

PHẠM THỊ TRẦN CHÂU (Chủ biên)
ĐỖ NGỌC LIÊN – NGUYỄN HUỲNH MINH QUYÊN

HOÁ SINH HỌC

CÁC CHẤT PHÂN TỬ LỚN TRONG HỆ THỐNG SỐNG

NHÀ XUẤT BẢN GIÁO DỤC VIỆT NAM

Công ty Cổ phần Sách Đại học – Dạy nghề, Nhà xuất bản Giáo dục Việt Nam giữ quyền công bố tác phẩm

15–2010/CXB/50–2179/GD

Mã số: 7K809Y0–DAI

LỜI NÓI ĐẦU

Các phân tử lớn (Macromolecules) protein, acid nucleic, polysaccharide là những thành phần chủ yếu cấu tạo nên tế bào và cơ thể sống, giữ vai trò chủ chốt đối với nhiều quá trình sống như lưu giữ, truyền thông tin di truyền; nhận và xử lý các tín hiệu; xúc tác cho hầu hết các phản ứng hóa học của các quá trình trao đổi chất, bảo vệ, dự trữ, vận chuyển, vận động...

Trong những năm gần đây, việc nghiên cứu Hóa sinh học và đặc biệt là hóa học của các chất phân tử lớn phát triển rất nhanh chóng và đạt được nhiều thành tựu lớn, làm sáng tỏ thêm cơ chế phân tử của nhiều quá trình sống, quá trình bệnh lý, làm cơ sở cho sự phát triển công nghệ sinh học, phục vụ cho sự phát triển Nông-Lâm-Ngư nghiệp, chăm sóc sức khỏe cộng đồng.

Những thành tựu nghiên cứu các chất phân tử lớn đã tạo điều kiện cho sự phát triển các ngành khoa học mới như Sinh học hệ thống, Mô phỏng sinh học, Nano sinh học. Mặt khác, nó cũng giúp phát triển các phương pháp chẩn đoán sớm, nhanh và chính xác, nhằm nâng cao chất lượng điều trị bệnh, kể cả các bệnh hiểm nghèo.

Những kiến thức trình bày trong sách này bao gồm những vấn đề cơ bản nhất của Hóa sinh học, có nâng cao, đi sâu và cập nhật những thành tựu mới, đặc biệt là đối với một số nội dung có tính thời sự của hóa sinh học. Tuy nhiên, do khuôn khổ của cuốn sách có hạn, nên cũng không thể trình bày quá chi tiết mọi vấn đề.

Để tiện việc tra cứu tên các chất, tên các enzyme được viết theo tiếng Anh hoặc ghi chú tiếng Anh trong ngoặc đơn; cuối sách còn có phần mục từ (Index).

Sách bao gồm 8 chương.

Chương 1. Cấu trúc và chức năng của các Polysaccharide

Chương 2. Cấu trúc và chức năng của các Acid nucleic

Chương 3. Cấu trúc và chức năng của Protein

Chương 4. Các chất xúc tác sinh học

Chương 5. Những nguyên lý Năng lượng sinh học

Chương 6. Quá trình phân giải và tổng hợp Saccharide

Chương 7. Quá trình phân giải và tổng hợp Acid nucleic

Chương 8. Quá trình phân giải và tổng hợp Protein

Các chương 1, 2, 3, 4 và 8 do GS. TSKH. Phạm Thị Trân Châu biên soạn.

Các chương 5 và 6 do GS. TS. Đỗ Ngọc Liên biên soạn

Chương 7 do TS. Nguyễn Huỳnh Minh Quyên biên soạn

Chúng tôi hy vọng sách sẽ phục vụ thiết thực cho việc học tập của sinh viên, học viên cao học, nghiên cứu sinh thuộc nhiều chuyên ngành khác nhau và đông đảo bạn đọc quan tâm tới Khoa học sự sống.

Các tác giả xin chân thành cảm ơn những ý kiến đóng góp của bạn đọc để chúng tôi có thể sửa chữa, bổ sung, hoàn thiện sách phục vụ bạn đọc ngày càng tốt hơn.

Tác giả chủ biên cũng cảm ơn Thạc sĩ Nguyễn Minh Thắng đã thiết kế trang bìa và trợ giúp kỹ thuật trong quá trình chuẩn bị bản thảo.

