

Chương I

ENZYM

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Trình bày được cách gọi tên và phân loại theo quốc tế của enzym, cho được ví dụ môi loại.
2. Trình bày được cấu tạo, cấu trúc của phân tử enzym.
3. Kể tên và vai trò các loại coenzn, cơ chế hoạt động của coenzym NAD⁺ và FAD,
4. Trình bày được cơ chế hoạt động của enzym, ý nghĩa hằng số Km, phương trình Lineweaver-burk.
5. Phân tích được các yếu tố ảnh hưởng đến hoạt động của enzym.

Sự sống là quá trình động, là quá trình biến đổi chuyển hóa không ngừng của các chất diễn ra trong các tế bào, mô cơ thể sống. Thực chất của của các quá trình biến đổi, chuyển hóa là các phản ứng hóa học liên tiếp, phức tạp nhưng diễn ra ở môi trường rất đặc biệt: 2/3 là nước, nhiệt độ 37°C, pH trung tính, áp suất ôn hòa. Ngoài ra, các phản ứng hóa học, biến đổi chuyển hóa các chất diễn ra trong tế bào phải diễn ra nhanh chóng, mạnh mẽ và đặc biệt được kiểm soát, điều hòa chặt chẽ phù hợp với nhu cầu cơ thể. Để làm được điều này, tế bào sống sản sinh ra chất xúc tác sinh học đặc biệt được gọi là enzym. Enzym cũng có đầy đủ đặc tính của chất xúc tác thông thường:

- Các enzym không bị tiêu hao hoặc được sinh ra thêm trong quá trình phản ứng.
 - Các enzym chỉ làm tăng tốc độ phản ứng mà không tạo ra phản ứng, không làm thay đổi hằng số cân bằng của phản ứng, không làm thay đổi chiều của phản ứng.
- Tuy nhiên, ngoài các tính chất nêu trên, enzym còn có những tính chất khác với tính chất của các chất xúc tác hóa học thông thường:
- Hầu hết enzym có bản chất là protein (một số ít enzym có bản chất là RNA).
 - Enzym có hiệu lực xúc tác lớn và thường lớn hơn nhiều so với các chất xúc tác vô cơ hoặc tổng hợp. Thông thường tăng tốc độ phản ứng enzym đến 10⁶- 10¹² lần, ví dụ enzym catalase (có ở các mô khác nhau, đặc biệt có nhiều ở gan) có thể xúc tác phân hủy 40.000.000 phân tử H₂O₂ thành H₂O và O₂ trong 1 giây.
 - Enzym có tính đặc hiệu cơ chất và phản ứng, mỗi enzym chỉ xúc tác phản ứng cho một hoặc một nhóm cơ chất hoặc loại phản ứng nhất định.
 - Hầu hết các enzym hoạt động ở vùng nhiệt độ ôn hòa và pH trung tính.
 - Đặc biệt phản ứng mà enzym xúc tác được tế bào kiểm soát, điều hòa chặt chẽ thông qua kiểm soát hoạt tính enzym.

>> _._...aaa._—_—_ Pa TUNTAZAZĕAZưNN w

Bảng 1.1. Tóm tắt các đặc điểm của chất xúc tác vô cơ và enzym

|

Đặc điểm Chất xúc tác vô cơ Chất xúc tác hữu cơ (Enzym)

Nguồn gốc Từ tự nhiên Do tế bào sản xuất

Bản chất hóa học Chất vô cơ Chất hữu cơ (Protein có thể RNA)

Tăng tốc độ phản ứng | 102 - 109 lần 108 - 1011 lần

Điều kiện phản ứng:

Nhiệt độ

Môi trường ngoài cơ thể:

100°C, hoặc cao hơn

Môi trường trong cơ thể:

Thấp (35-45°C)

pH Acid/kiềm mạnh pH sinh lý (7,4)

Áp suất Cao (vài atm) Áp suất khí quyển (1 atm)

Thay đổi cấu trúc Không Có thay đổi, trở lại cấu trúc ban đầu

khi kết thúc phản ứng

Tính đặc hiệu Thấp Cao

Có thể nói enzym có vai trò rất quan trọng trong mọi quá trình hóa sinh học diễn ra trong cơ thể như xúc tác chuỗi phản ứng hóa học kế tiếp nhau trong thoái hóa các phân tử dinh dưỡng, tích lũy và chuyển dạng năng lượng hóa học và xúc tác tạo nên các đại phân tử phức tạp từ các tiền chất đơn giản.

Nghiên cứu enzym ngoài những kiến thức khoa học cơ bản còn có giá trị thực tiễn lâm sàng. Việc đo hoạt độ một số enzym trong huyết tương, hồng cầu, mẫu mô giúp cho chẩn đoán và điều trị một số bệnh. Ở một số bệnh, đặc biệt rối loạn di truyền do sự thiếu hụt, thậm chí không có một hoặc một số enzym. Một số bệnh khác lại có sự tăng cường hoạt động của một enzym nào đó. Nhiều loại thuốc hoạt động thông qua tương tác với enzym. Nhiều enzym cũng là các công cụ thực hành trong công nghệ hóa sinh y học, công nghệ thực phẩm và nông nghiệp.

14. CÁCH GỌI TÊN VÀ PHÂN LOẠI ENZYM

1.1. Cách gọi tên enzym: enzym có 4 cách gọi tên:

1.1.1. Tên cơ chất và thêm tiếp vĩ ngữ ase. Ví dụ: cơ chất là ure tên enzym là urease, tên cơ chất là protein tên enzym là proteinase,...

1.1.2. Tên tác dụng và thêm tiếp vĩ ngữ ase. Ví dụ: tác dụng oxy hóa, enzym là oxidase, tác dụng trao đổi amin enzym là amino transferase, tác dụng khử nhóm CO₂, enzym là decarboxylase,...

1.1.3. Tên cơ chất, tác dụng và thêm tiếp vĩ ngữ ase. Ví dụ: cơ chất là lactat và tác dụng là khử hydro thì tên enzym là lactic dehydrogenase, cơ chất là tyrosin và tác dụng là khử nhóm CO: thì tên enzym là tyrosin decarboxylase,...

1.1.4. Tên thường gọi: cách gọi tên này không có tiếp vĩ ngữ ase. Ví dụ: pepsin, trypsin, chymotrypsin,...

1.2. Phân loại enzym _ > xác định đặc tính lên đến con số

Khi số lượng enzym được tách chiết, tinh sạch $k > 1$ chuẩn fiooolich g9ĩ lên Và hết hàng nghìn, việc gọi tên và phân loại trở nên phức tạp: : € - BC) đã đưa ra cách phân loại enzym, hiệp hội enzym quốc tế (Enzym CỐ Lìc EngiB LH), Xúc h: enzym năm 1961 (chuẩn hóa lại năm 1972 và 1978) dựa _ ThgSĩ thứ tự từ 1 đến 6, mã: Theo cách phân loại này, enzym được xếp thành loại (class). : ãi th lại được c* loại lại được chia thành nhóm (subclass) dựa trên cơ c tác, môi l q QC chia chất xú liên [

^ ì òi phân nhóm gô

thành các phân nhóm (sub-subclass) dựa trên coeným tham gia, nà p 80m

ý hiệu bằng một mã số

một số enzym. Như vậy, mỗi enzym đều được k p3# HS „ni Tin đủ

cách nhau bởi các dấu chấm thập phân. Chữ số thứ nhậ chỉ loại kiát> tiên Hännngen chỉ

nhóm, chữ số thứ ba chỉ phân nhóm và chữ số thứ tư chỉ tên của T Đ ^ n xú

riêng biệt trong nhóm. Ví dụ: enzym #exokinase có ký hiệu là EC 2. sẽ T X: ì Nn,

loại 2, nhóm 7, thuộc phân nhóm l và có số thứ tự của enzym trong phân nhom lã 1. Sâu

loại enzym được sắp xếp theo thứ tự sau:

loại enzym xúc tác cho phản ứng

1.2.1. óa khử (oxidoreductase): là

li T Ti đ TI () òi H hoặc điện tử theo

oxy hóa và phản ứng khử, nghĩa là các phản ứng có sự trao

phản ứng tổng quát sau: l

$AH + B \rightarrow A + BH$;

Loại enzym oxy hóa khử gồm các dưới lớp:

___ - Các dehydrogenasc: sử dụng các phân tử không phải oxy (ví dụ: NAD⁺) làm chất nhận điện tử. Ví dụ: /2cfat dehydrogenase, malat dehydrogenase, ...

- Các oxidase: sử dụng oxy như một chất nhận điện tử nhưng không tham gia vào thành phần cơ chất. Ví dụ: cy/ochrom oxidase, xanthin oxidase, ...

- Các reductase: đưa H và điện tử vào cơ chất. Ví dụ: /8`-cetoacyl-ACP reductase.

- Catalase: xúc tác phản ứng: $H_2O_2 + H_2O \rightarrow O_2 + 2H_2O$

- Các peroxidase: xúc tác phản ứng: $H_2O_2 + AH \rightarrow A + 2H_2O$

- Các oxygenase (hydroxylase): gắn một nguyên tử O vào cơ chất. Ví dụ:

cyiochrom P-450 xúc tác phản ứng: $RH + NADPH + H^+ + O_2 \rightarrow ROH + NADP^+ + H_2O$, phenylalanin hydroxylase, ...

1.2.2. Enzym vận chuyển nhóm (transferase): là loại enzym xúc tác cho phản

ứng vận chuyên một nhóm hóa học (không phải hydro) giữa hai cơ chất theo phản ứng tổng quát sau:

$AX + B \rightarrow A + BX$

Loại enzym vận chuyên nhóm gồm các dưới lớp:

- Các aminotransferase: chuyển nhóm $-NH_2$ từ acid amin vào acid cetonic. Ví dụ:

đSpAr1af transaminase, alanin transferase,... ' l

- Transcetolase và transaldolase: chuyển đơn vị 2C và 3C vào cơ chất. Ví dụ:

transcetolase, transaldolase,... ' l

→ „—mcT“TTTT”-T-T-T-T---SaBaraBaBaBam

- Các acyl-, metyl-, glucosyl-transferase, phosphorylase: chuyển các nhóm tương ứng vào cơ chất. Ví dụ: acyl CoA-cholesterol acyl transferase (ACAT), glycogen phosphorylase, ...

- Các kinase: chuyển gốc -PO₄ từ ATP vào cơ chất. Ví dụ: hexokinase, nucleoside diphospho kinase, PEP carboxykinase, ...

- Các thiolase: chuyển nhóm CoA-SH vào cơ chất. Ví dụ: acyl-CoA acetyltransferase (thiolase), ...

→ Các polymerase: chuyển các nucleotid từ các nucleotide triphosphat (NTP) vào phân tử DNA hoặc RNA. Ví dụ: các DNA polymerase, các RNA polymerase.

1.23. Enzym thủy phân (hydrolase): là loại enzym xúc tác cho phản ứng cắt đứt liên kết của chất hóa học bằng cách thủy phân, nghĩa là phản ứng có sự tham gia của phân tử nước, theo phản ứng tổng quát sau:



Loại enzym thủy phân gồm các dưới lớp:

- Các esterase: thủy phân liên kết este. Ví dụ: triacylglycerol lipase.

- Các glucosidase: thủy phân liên kết glycosid.

- Các protease: thủy phân liên kết peptid trong phân tử protein.

- Các phosphatase: thủy phân liên kết este phosphat, tách gốc PO₄ khỏi cơ chất.

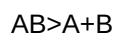
- Các phospholipase: thủy phân liên kết este phosphat trong phân tử phospholipid.

- Các amidase: thủy phân liên kết N-oxid. Ví dụ: nucleosidase.

- Các desaminase: thủy phân liên kết C-N, tách nhóm amin ra khỏi cơ chất. Ví dụ: adenosin desaminase, guanin desaminase, ...

~ Các nuclease: thủy phân các liên kết este phosphat trong phân tử DNA hoặc RNA.

1.2.4. Enzym phân cắt (lyase): còn gọi là enzym tách nhóm, là loại enzym xúc tác cho phản ứng chuyển đi một nhóm hóa học khỏi một cơ chất mà không có sự tham gia của phân tử nước. Phản ứng tổng quát như sau:



Loại enzym tách nhóm gồm các dưới lớp:

- Các decarboxylase: tách phân tử CO₂ từ cơ chất. Ví dụ: pyruvat decarboxylase, glutamate decarboxylase, ...

- Các aldolase: tách một phân tử aldehyd từ cơ chất. Ví dụ: aldolase xúc tác phản ứng tách fructose 1,6-diphosphat thành glyceraldehyd phosphat (GAP) và Dihydroxy acetone phosphat (DHAP).

- Các lyase: tách đôi một phân tử mà không có sự tham gia của phân tử H₂O. Ví dụ: arginosuccinase.

- Các hydratase: gắn một phân tử H₂O vào một phân tử cơ v3 ví dụ: Tân HaO khỏi một phân tử cơ chất. Ví dụ

J-CoA dehydratase, ...

n sự tham gia của ATP để cung cấp

cogen synthase, acid béo synthase,

- Các dehydratase: tách một phân tử

/#&hydroxyacyl-ACP dehydratase, ÿ-hydroxyac}

- Các synthase: gắn hai phân tử mà không cần

năng lượng. Ví dụ: 4TP synthase, citrat synthase, Lưu

/levulenat synthase, ...

nzym xúc tác cho phản ứng biến

ân (í; ; là loại ©

1.2.5. Enzym đồng phân (isomerase): là s (ểng quá nhữ sen?

đổi giữa các dạng đồng phân của chất hóa học. Phản ứng

ABC > ACB

Loại enzym đồng phân gồm các dưới lớp:

- Các racemase: chuyển dạng đồng phân giữa dãy D và dãy L.

- Các epimerase: chuyển dạng đồng phân epi. Ví dụ: ribose 5-phosphat epimerase.

- Các isomerase: chuyển dạng giữa nhóm ceton và nhóm aldehyd. Ví dụ:

phosphopentose isomerase.

- Các mutase: chuyển nhóm hóa học giữa các nguyên tử trong một phân tử.

1.2.6. Enzym tổng hợp (ligase hoặc synthetase): là loại enzym xúc tác cho

phản ứng gắn hai phân tử với nhau thành một phân tử lớn hơn, sử dụng ATP hoặc các nucleosidtriphosphat khác để cung cấp năng lượng; phản ứng tổng quát như sau:

ATP ADP+P_i

A+B Rẽ x24 AB

Loại enzym tổng hợp gồm các dưới lớp:

- Các synthetase: gắn hai phân tử với sự tham gia của ATP để cung cấp năng lượng.

- Các carboxylase: gắn CO₂ vào phân tử cơ chất. Ví dụ: pyruvat carboxylase, ...

- Ligase: sử dụng cho việc gắn 2 đoạn nucleotid với nhau. Ví dụ: DNA ligase.

2. MỘT SỐ ĐẶC TÍNH CỦA PHÂN TỬ ENZYM

2.1. Cấu tạo và cấu trúc của enzym

Các enzym là các protein có khối lượng phân tử từ 12.000 đến hàng triệu

→ SÂN ĐH. ã : triệu đơn vị

dalton (Da). Cũng như các protein, về thành phần cấu tạo, enzym cũng được sô? nà

hai loại: enzym thuần và enzym tạp.

Enzym thuần là các enzym mà phân tử chỉ do các gốc acid set. ế :

~ h R TH BỒC acid amin cấu tạo nên.

Những enzym này không đòi hỏi các nhóm ngoại (coenzym) cho hoạt động "t chúng

(còn gọi là enzym một thành phần). Ví dụ các enzym thủy phân: amylase, proteinase.

Enzym tạp là các enzym mà ngoài thành phần protein (acid amin), phân tử enzym còn có chất cộng tác (cofactor) là các ion như Fe^{2+} , Mg^{2+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} ,... hoặc là một phân tử chất hữu cơ hoặc phức hợp hữu cơ kim loại, cấu tạo nên. Nếu chất cộng tác (cofactor) là chất hữu cơ hoặc là phức hợp hữu cơ kim loại thì được gọi là coenzym. Một số phân tử enzym đòi hỏi cả coenzym và ion kim loại cho hoạt động của chúng. Trong phân tử enzym tạp (còn gọi là holoenzym), phần protein được gọi là apoenzym, phần chất cộng tác được gọi là cofactor:

Holoenzym = apoenzym + cofactor

Phần apoenzym mang những đặc tính cơ bản của enzym, trong khi phần coenzym hoặc ion kim loại là chất phối hợp của enzym, có vai trò bổ sung khả năng phản ứng và khả năng xúc tác cho phân tử enzym.

Coenzym thường có trong thành phần các enzym thuộc loại oxy hóa khử và loại enzym vận chuyển nhóm; thiếu coenzym, enzym loại này không hoạt động. Các cofactor (coenzym) thường là các vitamin và dẫn xuất của chúng. Một số cofactor gắn chặt vào phân tử enzym, không thể tách ra được gọi là nhóm phụ (prosthetic group). Nhiều coenzym trong thành phần cấu tạo có chứa vitamin.

Những enzym chứa kim loại hoặc đòi hỏi kim loại cho hoạt động của nó được gọi là enzym kim loại (metalloenzym). Vai trò của kim loại trong thành phần của enzym kim loại là:

- Tham gia trực tiếp vào phản ứng xúc tác của enzym.
- Hoạt động như một chất oxy hóa khử.
- Tạo thành phức hợp với cơ chất.

Bảng 1.2. Các ion có chức năng là chất cộng tác của enzym

Ion Enzym

Cu^{2+} Cytochrome oxidase

Fe^{2+} hoặc Fe^{3+} Cytochrome oxidase, catalase, peroxidase

K^{+} Pyruvate kinase

Mg^{2+} Hexokinase, glucose 6-phosphatase, pyruvate kinase

Mn^{2+} Arginase, ribonucleotide reductase

Mo Dinitrogenase

NH₄⁺ Urease

Zn^{2+} Carbonic anhydrase, alcohol dehydrogenase, carboxypeptidases A và B

2.2. Trung tâm hoạt động của enzym và tính đặc hiệu cơ chất

Trung tâm hoạt động hoặc vị trí hoạt động (active site) của enzym là một vùng đặc biệt của enzym có tác dụng gắn với cơ chất để xúc tác cho phản ứng làm biến đổi cơ

m có thể có một hoặc vài trung tâm hoạt động. Trung tâm hoạt động của enzyme liên kết tiếp xúc trực tiếp với cơ chất nhưng có chức năng trực tiếp trong quá trình xúc tác. Mỗi enzyme 1 trung tâm hoạt động của enzyme gồm những nhóm hóa học với cơ chất hoặc không tiếp xúc trực tiếp với cơ chất quá trình xúc tác. :
 Trung tâm thường bao gồm các acid amin chứa (có nhóm -OH), cysteine (có nhóm -SH), serine (có nhóm -NH₂), histidine (có nhóm imidazole),... là những nhóm tham gia liên kết hydro hoặc ion với cơ chất. Hình 1.1 minh họa sự gắn của glucose vào trung tâm hoạt động của glucokinase. Chính nhờ trung tâm hoạt động mà enzyme thể hiện tính đặc hiệu cơ chất: glucokinase không xúc tác (gắn) với galactose.

^

Asp 205 nh Gly 229

"xã

8 ì

œ

ỳ

H HO,

H Q

on OH Galactose OH

° HO

Glu 256

Hình 1.1. Vị trí gắn glucose của glucokinase.

A. Glucose được gắn vào trung tâm hoạt động bởi các liên kết hydro giữa các nhóm OH của các acid amin phân cực ở các vị trí khác nhau. Sự tương tác phức tạp làm glucose thay đổi cấu hình gắn đúng vào trung tâm hoạt động.

B. Tính đặc hiệu enzyme được minh họa bởi cấu hình glucose và galactose. Galactose khác glucose chỉ một vị trí nhóm OH vì vậy không gắn được vào trung tâm hoạt động và cần một enzyme khác chuyển hóa galactose là galactokinase

Về quan hệ giữa trung tâm hoạt động và cơ chất, có hai giả thuyết được đưa ra:

- Thuyết "ổ khóa và chìa khóa": Fischer. E (1894) đã đưa ra thuyết "ổ khóa và chìa khóa" ("lock and key") về tác động của enzyme. Theo thuyết này, tương tác giữa enzyme (E) và cơ chất (S), nghĩa là sự gắn giữa enzyme và cơ chất để tạo thành phức hợp enzyme - cơ chất (ES) cũng giống như quan hệ giữa "ổ khóa" và "chìa khóa", nghĩa là enzyme nào thì chỉ xúc tác cho đúng cơ chất đó. Thuyết này chỉ giải thích được tính đặc hiệu tuyệt đối của enzyme nhưng không giải thích được tính đặc hiệu tương đối của enzyme.
- Thuyết "mô hình cảm ứng không gian": để giải thích tính đặc hiệu của

enzym, Koshland D (1958) đã đưa ra thuyết “mô hình cảm ứng thánđ ciardlirnnleEt

fit"). Theo thuyết này, trung tâm hoạt động của enzym e có tính mềm dẻo và linh hoạt, có thể biến đổi về cấu hình không gian trong quá trình tương tác với cơ chất sao cho phù hợp với cấu hình không gian của cơ chất, để có thể tạo thành phức hợp enzym - cơ chất (ES). Thuyết này giải thích được tính đặc hiệu tương đối của enzym và đa số các tác giả hiện nay chấp nhận thuyết này.

} Cơ chất

Vị trí hoạt động

(Enzym)

| Enzym

Phức hợp ổ khóa - chìa khóa Phức hợp enzym-cơ chất

a. Mô hình ổ khóa - chìa khóa

Chìa khóa (cơ chất)

Cơ chất

Phức hợp ES

Enzym

b. Mô hình cảm ứng không gian

Hình 1.2. Mô hình "ổ khóa" và "chìa khóa" (a) của Emil Fischer và mô hình "cảm ứng không gian" của Koshland (b)

2.3. Các dạng cấu trúc của phân tử enzym

2.3.1. Enzym đơn chuỗi và enzym đa chuỗi

Enzym có thể do một chuỗi hoặc nhiều chuỗi polypeptide tạo nên.

Enzym đơn chuỗi (monomer) là enzym chỉ do một chuỗi polypeptid cấu tạo nên, ví dụ: ribonuclease a, lysozym, lipase, pepsin, chymotrypsin,...

Enzym đa chuỗi (oligomer hoặc polymer) là enzym do hai hoặc nhiều chuỗi polypeptid cấu tạo nên, ví dụ: 4spar1af transaminase (AST): 2 chuỗi, alkaline phosphatase (ALP): 2 chuỗi, creatine kinase (CK): 2 chuỗi, hexokinase (HK): 2 chuỗi, /acfaf

dehydrogenase (LDH): 4 chuỗi, RNA polymerase: 5 chuỗi, ATP dehydrogenase: 12 chuỗi, glutamate dehydrogenase (GLDH): 40 chuỗi.

2.3.2. Enzym dị lập thể (Allosteric enzyme) và điều hòa hoạt tính enzym

Enzym dị lập thể là loại enzym ngoài trung tâm hoạt động gắn với cơ chất để thực hiện phản ứng. Trung tâm hoạt động đóng vai trò tiếp nhận cơ chất để thực hiện phản ứng. Enzym trong khi vị trí dị lập thể tiếp nhận yếu tố dị lập thể để điều chỉnh hoạt động của enzym. Về cấu tạo phân tử, enzym dị lập thể có thể là enzym "hệ nhị phân tử" hoặc enzym đa chuỗi. Phân tử enzym dị lập thể có thể có loại vị trí dị lập thể dương, loại vị trí dị lập thể âm hoặc có cả hai.

Khi vị trí dị lập thể dương tiếp nhận yếu tố dị lập thể dương A (chất hoạt hóa: activator) thì cấu hình enzym thay đổi theo hướng thuận lợi hơn cho việc gắn cơ chất, ái lực enzym với cơ chất tăng lên, sự tạo thành phức hợp enzym - cơ chất tốt hơn, tốc độ phản ứng tăng lên.

Cơ chất

Trung tâm hoạt động Trung tâm hoạt động e»

À Enzym 4

Vị trí dị lập thể Chất ức chế G

dị lập thể

(a) Ức chế Allosteric

Cơ chất

Trung tâm hoạt động

`\

Trung tâm hoạt động

Vị trí dị lập thể Chất hoạt hóa dị lập thể

(b) Hoạt hóa Allosteric

Hình 1.3. Tác dụng của yếu tố dị lập thể âm và dương

(a) Với enzym dị lập thể khi có sự gắn chất dị lập thể hoạt động thay đổi không thuận lợi cho sự gắn cơ chất phản ứng

(b) Tác dụng của yếu tố dị lập thể dương làm thuận lợi cho Sự gắn cơ chất và tăng tốc độ phản ứng.

g tăng hoạt động của enzym

âm, cấu hình enzym và trung tâm

chất để xúc tác và làm giảm tốc độ

.. Khi vị trí dị lập thể âm tiếp nhận yếu tố dị lập thể âm I (chất ức chế: inhibitor) thì cấu hình enzym thay đổi theo hướng không thuận lợi cho việc gắn cơ chất, enzym bị ức chế, ái lực enzym với cơ chất giảm nên tốc độ phản ứng giảm đi.

Thông thường, những chất hoạt hóa dị lập thể là những chất đứng trước cơ chất trong chuỗi phản ứng, trong khi những chất ức chế dị lập thể là những chất đứng sau chuỗi phản ứng hoặc là sản phẩm cuối cùng của chuỗi phản ứng. Ví dụ: trong con đường đường phân, enzym phospho fructokinase là một enzym dị lập thể, được hoạt hóa bởi yếu tố dị lập thể dương là ADP và AMP, nhưng bị ức chế bởi yếu tố dị lập thể âm là ATP và citrat.

Hình 1.4. Trong chuỗi phản ứng từ chất A đến F. Để điều chỉnh tốc độ của cả quá trình rất nhiều phản ứng khi sản phẩm F đã đáp ứng đủ nhu cầu tế bào; thay vì điều chỉnh kiểm soát các sản phẩm trung gian, sản phẩm cuối cùng F ức chế ngay enzym ở phản ứng đầu tiên của quá trình.

Các enzym allosteric có đặc tính khác với các enzym không có vai trò điều hòa khác. Ngoài trung tâm hoạt động, enzym allosteric có một hoặc nhiều vị trí dị lập thể (allosteric) để gắn chất dị lập thể (chất điều hòa) Hình 1.3. Trung tâm hoạt động để gắn cơ chất, vị trí dị lập thể để gắn chất dị lập thể. Mỗi vị trí dị lập thể gắn với một chất dị lập thể. Một enzym allosteric có thể có vài vị trí dị lập thể khác nhau để gắn với các chất dị lập thể khác nhau. Trong các enzym đồng đẳng (homofropic enzymes), trung tâm hoạt động và vị trí dị lập thể là giống nhau.

Các enzym allosteric thường lớn và có cấu trúc phức tạp thường gồm nhiều tiểu đơn vị. Ví dụ enzym aspartate transcarbamoylase xúc tác phản ứng kết hợp carbamoyl phosphat và aspartat để hình thành carbamoyl aspartat. Đây là phản ứng đầu tiên trong quá trình tổng hợp các nucleotide pyrimidine. Aspartate transcarbamoylase có 12 chuỗi polypeptit được tổ chức thành 6 tiểu đơn vị xúc tác (2 phức hợp trimer) và 6 tiểu đơn vị điều hòa (3 phức hợp dimer).

Trong quá trình chuyển hóa các chất ở tế bào, các nhóm enzym hoạt động cùng nhau trong các phản ứng liên tiếp, tuần tự để thực hiện một quá trình chuyên hóa, ví dụ như quá trình phân hủy glucose tạo lactat hoặc sự tổng hợp qua nhiều phản ứng tạo một amino acid từ tiền chất đơn giản. Trong các hệ thống enzym như vậy, sản phẩm của phản ứng trước là cơ chất của phản ứng kế tiếp. Hầu hết các enzym trong mỗi quá trình trao đổi chất đều tuân theo các mô hình động học đã trình bày. Tuy nhiên, mỗi con đường bao gồm một hoặc nhiều enzym có vai trò lớn hơn đến tốc độ chuyên hóa của toàn bộ quá trình. Những enzym điều hòa này thường là các enzym allosteric có hoạt tính xúc tác tăng hoặc giảm rất nhanh đáp ứng với các tín hiệu nhất định theo nhu cầu

ác bởi các enzym điều hòa này sẽ làm (ì
huyền hóa. Điều này cho phép tế bào Bộ
g và các phân tử sinh học cần thiết =Ế
8 đư 2 EU C42 HUẾn ân úc t:
của tế bào. Thay đổi tốc độ phản Ti Ế
đổi nhanh chóng tốc độ toàn bộ quả pBttm
ứng nhanh chóng nhu cầu thay đổi về năng lượ
sự phát triển và sửa chữa. Vy nh TT A
ựp ế bào phụ thuộc vào Việc sử dụng hiệu quả nư
/ LẢ Ả Ấ ủa t Tờ NN :

N n ợc thực hiện bởi các enzym điều hòa.
nguồn nguyên liệu, và hiệu quả này đư : A†ñcbSI ngang
hòa là enzym allosteric, trong tÊ bào CỜn có cơ chú
Ả Ả ãi đồ óa trị của một hoặc nhiều gốc acid ami
iêu hò t khác là thay đổi đồng hóa trị của mẹ ĐC P ammin
ng Hơn 500 loại thay đổi đồng hóa trị đã được tìm thấy trong phân tử
protein-enzym. Các nhóm chức năng thay đổi thường là nhóm phosphoryl, ACetyl,
adenylyl, uridylyl, metyl, amid, carboxyl, myristoyl, palmitoyl, prenyl, hydroxyl, sulfa
và các nhóm adenosine diphosphate ribosyl.

Cần lưu ý là, ngoài enzym điều

Phosphorylase

2ATP TIẾU 2ADP

OH OH

ng “/ JMHVW N^`

Phosphorylase b Phosphorylase a

"S4 cm

Í phosphatase 2H;O

Hình 1.5. Sự thay đổi hoạt tính glycogen phosphorylase cơ bằng thay đổi
đồng hóa trị phosphoryl hóa
theo cách này.

#3. Các dạng phân tử của Ơnzym (isoenzym hoặc isozym)

phản ST HP THẾ SNg một cơ thể, có những enzym tuy cùng xúc tác một loi
chất vật lý và hóa học khác nhan, Các dụ hông dạng phân tử khác Nhan; có những
ị là isoen: hoặc ị :m...+.` '6 Phân tử khác ND HA ỉ m đượ
tiêu đơn vị, mỗi tên đo vị ít Phn từ crzym bat free ni dt TẾ
—_ Một chuỗi polynctid cấu tạo nên. các chuỗi này gồm

loại, do hai gen khác nhau tổng hợp nên: chuỗi nguồn gốc tim (H) và chuỗi nguồn gốc cơ (M). Vì enzyme LDH là loại enzyme tetramer do bốn chuỗi polypeptid cấu tạo nên, cho nên sự tổ hợp giữa hai loại chuỗi polypeptid đã tạo thành năm dạng phân tử (isoenzym) của LDH khác nhau.

LDH: do 4 chuỗi H tạo thành: HHHH

LDH₁: do 3 chuỗi H và 1 chuỗi M tạo thành: HHHM

LDH₂: do 2 chuỗi H và 2 chuỗi M tạo thành: HHMM

LDH₃: do 1 chuỗi H và 3 chuỗi M tạo thành: HMMM

LDH: do 4 chuỗi M tạo thành: MMMM

Vì vậy, LDH₁ được gọi là isoenzym kiểu tim và LDH₅ được gọi là isoenzym kiểu gan. Các isoenzym này có hằng số Michaelis (Km) và tốc độ phản ứng tối đa (Vmax) khác nhau.

. Enzyme creatin kinase (CK) do 2 chuỗi polypeptid cấu tạo nên: một chuỗi có nguồn gốc não (B) và một chuỗi có nguồn gốc cơ (M), do đó tạo thành 3 loại isoenzym: CK-BB, CK-MB và CK-MM.

Việc hiểu biết về các isoenzym có ý nghĩa trong thực tế lâm sàng do các dạng isoenzym khác nhau tồn tại ở các mô khác nhau. Khi tổn thương mô nào thì chỉ có dạng isoenzym đó tăng trong máu và khi đo hoạt độ riêng dạng isoenzym đó sẽ tăng và tăng tính đặc hiệu chẩn đoán. Ví dụ khi nghi ngờ bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim, người ta đo hoạt độ CK-MB (có nhiều ở cơ tim- được gọi enzyme tim) huyết thanh có giá trị hơn nhiều khi đo hoạt độ CK toàn phần (gồm cả 3 dạng isoenzym).

2.3.4. Các tiền chất của enzyme

Một số enzyme sau khi được tổng hợp còn ở dạng chưa có hoạt tính (dạng không hoạt động) được gọi là các tiền enzyme (proenzyme hoặc zymogen). Các tiền chất này khi được bài tiết vào môi trường khắc nghiệt của cơ thể sẽ chịu tác dụng thủy phân của môi trường, bị thủy phân cắt đi một đoạn polypeptid vốn che lấp trung tâm hoạt động để bảo vệ trung tâm hoạt động, làm cho enzyme được hoạt hóa, trở nên dạng enzyme chính thức có hoạt tính.

Các tiền enzyme có tên tiếp vĩ ngữ là ogen. ví dụ: các tiền enzyme của đường tiêu hóa chưa có hoạt tính như pepsinogen, trypsinogen và chymotrypsinogen sau khi được bài tiết vào đường tiêu hóa sẽ bị thủy phân, loại bớt một đoạn peptid để trở thành các enzyme chính thức có hoạt tính tương ứng là pepsin, trypsin và chymotrypsin; tiền enzyme có thể có tiếp đầu ngữ “pro”, ví dụ: tiền enzyme của thrombin là prothrombin.

Enzym hoạt
động

Hình 1.6. Chuyển dạng chưa hoạt động (Zymogen) sang dạng hoạt động của enzym

2.3.5. Phức hợp đa enzym

Phức hợp đa enzym là một phức hợp gồm nhiều các phân tử enzym khác nhau nhưng có liên quan với nhau trong một quá trình chuyển hóa nhất định, kết tụ với nhau thành một khối nhiều enzym. Không thể tách riêng từng enzym trong phức hợp đa enzym bởi vì nếu bị tách ra, các enzym riêng biệt trong phức hợp đa enzym sẽ bị biến tính và mất hoạt tính. Sự kết tụ các enzym tạo thành phức hợp đa enzym có tác dụng tăng cường sự cộng tác của các enzym khác nhau trên một quá trình hoặc chuỗi chuyển hóa gồm nhiều phản ứng, làm tăng hiệu lực và hiệu quả xúc tác.

Ví dụ: phức hợp đa enzym pyruvat dehydrogenase xúc tác cho chuỗi phản ứng biến pyruvat thành acetyl CoA (hình 1.7). Chuỗi phản ứng này gồm bốn phản ứng với sự tham gia của phức hợp đa enzym pyruvat dehydrogenase gồm ba enzym pyruvat dehydrogenase, dihydrolipoyl transacetylase và dihydrolipoyl dehydrogenase với bốn coenzym là thiamin pyrophosphat (TPP), acid lipoic, coenzym A và NAD'.

Pyruvate

Pyruvate

Dehydrogenase Acyldipoate

Dihydrolipoyl

Acyl-TPP Transacetylase

CoASH

FADH Lipen

NAD" Dihydrolipoy]

Dehydrogenase

hhyá Acetyl-CoA

NADH + H"

Hình 1.7. Phức hợp đa enzym pyruvatdehydro

genase gồm 3

chuyển pyruvat thành acetyl CÁ °2/m xúc tác

3. CẤU TRÚC VÀ CHỨC NĂNG CỦA CÁC COENZYM

Cơ chất 9

Enzym hư Phản ứng

y .., .., vì —.=.< không xảy ra

→ không hoạt hóa

cm

®

+92 _Ề» : Phản ứng

xảy ra

Enzym hoạt hóa Cơ chất gắn vào trung

tâm hoạt động

Hình 1.8. Vai trò của Coenzym

Coenzym tham gia tạo trung tâm hoạt động: trong hình trên, coenzym thể hiện vai trò tham gia hình thành trung tâm hoạt động, sau khi gắn với coenzym, trung tâm hoạt động mới có khả năng gắn với cơ chất

Các coenzym có chức năng là tham gia cùng enzym trong quá trình xúc tác.

Coenzym thường có ái lực với enzym cũng tương tự như ái lực của enzym với cơ chất; vì vậy, coenzym có thể được coi như một cơ chất thứ hai. Trong các trường hợp khác, các coenzym được gắn đồng hóa trị với enzym và có chức năng như hoặc gần như vị trí hoạt động trong quá trình xúc tác.

Một số coenzym được tổng hợp từ các vitamin nhóm B. Vitamin B₆, pyridoxin cần biến đổi chút ít đã có thể chuyển thành pyridoxan phosphat là dạng coenzym hoạt động. Trong khi đó, niacin cần một sự biến đổi cơ bản bởi tế bào động vật mới có khả năng tác động như một coenzym.

3.1. Các coenzym oxy hóa khử

3.1.1. Các coenzym niacin (nicotinic acid: vitamin B₃): NAD⁺ và NADP⁺

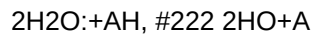
Niacin là acid pyridin 3-carboxylic, có thể được biến đổi thành 2 coenzym chủ yếu tham gia vào loại enzym oxy hóa khử. Hai coenzym này là nicotinamid adenin dinucleotid (NAD⁺) và nicotinamid adenin dinucleotid phosphat (NADP⁺). Cấu trúc của coenzym NADP⁺ khác với coenzym NAD⁺ ở chỗ có thêm một gốc phosphat ở vị trí 2 của ribose trong phân tử adenosin monophosphat.

Cả hai coenzym này đều có chức năng là vận chuyển 2 điện tử và một H⁺ giữa chất cho và chất nhận H trong phản ứng oxy hóa khử xúc tác bởi enzym dehydrogenase. Tuy nhiên, có enzym dehydrogenase cần coenzym NAD⁺, có enzym dehydrogenase cần coenzym NADP⁺ trong quá trình xúc tác.

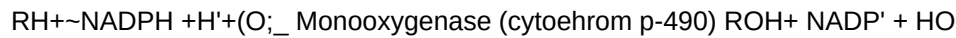
Phản ứng phân huỷ H_2O_2 được xúc tác bởi catalase (có coenzym hem) như sau:



Phản ứng phân huỷ H_2O_2 được xúc tác bởi peroxidase (có coenzym hem) và đòi hỏi kèm theo một cơ chất dạng khử như sau:



Phản ứng oxygen hóa một cơ chất (thường là thuốc hoặc các chất xenobiotic) được xúc tác bởi các enzym monooxygenase (thuộc hệ thống cytochrom P-450) có coenzym là Cytochrom p-450 là một loại coenzym hem và đòi hỏi một coenzym dạng khử là NADPH + H^+ như sau:



Phản ứng này nói chung có tác dụng biến một chất độc, ít tan trong nước thành một chất không độc hoặc ít độc hơn và tan trong nước nhiều hơn để có thể đào thải khỏi cơ thể.

Các enzym dioxygenase là loại enzym có coenzym hem, có tác dụng xúc tác phản ứng peroxy hóa một cơ chất. Phản ứng được thể hiện như sau:



3.1.4. Acid lipoic: acid lipoic là một acid béo chứa 2 nhóm sulfur (-SH) có tên khoa học là acid 6,8-dithio-octanoic. Acid lipoic có phổ biến trong các chất tự nhiên. Nó là một chất quan trọng trong chuyển hóa chất, tham gia vào phức hợp enzym khử carboxyl oxy hóa của acid pyruvic và acid α -ceto glutaric cùng với các coenzym khác như TPP, coenzym A, FAD và NAD^+ .

3.2. Các coenzym vận chuyển nhóm

3.2.1. Thiamin pyrophosphat (TPP) vận chuyển nhóm CO_2 .

Trong thành phần của TPP có thiamin là vitamin B₁. TPP là coenzym của các enzym có vai trò tách nhóm CO_2 của các acid α -ketonic như acid pyruvic hoặc acid α -cetoglutaric. Sự thiếu hụt thiamin (vit.B₁) làm cho enzym chuyển hóa acid pyruvic không hoạt động, gây ứ đọng acid pyruvic trong máu và các mô, đặc biệt các mô não, thần kinh ảnh hưởng chủ yếu đến hệ thần kinh ngoại biên, đường tiêu hóa và hệ thống tim mạch. Vì vậy, bổ sung Thiamin có giá trị trong điều trị các bệnh như beriberi (bệnh tê- phù), viêm thần kinh do rượu, viêm thần kinh do thai nghén, ..

_ HN ĐEN >a>%Sa-nsẽ=-ee.s.-œ.we<wwœa

Vòng thiazolium

H

l" «n_sêy †

Ỗ 1< chạ—cH,~o—f†—~0~f—9"

đền "= œ0

Thiamine pyrophosphate (TPP)

của TPP

Hình 1.11. Công thức cấu tạo

3.2.2. Coenzym A vận chuyển nhóm acyl

Coenzym A (viết tắt là CoA-SH) gồm acid pantothenic (vitamin Bs) nối với một

osphat và với một nucleotid là

thioethanolamin tạo thành pantethein và nối với một gốc ph Ji 1]

ế hosphat. Coenzym A có vai trò trong chuyên

cid amin. Ví dụ: coenzym A kết hợp với

adenosin monophosphat qua liên kết pyrop)

hóa các acid béo, thể ceton, acetat và các a) :

acetat để tạo nên "acefat hoạt động" là acetyl CoA, chất này có thể kết hợp với acid

oxaloacetat để tạo thành acid citric, mở đầu cho chu trình acid citric, có thể tham gia vào

quá trình sinh tổng hợp acid béo, sinh tổng hợp cholesterol và các hormon steroid, ...

NHạ

Đà N

N

p CHạ DO < |

| 3

N

D

lì

R —CH;CHạ—NH—C—CH;CHạ~NH~Ê—OH—~Ả 2i-cbi| Re và MP. 0

OH Hạ ỗ

57: =s...- —.—

Acid Pantothenic

làm,

|

Mu

=

Phosphorylate ADP

Coenzym A

Hình 1.12. Công thức cấu tạo của Coenzym A

3.2.3. S-adenosyl-methionin

S-adenosyl-methionin có tác dụng vận chuyển nhóm methyl -CHạ

3.2.4. Acid tetrahydrofolic (FH4)

Acid tetrahydrofolic có vai trò vận ẽ

ân chuyên nhóm 1 nguyên tử

guyên tử carbon.

3.2.5. Biotin

Biotin có chức năng như một coenzym của enzym carboxylase, enzym xúc tác cho sự gắn CO₂: (gọi là sự carboxyl hóa). Vai trò hóa sinh quan trọng nhất của biotin là tham gia các phản ứng carboxyl hóa.

O

II

my

H

ì lè

Bì XÊY Đ YGH; coHbdrerii -G0dù

Hình 1.13. Công thức cấu tạo của Biotin

H

3.2.6. Pyridoxal phosphat

Pyridoxal phosphat là dẫn xuất của pyridoxin (vitamin B₆). Pyridoxal phosphat là coenzym của enzym trao đổi amin, có vai trò vận chuyển nhóm amin của acid α-amin I cho một acid α-cetonic 2 để biến thành acid α-cetonic 1, còn acid α-cetonic 2 nhận nhóm amin để biến thành acid α-amin 2. Hai enzym trao đổi amin quan trọng và có nhiều ở gan sử dụng coenzym này là AST, ALT.

R₁-CH-COOH R₂-f-Coon

NH₂ b

Acid amin 1 Acid α - cetonic 1

O

/

→ CH₂-NH₂;

HO-f | CH₂-o—~() HO-TZ< | CH₂-o—)

H₂C—W₂ H₂C—x.

N N

Transaminase

Pyridoxal -® Pyridoxamin -®

r

R₁-CH-COOH R₂-H-COOH

NH₂ :

Acid amin 2 Acid α - cetonic 1

Hình 1.14. Cơ chế hoạt động của enzym transaminase

Ngoài vai trò tham gia

pyridoxalphosphat còn có vai trò là coenzyme

acid amin như tyrosin, arginin, acid glutamic

sự khử carboxyl của acid amin là các amino

của acid glutamic sẽ tạo thành γ -amino

động của thần kinh, sự khử carboxy

của mô, làm tăng tính thấm thành mạch

với sự khử carboxyl của phenylalanin và tyrosin. Sẽ

epinephrin là những hormon quan trọng của

Bảng 1.3. Một số vitamin có trong các coenzym và enzym tương ứng

a vào thành phần x

ncó

butyric acid (G

1 của histidin sẽ tạo

h, gây hiện tượng

m của các

tủy thượng thận...

ủa các enzym trao đổi amin

enzym khử carboxyl của một số

và một số acid amin khác. Sản phẩm của

hoạt tính sinh học. Ví dụ: sự khử Carboxyl

ABA) là một chất ức chế hoạt

thành histamin là một hormon

dị ứng, sự hydroxy hóa cùng

tạo thành nor-epinephrin và

Loại phản ứng

Hậu quả của thiếu

Vitamin Coenzym điển hình hụt Vitamin

Beriberi (giảm cân,

Thiamine (B Thiamine Chuyển nhóm đầu tim, rối loạn chức

) pyrophosphate aldehyde năng thần kinh)

Flavin adenine

Si

Oxy hóa- khử

Cheliosis và

stomatitis góc (tổn

Riboflavin(B₂) | quinucleotide (FAD) thương của miệng),

viêm da

mm : c in Trầm cảm, nhầm lẫn,

Pyridoxin (B₆) Phosphate Pyridoxal | Chuyển nhóm amino

Acid nicotinic

Nicotinamide adenine

Pellagra (viêm da,

cobalamin

methyl; sự sắp xếp

lại nội tuyến

(niacin) dinucleotide (NAD⁺) Oxy hóa khử trầm cảm, tiêu chảy)

Acid Pantothenic Coenzyme A Chuyển nhóm Acyl Cao huyết áp

Biotin Phức hợp biotin- Chuyển nhóm HN để THÁI Hối

lysine (sinh học) carboxyl (hiếm)

Chuyển giao các củ SE TI

: Ăn :rak- iếu máu, dị tật Ống

Acid folic 'Tetrahydrofolate ĐINH ph An một thần kinh trong sự

bon, tổng hợp phát triển _

thymine

B 5'-Deoxyadenosyl Chuyển các nhóm | Thiếu máu, thiếu máu

12

ác tính, nhiễm toan

methylmalonic

C (acid ascorbic)

Chất chống oxy hóa

Suy thận (sưng phù và

chảy máu, xuất huyết

dưới da)

4. CƠ CHẾ XÚC TÁC CỦA ENZYM

4.1. Sự biến thiên năng lượng tự do (AG) và năng lượng hoạt hóa

Năng lượng tự do của một hệ thống phản ứng là năng lượng có thể tạo ra công có ích. Năng lượng tự do được ký hiệu là G. Một phản ứng hóa học chỉ có thể xảy ra theo chiều năng lượng tự do giảm, biến chất có năng lượng tự do > h RẺ: Tê mức năng lượng thấp hơn. Điều này có nghĩa là điều kiện cần của Giế Đa ảnh c D Xi biến thiên năng lượng tự do phải âm (AG < 0): một phản ứng hóa

$$A+B=C+D$$

$$G_i > G_{\text{c}} \longrightarrow \Delta G = G_{\text{c}} - G_i < 0$$

Với: ΔG_i là năng lượng tự do của chất tham gia

G_{c} là năng lượng tự do của sản phẩm tạo thành

___ Tuy nhiên, do vật chất có sức ỳ về mặt hóa học nên một phản ứng dù có $\Delta G < 0$, vẫn chưa thể tự xảy ra được.

Vật chất thường có sức ỳ về mặt hóa học. Sức ỳ về mặt hóa học của vật chất là do các yếu tố sau gây nên:

- Yếu tố về entropy (sự chuyển động hỗn loạn của các phân tử vật chất).
- Lớp áo nước cản trở và có thể làm mất hoạt tính của cơ chất.
- Hình thể không gian công kênh của cơ chất.
- Sự sắp xếp chưa định hướng của các nhóm chức năng trên phân tử enzym.

Vì vậy, một số phản ứng hóa học mặc dù có điều kiện cần là khả năng xảy ra theo hướng năng lượng thấp hơn ($\Delta G < 0$), nhưng phản ứng vẫn không xảy ra được. Muốn phản ứng xảy ra phải có thêm điều kiện đủ, nghĩa là phải cung cấp cho hệ thống phản ứng một năng lượng để thắng được sức ỳ về hóa học của vật chất. Năng lượng cần cung cấp ấy được gọi là năng lượng hoạt hóa.

Trạng thái chuyển tiếp

TCơ chất (S) Sản phẩm (P)

Năng lượng tự do (G)

Tiến trình phản ứng

Hình 1.15. Mô tả năng lượng tự do và trạng thái chuyển tiếp của phản ứng

Năng lượng hoạt hóa (AE-Activation Energy) là năng lượng cần thiết để đưa tất cả các phân tử của 1 mol cơ chất ở nhiệt độ nhất định lên trạng thái chuyển tiếp (transition state) ở đỉnh của hàng rào năng lượng, để phản ứng enzym có thể xảy ra. Ở trạng thái chuyển tiếp, mỗi phân tử cơ chất có thể sẵn sàng tham gia vào sự tạo thành sản phẩm phản ứng.

TY. TẾỄ—ỄỒỒố—Ồ—Ồ—Ồ—D5050sqQvỒ5vQvqvqếỒỨỪœQỀ""ỀỪv TT co

4.2. Cơ chế tác dụng của enzym

Như đã trình bày ở trên, để phản ứng

năng lượng tự do của phản ứng phải âm (Δ

lượng hoạt hóa để thắng được sức ỳ hóa học

dụng của enzym là enzym làm giảm mức năng

chất dễ dàng đạt được mức năng lượng để đưa phản ứng vào trạng thái chuyển tiếp, từ

đó phản ứng có thể xảy ra. Tốc độ của phản ứng phụ thuộc vào số các phân tử cơ chất

vượt qua hàng rào năng lượng để phản ứng vào trạng thái chuyển tiếp.

g có thể xảy ra cần có 2 điều kiện: biến thiên

G < 0) và cơ chất phải được cung cấp năng

(đạt tới trạng thái chuyển tiếp). Cơ chế tác

lượng hoạt hóa của phản ứng để các cơ

Vậy enzym là giảm năng lượng hoạt hóa của phản ứng bằng cách nào? Thật sự,

enzym làm giảm năng lượng hoạt hóa của phản ứng bằng cách kết hợp với cơ chất tạo

thành phức hợp enzym- cơ chất (E-S) theo phản ứng qua 2 bước sau:

$E + S \rightleftharpoons ES \rightarrow E + P$

(a) (b)

Ở đây, E là enzym, S là cơ chất (substrate), ES là phức hợp enzym-cơ chất và (P)

là sản phẩm của phản ứng (product). Như vậy, enzym có tác dụng biến một phản ứng

hóa học một bước thành một phản ứng hóa học qua 2 bước gồm một phản ứng liên

phân tử (a) và một phản ứng nội phân tử (b) nhờ tạo thành phức hợp enzym-cơ chất, cả

hai phản ứng này đều đòi hỏi năng lượng hoạt hóa thấp hơn rất nhiều so với phản ứng

không có sự xúc tác của enzym.

Một phần quan trọng của năng lượng được sử dụng làm tăng tốc độ phản ứng

enzym xuất phát từ các tương tác yếu (tương tác hydro, tương tác kỵ nước và tương tác

ion) giữa cơ chất và enzym. Trung tâm hoạt động của enzym được cấu trúc để các tương

tác yếu xảy ra trong trạng thái chuyển tiếp. Sự cần thiết có nhiều tương tác yếu là một

trong những lý do làm cho enzym có kích thước lớn. Năng lượng gắn dựa trên các nhóm

hóa học cũng là cơ sở quyết định tính đặc hiệu enzym.

Cách làm giảm năng lượng hoạt hóa của enzym là enzym kết hợp với cơ chất để

tạo thành phức hợp E-S qua trạng thái chuyển tiếp $E \sim S^*$ bằng những tương tác, tạo ra

các liên kết yếu nhờ một năng lượng hoạt hóa thấp, đồng thời giải phóng ra năng lượng

tự do, ΔH của phản ứng này lại góp phần hoạt hóa phức hợp E-S để

khả năng chuyển tiếp $E \sim S^*$ với năng lượng hoạt hóa cũng rất

tiếp đó giải phóng ra năng lượng tự do. Như

vậy, bằng cách tạo ra phức hợp E-S, enzym chỉ cần những năng lượng hoạt hóa rất nhỏ

cũng có thể thúc đẩy phản ứng xảy ra. Cũng chính vì vậy. cá BI

VW án 5

xảy ra trong điều kiện nhiệt độ sinh lý của cơ thể. TU CC HHNH EHUIEHZY THIẾT CỐA

Trạng thái chuyển tiếp

Năng lượng tự do (G)

P

AG1: AE khi không có xúc tác enzym

AG2: AE khi có xúc tác enzym

Tiến trình phản ứng

Hình 1.16. Cơ chế tác dụng của enzym

Enzym làm giảm năng lượng hoạt hóa của phản ứng bằng cách tạo thành phức hợp enzym- cơ chất (ES) với mức năng lượng hoạt hóa thấp hơn nhiều so với khi không có enzym xúc tác để đưa phản ứng vào trạng thái chuyển tiếp, từ đó tạo thành phức hợp enzym sản phẩm (EP) và phản ứng tạo thành sản phẩm (P) và giải phóng (E) dễ dàng xảy ra.

5. ĐỘNG HỌC ENZYM

5.1. Tốc độ phản ứng enzym và đơn vị đo

Tốc độ phản ứng của một enzym là lượng cơ chất bị biến đổi dưới tác dụng của enzym ấy trong một phút ở nhiệt độ 25°C và các điều kiện được chuẩn hóa.

Đơn vị hoạt độ enzym được thể hiện bằng:

Đơn vị quốc tế (international units, IU hoặc U) và được định nghĩa là lượng enzym làm biến đổi 1 mol cơ chất thành sản phẩm trong 1 phút ở 25°C và các điều kiện đã được chuẩn hóa.

Đơn vị Katal (Katf) là lượng enzym làm biến đổi 1 mol cơ chất thành sản phẩm trong 1 giây ở 25°C và các điều kiện đã được chuẩn hóa.

1uKat = 60IU

Tốc độ phản ứng ban đầu (V₀)

Tốc độ ban đầu của một phản ứng enzym (được ký hiệu là V₀) có nồng độ enzym, nồng độ cơ chất, ở một nhiệt độ và pH nhất định, là tốc độ phản ứng enzym ở những phút đầu tiên của phản ứng, khi mà tốc độ phản ứng chưa bị ảnh hưởng bởi sự thay đổi của nhiệt độ, pH, nồng độ sản phẩm phản ứng,... tốc độ ban đầu tăng lên một cách tuyến tính, sau đó không tăng tuyến tính nữa. Hoạt độ enzym chỉ được đo một cách chính xác ở tốc độ ban đầu, nghĩa là đo trong khoảng 5 phút đầu tiên của phản ứng.

— ỖPWNWWHHHH-(GGCOOOOẶẶ.ẢẢẶ GÀ GV XU

Tốc độ cực đại (V_{max}) „ 2Ả :

Với một nồng độ enzyme thích hợp, nhiệt độ và pH BI Tho đt HỖ tăng lên thì tốc độ phản ứng tăng lên. Khi các phân tử enzyme e ì tộc độ phản ứng đạt tốc độ tối đa (V_{max}).

5.2. Thuyết Michaelis-Menten

Năm 1913, Michaelis và Menten đã AE

trong việc hình thành phức hợp enzyme - CỞ chất (ES). ì "HỆ

ất và sản phẩm phản ứng được thể

đề ra giả thuyết về vai trò của nồng độ cơ chất

Sự liên quan nói chung giữa enZym, cỞ ch

hiện bằng phương trình sau:

EltS*% CS TS" 2B,SEBfFP

kị k¿

Giả thuyết của Michaelis-Menten về sự liên quan giữa tốc độ phản ứng và nồng độ cơ chất được tính toán theo phương trình Michaelis-Menten:

BS]

Ka+ [S]

V= V„ax

Ở đây V =tốc độ phản ứng

V_{max} = tốc độ tối đa

[S] = nồng độ cơ chất

K_m = hằng số Michaelis của enzyme đối với cơ chất.

— Khi nồng độ cơ chất thấp hơn K_m rất nhiều, nghĩa là với số lượng enzyme vượt quá số lượng cơ chất, trong phương trình Michaelis-Menten, ta có thể bỏ [S] ở mẫu số, phương trình trở thành dạng $V=V_{mw}$, [S]/ K_m , đây là phương trình tuyến tính dạng $y = ax$, nghĩa là tốc độ phản ứng chỉ phụ thuộc vào nồng độ cơ chất [S]. Lúc này phản ứng là phản ứng động học bậc 1 bởi vì tốc độ phản ứng tỷ lệ thuận với nồng độ cơ chất.

Khi nồng độ cơ chất tăng lên đến mức đạt giá trị bằng giá trị ì ì

: . ~ : { bằng giá trị K_m thì phương trình

Michaelis-Menten trở thành dạng $V = \frac{1}{2} V_{max}$ nghĩa là tốc độ phản ứng ở ½

độ tối đa. eng $V = \frac{1}{2} V_{max}$, có nghĩa là tốc độ phản ứng bằng 1/2 tốc

Khi nồng độ cơ chất lớn hơn K_m , rất nhiều thì ta có thể bỏ mẫu số củ

n n thì ta c ể bỏ ÷ mẫu số củ

ng tp Tản t7 và phương trình trở thành dụng c. ` "sô nghĩa l

ốc độ phản ứng đạt tốc độ tối đa (V_{max})- LÚC này tấ cả có ba — ' max, CỎ ĐÁp n

Ả Bàn? Ộ ai y tất cả các phân tử đều bão hoà

cơ chất, phản ứng đạt động học "bậc không" bởi vì 2 p enzyme đều ;

Xên LÊN LAT S ẮN Mi Gc. PP ng s B h _ 8", bởi vì, dù ó tiế X Ả R ất

thì tốc độ phản ứng cũng không thay đổi và lúc này PO HẢ tục tăng nồng độ cơ =

nồng độ enzyme. 0 phản ứng chỉ phụ thuộc V'

<

V_{max}

V₀ (Tốc độ ban đầu)

K_m

Nồng độ cơ chất [S]

Hình 1.17. Đồ thị Michaelis- Menten về sự phụ thuộc của tốc độ phản ứng vào nồng độ cơ chất

K_m là nồng độ cơ chất mà ở đó tốc độ phản ứng bằng 1/2 tốc độ tối đa

Ý nghĩa của các giá trị K_m:

- K_a là hằng số tổng hợp của các hằng. số tốc độ, có giá trị bằng nồng độ cơ chất cần thiết để tốc độ phản ứng đạt bằng 1/2 tốc độ tối đa. Như vậy, K_m được tính bằng mol/L.

- K_m là ;hằng số đặc trưng của mỗi enzym đối với mỗi cơ chất, nó thể hiện ái lực của enzym đối với cơ chất: K_m càng nhỏ, ái lực của enzym đối với cơ chất càng lớn, bởi vì chỉ cần một lượng cơ chất rất nhỏ, tốc độ phản ứng đã đạt 1/2 tốc độ tối đa, K_m càng lớn, ái lực của enzym đối với cơ chất càng nhỏ, bởi vì phải cần một lượng lớn cơ chất, tốc độ phản ứng mới đạt 1/2 tốc độ tối đa.

Bảng 1.4. Hằng số K_m của một số enzym và cơ chất

Enzym Cơ chất K_m (mM)

Hexokinase (brain) ATP 0.4

D-Glucose 0.05

D-Fructose 1.5

Carbonic anhydrase HCO₃⁻ 26

Chymotrypsin Glycyltyrosinylglycine 108

N-Benzoyltyrosinamide 25

β-Galactosidase D-Lactose 4.0

Threonine dehydratase L-Threonine 5.0

Muốn đạt được V_{max}, nồng độ cơ chất phải > 100 lần K_a.

Ý nghĩa của V_{max}: tốc độ tối đa V_{max} thể hiện số vòng quay (turnover number) của

òng quay. Số vòng quay của một

` £ 3 . à Æ V ^ 5 >

một enzym, Hằng số động học K_s được g₉) D phẩm trong một đơn vị thời gian

enzym là số phân tử cơ chất được biến đổi thành sản

phẩm khi enzym này được bão hòa đầy đủ với cơ chất.

Phương trình và đồ thị Lineweaver-Burk: $\frac{1}{v} = \frac{K_m}{V_{max}} \frac{1}{[S]} + \frac{1}{V_{max}}$

Đồ thị hyperbol của Michaelis-Menten là đồ thị Tư Xe, N + bạn P^oij- nộ

enzym về phương diện lý thuyết, nhưng khó áp dụng VỀ bol của Michaelis-Menten, vì

được xác định một cách chính xác V_a. từ đồ thị hyperbo ten bằng cách nghịch đảo :

vậy, Lineweaver-burk đã cải tiến phương trình Michaelis.Men _ han 1 ảo

phương trình này và thu được phương trình tuyến tính dạng y

I

I Km `

X

V_u 'V_{max} [S] max

Hình 1.18. Đồ thị Lineweaver-Burk

Ý nghĩa của đồ thị Lineweaver-Burk:

- Đồ thị này đã biến đồ thị hyperbol thành đồ thị tuyến tính (dạng thẳng), như vậy, từ đồ thị này có thể tìm K_m và V_{max} một cách dễ dàng trên thực nghiệm.

- Đồ thị này là công cụ để xác định pH và nhiệt độ tối ưu của phản ứng enzym.

- Đồ thị này cũng còn là công cụ để xác định loại chất ức chế là chất ức chế cạnh tranh hay không cạnh tranh đối với một enzym nhất định.

6. CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN HOẠT ĐỘNG CỦA ENZYM

Vì các enzym có trong huyết thanh với những lượng rất nhỏ nên trong thực tế lâm

sàng người ta thường đo hoạt độ enzym chứ không đo nồng độ enzym. Trong nghiên

cứu về enzym, người ta thường khảo sát tốc độ phản ứng enzym ở các điều kiện khác

nhau. Các yếu tố sau có thể ảnh hưởng đến tốc độ phản ứng enzym.

6.1. Nồng độ cơ chất [S]

Sự ảnh hưởng của nồng độ cơ chất đến hoạt động của enzym đã được mô tả ở phần động học enzym với phương trình và đồ thị Michaelis-Menten.

6.2. Nồng độ enzym [E]

Ngoài nồng độ cơ chất, nồng độ enzym cũng ảnh hưởng đến tốc độ phản ứng enzym. Đối với cùng một lượng cơ chất, tốc độ phản ứng enzym tăng khi tăng nồng độ enzym và ngược lại. Tuy nhiên, giá trị K_m không bị phụ thuộc vào nồng độ enzym.

6.3. Nhiệt độ

Nhiệt độ tăng thường làm tăng tốc độ của một phản ứng hóa học do làm tăng sự chuyển động của các phân tử, làm tăng số va chạm hiệu quả của các phân tử enzym và cơ chất và cũng cung cấp năng lượng cho phản ứng. Tuy nhiên, sau khi đạt được tốc độ tối đa, tốc độ phản ứng giảm dần bởi vì bản chất của enzym là protein nên khi nhiệt độ tăng cao sẽ dẫn đến biến tính protein, làm mất hoạt tính xúc tác của chúng. Hầu hết các enzym có một ranh giới nhiệt độ tối ưu giống như điều kiện nhiệt độ sinh lý của cơ thể. Sự biến tính bắt đầu xảy ra ở nhiệt độ từ 40 đến 50°C và sự biến tính xảy ra ở những nhiệt độ cao hơn. Thời gian tiếp xúc với nhiệt độ cũng ảnh hưởng đến sự hoạt động của enzym. Enzym có thể chịu đựng được nhiệt độ cao hơn trong một thời gian ngắn. Nói chung, ở ranh giới nhiệt độ enzym chưa bị biến tính, khi tăng nhiệt độ lên 10°C, tốc độ phản ứng tăng lên gấp hai lần, nghĩa là giá trị hệ số nhiệt độ (temperature coefficient) Q_{10} bằng 2. Như vậy, các kết quả phân tích enzym phải được nêu rõ là được thực hiện ở nhiệt độ nào và phải hiệu chỉnh bằng bảng hiệu chỉnh hoạt độ enzym theo nhiệt độ nếu cần thiết. Các mẫu huyết tương có thể được bảo quản ở nhiệt độ trong tủ lạnh (0-4°C) hoặc đông lạnh trong một thời gian nhất định cho đến khi phân tích mà các enzym không bị mất hoạt tính. Tuy nhiên, không nên đông lạnh rồi lại làm tan enzym nhiều lần bởi vì điều này có thể gây biến tính enzym protein.

V

Nhiệt độ tối ưu

Tốc độ phản ứng

Nhiệt độ

Hình 1.19. Ảnh hưởng của nhiệt độ trên tốc độ phản ứng enzym

mmmm.n=nm—.....aõaõăaaó'sēs.ěnnnnŎ.gĂ

Ngoài ra, ngày nay, các vi khuẩn sống ở đáy biển non TE.Ể trnstritii 10ng TBười ta đã phát hiện được một số enzym bền với nhiệt, Có khả năng lộng m mg Ví dụ: các enzym Tuq DNA polymerase, Tii DNA pojer4se Bu Đi kệ ng 2P) fh DNA polymerase, Ta DNA polymerase,... có nhiệt độ tối ưu le ĐA) P 'RM thê hoạt động ở nhiệt độ 950C trong vài chục phút. Vì vậy, Cấ€ cnzym này hai ỚC Sử dụng rộng rãi cho phản ứng chuỗi polymerase (polymerase chain reaction:).

6.4. pH môi trường

Bản chất của các enzym là prot

nghiệt có thể gây biến tính enzym hoặc

cin nên chúng mang điện. Các mức độ pH khác

c ảnh hưởng đến trạng thái ion hóa của enzym,

gây nên sự thay đổi cấu trúc hoặc thay đổi điện tích trên các gốc acid amin ở trung tâm hoạt động. Vì vậy, mỗi enzyme chỉ hoạt động trong vùng pH nhất định và hoạt động tối ưu ở một pH thích hợp. Ngoài vùng pH này, pH cao hơn hoặc thấp hơn hoạt tính enzyme đều giảm. Hầu hết các phản ứng enzyme sinh lý xảy ra trong một giới hạn pH khoảng từ 7 đến 8. Tuy nhiên, một số enzyme hoạt động trong một giới hạn pH rộng hơn một số enzyme khác. Ví dụ pH tối ưu của pepsin ở vùng acid (pH 2,0-4,0), còn pH tối ưu của trypsin ở vùng pH kiềm (8-10). Điều này hoàn toàn phù hợp tạo kiện cho quá trình phân hủy protein thức ăn tạo acid amin ở đường tiêu hóa. Trong phòng thí nghiệm, hoạt độ enzyme phải được kiểm soát một cách chặt chẽ ở pH tối ưu bằng những dung dịch đệm thích hợp.

Pepsin Amylase Trypsin

Hoạt độ enzyme

(%)

Hình 1.20. Ảnh hưởng của pH đến tốc độ phản ứng enzym

a) pH tối ưu của pepsin

b) pH tối ưu của trypsin

6.5. Các chất hoạt hóa

Các chất hoạt hóa (aefvafor) là các chất làm tăng tốc độ của phản ứng enzym hoặc là làm cho enzym ở trạng thái không hoạt động trở thành trạng thái hoạt động. Các chất hoạt hóa thường là các phân tử nhỏ hoặc các ion. Các chất hoạt hóa của enzym nói chung thường là các kim loại (Ca^{2+} , Fe^{3+} , Mg^{2+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} và K^{+}) hoặc á kim (Br và CT). Cơ chế hoạt động của các chất hoạt hóa là tạo nên một vị trí hoạt động tích điện dương để có thể tác động vào các nhóm tích điện âm của cơ chất. Các chất hoạt hóa khác có vai trò làm thay đổi cấu hình không gian của enzym, làm ổn định cấu trúc bậc ba và bậc bốn của phân tử enzym, làm enzym dễ gắn với cơ chất, cũng có thể có vai trò liên kết cơ chất với enzym hoặc với coenzym, hoặc tạo ra sự oxy hóa hoặc sự khử. Một số coenzym có vai trò như một chất hoạt hóa đối với một số enzym đòi hỏi các phân tử hữu cơ này cho hoạt tính enzym đầy đủ của chúng. Ví dụ: NAD^{+} là một cofactor có thể bị khử thành NADH trong đó cơ chất thứ nhất bị oxy hóa.

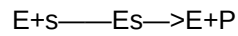
6.6. Các chất ức chế

Chất ức chế là những chất khi kết hợp với enzym có tác dụng ức chế hoạt động của enzym, nghĩa là làm giảm hoặc làm mất hoạt tính của những enzym nhất định. Enzym xúc tác hầu như tất cả các phản ứng trong tế bào sống, tuy nhiên cũng không ngạc nhiên rằng nhiều chất ức chế enzym là những thuốc quan trọng đã được biết. Ví dụ, aspirin (acetylsalicylate) ức chế enzym xúc tác bước đầu tiên trong tổng hợp prostaglandin, chất này liên quan đến nhiều quá trình, bao gồm quá trình gây ra đau. Nghiên cứu về các chất ức chế enzym cũng cung cấp nhiều thông tin có giá trị về cơ chế enzym, giúp xác định một số con đường trao đổi chất. Có hai loại chất ức chế enzym: ức chế thuận nghịch (Reversible inhibition) và ức chế không thuận nghịch (irreversible inhibition).

6.6.1. Ức chế thuận nghịch (reversible inhibition)

6.6.1.1. Ức chế cạnh tranh (competitive inhibitor)

Một dạng ức chế thuận nghịch thông thường là ức chế cạnh tranh. Sự ức chế cạnh tranh là sự ức chế của những chất có cấu trúc tương tự như phân tử cơ chất và vì vậy có khả năng cạnh tranh với cơ chất để gắn vào trung tâm hoạt động của enzym (hình 1.21). Khi chất ức chế gắn vào trung tâm hoạt động của enzym tạo phức hợp EI sẽ ngăn cản sự gắn của cơ chất vào enzym và không có phản ứng xúc tác xảy ra. Sự ức chế cạnh tranh có khả năng thuận nghịch (đảo ngược), vì vậy có thể khắc phục sự ức chế cạnh tranh bằng cách tăng nồng độ cơ chất. Khi cơ chất nhiều hơn, chúng sẽ cạnh tranh với chất ức chế để gắn vào trung tâm hoạt động.



+

Từ s2:

EI

àx @:

Hình 1.21. Ức chế cạnh tranh

Chất ức chế (I) cạnh tranh với cơ chất gắn vào trung tâm hoạt động của enzym, ngăn sự gắn của cơ chất vào enzym và phản ứng xúc tác không xảy ra.

Như được chỉ ra ở hình 1.22 từ đồ thị Li

thay đổi nhưng giá trị K_m là lớn hơn, điều này chỉ

hơn để đạt được động học bậc "0" do các ảnh hưởng của c

phương trình Michaelis-Menten có dạng:

neweaver-Burk, HIA trị V_{max} là không

ị ra rằng cần một nồng độ cơ chất lớn

hất ức chế cạnh tranh.

Trong trường hợp có chất ức chế cạnh tranh,

[S]

Vụ $\frac{1}{V}$ $\frac{1}{V_{max}}$

$K_a(1 + \frac{1}{K} + [S])$

Và phương trình Lineweaver-Burk là:

lay lã 1 1

ST 922 — Tên (I3I805 VỆ9 is văt nợ m2

V $\frac{1}{V_{max}}$ K_i [S] $\frac{1}{V_{max}}$

chất ức chế

Độ dốc = $\frac{K_m}{V_{max}}$

V

max

Símn)

Hình 1.22. Ảnh hưởng chất ức chế cạnh tranh trên đồ thị Lineweaver - Burk

Ví dụ về ức chế cạnh tranh: ở phản ứng từ succinat đến fumarat trong chu trình acid citric, cơ chất là succinat ($\text{OOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COO}$), enzym là succinat dehydrogenase. Các chất ức chế cạnh tranh với enzym succinat dehydrogenase là chất có cấu trúc gần giống như succinat như oxalat (OOC-COO^-), malonat ($\text{OOC-CH}_2\text{-COO}^-$), hoặc glutarat ($\text{OOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COO}^-$).

Một ứng dụng chất ức chế cạnh tranh được sử dụng trong y học là điều trị bệnh ngộ độc methanol. Khi ngộ độc methanol, ở gan có enzym alcohol dehydrogenase chuyển methanol thành formaldehyde. Đây là chất độc gây tổn thương nhiều mô. Mù mắt là kết quả thường gặp của ngộ độc methanol, bởi vì mắt đặc biệt nhạy cảm với formaldehyde. Ethanol cạnh tranh có hiệu quả với methanol như một cơ chất thay thế cho alcohol dehydrogenase. Tác dụng của ethanol rất giống với của một chất ức chế cạnh tranh, với sự khác biệt là ethanol cũng là cơ chất cho alcohol dehydrogenase và nồng độ của nó sẽ giảm theo thời gian khi enzym chuyển hóa nó thành acetaldehyde. Liệu pháp cho nhiễm độc methanol là truyền chậm trong tĩnh mạch ethanol, với tốc độ duy trì nồng độ có kiểm soát trong máu trong vài giờ. Liệu pháp này làm chậm sự hình thành formaldehyde, làm giảm tác hại do formaldehyde, trong khi methanol sẽ được thận lọc và bài tiết nước tiểu thành chất vô hại.

____ Một ví dụ khác của việc ứng dụng chất ức chế cạnh tranh trong việc chế tạo thuốc điều trị bệnh gout. Bệnh gout có sự ứ đọng acid uric và dễ dàng tạo muối urat ở các mô gây viêm, đau khớp. Việc tạo acid uric từ xanthin nhờ enzym xanthin oxidase (xem chuyển hóa acid nucleic). Một loại thuốc điều trị bệnh gout là Allopurinol có cấu tạo tương tự xanthin (nhưng khác một chút ở vị trí nitơ số 7 chuyển sang vị trí số 8). Vì có cấu tạo tương tự xanthin, Allopurinol có thể cạnh tranh gắn vào trung tâm hoạt động enzym nhưng không có phản ứng tạo acid uric, hạn chế tạo thành urat.

Xanthin oxidase

—> HN f°3yr"

ĐI Ko,

O"N"TN

H

Acid uric

I@)

N — Xanthin oxidase

IÊ _ NH > >

N N

H

Allopurinol

Hình 1.23. Cơ chế tác dụng của Allopurinol

Allopurinol có cấu trúc tương tự xanthin đã cạnh tranh gắn vào trung tâm hoạt động xanthin oxidase và ức chế tạo acid uric.

..... {6v .ă..ă.v. acc nh=e==.....

6.6.1.2. Ức chế không cạnh tranh (uncompetitive inhibition)

dạng của Ức chế thuận nghịch. Sự ức chế

o phức hợp enzyme-cơ chất (ES) ở một vị trí

h một phức hợp enzyme-cơ chất-chất ức chế

Ức chế không cạnh tranh cũng là một

này xảy ra khi một chất ức chế chỉ gắn vào

khác với trung tâm hoạt động để hình thành

(ESI) mà không tạo ra sản phẩm (P):

$ES + I \rightleftharpoons ESI$

chất ức chế I không gắn vào enzyme tự do (hình 1.24),

Trong kiểu ức chế này,

$E + S \rightleftharpoons ES \rightarrow E + P$

.&= @

”.

Hình 1.24. Chất ức chế I gắn vào phức hợp enzyme-cơ chất (không gắn vào enzyme tự do) và phản ứng xúc tác không xảy ra

Sự tăng nồng độ cơ chất thực sự làm tăng sự Ức chế bởi vì đã cung cấp nhiều phức

hợp enzyme-cơ chất hơn để chất ức chế có thể gắn vào. Ảnh hưởng của chất ức chế

không cạnh tranh được chỉ ra trên đồ thị Lineweaver-Burk là làm giảm giá trị V_{max} do

bất hoạt enzyme và làm giảm giá trị K_m (hình 1.25).

$1/v = (1/V_{max}) + (K_m/V_{max}) \cdot (1/S)$

$y = (V_{max}) + (K_m/V_{max}) \cdot (1/S)$

Su)

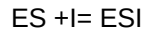
Hình 1.25. Ảnh hưởng chất ức chế I không

cạnh tranh

Lineweaver - Burk

6.6.1.3. Ức chế không cạnh tranh kiểu hỗn hợp (mixed inhibition)

Sự ức chế xảy ra khi chất ức chế này gắn vào enzym ở một vị trí không phải trung tâm hoạt động. Sự gắn này có thể xảy ra với cả c^o tự do và với cả phức hợp enzym cơ chất tạo thành phức hợp EI và ESI (hình 1.26):



Sự gắn này gây nên một sự thay đổi cấu hình không gian của cầu trúc phân tử enzym, làm cho trung tâm hoạt động cũng bị thay đổi, không thể tiếp nhận được cơ chất, nếu đã tiếp nhận cơ chất cũng không thể biến đổi cơ chất thành sản phẩm. Sự tăng nồng độ cơ chất không ảnh hưởng đến sự gắn của ức chế không cạnh tranh vào phân tử enzym nên không thể khắc phục được tình trạng ức chế bằng cách tăng nồng độ cơ chất.



+

:_ : @ ° @

Jø

@ @ . = @ @ : — ~ > - >

Hình 1.26. Ức chế hỗn hợp

Trong kiểu ức chế hỗn hợp chất ức chế I gắn vào cả enzym tự do và phức hợp Enzym-cơ chất và phản ứng xúc tác không xảy ra.

Do đó, ảnh hưởng của ức chế hỗn hợp trên động học của phản ứng là làm giảm V_{max}, bởi vì tốc độ tối đa không thể đạt được do enzym bị bất hoạt nhưng giá trị K_m không thay đổi.

1/1

BI am)

Hình 1.27. Ảnh hưởng chất ức chế hỗn hợp trên đồ thị Lineweaver - Burk

.....rmme.=nmnm==

Trước đây loại ức chế phi cạnh tranh (rõn pomrPOTE É-£ 12% xi tương họ đặc biệt của loại ức chế này khi ái lực của chất ức chế với E tự do phức hợp ES là bằng nhau ($\alpha = \alpha'$). dt xế l2). S4

Thực tế, sự ức chế không cạnh tranh và ức chế hỗn hợp chỉ gặp ở các enzym xúc tác phản ứng có 2 cơ chất hoặc nhiều hơn.

6.6.1. Ức chế không thuận nghịch (irreversible inhibition)

Trong ức chế không thuận nghịch, chất ức chế gắn đồng hóa trị .x phá hủy nhóm chức năng cần thiết cho hoạt động xúc tác của phân tử án 9E or tạo phức không phải liên kết đồng hóa trị nhưng rất bền vững. Sự hình thành liên kết đồng hóa trị giữa chất ức chế và enzym tạo ra sự ức chế không thể đảo ngược (không thuận nghịch). Các chất ức chế không thuận nghịch là một công cụ hữu ích để nghiên cứu cơ chế phản ứng. Các acid amin (với các nhóm chức năng) tham gia cầu tạo trung tâm hoạt động của enzym có thể xác định bằng cách gốc nào, nhóm chức nào liên kết cộng hóa trị với chất ức chế sau khi enzym bị bất hoạt. Sự ức chế không thuận nghịch này cũng gặp trong thực tế khi bệnh nhân ngộ độc thuốc trừ sâu loại phosphor hữu cơ như hình 1.28.

Acetylcholine Choline Acsiee

n | R z0

+ + Z

H₂C—CTO—CH₂—CH₂—N(CH₃)₃; HO—CH₂—CH₂—N(CH₂)₃ + |H₂C—C.

ă

|

° = — = _

- O-NDEGHAj H₂O / OH

Enz ~8&r Enz —Ser Enz ~8&r

A) Phản ứng bình thường của Acetylcholinesterase

F", H"

ệh TIENG TEEN?

. A H z H₂ Enzym bị

Enz —Ser + ^C="O=P—O~=-C~ b

H=© O=P=o C~H ức chế

CH₂ ò C_i

HE m(

Enz —Ser

B) Enzym bị ức chế bởi chất ức chế phosphor hữu cơ.

Hình 1.28. Ức chế enzym Acetylcholinesterase bởi chất ức chế phosphor hữu cơ

(A)_ Acetylcholinesterase bình thường xúc tác phân hủy làm bất hoạt chất dẫn truyền thần kinh acetylcholine bằng phản ứng thủy phân tạo cholin và acetat.

d2 Hàn ĐỀ THẬN THÍ H SIg chất phosphor hữu cơ diisopropylphosphofluoridate (DFP) (một chất khí độc thần kinh và thuốc trừ sâu loại phospho làm bất hoạt Acefylcholinesterase do tạo phức hợp đồng hóa trị với trung tâm hoạt động. Điều này đã tới tã l dv. ứ động acetylcholine và gây độc. y dẫn tới tăng tích lũy, ứ đọng

Một loại chất ức chế không thuận nghịch đặc biệt là chất bất hoạt tự sát (suicidE inactivat0rs). Các chất này không hoạt động cho đến khi gắn vào trung tâm hoạt động

của enzym. Chất bất hoạt tự sát trải qua một số bước phản ứng hóa học đầu tiên như

phản phản ứng enzym bình thường. Nhưng sau đó thay vì được biến đổi thành sản phẩm thông thường, chất bất hoạt lại chuyển thành một chất có hoạt tính cao gần không thuận nghịch với enzym. Phức hợp này được gọi là chất bất hoạt dựa vào cơ chế phản ứng (mechanism-based inactivators) bởi vì chúng dựa trên cơ chế phản ứng enzym bình thường để ức chế enzym. Các chất bất hoạt tự sát có vai trò quan trọng trong việc tạo ra các loại thuốc điều trị. Các nhà hóa học tổng hợp các thuốc mới dựa trên các kiến thức về cơ chất, cơ chế phản ứng và chất bất hoạt tự sát là mô hình để tạo ra các thuốc mới.

CÂU HỎI ÔN TẬP

- ___ 1. Trình bày cách gọi tên và phân loại enzym theo phân loại quốc tế, cho ví dụ mỗi loại.
2. Trình bày thành phần cấu tạo, cấu trúc, trung tâm hoạt động của enzym.
3. Trình bày trung tâm dị lập thể enzym, ý nghĩa trong chuyển hóa chất.
4. Trình bày vai trò của các coenzym trong hoạt động enzym và cơ chế hoạt động của coenzym NAD⁺ và FAD.
5. Trình bày cơ chế hoạt động của enzym.
6. Trình bày phương trình và đồ thị Michaelis-Menten, ý nghĩa của K_m .
7. Trình bày phương trình và đồ thị Lineweaver-Burk, ý nghĩa của đồ thị.
8. Trình bày ảnh hưởng của nhiệt độ và pH đến hoạt động của enzym.
9. Trình bày ảnh hưởng của các yếu tố hoạt hóa và ức chế đến hoạt động của enzym.

>—h=H.rna.s se... v.v

Chương 2

NĂNG LƯỢNG SINH HỌC

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Trình bày được bản chất

ở ty thể.

2. Trình bày được khái niệm năng lượng sinh học, sự phosphoryl hóa và phosphoryl-oxy hóa, ý nghĩa của quá trình này.

3. Trình bày được chu trình acid citric: các giai đoạn, công thức, eHzym, năng lượng, đặc điểm và ý nghĩa.

và ý nghĩa chuỗi hô hấp tế bào và cơ chế tạo ATP

ĐẠI CƯƠNG

Mọi tế bào, cơ thể sống đều cần năng lượng cho sự hoạt động, tồn tại, phát triển của mình. Khi thiếu năng lượng cơ thể trở nên mệt mỏi và phải “nạp” năng lượng từ bên ngoài qua đường ăn và uống. Một người trưởng thành nặng 70 kg hàng ngày cần khoảng 1920-2900 kcal, tùy thuộc vào hoạt động thể chất. Động vật lớn đòi hỏi ít năng lượng hơn cho mỗi kg cơ thể, và động vật nhỏ hơn cần năng lượng nhiều hơn cho mỗi kg cơ thể. Trẻ em có nhu cầu năng lượng cao hơn cho sự tăng trưởng.

Các thành phần trong thức ăn, nước uống có khả năng cung cấp năng lượng cho cơ thể và tế bào là glucid, lipid, protein. Đối với con người, nhu cầu năng lượng lấy từ glucid (40% -60%), lipid (chủ yếu là triacylglycerol, 30% - 40%), và protein (10% -15%).

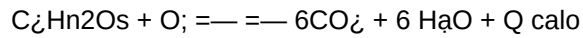
Nhu cầu năng lượng theo ngày tương đối hằng định; hoạt động thể lực trung bình làm tăng tốc độ chuyển hóa chất chỉ khoảng 40% đến 50% so với tốc độ chuyển hóa cơ sở hoặc nghỉ ngơi. Tuy nhiên, hầu hết mọi người hấp thu nguồn năng lượng từ thức ăn hàng ngày qua hai hoặc ba bữa ăn, vì vậy cần có dự trữ nguồn năng lượng carbohydrat (glycogen trong gan và cơ), lipid (triacylglycerol trong mô mỡ) và protein không bền trong giai đoạn xa bữa ăn.

Năng lượng sinh học hay sự oxy hóa sinh học hay còn gọi là sự hô hấp tế bào là quá trình đốt cháy các chất hữu cơ glucid, lipid, protein (G, L, P) tạo năng lượng cho các hoạt động sống của cơ thể.

Khi vào cơ thể, tế bào, các thành phần hữu cơ trên sẽ thoái hóa cung cấp năng lượng và sinh ra các chất cặn bã (CO_2 , NH_3 ,...). Nếu chỉ xem xét về lượng chất thoái hóa và năng lượng, sản phẩm tạo ra thì việc thoái hóa (đốt cháy) các chất hữu cơ diễn ra trong và ngoài cơ thể là giống nhau. Ví dụ sự đốt cháy m

{ n và

ngoài cơ thể đều có thể biểu diễn như phản ứng sau: $\text{C}_n\text{H}_{2n}\text{O}_n + n\text{O}_2 \rightarrow n\text{CO}_2 + n\text{H}_2\text{O}$



“Tuy nhiên, quá trình diễn biến sự đốt cháy các chất hữu cơ diễn ra trong và ngoài cơ thể khác nhau về bản chất.

Sự đốt cháy các chất hữu cơ ngoài cơ thể xảy ra nhanh, mạnh mẽ, cần ngọn lửa, oxy không khí tác dụng trực tiếp, nhanh với carbon, hydro của chất hữu cơ; năng lượng (Q) giải phóng cùng một lúc.

Sự đốt cháy các chất hữu cơ trong cơ thể trong điều kiện nhiệt độ không cao (37°C), môi trường 2/3 là nước, lượng nhiệt toả ra không được quá lớn một lúc, oxy không khí không tiếp xúc trực tiếp với carbon và hydro của cơ chất. Vì vậy, quá trình đốt cháy các chất xảy ra từ từ, từng bước, không có ngọn lửa, ít tăng nhiệt độ, năng lượng được giải phóng dần. Năng lượng giải phóng trong quá trình đốt cháy các chất hữu cơ trong cơ thể được tích trữ lại dưới dạng năng lượng hóa học. Năng lượng này sẽ được sử dụng trong các hoạt động sống của cơ thể như: co cơ, dẫn truyền xung động thần kinh, hấp thu, bài tiết, tổng hợp các chất cần thiết, v.v.

Sự thoái hóa các chất G, L, P từ thức ăn được minh họa ở hình 2. I diễn ra qua 3 bước:

Thức ăn

→ Protein Glucid Lipid

Bước 1 |

Acid amin Các đường đơn Acid béo, glycerol

TF

Bước 2

Acetyl CoA

Bước 3 cẽ

NADH H⁺

sử

H₂O CO₂

Lên cơ nh voi đào thải “

Hình 2.1. Khái quát sự đốt cháy các chất hữu cơ G, L, P trong cơ thể

. i á i cấu tạo.

Bước 1: sự thoái hóa các chất đến khi tạo ra các đơn vị cầu tạo.

Thoái hóa glucid sẽ tạo ra đơn vị cầu tạo là các đường dt VÊ, A sẽ tES + T4 đơn

vị cầu tạo là acid béo, glyeerol. Thoái hóa protein tạo ra đơn vị 6u f4 min,

Bước 2: sự thoái hóa các đơn vị cầu tạo đến k

trung gian như acid pyruvic, acetyl CoA, v.v. .

Bước 3: sự thoái hóa các chất chuyển hóa trung gian đến

các chất cặn bã (CO₂, NH₃) đào thải ra ngoài cơ thể.

Sự thoái hóa các chất ở bước 1 và 2 diễn ra theo những quá trình riêng, con đường

riêng và sẽ được trình bày chi tiết ở các chương sau. Sự thoái hóa các chất G, L, P ở

bước 3 là giống nhau và năng lượng sinh học giải phóng khi thoái hóa các chất chủ yếu

xảy ra ở bước này. Vì vậy, chương này trình bày chi tiết g1a1 đoạn 3 của quá trình thoái

hóa chất tạo năng lượng. Riêng thoái hóa glucid ở bước 2 cũng có tạo năng lượng,

nhưng chỉ với một lượng rất nhỏ và cơ chế tạo năng lượng sinh học dự trữ (ATP) lạ

hoàn toàn khác với cơ chế chủ yếu tạo ATP ở bước 3.

1. BẮN CHẤT CỦA SỰ HÔ HẤP TẾ BÀO (OXY HÓA KHỬ SINH HỌC)

Về mặt hóa học, oxy hóa được định nghĩa là sự cho điện tử (electron) và sự khử là

nhận điện tử. Do đó, quá trình oxy hóa của một phân tử (chất cho electron) luôn luôn đi

kèm với việc nhận điện tử của một phân tử thứ hai (chất nhận electron). Nguyên tắc oxy

hóa khử này được áp dụng như nhau trong các hệ thống hóa sinh và là một khái niệm

quan trọng để hiểu biết về bản chất oxy hóa sinh học. Lưu ý rằng nhiều quá trình OXy

hóa sinh học có thể diễn ra mà không có sự tham gia trực tiếp của phân tử oxy, ví dụ

khử hydro. Sự sống của động vật bậc cao hoàn toàn phụ thuộc vào việc cung cấp oXy

cho quá trình hô hấp, quá trình mà tế bào tạo được năng lượng dưới dạng ATP từ phản

ứng vận chuyển hydro tới oxy để tạo thành nước.

Khi đốt cháy các chất hữu cơ tạo năng lượng, tế bào cần sử dụng O₂ và tạo ra sản

phẩm CO₂, H₂O. Đây chính là sự hô hấp, và quá trình sử dụng O₂, tạo CO₂, H₂O diễn ra

trong tế bào nên còn gọi là hô hấp tế bào.

hi tạo ra các sản phẩm chuyển hóa

sản phẩm cuối Cùng là

1.1. Quá trình tạo H₂O và CO₂

- Thuyết hiện đại về sự hô hấp tế bào giải thích một cách toàn diện, chính xác về

sự sử dụng O₂, giải phóng khí CO₂, tạo thành H₂O trong quá trình đốt cháy các chất hữu cơ.

- Khí CO₂ tạo thành do phản ứng khử carboxyl của phân tử chất hữu cơ nhờ

enzym xúc tác là decarboxylase:

R-COOH —→ R-H + CO₂;

Phản ứng này không giải phóng nhiều năng lượng

- H₂O được tạo thành nhờ một dãy chuyển phản ú Ắ Tản

` : P mt Đ phản ứng b; à trình

đen chợ TÌM xã à nọ ụy ng ng mộ HT

gian cuối cùng tới O₂. Trong quá trình này, cả hydro và oxy đều được hoạt hóa ch uyển

thành dạng các ion H^+ và O^{2-} . Những ion này hoạt động mạnh nên khi gặp nhau tạo thành H_2O .

- Quá trình vận chuyển H^+ tới O_2 tạo thành H_2O giải phóng rất nhiều năng lượng và được tích trữ lại cho cơ thể sử dụng.

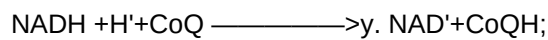
1.2. Chuỗi vận chuyển điện tử

1.2.1. Thành phần chuỗi

Chuỗi vận chuyển điện tử được hình thành bởi 4 phức hợp protein vận chuyển điện tử và 2 chất vận chuyển điện tử riêng biệt.

- Phức hợp I: NADH-CoQ Reductase.

Trong phức hợp này, các điện tử được chuyển từ NADH trước tiên tới FMN (flavin mononucleotid, có chứa vitamin B2) và được chuyển tới một protein chứa kim loại gắn với lưu huỳnh (trung tâm sắt lưu huỳnh). Sau đó $2e^-$ được chuyển tới CoQ tạo $CoQH_2$. Toàn bộ phản ứng ở bước này có thể viết:



Cơ chế vận chuyển điện tử và hydro của NAD^+ (Nicotinamid adenin dinucleotid) tới phức hợp I diễn ra thông qua nhân nicotinamid như ở hình 2.2.

o

| I La

"NH TC ANH: hoặc (NH: + n+

O—cn; 0.

Ở J mặt Á I mặt B

O=P—O" H H NADH

OH OH 2-2 tạo

o NHz

_K) N Adenin 1.0 ạng oxy hóa

+

sa (NAD⁺)

LỄ. ồ HN Ei

HH = 0,6

NAD* H H Z 04

Dạng oxy hóa OH OH la

se

®

220 240 260 280 300 320 340 360 380

Bước sóng (nm)

Hình 2.2. Cơ chế vận chuyển điện tử và hydro của NAD^+

NAD^+ dạng oxy hóa và NADH (dạng khử) có sự khác biệt lớn về độ hấp thụ quang học ở bước sóng 340 nm nên được ứng dụng nhiều trong các phép đo (xét nghiệm) về hoạt tính enzym.

Trong phức hợp I, điện tử và hydro được vận chuyển trước hết tới FMN (thông qua nhân Flavin) như ở hình 2.3.

Hình 2.3. Cơ chế vận chuyển điện tử và hydro của FMN

Tiếp theo điện tử từ FMN được chuyển tới trung tâm sắt- lưu huỳnh. Cơ chế vận chuyển điện tử của trung tâm sắt lưu huỳnh là thông qua sự thay đổi hóa trị của ion sắt. Có ba trạng thái cấu hình của trung tâm sắt -lưu huỳnh tương ứng với 2 trạng thái hóa trị của sắt như ở hình 2.4.

Protein

e

Hình 2.4. Ba dạng trung tâm sắt - lưu huỳnh

+ Phức hợp II: Succinat-CoQ reductase.

Trong phức hợp này, 2 e được chuyển từ succinat tới FAD trước tiên và cơ chế vận chuyển điện tử của FAD được chỉ ra ở hình 2.5. Cả FMN và FAD trong thành phần có chứa vitamin B2.

Vòng isoalloxazin

S Í H =

cụ || #31 i °

LỆ N Hye CH N†* =

KIXrmr=CI KT? =xXYXT

N

CH; ì Nˆ O0 CH; ì N“ o0 cõ N _=

h Lị

HCOH FADH' (FMNH')

HCOH (semiquinon) FADH;

Dạng khử

FAD lệ

OH OH

Flavin adenin dinucleotid (FAD) và flavin mononucleotid (FMN)

Hình 2.5. Cơ chế vận chuyển điện tử và hydro của FAD

Điện tử từ FADH₂ sau đó được chuyển tới trung tâm sắt-lưu huỳnh và cuối cùng tới CoQ để tạo CoQH₂. Toàn bộ phản ứng có thể viết như sau.

Succinat+CoQ —————> _ Fumarat + CoQH;

Cơ chế vận chuyển điện tử của FAD và trung tâm sắt-lưu huỳnh cũng giống như đã trình bày ở phức hợp trên.

+ CoQ hay Ubiquinon.

CoQ là một chất mang các nguyên tử hydro (H và e). Quinon dạng oxy hóa có thể nhận 1 e' để hình thành semiquinon và nhận tiếp theo 1 e- và 2H" để tạo ra dạng hydroquinon. CoQH; chuyển 2 e' tới phức hợp CoQH;-Cyt c reductase.

CoQ và CoQH; có thể khuếch tán tự do vào màng trong ty thể và là điểm nối của 2 phức hợp enzym đầu và phức hợp thứ 3. Cơ chế vận chuyển điện tử của CoQ được trình bày ở hình 2.6.

CHz

CHzO (CH—CH =C—CHz)+o—H

CoQ dạng 0xY hóa

CHzO CH; (©)

l6)

h H*+e"

9

ké" á CoQ dạng trung gian

(semiquinon)

CHzO CHs

I Ht+eế

OH

CH:O R CoQ dạng Khử

(QH:)

CH:O CHs

OH

Hình 2.6. Cơ chế vận chuyển điện tử của CoQ

+ Phức hợp II: CoQH;-Cyt c reductase.

Phức hợp này. gồm 3 thành phần: Cyt b, trung tâm Fe-S, và Cyt c1. Nhờ phức hợp này, 2e' được chuyển từ CoQHa tới Cyt c. 2e' được vận chuyển theo một trật tự từ Cyt b, trung tâm Fe-S và tới Cyt c1, cuối cùng tới Cyt c để tạo Cắt c dạng khử. Điện tử vận chuyển ở các cytochrom thông qua ion Fe²⁺ và Fe³⁺ và ion sắt nằm ở nhân Hem. Fe liên kết phối trí với 4 nguyên tử N của vòng porphyrin (hình 2.7).

| CH;

ỉ

ỉ CHạ HC—S—CH;—protein ỉ

,

| HạC ỉ y ỉ

ạ CHạ ỉ

ỉ |) . | ỉ

TOOC—CH;~CHz: | | | TP Tự BẬU cai |

[4n|f 2òám #tP

| CH; CH, |

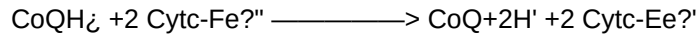
| CHạ

|

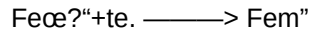
coo- Hem c

Hình 2.7. Cấu trúc Hem c tham gia cấu tạo cytochrom

Toàn bộ phản ứng được xúc tác bởi phức hợp này là:



+ Cyt c: cũng như các Cyt khác, Cyt c là protein chứa nhóm ngoại là Hem giống như Myoglobin, Hb. Fe nằm ở trung tâm của Hem làm nhiệm vụ vận chuyển e- bởi quá trình oxy hóa - khử như sau:



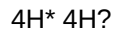
+ Phức hợp IV: Cytochrom oxidase.

Phức hợp này nhận e- từ Cyt c và e- được chuyển theo thứ tự tới Cu²⁺ (Cyt a) và tới phức hợp chứa đồng thứ hai là Cyt a. Cuối cùng e- được vận chuyển từ phức hợp này tới nguyên tử oxy (là chất nhận điện tử cuối cùng) tạo O²⁻. O²⁻ kết hợp với 2H⁺ tạo H₂O. Phản ứng được xúc tác bởi phức hợp này có thể tóm tắt như sau:

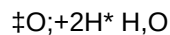


Toàn bộ chuỗi vận chuyển điện tử được tóm tắt ở hình 2.8.

Khoang giữa 2 màng ty thể



1



Trong ty thể

Hình 2.8. Chuỗi vận chuyển điện tử

1.2.2. Trật tự sắp xếp của chuỗi vận chuyển điện tử và năng lượng giải phóng

+ Thành phần của chuỗi vận chuyển điện tử được định hướng chặt chẽ theo trật tự thế năng oxy hóa - khử của các chất trong chuỗi. Theo tính toán, e- đi từ chất có thế năng oxy hóa - khử thấp tới chất có thế năng oxy hóa - khử cao dần.

+ Trong quá trình vận chuyển này năng lượng được giải phóng và có thể tính

Nhờ bằng một đại lượng là ΔG°

$$\Delta G^\circ = -nF\Delta E^\circ$$

ΔG° : sự biến thiên năng lượng tự do tính theo Kcalo ở điều kiện chuẩn

(pH=7, t=25°C)

n: số e- vận chuyển

F: số Faraday = 23,062

ΔE° : sự chênh lệch thế năng của hệ thống cho và nhận e-.

— — — — —> — — — — — xwrxwwa

... Ấn: nồng độ 0,1M, nhiệt độ 25°C,
 điều kiện tiêu chuẩn: nồng độ 0, và Nhiệt độ 2550)
 a một cặp e từ NADH/NAD (EP= - 032V) đến
 062) [0.82 - (-0.32)] = ~ 52,6 kcal/mol,
 từng chặng. Năng lượng đủ tạo Vài
 hợp ATP từ ADP + P_i = + 13
 Các giá trị trên được tính trong đi
 pH=7,0. Sự thay đổi năng lượng tự do củ
 H₂O/1/2 O₂; (E₀' = +0,82 V) có AG° = - 2 23,
 Toàn bộ năng lượng trên được giải phóng gò
 phân tử ATP từ ADP và P_i (AG° cân cho tổng 50'E,
 kcal/mol) còn một phần năng lượng toả ra dưới dạng nhiệt.

1.3. Cơ chế tạo ATP ở ty thể (mitochondria)

nhận vận chuyển H⁺ và e trong chuỗi vận

Năng lượng giải phóng trong quá trình „ E₁

K1 dạng An 270x101, ADP: Tuy nhiên năng lượng trên không được sự
 chuyển e⁻ được dùng tạo ATP từ ADP và P_i. lên n
 dụng trực tiếp để tạo ATP từ ADP + P_i mà qua cơ chế phức tạp hơn.

1.3.1. Nhắc lại cấu tạo ty thể

Cấu tạo bởi 2 màng sinh học.

+ Màng ngoài cho qua tự do phân tử nhỏ, kể cả các ion.

+ Màng trong không cho qua các ion (kể cả proton H⁺) và có chứa các enzym của chuỗi
 vận chuyển e, hệ thống enzym vận chuyển qua màng và 47P synthase.

Ribosome

DNA

Chất nền Màng ngoài

Khoang giữa hai màng

ATP Synthase

Mào ty thể

Hình 2.9. Cấu tạo sơ lược của ty thể

1.3.2. ATP synthase

+ ATP synthase được cấu tạo bởi 2 phức hợp oligome F₁, E₁.

E₁: là một protein gắn chặt vào màng trong ty thể và gồm 3 loại tiểu đơn vị: tiểu đơn
 vị a, 2 tiểu đơn vị b, 12 tiểu đơn vị c. Các đơn vị này tạo ra một kênh cho ion H⁺ đi qua.

F₁: gồm 3 tiểu v... i s; 3 tiểu đơn vị B và được gắn với F₀ qua các tiểu đơn vị?

e, o. Trong đó tiểu đơn vị d kết hợp với 2 tiểu đơn vị b của F₀ giữ F₁ cố định tương đối
 trên màng trong ty thể; tiểu đơn vị y có một đầu liên kết với F₁ thông qua tiểu phi
 e, có thể quay cùng F₀ thay đổi vị trí tương tác với các tiểu phần B.

Vùng trong ty thể

Vùng ngoài ty thể

H⁺

Hình 2.10. Cấu tạo ATP synthase

1.3.3. Cơ chế tạo ATP

- Được Peter Mitchell đưa ra 1961 có tên là “thuyết. thẩm thấu hóa học”. Nhưng gần đây thuyết này mới được công nhận nhờ sự tiến bộ về những kỹ thuật tinh chế và cấu tạo lại màng sinh học của các bào quan.

- Năng lượng trong quá trình vận chuyển e⁻ được dùng để bơm những ion H⁺ trong ty thể ra pha lỏng bên ngoài qua màng trong ty thể. Quá trình này tạo ra một gradient ion H⁺ qua màng trong. Vì H⁺ mang điện dương, sự chênh lệch nồng độ H⁺ tạo ra một sự chênh lệch điện thế giữa 2 phía của màng trong ty thể. Chính sự chênh lệch điện thế này tạo ra một lực đẩy H⁺ trở lại khuôn ty thể qua màng trong và lực này có thể tính được

$$pmf = V - \frac{RT}{F} \ln \frac{[H^+]_{in}}{[H^+]_{out}}$$

1 đơn vị pH = 10 lần chênh lệch nồng độ H⁺

chênh lệch một đơn vị pH qua màng = điện thế là 59 mV (ở 20°C)

R : hằng số khí = 1,987 calo/mol

T: Nhiệt độ Kelvin.

F: hằng số Faraday (23,062 calo/V! . mol⁻¹)

u: Điện thế qua màng

pmf: proton motive force (lực đẩy proton) được đo bằng mV. Ở ty thể lúc nghỉ pmf = 220mV

Trong ty thể
Ngoài ty thể :
[H⁺], =@

H⁺

H⁺

H⁺

H⁺

H⁺

H⁺

H⁺

=2.3RTApH + Z Áy

Hình 2.11. Năng lượng tạo ra trong quá trình vận chuyển điện tử dùng bơm H⁺ từ trong ty thể ra ngoài ty thể và tạo ra chênh lệch nồng độ giữa 2 phía của màng

- Chính lực đẩy H⁺ qua phức hợp FoFi đã tạo ra ATP từ ADP + Pi

Các tiểu đơn vị

trở lại vị trí ban

.> | H₂O «1® Hình thành ATP

từ ADP & Pi

Quay 120° do lực

đẩy của dòng H⁺,

thay đổi cấu hình B

giải phóng ATP

Hình 2.12. Cơ chế quay của ATP synthase tạo ATP

Ba tiểu đơn vị (chứa trung tâm hoạt động) có sự thay đổi ở 3 dạng cấu hình, 3 dạng này khác nhau về ái lực liên kết đối với ATP, ADP và Pi.

_. Ở phần ứng I, ADP và Pi gắn vào I trong 3 tiểu đơn vị B (ở hình 2.12 là B2) và đồng thời được xúc tác hình thành ATP (phản ứng 2). Lực đẩy H⁺ tạo ra một sự quay 120° không tiêu phân c của Fo kéo theo sự quay tiểu phần y và tiếp đến là sự quay của cá phân 4a của Fi. Sự quay 120° của 3 tiểu đơn vị B vị dẫn đến sự thay đổi cấu hình của

chúng và làm thay đổi ái lực liên kết đối với ATP, ADP và Pi. Tiểu đơn vị B1 từ cầu hình có ái lực với ATP chuyển sang dạng cấu hình không có ái lực gắn với ATP và vì vậy 1 phân tử ATP được giải phóng (phản ứng 3). Lúc này F1 ở trạng thái cấu hình như ban đầu chỉ khác là vị trí và cấu hình các tiểu đơn vị B thay đổi cho nhau (hình 2.12).

Quá trình quay của F1 và tạo ATP được tiếp tục cho đến khi không còn sự chênh lệch về H⁺ giữa 2 phía của màng trong ty thể.

Giả thuyết trên về cơ chế tạo ATP đã được chứng minh bằng các thực nghiệm .

Trong quá trình vận chuyển e⁻ của chuỗi vận chuyển điện tử có 3 vị trí mà năng lượng giải phóng từ sự vận chuyển e⁻ đủ để đẩy H⁺ qua màng trong ty thể ra ngoài ty thể.

2c- vận chuyển qua phức hợp NADH-CoQ reductase tạo ra năng lượng đủ để bơm 4H⁺ qua màng trong.

2e vận chuyển qua phức hợp CoQH₂-Cyt c reductase bơm 4H⁺ qua màng trong

2c vận chuyển qua phức hợp cytochrom oxidase làm chuyển 2H⁺ qua màng trong.

Tổng cộng 10 H⁺ được bơm từ trong ty thể qua màng trong ty thể ra ngoài khi 2e⁻ được vận chuyển từ NADH tới O₂. Nếu đi từ Succinat hoặc FADH₂ chỉ có 6 H⁺ được chuyển qua màng.

Các thực nghiệm đã chứng minh rằng, sự vận chuyển 3H⁺ qua phức hợp FoF1 đủ tạo 1 phân tử ATP từ ADP + Pi.

Như vậy, một chuỗi vận chuyển điện tử đi từ NADH tới O₂ tạo ra 3 ATP, nếu đi từ succinat tạo ra 2 ATP và nếu đi từ sau đó tạo 1 ATP.

Năng lượng giải phóng trong quá trình vận chuyển e⁻ còn được tế bào sử dụng vào các mục đích khác ngoài việc tạo ATP : tạo nhiệt, vận chuyển calci, ..v.v.

vợ IIINIIMTIOIA. AI S.S =S

TS S< "VN Màng ngoài

¿3)yxyXXXSXXVX%X3YX2CXXXXX X`XX`XX%X<x-x

xx>x>5

XXx

`xx

x

Xxx

X>

XXxXxx/4/ +

Xx x44.

2H* Y X*x/+~

4H7*

4H*

+

HO

3O¿+2H*° —

Pumarate

Succinate

ADP + Pj

NADH+H*“ NAD*

Chênh lệch pH Tổng hợp Chênh lệch -ấ, :

giữa 2 màng KT n dc lực về điện thế $\sim Sdv_{xx}^2$

(mang tính đẩy H^+ (bên trong

kiềm bên trong) mang điện âm)

Hình 2.13. Năng lượng giải phóng khi vận chuyển e

được dùng để bơm H^+ qua màng trong ty thể

1.4. Điều hoà tổng hợp ATP

Mức tiêu

thụ O_2

Đưa ADP vào môi trường

Hình 2.14. Điều hoà tổng hợp ATP

Phụ thuộc theo mức ADP trong môi trường nuôi cấy tế bào.

Thời gian

Ty thể sinh tổng hợp ATP theo nhu cầu của tế bào thông qua nồng độ ADP.

+ Nồng độ ADP thấp làm giảm tiêu thụ O_2 , giảm quá trình oxy hóa (vận chuyển e) và giảm tổng hợp ATP.

+ Khi tăng đột ngột nồng độ ADP (ví dụ thủy phân nhiều ATP trong trường hợp co cơ mạnh và nhanh) làm tăng tiêu thụ O_2 , tăng quá trình oxy hóa (vận chuyển e) và làm tăng quá trình tổng hợp ATP bù lại phần ATP đã bị tiêu hao. Điều hoà tổng hợp ATP được minh họa ở hình 2.14.

1.5. Các chất ức chế chuỗi hô hấp tế bào

Chuỗi hô hấp tế bào bị ức chế bởi một số chất như sau:

- Rotenon: chặn sự vận chuyển e^- giữa NADH và Ubiquinon.
- Antimycin A: được phân lập từ một chủng streptomyces, chặn sự vận chuyển e giữa Ubiquinon đến Cyt c.
- CN, CO , HS: chặn sự khử O_2 của cytochrom a,a_3 .

&

$NADH \longrightarrow Q \longrightarrow Cyt\ b \longrightarrow Cyt\ c_1 \longrightarrow Cyt\ c \longrightarrow Cyt\ (a+a_3) \longrightarrow O_2$;

$NADH \longrightarrow Q \longrightarrow Cyt\ b \longrightarrow Cyt\ c_1 \longrightarrow Cyt\ c \longrightarrow Cyt\ (a+a_3) \longrightarrow O_2$;

$NADH \longrightarrow Q \longrightarrow Cyt\ b \longrightarrow Cyt\ c_1 \longrightarrow Cyt\ c \longrightarrow Cyt\ (a+a_3) \longrightarrow O_2$;

Hình 2.15. Một số chất ức chế chuỗi hô hấp tế bào và vị trí tác dụng

Ngoài một số chất ức chế chuỗi hô hấp tế bào, còn có một số chất phá ghép. Các chất này có tác dụng làm cho quá trình oxy hóa (vận chuyển điện tử) và quá trình phosphoryl hóa (tạo ATP) không tương ứng. Có 2 chất phá ghép sau:

- DNP (2,4-dinitrophenol): đây là chất phá ghép hóa học cho phép oxy hóa NADH liên tục ở mức độ cao nhưng không tạo ATP mà năng lượng được toả ra dưới dạng nhiệt.

- Chất phá ghép sinh học (nội sinh) có ở ty thể tổ chức mỡ nâu (khác mỡ trắng).

+ Mỡ nâu là mỡ sinh nhiệt, mỡ trắng là mỡ dự trữ.

+ Mỡ nâu chứa rất nhiều ty thể nên có màu nâu.

+ Màng trong ty thể mỡ nâu có một chất thermogenin, KLPT 33.000 Da là chất phá ghép tự nhiên có tác dụng chuyển năng lượng của quá trình vận chuyển điện tử thành năng lượng nhiệt (mà không tạo ATP dự trữ) nhằm duy trì nhiệt độ cơ thể ở các điều kiện tự nhiên khác nhau. Ví dụ cho chuột vào môi trường lạnh, khả năng sinh nhiệt tăng lên bởi kích thích tăng tổng hợp thermogenin ở màng trong ty thể. Ở động vật xứ lạnh thermogenin chiếm 15% protein màng ty thể. Ty thể tế bào cơ cũng chứa thermogenin. Người lớn ít mỡ nâu, trẻ mới sinh thì việc tổng hợp thermogenin rất cần thiết để giữ nhiệt độ cơ thể khi hệ thần kinh điều hoà thân nhiệt của trẻ chưa hoàn chỉnh.

Thêm Thêm

oligomycin DNP

Thêm CN-

Thêm

Succinat

Mức tiêu thụ O₂;

Mức tiêu thụ O₂;

Thêm

ADP + P_i |

ATP được tổng hợp

ATP được tổng hợp

Thời gian Thời gian

a b

Hình 2.16. Trong thực nghiệm nuôi cấy mô cho thấy rõ tác dụng của chất ức chế chuỗi hô hấp tế bào (a) và chất phá ghép (b)

4.6. Sự tạo ATP ở mức độ cơ chất

Tế bào có 2 cơ chế tạo ATP hoàn toàn khác nhau. Như trên đã trình bày: ở ty thể lực chuyên proton qua màng tạo năng lượng cho sự tổng hợp ATP từ ADP + P_i. Ở tế bào còn một cơ chế tạo ATP khác gọi là sự phosphoryl hóa ở mức cơ chất, xảy ra ở bào tương mà không có liên quan tới màng ty thể và gradient H⁺. Có 2 quá trình phosphoryl hóa ở mức cơ chất trong quá trình đường phân (xem chương chuyển hóa glucid).

1-3 diphosphoglycerat + ADP \longrightarrow 3-phosphoglycerat + ATP

Phosphoenol pyruvat + ADP \longrightarrow Pyruvat + ATP

2. SỰ PHOSPHORYL - OXY HÓA

năng lượng trong q

lưới dạng ATP từ AD

ị chuyển @' (oxy hóa) ở chuỗi và

Á h vật ch

l7 V hờ quá trình gọi là phosphoryl hóa,

Sự giải phóng năng lượng và P_{in}

chuyển e^- được tích trữ ở

2.1. Sự phosphoryl hóa

- Sự phosphoryl hóa là sự gắn một E

$RH + HO-PO_3H_2 \rightarrow TS \rightarrow$

ác $HyPO_3$ vào một phân tử chất hữu cơ,

$R-PO_3H_2 + H_2O$

Chất hữu cơ A, phosphoric Hợp thành NTHỜNH hữu H

~ Phản ứng phosphoryl hóa là phản ứng tổng hợp nên cần năng lượng và enzym phosphoryl kinase.

~ Phản ứng ngược lại là phản ứng khử phosphoryl-

$R-PO_3H_2 + H_2O \xrightarrow{RE, DIHAPU_4}$

Trong quá trình này năng lượng được giải phóng đúng bằng số năng lượng đã dùng để tạo liên kết phosphat.

Phosphoryl hóa là một trong những phản

hóa chất. Nó đóng vai trò chủ yếu trong việc

hóa các chất.

ứng quan trọng bậc nhất trong chuyển

tích trữ và vận chuyển năng lượng, hoạt

2.2. Các loại liên kết phosphat

_____ Căn cứ vào năng lượng tự do được giải phóng từ phản ứng thủy phân cắt đứt liên kết phosphat, các liên kết phosphat được chia làm 2 loại: liên kết phosphat nghèo năng lượng và liên kết phosphat giàu năng lượng.

2.2.1. Liên kết phosphat nghèo năng lượng

- Khi thủy phân liên kết này chỉ có từ CO_2H

1000 -5000 calo được giải phóng, ký hiệu R- (P). |

:

$CH-OH$

Ví dụ: liên kết estephosphat trong acid 3 phosphoglyceric.

$CH_2O-PO_3H_2$;

- Gốc - PO_3H_2 ; được ký hiệu là

2.2.2. Liên kết phosphat giàu năng lượng

Khi thủy phân liên kết phosphat giàu năng lượng thì có > 7000 calo được giải phóng

Ký hiệu là R ~ P. Một số liên kết phosphat giàu năng lượng là:

+ Acylphosphat: tạo thành do H_2PO_4 kết hợp với gốc acid của chất hữu cơ.

Ví dụ: acid 1-3 diphosphoglyceric

$oo \sim O$

mo $H-OH$

p với nhóm chức enol của chất $\text{CH}_2\text{O}-\text{P}$

Năng lượng giải phóng khi thủy phân liên kết này là - 11,8 kcal/mol

+ Enol phosphat: do H_2PO_4^- kết hị

hữu cơ.

-O-O

Ví dụ: phosph Ỉ

ự: phosphoenolpyruvic CooH

|

$\text{C}=\text{O} \sim (\text{O}^-)$

|

CH_2

Năng lượng giải phóng khi thủy phân liên kết này là - 14,8 kcal/mol

+ Amid phosphat(phosphamid): do H_2PO_4^- kết hợp với nhóm amin

Ví dụ: phosphocreatinin./

Năng lượng giải phóng khi thủy phân liên kết này là - 10,3 kcal/mol

|

$\text{C}=\text{NH}$

+ Anhydrid phosphat (pyrophosphat) | CH_2

= 3

Là liên kết giữa 2 gốc phosphat, ví dụ trong phân tử ATP là liên |

kết phosphat giàu năng lượng quan trọng nhất. (bưu) xẻ

O :

Ỉ | Năng lượng giải phóng khi thủy phân

Adenin- Ribose— $\text{P}=\text{O} \sim \text{P} \sim \text{P}$ liên kết này là - 7,3 kcal/mol

|

OH

Các liên kết phosphate giàu năng lượng như là nguồn năng lượng trực tiếp của tế bào. Có 3 nguồn cung cấp phosphate giàu năng lượng trong tế bào:

- Sự phosphoryl oxy hóa cung cấp lượng ATP lớn nhất trong sinh vật hiếu khí.

ATP được tạo ra trong chuỗi vận chuyển điện tử như trình bày ở trên.

- Từ quá trình phân hủy glucose (ở bước 2 của quá trình thoái hóa ở hình 2.1) đây là quá trình tạo ATP ở mức cơ chất và tạo ATP với số lượng nhỏ (2 ATP/1 phân tử glucose đến lactat)

- Trong chu trình acid Citric, 1 ATP được tạo trực tiếp từ succinyl-CoA tạo succinat nhờ succinate thiokinase.

2.2.3. Sự phosphoryl - oxy hóa

~ Trong chuỗi vận chuyển điện tử, quá trình e^- đi từ chất có thế năng oxy hóa khử thấp tới chất có thế năng oxy hóa cao hơn là những quá trình oxy hóa - khử.

- Trong quá trình trên, năng lượng giải phóng ra được sử dụng để tạo ATP nhờ phản ứng phosphoryl hóa ADP.

$\text{ADP} + \text{H}_2\text{PO}_4^- \rightarrow \text{ATP} + \text{H}_2\text{O}$

(lượng ATP tạo thành của một chuỗi vận chuyển $2e^-$ đã được tính cụ thể ở trên).

- Hai quá trình trên luôn đi kèm (gắn liền), nghĩa là sự phosphoryl hóa ADP thành ATP đi kèm với sự oxy hóa - khử (chuỗi vận chuyển điện tử) nên được gọi thành từ ghép là sự phosphoryl - oxy hóa (hình 2.17).

Khoang giữa 2 màng,

$4H^+$

$+++> t+tt + St$

oeoo (Sa £

$\frac{1}{2}O_2 + 2H^+$

Chất nền

$ADP + P_i \rightarrow$

$3H$

Hình 2.17. Sự phosphoryl-oxy hóa được thể hiện bằng quá trình oxy hóa (vận chuyển điện tử) đi kèm với quá trình phosphoryl hóa (tạo ATP)

3. CHU TRÌNH ACID CITRIC

3.1. Khái quát về chu trình acid citric và sự hình thành acetyl-CoA từ acid pyruvic

Chu trình acid citric là giai đoạn thoái hóa cuối cùng chung của các chất glucid, lipid và protein. Chất đầu tiên tham gia vào phản ứng của chu trình là acetyl CoA mà sản phẩm thoái hóa các chất chủ yếu tạo ra là acid pyruvic. Vì vậy, phải có phản ứng chuyển acid pyruvic tạo acetyl-CoA.

Sự khử carboxyl- oxy hóa của acid pyruvic thành acetyl-CoA xảy ra trong ty thể và là điểm nối acid pyruvic và chu trình acid citric.

Enzym xúc tác là một phức hợp enzym có tên là pyruvat dehydrogenase. Phức hợp gồm 3 enzym:

E1: Pyruvat dehydrogenase có coenzym là TPP

E2: Dihydrolipoyl transacylase có coenzym là lipoamid

E3: Dihydrolipoyl dehydrogenase có coenzym là FAD.

Các bước phản ứng diễn ra được tóm tắt ở hình 2.18.

Bệnh Beriberi do thiếu vit B1: nguyên nhân rối loạn chuyển hóa acid

pyruvic làm thoái hóa thần kinh vận động và gây liệt. Ồi loạn do thiếu E1, ứ đọng

CoASH

$\text{CH}_3\text{C}-\text{SCoA}$

\ 7

$\text{>}-\text{y}-\text{CH}_2-\text{C}=\text{O}$

$\text{C}=\text{O}$; COO^- Thiamin N^5 5' Á

Pyruvat pyrophosphat 2./ Zn^{2+} Pg NAD^+

PPX / đ, „8H,

V v/

I@ D) 6 tran

H^+ NAD^+ // Protein s/

Kệ. $\text{CH}_2=\text{O} + \text{H}^+ > \text{NADH} + \text{H}^+$

| ung 5

$\text{CH}_2=\text{O}$ H ề

Ế^

TPP $\text{S}=\text{O}$

Hydroxyethyl TPP T

(HETPP) poie acid

Pyruvat Dihydrolipoyl Dihydrolipoyl

dehydrogenase transacetylase dehydrogenase

Hình 2.18. Chuyển hóa acid pyruvic thành acetylCoA

3.2. Các phản ứng của chu trình acid citric (còn gọi là chu trình Krebs)

Toàn bộ các phản ứng (kể cả các enzym xúc tác) của chu trình acid citric được trình bày ở hình 2.19.

- Phản ứng 1: tổng hợp citrat.

Một phân tử acetyl CoA kết hợp với một phân tử oxaloacetat (4C) tạo thành citrat (6C) nhờ enzym citrate synthase.

- Phản ứng 2: đồng phân hóa citrat thành isocitrat.

Citrate loại đi 1 H₂O tạo thành Cis-aconitate (2a) và lại kết hợp ngay với 1 H₂O tạo isocitrat (2b). Cả 2 phản ứng đều do enzym aconitase xúc tác. Kết quả ở phản ứng 2 là vị trí nhóm OH bị thay đổi làm mất tính cân đối bền vững của phân tử citrat và tạo ra một phân tử kém bền vững là isocitrat dễ dàng tham gia vào các phản ứng tiếp theo.

- Phản ứng 3: khử carboxyl oxy hóa isocitrat thành α -ketoglutarat.

Isocitrate loại đi một cặp H; nhờ xúc tác của enzym isocitrate dehydrogenase có coenzym là NAD^+ sẽ chuyển thành oxalosuccinate (3a). Oxalosuccinate loại 1 phân tử CO_2 ; tự phát (không cần enzym xúc tác) tạo thành α -ketoglutarat (3b).

