

Dộ,  
Việt Huyền

## INH VÔ CƠ

ng 30 năm trở lại đây trên thế giới xuất hiện một ngành khoa học mới là HÓA SINH (Bioinorganic Chemistry), một khoa học liên ngành nằm giữa hai lĩnh vực mà mới nhìn thì không có liên quan gì với nhau là Hóa học vô cơ và Sinh vật học. Rất nhiều sách về đây đã được xuất bản. Nhà xuất bản Academic Press đã xuất bản cả một tạp chí mang tên Inorganic Chemistry. Trong nhiều tạp chí hóa học có tên tuổi khác cũng thường xuyên có đăng các bài viết về vấn đề này.

Đối tượng của Hóa sinh vô cơ là gì? Nó có giá trị gì đối với khoa học và thực tiễn? Sự phát triển của nó ra sao?

Chúng ta đã biết, các cơ thể sống, cho dù là của những sinh vật đơn giản nhất cũng có thành phần cấu tạo vô cùng phức tạp. Chúng là những tổ hợp "áy móc" được sắp xếp hợp lý nhất, phức tạp nhất, cơ chế hoạt động mềm dẻo nhất, tiêu thụ ít năng lượng nhất, công suất hoạt động cao nhất, có thể tự điều chỉnh để thích ứng với môi trường xung quanh và đặc biệt là chúng có khả năng tạo ra những "chi tiết" và tự thay thế các "chi tiết" cũ bằng các "chi tiết" mới để đảm bảo sự tồn tại và phát triển của bộ máy-sinh vật.

Đối với các cơ thể sống thì cơ thể con người là phức tạp nhất và hoàn thiện nhất. Người ta đã nhận thấy rằng trong cơ thể con người xảy ra gần 100.000 quá trình khác nhau [1] và mỗi quá trình lại là một tổ hợp của nhiều phản ứng hóa học. Ngay cả quá trình phức tạp nhất là hoạt động kinh cũng được xem là kết quả của các quá trình hóa học và điện [2]. Nói cách khác, mọi hoạt động của con người xảy ra hàng triệu phản ứng hóa học khác nhau. Chính sự hoạt động đồng bộ của hàng triệu phản ứng này là nguồn gốc của sự sống của con người.

Trong lĩnh vực hóa học của sự sống người ta đã biết được khá nhiều. Thế nhưng cái chưa biết còn nhiều hơn. Tuy nhiên từ những điều đã biết được người ta khẳng định rằng mỗi quá trình (hay quá trình) hóa học trong cơ thể đều được xúc tác bằng một men. Việc nghiên cứu cơ chế chuyển hóa của các chất trong cơ thể dưới tác dụng xúc tác của các men chính là nội dung của hóa sinh truyền thống hay hóa sinh hữu cơ.

Chúng ta đã nhận thấy rằng trong số các men nói trên có nhiều men chứa kim loại và các men này đóng vai trò xúc tác cho các quá trình vô cùng quan trọng như chuyển electron (oxi hóa-khử), quang hợp, tổng hợp và phá vỡ liên kết, di chuyển các nhóm nguyên tử, cố định nitơ, tổng hợp các hợp chất... Những nghiên cứu mới nhất cho thấy rằng trong các men này các nguyên tử kim loại nằm ở các trung tâm hoạt động. Vì vậy mà tuy hàm lượng tuyệt đối của một số

kim loại trong cơ thể không lớn (chẳng hạn trong cơ thể một người nặng 70kg và 1700g C, 70g Na, 42g Mg, 5g Fe, 3g Zn, không dem 0,2g Cu, còn Co và Mo thì ít hơn 0,1g...[3]) trở của chúng thì cực kỳ quan trọng. Đã chứng minh được rằng sự thiếu hụt về hàm một số kim loại trong cơ thể có thể dẫn đến việc xuất hiện bệnh tật. Chẳng hạn, thiếu bệnh thiếu máu, thiếu kẽm sẽ bị khô tuyến lệ và các bệnh về mắt, thiếu kali sẽ gây ra chứng thần kinh v.v...[1].

