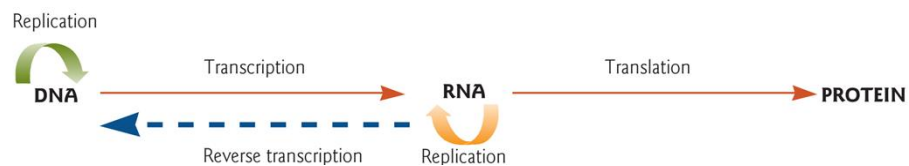




## Sự biểu hiện của gen

- DNA là vật liệu di truyền của sự sống
- Quá trình chuyển thông tin di truyền từ DNA sang protein còn gọi là quá trình biểu hiện của gen
- Bao gồm 2 bước, được gọi là phiên mã (transcription) và dịch mã (translation).



24/03/2016 3:03:44 SA

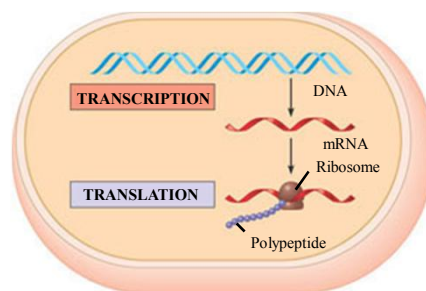
3

Nguyễn Hữu Trí



## Prokaryote

- Phiên mã và dịch xảy ra gần như đồng thời



(a) **Tế bào Prokaryote.** Tế bào không có màng nhân, mRNA được tổng hợp bởi quá trình transcription thì ngay lập tức được translation mà không thông qua quá trình chế biến.

24/03/2016 3:03:44 SA

4

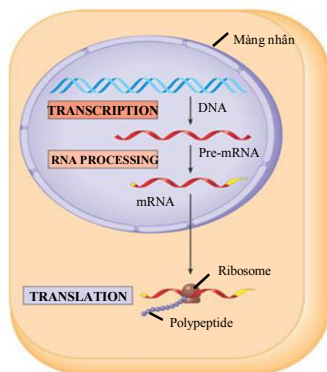
Nguyễn Hữu Trí





## Eukaryote

- RNA transcript được biến đổi trước khi trở thành mRNA trưởng thành
- RNA được phiên mã trong nhân, mRNA được dịch mã ở tế bào chất



(b) **Tế bào Eukaryote.** Quá trình transcription xảy ra trong nhân được ngăn cách bởi màng nhân. Khi RNA mới được phiên mã, gọi là pre-mRNA, sau khi qua chế biến mRNA được gọi là trưởng thành hay mRNA thật sự và rời nhân.

24/03/2016 3:03:44 SA

5

Nguyễn Hữu Trí



## RNA tổng số

- Messenger RNA (mRNA): 1-5%  
*Là mạch khuôn cho quá trình sinh tổng hợp protein*
- Ribosomal RNA (rRNA): >80%  
*Thành phần cấu trúc nên ribosome*
- Transfer RNA (tRNA): 10-15%  
*Vận chuyển acid amino tương ứng với codon trên mRNA*





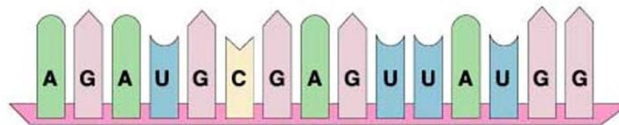
## RNA thông tin (mRNA)

mRNA là bản sao của những trình tự nhất định trên DNA, đóng vai trò trung gian chuyển thông tin mã hóa trên phân tử DNA đến bộ máy giải mã thành protein tương ứng.

mRNA được tạo ra nhờ quá trình phiên mã khi có nhu cầu; và do đó nó sẽ mã hóa cho các protein đặc hiệu cho tế bào.

mRNA ở tế bào eukaryote sau khi được dịch mã sẽ được xử lý (processing) trước khi rời nhân đi ra tế bào chất là nơi xảy ra quá trình dịch mã

ở Prokaryote quá trình dịch mã diễn ra gần như đồng thời cùng với quá trình phiên mã.



mRNA

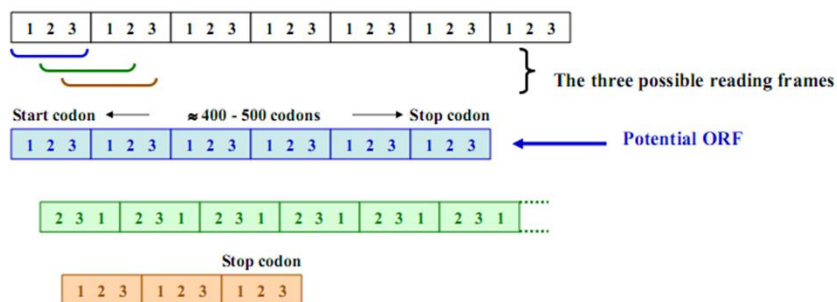
24/03/2016 3:03:44 SA

7

Nguyễn Hữu Trí



## Khung đọc mở ORF



24/03/2016 3:03:44 SA

8

Nguyễn Hữu Trí





## RNA ribosome (rRNA)

- RNA ribosome chiếm đến hơn 80% tổng số RNA tế bào
- Các RNA kết hợp với các protein chuyên biệt tạo thành ribosom.
- Một ribosome gồm một tiểu đơn vị nhỏ và một tiểu đơn vị lớn. Mỗi tiểu đơn vị gồm nhiều protein và rRNA có kích thước khác nhau
- Tiểu đơn vị nhỏ có vị trí gắn với phân tử mRNA. Tiểu đơn vị lớn có ba vị trí gắn cho phân tử tRNA, vị trí P (Peptide site), vị trí A (Amino acid site) và vị trí E (Exit site). Trong suốt quá trình sinh tổng hợp protein hai tiểu phân này gắn với nhau.

24/03/2016 3:03:44 SA

9

Nguyễn Hữu Trí



## RNA vận chuyển (tRNA)


- Hầu hết các phân tử tRNA của prokaryote và eukaryote có cấu trúc rất giống nhau.
- Dây đơn RNA gấp khúc tạo thành vòng (loop), cho ra một phân tử có cấu trúc bậc hai trên thân chính.
  - Thân (stem) hoặc nhánh (arm) là vùng chứa các cặp base nối với nhau, tương ứng theo mã di truyền.
  - Ở các loop không có sự bắt cặp giữa các base

24/03/2016 3:03:44 SA

10

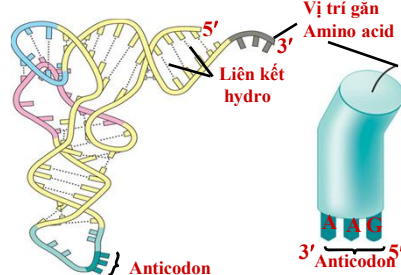
Nguyễn Hữu Trí





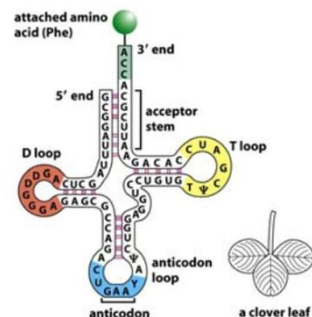
## Cấu trúc RNA vận chuyển

- Phân tử tRNA
- Là một chuỗi RNA mạch đơn có chiều dài khoảng 76 nucleotide
  - Có hình L
  - Mỗi tRNA mang một amino acid đặc hiệu với đầu cuối.
  - Mỗi tRNA mang một anticodon ở đầu khác



**Cấu trúc 3-D**


24/03/2016 3:03:44 SA




**Kí hiệu**

11

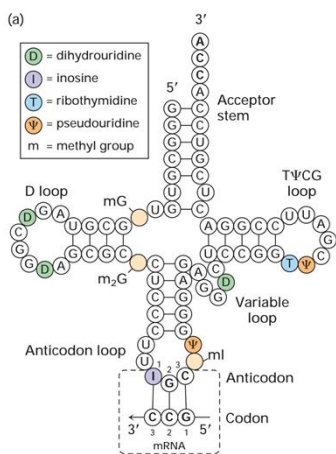
Nguyễn Hữu Trí





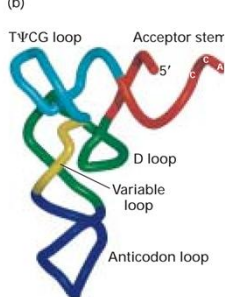
## Cấu trúc RNA vận chuyển

(a)




