**CHƯƠNG 1: DI TRUYỀN PHÂN TỬ VÀ DI TRUYỀN NHIỄM SẮC THỂ**

**BÀI 3: ĐIỀU HÒA BIỂU HIỆN GEN**

Thời gian thực hiện: 1 tiết

## I. MỤC TIÊU

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Phẩm chất, năng lực** | **YÊU CẦU CẦN ĐẠT** | **Mã hoá** |
| **1. Về năng lực*****1.1. Năng lực sinh học*** |
| *Nhận thức sinh học* | Nêu được khái niệm điều hoà biểu hiện gene. | SH 1.1.1 |
| Trình bày được thí nghiệm trên operon Lac của *E.coli.* | SH 1.2.1 |
| Phân tích được ý nghĩa của điều hoà biểu hiện gene trong tế bào và trong quá trình phát triển cá thể. | SH 1.4 |
| Nêu được các ứng dụng của điều hoà biểu hiện gene. | SH 1.1.2 |
| *Vận dụng kiến thức,**kĩ năng đã học* | Vận dụng hiểu biết về điều hoà biểu hiện gene để giải thích một số vấn đề thực tiễn. | SH 3.1 |
| ***1.2. Năng lực chung*** |
| *Tự chủ và tự học* | Xác định được hướng phát triển phù hợp sau bậc Trung học phổ thông; lập được kế hoạch, lựa chọn học các môn học phù hợp với định hướng nghề nghiệp liên quan đến di truyền học. | TCTH 5.3 |
| *Giao tiếp và hợp tác* | Sử dụng ngôn ngữ khoa học kết hợp với các loại phương tiện để trình bày những vấn đề liên quan đến điều hoà biểu hiện gene; ý tưởng và thảo luận các vấn đề trong sinh học phù hợp với khả năng và định hướng nghề nghiệp trong tương lai. | GTHT 1.4 |
| **2. Về phẩm chất** |
| *Chăm chỉ* | Tích cực học tập, rèn luyện để chuẩn bị cho nghề nghiệp tương lai. | CC 2.3 |

## II. THIẾT BỊ DẠY HỌC VÀ HỌC LIỆU

**1. Đối với giáo viên**

- SGK, SGV, SBT Sinh học, kế hoạch bài dạy.

- Các câu hỏi liên quan đến bài học.

- Máy tính, máy chiếu.

- Phiếu học tập.

**2. Đối với học sinh**

- SGK, SBT Sinh học, nghiên cứu trước bài học.

- Nghiên cứu nội dung và dự kiến trả lời các câu hỏi sách giáo khoa.

**III. TIẾN TRÌNH DẠY HỌC**

### Hoạt động 1: Mở đầu (5 phút)

**a) Mục tiêu:**

- Tạo mâu thuẫn nhận thức cho HS, khơi dậy mong muốn tìm hiểu kiến thức.

- HS xác định được nội dung bài học là tìm hiểu điều hòa biểu hiện gene.

**b) Tổ chức thực hiện**

***\* Giao nhiệm vụ học tập:***

- GV tổ chức trò chơi “ Xây dựng nông trại”

**Câu 1:** Quá trình tổng hợp phân tử RNA dựa trên mạch khuôn của gene gọi là quá trình gì?

A. Tái bản DNA. B. Dịch mã.

C. Phiên mã ngược. D. Phiên mã.

**Câu 2:** Điền vào chỗ trống: Ở người, gene mã hóa cho hormone insulin được biểu hiện ở tế bào β của .... nhưng lại không biểu hiện ở các tế bào khác.

**Câu 3:** Sắp xếp trật tự các chữ sau thành từ có nghĩa:

N/H/A/G/E/U/Đ/I/E/Ò/Ề

**Câu 4:** Đây là tên của một loại tế bào được sử dụng để thay thế cho các tế bào, mô bị tổn thương trong cơ thể bệnh nhân?

**Câu 5:** Đây là tên của một phân tử làm khuôn để tổng hợp chuỗi polipeptit?

**Câu 6:** Sắp xếp trật tự các chữ sau thành từ có nghĩa: M/I/T/K/Ể/S/Ự/S/A/O

**Câu 7**: Điền từ còn thiếu: Điều hoà hoạt động gene chính là điều hoà lượng .... của gene được tạo ra.

- HS tiếp nhận nhiệm vụ.

- GV nêu vấn đề:

Hiện nay, việc sử dụng tế bào gốc trong y học là một trong những thành tựu có vai trò quan trọng trong điều trị các bệnh di truyền ở người. Tế bào gốc được sử dụng để thay thế cho các tế bào, mô bị tổn thương trong cơ thể bệnh nhân. Bằng cách nào mà tế bào gốc có thể trở thành các loại tế bào khác nhau trong cơ thể?

***\* Thực hiện nhiệm vụ:***

- GV hỗ trợ, hướng dẫn HS giải quyết vấn đề.

- HS đọc sgk, thảo luận cặp đôi để trả lời câu hỏi.

***\* Báo cáo, thảo luận:***

- GV gọi HS trả lời

- Đại diện các học sinh trả lời câu hỏi cặp đôi

- Nhận xét, bổ sung.

***\* Kết luận, nhận định:***

- GV nhận xét hoạt động và nội dung trình bày của HS và dẫn dắt vào nội dung bài mới.

- Lắng nghe nhận xét và kết luận của GV.

