

## Chương 4

# Cấu trúc và Chức năng của các RNA

Trên nguyên tắc, các RNA được cấu tạo từ các đơn phân là các *ribonucleotide*; các ribonucleotide này nối kết với nhau bằng các liên kết 3',5'-phosphodiester tạo thành các chuỗi *polyribonucleotide* - cấu trúc sơ cấp của các phân tử RNA (như đã đề cập ở chương 2). Đường pentose đặc trưng của RNA là ribose, còn thành phần base, ngoài bốn loại cơ bản adenine (A), uracil (U), guanine (G) và cytosine (C), còn phát hiện khá nhiều dạng base hiếm có mặt chủ yếu trong các tRNA (xem mục III).

Có ba loại phân tử RNA cơ bản tham gia vào quá trình sinh tổng hợp protein của các tế bào, đó là: *RNA thông tin* (messenger RNA, viết tắt: mRNA), *RNA vận chuyển* (transfer RNA, viết tắt: tRNA), và *RNA ribosome* (ribosomal RNA, viết tắt: rRNA).

Nói chung, các phân tử RNA có kích thước bé hơn các phân tử DNA ở bất kỳ sinh vật cụ thể nào. Các phân tử RNA có thể là sợi đơn hoặc sợi kép, mạch thẳng hoặc mạch vòng nhưng phổ biến là dạng sợi đơn, thẳng (nhưng không thấy có các phân tử RNA sợi kép, vòng nào được mô tả). Loại RNA có hàm lượng cao nhất trong các tế bào là rRNA.

Ở Bảng 4.1 cho thấy hàm lượng tương đối (%) và kích thước (trọng lượng phân tử - TLPT và số nucleotide) của các phân tử RNA ở vi khuẩn *Escherichia coli* (*E. coli*).

**Bảng 4.1 Các phân tử RNA ở *E. coli***

Loại RNA	Chức năng	(%)	TLPT	Số nucleotide
mRNA	Mã hoá các protein	5	Biến thiên	Biến thiên
tRNA	Mang amino acid	15	$2,5 \cdot 10^1$	~ 75
rRNA	5S Thành phần ribosome	80	$3,6 \cdot 10^1$	120
	16S Thành phần ribosome		$0,55 \cdot 10^3$	1542
	23S Thành phần ribosome		$1,2 \cdot 10^3$	2904

Ngoài ba lớp RNA chính (rRNA, tRNA và mRNA) vốn cũng có mặt trong các prokaryote, các tế bào eukaryote còn có các lớp RNA khác, như: (i) *RNA dị nhân*, hnRNA (heterogenous nuclear RNA), với kích thước sai biệt nhau rất lớn, chúng là tiền thân của các mRNA trưởng thành sau này; (ii) các *RNA nhân kích thước bé*, snRNA (small nuclear RNA), với các loại như U1, U2, U3, U4, U5, U6, U7, U8, U9, U10...trong đó sáu loại đầu

có vai trò quan trọng trong xử lý pre-mRNA của các gene phân đoạn; và (iii) *RNA tế bào chất*, scRNA (small cytoplasmic RNA) 7SL cần cho tổng hợp các protein chế tiết và bám vào màng; và một vài RNA khác nữa được giới thiệu ở Bảng 4.2. Các enzyme chịu trách nhiệm cho tổng hợp các RNA này sẽ được trình bày ở chương 6.

Bảng 4.2 trình bày khái quát về các lớp RNA có chức năng chính yếu và thứ yếu trong các tế bào.

**Bảng 4.2 Các lớp RNA chức năng chính và phụ**

Lớp RNA	Chức năng
<i>1. Các lớp chính</i>	
<b>mRNA</b>	RNA được phiên mã từ các gene mã hoá protein, mang thông tin cho dịch mã. Một số bản sao tương tự mRNA không được dịch mã, ví dụ XIST, H19 do cơ chế in dấu bộ gene bố mẹ (parental imprinting).
<b>hnRNA</b> (heterogenous nuclear RNA)	mRNA trước khi cắt-nối. Đó là các bản sao chưa được sửa đổi của các gene eukaryote; sở dĩ gọi như vậy bởi vì tính đa dạng lớn về kích thước của nó so với tRNA và rRNA.
<b>tRNA</b>	Phân tử thích ứng (adaptor) thực hiện việc dịch mã. tRNA cũng làm mẫu cho tái bản DNA trong sự tái bản của các retrovirus.
<b>rRNA</b>	Thành phần cấu trúc chính của các ribosome, cần cho quá trình tổng hợp protein của tế bào.
<i>2. Các lớp phụ</i>	
<b>iRNA</b> (initiator RNA)	Các trình tự RNA ngắn được dùng làm mẫu cho sự tổng hợp DNA ở sợi ra chậm (xem <i>tái bản</i> , chương 5).
<b>snRNA</b> (small nuclear RNA) hay <b>U-RNA</b> (uridine-rich RNA)	Các phân tử RNA trọng lượng phân tử thấp phát hiện được trong dịch nhân, là thành phần của các enzyme cắt bỏ các intron và các phản ứng xử lý (processing) khác; chúng chứa nhiều gốc uridine được sửa đổi.
<b>snoRNA</b> (small nucleolar RNA)	Các phân tử RNA trọng lượng phân tử thấp phát hiện được trong hạch nhân, có thể tham gia vào quá trình xử lý rRNA (RNA processing).
<b>scRNA</b> (small cytoplasmic RNA)	Các phân tử RNA trọng lượng phân tử thấp phát hiện được trong tế bào chất với các chức năng khác nhau. Ví dụ đó là RNA 7S vốn là thành phần của tiểu phần nhận biết tín hiệu và <i>pRNA</i> (prosomeal RNA), một RNA bé kết hợp với khoảng 20 protein và được bọc gói với mRNA trong <i>mRNP</i> hay <i>thể thông tin</i>