Hà Nội, tháng 4 năm 2010

TM các tác giả

Chủ biên

GS. TSK. Phạm Thị Trân Châu

MỤC LỤC

Lời nói đầu.....	3
Chương 1. Cấu trúc và chức năng của các polysaccharide	
1.1. Các monomer của polysaccharide: Monosaccharide và các dẫn xuất của chúng.....	7
1.1.1. Cấu trúc của các monosaccharide.....	8
1.1.2. Tính chất chung của các monosaccharide.....	14
1.1.3. Vai trò của các monosaccharide.....	18
1.2. Oligosaccharide.....	18
1.2.1. Disaccharide.....	19
1.2.2. Trisaccharide.....	20
1.3. Cấu trúc và chức năng của các polysaccharide.....	21
1.3.1. Homopolysaccharide.....	22
1.3.2. Heteropolysaccharide.....	28
1.4. Các saccharide liên kết (kết hợp với peptide, protein, lipid).....	34
1.4.1. Proteoglycan và peptidoglycan.....	34
1.4.2. Glycoprotein.....	40
1.4.3. Glycolipid.....	46
1.5. Chức năng sinh học và ứng dụng của các polysaccharide.....	47
Chương 2. Cấu trúc và chức năng của acid nucleic	
2.1. Khái quát về hai loại acid nucleic.....	49
2.2. Các monomer của acid nucleic là nucleotide.....	50
2.2.1. Base nitrogen (bazơ nitơ):.....	50
2.2.2. Pentose.....	51
2.2.3. Cách liên kết giữa các thành phần cấu tạo của mononucleotide.....	52
2.2.4. Chức năng chính của các nucleotide.....	55
2.2.5. Liên kết phosphodiester giữa các nucleotide.....	56
2.2.6. Cấu trúc của acid deoxyribonucleic (DNA).....	57
2.2.7. Cấu trúc và chức năng của acid ribonucleic (RNA).....	67
2.3. Một số tính chất của acid nucleic.....	78
2.3.1. Phổ hấp thụ của DNA ở vùng tử ngoại.....	78
2.3.2. Ảnh hưởng của nhiệt độ đến cấu trúc xoắn kép của DNA, sự biến tính và sự hồi phục cấu trúc xoắn kép DNA.....	79
Chương 3. Cấu trúc và chức năng của Protein	
Khái quát về cấu tạo và chức năng chung của các protein.....	82
3.1. Các monomer của protein: "amino acid chuẩn".....	84
3.1.1. Công thức cấu tạo và phân loại các amino acid chuẩn.....	84
3.1.2. Tính chất của các amino acid chuẩn.....	88
3.1.3. Các amino acid là dẫn xuất của các amino acid chuẩn và amino acid không có trong protein nhưng được tìm thấy trong cơ thể sống.....	91
3.1.4. Các amino acid "không chuẩn".....	92
3.2. Liên kết peptide giữa các monomer amino acid của protein.....	93
3.2.1. Sự tạo thành liên kết peptide.....	93
3.2.2. Đặc tính của liên kết peptide: cứng, phẳng.....	94
3.3. Một số peptide tự nhiên có vai trò sinh học quan trọng.....	96
3.4. Protein.....	98
3.4.1. Các liên kết trong phân tử protein, vai trò làm bền cấu trúc protein.....	99
3.4.2. Các bậc cấu trúc của phân tử protein.....	100
Chương 4. Các chất xúc tác sinh học	
4.1. Mở đầu.....	151
4.2. Tóm tắt sự phát triển của nghiên cứu ứng dụng enzyme.....	153

