

CẤU TRÚC ACID NHÂN VÀ SỰ BIỂU HIỆN GEN

Lâm Vĩnh Niên

Mục tiêu

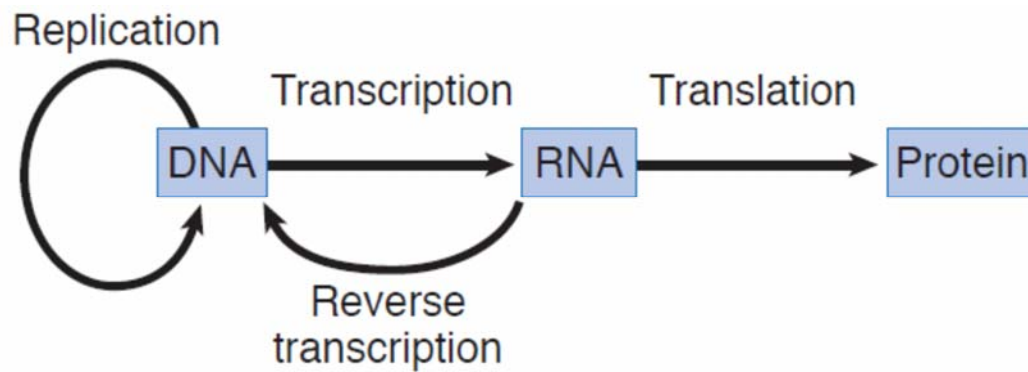
1. Trình bày được cấu trúc của acid nucleic
2. Trình bày được quá trình tái bản ADN
3. Trình bày được các loại ARN và quá trình phiên mã
4. Trình bày được quá trình dịch mã tổng hợp protein

Nội dung

1. Cấu trúc của acid nhân
2. Quá trình tái bản ADN
3. Các loại ARN và quá trình phiên mã
4. Quá trình dịch mã tổng hợp protein

CẤU TRÚC ACID NHÂN

Luận thuyết trung tâm của sinh học phân tử



5

Chu kỳ tế bào



- Pha M (mitosis, phân bào): thời gian tế bào phân chia thành 2 tế bào con.
- Kỳ trung gian (interphase): thời gian giữa 2 lần phân chia tế bào (phân bào). Biểu hiện gen xảy ra ở tất cả các giai đoạn của giai đoạn của kỳ trung gian:
 - Pha G₁ (gap 1): giai đoạn tăng trưởng tế bào trước khi tổng hợp ADN. Tế bào đã ngừng chu kỳ (như tế bào cơ, tế bào thần kinh): ở trạng thái đặc biệt được gọi là G₀.
 - Pha S (tổng hợp ADN): giai đoạn ADN nhân đôi. Cuối pha S, mỗi nhiễm sắc thể nhân đôi lượng ADN và gồm 2 nhiễm sắc tử (chromatid) giống hệt nhau dính nhau ở tâm động (centromere).
 - Pha G₂ (gap 2): giai đoạn tăng trưởng tế bào sau khi tổng hợp ADN trước khi phân bào. ADN đã nhân đôi được kiểm tra lỗi trước khi phân chia tế bào.

6

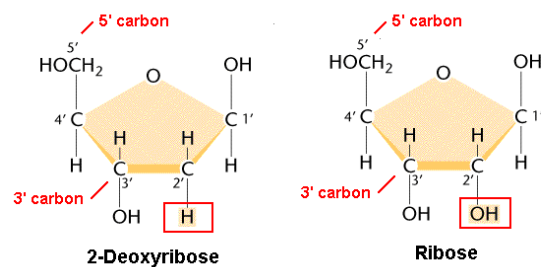
Cấu trúc nucleotid

- Acid nucleic (ADN và ARN) được lắp ghép từ các nucleotid
- Nucleotid gồm 3 thành phần:
 - Base có nitơ
 - Đường 5 carbon (pentose)
 - Phosphat

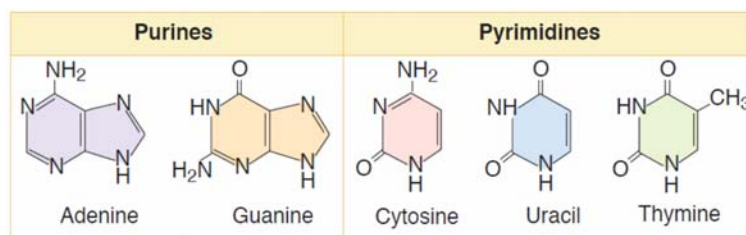
7

Đường pentose

- Acid nucleic (nucleosid, nucleotid): phân loại theo pentose
 - Pentose là ribose → ARN (acid ribonucleic)
 - Pentose là deoxyribose → ADN (acid deoxyribonucleic).



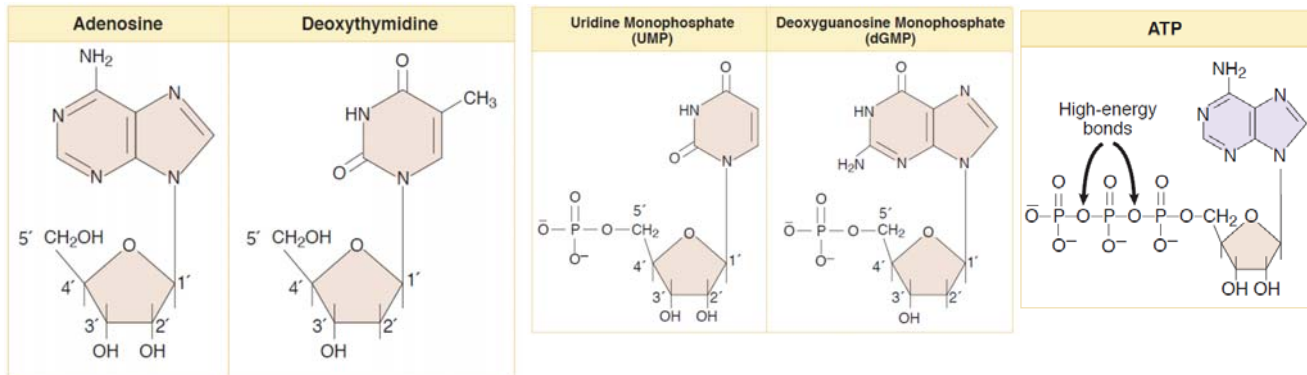
Base có nitơ



8

Nucleosid

Nucleotid



9

Danh pháp base, nucleosid, nucleotid

Base	Nucleoside	Nucleotides		
Adenine	Adenosine (Deoxyadenosine)	AMP (dAMP)	ADP (dADP)	ATP (dATP)
Guanine	Guanosine (Deoxyguanosine)	GMP (dGMP)	GDP (dGDP)	GTP (dGTP)
Cytosine	Cytidine (Deoxycytidine)	CMP (dCMP)	CDP (dCDP)	CTP (dCTP)
Uracil	Uridine (Deoxyuridine)	UMP (dUMP)	UDP (dUDP)	UTP (dUTP)
Thymine	(Deoxythymidine)	(dTMP)	(dTDP)	(dTTP)

10

Acid nucleic

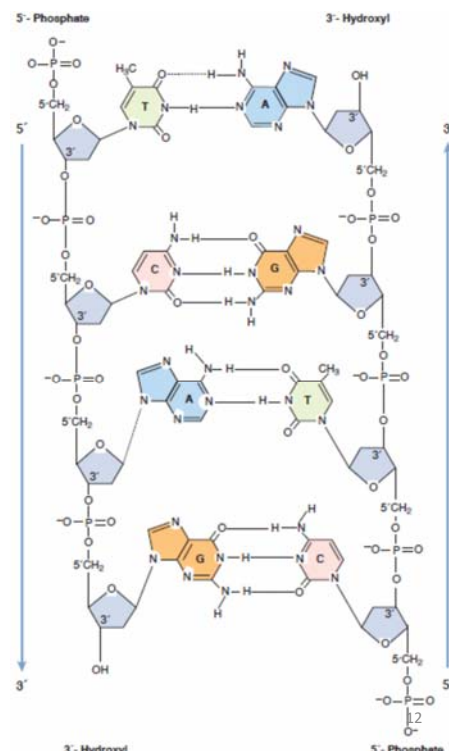
- Acid nucleic: polymer của các nucleotid, liên kết 3', 5'-phosphodiester (nhóm phosphate nối carbon 3' của đường này với carbon 5' của đường kế tiếp).
- Mỗi sợi có 1 đầu 5' và một đầu 3' → tính phân cực
 - Nhóm phosphate ở đầu 5'
 - Nhóm hydroxyl ở đầu 3'.
- Trình tự base trong mạch acid nucleic được ghi theo truyền thống, theo chiều 5'→3' (trái sang phải).
- Ở tế bào nhân thực, ADN thường ở dạng sợi đôi (dsDNA, double-stranded) và ARN thường ở dạng sợi đơn (ssARN, single-stranded). Ngoại lệ: một số virus chứa bộ gen ssDNA hoặc dsARN.

