm sinh dục sản sinh ra các tế bào sinh tinh và tế bào sinh trứng từ đó hình thành nên các tế bào sinh

dục trưởng thành là tinh trùng và trứng. Những tế bào này gọi chung là tế bào sinh dục. Còn các tế bào còn lại là các tế bào soma.

Các đột biến xảy ra ở tế bào sinh dục được gọi là đột biến giao tử, còn đột biến xảy ra ở tế bào soma gọi là đột biến soma.

Đột biến soma chỉ duy trì qua nguyên phân của các tế bào đột biến mà không được truyền qua giao tử cho các thế hệ sau. Còn đối với đột biến giao tử, nếu đột biến giao tử là trội thì có thể xuất hiện kiểu hình đột biến ngay ở thế hệ con. Nếu đột biến giao tử là lặn thì kiểu hình đột biến không được biểu hiện ở kiểu gen dị hợp. Các đột biến giao tử có thể xuất hiện ở mọi giai đoạn của quá trình sinh sản. Nếu nó chỉ có ở một giao tử duy nhất thì chỉ có thể một cá thể con duy nhất mang gen đột biến. Nhưng nếu đột biến xảy ra trong tế bào tiền sinh dục thì sẽ có nhiều giao tử mang gen đột biến và khả năng đột biến được duy trì sang thế hệ sau là rất cao. Vì vậy tính trội - lặn của gen đột biến, thời điểm xuất hiện đột biến trong chu kỳ sinh sản ở sinh vật là những yếu tố quyết định khả năng một gen đột biến có được biểu hiện và phát tán trong quần thể hay không.

2. Đột biến tự phát và đột biến gây tạo

Đột biến tự phát là các đột biến mà tác nhân gây đột biến thường không cụ thể. Đột biến gây tạo là đột biến xuất hiện khi tế bào hoặc cơ thể sinh vật được xử lý bởi các tác nhân vật lý hoặc hóa học khác nhau làm thay đổi cấu trúc và trình tự nucleotit trong phân tử ADN. Những tác nhân này được gọi là tác nhân đột biến.

Để phân biệt đột biến tự phát và đột biến gây tạo phải làm thí nghiệm so sánh đối chứng. Nếu xử lý một tác nhân nào đó mà đột biến nhất định tăng thêm 100 lần thì có thể coi 99% là do tác nhân đột biến còn 1% là tự phát.

3. Đột biến có phải là ngẫu nhiên vô hướng

Một số ví dụ : nhiều quần thể chuột trở nên kháng với thuốc diệt chuột truyền thống. Nhiều quần thể côn trùng trở nên kháng với thuốc trừ sâu. Ngày càng nhiều chủng vi khuẩn gây bệnh trở nên kháng các chất kháng sinh. Việc con người sử dụng các loại thuốc trừ sâu và kháng sinh mới tạo nên môi trường sống mới ở các sinh vật này và chính đột biến đã tạo cho chúng khả năng kháng với các thuốc trừ sâu và kháng sinh nói trên. Các cá thể không mang các đột biến miễn cảm với các thuốc thì bị chết. Còn các thể đột biến thì sinh sản nhanh và thành những quần thể kháng thuốc mới.

Những ví dụ trên đặt ra một số vấn đề cơ bản là : liệu sự xuất hiện các đột biến có đúng là sự kiện ngẫu nhiên hoàn toàn còn yếu tố môi trường chỉ duy trì các đột biến có sẵn ? Hay sự xuất hiện các đột biến được điều khiển bởi các yếu tố môi trường ?

Ví dụ : Một quần thể *E.coli* được cấy vào môi trường không có Streptomycin thì phần lớn vi khuẩn chết. Nhưng có một số tế bào kháng được kháng sinh streptomycin có thể sinh trưởng và phát triển mạnh. Một câu hỏi đặt ra là: Đột biến kháng kháng sinh streptomycin tồn tại sẵn trong quần thể hay khi có chất kháng sinh nó mới xuất hiện?

Để giải quyết vấn đề này năm 1952 Joshua và Lederberg đã phát triển một kỹ thuật quan trọng gọi là phương pháp đóng dấu.