4.3. Phân loại và đặt tên E.....	154
4.4. Cấu trúc phân tử enzyme	155
4.4.1. Các bậc cấu trúc và hoạt tính xúc tác của enzyme.....	155
4.4.2. Các holoenzyme, coenzyme, cofactor.....	156
4.5. Trung tâm hoạt động của enzyme	160
4.6. Hệ thống nhiều E (multi E)	163
4.7. Enzyme allosteric (E dị lập thể hoặc E điều hoà)	164
4.8. Tính đặc hiệu của E hay tính chuyên hoá (specificity) của E	165
4.8.1. Khái quát.....	165
4.8.2. Nguyên tắc lực xúc tác và giải thích tính đặc hiệu của E	169
4.8.3. Động học phản ứng enzyme	175
4.8.4. Điều hoà hoạt độ enzyme	195
Chương 5. Những nguyên lý Năng lượng sinh học	
5.1. Năng lượng sinh học và những nguyên lý nhiệt động học	204
5.2. Các tế bào sống cần nguồn năng lượng tự do	206
5.3. ATP và sự biến đổi năng lượng tự do	207
5.4. Sự biến đổi năng lượng tự do tiêu chuẩn của các phản ứng hoá sinh trong tế bào sống là sự cộng gộp bù trừ.....	208
5.5. Sự oxy hoá – phosphoryl hoá sinh học	209
5.6. Thế năng oxy hoá khử và sự biến đổi năng lượng tự do	209
Chương 6. Quá trình phân giải và tổng hợp saccharide	
6.1. Tiêu hoá saccharide ở sinh vật.....	212
6.2. Sự phân giải polysaccharide và disaccharide	212
6.3. Sự chuyển hoá các monosaccharide và các oligosaccharide.....	214
6.3.1. Chuyển hoá fructose	214
6.3.2. Chuyển hoá galactose	215
6.3.3. Chuyển hoá mannose	215
6.4. Sự phân giải kỵ khí glucose (glycolysis)	216
6.4.1. Sự phân giải kỵ khí glucose (quá trình đường phân)	216
6.4.2. Hiệu quả năng lượng trong đường phân	222
6.4.3. Các chức năng khác của con đường đường phân	223
6.4.4. Sự chuyển hoá pyruvate trong điều kiện hiếu khí	223
6.5. Chu trình citrate (chu trình Krebs).....	224
6.5.1. Chuyển hoá pyruvate thành acetyl-CoA (hiếu khí).....	224
6.5.2. Các phản ứng chi tiết của con đường đường phân kỵ khí	225
6.5.3. Ý nghĩa của quá trình đường phân và chu trình Krebs.....	227
6.6. Con đường tân tạo glucose	228
6.6.1. Vai trò của quá trình tân tạo glucose.....	228
6.6.2. Các giai đoạn của quá trình tân tạo glucose.....	229
6.6.3. Ý nghĩa của con đường tân tạo glucose	231
6.7. Chu trình glyoxylate	232
6.8. Con đường pentose phosphate.....	233
6.8.1. Cơ chế của chu trình oxy hoá	233
6.8.2. Tổng kết năng lượng.....	237
6.8.3. Ý nghĩa của chu trình pentose phosphate	237
6.9. Điều hoà trao đổi saccharide.....	238
6.9.1. Điều hoà đường phân bởi nhu cầu ATP.....	238
6.9.2. Điều hoà enzyme hexokinase	238
6.9.3. Điều hoà phosphofructokinase-1 (PFK -1)	238
6.9.4. Điều hoà dị lập thể PFK-1 bởi AMP và ATP.....	239
6.9.5. Điều hoà PFK-1 bởi fructose 2,6 biphosphate	239
6.9.6. Ức chế dị lập thể PFK-1 bởi citrate	240

