

MỤC LỤC

PHẦN 1: SINH HỌC.....	2
CHƯƠNG 1: SINH HỌC – KHOA HỌC VỀ SỰ SỐNG.....	2
CHƯƠNG 2: SINH HỌC PHÂN TỬ.....	7
CHƯƠNG 3: SINH HỌC TẾ BÀO.....	26
PHẦN 2: DI TRUYỀN.....	45
CHƯƠNG 1: BẢN CHẤT CỦA VẬT CHẤT DI TRUYỀN.....	45
CHƯƠNG 2: CƠ SỞ TẾ BÀO HỌC CỦA TÍNH DI TRUYỀN.....	57
CHƯƠNG 3: ĐẠI CƯƠNG VỀ BỆNH LÝ DI TRUYỀN Ở NGƯỜI.....	62
CHƯƠNG 4: DI TRUYỀN HỌC NHIỄM SẮC THỂ.....	77
CHƯƠNG 5: DI TRUYỀN HỌC VIRUS, VI KHUẨN.....	83

PHẦN 1: SINH HỌC

CHƯƠNG 1: SINH HỌC – KHOA HỌC VỀ SỰ SỐNG

I. Các khái niệm cơ bản về sinh học

Sinh học có thể nói đó là khoa học về sự sống. Trong sinh học bao gồm nhiều lĩnh vực nghiên cứu như thực vật học, động vật học, vi sinh vật học, tế bào học, sinh lý học, di truyền học,... Sự phát triển ngày càng mạnh của ngành khoa học này xuất hiện thêm nhiều bộ môn mới của sinh học như sinh học phân tử, công nghệ gen, công nghệ sinh học... Sinh học tập hợp những kiến thức khổng lồ về sự sống.

Sinh học đại cương cung cấp cho sinh viên những kiến thức về cấu tạo và hoạt động của tế bào sống. Là những kiến thức cơ sở quan trọng về sự sống, về cấu tạo tế bào, về sự phân chia tế bào để tạo nên một thể hệ mới, về quá trình chuyển hoá và tích lũy năng lượng cũng như cơ sở khoa học về các quá trình vận động sinh học và quá trình tiến hoá.

Sinh học nghiên cứu sự đa dạng của các cơ thể sống, cấu tạo chức năng, tiến hoá, phát triển cá thể và những mối tương quan với môi trường chung quanh của chúng.

Sinh học là một tập hợp khổng lồ về các học thuyết về cơ thể sống. Trong ngành khoa học này người ta thường phân chia ra thành các lĩnh vực như thực vật học, động vật học, vi sinh vật học - đó là kiểu phân chia theo đặc điểm loài của sinh giới, ngoài ra để nghiên cứu về cấu tạo bên trong cơ thể, chức năng và sự phát triển, các nhà nghiên cứu còn phân chia thành các bộ môn như giải phẫu học, sinh lý học, phôi sinh học, di truyền học, ...

Tuy vậy toàn bộ các sinh vật trên trái đất, dù là động vật, thực vật hay vi sinh vật thì mỗi cơ thể đều được tạo thành từ đơn vị cấu tạo của sự sống đó là tế bào.

Tế bào mới được hình thành bằng cách phân chia từ các tế bào ban đầu. Có nhiều loại tế bào, tuy nhiên các tế bào đều có những đặc điểm cấu tạo và thành phần hoá học cơ bản giống nhau như màng tế bào, tế bào chất và các bào quan.

Các sinh vật trên trái đất đều tuân theo các định luật vật lý và hoá học. Mặc dù các quá trình hoá học xảy ra trong cơ thể sống rất phức tạp tuy nhiên các kết quả nghiên cứu đều chứng minh rằng nhiều quá trình phức tạp xảy ra trong tế bào sống cũng có thể thực hiện được bên ngoài cơ thể trong những điều kiện thích hợp. Điều đó khẳng định rằng khi con người hiểu biết một cách đầy đủ về các hệ thống sống và cách vận hành của chúng thì con người có thể tái tạo được sự sống từ vật liệu không sống.

II. Sơ lược lịch sử phát triển

1. Những phát minh ban đầu: Những kiến thức sinh học đã được những người cổ Hy Lạp và La Mã hệ thống lại. Họ đã mô tả nhiều động vật và thực vật đương thời. **Aristos (384 - 322 trước CN)** đã có những học thuyết về sinh vật. **Galen (131 - 200)** là nhà sinh lý học thực nghiệm đầu tiên nghiên cứu chức năng của hệ thần kinh và máu. Những mô tả của ông về giải phẫu người có giá trị trong vòng 1.300 năm. **Pliney (23 - 79)** đã soạn thảo bách khoa toàn thư ghi lại một số sự kiện về sinh vật. Trong thời kì phục hưng nghiên cứu sinh học được đẩy mạnh như các ngành khoa học khác. **Vesalius (1514 - 1564)**, **Harvey (1578 - 1657)** và **John Hunter (1728 - 1793)** đã nghiên cứu cấu trúc và chức năng của động vật nói chung và ở người, đã đưa đến sự hình thành giải phẫu học và sinh lý học. Nhờ phát minh ra kính hiển vi ở thế kỷ 17, **Malpighi (1628 - 1694)**, **Swammerdam (1637 - 1680)** và **Leeuwenhoek (1632 - 1723)** nghiên cứu cấu trúc tinh vi của một số mô động vật và thực vật.

Leeuwenhoek là người đầu tiên mô tả vi khuẩn, nguyên sinh động vật và tinh trùng. **Carl Linne (1707 – 1778)** là nhà sinh học Thụy Điển đã đóng vai trò quyết định trong việc xây dựng hệ thống thực vật và động vật.

2. Các phát minh lớn thế kỷ 19

Trong thế kỷ 19 sinh học phát triển mạnh và có những phát minh lớn:

- Học thuyết tế bào do **Schleiden** và **Schwann** nêu năm 1838, 1839.

- Học thuyết tiến hóa của thế giới sinh vật do **Charles Darwin** nêu ra trong tác phẩm “nguồn gốc các loài” năm 1859.

- Năm 1865 **Gr. Mendel** nêu ra các khái niệm về gen. Những phát minh này đặt nền móng vững chắc cho sự phát triển sinh học trong thế kỷ 20.

3. Sinh học thế kỷ 20

Sinh học tiếp tục phát triển với tốc độ ngày càng nhanh hơn ở thế kỷ.

**** Các thành tựu lớn đáng kể***

- Tìm ra bản chất và vai trò của các enzyme trong trao đổi chất.

- Gen kiểm tra quá trình trao đổi chất: giả thuyết 1 gen – 1 enzym.

- Học thuyết trung tâm (central dogma) của sinh học phân tử.

DNA	→	mRNA	→	protein
Sao chép		phiên mã		Dịch mã

- Các hormone điều hòa chức năng của các tế bào.

- Học thuyết về hoạt động thần kinh cấp cao.

- Các mối quan hệ tương hỗ giữa các sinh vật và môi trường.

Đặc biệt các nghiên cứu ở mức tế bào và phân tử đã dẫn đến sự hình thành và phát triển sinh học phân tử.

Số lượng các nhà sinh học cũng tăng vọt trong thời gian gần đây, theo đánh giá của J. Watson vào năm 1989, lúc ông nhận giải Nobel về mô hình cấu trúc DNA (năm 1962) có khoảng 100 người nghiên cứu về DNA, đến nay con số đó là trên 100.000. Như vậy chỉ tính riêng về nghiên cứu DNA trong gần 30 năm, số người tham gia đã tăng 1000 lần.

III. Các ứng dụng thực tiễn của sinh học

Ngày nay, những kết quả nghiên cứu và lý luận sinh học đã được ứng dụng vào nhiều lĩnh vực như y, dược, nông nghiệp, công nghiệp thực phẩm, bảo vệ môi trường, ... Ngành công nghệ sinh học đóng vai trò quan trọng trong nghiên cứu ứng dụng tiến bộ sinh học trong đời sống và phát triển kinh tế.

1. Ứng dụng trong nông nghiệp: Sử dụng các kiến thức sinh học về cấu tạo tế bào, sinh lý thực vật, di truyền... ngày nay, con người đã tạo ra được nhiều giống mới, xây dựng các phương pháp chọn giống cây trồng vật nuôi: nhờ vậy mà đã tăng năng xuất cây trồng, tạo ra những sản phẩm mới góp phần phát triển kinh tế.

2. Ứng dụng trong sản xuất: Một số chất hữu cơ như acid citric, acid acetic, acid glutamic và một số vitamin đã được sản xuất bằng con đường sinh học thông qua sử dụng các chủng vi sinh vật có khả năng lên men.

3. Ứng dụng trong y, dược: Kháng sinh để chữa bệnh hoàn toàn được sản xuất bằng con đường sinh học. Những hiểu biết về cấu tạo và sinh lý của con người đã giúp các bác sĩ chuẩn đoán bệnh cho bệnh nhân và chữa bệnh. Ứng dụng có giá trị đầu tiên của sinh học trong y tế là tiêm vaccine - kết quả nghiên cứu của Pasteur. Ngày nay, việc chuẩn đoán bệnh thông qua sử dụng kỹ thuật DNA cho kết quả rất đáng tin cậy. Việc sử dụng công nghệ gen trong y học mở ra một khả năng chữa bệnh bằng liệu

pháp gen, nghĩa là sửa chữa những gen bị hư gây bệnh thành gen lành.

4. Ứng dụng trong công nghệ thực phẩm: Những nghiên cứu về hoàn thiện các qui trình lên men dựa vào việc sử dụng các chủng mới, chọn lọc bằng con đường sinh học giúp tăng năng suất và hoàn thiện sản phẩm được thực hiện trong sản xuất thực phẩm, đặc biệt là sản xuất các sản phẩm sữa lên men như fomat, sữa chua. Trước 1950 tinh bột được thủy phân chủ yếu bằng acid, nhưng hiện nay chủ yếu được thủy phân bằng enzyme. Trong công nghệ sản xuất rượu, cồn và nước uống lên men hiện nay cũng ngày càng hoàn thiện với việc sử dụng các giống mới có năng suất cao và hoàn thiện qui trình. Nhờ những kết quả nghiên cứu chọn giống có hiệu quả lên men cao bằng các con đường sinh học đã giúp các nhà sản xuất thực phẩm tạo ra các sản phẩm có năng suất và chất lượng cao.

CHƯƠNG 2: SINH HỌC PHÂN TỬ

Sinh học phân tử là một bộ môn khoa học nghiên cứu thế giới vi sinh vật ở mức độ phân tử.

Nhiệm vụ của sinh học phân tử là tìm hiểu và giải thích về cấu tạo, chức năng và sự tương tác giữa các phân tử làm cơ sở cho các quá trình sống. Vì lẽ đó cơ sở của các hoạt động sống được xác định bởi các đại phân tử sinh học, trước hết là các protein, acid nucleic và những hợp chất của chúng. Bởi vậy, việc nghiên cứu các chất đó cũng là hướng chính của sinh học phân tử. Được phát sinh chủ yếu từ hóa sinh học, sinh học phân tử cũng có sự phối hợp của nhiều ngành khác như: vật lý học, hóa học, di truyền học, tế bào học và nhiều ngành khoa học khác nữa.

I. Các đại phân tử sinh học: Chính là protein, acid nucleic, lipid và polysaccharide, trong đó quan trọng hơn cả là acid nucleic lưu trữ thông tin di truyền và protein – biểu hiện của vật chất sống.

1. Acid nucleic: Acid nucleic, vật chất mang thông tin di truyền của các hệ thống sống, là một polymer hình thành từ các monomer là nucleotide. Mỗi nucleotide gồm 3 thành phần: nhóm phosphate, đường pentose (đường 5 C) và một base hữu cơ (vì các nucleotide chỉ khác nhau ở base nên người ta thường dùng từ “base” thay cho “nucleotide”). Các base hữu cơ thuộc 2 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.

Acid nucleic gồm 2 loại phân tử có cấu tạo rất giống nhau là: desoxyribonucleic acid (DNA) và ribonucleic acid (RNA).

1.1. DNA (Desoxyribonucleic Acid): Phân tử DNA là một chuỗi xoắn kép gồm 2 mạch đơn, mỗi mạch đơn là một chuỗi nucleotide. Mỗi nucleotide gồm nhóm phosphate, đường

desoxyribose và một trong bốn base (adenine, cytosine, guanine và thymine). Hai mạch đơn kết hợp với nhau nhờ các liên kết hydro hình thành giữa các base bổ sung nằm trên hai mạch; A bổ sung cho T và C bổ sung cho G. Mỗi mạch đơn là một trình tự có định hướng với một đầu là đầu 5' phosphate tự do, đầu kia là đầu 3' hydroxyl tự do (hướng quy ước là 5' → 3'). Hướng của hai mạch đơn trong chuỗi xoắn kép ngược nhau, người ta gọi chúng là hai mạch đối song song.

Từ các dữ liệu trên nảy sinh hai khái niệm cơ bản:

- Mỗi mạch đơn là một trình tự những base khác nhau, như vậy mỗi mạch đơn mang thông tin khác với mạch kia.
- Hai mạch đơn liên kết với nhau bởi một quan hệ bổ sung. Chính quan hệ này giải thích được cấu trúc chặt chẽ của phân tử DNA và đặc biệt là phương thức tự sao chép để tạo ra hai phân tử con từ một phân tử mẹ.

✚ Cấu trúc phân tử DNA ở Eucaryote (mô hình Watson – Crick): Những nghiên cứu mới nhất đã chứng minh rằng chuỗi polynucleotide không nằm duỗi thẳng mà có cấu trúc không gian hình xoắn gọi là cấu trúc bậc II. Dựa trên kết quả nghiên cứu, Watson và Crick đã thiết lập mẫu hình cấu tạo xoắn của phân tử ADN như sau: Phân tử ADN được hình thành từ hai chuỗi polynucleotide với chiều trái ngược nhau, cuộn xoắn lấy nhau xung quanh một trục chung tạo nên một vòng xoắn đôi tương tự như một cầu thang xoắn ốc. Mỗi vòng xoắn gồm 10 bậc (trùng với 10 cặp nucleotide). Chiều cao mỗi vòng xoắn là 34Å, như vậy chiều cao của mỗi bậc là 3,4Å, đường kính trong của vòng xoắn là 20Å. Trong cấu trúc xoắn này thì góc đường và góc phosphat nằm ở phía ngoài còn các bazơ nitơ nằm ở phía trong. Các bazơ purin và pirimidin nằm trong vòng xoắn theo từng cặp xác định hết sức nghiêm ngặt. Bazơ purin trên chuỗi này thì

bazơ pirimidin ở trên chuỗi đối diện hoặc ngược lại. Trong đó Thymine (T) đứng đối diện với Adenine (A), Cytosine (C) đứng đối diện với Guanine (G).

Cấu trúc không gian này được giữ vững nhờ các liên kết hydro giữa các bazơ nitơ. Người ta đã xác định được rằng giữa hai bazơ nitơ đứng đối diện A...T tồn tại hai liên kết hydro còn giữa G...C tồn tại ba liên kết hydro.

Các nucleotide trong chuỗi có một vị trí nhất định và trật tự sắp xếp các gốc nucleotide của chuỗi này phản ánh chính xác trật tự sắp xếp các gốc nucleotide của chuỗi kia. Đặc điểm cấu tạo này của DNA có ý nghĩa quyết định trong việc chứa thông tin di truyền và sinh tổng hợp protein.

Cấu trúc xoắn kép của DNA là cấu trúc chung cho các giới hữu sinh. Trong mọi trường hợp không phụ thuộc nguồn gốc, trạng thái sinh lý của cơ thể tế bào, DNA có cấu trúc vòng xoắn kép như nhau. Tuy nhiên, ngoài các phân tử DNA hai chuỗi còn có thể gặp DNA một chuỗi chẳng hạn như ở virus, vi khuẩn.

✚ DNA và nhiễm sắc thể: Phân tử DNA trong nhiễm sắc thể của sinh vật eukaryote dạng thẳng, còn ở phần lớn tế bào prokaryote (vi khuẩn, virus), phân tử này có dạng vòng. Nhưng dù ở dạng vòng hay thẳng, các DNA đều tồn tại dưới dạng cuộn chặt. Trước kia, người ta cho rằng trong tế bào eukaryote DNA kết hợp chặt chẽ với protein là histone, còn ở prokaryote DNA nằm dưới dạng tự do. Nhưng những công trình sau này cho thấy trong tế bào E. coli, DNA không ở dạng trần mà tạo thành phức hợp với các protein có những đặc tính tương tự histone. Tuy vậy, hiện nay chỉ mới cấu trúc DNA ở eukaryote là đã được hiểu khá tường tận.

DNA eukaryote có kích thước rất lớn (ví dụ ở người, DNA có thể dài đến 1m) nên tế bào cần giải quyết được vấn đề nắn

chặt phân tử này vào thể tích rất hạn chế của nhân. Việc nắn chặt được thực hiện ở nhiều mức độ, mức độ thấp nhất là nucleosome và mức độ cao nhất là cấu trúc nhiễm sắc chất. Thật vậy, sợi nhiễm sắc chất quan sát dưới kính hiển vi điện tử có đường kính 100A^0 , đôi khi đạt 300A^0 , trong khi đường kính của chuỗi xoắn DNA chỉ là 20A^0 . Điều này chứng tỏ phân tử DNA tham gia hình thành những cấu trúc phức tạp hơn.

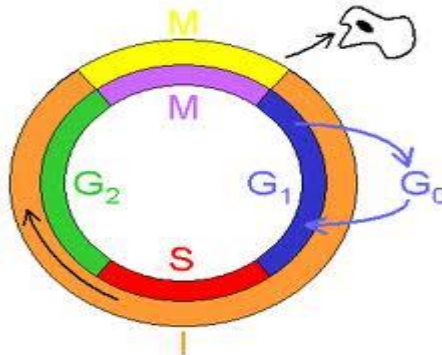
- Sợi có đường kính 100A^0 là một chuỗi nhiều nucleosome. Đó là những cấu trúc hình thành từ một sợi DNA quấn quanh một lõi gồm 8 phân tử histone.

- Sợi 100A^0 này có thể được tổ chức thành cấu trúc phức tạp hơn là sợi có đường kính 300A^0 .

- Trong nhân, các sợi này kết hợp chặt chẽ với nhiều protein khác nhau và cả các RNA tạo thành nhiễm sắc chất, mức độ tổ chức cao nhất của DNA.

Cuối cùng khi nhiễm sắc chất đạt độ nén cực đại, nó trở thành nhiễm sắc thể. Đó là khi tế bào phân chia.

Chu kỳ sống của tế bào gồm bốn pha:



Hình 1: Chu trình phát triển của tế bào

- Pha G1: Là giai đoạn chuẩn bị cho sinh tổng hợp.

- Pha S: Pha tổng hợp, phân tử DNA được nhân đôi, các

histone cũng được tổng hợp đồng thời.

- Pha G2: Pha chuẩn bị cho phân chia.

- Pha M: Giai đoạn phân chia của tế bào, gồm bốn kì (kì trước, kì giữa, kì sau và kì cuối). Nếu tế bào không phân chia nữa (trường hợp tế bào thần kinh), chu kì ngừng ở đây và tế bào bước vào pha G0.

Thông thường nhiễm sắc thể quan sát thấy rõ nhất vào kì giữa. Lúc đó, mỗi nhiễm sắc thể được nhân đôi thành hai nhiễm sắc tử (chromatid) giống hệt nhau, dính với nhau ở tâm động. Mỗi nhiễm sắc thể là một phân tử DNA.

Một điều cần lưu ý là kích thước DNA ở eukaryote hoàn toàn không có mối liên quan gì với kích thước và mức độ tiến hóa của sinh vật, một số thực vật và lưỡng thể có DNA lớn gấp trăm lần so với DNA ở người. Các DNA ở eukaryote còn có một đặc điểm khác với DNA prokaryote. Toàn bộ phân tử DNA prokaryote đều mang thông tin mã hóa (cho các protein) trong khi DNA eukaryote bao gồm những trình tự mã hóa (các exon) xen kẽ với những trình tự không mã hóa (các intron). Đúng hơn, các trình tự mã hóa ở eukaryote chiếm một phần rất nhỏ trong khối lớn DNA mà hiện nay còn chưa rõ tác dụng.

Một đặc điểm của phân tử DNA có ý nghĩa rất quan trọng trong nghiên cứu, được sử dụng vào phương pháp lai phân tử. Đó là khả năng biến tính (denaturation) và hồi tính (renaturation). Sự biến tính là hiện tượng hai sợi đơn của phân tử DNA tách rời nhau, điều này xảy ra khi các liên kết hydro giữa các base bổ sung nằm trên hai sợi bị cắt đứt do những tác nhân vật lý (nhiệt) hay hóa học (dung dịch kiềm, ure). Sau đó, nếu điều chỉnh nồng độ muối và nhiệt độ thích hợp (hạ nhiệt độ dần dần), các sợi đơn lại có thể bắt cặp trở lại theo nguyên tắc bổ

sung (A=T, C=G) để hình thành trở lại phân tử DNA ban đầu, đó là sự hồi tính.

1.2. RNA (*Ribonucleic acid*)

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

- Phân tử RNA là chuỗi đơn.
- Pentose của phân tử RNA là ribose thay vì deoxyribose.
- Ngoài A, G, C thì uracil (U) thay cho thymine.

Các RNA giữ vai trò trung gian quan trọng trong sinh tổng hợp protein gồm chủ yếu ba dạng: mRNA (RNA thông tin), rRNA (RNA ribosome), tRNA (RNA vận chuyển)

- RNA thông tin (mRNA): Là bản sao của những trình tự nhất định trên phân tử DNA, đóng vai trò trung gian chuyển thông tin mã hóa trên phân tử DNA đến bộ máy giải mã thành phân tử protein tương ứng. Các RNA này có cấu trúc đa dạng, kích thước nhỏ so với DNA vì chỉ chứa thông tin mã hóa cho một hoặc vài protein, chiếm khoảng 2 – 5% tổng số RNA tế bào.

Quá trình chuyển thông tin được thể hiện trong học thuyết trung tâm của sinh học phân tử:

Sao chép DNA → RNA → Protein

- RNA vận chuyển (tRNA): Đóng vai trò vận chuyển các amino acid cần thiết đến bộ máy dịch mã để tổng hợp protein từ mRNA tương ứng. Các tRNA có cấu trúc dạng cỏ ba lá. Cấu trúc này ổn định nhờ các liên kết bổ sung (giống các liên kết bổ sung nối hai mạch đơn DNA) hiện diện ở nhiều vùng của phân tử tRNA. Hai vị trí không liên kết bổ sung đóng vai trò đặc biệt quan trọng đối với chức năng của tRNA: (1) trình tự anticodon gồm ba nucleotide bổ sung cho codon tức bộ ba nucleotide mã hóa trên mRNA, (2) trình tự CCA, có khả năng nối cộng hóa trị với một amino acid đặc trưng.

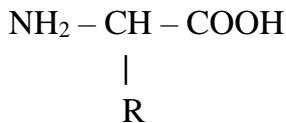
- RNA ribosome (rRNA): Chiếm đến 80% tổng số RNA của tế bào. Các rRNA kết hợp với các protein chuyên biệt tạo thành ribosome, một thành phần của bộ máy dịch mã của tế bào. Tùy theo hệ số lắng (S – sedimentation), rRNA được chia thành nhiều loại: ở eukaryote có rRNA 28S, 18S, 5,8S và 5S, còn rRNA tương ứng ở prokaryote là 23S, 16S và 5S.

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.

2. Protein

Protein là thành phần không thể thiếu được của tất cả các cơ thể sinh vật nhưng lại có tính đặc thù cho từng loài, từng cơ quan, mô của cùng một cơ thể. Protein rất đa dạng về cấu trúc và chức năng, là nền tảng về cấu trúc và chức năng của cơ thể sống.