11

Thí dụ: 5'-TCAG-3' (TCAG)

- Nếu viết ngược, cần ghi đầu: 3'-GACT-5'
- Có thể ghi vị trí phosphate: pTpCpApG
- Trong phân tử ADN có thể thêm chữ "d" (deoxy): dTdCdAdG

Các cặp base nối với nhau qua liên kết hydro



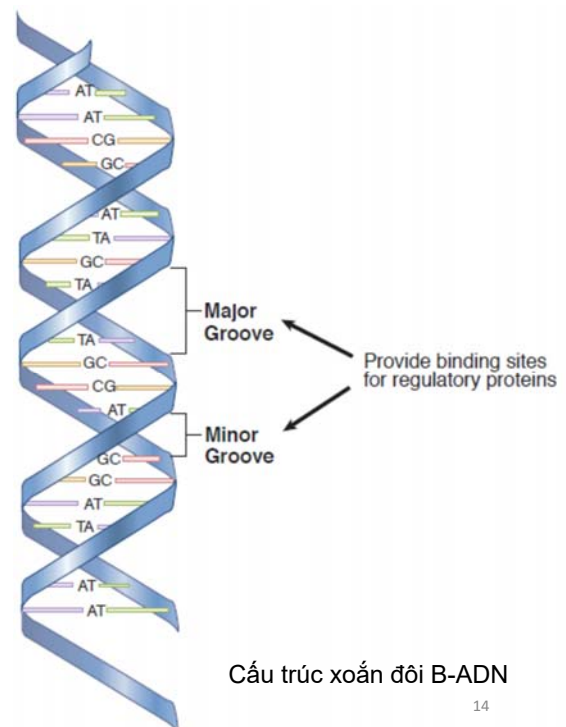
Cấu trúc ADN

- Hai sợi đối song (ngược chiều).
- Hai sợi bổ sung nhau. A luôn luôn gắn với T (2 liên kết hydro); G luôn luôn gắn với C (3 liên kết hydro) → trình tự sợi này quy định trình tự sợi kia.
- Lượng A = T, G = C → tổng purin bằng tổng pyrimidin (định luật Chargaff).

13

Cấu trúc ADN

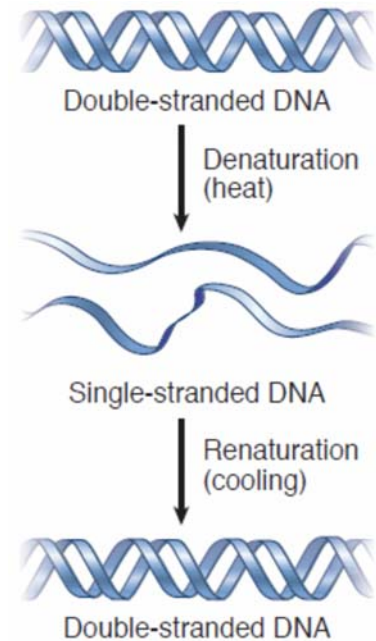
- Hầu hết ADN trong tự nhiên là phân tử xoắn kép phải: ADN Watson-Crick (B-ADN).
 - Trục xương sống đường-phosphate kỵ nước của từng sợi ở phía ngoài chuỗi xoắn kép.
 - Các cặp base nối với nhau qua liên kết hydro ở trung tâm.
 - Có khoảng 10 cặp base cho mỗi vòng xoắn.
- Dạng xoắn kép trái hiếm gặp xảy ra ở các đoạn giàu G-C được gọi là Z-DNA. Chức năng chưa rõ, có thể liên quan điều hoà gen.



14

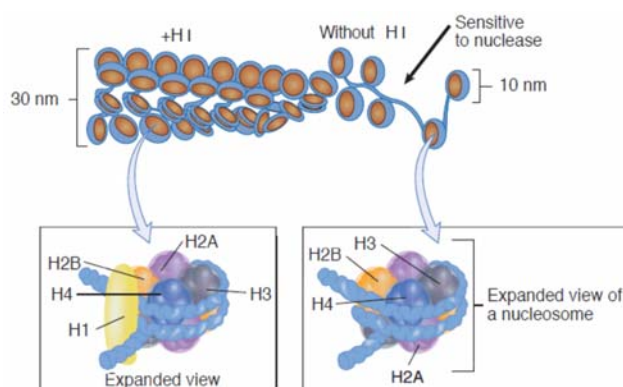
Biến tính và hồi tính của ADN

- ADN xoắn kép có thể bị **biến tính** do phá vỡ liên kết hydro và bắt cặp base:
 - “nóng chảy” sợi đôi thành 2 sợi đơn tách biệt
 - không mất liên kết cộng hoá trị
 - các yếu tố thường gặp: nhiệt, pH kiềm, hoá chất như formamide và urea.
- ADN sợi đơn bị biến tính có thể **hồi tính** (bắt cặp lại) nếu tình trạng gây biến tính được gỡ bỏ từ từ. Thí dụ: làm lạnh từ từ phân tử ADN bị biến tính do nhiệt.
- Hồi tính (bắt cặp) các sợi ADN bổ sung là bước quan trọng trong Southern blot và PCR. ADN mỗi gắn với chuỗi ADN đích: phản ứng lai.

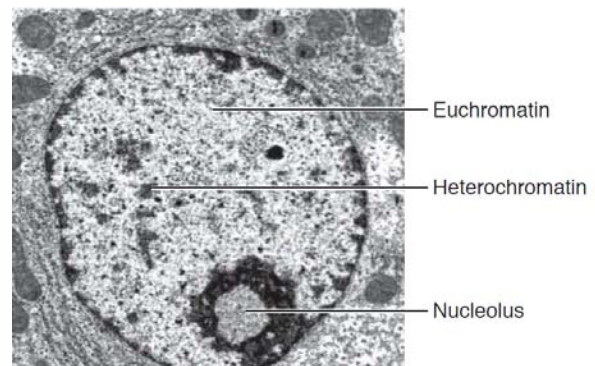


15

Tổ chức ADN: Nucleosome và Chromatin



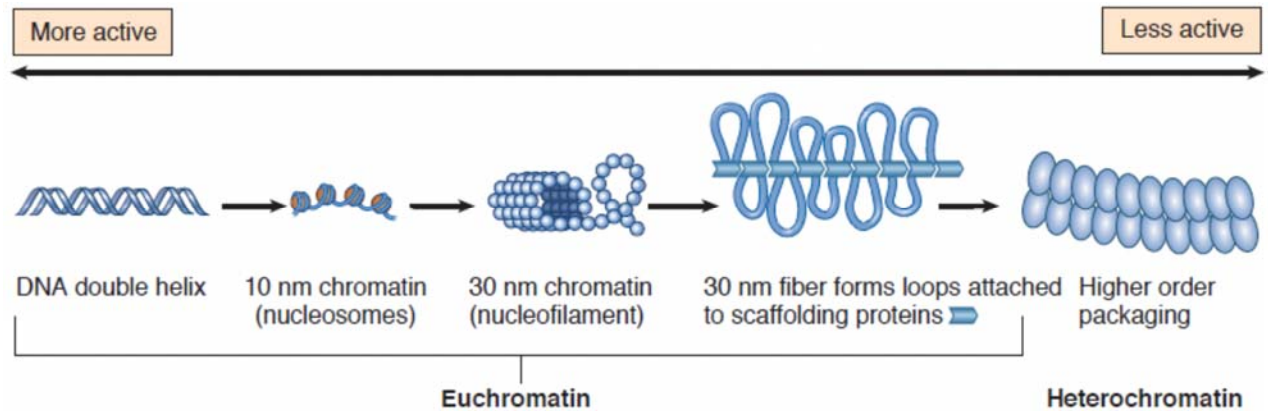
Cấu trúc nucleosome và nucleofilament ở ADN eukaryote



Nhân ở kỳ trung gian

16

Đóng gói ADN ở tế bào nhân thật



Tế bào ở kỳ trung gian chứa 2 loại chromatin:

- Euchromatin: mở hơn, sẵn sàng biểu hiện gen; gồm các nucleosome (sợi 10 nm) gắn lỏng lẻo với nhau (quai 30 nm)
- Heterochromatin: đặc hơn, liên quan đến các vùng chromosome không biểu hiện gen.