6.9.7. Điều hoà pyruvate kinase	240
6.9.8. Điều hoà pyruvate dehydrogenase và đường phân	241
6.10. Rối loạn chuyển hoá saccharide	241
6.10.1. Phân loại các rối loạn chuyển hoá saccharide	241
6.10.2. Rối loạn tiêu hoá và hấp thu saccharide	241
6.10.3. Rối loạn tổng hợp và thoái hoá glycogen.....	242
6.10.4. Rối loạn chuyển hoá trung gian saccharide.....	242
6.10.5. Bệnh tăng glucose máu.....	242
6.10.6. Bệnh đái tháo đường.....	243
6.10.7. Bệnh giảm glucose máu	246
6.10.8. Các biểu hiện bệnh: fructose niệu, galactose niệu, pentose niệu.....	247
Chương 7. Quá trình phân giải và tổng hợp acid nucleic	
7.1. Sinh tổng hợp và phân giải nucleotide.....	248
7.1.1. Tổng hợp mới các nucleotide purine.....	249
7.1.2. Tổng hợp mới các nucleotide pyrimidine	251
7.1.3. Các nucleoside monophosphate được chuyển thành nucleoside triphosphate	252
7.1.4. Các ribonucleotide là tiền chất của deoxyribonucleotide.....	252
7.1.5. Thymidylate có nguồn gốc từ dCDP và dUMP	253
7.1.6. Phân giải purine và pyrimidine.....	253
7.1.7. Tái sử dụng các base purine và pyrimidine	255
7.1.8. Một số tiếp cận liên quan đến trao đổi nucleotide.....	255
7.2. Trao đổi DNA.....	256
7.2.1. Sao chép DNA	257
7.2.2. Sửa chữa DNA	259
7.2.3. Tái tổ hợp DNA	260
7.3. Trao đổi RNA.....	261
7.3.1. Tổng hợp RNA phụ thuộc DNA (sự phiên mã).....	262
7.3.2. Cải biến RNA	265
7.3.3. Tổng hợp RNA và DNA phụ thuộc RNA	270
Chương 8. Quá trình phân giải và tổng hợp protein	
8.1. Sự phân giải protein thành các amino acid được tiến hành theo các con đường khác nhau ..	274
8.1.1. Phân giải protein của thức ăn	275
8.1.2. Phân giải protein nội bào trong lysosome	275
8.1.3. Phân giải protein nội bào trong hệ thống proteasome là quá trình phân giải protein phụ thuộc ATP (ATP-dependent proteolysis)	276
8.2. Sự phân giải amino acid	280
8.2.1. Quá trình loại amino	281
8.2.2. Chuyển hoá bộ khung carbon của amino acid	284
8.2.3. Sự loại nhóm carboxyl của amino acid	286
8.3. Sinh tổng hợp protein	288
8.3.1. Mã di truyền	289
8.3.2. Ribosome	292
8.3.3. Vai trò các phần cấu trúc phân tử tRNA trong quá trình tổng hợp protein	296
8.3.4. Aminoacyl-tRNA synthetase, xúc tác cho quá trình hoạt hoá amino acid, tạo thành aminoacyl-tRNA. Enzyme này có vai trò quyết định sự kết hợp đúng giữa amino acid và tRNA tương thích của nó.....	296
8.3.5. Các yếu tố tham gia vào quá trình tổng hợp protein	300
8.3.6. Các giai đoạn của quá trình sinh tổng hợp protein	302
Index.....	316
Tài liệu tham khảo chính	322

Chương 1

CẤU TRÚC VÀ CHỨC NĂNG CỦA CÁC POLYSACCHARIDE

Saccharide (còn gọi là glucid hoặc carbohydrate) là nhóm chất hữu cơ phổ biến khá rộng rãi trong cơ thể sinh vật. Nhìn chung, lượng saccharide ở thực vật cao hơn động vật.

Ở thực vật, saccharide tập trung ở thành tế bào thực vật, mô năng dự, mô dự trữ. Tuy nhiên, hàm lượng saccharide thay đổi nhiều tùy loài, tùy giai đoạn sinh trưởng, phát triển của thực vật,... Trong cơ thể động vật và người, saccharide tập trung chủ yếu trong gan. Trong máu cơ thể bình thường, hàm lượng saccharide là hằng số.

Thực vật xanh có khả năng sử dụng năng lượng ánh sáng mặt trời để tổng hợp saccharide từ CO_2 và H_2O . Động vật và người không có khả năng này, vì vậy thực vật là nguồn dinh dưỡng thiết yếu của động vật và người.

Saccharide giữ nhiều vai trò quan trọng trong cơ thể sống như:

- Cung cấp năng lượng cho cơ thể, saccharide đảm bảo 60% năng lượng cho các quá trình sống.
- Có vai trò cấu trúc tạo hình (cellulose, peptidoglycan, pentose,...).
- Có vai trò bảo vệ (mucosaccharide).
- Góp phần đảm bảo tương tác đặc hiệu của tế bào (polysaccharide trên màng tế bào hồng cầu, thành tế bào một số vi sinh vật,...).

Saccharide được cấu tạo từ các nguyên tố C, H, O. Trong phân tử của đa số saccharide, tỷ lệ H và O giống như ở phân tử nước ($\text{C}_n\text{H}_{2n}\text{O}_n$). Vì vậy trước đây saccharide thường được gọi là carbohydrate. Tuy nhiên, một số chất không phải là saccharide cũng có tỷ lệ giữa O và H như trên. Ví dụ acid acetic ($\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$), acid lactic ($\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_3$). Vì vậy ngày nay, tên carbohydrate chỉ còn có tính chất lịch sử.

