

DI TRUYỀN HỌC PHÂN TỬ VÀ TẾ BÀO

CHƯƠNG 2

Cấu trúc, đặc tính, chức năng của
các đại phân tử sinh học
(ADN, ARN và protein)

Chương 2. Cấu trúc, đặc tính, chức năng của ADN, ARN, Protein

MỤC TIÊU KIẾN THỨC

Nắm được các vấn đề và trả lời các câu hỏi sau:

- Các bằng chứng nào khẳng định vai trò mang thông tin di truyền của ADN (và ARN ở một số virus)?
- Cấu trúc, đặc tính, chức năng của các axit nucleic
- Các chức năng ngày càng biết đầy đủ hơn về ARN
- Cấu trúc, đặc tính, chức năng của protein
- Các nhóm protein chức năng cơ bản

Thảo luận, suy ngẫm, tự tìm hiểu thêm

- Mối quan hệ và sự phù hợp giữa cấu trúc và chức năng của các đại phân tử sinh học.
- Tại sao nhiều giả thiết gần đây có xu hướng cho rằng ARN là đại phân tử xuất hiện đầu tiên trong tiến hóa?



NỘI DUNG



LƯỢC SỬ DI TRUYỀN HỌC



CÁC BẰNG CHỨNG CHỨNG MINH ADN LÀ VẬT CHẤT MANG THÔNG TIN DI TRUYỀN



CẤU TRÚC, ĐẶC TÍNH, CHỨC NĂNG CỦA ADN



CẤU TRÚC, ĐẶC TÍNH, CHỨC NĂNG CỦA ARN



CẤU TRÚC, ĐẶC TÍNH, CHỨC NĂNG CỦA PROTEIN



Q & A



NỘI DUNG



LƯỢC SỬ DI TRUYỀN HỌC



CÁC BẰNG CHỨNG CHỨNG MINH ADN LÀ VẬT CHẤT MANG THÔNG TIN DI TRUYỀN



CẤU TRÚC, ĐẶC TÍNH, CHỨC NĂNG CỦA ADN



CẤU TRÚC, ĐẶC TÍNH, CHỨC NĂNG CỦA ARN



CẤU TRÚC, ĐẶC TÍNH, CHỨC NĂNG CỦA PROTEIN



Q & A

Lược sử di truyền học

- Di truyền học là ngành khoa học nghiên cứu về cấu trúc, chức năng, cơ chế hoạt động và vận động của vật chất (thông tin) di truyền từ thế hệ sang thế hệ khác (ở các mức độ khác nhau của hệ thống sinh vật, như phân tử, tế bào, cơ thể, quần thể).
- Đây là một dòng chó thuần chủng được sinh ra từ một cặp bố, mẹ có kiểu gen gần giống nhau hoàn toàn (dòng thuần).
 - Tần số mắc các bệnh lý (rối loạn) di truyền thường gặp rất cao trong các dòng thuần.



Lược sử di truyền học

- Đây là một đàn chó con được sinh ra từ một cặp bố, mẹ có nguồn gốc từ các dòng khác nhau.
 - Tập tính và các kiểu hình của các con trong đàn rất khác nhau do kiểu gen của chúng được tổ hợp ngẫu nhiên từ hệ gen (vốn khác nhau) của các tế bào sinh dục có nguồn gốc từ bố và mẹ.
 - Tuy vậy phần lớn các tính trạng của chúng là giống, hoặc gần giống, hoặc là kiểu hình trung gian của các kiểu hình tìm thấy ở bố và mẹ.



Lược sử di truyền học

- **Cơ chế nào đã gây nên những hiện tượng nêu trên?**
- **Mặc dù các hiện tượng di truyền học được quan tâm và ứng dụng ngay từ thừa sơ khai của xã hội loài người (nhất là trong trồng trọt và chăn nuôi), nhưng đến tận thế thứ XX, phần lớn các nhà sinh học (một cách sai lầm) cho rằng:**
 - Mọi tính trạng (kể cả các tính trạng thu nhận mới trong thời gian sống) của một cá thể có thể truyền được sang thế hệ sau.
 - Các đặc tính của bố, mẹ được trộn lẫn (và không phân tách trở lại được) trong thế hệ con.

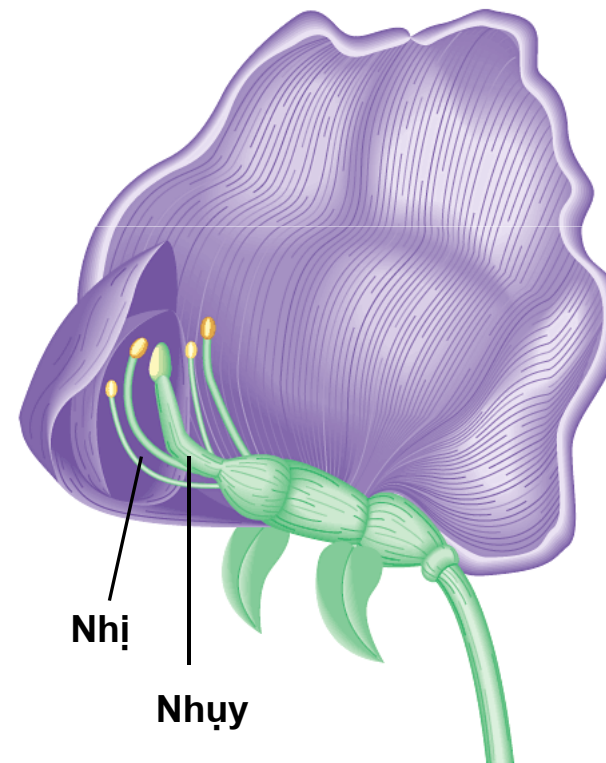
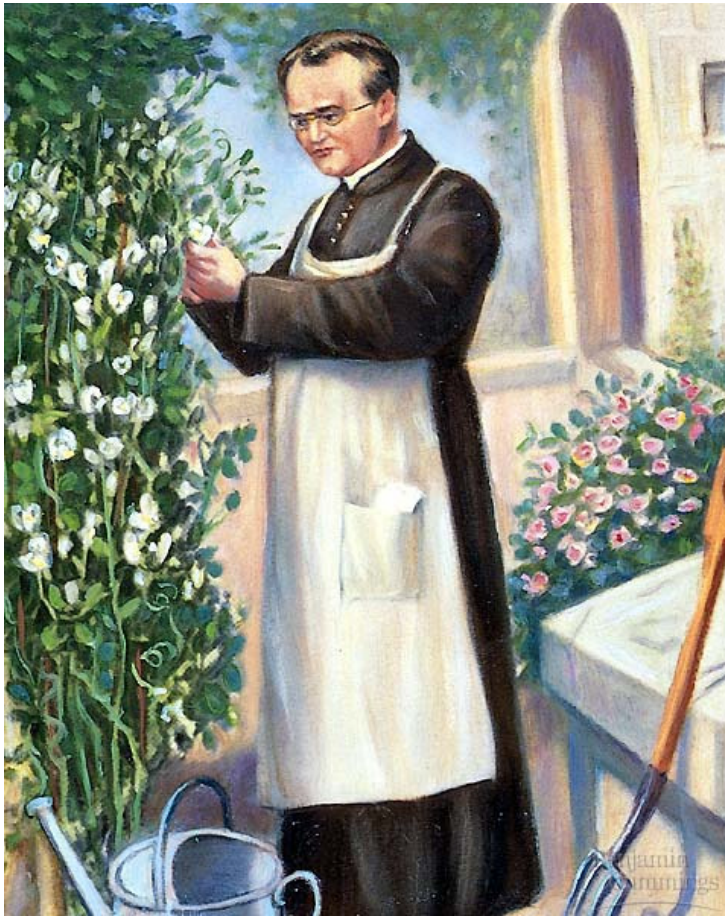
Lược sử di truyền học



Gregor Mendel (1822-1884), người được coi là cha đẻ của ngành Di truyền học hiện đại

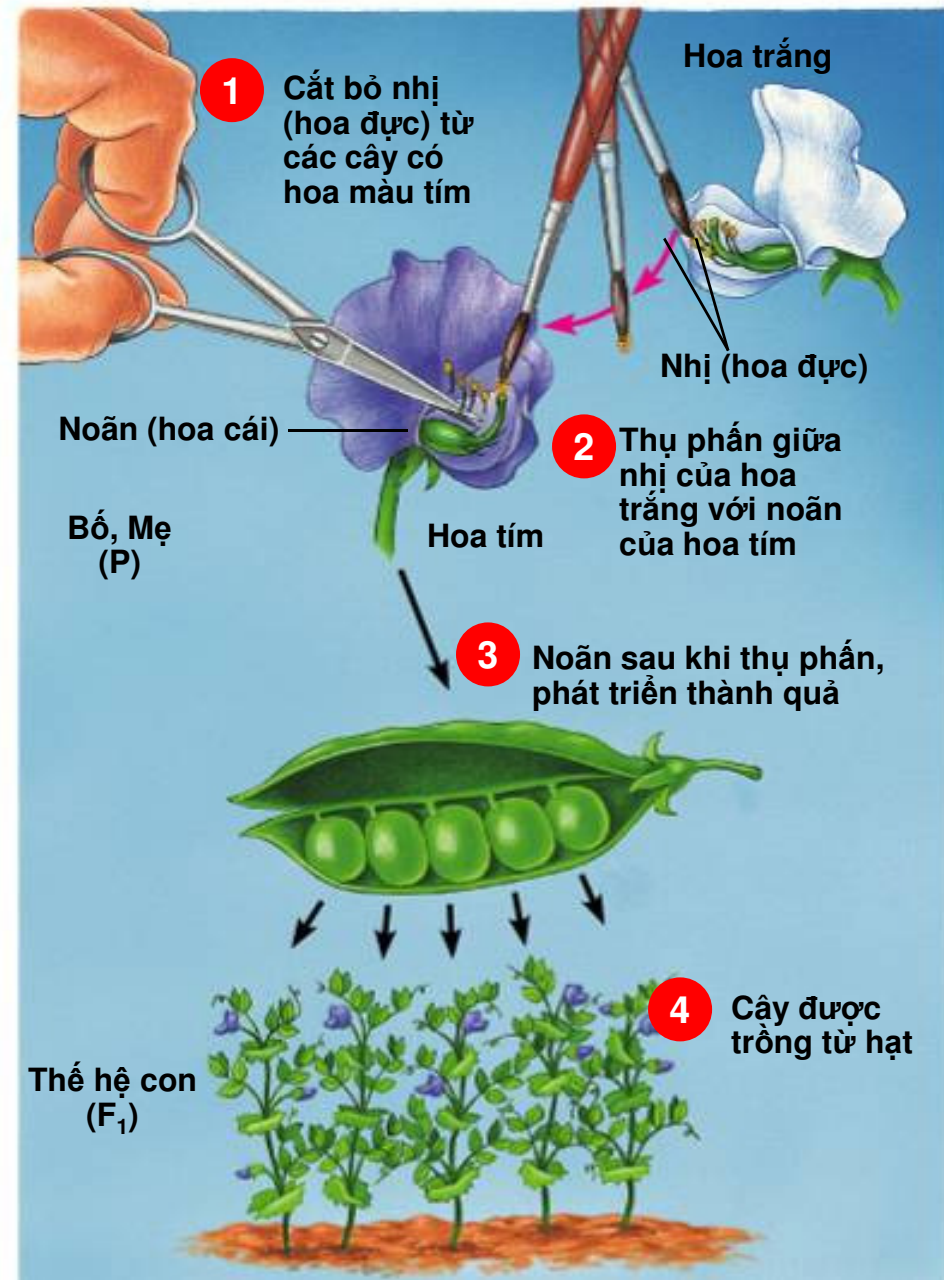
Lược sử di truyền học

- Di truyền học hiện đại được đánh dấu bắt đầu bằng các thí nghiệm phân tích số lượng (tỉ lệ phân ly) của các tính trạng trong các phép lai ở cây đậu Hà lan của Gregor Mendel



Lược sử di truyền học

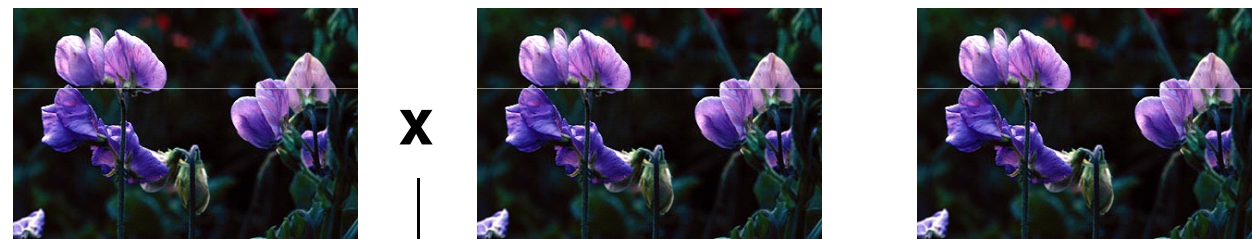
- Mendel tiến hành lai giữa các cây đậu thuộc các dòng thuần khác nhau bởi từng cặp tính trạng tương phản và theo dõi số lượng (tỉ lệ) phân ly của các tính trạng trong các thế hệ con.
- Hình ảnh này mô tả kỹ thuật lai ở cây đậu Hà Lan. ➡



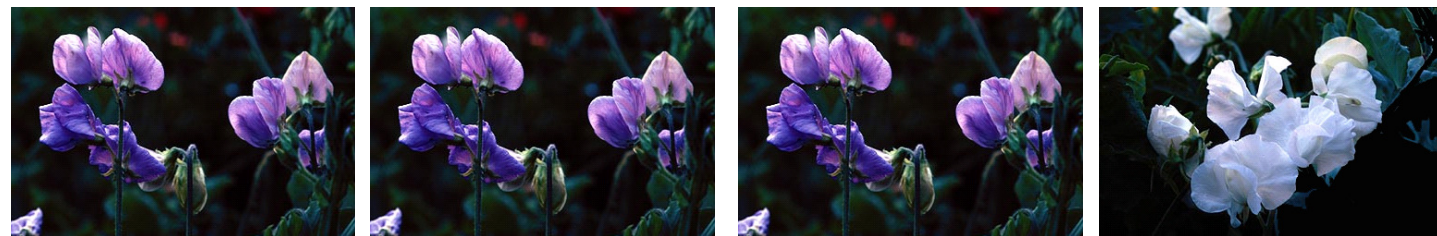
**Bố, Mẹ
(P)**



**Thế hệ con
(F₁)**

















**Thế hệ con
(F₂)**

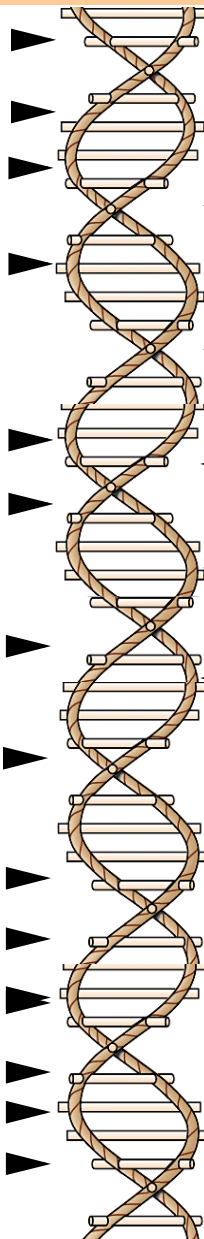


Lược sử di truyền học

- Mendel tiến hành thí nghiệm với 7 cặp tính trạng tương phản khác nhau, từ đó đưa ra ba quy luật: quy luật đồng tính (I), quy luật phân tính (II) và quy luật phân ly độc lập (III).
- Trên cơ sở đó, Mendel đưa ra khái niệm về yếu tố di truyền (inheritant factor), là đơn vị di truyền. Ngày nay chúng ta đã biết yếu tố này là gen nằm trong các phân tử axit nucleic.