24/03/2016 3:03:44 SA


(b)



12


Nguyễn Hữu Trí






## Mã di truyền


2nd (middle) base					
1st base	U	C	A	G	3rd base
U	UUU Phe	UCU Ser	UAU Tyr	UGU Cys	U
	UUC Phe	UCC Ser	UAC Tyr	UGC Cys	C
	UUA Leu	UCA Ser	UAA stop	UGA stop	A
	UUG Leu	UCG Ser	UAG stop	UGG Trp	G
C	CUU Leu	CCU Pro	CAU His	CGU Arg	U
	CUC Leu	CCC Pro	CAC His	CGC Arg	C
	CUA Leu	CCA Pro	CAA Gln	CGA Arg	A
	CUG Leu	CCG Pro	CAG Gln	CGG Arg	G
A	AUU Ile	ACU Thr	AAU Asn	AGU Ser	U
	AUC Ile	ACC Thr	AAC Asn	AGC Ser	C
	AUA Ile	ACA Thr	AAA Lys	AGA Arg	A
	AUG Met	ACG Thr	AAG Lys	AGG Arg	G
G	GUU Val	GCU Ala	GAU Asp	GGU Gly	U
	GUC Val	GCC Ala	GAC Asp	GGC Gly	C
	GUA Val	GCA Ala	GAA Glu	GGA Gly	A
	GUG Val	GCG Ala	GAG Glu	GGG Gly	G


24/03/2016 3:03:44 SA
13
Nguyễn Hữu Trí





## Codon

<p>alanine (ala) <b>A</b></p> <chem>CC(N)C(=O)O</chem> <p>GCU GCC GCA GCG</p>	<p>asparagine (asn) <b>N</b></p> <chem>CC(N)C(=O)N</chem> <p>AAU AAG</p>	<p>aspartate (asp) <b>D</b></p> <chem>CC(=O)[O-]</chem> <p>GAU GAC</p>	<p>arginine (arg) <b>R</b></p> <chem>CC(N)C(=O)N</chem> <p>CGU CGC CGA CGG AGA AGG</p>	
<p>cysteine (cys) <b>C</b></p> <chem>CC(S)C(=O)O</chem> <p>UGU UGC</p>	<p>glutamine (gln) <b>Q</b></p> <chem>CC(N)C(=O)N</chem> <p>CAA CAG</p>	<p>glutamate (glu) <b>E</b></p> <chem>CC(=O)[O-]</chem> <p>GAA GAG</p>	<p>glycine (gly) <b>G</b></p> <chem>CC(N)C(=O)O</chem> <p>GGU GGC GGA GGG</p>	
<p>histidine (his) <b>H</b></p> <chem>CC1=CN=C(N1)C(=O)O</chem> <p>CAU CAC</p>	<p>isoleucine (ile) <b>I</b></p> <chem>CC(C)C</chem> <p>AUU AUC AUA</p>	<p>leucine (leu) <b>L</b></p> <chem>CC(C)C</chem> <p>UUA UUG CUU CUC CUA CUG</p>	<p>lysine (lys) <b>K</b></p> <chem>CC(N)C</chem> <p>AAA AAG</p>	
<p>methionine (met) <b>M</b></p> <chem>CC(S)C</chem> <p>AUG</p>	<p>phenylalanine (phe) <b>F</b></p> <chem>CC1=CC=CC=C1</chem> <p>UUU UUC</p>	<p>proline (pro) <b>P</b></p> <chem>C1CCNC1</chem> <p>CCU CCC CCA CCG</p>	<p>serine (ser) <b>S</b></p> <chem>CC(O)C</chem> <p>AGU AGC UCU UCC UCA UCG</p>	
<p>threonine (thr) <b>T</b></p> <chem>CC(O)C</chem> <p>ACU ACC ACG ACA</p>	<p>tryptophan (trp) <b>W</b></p> <chem>CC1=CC=C2C(=C1)N=CN2</chem> <p>UGG</p>	<p>tyrosine (tyr) <b>Y</b></p> <chem>CC(O)C1=CC=C(C=C1)C(=O)O</chem> <p>UAU UAC</p>	<p>valine (val) <b>V</b></p> <chem>CC(C)C</chem> <p>GUU GUC GUG GUA</p>	
	STOP	UGA	STOP	UAA UAG

24/03/2016 3:03:44 SA


 **Đột biến làm thay đổi khung đọc**

frameshift mutation	met	gln	trp	val	glu		normal
	AUG	CAA	UGG	GUC	GAG	A.....	
			U deleted				
mutant	met	gln	gly	ser	arg		mutant
	AUG	CAA	GGG	UCG	AGA	.....	
nonsense mutation	met	gln	trp	val	glu		normal
	AUG	CAA	UGG	GUC	GAG	.....	
			changed to A				
mutant	met	gln	stop	val	glu		mutant
	AUG	CAA	UGA	GUC	GAG	.....	
missense mutation	met	gln	trp	val	glu		normal
	AUG	CAA	UGG	GUC	GAG	.....	
		changed to U					
mutant	met	his	trp	val	glu		mutant
	AUG	CAU	UGG	GUC	GAG	.....	

24/03/2016 3:03:44 SA 15 Nguyễn Hữu Trí 

 **Sự tiến hóa của mã di truyền**

- Các codon phải được đọc đúng khung đọc để tổng hợp nên một chuỗi polypeptide đặc hiệu
- Mã di truyền gần như có tính vạn năng (universal)
  - Tức là toàn bộ thế giới các sinh vật từ đơn giản nhất là vi khuẩn tới các loài động vật phức tạp nhất có chung bộ mã di truyền.

AGA	AGG	GCA	GCC	GCG	GCU	AGA	AGU	ACA	ACC	ACG	ACU	UGG	UAC	UAU	GUA	GUC	GUG	GUU	UAA	UAG	UGA
Ala	Arg	Asp	Asn	Cys	Glu	Gln	Gly	His	Ile	Leu	Lys	Met	Phe	Pro	Ser	Thr	Trp	Tyr	Val	stop	
A	R	D	N	C	E	Q	G	H	I	L	K	M	F	P	S	T	W	Y	V		

24/03/2016 3:03:44 SA 16 Nguyễn Hữu Trí 





## Khung đọc mã bộ ba

met    his    glu    tyr  
 A U G | C U A | G A A | U A C ... reading frame 1

cys    stop    asn  
 A | U G C | U A G | A A U | A C ... reading frame 2

ala    arg    ile  
 A U | G C U | A G A | A U A | C ... reading frame 3

24/03/2016 3:03:44 SA

17

Nguyễn Hữu Trí



## Sự dịch mã

Trình tự của bốn loại nucleotide trên mRNA được dịch mã thành trình tự của các acid amin trên protein.

- 1. 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
- 2. Ribosome xúc tác cho quá trình dịch mã.
- 3. Protein, là polymer của các amino acid, được tổng hợp nhờ các aminoacyl-tRNA
- 4. Protein được tổng hợp theo hướng từ N-C, trong khi mRNA (mRNA) được dịch mã theo hướng 5'-3'.
- 5. Nhóm amino của aminoacyl-tRNA gắn vào đầu C-terminal carbonyl của chuỗi peptide đang hình thành để tạo cầu nối peptide.
- 6. Tỷ lệ sai sót khoảng  $\sim 10^{-4}$

24/03/2016 3:03:44 SA

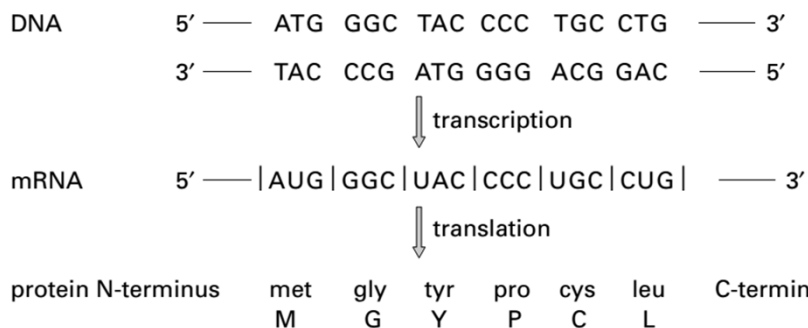
18

Nguyễn Hữu Trí





## Học thuyết trung tâm



Chiều 3' - 5' trên mạch DNA được phiên mã thành phân tử mRNA và được dịch mã thành protein. Chú ý, mRNA được tổng hợp theo chiều 5' - 3' và protein được tổng hợp theo chiều từ đầu N.