Amino acid là đơn vị cơ sở (monomer) cấu thành protein. Tất cả 20 amino acid chính đều được xác định theo kiểu mẫu chung:



Trong đó R là nhánh bên cũng là thành phần khác nhau duy nhất giữa 20 loại amino acid, quy định tính chất của từng loại. Dựa vào điện tích của chúng, amino acid được chia thành bốn nhóm:

- Nhóm 1: Gồm các amino acid có tính kiềm như lysine, Arginine, Histidine. Nhóm ion nhánh bên bị ion hóa thành NH_3^+ nên chúng mang điện tích dương.

- Nhóm 2: Gồm Aspartic acid và glutamic acid mang tính acid, với nhóm carboxyl ở nhánh bên bị ion hóa thành COO^- .

- Nhóm 3: Các amino acid trung tính kỵ nước (không mang

điện tích) như Alanine, Valine, Leucine,... có nhánh bên mang các nhóm kỵ nước.

- Nhóm 4: Các amino acid trung tính phân cực có nhánh bên mang nhóm OH dễ dàng tạo các nối hydro với nước.

Các amino acid được nối với nhau bởi các liên kết peptide. Liên kết này được hình thành do sự kết hợp nhóm amine của một amino acid với nhóm cacboxyl của amino acid kế tiếp, phản ứng kết hợp giải phóng phân tử H_2O .

• Protein bao gồm 4 mức độ tổ chức:

- Cấu trúc bậc 1: Là trình tự sắp xếp các amino acid trong chuỗi polypeptide.

- Cấu trúc bậc 2: Phát sinh từ sự uốn các phần của chuỗi polypeptide thành những cấu trúc đều đặn trong không gian (dạng xoắn α hay dạng lớp mỏng β).

- Cấu trúc bậc 3: Quy định sự kết hợp các chuỗi xoắn hay lớp mỏng đó thành hình dạng 3 chiều trong không gian.

- Cấu trúc bậc 4: Là sự tổ chức nhiều chuỗi polypeptide thành một phân tử hết protein.

3. Chức năng của protein

- Các protein có chức năng rất đa dạng, có thể nói chúng thực hiện hầu các chức năng căn bản của chất sống như: xúc tác các phản ứng sinh hóa, các phân tử cấu trúc của tế bào, sự vận động, dự trữ và vận chuyển, các chất điều hòa và bảo vệ. Có thể phân loại các protein dựa theo chức năng.

- Các chất xúc tác: Các enzyme là nhóm protein lớn nhất và quan trọng nhất. Có hàng nghìn enzyme và mỗi cái xúc tác một kiểu phản ứng sinh hóa nhất định. Các phân tử enzyme thường có cấu trúc không gian hình khối cuộn và có trung tâm hoạt tính. Có những enzyme làm nhiệm vụ điều hòa có cấu trúc lập thể.

Một số ví dụ:

- + Ribonuclease thủy giải RNA.
- + Cytochrome C tham gia chuyển điện tử.
- + Trypsin thủy giải peptide .

3.1. *Các protein cấu trúc*: Đây là nhóm protein lớn thứ hai, một số chủ yếu như:

- + Các protein của vỏ virus.
- + Glycoprotein tạo vỏ và thành tế bào.
- + Các protein tham gia cấu trúc màng.
- + α – Keratin tham gia cấu tạo da, lông vũ, móng và guốc động vật.

- + Sklerotin – vỏ ngoài của côn trùng.
- + Fibroin – tơ của kén tằm dâu, sợi mạng nhện.
- + Ferritine – protein dạng dự trữ sắt trong tụy.
- + Gliadine – protein chủ yếu của hạt lúa mì, làm bột mì nở xốp.

3.2. *Các protein vận chuyển*

- + Hemoglobine – protein của máu vận chuyển O_2 cho cơ thể.
- + Myoglobine – protein vận chuyển O_2 trong cơ.
- + Albumin – huyết tương.
- + B_1 – lipoprotein – protein mang lipid vận chuyển trong máu.
- + Globuline gắn sắt – protein mang sắt trong máu.

3.3. *Các protein vận động*: Các protein này tham gia vào sự co cơ để vận động:

- + Myosin – protein của cơ.
- + Actine – một protein khác cũng tham gia vào quá trình vận động.
- + Dineine – protein trong các tiên mao.

3.4. *Các protein bảo vệ*

- + Các kháng thể là các protein có tính đặc hiệu cao chống

lại các protein ngoại lai để bảo vệ cơ thể.

+ Fibrinogen là tiền chất có thể thành fibrin làm đông máu.

+ Trombine là protein tham gia vào quá trình đông máu.

3.5. Các chất có hoạt tính sinh học

+ Các hormone protein như insulin, hormone tăng trưởng điều hòa hoạt động trao đổi chất.

+ Nọc rắn – là các enzyme thủy giải phosphoglyceride gây độc.

+ Độc tố của vi khuẩn *Clostridium botulicum* là protein gây ngộ độc thực phẩm.

II. Sao chép DNA: Một trong những tính chất căn bản của chất di truyền DNA là khả năng tự sao chép chính xác hay tự nhân đôi. Ưu điểm nổi bật của mô hình Watson – Crick là cho phép dự đoán ngay phân tử DNA sao chép như thế nào.

1. Sao chép theo khuôn và bán bảo tồn: Theo kiểu này, vào đầu quá trình sao chép hai mạch của chuỗi xoắn kép tách rời nhau, mỗi mạch đơn được dùng làm khuôn để tổng hợp mạch mới. Kết quả là một phân tử DNA ban đầu sẽ tạo ra hai phân tử con giống hệt nhau, mỗi phân tử con được hình thành từ một mạch cũ và một mạch mới.

2. Quá trình sao chép DNA: Những nghiên cứu tiếp theo đã tìm ra các cơ chế phân tử của quá trình sao chép DNA. Đó là một quá trình phức tạp, nhưng phải trải qua các cơ chế chung như:

- Các liên kết hydro ổn định cấu trúc xoắn và gắn hai mạch với nhau phải bị phá vỡ và tách rời hai mạch.

- Phải có các đoạn mồi (primer) tức đoạn DNA hay RNA mạch đơn ngắn bắt cặp với mạch đơn khuôn.

- Có các nucleotide bổ sung bắt cặp với các nucleotide trên mạch khuôn.

- Mạch mới luôn được tổng hợp theo hướng $5'P \rightarrow 3'OH$.

- Các nucleotide mới được nối lại với nhau bằng liên kết cộng hóa trị để tạo mạch mới và tương tự.

Mỗi bước được điều khiển bởi enzyme đặc hiệu và được thực hiện một cách nhanh chóng, chính xác.

Ở các Prokaryote, lẫn Eukaryote, từng mạch riêng lẻ được sao chép chỉ theo một hướng: các enzyme sao chép di chuyển dọc theo mạch mẹ từ đầu $3'$ đến $5'$ để tạo nên mạch mới bổ sung theo hướng $5'$ đến $3'$. Phân tử DNA gồm hai mạch đối song song, khi tách hai mạch ở một đầu để sao chép tạo ra *chẻ ba sao chép*. Mạch mới được tổng hợp theo hướng $5' \rightarrow 3'$ nên trên một mạch khuôn quá trình tổng hợp sẽ hướng từ ngoài vào chẻ ba, còn ở mạch khuôn kia sẽ tổng hợp theo chiều từ chẻ ba hướng ra ngoài bằng cách tạo ra các đoạn ngắn rồi nối lại với nhau.

Quá trình sao chép DNA gồm hai giai đoạn:

- **Khởi sự:** Ở *E. coli* quá trình bắt đầu khi một *protein B* đặc hiệu nhận biết *điểm khởi sự sao chép* (gọi tắt là *ori*) và gắn vào base đặc biệt đó. Tiếp theo, *enzyme gyrase* cắt DNA làm tháo xoắn ở 2 phía của protein B. Trong khi 2 phân tử *enzyme gyrase* chuyển động ngược chiều nhau so với điểm *ori* thì 2 phân tử của *enzyme helicase* tham gia tách mạch tạo chẻ ba sao chép. Helicase sử dụng năng lượng ATP làm đứt các liên kết hydro giữa hai base bắt cặp với nhau. Các *protein căng mạch SSB* gắn vào các mạch đơn DNA làm chúng tách nhau, thẳng ra và ngăn không cho chập lại ngẫu nhiên hoặc xoắn để việc sao chép được dễ dàng.

- **Nối dài:** *DNA – polymerase III*, một phức hợp gồm nhiều enzyme gắn với nhau, bắt đầu sao chép một trong 2 mạch bằng cách gắn vào mạch khuôn và lắp các nucleotide bổ sung vào vị trí tương ứng. Ngoài chức năng *polymer hóa* theo hướng $5' \rightarrow 3'$,

DNA –polymerase III có khả năng *sửa sai* nhờ hoạt tính *exonuclease* (hoạt tính enzyme cắt DNA từ đầu mút một mạch) theo hướng $5' \rightarrow 3'$ và $3' \rightarrow 5'$. Khi phức hợp DNA-polymerase dọc theo mạch khuôn và kéo các nucleotide bổ sung vào đúng chỗ, nó gắn các nucleotide lại làm mạch mới bổ sung mọc dài ra. Trên đường duy chuyển để tổng hợp DNA, nếu DNA-polymerase III gặp chỗ mà nucleotide mới lắp sai vị trí, nó sử dụng hoạt tính *exonuclease* $3' \rightarrow 5'$ cắt lùi lại bỏ nucleotide sai, sau đó gắn cái đúng vào tiếp tục sao chép.

Mạch khuôn có đầu $3'$ được DNA-polymerase III gắn vào và tổng hợp ngay mạch bổ sung $5' \rightarrow 3'$ hướng vào chẻ ba sao chép. Mạch khuôn này được gọi là *mạch khuôn trước*, còn mạch mới được tổng hợp gọi là *mạch trước*.

Trong khi đó, ở *mạch khuôn sau* có đầu $5'$ việc tổng hợp phức tạp hơn và thực hiện từ chẻ ba sao chép hướng ra ngoài đảm bảo đúng hướng $5' \rightarrow 3'$. Khi mạch kép tách ra, ở gần chẻ ba sao chép, enzyme *primase* gắn môi (primer) ARN khoảng 10 nucleotide, có trình tự bổ sung với mạch khuôn. DNA-polymerase III nối theo môi ARN, theo hướng ngược với chẻ ba sao chép, tổng hợp các đoạn ngắn 1000 – 2000 nucleotide, được gọi là *các đoạn Okazaki*. DNA-polymerase nối dài đoạn Okazaki đến khi gặp ARN môi phía trước thì dừng lại, rồi lùi ra sau tiếp tục tổng hợp từ ARN môi mới được tạo nên gần chẻ ba sao chép. Tiếp theo, *DNA-polymerase I* nhờ hoạt tính *exonuclease* $5' \rightarrow 3'$ cắt bỏ môi ARN, lắp các nucleotide của DNA vào chỗ trống và thực hiện *polymer hóa* hướng $5' \rightarrow 3'$. Đoạn DNA ngắn 10 nucleotide này còn hở hai đầu, được nối liền chỗ hở nhờ *enzyme ligase* của DNA. Mạch tổng hợp từ chẻ ba sao chép hướng ra ngoài được thực hiện chậm hơn nên gọi là *mạch sau*.

Quá trình sao chép DNA ở E.coli diễn ra với tốc độ rất nhanh, có thể đạt 50.000 nucleotide/phút.

3. Sao chép DNA trong tế bào: Trong tế bào quá trình sao chép phụ thuộc vào cấu trúc của bộ máy di truyền nên tuy tuân theo các nguyên tắc chung nhưng vẫn có những khác biệt giữa tế bào Prokaryote và Eukaryote.

3.1. Sao chép của nhiễm sắc thể Prokaryote: Để theo dõi sao chép DNA, đồng vị phóng xạ thymidine là tiền chất đặc hiệu cho DNA sử dụng. Quá trình sao chép xuất phát từ một điểm ori gọi là điểm xuất phát và triển khai về cả hai phía. Khi quan sát DNA vòng tròn đang sao chép, ta sẽ thấy dạng DNA hình con mắt. Chẽ ba sao chép lan dần, cuối cùng tạo ra 2 phân tử DNA lai: một mạch có mang dấu phóng xạ T-H³.

E. Coli chỉ có một điểm xuất phát sao chép ori nên cả DNA thành một đơn vị sao chép thống nhất được gọi là replicon. Replicon được hiểu là đơn vị sao chép. Bộ gen của các sinh vật tiền nhân thường chỉ có một replicon.

3.2. Sao chép nhiễm sắc thể ở tế bào nhân thực Eukaryote

Tế bào nhân thực có số lượng DNA lớn hơn nhiều so với tế bào tiền nhân tạo nên nhiều NST, mà mỗi cái gồm một sợi DNA thẳng có kết hợp với protein. Do đó sao chép DNA của tế bào nhân thực có phức tạp hơn và tốc độ chậm hơn (khoảng 50 nucleotide/ giây).

Điểm khác căn bản là DNA của tế bào nhân thực có nhiều replicon. Ví dụ: nấm men bánh mì (*Saccharomyces cerevisiae*) có tới 500 replicon tức có tới 500 điểm ori xuất phát sao chép. Quá trình sao chép cũng bắt đầu từ ori rồi lan về hai phía. Tế bào có cơ chế kiểm soát nghiêm ngặt quá trình sao chép, điểm ori nào đã sao chép qua một lần rồi thì không lặp lại trước khi toàn bộ DNA được sao chép hoàn toàn.

Sau khi sao chép xong, tế bào có cơ chế phân chia DNA đều đặn về các tế bào con.

III. Cơ chế điều hòa sinh tổng hợp protein

Quá trình tổng hợp protein có thể chia làm các giai đoạn sau:

- Sự tổng hợp RNA dưới tác dụng của enzyme RNA-polymerase. Thông tin di truyền của DNA được chuyển sang các phân tử RNA trong một quá trình gọi là phiên mã (transcription). Ba loại RNA được tổng hợp qua quá trình phiên mã: mRNA, tRNA, rRNA.

- Quá trình dịch mã (tổng hợp protein).

1. Quá trình phiên mã (transcription): DNA mang thông tin di truyền nhưng bản thân DNA không phải là cái khuôn trực tiếp để tổng hợp protein. Thông tin di truyền của DNA trước hết được chuyển sang các phân tử mRNA trong một quá trình gọi là phiên mã (transcription). Trong quá trình tổng hợp protein, các acid amin trong protein được sắp xếp theo một trình tự xác định dựa theo trình tự sắp xếp các nucleotid trên khuôn mRNA, quá trình đó gọi là dịch mã (translation). Mối quan hệ giữa DNA và protein được khái quát hóa trong thuyết trung tâm được minh họa trong sơ đồ sau:

Sao chép → DNA → RNA → PROTEIN

Sự phiên mã được thực hiện theo các nguyên tắc:

- Chỉ một trong hai mạch của phân tử DNA được dùng làm khuôn để tổng hợp RNA.

- RNA – polymerase bám vào DNA làm tách mạch và di chuyển theo hướng 3'→5' trên DNA để mRNA được tổng hợp theo hướng 5'→3'.

1.1. Sự phiên mã ở Prokaryote

Ở Prokaryote sự phiên mã có đặc điểm:

- Chỉ một loại RNA-polymerase tổng hợp tất cả các loại RNA.

- mRNA thường chứa thông tin nhiều gen nối tiếp (polycistronic).

Quá trình tổng hợp mRNA được tiến hành khi RNA-polymerase bám vào đoạn khởi động (promoter). Promoter ở E.coli được đọc từ 5'→3' ở trên mạch bổ sung. RNA-polymerase nhận biết cả hai đoạn trên và đủ lớn để gắn đồng thời vào cả hai. Khi gắn vào rồi, polymerase không tổng hợp mRNA ngay. Thay vào đó, sự tổng hợp bắt đầu từ điểm xuất phát.

Ở phần lớn prokaryote quá trình tổng hợp tiếp tục đến khi đọc qua dấu kết thúc. Khi polymerase kết thúc phiên mã, nó và mRNA tách rời khỏi DNA.

1.2. Sự phiên mã ở Eukaryote

Phiên mã ở Eukaryoten có các đặc điểm sau:

- RNA-polymerase II chịu trách nhiệm tổng hợp mRNA còn hai RNA-polymerase khác tổng hợp RNA của ribosome và các loại RNA khác.

- mRNA chứa thông tin của 1 gen.

- Quá trình phiên mã phức tạp hơn nhiều: ở đầu 5' của mRNA có gắn “chóp” là 7-methylguanosine, còn cuối mRNA phía 3' có thêm “đuôi” polyadenine dài 100-200 adenine.

- Đặc điểm là bản phiên mã đầu tiên còn gọi là tiền mRNA chưa được sử dụng trực tiếp mà phải qua quá trình chế biến.

Các quá trình chính của quá trình phiên mã có thể tóm tắt như sau:

- RNA-polymerase lõi cùng với nhân tố sigma (δ) nhận biết và bám vào đoạn khởi đầu.

- RNA polymerase trượt dọc theo gen và xúc tác sự biến tính cục bộ của hai sợi DNA làm lộ ra sợi khuôn để có thể khởi đầu quá trình tổng hợp RNA.

- Quá trình tổng hợp RNA bắt đầu và chuỗi RNA được sinh

ra theo chiều 5'–3' . Khi một số phản ứng trùng hợp đã được thực hiện thì nhân tổ δ rời khỏi.

- Đoạn kết thúc phiên mã ra tín hiệu cho RNA- polymerase dừng phiên mã.

Quá trình chế biến tiền mRNA thành RNA trưởng thành:

Từ năm 1977, người ta phát hiện nhiều gen của eukaryote có tính *gián đoạn*. Trên gen các đoạn mã hóa cho protein được gọi là **exon** xen kẽ với các đoạn không mã hóa được gọi là **intron**. Bản phiên mã đầu tiên tức *tiền mRNA* chứa cả trình tự của các exon và các intron. Tiếp theo các intron tức các đoạn không mã hóa cho protein được cắt rời ra, còn các exon mã hóa cho protein được nối liền lại với nhau. Quá trình chế biến tiền mRNA thành *RNA trưởng thành* (chỉ gồm các đoạn exon), tức cắt intron, gán exon lại với nhau được gọi là *splicing*. Các intron tuy không mã hóa cho protein nhưng chúng có vai trò quan trọng với chức năng của mRNA.

2. Sự dịch mã (translation): AUG là bộ ba khởi đầu cho quá trình dịch mã - là bộ ba mã hoá cho methionine.

RNA thông tin (*mRNA*) hình thành trong quá trình phiên mã sẽ đến riboxom và liên kết với tiểu đơn vị nhỏ (30S) của riboxom sau đó tổ hợp tiểu đơn vị nhỏ mRNA sẽ liên kết với tiểu đơn vị lớn (50S) và quá trình tổng hợp protein bắt đầu.

Mã di truyền là mã bộ ba. Việc giải mã di truyền là tìm xem bộ ba bazơ nitơ nào xác định cho một acid amin cụ thể và tiến hành cho tất cả 20 acid amin hiện có. Ngày nay toàn bộ mã di truyền đã được giải, kết quả được tổng kết trên Bảng mã di truyền sau:

Vị trí thứ 2

Vị trí thứ 1	U	C	A	G	Vị trí thứ 3
U	Phe	Ser	Tyr	Cys	U

	Phe	Ser	Tyr	Cys	C
	Leu	Ser	STOP	STOP	A
	Leu	Ser	STOP	Trp	G
C	Leu	Pro	His	Arg	U
	Leu	Pro	His	Arg	C
	Leu	Pro	Gln	Arg	A
	Leu	Pro	Gln	Arg	G
A	Ile	Thr	Asn	Ser	U
	Ile	Thr	Asn	Ser	C
	Ile	Thr	Lys	Arg	A
	Met	Thr	Lys	Arg	G
G	Val	Ala	Asp	Gly	U
	Val	Ala	Asp	Gly	C
	Val	Ala	Glu	Gly	A
	Val	Ala	Glu	Gly	G

Trong số 64 cụm mã có thể có thì AUG là một bộ ba đặc biệt, nó vừa xác định acid amin methionine lại vừa là tín hiệu khởi đầu việc tổng hợp polypeptide. Ba cụm mã khác UAA, UAG và UGA không mã hóa một axit amin nào (các bộ ba vô nghĩa) mà là tín hiệu kết thúc việc tổng hợp chuỗi polypeptide. Trong số có 19 axit amin, mỗi axit amin có thể được đọc mã hóa bởi 1, 2, 3 hoặc 4 cụm mã khác nhau (tính thoái hóa của mã).

RNA thông tin (mRNA) hình thành trong quá trình phiên mã sẽ đến riboxom và liên kết với tiểu đơn vị nhỏ (30S) của riboxom sau đó tổ hợp tiểu đơn vị nhỏ mRNA sẽ liên kết với tiểu đơn vị lớn (50S) và quá trình tổng hợp protein bắt đầu.

Khi tRNA khởi sự gắn với đơn vị nhỏ ribosome, phức hợp sẽ bám vào các trình tự nhận biết đặc biệt của ribosome ở đầu 5' của mRNA phía trước đoạn mã hóa cho protein. Nhờ đó, anticodon của

tRNA-methionine khởi sự bắt cặp với condon xuất phát AUG trên mRNA, ở điểm P. Sau đó đơn vị lớn và đơn vị nhỏ gắn vào nhau thành ribosome nguyên vẹn.

Tiếp theo là quá trình nối dài thêm các amino acid. RNA khác mang anticodon tương ứng bắt cặp với condon ở điểm A còn trống. Tiếp theo amino acid đã được gắn tRNA nằm ở điểm P được tách ra và gắn với amino acid trên tRNA ở điểm A. tRNA ở điểm P sẽ được phóng thích. Phản ứng nối các amino acid kề nhau được xúc tác bởi enzyme peptidyl transferase. Ribosome di chuyển từ đầu 5' của mRNA đến đầu 3' sao cho tRNA còn lại chiếm điểm P và codon tiếp theo choán điểm A chuẩn bị nhận anticodon bổ sung. Qua các giai đoạn trên quá trình dịch mã ở một ribosome khép kín vòng.

Chu trình dịch mã gắn khoảng 15 amino acid một giây vào mạch polypeptide, nó được chấm dứt khi trải qua 1 trong 3 codon kết thúc là UAA, UAG và UGA. Mạch polypeptide hoàn chỉnh thoát ra ngoài nhờ các nhân tố tách mạch RF.

IV. Đột biến gen: Trên phân tử DNA có thể xảy ra các sai sót, biến đổi. Đa số các sai sót, biến đổi này được sửa sai, tuy nhiên vẫn có các đột biến xảy ra. Sau khi tìm hiểu quá trình dịch mã và mã di truyền cần lưu ý đến biến đổi ảnh hưởng đến nghĩa của condon và vị trí biến đổi ở đầu hay cuối mạch polypeptide.

1. Đột biến lệch khung: Hai kiểu đột biến có hậu quả nặng là thêm base hay mất base. Các biến đổi này thường làm enzyme mất hoạt tính. Sự thêm 1 base hay mất 1 base dẫn đến sự dịch mã lệch khung. Từ điểm biến đổi về sau, từ bộ ba bị sai cái sai sẽ kéo dài liên tục đến cuối mạch polypeptide. Sự tổng hợp mạch polypeptide có thể bị kết thúc sớm nếu sự lệch khung dẫn tới codon kết thúc.

2. Đột biến thay thế: Kiểu đột biến thứ ba là đột biến thay thế base – một nucleotide này thay bằng cái khác. Các đột biến sai nghĩa khi codon của amino acid này biến thành codon mã hóa cho

amino acid khác. Các đột biến vô nghĩa khi codon mã hóa cho một amino acid biến thành một trong ba codon UAA, UAG, UGA là các codon kết thúc không mã hóa cho amino acid nào. Có nhiều đột biến được gọi là trung tính hay im lặng khi codon mã hóa cho một amino acid biến đổi base thứ ba cũng vẫn mã hóa cho amino acid đó. Ví dụ: CGU mã hóa cho arginine biến thành CGA cũng mã hóa cho arginine. Rõ ràng biến đổi này không ảnh hưởng đến mạch polypeptide.