MÀU HOA	 Tím	 Trắng
VỊ TRÍ HOA	 Ở nách	 Ở đỉnh
MÀU HẠT	 Vàng	 Xanh
DẠNG HẠT	 Tròn	 Nhăn
DẠNG QUẢ	 Tóp	 Phồng
MÀU QUẢ	 Xanh	 Vàng
CHIỀU DÀI THÂN	 Cao	 Thấp

Lược sử di truyền học

- 
- 13.000 - 15.000 năm trước:** Phát triển trồng trọt
- 1869:** Miescher lần đầu tiên tách chiết được ADN
- 1929:** Mô tả được thành phần cấu tạo ADN
- 1953:** Watson và Crick mô tả cấu trúc chuỗi xoắn kép ADN, chủ yếu dựa trên hình ảnh nhiễu xạ tia X (của Franklin và Wilkins)
- 1961 - 1966:** Giải mã các mã bộ ba (codon)
- 1967:** Gellert phát hiện ra ADN ligase, enzym nối các phân đoạn ADN với nhau
- 1975:** Southern phát triển kỹ thuật thẩm tách Southern cho phép xác định trình tự ADN đặc thù
- 1980:** Thiết lập được bản đồ sơ bộ đầu tiên các dấu chuẩn ADN hệ gen người
- 1985:** Mullis và cs. phát minh ra kỹ thuật PCR
- 1987:** Phát hiện gen gây bệnh teo cơ Duchene
- 1990:** Khởi động Dự án Hệ gen người (HGP)
- 1995:** Phát minh ra chip ADN
- 1999:** Nhiễm sắc thể người đầu tiên được giải mã
- 2006:** Chính thức hoàn thành giải trình tự NST cuối cùng của hệ gen người (NST số 1)
- Thí nghiệm của Mendel (**1886**)
- Mô tả nhiễm sắc thể (**1902 - 1904**)
- Avery cung cấp bằng chứng cho thấy ADN mang thông tin di truyền trong biến nạp ở vi khuẩn (**1949**)
- Mô tả đột biến tế bào hồng cầu hình liềm (**1956**)
- Kornberg phát hiện ADN polymerase (**1957**)
- Chứng minh cơ chế sao chép ADN (**1958**)
- Phát hiện thấy sự tồn tại của enzym giới hạn (**1962**)
- Khởi đầu các nghiên cứu công nghệ ADN tái tổ hợp của Boyer và cs. tại ĐH Stanford và California (**1972**)
- Sanger & Barrell, Maxam & Gilbert phát triển các kỹ thuật giải mã trình tự ADN (**1975 - 1977**)
- Palmiter & Brinser tạo được Chuột chuyển gen, Sprading & Rubin tạo được Ruồi dấm chuyển gen (**1981 - 1982**)
- Đề xuất ý tưởng “Dự án hệ gen người” (**1986**)
- Phát hiện gen gây bệnh xơ nang (**1989**)
- Phát hiện gen gây bệnh Huntington (**1993**)
- Hệ gen đầu tiên được giải mã - *H. influenza* (**1995**)
- Hoàn thành giải mã hai bản sao sơ bộ hệ gen người (**2003**)



NỘI DUNG



LƯỢC SỬ DI TRUYỀN HỌC



CÁC BẰNG CHỨNG CHỨNG MINH ADN LÀ VẬT CHẤT MANG THÔNG TIN DI TRUYỀN



CẤU TRÚC, ĐẶC TÍNH, CHỨC NĂNG CỦA ADN



CẤU TRÚC, ĐẶC TÍNH, CHỨC NĂNG CỦA ARN



CẤU TRÚC, ĐẶC TÍNH, CHỨC NĂNG CỦA PROTEIN



Q & A

Bằng chứng về ADN là vật chất di truyền

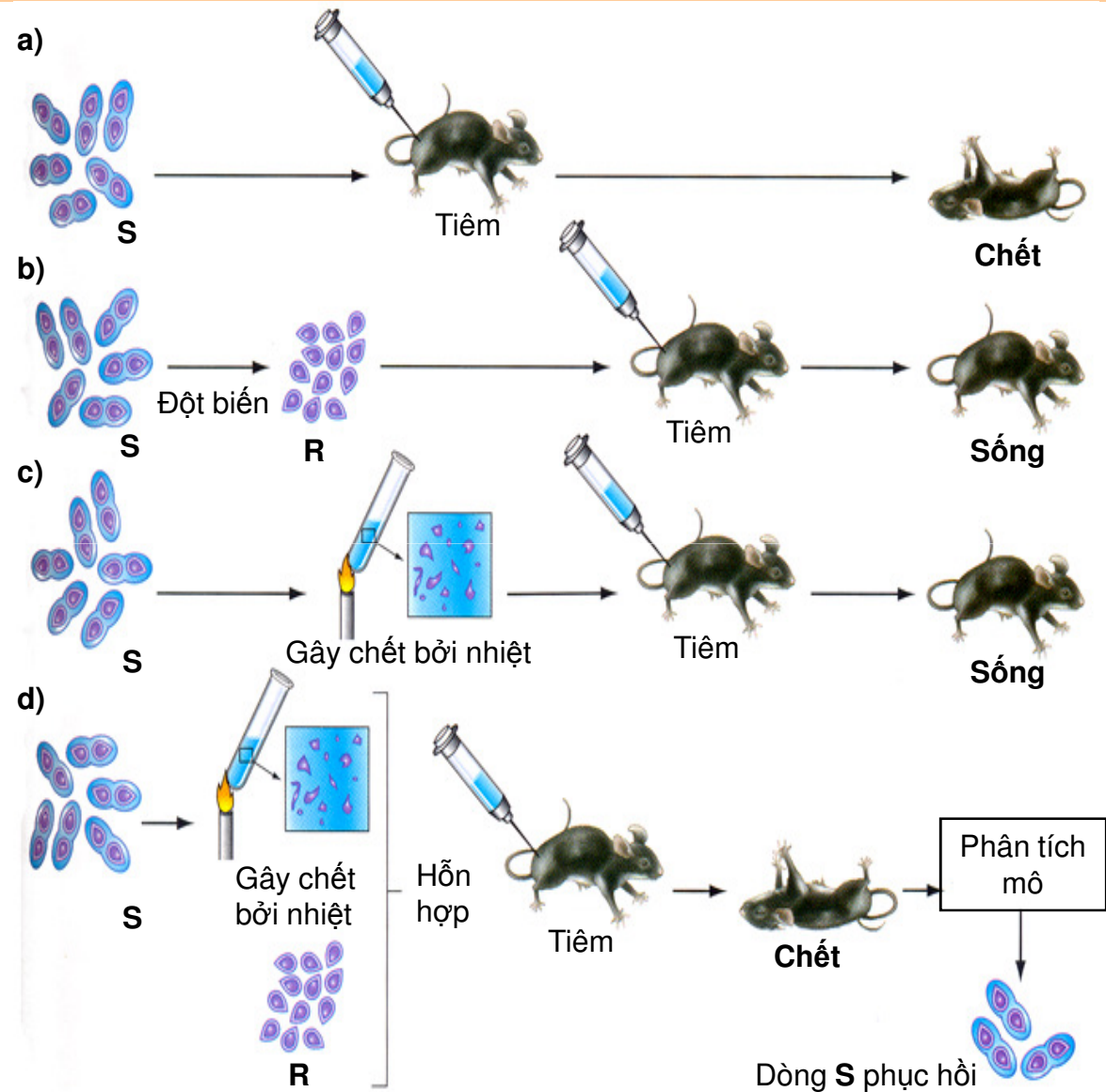
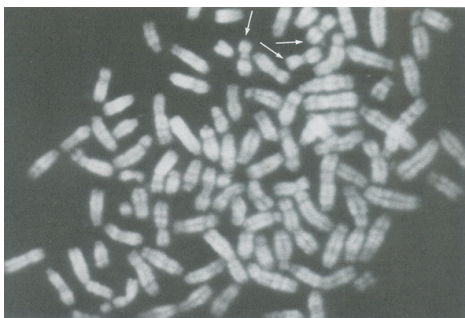
Thí nghiệm của Griffith (1928)

a) Vi khuẩn *Streptococcus pneumoniae*, chủng S độc; chuột chết khi bị tiêm chủng này

b) Dạng đột biến R không gây chết

c) Dạng S bị bất hoạt (chết) bởi nhiệt không gây chết khi tiêm vào chuột

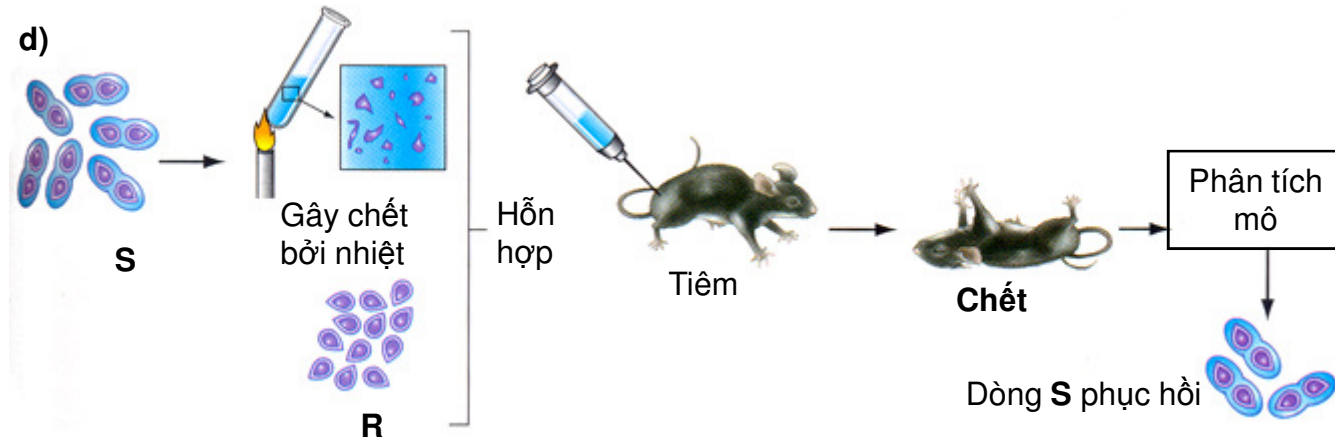
d) Hỗn hợp gồm dạng S bị bất hoạt và dạng R khi tiêm vào chuột làm chuột chết



Bằng chứng về ADN là vật chất di truyền

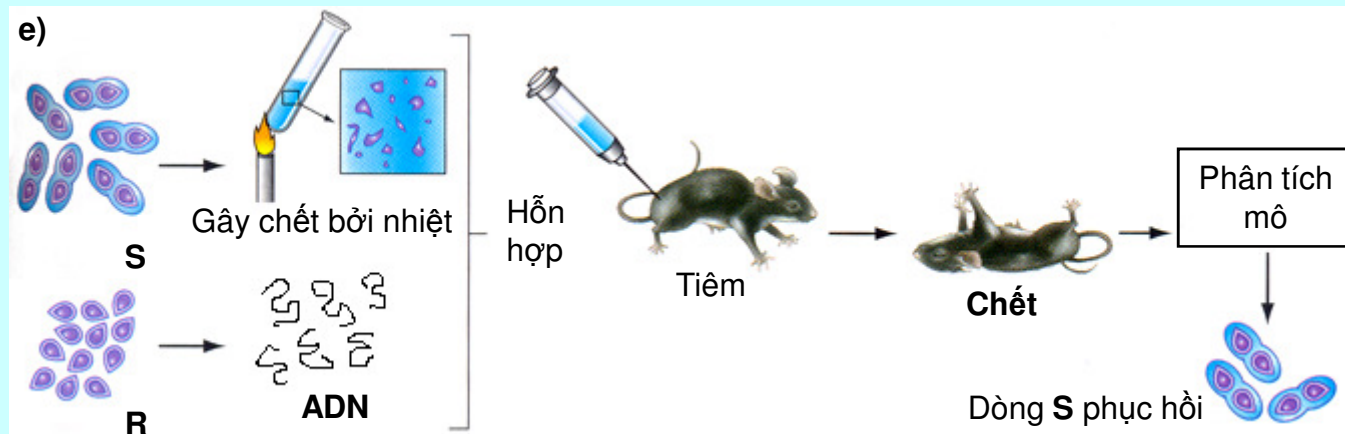
Thí nghiệm của Griffith (1928)

d) Griffith kết luận rằng đã có yếu tố truyền gen (biến nạp) từ chủng **S** chuyển sang chủng **R**, và chuyển chủng **R** → **S**.



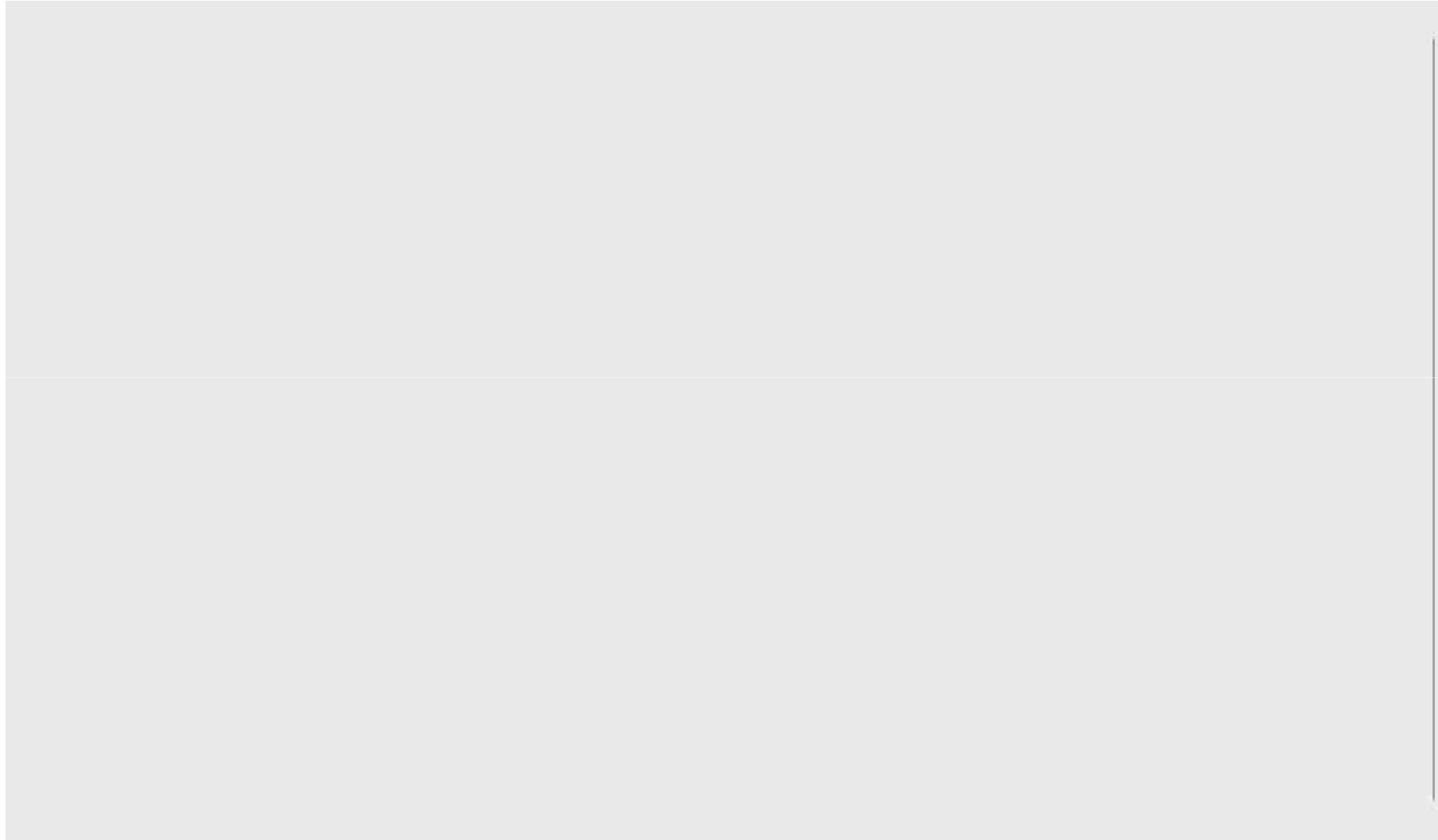
Thí nghiệm của Avery, MacLeod và McCarty (1944)

e) Avery và cs. tinh sạch ADN từ chủng **S** và ủ cùng chủng **R** rồi tiêm cho chuột. Chuột chết. Điều này cho thấy ADN chính là yếu tố được truyền từ **S** → **R** trong thí nghiệm của Griffith



Bằng chứng về ADN là vật chất di truyền

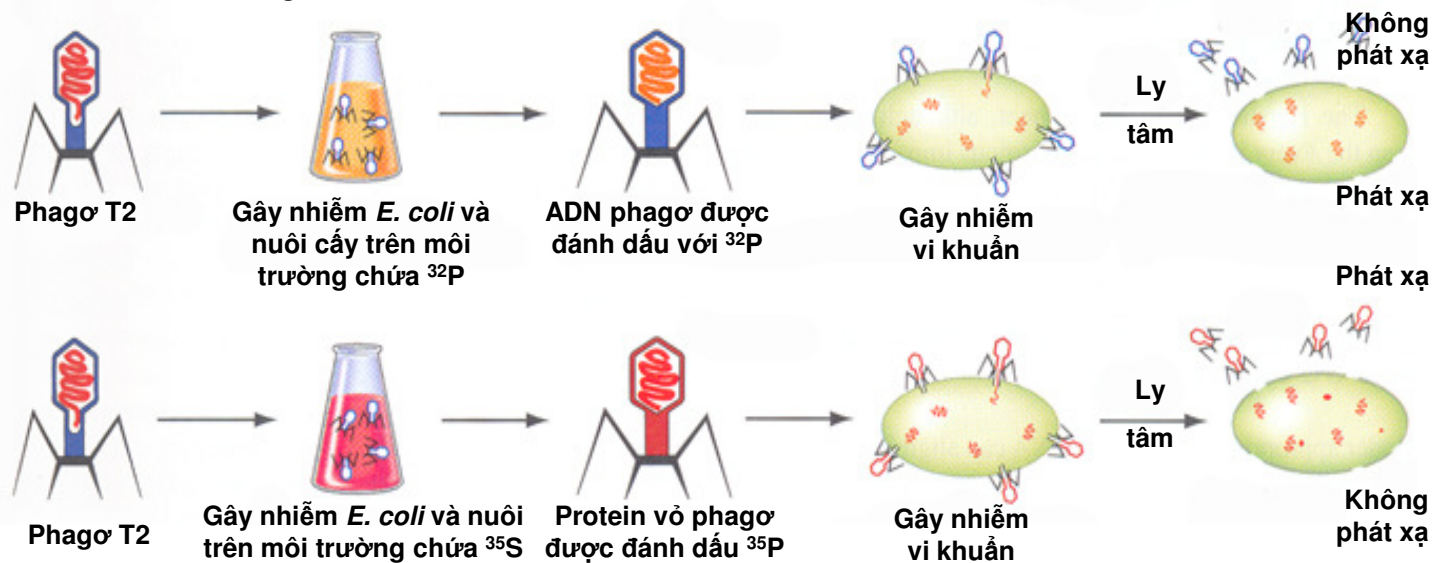
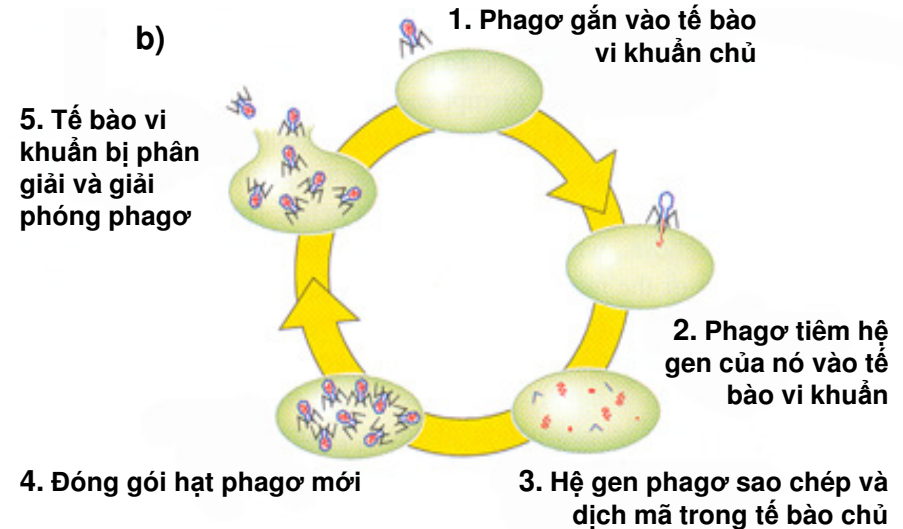
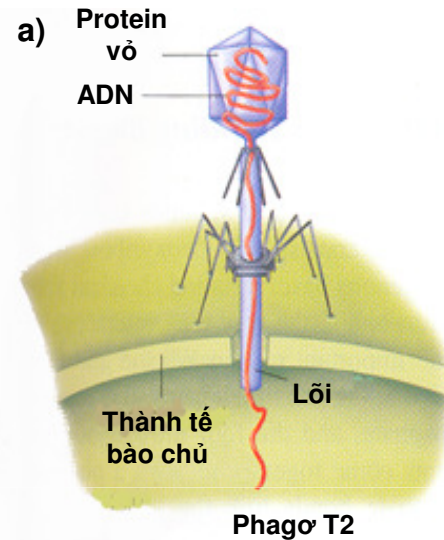
Thí nghiệm của Avery, MacLeod và McCarty (1944)



Bằng chứng về ADN là vật chất di truyền

Thí nghiệm của Hershey và Chase (1953)

a) & b) Cấu trúc và chu trình sống của phage T2.



