

CƠ SỞ PHÂN TỬ CỦA SỰ DI TRUYỀN

ThS. LÊ THỊ LỆ UYÊN



Sinh viên định nghĩa, giải thích và trình bày được

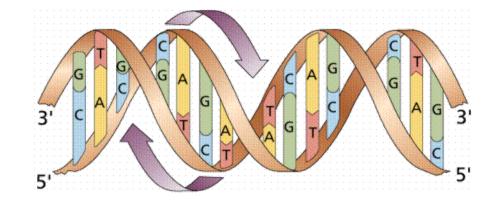
- Các chứng minh acid nucleic là cơ sở phân tử của hiện tượng di truyền.
- Cấu trúc, chức năng phân tử DNA, đặc điểm của bộ gen.
- Cấu trúc của phân tử RNA, phân loại RNA
- Cấu trúc của phân tử protein, đặc điểm mã di truyền
- Phân biệt cấu trúc gen Eukaryote và Prokaryote



DNA (Acid Deoxyribonucleic)



- Lịch sử của DNA
- Quá trình khám phá cấu trúc DNA.
- Cấu trúc phân tử DNA



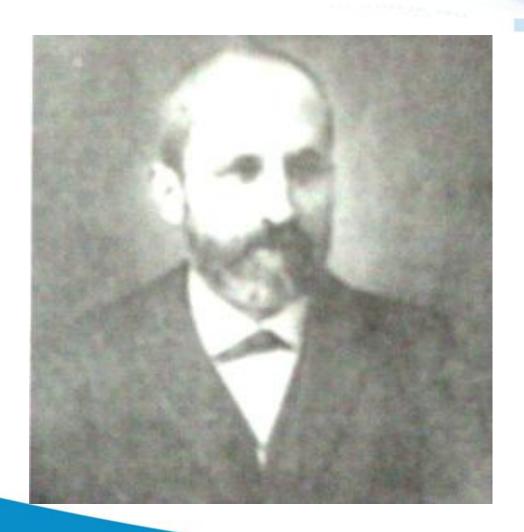


Năm 1871, Friedrich Miescher (BS Thụy Sỹ)- nuclein

- Phát hiện ra nhân th bạch cầu có chứa P (ngoài các nguyên tố C, H, O, N cấu tạo protein).
- Gọi hợp chất không phải protein: nuclein
- sau được đặt tên là acid nucleic (Deoxyribonucleic Acid).



Friedrich Miescher





Năm 1928: Frederick Griffith (Anh)- sự biến nạp ở vi khuẩn

- TN với phế cầu khuẩn *Diplococus pneumoniae* (Streptococcus pneumonia)
- Chủng S (smooth) gây bệnh: có vỏ bao.
- Chung R(rough)không gây bệnh: không có vỏ bao.

Thí nghiệm 1 (đối chứng)



Kết luận: Chủng R không độc

Chủng R

Thí nghiệm 2 (đối chứng)



Kết luận: Chủng S độc

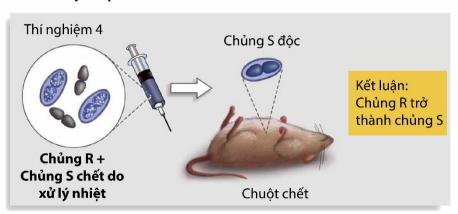
Chủng S

Thí nghiệm 3



Kết luận: Chủng S chết không độc

Chủng S chết do xử lý nhiệt

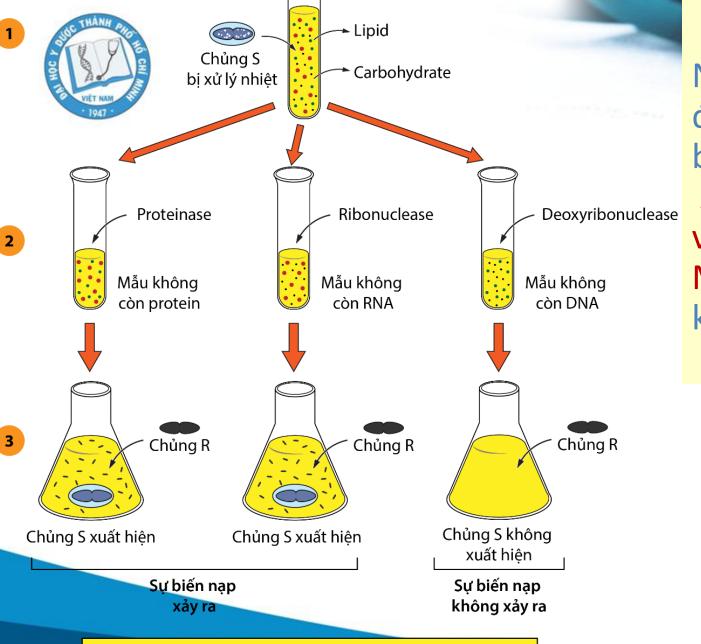


Hình. Thực nghiệm chứng minh hiện tượng biến nạp của Griffith (1928). (http://biology.kenyon.edu)





Vi khuẩn S không thể tự sống khi bị đun chết, nhưng chúng đã truyền tính gây bệnh cho tế bào R gọi là biến nạp (transformation).



Năm 1944 xác định rõ tác nhân biến nạp là DNA Avery, MacLeod và McCarty(BS Mỹ)- kt tinh khiết hóa DNA

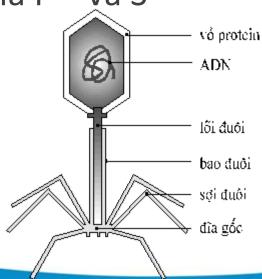
Kết luận: Sự biến nạp không xảy ra nếu không có DNA. Vì vậy DNA chính là vật chất di truyền.

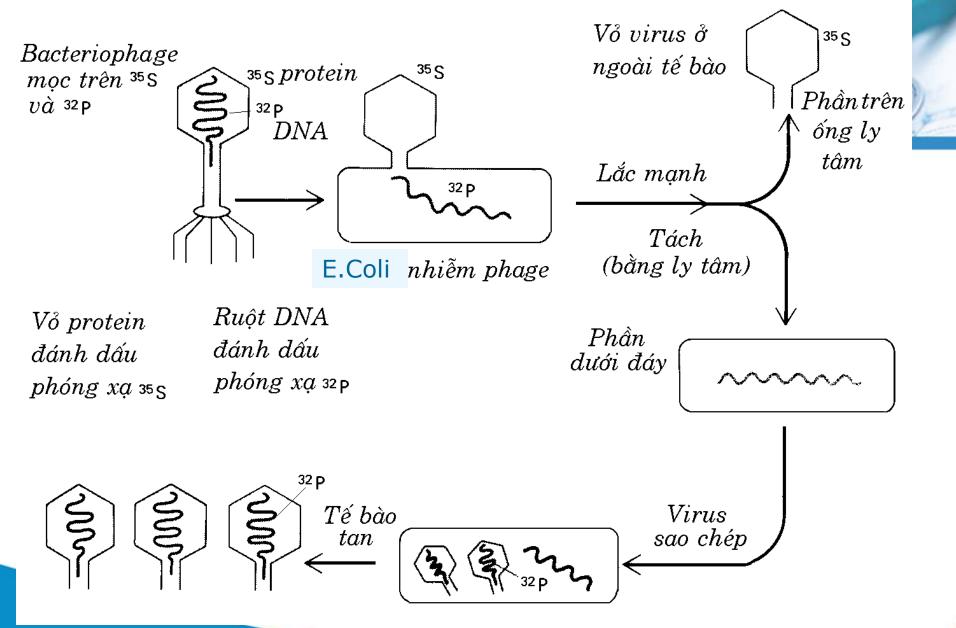


Năm 1953, A.D.Hershey và M. Chase (Mỹ)→ chính acid nhân (chứ không phải protein) là vật liệu di truyền.

• Thực khuẩn thể bacteriophage.

