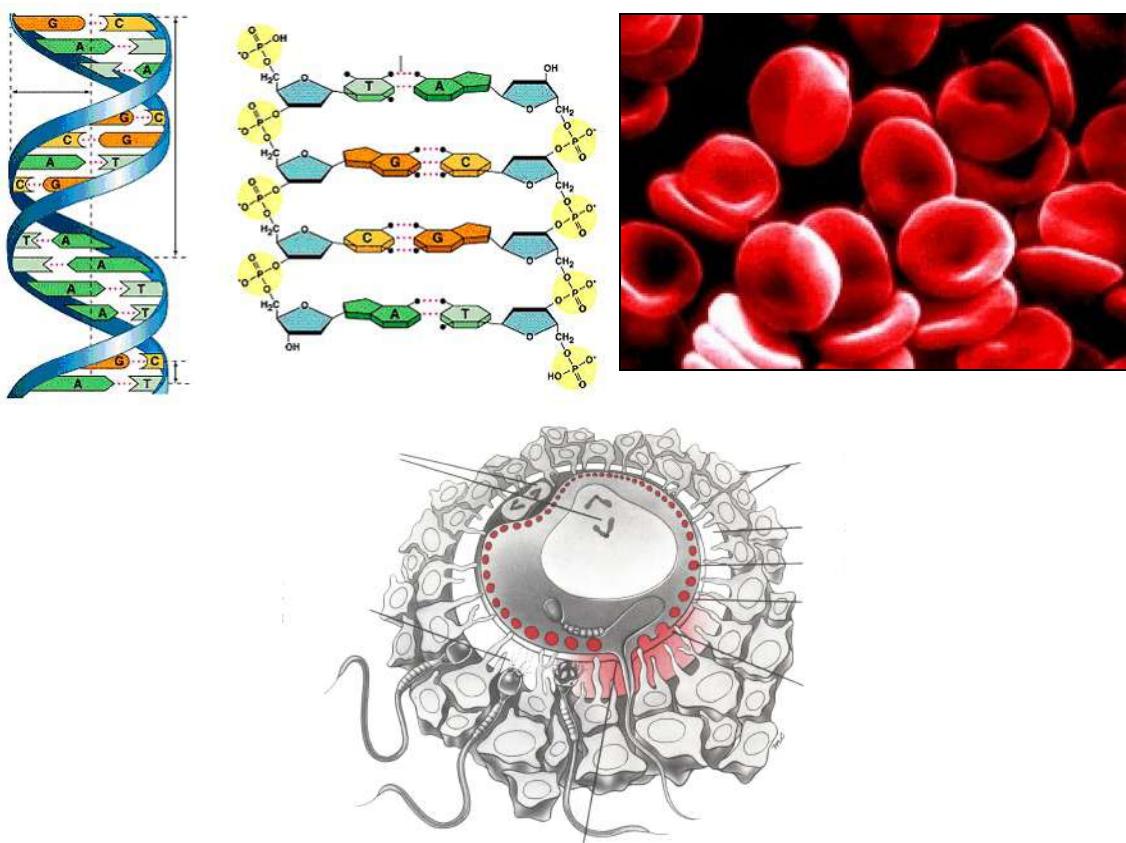


ĐẠI HỌC HUẾ

Nguyễn Thị Mai Dung

Giáo trình

# Sinh học đại cương



Huế, 2006.

## Mở đầu

# SINH HỌC ĐẠI CƯƠNG

Thế giới sinh vật rất đa dạng biểu hiện ở các loài và các cấp độ tổ chức từ thấp lên cao. Sự sống có cấu tạo vật chất phức tạp, thu nhận và biến đổi năng lượng tinh vi, chứa và truyền đạt thông tin di truyền cùng nhiều biểu hiện như sự tăng trưởng, vận động, trao đổi chất, sinh sản, thích nghi, tiến hóa và các mối quan hệ với môi trường... Do đó trước tiên chúng ta tìm hiểu các đặc tính và biểu hiện của sự sống.

### I. Sự đa dạng và thống nhất của sự sống

#### 1. Sự đa dạng

Quanh ta có rất nhiều sinh vật : cây cỏ, tôm, cá, ếch nhái, rắn, chim thú... và các vi sinh vật. Có khoảng hơn hai triệu loài sinh vật trên trái đất mà con người chỉ là một trong số đó.

- Mỗi loài sinh vật có những đặc tính riêng của nó về bên ngoài, bên trong và các biểu hiện sống đặc thù. Như hình dáng, kích thước, màu sắc, tuổi thọ... các loài khác nhau

Ví dụ : vi khuẩn Escherichia coli (*E. coli*) có kích thước 1-2 micromet và mỗi thế hệ chỉ dài 20 phút, trong khi đó nhiều cây cổ thụ cao trên 50-60m có thể sống nghìn năm.

Một nét đặc thù nữa của thế giới sinh vật là sự sống được biểu hiện ở nhiều mức độ tổ chức từ thấp đến cao nhất (từ phân tử cho đến toàn bộ sinh quyển trên hành tinh chúng ta). Có thể kể các mức tổ chức chủ yếu như sau:

- Các đại phân tử sinh học,
- Tế bào - đơn vị cơ sở của sự sống,
- Cá thể - đơn vị của sự tồn tại độc lập của một sinh vật,
- Quận thể - đơn vị cơ sở của tiến hóa, gồm nhiều cá thể của một loài,
- Loài - đơn vị căn bản của tiến hóa và phân loại,
- Quận xã - sự cùng tồn tại của nhiều loài sinh vật với nhau trên một vùng nhất định,
- Hệ sinh thái (ecosystems) - đơn vị căn bản của sinh thái,
- Sinh quyển - sự sống trên hành tinh chúng ta.

Trong mỗi mức tổ chức còn có thể chia nhỏ như cơ thể gồm các mô, các cơ quan và các hệ cơ quan. Các thành phần của mỗi mức tổ chức liên quan với nhau thành một khối thống nhất kể cả sinh quyển. Sự đa dạng các loài là kết quả của quá trình tiến hóa lâu dài.

#### 2. Sự thống nhất

Sự thống nhất của sự sống chỉ được biết qua các phân tích khoa học. Sự thống nhất biểu hiện ở hệ thống phân loại và sự giống nhau ở các cấu trúc và cơ chế vi mô.

Dựa vào những đặc điểm hình thái giống nhau có thể xếp các sinh vật vào những nhóm nhất định gọi là nhóm phân loại. Nhóm phân loại lớn nhất được gọi là giới - giới động vật- giới thực vật, ngày nay còn có thêm giới nấm. Mỗi giới được chia nhỏ dần : giới → giới phụ → lớp → bộ → họ → giống → loài.

Tất cả các loài sinh vật đều có thể xếp theo hệ thống phân loại này. Đây là bằng chứng về sự tiến hóa của sinh giới từ tổ tiên chung ban đầu - tiến hóa từ thấp lên cao.

Sự thống nhất thể hiện ở những thành phần cấu tạo nên mỗi cơ thể. Thành phần hóa học của các sinh vật giống nhau từ những nguyên tố tham gia chất sống đến bốn nhóm chất hữu cơ: glucid, lipid, protein và acid nucleic.

Tất cả các sinh vật đều có cấu tạo tế bào. Tế bào có biểu hiện đầy đủ các tính chất đặc trưng của sự sống - nó là đơn vị cơ sở của sự sống.

## **II. Các tính chất đặc trưng cho sự sống**

Sự sống là một dạng hoạt động vật chất phức tạp hơn nhiều và cao hơn hẳn so với quá trình vật lý và hóa học trong tự nhiên. Nó có những tính chất đặc trưng giống nhau ở mọi loài.

### **1. Vật chất: cấu trúc phức tạp và tổ chức tinh vi**

Các sinh vật cũng được tạo nên từ những nguyên tố vốn có trong tự nhiên, nhưng cấu trúc bên trong rất phức tạp và chứa vô số các hợp chất hóa học rất đa dạng.

Ví dụ : Vi khuẩn Escherichia coli (*E-coli*) - sinh vật đơn bào với kích thước (1-2 micromet, nặng  $2.10^{-6}$  mg chứa khoảng 40 tỉ phân tử nước, 5000 loại các hợp chất hữu cơ khác nhau, có khoảng 3000 loại protein. Nếu tính ở người thì số loại protein khác nhau không phải là 3000 mà là 5 triệu loại khác nhau mà không có loại nào giống của *E. coli* mặc dù có một số hoạt động giống nhau. Thậm chí giữa hai người khác nhau protein cũng không giống nhau nên dễ xảy ra hiện tượng không dung hợp khi lấy mô của người này ghép cho người khác. Mỗi sinh vật có bộ protein và acid nucleic riêng biệt cho mình.

Các chất phức tạp trong cơ thể sống hình thành nên các cấu trúc tinh vi thực hiện một số chức năng nhất định. Không những các cấu trúc như màng, nhân tế bào... mà cả từng loại đại phân tử cũng có vai trò nhất định. Ví dụ bệnh thiếu máu hồng cầu liêm được gọi là "bệnh phân tử".

### **2. Năng lượng: Sự chuyển hóa phức tạp**

Đặc điểm của sự sống là thu nhận năng lượng từ môi trường bên ngoài và biến đổi nó để xây dựng và duy trì tổ chức phức tạp đặc trưng cho sự sống.

Một số các sinh vật lấy những chất đơn giản nhất như  $\text{CO}_2$ ,  $\text{N}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  làm nguyên liệu và ánh sáng mặt trời làm nguồn năng lượng. Năng lượng từ của ánh sáng được chuyển thành năng lượng hóa học trong các chất hữu cơ của cây xanh, từ đó lưu chuyển sang các sinh vật khác.

Sự chuyển hóa vật chất và năng lượng trong tế bào diễn ra phức tạp, nhiều phản ứng xảy ra đồng thời, nhanh nhẹn, chính xác, hiệu quả cao và được điều hòa hợp lý.

Vật chất vô sinh không có khả năng sử dụng năng lượng bên ngoài để duy trì cấu trúc bản thân nó như các sinh vật. Ngược lại vật chất vô sinh khi hấp thụ năng lượng bên ngoài như ánh sáng, nhiệt nó chuyển sang trạng thái hỗn loạn hơn và ngay sau đó tỏa ra xung quanh.

Tóm lại tế bào là một hệ thống hở không cân bằng, nó lấy năng lượng từ bên ngoài vào, sử dụng vật chất và năng lượng với hiệu quả cao hơn hẳn so với phần lớn máy móc mà con người chế tạo ra. Về mặt năng lượng, tế bào cũng tuân theo quy luật nhiệt động học II: nó thu nhận vật chất và năng lượng để duy trì tổ chức cao của nó.

### **3. Thông tin: ổn định, chính xác và liên tục**

Chứa và truyền đạt thông tin là tính chất tuyệt diệu nhất của thế giới sinh vật, đạt mức phát triển cao hơn hẳn ở giới vô sinh. không có ở các chất vô sinh nếu thiếu sự chế tạo của con người, nó liên quan đến các quá trình sống chủ yếu như sinh sản, phát triển, tiến hóa và các phản ứng thích nghi.

Thông tin được hiểu là khả năng của sinh vật cảm nhận trạng thái bên trong của hệ thống và những tác động lên nó từ môi trường ngoài, bảo tồn, xử lý và truyền đạt. Cấu trúc của thông tin xác định trạng thái nội tại của hệ thống. Trong các tế bào sống thông tin có hai dạng chủ yếu: thông tin di truyền và thông tin thích nghi.

#### *- Thông tin di truyền:*

Nhờ có thông tin, tế bào có khả năng tự sinh sản tạo ra thế hệ con giống hệt cha mẹ. Sự sinh sản gắn liền với tính di truyền được biểu hiện rõ qua nhiều thế hệ. Thế hệ trước truyền cho thế hệ sau không phải các tính trạng mà truyền chương trình phát triển của mỗi loài sinh vật được gọi là thông tin di truyền. Thông tin di truyền được mã hóa dưới dạng trình tự thẳng của 4 loại nucleotid rồi hiện thực hóa ra dạng cấu trúc các phân tử protein và các cấu trúc tế bào.

Thông tin di truyền được hiện thực hóa ở thế hệ sau trong quá trình phát triển cá thể. Mỗi sinh vật trong quá trình lớn lên đều lặp lại chính xác các giai đoạn phát triển như của cha mẹ. Bộ máy di truyền chi phối mọi biểu hiện sống: tái tạo các cấu trúc tinh vi, điều hòa việc thực hiện hàng loạt chuỗi phản ứng hoá học phức tạp giúp cơ thể phản ứng và thích nghi với môi trường.

Thông tin di truyền được truyền đạt cho nhiều thế hệ nối tiếp với sự ổn định cao nhờ các cơ chế sao chép chính xác và phân chia đều cho các tế bào con. Cá thể sinh vật đến lúc nào đó sẽ chết, nhưng thông tin không chết, lại được truyền cho thế hệ sau và có thể biến đổi tiến hóa.

Nhờ sự nối tiếp di truyền mà sự sống từ khi xuất hiện cho đến nay là một dòng liên tục và tất cả các sinh vật trên quả đất đều có quan hệ họ hàng với nhau, bắt nguồn từ tổ tiên chung ban đầu.

#### *- Thông tin thích nghi*

Thông tin thích nghi lúc đầu xuất hiện ở đời sống cá thể, tạo ưu thế trong đấu tranh sinh tồn nên được chọn lọc tự nhiên giữ lại và ghi thêm vào thông tin di truyền của sinh vật, nó cũng chịu sự chi phối của bộ gen và được lưu truyền. Ví dụ : Ánh sáng ở đom đóm, các chất dẫn dụ của côn trùng, âm thanh của chim kêu... thực vật cũng có thông tin thích nghi nhưng chậm hơn: rễ phát triển mạnh phía có nhiều phân, cây nghiêng ra ánh sáng...

Bộ gen của những sinh vật tiến hóa cao hơn vẫn mang nhiều thông tin di truyền của tổ tiên. Điều này thể hiện rõ ở sự lặp lại các giai đoạn của tổ tiên trong sự phâý triển phôi của những sinh vật bậc cao. Tiến hóa thích nghi đã tạo nên sự đa dạng các sinh vật như ngày nay từ một tổ tiên ban đầu. Có lẽ các cơ chế thu nhận thông tin để phản ứng lại với môi trường sống chung quanh là quan trọng nhất trong tiến hóa.

Tóm lại, sự sống là một dạng hoạt động vật chất phức tạp trên cơ sở tương tác đồng thời của 3 yếu tố vật chất, năng lượng và thông tin.

### **III. Các biểu hiện của sự sống**

Trên cơ sở hoạt động tích hợp của vật chất, năng lượng và thông tin, sự sống có nhiều biểu hiện đặc thù khác hẳn giới vô sinh.

#### **1. Trao đổi chất**

Để tồn tại các tế bào phải thực hiện liên tục hàng loạt phản ứng hóa học để phân hủy chất dinh dưỡng cung cấp năng lượng và vật liệu cho các quá trình sinh tổng hợp và các quá trình sống khác như tăng trưởng, vận động, sinh sản... Toàn bộ các hoạt động hoá học của cơ thể sinh vật được gọi là trao đổi chất (*metabolism*). Khi sự trao đổi chất dừng thì cơ thể sinh vật sẽ chết.

#### **2. Sự nội cân bằng**

Quá trình trao đổi chất tuy phức tạp, nhưng được điều hòa hợp lý để duy trì các hoạt động bên trong tế bào ở mức cân bằng và ổn định ở một trạng thái nhất định. Ví dụ, nhiệt độ cơ thể người bình thường luôn được duy trì ở  $37^{\circ}\text{C}$  dù thời tiết có thay đổi. Xu hướng các cơ thể sinh vật tự duy trì môi trường bên trong ổn định gọi là sự nội cân bằng (*homeostasis*) và được thực hiện do các cơ chế nội cân bằng. Sinh vật ở mức phát triển càng cao, các cơ chế điều hoà càng phức tạp.

#### **3. Sự tăng trưởng (growth)**

Sự tăng trưởng (*growth*) là sự tăng khối lượng chất sống của mỗi cơ thể sinh vật. Nó bao gồm sự tăng kích thước của từng tế bào và tăng số lượng tế bào tạo nên cơ thể. Sự tăng trưởng của tế bào khác nhiều về cản bản so với sự lớn lên của tinh thể trong dung dịch muối. Khi tăng trưởng diễn ra, từng phần của tế bào hay cơ thể vẫn hoạt động bình thường.

Một số sinh vật như phần lớn thực vật có thời gian tăng trưởng kéo dài rất lâu như các cây cổ thụ nghìn năm. Hầu hết động vật có giới hạn tăng trưởng nhất định, kích thước đạt tối đa lúc sinh vật trưởng thành.

#### **4. Sự vận động**

Sự vận động dễ thấy ở các động vật như các động tác leo, trèo, đi lại... Sự vận động ở thực vật chậm và khó nhận thấy như dòng chất trong tế bào lá. Các vi sinh vật vận động nhờ các lông nhỏ hay giả tucus như ở amip.

#### **5. Sự đáp lại**

Là sự đáp lại các kích thích khác nhau từ môi trường bên ngoài. Các động vật có những phản ứng nhất định như thay đổi màu sắc, nhiệt độ, tập tính sống... Con mắt người là một cơ quan rất tinh vi thu nhận nhanh nhẹn, chính xác các kích thích ánh sáng truyền cho hệ thần kinh để có phản ứng đáp lại.

Các thực vật cũng có nhiều phản ứng tuy chậm và khó nhận thấy hơn như cây xanh mọc hướng về ánh sáng, cây mắc cỡ rũ lá khi bị chạm, cây bắt ruồi đập nắp lại khi con vật đã chui vào...

#### **6. Sự sinh sản**

Biểu hiện này của sự sống dễ nhận thấy ở tất cả các loài sinh vật. "Sinh vật sinh ra sinh vật" và "tế bào sinh ra tế bào". Các sinh vật nhỏ bé như các vi khuẩn lại có tốc độ sinh sản nhanh.

Có hai kiểu sinh sản : vô tính và hữu tính. Sự sinh sản hữu tính ra đời muộn hơn, nhưng nó tạo nên sự đa dạng lớn làm tăng nhanh tốc độ tiến hóa của sinh giới.

## 7. Sự thích nghi

Là khả năng cơ thể thích ứng với môi trường sống- nhằm giúp các sinh vật tồn tại trong thế giới vật chất luôn biến động- nó làm tăng khả năng sống còn của các sinh vật trong môi trường đặc biệt. Các cơ thể thích nghi là kết quả của quá trình tiến hóa lâu dài.

## IV. Các bộ môn sinh học

Sinh học nghiên cứu vô số các dạng sinh vật trên nhiều khía cạnh khác nhau như cấu trúc, chức năng, sự phát triển cá thể, sự tiến hoá và mối quan hệ với môi trường... và ở các mức độ tổ chức khác nhau như mức phân tử, tế bào, cơ thể, loài và trên loài... Nó là một khoa học rất rộng lớn nên khó có nhà khoa học nào biết được đầy đủ mọi khía cạnh của nó, phần lớn các nhà sinh học là chuyên gia của một lĩnh vực nào đó được gọi là bộ môn của sinh học. Mỗi bộ môn chuyên sâu ở những lĩnh vực nhất định và chúng không ít chỗ trùng lặp.

Sau đây là một số bộ môn chủ yếu

- Thực vật học (Botany): nghiên cứu thế giới thực vật.
- Động vật học (Zoology): nghiên cứu thế giới động vật.
- Hệ thống học (Systematics): sắp xếp hệ thống các dạng sinh vật trong mối quan hệ họ hàng.
- Sinh lý học (Physiology): nghiên cứu các hoạt động chức năng của cơ thể.
- Sinh học phát triển (Developmental biology): nghiên cứu sự phát triển cá thể từ phôi đến trưởng thành.
- Tế bào học (Cytology): nghiên cứu cấu tạo, thành phần và chức năng của tế bào.
- Mô học (Histology): nghiên cứu các mô
- Giải phẫu học (Anatomy): nghiên cứu cấu trúc bên trong cơ thể.
- Di truyền học (Genetics): nghiên cứu tính di truyền và biến dị
- Sinh hóa học (Biochemistry): nghiên cứu các quá trình sinh hóa
- Lý sinh học (Biophysics): nghiên cứu các quá trình vật lý trong cơ thể sống
- Sinh thái học (Ecology): nghiên cứu quan hệ giữa sinh vật và môi trường
- Vi sinh học (Microbiology): nghiên cứu thế giới vi sinh vật

Mỗi môn học lại có thể chia nhỏ ra. Ví dụ động vật học có thể nghiên cứu động vật có xương và động vật không xương. Động vật có xương có thể chia ra như ngư học (nghiên cứu về cá) hay điêu học (nghiên cứu về chim)...

Do sự phát triển mạnh của sinh học nhiều lĩnh vực mới được hình thành như sinh học phân tử (molecular biology), enzyme học (enzymeology)...

Vậy “*sinh học là một tổ hợp các môn khoa học nghiên cứu từ những khía cạnh khác nhau ở những mức độ khác nhau toàn bộ tính đa dạng của sự sống*”.

## V. Các ứng dụng thực tiễn

Các kiến thức sinh học có nhiều ứng dụng trực tiếp và gian tiếp cho con người. Thế giới sinh vật cung cấp phần lớn những nhu cầu căn bản- tạo môi trường sống cho con người cho nên sinh học có nhiều ứng dụng thực tiễn:

### **1. Trực tiếp đối với con người**

- Y học là lĩnh vực ứng dụng nhiều nhất các kiến thức sinh học trực tiếp cho con người. Các kiến thức sinh học giúp con người biết giữ gìn vệ sinh phòng ngừa bệnh tật. Nhiều phát minh lớn trong sinh học tạo nên những cuộc cách mạng trong y học như: tìm ra vaccine, tìm ra cơ chế gây viêm nhiễm của các vi sinh vật giúp ngăn ngừa nhiều bệnh dịch hiểm nghèo. Phần lớn các thuốc chữa trị có nguồn gốc sinh vật như các dược thảo, các chất chiết xuất tách từ các cơ thể sinh vật, các thuốc kháng sinh...

- Kiến thức sinh học cũng rất cần cho giáo dục. Việc hiểu biết tâm sinh lý của từng lứa tuổi, các nghiên cứu về cơ chế của trí nhớ và tìm ra các gen, các chất làm tăng trí nhớ hứa hẹn sự tiến bộ vượt bậc của xã hội loài người.

- Cơ sở sinh học của các hoạt động xã hội là vấn đề quan trọng. Luật hôn nhân gia đình quy định cấm kết hôn giữa những người có họ hàng trực hệ 3 đời, dựa trên cơ sở giao phối cận huyết dễ sinh các bệnh di truyền. Nhiều ngành văn nghệ, thể thao... cần năng khiếu mới đạt kết quả cao...

### **2. Các ngành sản xuất có đối tượng là sinh vật**

Các kiến thức sinh học là cơ sở khoa học mà từ đó xây dựng nên các biện pháp hữu hiệu làm cho sinh vật tạo ra nhiều sản phẩm hơn. Xã hội loài người đã phát triển các ngành sản xuất như nông, lâm, ngư nghiệp và công nghiệp vi sinh để thoả mãn nhu cầu ngày càng cao và theo kịp đà tăng dân số.

### **3. Một vài ứng dụng trong công nghệ sinh học**

Kỹ thuật di truyền ra đời tạo sự bùng nổ của công nghệ sinh học mới mở ra triển vọng vô cùng to lớn để hiểu biết và cải tạo thế giới sinh vật:

- Thu nhận các chất quý bằng nuôi cấy tế bào
- Giải mã bộ gen người
- Thụ tinh trong ống nghiệm
- Điều trị bằng liệu pháp gen ...

## Chương I.

# CƠ SỞ HÓA HỌC CỦA SỰ SỐNG

## I. Các nguyên tố và liên kết hóa học

### 1. Các nguyên tố trong cơ thể sống

Tế bào cũng được cấu tạo từ các nguyên tố vốn có trong tự nhiên. Tuy nhiên trong 92 nguyên tố có trong tự nhiên thì chỉ có 22 nguyên tố có trong các sinh vật. Các nguyên tố được chia thành 3 nhóm dựa theo vai trò tham gia vào chất sống, tạo các chất hữu cơ, các ion hay chỉ có dấu vết. Trong đó

- Các nguyên tố tham gia cấu tạo chất hữu cơ như :N, O, C, H, P, S.
- Các ion : K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, Mg<sup>++</sup>, Ca<sup>++</sup>, Cl<sup>-</sup>
- Các nguyên tố chỉ có dấu vết: Fe, Mn, Co, Cu, Zn, B, V, Al, Mo, I, Si

Trong cơ thể sinh vật C, H, O, N chiếm tới hơn 96% thành phần của tế bào. Các nguyên tố khác có vết ít được gọi là vi lượng hay vi tố.

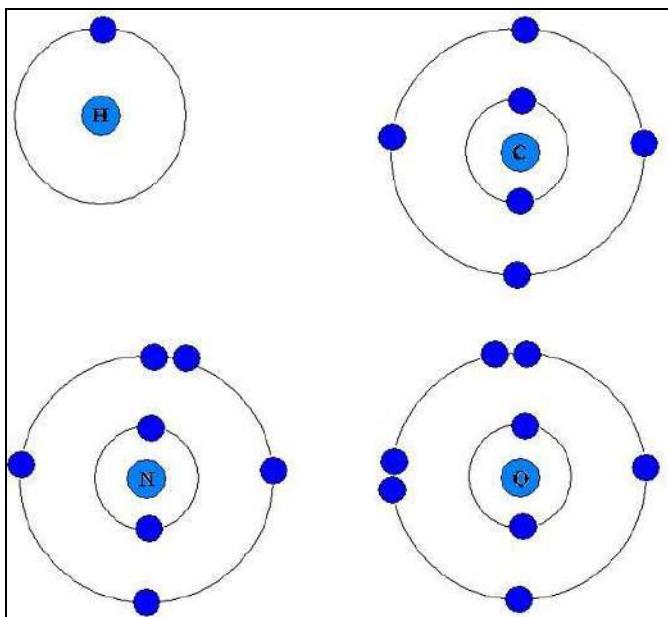
Vai trò chủ yếu của các nguyên tố trong cơ thể người:

- Oxygen (O) chiếm khoảng 65%, tham gia cấu tạo hầu hết các chất hữu cơ, phân tử nước và tham gia vào quá trình hô hấp.
- Carbon (C) chiếm khoảng 18%, có thể tạo liên kết với 4 nguyên tử khác, tạo khung chất hữu cơ.
- Hydrogen (H) chiếm khoảng 10%, là thành phần của nước và hầu hết các chất hữu cơ.
- Nitrogen (N) có khoảng 3%, tham gia cấu tạo các protein, acid nucleic.
- Calcium (Ca) có khoảng 1,5% là thành phần của xương và răng, có vai trò quan trọng trong co cơ, dẫn truyền xung thần kinh và đông máu.
- Phosphor (P) có khoảng 1%, giữ vai trò quan trọng trong chuyển hóa năng lượng, thành phần của acid nucleic...
- Kalium (K) (Potassium), có khoảng 0,4% là cation (ion<sup>+</sup>) chủ yếu trong tế bào, giữ vai trò quan trọng cho hoạt động thần kinh và co cơ.
- Sulfua (S) có khoảng 0,3%, có mặt trong thành phần của phần lớn protein.
- Natrium (Na) (Sodium), có khoảng 0,2% là cation chủ yếu trong dịch của mô, giữ vai trò quan trọng trong cân bằng chất dịch, trong dẫn truyền xung thần kinh.
- Magnesium (Mg) khoảng 0,1% là thành phần của nhiều hệ enzyme quan trọng, cần thiết cho máu và các mô.
- Chlor (Cl) khoảng 0,1%, là anion (ion<sup>-</sup>) chủ yếu của dịch cơ thể, có vai trò trong cân bằng nội dịch
- Sắt (Fe) (Ferrum) chỉ có dấu vết, là thành phần của hemoglobin, myoglobin và một số enzyme.
- Iod (I) - dấu vết là thành phần của hormone tuyến giáp

## 2. Các liên kết hóa học

Các tính chất hóa học của một nguyên tố trước tiên được xác định bởi số lượng và sự sắp xếp của các điện tử lớp năng lượng ngoài cùng.

Ví dụ : Hydrogen có 1 điện tử lớp ngoài cùng, carbon có 4, nitrogen có 5 và oxygen có 6.



**Hình 1.1. Mô hình cấu trúc nguyên tử của các nguyên tố H, C, N, O**

Các nguyên tử kết hợp với nhau một cách chính xác bằng những liên kết hóa học để tạo nên hợp chất.

\* Liên kết hóa học là lực hút gắn 2 nguyên tử với nhau. Mỗi liên kết chứa một thể năng hóa học nhất định. Phụ thuộc vào số điện tử lớp ngoài cùng, các nguyên tử của một nguyên tố hình thành một số lượng đặc hiệu các liên kết với những nguyên tử của nguyên tố khác.

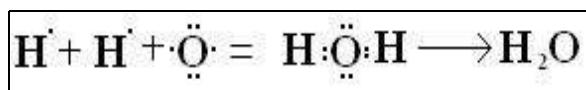
- Có 2 loại liên kết hóa học chủ yếu là liên kết cộng hóa trị và liên kết ion.

Trong các hoạt động sống thì liên kết quan trọng là liên kết hydro và các tương tác yếu (như lực hút van der waals và tương tác ky nước).

### 2.1. Liên kết cộng hóa trị :

Liên kết cộng hóa trị được tạo ra do góp chung điện tử giữa các nguyên tử.

Ví dụ : Sự gắn 2 nguyên tử Hydrogen tạo thành phân tử khí Hydrogen. Trong phân tử nước có 2 nguyên tử H nối liên kết cộng hóa trị với 1 nguyên tử O :



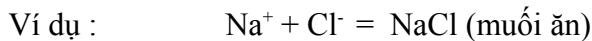
Liên kết cộng hóa trị đơn khi giữa hai nguyên tử có chung một cặp điện tử, liên kết đôi khi có chung hai cặp điện tử và liên kết ba khi có chung ba cặp điện tử.

Ví dụ : Hai nguyên tử Oxygen liên kết đôi với nhau bằng hai cặp điện tử thành phân tử Oxygen.

### 2.2. Liên kết ion :

Khi nguyên tử nhận thêm măt điện tử nó trở nên tích điện được gọi là ion. Những nguyên tử có 1, 2, 3 điện tử ở lớp ngoài cùng có xu hướng măt điện tử trở thành các ion mang điện dương (cation). Các nguyên tử có 5 hay 6, 7 điện tử ở lớp ngoài cùng có xu hướng nhận điện tử trở thành ion mang điện âm (anion).

Do điện tích khác dấu, các cation và các anion kết hợp với nhau nhờ liên kết ion. Liên kết ion khác với liên kết cộng hóa trị là không góp chung điện tử.



### 2.3. Liên kết Hydro và các tương tác yếu khác :

#### - Liên kết Hydro :

Liên kết hydro có xu hướng hình thành giữa nguyên tử có điện âm với nguyên tử Hydrogen gắn với Oxy hay Nitơ. Các liên kết Hydro có thể được tạo giữa các phần của một phân tử hay giữa các phân tử. Các liên kết Hydro yếu hơn liên kết cộng hóa trị 20 lần nhưng giữ vai trò rất quan trọng trong các hoạt động sống.

- Lực hút van der waals xảy ra khi các phân tử gần kề nhau do tương tác giữa các đám mây điện tử.

- Tương tác ky nước xảy ra giữa các nhóm của những phân tử không phân cực. Chúng có xu hướng xếp kề nhau và không tan trong nước như trường hợp các giọt dầu nhỏ tự kết nhau.

- Các liên kết Hydro, ion, lực Vanderwals yếu hơn liên kết cộng hóa trị nhiều nhưng chúng xác định tổ chức của các phân tử khác nhau trong tế bào, nhờ chúng các nguyên tử dù đã có liên kết cộng hóa trị trong cùng phân tử vẫn có thể tương tác lẫn nhau.

- Các tương tác yếu giữ vai trò quan trọng không những vì chúng xác định vị trí tương đối giữa các phân tử mà còn vì sự định hình những phân tử mềm dẻo như protein và acid nucleic.

## II. Các chất vô cơ

Trong thành phần chất sống, các chất vô cơ chiếm tỉ lệ nhiều hơn các chất hữu cơ. Chúng gồm có nước các acid, base, muối và các chất khí hòa tan. Trong số này nước chiếm tỷ lệ cao nhất và quan trọng nhất cho sự sống.

### 1. Nước ( $\text{H}_2\text{O}$ )

Trong bất kỳ cơ thể sinh vật nào nước cũng chiếm phần lớn, cá biệt như con sứa nước chiếm 98%, ở động vật có vú nước chiếm 2/3 trọng lượng cơ thể. Nước là chất vô cơ đơn giản, có số lượng lớn trên hành tinh, nó có những tính chất lý hóa đặc biệt nên chiếm phần lớn chất sống và có lẽ sự sống bắt nguồn từ môi trường nước. Cơ thể sinh vật được sinh ra, phát triển, chết đều ở trong môi trường nước dù là ở dạng này hay dạng khác.

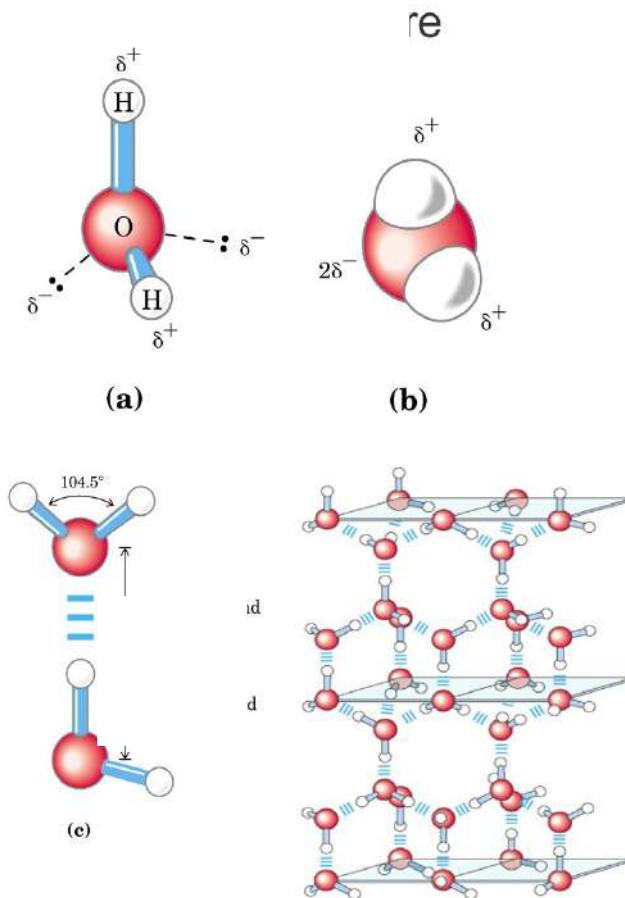
Về mặt hoá học phân tử nước có một nguyên tử Oxygen và hai hydrogen. Điện tích chung của phân tử nước trung hòa, nhưng các điện tử phân bố không đối xứng nên làm phân tử nước phân cực. Nhân của nguyên tử Oxygen kéo một phần các điện tử của Hydrogen làm cho vùng nhân trở nên hơi có điện tích âm ở hai góc, còn nhân của các nguyên tử Hydrogen trở nên hơi điện dương. Do sự phân cực, hai phân tử nước ở kề nhau có thể tạo thành liên kết

hydro. Các phân tử nước tập hợp lại thành mạng lưới nhờ các liên kết hydro. Bản chất định vào nhau của các phân tử nước xác định phần lớn các tính chất đặc biệt của nó, như sức căng bề mặt, nhiệt năng cao, hấp thu nhiều nhiệt lượng, ít thay đổi nhiệt...

Do bản chất phân cực, các phân tử nước tập hợp xung quanh các ion và các phân tử khác phân cực. Các chất tham gia với các liên kết hydro của nước gọi là ura nước và dễ hòa tan trong nước. Các phân tử không phân cực làm đứt mạng lưới liên kết hydro của nước. Chúng là các phân tử ky nước. Các phân tử ky nước có thể đẩy các phân tử nước để đứng kề nhau.

Lượng nước trong cơ thể nhiều hay ít, tăng hay giảm tùy thuộc vào giai đoạn phát triển và trao đổi chất của sinh vật. Lúc còn non, nước chiếm tỷ lệ cao hơn lúc già. Nước cũng thay đổi trong các cơ quan khác nhau.

Ví dụ : Ở chất xám nước chiếm 85% , chất trắng 75%, ở xương 20% và men răng chỉ có 10%.



**Hình 1.2. Cấu trúc không gian của nước (a,b), liên kết hydro(c), các phân tử nước tạo mạng**

- Nước có vai trò hết sức quan trọng đối với cơ thể sống :

+ 95% nước ở dạng tự do có vai trò quan trọng trong quá trình chuyển hóa và trao đổi chất trong tế bào, giữa tế bào và môi trường. Các chất hóa học tan trong nước nhờ nước mà phân phối đều, chúng có cơ hội gặp nhau để rồi phản ứng với nhau.

+ 5% nước ở dạng liên kết bằng các liên kết khác nhau hay kết hợp với các thành phần khác như protein ...

Khi nước trong tế bào giảm thấp xuống thì các hoạt động trong tế bào cũng bị giảm.

Ví dụ : amip mất nước co lại trong nang. Do vậy người ta dùng phương pháp chong ẩm để ức chế không cho vi khuẩn hoạt động và bảo quản sinh vật.

Nước có vai trò trong điều hòa nhiệt độ. Nước có nhiệt dung cao, hấp thu nhiều năng lượng nóng lên chậm, khi tỏa nhiệt cũng chậm làm nhiệt độ thay đổi không đột ngột.

Nước làm cho môi trường ôn hòa - động vật và thực vật phát triển tạo môi trường ngoài và trong cho cơ thể.

Sức căng bờ mặt của nước lớn do vậy nước mao dẫn từ đất lên cây. Hiện tượng này cũng giúp máu lưu thông trong cơ thể động vật.

Do tầm quan trọng như vậy nên nước là một nhân tố giới hạn trong sinh môi. Những nơi ít nước như sa mạc thì sự sống nghèo nàn, vùng rừng mưa nhiệt đới, vùng bãi triều của sông, biển là những nơi nhiều nước thì sự sống phong phú hơn.

## 2. Các chất vô cơ khác

Trong cơ thể ngoài nước ra còn có các chất vô cơ khác như acid, base, muối vô cơ và các nguyên tố kim loại. Ở động vật có xương, bộ xương chứa nhiều chất vô cơ nhất (khoảng 1/10 trọng lượng cơ thể, chủ yếu là Ca). Các chất vô cơ thường gặp là NaCl, KCl, NaHCO<sub>3</sub>, CaCl<sub>2</sub>, CaCO<sub>3</sub>, MgSO<sub>4</sub>, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, ...các kim loại như I, Zn, Fe, Co, ... ở dạng vô cơ, có trong chất hữu cơ hay gắn với protein . Chúng có số lượng rất ít, được coi là dấu vết, nhưng giữ vai trò trọng yếu trong nhiều chất hữu cơ như Fe, trong Heme của Hemoglobin trong máu, cobalt trong vitamin B<sub>12</sub> ...

Đặc điểm quan trọng của chúng là tính chất điện phân cho ra các cation(+) và các anion(-) từ đó chúng kết hợp với ion H<sup>+</sup> và OH<sup>-</sup> để làm thay đổi pH môi trường. Các cation và anion có thể kết hợp với nhau tạo thành acid, base hay trung tính:



Tuy nồng độ thấp, nhưng muối có vai trò đáng kể trong tế bào và cơ thể.

Sự cân bằng các muối giúp cho hoạt động sinh lí xảy ra bình thường. Khi các muối bị giảm bất thường thì gây rối loạn.

Ví dụ : Ca trong máu giảm quá mức bình thường gây co giật. Hoạt động tim rối loạn khi nồng độ K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, Ca<sup>+</sup> mất cân bằng.

NaCl duy trì áp suất thẩm thấu, giữ nước trong mô, khi muối trong mô tăng, áp suất thẩm thấu tăng do đó mô phải giữ nước để giảm áp suất thẩm thấu.

## 3. Các khí hòa tan

Dịch cơ thể chứa các khí hòa tan:

- Khí CO<sub>2</sub> chỉ chiếm 0,03% trong không khí. Trong cơ thể sinh vật lượng CO<sub>2</sub> có thể nhiều hơn do quá trình oxy hóa chất hữu cơ sinh ra. Ở thực vật khí CO<sub>2</sub> được sử dụng để làm nguồn nguyên liệu tổng hợp các chất hữu cơ.

- Oxygen có nhiều trong không khí (20-21%) hòa tan khá nhiều trong tế bào, tham gia vào các phản ứng oxy hóa để tạo ra năng lượng cần thiết cho hoạt động của sinh vật.

- Nitrogen có nhiều trong không khí (79%) nhưng là khí trơ, chỉ có một số vi sinh vật có khả năng cố định nitơ trong không khí. Các sinh vật khác sử dụng nitrogen ở dạng hợp chất mà không sử dụng ở dạng khí.

### III. Các chất hữu cơ phân tử nhỏ

Các chất hữu cơ là những chất đặc trưng của cơ thể sinh vật. Chúng có số lượng rất lớn, rất đa dạng nhưng được tạo nên theo những nguyên tắc chung cho cả thế giới sinh vật. Có thể phân biệt hai loại: các chất hữu cơ phân tử nhỏ và các đại phân tử sinh học.

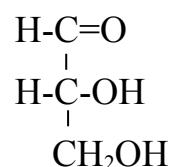
Các chất hữu cơ phân tử nhỏ gồm các chất như hydrocarbon, carbohydrate (glucide), lipid, các amino acid và các nucleotide cùng các dẫn xuất. Một số trong các chất này là những đơn vị cấu trúc (đơn phân) cho các đại phân tử sinh học. Các chất hữu cơ phân tử nhỏ được tổng hợp theo nguyên tắc từng phản ứng đơn giản do các enzyme xúc tác. Trọng lượng phân tử của chúng trong khoảng 100 - 1000 và chứa đến 30 nguyên tử C.

#### 1. Các Carbohydrate (glucide)

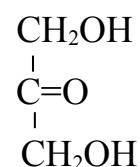
Các nguyên tố tạo thành gồm: C, H và O. Trong công thức của carbohydrate dù cho C bằng mấy thì tỷ lệ H và O luôn là 2:1 như trong phân tử nước. Các phân tử carbohydrate rất khác nhau về kích thước nhưng chẳng khó khăn gì khi phân loại chúng. Có 3 nhóm chính: đường đơn (monosaccharide), đường đôi (disaccharide) và đường phức (polysaccharide).

##### 1.1. Các đường đơn (monosaccharide)

Đó là các glucide đơn giản có công thức chung  $(CH_2O)_n$ , số n dao động từ 3 đến 7. Các đường đơn là các aldehyde hay ketone có thêm 2 nhóm hydroxyl hay nhiều hơn. Đường đơn thường phân loại theo số cacbon có trong chúng. Đơn giản nhất là đường 3 carbon, gọi là triose như glyceraldehyde, dihydroxyacetone.

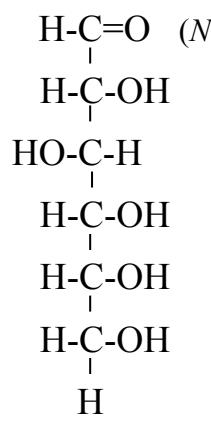


Glyceraldehyde

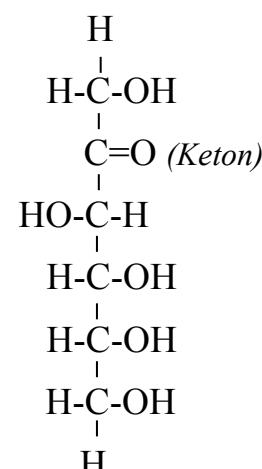


Dihydroxyacetone

- Đường 5 (pentose): như Ribose và Deoxyribose:  $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_5$ ;  $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_4$
- Đường 6 (hexose): như glucose, fructose:  $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$



Glucoza

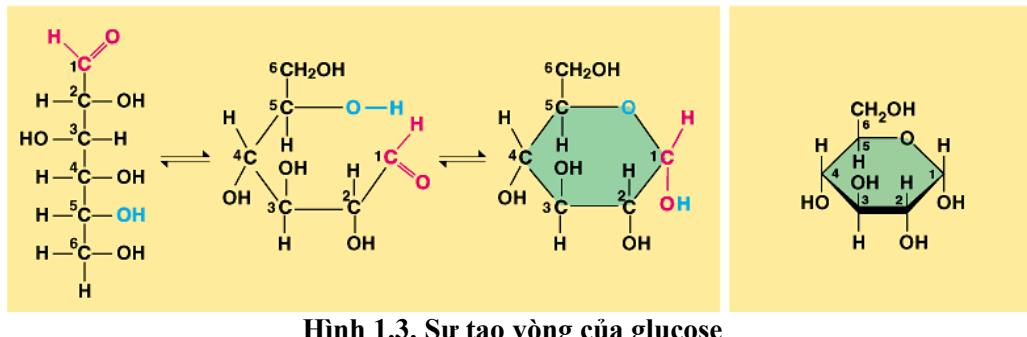


Fructoza

Trong mỗi nhóm các nguyên tử kết hợp với nhau có thể theo các cách khác nhau, thường hình thành các cấu trúc hóa học khác nhau dù là số nguyên tử C, H và O vẫn như nhau. Các dạng cấu trúc này được gọi là các đồng phân cấu trúc.

Một trong số các kiểu đồng phân có vai trò quan trọng cho hoạt động sống của tế bào đó là Glucose và Fructose.

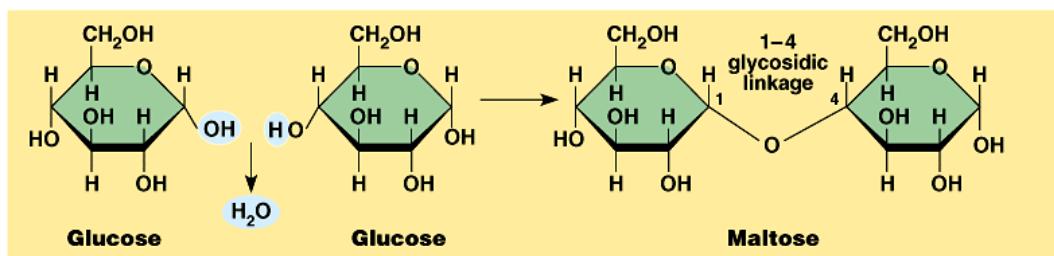
Các nhóm aldehyde hay ketone của một glucose có thể phản ứng với nhóm hydroxyl. Phản ứng này có thể xảy ra bên trong phân tử glucose có  $n > 4$  để tạo vòng 5 hay 6 nguyên tử cacbon. Các nguyên tử C trong trường hợp này đánh số thứ tự từ 1, 2, 3,... từ các đầu gần nhất với nhóm aldehyde hay ketone.



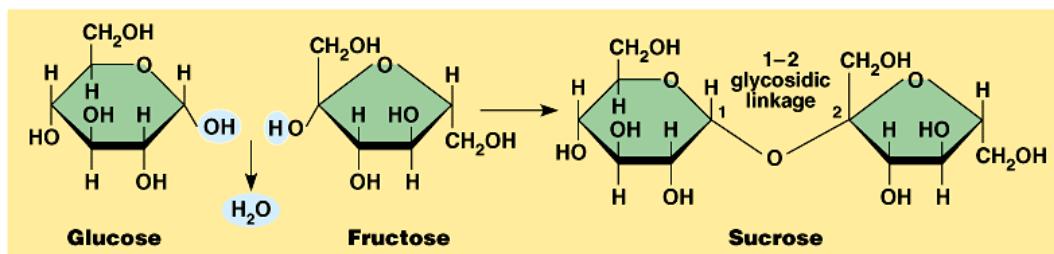
Hình 1.3. Sự tạo vòng của glucose

### 1.2. Các đường đôi (disaccharide)

Hai đường đơn có thể gắn với nhau tạo thành đường kép (disaccharide) như saccharose (đường ăn thông dụng - glucosea 1,2 fructose), maltose (glucosea 1,4 glucose), lactose ( $\beta$  1,4 glucose), thường có trong cơ thể sinh vật.



Hình 1.4. Các đường đơn tạo maltose

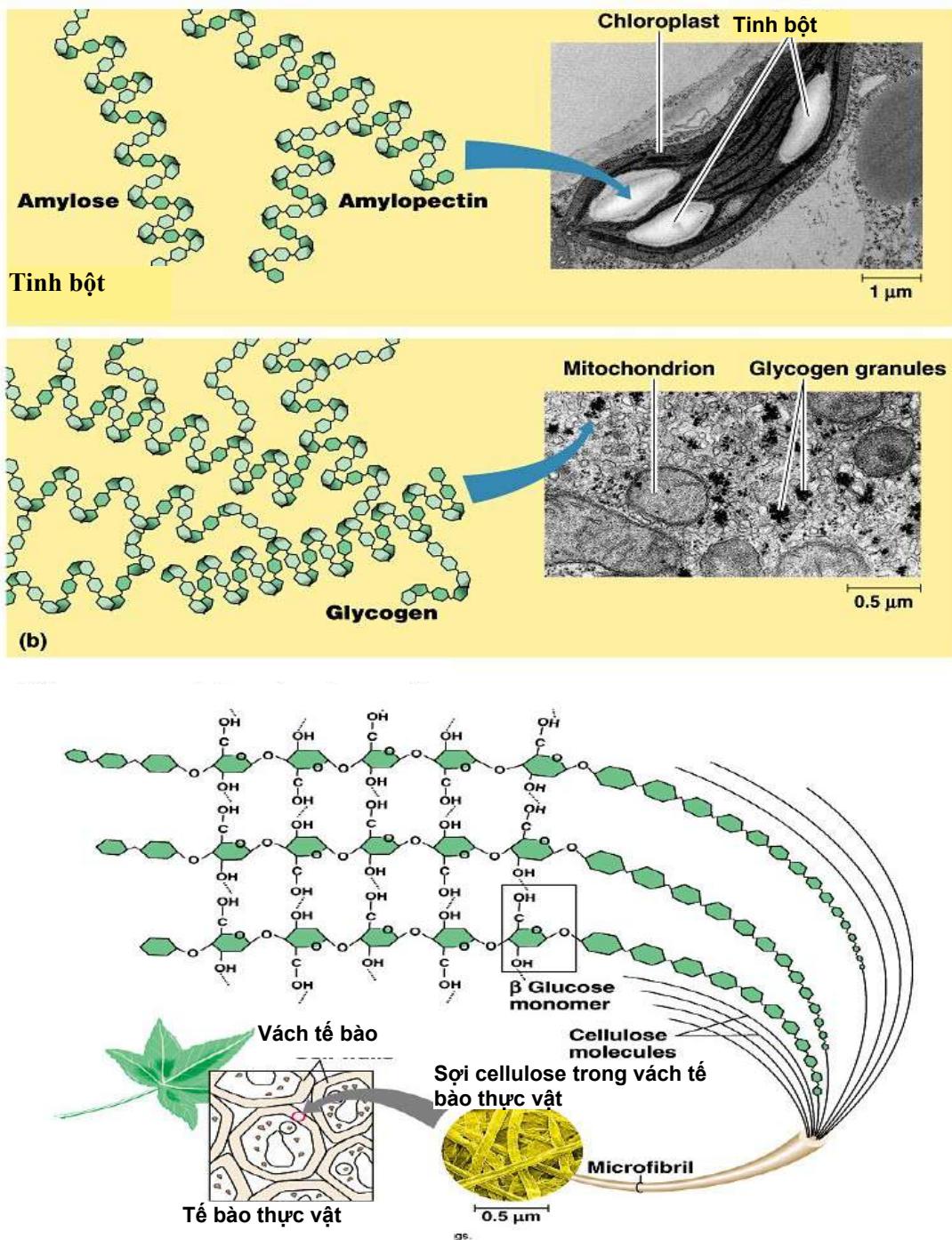


Hình 1.5. Các đường đơn tạo saccharose

Đường maltose được thấy trong ống tiêu hóa của người như sản phẩm đầu tiên của sự tiêu hóa tinh bột, và sau đó được gãy tiếp thành glucose để hấp thụ vào cơ thể và sử dụng cho quá trình hô hấp. Maltose gồm 2 phân tử glucose kết hợp với nhau bởi mối liên kết glycosid. Trong cơ thể sống mối liên kết này hình thành qua một số bước, mỗi bước do 1 enzyme xúc tác.

### 1.3. Các đường đa (polysaccharide)

Là các polymer được cấu tạo từ các đơn vị đường đơn (monomer) chủ yếu là glucose do có phân tử lớn. Các polysaccharide được coi là các đại phân tử sinh học nhưng việc tổng hợp chúng giống với các phân tử nhỏ. Ví dụ: tinh bột bao gồm nhiều trăm đơn vị glucose nối nhau. Tinh bột gồm 10-20% amylose tan trong nước, 80-90% amylopectin không tan trong nước gây tính chất keo cho hồ tinh bột. Tinh bột là chất dự trữ của tế bào thực vật, glycogen là chất dự trữ của tế bào động vật. Nó có cấu trúc phân tử rất giống amylopectin nhưng phân nhánh mau hơn qua khoảng mỗi 8-12 đơn vị glucose (amylopectin - 24-30 đơn vị). Cellulose với số đơn vị glucose là 300-15000, không xoắn cuộn được mà như 1 băng duỗi thẳng tạo vi sợi.



Hình 1.6. Các polysaccharide: tinh bột, glycogen và cellulose

#### 1.4. Vai trò của carbohydrate trong sinh vật

Là nguồn cung cấp năng lượng chủ yếu của sinh vật, thực vật tổng hợp nên các chất đường đơn, đường đôi và tinh bột. Động vật ăn thực vật rồi chuyển glucide thực vật thành của nó và dự trữ ở dạng glycogen, glycogen khi cần thì biến đổi thành glucose. Glucose là nguồn năng lượng trực tiếp trong tế bào và cơ thể luôn có một lượng glucose ổn định.

Ví dụ: Ở động vật có vú là 0,1% trong máu - thiếu hay thừa đều gây rối loạn.

Glucose khi bị thủy phân còn làm nguyên liệu để tổng hợp lipide.

- Chức năng bảo vệ : cellulose cấu tạo nên vách tế bào thực vật, là hợp chất hữu cơ hiện diện nhiều nhất trong sinh quyển - nó gồm những phân tử glucose nối với nhau thành mạch thẳng dài. Chitin cấu tạo nên vỏ các loài tiết tảo, vỏ tôm.

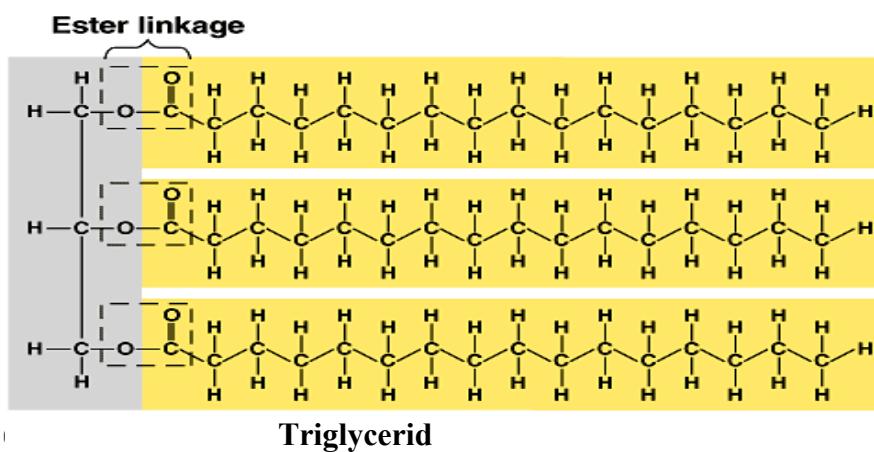
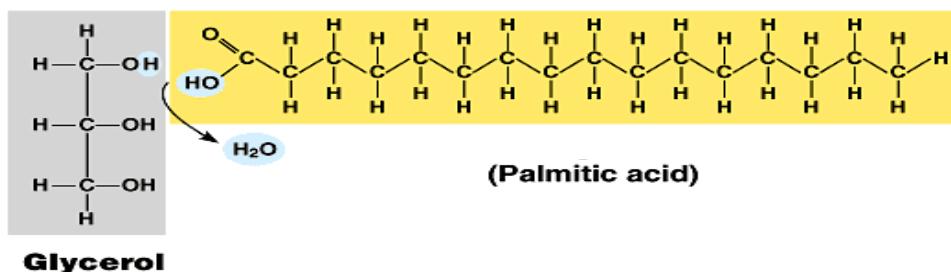
- Các glucide thường gắn với protein hay lipide thành glyco-protein, glycolipide tham gia vào cấu trúc màng tế bào.

#### 2. Các chất lipid

Lipid gồm các chất như dầu, mỡ có tính nhòn không tan trong nước, tan trong các dung môi hữu cơ như ether, chlorophorm, benzene, rượu nóng. Giống như carbohydrate. Các lipid được tạo nên từ C, H, O nhưng chúng có thể chứa các nguyên tố khác như P hay N. Chúng khác với carbohydrate ở chỗ chứa O với tỷ lệ ít hơn hẳn.

Hai nhóm lipid quan trọng đối với sinh vật là: nhóm có nhân glycerol và nhóm có nhân sterol. Các nhân này kết hợp với các acid béo và các chất khác nhau để tạo thành nhiều loại lipid khác nhau.

**2.1. Các acid béo:** là các acid hữu cơ có mạch hydrocarbon no như acid palmitic:  $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{14}-\text{COOH}$ , acid stearic:  $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{16}-\text{COOH}$ , hoặc có mạch hydrocarbon không no (có nối đôi) như acid oleic:  $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_7-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_7-\text{COOH}$ .

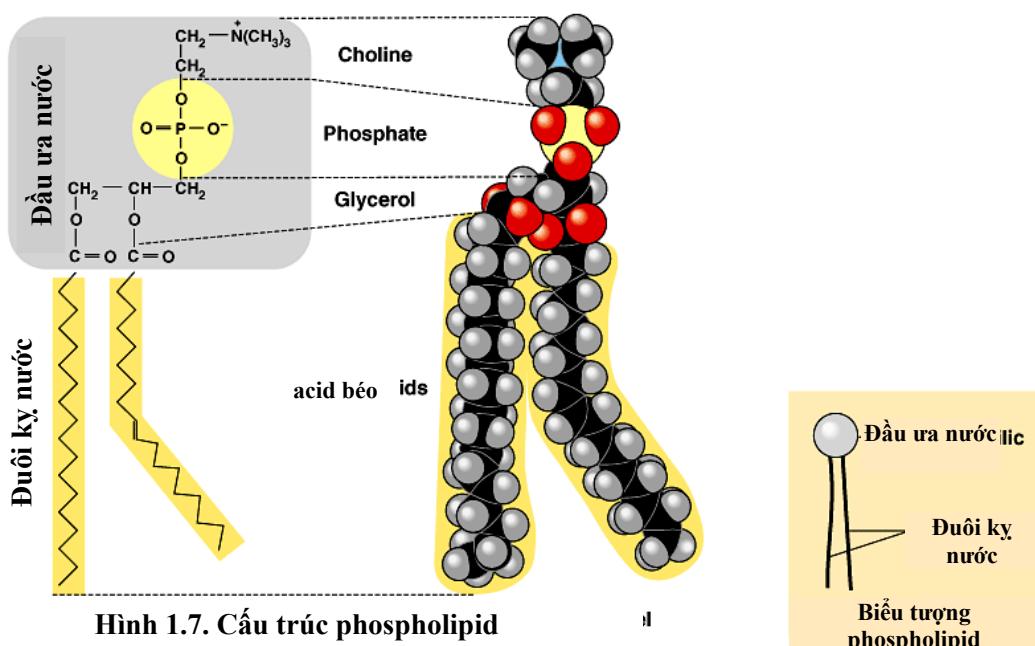


2.2. *Glycerid*: còn gọi là mỡ trung tính. Do sự kết hợp của một phân tử glycerol với 3 phân tử acid béo (triglycerid). Sáp ong là một loại glycerid.

### 2.3. *Phospholipid*:

Là những lipid được tạo nên do sự kết hợp của hai nhóm -OH của một phân tử glycerol với 2 phân tử acid béo, còn nhóm OH thứ ba gắn với 1 phân tử  $H_3PO_4$ . Tiếp theo phosphate lại gắn với các nhóm nhỏ khác phân cực (rượu). Lecitin là một phospholipid rất hay gặp ở thực vật và động vật, nhất là trong lòng đỏ trứng, tế bào thần kinh, hồng cầu.

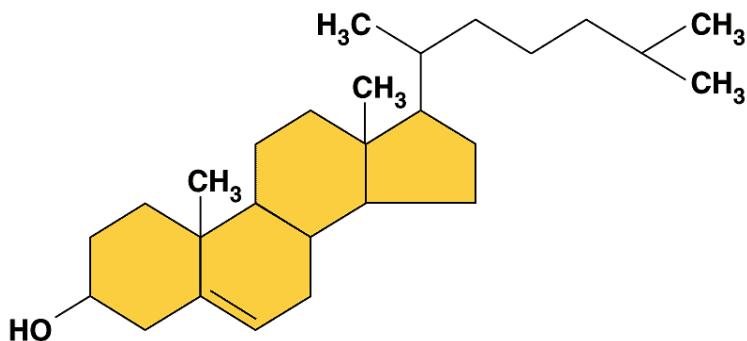
Các phân tử phospholipid có 1 đầu ưa nước và đuôi ky nước. Đầu ưa nước phân cực - chứa acid phosphoric. Đuôi ky nước không phân cực gồm các chuỗi bên của các acid béo. Các phospholipid và glycolipid tạo nên lớp màng lipid đôi là cơ sở của tất cả màng tế bào.



### 2.4. Các lipid khác:

Các steroid và polyisoprenoid được coi là các lipid theo tính không hòa tan trong nước, tan trong dung môi hữu cơ. Cả hai đều gồm các đơn vị nhỏ là isoprene.

Steroid là este do sự kết hợp của một phân tử rượu với acid béo. Quan trọng nhất là cholesterol thường gặp trong cấu trúc màng tế bào, testosterone là hormone sinh dục đặc...



**Hình 1.8. Cholesterol**

### 2.5. Vai trò của Lipid

- Các lipid giữ vai trò quan trọng trong tế bào, là nguồn dự trữ dài hạn của sinh vật như lớp mỡ dưới da, quanh phủ tạng.
- Các phospholipid và cholesterol là thành phần chủ yếu của các màng tế bào.
- Chống mất nhiệt và cách nhiệt
- Lipid còn là thành phần của một số vitamin như vitamin D và là dung môi của nhiều vitamin (A, D, E, K, ...)

## IV. Các đại phân tử sinh học

### 1. Protein

Protein chiếm một nửa các hợp chất C có trong cơ thể sống. Mặc dù có chung nhiều nét cơ bản; sự cấu tạo chúng cực kỳ linh hoạt và do đó các protein cá biệt có các chức năng chuyên hóa rất khác nhau.

- Protein có chứa các nguyên tố chính: C, H, O, N, S, P là một trong những đại phân tử lớn nhất trong tế bào, thực hiện nhiều chức năng khác nhau như: enzyme, vận chuyển, các tiếp thắt, hormone, vận động, bảo vệ, cấu trúc...

- Các đơn phân của protein là các amino acid.

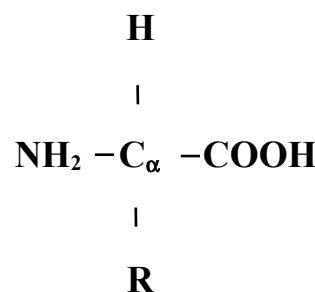
- Trong phân tử protein có hai yếu tố cơ bản để quyết định vai trò của nó trong hoạt động chức năng đó là:

+ Bản chất của các amino acid trong phân tử protein dựa trên nhóm chuỗi bên của chúng.

+ Hình dạng của phân tử protein.

#### 1.1. Các amino acid

Có 20 loại amino acid khác nhau với công thức tổng quát:



#### Công thức tổng quát của L- $\alpha$ -amino acid

Nguyên tử C trung tâm (gọi là  $\text{C}_{\alpha}$ ), nối với các nhóm H,  $-\text{NH}_2$  (nhóm amine mang tính kiềm),  $-\text{COOH}$  (nhóm carboxyl mang tính acid) và nhóm biến đổi gọi là nhóm  $-\text{R}$  (gốc bên) khác nhau cho mỗi amino acid. Các nhóm H,  $\text{NH}_2$  và  $\text{COOH}$  là phần cố định của tất cả các amino acid. Các amino acid tồn tại chủ yếu trong tự nhiên có nhóm amine đứng ở bên trái trực, được gọi là amino acid dạng L. Dạng D-amino acid chỉ tồn tại riêng biệt, ví dụ trong thành tế bào vi khuẩn.

Ví dụ :



- Các amino acid được chia thành 4 nhóm căn cứ vào các gốc R:

Hình 1.9. Các nhóm amino acid

\*Các axit amin với nhóm -R phân cực (không tích điện): asparagine, glutamine, serine, threonine, tyrosine, cysteine.

Các amino acid với nhóm -R phân cực không mất hoặc lấy thêm điện tử để hình thành ion nhưng cũng làm tăng tính tan trong nước và tạo liên kết hydro giữa các mạch.

\*Các amino acid với nhóm -R kiềm (tích điện dương): lysine, arginine, histidine.

\*Các amino acid với nhóm -R acid (tích điện âm): aspartic acid, glutamic acid.

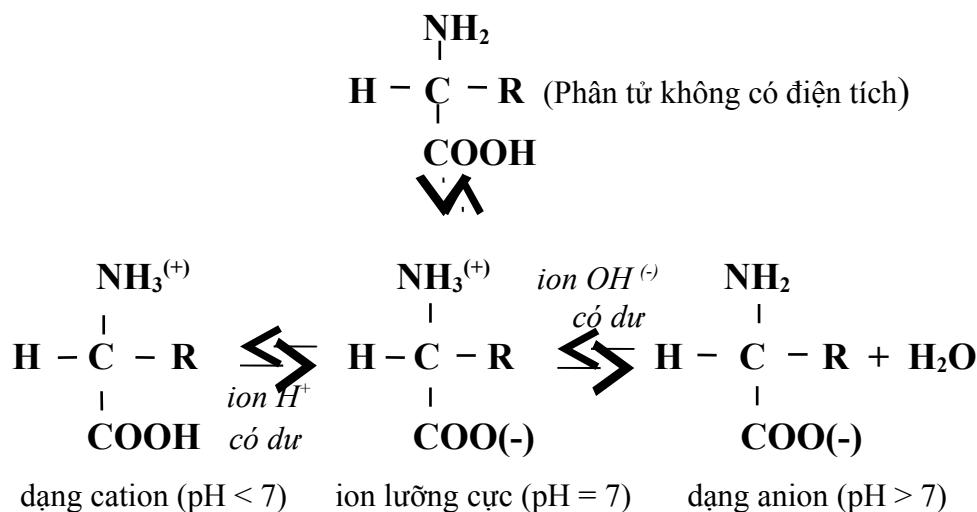
Các amino acid với nhóm -R acid hoặc kiềm hình thành các ion tích điện âm hoặc dương và tan trong nước. Kết quả là các protein chứa chúng dễ tan trong nước. Trong protein viên, các nhóm tích điện này rất quan trọng trong việc hình thành các liên kết giữa các đoạn khác nhau của protein để duy trì ổn định hình dạng của phân tử.

\*Các amino acid với nhóm -R không phân cực: glycine, alanine, valine, leucine, isoleusine, proline, phenylalanine, methionine, triptophan. Sự có mặt với tỷ lệ lớn các amino acid này làm cho các protein không tan và ít hoạt tính. Chúng thường thấy trong các protein cấu trúc như collagen.

Các amino acid có nhóm R không phân cực có xu hướng nằm vào bên trong còn các amino acid kiềm hay acid rất phân cực nên hầu như nằm phía ngoài phân tử protein.

### 1.2. Các nhóm -NH<sub>2</sub> và -COOH

Các nhóm này quan trọng vì chúng có khuynh hướng phân ly khi hòa tan trong nước, làm cho các amino acid trở thành các ion lưỡng cực vì mỗi ion đều chứa COO(-) và NH<sub>3</sub>(+) trái dấu nhau.

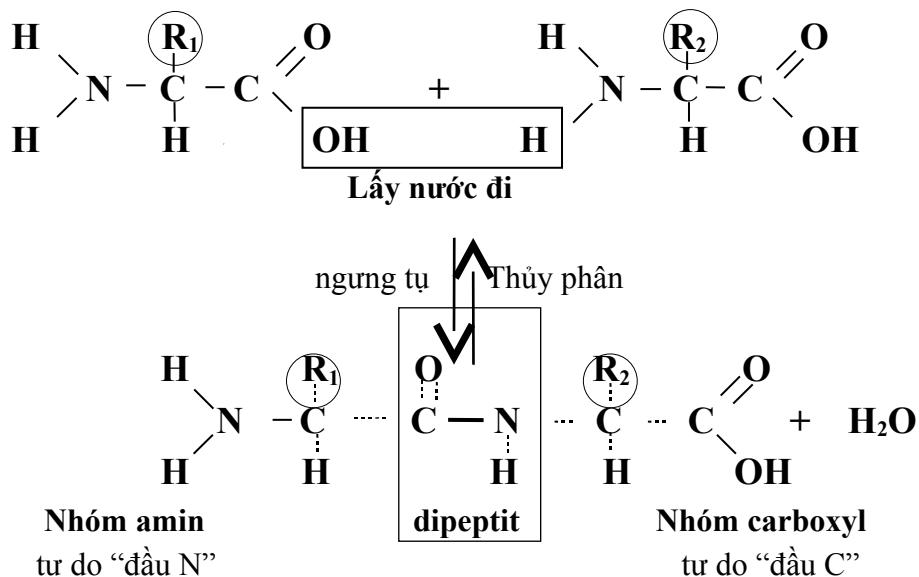


Hình 1.10. Dạng ion của các phân tử amino acid

Các dung dịch các amino acid này có vai trò như là chất đệm giữ cho độ pH luôn ở mức gần bằng 7. Điều này xảy ra được vì các nhóm điện tích hình thành một cách thuận nghịch và có thể không phân ly nữa khi các điều kiện bị biến đổi, chúng sẽ loại trừ H<sup>+</sup> và OH<sup>-</sup> khi có dư. Điều này có vai trò rất quan trọng trong hoạt động trao đổi chất của tế bào, cho hoạt động của protein nhất là hoạt động chính xác của các enzyme.