Bằng chứng về ADN là vật chất di truyền

Thí nghiệm của Hershey và Chase (1953)





NỘI DUNG



LƯỢC SỬ DI TRUYỀN HỌC



CÁC BẰNG CHỨNG CHỨNG MINH ADN LÀ VẬT CHẤT MANG THÔNG TIN DI TRUYỀN



CẤU TRÚC, ĐẶC TÍNH, CHỨC NĂNG CỦA ADN



CẤU TRÚC, ĐẶC TÍNH, CHỨC NĂNG CỦA ARN

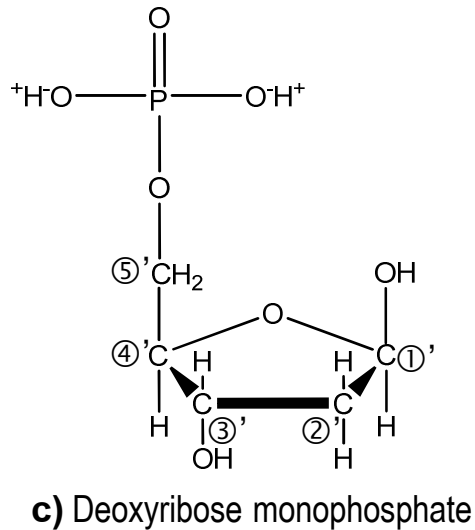
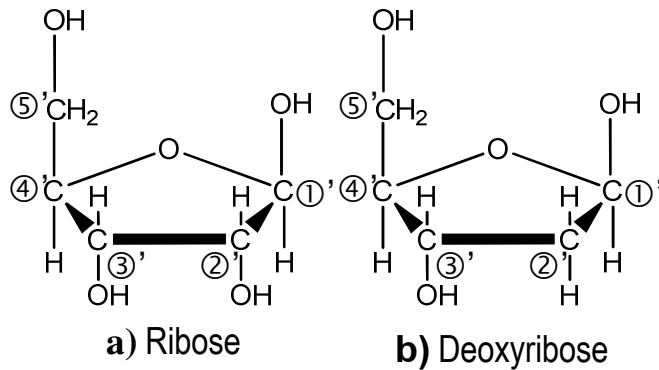


CẤU TRÚC, ĐẶC TÍNH, CHỨC NĂNG CỦA PROTEIN

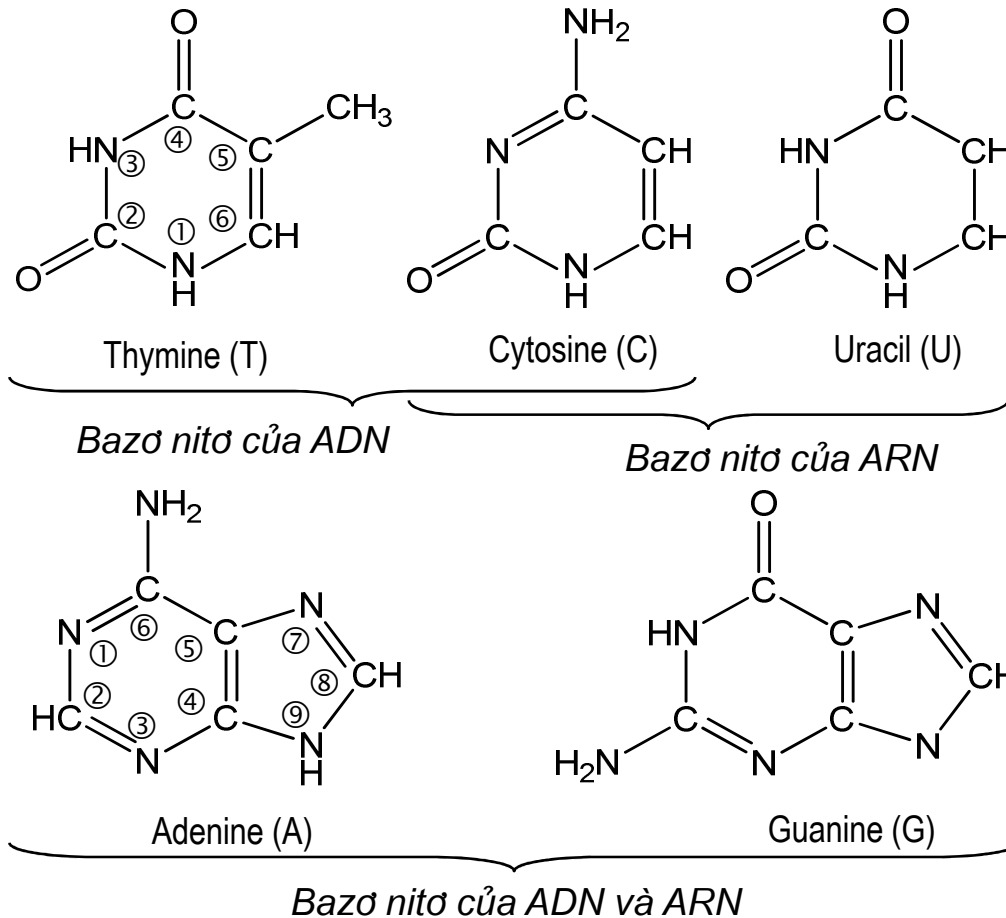


Q & A

Thành phần cấu tạo của các axit nucleic



Đường ribose của các nucleotide.
a) Đường ribose có nhóm $-OH$ ở vị trí C-2', **b)** Đường deoxyribose có gốc $-H$ ở vị trí C-2', **c)** đường deoxyribose mang nhóm phosphate



Cấu trúc bazơ nitơ của các nucleotide. Dẫn xuất của pyrimidine gồm thymine (T), cytosine (C) và uracil (U); dẫn xuất của purine gồm adenine (A) và guanine (G). ADN được cấu tạo từ dA, dT, dG và dC, trong khi ARN được cấu tạo từ A, U, G và C.

Thành phần cấu tạo của các axit nucleic

Tên gọi các nucleotide là thành phần của ADN và ARN

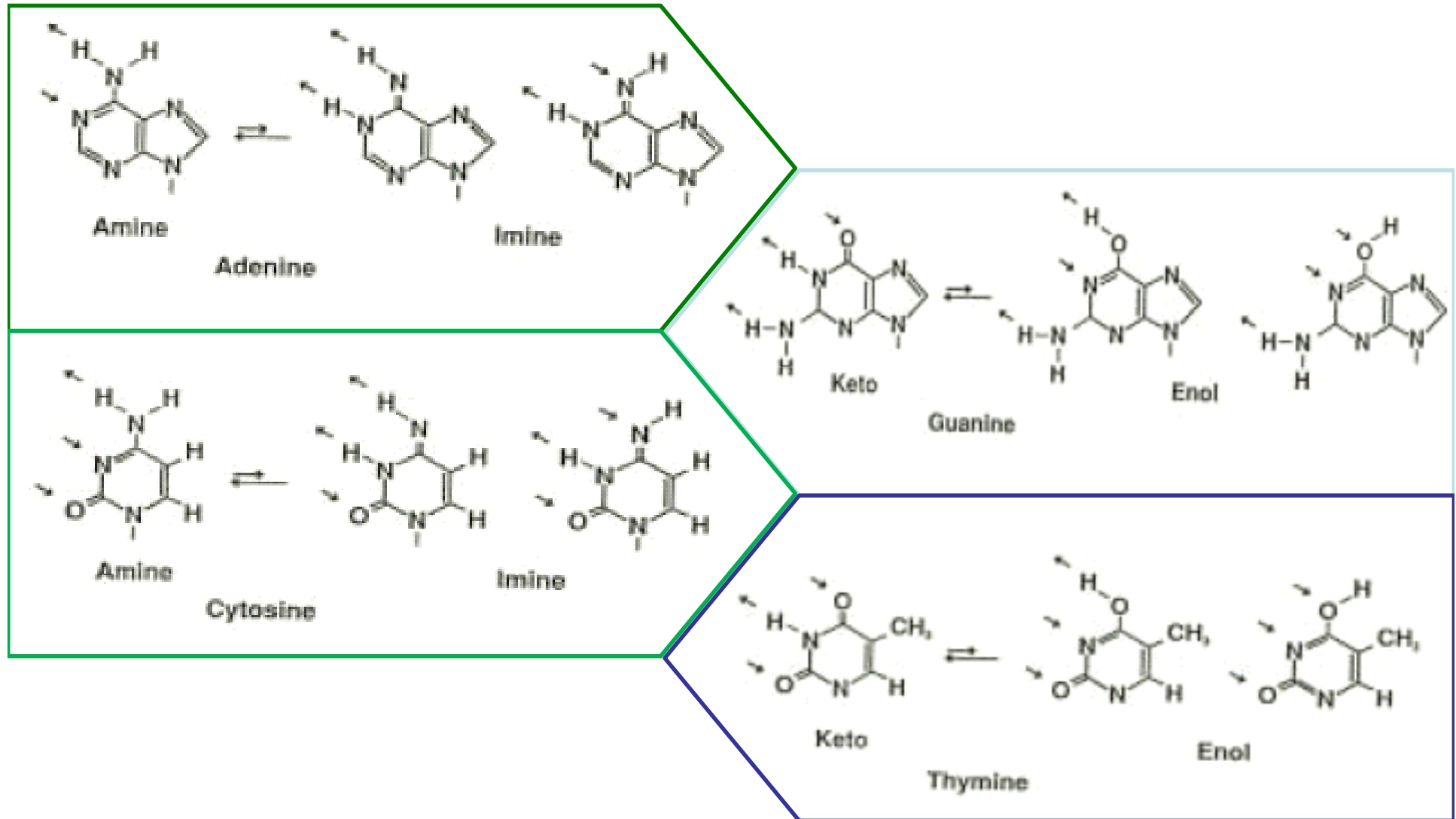
Bazơ nitơ	Nucleoside	Nucleotide
Adenine (A)	Adenosine	Deoxyadenosine 5'- monophosphate
Guanine (G)	Guanosine	Deoxyguanosine 5'- monophosphate
Thymine (T)	Thymidine	Deoxythymidine 5'- monophosphate ^a
Cytosine (C)	Cytidine	Deoxycytidine 5'- monophosphate
Uracil (U)	Uridine	Uridine 5'- monophosphate ^b

^a Có ở ADN, nhưng không có ở ARN

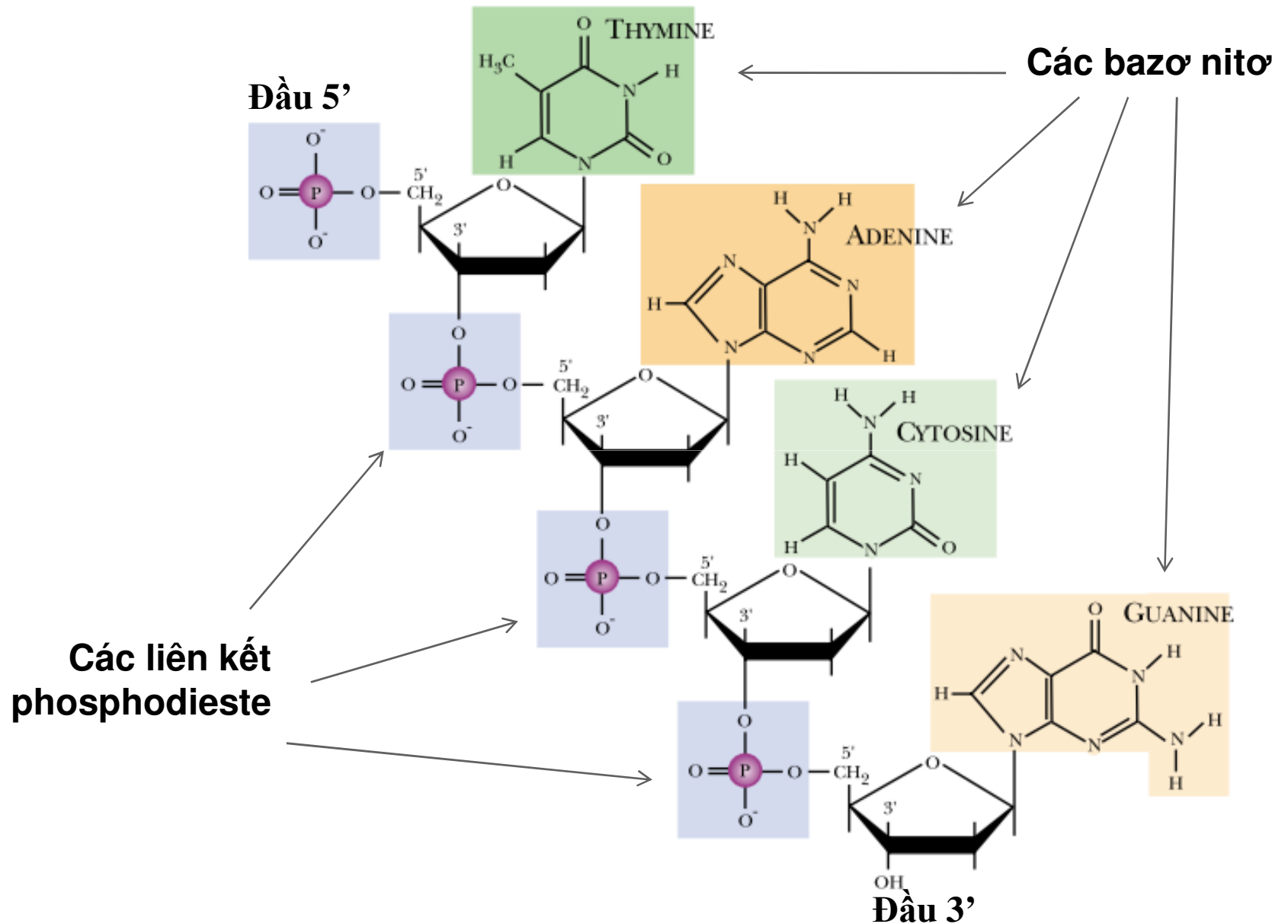
^b Có ở ARN, nhưng không có ở ADN

Thành phần cấu tạo của ADN

Mỗi bazơ nitơ đều có 2 dạng hỗ biến



Cấu trúc hóa học của ADN

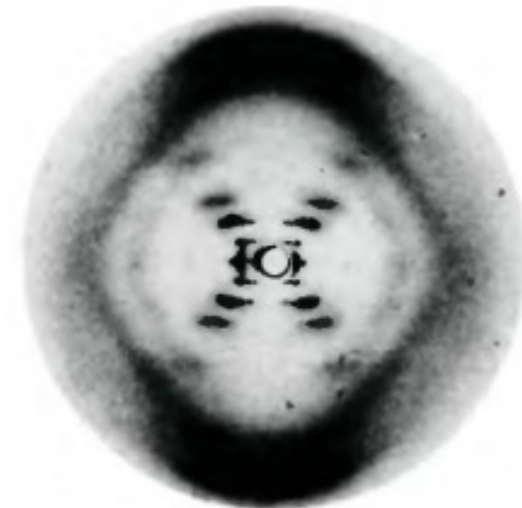


Cấu trúc hóa học của ADN

Nguyên tắc Chargaff

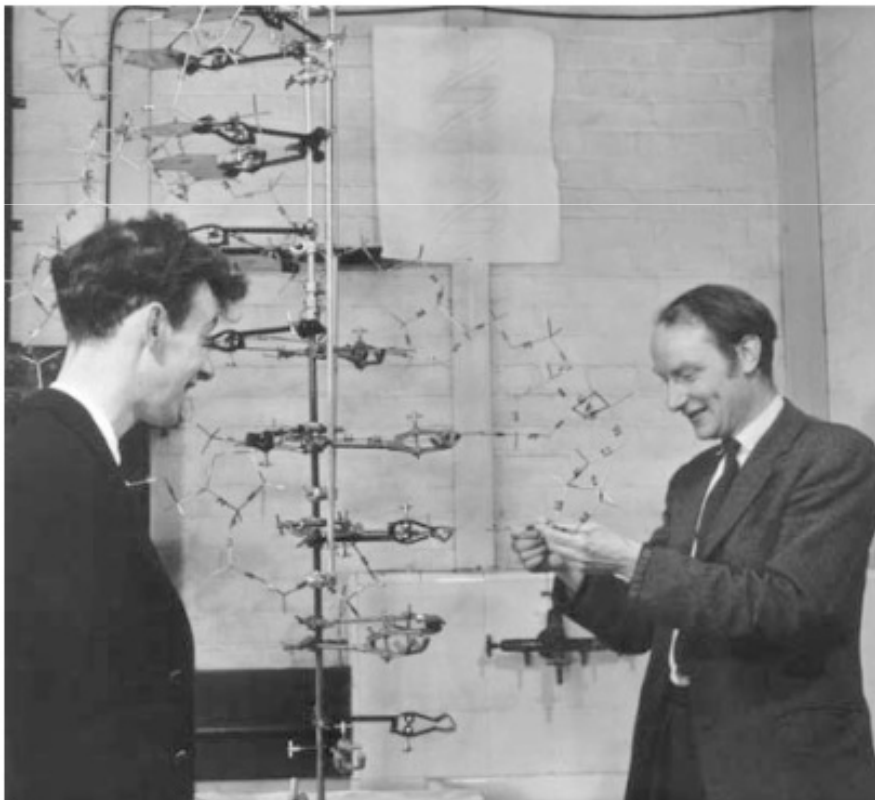
THÀNH PHẦN CÁC NUCLEOTIDE THEO TỈ LỆ PHẦN TRĂM (%) Ở MỘT SỐ LOÀI

Loài	Adenine	Guanine	Cytosine	Tymine
Virút				
Thực khuẩn thể T2	32,6	18,1	16,6	32,6
<i>Herpes simplex</i>	18,8	37,7	35,6	12,8
Phagơ λ	26,0	23,8	24,3	25,8
<i>Pseudorabies</i>	13,2	37,0	36,3	13,5
Vi khuẩn				
<i>Escherichia coli</i>	26,0	24,9	25,2	23,9
<i>Diplococcus pneumoniae</i>	29,8	20,5	18,0	31,6
<i>Micrococcus lysodeikticus</i>	14,4	37,3	34,6	13,7
<i>Ramibacterium ramosum</i>	35,1	14,9	15,2	34,8
Nấm men				
<i>Neurospora crassa</i>	23,0	27,1	26,6	23,3
<i>Aspergillus niger</i>	25,0	25,1	25,0	24,9
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	31,7	18,3	17,4	32,6
Sinh vật nhân chuẩn				
<i>Arachis hypogaea</i> (đậu)	32,1	17,6	18,0	32,2
<i>Bombyx mori</i> (tằm)	30,7	18,9	19,4	31,1
<i>Drosophila melanogaster</i>	30,7	19,6	20,2	29,4
<i>Homo sapiens</i> (người)				
Tế bào gan	30,3	19,5	19,9	30,3
Tinh trùng	29,8	20,2	18,2	31,8
Tuyến giáp	30,5	19,9	20,6	28,9
<i>Nicotinana tabacum</i>	29,3	23,5	16,5	30,7
<i>Rana pipiens</i> (ếch)	26,3	23,5	23,8	26,4
<i>Zea mays</i> (ngô)	25,6	24,5	24,6	25,3



Cấu trúc hóa học của ADN

Mô hình Watson - Crick



NATURE

No. 4356 April 25, 1953

MOLECULAR STRUCTURE OF NUCLEIC ACIDS

A structure for Deoxyribose Nucleic Acid

We wish to suggest a structure for the salt of deoxyribose nucleic acid (D.N.A.). This structure has novel features which are of considerable biological interest.