Dùng chất đồng vị phóng xạ là P³² và S³⁵

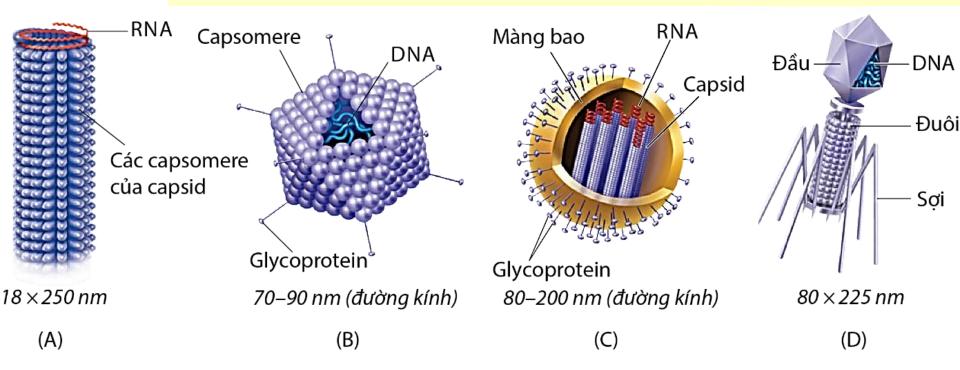




Virus đốm thuốc lá RNAA Protein B Infection of Degradation tobacco leaf TMV A Type A RNA A progeny RNA B Protein B Protein A Infection of Degradation tobacco leaf TMV B Type B RNA B progeny



Phần lớn sinh vật có vật liệu di truyền là DNA, và ở một số virus có RNA



 Hình . Thành phần acid nucleic (DNA hoặc RNA) của một số virus: (a) Virus khảm thuốc lá TMV; (b) Adenovirus; (c) Virus cúm; (d) Thực khuẩn thể (bacteriophage) T4.

(http://pixshark.com/tobacco-mosaic-virus-diagram)



Quá trình khám phá cấu trúc DNA

Phoebus Levine (nhà sinh hóa Nga – Mỹ)

- 1909: tìm ra đường ribose 5C
- 1929: đường deoxyribose.
- Phát hiện một Nu có 3 thành phần với tỉ lệ bằng nhau: nhóm phosphate-đường 5C-base



Quá trình khám phá cấu trúc DNA

- Năm 1951, Erwin Chargaff (nhà sinh hóa Áo-Mỹ), trong tất cả các loại DNA, thành phần base Adenin = Thi min và Guanin = Cytosin
- 2 loại nucleotide trong cặp luôn hiện diện với cùng tỉ lệ.



Quá trình khám phá cấu trúc DNA

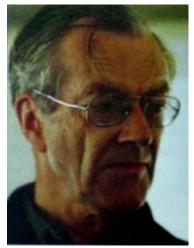
Năm 1952, **Rosalind Franklin và Maurice Wilkin** (Anh)kt phân tích sự nhiễu xạ tia X để nghiên cứu DNA

- -Franklin thu được bức hình dạng B của DNA (100 giờ)
- -> DNA là một cấu trúc xoắn với các đvị được tổ chức đối

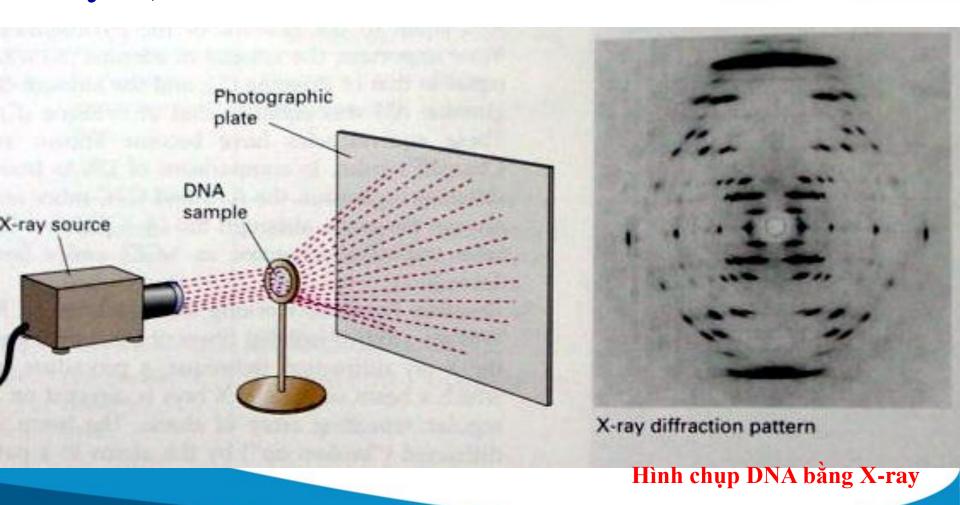
xứng



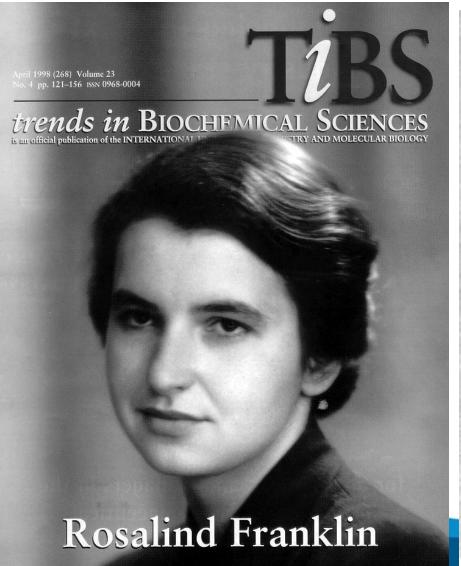
- Rosalind Franklin

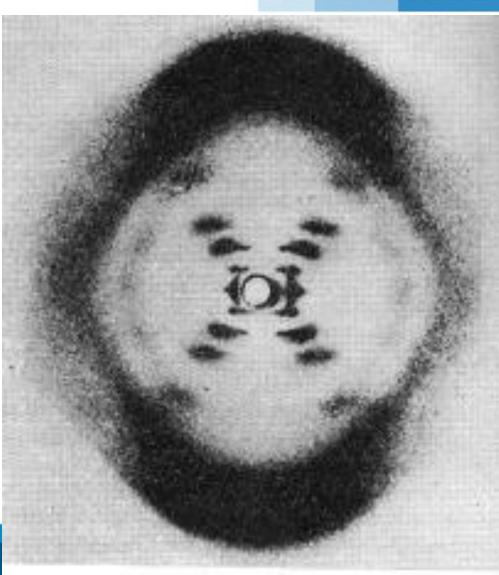


Kỹ thuật phân tích tán xạ tia X (X-ray diffraction analysis)



R. Trank in (1921-1958) và hình chụp nhiễu xạtia X với mẫ







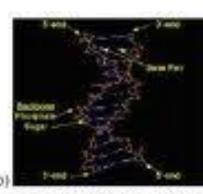
Quá trình khám phá cấu trúc DNA.

Năm 1953, James Watson và Francis Crick

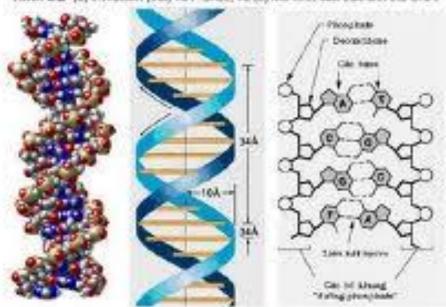
(ĐH Cambridge)

xây dựng một mô hình cấu trúc của phân tử DNA





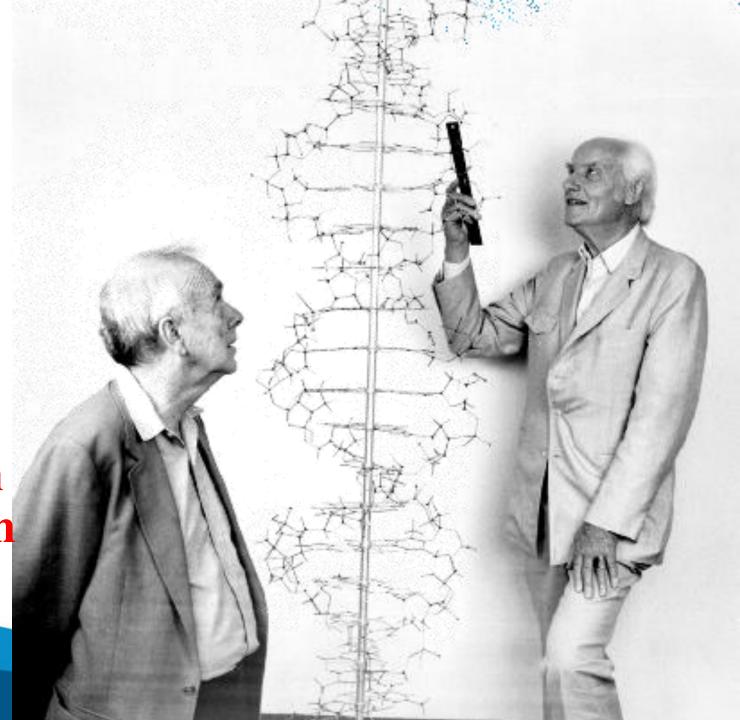
Hinh 3.2 (a) J.Watson (trái) và F. Crick; và (b) Mô hình cấu trúc tính thể DNA.



Hình 3.3 Các mô hình câu trúc chuối xoán kép DNA.

