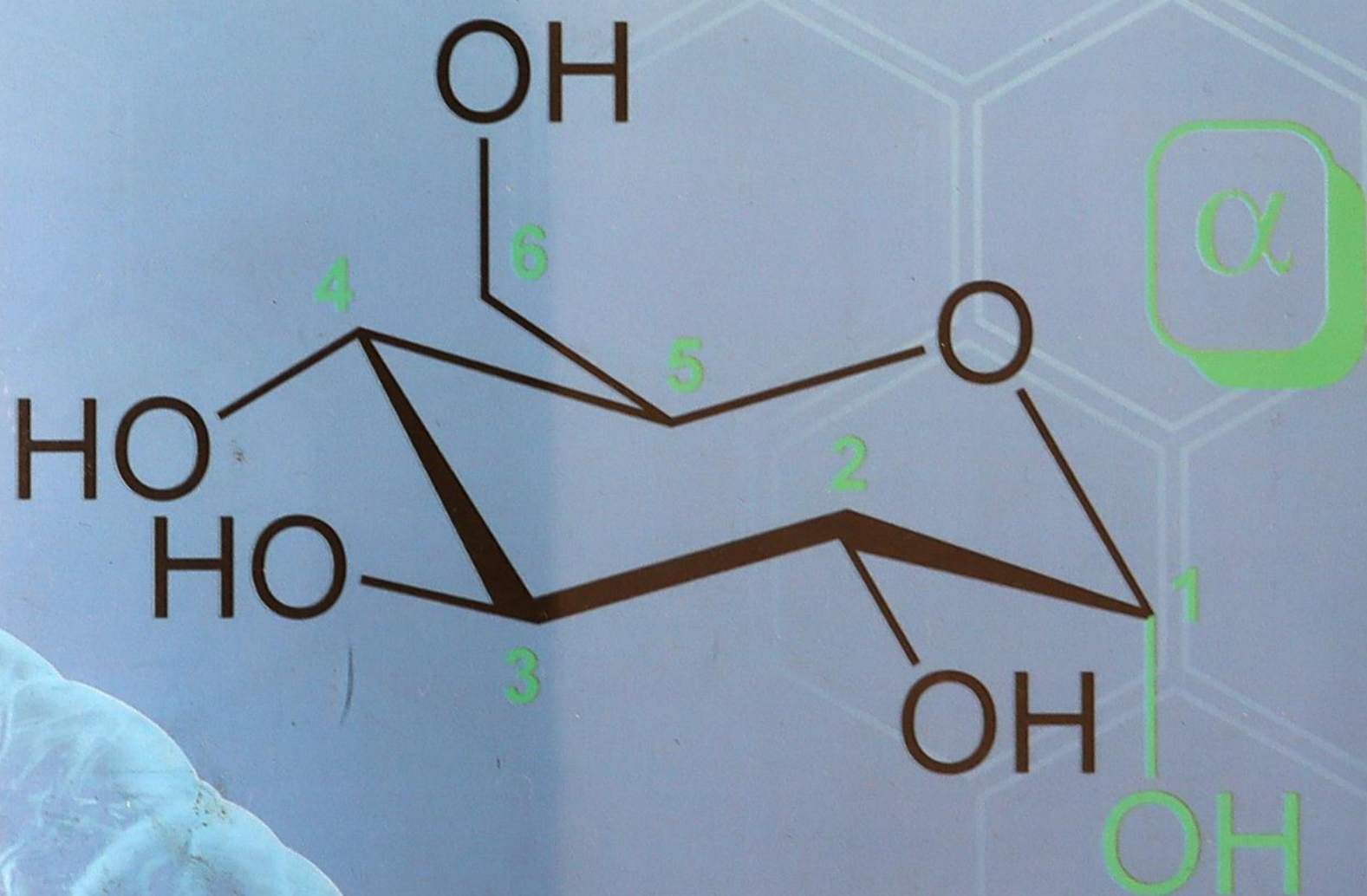


BÙI XUÂN ĐÔNG (Chủ biên) - TS. NGUYỄN MINH LÝ - TS. PHẠM THỊ MỸ
ThS. NGUYỄN THỊ BÍCH HẰNG - ThS. LÊ VŨ KHÁNH TRĂNG

GIÁO TRÌNH TĨNH HÓA SINH



NHÀ XUẤT BẢN KHOA HỌC VÀ KỸ THUẬT

BÙI XUÂN ĐÔNG (Chủ biên) - TS. NGUYỄN MINH LÝ
TS. PHẠM THỊ MỸ - ThS. NGUYỄN THỊ BÍCH HẰNG
ThS. LÊ VŨ KHÁNH TRANG

GIÁO TRÌNH

TĨNH HÓA SINH

ĐẠI HỌC ĐÀ NẴNG
TRƯỜNG ĐẠI HỌC SƯ PHẠM
THƯ VIỆN



NHÀ XUẤT BẢN KHOA HỌC VÀ KỸ THUẬT

LỜI NÓI ĐẦU

Hóa sinh (Biochemistry) là khoa học nghiên cứu thành phần hóa học (các sinh chất) của cơ thể sống và các phản ứng chuyển hóa sinh chất xảy ra trong cơ thể sống. Như vậy, từ định nghĩa thì đối tượng nghiên cứu của Hóa sinh là các cơ thể “sống”, bao gồm: virus, vi khuẩn, thực vật, động vật và cơ thể người. Các nhà nghiên cứu hóa sinh thường chia Hóa sinh thành hai phần là Tĩnh Hóa sinh và Động Hóa sinh. Tĩnh Hóa sinh nghiên cứu thành phần hóa học, cấu tạo và vai trò sinh học của các sinh chất cơ bản (saccharide, lipid, protein, enzyme, vitamin, hormone, nucleic acid, ...), trong khi đó, Động Hóa sinh nghiên cứu các quá trình chuyển hóa các sinh chất trong cơ thể sinh vật – quá trình trao đổi chất (metabolism), đó là các phản ứng hóa học chuyển hóa các sinh chất cơ bản (monosaccharide, acid béo, amino acid, nucleotide, ...) trong cơ thể sinh vật.