#### Hoạt động 2: Hình thành kiến thức mới (30 phút)

**Hoạt động 2.1: Tìm hiểu thí nghiệm xác định cơ chế điều hòa biểu hiện gene của operon Lac (10 phút)**

**a) Mục tiêu:** SH 1.1.1, GTHT 1.4, SH 1.2.1.

**b) Tổ chức thực hiện:**

|  |  |
| --- | --- |
| **Hoạt động của giáo viên.** | **Hoạt động của học sinh.** |
| ***Chuyển giao nhiệm vụ*** |
| GV chia lớp thành 4 nhóm:**\* Vòng 1**: Làm chuyên gia- Nhóm 1 hoàn thành phiếu học tập 1.- Nhóm 2 quan sát hình 3.1 gách giáo khoa trang 17, hoàn thành phiếu học tập 2.- Nhóm 3 quan sát hình 3.2; 3.3 sách giáo khoa trang 18, 19 hoàn thành phiếu học tập 3.- Nhóm 4 hoàn thành các câu hỏi.**+ Câu 1:** Tại sao hai nhà khoa học Jacob và Monod có thể kết luận ba gene lacZ, lacY và lacA cùng nằm trên một phân tử DNA?**+ Câu 2**: Quan sát Hình 3.2 và 3.3, hãy: a) Mô tả cơ chế điều hòa hoạt động của operon Lac khi môi trường không có và có đường lactose.b) Cho biết điều gì sẽ xảy ra khi đường lactose được sử dụng hết?**\* Vòng 2:** - **Mỗi nhóm chia 3 nhóm nhỏ hơn**, sau đó mỗi nhóm giữ lại 1 nhóm nhỏ, 2 nhóm nhỏ của mỗi nhóm di chuyển sang làm chuyên gia cho 2 nhóm bạn.- **Mỗi nhóm thực hiện nhiệm vụ** được giao vào giấy A0, sau đó cử đại diện trình bày trước lớp nội dung đã thảo luận.- Các nhóm nhận xét, đánh giá lẫn nhau trước khi GV nhận xét bổ sung (Trong quá trình thảo luận của các nhóm, GV có thể đặt thêm câu hỏi phù hợp với kiến thức ) | HS tiếp nhận nhiệm vụ |
| ***Thực hiện nhiệm vụ*** |
| Định hướng, giám sát  | HS các nhóm thực hiện nhiệm vụ trong thời gian 3 phút sau đó hoán đổi nội dung, có thể thực hiện trên giấy A0 hoặc trên máy tính (word, ppt, clip…). |
| ***Báo cáo, thảo luận.*** |
| GV tổ chức cho các nhóm báo cáo và góp ý lẫn nhau- Các nhóm xung phong trả lời lần lượt từng câu hỏi của GV.- GV gọi các nhóm khác nhận xét, hoàn thiện câu trả lời của nhóm trước đó. | HS hoàn thành các nội dung |
| ***Kết luận, nhận định*** |
| GV đánh giá, nhận xét sản phẩm học tập của HS và chuẩn kiến thức và chuyển sang nội dung tiếp theo. | - Lắng nghe nhận xét và kết luận của GV. |

#### Hoạt động 2.2: Tìm hiểu nghĩa của điều hòa biểu hiện gene ( 10 phút)

**a) Mục tiêu:** SH 1.4; TCTH 5.3; GTHT 1.4; CC 2.3.

**b) Tổ chức thực hiện:**

|  |  |
| --- | --- |
| **Hoạt động của giáo viên.** | **Hoạt động của học sinh.** |
| ***Chuyển giao nhiệm vụ*** |
| GV đặt vấn đề:- Hãy giải thích hai quá trình dưới đây: Vì sao từ một hợp tử sau khi thụ tinh có thể tạo thành một cơ thể hoàn thiện và trưởng thành?scan0011- Vì sao lại có sự khác nhau về điều hòa hoạt động gen ở hai loại sinh vật nhân sơ và nhân chuẩn?GV yêu cầu học sinh thảo luận trả lời câu hỏi sau:**-** Câu 1. Dựa vào cơ chế điều hòa biểu hiện gene của operon Lac, hãy cho biết ý nghĩa của điều hòa biểu hiện gene đối với quá trình trao đổi chất ở sinh vật.**-** Câu 2. Quan sát hình 3.5 SGK trang 20, hãy cho biết sự điều hòa biểu hiện gene có ý nghĩa như thế nào đối với sự phát triển của cá thể sinh vật đa bào. | - HS tiếp nhận nhiệm vụ. |
| ***Thực hiện nhiệm vụ*** |
| GV theo dõi hoạt động của HS | HS quan sát hình, thảo luận cặp đôi để trả lời câu hỏi |
| ***Báo cáo, thảo luận.*** |
| Gv gọi hs trả lời  | - Đại diện các nhóm trả lời câu hỏi- Nhận xét, bổ sung. |
| ***Kết luận, nhận định*** |
| - GV nhận xét kết quả phần trả lời câu hỏi của HS.- GV kết luận  | - Lắng nghe nhận xét và kết luận của GV- Hoàn thiện nội dung trong vở ghi |