	(informosome) vốn có tác dụng điều hoà sự biểu hiện của gene.
<b>RNA telomerase</b>	Một RNA nhân có chứa khuôn cho các đoạn lặp <i>telomere</i> và là thành phần của enzyme <i>telomerase</i> (xem chương 5).
<b>gRNA (guide RNA)</b>	Một loại RNA được tổng hợp trong các roi động (kinetoplasts) ở <i>Trypanosoma</i> ; nó cung cấp khuôn cho <i>biên tập RNA</i> (editing RNA).
<b>antisense RNA</b>	<i>RNA ngược nghĩa</i> (antisense RNA) bổ sung với mRNA và có thể tạo thành một sợi đôi với nó để kìm hãm việc tổng hợp protein. Loại RNA này thấy có trong nhiều hệ thống, nhưng rất phổ biến ở vi khuẩn; và cũng được gọi là <i>RNA bổ sung gây nhiễu mRNA</i> .
<b>Các Ribozyme</b>	Các phân tử RNA mà có thể xúc tác cho các phản ứng hoá học, các <i>enzyme chứa RNA</i> (RNA enzymes). Thông thường nó có hoạt tính tự xúc tác (ví dụ các <i>intron tự cắt</i> = self-splicing introns), nhưng một ribonuclease P là một chất xúc tác đích thực (ví dụ <i>xử lý tRNA</i> : tRNA processing). Các RNA khác hoạt động hài hoà với các protein, ví dụ MRP endonuclease trong tái bản DNA ty thể.

## I. Cấu trúc và chức năng của các RNA thông tin (mRNA)

Trong nhân các tế bào eukaryote có các RNA nhân kích thước lớn và sai khác nhau rất lớn gọi là hnRNA (*heterogenous nuclear RNA*) vốn là tiền thân của các mRNA, các RNA nhân kích thước bé snRNA (*small nuclear RNA*) có mặt trong thành phần của các enzyme splicing, và các RNA tế bào chất kích thước bé scRNA (*small cytoplasmic RNA*).

**Bảng 4.3 Độ phức tạp của các lớp mRNA trong tế bào động vật có vú**

Lớp phong phú	Độ phong phú (số bản sao/ tế bào)	Số lượng mRNA	
		khác nhau	Tổng
cao	12.000	9	108.000
trung gian	300	700	210.000
thấp (hiếm)	15	11.500	172.500
	Cộng	12.209	490.500

Một tế bào eukaryote điển hình chứa chừng ba lớp mRNA phong phú được trình bày ở Bảng 4.3. Thật vậy, trong các tế bào động vật có vú, một vài loại mRNA thì hết sức phong phú, trong khi đó hầu như mức độ phức

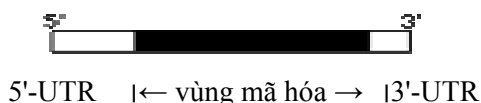
tạp của mRNA (số lượng loại mRNA khác nhau) được đại diện bởi các mRNA hiếm. Một điểm cần chú ý là sự biểu hiện của một gene là tỷ lệ với độ phong phú của loại RNA tương ứng (một gene biểu hiện càng mạnh khi số bản sao của nó trong tế bào càng lớn).

### 1. Chức năng của các mRNA

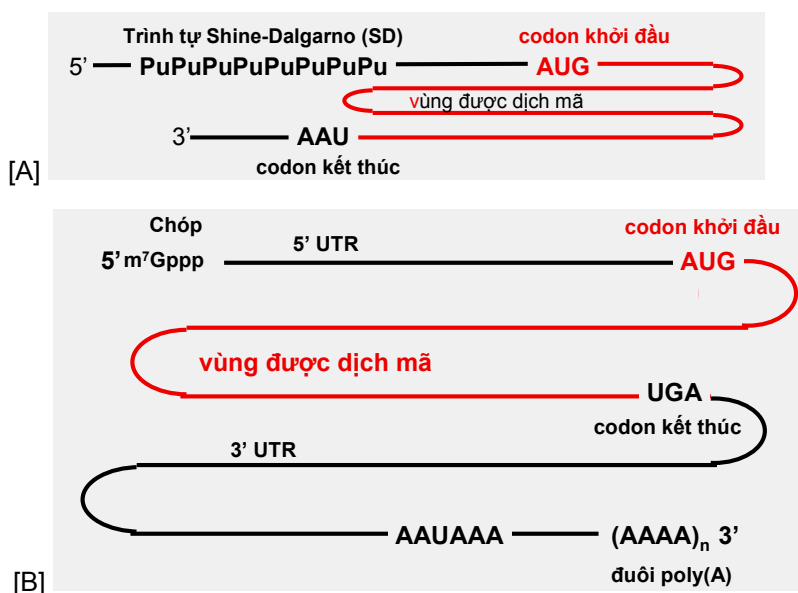
Các mRNA là loại RNA quan trọng nhất được dùng làm khuôn trực tiếp cho quá trình tổng hợp các chuỗi polypeptide trong tế bào chất.

### 2. Cấu trúc của các mRNA

Nhìn chung, các mRNA có cấu trúc mạch thẳng, với kích thước khác nhau và đều có ba phần chính như sau:



(i) *Vùng dẫn đầu* (5'UTR) không được dịch mã nhưng có cấu trúc cần thiết cho sự bám vào của tiểu đơn vị ribosome bé (Hình 4.1).