Giáo trình Tĩnh Hóa sinh được biên soạn nhằm phục vụ quá trình đào tạo kỹ sư và cử nhân công nghệ sinh học của Đại học Đà Nẵng. Mục tiêu của Giáo trình nhằm giúp sinh viên ngành Công nghệ sinh học hiểu được các kiến thức cơ bản của Tĩnh Hóa sinh, từ đó, vận dụng kiến thức để học tập các môn học chuyên ngành về công nghệ sinh học. Giáo trình cũng có thể được sử dụng làm tài liệu tham khảo cho học viên cao học, nghiên cứu sinh ngành công nghệ sinh học, công nghệ thực phẩm.

Khi thu thập tài liệu để biên soạn Giáo trình các tác giả sử dụng các công trình lao động của các nhà khoa học trong và ngoài nước trong lĩnh vực hóa sinh, như Lê Ngọc Tú, Phạm Thị Trân Châu, Trần Thị Áng, Đặng Thị Thu, Hoàng Quang, Đỗ Đình Hồ, Nguyễn Xuân Thắng, Nguyễn Hữu Chấn, Mai Xuân Lương, Trần Thị Xô, Đặng Minh Nhật, E.S. Severina, N.A. Jerebtsov, J. Koolman, K.H. Roehm, I.G. Serbac, R.K. Munray,...

Tham gia biên soạn giáo trình gồm các tác giả:
Chương mở đầu (do Bùi Xuân Đông biên soạn)
Chương 1: Saccharide (Nguyễn Minh Lý)
Chương 2: Lipid (Bùi Xuân Đông)
Chương 3: Protein (Bùi Xuân Đông)
Chương 4: Enzyme (Phạm Thị Mỹ)
Chương 5: Vitamin (Nguyễn Thị Bích Hằng)
Chương 6: Hormone (Nguyễn Minh Lý, Nguyễn Thị Bích Hằng)
Chương 7: Nucleic acid (Lê Vũ Khánh Trang)
Chương 8: Khoáng chất và Nước (Phạm Thị Mỹ, Lê Vũ Khánh Trang).

Các tác giả trân trọng cảm ơn quý vị đồng nghiệp đã đóng góp ý để nhóm biên soạn chỉnh sửa và hoàn thiện nội dung của giáo trình. Đặc biệt, xin cảm ơn GS. TS. Đặng Thị Thu đã đọc phản biện và có nhiều ý kiến đóng góp quý báu kịp thời cũng như cung cấp các thông tin, số liệu khoa học để cuốn sách này kịp thời ra mắt bạn đọc.