#### Hoạt động 2.3: Tìm hiểu ứng dụng của điều hòa biểu hiện gene (10 phút)

**a) Mục tiêu:** SH 1.1.2; TCTH 5.3; GTHT 1.4; CC 2.3.

**b) Tổ chức thực hiện:**

|  |  |
| --- | --- |
| **Hoạt động của giáo viên.** | **Hoạt động của học sinh.** |
| ***Chuyển giao nhiệm vụ*** |
| - GV yêu cầu học sinh thảo luận trả lời câu hỏi sau:Câu 1. Cho biết vai trò của một số ứng dụng điều hòa biểu hiện gene trong Bảng 3.2. bằng trò chơi ghép các cột sao cho phù hợpCâu 2. Kể thêm ví dụ về ứng dụng điều hòa biểu hiện gene. |  HS tiếp nhận nhiệm vụ. |
| ***Thực hiện nhiệm vụ*** |
| GV theo dõi hoạt động của HS |  HS thực hiện theo sự hướng dẫn của GV |
| ***Báo cáo, thảo luận.*** |
| GV gọi HS trả lời. | - HS trả lời.- Các nhóm nhận xét, thảo luận. |
| ***Kết luận, nhận định*** |
| - GV nhận xét, đánh giá, kết luận và chuyển sang hoạt động tiếp theo | - Lắng nghe nhận xét và kết luận của GV |

#### HOẠT ĐỘNG 3. LUYỆN TẬP (5 phút)

**a) Mục tiêu:**

Củng cố lại kiến thức, rèn luyện, phát triển các kỹ năng.

**b) Tổ chức thực hiện**

***\* Giao nhiệm vụ học tập:***

- GV tổ chức HS thảo luận cặp đôi trả lời câu hỏi

**Câu 1.** Trong cơ chế điều hòa biểu hiện gene của operon Lac, tại sao lactose được xem là chất giúp cho gene được biểu hiện?

**Câu 2.** Nếu cơ chế điều hòa biểu hiện gene bị rối loạn sẽ ảnh hưởng như thế nào đến sự phát triển ở sinh vật đa bào?

- GV có thể cho HS tham gia trò chơi hoặc làm trắc nghiệm trên trang Quizizz theo đường link sau: https://quizizz.com/join?gc=97695222

Mã QR:



HS hoạt động cá nhân hoàn thành bài tập trắc nghiệm

**Câu 1.** Điều hòa biểu hiện gene là gì?

A. Sự kiểm soát quá trình tạo ra sản phẩm của gene.

B. Mức độ biểu hiện của các gene.

C. Mã hóa một loại protein nhất định.

D. Khả năng tự điều chỉnh quá trình trao đổi chất của cơ thể.

**Câu 2.** Sự điều hòa biểu hiện gene nhằm:

A. Tổng hợp ra protein cần thiết.

B. Ức chế sự tổng hợp protein vào lúc cần thiết.

C. Cân bằng giữa sự tổng hợp và không cần tổng hợp protein.

D. Đảo bảo cho hoạt động sống của tế bào trở nên hài hòa.

**Câu 3.** Enzyme RNA polymerase chỉ khởi động được quá trình phiên mã khi tương tác được với:

A. vùng P. B. vùng O. C. nhóm gene cấu trúc. D. gene điều hòa.

**Câu 4.** Trong cấu trúc của operon Lac ở vi khuẩn *E.coli*, vùng P là vùng có chức năng gì?

A. Vị trí liên kết với protein điều hòa.

B. Trình tự khởi động phiên mã các gene cấu trúc, là vị trí enzyme RNA polymerase bám vào để phiên mã nhóm gene cấu trúc lacZ, lacY, lacA.

C. Các gene cấu trúc tương ứng mã hóa các enzyme β – galactosidase, permease, trancacctylase giúp vi khuẩn chuyển hóa và sử dụng lactose.

D. Điều chỉnh lượng sản phẩm của gen.

**Câu 5.** Sự điều hòa biểu hiện gene ở vi khuẩn *E.coli* diễn ra chủ yếu ở giai đoạn:

A. Tự nhân đôi. B. Phiên mã. C. Dịch mã. D. Giảm phân.

**Câu 6.** Điền từ còn thiếu vào dấu “...” trong nội dung sau:

Lactose như là chất ....... gắn vào và làm thay đổi cấu hình protein ức chế, protein ức chế bị bất hoạt không gắn được vào gene vận hành O nên gene được tự do vận hành hoạt động của các gene cấu trúc Z, Y, A giúp chúng phiên mã và dịch mã ( biểu hiện).

A. xúc tác. B. ức chế. C. cảm ứng. D. trung gian.

**Câu 7.** Thành phần nào sau đây **không** thuộc operon Lac?

A. Vùng P. B. Vùng O. C. Nhóm gene cấu trúc. D. Gene điều hòa lacI.

**Câu 8.** Trong cơ chế điều hòa hoạt động các gene của operon Lac, sự kiện nào sau đây chỉ diễn ra khi môi trường không có lactose?

A. Phân tử lactose được biến đổi thành allolactose.

B. Các gene của operon Lac được biểu hiện dẫn đến số lượng enzyme chuyển hóa đường lactose trong tế bào tăng lên nhanh chóng.

C. Operon bị ức chế, trong tế bào vi khuẩn chứa rất ít enzyme chuyển hóa đường lactose.

D. Các phân tử mRNA của các gene cấu trúc Z, Y, A được dịch mã tạo ra các enzyme phân giải đường lactose.

**Câu 9.** Điều gì sẽ xảy ra nếu một protein ức chế của một operon cảm ứng bị đột biến làm cho nó không còn khả năng bám vào vùng vận hành?