17

Tổ chức ADN: Nhiễm sắc thể

- Trong phân bào, tất cả ADN đều đặc lại giúp phân tách các chromatid con. Đây là giai đoạn duy nhất trong chu kỳ tế bào thấy được cấu trúc nhiễm sắc thể.
- Bất thường NST có thể được đánh giá trên NST phân bào bằng kỹ thuật phân tích karyotype (NST kỳ giữa) và kỹ thuật banding (kì đầu hoặc kì giữa sớm), giúp xác định lệch bội, chuyển đoạn, mất đoạn, đảo đoạn và lặp đoạn.

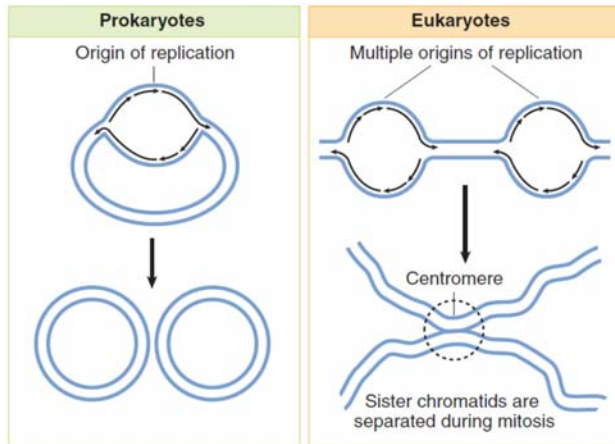
18

NHÂN ĐÔI ADN (DNA REPLICATION)

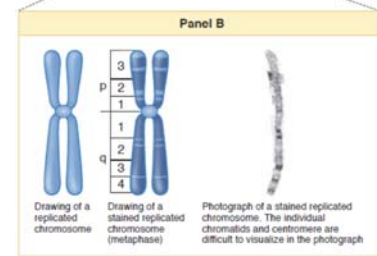
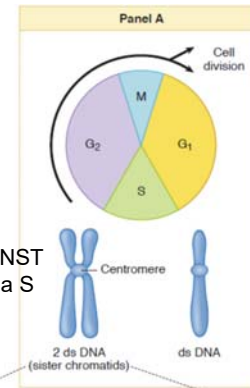
Nhân đôi ADN

- Thông tin di truyền được truyền từ cha mẹ sang con cái nhờ sự nhân đôi của ADN cha mẹ.
- Quá trình này hình thành 2 phân tử ADN giống hệt ADN cha mẹ.
- Khi ADN nhân đôi, 2 sợi bổ sung của ADN cha mẹ tách rời nhau hoàn toàn. Mỗi sợi dùng làm khuôn tổng hợp sợi bổ sung mới (nhân đôi bán bảo tồn).
- Trong quá trình phân chia tế bào, mỗi tế bào con nhận một trong 2 phân tử ADN giống hệt nhau.

Nhân đôi ở nhiễm sắc thể prokaryote và eukaryote



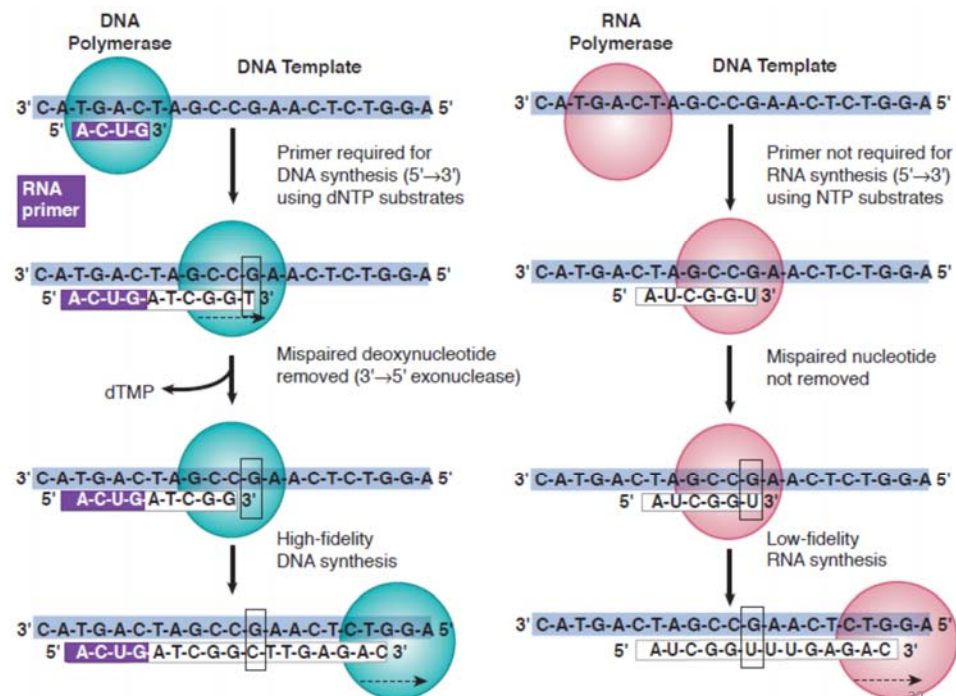
Panel A: Nhân đôi NST eukaryote trong pha S



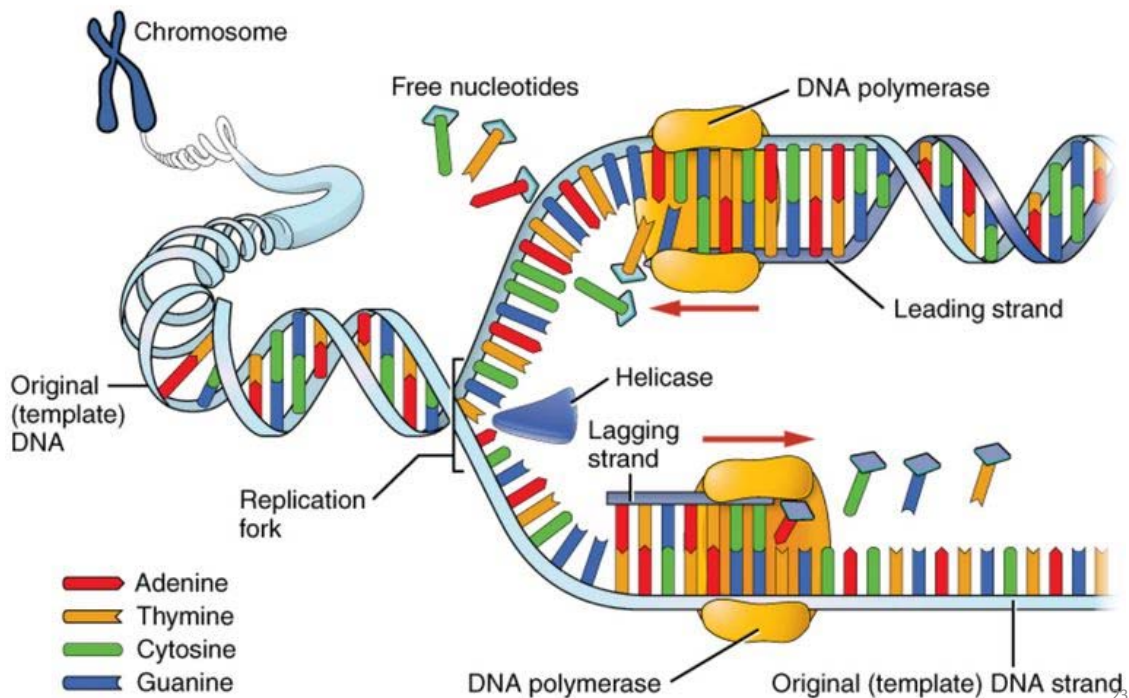
Panel B: NST eukaryote đã nhân đôi

21

So sánh tổng hợp ADN và ARN



22



CÁC BƯỚC TÁI BẢN ADN

1. Nhận biết trình tự base tại vị trí bắt đầu nhân đôi.
2. Helicase phá vỡ liên kết hydro nối các cặp base → 2 sợi ADN mẹ bắt đầu tháo xoắn và tạo chạc ba tái bản.
3. Protein gắn ADN sợi đơn (SSB) gắn vào phần sợi đơn của mỗi sợi ADN, ngăn tái liên kết, bảo vệ không bị thoái hoá bởi nuclease.
4. Primase tổng hợp đoạn mồi ARN ngắn (khoảng 10 nucleotid) theo chiều 5'→3', bắt đầu từ vị trí khởi đầu của mỗi sợi mẹ, theo khuôn của sợi mẹ. Cần đoạn mồi ARN do ADN polymerase không thể khởi động tổng hợp ADN; chỉ kéo dài chuỗi từ đầu 3' của đoạn mồi có sẵn.