Lederberg đã hòa loãng dung dịch nuôi vi khuẩn và trải chúng lên bề mặt môi trường Agar và nuôi trong buồng nuôi đến khi mỗi tế bào vi khuẩn phát triển thành từng khuẩn lạc riêng biệt. Dùng một viên gỗ tròn bọc vải nhung (*gọi là con dấu*) ấn lên bề mặt môi trường. Tế bào vi khuẩn tương ứng với vị trí khuẩn lạc được in vết lên bề mặt vải nhung của con dấu.

Bước tiếp theo con dấu được dùng để in vi khuẩn lên bề mặt nuôi cấy chứa kháng sinh streptomycin. Họ lặp lại quy trình này với nhiều đĩa petri mỗi đĩa gồm khoảng 200 khuẩn lạc. Sau khi nuôi qua đêm họ nhận được một số khuẩn lạc có khả năng kháng streptomycin.

Lederberg sau đó đã kiểm tra các khuẩn lạc trong môi trường không có streptomycin kết quả những khuẩn lạc trong môi trường không có streptomycin tương ứng với các khuẩn lạc mọc trong môi trường có streptomycin hầu như luôn có các tế bào kháng được kháng sinh. Chứng tỏ các đột biến kháng kháng sinh streptomycin đã xuất hiện trước trong quần thể khi chưa có streptomycin.

4. Đột biến có thể đảo ngược

Đột biến từ alen kiểu dại thành alen đột biến gọi là đột biến thuận. Alen đột biến cũng có thể đột biến ngược lại để trở về dạng kiểu dại. Đột biến này được gọi là đột biến ngược hay đột biến phục hồi.

Khi đột biến thứ hai làm phục hồi kiểu hình ban đầu vốn mất đi do đột biến thứ nhất, quá trình đó được gọi là phục hồi đột biến. Sự phục hồi đột biến có thể theo hai cách.

Đột biến trở lại: Đó là khi đột biến thứ hai xảy ra ở cùng vị trí trên gen, khôi phục lại trình tự nucleotit ban đầu của gen

Đột biến ức chế: Khi đột biến thứ hai xảy ra ở vị trí khác trong hệ gen, ngăn cản sự biểu hiện của đột biến thứ nhất.

Như vậy đột biến trở lại thì phục hồi trình tự nucleotit kiểu dại. Còn đột biến ức chế thì không. Đột biến trở lại xảy ra cùng vị trí với đột biến kiểu dại, còn đột biến ức chế xảy ra ở vị trí khác trong gen, ở gen khác thậm chí ở nhiễm sắc thể khác.

5. Đột biến và hiệu quả kiểu hình

Hiệu quả của đột biến có thể rất yếu song cũng có thể rất lớn. Các đột biến trong vùng mã hóa của gen thường tạo ra alen mới của gen đó. Các alen không tạo ra hiệu quả kiểu hình khác biệt với kiểu dại gọi là *các alen đồng đẳng*. Còn những đột biến làm sản phẩm của gen mất chức năng, gen không còn được dùng để dịch mã thì alen sinh ra được gọi là *alen vô nghĩa*. Các đột biến alen vô nghĩa liên quan đến các gen thiết yếu cho sự phát triển của sinh vật thì cá thể đồng hợp tử gây chết, các alen đó được gọi là *alen gây chết*.

Cần phân biệt alen vô nghĩa và **đột biến vô nghĩa**. Đột biến alen vô nghĩa nghĩa là đột biến làm sản phẩm của gen mất chức năng hoặc gen không còn được dùng để dịch mã. Còn đột biến vô nghĩa là kiểu đột biến hình thành một trong ba bộ ba kết thúc trong vùng mã hóa của gen (UAA; UAG và UGA trên mARN).

Hiệu quả kiểu hình đột biến của các gen mã hóa Globin ở người : Người trưởng thành Hemoglobin chủ yếu ở dạng A gồm hai chuỗi α và hai chuỗi β . Chuỗi α có 141 acid amin, chuỗi β có 146 acid amin. Bệnh hồng cầu hình liềm (HbS) gây nên bởi đột biến thay thế acid amin thứ 6 là Glu (acid amin tính acid) trên chuỗi β thành Val (acid amin trung tính). Sự thay đổi này dẫn đến hình thành liên kết mới nội phân tử làm thay đổi cấu hình của hemoglobin. Cơ sở phân tử dẫn đến sự thay thế acid amin trên chuỗi β là do đột biến thay thế cặp A = T trên alen kiểu dại ($Hb^A\beta$) thành T = A trên alen đột biến.