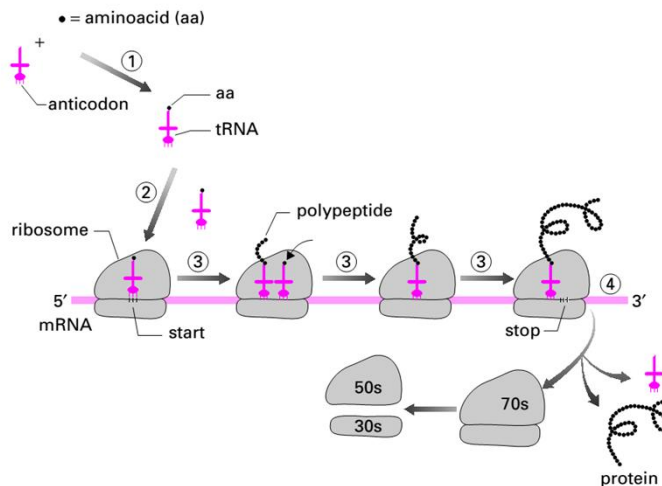
24/03/2016 3:03:44 SA

19

Nguyễn Hữu Trí



## Quá trình dịch mã (Translation)



24/03/2016 3:03:44 SA

20

Nguyễn Hữu Trí





## Sự khởi đầu dịch mã (Initiation)

- Hai sự kiện quan trọng nhất xảy ra trước khi khởi đầu dịch mã xảy ra đó là
  - Sự tạo thành các aminoacyl-tRNA
    - Amino acid phải tạo được cầu nối đồng hóa trị với tRNA
    - Quá trình nối tRNA với amino acid được gọi là nạp tRNA (tRNA charging).
  - Sự phân ly của ribosom thành hai tiểu phần
    - Tế bào hình thành phức hợp khởi đầu dịch mã trên tiểu phần nhỏ của ribosome
    - Hai tiểu phần phải được tách nhau trước khi quá trình khởi đầu dịch mã xảy ra.

24/03/2016 3:03:44 SA

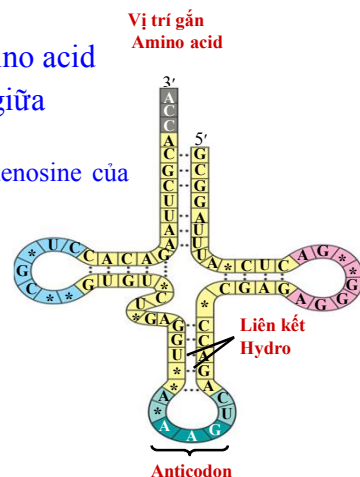
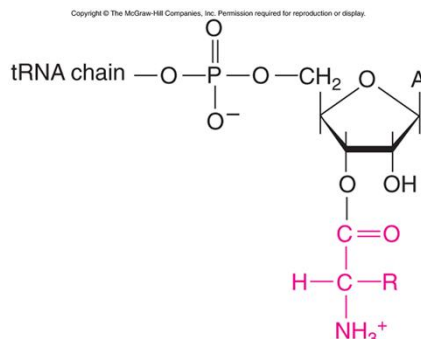
21

Nguyễn Hữu Trí



## Nạp tRNA

- Tất cả tRNA có cùng 3 base tại đầu cuối 3'- (CCA)
- Đầu cuối adenosine là điểm nạp của amino acid
- Amino acid được gắn bởi cầu nối ester giữa
  - Nhóm carboxyl của amino acid
  - Nhóm 2'-OH hoặc 3'-OH của đầu cuối adenosine của tRNA



22

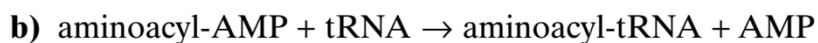
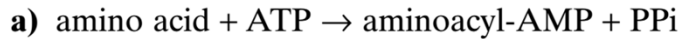
Nguyễn Hữu Trí





## Nạp tRNA

- Các Aminoacyl-tRNA synthetase gắn các amino acid vào các tRNA chuyên biệt với chúng.
- Quá trình này hoàn thành thông qua hai bước phản ứng:
  - Khởi đầu là quá trình hoạt hóa amino acid với AMP có nguồn gốc từ ATP
  - Bước thứ hai, năng lượng từ aminoacyl-AMP được sử dụng để chuyển amino acid tới tRNA



24/03/2016 3:03:44 SA

23

Nguyễn Hữu Trí



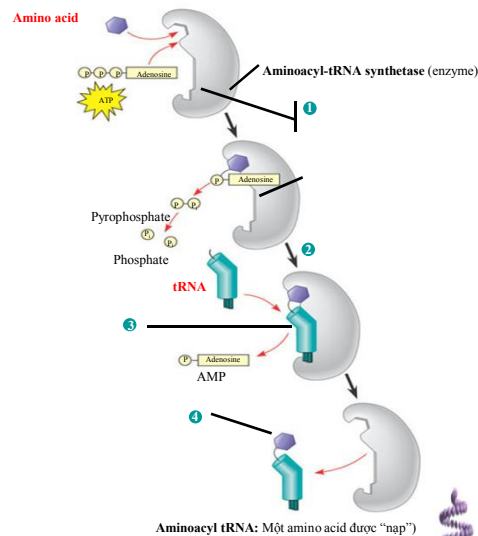
## Nạp tRNA

1. Vị trí hoạt động của enzyme aminoacyl-tRNA synthetase được gắn với amino acid và ATP.

2. ATP mất hai nhóm P và nối với amino acid ở dạng AMP.

3. tRNA thích hợp kết hợp với enzyme và hình thành cầu nối đồng hóa trị với amino acid, thay thế AMP.

4. Amino acid được hoạt hóa được phóng thích khỏi enzyme.




24/03/2016 3:03:44 SA

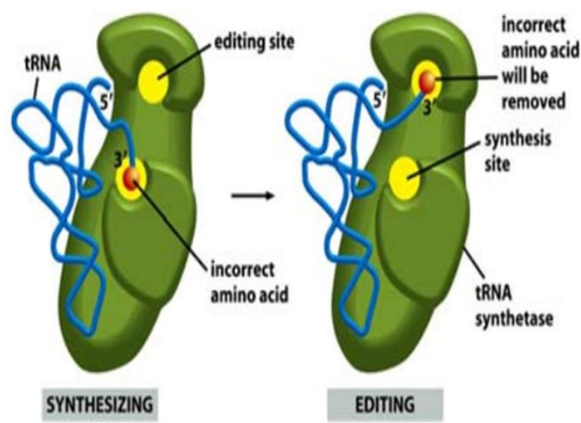
24


Nguyễn Hữu Trí






## Sự sửa sai

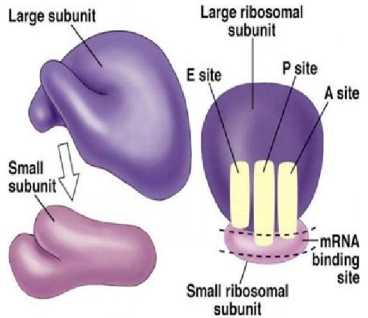


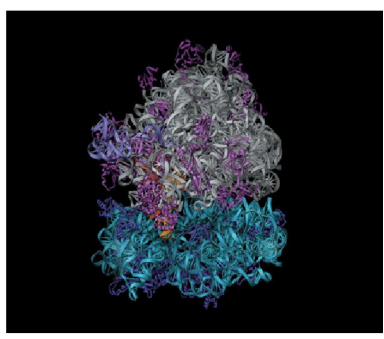
24/03/2016 3:03:44 SA
25
Nguyễn Hữu Trí 





## Ribosome

Là một thành phần nằm trong tế bào chất tham gia vào quá trình dịch mã (translation), tổng hợp chuỗi polypeptide.