CÁC BƯỚC TÁI BẢN ADN

5. ADN polymerase III bắt đầu tổng hợp ADN theo chiều $5' \rightarrow 3'$, bắt đầu từ đầu $3'$ của từng đoạn mồi ARN. Sợi mới tổng hợp bổ sung và đối song với sợi mẹ dùng làm khuôn. Sợi này được tổng hợp liên tục $\rightarrow$ sợi dẫn.
 - Sợi sau được tổng hợp không liên tục ở dạng các đoạn nhỏ (khoảng 1000 nucleotid), gọi là đoạn Okazaki. Mỗi đoạn Okazaki được bắt đầu bằng sự tổng hợp đoạn mồi ARN, sau đó được hoàn tất bằng việc tổng hợp ADN nhờ ADN polymerase III theo chiều $5' \rightarrow 3'$.
 - Mỗi chạc ba tái bản (trong số 2 chạc ba tái bản trên nhiễm sắc thể) có một sợi dẫn và một sợi sau.

25

CÁC BƯỚC TÁI BẢN ADN

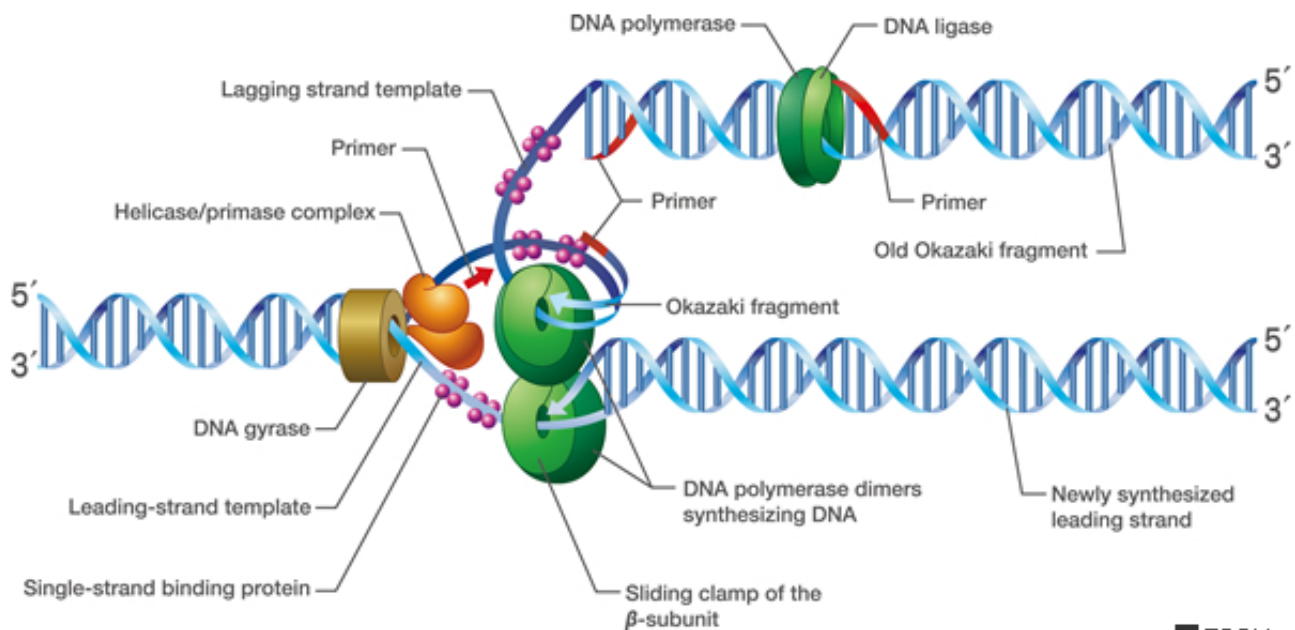
6. Ở tế bào nhân thật, RNase H gỡ bỏ các đoạn mồi ARN và một ADN polymerase (chưa rõ) lấp khoảng trống với ADN. Ở tế bào nhân sơ, DNA polymerase I thực hiện gỡ bỏ đoạn mồi ($5'$ exonuclease) và tổng hợp ADN mới, bắt đầu từ đầu $3'$ của đoạn Okazaki lân cận.
7. ADN polymerase tế bào nhân thật và tế bào nhân sơ đều có khả năng “đọc sửa” nhờ hoạt tính $3' \rightarrow 5'$. Nếu ADN polymerase mắc lỗi trong quá trình tổng hợp ADN, base không bắt cặp ở đầu $3'$ được gỡ bỏ trước khi tiếp tục tổng hợp.
8. ADN ligase bít điểm đứt (nick) giữa các đoạn Okazaki, chuyển chúng thành sợi ADN liên tục.

26

CÁC BƯỚC TÁI BẢN ADN

9. ADN gyrase (ADN topoisomerase II) tạo trục xoay phía trước chạc ba tái bản. Khi helicase tháo xoắn ADN tại chạc ba tái bản, ADN phía trước trở nên xoắn hơn và tạo siêu xoắn dương. ADN gyrase tạo siêu xoắn âm bằng cách gây đứt 2 sợi ADN, đi qua các sợi ADN thông qua chỗ đứt, và sau đó bít lại 2 sợi.
- Quinolone là nhóm thuốc ức chế hoạt động topoisomerase. Acid nalidixic tiêu diệt vi khuẩn bằng cách ức chế ADN gyrase. Chất ức chế topoisomerase II tế bào nhân thật (etoposide, teniposide) là những thuốc chống ung thư có ích.

27



+ ZOOM

28

So sánh tái bản ADN ở tế bào nhân sơ và tế bào nhân thật

Các bước nhân đôi	Tế bào nhân sơ	Tế bào nhân thật
Vị trí nhân đôi (khởi đầu)	Một vị trí khởi đầu trên NST	Nhiều vị trí khởi đầu trên NST
Tháo xoắn sợi đôi ADN	Helicase	Helicase
Ổ định sợi khuôn đã tháo xoắn	Protein gắn ADN sợi đơn (SSB)	Protein gắn ADN sợi đơn (SSB)
Tổng hợp đoạn mồi ARN	Primase	Primase
Tổng hợp ADN		
Sợi dẫn	ADN polymerase III	ADN polymerase $\alpha + \delta$
Sợi sau (Các đoạn Okazaki)	ADN polymerase III	ADN polymerase $\alpha + \delta$
Gỡ bỏ đoạn mồi ARN	ADN polymerase I (5'→3' exonuclease)	RNase H (5'→3' exonuclease)
Thay thế ARN bằng ADN	ADN polymerase I	ADN polymerase δ
Kết hợp các đoạn Okazaki	ADN ligase	ADN ligase
Tháo bỏ siêu xoắn dương phía trước chạc ba tái bản tiến triển	ADN topoisomerase II (ADN gyrase)	ADN topoisomerase II
Tổng hợp telemere	Không cần	Telomerase

29

Telomere

• Telomere

- trình tự lặp lại ở các đầu của phân tử ADN ở nhiễm sắc thể tế bào nhân thật.
- ngắn dần sau mỗi lần nhân đôi ở phần lớn tế bào bình thường do ADN polymerase không thể hoàn tất tổng hợp đầu 5' của mỗi sợi → lão hoá tế bào do cuối cùng telomere trở nên quá ngắn, NST không thể thực hiện được chức năng và tế bào chết.