6. Các kiểu đột biến gen

* Đột biến thay thế một cặp nucleotit

- **Đột biến đồng hoán:** Base pyrimidine được thay bằng một base pyrimidine và một base purin được thay bằng một base purin. Đột biến đồng hoán có thể là : $T \Rightarrow X$ hoặc $X \Rightarrow T$ (pyrimidine \Rightarrow pyrimidine). $A \Rightarrow G$ hoặc $G \Rightarrow A$ (purine \Rightarrow purine).

- **Đột biến đảo hoán:** thay thế base pyrimidine thành purine hoặc purine thành pyrimidine. Đột biến đảo hoán có thể là: $T \Rightarrow A$ hoặc $T \Rightarrow G$ hoặc $X \Rightarrow A$ hoặc $X \Rightarrow G$ hoặc $A \Rightarrow T$ hoặc $A \Rightarrow X$ hoặc $G \Rightarrow T$ hoặc $G \Rightarrow X$.

Về mặt lý thuyết thì có 4 kiểu thay thế kiểu đồng hoán và 8 kiểu thay thế kiểu dị hoán. Nếu các đột biến xảy ra ngẫu nhiên xác suất như nhau thì tỷ lệ đột biến là 1 đồng hoán : 2 dị hoán. Thực tế đột biến thay thế base có xu hướng nghiêng về đột biến đồng hoán cho nên trong các đột biến thay thế base tự phát thì tỷ lệ là 2 đồng hoán : 1 dị hoán.

* Đột biến thêm hoặc bớt base

- **Đột biến đồng nghĩa:** đột biến thay đổi một codon mã hóa acid amin thành codon mới mã hóa cho cùng acid amin đó. Đột biến đồng nghĩa còn gọi là đột biến im lặng.

- **Đột biến nhầm nghĩa:** codon mã hóa cho một acid amin này bị thay đổi thành codon mới mã hóa cho một acid amin khác.

- **Đột biến vô nghĩa:** codon mã hóa cho một acid amin bị thay đổi thành codon kết thúc dịch mã.

- **Đột biến dịch khung:** Các đột biến điểm thêm nucleotit và mất nucleotit có thể làm thay đổi khung đọc của một thông điệp di truyền, do các bộ ba mã hóa bị sắp xếp lại trong quá trình dịch mã. Trừ trường hợp khung đọc bị thay đổi xuất hiện ở gần đầu cuối gen còn trong phần lớn trường hợp đột biến dịch khung protein được tạo ra mất chức năng.

7. Cơ sở phân tử của đột biến

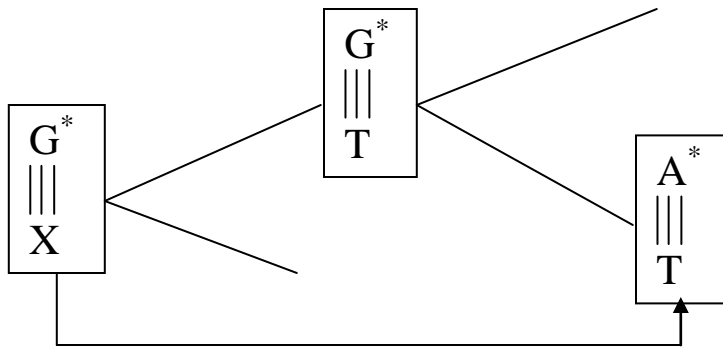
a. Đột biến do lỗi sao chép ADN

- Hở biến hóa học

Các nguyên tử Hidro có thể chuyển từ một vị trí này sang vị trí khác trong Purine hay Pyrimidine, ví dụ từ một nhóm amino sang một nguyên tử Nitơ vòng. Những biến đổi hóa học như vậy được gọi là **hở biến hóa học**

Mặc dù hở biến hóa học hiếm khi xảy ra nhưng chúng có vai trò quan trọng trong duy trì cấu trúc chính xác của ADN bởi vì một số hở biến hóa học có thể làm thay đổi khả năng kết cặp giữa các Bazơ nitơ. Cấu trúc hóa học của ADN được mô tả là dạng phổ biến