Khi nói đến vai trò của các kim loại đối với sự sống người ta không quên nhắc đến vai trò của chúng trong hemoglobin và mioglobin, những chất phụ trách việc vận chuyển oxi để nuôi cơ thể và đẩy CO<sub>2</sub> ra khỏi cơ thể. Hemoglobin có trong máu, còn mioglobin nằm trong các mô. Khi qua phổi hemoglobin hấp thụ oxi. Máu đã bão hòa oxi được dẫn đến các mô. Ở đây hemoglobin nhường oxi cho mioglobin rồi kết hợp với CO<sub>2</sub> được tạo thành trong quá trình dị hóa. Sau đó CO<sub>2</sub> được đưa về đường tĩnh mạch trở về phổi. Ở đây nó nhả CO<sub>2</sub> rồi lại kết hợp với oxi và cứ thế hemoglobin hoạt động liên tục, tạo nên mạch sống cho con người.

Cũng cần nhấn mạnh rằng trong số các kim loại có mặt trong cơ thể có một số gắn tại dạng ion tự do, song vai trò của chúng cũng rất quan trọng.

Như đã biết, màng tế bào có cấu trúc rất mềm dẻo, linh động, nghĩa là nó có thể thay đổi tùy theo điều kiện. Đó là cái mà người ta gọi là sự chuyển pha. Sự chuyển pha của màng tế bào là yếu tố không thể thiếu được trong việc duy trì sự sống. Sự chuyển pha này có được nhờ năng lượng tạo liên kết khác nhau của từng loại lipit với các ion kim loại hóa trị I và II. Trong đó, vai trò quan trọng nhất là ion canxi. Bình thường các ion canxi tồn tại ở dạng ion tự do trong dịch ngoài tế bào, nhưng khi cần thiết chúng liền xen lẫn vào màng tế bào và với các phân tử lipit tương ứng, làm thay đổi cấu hình không gian của các phân tử lipit, và do đó làm thay đổi luôn cả cấu trúc của màng tế bào nhằm khép kín, hoặc ngược lại, mở ra những lỗ hổng với kích thước thích hợp. Bằng cách đó sự chuyển pha làm thay đổi tính thấm của màng tế bào [4]. Chính vì vậy mà trong sinh hóa lâm sàng người ta xem hàm lượng canxi trong huyết thanh và trong máu làm một chỉ tiêu quan trọng. Khi hàm lượng này lệch khỏi giá trị bình thường thì chắc chắn là con người đã mắc một bệnh nào đó, và thường là bệnh hiểm nghèo. Đến nay vai trò của canxi trong cơ thể vẫn chưa được hiểu hết và vẫn còn là một vấn đề đang được nghiên cứu trong hóa sinh vô cơ.

Chúng ta cũng thường nghe nói đến cái "bơm kali-natri" trong cơ thể động vật. Nó là một bơm này mà nồng độ các ion kali và natri (và cả Cl<sup>-</sup>) giữa trong và ngoài tế bào được giữ ở một mức độ chênh lệch nhất định mặc dù màng tế bào là thấm đối với các ion này.

Sự chênh lệch nồng độ của các ion kali và natri giữa trong và ngoài tế bào chính là động lực cho sự thay đổi tính thấm của màng tế bào đóng vai trò quyết định trong việc truyền tín hiệu. Đây là vấn đề phức tạp nhưng cũng rất lý thú của Hóa sinh vô cơ. Cho đến nay cơ chế của quá trình vẫn còn là vấn đề tranh cãi. Tuy nhiên điều chắc chắn là có sự chênh lệch nồng độ của K<sup>+</sup> và Na<sup>+</sup> giữa hai mặt màng tế bào và người ta đã đo được, ví dụ bằng các phương pháp điện hóa. Do sự chênh lệch nồng độ này mà khi tế bào thần kinh ở trạng thái nghỉ giữ một điện thế của màng tế bào có một hiệu điện thế vào khoảng -50 đến 70mV, mặt trong âm hơn. Khi có xung động thần kinh truyền tới thì tính thấm của màng tế bào thay đổi mạnh, và trong thời gian ngắn (cỡ ms) sự chênh lệch nồng độ K<sup>+</sup> và Na<sup>+</sup> giữa hai bên màng tế bào thay đổi đột ngột. Cho hiệu điện thế nói trên thay đổi đột ngột theo. Người ta cho rằng nhờ sự sụt thế đi mà xung động thần kinh được truyền tới khớp thần kinh (điểm nối giữa hai tế bào thần kinh tiếp) [5].

Một số nét khái quát trên đủ cho thấy vai trò quan trọng của các kim loại đối với sự sống và từ đó xuất hiện nhu cầu nghiên cứu một cách toàn diện và sâu sắc vấn đề này, và

ên nhân của sự xuất hiện ngành Hóa sinh vô cơ. Hóa sinh vô cơ được định nghĩa như là học về vai trò của các kim loại trong sự sống.