A structure for nucleic acid has already been proposed by Pauling and Corey¹. They kindly made their manuscript available to us in advance of publication. Their model consists of three intertwined chains, with the phosphates near the fibre axis, and the bases on the outside. In our opinion, this structure is unsatisfactory for two reasons: (1) We believe that the material which gives the X-ray diagrams is the salt, not the free acid. Without the acidic hydrogen atoms it is not clear what forces would hold the structure together, especially as the negatively charged phosphates near the axis will repel each other. (2) Some of the van der Waals distances appear to be too small.

Another three-chain structure has also been suggested by Fraser (in the press). In his model the phosphates are on the outside and the bases on the inside, linked together by hydrogen bonds. This structure as described is rather ill-defined, and for this reason we shall not comment on it.

We wish to put forward a radically different structure for the salt of deoxyribose nucleic acid. This structure has two helical chains each coiled round the same axis (see diagram). We have made the usual chemical assumptions, namely, that each chain consists of phosphate diester groups joining β -D-deoxyribofuranose residues with 3', 5' linkages. The two chains (but not their bases) are related by a dyad perpendicular to the fibre axis. Both chains follow right-handed helices, but owing to the dyad the sequences of the atoms in the two chains run in opposite directions. Each chain loosely resembles Furberg's² model No. 1, that is the bases are on the inside of the helix and the phosphates on the outside. The configuration of the sugar and the atoms near it is close to Furberg's 'standard configuration', the sugar being roughly perpendicular to the attached base. There is a residue on each chain every 3.4 Å. in the z-direction. We have assumed an angle of 36° between adjacent residues in the same chain, so that the structure repeats after 10 residues on each chain, that is, after 34 Å. The distance of a phosphorus atom from the fibre axis is 10 Å. As the phosphates are on the outside, cations have easy access to them.

The structure is an open one, and its water content is rather high. At lower water contents we would expect the bases to tilt so that the structure could become more compact.

The novel feature of the structure is the manner in which the two chains are held together by the purine and pyrimidine bases. The planes of the bases are perpendicular to the fibre axis. They are joined together in pairs, a single base from one chain being hydrogen-bonded to a single base from the other chain, so that the two lie side by side with identical z-coordinates. One of the pair must be a purine and the other a pyrimidine for bonding to occur. The hydrogen bonds are made as follows: purine position 1 to pyrimidine position 1; purine position 6 to pyrimidine position 6.

If it is assumed that the bases only occur in the structure in the most plausible tautomeric forms (that is, with the keto rather than the enol configurations) it is found that only specific pairs of bases can bond together. These pairs are: adenine (purine) with thymine (pyrimidine), and guanine (purine) with cytosine (pyrimidine).

In other words, if an adenine forms one member of a pair, on either chain, then on these assumptions the other member must be thymine; similarly for guanine and cytosine. The sequence of bases on a single chain does not appear to be restricted in any way. However, if only specific pairs of bases can be formed, it follows that if the sequence of bases on one chain is given, then the sequence on the other chain is automatically determined.

It has been found experimentally^{3,4} that the ratio of the amounts of adenine to thymine, and the ratio of guanine to cytosine, are always very close to unity for deoxyribose nucleic acid.

It is probably impossible to build this structure with a ribose sugar in place of the deoxyribose, as the extra oxygen atom would make too close a van der Waals contact.

The previously published X-ray data^{5,6} on deoxyribose nucleic acid are insufficient for a rigorous test of our structure. So far as we can tell, it is roughly compatible with the experimental data, but it must be regarded as unproved until it has been checked against more exact results. Some of these are given in the following communications. We were not aware of the details of the results presented there when we devised our structure, which rests mainly though not entirely on published experimental data and stereochemical arguments.

It has not escaped our notice that the specific pairing we have postulated immediately suggests a possible copying mechanism for the genetic material.

Full details of the structure, including the conditions assumed in building it, together with a set of co-ordinates for the atoms, will be published elsewhere.

We are much indebted to Dr. Jerry Donohue for constant advice and criticism, especially on inter-atomic distances. We have also been stimulated by a knowledge of the general nature of the unpublished experimental results and ideas of Dr. M. H. F. Wilkins, Dr. R. E. Franklin and their co-workers at King's College, London. One of us (J. D. W.) has been aided by a fellowship from the National Foundation for Infantile Paralysis.

J. D. Watson
F. H. C. Crick

Medical Research Council Unit for the
Study of the Molecular Structure of
Biological Systems,
Cavendish Laboratory, Cambridge,
April 2.

¹Pauling, L., and Corey, R. B., *Nature*, 171, 346 (1953); *Proc. U.S. Nat. Acad. Sci.*, 39, 84 (1953).

²Furberg, S., *Acta Chem. Scand.*, 6, 634 (1952).

³Chargaff, E., for references see Zamehof, S., Braverman, G., and Chargaff, E., *Biochim. et Biophys. Acta*, 9, 402 (1952).

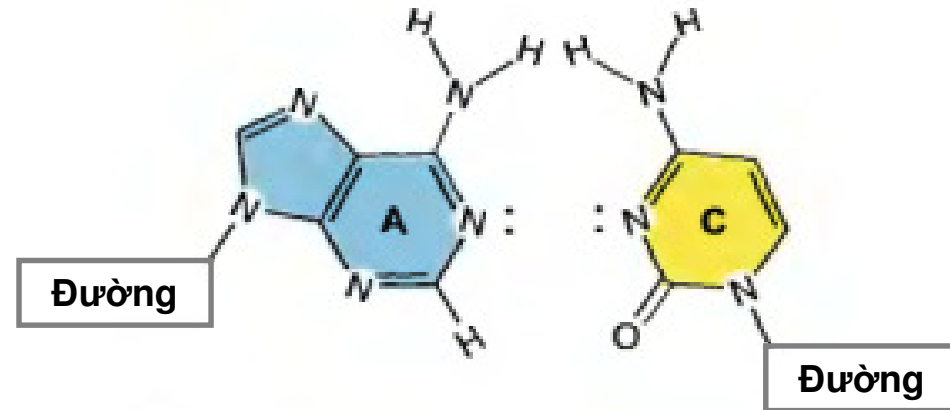
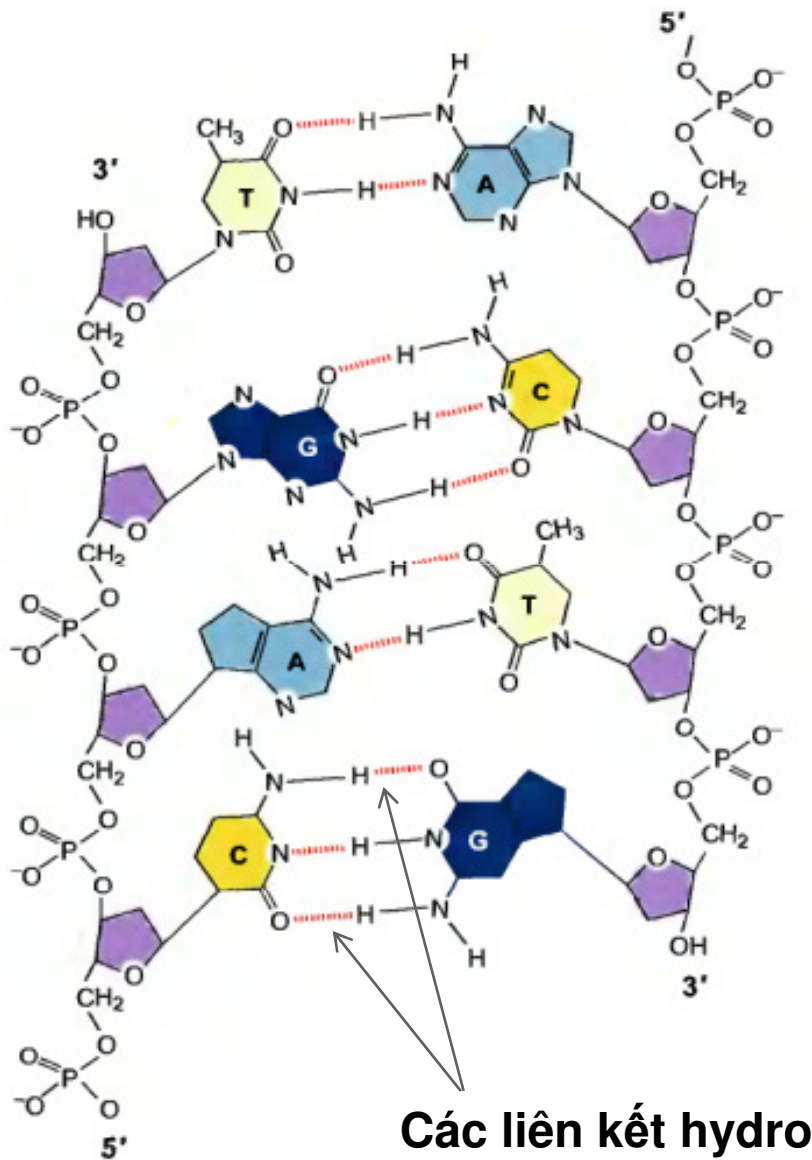
⁴Wyatt, G. R., *J. Gen. Physiol.*, 36, 200 (1952).

⁵Astbury, W. T., *Symp. Soc. Exp. Biol.*, 1, Nucleic Acid, 66 (Camb. Univ. Press, 1947).

⁶Wilkins, M. H. F., and Randall, J. T., *Biochim. et Biophys. Acta*, 33, 192 (1953).

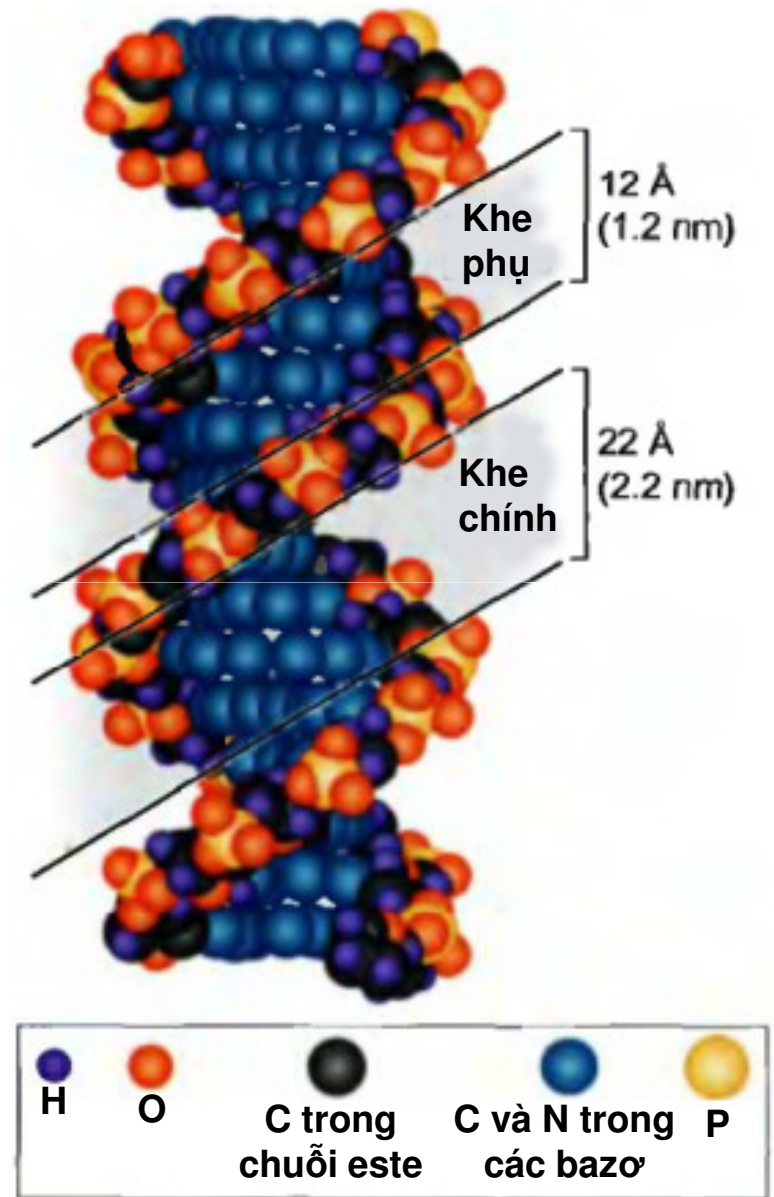
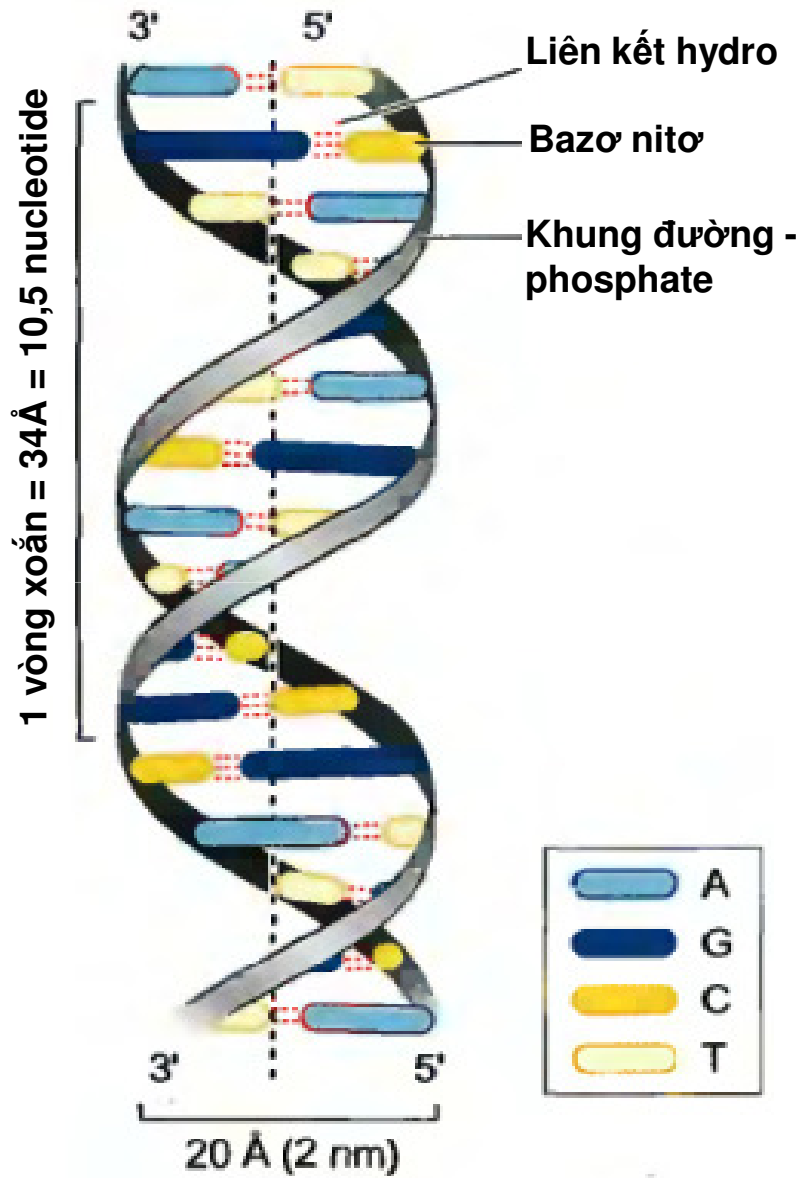
This figure is purely diagrammatic. The two ribbons symbolize the two phosphate-sugar chains, and the horizontal rungs the pairs of bases holding the chains together. The vertical line marks the fibre axis.

Cấu trúc hóa học của ADN



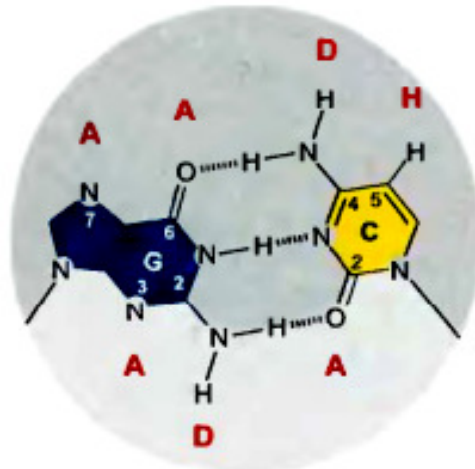
Liên kết hydro không hình thành (hoặc chỉ hình thành yếu) giữa các cặp bazơ nitơ kết cặp không đúng; hoặc khi các nucleotide trên hai mạch mặc dù kết cặp đúng, nhưng không quay ngược chiều.