A. Các gene của operon phiên mã liên tục.

B. Một cơ chất trong con đường chuyển hóa được điều khiển bởi operon đó được tích lũy.

C. Sự phiên mã các gene của operon đó giảm đi.

D. Nó sẽ liên kết vĩnh viễn vào promoter.

**Câu 10.** Trong cấu trúc của operon Lac ở vi khuẩn *E.coli*, kí hiệu O (operactor) là vùng:

A. khởi động. B. kết thúc. C. mã hóa. D. vận hành.

***\* Thực hiện nhiệm vụ:***

- GV theo dõi, giám sát, hướng dẫn HS.

- HS thực hiện theo sự hướng dẫn của GV

***\* Báo cáo, thảo luận:***

- GV gọi HS trả lời và theo dõi kết quả trên trang Quizizz.

- HS trả lời.

- Các nhóm nhận xét, thảo luận.

***\* Kết luận, nhận định:***

- GV nhận xét

- Lắng nghe nhận xét và kết luận của GV

**HOẠT ĐỘNG 4. VẬN DỤNG (5 phút)**

**a) Mục tiêu:** SH 3.1; GTHT 1.4; CC 2.3.

**b) Tổ chức thực hiện:**

|  |  |
| --- | --- |
| **Hoạt động của giáo viên.** | **Hoạt động của học sinh.** |
| ***Chuyển giao nhiệm vụ*** |
| GV yêu cầu học sinh thảo luận trả lời cặp đôi câu hỏi sau:- Ở người, gene BRCA mã hóa cho các protein có vai trò ngăn cản sự phân chia bất thường của các tế bào tuyến vú và buồng trứng. Nếu sự biểu hiện của gene này bị rối loạn sẽ gây nên hậu quả gì? Giải thích. |  HS tiếp nhận nhiệm vụ. |
| ***Thực hiện nhiệm vụ*** |
|  GV theo dõi sự hoạt động của HS |  HS thực hiện theo sự hướng dẫn của GV |
| ***Báo cáo, thảo luận.*** |
| GV gọi HS trả lời. | - HS trả lời.- Các nhóm nhận xét, thảo luận. |
| ***Kết luận, nhận định*** |
| - GV nhận xét  | - Lắng nghe nhận xét và kết luận của GV |

**IV. HỒ SƠ DẠY HỌC**

**A. NỘI DUNG DẠY HỌC CỐT LÕI**

**BÀI 3: ĐIỀU HOÀ BIỂU HIỆN GENE**

**I/ Thí nghiệm xác định cơ chế điều hòa biểu hiện gene của operon Lac**

**1. Thí nghiệm trên operon Lac của *E.coli***

*a. Thí nghiệm:*

- Mục đích thí nghiệm: nghiên cứu sự biểu hiện của các gene liên quan đến chuyển hóa lactose ở vi khuẩn *E.coli*.

- Nội dung thí nghiệm:

+ Nuôi cấy vi khuẩn *E.coli* trong môi trường không có lactose.

+ Nuôi cấy vi khuẩn *E.coli* trong môi trường có lactose.

- Kết quả:

+ Khi môi trường không có lactose, trong mỗi tế bào *E.coli* chỉ có một vài phân tử enzyme.

+ Khi lactose được bổ sung vào môi trường nuôi cấy ( không chứa glucose ), tốc độ tổng hợp của 3 loại enzyme tăng lên khoảng 1.000 lần chỉ trong vòng 2 – 3 phút.

- Giả thuyết đặt ra: một tín hiệu từ môi trường gây nên biểu hiện đồng thời 1 cụm nhiều gene mã hóa các enzyme tham gia mã hóa lactose. Các gene này được phiên mã thành 1 mRNA ( mRNA polycistronic) và dịch mã mRNA này tạo ra nhiều chuỗi polypeptide.

*b. Cấu trúc của operon Lac:*

- Khái niệm: Operon là cụm các gene cấu trúc có chung một cơ chế điều hòa phiên mã và được phiên mã tạo thành một mRNA.

- Cấu trúc operon:

+ Các gene lacZ, lacY, lacA: các gene cấu trúc tương ứng mã hóa các enzyme β – galactosidase, permease, trancacctylase giúp vi khuẩn chuyển hóa và sử dụng lactose

+ Vùng promoter (P): trình tự khởi động phiên mã các gene cấu trúc, là vị trí enzyme RNA polymerase bám vào để phiên mã nhóm gene cấu trúc lacZ, lacY, lacA.

+ Vùng operator ( O): Vị trí liên kết với protein điều hòa.

**2. Giải thích kết quả thí nghiệm:**

- Giải thích:

+ Khi môi trường không có lactose:

Protein ức chế gắn vào gene vận hành O làm ức chế phiên mã của gene cấu trúc ( các gene cấu trúc không biểu hiện).

+ Khi môi trường có lactose:

Lactose như là chất cảm ứng gắn vào và làm thay đổi cấu hình protein ức chế, protein ức chế bị bất hoạt không gắn được vào gene vận hành O nên gene được tự do vận hành hoạt động của các gene cấu trúc Z, Y, A giúp chúng phiên mã và dịch mã ( biểu hiện).

- Kết luận:

+ Hoạt động của operon Lac chịu sự điều khiển của 1 gene điều hòa ( lacI) nằm trước operon, gene này mã hóa cho 1 loại protein điều hòa có khả năng liên kết với vùng operator để điều hòa hoạt động của operon Lac.

+ Ở sinh vật, mức độ biểu hiện của các gene khác nhau là do các cơ chế điều hòa.