Để phân loại saccharide, người ta thường dựa vào cấu tạo, tính chất của chúng. Có một số cách phân loại khác nhau nhưng nói chung đều chia saccharide thành 2 nhóm lớn là *monosaccharide* và *polysaccharide* (bao gồm từ 2 gốc monosaccharide trở lên), mỗi nhóm này lại chia thành các nhóm nhỏ.

Trong phần tiếp theo sẽ lần lượt trình bày về monosaccharide, oligosaccharide (bao gồm cả disaccharide) và polysaccharide (polymer của hơn 10 monomer).

1.1. CÁC MONOMER CỦA POLYSACCHARIDE: Monosaccharide và các dẫn xuất của chúng

Monosaccharide (Tiếng Hy Lạp: *sakcharon* – đường) còn gọi là đường đơn, phân tử có chứa một nhóm aldehyde hoặc ketone và hai hay nhiều nhóm hydroxy ($-\text{OH}$). Các monosaccharide được phân theo bản chất hoá học của nhóm carbonyl và số nguyên tử carbon trong phân tử của chúng. Do đó thường phân thành hai nhóm lớn là aldose (có nhóm carbonyl là aldehyde), ketose (có nhóm carbonyl là ketone). Tuy

theo số nguyên tử carbon trong phân tử là 3, 4, 5, 6, 7 sẽ có các tên tương ứng là triose, tetrose, pentose, hexose, heptose (bảng 1.1). Cấu trúc hoá học lập thể của các aldose và ketose biểu diễn theo Emil Fischer được trình bày trên hình 1.1 và 1.2. Từ các monosaccharide có thể tạo thành nhiều dẫn xuất khác nhau (bảng 1.2, hình 1.3) là thành phần cấu tạo của nhiều polymer quan trọng trong hệ thống sống.

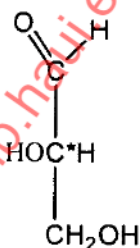
Bảng 1.1. Một số monosaccharide thường gặp

Số nguyên tử carbon trong phân tử (tên gọi)	Aldose	Ketose
3 (triose)	D-Glyceraldehyde	Dihydroxyacetone
4 (tetrose)	D-Erythrose	D-Erythrulose
	D-Threose	
5 (pentose)	D-Ribose	D-Ribulose
	D-Arabinose	D-Xylulose
	D-Xylose	
	D-Lyxose	
6 (hexose)	D-Allose	D- Psicose
	D-Altrose	D-Fructose
	D-Glucose	
	D-Mannose	D-Sorbose
	D-Gulose	
	D-Idose	
	D-Galactose	D-Tagatose
	D-Talose	

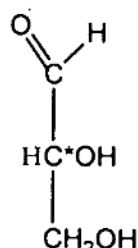
1.1.1. Cấu trúc của các monosaccharide

Sau đây sẽ trình bày chi tiết hơn về cấu trúc, tính chất của các monosaccharide phổ biến.

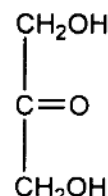
Monosaccharide đơn giản nhất là triose: glyceraldehyde (aldose) và dihydroxyacetone (ketose) có công thức như sau:



L-glyceraldehyde
Aldose



D-glyceraldehyde
Ketose



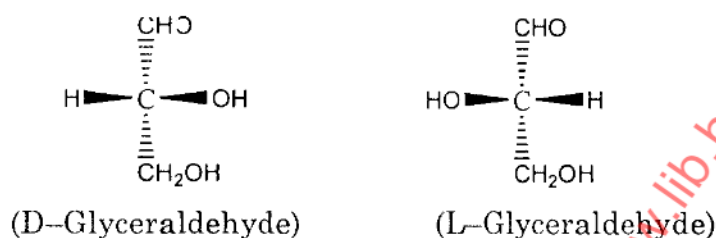
Dihydroxyacetone

Glyceraldehyde có chứa một carbon bất đối (ký hiệu C*), có hai đồng phân dạng D và L, còn dihydroxyacetone không chứa carbon bất đối. Số lượng carbon bất đối trong phân tử aldose lớn hơn ketose tương ứng. Số đồng phân lập thể của monosaccharide (X) tính theo công thức $X = 2^n$ (n là số carbon bất đối trong phân tử).