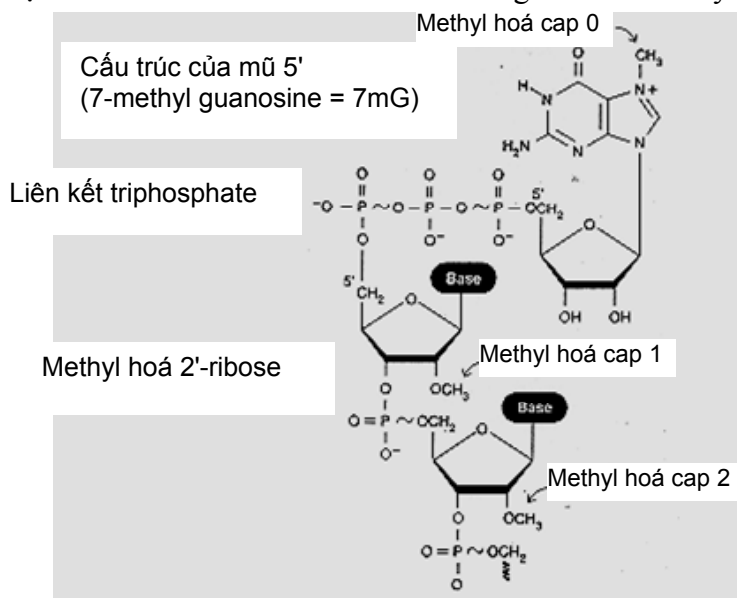


**Hình 4.1 Cấu trúc của mRNA prokaryote (A) và mRNA eukaryote (B).** Ở cấu trúc mRNA prokaryote cho thấy: (i) vùng 5'-UTR chứa trình tự Shine-Dalgarno (SD, gồm 8 base purine), vị trí tương tác với vùng đặc thù giàu pyrimidine của rRNA 16S trong tiểu đơn vị ribosome bé để khởi đầu tổng hợp protein; (ii) vùng được dịch mã được giới hạn bởi codon khởi đầu và codon kết thúc; và (iii) vùng 3'-UTR nằm sau codon kết thúc. Ở cấu trúc mRNA eukaryote cho thấy rõ "mũ"  $m^7Gppp$  ở đầu mút 5' và đuôi poly(A) ở đầu 3'.

(ii) *Vùng mã hoá* (coding region) nằm kế sau vùng 5'-UTR; nó mang thông tin cấu trúc của một chuỗi polypeptide, nếu là mRNA của eukaryote (monocistronic mRNA) hoặc mang thông tin của nhiều polypeptide khác nhau và cách nhau bởi các đoạn đệm không được dịch mã, nếu là mRNA prokaryote (polycistronic mRNA).

(iii) *Vùng kéo sau* (3'-UTR) nằm ở đuôi mRNA, không được dịch mã.

Ở hình 4.1 cho thấy những điểm khác nhau trong cấu trúc của các mRNA ở prokaryote và eukaryote, và hình 4.2 cho thấy cấu trúc "mũ" đặc trưng có mặt ở đầu 5' của tất cả các mRNA trưởng thành ở eukaryote .



**Hình 4.2** Cấu trúc của "mũ" (5' cap) có mặt ở tất cả các mRNA eukaryote.

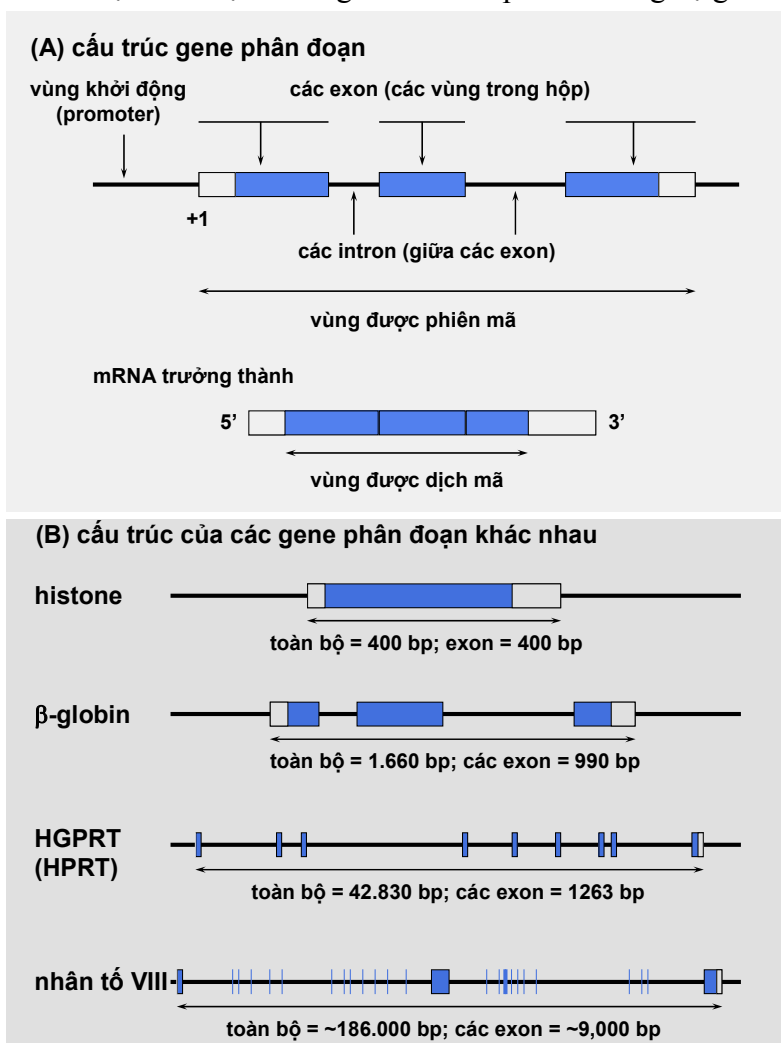
### 3. Sơ lược cấu trúc gene phân đoạn eukaryote và sự sửa đổi sau phiên mã