Tuy nhiên định nghĩa này không phản ứng đầy đủ nội dung thực của Hóa sinh vô cơ. Người ta chỉ dừng lại ở việc nghiên cứu vai trò của các kim loại trong các quá trình sống mà còn biết cấu tạo của các phần tử chứa kim loại, cơ chế của các quá trình mà kim loại có tham gia hưởng của các yếu tố khác nhau đến các quá trình đó v.v...

Đòi hỏi tương đối muộn màng của Hóa sinh vô cơ liên quan tới tính phức tạp của đối tượng nghiên cứu và do đó tới các phương pháp nghiên cứu. Có hai phương pháp nghiên cứu trong Hóa sinh vô cơ. Đó là phương pháp nghiên cứu trực tiếp và phương pháp mô hình hóa.

Theo phương pháp thứ nhất cấu tạo và tính chất của các phần tử chứa kim loại được nghiên cứu ngay trong đối tượng sống vì việc tách chúng ra khỏi cơ thể không bảo đảm là chúng còn giữ những tính chất như khi nằm trong cơ thể. Muốn vậy người ta phải sử dụng các phương pháp nghiên cứu gián tiếp, sao cho quá trình nghiên cứu can thiệp ít nhất vào quá trình sống của đối tượng nghiên cứu. Chính vì vậy mà phải chờ đến những thập niên cuối của thế kỷ XX, khi các phương pháp vật lý hiện đại như phổ IR, UV, Raman; phổ cộng hưởng từ hạt nhân và điện tử; phương pháp từ hóa học và đặc biệt là phương pháp phân tích cấu trúc ronghen ra đời và phát triển.

Theo phương pháp thứ hai thì thay cho việc nghiên cứu trực tiếp các đối tượng trong cơ thể người ta tạo ra các mô hình này, bằng cách so sánh và phân tích người ta có thể rút ra thông tin về đối tượng nghiên cứu. Cả ở đây việc nghiên cứu cũng đòi hỏi phải sử dụng phương pháp vật lý hiện đại. Tuy nhiên ở đây còn một yếu tố khác không kém phần quan trọng. Vấn đề là ở chỗ trong các đối tượng sinh học các kim loại thường tồn tại trong những tập hợp mà về bản chất là các phức chất, trong đó các nguyên tử kim loại liên kết với các nguyên tử khác trong một hệ vòng hữu cơ phức tạp, ví dụ Fe trong hemoglobin, Mg trong chlorofil, Co trong vitamin B12 v.v.. Do đó, để tạo được các mô hình người ta phải sử dụng các thành tựu của hóa học phức chất hiện đại. Có thể nói bản chất của phương pháp mô hình hóa là tổng hợp và nghiên cứu các phức chất của các kim loại tương ứng với các phối tử có cấu tạo và tính chất tương tự các phức chất có trong thiên nhiên. Việc tổng hợp và nghiên cứu vitamin B12 là ví dụ điển hình. Theo nghĩa này Hóa sinh vô cơ gắn chặt với Hóa chất phức chất - một lĩnh vực của hóa học vô cơ, và đây là nguồn gốc của cái tên không mấy quen thuộc: HÓA SINH VÔ CƠ.

Hi vọng của việc nghiên cứu Hóa sinh vô cơ là vô cùng to lớn. Xin nêu một vài ví dụ.

Như đã biết, trong các nốt sần ở rễ của các họ đậu có các vi khuẩn *Clostridium pasteurianum* và *Lotus* có khả năng hấp thụ nitơ khí quyển và chuyển nó thành dạng mà cây cối có thể sử dụng. Hàng năm thực vật liên kết khoảng  $10^{10}$  tấn nitơ [7]. Việc nghiên cứu chi tiết cho thấy các vi khuẩn này chứa một loại men là nitrogenasa, là men xúc tác cho quá trình cố định nitơ. Nitrogenasa là một protein phức tạp ( $M = 250.000$ ) có trung tâm hoạt động chứa kim loại mangan ở các trạng thái oxi hóa thấp. Từ gợi ý này của thiên nhiên người ta đã nghiên cứu sự xúc tác của nitơ với các kim loại chuyển tiếp ở các trạng thái oxi hóa thấp (ví dụ Ti, Fe, Co, Ni, Ru, Re, Os, Ir...). Kết quả thu được cho thấy rằng, dù khá trơ về mặt hóa học, ở điều kiện thích hợp nitơ đã tham gia tạo phức với tư cách là phối tử. Khi khử các phức chất này các tác nhân thích hợp người ta đã thu được  $NH_3$  [7]. Đây là những kết quả ban đầu rất quan trọng. Người ta hy vọng bằng con đường này có thể tổng hợp được  $NH_3$  từ nitơ ở nhiệt độ và áp suất thường - ước mơ của bao thế hệ các nhà hóa học và công nghệ học.