Đánh số thứ tự nguyên tử carbon trong phân tử monosaccharide bắt đầu từ nguyên tử carbon của nhóm carbonyl ở các aldose, hoặc carbon ở đầu gần với nhóm carbonyl của các ketose.

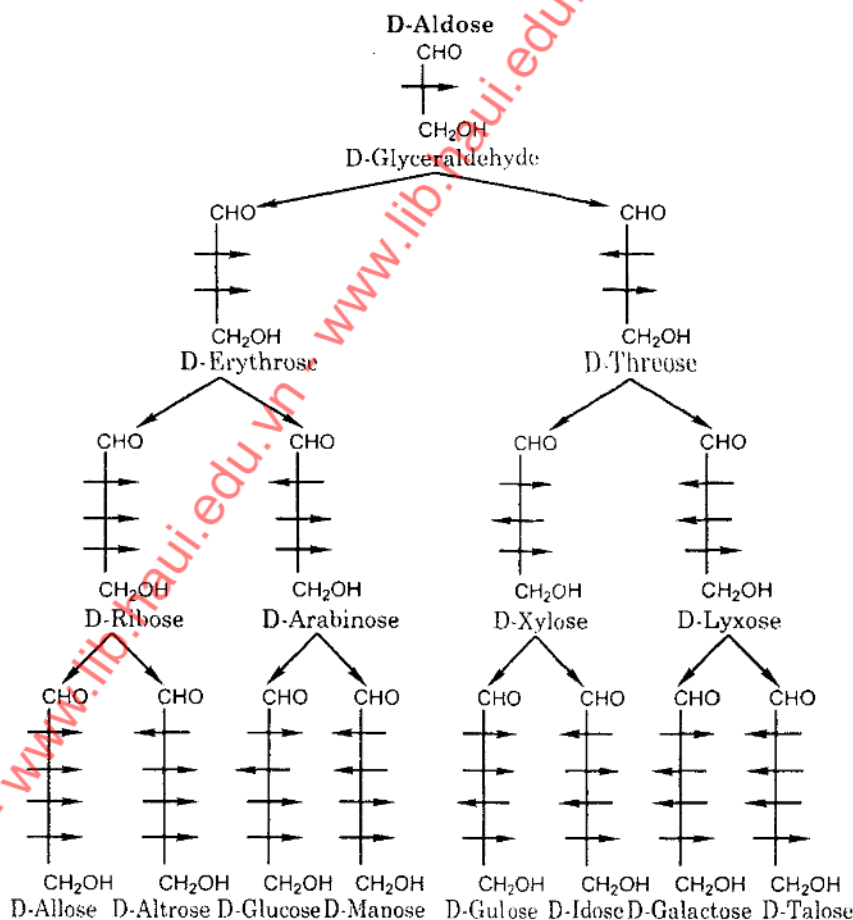
Dạng đồng phân D hoặc L là dạng không gian tuyệt đối, căn cứ vào vị trí của H và OH ở carbon bất đối mang số thứ tự lớn nhất (carbon bất đối ở xa nhóm carbonyl) giống với D hoặc L – glyceraldehyde. Ví dụ, đối với hexose, khi biểu diễn ở dạng thẳng, dạng đồng phân D, nhóm –OH ở C5 ở bên phải, đồng phân L nhóm –OH này ở bên trái.

Các monosaccharide có khả năng làm quay mặt phẳng ánh sáng phân cực về phía bên phải (ký hiệu dấu "+") hoặc bên trái (ký hiệu dấu "-").