• Telomerase

- enzyme ở tế bào nhân thật giúp duy trì telomere
- chứa khuôn ARN ngắn bổ sung với trình tự telomere ADN, và hoạt tính telomerase reverse transcriptase (hTRT) → có khả năng thay thế trình tự telomere bị mất trong quá trình tái bản.
- hoạt tính bình thường chỉ hiện diện ở tế bào phôi, tế bào sinh sản và tế bào gốc, không có ở tế bào soma.
- nồng độ khá cao ở tế bào ung thư → ngăn ngừa telomere trở nên ngắn dần, góp phần vào tính bất tử của tế bào ác tính.

Reverse transcriptase

- Là ADN polymerase phụ thuộc ARN cần khuôn ARN để tổng hợp ADN mới.
- Retrovirus, đáng chú ý là HIV, sử dụng enzym này để tái bản bộ gen ARN.
 - Ức chế bởi AZT, ddC, và ddI.
- Tế bào nhân thật cũng chứa hoạt tính reverse transcriptase:
 - Liên quan đến telomerase (hTERT)
 - Được mã hoá bởi các retrotransposon (bộ gen virus còn sót lại ở ADN người) có thể đóng vai trò khuếch đại một số trình tự lặp lại ở ADN.

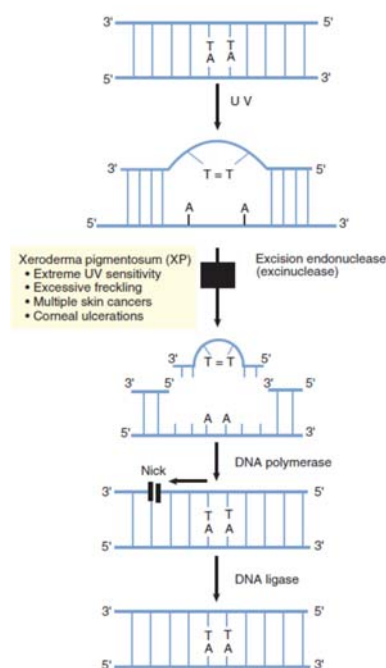
31

Sửa chữa ADN

- Cấu trúc ADN có thể bị tổn thương do tiếp xúc hoá chất, tia xạ. Quá trình nhân đôi cũng có thể gắn không đúng các base.
- Nhiều hệ thống sửa chữa cho phép tế bào duy trì tính ổn định bộ gen. Nếu tế bào cho phép tái bản ADN sử dụng khuôn bị tổn thương, có nguy cơ đưa đột biến vào ADN mới → tăng nguy cơ ung thư.
- Hầu hết sửa chữa ADN xảy ra ở pha G1 của chu kỳ tế bào nhân thật. Sửa chữa bắt cặp sai xảy ra ở pha G2 để sửa chữa lỗi tái bản.

32

Tổn thương	Nguyên nhân	Enzym nhận biết/cắt	Enzym sửa chữa
Dimer thymine (G ₁)	Bức xạ UV	Endonuclease cắt (thiếu trong Xeroderma pigmentosum)	ADN polymerase ADN ligase
Base bắt cặp sai (G ₂)	Lỗi tái bản ADN	Đột biến một trong 2 gen, hMSH2 hoặc hMLH1, khởi động sửa chữa bắt cặp sai ADN, dẫn đến ung thư đại trực tràng không đa polyp di truyền—HNPCC.	ADN polymerase ADN ligase
Khử amin cytosine	Ngẫu phát/nhiệt	Uracil glycosylase AP endonuclease	ADN polymerase ADN ligase



Sự hình thành dimer thymine và sửa chữa cắt

33

PHIÊN MÃ ARN (RNA TRANSCRIPTION)

Các loại ARN

- **ARN ribosome (rARN)**
 - Loại ARN phong phú nhất trong tế bào
 - Thành phần cấu trúc nên ribosome, gắn với protein ribosome để tạo ribosome hoàn chỉnh.
- **ARN vận chuyển (tARN)**
 - Loại ARN phong phú thứ 2
 - Vận chuyển acid amin đến ribosome để liên kết với nhau trong quá trình tổng hợp protein.
- **ARN thông tin (mARN)**
 - Mang thông tin xác định trình tự acid amin của protein đến ribosome
 - Là loại ARN duy nhất được dịch mã
 - Rất không đồng nhất về kích thước và trình tự base do tương ứng với hàng ngàn protein khác nhau.

35

Các loại ARN

- **ARN nhân không đồng nhất (hnARN [heterogeneous nuclear] hay pre-mARN):**
 - Chỉ thấy ở nhân tế bào nhân thật
 - Tiền thân của mARN, được hình thành trong quá trình xử lý sau phiên mã.
- **ARN nhân nhỏ (snARN)**
 - Chỉ thấy ở nhân tế bào nhân thật
 - Chức năng chính là tham gia vào cắt nối (loại bỏ intron) mARN.
- **Ribozyme**
 - Phân tử ARN có hoạt tính enzyme
 - Có ở cả tế bào nhân sơ và tế bào nhân thật.

36

Phiên mã: khái niệm và thuật ngữ

- ARN polymerase định vị gen trong ADN bằng cách tìm vùng promoter.
 - Promoter là vị trí gắn ARN polymerase.
 - Việc gắn này xác định vị trí phiên mã bắt đầu, sợi ADN dùng làm khuôn, chiều phiên mã diễn tiến.
 - Không cần đoạn mồi.
- ARN polymerase di chuyển dọc theo sợi khuôn theo chiều $3' \rightarrow 5'$ khi tổng hợp sản phẩm ARN theo chiều $5' \rightarrow 3'$
 - Sử dụng NTP (ATP, GTP, CTP, UTP) làm cơ chất.
 - Không đọc sửa.
 - Sản phẩm ARN bổ sung và đối song với sợi khuôn.

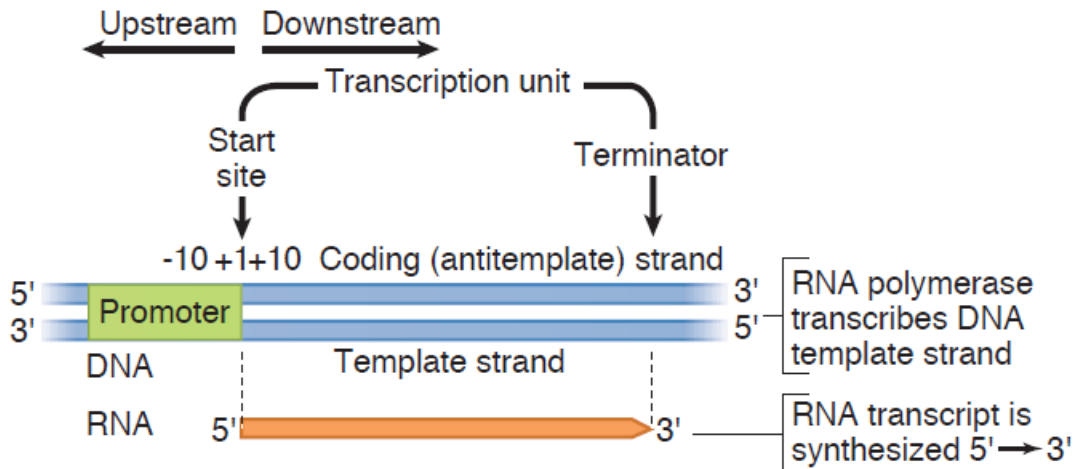
37

Phiên mã: khái niệm và thuật ngữ

- Sợi mã hoá (đối khuôn) không được dùng đến trong phiên mã
 - Trình tự tương đồng với phân tử ARN, ngoại trừ ARN chứa uracil thay vì thymine trong ADN.
 - Theo truyền thống, trình tự base của gen được ghi trong sợi mã hoá ($5' \rightarrow 3'$).
- Trong vùng lân cận của gen, hệ thống đánh số được áp dụng để xác định vị trí base quan trọng.
 - Base đầu tiên được phiên mã thành ARN: base +1 của vùng gen.
 - Về phía trái ($5'$, ngược dòng) điểm khởi đầu, base là $-1, -2, -3, \dots$
 - Về phía phải ($3'$, xuôi dòng) điểm khởi đầu, base là $+2, +3, \dots$
- Phiên mã kết thúc khi ARN polymerase gặp tín hiệu kết thúc.