Các tác giả cũng bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến Nhà xuất bản Khoa học và Kỹ thuật đã hỗ trợ và giúp đỡ chúng tôi trong quá trình xuất bản giáo trình này.

Mặc dù đã có nhiều cố gắng trong công tác biên soạn, nhưng giáo trình được xuất bản lần đầu sẽ khó tránh khỏi các thiếu sót. Các tác giả rất mong nhận được sự đóng góp ý kiến của các bạn đọc để giáo trình được hoàn thiện hơn trong lần tái bản sau.

Trân trọng!

CÁC TÁC GIẢ

CHƯƠNG MỞ ĐẦU

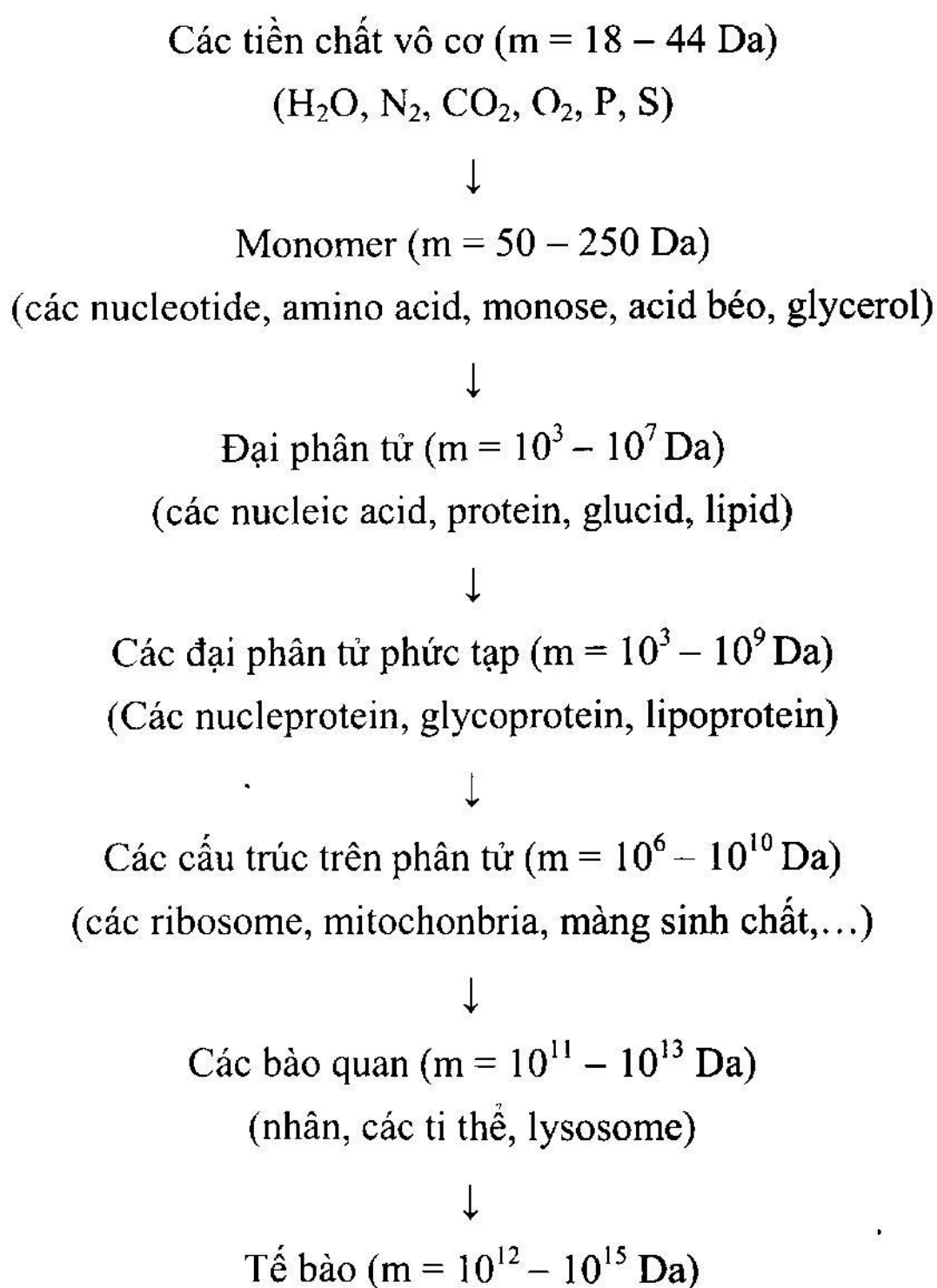
Hóa sinh (Biochemistry) đã được nghiên cứu từ rất lâu trong lịch sử phát triển khoa học và văn minh con người. Mục tiêu nghiên cứu hóa sinh là nhằm áp dụng trong thực tế sản xuất nông nghiệp (giống cây trồng, phân bón,...), trong chế biến các sản phẩm nông sản, trong y học (mối quan hệ giữa các sinh chất và bệnh tật), và giải thích chiều hướng phát triển của tự nhiên. Ngày nay, vấn đề quan trọng có tính thời sự đặt ra trong nghiên cứu hóa sinh là giải thích cơ chế sử dụng các phân tử sinh chất của tế bào chết để tổng hợp nên tế bào sống, mối quan hệ qua lại và sự duy trì trạng thái sống của những tế bào này.