+ Điều hòa biểu hiện gene là sự kiểm soát quá trình tạo ra sản phẩm của gene.

**II/ Ý nghĩa của điều hòa biểu hiện gene.**

- Điều hòa biểu hiện gene đảm bảo cho tế bào có thể thích ứng với môi trường và quá trình phát triển bình thường của cơ thể.

- Điều hòa biểu hiện gen ở vi khuẩn giúp chúng có khả năng tự điều chỉnh quá trình trao đổi chất trong tế bào, chỉ có những sản phẩm cần thiết cho hoạt động sống của tế bào mới được tạo ra với hàm lượng phù hợp. Nhờ đó, vi khuẩn có thể đáp ứng với những thay đổi của môi trường. Ví dụ: khi môi trường có tryptophan, vi khuẩn *E.coli* sẽ ngưng sản xuất các enzyme xúc tác cho quá trình tổng hợp tryptophan.

- Ở sinh vật đa bào, các tế bào trong cùng một cơ thể tuy có hệ gene giống nhau nhưng mỗi tế bào chỉ tổng hợp prôtêin đặc trưng quy định cấu trúc và chức năng cho từng loại tế bào. kết quả của quá trình điều hòa biểu hiện của gene giúp mỗi tế bào đi vào con đường biệt hóa đặc trưng hình thành nên các mô, cơ quan và hệ cơ quan chuyên hóa, cuối cùng hoàn thành nên cơ thể hoàn chỉnh.

**III/ Ứng dụng trong điều hòa biểu hiện gen**

Con người đã ứng dụng những hiểu biết về điều hòa biểu hiện gene trong nhiều lĩnh vực như: trong y- dược học, nông nghiệp, công nghệ sinh học, nghiên cứu di truyền...nhằm tạo ra nhiều sản phẩm phục vụ cho đời sống con người, điều trị các bệnh do rối loạn điều hòa hoạt động gen gây ra...

**V. HỒ SƠ KHÁC**

- Các phiếu học tập:

**PHIẾU HỌC TẬP 1**

Tìm hiểu thí nghiệm xác định cơ chế điều hòa biểu hiện gene của operon Lac.

|  |  |
| --- | --- |
| Mục đích thí nghiệm  |  |
| Nội dung thí nghiệm |  |
| Kết quả  |  |
| Giả thuyết đặt ra |  |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **PHIẾU HỌC TẬP 2**Tìm hiểu cấu trúc của operon.1.Khái niệm operon? ...........................................................................................................................................................................................................................................................................................................................................................................................................................2.Điền nội dung đúng khi nói về cấu trúc operon vào bảng sau:

|  |  |
| --- | --- |
| **Thành phần** | **Chức năng** |
| Nhóm gene cấu trúc lacZ, lacY, lacA |  |
| O (Vùng operater) |  |
| P ( Vùng promoter)  |  |

 |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **PHIẾU HỌC TẬP 3**Giải thích kết quả thí nghiệm

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Tiêu chí  | Khi môi trường không có lactose | Khi môi trường không có lactose |
| Giống nhau |  |
| Khác nhau |  |  |

\* Kết luận:........................................................................................................................................................................................................................................................................................................................................................................................................................... |

- Bảng 3.2:Cho biết vai trò của một số ứng dụng điều hòa biểu hiện gene trong Bảng 3.2. bằng trò chơi ghép các cột sao cho phù hợp

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Lĩnh vực (A) | Ứng dụng(B) | Vai trò(C) |
| 1.Y – dược học  | 1.Điều khiển quá trình phân chia và phân hóa của tế bào trong nuôi cấy mô tế bào thực vật thông qua việc sử dụng các loại hormone sinh trưởng với tỷ lệ tích hợp. Ví dụ sử dụng phối hợp 2 loại hormone auxin và xytokinin với tỷ lệ thích hợp để điều khiển sự phân hóa của mô sẹo. | Giúp điều chỉnh tỉ lệ đực cái, điều chỉnh mức độ biểu hiện của tính trạng mong muốn để phù hợp với mục tiêu sản xuất. |
| 2.Nông nghiệp | 2. Sản xuất các loại thuốc chữa các bệnh nguy hiểm ở người thông qua ức chế hoạt động hoặc sản phẩm của gene. Ví dụ sử dụng kháng thể đơn dòng tái tổ hợp trastuzumab có tác dụng liên kết với thụ thể HER2 nhằm ức chế sự biểu hiện quá mức của tế bào ung thư vú. | Giúp tạo ra các mô hình tế bào phục vụ cho công tác nghiên cứu di truyền. |
| 3.Công nghệ sinh học | Nuôi cấy tế bào gốc trong môi trường chứa các chất điều hòa, biểu hiện các gene khác nhau để điều khiển quá trình biệt hóa của tế bào gốc thành tế bào mong muốn. Ví dụ mô hình hóa bệnh di truyền dựa vào biệt hóa tế bào gốc đa năng cảm ứng ở người ( hiPSC) phục vụ nghiên cứu cơ chế gây bệnh ở mức độ phân tử. | Giúp điều trị các bệnh nguy hiểm ở người. |
| 4.Nghiên cứu di truyền | Điều khiển sự đóng hoặc mở của các gene trong quá trình sinh trưởng và phát triển ở sinh vật nhờ sử dụng hormone nhân tạo. Ví dụ xử lý cá rô phi bằng hormone 17 - α methyltestosterone ở giai đoạn bột cá sẽ có biểu hiện kiểu hình là con đực. | Giúp kiểm soát quá trình nuôi cấy mô tế bào, góp phần quan trọng trong công tác nhân giống và tạo giống. |

- Sản phẩm:

*+ Hoạt động 1: Đáp án trò chơi “ Xây dựng nông trại”*

Câu 1: D

Câu 2: Tuyến tụy

Câu 3: Điều hòa gene.