Oxy hóa acid béo

Đường phân

→ Pyruvat

→ dehydrogenase

CoASH

H₂

||

H₂C—C—O. H₂C—C—S—CoA

→ Acetyl-CoA

+

Pyruvat NAD⁺ → NADH, H⁺

O=C—C(=O)—

H₂C—C(=O)—

→ C—C(=O)—

O=C—C(=O)—

→ Oxaloacetat H₂O Lys

Citrat H₂C—C(=O)—

H synthase Citrat

HO—C—C(=O). NAD⁺

→ Malat

H₂C—C(=O)— → dehydrogenase Aconitase

Malat

XS PPSpC

® Re

Fumarate → HO—C—C(=O).

HO Chu trình acid citric H

h Isocitrat

H₂C=C(=O).

→ C—C(=O)) NAD⁺

Isocitrat

Fumarate dehydrogenase →

Succinat H₂C—C(=O) là b

(→ dehydrogenase co;

FAD H₂C—C(=O).

Succinyl-CoA α-ketoglutarat

→ synthetase k₂ H₂O

D⁺

H₂C—C(=O).

Ik

99; b 9

Succinat GDP, Pi p d₂ Dimay 0₂ gi

o

C—S—CoA CO,

GoASH

9

Succinyl-CoA,

Hình 2.19. Tổng quát các phản ứng của chu trình acid citric

- Phản ứng 4: khử carboxyl oxy hóa α -ketoglutarat.

α -ketoglutarat nhờ xúc tác của phức hợp đa enzyme α -ketoglutarat dehydrogenase (gồm 3 enzyme) sẽ loại đi 1 cặp H dưới dạng NADH; H^+ , 1 phân tử CO_2 , và có sự tham gia của CoASH tạo succinyl CoA. Đây là phản ứng phức tạp, diễn ra qua nhiều bước tương tự như quá trình chuyển pyruvat thành acetylCoA.

- Phản ứng 5: tạo succinat.

Succinyl CoA thủy phân tạo succinat nhờ enzyme fumerate hydratase. Năng lượng giải phóng khi thủy phân liên kết giàu năng lượng thioeste trong succinyl CoA được dùng để tạo liên kết giàu năng lượng trong phân tử GTP từ GDP và H_2PO_4 .

- Phản ứng 6: oxy hóa succinat thành fumarat.

Succinat loại đi 1 cặp H nhờ enzyme succinat dehydrogenase có coenzym FAD sẽ tạo thành fumarat.

- Phản ứng 7: hydrat hóa fumarat thành malat.

Fumarat kết hợp với 1 phân tử H_2O tạo malat nhờ enzyme fumarase.

- Phản ứng 8: oxy hóa malat thành oxaloacetat.

Malat loại đi 1 cặp H nhờ enzyme malat dehydrogenase có coenzym là NAD^+ .

Đây là phản ứng cuối cùng đóng vòng chu trình acid citric.

3.3. Kết quả, đặc điểm và ý nghĩa của chu trình

* Kết quả.

- Hai nguyên tử C dưới dạng acetyl CoA vào chu trình, ngưng tụ với acid oxaloacetic. Hai nguyên tử C ra khỏi chu trình dưới dạng CO_2 do các phản ứng khử CO_2 ở phản ứng 3 và 4.

- Bốn cặp H ra khỏi chu trình: 3 ở dạng NADH và 1 là $FADH_2$. Các cặp H này vào chuỗi hô hấp tế bào cho 11 ATP. 1 liên kết phosphat giàu năng lượng hình thành ở GTP được dùng tạo 1 phân tử ATP. Tổng cộng 12 ATP.

Hai phân tử H_2O được sử dụng.

* Đặc điểm:

- Xảy ra trong ty thể.

- Trong điều kiện hiếu khí.

* Ý nghĩa.

- Là giai đoạn thoái hóa chung, cuối cùng của các chất glucid, lipid và protein.

- Cung cấp nhiều năng lượng.

- Cung cấp các chất chuyển hóa trung gian cho các chuyển hóa khác (liên hệ với các chuyển hóa khác ở những chương sau).

lờ >+>xư1@ónă nĂỖ—F

3.4. Điều hoà chu trình acid citric

→ SỈ PHY DÊN PA > quá trình tạo ATP theo nhu cầu «;,,,»

Điều hoà chu trình acid citric là điều hoà quả ph ịc bao gồm: cơ chất B Đch 8 tậ
bào sống. Ba cơ chế quan trọng chỉ phối chủ trình a.cltri sẵn, sạ
phẩm tích lũy và sự điều hòa allosteric

Pyruvate

| AT, acetylCoA, NADH, Acid béo

{† AMP, CoA, NAD⁺, Ca²⁺

Acetyl-CoA

citrate

synthase Citrate

Oxaloacetate `

Isocitrate

Hài

isocitrate

dehydrogenase † Ca²⁺, ADP

malate

dehydrogenase | ATP P/ư 3

Malate

α-Cetoglutarate

lỆ phức hợp enzym

α-Cetoglutarate

dehydrogenase) Succinyl-CoA

Fumarate

Ca²⁺

succinate

dehydrogenase

Succinyl-CoA

\$ P/ư 4

Succinate

Hình 2.20. Điều hòa chu trình acid citric.

Có 3 điểm (phản ứng) quan trọng trong chu trình acid citric do những enzym
lập thể xúc tác có tác dụng điều tiết hoạt động của toàn bộ chu trình.

- Phản ứng 1: ATP, Acetyl-CoA, NADH, Acid béo là chất ức chế;

AMP, NAD⁺, Ca²⁺ là chất kích thích.

- Phản ứng 3: ATP là chất ức chế, ADP, Ca²⁺ là chất kích thích.

- Phản ứng 4: succinyl-CoA là chất ức chế phản ứng, Ca²⁺ là chất kích thích.

Toàn bộ chương năng lượng sinh học có thể tóm tắt như hình 2.21.

Màng ngoài ty thể

Màng trong ty thể \

ATP synthase

Chuỗi vận

chuyển e-

trình

acid

citric

acetyl CoA

pyruvate acid béo.

pyruvate acid béo

Các phân tử chuyển hóa từ thức ăn ở bào tương

Hình 2.21. Tóm tắt phần năng lượng sinh học ở tế bào

Trong tế bào, các chất G, L, P thoái hóa sẽ tạo ra acid pyruvic, acid béo. Các chất

__ này thoái hóa tiếp trong ty thể tế bào tạo các mẫu 2C là acetyl CoA. Acetyl CoA thoái

__ hóa hoàn toàn trong chu trình Krebs tạo CO₂ đào thải và H⁺ ở dưới dạng NADH và

- FADNH₂; đi vào chuỗi vận chuyển điện tử gắn ở màng trong ty thể. Năng lượng giải

__ phóng trong quá trình vận chuyển điện tử được dùng để bơm H⁺ từ trong ty thể qua

- __ màng trong ty thể vào khoang giữa hai màng. Màng trong ty thể không cho H⁺ qua

- lại tự do vì vậy tạo ra một chênh lệch nồng độ H⁺ giữa hai phía màng trong ty thể và

H⁺ có xu hướng bị đẩy vào màng trong ty thể theo quy luật vật lý thông thường. H⁺

- chỉ có thể đi vào trong ty thể qua ATP synthase và lực đẩy H⁺ qua enzym này đã xúc

tác tạo nên ATP. ATP từ trong ty thể ra ngoài bào tương cung cấp năng lượng cho

mọi hoạt động sống của tế bào.

CÂU HỎI ÔN TẬP

1. Hãy chứng minh

trong cơ thể khác với sự đốt cháy các chất

2. Trình bày chuỗi vận chuyển điện tử và tính năng lượng giải phóng dưới dạng calo khi vận chuyển 2e từ NADH; đến O_2 .

3. Trình bày sự phosphoryl hóa, liên kết kết giàu năng lượng và cho ví dụ.

4. Năng lượng giải phóng trong quá trình vận chuyển

ATTP như thế nào, cơ chế tạo ATP ở ty thể. : -

5. Trình bày các chất ức chế chuỗi hô hấp tế bào và chất phá ghép chuỗi hô hấp tế bào và sự phosphoryl-oxy hóa.

6. Hãy trình bày chu trình acid citric: các phản ứng, enzym xúc tác, năng lượng, đặc điểm và ý nghĩa.

(bằng sơ đồ) sự đốt cháy các chất hữu cơ sinh năng lượng, đó ở ngoài cơ thể.

giàu và nghèo năng lượng. Các loại lin

n e được gắn với quá trình tạo

Chương 3

HÓA HỌC CARBOHYDRAT

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Trình bày được định nghĩa, phân loại của carbohydrat.
2. Trình bày được định nghĩa, danh pháp, cấu tạo, tính chất của monosaccharid.
3. Phân biệt được nguồn gốc, cấu tạo, tính chất của: saccharose, lactose và maltose.
4. So sánh được nguồn gốc, vai trò, cấu tạo của: tinh bột, glycogen và cellulose.
5. Kể tên được các polysaccharid tạp.

Carbohydrat hay còn gọi là glucid là hợp chất dồi dào, phong phú nhất trong tự nhiên, đóng vai trò chủ yếu trong sự sống của các động vật và thực vật. Mỗi năm quá trình quang hợp chuyển đổi hơn 100 tỉ tấn CO₂ và H₂O thành cellulose và các sản phẩm thực vật khác. Một số glucid như đường và tinh bột là thành phần chủ yếu trong chế độ ăn của con người và quá trình oxy hóa glucid là con đường chuyển hóa năng lượng trung tâm của Các tế bào sống. Các polymer của glucid còn được gọi là glycan tham gia cấu trúc và là yếu tố bảo vệ của thành tế bào vi khuẩn, tham gia cấu trúc mô liên kết của thực vật. Ngoài ra, glucid còn tham gia cấu tạo chất nhầy bôi trơn các khớp xương, giúp nhận diện cũng như bám dính giữa các tế bào. Glucid còn tồn tại dưới dạng các phức hợp liên kết với protein hoặc lipid. Chương này sẽ giới thiệu các loại glucid chính và vai trò chức năng chính của chúng trong cơ thể.

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Định nghĩa carbohydrat

Carbohydrat là các dẫn xuất aldehyd hoặc ceton của các polyalcol hoặc là các chất tạo ra các dẫn xuất này khi bị thủy phân. Đa số thành phần nguyên tố của glucid được viết dưới dạng C_n(H₂O)_m nên còn gọi là carbohydrat, một số chứa nitơ, phospho hoặc lưu huỳnh.

1.2. Phân loại carbohydrat

Carbohydrat được chia thành 3 loại chính: monosaccharid, oligosaccharid và polysaccharid.

- Monosaccharid (còn được gọi là các đường đơn): là đơn vị cấu tạo của glucid, không bị thủy phân thành các đơn vị nhỏ hơn nữa. Ví dụ: glucose, fructose...

li HTHm—m—TmẢ k.-

ra từ 2 đến 10 phân tử đường đơn khi bị Đu

- Oli ịd: là các đường tạo '

Ipgosaccharid: là c E maltotri0S8---

phân. Ví dụ: maltose, lactose, sacchar0s€, /

- Polysaccharid (glycan): là một nhóm sáo Bái >

khi bị thủy phân. Ví dụ: glycogen, tinh bột, muc9P9 Ỡ

t tạo ra từ hơn 10 TROTOSaCcharij

harid...

1.3. Vai trò của carbohydrat

- _ - Vai trò tạo năng lượng: là nguồ

nguồn dự trữ năng lượng chính của cơ f

- Vai trò tạo hình: tham gia thành phần cấu tạo của tế bào và mn6.

c vật (cellulose) và động

g lượng chủ yếu đồng thời Cũng lạ

cấp năn, i

n cung cấpP lycogen) và thực vật (tinh bột).

hể động vật (ø

+ Tham gia vào thành phần cấu tạo mô nâng đỡ của thụ.

vật chân đốt (chitin). : ` :

+ Ở vi sinh vật: carbohydrat tham gia thành phần cấu tạo vách tế bào vi khuẩn,

+ Ở người: đường 5C như ribose là thành phần quan trọng trong cấu tạo của các

coenzym (FAD', NAD)) và cấu tạo bộ khung của acid nucleic (ribose. trong. RN IÀ và deoxyribose trong DNA).

Glucid còn tạo các phức hợp liên kết với protein và lipid tham gia cấu trúc màng tế bào. Carbohydrat và dẫn xuất của chúng còn có nhiều chức năng sinh học quan trọng khác trong cơ thể như hệ miễn dịch, quá trình thụ tinh, đông máu và quá trình phát triển.

2. MONOSACCHARID

2.1. Định nghĩa

- Monosaccharid là đơn vị cấu tạo của carbohydrat có từ 3 đến 8 carbon, không bị thủy phân thành các phân tử nhỏ hơn. Monosaccharid là những aldehyd alcol hoặc cetone alcol, trong công thức trừ một carbon thuộc nhóm carbonyl (C=O), còn tất cả các carbon khác của monosaccharid đều liên kết với nhóm hydroxyl (-OH).

- Nếu nhóm carbonyl ở đầu mạch thì monosaccharid là aldehydalcol (aldose), nếu nhóm carbonyl ở vị trí khác thì là cetonalcol (cetose).

` . 1

ự mờ

H—C—OH =O

H—C—OH H—C—OH

ủ ủ

Aldose Cetose

Hình 3.1. Công thức chung của aldose và cetose

2.2. Cách gọi tên

Monosaccharid được gọi tên theo 4 cách khác nhau

- Số C gọi theo gốc chữ Hy Lạp + ose:

+ Triose = 3 carbon

+ Tetrose = 4 carbon

+ Pentose = 5 carbon

+ Hexose = 6 carbon

- Thêm tiếp đầu ngữ aldo- hay ceto- biểu thị chức khử aldehyd hay ceton.

+ Aldose

+ Cetose

- Kết hợp nhóm chức và số lượng C:

+ Aldohexose.

+ Cetohehexose.

- Tên riêng.

+ Glucose (aldohexose).

+ Fructose (cetohehexose).

+ Galactose (aldohexose).

- Tên riêng

+ Hóa học lập thể.

+ D-glucose.

+ D-fuctose.

2.3. Cấu tạo

2.3.1. Cấu tạo mạch thẳng

- Cấu tạo thẳng của monosaccharid được biểu diễn bằng công thức hình chiếu Fischer:

+ Các carbon nằm trên một đoạn thẳng, các nhóm thế nằm hai bên.

+ C có số oxy hóa cao nhất ở vị trí trên cùng (C1)

+ Dường đường nằm ngang cho các liên kết về phía trước.

+ Dường đường thẳng đứng cho các liên kết về phía sau.

"my ốĩớ KT... ể.ể ng nr

& 22 c,0H

| c=O

H—C—OH

LIYẾ HO—C—H

"8| H—C—OH

—C— I

ở I vì H501

Bn die ức CH;OH

CH,OH

D-Glucose D-Fructose

Hình 3.2. Công thức hình chiếu Fisher biểu diễn D-glucose và D-fructose

~ Tất cả các monosaccharid trừ dihydroxyacetone đều có một hoặc nhiều Carbon bất đối (C") nên đều có tính quang hoạt (có khả năng làm quay mặt phẳng ánh sáng phân cực) và có đồng phân quang học. Theo nguyên tắc chung, Số đồng phân quang học được tính theo công thức sau: $N = 2^n$ (N: số đồng phân quang học; n: số carbon bất đối, Aldose đơn giản nhất là glyceraldehyd chứa 1 C* do đó có 2 đồng phân quang học, aldose hexose chứa 4 C* có $2^4 = 16$ đồng phân quang học.

- Ký hiệu (+), (-) chỉ khả năng làm quay mặt phẳng ánh sáng phân cực sang phải hay sang trái của một monosaccharid nhất định.

- Các đồng phân quang học của mỗi monosaccharid được chia thành 2 nhóm thuộc dãy D hay dãy L dựa vào vị trí nhóm -OH của C* nằm xa nhóm carbonyl nhất, Monosaccharid nào có nhóm (- OH) của carbon bất đối cuối cùng nằm ở bên phải, thuộc dãy D; nằm ở bên trái, thuộc dãy L. Phần lớn các ose trong tự nhiên thuộc dãy D.

H O H O

`" Carbon bất đối 4

HO H H OH

CH,OH CH,OH

L-glyceraldehyd D-glyceraldehyd

Dãy L DãyD

Hình 3.3. Carbon bất đối (C*)

Dưới đây là một số cấu trúc đồng phân lập thể thuộc dãy D của các aldose và cetose có từ 3 đến 6 carbon. Với các cetose có 4 hoặc 5 carbon, tên gọi được thêm "ul" vào trong tên gọi của aldose có số carbon tương ứng. Ví dụ: D-ribulose là tên gọi của cetopentose tương ứng với aldopentose là D-ribose. Các cetohehexose có tên gọi riêng thường theo nguồn gốc phát hiện như fructose bắt nguồn từ fructus theo tiếng La tinh. Các đường chỉ khác nhau ở 1 vị trí dị lập thể được gọi là đồng phân epimer của nhau. Như D-glucose và D-mannose chỉ khác nhau vị trí nhóm -OH của C2; D-glucose và D-galactose chỉ khác nhau vị trí nhóm -OH ở C4 nên là đồng phân epimer của nhau.

3 Carbon 4 Carbon 5 Carbon

H O O H O H. 7 O H O

~ấP 2 N `Z

Ho HO HO b `g

b li ỉ ử .

| H-C-OH HO-C-H H-Ế-OH HO-C-H

E3) H H HO-C-H Ắ | |

H-C-OH H-C-OH H-ẾTOH HO-C-H HO_{-H

H H H-C-OH Í |

1aOH Tn Hon| | tron H-C-OH H-C-OH H-C-OH \

z s

p-Glyceraldehyd [b-Enivose. bTkoe *uon bhuon Êu,on cuốn,

(oÑbese [p-Arabnosel 'o-Xyiese D-Lyxese

6 Carbon |

n ` So H ø H B ĐO HO HỘ o H „ H 6 HO |

ợ ẹ ẹ ẹ ẹ ẹ €

n-Ề~on HO-C-H H-C-OH = H-C-9H ROUoH H-C-OH HO-C-H |

n-Ề-on H-C-OH HO-©-H HO- 1 H-C-OH b& My HQ- I HO-C-H |

ự HH H-C-OH H-C-OH 1 -OH HO-C-H HO-C-H lần HO-C-H |

L H H-C-OI H-C-OH 1 -OH H-C-OH HH \ -OH H-C-OH H-C-OH

I,OH È,on Èruon tuon CH/OOH CH,OH H,OH CH,OH |

ø-Allose Đ-Altrose [b-Glucose bB.Mannose p<Gulose p-lđose 0-Galactose_ 0-Talsse

D-Aldose

Hình 3.4. Công thức cấu tạo của các D-aldose có từ 3C đến 6C

bon

3 Carbon 4 Car

H;OH

CH;OH =O

to no 0n

CH;OH CH;OH

Dihydroxyacetone

6 Carbon

5 Carbon thu 0n CH,OH

GHuon ko =O

hi "-Ủ-on H

H-Ề—OH n N. _ 0 H°£0g

: s H—C—OH H—C—OH

H.OH uốn H,OH

[o-Ribulose] SPLioee [nai

CH,OH CH;OH

CH;OH R- lo

m "-Ả on HO_Ề—w

SE) G- HO—C—H HO—C—H

° = H—Ề on -n-

K in:

— D-Sorbose D-Tagatose

D- Cetose

Hình 3.5. Công thức cấu tạo của các cetose có từ 3C đến 6C

2.3.2. Cấu tạo mạch vòng

Đối với những monosaccharid có từ 5 carbon trở lên thì công thức thẳng không giải thích được một số hiện tượng:

- Hiện tượng chuyển quay: dung dịch mới pha o-glucose có góc quay +112, B-glucose có góc quay 187, sau một thời gian góc quay thay đổi dần tới 52°7 thì ổn định.
- Mặc dù có chức khử aldehyd nhưng các aldose không nhuộm đỏ thuốc thử Schiff và chỉ cho bán acetal (các aldehyd thông thường nhuộm đỏ thuốc thử Schiff vì cho acetal).

o OH HO—R_a OR_a

/ \ |

R_rC + HO—R; —* RC—OR; —=>— R_r.C—OR_n + HOH

hệ 2 1 1 2 Su uNG tì 2

H HO—R, H

Aldehyd Alcol Bán Acetal Acetal

OH HO—R, OR_z

R_rC=O + HO—R; — R—C—OR CN heo R—C—OR; + HOH

| 3 1 1 3 Ha. 1 1 3

> R; HO—R, R>

Cetol Alcol Bán Cetal Cetal

Hình 3.6. Bán acetal (bán cetal) và acetal (cetal)

- Số đồng phân quang học tìm trong thực tế lớn hơn số đồng phân tính theo công thức 2ⁿ dựa theo công thức mạch thẳng. Ví dụ: glucose có 4 C*, do đó số đồng phân quang học theo công thức mạch thẳng là 2⁴=16. Tuy nhiên thực tế số đồng phân tìm được là 32.

Như vậy, ngoài công thức thẳng, các monosaccharid còn có cấu tạo vòng. Các monosaccharid có từ 5C trở lên có cấu tạo vòng nhờ phản ứng của nhóm -OH alcol với nhóm aldehyd hoặc ceton tạo thành các dẫn xuất bán acetal nội phân tử và xuất hiện thêm 1 C# do đó xuất hiện thêm 2 dạng đồng phân lập thể nữa. Ví dụ, phân tử glucose tồn tại trong dung dịch dưới dạng bán acetal nội phân tử nhờ liên kết giữa nhóm -OH tự do của C5 phản ứng với aldehyde của C1 làm xuất hiện thêm 1 C* và tạo ra 2 dạng đồng phân lập thể nữa là dạng α và dạng β. Dạng α dùng để chỉ cấu tạo có nhóm -OH bán acetal nằm cùng phía với nhóm -OH tự do của carbon bất đối xa nhất. Dạng β dùng chỉ dạng cấu tạo có nhóm -OH acetal nằm khác phía với nhóm -OH của carbon bất đối xa nhất. Các hợp chất vòng 6 cạnh này được gọi là dạng pyranose vì có cấu trúc giống vòng pyran. Hai dạng vòng này của glucose được gọi tên là α-D-glucopyranose và β-D-glucopyranose.

HÀ Ö

` Z 6

Bị CE;:OE

H-^C—OH `

3 R Số 5ã

HO—C—H _—. L7R Ni

4 ' ong B//

King: nÖ i"=Y c#

cử lê Bế. lên

CH:OH

D-Glucose α-D-Glucopyranose

β-D-Glucopyranose

Hình 3.7. Cấu tạo của D-glucose dạng thẳng, dạng vòng D-glucopyranose

Hư.“ _—~.ộ.<Š_x*`<ÁỄ Y4 “ “.,x.& >z 5
“ _

5 cạnh khi nhóm -OH ở XP vờ kết với nhự,
aldehyd, khi đó chúng được gọi là các furanose vì có cầu bê Lô vn, luan, Tuy Bộ
vòng 6 cạnh ổn định hơn vòng 5 cạnh, vì vậy đóng vòng h CÔN) tạ Ổi với vì
aldohexose và aldopentose. Chỉ có các aldose có từ 5C trở lên “ E pYranos.
ccharid chỉ khác nhau Ở cầu hình tại Tét //
anomer. Hai dạng đồng phân 0 và § và
Aldose cũng tồn tại ở dạng vòng có
Các dạng đồng phân của các ng
từ C bán acetal được gọi là các đồng phân ỗ Na rử Ấ
glucose có thể chuyển dạng lẫn nhau trong dung dịch Mc2CrTr = tt Tày
được gọi là quá trình mutarotation. Khi đạt trạng thái cân nhà Í đồng = T "Elucose
và 2/3 là dạng -D-glucose, chỉ có một lượng rất nhỏ Ø 685Š tăng và dạn,
glucofuranose.

Các cetohehexose tạo dạng vòng nhờ liên kết giữa
nhóm ceton ở C2 tạo vòng furanose hoặc pyrano\$©.
furanose và dạng thường gặp là ỹ-D-fuctose.

nhóm -OH của C5 hoặc Có vựi

D-fructose dễ dàng tạo VÒNG

SCH,OH

H A Su HOCH; .0._ 1CH;OH

4 1 5q Ho 3?

HO NET OH XỊ mà,

3 4 3

H OH OH H

α-p-Glucopyranose α-p-Fructofuranose

CH;OH

H4 : 0H HOCH, 0. OH

|

H HỘ

HỒN 1 ẤN "sec

H ©H OH H

8-p-Glucopyranose Ø-p-Fructofuranose

ÔNG d0 So

HC CH T8 Q2 va

G—cC

HạC—CH H H

Pyran Furan

Hình 3.8. Pyranose và Furanose

Cấu trúc vòng được biểu diễn bởi công thức hình chiếu Haworth như sau:

*/Được biểu diễn từ công thức hình chiếu Fischer,

v C1 ở phía bên tay phải.

v Cấu trúc vòng của đồng phân dãy D có nhóm CH

phẳng vòng (C6) 2OH cuối cùng ở phía trên mỗi

v4 Nhóm -OH ở bên trái trong công thức thẳng (C3) ở phía trên.

v4 Nhóm -OH ở bên phải trong công thức thẳng (C2, C4) ở phía dưới.

lí

ội H YHICH H là

H—C—OH H Tang H (T—9 H

HG2U- He lể H , L/4 ` Z

ĐEC ỐH H È == : OH £

WEI DM-« OH BẠN | =—, 2

ca, | | ĩ

HQ; OH ủ ÓH ù OH

CH;OH (99%)

Glucose Vòng bán acetal Carbon bất đối mới

Hình 3.9. Công thức Haworth biểu diễn cấu trúc vòng của glucose

Cấu trúc vòng giải thích được các hiện tượng mà công thức thẳng không giải thích được:

Hiện tượng chuyển quay: góc quay đặc hiệu của α-glucose là +11292, của β-glucose là +18°7. Khi pha vào dung dịch sẽ có sự chuyển dạng từ α-glucose sang dạng thẳng rồi tới dạng β-glucose và ngược lại dẫn tới làm thay đổi góc quay đặc hiệu của dung dịch. Khi đạt trạng thái cân bằng với 1/3 là dạng α-glucose, 2/3 là dạng β-glucose và một lượng rất nhỏ dạng thẳng thì góc quay đặc hiệu lúc này ổn định ở 52°7.

Hiện tượng chỉ cho bán acetal: khi monosaccharid đóng vòng tạo thành bán acetal nội phân tử thì aldose chỉ còn 1 nhóm -OH bán acetal. Nhóm này chỉ có thể kết hợp được với 1 -OH để cho bán acetal.

Số đồng phân của glucose: khi tạo thành bán acetal nội phân tử, C1 của glucose trở thành C*, vì vậy tổng số C* của glucose là 5 và số đồng phân quang học phải là $2^5=32$, điều này phù hợp với thực tế.

Tất cả những điều trình bày ở trên chứng tỏ giả thuyết về cấu trúc vòng của các monosaccharid là đúng.

2.4. Tính chất của monosaccharid

Các monosaccharid có vị ngọt, dễ tan trong nước, ít tan trong alcol, không tan trong ete. Trừ dihydroxyacetone, các ose đều có khả năng làm quay mặt phẳng ánh sáng phân cực.

2.4.1. Tính khử (bị oxy hóa)

Glucose bị oxy hóa nhóm aldehyd tạo thành acid gluconic, các aldose khác bị oxy hóa nhóm aldehyd tạo thành acid aldonic.

Do có hóa chức khử aldehyd hoặc ceton, monosaccharid tác dụng với muối kim loại nặng (muối Cu, Hg...) sẽ khử ion kim loại giải phóng kim loại tự do hoặc muối kim loại có hóa trị thấp hơn, bản thân monosaccharid sẽ bị oxy hóa trở thành acid. Đây là nguyên lý của phản ứng Fehling sử dụng để xác định lượng đường khử.

2.4.3. Tạo glycosid

Các monosaccharid có khả năng tạo thành các hợp chất ete với alcol do có nhóm -OH bán acetal, các hợp chất này gọi là các glycosid, các liên kết này được gọi là liên kết glycosid hoặc osid. Các glycosid được gọi tên theo carbohydrat chứa trong phân tử, nếu là glucose thì được gọi là glucosid, nếu là galactose thì được gọi là galactosid.

Liên kết glycosid

|

CH₂OH CH₂OH

//đ "94 0n/ -9. OÝCH,

+ HOCH₂ —————> » + H₂O

OH

Ø-D-Glucose Methanol Methyl-Ø-D-glucosid

Hình 3.12. Phản ứng tạo Methyl B-D-glucosid

Liên kết glycosid cũng được hình thành giữa nhóm (-OH) bán acetal của I monosaccharid này với nhóm (-OH) alcol của I monosaccharid khác tạo thành disaccharid, oligosaccharid và polysaccharid.

2.4.4. Tạo es(e

Do có nhóm (-OH) alcol nên các monosaccharid có thể phản ứng với các acid như HNO₃, H₂SO₄, H₃PO₄, acid acetic... tạo nên các este tương ứng.

Các este phosphat của các monosaccharid là các este quan trọng nhất của các monosaccharid trong cơ thể sinh vật vì chúng là các sản phẩm chuyển hóa trung gian hoặc dạng hoạt hóa của cơ chất chuyển hóa của glucid.

Ví dụ: một số dẫn xuất este của các monosaccharid quan trọng.

% Z6 CH₂OH

| m=

H~O~OH 'fs#

CH₂OPO₃²⁻ CH₂OPO₃²⁻?

Glyceraldehyd

3-phosphat DHAP

CH₂OH

;~o

HO~C~H

H~C~OH

H~C~OH

GCH₂OPO₃²⁻

fructose

6-phosphat

5CH;0H

6

(@-O-CH; H 5

HỆ H Û = - ĐÀ ikl lí

4 ề Ệ HỎ 0- —0

OH H H g] 2 |

H —T H OH ồ

H OH Glucose †-phosphat

Glucose-6-phosphat

Hình 3.13. Một số dẫn xuất este phosphat quan trọng của Glucose

2.4.5. Sự chuyển dạng lẫn nhau của các Os® : m |

Glucose, fructose, mannose có thể chuyển lẫn nhau (trong môi trường kiềm yếu như Ba(OH); hoặc Ca(OH); qua trung gian enediol. |

H—c=O

LƯU ý |

R Mannose |

††

H—c=O ; —OH ở vị trí

| ————— c=O

=O) ————— —OH ở vị trí 2 và 3

R R

Glucose “Dạng Enediol” Fructose —

Hình 3.14. Sự chuyển dạng lẫn nhau của glucose, fructose và mannose

3. OLIGOSACCHARID

Oligosaccharid thường gặp nhất trong tự nhiên là các disaccharid. Ngoài ra, trong cơ thể, nhiều oligosaccharid mang các chức năng sinh học quan trọng như gắn với protein màng tế bào ở phía ngoài của tế bào, tham gia cấu tạo của các kháng thể, các yếu tố đông máu, tham gia vào các đích phân tử và nhận diện của tế bào.

Disaccharid được cấu tạo từ 2 monosaccharid liên kết với nhau bằng liên kết glycosid, loại bỏ 1 phân tử nước. Nếu cả 2 nhóm -OH bán acetal liên kết với nhau thì disaccharid tạo thành sẽ không còn tính khử như saccharose. Nếu trong phân tử của disaccharid vẫn còn nhóm -OH bán acetal tự do thì phân tử đó có tính khử như các monosaccharid khác, ví dụ như maltose và lactose.

Các disaccharid có vai trò sinh học quan trọng, thường gặp nhất là maltose

đi kèm với anion của chúng là C₁₂H₂₂O₁₁, bị thủy phân khi

đun sôi trong môi trường acid với xúc tác của các enzyme, để tạo thành các

monosaccharid. © enzyme tương ứng để tạo thành các

Maltase

Maltose + HO ————— yD-Glucose + D-Glucose

Lactase

Lactose + HO —————>yD-Glucose + D-Galactose

Saccharase

Saccharose +H₂O ————— — »D-Glucose + D-Fructose

Hình 3.15. Thủy phân một số disaccharid thường gặp

3.1. Maltose

Maltose hay còn gọi là đường mạch nha có nguồn gốc trong mầm lúa mạch, kẹo mạch nha, sinh ra từ sự thủy phân tinh bột trong môi trường acid. Đây là đường có vị khá ngọt và rất hòa tan trong nước. Maltose được cấu tạo từ 2 phân tử α-D-glucose liên kết với nhau bởi liên kết α-1 ;4-glycosid. Trong phân tử maltose còn 1 nhóm -OH bán acetal tự do ở vị trí C1 của phân tử glucose thứ 2 nên maltose có tính khử. Enzym thủy phân maltose có tên gọi là maltase có vai trò thủy phân maltose thành 2 phân tử D-glucose.

6CH₂OH

Hình 3.16. Công thức cấu tạo maltose

3.2. Lactose

Có trong sữa người và sữa động vật nên còn được gọi là đường sữa với nồng độ khoảng 5% và tỷ lệ các dạng α/β = 2/3. Đây là đường không dễ hòa tan và ít ngọt, được cấu tạo nhờ liên kết glycosid giữa nhóm -OH ở vị trí C1 của β-galactose và -OH ở vị trí C4 của α-glucose (hoặc -glucose). Với cấu tạo như vậy, phân tử lactose vẫn còn 1 nhóm -OH bán acetal tự do nên lactose có tính khử. Enzym thủy phân đường lactose là lactase của dịch ruột.

O./I-D-Galactopyranosyl-(1 → 4)-(I-D-glucopyranoside

Hình 3.17. Công thức cấu tạo của lactose

3.3. Saccharose ã Š22 cãch: ÍD8i đi

a được cấu tạo bằng cách loại đi 1 phân „

Saccharose hay còn gọi là đường mía được vạt n+ - _ Vi và

nưóc giữa nhóm Đđi ở C1 ð-glucose và -OH Ở C2 của P THlhor N—

không còn nhóm -OH bán acetal tự do nên không    m đ  o đ  nh Í phân lên đ  i   

trên. Enzym thủy phân saccharose là saccharase, sản p +. đ  i griifC g   nhi   0

và 1 phân tử fructose. Saccharose có vị rất ngọt, dễ hòa tan tron '  U trọng

cây mía và củ cải đường.

1CH;OH

H

O-u-D-Glucopyranosyl-{1 — 2)-B-D-fructofuranoside

H OH OH

Hình 3.18. Công thức cấu tạo của saccharose

4. POLYSACCHARID

Polysaccharid là những chất có trọng lượng phân tử lớn, được cấu tạo từ nhiều

đơn vị cấu tạo là các monosaccharid. Một số là polymer của các monosaccharid thuộc

cùng 1 loại được gọi là các polysaccharid thuần (homopolysaccharid - homoglycan).

Một số được cấu tạo từ nhiều loại monosaccharid khác nhau hay các dẫn xuất của các

monosaccharid thuộc các loại khác nhau được gọi là các polysaccharid tạp

(heteropolysaccharid - heteroglycan).

4.1. Polysaccharid thuần

4.1.1. Tinh bột

Tinh bột được cấu tạo từ hàng nghìn gốc   -D-glucose, có nồng độ cao trong cáo

hạt, củ, rễ cây, trái cây, thân cây và lá cây. Tinh bột chính là thực phẩm chính trong bữa

ăn hàng ngày của chúng ta. Dưới kính hiển vi, tinh bột thường ở dạng hạt có hình dạng,

kích thước khác nhau tùy thuộc nguồn gốc. Phân tử tinh bột gồm 2 đơn vị cấu tạo là

polymer của glucose nhưng có cấu tạo và tính chất khác nhau là amylose và

amylopectin.

Amylose chiếm 12-20% tinh bột, trọng lượng phân tử thấp, phản

  ng với iod cho màu xanh. Về cấu trúc, ginyieo có H  n Tu hàng không Tổ

nhánh, cấu tạo từ 250-300 gốc D-glucose bằng liên kết g-1/4- glycosid   

H;OH H;OH

Liên kết α -1,4-glycosid

Hình 3.19. Công thức cấu tạo của amylose

Amylopectin chiếm 80-85% tinh bột, trọng lượng phân tử cao, không tan trong nước, có thể hấp thụ nước và nở to, phản ứng với thuốc thử iod cho màu đỏ tím. Cấu trúc phân tử có mạch nhánh với liên kết α -1,6 - glycosid ở gốc chia nhánh. Các liên kết ở mạch thẳng là α -1,4 - glycosid. Mỗi nhánh có từ 24-30 gốc D-glucose. Phân tử amylopectin có khoảng 80 nhánh cấu tạo từ vài nghìn phân tử D-glucose.

Amylopectin

H;OH CH;OH H;OH

O Kẽ

OH H gxXOH Liên kết α - 1,6-glycosid

OH OH OH

Tế

H;OH H;OH Hạ H;OH H;OH

O O

` H g.KSm ở XẾ tu Khu,

OH _ OH OH OH H

Liên kết α - 1,4-glycosid

Hình 3.20. Công thức cấu tạo của amylopectin

Những tinh bột khác nhau có lượng amylose và amylopectin khác nhau. Tinh bột bị thủy phân bởi enzym amylase tạo thành các dextrin với kích thước giảm dần, kết thúc ở maltose. Nếu muốn tạo thành glucose cần có sự tham gia của enzym maltase. Khi đun sôi tinh bột và acid vô cơ, tinh bột cũng bị thủy phân thành các dextrin và cho sản phẩm cuối cùng là glucose. Các sản phẩm trung gian của quá trình thủy phân tinh bột cho phản ứng tạo các màu khác nhau với iod, riêng maltose và glucose không cho phản ứng màu với iod.

4.1.2. Glycogen

Glycogen là carbohydrat dự trữ của động vật, còn được gọi là tinh bột động vật.

Ngoài ra, glycogen còn có mặt trong các loại thực vật không có hệ thống chất diệp lục như trong nấm và nấm men. Ở động vật, glycogen dự trữ nhiều ở gan và cơ, là nguồn năng lượng dự trữ, sẵn sàng cung cấp ngay khi cơ thể cần. Glycogen được cấu tạo gồm 2.400 đến 24.000 gốc α -D-glucose tạo thành. Cấu tạo giống amylopectin nhưng nhiều mạch nhánh hơn và độ dài của nhánh ngắn hơn (chỉ từ 8 đến 12 gốc glucose). Liên kết ở mạch thẳng là α -1,4-glycosid và liên kết ở gốc nhánh là α -1,6-glycosid. Cũng như tinh bột, khi bị thủy phân, glycogen cũng biến thành các dextrin rồi thành maltose và cuối .. cùng thành glucose.

4.1.3. Cellulose

Cellulose là polymer mạch thẳng. của khoảng 2X 10⁶ đơn vị thành
nhờ liên kết B-1,4-glycosid. Cellulose tồn tại ở dạng St Fê / F"» 6 hòa tan trong
nước và là thành phần chính của mô nâng đỡ thực vật.

CH₂OH B. ụ gJ0P ki:

H OH CH₂OH

Hình 3.21. Công thức cấu tạo của cellulose

Cellulose không có giá trị dinh dưỡng đối với người và đa số động vật có vú vì ở
đường tiêu hóa không có enzyme thủy phân liên kết B-1,4-glycosid. Động vật ăn cỏ có
những vi sinh vật trong ống tiêu hóa sản xuất được enzyme cellulase thủy phân cellulose
thành các B-D-glucose nên có thể tiêu hóa được cellulose.

4.1.4. Chitin

Chitin là thành phần chính cấu tạo lớp vỏ của các loài động vật không xương sống
như loài giáp xác, sâu bọ, nhện, nó cũng có mặt trong cấu tạo vách tế bào của các loại
nấm và tảo. Cấu tạo của chitin tương tự như cellulose, đều là polymer mạch thẳng với
các liên kết B-1,4-glycosid, tuy nhiên đơn vị cấu tạo của chitin là N-acetyl-D-
glucosamin với sự thay thế nhóm -OH ở C2 bởi gốc acetamid. Như vậy, tương tự như
cellulose, con người và động vật có vú không tiêu hóa được chitin.

IỆ:

Ông

CH₂OH H NH

O,

H O

H ĐH HỒNH

9H H H

H

% ơ

Hi CHaOH

C=O

Hình 3.22. Công thức cấu tạo của chitin

4.2. Polysaccharid tạp

Polysaccharid tạp là những chất có phân tử lượng lớn, cấu trúc phức tạp đóng
nhiều vai trò sinh học quan trọng. Trong thành phần cấu tạo của chúng ta có thể tìm thấy
nhiều monosaccharid khác nhau, acetamid, acid uronic và một số chất khác. Có nhiều
tên gọi khác nhau cho nhóm này như mucopolysaccharid hay chất kết dính: G0 TẾ W
tạo chung từ các hexosamin và acid uronic xen kẽ nhau. " ID NHI s " thường
được acetyl hóa và một số không có mặt acid uronic, Chúng có dạng tự 9

na.

hoặc liên kết với protein. Khi nồng độ carbohydrat trong phức hợp > 4% thì được gọi là các mucoprotein, khi nồng độ carbohydrat < 4% thì được gọi là glycoprotein.

Các mucopolysaccharid được phân loại như sau:

- Mucopolysaccharid acid: nhóm này được chia thành 2 loại tùy thuộc vào cấu tạo có chứa sulphat hay không.

- Mucopolysaccharid trung tính.

4.2.1. Mucopolysaccharid acid không chứa sulphat-acid hyaluronic

Acid hyaluronic được tạo thành từ nhiều đơn vị lặp lại của acid D-glucuronic và N-acetyl glucosamin nối với nhau bởi liên kết B-1.3-glycosid.

CH₂OH

O,

= H O

COO H —

O, HO, H

H/4 ° (21→4)

QH H z * ưn

(21→3) † PO

H OH CH₂

GlcA GicNAc

Hình 3.23. Công thức cấu tạo của acid hyaluronic

Acid hyaluronic tham gia thành phần cấu tạo mô liên kết thủy tinh thể của mắt, cuống rốn, chất nền bao quanh sụn khớp giúp thẩm thấu chất dinh dưỡng cũng như tạo độ nhớt bao quanh khớp và tăng độ đàn hồi của khớp. Acid hyaluronic bị thủy phân bởi enzym hyaluronidase có trong một số vi khuẩn và nọc rắn. Ngoài ra enzym này cũng có trong tinh dịch giúp thủy phân lớp glycosaminoglycan bên ngoài xung quanh buồng trứng giúp tinh trùng có thể xâm nhập vào trong trứng để thụ tinh.

4.2.2. Các mucopolysaccharid acid chứa sulphat

s* Keratan sulphat

Keratan sulphat được tìm thấy trong giác mạc, sụn xương, mặt trong của nhân đĩa đệm và trên thành động mạch chủ. Nó được cấu tạo là polymer của các đơn vị lặp lại xen kẽ giữa N-acetyl glucosamine và galactose, gốc sulphat được gắn ở vị trí C6 của N-acetyl glucosamine. Khác với các mucopolysaccharid khác, trong phân tử keratan sulphat không chứa acid uronic.

H₂OSO₃

H₂OH

©,

H H

H

SOH Xư

CH₂

Gai GicNAc₆S

Hình 3.24. Công thức cấu tạo của keratin sulphat

%* Chondroitin sulphaf

Chondroitin sulphat được cấu tạo từ các đơn vị acid D-glucuronic và N-acetyl, galactosamin với acid sulphuric gắn ở C4.

сHaoH

0.

 $\sim 0.5 \text{ O/H Si}$
$$= n$$

COO H

0. CO' (1→3)

H H un

$$HH = 0$$

(1→3) 1T

H ÓH cCHs

GlcA GalNAc4S

Hình 3.25. Công thức cấu tạo của chondroitin sulphat.

Condroitin sulphat có trong sụn, mô liên kết, mô bảo vệ (da, gân, van tim, thành động mạch...).

**** Heparin**

Heparin là chất chống đông máu được sản xuất bởi tế bào Mast của gan. Ngoài Tả, heparin còn được tìm thấy trong phổi, tuyến ức, lách, thành động mạch lớn và một lượng nhỏ trong máu.

Về cấu tạo, nó là polymer của các đơn vị D-glucosamin và I trong 2 acid D-glucuronic và L-iduronic. Nhóm -NH₂ ở C2 và -OH ở C6 của D-glucosamin được gắn với nhóm sulphat. Một số có chứa nhóm acetyl ở C2 của D-glucosamin. Ngoài ra nhóm -OH ở C2 của acid uronic cũng được gắn với nhóm sulphat. Ban đầu khi mới tổng hợp, tất cả các acid uronic trên phân tử đều là acid D-glucuronic. Sau đó, nhờ enzyme 5-epimerase chuyển đổi khoảng 90% lượng acid D-glucuronic thành acid L-iduronic. Do đó, trong phân tử heparin hoàn chỉnh có từ 90% là các acid L-iduronic.

$$\text{CH}_2\text{OSO}_y$$

9

COO

0

$$O \text{---} I \text{---} OH \quad OH \quad O$$
 OSO_2NH_2

L-Iduronic acid D-glucosamine

$$\text{CH}_3\text{OSO}_3\text{COO}^- \text{CH}_3\text{OSO}_3\text{H} \text{OSO}_3\text{H}$$

9 9 9 °9

§ COO-

SÑNon /Lo Ñon @s0:o Ñon // Son `

$$\text{NHCOCH}_3, \text{OH}, \text{NH}_2\text{SO}_3^-, \text{O}^-\text{SO}_3^-, \text{NH}_2\text{SO}_3^-$$

Hình 3.26.

Công thức cấu tạo của heparin

Heparin được sử dụng phổ biến trên lâm sàng 1a é/út

Anh 1é , : z š sảng làm thuốc chống đông trong c2

bệnh lý tim mạch hay trong phẫu thuật, can thiệp mạch cũn như là ng hết chống đông
trong quá trình lấy mẫu máu làm xét nghiệm` F HhÝY ch C

4.2.3. Các mucopolysaccharid trung tính

Nhiều polysaccharid trung tính thuộc nhiều loại được tìm thấy trong vỏ phế cầu khuẩn. Tính đặc hiệu type của phế cầu khuẩn phụ thuộc vào polysaccharid đặc hiệu có mặt trên lớp vỏ (chính là các : hapten- chất có tính kháng nguyên nhưng tự nó không có khả năng gây ra đáp ứng miễn dịch). Sản phẩm thủy phân polysaccharid tách chiết từ phế cầu khuẩn type 1 là α -glucosamin và acid glucuronic acid.

Cơ chất nhóm máu chứa các peptid hoặc các acid amin cũng như carbohydrat. 4 loại monosaccharid được tìm thấy trong tất cả các nhóm máu không liên quan đến nguồn gốc là galactose, fucose, acetyl galactosamin và acetyl glucosamin. Đầu không khử của acetyl glucosamin, galactose quy định tính đặc hiệu nhóm máu A, B tương ứng. Các acid amin cầu tạo cơ chất của nhóm máu là các acid amin không chứa nhân thơm và lưu huỳnh.

Các mucopolysaccharid trung tính còn có vai trò ổn định cấu hình của phân tử protein như ovalbumin chứa mannose và glucosamin.

5. GLUCID LIÊN HỢP (GLYCOCONJUGATE)

Ngoài các chức năng quan trọng như dự trữ năng lượng (tinh bột, glycogen, dextran) và tham gia cấu trúc cơ thể (cellulose, chitin, peptidoglycan), polysaccharid và oligosaccharid còn là chất mang thông tin. Một số là tín hiệu nhận diện tương tác giữa các tế bào với môi trường ngoại bào, một số khác là các tín hiệu của các protein được vận chuyển. tới các cơ quan đặc hiệu hoặc phá hủy khi protein bị tổng hợp lỗi hay dư thừa; một số giúp nhận diện vị trí của các tín hiệu phân tử ngoại bào (ví dụ yếu tố tăng trưởng) hoặc vị trí bám của các vi sinh vật ngoài tế bào (vi khuẩn hay virus). Trong hầu hết các tế bào nhân thật, các chuỗi oligosaccharid gắn với màng bào tương tạo thành 1 lớp carbohydrat dày vài nano mét có vai trò là vùng giàu thông tin của tế bào biểu lộ với các vùng lân cận. Những oligosaccharid này đóng vai trò trung tâm trong sự nhận diện và bám dính tế bào với tế bào, sự di chuyển của tế bào trong quá trình phát triển, đông máu, đáp ứng miễn dịch, hàn gắn tổn thương và các quá trình khác của tế bào. Trong hầu hết các trường hợp, carbohydrat mang thông tin liên kết đồng hóa trị với protein hoặc lipid tạo ra glucid liên hợp là những phân tử có hoạt tính sinh học.

5.1. Proteoglycan

Là những đại phân tử trên bề mặt tế bào hay khoảng gian bào, được cấu tạo bởi một hay nhiều chuỗi glycosaminoglycan sulphat liên kết đồng hóa trị với protein màng tế bào hoặc protein được bài tiết. Các chuỗi glycosaminoglycan có thể gắn với protein ngoài tế bào nhờ lực hút tĩnh điện do chuỗi polysaccharid tích điện âm. Proteoglycan là thành phần chính của khoảng gian bào.

5.2. Glycoprotein

Glycoprotein gồm một hay nhiều oligosaccharid liên kết đồng hóa trị với một phân tử protein, thường được thấy ở phía xa của màng bào tương, trong khoảng gian bào hay trong máu. Ngoài ra chúng còn được tìm thấy bên trong các bào quan như thể

ủa các oligosaccharid trong 8ìYCoprotsi
thông tin và tạo ra vị trí đặc hiệu để hệ
à lectin. Một số protein trong bào tưng
phần c

an giàu

ohydrat ì

golgi, hạt bài tiết hay lysosom. Thành
rất không đồng nhất. Glycosaminoglyc
biết, có ái lực cao với protein gắn carb
và trong nhân cũng được glycosyl hóa.

5.3. Glycolipid ĐÃ P

Glycolipid là thành viên của nhóm sphinglipid với đầu ưa nước là c,
oligosaccharid. Giống như các glycoprotein, các oligosacchari ST ÒEnE là VỊ tr
nhận diện đặc hiệu của lectin. Não và các nơ ron thần kinh đại giáo ng ven ĐiÚp dân
truyền thần kinh và hình thành myelin. Glycolipid cũng đóng vai trò dân truyền tín hiệu
trong tế bào.

CÂU HỎI ÔN TẬP

1. Trình bày được định nghĩa, phân loại của carbohydrat.
2. Trình bày được định nghĩa, danh pháp, cấu tạo, tính chất của monosaccharid.
3. Phân biệt được nguồn gốc, cấu tạo, tính chất của: saccharose, lactose và maltose,
4. So sánh được nguồn gốc, vai trò, cấu tạo của: tinh bột, glycogen và cellulose.
5. Kể tên được một số loại polysaccharid tạp.
6. Kể tên được các loại glucid liên hợp chính.

Chương 4

CHUYỂN HÓA CARBOHYDRAT

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Trình bày được quá trình thoái hóa carbohydrat theo con đường đường phân và ý nghĩa của quá trình đó.
2. Trình bày được con đường hexose monophosphat.
3. Trình bày được quá trình tân tạo Sllucose.
4. Trình bày được quá trình thoái hóa glycogen.
5. Trình bày được quá trình tổng hợp glycogen.
6. Nêu được một số bệnh lý rối loạn chuyển hóa carbohydrat.

Chuyển hóa carbohydrat là một trong những chuyển hóa quan trọng nhất của cơ thể sống. Nó là nguồn cung cấp phần lớn năng lượng cho tế bào hoạt động, đồng thời cung cấp nhiều sản phẩm chuyển hóa trung gian quan trọng. Chuyển hóa carbohydrat cũng liên quan chặt chẽ với các chuyển hóa lipid và protein trong cơ thể. Bằng cách dự trữ glucose trong các hợp chất polymer như tinh bột và glycogen, tế bào dự trữ được một lượng lớn glucose mà không thay đổi áp suất thẩm thấu trong tế bào. Khi cơ thể có nhu cầu năng lượng, glucose sẽ được giải phóng từ các polymer để tạo ATP cung cấp cho tế bào. D-glucose không chỉ là nhiên liệu tuyệt vời mà còn là một tiền chất quan trọng, có khả năng tạo ra lượng lớn các chất chuyển hóa trung gian, cần thiết cho các phản ứng tổng hợp. Ở cơ thể bậc cao hoặc động vật, glucose có 4 con đường chuyển hóa chính: tham gia tổng hợp các hợp chất polysaccharid cấu tạo tế bào, được dự trữ dưới dạng các polysaccharid, được oxy hóa tạo các hợp chất 3 carbon theo con đường đường phân: hoặc bị oxy hóa theo con đường pentose phosphat tạo đường ribose 5-phosphat (để tổng hợp acid nucleic) và NADPH (dùng trong các quá trình tổng hợp lipid và chống oxy hóa của cơ thể).

1. TIÊU HÓA VÀ HẤP THU CARBOHYDRAT

Carbohydrat là nguồn cung cấp năng lượng chính cho cơ thể người, bao gồm: tinh bột (có trong các loại hạt ngũ cốc, củ quả có bột), glycogen có trong các tổ chức động vật, cellulose trong rau và một số quả, các disaccharid như saccharose trong tiền ăn hay lactose trong sữa, các monosaccharid như glucose, fructose, mannose, ribose..

1.1. Sự tiêu hóa carbohydrat +2 nước bọt và dịch tụy. tị

Ở đường tiêu hóa, dưới tác dụng của 4" tử Ire₂ tiếp tục bị thủy phân diệt của thức ăn bị thủy phân thành dextrin, maltose. MÀ Tổ cạc, "n dụng của amylase ở màng ngoài tế bào thành ruột thành : siistugis BI số Các disaccharid khác như saccharose và lactose. Tiên của 1h ni tương ứng của tế bào thành ruột là saccharase và fuct66: SỐ P Thị Độ này là các monosaccharid như glucose, fructose và galactose.

Maltase 2D-glucose

Maltose + H₂O → Glucose

Lactase -galactose + D-glucose

Lactose + H₂O = D-glucose.

Saccharase D-fructose + D-glucose

Saccharose + H₂O

Người ta ước tính quá trình tiêu hóa carbohydrat ở miệng chiếm khoảng 10% còn 90% ở ruột nhờ các enzym tiêu hóa ở dịch ruột và dịch tụy.

4.2. Sự hấp thu carbohydrat

Sự hấp thu các monosaccharid xảy ra ở phần đầu của ruột. Tốc độ hấp thu phụ thuộc vào cấu tạo và nồng độ của các monosaccharid trong ruột.

Sự hấp thu diễn ra theo 2 cơ chế chính:

- Khuếch tán thụ động: xảy ra đối với một số monosaccharid như arabinose, mannose và fructose, vận chuyển qua màng tế bào niêm mạc ruột do sự chênh lệch gradient nồng độ giữa dịch lòng ruột và bên trong tế bào niêm mạc ruột.
- Vận chuyển tích cực: là cơ chế vận chuyển của glucose và galactose. Các monosaccharid này được vận chuyển qua màng tế bào thành ruột theo cơ chế vận chuyển tích cực thứ phát phụ thuộc vào sự có mặt của ion natri. Quá trình vận chuyển nhanh chóng và ngược chiều nồng độ này nhờ 2 yếu tố:
 - + Chất mang hay chất vận chuyển nằm trong màng của tế bào thành ruột, chứa 2 trung tâm kết hợp với natri và glucose hay galactose.
 - + Bơm Na⁺-K⁺-ATPase có vai trò thủy phân ATP cung cấp năng lượng cho quá trình vận chuyển ngược chiều nồng độ ion natri qua màng đáy của tế bào, đảm bảo cho nồng độ natri ở trong tế bào luôn ở mức rất thấp.

Màng đáy - bên

SGLT1 GLUT2

Na?

◦

Glucose/

Galactose ©Ả

Glucose/

Màng diêm

bàn chải Galactose

Liên kết chặt chẽ

Bơm Na⁺/K⁺

Khoảng gian bào bên

Hình 4.1. Cơ chế vận chuyển glucose, galactose qua màng tế bào niêm mạc ruột
Sau quá trình hấp thu tại ruột non, các monosaccharid được tập trung ở tĩnh mạch cửa rồi vào gan. Tại gan, các monosaccharid không phải glucose như fructose, galactose, mannose... sẽ được chuyển thành glucose để có thể sử dụng trong quá trình chuyển hóa.

2. SỰ THOÁI HÓA CỦA GLUCOSE Ở TẾ BÀO VÀ MÔ

Trong cơ thể người glucose được thoái hóa theo ba con đường:

- Con đường đường phân (hexose diphosphat).
- Con đường hexose monophosphat (pentose phosphat).
- Con đường acid uronic tạo acid glucuronic và acid ascorbic.

Trong phạm vi chương này chúng tôi tập trung vào trình bày con đường đường phân và con đường hexose monophosphat trong cơ thể.

2.1. Con đường đường phân

Quá trình oxy hóa glucose để tạo thành pyruvat và lactat được gọi là con đường đường phân (glycolysis). Con đường này được mô tả bởi Embden, Meyerhof và Parnas, do đó nó còn được gọi tên là con đường Embden Meyerhof.

Con đường đường phân xảy ra ở hầu hết tất cả các mô, cung cấp năng lượng cho các mô sử dụng, là con đường duy nhất xảy ra trong cả điều kiện hiếu khí và kỵ khí.

Con đường này bao gồm một chuỗi các phản ứng hóa học chuyển hóa glucose thành pyruvat đồng thời với sự tạo thành ATP, xảy ra ở bào tương qua 2 giai đoạn với 10 phản ứng

- Giai đoạn I- giai đoạn chuẩn bị: gồm 5 phản ứng (1-5). Phân tử glucose được phosphoryl hóa và bị cắt đôi thành 2 triose: (glyceraldehyd-3-phosphat) cần 2 ATP.

ryl-oxy hóa: gồm 5 phản ứng (6-10). Hai phản ứng

- Giai - giai I

TY Hang 204 hành pyruvat tạo ra 4 ATP.

Ølyceraldehyd-3-phosphat chuyển hóa f

2.1.1. Giai đoạn chuẩn bị cần cung cấp ATP

+ Phản ứng 1 - sự phosphoryl hóa glucose: là sự Vận Chuyển ATP đến

glucose để tạo thành glucose-6-phosphat (G6P) được xúc tác bởi Enzyme Hexokinase. Đây là enzyme không đặc hiệu, có trong tất cả các loại tế bào chuyên hóa. Enzyme Hexokinase cũng chứa Glucokinase, xúc tác phản ứng như trên nhưng chỉ trong điều kiện glucose máu tăng cao. Phản ứng này không đặc hiệu ở điều kiện trong tế bào.

CH₂—OH

O, ATP ADP

H H H M²⁺?

QH H hexokinase

H₂O OH

H B OH

Glucose Glucose 6-phosphat

ΔG° = -16,7

+ Phản ứng 2: đồng phân hóa G6P thành fructose-6-phosphat (F6P) xảy ra thuận nghịch, được xúc tác bởi phosphoglucose isomerase - (PGI) (glucose-6-phosphat isomerase).

6 2-

CH₂OPO₃²⁻

j CH₂OPO₃²⁻

H₂O H M²⁺ O. CH₂OH

4 1 ———: 2

OH H H HO

H₂O DH₂O n₂ n₂

EmmE th

H OH OH H

Glucose 6-phosphat Fructose 6-phosphat

ΔG° = 1,7 kJ/mol

+ Phản ứng 3: phosphoryl hóa F6P thành fructose-1,6-diphosphat

: P_i → F_{1,6}DP₂ bởi

phosphofructokinase (PFK) với sự tham gia của ion M²⁺. Phản ứng này thuận nghịch ở điều kiện trong tế bào.

6

CH₂OPO₃⁻

1

CH₂—OH ATP ADP

°KH Ho? Mg²⁺

= OH Phosphofructokinase-1

3

OH H (PFK-1)

Fructose 6- S

phosphat CH₂OPO₃⁻ I

2 CH₂—OPO₃⁻

°KH Ho 32?

H OH

4 3

AG ° = ~ 14,2 kJ/mol T niẾ

Fructose 1,6- diphosphat

jm: Phản ứng 4: enzym zidolase xúc tác phản ứng cắt đôi phân tử F1,6DP thành 2

triose: glyceraldehyd-3-phosphat (GAP) và dihydroxyacetonphosphat (DHAP).

S 1

CH₂OPO₃⁻ CH₂OPO₃⁻

o.

°KH Ho 32 —

aldolase

4 3

OH H

Fructose 1,6-diphosphat H

phosphat Bội s90)

(1)CH₂OPO₃⁻ (4)C

(2C=O + (s)CHOH

(3CH₂OH (6\CH₂OPO₃⁻)

Dihydroxyaceton Glyceraldehyd

phosphat 3-phosphat

AG ° = 23,8 kJ/mol

+ Phản ứng 5: chỉ có một trong hai triose phosphat ở phản ứng trên là GAP có

thể được thoát hóa tiếp tục trong các phản ứng của con đường đường phân. DHAP có

thể biến đổi thuận nghịch một cách nhanh chóng thành GAP nhờ enzym triose phosphat isomerase (TPI).

o0 H

Ñ/

Ả' JAOH i

=Ý —

c=o triose phosphat HCOH

| = Ísomerase | -

CH₂OPO₃⁻ CH₂OPO₃⁻

Dihydroxyacetone Glyceraldehyd
phosphat 3-phosphat

$\Delta G^\circ = 7,5 \text{ kJ/mol}$

Phản ứng này kết thúc giai đoạn chuẩn bị của quá trình đường phân, trong đó 1 phân tử hexose đã được phosphoryl hóa 2 lần ở C1 và C6 (vì vậy còn có tên là con đường hexose diphosphat), sau đó được chặt đôi để tạo thành 2 phân tử GAP.

2.1.2. Giai đoạn phosphoryl - oxy hóa sinh ATP

ược kèm theo sự hình thành 4

Sự biến đổi của 2 phân tử GAP thành 2 pyruvat từ T5

phân tử ATP từ ADP. Tuy nhiên trên thực tế, quá trình này (P vì có

2 phân tử ATP được sử dụng trong giai đoạn chuẩn bị (PU ! và Si:

+ Phản ứng 6: oxy hóa và phosphoryl hóa GAP thành TP) như nhà (l3

DPG) nhờ xúc tác bởi glyceraldehyd-3-phosphat dehydrogenase ().