Đối tượng nghiên cứu của Hóa sinh là các cơ thể “sống”, bao gồm: virus, vi khuẩn, thực vật, động vật và cơ thể người. Các nhà nghiên cứu hóa sinh thường chia Hóa sinh thành hai phần là *Tĩnh Hóa sinh* và *Động Hóa sinh*. Tĩnh Hóa sinh nghiên cứu thành phần hóa học, cấu tạo và vai trò sinh học của các sinh chất cơ bản (saccharide, lipid, protein, enzyme, vitamin, hormone, nucleic acid, ...), trong khi đó, Động Hóa sinh nghiên cứu các quá trình chuyển hóa các sinh chất trong cơ thể sinh vật – quá trình trao đổi chất (metabolism), đó là các phản ứng hóa học chuyển hóa các sinh chất cơ bản (monosaccharide, acid béo, amino acid, nucleotide, ...) trong cơ thể sinh vật.

Tĩnh Hóa sinh có nhiệm vụ làm sáng tỏ các đặc điểm cấu tạo và tính chất của sinh chất, mối quan hệ giữa các hợp chất đơn giản (monomer) đến các hợp chất phức tạp (polymer – đại phân tử) và sự chuyển tiếp từ mức độ đơn giản đến phức tạp của các bào quan. Mối quan hệ đó trong tế bào sống có thể trình bày bằng sơ đồ 1 (m - là khối lượng phân tử, Da – dalton hay đơn vị carbon).

Ở cấp độ đầu tiên, các sinh chất của tế bào được tạo nên từ các tiền chất vô cơ có khối lượng phân tử nhỏ như: H_2O , N_2 , CO_2 , O_2 , P, S. Từ những chất vô cơ này sinh vật sẽ tổng hợp thành các sinh chất cơ bản (các monomer). Các monomer lại tiếp tục liên kết với nhau trong cơ thể sinh vật

để tạo thành các đại phân tử hay các polymer sinh học có khối lượng phân tử lớn. Phần lớn các đại phân tử của tế bào tương ứng với bốn sinh chất cơ bản là các nucleic acid, protein, polysaccharide và lipid. Các polymer sinh học này có dạng mạch, các đơn vị cấu tạo trong các mạch này nối với nhau bằng các liên kết cộng hóa trị bền vững. Đơn vị cấu tạo của các nucleic acid là các nucleotide, các nucleotide tương ứng với 5 base nitơ: adenine, guanine, uracil, thymine và cytosine; đơn vị cấu tạo của protein là 20 amino acid, của các polysaccharide là các monosaccharide (monose) khác nhau. Mặc dù số lượng các monomer không lớn nhưng nhờ vào trật tự sắp xếp, tỷ lệ và sự phối trí giữa các monomer nên mỗi đại phân tử có tính chất khác nhau. Ví như, từ 20 amino acid có thể tạo nên khoảng 10^{12} protein khác nhau, hay từ 5 nucleotide – tạo nên 10^{16} dạng nucleic acid khác nhau.