Câu 4: Tế bào gốc.

Câu 5: mRNA.

Câu 6: Sự kiểm soát.

Câu 7: Sản phẩm.

Câu trả lời của HS: Các yếu tố môi trường kích hoạt hoặc ức chế sự biểu hiện của các gen cụ thể, điều này dẫn đến sự thay đổi trong chức năng của tế bào → Tế bào gốc có thể trở thành các loại tế bào khác nhau trong cơ thể.

*+ Hoạt động 2.1: Tìm hiểu thí nghiệm xác định cơ chế điều hòa biểu hiện gene của operon Lac*

**PHIẾU HỌC TẬP 1**

Tìm hiểu thí nghiệm xác định cơ chế điều hòa biểu hiện gene của operon Lac.

|  |  |
| --- | --- |
| Mục đích thí nghiệm  | Nghiên cứu sự biểu hiện của các gene liên quan đến chuyển hóa lactose ở vi khuẩn *E.coli.* |
| Nội dung thí nghiệm | + Nuôi cấy vi khuẩn *E.coli* trong môi trường không có lactose.+ Nuôi cấy vi khuẩn *E.coli* trong môi trường có lactose. |
| Kết quả  | + Khi môi trường không có lactose, trong mỗi tế bào *E.coli* chỉ có một vài phân tử enzyme.+ Khi lactose được bổ sung vào môi trường nuôi cấy ( không chứa glucose ), tốc độ tổng hợp của 3 loại enzyme tăng lên khoảng 1.000 lần chỉ trong vòng 2 – 3 phút. |
| Giả thuyết đặt ra | Một tín hiệu từ môi trường gây nên biểu hiện đồng thời 1 cụm nhiều gene mã hóa các enzyme tham gia mã hóa lactose. Các gene này được phiên mã thành 1 mRNA ( mRNA polycistronic) và dịch mã mRNA này tạo ra nhiều chuỗi polypeptide. |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **PHIẾU HỌC TẬP 2**Tìm hiểu cấu trúc của operon.1.Khái niệm operon: Operon là cụm các gene cấu trúc có chung một cơ chế điều hòa phiên mã và được phiên mã tạo thành một mRNA.2.Điền nội dung đúng khi nói về cấu trúc operon vào bảng sau:

|  |  |
| --- | --- |
| **Thành phần** | **Chức năng** |
| Nhóm gene cấu trúc lacZ, lacY, lacA | Các gene cấu trúc tương ứng mã hóa các enzyme β – galactosidase, permease, trancacctylase giúp vi khuẩn chuyển hóa và sử dụng lactose |
| O ( Vùng operater) | Vị trí liên kết với protein điều hòa. |
| P ( Vùng promoter)  | Trình tự khởi động phiên mã các gene cấu trúc, là vị trí enzyme RNA polymerase bám vào để phiên mã nhóm gene cấu trúc lacZ, lacY, lacA. |

 |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **PHIẾU HỌC TẬP 3**Giải thích kết quả thí nghiệm

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Tiêu chí  | Khi môi trường không có lactose | Khi môi trường không có lactose |
| Giống nhau | Gene điều hòa *lacI* tổng hợp protein ức chế |
| Khác nhau | Protein điều hòa gắn vào vùng operator (O) làm ức chế phiên mã của gene cấu trúc ( các gene cấu trúc không biểu hiện). | Lactose như là chất cảm ứng gắn vào và làm thay đổi cấu hình protein điều hòa, protein điều hòa bị bất hoạt không gắn được vào vùng operator (O) nên gene được tự do vận hành hoạt động của các gene cấu trúc *lacZ, lacY, lacA* giúp chúng phiên mã và dịch mã (biểu hiện). |

\* Kết luận:Hoạt động của operon Lac chịu sự điều khiển của 1 gene điều hòa lacI nằm trước operon, gene này mã hóa cho 1 loại protein điều hòa có khả năng liên kết với vùng operator để điều hòa hoạt động của operon Lac. |

**Câu 1:**

- Dựa vào thí nghiệm trên operon Lac của *E.coli*.

- Dựa trên sự gia tăng đồng thời của các loại enzyme, hai nhà khoa học nhận thấy các gene lacZ, lacY và lacA được phân bố nằm liền nhau thành cụm trên phần tử DNA (thuộc cùng một đơn vị phiên mã), được điều khiển bởi một vùng promoter và một vùng operator.

**Câu 2:**

a)  Khi môi trường không có lactose, operon bị ức chế, trong tế bào vi khuẩn chứa rất ít enzyme chuyển hóa đường lactose.

- Khi bổ sung lactose vào môi trường nuôi cấy vi khuẩn, lactose đóng vai trò là một chất cảm ứng gây bất hoạt protein điều hòa. Lúc này, các gene của operon Lac được biểu hiện dẫn đến số lượng enzyme chuyển hóa đường lactose trong tế bào tăng lên nhanh chóng.

b) Khi lactose hết → protein ức chế sẽ gắn vào vùng vận hành (operator) của operon lac, ngăn cản sự phiên mã của các gen cấu trúc.