° h $\text{NAD}^+ \rightarrow \text{NADH} + \text{H}^+$

&S c/ o

—P—O~

HệoH SG] glyceraldehyd

CHaOPO\$~ ox 3-phosphat

dehydrogenase

Glyceraldehyd

3-phosphat phosphat o

—P—O—

. = P_x

C Ò-

HCOH

CHzOPOy~

_AG ® =6,3 kJ/mol 1,3-diphosphoglycerat

Đây là một trong hai phản ứng dự trữ năng lượng của con đường đường phân dẫn đến tạo ATP. Nhóm aldehyd của GAP bị khử hydro để tạo liên kết acyl phosphat giàu năng lượng. Phản ứng có coenzym dạng oxy hóa NAD⁺ tham gia, tạo thành NADH.

Enzym G4P dehydrogenase bị ức chế bởi iodoacetat. Do đó, để phân lập và xác định các hexose phosphat tạo ra trong con đường đường phân, người ta thường cho thêm các chất ức chế enzym này vào dịch chiết thô của men bia hay tổ chức cơ.

+ Phản ứng 7: phản ứng đầu tiên của con đường đường phân tạo ra ATP và 3-phosphoglycerat (3PG) nhờ phosphoglycerat kinase (PGK). Enzym này vận chuyển nhóm phosphat giàu năng lượng từ nhóm carboxyl của 1,3-DPG tới ADP để tạo thành ATP và 3PG.

° “GÆ`Ê

c j—=e R Æœ

Ã `

it [is] [Agenim]

*dhzopoš- [Adenin |

1,3-diphosphoglycerat ADP

ma>* || Phosphoglycerat

ø kinase

vi nh

° :

.~

Æ®

H +

bên CE

$\text{HzOPOj} \sim \text{I}$

$[\text{Ris}] [\text{aasnm-}]$

3-Phosphoglycerat Arp

$\Delta G^\circ \approx -18,5 \text{ kJ/mol}$

+ Phản ứng 8: phosphoglycerat mutase (PGM) xúc tác sự vận chuyển thuận nghịch nhóm phosphat giữa C2 và C3 của glycerat, với sự có mặt của Mg^{2+} , 3PG biến đổi thành 2-phosphoglycerat (2PG).

Con đường đường phân ảnh hưởng đến sự vận chuyển oxy. Trong hồng cầu 2,3 DPG gắn vào deoxyhemoglobin và làm giảm ái lực của oxy với Hb. Nồng độ 2,3 DPG trong hồng cầu khá cao (5 mM). Trong hồng cầu sự tạo thành và phân hủy 2,3 DPG phụ thuộc vào con đường đường phân. Diphosphoglycerat mutase XÚC tác sự chuyển gốc phosphat từ C1 sang C2 của phân tử 1,3 DPG để tạo thành 2,3 DPG. Sau đó 2,3 DPG lại bị thủy phân tách phosphat nhờ 2,3 phosphoglycerat phosphatase (Hình 4.2). Do đó sự vận chuyển Oxy trong hồng cầu chịu ảnh hưởng của con đường đường phân. Ở bệnh bẩm sinh thiếu hụt enzym hexokinase và thiếu hụt pyruvat kinase ảnh hưởng đến đường cong bão hòa oxy của hemoglobin. Khi thiếu hụt hexokinase, các chất chuyển hóa trung gian của đường phân có nồng độ thấp do sự phosphoryl hóa glucose ở bước đầu tiên bị cản trở. Vì vậy, nồng độ của 2,3-DPG trong hồng cầu giảm, hemoglobin có ái lực với oxy cao bất thường. Trái lại, khi thiếu hụt pyruvat kinase, nồng độ các chất chuyển hóa trung gian của con đường đường phân trở nên cao một cách bất thường do bước cuối cùng bị khóa. Do đó, mức độ 2,3-DPG tăng cao làm cho ái lực của hemoglobin với oxy giảm. Các đường cong phân ly oxy trong bệnh thiếu hụt hexokinase và pyruvat kinase được giải thích khi phát hiện ra 2,3-DPG là chất điều hòa sự vận chuyển oxy của hemoglobin (Hình 4.3).

K có nldchyd 3 L_ Lo

ÆAPDH

DiphosphoGlycerat

mutase

1,3-diphosphoglycerat

PÓOK

co 2,3-diphospho glycerat (2,3DPG)

| „_ ðẾ >

3-phosphoglycerat 2, 3 diphosphoglycerat

phosphatase

PGM

2-phosphoglycerat

Hình 4.2. Con đường tổng hợp và thoái hóa của 2,3 DPG trong hồng cầu

Thiếu hụt

Hexokinase

X

Người bình thường

Bão hòa oxy (%)

Thiếu hụt pyruvat

kinase

pOa

Hình 4.3. Đường cong bão hòa oxy của hemoglobin

+ Phản ứng 9: khử nước của 2PG thành J2: w2nV/7-DAEEHI ĐH Phản ứng thuận nghịch được xúc tác bởi enolase. Enolase chỉ hoạt ử ạng phức họ với Mg?"

F 0 Ø0

Sc c HO: °OỄ NZ

H-Ủ— 0P È~oroi

enolase |

HO—CH; CH;

2-Phosphoglycerat Phosphoenolpyruvat

AG ® = 7,5 kJ/mol

Enolase bị Flo ức chế, người ta lợi dụng tính chất này để ức chế quá trình đường phân trong xét nghiệm định lượng glucose máu. ,

+ Phản ứng 10: tạo thành ATP thứ hai do PEP chuyển phosphat từ liên kết enolphosphat (liên kết giàu năng lượng) sang phân tử ADP tạo thành ATP và pyruvat dưới tác dụng của pyruvat kinase.

O, O"

Ni

f2 + @

CH; = Ơ

[Rib | {Adenin |

Phosphoenolpyruvat ADP

Mg⁺, K⁺ |pyruvat

kinase

%, " ì

~O—P=O

=O + @®

Hạ

Pyruvat (E)

ƠƠ

LRib |-[Adenin `

SE

AG 31,4 kJ/mol =h

Glucose

ATP

@®

ADP

Glucose 6-phosphat

3|

Fructose 6-phosphat

® ATP

ADP

Fructo 1,6-diphosphat

@

Glyceraldehyde 3-phosphat

@~o—cns~qh—cC

öonH HH

® Hexokinase

® Phosphohexose isomerase

® Phospho-fructokinase-1

® Aldolase

® Triose phosphat isomerase

+

Dihydroxyacetone phosphat ® O—CH;—€—cHaoH

@ L

z5

Glyceraldehyde 3-phosphat (2) @®—o—cHz em

2Pi ónH —H

2NAD*

+

Big cay z @) Glyceraldehyd

1,3-Diphosphoglycerat (2) (@®-o~cna~cn~cC 3-phosphat

2ADP ón 'O—€ dehydrogenase

œ 2 ATP " 2) Phospho-

giycerat

3-Phosphoglycerat (2) (~o—cna—tn-c ch tin ast

OH

C| Phospho-

lycerat

2-Phosphoglycerat (2) Ea

®| đHaC ° @ Enolase

CHạ=C—C.

Phosphoenolpyruvat (2) 2={ ` Ö) pyruvat

Các cực tỉ kinase

đ® 2 ATP ® z

xm mãi

Pyruvat (2) SN ĐZ

Hình 4.4. Quá trình thoái hóa glucose theo con đường đường phân

2.1.3. Sự thoái hóa tiếp theo của pyruvat

Pyruvat thoái hóa theo các con đường khác nhau tùy thuộc điều kiện yếm khí hay hiếu khí.

+ Thoái hóa pyruvat trong điều kiện ái khí Ta N .

Trong điều kiện ái khí, con đường đường Phả" giân Býtut sẽ được huy
thoái hóa hoàn toàn glucose. Với sự có mặt của khá: oA, đi vào chu trình nh: yên
vào trong ty thể, oxy hóa thành acetat dưới dạng acetyl CoA được xử bệ
hóa thành CO₂; và H₂O. Phản ứng không thuận nghịch lậO TẾ n tham ví, vớ
phức hợp enzym pyruvat dehydrogenase Eôm 3 ST A hành 3 ATP, Acetyl củ
ứng tạo ra 1 phân tử NADH đi vào chuỗi hô hấp tế bào sẽ tạ - Acetyl CoA
oxy hóa trong chu trình acid citric tạo thành 12 ATP.

COO;

- CoA-SH +

0 TPP

^ MAD^oqyạ "MADH CO SCBA

FAD C

IS Phức hợp enzym pyruvat bậ

CH; dehydrogenase

Pyruvat Acetyl-CoA

AG^o= -33,4 kJ/mol

Phân tử NADH (tạo ra ở phản ứng 6) được chuyển vào ty thể để oxy hóa trong
chuỗi hô hấp tế bào, tại đây mỗi phân tử NADH tạo thành 3 ATP hoặc 2 ATP tùy thuộc
con đường vận chuyển NADH vào trong ty thể. Nếu vận chuyển qua con thoi malat.
aspartat sẽ cho 3 ATP (Hình 4.5), nếu vận chuyển qua con thoi glycerol 3- phosphat sẽ
chỉ cho 2ATP do điện tử được chuyển sang FADH₂ (Hình 4.6). Như vậy sự thoái hóa
hoàn toàn phân tử glucose trong điều kiện ái khí cung cấp 38 ATP hoặc 36 ATP tùy
điều kiện (Bảng 4. I).

Bào tương Chất vận chuyển IIYhệ

„ = Malat - σ - cetoglutarat

“ooc—CH₂—C—COO⁻

H ooc—CH₂—C—COO⁻

NAD⁺ Malat Mai w NAD⁺

H⁺ + NADH " malat ®^o +

° dehydrogenase dehydrogenase NADH +H

“ooc—CH₂—C—COO⁻,

Oxaloacetat NH₂ AH tạ Oxaloacetat rn

T“Ooc—CH₂—C—COO⁻ TOoc—CH₂—C—COO⁻ 1^o—COO⁻ “ooc—CH₂—C—COO⁻”

H

Glutamat

đspartat

gspgrtgt

gminotransferase

minotransferase

đ-cetoglutarat , α-cetoglutarat

o

: Lí n

'OOC—CH₂—CH₂—C—COO⁻ “ooc—CH₂—CH₂—C—COO⁻”

NH₂ Aspartat

-CH₂-COO⁻

H

Aspartat Lkd

Cong - HT

Chất vận chuyển k

Glutamat - aspartat

Hình 4.5. Vận chuyển NADH từ bào tương vào ty thể qua con thoi malat-aspartat

Glycolysis

Bào tương

$\text{NAD}^+ \rightarrow \text{NADH} + \text{H}^+$

glycerol 3-phosphat

dehydrogenase

CH_2OH

,

$=\text{O}$

Glycerol 3- Dihydroxyaceton ẽ

phosphat phosphat $\text{CH}_2\text{-O-}=\text{C}$

CH_2OH ấ

1 Ty thể

cHOH glycerol 3-phosphat

$\text{CH}_2\text{-O-}=\text{C}$ dehydrogenase

x1 ' IV tu

[TÌNN IỈ

UUUUU IU `

Hình 4.6. Vận chuyển NADH từ bào tương vào ty thể qua con thoi glycerol 3-phosphat

Bảng 4.1. Bilan năng lượng quá trình thoái hóa hoàn toàn 1 phân tử glucose

trong điều kiện hiếu khí

Con đường Phản ứng Số ATP tạo thành

Đường phân Glucose \rightarrow 2 pyruvat 2

2 NADH (ở phản ứng 6) 6 hoặc 4

[Chu trình Krebs 2NADH (2 Pyruvat \rightarrow 2 Acetyl CoA) 6

2 Acetyl CoA 24

Tổng 38 hoặc 36

+ Thoái hóa pyruvat trong điều kiện yếm khí

Trong con đường đường phân như đã mô tả ở trên, số lượng NAD⁺ giảm sau phản

ứng 6 (Hình 4.4). Khi thiếu hụt O₂, NADH không thể bị oxy hóa trở lại thành NAD⁺

được trong chuỗi vận chuyển điện tử. Khi đó, pyruvat bị khử thành lactat nhờ NADH

dưới tác dụng của /acfa(dehydrogenase (LDH). Sự oxy hóa của NADH khi tạo lactat

cho phép tái tạo NAD⁺ để con đường đường phân được tiếp tục diễn ra trong điều kiện

yếm khí.

$\text{O}_2 \rightarrow \text{H}_2\text{O}$ NADH + H⁺ X₂ 2v

CC In „Ỡ

han E2

lactat

$\text{CH}_2\text{H}_2\text{C}$ Hăkiresbfl CH_2

Pyruvat L-Lactat

ong thoái hóa glucose theo con đường yếm khí:

Yếm khí sẽ tạo ra acid lactic gây tình trạng B tan

dẫn đến nhiễm toan acid lactic,

Một số điểm cần được lưu ý tr

- Các mô hoạt động trong điều kiện

hóa cục bộ. Nếu acid lactic được sản xuất nhiều có thể

o lượng oxy cung cấp không giải

- Cơ xương khi hoạt động mạnh sẽ tạo ra acid lactic d

qua trình đường phân vẫn tạo ra lacta,

m oxy hóa pyruvat. Khoảng 90% nhĩ

đường đường phân này.

- Ở hồng cầu ngay cả trong điều kiện ái khí,

vì hồng cầu không có ty thể nên không có hệ enZ#'

cần năng lượng của hồng cầu được cung cấp bởi con

5

- Điều kiện yếm khí sẽ gây ra tình trạng cạn kiệt NAD".

và ngăn cản quá trình oxy hóa trở lại của

- Oxalat: ức chế cạnh tranh với LDH

NADH.

Năng lượng tạo ra khi thoái hóa hoàn toàn phân tử glucose trong điều kiện yếm

khí là 2 ATP.

2.1.4. Ý nghĩa của con đường đường phân

Thoái hóa glucose theo con đường đường phân có ý nghĩa quan trọng cho việc

cung cấp năng lượng cho tế bào hoạt động, đồng thời cung cấp nhiều sản phẩm trung gian cho nhiều quá trình chuyển hóa khác của cơ thể.

Một phân tử glucose khi thoái hóa hoàn toàn trong điều kiện ái khí sẽ cung cấp 36

hoặc 38 ATP. Thoái hóa glucose trong điều kiện yếm khí không chỉ là quá trình duy

nhất trong cơ thể tạo ra năng lượng trong điều kiện yếm khí dù chỉ 2ATP, mà còn tái tạo

NAD' bị cạn kiệt trong con đường đường phân, giúp tiếp tục duy trì con đường chuyển hóa này.

2.1.5. Điều hòa con đường đường phân

Con đường đường phân được điều hòa nhờ 3 cơ chế chính:

Tiền Điều hòa mức độ tổng hợp các enzym nhờ cơ chế hoạt hóa hay ức chế. Khi tăng nồng độ glucose sẽ tăng hoạt tính các enzym chính của con đường đường phân như glucokinase, phosphofructokinase-I và pyruvate kinase, đồng thời sẽ ức chế hoạt động của các enzym tổng hợp glucose.

- Cơ chế điều hòa đồng hóa trị nhờ quá trình phosphoryl hóa thuận nghịch. Các hormon như epinephrin và glucagon làm tăng nồng độ cAMP kích hoạt protein kinase phụ thuộc vào cAMP, có thể phosphoryl hóa enzym pyruvate kinase làm mất hoạt tính của enzym này và ức chế con đường đường phân một cách nhanh chóng.

- Cơ chế điều hòa dị lập thể: phosphofructokinase là enzym chính chịu sự kiểm soát theo cơ chế dị lập thể. Enzym này bị ức chế bởi citrat và ATP, được hoạt hóa bởi AMP.

2.2. Con đường hexose monophosphat

Con đường này còn được gọi với nhiều tên khác nhau:

- Con đường hexose monophosphat.
- Con đường pentose phosphat.
- Chu trình pentose.
- Con đường phosphogluconat.
- Con đường Warburg-Dickens-Lipma.

J Sự oxy hóa glucose theo con đường hexose monophosphat xảy ra trong bào tương của tế bào song song với con đường đường phân, nhưng chiếm tỉ lệ thấp hơn nhiều (7-10%).

Con đường này xảy ra trong một số mô chuyên biệt chỉ để phục vụ các chức năng cụ thể, ví dụ: gan, mô mỡ, hồng cầu, tinh hoàn, buồng trứng, vỏ thượng thận, tuyến sữa thời kỳ hoạt động, thủy tinh thể và giác mạc. Nó không quan trọng đối với cơ xương và tuyến sữa không hoạt động.

Trong con đường này, 3 phân tử glucose-6-phosphat đi vào chu kỳ sẽ tạo ra 3 phân tử CO_2 và 3 phân tử đường 5 carbon. Các đường 5 carbon trao đổi với nhau các mẫu 2C hoặc 3C tái tạo thành 2 phân tử đường 6C và 1 phân tử glyceraldehyd-3-phosphat.

Quá trình oxy hóa được thực hiện bằng cách khử hydro nhưng chất nhận hydro ở đây là NADP^+ mà không phải là NAD^+ .

CO_2 được tạo ra trong con đường hexose monophosphat.

Con đường hexose monophosphat được chia thành 2 giai đoạn:

+ Giai đoạn 1

Oxy hóa glucose-6-phosphat tạo sản phẩm NADPH và pentose phosphat.

- Trước hết G6P oxy hóa bởi NADP^+ tạo thành 6-phosphoglucono-8-lacton dưới tác dụng của glucose-6-phosphat dehydrogenase (G6PDH).
- Dưới tác dụng của 6-phospho-gluconolactonase, 6-phosphoglucono- α -lacton hợp H_2O mở vòng tạo thành 6-phosphogluconat.
- Oxy hóa 6-phosphogluconat bởi NADP^+ giải phóng CO_2 và tạo thành ribulose-5-phosphat dưới tác dụng của 6-phosphogluconat dehydrogenase.

+ Giai đoạn 2

Biến đổi tiếp tục pentose-5-phosphat.

ân hóa thành ribose-5-phosphat nhờ rong

-phosphat nhờ ribose-5-phosphat SPimeyus,

u tổng hợp các base purin và pyrimidin),

- Ribulose-5-phosphat đồng ph

phosphat isomerase và thành xylulos©-5

(ribose-5-phosphat cũng là nguồn nguyên liệ

-phosphat và xylulose-5-phosphat đạ dy

- Nề ằ ền hóa thành ribose-5

Nêu nhu cầu chuyên hóa thả vnh siibctrsectribdn frP

đủ, phần dư thừa sẽ chuyển thành glyceraldehyd-3

- Glyceraldehyd-3-phosphat và fructose-6-phosphat đi vào con đường đường phân

hoặc tân tạo glucose.

nh glyceraldehyd 3-phosphat và

- Quá trình biến đổi các đường pentose đê tạo thà Anh SỬ cươg7

C nhờ xúc tác của các Enzym

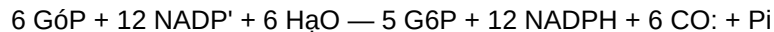
fructose 6-phosphat là sự trao đổi các mẫu 2C hoặc 3

transcetolase và transaldolase.

+ Transcetolase là enzym xúc tác cho phản ứng chuyển một đơn vị 2C của một đường cetose đến một aldose. Enzym này cần sự có mặt của coenzym thiamine pyrophosphat (TPP).

+ Transaldolase xúc tác phản ứng chuyển một đơn vị 3C của một đường cetose đến một aldose để tạo thành 1 aldose và 1 cetose khác.

Như vậy chu trình pentose phosphat có thể viết:



Con đường hexose monophosphat không cung cấp năng lượng dưới dạng ATP

nhưng nó cung cấp NADPH và ribose-5-phosphat. NADPH được sử dụng như dạng

năng lượng cho quá trình tổng hợp acid béo, cholesterol và các steroid. Ribose-5-

phosphat được cung cấp cho quá trình tổng hợp base purin và pyrimidin (để tổng hợp DNA và RNA).

xa=

TA. Glucoso-6-phosphat (G-6-P) (3)

HO OH

OH NADP" (3)

Km, 1{ Glucose-6-phosphate dehydrogenase

NADPH + H*

H xã.

ÔN H 6-Phosphoglucono-đ-lacton (3)

HO

OH H;0@)

coo" 2 F 6-phospho-gluconolactonase

H-C-OH n

HO-C-H

H-Ê-OH 6-Phosphogluconat (3)

H-C-OH NADP' (3)

OH CH;OPO,?> 3 Phosphogluconat dehydrogenase

=0 NADPH + CO;

-OH :

Hệ. on — Ribulose-Sphosphat (Ru-5-P) (3)

CH;OPO,*

4 {D 5

H-C=0 Ribose-5-phosphat Ribose-5-phosphat CH;OH

H-C-OH isomerase epimerase =0

H-C-oH Rlbose-5-phosphat Xylulose-5-phosphat HO-C-H

H-C-OH (R-SP) (1) (Xu-5-P) (2) cào

H;OPO; " ~ >OPO;Ê"

Transcetolase

O=C-H Glyceraldehyd -3- Sedoheptulose-7- HO-{ -H

H-C-OH phosphat (GAP) (1) phosphat (7P) (0)n-4.en

H;OPO,2~

H-C-OH

3-

Transaldolase >0FO,

~H

H-C-QH

Erythrose-4-phosphat

(E-4-P) (1) SƠN: lồi

CH;OPO,^~

H;OH Transcetolase

=0

"H -H

Fruetose-6-phosphat Fructose-6-phosphat Glyceraldehyd -3-

(F-&P) (1) non (*Ê#){} phogphat (A3P)(f) HO

1

H;OPO,^o

Hình 4.7. Thoái hóa glucose theo chu trình pentose

2.3. Con đường uronic acid h :

g c của glucose nhằm cung cấp A

oái hóa khá bà

p acid ascorbic (vitamin C) cho E

Acid uronic là một con đường th : P

hời cung cải

glucuronic cho phản ứng liên hợp đông †

tho sẽ dụng, á óc, hóa chất, chất gâ

Acid glucuronic tham gia phản ứng liên hợp các thuốc, π = kó n4 tnE thụ

và các hormon nội sinh. Quá trình liên hợp diễn ra trong f- chi St in, a ẽ

& glucuronyl transferase. Các chất xenobiotic khi được liên Ợp. - _ NfOHic trụ

ớc tiểu. Ngoài ra acid g UCuTonic cần

nên rất hòa tan và được đào thải ra ngoài qua nữ nữ tàu tà hơnbtĩtĩVfAn

tham gia vào cấu tạo mucopolysaccharid trong thành phân ì > 4 và

giác mạc.

3. CHUYỂN HÓA CỦA CÁC MONOSACCHARID KHÁC

Các monosaccharid khác như fructose có trong mật ong, hoa quả và là sản phẩm

thủy phân của saccharose; galactose là sản phẩm thủy phân của ĐI E) AHAUGURE BỊ BH

phẩm tiêu hóa của polysaccharid và glycoprotein. Sau quá trình ve hóa các

monosaccharid vào vòng tuần hoàn và được đem đến các tổ chức. Sự chuyển hóa của

fructose, galactose, mannose là sự biến đổi chúng thành sản phẩm trung gian của con

đường đường phân.

3.1. Fructose

Fructose có nhiều ở hoa quả và mật ong. Nguồn cung cấp fructose chính trong chế

độ ăn là từ sự thủy phân saccharose dưới xúc tác của saccharase trong ruột. Fructose

hấp thu qua niêm mạc ruột không nhanh bằng glucose, nhưng khi đã vào máu thì sự

chuyển hóa lại nhanh hơn. Thời sống bán huỷ của fructose sau khi tiêm truyền ngắn hơn

glucose, là 18 phút trong khi glucose là 4l phút. Có 2 con đường chuyển hóa của

fructose: ở gan và ở cơ.

- Ở cơ: fructose chuyển thành fructose-6-phosphat (F6P) dưới tác dụng của

hexoRinase, F6P tiếp tục thoái hóa theo con đường đường phân.

- Ở gan: có ít hexokinase, chủ yếu là glucokinase, nhưng chúng chỉ phosphoryl

hóa glucose. Ở gan fructose chuyển hóa qua 6 phản ứng để tạo thành sản phẩm trung

gian của con đường đường phân.

Fructose là một đường có năng lượng tốt vì sự chuyển hóa của nó nhanh hơn

glucose (hoạt động của f?cfokinase mạnh hơn hoạt động của giucokinase); không phụ

thuộc vào hormon.

Fructose "Pmm=— Fructose 1- P Glyceraldehyd

ATP, ATP ADP

Mg²⁺ | Hexose kinase DHAP. Thiokinase

ADP

te ~eeó 1.6-

Fructose6P_„ — Fructose1,6- Glyceraldehyd 3-P

diphosphat Aldolase

Hexose phosphat

isomerase

Glucose 6- phosphatase

Glucose 6-P glucose

Glycogen Glycolysis

Hình 4.8. Chuyển hóa của fructose

3.2. Galactose

Galactose có nguồn gốc từ quá trình thủy phân lactose tại ruột do tác dụng của enzym /acfase. Galactose được hấp thu qua tĩnh mạch cửa đến gan và được chuyển hóa thành glucose tại đây. Trước hết galactose được phosphoryl hóa ở C1 bởi ATP thành galactose-1-phosphat nhờ gziacfokinase, sau đó nhờ galactose-1-phosphat _uridyl transfferase chuyển nhóm uridylyl của UDP-glucose đến galactose-1-phosphat để thành glucose-1-phosphat (G1P) và UDP-galactose. UDP- galactose-4- €piinerase chuyển UDP-galactose thành UDP-glucose (enzym này có sự tham gia của NAD⁺ tham gia vào sự oxy hóa khử của C4 trong quá trình đồng phân hoá). G1P sẽ đồng phân hóa thành G6P để đi vào con đường đường phân nhờ phosphoglucumufase.

$$\text{HO}-\text{CH}_2-$$

H NI

nòê! — 1/4 —|—o—ù—o——uan

$$\text{H} \quad \text{OH} \quad | \quad |$$
 $\ddot{A}^* \ddot{A}^*$

UDP-Glucose HO =ch

$$\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$$

Glucose-1- lo)

Oh ATP „PP Naoinhi 0H H b#£

 $\frac{1}{2} \frac{d}{dt} \left(\frac{1}{2} \frac{d}{dt} \right)$

H@H ĐH Galactokinase H`NCH nhẹ HH Lễ C-Ê-G PO tran

)hosphat uriO';

hà No: P“ H ớt Ôt

Galactose So Tu UDP-Galactose

UDP-galactose|` NAD+

4-epimerase 3

$$\text{HO}-\text{CH}_a$$

UDP-Glucose %

Phospho- H H

Glucose-6- gluconylase kg pyrophosphorylase , 7 f h

tang 5 (@-+P) k en l R-O-f-O-Urdn

UTP P_i H₂O → Galactose-1-P

Galactose-1-P + UDP-Glucose → UDP-Glucose-1-P + Galactose

Galactose-1-P → Galactose-6-P

Galactose-6-P → Galactose-1,6-bisP

Galactose-1,6-bisP → Glucose-6-P

Glucose-6-P → Fructose-6-P

Fructose-6-P → Glucose-6-P

Glucose-6-P → Glucose-1,6-bisP

Glucose-1,6-bisP → Fructose-6-P

Fructose-6-P → Glucose-6-P

Glucose-6-P → Glucose-1,6-bisP

Glucose-1,6-bisP → Fructose-6-P

Fructose-6-P → Glucose-6-P

Glucose-6-P → Glucose-1,6-bisP

Glucose-1,6-bisP → Fructose-6-P

Fructose-6-P → Glucose-6-P

Glucose-6-P → Glucose-1,6-bisP

Glucose-1,6-bisP → Fructose-6-P

Fructose-6-P → Glucose-6-P

Glucose-6-P → Glucose-1,6-bisP

Glucose-1,6-bisP → Fructose-6-P

Fructose-6-P → Glucose-6-P

Glucose-6-P → Glucose-1,6-bisP

Glucose-1,6-bisP → Fructose-6-P

Fructose-6-P → Glucose-6-P

Glucose-6-P → Glucose-1,6-bisP

Glucose-1,6-bisP → Fructose-6-P

Fructose-6-P → Glucose-6-P

Glucose-6-P → Glucose-1,6-bisP

Glucose-1,6-bisP → Fructose-6-P

Fructose-6-P → Glucose-6-P

Glucose-6-P → Glucose-1,6-bisP

Glucose-1,6-bisP → Fructose-6-P

Fructose-6-P → Glucose-6-P

Glucose-6-P → Glucose-1,6-bisP

Glucose-1,6-bisP → Fructose-6-P

Fructose-6-P → Glucose-6-P

Glucose-6-P → Glucose-1,6-bisP

Glucose-1,6-bisP → Fructose-6-P

Fructose-6-P → Glucose-6-P

Glucose-6-P → Glucose-1,6-bisP

Glucose-1,6-bisP → Fructose-6-P

Fructose-6-P → Glucose-6-P

Glucose-6-P → Glucose-1,6-bisP

Glucose-1,6-bisP → Fructose-6-P

Fructose-6-P → Glucose-6-P

Glucose-6-P → Glucose-1,6-bisP

Glucose-1,6-bisP → Fructose-6-P

Fructose-6-P → Glucose-6-P

3.3. Mannose

Mannose chuyển thành F6P trong €0

phản ứng:

- Mannose chuyển thành mannose-6-phosphat :

mannose-6-phosphat thành fructose,

à ờng phân sau khi trả;

n đường đường P 1 trải Qua ;

dưới tác dụng của hexokinase,

- Phosphomannose isomerase đồng phân hóa

6-phosphat.

4. CON ĐƯỜNG TÂN TẠO GLUCOSE

Sự tổng hợp glucose và glycogen từ những chất không là TH NH AE được vụ

là quá trình tân tạo đường. Sự tổng hợp glucose xảy ra KH dt VỎ TÚI BÉU II Elycogen

dự trữ. Chức năng này rất cần thiết đối với việc cung cấp E)UOUSE ĐHD ĐẾP NG đặc biệt,

mô thần kinh. Cơ quan chủ yếu của sự tân tạo glucose là gan và khoảng 10% được tạo

tạo ở thận (phần vỏ) và ruột.

4.1. Tổng hợp glucose từ pyruvat

Các phản ứng tân tạo glucose gồm những

đường đường phân, trừ 3 enzym không xúc tác

phosphofructokinase và pyruvat kinase.

- Từ pyruvat thành PEP phải trải qua các phản ứng sau: trước hết pyruvat vào

trong ty thể, dưới tác dụng của pyruvat carboxylase cần ATP để pyruvat chuyển thành

oxaloacetat, sau khi tạo thành malat, malat được chuyển ra bào tương nhờ con

malat-aspartat (chất vận chuyển dicarboxylat). Ở bào tương malat chuyển thành

oxaloacetat rồi carboxyl hóa dưới tác dụng của phosphoenol pyruvat carboxykinase cần

GTP tạo thành PEP.

phản ứng gần như ngược lại của con

thuận nghịch đó là hexokinase

ADP

CO₂ + Pi + NADH +

ATP → 2H⁺ + NAD

COO⁻ COO⁻

1

c = 2 CO₂ + 2H⁺ + 2H₂O + 2NADH + 2H⁺

CH₃COO⁻ + 2H⁺ + 2NADH + 2H⁺ → CH₃COO⁻ + 2H₂O + 2NADH + 2H⁺

Pyruvat COO⁻

Oxaloacetat

COO⁻ :

2. PEP carboxykinase

Si OPO:

Oxaloacetat →

tương)

CH₃COO⁻ → CH₃COO⁻ + 2H⁺ + 2NADH + 2H⁺

GDP

1

Phosphoenol- xe

AI NAD

pyruvat co lần DH

- Phản ứng từ F1,6DP thành G6P cần enzym /?uctose-1,6-diphosphatase.

Fructose-1,6-diphosphat

H₂O

Fructose-1,6-diphosphatase

P_i

Fructose-6-phosphat

- Phản ứng từ G6P thành glucose cần sự xúc tác của glucose-6-phosphatase.

Glucose-6-P

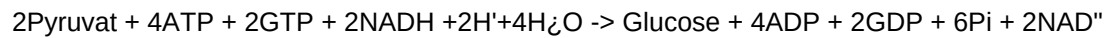
H₂O

Glucose-6-phosphatase

P_i

GLUCOSE

- Năng lượng cần thiết để tổng hợp glucose từ pyruvat có thể viết như sau:



Trong khi đó chuyển hóa glucose thành pyruvat:



Như vậy, năng lượng cho sự tổng hợp một phân tử glucose từ pyruvat là 4ATP.

4.2. Chu trình Cori

„_ Cơ thường xảy ra quá trình thoái hóa glucose trong điều kiện yếm khí tạo sản phẩm là lactat. Lactat từ cơ được nhanh chóng chuyển qua máu về gan. Ở gan lactat là nguồn nguyên liệu để tổng hợp glucose theo con đường tân tạo glucose. Vòng vận chuyển và biến đổi này được gọi là chu trình Cori.

MÁU

Hình 4.10. Chu trình Cori

4.3. Chu trình glucose-alanin "-

ô cơ, alanin transaminase chuyển đổi các Đê

chuyển thành alanin, alanin được R-

chuyển trong máu đến gan, tại gan được chuyển thành EM, : Thionin NT thành

glucose theo con đường tân tạo. Glucose này lại được chuyển thành Glucose,`

đó có cơ. Quá trình vận chuyển và chuyển đổi này được gọi là Glucose,`

Alanin (Hình 4.11).

Gan là nơi duy nhất có khả năng tân tạo glucose từ các sản phẩm khác, từ các

monosaccharid: fructose, galactose, mannose và từ các sản phẩm chuyển hóa trung gian.

Trong nhiều tổ chức, trong đó có

ketone thành acid amin. Thí dụ trong cơ, pyruvate

cơ

Gan

Glucose Glucose

Pyruvate Pyruvate

Alanin Alanin

Hình 4.11. Chu trình glucose - alanin

4.4. Các điểm điều hòa của con đường tân tạo glucose

Các enzyme chủ yếu điều hòa con đường tân tạo glucose là pyruvate carboxylase,

phosphoenol pyruvate carboxykinase (PEPCK), fructose-1,6-diphosphatase và glucose-

6-phosphatase.

- Chế độ ăn giàu carbohydrate làm giảm tân tạo đường bằng cách tăng tỷ lệ

insulin/glucagon và do đó làm giảm hoạt động của tất cả bốn enzyme tân tạo đường chủ chốt ở trên. I

° Glucose-6-phosphatase: enzyme này được hoạt hóa bởi các hormone glucagon và glucocorticoid, được tiết ra trong suốt quá trình đói để tăng quá trình tân tạo đường.

Enzyme này bị ức chế bởi insulin. :

- Fructose-1,6-diphosphatase: enzyme này bị ức chế dị lập thể mạnh bởi AMP,

VI hoạt hóa bởi citrat. Do đó quá trình tân tạo đường tăng lên khi có sự gia tăng mức

độ ATP và citrat. Ngược lại, quá trình tân tạo đường giảm đi khi mức độ ATP

và citrat thấp. Ngược lại, mức độ citrat thấp sẽ làm tăng mức độ ATP và citrat.

- Phosphoenol pyruvate carboxykinase: được hoạt hóa bởi i đối với

F` Q { kh

tăng tân tạo glucose, bị ức chế bởi insulin, " AMP 2anlbt i glucagon. KHI đói đói

- Pyruvate carboxylase: đây là enzyme chủ chốt ở

vai carboxylase: trong đường E.

được hoạt hóa dị lập thể bởi acetyl-CoA. Nó liên kết với NH₂. T⁺ có c= x'

ra sự thay đổi cấu trúc bậc 3 của enzyme làm tăng ái lực của enzyme đối với CO

>.—=~>—=~———TTT“T—YG..

5. CHUYỂN HÓA GLYCOGEN

Glycogen là dạng dự trữ của glucose trong cơ thể động vật, tập trung nhiều ở gan và cơ. Glycogen được dự trữ trong bào tương dưới dạng hạt, đường kính khoảng 100-400 Å. Những hạt này đều chứa những cnzym của quá trình thoái hóa và tổng hợp glycogen. Cấu trúc mạch nhánh của glycogen có ý nghĩa sinh học đáng kể. Nó cho phép thoái hóa các mạch nhánh giải phóng nhanh chóng glucose (với số lượng lớn) và G6P. Trong cơ việc giải phóng nhanh chóng glucose (một chất sinh năng lượng bằng con đường đường phân) có ý nghĩa quan trọng khi cơ hoạt động. Trong gan việc thoái hóa glycogen cho phép gan nhanh chóng điều hoà nồng độ glucose bằng sự bài tiết glucose vào vòng tuần hoàn. Thực tế sự thoái hóa lipid cung cấp năng lượng và sự tổng hợp glucose là những quá trình quá chậm chạp để đảm bảo cung cấp năng lượng trong trường hợp nhu cầu cấp. Mặt khác thoái hóa lipid không xảy ra trong điều kiện yếm khí.

5.1. Thoái hóa glycogen

: Cơ và gan là nơi xảy ra quá trình thoái hóa glycogen. Ở cơ khi tế bào hoạt động cần ATP, glycogen được thoái hóa thành G6P cho con đường đường phân. Ở gan, khi nồng độ glucose trong máu giảm, glycogen thoái hóa thành G6P và trong, trường hợp này được chuyển tiếp tục thành glucose để đưa vào vòng tuần hoàn điều hoà mức glucose máu.

Quá trình thoái hóa của glycogen nhờ hoạt động của 3 enzym:

α-Glycogen phosphorylase (gọi đơn giản là phosphorylase) xúc tác quá trình phosphoryl (bẻ gãy liên kết 1-4 glucosid bằng sự thay thế nhóm phosphat) tạo thành glucose-1-phosphat (G1P). Enzym này tác dụng tới khi còn 4 gốc glucose từ điểm chia nhánh thì không hoạt động nữa.

ID jenn

„ I H5 HH

OH H OH H

ĐH Glycogen (glucose),

X.—~

M xưoci CH,OH CH,OH

O

„ Ầ H4 H H4 H

OH H 9H H OH H

kuE2 H O o—

H ĐH H ĐH

Glucose 1-phosphat Glycogen (glucose)n—

Enzym cắt nhánh có 2 hoạt tính:

4-2 (1-4) glucosyl transferase] thủy phân

hai tính từ gốc nhánh, chuyển đổi

ng khác bằng cách tạo liên kết

α-glucose, nhánh còn lại chỉ c

n

- Hoạt tính chuyển nhánh [oligo-(1-4) α-D-glucose

liên kết 1-4 glucosid giữa gốc thứ nhất và gốc

đoạn 3 gốc glucose đến gắn vào đầu một chuỗi

α-glucosid, nhánh glycogen này được kéo dài thêm

một gốc glucose với liên kết 1-6 glucosid. kS Hó

- Hoạt tính cắt nhánh [α-D-(1,6)-glucosidase] thủy phân liên kết 1. Của

gốc glucose còn lại giải phóng glucose tự do.

©-e-e-

Lm mm. xí Nhánh tới hạn (4 phân tử glucosg)

Glycogen Phosphorylase

* z

® ææææææ®

- d 8 8

'Gluoosa-Lphospne! Transferase

`rẻ :

sa. b c d 9® . <€_ _——« ®" Gucoo

ứ -1,6-glucosidase

a d se !l g

Hình 4.12. Quá trình thoái hóa của glycogen

Phosphoglucomutase chuyển GIP thành G6P. G6P có thể tiếp tục đi vào con

đường đường phân (ở cơ) hoặc có thể bị thủy phân thành glucose (ở gan) để cung cấp

cho vòng tuần hoàn.

Phosphoglucomutase

Glucose-1-P <—> Glucose-6-P

Sau quá trình thoái hóa khoảng 90% gốc gluc ` → an

và 10% chuyển thành glucose tự do. Ê'ucos€ của glycogen chuyển thán

5.2. Tổng hợp glycogen

Sự tổng hợp glycogen xảy ra thực tế ở tất cả các mô nhưng chủ yếu ở gan và cơ.

Sự tạo thành glycogen xảy ra trong bào tương. Nguyên liệu để tổng hợp glycogen là glucose. Đầu tiên, glucose được phosphoryl hóa thành glucose-6-phosphat bằng glucokinase hoặc hexokinase. GP chuyển thành GIP nhờ xúc tác của enzym phosphoglucoisomerase.

Glucokinase

Hexokinase

Glucose Glucose-6-P

Mg²⁺

ATP ADP

Phosphogluco-

Glucose tp de E4 010056 -1- hong, Glucose-1-P

Mg²⁺

Từ GIP sự tổng hợp phân tử glycogen gồm 3 bước nhờ 3 enzym là: UDP-glucose pyrophosphorylase, glycogen synthase và enzym gắn nhánh.

Trước hết enzym UDP-glucose pyrophosphorylase xúc tác sự tạo thành phân tử UDP-glucose từ GIP và UTP. UDP-glucose là chất "năng lượng cao" cho phép chuyển phân tử glucose để gắn vào phân tử glycogen kéo dài phân tử này.

Glucose-1-P UDP-Glc "mm UDP-Glc

UTP PPi

huyển UDP-G đến nhóm C4-OH có sẵn ở đầu

Sau đó glycogen synthase vận c :

hành liên kết 1-4 glucosid và giải phóng phân

không khử của phân tử glycogen tạo E

phân tử UDP.

UDP-6lucose

UDP

CH₂O * elycogen synthase

HO⁺—O=

HO⁺ bH

Oxonium Ton

q_uO CH₂OH

H H

OH †

H H

O—VvWwwwuuuu

H

OH H OH

6lycogen: (6luco},

(,OH

H H

L⁺.

H OH

6lycogen: (6lucose),,;

UDP được tạo thành sẽ tác dụng với ATP dưới tác dụng của nucleosid diphosphokinase.

UDP + ATP —————→ (JTP + ADP

Nucleosid

diphosphokingse

Glycogen synthase không có khả năng tổng hợp phân tử glycogen từ đầu mà chỉ có thể kéo dài mạch glycogen bằng liên kết 1-4.

GLYCOGEN

(nguồn glucose)

Glycogen [IDP

thay thế

ATP GLYCOGEN

UDP - Glucose (n + 1 nguồn glucose)

Nucleosid

điđiphsphatkinase

UDP - PP_i

Phosphorylase

ADP

/ Glucose 1P

hệ thống

ATP Hexokinase / Glucose 6P

Glucose - 6 - phosphat

Glucose

Glucose - 6 - phosphatase

ATP

Hình 4.13. Sự tổng hợp glycogen mạch thẳng

Sự tổng hợp từ đầu một phân tử glycogen được hình thành trên một protein mỗi gọi là glycogenin. Glycogenin là một phân tử protein có trọng lượng 37kDa, được glycosyl hóa ở vị trí tyrosin đặc hiệu nhờ enzyme tyrosin-glucosyltransferase. Sau đó tự xúc tác kéo dài chuỗi bởi sự gắn thêm các gốc glucose từ UDP-glucose tạo thành đoạn mỗi "primer", cơ chất của enzyme glycogen synthase mở đầu tổng hợp glycogen. Protein glycogenin tách rời khi hạt glycogen đạt kích thước tối thiểu ở gan, số lượng các phân tử glycogen nhiều hơn glycogenin. Tuy nhiên ở cơ, glycogenin tiếp tục gắn với phân tử glycogen ở trung tâm.

Sự tạo mạch nhánh là sự tạo ra liên kết 1-6 glucosid dưới tác dụng của enzyme gắn nhánh (branching enzyme) gọi là amylo-(α 1,4- \rightarrow 1,6) transglucosylase. Khi chuỗi thẳng dài 11 gốc glucose, enzyme amylo - (1,4- \rightarrow 1,6) transglucosylase chuyển một đoạn gồm 6 hoặc 7 gốc glucose ở đầu không khử đến nhóm C6-OH của gốc glucose và mạch nhánh được hình thành. Mạch nhánh cũ và mới được tiếp tục kéo dài bằng sự tạo thành liên kết 1-4 glucosid.

Amylo-(α 1,4- \rightarrow α 1,6) transglucosylase | 4 gốc glucose còn lại của nhánh (Branching enzyme)

TU

Hình 4.14. Sự tổng hợp glycogen mạch nhánh

6. ĐIỀU HOÀ CHUYỂN HÓA CARBOHYDRAT

Con đường thoái hóa glucose và con đường tân tạo glucose song song nhau và có nhiều phản ứng thuận nghịch. Tuy nhiên có những phản ứng không thuận nghịch giữa thoái hóa và tổng hợp đòi hỏi sự xúc tác bởi enzyme khác nhau, chính những phản ứng này là những điểm điều hoà của hai con đường ngược nhau.

Ở cơ, sản phẩm cuối cùng của sự đường phân là sự sản sinh ATP và tốc độ đường phân tăng khi cơ hoạt động. Gan có vai trò giữ cho mức glucose máu hằng định bằng cách sản sinh glucose và đưa glucose vào máu khi cần thiết, ngược lại thu nhận và dự trữ glycogen khi được cung cấp dư thừa trong thức ăn. Con đường đường phân ở gan và ở cơ có 4 enzyme đóng vai trò điều hoà: glycogen phosphorylase kinase, phosphofructokinase-1 và pyruvate kinase. S51 3022822045 dau

6.1. Glyco: h : -.-

bởi kể Adrenophosphorylase ở cơ được điều hoà theo cơ chế dị lập thể

Ở cơ epinephrine gắn vào chất nhận bề mặt màng bào :

adrenophosphorylase, có tác dụng hoạt hoá

phosphorylase kinase bằng qua cơ chế điều hoà dị lập thể của AMPv (adenylat Enzyme 6 xt

tác sự tạo thành AMPV với sự có mặt của epinephrin). AMP hoạt hóa protein kinase phụ thuộc AMPv chuyên phosphorylase kinase b sang dạng hoạt động. Phosphorylase kinase b dạng hoạt động xúc tác phản ứng phosphoryl hóa glycogen phosphorylase b (dạng ít hoạt động) sang glycogen phosphorylase a (hoạt động).

6.2. Glycogen phosphorylase ở gan được điều hoà bởi hormon

À để) gan glycogen phosphorylase được kiểm soát bởi glucagon theo cơ chế giống ở cơ.

6.3. Hexokinase bị ức chế dị lập thể bởi các sản phẩm của nó

Hexokinase bị ức chế dị lập thể bởi glucose-6-phosphat.

6.4. Pyruvat kinase bị ức chế bởi ATP

Ở nồng độ cao của ATP, ATP ức chế dị lập thể pyruvat kinase bằng cách làm giảm ái lực của nó với cơ chất PEP.

6.5. Phospho fructokinase -1 được điều hoà theo cơ chế dị lập thể

ATP ức chế phospho fructokinase -1 bằng cách gắn vào vị trí dị lập thể làm giảm ái lực đôi với cơ chất. Citrat làm tăng tác dụng ức chế của ATP. Fructose 2,6 diphosphat hoạt hóa phospho fructokinase -1 và là một yếu tố điều hoà có ý nghĩa nhất đối với enzym này.

7. MỘT SỐ BỆNH LÝ RỐI LOẠN CHUYÊN HÓA CARBOHYDRAT

7.1. Hạ đường huyết (hypoglycemia)

Hạ đường huyết là một hội chứng được đặc trưng bởi sự giảm nồng độ glucose máu, thường giảm dưới 50 mg/dl tương đương 2,8 mmol/l. Merimee và Tyson đã đưa ra giới hạn thấp của nồng độ glucose trong huyết thanh là 35 mg/dl (1,9 mmol/l) ở phụ nữ khỏe mạnh trước tuổi mãn kinh nhịn ăn 24 giờ là khả năng thấp nhất của nồng độ glucose không bệnh lý. Hạ đường huyết có thể xảy ra do điều trị insulin quá liều, hoặc các thuốc hạ đường huyết khác hoặc bởi sự giảm tân tạo glucose do hậu quả của uống nhiều rượu. Cũng có thể xảy ra do nhịn ăn, hoặc hạ đường huyết tự phát. Trường hợp này ít gặp nhưng khi xảy ra thường do tổn thương nhiều cơ quan tổ chức.

Hạ đường huyết khi đói có thể xảy ra do sự bài tiết quá nhiều insulin của tuyến tụy: u tụy tế bào tiểu đảo B (insulinomas), u ngoài tuyến tụy mà sản xuất ra những chất hoạt tính tương tự insulin, gặp trong các bệnh về gan, thiếu hụt glucocorticoid, nhiễm trùng huyết, giảm dự trữ glycogen.

Hội chứng hypoglycemia ở người lớn có thể phân biệt thành hai nhóm dựa trên sự hạ glucose trong huyết thanh xảy ra nhanh hay từ từ.

Giảm glucose trong huyết thanh gây ra sự tăng tiết epinephrin, bệnh nhân có các triệu chứng gây ra bởi epinephrin như vã mồ hôi, đói, run lay bậy, nôn mửa, mạch nhanh...

mmol/l) gây suy yếu chức năng thần kinh trung ương XIÊM triển (ghúrg thụ n V cũng cấp đầy đủ glucose về mặt năng lượng. Người bệnh "viêm mê : Roảng s không có ý thức, thờ ơ. Não tổn thương, có thể chết sau :
m nồng độ glucose, tuy nhiên nếu nồng độ s
0 mg/dl ở tuổi trước học đường là không tui
p ở các bệnh ứ glycogen bẩm sinh như sẽ trình
Trẻ em kém nhạy cảm với sự giả
mg/dl ở tuổi học đường và giảm dưới 2
thường. Hiện tượng hypoglycemia còn gấ
bày sau đây.

7.2. Bệnh thiếu vitamin B1

Bệnh thiếu vitamin B1 (thiamin) e ệt

được mô tả ở Java năm 1930, bởi Jacobus Bonitus (người Hà Lan). ỉ :
có sự suy giảm thiamin trong thức ăn, (thiamin có rất ít ở lớp ngOải của. #ao). Bệnh được
đặc trưng bởi các triệu chứng thần kinh và tim. Với thần kinh ngoại biên thể hiện bần
sự đau tay chân, suy yếu hệ thống cơ, tê bì, rối loạn cảm giác da. Tim có thể to, hoạt
động tim suy yếu. Vitamin B1 cấu tạo thiaminpyrophosphat (FĐ, là coenzym của 3
enzym pyruvat dehydrogenase, ứ-cetoglutaraf dehydrogenase và các transcetolase, Ở
bệnh Beriberi, pyruvat và ơ-cetoglutarat cao hơn bình thường. Trên i; viro hoạt độ
pyruvat dehydrogenase, a-cetoglutarat dehydrogenase thấp, hoạt độ transcetolase trong
hồng cầu thấp. Tuy nhiên, mức độ giảm của ba enzym này liên quan như thế nào với các
triệu chứng lâm sàng là điều hiện còn chưa rõ ràng.
òn được gọi là bệnh Beriberi. Bệnh lần đầu ý,
à Lan). Bệnh xuất hiện khi

7.3. Các bệnh ứ glycogen bẩm sinh

Các bệnh ứ glycogen là một tập hợp các bệnh thiếu hụt enzym của chuyển hóa
glycogen, được chia làm 10 typ sau đây:

+ Typ I: thiếu hụt giwucose-6-phosphafase (bệnh Von Gierke) .

Glucose-6-phosphafase là enzym xúc tác phản ứng tách glucose khỏi GóP từ gan
vào vòng tuần hoàn. Khi nồng độ GóP tăng, glycogen phosphorylase bị ức chế và
glycogen synthase được hoạt hóa, hậu quả là nồng độ glucose trong máu không tăng khi
đáp ứng glucagon và epinephrin. Bệnh với biểu hiện: gan to, nồng độ glucose máu giảm
trầm trọng, cấu trúc của glycogen bình thường nhưng nồng độ glycogen cao trong gan.
Tăng ceton và tăng lipid máu.

+ Typ II: thiếu hụt a-1,4-glucosidase (bệnh Pompe)

Thiếu hụt #-].4-glucosidase gây hậu quả tích lũy lượng lớn glycogen có cấu trúc
bình thường trong lysosom của tất cả các tế bào, người bệnh chết do suy tim, suy hô
hấp, thường không sống được quá 1 tuổi. : Ề

+ Typ II: thiếu hụt amylo-1,6-glucosidase ~enzym cắt nhánh (bệnh Cori)

Thiếu hụt amylo-].6-glucosidase ở tất c

s Ý _ ả các tổ chức là Ậ úc Cũ

glycogen không bình thường, không có amyI Tên A00 Du qui

2e SEN Ở Jgiốn + 0-].6-glucosidase, gĩ en không thỂ

thoái hóa hoàn toàn gây tình trạng hạ glucose máu, nhưng EhoÑ; MĩNHPR "nụ bi

}†7—=...ĂòððŸPa5

typL Trong trường hợp này điều trị bằng chế độ ăn với nồng độ cao protein. Bệnh có thể hết ở tuổi dậy thì.

+ Typ IV: thiếu hụt amylo-(1,4~21.6)-transglycosylase (bệnh Andersen)

Đây là một bệnh trầm trọng về sự tổng hợp glycogen, người bệnh có nguy cơ không sống quá 2 tuổi do sự hoạt động không bình thường của gan, gan to, xơ gan. Nồng độ glycogen trong gan không tăng nhưng cấu trúc không bình thường, ít nhánh và nhánh rất dài.

+ Typ V: thiếu hụt glycogen phosphorylase cơ (bệnh McArdle)

n: hị động glycogen trong cơ nhưng cấu trúc glycogen bình thường người bệnh có biểu hiện chuột rút khi luyện tập. Đau cơ, myoglobin niệu. Có bệnh nhân vẫn phát triển bình thường.

+ Typ VI: thiếu hụt glycogen phosphorylase gan (bệnh Hers)

Đ Người bệnh có hội chứng giống như bệnh typ I nhưng diễn biến nhẹ nhàng, với biểu hiện hạ glucose máu, ứ glycogen trong gan, cấu trúc glycogen bình thường.

+ Typ VII: thiếu hụt phosphofructokinase cơ (bệnh Tarui)

h Ứ động glycogen trong cơ, nhưng cấu trúc glycogen bình thường, người bệnh có biểu hiện chuột rút khi luyện tập, một số bệnh nhân có myoglobin niệu.

+ Typ VI: thiếu hụt ðdenyl eyclase.

, Nồng độ catecholamin cao trong nước tiểu, bệnh nhân chết từ tuổi ấu thơ. Bệnh có biểu hiện như bệnh typ VI.

+ Typ IX: thiếu hụt phosphorylase b kinase

Cấu trúc glycogen bình thường, lượng glycogen trong gan tăng, khối lượng gan tăng.

+ Typ X: thiếu kinase phụ thuộc AMPv

Bệnh chỉ thể hiện khối lượng gan tăng.

7.4. Bệnh galactose máu bẩm sinh

Bệnh gây ra do thiếu một trong ba enzym chuyển hóa galactose là: galactokinase, galactose -1-phosphat uridyl transferase và uridin diphosphat glucose - 4 - epimerase bẩm sinh. Bệnh kinh điển là thiếu galactose - 1 - phosphat uridyl transferase. Trẻ em bị bệnh này sẽ còi cọc, thường bị nôn mửa và tiêu chảy sau khi ăn sữa, chậm phát triển trí óc, có galactose niệu, galactose máu tăng gây đục thủy tinh thể. Bệnh được điều trị bằng chế độ ăn không có sữa.

7.5. Bệnh chuyển hóa fructose

Bệnh biểu hiện bằng sự không dung nạp fructose, hạ glucose máu, tình trạng nặng có nhiễm acid lactic, gan to, nguyên nhân do thiếu enzym fructose- 1-phosphat aldolase hoặc fructose-1,6- diphosphatase. Trường hợp nhẹ hơn là do thiếu hụt fructokinase gan.

7.6. Bệnh đái tháo đường

Bệnh đái tháo đường (ĐTĐ) còn gọi là hội chứng bao gồm nhiều rối loạn mà sự tăng bệnh ĐTĐ, mức độ giảm insulin về số lượng

trạng thay đổi các con đường chuyển hóa bình 1 CC ÁN ô ờ]

#lucose vào trong tế bào nhờ GLUT 4 giảm, dẫn đến nồng độ glucose trong THấu tặn cao, glucose sẽ đào thải ra ngoài nước tiểu. Kèm theo glucose, nước cũng bị đào thải theo. Vì vậy những bệnh nhân ĐTĐ không được điều trị sẽ có các triệu chứng khát yí đói. Sự đào thải nhiều glucose làm cạn kiệt dự trữ glucid, do đó cơ thể tăng cường tặo,, hóa các chất lipid và protein để cung cấp năng lượng cho cơ thể, hậu Quả trọng lượng cụ thể giảm. Có thể đưa ra biểu hiện điển hình của bệnh ĐTĐ là: đái nhiều, uông nhiều i, nhiều nhưng gây nhiều. Con đường đường phân bị hạn chế. Sự phân ly Elyc0gen thành glucose tăng, và con đường tổng hợp glucose từ các sản phẩm không phải glucid tặn ; Các quá trình này gây sự tăng sản phẩm pyruvat và acetyl CoA. Acetyl CoA này không vào được chu trình acid citric, mà chuyển hóa thành cholesterol và các chất ceton bao gồm acid acetoacetic, acid ẽ hydroxybutyric và aceton. Trong máu nồng độ các chất ceton tăng cao và trong nước tiểu có các chất ceton, hậu quả cuối cùng có thể dẫn đến nhiễm acid chuyển hóa.

bệnh tiểu đường. Bệnh được xem nh glucose máu là dấu hiệu đặc trưng. Tà g và chất lượng là nguyên nhân gây ,, h thường. Vì thiếu insulin nên sự hấp & + Các rối loạn chuyển hóa trong bệnh ĐTĐ.

Hiện tượng glycosyl hóa: glycosyl hóa là các phân tử protein và enzym trong máu hoặc trong tổ chức gắn với phân tử glucose và các dân xuất của glucose, phản ứng kết hợp này không cần enzym mà phụ thuộc vào nồng độ glucose trong máu.

Trong huyết thanh albumin bị glycosyl hóa thành fructosamin. Trong hồng cầu hemoglobin A (HbA), bị glycosyl hóa tạo thành HbA_{1c}

._. Người ta định lượng fructosamin và HbA_{1c} để theo dõi bệnh ĐTĐ trong quá trình điều trị.

Hiện tượng gluco - oxy hóa: trong phản ứng glycosyl hóa có kèm theo phản ứng oxy hóa tạo các gốc tự do, mở đầu một dây truyền sản sinh các gốc tự do nhiều gấp bội.

Gốc tự do là một trong các nguyên nhân biến chứng mạch máu ở bệnh ĐTĐ

Tăng chuyển hóa glucose theo con đường polyol: glucose chuyển hóa theo con đường đường phân kém, glucose chuyển hóa theo con đường polyol, gây tăng nồng độ sorbitol và fructose trong tế bào. Nồng độ sorbitol và fructose tăng trong thủy tinh thể là nguyên nhân của đục thủy tinh thể trong ĐTĐ,

Theo phân loại của Tổ chức Y tế thế giới, hai loại ĐTĐ chính là:

- Đái tháo đường lệ thuộc insulin (insulin dependent diabetes mellitus - IDDM hay ĐTĐ typ I, là bệnh tự miễn, được đặc trưng bởi sự phá huỷ tế bào ý của tuyến nên không sản xuất đủ insulin. Những người có nguy cơ phát triển thành bệnh Đ trong huyết thanh có kháng thể kháng tế bào đảo, kháng thể kháng insulin và glutarrÊ acid decarboxylase (GAD) và sự giảm dần khả năng bài tiết insulin của tế bào 8. GÀ là enzym xúc tác sự chuyển acid glutamic thành acid amino butyric được xem là một ụ

kháng thể (auto antigen) của bệnh. ĐTĐ typ 1 chiếm khoảng 5-10% các trường hợp ĐTĐ, được đặc trưng bởi:

- + Sự thiếu hụt tuyệt đối hoặc gần như tuyệt đối insulin.
- + Sự xuất hiện những triệu chứng trầm trọng.
- + Khả năng xuất hiện thể ceton niệu.
- + Phụ thuộc vào insulin ngoại sinh để đảm bảo đời sống.
- Đái tháo đường không, lệ thuộc insulin (non insulin dependent diabetes mellitus - NIDDM) hay ĐTĐ typ 2, chiếm 85% các trường hợp ĐTĐ ở Các nước phát. triển và gần như 100% ở những nước đang phát triển. ĐTĐ typ 2 là một rối loạn chuyển hóa trong một thời gian dài, được đặc trưng bởi:
 - + Nồng độ insulin trong máu bình thường.
 - + Các triệu chứng thường ôn hòa (mệt mỏi, khát nước) đôi khi không có triệu chứng.
 - + Ít có khả năng xuất hiện thể ceton niệu.
 - + Người bệnh không phụ thuộc insulin ngoại sinh.

"sẽ; Bệnh thường được chẩn đoán sau tuổi 40, thường được chẩn đoán một cách ngẫu nhiên sau kết quả xét nghiệm glucose máu và glucose niệu. Bệnh cũng gặp ở người trẻ.

ĐTĐ là bệnh mạn tính dẫn đến những biến chứng trầm trọng về các bệnh tim mạch (hơn 70% bệnh nhân ĐTĐ có tỷ lệ tử vong do bệnh tim mạch), bệnh thận, thần kinh.

CÂU HỎI ÔN TẬP

1. Trình bày quá trình thoái hóa từ glucose đến lactat: nơi xảy ra, các phản ứng và năng lượng được tạo thành.
2. Trình bày sự thoái hóa glucose trong điều kiện ái khí (có oxy) đến sản phẩm cuối cùng là CO_2 và H_2O : nơi xảy ra, các phản ứng từ glucose đến pyruvat, tính toàn bộ năng lượng tạo thành.
3. Trình bày chu trình hexose monophosphat (chú ý viết các phản ứng trong giai đoạn 1), ý nghĩa của chu trình này.
4. Trình bày quá trình thoái hóa của các monosaccharid: galactose, fructose, monnose.
5. Trình bày quá trình tân tạo glucose.
6. Trình bày quá trình thoái hóa glycogen.
7. Trình bày quá trình tổng hợp glycogen ở cơ, sự khác nhau giữa tổng hợp glycogen ở gan và cơ.
8. Trình bày một số bệnh lý có rối loạn chuyển hóa carbohydrat.