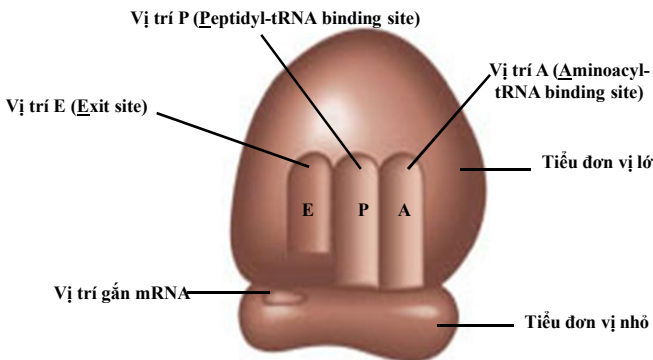


24/03/2016 3:03:44 SA
26
Nguyễn Hữu Trí 



## Ribosome

- Ribosome có ba vị trí gắn cho tRNA
  - Vị trí P
  - Vị trí A
  - Vị trí E





Mô hình cho thấy các vị trí gắn của Ribosome.

24/03/2016 3:03:44 SA

27

Nguyễn Hữu Trí





## Ribosome


TABLE 8.03
Components of Cytoplasmic, Organelle and Bacterial Ribosomes

Location	Subunits	Ribosomal RNA	Proteins
Animal Cytoplasm	40S	18S	33
	60S	28S, 5.8S, 5S	49
Animal Mitochondria	28S	12S	31
	39S	16S	48
Plant Cytoplasm	40S	18S	~35
	60S	28S, 5.8S, 5S	~50
Plant Chloroplast	30S	16S	22-31
	50S	23S, 5S, 4.5S	32-36
Plant Mitochondria	30S	18S	>25
	50S	26S, 5S	>30
Bacterial	30S	16S	21
	50S	23S, 5S	31
Archael	30S	16S	26-27
	50S	23S, 5S	30-31

24/03/2016 3:03:44 SA

28

Nguyễn Hữu Trí





## Codon và aminoacyl-tRNA đầu tiên

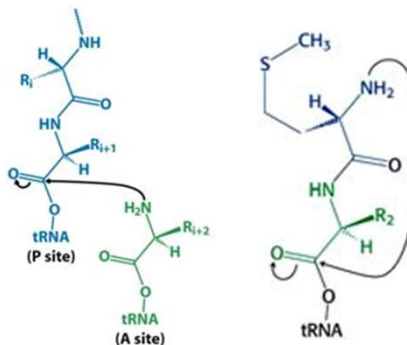
Codon khởi đầu ở Prokaryote là:

Thông thường là AUG

Có thể là GUG

Đôi khi là UUG

Khi dipeptide được hình thành,  $\alpha$ -NH<sub>2</sub> của Met mở đầu có thể tác kích vào nhóm -C=O của gốc aa thứ hai. Quá trình này không xảy ra nếu  $\alpha$ -NH<sub>2</sub> của Met khởi đầu được formyl hóa thành -NH-CHO.



24/03/2016 3:03:44 SA

29

Nguyễn Hữu Trí

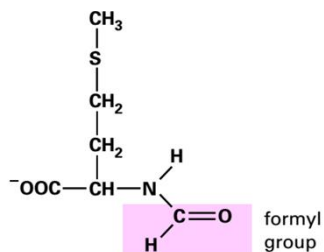


## Codon và aminoacyl-tRNA đầu tiên

Aminoacyl-tRNA khởi đầu là *N*-formyl-methionyl-tRNA

*N*-formyl-methionine (fMet) là amino acid đầu tiên của chuỗi polypeptide được tổng hợp

Amino acid này sau đó được tách khỏi phân tử protein trong suốt quá trình trưởng thành



24/03/2016 3:03:44 SA

30

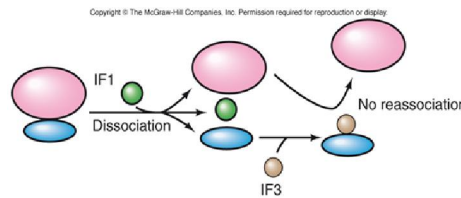
Nguyễn Hữu Trí





## Sự phân tách của Ribosome

- Các ribosome *E. coli* phân tách thành các tiểu phần tại bước cuối của quá trình dịch mã
- IF1 xúc tác hoạt hóa cho quá trình phân tách này
- IF3 gắn vào tiểu phần 30S tự do và ngăn cản sự tái liên kết với tiểu phần 50S để hình thành ribosome hoàn chỉnh.



24/03/2016 3:03:44 SA

31

Nguyễn Hữu Trí



## Phức hợp 30S khởi đầu dịch mã

Khi ribosome hoàn toàn tách thành hai tiểu phần 50S và 30S, tế bào tiến hành thiết lập một phức hợp khởi đầu dịch mã hoàn chỉnh trên tiểu phần 30S gồm:

- mRNA
- fMet-tRNA
- GTP
- Yếu tố IF1, IF2, IF3

24/03/2016 3:03:44 SA

32

Nguyễn Hữu Trí







## Gắn mRNA vào tiểu phần 30S

- Phức hợp 30S khởi đầu dịch mã được hình thành từ một tiểu phần ribosome 30S tự do cộng thêm mRNA và fMet-tRNA
- Việc gắn giữa tiểu phần ribosome 30S ở prokaryote vào vị trí khởi đầu dịch mã (initiation site) của mRNA phụ thuộc vào sự bắt cặp bổ sung giữa:
  - Một trình tự ngắn Shine-Dalgarno của mRNA nằm ở upstream của codon khởi đầu.
  - Trình tự bổ sung ở đầu cuối 3' của 16S RNA

24/03/2016 3:03:44 SA

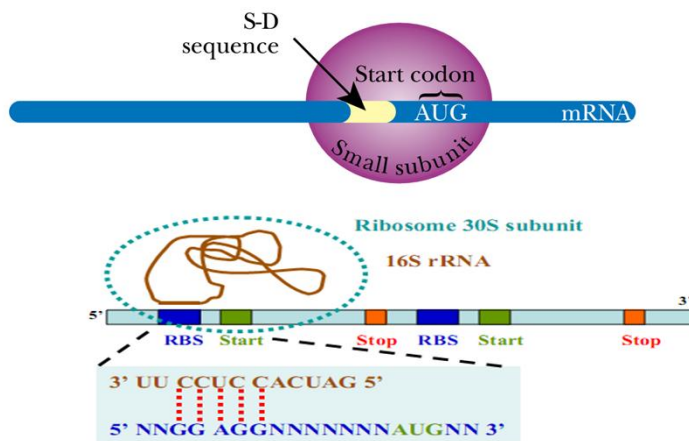
33

Nguyễn Hữu Trí



Ở vi khuẩn, tiểu đơn vị nhỏ gắn với mRNA tại trình tự Shine-Dalgarno (RBS = ribosome binding site) ở upstream của codon AUG khởi đầu.

A)



24/03/2016 3:03:44 SA

34

nguyen huu tri

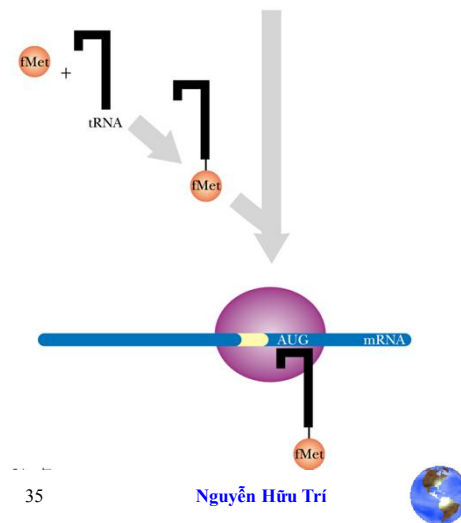




## Initiation Factor và tiểu phần 30S

- Liên kết giữa trình tự Shine-Dalgarno trên mRNA với trình tự bổ sung của 16S rRNA được hoạt hóa bởi IF3
  - Trợ giúp bởi IF1 và IF2
  - Lúc này cả 3 initiation factor đều liên kết với tiểu phần 30S

B) 30S INITIATION COMPLEX



24/03/2016 3:03:44 SA

35

Nguyễn Hữu Trí



## Gắn fMet-tRNA vào phức hợp 30S khởi đầu

- IF2 là nhân tố chính xúc tác cho việc gắn của fMet-tRNA vào phức hợp 30S khởi đầu dịch mã.
- Hai yếu tố khởi đầu dịch mã còn lại cũng đóng vai trò trợ giúp quan trọng.
- GTP cần thiết cho việc gắn của IF2. GTP không bị thủy phân ở bước này.