*+ Hoạt động 2.2: Tìm hiểu nghĩa của điều hòa biểu hiện gene*

**Câu 1.** Điều hòa biểu hiện gene ở vi khuẩn giúp chúng có khả năng tự điều chỉnh quá trình trao đổi chất trong tế bào, chỉ có những sản phẩm cần thiết cho hoạt động sống của tế bào mới được tạo ra với hàm lượng phù hợp. Nhờ đó, vi khuẩn có thể đáp ứng với những thay đổi của môi trường.

**Câu 2**. Ở sinh vật đa bào, các tế bào tuy có hệ gene giống nhau nhưng mỗi tế bào chỉ tổng hợp các protein đặc trưng quy định cấu trúc và chức năng cho từng loại tế bào. Kết quả của quá trình điều hòa biểu hiện gene giúp mỗi tế bào đi vào con đường biệt hóa đặc trưng hình thành nên các mô, cơ quan và hệ cơ quan chuyên hóa, cuối cùng hình thành cơ thể hoàn chỉnh.

*+ Hoạt động 2.3: Tìm hiểu ứng dụng của điều hòa biểu hiện gene*

Câu 1: Ghép đúng là:

A1-B2-C3.

A2-B4-C1

A3-B1-C4

A4-B3-C2

**Câu 2.** Trong y học, những người bị lùn bẩm sinh do gene không tạo đủ hormone sinh trưởng có thể được chữa trị để có chiều cao gần như người bình thường.

Trong trồng trọt, các nhà khoa học có thể chủ động đóng mở một số gene nhất định ở cây trồng phù hợp với nhu cầu sản xuất. Ví dụ: Nuôi cấy tế bào thực vật trong môi trường có chứa các chất hoạt hoá gene để tế bào phân chia và tái sinh thành cây con hoàn chỉnh; sử dụng các chế độ chiếu sáng khác nhau điều khiển các gene để cây ra hoa vào mùa thích hợp.

Ví dụ: Các nhà khoa học đang nghiên cứu sử dụng kỹ thuật CRISPR để sửa chữa các đột biến gen gây ra bệnh di truyền.

*Thông tin bổ sung:*

**CRISPR** được viết tắt của những chữ cái đầu của cụm từ Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats. CRISPR được phát hiện lần đầu tiên ở trong vi khuẩn và **vi khuẩn** cổ năm 1987 (Ishino et al., 1987). Tại thời điểm đó, CRISPR được mô tả là một họ các trình tự DNA ngắn xuôi ngược lặp lại (đọc theo hướng xuôi hay ngược thì đều có trình tự DNA giống nhau) và các trình tự này được ngăn cách với nhau bởi các vùng đệm (spacer). Tuy nhiên các nhà khoa học vẫn chưa biết chức năng của vùng CRISPR này là gì. Năm 2012, lần đầu tiên công nghệ CRISPR được áp dụng làm kĩ thuật chỉnh sửa hệ gene nhờ công trình nghiên cứu của nhóm tác giả Jennifer Doudna và Emmanuelle Charpentier tại trường đại học California (Jinek et al., 2012). Trong nghiên cứu này nhóm tác giả đã đưa vào trong tế bào một phức hệ bao gồm enzyme Cas9 nuclease và RNA dẫn đường (guide RNA) tự thiết kế để cắt đoạn DNA tại những vị trí mong muốn.

Sau nghiên cứu này, hàng loạt các nghiên cứu ứng dụng kĩ thuật CRISPR đã được tiến hành tạo nên sự bùng nổ về công nghệ CRISPR trong những năm sau đó. Hiện nay rất nhiều tiến bộ trong việc ứng dụng công nghệ CRISPR đã được tìm ra với mục đích cải thiện hệ thống để làm việc hiệu quả hơn, an toàn hơn khi ứng dụng cho việc chữa bệnh trên người.

CRISPR/Cas9 là hệ thống được mô tả lần đầu tiên và được dùng phổ biến. Hệ thống CRISPR/Cas9 bao gồm 2 thành phần: enzyme Cas9 nuclease và RNA dẫn đường. Nhờ đoạn trình tự bổ sung của RNA dẫn đường với trình tự đích mà phức hợp này có thể tìm thấy vị trí cần chỉnh sửa trên hệ gene. Để có thể hoạt động, hệ thống CRISPR còn yêu cầu một trình tự ngắn từ 2-5 nucleotides trên DNA đích được gọi là protospacer associated motif (PAM) ngay sau đoạn bổ sung của RNA dẫn đường (đối với CRISPR/Cas9 của vi khuẩn *S.pyogenes* thì trình tự này là 5’-NGG, trong đó N là bất kỳ nucleotide nào). Khi phức hợp Cas9 và guide RNA bám vào trình tự đích, enzyme Cas9 sẽ dùng 2 tiểu phần HNH và RuVC của mình để cắt đoạn DNA trên cả 2 mạch tại vị trí nucleotide thứ 3-4 phía trước PAM.