- Nhóm -NH<sub>2</sub> và -COOH có vai trò trong sự hình thành các liên kết peptid nối các amino acid với nhau để tạo thành chuỗi mạch. Trong đó nhóm COOH của amino acid này liên kết với nhóm NH<sub>2</sub> của amino acid kế tiếp bằng cách cùng nhau loại đi một phân tử nước. Hai amino acid liên kết như vậy gọi là dipeptid, 3 amino acid gọi là tripeptid, nhiều amino acid liên kết thành chuỗi gọi là polypeptid. Trên thực tế có một sự biến đổi vô hạn về thứ tự các amino acid và người ta biết có vô vàn các cấu trúc polypeptid khác nhau.

Ví dụ: Sự hình thành dipeptid



Hình 1.11. Sự hình thành dipeptit

## 2. Cấu trúc các phân tử protein

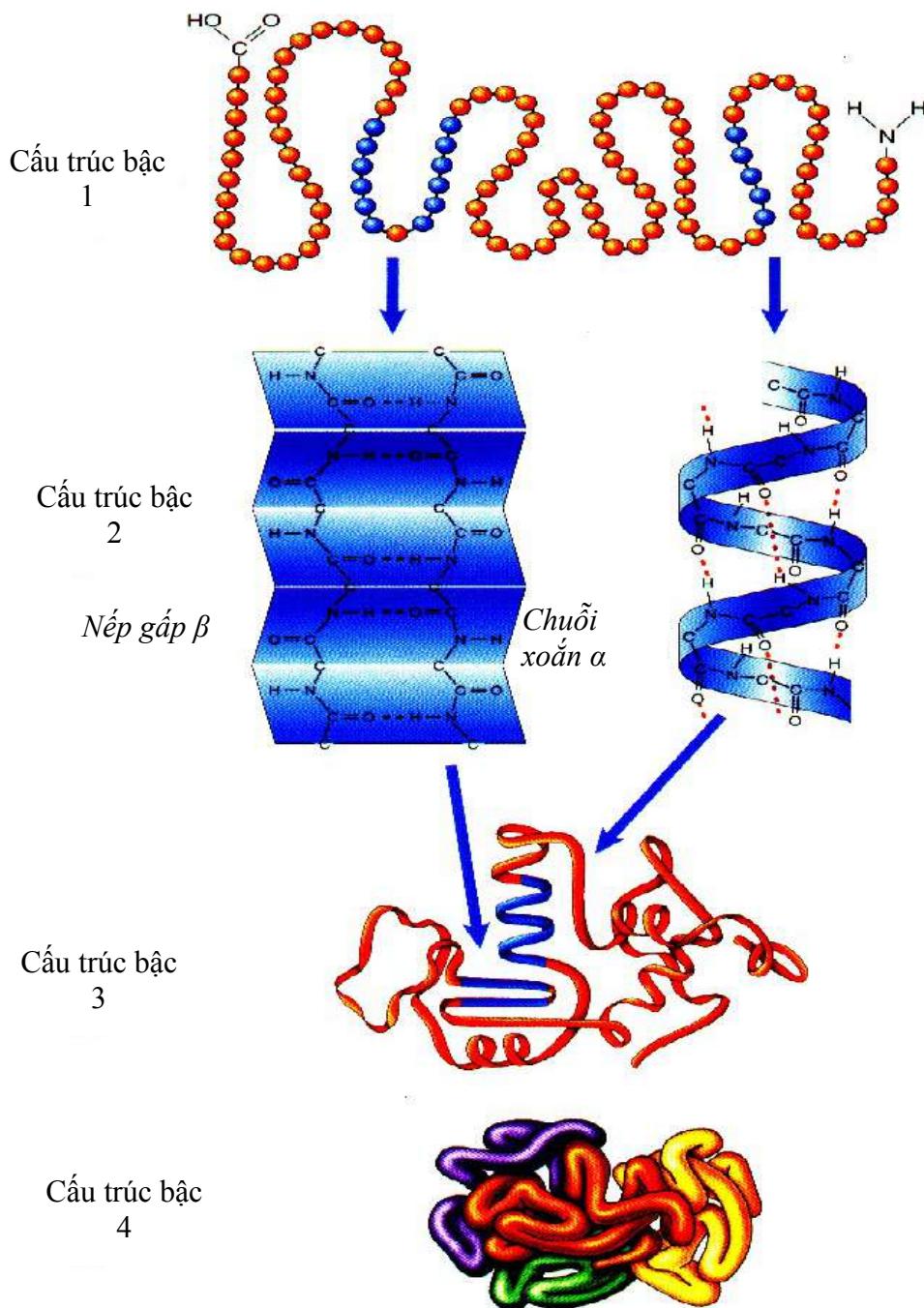
Peptide là một chuỗi nối tiếp nhiều amino acid (số lượng ít hơn 30). Với số lượng amino acid lớn hơn, chuỗi được gọi là polypeptide. Mỗi polypeptide có hai đầu tận cùng, một đầu mang nhóm amine tự do, đầu kia mang nhóm carboxyl tự do. Protein được dùng để chỉ đơn vị chức năng, nghĩa là một cấu trúc phức tạp trong không gian chứ không phải đơn thuần là một trình tự amino acid. Chuỗi polypeptide có thể uốn thành cấu trúc hình gập như trong các protein hình sợi hay cấu trúc khối cầu như trong các protein dạng cầu hay một cấu trúc gồm cả hai dạng trên. Một protein có thể được hình thành từ nhiều chuỗi polypeptide.

Người ta thường phân biệt cấu trúc của phân tử protein thành bốn bậc:

### 2.1. Cấu trúc bậc I

Cấu trúc bậc một Là trình tự sắp xếp các gốc amino acid trong chuỗi polypeptide. Cấu trúc này được giữ vững nhờ liên kết peptide (liên kết cộng hóa trị). Vì mỗi một amino acid có gốc khác nhau, các gốc này có những đặc tính hóa học khác nhau, nên một chuỗi polypeptide ở các thời điểm khác nhau có những đặc tính hóa học rất khác nhau. Tuy nhiên, về tổng quát thì tất cả các chuỗi polypeptide được xây dựng một cách có hệ thống từ các nhóm nguyên tử CO, CH và NH. Sự xây dựng có hệ thống này là cơ sở để tạo nên cấu trúc bậc hai.

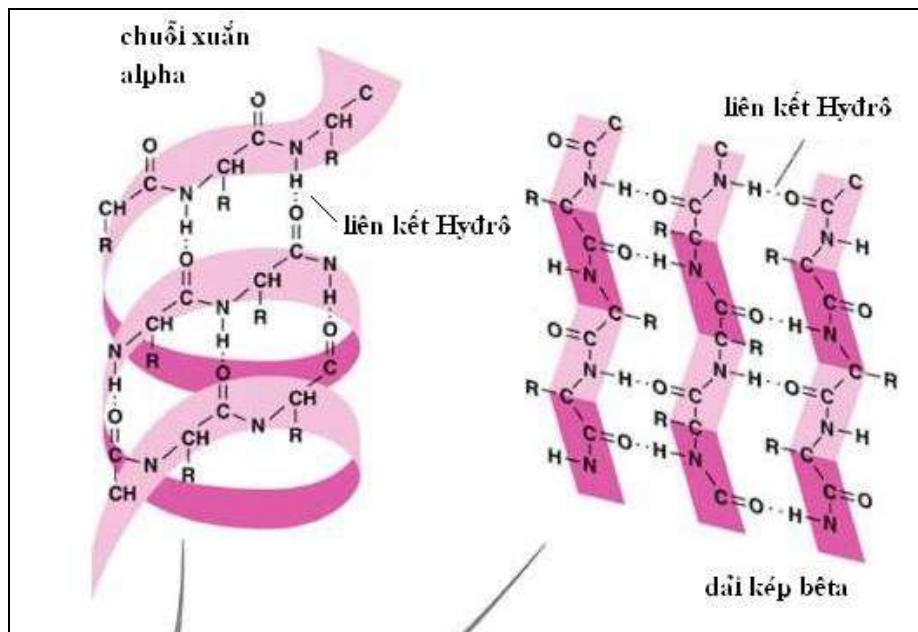
Lần đầu tiên năm 1954 F. Sanger người đầu tiên xác định được trình tự sắp xếp của các axit amin trong phân tử insulin. Phân tử insulin gồm hai mạch: mạch A chứa 21 amino acid và mạch B chứa 30 amino acid. Hai mạch nối với nhau bởi hai liên kết disulfua (-S-S-). Công trình này đã đặt cơ sở cho các nghiên cứu tiếp theo và ông được nhận giải thưởng Nobel 1958.



**Hình 1.12. Các mức độ tổ chức của phân tử protein: cấu trúc bậc 1, 2, 3, và 4**

## 2.2. Cấu trúc bậc 2

Là tương tác không gian giữa các gốc amino acid ở gần nhau trong chuỗi polypeptide. Cấu trúc được làm bền chủ yếu nhờ liên kết hydrogen được tạo thành giữa các liên kết peptide ở kè gần nhau, cách nhau những khoảng xác định. Do cấu trúc bậc 1 gấp khúc một cách ngẫu nhiên dưới các điều kiện sinh học vì các gốc R khác nhau tác động với nhau theo nhiều cách khác nhau nên cấu trúc bậc 2 xếp thành hai nhóm: xoắn  $\alpha$  ( $\alpha$ -helix) và lá phiến  $\beta$ . Loại  $\alpha$ -helix là sợi ở dạng xoắn ốc, cuộn xung quanh một trục, mỗi vòng xoắn có 3,6 gốc amino acid. Trong cấu trúc này có nhiều liên kết hydro với mức năng lượng nhỏ vì vậy nó đảm bảo tính đàn hồi sinh học.



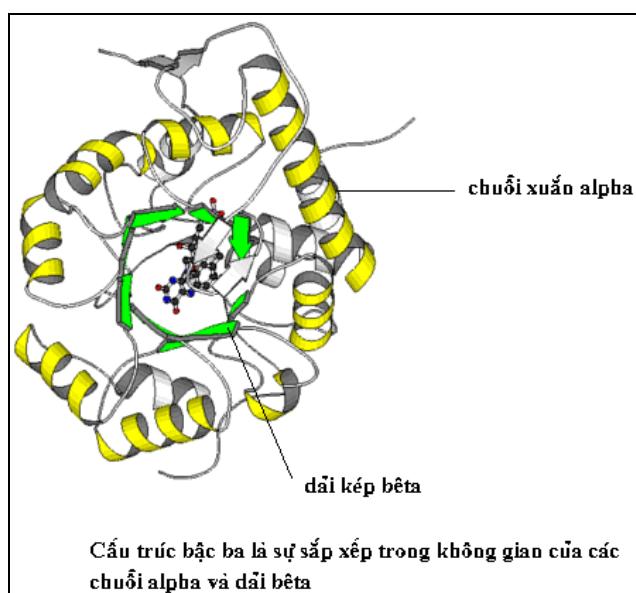
Hình 1.13. Cấu trúc bậc 2 của phân tử protein

- Phiến gấp nếp  $\beta$  :

Là chuỗi polypeptid được gấp nếp nhiều lần và được ổn định nhờ các liên kết hydro giữa các nguyên tử của các liên kết peptid trong đoạn kế nhau của chuỗi. Trong liên kết này các mạch đã được kéo căng ra - dễ gấp nếp nhưng rất dễ bị đứt khi kéo căng thêm. Cả hai loại cấu trúc này đều tạo nên bởi liên kết hydro giữa các khu vực liên kết peptid của mạch. Nhóm biến đổi R không tham gia vào sự hình thành cấu trúc bậc 2. Cả hai chuỗi có thể cùng có mặt trong phân tử protein.

Ví dụ : Chuỗi  $\alpha$  và  $\beta$  trong cấu trúc Hb trong hồng cầu.

### 2.3. Cấu trúc bậc 3



Là tương tác không gian giữa các gốc amino acid ở xa nhau trong chuỗi polypeptide, là dạng cuộn lại trong không gian của toàn chuỗi polypeptide.

Nhiều chuỗi polypeptide trong cơ thể sống tồn tại không phải ở dạng thẳng mà gấp khúc và qua đó mà tạo nên cấu trúc không gian ba chiều. Tuy nhiên, cấu trúc này hoàn toàn xác định, chủ yếu là do trình tự các amino acid và môi trường. Khi một chuỗi polypeptide tách ra khỏi ribosome sau khi tổng hợp và được thả ra trong tế bào chất như là môi trường tạo hình thì nó hình thành nên cấu trúc tự nhiên rất nhanh, đặc biệt đối với cấu trúc hình cầu, mang lại cho protein những đặc tính sinh lý quan trọng. Có thể do chuyển động nhiệt của các chuỗi polypeptide mà các nhóm của các gốc amino acid tiếp xúc với nhau, dẫn đến có thể kết hợp với nhau.

Cấu trúc bậc ba là sự sắp xếp trong không gian của các chuỗi alpha và dải beta

Cấu trúc bậc 3 đặc biệt phụ thuộc vào tính chất của các nhóm R trong mạch polypeptit. Các gốc R phân cực hay ion hóa có khuynh hướng quay ra ngoài (ra H<sub>2</sub>O), các gốc R không phân cực có xu thế vùi vào trong (ky nước).

Cấu trúc bậc 3 giữ được hằng định, bởi lực hút giữa các gốc phân cực hay ion hóa của nhóm chuỗi bên (R). Lực hút của các gốc trên với các phân tử H<sub>2</sub>O bao quanh hay giữa các liên kết hóa trị giữa các nhóm bên của chuỗi

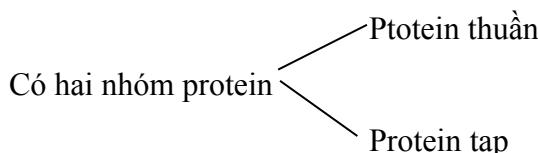
Trong nhiều protein hình cầu có chứa các gốc cysteine, sự tạo thành các liên kết disulfite giữa các gốc cysteine ở xa nhau trong chuỗi polypeptide, làm cho chuỗi bị cuộn lại đáng kể. Các liên kết khác, như liên kết Val der Waal, liên kết tĩnh điện, phân cực, ky nước và hydrogen giữa các mạch bên của các gốc amino acid đều tham gia làm bền cấu trúc bậc 3, như protein hình cầu. Cấu trúc hình cầu của protein được gọi là cấu trúc bậc ba, là cấu trúc của enzyme.

#### 2.4. Cấu trúc bậc 4

Là tương tác không gian giữa các chuỗi của các phân tử protein gồm hai hay nhiều chuỗi polypeptide hình cầu. Mỗi chuỗi polypeptide này được gọi là một “tiểu đơn vị”. Sự kết hợp giữa các phân tử này chủ yếu là do liên kết hydrogen và ky nước mà không có cầu disulfit hoặc bất kỳ liên kết hóa trị nào giữa các tiểu đơn vị. Bằng cách này hai phân tử xác định có thể kết hợp với nhau tạo thành một dimer. Hemoglobin là một điển hình của protein có cấu trúc bậc 4, được tạo nên từ hai chuỗi α với mỗi chuỗi có 141 gốc amino acid và hai chuỗi β với mỗi chuỗi là 146 gốc amino acid.

Cấu trúc của một hoặc nhiều chuỗi polypeptide có ý nghĩa quan trọng đối với độ hòa tan và chức năng của chúng. Cấu trúc protein được hiểu là sự sắp xếp của những chuỗi riêng lẽ hoặc nhiều chuỗi. Chúng phụ thuộc nhiều vào độ pH của môi trường. Protein và chuỗi polypeptide hòa tan tốt khi những nhóm ưa nước hướng ra phía ngoài, nhóm ky nước hướng vào bên trong. Khi một protein thay đổi cấu trúc thì những nhóm ky nước quay ra ngoài, protein mất khả năng hòa tan trong nước, ví dụ trường hợp kết tủa không ở dạng tinh thể của protein sữa trong môi trường chua. Lactic acid được sản sinh do vi khuẩn làm giảm pH sữa, làm thay đổi protein sữa. Nhiều nhóm ky nước được hướng ra bên ngoài, protein mất khả năng tan trong nước. Vì vậy, việc thường xuyên duy trì giá trị pH trong tế bào chất rất quan trọng, vì chỉ có như vậy chức năng hoạt động của các enzyme trong tế bào chất mới được đảm bảo.

### 3. Phân loại Protein



3.1. Protein thuần : gồm các protein được cấu trúc toàn từ các axit amin.

Ví dụ : Chymotripsine tụy bò

3.2. Protein tạp : gồm protein thuần + nhóm ngoài.

Ví dụ : lipoprotein gồm protein gắn với lipid

glycoprotein gồm protein gắn với glucid

Hb trong hồng cầu người là protein tạp (globin + Hem)

Bốn chuỗi polypeptit hợp lại thành globin + Hem là nhóm ngoài.

#### **4. Các tính chất của protein**

- Tính đặc trưng : đặc trưng bởi thành phần, số lượng, trình tự sắp xếp các axit amin trong phân tử.

- *Tính đa dạng*

- *Tính ổn định tương đối.* (Protein có khả năng biến tính và hồi tính).

\*Đa số protein bị mất hoạt tính sinh học (bị biến tính) trong các điều kiện nhiệt độ và pH không thuận lợi. Biến tính có thể xảy ra ở nhiệt độ 50-70°C. Nó thường không ảnh hưởng tới các liên kết cộng hóa trị hoặc các cầu disulfit nhưng các liên kết H yếu và điện hóa trị thì bị gãy và như thế mạch polypeptid bị tháo gỡ. Hình dạng phức tạp của protein bị mất đi và không hoạt động được bình thường nữa.

\*Trong nhiều trường hợp sự biến tính là một quá trình thuận nghịch và các tính chất của protein có thể khôi phục lại khi đưa nó quay trở về các điều kiện bình thường. Quá trình này gọi là sự hồi tính, khi các phân tử protein đã duỗi xoắn lại cuộn trở lại thành cấu hình bình thường của nó.

#### **5. Chức năng của protein**

Protein có chức năng sinh học rất đa dạng

##### *5.1. Vai trò xúc tác:*

Các enzyme là nhóm protein lớn nhất, có hàng nghìn enzyme khác nhau. Chúng xúc tác cho mỗi phản ứng sinh hóa nhất định. Mỗi một bước trong trao đổi chất đều được xúc tác bởi enzyme. Enzyme có thể làm tăng tốc độ phản ứng lên  $10^{16}$  lần so với tốc độ phản ứng không xúc tác. Các enzyme tương đồng từ các loài sinh vật khác nhau thì không giống nhau về cấu trúc hóa học.

Ví dụ : tripsine của bò khác tripsine của lợn

##### *5.2. Vai trò cấu trúc:*

Protein là yếu tố cấu trúc cơ bản của tế bào và mô như protein màng, chất nguyên sinh, collagen và elastin- protein chủ yếu của da và mô liên kết; keratin - trong tóc, sừng, móng và lông...

##### *5.3. Vai trò vận chuyển:*

Làm nhiệm vụ vận chuyển chất đặc hiệu từ vị trí này sang vị trí khác, ví dụ vận chuyển O<sub>2</sub> từ phổi đến các mô do hemoglobin hoặc vận chuyển acid béo từ mô dự trữ đến các cơ quan khác nhờ protein trong máu là serum albumin.

Các chất được vận chuyển qua màng được thực hiện bằng các protein đặc hiệu, ví dụ vận chuyển glucose hoặc các amino acid qua màng.

#### 5.4. Vai trò vận động:

Một số protein đưa lại cho tế bào khả năng vận động, tế bào phân chia và co cơ. Các protein này có đặc điểm: chúng ở dạng sợi hoặc dạng polymer hóa để tạo sợi, ví dụ actin, myosin là protein vận động cơ. Tubulin là thành phần cơ bản của thoi vô sắc, có vai trò vận động lông, roi.

#### 5.5. Vai trò bảo vệ:

Protein bảo vệ có một vai trò lớn trong sinh học miễn dịch. Động vật có xương sống có một cơ chế phức tạp, phát triển cao, với cơ chế này chúng ngăn ngừa những tác nhân vi sinh vật gây bệnh (virus, vi khuẩn, nấm, chất độc vi khuẩn). Chức năng này có phần liên quan đến đặc tính của chuỗi polypeptide. Hệ thống tự vệ toàn bộ, sinh học miễn dịch là một lĩnh vực khoa học phát triển độc lập. Một protein lạ (virus, vi khuẩn, nấm) xâm nhập vào máu hoặc vào mô thì cơ chế tự vệ được huy động rất nhanh. Protein lạ được gọi là kháng nguyên (antigen). Nó có một vùng gồm một trật tự xác định các nguyên tử, với vùng này nó kết hợp với tế bào lympho và kích thích tế bào này sản sinh ra kháng thể. Những tế bào lympho tồn tại trong hệ thống miễn dịch với số lượng  $10^9$  và có trên bề mặt của nó những vùng nhận, nơi mà antigen được kết hợp vào. Những vùng nhận này rất khác nhau và “phù hợp” mỗi vùng cho một antigen xác định. Những tác nhân khác nhau có những tế bào lympho xác định khác nhau với những vùng nhận phù hợp. Khi một antigen kết hợp với tế bào lympho thì nó bắt đầu sản sinh kháng thể đặc hiệu đối với tác nhân gây bệnh. Những tế bào lympho khác không được kích thích cho việc sản sinh ra kháng thể. Có sẵn một số lượng lớn các tế bào lympho khác nhau, chúng có thể tổng hợp được rất nhanh những kháng thể khác nhau khi kháng nguyên xuất hiện. Những loại kháng thể khác nhau này là xác định, tồn tại với số lượng không đếm được, có thể một vài triệu, ở đây mỗi một loại có một vị trí kết hợp duy nhất đặc trưng. Khả năng lớn không thể tưởng tượng được của hệ thống miễn dịch đã làm cho protein lạ, protein của tác nhân gây bệnh trở thành vô hại. Những kháng thể này được gọi là globulin miễn dịch. Chúng chiếm khoảng 20% protein tổng số trong máu.

Một nhóm protein bảo vệ khác là protein làm đông máu thrombin và fibrinogen, ngăn cản sự mất máu của cơ thể khi bị thương.

#### 5.6. Vai trò dự trữ:

Các protein là nguồn cung cấp các chất cần thiết được gọi là protein dự trữ. Protein là polymer của các amino acid và nitơ thường là yếu tố hạn chế cho sinh trưởng, nên cơ thể phải có protein dự trữ để cung cấp đầy đủ nitơ khi cần. Ví dụ, ovalbumin là protein dự trữ trong lòng trắng trứng cung cấp đủ nitơ cho phôi phát triển. Casein là protein sữa cung cấp nitơ cho động vật có vú còn non. Hạt ở thực vật bậc cao cũng chứa một lượng protein dự trữ lớn (khoảng 60%), cung cấp đủ nitơ cho quá trình hạt này mầm. Hạt đậu (*Phaseolus vulgaris*) chứa một protein dự trữ có tên là phaseolin.

Protein cũng có thể dự trữ các chất khác ngoài thành phần amino acid (N, C, H, O, và S), ví dụ ferritin là protein tìm thấy trong mô động vật kết hợp với Fe. Một phân tử ferritin (460 kDa) gắn với 4.500 nguyên tử Fe (chiếm 35% trọng lượng). Protein có vai trò là giữ lại kim loại Fe cần thiết cho sự tổng hợp những protein chứa Fe quan trọng như hemoglobin

#### 5.7. Các chất có hoạt tính sinh học cao:

Một số protein không thực hiện bất kỳ sự biến đổi hóa học nào, tuy nhiên nó điều khiển các protein khác thực hiện chức năng sinh học, điều hòa hoạt động trao đổi chất. Ví dụ insulin điều khiển nồng độ đường glucose trong máu. Đó là một protein nhỏ (5,7 kDa), gồm hai chuỗi polypeptide nối với nhau bằng các liên kết disulfite. Khi không đủ insulin thì sự tiếp

nhận đường trong tế bào bị hạn chế. Vì vậy mức đường trong máu tăng và dẫn đến sự thải đường mạnh mẽ qua nước tiểu (bệnh tiểu đường).

Một nhóm protein khác tham gia vào sự điều khiển biểu hiện gen. Những protein này có đặc tính là gắn vào những trình tự DNA hoặc để hoạt hóa hoặc ức chế sự phiên mã thông tin di truyền sang mRNA, ví dụ chất ức chế (repressor) định chỉ sự phiên mã.

## V. Các chất xúc tác sinh học

Các chất xúc tác sinh học bao gồm các enzyme, vitamine, hormone.

Chúng là những yếu tố vi lượng nhưng rất cần thiết, chúng hoạt động mạnh trong điều kiện nhẹ nhàng của cơ thể. (về  $t^o$ , pH, ...). Enzyme có nhiệm vụ xúc tác cho các phản ứng sinh học. Nhiều vitamine tham gia vào cấu tạo của enzyme nên cũng tham gia vào các hoạt động của enzyme. Các hormone có tác dụng điều hòa chuyển hóa thông qua hoạt động của nó đối với enzyme. Ba loại chất này có liên quan mật thiết với nhau.

### 1. Các cơ chế cơ bản của hoạt động enzyme

#### 1.1. Định nghĩa enzyme :

Enzyme là các chất xúc tác sinh học có bản chất là protein. Chúng xúc tác các phản ứng với tính đặc hiệu và hiệu quả cao. Chúng là động lực của các phản ứng sinh học; là công cụ phân tử hiện thực hóa thông tin di truyền chứa trên DNA.

#### 1.2. Cấu trúc cơ bản của enzyme

Tất cả các enzyme đều là các protein viên (hình cầu). Nói chung cũng như protein, enzyme có cấu trúc rất phức tạp. Mỗi enzyme đều có 1 trung tâm hoạt động. Trung tâm được mô tả như một khe mà phân tử cơ chất có thể lắp vào. Một số amino acid có nhóm R tham gia cấu tạo nên trung tâm hoạt động. Các amino acid tham gia vào trung tâm hoạt động không xếp kề nhau trong mạch polypeptid. Điều này chứng tỏ rằng sự cuộn lại phức tạp trong không gian của phân tử protein để hình thành cấu trúc bậc 3 đã kéo các amino acid từ các điểm khác nhau của mạch polypeptid đến gần nhau về mặt không gian để hình thành trung tâm hoạt động của enzyme thường gồm các amino acid không kề nhau - đó là điều bình thường.

#### 1.3. Phương thức hoạt động của enzyme

Mỗi enzyme có một cấu hình lập thể xác định và nó ăn khớp với các phân tử phản ứng hay các cơ chất.

Đầu tiên là sự hình thành phức hợp enzyme - cơ chất. Mỗi phân tử enzyme có một trung tâm hoạt động, trong quá trình chuyển động của enzyme và cơ chất, khi chúng va chạm đúng hướng với nhau thì cơ chất được bám tạm thời vào vị trí trung tâm hoạt động. Enzyme và cơ chất tương tác với nhau để phản ứng xảy ra trong cơ chất, tạo ra các sản phẩm thích hợp rồi chúng rời ra khỏi trung tâm hoạt động của enzyme - từ đó enzyme được tự do để tiếp tục liên kết với cơ chất mới.

Cơ chế hoạt động này được mô tả như "khóa" và "chìa". Tuy nhiên chỉ mang tính chất tương đối vì cả hai bên đều không cố định mà chúng tương tác với nhau để có sự thay đổi cả hai bên "phù hợp do cảm ứng" tạo điều kiện cho phản ứng xảy ra nhanh hơn. Khi phản ứng thực hiện xong thì enzyme trở lại cấu trúc như cũ.

Enzyme thường hoạt động một cách đặc hiệu, một enzyme thường chỉ xúc tác cho một phản ứng nhất định với một cơ chất nhất định.

Ví dụ : Lactase thủy phân lactose

## Amylase thủy phân tinh bột

Người ta phân ra hai loại enzyme - theo tính chất tương đối :

- . Enzyme có bản chất protein thuần- chúng đều là các enzyme thủy phân.

- . Enzyme có bản chất protein tạp- trong đó có hai loại: enzyme có nhóm ngoại gắn chặt (cytocom) và enzyme có nhóm ngoại dễ tách (như coenzyme).

### **2. Các tác nhân ảnh hưởng tới các phản ứng do enzyme kiểm soát**

#### **2.1. Nhiệt độ**

Khi nhiệt độ tăng, tăng năng lượng động học (tần số) va chạm phát triển (tần số phức hợp enzyme - cơ chất phát triển trên một đơn vị thời gian do đó tốc độ phản ứng tăng và tăng sản phẩm.

Với nhiều loại phản ứng, kể cả phản ứng xúc tác vô cơ, sự tăng này có thể tiếp diễn vô hạn. Tuy nhiên trong phản ứng do enzyme kiểm soát nhiệt độ tối ưu nhanh chóng đạt đến tương ứng với tốc độ cực đại của phản ứng. Cao hơn nhiệt độ tối ưu (tốc độ phản ứng giảm nhanh vì nhiệt độ cao đã làm enzyme (protein) bị biến tính. Trung tâm hoạt động mất đi cấu hình chuẩn và không còn phù hợp được với cơ chất --> làm mất vai trò xúc tác. Nếu nhiệt độ thấp --> tốc độ phản ứng chậm.

Cá biệt có những enzyme chịu được nhiệt độ cao như amylase trong công nghiệp dệt chịu được nhiệt độ hơn 100°C. Loài cá băng ở Nam cực có enzyme hoạt động hiệu quả ở -2°C.

#### **2.2. pH**

Đa số enzyme thích hợp pH tối ưu bằng 7 - đó cũng là pH bình thường bên trong tế bào. Các enzyme hoạt động bên ngoài tế bào thường đòi hỏi nhiều pH khác nhau. Ví dụ: pepsin hoạt động tốt trong điều kiện pH = 2. Còn Tripsin (cũng thủy giải protein) hoạt động tốt ở pH = 7-8,5.

Sự lệch pH tối ưu sẽ ảnh hưởng tới hoạt tính của enzyme theo hai cách trái ngược nhau.

- Trường hợp các vị trí hoặc liên kết trong trung tâm hoạt động có dạng các ion tích điện - một số giá trị pH là ức chế vì nó làm tái kết hợp các ion này - các nhóm không tích điện tạo nên sẽ không tương tác được với cơ chất.

- Khả năng thứ hai: là enzyme bị biến tính - nhất là các giá trị pH cực trị - nó làm yếu hay đứt các liên kết yếu giữa các bộ phận của enzyme. Ngoài ra có thể tạo ra một số liên kết khác mà trước đây không có trong phân tử.

#### **2.3. Nồng độ cơ chất và nồng độ enzyme**

Tốc độ đa số các phản ứng do enzyme kiểm soát bị thay đổi theo nồng độ cơ chất - nhưng chỉ khi nồng độ cơ chất còn tương đối thấp. Khi nồng độ cơ chất tăng nhiều thì tốc độ phản ứng trở nên ít phụ thuộc vào nồng độ cơ chất mà lại tùy thuộc vào số lượng enzyme có mặt.

Khi nồng độ cơ chất thấp, nhiều phân tử enzyme có trung tâm hoạt động tự do và sự cung cấp hạn chế cơ chất sẽ xác định tốc độ phản ứng. Ngược lại nồng độ cơ chất cao, hầu hết các trung tâm hoạt động bị chiếm lĩnh do đó lúc này số lượng phân tử enzyme lại là yếu tố quyết định phản ứng.

Trong hoạt động trao đổi chất của tế bào mỗi tương quan này có tầm quan trọng như những phương thức kiểm soát tốc độ phản ứng khác nhau.

Đối với một số phản ứng nồng độ cơ chất bình thường vẫn là nhân tố quan trọng, nhưng ở số khác nồng độ enzyme lại có tính quyết định.

### 3. Các chất ức chế enzyme

#### 3.1. Các chất ức chế cạnh tranh

Các chất này có cấu tạo hóa học và hình dạng khá giống với cơ chất. Khi chúng cùng có mặt với cơ chất sẽ cạnh tranh với cơ chất trung tâm hoạt động (làm cho hoạt động xúc tác của enzyme bị kìm hãm).

#### Succinidehydrogenase

Ví dụ: axit Succinic -----> axit fumaric.

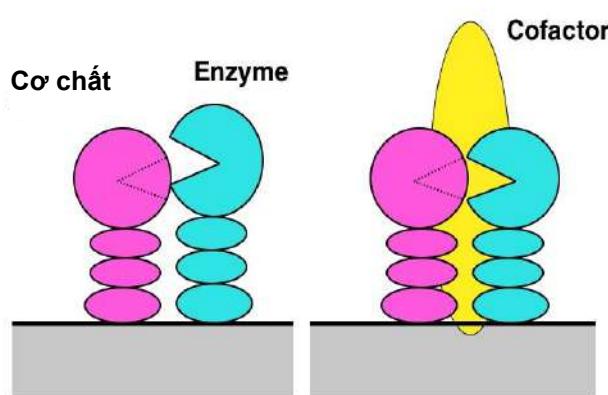
Axit malonic tác động như chất ức chế cạnh tranh bằng cách chiếm lĩnh trung tâm hoạt động giống như axit succinic. Axit malonic không bị biến đổi trong khi đó pherk hợp enzyme - chất ức chế lại bền vững hơn enzyme - cơ chất --> hiện tượng này có thể khắc phục bằng cách giảm nồng độ chất ức chế.

#### 3.2. Các chất ức chế không cạnh tranh

Chúng không kết hợp với trung tâm hoạt động của enzyme và không chịu ảnh hưởng của nồng độ cơ chất. Phổ biến là các ion kim loại nặng ( $Hg^{2+}$ ,  $Ag^{2+}$ ). Chúng kết hợp với phân tử enzyme ở một khu vực thứ nhất làm biến đổi hình dạng và tính chất ở khu vực thứ hai (trung tâm hoạt động) của enzyme do vậy enzyme không thể tương tác được với cơ chất.

Muối assen và cyanid tác động theo cách như thế. Ngoài ra một số chất cạnh tranh có vai trò như chất hoạt hóa trong sự điều chỉnh hoạt động enzyme.

#### 3.3. Các cofactor enzyme



Nhiều enzyme không thể hoạt động chính xác khi thiếu một chất nhỏ hơn không phải protein gọi là cofactor. Cofactor thường hoạt động như cái “cầu” giữa enzyme và cơ chất, nó thường tham gia trực tiếp vào phản ứng hóa học của quá trình xúc tác. Đối với cofactor cung cấp cho nguồn năng lượng hóa học thúc đẩy phản ứng mà nếu không có thì phản ứng khó hay không thể xảy ra.

Một số enzyme cần các ion kim loại là cofactor (như  $Mg^{2+}$ ,  $Fe^{2+}$  và một số ion của các nguyên tố như  $Zn^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ).

Cofactor cũng có thể là các phân tử hữu cơ nhỏ các chất này được gọi là coenzyme thường có quan hệ mật thiết với vitamin. (Coenzyme là những enzyme cá biệt).

### 4. Sự điều chỉnh hoạt tính enzyme

Một số enzyme có khả năng phá hoại nếu nó trở nên có hoạt tính không đúng chỗ do đó cần có các túi bao gói chúng lại.

Pepsin là một loại enzyme tiêu hóa protein rất mạnh, có thể phá vỡ cấu trúc nội bào--> Các tế bào dạ dày đã sản xuất pepsin dưới dạng pepsinogen - chất này chỉ có hoạt tính khi rơi vào nơi pH axit mạnh. Các tế bào lót xoang dạ dày được bảo vệ khỏi axit và enzyme bằng một lớp nhầy và do đó sự tiêu hóa thức ăn xảy ra an toàn. Hệ thống enzyme trong lysosom cũng tương tự.

Đa số các enzyme không bơi tự do trong tế bào chất mà chúng thường bám vào hệ thống màng bên trong tế bào theo một sự phân bố đặc hiệu và có trật tự (như các enzyme trong ty thể, lục lạp, ...) làm sao cho trong một dãy các phản ứng sinh hóa liền nhau, các cơ chất sẽ được "truyền tay" từ enzyme này sang enzyme khác để chuỗi phản ứng được diễn ra liên tục.

Khi sản phẩm cuối cùng đã được tích lũy, cả chu trình tạo nên nó có thể bị đóng lại bằng sự ức chế ngược - sản phẩm cuối cùng đóng vai trò như một chất ức chế không cạnh tranh với enzyme ở đầu dãy và hoạt tính enzyme bị phong tỏa.

Mặt khác sự tích tụ cơ chất gây nên một phản ứng đặc hiệu làm mở chu trình - gọi là sự hoạt hóa khai mào.

Sự điều hòa hoạt động enzyme được thực hiện nhờ thông tin di truyền trong nhân tế bào. chúng điều chỉnh cho phép enzyme nào sẽ được tổng hợp nên --> do đó xác định giới hạn trao đổi chất của tế bào.

## **VI. Nucleic acid**

Nucleic acid, vật chất mang thông tin di truyền của các hệ thống sống, là một polymer hình thành từ các monomer là nucleotide. Nucleic acid gồm hai loại là desoxyribonucleic acid (DNA) và ribonucleic acid (RNA).

### **1. Nucleotid**

Là đơn vị cấu trúc cơ bản của nucleic acid. Là những phân tử tồn trữ thông tin dự trữ trong tế bào. Các nucleotid tự do còn đóng vai trò quan trọng trong hoạt động tạo năng lượng của tế bào như ATP cần cho nhiều phản ứng chuyển hóa; GTP cần cho quá trình tổng hợp protein; ...

Mỗi nucleotide có 3 thành phần cơ bản: nhóm phosphate, đường pentose (đường 5 carbon) và một base nito.

Các base nitơ thuộc hai nhóm: các purine gồm adenine và guanine, các pyrimidine gồm thymine, cytosine và uracil.

Các nucleotide được nối với nhau bằng liên kết phosphodiester tạo thành chuỗi dài. Trình tự chính xác của các base trong DNA và RNA đặc trưng cho thông tin di truyền của tế bào và cơ thể.

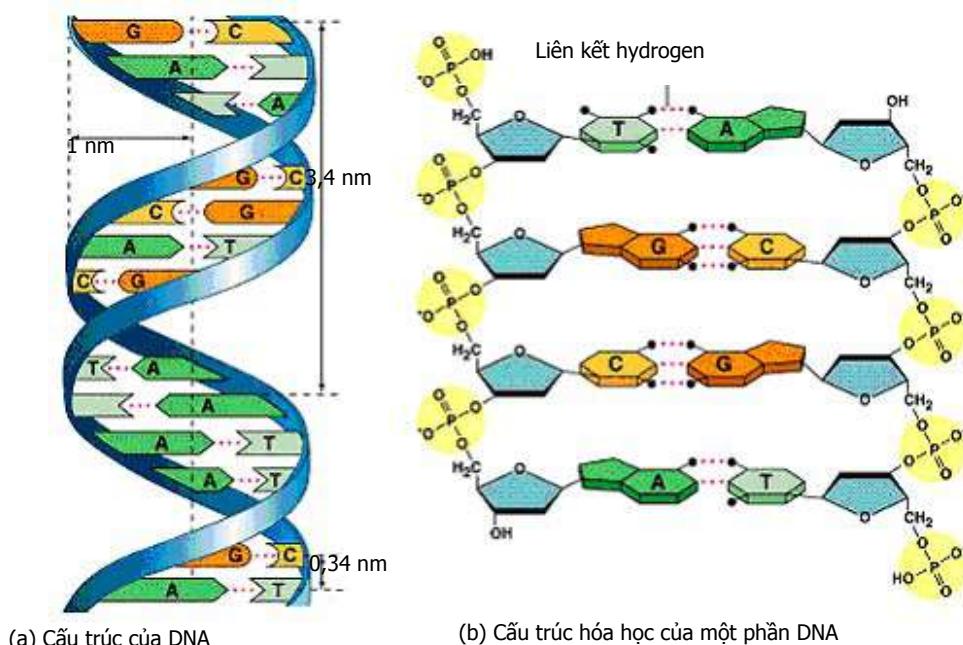
### **2. DNA - Desoxyribonucleic acid**

#### *2.1. Cấu trúc*

Phân tử DNA là một chuỗi xoắn kép gồm hai sợi đơn. Mỗi sợi đơn là một chuỗi nucleotide. Mỗi nucleotide gồm ba thành phần: nhóm phosphate, đường desoxyribose và một trong bốn base (adenine, cytosine, guanine và thymine). Hai sợi đơn kết hợp với nhau nhờ các liên kết hydrogen hình thành giữa các base bổ sung nằm trên hai sợi: A bổ sung cho T và C bổ sung cho G. Mỗi sợi đơn có một trình tự định hướng với một đầu 5' phosphate tự do, đầu kia là 3' hydroxyl tự do (quy ước là 5' → 3'). Hướng của hai sợi đơn trong chuỗi xoắn kép ngược nhau, nên được gọi là hai sợi đối song.

Những phân tích cấu trúc hiện đại đã cho thấy cấu trúc của DNA không phải luôn luôn tương ứng với dạng được gọi là B mà Watson và Crick đã đưa ra. Do sự tác động của các hợp chất có trọng lượng nhỏ hoặc protein dạng B có thể chuyển sang dạng A (nén nhiều hơn) hoặc là dạng Z (xoắn trái). Chúng có thể tự gấp lại (DNA) hoặc xoắn mạnh, ví dụ một sợi kép DNA có độ dài là 20 cm được nén trong một chromosome có kích thước là 5  $\mu\text{m}$ .

Phân tử DNA trong nhiễm sắc thể của sinh vật eukaryote ở dạng thẳng, còn ở phần lớn tế bào prokaryote (vi khuẩn) phân tử DNA có dạng vòng. Dù ở dạng nào thì các phân tử DNA đều tồn tại dưới dạng cuộn chặt. Trong tế bào eukaryote, DNA kết hợp chặt chẽ với các protein là histone.



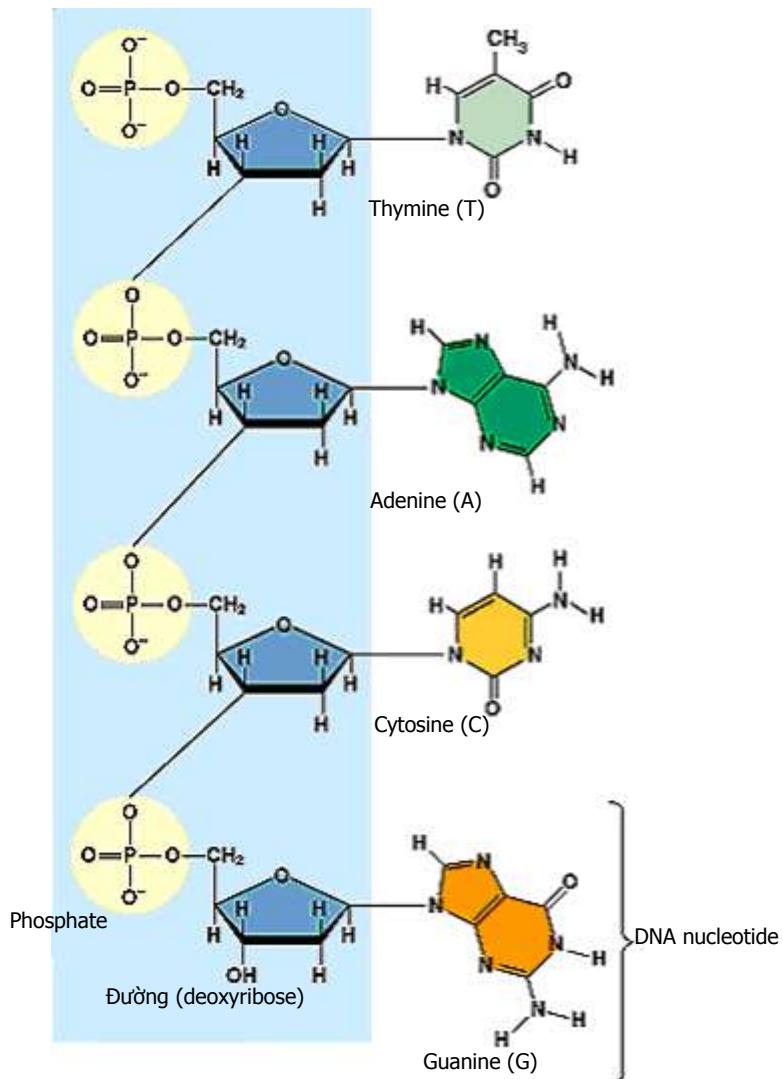
**Hình 1.16. Chuỗi xoắn kép của DNA**

DNA eukaryote có kích thước rất lớn (ví dụ DNA ở người có thể dài đến 1 m) nên câu hỏi đặt ra là phân tử này phải được nén như thế nào vào thể tích rất hạn chế của nhân. Việc nén được thực hiện ở nhiều mức độ, mức độ thấp nhất là nucleosome và mức độ cao nhất là cấu trúc nhiễm sắc chất. Thực vậy, đường kính của chuỗi xoắn DNA chỉ là  $20 \text{ \AA}$ , trong khi sợi nhiễm sắc chất quan sát dưới kính hiển vi điện tử có đường kính  $100 \text{ \AA}$ , đôi khi đạt  $300 \text{ \AA}$ . Điều này chứng tỏ phân tử DNA tham gia hình thành những cấu trúc phức tạp hơn.

Sợi có đường kính  $100 \text{ \AA}$  là một chuỗi nhiều nucleosome. Đó là những cấu trúc hình thành từ một sợi DNA cuốn quanh một lõi gồm 8 phân tử histon. Sợi  $100 \text{ \AA}$  này được tổ chức thành cấu trúc phức tạp hơn là sợi có đường kính  $300 \text{ \AA}$ . Trong nhân tế bào, các sợi vừa kể trên kết hợp chặt chẽ với nhiều protein khác nhau và cả với các RNA tạo thành nhiễm sắc chất, mức độ tổ chức cao nhất của DNA.

Trục đường-phosphate

Các base



**Hình 1.17. Cấu trúc các nucleotide điển hình.**

Các DNA ở eukaryote có đặc điểm khác với DNA prokaryote. Toàn bộ phân tử DNA prokaryote đều mang thông tin mã hóa cho các protein trong khi đó DNA eukaryote bao gồm những trình tự mã hóa (các exon) xen kẽ với những trình tự không mã hóa (intron). Các trình tự mã hóa ở eukaryote chìm ngập trong một khối lớn DNA mà cho đến nay vẫn chưa rõ tác dụng. Tùy theo mức độ hiện diện của chúng trong nhân, các trình tự DNA được chia làm ba loại:

- Các trình tự lặp lại nhiều lần. Ví dụ: ở động vật có vú các trình tự này chiếm 10-15% genome (hệ gen). Đó là những trình tự DNA ngắn (10-200 kb), không mã hóa, thường tập trung ở những vùng chuyên biệt trên nhiễm sắc thể như ở vùng tâm động (trình tự CEN) hay ở đầu các nhiễm sắc thể (trình tự TEL). Chức năng của các trình tự này chưa rõ, có thể chúng tham gia vào quá trình di chuyển DNA trên thoi vô sắc (trình tự CEN) hoặc vào quá trình sao chép toàn bộ của phần DNA nằm ở đầu mút nhiễm sắc thể (trình tự TEL).
- Các trình tự có số lần lặp lại trung bình. Ví dụ: ở genome người các trình tự này chiếm 25-40 %. Chúng đa dạng hơn và có kích thước lớn hơn (100-1.000 kb) các trình tự lặp lại nhiều lần. Các trình tự này phân bố trên toàn bộ bộ gen. Chúng có thể

là những trình tự không mã hóa mà cũng có thể là những trình tự mã hóa cho rRNA, tRNA và RNA 5S.

- Các trình tự duy nhất: là các gen mã hóa cho các protein, có trình tự đặc trưng cho từng gen.

Một đặc điểm của phân tử DNA có ý nghĩa rất quan trọng được sử dụng vào phương pháp lai phân tử. Đó là khả năng biến tính và hồi tính. Biến tính là hiện tượng hai sợi đơn của phân tử DNA tách rời nhau khi các liên kết hydrogen giữa các base bô sung nằm trên hai sợi bị đứt do các tác nhân hóa học (dung dịch kiềm, formamide, urea) hay do tác nhân vật lý (nhiệt). Sau đó, nếu điều chỉnh nhiệt độ và nồng độ muối thích hợp, các sợi đơn có thể bắt cặp trở lại theo nguyên tắc bô sung, để hình thành phân tử DNA ban đầu, đó là sự hồi tính.

## 2.2. Tính chất và vai trò của DNA

### - Tính chất

DNA có tính đặc trưng bởi số lượng thành phần, trật tự và cách xếp xép của các nucleotide trong cấu trúc.

Hàm lượng DNA đặc trưng cho mỗi loài, tỷ lệ A + G/T+ X cũng đặc trưng cho loài.

Tính ổn định : tính đặc trưng được duy trì ổn định qua các thế hệ tế bào và cơ thể qua cơ chế nhân đôi, phân ly và tổ hợp qua quá trình gián phân, giảm phân và thụ tinh.

Hoạt động gián phân là để duy trì DNA giữ được tính đặc trưng và ổn định qua các thế hệ.

Sự nhân đôi và phân ly của nhiễm sắc thể và DNA trong giảm phân thành giao tử đơn bội sau đó nhờ thụ tinh để khôi phục bộ nhiễm sắc thể lưỡng bội duy trì được tính đặc trưng và ổn định của DNA qua các thế hệ của loài sinh sản hữu tính.

### - Vai trò của DNA

+ DNA là nơi lưu giữ các thông tin di truyền - là cơ sở di truyền ở mức phân tử-tham gia vào cấu trúc của nhiễm sắc thể. Là thành phần không thể thiếu được trong bất kỳ mọi cấu trúc tế bào nào

+ Truyền đạt thông tin di truyền cho các thế hệ thông qua sự sao chép (tái bản) phân tử ADN mẹ thành 2 phân tử DNA con giống nhau, và thông qua sự phân ly của hai DNA con về hai tế bào con khi phân bào.

+ DNA có chức năng phiên mã cho ra các RNA, từ đây sẽ dịch mã để tạo nên protein đặc thù và tạo nên tính trạng đa dạng của sinh vật.

## 3. RNA . (Ribonucleic acid)

Phân tử RNA có cấu tạo tương tự DNA với ba điểm khác biệt sau:

- Phân tử RNA là chuỗi đơn.
- Đường pentose của phân tử DNA là ribose ( $C_5H_{10}O_5$ ) thay vì deoxyribose.
- Thymine, một trong bốn loại base hình thành nên phân tử DNA, được thay thế bằng uracil trong phân tử RNA.

Trong tế bào có ba loại RNA cơ bản được phân loại theo chức năng, mỗi loại đều có cấu trúc đặc thù riêng.

### 3.1. RNA thông tin (mRNA)

Có cấu trúc mạch đơn, chiếm 3-5% tổng số RNA, chịu trách nhiệm mang thông tin di truyền từ trong nhân ra ngoài.

Ở tế bào Eukaryota (tế bào có nhân điển hình) mRNA tính từ lúc sao mã xong đến khi trở thành mRNA thực sự phải trải qua một số biến đổi.

- Trong quá trình sao mã, đầu 5' được gắn với 7-methylguanosine và ba nhóm phosphat. (GPPP)

- Quá trình sao mã hoàn toàn, đầu 3' được gắn thêm 100 - 200 A (poly A)- việc gắn polyA có thể có vai trò giúp RNA ra khỏi nhân.

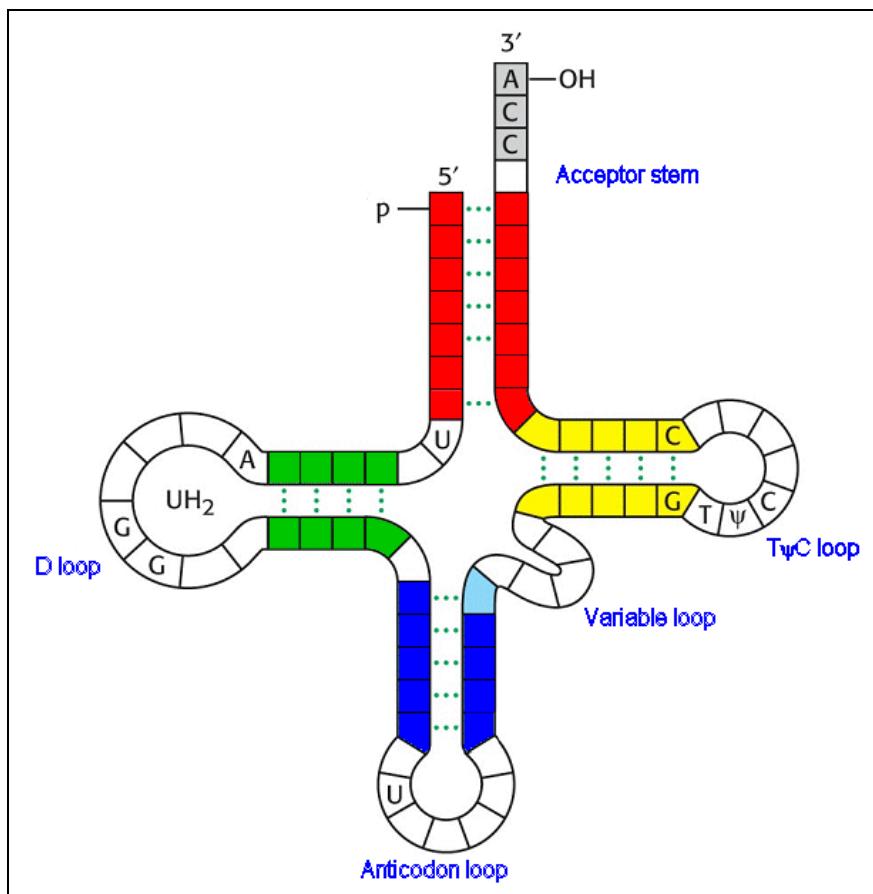
- Phân tử mRNA khi mới sao mã xong chứa một lượng nucleotid rất lớn - gồm các đoạn *Exon* (mang mã thật sự) xen với các đoạn *Intron* (không mang mã). Trước lúc ra khỏi nhân, các đoạn *Intron* được cắt đi và nối các đoạn *Exon* lại với nhau trở thành mRNA thực sự.

### 3.2. RNA vận chuyển (tRNA)

Là các RNA nhỏ, chiếm 10-15% - có nhiệm vụ mang các amino acid đặc hiệu đến ribosom trong quá trình giải mã.

Sự kết hợp giữa amino acid với tRNA nhờ enzyme đặc hiệu là amynoacyl-tRNA synthetase (AAS) cũng đặc hiệu cho từng amino acid.

tRNA có cấu trúc không gian hình chia ba với một số vòng tạo xoắn theo nguyên tắc bổ sung và một số vòng không tạo xoắn trên tRNA có các vị trí đặc biệt sau



Hình 1.18. tARN

- Vị trí gắn amino acid- là dãy ACC ở đầu 3'

- Vị trí nhận biết mã gọi là vị trí đón mã- nhờ có các base đặc hiệu nên tRNA nhận biết chính xác đơn vị mã tương ứng trên mRNA theo nguyên tắc bổ sung.

- Ngoài ra còn một số vị trí đặc hiệu khác là nhánh T(- nhánh ghi nhận Ri- giúp tRNA định vị trong Ribosom. Nhánh ghi nhận enzyme DHU (chứa hydroxylidine) giúp tRNA chịu tác dụng của enzyme AAS.

Chức năng chủ yếu của tRNA là vận tải amino acid đến Rи và cùng với mRNA đặt amino acid vào vị trí thích hợp trên chuỗi polypeptit. Mỗi phân tử tRNA chỉ liên kết tạm thời với một amino acid nhất định nhờ AAS cũng đặc hiệu cho từng amino acid. Có trên 60 loại tRNA khác nhau mà chỉ có 20 loại amino acid. Như vậy một loại amino acid có thể được liên kết và vận tải bởi vài loại tRNA khác nhau. tRNA được tổng hợp từ các gen chuyên trách (tRNA) ở prokaryota có 40 - 80 gen này, ở Eukaryota có 520 - 1450 gen tùy từng sinh vật. Các gen này nằm thành từng chùm rải rác trên các nhiễm sắc thể.

### 3.3. rRNA (*RNA riboxom*)

rRNA là thành phần cơ bản của ribosome, vừa đóng vai trò xúc tác và cấu trúc trong sự tổng hợp protein.

Tùy theo hệ số lăng rRNA được chia thành nhiều loại: ở eukaryote có rRNA 28S, 18S, 5,8S và 5S, còn các rRNA ở *E. coli* có ba loại: 23S, 16S và 5S.

rRNA chiếm nhiều nhất trong ba loại RNA (80% tổng số RNA tế bào), tiếp đến là tRNA và mRNA chỉ chiếm 5%. Tế bào sinh vật nhân chuẩn còn chứa những phân tử RNA nhỏ (small nuclear, snRNA) tham gia vào ghép nối các exon. Ribosome của mọi tế bào đều gồm một tiểu đơn vị nhỏ và một tiểu đơn vị lớn. Mỗi tiểu đơn vị có mang nhiều protein và rRNA có kích thước khác nhau. Các tiểu phần của Rи được hình thành từ hạch nhân rồi đi ra bào tương. Sự kết hợp giữa hai tiểu phần chỉ xuất hiện khi tham gia quá trình giải mã.



## Chương 2

# Sinh tổng hợp protein Điều hòa sinh tổng hợp protein

### 1. Mã di truyền

Do chỉ có bốn loại nucleotide khác nhau trong mRNA và có đến 20 loại amino acid trong protein nên sự dịch mã không thể được thực hiện theo kiểu tương ứng một nucleotide-một amino acid được. Người ta đã giải mã toàn bộ các amino acid vào những năm đầu của thập kỷ 1960. Mỗi amino acid được mã hóa bởi ba nucleotide liên tiếp trên DNA (hoặc RNA tương ứng), bộ ba nucleotide này được gọi là một codon. Với 4 loại nucleotide khác nhau sẽ có  $4^3 = 64$  codon khác nhau được phân biệt bởi thành phần và trật tự của các nucleotide. Trong số này có 3 codon kết thúc là UAA, UAG và UGA có nhiệm vụ báo hiệu chấm dứt việc tổng hợp chuỗi polypeptide. Trong 61 mã còn lại có nhiều codon cùng mã hóa cho một amino acid.

- Các codon được đọc theo hướng 5'→3'. Vì vậy chuỗi mã hóa cho dipeptide NH<sub>2</sub>-Thr-Arg-COOH được viết là 5'-ACGCGA-3'. Các codon không chồng lên nhau và vùng dịch mã của mRNA không chứa các khoảng trống.

### 2. Các ribosome

Ribosome là bộ máy đại phân tử điều khiển sự tổng hợp protein. Nó được cấu tạo bởi ít nhất là ba phân tử RNA và hơn 50 protein khác nhau, với trọng lượng phân tử là 2,5 MDa (megadalton) đối với ribosome của prokaryote và 4,2 MDa đối với ribosome của eukaryote.

#### 2.1. Thành phần cấu tạo của ribosome

Mỗi ribosome bao gồm một tiểu đơn vị lớn và một tiểu đơn vị nhỏ. Tiểu đơn vị lớn chứa trung tâm peptidyl transferase chịu trách nhiệm cho việc hình thành các cầu nối peptide. Tiểu đơn vị nhỏ chứa trung tâm giải mã, là nơi các tRNA đã được gắn amino acid đọc và giải mã các codon. Ngoài ra còn có trung tâm gắn các yếu tố ở tiểu đơn vị lớn.

Theo quy ước, các tiểu đơn vị được đặt tên theo tốc độ lắng của chúng dưới lực ly tâm. Đơn vị đo tốc độ lắng là Svedberg và được viết tắt là S. Ribosome của prokaryote là ribosome 70S, trong đó tiểu đơn vị lớn là 50S và tiểu đơn vị nhỏ là 30S. Ribosome của eukaryote là 80S, với tiểu đơn vị lớn là 60S và tiểu đơn vị nhỏ là 40S.

Mỗi tiểu đơn vị đều được cấu tạo bởi các RNA ribosome (rRNA) và các protein ribosome. Đơn vị Svedberg lại được sử dụng để phân biệt các rRNA (Bảng 2.1).

Bảng 2.1. Các thành phần cấu tạo của ribosome.

Các thành phần cấu tạo	Prokaryote		Eukaryote	
	Tiểu đơn vị lớn (50S)	Tiểu đơn vị nhỏ (30S)	Tiểu đơn vị lớn (60S)	Tiểu đơn vị nhỏ (40S)
rRNA	rRNA 5S (120 Nu) rRNA 23S (2900 Nu)	rRNA 16S (1540 Nu)	rRNA 5,8S (160 Nu) rRNA 5S (120 Nu) rRNA 28S (4700 Nu)	rRNA 18S (1900 Nu)
Protein	34 protein	21 protein	49 protein	33 protein

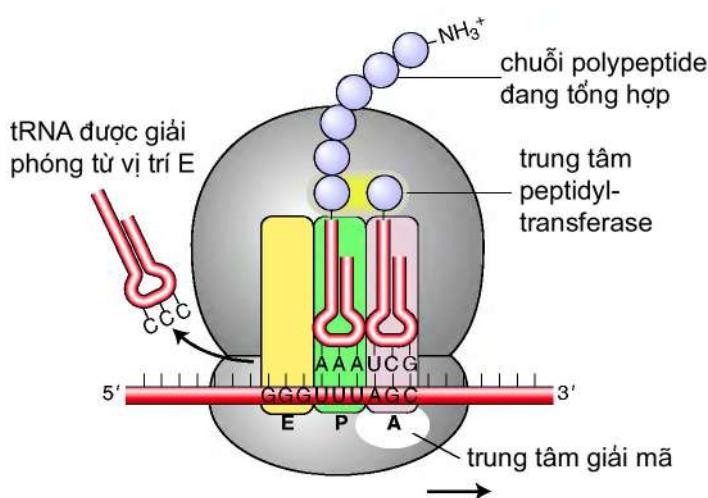
Trong quá trình dịch mã, tiêu đơn vị lớn và tiêu đơn vị nhỏ của mỗi ribosome liên kết với nhau và với mRNA. Sau mỗi vòng tổng hợp protein, chúng lại rời nhau ra.

## 2.2. Các vị trí gắn tRNA trên ribosome

Trên ribosome chứa ba vị trí gắn tRNA là vị trí A, P và E. Trong đó:

- A là vị trí gắn aminoacyl-tRNA (tRNA có mang amino acid).
- P là vị trí gắn peptidyl-tRNA (tRNA có mang chuỗi polypeptide).
- E là vị trí gắn tRNA mà được phóng thích sau khi chuỗi polypeptide được chuyển sang aminoacyl-tRNA.

Mỗi vị trí gắn tRNA được hình thành tại giao diện giữa tiêu đơn vị lớn và tiêu đơn vị nhỏ. Bằng cách này, các tRNA được gắn vào có thể bắt ngang qua khoảng cách giữa trung tâm peptidyl transferase của tiêu đơn vị lớn và trung tâm giải mã của tiêu đơn vị nhỏ. Đầu 3' của tRNA được nằm gần tiêu đơn vị lớn và vòng đối mã gần tiêu đơn vị nhỏ.



Hình 2.1. Các thành phần chức năng của ribosome.

## 2.3. Các kênh của ribosome

Đó là các kênh cho phép mRNA đi vào và đi ra khỏi ribosome, và kênh cho phép chuỗi polypeptide mới sinh đi ra khỏi ribosome.

mRNA đi vào và đi ra khỏi trung tâm giải mã của ribosome thông qua hai kênh hẹp tại tiêu đơn vị nhỏ. Trong đó, kênh vào có chiều rộng chỉ đủ cho RNA không bắt cặp đi qua. Đặc điểm này đảm bảo cho mRNA được duỗi thẳng khi nó đi vào trung tâm giải mã, bằng cách loại bỏ mọi tương tác bắt cặp base bổ sung nội phân tử.

Một kênh xuyên qua tiêu đơn vị lớn tạo lối thoát cho chuỗi polypeptide mới được tổng hợp. Kích thước của kênh đã hạn chế được sự gấp của các chuỗi polypeptide đang tổng hợp. Vì vậy, protein chỉ có thể hình thành cấu trúc bậc ba sau khi nó được giải phóng khỏi ribosome.

## 3. Sự hình thành aminoacyl-tRNA

### 3.1. Bản chất của sự gắn amino acid vào tRNA

Quá trình gắn amino acid vào tRNA là quá trình hình thành một liên kết acyl giữa nhóm carboxyl của amino acid và nhóm 2'- hoặc 3'-OH của adenine ở đầu 3' của tRNA. Liên kết này được xem là một liên kết giàu năng lượng. Năng lượng giải phóng ra khi liên

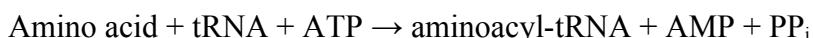
kết bị phá vỡ giúp hình thành cầu nối peptide để liên kết amino acid với chuỗi polypeptide đang được tổng hợp.

### **3.2. Sự nhận diện và gắn amino acid vào tRNA**

Sự nhận diện và gắn amino acid vào tRNA tương ứng được thực hiện bởi một enzyme gọi là aminoacyl-tRNA synthetase.

Quá trình này diễn ra như sau: đầu tiên, amino acid được adenylyl hóa bằng cách phản ứng với ATP, kết quả tạo thành amino acid có gắn adenylic acid qua cầu nối ester giàu năng lượng giữa nhóm COOH của amino acid và nhóm phosphoryl của AMP, đồng thời giải phóng ra pyrophosphate. Sau đó, amino acid được adenylyl hóa này (vẫn đang gắn với synthetase) phản ứng tiếp với tRNA. Phản ứng này chuyển amino acid đến đầu 3' của tRNA để gắn với nhóm OH, đồng thời giải phóng AMP.

Phản ứng tổng hợp của quá trình này như sau:



### **3.3. Tính đặc hiệu của aminoacyl-tRNA synthetase**

Hầu hết các tế bào đều có một enzyme synthetase riêng biệt chịu trách nhiệm cho việc gắn một amino acid vào một tRNA tương ứng (như vậy có tất cả 20 synthetase). Tuy nhiên, nhiều vi khuẩn có dưới 20 synthetase. Trong trường hợp này, cùng một synthetase chịu trách nhiệm cho hơn một loại amino acid.

Sự nhận diện amino acid chính xác là dựa vào kích thước, sự tích điện và gốc R khác nhau của các amino acid. Sự nhận diện tRNA dựa vào các trình tự nucleotide khác nhau của tRNA. Tỷ lệ sai sót trong quá trình gắn amino acid với tRNA tương ứng là khá thấp.

### **3.4. Phân loại aminoacyl-tRNA synthetase**

Có hai loại tRNA synthetase.

- Loại I bao gồm các synthetase gắn các amino acid như Glu, Gln, Arg, Cys, Met, Val, Ile, Leu, Tyr, Trp vào nhóm 2'-OH.

- Loại II gồm các synthetase gắn các amino acid như Gly, Ala, Pro, Ser, Thr, His, Asp, Asn, Lys, Phe vào nhóm 3'-OH.

## **4. Các giai đoạn của quá trình dịch mã**

Quá trình dịch mã được bắt đầu bằng sự gắn của mRNA và một tRNA khởi đầu với tiểu đơn vị nhỏ tự do của ribosome. Phức hợp tiểu đơn vị nhỏ-mRNA thu hút tiểu đơn vị lớn đến để tạo nên ribosome nguyên vẹn với mRNA được kẹp giữa hai tiểu đơn vị. Sự tổng hợp protein được bắt đầu tại codon khởi đầu ở đầu 5' của mRNA và tiến dần về phía 3'. Khi ribosome dịch mã từ codon này sang codon khác, một tRNA đã gắn amino acid kế tiếp được đưa vào trung tâm giải mã và trung tâm peptidyl transferase của ribosome. Khi ribosome gặp codon kết thúc thì quá trình tổng hợp chuỗi polypeptide kết thúc. Chuỗi này được giải phóng, hai tiểu đơn vị của ribosome rời nhau ra và sẵn sàng đến gặp mRNA mới để thực hiện một chu trình tổng hợp protein mới. Quá trình dịch mã được chia thành ba giai đoạn là khởi đầu, kéo dài và kết thúc.

### **4.1. Giai đoạn khởi đầu**

#### **4.1.1. Ở prokaryote**

\*Các yếu tố khởi đầu (IF: initiation factor)

Có các yếu tố khởi đầu xúc tác cho tiểu đơn vị nhỏ trong việc hình thành phức hợp khởi đầu. Đó là IF1, IF2, IF3. Mỗi yếu tố khởi đầu có tác dụng như sau:

- IF1 giúp tiểu đơn vị nhỏ gắn vào mRNA và ngăn cản các tRNA gắn vào vùng thuộc vị trí A trên tiểu đơn vị nhỏ.