Chương 5

HÓA HỌC LIPID

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Trình bày được định nghĩa và đặc điểm các thành phần cấu tạo chính của lipid
2. Trình bày được phân loại lipid theo cấu tạo hóa học và công thức cấu tạo của mỗi loại.

MỞ ĐẦU

Lipid có vai trò rất quan trọng trong cơ thể. Cũng như glucid và protein, lipid là thành phần cơ bản của sinh vật góp phần cấu tạo nên màng tế bào, màng bào quan và các cấu trúc khác trong tế bào. Lipid cấu tạo nên lớp mỡ dưới da và lớp mỡ bao quanh một số cơ quan có tác dụng bảo vệ cho cơ thể và các cơ quan. Lipid góp phần cung cấp và dự trữ năng lượng cho cơ thể, chúng có giá trị cao về mặt năng lượng (1g lipid cung cấp 9,3 Kcal, trong khi 1g glucid cung cấp 4,1 Kcal, 1g protein cung cấp 4,2 Kcal), Lipid chứa nhiều loại vitamin tan trong dầu (như vitamin A, D, E, K) và nhiều loại acid béo không bão hòa rất cần thiết mà cơ thể không tổng hợp được. Ngoài ra lipid là thành phần của một số hormone (nhóm steroid) như các hormone sinh dục và vỏ thượng thận có vai trò quan trọng trong kiểm soát các hoạt động chuyên hóa của cơ thể (chương 13). Về cấu tạo hóa học, hầu hết các loại lipid đều có acid béo và alcohol. Trong thành phần cấu tạo, lipid không có hoặc có rất ít các nhóm ưa nước như -OH, -NH₂, -COOH và có rất nhiều các nhóm kỵ nước; bởi vậy, lipid không hoặc rất ít tan trong nước nhưng tan nhiều trong dung môi có độ phân cực thấp như các dung môi hữu cơ (ether, benzen, chloroform...).

Trong ngôn ngữ thông thường, lipid được gọi là chất béo và bao gồm dầu, mỡ, sáp. Tại nhiệt độ thường, mỡ và sáp ở thể đặc và dầu ở thể lỏng.

Chương này sẽ trình bày thành phần cấu tạo, phân loại và tính chất của lipid tham gia cấu tạo và chuyển hóa trong cơ thể con người.

1. THÀNH PHẦN CẤU TẠO CỦA LIPID

Lipid là những este hoặc amid của acid béo với alcohol hoặc aminoalcohol

1.1. Acid béo

Acid béo là những acid carboxylic với chuỗi

Acid béo chia làm 2 nhóm chính: acid béo bão hòa

acid béo có nhánh hoặc không có nhánh, hoặc vòng hydrocarbon chứa 4 - 36 carbon:

a và acid béo không bão hòa. Một số

8, hoặc chứa nhóm chức hydroxyl-

Theo quy ước quốc tế, acid béo được gọi tên theo tên của chuỗi hydrocarbon có cùng số lượng nguyên tử carbon và thêm đuôi -oic, ví dụ: chuỗi hydrocarbon có 8 nguyên tử carbon có tên là octan thì acid béo tương ứng được gọi là acid octanoic (acid caprylic), chuỗi hydrocarbon có 18 nguyên tử carbon và một liên kết đôi có tên là octadecen thì acid béo tương ứng được gọi là acid octadecenoic (acid oleic).

Nguyên tử carbon của nhóm carboxyl được dùng làm mốc và mang số 1, nguyên tử carbon số 2 được gọi là carbon α , nguyên tử carbon số 3 được gọi là carbon β ,... và nguyên tử carbon của nhóm methyl tận cùng được gọi là carbon ω . Ngoài ra, người ta còn dùng các ký hiệu để chỉ số lượng và vị trí của liên kết đôi trong phân tử acid béo: acid oleic có 18 carbon, 1 liên kết đôi giữa carbon số 9 -10, có thể ký hiệu là 18:1; 9 hay 18:1 (Δ^9); acid linoleic có 18 carbon, 2 liên kết đôi giữa carbon số 9 -10 và giữa carbon số 12- 13, ký hiệu là 18:2; 9,12 hay 18:2 ($\Delta^{9,12}$); acid palmitic có 16 carbon và không có liên kết đôi, ký hiệu là 16:0.

1.1.1. Acid béo bão hòa

Acid béo bão hòa là acid béo có chuỗi hydrocarbon không chứa liên kết đôi, liên kết ba (chứa liên kết pi (π)) với công thức tổng quát là $C_nH_{2n}O_2$

Bảng 5.1. Một số acid béo bão hòa thường gặp

Độ

Tên acid Công thức Tên hệ thống Hh Cyê ánh bê cử
(OC)

A. acetic CH_3COOH Acid n-etanoic

A. butyric $CH_3(CH_2)_2COOH$ | Acid n-butanoic -7,9 Bơ sữa bò, dê

A. caproic $CH_3(CH_2)_4COOH$ Acid n-hexanoic -3,9

A. lauric $CH_3(CH_2)_{10}COOH$ Acid n-dodecanoic +44,2 | Dầu dừa

A. myristic $CH_3(CH_2)_8COOH$ Acid n-tetradecanoic +53,9

u ở nà : Mỡ động vật và

A. palmitic $CH_3(CH_2)_{14}COOH$ Acid n-hexadecanoic +63,1 dầu thực vật

|

A. stearic $CH_3(CH_2)_{16}COOH$ Acid n-octadecanoic +69,6

bn tả nành ; Dầu lạc, sếp động

A. arachidic $CH_3(CH_2)_{18}COOH$ Acid n-eicosanoic + 76,5 vật và thực vật

A. lignoceric | $CH_3(CH_2)_{22}COOH$ Acid tetracosanoic + 86,0

Ngoài acid béo nêu trên, trong tự nhiên còn nhiều acid béo bão hòa có nhánh hoặc có số carbon nhiều hơn

1.1.2. Acid béo không bão hòa

Là những acid béo mạch thẳng (đôi khi có nhánh), trong phân tử có ít nhất một liên kết đôi hoặc liên kết ba, thường ở dạng đồng phân cis, được chia thành nhiều loại tùy theo mức độ không bão hòa.

$\text{CH}_2 = \text{CH} -$

COOH

(3 COOH)

(b)

Hình 5.1. Đồng phân hình học của acid oleic và acid elaidic

(a): acid oleic (cis); (b): acid elaidic (trans)

1.1.3. Acid béo phân loại theo nhóm chức

Acid béo mang chức alcol

Ví dụ: Acid cerebronic có trong lipid tủy của não

$\text{CH}_2 = (\text{CH}_2)_z - \text{CH} - \text{COOH}$

|

OH

Hình 5.2. Acid cerebronic

Acid béo có vòng

Ví dụ: Acid prostanoic là acid có vòng 5 cạnh với 20 carbon và mang 2 chuỗi

thẳng. Acid prostanoic có dẫn xuất là prostaglandin, một nhóm hợp chất có tầm quan trọng về mặt dược lý và hóa sinh. Trong cơ thể, prostaglandin được tổng hợp từ acid arachidonic, ví dụ: prostaglandin E₂ (PGE₂).

O

O | sắ c li

1 _ 8 — C—œ

E C—O O

Z// CH;

CHạ 12

12 OH ÓH

Acid prosfanoic Prostaglandin E;

Hình 5.3. Acid béo có vòng

1.1.4. Tính chất của acid béo

Tính chất hóa học của acid béo phụ thuộc vào hai thành phần cấu trúc; nhóm carboxyl và liên kết đôi. Chuỗi carbon không có tính chất hóa học gì đặc biệt

- Tính chất hóa học của nhóm carboxyl:

+ Sự tạo thành muối: acid béo tác dụng với hydroxyd kim loại kiềm (NaOH hoặc KORN) tạo thành muối kiềm của acid béo hay xà phòng. Xà phòng tan trong nước và có tính chất tạo bọt. Muối của acid béo với kim loại khác như Ca, Mg, Zn thì không tan trong nước. Người ta ứng dụng tính chất này để đo độ cứng của nước

+ Sự tạo thành este: acid béo tác dụng với alcol xúc tác bởi acid vô cơ sẽ tạo ra sản phẩm este.

- Tính chất hóa học do sự có mặt của liên kết đôi:

+ Phản ứng cộng: acid béo không no tác dụng với halogen (Iod) tạo ra dẫn xuất chứa halogen của acid béo và mất đi liên kết đôi. Phản ứng này được ứng dụng xác định chỉ số iod của dầu mỡ (lượng iod gắn vào 100g chất béo). Chỉ số iod càng cao thì số liên kết đôi trong dầu mỡ càng nhiều

+ Phản ứng khử: khi có mặt của chất xúc tác, acid béo không no được khử thành aldehyd. Ở ngoài khí trời, quá trình này tạo ra mùi khét đặc biệt nhờ được hoạt hóa bởi chất xúc tác hữu cơ (peroxid) hoặc chất xúc tác sinh học (ipoxydase). Các chất chống oxy hóa (antioxydant) có thể ngăn ngừa sự tự oxy hóa này của acid béo không bão hòa.

1.2. Alcol của lipid

Alcol trong phân tử lipid gồm glycerol, alcol bậc cao, aminoalcol, sterol. Trong các chất béo còn gặp những alcol không no, một số alcol này là những chất màu quan trọng, ví dụ: phytol - một cấu tử của chlorophyl và lycophyl - là một hydroxy alcol chưa no có nhiều liên kết đôi, có màu đỏ tím; chứa trong cà chua,

1.2.1. Glycerol

Là một triolcol (có 3 nhóm chức alcol),
phosphatid. Vị trí các nguyên tử carbon trong
2, 3 hoặc ký hiệu œ, , œ`.

tham gia trong thành phần của glycerid H
phân tử glycerol được ghi bằng chữ số

H;C°- OH

HC? - OH

|

H;C" - OH

Hình 5.4. Cách đánh số carbon trong phân tử glycerol

1.2.2. Alcol cao phân tử

Tham gia trong thành phần các chất sáp, ví dụ: alcol cetylic $\text{C}_{18}\text{H}_{37}\text{OH}$, alcol n-hexacosanol $\text{C}_{26}\text{H}_{53}\text{OH}$, alcol n-octacosanol $\text{C}_{28}\text{H}_{57}\text{OH}$,...

1.2.3. Aminoalcol

Tham gia trong thành phần của cerebrosid và một số phosphatid. Các aminoalcol _ thường gặp là sphingosin, cholin (ethanolamin trimethylamin), ethanolamin (cholamin), ^serin, cerebrin (có trong nấm men, hạt ngô).

CH: — $(\text{CH}_2)_i$ — CH = CH — lê Tế" ~CH;OH \$Sphingosin

OH NH;

NH: - CH: - CH:OH Cholomin

CH:

CH; —w-Duz6ten Cholin

CH:

Hình 5.5. Một số aminoalcol trong lipid

1.2.4. Sterol

Sterol là một nhóm có nhân cyclopentanoperhydro - phenantren gồm 3 vòng 6 carbon và một vòng 5 carbon, có 2 nhóm methyl (- CH₃) ở C₁₀ và C₁₃, có một hoặc nhiều nhóm alcol (-OH), không chứa nhóm carboxyl (- COOH) hoặc carbonyl (- CO -), có một mạch nhánh ở C₁₇; có 8 ~10 carbon.

Chất tiêu biểu cho các sterol ở mô động vật là cholesterol. Cholesterol có một - nhóm chức alcol ở C₃, liên kết đôi ở C₅ và C₆, mạch nhánh gồm 8 carbon ở C₁₇.

Cholesterol có trong hầu hết tế bào của cơ thể; đặc biệt trong mô thần kinh, mật và sỏi mật, thể vàng của buồng trứng. Cholesterol là thành phần của chất béo động vật nhưng _ không có trong chất béo thực vật.

! “
;.” MO
l@<
uy tà rế 06, lạ: /0((M(ỀH (4J/ í|
' lllj
Tếrẻv "ỏ! íllh ;li í
"NI ghúi íhig l| lự, LÊ
u91
kk (4111 í
đái #
lo đđ Mà Âm ì
.
1 là! th (06 (11 llttMisj llJ| j, ..
. nh MẠI 14 J0 MÀ là F
ti nh V4 sát si lát (v0((1 bịá khả, Híllj ; 4 h h /
tQth tại tu ng bú sà ld| 1Ñ ;hij thí ly l4 puu ly
À® MÓ tà: s4/ hài „ұ, (ÑW 11 gJuyjJ #Hl\ : jd,
—
M gự „ “
TH TT kúi ri.
^^, NM NỤ í NhN quy gu, !
NÓ “Ân M hê A M Đl ly bj,
b5=i thl(, J
SE hà li bà) (9 Mà
h ÁU SVh Nội t4 chủ,
MÀ qự '
TS Su tận, lu lạ llllj j, Mi dạy ĐÓN vé
là, _ NM Nụ suy, lựt (| Me
ha ào Wlự Y úy 0 MU Hể =
Ko Nà, A.
Ki nT Km
lạ _ vụ thig vi AI MO đạo, gpuyi 284 :
' _ đy ng W to HÂy là những Ế, >
` Mân 0 Ve0phy] 14 mụ —
SN ',
bu &

Cholesterol

O

H O HO

HaC OH

bế" /Bae=)/P HO s

HạC HạC

CH

O O

cortisol dexamethason

HạC fH HạC OH

`1 "

HO

festosteron estradiol

Hình 5.6. Cholesterol và một số dẫn xuất hormon

2. PHÂN LOẠI LIPID

Lipid được chia thành 2 nhóm chính là lipid thuần và lipid tạp

2.1. Lipid thuần

Lipid thuần là những este của acid béo với cá/À h

đến d cà tong: O VỚI các alcol khác nhau, bao gồm glycerid,

2.1.1. Glycerid (acylglycerol)

Glycerid có trong hầu hết tổ chức của SĨ

h

(90%). Glycerid có nguồn gốc động vật và thực nh vật, nhưng có nhiều nhất ở mô mỡ

Vật khác nhau về thành phần acid béo.

O O O

" "

CH₂-OH CH₂-O-C-R, CH₂-O-C-R_y CH₂-O-C-R,

|| h`

CH₂-OH CH₂-OH CH₂-O-C-R; CH₂-O-C-R;

||| n

CH₂-OH CH₂-OH CH₂-OH CH₂-O-C-R;

Glycerol Monoglyceride Diglyceride Triglyceride

Hình 5.7. Cấu tạo hóa học của glycerid

Trong tự nhiên, diglycerid và monoglycerid chiếm tỷ lệ rất nhỏ. Triglycerid chứa gốc acid béo ở C₁ và C₃ không giống nhau có thể có 2 dạng đồng phân quang học I và II, phần lớn triglycerid thiên nhiên ở dạng đồng phân II.

o

CH₂-O-E-R,

R₂-C-O-C-H

U

lí

CH₂-O-C-R₂

Dạng I không dưới IS R₂ Dạng II

CH₂-O-C-R₂

CH₂-O-C-R; I

Ồ

Hình 5.8. Hai dạng đồng phân của triglycerid

Glycerid không tan trong nước và dung môi phân cực. Tính chất vật lý của glycerid chủ yếu là do thành phần acid béo quyết định. Glycerid chứa nhiều acid béo no thường ở thể đặc và gọi là mỡ, glycerid chứa nhiều acid béo không no thường ở thể lỏng và gọi là dầu. Hàm lượng acid béo mạch ngắn và acid béo không no càng lớn thì nhiệt độ nóng chảy của glycerid càng thấp. Người ta sử dụng chỉ số iod để đánh giá mức độ không no của các acid béo trong dầu mỡ. Chỉ số iod càng cao chứng tỏ dầu mỡ càng chứa nhiều acid béo không no. Do đó, dầu có chỉ số iod cao hơn mỡ. :

ì khô ớc nên glycerid rất khó thủy phân. mà phải nhờ xúc tác bằng

Kon dd bo sợ E2 tạo thành sản phẩm là diglycerid, l₂ H₂O

và các acid béo. Sự thủy phân bằng kiềm gọi là xà phòng hóa, sản phẩm là muối của

ây rửa nhờ tác dụng chuyên chất bản g.
 phân tử cao và độ không bão hòa ảnh
 acid béo - gọi là xà phòng. Xà phòng là chất f
 ỡ khử độc, chống độc tố bạch hầu N
 nhũ tương. Một số xà phòng có trọng lượng
 những chất sắt khiEto Một số xà phòng có tác dụng
 uôn vãn. về Xz Ấ(béo thường bị ôi, có prạ:
 Một số đặc điểm cần lưu ý là sau một thời gian, chất KP ?w bạ | có mùi HỀ
 khó chịu. Đó là do các liên kết đôi của acid béo không n0 5 9X ảnh lp vệ
 peroxyd, rồi tạo thành aldehyd và acid béo bay hơi. “ &
 pháp sắc ký người ta có thể tách glycerid ra khỏi hãn Nụ

—
 Ngày nay, bằng phương ký nẹ
 các loại lipid khác hoặc giữa các glycerid với nhau.

2.1.2. Cerid

Cerid là este của acid béo chuỗi dài với alcol có trọng lượng phân tử cao (30. „
 carbon). Cerid còn gọi là sáp, có trong động vật (sáp ong, mỡ cá nhà táng,...) Và thực
 vật (lớp mỏng bao phủ lá, thân và quả). Vỏ của một số VỊ khuẩn Củng chứa Sáp (vị
 khuẩn Kock). Chức phận sinh học của cerid khác nhau tùy loài nhưng nói chung Cerid
 giữ vai trò bảo vệ các tổ chức của động vật và thực vật. Có lớp sáp nên vi khuẩn không
 bị tác dụng bởi acid và alcol. Động vật cao cấp và người không chuyên hóa được ccrij,
 Sáp được ứng dụng làm nến, sáp bôi và các thuốc cao.

2.1.3. Sterid

Sterid là este của acid béo với alcol vòng sterol (tiêu biểu là cholesterol). Một số
 sterid là oleatcholesterol, palmitatcholesterol, stearatcholesterol.

2.2. Lipid tạp

Lipid tạp bao gồm ngoài acid béo và alcol còn chứa những nhóm hóa học khác.

Lipid tạp chia thành hai nhóm tùy thuộc vào thành phần alcol của chúng:

glycerophospholipid có alcol là glycerol và sphingolipid có alcol là sphingosin.

2.2.1. Glycerophospholipid (glycerophosphatid hay diacylphosphatid)

Các glycerophospholipid là những diacylglycerol được kết hợp với các chất bởi
 nhóm chức alcol tận thông qua liên kết phosphodiester.

! .

ị 0 x*x-x Acid béo bão hòa (Ví dụ: a.palmitic)

2 n—o—l

VY NỀ Ế ến Na không bão hòa (Ví dụ: aoleE)

30y—o—Í—o— X

0~.. Đầu được các nhóm thay thế

Hình 5.9. Cấu tạo của 9lycerophospholipid

Bảng 5.3. Các loại glycerophospholipid

PA: Tên của Điện tích

Tên của nhóm thay thế (-X) glycerophospholipid (pH =7)

: -H Acid phosphatidic -I

-I Cholin -CH₂ - N⁺ - (CH₃)₃ Phosphatidylcholin 0

-I Ethanolamin - CH₂ - CH₂ - NH₂ Phosphatidylethanolamin 0

Serin—CH₂—CH—NH₂;

0 Phosphatidylserin +

Inositol`

Phosphatidylinositol +

Glycerol—CH₂—CH—CH₂—OH Phosphatidylglycerol +1

L OH

—CH₂;

Phosphatidyl CHOH O

I

glycero CH₂—O—P—O—CH₂, O

I J Cardiolipin -2

'asXeng đc

CH₃-Q PẤi

0)

i Glycerophospholipid là dẫn xuất của acid phosphatidic, bao gồm acid phosphatidic, ___ phosphatidylglycerol, phosphatidylcholin (lecithin), phosphatidylethanolamin (cephalin), ___ phosphatidylinositol, phosphatidylserin, plasmalogen.

I - Acid phosphatidic

i Acid phosphatidic là chất trung gian trong quá trình tổng hợp triglycerid và glycerophospholipid nhưng có rất ít trong các mô; thành phần gồm: glycerol, 2 gốc acid béo và 1 gốc acid phosphoric. Chúng là những diacylglycerid trong đó chức alcol ở vị trí C₂ của glycerol được este hóa bởi acid phosphoric. Acid béo gắn ở C₁ thường là acid ___ béo bão hòa và gắn ở C₃ thường là acid béo không bão hòa.

- Phosphatidyleholin (Lecithin)

ì Lecithin là dẫn xuất của acid phosphatidic mà -X là cholin (bảng 5.3). Lecithin được chiết xuất từ lòng đỏ trứng. Chất này có phổ biến trong các tế bào của cơ thể động vật, đặc biệt trong tế bào gan, não, lòng đỏ trứng.

- Phosphatidylethanolamin (Cephalin)

Cephalin khác lecithin ở vị trí -X là ethanolamin. Cũng như lecithin, Cephalin... dạng α và dạng β tùy theo phức hợp acid phosphoric ethanolamin được gắn vào từ α hay carbon 5 của glycerol. Cephalin được chiết "HUE ĐÓ DỊ Ca UAỒ":

- Phosphatidylserin

à Æ F i in có acid amin là serin, acid béo thừa

Thành phần cấu tạo của phosphatidylserin cỒ 4C! „CỒ thườn

là acid stearic và acid oleic. Phosphatidylserin chiếm 5% CỒ PPketg cơ của tẽ

Trong tự nhiên, người ta còn tìm thấy những phospholipid chứa acid amin là threonin.

- Phosphatidylinositol

Phosphatidylinositol có trong tổ chức động vật (não) hệ thực vật (đậu tươn

lạc, mầm lúa mì,...). Phân tử phosphatidyl có 6 gốc - OH (bảng ở.) do đó nó Tang

tính ưa nước.

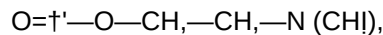
- Diphosphatidylglycerol (Cardiolipin)

Chất này là phospholipid có trong ty thể (mitochondria), đặc trưng của màng trong ty thể.

- Plasmalogen

Plasmalogen chiếm khoảng 10% phospholipid của não và cơ. Trong phân tử plasmalogen, vị trí C_i (α) không phải là liên kết este mà là liên kết ete giữa nhóm -OOH của glycerol với một gốc rượu không bão hòa.

!



ơ Cholin

Hình 5.10. Plasmalogen

2.2.2. Sphingolipid

Sphingolipid là lipid tạp chứa alcol là sphingosin. Sphingosin ối với aoil

D HP VÂN: HAY : Ề ` - 9phingosin được nối với at

béo bởi nhóm amin, tạo thành ceramid. Acid béo có thể là acid lignoceric, acil

cerebronic. Ceramid là đơn vị cơ bản của sphingolipid và có trong các mô động vẫ:

Những sphingolipid có chứa acid phosphoric trong thành phần cấu tạo (ví dụ

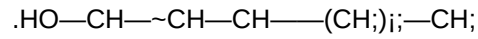
sphingomyelin) được xếp cùng với các lipid tạp có chứa acid phosphoric khác và gũ

chung là phospholipid. Những sphingolipid có chứa ose trong phân tử (ví dụ

cerebrosid, sulfatid, gangliosid) được xếp thành loại khác, gọi là glycolipid. Các ose phồ -

biên trong glycolipid là galactose, glucose, alactosamin, Ầ |

Sphingosin

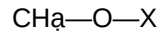


Acid béo

|

(5' 0 2/29)9/6)48) 4e) 4t. 20a da /4lhdf

H



Hình 5.11. Cấu tạo chung của sphingolipid

Các sphingolipid là thành phần cấu tạo quan trọng của màng tế bào động vật và thực vật, đặc biệt ở mô não và mô thần kinh.

Bảng 5.4. Các loại sphingolipid

Tên của -X Cấu tạo của -X Tên của Sphingolipid

"I"- -H Ceramid

: Phosphocholin N4 s Sphingomyelin

N— >c-R-on

On

Glucose H₂OH Glucosylcerebrosid

0)

/ñ

H

H

OH

H OH

-|Di -, tri- hoặc Lactosylceramid

-| tetra saccarid

_ | Oligosaccharid đc Gangliosid

=“

Ghi chú: Glc: D-glucose; Gal: D-galactose;

GalNAc: N-acetyl - D - galactosamin

_ | NeuNAc: N - acetyl neuraminic acid (sialic acid)

- sphingomyelin

lipid; được chiết xuất từ phổi, lạc, S

> Hào

Sphingomyelin ép vào loại phospholipid

„ Sphingomyelin được xếp vào loại phospholipid mà chức năng bậc nhất (ở vị trí đầu)

và tất cả tế bào thần kinh. Sphingomyelin là ceramide liên kết với phosphocholine.

- Cerebrosid

Phân tử cerebrosid gồm: alcohol là sphingosin, acid béo cao phân tử và Galactose, nhưng không có acid phosphoric. Acid béo trong cerebrosid gồm 24 carbon như acid lignoceric, acid cerebronic, acid nervonic, acid hydroxyoctadecenoic. Tùy theo thành phần acid béo trong phân tử mà cerebrosid có tên khác nhau, ví dụ: kerafin là cerebrosid chứa acid lignoceric, cerebrin là cerebrosid chứa acid cerebronic,...

Cerebrosid có chủ yếu ở não và mô thần kinh.

Lipid màng

(Có cực)

Lipid dự trữ

(Trung tính)

Phospholipid | com

Glycerophospholipid Sphingolipid

Acid

Acid béo

Acid béo

li

ĐỒ

Hình 5.12. Sơ đồ tổng quát về sự phân loại các lipid dự trữ và lipid màng

- Sulfatid

Sulfatid là dẫn xuất có sulfat của cerebrosid, nhóm sialic của galactose.

Triacylglycerol

Glycerol

Glucose

hoặc

Galactose

sulfat thường gắn vào vị trí 6

- Gangliosid

Gangliosid là glycosylceramide; trong 2

loại phân tử có sphingosin, acid béo có

carbon hoặc 24 carbon, acid neuraminic TẾ TỐ

và các dẫn xuất của nó như 4C

N-acetylneuraminic (acid sialic), 3 ose (ose phổ biến trong gangliosid là galactose, glucose, galactosamin).

Gangliosid chiếm khoảng 6% lipid màng của tế bào chất xám trong não người và có số lượng ít hơn trong lách, hồng cầu. Gangliosid có ở vùng đầu dây thần kinh, tham gia vào quá trình dẫn truyền xung động thần kinh.

CÂU HỎI ÔN TẬP

1. Định nghĩa về lipid và những đặc điểm chính về các thành phần cấu tạo của lipid.
2. Hãy nêu những đặc điểm chính của acid béo cấu tạo lipid (định nghĩa, công thức cấu tạo tổng quát, phân loại và đặc điểm chính của từng loại).
3. Hãy nêu những đặc điểm chính của các alcohol cấu tạo lipid.
4. Phân loại lipid theo cấu tạo hóa học, cho ví dụ từng loại.
5. Thế nào là lipid thuần? Trình bày cấu tạo hóa học của glycerid, cerid và sterid.
6. Thế nào là lipid tạp? Phân loại lipid tạp và cho ví dụ của từng loại.

Chương 6

D VÀ V

Ả

CHUYÊN HÓA LIPID VÀ CHUYỂN LIPID

TRONG M

U

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Trình bày được quá trình tổng hợp acid béo không bão hòa và ôxy hóa.
2. Trình bày được sự tạo thành các thể keton trong máu và mô.
3. Trình bày được quá trình tổng hợp acid béo bão hòa và ôxy hóa.
4. Trình bày được sự chuyển hóa của lipoprotein trong máu và mô, quá trình thoái hóa của acid béo bão hòa có số carbon chẵn và lẻ, quá trình thoái hóa của acid béo bão hòa có số carbon lẻ, quá trình thoái hóa của acid béo không bão hòa và sự ôxy hóa chúng trong tế bào, quá trình thoái hóa của acid béo không bão hòa trong tế bào (ở bào tương và ty thể).
5. Trình bày được đặc điểm, vai trò sinh lý của các loại lipid.

ĐẠI CƯƠNG

Lipid đóng nhiều vai trò quan trọng trong tế bào và cơ thể. Lipid là dạng chính của năng lượng lưu trữ trong tế bào ở hầu hết các sinh vật và là thành phần chính của màng tế bào. Các chất béo đặc biệt còn có vai trò như các chất màu (retinal, caroten), các chất cộng tác (cofactor) (vitamin K), chất nhũ hóa (muối mật), chất vận chuyển (dolols), kích thích tố (dẫn xuất vitamin D, hormon sinh dục), các chất dẫn truyền nội và ngoại tế bào (eicosanoids, phosphatidylinositol), và chất neo cho protein màng, (liên kết cộng hóa trị axit béo, phosphatidylinositol). Nhu cầu lipid của cơ thể: 60-100g/ngày với người trưởng thành, 30-80g/ngày với trẻ em và chủ yếu dưới dạng triglycerid.

— Chương này mô tả các quá trình chuyển hóa lipid gồm thoái hóa và tổng hợp lipid là quá trình trung tâm ở nhiều tế bào và cơ quan. Đối với động vật, ở mô gan và tim quá trình thoái hóa lipid cung cấp lên tới 80% nhu cầu năng lượng; tất cả độ tế bào đều có thể thoái hóa lipid để thay thế hoặc sửa chữa và dự trữ lipid. Quá trình sinh tổng hợp lipid ở mô mỡ và gan.

Kênh 2361.848 dự trữ trong các mô xảy ra theo một cách khác nhờ một tập hợp enzyme.

4. THOÁI HÓA LIPID Ở TẾ BÀO

: Triglycerid hay còn gọi là mỡ trung tính là dạng dự trữ năng lượng chính.

gà độn cũng Do vậy các xe Càng

kết cao, khi oxy hóa tin dãi trong thành phần triglycerid Ngồi In lượng liên

carbonhydrat và protein cùn thối, Sở giải phóng năng lượng gấp 2 lần.

trữ này là chúng có tính kỵ nước (~ 38kJ/g). Một đặc điểm trọng thể của dạng

: > Hoàn toàn không tan trong nước Ở môi trường ít

bảo nên tập trung lại thành tạo thành giọt mỡ, do đó không gây tăng áp lực thâm thấu trong bào tương. Về mặt hóa học chúng khá trơ nên không phản ứng với các thành phần khác trong tế bào. Tuy nhiên, cũng chính vì những đặc điểm này nên khi thoái hóa triglycerid đòi hỏi phải có quá trình nhũ tương hóa hay cắt nhỏ hạt mỡ to thành hạt nhỏ nhờ muối mật và các enzym xúc tác tại ruột, sau đó được hấp thụ vào máu vận chuyển về mô dự trữ nhờ sự hỗ trợ của các protein vận chuyển. Để cắt đứt được liên kết bền C- ϵ trong acid béo, nhóm carboxyl ở C1 cần được hoạt hóa bằng gắn với coenzym A, cho phép bước oxy hóa tiếp theo xảy ra ở vị trí C3 hay vị trí B nên quá trình thoái hóa acid béo còn được gọi là quá trình B oxy hóa. Phần này trình bày nguồn gốc của các acid béo, con đường di chuyển và vị trí oxy hóa trong tế bào tạo thành sản phẩm acetyl CoA đi vào chu trình acid citric. Quá trình thoái hóa đơn giản nhất là thoái hóa acid béo no bão hòa có số carbon chẵn tại ty thể sẽ được mô tả chi tiết, đồng thời tóm tắt quá trình thoái hóa acid béo có số carbon lẻ và không bão hòa; quá trình tạo các thể ceton. Ngoài ra, một số quá trình oxy hóa acid béo khác ít phổ biến hơn như α hoặc ω oxy hóa cũng sẽ được mô tả ngắn gọn.

1.1. Quá trình thoái hóa triglycerid

4.1.1. Quá trình tiêu hóa hấp thụ chất béo tại ruột

Tế bào nhận acid béo từ 3 nguồn khác nhau: thức ăn, dự trữ tại chính tế bào và các mô. Ở động vật có xương sống, chất béo từ thức ăn sẽ được hấp thụ, vận chuyển đến mô dự trữ chuyên biệt là mô mỡ và mô gan. Triglycerid cung cấp hơn một nửa nhu cầu năng lượng ở một số mô như gan, tim và cơ lúc nghỉ ngơi. Tại ruột, chất béo trước khi hấp thụ sẽ được nhũ tương hóa nhờ mật tiết ra từ gan tạo điều kiện tăng diện tích tiếp xúc với các enzym ipase thủy phân triglycerid. Dưới tác dụng của lipasé, triglycerid bị thủy phân thành glycerol và acid béo và xảy ra theo từng giai đoạn: trước hết là liên kết este ở C₁ và C₃ bị thủy phân khá nhanh, phần còn lại là 2-monoglycerid bị thủy phân chậm (Hình 6. 1).

Sản phẩm của thủy phân triglycerid nhờ lipase là acid béo và glycerol được khuếch tán vào tế bào niêm mạc ruột, tại đây chúng sẽ tái tổng hợp lại thành triglycerid, kết hợp với protein vận chuyển đặc hiệu apolipoprotein C-II (apoC-II) và cholesterol tạo thành phức hợp lipoprotein gọi là chylomicron. Chylomicron được hấp thụ vào hệ thống bạch huyết, đi vào máu và được vận chuyển đến cơ và mô mỡ. Tại mô, các enzym lipoprotein lipase có mặt tại mao mạch được hoạt hóa nhờ apoC-II, thủy phân triglycerid thành acid béo và glycerol để hấp thụ vào mô. Tại cơ, acid béo sẽ được oxy hóa tạo năng lượng; tại mô mỡ, acid béo kết hợp lại với glycerol tạo thành triglycerid dự trữ. Phần còn lại của chylomicron gồm rất ít triglycerid còn lại, cholesterol và apolipoprotein được vận chuyển về gan. Tại đây, chúng được nội nhập bào nhờ receptor của apoE, C-II trên bề mặt tế bào gan. Triglycerid tại gan sẽ được oxy hóa tạo năng lượng hoặc tiền chất tổng hợp thành thể ceton. Khi chế độ ăn quá nhiều lipid so với nhu cầu năng lượng hoặc dư thừa tiền chất, gan sẽ chuyển chúng lại thành dạng triglycerid, kết hợp với apolipoprotein đặc hiệu tạo thành lipoprotein tỷ trọng rất thấp LDL để chuyển đến mô mỡ dự trữ.

(a) 6

Thức ăn chứa

triacylglycerol

6h t

Tuyến tụy Tuyến tụy Tuyến tụy

7 lipase Ni

20) cerol

Diacylglycerol

(Các tế bào biểu mô

2 acid béo

thành ruột non)

(Đường đi của dịch tụy TESC

Vào tá tràng)

2 acid béo CoA.

IMonoacylglycerol

|

|

! Triacylglycerol ii |

Ta"... |

|

Protei Chylomicron

Hình 6.1. Tác dụng của lipase

1.1.2. Quá trình thoái hóa triglycerid tại mô mỡ

Mỡ trung tính dự trữ tại mô mỡ và các mô tổng hợp steroid như tuyến vỏ thượng thận, buồng trứng, tinh hoàn dưới dạng các hạt mỡ. Đây tương với] cholesterol và triglycerid, vỏ là phospholipid. Bề mặt của các hạt mỡ có bao phủ bởi một lớp protein có tên là perilipin, giúp bảo vệ hạt mỡ tránh thoát lipid ra ngoài bào tương khi không cần thiết. Khi có tín hiệu hormon cần chuyển hóa năng lượng: triglycerid trong hạt mỡ sẽ được huy động vận chuyển đến các mô có thể oxy hóa sản phẩm tạo năng lượng (cơ xương, tim và vỏ thượng thận). Hormon epinephrin và glucagon, được tiết khi nồng độ glucose giảm thấp, khi gắn vào thụ thể đặc hiệu trên bề mặt tế bào mỡ sẽ kích hoạt enzyme adenyl cyclase xúc tác sản xuất chất truyền tin thứ 2 là AMP và cAMP.

(cAMP) AI ATE. AMP vòng sẽ hoạt hóa protein kinase (PKA) giúp phosphoryl hóa perilipin và lipase trong bào tương tế bào mỡ. Phosphoryl perilipin giúp lipase đã hoạt hóa dễ dàng di chuyển tiếp cận bề mặt hạt mỡ và thực hiện thủy phân triglycerid thành acid béo và glycerol. PKA phosphoryl hóa lipase làm tăng hoạt độ của chúng lên 2-3 lần, kết hợp với phosphoryl hóa perilipin, epinephrine có thể giúp tăng giải phóng acid béo lên gấp 50 lần. Sản phẩm của lipase sẽ giải phóng vào máu dưới dạng acid béo tự do (free fatty acid, FFA), tại đây chúng sẽ gắn với albumin huyết thanh để đi đến các mô cơ xương, tim và tuyến thượng thận. Tại mô đích, acid béo sẽ tách khỏi albumin và đi vào bào tương sinh năng lượng nhờ các protein vận chuyển trên màng.

@@ Hormone : hs

màng tế bào

Receptor

Protein kinase Prot

—=

\. Triacylglycerol

Triacylglycerol

Tri

„ TH - 0m lipase T “———

acid béo

«œ ↯

S0? Diacylglycerol

Phosphatase DAG

Hypophase

.c

acid béo

Monoacylglycerol

Hình 6.2. Sơ đồ thoái hóa triglycerid trong tế bào

1.2. Thoái hóa của glycerol

Khoảng 95% năng lượng trong triglycerid tích lũy trong 3 chuỗi hydrocarbon của acid béo, glycerol chỉ đóng góp 5% năng lượng. Quá trình thoái hóa glycerol xảy ra ở gan và một số mô. Mô mỡ không có glycerolkinase. Enzyme glycerolkinase xúc tác sự hoạt hóa glycerol, tạo glycerol phosphat. Enzyme này có nhiều trong gan, thận, niêm mạc ruột và tuyến vú đang tạo sữa. Glycerol-3-phosphat được oxy hóa thành dihydroxyacetone phosphat (DAP), rồi được đồng phân hóa thành glyceraldehyde 3-phosphat (GAP) nhờ isomerase xúc tác. Glyceraldehyde 3-phosphat được tiếp tục thoái hóa theo phản ứng của quá trình đường phân, sau đó được oxy hóa trong chu trình acid citric (chương 2).

Hư

CHOH ATP ADP (OH NAD' NADH+H' CH:OH

Con gen Glycerol-3-phosphat dehydrogenase -

Glycerol kinase | OH | ơn

CH₂O

E CH₂O-P = O CH₂O—C=O

OH N\

OH

Glycerol Glycerol - 3 — phosphat Diacylacetone phosphoryl

Hình 6.3. Thoái hóa triacyl glycerol

4.3. Thoái hóa của acid béo bão hòa có số carbon chẵn

Enzym oxy hóa lipid trong tế bào động vật nằm trong ty thể, vì vậy acid béo cần được đưa vào ty thể trước khi oxy hóa. Acid béo có chuỗi carbon dài 12C hoặc ngắn hơn đi vào ty thể không cần protein vận chuyển. Acid béo mạch dài từ 14C trở lên cũng là thành phần chính của FFA lấy từ thức ăn hoặc giải phóng từ các mô dự trữ, không tự đi vào ty thể được mà phải cần chất vận chuyển có tên gọi là Carnitin. Hệ thống vận chuyển Carnitin đòi hỏi acid béo phải được hoạt hóa thành Acyl-CoA trước khi được đưa vào ty thể.

1.3.1. Hoạt hóa và vận chuyển acid béo vào ty thể

O AcylCoA

Í synthetase 1

R-C-OH + ATP + CoASH → R-C-S-CoA + AMP + PPi

Acid béo Acyl- CoA

(Enzym acylCoA synthetase gồm các isoenzym khác nhau đặc hiệu cho các acid béo chuỗi ngắn, trung bình và dài, chúng có mặt ở màng ngoài ty thể)

Pyrophosphat

PPi + H₂O → 2P_i (số liệu TP G25D04/ C06 của 2)

Ad

ATP + AMP → 2ADP

Như vậy, sự hoạt hóa acid béo cần 2 ATP,

chang

- bảo trong ty thể. Quá trì

_ #wccinate dehydrogenase trong €

_ trong ty thể.

Màng ngoài ty thể Màng trong ty thể

Khoang ty thể

.iẤ — Carnitine

Khoảng gian

màng

' N = :

á , "# _ ^ k N

N? ề == . SG

Carnitine L1ẢZ rà ẩ

" Protein vận chuyển

acyltransferase ỉ —=í

Hình 6.4. Vận chuyển acid béo vào ty thể theo hệ thống vận chuyển

acyl-carnitin/carnitin

Trong ty thể, gốc acyl được chuyển từ carnitin đến coenzym A có ở trong ty thể

_ dưới tác dụng của Carnitin acyltransferase II khu trú ở mặt trong của màng trong ty thể.

Carnitin được giải phóng sẽ trở lại khoảng giữa của hai màng ty thể theo hệ thống vận

- chuyển acylcarnitin/carnitin. Cơ chế vận chuyển trên giữ cho 2 nguồn coenzym A ở

trong và ngoài ty thể không cách biệt nhau.

Cần chú ý rằng trong ty thể có một loại acylCoA synthetase xúc tác phản ứng

- hoạt hóa những acid béo trong ty thể, enzyme này không sử dụng ATP mà đòi hỏi GTP.

_ Carnitin acyltransferase I bị ức chế bởi malonyl-CoA là sản phẩm trung gian đầu tiên

___ trong quá trình tổng hợp lipid; cơ chế này giúp điều hòa quá trình thoái hóa và tổng hợp

lipid không xảy ra đồng thời, phù hợp nhu cầu năng lượng của tế bào. Acyl CoA trong

bào tương có thể đi vào con đường tổng hợp kéo dài chuỗi carbon ở bào tương hoặc

tham gia cấu trúc màng tế bào thay vì đi vào ty thể để thoái hóa tạo năng lượng.

___ 1.3.2. Quá trình B-oxi hóa acid béo

Sau khi được vận chuyển vào ty thể, acid béo sẽ bị oxy hóa qua 4 giai đoạn nhằm

"cắt dần acid béo thành những mảnh 2C dưới dạng acetylCoA để đi vào chu trình acid

citric thoái hóa thành CO₂ và H₂O. Quá trình này xảy ra bắt đầu từ nhóm carboxyl tận

___ của gốc acyl.

- Phản ứng khử hydro lần thứ nhất. sự khử hydro sản sinh một liên kết đôi giữa

___ Cu và Cp (C_α và C_β) tạo thành trans-Δ²-enoylCoA. Cần lưu ý liên kết đôi này mang cấu

hình /trans khác biệt với cấu hình cis trong liên kết đôi ở acid béo không bão hòa tự

_ nhiên. Có 3 loại acyl-CoA dehydrogenase, mỗi enzyme đặc hiệu với một loại acid béo có

- độ dài chuỗi hydrocarbon nhất định, các enzyme này đều có chất cộng tác là FAD. FAD

nhận điện tử và lập tức nhường điện tử này cho chất nhận điện tử trong chuỗi hô hấp tế

để oxy hóa nhờ enzyme acyl-CoA dehydrogenase tương tự

chu trình acid citric, cả 2 phản ứng đều nằm trên màng

- Phản ứng kết hợp nước: Sự kết hợp một phân tử nước vào liên kết đôi Δ²-trans

dưới tác dụng của enoylCoA hydratase có tính đặc hiệu không gian và tạo nên

Ba enzyme xúc tác 3 phản ứng cuối của quá trình β -oxy hóa tạo thành phức hợp đặc hiệu chiều dài mạch carbon nằm ở màng trong hoặc khoang ty thể. Với chuỗi carbon từ 12C trở lên, phức hợp nằm trên màng trong ty thể gọi là phức hợp protein 3 chức năng (trifunctional protein- TP). Việc tạo phức hợp enzyme tạo điều kiện xúc tác nhanh hơn do hạn chế khuếch tán sản phẩm trung gian xa vị trí enzyme. Khi TEP cắt mạch acid béo ngắn lại còn 12C trở xuống, quá trình xúc tác sẽ được tiếp tục bởi phức hợp enzyme nằm trong khoang ty thể.

Bilan năng lượng của quá trình β -oxy hóa acid béo

Một phân tử acid béo có số carbon chẵn $2n$ bị oxy hóa hoàn toàn sẽ cho n phân tử acetylCoA, ứng với $12n$ ATP (1 phân tử acetylCoA bị oxy hóa trong chu trình acid citric tạo thành 12ATP); $(n-1)$ phân tử FADH₂ và $(n-1)$ phân tử NADH hoặc $5(n-1)$ ATP. Quá trình hoạt hóa acid béo cần 2 ATP. Như vậy, số lượng ATP thu được là $[5(n-1) + 12n] - 2 = 17n - 7$. Năng lượng tích lũy trong ATP đạt 33% năng lượng tự do lý thuyết khi oxy hóa hoàn toàn một phân tử acid béo. Tuy nhiên, khi tính toán dựa trên nồng độ thực tế các chất trong và ngoài tế bào, tỷ lệ này đạt đến 60% cho thấy năng lượng tích lũy khá hiệu quả trong điều kiện tế bào.

Ty thể là nơi chủ yếu diễn ra quá trình β -oxy hóa ở động vật, tuy nhiên có vị trí khác trong tế bào cũng chứa enzyme xúc tác quá trình này đó là peroxisom. Quá trình diễn ra tại peroxisom lại là nơi chính ở tế bào thực vật, bao gồm các bước tương tự xảy ra ở ty thể nhưng không giống hoàn toàn. Ở động vật, chế độ ăn giàu chất béo sẽ gây tăng tổng hợp enzyme oxy hóa chất béo tại peroxisom ở tế bào gan. Peroxisom tại gan có nhiệm vụ xử lý các acid béo mạch rất dài và mạch nhánh thành mạch ngắn hơn để chuyển vào ty thể tiếp tục thoái hóa. Peroxisom không chứa chuỗi vận chuyển điện tử như ty thể nên điện tử và hydro khi tách ra từ phản ứng I sẽ đến trực tiếp chất nhận là O₂ tạo nên phân tử HO₂, là chất oxy hóa mạnh có thể phá hủy tế bào, do đó cần catalase thủy phân thành H₂O và O₂, đồng thời toàn bộ năng lượng giải phóng trong phản ứng 1 sẽ không được tích lũy trong ATP mà chuyển thành nhiệt. Một điểm khác biệt nữa là hệ thống tại peroxisom ưu tiên thoái hóa acid béo chuỗi rất dài như hexacosanoic acid (26:0) và acid béo mạch nhánh như phytanic acid và pristanic acid do ở đây có một số enzyme phụ trợ đặc biệt. Thiếu hụt bào quan này sẽ rối loạn chuyển hóa liên quan đến những enzyme đặc trưng như hội chứng Zellweger do đột biến gen nằm trên nhiễm sắc thể X (X-linked adrenoleukodystrophy - XALD). Cơ chế bệnh XALD là do thiếu hụt protein vận chuyển vào peroxisom để oxy hóa do đó gây ứ đọng acid béo chuỗi rất dài, xét nghiệm tăng acid béo rất dài trong máu. Bệnh gặp ở trẻ nam với triệu chứng mất thị lực, rối loạn hành vi và chết trước tuổi trưởng thành.

1.3.3. Thoái hóa acid béo α -oxy hóa

Ngoài con đường chính β -oxy hóa tách carbon từ đầu carboxyl, acid béo còn được thoái hóa nhờ con đường α -oxy hóa, carbon được tách từ đầu tận chuỗi hydrocarbon, vị trí cách xa nhất nhóm carboxyl (carbon α). Quá trình này xảy ra ở lưới nội sinh chất trong tế bào gan, thậm chí, thoái hóa acid béo có 10- 12C. Ở điều kiện bình thường, con

"` khi rối loạn à

đường này chiếm tỷ lệ thấp trong thoái hóa acid béo năng lượng n bị \ oxy hóa, chúng sẽ trở thành con đường chính trong chu kỳ : 30. Quy trình chuyển hóa gồm: ý "

loại oxidase, chức năng nhận h

H h A ò m

- Gắn nhóm hydroxyl vào α carbon nhờ enzyme! ty điện jít NADPH:

với coenzyme là cytochrome P450, oxy được lấy từ oxy

- Oxy hóa hydroxyl thành aldehyd nhờ enzyme "le2"

- Tiếp tục oxy hóa aldehyd thành carboxylic nhờ enzyme

nhờ quá trình α oxy hóa sẽ chuyển thành α ; ú

ol dehydrogenase.

aldehyd dehydrogenase,

Như vậy, acid béo ban đầu

dicarboxylic, tạo điều kiện cho quá trình "teen S5 tin

phẩm cuối cùng sau khi tách các mẫu 2C nhờ ý oxy hóa sẽ là acid succinic là mắt xích của chu trình acid citric.

1.3.4. Thoái hóa acid béo α oxy hoá

Khi acid béo có nhóm methyl ở vị trí carbon quá trình B oxy hóa sẽ không thể xảy ra, do đó acid béo mạch nhánh sẽ được xử lý tại peroxisom nhờ quá trình α OXY hóa, Đầu tiên, carbon α được hydroxyl hóa, tiếp đến decarboxyl tách 1 phân tử CO; Và carbon σ chuyển thành nhóm aldehyd và nhóm methyl lúc này đổi vị trí là gắn với carbon σ ; nhóm aldehyd sẽ tiếp tục được oxy hóa thành carboxylic acid, vị trí B không còn mạch nhánh nên sẽ thoái hóa tiếp tục nhờ con đường B oxy hóa.

1.4. Thoái hóa acid béo không bão hòa

Các acid béo không bão hòa (ví dụ: acid oleic) được oxy hóa gần giống như con đường oxy hóa acid béo bão hòa, nhưng có hai vấn đề cần chú ý. Một là, liên kết đôi trong phân tử acid béo không bão hòa trong tự nhiên thuộc dạng cis, còn liên kết đôi của chất chuyển hóa trung gian trong quá trình oxy hóa acid bão hòa thuộc dạng trans. Hai là, các liên kết đôi của hầu hết phân tử acid béo không bão hòa thường ở những vị trí mà sau khi phân cắt dần những mẫu 2C kể từ đầu có nhóm carboxyl là liên kết đôi A, không phải liên kết đôi A? giống như trong phân tử các chất chuyển hóa trung gian của acid bão hòa. Điều này được thể hiện trong sự thoái hóa của acid oleic (Hình 6.9). OleylCoA trải qua 3 vòng oxy hóa sản sinh 3 phân tử acetylCoA và 1 phân tử cis- Δ^6 -dodecenylCoA, chất này không thể được chuyển hóa bởi enzyme enoylCoA hydratase (enzyme này chỉ tác dụng trên những liên kết đôi dạng trans). Tuy nhiên, dưới tác dụng của enoylCoA isomerase, cis- Δ^6 -enoylCoA được đồng phân hóa thành trans- Δ^6 -enoylCoA. (trans- Δ^6 -dodecenylCoA) rồi chịu tác dụng của enoylCoA hydratase tạo thành L-B-hydroxyacylCoA. Sản phẩm này là cơ chất của quá trình oxy hóa acid béo. bởi vậy sự oxy hóa acid oleic được tiếp tục và khi kết thúc sẽ tạo ra 9 mẫu 2C. ỉnh ý oxy hóa xảy ra ở cả 2 đầu của acid béo, Sản -

2 — °9 „z2

TC ` HN" cau 20 ^\$.coA

18

oxy hóa Linoleoyl-CoA

(3 vòng) 3 AcetylCoA eis-A9, cis-A!2

=

l2 2œ) Š CA eis-A, cis-A®

A", A-enoyl-CoA

iSOIm€rdSE

2(4) _8-CoA

tạ 39 Ào trans-A2, cis-A6

oxy hóa

(1 vòng và lần oxy hóa

đầu tiên của vòng 2)