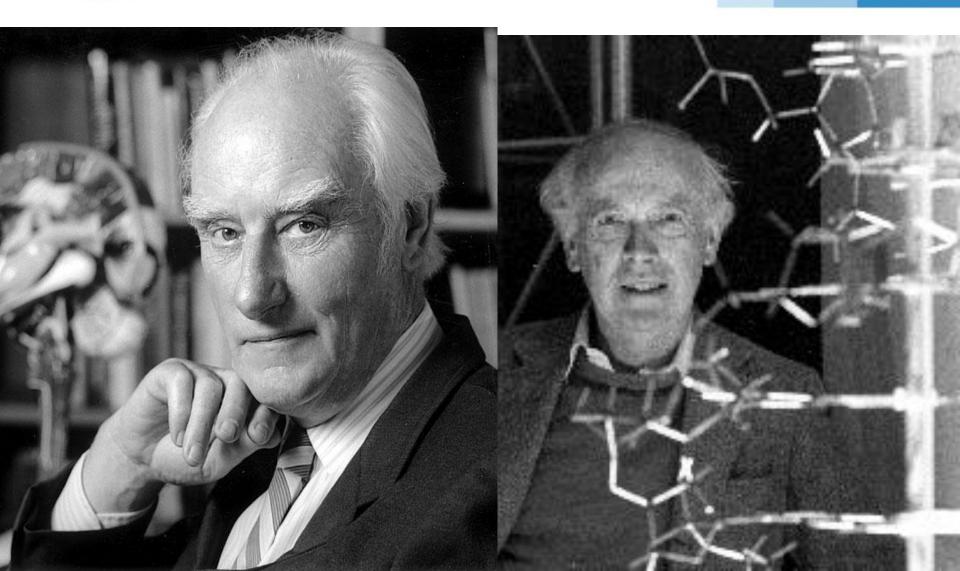


Crick và Watson năm 2003 (kỹ niệm 50 năm phát minh chuỗi xoắn kép)





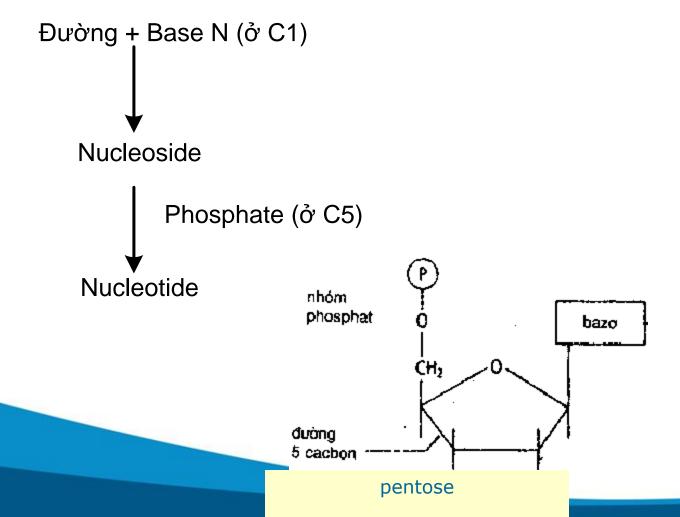
10k (1916-2004) và Watson (1928-)





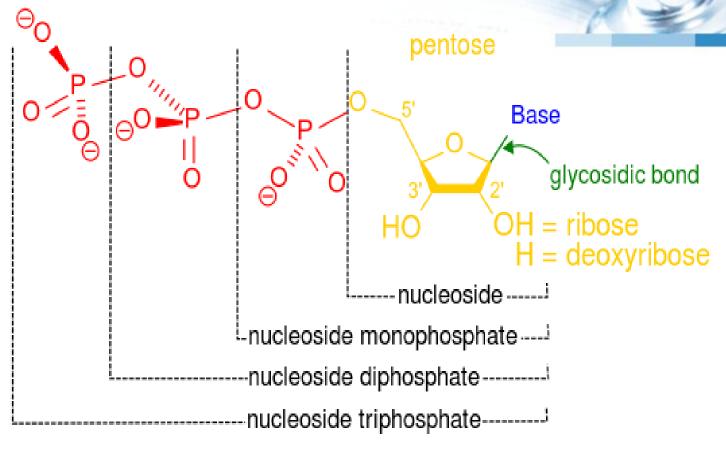
CÁC NUCLEOTIDE







CÁC NUCLEOTIDE



Hình . Cấu trúc một nucleotide.

(http://en.wikipedia.org/wiki/Nucleotide)

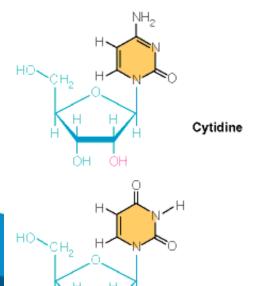
NUCLEOSIDES

NUCLEOTIDES



Adenosine 5'-monophosphate (AMP)

Guanosine 5'-monophosphate (GMP)



Uridine

Cytidine 5'-monophosphate (CMP)

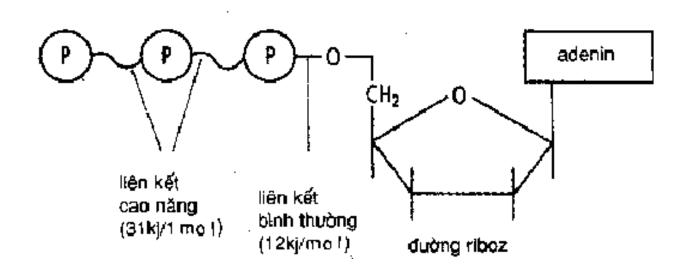


CÁC CHẤT NUCLEOTIT ĐƠN



ATP

Adenozin triphosphat

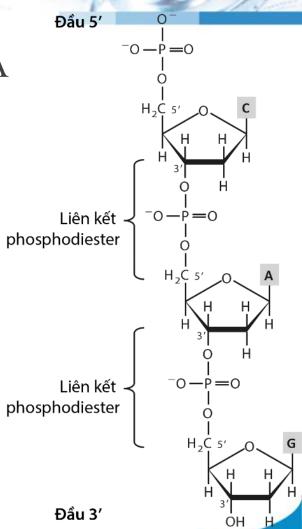


dNTPs



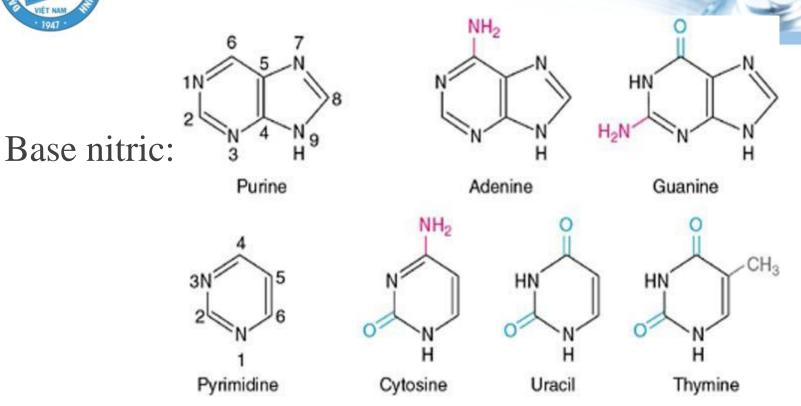
CÁU TRÚC PHÂN TỬ DNA

- Bậc 1: là trình tự nucleotide trên DNA
- Mỗi nucleotid gồm:
 - đường 5C deoxyribose C₅H₁₀O₄
 - Acid phosphoric H₃PO₄
 - 1 trong 4 loại base nitrit (A,T,G,C)





CÂU TRÚC PHÂN TỬ DNA



Hình. Cấu trúc hóa học của purine, pyrimidine và các dẫn xuất của chúng. (http://pratclif.com/biologie-moleculaire/dna/bases)

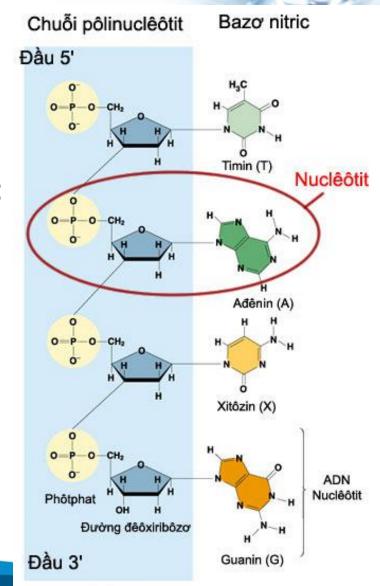


CẦU TRÚC PHÂN TỬ DNA

• Bậc 1:

Mỗi mạch đơn là

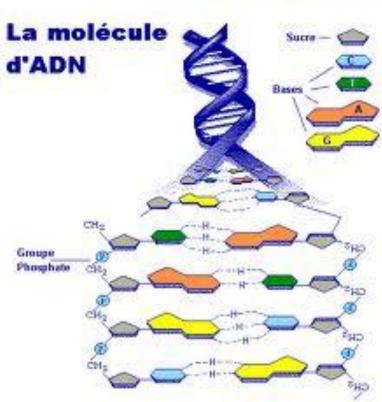
1 trịnh tự Nu có định hướng: một đầu 5' Phosphate tự do, một đầu 3' OH tự do.