Như đã đề cập, trừ mRNA prokaryote ra, tất cả các RNA còn lại dù ở pro- hay eukaryote đều phải trải qua quá trình sửa đổi sau phiên mã với rất nhiều cơ chế tinh vi và phức tạp khác nhau để tạo ra các RNA trưởng thành tham gia vào quá trình dịch mã. Để có cái nhìn hệ thống, ở đây ta hãy tìm hiểu đôi nét về cấu trúc gene quan trọng nhất ở các eukaryote, các gene mã hoá protein và sự xử lý sau phiên mã các bản sao sơ cấp của chúng. Vấn đề này sẽ được đề cập chi tiết hơn ở chương 6.

#### \* Về cấu trúc của các gene mã hoá protein ở eukaryote

Hầu hết các gene mã hoá protein ở eukaryote là các *gene phân đoạn* (split genes), nghĩa là trong vùng mã hoá protein của chúng bao gồm các đoạn mã hoá (gọi là các *exon*) nằm xen kẽ với các đoạn không mã hoá (gọi

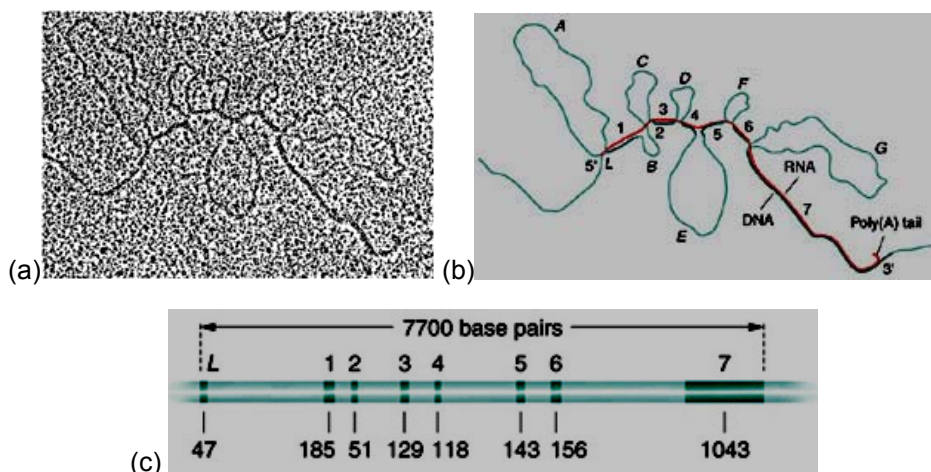
là các *intron*). Sau khi phiên mã, các intron trong bản sao pre-mRNA của các gene này phải được loại bỏ ngay trong nhân cùng với một số sự kiện quan trọng khác. Hình 4.3 cho thấy cấu trúc của một gene điển hình ở eukaryote và một số ví dụ về các gene mã hoá protein trong bộ gene người.



**Hình 4.3 (A) Cấu trúc của một gene mã hoá protein điển hình ở eukaryote và mRNA tương ứng của nó. (B) Minh hoạ cấu trúc một số gene mã hoá protein trong bộ gene người.** Ở đây cho thấy một vài gene như gene histone chẳng hạn là không có các intron; còn đại bộ phận gene đều có chứa intron, ví dụ: gene  $\beta$ -globin có ba exon và hai intron; gene mã hoá hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase (HGPRT hoặc HPRT) có chín exon và lớn hơn gene histone trên 100 lần, tuy nhiên mRNA của nó chỉ lớn gấp chừng ba lần mRNA histone (chiều dài toàn bộ các exon là 1.263 bp); và gene của nhân tố VIII gây đông máu có quá nhiều intron (được biểu thị bằng các đường kẻ đứng mảnh).

\* Gắn thêm "mũ"  $m^7Gppp$  và đuôi  $poly(A)$

Để trở thành mRNA trưởng thành trước khi đi ra tế bào chất làm khuôn cho dịch mã, tất cả các pre-mRNA của các gene mã hóa protein của eukaryote đều trải qua hai sự kiện chính yếu trong nhân: (i) Lắp thêm vào đầu 5' một cái "mũ" 7-methylguanosinetriphosphate ( $m^7Gppp$  cap; Hình 4.2); và (ii) gắn thêm một cái đuôi  $poly(A)$  dài khoảng 150 - 200 base ở đầu 3'; ngoại trừ các mRNA của histone là không có đuôi  $poly(A)$ . Đuôi  $poly(A)$ -3' và cả "mũ"-5' có chức năng bảo vệ mRNA khỏi bị sớm thoái hoá, và trong nhiều trường hợp đuôi  $poly(A)$  còn kích thích sự dịch mã. Đối với các gene mã hóa protein không có các intron, ví dụ các gene histone, quá trình hoàn thiện mRNA kết thúc tại đây.