Cấu trúc hóa học của ADN



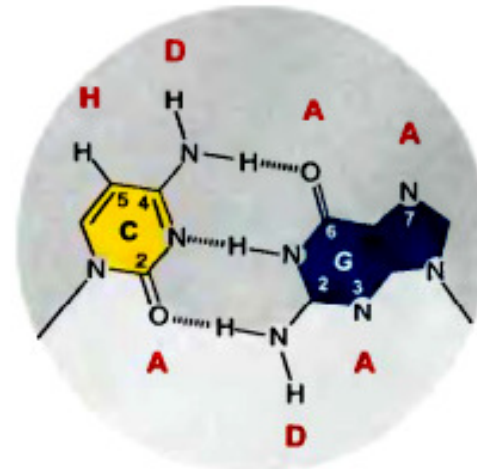
Cấu trúc hóa học của ADN

Khe chính



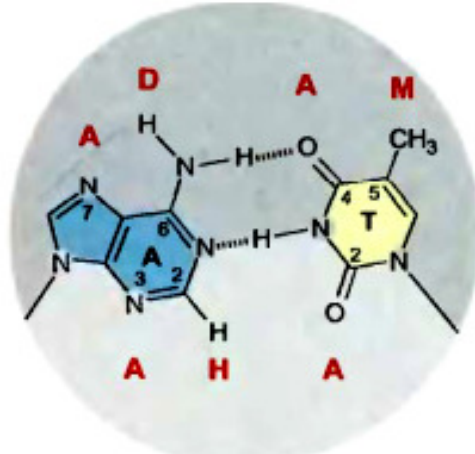
Khe phụ

Khe chính



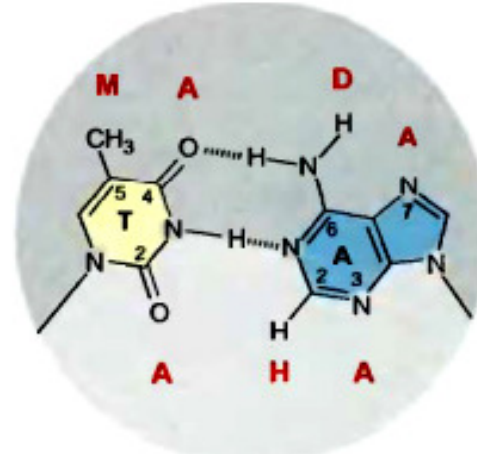
Khe phụ

Khe chính



Khe phụ

Khe chính



Khe phụ

Cấu trúc hóa học của ADN

ADN có nhiều dạng cấu hình, trong đó phổ biến là dạng B



A - ADN



B - ADN



C - ADN



D - ADN

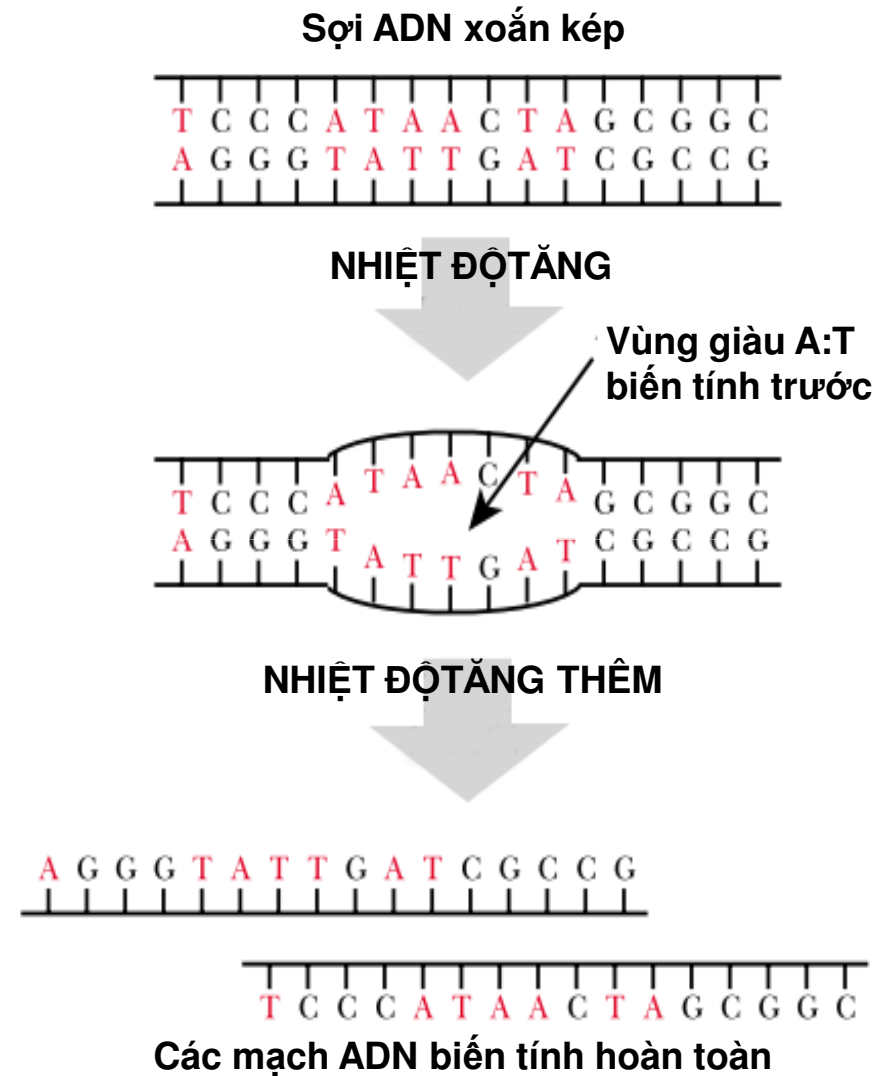
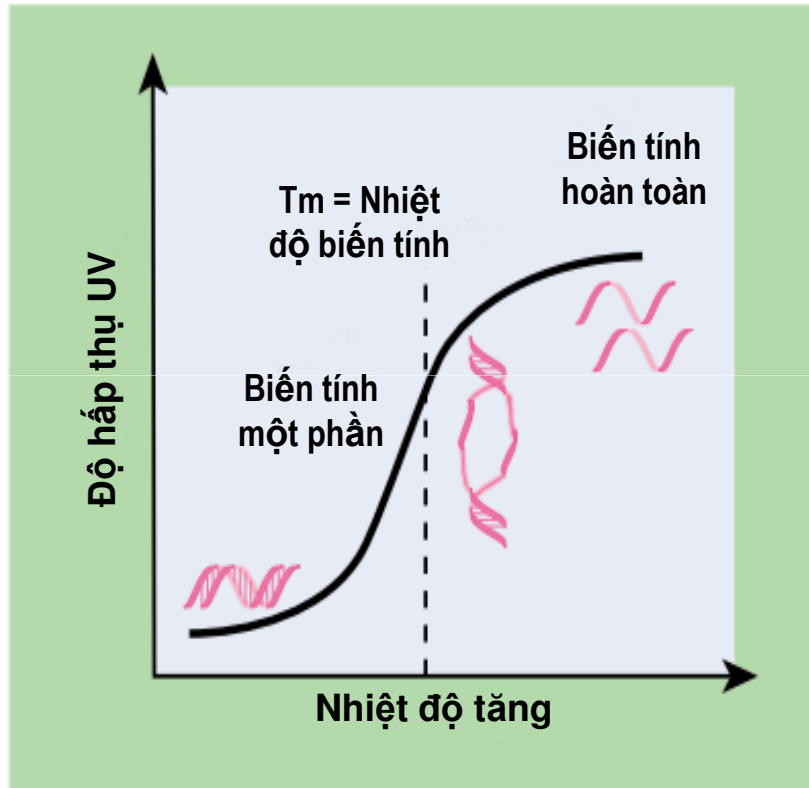


Z - ADN

MỘT SỐ DẠNG CẤU HÌNH KHÔNG GIAN CỦA ADN

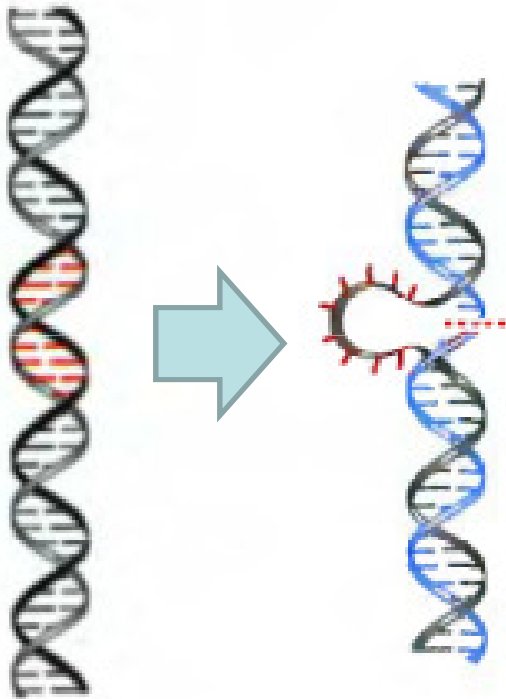
Đặc tính	Dạng ADN		
	A	B	Z
Chiều quay của chuỗi xoắn	Về phía phải	Về phía phải	Về phía trái
Điều kiện hình thành	Độ ẩm ~ 75%	Độ ẩm ~ 92%	Nồng độ muối cao, hoặc methyl hóa ADN
Đường kính (Å)	26	20	18
Số cặp bazơ nitơ trên một vòng xoắn	11	10	12
Góc nghiêng giữa hai cặp bazơ nitơ kế tiếp	33°	36°	60°
Độ cao theo trục chuỗi xoắn của một cặp bazơ nitơ (Å)	2,6	3,4	3,7
Độ cao theo trục chuỗi xoắn của một vòng xoắn (Å)	28	34	45
Đặc điểm khe chính	Hẹp và sâu	Rộng và sâu	Phẳng
Đặc điểm khe phụ	Rộng và nông	Hẹp và sâu	Hẹp và sâu

Tính chất biến tính và hồi tính của ADN



Tính chất biến tính và hồi tính của ADN

Công thức ước tính T_m



Công thức của Wallace (1989) với các phân đoạn ADN ngắn hơn 25 bp

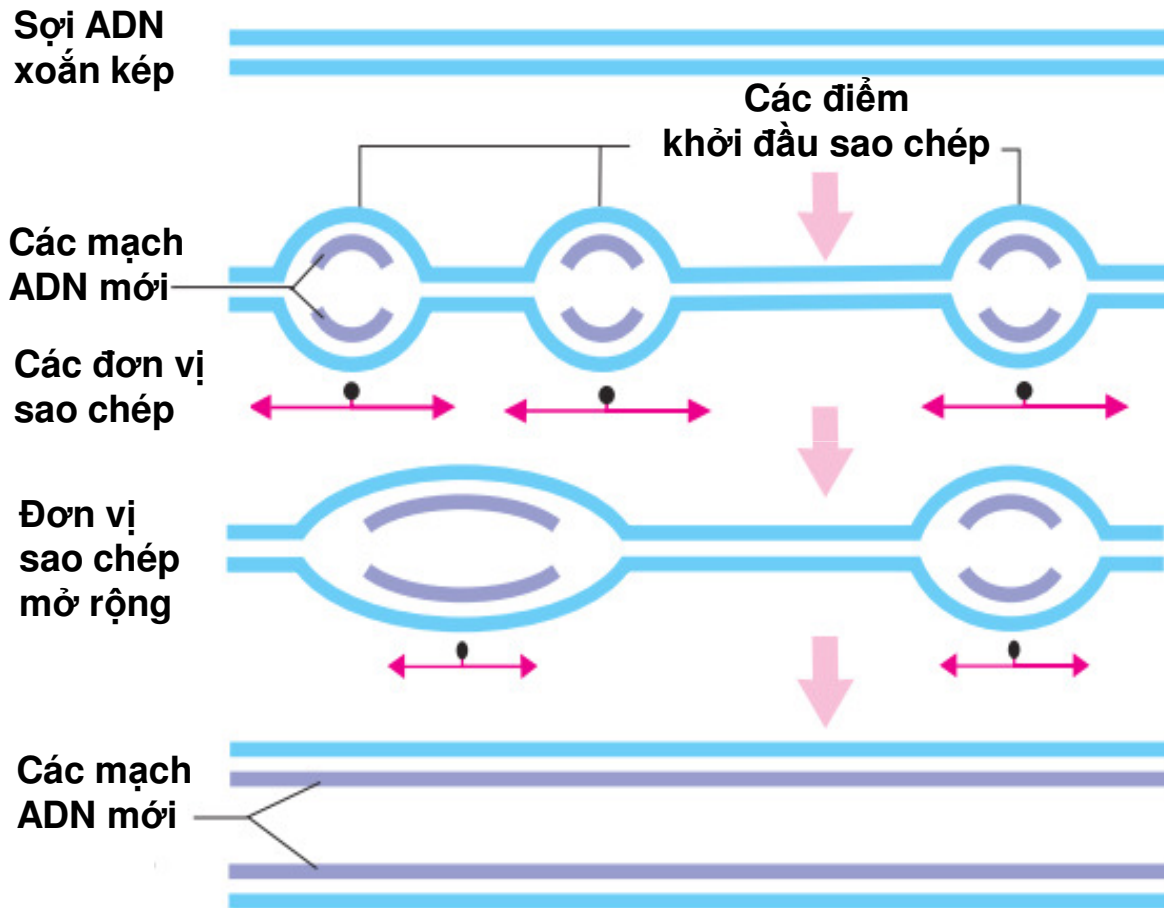
$$T_m = 2^{\circ}\text{C} \times (\text{A} + \text{T}) + 4^{\circ}\text{C} \times (\text{G} + \text{C})$$

Công thức của Meinkoth - Wahl (1989) với các phân đoạn ADN dài hơn 25 bp

$$T_m = 81,5^{\circ}\text{C} + 16,6(\log_{10}[\text{Na}^+]) + 0,41(\%[\text{G}+\text{C}]) - (500/n) - 0,61(\%\text{FA})$$

Một số tính chất của ADN

ADN có thể tồn tại ở dạng mạch thẳng ...

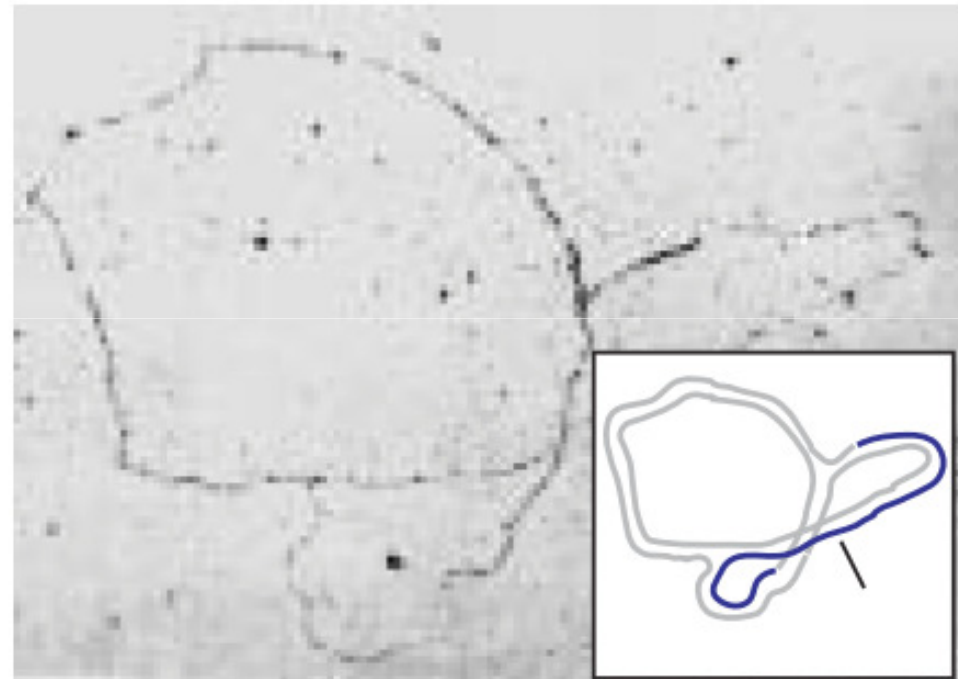
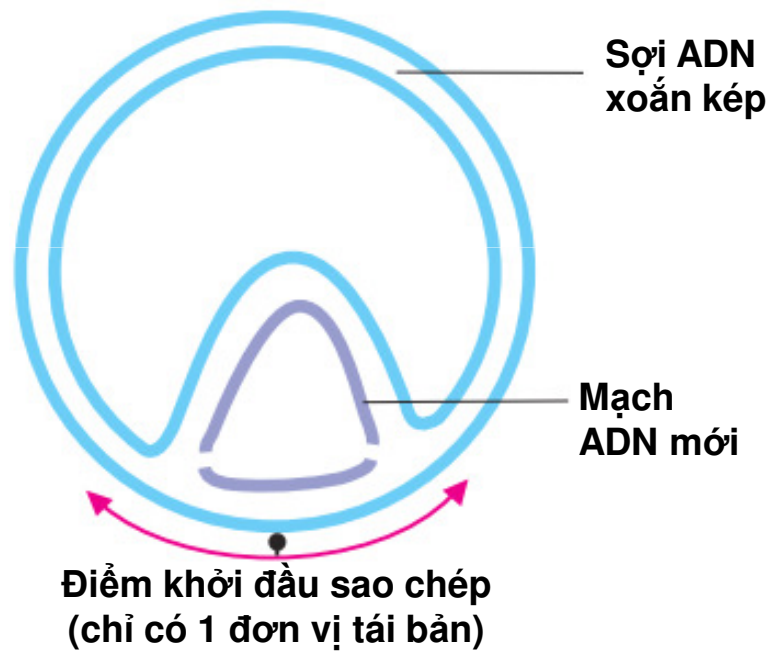


SAO CHÉP (TÁI BẢN) ADN Ở HỆ GEN NHÂN EUKARYOTE

... hoặc ...