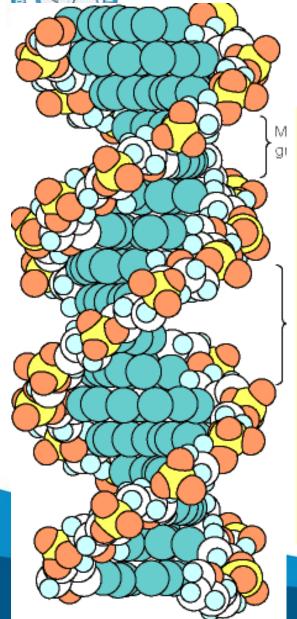


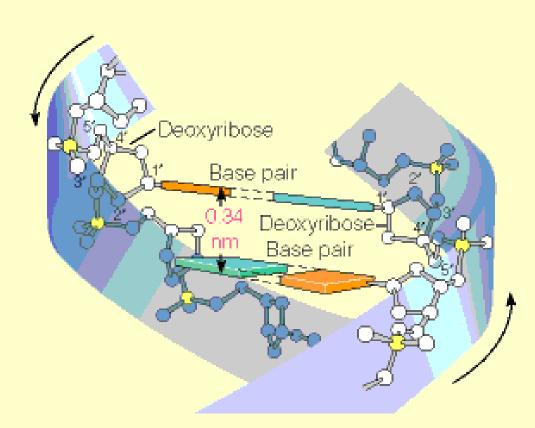






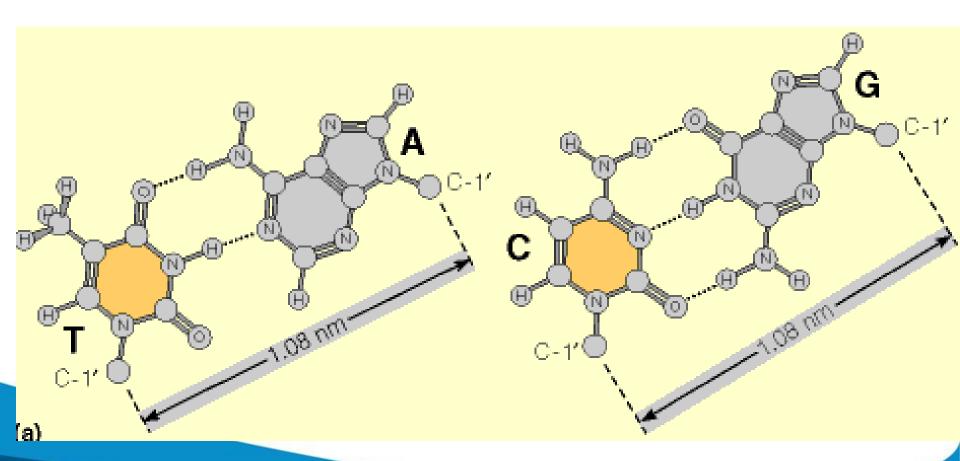
CẤU TRÚC DNA



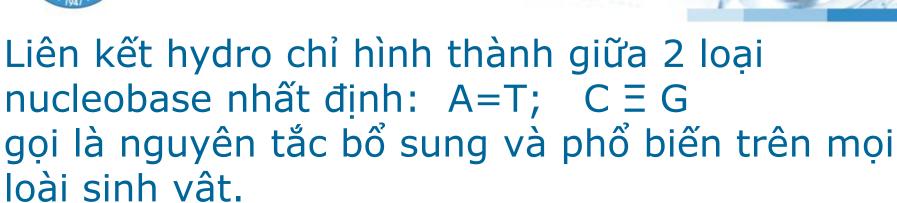




SỰ BẮT CẶP BỔ SUNG

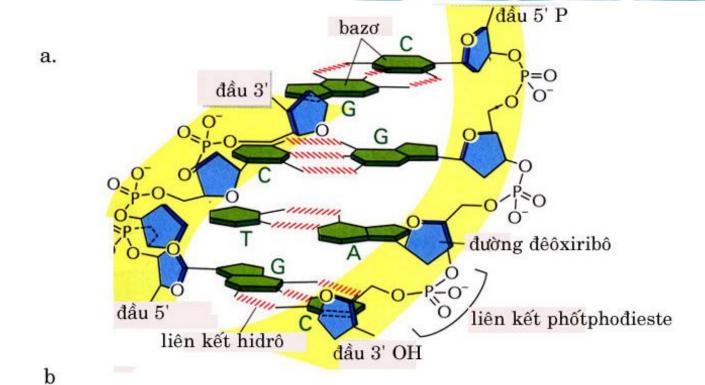


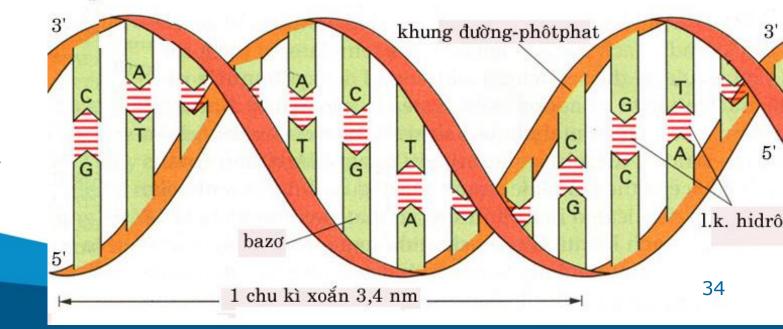




(Tổng số base purin = tổng số base pyrimidin)







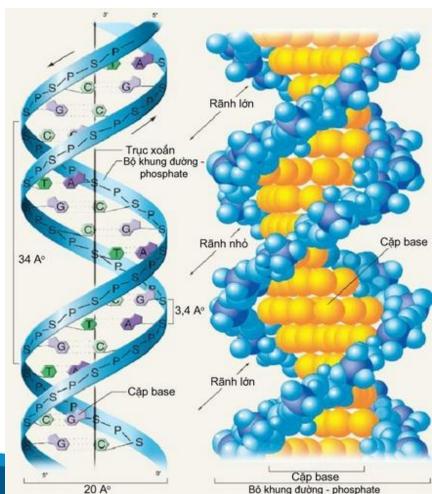
Lưu ý tính chất đối song song (5' → 3'và



- Bậc 2: xoắn dạng B
- DNA dạng B:là mô hình theo Watson & Crick

Xoắn phải

Chiều cao/1 chu kỳ xoắn: 3.4 nm

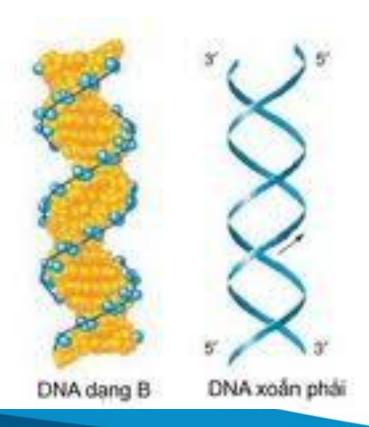


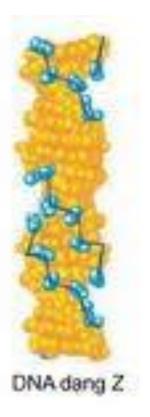


CẦU TRÚC PHÂN TỬ DNA



• Bậc 2: xoắn phải hoặc xoắn trái



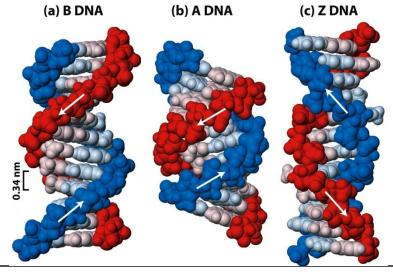






CẦU TRÚC PHÂN TỬ DNA

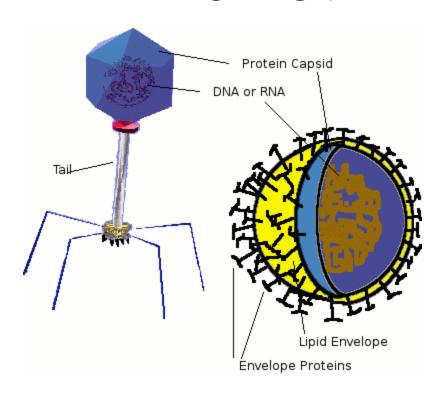
• Bậc 2: các dạng xoắn A, B,



Dạng DNA	Số cặp base trong một chu kỳ xoắn	Chiều và góc xoắn so với mặt phẳng của base	Khoảng cách thẳng đứng giữa hai base kề nhau	Đường kính vòng xoắn
A	11	Xoắn phải 32,7°	2,56 Å	23 Å
В	10	Xoắn phải 36,0°	3,38 Å	19 Å
7.	12	Xoắn trái 30,0°	3,71 Å	18 Å