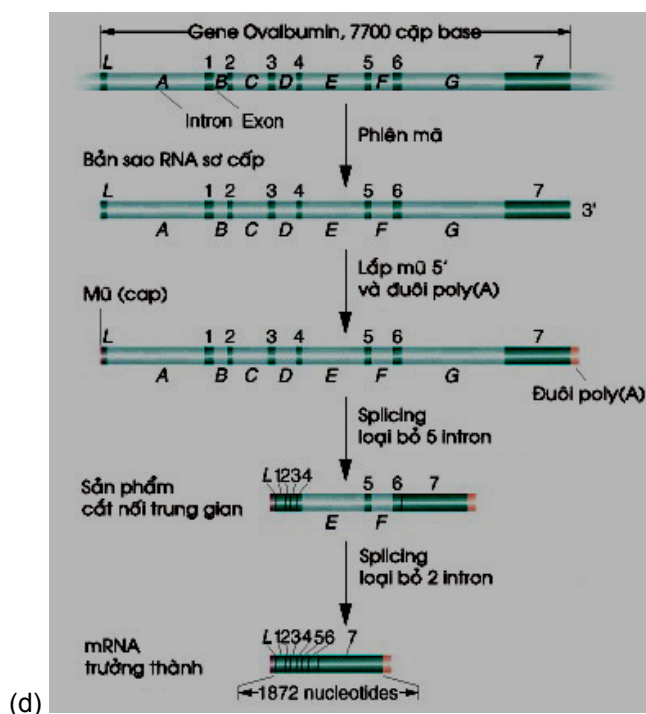


**Hình 4.4** (a-b) Vi ảnh điện tử và sơ đồ minh họa sự lai hoá giữa mRNA ovalbumin trưởng thành được đánh dấu với sợi khuôn của gene ovalbumin thuộc DNA bị biến tính. Sự kết cặp bổ sung tạo thành chuỗi xoắn kép lai RNA-DNA được biểu thị bằng các đoạn mã hoá L và 1-7. Các vùng ký hiệu A -G là các intron của sợi khuôn gene, do không có vùng bổ sung tương ứng trên mRNA để kết cặp nên chúng xuất hiện dưới dạng các vòng. (c) Cấu trúc của gene ovalbumin, gồm đoạn mã hoá "leader" (L) với các exon 1-7 (hàng trên) và số lượng cặp base tương ứng (hàng dưới); xen kẽ giữa chúng là các intron.

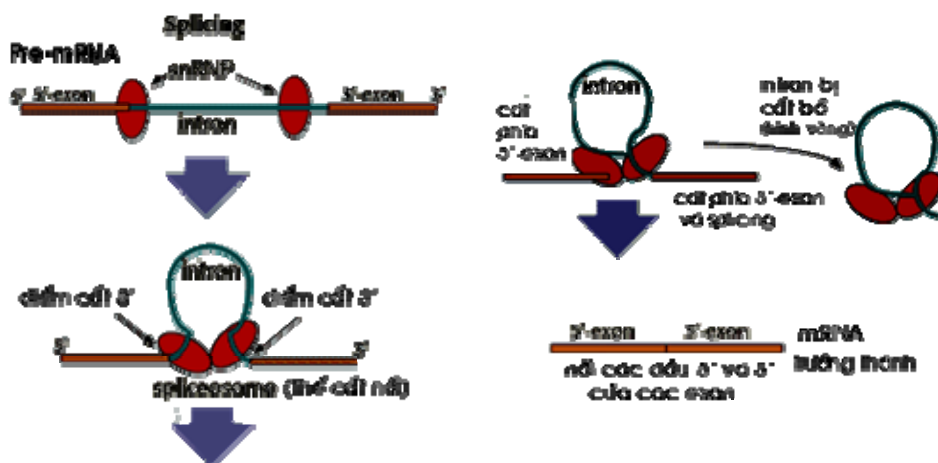
\* Loại bỏ các intron và nối các exon

Đối với sản phẩm phiên mã sơ cấp của các gene phân đoạn (pre-mRNA), ngoài hai sự kiện chung nói trên còn có các quá trình loại bỏ các intron và nối các exon với nhau gọi là *splicing* hay *xử lý RNA* (RNA processing). Ví dụ, gene ovalbumin gồm bảy intron xen kẽ giữa tám exon có độ dài 7.700 cặp base đã được E. Chambon phân tích trình tự đầy đủ vào năm 1981 (Hình 4.4). Sau khi enzyme splicing cắt bỏ các intron và nối

tất cả các exon trong một quá trình gọi là *xử lý RNA* (RNA processing) thì mRNA trưởng thành có vùng mã hóa protein dài 1.872 base (hình 4.5).



Hình 4.5 Phiên mã gene ovalbumin và sự tạo thành mRNA trưởng thành.



Hình 4.6 Một mô hình về cơ chế cắt-nối trong quá trình xử lý pre-mRNA.

Có hai sự kiện chính liên quan cơ chế *cắt-nối* (splicing) trong quá trình xử lý pre-mRNA được tóm tắt như sau (về chi tiết, xem chương 6): (1) Ở



hai đầu mút của mỗi intron có hai nucleotide rất ổn định, đó là 5'-GU.....AG-3'; và (2) Ở một số snRNA có mặt trong thành phần của phức hợp enzyme cắt-nối (*spliceosome*) cũng có các trình tự dinucleotide bổ sung với các trình tự chuẩn trong intron. Các trình tự này của snRNA tương tác với các đầu mút intron, kéo chúng xích lại gần nhau tạo ra cấu trúc hình vòng. Nhờ đó enzyme tiến hành loại bỏ intron và nối các exon lại với nhau; và cuối cùng, tạo ra phân tử mRNA trưởng thành (Hình 4.6).