Thành tựu của hóa sinh vô cơ được ứng dụng rộng rãi nhất trong y học, đặc biệt là trong việc điều chế thuốc chữa bệnh.

Định lượng của mỗi nguyên tố hóa học trong cơ thể được giới hạn nghiêm ngặt. Sự thừa hoặc thiếu đều dẫn đến gây bệnh. Để chữa các bệnh do hậu quả của sự thiếu hụt một nguyên

tổ nào đó, có thể đưa thêm nguyên tố đó vào cơ thể dưới dạng hợp chất thích hợp sao cho cơ thể có thể hấp thụ được và không gây ra hiệu ứng phụ. Chẳng hạn chữa bệnh thiếu sắt bằng cách dùng phức chất của Fe(II) với axit ascobic. Ngược lại, khi bị thừa hay bị ngộ độc b kim loại (ví dụ Mg, As, Bi, Pb, Be...) người ta dùng các thuốc chống độc là những chất năng tạo phức với các kim loại tương ứng để chúng bao vây tác động của kim loại đối với và thải loại nó ra khỏi cơ thể bằng con đường bài tiết. Một số thuốc chống độc đang dùng Dimercaprol  $\text{CH}_2\text{OH}-\text{CHSH}-\text{CH}_2\text{SH}$  (chống độc As, Te, Mg, Tl, Pb), D-Penicillamin MSC( $\text{C}_6\text{H}_7\text{NH}_2-\text{COOH}$  (chữa bệnh Yyn-xon, do thừa Cu), EDTA (chống độc Pb, V...) tác động th chế đó.

Bắt đầu từ 1969 người ta đã nhận thấy rằng một số phức chất của Pt(II) có hoạt tính ung thư, còn các phức chất của Cu(II) với một số thiosemicarbasone thì ngăn chặn sự phá của các khối u [3]. Từ đó việc nghiên cứu hoạt tính chống ung thư của các phức chất phá rất mạnh. Có nhiều bằng chứng cho thấy rằng hoạt tính chống ung thư của cis -  $\text{Pt}(\text{NH}_3)_2$  do nó tác dụng với ADN và do đó ngăn chặn việc tổng hợp ADN lạ, tức là ngăn chặn việc hợp các protit lạ gây ra ung thư.

Một số ví dụ vừa nêu trên cho thấy triển vọng của việc sử dụng các quan điểm của Hóa vô cơ trong việc tìm các loại thuốc chữa bệnh là rất to lớn. Tất nhiên để làm việc này cần tăng cường sự hiểu biết về mối quan hệ giữa cấu tạo hóa học của các phức chất và hoạt tính học của chúng, về khả năng tạo phức của các phối tử có trong cơ thể, từ các hợp chất đơn đến các đại phân tử protit, lipid, ADN... với các kim loại, về cơ chế phát sinh và phát triển các bệnh v.v... Công việc này đòi hỏi sự phối hợp của các nhà hóa học, sinh vật học, y học dược học.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. A. Уильямс. Металлы жизни, "Мир", М., 1978, с. 13 .
2. L. A. Nicolaer. Hóa học của sự sống, NXB Giáo dục, Hà nội, 1983, tr. 160-165.
3. К. Б. Я цмирский. Бведение в бионеограническую химию. "Наукова думка", 1976, с. 9.
4. W. Kreutz. Angewandte Chemie, 13, tr. 597-614. 1972.
5. J. C. Eccles. Angewandte Chemie, 15, tr. 674-681, 1974.
6. Неорганическая биохимия. Под ред. Г. Эя хгорна, "Мир", М., 1978, Т. II, с. 523-!
7. Методы и достижения бионеорганической химии. Под ред. К. Маколиффа, "Мир" 1978.

Vu Dang Do, Nguyen Viet Huyen

## BIOINORGANIC CHEMISTRY

A representation of Bioinorganic Chemistry.

Bộ môn Hóa vô cơ - ĐHTH Hà nội