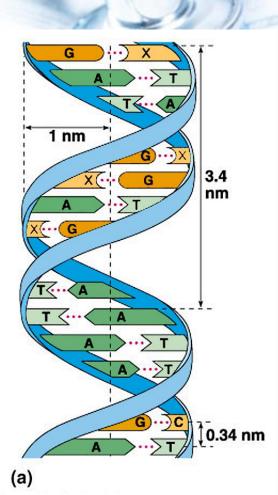
• Bậc 3: phân tử DNA dạng vòng (virus, vi khuẩn)





ĐẶC ĐIỂM PHÂN TỬ DNA

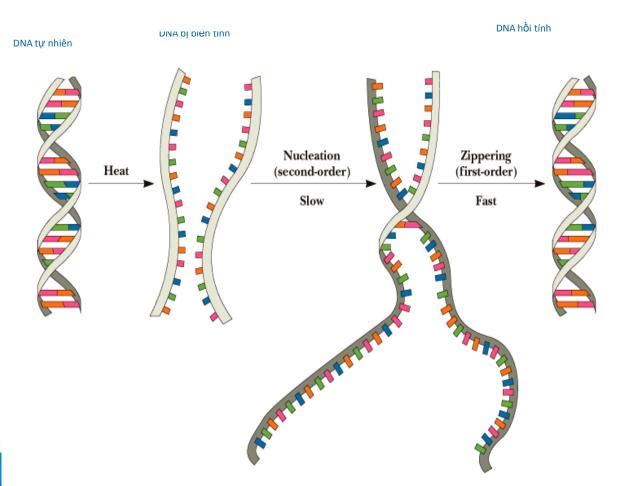
- Tính chất
- Sự biến tính
- Sự hồi tính
- Các trình tự lặp lại trong DNA
- ở Eukaryote
- Trình tự lặp lại cao.
- Trình tự lặp lại trung bình.
- Trình tự gen duy nhất.





ĐẶC ĐIỂM PHÂN TỬ DNA

- Tính chất
- Sự biến tính
- Sự hồi tính





Biến tính (Denaturation)

Cấu trúc sợi đôi của DNA có thể bị tách ra. Các yếu tố ảnh hưởng:

- Nhiệt độ cao: 80 95°C
- Nồng độ muối (MgCl₂...)
- Chiều dài phân tử DNA
- Thành phần base C-G của DNA.

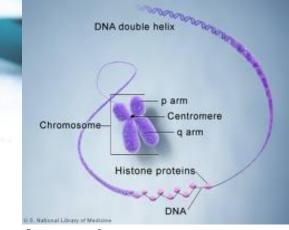


Sự hồi tính (Renaturation)

- Là sự bắt cặp trở lại của 2 sợi đơn.
- Các nhân tố ảnh hưởng: nhiệt độ, nồng độ muối, nồng độ DNA, thời gian
- Ứng dụng 2 tính chất biến tính và hồi tính của DNA trong các phản ứng sinh học phân tử:
 - phản ứng PCR (Polymerase chain reaction)



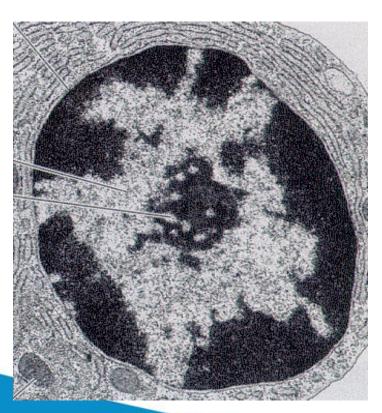
Đặc điểm cấu trúc DNA của tế bào Eukaryote

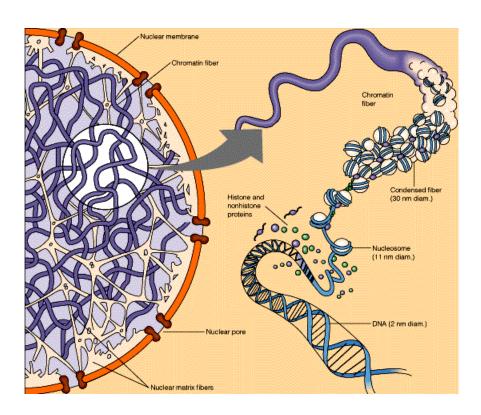


- Kích thước rất lớn.
- Kết hợp với protein Histon → Nhiễm sắc thể.
- Kích thước DNA không liên quan đến mức độ tiến hóa của sinh vật.
- DNA Prokaryote đều mang thông tin di truyền mã hóa protein.
- DNA Eukaryote có những trình tự mã hóa (Exon) xen lẫn trình tự không mã hóa (Intron) với intron nhiều hơn exon.



Trong nhân DNA cuộn lại thành các sợi nhiễm sắc (chromatin fibers)





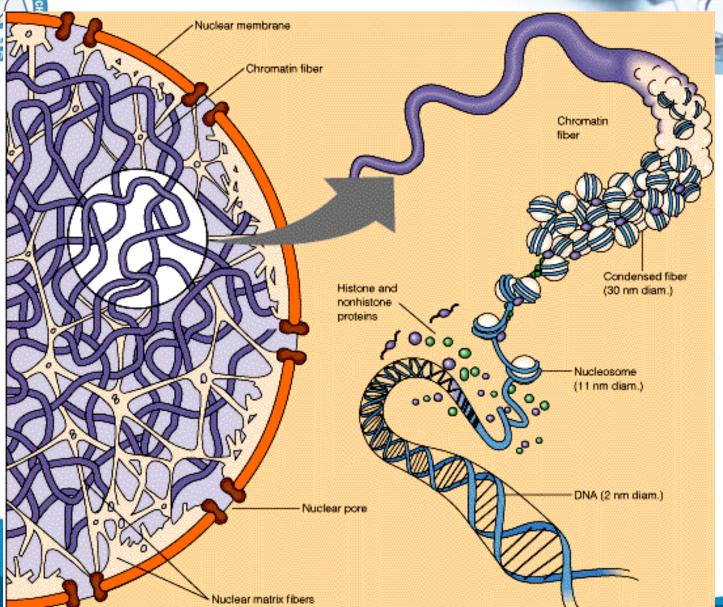


Nhiễm sắc thể của Eukaryotae

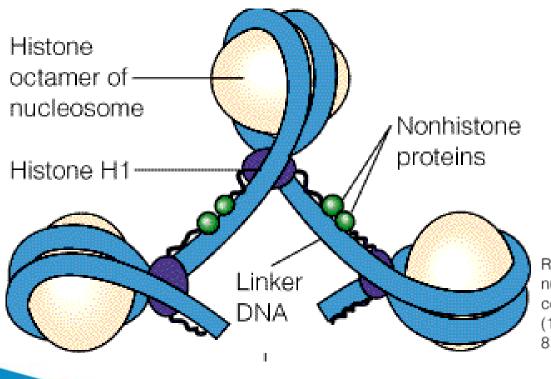
Sợi DNA dài quấn quanh các protein histone

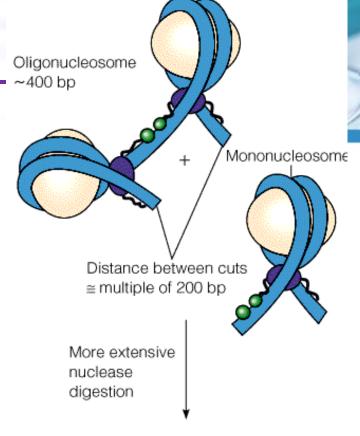
→ nucleosome là đơn vị cấu trúc của nhiễm sắc thể (gồm 146 cặp base của DNA quấn quanh 8 phân tử histone). Các nucleosome kề nhau được nối qua một phân tử histone H1 trung gian.