24/03/2016 3:03:44 SA

36

Nguyễn Hữu Trí

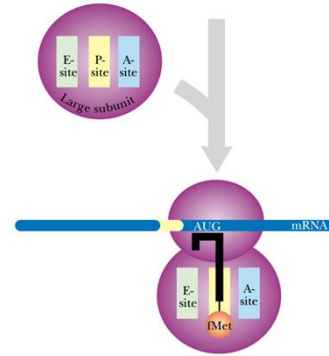




## Phức hợp 70S khởi đầu dịch mã

- GTP được thủy phân sau khi tiểu phần 50S gắn vào phức hợp 30S để hình thành phức hợp 70S khởi đầu dịch mã (70S initiation complex).
- Mục đích của sự thủy phân là tách IF2 và GTP khỏi complex giúp quá trình kéo dài chuỗi polypeptide có thể được bắt đầu.

C) 70S INITIATION COMPLEX



24/03/2016 3:03:44 SA

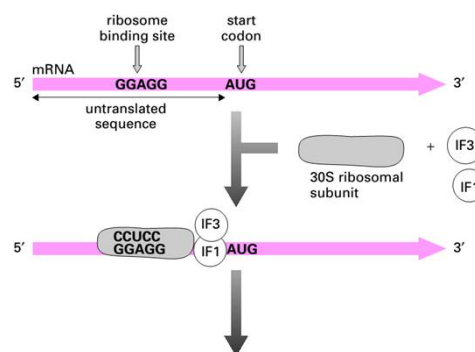
37

Nguyễn Hữu Trí



## Khởi đầu dịch mã

- IF1 tác động làm tách ribosome 70S thành 50S và 30S.
- Gắn IF1, IF3 vào 30S, ngăn cản sự tái hình thành ribosome hoàn chỉnh.
- IF3 xúc tác cho việc gắn tiểu phần 30S vào mRNA



24/03/2016 3:03:44 SA

38

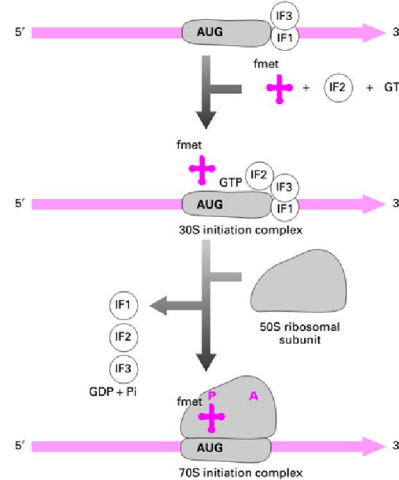
Nguyễn Hữu Trí





## Khởi đầu dịch mã

4. IF2 xúc tác cho việc gắn fMet-tRNA và GTP vào phức hợp. Khi fMet-tRNA gắn vào mRNA, phức hợp 30S khởi đầu dịch mã được hình thành.
5. Việc gắn vào của 50S cùng với việc tách ra của IF1 và IF3. IF2 tách ra và thủy phân GTP.
6. Hoàn thành phức hợp 70S khởi đầu dịch mã. Lúc này fMet-tRNA nằm ở vị trí P.



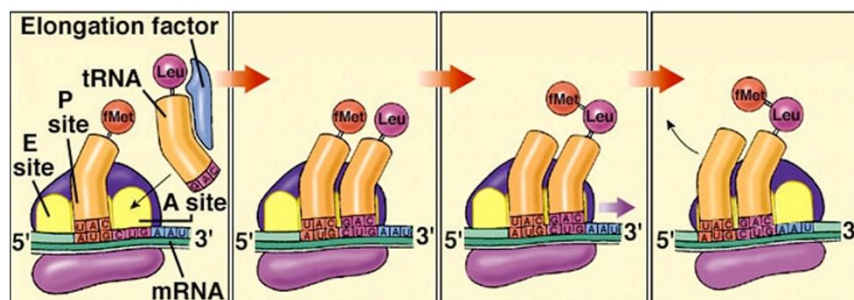
24/03/2016 3:03:44 SA

39

Nguyễn Hữu Trí



## Sự kéo dài chuỗi Polypeptide



Sự kéo dài bắt đầu khi ribosome mang fMet-tRNA ở vị trí P site và aminoacyl-tRNA ở vị trí A. Sự kéo dài gồm 3 bước.

24/03/2016 3:03:44 SA

40

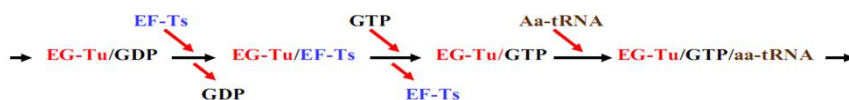
Nguyễn Hữu Trí





## Các protein factor và hình thành liên kết peptide

- Factor thứ nhất T (transfer).
  - Vận chuyển aminoacyl-tRNAs tới ribosome
  - Có 2 protein khác nhau
    - Tu, không bền (unstable)
    - Ts, bền (stable)
- Factor thứ hai, G, có hoạt tính GTPase.
- Factor EF-Tu và EF-Ts tham gia vào bước đầu tiên của quá trình kéo dài.
- Factor EF-G tham gia vào bước thứ ba.

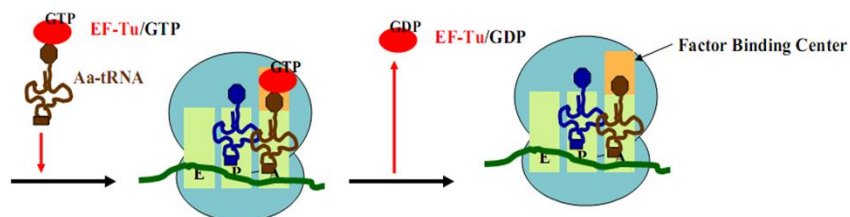


18-41



## Sự kéo dài chuỗi Polypeptide

1. EF-Tu/GTP kết hợp aminoacyl-tRNA gắn vào vị trí A trên ribosome.



2. Peptidyl transferase tạo một liên kết peptide giữa peptide trên vị trí P và aminoacyl-tRNA mới đến ở vị trí A. Kéo dài chuỗi peptide thêm một amino acid và dịch chuyển nó sang vị trí A.

24/03/2016 3:03:44 SA

42

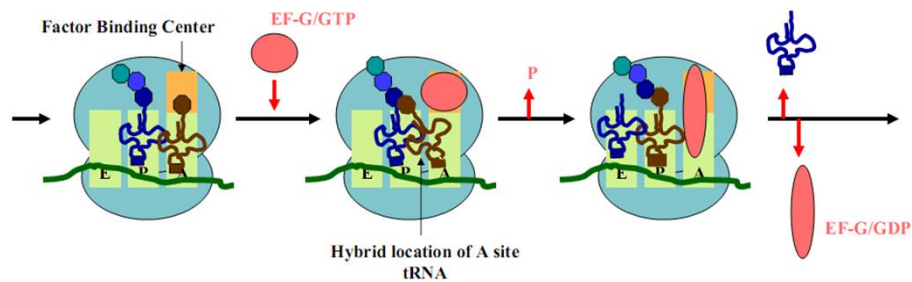
Nguyễn Hữu Trí





## Sự kéo dài chuỗi Polypeptide

3. EF-G/GTP sử dụng hoạt tính GTPase thủy phân GTP và chuyển vị trí của peptidyl-tRNA với mRNA codon tương ứng sang vị trí P.