4.3. Các tác nhân gây đột biến: Các tác nhân làm tăng tần số đột biến cao hơn mức tự nhiên được gọi là các tác nhân gây đột biến. Các tác nhân vật lý như phóng xạ, tia X, tia tử ngoại gây đột biến. Nhiều hóa chất là tác nhân gây đột biến như các đồng đẳng của các base nitric, HNO_2 , các chất alkyl hóa mạch.

Một số chất gây ô nhiễm môi trường là các tác nhân gây đột biến.

CHƯƠNG 3: SINH HỌC TẾ BÀO

I. Đại cương về tế bào: Người ta thường định nghĩa sinh học là "khoa học về cơ thể sống" nhưng trước hết chúng ta cần phân biệt cái "sống" và cái "không sống". Rất dễ dàng thấy rằng, con người, cây tre, bụi hồng, con giun, con cá... là những vật sống - còn tảng đá, hòn sỏi là vật không sống.

Hầu hết tất cả các cơ thể đều cấu tạo từ những đơn vị riêng biệt gọi là tế bào. Tế bào là một đơn vị cơ bản về cấu trúc và chức năng của vật chất sống. Mỗi một tế bào là một đơn vị độc lập, còn những quá trình diễn ra trong cơ thể là một sự tổ hợp các chức năng được điều chỉnh của các tế bào. Các tế bào có thể rất khác nhau về kích thước, hình dạng và chức năng. Cơ thể của một số động vật nhỏ nhất chỉ gồm một tế bào. Các cơ thể khác ví dụ con người được cấu tạo từ nhiều tỉ tế bào liên kết lại với nhau.

Ở các thực vật và động vật khác nhau và ở các cơ quan khác nhau của cùng một động vật hay thực vật, các tế bào đa dạng về kích thước, hình dạng, màu sắc và về cấu tạo bên trong. Ví dụ như ở cây xanh, tế bào rễ cây hoàn toàn khác với tế bào của lá, tế bào rễ không có màu xanh vì nó không chứa các hạt sắc tố như diệp lục - còn tế bào lá, ngược lại, chứa các hạt sắc tố đặc biệt là diệp lục để làm nhiệm vụ quang hợp tạo nên các chất hữu cơ để nuôi cây; hay ở cơ thể người tế bào gan khác với tế bào của cơ bắp và khác với tế bào của mắt, ... Bởi vì, đối với các cơ thể sống đa bào như cây xanh, con người, ... thì các tế bào ở mỗi cơ quan có nhiệm vụ và chức năng khác nhau nên về đặc điểm cấu tạo có những điểm không giống nhau.

Tuy vậy, tất cả các tế bào đều có một số các đặc điểm chung giống nhau như: mỗi tế bào đều có màng tế bào (là bộ phận tiếp xúc với môi trường sống xung quanh), bên trong màng

tế bào là chất nguyên sinh, nhân tế bào và các bào quan khác nhau như ti thể, mạng lưới nội chất, phức hệ Gongi, lizoxom, trung thể,...

Dựa vào mức độ tổ chức của tế bào - đặc biệt là nhân, người ta phân biệt hai loại sinh vật:

- Prokaryote - gồm vi khuẩn, vi rut (nhân sơ).

- Eukaryote - gồm nấm men, nấm mốc, các loại tảo và tất cả các sinh vật đa bào bậc cao (nhân chuẩn).

II. Cấu trúc của tế bào prokaryote: Vi khuẩn

Đặc điểm chính để phân biệt các tế bào prokaryote là chúng chưa có màng nhân rõ ràng ngăn cách với tế bào chất, vị trí mà ở đó, định vị nhiễm sắc thể (ADN) người ta gọi là thể nhân, tế bào vi khuẩn thường có một nhiễm sắc thể chính.

Theo đặc điểm hình thái thì nhóm vi khuẩn có ba loại là cầu khuẩn, trực khuẩn và xoắn khuẩn. Trong phạm vi của giáo trình này chúng ta chỉ đi sâu nghiên cứu cấu trúc của tế bào vi khuẩn như một ví dụ tiêu biểu, đại diện cho kiểu tế bào nhân sơ (prokaryote).

Người ta có thể tìm thấy vi khuẩn ở khắp mọi nơi trên trái đất, ngay cả ở chiều sâu 5m trong đất, trong nước, trong không khí,

1. Vách tế bào: Vách tế bào bao phía ngoài màng sinh chất tạo khung vững, cứng cho tế bào, duy trì hình dạng và có lẽ quan trọng hơn cả giúp chống chịu các tác nhân bất lợi, nhất là áp suất thẩm thấu của môi trường bên ngoài. Độ vững của vách tế bào có được nhờ các tính chất của peptidoglycan, một loại đại phân tử chỉ có ở Prokaryote. Peptidoglycan gồm hai loại đường khác thường gắn với một peptide gắn với 2 amino acid. Các đường và các peptide nối với nhau lại thành một đại phân tử bao toàn bộ phía ngoài màng tế bào. Bình thường tế bào vi khuẩn không sống được nếu thiếu vách tế bào.

Việc phân biệt ra hai loại vi khuẩn gram dương và vi khuẩn gram âm được đề xuất từ năm 1884 bởi nhà vi khuẩn học Đan mạch Christian Gram.

Muốn nhuộm gram trước hết người ta nhuộm tiêu bản vi khuẩn bằng tím kết tinh (Cristal Violet), sau đó xử lý bằng hỗn hợp I_2 -KI, rồi tẩy màu bằng cồn hoặc axeton. Cuối cùng nhuộm lại bằng Fuchsin hay Salranin. Vi khuẩn được gọi là gram dương nếu không bị tẩy mất màu bằng cồn hoặc axeton (màu tím). Vi khuẩn được coi là gram âm nếu khi tẩy bị mất màu của thuốc nhuộm thứ nhất và sau đó bắt màu của thuốc nhuộm thứ hai (màu hồng). Chỉ một số ít loài vi khuẩn là không cho phản ứng màu ổn định khi nhuộm gram. Vi khuẩn gram âm và gram dương có nhiều đặc điểm khác nhau.

Một số vi khuẩn còn có nang (capsule) bao phía ngoài vách tế bào làm tăng khả năng bảo vệ.

2. Cấu trúc bên trong: Phía trong màng là tế bào chất - là thành phần chính của tế bào vi khuẩn. Đó là một khối chất keo bán lỏng, chứa từ 80 đến 90% nước. Thành phần hữu cơ của tế bào chất chủ yếu là lipoprotein. Độ nhớt của tế bào chất vi khuẩn cũng thay đổi tùy thuộc vào điều kiện bên trong và bên ngoài tế bào. Khi tăng nhiệt độ hoặc khi nâng cao nồng độ các ion Ca^{+2} , Mg^{+2} , Al^{+3} trong môi trường có thể làm tăng độ nhớt của tế bào chất. Khi còn non, tế bào chất có cấu tạo đồng nhất, bắt màu giống nhau khi nhuộm màu. Khi già, do xuất hiện không bào và các thể ứ đọng (thể vùi, granula inclusion) mà tế bào chất trở nên có dạng lổn nhổn, bắt màu không đồng đều.

Trong tế bào chất của các vi khuẩn trưởng thành, người ta quan sát thấy có nhiều cơ quan con khác nhau như: ribosome, mesosome, không bào, các hạt sắc tố (ở một số vi khuẩn), các

hạt dự trữ nội bào và các cấu trúc của nhân. Khác với tế bào các sinh vật bậc cao ở chỗ là không có ti thể và mạng lưới nội chất.

- **Ribosome**: Ribosome của vi khuẩn có chứa khoảng 40÷60% RNA và phần còn lại là protein và một phần nhỏ lipid và các enzyme như ribonuclease. Trong tế bào vi khuẩn phần lớn ribosome nằm tự do trong tế bào chất, còn một phần nhỏ bám trên màng nguyên sinh chất (trong tế bào động thực vật, ribosome thường liên kết với mạng lưới nội chất). Ribosome tồn tại dưới dạng những hạt gồm hai tiểu thể dưới đơn vị có kích thước khác nhau.

- **Mesosome**: Là thể hình cầu, nằm ở vách ngăn ngang và chỉ xuất hiện ở vi khuẩn khi phân chia tế bào. Mesosome có vai trò quan trọng trong quá trình phân chia tế bào.

- **Các hạt dự trữ nội bào**: Trong tế bào vi khuẩn thường gặp một số hạt có hình dạng và kích thước không giống nhau. Các hạt này đối với chúng như là các hạt dự trữ, vì các hạt này thường hình thành khi môi trường dinh dưỡng dồi dào, tế bào tổng hợp thừa các chất hữu cơ. Ngược lại các hạt này được sử dụng khi nguồn dinh dưỡng thiếu.

- **Nhân**: Nhân của tế bào vi khuẩn không phân hóa thành khối rõ rệt như ở các tế bào bậc cao. Ngày nay sự hiểu biết về nhân vi khuẩn gắn liền với những thành tựu khoa học trong lĩnh vực di truyền, và kính hiển vi điện tử. Người ta đã xác định rằng cấu trúc chứa DNA của vi khuẩn chưa phải là nhân thật sự mà là thể nhân. Thể nhân được coi như nhiễm sắc thể cấu tạo bởi sợi DNA xoắn kép rất dài. Nhiễm sắc thể của vi khuẩn có dạng hình tròn. Ở cầu khuẩn thường có một nhân còn ở trực khuẩn có thể có hai hay nhiều thể nhân. Thể nhân ở vi khuẩn khác với nhân thật ở chỗ chưa có màng nhân, thể nhân của vi khuẩn tiếp xúc trực tiếp với tế bào chất. Nhiễm sắc thể đảm nhận mọi chức năng như

của nhân ở các tế bào bậc cao. Ở E. Coli chứa một phân tử DNA (một nhiễm sắc thể) có dạng vòng tròn.

Một số vi khuẩn có khả năng di động, cơ quan để di động là tiêm mao. Tiêm mao là những sợi nguyên sinh chất rất mảnh, chiều rộng chỉ khoảng 0,01 đến 0,05 micromet, con chiều dài thì thay đổi tùy theo từng chủng loại.

III. Cấu trúc của tế bào eukaryote: Các tế bào eukaryote có cấu tạo phức tạp hơn rất nhiều và gồm hàng loạt bào quan, là những cơ quan nhỏ với nhiều chức năng chuyên biệt khác nhau phối hợp đồng bộ đảm bảo cho sự sống của tế bào. Có thể phân các bào quan thành nhiều nhóm lớn như: hệ thống các cấu trúc màng (lưới nội chất, bộ Golgi, lysosome, peroxisome, không bào), các bào quan biến đổi năng lượng (ti thể, lục lạp), nhân, sụn tế bào và một số cấu trúc chuyên biệt khác (roi, long, trung thể).

A. Hệ thống các cấu trúc màng: Hệ thống này bao gồm những màng có chức năng khác nhau, nhưng chúng đều có liên quan với nhau trực tiếp hay gián tiếp qua những túi vận chuyển.

1. Màng sinh chất: Mỗi tế bào đều được bao bọc bởi một lớp màng mỏng, đàn hồi, lớp màng này tiếp xúc với chất nguyên sinh ở phía trong tế bào. Giống như ở phần vi khuẩn chúng ta đã đề cập đến các chức năng của màng sinh chất. Nói chung về chức năng thì màng sinh chất của tế bào eukaryote cũng giống như ở tế bào prokaryote. Màng tế bào đóng vai trò cực kỳ quan trọng trong việc điều chỉnh thành phần của dịch nội bào, bởi vì các chất dinh dưỡng cũng như các chất thải đi vào và đi ra đều qua màng tế bào

2. Mạng lưới nội chất và ribosome

- Mạng lưới nội chất: Là một hệ thống màng, những màng của lưới nội chất gắn chặt vào nhau tạo thành các kênh phức tạp đường kính gần 50÷100 nm. Mạng lưới nội chất thường có hai

loại là loại trơn và loại hạt. Loại trơn chỉ gồm có một loại màng còn loại hạt màng của chúng có nhiều ribosome là nơi tổng hợp protein. Cùng một tế bào có thể chứa mạng lưới nội chất trơn hoặc hạt. Lưới nội chất đóng vai trò trung tâm sinh tổng hợp của tế bào, nên nó có nhiều ribosome. Sự tổng hợp các protein xuyên màng và các lipid của lưới nội chất, của bộ Golgi, của lysosome và của màng sinh chất đều liên quan đến lưới nội chất

- Ribosome: Về cấu tạo của ribosome giống như ở vi khuẩn mà chúng ta đã đề cập đến gồm hai tiểu đơn vị có hằng số lắng khác nhau. Ribosome chứa ARN-ribosome, protein, enzyme. Điểm khác nhau giữa tế bào prokaryot và eukaryote ở chỗ ribosome ở tế bào prokaryote thường nằm trong tế bào chất chứ không gắn vào màng như ở tế bào eukaryote. Ribosome được tổng hợp trong nhân và được chuyển ra bào chất, ở đây, chúng thực hiện chức năng của mình. Ribosome là những hạt nhỏ, nơi tổng hợp các mạch polypeptide.

3. Bộ Golgi: Là một thành phần của tế bào chất, có trong hầu hết các loại tế bào (trừ tinh trùng và hồng cầu) chúng có cấu trúc một hệ mạng lưới những kênh được lót bởi các màng. Chúng thường nằm cạnh nhân và bao quanh trung tử.

Dưới kính hiển vi điện tử, phức hệ Golgi được cấu tạo từ các nhóm màng song song với nhau, không có hạt, ở những phần riêng biệt các khoảng giữa các màng có thể được kéo dài ra tạo thành những bóng nhỏ. Theo một số nhà nghiên cứu thì phức hệ Golgi dùng để bảo quản tạm thời các chất được sản xuất ra trong mạng lưới nội chất, còn các kênh của nó nối liền với màng sinh chất - điều đó làm cho việc tiết những sản phẩm được dễ dàng.

4. Lysosome (tiêu thể): Nhóm các bào quan có ở tế bào động vật, có kích thước gần như ty thể nhưng kém vững chắc hơn.

Lysosome được giới hạn bởi các màng, nó chứa nhiều loại enzyme khác nhau có khả năng thủy phân các thành phần đại phân tử của tế bào như polysaccharid, protein, acid nucleic. Khi tế bào còn sống các enzyme đó được điều tiết qua màng, ngược lại khi tế bào bị chết, màng lysosome bị phá hủy, những enzyme đó được giải phóng ra nên nó thủy phân nhanh chóng các protein, polysaccharid làm tế bào dễ bị tiêu hủy.

5. Các vi thể: peroxisome và glyoxysome: Peroxisome có cấu tạo túi cầu nhỏ, đường kính 0,2 – 0,5 μm và cũng được bao bọc bởi một màng như lysosome. Peroxisome chứa các enzyme oxy hóa sản sinh và phân hủy các peroxide hydro (H_2O_2).

Glyoxysome là một vi thể khác chứa các enzyme phân hủy lipid thực vật thành đường nuôi cây non. Tế bào động vật không có bào quan này.

6. Không bào: Không bào hay còn gọi là thủy thể bộ được hiện ra trong tế bào chất như những túi chứa nước và các chất tan hoặc tích nước do tế bào chất thải ra. Có nhiều loại không bào tương ứng với các chức năng khác nhau. Ở một số nguyên sinh động vật có không bào co bóp giữ vai trò quan trọng trong việc thải các chất và nước dư ra khỏi tế bào. Nhiều nguyên sinh động vật (protozoa) còn có không bào tiêu hóa chứa các hạt thức ăn.

Các tế bào thực vật chưa trưởng thành chứa nhiều không bào nhỏ. Trong quá trình lớn lên, các không bào hút thêm nước to ra và nhập lại với nhau thành một không bào lớn chiếm hầu hết thể tích của tế bào trưởng thành. Không bào lớn đẩy tế bào chất ra vách tế bào thành một lớp mỏng. Không bào thực vật chứa một dung dịch lỏng có các chất hòa tan, đây là dung dịch ưu trương nên hút nước do áp suất thẩm thấu. Do đó, không bào tạo một áp lực căng lên vách tế bào thực vật. Nhiều chất quan trọng cho đời sống của tế bào thực vật được chứa ở không bào như các chất hữu cơ chứa

nitrogen hòa tan, có cả các amino acid, các đường và một số protein.

Không bào còn làm chức năng chứa một số chất thải, các enzyme được tiết vào không bào phân cắt các chất thải thành các chất đơn giản hơn để được đưa trở lại thể trong suốt và tái sử dụng.

Một số chất khác như anthocyanin hay nhóm các sắc tố đó có trong dung dịch của không bào giữ vai trò tạo các màu của hoa, quả và lá mùa thu.

B. Ti thể và lục thể: Chuyển hóa năng lượng

7. Ti thể: Có kích thước từ 0,2 đến 5 micromet, hình dạng của chúng dao động từ hình cầu, hình que, hình sợi. Số lượng ti thể trong tế bào có thể khác nhau từ vài ti thể tới hàng nghìn. Ti thể thường tập trung ở phần tế bào mà ở đó sự trao đổi chất diễn ra tích cực nhất. Ti thể được bao bọc bởi lớp màng kép, lớp ngoài màng tạo thành bề mặt nhẵn, còn lớp trong có nhiều phần lồi ra chạy song song ăn sâu vào trung tâm ti thể, đôi khi phần lồi xuất phát từ hai hướng ngược nhau kết hợp với nhau. Các nếp lồi gọi là mao răng lược, có chứa các enzyme tham gia vào hệ thống chuyển vận điện tử.

Chất lỏng ở bên trong ti thể là chất nền - chứa các enzyme của chu trình Crebs. Chức năng của ti thể là chuyển hóa năng lượng thành dạng sinh học có ích nên người ta đôi khi gọi chúng là trạm năng lượng của tế bào. Trong ty thể còn có DNA của ti thể - là DNA ngoài nhân.

8. Lục thể: Là một thể nhỏ ở tế bào thực vật, ở đó diễn ra sự tổng hợp hoặc tích lũy các chất hữu cơ. Lục thể quan trọng nhất là lục thể có chứa chlorofil làm cho cây có màu xanh và có vai trò quan trọng trong quá trình quang hợp. Dưới kính hiển vi điện tử, lục thể được cấu tạo từ các màng xếp song song khít chặt vào nhau. Lục thể có thể phân chia và lớn lên thành các lục

lạp con. Lục lạp cũng là cơ quan có chứa DNA ngoài nhân. Ngoài lục lạp ra còn có bạch lạp là lạp thể không màu chứa tinh bột và các chất khác; sắc lạp là lạp thể có chứa các sắc tố khác nhau làm cho hoa quả có màu sắc.

C. Nhân tế bào và thể trong suốt: Nhân tế bào là bào quan lớn nhất dễ nhìn thấy dưới kính hiển vi thường, nếu tế bào được nhuộm màu thì thấy càng rõ hơn. Nhân là trung tâm hoạt động của tế bào. Thể trong suốt của tế bào là nền chứa nhiều bào quan vừa nêu trên.

1. Nhân tế bào: Nhân tế bào (nucleus) chiếm khoảng 10% thể tích, nhưng nó chứa hầu như toàn bộ DNA của tế bào (95%).

Mỗi tế bào thường có một nhân, nhân có thể hình cầu hoặc hình trứng. Trong một số tế bào nhân thường có vị trí nhất định ở giữa tế bào, nhưng cũng có trường hợp nhân không định vị nhất định ở một chỗ mà có thể di động nên có thể tìm thấy ở những vị trí khác nhau. Ở tế bào eukaryote, nhân tách biệt với tế bào chất bằng màng nhân. Màng nhân điều hòa sự chuyển vận các chất từ nhân đi ra tế bào chất và ngược lại. Màng nhân được cấu tạo từ hai lớp và có các lỗ, qua đó các chất có thể vận chuyển qua.

Thành phần chính của nhân là các nhiễm sắc thể - chúng được cấu tạo từ DNA, protein. Số lượng nhiễm sắc thể cố định đối với từng loài sinh vật.

Ví dụ: Như ở ruồi dấm có 8 nhiễm sắc thể (bốn cặp), ở người có 46 nhiễm sắc thể (23 cặp), ở ngô 20 nhiễm sắc thể (10 cặp).

Tế bào có hai bộ nhiễm sắc thể hoàn chỉnh gọi là tế bào lưỡng bội (tức mỗi loại có hai nhiễm sắc thể giống nhau). Tế bào chỉ có một bộ nhiễm sắc thể (mỗi loại chỉ có một nhiễm sắc thể) gọi là tế bào đơn bội. Tế bào đơn bội thường là tế bào giới tính như tinh trùng, trứng; ở thực vật như: phấn hoa, noãn hoa. Trong nhân có một thể hình tròn gọi là hạch nhân (nhân con). Ở phần

lớn tế bào, hạch nhân rất dao động, nó thay đổi hình dạng, lúc xuất hiện, lúc biến đi (khi tế bào chuẩn bị phân chia).

Trong nhân có thể có một số hạch nhân, nhưng thường thì tế bào mỗi loài động vật, thực vật có số lượng nhân con nhất định. Nhân con tham gia vào quá trình tổng hợp axit nucleic. Nếu phá hủy hạch nhân bằng tia Rongen hoặc tia tử ngoại thì sự phân chia tế bào bị ức chế.

Chức năng của nhân: Chức năng nổi bật của nhân tế bào là chứa thông tin di truyền. Sự phân chia đều đặn của NST về các tế bào con đảm bảo sự chia đều thông tin di truyền cho thế hệ sau.

Nhân là trung tâm điều khiển mọi hoạt động của tế bào vì quá trình tổng hợp protein, trong đó có nhiều enzyme, được xuất phát từ DNA. Mạng nhân cũng có vai trò điều hòa các RNA và các protein. Có protein được tổng hợp ở tế bào chất rồi vào nhân, số khác thì không.

Tế bào mất nhân có thể còn tiếp tục tổng hợp protein, nhưng không tiếp tục sinh sản.

2. Thể trong suốt: Phần tế bào chất không kể các bào quan là thể trong suốt (cytosol), nó là các nền đồng nhất của tế bào chất. Thể trong suốt chiếm gần một nửa khối lượng của tế bào, có nhiều nước, có thể đến 85%. Sau nước là protein, thành phần chủ yếu, nó chứa các protein sợi xếp thành bộ khung tế bào. Thể trong suốt có hàng nghìn enzyme và chứa đầy ribosome để tổng hợp protein. Gần một nửa số enzyme tổng hợp trên các ribosome là của thể trong suốt. Do đó, nên coi thể trong suốt là khối gel có tổ chức rất cao hơn là dung dịch enzyme.

Ngoài protein trong thể trong suốt còn có các loại RNA như mRNA, tRNA chiếm 10% RNA của tế bào. Trong thể trong suốt còn có sự hiện diện của các chất như glucide, amino acid, nucleoside, nucleotide và các ion.

Thể trong suốt giữ nhiều chức năng quan trọng như:

- Nền môi trường làm nơi thực hiện các phản ứng trao đổi chất của tế bào, là nơi gặp nhau của các 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 dung cho các phản ứng tổng hợp các đại phân tử sinh học như các glucide, amino acid, các nucleotide.

- Nơi dự trữ các chất năng lượng như glucide, lipid, glycogen.

D. Bộ sườn của tế bào

1. Vi sợi và vi quản: Ngoài màng sinh chất giới hạn bên ngoài, hệ thống kiến trúc nội bào còn gồm nhiều thành phần quan trọng khác hỗ trợ cho sự định hình, kiểm soát hình dạng và đồng thời hỗ trợ cho sự vận động không những bên trong mà cả bản thân tế bào. Đó là các vi sợi và vi quản (vi ống) được cấu tạo từ protein.