Levels ochromatin structure: loops (100 kbp), fibers, nucleosomes

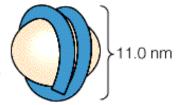


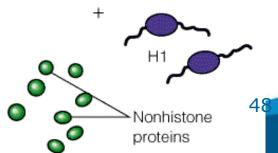






Released nucleosome core particle (146 bp DNA, 8 histones)







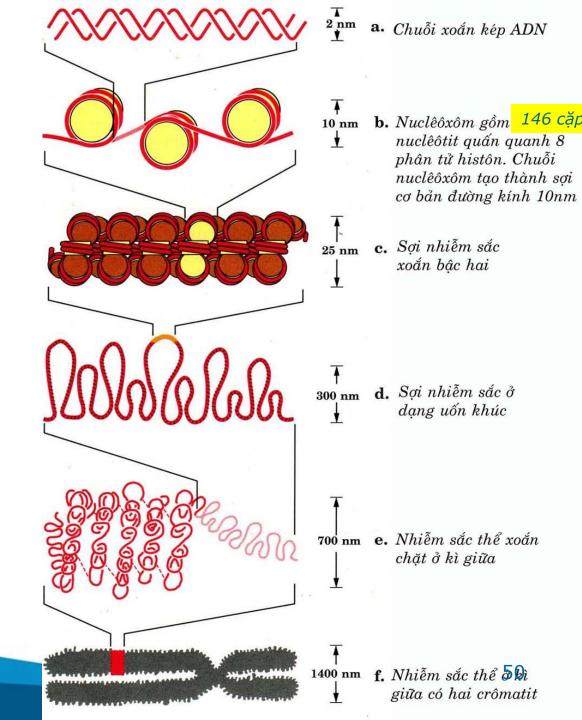
Nhiễm sắc thể của Eukoryotae

- Các nucleosom xếp khít nhau tạo thành chromatin là phức hợp nucleoprotein.

- Sợi chromatin sau nhiều lần xoắn uốn khúc gắn với những *protein không histone* (non-histone protein) tạo ra *nhiễm sắc thể*.



Các mức xoắn DNA tạo nhiễm sắc thể





Các trình tự lặp lại trong DNA ở Eukaryote



- Trình tự lặp lại cao (trăm-triệu lần)
- + Ngắn (10 200bp); Không mã hóa
- +Tập trung tại các vùng chuyên biệt trên NST (CEN hay TEL).
- DNA vệ tinh:tiếu vệ tinh (VNTR), vi vệ tinh (STR)
- Trình tự lặp lại trung bình(10-trăm lần)
- + Kích thước lớn (100 1000 bp); mã hóa hay không mã hóa.
- + Phân tán trên toàn bộ DNA của bộ gen.
- Trình tự gen duy nhất



RNA (Acid ribonucleic)



Cấu tạo chung

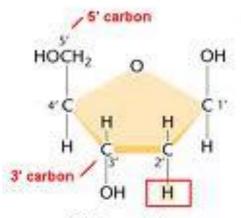
Phân tử RNA có cấu tạo đa phân gồm nhiều đơn phân là các ribônucleotide

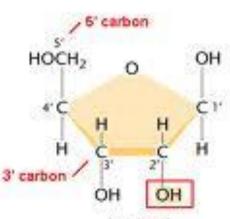
- 1 ribonucleotide gồm
- Đường Ribose
- Gốc phosphate
- Base Nitric (A, G, U, C)
- Chỉ có một mạch được định hướng 5' → 3′_{5'Р→3'ОН}



PHÂN BIỆT DNA VỚI RNA

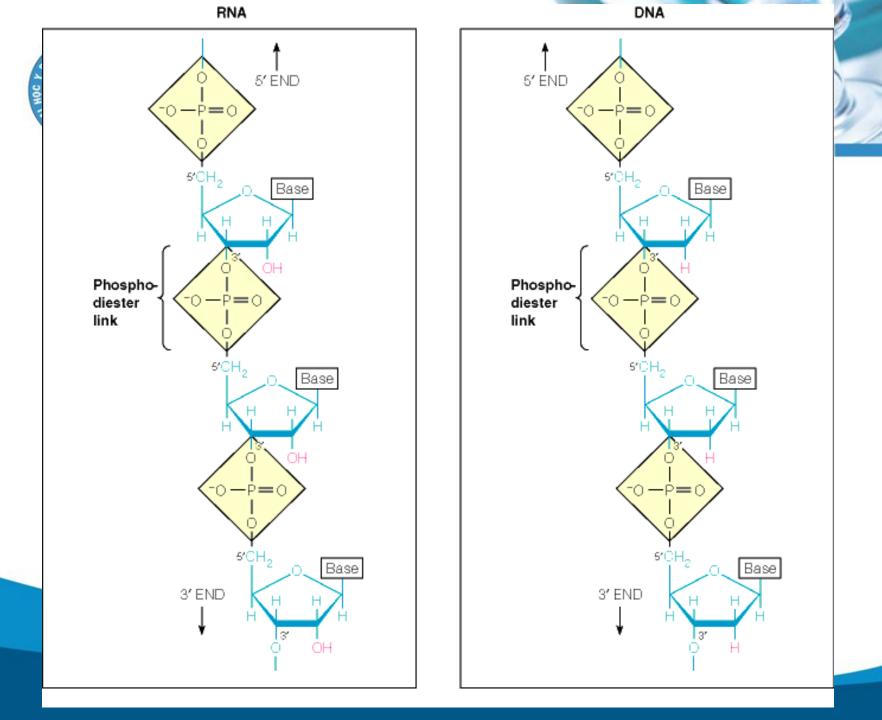






2-Deoxyribose

Ribose





PHÂN BIỆT DNA VỚI RNA

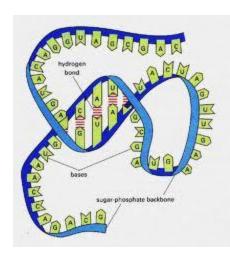
RNA	DNA
- Chủ yếu ở tế bào chất	- Chủ yếu ở nhân tế bào
- Đường Ribose	- Đường Deoxyribose
- mạch đơn	mạch kép
- Chứa các gốc kiềm Adenin (A) Guanin (G) Cytosin (C) Uracin (U)	- Adenin (A) Guanin (G) Cytosin (C) Thi min (T)
	- Chức năng sinh học: mang bản mật mã di truyền.



* CÂU TRÚC BẬC 1: phân tử RNA cấu tạo bởi 1 chuỗi poliribonuclêotit nối với nhau bởi liên kết photphođieste.

một số loài virut có RNA mạch kép.

- CÂU TRÚC BẬC 2: nhiều phân tử RNA có thể uốn cong và gấp khúc thành những dạng đặc biệt tạo nên cấu trúc bậc 2 (tRNA).
- Ngoài ra còn có cấu trúc bậc 3.







là RNA mang thông tin di truyền gặp ở đa số virus thực vật và một số thực khuẩn thể. Dạng RNA có thể ở dạng mạch đơn hay mạch kép.

- RNA không di truyền:
 - mRNA (messenger RNA)
 - tRNA (transfer RNA)
 - rRNA (ribosomal RNA).
 - snRNA (RNA nhỏ trong nhân)

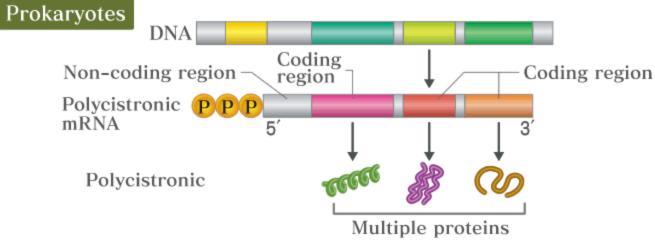


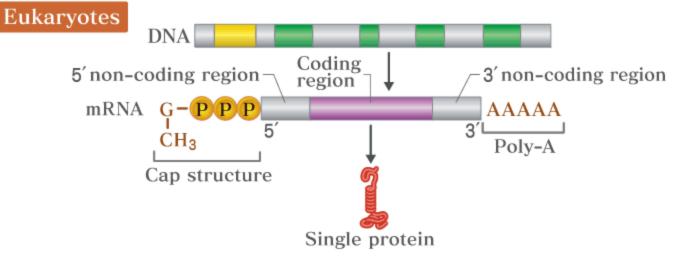
mRNA	PROKARYOTE	EUKARYOTE
Cấu trúc		
Mã hóa chuỗi polypeptide		
Thời gian tồn tại		



mRNA	PROKARYOTE	EUKARYOTE
Cấu trúc	Đơn giản	Phức tạp
Mã hóa chuỗi polypeptide	Nhiều (polycistronic)	1 chuỗi (môncistronic)
Hoạt động	Dịch mã ngay	RNA tiền thân → tạo mRNA trưởng thành
Thời gian tồn tại	Ngắn (2 phút)	Lâu (30'- 24h)









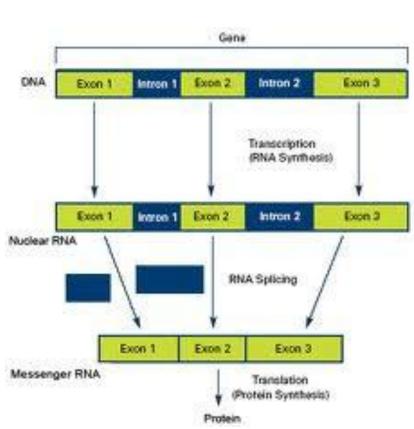
Vùng 5' UTR - vùng dịch mã -vùng 3' UTR

- 5' UTR gồm 100 1000 Nu, thường chứa một vị trí liên kết với ribosom.
- 3' UTR quy định tính bền vững của mRNA và hiệu suất dịch mã.