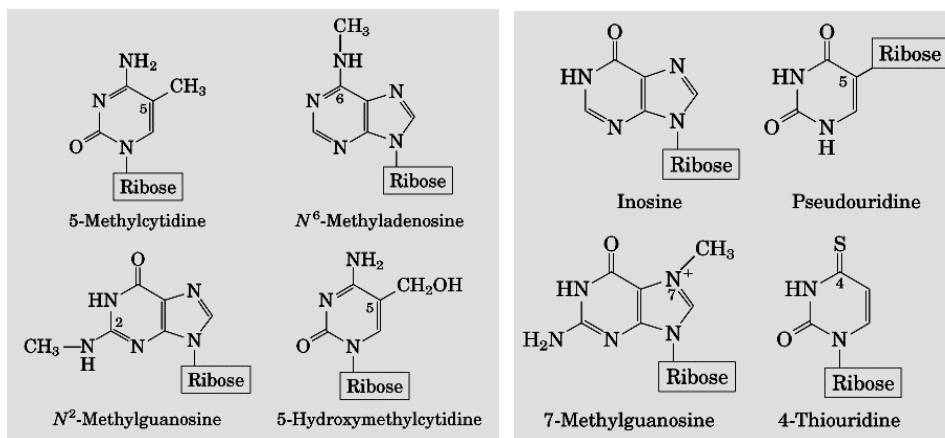
## II. Cấu trúc và chức năng của các RNA vận chuyển (tRNA)

### 1. Chức năng của các tRNA

Mỗi phân tử tRNA có hai chức năng chính là mang amino acid đã được hoạt hoá và đi đến phức hệ "ribosome-mRNA" để tiến hành việc đọc dịch mã cho một codon cụ thể của mRNA.

### 2. Thành phần hoá học của các tRNA

Trong thành phần nucleotide của các tRNA có khá nhiều base chuẩn bị biến đổi thành các base sửa đổi nhờ hoạt động xúc tác của các enzyme sau phiên mã. Các base này (còn gọi là các base hiếm) tập trung chủ yếu ở các vòng thân (stem loops) như: 5',6'-dihydrouridine (DHU), inosine (I), ribothymidine (T), pseudouridine ( $\Psi$ ) v.v. (Hình 4.7A).



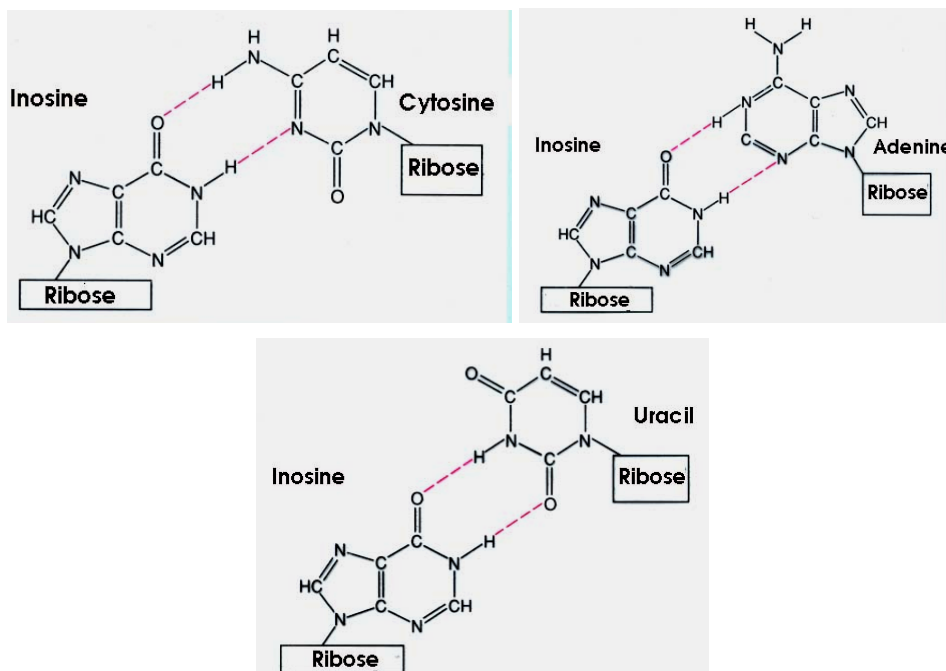
**Hình 4.7A** Các base hiếm có mặt trong RNA, chủ yếu là các tRNA.

### 3. Cấu trúc của các tRNA

Có 86 tRNA ở *E. coli*. Hầu hết các tRNA có khoảng 75-80 nucleotide và có cấu trúc bậc hai mở rộng do các tương tác cặp base (A-U và G-C) ở một số đoạn của chúng (Hình 4.8) cũng như cấu trúc bậc ba (không phải dạng siêu xoắn, mà nó có kiểu uốn gập thêm nữa trong không gian ba

chiều). Đây là kiểu cấu trúc "lá ba thùy" gọn nhẹ và vững chắc phù hợp với các chức năng khác nhau của các tRNA.

Nói chung, các phân tử tRNA thường rất giống nhau ở nhiều đoạn và khác nhau chủ yếu ở *bộ ba đối mã* (anticodon). Cần lưu ý rằng, base hiếm Inosine (I) có mặt ở vị trí 5' của anticodon trong một số phân tử tRNA có thể kết cặp linh hoạt với một trong các base ở vị trí 3' (C, U hoặc A) của các codon đồng nghĩa trong mRNA (Hình 4.7B).