Các vi sợi chỉ gồm có actin chỉ đóng vai trò cấu trúc. Chúng tạo nên sườn nội bào là hệ thống rãnh phức tạp giúp duy trì hình dạng tế bào. Tế bào còn có các vi sợi lớn hơn actin, đường kính 10 nm.

Vi ống là những ống rỗng, dài vài chục micromet, đường kính 25nm được tạo nên từ protein có tên gọi là tubulin. Mỗi phân tử gồm hai protein (α và β) cuộn xoắn ốc ráp chồng lên nhau tạo nên vách của vi ống. Các vi ống tạo nên thoa vô sắc trong nhân tế bào giúp cho NST di chuyển về hai cực của tế bào, các vi ống còn tham gia vào sự di chuyển của tinh trùng, các lông, tiên mao, sự chuyên chở giữa tế bào và sự tiết hormone.

2. Lông và roi: Tương tự như ở phần vi khuẩn mà chúng ta đã đề cập tới, ở một số động vật nguyên sinh (như trùng roi) cũng di chuyển nhờ tiên mao. Ở một số sinh vật, tiên mao còn có

chức năng nữa là giúp cho cơ thể bám được tốt trên bề mặt cơ chất. Động vật bậc cao có khuynh hướng hình thành các mô (là một nhóm hay một lớp tế bào chuyển hóa như nhau cùng thực hiện một chức năng này hay khác), và ta cũng gặp các biểu mô lông (biểu mô là mô là mô xếp thành từng lớp phủ ngoài thân thể hoặc mặt trong xoang thân thể). Trên bề mặt tự do của biểu mô lông có rất nhiều lông bằng chất nguyên sinh cực nhỏ gọi là tiêm mao, sự chuyển động nhịp nhàng của chúng làm cho các chất trên bề mặt tế bào chuyển động theo một hướng. Ở người và động vật, phần lớn ống hô hấp có loại biểu mô lông này, những lông của nó dùng để loại trừ các hạt bụi và các vật lạ khác.

3. Trung tử: Trong tế bào động vật và một số thực vật bậc thấp có hai thể nhỏ nhuộm màu mạnh nằm gần nhân gọi là trung tử. Trung tử có vai trò mạnh trong sự phân chia tế bào: khi bắt đầu phân chia hai trung tử tách khỏi nhau và chuyển về hai cực đối nhau của tế bào và giữa chúng hình thành thoi phân bào. Trung tử có dạng hình trụ, ở thành hình trụ có xếp 9 nhóm ống dọc, mỗi nhóm gồm 3 ống. Trong trường hợp điển hình, hai trung tử thường xếp thẳng góc với nhau theo trục trụ dọc.

4. Vách tế bào: Từ lâu người ta đã phát hiện tế bào thực vật, nấm và phần lớn vi khuẩn có vách tế bào (cell wall), giàu carbohydrate phía ngoài màng sinh chất. Thành phần hóa học của vách khá phức tạp, nước chiếm 60% được chứa trong các khoảng tự do của màng. 30% là cellulose, phần còn lại là các thành phần khác. Các sợi cellulose được gắn với nhau nhờ chất nền của các carbohydrate khác chủ yếu là pectin và hemicellulose. Vách tế bào có nhiều lỗ để nước, không khí và các chất hòa tan có thể qua lại tự do. Chức năng cho các chất ra vào thuộc màng sinh chất.

Nhờ cấu trúc trên mà màng bảo vệ vừa bền vừa mềm dẻo đảm bảo thích ứng cao với chức năng bảo vệ của nó. Nhờ màng này mà

tế bào có hình dạng ổn định bền vững. Ngoài ra vách tế bào còn là ranh giới ngoài cùng bảo vệ tế bào chống chịu với tác động bên ngoài. Khi thực vật tiến ra môi trường cạnh tranh của môi trường khắc nghiệt hơn thì vai trò của vách tế bào càng lớn.

E. Màng tế bào: Màng tế bào có tác dụng bao bọc, che chở cho tế bào và làm cho tế bào có hình dạng nhất định. Ở các loại sinh vật đơn bào thì màng tế bào là ranh giới giữa tế bào với môi trường bên ngoài, nó tiếp xúc trực tiếp với môi trường. Màng tế bào đóng vai trò quan trọng trong quá trình trao đổi chất giữa tế bào với môi trường. Phần lớn tế bào eukaryote có các cấu trúc dưới tế bào như lysosom, thể Golgi, ty thể, ... mỗi một tiểu thể như vậy đều có một màng riêng ngăn cách, còn ở tế bào prokaryote hệ thống màng chủ yếu là màng tế bào và màng sinh chất.

Thành phần chính của màng tế bào là lipid, protein và polysaccharid. Tỷ lệ giữa chúng thay đổi tùy thuộc vào chủng loại màng và chủng loại vi sinh vật. Polysaccharid thường liên kết với protein tạo thành glycoprotein hoặc liên kết đồng hóa trị với lipid tạo thành lipopolysaccharid.

1. Nền tảng lipid của màng: Lipid có trong thành phần màng tế bào chủ yếu là phospholipid, ngoài ra còn có lipid trung tính, glycolipid và đặc biệt là trong màng tế bào động vật còn có cholesterol.

* **Phospholipid:** Phospholipid là loại hợp chất có phân tử lưỡng cực. ở đầu có nhóm phosphat và các gốc đính phụ khác là đầu cực hóa và ưa nước còn đầu chứa gốc carborhydro không phân cực và kỵ nước. Chính cấu trúc phân tử đặc biệt như vậy nên khi cho phospholipit vào trong nước thì ta thấy chỉ có một phần rất nhỏ phospholipit tồn tại ở dạng đơn phân tử, còn phần còn lại chúng tạo thành lớp phospholipit đơn phân tử trên bề

mặt của nước với đầu ưa nước hướng vào nước, tạo thành các micelle và đặc biệt là chúng tạo thành các "bong bóng" với lớp màng phospholipit hai lớp.

* **Tấm phospholipit 2 lớp:** Tấm phospholipit hai lớp gồm hai lớp phân tử, đầu không phân cực của hai lớp phân tử phospholipit hướng vào nhau còn đầu phân cực của hai lớp quay ra ngoài. Sự hình thành tấm phospholipit là một đặc tính của phospholipit mà chúng ta đã đề cập trên đây. Sự có mặt của tấm phospholipit 2 lớp là một điểm đặc trưng của màng tế bào. Thực ra thì màng không có cấu trúc đồng bộ như vậy, ngày nay người ta đã chứng minh rằng trên màng còn chứa protein, enzyme và một số chất làm chức năng vận chuyển.

2.2. Cấu trúc của màng sinh chất: Màng sinh chất có cấu tạo ba lớp, ngoài cùng và trong cùng là hai lớp protein còn ở giữa là tấm phospholipit hai lớp. Hiện nay nhiều nhà nghiên cứu cho rằng màng sinh chất có cấu tạo khảm, các khối protein nằm xen vào giữa màng phospholipit hai lớp.

Đặc biệt trên màng sinh chất có loại protein-enzyme có tác dụng chủ động vận chuyển các chất qua màng tế bào gọi là permease. Theo giả thuyết của một số tác giả thì tại vị trí có phân tử permease, các phân tử phospholipit sẽ hướng đầu ưa nước vào nhau để tạo thành lỗ hổng chứa phân tử permease này.

Ở màng sinh chất còn có hệ thống sợi nâng đỡ. Các sợi này có cấu trúc rất mảnh với đường kính khoảng 50\AA , các sợi này được cấu tạo từ những tế bào sợi tương tự như actin trong các cơ bắp ở động vật. Hệ sợi nâng đỡ này có hai dạng: dạng lưới - các sợi liên kết với nhau tạo thành dạng mạng như lưới nối với miosin và tropomiosin của sinh chất; dạng bó - tồn tại từng nhóm chạy sát phía dưới thành sinh chất. Cả hai dạng này đều làm chức năng

nâng đỡ của màng sinh chất và đóng vai trò quan trọng trong quá trình co, giãn (khả năng biến dạng) của màng tế bào.

Ở tế bào eukaryote (ví dụ như tế bào nấm men) còn có màng tế bào. Màng tế bào vi khuẩn chúng ta đã xét ở phần trên, ở đây chúng ta xét cấu trúc màng của tế bào eukaryote.

Mặt ngoài cùng nơi tiếp xúc với môi trường là lớp oligo- hoặc polysaccharid, polysaccharid này liên kết với protein hoặc lipid màng tạo thành glycoprotein và glycolipit, nên chú ý là phần polysaccharid luôn luôn hướng ra ngoài môi trường chứ không phải ở mặt tiếp xúc với nguyên sinh chất.

Khi thủy phân glycoprotein và glycolipit của màng tế bào eukaryote người ta nhận được một số loại đường đơn giản sau: mannose, galactose, glucose, glucosamin, galactosamin và axit sialic. Lớp tiếp theo là tám lipid hai lớp, trong đó có các phân tử protein

2.3. Tương tác giữa tế bào với môi trường qua màng tế bào

Màng tế bào là bộ phận liên hệ trực tiếp giữa tế bào với môi trường xung quanh (đối với các thể đơn bào). Mọi thông tin như sự thay đổi pH, nhiệt độ, sự thay đổi thành phần dinh dưỡng, ... tế bào tiếp nhận được đều qua màng tế bào. Trong sự trao đổi vật chất giữa tế bào và môi trường, màng tế bào có khả năng hấp thụ chọn lọc, nghĩa là nó có thể cho hoặc không cho một số chất đi vào tế bào và đi ra khỏi tế bào. Các chất dinh dưỡng, nước đi từ môi trường vào tế bào và các chất thải được đưa ra khỏi tế bào. Ngoài ra giữa tế bào với môi trường còn có sự trao đổi khí, sự trao đổi này cũng thông qua màng tế bào. Ví dụ: tế bào da ếch có khả năng hấp thụ O_2 và thải CO_2 , khi gặp tiết trời nóng, da khô lại và sự hô hấp cũng dừng lại, hay tế bào phổi cũng làm chức năng hô hấp tức trao đổi khí với môi trường.

4. Sự vận chuyển của các phân tử đi ra và vào tế bào

4.1. *Sự thẩm thấu và áp suất thẩm thấu*: Những chất trao đổi giữa tế bào và môi trường thường hòa tan trong nước. Do sự chênh lệch về nồng độ mà nước có thể và các chất hòa tan có thể thẩm qua màng tế bào. Hiện tượng này xảy ra nhờ áp suất thẩm thấu.

☉ Phân biệt các loại màng

- Màng thấm: Màng có hệ thống lỗ mà bất kỳ chất nào cũng qua được.
- Màng không thấm: Không cho bất kỳ chất nào đi qua.
- Màng bán thấm: Chỉ cho một số chất chứ không phải tất cả. Màng tế bào thuộc vào loại màng bán thấm.

☉ **Chuẩn bị thí nghiệm**: Lấy một cái túi colodion (có các lỗ màng không quá nhỏ để phân tử đường và nước có thể đi qua được) đựng đầy dung dịch đường 5% và để vào cốc nước, sau một thời gian đường trong nước bao quanh túi sẽ bằng nồng độ đường trong túi. Điều đó chứng tỏ đường trong túi đi qua màng túi vào cốc và nước từ cốc đi vào trong túi. Nếu lấy một túi khác có kích thước lỗ nhỏ chỉ cho nước đi qua mà không cho phân tử đường qua được sau đó ta cũng đổ dung dịch đường 5% vào và cột miệng túi vào một ống thủy tinh và cho vào cốc nước. Sau một thời gian ta thấy nước dâng lên cột thủy tinh.

Sự khuếch tán như vậy của các phân tử nước hay của dung môi nào khác qua màng gọi là thẩm thấu. Mực nước trong ống thủy tinh sẽ dâng lên cao để sao cho áp suất do cột nước trong ống gây ra bằng với lực bắt nước đi vào trong túi. Áp suất của cột nước được dùng làm mức đo áp suất thẩm thấu. Sự thẩm thấu xảy ra khi có sự chênh lệch về nồng độ giữa dung dịch trong và ngoài màng. Sự khuếch tán của các phân tử chất hòa tan qua màng bán thấm còn gọi là sự thẩm tích; còn sự khuếch tán của các phân tử dung môi qua màng bán thấm gọi là thẩm thấu.

Màng tế bào hoạt động như một màng bán thấm. Khi cho tế bào vào chất lỏng có cùng áp suất thẩm thấu như trong tế bào thì nước không đi vào và đi ra khỏi tế bào vì vậy tế bào không bị phồng lên mà cũng không bị co lại, chất lỏng như vậy gọi là chất lỏng đẳng trương. Dung dịch muối ăn 0,85% là đẳng trương so với tế bào của người và một số động vật (dung dịch sinh lý).

● Thí nghiệm biểu diễn áp suất thẩm thấu

A - Đổ dung dịch đường 5% vào túi làm bằng màng bán thấm (xenlofan) treo trong nước. Các phân tử nước khuếch tán vào túi làm cho cột nước trong ống thủy tinh dâng lên cao. Các phân tử đường lớn hơn, và vì vậy, không thể đi qua màng xenlofan.

B - Khi đạt cân bằng, áp suất của cột nước trong ống bằng đúng với áp suất thẩm thấu của dung dịch đường và dùng làm mức đo áp suất áy.

5. Sự khuếch tán: Chúng ta đều biết các phân tử chất lỏng, rắn, khí đều luôn chuyển động. Sự sai khác nhau giữa ba trạng thái rắn, lỏng, khí được xác định bởi bậc tự do chuyển động giữa các phân tử. Các phân tử chất lỏng và khí chuyển động mạnh hơn so với chất rắn, do sự chuyển động như vậy mà sự phân bố của các chất trong chất lỏng và chất khí sau một thời gian sẽ đạt trạng thái cân bằng. Sự khuếch tán có nghĩa là sự chuyển dịch của các phân tử theo tất cả các hướng, nếu dung dịch có sự chênh lệch nồng độ thì sau một thời gian sẽ được phân bố đều. Có thể hiểu nôm na sự khuếch tán là sự phân bố các phân tử từ nơi có nồng độ cao đến nơi có nồng độ thấp hơn, do chuyển động nhiệt của chúng gây ra. Các chất khác nhau ở cùng trong một dung dịch khuếch tán không phụ thuộc vào nhau.

Thẩm tích và thẩm thấu chỉ là hai dạng đặc biệt của khuếch tán.

6. Sự vận chuyển có chọn lọc của các phân tử

6.1. Sự khuếch tán có chọn lọc: Như chúng ta đã đề cập ở phần trên đây rằng tế bào có khả năng tiếp nhận và đào thải một cách có chọn lọc các chất. Đặc tính chọn lọc này chính là của màng tế bào, vì tất cả sự trao đổi đều qua màng. Ngày nay người ta cho rằng sự chọn lọc này là do:

- Kích thước đường kính lỗ của màng: Những chất đi qua màng được là những chất có đường kính các phân tử tương quan với đường kính lỗ của màng. Ví dụ tế bào quản cầu thận của các loài thú có đường kính lỗ từ $18 \div 50 \text{ \AA}$ nên nó không để lọt từ máu vào nước tiểu các phân tử protein có khối lượng quá 40.000 Dalton. Nhưng lỗ màng của quản cầu thận của chuột đồng là $60 \div 70 \text{ \AA}$ nên nó cho qua các phân tử protein có khối lượng 60.000 Dalton.

- Chất vận chuyển: Trên màng có chứa các chất làm nhiệm vụ vận chuyển. Các chất này có khả năng tiếp nhận một cách có chọn lọc.

- Sự vận chuyển tích cực: Sự khuếch tán lý học, các chất hòa tan đi từ nơi có nồng độ cao đến nơi có nồng độ thấp. Đối với các tế bào sống sự hấp thụ và thải một số chất có thể ngược lại với dốc nồng độ, tức là các chất có thể đi từ nơi có nồng độ cao sang nơi có nồng độ thấp ví dụ ở thận nồng độ urê trong nước tiểu đậm đặc gấp 65 lần trong máu, nồng độ phosphat gấp 16 lần trong máu, nhưng các chất ấy vẫn thẩm từ máu vào qua màng tế bào vào nước tiểu, còn tại ống thận tuy nồng độ glucose thấp hơn máu, nhưng glucose vẫn được thu hồi lại, tức là thẩm qua màng tế bào để vào máu.

Như vậy màng tế bào sống có thể chủ động vận chuyển một số chất ngược chiều với sự khuếch tán lý học. Đó là khả năng hoạt tải của màng tế bào. Màng tế bào còn có thể thực hiện sự trao đổi chất nhờ sự biến dạng tích cực của nó. Đối với một số chất (thức ăn) có kích thước lớn không lọt qua các lỗ màng được thì tại nơi tiếp xúc với chúng thì màng tế bào lõm vào tạo thành túi bọc lấy chúng và sau đó khép lại tạo thành không bào chứa chất lấy vào. Tế bào sẽ tiết enzyme để phân hủy chất lấy vào thành phần nhỏ và hấp thụ qua màng.

7. Sự tiếp nhận thông tin qua màng tế bào: Những sinh vật đơn bào như vi khuẩn, nấm men, ... thì tế bào liên hệ trực tiếp với môi trường, mọi thông tin được tiếp nhận qua màng tế bào, nhưng sự phản ứng của chúng đối với những biến đổi yếu ớt, thụ động vì chưa có sự phân hóa về chức năng như ở những sinh vật đa bào. Ở sinh vật đa bào sự liên hệ giữa tế bào với môi trường xung quanh và với những tế bào khác trong cơ thể cần thiết có những mô chuyên hóa để tiếp nhận và dẫn truyền các tín hiệu thông tin (mô thần kinh). Những kích thích được các tế bào thần kinh tiếp nhận và truyền về hệ thần kinh trung ương, đồng thời tế bào thần kinh cũng dẫn truyền những tín hiệu phản xạ của hệ thần kinh trung ương. Quá trình tiếp nhận và dẫn truyền các tín hiệu thông tin đều có sự tham gia trực tiếp của màng sinh chất của tế bào thần kinh. Màng tế bào thần kinh có tính thấm chọn lọc đối với ion K^+ và Na^+ (màng tế bào dễ cho ion kali đi qua hơn Na). Khi có sự chênh lệch về nồng độ ion giữa trong và ngoài màng thì sẽ có một thế năng điện hóa. (Cơ chế của quá trình tiếp nhận và dẫn truyền các xung động dưới dạng sóng của một chuỗi quá trình cực hóa của màng).

PHẦN 2: DI TRUYỀN

CHƯƠNG 1: BẢN CHẤT CỦA VẬT CHẤT DI TRUYỀN

I. DNA là vật chất di truyền:

Năm 1968, Frederich Miescher (Thụy Điển) phát hiện ra trong nhân tế bào bạch cầu một chất không phải là protein và gọi là nuclein. Về sau thấy chất này có tính acid nên gọi là acid nucleic. Acid nucleic có 2 loại là desoxyribonucleic (DNA) và ribonucleic (RNA).

Năm 1914, R. Feulgen (nhà hóa học người Đức) tìm ra phương pháp nhuộm màu đặc hiệu đối với DNA. Sau đó các nghiên cứu cho thấy DNA của nhân giới hạn trong NST. Nhiều sự kiện gián tiếp cho thấy DNA là chất di truyền. Mãi đến năm 1944 vai trò mang thông tin di truyền của DNA mới được chứng minh và đến năm 1952 mới được công nhận.

1. Các chứng minh gián tiếp: Nhiều số liệu cho thấy có mối quan hệ giữa DNA và chất di truyền.

- DNA có trong tế bào của tất cả các vi sinh vật, thực vật, động vật chỉ giới hạn ở trong nhân và là thành phần chủ yếu của nhiễm sắc thể. Đó là một cấu trúc mang nhiều gen xếp theo đường thẳng.

- Tất cả các tế bào dinh dưỡng của bất kỳ một loại sinh vật nào đều chứa một lượng DNA rất ổn định, không phụ thuộc vào sự phân hóa chức năng hoặc trạng thái trao đổi chất. Ngược lại, số lượng RNA lại biến đổi tùy theo trạng thái sinh lý của tế bào.

- Số lượng DNA tăng theo số lượng bội thể của tế bào. Ở tế bào sinh dục đơn bội (n) số lượng DNA là 1, thì tế bào dinh dưỡng lưỡng bội ($2n$) có số lượng DNA gấp đôi.

- Tia tử ngoại (UV) có hiệu quả gây đột biến cao nhất ở bước sóng 260nm. Đây chính là bước sóng DNA hấp thu tia tử ngoại nhiều nhất.

Tuy nhiên trong các số liệu trên, thành phần cấu tạo của NST ngoài DNA còn có các protein. Do đó cần có các chứng minh trực tiếp mới khẳng định vai trò vật chất di truyền của DNA.

2. Thí nghiệm biến nạp DNA (Transformation)

Hiện tượng biến nạp do Griffith phát hiện vào năm 1928 ở vi khuẩn *Diplococcus pneumoniae* (gây sung phổi ở động vật có vú). Vi khuẩn này có hai dạng:

- Dạng S (gây bệnh): có vỏ bao tế bào bằng polysaccharid, ngăn cản bạch cầu phá vỡ tế bào. Dạng này tạo khuẩn lạc lóng trên môi trường agar.

- Dạng R (không gây bệnh) không có vỏ bao tế bào bằng polysaccharid, tạo khuẩn lạc nhẵn.

Thí nghiệm được tiến hành như sau:

a. Tiêm vi khuẩn dạng S sống gây bệnh cho chuột, sau một thời gian nhiễm bệnh, chuột chết.

b. Tiêm vi khuẩn dạng R sống không gây bệnh cho chuột, chuột sống.

c. Tiêm vi khuẩn dạng S bị đun chết cho chuột, chuột chết.

d. Tiêm hỗn hợp vi khuẩn dạng S bị đun chết trộn với vi khuẩn R sống cho chuột, chuột chết. Trong xác chuột chết có vi khuẩn S và R.

Hiện tượng trên cho thấy vi khuẩn S không thể tự sống lại được sau khi bị đun chết, nhưng các tế bào chết này đã truyền tính gây bệnh cho tế bào R. Hiện tượng này gọi là biến nạp.

Đến 1944, ba nhà khoa học T. Avery, McLeod, Mc Carty đã tiến hành thí nghiệm xác định rõ tác nhân gây biến nạp. Nếu

tế bào S bị xử lý bởi protease hoặc RNAase. thì hoạt tính biến nạp vẫn còn, chứng tỏ RNA và protein không phải là tác nhân gây bệnh. Nhưng nếu tế bào chết S bị xử lý bằng DNAase thì hoạt tính biến nạp không còn nữa, chứng tỏ DNA là nhân tố biến nạp. Kết quả thí nghiệm được tóm tắt như sau:

DNA của S + tế bào R sống → chuột chết (có S, R)

Kết luận: hiện tượng biến nạp là một chứng minh sinh hóa xác nhận rằng DNA mang tín hiệu di truyền. Nhưng vai trò của DNA vẫn chưa được công nhận vì cho rằng trong các thí nghiệm vẫn còn một ít protein.

3. Sự xâm nhập của DNA virus vào vi khuẩn: Năm 1952, A. Hershey và M. Chase đã tiến hành thí nghiệm với bacteriophage T2 xâm nhập vi khuẩn *E.coli*.

Phage T2 cấu tạo gồm vỏ protein bên ngoài và ruột DNA bên trong. Thí nghiệm này nhằm xác định xem phage nhiễm vi khuẩn đã bơm chất nào vào tế bào vi khuẩn: chỉ DNA, chỉ protein hay cả hai. Vì DNA chứa nhiều phosphor, không có lưu huỳnh; còn protein chứa lưu huỳnh nhưng không chứa phosphor nên có thể phân biệt giữa DNA và protein nhờ đồng vị phóng xạ. Phage được nuôi trên vi khuẩn mọc trên môi trường chứa các đồng vị phóng xạ P32 và S35. S35 xâm nhập vào protein và P32 xâm nhập vào DNA của phage.