mRNA ở Eukaryote

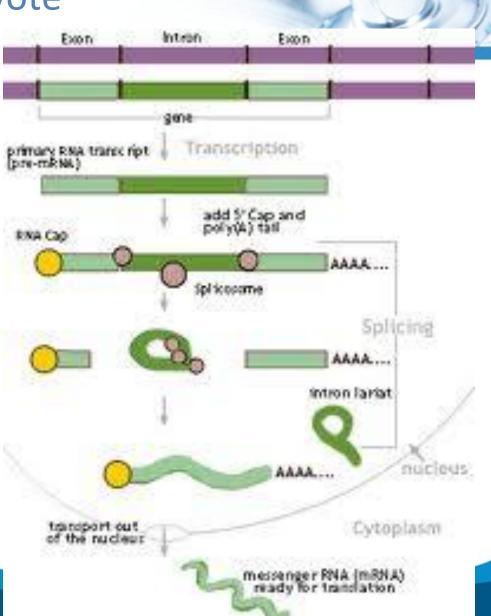
- Vùng 5' gắn mũ ^{m7}G (7 methylguanozin triphosphat)
- Vùng mã hóa mang TTDT gồm exon và intron
- Vùng 3' không mã hóa và có đuôi poly A.





mRNA ở Eukaryote

Sau khi hình thành từ mạch khuôn của gen →RNA tiền thân→ gắn mũ m7G vào đầu 5'→quá trình cắt xén (splicing) loại bỏ các đoan intron → nối exon→ gắn đuôi poly A vào đầu 3' →mRNA trưởng thành.





Chức năng

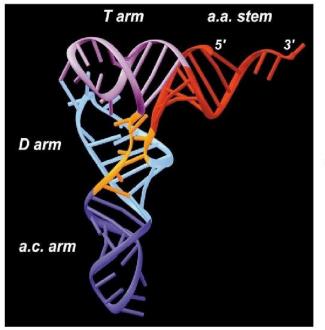
- mũ ^{m7}G
- Vai trò qtrong khởi đầu tổng hợp protein.
- Bảo vệ đầu 5' của mRNA khỏi bị phân hủy.
- Đuôi poly A:
- -Đuôi poly A giúp mRNA di chuyển từ nhân ra TBC
- -Bảo vệ mRNA trong quá trình dịch mã ở tế bào chất

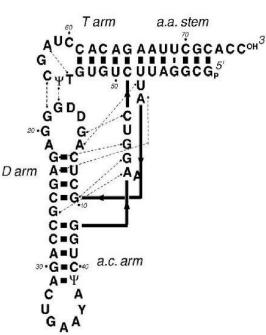


tRNAđược tổng hợp từ gen tRNA.

- O' Prokaryote: 40 80 gen; Eukaryote: 520 1400 gen
- Có cấu trúc bậc 2, đôi khi gập lại (bậc 3)

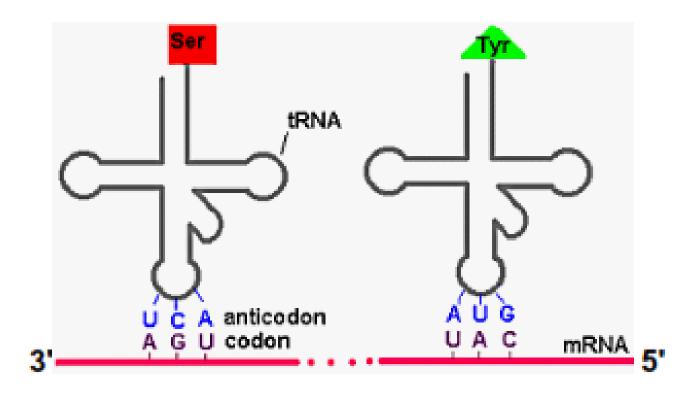
đặc điểmchung tRNA: có từ 73-93 nucleotid, đầu 5' bị phosphoryl hóa (thường là pG)







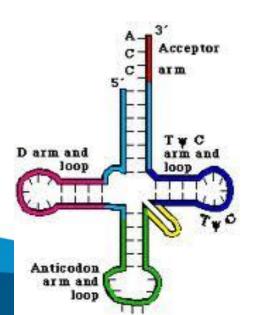


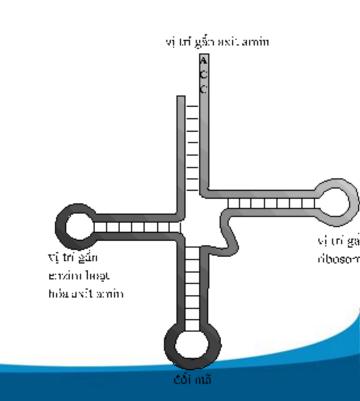






- Vị trí mang đối mã (7 base)
- Vị trí gắn a.a (đầu 3'OH)- trình tự tận cùng là CCA.
- Vị trí nhận biết men hoạt hóa a.a.
- Vị trí nhận biết ribosome

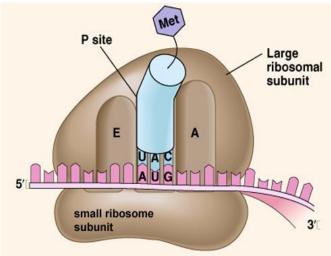




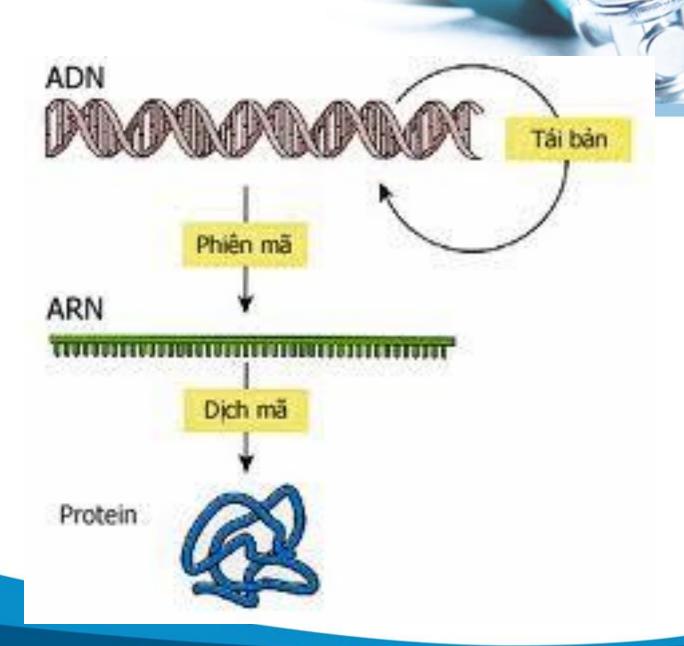




- Chiếm 80% tổng số RNA trong tế bào.
- Thành phần chủ yếu cấu tạo thành các ribosom .
- Có ở ti thể , lạp thể
- Prokaryote: ribosome 70S: 50S,30S
- Eukaryote: ribosome 80S: 60S,40S
- * Có thể có cấu trúc bậc 1, bậc 2.











Cấu tạo:

- Là một polymere = n monomere
- 1 monomere = acid amin (a.a.): Nhóm COOH, nhóm
 NH₂ và gốc R
- Các a.a. liên kết bằng liên kết peptid.