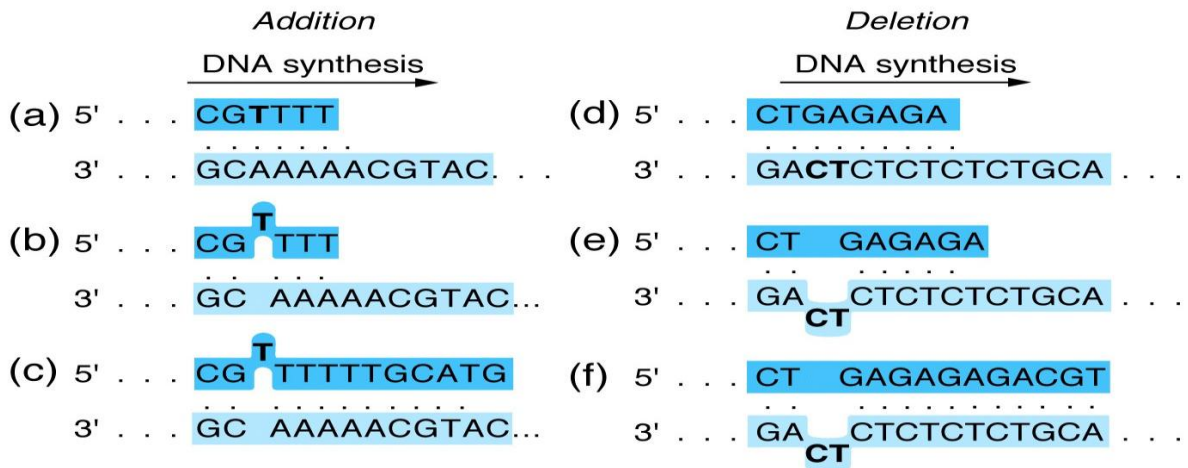
bền vững mà ở dạng này Adenin luôn kết cặp với Thymin cũng như Guanin luôn kết cặp với Cytosine và ngược lại. Các dạng bền vững của các bazơ nitơ là *keto* (đối với G và T) và *amino* (đối với A và C) rất hiếm khi bị hồ biến hóa học thành dạng kém bền hơn là *enol* và *imino*. Thời gian tồn tại ở dạng kém bền của các bazơ nitơ rất ngắn. Tuy vậy nếu đúng lúc các bazơ nitơ tồn tại ở dạng hồ biến hóa học kém bền mà chúng được huy động tham gia vào quá trình sao chép ADN và lắp ráp vào mạch ADN đang tổng hợp thì đột biến (thay thế nucleotit) sẽ xảy ra. Khi bazơ nitơ tồn tại ở dạng hồ biến hóa học hiếm gặp (enol đối với G và T, imino đối với A và C) thì các cặp bazơ được hình thành là A = C và G = T. Hậu quả của hiện tượng này là sau hai lần sao chép sẽ xảy ra đột biến thay thế cặp nucleotit A = T thành cặp G = C, hoặc thay G = C thành A = T.



Các đột biến gây ra bởi hồ biến hóa học dẫn đến sự thay thế cặp Purine – Pirimidine này bằng cặp Purine – Pirimidine khác và ngược lại (**đột biến đồng hoán**). Còn đột biến thay thế purine thành pirimidine và ngược lại thì gọi là **đột biến dị hoán**. Có 4 đồng hoán và 8 dị hoán khác nhau.

- Sao chép lệch mục tiêu

Sự sao chép lệch mục tiêu là do sự hình thành các vòng ADN mạch đơn thường hình thành ở các đoạn các trình tự nucleotit ngắn lặp lại liên tục. Nếu vòng này xuất hiện từ mạch khuôn thì có khả năng mất nucleotit, còn nếu xuất phát từ mạch đang được tổng hợp thì có xu hướng thêm nucleotit. Đoạn trình tự ngắn lặp lại liên tục được gọi là đơn vị lặp lại. Nếu đơn vị lặp lại không phải là bội số của 3 thì đột biến do sao chép lệch mục tiêu có xu hướng dẫn đến đột biến dịch khung.



b. Đột biến do các tác nhân hóa học

Các tác nhân đột biến hóa học có thể chia ra hai nhóm chính:

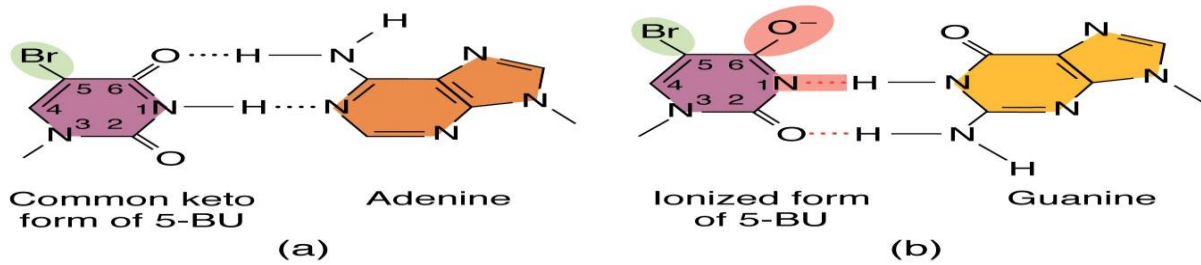
+ *Nhóm các hợp chất tác động đến ADN đang sao chép hay không sao chép* gồm các chất alkyl hóa và axit nito

+ *Nhóm các hợp chất tác động đến ADN đang sao chép* bao gồm các hợp chất có cấu trúc phân tử gần giống các purine và pyrimidine (gọi là các hợp chất thế bazơ nito). Ngoài ra còn có các thuốc nhuộm acridine có thể xen vào giữa phân tử ADN làm phát sinh sai sót trong sao chép ADN.

- **Các hợp chất thay thế bazơ nito:** Chúng có cấu trúc phân tử giống với các bazơ nito nên có thể gắn vào chuỗi polynucleotit đang tổng hợp, nhưng đồng thời chúng cũng đủ khác các bazơ nito để gây nên sự kết cặp sai trong quá trình sao chép. Có hai hợp chất gây đột biến điển hình hoạt động theo cơ chế thế bazơ nito là 5-BU (5 – Bromouracine) và 2-AP (2 – Aminopurine)

5-BU có cấu trúc phân tử giống với Thymine (ở vị trí C5 của 5-BU có nhóm Bromine giống với nhóm Methyl ở vị trí này của Thymine). Nhưng do nhóm bromine hay thay đổi sự phân bố điện tích nên dễ xảy ra hỏ biến hóa học. Ở dạng bền Keto 5-BU liên kết với Adenine nhưng khi bị hỏ biến về dạng enol 5-BU lại liên kết với Guanine. Hậu quả của đột biến do 5-BU gây ra giống với dạng đột biến do hỏ biến hóa học của các bazơ nito trong đột biến tự phát (phần a). Hay đột biến do 5-BU gây ra thường là đồng hoán (A = T thành G = C). Tuy nhiên dạng hỏ biến enol của 5-BU lại xuất hiện đúng vào lúc mạch ADN đang tổng hợp thì 5-BU có thể kết cặp với Guanine và dẫn đến đột biến ngược (G =

C thành A = T). Do dạng enol là dạng hiếm khó gặp nên tần số đột biến ngược nhỏ hơn tần số đột biến thuận.



- **Axit nitơ (HNO_2)**: Là chất gây đột biến mạnh tác động lên ADN bất kể phân tử này đang sao chép hay không sao chép. Do có tính oxy hóa mạnh làm loại nhóm amin (NH_2) ra khỏi bazơ nitơ A, G và C. Phản ứng này làm thay đổi dạng amino thành dạng keto và làm thay đổi khả năng tạo liên kết hidro của các bazơ này. Adenine sau khi loại bỏ nhóm amin thì có xu hướng liên kết hidro với Cytosine, Cytosine thì chuyển thành Uracil lại có xu hướng liên kết với A, Guanine khi bị loại nhóm amin chuyển thành Xanthine; nhưng xanthine vẫn liên kết với Cytosine. Nên loại nhóm amin đối với G không gây đột biến.

- **Các thuốc nhuộm acridine** là các chất gây đột biến mạnh theo kiểu dịch khung. Các phân tử thuốc nhuộm acridine có tính kiềm luôn có xu hướng tạo liên kết và xen vào giữa các cặp bazơ nitơ xếp chồng lên nhau trên chuỗi ADN. Khi ADN đang sao chép liên kết với acridine nó thường dẫn đến đột biến mất một hoặc một số bazơ nitơ dẫn đến đột biến dịch khung.