Thí nghiệm: Phage T2 nhiễm phóng xạ được tách ra và đem nhiễm vào các vi khuẩn không nhiễm phóng xạ, chúng sẽ gắn lên mặt ngoài của tế bào vi khuẩn. Cho phage nhiễm trong một khoảng thời gian đủ để bám vào vách tế bào vi khuẩn và bơm chất nào đó vào tế bào vi khuẩn. Dung dịch được lắc mạnh và ly tâm để tách rời tế bào vi khuẩn khỏi phần phage bám bên ngoài vách tế bào. Phân tích phần trong tế bào vi khuẩn thấy chứa nhiều P32 (70%) và rất ít S35, phần bên ngoài tế bào vi khuẩn

chứa nhiều S35 và rất ít P32. Thế hệ mới của phage chứa khoảng 30% P32 ban đầu.

Thí nghiệm này đã được chứng minh trực tiếp rằng DNA của phage T2 đã xâm nhập vào tế bào vi khuẩn và sinh sản để tạo ra thế hệ phage mới mang tính di truyền có khả năng đến nhiễm vào các vi khuẩn khác.

II. Thành phần và cấu tạo hóa học của acid nucleic

1. Thành phần hóa học: DNA và RNA là những chất trùng hợp (polymer) – một polynucleotid. Nó tạo nên do sự nối liền nhiều đơn phân (monomer) cùng kiểu là các nucleotid qua liên kết phosphodiester. Kết quả phân tích hóa học của acid nucleic ở những sinh vật khác nhau cho thấy sự giống nhau đặc biệt giữa các đơn chất hợp thành chúng.

Mỗi nucleotide gồm ba thành phần

- Acid phosphoric (H_3PO_4).
- Đường desoxyribose (DNA), ribose (RNA).
- Base nitric

	DNA	RNA
+ Purin	Adenin (A) Guanin (G)	Adenin (A) Guanin (G)
+ Pyrimidine	Cytosin (C) Thymin (T)	Cytosin (C) Uracin (U)

Tất cả sinh vật đều có chung một cấu trúc DNA. Tính đặc trưng của DNA một loài chỉ biểu hiện ở sự sắp xếp các nucleotide theo trình tự dọc chiều dài và số lượng của chúng.

2. Mô hình cấu trúc DNA của Watson – Crick: Kết hợp nhiều công trình nghiên cứu về DNA trước đó cùng với những nghiên cứu của mình. Năm 1953, Watson – Crick đã công bố mô hình không gian của DNA

Mặc dù đến nay người ta đã phát hiện ra nhiều dạng cấu trúc DNA khác nhau, cũng như xác định được cấu trúc thực của DNA có đôi chút khác so với mô hình Watson – Crick, nhưng sự ra đời của phát minh này đã đặt nền móng cho sự ra đời của sinh học phân tử.

Cấu trúc không gian của Watson – Crick có những đặc điểm cơ bản như sau:

- Các base purin và pyrimidin có cấu trúc phẳng, mặt phẳng của chúng xếp vuông góc với trục dài của mạch polynucleotide và chúng chồng cái này lên cái kia như một cột gồm những viên gạch chồng lên nhau, khoảng cách trung tâm của 2 mặt phẳng kề nhau là $3,4A^0$.

- Hai mạch polynucleotide không duỗi thẳng mà xoắn thành lò xo quanh trục giữa, mỗi bước xoắn của lò xo dài $34A^0$.

- Một đặc điểm của mô hình là sự đối song song. Để các base tương ứng đối diện với nhau, hai mạch cần phải bố trí đầu sợi này đối diện với đuôi sợi kia. Mỗi mạch đơn có một đầu mang nhóm P tự do gắn với C_5 của đường desoxyribose nên gọi là đầu 5', còn đầu kia có nhóm OH ở vị trí C_3 nên gọi là đầu 3' OH. Như vậy đầu 5'P của mạch này đối diện với đầu 3'OH của mạch bổ sung. Trong các phần tiếp theo, ta sẽ thấy được tầm quan trọng của sự định hướng 5'P→3'OH trên mỗi mạch.

RNA (Ribose nucleic acid)

Ở các sinh vật như: Thực khuẩn thể, virus của động vật, virus của thực vật... thì vật liệu di truyền là RNA. Ở các sinh vật bậc cao có RNA là bản sao mã của DNA.

RNA có cấu tạo từ các đơn phân là các ribonucleotide. Giống với nucleotide, mỗi ribonucleotide gồm ba thành phần: đường ribose, H_3PO_4 , base nitric (T được thay bằng U). Trong tế bào có ba loại RNA:

a. **RNA riboxom (ribosomal RNA-rRNA):** rRNA cùng với protein cấu tạo nên ribosome. rRNA chiếm tỷ lệ cao trong tế bào có thể đến 75% của tổng RNA. Ở các ribosome khác nhau có các rRNA khác nhau, chúng được đặc trưng bởi hằng số lắng S:

- Eukaryote : ribosome có hệ số lắng khi ly tâm là 80S, gồm hai đơn vị:

+ Đơn vị lớn (60S) có rRNA 28S, 5.8S, 5S.

+ Đơn vị nhỏ (40S) có rRNA 18S

- Prokaryote và lục lạp, ty thể có hệ số lắng khi ly tâm là 70S, gồm 2 đơn vị:

+ Đơn vị lớn (50S): có loại rRNA 23S; 5S

+ Đơn vị nhỏ (30S): có rRNA 16S

RNA ribosom có cấu trúc bậc I (mạch thẳng) và cấu trúc bậc hai. Trong ribosome, các rRNA tồn tại ở dạng cấu trúc bậc hai. RNA ribosom có cấu tạo là một sợi xoắn có nhiều vùng liên kết đôi theo nguyên tắc bổ sung A liên kết với U, G liên kết với X và có khi G liên kết với U. Trong tế bào rRNA chiếm tỷ lệ cao có thể lên đến 75-80% tổng số RNA.

b. **RNA vận chuyển (Transfer RNA - tRNA):** Mỗi tRNA gắn với một phân tử amino acid, mang đến ribosome để tham gia tổng hợp protein. Mỗi tRNA đặc hiệu cho một loại amino acid. Có hơn 20 loại tRNA khác nhau tương ứng với hơn 20 loại amino acid. Trong thực tế, người ta thấy số lượng tRNA lớn hơn rất nhiều so với số lượng amino acid vì một amino acid có nhiều bộ ba mã hóa. Đồng thời cùng một bộ ba mã hóa, vẫn có thể có nhiều tRNA do hiện tượng biến đổi của các nucleotide trong tRNA tạo nên các loại tRNA mới và trong quá trình tổng hợp tRNA, sau khi hình thành chuỗi polynucleotide còn chịu sự tác động của các yếu tố của môi trường nội và ngoại bào làm các nucleotide bị biến đổi, tạo ra các tRNA mới.

Các enzyme đặc hiệu là aminoacyl tRNA synthetase gắn mỗi amino acid với tRNA tương ứng. Mỗi enzyme đặc hiệu cho một loại amino acid riêng biệt và xúc tác phản ứng gắn với tRNA của nó nhờ năng lượng ATP tạo ra aminoacyl - tRNA. Phức hợp aminoacyl tRNA đến ribosome gắn với mRNA bằng nhờ các bộ ba đối mã (anticodon) trên tRNA bắt cặp bổ sung với các bộ ba mã hóa (codon) trên mRNA. Ví dụ, codon của mRNA là CCG mã hóa cho proline. Một kiểu tRNA cho proline có trình tự đối mã anticodon là GGC. Khi phân tử tRNA có mang proline đến ribosome bộ ba GGC anticodon của nó sẽ bắt cặp với mRNA ở bộ ba CCG.

c. **RNA thông tin (messenger RNA – mRNA):** RNA thông tin làm nhiệm vụ truyền đạt thông tin di truyền từ DNA đến protein. mRNA chiếm khoảng 5% tổng số RNA tế bào.

RNA polymerase khởi sự phiên mã ở đoạn nằm ngay trước vùng mã hóa được gọi là đoạn 5' không mã hóa (5'-non coding). Do đó mRNA có đoạn đầu mang các tín hiệu cho ribosome nhận biết để gắn vào dịch mã. Ở đầu 3' sau dấu kết thúc có đoạn 3' không mã hóa là nối gắn poly-A.

Các mRNA của prokaryote có nửa thời gian (half life) tồn tại ngắn trung bình 2 phút. Các mRNA của Eukaryote có nửa thời gian tồn tại khoảng 30 phút - 24 giờ.

III. Sao chép DNA

1. Nguyên tắc chung

- DNA sao chép theo khuôn.

Ưu điểm:

+ Với phân tử lớn như vậy thì việc tổng hợp theo khuôn sẽ chính xác hơn

+ Tiết kiệm được enzyme

+ Đạt hiệu quả nhanh

- Sao chép theo nguyên tắc bán bảo tồn (semi-conservative): phân tử DNA mới được tổng hợp gồm một mạch cũ làm khuôn và một mạch mới tổng hợp

- Quá trình tổng hợp DNA xảy ra đòi hỏi phải có “mồi” (primer)

- Quá trình tổng hợp xảy ra theo chiều 5’ – 3’.

2. Quá trình sao chép

Quá trình sao chép DNA ở E.Coli diễn ra qua hai giai đoạn:

a. *Giai đoạn khởi sự (initiation)*

- Mở xoắn: Ở *E.coli* quá trình bắt đầu khi một protein B đặc hiệu nhận biết điểm khởi sự sao chép (replication orgine) ori và gắn vào trình tự base đặc biệt đó. Tiếp theo enzyme gyrase (một loại topoisomerase) cắt DNA làm tháo xoắn ở 2 phía của protein B. Trong khi 2 phân tử enzyme gyrase chuyển động ngược chiều nhau so với điểm ori thì 2 phân tử của enzyme helicase tham gia tách mạch tạo chẻ ba sao chép. Helicase sử dụng năng lượng ATP làm đứt các liên kết hydro giữa 2 base bắt cặp với nhau.

- Các protein làm căng mạch SSB (single-strand binding protein) gắn vào các mạch đơn DNA làm chúng tách nhau, thẳng ra và ngăn không cho chập lại hoặc xoắn để việc sao chép được dễ dàng.

- Tổng hợp mồi (primer) đặc trưng cho quá trình kéo dài chuỗi là DNA polymerase chỉ hoạt động khi đã có mồi, nên trước khi tổng hợp chuỗi thì phải có qua trình tổng hợp mồi. Mồi là một đoạn khoảng 9 -10 nu, có thể là DNA hoặc ARN.

b. *Giai đoạn nối dài (elongation):* Do tính chất đối song song nên khi tách ra thành 2 mạch đơn khuôn thì một mạch có đầu 3’, mạch kia có đầu 5’ nên để đảm bảo hướng sao chép của

DNA theo chiều 5' -3' thì sự polymer hóa dựa vào 2 mạch khuôn DNA diễn ra khác nhau.

Mạch khuôn có đầu 3' được DNA polymerase III gắn vào và tổng hợp ngay mạch bổ sung 5'-3' hướng vào chẻ ba sao chép. Mạch khuôn này được gọi là mạch khuôn trước, còn mạch mới được tổng hợp gọi là mạch trước (leading strand).

Ở mạch có đầu 5' (mạch khuôn sau) việc tổng hợp phức tạp hơn và thực hiện từ chẻ ba sao chép hướng ra ngoài để đảm bảo đúng hướng 5'-3'. Khi mạch kép tách ra ở gần chẻ ba sao chép, enzyme primase gắn mỗi (primer) ARN khoảng 10 nucleotid có trình tự bổ sung với mạch khuôn. DNA-polymerase III nối theo mỗi ARN, theo hướng ngược với chẻ ba sao chép, tổng hợp các đoạn ngắn 1000-2000 nucleotid, gọi là các đoạn Okazaki (người phát hiện là Reiji Okazaki). DNA polymerase nối dài đoạn Okazaki đến khi gặp ARN mỗi phía trước thì dừng lại, rồi lùi ra sau tiếp tục tổng hợp từ ARN mỗi mới được tạo nên gần chẻ ba sao chép. Tiếp theo DNA-polymerase I nhờ hoạt tính exonuclease 5'-3' cắt bỏ mỗi ARN, lấp các nucleotid của DNA vào chỗ trống và thực hiện polymer hóa hướng 5'-3'. Đoạn DNA ngắn 10 nucleotid này còn hở 2 đầu, chỗ hở được nối nhờ enzyme ligase của DNA mạch được tổng hợp từ chẻ ba sao chép hướng ra ngoài được tổng hợp chậm hơn nên gọi là mạch sau (lagging strand).

Quá trình sao chép DNA ở E.coli diễn ra với tốc độ rất nhanh, có thể đạt đến 50.000 nucleotid/phút.

3. Sao chép DNA trong tế bào

a. Sao chép ở nhiễm sắc thể Prokaryote: Để theo dõi sao chép DNA đồng vị phóng xạ Thymidin (tiền chất đặc hiệu cho DNA) được sử dụng. Quá trình sao chép xuất phát từ một điểm ori (điểm xuất phát sao chép) và triển khai ra cả 2 phía. Khi DNA

vòng tròn đang sao chép, quan sát thấy dạng DNA hình con mắt. Chẻ ba sao chép lan dần cuối cùng tạo ra 2 phân tử DNA lai: một mạch có mang dấu phóng xạ (thymidin-H³). Có trường hợp sao chép chỉ xảy ra về một phía.

E.coli chỉ có một điểm xuất phát sao chép ori nên cả phân tử DNA thành một đơn vị sao chép thống nhất được gọi là replicon. Bộ gen của sinh vật tiền nhân thường chỉ có một replicon.

b. Sao chép nhiễm sắc thể ở tế bào eukaryote: Tế bào nhân thực có số lượng DNA lớn hơn nhiều so với tế bào tiền nhân, tạo nên nhiều nhiễm sắc thể mà mỗi cái gồm một sợi DNA thẳng kết hợp với protein. Do đó sao chép DNA của tế bào nhân thực phức tạp hơn và tốc độ chậm hơn (khoảng 50 nucleotid/giây).

Điểm khác căn bản là DNA của tế bào nhân thực có nhiều replicon. Ví dụ: *Saccharomyces cerevisiae* có tới 500 replicon, tức có 500 điểm xuất phát sao chép. Quá trình sao chép cũng bắt đầu từ ori rồi lan về 2 phía. Tế bào có cơ chế kiểm soát nghiêm ngặt quá trình sao chép, điểm ori nào đã sao chép qua một lần rồi thì không lặp lại trước khi toàn bộ DNA được sao chép hoàn toàn.

IV. Cơ chế sửa sai và bảo vệ DNA

1. Trình tự nucleotid được duy trì với mức chính xác rất cao qua nhiều thế hệ: Dùng các nucleotid và các enzyme DNA polymerase để tổng hợp

DNA *in vitro*. Sai sót trong trường hợp này là 10^{-5} . Như vậy sao chép trong ống nghiệm có mức chính xác cao, nhưng đối chiếu lên các sinh vật thì mức sai sót này hãy còn quá lớn.

Bằng cách đánh giá tần số các đột biến mới xuất hiện trong quần thể lớn và theo dõi biến đổi enzyme nào đó trong nuôi cấy

mô tế bào, người ta tính được rằng trong cơ thể sinh vật sai sót trong khi sao chép *in vivo* là 10^{-9} .

Đánh giá tốc độ biến đổi trong tiến hóa cũng khẳng định mức chính xác rất cao trong sao chép *in vitro*.

2. Các hệ thống bảo vệ DNA

Trong tế bào có một loạt hệ thống để bảo vệ DNA:

- Các sinh vật tiền nhân và nhân thực đều chứa các enzyme có nhiệm vụ methyl hóa ở những điểm nhất định. Các enzyme cắt hạn chế của mỗi dòng vi khuẩn không cắt DNA của chúng vì đã được methyl hóa ở những điểm cần thiết, còn DNA ngoại lai vì không được methyl hóa ở những điểm nhất định nên bị cắt.

Tế bào còn có các hệ thống sửa sai (repair system):

- Sửa sai bằng cách cắt bỏ rồi tổng hợp sợi mới.

Các enzyme DNA polymerase I, II, III đều có hoạt tính polymerase hóa, còn có hoạt tính exonuclease theo hướng 5' - 3'.

- Sửa sai nhờ cơ chế tái tổ hợp

Ngay cả khi không có sao chép vẫn có hệ thống bảo vệ: do DNA có hai mạch, khi sai hỏng trên một mạch, có thể dựa vào mạch còn lại để tổng hợp đoạn sai hỏng.

Một số enzyme đặc hiệu phát hiện sự bắt cặp sai, như trong trường hợp mất purin. Có khoảng 50 enzyme chuyên phát hiện và sửa các sai hỏng trên phân tử DNA.

CHƯƠNG 2: CƠ SỞ TẾ BÀO HỌC CỦA TÍNH DI TRUYỀN

I. Nhiễm sắc thể

1. Hình thái nhiễm sắc thể: Khi nhuộm tế bào đang phân chia bằng một số màu base, có thể nhìn thấy dưới kính hiển vi thường các cấu trúc hình que nhuộm màu đậm, nên được gọi là NST (chromosome). Mỗi NST có hình dạng đặc trưng, rõ nhất ở kỳ giữa của nguyên phân. Tâm động là điểm thắt eo chia NST thành 2 vai với chiều dài khác nhau, vai ngắn hơn là vai p và vai dài hơn là vai q. Dựa vào vị trí của tâm động có thể phân biệt hình thái các NST:

- Tâm giữa (metacentric): 2 vai bằng nhau.
- Tâm đầu (acrocentric): 2 vai không bằng nhau.
- Tâm mút (telocentric): tâm động nằm gần cuối.

Ở các tế bào sinh dưỡng (soma), mỗi NST có một cặp giống nhau về hình thái, được gọi là các NST tương đồng (homologous). Bộ NST có cặp gọi là lưỡng bội và khi mỗi NST chỉ có một chiếc gọi là đơn bội.

2. Kiểu nhân: Tất cả các tế bào của một loài nói chung có số lượng NST đặc trưng cho loài đó. Mỗi loại NST có hình dáng đặc trưng. Sự mô tả hình thái của NST gọi là kiểu nhân (Karyotype).

Kiểu nhân có thể biểu hiện ở dạng nhiễm sắc đồ (Idiogram) khi các NST được xếp theo thứ tự bắt đầu từ dài nhất đến ngắn nhất.

Sau này kỹ thuật nhuộm màu (màu giemsa hay quinacrin) hoàn chỉnh làm rõ hơn các vệt đặc trưng, hình thái của mỗi NST được xác định chi tiết hơn. Dựa vào nhiễm sắc đồ nhuộm màu, có thể tìm thấy các đoạn tương đồng trên các NST cùng loại của các loài có họ hàng gần nhau. Ví dụ: so sánh nhiễm sắc đồ của

người và vượn cho thấy có mối quan hệ họ hàng rất gần và NST thứ hai của người do sự nối lại của 2 NST khác nhau ở vượn người.

3. Chất nhiễm sắc: Vào những năm 1930, khi quan sát bằng kính hiển vi quang học ở gian kỳ nhận thấy trên NST có vùng nhuộm màu đậm được gọi là chất dị nhiễm sắc (heterochromatin) phân biệt với phần còn lại nhuộm màu nhạt là chất nguyên nhiễm sắc (euchromatin). Chất nguyên nhiễm sắc là chất nhiễm sắc ở trạng thái dẫn xoắn, còn chất dị nhiễm sắc là chất nhiễm sắc biểu hiện dạng cuộn xoắn cao. DNA chất nguyên nhiễm sắc ở trạng thái hoạt động, còn ở chất dị nhiễm sắc thì DNA không phiên mã được và thường sao chép muộn hơn.

III. Chu trình tế bào và phân bào ở Eukaryote

1. Chu trình tế bào: Các tế bào của sinh vật Eukaryote 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, G1, S và G2. Sự phân chia tế bào chỉ chiếm một phần của chu trình tế bào

- M (Mitose) là giai đoạn nguyên phân

- Giai đoạn G1 (Gap): kéo dài từ sau khi tế bào phân chia đến bắt đầu sao chép vật chất di truyền. Sự tích lũy vật chất nội bào đến một lúc nào đó đạt điểm tới hạn thì tế bào bắt đầu tổng hợp DNA.

- S (Synthesis) là giai đoạn tổng hợp DNA. Cuối giai đoạn này số lượng DNA tăng gấp đôi.

- G2 là giai đoạn được nối tiếp sau S đến bắt đầu phân chia tế bào.

Khoảng thời gian gồm G1, S và G2 tế bào không phân chia và được gọi chung là gián kỳ hay kỳ trung gian (interphase).

Trong kỳ này tế bào thực hiện các hoạt động sống chủ yếu khác và sao chép bộ máy di truyền.

2. Nguyên phân (Mitosis): Sự phân bào ở sinh vật nhân thực gồm 2 quá trình: chia nhân (mitosis) và chia tế bào chất (cytokinesis).

Nguyên phân được chia thành 4 kì:

a. Kì trước (Prophase): Các trung thể (centriole) chuyển động về 2 cực của nhân, các NST co lại thành sợi. Mỗi NST gồm 2 sợi chromatid gắn nhau nhờ tâm động (centromere). Các sợi vô sắc tỏa ra từ tâm động và trung thể. Màng nhân và hạch nhân biến mất dần. Các tế bào thực vật khác với tế bào động vật là không có trung thể và thoi vô sắc.

b. Kì giữa (Metaphase): Tâm động của mỗi NST đôi gắn với thoi vô sắc và xếp ở mặt phẳng xích đạo của tế bào. Kỳ giữa chấm dứt khi mỗi tâm động của mỗi chromatid chị em bắt đầu tách ra. Như vậy tâm động là điểm chia cuối cùng của NST. Điều này có ý nghĩa rất quan trọng, nhờ đó chất di truyền được chia đều và đồng bộ cho các tế bào con.

c. Kì sau (Anaphase): Hai NST đơn tách nhau, mỗi cái chuyển động về một cực tế bào. Các sợi vô sắc co ngắn lại kéo các NST. Sự phân chia tế bào chất thường bắt đầu ở kì này.

d. Kì cuối (Telophase): Các NST di chuyển về các cực, màng nhân và hạch nhân lại hình thành, sự chia tế bào chất thực hiện xong, các NST dần ra và mảnh dần. Sự phân chia tế bào chất: thường kèm theo ngay sau giảm phân. Ở tế bào động vật sự chia tế bào chất bắt đầu bằng nếp nhăn phân cách (cleavage furrow) bao vòng tế bào và mọc sâu dẫn đến chia tế bào thành hai. Ở tế bào thực vật, phiến tế bào (cell plate) hình thành ở trung tâm tế bào chất và lan rộng dần đến cắt tế bào thành hai.

Nguyên phân tạo ra 2 tế bào con có số lượng và chất lượng NST như tế bào mẹ.

3. Giảm phân (meiosis): Là quá trình phân bào chuyên biệt trong đó số lượng NST giảm một nửa nhưng đủ bộ, xảy ra ở tế bào sinh dục.