- IF2 là một protein gắn và thủy phân GTP. IF2 thúc đẩy sự liên kết giữa fMet-tRNA<sub>i</sub><sup>fMet</sup> và tiểu đơn vị nhỏ, ngăn cản những aminoacyl-tRNA khác đến gắn vào tiểu đơn vị nhỏ.

- IF3 ngăn cản tiểu đơn vị nhỏ tái liên kết với tiểu đơn vị lớn và gắn với các tRNA mang amino acid. IF3 gắn vào tiểu đơn vị nhỏ vào cuối vòng dịch mã trước, nó giúp tách ribosome 70S thành tiểu đơn vị lớn và tiểu đơn vị nhỏ.

Khi tiểu đơn vị nhỏ đã được gắn ba yếu tố khởi đầu, nó sẽ gắn tRNA khởi đầu và mRNA. Sự gắn hai RNA này là hoàn toàn độc lập với nhau.

#### \*Bước 1: Tiểu đơn vị nhỏ gắn vào codon khởi đầu

Sự liên kết giữa tiểu đơn vị nhỏ với mRNA được thực hiện thông qua sự bắt cặp base bổ sung giữa vị trí gắn ribosome và rRNA 16S. Các mRNA của vi khuẩn có một trình tự nucleotide đặc hiệu gọi là trình tự Shine-Dalgarno (SD) gồm 5-10 nucleotide trước codon khởi đầu. Trình tự này bổ sung với một trình tự nucleotide gần đầu 3' của rRNA 16S. Tiểu đơn vị nhỏ được đặt trên mRNA sao cho codon khởi đầu được đặt đúng vào vị trí P một khi tiểu đơn vị lớn gắn vào phức hợp.

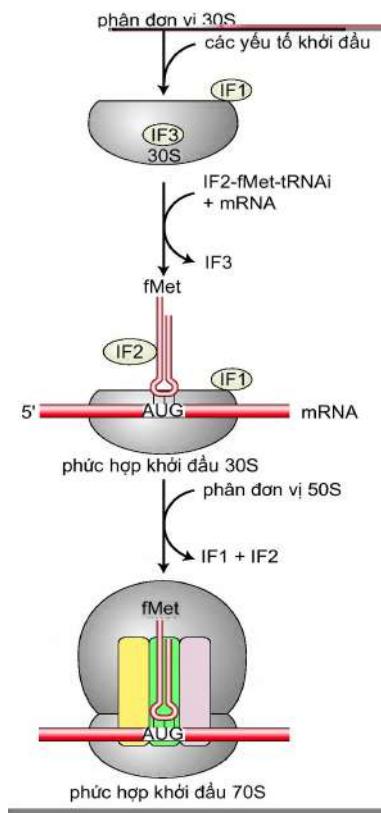
\*Bước 2: tRNA khởi đầu tiên có mang methionine biến đổi đến gắn trực tiếp với tiểu đơn vị nhỏ

Một tRNA đặc biệt được gọi tRNA khởi đầu đến gắn trực tiếp với vị trí P (không qua vị trí A). tRNA có anticodon (bộ ba đồi mã) có thể bắt cặp với AUG hoặc GUG. Tuy nhiên tRNA này không mang methionine cũng như valine mà mang một dạng biến đổi của methionine gọi là N-formyl methionine. tRNA khởi đầu này được gọi là fMet-tRNA<sub>i</sub><sup>fMet</sup>.

Trong hoặc sau quá trình tổng hợp polypeptide, gốc formyl được loại bỏ bởi enzyme deformylase. Ngoài ra, aminopeptidase sẽ loại bỏ methionine cũng như một hoặc hai amino acid kế tiếp ở đầu chuỗi polypeptide.

#### \*Bước 3: Hình thành phức hợp khởi đầu 70S

Bước gắn thêm tiểu đơn vị lớn để tạo thành phức hợp khởi đầu 70S diễn ra như sau: khi codon khởi đầu và fMet-tRNA<sub>i</sub><sup>fMet</sup> bắt cặp với nhau, tiểu đơn vị nhỏ thay đổi hình dạng làm giải phóng IF3. Sự vắng mặt IF3 cho phép tiểu đơn vị lớn gắn vào tiểu đơn vị nhỏ đang mang các thành phần trên. Nhờ có tiểu đơn vị lớn gắn vào, hoạt tính GTPase của IF2-GTP được kích thích để thủy phân GTP. IF2-GDP tạo thành có ái lực thấp đối với ribosome và tRNA khởi đầu dẫn đến sự giải phóng IF2-GDP cũng như IF1. Như vậy phức hợp khởi đầu cuối cùng được tạo thành bao gồm ribosome 70S được gắn tại codon khởi đầu của mRNA, với fMet-tRNA<sub>i</sub><sup>fMet</sup> tại vị trí P, còn vị trí A đang trống. Phức hợp này sẵn sàng tiếp nhận một tRNA mang amino acid vào vị trí A để bắt đầu tổng hợp polypeptide

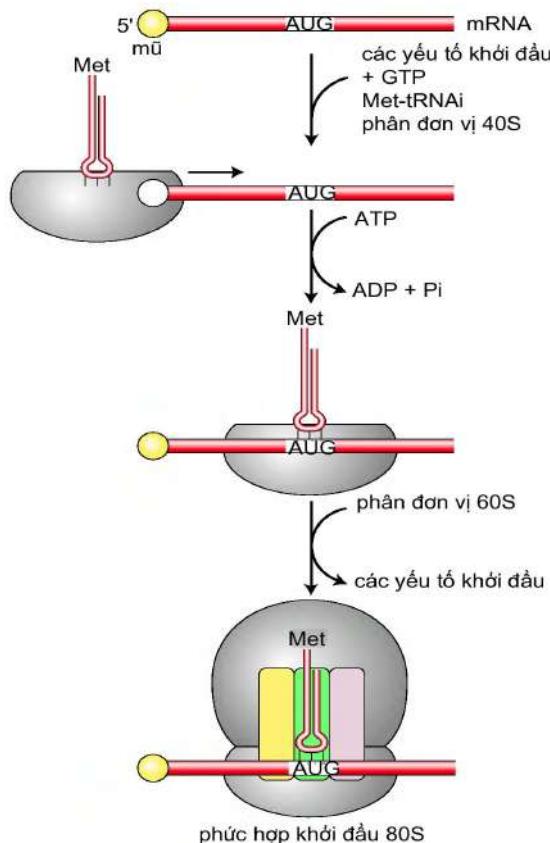


Hình 2.2. Khởi đầu dịch mã ở prokaryote.

#### 4.1.2. *O*Eukaryote

\* Bước 1: Sự hình thành phức hợp tiền khởi đầu 43S

Giai đoạn khởi đầu đòi hỏi sự hỗ trợ của hơn 30 protein khác nhau, mặc dù eukaryote cũng có những yếu tố khởi đầu tương ứng với prokaryote. Các yếu tố khởi đầu này được ký hiệu là eIF.



### Hình 2.3. Khởi đầu dịch mã ở eukaryote.

Khi ribosome của eukaryote hoàn thành một chu trình dịch mã, nó tách rời ra thành tiểu đơn vị lớn và tiểu đơn vị nhỏ tự do thông qua tác động của các yếu tố eIF3 và eIF1A (tương tự với IF3 ở prokaryote). Hai protein gắn GTP là eIF2 và eIF5B làm trung gian thu hút tRNA khởi đầu đã gắn methionine (chứ không phải N-formyl methionine như ở prokaryote) đến tiểu đơn vị nhỏ. Chính yếu tố eIF5B-GTP là tương đồng với IF2-GTP của prokaryote. Yếu tố này liên kết với tiểu đơn vị nhỏ theo phương thức phụ thuộc eIF1A. Rồi eIF5B-GTP giúp thu hút phức hợp eIF2-GTP và Met-tRNA<sub>i</sub><sup>Met</sup> đến tiểu đơn vị nhỏ. Hai protein gắn GTP này cùng nhau đưa Met-tRNA<sub>i</sub><sup>Met</sup> vào vùng thuộc vị trí P của tiểu đơn vị nhỏ. Kết quả, hình thành phức hợp tiền khởi đầu 43S.

\*Bước 2: Sứ nhân dang mũ 5' của mRNA

Quá trình này được thực hiện thông qua eIF4F. Yếu tố này có ba tiểu đơn vị, một tiểu đơn vị gắn vào mũ 5', hai tiểu đơn vị khác gắn với RNA. Phức hợp này lại được gắn với eIF4B làm hoạt hóa một enzyme RNA helicase của một trong những tiểu đơn vị của eIF4F. Helicase này tháo xoắn tất cả các cấu trúc bậc hai được hình thành ở đầu tận cùng của mRNA. Phức hợp eIF4F/B và mRNA lại thu hút phức hợp tiền khởi đầu 43S đến thông qua tương tác giữa eIF4F và eIF3.

\*Bước 3: Tiêu đơn vị nhỏ tim thấy codon khởi đầu bằng cách quét xuôi dòng từ đầu 5' của mRNA và sự hình thành phức hợp khởi đầu 80S

Một khi được gắn vào đầu 5' của mRNA, tiểu đơn vị nhỏ và các yếu tố liên kết với nó di chuyển dọc theo mRNA theo hướng 5' → 3' cho đến khi gặp trình tự 5'-AUG-3' đầu tiên mà nó nhận dạng là codon khởi đầu. Codon được nhận dạng bằng sự bắt cặp base bổ sung giữa anticodon (bộ ba đồi mã) của tRNA khởi đầu và codon khởi đầu. Sự bắt cặp này thúc đẩy phóng thích eIF2 và eIF3 cho phép tiểu đơn vị lớn gắn được vào tiểu đơn vị nhỏ. Sự gắn này dẫn đến phóng thích các yếu tố khởi đầu còn lại thông qua sự thủy phân GTP dưới tác dụng của eIF5B. Cuối cùng, Met-tRNA<sub>i</sub><sup>Met</sup> được đưa vào vị trí P của phức hợp khởi đầu 80S. Lúc này, ribosome ở trong tư thế sẵn sàng tiếp nhận aminoacyl-tRNA vào vị trí A.

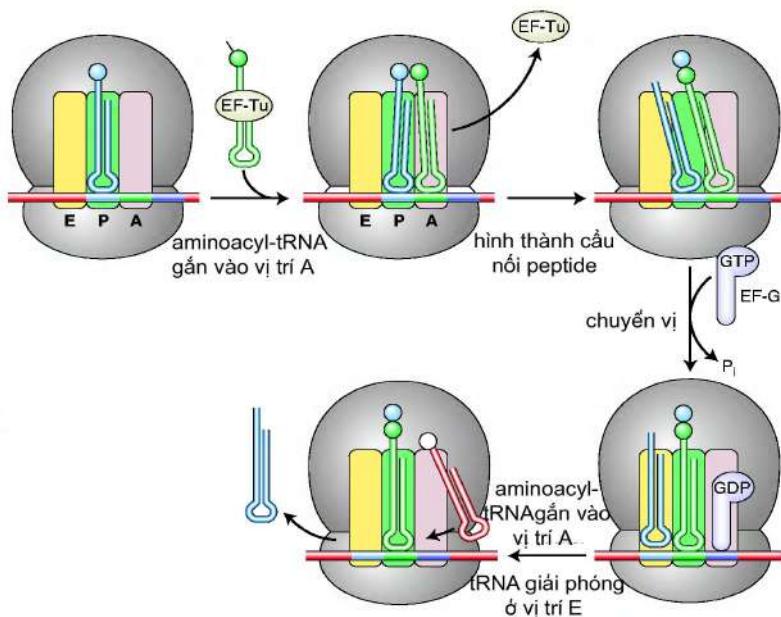
\*Những yếu tố khởi đầu dịch mã giữ mRNA eukaryote ở dạng vòng

Ngoài việc gắn vào đầu 5' của mRNA, các yếu tố khởi đầu còn liên kết chặt chẽ với đầu 3' thông qua đuôi poly(A). Điều này được thực hiện bởi sự tương tác giữa eIF4F và protein gắn poly(A) bọc bên ngoài đuôi poly(A). Việc tìm thấy các yếu tố khởi đầu dịch mã có vai trò "vòng hóa" mRNA theo phuong thức phụ thuộc đuôi poly(A) đã giải thích được quan sát trước đây là một khi ribosome kết thúc sự dịch mã một mRNA mà được vòng hóa thông qua đuôi poly(A) thì ribosome mới được phóng thích này là ribosome lý tưởng để tái khởi đầu dịch mã trên cùng mRNA.

## 4.2. Giai đoạn kéo dài

### 4.2.1. Bước 1: Aminoacyl-tRNA được đưa đến vị trí A nhờ yếu tố kéo dài EF-Tu

Một khi tRNA đã gắn amino acid thì EF-Tu đến gắn vào đầu 3' của aminoacyl-tRNA. EF-Tu chỉ có thể gắn với aminoacyl-tRNA khi nó liên kết với GTP. EF-Tu-GTP đưa aminoacyl-tRNA vào vị trí A của ribosome. Chỉ phức hợp aminoacyl-tRNA-EF-Tu-GTP nào có anticodon bổ sung với codon của mRNA tại vị trí A thì mới được giữ lại trên ribosome. Sau đó, EF-Tu tương tác với trung tâm gắn yếu tố của ribosome nằm trên tiểu đơn vị lớn và thủy phân GTP, rồi EF-Tu được phóng thích khỏi tRNA và ribosome, để aminoacyl-tRNA nằm lại tại vị trí A.



Hình 2.4. Kéo dài dịch mã.

### 4.2.2. Bước 2: Hình thành cầu nối peptide

Aminoacyl-tRNA tại vị trí A được quay vào trung tâm peptidyl transferase và cầu nối peptide được hình thành. Phản ứng này được xúc tác bởi peptidyl transferase, ngày nay nó được xác định là rRNA, đặc biệt là rRNA 23S của tiểu đơn vị lớn. Vì vậy, peptidyl transferase còn được gọi là ribozyme.

Trong quá trình hình thành cầu nối peptide, cầu nối giữa amino acid và tRNA ở vị trí A không bị phá vỡ. Đầu 3' của cả hai tRNA được đưa đến gần nhau và nhóm amine của amino acid ở vị trí A tấn công nhóm carboxyl của amino acid ở vị trí P. Kết quả là tRNA ở vị trí A mang một dipeptide, trong khi tRNA ở vị trí P đã bị khử acyl.

Sau đó xảy ra sự chuyển dịch (xem bước 3): peptidyl-tRNA (đang mang dipeptide) chuyển sang vị trí P, và vị trí A sẵn sàng tiếp nhận một aminoacyl-tRNA mới. Cầu nối peptide tiếp theo được hình thành theo cách giống hệt trên, trong đó nhóm amine của amino acid mới liên kết với nhóm carboxyl ở đầu C tận cùng của chuỗi polypeptide đang tổng hợp. Thực chất, đây là quá trình chuyển chuỗi polypeptide đang tổng hợp từ peptidyl-tRNA ở vị trí P sang aminoacyl-tRNA ở vị trí A. Vì vậy, phản ứng tạo cầu nối peptide được gọi là phản ứng peptidyl transferase.

Như vậy, chuỗi polypeptide được tổng hợp theo chiều từ đầu N đến đầu C.

Trong quá trình này, không có sự thủy phân nucleoside triphosphate. Năng lượng được cung cấp từ sự phá vỡ cầu nối acyl giàu năng lượng giữa chuỗi polypeptide đang tổng hợp và tRNA.

#### 4.2.3. Bước 3: Sự chuyển dịch (translocation)

Một khi phản ứng peptidyl transferase xảy ra thì tRNA trong vị trí P không gắn với amino acid nữa, và chuỗi polypeptide đang hình thành được liên kết với tRNA trong vị trí A. Để một vòng kéo dài polypeptide mới xảy ra, tRNA ở vị trí P phải chuyển đến vị trí E và tRNA ở vị trí A chuyển đến vị trí P. Đồng thời, mRNA phải di chuyển qua 3 nucleotide để ribosome tiếp xúc với codon tiếp theo. Những sự di chuyển này được gọi là sự chuyển dịch.

Bước đầu tiên trong chuyển dịch được song hành với phản ứng peptidyl transferase. Khi chuỗi peptide được chuyển sang tRNA ở vị trí A, đầu 3' của tRNA này hướng đến vùng vị trí P của tiểu đơn vị lớn, trong khi đầu anticodon vẫn còn nằm ở vị trí A. Tương tự, tRNA ở vị trí P (mà không còn gắn chuỗi polypeptide nữa) nằm ở vị trí E của tiểu đơn vị lớn và vị trí P của tiểu đơn vị nhỏ.

Để hoàn thành sự chuyển dịch phải có sự tác động của một yếu tố kéo dài gọi là EF-G. EF-G chỉ gắn vào ribosome khi được liên kết với GTP. Sau khi phản ứng peptidyl transferase xảy ra, sự thay đổi vị trí của tRNA ở vị trí A đã để lộ vị trí gắn cho EF-G. Khi EF-G-GTP gắn vào vị trí này, nó tiếp xúc với trung tâm gắn yếu tố và kích thích thủy phân GTP. Sự thủy phân này làm thay đổi hình dạng của EF-G-GDP và cho phép nó với tới tiểu đơn vị nhỏ để thúc đẩy sự chuyển dịch của tRNA ở vị trí A. Khi sự chuyển dịch được hoàn thành, cấu trúc của ribosome giảm đáng kể ái lực với EF-G-GDP, điều này cho phép yếu tố kéo dài được phóng thích khỏi ribosome. Cùng với việc tRNA ở vị trí A chuyển đến vị trí P, tRNA ở vị trí P chuyển đến vị trí E và mRNA dịch chuyển ba nucleotide. Từ vị trí E, tRNA được phóng thích khỏi ribosome.

#### 4.2.4. Các yếu tố kéo dài có gắn GDP (EF-Tu-GDP và EF-G-GDP) được đổi GDP thành GTP trước khi tham gia vào vòng kéo dài mới

EF-Tu và EF-G là những protein xúc tác mà chỉ được sử dụng một lần đối với một vòng kéo dài bao gồm đưa tRNA vào ribosome, hình thành cầu nối peptide, và chuyển dịch. Sau khi GTP được thủy phân, hai protein trên phải giải phóng GDP và gắn với một GTP mới.

Đối với EF-G, do GDP có ái lực thấp với EF-G hơn GTP nên GDP nhanh chóng được giải phóng và GTP mới được gắn vào.

Đối với EF-Tu, cần có sự tham gia của yếu tố hoán đổi GTP gọi là EF-Ts. Sau khi EF-Tu-GDP được phóng thích khỏi ribosome, EF-Ts được gắn vào EF-Tu và thế chỗ của GDP. Sau đó GTP đến gắn vào phức hợp EF-Tu-EF-Ts. Phức hợp sau cùng được tách thành EF-Ts tự do và EF-Tu-GTP.

### 4.3. Giai đoạn kết thúc

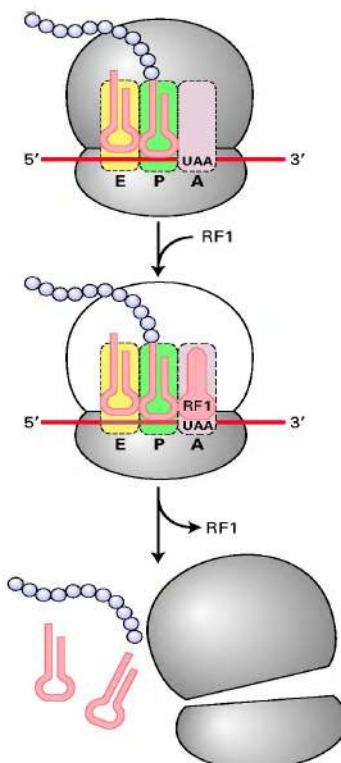
#### 4.3.1. Các yếu tố giải phóng kết thúc dịch mã

Chu kỳ gắn aminoacyl-tRNA của ribosome, sự hình thành cầu nối peptide, và sự chuyển dịch xảy ra liên tục cho đến khi một trong ba codon kết thúc vào vị trí A. Các codon này được nhận diện bởi các yếu tố giải phóng (RF: release factor) (Hình 6.5).

Có hai loại yếu tố giải phóng:

- Các yếu tố giải phóng loại I nhận diện codon kết thúc và thúc đẩy sự thủy phân để tách chuỗi polypeptide ra khỏi peptidyl-tRNA tại vị trí P. Prokaryote có hai yếu tố giải phóng loại I là RF1 và RF2, trong đó RF1 nhận diện codon kết thúc UAG và RF2 nhận diện UGA, còn UAA được nhận diện bởi cả RF1 và RF2. Eukaryote chỉ có một yếu tố giải phóng gọi là eRF1 nhận diện được cả ba loại codon kết thúc.

- Các yếu tố giải phóng loại II kích thích sự tách yếu tố giải phóng loại I ra khỏi ribosome sau khi chuỗi polypeptide được giải phóng. Chỉ có một yếu tố giải phóng loại II, được gọi là RF3 ở prokaryote và eRF3 ở eukaryote. Yếu tố giải phóng loại II được điều hòa bởi GTP.



**Hình 2.5.** Kết thúc dịch mã.

#### 4.3.2. Sự hoán đổi GDP/GTP và thủy phân GTP điều khiển hoạt động của yếu tố giải phóng loại II

Yếu tố giải phóng loại II là một protein gắn GTP nhưng có ái lực với GDP cao hơn GTP. Vì vậy, phần lớn RF3 được gắn với GDP. RF3-GDP gắn với ribosome theo một phương thức phụ thuộc sự hiện diện của yếu tố giải phóng loại I. Sau khi yếu tố giải phóng loại I kích thích sự phỏng thích chuỗi polypeptide, xảy ra một sự thay đổi hình dạng ribosome, và yếu tố giải phóng loại I kích thích RF3 hoán đổi GDP thành GTP. Sự gắn GTP vào RF3 dẫn đến sự hình thành tương tác ái lực cao với ribosome và đẩy yếu tố giải phóng loại I ra khỏi ribosome. Sự thay đổi này cho phép RF3 liên kết với trung tâm gắn yếu tố của tiểu đơn vị lớn. Sự tương tác này kích thích thủy phân GTP. Vì không còn yếu tố loại I nữa nên RF3-GDP có ái lực thấp với ribosome và bị phỏng thích ra ngoài.

#### 4.3.3. Sự tái tuần hoàn của ribosome

Sau khi phỏng thích chuỗi polypeptide và các yếu tố giải phóng, ribosome vẫn còn gắn với mRNA cùng với hai tRNA tại vị trí P và vị trí E. Để ribosome tham gia vào quá trình tổng hợp polypeptide mới, tRNA và mRNA phải đi khỏi ribosome và hai tiểu đơn vị của ribosome phải rời nhau ra. Tập hợp những sự kiện như vậy gọi là sự tái tuần hoàn ribosome (ribosome recycling).

Ở prokaryote, có một yếu tố gọi là yếu tố tái tuần hoàn ribosome (RRF: ribosome recycling factor). RRF gắn vào vị trí A, nó bắt chước tRNA. RRF lôi kéo EF-G đến ribosome và EF-G kích thích giải phóng những tRNA tại vị trí P và E. Sau đó, EF-G và RRF được phỏng thích khỏi ribosome cùng với mRNA. IF3 có thể tham gia vào sự giải phóng mRNA đồng thời nó cũng cần cho sự tách rời hai tiểu đơn vị của ribosome. Kết quả tạo ra tiểu đơn vị nhỏ gắn IF3 và tiểu đơn vị lớn tự do. Ribosome bây giờ có thể tham gia vào vòng dịch mã mới.

## 5. Điều hòa biểu hiện gen ở prokaryote

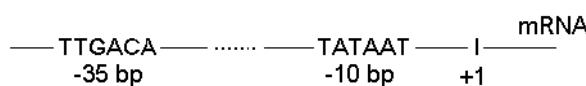
Các gen được phiên mã tạo RNA, được gọi là các gen cấu trúc. Các protein được dịch mã từ mRNA có thể là enzyme hoặc không phải enzyme. Trong số các protein không phải enzyme có các protein điều hòa (regulatory protein), chúng tương tác với các trình tự DNA đặc hiệu để kiểm soát hoạt tính phiên mã của các gen cấu trúc. Các gen tổng hợp các protein điều hòa được gọi là các gen điều hòa (regulatory gen). Phía trước mỗi gen cấu trúc (hoặc một nhóm gen) có một trình tự promoter, nơi RNA polymerase nhận biết. Cơ chế điều hòa ở prokaryote chủ yếu được thực hiện thông qua operon. Đây là khái niệm chỉ tồn tại ở prokaryote.

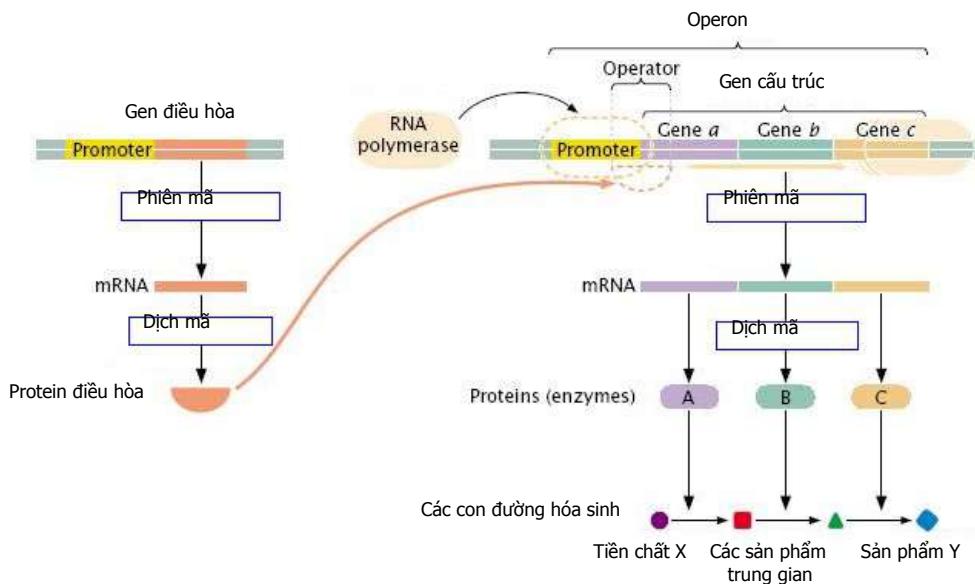
### 5.1. Cấu trúc của promoter

Thực chất của khởi sự phiên mã là quan hệ trực tiếp giữa RNA polymerase và promoter. Khi RNA polymerase gắn vào promoter, nó sẽ phiên mã tạo phân tử RNA.

Phần lớn promoter ở *E. coli* về căn bản có cùng cấu trúc:

Nếu base đầu tiên được phiên mã thành mRNA (luôn là purine, thường là adenin) được đánh số +1, thì tất cả các base phía 5' hay “phía trước” so với nó không được phiên mã là số trừ (-). Ngay phía trước +1 có 6 base thường với trình tự TATAAT ở xung quanh -10, và trình tự TTGACA (trình tự liên ứng-consensus sequence) ở xung quanh -35. Cả hai trình tự phối hợp nhau cho phép RNA polymerase gắn vào và khởi sự dịch mã, trình tự -35 tạo điều kiện đầu tiên cho việc gắn vào.





**Hình 2.6. Phương thức chung điều hòa biểu hiện gen ở prokaryote.**

### 5.2. Cấu trúc của operon

Operon là đơn vị phiên mã gồm ít nhất một promoter và mRNA ở bước tiếp theo để mã hóa cho các trình tự của một hay nhiều chuỗi polypeptide. Tuy nhiên, operon có thể có một hay nhiều điểm điều hòa khác với promoter. Các gen không chịu sự điều hòa do tác động môi trường, tạo sản phẩm thường xuyên, được gọi là các gen cấu trúc. Số lượng sản phẩm của các gen này có thể dao động phụ thuộc vào ái lực tương đối của các promoter của chúng đối với RNA polymerase. Các promoter có ái lực mạnh (strong promoter) tạo ra nhiều sản phẩm của gen hơn các promoter có ái lực yếu. Các gen mà sản phẩm protein của chúng được tổng hợp đáp lại với các nhân tố môi trường, thường được điều khiển bởi một hay nhiều protein điều hòa. Trình tự DNA bên trong operon, nơi mà protein ức chế gắn vào, được gọi là operator (điểm điều hành). Việc gắn protein ức chế lên operator ngăn cản sự phiên mã của tất cả các gen cấu trúc trên cùng một operon. Sự kiểm soát như vậy đối với với gen gọi là kiểm soát âm. Các operon của vi khuẩn thường tạo ra các mRNA đa gen, nhưng mRNA của eukaryote chỉ một gen.

Các protein cần thiết biểu hiện gen được gọi là chất hoạt hóa. Chúng có thể gắn với các điểm khởi sự nằm bên trong của promoter của operon hay điểm tăng cường hoặc có thể gắn ở những trình tự xa operon. Việc gắn của protein điều hòa vào điểm khởi đầu (initiator) hay enhancer, kích thích sự phiên mã của các gen cấu trúc, được gọi là cơ chế kiểm soát dương. Sự kích thích để các gen điều hòa phản ứng có thể là từ các phân tử tương đối nhỏ như đường, amino acid đến các phân tử lớn hơn như các phức hợp hormone steroid và các protein thê nhận (receptor). Chất làm cho gen phiên mã được gọi là chất cảm ứng, có tác động ngược với chất kìm hãm. Các gen cảm ứng thường tham gia vào các phản ứng thoái dường (catabolic reaction), như phân hủy các polysacaride thành đường đơn. Các gen ức chế thường tham gia vào các phản ứng biến đổi thực hiện việc tổng hợp các chất như amino acid từ các tiền chất đơn giản hơn.

### 5.3. Điều hòa thoái dường: Kiểm soát âm-cảm ứng

Trong thoái dường, các chất thức ăn được phân hủy dễ tạo năng lượng hoặc các chất cần thiết cho quá trình tổng hợp. Cơ chế điều hòa ở đây là sự có mặt của cơ chất (ví dụ lactose) dẫn tới tổng hợp các enzyme phân hủy.

Ví dụ điển hình cho trường hợp này là operon lactose của *E. coli*.  $\beta$ -galactosidase là enzyme có chức năng đôi. Chức năng đầu tiên của nó là thoái dường lactose thành glucose

và galactose. Chức năng thứ hai của nó là chuyển liên kết 1-4 của glucose và galactose thành liên kết 1-5 của allolactose. Bình thường enzyme này không hiện diện ở nồng độ cao trong tế bào, khi vắng mặt lactose trong môi trường. Ngay sau khi cho lactose vào môi trường nuôi khi không có glucose, enzyme này bắt đầu được tạo ra. Sự vận chuyển lactose xuyên qua màng tế bào có hiệu quả nhờ protein vận chuyển galactoside permease. Protein cũng xuất hiện với nồng độ cao khi có lactose trong môi trường.

Sự điều hòa của operon lactose còn phụ thuộc vào nồng độ glucose trong môi trường. Mức glucose này lại kiểm soát mức nội bào phân tử nhỏ c-AMP (cyclic adenosine monophosphate), là chất bắt nguồn từ ATP và làm tín hiệu báo động cho tế bào. Tế bào có xu hướng sử dụng glucose hơn là lactose để làm nguồn carbon vì glucose được biến dưỡng trực tiếp cung cấp carbon và tạo năng lượng. Các enzyme biến dưỡng glucose thuộc loại cấu trúc và tế bào tăng trưởng tối đa với nguồn glucose. Khi nguồn glucose cạn, tế bào phản ứng lại bằng cách tạo ra c-AMP. Việc tăng nồng độ c-AMP trong tế bào gây nên hàng loạt sự kiện, trong sự hiện diện của lactose, dẫn đến sự phiên mã các gen cấu trúc của operon lactose.

### 5.3.1. Cấu trúc của operon lactose

Hệ thống lactose (lactose system) bình thường gồm có gen điều hòa (*i* hoặc *R*) và operon mang trình tự promoter (*P*) locus operator (*O*) và 3 gen cấu trúc cho  $\beta$ -galactosidase (*Z*), permease (*Y*) và transacetylase (*A*). Nhiều đột biến ở các locus này đã được phát hiện.

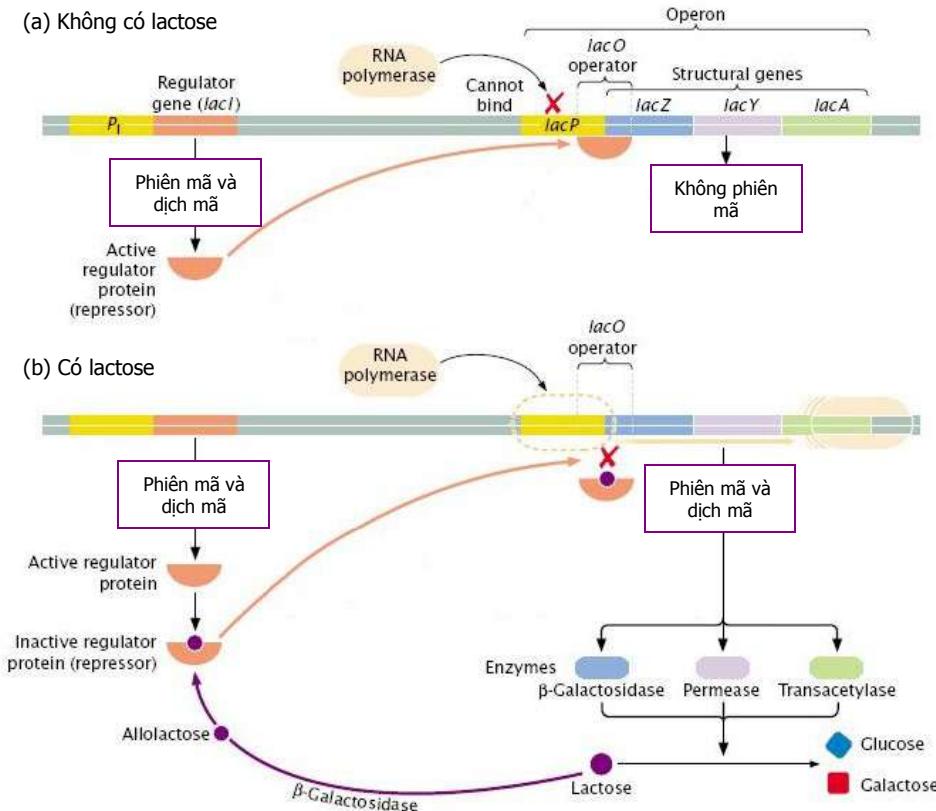
### 5.3.2. Hoạt động của hệ thống

- Điều kiện cảm ứng (có lactose). Lactose được chuyển vào tế bào rất yếu vì chỉ có vài phân tử permease làm việc. Khi vào trong tế bào, một số lactose (liên kết  $\beta$ -1,4) được chuyển thành allolactose (liên kết  $\beta$ -1,6) nhờ  $\beta$ -galactosidase. Allolactose là chất cảm ứng, nó gắn vào protein kìm hãm và gây biến đổi cấu hình tạo phức hợp allolactose-repressor. Phức hợp này mất khả năng gắn operator. Lúc này operon được mở, RNA polymerase bắt đầu phiên mã các gen cấu trúc. Toàn bộ sự kiện diễn ra như trên hình 2.7.

- Điều kiện không cảm ứng (không có lactose). Gen điều hòa của operon thường xuyên tổng hợp protein ức chế (repressor protein) ở mức thấp, vì nó có promoter ít hiệu quả. Sự tổng hợp các protein này bị tác động do nồng độ lactose trong tế bào. Ngược lại, promoter bình thường của operon lac gắn với RNA polymerase rất có hiệu quả. Khi không có đường lactose protein kìm hãm có hoạt tính (tạo ra do  $i^+$  hay *R*) gắn vào promoter hay “đọc” trình tự operator vì protein kìm hãm chiếm đoạn này. Như vậy, sự phiên mã của tất cả các gen cấu trúc của operon lac bị dừng.

Số lượng permease tăng nên lactose vào tế bào với số lượng lớn và được phân hủy bởi  $\beta$ -galactosidase. Khi lactose được sử dụng cạn, các protein repressor gắn trở lại vào operator làm operon bị đóng; sự phiên mã các gen cấu trúc bị dừng.

Bản thân gen điều hòa *R* chỉ có một promoter ( $P_i$ ) và gen cấu trúc của protein kìm hãm. Promoter này yếu, khi các protein kìm hãm có số lượng cao, nó bị các protein này gắn vào làm dừng phiên mã.



Hình 2.7. Operon lactose và hoạt động của nó.

## 6. Đột biến gene

Đột biến gene là những biến đổi xảy ra bên trong cấu trúc gene. Mỗi đột biến gene dẫn đến sự thay đổi trình tự nucleotide tạo ra các allele khác nhau. Đột biến gene có thể xảy ra do biến đổi của trình tự nucleotide trong gene. Đột biến gene không phát hiện được khi quan sát tế bào học.

Trong tự nhiên, tất cả các gene đều có đột biến được gọi là đột biến tự nhiên hay ngẫu phát (spontaneous mutation). Các đột biến tự nhiên thường xuất hiện rất ít.

### 1. Các kiểu đột biến gene

Đột biến gene hay đột biến điểm: là các biến đổi rất nhỏ trên một đoạn DNA, thường liên quan đến một cặp base đơn của DNA hoặc một số ít cặp base kề nhau. Đột biến điểm làm thay đổi gene kiểu đại (wild-type gene). Thực tế đột biến điểm hầu như làm giảm hoặc làm mất chức năng của gene hơn là làm tăng cường chức năng của gene.

Về nguồn gốc, đột biến điểm được phân ra làm đột biến ngẫu nhiên (spontaneous) và đột biến cảm ứng (induced).

Đột biến cảm ứng: là dạng đột biến xuất hiện với tần số đột biến tăng lên khi xử lý có mục đích bằng tác nhân đột biến hoặc tác nhân môi trường đã được biết. Đột biến ngẫu nhiên là đột biến xuất hiện khi không có sự xử lý của tác nhân đột biến. Đột biến ngẫu nhiên được tính là tỉ lệ cơ sở của đột biến và được dùng để ước chừng nguồn biến dị di truyền tự nhiên trong quần thể. Tần số đột biến ngẫu nhiên thấp nằm trong khoảng  $10^{-5}$  -  $10^{-8}$ , vì vậy đột biến cảm ứng là nguồn đột biến quan trọng cho phân tích di truyền.

Tác nhân đột biến được sử dụng phổ biến là nguồn chiếu xạ năng lượng cao (high-energy radiation) hoặc các hóa chất đặc biệt.

Các dạng đột biến điểm: có hai dạng đột biến điểm chính trong phân tử DNA:

+ Đột biến thay thế cặp base (base substitution)

+ Đột biến thêm bớt cặp base (base insertion - base deletion)

Các đột biến này có thể phát sinh do ảnh hưởng của môi trường như ảnh hưởng của các tác nhân gây đột biến.

### 1.1. Đột biến thay thế cặp base

Kiểu đột biến đơn giản nhất là thay thế một base, trong đó một cặp nucleotide trong gene được thay thế bằng một cặp nucleotide khác.

Ví dụ: A được thay thế bằng G trong sợi DNA. Sự thay thế này tạo ra sự cặp base G-T. Ở lần sao chép tiếp theo tạo ra cặp G-C trong một phân tử DNA con và cặp A-T ở phân tử DNA con kia.

Tương tự, đột biến thay thế A bằng T trên một sợi, tạo ra sự kết cặp tạm thời T-T. Kết quả sao chép tạo ra T-A trên một phân tử DNA con và A-T trên phân tử DNA con kia. Trong trường hợp này, cặp base T-A là đột biến và cặp A-T không đột biến. Nếu sợi gốc DNA không đột biến có trình tự 5'-GAC-3', trên sợi đột biến có trình tự 5'-GTC-3' và sợi kia không đột biến có trình tự 5'-GAC-3'.

Đột biến thay thế cặp base được chia làm hai loại:

+ Đột biến đồng hoán (transition mutations): Nếu một đột biến mà bazơ pyrimidine được thay thế bằng một pyrimidine và một purine thay bằng một purine.

Đột biến đồng hoán có thể là:

$T \rightarrow C$  hoặc  $C \rightarrow T$

(Pyrimidine  $\rightarrow$  pyrimidine)

$A \rightarrow G$  hoặc  $G \rightarrow A$

(purine  $\rightarrow$  purine)

Đột biến đảo hoán (Transversion): Đột biến làm thay một pyrimidine thành một purine hay một purine được thay thế bằng một pyrimidine. Các đột biến đảo hoán:

$T \rightarrow A$ ,  $T \rightarrow G$ ,  $C \rightarrow A$  hoặc  $C \rightarrow G$

(Pyrimidine  $\rightarrow$  purine)

$A \rightarrow T$ ,  $A \rightarrow C$ ,  $G \rightarrow T$  hoặc  $G \rightarrow C$

(Purine  $\rightarrow$  pyrimidine)

Như vậy có thể có 4 thay thế kiểu đột biến đồng hoán và có đến 8 thay thế kiểu đột biến đảo hoán. Nếu các thay thế này xảy ra với ngẫu nhiên xác suất như nhau, sẽ có tỷ lệ đột biến: 1 đồng hoán : 2 đảo hoán. Tuy nhiên trong thực tế, đột biến thay thế base có xu hướng nghiêng về đột biến đồng hoán, cho nên trong số các đột biến thay thế base tự phát thì tỷ lệ xảy ra đột biến là: 2 đồng hoán : 1 đảo hoán

1.2. Đột biến thêm hoặc bớt base (base-pair addition/deletion), còn gọi là indel mutation (insertion-deletion). Trường hợp đơn giản nhất của đột biến này là thêm hoặc mất một cặp base đơn. Đôi khi đột biến làm thêm hoặc mất đồng thời nhiều cặp base.

Hậu quả của đột biến điểm đến cấu trúc và sự biểu hiện của gene

Đột biến điểm xuất hiện trong vùng mã hóa chuỗi polypeptide của gene (a polypeptide-coding part of a gene), chẳng hạn đột biến thay thế base đơn có thể gây nhiều hậu quả, nhưng tất cả đều có tác động lên mã di truyền theo 2 hướng: làm thoái hóa mã di truyền hoặc xuất hiện mã kết thúc quá trình dịch mã. Có các dạng:

Đột biến đồng nghĩa (synonymous mutations): đột biến thay đổi một codon mã hóa acid amine thành codon mới mã hóa cho cùng acid amin đó. Đột biến đồng nghĩa cũng có thể xem là đột biến im lặng (silent mutations)

Đột biến nhầm nghĩa (missense mutations), đôi khi còn gọi là đột biến không đồng nghĩa (nonsynonymous mutations): codon mã hóa cho một acid amin này bị thay đổi thành codon mã hóa cho một acid amin khác.

Đột biến vô nghĩa (nonsense mutations): codon mã hóa cho một acid amin bị thay đổi thành codon kết thúc dịch mã (translation termination/stop codon).

Mức độ ảnh hưởng của đột biến nhầm nghĩa và vô nghĩa lên chuỗi polypeptide khác nhau tùy trường hợp.

Nếu đột biến nhầm nghĩa thay thế một acid amin này bằng một acid amin khác tương tự về mặt hóa học, được xem là đột biến thay thế bảo thủ (conservative substitution). Sự thay đổi này hầu như ít ảnh hưởng đến cấu trúc và chức năng protein. Ngược lại, nếu thay thế bằng một acid amin khác về phương diện hóa học gọi là nonconservative substitution, hầu hết đều gây ra sự thay đổi lớn ở cấu trúc và chức năng protein.

Đột biến vô nghĩa sẽ dẫn đến sự kết thúc dịch mã sớm. Vì vậy chúng gây ra hậu quả tương ứng trên chức năng protein. Nếu đột biến vô nghĩa xảy ra càng ở gần đầu 3' của khung đọc mã, kết quả ít ảnh hưởng đến protein. Tuy nhiên nhiều đột biến vô nghĩa ở vùng này vẫn tạo ra các sản phẩm hoàn toàn bị mất hoạt tính.

Giống với đột biến vô nghĩa, đột biến thêm bớt base gây hậu quả trên trình tự polypeptide kể từ điểm bị đột biến (hình 8.1). Trình tự trên mRNA được đọc theo từng khung gồm ba base (codon) một lúc. Mất hoặc thêm base sẽ làm thay đổi khung đọc trong quá trình dịch mã từ điểm bị đột biến cho đến kết thúc theo khung mới. Vì vậy loại đột biến này được gọi là đột biến dịch khung (frameshift mutations). Đột biến này tạo ra trình tự acid amin kể từ điểm bị đột biến cho đến kết thúc khác với trình tự acid amin gốc. Đột biến dịch khung gây ra sự mất hoàn toàn cấu trúc và chức năng của protein bình thường.

Trường hợp đột biến xảy ra ở trình tự điều hòa và các trình tự không mã hóa khác (hình 8.1). Những phần đó của gene không trực tiếp mã hóa cho protein mà chứa nhiều điểm bám DNA chủ yếu cho protein xen vào, đó là những trình tự không nhạy cảm cho sự biểu hiện của gene hoặc cho hoạt tính của gene.

Ở mức độ DNA, những điểm mất đi (docking) gồm những điểm mà RNA polymerase và những nhân tố gắn kết của nó bám vào, cũng như những điểm mà protein điều hòa phiên mã đặc trưng gắn vào. Ở mức độ RNA, những docking quan trọng thêm vào gồm điểm bám của ribosom (ribosome-binding site) trên mRNA vi khuẩn, những điểm nối đầu 5' và 3' để gắn các exon ở eukaryote và các điểm có vai trò cho điều hòa dịch mã và định vị mRNA đến vùng đặc biệt trong tế bào. Nhìn chung hậu quả chức năng của bất kỳ đột biến điểm nào ở vùng như thế đều phụ thuộc vào việc làm gián đoạn (hoặc tạo ra) một điểm bám. Đột biến làm gián đoạn ở những điểm đó có khả năng làm thay đổi phần biểu hiện của gene dựa vào sự thay đổi số lượng sản phẩm được biểu hiện ở một thời điểm nhất định hoặc ở một mô nhất định. hay bằng sự thay đổi phản ứng với những tín hiệu (cue) của môi trường nhất định. Ngược lại, đột biến ở một vài điểm bám có thể hoàn toàn phá hủy một giai đoạn cần cho sự biểu hiện bình thường của gene, như điểm bám của mRNA polymerase hoặc là nhân tố splicing. Vì vậy nó làm mất hoạt sản phẩm của gene hoặc ngăn cản sự hình thành sản phẩm.

Cần phân biệt giữa những thay đổi xảy ra của một đột biến gene đó là sự thay đổi trình tự DNA của gene với sự thay đổi ở mức độ kiểu hình. Nhiều đột biến điểm trong trình tự không mã hóa làm ít thay đổi hoặc không thay đổi trên kiểu hình như đột biến giữa điểm bám DNA cho protein điều hòa hoặc thay đổi những điểm khác trong gene làm thay đổi chức năng của chúng.

## Chương 3

# ĐẠI CƯƠNG VỀ CẤU TRÚC VÀ CHỨC NĂNG CỦA TẾ BÀO

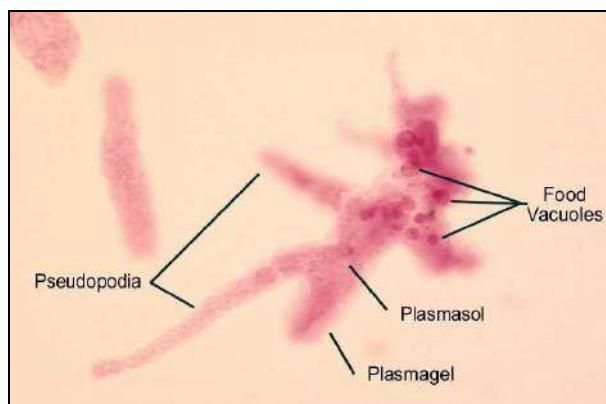
### 1. Hình dạng tế bào

Tế bào thường có hình dạng tương đối cố định và đặc trưng cho mỗi loại tế bào. Ví dụ: tinh trùng, tế bào trứng, tế bào thần kinh, hồng cầu .v.v....

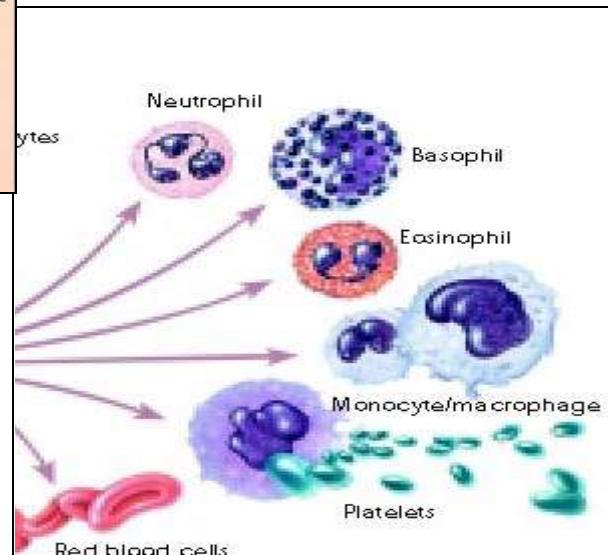


Hình 3.1. Hình dạng tế bào

Tuy vậy có một số tế bào luôn luôn thay đổi hình dạng như amip, bạch cầu...



Hình 3.2. Hình dạng tế bào amip



Hình 3.3. Hình dạng tế bào máu người

Trong môi trường lỏng tế bào có dạng hình cầu (bạch cầu trong máu). Đa số tế bào động vật và thực vật có dạng hình khối đa giác, thường là hình khối 12 mặt; có loại phân nhánh.

## 2. Kích thước của tế bào

Kích thước của tế bào rất khác nhau đối với các loài khác nhau. Nói chung tế bào có độ lớn trung bình vào khoảng 3-30 (m. Nhưng có những tế bào rất lớn có thể nhìn thấy, sờ mó được như trứng gà, trứng vịt... Tế bào có kích thước lớn nhất là trứng đà điểu có đường kính đạt tới 17,5 cm. Trái lại đa số tế bào vi khuẩn có kích thước từ khoảng 1-3 (m.

Ngày nay người ta đã khám phá ra một loại tế bào có thể xem là nhỏ nhất đó là tế bào Mycoplasma laidlawi có đường kính 0,1 (m. (1000 Ao), chỉ lớn hơn nguyên tử Hydro 1000 lần và gần bằng kích thước của siêu vi khuẩn. Trong nó chỉ chứa khoảng 1000 hoặc chục nghìn các đại phân tử sinh học và tổng hợp vài chục các men khác nhau.

Thể tích của tế bào cũng rất thay đổi ở các dạng khác nhau. Tế bào vi khuẩn có thể tích khoảng 2,5 (m<sup>3</sup> ( micro khối). Đối với các tế bào của các mô ở người (trừ một số tế bào thần kinh) có thể tích vào khoảng từ 200 đến 15.000 (m<sup>3</sup>. Thường thể tích của các loại tế bào là cố định và không phụ thuộc vào thể tích chung của cơ thể. Ví dụ : Tế bào thận, gan của bò, ngựa, chuột... đều có thể tích như nhau. Sự sai về kích thước của cơ quan là do số lượng tế bào chứ không phải do kích thước tế bào.

## 3. Số lượng tế bào

Số lượng tế bào trong các cơ thể khác nhau thì rất khác nhau. Sinh vật đơn bào cơ thể chỉ có 1 tế bào. Các sinh vật đa bào trong cơ thể có từ vài trăm tế bào như bọn luân trùng có 400 tế bào, đến hàng tỷ tế bào. Ví dụ cơ thể người có 6.1014 tế bào. Chỉ tính riêng hồng cầu trong máu người cũng đã đạt tới 23.000 tỷ.

Tuy nhiên cơ thể đa bào dù có số lượng tế bào lớn đến nhiêu cũng được phát triển từ 1 tế bào khởi nguyên gọi là hợp tử.

## 4. Các dạng tế bào và cấu trúc đại cương

Trong thực tế không tồn tại một dạng tế bào chung nhất cho tất cả các cơ thể sinh vật mà tế bào phân hóa ở nhiều dạng khác nhau trong quá trình tiến hóa của sinh vật. Ngày nay nhờ kỹ thuật kính hiển vi điện tử, người ta đã xác lập được 2 dạng tổ chức tế bào:

-Dạng có nhân nguyên thủy, có tổ chức còn nguyên thủy, chưa có màng nhân (*procaryota*).

- Dạng tế bào có nhân chính thức (*Eukaryota*).

### 4.1. Cấu trúc của các tế bào nhân nguyên thủy (*procaryota*)

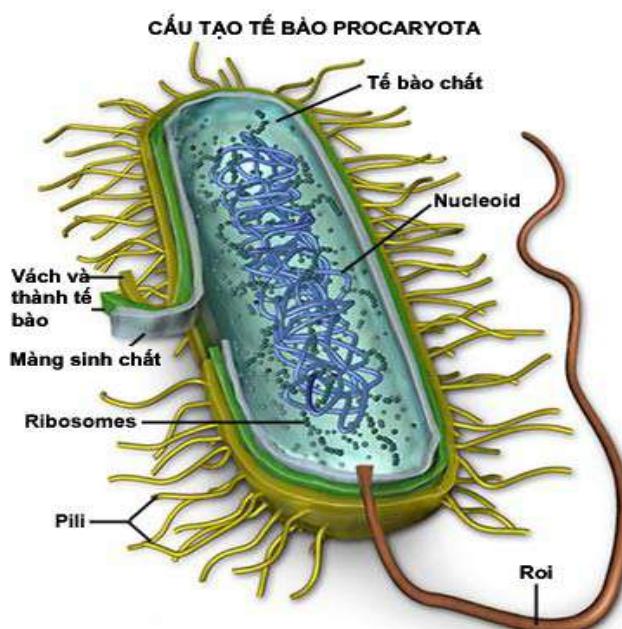
Thuộc loại tế bào nhân nguyên thủy có vi khuẩn (Bacteria) và thanh tảo (Cyanophyta). Tế bào của chúng có kích thước từ 0,5 đến 3(, thiếu màng nhân, thiếu các bào quan chính thức như lục lạp, thể lizo, phức hệ Golgi... Ở bọn này thông tin di truyền được tích trong một nhiễm sắc thể độc nhất gồm mạch xoắn kép ADN dạng vòng, NST này không chứa các protid kiềm. Thiếu bộ máy phân bào và hạch nhân.

Vách tế bào bao phủ ngoài màng sinh chất tạo nên cái khung cứng, vững chắc cho tế bào. Nó có nhiệm vụ bảo vệ sự tác động cơ học đến tế bào, giữ và cố định hình dạng của tế bào và quan trọng hơn cả là chống chịu các tác nhân bất lợi nhất là áp suất thẩm thấu của môi trường bên ngoài. Độ vững chắc của vách tế bào có được là nhờ các tính chất của peptidoglycan (còn gọi là murin) chỉ có ở prokaryota. Peptidoglycan được cấu tạo từ 2 loại

đường gắn với 1 peptid ngắn với 2 acid amin chỉ có ở vách tế bào vi khuẩn. Các đường và các peptid kết nối với nhau thành 1 đại phân tử bao toàn bộ màng tế bào.

**Bảng 3.1. So sánh giữa tế bào Prokaryota và Eukaryota**

	Prokaryota	Eukaryota
<b>Nhân</b>	chưa có màng bọc	Nhân có màng bọc
Số lượng NST :	1, Không có Histon	NST > 1 có Histon
<b>Các bào quan :</b>		
- Ribosom	70s	80s
- Ty thể	0	có
- Lục lạp	0	có hoặc không
- peroxisom	0	có
- lysosom	0	có
- golgi	0	có
- Luối NSC	0	có
- Không bào thật	0	có hoặc không
<b>Màng tế bào:</b>		
- Xellulo	0	có hoặc không
- Peptidoglycan	có	0



Do phản ứng nhuộm màu violet (tím) mà phân biệt được 2 loại vi khuẩn: Gram dương hấp thụ và giữ lại màu và Gram âm không nhuộm màu. Vách tế bào của các vi khuẩn Gram dương như Streptococcus rất dày, gồm peptidoglycan. Vách của tế bào Gram âm như Escherichia coli gồm 3 lớp: màng tế bào trong cùng, peptidoglycan và lớp dày ngoài cùng với lipoprotein và lipopolysaccharid tạo phức hợp lipid polysaccharid.

Dưới vách tế bào là màng sinh chất bao bọc tế bào chất. Mesosome là cấu trúc do màng tế bào xếp thành nhiều nếp nhăn cuộn lõm sâu vào khối tế bào chất. Có lẽ đây là nơi gắn ADN vào màng.

Trong nguyên sinh chất có vùng tương tự nhân gọi là nucleoid. Bộ gen chứa một

phân tử ADN lớn, vòng tròn, trơn (nghĩa là không gắn thêm protein). Sợi ADN của tế bào prokaryota cũng mang bộ gen xếp theo đường thẳng, các gen này xác định các đặc tính di truyền của tế bào và các hoạt tính thông thường nên cũng được gọi là nhiễm sắc thể của tế bào prokaryota. Ngoài ra tế bào prokaryota còn có thể có các phân tử ADN nhỏ độc lập gọi là plasmid. Plasmid thường cũng dạng vòng tròn.

Các riboxom nằm rải rác trong tế bào chất chúng sẽ gắn lên mARN để tổng hợp protein. Phần lớn vi khuẩn quang hợp chứa Chlorophyl gắn với màng hay các phiến mỏng (lamellae).

Một số vi khuẩn có các cấu trúc lông nhỏ gọi là tiêm mao (flagella) dùng để bơi.

Tế bào prokaryota phân bố khắp nơi trên quả đất. Chúng sinh trưởng rất nhanh, chu kỳ một thế hệ ngắn, đa dạng về sinh hóa và rất mềm dẻo về di truyền.

#### **4.2. Cấu trúc đại cương của tế bào nhân thực (Eukaryota)**

Tế bào của tất cả các cơ thể còn lại như: tảo, nấm, đơn bào, tế bào thực vật và động vật thuộc loại tế bào có nhân chính thức. Ở bọn này nhân được bọc trong màng nhân. Trong tế bào chất hệ thống màng rất phát triển như: mạng lưới nội chất, hệ thống Golgi, cùng các bào quan có màng như ty thể, lạp thể, thể lisozom, ... Nhân chứa hạch nhân và NST. Nhiễm sắc thể luôn có cấu tạo gồm ADN và histon. Quá trình phân bào rất phức tạp nên cần có bộ máy phân bào.

Giữa hai giới động vật và thực vật có cấu trúc tế bào vừa có những điểm giống nhau vừa có những điểm khác nhau.

**Bảng 3.1. So sánh giữa tế bào động vật và tế bào thực vật**

Tế bào động vật	Tế bào thực vật
. Có màng tế bào, nhân, tế bào chất	. Có màng tế bào, nhân, tế bào chất
. Dị dưỡng	. Tự dưỡng
. Kích thước nhỏ (đường kính 20 (m)	. Kích thước lớn (đường kính 50 (m )
. Hình dạng không nhất định	. Hình dạng ổn định
. Thường có khả năng chuyển động	. Rất ít khi chuyển động
. Không có lục lạp	. Có lục lạp
. Không có không bào	. Có không bào lớn
. Chất dự trữ là glycogen	. Dự trữ bằng hạt tinh bột . Có màng xenlulo

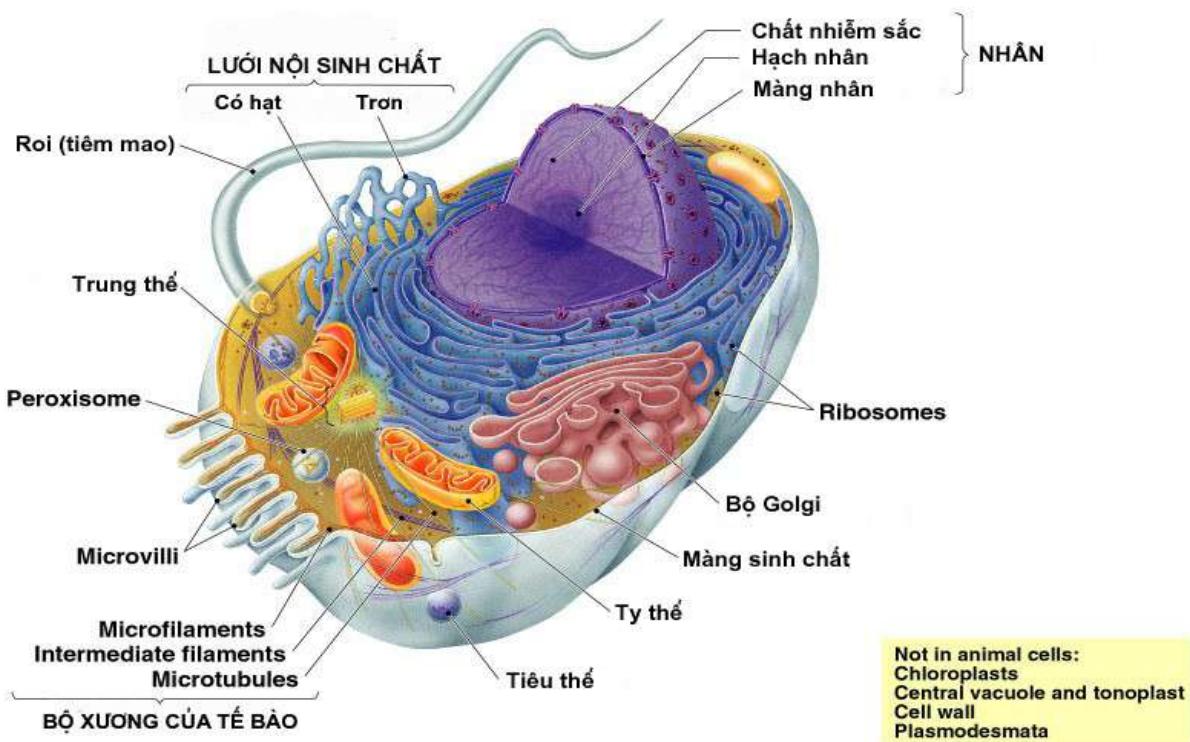
Tế bào động vật thường không có vỏ bao ngoài, không có lục lạp, phân bào bằng sự hình thành eo thắt.

Tế bào thực vật có lớp vỏ bao ngoài polysaccharid. trong tế bào chất có chứa các không bào. Bộ máy phân bào thường thiếu trung tử. Đa số tế bào thực vật có lục lạp là cơ quan chuyển hóa quang năng thành hóa năng. Sự phân chia tế bào chất thực hiện nhờ sự phát triển một vách ngăn mới chia tế bào thành 2 phần bằng nhau.

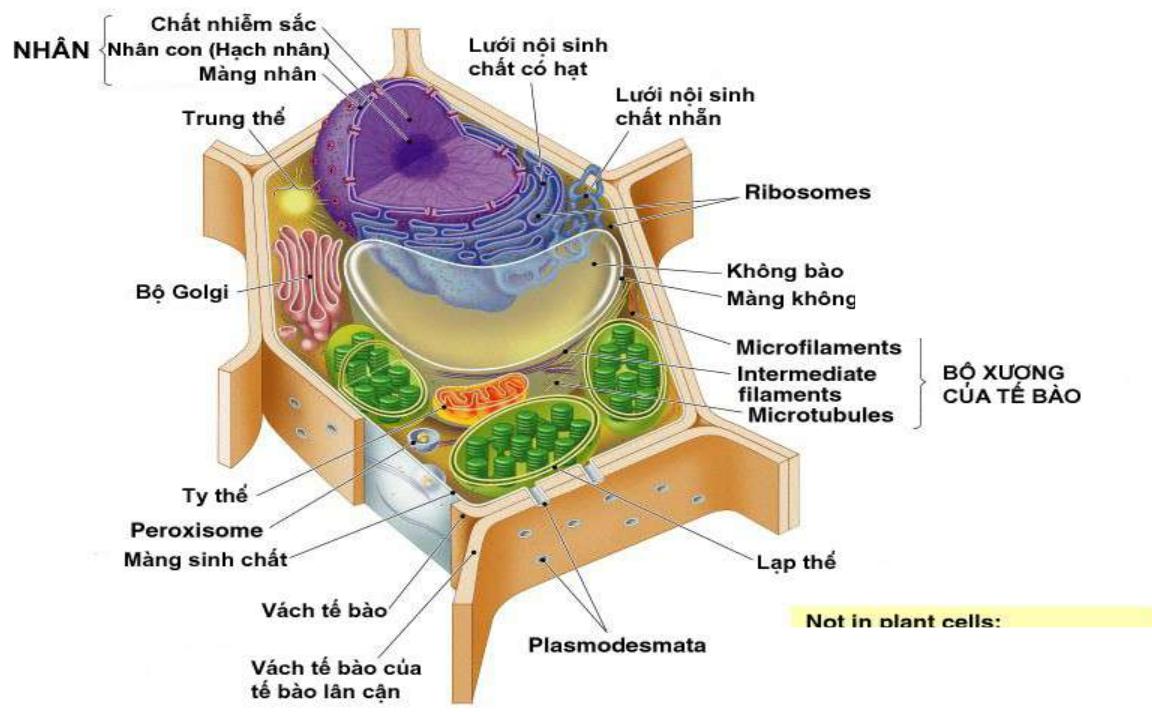
Trong cơ thể động vật và thực vật các tế bào phân hóa khác nhau, phụ thuộc vào chức năng riêng của chúng.

Ở các động vật đơn bào, cơ thể chỉ gồm một tế bào nhưng có nhiều cơ quan nhỏ (cơ quan tử) đảm nhiệm các chức năng khác nhau, giống như động vật đa bào.

Tất cả các dạng tế bào khác nhau phản ảnh tính chất tiến hóa đa dạng của vật chất sống, cho phép tế bào thích nghi với những chức năng khác nhau, thích nghi với điều kiện sống khác nhau.



Hình 3.4. Cấu trúc tế bào động vật điển hình



Copyright © Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

**Hình 3.5. Cấu trúc tế bào thực vật điển hình**

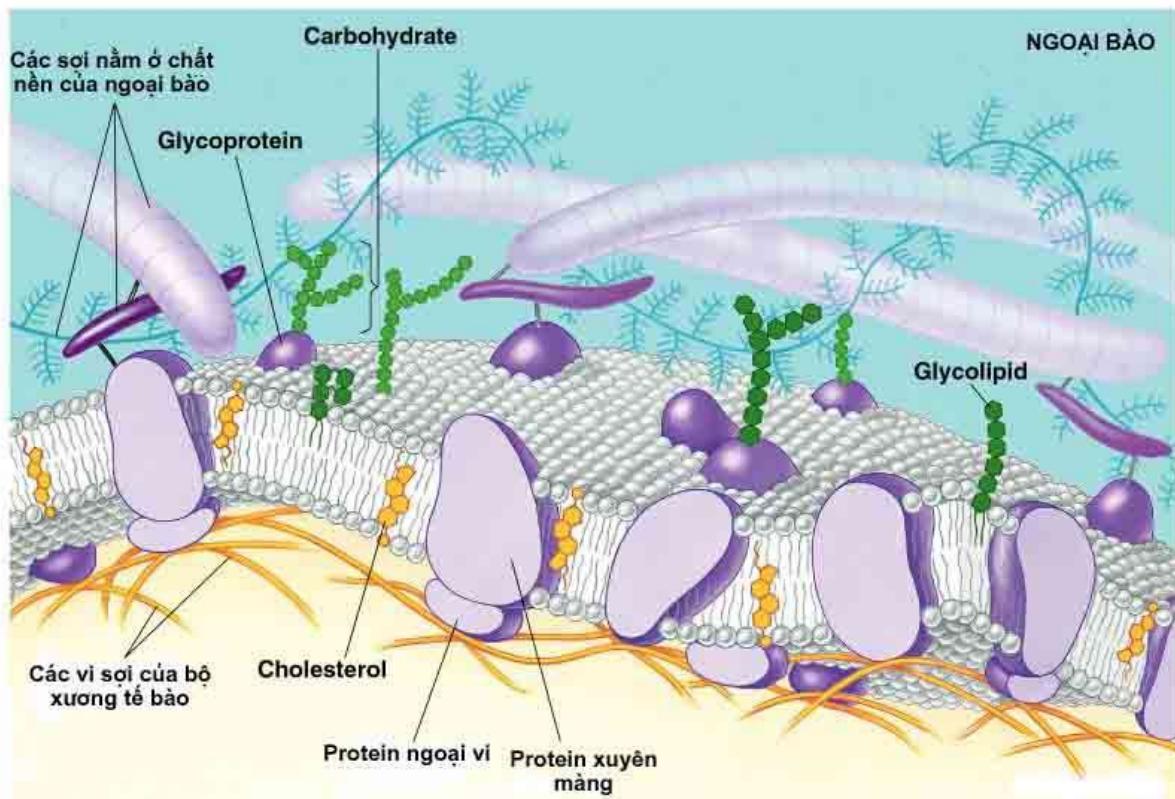
Tế bào sinh vật Eukaryota có hình dạng, kích thước và khối lượng khác nhau tùy thuộc khi chúng là tế bào của sinh vật đơn bào hay đa bào, tùy thuộc vào vị trí của chúng trong mô cơ thể, vào chức năng mà chúng phụ trách.

Mỗi tế bào gồm có 3 phần chính : màng tế bào, bào tương, và nhân tế bào.

#### 4.2.1 Màng tế bào

Mọi TB đều được bao bọc bởi màng tế bào. Màng tế bào còn gọi là màng plasma. Về bản chất nó là một màng sinh chất giống như những màng khác bên trong tế bào.

Hình hiền vi điện tử cho thấy màng tế bào là một màng mỏng, khoảng 100A0 gồm hai lớp sẫm song song kẽm giữa là một lớp nhạt. Mỗi lớp dày khoảng từ 25 đến 30 A0. Lớp nhạt là lớp phân tử kép lipit còn hai lớp sẫm là do đầu của các phân tử protein lồi ra khỏi lớp phân tử kép lipit tạo nên.