- **Các chất alkyl hóa** các chất này có thể chuyển nhóm alkyl của chúng cho các hợp chất khác. Chúng bao gồm khí mù tạt và các hợp chất methyl và ethyl methane sulfate (MMS và EMS). Các hợp chất này có thể gây ra nhiều dạng đột biến khác nhau.

c. Đột biến do các tác nhân vật lý

- **Bước xạ ion hóa**: gồm tia X, tia Gamma,... có năng lượng cao và có khả năng xuyên sâu qua các mô. Trong quá trình truyền qua các mô, tế bào, các tia phóng xạ va chạm vào hạt nhân và làm giải phóng điện tử tạo nên các gốc tự do tích điện dương hoặc các ion. Đến lượt mình các ion va chạm vào các phân tử khác và làm giải phóng các điện tử khác tiếp theo. Kết quả là một hình nón của các ion hình thành dọc theo đường đi của tia xạ khi nó xuyên qua các mô.

- **Tia UV:** không đủ mức năng lượng để gây ra hiệu ứng ion hóa. Nhưng nó lại được hấp thụ nhiều bởi các phân tử hữu cơ trong đó có Purine và Pyrimidine của ADN, và nguyên tử của các phân tử này sau đó chuyển sang trạng thái kích thích. Do khả năng xuyên sâu kém nên tia UV chỉ tác động lên các tế bào bề mặt của sinh vật đa bào. Các Pyrimidine sau khi hấp thụ tia UV ở bước sóng 254nm chúng trở nên có khả năng phản ứng mạnh. Hiệu ứng nổi bật của tia UV đối với Pyrimidine (T và C) là sự hình thành các Pyrimidine hydrate (gắn thêm gốc –OH) và sự hình thành phức kép pyrimidine. Các phức kép Thymine (T::T) có thể gây đột biến theo hai cách:

+ làm biến dạng cấu trúc ADN dẫn đến sao chép sai

+ kích hoạt hệ thống sửa chữa ADN theo cơ chế SOS để phát sinh đột biến (*như chúng ta đã biết một số sai hỏng của ADN trong quá trình sao chép có thể ngăn cản việc tiếp tục chuyển động của bộ máy sao chép trên ADN khuôn. Nếu không được khắc phục, tế bào sẽ chết. Trong trường hợp này, có một phương tiện sửa chữa “cứu cánh” được gọi là sự tổng hợp ADN bỏ qua sai hỏng, cho phép sao chép bỏ qua sai hỏng và tiếp tục. Hệ thống SOS cho phép tế bào sống sót thay cho bị chết, mặc dù nó thường tạo ra những đột biến mới nên cơ chế này còn gọi là cơ chế sửa chữa để gây đột biến.*)

8. Phần lớn đột biến là có hại và thường ở trạng thái lặn

Mỗi quá trình trao đổi chất thường gồm một hoặc nhiều chuỗi phản ứng trong đó mỗi bước phản ứng cần ít nhất một enzym đặc hiệu mà mỗi enzym thì được mã hóa bởi một hoặc một số gen nhất định. Các đột biến trong các gen này thường cản trở con đường trao đổi chất. Những cản trở này xuất hiện do sự thay đổi trình tự các nucleotit trong gen dẫn đến sự thay đổi trình tự axit amin trong protein. Trong nhiều trường hợp các protein đột biến bị mất chức năng. Qua việc alen kiểu dại mã hóa cho các enzym có hoạt tính, còn các alen đột biến mã hóa cho các enzym mất hoàn toàn hay một phần hoạt tính cũng dễ hiểu vì sao phần lớn đột biến là lặn. Nếu một tế bào có cả hai dạng enzym có hoạt tính và mất hoạt tính thì dạng có hoạt tính vẫn có thể xúc tác cho các phản ứng diễn ra bình thường. Ngoài ra do tính thoái hóa của mã di truyền nên nhiều đột biến có thể không tạo ra hiệu quả kiểu hình, những đột biến này gọi là đột biến câm.

Phần lớn đột biến quan sát được thường tạo ra sản phẩm mất hoặc giảm hoạt tính có lẽ là do: trải qua hàng triệu năm tiến hóa các alen kiểu dại đã được chọn lọc về hiệu

quả thích nghi nên chúng có hoạt tính tối ưu. Vì vậy các đột biến ngẫu nhiên sinh ra thường dẫn đến sự thay đổi của trình tự các axit amin vốn có hệ số thích nghi cao nhất.