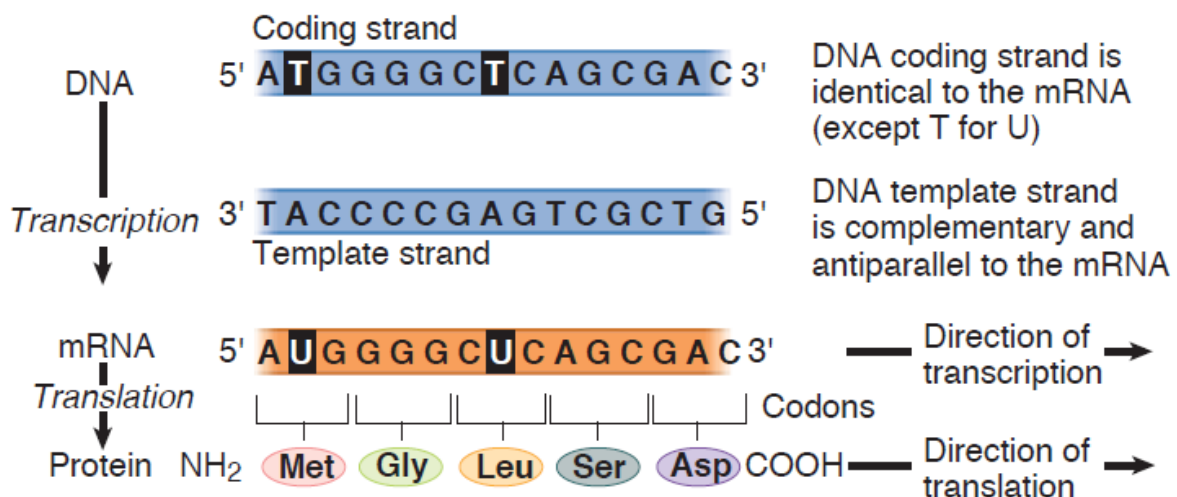
38

Phiên mã ADN



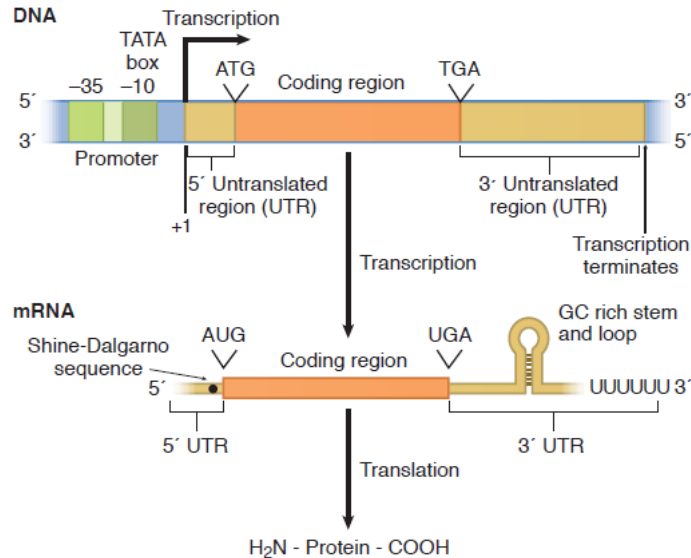
39

Dòng thông tin di truyền từ ADN đến protein



40

Biểu hiện gen mã hoá protein ở tế bào nhân sơ



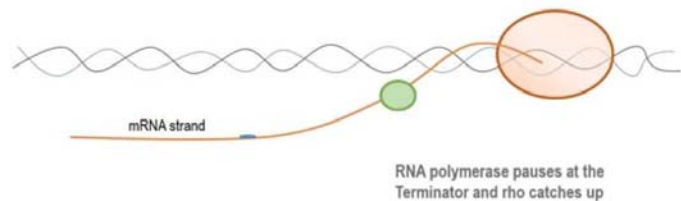
41

Biểu hiện gen mã hoá protein ở tế bào nhân sơ

1. Nhờ yếu tố sigma, ARN polymerase nhận biết và gắn vào vùng promoter.
 - Promoter vi khuẩn chứa 2 trình tự "consensus": Pribnow box (hay TATA box) và trình tự -35.
 - Promoter xác định vị trí khởi đầu phiên mã và định hướng enzyme trên sợi khuôn.
 - ARN polymerase tách 2 sợi ADN khi đọc trình tự base trên sợi khuôn.
2. Phiên mã bắt đầu ở vị trí cặp base +1 base pair. Yếu tố sigma được giải phóng ngay khi phiên mã bắt đầu.
3. Polymerase lõi tiếp tục di chuyển dọc theo sợi khuôn theo chiều 3' đến 5', tổng hợp mARN theo chiều 5' đến 3'.

Biểu hiện gen mã hoá protein ở tế bào nhân sơ

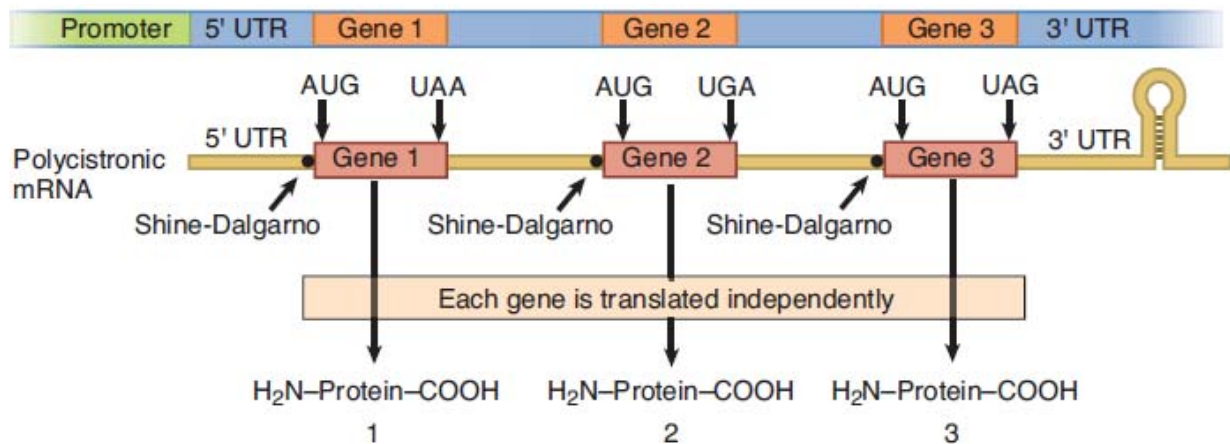
4. Cuối cùng, ARN polymerase di chuyển đến tín hiệu chấm dứt phiên mã → ngưng phiên mã, giải phóng phân tử mRNA hoàn chỉnh. Có 2 loại yếu tố chấm dứt phiên mã thường gặp ở gen tế bào nhân sơ:
- Chấm dứt độc lập rho: ARN mới tự gấp tạo quai kẹp tóc giàu GC, theo sát sau là nhóm 6–8 U. Hai cấu trúc này khiến ARN tách khỏi khuôn ADN.
 - Chấm dứt phụ thuộc rho: Yếu tố rho gắn vào ARN mới, di chuyển về phía ARN polymerase đang dừng ở vị trí kết thúc. Sau đó rho chiếm chỗ ARN polymerase từ đầu 3' của ARN.