**Hình 3.6. Mô hình cấu trúc màng sinh chất**

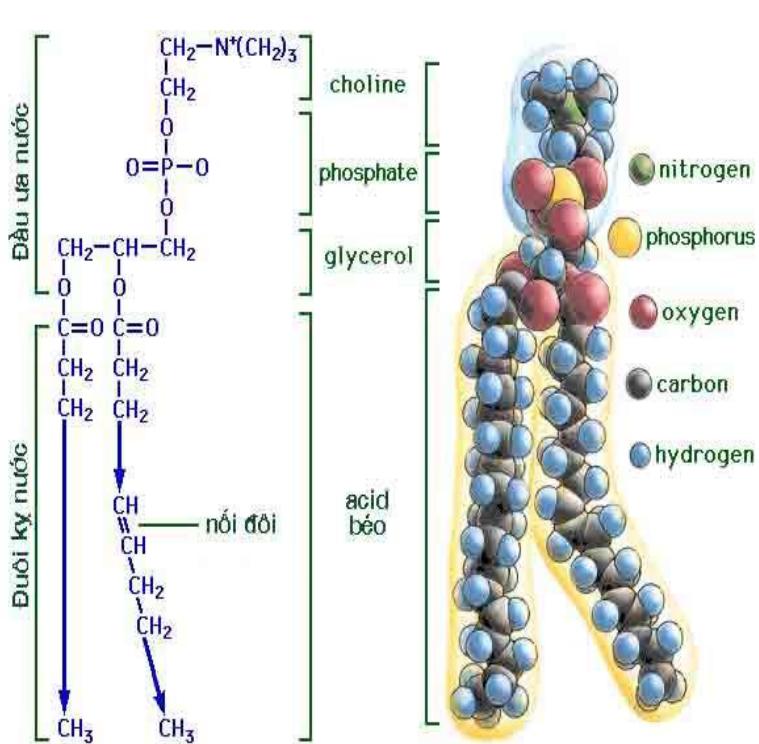
- Lớp phân tử kép lipit

Gọi là lớp phân tử kép lipit vì lớp này gồm hai lớp phân tử lipit áp sát nhau, làm nên cấu trúc hình vỏ cầu bao bọc quanh tế bào mà vì vậy mà màng phân tử kép lipit được gọi là phần màng cơ bản của màng sinh chất.

Màng lipit có thành phần cấu trúc và đặc tính cơ bản như sau :

Về thành phần hóa học, lipit màng được chia làm hai loại :

+ Photpholipit



Tính chất chung của hai loại là mỗi phân tử đều có một đầu ura nước và một đầu kỵ nước.

Đầu ưa nước quay ra ngoài tế bào hoặc và trong tế bào để tiếp xúc với nước của môi trường hoặc của bào tương, còn đầu kỵ nước thì quay vào giữa, nơi tiếp giáp của hai phân tử lipit. Tính chất đầu kỵ nước này đã làm cho

màng luôn luôn có xu hướng kết dính các phân tử lipit với nhau để cho đầu kỵ nước ấy khỏi tiếp xúc với nước, và lớp phân tử kép lipit còn khép kín lại tạo thành một cái túi kín để cho tất cả các đầu kỵ nước được dấu kín khỏi nước. Nhờ tính chất này mà màng lipit có khả năng tự động khép kín, tái hợp nhanh mỗi khi bị mở ra, xé ra hay tiếp thu một bộ phận màng lipit mới vào màng.

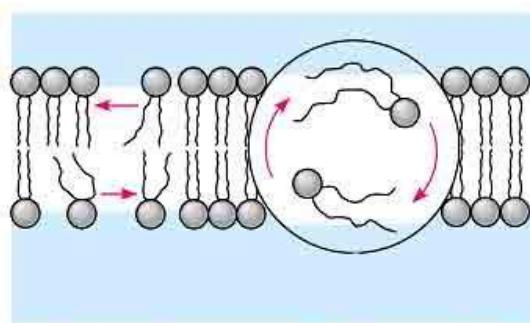
### Hình 3.7. Cấu trúc phân tử phospholipid

#### + Các photpholipit

Các photpholipit nói chung rất ít tan trong nước. Thành phần lipit của đa số màng hầu như bao giờ cũng là một photpholipit, liên kết với một hàm lượng nhỏ các lipit trung tính và glycolipit.

Có rất nhiều loại photpholipit chúng chiếm khoảng 55% trong thành phần lipit của màng tế bào. Bốn loại chính theo thứ tự từ nhiều đến ít là : photphatidylcholin, sphingomyelin, photphatidyl ethanolamin, photphatidyl serin. Ngoài ra còn có photphatidylinositol với tỉ lệ thành phần ít hơn.

Các loại phân tử này xếp xen kẽ với nhau, từng phân tử có thể quay xung quanh chính trực của mình và đổi chỗ cho các phân tử bên cạnh hoặc cùng một lớp phân tử theo chiều ngang. Sự đổi chỗ này là thường xuyên, chúng còn có thể đổi chỗ cho nhau tại hai lớp phân tử đối diện nhau nhưng rất hiếm xảy ra so với đổi chỗ theo chiều ngang. Khi đổi chỗ sang lớp màng đối diện photpholipit phải cho phần đầu ra nước vượt qua lớp tiếp giáp kỵ nước giữa hai lá màng cho nên cần có sự can thiệp của một hoặc một số protein màng.

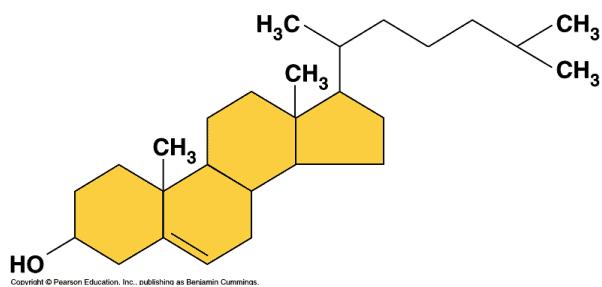
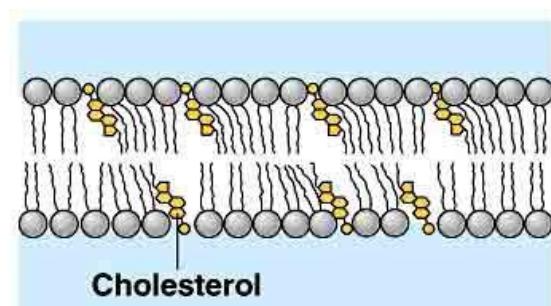


Sự đổi chỗ của các phospholipid

Chính sự vận động đổi chỗ này đã làm nên tính lỏng linh động của màng tế bào.

Ngoài chức năng là thành phần chính tạo nên lớp màng cơ bản của tế bào, là thành phần chính phụ trách sự vận chuyển thụ động vật chất qua màng, các photpholipit được coi như là cơ sở để dung nạp các phân tử protein màng, các nhánh gluxit trên bề mặt màng làm cho màng có thêm nhiều chức năng có tính đặc hiệu.

#### + Cholesterol :



Màng sinh chất của Eukaryota bao giờ cũng có thêm một lipit steroit trung tính; Cholesterol. Màng Prokaryota không có cholesterol. Cholesterol là một loại phân tử lipit nằm xen kẽ các photpholipit và rải rác trong hai lớp lipit của màng. Cholesterol chiếm từ 25 đến 30% thành phần lipit màng tế bào và màng tế bào là loại màng sinh chất có tỉ lệ Cholesterol cao nhất, màng tế bào gan tỉ lệ Cholesterol còn cao

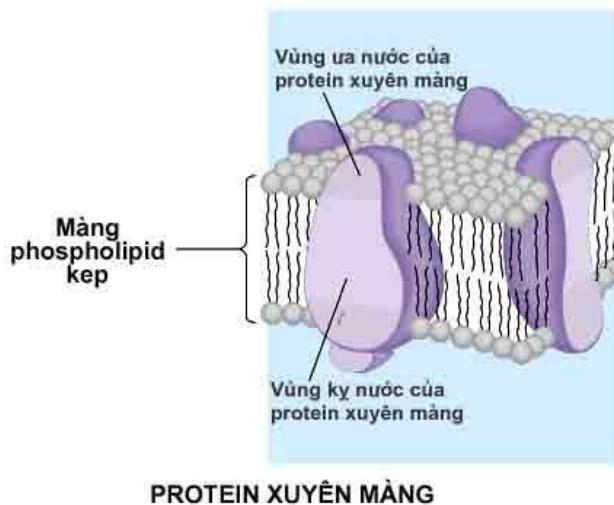
hơn : 40% trên lipit toàn phần. Thành phần còn lại của lipit màng là glycolipit (khoảng 18%) và acid béo kỵ nước (khoảng 2%).

#### - Các phân tử protein màng tế bào :

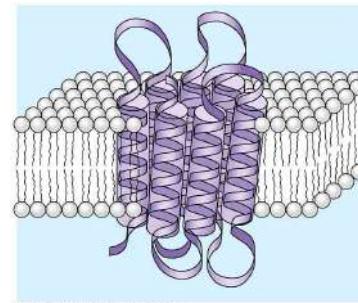
Màng lipit đảm nhiệm phần cấu trúc cơ bản còn các chức năng đặc hiệu của màng thì phần lớn do các phân tử protein màng đảm nhiệm. Cho đến nay người ta đã phát hiện trên 50 loại protein màng (cùng có trên một màng plasma duy nhất). Tỉ lệ P/L (protein/lipit) là xấp xỉ 1 ở màng tế bào. Một số tế bào đặc biệt thì tỉ lệ này còn cao hơn : P/L màng tế bào gan =1,4, của màng tế bào ruột P/L=4,6.

#### +Protein xuyên màng :

Gọi là xuyên màng vì phân tử protein có một phần nằm xuyên suốt màng lipit và hai phần đầu của phân tử thì thò ra hai phía bề mặt của màng.



Phân xuyênsuốt màng, tức phân đầu trong màng lipit là phân kỵ nước, vẫn là hình sợi nhưng có thể chỉ xuyênsuốt màng một lần, nhưng cũng có loại lộn vào lộn ra để xuyênsuốt màng nhiều lần, có khi tới 6, 7 lần. Các phân thò ra hai phía bề mặt màng đều ưa nước và nhiều loại phân tử protein màng có đầu thò về phía bào tương là nhóm cacboxyl  $\text{COO}^-$  mang điện âm khiến chúng đẩy nhau và cũng vì vậy mà các phân tử protein xuyên màng tuy có di động nhưng vẫn phân bố đồng đều trong toàn bộ màng tế bào (tính chất này thay đổi khi độ pH thay đổi).



Protein xuyên màng cũng có khả năng di động kiểu tịnh tiến trong màng lipit. Protein xuyên màng chiếm 70% protein màng tế bào.

Về ví dụ protein xuyên màng có thể kể:

-Glycophorin : một loại protein xuyên màng có phân kỵ nước xuyên màng ngắn. Chuỗi polypeptit thò ra ngoài màng có mang những nhánh oligosaccharit và cả những nhánh polysaccharit, giàu acid sialic. Glycophorin chiếm phần lớn các protein xuyên màng và là thành phần chính mang các nhánh oligosaccharit. Các oligosaccharit này tạo thành phần lớn các carbohydrate của bề mặt tế bào.

Chuỗi polypeptit có đuôi cacboxyl ưa nước quay và trong bào tương, có thể tham gia vào việc liên kết với các protein khác bên trong màng. Các glycophorin có thể mang các tên phân tử khác nhau. Chức năng của chúng cũng đa dạng như chức năng của lớp áo tế bào.(sẽ nói rõ hơn ở phần sau)

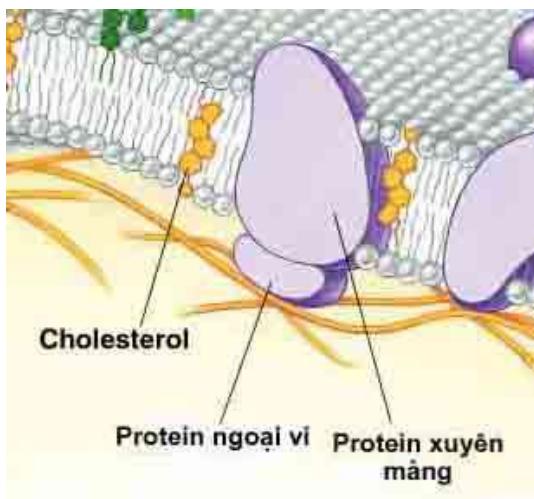
-Protein Band3 xuyên màng: loại này được nghiên cứu đầu tiên ở màng hồng cầu. Đó là một phân tử protein dài, phân kỵ nước xuyên trong màng rất dài, lộn vào lộn ra tới 6 lần. Phần thò ra trên bề mặt ngoài màng tế bào cũng liên kết với các oligosaccharit. Phần xuyên màng phụ trách vận chuyển một số anion qua màng. Phần thò vào bào tương gồm hai vùng:

vùng gắn với Ankyrin, một trong các loại protein thành viên của hệ lưới protein lát trong màng, và vùng gắn với các enzym phân ly glucoza và gắn với hemoglobin. Với vai trò vận chuyển anion Band3 như là một phân tử độc lập. Khi gắn với Ankyrin để níu hệ lưới protein vào màng lipit thì Band3 như là có đôi.

Về protein xuyêng màng ngày càng có thêm các ví dụ mà hay gặp là protein enzym vận tải. Tên của chúng phụ thuộc vào vật chất mà chúng vận tải qua màng.

#### - Protein màng ngoại vi

Loại này chiếm khoảng 30% thành phần protein màng gấp ở mặt ngoài hoặc mặt trong tế bào. Chúng liên kết với nhau thông qua hai bên màng của các protein xuyêng màng. Kiểu liên kết này được gọi là hấp phụ, không phải là liên kết cộng hóa trị mà bằng lực tĩnh điện hay bằng các liên kết kỵ nước.



Lấy ví dụ ở hồng cầu: Fibronectin là protein ngoại vi, ở phía ngoài màng còn actin, spectrin, ankyrin, Band4.1 thì ở phía trong màng. Tất cả 4 protein ngoại vi này làm thành một mạng lưới protein lát bên trong màng hồng cầu bảo đảm tính bền và hình lõm hai mặt cho màng hồng cầu. Spectrin là những phân tử sợi hình xoắn và là phần sợi của lưới. Lưới gồm các mắt lưới, mỗi mắt lưới là một hình 6 cạnh. Cạnh là spectrin. Điểm góc có hai loại xen kẽ nhau: loại thứ nhất gồm actin và Band 4.1, loại thứ hai gồm hai phân tử ankyrin. Mỗi phân tử ankyrin liên kết với vùng gắn với ankyrin của phân tử protein xuyêng màng Band3 (Band3 liên kết trực tiếp với ankyrin

chỉ chiếm khoảng 20% tổng số Band3 và như vậy lưới protein làm bằng protein ngoại vi và níu vào màng bằng protein xuyêng màng.

Nhiều protein màng ngoại vi khác cũng đã được phát hiện ở phía ngoài màng, chúng tham gia cùng các oligosaccharit có mặt trong lớp áo tế bào hoặc dưới lớp áo tế bào, đóng các vai trò khác nhau.

Như trên đã dẫn, Fibronectin là một protein màng ngoại vi bám ở mặt ngoài màng tế bào. Protein này gấp ở hầu hết các động vật từ san hô cho đến người, ở các tế bào sợi, tế bào cơ trơn, tế bào nội mô...

Nhờ Fibronectin mà tế bào bám dính dễ dàng với cơ chất của nó.

Điều đáng chú ý là: tế bào ung thư có tiết ra protein này nhưng không giữ được nó trên bề mặt của màng tế bào: sự mất khả năng bám dính tạo điều kiện cho tế bào ung thư di cư.

#### - Carbohydrat màng tế bào

Carbohydrat có mặt ở màng tế bào dưới dạng các oligosaccharit. Các oligosaccharit gắn vào hầu hết các đầu ura nước của các protein màng thò ra bên ngoài màng tế bào. Đầu ura nước của khoảng 1/10 các phân tử lipit màng (lớp phân tử ngoài) cũng liên kết với các oligosaccharit. Sự liên kết với các oligosaccharit được gọi là sự glycoxyl hóa biến protein thành glycoprotein, lipit thành glycolipit.

Các chuỗi carbohydrate thường rất quan trọng đối với sự gấp protein để tạo thành cấu trúc bậc ba và do đó chúng làm cho protein được bền và có vị trí chính xác trong tế bào.

Nói chung, chúng không có vai trò trong chức năng xúc tác của protein. Khi liên kết với mặt ngoài màng tế bào tại phần acid sialic của protein, phần acid này tích điện làm cho bề mặt glycoprotein của tế bào mang điện âm. Các phân tử glycoprotein đều mang điện âm nên đẩy nhau làm cho chúng không bị hòa nhập với nhau.

Glycolipit cũng vậy, có phần cacbonhydrat quay ra phía ngoài tế bào cũng liên kết với một acid gọi là gangliosit cũng mang điện âm và góp phần cùng với các glycoprotein làm cho hầu hết các mặt ngoài của hầu hết tế bào mang điện tích âm.

Cả 3 thành phần: lipit màng, protein xuyên màng và protein ngoại vi cùng với cacbonhydrat glycosyl hóa tạo nên một lớp bao phủ tế bào gọi là áo tế bào (cell coat).

Tính chất chung là như vậy nhưng từng vùng, từng điểm một, thành phần và cấu trúc rất khác nhau tạo nên các trung tâm các ô khác nhau phụ trách các chức năng khác nhau như nhận diện, đề kháng, truyền tin, vận tải ... Điều chú ý là protein bào tương không có glycosyl hóa. Ở vi khuẩn Eubacteria hầu như không có glycosyl hóa.

Sự hình thành màng tế bào : màng chỉ được sinh ra từ màng.

Màng tế bào được nhân lên mạnh nhất là trước lúc phân bào khi bào tương nhân đôi thì màng tế bào nhân đôi đủ cho hai tế bào con. Bào quan trực tiếp tổng hợp nên màng mới là lưới nội sinh chất có hạt. Màng lipit do màng lưới nội sinh chất không hạt tổng hợp, protein màng do các ribosom bám trên lưới nội sinh chất có hạt tổng hợp. Nguồn gluxit lấy từ bào tương và một phần không nhỏ do các túi gôngi cung cấp thông qua các túi tiết và các túi thải chất cặn bã.

Thường xuyên màng tế bào bị thu nhỏ lại vì phải lõm vào để tạo nên các túi tiết và túi thai. Để bù lại thường xuyên tế bào có các túi tiết và túi thải cặn bã, khi đã đưa hết nội dung ra ngoài rồi thì phần vỏ túi ở lại và hòa nhập vào màng tế bào. Sự hòa nhập này khá dễ dàng vì nó chung câu tạo màng của các túi và của màng tương đối giống nhau.

Ở vi khuẩn có hiện tượng màng tế bào gấp nếp và lồi ra về phía bào tương, các nếp gấp này được gọi là mesosom đôi khi được làm nơi bám của nhiễm sắc thể vi khuẩn trước lúc phân bào. Ở tảo lam tại đây có các protein tiếp nhận ánh sáng và tiến hành quá trình quang hợp, ở trong lạp thể của tế bào thực vật thì cơ chế gấp nếp của màng trong của lạp thể tạo ra lớp màng thứ 3 của lạp thể, màng thylakoid (xem lạp thể)

#### 4.2.2. Chức năng chung của màng tế bào

- Bao bọc tế bào, ranh giới giữa tế bào và môi trường
- Là hàng rào cho phép vật chất qua lại màng theo hai cơ chế thụ động và chủ động
- Truyền đạt thông tin bằng các tín hiệu hóa học và vật lý học
- Xử lý thông tin

+ Nhận diện : nhận diện tế bào quen, lạ, kẻ thù

+ Kích thích hoặc ức chế tiếp xúc giữa các tế bào, tế bào với cơ chất

Làm giá thể cho các enzym xúc tác các phản ứng sinh học các loại trên màng, cố định các chất độc dược liệu, virut, đề kháng bằng các cấu trúc trên màng.

## Màng tế bào Prokaryota

Khác nhau ở vi khuẩn gam âm và vi khuẩn gam dương.

- Vi khuẩn gam âm: có hai lớp màng. Màng trong là màng tế bào phụ trách vận chuyển chủ động chính. Màng ngoài cho phép thẩm các chất có trọng lượng phân tử lớn từ 1000 trở lên. Chứa protein tên là porin tạo nên các kênh vận chuyển các phân tử ấy. Ngoài còn liên kết với nhiều oligosaccharit và lipit. Sự liên kết này khác nhau tùy loài.

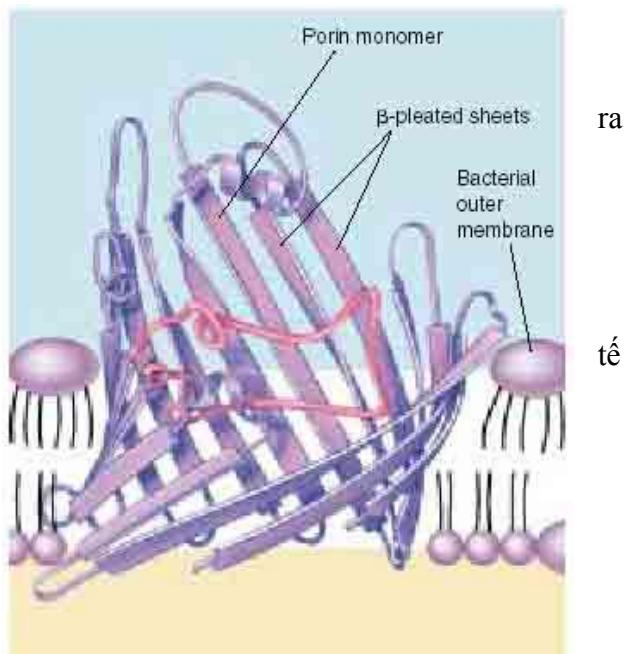
- Giữa hai lớp màng là khoảng gian màng chứa peptidoglycan, các protein và oligosaccharit làm cho tế bào trở nên cứng. Khoảng gian màng này chứa các protein do bào tiết ra.

- Peptidoglycan được cấu trúc bởi các polymer tuyễn tính của disaccharit N-acetyl glucosamin - N - acetylmuramic - axit. Các chuỗi này liên kết chéo với nhau bởi các peptit nhỏ chứa cả D- amino - axit và L- amino - axit thường gấp ở trong các protein

### Hình 3.8. Cấu trúc màng prokaryota

- Vi khuẩn gam dương : vi khuẩn gam + như Bacillus polymyxa chỉ có một lớp màng plasma photpholipit, không có màng ngoài và khoảng gian màng.

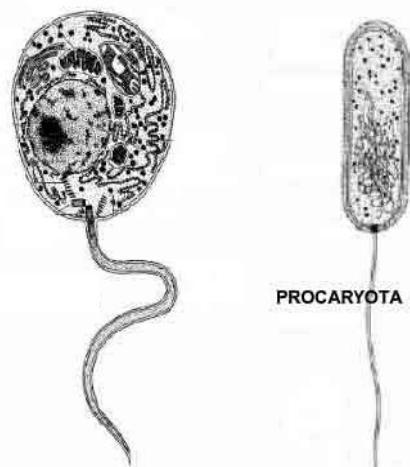
Peptidoglycan của chúng dày hơn ở gam âm và vi khuẩn tiết protein thăng ra môi trường.



## Chương 4

# NHÂN TẾ BÀO

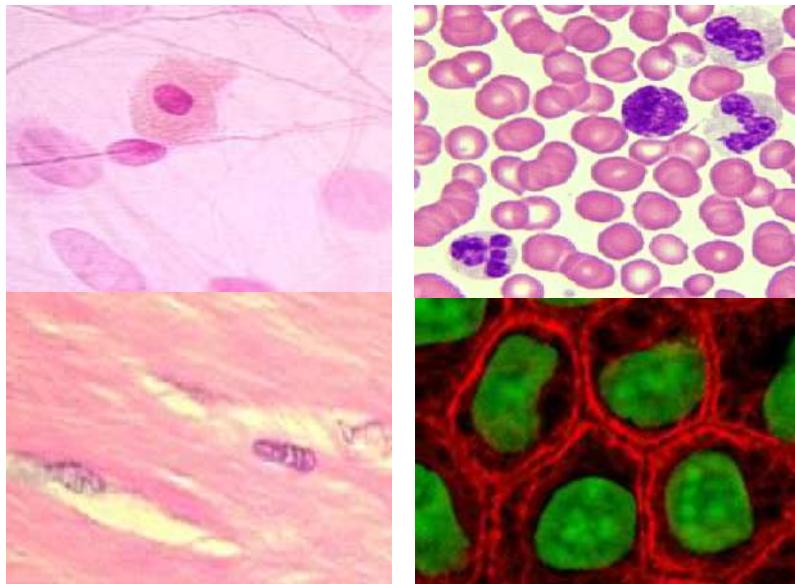
**Nhân (nucleus)** được Braw phát hiện vào năm 1831 và được xem là thành phần bắt buộc của tất cả tế bào động vật cũng như thực vật. Ở các tế bào Prokaryota (vi khuẩn) người ta không quan sát thấy nhân. Tuy nhiên hiện nay với những phương pháp nghiên cứu sinh hóa, hiển vi điện tử và di truyền vi sinh vật đã chứng minh rằng trong các tế bào Prokaryota tồn tại phân tử ADN (acid deoxyribonucleic) nằm trong vùng “thể nhân” có cùng chức năng tương tự như nhân của Eukaryota, vì vậy thể nhân ở vi khuẩn có tên gọi là nucleoid. Như vậy ta có thể xem sự tiến hóa từ dạng ADN tràn phân tán trong tế bào chất ở dạng nucleoid (Prokaryota) sang dạng ADN liên kết với histon thành các nhiễm sắc thể định khu, tách biệt bởi màng nhân ở dạng nhân (nucleus) ở Eukaryota là sự tiến hóa của bộ máy di truyền của sinh giới.



Hình 4.1. Tế bào eukaryota và prokaryota

### 1. Hình dạng

Nhân tế bào có nhiều hình dạng khác nhau: hình cầu, hình bầu dục, hình hạt đậu, hình mái chèo, hình nhiều thùy, hình chia nhánh...



Hình 4.2. Hình dạng nhân một số loại tế bào

Hình dạng của nhân thường phụ thuộc vào hình dạng của tế bào nhưng đôi khi cũng có hình dạng khác hình dạng tế bào (bạch cầu với nhân mũi, tế bào tuyến cơ của tằm hình khối vuông có nhân hình phân nhánh). Hình dạng của nhân có thể biến đổi theo tuổi của tế bào và trạng thái chức năng của chúng. Lúc tế bào hoạt động mạnh nhân trở nên lớn hơn và có dạng chia nhánh hoặc phân thùy.

### 2. Kích thước

Kích thước của nhân thay đổi tùy loại tế bào và phụ thuộc vào kích thước của tế bào cũng như trạng thái chức năng của tế bào. Mỗi kiểu tế bào có một tỉ lệ kích thước nhất định giữa nhân và bào tương. Sự thay đổi tỉ lệ này dẫn đến sự phân bào hay hủy hoại tế bào. Tỷ lệ giữa nhân và tế bào chất có thể biểu hiện bằng chỉ số sau đây:

$$NP = \frac{V_n}{V_c - V_n}$$

Trong đó:

- $NP$ : chỉ số nhân tế bào chất.
- $V_n$ : thể tích nhân.
- $V_c$ : Thể tích tế bào.

### 3. Số lượng

Mỗi tế bào thường có một nhân. Đôi khi có nhiều hơn như tế bào gan, tế bào tuyến nước bọt của động vật có vú... Có tế bào không có nhân như hồng cầu máu ngoại vi động vật có vú. Những hồng cầu này không có chức năng sinh sản.

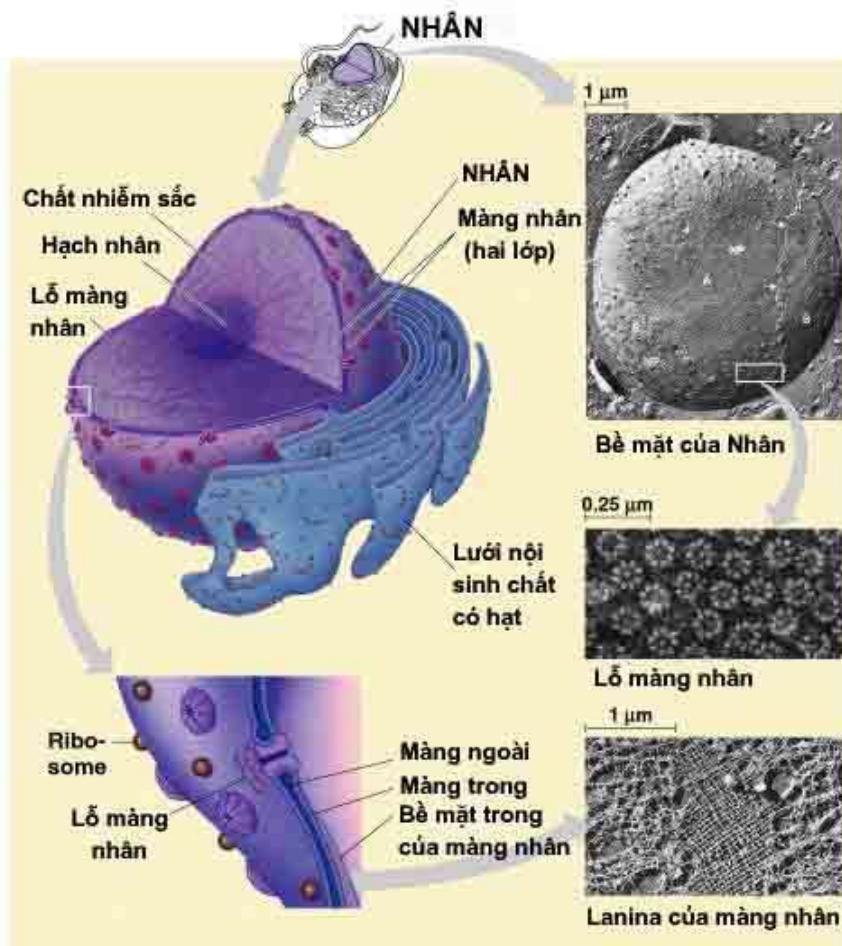
### 4. Cấu trúc và chức năng của nhân tế bào

Các bộ phận chính của nhân tế bào là: màng nhân, dịch nhân, nhiễm sắc thể và hạch nhân.

#### 4.1. Màng nhân

Hình hiển vi điện tử cho thấy màng nhân là một màng kép gồm có màng nhân ngoài và màng nhân trong. Xoang được giới hạn bởi 2 màng này gọi là xoang quanh nhân.

\* Màng nhân ngoài: là một màng sinh chất nội bào kiểu như màng lưới nội sinh chất có hạt, nó có hạt ribosom bám ở bề mặt ngoài màng, phía bào tương. Màng ngoài của nhân có độ dày chừng 10nm.



**Hình 4.3.** Cấu trúc nhân tế bào

Về thành phần hóa học thì lại giống với lưới nội chất trơn nghĩa là cholesterol chiếm 10% thành phần lipit và các thành phần lipit khác gần giống như của lưới nội chất trơn. Nó kém lỏng linh động hơn màng lưới nội sinh chất có hạt. Màng nhân ngoài nối liền với màng LNSC.

Về chức năng nó phụ trách việc tái tạo màng nhân, tham gia tổng hợp màng LNSC và các màng nội bào khác kể cả màng tế bào cùng với LNSC. Cách làm của nó là gửi tới nơi cần những mảnh màng mới tạm thời cuốn lại thành các túi hình cầu giống như các túi vận tải nội bào.

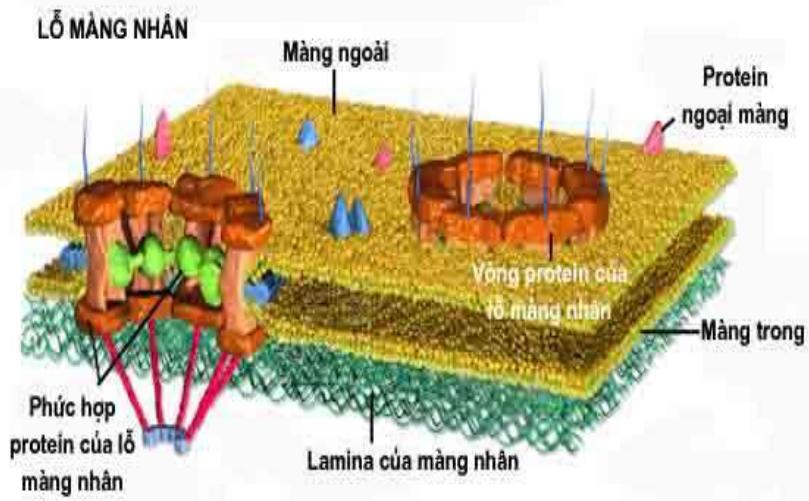
\* Xoang quanh nhân: xoang quanh nhân dày khoảng 10-20 nm. Xoang này thông với lối LNSC có hạt và thông ra ngoài tế bào. Vật chất bên trong di chuyển theo hai chiều giữa xoang quanh nhân và LNSC có hạt.

\* Màng nhân trong: dày khoảng 10nm gồm có hai phần: phần màng sinh chất thì giống với màng sinh chất của màng nhân ngoài, còn phần lá màng ép bên trong màng nhân trong gọi là lamina. Lamina là một hệ lưới mỏng kết bằng 3 loại protein chính tên là: lamina A, B và C. Lamina lát trong màng nhân nhưng vẫn để chừa các lỗ màng nhân lại. Các protein lamina là nơi bám của một số các sợi Chromatin của các nhiễm sắc thể. Trong gian kỳ của sự phân bào, các nhiễm sắc thể đều bị neo lại xung quanh nhân bằng một số các sợi chromatin với lamina.

#### \* Lỗ màng nhân

Ở tế bào Eukaryota màng nhân đều có lỗ ít hay nhiều. Riêng ở động vật có vú mỗi tế bào có khoảng 3000 đến 4000 lỗ màng nhân tức khoảng 11 lỗ trên  $1\mu\text{m}^2$ .

Lỗ có cấu trúc phức tạp, gồm thành lỗ hình ống bằng màng sinh chất nối liền màng nhân ngoài và màng nhân trong xung quanh miệng lỗ cũng như xung quanh đáy lỗ có gắn 8 hạt protein lớn cách đều nhau. Ở lung chừng thành lỗ cũng có gắn 8 hạt protein. Ba vòng hạt protein có hình chiếu trùng nhau.



Hình 4.4. Cấu trúc lỗ màng nhân

Một số loài sinh vật, lỗ màng nhân có thêm một phân tử protein nằm giữa lỗ gọi là nút lỗ màng.

Tất cả hệ thống protein thuộc lỗ màng nhân điều khiển việc qua lại của vật chất qua lỗ màng. Các chất hòa tan trong nước qua lại màng dễ dàng.

Lỗ màng rộng 9nm dài 15nm nên các chất có kích thước lớn, hoặc lớn hơn 9nm qua lại màng phải theo cơ chế chủ động, có sự can thiệp của các protein lỗ màng và cả sự biến dạng của protein muộn qua màng nhân.

Qua lại màng nhân chủ yếu là các ARN (ra), các ADN polymerase (vào), các phân đơn vị của ribosom (ra) các histon và các protein của ribosom (vào).

#### \* Sự hình thành và biến mất của màng nhân:

Màng nhân được nhân đôi lúc phân bào, do chính màng nhân cũ tạo nên, có sự tham gia của LNSC có hạt, LNSC tròn và bào tương. Khi sắp bước vào kỳ giữa của sự phân bào thì màng nhân biến mất. Biến mất có nghĩa là vỡ vụn ra từng mảnh và cuốn lại thành hình túi cầu và phân tán trong bào tương. Các laminin thì rời ra, giáng cấp thành monomer và phân tán trong bào tương. Khi màng nhân xuất hiện có nghĩa là các túi cầu này hợp lại, các laminin polymer hóa trở lại để tái tạo thành hai màng nhân cho hai tế bào con.

Điều chú ý là khi có tín hiệu giải thể màng nhân thì đồng thời tất cả các hiện tượng cắt tách và hòa nhập các phân khác của tế bào cũng dừng lại.

## 4.2 Dịch nhân

Dịch nhân chứa nguyên liệu và enzym xúc tác các quá trình nhân đôi ADN, sao mã và một số quá trình khác xảy ra trong nhân. Gần đây người ta phát hiện được sự có mặt của một hệ thống các sợi protein các loại trong số đó có actin. Hệ thống này được gọi là khung xương của nhân. Một số bộ phận của khung xương thì neo với lamina, một số bộ phận khác thì liên kết với các vùng nhất định của chromatin.

Rất có thể khung xương cùng với lamina tạo thành một phức hợp có khả năng điều chỉnh sự biểu hiện của gen và chuyển các ARN ra bào tương. Phức hợp điều chỉnh này có thể liên hệ chức năng với khung xương của bào tương và cả với màng tế bào.

## 4.3 Nhiễm sắc thể

Các nhiễm sắc thể của Eukaryota có cấu trúc phức tạp mang thông tin di truyền của tế bào và của cả cá thể sinh vật.

\* Cấu trúc vi thể: hình dạng vi thể của nhiễm sắc thể tức là hình dạng được quan sát ở kính hiển vi quang học. Thường nhiễm sắc thể được quan sát và ứng dụng lúc chúng ở gian kỳ, kỳ giữa và đôi khi ở kỳ sau của sự phân bào.

- Ở gian kỳ nhân cho thấy các hạt bắt màu phẩm nhuộm nhân hình lám tám gọi là hạt nhiễm sắc. Hạt thấy lớn hơn gọi là khối nhiễm sắc. Nếu thấy các sợi dài mảnh thì gọi là sợi nhiễm sắc, thấy chằng chịt như mạng lưới gọi là lưới nhiễm sắc.

- Ở kỳ giữa: nhiễm sắc thể co ngắn nhất, rõ nhất, ở dạng gồm hai nhiễm sắc tử (dạng kép). Ở người nhiễm sắc thể ở kỳ giữa có các dạng sau đây:

+ Nhiễm sắc thể tâm giữa: gọi là tâm giữa vì nhiễm sắc thể nào cũng có một phần tâm chia nhiễm sắc thể (đơn) ra làm hai nhánh, nhánh ngắn xếp trên ký hiệu là p và nhánh dài xếp dưới ký hiệu là q.

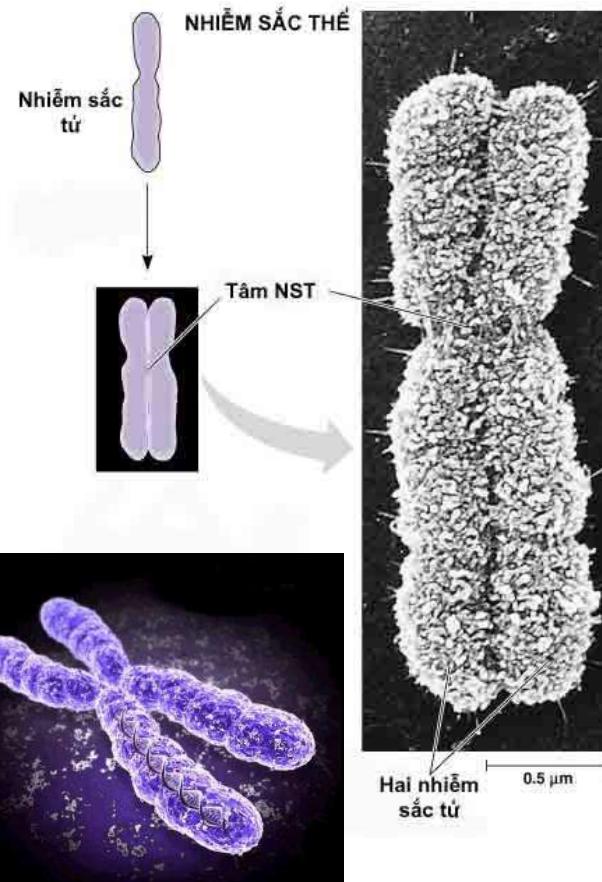
. Khi  $p = q$  thì gọi là tâm giữa.

. Khi  $p < q$  hơi ngắn hơn thì gọi là nhiễm sắc thể tâm gần giữa.

. Khi  $p = 0$  ( $p$  rất ngắn không đáng kể) thì gọi là nhiễm sắc thể tâm đầu.

. Đôi khi nối tiếp với p của nhiễm sắc thể tâm đầu có thêm các nút hình cầu nhỏ gọi là vết tinh ký hiệu là S.

. Ngoài ra các nhiễm sắc thể dạng kép còn có một bộ phận gọi là tâm động (Kinetochore), một cấu trúc 3 lớp hình lòng máng ngắn vừa ôm lấy phần tâm (centromere) từ hai bên tâm động thấy xuất hiện sợi thoi vô sắc nối liền với sợi thoi vô sắc từ trung thể lúc phân bào.



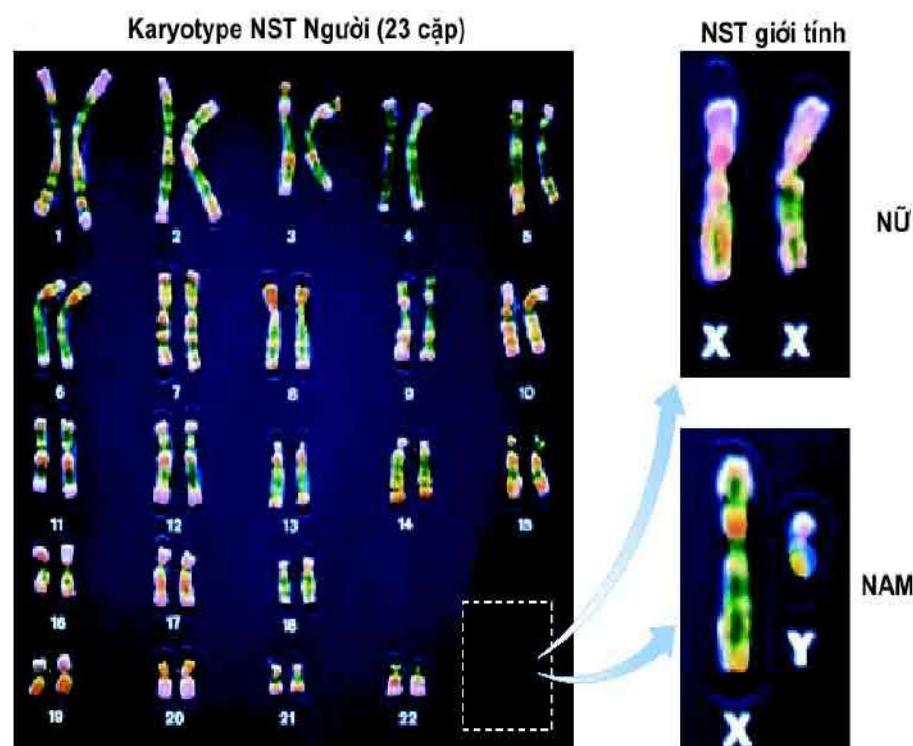
Hình 4.5. Nhiễm sắc thể

\* Số lượng nhiễm sắc thể: tế bào Eukaryota có hai nhiễm sắc thể tức là có hai bộ giống nhau, mỗi bộ gồm n nhiễm sắc thể khác nhau. Số n khẳng định với loài nhưng khác nhau tùy loài.

Ở người  $2n = 46 = 23 \times 2$ . Trong 23 nhiễm sắc thể có 22 nhiễm sắc thể thường và một nhiễm sắc thể giới. Ở nam giới nhiễm sắc thể giới có hai loại, nhiễm sắc thể X và nhiễm sắc thể Y và được gọi là dị giao tử (giao tử mang Y và giao tử mang X). Ở nữ giới chỉ có một loại nhiễm sắc thể giới là X và do đó chỉ có một loại giao tử mang X. Ở người thì dị giao tử là dị giao tử đực, khác với một số loài vật dị giao tử lại thuộc về con cái và gọi là dị giao tử cái.

\* Cấu trúc siêu vi thể của nhiễm sắc thể.

Nhờ thành tựu của J.R.Paulson và U.K.Laemmli, năm 1977 nhiễm sắc thể ở kích thước hiển vi cho thấy, ở kỳ giữa nhiễm sắc thể người bao gồm một lõi khung protein không phải là histon, xung quanh lõi khung chỉ chít những sợi chromatin và vì ở



Hình 4.6. Karyotyp nhiễm sắc thể người

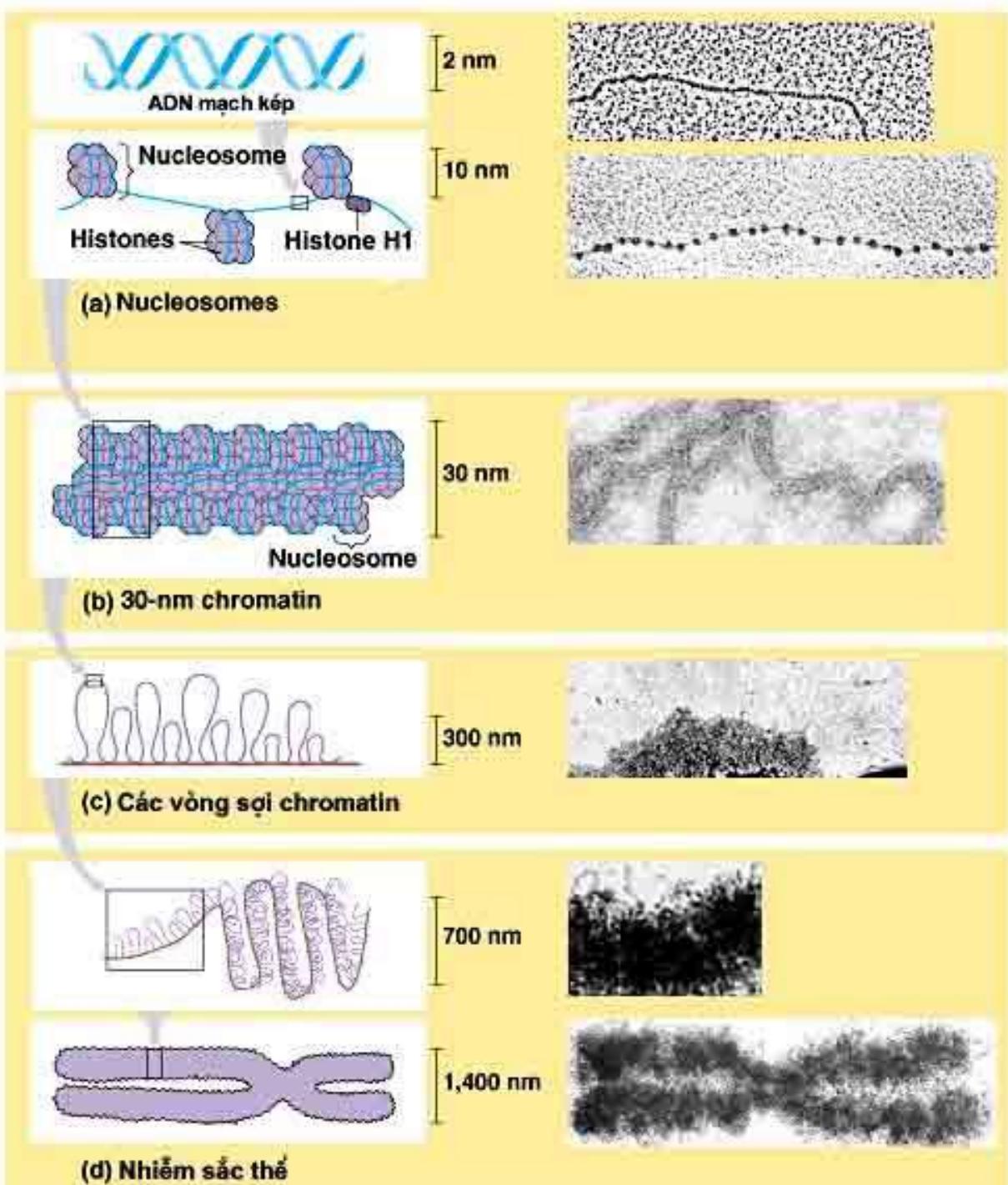
kỳ giữa nên nhiễm sắc thể ở dạng kép, có hình chữ X nên cũng có hình chữ X, ở trên một nhiễm sắc tử người ta tin rằng chỉ có một sợi chromatin duy nhất, liên tục mặc dù trên suốt chiều dài của lõi khung protein thấy vô số các vòng sợi chromatin dính vào lõi khung. Các vòng này không riêng rẽ, mỗi vòng dài từ 10 đến 90 Kilobazo. Các đầu mút của vòng (ranh giới của hai vòng) bám vào lõi khung protein.

Cấu trúc của sợi chromatin: sợi chromatin khi làm duỗi tối đa ra và quan sát với kính hiển vi điện tử thấy sợi có dạng một chuỗi hạt, hạt xếp đều đặn theo chiều dài của một sợi mảnh. Đường kính của chuỗi hạt bằng khoảng 10nm. Dạng cuộn xoắn cấp thấp nhất tạo thành một sợi có đường kính bằng 30 nm. Sợi chromatin lại xoắn tiếp ở cấp cao hơn tạo thành các búi sợi hình móng ngựa vi thể chromatin bám xung quanh trục của nhiễm sắc thể.

Cấu trúc trên đây của nhiễm sắc thể là của nhiễm sắc thể kỳ giữa và cũng là cấu trúc của nhiễm sắc thể khi phân bào nói chung. Vấn đề là ở gian kỳ nhiễm sắc thể tồn tại như thế nào. Giả thuyết có nhiều nhưng giả thuyết của Laemmli được quan tâm nhiều nhất. Laemmli cho rằng lúc gian kỳ sợi chromatin vẫn bám vào protein của lõi khung phân tán trong dịch nhân. Sợi chromatin một mặt giữ mối liên hệ với protein khung, vào kỳ đầu phân bào, các mối nối với lamina đứt ra, lõi khung được tái lập và nhiễm sắc thể trở lại dạng diễn hình để đi vào phân bào.

Trong gian kỳ khi nhiễm sắc thể bị giải thê, tuy phân tán trong nhân nhưng mỗi nhiễm sắc thể (dạng giải thê) có vị trí nhất định của mình trong nhân chứ không phải phân tán ngẫu nhiên.

Thành phần hóa học của sợi chromatin: sợi chromatin làm bằng ADN, với vai trò chứa thông tin di truyền, các protein histon liên kết với ADN, các protein HMG không liên kết thường xuyên với ADN. Các loại protein trên chiếm phần đa số, còn một loại nữa chiếm phần thiểu số là các protein enzym, protein cấu trúc và có thể có cả protein điều chỉnh và tương tác với protein. Các loại này có số lượng phân tử của mỗi loại không nhiều, vài ba bảy sao.



Hình 4.7. Cấu trúc nhiễm sắc thể

Sau đây là một số chi tiết về thành phần cấu trúc không gian của các thành viên trong sợi chromatin.

Như đã biết, sợi chromatin có hình một chuỗi hạt, sợi là sợi ADN, hạt là hạt histon xung quanh có cuộn ADN. ADN là sợi kép có một phần tự do và một phần là liên kết với histon. Phần ADN liên kết với các histon tạo thành hạt, hạt ấy được gọi tên là nucleosom. Phần tự do và phần cuộn của ADN trong phạm vi một nucleosom là một chu kỳ, chu kỳ dài khoảng 220 đôi bazơ. Phần cuộn gồm xấp xỉ hai vòng dài 140 đôi bazơ. Sợi ADN khi duỗi

Sau đây là một số chi tiết về thành phần cấu trúc không gian của các thành viên trong sợi chromatin.

Như đã biết, sợi chromatin có hình một chuỗi hạt, sợi là sợi ADN, hạt là hạt histon xung quanh có cuộn ADN. ADN là sợi kép có một phần tự do và một phần là liên kết với histon. Phần ADN liên kết với các histon tạo thành hạt, hạt ấy được gọi tên là nucleosom. Phần tự do và phần cuộn của ADN trong phạm vi một nucleosom là một chu kỳ, chu kỳ dài khoảng 220 đôi bazơ. Phần cuộn gồm xấp xỉ hai vòng dài 140 đôi bazơ. Sợi ADN khi duỗi khi xoắn, có một loại histon tham gia vào việc cố định và giải phóng vòng xoắn, nằm phía ngoài các nucleosom, bên bờ của vòng xoắn, histon đó có tên là H<sub>1</sub> ở động vật có vú, ở chim (hồng cầu chim) nó hơi khác một chút và có tên là H<sub>5</sub>. Khi tế bào nghỉ tức không phân bào thì thấy vắng mặt H<sub>1</sub> mà lại thấy một histon khác : H<sub>10</sub>. Rất có thể H<sub>10</sub> là một biến thể của H<sub>1</sub>.

Nucleosom gồm có một hạt histon và ADN cuộn xung quanh. Phần ADN đã nói ở trên, hạt tâm histon là một cái đĩa dày, hai mặt lồi làm bằng 8 phân tử histon, tức là các protein kiềm: 2H<sub>2</sub>A, 2H<sub>2</sub>B giàu lysin, 2H<sub>3</sub> và 2H<sub>4</sub> giàu Arginin. 8 phân tử này lại vừa xếp ngang lại vừa xếp dọc tạo thành một hình đĩa. ADN cuộn quanh đĩa. Ngoài ra còn có thêm một ít protein không histon như đã nói ở trên.

Mối tương tác giữa ADN và histon chủ yếu thực hiện với H<sub>3</sub> và H<sub>4</sub>. Hai loại có tính bảo thủ cao nhất trong số các histon. Có những biến đổi hóa học của histon khi gen hoạt động. Có thể coi là vai trò can thiệp, thúc đẩy hoặc điều chỉnh sự hoạt động của gen, góp phần cùng với các thành phần điều chỉnh khác.

Về các HMG: HMG là chữ viết tắt của “High mobility Group” có nghĩa là nhóm cơ động cao (cơ động là cơ động trên bản kéo điện di). HMG có mặt ở tất cả các Eukaryota. Có 4 loại HMG<sub>1</sub>, HMG<sub>2</sub>, HMG<sub>14</sub>, HMG<sub>17</sub>. Chúng vừa tương tác với histon vừa với ADN. HMG<sub>1</sub> và HMG<sub>2</sub> lúc gian kỳ thấy có mặt ở bào tương, còn hai loại kia thì luôn luôn ở trong nhân. Mỗi nucleosom có hai vị trí bám cho các protein HMG.

**Sự hình thành sợi chromatin:** sợi chromatin hình thành trong pha S của sự phân bào, từ bào tương đi ngay vào nhân để cùng với ADN mới tạo nên sợi chromatin. Khi nhiễm sắc thể hình thành, sợi chromatin xoắn lại theo nhiều cấp (và luôn luôn chỉ xoắn với riêng mình) để cuối cùng tạo nên những hình mũi xoắn (mũi vi thể chromatin) quanh lõi khung protein.

**Chức năng của sợi chromatin:** sợi chromatin mang ADN nhưng không phải tất cả ADN đều sao mã mà có những đoạn sao mã, đoạn không, xen kẽ với nhau. Trong mỗi gen cũng có thể có những đoạn không sao mã xen kẽ. Các đoạn ấy được gọi là vùng trắng hay intron. Vùng có sao mã gọi là exon.

Sản phẩm sao mã bao gồm cả intron và exon được gọi là ARN tiền thân, phải trải qua sự “ghép exon” (splicing) để dịch mã ra protein...

Ghép exon có nhiều kiểu:

- Kiểu chún intron lại thành vòng tạo điều kiện cho hai đầu exon gần nhau nhất nối với nhau (chỗ chún ấy tạo nên một thể gọi là thể ghép exon(spliceosom)).

- Có loài sinh vật có kiểu ghép exon khác, các intron bị cắt bỏ, các exon nối lại với nhau theo trình tự của gen tức ghép exon cùng gen (cis-splicing). Sự ghép exon cùng gen có thể có sự có mặt của các protein tác động nhưng cũng có thể không có protein tác động, loại không có protein tác động gọi là “ghép tự động exon” (autosplicing). Mới đây người ta phát hiện thấy ở loài trypanosoma có hiện tượng ghép exon khác gen (trans-splicing) tức là ghép exon của gen này với exon của gen khác tạo nên một gen mới.

Tuy nhiên những hiểu biết về intron và exon còn chưa đầy đủ, có một intron của quá trình sao mã này lại trở thành exon của quá trình sao mã khác. Có tác giả thì gọi exon là phần mã hóa cho cả mARN, tARN và rARN, có tác giả khác thì chỉ dành cho nó việc mã hóa ra mARN mà thôi. Ngày nay có xu hướng gọi chi tiết hơn: exon là tên chung chỉ có phần sao mã, nhưng có phần của exon chỉ sao mã mà không dịch mã.

#### **4.4. Hạch nhân**

Hạch nhân là một thể cầu không tồn tại liên tục trong nhân tế bào. Nó là một hình ảnh tạm thời, một đội hình làm việc của một số nhiễm sắc thể trong tế bào.

Tế bào người có một hạch nhân, nó bắt màu đậm hơn phần còn lại của nhân.

Hạch nhân của tế bào người do 10 nhiễm sắc thể tâm đầu (các đôi 13, 14, 15, 21 và 22) chụm đầu lại tạo thành. Phần đầu của các nhiễm sắc thể tâm đầu (có vệ tinh hoặc không) được gọi là vùng tổ chức hạch nhân, ký hiệu quốc tế lấy từ tiếng Anh là NOR (nucleolus oligosaccharitrganization regions) các NOR chụm lại và hình thành nên hạch nhân. Chúng chuyên chứa các gen tổng hợp nên rARN cho ribosom (ở người còn có một gen 5S tổng hợp rARN 5S nằm ở phần cuối nhánh dài của nhiễm sắc thể số 1, không tập trung tại hạch nhân) và cũng tại hạch nhân các protein ribosom từ bào tương đi vào gấp các rARN mới tạo, ghép lại với nhau để tạo nên các phân đơn vị nhỏ và lớn của ribosom. Rồi các phân đơn vị này cứ thế đi luân qua lõi màng nhân để ra bào tương.

Với sự hình thành và chức năng trên đây của hạch nhân thì việc hạch nhân biến mất lúc các nhiễm sắc thể phải về tập trung ở mặt phẳng xích đạo của kỳ giữa là hoàn toàn hợp lý. Khi đã phân bào xong, tế bào trở lại làm việc thì dĩ nhiên hạch nhân sẽ lại xuất hiện.

#### **4.5. Chức năng chung của nhân tế bào**

- Nhân tế bào chứa đựng vật liệu thông tin di truyền, quyết định tính di truyền của tế bào và của cá thể.

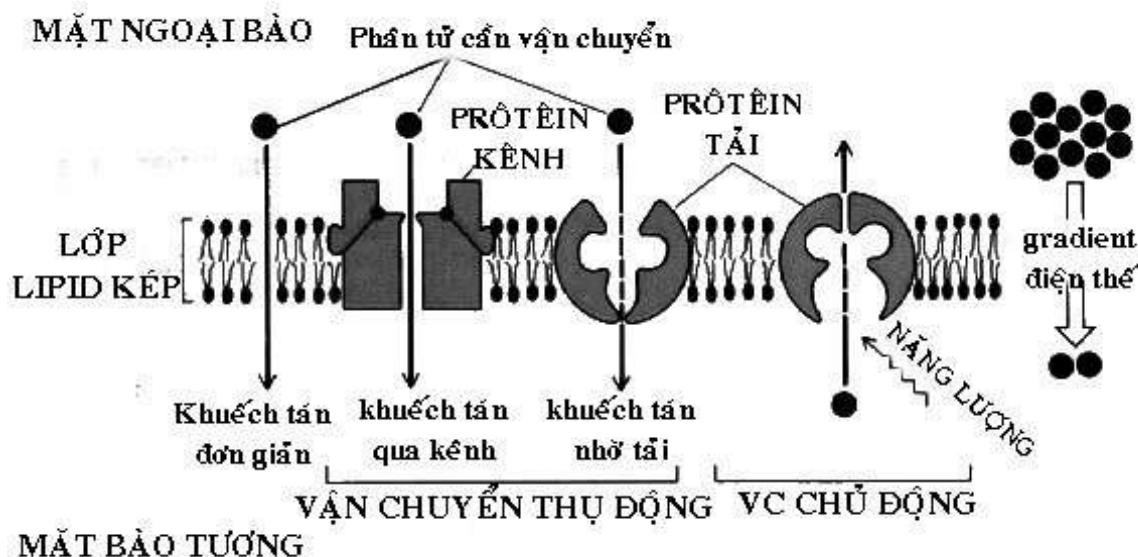
- Điều hòa và điều khiển các hoạt động sống của tế bào. Theo quan điểm sinh học hiện đại nhân là trung tâm điều hòa và điều khiển các quá trình sinh tổng hợp protein xảy ra trong tế bào chất.

Tế bào chất chỉ có vai trò tạo điều kiện cho vật liệu di truyền thực hiện chức năng của mình. Khi bào tương và rộng ra cả môi trường tác động không bình thường làm thay đổi vật liệu di truyền thì đó lại là chuyện khác. ADN có trong bào tương, tự do hay trong bào quan có chức năng riêng của chúng.

## Chương 5

# SỰ TRAO ĐỔI VẬT CHẤT GIỮA TẾ BÀO VÀ MÔI TRƯỜNG

Màng tế bào đóng vai trò vận chuyển vật chất ra vào tế bào, tiếp nhận và truyền đạt thông tin từ ngoài vào, duy trì một môi trường riêng cho tế bào so với môi trường. Màng bào quan thì duy trì một môi trường riêng cho bào quan so với bào tương. Sự vận chuyển qua màng tế bào được chia làm hai loại lớn: VẬN CHUYỂN VÀ ÂM THỰC BÀO



Hình 5.1. Sơ đồ vận chuyển vật chất qua màng

### 1. Vận chuyển thám

Bao gồm vận chuyển thụ động, vận chuyển có trung gian và vận chuyển chủ động.

#### 1.1 Vận chuyển thụ động - còn gọi là khuếch tán đơn thuần

Một số vật chất có phân tử nhỏ hòa tan trong nước, hòa vào lớp lipit kép của màng, đi qua nó rồi hòa với dung dịch nước ở phía bên kia màng. Quá trình này có rất ít sự đặc hiệu. Ví dụ về loại chất này là ethanol. Một số khí như oxy và CO<sub>2</sub> cũng khuếch tán đơn thuần.

##### 1.1.1 Đặc điểm của vận chuyển thụ động

- Chất vận chuyển không bị biến đổi hóa học
- Chất ấy không kết hợp với một số chất khác
- Vận chuyển không cần năng lượng
- Phụ thuộc vào gradient nồng độ hay điện thế (bên cao chuyển sang bên thấp)
- Vận chuyển là hai chiều, cân bằng giữa trong và ngoài tế bào

##### 1.1.2 Điều kiện ảnh hưởng đến sự khuếch tán

- Độ lớn của chất (càng lớn qua càng chậm)
- Độ hòa tan các chất trong lipit (càng dễ hòa tan, càng dễ qua như alcol, aldehyt, glycerol, các thuốc gây mê, ...)

- Gradient nồng độ :

+ Môi trường nhược trương: nồng độ chất hòa tan trong môi trường thấp hơn trong tế bào: tế bào trong đó (động vật) sẽ bị trương bào rồi tan bào.

+ Môi trường ưu trương: nồng độ chất hòa tan trong môi trường cao hơn trong tế bào: tế bào trong đó (động vật) sẽ bị teo và nếu là thực vật sẽ bị co nguyên sinh.

+ Môi trường đẳng trương: nồng độ chất hòa tan ở hai phía màng bằng nhau, môi trường này còn gọi là môi trường sinh lý hợp với sự sống của tế bào. Nồng độ chất đối với mỗi loại tế bào động vật và thực vật có khác nhau.

- Phụ thuộc vào tính ion hóa của phân tử :

+ Ion hóa trị 1 dễ qua màng hơn ion hóa trị 2

+ Ion bị bao thêm nước trở nên to và khó qua.

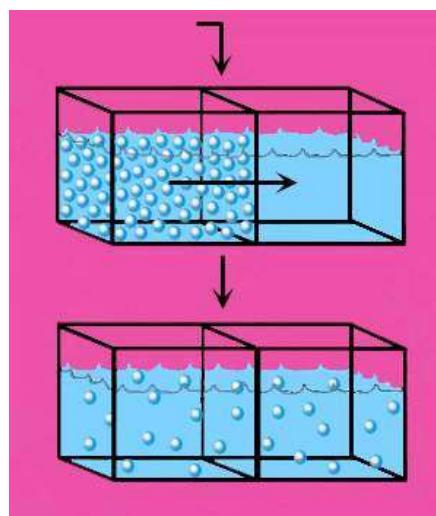
- Nhiệt độ tăng vừa phải thì kích thích sự thấm qua màng (khi tăng  $10^{\circ}\text{C}$  thì tính thấm tăng 1,4 lần).

- Nhu cầu hoạt động cũng làm tăng tính thấm : khi cơ hoạt động thì glucose và axit amin đi vào. Khi cơ duỗi thì không.

- Phụ thuộc vào tác động tương hỗ của các chất:

+  $\text{Ca}^{++}$  liên kết với nước thì giảm thấm

+ Glyxeryn khi có thuốc mê thì tăng thấm.



**Hình 5.2.** Sự khuếch tán đơn thuần

## 1.2 Vận chuyển có trung gian

Loại vận chuyển này vẫn gọi là vận chuyển thụ động nhưng có nhờ một protein xuyên màng trợ giúp cho đi qua. Nói một cách chặt chẽ thì loại này đã có tính chất chủ động một phần, có thể coi nó là loại chuyển tiếp giữa thụ động và chủ động.

### 1.2.1. Đặc điểm :

- Phải có một protein màng tiếp nhận và làm vận tải viên.
- Không cần năng lượng của tế bào.
- Cung theo gradient nồng độ.
- Có thể thuận nghịch.

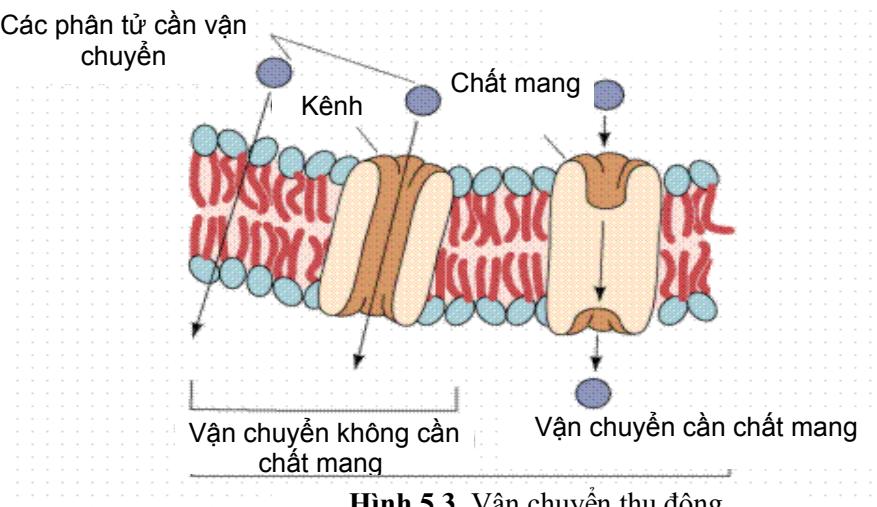
### 1.2.2. Vận chuyển glucose qua màng hòng cầu

Vận tải viên là một protein xuyên màng gọi là permease (chiếm 2% tổng protein màng hòng cầu). Gọi cả chừ là glucose-permease. Glucose chính xác là D-glucose (vì các đường đơn của sinh vật đều là quay phải “D” trừ một vài ngoại lệ, đường L-glucose không vào được) liên kết tạm thời với permease, permease biến dạng và đẩy glucose vào hòng cầu. Năng lượng dùng cho vận chuyển không phải là của tế bào mà là từ gradient hóa học của glucose. Sự vận chuyển glucose là hai chiều nhưng vì khi glucose vào đến bào tương là photphoryl hóa để chuyển ngay thành glucose 6-phosphate nên không ra được, một số ít phân tử glucose còn lại tạo nên một môi trường nội bào nhược trương về glucose để thu hút thêm glucose vào tiếp. (Một số anion như  $\text{Cl}^-$  và  $\text{HCO}_3^-$  cũng được vận chuyển có trung gian)

Permease còn đưa cả một số đường đơn quay phải “D” khác không phải là glucose, tần suất có thấp hơn so với tần suất đưa glucose, vì thế mà permease mang cái tên chung hơn : D-hexose permease.

### 1.2.3. Vận chuyển một số anion qua màng:

Các ion  $\text{Cl}^-$  và  $\text{HCO}_3^-$  cũng vào màng hòng cầu nhờ vận tải viên protein tên là Band<sub>3</sub>, 1 protein xuyên màng có nhiều chức năng trong đó có việc vận chuyển  $\text{Cl}^-$  và  $\text{HCO}_3^-$ . Band<sub>3</sub> xúc tác việc trao đổi: 1 đổi 1 anion qua màng, có nghĩa là đưa một  $\text{HCO}_3^-$  vào thì đưa 1  $\text{Cl}^-$  ra và ngược lại như là để luôn giữ mối cân bằng về điện trong tế bào. Band<sub>3</sub> không cho phép các anion vượt qua màng chỉ một chiều.