Hệ thống CRISPR/Cas9

Theo cơ chế tự sửa chữa của tế bào, đoạn DNA sau khi bị cắt sẽ được hàn gắn lại theo 2 con đường: con đường ghép nối không tương đồng (non-homologous end joing NHEJ và con đường sửa chữa tái tổ hợp tương đồng (homology directed repair – HDR). Con đường sửa chữa NHEJ sẽ tạo ra các đột biến mất hoặc mất nucleotide, trong khi con đường sửa chữa HDR sử dụng khuôn mẫu có trình tự tương đồng ở khớp nối nên bảo toàn được trình tự DNA. Thông qua cơ chế cắt và nối DNA này các nhà khoa học có thể thêm, xoá, thay đổi trình tự DNA trong hệ gen. Công cụ CRISPR được ví như một chiếc “kéo sinh học” giúp các nhà khoa học có thể dung làm “phẫu thuật phân tử” nhờ khả năng cắt một cách chính xác tại vị trí mong muốn và từ đó giúp chỉnh sửa hệ gen trong tế.



Viên nghiên cứu Tế bào gốc và Công nghệ Gene Vinmec

Hiện nay công nghệ CRISPR đã và đang được ứng dụng rộng rãi trong tất cả các lĩnh vực từ cây trồng, vật nuôi, nông nghiệp, y học... Trong lĩnh vực y học, các nhà khoa học đã ứng dụng công nghệ CRISPR để chữa các bệnh di truyền. Một số ví dụ như cuối năm 2019 công ty CRISPR Therapeutic và Vertex tại Mỹ đã tiến hành thử nghiệm liệu pháp gene đầu tiên trên bệnh nhân bị beta [thalassemia](https://www.vinmec.com/vi/tin-tuc/thong-tin-suc-khoe/benh-thalassemia-co-nguy-hiem-khong/). Ngoài ra công nghệ CRISPR đã được sử dụng để sửa chữa nhiều gene gây bệnh như gene DMD gây [bệnh teo cơ](https://www.vinmec.com/vi/tin-tuc/thong-tin-suc-khoe/co-benh-teo-co-delta/) Duchenne, bất hoạt gene CCR5 để kháng [virus HIV](https://www.vinmec.com/vi/tin-tuc/thong-tin-suc-khoe/chua-benh-ung-thu-bang-virus-hiv/)... Với sự phát triển vượt bậc trong ứng dụng trong tương lai không xa công nghệ CRISPR sẽ tạo ra những bước đột phá trong việc chữa trị tận gốc các bệnh di truyền.

*+ Hoạt động 3: LUYỆN TẬP*

**Câu 1.** Trong cơ chế điều hoà gen của operon Lac, lactose được coi là chất kích hoạt gene vì khi lactose có mặt trong môi trường, nó có thể được vận chuyển vào bên trong tế bào và sau đó được chuyển hóa thành các chất tương tự như lactose khác, như allolactose. Allolactose có khả năng kết hợp với một protein điều khiển gọi là repressor protein làm cho repressor protein không thể kết hợp với vùng điều khiển, mRNA polymerase có thể tiếp cận và bắt đầu tổng hợp mRNA từ Lac. mRNA này sau đó được dịch thành các enzyme cần thiết để chuyển hóa lactose thành các sản phẩm khác như glucose và galactose. Vì vậy, lactose được xem là chất kích hoạt gen trong operon Lac bởi vì nó làm cho repressor protein không thể kết hợp với vùng điều khiển, cho phép quá trình biểu hiện gene xảy ra.

**Câu 2.** Rối loạn cơ chế điều hòa biểu hiện gen có thể ảnh hưởng đến sự phát triển ở sinh vật đa bào theo nhiều cách khác nhau. Các rối loạn này có thể gây ra các bệnh di truyền, rối loạn phát triển, ung thư và các bệnh khác.

*+ Hoạt động 4: VẬN DỤNG*

Khi sự biểu hiện của gene BRCA bị rối loạn có thể gây ra các hậu quả sau:

1.Tăng nguy cơ mắc bệnh ung thư vú, gene BRCA được biết đến là một trong những gen chính liên quan đến ung thư vú khi gene BRCA bị rối loạn, khả năng ngăn chặn sự phân chia bất thường của tế bào tuyến vú giảm đi dẫn đến tăng nguy cơ mắc bệnh ung thư vú.

2. Tăng nguy cơ mắc bệnh ung thư buồng trứng: gene BRCA cũng có vai trò trong việc ngăn chặn sự phân chia bất thường của tế bào buồng trứng. Khi gen này bị rối loạn, khả năng ngăn chặn sự phân chia bất thường của tế bào buồng trứng giảm, dẫn đến tăng nguy cơ mắc bệnh ung thư buồng trứng.

3. Di truyền bệnh rối loạn gen BRCA có thể được di truyền từ thế hệ này sang thế hệ khác: nếu một người mang một phiên bản rối loạn của gene BRCA có thể truyền nó cho con cái của mình và tăng nguy cơ mắc bệnh ung thư vú và ung thư buồng trứng trong tương lai.

4. Cần theo dõi và xét nghiệm chẩn đoán khi có rối loạn gene BRCA, người ta thường khuyến nghị theo dõi chặt chẽ và xét nghiệm chuẩn đoán để phát hiện sớm bất kỳ dấu hiệu hoặc triệu chứng của ung thư vú và buồng trứng. Điều này giúp tăng cơ hội điều trị sớm và cải thiện tỷ lệ sống sót.

Tuy nhiên, cần lưu ý rằng rối loạn gene BRCA không nhất thiết dẫn đến ung thư vú hoặc buồng trứng. Nó chỉ tăng nguy cơ mắc bệnh và cần theo dõi chặt chẽ để phát hiện sớm và điều trị kịp thời khi cần thiết.