Biểu hiện gen mã hoá protein ở tế bào nhân sơ

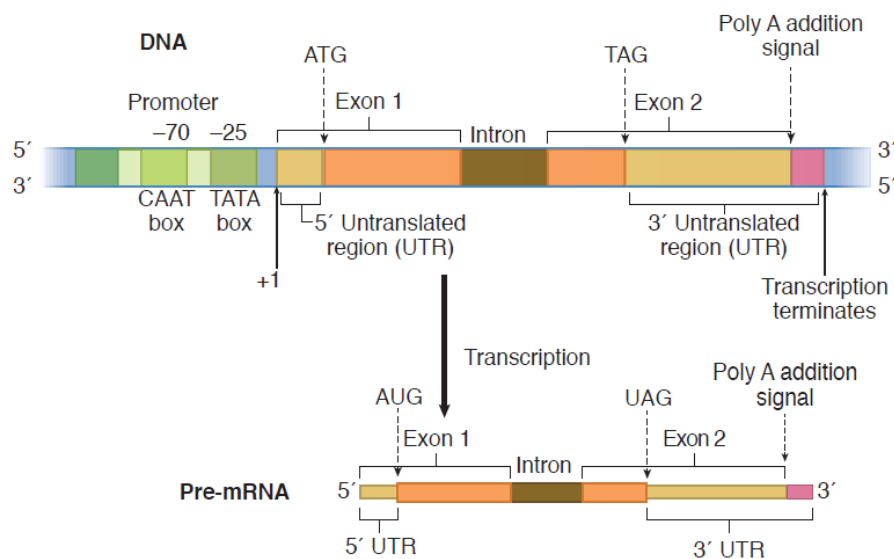
6. Phiên mã và dịch mã có thể xảy ra đồng thời ở vi khuẩn.
- Không có quá trình xử lý mRNA (không intron), ribosome có thể bắt đầu dịch mã trước khi phiên mã kết thúc.
 - Các ribosome gắn vào trình tự Shine-Dalgarno ở vùng không dịch mã 5' (UTR, 5' untranslated region).
 - Tổng hợp protein bắt đầu ở codon AUG tại đầu vùng mã hoá và tiếp tục cho đến khi ribosome gặp codon kết thúc ở cuối vùng mã hoá.
7. Ribosome dịch mã theo chiều 5' đến 3', tổng hợp protein từ đầu tận amin đến đầu tận carboxyl.

Vùng gen polycistron mã hoá các protein khác nhau



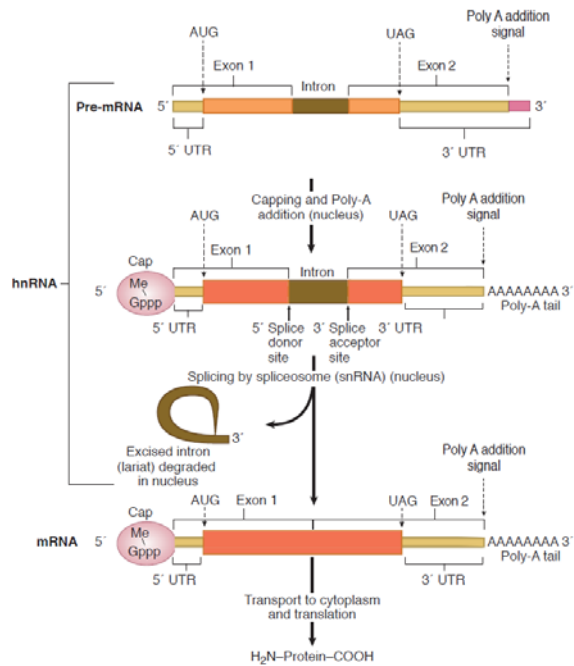
45

Đơn vị phiên mã ở tế bào nhân thật

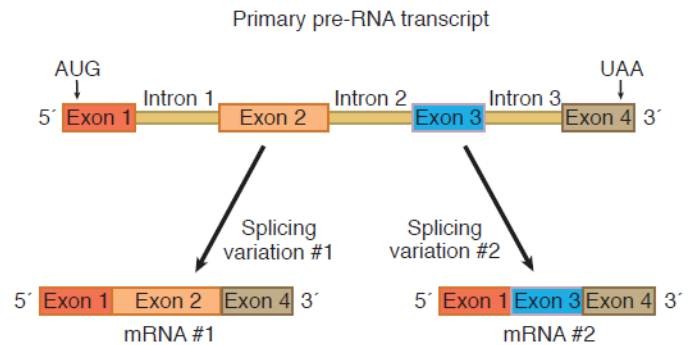


46

Xử lý pre-mARN ở tế bào nhân thật

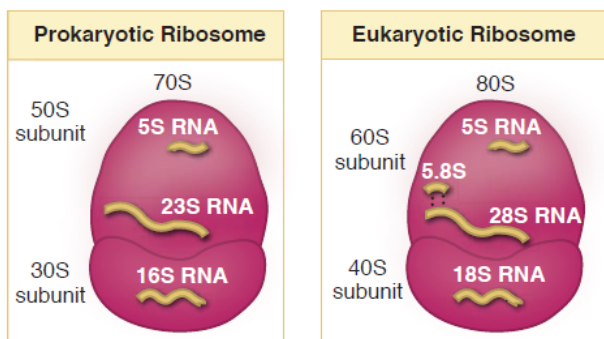


Các cách cắt nối khác nhau đối với pre-mARN ban đầu ở tế bào nhân thật

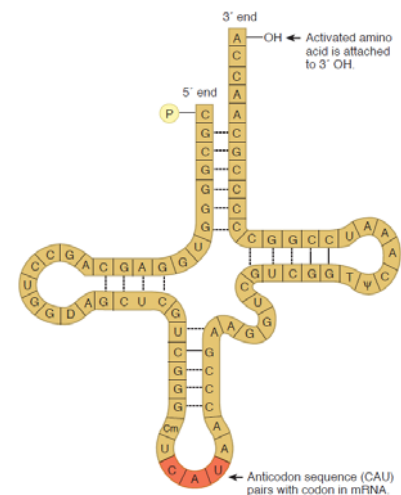


47

rARN



tARN



48

Hiệu chỉnh ARN

- Một số tế bào điều chỉnh trình tự nucleotid đặc hiệu trên phân tử ARN mới được tổng hợp.
- Gồm thêm, xoá, thay đổi base các nucleotid (như khử amin của adenine).
- Gặp ở một số phân tử mRNA, rARN, và tARN ở người.
- Thí dụ: khử amin cytosine thành uracil trong gen apoprotein B. Apoprotein B100 biểu hiện ở gan, apoprotein B48 biểu hiện ở ruột. Tại ruột, mRNA được biên tập từ trình tự CAA thành UAA (codon kết thúc) → tạo apoprotein B48 ngắn hơn.

49

DỊCH MÃ (TRANSLATION) VÀ CẤU TRÚC PROTEIN

Dịch mã

- Giai đoạn thứ 2 trong biểu hiện gen; dịch trình tự nucleotid của phân tử mRNA thành trình tự acid amin của protein.
- Mã di truyền: mối quan hệ giữa trình tự nucleotid trong ADN (hoặc bản phiên mã ARN của nó) và trình tự acid amin trong protein.
 - Mỗi acid amin được quy định bởi một hoặc nhiều bộ ba nucleotid (codon) trong ADN.
- Trong dịch mã
 - mRNA: bản sao hoạt động của gen.
 - tARN: phân tử chuyển đổi, ghép cặp codon của mRNA với acid amin được quy định → trình tự thích hợp
 - Ribosome (phức hợp protein và rARN): nơi xảy ra dịch mã, phối hợp tương tác giữa mRNA, tARN, các enzyme và các yếu tố protein cần cho tổng hợp protein
- Nhiều protein trải qua quá trình điều chỉnh sau dịch mã trước khi thực hiện chức năng trong tế bào.