Một số tính chất của ADN

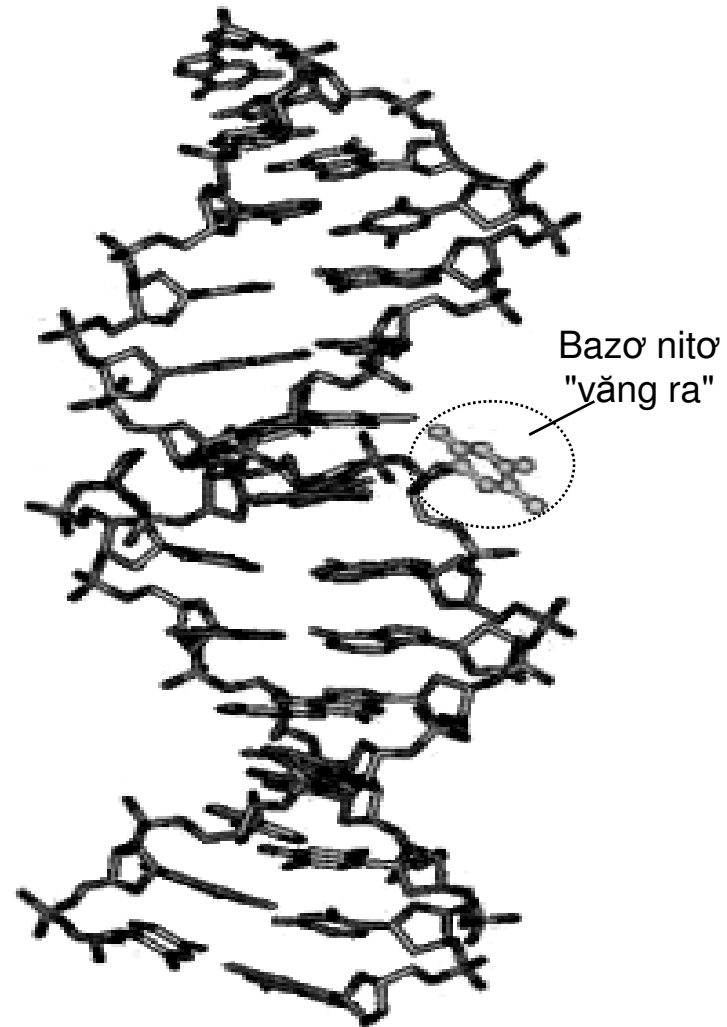
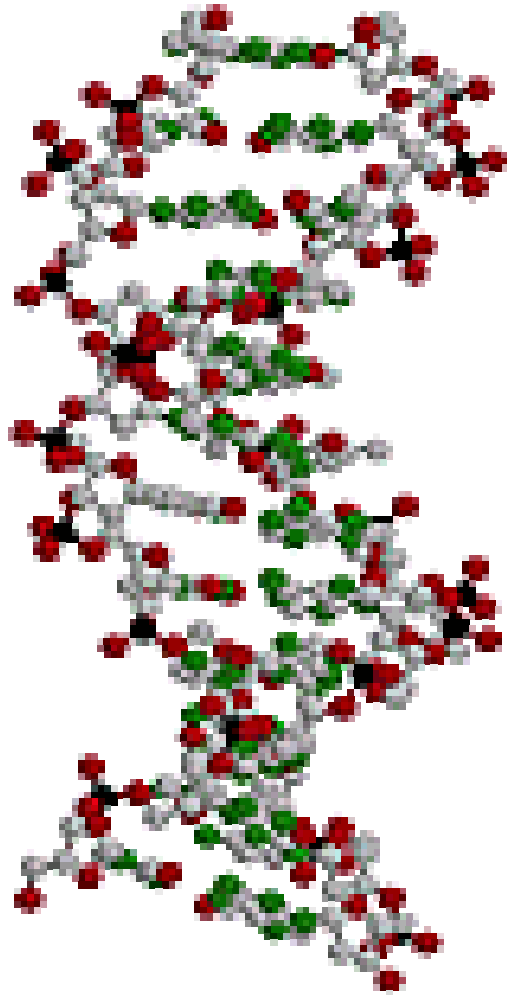
... mạch vòng



SAO CHÉP (TÁI BẢN) ADN Ở HỆ GEN PROKARYOTE

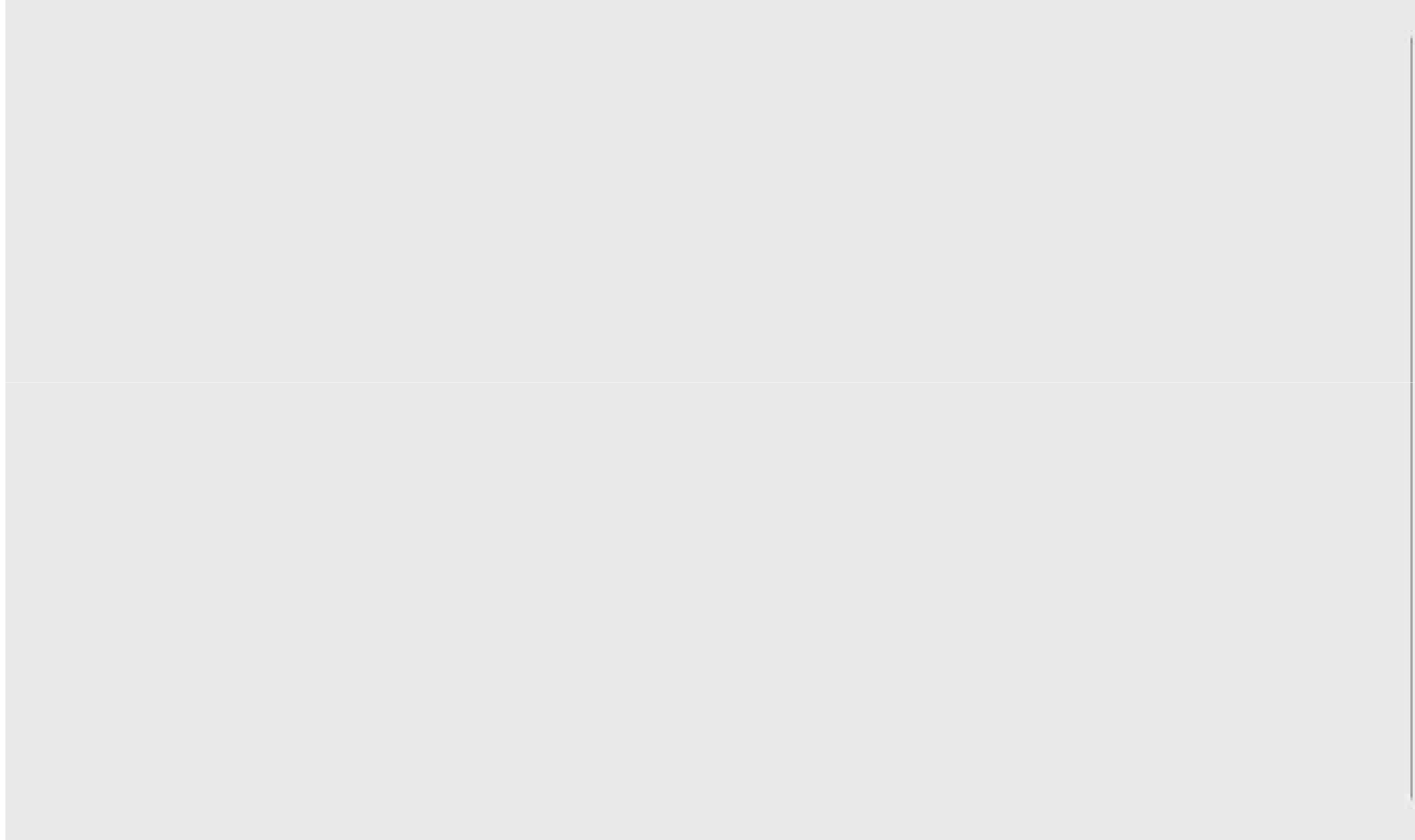
Một số tính chất của ADN

Các bazơ nitơ có thể văng ra ngoài chuỗi xoắn kép



Một số tính chất của ADN

ADN và các cấu trúc siêu cuốn



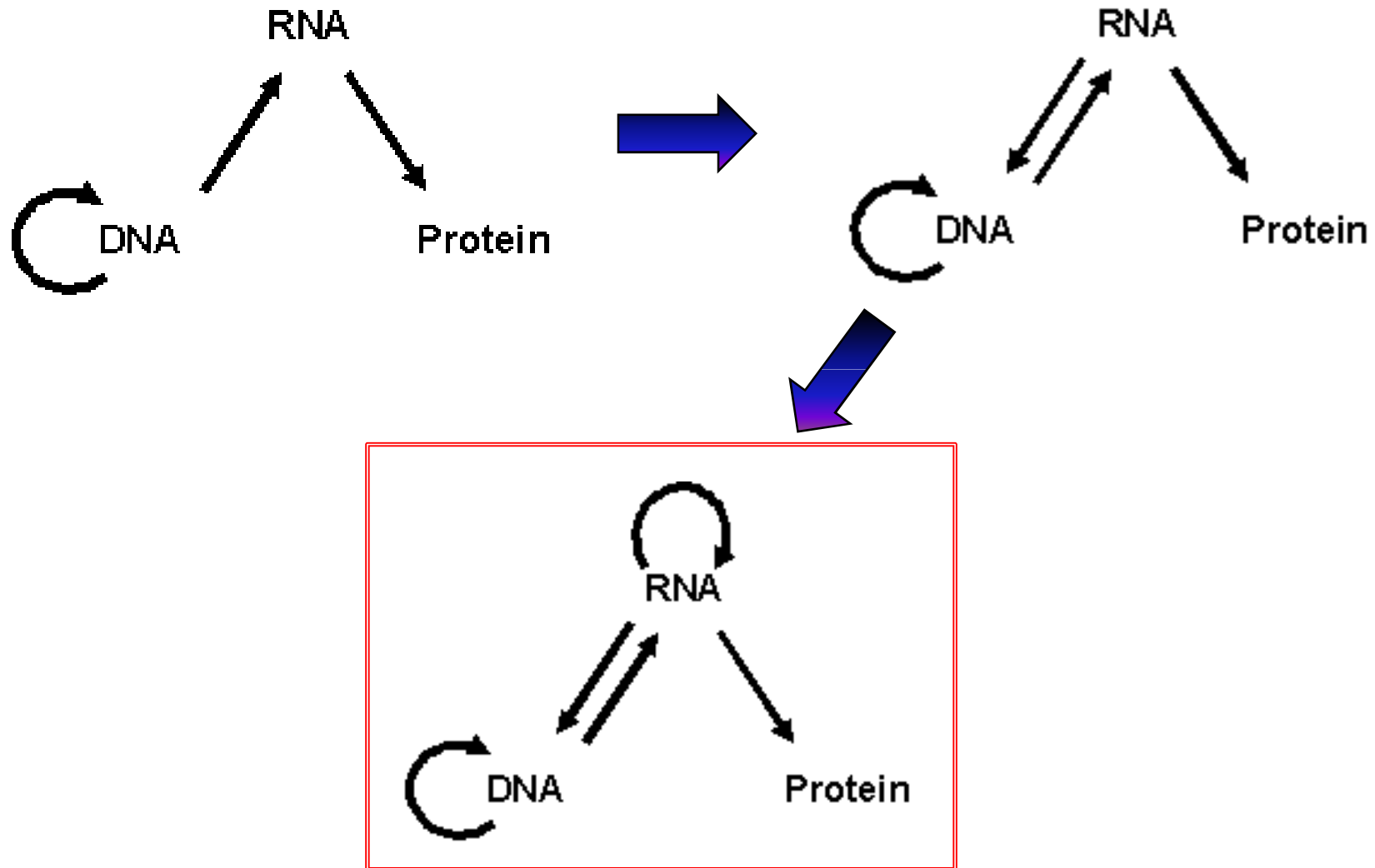
Chức năng sinh học của ADN

Ở phần lớn sinh vật (chỉ trừ một số virus), ADN có chức năng là vật chất mang thông tin di truyền. Để đảm nhiệm chức năng này, ADN có bốn đặc tính cơ bản sau:

- 1.** Có khả năng lưu giữ thông tin ở dạng bền vững cần cho việc cấu tạo, sinh sản và hoạt động của tế bào.
- 2.** Có khả năng sao chép chính xác để thông tin di truyền có thể được truyền từ thế hệ này sang thế hệ kế tiếp thông qua quá trình phân bào hay quá trình sinh sản.
- 3.** Thông tin chứa đựng trong vật chất di truyền phải được dùng để tạo ra các phân tử cần cho cấu tạo và các hoạt động của tế bào.
- 4.** Vật liệu di truyền có khả năng biến đổi, nhưng những thay đổi này (đột biến) chỉ xảy ra ở tần số thấp.

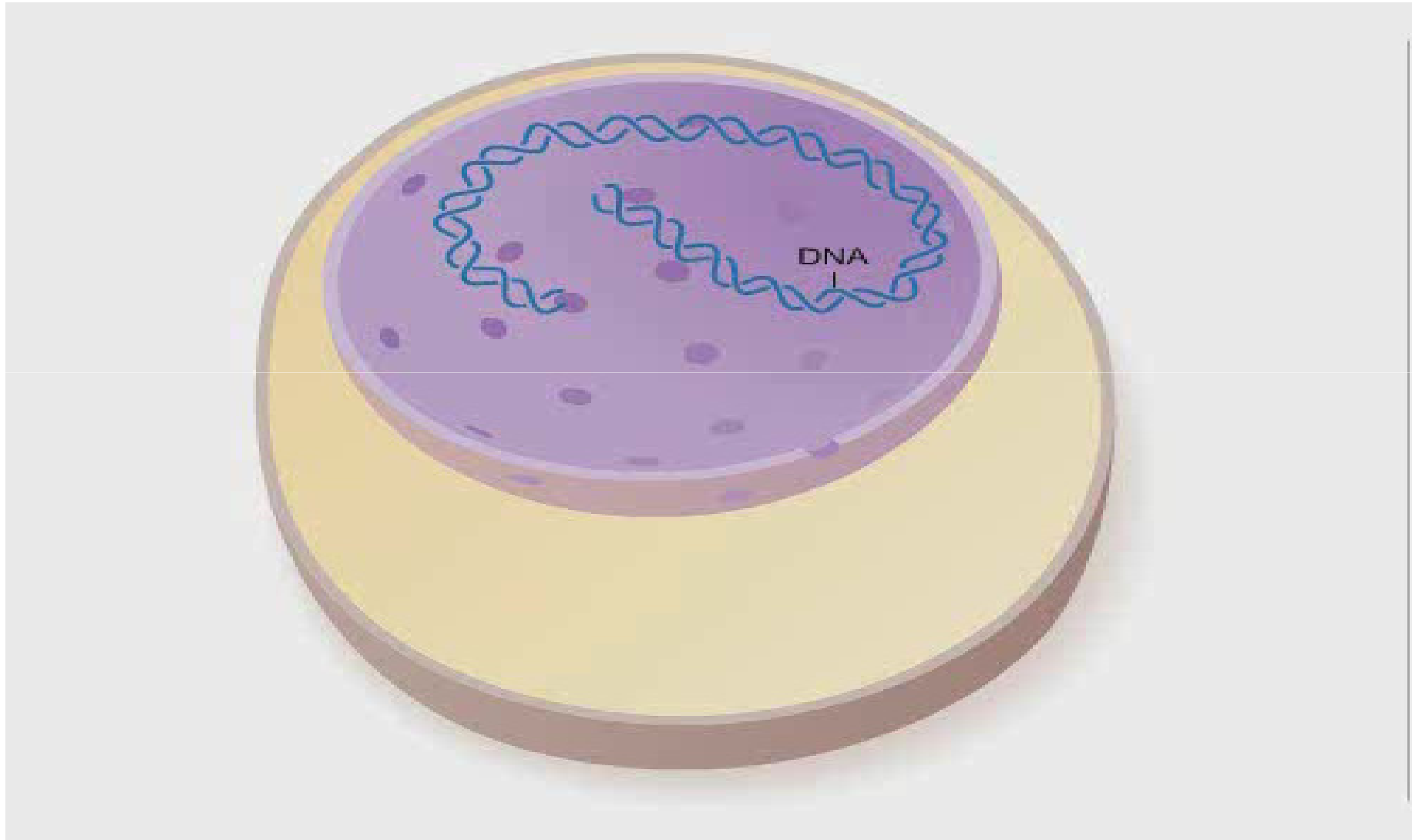
Chức năng sinh học của ADN

Chức năng của ADN biểu hiện qua “Nguyên lý trung tâm”



Chức năng sinh học của ADN

Chức năng của ADN biểu hiện qua “Nguyên lý trung tâm”





NỘI DUNG



LƯỢC SỬ DI TRUYỀN HỌC



CÁC BẰNG CHỨNG CHỨNG MINH ADN LÀ VẬT CHẤT MANG THÔNG TIN DI TRUYỀN



CẤU TRÚC, ĐẶC TÍNH, CHỨC NĂNG CỦA ADN



CẤU TRÚC, ĐẶC TÍNH, CHỨC NĂNG CỦA ARN



CẤU TRÚC, ĐẶC TÍNH, CHỨC NĂNG CỦA PROTEIN



Q & A

Thành phần và cấu trúc hóa học của ARN

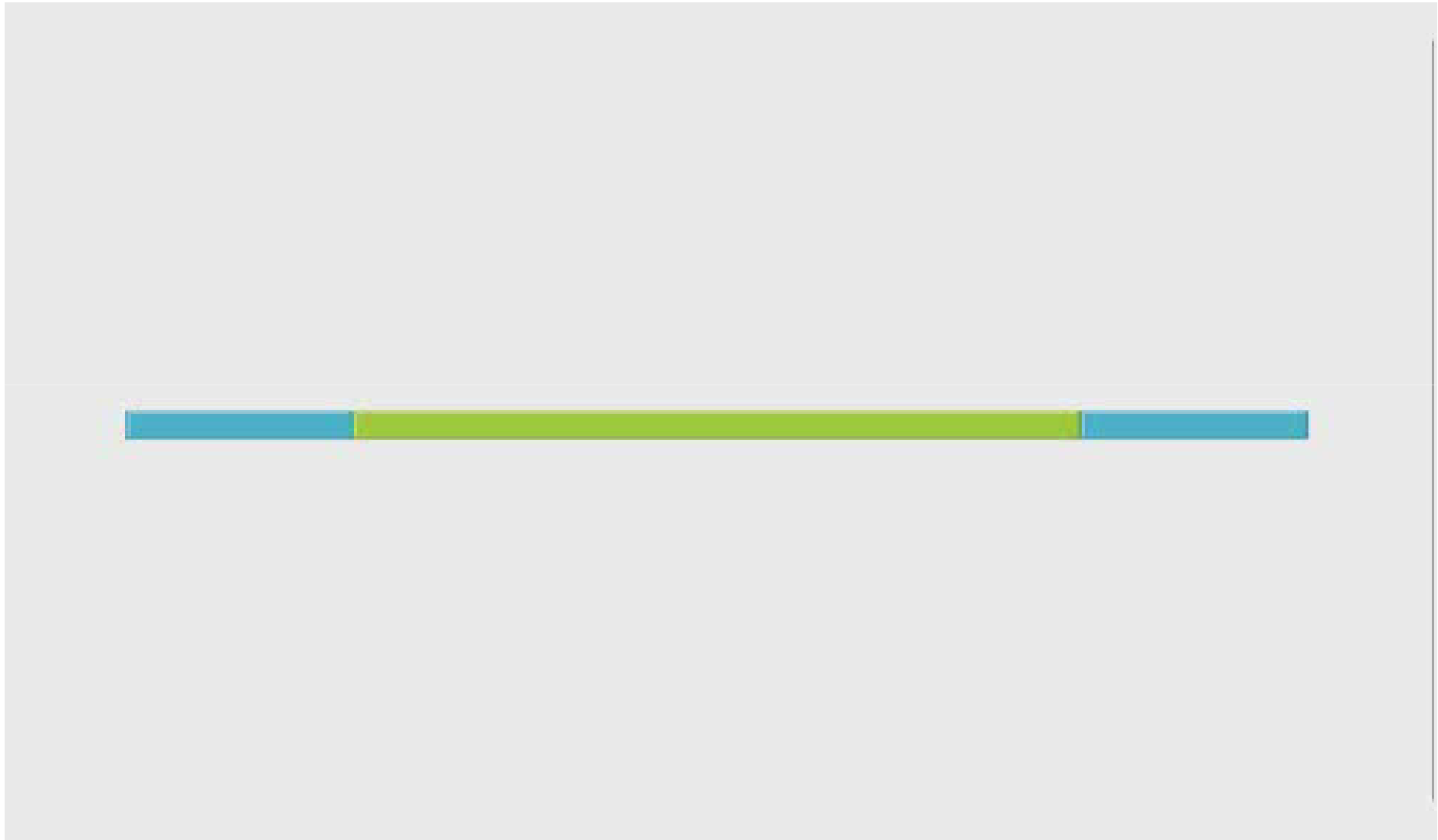
ARN thường có cấu trúc mạch đơn polynucleotide, được hình thành từ liên kết cộng hóa trị giữa bốn loại ribonucleotide A, G, C và U. Có nhiều loại ARN với chức năng khác nhau, trong đó 3 loại quan trọng và phổ biến nhất là **mARN**, **tARN** và **rARN**.