Giảm phân trải qua 2 lần phân chia nối tiếp nhau:

Giảm nhiễm I:

a. Kỳ trước I (Prophase I): Các sự kiện xảy ra giống kỳ trước của nguyên phân chỉ khác căn bản ở chỗ các NST tương đồng cùng chuyển động với nhau và nằm kề sóng đôi nhau trong quá trình bứt cặp hay tiếp hợp (synapsis). Các sợi nhiễm sắc chị em được gắn nhẹ nhau nhờ một cặp protein trục (protein axe). Các protein trục của 2 NST tương đồng nối nhau bởi cầu protein để tạo nên phức hợp bắt cặp (synaptonemal complex). Cặp NST tương đồng lúc này tạo thành đôi gọi là lưỡng trị (bivalent). Các NST sau khi tiếp hợp xong bắt đầu tách ra, có thể quan sát thấy các đoạn đan chéo nhau gọi là hình chéo (chiasma). Các hình chéo giữa các chromatid có thể xảy ra trao đổi chéo dính nhau.

b. Kỳ giữa I (Metaphase I): Hai NST của một cặp tương đồng gắn với cùng một sợi của thoi vô sắc trên mặt phẳng xích đạo của tế bào. Các tâm động không tách ra.

c. Kỳ sau I (Anaphase I): Hai NST của mỗi cặp tiếp hợp chuyển động về 2 cực đối nhau.

d. Kỳ cuối I (telophase I): Hai nhân mới được hình thành, mỗi cái với nửa bộ NST (n) có ở tế bào mẹ. Các nhân con có số lượng NST bằng nhau nhưng kiểu gen không tương tự nhau.

Tiếp theo là thời kì gián kì rất ngắn, trong kì này không xảy ra sao chép vật chất di truyền.

Giảm nhiễm II:

e. Kì trước II (Prophase II): Các NST co lại

f. Kì giữa II (Prophase II): Các NST xếp trên mặt phẳng xích đạo, thường các chromatid đã tách nhau một phần

g. Kì sau II (Anaphase II): Các tâm động phân chia, các chromatid đẩy nhau về các cực.

h. Kì cuối II (Telophase II): 4 tế bào đơn bội chứa các NST đơn được tạo thành.

Như vậy giảm nhiễm I tạo 2 tế bào đơn bội chứa NST đôi, mỗi tế bào đó lại chia lần nữa trong giảm nhiễm II để tạo ra 4 tế bào đơn bội chứa các NST đơn.

- Phân bào giảm phân có ý nghĩa rất quan trọng

+ Đảm bảo số lượng NST trong sinh sản hữu tính không thay đổi.

+ Đảm bảo cho sự tạo thành của các tế bào sinh dục khác nhau.

+ Tạo NST có thành phần mới do tái tổ hợp giữa các NST bố mẹ.

IV. Các kiểu sinh sản

1. Sinh sản vô tính: Sinh sản vô tính là kiểu sinh sản từ một tế bào hoặc một nhóm tế bào mẹ chỉ qua nguyên phân để tạo ra các cơ thể con. Kiểu sinh sản này giữ nguyên các đặc tính di truyền của cá thể mẹ ban đầu ở cơ thể con. Nguyên phân là cơ sở của sự tăng trưởng ở các sinh vật đa bào và sinh sản vô tính ở các sinh vật nói chung. Sinh sản vô tính có ở cả sinh vật đơn bội và lưỡng bội, là cơ chế ổn định bộ gen qua nhiều thế hệ.

Sự tăng số lượng tế bào của sinh vật đa bào nhờ nguyên phân. Ở người hợp tử sau nhiều lần nguyên phân hình thành nên cơ thể gồm nhiều tỉ tế bào. Nhờ đó, trừ tế bào sinh dục các tế bào của cơ thể đều có bộ NST như nhau, tương ứng có lượng thông tin di truyền giống nhau.

Sinh sản vô tính được ứng dụng rộng rãi trong nhân giống và nuôi cấy mô tế bào thực vật và động vật.

2. Sinh sản hữu tính: Sinh sản hữu tính là kiểu sinh sản trong đó có sự kết hợp các tế bào sinh dục của 2 cá thể khác nhau. Sinh sản hữu tính tạo sự đa dạng di truyền làm nguồn nguyên liệu cho tiến hóa. Một trong những xu hướng tiến hóa của sinh giới là sinh sản hữu tính. Sự đa dạng của các kiểu sinh sản hữu tính thể hiện một phần ở các kiểu xác định giới tính. Sự tiến hóa tạo ra nhiều cơ chế để duy trì sự đa dạng.

Ở các động vật bậc thấp đặc biệt là động vật thủy sinh, tinh trùng được thụ tinh với trứng ở ngoài môi trường nên hiệu quả thụ tinh thấp. Hình thức thụ tinh này được gọi là thụ tinh ngoài. Ví dụ: ở cá ... chúng phóng tinh vào nước để thụ tinh, lưỡng cư (ếch nhái) con đực rưới tinh trùng lên trứng của con cái. Hình thức thụ tinh cao hơn là thụ tinh trong. Phần lớn các loài ở cạn, con đực đưa tinh trùng vào ống sinh dục cái nhờ cơ quan giao cấu, nhờ vậy hiệu suất thụ tinh cao hơn.

3. Các hình thức sinh sản đặc biệt khác: Trinh sản là hình thức sinh sản trong đó trứng không thụ tinh vẫn phát triển thành cơ thể sinh vật. Trinh sản khác với sinh sản vô tính vì trứng ở đây vẫn được hình thành từ quá trình giảm phân của tế bào sinh dục. Trinh sản thường gặp ở một số loài thuộc ngành chân khớp điển hình là trường hợp ong mật sinh ong đực.

Ở ong mật thì ong chúa (ong cái sinh sản duy nhất trong đàn) được nhận tinh một lần trong thời gian “bay cưới”. Tinh được chứa trong túi nối liền với ống sinh dục và được đậy kín bằng một van cơ. Khi đẻ trứng nếu ong chúa mở van, trứng được thụ tinh. Ngược lại, nếu van không mở thì trứng phát triển theo kiểu trinh sản. Trứng thụ tinh nở ra ong cái hoặc ong thợ, trứng trinh sản nở ra ong đực.

CHƯƠNG 3: ĐẠI CƯƠNG VỀ BỆNH LÝ DI TRUYỀN Ở NGƯỜI

I. Đại cương về bệnh lý di truyền ở người

Di truyền là môn học nghiên cứu những quy luật chuyển tiếp, những đặc điểm (tính trạng) giữa các cơ thể cùng chung nguồn gốc huyết thống từ thế hệ này sang thế hệ khác. Con cháu có những đặc điểm về hình dạng bên ngoài, cũng như về cấu trúc, chức năng bên trong cơ thể giống như ông bà, cha mẹ.

Khả năng biến dị, di truyền cũng là một đặc điểm của cơ thể sống, thế hệ con cháu cũng có thể có những dấu hiệu khác với ông bà, do tính di truyền ở thể ảm hoặc do ảnh hưởng của các yếu tố ngoại cảnh tác động lên cơ thể đang phát triển.

Cơ sở của tính di truyền là các yếu tố nội di truyền hay các chất liệu di truyền: axit deoxyribonucleic (ADN) trong các gen nằm trên nhiễm sắc thể (chromosome) của nhân tế bào. các protit cơ thể được tổng hợp ở ribosom ngoài bào tương, còn ADN lại chủ yếu nằm trong nhân tế bào, vậy làm sao truyền đạt được thông tin di truyền? Caperson đề ra công thức nổi tiếng “ADN – ARN – protit”, chứng minh rằng ADN không phải là trực tiếp mà làm nhiệm vụ chỉ huy, định hướng qua ARN.

Mật mã di truyền được sao chép lại một cách chính xác những chi tiết tinh vi nhất của cấu trúc thông qua ARN thông tin (mARN) có sự tham gia của hệ thống men, cho nên những sai sót của quá trình sao chép thông tin di truyền, tức các biến dị, xảy ra một lần nào đấy rồi thì sau này, những sai sót đó có thể được sao chép lại và truyền đúng như vậy cho thế hệ sau. Điều này soi sáng một phần cho nguyên nhân và bệnh sinh một số bệnh di truyền trong y học.

Sự phát triển và phát sinh các bệnh lý di truyền phụ thuộc vào sự liên quan giữa 2 yếu tố:

- Sự biến dị những yếu tố nội di truyền (ADN, gen, chromosome).

- Tác dụng của môi trường ngoài.

Trong sự phát sinh của bệnh di truyền, môi trường ngoài có một vai trò rất lớn. ảnh hưởng của môi trường ngoài có thể tạo điều kiện cho bệnh phát sinh, và ngược lại, có thể ngăn trở sự xuất hiện của các dấu hiệu bệnh lý của bệnh di truyền. Từ những ý trên, ta có khái niệm:

1. Bệnh di truyền chính thức là các bệnh di truyền phát sinh do kết quả của những biến đổi bệnh lý của các yếu tố nội di truyền (ADN, gen, chromosome). Sự phát sinh bệnh và sự xuất hiện các dấu hiệu bệnh lý phụ thuộc chặt chẽ vào sự có mặt của các “gen bị biến dị” như bệnh hemophili, bệnh huyết cầu tố, bệnh loạn dưỡng sụn (chondrodystrophie), bệnh mù màu (daltonisme), bệnh thất điều tiểu não, ...

2. Bệnh di truyền do có sẵn những yếu tố bẩm di truyền (praedispositio). Trong trường hợp này, bệnh phát sinh phụ thuộc vào sự liên quan giữa các yếu tố di truyền và môi trường bên ngoài, và khả năng xuất hiện các dấu hiệu bệnh lý không nhất thiết phải phụ thuộc vào gen biến dị tương ứng mà ở mức độ nào đó bị biến đổi do ảnh hưởng của môi trường bên ngoài. Như bệnh đái tháo đường, bệnh xơ vữa động mạch, bệnh thống phong (Goutte hay arthritis urica).

Yếu tố bẩm di truyền của một số bệnh nào đó biểu hiện bằng trạng thái biến đổi các phản ứng bình thường đối với một tác động bên ngoài đã được xác định, thí dụ trong bệnh đái tháo đường, yếu tố này được biểu hiện bằng một phản ứng không

bình thường đối với glucoza (đường biểu hiện glucoza bệnh lý) mặc dù lúc đó đài tháo đường chưa phát sinh.

Cho nên trong các trường hợp này, yếu tố di truyền chỉ làm nhiệm vụ hình thành cơ địa, tạo điều kiện cho bệnh phát sinh khi có các yếu tố bên ngoài phù hợp (rối loạn dinh dưỡng, thay đổi chuyển hoá, tinh thần căng thẳng, vv...) và do đó bệnh thường phát sinh muộn trong quá trình sông khi cơ quan, tổ chức hoặc chức năng đã phát triển đầy đủ.

Không nên nhầm bệnh di truyền với bệnh bẩm sinh ở chỗ bệnh bẩm sinh bị mắc bệnh lây truyền ngay từ trong bào thai (thí dụ bệnh giang mai) hoặc từ lúc đứa trẻ mới sinh (lao), nhưng nếu người mẹ bị bệnh mang thai có các biện pháp dự phòng chu đáo thì đứa trẻ sinh ra tách khỏi người mẹ vẫn bình thường không bị lây bệnh. Bệnh di truyền nhất thiết phải có biến dị bệnh lý gây biến đổi các cấu trúc phân tử bên trong cơ thể nên còn gọi là “bệnh lý phân tử” (Pauling), và bệnh có thể bẩm sinh. Pháy sinh ngay trong giai đoạn bào thai hoặc trẻ sơ sinh (một số thể sút môi, thừa ngón, câm điếc bẩm sinh, hemophili, ...) hoặc cả ở tuổi đã trưởng thành (một số bệnh đài tháo đường, bệnh thống phong, chứng múa giật, ...).

II. Nguyên nhân và bệnh sinh của những bệnh lý di truyền

Nguyên nhân chủ yếu và trực tiếp của bệnh lý di truyền là các biến dị bệnh lý, tức các thay đổi có tính chất đột biến các yếu tố di truyền của cơ thể gây nên do:

1. Các yếu tố lý học: Tia xạ như tia alpha, beta, gamma liều lớn hoặc liều nhỏ nhưng kéo dài. Tia Ron-ghen, tia vũ trụ, tia cực tím, siêu âm cũng có thể gây biến dị ở động vật.

2. Các yếu tố hoá học: Các chất độc hoá học như fomalin, hydroxit, mù tạc nitơ, các chất chống chuyển hoá như 6MP,

ame amethopterin, các chất độc chiến tranh loại trừ sâu diệt cỏ như 2-4-5 T, DDT, CT, thức ăn bị nấm, mốc ...

3. Các yếu tố sinh học như nhiễm virut (phụ nữ có thai mắc các bệnh sởi, sốt vàng, herpes, ... thường hay có con dị dạng)

Ngoài ra còn một số yếu tố ảnh hưởng như rối loạn dinh dưỡng: thiếu một số axit amin cần thiết, thiếu sinh tố, rối loạn cân bằng nội tiết, mứ cảm thụ với các mầm (các dị tật dễ tạo được đối với mắt, não, các chi là các mầm của ngoại bì và ống thần kinh, còn với các mầm của nội và trung bì thì không gây được) và mức cảm thụ của các cá thể, giống, loài, ...

Các biến dị bệnh lý làm thay đổi cấu trúc phân tử của ADN, làm sai lệch các mã di truyền, kết quả là làm thay đổi một số đặc điểm của cơ thể và phát sinh các dấu hiệu bệnh lý nhất định đặc hiệu cho từng loại bệnh lý di truyền như :

- Những dị tật của cấu trúc cơ thể và nội tạng : Thừa ngón, dính ngón, sứt môi, tật nhỏ đầu, dị dạng lồng ngực, tim, phổi , vv...

- Những biến đổi các chức năng sinh lý của cơ thể: Cao huyết áp, mù màu, quáng gà bẩm sinh, vv...

- Những biến đổi về chuyển hoá vật chất: Các bệnh di truyền về rối loạn men như phenylaxeton niệu, chứng bạch tạng, bệnh đái tháo đường.

Các biến dị bệnh lý có thể ảnh hưởng tới gen (biến dị gen) hoặc ảnh hưởng tới chromosome (biến dị chromosome hay bệnh chromosome).

III. Cơ chế bệnh sinh của những biến đổi di truyền của gen

Gen là một đoạn nhỏ ADN nằm trên chromosome của nhân tế bào. Mỗi gen quyết định một tính trạng của cơ thể và được di truyền từ thế hệ này sang thế hệ khác theo những quy luật tinh vi nhất định. Mỗi gen được coi như một đơn vị chức phận chỉ

huy sự tổng hợp một protit hay men, và mọi biến dị của gen đều ảnh hưởng tới số lượng hoặc chất lượng sản phẩm, gây thay đổi cấu trúc của protein, hoạt tính của men được tổng hợp dưới sự kiểm soát của gen đó.

Mỗi gen điều khiển sự hoạt động của một hay nhiều men, đột biến gen làm các men ngừng hoạt động, bị chặn lại ở một điểm nhất định trên dây truyền tổng hợp nên biến dị bệnh lý có thể làm thay đổi bản chất một sắc tố, tính đặc hiệu của một kháng nguyên, hoặc biến đổi khả năng tổng hợp một axit amin, một protit đặc hiệu nào đó. Jacop.F và Mono.J (1961) trên cơ sở nghiên cứu chi tiết sự tổng hợp một số men vi khuẩn đã đề ra một thuyết về hoạt động của gen, tức là mối quan hệ giữa sự mở và hãm gen (cảm ứng và chèn ép) trong cơ chế tổng hợp protit. Sơ đồ tổng quát như sau:

Các gen cấu trúc có chức năng xác định trình tự các axit amin để tổng hợp một protein hay một men nào đó theo mẫu đã định. Thông thường các gen cấu trúc xếp thành từng nhóm (X,Y,Z), nằm ở đầu nhóm gen cấu trúc là một đoạn di truyền đã được biệt hoá gọi là gen khởi động O (operator) tất cả tạo thành một Operon. Muốn tổng hợp một số men hoặc protein nào đó phải có mặt chất cảm ứng là một chất nền đặc hiệu tương ứng với sản phẩm.

Đồng thời có một hiện tượng ngược lại: hiện tượng chèn ép do các chất chèn ép hay chất kìm hãm có sẵn trong tế bào. Chất này bị khử hoạt khi có mặt chất cảm ứng trong môi trường. Do tác dụng tương hỗ này, Jacop và Mono đề xuất một loại gen gọi là gen điều hoà và giả thiết rằng những gen điều hoà này kiểm tra sự tổng hợp các chất chèn ép trong tế bào. khi gen điều hoà bị đột biến thì sự tổng hợp một loại mrn hay protein sẽ bị thay đổi tốc độ, ngừng lại gây thiếu hụt số lượng hoặc sản xuất với

tốc độ vô tổ chức gây thành bệnh. Như vậy, biến dị bệnh lý có thể xảy ra:

- Ở gen cấu trúc thì có thể sản phẩm tổng hợp ra sẽ bị biến đổi về chất, tức là thay đổi về cấu trúc hình thái và cả chức phận của protein, hoặc thay đổi hoạt tính sinh lý của men.

- Ở gen điều hoà thì tốc độ tổng hợp sẽ bị thay đổi gây nên biến đổi về số lượng protein hoặc men đó: Thiếu hoặc thừa quá mức, sản xuất vô tổ chức, lan tràn, ...

- Ở gen khởi động do tác dụng của chất chèn ép sẽ kìm hãm cùng một lúc tác dụng của toàn bộ nhóm gen cấu trúc.

A – MỘT SỐ BỆNH DI TRUYỀN DO BIẾN DỊ GEN THƯỜNG GẶP

1. Bệnh huyết cầu tố (hemoglobinose): Là những bệnh di truyền do rối loạn tổng hợp huyết cầu tố bình thường, biến dị gen gây xuất hiện các loại huyết cầu tố bệnh lý khác nhau (đã phát hiện trên 50 loại huyết cầu tố bệnh lý trên nhiều vùng địa dư khắp thế giới),

- Bệnh huyết cầu tố S: Năm 1949 Pauling công bố nghiên cứu về một loại huyết cầu tố bất thường chiết xuất từ hồng cầu các bệnh nhân thiếu máu có hồng cầu hình liềm. Huyết cầu tố bình thường của người là huyết cầu tố A (HbA) là một protein kích thước trung bình, phân tử lượng 66700, gồm 4 bản đơn vị là 4 chuỗi polypeptit cuộn lại một cách phức tạp: 2 chuỗi alpha và 2 chuỗi beta. Về hoá học, giữa HbA và Hb bệnh lý S chỉ có một khác nhau duy nhất là: Biến dị xảy ra ở chuỗi polypeptit 4, chuỗi beta trong đó vị trí axit amin thứ 6 lẽ ra là glutamin có tích điện vì sai sót biến dị nên bị thay thế bằng valin không tích điện.

Sự thay đổi này tạo thành một huyết cầu tố bệnh lý: HbS, cấu trúc thay đổi thì hình dáng, chức năng hồng cầu cũng bị

thay đổi, hồng cầu thành hình liềm, dễ bị kết dính với nhau gây huỷ hồng cầu và có thể làm tắc các mạch máu, giảm phân áp oxy máu gây trạng thái thiếu oxy nghiêm trọng nên còn gọi là bệnh thiếu máu huyết tán có hồng cầu hình liềm.

- Bệnh huyết cầu tố F: Trong máu thai nhi và trẻ sơ sinh, hồng cầu mang huyết cầu tố F, tức là huyết cầu tố bào thai gồm 2 chuỗi alpha và 2 chuỗi gamma. Khi đứa trẻ ra đời, yêu cầu hô hấp và sự tăng phân áp oxy máu là tín hiệu thay thế HbF bằng sự tổng hợp HbA, cho nên chỉ sau vài tuần, hàm lượng HbF sụt xuống nhanh chóng và tổng hợp HbA cũng nhanh chóng tăng lên, đến cuối năm thứ 2 thì hầu như hoàn toàn không còn HbF. biến dị gây ức chế tổng hợp HbA, tổng hợp chuỗi beta bị chất chèn ép kìm hãm nên trong máu vẫn tồn tại HbF với tỉ lệ cao, hồng cầu có hình phỏng ở giữa, hình bia nên dễ bị huỷ, gây thiếu máu.

2. Bệnh di truyền về chuyển hoá: Là những bệnh di truyền do rối loạn tổng hợp các men chuyển hoá của tổ chức. Khi các gen men bị biến dị sẽ gây những biến đổi bệnh lý về số lượng (thiếu men) hoặc chất lượng (giảm hoạt tính men) do đó các phản ứng sinh hoá bị ức chế dẫn tới rối loạn chuyển hoá và biến đổi các chức phận của cơ thể. Hiện nay đã phát hiện trên 40 bệnh di truyền về chuyển hoá (Garrod, 1962).

- Các bệnh rối loạn chuyển hoá phenylalanin

Bệnh có thể biểu hiện ở nhiều khâu khác nhau:

Biến dị ở khâu thiếu hụt men parahydroxylaza nên phenylalanin không chuyển hoá thành tyrosin được, ứ lại và thoái biến cho các thể phenylxeton đào thải qua nước tiểu gây bệnh phenylxeton niệu.

Biến dị ở các khâu thiếu hụt men tyrosin transaminaza gây bệnh tyrosin; thiếu men homogentisicaza gây bệnh ácncpton niệu;

và thiếu men tyrosinaza, DOPA không được chuyển hoá thành sắc tố nên gây bệnh bạch tạng.

Bệnh đái tháo đường: Một số bệnh đái tháo đường có tính chất di truyền do biến dị các gen tổng hợp insulin của tụy đảo gây thiếu hụt insulin hoặc tổng hợp insulin không có hoạt tính.

Các bệnh di truyền do rối loạn protein huyết tương: Do thay đổi một hay nhiều nucleotit dẫn đến thay đổi axit amin và từ đó thay đổi cấu trúc và chức năng protein: các bệnh loạn globulin miễn dịch (thiếu albumin, thiếu gamma globulin bẩm sinh, thiếu haptoglobin, vv...); các bệnh rối loạn đông máu do thiếu các yếu tố chống chảy máu A,B, các bệnh loạn fibrinogen máu, vv...

B – CÁC KIỂU TRUYỀN BỆNH DI TRUYỀN DO BIẾN DỊ GEN

Hầu hết các bệnh di truyền đều thuộc loại biến dị gen, có thể truyền bệnh cho thế hệ sau bằng nhiều dạng:

1. Di truyền bệnh lý theo kiểu trội: Do gen bệnh lý là những gen trội nên bệnh thường xuất hiện với những dấu hiệu bệnh lý rõ rệt biểu hiện ra bên ngoài. vì mỗi đôi nhiễm sắc thể có những đôi gen tương ứng (đôi gen alen) mà một là của bố, một là của mẹ. Nếu chỉ có bố hoặc mẹ bị bệnh truyền gen bệnh trội “dị hợp tử” thì phân bố giữa con mắc bệnh và con bình thường là 1/1. những con bình thường này nếu lấy vợ hoặc lấy chồng bình thường thì thế hệ sau hoàn toàn bình thường. nếu cả hai bố mẹ đều truyền gen bệnh trội “đồng hợp tử” thì thường thai sẽ chết sớm hoặc con cái sinh ra đều mắc bệnh nặng, khó nuôi sống.

Cũng có một số bệnh di truyền trội không xuất hiện ở thế hệ này mà tới thế hệ sau nữa mới xuất hiện. Xếp vào loại này có các bệnh teo dây thần kinh thính giác bẩm sinh, cận thị, tật thừa

ngón, ngắn ngón (do không phát triển đốt giữa), tật ngón xương chi (lùn), bệnh múa vờn, ...

2. Di truyền kiểu lặn, lếp: Do các gen bị biến dị là các gen lặn, bị lấn át, che lấp khi có mặt gen alen của nó nên bị bệnh thường biểu hiện yếu ớt hoặc không biểu hiện ra ngoài, người mang gen bệnh bên ngoài có vẻ khoẻ mạnh, các chức phận cơ thể ít thấy biểu hiện khác thường nhưng vẫn có thể truyền gen bệnh cho các thế hệ sau.