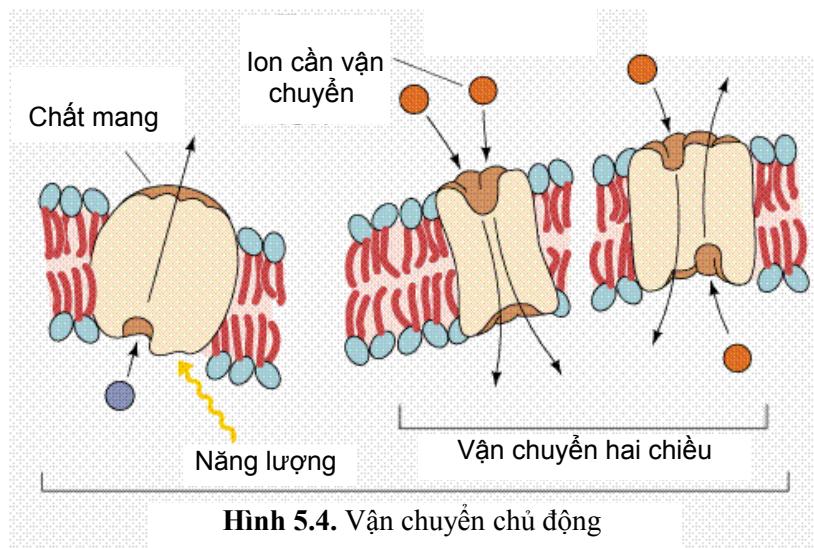
Hình 5.3. Vận chuyển thụ động

## 1.3 Vận chuyển chủ động qua màng

Loại này thực hiện hoàn toàn theo yêu cầu của tế bào.

### 1.3.1 Đặc điểm

- Nhất thiết phải có không gian protein vận tải, còn gọi là vận tải viên, hoặc cái bơm của tế bào.
- Cần tiêu năng lượng
- Có thể đi ngược gradient nồng độ hoặc điện thế.
- Thường chỉ theo một chiều.



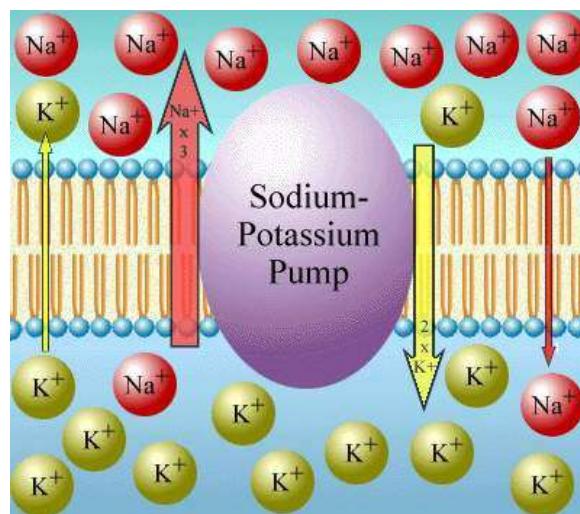
Hình 5.4. Vận chuyển chủ động

### 1.3.2. Một vài ví dụ

- Cái bơm  $K^+Na^+$ : vận tải viên tên là  $K^+Na^+$  ATPaza.

Hồng cầu cũng như hầu hết tế bào động vật có yêu cầu  $K^+$  cao và  $Na^+$  thấp hơn so với môi trường cho nên thường xuyên có sự bơm  $Na^+$  ra và  $K^+$  vào.

Nồng độ  $Na^+$  nội bào thấp hơn nhiều so với ngoại bào, còn  $K^+$  nội bào cao hơn ngoại bào (10-20 lần). Sự chênh lệch này được duy trì thường xuyên bởi phức hợp protein gọi là bơm  $Na^+/K^+$  - ATPaza nằm trên màng bào tương. Đây là protein xuyên màng có tâm gắn  $K^+$  phía ngoại bào và các tâm gắn  $Na^+$  phía nội bào, tâm ATPaza phía nội bào. Mỗi ATP bị phân hủy bơm được 3  $Na^+$  ra và 2  $K^+$  vào. Quá trình bơm  $Na^+/K^+$  ngược chiều gradient nồng độ và thủy phân ATP luôn luân song hành với nhau, và có thể bị ức chế bởi ouabain khi hoá chất này có mặt ở dịch ngoại bào.

Hình 5.5. Bơm  $K^+ Na^+$ 

hồng cầu. Ở hồng cầu nó đây sinh chất thì cơ duỗi, khi bơm trả lại  $Ca^{++}$  cho bào tương cơ thì cơ co.  $Ca^{++}ATPaza$  cần  $Mg^{++}$  để hoạt động.

- Ví dụ thứ hai là cái bơm  $Ca^{++}$ : cái bơm này là  $Ca^{++}ATPaza$  chúng ta đã gặp ở lối nội sinh chất. Nó là protein màng của lối nội sinh chất trên màng của tế bào cơ và trên màng của tế bào

bơm  $Ca^{++}$  vào lối nội

và  $Ca^{++}ATPaza$  cần  $Mg^{++}$  để hoạt động.

- Ví dụ thứ ba là cái bơm protein ( $H^+$ ): tên nó là hệ thống vận chuyển proton phụ thuộc ATP. Gặp ở màng tiêu thể phụ trách việc duy trì độ pH axit của tiêu thể bằng cách bơm  $H^+$  vào tiêu thể. Gặp màng thylacoit của lục lạp phụ trách tạo một gradient điện hóa giữa hai phía của màng thylacoit do sự chênh lệch lớn về ion  $H^+$ .

Đây là protein tải vận chuyển tích cực  $H^+$  qua màng kèm theo thủy phân ATP. Bơm  $H^+$  tham gia vào việc duy trì môi trường acid trong các tiêu thể nhờ vận chuyển liên tục  $H^+$  từ dịch bào tương qua màng tiêu thể. Nó cũng có mặt trên màng bào tương và vận chuyển  $H^+$  từ bào tương ra khoang gian bào, nhờ vậy, dù tế bào trong khi trao đổi chất luôn sinh ra acid ( $CO_2$ , acid lactic...) nhưng vẫn duy trì được pH trung tính. Màng tế bào dạ dày tiết acid chlohydric đặc biệt có bơm  $H^+$  rất hoạt động.

### 1.3.3. Sự vận chuyển ion và ý nghĩa sinh học của nó:

Bơm  $H^+$  đưa  $H^+$  vào ti thể hay vào khoang túi của lục lạp làm cho môi trường bên trong chúng có độ pH thấp (=5). Điện tích ion ở hai bên màng có sự phân cực về điện. Điện tích ion bào tương khác với điện tích ion môi trường làm cho giữa hai bề mặt của màng có một hiệu số điện thế. Khi không có kích thích thì điện thế này ở trạng thái nghỉ tức là âm và bằng mấy chục mV (tế bào thần kinh: -70 mV, cơ vân: -90 mV, cơ trơn: -50 mV). Sự kích thích bằng hóa lý có thể mở đường cho ion ra vào ồ ạt làm mất trạng thái nghỉ, sang trạng thái có thể năng mạnh. Các hiện tượng này làm cơ sở cho sự hình thành các luồng thần kinh và sự co cơ.(Trong phạm vi một bài về vận chuyển chưa đề cập đến từng vai trò của từng loại lớn)

Gradient  $Na^+$  cung cấp năng lượng cho vận chuyển chất khác:

Trong tế bào, nồng độ  $Na^+$  thấp hơn nhiều so với ngoài tế bào. Gradient  $Na^+$  (gradient điện hoá) như một nguồn thế năng vận chuyển một số phân tử và ion khác nhau nhờ hiệp vận:  $Na^+$  xuôi chiều gradient (từ ngoài vào bào tương) kèm theo vận chuyển một chất khác ngược chiều gradient của chất đó. Chẳng hạn glucose từ khoang ruột được hấp thu vào tế bào nhờ cơ chế đồng vận với  $Na^+$ , trong đó cả  $Na^+$  và glucose được vận chuyển từ ngoài vào trong qua một protein tải.

Trường hợp tế bào cơ tim vận chuyển  $Ca^{++}$  ngược chiều gradient từ bào tương ra gian bào và vào lưới nội cơ tương dựa trên đối vận với  $Na^+$  chạy xuôi chiều gradient:  $Ca^{++}$  và  $Na^+$  chạy ngược chiều nhau qua cùng một protein tải nằm trên màng bào tương hoặc màng lưới nội cơ tương.

- Tồn thương tế bào do rối loạn vận chuyển tích cực:

Tế bào sống luôn vận chuyển tích cực để duy trì các gradient nồng độ qua màng. Trong điều kiện thiếu năng lượng, chẳng hạn thiếu oxy, ty thể không sản xuất đầy đủ ATP, bơm ATPaza ngưng hoạt động dẫn đến tồn thương và chết tế bào:

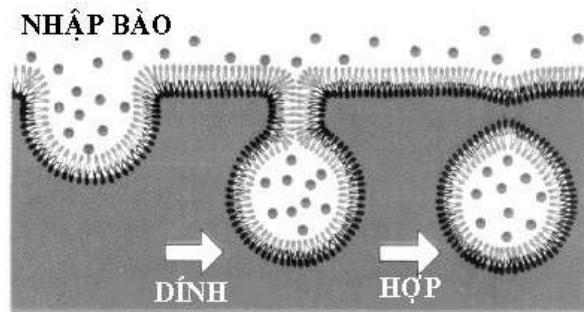
- Bơm  $Na^+/K^+$  ngưng hoạt động,  $Na^+$  xuôi chiều gradient lọt vào tế bào, điện tích âm giảm đi, màng bào tương bị khử cực,  $Cl^-$  dễ dàng lọt vào tế bào. Nồng độ muối bào tương tăng lên, làm tăng áp lực thẩm thấu, hút nước từ ngoài vào, tế bào trương nở, thậm chí có thể vỡ.

- Bơm  $H^+$  ngưng hoạt động làm cho bào tương bị axit hoá (pH giảm) trong khi pH tiêu thể tăng lên. Enzym trong tiêu thể có thể lọt ra bào tương gây phá hủy tế bào v.v....

Các tế bào tiêu thụ nhiều ATP như cơ tim và não lại càng nhạy cảm với các rối loạn thiếu oxy. Thiếu oxy nặng (vài chục phút) có thể gây ra những ô hoại tử trong cơ tim hay não (nhồi máu).

## 2. Âm thực bào

Là hình thức vận chuyển có sử dụng những túi làm bằng màng sinh chất. Có 4 hình thức: âm bào (pinocytosis), nội thực bào (endocytosis), thực bào (phagocytosis) và ngoại tiết bào (exocytosis).

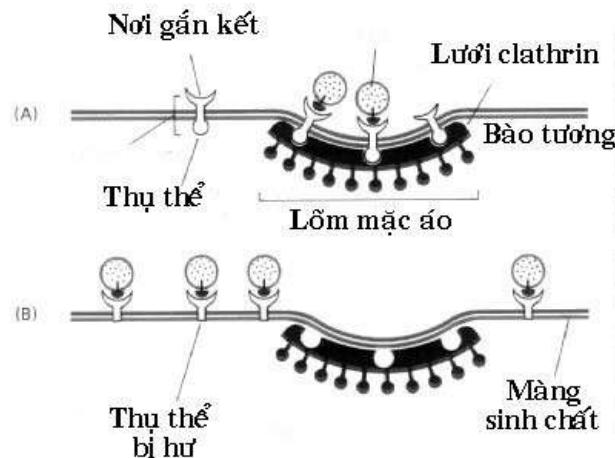


**Hình 5.6. Sự nhập bào**

Nhập bào là quá trình vận chuyển từ gian bào vào bào tương, trong đó khói vật chất sau khi vào bào tương vẫn được ngăn cách bằng một lớp màng: khói vật chất được cách li nhờ sự dính màng giữa hai lớp lipid phía ngoại bào, sau đó được chuyển hẳn vào bào tương. Có hai kiểu nhập bào: âm bào và thực bào. Âm bào có thể thấy ở hầu hết các tế bào, trong khi thực bào chỉ xảy ra ở một số loại tế bào.

### 2.1. Âm bào

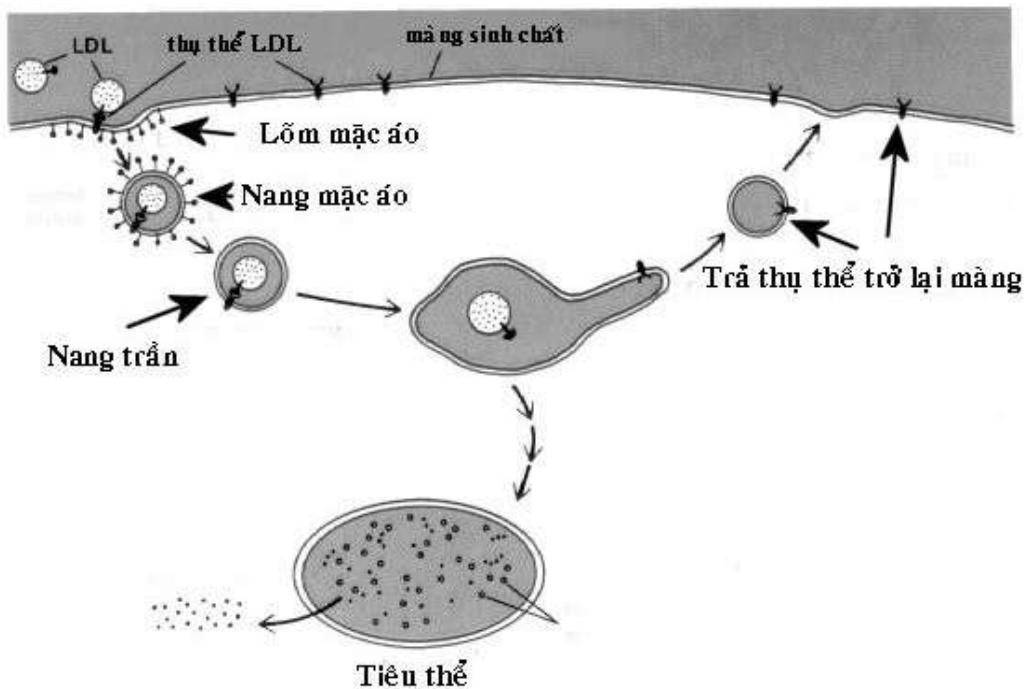
Là sự tiếp thu không đặc hiệu các chất hòa tan trong dịch ngoại bào. Màng bào tương lõm xuống thành một cấu trúc gọi là lõm mặc áo (coated pit), sau đó bứt vào bên trong nhờ kết hợp màng, tạo thành nang mặc áo (coated vesicle). Lõm và nang mặc áo có kích thước chừng 150 nm. Phía dưới màng có một lớp lưới protein clathrin. Chính lưới này tạo ra lực kéo màng bào tương lõm xuống và xảy ra kết hợp màng.



Lõm mặc áo chỉ tồn tại khoảng một phút, còn nang mặc áo chỉ trong vài giây. Âm bào là cách mà tế bào liên tục hấp thu vật chất từ dịch ngoại bào. Mỗi phút, một nguyên bào sợi nuôi cây có thể nuốt vào đến 2500 nang. Như vậy, màng ngoại bào bị liên tục chuyển thành màng nội bào và có một quá trình ngược lại (xuất bào) để cân bằng.

### 2.2. Nội thực bào

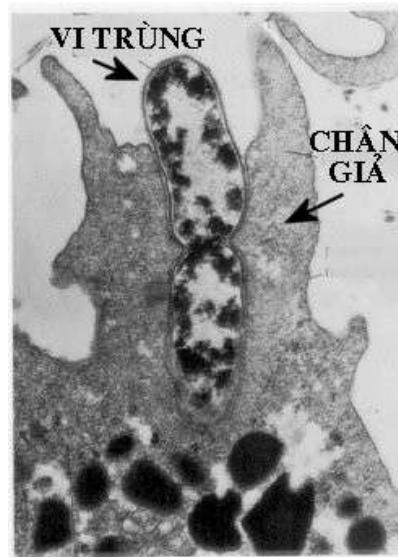
Giống âm bào ở chỗ màng cũng bao lây mồi tạo thành túi để đưa mồi vào bào tương. Khác âm bào ở chỗ mồi là đặc hiệu, phải có ống tiếp nhận (receptor) nhận diện mồi.



**Hình 5.8.** Quá trình ảm bào

### 2.3. Thực bào

Thực bào là một dạng nhập bào đặc biệt, trong đó những hạt khá lớn về kích thước (vi sinh vật, mảnh xác tế bào...) được chuyển vào bên trong bào tương qua cơ chế giả túc và nhập màng. Chỉ có hai loại tế bào thực hiện được chức năng này là đại thực bào và bạch cầu hạt trung tính. Đại thực bào lưu thông trong máu hoặc tập trung ở một số cơ quan hàng rào ngăn chặn vi sinh vật xâm nhập. Trong gan, tập trung tạo thành những cấu trúc hình ống, dòng máu chảy qua ống sẽ được lọc khỏi các hạt lạ.



**Hình 5.9.** Thực bào

Thực bào được thực hiện với các hạt có kích thước lớn (250 nm hoặc hơn nữa). Trước hết, các kháng nguyên trên bề mặt của hạt được gắn với kháng thể tương ứng. Hạt kích thước lớn được rất nhiều kháng thể bao bọc xung quanh. Mỗi kháng thể (immunoglobulin) đều chứa đầu biến động và đuôi hàng định (chuỗi Fc). Kháng thể nhận biết và gắn với kháng nguyên thông qua đầu biến động. Chuỗi Fc không tham gia tương tác với kháng nguyên nên ở trạng

thái tự do và hướng ra phía ngoài phức hợp kháng nguyên-kháng thể. Sau đó Fc tương tác với thụ thể tương ứng (thụ thể Fc) trên bề mặt đại thực bào hoặc bạch cầu hạt trung tính. Tương tác Fc-thụ thể có thể bắt đầu từ một điểm tiếp xúc giữa hạt với màng, sau đó lan rộng ra và bao trùm hết bề mặt của hạt. Màng bào tương cùng với dịch bào tương vươn ra và bao trùm toàn bộ bề mặt của hạt lạ được gọi là giả túc, hiện tượng tạo thành giả túc còn được gọi một cách形象 là cơ chế khuy kéo màng (membrane-zippering mechanism).

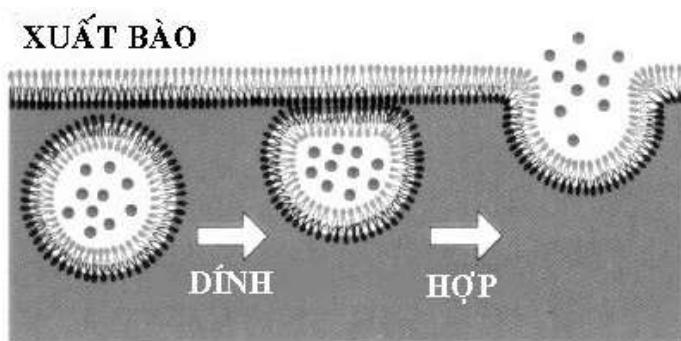
Ngoài vai trò của Fc-thụ thể theo cơ chế khuy kéo, trong sự chuyển động của màng bào tương để tạo thành giả túc còn có vai trò của mạng lưới protein sợi actin nằm phía dưới màng. Ngoài actin, clathrin cũng được tìm thấy có nhiều trong giả túc. Tuy nhiên vai trò của clathrin trong chuyển động giả túc chưa được sáng tỏ.

Các hạt được thực bào thành túi thực bào (phagosomes). Túi này nhập với tiêu thể tạo thành tiêu thể thứ cấp (không bào tiêu hoá). Bên trong tiêu thể thứ cấp các hạt được tiêu hoá, chất hoà tan được chuyển vào dịch bào tương. Màng của không bào tiêu hoá cũng tách ra các túi vận chuyển nhỏ để hoàn trả vật liệu lipit cho màng bào tương. Cuối cùng tiêu thể thứ cấp với vật chất không tiêu hoá tạo thành thể cặn bã và được xuất bào.

Cơ chế thực bào đóng vai trò rất quan trọng trong sự đề kháng của cơ thể đối với các tác nhân gây bệnh từ bên ngoài xâm nhập. Ngoài việc bắt hoạt và tiêu hủy vi sinh vật, đại thực bào còn làm nhiệm vụ trình diện kháng nguyên của vi sinh vật cho lympho T nhận biết. Lympho T sau khi "nhận diện kháng nguyên" sẽ hoạt hoá và sản xuất kháng thể chống lại kháng nguyên đó. Đại thực bào còn đóng vai trò trong việc tiêu hủy các tế bào già cũ trong cơ thể. Trung bình mỗi ngày, trong cơ thể người có hơn 1000 hồng cầu bị thực bào và tiêu hủy.

#### 2.4. Ngoại tiết bào

Là hiện tượng các túi bài tiết chứa chất thải hoặc chất chua từ bào tương đến áp sát màng, hòa màng túi vào màng tế bào, mở túi và thải các chất ấy ra khỏi màng tế bào.



Hình 5.10. Sự xuất bào

Xuất bào là quá trình vận chuyển khỏi vật chất được ngăn cách với dịch bào tương từ trước đó bởi một lớp màng nội bào, ra khoang gian bào. Đối tượng xuất bào gồm các túi bài tiết do Golgi hình thành và thể cặn bã tạo ra từ tiêu thể thứ cấp. Trước hết, xảy ra sự dính giữa hai lớp lipid hướng về dịch bào tương. Sau đó, màng của túi hòa nhập với màng bào tương, nhờ đó khoảng không bên trong túi được mở thông với khoang gian bào.

Xuất bào có hai kiểu: (1) Chế tiết liên tục thấy ở mọi tế bào, trong đó túi được chuyển ra màng và xuất bào ngay; (2) Một số tế bào có cơ chế chế tiết có điều khiển, trong đó các nang kết hợp màng với nhau tạo thành túi dự trữ có kích thước lớn hơn. Túi chuyển động về phía màng, nhưng chỉ xảy ra kết hợp màng khi có tín hiệu điều khiển tác động lên màng. Tín hiệu điều khiển thường tác dụng thông qua kênh ion  $\text{Ca}^{++}$ . Ion này có thể từ ngoại bào lọt vào bào tương, hoặc được giải phóng từ những cấu trúc dự trữ  $\text{Ca}^{++}$  trong tế bào. Nồng độ  $\text{Ca}^{++}$  tăng đột ngột nhờ kênh ion tạo thành tín hiệu kết hợp màng, gây xuất bào các chất chua bên

trong túi ché tiết (hormon, enzym tiêu hoá, chất trung gian dẫn truyền thần kinh v.v...). Tín hiệu điều khiển có thể chỉ tác dụng lên một khu vực hạn chế của màng bào tương, và phản ứng ché tiết cũng có thể chỉ xảy ra trên khu vực này của màng.

Số lượng màng nội bào được nhập vào màng bào tương do cơ ché xuất bào có thể rất cao. Ví dụ mỗi tế bào cực ngọn của tụy có diện tích màng ở đỉnh là 30 micromét<sup>2</sup>, nhưng khi có tín hiệu ché tiết enzym tiêu hoá, màng phải tiếp nhận thêm đến 900 micromét<sup>2</sup> màng của các túi ché tiết. Màng này sau đó được thu hồi vào hệ thống màng nội bào nhờ nhập bào.

## Chương 6

# CHU KỲ SỐNG CỦA TẾ BÀO VÀ SỰ PHÂN BÀO

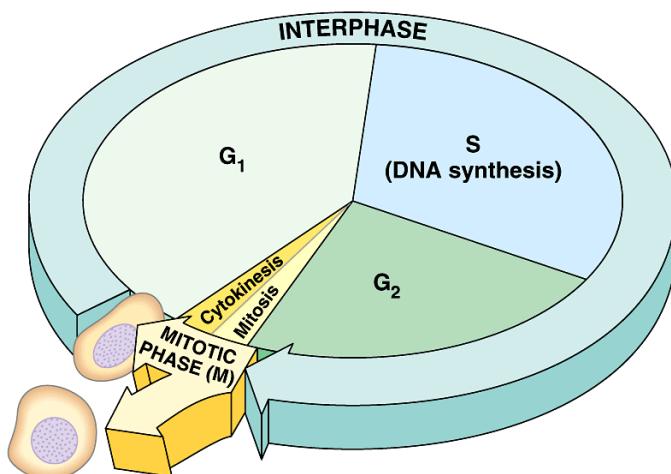
Phân bào là một quá trình phức tạp, về mặt di truyền có thể xem phân bào là phương thức mà qua đó tế bào bố mẹ truyền thông tin di truyền cho các thế hệ con cháu. Vì qua phân bào các NST đã được phân đôi trong chu kỳ tế bào sẽ được phân ly đồng đều về 2 tế bào con.

Người ta thường phân biệt các kiểu phân bào sau đây:

- Phân bào nguyên nhiễm (mitosis). Còn gọi là nguyên phân. Là phương thức phân bào phổ biến nhất, thường đặc trưng cho các tế bào soma và tế bào sinh dục khi còn non.
- Phân bào giảm nhiễm - giảm phân (meiosis). Là phương thức phân bào để hình thành các giao tử ở các cơ thể sinh sản hữu tính.
- Phân bào tăng nhiễm - nội phân (endomitosis) đặc trưng cho tế bào đa bội.
- Trục phân - phân bào không tơ (amitosis). Đặc trưng cho các tế bào bệnh lý hoặc tế bào đã biệt hoá.

### 1. Chu trình tế bào (cell cycle)

Các tế bào trải qua nhiều giai đoạn nối tiếp nhau và kết thúc bằng sự phân chia tạo ra tế bào mới. Toàn bộ quá trình từ tế bào đến tế bào thế hệ kế tiếp được gọi là chu trình tế bào, gồm 4 giai đoạn: M, G<sub>1</sub>, S, G<sub>2</sub>.



Hình 6.1. Sơ đồ chu kỳ tế bào

Sự phân chia tế bào chỉ chiếm một phần của chu trình tế bào

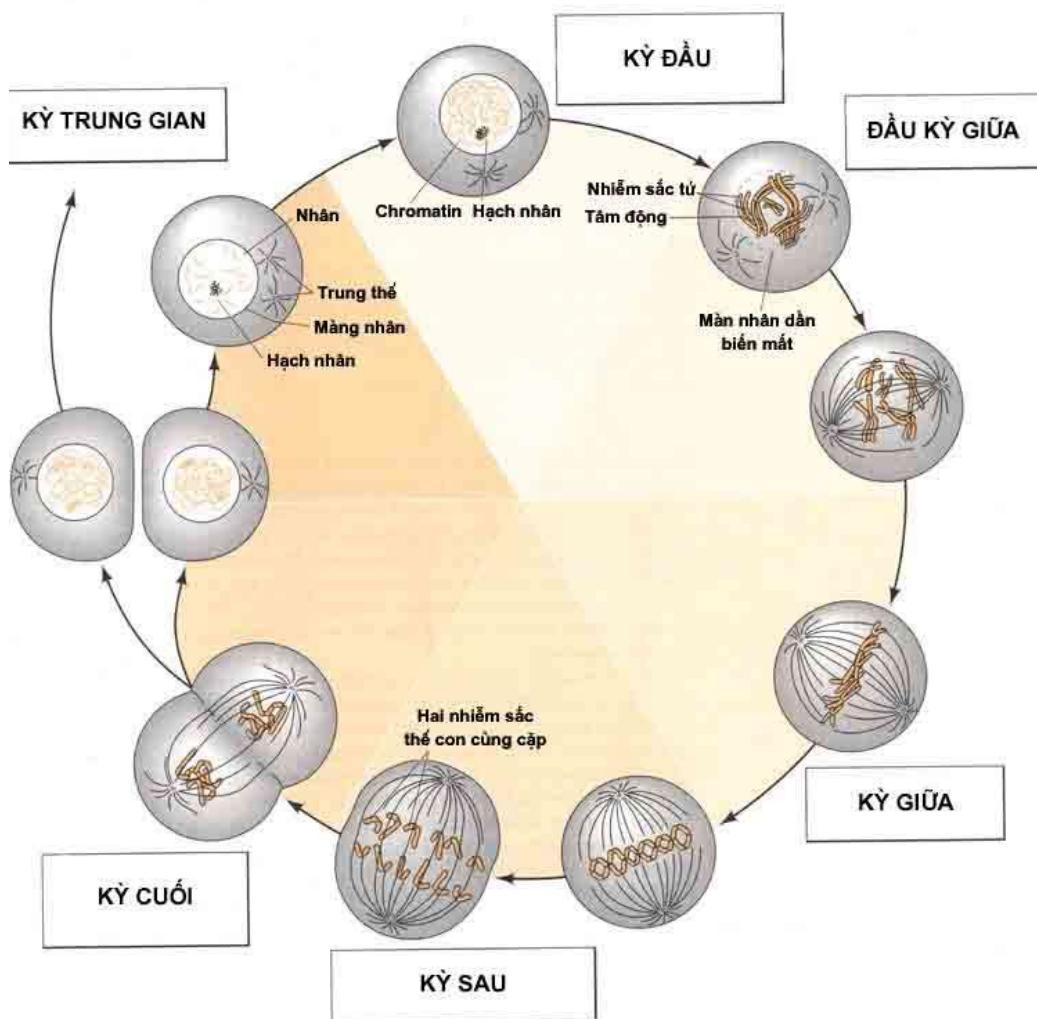
- M (mitosis) là giai đoạn nguyên phân.
- Giai đoạn G<sub>1</sub> (Gap) kéo dài từ sau khi tế bào phân chia đến bắt đầu sao chép vật chất di truyền. Sự tích luỹ vật chất nội bào đến một lúc nào đó đạt điểm hạn định (restriction) thì tế bào bắt đầu tổng hợp ADN.
- Giai đoạn S (synthesis) là giai đoạn tổng hợp ADN. Cuối giai đoạn này, số lượng ADN tăng gấp đôi và chuyển sang giai đoạn G<sub>2</sub>.
- Giai đoạn G<sub>2</sub> là giai đoạn được nối tiếp sau S đến bắt đầu phân chia tế bào. Trong suốt giai đoạn này số lượng ADN gấp đôi cho đến khi tế bào phân chia.

Khoảng thời gian gồm G<sub>1</sub>, S, G<sub>2</sub> tế bào không phân chia và được gọi chung là gian kỳ hay kỳ trung gian (interphase). Chính ở kỳ trung gian này, tế bào thực hiện các hoạt động sống chủ yếu khác và sao chép bộ máy di truyền.

## 2. Sự phân bào nguyên nhiễm

Quá trình nguyên nhiễm là quá trình phức tạp, gồm nhiều thời kỳ nối tiếp nhau: kỳ đầu, kỳ giữa, kỳ sau, và kỳ cuối. Mỗi kỳ có đặc trưng về cấu trúc và tập tính về NST, bộ máy phân bào.

Trong chu kỳ sống của tế bào thì thời kỳ phân bào là thời kỳ có nhiều biến đổi sâu sắc trong cấu trúc và tập tính của NST. Qua đó các NST đã được nhân đôi trong gian kỳ sẽ phân bố đồng đều cho 2 tế bào con.



**Hình 6.2.** Các kỳ của phân bào nguyên nhiễm

### 2.1. Kỳ đầu (prophase):

Trong thời gian kỳ đầu nhờ sự tăng cao sức ép của bào chất mà tế bào có đường nét tròn hơn, tế bào chất nhót hơn, tăng thêm sức căng bề mặt và chiết quang mạnh hơn.

Nhiễm sắc thể (NST) xuất hiện ở dạng các sợi xoắn, mảnh, sắp xếp trong nhân. Về sau NST thấy rõ hơn, nó gồm 2 sợi xoắn kép có tên là nhiễm sắc tử (chromatide). Hai nhiễm sắc tử trong 1 NST được đính lại với nhau bởi tâm động chung. Số nhiễm sắc tử trong một nhân là gấp đôi số  $2n$  ( $2n \times 2$ ). Vì đây là kết quả của sự nhân đôi NST qua giai đoạn S. Dần dần các NST xoắn lại và co ngắn lại, dày lên.

Ở cuối kỳ đầu NST chuyển ra phía ngoài màng nhân và màng nhân dần bị biến mất. Bộ máy phân bào xuất hiện gồm có 2 sao và thoi phân bào.

## 2.2. Kỳ giữa (metaphase):

Các NST tập trung vào giữa tế bào, các tâm động cùng nằm trên một mặt phẳng xích đạo. Thoi vô sắc được hình thành đầy đủ và có thể thấy 2 dạng sợi của nó. Một dạng sợi kéo dài qua suốt tế bào, nối với 2 cực của tế bào. Dạng sợi thứ 2 dính một đầu mút vào cực của tế bào và đầu mút kia vào tâm động của thể nhiễm sắc.

Ở cuối kỳ giữa các thể nhiễm sắc bắt đầu tách nhau ở ra phần tâm.

## 2.3. Kỳ sau (anaphase):

Kỳ sau bắt đầu từ lúc các NST phân tách nhau ra và di chuyển về các cực khác nhau. Bắt đầu tâm động phân đôi, các tâm động con tách nhau ra mang theo các nhiễm sắc tử, và như vậy 2 nhiễm sắc tử trong 1 NST tách nhau ra và nhờ tâm động sẽ di chuyển về hai cực của tế bào theo sợi của thoi phân bào. Và các nhiễm sắc tử đã trở thành NST con.

Ở thời kỳ này bắt đầu hình thành nhân nhỏ, các màng nhân xuất hiện màng ngăn cách các tế bào chị em, các cơ quan tử phân phối đều giữa các tế bào mới.

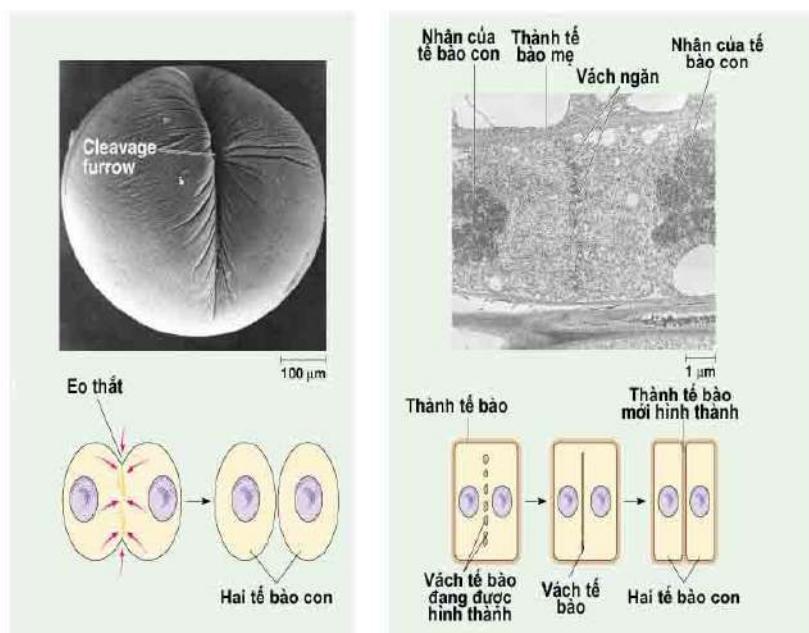
## 2.4. Kỳ cuối (telophase):

Ở giai đoạn này các NST con đã chuyển đến 2 cực, chúng dần mở xoắn và ẩn vào dịch tế bào giống như lúc bắt đầu kỳ đầu. Màng nhân được tái tạo hoàn toàn, hạch nhân xuất hiện. Đồng thời xảy ra quá trình phân chia tế bào chất.

Quá trình phân chia tế bào chất xảy ra ở động vật và thực vật khác nhau.

- Ở động vật: Ở phần xích đạo tế bào hình thành eo thắt ngày càng phát triển và cuối cùng phân thành 2 tế bào con.
- Ở thực vật: Khác với động vật là ở xích đạo hình thành một vách ngăn và phân tế bào thành 2 tế bào con.

Người ta cho rằng sự hình thành vách ngăn ở thực vật là do sự hoạt động di chuyển tích cực của mạng lưới nội chất, phức hệ Golgi và các cấu thành màng khác về miền xích đạo của tế bào và tạo nên vách phân cắt.



Hình 6.3. Kỳ cuối ở tế bào động vật và tế bào thực vật

+ Tính chất lý hoá của tế bào trong thời kỳ phân bào:

Trong quá trình phân bào nhiều tính chất lý hoá của tế bào thay đổi: Độ nhớt tăng cao ở kỳ đầu và kỳ giữa, giảm ở kỳ cuối.

Độ chiết quang tăng cao, pH, tính thẩm thấu thay đổi, các quá trình tổng hợp bị ức chế.

Về mặt thời gian cũng khác nhau: Dài nhất là kỳ đầu và kỳ cuối, kỳ giữa và kỳ sau nhanh.

+ Bộ máy phân bào:

Trong nguyên phân xuất hiện bộ máy phân bào gồm:

- 2 sao tạo nên 2 cực của tế bào.
- Thoi phân bào.

Sao được tạo thành do trung tử và trung cầu, nó tạo nên 2 cực của phân bào. Sao có nhiệm vụ định hướng cho sự phân ly của NST.

Thoi được tạo thành bởi các sợi nối 2 cực. Số lượng các sợi thay đổi từ hàng chục đến hàng ngàn. Sợi thường được cấu tạo từ các vi ống có kích thước từ  $140 - 230 \text{ A}^0$ .

Quan sát kỹ người ta thấy có hai loại sợi:

- Loại sợi nối 2 sao lại với nhau.
- Loại thứ 2 xuất phát từ tâm động dần nối với sao. Loại sợi này lôi kéo nhiễm sắc tử về 2 cực.

+ Điều kiện cần phải có của quá trình phân bào:

Quá trình phân bào là một quá trình phức tạp, tất nhiên phải có cơ chế tự điều hoà và điều khiển chung. Nhưng đến nay người ta chưa biết thật rõ cơ chế này của sự phân bào.

Tuy nhiên người ta khẳng định: điều kiện cần thiết cho sự phân bào là tế bào phải trải qua giai đoạn S. Nghĩa phải có sự tái bản AND và nhân đôi NST. Lượng AND được tăng lên gấp đôi vào gian kỳ và giữ nguyên cho đến kỳ sau, ở kỳ cuối tế bào phân đôi thì AND mới trở lại mức ban đầu. Và hàng loạt yếu tố nội bào và ngoại bào có ảnh hưởng: ức chế, kích thích sự phân bào. Ví dụ chất dinh dưỡng, hormone, các độc tố, các tác nhân vật lý: nhiệt độ, tia tử ngoại, tia phóng xạ, các yếu tố sinh thái: nhịp độ ngày đêm.

+ Trong cơ thể đa bào: có 1 số tế bào có hoạt động phân chia cao như tế bào tuỷ xương .., có tế bào thấp như tế bào gan.. và cũng có những tế bào hoàn toàn không phân chia như các nơron thần kinh. Các mô ung thư có hoạt tính phân bào cao.

### **3. Sự phân bào giảm nhiễm (meiosis):**

Như ta đã biết nhờ phân bào nguyên nhiễm mà có sự phân bố đồng đều NST về các tế bào con, và các tế bào con dù ở thế hệ thứ bao nhiêu đi nữa vẫn mang bộ NST lưỡng bội. Đối với cơ thể sinh sản vô tính thì không có vấn đề gì xảy ra. Nhưng đối với cơ thể sinh sản hữu tính là những cơ thể được phát triển từ hợp tử thì có vấn đề vì hợp tử là tế bào lưỡng bội ( $2n$ ) được hình thành do thụ tinh là quá trình kết hợp các bộ NST của giao tử đực và giao tử cái. Và nếu như giao tử là lưỡng bội  $2n$  thì hợp tử ở thế hệ 1 là  $4n$ , thế hệ 2 là  $8n$  và .v.v. Nhưng số lượng NST con cái và bố mẹ theo đúng quy luật là không thay đổi. Vì vậy trong thiên nhiên thực tế không xảy ra như trên vì cơ thể hữu tính có một cơ chế phân chia tế bào đặc biệt: Sự phân bào giảm nhiễm- đặc trưng cho sự phân chia của các tế bào sinh dục. Do phân bào giảm nhiễm mà các giao tử có bộ NST đơn bội  $1n$  và qua quá trình thụ tinh hợp tử lại có bộ NST lưỡng bội  $2n$ .

Cơ thể mang tế bào lưỡng bội được gọi là pha lưỡng bội (diplophase). Ví dụ ở thực vật bậc cao pha lưỡng bội chính là cây mang lá, và trên các cây này sẽ tạo thành cơ quan sinh sản. Các cây như thế được gọi là cây mang bào tử -thể bào tử: bởi vì các bào tử được tạo thành ở cây (tiêu bào tử trong các bao phấn, đại bào tử trong phôi tâm của noãn). Các bào tử được hình thành do kết quả phân bào giảm nhiễm đánh dấu sự kết thúc pha lưỡng bội và tiến sang giai đoạn đơn bội.

Ở động vật phân bào giảm nhiễm xảy ra ở giai đoạn chín (giai đoạn tạo thành noãn bào và tinh trùng). Như vậy ở các cơ thể sinh sản hữu tính trong quá trình hình thành các giao tử và thụ tinh có khác sự thay thế các pha bội thể (lưỡng bội- đơn bội- lưỡng bội). Sự thay thế các pha này ở các nhóm cơ thể khác nhau mang đặc tính tiến hoá rõ rệt.

Người ta thường phân biệt 3 kiểu phân bào giảm nhiễm: khởi đầu, trung gian, tận cùng.

1/ Phân bào giảm nhiễm khởi đầu: còn gọi là phân bào giảm nhiễm hợp tử là kiểu mà trong đó sự phân bào giảm nhiễm xảy ra ngay sau sự thụ tinh, tức là ngay bước đầu phân chia hợp tử. (Thấy ở tảo và nguyên sinh động vật).

2/ Phân bào giảm nhiễm trung gian: còn gọi là phân bào giảm nhiễm bào tử xảy ra trong quá trình hình thành bào tử. Thời kỳ nằm giữa 2 giai đoạn thể bào tử và thể giao tử. Kiểu phân chia giảm nhiễm này đặc trưng cho phần lớn thực vật.

3/ Phân bào giảm nhiễm cuối cùng: còn gọi là phân bào giảm nhiễm giao tử, đặc trưng cho bọn động vật đa bào, một số đơn bào và thực vật bậc thấp (ví dụ: tảo nâu).

Sau đây trình bày sự phân bào để hình thành giao tử ở động vật làm ví dụ:

Quá trình phân bào giảm nhiễm gồm hai lần phân chia tiếp nhau được gọi là phân chia I và phân chia II. Lần phân chia I là lần phân chia giảm nhiễm, phân chia II là phân chia cân bằng- giống phân bào nguyên nhiễm.

Các kỳ của phân bào giảm nhiễm được biểu thị bằng sơ đồ sau đây:

Kỳ đầu I (prophase): - *Leptonem* (sợi mảnh)

- *Zigonem* (sợi tiếp hợp)

- *Pachinem* (co ngắn)

- *Diplonem* (sợi kép)

- *Diakinese* (hướng cực)

Kỳ giữa I (metaphase)

Kỳ sau I (anaphase)

Kỳ cuối I (telophase)

Kỳ xen kẽ: interkinese

Kỳ giữa II

Kỳ sau II

Kỳ cuối II

### **3.1. Phân chia I:**

**3.1.1. Kỳ đầu I:** Kỳ đầu I có thể kéo dài vài giờ, vài ngày hoặc vài tuần lễ, có khi kéo dài hàng năm như quá trình sinh trứng ở động vật có vú. Sở dĩ kéo dài như vậy vì trong thời gian này là giai đoạn sinh trưởng của tế bào sinh dục. Và dài hay ngắn tùy theo các nhóm động vật khác nhau.

Mặt khác chính trong thời kỳ này xảy ra những quá trình phức tạp có liên quan đến sự tiếp hợp và trao đổi chéo của các NST tương đồng nên cần có thời gian.

\*Giai đoạn Leptonem: Ở giai đoạn này trong nhân xuất hiện nhiều sợi nhiễm sắc dài, có hạt nhiễm sắc và có vân ngang.

Số lượng sợi nhiễm sắc tương ứng với số lượng NST  $2n$ . Các sợi này có cấu trúc xoắn đôi và rất khó nhận biết các NST trong giai đoạn này.

\*Giai đoạn zigonem: Giai đoạn này bắt đầu khi các NST tương đồng liên kết với nhau từng đôi một. Một chiếc trong cặp NST tương đồng có nguồn gốc từ bố, chiếc kia có nguồn gốc từ mẹ (từ giao tử đực và giao tử cái). Sự tiếp hợp của các NST tương đồng xảy ra một cách chính xác. Có thể đính với nhau từ đầu mút sau đó kéo dài dọc NST, cũng có thể đính với nhau ở nhiều đoạn cùng một lúc. Nhờ sự tiếp hợp mà các hạt nhiễm sắc, các điểm của sợi nhiễm sắc tương đồng này có thể tiếp cận với các hạt, các điểm của sợi tương đồng kia. Trong suốt quá trình tiếp hợp NST vẫn giữ nguyên là một thể toàn vẹn.

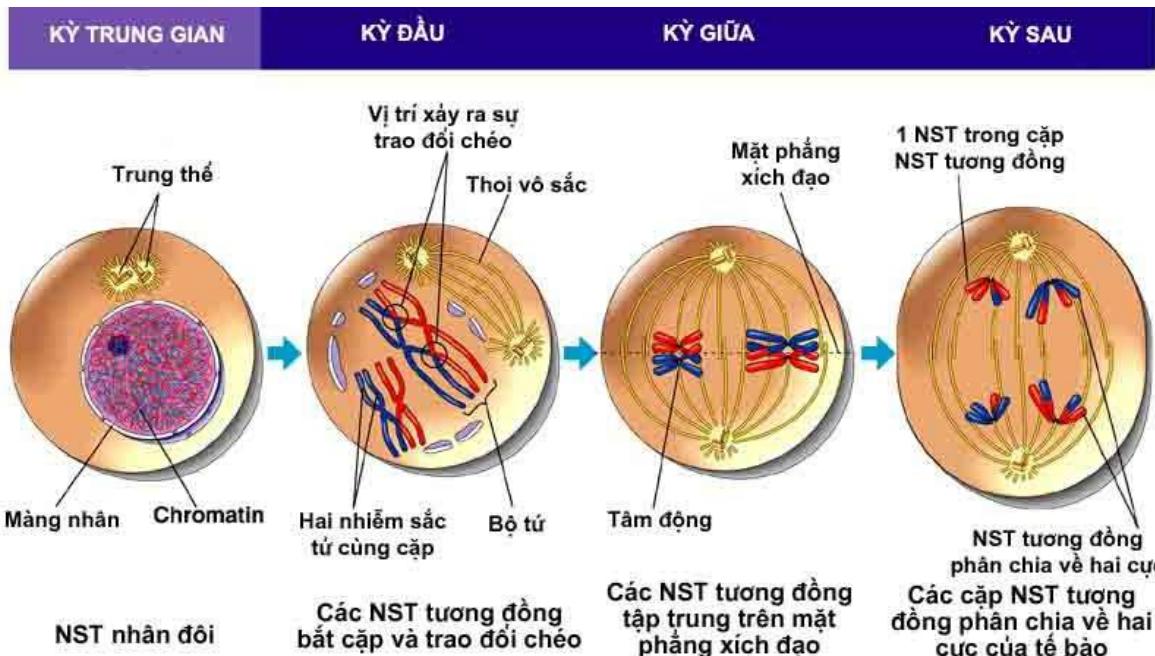
Điểm đặc trưng để nhận biết giai đoạn Zigonem là sự tiếp hợp của các cặp NST tương đồng.

\*Giai đoạn pachinem:

Giai đoạn này tương đối dài, trong giai đoạn này sự tiếp hợp của các NST tương đồng kết thúc. Các NST tương đồng vẫn nằm tiếp cận nhau, chúng dày lên và co ngắn lại.

Các NST ở đây đều là sợi đôi do 2 NST tương đồng dính sát vào nhau theo chiều dọc và được gọi là thể lưỡng trị (bivalent) gồm 2 đơn trị (mỗi NST tương đồng). Chúng có cặp tâm động riêng. Mỗi lưỡng trị có hai tâm động và gồm 4 sợi NST (chromatid).

Trong giai đoạn này xảy ra hiện tượng trao đổi chéo giữa các cặp NST tương đồng. Quá trình này được gọi là sự trao đổi chéo, trong đó 2 NST tương đồng trao đổi các câu thành có chứa gen cho nhau.



Hình 6.4. Giảm phân I - Sự phân chia các cặp NST tương đồng

Hiện tượng trao đổi chéo có ý nghĩa hết sức quan trọng về mặt di truyền vì nó dẫn đến sự tái tổ hợp của gen.

\*Giai đoạn diplonem:

Ở giai đoạn này các NST tiếp tục co ngắn lại.

Đặc trưng của diplonem là xuất hiện các lực đẩy giữa các thành viên tiếp hợp mà bắt đầu là từ tâm động, kết quả là các NST tương đồng tách nhau ra (các đơn vị tách ra).

Nhưng sự tách ra không xảy ra toàn bộ chiều dọc, mà chúng vẫn dính với nhau ở điểm trao đổi chéo, điểm đó gọi là hình chéo. Thường người ta xem hình chéo là dấu chứng tế bào của hiện tượng trao đổi chéo đã xảy ra ở diplonem.

Ở diplonem xảy ra hiện tượng chuyển dịch hình chéo dọc theo NST từ tâm động về đầu mút. Sự chuyển dịch này gọi là mút hóa. Đồng thời có 1 dạng chuyển động nữa là sự quay của NST.

\*Giai đoạn diakinese.

Ở giai đoạn này NST càng co ngắn lại. Các đơn trị tách nhau ra và thường nằm ở ngoại vi của nhân. Quá trình mút hóa của hình chéo tiếp tục, số hình chéo giữa NST mất dần vào đầu kỳ giữa I các NST chỉ dính với nhau ở chéo tận cùng.

### 3.1.2. Kỳ giữa I:

Bắt đầu khi màng nhân bị phá hủy, các lưỡng trị xếp ở xích đạo và thoi phân chia được hình thành.

Các lưỡng trị xếp ở xích đạo theo kiểu cả 2 NST của mỗi cặp tương ứng đều hướng tâm động của mình về các cực đối diện. Các tâm động càng đẩy nhau mạnh hơn và các NST chuẩn bị để phân ly về 2 cực.



### 3.1..      **Hình 6.5.** Giảm phân I - Kỳ đầu - Kỳ giữa - Đầu kỳ sau - cuối kỳ sau - Kỳ cuối

Trong bộ 4 (lưỡng trị) mỗi đôi NST (đơn trị) vẫn dính với nhau ở tâm động tách khỏi đôi kia và lập thành 2 bộ 2, và mỗi bộ 2 đi về 1 cực của tế bào.

### 3.1.4. Kỳ cuối I:

Ở Kỳ cuối các đơn trị (bộ 2) -gồm 2 nhiễm sắc tử đã đến các cực. Màng nhân, hạch nhân được tái tạo và vào cuối kì cuối thì tế bào chất phân chia để hình thành nên hai tế bào con.

Như vậy các tế bào con có nhân chứa bộ nhiễm sắc thể đơn bội nên người ta gọi lần phân chia I là phân chia giảm nhiễm. Nghĩa là từ bộ NST lưỡng bội thành bộ NST đơn bội.

### 3.1.5. Kì xen kẽ (interkinez):

Kì xen kẽ là kì nằm giữa lần phân chia I và II của giảm phân. Kỳ xen kẽ không xảy ra hiện tượng nhân đôi nhiễm sắc thể cũng như không có nhân đôi AND như ở gian kì, kì xen kẽ nói chung rất ngắn.

### 3.2. Phân chia II:

Lần phân chia II của giảm phân xảy ra giống như nguyên phân.

#### Kỳ đầu II:

Kỳ này nói chung rất ngắn, có khi không có, các bộ hai vẫn còn dính với nhau ở tâm động, nhưng các vai đã bắt đầu đẩy nhau ra.

#### Kỳ giữa II:

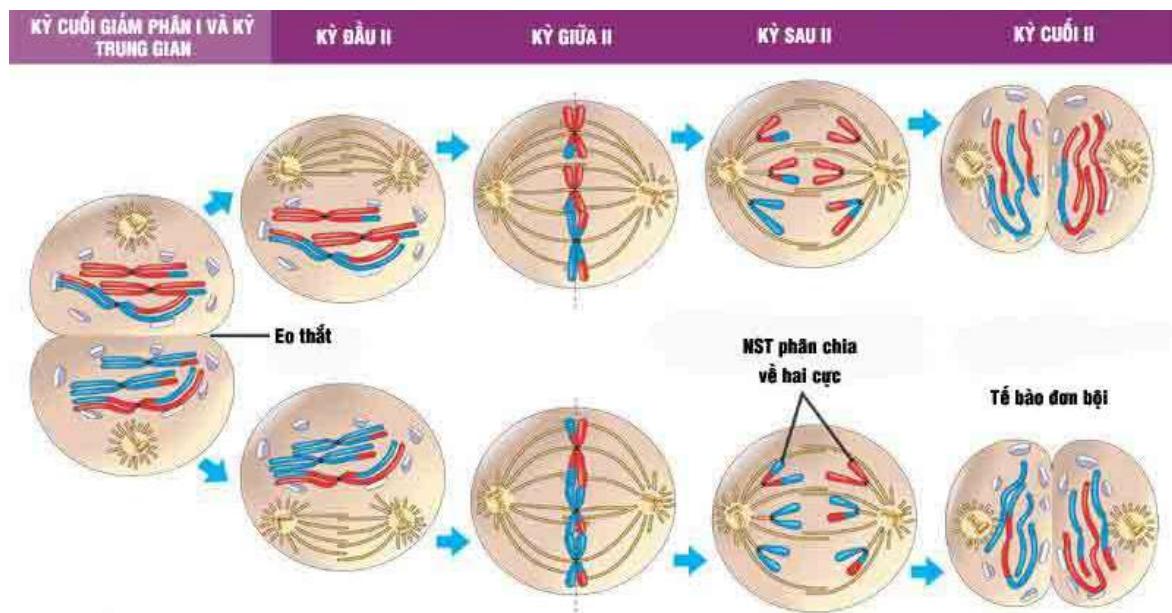
Các NST kép xếp hàng 1 ở mặt phẳng xích đạo.

#### Kỳ sau II:

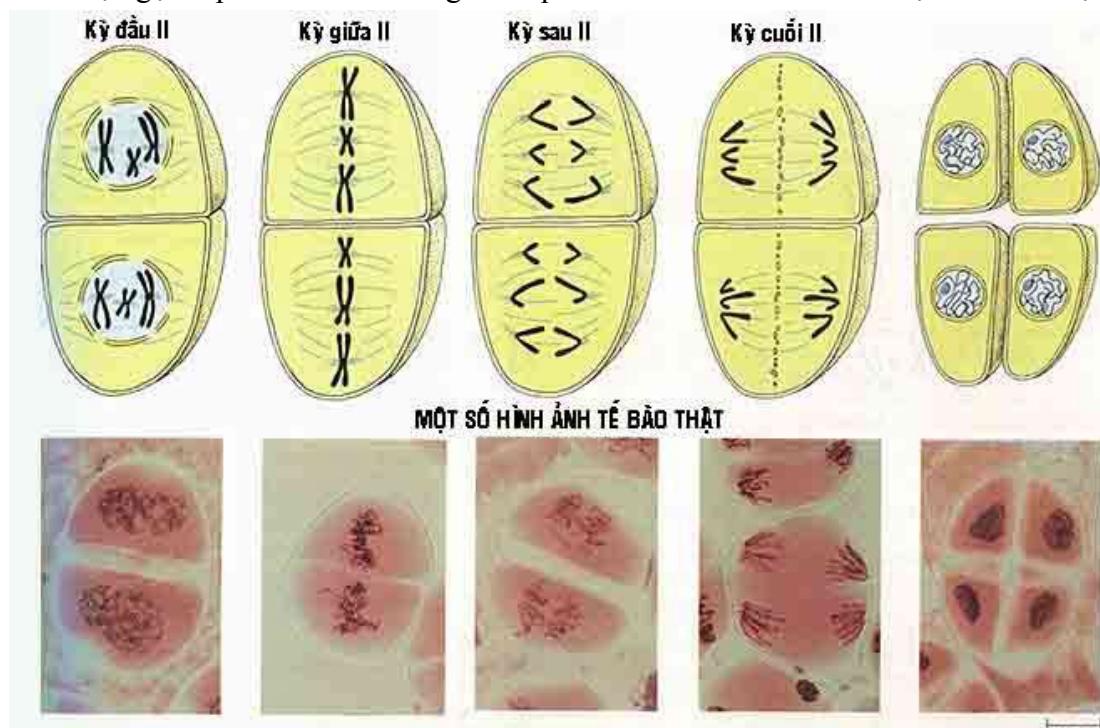
Tâm động của mỗi bộ hai chia đôi, các NST con (nhiễm sắc tử ) trượt trên thoi, phân ly về hai cực và mỗi nhiễm sắc tử lúc này được gọi là 1 NST

#### Kỳ cuối II:

Ở kỳ cuối hai xảy ra sự phân chia tế bào chất.

**Hình 6.6.** Sơ đồ giảm phân II

Vì ở lần phân chia hai, yếu tố phân chia về hai cực là các NST con (nhiễm sắc tử) nên được gọi là phân chia cân bằng. Kết quả ta có các tế bào con với bộ NST đơn bội.

**Hình 6.6.** Giảm phân II

Ý nghĩa của giảm phân:

1. Nhờ có giảm phân mà các giao tử được hình thành mang bộ NST đơn bội và qua thụ tinh số NST được khôi phục lại thành lưỡng bội ở hợp tử. Giảm phân đóng vai trò quan trọng bảo đảm cho cơ thể sinh sản hữu tính
2. Do sự tiếp hợp và trao đổi gen của các cặp NST tương đồng nên các giao tử được hình thành không chỉ chứa các gen gốc nghĩa là chỉ có bố hoặc chỉ có mẹ, mà chứa cả gen bố

lần gen mẹ. Như vậy sự trao đổi chéo đã tái tạo lại thành phần gen của NST và đó là cơ chế quan trọng bảo đảm cho sự tổ hợp đa dạng của vật chất di truyền.

3. Giảm phân bảo đảm sự phân bố lại các NST ở các tế bào con. Ta thấy sự phân ly các phân tử của cặp lưỡng trì (các NST tương đồng) xảy ra một cách ngẫu nhiên và phân bố về các cực với xác suất như nhau. Do đó qua giảm phân các NST có thể được sắp xếp lại. Nghĩa là sẽ tăng tàng số tổ hợp đa dạng của NST bội và mẹ trong đơn bội của tế bào sinh dục.

Số lượng các tổ hợp đối với bất kỳ bộ NST lưỡng bội ( $2n$ ) là  $2n$  ( $n$  là số NST đơn bội).

Ví dụ người  $2n = 46$  thì tổ hợp có thể có trong khi phân bố của các NST tương đồng là  $2^{23}$ . Như vậy qua giảm phân một cơ thể sẽ hình thành nên nhiều tế bào sinh dục khác nhau và do đó sẽ xuất hiện các thế hệ con cái rất đa dạng

**Bảng 6.1. So sánh các đặc tính chủ yếu của nguyên phân và giảm phân**

Nguyên phân (Mitosis)	Giảm phân (Meiosis)
1. Xảy ra ở tế bào soma và tế bào sinh dục khi còn non.	1. Xảy ra ở tế bào sinh dục
2. Một lần phân bào tạo ra 2 tế bào con	2. Hai lần phân bào tạo 4 tế bào con
3. Số NST giữ nguyên: 1 tế bào $2n$ cho 2 tế bào $2n$	3. Số NST giảm một nửa: 1 tế bào $2n$ cho 4 tế bào $n$
4. Một lần sao chép ADN, 1 lần chia	4. Một lần sao chép ADN, hai lần chia
5. Thường, các nhiễm sắc thể tương đồng không bắt cặp.	5. Các nhiễm sắc thể tương đồng bắt cặp ở kỳ trước I.
6. Thường, không trao đổi chéo.	6. Ít nhất 1 trao đổi chéo cho 1 cặp tương đồng
7. Tâm động chia ở kỳ giữa	7. Tâm động không chia ở kỳ giữa I, nhưng chia ở kỳ giữa II
8. Duy trì sự giống nhau: tế bào con có kiểu gen giống kiểu gen tế bào mẹ.	8. Tạo sự đa dạng trong các sản phẩm của giảm phân.
9. Tế bào chia nguyên phân có thể là lưỡng bội ( $2n$ ) hay đơn bội ( $n$ )	9. Giảm phân luôn luôn xảy ra ở tế bào lưỡng bội ( $2n$ ) hoặc đa bội ( $>2n$ )

#### 4. Sự phân bào tăng nhiễm (nội phân).

Như ta đã biết để có sự phân bào xảy ra, tế bào phải trải qua giai đoạn S của interphase. Nghĩa là phải có sự tái bản ADN và tăng đôi số lượng NST. Tuy thế đây là điều kiện cần nhưng chưa đủ. Vì sau giai đoạn S còn có giai đoạn G<sub>2</sub> và chính ở G<sub>2</sub> hàng loạt chất protein được hình thành có tác động thúc đẩy hoặc kìm hãm sự nguyên phân. Trong thực tế có nhiều trường hợp là sau khi ADN được tái bản, NST đã được nhân đôi nhưng tế bào không phân chia. Và đây cũng là một phương thức phân bào bảo đảm cho sự tăng trưởng của mô và cơ quan mà không tăng cao số lượng tế bào, do kết quả của sự tăng tới số lượng NST trong nhân mà toàn bộ tế bào to thêm và thành đa bội.

Ngày nay người ta xem tất cả các trường hợp trong đó có sự nhân đôi NST và ADN nhưng không có phân bào đều được gọi là nội phân.

Hiện tượng nội phân rất phổ biến trong tế bào gan. Tế bào gan chuột cống mới sinh là lưỡng bội có thể phân chia cho tế bào con là lưỡng bội ( $2n$ ), nhưng một số tế bào sau khi ADN và NST tăng đôi mà không xảy ra sự phân bào và trở thành đa bội. Kết quả trong tế bào gan chuột cống trưởng thành có cả tế bào lưỡng bội ( $2n$ ) và đa số là  $4n$ ,  $8n$ ,  $16n$ .

Hiện tượng nội phân thường gặp ở động vật không xương sống, động vật có xương sống và cả thực vật.

Thường người ta phân biệt 2 kiểu nội phân:

- Nội nguyên phân (endomitose)
- Đa sợi hóa (polytenia)

Nội nguyên phân là trường hợp có sự nhân đôi NST nhưng màng nhân không bị phá hỏng và tế bào không chia đôi. Và nếu hiện tượng nội nguyên phân tiếp tục sẽ hình thành các nhân khổng lồ và đa bội rất lớn. Hiện tượng nội nguyên phân rất phổ biến trong giới sinh vật.

Đa sợi hóa là khi các sợi nhiễm sắc thể trong NST được nhân đôi, nhưng không tách ra khỏi NST do đó số lượng sợi trong mỗi NST tăng lên mà NST không tăng và không có sự phân chia tế bào. Hiện tượng đa sợi cũng sẽ dẫn đến đa bội hóa và khối lượng nhân cũng như khối lượng tế bào chất đều tăng ứng với mức đa bội.

Hiện tượng đa sợi hóa thường gặp ở áu trùng côn trùng hai cánh NST khổng lồ ở tuyến nước bọt bọn này chính là do hiện tượng đa sợi hóa.

## **5. Sự phân bào trực phân (amitose)**

Phân bào trực phân là trường hợp phân bào mà không hình thành các cấu trúc sợi như NST, thoi phân bào. Khi tế bào trực phân thì nhân kéo dài rồi thắt lại thành hai nửa. Hai nửa nhân này có thể đều hoặc không đều nhau hoặc có thể phân thành nhiều mảnh không đều nhau. Sau khi nhân đã phân chia thì tế bào chất có thể phân chia để cho ra các tế bào con, nhưng trong nhiều trường hợp tế bào không phân chia và hình thành tế bào nhiều nhân.

Nghiên cứu hiện tượng trực phân hiện nay còn gặp nhiều khó khăn. Vì cho đến nay con người chưa xác định được sự tương ứng giữa hiện tượng sự phân đôi ADN và nhiễm sắc thể với hiện tượng trực phân. Theo ý kiến của đại đa số các nhà di truyền tế bào cho rằng: trực phân không phải là phương thức sinh sản chính của tế bào và ý nghĩa sinh học của chúng không lớn.

Hiện tượng trực phân thường xảy ra ở các mô đã chuyển hóa, hoặc bị bệnh. Ví dụ: bệnh ung thư.

## **6. Sự hình thành giao tử ở người:**

### **6.1. Sự phát sinh tinh trùng:**

Các tế bào sinh tinh phải trải qua nhiều lần phân bào nguyên nhiễm ở giai đoạn mà tế bào có tên là tinh nguyên bào. Hai lần phân bào sau cùng của quá trình tạo giao tử là giảm phân. Bắt đầu từ khi nam giới tới tuổi dậy thì thì các tinh bào bước vào giảm phân. Hiện tượng này xảy ra liên tục ở cá thể từ tuổi dậy thì cho đến lúc chết.

Sau nhiều lần phân bào, tinh nguyên bào ngừng phân chia, tăng kích thước và được gọi là tinh bào I.

Tinh bào I vào giảm nhiễm I để tạo nên hai tinh bào II. Mỗi tinh bào II vào giảm nhiễm II. Mỗi tinh bào II vào giảm nhiễm II để tạo ra 4 tinh tử đơn bội. Các tinh tử sẽ phát triển thành tinh trùng có các ti thể dồn lại tập trung quanh cổ tinh trùng phục vụ cho sự vận động sau này của tinh trùng.

Điều đáng chú ý là cả 4 tinh tử đều tồn tại và chuyển thành tinh trùng.

### **6.2. Sự phát sinh trứng**

Ở người cũng như động vật có vú nói chung, sự phát sinh trứng khác với sự phát sinh tinh trùng.

Các tế bào sinh trứng (trứng ở đây là noãn cầu) phải trải qua nhiều lần phân bào nguyên nhiễm, ở giai đoạn này chúng có tên là noãn nguyên bào. Hai lần phân bào sau cùng của quá trình tạo noãn cầu là giảm phân.

Sau nhiều lần phân bào, noãn nguyên bào ngừng phân chia, tăng kích thước để trở thành noãn bào I. Noãn bào I đã được hình thành từ giai đoạn phôi muộn, khoảng tháng thứ năm từ sau hợp tử hình thành, sau giai đoạn thể kép (diploten) của kỳ đầu I, tế bào bước vào giai đoạn mà NST có hình cái chổi lông và được gọi là giai đoạn thể lưới. Tế bào bị hoãn ở giai đoạn này trong nhiều năm. Sau khi được sinh ra, phần lớn noãn bào bị thoái hóa. Sau tuổi dậy thì noãn bào bắt đầu phát triển, kết thúc lần phân bào giảm nhiễm I và bước vào kỳ xen kẽ và kỳ giữa II, và lúc này chính là lúc trứng “rụng” và sự giảm phân chỉ kết thúc sau khi đã thụ tinh. Sau giảm nhiễm I, và khi đã vào kỳ giữa II thì “trứng” có thể rụng để sẵn sàng đón tinh trùng. Trứng lúc này gồm có một noãn bào II và một cực cầu I và quá trình giảm nhiễm sẽ kết thúc (tức là lúc noãn bào II cho noãn cầu và một cực cầu II, noãn cầu I cho hai noãn cầu II) khi trứng được thụ tinh bởi tinh trùng.

Ở người mỗi tháng “trứng” rụng một lần, lần đầu tiên xung quanh tuổi 13 và lần cuối cùng xung quanh tuổi 50.

Sự kết thúc lần phân bào I cho hai tế bào: một là noãn bào I, một là cực cầu I. Cả hai tế bào đều bước vào lần phân bào II, noãn bào II cho hai tế bào: một là noãn cầu và một là cực cầu II, cực cầu I cho hai cực cầu II.

Kết quả sau hai lần phân bào được 4 tế bào đơn bội nhưng chỉ một là phát triển được thành noãn cầu thành thực tức trứng, mang đầy đủ nguyên liệu bào tương cần dùng cho sự thụ tinh mà thôi. Ba tế bào kia, các cực cầu thì hầu như không có bào tương.

Như vậy là giữa nam và nữ, sự phân bào giảm nhiễm có những điểm khác căn bản. Ở nam, sự phân chia để tạo tinh là liên tục kể từ khi bắt đầu cho đến khi cá thể chết và tất cả các tế bào sinh ra đều đi đến tinh trùng thuần thực và sự thuần thực là không cần đợi đến lúc thụ tinh.

Ở nữ, sự phân chia để tạo noãn vừa không nhiều bằng tạo tinh, vừa dừng lại từ trong phôi. Quá trình giảm phân thì bị gián đoạn ở cuối kỳ đầu I để lại tiếp tục hàng mươi, mười lăm năm sau, và để kết thúc hoàn toàn thì phải có điều kiện là được thụ tinh.

Một điều khác nữa là noãn bào bị thoái hóa nhiều chỉ có một số ít đi đến đích, mà trong số ít ấy chỉ có một phần tư là hình thành trứng, một đặc điểm đặc trưng của động vật có vú nuôi con non trong bụng mẹ.

## Chương 7

# SINH HỌC PHÁT TRIỂN

Ở động vật quá trình phát triển cá thể bắt đầu từ sự hình thành các tế bào giao tử đơn bội rồi thụ tinh thành tế bào hợp tử lưỡng bội duy nhất. Tế bào hợp tử đầu tiên này sẽ phân cắt, phát triển, biệt hóa thành các mô, các cơ quan bộ phận cấu thành cơ thể hoàn chỉnh. Trong khi phát triển có sự lặp lại phản ánh một phần lịch sử quá trình tiến hóa của tổ tiên chúng.