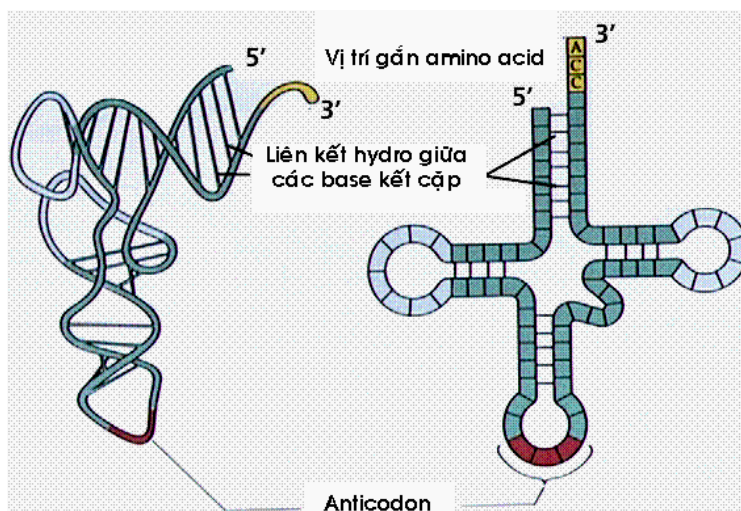


**Hình 4.7B** Base hiếm Inosine ở vị trí 5' của anticodon trong một số tRNA có thể kết cặp với một trong các base (C, U hoặc A) ở vị trí 3' của các codon đồng nghĩa trong mRNA.

Mỗi tRNA thường có 3-4 vòng trên thân (tính từ đầu 5') với chức năng khác nhau như sau:

- (i) vòng *DHU* nhận biết aminoacyl-tRNA synthetase;
- (ii) vòng *anticodon* đọc mã trên mRNA bằng sự kết cặp anticodon-codon (theo nguyên tắc bổ sung nhưng có sự linh hoạt; xem chương 6);
- (iii) vòng "*phụ*" (extra loop) có thể không có ở một số tRNA; và
- (iv) vòng *T $\Psi$ C* nhận biết ribosome để đi vào đúng vị trí tiếp nhận aminoacyl-tRNA (vị trí A).

Và cuối cùng, *đoạn mạch thẳng* -CCA ở đầu 3' là vị trí gắn vào của amino acid đã được hoạt hoá để tạo thành các aminoacyl-tRNA.



**Hình 4.8** Cấu trúc bậc ba (trái) và bậc hai của một phân tử tRNA.

### III. Cấu trúc và chức năng của các RNA ribosome (rRNA)

#### 1. Chức năng của các rRNA

Các rRNA cùng với các protein đặc thù là những thành phần cấu trúc nên các ribosome - "nhà máy" tổng hợp protein của tế bào (Hình 4.9).

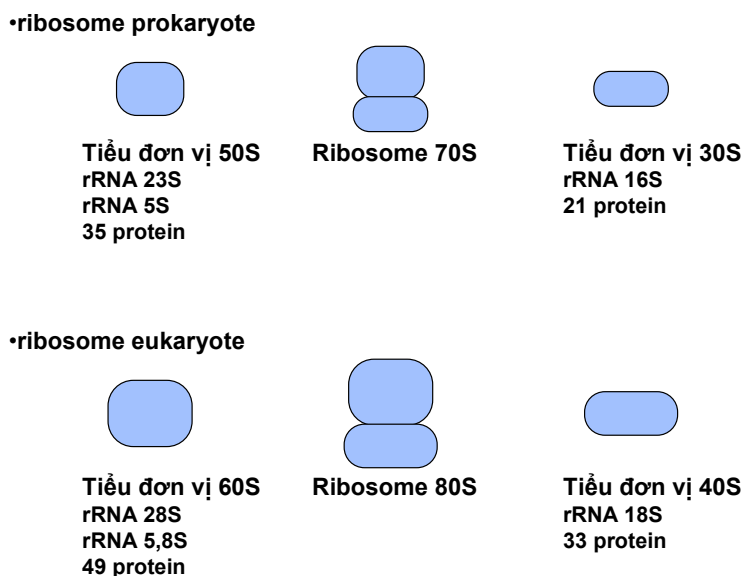
#### 2. Cấu trúc của các rRNA và ribosome

Ở vi khuẩn có 3 loại rRNA có các hệ số lắng là 23S, 16S và 5S, với số lượng nucleotide tương ứng là 2904, 1542 và 120 (xem Bảng 4.1). Ở tế bào eukaryote có 4 loại rRNA với các hệ số lắng là 28S, 18S, 5,8S và 5S. Riêng các tế bào thực vật còn có thêm các rRNA được mã hoá trong các chloroplast DNA (cpDNA).

Các hợp phần cấu tạo nên các ribosome của prokaryote và eukaryote được trình bày ở Bảng 4.4 và Hình 4.9.

**Bảng 4.4** Thành phần cấu tạo của các ribosome (R) ở pro- và eukaryote

	Thành phần	R 70S ở vi khuẩn	R 80S ở eukaryote
Tiểu đơn vị bé	rRNA	16S	18S
	Protein	21 phân tử	33 phân tử
Tiểu đơn vị lớn	rRNA	23S + 5S	28S + 5S + 5,8S
	Protein	35 phân tử	49 phân tử
Đường kính		18-20 nm	20-22 nm



**Hình 4.9** Các hợp phần cấu thành các ribosome của pro- và eukaryote.

Mỗi ribosome hoàn chỉnh có hai *tiểu đơn vị bé* và *lớn* (small and large subunits). Hai tiểu đơn vị này chỉ kết hợp với nhau tạo ra một ribosome hoạt động khi quá trình dịch mã trên mRNA thực sự bắt đầu. Tiểu đơn vị bé bám vào mRNA trước tiên trong dịch mã. Tiểu đơn vị lớn chứa hai vị trí: vị trí A là nơi bám vào của aminoacyl-tRNA và vị trí P là chỗ dừng tạm của peptidyl-tRNA. Trong tiểu đơn vị lớn có chứa *peptidyl transferase*. Enzyme này có chức năng tách gốc peptidyl ra khỏi tRNA của nó (ở vị trí P) và nối với aminoacyl-tRNA (ở vị trí A) bằng một liên kết peptide làm cho chuỗi polypeptide sinh trưởng dài ra theo chiều N→C (xem chương 6, mục II-1 và IV-2).