5 4

>> ~+4x công

10 3 `o trans-A2, cis-A*

2,4 dienoyl-CoA F NADPH + H

reductase |`*NADP*

~~~~<——. “-:áa trans-A3

enoyl-CoA

iSOIH€Tas€

~>~~~~~>-. “ -A2

g-CoA trans-A'

oxy hóa

(4 vòng)

5 Acetyl-CoA

Hình 6.7. Quá trình oxy hóa chất béo không bão hòa có nhiều liên kết đôi (acid linoleic)

14.5. Thoái hóa acid béo có số carbon lẻ

Đa phân các acid béo trong tự nhiên đều có số v TY...

FÖxh re crtytttrErrreeivbsbdireMfeetie-

lượng nhỏ propionat cũng có mặt trong chế độ ăn ở người. Thoái hóa acid bé ch)

carbon lẻ cũng giống như ở acid béo có số carbon chẵn, tuy nhiên Ko aci và .

Menu Là năng Hóc Me cùng sẽ cho sản phẩm là Propionyl-CoA. có 6t Tra hóa

propionyl-CoA cân trải qua thêm 3 bước trước khi đi vào tên Eùl " sự Thoái by

propionyl-CoA sẽ được gắn thêm IC nhờ enzym min n acid citric. Đầu n

main: Cha (C) n tà h XP te suy lưng tp len?

n tu, lên Nội Thi Công, phần,hóa nhờ ěnzym WefT Isnnsimn ì CoA cpimerut

chuỗi ttbện tạo đánh" S2 T yo thi cùng, L-methylmal LO A sã xếp lại

TH: succinyl CoÁ nhờ enzym mefimeiom-CQ 4. nự “.

| SEN, Succinyl CoA chính là mắt xích trong ch \tnalonyl`COÁ. mufGO

óa tận cùng thành CO¿ và HO. E chu trình acid citric, tiếp tục tho"

| Propionyl-CoA

H CO<sub>2</sub>,

ATP

Propionyl-CoA

carboxylase | Diotin

ADP + P<sub>i</sub>,

H

H |

c..

„E-C-H

lộ | D-Methylmalonyl-CoA

Là

CoA-S O

D-Methylmalonyl-CoA

@pimerase

H

À9)

HH | —H Coenzym B<sub>12</sub>; AG—C—H

vợ/

\_S = — CoAS`

„4n Methyl- H—C—H

CoA-S malonyl-CoA 6 l

E# \ mulase /y

K.) o To o

L-Methylmalonyl-CoA Succinyl-CoA

Hình 6.8. Thoái hóa acid béo có số carbon lẻ

1.6. Điều hòa thoái hóa acid béo

Điều hòa thoái hóa acid béo phụ thuộc duy nhất vào nhu cầu năng lượng của tế bào. Có 3 enzym quan trọng tham gia điều hòa quá trình đó là:

- Carnitin acyltransferase I: ức chế vận chuyển acid béo vào ty thể nhờ vai trò ức chế carnitin acyltransferase I của malonyl-CoA. Khi tế bào đang dư thừa năng lượng

lên trong tế bào, tế bào sẽ tăng tổng hợp acid béo dự trữ và ức

chức acid béo. Một khi acid béo được vận chuyển vào ty thể, lập tức nó

sẽ thoái hóa sinh năng lượng, do đó ức chế carnitin acyltransferase I bởi chính sản

phẩm đầu tiên của quá trình tổng hợp acid béo đảm bảo 2 quá trình tổng hợp và thoái

hóa acid béo không xảy ra đồng thời.

- 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase: điều hòa enzym này nhờ thay đổi tỷ lệ

[NADH]/[NAD<sup>+</sup>]. Khi tỷ lệ này tăng cao có nghĩa là đang dư thừa cơ chất đi vào chuỗi

vận chuyển điện tử, enzym này sẽ bị ức chế, giảm thoái hóa acid béo.

ức chế carnitin acyltransferase

hoặc lượng glucose tăng

ức chế quá trình oxy hóa acid

- Thiolase: bị ức chế bởi nồng độ acetyl-CoA. cao hay khi dư thừa cơ chất đi vào chu trình acid citric. \ TNN.

Một bệnh lý di truyền rối loạn thoái hóa acid béo hay BẮP sài . F#2 ~ en acid béo-CoA dehydrogenase sẽ gây ra bệnh lý nghiêm trọng. L-CoA Ki 3Y Bắp ỉ người Mỹ và Bắc Âu, đột biến gen gây thiếu hụt enzym BCEDÍU tạ > Ydrogena., thoái hóa acid béo chuỗi dài trung bình (6-12C). Bệnh đặc trưng ĐỮ! hmn NỀe 2 lâm sản tăng tích lũy chất béo trong gan, tăng acid béo ocfano1c trong — AE anh, giảm glucoog, máu, buồn ngủ, buồn nôn và thậm chí hôn mê. Phân tích nước tiểu đặc trưng bởi SỰ Xuất hiện với nồng độ cao của dicarboxylic acid (6-10C) là sản phẩm của quá trình   oxy hóa và giảm thể ceton niệu. Một số cá thể có thể không biểu hiện triệu chứng ở giai đoạn sớm, tuy nhiên khi giai đoạn nặng có thể tử vong và thường xảy ra 25-60% thì còn bé. Nếu được phát hiện sớm từ khi " r mới sinh và điều chỉnh chế độ ăn giảm CH;TC. +CHT—CC béo, nhiều carbohydrat, không nhin ăn Qìorc "2a dan quá lâu để ngăn ngừa quá trình huy động " năng lượng từ acid béo; bệnh hoàn toàn có se, CoA-SH thể kiểm soát được với tiên lượng khá tốt. G ể Ngoài ra, có khoảng hơn 20 bệnh lý di Sip \_ . Tên HỆ cóc truyền khác liên quan đến vận chuyển acid S-CoA béo hoặc oxy hóa acid béo nhưng đều rất Acetoacetyl-CoA hiếm gặp. Một trong số đó gây bệnh lý HMG-CoA | Aetty-CoA+H;o nghiêm trọng là mất chức năng của enzym symhas 5 CoA-SH B ydroxyacyl-CoA dehydrogenase trong ỉ OH Ỉ phức hợp TFP; hoặc thiếu hụt tiêu phân   .. -" —CH,—cC hoặc J gây giảm hoạt độ của TFP gây nên -đ ĐH; ` -coA bệnh lý cơ xương và cơ tim nghiêm trọng. 8-Hydroxy-8-methylglutaryl-CoA (HMG-CoA)

#### 1.7. Thể ceton và sự oxy hóa chúng HMG-CoA

x 3 NGỬ ADN, EAjen 4E; Aeetyl-CoA

Ở cơ thể người và động vật có vú,

o ọ

acetylCoA được hình thành ở gan trong quá trình oxy hóa acid béo có thể đi vào chu trình acid citric hoặc có thể tạo ra các thể ,ceton gồm acetoacetat, D- J-hydroxybutyrat và aceton để cung cấp cho các mô ngoại vi (Hình 6.8).

Ở người khỏe mạnh, aceton được hình thành với số lượng rất ít. Acetoacetat và D- j-hydroxybutyrat sẽ khuếch tán ra ngoài tế bào gan, rồi theo máu tuần hoàn đến các mô ngoại vi như cơ xương, cơ tim, vỏ thượng thận,... Bình thường "chất đốt? để cung cấp cho não chủ yếu là  lucose. Khi bị

hạn chế thì não có thể dùng D- -hydroxybutyrate

đều là Acetat

Nếu

„C—CH:—C—CH<sub>3</sub>;

O

Acetoacetat

O,

Ø

Aceton

D-B-Hydroxy Butyrat

Hình 6.9. Sự tạo thành các thể ceton từ

acetylCoA.

đôi kéo dài hoặc sự cung cấp glucose bị

↑ được tạo thành trong gan từ acid béo rồi

Ø-hydroxybutyrat

D-

đecarboxylase Đông N

co, NAD<sup>+</sup>

ở QH

Ễ | `

CH:—C—CH<sub>3</sub>; `...

“chất đốt” chính để cung cấp năng lượng (75% năng lượng cần cho não có nguồn gốc từ các thể ceton).

: Tại các mô ngoại vi, D- B-hydroxybutyrat được oxy hóa thành acetoacetat, sau đó chất này được hoạt hóa thành acetoacetylCoA và rồi phân tách tạo nên 2 phân tử acetylCoA (Hình 6.10). AcetylCoA sẽ đi vào chu trình acid citric.

QH °

CH/

s—€—CH. TC. D- B-Hydroxybutyrate

ú °

D--hydroxybutyrate]F^ NAD"

dehydrogenase

NADH +H~

ĩ °

ĩ/

CH<sub>3</sub> —C-CH<sub>3</sub>; TC Acetoacetate

0-

/-leloal-CoA Succinyl-coA

transferase

Succinate

ĩ z,,

CH<sub>3</sub>—C—CH<sub>3</sub>, T—C Acetoacetyl-CoA

S-CoA

le SH

thiolase

z Z=

CH<sub>3</sub>—€ + CH<sub>3</sub> —C

S-CoA S-CoA

2 Actyl-CoA

Hình 6.10. Thoái hóa thể ceton

[ Sự hình thành và vận chuyển các thể ceton từ gan đến các mô ngoại vi tạo điều

kiện cho quá trình oxy hóa tiếp tục của acid béo và acetylCoA trong tế bào gan. Bình

thường, nồng độ các thể ceton trong máu rất thấp. Khi đói glucid hoặc khi bị bệnh đái

đường, sự thoái hóa của glucid bị giảm và cơ thể cần phải oxy hóa lipid dự trữ để bù

đắp cho nhu cầu của cơ thể và gây nên nồng độ bệnh lý của các thể ceton: các thể ceton

tăng rất cao trong máu và nước tiểu, đôi khi có mùi aceton trong hơi thở. Sự tạo thành

các thể ceton bệnh lý là hậu quả của sự mất cân đối giữa chuyển hóa glucid và chuyển

hóa lipid, dẫn đến:

- Thiếu NADPH-coenzym được tạo nên từ con đường hexose monophosphat và cần thiết cho quá trình tổng hợp acid béo.

~ Thiếu succinylCoA - sản phẩm chuyển hóa trung gian của chu trình 8C là chất cung cấp CoA để hoạt hóa acid acetoacetic.

Tóm lại, sự ứ đọng các thể ceton trong cơ thể là do tốc độ tạo thành các chất này vượt quá khả năng sử dụng chúng tại các mô ngoại vi.

### 1.8. Thoái hóa glycerophospholipid

Enzym xúc tác quá trình thoái hóa glycerophospholipid được gọi là phospholipases (PL). Phospholipase là một enzym thủy phân phospholipid thành axit béo và các chất lipophilic khác. Có bốn loại chính, được gọi là A, B, C và D, được phân biệt bởi loại phản ứng mà chúng xúc tác:

• Phospholipase A (PLA): gồm phospholipase A1 (PLA1) và Phospholipase A2

(PLA2).

Phospholipase A1 thủy phân liên kết este acyl ở vị trí C-1 và Phospholipase A2 thủy phân liên kết este acyl ở vị trí C-2.

- Thuật ngữ phospholipase B được trao cho phospholipase xúc tác thủy phân liên

liên ester ở cả vị trí C-1 và C-2. Enzym này còn được gọi là sphingolipase,

Phospholipase C (PLC) tách liên kết glycerophosphat, trong khi enzym

phospholipase D (PLD) loại bỏ nhóm đầu cực (Hình 6.10). Các enzym

phospholipase C là một phosphodiesterase thủy phân liên kết este giữa glycerol và acid

phosphoric giải phóng diacylglycerol và nhóm đầu chứa phosphat. Các phospholipase C

đóng một vai trò trung tâm trong việc truyền tín hiệu, phát hành chất truyền tín hiệu

Inositol triphosphat.

liên kết

Phospholipase D cũng là một phosphodiesterase xúc tác sự thủy phân nhóm đầu,

để lại phosphatidat.

Phospholipase A;

Phospholipase A;

O

1 |

CH<sub>2</sub>—O—C—R<sub>1</sub>

là D<sub>1</sub>

R<sub>2</sub>—C—O—CH<sub>2</sub>

ai |

Phospholipase C Phospholipase D

Hình 6.11. Thoái hóa phospholipid bởi phospholipase

Các động thủy phân của nhiều PL có thể

Bằng cách giải phóng acid arachidonic từ phospholipid

đầu tiên và tỷ lệ giới hạn trong sinh tổng hợp

phân phosphatidylinositol tạo ra DGA và IP<sub>3</sub>

Ước lượng tạo ra các gốc tín hiệu nội bào.

phospholipid tế bào, một số PLA<sub>2</sub> là bước

để tạo eicosanoid. Hoạt động PLC trong thụ

thụ, và do đó kích hoạt hai đường tín hiệu nội bào!

\_bảo: protein kinase C và giải phóng các ion calci từ các tiểu thể nội bào. PL cũng rất quan trọng MÀi mặt được lý bởi vì một số PL khi được hoạt hóa bởi các tương tác với một số thụ thể khác nhau trên màng tế bào.

ị \_ Trong thiên nhiên, các loại lysophospholipid thường gặp là lysophosphatidyl \_ cholin (lysopleethin), lysophosphatidyl ethanolamin (lysocephalin). Đó là những chất tẩy và gây Nc hồng cầu khá mạnh. Nọc rắn thường gây vỡ hồng cầu vì chứa nhiều loại phospholipase 4. Trong gan và huyết tương có cnzym iecithin-cholesterol acyltransferase, xúc tác sự vận chuyển gốc acyl ở Cα của lecithin đến cholesterol để tạo cholesterol este hóa và lysolecithin.

## 2. TỔNG HỢP LIPID Ở TẾ BÀO

\_\_2.1. Sinh tổng hợp acid béo bão hòa có số carbon chẵn

ị Quá trình tổng hợp acid béo bão hòa từ acetyl-CoA xảy ra ở tất cả các mô nhưng đặc biệt rất mạnh trong gan, mô mỡ, ruột và tuyến vú của các loài động vật cấp cao. Sự \_\_ tổng hợp cũng như sự oxy hóa acid béo được xảy ra theo những con đường khác nhau \_ với sự xúc tác bởi các hệ enzym khác nhau và ở các vị trí khác nhau trong tế bào. Acid \_\_ béo được tổng hợp bởi những nguyên liệu từ lipid hoặc không phải lipid. Quá trình tổng \_ hợp acid béo xảy ra ở 3 vị trí khác nhau: bào tương, ty thể và lưới nội chất; trong đó sự \_\_ tổng hợp acid béo ở bào tương đóng vai trò chủ yếu đảm nhiệm tổng hợp acid béo mạch \_ ngắn và trung bình, ở lưới nội chất và ty thể giúp kéo dài mạch carbon để tạo thành acid \_ béo mạch dài.

### 2.1.1. Tổng hợp acid béo trong bào tương tế bào

Nguyên liệu: là acetylCoA - được hình thành trong ty thể (do quá trình khử ` carboxyl oxy hóa pyruvat, oxy hóa một số acid amin, oxy hóa acid béo) và được vận \_\_ chuyên ra bào tương theo 2 cách:

+ Nhờ hệ thống vận chuyển tricarboxylat (1)

Trong ty thể: acetylCoA + oxaloacetat > citrat + HSCoA.

Bào tương: citrat + ATP + HSCoA oxaloacetat + ADP + Pi + acetyl-CoA.

+ Nhờ chất vận chuyển carnitin (2): cùng hệ thống vận chuyển acid béo vào ty thể

ị Chất trung gian để tổng hợp acid béo là malonylCoA: chất này được hình thành

\_ nhờ enzym acefyiCoA carboxylase xúc tác. Enzym này có 3 vùng chức năng: protein mang biotin, điofin carboxylase hoạt hóa CO<sub>2</sub> bằng cách gắn CO<sub>2</sub> với nguyên tử N của vòng biotin nhờ phản ứng phụ thuộc ATP và trans carboxylase làm nhiệm vụ vận

- chuyển CO<sub>2</sub> được hoạt hóa từ biotin đến acetylCoA để tạo thành malonyl CoA. Quá

\_\_ trình trên có thể tóm tắt như sau:



00 là

CH ĐC cuA v9

9 : z0 Acetyl-CoA

ñ ATP ADP+Pi HN. BGGIÁt =uẾẾg MalonLcul

+ HCO- ————— sẽ transcarboxylase ò

ñ biotin S ĩ

carboxylase H

Cánh tay NỖNH

Biotin o

s

/O

NH:~G.

S-CoA'

Acetyl-CoA'

O z0

/CCH;TC,

S S-CoA

Malonyl-CoA.

Hình 6.12. Tổng hợp malonyl CoA

.\_ Chu trình tổng hợp acid béo: gồm 6 phản ứng liên tiếp nhau do 6 enzym của hệ thông tổng hợp acid béo xúc tác. Hệ thống này là phức hợp multienzym gọi là acid béo synthefase, gồm 6 enzym và một protein không có hoạt tính enzym:

ACP - acyliransferase (AT)

ACP - malonyltransferase (MT)

8-cetoacyl - ACP synthase (KS)

8-cetoacyl - ACP reductase (KR)

8-hydroxyacyl - ACP dehydrogenase (HD)

enoyl - ACP reductase (ER)

\_Phức hợp multienzym có 2 nhóm -SH: -SH trung tâm (-SH thuộc ACP) và -SH ngoại vi (-SH của cystein trong phân tử KS). I

+ Sự tạo thành acetyl ACP và malonyl ACP: sau bước này I

s2 SẢ mẽ - s : óc này, phức hợp multienzym

được khởi động để sẵn sàng thực hiện chuỗi phản ứng gắn nà Tản mi với nhau,

phức hợp mang nhóm acetyl este hóa với -SH ngoại vi và nhóm malonyl este hóa với -SH trung tâm.

xi

| i

—S—GA CH<sub>i</sub>=C—S — CaA

Acetyl-CoA'

Malonyl-CoA.

Acetyl I— ACPSH "

transferase lĩ Malonyl cACPSI

`"àGaASH transferase ` . CaaSII

' ` Ỗ

(CHẾ —S— Ach Ỗ

\_ '5006= €Hj=€ — \$— ACP

`

Malonyl-ACP

= |

@0Đ

m. 5 mm n.

Acetoacetyl-ACP

/Ketoacyl-ACP |/~NAPPH + @

reductase

\*> NADP\*

/&Hydroxyacyl-

ACP dehydratase đĩ,

"i \_

I ©—C— S— ÁCP

"i

ö

Crotonyl-ACP

2301 Biõil- ch ®

ACP reductase

NADP\*

bu

I P

GH= GHf= CHi G— S— AGP

Butyryl-ACP

6 cycles i

b)

II

Tổng hợp triacylglycerol và phospholipid\_\_ «—<sup>o""</sup> CH>~(CH<sub>i</sub>)<sub>2</sub>-C—§ — ACP

Palmiloyl-ACP

Hình 6.13. Tổng hợp acid béo

i + Phản ứng ngưng

- nhóm malonyl và đồng thời khử carboxyl.

+ Phản ứng khử lần 1: xúc tác bởi KR.

+ Phản ứng khử nước: xúc tác bởi HD.

+ Phản ứng khử lần 2: xúc tác bởi ER.

-SH của KS, tạo điều kiện cho

Chú ý rằng: 3 bước

này ngược với quá

trình B oxy hóa

\_ Tế bào đi

^` CH; ~ (CH:), ~ CO"

đồ, 'ĂẾP —sIt Palmitate

ø tự: dưới tác dụng của KS, nhóm acetyl được chuyển đến C<sub>2</sub> của

Sau 6 phản ứng, butyryl ACP được hình thành, nhóm butyryl được chuyển sang -

-SH của ACP tiếp nhận nhóm malonyl mới từ

ì én khi palmi

malonylCoA để tiếp tục các phản ứng trên (Hình 6.13) cho đến khi palmityl ACp đn, tạo ra. ý

ì : i itic tự do dưới tác d

F . TH iải phóng, tạo acid palmitic tự lụng cụ

Sà 131 ship t lổ quyết \_ . phân tử CoenzymA, tạo palmitylCoA, Vệ

x ở bào tương sẽ dừng lại khi acid palm,,.

thioesferase hoặc có thể đ 3z

.. xi R é dị hĩ acid

ng hợp ac S với chiều dài gốc acyl mà nó tiếp nhận)

hầu hết cơ thể sông, sự tô D

được tạo thành (có thể do tính đặc hiệu của K ì

2.1.2. Tổng hợp acid béo mạch dài '

Từ phân tử palmitat, tế bào có thể kéo dài chuỗi chui To n an béo mạch

dài nhờ hệ thống enzym trong lưới nội chất hoặc trong ty cÊh b Đo \_= dài mạch

carbon ở lưới nội chất chiếm ưu thế hơn, điển hình là kéo dài! = ^ từ palmitpy.

CoA 16C thành stearyl-CoA 18C. Cơ chế kéo dài tương tự tổng hợp acid béo ở tế bào chất cho carbon vẫn là malonyl-CoA, tiếp theo là khử, dehydrat và khử để tạo thành sản phẩm 18C.

Palmitat

TCỞ \C ^ Khử bão hòa

Kéo dài

Palmitoleat

° g

Stearat 16:1(A)

18:0

Kéo dài

Khử bão hòa

Acid béo bão

hòa kéo dài hơn

Oleat

18:1(A?)

Khử bão hòa

(chỉ ở thực vật)

|

Linoleat

18:2(A?12)

Khử bão hòa

KbitsirsLayi Ea mại

(chỉ ở thực vật)

y-Linolenat

/ 18:3(A69:12)

y-Linolenat ỉn dài

18:3(A551) Kéo dài

Eicosatrienoat

20:3(A5.1114)

|«a bão hòa

Acid béo nhiều liên j

kết bão hòa khác Aciện

:4(A3811,12)

Hình 6.14. Tổng hợp acid béo mạch dài

### 2.1.3. Tổng hợp acid béo không bão hòa và eicosanoid

Trong mô động vật, acid palmitic và acid stearic là tiền chất của 2 acid béo không 'bão hòa có liên kết đôi phổ biến là acid palmitoleic, 16:1(A') và acid oleic, 18:1(A?). Sự tổng hợp → acid béo này xảy ra ở hệ thống lưới nội bào của gan và mô mỡ nhờ .enzym acid béo -CoA đesa[urase thuộc hệ ;mono-oxygenase đặc hiệu xúc tác. Một phân tử oxy tiếp nhận 2 cặp điện tử, một cặp từ cơ chất acid béo bão hòa (acid palmitic hoặc acid steari) VN Hệ cặp từ NADPH ở tế bào động vật. Sự vận chuyển điện tử được thực hiện nhờ chuỗi vận chuyển điện tử trên hệ thống lưới nội chất (Hình 6. 14).

$O_2 + 2H^+ + 2e^- \rightarrow H_2O$

$CH_3-(CH_2)_n-CH_2-CH=CH-(CH_2)_m-CC$

Acid béo -CoA bão hòa 8-CoA NADPH,

2 Oyt b, Cyt b<sub>5</sub> reductase

Acid béo -CoA (Fe<sup>2+</sup>) (FAD) +H<sup>+</sup>

desaturase

NADP<sup>+</sup>

2 Oyt b, Cyt b<sub>5</sub> reductase

E0): La [40% (ADH<sub>2</sub>)

$CH_3-(CH_2)_n-CH=CH-(CH_2)_m-CC$

Acid béo -CoA I liên 8-CoA

kết không bão hòa

Hình 6.15. Vận chuyển điện tử trong tổng hợp acid béo không bão hòa

Mũi tên màu xanh biểu thị con đường vận chuyển điện tử nhờ 2 cơ chất acid béo CoA và NADPH bị oxy hoá bởi phân tử Oxy. Những phản ứng này xảy ra ở bề mặt lưới nội sinh chất.

Tế bào gan có thể tạo liên kết đôi ở vị trí A<sup>o</sup> nhưng không thể tạo thêm liên kết đôi ở vị trí C10 và nhóm methyl cuối cùng. Do đó, tế bào động vật không thể tự tổng hợp được acid linoleat 18:2 (A<sup>o</sup>12) và α-linolenat 18:3 (A<sup>o</sup>12!) là 2 acid béo không bão hòa cần thiết mà bắt buộc phải cung cấp từ chế độ ăn. Các acid béo không bão hòa cần thiết này là tiền chất tổng hợp nhiều acid béo không bão hòa khác như acid arachidonic, eicosatrienoic... Acid arachidonic (20:4 A5%!) là tiền chất tổng hợp nhiều loại lipid - điều hoà gọi là nhóm eicosanoid.

Eicosanoid là nhóm phân tử tín hiệu sinh học như prostaglandin hoặc thromboxan, - leukotrien, hoạt động trong phạm vi gần tế bào tiết ra nó. Khi có tín hiệu kích thích do hormone hoặc yếu tố điều hoà khác, enzym phospholipase A<sub>2</sub>, có mặt ở hầu hết các tế bào động vật, sẽ tiến tới phân huỷ phospholipid màng tế bào giải phóng acid arachidonic từ vị trí C2 của glycerol. Acid arachidonic tiếp tục được chuyển hóa thành prostaglandin H<sub>2</sub> nhờ enzym nằm ở lưới nội chất cyclooxygenase (COX) hay còn gọi là prostaglandin H<sub>2</sub> synthase. Từ tiền chất trung gian prostaglandin H<sub>2</sub> có thể tổng hợp thành nhiều loại prostaglandin hoặc thromboxane khác nhau. Aspirin thuộc giảm đau chống viêm không \_ steroid ức chế enzym COX bằng cách gắn gốc acetyl vào vị trí acid amin Serin làm khoá vị trí hoạt động của enzym này, Ức chế tổng hợp prostaglandin và thromboxane. Ibuprofen cũng có tác dụng giảm đau chống viêm nhờ cơ chế này. Thromboxan được tổng hợp từ prostaglandin H<sub>2</sub> nhờ enzym thromboxane synthase ở tiêu cầu giúp co mạch \_ và kết dính tiểu cầu, bước đầu tiên của quá trình đông máu. Do đó, sử dụng aspirin \_ liều thấp có tác dụng chống đột quỵ và nhồi máu cơ tim nhờ giảm hình thành cục máu



đông do kết dính tiểu cầu. Ở tế  
và COX2 có chức năng khác n  
nhảy dạ dày; COX2 điều hoà quá trì  
và COX2 nên sử dụng aspirin giảm đau,  
Do đó, hiện nay người ta phát triển loại  
COX2 để hạn chế tác dụng phụ này.  
hau. COX1  
bào động vật, prostagl  
nh viêm, đau và SỞ  
chống viêm có :  
thuốc giảm đau chống viêm ức chế đặc hịc”  
p> Hiện  
andin H2 có 2 dạng isoform ẹ  
rostaglandin điều hoà bài tiết ý  
(. Aspirin ức chế cả hai loại B dịch  
thể gây tác dụng phụ loét Dạ  
tổng hợp P  
Phospholipid  
chứa arachidonate  
Phospholipase A2  
Lysophospholipid  
G00“  
Arachidonate,  
20:4(45811.1)  
Hoạt động cyclooxygenase @- Ác hờn, ìhuproR  
của COX —~~— Aspiin, ibuprofen  
Q.  
G00“  
PGG;¿  
OH  
Hoạt động peroxidase  
của COX  
Q.  
G00”  
PGH<sub>2</sub>  
ve ,  
Prostaglandins khác `   
Thromboxanes  
Hình 6.16. Tổng hợp Prostaglandin và thromboxane  
Một loại eicosanoid khác cũng được  
tổng hợp từ arachidonic acid là leukotrien the0  
con đường khác với 2 loại trên. Quá trình nà  
giúp gắn oxy vào các vị trí khác nhau trên phâ  
nhau. Những enzym này được tìm thấy ở tế



thông enzym oxidase đa chức năng với coenzyme xúc tác của các enzym lipooxygenase từ arachidonic tạo ra các leukotriene khát bảo bạch cầu, tim, não, phổi và lách thuộc hệ miễn dịch là cytochrome P450.

ĐẠT v.v về  
Arachidonat  
lipoxygenase Ó> O> ©> ~\ 1ipoxygenase  
HOO  
Tế coo  
T N Ô OOH  
-Hydroperoxyeicosatetracnoat  
(18-HPETE) ,  
Nhiều bước/V nbc<sup>+</sup> ST  
Leukotrien khác \ Nhiều bước  
v  
Leukotriene A<sub>4</sub>,  
(U<sub>TA</sub>)<sub>4</sub>  
LTC<sub>4</sub>  
LTD<sub>4</sub>

Hình 6.17. Tổng hợp leukotrien

## 2.2. Tổng hợp triglycerid (triacylglycerol)

Triglycerid được tổng hợp mạnh ở các tế bào của loài có xương sống (đặc biệt là tế bào gan và tế bào mỡ) cũng như trong các loài thực vật bậc cao. Hai tiền chất chủ yếu cần cho sự tổng hợp triglycerid là glycerol - 3- phosphat và acylCoA.

Glycerol - 3 - phosphat được hình thành từ 2 con đường: (1) từ hydroxyaceton \_\_\_ phosphat dưới tác dụng của glycerol - 3 - phosphat dehydrogenase trong bào tương, (2) từ glycerol tự do dưới tác dụng của glycerol kinase có ở tế bào gan và tế bào thận.

Trong niêm mạc ruột tổng hợp triglycerid trong thời gian hấp thu acid béo từ lòng ruột xảy ra khá mạnh và trong quá trình này các monoglycerid được tạo thành do sự tiêu - hóa ở ruột có thể được acyl hóa trực tiếp nhờ monoglycerid palmityltransferase (không qua trung gian acid phosphatidic).

Trong mỡ dự trữ của mô động, thực vật, triglycerid thường là triglycerid hỗn hợp.

CH:OH

HO—C—H

CH:OH

Glycerol

Glycerolkinase

ADP.

CH;OH

CH:OH \*

b NADH+@\_ NAD HO-C-H 0

(=0 Ô 0—=P—σ-

ĩ \. SA J2 All cụ CHỮ

CH" kN f =0 Glycerol-3-P σ

bã dehydrogenase Giycerol-3-P

Dihydroxyacetone-Phosphat

C"Á Giycerol-3-P HA e - ACp

DHAP acyltransferasc \* acyliransferase

CoA or ACP

» CoA

=1. —CH; 7" sl là:

f NADPH +@) NADP° HO-E=H Ô

=mO O

CHz~o—p—O“

CH>~o—p—0-

Si Acyl - DHAP - reduclase IỄ

: 1 - acyl - glycerol - 3 - phosphat

b

1-Acyl - dihydroxyaceton phosphat

CoA or mã ACP

1-acl-glycerol-3-P'

acyliransferase

.—ĩ

m... H ĩ

CHạ~O~= f" ISM

CoA or ACP

Phosphatidic acid

Hình 6.18. Sự tổng hợp acid phosphatidic và triglycerid

### 2.3. Tổng hợp glycerophospholipid

Những glycerophospholipid tham gia trong thành phần cấu tạo màng tế bào và các lipoprotein vận chuyên đều được tổng hợp từ acid phosphatidic và sự tham gia của cytidin nucleotide với vai trò là chất vận chuyên.

#### 2.3.1. Phosphatidylethanolamin (cephalin)

Xảy ra ở các mô động vật. Enzym xúc tác quá trình này thường gắn chặt vào màng của hệ thống lưới nội nguyên sinh chất.

#### 2.3.2. Tổng hợp phosphatidylcholin (lecithin)

Trong mô động vật, lecithin được tổng hợp theo 2 con đường khác nhau: (1) con đường methyl hóa trực tiếp nhóm amin của cephalin bởi nhóm methyl của S - adenosyl methionin (chất cho nhóm methyl), (2) con đường sử dụng cholin ngoại sinh (từ thức ăn) hoặc cholin được giải phóng trong quá trình thủy phân phosphatidylcholin.

### 3. CHUYỂN HÓA CHOLESTEROL

Cholesterol là chất cần thiết của cơ thể, tham gia thành phần cấu tạo của màng tế bào vào quá trình tổng hợp các hormon steroid. Cholesterol có hai nguồn: được đưa vào cơ thể từ thức ăn (ngoại sinh) và được tổng hợp bởi tế bào, chủ yếu là tế bào gan (nội sinh). Trung bình mỗi người ăn khoảng 300-500mg cholesterol/ngày, thức ăn giàu cholesterol gồm thịt, gan, não, lòng đỏ trứng. Cholesterol nguồn gốc nội sinh khoảng 1g/ngày.

Cholesterol được tổng hợp chủ yếu ở gan, ruột. Ngoài ra, cholesterol được tổng hợp ở thượng thận, tinh hoàn, buồng trứng, da và hệ thần kinh. Quá trình tổng hợp cholesterol gồm 25 bước, chia làm 4 giai đoạn: (1) tổng hợp acid mevalonic từ acid acetic dưới dạng acetylCoA, (2) biến đổi acid mevalonic thành isopren hoạt hóa, (3) biến đổi 6 đơn vị isopren hoạt hóa thành squalen, (4) biến đổi squalen thành nhân steroid có 4 vòng.

Acyl CoA

HMG-CoA

Synthase

0-hydroxy-P-methyl-glutaryl CoA

~---\_... Estrogen

Cholesterol

thức ăn

— Insulin

HMG-CoA — @ — EGIGREERE

reductase

Acid Ti b

Hình 6.19. Sơ đồ tóm tắt quá trình tổng hợp cholesterol

Cholesterol

este TCAT Cholesteol"

Các thuốc giảm cholesterol máu dựa trên cơ chế sinh tổng hợp của cholesterol.

Điển hình là nhóm thuốc statin, bao gồm: Lovastatin, atorvastatin (Lipitor),

rosuvastatin (Crestor). Statin là những chất ức chế cạnh tranh với

hydroxymethylglutaryl coenzym (HMG - CoA) reductase, làm ngăn cản chuyển HMG

- CoA thành mevalonat, tiền chất của cholesterol, nên làm giảm LDL-cholesterol từ

25-45% tùy theo từng thuốc và liều lượng.

Thoái hóa cholesterol: khoảng 50% lượng cholesterol được bài tiết qua phân dưới dạng muối mật, phần cholesterol còn lại được thải dưới dạng steroid trung tính (Hình 6. 18).

Cholesterol

$\text{NADPH} + \text{H}^+ + \text{O}_2 \sim \text{NADP}^+ + \text{H}_2\text{O}$

7-Hydroxycholesterol

7- $\alpha$ -Hydroxylase

acid Chenodeoxycholic

acid Cholic

7m mmmrmm Taurine hoặc Glycine

Y

—=S

acid Glycocholic hoặc acid Taurocholic

b.À

acid Tauro - hoặc Glycochenodeoxycholic

| Na<sup>+</sup> hoặc K<sup>+</sup>

M Y

Hình 6.20. Cholesterol chuyển hóa thành muối mật

Các acid mật được tạo ra từ cholesterol sẽ liên hợp với glycin hoặc taurin, sau đó kết hợp với muối kali hoặc natri tạo thành muối mật. Muối mật có chức năng, quan trọng trong việc tiêu hóa và hấp thu lipid ở ruột non kéo theo sự hấp thu các vitamin tan trong lipid: A, D, E và K.

Khi xuống đến hồi tràng, 95% muối mật được tái hấp thu rồi theo tĩnh mạch cửa trở về gan, gọi là chu trình ruột gan. Còn lại 5% muối mật được đào thải theo phân.

#### 4. VẬN CHUYỂN LIPID TRONG MÁU

Lipoprotein - dạng lipid vận chuyển

Lipid không tan trong nước. Lipid lưu hành trong máu và dịch sinh vật chủ yếu là cholesterol, triglycerid, phospholipid và một số acid béo tự do. Lipid liên kết với protein đặc hiệu - gọi là apoprotein (apo) tạo nên các phân tử lipoprotein có khả năng hòa tan trong nước và là dạng vận chuyển của lipid trong máu tuần hoàn.

Cấu trúc của lipoprotein

Lipoprotein được Machebocuf mô tả năm 1929, Ngoài thành phần protein lipoprotein còn có thành phần khác như: phospholipid, triglycerid, sterid và cholesterol. Lipoprotein có dạng hình cầu, đường kính khoảng 100-500 Å. Các phân tử lipid protein liên kết với nhau chủ yếu bởi liên kết Vander Waals. Theo mô hình của Shen (1977), phân tử lipoprotein gồm: apoprotein và phospholipid chiếm phần vỏ bên ngoài; phần trung tâm gồm triglycerid và cholesterol este, giữa 2 phần và cholesterol tự do. Phần vỏ có chiều dày khoảng 1nm, phân cực và đảm bảo tính hòa tan của phân tử lipoprotein trong huyết tương. Các apoprotein khác nhau do cấu trúc của chuỗi peptit quyết định, ít nhất đã có 9 loại apoprotein khác nhau được tìm thấy trong các lipoprotein huyết tương người. Phân protein của lipoprotein giữ vai trò quyết định chất nhận thể trên bề mặt tế bào hoặc hoạt hóa các enzyme. Lipoprotein có các enzyme của chúng,

Cholesterol

tự do

Apoprotein ngoại vi

(A, c hoặc E)

Phospholipid

Cholesterol

Hình 6.21. Cấu trúc lipoprotein

Bảng 6.1. Apoprotein của lipoprotein huyết thanh người

Apoprotein xuyên màng

(Baa, B:oo, or A)

nh

Phân loại | Tỷ Đường Thành phần (% khối lượng khô)

ñ ỉ rộng ính

lipoprotein | (mL) | (nm) | Protein | Cholesterol | Phospholipid | Triacylglycerol

HDL 1.063- | 5-15 33 30 29 8

1.21

LDL 1.019- | 18-28 25 50 21 4

bị: 1.063 |

= |IDL 1.006 - | 25 - 50 18 29 22 31

: 1.019

: T

| VLDL 0.95- | 30-80 10 22 | 18 50

: | 1.006

Chylomicron | < 0.95 100 - 1-2 8 Ý 84

500

Chylomicron (CM):

cao, apoprotein chủ yếu là apoB-

bào niêm mạc ruột, chỉ có mặt trong thời gi

là yếu tố làm cho huyết tương có màu đục và trắng. CM sẽ

ời bình thường khi đói phải trong.

- \_ lưới nội nguyên sinh của tẾ

\_ tương sau bữa ăn giàu mỡ,

\_ biến mất sau vài giờ và huyết tương của ngườ

Phân loại lipoprotein

Với phương pháp siêu ly tâm phân tích, lipoprotein được chia thành các loại sau:

là lipoprotein có kích thước lớn nhất và hàm lượng triglycerid

48, apoE và apoC-II. CM được tổng hợp độc nhât tại

an ngấn ở huyết

d ngoại sinh (thức ăn) từ ruột tới

h của mô mỡ, tim, cơ Xương,... để ...'

Chức năng của CM là vận chuyển triglycer!

x Bài

ApoC-II hoạt hóa lipoprotein lipase trong mao HẠCN ĐỰ ví :

Ko KT Dng ĐK. các Hệ này. Phần CM còn lại chứa cholesterol, apoE và ApoB<sub>48</sub> (CM tann dư), tiếp tục vào máu đến gan - tại đây chúng được thoái hóa trong lysosom, Lipoprotein tỷ trọng rất thấp (VLDL) - VLDL low density lipoprotein: được tạ

... ý E in triglycerid nội sinh vào hệ tuần hoàn. Apo C

Tên lạ mất XACT, apoC-III và apoE. VLDL được vận chuyển

VLDL bao gồm apoB-100, apoC-I, apo R đư S5 HÀ

từ gan đến c\_® Kế: và tại đây, enzym lipoprotein lipase lợi cảm m nh ApoC-II sẽ

xúc tác sự thủy phân triglycerid, giải phóng acid béo. VLDE còn 4! ( THIÊN tip

tục được thoái hóa trong lysosom.

Lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL)

của VLDL trong máu tuần hoàn, rất giàu E

apo chính của LDL. Chức năng chủ yếu của LDL

LDL được gắn với receptor đặc hiệu ở màng tế bào

bào. Cholesterol trong LDL được coi là cholesterol

triển các mảng xơ động mạch ở thành của động mạch.

Lipoprotein tỷ trọng trung gian (IDL) - intermediate density lipoprotein: CÓ tỷ trọng giữa VLDL và LDL. VLDL sau khi giải phóng triglycerid, nhận thêm cholesterol E và mất đi apoC sẽ chuyển thành IDL và chất này nhanh chóng thoái hóa thành LDL.

Lipoprotein tỷ trọng cao (HDL) - high density lipoprotein: tạo thành ở gan và ruột non, được giải phóng dưới dạng HDL mới sinh hình đĩa, rồi chuyển thành HDL-3 >

HDL-2 nhờ sự xúc tác của LCAT (Lecithin cholesterol acyl transferase). HDL giàu protein và apo chính của HDL là apoA-I. HDL vận chuyển cholesterol ở các mô ngoại vi về gan (vận chuyển cholesterol "trở về"), và ở gan, chúng được thoái hóa thành acid mật. Cholesterol của HDL là cholesterol "tốt" vì chúng bảo vệ thành mạch, không gây xơ vữa động mạch. Lượng cholesterol-HDL càng thấp (< 0,3g/l) có nguy cơ xơ vữa động mạch càng cao và ngược lại.

CÂU HỎI ÔN TẬP

1. Trình bày sự thoái hóa của acid béo bão hòa có số carbon chẵn (giai đoạn hoạt hóa và vận chuyển acid béo vào ty thể, giai đoạn B-oxy hóa acid béo). Tính năng lượng tạo thành khi thoái hóa hoàn toàn một phân tử acid palmitic.

- low density lipoprotein: là sản phẩm thoái hóa

cholesterol và cholesterol este. ApoB-100 Ji

là vận chuyển cholesterol cho các mạ,

o, sau đó chúng được đưa vào trong ty

"xấu" vì nó tham gia vào sự phát

2. Trình bày sự thoái hóa của acid béo không bão hòa có một liên kết đôi (acid oleic).

3. Trình bày sự tạo thành thể ceton và sự oxy hóa tiếp tục của chúng để bảo?

ý i hành các thể : U tế bào!

Ý nghĩa của sự tạo thành các thể ceton trong chuyển hóa. : 8mol f0ng Hang



4. Trình bày quá trình tổng hợp acid béo bão hòa ở bào tương tế bào.
5. Trình bày quá trình tổng hợp acid béo bão hòa ở ty thể tế bào và mối liên hệ với quá trình tổng hợp acid béo bão hòa ở bào tương tế bào
6. Trình bày sự thoái hóa và tổng hợp của triglycerid ở tế bào
7. Trình bày sự thoái hóa và tổng hợp cholesterol ở tế bào
6. Trình bày cấu tạo, phân loại và chức năng các loại lipoprotein huyết tương.

## Chương 7

### HÓA HỌC ACID AMIN, PROTEIN VÀ HEMOGLOBIN

#### MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Trình bày được cấu trúc chung của các acid amin.
2. Phân loại được các acid amin, ý nghĩa của mỗi loại.
3. Trình bày được cấu trúc của peptid và hoạt tính sinh học của một số loại peptid.
4. Trình bày được các bậc cấu trúc của protein và các liên kết ổn định mỗi loại cấu trúc.
5. Trình bày được các tính chất lý hóa và một số chức năng của protein.
6. Trình bày được cấu trúc và chức năng của hemoglobin và myoglobin.

#### MỞ ĐẦU

Protein đảm nhiệm rất nhiều chức năng trong cơ thể sống. Chúng đóng vai trò vận chuyển những chất kỵ nước ở trong máu; là những phân tử bám dính tế bào giúp gắn các tế bào với nhau và với khoảng gian bào; là hormon truyền tín hiệu từ một nhóm tế bào này đến nhóm tế bào khác; là kênh trao đổi ion trên màng lipid; là enzym giúp làm tăng tốc độ các phản ứng hóa sinh... Đặc tính của một phân tử protein được quy định bởi một chuỗi thẳng các acid amin, được gọi là cấu trúc bậc 1 của protein. Cấu trúc bậc 1 của một phân tử protein quyết định cấu trúc không gian và tương tác với phân tử khác để thực hiện chức năng trong tế bào. Cấu trúc bậc 1 của tất cả protein người tạo thành từ 20 acid amin khác nhau sắp xếp thành chuỗi, trình tự của chuỗi được quyết định bởi mã di truyền (genetic code).

Đặc tính chung của các acid amin. Các acid amin cấu tạo nên protein có cấu trúc chung giống nhau (Hình 7.1). Nó bao gồm một nhóm carboxyl một nhóm amin gắn vào C $\alpha$  trong cấu trúc dạng L, một phân tử Hydro, và một nhóm hóa học gọi là nhóm bên (gốc R) - nhóm bên này phân biệt các acid amin với nhau. Trong dung dịch, acid amin tự do tồn tại dưới dạng ion lưỡng tính, những ion ở nhóm amino tích điện dương và nhóm carboxyl tích điện âm. Trong phân tử protein, các acid amin gắn với nhau thành chuỗi thẳng được gọi là chuỗi polypeptid thông qua liên kết peptid giữa nhóm carboxyl và nhóm amin của 2 acid amin liên kế.

Phân loại acid amin dựa trên đặc tính hóa học của gốc R. Đặc tính hóa học của nhóm bên quyết định loại liên kết và tương tác của mỗi acid amin với phân tử khác trong chuỗi polypeptid. Do đó các acid amin thường được phân nhóm dựa vào sự phân cực của nhóm bên (tích điện, kỵ nước không phân cực, hoặc phân cực không tích điện) hoặc bởi đặc điểm cấu trúc (béo, có vòng hoặc nhân thơm). Tập hợp nhóm bên của các acid amin kỵ nước không phân cực (alanin, valin, leucin, isoleucin, phenylalanin và

methionin) ngăn cản nước trong hiệu ứng kỵ nước: Khiến nên Nợ - Xếp mào tích điện (serin, threonin, tyrosin, asparagin và glutamin) và kết disulfid. Các Cysteine, Cysteine chứa một nhóm sulfhydryl (-SH) hình thành liên kết disulfid. Sự tích điện phân tử tích điện dương, ví dụ acid amin base (lysine, arginine) về cao đại lượng PEP của acid amin ở một pH nhất định được quyết định bởi giá trị pKa của đại lượng đặc trưng cụ thể, khả năng phân tách cho proton của phân tử.

a. nhiều loại protein thay đổi theo giai

người trưởng thành. Cấu trúc bậc 3

(isozyme đặc hiệu mô) hoặc giữa các

se. Điện di các isozyme đặc hiệu mô

Trong cùng một cá thể, cấu trúc bậc 3 của

đoạn phát triển ví dụ hemoglobin ở bào thai và ở

của một vài loại protein cũng thay đổi giữa các mô

vị trí nội bào của cùng một mô ví dụ creatine kinase. li:

rất có ý nghĩa trong y học nhằm xác định vị trí mô bị tổn thương.

## 1. ACID AMIN

### 1.1. Cấu trúc chung của acid amin

Có 20 loại acid amin thường được tìm thấy trong protein, chúng là các  $\alpha$ -acid amin - nhóm amin gắn với C $\alpha$  (nguyên tử C bên cạnh nhóm carboxyl). C $\alpha$  có hai vị trí liên kết với nhóm thế, 1 là nguyên tử hydro và 1 nhóm hóa học gọi là nhóm bên (-R).

Nhóm bên của các acid amin khác nhau thì khác nhau.

... , Nhóm carboxyl

:COO<sup>-</sup>?

Nhóm amin R<sub>N</sub> là: |

S $\alpha$  C- $\alpha$

IR<sub>i</sub>

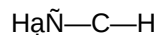
...

Chuỗi bên

Hình 7.1. Cấu trúc chung của các acid amin

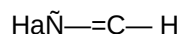
Ở pH = 7,4 trong điều kiện bình thường, nhóm amin của các acid amin tích điện dương, và nhóm carboxyl tích điện âm. pKa của các nhóm carboxyl của tất cả các acid amin xấp xỉ 2 (1,8-2,4). Ở giá trị pH thấp hơn pKa (nồng độ ion H<sup>+</sup> cao hơn), tất cả các nhóm carboxyl đều nhận thêm một proton. Ở pKa, 50% các phân tử được phân tách thành anion carboxyl và H<sup>+</sup>, và ở pH = 7,4 trên 99% phân tử phân ly pKa của tất cả nhóm  $\alpha$ -amin xấp xỉ 9,5 (8,8-11,0), do đó thấp hơn pH 7,4, phần lớn nhóm amin đều gắn H<sup>+</sup> hoàn toàn và mang điện tích dương. Acid amin mang cả điện tích dương và điện tích âm gọi là ion lưỡng tính. Do các nhóm hóa học mang điện có thể hình thành liên kết hydro với nước nên tất cả các acid amin này đều tan trong nước ở pH sinh lý.

coon



p~2 H<sub>i</sub>

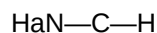
coo-



H

pK~o-toLx H+~

hang

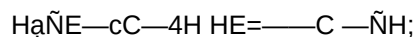


mì

Hình 7.2. Sự phân ly của nhóm q-carboxyl và g-amin của acid amin. Ở pH sinh lý, cả hai nhóm này đều mang điện. Một vài acid amin cũng có nhóm tích điện ở nhóm bên

Trong tất cả các acid amin trừ glycine, C là nguyên tử C bất đối liên kết với 4 nhóm thế khác nhau và có thể tồn tại ở dạng D hoặc L. Acid amin ở protein động vật có vú là các L-acid amin, theo công thức phẳng nhóm amin được biểu diễn ở bên trái nếu nhóm carboxyl ở trên đỉnh. Các acid amin giống nhau này đóng vai trò là các tiền chất của các chất chứa Nitơ để tổng hợp trong cơ thể, do đó chuyển hóa acid amin trong cơ thể người cũng tập trung vào L-acid amin. Glycine không phải D cũng không phải L-acid amin do C chứa 2 nguyên tử H.

coo" COO"

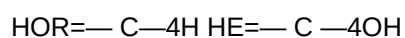


R R

L~Amino Acid p~Amino acid

O

L4/#u



L-Glyceraldehyd p~Glyceraldehyd

Hình 7.3. L-acid amin và D-acid amin.

Dạng L là loại duy nhất trong protein người.

Đặc tính hóa học của các acid amin tạo ra mỗi KT Tang T2 RẺ riêng

Protein được tạo thành bởi 1 hoặc nhiều chuỗi 2M X3 4 nh bội " đĩ \_\_w min.

Trật tự sắp xếp của acid amin (cấu trúc bậc 1) được Tả kết pepHd giữa nh hộ n. Tron, chuỗi polypeptid, acid amin gắn với nhau thông qua na đó, nhóm amin, C CaTboxv] của 1 acid amin với nhóm amin của acid amin liền kề lĩ im ng à nhộ nhé carboxyl hình thành khung peptid. Các nhóm bên bà hờ tron nà n & 'T CỬa cặp vùng khác của chuỗi hoặc với nhóm bên của acid amin an kế » Isulfĩd, nh thà các vùng kỵ nước, liên kết tĩnh điện, liên kết hydro hoặc liên ê Cứu tí thổ tương tạ này tạo ra các kiểu cấu trúc không gian của phân tử protein. TH Ong Bìan 3 chiều của protein hình thành các vùng riêng biệt gọi là vị trí m bãi gắn với các nhóm bên acid amin - tương tác đặc hiệu với phân tử khác gọi là 1 p bà (như Hem trong Hb). Do đó, đặc tính hóa học của nhóm bên quyết định cấu trúc không gian của protein, gắn với phối tử đặc hiệu như thế nào, tương tác với môi trường của nó (như môi trường nước của bào tương) ra sao?

: mĩ

II

HạÑĩ ~C—C—O~ + HạÑĩ— Tà NhNG-

ĩ

Rĩ H

HạO

HO RạO

+ 1 TH —

FỄNTO G-NE nung

R HH

Hình 7.4. Liên kết peptid

Tên của các acid amin khác nhau được viết tắt bằng 3 chữ cái hoặc 1 chữ cái.

Cách viết tắt bằng 3 chữ sử dụng 2 chữ đầu tiên của tên acid amin + chữ thứ 3 của tên acid amin hoặc chữ của 1 âm tiết đặc biệt, VD: trp = tryptophan. Cách viết tắt 1 chữ phần lớn sử dụng chữ cái đầu tiên của acid amin (vd như "A" cho .alanin). Nếu chữ cái đầu tiên đã được sử dụng để gọi tên 1 acid amin, chữ cái của âm tiết đặc biệt sẽ được SỬ dụng thay thế cho chữ cái đầu để tránh trùng lặp(vd "R" cho arginin). Viết tắt 1 chữ thường được dùng để ký hiệu acid amin trong polypeptid.

Bảng 7.1. Viết tắt của các acid amin

Viết tắt

1 chữ cái

LỜ

R

N

D

c

E

Q

G

Histidin H

Isoleucin I

Leucin L

Lys K

Methionin Met M

Phenylalanin Phe F

Prolin Pro [ P

Ser S

Threonin Thr T

Tryptophan Trp W

Tyrosin Tyr Y

Valin Val V

1.2. Phân loại theo nhóm bên của acid amin

20 acid amin thường được dùng để tổng hợp protein được chia thành các nhóm khác nhau dựa theo đặc điểm phân cực và cấu trúc của nhóm bên. Những nhóm này có thể giúp miêu tả chức năng chính hoặc các con đường chuyển hóa của acid amin. Tuy nhiên, một vài nhóm bên của acid amin phù hợp với 1 vài phân loại khác nhau và do đó trong các tài liệu khác chúng được phân vào các nhóm khác nhau. 2 đặc điểm của nhóm bên được dùng để phân loại là pKa và chỉ số liên quan đến tính ưa nước (Hydrophobic index = HI). HI là 1 thang đo dùng để minh họa khả năng ưa nước của nhóm bên; HI càng dương tính thì nhóm bên đó càng kỵ nước, HI càng âm, nhóm bên càng ưa nước.

của các acid amin thường gặp

Bảng 7.2. Đặc điểm SE C\*E:

R là

Amino Acid | (cay 0h) (gốc R) nước"

Béo, không phân cực

Glycin 24 kê di e6 IIỀ —

Prolin 20 HỀn kỀ

Alanin 23 ỈR 9.7 18 \_Ă.

Leucin 2.4 9.6 3.8

Valin 2.3 9.6 4.2 \_

Isoleucin 24 9.7 45

Nhân thơm

Phenylalanin 1.8 9.1 28

Tyrosin 2.2 \_ s1 10.5 143

Tryptophan 24 94 -0.9

Phân cực, không tích điện

Threonin 2.1 9.6 13.6 -0.7

Serin 2.2 9.2 13.6 -0.8

Asparagin 2.0 8.8 -3.5

Glutamin 2.2 9.1 -3.5

Chứa nhóm Sulfur

Cystein 2.0 10.3 8.4 25

Methionin 243 9.2 1.9

Mang điện tích âm

Aspartat 1.9 BỈ 9.6 3.9 -3.5

Glutamat 2.2 9.7 4.1 -3.5

Mang điện tích dương

Histidin 1.8 9.3 6.0 -3.2

Lysin 2.2 9.0 10.5 -3.9

Arginin 2.2 9.0 125 -3.5

Trung bình 2.2 95

A. Acid amin béo, không phân cực

\_... Glycin là acid amin đơn giản nhất, nó không thực sự phù hợp với bất kỳ nhóm nào bởi vì nhóm bên của nó chỉ có 1 nguyên tử Hydro. Alanin và các acid amin có nhóm bên là mạch nhánh (valin, leucin và Isoleucin) có nhóm bên béo, cồng kềnh, không phân cực. Mức độ kỵ nước cao của nhóm bên acid amin mạch nhánh được biểu thị bằng H

\_x2 GWS KG. ca cổC Cốc 6 ỐC san CC ố. s.nan. vn nai (nan  
cao (Bảng 7.2). Electron được phân chia đồng đều giữa C và H trong nhóm bên do đó  
- không thể tạo thành liên kết hydro với nước. Trong protein, các nhóm bên acid amin  
\_ này sẽ kết hợp với nhau thành các cụm kỵ nước. Tương tác của chúng cũng được tăng  
lên bởi lực Van der Waals giữa hạt nhân tích điện dương của 1 nguyên tử và đám mây  
\_ electron của nguyên tử khác. Lực này chỉ có tác dụng trong 1 khoảng cách ngắn khi  
nhiều nguyên tử được sắp xếp lại gần nhau.

Vai trò của prolin và .ølycin không giống với các acid amin không phân cực khác.  
Prolin chứa 1 vòng bao gồm C $\alpha$  và nhóm  $\alpha$ -amin, là 1 phần của khung peptid. Vòng  
\_ cứng nhắc này tạo ra một chỗ thắt nút ở khung peptid nhằm ngăn nó hình thành cấu trúc  
bình thường. Còn nhóm bên của glycine quá nhỏ để so sánh với các nhóm bên của acid  
\_ amin khác, sự cản trở không gian glycine tạo ra là nhỏ nhất. Do đó, glycine thường được  
tìm thấy ở những chỗ uốn hoặc ở những chuỗi được ép chặt của protein hình sợi.

Không phân cực, béo

coo" coo" X

H<sub>2</sub>C—H — H<sub>2</sub>C—H ti kuuboe=

"na Hướng H<sub>2</sub> "CH<sub>3</sub>) Không phân cực Phân cực hơn

H<sub>2</sub>C—H<sub>2</sub> c i co co coo-

H ; + | FT | K Tê |

saenneseceessd H<sub>2</sub>C=H<sub>2</sub> H<sub>2</sub>C=H<sub>2</sub> H<sub>2</sub>C=H<sub>2</sub>

Glycine Alanine Prolin th<sub>2</sub> Thánh c<sub>2</sub>, -:U ng .

2 2 H 2

Mạch nhánh i F h ' Ti

coo" coo" H i ± H : f

1

„ {02 m<sub>2</sub>C—H nd~ện | | tt"

la CH<sub>2</sub>EN CC" H—C—CH<sub>2</sub>; \ | s1 gn<sub>2</sub>1t nai nề HN"

i CH<sub>2</sub> EN lu H<sub>2</sub>C d\y\sbxcaesib S<sub>2</sub>áh c<sub>2</sub>o xao x<sub>2</sub>H ngU<sub>2</sub>à TRÒ»:

< ZA 2 Phenylalanine Tyrosine Ti han

bát tH<sub>2</sub> : đ<sub>2</sub>a, CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub>; . b ki

Valln Leucine Isoleucine

Hình 7.5. Phân loại acid amin

B. Acid amin có nhân thơm

Acid amin có nhân thơm được xếp cùng với nhau do chúng cùng chứa cấu trúc  
vòng với các đặc tính giống nhau, tuy nhiên khả năng phân cực của chúng khác nhau  
\_ đáng kể. Nhân thơm là vòng C-H có 6 cạnh với 3 liên kết đôi liên hợp (vòng benzen  
hoặc nhóm phenyl). Nhóm thế của vòng này quyết định liệu nhóm bên của acid amin  
nằm trong tương tác phân cực hay ưa nước? Ở phenylalanine, vòng không có nhóm thế,  
các electron được chia đều giữa các C của vòng, tạo ra cấu trúc rất kỵ nước không  
phân cực.

Trong Tyrosine, 1 nhóm -OH của vòng phenyl tạo ra liên kết hydro, do đó nhóm  
bên phân cực hơn và ưa nước hơn. Cấu trúc vòng của tryptophan phức tạp hơn với 1  
vòng indol kết hợp với N có thể tạo thành liên kết hydro. Tryptophan do đó cũng phân  
cực hơn phenylalanine.





A. Tương tác kỵ nước

Khung peptid

Hình 7.6. Liên kết hydro và liên kết kỵ nước

Pn@~) A. Tương tác kỵ nước mạnh xảy ra trong 4

Chuỗi bên của nhóm nhân thơm trong nhóm bên phenylalanine của phenylalanine.

B. Ví dụ về liên kết hydro trong đó 1 nguyên

B. Liên kết hydro từ hydro được phân chia bởi 1 N trong khung

Khung peptid Chuỗi bên piid và 1 nguyên tử O trong 1 nhóm bên

e

\$ \$ nơ amin hoặc giữa O của khung peptid và

HE] Móng có Đ HD 1 H của nhóm bên acid amin.

HE SP seccii o-ñ

: Nộ

C. Acid amin béo, phân cực, không tích điện

Acid amin với nhóm bên chứa 1 nhóm amid (asparagine và glutamine) hoặc 1 nhóm hydroxyl (serine và threonine) được phân vào nhóm acid amin béo, phân cực, không mang điện. Asparagine và glutamine là những amid của acid amin aspartate và glutamate. Nhóm -OH và nhóm amin trong nhóm bên cho phép các acid amin này tạo ra liên kết hydro với nước, với nhau và khung peptid, hoặc với các hợp chất phân cực khác trong vị trí gần của protein (Hình 7.7). Do tính ưa nước của chúng, các acid amin này thường tìm thấy ở bề mặt của protein hình cầu tan trong nước. Cysteine, thỉnh thoảng cũng được xếp vào loại acid amin này, cũng có thể được xếp vào nhóm acid amin có chứa S (lưu huỳnh), Phân cực, không tích điện

Asparagine Glutamine Threonine Methionine Cysteine

Hình 7.7. Phân loại acid amin

D, Acid amin chứa lưu huỳnh (S)

Cysteine và methionine đều chứa S. Nhóm bên của h : ó

sulfhydryl làm cho pKa xấp xỉ 8,4, do đó cysteine có xu hướng là âm tính vì Đ

mang điện ở pH sinh lý = 7,4. Phân tử cysteine tự do trong dung dịch mở thể SH thành 1

liên kết disulfide với phân tử cysteine khác thông qua sự oxy hóa ngẫu nhiên (không cần

rất ít tan trong nước. Ở protein, sự hình thành 1 liên kết disulfide của an ở vị trí thích

hợp thường đóng vai trò quan trọng trong việc giữ cấu trúc, \_ ú

nhau của 1 chuỗi lại với nhau. E việc giữ 2 chuỗi polypeptid hoặc 2 vùng khác

Cystein

H<sub>2</sub>N—CH—COO<sup>-</sup>

"

SH

"PHI Ề Hình 7.8. Liên kết disulfid. Liên kết đồng hóa

SHi trị disulfid có thể hình thành giữa 2 nguyên tử

tu cystein hoặc 2 acid amin cystein trong 1

+tE'Ỗ 2 protein. Hợp chất disulfid được gọi là cystin. H

H<sub>2</sub>N—CH —COO<sup>-</sup> của nhóm sulfhydryl cystein bị loại bỏ do sự

Cystein oxy hóa

Khử |=

H<sub>2</sub>N—CH—COO<sup>-</sup>

CH.

Lư } ° 5

Disulfid ;Ỗ:

H-h

`Ỗ-

I\*

H<sub>2</sub>N—CH—COO<sup>-</sup>

Cystin

Methionin, mặc dù cũng chứa 1 nhóm sulfur, là amin không phân cực với nhóm

(R) lớn kỵ nước. Do không chứa nhóm sulfhydryl nên không thể hình thành liên kết

disulfid. Vai trò quan trọng của Methionin, là khả năng vận chuyển methyl gắn với nguyên tử lưu huỳnh tới các nhóm.

E. Acid amin acid và acid amin base

Acid amin acid (aspartat và glutamat) có nhóm acid carboxylic mang điện tích âm

ở pH sinh lý. Acid amin base (histidin, lysin, arginin) chứa gốc R có N có thể được

proton hóa và tích điện dương ở pH sinh lý và giá trị pH thấp hơn. Histidin có 1 vòng

imidazol chứa N ở gốc R, Iysin có nhóm amin bậc I ở C6 hay Co (theo thứ tự α, B, γ, δ, e) và arginin chứa nhóm guanidinium.

Điện tích dương của các acid amin base cho phép chúng tạo thành liên kết ion

(liên kết tĩnh điện) với các nhóm tích điện âm, như nhóm bên của acid amin acid hoặc

nhóm phosphat của coenzyme. Bên cạnh đó, nhóm bên của lysin và arginin thường tạo

thành liên kết ion với các chất tích điện âm gắn ở vị trí gần protein, như gốc phosphat

của ATP. Nhóm bên của acid amin acid và base cũng tham gia vào việc tạo thành liên

kết hydro và hình thành cầu muối (như gắn ion vô cơ như Na<sup>+</sup> với 2 nhóm tích điện âm

một phần hoặc toàn phần).

Hình 7.9. Tương tác tính điện giữa nhóm  $\alpha$ -

$\text{CH}_2$ ; tích điện dương của lysin và nhóm bên tích

$\text{CH}_2$ ;  $\alpha$  điện âm của aspartat.

Điện tích của các acid amin acid ở pH sinh lý là nhờ GáC am đôi với xê y

proton từ nhóm acid  $\alpha$ -carboxylic, nhóm  $\alpha$ -amin và nhóm bên. tương tñ E luân độ

của histidin minh họa sự thay đổi cấu trúc acid amin xảy ra khi pH của < \_ dịch thay

đổi từ nhỏ hơn 1 tới 14 bởi sự thêm vào ion  $\text{H}^+$ . Ở pH thấp, tất cả các nhóm mang

proton; nhóm amin tích điện dương, nhóm acid carboxylic không mang điện. Khi pH

tăng lên bởi sự thêm vào ion  $\text{OH}^-$ , proton phân ly từ nhóm acid carboxylic, điện tích của

nó thay đổi từ 0 sang âm với  $\text{pK}_a$  xấp xỉ = 2, pH ở đó 50% proton bị phân ly.

$\text{pK}_a$ ; ( $\text{dNH}_2$ );=9.3

LoiP ".~Ả... 1... .#6.. -

$\text{pK}_a$  (gốc R) = 6.0