Thuộc tính các loại ARN ở *E. coli*

Loại ARN	Hệ số lắng (S)	MW (x1000)	Số nucleotit trung bình	% trong tế bào
mARN	6 – 25	25 – 1000	75 – 300	~ 2
tARN	~ 4	23 – 30	73 – 95	~ 16
rARN	5	~ 35	~ 100	82%
	16	~ 550	~ 1500	
	23	~ 1100	~ 3100	

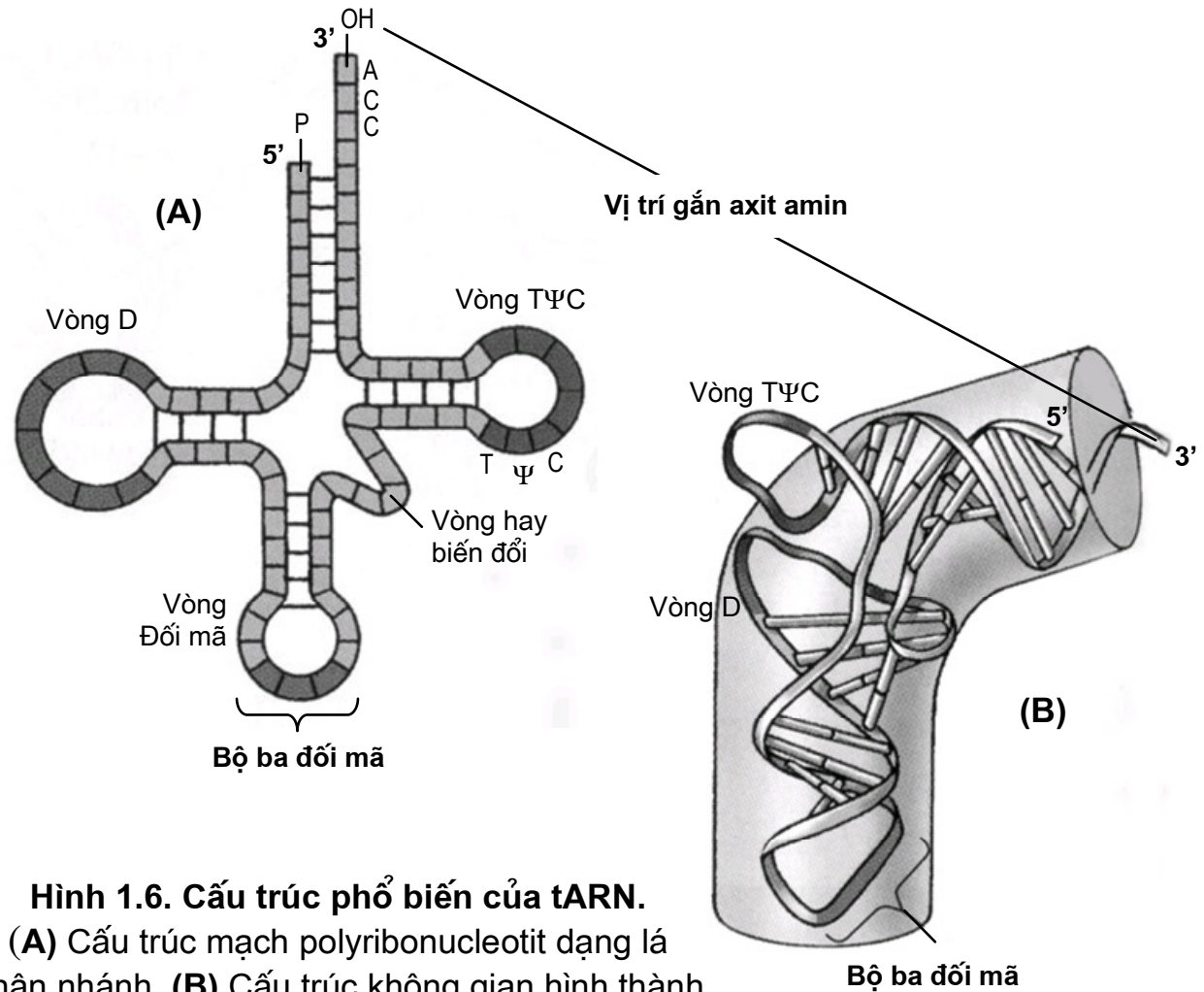
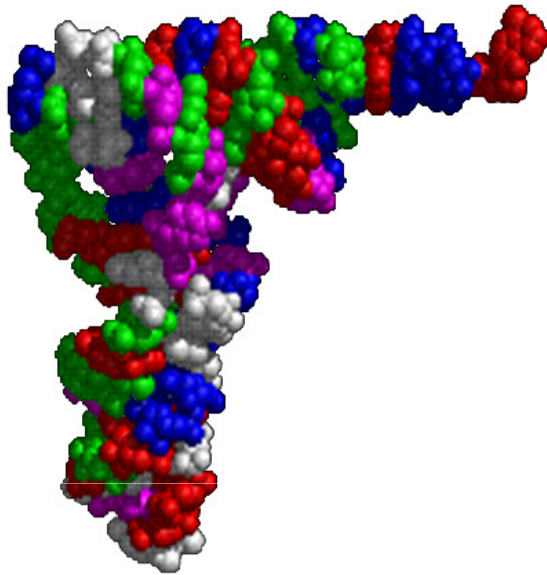
Thành phần và cấu trúc hóa học của ARN

Về mARN



Thành phần và cấu trúc hóa học của ARN

Về tARN



Hình 1.6. Cấu trúc phổ biến của tARN.

(A) Cấu trúc mạch polyribonucleotit dạng lá phân nhánh, (B) Cấu trúc không gian hình thành do chuỗi polyribonucleotit gấp nếp và xoắn lại

Thành phần và cấu trúc hóa học của ARN

VỀ rARN

Thành phần cấu tạo của các ribosome

Vị trí hoạt động của ribosome	Các tiểu phần	Loại rARN	Số protein
Tế bào chất động vật *	40S	18S	33
	60S	28S - 5,8S - 5S	49
Ti thể động vật	28S	12S	31
	39S	16S	48
Tế bào chất thực vật *	40S	18	~35
	60S	28S - 5,8S - 5S	~50
Ti thể thực vật	30S	18S	> 25
	50S	26S - 5S	> 30
Lạp thể thực vật	30S	16S	22-31
	50S	23S - 5S - 4,5S	32-36
Vi khuẩn (prokaryote) *	30S	16S	21
	50S	23S - 5S	31
Vi khuẩn cực đoan (archaea)	30S	16S	26-27
	50S	23S - 5S	30-31

Chức năng sinh học của ARN

Khác với ADN, trong tế bào có nhiều loại ARN; mỗi loại đảm nhận một chức năng sinh học riêng biệt. Nhìn chung, có thể tóm tắt các chức năng cơ bản của ARN như sau:

- 1. Chức năng vận chuyển thông tin di truyền:** đây là vai trò chủ yếu của mARN. Phân tử này là bản phiên mã của gen (ADN), đồng thời là khuôn để tổng hợp protein.
- 2. Chức năng tham gia tổng hợp protein:** chức năng này biểu hiện qua vai trò của tARN là phân tử nhận biết và lắp ghép chính xác các axit amin tương ứng với bộ ba đối mã trên phân tử mARN; và vai trò của rARN là thành phần cấu trúc nên ribosome là nơi tổng hợp protein.

Chức năng sinh học của ARN

- 3. Chức năng hoàn thiện các ARN:** các **snARN** là thành phần hình thành nên spliceosome là phức hợp có vai trò trong việc cắt các intron và nối các exon trong quá trình hoàn thiện mRNA ở sinh vật nhân thật. Các **snoARN** tham gia vào quá trình hoàn thiện các phân tử rARN từ các phân tử tiền thân (tiền-rARN) tại hạch nhân. Ở sinh vật nhân sơ, **M1 ARN** là thành phần của ribonuclease P có chức năng hoàn thiện tARN từ tiền-tARN. Ở trùng mõi khoan, **gARN** có vai trò trong biên tập mRNA.
- 4. Chức năng xúc tác:** một số ARN có kích thước nhỏ có tính chất xúc tác giống enzym, còn gọi là các ribozyme. Bản thân một số snoARN và M1 ARN tham gia vào các quá trình hoàn thiện rARN và tARN được nêu ở trên cũng có hoạt tính xúc tác.

Chức năng sinh học của ARN

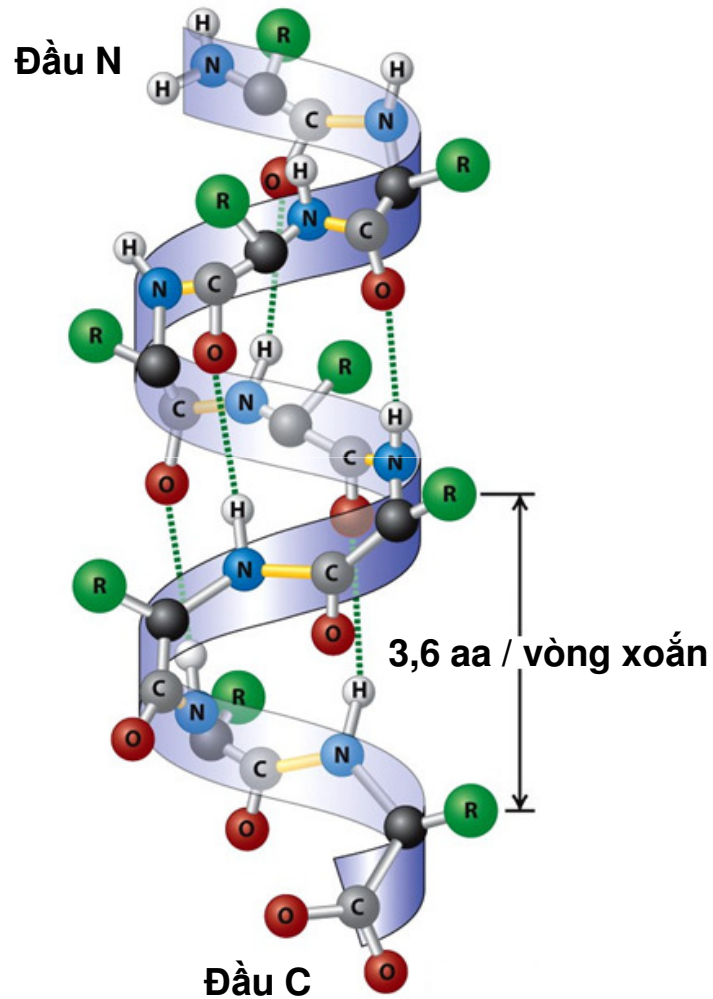
5. Chức năng điều hòa hoạt động của gen: mặc dù mới chỉ được phát hiện gần đây (Fire và Mellor, 1998), song sự có mặt phổ biến của các loại ARN tham gia điều hòa hoạt động của gen tìm thấy ở hầu hết các loài sinh vật nhân thật được nghiên cứu đến nay cho thấy, đây có lẽ là một chức năng cơ bản của ARN vốn đã hình thành từ lâu trong quá trình tiến hóa. Nhóm các ARN có chức năng này được gọi chung là ARN can thiệp (ARNi, *interfering RNA*), được chia làm hai nhóm nhỏ có hình thức hoạt động tương đối khác biệt là siARN (*small interfering RNA*) và miARN (*micro RNA*).

Chức năng sinh học của ARN

Loại ARN	Chức năng sinh học
mARN thông tin	Truyền thông tin qui định trình tự axit amin của protein từ ADN tới ribosome
tARN	Dịch các mã bộ ba trên phân tử mARN thành các axit amin trên phân tử protein
rARN	Cấu trúc ribosome và có vai trò xúc tác (ribozyme) hình thành liên kết peptide
Tiền-ARN	Sản phẩm trực tiếp của quá trình phiên mã; là phân tử tiền thân hình thành nên mARN, tARN và rARN hoàn thiện. Ở eukaryote, một số phân đoạn ARN intron có vai trò xúc tác (ribozyme) phản ứng cắt chính nó
snARN (ARN nhân kích thước nhỏ)	Có vai trò xúc tác và cấu trúc trong phức hệ cắt intron (spliceosome) từ các phân tử tiền-mARN để tạo thành mARN hoàn thiện
SRP ARN (ARN nhận biết tín hiệu)	Là thành phần của phức hệ ARN-protein làm nhiệm vụ nhận biết các peptide tín hiệu trong phân tử protein mới được tổng hợp, giúp "giải phóng" các phân tử protein này khỏi mạng lưới nội chất
sno ARN (ARN hạch nhân kích thước nhỏ)	Tham gia hoàn thiện rARN từ phân tử tiền-rARN và đóng gói ribosome tại hạch nhân
Telomerase-ARN	Thành phần của enzym telomerase; làm khuôn để tổng hợp trình tự ADN lặp lại tại các đầu mút nhiễm sắc thể ở eukaryote
gARN	Tham gia vào quá trình "biên tập" ADN ti thể ở thực vật và nguyên sinh động vật, và ADN lặp thể ở thực vật
tmARN	ARN tích hợp chức năng của tARN và mARN, giúp giải phóng ribosome khỏi sự "tắc nghẽn" khi dịch mã các phân tử mARN bị mất bộ ba mã kết thúc (stop codon).
M1 ARN	Thành phần ARN có vai trò xúc tác của ARNase P, tham gia hoàn thiện các phân tử tARN ở prokaryote
Các loại ARN can thiệp (siARN và miARN)	Tham gia điều hòa biểu hiện gen ở eukaryote