## Câu hỏi và Bài tập

1. So sánh các lớp RNA trong các tế bào prokaryote và eukaryote.
2. Mức độ phức tạp của các mRNA trong các tế bào động vật có vú được biểu hiện như thế nào?
3. Hãy chỉ ra những đặc điểm giống và khác nhau trong cấu trúc của các mRNA trưởng thành của các tế bào prokaryote và eukaryote.
4. Nêu những điểm chính trong sự sửa đổi sau phiên mã đối với sản phẩm phiên mã sơ cấp của các gene phân đoạn và vai trò của các intron.
5. Phân tích sự phù hợp giữa cấu trúc và chức năng của các mRNA.

6. Phân tích sự phù hợp giữa cấu trúc và chức năng của các tRNA.
7. Có những loại rRNA nào trong các tế bào prokaryote và eukaryote? Chúng đóng vai trò gì trong tế bào?
8. Hãy cho biết sự giống nhau và khác nhau trong thành phần cấu tạo của các ribosome ở các tế bào prokaryote và eukaryote. Cho biết ý nghĩa của sự giống và khác nhau đó.
9. Thế nào là những base sửa đổi dạng hiếm? Chúng có mặt chủ yếu trong loại RNA nào? Vẽ một sơ đồ minh hoạ.
10. Tại sao hàm lượng các rRNA rất phong phú trong các tế bào, trong khi các RNA khác hiếm hơn? Sự ổn định và bảo tồn cao độ của các tRNA và rRNA ở các tế bào prokaryote và eukaryote có ý nghĩa gì trên phương diện tiến hoá?

## Tài liệu Tham khảo

### Tiếng Việt

Nguyễn Bá Lộc. 2004. *Giáo trình Axit nucleic và Sinh tổng hợp protein* (tái bản). Trung tâm ĐTTX - Đại học Huế.

Hoàng Trọng Phán. 1993. *Giáo trình Di truyền phân tử* (ronéo). Trường ĐHSP Huế.

Hoàng Trọng Phán. 1995. *Một số vấn đề về Di truyền học hiện đại* (Tài liệu BDTX giáo viên THPT chu kỳ 1993-1996). Trường ĐHSP Huế.

Hoàng Trọng Phán. 1997. *Di truyền học phân tử* (tái bản). Trung tâm ĐTTX Đại học Huế - NXB Giáo Dục.

Hoàng Văn Tiến (chủ biên), Lê Khắc Thận, Lê Doãn Diên. 1997. *Sinh hoá học với cơ sở khoa học của công nghệ gene*. NXB Nông Nghiệp, Hà Nội.

### Tiếng Anh

Bolsover SR, Hyams JS, Shephard EA, White HA, Wiedemann CG. 2003. *Cell Biology: A Short Course*, 2nd ed. John Wiley & Sons, Inc., UK.

Blackburn GM, Gait MJ (Eds., 1996): *Nucleic Acids in Chemistry and Biology*. Oxford University Press, Oxford.

Campbell PN, Smith AD, Peters TJ. 2005. *Biochemistry illustrated - Biochemistry and molecular biology in the post-genomic era*. 5<sup>th</sup> ed., Elsevier Limited, Edinburgh - London - New York - Oxford - Philadelphia - St Louis - Sydney - Toronto. ([www.elsevierhealth.com](http://www.elsevierhealth.com))

Horton, Moran, Ochs, Rawn, Scrimgeour. 2002. *Principles of Biochemistry*. Prentice Hall, Inc.

<[http://cwx.prenhall.com/horton/medialib/media\\_portfolio/index.html](http://cwx.prenhall.com/horton/medialib/media_portfolio/index.html)>

Mulligan ME. 2002.

<http://www.mun.ca/biochem/cuourses/3017/Topics/bases.html>

Lehninger L. *et al.* (1993): *Principles of Biochemistry*. Worth Publishers, New York.

Nelson DL and Cox MM. 2000. *Lehninger Principles of Biochemistry*, 3rd ed., Worth Publishers, New York.

O'Brien SJ, Menninger J, Nash WG. 2006. *Atlas of Mammalian Chromosomes*. John Wiley & Sons, Inc., UK.

Russell PJ. 2003. *Essential Genetics*. Benjamin/Cummings Publishing Company, Inc, Menlo Park, CA.

Stryer, L. (1981): *Biochemistry*. W.-H. Freeman and Co., San Francisco.

Tamarin RH. 1999. *Principles of Genetics*. 6<sup>th</sup> ed, McGraw-Hill, Inc, NY.

Twyman RM. 1998. *Advanced Molecular Biology*. BIOS Scientific Publishers Ltd/ Springer-Verlag Singapore Pte Ltd.

Weaver RF, Hedrick PW. 1997. *Genetics*. 3<sup>rd</sup> ed, McGraw-Hill Companies, Inc. Wm.C.Brown Publishers, Dubuque, IA.