24/03/2016 3:03:44 SA

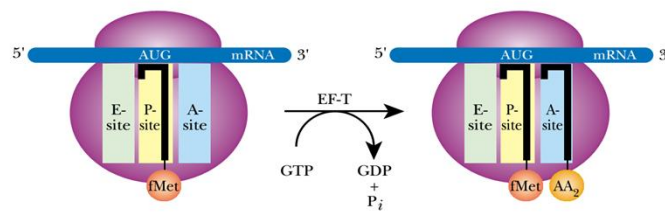
43

Nguyễn Hữu Trí

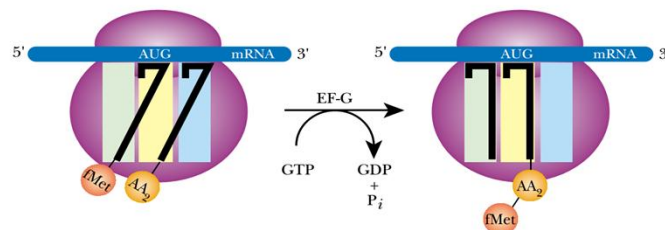



## Cơ chế kéo dài

A) ACCEPTANCE OF A NEW t-RNA



B) TRANSLOCATION OF t-RNA



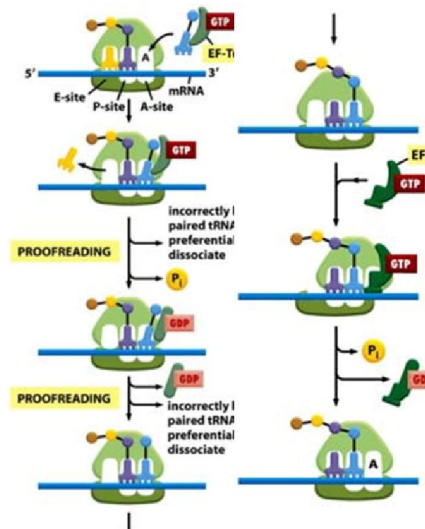


## Cơ chế sửa sai

1. Dựa vào việc bắt cặp Codon – Anticodon: Khi quá trình bắt cặp đúng xảy ra, hai cấu nối hình thành giữa 16S rRNA và anticodon. Khi bắt cặp sai của tRNA và codon, sẽ thiếu sự thêm vào hai cấu nối này nên quá trình phân ly dễ dàng xảy ra hơn.


2. Sự định vị của aa – tRNA trong vị trí A bởi EF-Tu/GTP: Nếu bắt cặp đúng thì vị trí của EF-Tu/GTP nằm tại Factor binding center (FBC) vì vậy GTP có thể bị thủy phân và EF-Tu tách khỏi aminoacyl-tRNA. Nếu bắt cặp sai, EF-Tu/GTP tạo phức hợp với aa-tRNA sẽ không tiếp xúc với FBC theo đúng cách. GTP không được thủy phân và EF-Tu/GTP/ aa-tRNA bị đẩy ra.


3. Sự thích nghi: Nếu bắt cặp đúng sẽ giúp cho tRNA ở vị trí A dễ dàng hình thành liên kết peptide giữa aa và chuỗi polypeptide đang hình thành. Nếu tRNA ở vị trí A sai thì nó sẽ bị đẩy ra khỏi ribosome.



45

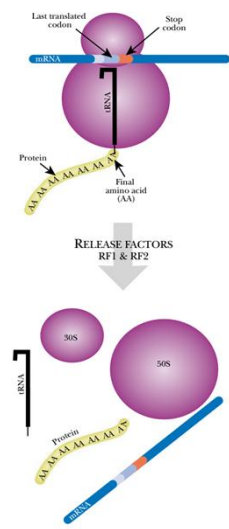
Nguyễn Hữu Trí






## Nhân tố kết thúc (Release Factor)

- Sự kết thúc dịch mã ở Prokaryotic được thực hiện thông qua 3 nhân tố kết thúc RF:
  - RF1 nhận stop codon UAA và UAG
  - RF2 nhận stop codon UAA và UGA
  - RF3 là một GTP-binding protein hỗ trợ RF1 và RF2 bám vào ribosome



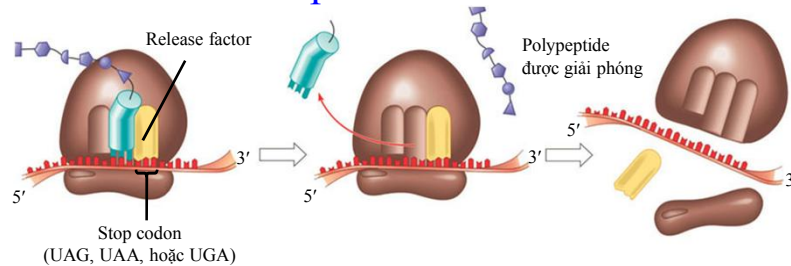
46





## Sự kết thúc quá trình dịch mã

- Bước cuối cùng của dịch mã là sự kết thúc khi ribosome đi tới stop codon trên mRNA



- Khi một ribosome tiến tới một stop codon trên mRNA, vị trí A của ribosome được gắn protein gọi là release factor thay vì một tRNA.

- Release factor thủy phân cầu nối giữa tRNA ở vị trí P và amino acid cuối cùng của chuỗi polypeptide. Chuỗi polypeptide được giải phóng khỏi ribosome.

- Hai tiểu phần của ribosome và các cấu tử khác của phức hợp phiên mã tách nhau ra.

24/03/2016 3:03:44 SA

47

Nguyễn Hữu Trí



## Sự dịch mã

- Prokaryote
  - N-formyl-methionine
  - Trình tự Shine-Dalgarno chỉ cho ribosome biết đâu là điểm khởi đầu dịch mã
- Eukaryote
  - Bắt đầu với methionine
  - tRNA khởi đầu không giống như tRNA tham gia vào quá trình kéo dài
  - Có trình tự Kozak (**ACCAUGG**)
  - mRNA có mũ chụp tại đầu 5'

24/03/2016 3:03:44 SA

48

Nguyễn Hữu Trí

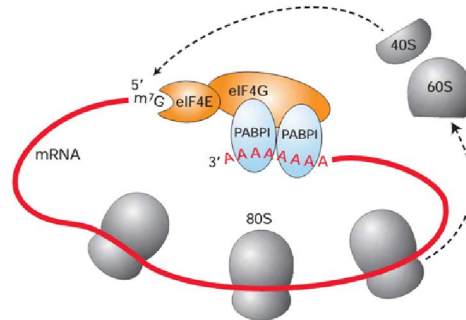
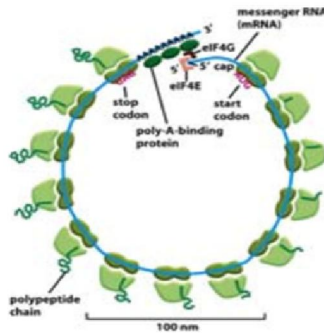






## Sự dịch mã

- Sự khác nhau giữa quá trình biểu hiện gen của tế bào prokaryote và tế bào eukaryote
- Prokaryote thiếu màng nhân cho phép quá trình dịch mã bắt đầu trong khi quá trình phiên mã vẫn đang diễn ra.