Sự truyền bệnh dị hợp tử này có thể tồn tại lâu dài, ngấm ngấm, khó phát hiện. bệnh có thể phát sinh mạnh mẽ khi kết hợp 2 gen bệnh tạo thành những đồng hợp tử bệnh lý. Do đó sự kết hôn cùng huyết thống thường là nguyên nhân gây những biến cố tai hại cho thế hệ sau. Xếp vào loại này có một số thể bệnh sút môi, dị tật vòm họng, tật nhỏ đầu, các bệnh rối loạn chuyển hoá, bệnh vẩy cá (trẻ sinh ra bị chết đột ngột do thiếu khả năng thở của da), đặc biệt bệnh Tay Sachs với biểu hiện là trẻ ngu đần, không ngồi được, mù, thường chết sớm.

3. Di truyền bệnh lý theo kiểu trội không hoàn toàn (trung gian): Khi đôi gen , một bình thường, một biến dị đều là gen trội thì 2 đặc tính bình thường và bệnh lý đều có thể biểu hiện ra ngoài, như vậy bệnh nhân vẫn tương đối khoẻ mạnh dù vẫn mang bệnh. thí dụ các bệnh huyết cầu tố khi số lượng huyết cầu tố bệnh lý không quá nhiều hơn so với huyết cầu tố bình thường.

4. Di truyền có liên quan đến giới tính: Do gen bệnh lý là gen lặn và thường nằm ở chromosome giới tính X. thí dụ bệnh hemophili A do biến dị gen gây thiếu yếu tố chống chảy máu A (yếu tố VIII). bệnh thường gặp ở nam giới với tỉ lệ 1/10000 dân. Gen lặn kiểm soát bệnh nằm ở chromosome X nam giới là người mắc bệnh và nữ giới thường chỉ truyền bệnh.

- Nếu nữ giới mang gen bệnh dị hợp tử thì bệnh thường không biểu hiện ra ngoài, nhưng kiểu di truyền vẫn là XXa (Xa là chromosome giới tính mang gen bệnh) và truyền bệnh được cho thế hệ sau. Nếu nam giới mang gen bệnh thì kiểu di truyền là XaY và biểu hiện bệnh rõ rệt ra ngoài.

- Nếu chỉ một bố hoặc mẹ mang gen bệnh dị hợp tử thì con cái 50% sẽ bị bệnh hoặc mang gen bệnh, cũng với nguyên tắc “nam mắc, nữ truyền”, nếu cả hai bố mẹ cùng mang gen bệnh đồng hợp tử thì 75% khả năng con cái bị bệnh, trong đó 25% con trai mắc bệnh rõ rệt (XaY) và 25% con gái đồng hợp tử mắc bệnh (XaXa), 25% con gái dị hợp tử truyền bệnh (XXa). Do đó hôn nhân cùng huyết thống giữa một nam mắc bệnh và một nữ truyền bệnh có thể gây nhiều biến cố nguy hiểm, ảnh hưởng lâu dài đến đời sống. Bệnh mù màu (daltonism) cũng di truyền theo giới tính và hay gặp nhất là không phân biệt được màu đỏ với màu xanh. Hiện nay người ta đã tính rằng có tới 60 bệnh di truyền có liên quan tới giới tính ở người, đa số là các di vật di truyền của mắt như bệnh quáng gà bẩm sinh, chứng câm điếc bẩm sinh, ...

4. Cơ chế bệnh sinh các bệnh lý di truyền do biến dị chromosome

Phức hợp chromosome hay bộ nhiễm sắc thể bình thường của người gồm 23 đôi, 22 đôi chromosome thường và 2 chromosome giới tính. XX ở nữ và XY ở nam. Khi phân chia gián phân giảm số, mỗi tế bào trứng và tinh trùng đều chỉ có 23 chromosome, nữ giới tạo thành các giao tử đồng nhất, đều có một chromosome X, còn nam giới tạo ra các giao tử có chromosome X và Y với tỷ lệ ngang nhau và sự thụ thai cấu thành một cách ngẫu nhiên các hợp tử XX hoặc XY, điều này giải thích sự cân bằng tất nhiên giữa 2 giới. Và như vậy, các

bệnh lý do biến dị gen trên chromosome X thường có nguồn gốc từ người mẹ.

Khi một yếu tố bệnh lý nào đó tác động lên chromosome thì chromosome có thể bị biến dị, chuyển sang một trạng thái bền mới và phát sinh biến dị bệnh chromosome. Để phát hiện bệnh chromosome, người ta thường dùng phương pháp cấy tế bào (có thể sử dụng bất kì loại tế bào nào: tuỷ xương, tế bào máu ngoại vi, da, tế bào sinh dục, ...) sắp xếp thành bộ nhiễm sắc thể để phát hiện những sai sót về số lượng và chẩn đoán chất lượng của chromosome bằng phương pháp dùng thimidin 3, phát xạ tự động, ... Biến dị chromosome có thể tác động tới các chromosome bình thường hoặc chromosome giới tính.

A – BIẾN DỊ CÁC CHROMOSOME THƯỜNG

1. Biến đổi về số lượng do khi nhiễm sắc thể phân chia nhưng không tách rời và như vậy một giao tử sẽ có một nhiễm sắc thể thừa trong khi giao tử kia lại thiếu. Kết quả là có dị dạng về hình thể và mắc bệnh với số lượng chromosome nhiều hoặc ít hơn bình thường. có trường hợp bộ phận nhiễm sắc thể tăng số lượng quá mức gọi là đa bội (nhân số từ $2n$ tới $3n$, có khi $4n$ hoặc hơn). thí dụ bệnh bộ ba hay hội chứng 3 nhiễm sắc thể như bệnh Down có 3 chromosome số 21. các bệnh ung thư thường có bộ nhiễm sắc thể loại bội 50 – 80 chromosome.

2. Biến đổi về chất lượng: Nhiễm sắc thể rất dễ dàng bị gãy, vỡ tự nhiên, hoặc dưới tác dụng của các yếu tố lý hoá hoặc sinh học. Khi một nhiễm sắc thể bị gãy lại có thể gắn với bản thân nó hoặc gắn với nhiễm sắc thể khác gây những thay đổi về nhiễm sắc thể sau đây:

- Hiện tượng mất đoạn (deletion) : khi nhiễm sắc thể bị gãy và đoạn gãy bị mất đi như trong bệnh bạch cầu (mất đoạn

chromosome 21), bệnh “mèo kêu” do bị dị dạng thanh quản (mất đoạn 1 chromosome nhóm B).

- Hiện tượng chuyển đoạn (translocation) do chuyển chỗ một đoạn chromosome này sang một chromosome khác và nhập đoạn (duplycato) do chiều dài của chromosome được tăng cường do lắp thêm một đoạn của chromosome khác (hội chứng 3 gen 21 do một mảnh của nhiễm sắc thể số 14 đến gắn thêm và chromosome 21).

- Hiện tượng đảo đoạn đảo ngược thứ tự trước sau của các gen trong chromosome, hiếm gặp hơn.

Còn có thể gặp hiện tượng đồng nhiễm sắc thể và nhiễm sắc thể nhẵn (hình 8ab) trong môi trường nuôi cấy dưới tác dụng của các yếu tố khác nhau. Nói chung các biến đổi này ít gặp và thường không truyền từ thế hệ này sang thế hệ khác như biến dị gen mà thường chỉ phát sinh ở từng thế hệ mà thôi.

3. Một số bệnh có biến dị chromosome thường gặp

- Bệnh bộ ba (trisomie) hoặc hội chứng 3 nhiễm sắc thể. Hay gặp nhất là bệnh Langdon Down hay ngu đần bẩm sinh, đặc điểm là thiếu năng về mặt tinh thần (oligophrenia), có dị dạng: Đầu to, mặt ngò nghếch, gáy phẳng, mắt xéch xa nhau, chặm lớn, có dị hình xương lồng ngực, thay đổi nét vân tay và hay có tật bẩm sinh ở tim ... Các bệnh bộ ba khác như bộ ba 13, 15, 18 .. thường là trẻ đẻ non, hoặc chết ngay sau khi sinh, có nhiều dị tật, dị hình, quái thai.

- Bệnh bạch cầu (leucose) là bệnh ác tính của cơ quan tạo máu, có thể phát hiện những biến đổi chromosome rõ rệt như thừa một số các chromosome nhỡ (các đôi 6 - 12) tạo thành các tế bào ác tính bệnh lý có từ 56 – 60 chromosome. Về chất lượng có hiện tượng mất đoạn một trong đôi chromosome 21 được gọi là 21p (phyladenphia) hoặc thiếu hẳn một chromosome 21.

- Các bệnh ác tính khác thường là thừa chromosome hoặc đa bội thể: bệnh Waldenstrom trong máu có hiện tượng tăng các globulin cao phân tử và xuất hiện nhiều tế bào có từ 60 – 80 chromosome với các chromosome ngoại lệ rất to, khác thường. bệnh phóng xạ cấp với nhiều chromosome bị gãy và những rối loạn cấu trúc chromosome khác.

B – BIẾN DỊ CÁC CHROMOSOME GIỚI TÍNH

Nguyên nhân do biến dị xảy ra trong giai đoạn gián phân giảm số, khi các chromosome đồng loạt được phân tán cho các tế bào giao tử khác nhau. Nếu đôi chromosome không được phân tán rơi vào một tinh trùng hoặc một trứng thì tế bào đó thừa một chromosome sinh dục, và tế bào khác sẽ thiếu một chromosome. Sự kết hợp các giao tử bất thường này sẽ tạo thành các bào thai nam hoặc nữ bệnh lý có các bộ chromosome bất thường.

- Hội chứng Turner: Xảy ra khi bộ nhiễm sắc thể thiếu một chromosome giới tính, thường là Turner nữ, chỉ có 45 chromosome: 44A, X0. McLean (1964) nghiên cứu trên 10000 trẻ sơ sinh tại nhà hộ sinh Edinbourg thấy tỉ lệ mắc bệnh là 0,4/10000 trẻ em gái. Đặc điểm của bệnh là cơ thể phát triển chậm, người lùn bé; cơ quan sinh dục kém phát triển, ở trạng thái nhi tính, không có kinh nguyệt và thường vô sinh, trí thông minh cũng chậm phát triển.

- Hội chứng Klinefelter: Xảy ra khi bộ chromosome thừa một chromosome giới tính, tức là có 47 chromosome với 3 chromosome sinh dục XXY (44A,XXY). Bào thai nam nhưng phát triển cơ thể thiên về nữ tính, người đổng cao, chân tay dài, da mịn, tiếng nói thanh, cơ thể yếu nhược, bộ phận sinh dục phát triển chậm, có thể giảm xuất tinh hoặc vô sinh, theo quy luật trí thông minh cũng chậm phát triển.

- Hội chứng quá nữ hay siêu nữ do có 3 chromosome sinh dục XXX, thường kèm theo thiếu năng buồng trứng và vô sinh.

- Thiếu một chromosome sinh dục kiểu YO ít gặp vì thường chết ngay trong giai đoạn bào thai hoặc chỉ sống được mấy tháng. Còn hiện tượng ái nam ái nữ là do rối loạn các gen đặc biệt trong các nhiễm sắc thể giới tính.

Nói chung các biến loạn về chromosome thường không có tính chất di truyền rõ rệt do biến dị chỉ xảy ra ở một số tế bào hạn chế và thường người bệnh chết sớm hoặc vô sinh.

5. Nguyên tắc dự phòng và điều trị các bệnh lý di truyền

Các bệnh lý di truyền thường có tính chất ổn định, điều trị những sai sót trong cấu trúc phân tử của các gen và các chromosome biến dị hiện vẫn còn là vấn đề y học chưa thể giải quyết dễ dàng, nhưng phát hiện sớm và đúng bệnh di truyền cũng tạo điều kiện tốt cho dự phòng và điều trị.

Hướng nghiên cứu hiện đại là lập lại cân bằng thông tin di truyền, có thể trị bệnh bằng cách đưa các ADN lành vào cơ thể bị bệnh, ghép cơ quan, hoặc tổng hợp các gen nhân tạo để thay thế. Vì vậy trong tương lai, bệnh di truyền không còn là “định mệnh” mà con người có khả năng cải tạo, giải quyết các bệnh lý di truyền.

Trước mắt, vấn đề dự phòng, điều trị bệnh lý di truyền được giải quyết bằng những biện pháp thực tế:

1. Đầu tiên là những vấn đề xã hội, cần áp dụng rộng rãi và có quy mô vấn đề nghiên cứu về bệnh lý di truyền, tỉ lệ xuất hiện các bệnh trong từng khu vực địa dư trong nhân dân, tần số biến dị và các cơ chế phức tạp trong biến dị di truyền, làm sáng tỏ các điều kiện thuận lợi và các nguyên nhân gây biến dị cũng như cơ chế bệnh sinh của bệnh, tác dụng của các gen bệnh lý.

2. Phát hiện những người truyền bệnh dị hợp tử có các gen lặn biến dị vì đa số bệnh di truyền nặng thường truyền bệnh theo kiểu này, nên chẩn đoán bệnh gặp nhiều khó khăn. Vấn đề tranh kết hôn giữa những người cùng huyết thống cũng có thể ngăn ngừa được một phần, song cũng có những khả năng bệnh phát sinh do sự phối hợp của các gen bệnh dị hợp tử không cùng họ hàng huyết thống, mà cũng cần dự phòng để tránh bệnh lan truyền rộng rãi trong nhân dân.

3. Dự phòng các bệnh di truyền bằng cách loại bỏ các yếu tố môi trường có thể phát huy tác dụng của các gen biến dị, từ đó làm giảm xuất hiện bệnh vì sự phát sinh bệnh di truyền phụ thuộc vào kiểu di truyền của mỗi cơ thể phụ thuộc chặt chẽ với môi trường ngoài. Thí dụ loại bỏ phenylalanin trong thức ăn hoặc loại bỏ galactose có thể tránh được bệnh phenylxeton niệu và tăng galactose máu. Một số bệnh di truyền như thống phong, xơ vữa động mạch, huyết áp cao, đái tháo đường giải quyết bằng cải thiện điều kiện, hoàn cảnh sống, dùng các hormon, cải thiện dinh dưỡng và chuyển hoá, vệ sinh, ... có thể giảm sự xuất hiện bệnh, hoặc giảm bớt hậu quả, hạn chế biến chứng, cải thiện chức năng, ... Tuy nhiên khi ngừng các biện pháp trên, bệnh có thể lại phát triển.

CHƯƠNG 4: DI TRUYỀN HỌC NHIỄM SẮC THỂ

I. Sự xác định giới tính và sự di truyền liên kết với giới tính

1. Tỷ lệ phân ly giới tính: Quan sát nhiều loài sinh vật chúng ta thấy có hiện tượng đực cái.

Nhiều số liệu cho thấy tỷ lệ giới tính là $1♂ : 1♀$. Tỷ lệ này trùng với tỷ lệ phân li đơn tính khi lai phân tích $Aa \square \square aa$ hoặc $Aa \square \square AA$. Như vậy giới tính có sự phân ly như một dấu hiệu Mendel. Sự phân li này cho thấy một giới tính đồng hợp tử, còn giới tính kia di hợp tử.

Việc phát hiện ra các nhiễm sắc thể giới tính X và Y cho thấy bộ nhiễm sắc thể của cá thể đực và cái chỉ khác nhau ở một cặp nhiễm sắc thể giới tính, còn các nhiễm sắc thể thường đều giống nhau. Ví dụ bộ nhiễm sắc thể nhiễm sắc thể của ruồi giấm có 8 nhiễm sắc thể : ruồi cái: $6A + XX$ và ruồi đực: $6A + XY$

Sự kết hợp giữa đực và cái dẫn đến tỷ lệ phân chia 1 cái : 1 đực. Tuy nhiên tỷ lệ này còn phụ thuộc vào lứa tuổi. Thực tế ở người, trong mỗi gia đình tỷ lệ có dao động, tỷ lệ trên đúng khi thống kê với số lượng lớn.

2. Các gen liên kết với giới tính: Các gen nằm trên nhiễm sắc thể giới tính sẽ có sự di truyền khác hơn so với các gen nằm trên nhiễm sắc thể thường. Thực tế cho thấy nhiễm sắc thể Y hầu như không chứa gen.

a. Lai thuận nghịch

- Lấy ruồi cái mắt đỏ lai với ruồi đực mắt trắng:

P: Cái mắt đỏ x đực mắt trắng

$X^W X^W$ x $X_w Y$

Gp: X^W X_w, Y

F1: $X^W X_w$: $X^W Y$

GF1: X^w, X_w ; X^W, Y

F2: $X^W X^W : X^W X_w : X^W Y : X_w Y$

Kiểu hình: 3 đỏ : 1 trắng (đực)

Tỷ lệ phân li trong trường hợp này không khác lắm so với quy luật Mendel

- Lấy ruồi cái mắt trắng lai với ruồi đực mắt đỏ:

P: Cái mắt trắng X_w X_w đực mắt đỏ X^WY

Gp: X_w ; X^W, Y

F1: X^WX_w x X_wY

GF1: X^W, X_w ; X_w, Y

F2: X^WX_w : X_w X_w : X^WY : X_wY

1 ♀ mđỏ : 1 ♀ mtrắng : 1 ♂ mđỏ : 1 ♂ mtrắng

Ở thế hệ thứ nhất có sự di truyền chéo, tỉ lệ phân li ở F2 là 1: 1: 1: 1

Như vậy đối với các gen nằm trên nhiễm sắc thể giới tính chọn đực hay cái mang dấu hiệu nào để lai là có ý nghĩa

b. Gen liên kết với giới tính

- Các gen liên kết với nhiễm sắc thể giới tính X

Một số bệnh di truyền ở người như bệnh máu không đông hay mù màu đỏ đều là các tính trạng do các gen liên kết với nhiễm sắc thể giới tính. Sự di truyền chéo thể hiện rõ: ông ngoại bị bệnh truyền gen mầm bệnh cho mẹ, mẹ truyền bệnh cho con trai.

Cho đến nay có ít nhất 50 bệnh và 200 dấu hiệu di truyền gắn với nhiễm sắc thể X của người đã được biết

- Các nhiễm sắc thể X và Y có những phần tương đồng chung. Trong những phần này chứa các gen xác định những tính trạng di truyền theo cách như nhau ở cả nam và nữ, như:

+ Bệnh da khô sắc tố: Bệnh nhân siêu nhạy cảm với tia cực tím, dưới ảnh hưởng của các tia này trên phần hở của cơ thể xuất hiện những vết sắc tố thoát đầu ở dạng tàn nhang, về sau ở các dạng u nhú lớn hơn (nốt ruồi) và cuối cùng là các u. Đối với

2/3 số người mắc bệnh thì bệnh da khô sắc tố kết thúc nguy hiểm vào lúc bước vào thời kỳ chín sinh dục.

+ Hội chứng Oguti: một bệnh hay gặp ở Nhật, biểu hiện ở viêm màng lưới sắc tố mắt và phát triển dị hình ở võng mạc.

* Phần không tương đồng của nhiễm sắc thể Y có gen xác định nam tính và một số hội chứng:

+ Màng giữa ngón

+ Tai rậm lông

* Phần không tương đồng của X có các hội chứng:

+ Bệnh máu khó đông (hemophilia): bệnh có thể được phát triển do kết quả không đủ chất globulin chống chảy máu. Bệnh máu khó đông đã được mô tả trong phả hệ các gia đình hoàng tộc châu Âu là một trường hợp điển hình, bắt đầu từ nữ hoàng Victoria, sau này gặp ở các hoàng tử Tây Ban Nha, Đức, Nga.

+ Bệnh không có gamma-globulin làm giảm sút rõ rệt sức đề kháng đối với các bệnh truyền nhiễm khác nhau.

+ Bệnh đái tháo nhạt: người bệnh bị giảm chức năng của tuyến yên, dẫn đến cơ thể bị mất nước rõ rệt. Trẻ em mắc bệnh này sinh trưởng chậm, rối loạn tâm thần, suy nhược cơ thể đôi khi chết.

+ Bệnh mù màu: rối loạn về khả năng nhìn màu sắc. Hiện tượng rối loạn thị giác này dựa trên cơ sở tác động của nhiều gen. Hiện tượng mù về màu đỏ xanh gọi là chứng mù màu đỏ.

+ Bệnh loạn dưỡng cơ Duchenne: bệnh do gen lặn liên kết với nhiễm sắc thể giới tính X. Bệnh xuất hiện từ lúc còn ít tuổi, dần dần dẫn đến tàn phế và chết ở tuổi dưới 20. Do đó đàn ông bị loạn dưỡng cơ Duchenne không có con, còn phụ nữ dị hợp về gen này lại hoàn toàn bình thường.

* Các bệnh di truyền do gen trội liên kết với nhiễm sắc thể X có số lượng ít hơn và có ý nghĩa về mặt lâm sàng không bằng trường hợp di truyền gen lặn trên nhiễm sắc thể X, ngoại trừ

trường hợp hội chứng nhiễm sắc thể X dễ gãy. Một số bệnh di truyền do gen trội liên kết với nhiễm sắc thể X:

+ Bệnh còi xương do giảm phosphat máu là bệnh mà thận bị suy giảm khả năng tái hấp thu phosphat, dẫn đến việc cốt hóa bất thường làm xương bị cong và bị biến dạng. Đây là bệnh di truyền gen trội liên kết nhiễm sắc thể X nên người nữ có khả năng mắc bệnh cao hơn người nam.

+ Hội chứng nhiễm sắc thể X dễ gãy: là hội chứng di truyền kiểu trội liên kết nhiễm sắc thể X, thể hiện sự chậm trí của người bệnh. Hội chứng được gặp với tỷ lệ 1/4.000 ở nam và 1/8.000 ở nữ. Ở người nữ, mức độ chậm trí có xu hướng nhẹ hơn và thay đổi mức độ biểu hiện nhiều hơn ở người nam.

3. Gen nam giới và gen nữ giới trên người

a. Gen xác định nam giới: Gen nam tính SRY (Sex determining region Y) được phát hiện vào năm 1990 trong một số trường hợp ngoại lệ không tuân theo nguyên tắc XX là nữ và XY là nam. Đã tìm thấy người nam bình thường có XX (nhưng bất thụ) có SRY trên một trong 2 nhiễm sắc thể X và người nữ bình thường mang XY nhưng mất SRY trên nhiễm sắc thể Y.

Gen SRY còn gọi là nhân tố xác định tinh hoàn TDF (Testis determining factor) nằm trên một đoạn của vai ngắn của nhiễm sắc thể Y ở người. Có giả thuyết cho rằng gen này sản sinh ra protein gắn ADN hoạt hóa một hay nhiều gen khác trong hệ thống các nhân tố hoạt hóa các gen điều khiển sự phát triển của tinh hoàn. Khi thiếu sự hiện diện của TDF mô sinh dục sẽ phát triển thành noãn hoàng. TDF có tính bảo tồn các ở động vật có vú, chúng có nhiều điểm giống nhau giữa các loài.

b. Gen xác định nữ giới: Gen xác định nữ giới DSS (Dosage sensitive sex reversal) được phát hiện vào năm 1994 do G. Carmerino (Ý). Ở những người nam (XY) nhưng có cơ quan

sinh dục nữ có gen SRY trên nhiễm sắc thể Y, đặc trưng bởi sự lặp lại 1 đoạn vai ngắn nhiễm sắc thể X. Sự bất thường này rất hiếm (khoảng 1/20.000 người). Sự có nhiễm sắc thể này không liên quan đến giảm phân. Những người mang gen này bất thụ.

Trong số 8 người bệnh nghiên cứu, 3 người có Y bình thường và một có X với vai ngắn gấp đôi, còn 5 người có một X nguyên trạng và một Y có vai ngắn của X ghép thêm vào. Trong 2 trường hợp có sự hiện diện của 2 đoạn vai ngắn của X. Các nghiên cứu tiếp cho thấy đoạn vai ngắn của X gắn vào càng dài, giới tính càng lệch về tạo phái nữ. Gen DSS đã được tách ra.

II. Sự di truyền liên kết:

Trong cơ thể sinh vật, số lượng gen rất nhiều nhưng số lượng nhiễm sắc thể lại ít nên nhiều gen cùng nằm trên nhiễm sắc thể. Khi 2 hay nhiều gen nằm trên một nhiễm sắc thể, chúng sẽ cùng di truyền với nhau gọi là sự di truyền liên kết. Các gen liên kết có xu hướng cùng di chuyển với nhau trong quá trình hình thành giao tử.