Dưới ánh sáng của di truyền học hiện đại người ta hiểu rằng trong quá trình tiến hóa lâu dài, bộ máy di truyền của mỗi loài sinh vật cũng biến đổi mang tính chất kế thừa tiến hóa ghi lại trong cấu trúc bộ gene. Bộ gene của mỗi cá thể của loài đều giữ lại những cấu trúc thông tin di truyền chính nhất của lịch sử quá trình tiến hóa. Đó chính là nguyên nhân của các hiện tượng lặp lại tính chất tổ tiên. Các biến đổi của tế bào, phát sinh hình thái, biệt hóa chính xác các vùng phôi trong sự phát triển của phôi cũng như trong toàn bộ quá trình phát triển cá thể.

Quá trình phát triển cá thể của mỗi sinh vật là quá trình từ khi sinh ra mầm móng của cơ thể mới phát triển qua các giai đoạn cho tới khi già và chết của cá thể. Đây là một quá trình động, diễn biến liên tục và có quy luật gồm nhiều giai đoạn phát triển kế tục nhau, giai đoạn này kết thúc làm nền tảng mở đầu cho giai đoạn khác kế tiếp theo những con đường tương đối chật chẽ đã được chương trình hóa trong bộ gene.

Đối với ngành động vật có xương sống, quá trình phát triển cá thể qua hình thức sinh sản hữu tính gồm một số giai đoạn chính như sau:

1. Giai đoạn tạo giao tử
2. Giai đoạn tạo hợp tử
3. Giai đoạn phôi thai
4. Giai đoạn sinh trưởng
5. Giai đoạn trưởng thành
6. Giai đoạn già lão
7. Giai đoạn tử vong

### I. Giai đoạn tạo giao tử-các tế bào sinh dục

Sự phát triển của cá-thể-mới được bắt đầu từ sự hình thành tế bào sinh dục ở thế hệ bố mẹ.

Có hai loại tế bào sinh dục: Tế bào sinh dục đực thường là tinh trùng được hình thành tại tinh hoàn và tế bào sinh dục cái được tạo thành tại buồng trứng.

#### 1. Tinh trùng

Tinh trùng là một tế bào nhỏ, có khả năng di động. Cấu tạo điển hình của tinh trùng gồm:

- Phần đầu:

Chứa một nhân lớn chiếm gần hết thể tích của đầu, xung quanh được bao bằng một lớp bào tương rất mỏng và không có bào quan. Phía trước đầu có một khối nguyên sinh chất nhỏ là thế đầu chủ yếu do bộ máy Golgi của tinh tử tạo thành. Phía trước thế đầu chất nguyên sinh đặc lại và dày lên hình chóp nhọn (mũ) có tác dụng như một cái khoan để di chuyển kiểu xoáy vào môi trường nước. Phần này có chứa lysine và hyaluronidase có tác dụng dung giải màng ngoài của trứng khi thụ tinh và một số chất khác giúp cho sự tiếp xúc với màng sinh chất của trứng và tham gia cả chức năng hoạt hóa.

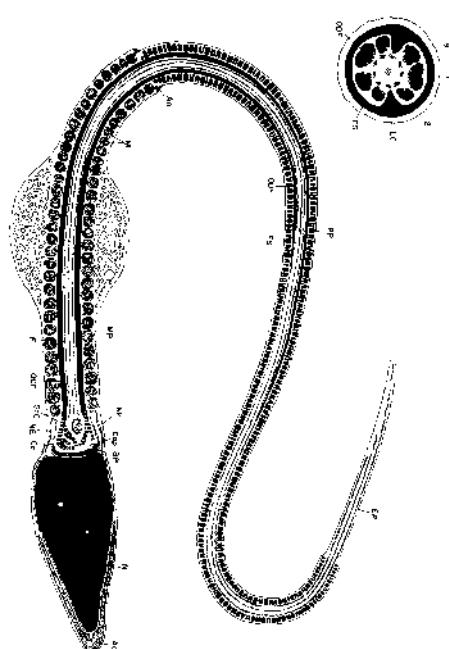
- Phần cổ: Cổ là một băng sinh chất mỏng nối giữa đầu và đuôi, có chứa trung thể gần nằm ở phía tiếp giáp với đầu và trung thể xa ở phía tiếp giáp với đuôi. Các trung tử này có vai trò quan trọng trong sự phân cắt của hợp tử.

- Phần đuôi: Đuôi có một sợi trực do nguyên sinh chất đặc lại chạy dọc suốt chiều dài của đuôi. Đuôi gồm ba đoạn:

+ Đoạn trung gian nằm tiếp với phần cổ. Đoạn này có bao lò so bao quanh sợi trực do ti lạp thể biến dạng dính với nhau tạo thành, tham gia vào hoạt động chuyển hóa cung cấp năng lượng cho vận động của tinh trùng. Sát với cổ có trung thể xa. Sát với đoạn chính màng, bào tương dày lên tạo thành hình vòng nhẫn.

+ Đoạn chính của đuôi: kích thước dài, cấu tạo gồm sợi trực ở giữa, xung quanh được bao bì một lớp nguyên sinh chất mỏng. Ở nhiều loài, xung quanh sợi trực còn được bao bì 9 sợi ống kép xếp đối xứng quanh trực. Đó là các ống vi thể có chứa tubulin và dynein là protein vận động tham gia vào chức năng vận động của đuôi.

+ Đoạn cuối của đuôi ngắn, chỉ có sợi trực nằm trần được bao bọc bởi màng tế bào.



**Hình 7.1.** Cấu tạo của tinh trùng

## 2. Trứng

- Hình tròn hoặc bầu dục; kích thước lớn gấp nhiều lần so với tinh trùng; không di động

- Chứa nhiều chất dinh dưỡng dự trữ để cung cấp cho phôi phát triển, sau này gọi là *noãn hoàng*. Noãn hoàng thường được tích tụ dưới dạng tấm, thành phần chứa lipoprotein, glycoprotein, phosphoprotein và hệ men thủy phân dưới dạng bất hoạt.

- Bào tương chứa nhiều mRNA có đời sống dài và bất hoạt do một móc nối lệch không hợp với ribosome.

- Có nhiều ribosome tự do không liên kết với lưới nội sinh chất có hạt hoặc tạo thành polysome.

- Chứa nhiều ti thể

- Trữ lượng DNA rất lớn, có các dạng DNA vi khuẩn và đoạn DNA tự do trong bào tương

Lớp vỏ của tế bào trứng là sự phôi hợp của màng sinh chất và các lớp bào tương kế cận. Lớp vỏ thường đặc, chứa các hạt có bản chất mucosaccharide và nhiều sắc tố khác nhau, phân bố không đều tạo nên tính phân cực của trứng và chịu trách nhiệm tổ chức cấu trúc trứng và phân bố các chất noãn bào, chất gây biệt hóa ba lá phôi. Lớp ngoài của cực sinh vật chứa các yếu tố tạo lá phôi ngoài. Vùng ngang đới xích đạo của lớp vỏ chứa các yếu tố tạo lá phôi trong; vùng cực thực vật của lớp vỏ chứa các yếu tố tạo lá phôi giữa. Lớp vỏ tham gia vào các quá trình khác nhau và có hoạt tính sinh học cao.

Tế bào trứng chin là tế bào đang phát triển dừng lại khi đang trong giai đoạn phân bào giảm nhiễm, hoặc dừng lại khi nhiễm sắc thể đang ở trạng thái bốn của giai đoạn diakinesis của lần phân bào giảm nhiễm I hoặc sau khi hoàn thành lần phân bào I và đã bài xuất cực cầu I hoặc sau khi bài xuất cực cầu II (đặc biệt ở cầu gai). Lúc này trứng ở trạng thái ngưng trệ, bất động sinh lý, không có khả năng phân chia; protein không được tổng hợp và các enzymee gần như bị ngưng trệ.

Tùy theo hàm lượng và sự phân bố của noãn hoàng trong trứng mà trứng được chia thành bốn loại sau:

- Trứng đẵng hoàng (cá lưỡng tiêm, cầu gai) có lượng noãn hoàng ít và phân bố đều trong bào tương nhân nằm giữa tế bào.

- Trứng đoạn hoàng:

Là trứng có noãn hoàng tập trung rõ rệt ở cực dưới gọi là cực dinh dưỡng (animal pole); bào sinh chất và nhân nằm ở cực trên gọi là cực sinh vật (vegetal pole) – trực đi qua hai cực gọi là trực của trứng. Có hai loại trứng đoạn hoàng:

- + Loài có lượng noãn hoàng vừa là trứng của các loài lưỡng thê (éch, nhái).

- + Loài có trứng noãn hoàng nhiều như bò sát, chim

- Trứng vô hoàng: Không có noãn hoàng – là trứng của động vật có vú

- Trứng trong hoàng: Noãn hoàng ít nằm trong tâm của trứng, xung quanh nhân. Đó là trứng của các loài côn trùng.

## **II. Giai đoạn tạo hợp tử**

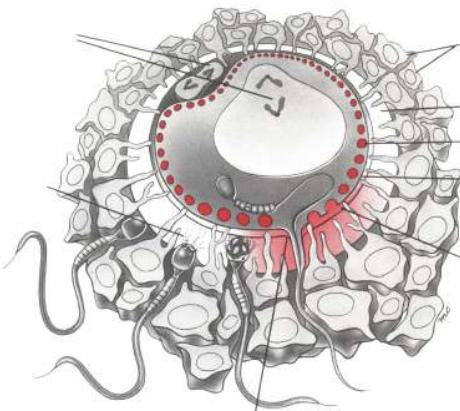
Do sự gặp gỡ ngẫu nhiên hoặc có chọn lọc của các cơ thể bố mẹ cùng loài và sự bài xuất đồng thời của các cơ thể bố mẹ cùng loài và sự bài xuất đồng thời của các giao tử đã chín thành thục qua hình thức thụ tinh ngoài hoặc thụ tinh trong, tinh trùng sẽ di chuyển để đến gặp trứng và xâm nhập vào tế bào trứng, đó là quá trình thụ tinh. Mỗi lần phóng tinh có thể có tới vài tổ tinh trùng song thường chỉ có một tinh trùng thụ tinh với trứng thôi.

Về bản chất thụ tinh gồm ba giai đoạn:

- Giai đoạn kết hợp của hai bộ phận nhân đơn bội khác nguồn để tạo thành bộ nhân lưỡng bội của tế bào hợp tử duy nhất, khởi nguồn cho cơ thể mới.

- Giai đoạn hoạt hóa tế bào trứng

- Giai đoạn hình thành màng thụ tinh.



**Hình 7.2. Sụ thụ tinh**

Ba giai đoạn này diễn ra đồng thời như sau:

Khi gấp tế bào trứng, phần chóp của tinh trùng khoan và tiết ra enzymee để dung giải vỏ ngoài của trứng. Hàng loạt các biến đổi sinh học và hóa học của trứng được bắt đầu. Trên mặt trứng chỗ lỗ noãn xuất hiện một nón hút lồi ra để hút tinh trùng vào, đồng thời trứng nhanh chóng hoàn thành lân phân bào giảm nhiễm II để tổng cực cầu II ra ngoài.

Trứng tiết ra fectilizin trên bề mặt kết với với anti-fectilizin trên cực đầu của tinh trùng đảm bảo cho sự kết dính của tinh trùng và bề mặt trứng.

Sau khi đầu và cổ của tinh trùng (ở động vật có vú bao gồm cả đuôi) đã chui vào trong trứng và tế bào trứng hoàn thành lân phân chia giảm nhiễm II thì tinh trùng di chuyển ở trong sinh chất của trứng tới nơi đối diện nơi đã tổng cực cầu. Đầu tinh trùng phồng lên và nhân trứng cũng nở lớn. Lượng DNA được nhân đôi, NST ở dạng kép. Khi nhân đực nguyên ủy và nhân cái nguyên ủy đã tới vị trí đối diện với nơi đã tổng cực cầu thì thể sao kép xuất hiện và thoai vô sắc được hình thành. Nhân đực và nhân cái hình thành NST kích thước hiển vi rồi dần nhập vào thoai vô sắc. Màng nhân biến mất. Các NST sắp xếp trên mặt phẳng xích đạo. Trạng thái bộ đôi của các NST tương đồng được khôi phục; tế bào hợp tử được hình thành ngay trong lân phân cắt đầu tiên của phôi.

Khi tinh trùng di chuyển trong tế bào trứng, các sắc tố ở vùng vỏ trứng di chuyển theo, để lại một vùng không có sắc tố gọi là vùng liền xám. Về sau vùng này trở thành vùng cảm ứng của phôi.

Nhờ tác dụng của tinh trùng, tế bào trứng được hoạt hóa thoát khỏi trạng thái ngưng trệ. Hệ thống enzymee từ trạng thái bất hoạt trở nên hoạt động mạnh. Hàng loạt các biến đổi hóa học diễn ra trong bào tương. Nhu cầu oxy tăng 600%. Lượng trao đổi phosphor tăng 100 lần, Ca và Mg tăng 10 lần; sự tổng hợp protein tăng cao. Các mRNA có sẵn trong trứng trước thụ tinh từ trạng thái nghỉ được giải phóng khỏi sự kìm hãm để làm khuôn tổng hợp các chuỗi polypeptide. Các ribosome tự do trong bào tương tạo thành polysome để tham gia tổng hợp protein chuẩn bị cho phân bào.

Trong giai đoạn tạo hợp tử, ở nhiều loài sau khi tinh trùng chui vào tế bào trứng, tế bào trứng hình thành ngay màng thụ tinh, ngăn cản không cho các tinh trùng khác xâm nhập vào trứng nữa, loại trừ hiện tượng đa thụ tinh vì thừa nhân đực trong tế bào trứng có thể thành thành thoai phân bào ba/nhiều cực, phá rối sự phát triển bình thường của nhiều hợp tử.

### **III. Giai đoạn phôi thai**

#### **1. Định nghĩa:**

Là giai đoạn bắt đầu từ trứng đã thụ tinh tức hợp tử - phân cắt và phát triển cho tới khi đã thành cầu thể tách khỏi noãn hoàng của trứng hoặc tách khỏi cơ thể mẹ.

## 2. Đặc điểm:

- Trong giai đoạn phôi thai, quá trình cá thể phát sinh lặp lại một số giai đoạn chính của hệ thống chủng loại phát sinh
- Tốc độ sinh sản tăng trưởng của tế bào và cơ thể cực kỳ mạnh mẽ
- Có quá trình biệt hoá tế bào từ dạng đồng nhất nguyên ẩn trở thành khác biệt về hình thái và chức năng, tập hợp thành các mô và cơ quan, hệ thống cơ quan khác nhau.
- Sự phát triển không vững chắc. Trong các giai đoạn sớm, thai rất mẫn cảm với các tác nhân độc hại của ngoại cảnh, dễ phát triển sai lệch tạo thành quái thai, sảy thai, teo, chết.

## 3. Phân loại:

Dựa vào đặc điểm phát triển của phôi người ta chia động vật thành hai nhóm: Nhóm hai lá phôi và nhóm ba lá phôi (Hải miên, xoay trùng và giun đốt/Động vật có xương sống)

Nếu phôi phát triển nhờ vào dinh dưỡng của trứng thì gọi là noãn thai sinh

Nếu phôi phát triển nhờ cơ thể mẹ thì gọi là thai sinh.

Ở động vật có xương sống, dựa vào sự phân hóa tế bào phôi trong quá trình phát triển người ta chia ra hai nhóm – phôi phát triển không màng ối (tất cả trứng đều biến thành phôi thai như ở cá, lưỡng thê) và phôi phát triển có màng ối (bò sát, chim, thú) trong quá trình phát triển chỉ có một bộ phận tế bào sinh ra từ hợp tử phát triển thành phôi còn một bộ phận khác phát triển thành dường mõ – Riêng động vật có vú trên cơ sở màng ối còn có dây ray để hút chất bổ từ cơ thể mẹ và thai chất bài tiết ra ngoài qua cơ thể mẹ.

### \* Sự phân cắt và phát triển của trứng vô hoàng

Trứng của các động vật có vú không có hoặc có rất ít noãn hoàng.

- Đặc điểm: Sự phân cắt là hoàn toàn nhưng không đều. Các tế bào phân cắt từ hợp tử sớm biệt hóa, một phần phát triển thành phôi thai, còn một phần phát triển thành lá nuôi. Các tế bào lá nuôi sẽ biệt hóa thành nhau thai để cung cấp chất dinh dưỡng cho thai.

- Quá trình diễn biến:

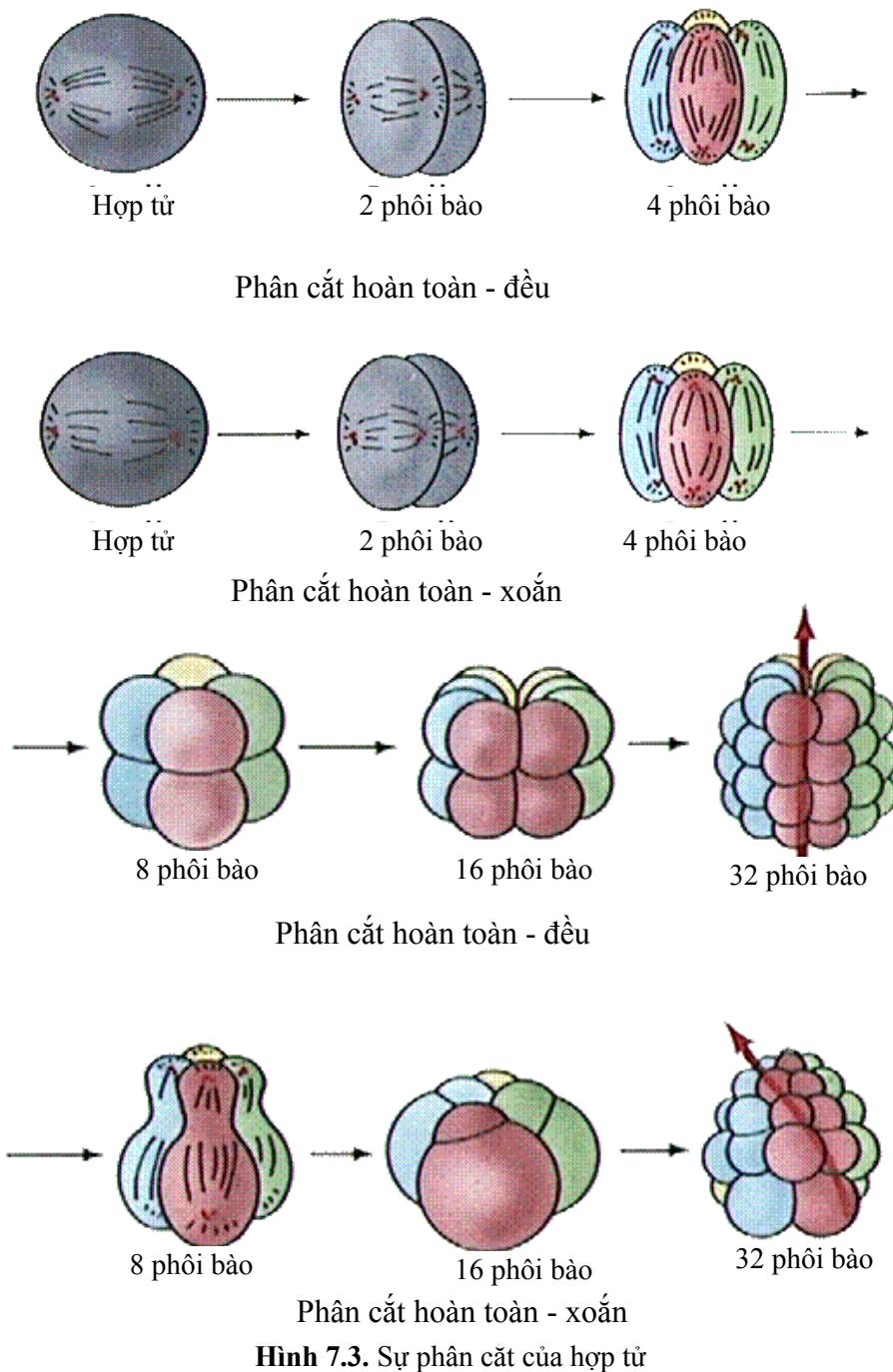
Ba lần phân cắt đầu tương tự như ở trứng đoạn hoàng, kết quả cho bốn phôi bào nhỏ ở phía trên và bốn phôi bào lớn ở phía dưới.

Các phôi bào nhỏ có tốc độ phân chia nhanh hơn các phôi bào lớn, lan ra thành một lớp bao ngoài phôi bào lớn. Lớp này về sau tạo thành lá nuôi phôi, còn khói phôi bào lớn tạo thành mầm thai.

Giữa khói phôi bào lớn và lá nuôi xuất hiện một khe giữa nước lớn dần lên, nở to thành một xoang. Xoang này tương đương với xoang phôi nang ở trứng đằng hoàng, song bản thân phôi không phải là phôi nang vì lẽ các tế bào của phôi đã biệt hóa thành hai dạng khác nhau. Khói phôi bào lớn bị dồn về một cực (tương đương với dĩa phôi ở chim) và lại tiếp tục biệt hóa.

Một số phôi bào lớn ở phía dưới phát triển nhanh và biến dạng thành các tế bào mỏng và dẹt bao lấy mặt dưới của khói phôi bào lớn tạo thành lá dưới (tức lá phôi tương lai) và đồng thời phát triển lan xuống phía dưới lót lấy mặt trong của lá nuôi tạo thành túi noãn hoàng (tuy không có noãn hoàng). Các phôi bào lớn còn lại ở phía trên dàn ngang và bè ra tạo thành lá phôi ngoài, màng ối và xoang ối. Lá phôi giữa được hình thành bằng cách di bào từ mép phôi lan vào xen giữa hai lá phôi ngoài và trong.

Màng ối và xoang ối của các loài động vật có vú khác nhau có các cách hình thành khác nhau như : tách lớp xâm thực và tiết dịch hoặc di bào hoặc kết hợp cả mấy cách trên. Ở người, xoang ối được hình thành ở phía trên lớp lá phôi ngoài và phía dưới lá nuôi do lớp tế bào trên cùng của khói phôi bào lớn tách biệt khỏi lớp kế cận tạo thành một khe rồi phát triển thành xoang ối.

**Hình 7.3. Sự phân cắt của hợp tử**

Lớp phôi bào lớn ở phía trên sát lá nuôi tạo thành màng ói

Lớp phôi bào lớn ở phía dưới xoang ói tạo thành lá phôi ngoài nằm kề lá phôi trong. Như vậy lúc này phôi nằm xen giữa hai xoang, là xoang ói ở phía trên và túi noãn hoàng ở phía dưới. Về sau túi noãn hoàng thu nhỏ lại tạo ra ở xung quanh phía ngoài túi và bên trong lá phôi một xoang ngoài phôi.

#### **IV. Giai đoạn sinh trưởng**

##### **1. Định nghĩa:**

Trong các sách khác nhau giai đoạn sinh trưởng có nhiều tên gọi khác nhau – ví dụ giai đoạn kế phôi thai, giai đoạn sau phôi, giai đoạn hậu phôi.

Tiếp sau giai đoạn sau phôi là giai đoạn sinh trưởng, là giai đoạn màng ấu trùng hoặc con non đã tách khỏi noãn hoàng, vỏ trứng hoặc cơ thể mẹ, dựa vào “sự tự hoạt động” của bản thân để liên tục sinh trưởng, phát triển, để tăng tiến về khối lượng, kích thước và chuẩn bị cơ sở vật chất cho sự chuyển biến về chất sang giai đoạn thành niên tiếp đó.

## **2. Đặc điểm:**

Trong giai đoạn này ấu trùng hoặc con non tự hoạt động hoặc để tăng tiến về khối lượng và kích thước với tốc độ rất mạnh mẽ. Tốc độ tăng đồng hóa rất lớn, cao hơn tốc độ di hóa rất nhiều. Sự phát triển có thể chưa cân đối, chưa hài hòa giữa các cơ quan; một số cơ quan chưa hoàn chỉnh; một số cơ quan có thể bị mất đi hay được thay thế bằng các cơ quan mới trong giai đoạn trưởng thành. Cơ quan sinh dục chưa phát triển hoặc chưa hoạt động được một cách có hiệu quả. Khả năng thích nghi và chống đỡ với ngoại cảnh còn yếu.

## **3. Phân loại:**

- Tùy theo đặc điểm sinh trưởng trong giai đoạn này mà các sinh vật được xếp vào hai nhóm:

- Nhóm sinh trưởng có giới hạn: Các sinh vật này có cơ thể chỉ lớn lên trong một số giai đoạn xác định của vòng đời. Gia tăng về khối lượng và kích thước cơ thể chủ yếu chỉ diễn ra cho tới hết thời kỳ sinh trưởng, đạt tới một giới hạn nhất định đặc trưng cho loài rồi dừng lại. Thuộc nhóm này có nhiều loài chim, động vật có vú và người.

- Nhóm sinh trưởng không có giới hạn: Sự lớn lên của cơ thể ở các sinh vật thuộc nhóm này diễn ra suốt đời sống của cá thể một cách liên tục (một số loài bò sát).

- Tùy theo đặc điểm của kiểu phát triển hậu phôi, động vật được chia làm hai nhóm:

- Nhóm phát triển trực tiếp (không biến thái): là nhóm động vật mà trong giai đoạn sinh trưởng các cơ quan có sẵn từ trong giai đoạn phôi được hoàn chỉnh thêm và thực hiện các chức năng ở sinh vật trưởng thành, không có sự biến đổi hình thành dạng đại cương của cơ thể, không có sự mất cơ quan cũ và xuất hiện cơ quan mới, thay thế cơ quan cũ (đa số các loài chim, động vật có vú, người)

- Nhóm phát triển gián tiếp (có biến thái): trong giai đoạn phát triển, ấu trùng hoặc con non phải trải qua một hoặc hai hoặc nhiều lần biến đổi sâu sắc hình thái bên ngoài và cấu trúc bên trong rồi mới phát triển thành sinh vật trưởng thành. Một số cơ quan được tạo thành ở giai đoạn phôi chỉ được duy trì ở giai đoạn đầu của cuộc sống hậu phôi, sau đó được thay thế bằng những cơ quan mới – gọi là sự phát triển hậu phôi có biến đổi (như ở lưỡng thê, muỗi)

- Trong giai đoạn sinh trưởng dựa trên khả năng hoạt động của ấu trùng người ta phân biệt ra hai dạng:

- Dạng con non khỏe, có khả năng hoạt động ngay lập tức sau khi tách ra khỏi noãn hoàng; vỏ trứng hoặc cơ thể mẹ (gà con, bê, nghé, hươu nai con...v.v)

- Dạng con non còn yếu: là dạng con non sau khi tách khỏi noãn hoàng, vỏ hoặc cơ thể mẹ còn chưa phát triển đầy đủ và cần bồi dưỡng chăm sóc một thời gian (chim non, hổ non, trẻ sơ sinh).

## **V. Giai đoạn trưởng thành**

### **1. Định nghĩa:**

Là giai đoạn kế sau giai đoạn sinh trưởng – là giai đoạn mà sinh vật bắt đầu có khả năng hoạt động sinh dục có nhiều hiệu quả và tiến hành các hoạt động sinh dục tích cực để tạo ra các thế hệ mới, duy trì sự tồn tại của loài.

## **2. Đặc điểm:**

Sự phát triển cơ thể nhảy vọt về vật chất. Cấu trúc mọi cơ quan trong cơ thể đều hoàn chỉnh và thực hiện các chức năng sinh lý, sinh hóa một cách thuần túy và phối hợp hoạt động

một cách hài hòa, cân xứng trong cơ thể. Quá trình đồng hóa, dị hóa mạnh mẽ và cân bằng nhau tương đối; mọi hoạt động tích cực và mạnh mẽ; khả năng thích nghi và chống chịu với ngoại cảnh cao; hoạt động sinh dục tích cực và có hiệu quả; thời gian hoạt động sinh dục dài hay ngắn tùy thuộc vào từng loài, sau đó khả năng hoạt động sinh dục giảm dần hoặc ngừng hẳn và cuộc sống cá thể chuyển sang giai đoạn khác. Có sinh vật thời kỳ trưởng thành khéo dài hàng chục năm, vài trăm năm; có loài chỉ hoạt động sinh dục một lần rồi chết; có loài chỉ vài giờ.

### **3. Phân loại:**

- Dựa vào cách thụ tinh trong giai đoạn trưởng thành người ta chia ra các nhóm động vật khác nhau:

+Nhóm động vật tự thụ tinh: là động vật lưỡng tính, cơ quan sinh dục đực và cái cùng ở trên một cơ thể và tự thụ tinh được. Thuộc nhóm này có một số động vật bậc thấp (giun dẹp, giun đốt...)

+Nhóm động vật thụ tinh chéo: Gồm một số động vật lưỡng tính bậc thấp như sán lá và toàn bộ các động vật bậc cao đơn tính có cơ quan sinh dục đực và cái trên các cơ thể riêng biệt giữa hai các thể đực và cái. Đây là hình thức tiến hóa cao của sinh vật.

+ Nhóm động vật thụ tinh ngoài: Sự thụ tinh của trứng và tinh trùng tiến hành ngoài cơ thể mẹ - bố, trong môi trường nước (cá, lưỡng thê).

+ Nhóm động vật thụ tinh trong: sự thụ tinh xảy ra trong cơ thể cái. Đây là hình thức tiến hóa cao, đảm bảo hiệu suất thụ tinh cao (động vật không xương sống bậc cao, động vật có xương bậc cao, côn trùng, chim, động vật có vú).

- Dựa vào phương thức bảo vệ con non mà người ta xếp động vật làm hai loại:

+ Nhóm động vật đẻ trứng (cá, lưỡng thê, bò sát, chim)

+Nhóm động vật đẻ con (động vật có vú, người)

Ngoài ra một số loài vừa đẻ trứng vừa đẻ con như cá mập, một số thằn lằn, một số côn trùng và rắn. Trứng chúng chứa đầy noãn hoàng. Sau khi được thụ tinh trứng lưu lại khá lâu trong ống sinh dục con cái cho tới khi nở con. Tuy vậy sự phát triển phôi không có liên quan chặt chẽ với thành ống dẫn trứng cũng nhưng không phụ thuộc dinh dưỡng vào cơ thể mẹ.

## **VI. Giai đoạn già lão**

### **1. Định nghĩa**

Là giai đoạn kế sau giai đoạn trưởng thành, bao gồm các biến đổi sâu xa dẫn tới làm giảm hẳn khả năng hoạt động về mọi mặt của cơ thể trưởng thành → gọi là sự lão hóa.

### **2. Đặc điểm**

Đặc điểm đặc trưng của giai đoạn này là sự giảm sút khả năng hoạt động sinh dục hoặc mất hẳn khả năng hoạt động sinh dục.

Khả năng hoạt động chức năng của các cơ quan của cơ thể giảm sút so với giai đoạn trưởng thành. Quá trình thoái bộ về cấu trúc và chức năng của các cơ quan song song với sự giảm sút quá trình trao đổi chất, quá trình dị hóa mạnh hơn đồng hóa.

Sự già hóa của từng cơ quan, hệ cơ quan khác nhau trong cơ thể bắt đầu xảy ra ở những thời điểm khác nhau và tốc độ hoạt động đồng bộ, hài hòa của cơ thể bị thương tổn. Sự hoạt động của các cơ quan này không đáp ứng đầy đủ nhu cầu đòi hỏi của cơ quan khác, kết quả dẫn đến các loại bệnh già khác nhau. Cơ thể sinh vật trở nên kém hoạt động về mọi mặt, khả năng thích nghi và chống đỡ với ngoại cảnh giảm sút. Sự mất đồng bộ và cân đối giữa các cơ quan tạo nên trạng thái “khủng hoảng lão hóa”. Sau một thời gian khủng hoảng dài hoặc ngắn tùy loài và tùy thể trạng của từng cá thể sẽ dẫn tới một trong hai khả năng sau:

- Nếu sự già hóa diễn ra từ từ, sự khủng hoảng lão hóa không quá cấp tập, cơ quan đã già nhung vẫn còn đáp ứng được những nhu cầu tối thiểu của cơ quan chưa già, kéo dài cho tới thời điểm khi toàn bộ các hệ cơ quan trong cơ thể đều lão hóa → cơ thể chuyển sang trạng thái cân bằng mới, trạng thái cân bằng đại lão. Ở trạng thái này mọi cơ quan của cơ thể hoạt động tương đối hài hòa và cân bằng nhưng ở mức độ thấp hơn rất nhiều so với giai đoạn trưởng thành. Sự sống của cá thể sinh vật tiếp tục kéo dài với sự kém hoạt động về mọi mặt.

- Nếu sự già hóa của một cơ quan nào đó trong cơ thể trong một giai đoạn nào đó quá nhanh, quá cấp tập và ác liệt, không đáp ứng được những đòi hỏi của các cơ quan khác một cách cơ bản, hoặc ngừng hoạt động thì sự sống của cá thể chuyển sang giai đoạn tử vong.

## VII. Giai đoạn tử vong

Là giai đoạn ngắn, dẫn tới sự chấm dứt cuộc sống của mỗi cá thể.

Khi bộ phận của cơ thể, một cơ quan hoặc một số cơ quan quan trọng không thực hiện được chức năng sinh lý – sinh hóa của mình, về cơ bản không đáp ứng được yêu cầu của các cơ quan khác sẽ dẫn tới sự kiện là tính chất “tổng thể hài hòa và phối hợp chặt chẽ” của cơ thể bị phá vỡ. Sự ngừng hoạt động của cơ quan, bộ phận ấy kéo theo sự ngừng hoạt động của tất cả các cơ quan và bộ phận khác trong cơ thể, dẫn tới cái chết của cá thể. Đó là sự chết tự nhiên, hay sự chết già.

## VIII. Về cơ chế phát triển

### 1. Một số vấn đề di truyền và cơ sở phân tử của phát triển phôi sóm

#### 1.1. Đặc điểm chung của hoạt động gen trong phát triển phôi sóm.

Giai đoạn phát triển phôi sóm là giai đoạn được đặc biệt chú ý vì những lí do sau: Trong thời kỳ này bắt đầu biểu hiện các gen mới có trong hợp tử. Bắt đầu hoạt động các quy luật hình thành phôi, sự biến đổi hệ thống đơn bào sang hệ thống đa bào. Chính vào giai đoạn này cũng bắt đầu hoạt động các sản phẩm của nhiều gen, được tổng hợp và tích lũy dự trữ trong nhân và trong tế bào chất từ giai đoạn tạo noãn, gây nên một ảnh tượng rõ rệt là thiếu sự kiểm soát gen đối với quá trình phát triển phôi sóm, và rõ rệt là phát triển được kiểm soát bởi các tác nhân tế bào chất. Để nghiên cứu giai đoạn này người ta sử dụng một số phương pháp sau:

- Phân tích các loại phân tử là sản phẩm hoạt động của gen trong phát triển phôi sóm (như các ARN, các protein cấu trúc, các enzym).

- Nghiên cứu di truyền thực nghiệm như hủy nhân, cắt bỏ tế bào chất, v.v...

- Nghiên cứu tiềm năng của nhân, hoặc của các phôi bào khi tách riêng, khi phối hợp các phôi bào, trong cây nhân tế bào xôma vào trứng.

- Nghiên cứu quá trình phát triển sóm của các phôi có bộ gen bị biến đổi như đơn bộ, đa bộ, với các sai lệch nhiễm sắc thể, các đột biến.

Dưới đây sẽ trình bày sơ lược một phần các kết quả quan trọng thu được.

#### 1.2. Về hoạt động tái bản và phiên mã trong phát triển sóm

Trước tiên phải nói đến ADN vì nó là thành phần cơ bản của gen, đồng thời có một mối tương quan nghịch giữa tái bản và phiên mã. Khi ADN tái bản cũng là lúc nó không có hoạt động phiên mã, đồng thời các hoạt động phiên mã diễn ra mạnh vào thời kì không có tái bản. Ở các quần thể phân chia mạnh, hoạt động phiên mã thường rất yếu. Ở các quần thể tế bào chuyên hóa, tế bào ở pha Go, tức là không có tái bản ADN và không có phân bào.

Sau thụ thai, sự tái bản ADN và phân bào xảy ra liên tiếp. Thí dụ như ở cá và lưỡng thê, chu kì tế bào chiếm khoảng 30 phút. Sự tổng hợp ADN, tức pha S, chiếm 15 phút, như vậy chu kì tế bào chỉ gồm có hai pha S và M, tức là chỉ có tổng hợp ADN và phân chia, không có các pha chuẩn bị G1 và G2. Ở ruồi giấm các phân cát đầu tiên còn diễn ra nhanh hơn nữa, cứ 9 phút lại một lần phân bào. Như vậy, trong suốt giai đoạn phân cát không có hoạt động

phiên mã. Giai đoạn này dài hay ngắn tùy thuộc vào loại trứng. Người ta thấy có một sự liên hệ giữa kích thước trứng và thời điểm bắt đầu hoạt động gen. Trứng càng lớn, có nghĩa là lượng chất dự trữ càng lớn thì hoạt động gen bắt đầu càng muộn, thí dụ như ở cá và lưỡng thê. Ở các trứng nhỏ, nhỏ dưới 200 micromet như ở động vật có vú, sự tổng hợp ARN (hay hoạt động gen) bắt đầu rất sớm, ngay từ giai đoạn 2-4 phôi bào.

Trong thời kì tạo noãn, các ARN được tổng hợp với tốc độ rất cao tuy nhiên rõ ràng là không có sự phối hợp về tổng hợp các loại ARN khác nhau. Ở đây ta thấy có sự lệch pha giữa tổng hợp tARN, 5S ARN với 28S và 18S ARN. Sự bất đồng hợp đó có lẽ là do các phân tử tổng hợp nên không phải để sử dụng ngay mà để dự trữ cho các giai đoạn phát triển sau. Nhiều dẫn liệu chứng tỏ là có tổng hợp ARN thông tin ở giai đoạn này và dự trữ các ARN đó cho giai đoạn phát triển sau, tuy nhiên phát hiện, tách chiết và phân tích các ARN này là một việc hết sức khó khăn.

Trong suốt thời kỳ thành thực hoàn toàn không có sự tổng hợp ADN hoặc bất kỳ loại ARN nào.

Rất đặc biệt là trong gần suốt quá trình phân cắt không thấy có hoạt động gen, không có hoạt động phiên mã các gen. Vào cuối giai đoạn phân cắt, bắt đầu được hoạt hóa là các gen tARN và ARN không đồng nhất (người ta cho các ARN không đồng nhất là các ARN thông tin, iARN), và sau đó các gen 28S, 18S và 5S ARN được đồng thời hoạt hóa và sự tổng hợp phối hợp với nhau với tỷ lệ cần thiết cho quá trình tổng hợp protein.

### *1.3. Chu kỳ sinh hình của nhân trong phát triển phôi sớm*

Năm 1959 đã xuất hiện phương pháp làm mất hoạt tính của nhân bằng phóng xạ và đã tiến hành nhiều thí nghiệm quan trọng về vai trò của nhân trong phát triển phôi sớm.

Nhân và tế bào chất rất khác nhau về độ mẫn cảm với chiểu xạ (chiểu xạ ion hóa hoặc chiểu xạ tia cực tím). Nhân có độ mẫn cảm lớn hơn nhiều so với tế bào chất, do đó có thể chọn liều chiểu xạ phá hủy hoàn toàn nhân mà không có ảnh hưởng nhiều lầm tới tế bào chất.

Nghiên cứu được tiến hành trên phôi cá chạch với liều chiểu được chọn là 20Kr (kiloröntgen). Nếu phá huỷ nhân hợp tử phôi vẫn tiếp tục phân cắt, mặc dù các phôi bào không chứa nhân. Phôi không nhân tiếp tục phát triển cho tới giai đoạn phôi nang, tuy nhiên nó không thể bước sang tạo phôi vị được. Thí nghiệm này cũng chứng tỏ là giai đoạn phân cắt và phôi nang không cần tới nhân. Ở chạch, trong nhiệt độ 210 C, phôi đạt tới giai đoạn phôi nang muộn mất 9 giờ và giai đoạn này cũng gọi là giai đoạn 9 giờ. Nếu chiểu xạ tiến hành 1-2 giờ sau thụ thai, kết quả cũng như vậy. Kết quả không thay đổi nếu chiểu vào các giờ 4,5,6, phôi vẫn ngừng phát triển ở giai đoạn 9 giờ. Các thí nghiệm trên chứng tỏ rằng các iARN tổng hợp và dự trữ trong tạo noãn đủ để đảm bảo cho phôi phát triển trong 9 giờ đầu và trong 6 giờ đầu nhân không hoạt động.

Kết quả khác hẳn nếu chiểu xạ tiến hành vào giờ thứ bảy. Các phôi rõ ràng là bắt đầu tạo phôi vị nhưng ngừng phát triển ở giai đoạn phôi vị sớm, giai đoạn 12 giờ. Nếu chiểu xạ vào giờ thứ 8, phôi sẽ ngừng phát triển vào cuối tạo phôi vị, giai đoạn 16 giờ. Chiểu xạ vào giờ thứ 9 phôi sẽ ngừng phát triển chỉ sau khi hoàn thành tạo phôi vị. Như vậy 1 giờ hoạt động nhân sẽ đảm bảo cho 3 giờ phát triển tiếp tục. Sự hoạt động nhân đảm bảo cho một quá trình tạo hình của phôi, cho nên người ta gọi là hoạt động sinh hình của nhân và hoạt động có tính chất chu kì gọi là chu kì hoạt động sinh hình của nhân trong phát triển. Chu kì thứ nhất là thời kì hoạt động nhân vào các giờ 7, 8 và 9. Chiểu xạ vào các giờ thứ 10, 11, 12 và 13 không ảnh hưởng tới tạo phôi vị. Chu kì hoạt động sinh hình thứ hai của nhân vào các giai đoạn từ 14 tới 22 giờ. Giờ thứ 14 hoạt động nhân đảm bảo cho sự phát triển mầm thần kinh diễn ra vào giai đoạn 17-28 giờ. Chiểu xạ vào giờ thứ 22 gây ngừng phát triển hệ thần kinh vào giờ thứ 26 và ngừng phát triển thể tiết vào giờ thứ 32.

Tóm lại, ở lưỡng thê, phôi phát triển qua giai đoạn phân cắt nhờ các chất dự trữ có trong trứng mà không cần có sự hoạt động của nhân. Vào cuối giai đoạn phân cắt bắt đầu có hoạt động sinh hình của nhân đảm bảo cho quá trình phát triển tiếp theo.

## **2. Quyết định và biệt hoá**

### **2.1. Các khái niệm cơ bản**

Như trong phần trên ta thấy, đầu tiên phôi là một tế bào, nó có một khả năng là phát triển thành phôi nguyên vẹn. Trong phân cắt nó trở thành đa bào và trong phôi bắt đầu có sự phân hoá, các tế bào thuộc các khu vực khác nhau sẽ trở nên khác nhau, mỗi khu vực sẽ phát triển theo một hướng nhất định. Sự biến đổi của một mầm hoặc một tế bào để cho nó trở nên khác với mầm khác hoặc tế bào khác gọi là sự biệt hoá (differentiation). Các khu vực (hay các mầm) luôn luôn phải trải qua một giai đoạn mà số phận của chúng có thể bị thay đổi để phát triển theo hướng khác, như vậy một mầm có thể phát triển theo một số hướng hay nói một cách khác là chúng đa tiềm năng. Do có giai đoạn này mà có sự điều chỉnh phôi, có nghĩa là sự khôi phục tiến trình phát triển bình thường khi bị làm sai lệch. Sự khôi phục này có được là do có sự thay đổi hướng phát triển của các phần khác bù vào. Tuy nhiên theo tiến trình phát triển, một lúc nào đó sẽ xảy ra sự kiện là các mầm thu hẹp tiềm năng lại và chỉ phát triển theo một hướng xác định. Sự kiện đó gọi là sự quyết định (determination). *Như vậy quyết định là sự xác định hướng phát triển* (hay còn nói là sự xác định số phận) của một khu vực nào đó của phôi.

Một thời gian dài, phôi sinh học đi sâu tìm hiểu vấn đề là khi nào xảy ra sự quyết định. Còn vấn đề tại sao, nguyên nhân gì gây nên sự quyết định thì khó hơn nhiều và người ta mới chỉ có được một số câu trả lời mà phần nhiều còn mang tính chất phán đoán.

### **2.2. Quyết định, biệt hoá và điều chỉnh ở giai đoạn sớm**

Người ta có thể tiến hành các thí nghiệm làm sai lệch quá trình phát triển để xem khả năng điều chỉnh phôi, và cũng từ đó để tìm hiểu thời điểm xảy ra quyết định.

Ở giai đoạn chưa phân cắt, người ta hút bớt hoặc cắt bớt đi một phần tế bào chất. Ở giai đoạn phân cắt người ta có thể tách riêng các phôi bào, phôi hợp các phôi bào từ các vị trí khác nhau. Tuỳ theo khả năng điều chỉnh sau các thí nghiệm như vậy, W. Roux phân biệt hai loại trứng: trứng điều hoà và trứng khâm. Trứng điều hoà là trứng có khả năng điều chỉnh cao, còn trứng khâm gồm các khu vực tế bào chất đã có số phận chắc chắn, không thay đổi được hướng phát triển, do đó không có khả năng điều chỉnh.

Trứng có khả năng điều chỉnh cao nhất là trứng súra-thuỷ túc, thí dụ như Aegineta. Mỗi một trong số 32 phôi bào (*ở giai đoạn 32 phôi bào*) khi tách riêng đều có thể phát triển thành một cơ thể bình thường.

Với trứng cầu gai đang phân cắt, nếu tách riêng theo các múi kinh tuyển thì 1/8 phôi vẫn cho được một cơ thể bình thường. Nếu tách riêng theo vĩ độ thì các phôi bào cực động vật sẽ cho nhiều cấu trúc ngoại bì hơn, còn các phôi bào từ cực thực vật sẽ cho phôi có nội bì quá lớn. Điều đó nói lên có một sự khác biệt về tiềm năng giữa phần động vật và phần thực vật. Sự khác biệt đó có ngay từ khi chưa phân cắt, và hiện tượng đó được gọi là sự phân vùng noãn bào chất trong trứng.

Trứng lưỡng thê cũng là loại trứng có khả năng điều chỉnh, tức là thuộc loại trứng điều hoà. Ở giai đoạn hai phôi bào, mỗi phôi bào nếu tách riêng đều cho một cơ thể bình thường. Tuy nhiên các quan sát cho biết là trường hợp đó chỉ xảy ra nếu rãnh phân cắt đi qua giữa liềm xám. Như vậy, có vai trò quan trọng trong việc điều chỉnh ở đây là một loại nguyên liệu định khu ở vùng liềm xám, đó chính là nguyên liệu dây sống-trung bì. Cần phải nói thêm là trước thụ tinh ở trứng ếch mới chỉ phân biệt được hai khu vực là vùng động vật và vùng thực vật. Sau thụ tinh mới xuất hiện vùng liềm xám.

Đối với động vật có vú, các thí nghiệm tách 2, 4 phôi bào cũng cho thấy khả năng điều chỉnh hoàn toàn ở giai đoạn này. Thậm chí có thể ghép 2, 3, 4 phôi làm một và phôi hỗn hợp vẫn cho một cá thể bình thường.

Thuộc loại khám là trứng của hải tiêu, sứa lược, giun tròn và các dạng phân cắt xoắn. Ở các loài nói trên, các phôi bào tách riêng chỉ cho những cấu trúc mà trong phôi bình thường nó vẫn cho. Thí dụ như hải tiêu, sau thụ tinh đã có thể phân biệt các trục đầu-đuôi và phải-trái. Một trong 4 phôi bào tách riêng sẽ chỉ có 1/4 cơ thể, nửa đầu phải, nửa đầu trái, nửa đuôi phải hoặc nửa đuôi trái. Ở sứa lược có 8 lược bơi chạy dọc theo kinh tuyến. Một trong hai phôi bào tách riêng sẽ cho con sứa chỉ có 4 lược, một trong 4 phôi bào chỉ cho sứa hai lược. Ở đây sự phân vùng noãn bào chất là rất xác định, dù có sự can thiệp của thực nghiệm, số phận của từng vùng lược là không đảo ngược được. Phôi như vậy là một thể khám của các khu vực xác định.

Qua các phần thụ tinh và phân cắt ta đã biết là trong trứng có những loại hạt đặc biệt, có các màu sắc và hình thái khác nhau mà người ta có thể theo dõi được. Sự di chuyển và định khu các hạt đó như chỉ thị cho sự phân vùng noãn bào chất.

Các thí dụ trình bày trên cũng cho ta thấy sự phân biệt hai loại trứng điều hoà và khám chỉ là tương đối, tùy thuộc vào thời điểm bắt đầu sự quyết định. Sự quyết định sớm nhất là theo hai hướng: động vật cho ngoại bì và thực vật cho nội bì, hướng thứ ba là trung bì xuất hiện muộn hơn một chút. Sự quyết định ở các trứng khám lại diễn ra sớm hơn.

Về cơ chế đưa tới sự phân hai vùng động vật và thực vật có giả thuyết của Tshaild (Child C.M., 1936). Ông cho rằng sự xác định hai cực động vật và thực vật do đặc tính phân bố mạch máu xung quanh nang trứng gây nên. Phần máu ở gần gốc mạch nhiều oxi hơn sẽ cho phần động vật, phần thực vật hình thành ở phần mạng mạch xa gốc hơn và ít oxi hơn. Trên thực tế vẫn đề có lẽ phức tạp hơn.

Với lưỡng thê, nhờ có phương pháp đánh dấu bằng các thuốc nhuộm sống, vô hại mà người ta có thể theo dõi số phận của các khu vực khác nhau của trứng mới thụ tinh hoặc của phôi nang. Bản đồ các khu vực đó trên bề mặt phôi nang gọi là bản đồ số phận các khu vực đoán trước. Bằng phương pháp cắt riêng các khu vực, đem nuôi cấy riêng rẽ hoặc cấy vào các khu vực khác, J. Holfreter cho biết là ở giai đoạn phôi vị muộn, các khu vực có thể thay đổi hướng phát triển. Thí dụ như miếng ngoại bì cấy vào vùng trung bì có thể phát triển phù hợp với vị trí mới để tạo trung bì. Tuy nhiên tới giai đoạn phôi vị muộn, hướng phát triển của các mầm đã xác định. Phôi lúc này như một thể khám các khu vực có số phận xác định. Lúc này phôi bị mất mầm nào thì cơ thể phát triển nên sẽ thiếu phần đó. Không một khả năng điều chỉnh nào có thể có ở giai đoạn này. Đặc biệt là chưa có một sai khác nào đáng kể về hình thái giữa các mầm và người ta cho rằng giai đoạn này mới xảy ra sự biến hoá về hoá học.

### 2.3. Vai trò của vị trí phôi bào ở động vật có vú

Như trên ta thấy, ở bọn không ối, sự xác định hai hướng lớn sơ khởi (nội bì và ngoại bì) có thể là do sự sai khác noãn bào chất.

Ở động vật có vú, sau phân cắt, các tế bào biệt hoá trước tiên theo hai hướng: nút phôi và lớp dưỡng bào. Nhiều thí nghiệm cho thấy vị trí các phôi bào (trong quan hệ với tế bào xung quanh) đã quyết định hai hướng đó. Ở giai đoạn 4 phôi bào, mỗi phôi bào tách riêng đều có thể cho một phôi toàn vẹn. Do phân cắt không đồng thời nên có thể có các giai đoạn 5-7 phôi bào. Ở giai đoạn này đã có ít nhất một tế bào được bao bọc toàn bộ bởi các tế bào khác. Một thời gian ngắn sau khi ở vị trí này tế bào trở nên thiên về khả năng phát triển thành nút phôi, đồng thời các tế bào có một mặt tiếp xúc với bên ngoài sẽ được quyết định để phát triển thành dưỡng bào (lá nuôi). Nếu ở giai đoạn 8 phôi bào người ta tách riêng từng phôi bào thì mỗi phôi bào không cho được một phôi nguyên vẹn nữa và đa số sẽ cho túi phôi không có nút phôi.

Thí nghiệm ghép các phôi thuộc các dòng chuột khác nhau cũng cho kết quả tương tự. Ở giai đoạn 8 phôi bào có thể bao quanh một phôi dòng chuột thuần đen bằng 14 phôi thuộc dòng chuột thuần trắng. Hỗn hợp 15 phôi này sẽ phát triển như một phôi. Do thân phôi chỉ phát triển từ nút phôi nên chuột sinh ra sẽ là luôn luôn là chuột đen mà không có chuột trắng. Ngược lại cũng vậy, nếu đem 14 phôi dòng đen bao quanh một phôi dòng trắng thì kết quả sẽ cho chuột con trắng do các tế bào bao quanh chỉ phát triển thành dưỡng bào mà không cho thân phôi. Tóm lại vị trí trong phôi cũng chỉ là một nguyên nhân xác định hướng phát triển của mầm phôi.

#### *2.4. Sự cảm ứng phôi*

Trên các thí nghiệm tách các phôi bào ở giai đoạn phân cắt đã cho biết là nửa phôi có chứa nguyên liệu của liềm xám sẽ phát triển thành phôi bình thường, còn nửa không chứa liềm xám sẽ phát triển thành một đồng lợn xộn các tế bào nội và ngoại bì. Bằng phương pháp đánh dấu và theo dõi người ta biết rằng liềm xám sẽ là nguyên liệu của mô lung của phôi vị. Đó là khu vực có hoạt tính cao, đi vào trong phôi với tốc độ nhanh nhất, tạo nóc ruột nguyên thủy và sau sẽ cho nguyên liệu của胎 trước dây sống và một phần trung bì trực. Để xác minh vai trò của liềm xám, hay của mô lung của phôi vị Spemann cắt một miếng mô lung và cấy vào phía bụng của một phôi khác (xem h46). Để có thể theo dõi số phận của mầm cấy, ông đã dùng miếng mô lung của phôi cá cóc mào (*Triturus cristatus*) hoàn toàn không có sáu tố, cấy vào phôi của cá cóc thường (*Triturus taeniatus*) với các tế bào chưa đầy sáu tố đen. Kết quả miếng nguyên liệu liềm xám đã có hành vi như trong phát triển bình thường, có nghĩa là nó cũng lộn vào trong, sẽ tạo胎 trước dây sống, dây sống và một phần thể tiết, và kết quả là hình thành nên một phôi nguyên vẹn dính với phôi chủ, giống như trường hợp đới sinh đới Xiêm ở người. Phôi phụ cũng có đủ các cơ quan, tuy nhiên hệ thần kinh, ruột và nhiều bộ phận khác hình thành nên từ mô chủ. Như vậy mô lung đã gây nên chuyển động tạo phôi vị, đã là yếu tố tổ chức nên toàn bộ phôi, do đó Spemann gọi mô lung, hoặc nguyên liệu trung bì-dây sống là tổ chức tố (organizer).

Tác động lớn nhất của tổ chức tố là gây một ảnh hưởng lên ngoại bì nằm sát bên trên nó, làm cho phần ngoại bì này phát triển thành hệ thần kinh và cũng từ đó mà hình thành nên sơ đồ cấu trúc trực của phôi. Ảnh hưởng đó gọi là sự cảm ứng phôi. Ảnh hưởng gây tạo胎 thần kinh là cảm ứng phôi sơ cấp vì đây là ảnh hưởng đầu tiên trong phôi. Ở các giai đoạn muộn hơn ta cũng thấy có ảnh hưởng cảm ứng trong phát triển các cơ quan khác, đây là các cảm ứng thứ cấp.

Sau khi Spemann phát minh ra cảm ứng phôi, các nhà nghiên cứu bắt đầu đi tìm cơ chế của hiện tượng này. Đầu tiên người ta nghĩ rằng gây cảm ứng chỉ là đặc tính đơn nhất của tổ chức tố và rằng các cơ cấu khác khó mà có được tính chất đó. Tuy nhiên, một vài năm sau đó người ta phát hiện rằng tổ chức tố đã bị giết chết (luộc chín hoặc ngâm trong rượu) cũng gây tạo được các cấu trúc thần kinh. Như vậy tính chất của tổ chức tố có lẽ do các chất hóa học chưa trong đó quyết định. Phát hiện này lại kích thích hàng loạt các nghiên cứu về các chất hóa học gây cảm ứng. Việc phát hiện hàng loạt mô, hàng loạt chất hóa học có thể gây cảm ứng đưa tới ý nghĩ về tính đặc hiệu tương đối của chất cảm ứng. Tính đặc hiệu có lẽ cần phải tìm cả ở khả năng tiếp nhận cảm ứng của ngoại bì.

Nghiên cứu khả năng gây cảm ứng của miếng mô lung khi cấy vào dưới ngoại bì của phôi thuộc các giai đoạn khác nhau cũng cho những kết quả bất ngờ. Tỷ lệ gây cảm ứng để tạo phôi phụ lớn nhất ở giai đoạn phôi vị sớm, mức độ cảm ứng, sự hoàn thiện của phôi phụ ở đây cũng cao nhất. Tuy nhiên bắt đầu từ giai đoạn phôi vị giữa, tỷ lệ gây cảm ứng bắt đầu giảm, và khi bắt đầu tạo phôi thần kinh thì khả năng tiếp nhận tác động của cảm ứng bị nhanh chóng tiêu biến. Như vậy mô chịu cảm ứng phải ở một trạng thái sẵn sàng nào đó để ảnh hưởng của tổ chức tố có thể có hiệu lực. Trạng thái đó gọi là thê năng (competency) của mô. Ở giai đoạn sớm mô có thể là đa tiềm năng (polypotent), nó có thể có vài tiềm năng. Thí dụ như

ngoại bì phôi vị sóm có thể chịu ảnh hưởng của cảm ứng để biến thành mô thần kinh, và nếu không bị ảnh hưởng của tổ chức tố nó sẽ biến thành biểu bì. Trong phát triển xảy ra sự hạn chế thế năng cả về không gian và thời gian. Thí dụ, thế năng tạo thần kinh ở giai đoạn sóm có ở toàn bộ ngoại bì. Thế năng đó dần dần khu trú về phía lưng phôi và dần dần biến mất khi kết thúc tạo phôi vị. Ở giai đoạn sóm, có thể dùng tổ chức tố để xác định một trong các thế năng đó, hoặc có thể dùng tổ chức tố để thay đổi hướng quyết định, khi ở giai đoạn đầu sự quyết định còn lỏng lẻo. Càng giai đoạn muộn hơn hướng quyết định càng được xác định chắc chắn hơn và rồi không đảo ngược được. Như trên đã nói, ở phôi lưỡng thê, từ giai đoạn phôi thần kinh, mọi mầm đã được quyết định chắc chắn, lúc này nếu bị mất một mầm nào đó phôi không có khả năng tái sinh, vì các mầm khác không thể được điều chỉnh, được đổi hướng để thay thế cho mầm đã mất.

### *2.5. Những thí nghiệm về phát triển chi*

Các đôi chi ở động vật có xương sống phát triển từ các tế bào trung mô, di cư từ lá thành của trung bì, trong mối liên hệ chặt chẽ với ngoại bì, ở lưỡng thê, khi mới được đặt mầm, các chi có dạng máu lồi nhỏ - các chồi chi. Ở chim các chi được đặt mầm như hai gờ dọc hai bên sườn phôi. Phần thân của gờ sẽ thoái hóa và để lại các chồi chi trước ở phần đầu các chi sau ở phần sau của gờ. Mầm chi được quyết định về đại thể rất sớm từ khi còn chưa thấy máu lồi và tồn tại như các vùng chi (trường phôi chi). Ở giai đoạn này có thể cắt vùng chi (cả trung và ngoại bì) và cấy vào bên phôi. Mầm chi sẽ tự biệt hóa thành một chi nguyên vẹn, có thể lôi kéo các dây thần kinh tới và hoạt động bình thường.

Ở giai đoạn sóm, vùng chi khá rộng, có thể cắt đi vùng chi theo một hình tròn đường kính choán tới 3 thể tiết, vết cắt sẽ liền lại và từ đó vẫn mọc được một chi nguyên vẹn. Đồng thời miếng cắt tròn đó có thể chia ra làm 4 và cấy vào 4 chỗ khác nhau ở bên sườn phôi và ta có thể có được 4 chi riêng rẽ.

Ở động vật có xương sống, các chi bao giờ cũng có cấu trúc không gian xác định. Ở lưỡng thê, trực trước-sau trùng với trực đầu đuôi. Chi trước mọc theo hướng trước-sau, trực lưng-bụng xét theo vị trí ngón cái ở phía bụng. Trong quá trình phát triển trực trước-sau được quyết định trước, trực lưng-bụng được quyết định muộn hơn.

Ở giai đoạn sóm, nếu ta quay mầm chi một góc 180°, chi sẽ mọc về phía trước theo đúng hướng xác định của mầm, tuy nhiên ngón cái vẫn ở phía bụng. Nếu thí nghiệm ở giai đoạn muộn hơn thì toàn bộ chi sẽ như bị quay đi đúng một góc 180° với trực trước-sau và lưng-bụng đều bị lộn ngược, tức là chi hướng về phía trước với ngón cái quay về phía lưng.

Ở chim, trong mầm chi người ta phát hiện được một khu vực gọi là vùng phân cực, từ đó tiết ra một chất sinh hình (morphogen) và hình như các tế bào trong mầm được thông báo về vị trí của chúng (thông tin vị trí) để hình thành nên cơ cấu đặc trưng. Thông tin vị trí tồn tại dưới dạng nồng độ các chất, theo khuynh độ giảm dần từ vùng phân cực. Các thí nghiệm sau đây chứng tỏ điều đó.

Vùng phân cực (có thể gọi là điểm phân cực vì nó chỉ gồm khoảng 100 tế bào) là một nhóm tế bào trung mô ở mép sau của đĩa chi. Chính nó xác định thứ tự các ngón của chi. Chi 5 ngón gồm có ngón cái (đánh số 1), ngón trỏ (2), ngón giữa (3), ngón đeo nhẫn (4) và ngón út (5). Chim chỉ có 3 ngón 2, 3, 4. So với điểm phân cực thì gần nhất là ngón 4, rồi 3 và xa nhất là ngón 2. Thứ tự đó xác định cho cả hai phía trước-sau của điểm phân cực. Nếu cắt vùng phân cực và đem cấy lên mép trước của đĩa chi thì ta sẽ được một chi có hai bộ ngón đối xứng gương với nhau qua mặt phẳng đối xứng đi qua chính giữa đĩa chi (và trực giao với trực trước-sau).

Nếu thay đổi vị trí của miếng cấy (tức điểm phân cực) theo hướng trước-sau thì sẽ thấy tương tác giữa hai điểm phân cực, điểm ghép và điểm chủ. Nếu cấy theo kiểu A thì ảnh hưởng sẽ không biểu hiện được trước điểm phân cực, nhưng sau điểm phân cực sẽ gây tạo ngón theo thứ tự 4-3. Điểm chủ cũng gây tạo theo hướng 4-3, và cả hai ngón 2 đều không có

(chắc là không đủ nguyên liệu). Còn nếu cây vào vị trí chính giữa đĩa chi thì nó gây ảnh hưởng về phía trước theo thứ tự 4-3-2, về phía sau 4-3, điểm chủ cũng gây tạo 4-3. Giữa chủ và ghép vẫn có đối xứng gương.

Một điều lí thú nữa là nồng độ morphogen càng lớn thì khả năng tạo ngón gần sẽ càng nhiều hơn, và ngược lại, nồng độ càng nhỏ thì khả năng càng thiên về tạo ngón xa. Nồng độ morphogen phụ thuộc vào khối lượng mô ghép, khối lượng càng nhỏ thì hàm lượng chất trong đó cũng càng nhỏ. Nếu lấy từ điểm phân cực để ghép chỉ 30 tế bào thì chỉ có hai ngón được xác định, 80 tế bào thì có hai ngón 2 và 3, và chỉ khi miếng mô ghép có trên 100 tế bào thì mới tạo được ba ngón.

## 2.6. Lý thuyết về các tế bào gốc trong phát triển

Trong cơ thể con vật trưởng thành, có một số loại tế bào hoàn toàn không phân chia, thí dụ như tế bào thần kinh. Một số khác thì lại luôn luôn phải tạo mới để bù cho số tế bào luôn chết đi trong quá trình hoạt động, thí dụ như các tế bào biểu mô bì hoặc biểu mô ruột, các tế bào máu, v.v... Sự duy trì ổn định số lượng các tế bào này là do sự phân chia các tế bào ít biệt hóa luôn có trong mô. Nếu biểu diễn quá trình phân hóa các tế bào này dưới dạng một cái cây thì các tế bào ít biệt hóa này luôn luôn ở phần gốc, từ đó phát ra các cành, các ngọn là các tế bào đã chuyên hóa. Do vậy các tế bào này được gọi là các tế bào gốc. Thí dụ như biểu bì, các tế bào gốc luôn nằm ở lớp đáy, sát với màng đáy. Một tế bào gốc phân chia vài lần và tạo một nhóm 8-10 tế bào. Một trong tế bào này sẽ vẫn ở lại lớp đáy và vẫn là tế bào gốc, các tế bào khác chuyển dần lên phía trên, tích lũy keratin và hóa sừng.

Biểu mô ruột cũng luôn được đổi mới, các tế bào luôn được thay thế bởi sự phân chia tế bào gốc ở đáy tuyến Libercune (Lieberkuhn).

Trong tuy xương cũng luôn có các tế bào gốc của các thành phần hữu hình của máu. Rất khó phân biệt tế bào gốc với các giai đoạn trung gian trong quá trình biệt hóa tế bào máu. Nhờ có phương pháp gây sai lệch nhiễm sắc thể bằng tia ron-ghen người ta có thể đánh dấu được các tế bào. Các sai lệch này nhiều khi không ảnh hưởng gì tới biệt hóa tế bào máu. Nếu tế bào có dấu là tế bào gốc thì tất cả con cháu của chúng đều mang dấu đó. Nhờ dấu này người ta có thể phát hiện được tế bào gốc chung cho tất cả các loại tế bào máu, các loại hồng cầu và bạch cầu; các tế bào nửa gốc - là thủy tổ của bạch cầu hạt, hoặc bạch cầu lympho hoặc hồng cầu.

Nếu chiếu xạ toàn thân cho chuột với liều 1000 ronghen thì tất cả các tế bào máu sẽ chết hết. Có thể cứu sống con chuột này nếu đưa vào cơ thể nó các tế bào tuy xương lấy từ chuột bình thường (và có dấu di truyền để tiện theo dõi). Các tế bào này sẽ tạo các tập đoàn tế bào tạo máu ở trong lách. Một tập đoàn là con cháu của tế bào gốc. Một số tập đoàn biệt hóa theo dòng hồng cầu, một số theo dòng bạch cầu, một số cho cả hai dòng. Khá lí thú là có thể lấy các tế bào của dòng hồng cầu đem đưa vào chuột chiếu xạ, trong lách sẽ xuất hiện cả tập đoàn hồng cầu và cả tập đoàn bạch cầu. Người ta tính được rằng một tế bào nửa gốc sẽ qua khoảng 15 lần phân chia để tạo hồng cầu. Như vậy, một tế bào gốc hồng cầu sẽ cho khoảng 30.000 hồng cầu. Tuy nhiên, khó mà có thể phán đoán được là có bao nhiêu tế bào gốc chung cho tất cả các thành phần hữu hình của máu.

Ngày nay, người ta tìm ra một số phương pháp để dự đoán khá chính xác số tế bào gốc đầu tiên, khi mà chúng được quyết định theo một hướng xác định, thí dụ như để hình thành tế bào máu.

\*Xác định số tế bào gốc hồng cầu nhờ nhiễm sắc thể X

Ta biết là trong cơ thể phụ nữ chỉ có một nhiễm sắc thể X là hoạt động, còn một mảnh hoạt tính từ giai đoạn sớm. Trong hai nhiễm sắc thể, cái nào hoạt động, đó là vấn đề ngẫu nhiên.

Ở vùng Địa Trung Hải có một bệnh di truyền, đó là bệnh dị ứng với đậu răng ngựa, có liên quan tới đột biến một gen nằm trên nhiễm sắc thể X, đó là gen glucoza-6-phosphate dehydrogenaza (G-6-PDH). Cơ thể mang gen đột biến G<sup>-</sup> cho toàn bộ hồng cầu có enzyme dị thường. Người nữ G<sup>+/G<sup>-</sup> có hồng cầu chứa enzyme bình thường và hồng cầu chứa enzyme dị thường. Theo kiểu gen của bố và của các con người ta chọn được 950 phụ nữ chắc chắn có kiểu gen G<sup>+/G<sup>-</sup>. Tuy nhiên, trong số này có 4 phụ nữ mà hồng cầu chỉ chứa enzyme dị thường. Trường hợp này người ta suy luận như sau:</sup></sup>

Nếu khi được quyết định là tế bào gốc hồng cầu chỉ có một tế bào, thì xác suất để cho cơ thể có hồng cầu bình thường (G<sup>+</sup>) hoặc dị thường (G<sup>-</sup>) là 1/2, và trong trường hợp trên sẽ có khoảng 500 phụ nữ có hồng cầu mang enzyme bình thường và 500 dị thường. Nếu tiếp tục suy luận theo cách trên (xem bảng) thì ta có thể giả định là khi được quyết định là tế bào gốc hồng cầu tổng số có 8 tế bào gốc và đó là thủy tổ của hàng tỷ tế bào hồng cầu trong cơ thể chúng ta.