24/03/2016 3:03:44 SA

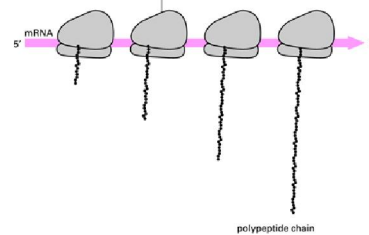
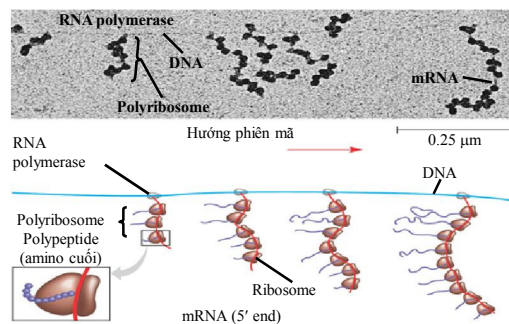
49

Nguyễn Hữu Trí



## Polyribosome

Nhiều ribosome có thể tham gia dịch mã một phân tử mRNA cùng một lúc hình thành nên polyribosome




24/03/2016 3:03:44 SA

50

Nguyễn Hữu Trí





## α-Amino acid và liên kết peptide

$$\begin{array}{c}
 \text{R} \\
 | \\
 \text{OOC}^- - \text{CH} - \text{NH}_3^+ \\
 \alpha\text{- amino acid}
 \end{array}$$


$$\begin{array}{cccccccc}
 & \text{R}_1 & & \text{H} & & \text{R}_2 & & \text{H} & & \text{R}_3 & & & & \text{H} & & \text{R}_n \\
 & | & & | & & | & & | & & | & & & & | & & | \\
 \text{NH}_3^+ & - \text{CH} & - \text{C} & - \text{N} & - \text{CH} & - \text{C} & - \text{N} & - \text{CH} & - \text{C} & \dots & - \text{N} & - \text{CH} & - \text{COO}^- \\
 & & \parallel & & \parallel & \parallel & & \parallel & \parallel & & \parallel & & & \parallel & & \\
 & & \text{O} & & \text{O} & \text{O} & & \text{O} & \text{O} & & \text{O} & & & \text{O} & & 
 \end{array}$$


polypeptide

24/03/2016 3:03:44 SA

51


Nguyễn Hữu Trí






## Protein được tổng hợp như thế nào?

A) NORMAL



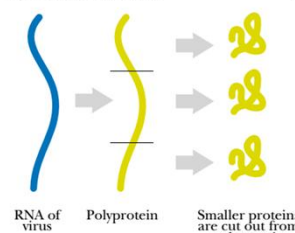
One mRNA → One protein

B) ALTERNATIVE SPLICING



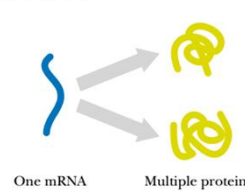
Multiple different mRNAs → Multiple proteins

C) POLYPROTEIN



RNA of virus → Polyprotein → Smaller proteins are cut out from polyprotein

D) FRAMESHIFT





One mRNA → Multiple proteins

24/03/2016 3:03:44 SA

52


Nguyễn Hữu Trí






## Biến đổi sau dịch mã


Mặc dù mã di truyền chỉ mã hóa cho 20 amino acid, nhưng nhiều amino acid khác vẫn được tìm thấy trong các protein. Ngoài selenocysteine và pyrrolysine, còn có những amino acid khác được tạo thành do sự biến đổi của chuỗi peptide sau khi được tổng hợp. Quá trình này được gọi là biến đổi sau dịch mã.

24/03/2016 3:03:44 SA
53
Nguyễn Hữu Trí




## Hình thành Protein có chức năng

- Chuỗi polypeptide tiếp tục trải qua sự biến đổi sau khi dịch mã
- Sau khi dịch mã protein có thể được biến đổi theo nhiều con đường để hình thành nên hình dạng 3-D.

24/03/2016 3:03:44 SA
54
Nguyễn Hữu Trí




## Hình thành Protein có chức năng

Protein được đưa đến hệ thống nội màng hoặc được tiết ra

- Được chuyển đến ER
- Có signal peptides được nối với signal-recognition particle (SRP), giúp ribosome dịch mã tới liên kết với ER

24/03/2016 3:03:44 SA

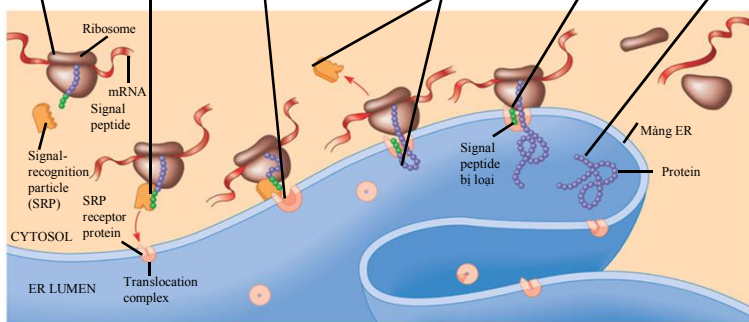
55

Nguyễn Hữu Trí



## Cơ chế chuyển protein mục tiêu đến ER

- Tổng hợp Polypeptide bắt đầu trên một ribosome tự do trong cytosol.
- Một SRP gắn với signal peptide, làm gián đoạn quá trình sinh tổng hợp trong giây lát.
- SRP gắn với một receptor trên màng ER. Receptor này là một phần của phức hợp protein (một phức hợp chuyên vị) có một kênh trên màng và một enzyme signal-cleaving.
- SRP tách ra, và chuỗi polypeptide tiếp tục được tổng hợp trong khi nó được chuyển qua màng (signal peptide vẫn bám vào màng.)
- Signal-cleaving enzyme cắt đứt signal peptide.
- Phần còn lại của chuỗi polypeptide rời ribosome và gấp cuộn lại hình thành cấu trúc cuối cùng.

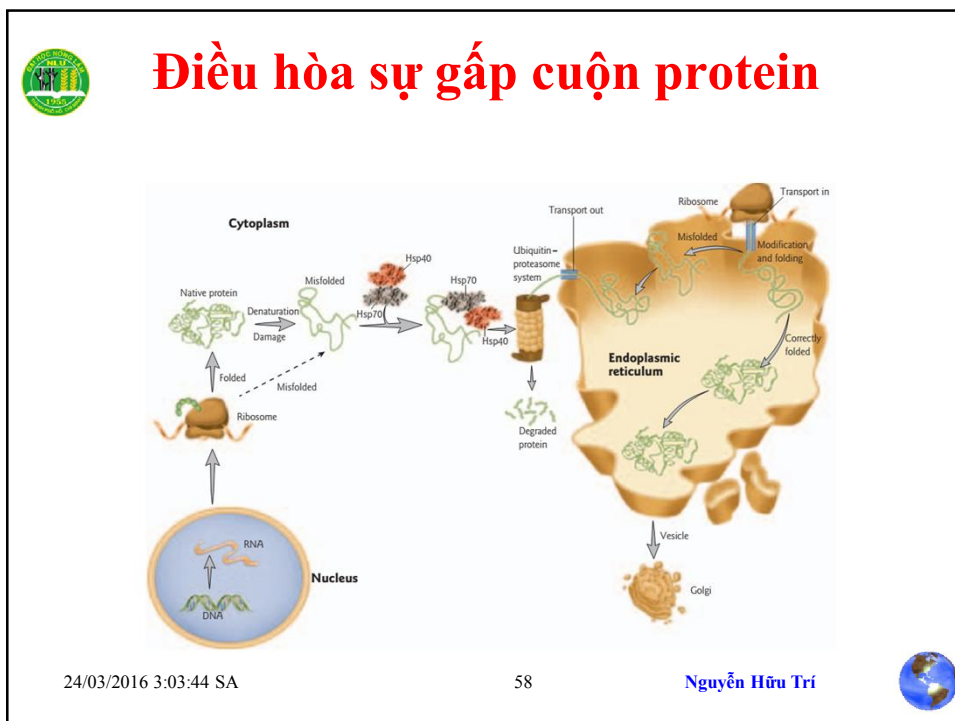
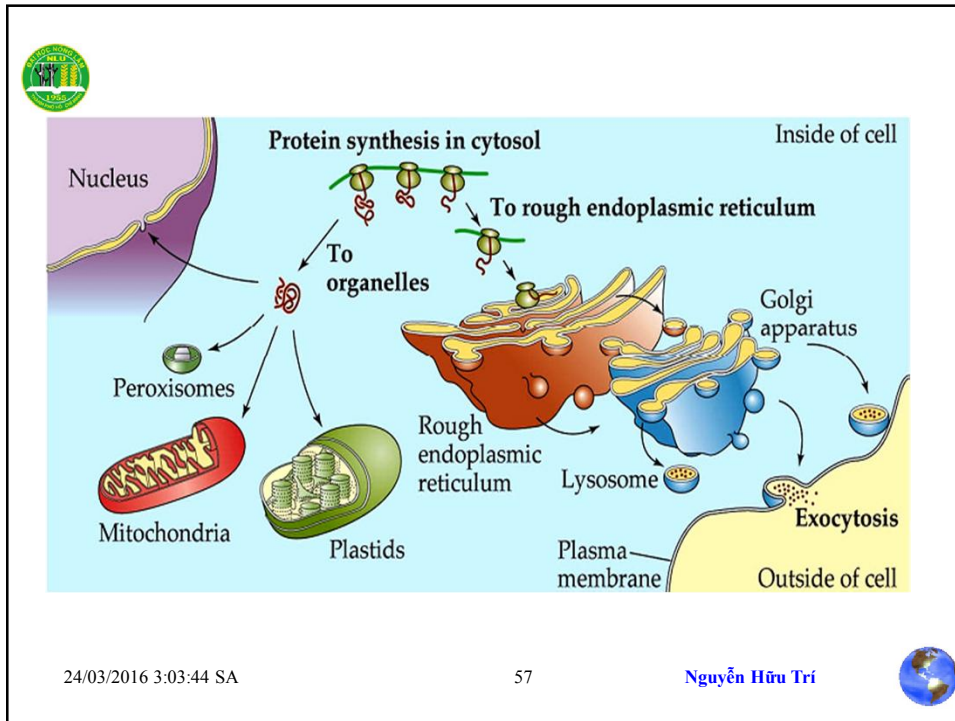