Sơ đồ 1: Mối quan hệ từ phân tử tới tế bào

Để hiểu rõ các khái niệm về sự chuyển dịch vật chất từ tế bào chết vào tế bào sống (sự đổi mới tế bào) cần chú ý rằng, các sinh chất như nucleic acid và protein có vai trò mang thông tin di truyền, bởi vì trật tự mặc định của các monomer cấu tạo nên chúng là do bộ gen quy định và thể hiện tính đặc trưng của bộ gen ứng với từng loài sinh vật. Ngược lại, các hợp chất glucid không mang thông tin di truyền bởi vì chúng được tạo nên từ một loại monomer lặp đi lặp lại. Như vậy rõ ràng, các đại phân tử mang thông tin di truyền luôn có khả năng thể hiện tính đặc hiệu của sinh chất thể hiện bằng các vai trò sinh học (ví dụ, khả năng xúc tác, khả năng sao chép).

Các đại phân tử có khả năng liên kết với nhau tạo thành các đại phân tử phức tạp hơn (ví dụ, các nucleoprotein, lipoprotein, glycoprotein, glycolipid,...). Sự tương tác giữa các đại phân tử lại quy định cấu trúc trên mức phân tử (ví dụ, màng sinh học, ribosome, các enzyme phức tạp, ...).

Giai đoạn tổ chức tiếp theo phức tạp hơn là các bào quan (ty thể, nhân, lục lạp, lysosome) thực hiện các chức năng chuyên biệt khác nhau trong từng tế bào xác định (ví dụ, ty thể sản xuất năng lượng, lysosome thực hiện chức năng thoái hóa). Cuối cùng, từ các bào quan hợp thành tế bào hoàn chỉnh. Và cứ như vậy, các cơ thể đa bào được tạo nên từ các tế bào.

Quá trình chuyển từ các phân tử sinh học đơn giản thành các cấu trúc sinh học phức tạp được thực hiện bởi các nguyên lý hóa – lý theo cơ chế tự tổ chức. Nguyên lý căn bản của quá trình tự tổ chức là các tương tác hóa học giữa các phân tử có trong thành phần sinh chất (các liên kết hóa học). Liên kết cộng hóa trị có vai trò quan trọng nhất, loại liên kết này có trong tất cả các monomer đơn giản và các đại phân tử. Sự sắp xếp các đại phân tử trong không gian và sự tổ chức các mức dưới cấu trúc (sub unit), các bào quan trong tế bào được thực hiện bằng lực của liên kết cộng hóa trị, liên kết hydro, ion, Van der Waals. Liên kết cộng hóa trị tạo ra sự bền vững và ổn định cho các phân tử sinh học, còn các lực liên kết yếu hơn tạo ra các mức cấu trúc linh động và quy định động lực học của các cấu trúc sinh học. Hệ thống cấu trúc các bào quan của tế bào là sản phẩm của quá trình tiến hóa lâu dài của vật chất sống trên Trái Đất.

Nhiệm vụ của *Động Hóa sinh* là nghiên cứu sự trao đổi chất hay sự chuyển hóa trong tế bào và mô. Trao đổi chất là tổng số các phản ứng hóa

học diễn ra bên trong tế bào nhờ có dòng năng lượng và sự tham gia của các enzyme. Trao đổi chất có thể được chia thành hai phần chủ yếu: dị hóa (catabolism) và đồng hóa (anabolism). Đây là hai quá trình đối ngược nhau nhưng có liên quan chặt chẽ với nhau. Đồng hóa cung cấp nguồn nguyên vật liệu để xây dựng nên cơ thể sống, còn dị hóa cung cấp năng lượng để thực hiện toàn bộ các hoạt động sống như co cơ, vận chuyển các chất, tiêu hóa thức ăn...

Trong tế bào sống, quá trình trao đổi chất và trao đổi năng lượng không tách rời nhau. Sự tổng hợp các chất của cơ thể là quá trình tiêu tốn nhiều năng lượng. Năng lượng phục vụ quá trình này được cơ thể tích lũy thông qua các chất dinh dưỡng lấy từ môi trường ngoài. Năng lượng tự do của các chất dinh dưỡng được chuyển hóa thành năng lượng của tế bào ở dạng các hợp chất hóa học (ATP – adenosine triphosphate), khi phân giải các liên kết cao năng của các hợp chất ATP này năng lượng được giải phóng ra dưới dạng nhiệt tỏa trở lại môi trường và các dạng năng lượng khác của tế bào.

Theo quan điểm nhiệt động học, có thể xem tế bào sống là một hệ mở, điều này không có nghĩa là tế bào nằm trong trạng thái cân bằng với môi trường nhưng với ý nghĩa – dòng vật chất và năng lượng liên tục chạy qua hệ, làm cho tế bào nằm ở trạng thái cân bằng động.