#### Suy luận về số lượng tế bào gốc hồng cầu

Số tế bào gốc giả định	Xác xuất để cho NST X có hoạt tính mang gen đột biến	Số phụ nữ dị hợp chỉ có enzyme dị thường (trong 1000 trường hợp)
1	2	500
2	(1/2) <sup>2</sup> =1/4	250
3	(1/2) <sup>3</sup> =1/8	125
...	...	...
7	(1/2) <sup>7</sup> =1/128	8
8	(1/2) <sup>8</sup> =1/256	4

\*Xác định số lượng tế bào gốc trong thí nghiệm ghép phôi

Có thể nuôi in vitro các phôi động vật có vú ở giai đoạn phân cát. Cũng ở giai đoạn này có thể tiến hành nhiều thực nghiệm lí thú. Đặc biệt là sau khi tiêu hủy màng sáng bao quanh phôi có thể hồn hợp hai, ba phôi làm một, từ khói tế bào hồn hợp này sẽ phát triển thành một phôi và sau khi đưa vào tử cung sẽ phát triển thành một con chuột hồn hợp. Như vậy, con chuột này có thể có 2 bố, 2 mẹ, 3 bố, 3 mẹ (và một mẹ nuôi mang thai). Những cơ thể như vậy được gọi là cơ thể khám hay các shi-me (Chimera là tên con quái vật mình người đầu sư tử trong thần thoại Hy Lạp).

Nếu hồn hợp từ giai đoạn sớm, các tế bào sẽ hồn hợp đều với nhau và cùng tham gia vào việc hình thành các cơ quan. Có thể theo dõi được các tế bào này nhờ các dấu di truyền, hoặc theo kiểu hình của hai dòng khác nhau.

Thí dụ ghép phôi của dòng chuột trắng với phôi của dòng chuột đen thì sẽ thu được một con chuột vẫn, có các vạch đen và trắng luân phiên nhau từ đầu cho tới đuôi. Tất cả có 17 vạch đen và 17 trắng. Chỉ có đơn nhất một giải thích có thể đúng, đó là ở giai đoạn được quyết định phát triển theo hướng sắc bào, có 34 tế bào gốc phân bố cách đều nhau dọc theo chiều dài của cơ thể. Mỗi tế bào sẽ cho một dòng (clone) sắc bào phát triển thành các vạch đặc trưng cho chuột khám.

Ở chuột có đột biến rd (retina degeneration), chuột mang gen rd/rd tới một giai đoạn nhất định toàn bộ võng mạc sẽ bị thoái hóa hết. Nếu ghép chuột rd/rd với chuột +/+ thì võng mạc thoái hóa theo một hình sao 5 cánh rất rõ rệt. Như vậy mỗi võng mạc được tạo nên từ 10 tế bào gốc phân bố đều nhau theo đường tròn.

Dùng các dấu di truyền khác nhau đã đưa đến nhiều phát hiện lý thú. Do trong phát triển, các tế bào của phôi khám hồn hợp đều nhau, nên xác xuất để cho tế bào cả hai kiểu gen

đều rơi vào một mầm nào đó phụ thuộc vào số lượng tế bào gốc tạo nên mầm đó. Trong trường hợp ghép hai phôi A và B, nếu mầm phát triển từ một tế bào gốc thì cơ quan phát triển từ mầm đó sẽ có xác suất 0,5 là gồm một loại tế bào hoặc A hoặc B. Nếu mầm phát triển từ hai tế bào gốc thì xác suất để cơ quan không khám (AA hoặc BB) là 0,25. Nếu mầm phát triển từ 4 tế bào gốc thì sẽ có  $1/24 :: 1/16$  số phôi khám mà mầm cơ quan đó không khám.

Bằng cách như vậy, người ta tìm thấy rằng trong mỗi thể tiết phát triển từ hai dòng tế bào (2 tế bào gốc). Tham gia vào hình thành gan có 20 dòng tế bào, vồng mạc 20 dòng, các ống thận 4-5 dòng v.v...

Nếu tổng hợp tất cả các cơ quan của cơ thể lại ta thấy rằng các dòng tế bào gốc được quyết định khi tổng số tế bào của phôi cũng không phải lớn lắm.

### **3. Sự bền vững của trạng thái biệt hóa. Di truyền siêu gen**

#### **3.1. Tính ổn định của trạng thái biệt hóa**

Như ta biết, trong cơ thể có hàng trăm loại tế bào khác nhau. Lê tất nhiên chúng đều phát triển từ một tế bào hợp tử, và qua một quá trình phát triển phức tạp để biệt hóa nên các tế bào như vậy. So với cả cuộc đời, giai đoạn mà các tế bào trở nên biệt hóa chỉ chiếm một khoảng thời gian ngắn, và khi đã biệt hóa thì trạng thái đã biệt hóa được duy trì lâu hơn nhiều. Thí dụ như mô thần kinh ở động vật có xương sống xuất hiện ở giai đoạn phát triển phôi sớm và các tế bào thần kinh chuyên hóa giữ nguyên gần như không đổi trong suốt cuộc đời.

Nhiều loại tế bào khác của cơ thể trưởng thành cũng vậy. Gan biệt hóa như một cơ quan cũng ngay từ giai đoạn rất sớm. Cho tới giai đoạn trưởng thành gan còn tăng trưởng lên hàng nghìn lần. Có nghĩa là các tế bào gan phải qua 10-15 lần phân chia mà nó vẫn luôn luôn là các tế bào gan. Ở cơ thể trưởng thành, các tế bào gan ít phân chia, tuy nhiên nếu cắt đi 1/2 hoặc 2/3 gan, hoạt tính phân chia ngay lập tức tăng lên và chỉ trong vài ngày là gan lại đạt kích thước ban đầu. Có thể tiến hành cắt vài lần như vậy và sau mỗi lần, các tế bào gan lại phân chia để bù cho phần đã mất và khôi phục lại kích thước ban đầu. Như vậy dù qua nhiều lần phân chia, các tế bào gan vẫn giữ được các nét đặc trưng cho tế bào gan, như về hình thái tế bào, về hoạt tính enzymee, về sự tổng hợp các protein huyết tương, v.v..., và cũng chính nhờ các nét đặc trưng đó làm cho nó khác với các tế bào khác.

Khi so sánh các tế bào đã biệt hóa khác nhau của cơ thể, người ta thấy mỗi loại tế bào đều có các sản phẩm protein (sản phẩm hoạt động gen) đặc trưng. Như tuy đặc trưng bởi các enzymee protease, hồng cầu đặc trưng bởi hemoglobin, sợi bào bởi collagen, v.v... Rõ ràng rằng ở các tế bào gan có một số gen luôn hoạt động mà không hoạt động ở tuy hoặc thận. Ngược lại, các gen hoạt động ở tuy hoặc hồng cầu non không bao giờ bắt đầu hoạt động ở gan. Tóm lại, mỗi loại tế bào có một trạng thái hoạt động gen đặc trưng, trạng thái hoạt động gen đó rất ổn định và được truyền từ thế hệ tế bào này sang thế hệ tế bào khác. Giữa các tế bào gan và tuy (và các tế bào khác) của một cơ thể có lẽ không có gì khác nhau về thứ tự các nucleotid trong ADN của chúng, và rõ ràng là ở đây tồn tại một dạng di truyền khác-di truyền siêu gen. Đó là sự truyền theo các thế hệ tế bào thông tin về sự hoạt động gen, thông tin về gen nào hoạt động và gen nào không hoạt động trong một loại tế bào biệt hóa.

Nếu như sự tồn tại của di truyền siêu gen không làm ta nghi ngờ gì thì về bản chất của nó, về cơ sở vật chất của nó còn nhiều điều chưa rõ.

Vấn đề ở chỗ là phải giải thích như thế nào về sự bảo tồn hoạt tính của các gen xác định trong các tế bào phân chia. Trong chu kỳ này nhiễm sắc thể trải qua 2 quá trình biến đổi cấu trúc, tái bản và tạo nhiễm sắc thể phân chia. Khi tạo nhiễm sắc thể xảy ra sự xoắn và xếp chặt các sợi nhiễm sắc, quá trình sao chép và phiên mã ngừng lại, cần phải giải thích tại sao sau khi hoàn thành Mitose, khi nhiễm sắc thể mở xoắn, hoạt tính của chính các gen đó lại lặp lại.

Không kém phức tạp khi giải thích sự duy trì tính bền vững của biệt hóa trong quá trình tái bản. Khi nhân đôi ADN xuất hiện các sợi mới, các sợi lại cùng với protein histon và phi histon xoắn lại vài cấp để tạo nên các sợi nhiễm sắc. Sự chuyển trạng thái hoạt động (hoặc không hoạt động) của một gen thành ra của 2 gen, hay nói một cách khác, sự nhân đôi, sinh sản, tái bản không những ADN mà cả trạng thái hoạt động chọn lọc của nó trong các đoạn khác nhau diễn ra như thế nào. Đó là những vấn đề đang được nghiên cứu để giải quyết của di truyền siêu gen. Có hai nhóm các giả thuyết về di truyền siêu gen, đó là nhóm các giả thuyết nhấn mạnh vai trò của các chất chuyển hóa và nhóm nhấn mạnh vai trò của các biến đổi cấu trúc ADN.

### *3.2. Giả thuyết chuyển hóa*

Nhóm các giả thuyết chuyển hóa cho rằng bản chất sự ổn định của biệt hóa là do tồn tại các chất chuyển hóa hoạt hóa một nhóm gen, chất đó có thể là ARN hoặc protein. Theo giả thuyết “chuyển hóa”, trong tế bào xuất hiện một vòng kín, mARN phiên từ gen đặc biệt, mARN dịch ra protein, protein này hoạt hóa gen của chính nó và tất cả các gen đặc trưng cho kiểu biệt hóa này.

Sơ đồ này dễ dàng giải thích được tất cả các khó khăn về sự duy trì hoạt tính các gen của kiểu biệt hóa xác định trong chu kỳ Mitose. Trong thời kỳ tái bản ADN và trong nguyên phân (Mitose), chất được tổng hợp trước đó, “chất chuyển hóa”, nằm ở tế bào chất, và sau khi nhân đôi nhiễm sắc thể hoặc sau khi tạo các nhân con, lại tiếp tục hoạt hóa chính các gen đặc trưng cho kiểu biệt hóa đó. Hệ thống như vậy, khi đã xuất hiện thì tự duy trì và không cần có các tác nhân đã kích thích tạo ra nó. Rõ ràng là số lượng các gen mà xác định các chất hoạt hóa đó cần phải bằng số kiểu các tế bào biệt hóa có thể có trong cơ thể.

Giả thuyết chuyển hóa khá logic và giải thích được đa số các trường hợp biệt hóa. Tuy nhiên, có một số trường hợp có lẽ không phù hợp với giả thuyết này. Thí dụ như trường hợp Lyon hóa nhiễm sắc thể X. Như nữ bác học người Anh M.Lyon đã phát hiện, ở động vật có vú giới cái có hai nhiễm sắc thể X, giới đực chỉ có một. Nhiễm sắc thể X mang nhiều gen quan trọng và đương nhiên phải có một cơ chế nào đó làm cân bằng lượng sản phẩm gen ở tế bào đực và tế bào cái. Ở phôi sớm, giai đoạn 300-400 tế bào, diễn ra sự mất hoạt tính của một trong hai nhiễm sắc thể X. Nhiễm sắc thể mất hoạt tính tạo nên trong nhân một cục nhiễm sắc chất rất đặc hiệu, đó chính là thể Barr mà đã sử dụng để xác định giới tính đực cái. Nhiễm sắc thể X mất hoạt tính trở nên có cấu trúc đặc hơn, bắt màu đậm hơn, tức là bị dị sắc hóa. Sự dị sắc hóa 1 trong 2 nhiễm sắc thể X xảy ra trong mỗi tế bào một cách ngẫu nhiên, nhưng sau đó trong tất cả các tế bào là hậu thế của tế bào đó, dị sắc vẫn chính là nhiễm sắc thể X đó. Trong dòng thuần, hai nhiễm sắc thể là hoàn toàn như nhau, và không thể tưởng tượng được là có một chất nào đó có thể phân biệt nhiễm sắc thể X này với nhiễm sắc thể X kia. Do đó, sự Lyon hóa, thậm chí ngay ở trung kỳ Mitose cũng tự nhớ là mình Lyon hóa và lặp lại trạng thái đó sau Mitose. Trong trường hợp này phải giả thiết là Lyon hóa làm thay đổi cấu trúc nhiễm sắc thể và sự thay đổi cấu trúc đó duy trì qua tái bản và Mitose.

### *3.3. Các dạng của giả thuyết cấu trúc*

Các dạng của giả thuyết cấu trúc giả định những biến đổi về cấu trúc của vật di truyền và những biến đổi này duy trì được qua tái bản và có thể truyền qua một loạt thế hệ tế bào.

Trước tiên phải kể tới những biến đổi về cấu trúc bậc một. Có một số dẫn liệu về tồn tại các enzyme có thể biến một nucleotid này sang nucleotid khác mà không làm thay đổi vị trí của nó trong ADN. Những biến đổi kiểu này thường gây nên các đột biến, nhưng cũng có thể không gây hậu quả gì nghiêm trọng mà chỉ ảnh hưởng lên hoạt tính chung của gen hoặc một nhóm gen.

Một cách biến đổi ADN nữa là qua methyl hóa. Trong tế bào có các enzyme methylase, đính gốc methyl vào một số citozin. Quan trọng là tính đặc hiệu và tính có thể tái bản của trạng

thái methyl hóa, người ta thấy có một tương quan rõ rệt giữa mức độ methyl hóa và hoạt tính gen. Các gen không hoạt động có độ methyl hóa cao hơn.

Hơn nữa các nucleotid đã methyl hóa có thể tái bản được trạng thái methyl hóa của mình. Tồn tại các methylase methyl hóa citozin ở mạch kia khi mạch này đã methyl hóa. Sự tồn tại các enzyme này đảm bảo cho sự tái bản các citozin đã methyl hóa. Trên thực tế cũng thấy sự duy trì trạng thái methyl hóa trong nhiều thế hệ tế bào.

Về cơ chế biệt hóa, nếu như sự thay đổi cấu trúc bậc một của ADN bằng cách thay thế các nucleotid và biến đổi các nucleotid còn là vấn đề tranh cãi thì những thay đổi qua chuyên dịch các đoạn lớn ADN và mất đoạn ADN đã được chứng minh. Trong thời gian gần đây, người ta phát hiện rằng trong phát triển ruồi giấm có lẽ xảy ra sự di chuyển ngẫu nhiên các đoạn ADN vào các khu vực khác của nhiễm sắc thể làm ảnh hưởng tới hoạt động của các gen. Đặc biệt là những biến đổi của các gen globin miễn dịch, ở đây người ta xác lập rằng trong biệt hóa tế bào limpho xảy ra sự kết hợp một cách có quy luật một số vùng ADN. Trong một phần riêng sau đây ta sẽ quay lại xem kỹ hơn về vấn đề này.

Trong số các cơ chế cấu trúc của di truyền siêu gen có thể nói về sự tái bản chưa hết hoặc tái bản quá độ ADN. Người ta biết rằng khi tạo nhiễm sắc thể đa sợi ở côn trùng, một số đoạn tái bản ít lần hơn các đoạn khác. Trong tạo noãn, các gen riboxom trong noãn bào lại được tái bản quá độ, quá nhiều lần, thậm chí tách hẳn khỏi nhiễm sắc thể và ra hoạt động trong dịch nhân.

Trong cơ chế cấu trúc của di truyền siêu gen người ta cũng giả định những thay đổi về độ xoắn của các sợi ADN, về các cấu trúc khác nhau của nucleoxom, về sự sắp xếp khác nhau của ADN trong sợi nhiễm sắc và trong nhiễm sắc thể.

Như vậy, hiện nay vẫn tồn tại hai nhóm giả thuyết về di truyền siêu gen và chưa có một giả thuyết nào được chứng minh chắc chắn. Trường hợp biến đổi các gen của các phân tử kháng thể, các globin miễn dịch, là rất rõ rệt, song đó mới chỉ là trường hợp rõ rệt độc nhất, và các ý định tìm sự kiện tương tự với các gen khác chưa đi tới kết quả. Dưới đây ta sẽ xem chi tiết hơn về các gen kháng thể.

### *3.4. Về các gen kháng thể*

#### \* Về hệ miễn dịch

Có hai loại miễn dịch, miễn dịch thể dịch và miễn dịch tế bào. Ở đây chủ yếu nói về miễn dịch thể dịch, tức là sự sinh ra kháng thể trong huyết thanh để chống lại các kháng nguyên lạ xâm nhập vào cơ thể.

Nếu có một kháng nguyên lạ (một protein hoặc một đại phân tử lạ) xâm nhập vào cơ thể, thì qua 1-2 tuần trong máu của cơ thể sẽ xuất hiện các kháng thể - các protein đặc biệt, thuộc nhóm globulin miễn dịch (IG)- liên kết đặc hiệu chỉ với kháng nguyên gây tạo ra nó. Mỗi phân tử kháng thể có hai trung tâm hoạt động giống nhau, cho phép nó liên kết với hai phân tử kháng nguyên, gây đồng kết và vô hiệu hóa tính độc hại của kháng nguyên.

Vấn đề là phải giải thích được bằng cách nào mà kháng nguyên lại gây tạo kháng thể đặc hiệu với nó. Sự phát hiện ra cơ chế tổng hợp protein và sự đa dạng vô hạn các kháng nguyên đã làm sụp đổ mọi lý thuyết trước đó giải thích tính đặc hiệu của kháng thể. Có gắng của nhiều nhà khoa học từ những năm 60 lại đây đã cho chúng ta những hiểu biết khá hoàn chỉnh về hiện tượng miễn dịch.

Trước tiên phải nói tới lý thuyết dòng tế bào miễn dịch của Burnett. Theo lý thuyết này mỗi kháng thể được tổng hợp bởi một dòng tế bào limphô. Sau đó là các công trình của Tonegawa chứng minh sự biệt hóa thành dòng các tế bào limphô đó là do sự biến đổi các gen của các phân tử globulin miễn dịch.

Lý thuyết Burnett so sánh kháng nguyên và kháng thể như là khóa và chìa khóa. Tính đặc hiệu của kháng nguyên thường được quyết định chỉ bởi một đoạn ngắn trong phân tử của

nó, đoạn đó được gọi là quyết định tố (determinant). Đoạn quyết định tố lại ứng với một trung tâm hoạt động, thường chỉ gồm 5-7 axit amin, của kháng thể. Lý thuyết miên dịch của Burnett cho rằng trong cơ thể có sẵn một chùm chìa khóa (khoảng 107 chiếc) và chắc là luôn luôn có thể chọn được một chìa thích hợp cho bất kỳ một kháng nguyên nào.

## 5. Bào tương

Tế bào chất là khối nguyên sinh chất (protoplasma) nằm trong màng tế bào và bao quanh lầy nhân.

Tế bào chất của một số tế bào có sự phân hóa thành 2 lớp:

- Lớp ngoại chất (exoplasma) ở ngoại vi, mỏng hơn và có độ nhớt cao hơn.

- Lớp nội chất (endoplasma) ở bên trong và bao quanh lầy nhân, chứa các bào quan như: mạng lưới nội sinh chất, phức hệ Golgi, ribosome, ty thể, lạp thể, thể lido...

Nếu loại bỏ các bào quan thì còn lại khối tế bào chất không có cấu trúc-gọi là chất nền hay thể trong suốt (cytosol).

Thể trong suốt chiếm gần một nửa khối lượng của tế bào. Thể trong suốt có nhiều nước, có thể đến 85%. Sau nước là protein, thành phần chủ yếu. Thể trong suốt chứa đựng một số lượng protein sơi xếp lại thành bộ khung của tế bào. Trong thể trong suốt có hàng nghìn enzymee và chứa đầy ribosome để tổng hợp protein. Gần một nửa enzymee được tổng hợp nên trên các ribosome là các protein của thể trong suốt. Do đó nên xem thể trong suốt là một khối gel có tổ chức cao hơn là một dung dịch chứa enzymee.

Ngoài protein ra trong thể trong suốt còn có các loại ARN như mRNA, tARN chiếm 10% ARN của tế bào. Trong thể trong suốt còn có các chất như: lipid, glucid, acid amin, nucleoside, nucleotid và các ion. Thỉnh thoảng có các hạt dầu và hạt glycogen với số lượng thay đổi và có thể mang từ vùng này qua vùng khác tùy hoạt tính của tế bào.

Thể trong suốt giữ nhiều chức năng quan trọng như:

- Là nơi thực hiện các phản ứng trao đổi chất của tế bào, là nơi gặp nhau của chuỗi phản ứng trao đổi chất. Sự biến đổi trạng thái vật lý của thể trong suốt có thể ảnh hưởng đến hoạt động của tế bào.
- Nơi thực hiện một số quá trình điều hòa hoạt động của các chất.
- Nơi chứa các vật liệu dùng cho các phản ứng tổng hợp các đại phân tử sinh học như các glucid, lipid, glycogen.

Mọi hoạt động sống của tế bào đều xảy ra trong tế bào chất và do các bào quan riêng biệt phụ trách và được phối hợp điều hòa một cách nhịp nhàng.

Bào tương còn gọi là tế bào chất là tất cả phần thuộc tế bào được giới hạn bởi màng nhân ở bên trong và bởi màng tế bào phía bên ngoài. Bào tương gồm dịch bào tương, các bào quan và các thể vùi.

## 6. Các bào quan.

Các bào quan là những cơ quan nhỏ với nhiều chức năng chuyên biệt khác nhau phối hợp đồng bộ để đảm bảo cho sự sống và di truyền của tế bào.

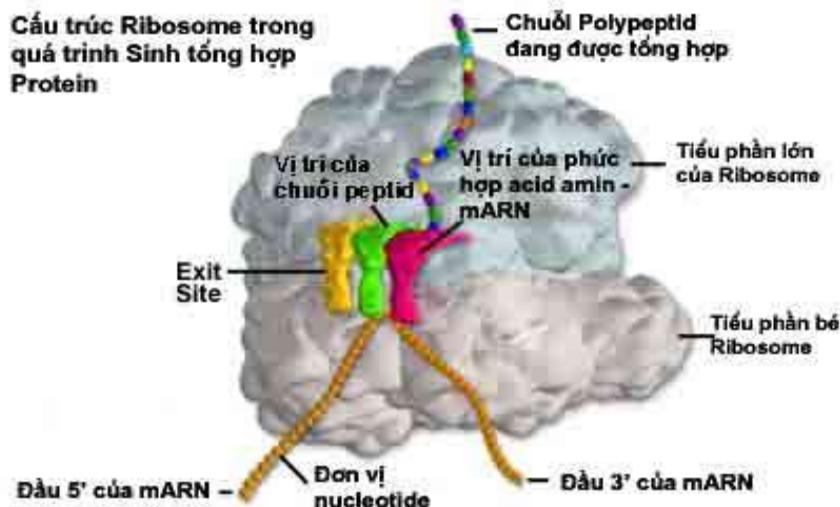
### 6.1. Ribosom :

Một bào quan không giới hạn bởi màng sinh chất nội bào, là thể kết hợp của rARN và protein có rải rác ở khắp bào tương, tự do hoặc bám vào lưới nội sinh chất có hạt và vào mặt ngoài của màng nhân ngoài. Là nơi xảy ra sự tổng hợp protein tế bào.

#### 6.1.1. Cấu trúc của ribosom : ribosom gồm có hai phân đơn vị liên kết với nhau

Mỗi phân đơn vị có độ lắng khác nhau. (Độ lắng tức là tốc độ lắng khi quay ly tâm trong những điều kiện tiêu chuẩn). Đơn vị lắng là đơn vị S (chữ viết tắt của tên tác giả Svedberg). Ở Prokaryota toàn bộ ribosom có độ lắng là 70S (phân đơn vị nhỏ có độ lắng là 50S).

#### 6.1.2. Ở Eukaryota con số đó lần lượt là : chung 80S, nhỏ 40S, lớn 60S



Phân đơn vị nhỏ hình thuôn dài và cong nằm úp như cái vung không kín lên trên phân đơn vị lớn hình cối nhỏ có 3 cái mâu thò lèn ôm lấy phân đơn vị nhỏ.

- Thành phần hóa học: mỗi phân đơn vị đều làm bằng protein và rARN. rARN cũng được phân biệt bằng đơn vị lồng S

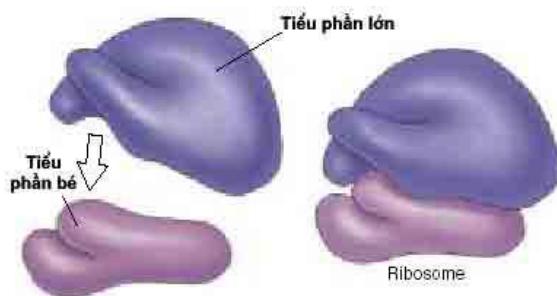
Protein có nhiều và đa dạng được đặt tên là L và S kèm theo chỉ số.

+ Ở Prokaryota : phân đơn vị nhỏ có một rARN 16S (1540 bazơ) và 21 phân tử protein có tên từ S1 đến S21.

Phân đơn vị lớn có 2 rARN, 5S (120 bazơ), 23S (2900 bazơ) và 31 phân tử protein có tên từ L1 đến L31

+ Ở Eukaryota : phân đơn vị nhỏ có 1 rARN 18S (1900 bazơ) và 33 phân tử protein có tên từ S1 đến S33

Phân đơn vị lớn có 2 rARN, 5S (120 bazơ) và 28S liên kết với 5,8S (tức 4.800 bazơ + 160 bazơ) và 50 phân tử protein có tên từ L1 đến L50



Vài bào quan như ti thể và lạp thể do có ADN riêng nên cũng có ribosom riêng. Chúng có khác là nhỏ hơn.

#### 6.1.3 Chức năng của ribosom

Ribosom là nơi tổ chức việc tổng hợp protein tế bào. tính phức tạp của thành phần cấu trúc với hoạt động chức năng cũng phức tạp tuy đã được khám phá ra nhiều điều nhưng vẫn còn nhiều bí ẩn.

rARN là axit nucleic nhưng không phải là chỉ hoạt động đơn thuần có liên quan đến các mã di truyền mà còn liên kết phối hợp với các protein để tiếp đón (mARN) tuyển chọn (phức hợp tARN-axit amin) một cách chính xác, tổ chức tổng hợp (chuyển và nối các axit amin theo mệnh lệnh thông tin) và giao nhận (khi chuỗi peptid đã hoàn thành).

Sự chọn lọc được phức hợp tARN- axit amin chính xác để nối dài chuỗi peptid là công việc chiếm nhiều thời gian nhất của sự tổng hợp protein.

Người ta phát hiện thấy ở Eukaryota hầu như tất cả các protein trên bề mặt của ribosom cũng như các vòng sợi rARN lộ ra trên bề mặt của ribosom đều gắn với các nhân tố khác(enzyn, các nucleotid nhất định trên mARN, trên tARN )để tổ chức và quyết định sự khởi đầu, kéo dài và kết thúc sự tổng hợp protein.

Bản thân mARN đã có tín hiệu khởi đầu riêng của nó nhưng sự khởi đầu chỉ thực hiện khi có sự phối hợp của cả một phức hợp protein, rARN trên ribosom. Không có phức hợp protein nói trên thì cả một hệ thống mARN, Met - tARN Met, GTP tại codon AUG khởi đầu của mARN và cả phân đơn vị nhỏ của ribosom không thể hình thành. Phức hợp protein ribosom và rARN và cả mARN luôn thay đổi hình dạng của cấu trúc nhở năng lượng thủy phân GTP để chuyển dịch mARN đi vào và đi qua ribosom. (xem tổng hợp protein ở phần sau)

Về vai trò của rARN với tư cách nhận diện và liên kết theo cơ chế bổ sung các cặp bazơ, người ta thấy có một chuỗi ngắn nucleotid trên rARN 5S, trước khi bước vào tổng hợp protein. Chuỗi ngắn ấy gắn với một chuỗi tương ứng trên mARN, chuỗi này là một mã không đặc hiệu nằm trước mã đầu tiên của mỗi mARN (có tác giả cho rằng chuỗi ngắn mARN vừa nói thuộc về chuỗi rARN 16S ở vi khuẩn).

Một chuỗi nucleotid khác thuộc rARN 28S thì gắn với chuỗi tương ứng (cũng không đặc hiệu) trên tARN thì tARN này mang một axit amin tới ribosom. Người ta cho rằng bộ bốn T(CG không đặc hiệu của tARN phụ trách việc này. Chúng ta để ý bộ bốn này có T và ( : ARN về nguyên tắc không có T và ( thì là một nucleotid lạ. Khi vừa sao mã xong thì bộ bốn ấy là UUTG, liền sau đó bị biến đổi (gọi là thuần thực hóa), một U được thay bởi một T, còn một U được thay bởi một uridin giả gọi là pseudouridin viết tắt là (.

tARN tổng hợp xong hay bị biến đổi. Sự biến đổi này hay gặp nhất là ở bộ bốn UUGG (giữa phân tử ở vòng tròn bên nhánh phải của chữ thập). Chữ U đầu tiên (uridylat) bị methyl hóa thành T (thymidylat). Chữ U thứ hai sắp xếp lại thành pseudouridylat ((), trong đó ribosa liên kết với 1 cacbon thay vì liên kết với 1 nitơ. Sự biến đổi này tạo nên T(CG).

#### 6.1.4 Dạng tồn tại của ribosom

Ribosom có thể tồn tại dưới dạng phân đơn vị trong bào tương ở một số loài sinh vật các phân đơn vị lớn và nhỏ, chỉ hợp lại với nhau khi tổng hợp protein. Các phân đơn vị được thành lập tại hạch nhân trong nhân tế bào. Chúng chỉ hợp nhau tại bào tương. Ở Prokaryota vì không có màng nhân nên không có chi tiết nói trên. Ribosom của ti thể và lạp thể có những đặc tính tương tự như ribosom của vi khuẩn.

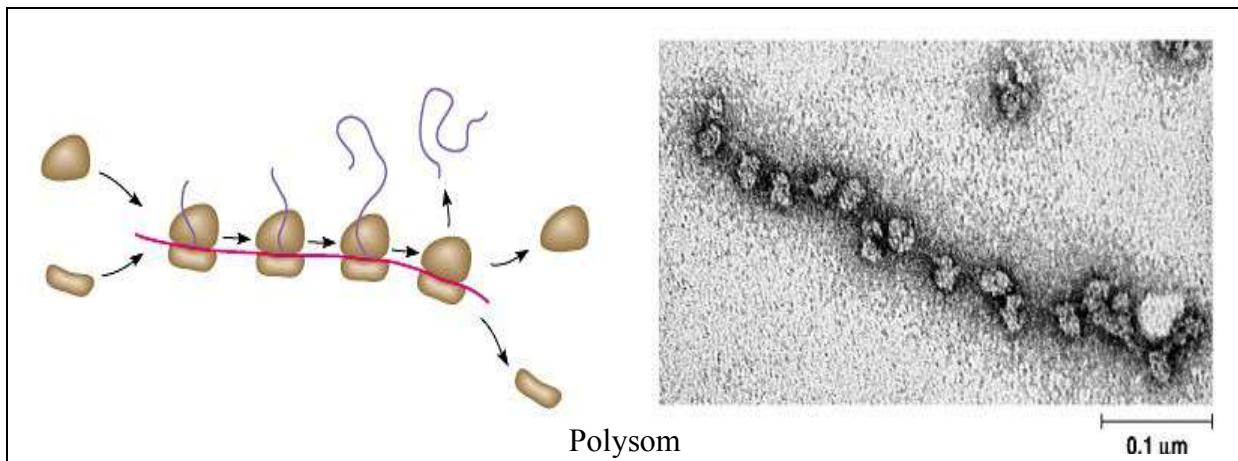
Ở Eukaryota ribosom có hai dạng chính: ribosom tự do trong bào tương và ribosom bám vào màng lưới nội sinh chất và màng nhân.

+ Loại ribosom tự do: là nơi sản xuất chủ yếu các protein thuộc bộ xương của tế bào, các protein thêm vào cho ti thể và cho peroxisom như catalaza. Các protein gọi là tự do này đều có một chuỗi ngắn axit amin làm tín hiệu dẫn đường đưa đến nơi giao nhận.

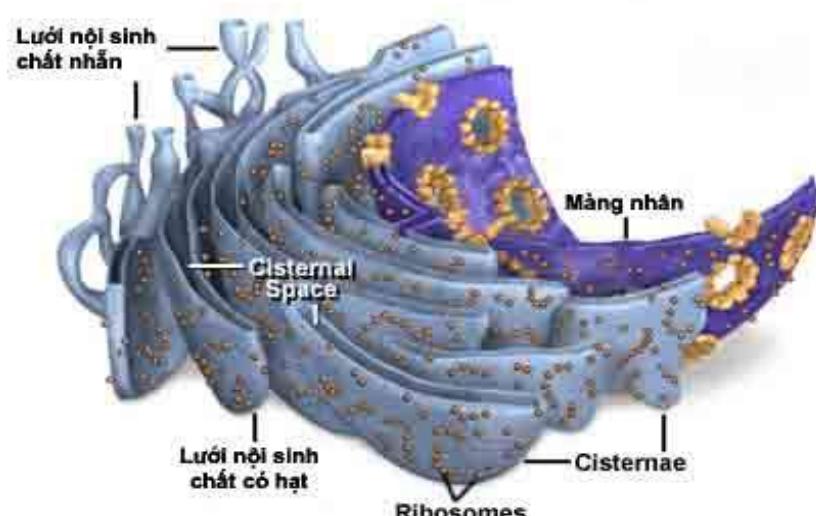
+ Loại ribosom bám vào lưới nội sinh chất và màng nhân: có điểm khác căn bản với ribosom tự do ở chỗ chúng chỉ chuyên trách làm nơi tổng hợp các protein tiết nói chung, cần bảo quản ngay sau khi tổng hợp và được giao nhận trong các túi vận tải. Mỗi ribosom được gắn bằng phân đơn vị lớn của mình vào một điểm trên mạng lưới nội sinh chất hoặc màng nhân, điểm này làm bằng protein gọi là ribophorin, kiểu như một receptor trên màng. Khi không có tổng hợp protein thì ribosom vẫn tự do. Chuỗi axit amin đầu tiên chính là tín hiệu dẫn đường đưa ribosom vào vị trí receptor.

Ribosom tự do và ribosom bám vào lưới giống nhau về thành phần cấu trúc protein và rARN. Gọi là tự do nhưng sự thực thấy chúng thường bám vào các sợi của bộ xương của tế bào.

- Polysom: tức là polyribosom là hình ảnh đồng thời nhiều ribosom làm việc trên cùng một sợi mARN. Mỗi ribosom cho ra chuỗi peptid riêng của mình. Các chuỗi này đều giống nhau vì làm việc với cùng một mARN.



## 7. Lưới nội sinh chất có hạt.



Là một hệ thống lan tỏa toàn bộ bào tương gồm các túi dẹt và ống nhỏ giới hạn bởi một lớp màng sinh chất nội bào, tạo thành một không gian riêng cách biệt với bào tương. Khoảng không gian này nối thông với khoang quanh nhân, và nối với màng tế bào để thông với khoang gian bào.

### 7.1. Đặc điểm

Màng của LNSC có hạt cũng là màng sinh chất nhưng đặc trưng bởi:

- Tỉ lệ protein trên lipid (P/L) cao hơn ở màng tế bào, tức là lớn hơn 1 và có thể gần bằng hoặc bằng 2 tùy loại tế bào.

- Màng này lỏng linh động hơn màng tế bào vì tỉ lệ cholesterol thấp, chỉ chiếm 6% thành phần lipid (ở tế bào gan chuột), (tỉ lệ này ở màng tế bào là 30%), sự đổi chỗ theo chiều ngang của các phospholipid rất dễ dàng.

- Một trong các phospholipid của màng: photphattidyl cholin chiếm ưu thế (55%) (ở màng tế bào tỉ lệ này là 18%).

- Màng có chứa nhiều protein enzyme, những enzyme chính là glucose-6-photphataza, nuleosit-photphataza, glycosyltransferaza.

- Chứa những chuỗi vận chuyển electron tham gia thủy phân nhiều cơ chất.

- Đặc biệt là trên bề mặt ngoài của màng bám vô số các ribosom bám vào mặt ngoài của LNSC một cách cố định, ribosom này có thể rời xa, ở một số tế bào có tổng hợp protein tiết mạnh thì hệ lưới có hạt phát triển và số lượng ribosom bám cũng lớn. Khi bám thấy phân đon vị lớn của ribosom bám vào một phức hợp protein trên màng mà người ta gọi chung là ribophorin. Phức hợp này còn có liên quan đến việc tiếp nhận protein tiết đưa vào lòng lưới. Lực bám là lực liên kết ion cộng với lực của chính chuỗi polypeptid mới sinh. Trong trường hợp không có permeaza thì sợi protein tự luồn qua màng lipid nhờ tín hiệu dẫn đường.(permeaza là 1 protein xuyên màng có chức năng vận chuyển qua màng).

## 7.2. Chức năng

Nói chung lòng luar bao quanh chúng và gắn những chuỗi ngắn các đường glucose, manоза... mà người ta gọi là glycosyl hóa. Sự glycosyl hóa đầu tiên gọi là glycosyl hóa bước một. Nó làm cho protein hoạt động hơn mà sự hoạt động thấy rõ nhất là tham gia cùng với chuỗi axit amin đầu tiên, phía đầu -N, để làm tín hiệu dẫn đường đi tìm địa chỉ giao nhận. Sau đó protein được dồn vào phía bờ mép của túi luar, vào các ống nhỏ tận cùng bởi các túi nhỏ. Các túi này đứt ra thành các túi vận tải (vẫn mang tín hiệu dẫn đường). Do chúng có màu đậm trên hình hiển vi điện tử nên được gọi là thể đậm. Các loại thể đậm khác nhau theo tín hiệu của mình đi đến nơi giao nhận chính xác, trong số các nơi có màng tế bào và protein được đổ ra ngoài tế bào dưới dạng chất tiết.

Riêng protein màng và glycoprotein khi tổng hợp xong vẫn bám vào lòng luar chứ không vào lòng luar.

Ngoài việc tiếp nhận chế biến, bao gói và gửi đi các protein tiết, LNSC có hạt có chức năng tổng hợp phospholipid và cholesterol ngay bên trong màng luar. Sản phẩm này trước hết dùng để tái tạo màng, thay phần già cũ hay thành lập mới khi phân bào hoặc thành lập màng tế bào, cholesterol còn cung cấp cho LNC nhẵn làm nguyên liệu để tổng hợp nên các chất khác. Protein cho các màng mới là do các ribosom bám trên màng luar và các ribosom tự do trong bào tương cùng đảm nhiệm.

## 8. Lưới nội sinh chất nhăn (không hạt).

Cũng gọi là lưới nhưng không phải là những chồng túi dẹt xếp song song như kiểu lưới có hạt mà là một hệ thống ống lớn nhỏ, chia nhánh thông với nhau và thông với LNSC có hạt. Trong một tế bào có thể có nhiều hệ thống lưới nhăn này xen lẫn với lưới có hạt (trên hình hiển vi điện tử hệ lưới nhăn thấy như là từng đám ống nhỏ bị cắt cụt rời rạc)

Màng của luar vẫn là màng sinh chất nội bào. Tỉ lệ P/L giống như của lưới nội chất hạt nhưng thành phần lipid có khác. Tỉ lệ cholesterol cao hơn là 10% các chất lipid (ở hạt là 6%). Photphatidylcholin cũng cao, (như ở LNC hạt), chiếm 55% các chất lipid. Màng của luar và cả trong lòng luar chứa nhiều hệ thống enzyme chuyên nối dài hoặc bão hòa các axit béo. Hệ lưới nhăn rất phát triển ở tế bào tuyến bã nhòn, tế bào xốp... tức là ở nơi nào mà sự tổng hợp lipid là mạnh mẽ. Điều này có thể thấy được qua các tỉ lệ sau đây :

- Ở tế bào chuyên tiết protein như tế bào tuyến tụy thì hầu như chỉ có hệ thống LNC hạt.
- Ở tế bào cơ thì hầu như chỉ có hệ thống LNC trơn.
- Ở tế bào gan thì tỉ lệ LNC hạt /LNC trơn xấp xỉ bằng 1.

### Chức năng của hệ lưới không hạt (SER)

\* Chức năng tổng hợp : chuyên tổng hợp và chuyển hóa axit béo và phospholipid, tổng hợp lipid cho các lipoprotein nhờ các enzyme trong màng SER.

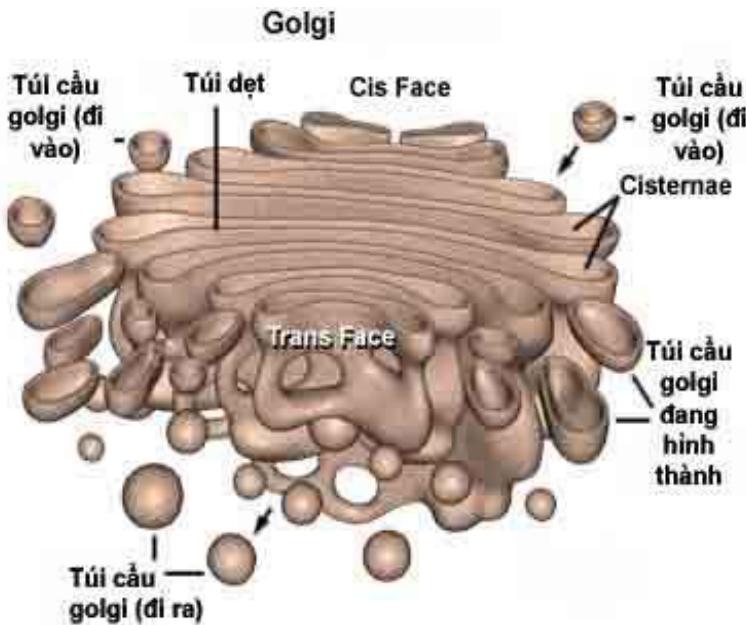
Ở tinh hoàn SER tổng hợp các hoocmôn steroid (hoocmôn sinh dục và vỏ thượng thận) từ cholesterol.

\* Về chức năng giải độc : các chất độc, dược liệu hoặc hóa chất có hại, thuốc trừ sâu hay chất gây ung thư đi vào SER tại đó các enzyme xúc tác các phản ứng chuyển các chất trên từ không tan trong nước thành tan trong nước để có thể đào thải qua nước tiểu. Khi chất độc có nhiều SER tăng số lượng, tiêu độc xong thì phần thừa sẽ giải thể theo con đường tiêu hóa trong tiêu thải.

\* Chức năng được gọi là nâng cấp các axit béo có thể thấy qua việc SER dùng enzyme của mình để nối lại các hạt monoglyceryl, các mixen axit béo trước đó đã giáng cấp cho vụn ra để đi qua màng tế bào làm cho chúng trở lại nguyên hình các đại phân tử.

Các sản phẩm của SER cũng được phân phối theo yêu cầu dưới dạng chất tiết. Ngoài ra SER ở tế bào cơ có một chức năng đặc biệt liên quan tới sự co duỗi cơ. Màng SER của cơ có protein enzyme tên là Ca++ ATPaza, còn gọi là cái bom Ca++ ra khỏi SER để Ca++ vào bào tương thì cơ co. Và ngược lại khi cái bom Ca++ bom Ca++ trở lại cho SER thì cơ duỗi. SER của tế bào cơ mang tên riêng; lưới nội sinh nhẵn của cơ (sarcoplasmic reticulum).

## 9. Bộ golgi.



Bộ golgi có dạng một chồng túi mỏng hình chỏm cầu xếp song song với nhau thành hệ thống túi dẹt (còn gọi là dictiosom) nằm gần nhân tế bào. Trên hình hiển vi điện tử mỗi túi dẹt có hình một lưỡi liềm, bờ mép túi ngoài thì lồi, bờ mép túi trong thì lõm. Túi và màng túi đều mỏng hơn của hệ LNSC, chiều dày của mỗi túi là khoảng 150A0, đường kính của miệng túi (giữa hai mép túi) là 0,5 đến 1 (m).

Các túi dẹt càng về phía trong (tâm tế bào) càng có các túi phình ở bờ mép. Các túi dẹt

từ phía ngoài vào phía tâm tế bào có liên hệ với nhau. Có tác giả cho là đường liên hệ là các kênh nhỏ. Có tác giả khác thì cho rằng túi vận tải bứt ra từ túi dẹt ngoài sẽ hòa vào túi dẹt trong kẽ bên. Một loại túi cầu khác cũng tách ra từ các lớp túi dẹt chứa các sản phẩm đến đúng nơi thu nhận. Những túi này được gọi là túi cầu golgi.

Bộ golgi của tế bào có thể gồm một hệ thống dictiosom hoặc nhiều hệ thống dictiosom. Các dictiosom gần nhau liên hệ với nhau bằng các kênh nhỏ nối liền với màng túi phía lồi xa tâm tế bào nhất.

Màng của bộ golgi thường xuyên bị thiếu hụt đi do nó tạo nên các túi golgi và cũng thường xuyên được bù trả lại bằng các thể đậm và các túi cầu từ màng nhân.

### 9.1. Sự phân cực và thành phần hóa học của bộ golgi

Màng của các túi dẹt của bộ golgi có cấu tạo hóa học không giống nhau.

- Phía lồi của chồng túi dẹt (dictiosom) còn gọi là phía gần (cis). Túi dẹt phía gần có màng túi mỏng có cấu tạo hóa học giống cấu tạo hóa học của màng RER, tỉ lệ P/l xấp xỉ bằng 2 (độ dày của màng: 45<sup>0</sup> - 60 A<sup>0</sup>).

- Càng đi về phía tâm của tế bào, tỉ lệ P/L của màng túi dẹt cũng giảm dần. Đến túi dẹt trong cùng, phía lõm của dictiosom còn gọi là phía xa (trans) thì màng túi dẹt có tỉ lệ P/L gần giống tỉ lệ của màng tế bào, và độ dày của màng cũng dày hơn độ dày của màng túi dẹt phía gần (khoảng 100 A<sup>0</sup>). Tỉ lệ cholesterol ở đây cũng cao.

Các túi dẹt ở bên trong chồng dictiosom như vậy có tỉ lệ P/L giảm dần hoặc trung gian giữa trị số 2 và 1. Ngoài những nét chính trên đây các túi dẹt còn có các nội dung về enzyme khác nhau, các phức hợp protein có vai trò tiếp nhận (receptor) khác nhau tại mặt trong màng túi.

Trên hình hiển vi điện tử chúng ta thấy hầu hết các túi dẹt đều có chỗ phình ra ở mép túi chứ không chỉ ở túi dẹt cuối cùng phía xa.

Như trên đã nói, các thể đậm túc các túi vận tải mang protein từ RER đến và đổ vào phía gần của dictiosom, protein được chuyển dàn và trong túc về phía xa (các protein đó là: các protein tiết proteoglycan, glycoprotein màng tế bào, protein của tiêu thố và các glycolipid từ SER đến nữa ...)

Khi các chất này vào bộ golgi chúng được bộ golgi liên hệ thêm các chất, việc làm này được gọi là thuần thực hóa nhằm tăng tính đặc hiệu cho từng loại protein trong đó vẫn đề tín hiệu dẫn đường và nhận diện địa chỉ giao nhận là quan trọng nhất. Sự liên kết đầu tiên là liên kết đồng hóa trị gồm sự glycosyl hóa, sunphat hóa, sự cộng thêm axit béo. Các glycolipid cũng bị biến đổi. Sau khi đã được thuần thực hóa, các chất về vị trí của mình liên kết tạm thời với các phức hợp protein tiếp nhận (receptor) trên màng trong của túi dẹt để tạo nên các túi cầu chứa các chất “tiết” khác nhau. Đây là các túi cầu golgi, túi cầu này to nhỏ khác nhau, nội dung bên trong khác nhau và rõ ràng là màng túi cũng khác nhau kèm theo các receptor đặc hiệu của chất tiết.

Tất cả các tính chất trên đây: sai khác về hình thái, sai khác về thành phần hóa học, hướng di chuyển vật chất qua dictiosom, các chức năng khác nhau của các túi dẹt từ phía gần đến phía xa gọi là sự phân cực của dictiosom túc là của bộ golgi.

## 9.2 Chức năng của bộ golgi

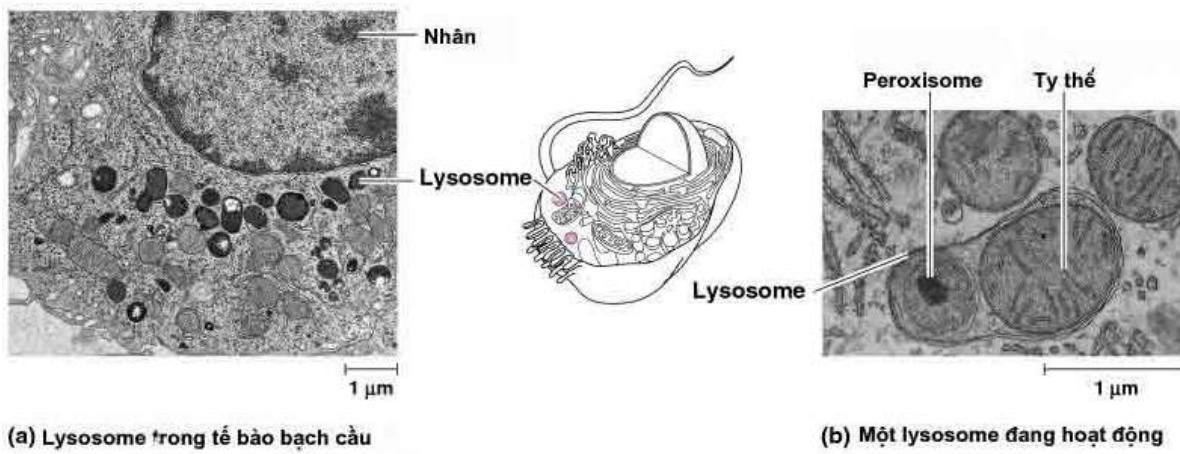
Nói một cách khái quát thì bộ golgi chuyên trách việc tiếp nhận protein và glycolipid hoặc cả cacbohydrat, từ hệ LNSC đưa tới, thuần thực hóa chúng rồi bao gói chúng lại rồi phân phát theo đúng địa chỉ tiếp nhận, có thể đó là các bào quan, có thể đó là phía ngoài tế bào. Người ta gọi chung các chất trên đây là chất tiết.

Một số chức năng cụ thể của nó :

- Góp phần tạo nên các tiêu thể sơ cấp ở giai đoạn cuối
- Glycosyl hóa hầu như tất cả các glycoprotein của chất nhầy (một loại chất tiết)
- Tạo nên thể đầu (acrosom) của tinh trùng
- Sự thuần thực hóa có các phản ứng:
  - + Glycosyl hóa các hợp chất protit và lipid.
  - + Sunphat hóa các glycoprotein bằng gốc SO<sub>4</sub>-- (este hóa).
  - + Chuyển các phân tử protein sang cấu trúc bậc hai và bậc ba.
  - + Gắn thêm các axit béo vào các chất đi qua dictiosom, polyme hóa các chất polysaccarit.
  - + Các chất tiết và có thể có các chất độc được đưa ra khỏi tế bào bằng các túi golgi có cấu tạo màng giống màng tế bào. Sau khi mở túi ra và tống các chất tiết ra ngoài thì màng túi hòa vào màng tế bào, phía trong màng túi này thành phia ngoài màng tế bào và các cấu trúc cacbohydrat trong màng túi đã trở thành cấu trúc cacbohydrat của lớp áo tế bào, và có thể bộ golgi là cơ quan tạo nên phần lớn cấu trúc áo tế bào.
  - + Với khả năng tạo các túi golgi có cấu tạo màng khác nhau để rồi các túi đó hòa nhập vào các màng có cấu tạo tương ứng, bộ golgi trở thành bào quan biệt hóa các loại màng của tế bào.

## 10. Tiêu thể (lysosome)

Tiêu thể là bào quan tiêu hóa chính của tế bào dạng tồn tại liên quan tới nó là tiêu thể sơ cấp, tiêu thể thứ cấp và các túi thải cặn bã. Một tế bào có nhiều tiêu thể kích thước không bằng nhau, nằm rải rác trong bào tương.



### 10.1 Cấu trúc và thành phần hóa học của tiêu thê

Tiêu thê được mô tả chính là tiêu thê sơ cấp. Nó là một túi cầu nhỏ chỉ bao bởi một lớp màng sinh chất nội bào. Thành phần hóa học gần giống với màng tế bào về tỉ lệ P/L nói chung, nhưng thành phần cholesterol chỉ bằng một nửa so với màng tế bào. Đặc biệt màng tiêu thê có một loại protein màng chuyên để bom cation H<sup>+</sup> vào lòng tiêu thê để giữ cho độ pH trong tiêu thê luôn ở 4,8 hoặc thấp hơn (pH bào tương là 7 đến 7,3).

Lòng tiêu thê chứa các enzyme tiêu hóa gọi là enzyme thủy phân axit. Gọi là axit và chúng làm việc trong điều kiện pH axit (=5). Các enzyme đó có thể quy về các nhóm chính sau đây:

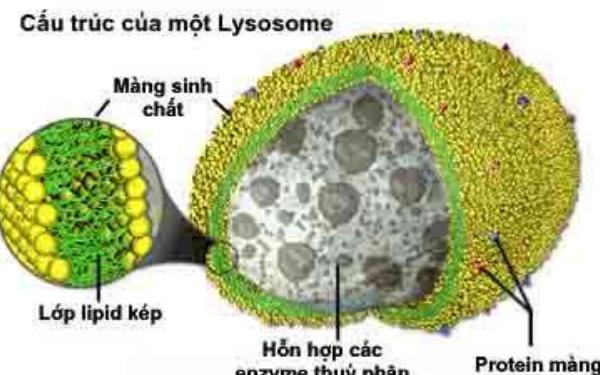
- Protease để thủy phân protein
- Lipase để thủy phân lipid
- glucozidase để thủy phân glucid
- Nucleaza để thủy phân axit nucleic

Và một số nhóm khác : phosphatase, phospholipase, và sulphatase ...

Sự có mặt của các enzyme trên đây chứng tỏ tiêu thê có khả năng tiêu hóa mọi chất hữu cơ của tế bào. Sự tiêu hóa xong sẽ cho lại các đường đơn, các axit amin và các nucleotit và với khả năng này dường như các enzyme tiêu hóa lúc nào cũng sẵn sàng để tiêu hủy cả tế bào. Thực vậy các enzyme thủy phân có ích cho quá trình tiêu hóa bao nhiêu thì nguy hiểm cho tế bào bấy nhiêu nếu chúng được tự do. Màng tiêu thê đã gói chúng lại nhưng cũng chính màng tiêu thê cũng là màng sinh chất nhưng lại trụ được không bị thủy phân kể cả khi enzyme đã chuyển từ trạng thái bất hoạt sang trạng thái hoạt động.

Màng tiêu thê có khả năng đặc biệt như thế nào để trụ được cơ chế còn chưa biết rõ đầy đủ.

Tính chất chỉ hoạt động trong pH axit tự nó cũng đã hạn chế khả năng thủy phân không đúng chỗ của nó khi do một nguyên nhân nào đó, màng tiêu thê rách, enzyme bị rơi vãi ra bào tương, pH=7 của bào tương không cho phép enzyme hoạt động. Người ta đã tìm thấy trong bào tương nấm men và có lẽ của các tế bào khác các protein có khả năng liên kết và làm bất hoạt các protein thủy phân khi bị thoát ra bào tương, tất nhiên khi lượng đó không nhiều.

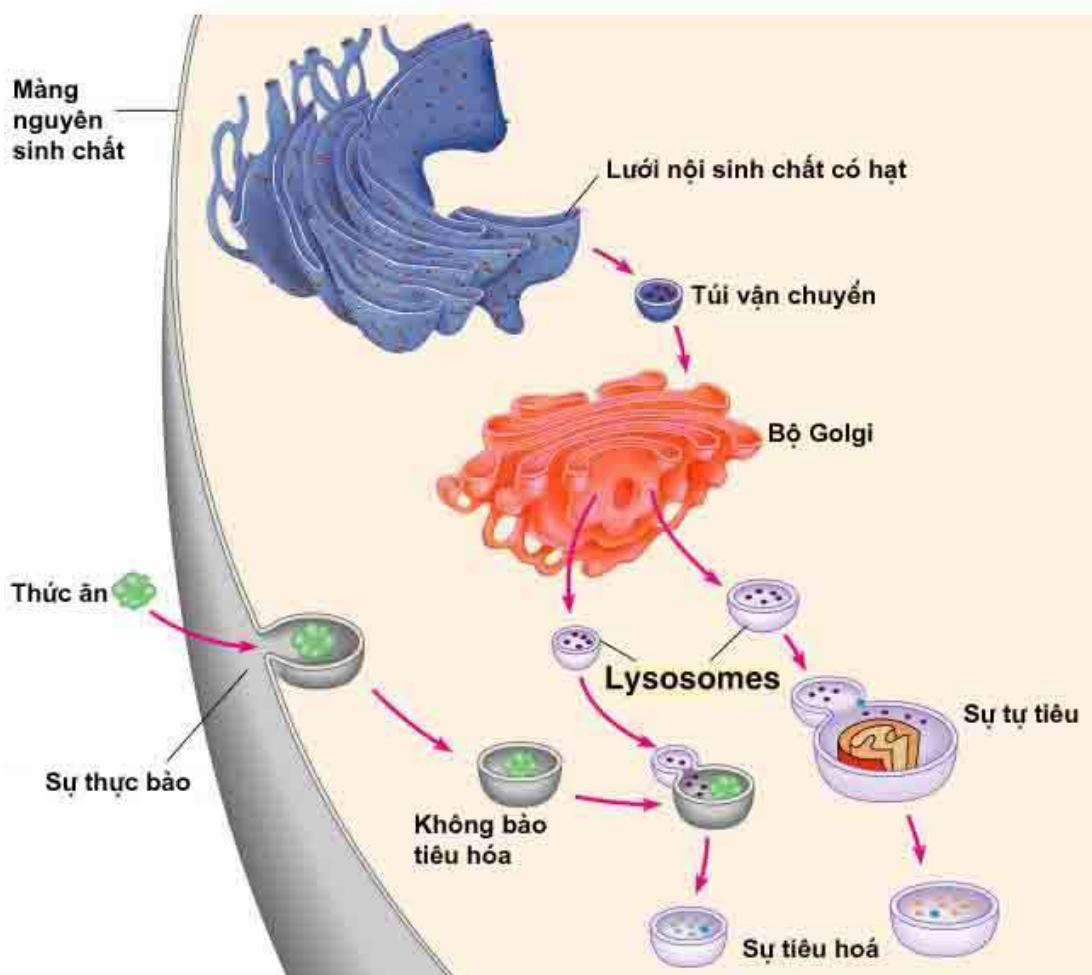


Tuy nhiên, khi bị tác nhân kích thích hàng loạt tiêu thể bị vỡ cùng một lúc sẽ gây nên sự tiêu bào.

Cũng có sự tiêu bào sinh lý để thanh toán những mô đã hoàn thành nhiệm vụ ví dụ như sự tự tiêu đuôi nòng nọc.

### 10.2. Sự hình thành tiêu thể và quá trình hoạt động của tiêu thể

Enzyme tiêu hóa từ enzyme thủy phân axit được tổng hợp và đưa vào lòng LNSC có hạt, tại đây các protein enzyme này được glycosyl hóa tại đầu mút N của phân tử từ là tiếp nhận một oligosaccharit (đầu này sẽ làm tín hiệu dẫn đường để đưa enzyme tới bộ golgi). Sau khi được glycosyl hóa, enzyme được đẩy đến rìa của LNSC để tạo thành các túi cầu chứa enzyme, lúc này mang tên là thể đậm. Thể đậm tìm đến phía lồi của bộ golgi, nhập vào túi dẹt golgi phía lồi. Tại đây enzyme được photphorin hóa. Cụ thể là một hoặc vài đường maltose của chuỗi oligosaccharit trên enzyme sẽ được phosphoryl hóa và cấu trúc này sẽ là tín hiệu dẫn đường cho túi cầu golgi tìm đến tiêu thể sơ cấp. Sự phosphoryl hóa này là điều kiện để cho enzyme được các ô tiếp nhận (tức là các receptor) protein trên bề mặt trong của các túi dẹt golgi tiếp nhận. Phần màng của các túi dẹt golgi có mang liên kết receptor-enzyme thắt lại thành túi cầu chứa enzyme. Điều chú ý là liên kết này được thực hiện khi maltose đã phosphoryl hóa và tại pH trung tính, tức là pH của túi dẹt golgi trong trường hợp này, và không thực hiện ở pH 4,8-5.



Túi cầu golgi có tín hiệu maltose dẫn đường sẽ đi tiếp đến tiêu thể sơ cấp, hòa nhập với túi tiêu thể sơ cấp và trao enzyme cho tiêu thể. Vì pH của tiêu thể là 4,8 cho nên liên kết phosphat bị cắt (phosphatase xúc tác), và liên kết receptor-enzyme cũng bị cắt. Receptor được giải phóng vẫn gắn trên một phông màng còn lại của túi cầu golgi, khép lại thành túi kín và quay trở về với túi dẹt golgi để làm việc lại trong lần sau.

Tại tiêu thê sơ cấp, các enzyme thủy phân dạng tiền thân-(proenzyme) gấp pH 4,8 bị giáng cấp thành các peptid ngắn hơn để trở thành các enzyme thủy phân ở trạng thái hoạt động.

Khi gấp không bào tiêu hóa chúa thức ăn từ ngoài vào hoặc gấp không bào tự tiêu chúa các mảnh màng LNSC hoặc các ti thể, lạp thê già, cũ... bị bào tương thanh thải, sẽ hòa nhập với không bào để trở thành tiêu thê thứ cấp. Sự tiêu hóa cho các đường đơn, axit amin và các nucleotid rồi trao cho bào tương để tái tạo tế bào. Các chất cặn bã, chất độc được thắt vào túi bài tiết để đưa ra khỏi tế bào theo cơ chế ngược lai với cơ chế nội thực bào.

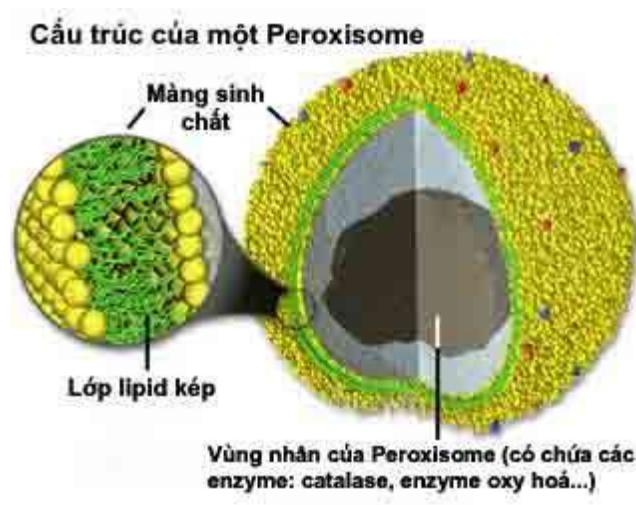
Sự tiêu hóa các mảnh màng bị thanh thải được coi là sự làm sạch tế bào.

### 10.3. Bệnh của tiêu thê

Từ bệnh tiêu thê chung chung dùng để chỉ sự thiếu hụt hay sai sót bất thường của một enzyme nào đó trong tiêu thê (còn gọi là bệnh phân tử). Sự thiếu hụt enzyme gây rối loạn trong chuyển hóa vật chất của cơ thể, trong nhiều trường hợp chỉ thiếu một enzyme mà rất trầm trọng.

Một ví dụ : do thiếu enzyme thủy phân tên là B-N-hexoaminase A làm cho gangliosit ( $GM_2$ ) tích tụ quá mức trong não gây rối loạn trong hệ thần kinh trung ương, chậm trí tuệ và chết ở tuổi thứ 5. Bệnh gọi là bệnh Tay-Sachs di truyền gen lặn.

## 11. Peroxisom :



Nói tiêu thê là bào quan tiêu hóa chính vì còn bào quan tiêu hóa khác tên là peroxysom. Peroxysom chứa phần lớn catalaza của tế bào. Ngoài ra catalaza còn enzyme oxy hóa không chứa enzyme thủy phân axit. Các protein của peroxysom được tổng hợp tại ribosom tự do trong bào tương. Chúng có tín hiệu dẫn đường tới peroxysom. Sau khi đến nơi thì tín hiệu này tách ra bằng cơ chế thủy phân. Các enzyme oxy hóa trong môi trường kiềm nhẹ. Hoạt động chủ yếu của peroxysom có liên quan tới  $H_2O_2$  gồm cả phản ứng tổng hợp và phản ứng phân tích.

## 12. Lạp thê (plastide)

Lạp thê là bào quan của tế bào thực vật chuyên trách việc tổng hợp nên glucid từ các hợp chất vô cơ.

Loại lạp thê có màu đỏ hoặc màu vàng gọi là sắc lạp. Loại màu vàng chức xanthophyl, loại màu đỏ chức caroten. Các chất màu này thu hút năng lượng ánh sáng mặt trời để chuyển năng lượng ấy vào trong chất glucid mà sắc lạp tạo nên. Các chất màu này có khả năng thu hút loại ánh sáng yếu, ánh sáng ở tầng dưới còn sót lại sau khi chất màu lục của diệp lục ở tầng lá trên đã thu hút trước. Ánh sáng yếu cũng là ánh sáng của mùa đông, mùa của cây khô lá vàng tức là mùa làm việc của sắc lạp.

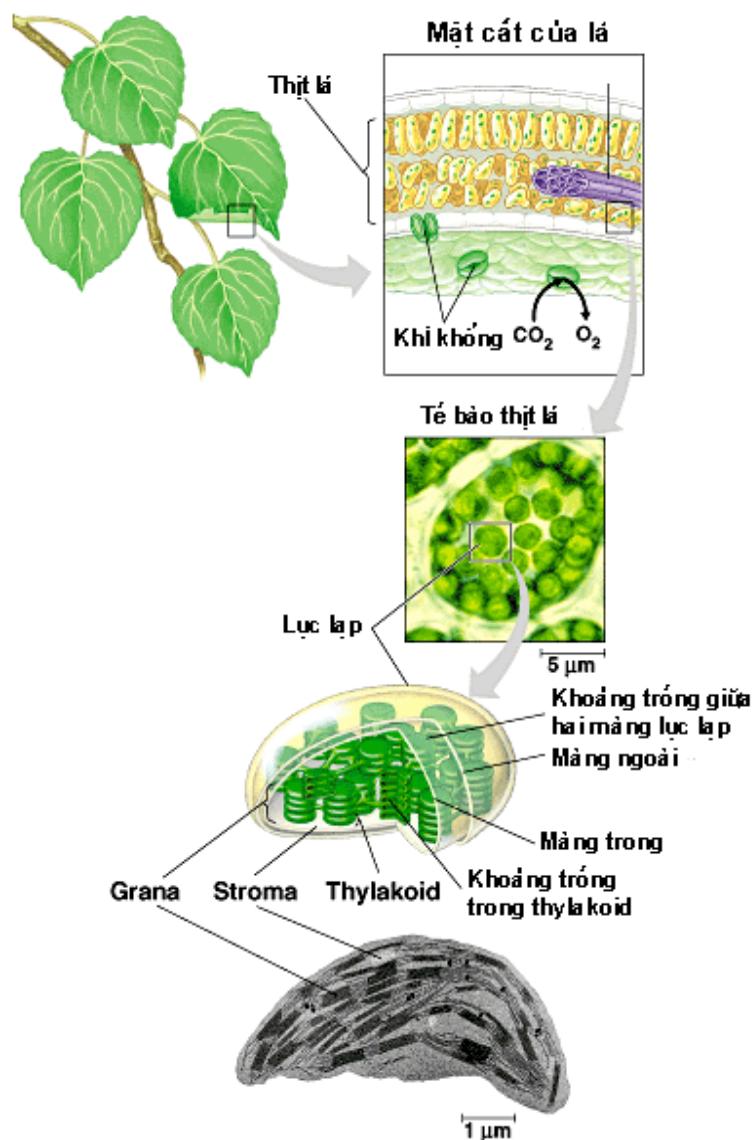
Loại lạp thê quan trọng hơn là lục lạp tức là loại có màu lục, màu của chlorophyl tức diệp lục, loại chất màu luôn thu hút ánh sáng mạnh của mặt trời.

Chú ý: Các loại lạp thê (bạch lạp: không màu như lạp bột, lạp dầu đậm) lục lạp, sắc lạp có di truyền với nhau. Có khả năng biến đổi từ loại này sang loại kia trong quá trình phát

triển cá thể. Ví dụ: sự hóa xanh của mầm khoai, lục lạp ở quả xanh bằng sắc lạp khi quả chín...

### 12.1 Cấu trúc của lục lạp

Là một bào quan hình hạt và khác với mọi bào quan khác ở chỗ nó có 3 lớp màng: màng ngoài, màng trong và màng túi tức màng thylakoid.



GAL trước khi đẩy nó ra khỏi lục lạp., hoặc lưu giữ nó lâu dài dưới dạng tinh bột sau khi đã chuyển nó thành glucose rồi thành tinh bột.

Mặt trong của màng túi tiếp xúc với khoang túi nơi có pH=5. Điều này có liên quan mật thiết đến protein màng túi có những cái bom cation  $H^+$  bơm  $H^+$  vào khoang túi giữ độ pH=5 cho khoang túi. Màng túi được hình thành từ màng lục lạp trong. Màng lục lạp trong nhô ra và tách ra thành một hệ thống màng mới, thay đổi thành phần cấu trúc một cách căn bản. Nhìn khái quát ở kích thước siêu vi thì thấy những túi mỏng xếp song song xen kẽ là các hạt gồm các túi hình đĩa xếp chồng lên nhau. Hình chi tiết hơn do M.Anderson 1982 cung cấp cho thấy: phần hình tấm mỏng cũng có khoang túi nhưng không gấp nếp, phần gọi là hạt cũng là màng túi nhưng gấp nếp nhiều lần tạo thành một chồng đĩa giống như một hạt.