D- và L – glyceraldehyde có thể trình bày ở dạng không gian hai chiều theo cách của Emil Fischer như sau:

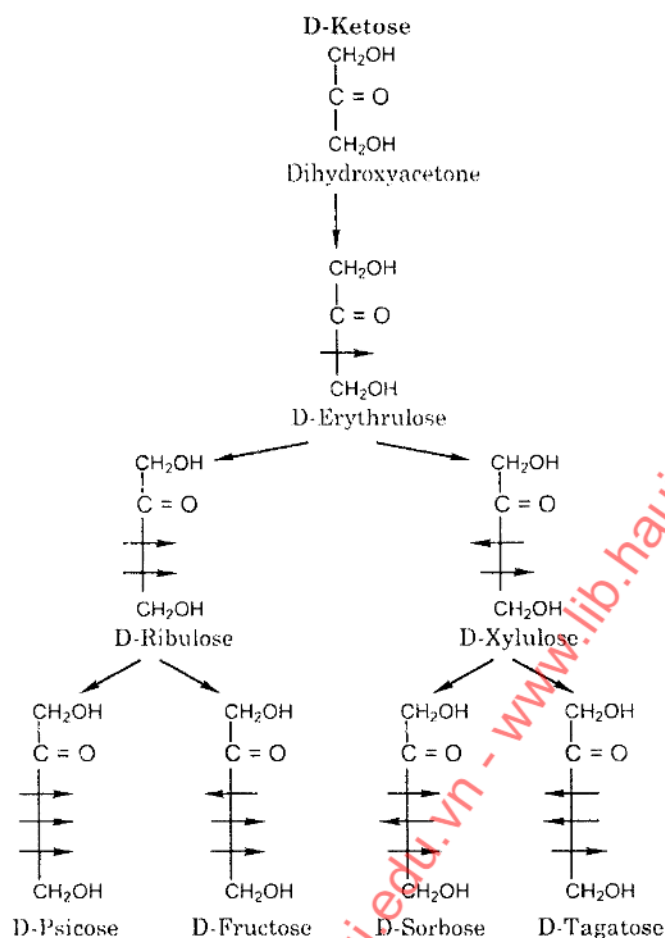
Ta hình dung C-2 ở trên mặt phẳng giấy, nhóm aldehyde và nhóm hydroxymethyl ở mặt sau tờ giấy, H và nhóm –OH ở trên tờ giấy (gạch đậm).



Hình 1.1. Các Aldose có từ 3 – 6 nguyên tử carbon

Sắp xếp theo mối liên quan hoá học lập thể giữa chúng (stereochemical relationship)

(H–C–OH biểu diễn là "↔", đầu mũi tên là nhóm OH)



Hình 1.2. Các ketose có từ 3 – 6 nguyên tử carbon
 Sắp xếp theo mối liên quan hoá học lập thể.

Bảng 1.2. Các dẫn xuất của monosaccharide (dẫn xuất của đường) thường gặp

Tên dẫn xuất	Các dẫn xuất thường gặp	Ghi chú
Deoxy-monosaccharide (nhóm -OH được thay thế bằng -H)	β-D-2 deoxyribose α-L-Rhamnose α-L-Fucose	Nhóm -OH ở C-2 của ribose thay bằng -H. Nhóm -OH ở C-6 của L- mannose thay bằng -H. Nhóm -OH ở C-6 của L- galactose thay bằng -H.
Glucoside	α-Methyl-glucoside β-Methyl-glucoside	Nhóm OH của đường phản ứng thuận nghịch với alcohol, tạo thành α- và β- glucoside.
Acid đường – Acid aldonic	Acid gluconic	Oxy hoá nhóm aldehyde -CHO (ở C ₁) tạo thành -COOH.
– Acid uronic	Acid glucuronic	Oxy hoá nhóm CH ₂ OH (C ₆) tạo thành -COOH.
– Acid saccharide	Acid glucaric	Oxy hoá cả hai nhóm aldehyd (C ₁) và -CH ₂ OH.
Alcohol đường (Polyol)	Glycerol Inositol Sorbitol	Khử nhóm carbonyl của monosaccharide tạo thành alcohol. Tên gọi thường có đuôi "-itol".
Amino đường	α-D-glucosamine α-D-galactosamine	Một hay nhiều nhóm -OH của đường được thay thế bằng nhóm amino (-NH ₂).
Các dẫn xuất khác	N-acetyl-D-glucosamine N-acetylmuramic acid N-acetyl neuraminic acid và các dẫn xuất của chúng thường được gọi là acid sialic	Acetyl hoá nhóm amin đường. N-acetyl-D-glucosamine kết hợp với acid D-lactic qua liên kết ether. N-acetyl mannosamine kết hợp với gốc acid pyruvic.