I9) 0.5 1.0 15 2.0 25 3.0

Cân bằng của  $\text{OH}^-$

c  $\text{OO}^-$  -  $\text{GOO}^-$

rà]  $\text{pK}_a$ ; Si |  $\text{pK}_q$ ; [  $\text{PK}_a$ ; ĩ

$\text{H}_2\text{N}^+-\text{CH}(\text{R})-\text{COO}^- \xrightarrow{\text{H}^+} \text{H}_3\text{N}^+-\text{CH}(\text{R})-\text{COOH} \xrightarrow{\text{OH}^-} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{R})-\text{COO}^-$

$\text{H}_2\text{N}^+/\text{H}^+/\text{H}_2\text{N}$

H  $\text{H}_2\text{N}^+$ —Í  $\text{H}_2\text{N}$  nà

Dưới Giữa Giữa Trên

pH 1.8 pH 1.8 và 6.0 pH 6.0 và 9.3 pH 9.3

Hình 7.10. Đường cong chuẩn độ của histidin



nó sẽ chuyển sang giá trị cao hơn khoảng 6-7 do đó nó nhận và giải phóng proton Ông hạn pH sinh lý.

Ngân Tích điện dương (base)

Tích điện âm (acid)

- coo" coo-

coo- k yaç s- JẾ N

| HạÑ—=C=H HạÑ—C=H

Ñ=C-H ý ch Đi:

NI cong đế" lồ tấu,

1e 7 ìCHg LỀ—NH

1CHạ h nI H ă

!òoo- ẹb : NN ?

2 tên DNH 7 Lư :

Aspartat Glutamat h =Ñn, h ĐH 2042 2 sã88-e-

tí .—

TNHg 7

Arginin Lysin Histidin

Hình 7.11. Phân loại acid amin

## 2. PEPTID

### 2.1. Cấu trúc của peptid

\* Định nghĩa: peptid là các chuỗi acid amin. Hai acid amin gắn đồng hóa trị với nhau thông qua 1 liên kết amid thay thế, gọi là liên kết peptid, tạo ra dipeptid. Liên kết này được hình thành bằng cách loại bỏ phân tử nước từ nhóm α-carboxyl của 1 acid amin và nhóm σ-amin của acid amin khác. Sự hình thành liên kết peptid là ví dụ của phản ứng trùng hợp, một loại phản ứng thường diễn ra trong tế bào sống.

RαO

3s huy F XD < 32ì"II

HÃÑ TCTÔTO" + HuÑ=C-C=O-

]

H;O

HO RαO

+ ;l1 4 IQMH||

HạN TC DCN-D0 50:

I

Rì HH

Hình 7.12. Hình thành liên kết peptid

3 acid amin có thể gắn với nhau bằng

tự 4 acid amin liên kết hình thành tetrap

theo cách này, cấu trúc tạo thành gọi là o

tạo thành chuỗi dài gọi là polypeptid. P

g 2 liên kết peptid, hình thành tripeptid; tự!s

ptid... Khi một vài acid amin gắn với nhe"

eopeptid. Khi nhiều acid amin gắn với "

rotein có thể gồm hà ì i in.

dù thuật ngữ “protein” và “polypeptid” đôi khi GV VU + Á ki Phận tử lờ  
polypeptid thường có trọng lượng phân tử dưới 10kDa còn SON" tu vn Hư có tr0ñ\$  
lượng phân tử trên 10 kDa, còn protein thì thường

Hình nũ biểu diễn cấ trúc của I pentapeptid. Trong chuỗi peptid, phần acid amin tận với nhĩm đ-amin tự do đợc gọi là đầu amin tận, acid amin ở đầu cĩn lại cĩ nhĩm carboxyl tự do đợc gọi là đầu carboxyl tận.

OH

CH; CH<sub>α</sub>

vũ

i \_ CH:OH H bn,

H<sub>α</sub>N: cĩ,

h

ĩ Đầu amin tận Đầu carboxyl tận

I Hĩnh 7.13. Pentapeptid seryl-glycyl-tyrosyl-alanyl-leucin, Ser-Gly-Tyr-Ala-Leu.

I Tĩn của peptid đợc bắt đầu với đầu amin tận, đặt ở bên trái. Liĩn kết peptid cĩ | mĩu vĩng; nhĩm R mĩu đỏ.

\_ Mặc dù phản ứĩng thủy phĩn liĩn kết peptid là phản ứĩng tỏa nhiệt nhĩng nó thường Xĩy ra chậm vì năng lượng hoạt hĩa lớn. Do đó, liĩn kết peptid trong protein tương đĩi bền vĩĩng, thời gian bán hũy trung bĩĩnh (/;2) khoảng 7 năm trong điĩu kiĩn tĩ bào.

\* Phĩn loại: dựa trên trạng thĩi ion hĩa

Peptid chỉ chứa I nhĩm amin

tự do và I nhĩm carboxyl tự do ở ÑĩH;

hai đầu của chuỗi. Các nhĩm này ; CH\_ CH,

tĩch điĩn nhĩ trong các acid amin tự

do mặc dù hĩĩng số ion hĩa khĩng

giĩng nhau do nhĩm tĩch điĩn trái

dĩu nhanh chóng gĩĩn với Cĩ. Nhĩm Giũ CH-CH;-CH;-—CĩO:

| O-amin và σ- carboxyl của tất cả các O=C

\_ acid amin khĩng phĩi đầu tận đĩu NH

liĩn kết đĩĩng hĩa trĩ với nhau tron, ỹĩy cm,

liĩn kết peptid, nó khĩng tĩch điĩn r

vĩ do đó khĩng tham giĩ vào trạng

thĩi acid-base của peptid. `

: LĩĩY kĩ: Ly CH-CH<sub>α</sub>—CH<sub>α</sub>—CH; <sub>α</sub>—CH;-ÑĩH;

Mặc dù gốc R của I vĩi acid tĩ

amin cĩ thể ion hĩa, trong I peptid

chĩng tham giĩ vào tĩĩn chất acid-

base chung của phĩn tử. Do đó trạng Hĩĩnh 7.14. Alanyl-glutamyl-glycyl-lysin.

thĩi acid-base của I peptid cĩ thể Tetrapeptid này cĩ 1 nhĩm amin tự do, 1 nhĩm carboxyl tự do, 2 nhĩm R ion hĩa. Các nhĩm

đợc dự đĩĩn từ nhĩm amin và

ion hĩa ở pH 7,0 cĩ mĩu đỏ.

nhĩm carboxyl tự do cũĩng nhĩ đặc

tĩĩn và số lượng của các nhĩm ion

hĩa của nó.



+3 e đường cong chuẩn độ và pH đã vẽ

Giống như các acid amin tự do, tập TH Đặc điểm này được sử dụng: thU (pI) ở đó nó không di chuyển trong "HH" oin, Giá trị pKa của 1 nhóm R jạn\_Ề một vài kỹ thuật dùng để phân tách pepUd v2 PT chuỗi peptid. Mất điện tại tôi có thể thay đổi khi 1 acid amin trở thành ỉ phân ©l8 TỦ ng khác và về, các nhóm  $\sigma$ -carboxyl và d-amin, sự tương tác VỚ!! \_ YẾU tố mại; trường có thể ảnh hưởng đến pKa.

2.2. Hoạt tính sinh học của peptid và polypeptid xe ca.

Không có quy tắc nào về mối liên quan giữa c., biệt th bọn TE: Và protein có hoạt tính sinh học với chức năng của chúng. ANH 23h 8, pt PHd Có chiều dài từ 2 cho tới hàng ngàn acid amin. Mặc dù vậy peptid nhỏ i ii cung ái hoạt tính sinh học quan trọng. Ví dụ như dipeptid L-aspartyl-L-phenylalanin methyl, chất làm ngọt nhân tạo được biết đến là aspartam hoặc NutraSweet.

cooO<sup>-</sup>

bn,o - CH<sub>2</sub>O

H<sub>2</sub>N—CH— "Nên Ö\_ Oc,

L-Aspartyl-L-phenylalanin methyl ester  
(aspartam)

Hình 7.15. Cầu tạo của Aspartam

Nhiều peptid nhỏ có tác dụng ở nồng độ rất nhỏ. Ví dụ, một số loại hormon của động vật có xương sống là các peptid nhỏ. Chúng bao gồm oxytocin (9 acid amin), bài tiết bởi thủy sau tuyến yên và kích thích co bóp tử cung: bradykinin (9 acid amin), ức chế quá trình viêm ở mô; yếu tố giải phóng thyrotropin (3 acid amin) hình thành ở tuyến ức và kích thích giải phóng hormon thyrotropin từ thủy trước tuyến yên. Một vài độc tố cực độc của nấm, như amanitin và nhiều loại kháng sinh cũng là các peptid nhỏ.

Các chuỗi polypeptid và oligopeptid nhỏ như hormon insulin chứa 2 chuỗi Hi -Se 1 Hưng 30 acid amin và chuỗi còn lại có 21 acid NmhN Glucagon - hormon cũng được bài xuất bởi tụy, có 29 acid amin tá ái G với THSnH Corticotropin là hormon có 39 KhẾ là bài Túi tôi nu Tin =. tot. xế Hur:

v6; tiện, y trước tuyến yên, kích thích

2.3. Polypeptid mang đặc tính của các acid amin thành phần

Thủy phân peptid hoặc protein bằng acid thu đự.

hàn của 1 chuỗi polypeptid, các nhà hóa sinh sử dụng cá –

quyết các vấn đề chưa được sáng tỏ từ YyevalLsnren phân chó "hàp--.0/2 000"

### 3. PROTEIN

Trong phân tử protein, chuỗi polypeptid dài bao nhiêu? Câu trả lời là chiều dài rất thay đổi. Ví dụ, cytochrom C ở người gồm 1 chuỗi polipeptid H1 và TIM moid smim:

ogen ở bò có 245 acid amin – ) p YPcpLI có 1000,000,000;

En/10017PSIOBER Ở ĐỒ có acid amin. Titin - 1 thành phần cấu tạo của cơ, có chứa gần 27,000 acid amin và có trọng lượng phân tử khoảng 3,000,000. —

Một vài protein được tạo thành từ 1 chuỗi polypeptid, số khác có từ hai chuỗi trở lên tương tác với nhau không đồng hóa trị, gọi là các protein đa đơn vị. Các chuỗi polypeptid trong 1 protein đa đơn vị có thể giống nhau hoặc khác nhau. Nếu ít nhất 2 chuỗi giống nhau thì protein được gọi là oligomeric, và các đơn vị giống nhau được gọi là protofomer. Ví dụ, Hemoglobin, gồm 4 chuỗi polypeptid: 2 chuỗi  $\alpha$  giống nhau và 2 chuỗi  $\beta$  giống nhau, 4 chuỗi này giữ nhau bằng tương tác không đồng hóa trị. Mỗi đơn vị  $\alpha$  ghép đôi với một đơn vị  $\beta$  trong một cách giống nhau của protein đa đơn vị này, do đó Hemoglobin có thể được coi là tetramer của 4 chuỗi polypeptid hoặc 1 dimer của 2 protomer.

1 Một vài protein chứa hơn 2 chuỗi polypeptid liên kết với nhau bằng liên kết đồng hóa trị. Ví dụ, 2 chuỗi polypeptid của insulin liên kết với nhau bằng liên kết disulfid. Trong các trường hợp như vậy, các chuỗi polypeptid không được coi là các tiểu đơn vị mà thường được gọi một cách đơn giản là các chuỗi.

#### 3.1. Phân loại protein

Nhiều protein như enzym ribonuclease A và chymotrypsinogen, chỉ bao gồm các acid amin và không có nhóm thế hóa học nào khác; chúng được gọi là các protein thuần. Tuy nhiên, vài protein chứa các thành phần hóa học kết hợp bên cạnh các acid amin: chúng được gọi là protein tạp. Thành phần không phải acid amin của protein tạp được gọi là nhóm ngoại. Protein tạp được phân biệt dựa vào tính chất của nhóm ngoại; ví dụ: lipoprotein chứa lipid, glycoprotein chứa nhóm đường và metalloprotein chứa kim loại. 1 vài loại protein chứa hơn 1 nhóm ngoại. Thông thường các nhóm ngoại này đóng vai trò quan trọng trong hoạt tính sinh học của protein.

#### 3.2. Các bậc cấu trúc của protein

Các protein khác nhau được hình thành từ 20 loại acid amin thường gặp do các acid amin này có thể kết hợp với nhau thành 1 số lượng lớn các trình tự được quyết định bằng mã di truyền (genetic code). Trình tự của các acid amin, cấu trúc bậc 1 của nó, là dạng tự nhiên của nó. Khi được gấp xoắn, cấu trúc không gian ba chiều của protein hình thành các vị trí bám cho các phân tử khác, do đó quyết định chức năng của protein trong cơ thể. Bên cạnh việc tạo ra các vị trí bám, cấu trúc protein có tính linh hoạt, bền vững, cho phép khả năng thay đổi vị trí trong tế bào và có thể bị giáng hóa bởi các enzym nội bào.

Protein được phân chia thành 4 Bậc cấu trúc: Cấu trúc bậc 1 của protein là trật tự của các acid amin sắp xếp thành chuỗi polypeptid. Cấu trúc bậc 2 bao gồm các vùng của chuỗi polypeptid được có định bởi các liên kết hydro, giống như các cấu trúc gọi là Xoắn  $\alpha$  (g-helix) và gấp nếp  $\beta$  (0 sheet). Tính cứng nhắc của khung peptid quyết định

X  
|  
|  
|

Cấu trúc bậc 3 bao gồm các thành phần cấu tử  
t

F0tgin

loại cấu trúc bậc 2 có thể được tạo ra. CAU ĐỒ ^ ba chiều tổng thể. ở

ạ DĐ at cấu trúc không 01an B thể. Ơ

bậc 2 được gấp xoắn bên trong MC "1v. nịnh thành bởi nhân ky nước đượ,

KT TIỀN c

hình cầu như myoglobin, cấu trúc bậc \_ 3 Một vài "ức:

SE EDEM Ti sẽ d amin phân cực Ở bên ngoài. Một vài protein có cấu

SEETA Ải tiế inà l\

bậc 4, là sự kết hợp của từ hai tiểu đơn vị trở lên, mỗi tiểu đơn vị này được tạo thu  
bởi 1 chuỗi polypeptid.

Valn ,“

Bậc3 Bậc 4

Bậc I Bậc 2

Hình 7.16. Các bậc cấu trúc của protein.

Cấu trúc bậc 1 tạo thành từ 1 chuỗi các acid amin liên kết với nhau bằng liên ká  
peptid và liên kết disulfid. Chuỗi polypeptid cuộn lại thành các đơn vị của cấu trúc bậc  
2, như ơ helix. Helix là một phân của cấu trúc bậc 3 thuộc chuỗi polypeptid được gấp  
xoắn, mỗi chuỗi như vậy tạo thành cấu trúc bậc 4 của protein đa đơn vị, như  
Hemoglobin.

3.2.1. Đặc điểm chung của cấu trúc không gian ba chiều

Hình dạng chung của protein, vị trí đặc biệt của các nhóm bên của acid amin trong  
không gian ba chiều, quyết định chức năng của protein.

3.2.1.1. Mô tả cấu trúc của protein

Protein được phân loại theo cấu trúc gồm có: protein hình cầu, protein hình sợi,  
protein xuyên màng và protein gắn DNA.

Hình cầu

Protein

Hình sợi Xuyên màng

Hình 7.17. Hình dạng chung của protein

tin hình câ \ ,

\_ SGUĩa R9X thà tan được trong nước, giống như quả bóng không đều.

Protei „ tòng thẳng, sắp xếp xung quanh trục thẳng, có cấu trúc lặp đi

F5.: protein xuyên mà : ' : : ục thẳng, có cấu trúc lặp đi

lặp lại. F! "ycn màng, bao gồm các protein có ] hoặc nhiều vùng xuyên qua lớp

màng lipid. Protein gắn DNA được phân loại riêng 1 >0 0y c2:

### 3.2.1.2. Các yêu cầu của cấu trúc không gian ba chiều

Cấu trúc. không gian ba chiều của 1 protein cần đáp ứng những yêu cầu cho phép

protein thực hiện chức năng trong tế bào hoặc ở môi trường ngoài tế bào trong cơ thể.

Yêu cầu đầu tiên là tạo ra 1 vị trí gắn đặc hiệu với 1 phân tử, hoặc 1 nhóm các phân tử

với cấu trúc tương tự nhau. Vị trí gắn đặc hiệu của protein thường quyết định vai trò của

nó. Cấu trúc không gian ba chiều cũng thể hiện mức độ linh hoạt và cứng nhắc phù hợp

với chức năng của nó. Tính cứng nhắc cần thiết trong việc tạo ra các vị trí gắn của 1 cầu

trúc bền vững. Tuy nhiên, tính linh hoạt và di động trong cấu trúc cho phép protein gấp

gọn lại khi được tổng hợp, và phù hợp với việc gắn với các protein và phân tử nhỏ khác.

Cấu trúc không gian ba chiều phải có bề mặt phù hợp với môi trường (VD: protein bào tương cân giữ các acid amin phân cực ở bề mặt để duy trì khả năng hòa tan trong nước).

\_\_\_ Bên cạnh đó, cấu trúc cũng phải bền vững, không có xu hướng tháo xoắn thành dạng

không thể thực hiện chức năng hoặc kết tụ trong tế bào. Cuối cùng, protein phải có cấu

trúc để có thể bị phá hủy khi chúng tổn thương hoặc tế bào không cần nữa. Hầu hết cấu

trúc bậc 1 của acid amin thỏa mãn một hoặc nhiều yêu cầu trên thông qua tính chất hóa

học của liên kết peptid và nhóm bên các acid amin.

### 3.2.2. Cấu trúc bậc 1 và cấu trúc không gian ba chiều của liên kết peptid

Các acid amin trong một chuỗi polypeptid được xếp thành chuỗi bởi các liên kết

peptid giữa nhóm carboxyl của acid amin này và nhóm amin của acid amin bên cạnh.

Khung polypeptid chỉ có thể gấp một cách rất hạn chế. Liên kết peptid thường

được viết đơn giản là liên kết đơn với 4 nhóm thế gắn vào nguyên tử C và N.

° Cua

` = 4é

Z^

Cai H

Một liên kết đơn C-N cũng giống liên kết C-C, quay tự do. Mặt phẳng hình tam

giác được hình thành bởi phần O=C-CoI có thể được quay bên ngoài mặt phẳng của

phần Coø2-N-H. Tuy nhiên, trên thực tế, liên kết peptid là dạng lai của hai cấu trúc:

I9) Cua œ® Caç

é — độ = ` àn = "ó

V019/ ÌS

Cát H Cái nh

Cấu trúc thực của nó là giữa hai dạng này. Do đó, giống như liên kết đôi C=C,

liên kết peptid không quay được. Bốn nhóm thế của nó gắn vào cùng một mặt phẳng.

Hai nguyên tử Cơ dạng úrans ở vị trí đối nhau.

Hai liên kết khác trong khung polypeptid liệt kê TH nội Ký biện nên tự | với khả năng quay tự do. Góc quay Xung 419D) 2. (ng), Sự quay tự do nạt S9 - (phi), và góc quay xung quanh liên kết C-Cơ là BẾP Ý ch và xoắn thành nhị ĐẾn - chuỗi polypeptid thành 1 vận động viên uôn đèo e0 thế? \_ dạng khác nhau.

Hình 7.18. Hình dạng của liên kết peptid. Các góc  $\phi$  và  $\psi$  thay đổi.

3.2.3. Cấu trúc bậc 2 của protein: xoắn  $\alpha$  và gấp nếp  $\beta$  là các cấu trúc thường gặp nhất. Cấu trúc bậc 2 là một cấu trúc được lặp lại, có tính chất chu kỳ khi đó tất cả các góc  $\phi$ ,  $\psi$  trong chuỗi polypeptid đều giống nhau.

| @Carbon

© Hydrogen

Đầu carboxyl tận

@) ( $\phi$ ) () (@)

Hình 7.19. Bốn mô hình của cấu trúc xoắn

(a) Hình thành quy tắc xoắn bàn tay phải của xoắn  $\alpha$  v

(b) Mô hình bóng - gậy của xoắn  $\alpha$  theo quy tắc bàn tay phải  $\alpha$  là dro rội chuỗi. Mỗi chu kỳ của xoắn có 3,6 acid amin k2 G0 ý90872/

(c) Xoắn  $\alpha$  được nhìn từ 1 đầu, nhìn xuống dọc theo trục củ  $\alpha$  trí củ thể được thể hiện bằng màu tím. N Quố THƠ BA HH,

(d) Các nguyên tử trung tâm của xoắn ở rất gần nhau.

TG TU khung Polypeptid tạo thành quy tắc xoắn bàn tay phải (right-handed cor serew). “Bàn tay phải” chỉ hướng quay: khi ngón tay cái của bàn tay phải chạy dọc trục X080, cả ngón tay được uốn lại thể hiện chiều xoắn của polypeptid. Xoắn rất chặt chẽ. Mỗi Vòng quay của nó có 3,6 acid amin, mỗi acid amin dài 1,5 Å dọc theo trục xoắn. Do đó, một chu kỳ xoắn dài khoảng  $3,6 \times 1,5 = 5,4 \text{ Å}$  :

... Xoắn xoắn quy trì bằng các liên kết hydro giữa các liên kết peptid. Mỗi liên kết peptid C-O tạo liên kết hydro với liên kết peptid N-H của acid amin thứ 4 phía trên đầu nó. Mỗi C-O và N-H trong chuỗi chính là các liên kết hydro. Các nguyên tử N, H và O gần như tạo thành một đường thẳng, thích hợp cho việc hình thành liên kết hydro.

"\". bậc  $\rightarrow$  nà nh hướng Ta ngoài trục xoắn, nhưng chúng không cần thiết cho

"- Biến TH xoắn 0. Prolin là acid amin quá cứng nhắc để phù hợp với cấu trúc xoắn  $\emptyset$  còn glycine thì quá linh hoạt. Glycine có thể đảm nhận nhiều dạng khác hơn là việc hình thành xoắn  $\sigma$ . ử : :

Ấ F\$ 3 \*\$.. ù

.... Gấp nếp ý thì trải rộng hơn xoắn  $\sigma$ , với mỗi acid amin trải dài khoảng 3,5 Å. Ở cấu trúc quôi này, các liên kết hydro được hình thành giữa liên kết peptid C-O và nhóm N-H của các chuỗi polypeptid nằm cạnh nhau. Các chuỗi tương tác nhau có thể xếp hàng song song hoặc đôi song (có cùng hoặc ngược hướng amin-carboxyl), và chúng có thể thuộc về các chuỗi polypeptid khác hoặc mặt cắt khác của cùng chuỗi polypeptid.

\_\_\_ Cấu trúc giống như cái chăn được hình thành khi có trên 2 chuỗi polypeptid tham gia. Xoắn  $\sigma$  và gấp nếp  $\beta$  xảy ra ở cả protein hình sợi và protein hình cầu.

(a) Đối song

Nhìn từ

trên

Nhìn ở bên Nhìn ở bên

Hình 7.21. Cấu trúc gấp nếp beta đối song và song song

3.2.4. Cầu trúc bậc 3 và cầu trúc bậc 4 của protein

Rất nhiều protein hình sợi có cấu trúc xoắn  $\sigma$  và gấp nếp  $\beta$ , nhưng protein hình cầu tự gấp thành cấu trúc bậc 3 bền chặt. Phần lớn gồm các cấu trúc bậc 2 ngắn dưới 30 acid amin, chúng được xen kẽ nhau bằng các trật tự gấp không theo chu kỳ. Không giống như xoắn  $\sigma$  và gấp nếp  $\beta$ , cấu trúc bậc 3 thường được hình thành chủ yếu bởi tương tác kỵ nước giữa các nhóm bên của acid amin. Các nhóm bên của acid amin này hình thành một lõi kỵ nước.

Pynuvate kinase domain 1

m.....-..saanấn

nh cầu chứa cả xoắn  $\sigma$  (hình lò xo)

và gấp nếp  $\xi$  (hình mũi tên).

Hình 7.22. Cầu trúc của một số protein hì

ơn cai MUA Ẹ

Các đoạn ngắn của cấu trúc bậc 2 này được phân tách bởi các phần không xoắn.

Cấu trúc bậc 4 được hình thành bởi sự tương tác của các chuỗi polypeptid khác nhau (các tiểu đơn vị). Do đó, chỉ những protein có từ hai chuỗi polypepid trở lên mới có cấu trúc bậc 4. Ở 1 số protein này, các tiểu đơn vị gắn với nhau bằng các {ương tác không đồng hóa trị, số khác được ổn định cấu trúc bởi liên kết disulfid nội chuỗi.

Glycoprotein gắn đồng hóa trị với carbohydrat, và phosphoprotein gắn đồng hóa trị với phosphat. Các thành phần không phải polypeptid khác có thể gắn vào protein đồng hóa trị hoặc không đồng hóa trị. Chúng được gọi là nhóm ngoại. Nhiều enzym chứa nhóm ngoại tham gia vào hoạt tính xúc tác, gọi là coenzym.

### 3.3. Tính chất của protein

#### 3.3.1. Tính chất lưỡng tính

- Tính chất của protein phụ thuộc vào thành phần các acid amin cấu tạo nên protein. Nếu  $(\text{tổng Lys} + \text{tổng Arg})/(\text{tổng Glu} + \text{tổng Asp}) > 1$  thì protein có tính base, còn nếu tỷ lệ này  $< 1$  thì protein có tính acid

- Sự tích điện của protein phụ thuộc vào pH của môi trường. pH của môi trường mà ở đó protein có tổng điện tích âm = tổng điện tích dương được gọi là pI của protein, khi đó protein không di chuyển trong điện trường. Ứng dụng tính chất này để phân tích protein bằng các phương pháp như: điện di, sắc ký ái lực hoặc sắc ký trao đổi ion.

#### 3.3.2. Tính chất hòa tan, kết tủa và biến tính

- Tính hòa tan: trong nước các protein tồn tại dưới dạng keo, đa số protein tan trong dung dịch muối loãng. Đó là do protein có lớp áo nước và các tiểu phân protein tích điện cùng dấu.

Không giống các protein hình sợi, phần lớn protein hình cầu tan được trong nước.

Độ hòa tan của chúng ảnh hưởng bởi nồng độ muối. Tăng nồng độ muối từ 0% lên 1% làm giảm độ hòa tan của chúng bởi ion muối trung hòa điện tích của protein, do đó giảm lực hút tĩnh điện giữa các phân tử protein cạnh nhau. Tuy nhiên nồng độ muối rất cao làm kết tủa protein bởi vì lớp áo nước của protein bị ion muối trung nắm giữ

- Sự kết tủa protein: khi làm mất l  
rotein sẽ bị kết tủa. Khi thêm các dụ  
rotein sẽ làm protein kết tủa bởi vì d  
ging biến tính, kết tủa có thể đảo n  
óp áo nước và trung hòa điện tích của protein thì  
ng môi hữu cơ (ví dụ cồn) vào dung dịch chứa  
ung môi hữu cơ sẽ cạnh tranh với nước. Không  
; Được và không phá hủy hoàn toàn tính chất của  
profe1n.

- Sự biến tính protein: protein bị biến tính khi thay đổi hoặc làm đảo lộn cấu trúc  
bậc 2, 3, 4 của nó. Các liên kết trong phân tử protein bị đứt trừ liên kết peptid. Tính chất  
lý hóa của protein (độ nhớt, độ hòa tan) sẽ bị thay đổi. Hoạt tính sinh học của protein sẽ  
bị giảm hoặc mất. Nguyên nhân gây biến tính có thể là do nhiệt độ cao, áp suất cao, tia  
tử ngoại hoặc các yếu tố hóa học: Acid mạnh, base mạnh hoặc muối kim loại. Sau khi  
\_ loại bỏ các nguyên nhân gây biến tính mà protein không trở lại trạng thái ban đầu thì  
được gọi là biến tính không thuận nghịch. Nếu protein trở lại trạng thái như cũ hoặc ở  
mức độ nào đó thì được gọi là biến tính thuận nghịch. "

### 3.3.3. Protein hấp thụ ánh sáng tử ngoại

Protein không hấp thụ ánh sáng nhìn thấy do đó chúng không màu trừ khi chứa  
\_ nhóm ngoại €O máu, như Hem trong hemoglobin hoặc retinal trong màng sắc tố  
rhodopsin. Tuy nhiên chúng lại hấp thụ ánh sáng tử ngoại với hai đỉnh hấp thụ cực đại.  
Đỉnh thứ nhất hấp thụ ở bước sóng 190nm do liên kết peptid. Đỉnh hấp thụ thứ 2 ở  
280nm, tạo ra bởi các nhóm bên của các acid amin có nhân thơm. Đỉnh hấp thụ ở  
280nm thường được sử dụng ở phòng thí nghiệm do nó liên quan đến tính đặc hiệu của  
protein. Tuy nhiên acid nucleic có 1 đỉnh hấp thụ ở bước sóng 260 nm chồng lên đỉnh  
hấp thụ của protein.

Nucleic acid

Protein

Độ hấp thụ quang

220 240 260 280 300 Bước sóng

má... saanm

Hình 7.23. Phổ hấp thụ của protein và acid nucleic

### 3.4. Chức năng của protein

Protein đảm nhận nhiều chức năng q

protein có thể được chia thành hai nhóm: pr0

uan trọng trong cơ thể. Về mặt chức năng,

tein chức năng và protein cấu trúc.



### 3.4.1. Protein chức năng

~ Protein enzym xúc tác các phản

globin vận chuyển oxy trong máu, ansfann, »

ản ứng hóa sinh xảy ra trong cơ thể sống,

- Protein vận chuyển: hemo,

chuyển sắt, ceruloplasmin vận chuyển đồng...

- Các protein bảo vệ như các kháng thể

sự nhiễm virus...

- Protein điều hòa: protein cơ cơ (myosin,

ê: IgA, IgE, IgM, IgG. Interferon chặn,

actin), protein điều hòa sao chép,...

### 3.4.2. Protein cấu trúc

Là những protein tham

collagen, elastin...

## 4. HEMOGLOBIN VÀ MYOGLOBIN

Cơ thể người tiêu thụ khoảng 500g O<sub>2</sub> mỗi ngày. Lượng oxy này không thể được vận chuyển bằng cách hòa tan trong máu. Áp lực riêng phần của oxy ở phổi khoảng, 90mmHg, nghĩa là 1L máu chỉ hòa tan được 2,8 mL (4, 1mg) O<sub>2</sub>. Không Có protein Vận chuyển oxy, 8000L máu được tim bơm tới các mô mỗi ngày chỉ cung cấp được khoảng 30g oxy, chỉ đạt 6% tổng nhu cầu cơ thể. Thay vào đó, máu người chứa 150g/L hemoglobin (Hb) - protein vận chuyển O<sub>2</sub> trong hồng cầu. Nhờ có Hb, 1L máu có thể hòa tan được 280mg oxy gấp 70 lần so với máu không có Hb. Quá trình gắn O<sub>2</sub> vào Hb được gọi là quá trình oxygen hóa - là một quá trình thuận nghịch:

gia cấu tạo mô liên kết, hình thành khung xương B như

Oxygen hóa

Protein + O<sub>2</sub> ⇌ Protein-O<sub>2</sub>

Khử oxygen hóa

Đo đó, oxy được : gắn vào Hb khi lượng oxy phong phú và được giải phóng khỏi Hb khi nồng độ oxy thấp.

### 4.1. Nhân Hem là vị trí gắn oxy của Hb và Myoglobin (Mb)

,Không có nhóm chức năng nào của các acid amin thường gặp có thể gắn oxy. DO

đó để oxy gắn vào Hb và Mb cần phải có nhóm ngoại - Hem. Hem gồm 1 nhân

porphyrin gọi là protoporphyrin IX, với ion Fe được tạo ,phức ở trung tâm.

Protoporphyrin IX gồm 4 vòng 5 cạnh có chứa N (vòng Pyrrol) gắn với nhau bằng các

cặp methin (CH=) và gắn thêm với nhóm methyl (-CH<sub>3</sub>), 1 (-CH=CH<sub>2</sub>) vì

propionat (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COO-) ở nhóm bên. 3), vinyl (-

Nhóm propionat

Cửa Hình 7.23. Cấu trúc của nhân

CH; Hem trong Hb và Mb. Phần

Y trên của nhân Hem ưa nước

\_CH; do có chứa nhóm bên :

“A CÀ ĐÀ propionat tích điện, trong khi

N đó phân dưới ky nước. Các

< N liên kết đôi liên hợp của hệ |

thống vòng làm cho nhân Hem

li

SẢÁ

/

ĐC

có màu. OxyHb màu đỏ,

Nhómvinl cCHạ tốt

Nhóm mu

Vòng cv.

`

ch deoxyHb có màu xanh.

Heme

Phần quan trọng nhất của nhân Hem là ion Fe. Giống như các kim loại nặng khác,

Fe ion hóa có thể hình thành liên kết với các cặp electron tự do của nguyên tử O và N.

Sắt trong Hem liên kết với nguyên tử N của 4 vòng pyrrol. Trong Hb và Mb, sắt tạo ra l

liên kết thứ 5 với nguyên tử nito ở trong l nhóm bên histidin của apoprotein. Histidin

này được gọi là histidin gân. Liên kết thứ 6 được hình thành với phân tử oxy:

Sắt có thể tồn tại ở trạng thái Fe<sup>2+</sup> hoặc Fe<sup>3+</sup>. Fe<sup>2+</sup> có tính oxy hóa cao hơn do nó

\_\_\_ có thể được tạo thành từ Fe<sup>2+</sup> bằng cách loại đi 1 electron.

«

na ủ

Fe<sup>2+</sup> Fe<sup>3+</sup>

ày, =0)

`

hóa. Fe của nhân Hem

Theo định nghĩa, quá trình loại đi 1 electron được gọi là oxy

trong Hb và Mb luôn luôn tồn tại ở trạng thái Fe<sup>2+</sup>. Thậm chí trong quá trình gắn với OXY

ồ cũng không bị oxy hóa thành Fe<sup>3+</sup>. Nó chỉ bị oxygen hóa chứ không bị oxy hóa.

#### 4.2. Myoglobin (Mb)

Mb cũng tương tự như Hb nhưng chỉ có 1 chuỗi polypeptid chứa oxy trong thời gian ngắn để CO. Nó chỉ có nhân Hem (trọng lượng phân tử xấp xỉ 17kDa) cấu trúc xoắn  $\alpha$ . 8 vòng xoắn  $\alpha$  với chiều dài từ 7-

nm, các  $\alpha$  helix. Bắt đầu từ đầu amino các đoạn không xoắn. Bắt đầu hình thành để đánh dấu tại ở trong cơ, chức năng của nó là

Hệ: 1 chuỗi peptid có 153 acid amin

- Khoảng 75% acid amin tham gia

7-23 acid amin được nối với nhau

chuỗi xoắn được ký hiệu bằng, S

dấu bằng chữ cái chỉ chuỗi T-

serine

amino thứ 8 của chuỗi xoắn K

chữ cái từ A đến H. Vị trí của các amino, ở vị trí 93 của chuỗi pol

và vị trí của nó trong chuỗi xoắn. Ví dụ, HisH93 - X

t S vì nó là amino

tính từ đầu amino, được ký hiệu là F

Hình 7.24. Cấu trúc bậc 3 của Mb và chuỗi B của Hb

Nhiều chuỗi xoắn tương tác với các acid amin kỵ nước xếp thành 1 nhóm ở 1 bên và các acid amin ưa nước xếp thành nhóm ở bên đối diện. Đầu ưa nước được nước bao quanh còn đầu kỵ nước quay vào trong trung tâm của phân tử. Phần bên trong của Mb được lấp đầy bởi các nhóm bên không phân cực cuộn chặt lại, tương tác kỵ nước là lực chính cấu trúc bậc 3 của Mb.

Nhóm Hem được gấp giữa xoắn E và xoắn F, vị trí này được ổn định bởi các tương tác kỵ nước giữa các nhóm bên của acid amin và liên kết giữa sắt và histidine gần. Ở phía đối diện với histidine gần, Fe của Hem đối diện với histidine xa (His E7) mà không gắn với nó.

Khoảng cách giữa histidine xa và Fe của hem đủ rộng để chứa được 1 phân tử oxy.

Giống như phân tử lớn các protein trong bào tương, Mb không chứa liên kết disulfide.

Cấu trúc bậc 3 của nó được duy trì chỉ bởi các lực không đồng hóa trị.

#### 4.3. Hemoglobin (Hb)

Hb chỉ được tìm thấy trong hồng cầu. Hồng cầu giải phóng từ tủy xương và lưu hành trong máu khoảng 120 ngày trước khi chúng bị bắt giữ bởi 3a; ở lách và các mô khác. Hồng cầu không có nhân và bị bắt giữ bởi đại thực bào ở lách và các mô khác. Hồng cầu không có nhân do đó nó không thể phân chia và tổng hợp

in; chúng chỉ chết đi. Hb đ ừa kể từ gà  
rotcin; chúng € i ) Cuộc thừa kế từ tiền nhân của chú

\_ - F Lm sa ân của chúng t ỹ :

đe am: thông có hệ do đồ lộn lu vm tị vận ng xong

lượn Bút hồng cầu là tk: ht chuyên hóa yêm khí đường glucose tạo ra acid lactic.

Thực chat. 8 túi chứa đầy Hb hòa tan trong bào tương với nồng độ

khi Mb chỉ gổ ải

TA K ỗi )i bị LÂMEST,, chuỗi Dolypeptid với nhân hem, /fĐ có 4 chuỗi

peptid, gi sản với ì nhân hem. Ở người có một vài loại Hb. HbA chứa 2

polyP ` F Ấ: ^ ^ '

chuỗi ø và hai chuỗi B, là thành phần Hb chủ yếu ở người trưởng thành. HbA2 chiếm

) cũng chứa 2 chuỗi ơ nhưng thay vì 2 chuỗi f,

thành phân ít hơn và HbE (Hb bào thai

\_ở HbA2 chứa 2 chuỗi ò và HbF chứa 2 chuỗi y.

Bảng 7.3. Các Hb quan trọng nhất ở người

Tiểu đơn vị

Loại Cấu trúc Tầm quan trọng

HbA đzB2 97% Hb người trưởng thành

HbA2 d2đ2 2-3% Hb người trưởng thành

| HbF (bào thai) đav2 Hb chính ở tam cá nguyệt thứ 2 và thứ 3 của

\_| bào thai

\_\_\_ Chuỗi ơ có 141 acid amin, chuỗi B, ò và y có 146 acid min. Tất cả các chuỗi này  
đều liên quan đến nhau về mặt cấu trúc. Chuỗi ø và B giống nhau ở 64 acid min của  
chúng. Chuỗi B và y khác nhau 39 trong số 146 acid min, còn chuỗi B và ò khác nhau 10  
acid min.

Mặc dù các chuỗi Hb quan hệ xa với Mb, chỉ 28 acid min giống nhau giữa các  
^ chuỗi ơ, và Mb. Những acid min được bảo tồn này bao gồm histidin gần và xa, 1 vài  
acid min tiếp xúc với hem. Phần lớn các vị trí acid min không giống nhau là các thay thế  
\_ “bảo tồn”. Điều này có nghĩa là các acid min tương ứng có tính chất giống nhau.

Mỗi tiểu đơn vị Hb tự gấp thành 1 hình dạng giống như cấu trúc bậc 3 của Mb. Do  
đó Hb giống như 4 phân tử Mb được gắn với nhau. Tương tự Mb, mỗi tiểu đơn vị của  
Hb có lõi kỵ nước và bề mặt ưa nước. Các tiểu đơn vị tương tác với nhau phần lớn bởi  
liên kết hydro và liên kết muối, không có bất kỳ liên kết disulfid nào.

HbF có ái lực gắn oxy cao hơn các Hb ở người trưởng thành. Trong HbA, 2,3-  
diphosphoglycerat (DPG) hình thành liên kết muối với amin tận của các chuỗi B và với  
nhóm bên của Lys EF6 và His H2I của chuỗi ỹ. Trong chuỗi y của HbF, His H21 được  
thay thế bởi 1 acid min serin không mang điện. Do đó DPG gắn với HbF lỏng lẻo hơn  
so với gắn vào HbA, và nó giảm ái lực của HbF với oxy ít hơn so với HbA. Do đó, HbF  
có ái lực với oxy cao hơn HbA. Nó bão hòa một nửa ở áp lực 20 mmHg so với 26  
mmHg của HbA. Điều này giúp tăng cường vận chuyển oxy từ máu mẹ tới máu bào thai  
trong mao mạch nhau thai.

4.4. Các bậc cấu trúc bậc khác nhau của Hb < |

Các tiểu đơn vị của deoxyhemoglobin được giữ với nhau bằng § liên kết muối  
giữa các chuỗi polypeptid cũng như các liên kết hydro và các tương tác không đồng hóa

trị khác. Khi bị oxygen hóa, các liên kết muối bị phá vỡ và 1 loạt các liên kết hydro mới

e tiểu đơn vị tronE oxyhemoglobin yếu hơn ,  
ảnh của deoxyhemoglobin gọi là dạng T ty  
g R (dạng nghỉ). ậ  
được hình thành. Tương tác của cá  
deoxyhemoglobin. Do đó sự hình th nh  
kéo căng), còn của oxyhemoglobin gọi là dạn  
@  
SC

œ Hình 7.25. Mô hình đơn giản hóa sự chuyển  
ma “nguyên tử từ dạng T sang dạng R trong suốt quá  
” trình oxygen hóa.

T0ng

hạ bị

Hb bị oxygen hóa từng phần chiếm phần lớn

© 0; © thời gian trong các giai đoạn trung gian. Thực

AE tế, các dạng khác nhau từ T “nguyên chất”

đến R “nguyên chất” tồn tại cân bằng trong

mỗi giai đoạn oxygen hóa

° G

©;

° O;

0;

Dạng R “nguyên chất”

Hình dạng của Hb thay đổi trong quá trình oxygen hóa do khoảng cách liên kết  
giữa Fe của hem và 5 nguyên tử Nito bị ngắn đi một cách phức tạp khi oxy gắn vào.

Việc này làm xoắn hình dạng của nhân hem và kéo xoắn F vào histidin gần (E8). Sự  
tương tác với các tiểu đơn vị khác bị mất ổn định, còn hình dạng của toàn bộ phân tử  
được chuyển sang dạng R.

„Sự khác biệt quan trọng nhất giữa hai dạng này là ái lực gắn oxy của chúng. Dạng  
R gắn oxy chặt chẽ hơn dạng T khoảng 150-300 lần. Protein có thể đảm nhận những cấu  
trúc thay thế cao hơn được gọi là protein dị lập thể. Các cấu trúc thay thế của 1 protein  
dị lập thể chuyển đổi qua lại liên tục, sự cân bằng của chúng ảnh hưởng bởi sự gắn của  
phối tử. Một phối tử (“ligand” Latin nghĩa là “gắn”) là một phân tử nhỏ gắn thuận  
nghịch với 1 protein.

Hồng cầu chứa enzym methemoglobin reductase - enzym này sử dụng coenzym  
NADH để khử methemoglobin thành hemoglobin. Những thiếu hụt di truyền enzym này  
là nguyên nhân gây ra bệnh methemoglobin máu.

4.5. Đặc điểm của quá trình gắn Hb và O<sub>2</sub>

„ Đường cong gắn oxy miêu tả sự bão hòa của các nhân Hem ở nhiều áp lực riêng  
phân của . Ở áp lực riêng phân của oxy khoảng 100 mmHg ở các phế nang, 90  
ở mao mạch phổi, và 30-60 mmHg ở mao mạch của mô. Khi có CO, P  
giảm xuống còn khoảng 20 mmHg. Áp lực của phân tử lớn các mô. Khi có CO, P

Báo hò2 OXY Áp lực riêng phần củ  
mô ngoài phải YỜ

Đạo woglobin = 1 tor

Pạo hemoglobin = 26 torr

Hemoglobin

Hình 7.26. Đường cong gắn oxy của Hb và

Mb. PBO là áp lực riêng phần của oxy ở đó

một nửa các nhân Hemđược gắn oxy

(Torr = mmHg)

!  
!  
!  
!  
!  
!  
!  
!  
!  
!  
!  
!  
!  
!  
!

PO: (for)

Hình dạng của các đường cong gắn oxy khác biệt đáng kể. Đường cong của Mb là hình hyperbol với phản ứng gắn oxy được viết đơn giản thành:

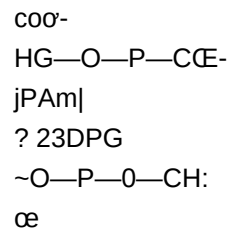
$Mb + O_2 \rightleftharpoons Mb \cdot O_2$

Còn đường cong của Hb là hình sigma. Hb khử oxygen toàn phần có dạng chính là dạng T - dạng có ái lực với oxy rất thấp. Điều này được giải thích cho phần đường cong bằng phẳng dưới 10 mmHg. Tuy nhiên, khi tăng áp lực riêng phần của oxy, Hem đầu tiên gắn với oxy. Sự .oxygen hóa của hem đầu tiên phá vỡ hình dạng T và chuyển cấu trúc sang dạng R. Điều này tự lặp lại với việc gắn các phân tử oxy thứ 2 và thứ 3. Oxy gắn với nhân Hem trong Hb làm tăng ái lực gắn oxy của các nhân Hem còn lại. Quá trình này gọi là cộng tác dương tính.

ị Sự cộng tác làm tăng hiệu quả vận chuyển oxy của Hb. Không có sự cộng tác này, pO phải tăng 8l lần mới có thể tăng sự bão hòa oxy từ 10% lên 90%. Tuy nhiên, đối với Hb, tăng 4,8 lần là đủ để tăng sự bão hòa oxy như vậy. Do sự cộng tác dương tính, Hb bão hòa khoảng 96% ở mao mạch phổi ( $pO_2 = 90$  mmHg) nhưng bão hòa 33% ở các mao mạch khi cơ hoạt động ( $pO_2 = 20$  mmHg). Phần nhỏ oxy đi vào các mô khác do đó máu tĩnh mạch hỗn hợp chỉ được oxygen hóa 60-70%. Mặc dù lượng oxy này không được sử dụng trong điều kiện bình thường nhưng nó có thể giữ cho 1 người sống được vài phút sau cơn ngừng thở cấp.

\* Vai trò của 2,3 - diphosphoglyceat (DPG)

2,3 diphosphoglycerat (2,3DPG) là phân tử hữu cơ nhỏ tồn tại trong hồng cầu với nồng độ khoảng 5 mmol.



Hình 7.27. Cấu tạo của 2,3 DPG



s, +: với Hb. Một phân tử DPG được gắn và

Ảnh hưởng của DPG lên

đường của hai chuỗi β. DPG gắn vào dạng HbT hơn nên DPG là - Dạng

đó nó chỉ ổn định với dạng T. Do dạng T có ái lực với O<sub>2</sub> giảm

ái lực của Hb với O<sub>2</sub>.

Hình 7.28. Ảnh hưởng của DPG lên

sự cân bằng của hai dạng T và R của Hb.

THỂ Dạng R Liên kết muối giữa DPG và chuỗi B Ổn định

các lực nổi O<sub>2</sub>; thấp na<sup>+</sup> giữ dạng T

Dạng T Dạng R

các lực nổi O<sub>2</sub> thấp các lực nổi O<sub>2</sub> cao.

DPG là chất điều hòa quan trọng sự gắn oxy với Hb. Nồng độ DPG trong hồng

cầu tăng trong tình trạng thiếu oxy, bao gồm bệnh phổi, thiếu máu nặng và thay đổi độ

cao. Điều này ảnh hưởng đến sự oxygen hóa trong mao mạch phổi, nhưng thúc đẩy sự

tải oxy ở mô khi mà áp lực riêng phần ở phân tử của đường cong gắn oxy.

DPG là một chất dị lập thể âm nhằm điều hòa việc gắn oxy vào Hb do nó làm

giảm ái lực với oxy. Một chất dị lập thể dương làm tăng ái lực với oxy.

.. Hb không chỉ là một protein dị lập thể. Enzym dị lập thể được điều hòa bởi các

chất dị lập thể âm và dị lập thể dương lần lượt ức chế hoặc thúc đẩy sự xúc tác của

enzym. Các yếu tố này gắn vào các vị trí điều hòa của enzym nằm ngoài vị trí hoạt

động. Phần lớn protein dị lập thể có trên 1 tiểu đơn vị, và tương tác giữa các tiểu đơn vị

ảnh hưởng bởi việc gắn các phân tử.

%bão hòa Giớihanápweriêngphincia

oxy tại mô

IIb không DPG

Lên cao

Bình thường: 7.5mM BPG

SmM BPG

Hình 7.29. Ảnh hưởng của 2,3 DPG tới ái lực

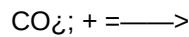
gắn oxy của Hb.

|  
|  
|  
|

+ Hiệu ứng Bohr tăng cường vận chuyển oxy

Hoạt động chuyển hóa có thể làm mở

„9 gia CO<sub>2</sub>: si Tế pha Tng Tối” ! trường bị acid bởi hai cơ chế. Một là sự  
 ớc tạo thành acid carbonic:



Cơ chế khác là sự hình thành của acid lactic từ

— Cơ chế kh active từ glucose hoặc glycogen - ở những

tế bào chỉ bại cách tạo ra lượng nhỏ ATP khi không sử dụng Eise# rên Acid lactic  
 được hình thành từ cơ cơ và dưới điều kiện thiếu hụt oxy q

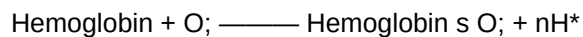
Môi trường acid làm giảm ái lực của Hb

gắn vào Hb. Đây gọi là hiệu ứng Bohr. Nó xả

Hb khi gắn VỚI OXY.

đối với Oxy, gây ra giải phóng các oxy

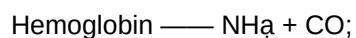
y ra do proton (H<sup>+</sup>) được giải phóng từ



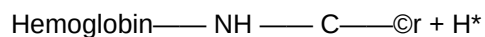
Khi phản ra diễn ra theo chiều ngược lại, oxy được giải phóng khi proton gắn

vào Hb. Khoảng 4 „7 Proton gắn vào khi 1 phân tử oxy được giải phóng. Khi nồng độ  
 proton tăng lên đây phản ứng theo chiều bên trái, giải phóng oxy khỏi Hb.

... Bên cạnh hoạt động acid hóa của nó, CO<sub>2</sub> giảm ái lực của Hb với oxy bởi việc gắn  
 đồng hóa trị với nhóm amin tận của các chuỗi α và β. Phản ứng này hình thành  
 carbamin Hb:



|



Phản ứng thuận nghịch này diễn ra liên tục không cần enzym. Carbamin Hb có ái

lực với oxy thấp hơn Hb. Giống như tác dụng của pH, tác động của CO<sub>2</sub> đảm bảo oxy  
 được giải phóng dễ dàng ở các mô chuyển hóa mạnh - nơi mà cần oxy nhất.

Phần lớn CO<sub>2</sub> được vận chuyển dưới dạng bicarbonat. CO<sub>2</sub> tan trong nước tốt

hơn O<sub>2</sub>; do đó, một phần CO<sub>2</sub> được vận chuyển dưới dạng hòa tan trong máu. Phần khác  
 được vận chuyển dưới dạng carbamin Hb và protein máu.

Tuy nhiên, 80% CO<sub>2</sub> được vận chuyển từ mô tới phổi bằng bicarbonat. CO<sub>2</sub>

khuyếch tán vào trong hồng cầu, enzym carbonic anhydrase nhanh chóng tạo ra tình  
 trạng cân bằng giữa CO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O và acid carbonic. Phần lớn acid carbonic phân ly thành  
 H<sup>+</sup> và anion bicarbonat. Mặc dù H<sup>+</sup> gắn với Hb như phân của hiệu ứng Bohr, bicarbonat  
 ra ngoài tế bào bởi sự trao đổi với ion Cl<sup>-</sup>. Sự trao đổi này nhờ 1 kênh trao đổi ion trên  
 màng tế bào. Bicarbonat được vận chuyển tới phổi, hòa tan trong máu. Ở mao mạch  
 phổi, tất cả các quá trình này diễn ra ngược lại trong đó CO<sub>2</sub> được đào thải ra ngoài.

°%

HO G0. CO;

@ anhydase Hình 7.30. Cơ chế chính vận chuyển c,

% - Tất cả các quá trình đều thuận nghịch,

HÓO;

` S CÊN +>HGO S7 Chiều của chúng phụ thuộc vào năng ả,

cơ chất ở mô ngoài phi (A) và trong mao

mạch phổi (B).

TÓM LẠI

Protein vận chuyên oxy là cần thiết vì oxy rất ít tan trong nước. Hb trong hồng cầu và Mb trong cơ là các protein có cấu trúc tương tự nhau đều sử dụng nhân Hem là nhóm ngoại. Mb chỉ có 1 chuỗi polypeptid và 1 nhân Hem. Hb có 4 chuỗi polypeptid, mỗi chuỗi lại gắn với 1 nhân Hem. Hb ở người trưởng thành (HbA) có 2 chuỗi  $\alpha$  và 2 chuỗi  $\beta$  còn Hb bào thai (HbF) có 2 chuỗi  $\alpha$  và 2 chuỗi  $\gamma$ . Mb có ái lực với oxy cao hơn Hb, HbF cũng có ái lực với oxy cao hơn HbA. Hb (không phải Mb) có đặc tính dị lập thể. Sự cộng tác dương tính giữa các nhân Hem tạo ra đường cong gắn oxy hình sigma. DPG và proton là các yếu tố dị lập thể âm làm giảm ái lực với oxy. Thiếu hụt Hb trên lâm sàng sẽ xuất hiện thiếu máu. Hb có thể bị ngộ độc bởi Các chất oxy hóa  $Fe^{2+}$  của Hem thành  $Fe^{3+}$  và do gín cạnh tranh của  $CO$  ngăn chặn vị trí gắn của oxy trên Fe của Hem.

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày cấu trúc chung của các acid amin.
2. Trình bày phân loại acid amin theo nhóm bên, ý nghĩa của mỗi loại.
3. Trình bày cấu trúc của peptid và hoạt tính sinh học của một số loại peptid.
4. Trình bày các bậc cấu trúc của protein và các liên kết ổn định mỗi loại cấu trúc:
5. Trình bày các tính chất lý hóa và một số chức năng của protein.
6. Trình bày cấu trúc và chức năng của Hemoglobin và Myoglobin.

[  
Í

## Chương 8

### CHUYỂN HÓA ACID AMIN

#### MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Trình bày được quá trình giáng hóa protein nội sinh nhờ Dr0feasom.
2. Trình bày được quá trình khử amin oxy hóa và quá trình trao đổi amin của các acid amin. Liên quan giữa sự trao đổi amin và sự khử amin oxy hóa.
3. Trình bày được quá trình tạo ure; sự liên quan giữa chu trình ure và chu trình acid citric.

#### MỞ ĐẦU

Acid amin là đơn phân cấu tạo nên protein, thành phần cơ bản và là đặc tính của cơ thể sống. Trong cơ thể người và động vật bậc cao, acid amin không dự trữ mà được chuyển hóa liên tục. Nguồn cung cấp acid amin cho cơ thể nhờ hấp thu từ thức ăn, thoái hóa protein nội sinh hoặc do cơ thể tự tổng hợp. Tuy nhiên, cơ thể không tự tổng hợp được 8 acid amin: Val, Leu, Ile, Phe, Thr, Trp, Met, Lys mà bắt buộc phải cung cấp từ thức ăn. Acid amin dư thừa sẽ bị thoái hóa chủ yếu theo con đường loại bỏ nhóm amin tạo ra khung carbon. Khung carbon sẽ được biến đổi và chuyển hóa theo con đường chuyên biệt. Phần lớn nhóm amin sẽ được đào thải ra ngoài cơ thể dưới dạng ure. Chương này sẽ trình bày các quá trình thoái hóa protein nội sinh và ngoại sinh để hình thành acid amin; quá trình chuyển hóa acid amin và tổng hợp ure trong mối liên quan với chu trình Krebs.

#### 14. SỰ THỦY PHÂN PROTEIN THÀNH ACID AMIN

##### 1.1. Sự thủy phân protein ngoại sinh (sự tiêu hóa protein)

Quá trình tiêu hóa protein ngoại sinh bắt đầu từ dạ dày. Dạ dày bài tiết HCl và pepsin. Với pH từ 1 đến 2 ở dạ dày, cấu trúc bậc 2, bậc 3 và bậc 4 của protein bị phá vỡ. Phân tử protein bị phân giải. Pepsin được bài tiết dưới dạng tiền chất không hoạt động là pepsinogen. Pepsinogen được hoạt hóa bởi HCl thành pepsin hoạt động. Pepsin thủy phân đặc hiệu liên kết của acid amin nhân thơm ở đầu N tạo ra các peptid ngắn hơn và đi xuống ruột non.

Ở một non, pepsin bị bất hoạt do pH môi trường kiềm. Tuy bài tiết các proenzym (zymogen) như trypsinogen, chymotrypsinogen, proelastase, procarboxypeptidase và đổ vào ruột non; các tiền enzym này được biến đổi từ dạng không hoạt động thành dạng hoạt động. Trypsinogen được hoạt hóa bởi enterokinase của ruột non thành trypsin. Trypin trở lại hoạt hóa trypsinogen, proelastase, chymotrypsinogen, Procarboxypeptidase thành các enzym hoạt động tương ứng. Các enzym tiêu hóa này

n tử protein giải phóng các acid amin tự q  
 thủy phân đặc hiệu liên kế tid trong phâ 5 EEVANG ự độ,  
 ủy phân đặc hiệu liên kết peptid trong p d amin kiềm, chymotrypsin thủy phân liên  
 Trypsin thủy phân liên kết peptid của các aci li ng: tá n9 Dhi  
 kk pi Sản các acid An quấy tính, elastase thủy phân mm xốt p Si CMA Các acid  
 amin nhỏ như Giy, Ala, Ser. Carboxypeptidase thủy phân An) nã sẾN d CũA Các acij  
 amin đầu - C tận. Aminopeptidase của ruột non thủy phân HỒN PHỊ ẤP Erb 8min  
 đầu - N tận. Các acid amin được hấp thu qua thành ruột theo cơ ơh© Vận chuyển tị,  
 cực, cần năng lượng.

## 1.2. Sự thủy phân protein nội sinh

Các protein nội sinh cũng thoái hóa và tổng hợp mới VỚI một tốc độ hằng định ở  
 người trưởng thành. Quá trình này gọi là sự đổi mới prot©1n. Thời ĐINH êm hủy CũA các  
 protein trong cơ thể từ 30 giây đến nhiều ngày, phụ thuộc vào nhu cầu hoặc tuổi thọ của  
 tế bào. Ví dụ: enzym có vai trò điều hòa một điểm nào đó trong chu trình chuyên hóa  
 thường có đời sống rất ngắn, nhưng hemoglobin có thể tồn tại tới 120 ngày theo đời  
 sống của hồng cầu. Ngoài ra, các protein lỗi, bị sai sót trong tổng hợp hoặc dư thừa đều  
 bị thoái hóa. Lượng protein đổi mới chiếm khoảng 1 - 2% protein toàn phân/ngày. Tỷ lệ  
 protein đổi mới nhiều hơn ở trẻ em trong thời kỳ phát triển nhanh. Phần lớn protein đổi  
 mới ngay trong tế bào chúng tồn tại. Protein huyết tương được chuyên hóa tại gan nhờ  
 gắn vào các receptor đặc hiệu trên màng tế bào gan.

Sự thoái hóa protein nội sinh theo hai hệ thống chính:

- Hệ thống thoái hóa proteasom trong bào tương: có mặt ở cả tế bào nhân sơ và nhân thật, chức năng thoái hóa protein sai sót hoặc protein có vai trò ở giai đoạn nhất định trong đời sống tế bào (những protein có đời sống ngắn). Ở tế bào nhân thật proteasom là phức hợp protease 26S gồm phần trung tâm 20S và 2 mũ điều hòa 19S.
- Hệ thống thoái hóa trong lysosom: thoái hóa protein màng, ngoài tế bào và những protein có đời sống dài. Hệ thống này chỉ có ở sinh vật có xương sống.

Protein cơ chất

Polyubiquitin gắn vào protein tương tác

với proteasom

F Tiểu phần 19S

(a) Phần trung tâm 20S (b) Proteasom hoàn chỉnh

Hình 8.1. Cấu trúc không gian ba chiều của Proteasome

: Ở tế bào nhân thật hệ thống thoái hóa proteasom trong bào tương phụ thuộc một loại protein gọi là ubiquitin, gồm 76 acid amin. Protein khi được gắn với ubiquitin sẽ là

tín hiệu để proteasom giáng hóa thành các đơn vị cá.

trên 4 ubiquitin gắn hiệu Protein đích thì quá thủ TT là acid amin. Tối thiểu phải có Ubiquitin sẽ gắn vào protein cơ tan B hóa mới được khởi động.

đó nhờ 3 enzym E1, E2 và E3 có sử dụng ATP Quá trình

5 h, ỹ

- Bước 1: ubiquitin được hoạt hóa bề; h

ệ Ôi ầ h

trong phức hợp UB - CO - S E1, 8 bởi E1 cần ATP tạo thành liên kết thioeste protein nhờ liên kết isopeptid tại acid amin lysin

- Bước 4: khi gắn đủ xẤy cỗ ỹ

lu TK ubiquin, phức hợp UB-protein được thoái hóa bởi

roteasom phụ thuộc ATP thành aci t SIÊN là, Đ+ h

Hệ, 1. cid amin. Ubiquitin được giải phóng tiếp tục trở lại  
9°

I

| [usawal-c—or + Ei—SH

Km

1

AMP +PPi

Quay ỹ

vòng lại [Ususe]-c—s—er

để gắn ì t2—\$H

thêm E1—SH

các °

ubiquitin [BSm-t—s—n

c4) Protein

| sa cơ chất

E2—=5H

9

—==|--

Isopeptide bond

Hình 8.2. Sơ đồ quá trình gắn ubiquitin vào protein đích

Sự đổi mới protein là sự thoái hóa protein thành peptid hoặc acid amin. Phần lớn acid amin này được tái sử dụng để tổng hợp protein mới, một số acid amin thoái hóa thành các sản phẩm trung gian và được đào thải ra khỏi cơ thể.

## 2. SỰ THOÁI HÓA ACID AMIN

### 2.1. Chuyển hóa nhóm amin của acid amin

Là một quá trình quan trọng, trong đó nhóm - NH<sub>2</sub> tách khỏi phân tử acid amin dưới dạng NH<sub>3</sub>.

### 2.1.1. Quá trình khử amin oxy hoá

e Khử amin oxy hóa các acid amin không phải glutamat

ác acid amin là quá trình đầu tiên trong thoái hóa

x À Shin Tế âci

khung carbon. Quá trình này gồm hai giai đoạn: lử

Quá trình khử amin oxy hóa c

amin nhằm loại bỏ nhóm amin khỏi

- Oxy hóa acid amin tạo ra acid imin.

: " \.

- Thuỷ phân tự phát acid imin tạo ra acid  $\alpha$ -ketonic và  $\text{NH}_3$ . |

Quá trình khử amin oxy hóa xảy ra ở bào tương, được xúc tác bởi các L acid thể

oxidase có coenzym là FMN.

$\text{R}-\text{CH}-\text{CoO}^+ \rightarrow \text{R}=\text{CH} >$

$\text{NH}_2$ ;  $\text{NH}$

FM

là FMNH;

$\text{CoO}^+ \longrightarrow \text{R}-\text{CO}-\text{COO}^- + \text{NH}_2^+$

O;

L/ :

$\text{H}_2\text{O}$ ; Catalase  $\text{H}_2\text{O} + 1/2\text{O}_2$ ;

Các L acid amin oxidase có ở lưới nội bào gan thận và hoạt tính thấp nên không

có vai trò quan trọng trong phản ứng khử amin oxy hóa.

e Khử amin oxy hóa glutamat

Riêng đối với glutamat được khử amin oxy hóa nhờ enzym glutamat

dehydrogenase (GLDH) trong ty thể. Enzym này có coenzym là  $\text{NAD}^+$  hoặc  $\text{NADP}^+$ .

$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{COO}^-)-\text{COO}^- \rightarrow \text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{COO}^- + \text{NH}_3$

$\text{NH}_3$  / \

(Gidam0)  $\text{NAD}^+ \rightarrow \text{NADH}$

( $\text{NADP}^+ \rightarrow \text{NADPH}$ )

Enzym glutamat dehydrogenase có hoạt tính xúc tác mạnh, nên glutamat được

khử amin oxy hóa với tốc độ cao mà không sinh ra  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Vì vậy, phản ứng này kết hợp

với quá trình nhận amin từ các acid amin khác tạo thành glutamat có vai trò trung tâm

trong vi: khử amin của các acid amin và quá trình thuận nghịch tùy thuộc vào nhu cầu của cơ thể.

### 2.1.2. Quá trình trao đổi amin

h Phần lớn các acid amin loại bỏ nhóm  $\alpha$ -amin bằng cách vận chuyển nhóm  $\alpha$ -amin

đến C $\alpha$  của acid  $\alpha$ -ketonic. Acid amin trở thành acid  $\alpha$ -ketonic tương ứng còn acid  $\alpha$ -

amino trở thành acid amin mới. Quá trình này gọi là phản ứng t $\alpha$

đổi amin. Xúc tác phản ứng trao đổi amin :  $\text{AST}$

(transaminase). Phản ứng tổng quát có thể được HP, là các enzym aminotransf $\alpha$

$\text{—CH-COO}^- + \text{R}_2\text{—CO—COO}^-$

$\text{R}_2\text{—CH—CO—COO}^- \rightarrow \dots$  RBSog :

$\text{NH}_4^+ \text{—COO}^- + \text{R}_2\text{—CH—COO}^-$

(transaminase) xúc tác cho sự vận

chuyển của pyridoxal phosphate

có coenzym là pyridoxalphosphat, chúng tồn tại trong ty thể nhân

lưu hành.

ALT

$\text{OOCCH}_2\text{CH}_2\text{COCOO}^- + \text{CH}_3\text{CHCOO}^- \rightarrow$  ý