Như trên đã nói, màng túi lục lạp chứa chlorophyl (diệp lục), chlorophyl là một protein xuyên màng túi được tổng hợp trong bào tương. Ngoài chlorophyl và cái bom  $H^+$  là

- Màng ngoài: có tính thấm cao.

- Màng trong: kém thấm hơn và mang các protein màng vận tải chuyên trách việc đẩy Glyxeraldehyt 3-phosphate, sản phẩm glucid của lục lạp, ra khỏi lục lạp để vào bào tương.

Giữa hai màng này có một khoảng gian màng hẹp, có độ pH=7 như bào tương.

Màng thứ ba là màng quan trọng nhất của lục lạp gọi là màng túi tức là màng thylakoid, tỉ lệ P/L rất cao(=3). Màng thylakoid đặc biệt rất nghèo phospholipid: 80% lipid cực là glycolipid và sunpholipid (lipid cực là lipid có khả năng liên kết với nước).

Mặt ngoài màng túi tiếp xúc với lòng lục lạp (tức nền stroma)

Lòng lục lạp có độ pH=8, chứa nhiều enzyme tự do xúc tác quá trình tổng hợp glyxeraldehyt 3-phosphate, (P-GAL), chứa tạm thời P-

những hệ thống quang hợp, các chất nhện và chuyển điện tử và những phức hợp ATP synthetase, một phức hợp gồm nhiều enzyme có hình chùy, đầu hình chùy có đường kính bằng 9nm. Phức hợp còn có tên là oxysom. Oxysom phosphoryl hóa ADP thành ATP tức là những phân tử chứa đựng năng lượng dùng cho hoạt động của tế bào.

Hệ thống quang hợp 2 chứa các sắc tố thu hút ánh sáng có bước sóng có độ dài bằng 680nm , còn hệ thống quang hợp 1 chứa sắc tố thu hút ánh sáng có bước sóng có độ dài bằng 700nm. Do hệ thống ánh sáng không hằng định, độ dài bước sóng ánh sáng biến động từ 600 đến 700nm, sự phối hợp đồng thời các hệ thống quang hợp khác nhau cho hiệu quả cao nhất.

- Lục lạp có ADN và ribosom riêng nên tổng hợp được protein cho nó.

### 12.2. Chức năng của lục lạp hay là hệ thống quang hợp

Lục lạp là bào quan chuyên việc thu hút ánh sáng năng lượng mặt trời để một phần thì tổng hợp ngay ra phân tử ATP và một phần tích lũy năng lượng vào trong các phân tử cacbohydrat sản phẩm chính của quá trình quang hợp. Quá trình có hai giai đoạn, giai đoạn tiến hành có ánh sáng và giai đoạn không cần ánh sáng gọi là phản ứng tối.

- Phản ứng sáng

Là một loạt các phản ứng hóa học và sự nhận và chuyển điện tử nhằm mục đích phosphoryl hóa ADP để tạo nên các ATP và khử các NADP<sup>+</sup> (hoặc các phân tử tương tự) để tạo nên các phân tử NADPH tiền đề cho các phản ứng tổng hợp các cacbonhydrat.

- Phosphoryl hóa vòng: vòng có ý nghĩa là điện tử (e<sup>-</sup>) bị bật ra từ phân tử diệp lục sau khi hoàn thành công việc lại quay về trả lại cho phân tử.

- Phosphoryl hóa không vòng: không vòng có nghĩa là điện tử (e<sup>-</sup>) bị bật ra khỏi phân tử diệp lục lúc ban đầu, sau đó nhập vào một phân tử diệp lục khác, phân tử diệp lục cũ sẽ được cân bằng bằng một điện tử lấy từ nước. Quá trình phosphoryl hóa không vòng diễn ra liên tiếp qua hai hệ thống quang hợp 2 và hệ thống quang hợp 1. Hệ thống 1 có diệp lục a, hấp thu ánh sáng bước sóng 700nm, hệ thống 2 có diệp lục b hấp thu ánh sáng có bước sóng 680nm (diệp lục b khác diệp lục a ở chỗ nó có nhóm CHO thay vào nhóm CH<sub>3</sub> của diệp lục a)

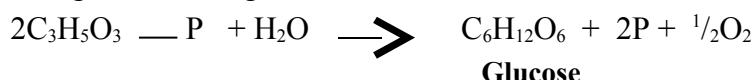
- Phản ứng tối

Phản ứng tối là phản ứng quang hợp nhằm cố định CO<sub>2</sub> qua một loạt các phản ứng có xúc tác enzyme gọi là chu trình Calvin. Quá trình cần năng lượng từ ATP và NADPH (hoặc NADPH<sub>2</sub>). Các phản ứng xảy ra trong lòng lục lạp: các nguyên tử cacbon của CO<sub>2</sub> nối với nhau và nối với H của NADPH đồng thời gắn với một nhóm photphat. Sau đây là phản ứng tổng hợp:



C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>3</sub> — P là glyceraldehyt 3-photphat (P - GAL) = 3C

Một số P - GAL sẽ được chuyển từ lục lạp ra bào tương, tại đây chúng sẽ trải qua những phản ứng nữa để cho glucose 6C.



Năng lượng tích lũy trong một phân tử glucose tương đương với một nhiệt lượng 780.000 calo; thực vật dự trữ glucose dưới dạng tinh bột :



- ADN của lạp thể

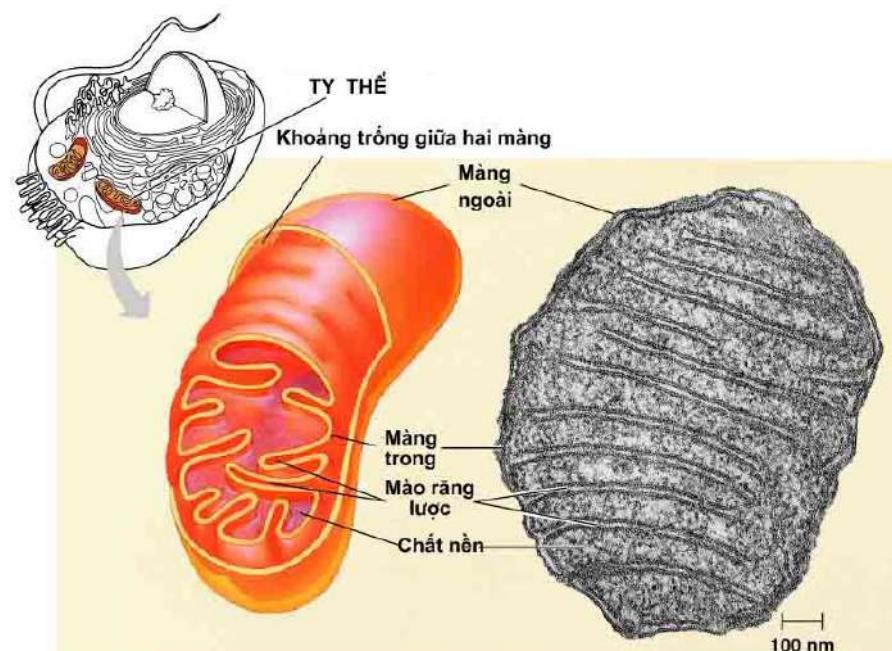
Lạp thể có ADN riêng dạng vòng, dài khoảng 145.000 đôi bazô. Mã hóa các gen của 27 tARN và mARN, tổng hợp nên các protein riêng của mình. Có điều đặc biệt là một số loài thực vật có ADN lạp thể có hai bản sao giống nhau trên cùng một vòng nhưng sắp xếp ngược

chiều nhau đối với gen của rARN. Trong cùng một chi như chi đậu Hà Lan có loài chỉ có một bản sao gen ribosom có loài lại có 2 bản sao. Phần lớn protein của lạp thể nhập từ bào tương. Lạp thể chỉ sinh ra từ lạp thể. Tiền thân của lạp thể là lạp thể chưa thuần thực chứa ít protein màng túi. Chỉ có màng ngoài và màng trong, màng túi chưa phát triển, lòng lạp thể nhỏ. Khi ra ánh sáng lạp thể sẽ phát triển dần.

### 13. Ti thể

Ti thể là bào quan được gọi là hô hấp của tế bào. Là những thể hình túi như quả bí đao nhỏ, có nhiều và rải rác khắp bào tương, đặc biệt tập trung nhiều ở nơi hoạt động mạnh trong tế bào. Tế bào gan động vật có vú có tới 1000-1500 ti thể.

#### 13.1. Cấu trúc và thành phần hóa học của ti thể.



ruồi so với màng tế bào).

Đặc biệt màng ti thể nói chung phải tiếp thu phần lớn protein ti thể sản xuất từ bào tương để xây dựng ti thể và để hoạt động nên cấu tạo của màng đặc biệt là màng ti thể ngoài có những phức hợp protein làm nhiệm vụ vận tải đặc hiệu protein vào ti thể, khi ở bào tương chúng mang một chuỗi axit amin ở phía đầu -N của sợi protein để làm tín hiệu dẫn đường. Sợi protein này hoặc nhờ tín hiệu dẫn trực tiếp đến màng ti thể trong hoặc ngoài để tích hợp vào màng lipid kép hoặc đi vào khoảng gian màng hoặc lòng ti thể; cách thứ hai là vẫn nhờ tín hiệu dẫn đường nhưng phải qua ống thu nhận (receptor) đặc hiệu trên màng ti thể ngoài. Khi tín hiệu dẫn đường đã xong việc thì nó sẽ rời ra khỏi protein nhờ thủy phân rồi giáng cấp trong lòng ti thể.

- Khoảng gian màng : xen kẽ giữa hai màng, môi trường gian màng tương tự và cân bằng với bào tương ( khoảng gian màng chứa cytochrom và b2. Cytochrom peroxydase, các enzyme sử dụng ATP từ lòng ti thể đi ra để phosphoryl hóa các nucleotid nhưng không phải là adenin).

- Màng ti thể trong: màng ti thể trong trừ một số trường hợp nhỏ thành hình ống xòe kín lòng ti thể, còn thì đều gấp thành nếp xen vào lòng ti thể, các nếp gấp gọi là mào. Sự tăng số lượng mào nhằm tạo thêm diện tích làm việc của màng trong.

Màng trong cũng là một màng sinh chất nhưng P/L rất cao (=3), cholesterol thấp, bằng một nửa so với màng ti thể ngoài, chứa một phospholipid gọi là cariolipid với khả năng chặn ion H<sup>+</sup> lại. Protein màng trong có 3 nhóm:

Túi ti thể được chia thành hai màng chia ti thể ra thành hai phần tách biệt. Khoảng gian màng và lòng ti thể.

Màng ti thể ngoài: cũng là màng sinh chất: tỉ lệ P/L bằng hoặc hơn 1. Tuy tỉ lệ này gần giống như tỉ lệ của màng nhung thành phần bên trong có khác, cholesterol thấp, bằng 1/6 so với màng hồng cầu, (photphatidyl cholin cao gấp hai lần

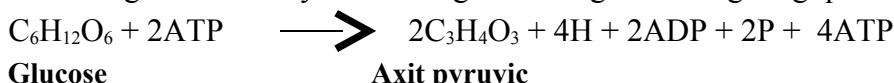
- Nhóm vận tải các chất đặc hiệu chuyển hóa qua lại màng trong.
  - Phức hợp enzyme ATP synthetase để tổng hợp ATP.
  - Nhóm thực hiện các phản ứng oxy hóa của chuỗi hô hấp tức là nhận và chuyển điện tử là  $H^+$  và oxy hóa  $H^+$ .
- Lòng ti thể: Lòng ti thể chứa nhiều loại khác nhau, phần lớn là enzyme-protein do ti thể tự tổng hợp lấy nhờ ADN của mình và protein từ bào tương vào. Trong số các enzyme có enzyme oxy hóa pyruvat và các axit béo từ ngoài bào tương vào thành acetyl CoA, các enzyme của chu trình Krebs, chuyển axit citric (2C) thành  $CO_2$  (1C) và NADH.  $CO_2$  sẽ đi ra khỏi ti thể, còn NADH sẽ đến màng ti thể trong để gấp chuỗi hô hấp. Lòng ti thể còn chứa ADN riêng của ti thể.

### **13.2. Chức năng của ti thể hay quá trình hô hấp của tế bào**

Loại hô hấp này được gọi là hô hấp ái khí tức là có cần  $O_2$ , gồm hai giai đoạn: giai đoạn phân ly glucose thực hiện trong bào tương và giai đoạn oxy hóa pyruvat thực hiện trong ti thể.

\* Sự phân ly glucose:

Ở giai đoạn này, glucose 6 cacbon bị tách làm đôi thành hai phân tử axit pyruvic 3 cacbon. Phản ứng nhờ các enzyme có trong bào tương. Phản ứng tổng quát như sau:



Phân tử glucose đã dùng 2 phân tử ATP để cho hai phân tử axit pyruvic, năng lượng thu được là 4ATP trả lại 2ATP đã dùng còn lại 2ATP.

\* Chu trình Krebs:

Các phân tử pyruvat đi vào ti thể đồng thời với các axit béo, chúng đi vào chu trình Krebs trong lòng ti thể.

Pyruvat và axit béo được oxy hóa thành acetyl CoA (một hợp chất 2C) nhờ enzyme pyruvat dehydrogenase.

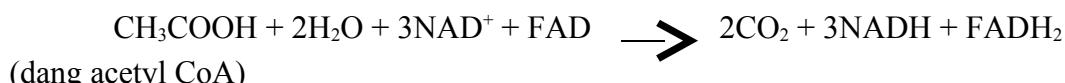
Nhóm acetyl CoA 2 cacbon này sau đó đi vào chu trình axit citric nhờ các enzyme của chu trình này để tiếp tục giáng cấp xuống C1 và tạo ra một lượng lớn các NADH (và  $FADH_2$ ).

(Ở đây chúng ta thấy ngoài pyruvat ra còn có axit béo. Một phần pyruvat cũng tạo ra được acetyl CoA nhưng khi chúng ta đói thì phần lớn acetyl CoA là do axit béo dự trữ trong cơ thể cung cấp. Thường thì cả hai quá trình này vẫn cùng xảy ra với tỉ lệ bên ít bên nhiều tùy theo lượng glucose đưa vào cơ thể. Điều cần chú ý là trong tế bào động vật khi đường đã chuyển hóa thành axit béo thì không thể chuyển lại được).

Chu trình axit citric còn gọi là chu trình axit tricarboxylic hay là chu trình Krebs. Chu trình này oxy hóa nhóm acetyl trên acetyl CoA để tạo nên NADH và  $FADH_2$  và sản phẩm cuối cùng chứa 1 cacbon là  $CO_2$ .

NADH và  $FADH_2$  cung cấp các điện tử của chúng cho chuỗi hô hấp trên màng ti thể trong và cuối chuỗi các điện tử được dùng để khử  $O_2$  thành  $H_2O$ .

Các phản ứng tóm tắt như sau :



Phản ứng này cũng sinh năng lượng và tạo nên 1 ATP nhờ phản ứng phosphoryl hóa kiểu như trong phân ly glucose. Phần lớn năng lượng vẫn còn nằm trong các điện tử mang bởi NADH và  $FADH_2$ .

\* Chuỗi hô hấp :

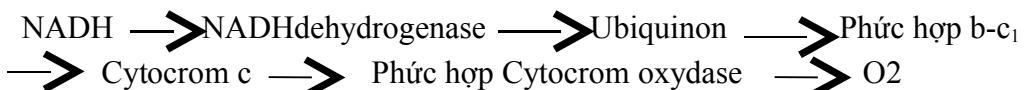
Chuỗi hô hấp chứa các phức hợp enzyme lớn nằm trên màng trong của ti thể, 3 nhóm chính là:

- NADH dehydrogenase tiếp nhận e<sup>-</sup> từ NADH, chuyển e<sup>-</sup> cho ubiquinon. Ubiquinon chuyển tiếp cho:

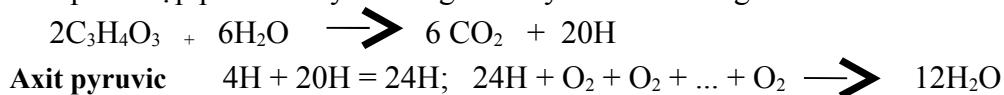
- Phức hợp b-c<sub>1</sub>, phức hợp này lại chuyển cho Cytocrom c ( 1 protein màng ngoại vi), Cytocrom c chuyển tiếp cho:

- Phức hợp Cytocrom oxydase và cuối cùng chuyển từng e<sup>-</sup> một cho từng phân tử O<sub>2</sub> để tạo nên hai phân tử nước.

Viết gọn lại ta có :



Đây là quá trình nhận và chuyển điện tử theo một hướng nhất định, quá trình này diễn ra đồng thời với sự đẩy các proton (H<sup>+</sup>) ra khỏi lòng ti thể. Gradien proton điện hóa học ( hiệu ứng do chênh lệch nồng độ H<sup>+</sup>), mà chuỗi hô hấp đã tạo nên được sử dụng để thành lập các ATP nhờ phức hợp protein xuyên màng ATP synthetase. Công thức tóm tắt như sau :



Năng lượng được giải phóng khỏi pyruvat trong ti thể tương đương với 36 ATP. Cộng với 2ATP do phân ly glucose được tất cả là 38ATP. Đó là số ATP tổng cộng do oxy hóa một phân tử glucose trong tế bào. Biết rằng khi hình thành một phân tử ATP cần 8 Kcal. Vậy cứ 38 ATP tức 8 Kcal x 38 = 304 Kcal.

Khi một phân tử glucose cháy tự do, nó cho 688.000 cal tức 688 Kcal. Vậy năng suất sinh học của một phân tử glucose là :

$$\frac{304}{688} = 44\%$$

Trong thực tế còn bị tiêu hao dưới dạng nhiệt và chỉ còn dưới 10%.

Quá trình tổng hợp ATP từ ADP xảy ra trong ti thể gọi là sự phosphoryl hóa oxy hóa. Sự tổng hợp tỉ lệ với sự tiêu thụ oxy trong tế bào. Thiếu Oxy thì sự tổng hợp ATP giảm.

Ở vi khuẩn ái khí không có ti thể. Các phức hợp phân tử thực hiện sự hô hấp của tế bào nằm trong màng vi khuẩn.

### 13.3. ADN ti thể

Ti thể cũng sinh sản kiểu nhân đôi ( phân chia ) như tế bào. Không có sự tổng hợp ra ti thể mới. Chúng có ADN riêng, có ribosom riêng tuy không đủ cho toàn bộ nhu cầu về protein của chúng. Sự phân chia của ti thể không theo cùng nhịp điệu của sự phân bào của tế bào mang ti thể. ADN của ti thể giống như ADN của vi khuẩn, hình vòng, có một hoặc hai vòng trong một ti thể, tự do trong lõng ti thể hoặc có khi bám vào màng ti thể trong.

Ở người bộ gen của ti thể rất ổn định, có chút ít đa hình mang tính chủng tộc. Và điều đặc đáo nhất là tuy cũng là một phân tử ADN sợi kép hình vòng như vi khuẩn nhưng điều khác là cả hai vòng đơn đều có gen mã hóa độc lập với nhau. Nội dung mã hóa của ADN coi như kín. Khi bên này là intron thì bên kia là gen và tất nhiên gen của hai bên phải làm việc trái chiều nhau. Các bộ ba mã có vài chi tiết không giống như bình thường. Ví dụ UAG thì mã hóa tryptophan chứ không phải là mã chấm câu, AGA và AGG thì lại chấm câu chứ không mã hóa arginin.

Phần lớn protein của ti thể (khoảng 9/10) là do nhân tế bào phụ trách. Khoảng trên 10/100 protein của mình thì ti thể tự mã hóa. ADN của ti thể người dài 16.569 đôi bazơ, chúa

các gen của rARN 12S và 16S, 22 loại tARN, các phân đơn vị I, II, III của cytochrom oxydase, phân đơn vị 6 ATPaza, cytochhrom b và 8 gen protein khác. Khi có đột biến gen trong ti thể cũng gây nên khuyết tật protein đặc biệt là các enzyme liên quan đến năng lượng sẽ gây nên các bệnh di truyền. Một số bệnh đã được phát hiện có liên quan đến thần kinh và cơ.

Cơ chế di truyền của ADN ti thể: ở người, noãn bào có rất nhiều ti thể, tinh trùng chỉ có 4 cái (do nhiều cái hợp lại) quấn quanh cổ tinh trùng, khi thụ tinh thì ti thể tinh trùng ở lại không vào noãn bào, có nghĩa là trong hợp tử chỉ có toàn là ti thể của noãn bào và mọi tế bào cơ thể về sau đều mang ti thể nguồn gốc từ mẹ. Và nếu có bệnh do đột biến gen ti thể thì bệnh đó chỉ do mẹ truyền cho mà thôi. Tình trạng đó được di truyền theo dòng mẹ và phân bố giống nhau ở con trai cũng như con gái. ADN ti thể có vai trò chính trong cơ chế di truyền dòng mẹ nhưng cũng có ngoại lệ như người ta đã thấy ở một loài biến mang, vai trò của ADN ti thể của bố mẹ là ngang nhau ở thế hệ con.

Do một tế bào chỉ có một bộ gen trong nhân mà lại có đến hàng ngàn ti thể cho nên xác suất để ADN ti thể tồn tại khi tế bào bị hủy hoại (kể cả khi bị đốt cháy) cao hơn nhiều so với ADN nhân. Người ta đã vận dụng chi tiết này để xác định cá thể cụ thể các nạn nhân bị đốt cháy tập thể.

- Tính chất nửa tự trị của ti thể : người ta thấy cấu trúc của ti thể giống như của Prokaryota nên người ta nghĩ rằng từ xa xưa những tế bào Prokaryota đã xâm nhập vào bào tương của tế bào Eukaryota , và cộng sinh với nhau. Một số gen của ti thể tách dần ra và sát nhập vào bộ gen của tế bào chủ, ngày nay ti thể chỉ còn lại một phần nhỏ số gen riêng của mình mã hóa cho protein riêng của mình theo kiểu độc lập một phần về phương diện di truyền. Người ta gọi hiện tượng này là tính chất tự trị của ti thể.

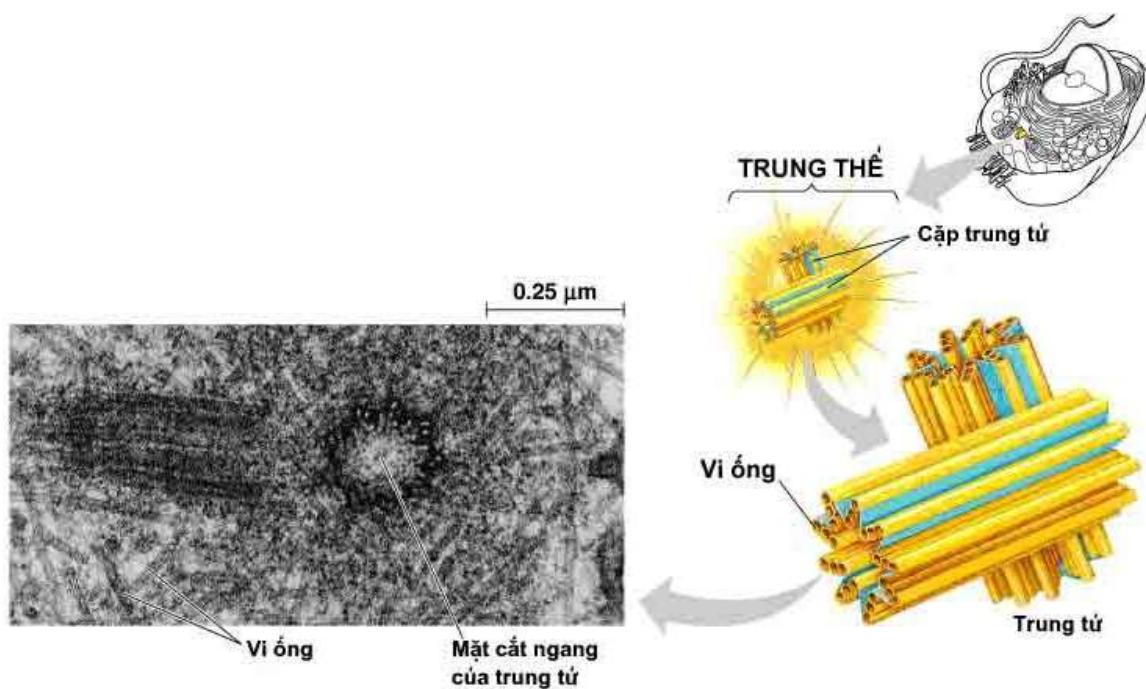
## 14. Trung thể

Trung thể có ở mọi tế bào động vật (trừ tế bào thần kinh), có ở tế bào thực vật bậc thấp, không có ở tế bào Prokaryota và thực vật bậc cao hay nói một cách khác có ở mọi loài sinh vật bậc cao có ít nhất một giai đoạn có tế bào di động.

### 14.1 Cấu trúc trung thể

Trung thể bao gồm trung cầu và hai trung tử. Thường trung thể nằm gần nhân tế bào, và đôi khi kê với bộ golgi; ở một số tế bào biểu mô, trung thể không nằm cạnh nhân và bộ golgi mà nằm mãi phía sát màng tế bào.

Ở hình hiển vi điện tử, mỗi trung tử có hình như một mẫu bút chì đường kính khoảng 150 nm, và dài từ 300 đến 500 nm, một đầu kín và một đầu hở. Thường thì trong lòng của mẫu hình ống của trung tử ấy có chứa dịch, trong dịch có nhiều hạt lâm tâm màu đậm. Thành ống làm bằng 9 tấm sườn, mỗi tấm sườn là một cấu trúc sợi dọc xếp song song; gồm 3 ống vi thể xếp liền nhau, trên lát cắt ngang thấy có 3 ống khoanh tròn xếp thành một hàng. Ống vi thể gần tâm trung tử nhất gọi là sợi a, hai ống kia gọi là sợi b và sợi c. Các tấm sườn không nối nhau để tạo thành một diện tích liền bao quanh hình trực của trung tử mà xếp cách đều nhau sao cho các sợi a đều nằm trên một vòng tròn (hình cắt ngang) và mặt tấm sườn làm cùng mặt phẳng tiếp tuyến với vòng tròn ấy một góc bằng 300. Sợi a tấm sườn này nối với sợi c tấm sườn cạnh nó bằng một nhóm sợi xen kẽ. Nhìn trên lát cắt các tấm sườn xếp theo hình cánh quạt 9 cánh. Cấu trúc 9 tấm sườn và ruột rỗng gọi là cấu trúc 9 + 0. Hai trung tử thấy bao giờ cũng vuông góc với nhau.



Thực vật bậc cao không có trung tử nhưng vẫn có thoi, không có sợi sao.

#### 14.2. Sự hình thành trung thể

Ở những tế bào mà sự phân bào cần đến trung thể thì ở kỳ đầu phân bào, trước khi xuất hiện thoi vô sắc thấy xuất hiện thêm một trung thể mới bên cạnh trung thể cũ. Mới đầu khi bắt đầu xuất hiện thấy tiền thân các trung tử, từ ngắn đến dài dần ra, các ống vi thể cũng hiện rõ dần ra, kiểu như được tổng hợp dần. Hiện tượng trung thể mới sinh ra ngay cạnh trung thể cũ làm cho người ta tưởng nhầm là trung thể có ADN riêng nhưng không phải như vậy.

Sau khi đã hình thành xong trung thể mới di chuyển về cực đối diện với cực tế bào mà trung thể cũ đang đứng. Liền sau đó là sự xuất hiện các sợi vô sắc từ khu vực quanh trung tử tạo thành một hệ thống sợi hình thoi làm cơ sở cho sự chia đôi số lượng các nhiễm sắc thể lúc phân bào. Quanh trung tử có các sợi ngắn gọi là sợi sao. Tế bào thực vật không có sợi sao.

#### 14.3. Chức năng của trung thể

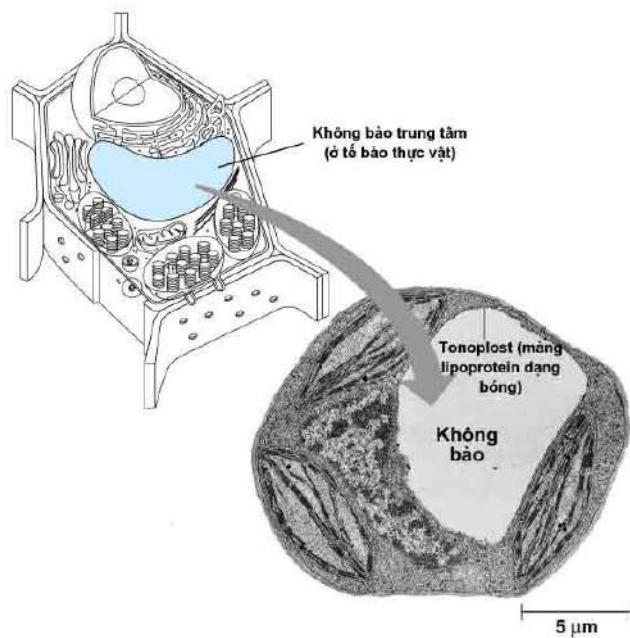
Ở những sinh vật mà tế bào có trung thể thì trung thể có vẻ như rất quan trọng trong việc làm mốc cho thoi vô sắc để đảm bảo sự chia đôi bộ nhiễm sắc thể đúng số lượng và đúng hướng. Song ở thực vật bậc cao nơi mà hạt phấn thụ tinh nhờ gió đã thay cho tinh trùng phải bơi lội để thụ tinh thì không có trung thể. Và thoi vô sắc vẫn làm chức năng một cách chính xác.

Ở các loài nguyên sinh vật không có loài nào dùng trung thể để phân bào cho dù tế bào vẫn có trung thể. Ở các loài đó trung thể có vai trò như thế gốc của các loài có lông hay roi để bơi lội. Phải chăng ở đây trung thể chính là thế gốc. Thế gốc của nguyên sinh vật và cả của tinh trùng có công thức cấu trúc cơ bản giống công thức  $9 + 0$ . Ở giữa trung tử của thế gốc có thêm hai thế sợi dọc theo lòng trung tử; và công thức cấu trúc là  $9 + 2$ . Cũng vì lẽ trên đây mà nhiều tác giả cho rằng trung thể là một bào quan có liên quan đến sự vận động kể cả khi nó có vai trò trong sự phân bào.

### 15. Không bào

Nếu lấy tiêu chuẩn là một cấu trúc trong bào tương được giới hạn bằng màng sinh chất nội bào thì có thể coi không bào như một bào quan.

Ở một số động vật đơn bào, không bào là bào quan thực sự như không bào tiêu hóa, không bào bài tiết điều tiết nước cho tế bào. Ở thực vật không bào chứa chất dự trữ. Nói chung chúng đều chứa đầy dịch.

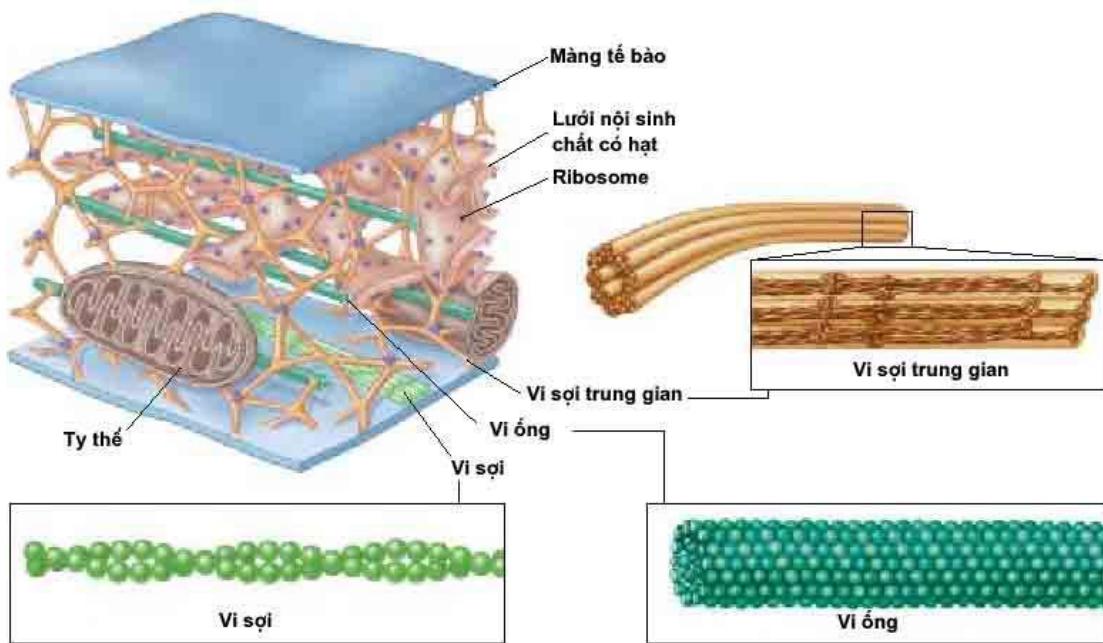


## 16. Bộ xương của tế bào (cytoskeleton)

Ngoài các bào quan kể trên, bào tương còn chứa một hệ thống sợi protein gồm :

- Các ống vi thể cấu tạo chính bằng tubilin.
- Các sợi vi thể cấu tạo chính bằng actin (đường kính bằng 7 nm).
- Các sợi trung gian lớn hơn sợi vi thể một ít (đường kính bằng 10 nm).

Hệ thống này phân tán khắp bào tương tạo nên cái khung xương cho tế bào, giữ hình dáng cho nó và có liên quan đến sự vận động của tế bào và rất có thể làm chỗ bám cho các cấu trúc khác của tế bào.



## 17. Các thể vùi

Có trong bào tương nhưng không được bọc bởi màng, trừ trường hợp chúng được chứa trong không bào.

\* Thể vùi hay gấp ở tế bào động vật là:

- Các phân tử glycogen (là các polymer của glucose) một loại đường dự trữ có nhiều trong tế bào gan, cơ. Ở con vật có chế độ ăn tốt, glycogen có thể lên tới 10% trọng lượng khô của gan.

- Tế bào mô mỡ chứa những giọt lớn các triglycerol, một dạng dự trữ của axit béo.

\* Ở tế bào thực vật hay gấp tinh bột, đường dự trữ ở tế bào. Các chất dự trữ này khi được chuyển hóa sẽ cho ATP.

\* Ngoài ra trong bào tương còn chứa nhiều enzyme, các phức hợp multienzyme lớn, xúc tác các phản ứng chuyển hóa trong bào tương.

## 7. Đột biến nhiễm sắc thể

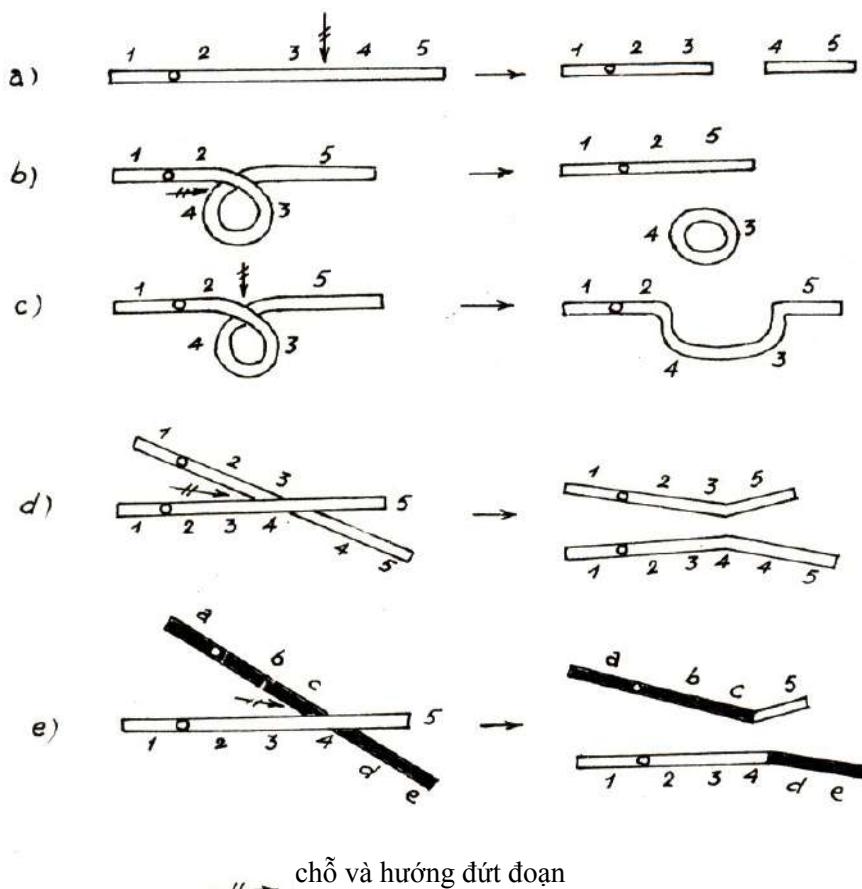
### 1. Đột biến cấu trúc NST

Các đột biến cấu trúc NST hay còn gọi là sai hình NST (chromosome structure) hay cấu trúc lại NST (chromosome rearrangement) được phát hiện bằng phương pháp tách bào học. Các đột biến loại này thực chất là sắp xếp lại các gen hoặc giảm hay tăng liều lượng gen.

Các sai hình NST có thể chia thành 2 loại:

Bên trong NST: mất đoạn, đảo đoạn, tăng đoạn

Giữa các NST: chuyển đoạn



**Hình 6.7.** Cách phát sinh một số cấu trúc nhiễm sắc thể

- a. Mất đỉnh: do đứt và không dính lại; b. Mất đoạn: do vòng và đứt dọc; c. Đảo đoạn: do vòng và đứt ngang; d. Lắp đoạn và mất đoạn: do NST chéo nhau và đứt dọc, kết quả một tăng đoạn và một mất đoạn; e. Chuyển đoạn: hai NST không tương đồng chéo nhau, đứt ra và nối lại.

#### 1.1. Biến đổi cấu trúc trên một NST:

- Sự phát sinh các đột biến cấu trúc trên NST

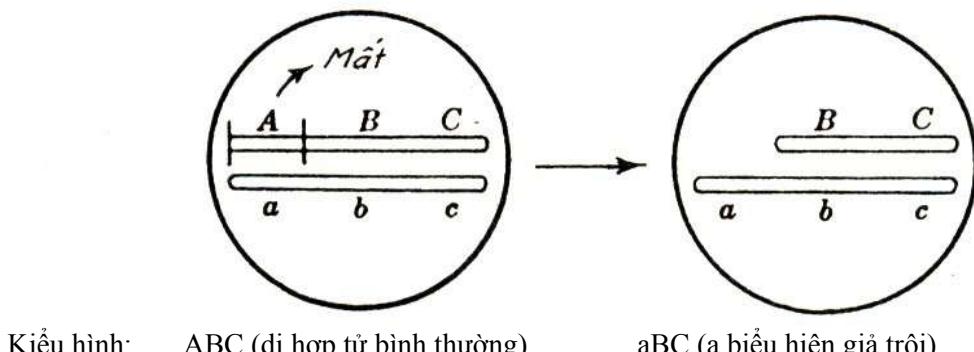
Sai hình NST liên quan đến sự đứt đoạn của NST. Có khi 1 NST bị đứt ra quá 2 đoạn và sau đó được nối lại nhưng thường không giữ cấu trúc cũ. Điều đó dẫn đến nhiều kiểu đột biến cấu trúc NST khác nhau. Các đoạn vòng tròn không tâm động thường bị mất đi trong phân bào. Có thể xảy ra trường hợp 2 đoạn có tâm động nối nhau, khi phân bào sẽ bị kéo căng ra 2 đầu thành 2 chromatid và sau đó bị đứt ra không đều tạo ra một cái mất đoạn và cái kia tăng đoạn.

### 1.1.1. Mất đoạn

Sự thiếu một đoạn NST gồm 2 loại: mất đoạn (deletion) ở giữa NST và mất đỉnh (deficiency). Đoạn NST bị mất nếu nhỏ có thể mang 1 gen hoặc một phần gen. Trong trường hợp này hiệu quả kiểu hình có thể giống như xuất hiện alen đột biến ở locus đó. Các mất đoạn không có đột biến nghịch, bởi vì đoạn NST bị mất khó ngẫu nhiên được gán trở lại do đột biến. Nhờ đó mất đoạn có thể phân biệt với đột biến gen.

Sự mất một đoạn dài NST thường gây chết do sự mất cân bằng di truyền của bộ gen.

Khi một sinh vật dị hợp tử ( $Aa$ ), sự mất đoạn có  $A$  thì alen lặn  $a$  trên NST kia có biểu hiện kiểu hình. Hiện tượng này gọi là "giả trội" (Pseudodominant), thật ra locus tương ứng ở trạng thái bán dị hợp tử (Hemizygote).



**Hình 6.8.** Sơ đồ mô tả hiện tượng "giả trội" - Sự mất đỉnh của đoạn NST mang gen trội  $A$  cho phép alen lặn  $a$  có biểu hiện kiểu hình.

Sự mất đoạn ở cá thể dị hợp có thể phát hiện ở kì trước của giảm phân I khi các NST tương đồng bắt cặp. Nếu có mất đoạn sẽ thấy xuất hiện một vòng tròn do không có đoạn NST tương đồng.

Ví dụ về đột biến mất đoạn ở người: khi mất vai ngắn của NST số 5, karyotype 46,XY,del(5p) dẫn đến hội chứng mèo kêu (Cri du chat). Trẻ sơ sinh bị hội chứng này có tiếng khác như mèo kêu. Bệnh được gấp với tần số 1/50.000 trẻ, biểu hiện chậm trí, đầu nhỏ và hiếm khi sống được tới lúc trưởng thành.

Sự mất một phần vai dài của NST số 22 (được gọi là NST Philadelphia, lấy tên thành phố nơi phát hiện ra đầu tiên). Nó được tìm thấy ở tế bào tủy xương (cùng với các tế bào có NST bình thường) của 90% những người bệnh bạch huyết myelocyt kinh niên (một dạng ung thư). Thường đoạn bị mất đó được chuyển đến một NST dài hơn (thường là NST số 9).

### 1.1.2. Lặp đoạn (tăng đoạn - Duplication)

Các lặp đoạn NST có thể tăng lên bằng nhiều cách khác nhau. Nói chung sự lặp đoạn không gây hậu quả nặng nề như mất đoạn, thậm chí một số lặp đoạn có lợi cho tiến hóa là tạo vật liệu di truyền mới.

Lặp đoạn có thể ở cạnh nhau, xa nhau trên cũng một NST hay ở vào các NST khác. Nhờ lặp đoạn có thể nghiên cứu ảnh hưởng của số lượng và vị trí khác mức bình thường của một đoạn NST hay gen. Kiểu hình của lặp đoạn có khi trội, có khi lặn hay trung gian hoặc có tác động tích lũy.

Trường hợp điển hình về lặp đoạn là đột biến trội mắt thoi Bar (B) nằm trên NST X của Drosophila. Trường hợp tăng một đoạn, dị hợp tử +/Bar thì mắt bé hơn bình thường

một ít, hẹp cạnh nên có dạng kéo dài. Ruồi đồng hợp BB có mắt nhỏ hơn. Nếu lặp đoạn đôi, tăng hơn bình thường 2 đoạn sẽ là đột biến Bar kép, có kiểu hình mắt nhỏ hơn nữa nên gọi là "thoi kép". Số đoạn lặp lại có thể đến 7 đoạn thành "siêu Bar" mắt nhỏ nhất.

Gen mắt thoi B có tác động gia tăng theo chiều giảm kích thước mắt, số đoạn lặp càng nhiều, mắt càng bé. Có trường hợp khác, lặp đoạn tác động theo hướng ngược lại, số đoạn càng tăng thì kiểu hình càng trở về bình thường hơn.

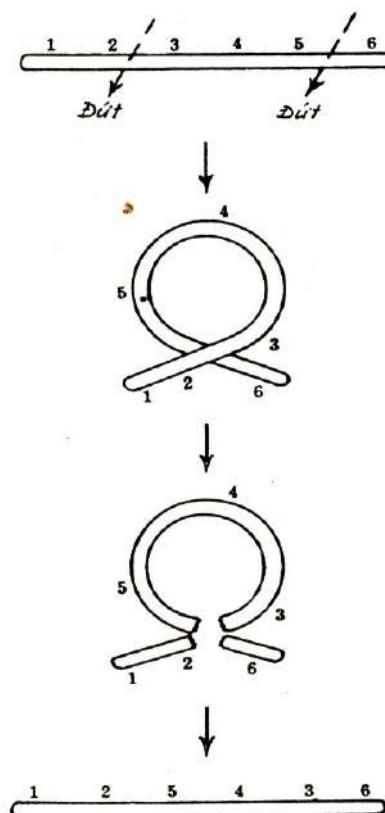
Các kiểu gen hoang dại, Bar và Bar kép tương ứng với các đoạn trên NST không lò

Sự tăng đoạn Bar như một nhân tố trội về mặt di truyền. Khi nuôi các ruồi Bar đồng hợp tử BB nhận thấy các ruồi hoang dại xuất hiện ở ruồi con với tần số 1/1.600 và các ruồi Bar kép cũng xuất hiện với tần số tương tự. Sự xuất hiện các kiểu hình bất thường có thể giải thích bằng trao đổi chéo không cân bằng khi tiếp hợp ở giảm nhiễm I.

### 1.1.3. Đảo đoạn (Inversion)

Đảo đoạn xảy ra lúc đoạn trong đứt đi quay  $180^{\circ}$  rồi được nối lại.

Giả sử trình tự bình thường của đoạn NST là 1-2-3-4-5-6, hai chẽ bị đứt xảy ra ở vùng 2-3 và 5-6 và doanh bị đứt nối đảo ngược. Như vậy NST có đoạn 1-2-5-4-3-6



**Hình 6.9.** Nguồn gốc của đảo đoạn

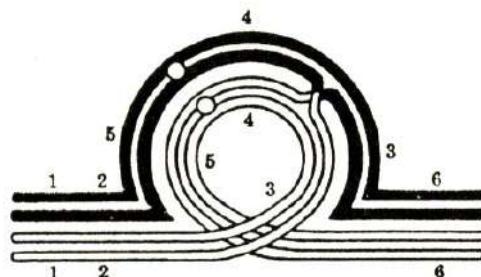
Đảo đoạn mang tâm động (Pericentric inversion)

Tâm động nằm bên trong đoạn bị đảo. Trong giảm nhiễm I các NST tương đồng khi tiếp hợp sẽ tạo vòng tròn kép. Nếu trao đổi chéo xảy ra giữa 2 sợi NST đơn trong vùng đảo đoạn thì 2 chromatid đó của mỗi NST thường có chiều dài không cân bằng nhau. Trong trường hợp này, một nữa sản phẩm của giảm phân vừa có lặp đoạn lại có mắt đoạn nên mắt súc sống. Nữa khác của các giao tử (không có trao đổi chéo) có súc sống bình thường gồm 1/4 có đoạn với trình tự gen bình thường và 1/4 có đảo đoạn.

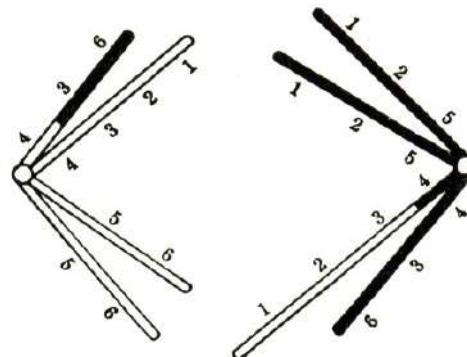
Ví dụ ở dị hợp tử có đảo đoạn xảy ra trao đổi chéo ở vùng 3-4. Các NST tái tổ hợp có đoạn trắng đoạn đen đều làm giao tử mất sức sống vì có gen thừa, có gen thiếu.

+ NST đen trắng bên trái có các gen (6-3-4-5-6) (2 gen 6, thiếu gen 1-2)

+ NST đen trắng bên phải có các gen (1-2-5-4-3-2-1) (2 gen 1-2, lại thiếu gen 6)



Tiếp hợp và trao đổi chéo

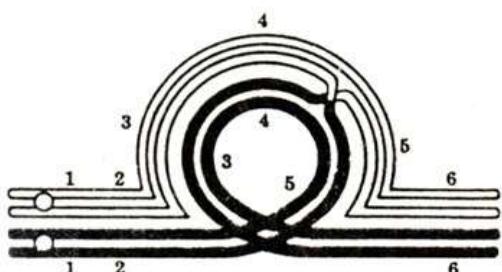


Kỳ sau I

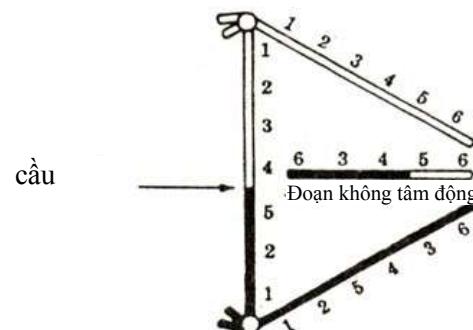
**Hình 6.10.** Trao đổi chéo xảy ra ở đoạn đảo

#### Đảo đoạn không mang tâm động (Paracentric inversion)

Tâm động nằm ngoài đoạn bị đảo. Trao đổi chéo xảy ra bên trong đoạn đảo tạo NST hướng tâm (có 2 tâm động - dicentric chromosome) và trong kì sau I sẽ tạo nên cầu nối, nối 2 cực tế bào. Cầu nối sẽ bị đứt ở bất kì chỗ nào tạo ra các đoạn không cân bằng chừa lặp đoạn hoặc mất đoạn. Ví dụ trường hợp xảy ra trao đổi chéo giữa 4-5



Tiếp hợp và trao đổi chéo



**Hình 6.11.** Trao đổi chéo xảy ra ở đoạn không mang tâm động

Các NST không có trao đổi chéo (trắng cả hay đen cả) tạo giao tử có sức sống, só khác tạo giao tử mất sức sống vì không cân bằng di truyền. Đoạn không tâm động (acentric fragment) tạo ra sẽ bị mất vì không di chuyển được về cực. Một nửa sản phẩm của giảm phân sẽ mất sức sống vì do thừa và thiếu gen, 1/4 có sức sống bình thường và 1/4 có sức sống với NST có đảo đoạn.

Biến đổi cấu trúc giữa các NST:

#### 1.1.5. Chuyển đoạn (Translocation)

Chuyển đoạn là sự trao đổi các đoạn giữa các NST không tương đồng. Trao đổi đoạn có thể xảy ra trong đôi NST tương ứng (thường khác chức năng) như giữa X và Y hoặc giữa các NST khác đôi.

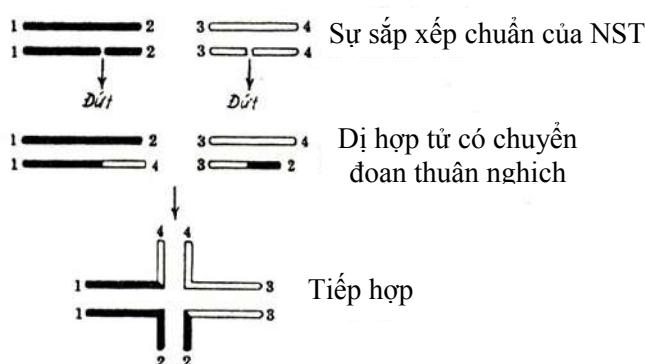
Sự chuyển đoạn thuận nghịch (reciprocal) xảy ra do sự tao đổi các đoạn giữa 2 NST không tương đồng.

Trong giám phân, các NST có chuyển đoạn tiếp hợp với nhau tạo nên hình chéo. Tiếp theo khi các NST đẩy nhau để về các cực, sẽ có 2 trường hợp:

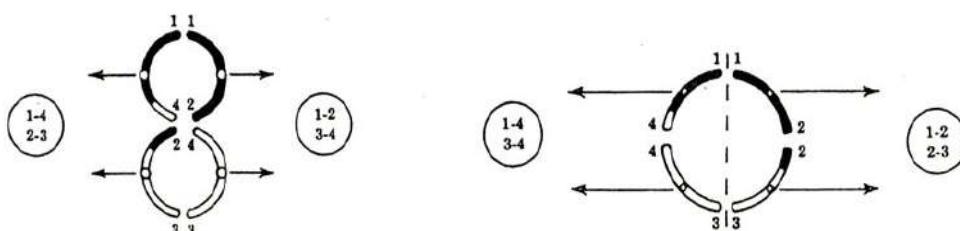
+ Bốn NST vào cuối kỳ trước I đẩy nhau tạo nên vòng tròn. Sự phân ly trong trường hợp này sẽ tạo nên các giao tử không có súng vì mang một số NST có dư hoặc thiếu gen. Ví dụ: 1-4-3-4 thiếu 2 và 1-2-2-3 thiếu 4.

+ Sự hình thành số 8 do đẩy chéo nhau giữa các NST. Trong trường hợp này các giao tử được tạo nên có súng vì có cân bằng gen (mỗi giao tử đều có 1-2-3-4).

Hai trường hợp trên xảy ra với xác suất như nhau nên các dạng có chuyển đoạn thường nữa bất đucc (50% giao tử chết). Tiêu chuẩn thứ hai để phát hiện các chuyển đoạn là có sự thay đổi nhóm liên kết gen. Một số gen của một nhóm liên kết gen có thể chuyển sang nhóm liên kết gen khác. Ngoài các hệ quả di truyền trên, chuyển đoạn có thể gây hiệu quả vị trí (position effect). Các gen khi dời chỗ có thể có biểu hiện khác, ví dụ từ vùng đồng nhiễm sắc (euchromatin) chuyển sang vùng dị nhiễm sắc (heterochromatin) ít có hoạt tính hơn.



**Hình 6.12.** Sự hình thành chuyển đoạn và sự tiếp hợp của chúng trong giám phân I



**Hình 6.13.** Các NST đẩy nhau tạo thành hình số 8

**Hình 6.14.** Các NST tạo vòng tròn và sự phân ly của chúng (Mũi tên chỉ hướng phân li về các cực)

#### \* Nhiễm sắc thể đều (Isochromosome)

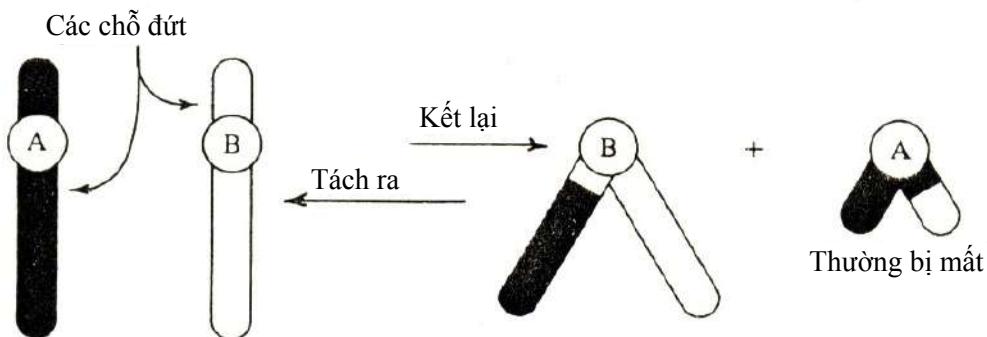
Các NST có hai vai dài không đều nhau có thể chuyển thành NST đều với 2 vai bằng nhau về chiều dài và tương đồng với nhau về mặt di truyền nhờ sự phân chia tâm động khác thường vuông góc với sự tách tâm động bình thường.

NST X tâm mút của Drosophila có thể chuyển thành dạng "X dính" do sự phân chia tâm động theo chiều vuông góc với bình thường. Do sự phân chia khác thường đó, 2 chromatid thay vì phân li về 2 cựu lại dính nhau, có đoạn bị mất.

#### \* Chuyển đoạn Robertson (Robertsonian translocation)

Một chuyển đoạn đặc biệt được gọi là Robertson. Đây là trường hợp hình thành NST tâm giữa do sự nối lại của 2 NST. Chuyển đoạn thuận nghịch được thực hiện giữa 2 NST tâm đầu A và B, khi A bị đứt phía dưới tâm động tạo vai dài mất tâm động, còn B bị

đứt ở đầu mút ngắn trên tâm động, 2 đoạn nối nhau tạo NST tâm đều mang tâm động của B. Đoạn có tâm động A với vai ngắn nối với đoạn ngắn của B hình thành NST con có tâm động A. NST con mới có nhiều chất di nhiễm sắc không quan trọng nên thường mất đi. Chuyển đoạn Robertson có hậu quả làm giảm số lượng NST.



**Hình 6.15.** Sự hình thành NST tâm giữa do sự nối lại của 2 NST tâm đầu (chuyển đoạn Robertson)

Người có 46 NST, các vượn người (hắc tinh tinh, khỉ đột, đười ươi) có 48 NST. NST thứ hai của người gồm hai đoạn giống 2 NST khác nhau của các vượn người. Rất có thể từ tổ tiên chung, một chuyển đoạn Robertson đã tạo nên loài người do sự nối lại của 2 NST khác nhau, làm giảm số lượng còn 46 thay vì 48 như ở các loài vượn người.

## 2. Đột biến số lượng NST.

Đa bội thể (polyploidy): hiểu theo nghĩa rộng là sự thay đổi số lượng NST. Sự thay đổi số lượng NST có nhiều kiểu: đa bội nguyên (euploidy), đa bội lai (allopoloidy) và đa bội lệch (aneuploidy)

### 2.1. Đa bội nguyên

Sự tăng nguyên lần bộ NST đơn bội của một loài, được gọi là đa bội thể nguyên hay đa bội thể thuần. Đây là đa bội hiểu theo nghĩa hẹp, nếu có cá thể  $2n$  NST thì dạng  $3n$ ,  $4n$ ,  $5n$  ... là các dạng đa bội thể.

- Thể đơn bội (Monoploid): một số sinh vật Eukaryote bậc thấp như vi nấm, vi tảo có nhân đơn bội. Các cơ thể đơn bội ở sinh vật bậc cao thường ít hơn và có sức sống kém hơn dạng lưỡng bội bình thường. Các thực vật đơn bội đã được tìm thấy nhưng thường bất thụi. Một số ít động vật tồn tại ở dạng đơn bội. Một ngoại lệ đáng lưu ý là ong đực và ong vò vẽ.

- Thể tam bội (Triploid): tam bội NST ( $3n$ ) có thể được tạo nên do sự kết hợp giữa các giao tử đơn bội với giao tử lưỡng bội. Bộ NST đơn bội thứ ba của thể tam nhiễm thường phân bố vào các tế bào sinh dục với nhiều loại tổ hợp khác nhau, tạo nên các giao tử bất thường di truyền. Các thể tam bội có độ bất thụ cao nên trong thiên nhiên, chúng thường ở dạng sinh sản vô tính như cây chuối.

- Thể tứ bội (Tetraploid): tứ bội NST ( $4n$ ) có thể xuất hiện trong các tế bào cơ thể do sự tăng đôi số NST của tế bào soma. Sự tăng đôi số NST có thể xảy ra nhờ tác động của alkaloid colchicine vào tế bào hoặc do sự hợp nhất của các giao tử  $2n$ .

Trong cơ thể lưỡng bội, tế bào một số mô chuyên biệt trở thành đa bội. Ví dụ một số tế bào gan của người là thể đa bội, nội nhũ của hạt nhiều loài thực vật là thể tam bội.

### 2.2. Đa bội thể lai: còn gọi là thể dị bội

Đa bội thể lai có được khi cả 2 bộ NST của 2 loài khác nhau cùng đứng chung trong một tế bào ( $2nA + 2nB$ ).

### 2.3. Đa bội lệch hay đa nhiễm

Sự thay đổi số lượng NST chỉ liên quan đến một cặp hoặc một số cặp NST được gọi là đa bội thể lệch.

Các dạng đa bội thể lệch:

- + Thể đơn nhiễm hay thể một ( $2n - 1$ )
- + Thể tam nhiễm hay thể ba ( $2n + 1$ )
- + Thể tứ nhiễm hay thể bốn ( $2n + 2$ )
- + Thể tam nhiễm kép ( $2n + 1 + 1$ )
- + Thể vô nhiễm hay thể không ( $2n - 2$ )

Các thể đa bội lệch ở người:

Ở người nhiều hội chứng di truyền do các thể đa bội lệch làm thay đổi số lượng cặp NST giới tính, đưa đến các dạng: XXX (siêu nữ), XXY (Klinefelter), OX (Turner), OY (chết)

+ Hội chứng Turner do Henry Turner mô tả đầu tiên ở người nữ mất một NST X (OX), có công thức  $2n - 1 = 45$ . Hội chứng có nhiều biểu hiện đặc trưng như lùn (chiều cao < 1,5 m), cơ quan sinh dục kém phát triển (không dậy thì), kém thông minh ...

+ Hội chứng Klinefelter do Henry Klinefelter mô tả ở nhungsx người nam dư 1 NST X (XXY), công thức  $2n + 1 = 47$ . Hội chứng có những biểu hiện đặc trưng như bất thụ, ngón tay, chân dài, phát triển ngực, có tính nữ và suy giảm trí tuệ.

+ Người siêu nữ (XXX) do dư một NST X, bộ gen  $2n + 1 = 47$ , thoái hóa, suy giảm trí tuệ.

+ Hội chứng Down do Langdon Down phát hiện, thường là tam nhiễm ở cặp NST số 21 của người. Tỷ lệ xuất hiện khoảng 1/600 ở trẻ sơ sinh. Người bệnh có một số biểu hiện đặc trưng như: thoái hóa trí tuệ, mắt giống mắt người Mông cổ. Có mối liên hệ thuận giữa số trẻ sinh ra mắc bệnh Down và tuổi của các bà mẹ. Tỷ lệ đó là 1/500 ở các bà mẹ 20 - 30 tuổi, 1/300 ở các bà mẹ 40 - 45 tuổi và 1/60 ở các bà mẹ lớn hơn 45 tuổi. Tuổi cha hầu như không ảnh hưởng.

Ở người các đơn nhiễm ít thấy hơn, có lẽ do mang nhiều gen lặn nguy hiểm, nên ở trạng thái bán hợp tử khó sống.

## 3. Đột biến gây tạo hay cảm ứng

### 3.1. Tác động gây đột biến của bức xạ ion hóa

Tia X, các tia phóng xạ  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , các neutron và cả tia tử ngoại đều là các tác nhân gây đột biến. Trừ tia tử ngoại có khả năng xuyên thấu yếu nên chỉ tác động lên các sinh vật đơn bào và giao tử, các tia khác đều có tác dụng gây đột biến lên tất cả các dạng sinh vật. Tác dụng gây đột biến của phóng xạ có 2 đặc điểm:

- Không có ngữ cảnh tác dụng, tức không có liều vô hại
- Số lượng đột biến tỷ lệ thuận với liều lượng phóng xạ, không phụ thuộc cường độ và thời gian chiếu xạ

#### 3.1.1. Bức xạ ion hóa

Ánh sáng nhìn thấy chỉ là một phần rất nhỏ của phổ sóng điện từ. Sóng có bước sóng càng ngắn thì chứa năng lượng càng lớn và khả năng xuyên thấu càng mạnh. So với ánh sáng nhìn thấy (bước sóng khoảng  $10^{-4}$  μm), các tia X, tia  $\gamma$ , tia vũ trụ có bước sóng từ 1 nm và ngắn hơn, được gọi là bức xạ ion hóa. Các bức xạ này được tạo ra nhờ các máy chiếu tia X, proton, neutron và được phát ra từ các nguồn phóng xạ như radium, cobalt 60, ... tạo các tia alpha, beta và gamma

### 3.1.2. Ảnh hưởng của liều lượng (dose) và cường độ bức xạ (radiation intensity)

Các thí nghiệm sau năm 1927 với bức xạ năng lượng cao cho thấy các đột biến gây tạo (đột biến cảm ứng) phụ thuộc rất lớn vào liều lượng, liều càng lớn tần số đột biến càng cao. Khi liều lượng quá cao, sự phụ thuộc có phức tạp hơn, có thể do nhiều tế bào bị chết.

Điểm đáng lưu ý, nhiều nghiên cứu cho thấy các bức xạ ion hóa có hiệu quả gây đột biến ở tất cả các sinh vật và không có liều lượng ngưỡng, có nghĩa là dù liều lượng thấp vẫn có khả năng gây đột biến.

### 3.2. Tác động của tia tử ngoại

Tia tử ngoại có bước sóng dài ( $10^{-5}$ - $10^{-6}$  cm) nên khó tạo ion, có lẽ chỉ tác động đến những chất hấp thu nó trực tiếp. Trong tế bào các chất hữu cơ mạch vòng chủ yếu như purin và pyrimidin hấp thu trực tiếp tia tử ngoại. Mỗi liên quan chặt chẽ giữa tia tử ngoại và các cấu phần ADN đã được chứng minh. ADN hấp thu tia tử ngoại mạnh nhất ở bước sóng  $2537\text{ }\text{\AA}$ , đây chính là bước sóng làm tăng tần số đột biến ở hạt phấn cây bắp.

Dưới tác dụng của tia tử ngoại, cytosine gắn thêm phân tử nước vào liên kết C=C của mạch vòng và thymine bị đứt liên kết C=C mạch vòng nối 2 phân tử thành dimer thymine.

### 3.3. Các tác nhân gây đột biến hóa chất

Có nhiều hóa chất gây biến dị di truyền, đến nay đã tìm ra những hóa chất cho hiệu quả đột biến cao hơn phóng xạ. Các hóa chất gây đột biến có đặc điểm là chỉ có thể gây hiệu quả đột biến đối với một số ít đối tượng.

Các tác nhân gây đột biến hóa học có thể chia thành các nhóm sau:

Nhóm 1: Các chất ức chế tổng hợp bazơ nitơ trong cấu trúc ADN như cofein, ethyl uretan ...

Nhóm 2: các chất đồng đẳng với bazơ nitơ như cofein, 5-bromuracil, các chất này gần giống với bazơ nitơ nên ADN gắn nhầm khi tổng hợp.

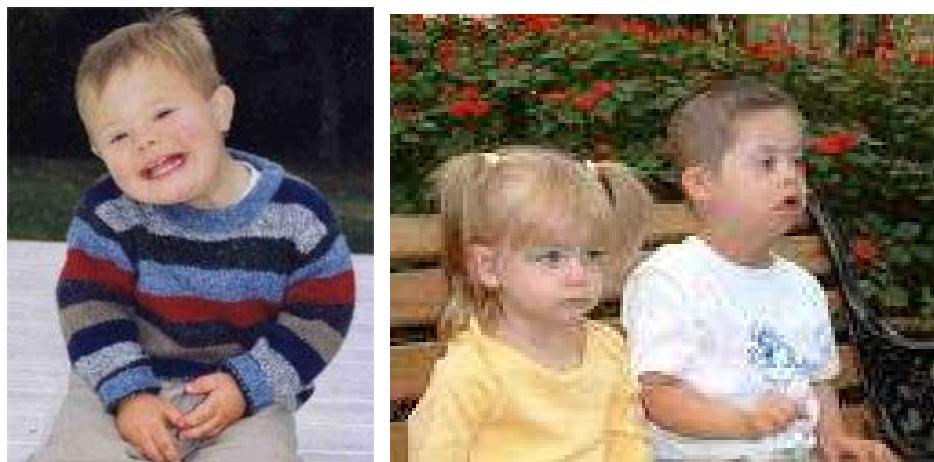
Nhóm 3: Các chất alkyl hóa làm đứt mạch ADN như ethyl methanesulfonate (EMS), methyl methanesulfonate (MMS), ethylene imine (EI) ...

Nhóm 4: Các chất khác như chất oxy hóa - khử như  $\text{HNO}_2$ , hydroxylamine ( $\text{H}_2\text{NOH}$ ).

Nhóm 5: Các chất chém vào ADN gồm proflavin, chất màu acridin.

Tất cả tác nhân gây đột biến đều là tác nhân gây ung thư, nhưng các tác nhân gây ung thư không phải đều gây đột biến. Hiện nay nhiều tác nhân gây đột biến được sử dụng trong chọn giống nhằm tăng nguồn biến dị.

Một số hậu quả do đột biến nhiễm sắc thể ở người



**Hình 6.16.** Hội chứng Down



**Hình 6.17.** Hình ảnh "rãnh khỉ" ở hội chứng Down



**Hình 6.18.** Hội chứng turner



**Hình 6.19.** Dị tật tay ở hội chứng Turner



**Hình 6.20.** Hội chứng Klinefelter



**Hình 6.21.** Tật thừa ngón

## Tài liệu tham khảo

### Tài liệu tiếng Việt

1. Hoàng Đức Cự, (1998), Sinh học đại cương (Sinh học phân tử - tế bào) tập I. nxb. ĐHQG Hà Nội.
2. Nguyễn Đình Giàu, (2000), Sinh học đại cương, Sinh học thực vật, Sinh học động vật. NXB Đại học Quốc gia TP. HCM.
3. Nguyễn Như Hiền (2000), Tế bào học, NXB ĐHQG Hà Nội
4. Trịnh Hữu Hăng, (19980, Sinh học cơ thể động vật. Sinh học đại cương II, NXB Đại học Quốc gia.
5. Phạm Thành Hồ, (2004) Sinh học đại cương, NXB Đại học Quốc gia TP. HCM.
6. Nguyễn Chi Mai, (2000), Sinh học đại cương, Sinh học cơ thể. Tủ sách Đại học Khoa Học Tự Nhiên TP. HCM.
7. Bùi Trang Việt, (2003). Sinh học tế bào, NXB Đại học Quốc gia TP. HCM.

### Tài liệu tiếng Anh

8. Bruce Alberts, at all (1983), *Molecular biology of the cell*, New York and London.
9. Harvey Lodish, at all (1999), *Molecular cell biology*, Media Connectid.