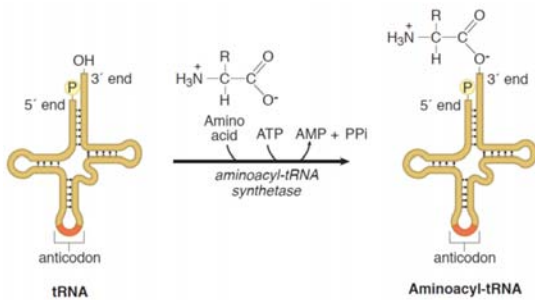
51

Mã di truyền

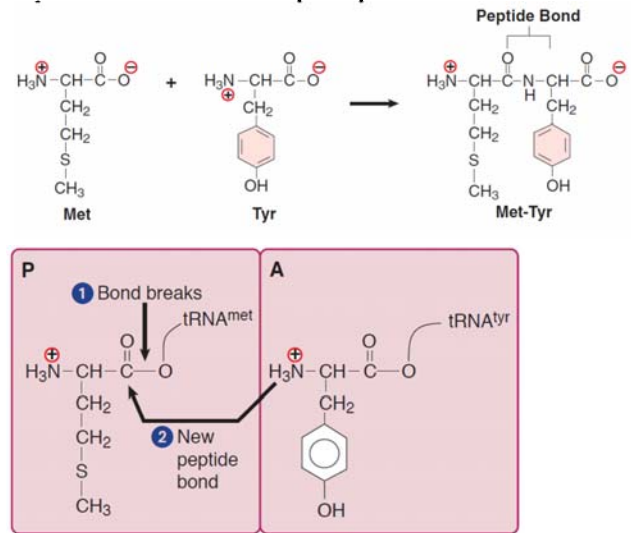
First Position (5' End)	Second Position				Third Position (3' End)
	U	C	A	G	
U	UUU } Phe UUC } UUA } Leu UUG }	UCU } Ser UCC } UCA } UCG }	UAU } Tyr UAC } UAA } Stop UAG }	UGU } Cys UGC } UGA } Stop UGG } Trp	U C A G
C	CUU } Leu CUC } CUA } CUG }	CCU } Pro CCC } CCA } CCG }	CAU } His CAC } CAA } Gln CAG }	CGU } Arg CGC } CGA } CGG }	U C A G
A	AUU } Ile AUC } AUA } Met AUG }	ACU } Thr ACC } ACA } ACG }	AAU } Asn AAC } AAA } Lys AAG }	AGU } Ser AGC } AGA } Arg AGG }	U C A G
G	GUU } Val GUC } GUA } GUG }	GCU } Ala GCC } GCA } GCG }	GAU } Asp GAC } GAA } Glu GAG }	GGU } Gly GGC } GGA } GGG }	U C A G

52

Hoạt hoá acid amin



Tạo liên kết peptid

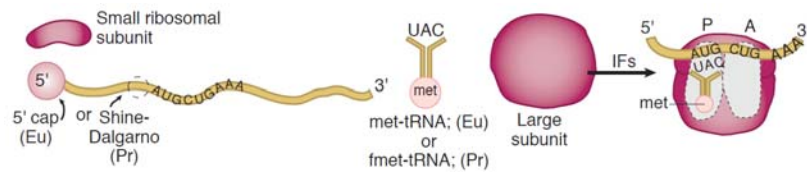


Tạo liên kết peptid tại ribosome trong dịch mã

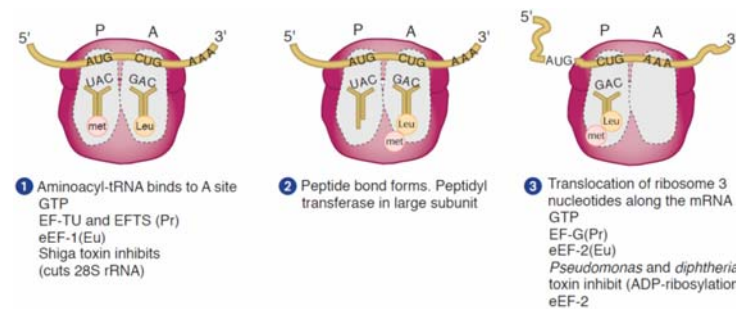
53

Các bước dịch mã

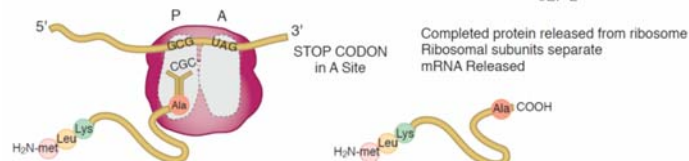
Khởi đầu



Kéo dài



Chấm dứt



54

Polysome

- Phân tử mRNA rất dài so với kích thước ribosome → có chỗ cho vài ribosome dịch mã vào cùng thời điểm.
- Do ribosome dịch mã mRNA theo chiều 5'→3', ribosome gần đầu 3' nhất có đoạn peptid mới dài nhất.
- Polysome tồn tại tự do ở bào tương hoặc gắn vào mạng lưới nội chất thô (RER), phụ thuộc vào protein đang được dịch mã.

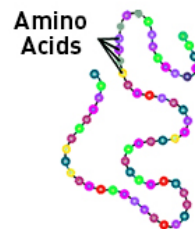
55

Gấp cuộn protein và các bậc cấu trúc

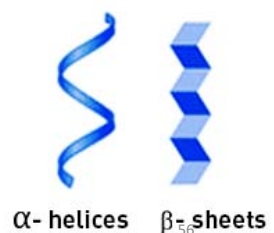
Khi được hình thành từ ribosome, protein gấp cuộn thành cấu trúc 3 chiều cần thiết cho hoạt tính sinh học. Nhìn chung có 4 bậc cấu trúc protein:

- **Bậc 1**—trình tự các acid amin được gen quy định.
- **Bậc 2**—chuỗi acid amin gấp lại thành cấu trúc ổn định về năng lượng.
 - Hai dạng thường gặp: α -helix, β -pleated sheet
 - Được tăng cường bởi liên kết hydro.
 - Một protein có thể có 2 loại cấu trúc bậc 2 này; một số protein, như collagen, chỉ chứa cấu trúc bậc 2 đặc trưng riêng.

PRIMARY STRUCTURE



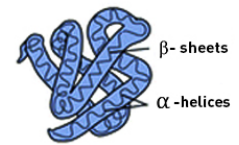
SECONDARY STRUCTURE



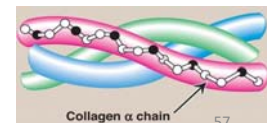
Gấp cuộn protein và các bậc cấu trúc

- **Bậc 3**—các cấu trúc bậc 2 được sắp xếp tạo ra hình dáng 3 chiều có trật tự cao (TD: các domain của phân tử IgG).
 - Tạo hình dạng cho protein (hình cầu, sợi).
 - Được ổn định bởi liên kết yếu (hydro, kỵ nước, ion) và, trong một số protein, liên kết cộng hoá trị mạnh disulfide.
 - Các tác nhân như nhiệt, urea phá vỡ cấu trúc bậc 3 → biến tính protein → mất chức năng.
- **Bậc 4**—nhiều protein có nhiều tiểu đơn vị → tương tác giữa các tiểu đơn vị → cấu trúc bậc 4.

TERTIARY
STRUCTURE



QUATERNARY
STRUCTURE

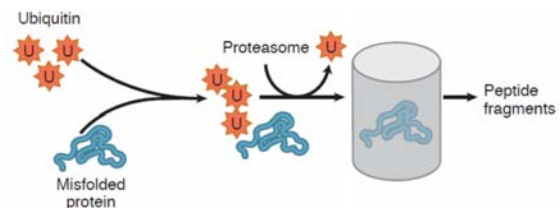


Chaperone

- Gấp cuộn protein là bước quan trọng trong tổng hợp protein.
- Chaperone: loại protein chuyên biệt hỗ trợ quá trình này.
- Chaperone thực hiện chức năng ở nhiều khoang tế bào, trong đó có mạng lưới nội chất (nơi tổng hợp protein chính).
- Không gấp cuộn → phá huỷ protein.

Proteasome và ubiquitin

- Một số phiên bản protein không gấp cuộn đúng cách → bị đánh dấu để phá huỷ bằng cách gắn cộng hoá trị với nhiều bản ubiquitin.
- Polyubiquitinated protein được đưa về proteasome để phá huỷ
- Proteasome là các phức hợp lớn trong bào tương, có hoạt tính nhiều protease → tiêu hoá protein hỏng thành peptid.
- Proteasome cũng đóng vai trò trong tạo peptid kháng nguyên để trình diện bởi các phân tử MHC lớp 1.



59

Biến đổi đồng hoá trị trong lúc và sau dịch mã

Ngoài việc hình thành liên kết disulfide khi protein gấp cuộn, các thay đổi đồng hoá trị khác gồm:

- **Glycosyl hoá:** gắn oligosaccharide khi protein đi qua mạng lưới nội chất và bộ Golgi
- **Ly giải protein:** cắt liên kết peptide để tái cấu trúc protein và hoạt hoá (proinsulin, trypsinogen, prothrombin)
- **Phosphoryl hoá:** gắn phosphate nhờ các protein kinase
- **γ -Carboxyl hoá:** tạo vị trí gắn Ca^{2+}
- **Prenyl hoá:** gắn nhóm lipid farnesyl hoặc geranylgeranyl vào một số protein gắn màng.

60