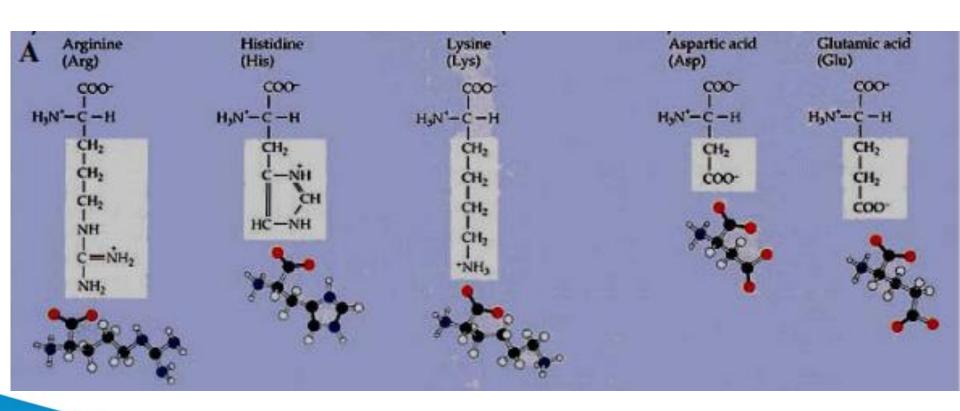


• LIÊN KÊT PEPTIDE

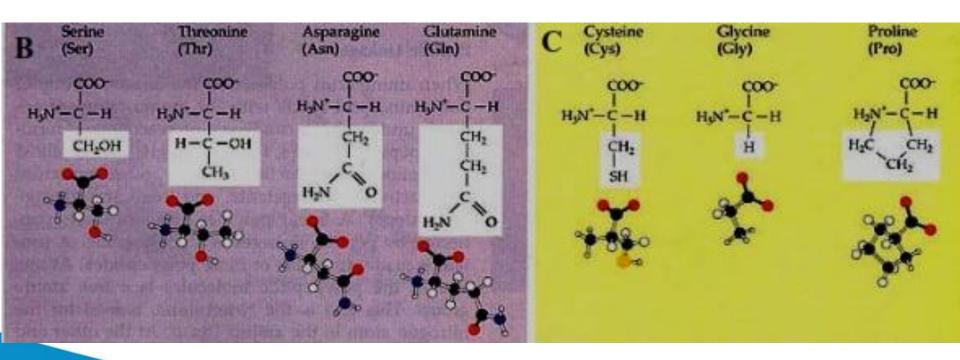
$$-H_2$$
О
 $-H_2$ О
 $-H_$



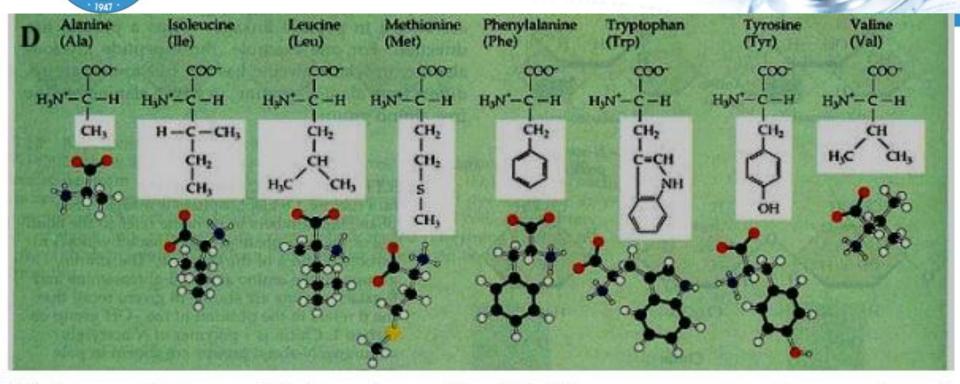
amino acid có chuỗi bên tích điện đượng (3 bên trái) và âm (2 bên phải)



B. Các amino acid có chuỗi bên không tích điện



nino acid có chuỗi bên kỵ nước



Hình Hai mươi loại amino acid phát hiện được trong các protein, với bốn nhóm: A. Các amino acid có chuỗi bên tích điện dương (3 bên trái) và âm (2 bên phải); B. Các amino acid có chuỗi bên không tích điện; C. Các trường hợp đặc biệt; và D. Các amino acid có chuỗi bên kỵ nước.

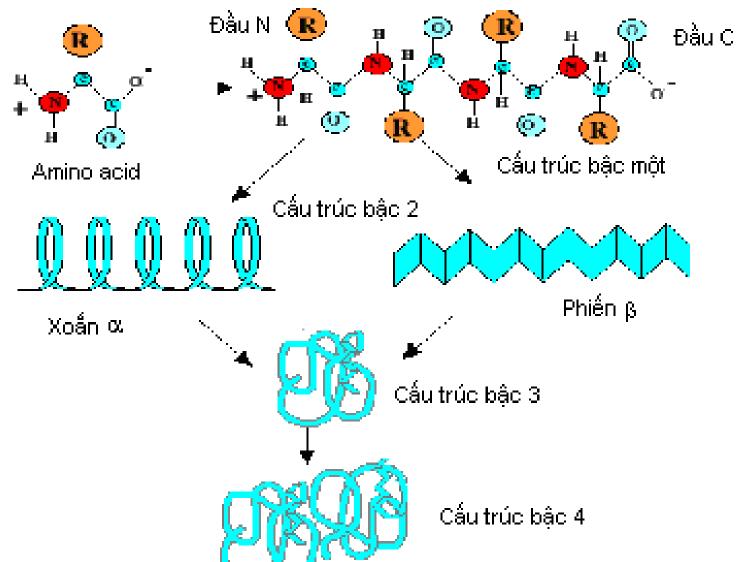


CÂU TRÚC CỦA PROTEIN

- Cấu trúc bậc một của protein là trình tự amino acid cấu tạo thành chuỗi polypeptide, phụ thuộc vào trình tự DNA.
- Cấu trúc bậc hai của protein
- Cuộn (xoắn α) và gấp nếp (phiến β).
- Cấu trúc bậc ba của protein:
- không gian 3 chiều của chuỗi p.peptide (Xoắn + cuộn)
- Cấu trúc bậc bốn của protein: Nhiều chuỗi cuộn xoắn



CÂU TRÚC CỦA PROTEIN





CHỨC NĂNG CỦA PROTEIN



- Thành phần cấu tạo tế bào.
- Xúc tác cho các phản ứng sinh hóa: Các enzym.
- Các kháng thể.
- Thu nhận thông tin: các thụ thể trong tế bào...
- Điều hoà quá trình trao đổi chất: các hoocmon
- Vận động:myozin trong cơ, các protein cấu tạo nên đuôi tinh trùng...
- Dự trữ: albumin, protein dự trữ trong các hạt của cây...

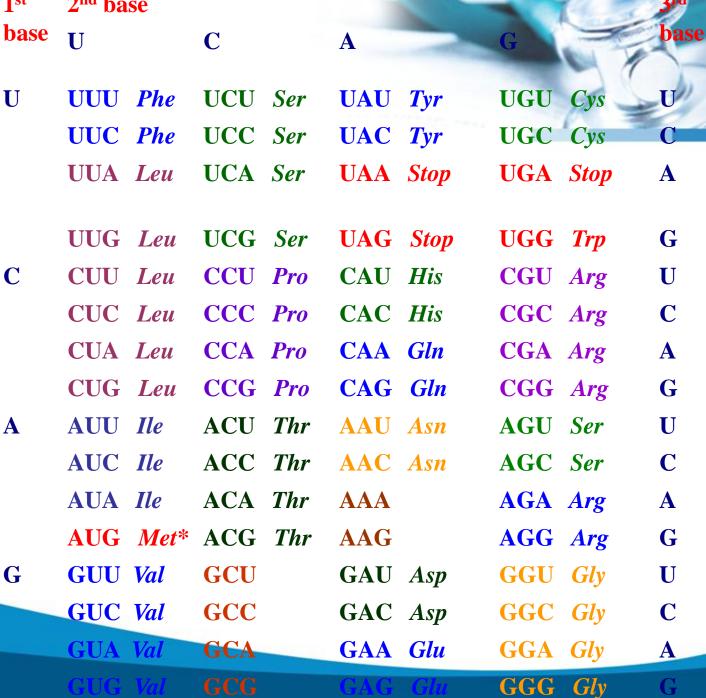


- Thông tin cấu trúc của phân tử protein được ghi lại trong gen dưới hình thức các mật mã → mã di truyền, được đọc từ 1 điểm, liên tục từng bộ ba theo chiều 5'-3'.
- Mỗi mã di truyền = 3 Nu kế tiếp nhau (mã bộ ba) # 1 a.amin
- Có 64 bộ mã: 3 mã kết thúc và 61 bộ ba mã hóa cho 20 a.a phổ biến



- Có tính đặc hiệu 1 bộ ba chỉ mã hoá cho 1 loại axit amin.
- Có tính thoái hoá nhiều bộ ba khác nhau mã hoá 1 loại axit amin.
- Có tính phổ biến các loài SV có chung bộ ba mã di truyền
- * Có 3 bộ ba kết thúc (UAA, UAG, UGA)
- bộ ba AUG vừa là mã mở đầu, vừa mã hoá cho Methyonin (hoặc foocmin-methyonin)







AUG:mã mở đầu UAA,UAG,UGA:mã kết thúc.



Tài liệu tham khảo



- 1. Hồ Huỳnh Thùy Dương, Sinh học phân tử. NXB Giáo Dục, 1997.
- 2. Trịnh Văn Bảo, Trần Thị Thanh Hương, Di truyền y học. NXB Giáo Dục Việt Nam, 2011.
- 3. Benjamin Lewin, Genes VIII. Prentice Hall, 2004.
- 4. H. Lodish et al., Molecular cell biology 7th ed. Scientific American books, NY, 2013.
- 5. J. D. Watson et el., Molecular biology of the gene. New York, Amsterdam, 2004.