1. Liên kết hoàn toàn

B : thân xám b : thân đen

Vg : Cánh dài vg : cánh cụt

TN: P : ruồi giấm mình xám cánh dài \square x ruồi giấm thân đen cánh cụt

BVg bvg

BVg bvg

G: BVg bvg

F1: BVg

(100 xám dài)

Lai phân tích ruồi đực F1:

BVg bvg

bvg X bvg

Đực xám dài	cái đen cụt
G: <u>BVg</u> , <u>bvg</u>	<u>bvg</u>
Fb: <u>BVg</u>	<u>bvg</u>
<u>bvg</u>	<u>bvg</u>

50% xám dài : 50 % đen cụt

Tỷ lệ phân li 1:1 giống với lai một tính, hai gen b và vg đi cùng nhau như 1 gen. Một hiện tượng cho đến nay chưa rõ cơ chế là ở ruồi giấm đực không xảy ra tái tổ hợp di truyền, nên có sự liên kết hoàn toàn của các gen trên một nhiễm sắc thể.

2. Liên kết không hoàn toàn

Dùng ruồi giấm cái F1 của thí nghiệm trên lai phân tích:

F1:	Thân xám, cánh dài X	thân đen, cánh cụt
	<u>BVg</u>	<u>bvg</u>
	<u>bvg</u>	<u>bvg</u>

GF1: 41,5%BVg : 41,5%bvg: 8,5%Bvg: 8,5%bVg;
100%bvg

Fb:	<u>BVg</u>	<u>bvg</u>	<u>Bvg</u>	<u>bVg</u>
	<u>bvg</u>	<u>bvg</u>	<u>bvg</u>	<u>bvg</u>

41,5% xám dài : 4,5% đen cụt : 8,5% xám cụt : 8,5% đen cụt

Kết luận: đã có hiện tượng hoán vị gen giữa gen quy định thân xám cánh dài với gen quy định thân đen cánh cụt trong quá trình phân bào.

3. Các nhóm gen liên kết:

Các gen cùng nằm trên một nhiễm sắc thể, cùng di truyền với nhau được xếp vào một nhóm gọi là nhóm liên kết gen. Số nhóm liên kết gen tối đa bằng số cặp nhiễm sắc thể.

Ví dụ: Ruồi giấm $2n = 8$, số nhóm liên kết gen tối đa = 4

CHƯƠNG 5: DI TRUYỀN HỌC VIRUS, VI KHUẨN

I. Di truyền học virus

1. Các bacteriophage – virus của vi khuẩn.

a. Chu kì tan: Các bacteriophage làm chết tế bào chủ gọi là độc, chúng sinh sản theo chu trình tan. Chu trình bắt đầu khi sợi đuôi của phage gắn vào điểm nhận bề ngoài của E.coli. Ống đuôi co lại tạo lỗ thủng xuyên vách tế bào và bơm DNA của nó vào.

Capsid của phage còn lại bên ngoài tế bào. Sau khi bị nhiễm ở các tế bào E.coli có quá trình phiên mã và dịch mã các gen của virus. Phage T4 có khoảng 100 gen và phần lớn đã được biết rõ. Một trong những enzyme được tạo ra đầu tiên cắt DNA của tế bào chủ. DNA của phage được phiên mã đầu tiên nhờ DNA polymerase của tế bào chủ tạo ra mARN sớm. Các mARN muộn hơn có thể được tổng hợp bởi ARN polymerase của phage hoặc ARN polymerase của vi khuẩn bị biến đổi để phiên mã các gen của phage. Các mARN muộn được dịch mã tạo các loại protein enzyme điều hòa và cấu trúc. Các protein điều hòa của phage kiểm soát sự phiên mã nối tiếp của các gen.

Khi DNA của tế bào chủ bị phân hủy, bộ gen của phage kiểm soát toàn bộ hoạt động của tế bào để tạo ra các cấu phần của nó. DNA của phage được sao chép ra hàng trăm bản sao. Các protein của capsid được tổng hợp thành 3 phần riêng: đầu, ống đuôi và các sợi đuôi. Chúng tự ráp với nhau thành các virion con. Phage hoàn tất chu trình khi enzyme lysozyme được tạo ra để tiêu hóa vách tế bào vi khuẩn. Tế bào vi khuẩn bị vỡ, 100-200 virion thoát ra và chúng có thể lặp lại chu trình mới.

Toàn bộ chu trình từ lúc phage tiếp xúc đến tan diễn ra trong khoảng 20-30 phút ở 37°C. Trong thời gian đó số lượng

phage T4 tăng hơn cả 100 lần, trong khi đó số lượng tế bào E.coli mọc nhanh nhất cũng chỉ tăng gấp đôi.

Phần lớn các phage độc theo chu trình vừa nêu trên. Tuy nhiên có một số ngoại lệ như phage sợi M13 của E.coli hầu như không bao giờ làm chết hoặc làm tan tế bào. Các tế bào vi khuẩn và các phage kí sinh có sự đồng tiến hóa. Các tế bào vi khuẩn có các cơ chế bảo vệ như biến đổi màng tế bào để phage không bám vào được hoặc các enzyme cắt hạn chế cắt DNA của phage. Phage cũng biến đổi để xâm nhập được vào tế bào vi khuẩn.

Có trường hợp cả hai cùng tồn tại như trong chu trình tiềm tan.

b. Chu trình tiềm tan: Các virus có thể sinh sản mà không làm chết tế bào chủ được gọi là *ôn hòa*. Chúng có 2 khả năng sinh sản: chu kì tan và chu kì tiềm tan không làm chết tế bào chủ.

Chu trình tiềm tan bắt đầu khi phân tử DNA của phage gắn vào nhiễm sắc thể của vi khuẩn và tiến hành sao chép như một phần nhiễm sắc thể vi khuẩn. Các hạt phage không được tạo thành. Phân tử DNA của phage được gắn vào bộ gen của vi khuẩn được gọi là prophage, tế bào vi khuẩn sống sót được gọi là tế bào tiềm tan (lysogen). Trong quá trình sinh sản của tế bào, DNA của prophage cũng được sao chép và chia đều về các tế bào con như DNA của tế bào. Một tế bào bị nhiễm có thể nhanh chóng sinh ra nhiều tế bào vi khuẩn chứa prophage.

Đôi khi prophage có thể tách ra khỏi DNA của vi khuẩn một cách ngẫu nhiên nhưng thường nó được gây ra do các tác nhân của môi trường như hóa chất hoặc chiếu xạ. Khả năng bị cảm ứng là một thuận lợi cho phage bởi vì DNA của phage có thể thoát khỏi tế bào bị hư hại. Cơ chế sinh hóa của sự cảm ứng là phức tạp nhưng sự thoát ra của phage xảy ra dễ dàng. Prophage được tách ra độc lập trở thành phage bắt đầu chu trình tan.

c. Tái tổ hợp ở phage: Các phage tuy có kích thước nhỏ bé phải nhìn dưới kính hiển vi điện tử mới thấy được. Nhưng các tính trạng của phage được quan sát dựa theo các vết tan hoặc biên độ chủ. Cho hai dòng phage T4 có kiểu gene khác nhau nhiễm vào một tế bào vi khuẩn *E.coli*, một vài phage thế hệ sau sẽ thực hiện tái tổ hợp di truyền. Allele r- tan nhanh, kết quả tạo ra đốm lớn, allele h- nhiễm vào các tế bào chủ, kết quả tạo đốm trong. Phép lai như sau:

r-h+ X r+h-

Kết quả thu được bốn kiểu đốm. Hai kiểu đốm đục, lớn và đốm trong, nhỏ tương ứng với kiểu hình của phage bố mẹ. Hai kiểu hình khác, đốm trong lớn, đốm mờ nhỏ là dạng tái tổ hợp tương ứng kiểu gene r-h- và r+h+.

Sự xuất hiện các dạng tái tổ hợp r-h- và r+h+ chứng tỏ 2 dòng phage T₄ đã lai lại với nhau.

2. Virus thực vật và các viroid: Hầu hết virus thực vật có bộ gen RNA và nhiều dạng có capsid hình que, các protein capsomer hình xoắn.

Khi xâm nhập vào tế bào thực vật, các virus sinh sản và lan rộng qua *cầu sinh chất liên bào*. Các nhà khoa học chưa chữa trị được các bệnh virus ở thực vật. Hiện nay, các cố gắng nhằm làm hạn chế sự lan rộng của bệnh và chọn giống kháng với 1 số virus.

Một nhóm tác nhân gây bệnh khác ở thực vật được gọi là viroid có kích thước nhỏ và cấu trúc đơn giản như virus. Chúng là những RNA trần nhỏ bé có chiều dài chỉ vài trăm nucleotid, không có protein và được coi là dạng đơn giản nhất có biểu hiện sống. Các phân tử RNA này bằng cách nào đó ngăn cản trao đổi chất của tế bào và làm ngưng tãng trưởng của cả thực vật. Một bệnh viroid đã gây hại hàng triệu cây dứa ở Philippines. Viroid cũng gây hại đáng kể đến sản xuất hoa cúc ở Mỹ. Ngoài ra, chúng còn tác hại đến khoai tây, cà chua và một số cây trồng

khác. Một số virus thực vật được dùng chuyển gen trong kỹ thuật di truyền.

3. Virus động vật: Chu trình sao chép của virus động vật có nhiều điểm tương tự với các virus khác với nhiều biến dạng đáng kể. Virus động vật thường có promoter mạnh, có thể áp dụng cho biểu hiện gene. Trong nhiều trường hợp, chúng có khả năng sao chép bộ gen của chúng với số lượng lớn bản sao trong tế bào.

Một số virus động vật như retrovirus gắn DNA của chúng vào nhiễm sắc thể tế bào chủ như là một phần chu trình sao chép của chúng. Retrovirus có phổ vật chủ rộng gồm chim, động vật có vú và những động vật khác. Sự nhiễm retrovirus không dẫn đến làm chết tế bào. Biểu hiện gene của virus mạnh nhờ promoter mạnh. Retrovirus chứa bộ gen RNA. Hạt virus chứa 2 bản sao RNA. Mỗi bộ gen RNA có nhiều tính chất tương tự với mRNA eukaryote: có trình tự poly(A) khoảng 200 đơn vị ở đầu mút 3' và cấu trúc mũ ở đầu 5'. Virus xâm nhiễm vào tế bào kèm theo enzyme reverse transcriptase và integrase. Enzyme reverse transcriptase tham gia phản ứng tổng hợp cDNA, dẫn đến sự hình thành bản sao DNA mạch kép của RNA virus, được gọi là DNA provirus. DNA provirus được đóng vòng tròn nhờ protein integrase và được xen vào bộ gen tế bào chủ.

Có lẽ các virus gây ung thư quan trọng nhất là retrovirus, các virus có bộ gen RNA sinh sản qua trung gian là DNA. Nói chung, retrovirus liên quan đến những bệnh nguy hiểm, khó chữa trị nhất hiện nay của nhân loại.

II. Di truyền học vi khuẩn

1. Đặc điểm di truyền của vi khuẩn

- Khuẩn lạc (đòng tế bào) là 1 cụm tế bào có nguồn gốc từ 1 tế bào ban đầu

- Chúng: Dòng tế bào mang 1 đặc điểm di truyền nào đó.

Các đột biến ở vi sinh vật thường được phát hiện theo sự biến đổi các tính trạng sau:

- Hình thái: Kích thước, hình dạng tế bào hay khuẩn lạc, có màng nhân hay không...

- Sinh hóa: Sự hiện diện của các sắc tố, màu sắc đặc trưng...

- Nuôi cấy: Kiểu hô hấp, kiểu dinh dưỡng, nhu cầu đòi các nhân tố tăng trưởng...

- Tính đề kháng: Kháng thuốc, kháng phage, chịu nhiệt...

- Miễn nhiễm: Phản ứng kháng nguyên, kháng thể...

Các đột biến có thể xuất hiện ngẫu nhiên hay do gây tạo nhờ các tác nhân gây đột biến. Mỗi gen có tần số đột biến đặc trưng.

Đặc điểm của tái tổ hợp ở vi khuẩn: Các sinh vật Prokaryote như vi khuẩn, virus có quá trình sinh sản tương đương sinh sản hữu tính gọi là quá trình sinh sản cận hữu tính (parasexuality), quá trình này có các đặc điểm:

- Sự truyền thông tin một chiều từ tế bào thể cho sang tế bào thể nhận.

- Sự tạo thành hợp tử một phần (merozygote). Tế bào thể cho (donor) chuyển một đoạn của bộ gen sang tế bào thể nhận (recipient), nên chỉ lưỡng bội Một phần, còn các phần khác đơn bội.

- Bộ gen thường chỉ là DNA trần, nên chỉ có một nhóm liên kết gen và tái tổ hợp thực chất là lai phân tử.

2. Biến nạp

a. Hiện tượng và điều kiện

- Định nghĩa: Biến nạp là hiện tượng truyền thông tin di truyền bằng DNA.

Trong biến nạp DNA trần từ một tế bào vi khuẩn thể cho này được truyền sang tế bào vi khuẩn thể nhận khác. Khi tế bào vi khuẩn bị vỡ do làm tan, DNA vòng tròn của chúng thoát ra

môi trường thành các đoạn thẳng với chiều dài khác nhau có khả năng gây biến nạp cho các tế bào thể nhận khác.

Hiện tượng biến nạp được nghiên cứu nhiều ở các đối tượng: *Streptococcus pneumoniae*, *Bacillus subtilis*, *Haemophilus parainfluenzae*.

- Điều kiện thực hiện biến nạp: Hiệu quả của biến nạp phụ thuộc vào 3 yếu tố:

+ Tính dung nạp của tế bào thể nhận. Những tế bào dung nạp trên bề mặt có các nhân tố dung nạp. Người ta có thể tạo khả năng dung nạp của tế bào thể nhận bằng một số xử lý.

+ DNA thực hiện biến nạp của thể cho phải ở dạng mạch kép, nếu DNA bị biến tính ở dạng mạch đơn riêng lẻ không cho hiệu quả biến nạp.

+ Thường DNA biến nạp là một đoạn nhỏ. Ở vi khuẩn *E.coli* đoạn DNA biến nạp khoảng 1/250 - 1/500 bộ gen của vi khuẩn.

b. Cơ chế biến nạp

Cơ chế phân tử của biến nạp có thể chia thành 3 giai đoạn chính:

- Thâm nhập của DNA: Sợi DNA mạch kép của dòng vi khuẩn S sau khi chui qua màng tế bào của dòng vi khuẩn R thì một mạch của S sẽ bị nuclease của tế bào cắt, còn lại một mạch nguyên.

- Bắt cặp: DNA của thể nhận R sẽ biến tính tách rời 2 mạch ở một đoạn để bắt cặp với đoạn DNA thể cho S vừa chui vào. Đoạn DNA của R ở đoạn có DNA của S bắt cặp sẽ bị cắt đứt và đẩy ra.

- Sau khi bắt cặp sẽ tạo phân tử DNA có đoạn lai R-S, tiến hành sao chép để tạo ra hai sợi kép: Một sợi kép R-R và một sợi kép khác có mang đoạn DNA thể nhận S-S. Trong quá trình bắt cặp, có những đoạn không tương đồng thì sẽ hình thành nên những vòng lồi, những đoạn đó gọi là Heteroduplex. Còn các

đoạn bắt cặp tương đồng gọi là Homoduplex.

3. Tải nạp ở vi khuẩn

a. Phage là nhân tố chuyển gen : Thí nghiệm được tiến hành trong ống hình chữ U. Giữa hai ống của hình chữ U được ngăn cách bằng màng lọc vi khuẩn, màng có lỗ nhỏ vi khuẩn không qua được nhưng phage qua được. Nhánh A của ống chứa vi khuẩn có khả năng tổng hợp tryptophan (trp+), còn nhánh B nuôi các vi khuẩn khác mất khả năng tổng hợp tryptophan (trp-). Sau khi nuôi một thời gian, ở nhánh B xuất hiện vi khuẩn có khả năng tổng hợp tryptophan. Nếu dùng màng ngăn không cho virus lọt qua thì không thấy hiện tượng này.

Qua nhiều lần thí nghiệm, việc tải gen trp+ từ nhánh A sang nhánh B được chứng minh.

b. Cơ chế

Quá trình xâm nhiễm của phage vào vi khuẩn xảy ra như sau:

Tải nạp chuyển gen từ vi khuẩn A sang B nhờ phage

Đầu tiên các phage bám trên bề mặt vi khuẩn. Sau 4', phage bơm DNA của nó vào tế bào. Sau đó chúng sinh sản và khoảng 1/2 giờ sau thì chúng làm tan các tế bào vi khuẩn và giải phóng các phage mới. Khi DNA của phage xâm nhập vào tế bào vi khuẩn A, chúng cắt DNA của vi khuẩn A thành nhiều đoạn đồng thời DNA của phage được sao chép ra nhiều phân tử con và các vỏ phage cũng được tạo thành. Sau đó các vỏ lắp ruột DNA vào, phá vỡ tế bào vi khuẩn ra ngoài và tiếp tục xâm nhiễm vào các tế bào vi khuẩn khác. Trong quá trình lắp ráp khoảng 1-2% phage vô tình mang đoạn DNA của vi khuẩn có chứa gen. Phage mang gen vi khuẩn A xâm nhiễm vi khuẩn B, quá trình tái tổ hợp xảy ra làm gen vi khuẩn A gắn vào bộ gen vi khuẩn B.

c. Tải nạp chung và tải nạp chuyên biệt

Tải nạp chung (general transduction): phage mang bất kỳ gen nào của vi khuẩn A sang vi khuẩn B còn tải nạp chuyên biệt là trường hợp chỉ mang một vài gen nhất định.

4. Tiếp hợp hay giao nạp ở vi khuẩn

a. Sự phân hóa giới tính ở vi khuẩn: Năm 1953, Hayes đã phát hiện ra ở vi khuẩn có các dạng khác nhau tương tự giống đực và cái ở sinh vật bậc cao. Các dạng đó được kí hiệu là tế bào F⁺ và tế bào F⁻. F⁺ tương tự giống đực ở sinh vật bậc cao, nó truyền sang F⁻. Tần số lai F⁺ với F⁻ khoảng 10⁻⁶.

Khi F⁺ tiếp xúc với F⁻ một thời gian, F⁻ biến thành F⁺. Về sau dạng Hfr (high frequency of recombination) được phát hiện, dạng này có tần số lai với F⁻ cao hơn F⁺ có thể đến 10⁴ lần.

b. Episome và plasmid: Khi F⁺ tiếp xúc với F⁻ một thời gian, F⁻ biến thành F⁺ do nó nhận được một phần tử di truyền là episome. Episome F⁺ là phần tử di truyền ngoài NST, có thể tồn tại hoặc ở dạng DNA vòng tròn tự sao chép hoặc gắn vào phân tử DNA của tế bào chủ. Episome F⁺ được gọi là nhân tố giới tính. Sau này, người ta phát hiện ở vi khuẩn còn có nhiều nhân tố khác tương tự như episome có khả năng tồn tại độc lập với bộ gen vi khuẩn, đồng thời có thể gắn vào bộ gen của vi khuẩn. Thuật ngữ plasmid được dùng để chỉ chung các nhân tố đó. Ví dụ plasmid đề kháng thuốc kháng sinh R. Plasmid có thể tồn tại độc lập hoặc gắn vào bộ gen vi khuẩn. Bản chất di truyền có các dòng F⁻, F⁺ và Hfr được xác định do các plasmid như sau:

F⁻ không chứa plasmid

F⁺ chứa plasmid ở dạng độc lập

Hfr có plasmid gắn vào bộ gen

c. Tái tổ hợp: Khi có sự tiếp xúc giữa hai loại tế bào khác nhau như Hfr và F⁻ hoặc F⁺ và F⁻. Dòng tế bào Mang nhân tố F⁺ được coi là tế bào đực có khả năng tạo protein pilin, từ protein

này tạo ống giao nạp gọi là pilus. Sự co lại của pilus nối 2 tế bào làm chúng gắn nhau. Tế bào F- được coi là tế bào cái, sau khi giao nạp tế bào F- trở thành tế bào F+.

Việc chuyển gen chỉ thực hiện khi plasMid gắn vào bộ gen của vi khuẩn. Trong quá trình chuyển vật chất di truyền sang F- thì DNA của tế bào chủ sao chép và mạch mới có Ori đi đầu và F đi cuối. Quá trình chuyển DNA từ F+ sang F- có thể bị ngắt quãng. Các gen a, b, c được chuyển một chiều từ F+ sang F-

Dòng Hfr có tần số lai cao hơn nhiều vì plasmid đã nằm sẵn trong bộ gen. Còn F+ phải qua giai đoạn plasmid gắn vào bộ gen rồi mới chuyển gen

5. Cơ sở di truyền của tính kháng thuốc ở vi khuẩn

Các nghiên cứu ở vi khuẩn đã phát hiện một điều kì lạ là trên phân tử DNA có những đoạn từ vài trăm đến vài nghìn nucleotid có khả năng dời chỗ trên bộ gen. Các đoạn lớn chứa một hoặc nhiều gen khác nhau được gọi là *Transposon*.

Các transposon ở vi khuẩn là những yếu tố làm thay đổi vị trí gen, kiểm soát tính kháng thuốc đối với thuốc kháng sinh và các thuốc chống vi khuẩn khác. Chúng có thể dễ dàng truyền từ tế bào này sang tế bào khác. Ngay sau đó, người ta đã xác định là các gen kháng thuốc thường có trong plasmid. Các plasmid có thể được truyền từ tế bào mẹ sang tế bào con khi tế bào vừa phân chia. Trong điều kiện thực nghiệm cho thấy 100% quần thể tế bào nhạy cảm thuốc đều có thể trở thành kháng thuốc sau thời gian 1 giờ được trộn với vi khuẩn kháng thuốc.

Các gen kháng thuốc có thể được truyền từ plasmid cho NST vi khuẩn, cho virus và cả cho vi khuẩn các loài khác.

Mọi plasmid R đều có tối thiểu 2 thành phần:

- Một đoạn mang gen đảm bảo cho sự tiếp hợp.
- Một đoạn mang gen kháng thuốc

Đoạn thứ nhất gọi là yếu tố làm vật truyền tính kháng (RTF - Resistance transfer vector). Đoạn thứ hai mang gen kháng được gọi là yếu tố kháng R (R - determinant). Ở Một số plasmid R, yếu tố kháng R được cài giữa các đoạn xen IS. Trong nhiều trường hợp chúng làm cho yếu tố kháng vận động từ plasmid R này sang plasmid R khác. Các đoạn IS thúc đẩy sự tiến hóa nhanh của các plasmid vi khuẩn ngày càng mang nhiều yếu tố kháng thuốc.

Không phải những plasmid này chỉ được truyền đi trong phạm vi một loài vi khuẩn. Mà chúng còn được truyền qua các loài và cả các dòng di truyền khác nhau của vi khuẩn. Ví dụ: plasmid R của E.coli đã được phát hiện ở một số giống như proteus, Samonella, Haemophilus, Pastugella... Tất cả các loài này đều là loài gây bệnh.

Ngày nay người ta thấy tần số tăng lên rõ rệt của các vi khuẩn mang plasmid R với yếu tố kháng R có sức kháng ghê gớm với các thuốc kháng sinh: penicylin, tetracylin, streptomycin và kanamycin.

Các nghiên cứu ở Nhật Bản cho biết trong vòng 10 năm trở lại đây, quần thể vi khuẩn tự nhiên (trong cống, rãnh, hồ, ao bị ô nhiễm) tăng hẳn lên, từ tần số thấp là dưới 1% plasmid R có sự kháng thuốc lên đến tần số cao là 50-80%.