Trạng thái cân bằng nhiệt động lực học (hệ kín của tế bào chết) và trạng thái động học không cân bằng (tế bào sống) giống nhau ở chỗ chúng bảo toàn tính chất của hệ theo thời gian. Cốt rể của sự khác nhau ở chỗ khi hệ cân bằng nhiệt động học không xảy ra sự biến đổi năng lượng tự do ($\Delta G = 0$), còn ở trạng thái động học không cân bằng năng lượng liên tục biến đổi với vận tốc cố định ($\Delta G = \text{const}$). Sinh vật tích lũy năng lượng từ môi trường xung quanh: thực vật – hấp thụ năng lượng từ, động vật và vi sinh vật tích lũy năng lượng từ các hợp chất ít oxy hóa, nhưng các hợp chất này bị oxy hóa mạnh trong quá trình hô hấp. Nhờ năng lượng này chúng xây dựng cấu trúc đặc trưng của loài.

Đặc trưng của quá trình trao đổi chất trong tế bào là sự điều hòa vận tốc của các phản ứng hóa học xảy ra. Tế bào sống là hệ trao đổi chất tự điều hòa. Sự tích lũy các hợp chất trung gian (trao đổi chất) ở một lượng vượt

quá mức tới hạn cho phép có vai trò như là tín hiệu có thể làm giảm tốc độ phản ứng tạo nên các chất đó.

Các chất xúc tác sinh học đóng vai trò quan trọng trong điều hòa các quá trình trao đổi chất – gọi là các enzyme. Sự điều hòa trao đổi chất của tế bào có thể thực hiện bằng con đường hoạt hóa hoặc bất hoạt tác dụng của enzyme, hoặc do sự thay đổi vận tốc tổng hợp nên các enzyme đó trong tế bào.

Dấu hiệu đặc trưng nhất của sinh vật sống là sự tái sản xuất và truyền thông tin di truyền, dấu hiệu này không có ở những sinh vật đã chết. Sự đa dạng của sinh giới được xác định bằng bộ gen, được mã hóa trong các nucleic acid. Tất cả thông tin di truyền được mã hóa trong DNA (deoxyribonucleic acid). Điểm đặc biệt của cấu trúc DNA là khả năng tự sao chép và sau đó truyền thông tin từ thế hệ này sang thế hệ khác. Trong quá trình sống của tế bào, thông tin di truyền luôn được mã hóa trong DNA, được RNA vận chuyển đến ribosome, tại đây trật tự mã hóa các base có chứa nitrogen tạo ra các cấu trúc protein tương ứng đặc trưng cho loài. Trong sinh giới, vai trò lưu giữ thông tin của các nucleic acid được thực hiện một cách ổn định và nghiêm ngặt.

Hóa sinh bắt đầu phát triển như một ngành khoa học độc lập từ khoảng 100 năm trước, được đánh dấu với các khám phá của các nhà khoa học về các quá trình xảy ra trong tế bào sống bằng các luận cứ khoa học chính xác dựa trên cơ sở hóa học và vật lý. Thuật ngữ “Hóa sinh” được nhà khoa học K. Neiberg đưa ra vào năm 1903. Trong 50 năm trở lại đây hóa sinh không ngừng phát triển như một lĩnh vực khoa học lớn. Xuất hiện một số ngành hóa sinh như: hóa sinh con người, hóa sinh động vật, hóa sinh thực vật, enzyme học – khoa học về các chất xúc tác sinh học – hay enzyme, công nghệ gen, hóa sinh lâm sàng, và đang hình thành hóa sinh sinh thái. Một trong những thành tựu có tính nguyên tắc quan trọng trong sinh học phân tử là sự khám phá nguyên lý bổ sung và giúp giải thích được cấu trúc xoắn kép của DNA, xác định được cấu trúc bậc 3 của phần lớn protein, mô tả các quá trình trao đổi chất và trao đổi năng lượng trong tế bào từ đó tìm ra những nguyên tắc chung của việc hình thành các tổ chức vật chất sống. Đã chứng minh