24/03/2016 3:03:44 SA

56

Nguyễn Hữu Trí



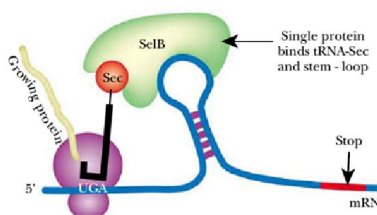




## Selenocysteine: Amino Acid thứ 21

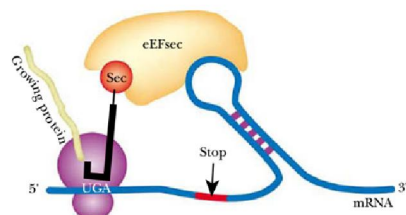
- Selenocysteine (Sec) không phải là một amino acid điển hình, và nó chỉ được gắn vào chuỗi polypeptide trong một số protein hiếm thông qua quá trình dịch mã trên mRNA bởi ribosome. Quá trình này xảy ra ở cả prokaryote và eukaryote, bao gồm cả con người. Selenocysteine được mã hóa bởi UGA. Tuy nhiên, UGA lại là một stop codon. Sự lựa chọn giữa “stop” và selenocysteine phụ thuộc vào một trình tự đặc biệt gọi là selenocysteine insertion sequence (SECIS element).

A) BACTERIA



24/03/2016 3:03:44 SA

B) MAMMALS



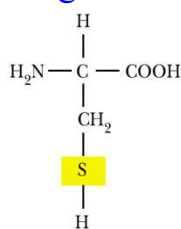
59

Nguyễn Hữu Trí

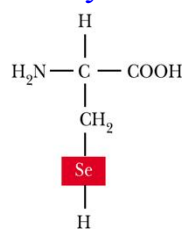


## Selenocysteine vs cysteine

- Selenocysteine có tRNA của riêng nó. Trên thực tế, selenocysteine-tRNA được khởi đầu bằng cách nạp với serine. Sau đó serine được enzyme biến đổi thành selenocysteine. Selenocysteine là một analog của cysteine, nhưng nó có selenium thay vì sulfur.



CYSTEINE



SELENOCYSTEINE

24/03/2016 3:03:44 SA

60

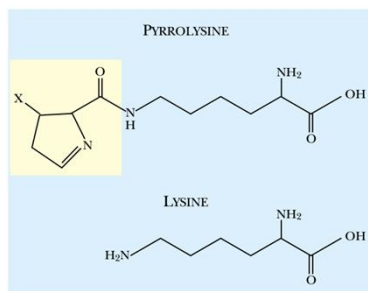
Nguyễn Hữu Trí





## Pyrrolysine: Amino Acid thứ 22

Vào năm 2002, một amino acid thứ 22 được khám phá - pyrrolysine, một dẫn xuất của lysine gắn với vòng pyrroline. Amino acid này được tìm thấy ở vài archaeobacteria, nó được mã hóa bởi stop codon UAG.



Cơ chế nạp Pyrrolysin vào tRNA cũng như việc chèn pyrrolysin vào chuỗi polypeptide được cho rằng tương tự với trường hợp của selenocysteine.

24/03/2016 3:03:44 SA

61

Nguyễn Hữu Trí



## Cofactor vs prosthetic

- Để có đầy đủ chức năng, nhiều protein cần những phần không có bản chất là protein, được gọi là cofactor hay nhóm prosthetic. Nhiều protein sử dụng một nguyên tử kim loại làm cofactor; có những nhóm phức tạp hơn là các hợp chất hữu cơ.
- Do đó, prosthetic là những nhóm cố định với một protein, trong khi cofactor thành phần tương đối tự do tương tác với protein.

24/03/2016 3:03:44 SA

62

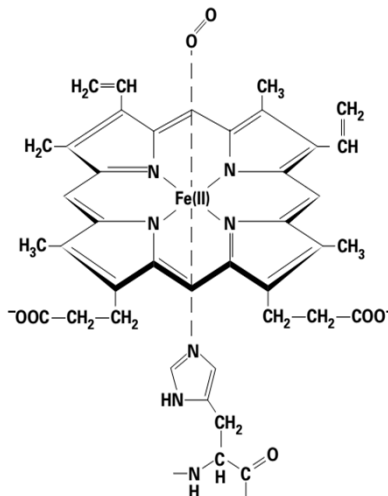
Nguyễn Hữu Trí





## Nhóm prosthetic.

- Tên gọi chung của những nhóm không phải là protein mà liên kết chặt với protein và giúp nó có được chức năng gọi là nhóm prosthetic.
- Một protein không có nhóm prosthetic được gọi là một apoprotein.
- Một số protein liên kết chặt chẽ với các ion kim loại để có chức năng. VD: Hemoglobin.



24/03/2016 3:03:44 SA

63

Nguyễn Hữu Trí



**TABLE 7.02** Organic Cofactors and Vitamins

Vitamin/Parent compound	Active form/Cofactor	Function
<u>Vitamins that are enzyme cofactors or their precursors</u>		
Vitamin A = Retinol	Retinaldehyde	vision
Vitamin B1 = Thiamine	Thiamine pyrophosphate	decarboxylations
Vitamin B2 = Riboflavin	Flavin adenine dinucleotide Flavin mononucleotide	many redox reactions
Vitamin B3 = Niacin (refers to nicotinamide and/or nicotinic acid)	Nicotinamide adenine dinucleotide Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	redox reactions (degradative) redox reactions (biosynthetic)
Vitamin B5 = Pantothenic acid	Coenzyme A 4'-Phosphopantetheine	acylation reactions fatty acid synthesis
Vitamin B6 = Pyridoxine, pyridoxal, or pyridoxamine	Pyridoxal phosphate	amino acid metabolism
Vitamin B12 = Cobalamin	Methyl Cobalamin Deoxyadenosyl Cobalamin	methyl group carrier rearrangements
Biotin (a B vitamin)	Biotin	carboxylations
Folic acid (a B vitamin)	Tetrahydrofolate	redox reactions and one carbon carrier
<u>Vitamin K</u>		
Vitamin K1 = Phylloquinone	Phylloquinone	post-translational
Vitamin K2 = Menaquinone	Menaquinone	carboxylation of
Vitamin K3 = Menadiene	Menaquinone	glutamate
<u>Vitamins that are not enzyme cofactors or their precursors</u>		
Vitamin A = Retinol	Retinoic acid	hormone/regulator
Vitamin C = Ascorbic acid	Ascorbic acid	antioxidant
Vitamin D = Ergocalciferol (D2) or Cholecalciferol (D3)	Calcitriol	hormone controlling Ca and P metabolism
Vitamin E = Tocopherol	Tocopherol	antioxidant
<u>Cofactors that are not vitamins (i.e. can be made by animals)</u>		
Heme	Heme	oxygen carrier
Lipoic acid	Lipoamide	redox reactions 2-carbon carrier
Biopterin	Tetrahydrobiopterin	Phe metabolism

24/03/2016 3:03:44 SA

64

Nguyễn Hữu Trí