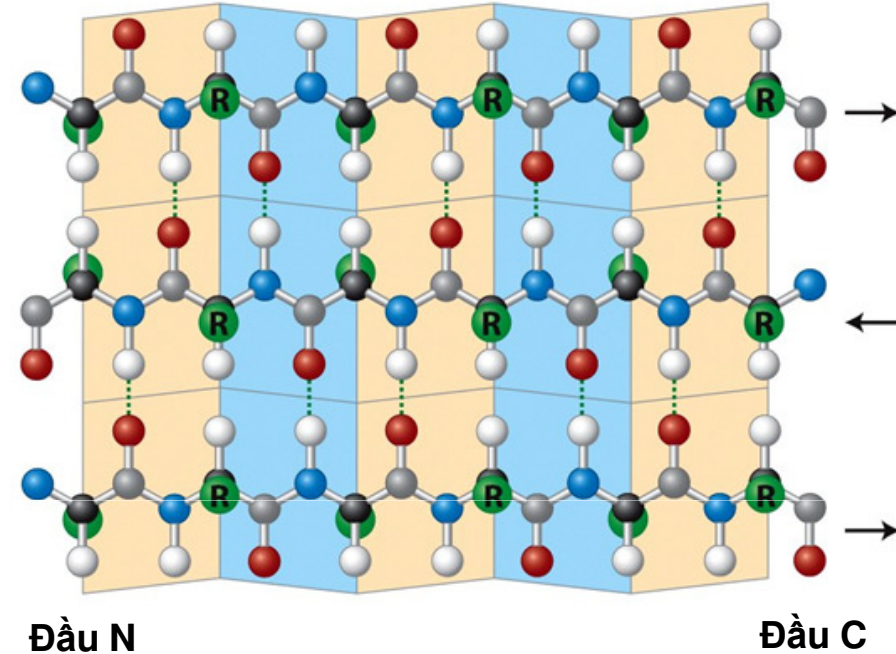
Cấu trúc hóa học của protein

CẤU TRÚC BẬC 2

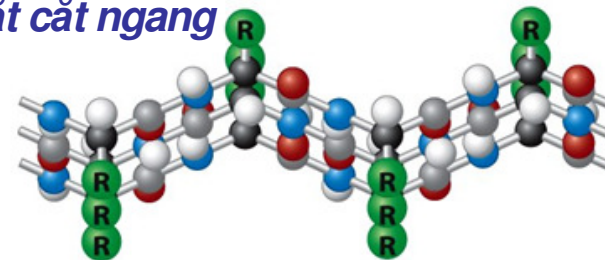


Cấu trúc dạng chuỗi xoắn α

(a) *Mặt cắt đứng*



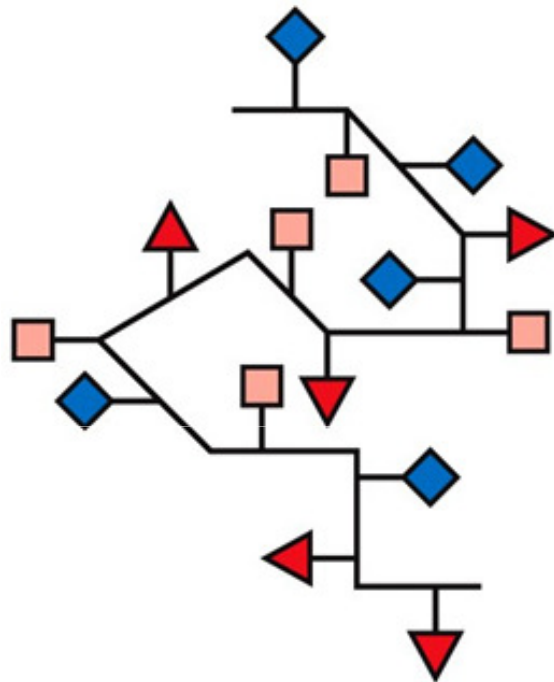
(b) *Mặt cắt ngang*



Cấu trúc dạng mặt phẳng β

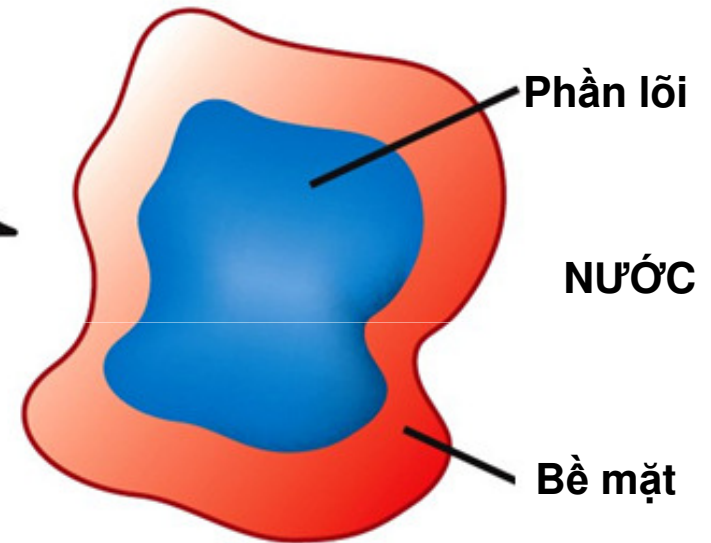
Cấu trúc hóa học của protein

CẤU TRÚC BẬC 3



Protein ở dạng chuỗi polypeptit (bậc 1)

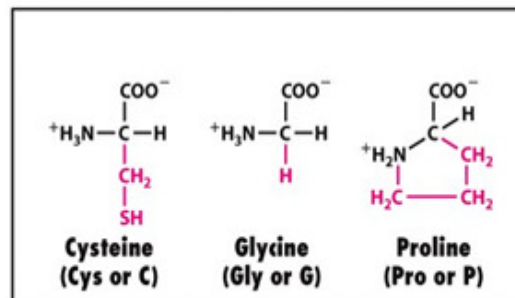
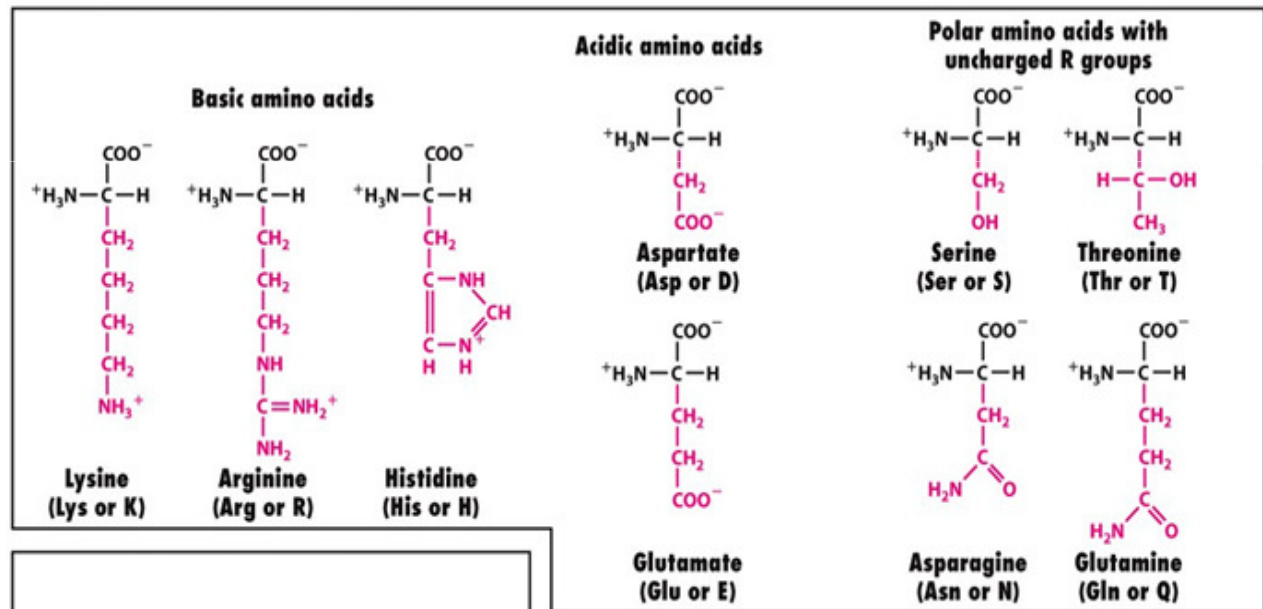
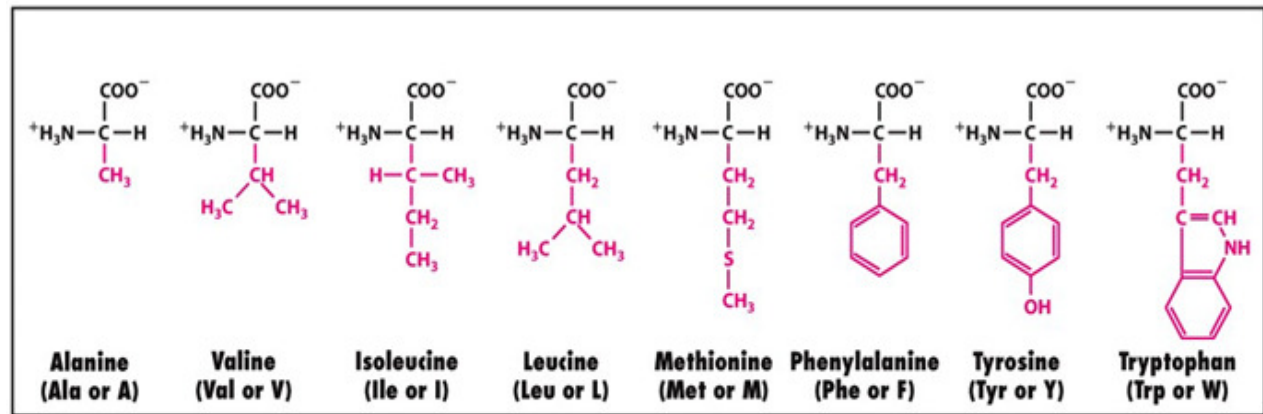
Đóng gói protein
↔
Biến tính



Phân tử protein đóng gói ở dạng cấu trúc bậc 3 (hình thành một số miền chức năng)

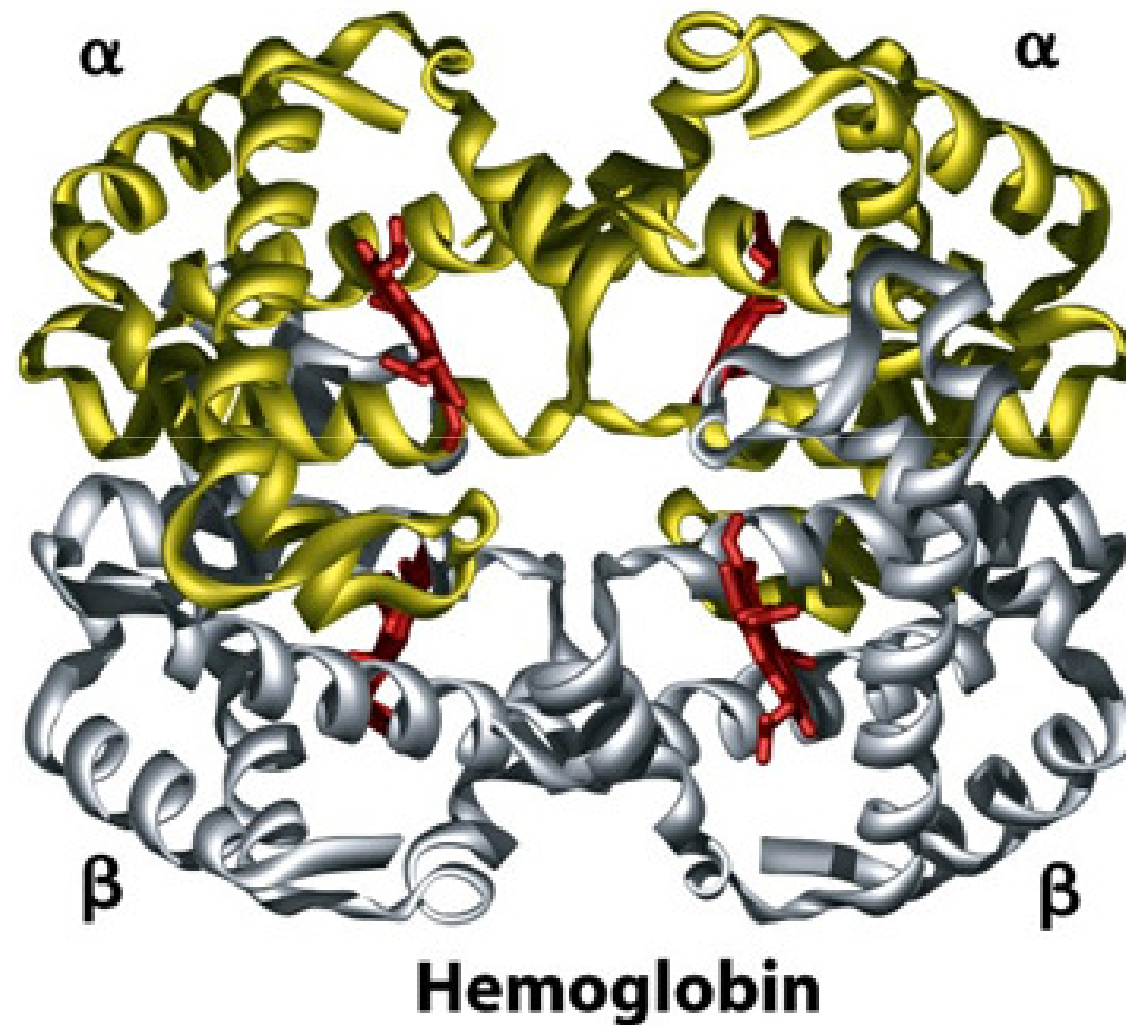
Cấu trúc hóa học của protein

Sự tự đóng gói của protein phụ thuộc vào tính chất của các axit amin là thành phần cấu trúc lên chuỗi polypeptit



Cấu trúc hóa học của protein

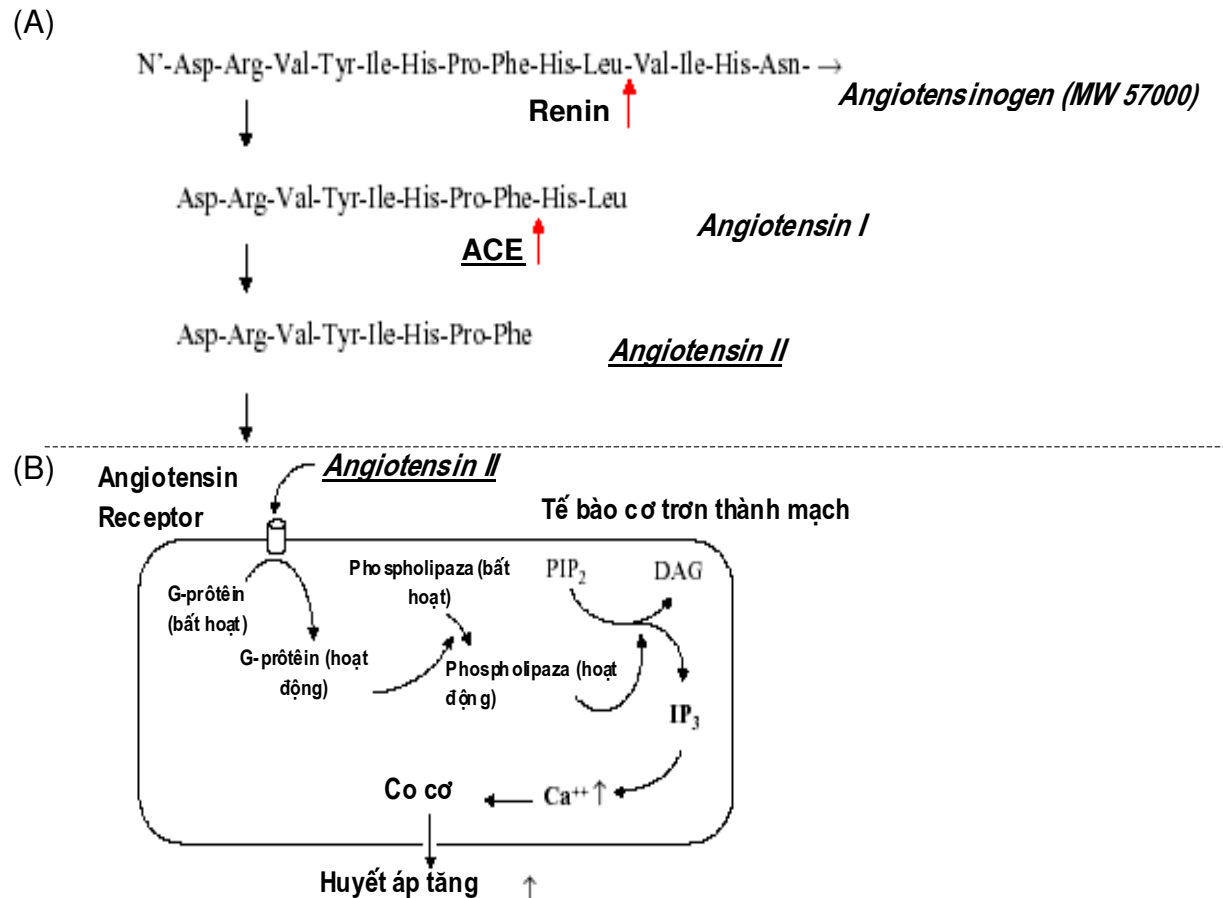
CẤU TRÚC BẬC 4



Các nhóm protein chức năng cơ bản

NHÓM PRÔTÊIN	HOẠT TÍNH VÀ CHỨC NĂNG SINH HỌC	VÍ DỤ
Prôtêin vận chuyển	Các phân tử di chuyển bên trong và giữa các tế bào hoặc giữa mạch máu và hệ bạch huyết	Albumin, hemoglobulin, lipoprotein, transferin, v.v...
Enzym	Là các chất xúc tác hữu cơ thúc đẩy các phản ứng hoá học nhưng bản thân chúng không mất đi trong quá trình phản ứng	Alcohol dehydrogenaza, hexokinaza, proteaza, v.v...
G-protein	Truyền tín hiệu từ bên ngoài tế bào vào bên trong tế bào bằng việc kích thích sản xuất các chất truyền tín hiệu thứ hai	Transductin, G _s , α _i
Prôtêin mang thông tin (chất chủ vận, chất đối vận)	Bao gồm các hormon và các prôtêin khác, mà khi hoạt động, chúng tạo ra các hoạt động sinh lý và trao đổi chất ở các mô, tế bào đặc thù của chúng	Insulin, glucagon, hormon, prolactin, v.v...
Prôtêin vận động (prôtêin cơ)	Tương tác của actin và myosin tạo nên các hoạt động co và duỗi cơ	Actin, myosin
Prôtêin bảo vệ	Có chức năng bảo vệ chống lại sự xâm nhập của vi khuẩn và các hợp chất độc	Kháng thể, interferon, interleukin, v.v...
Prôtêin thụ thể	Các prôtêin xuyên màng là phân tử truyền thông tin trung gian từ các hócmôn hoặc các chất dẫn truyền thần kinh trong các hoạt động sinh lý nội bào	Các thụ thể insulin và adrenalin trên bề mặt tế bào
Prôtêin điều hoà	Điều hoà hoạt động của gen và tế bào	Các chất kìm hãm hoặc ức chế hoạt động phiên mã, dịch mã trong tế bào
Prôtêin cấu trúc	Tạo nên cấu trúc hình dạng của các cơ quan tử bên trong tế bào, cũng như bản thân tế bào.	Cytochrom, cytoskeleton, histon, ribosom, v.v...
Các loại prôtêin khác	Bao gồm các loại prôtêin tạo kênh trên màng tế bào cho phép các ion ra vào tế bào theo phương thức chủ động, và các loại prôtêin đặc biệt liên quan đến sự trao đổi tín hiệu giữa các tế bào	Các prôtêin kênh xuyên màng ion Cl ⁻ , K ⁺ , Na ⁺ , v.v...

Thụ thể là mục tiêu tác dụng của thuốc



Hệ thống renin - angiotensin trong quá trình điều hoà huyết áp.

A) Angiotensinogen được cắt bằng renin để thu được angiotensin I. Chất này sau đó được cắt bằng ACE để thu được angiotensin II. B) angiotensin II tác động lên hệ angiotensin receptor trên màng tế bào cơ trơn thành mạch máu, qua đó làm tăng hàm lượng Ca²⁺ trong tế bào chất, và vì vậy thành mạch máu co, huyết áp tăng.