được dù sự đa dạng của sinh vật từ vi khuẩn tới con người nhưng có nhiều điểm giống nhau ở cấp độ phân tử. Trong quá trình tổng hợp các đại phân tử, sinh vật sử dụng cùng một sinh chất giống nhau. Con đường dự trữ, bảo toàn và sử dụng năng lượng trong quá trình trao đổi chất của tế bào đều theo một nguyên lý chung, sự truyền thông tin của bộ gen từ DNA đến RNA và sau đó tới protein cũng theo nguyên lý chung đó. Hiện nay, người ta đã tiến hành nhiều công trình nghiên cứu về cơ chế “chương trình cái chết của tế bào”. Hiện tượng tế bào tự hủy diệt đã được lập trình sẵn, có tên khoa học apoptosis. Nếu cơ chế chết của tế bào gặp trục trặc sẽ dẫn đến những căn bệnh hiểm nghèo, ví như ung thư hay những rối loạn gây suy thoái hệ thần kinh trong bệnh Parkinson và các bệnh tự miễn như lupus. Những nghiên cứu đã khẳng định quy trình chết của sinh vật sẽ do proteasome đảm trách. Chức năng chính của các proteasome là tiêu hủy các protein không cần thiết hoặc bị hư hỏng bởi sự phân giải protein, một phản ứng hóa học phá vỡ liên kết peptid. Proteasome duy trì sự cân bằng của các protein trong một tế bào đồng thời tiêu diệt những protein không còn cần thiết. Như vậy, sự phát triển và sự chết đi của sinh vật được kiểm soát bởi hệ thống điều tiết của tế bào.

Hóa sinh có vai trò to lớn trong công nghệ thực phẩm, phát triển y học và dược phẩm. Bệnh tật của con người sinh ra liên quan mật thiết với quá trình trao đổi chất, mối liên quan này cũng là cơ sở khoa học quan trọng để giải thích nguyên nhân và các định hướng điều trị bệnh tật đó. Việc chuẩn đoán và điều trị nhiều bệnh được chứng minh là dựa trên những thành tựu của hóa sinh, ngoài ra những thành tựu này còn cung cấp một số hiểu biết về cơ chế phân tử của sự phát triển các quá trình bệnh lý.

Như vậy, việc nghiên cứu tỉ mỉ các mặt của quá trình trao đổi chất là một trong những nhiệm vụ có tính thời sự trong tiến trình khám phá bản chất sự sống, có giá trị ứng dụng trong y học, chăn nuôi, trồng trọt, công nghệ sinh học và công nghiệp chế biến nông sản.

Mục đích phát triển nông nghiệp trồng trọt là thu nhận các hợp chất hóa học xác định như protein, lipid, tinh bột, đường, các vitamin để sử dụng làm thức ăn cho con người hoặc làm nguyên liệu phục vụ công nghiệp chế

biến. Để điều khiển được sự phát triển và tăng trưởng của cây trồng nhằm thu hồi các hợp chất đó cần nghiên cứu sâu con đường sinh tổng hợp và các yếu tố ảnh hưởng lên quá trình đó. Ví dụ, cần đặc biệt chú trọng nghiên cứu ảnh hưởng của các yếu tố khác nhau lên sự tổng hợp và chất lượng sinh học protein của đại mạch, sự tổng hợp đường trong củ cải đỏ, tinh bột trong khoai tây, lipid trong hạt hướng dương, hay tăng sản lượng chăn nuôi gia súc.

Hiện nay, tại Việt Nam, Hội Hóa sinh – Sinh học Phân tử Việt Nam do GS. TSKH. Phạm Thị Trân Châu là chủ tịch. Để đạt được các mục tiêu trong nghiên cứu Hóa sinh ở Việt Nam hiện nay nhiều bộ môn hóa sinh đã được thành lập trong các viện công nghệ sinh học, các trường đại học y – dược, trường đại học nông nghiệp và các trường kỹ thuật trong cả nước. Tại các bộ môn hóa sinh, nhiều vấn đề cốt lõi của hóa sinh được nghiên cứu và giảng dạy như mối quan hệ giữa cấu trúc phân tử sinh chất, các bào quan với chức năng sinh học của chúng, nghiên cứu và phát triển cơ chế xúc tác của enzyme và vai trò của chúng trong trao đổi chất và trao đổi năng lượng. Các vấn đề về di truyền phân tử, vận chuyển thông tin, kỹ thuật gen, năng lượng tế bào cũng được chú trọng nghiên cứu. Đặc biệt phát triển một số vấn đề nghiên cứu có tính thời sự trong y sinh, hóa sinh để giải quyết các vấn đề sinh thái, môi trường để phát triển bền vững.