3 ứng  $\text{OOCCH}_2\text{CH}_2\text{CHCOO}^- + \text{CH}_3\text{COCOO}^-$

NH<sub>4</sub><sup>+</sup> NH<sub>2</sub><sup>-</sup>

α-cetoglutarat Alanin Glutamat tổng hợp

(/A1//

↑ : AST -

$\text{OOCCH}_2\text{CH}_2\text{COCOO}^- + \text{OOCCH}_2\text{CHCOO}^- \rightleftharpoons \text{OOCCH}_2\text{CH}_2\text{CHCOO}^- + \text{OOCCH}_2\text{COCOO}^-$

+

NH<sub>4</sub><sup>+</sup> NH<sub>2</sub><sup>-</sup>

α-cetoglutarat Aspartat Glutamat Oxaloacetat

Việc xác định hoạt độ của AST, ALT trong huyết tương hoặc huyết thanh giúp cho chẩn đoán, tiên lượng bệnh về gan và bệnh cơ tim. Kết quả của quá trình trao đổi amin, nhóm amin của nhiều acid amin được vận chuyển đến α - cetoglutarat tạo thành glutamat.

2.1.3. Liên quan giữa trao đổi amin và khử amin oxy hóa

Các acid amin bị khử amin oxy hóa gián tiếp qua glutamat vì:

- Hoạt tính của enzym glutamat dehydrogenase rất mạnh nên glutamat được khử amin oxy hóa với tốc độ cao và có lợi về mặt năng lượng.
- Hoạt tính của enzym glutamat aminotransferase cao nên nhóm amin của hầu hết các acid amin tập trung tạo glutamat trong quá trình trao đổi amin.

xúc tác cho quá trình khử amin oxy hóa các

\* Các enzym L-amino-acid-oxidase

Sinh ra chất độc là H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

acid amin thông thường hoạt động yếu và S<sub>1</sub>

\* α-cetoglutarat là chất trung gian có hoạt động như một "

nhóm amin.

"con thoi" vận chuyển

: : = rat

Acid amin α-cetogluta

$\text{NADH} + \text{NH}_4^+ \rightarrow$  urê

Transaminase Glutamat mm

$\text{NAD}^+ + \text{H}_2\text{O}$

Acid α-cetonic Glutamat



i in

2.2. Chuyển hóa của nhóm carboxyl trong acid này.

Phản ứng khử carboxyl của acid amin xảy ra nhờ

decarboxylase, tạo thành các amin. Enzyme decarboxylase đặc biệt của acid amin.

decarboxylase

kiểu của các axit R-CH(NH<sub>2</sub>); + CO<sub>2</sub>;

NH<sub>2</sub>;

carboxyl của glutamat tạo thành

β-alanin có tính sinh học. Ví dụ: khử carboxyl" Cú: F

Một số amin có hoạt tính sinh học yên thân kinh. Chất này có

amino butyric acid (GABA) - là chất ức chế dẫn truyền; [nh kiến hiệu

trong hệ thần kinh trung ương, đặc biệt ở não. Khử carboxyl của histidin tạo thành

histamin - là chất có tác dụng giãn mạch, co cơ trơn và tăng tính thấm của thành mạch,

Histamin có ở nhiều mô.

Decarboxylase

"OOC-CH(NH<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>-COOH → OOC-CH(NH<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> + CO<sub>2</sub>;

NH<sub>2</sub>;

Glutamat

Các amin tiếp tục khử amin oxy hóa nhờ các enzyme monoamino oxydase (MAO)

hoặc diamino oxydase tạo thành aldehyd, rồi thành acid carboxylic tương ứng.

GABA

Dehydrogenase

MAO

R-CH(NH<sub>2</sub>)-NH<sub>2</sub> → R-CHO R-COOH

NAD<sup>+</sup> NADH + H<sup>+</sup>

Acid carboxylic tiếp tục thoái hóa đến CO<sub>2</sub> và H<sub>2</sub>O (xem phần Thoái hóa acid béo)

2.3. Số phận của NH<sub>4</sub><sup>+</sup>

2.3.1. Vận chuyển NH<sub>4</sub><sup>+</sup>

NH<sub>4</sub><sup>+</sup> được sinh ra ở hầu hết các mô và là chất độc đối với cơ thể. Khi NH<sub>4</sub><sup>+</sup> tăng

cao trong máu cơ thể bị nhiễm độc và ở trạng thái hôn mê cấp tính do pH của tế bào

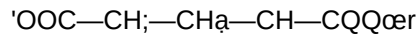
thay đổi. Bởi vậy, NH<sub>4</sub><sup>+</sup> phải được biến đổi thành chất không độc trước khi được đưa

vào máu để tới gan hoặc thận. NH<sub>4</sub><sup>+</sup> được gắn vào glutamat tạo glutamin nhờ enzyme

glutamin synthetase. Phản ứng qua 2 bước :

Bước 1: tạo hợp chất trung gian γ-glutamyl phosphat.

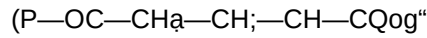
Bước 2: tạo glutamin.



Glutamat

ATP NH<sub>4</sub><sup>+</sup>

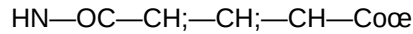
Enzyme Glutamin synthetase



Kết hợp O<sub>2</sub> -Glutamyl phosphat

NH<sub>4</sub><sup>+</sup>

Pi Glutamin synthetase

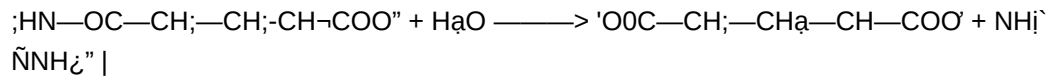


5 ñ > HH Nhan, Glutamin

NH<sub>4</sub><sup>+</sup>

Giữa mô và máu tuần hoàn rồi đến gan và thận, tại các mô này glutamin được thủy phân thành glutamat và NH<sub>4</sub><sup>+</sup> dưới tác dụng của glutaminase ở ty thể tế bào. ;

men Glutaminase



§ +

Glutamin Glutamat bị

Ở thận, NH<sub>4</sub><sup>+</sup> được đào thải theo nước tiểu và góp phần điều hòa thăng bằng acid base của cơ thể.

Ở gan, NH<sub>4</sub><sup>+</sup> được biến đổi thành ure và qua thận được đào thải theo nước tiểu.

Ngoài ra, ở cơ con đường vận chuyển nhóm NH<sub>4</sub><sup>+</sup> nhờ chu trình glucose - alanin do đặc điểm chuyển hóa yếm khí đối bào pyruvat ở cơ. (xem chuyển hóa Glucid).

## 23.2. Quá trình tổng hợp urê

— NH<sub>4</sub><sup>+</sup> được biến đổi thành urê qua chu trình urê tại tế bào gan. Nguyên liệu để tổng hợp urê gồm có:

Một nguyên tử nitơ lấy từ NH<sub>4</sub><sup>+</sup> tự do.

Một nguyên tử nitơ lấy từ aspartat.

Một nguyên tử carbon lấy từ CO<sub>2</sub> dưới dạng HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>.

Ba phân tử ATP.

Một phân tử ornithin làm môi.

Năm enzym xúc tác.

Quá trình tổng hợp urê qua 2 bước:

+ Bước I: tổng hợp carbamyl phosphat.

Phản ứng xảy ra ở ty thể tế bào gan, từ nguyên liệu là HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> và NH<sub>4</sub><sup>+</sup> nhờ enzym carbamylphosphat synthetase I. Đây là enzym then chốt của chu trình urê.

2ADP+P

2ATP

Ca -HNSGD—U)

%

HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> + NH<sub>4</sub><sup>+</sup>

+ Bước 2: gồm 4 phản ứng.

Phản ứng 1: tạo citrulin từ carbamyl phosphat và ornithin. Phản ứng xảy ra ở ty thể

Ornithin carbamyl transferase

$\text{H}_2\text{N}-\text{CO}-\text{P} + \text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}-\text{COOH} \rightarrow \text{H}_2\text{N}-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}-\text{COOH} + \text{P}_i$

NH<sub>2</sub>

hở Citrulin

Carbamyl phosphat Ornithin

Enzym xúc tác cho phản ứng này là ornithin carbamyl transferase. Citrulin được tạo thành từ ty thể ra bào tương phản ứng với aspartat.

Phản ứng 2: tạo arginosuccinat từ citrulin và aspartat nhờ enzym arginosuccinate synthetase:

Arginosuccinate synthetase NH<sub>2</sub>

|

$\text{H}_2\text{N}-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}-\text{COOH} + \text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{COOH})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH} + \text{ATP} \rightarrow \text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{NH}_2)(\text{CH}_2)_3-\text{CH}-\text{CH}(\text{COOH})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH} + \text{AMP} + \text{PP}_i$

ATP AMP + PP<sub>i</sub>

NH<sub>2</sub>; NH<sub>2</sub>

HOOC-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOH

Citrulin Aspartat Arginosuccinat

Phản ứng 3: tạo arginin và fumarat từ arginosuccinat, enzym xúc tác cho phản ứng là arginosuccinate lyase:

NH<sub>2</sub>; H<sub>2</sub>

| Arginosuccinate lyase

$\text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{NH}_2)(\text{CH}_2)_3-\text{CH}-\text{CH}(\text{COOH})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{NH}_2)(\text{CH}_2)_3-\text{CH}-\text{COOH} + \text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{COOH})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$

NH<sub>2</sub>

2

HOOC-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOH

Arginosuccinat Fumarat Arginin

Phản ứng 4: tạo urê và ornithin từ arginin nhờ enzym là arginase. Enzym này tổ chức 4 tiểu đơn vị, cần ion Mn<sup>2+</sup> cho hoạt động xúc tác, được tìm thấy ở não, thận và một số cơ quan khác. phe

NH<sub>2</sub>

$\text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{NH}_2)(\text{CH}_2)_3-\text{CH}-\text{COOH} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{COOH})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH} + \text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{COOH})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$

Arginin Ornithin

Arginase

NH<sub>2</sub>

Arginin Ornithin

Ornithin tạo thành được vận A

DEE./HAE: ăn chuyển và

..... bắt đầu một chu trình mới, tHyCn vào ty thể và sẽ phản ứng với carbamyl

Urê hình thành ở gan, vào máu, tới t

: hân để đào thải

ị 2 - 0,4g/L (3,5 - Tmmol/L), đào thải re nu thấi. : :

máu từ Ủ: g/L (3.5 - 7mmol/L), đào thải ra nước HẬU DA Tim - Y↵

b . Lượng urê thay

\_ giải phụ thuộc vào khẩu phần ăn giàu protein, pị

oán bệ nh thận, bênRIfWd cac tui h Tân Tin nồng độ urê trong máu giúp

sannng tổn Fhig Huế nh . rùng hoặc nhiễm độc.

CO +NH<sub>2</sub> 3ATF HO → Ure + + +2Pi+ +F rat

Asp +H 2ADP AMP+2 l+PP

1 uma

Sự bài tiết nitơ dưới dạng ure tiêu tốn khoảng 15% năng lượng thoái hóa acid ami

ị hóa acid amin

kở C Arginino- ẹm NH;

Arginin

vs: s w succinat le——n<:C

↘\_Đi

é 3 COO NH

ĩ |

MH r4 (H2);

cỗ

th) ào HC—NH;†

#S42/at> HC tương toơ-

coo- f: Fumarat

coo“

Hình 8.3. Chu trình urê

### 2.3.3. Liên quan giữa chu trình ure và chu trình acid citric

le H<sub>2</sub>E Acid α cetonic

— |d-Acid

itrulli Aspartat

Carbamyl „xCimll P

phosphat x7

Omithin Arginino- Oxaloacetat

succinat i

Malat

Urê vx

bogr(l: Fumarff

Hình 8.4. Sự liên quan giữa chu trình urê và chu trình acid citric

Chu trình urê cung cấp fumarat cho chu trình acid citric. Oxaloacetat trong chu trình acid citric tham gia phản ứng trao đổi amin với glutamat tạo thành ASpAtaf và g. cetoglutarat. Aspartat phản ứng với citrulin của chu trình urê tạo argInosuccinat.

### 2.4. Chuyển hóa của khung carbon

Sau khi mất nhóm amin, các acid amin thành các sản phẩm như Dyruvat, oxaloacetat, α-cetoglutarat hoặc biến đổi thành acetyl CoA, succinyl CoA. Những sản phẩm này có thể đi vào chu trình acid citric hoặc tiếp tục thoái hóa hoàn toàn đến CO<sub>2</sub> và H<sub>2</sub>O; tổng hợp glucose; hoặc tạo thể cetonic.

#### 2.4.1. Thoái hóa khung carbon

Các acid amin có thể thoái hóa riêng biệt tạo thành các sản phẩm là mắt xích trong chu trình acid citric như pyruvat, oxaloacetat, α-cetoglutarat...

— “ Những acid amin có 3 carbon (Ala, Ser, Cys) và acid amin Trp, Gly, Thr biến đổi thành pyruvat

Các acid amin có 3C biến đổi thành Pyruvat, từ Pyruvat tiếp tục chuyển hóa theo chu trình acid citric.

+ Ala nhờ enzym transaminase chuyển nhóm amin cho α-cetoglutarat

Ala + α-cetoglutarat — Pyruvat + Glu

+ Ser loại amin nhờ enzym serin hydratase

Ser — Pyruvat + NH<sub>4</sub><sup>+</sup>

+ Cys biến đổi thành Pyruvat cùng với sự t ột số chất có ỳnh như

H<sub>2</sub>S, SO<sub>3</sub>, SCN<sup>-</sup> ự tạo ra một số chất có lưu huỳnh

+ Trp biến đổi thành Ala để chuyển thành Pyruvat

+ Thr biến đổi thành amino aceton để chuyển thành Pyruvat.

+ Ly nhờ enzym serin hyal: OXymethyl] tr, ansf©Crase

nh Ser trước rồi chuyển thành P Jf©rase g

chuyển thành Tuvat,

Sơ đồ biến đổi thành Pyruvat của 6 acid amin họ pyruvat:

a

án thêm nhóm hydroxymethyl

Tp —————> Ala

Si có SN

Cys

n Pyruvat

I hi i

sắt m7 dINInG

accton

- Những acid amin có 4C biến đổi thành oxaloacetat: Asp, Asn

Asp trao đổi amin với  $\alpha$ -ketoglutarat thành lutamat, glutamat tiếp tục khử OXY hóa.

amin

Asp +  $\alpha$ -ketoglutarat  $\rightarrow$  Oxaloacetat + Glu

Asn bị thủy phân bởi asparaginase thành  $\text{NH}_4^+$

4' và A ã biến đổi e

hoặc ASD biến đổi thành fumarat qua chu trình ure. EROBERIE DI TỘC

-5 acid amin có 5C biến đổi thành  $\alpha$ -ketoglutarat

Những acid amin này biến đổi thành Glu, Glu khử amin oxy hóa nhờ G1.2/7 thành  $\alpha$ -ketoglutarat.

Pro (PS Âu GLDH

$\alpha$ -ketoglutarat

Gin bị thủy phân thành Glu và  $\text{NH}_4^+$ , enzym xúc tác là gluaminase. Pro, Arg biến đổi thành semialdehyd glutamat rồi thành Glu.

- 7 acid amin mạch nhánh Trp, Lys, Phe, Tyr, Leu, Ile, Thr biến đổi thành acetyl CoA và acetoacetat

- 4 acid amin thoái hóa thành succinyl CoA: Met, Ile, Val, Thr

24.2. Tổng hợp glucose hoặc thể ceton từ khung carbon

Các sản phẩm chuyển hóa trung gian khung carbon có thể được sử dụng tổng hợp glucose hoặc thể ceton tùy thuộc mỗi loại acid amin.

Methionin

[sueany-ceA] Threonin

Glucose

EE] Guucogenic

Leucin

Threonin Threonin Asparagin [—] Ketogenic

Tryptophan Tryptophan Aspartat

Hình 8.5. Số phận khung carbon của các acid amin

- Tổng hợp glucose - các acid amin tạo đường (Glucogenic)

Ở những bệnh nhân đái tháo đường do tụy, khi đưa một số acid amin vào cơ thể sẽ tăng đào thải glucose ra nước tiểu, các acid amin này được gọi là các acid amin tạo đường. Đó là 14 acid amin: Gly, Ala, Ser, Thr, Cys, Arg, His, Pro, Glu, Gin, Met, Val, Asp, Asn.

- Tổng hợp thể ceton - acid amin tạo thể ceton (Ketogenic)

Protein nội bào

Protein Amino

ngoại bào → sdd

H Xí Nang, Khung

Tổng hợp acid amin, tt carbon

nucleotid và các amin

sinh học

Carbamoyl α-Keto

phosphat acid

Aspartat- Ch

ch | nhe J >CO/\*HO

'uccinat

Urê Oxaloacetat

(đào thải qua thận)

Glucose

Hình 8.6. Khái quát con đường thoái hóa protein và acid amin

Trên thực nghiệm, một SỐ acid amin  
có thể ra NƯỚC tiểu, các acid amin khi đưa vào cơ thể làm tăng bài xuất thể  
những acid amin thoái hóa sản phẩm này được gọi là các acid amin tạo ketone  
h. ) Ức chế T. TM: Ức chế ti thể tạo thể ketone. Đó

nhân có thể tạo acetoacetyl CoA và  
Khung carbon của một số acid amin  
1 số amin có thể vào

Phe, Tyr. TP. Ile, Lys. in có thể vào tạo

### 3. TỔNG HỢP ACID AMIN

ở đường vào tạo thể ketone như:

Cơ thể người và động vật bậc thấp

mất: 1 X aL Dạng cao tổng hợp: 3 F

acid amin thường ON Win có tổng hợp được 12 acid amin.

phần được cung cấp từ nhân acid amin có thể dùng tái sinh di sản

\* 1 H bị oxy hóa ở cơ thể ^ 1 F

(những acid amin cần thiết, bao gồm: Val, le DENE mặt bên Su .—.-

ở , > „, phe, Irg, 1T.

Glucose

Glucose 6-phosphat

4 bước

Tryptophan

I Phenylalanin

Tyrosin

Asparagin

Methionin Glutamin

Threonin Prolin

Lysin Arginin

Hình 8.7. Sơ đồ tổng hợp acid amin ở thực vật



Có để lại dấu và Hân th 8 TL tinh mại,

nhu cầu phát triển của cơ thể động vật non, được B9! '2 : thiết (cần thiết đối với trẻ em). .. mm

Thực vật thượng đẳng tổng hợp được tất cả 8 St "vniip8/dn0 1ã: gini Thi nitrat. E.Coi tổng hợp được tất cả các acid amin từ N Bu = nhữn chỉ còn đưà sinh tổng hợp acid amin ở thực vật, ở động vật bậc củ" 2 Tang Tà Ở Ta lậ hợp 12 acid amin (trừ 8 acid amin cần thiết). Quá trình tởnẽ th — Xe trình gắn nhóm amin vào khung carbon tương ứng. Từ mẢẢ „ 14 Các Y SE chuyển hóa trung gian, tổng hợp nên một số acid amin B9! là họ của Mây aC1d amin: ự ơ-cetoglutarat, họ 3-phosphoglycerat, họ \_ Oxaloacetal, Ả và PyTuvat, họ phosphoenolpyruvat và họ erythrose-4 phosphat, riêng histidin tổng hợp từ ribose s \_ phosphat. điềm

hòa theo cơ chế điều hòa ngược, Sản phẩm

cuối cùng của quá trình ức chế enzyme xúc tác phản ứng đầu tiên. Các ẽnZym này ị enzyme dị lập thể và nồng độ cao của sản phẩm là chất ức chế dị lập thể. Sản phẩm trung gian chuyển hóa cũng đóng vai trò ức chế ngược từng chặng gọi là cơ chế ức chế ngược kế tiếp nhau.

#### 4. TỔNG HỢP MỘT SỐ CHẤT CÓ HOẠT TÍNH SINH HỌC TỪ ACID AMIN

Trong cơ thể acid amin là tiền chất để tổng hợp nên một số chất có hoạt tính sinh học. Gly và Succinyl-CoA cần cho tổng hợp porphyrin. Các base purin và pyrimidin cần cho sự tổng hợp acid nucleic và các coenzym (NAD", FAD") được sản xuất từ một số acid amin như Gly, Asp, Gin và Ser. Hormon T>, T4 của tuyến giáp và epinephrin, nơ-epinephrin của tủy thượng thận được tổng hợp từ Phe hoặc Tyr. Ser là tiền chất tổng hợp nên cholin, ethanolamin có trong thành phần phospholipid. Một dạng dự trữ năng lượng ở cơ là creatin phosphat có thành phần creatin tổng hợp từ Arg, Gly, Met tại gan. Glutathion là một tripeptid gồm Glu- Cys -Gly có chức năng chống oxy hóa bảo vệ màng, đặc biệt màng hồng cầu. Ngoài ra, acid amin là tiền thân của một số chất dẫn truyền thần kinh như: Glu tạo GABA, His tạo histamin, Trp tạo serotonin, Phe tạo catecholamin. Cystein là tiền chất của taurin là một thành phần của acid mật.

Sự tổng hợp các acid amin được điều

##### 4.1. Sự tạo thành creatin, creatin phosphat và creatinin

Creatin được tổng hợp từ 3 acid amin: Gly, Arg, Met. Quá trình này xảy ra ở thận (phản ứng 1) và gan.

NH<sub>2</sub> NH<sub>α</sub>

g7 lw KG

2 =

Ī + Ī<sub>2</sub> transaminase C=NH<sub>2</sub> + CH<sub>2</sub>

coo<sup>-</sup> NH ———- |

Glycin | lự CH<sub>2</sub>

CH<sub>α</sub>

Ī Ī CH<sub>α</sub>

CH<sub>α</sub> ^ Vi

C

| Guanidinoacetat HH

CH<sub>α</sub>

H<sub>2</sub>NH<sub>α</sub> rnithin

S-adenosylmethionin

coo<sup>-</sup>

Arginin

+

NH<sub>α</sub>

Dạ KT Hệ 000, + \_ Adenosylhomocystein

CH<sub>α</sub>

Creatin

Hình 8.8. Sơ đồ tổng hợp creatin

Creatin kinase ở cơ xúc tác vận chuyển nhóm phosphat từ ATP sang creatin tạo creatin phosphat để dự trữ năng lượng khi cơ nghỉ và tái tạo lại ATP khi cần. Creatin mất nước đóng vòng tạo thành creatinin với một lượng hằng định và bài xuất ra ngoài nước tiểu. Lượng creatin và creatinin tỷ lệ thuận với khối lượng cơ.

Creatin + ATP → Creatin phosphat + ADP

H

O NH

| Í HI - N

'@rfeNcreNlri6HascC0 — HN=C C=O + P,

!

| b> Ä CH<sub>α</sub> VN n HỆ

Phosphocreatin CH<sub>α</sub>

Creatinin

4.2. Sự tổng hợp glutathion

ys - Gly. Trong hồng cầu glutathion có nồng độ

Glutathion là tripeptid: γ - Glu - C

bảo vệ hemoglobin không bị chuyển dạng MetHb mất

KH và đm TQ c9 n có chức năng khử độc H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> và các

khả năng vận chuyển O<sub>2</sub>. Ngoài ra, glutathion còn

tổng hợp nhờ enzym GSH peroxidase.

CH<sub>2</sub>SH

CH<sub>2</sub>SH | >S

In | NHCHCO-NHCH

' CONHCHCOOH I= ;COOH

(CH

h nh Z2 II \ 2 (CH<sub>2</sub>;

212

'gk 1 | 2 CHNH,

COOH CHNH; |

| TU COOH

C

CH<sub>2</sub>SH

® H,NCH,COOH trelutamyl-

H,NCHCOOH csteinyglycin

stein Giycim (GSH)

1: Glutamate cysteine ligase (-glutam. iy)-cysteine synthetase)

2: Glutathione synthetase

Hình 8.9. Sơ đồ tổng hợp glutathion

Glutathion dạng khử (GSH) khử MetHb thành Hb và glutathion dạng oxy hóa (GSSG).

$2\text{GSH} + 2\text{MetHb} \rightarrow \text{GSSG} + 2\text{Hb} + \text{H}^+$

Coenzym khử NADPH.H' được cung cấp từ chu trình pentose phosphat để tái tạo lại GSH nhờ glutathion reductase.

$\text{GSSG} + \text{NADPH.H}' \rightarrow \text{NADP}' + 2\text{GSH}$

Trong tế bào tỷ lệ GSH/GSSG là 500.

## 5. BỆNH LÝ ACID AMIN

Những bệnh lý acid amin do rối loạn chuyển hóa acid amin là những rối loạn di truyền hiếm gặp. Nhóm bệnh này bao gồm những bất thường do thiếu hụt enzym chuyển hóa acid amin hoặc hệ thống vận chuyển acid amin qua màng dẫn đến làm tăng lượng acid amin và sản phẩm trung gian tương ứng trong máu. Những chất này sẽ đào thải ra nước tiểu cùng với biểu hiện lâm sàng bệnh lý của rối loạn.

Ví dụ: bệnh rối loạn di truyền phenylketon niệu do thiếu enzym lalanit

hydroxylase (phenylketonuria - PKU). lá "CC

Bệnh rối loạn chuyển hóa acid amin tăng tyrosin trong máu (Tyrosinemia) do thiếu enzym /iurarylceloacetase.

NH

/là

CHa—CH—coo-

c=c

Phenylalanin

O;

phenylalanin NADH + H\*

PKU —\$ hydroxylase tetrahydrobiopterin

NAD\*

H;αO

NH

3

HO-Ế. Đạ, coo-

cC=c

[wosn -]

x^ bộ

Epinephrin | Melanins

Dopamin

Hình 8.10. Cơ chế bệnh lý phenylceton niệu (PKU)

Phenylalanin

Chế độ ăn

`` [Viêm giác mạc (Mắt)

4-OH phenylpyruvat

lxx Rối loạn

Hội [lesemee) [lesemee) chuyển hóa

Acid homogentisic h :

Ỉ SE: UU. Acid amino

PBG

synthase

(ME 0t Đi ——

Maleylacetoacetat

Porphobilinogen

In ca va bi lê: lacetoacetat

và thân THƯ-KU TT HT 6 TẾ “hNG “Tin te máu type

ĐÁ hà 2 I di truyền

Fumarat Acetoacetat Succinat

Hình 8.14. Một số bất thường chuyển hóa tyrosin trong tăng tyrosin máu typ 1 (Tyrosinemia)

CÂU HỎI ÔN TẬP

1. Trình bày quá trình thoái proteasom.
2. Trình bày quá trình khử amin oxy hóa giữa 2 quá trình này.
3. Trình bày quá trình vận chuyển nhóm amin từ mô kh gan, thận và quá trình hình thành ure tại gan. Liên quan chu trình ure và chu trình Kreb.
4. Trình bày sự tổng hợp creatin và vai trò của nó với cơ thể.
5. Trình bày sự tổng hợp glutathion và vai trò của nó với cơ thể. i hóa protein nội sinh phụ thuộc ubiquitin xã a và quá trình trao đổi amin. Liên đễ n
6. Khái niệm bệnh lý acid amin.

## Chương 9

### CHUYỂN HÓA HEMOGLOBIN

#### MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Trình bày sự thoái hóa Hemoglobin và ý nghĩa lâm sàng
- 2 Trình bày sự tổng hợp Hem và ý nghĩa lâm sàng,
3. Trình bày được một số bệnh lý liên quan đến rối loạn tổng hợp globin.

#### NỘI DUNG

- Hemoglobin (Hb) có nhiều chức năng quan trọng trong cơ thể. Vai trò chính của nó là vận chuyển Oxy tới THÂN CO<sub>2</sub> từ mô về phổi. Phân tử Hemoglobin có cấu tạo phù hợp với việc gắn oxy ở nơi có áp lực oxy cao và giải phóng oxy ở nơi có áp lực oxy thấp. Hemoglobin được vận chuyển tới tất cả các mô trong cơ thể nhờ hồng cầu. Hemoglobin cũng là 1 trong các hệ đệm chính của cơ thể.

Hemoglobin chiếm khoảng 34% tổng lượng protein trong hồng cầu. Đời sống trung bình của hồng cầu khoảng 120 ngày. Hồng cầu già đi sẽ bị phá hủy trong hệ thống liên võng nội mô, giải phóng Hemoglobin. Hemoglobin thủy phân thành Hem và protein (globin). Globin được thủy phân thành các acid amin. Các acid amin này phần lớn được tái sử dụng để tổng hợp protein. Còn Hem sẽ được thoái hóa thành Bilirubin. Lượng bilirubin phụ thuộc vào lượng Hem thoái hóa. Sự tăng bilirubin máu gây ra các hội chứng vàng da.

Quá trình tổng hợp Hemoglobin bao gồm tổng hợp globin và tổng hợp Hem.

Trong tổng hợp Hemoglobin, sai sót một acid amin trong chuỗi hoặc sai sót về tỉ lệ các chuỗi có thể gây ra các bệnh lý Hemoglobin. Rối loạn tổng hợp Hem gây ra bệnh pOrphynia.

#### 1. SỰ THOÁI HÓA HEMOGLOBIN VÀ Ý NGHĨA LÂM SÀNG

##### 1.1. Sự thoái hóa Hemoglobin

Có hai con đường thoái hóa Hemoglobin chính là: thoái hóa Hemoglobin ngoài mạch và thoái hóa Hemoglobin nội mạch.

##### 1.1.1. Thoái hóa Hemoglobin ngoài mạch

nh của Hemogloboin trong cơ thể, thông thường hoá hóa theo con đường này. Gọi là thoái hóa bên ngoài hệ thống tuần hoàn của cơ thể, bên

: Đây là con đường thoái hóa chí

tới khoảng 80-90% hemoglobin được t

"goại mạch bởi vì quá trình này xảy r3

tong các đại thực bào của lách, gan và tủy Xương.

na m được thủy phân giải phóng nhận H  
 tiền, i và tác của enzym hem OXy8€f4S£ của  
 ) và Glo xi mở vòng Ở cầu nối Methylen ở vị trí cacbon.a  
 IXa n. Mỗi phân tử hem được chuyển hóa để  
 rubin và 1 ion Fe<sup>3+</sup>. Trong ] ạ à  
 Trong bước đầu  
 (ferroprotoporphyrin IX bộ  
 thể phân tử ferroprotoporphyrin m í  
 thành sản phẩm sắc tố màu xanh - Biliverdin TeHh  
 con đường này tạo ra 1 phân tử CO, 1 phân Đ hoàng từ 250 - 300 mg. Tn '  
 lượng bilirubin được tạo ra của [ ngự . DI P2 w phần hem của Hemoglobin k-  
 khoảng 85% tổng lượng bilirubin có nguỒn 6£ ^ +, n của Hemu ù  
 Tlangrtt hồng cầu già. 15% còn lại có nguồn gốc từ các protein chứa nhân hem khác  
 như myoglobin, cytochrom và peroxidase.

Heme

v M

—---

NADPH Heme

\_Oxygenase

Biliverdin IXœ co

Biliverdin

Reductase

Bilirubin IXœ

H

P v

M; -CH<sub>3</sub>; P; -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOH ; V; -CH=CH<sub>2</sub>

Hình 9.1. Thoái hóa Hem thành bilirubin IXa

— Bilirubin là sắc tố màu vàng cam, có nguồn gốc từ sự thoái hóa Hemoglobin của  
 hồng cầu già, hình thành bên trong tế bào liên võng nội mô. Đây là một phân tử có 4  
 vòng pyrrol được nối với nhau bằng các cầu nối cacbon. Bilirubin khó tan trong nước,  
 tan dễ dàng trong các dung môi không phân cực. Nó có hai dạng đồng phân quang học  
 là cis và trans, khác nhau về khả năng hòa tan trong nước. Khi tiếp xúc với ánh sáng,  
 bilirubin ở dạng trans được chuyển sang dạng cis, dạng này tan trong nước nhiều hơn.  
 Có 4 loại bilirubin được phân lập trong huyết thanh, bao gồm: bilirubin tự do  
 (unconjugated bilirubin: œ-bilirubin), bilirubin liên hợp đơn (monoconjugated bilirubin  
 B-bilirubin), bilirubin liên hợp kép (diconjugated bilirubin: v-bilirubin), bilirubin gấ  
 với protein (đ-bilirubin). :

### Hình 9.2. Cấu trúc của bilirubin IXa

(A) Cấu trúc thẳng, không gấp

(B) Cấu trúc gấp thể hiện các liên kết hydro

Bilirubin MT bên chuyên và chuyên hóa phần lớn ở gan, sau đó bài tiết vào mật và nước tiểu. Sau khi được giải phóng vào hệ thống tuần hoàn, bilirubin gắn với albumin và được vận chuyển tới gan. Ái lực liên kết của Albumin với Bilirubin là rất cao, trong điều kiện lý tưởng hầu như không thấy bilirubin tự do (không gắn với albumin) trong huyết tương. Sự gắn của Bilirubin với Albumin bên cạnh vai trò giúp cho sự vận chuyển của nó trong hệ thống tuần hoàn, còn giúp hạn chế sự thoát mạch, giảm thiểu việc lọc ở cầu thận và ngăn chặn sự lắng đọng của nó ở mô chức. Khi phức hợp này được vận chuyển đến tế bào gan, bilirubin tách khỏi albumin và được vận chuyển qua màng theo cơ chế khuếch tán tăng cường. Bên trong tế bào gan, bilirubin gắn với các protein hòa tan gọi là protein Y (protein này cũng gắn với các hợp chất khác như steroid, bromsulphthalein (BSP), thuốc nhuộm màu xanh indocyanin và 1 vài chất gây ung thư). Sau đó, bilirubin nhanh chóng liên hợp với acid glucuronic tạo thành bilirubin liên hợp đơn và liên hợp kép - các bilirubin liên hợp này được bài xuất vào túi mật, đây là thành phần chính của sắc tố mật. Enzym nằm trong ty thể uridin diphosphat (UDP)-glucuronyltransferase xúc tác việc tạo thành bilirubin monoglucuronid và chuyển monoglucuronid thành diglucuronid. Trong điều kiện bình thường, khoảng 60-80% bilirubin trong túi mật là bilirubin diglucuronid, còn lại 20-40% là bilirubin monoglucuronid. Khi hệ thống liên hợp này bị quá tải trong trường hợp có sự tạo thành quá mức Bilirubin, phần lớn sản phẩm liên hợp tạo thành lại là Bilirubin monoglucuronid.

Bilirubin liên hợp có khả năng phản ứng trực tiếp với thuốc thử diazo tạo thành chất màu azo (phản ứng Van der Bergh), do đó bilirubin liên hợp còn Hối gọi kị bilirubin trực tiếp. Ngược lại bilirubin tự do không phản ứng KẾ Hà t su xr diazo nên gọi là bilirubin gián tiếp. Ở ruột các bilirubin glucuronid bị ( tử P + enzym đ-giucuronidase nguồn gốc từ gan, tế bào biểu mô ruột và VI khuẩn. ilirw H ự do đ ừ bởi hệ vi khuẩn ở ruột tạo thành 3 chất tetrapyrrol không màu, chúng Lục khử bởi hệ vi khuẩn đường nổi à được gọi là sfercobilinogen, có nhiều hơn bilirubin 6, 8 và 12 nguyên tử hydro, lần lượt được 69! Tử 6 Ti lay dạ iHì H k2 At nhà bilinogen được tái hấp thu trở lại ruột, đưa ttesobilinogen và urobilinogen. Một phân uroDI ình gan - ruột. Một phân nhỏ đi đến gan, rồi lại tái bài tiết vào túi mật đây gọi là chu tr!" 8 kiệt: SUEENEESD



z- tiêu. bị khử thành urobilin và  
vào tuần hoàn chung và xuất hiện trong nước tiểu, lá RA ở Chì  
Hai chất này cũng tạo thành màu nước tiểu ở người h êu

3 chất urobilinogen được OXY hóa thành  
mesobilin và urobilin, chúng có màu Vàng

STCobili,

hóa thành,

|

Obilin

ảnh các mảnh sắc tố mật tương ứng là s/e,...

ng nâu và i

à sắc tố chính của phân.

Tổng So Thoái hóa hồng cầu

Heme Oxygenase

Biliverdin reductase

| \

| Glucuronosyl

transferase

Lượng nội chất... @

trong 2 \_ Bài tiết

® \_ Urobilinogen

2 Bilirubin ^ - : lá @

glucuronid - Z - \_ Chu trình

XS của Gan-ruột

8-glucuronidase ^ I

ấế .Y

h -. 2 /Bilirubin

i

`

Bài tiết — @ nà

Stercobilinogen

Hình 9.3. Các bước chính của quá trình thoái hóa Hemoglobin ngoài mạch

1.1.2. Thoái hóa Hemoglobin trong mạch

Thông thường khoảng 10-20%

máu. Hemoglobin (là một tetramer) được

thành các dimer α và β. Một lượng I

hồng cầu được phá hủy ngay trong lòng mạch

được giải phóng trực tiếp vào trong máu và phân ly

được giải phóng trong quá trình tan máu. Các

Hemoglobin gắn không hết với haptoglobin để tạo thành methemoglobin. Nhân heme sẽ gộp haptoglobin-hemopexin được vận chuyển kết hợp của hemopexin sẽ gắn với albumin này được duy trì cho đến khi có thể ptoglobin hoặc bị lọc qua thận sẽ được oxy hóa giải phóng và gắn với protein hemopexin. Phức hợp được vận chuyển về gan và thoái hóa. Khi heme vượt quá khả năng gộp haptoglobin để kết hợp với heme, rồi được thoái hóa ở gan.

“^ Ly giải HC

Hemoglobin

(Tetramer)

} Đại thực bào

Hemoglobin Haptoglobin (HP)

ty (Dimer) và `

Quá mức \ Bilirubin

| Hgb + HP ———+>Hem —> không liên hợp

Methemoglobin N |

Bilirubin

Tiảm Hb + Giobin ———\*A.3 \_ không liên hợp

Hb Hemopexin

Hemosiderin

Hemoglobin

“—\_ Methemoglobin

|

||| Methemalbumin

|

|

Phân

Hình 9.4. Thoái hóa Hemoglobin nội mạch (< 10%)

1.2. Ý nghĩa lâm sàng =. `...

Nồng độ bilirubin trong máu là kết quả của sự C kế san knbkEc được

` k2 na có chứa nhân Hem) và khả năng liên hợp ,,,

ảnh (từ lobin hoặc các protein có c6 mĩ SP của

v0 người bệnh ng nồng độ bilirubin mAU dưới T7 Hmol'T. Qug/dL), PHN lớn

là bilirubin tự do (bilirubin gián tiếp) vận gi từ lách tới gan. Bình thường gy „

= p an.

bilirubin trực tiếp chiếm < 20% bilirubin toàn nó 4 Đệ =

Tăng bilirubin liên hợp hoặc tự do được gọi là tăng ty ven — Cả hai lọ

tăng bilirubin máu đều dẫn tới sự lắng đọng bilirubin ở tÒ chũe TT "ng mạc mắt

nhân não... Hiện tượng đổi màu thành màu vàng nầy được pø đn nh xu Vắng da

hoặc hội chứng hoàng đản. Hội chứng này xuất hiện khi " .. ộ ơ iru \_ máu tăn

trên 70 tumol/L (4mg/dL). Cũng mạc mắt bị ảnh hưởng BẠỜ si l } ứa nhiều elastin \_

một protein có ái lực cao với bilirubin. Tuy nhiên, có 2 đặc điêm khác nhau quan trọng giữa bilirubin liên hợp và bilirubin tự do:

- Chỉ có bilirubin tự do tan được trong lipid, có khả năng đi vào não, đặc biệt là ở trẻ sơ sinh. Sự lắng đọng bilirubin ở hạch nền có thể gây ra những tổn THƯ'ƠNG không hồi phục, tình trạng này được gọi là vàng da nhân não (kernicterus - kem tiêng Đức nghĩa là nhân). Trẻ sơ sinh bị vàng da nhân có thể bị tử vong nhanh chóng. Những trẻ sống sót có thể mang những tổn thương thần kinh suốt đời như rối loạn vận động, liệt thần kinh vận nhãn, co cứng, chậm phát triển tâm thần. Ở nồng độ albumin bình thường (khoảng 4g/dL) trên 25 mg/dL bilirubin được vận chuyển với ái lực gắn protein này cao, Vàng da nhân chỉ xuất hiện ở nồng độ bilirubin cao hơn giới hạn này.

- Chỉ bilirubin liên hợp được bài xuất qua thận. Bilirubin tự do không được bài xuất vì nó gắn với albumin, nhưng bilirubin liên hợp tan được trong nước và không gắn với albumin. Do đó nó được bài xuất ra nước tiểu, tạo ra nước tiểu có màu vàng nâu. Hiện tượng này được gọi là vàng da sắc tố mật niệu.

Tăng bilirubin máu do các bất thường di truyền trong chuyển hóa bilirubin rất hiếm gặp. Thiếu hụt hoàn toàn enzym iljubin-UDP 8lucuronyl transferase gây ra một bệnh lý hiếm là hội chứng Crigler-Najjar typ I. Hội chứng này đặc trưng bởi bilirubin tự do tăng trên 20 mg/dL và vàng da nhân. Thiếu hụt một phần enzym này gây ra hội chứng Crigler-Najjar typ II, có tiên lượng tốt hơn. Hội chứng Gilbert là một bệnh lý lành tính trong đó tăng bilirubin tự do mức độ nhẹ là dấu hiệu bất thường duy nhất Nguyên nhân là do đột biến đồng hợp tử trong hộp TATA của gen mã hóa bilirubin-UDP glucuronyl transferase. Người mắc bệnh chỉ có 30% enzym. 9% người châu Âu mang gen đột biến đồng hợp tử, còn 50% mang gen dạng dị hợp tử. Tuy nhiên, chỉ những người đồng hợp tử mới có biểu hiện tăng bilirubin máu. Các bất thường di truyền ảnh hưởng đến việc bài tiết bilirubin liên hợp, bao gồm hội chứng Dubin - Johnson, vì hội chứng Rotor, là các bệnh lý lành tính với tăng bilirubin liên hợp

Nguyên nhân gây hội chứng vàng da

Ấy hội. thoàng đản) có thể chia làm 3 nhóm chính:

vàng da trước gan, tại gan và sau gan.

GP Nguyên nhân

F, Máu: Tăng Bllitunbin lự do Máu: Tăng Bllrubin lạn hợp + Tanmáu &

Nước tiểu: Không có Nước tiểu: kho, - | ấ

Biruin, tăng UCDIDo0eD ở \\_ Bilirubin, troblInogen khe Lí

nước liểu và phân Phân su: có Bllrubin trực Š ó± --:

ếp, không có urobilinogen |

em ý Bilrubin tự do \$

Ung tự kg)

Ñ Máu: Tăng cà F Ế

Bllrubin ^ 2g H

Ni : lguýen nhàn ỳ-

& e tiểu: có Bilirubin + Viêm gan virus @`

2 ) Tậ0 Wobiinogen nướC + Nhiễm độc

tiêu, Giảm urobilinogen + Xogan Š

' phân

gịnh thường Viêm gan Ôn mg ———”

Nó f

Máu: Tăng Bllirubin liên hợp gổĩ —Í

Nước tiêu: có Bllirubin, H

Tác mật không có urobilinogen ở Ñ Š

nước tiểu và phân Nguyênnhàn —-- 5

1... Sỗlắg mật L

: 2 Uđầulự

h Hình 9.5. Phân nhóm nguyên nhân gây vàng da

Hình B,C,D,E: Đặc điềm bilirubin và urobilinogen ở các nguyên nhân vàng da khác nhau.

Đường nét đứt màu đen chỉ bilirubin tự do; đường liên tục chỉ bilirubin liên hợp; đường màu đỏ chỉ urobilinogen.

### 1.2.1. Vàng da trước gan (prehepatic jaundice)

Còn được gọi là vàng da do tan máu, đây là hậu quả của tình trạng tan huyết nặng trong đó một lượng lớn bilirubin được hình thành từ Hem. Bilirubin tăng cao là bilirubin tự do, trong trường hợp chức năng gan chưa bị ảnh hưởng, sự tăng bilirubin tự do kéo theo sự tăng bilirubin liên hợp. Lượng bilirubin diglucuronid tới ruột tăng nên urobilinogen được hình thành ở ruột cũng tăng lên, nồng độ urobilinogen trong máu và nước tiểu lại giảm xuống. Phần lớn gan có khả năng liên hợp và bài tiết bilirubin tương đối lớn. Do đó, nồng độ bilirubin hiếm khi vượt quá 3-4 mg/dL.

Các nguyên nhân gây tan máu có thể được chia thành hai nhóm:

- Tan máu mắc phải: do truyền nhầm nhóm máu, do hóa chất và do một vài loại ung thư hoặc do dùng thuốc gây tan máu. ,
- Tan máu di truyền: do xuất hiện các hô hủy hồng cầu trong tủy xương
- Ngoài ra còn có thể gặp tăng ph san và một số mô khác. : : l

Phần lớn các trường hợp vàng da trước gan đều có chức năng gan bình thường.

- Vàng da ở trẻ sơ sinh: ở phần lớn trẻ sơ sinh, nồng độ bilirubin huyết thanh tăng

từ 1-2 mg/dL, lúc mới sinh lên 5-6 mg/dL ở ngày thứ 3. Nồng độ này sẽ giảm dần xuống  
1 mg/dL, sau hơn 1 tuần, Trên 50% trẻ sơ sinh có dấu hiệu vàng da trên lâm sàng trong 5  
"ngày đầu tiên sau sinh; trong đó 16% có nồng độ bilirubin huyết thanh  $\geq$  5.40) sa  
on 10 mg/dL; và 5% trong số đó có nồng độ bilirubin huyết thanh tăng trên t  
ng cầu bất thường, làm tăng tốc độ phá  
á hủy các thành phần Hem không phải của Hb ở

của hệ thống chuyển hóa bilirubin,...

1 €

Ấ 7í

=..... \ Su/A4(826/2- củ,

nu \_G 1 n cIP gắn bilirubin tự do, hoạt động của enzym liên hợp, nà gan. Tất cả các quá Sp

SH cà Tế : > Tên,

lư E2" ` . , nznơ bài tiết bilirubin liên hợp xuống mật à

Ê'aoi niñE :e nôi bảo và khả năng D4'~" - : TUONE, mật qà

Bị nh TH tổ kim "Âm trọng hơn, bilirubin ° Da? afEiEor lo) họ

cượn / glucuronidase ở ruột Và rong SA HT uiliN không liên hợp sy TI

ruột chuyển bilirubin thành urobilinogen: Ki npin = ỚP này quy.

là : À :A= là ấ 1 D

hấp thu trở lại và tham gia vào VIỆC làm tăng, KG \_

3 Các dạng vàng da sinh lý nhẹ đều không cần điều LỄ: k5 metL do an Ñ

vàng da nhân. Do đó, nêu nồng độ bilirubin huyết thanh của Ta. b ta. tỉ

dự phòng, Em bé khi đó được đặt dưới ánh sáng trong một liệu pháp có lên À liệu phụ

chiếu đèn Phương pháp điều trị không xâm lấn và an toàn nơ Kã sự P uyên dạng

quang hóa của bilirubin dưới da. Mục đích của liệu pháp này là sự chuyển dạng của cá.

đồng phân quang học dưới tác dụng của ánh sáng.

ù

Các dạng đồng phân quang học được

tạo thành sẽ tan trong nước nhiều hơn là bilirubin ban đầu ` th bài mọ HỤN

mật mà không cần liên hợp. Phenolbarbital có thể được Kì định He sản ộ bilirubin

vẫn còn cao ở mức nguy hiểm sau khi điều trị bằng liệu pháp ánh sáng. Lhuộc này có

thể làm tăng tổng hợp enzym liên hợp bilirubin. Nhesx=si Ấ

Các yếu tố làm tăng mức độ nặng của vàng da sơ sinh bao gồm bú sữa mẹ, thiếu

hút enzym glucose-6-phosphat dehydrogenase. và hội chứng Gilbert. Tình trạng tm

huyết cũng đặc biệt nguy hiểm. Trong bất thường nhóm máu Rh, kháng thể IgG của

mẹ gắn với kháng nguyên nhóm máu thai nhi gây ra tan máu Ở trẻ sơ sinh. Trong một

vài trường hợp, thay máu được chỉ định ngay sau hoặc thậm chí ngay trước khi sinh.

1.2.2. Vàng da tại gan (hepatic jaundice)

CẢ. mg/dL c

\_→ le

§ 105g ..

= EI

œ T0 4 3+ @

"|. / VÁ - Š

3 3 ° S =i

= ` . 2+5

& 352 Em

ke] Š

E 1 1/2700). 7/7 ÁỐC SN 1+

ã s.

Giai đoạn sớm L s ` \$ s C

+e————>t

Ứ mật Thời gian mắc bệnh

(tuần)

Hình 9.6. Nồng độ bilirubin máu và urobilinogen nước tiểu ở bệnh nhân viêm gan virus cấp tính

Đường màu xanh nét đứt là bilirubin tự do; đường màu xanh liên là bilirubin liên hợp; đường màu đỏ là urobilinogen. Urobilinogen tăng cùng với tiến triển của bệnh, không gây ra ứ mật nhưng biến mất ngay khi ứ mật tiến triển.

Nguyên nhân chính là do các bệnh lý của nhu mô gan. Viêm gan virus là nguyên nhân thường gặp nhất của vàng da tại gan cấp tính và xơ gan có thể dẫn tới vàng da mãn tính. Do cả việc liên hợp bilirubin và bài xuất bilirubin liên hợp xuống mật đều bị bt thường nên cả hai dạng của bilirubin đều tăng với các giá trị rất thay đổi. Nếu đườn

„ không bị tắc, urobilinogen Cũng tăng ở trong máu và  
thể khử năng loại bỏ urobilinogen từ tĩnh mạch Ế máu và nước {j

^/ Cửa ều do gan nhiễm bệ:

mỗi ° „nogen không xuất hiện. © ữa. Tuy nhiên né sai uiaog

urobilinoế ù nn

ều tình trạng ứ mật xảy

lạ3 Vàng da sau gan (posthepatic jaundice)

“+ gọi là vàng da ứ mật, ỏa

Còn gọi là vàng Me nế

( chủ, đường mật trong g, ắc đườ "OE đường mật bị tắc, Vị trí tắc có thể

° mật, các khối u ở đầu tụy Kiến đường mật ngoài bi Nếu Xin ân có thể

loi TẾ h thành mật hoặc phá hú D, in đường mật chẹn biến B lộn sp

ị việc NỮ hợp như tậ , hủy đường dẫn mật củ Fải ` .ý 8n nặng ngăn

nhạc lên hợp nhưng không vận chuyển in 4 các tự kháng thể. Bilirubin

y ra bởi tình trạn

lún TẾ

Trong một vài trường hợp, tắc mật trong ảnh 1# \_

.~ -bhat Bệnh này đã đi: tô gan do bệnh lý tự miễn gọi là xơ g â

nguyên phát. Bệnh này đặc trưng bởi kháng thể kháng ty thể và viêm tonø biên nộ của

các đường dẫn mật nhỏ ở gan. Các d. : n 1-DICU TỢ, GÚN

ìn mật nhỏ. ầu hiệu của tắc mật ba

nội, tăng. bilirubin liên hợp, alkaline phosphatase (AL

(001). Nếu không được điều trị, hầu hết các ca bệnh đề

` ền phát thường xuất hiện ở ữ tr iên. Điều trị chủ yế

an mật nguyên phát thường x lên ở phụ nữ trung niên. Điều trị chủ yếu dựa vào

MP rsodeoxycholic, điều trị đơn độc hoặc kết hợp với các steroid ức chế miễn dịch

và chống viêm. Ursodeoxycholic acid là 1 acid mật thứ cấp ở người, nó ít độc hơn các

acid mật sơ cấp và kích thích sự bài tiết mật.

## 2.TỔNG HỢP HEMOGLOBIN

Quá trình tổng hợp hemoglobin diễn Ta Ở các hồng cầu chưa trưởng thành trong

tủy xương: 65% ở tẾ bào có nhân và 35% ở hồng cầu lưới. Sự tổng hợp bình thường phụ

thuộc vào việc cung cấp đầy đủ sắt cũng như sự tổng hợp hem và globin. Hem được

tổng hợp ở trong ty thể của tế bào. Sắt được vận chuyển tới các tế bào hồng cầu bằng

transferrin (một protein huyết tương), được vận chuyển qua màng tế bào và vào trong ty

thể - nơi nó được gắn với protoporphyrin IX để hình thành hem. Sự tổng hợp chuỗi

slobin xảy ra ở polyribosom của bào tương. Hem rời ty thể và gắn với chuỗi globin

trong bào tương tế bào là bước cuối cùng của sự tổng hợp hemoglobin.

O gồm tăng nồng độ các acid

P) và ?ghuramyltransferase

u tiên triển thành xơ gan. Xơ

### 2.1. Sự tổng hợp Hem

#### 21.1. Vị trí

Người bình thường có khoảng 800-900g hemoglobin, chứa khoảng 30356. Hem.

Hàng ngày, 250-300 mg Hem được tổng hợp trong tủy đỏ của Xương, phần lớn diễn ra Ở



lồng cầu lưới và các tiền nguyên hồng cầu. Tổng hợp hem ở tủy xương chiếm tới 70-80% sự tổng hợp của toàn cơ thể.

Vị trí quan trọng thứ hai là gan do gan có chứa:

một hệ thống emzym có chứa thành phần hem trong cấu trúc),

và một lượng lớn cytochrom P-450

chiếm tới 65% tổng lượng

: 3 can tới với các tác dụng bất hoạt thuốc và ..

hem tổng hợp ở gan. Enzym D-450 được đề cập tới v L T6 Làn HUY DU XỐ Cáp phân tử ngoại lai và sự dịch mã các gen của chúng S0 đề 3A te độc, Cả enzym này có thời gian bán hủy ngắn hơn hemoglobin là : ; tổng hợp hem ở gan tương đối nhiều, chiếm gần 15% tổng lượng hem được tổng hợp của cơ thể.

### 2.1.2. Quá trình tổng hợp Hem

Các bước của quá trình tổng hợp Hem :

- Phản ứng 1, (Lá) trình tổng hợp hem bắt đầu với Sự hình thành A-aminolevulina, từ succinyl coenzym A (succinyl-CoA) và glycine, Xúc tác bởi enzym có chứa Hem, phụ thuộc vào vitamin B6-  $\delta$ -aminolevulinat (ALA) synthase.
- Phản ứng 2, với sự tham gia của 2 phân tử ALA, xú tạo thành vòng pyrrole của porphobilinogen. q07 42 ME
- Phản ứng 3: tạo thành hydroxymethylbilan, dưới sự XÚC tác của  $\epsilon$ Zym porphobilinogen deaminase (còn được gọi là uroporphyrinogen III synthase). Sản phẩm phụ của phản ứng này còn có thể tạo ra uroporphyrinogen L
- Phản ứng 4: tạo ra uroporphyrinogen III nhờ sự xúc tác của enzym uroporphyrinogen III synthase. Tất cả các porphyrin trong tự nhiên chứa Hem, đều thuộc về loại III. Uroporphyrinogen III sẽ tiếp tục phản ứng để tổng hợp Hem.
- Phản ứng 5: tạo thành coproporphyrinogen III nhờ enzym zoporpJginogen IJ decarboxyase. Coproporphyrinogen III từ bào tương vào ty thể để tiếp tục quá trình tổng hợp Hem.
- Phản ứng 6: tạo thành protoporphyrinogen IX dưới sự xúc tác của enzym coproporphyrinogen oxidase. Phản ứng loại đi 2 phân tử  $\text{CO}_2$  và 2 hydro.
- Phản ứng 7: tạo thành protoporphyrin IX, enzym xúc tác là profoporphyrinosen oxidase.
- Phản ứng 8: tạo thành hem nhờ sự gắn ion  $\text{Fe}^{2+}$  vào protoporphyrin IX, xúc tác bởi enzym ferrochelatase.

Phản ứng đầu tiên và 3 phản ứng cuối của con đường tổng hợp xảy ra ở ty thể.

Các Đệm ứng khác xảy ra ở bào tương của tế bào.

Ty thể

c tác bởi 4LA dehydratase

Aminolevulinic acid

\ ALA dehydratase

(Doss porphyria)

Porphobilinogen (PBG),

PBG deaminase

(RLCH porphyrin cấp từng cơn)

Hydroxymethylbilane  $\rightarrow$  uroporphyrinogen

Uroporphyrinogen III synthase

(RLCH porphyrin hồng cầu bẩm sinh)

CoropophwingenII  $\rightarrow$  4 = <4 4— ứn "

Uroporphyrinogen decarboxyase

RLCH porphyrin da muện

RLCH porphyrin liên quan đến gan và hồng cầu

Hình 9.7. Con đường tổng hợp hem và các bệnh lý liên quan đến

thiếu hụt enzym tổng hợp



### 2.1.3. Điều hòa tổng hợp Hem

1... .. bào gan, 41/4 Synthase là enzym điều hòa quá trình tổng hợp hem. ALA synthase CÓ thời gian bán hủy ngắn, khoảng 1-3 giờ trong gan, và sự tổng hợp ALA được điều hòa bởi hem. Dạng hem tự do, không gắn với protein sẽ hoạt động như một yếu tố ức chế âm tính, nên lượng hem trong gan tăng lên thì quá trình tổng hợp hem sẽ giảm đi. Sự tổng hợp enzym ALA synthase cũng tăng lên nếu thiếu hem. Nhu cầu của hemoprotein trong tế bào gan, thóc, các hợp chất khác nhau cũng gây ra tổng hợp ALA synthase theo các cơ chế khác nhau, nhưng tất cả đều do thiếu hụt hem. Do đó, tốc độ tổng hợp hem rất linh hoạt và có thể thay đổi nhanh chóng để đáp ứng với những kích thích thay đổi của bên ngoài.

Trong hồng cầu của tủy xương, các enzym khác của quá trình chuyển hóa và tốc độ thu nhận sắt của tế bào đều điều hòa tốc độ tổng hợp hem.

### 2.1.4. Ý nghĩa lâm sàng và các bệnh liên quan

Porphyria là những thiếu hụt enzym di truyền hoặc mắc phải gây ra sự sản xuất quá mức tiền chất Hem trong tủy xương (porphyria hồng cầu) hoặc gan (porphyria gan). Tình trạng bệnh tương ứng với sự thiếu hụt enzym được xác định ở mỗi bước của quá trình tổng hợp Hem trừ ALA synthase. Một vài bệnh nhân được chứng minh có thiếu hụt enzym nhưng không có biểu hiện lâm sàng hoặc cận lâm sàng của bệnh porphyria, điều này chỉ ra rằng các yếu tố khác như nhu cầu tổng hợp Hem tăng, cũng có vai trò quan trọng trong việc biểu hiện bệnh. Sự dư thừa các tiền chất trong con đường sinh tổng hợp Hem (ALA, uroporphobilinogen hoặc cả hai) gây ra các triệu chứng tâm thần kinh, đau bụng, nôn, táo bón, mạch nhanh, cao huyết áp, triệu chứng tâm thần, sốt, tăng bạch cầu và dị cảm. Trong bảng phân loại các porphyria bao gồm: porphyria thiếu hụt ALA dehydratase (ALAD) và porphyria bán cấp (acute intermittent porphyria AIP). Tích tụ các sản phẩm trung gian (UROs-Uroporphyrinogen III, COPROs-Coproporphyrinogen III, PROTOs-Protoporphyrinogen IX) có thể gây ra các triệu chứng trên da như nhạy cảm ánh sáng, da bị phồng rộp, dày lông mặt và sạm da.

## 2.2. Tổng hợp globin

### 2.2.1. Sự tổng hợp globin

Sự tổng hợp globin theo cơ chế tổng hợp protein xảy ở bào tương của tế bào. Hem từ ty thể ra bào tương kết hợp với globin tạo thành phân tử hemoglobin. Mỗi phân tử hemoglobin gồm bốn chuỗi polypeptid, trong đó có 2 chuỗi  $\alpha$  và hai chuỗi "không phải  $\alpha$ ". Sự kết hợp của một chuỗi  $\alpha$  và một chuỗi không  $\alpha$  tạo ra dimer hemoglobin - chuỗi này cung cấp oxy không hiệu quả, hai dimer kết hợp với nhau để tạo thành tetramer hemoglobin- đây là dạng cấu trúc chức năng của hemoglobin. Tùy theo: sự kết hợp của các loại chuỗi globin dẫn đến tạo thành các phân tử hemoglobin khác nhau: HbA<sub>1</sub> (4 $\alpha$ ), HbA<sub>2</sub> (2 $\alpha$ 2 $\beta$ ) và HbE (2 $\alpha$ 2 $\gamma$ ). Những gen globin mã hóa cho những chuỗi Polypeptid của hemoglobin được sắp xếp trên hai nhiễm sắc thể. Ở người gen mã hóa cho chuỗi  $\alpha$  nằm trên nhiễm sắc thể 16 là giống nhau cho sự tổng hợp chuỗi  $\alpha$ , gen mã hóa cho chuỗi "không phải  $\alpha$ " nằm trên nhiễm sắc thể số 11. Những sự sai sót về chất lượng và số lượng trong tổng hợp chuỗi globin gây ra những bệnh lý khác nhau.

### 2.2.2. Sự sai sót trong tổng hợp globin

hững sai sót về chất lượng chuỗi globin (các lỗi), hay những sai sót về thành phần các chuỗi được gọi là bệnh thalassemia (thalassemias),

Sự tổng hợp globin có thể gặp

bệnh lý hemoglobin (Hemoglobinopathies)

Globin trong cấu trúc phân tử hemoglobin

Bệnh lý hemoglobin gây ra bởi sự sai sót trong tổng hợp chuỗi

Sự sai sót có thể xảy ra trên chuỗi  $\alpha$  hoặc chuỗi  $\beta$ . Những sai sót về trình tự axit amin bất thường về cấu trúc dẫn đến thay đổi tính chất làm giảm hoặc mất khả năng vận chuyển oxy của hemoglobin. Để thể hiện các hemoglobin bệnh lý này người ta đã đặt các chữ cái để ký hiệu như HbC, HbD, HbE, HbS. Hemoglobinopathies là các bệnh lý di truyền và sự khác nhau ở các vùng địa lý.

Ví dụ HbS - do sự thay thế của 1 axit amin trên chuỗi  $\beta$ : ở vị trí 6 có tỷ lệ cao ở châu Phi và Nam Mỹ. HbC thay thế 1 axit amin trên chuỗi  $\beta$  ở vị trí 26, HbE - thay thế ở vị trí 26-Glu —> Lys,

của một axit amin trong chuỗi globin,

Bệnh thalassemia là một bệnh di truyền phổ biến, xảy ra do sự sai sót trong quá trình hình thành các chuỗi globin. Tùy thuộc vào chuỗi globin bị ảnh hưởng người ta chia thành hai loại chính là:  $\alpha$ -thalassemia và  $\beta$ -thalassemia.

$\alpha$ -thalassemia.

Mỗi nhiễm sắc thể số 16 có hai gen  $\alpha$ -1 và  $\alpha$ -2, do đó ở người bình thường sẽ có 4 gen  $\alpha$  mã hóa cho chuỗi  $\alpha$ -globin. Biểu hiện lâm sàng của người mắc  $\alpha$ -thalassemia tùy thuộc vào số lượng gen bị khiếm khuyết.

$\beta$ -thalassemia

Xảy ra do sự khiếm khuyết trong tổng hợp chuỗi  $\beta$  làm cho chuỗi  $\alpha$  trở nên dư thừa. Tuy nhiên các chuỗi  $\alpha$  này không tự liên kết với nhau để tạo thành cấu trúc tetramer hoặc nếu hình thành thì cấu trúc này cũng mất tính ổn định. Sự mất cân bằng giữa tổng hợp chuỗi  $\alpha$  và chuỗi  $\beta$  thì biểu hiện lâm sàng càng nặng.

### CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày sự thoái hóa Hemoglobin ngoài mạch.
2. Trình bày sự thoái hóa Hemoglobin trong mạch.
3. Trình bày một số nguyên nhân và cơ chế gây vàng da thường gặp trên lâm sàng.
4. Trình bày sự tổng hợp Hem.
5. Trình bày một số rối loạn liên quan đến tổng hợp Hem.
6. Trình bày một số rối loạn và bệnh lý liên quan đến tổng hợp Globin

## Chương 10

### SINH TỔNG HỢP PROTEIN

#### C TIÊU HỌC TẬP

1. Trình bày được vai trò các yếu tố tham gia quá trình sinh tổng hợp protein.
2. Trình bày bằng sơ đồ các giai đoạn sinh tổng hợp protein.
3. Giải thích được cơ chế điều hoà sinh tổng hợp protein.

S Protein là những phân tử đóng vai trò quan trọng đối với các hoạt động sống của tế bào, mô-cơ quan và cơ thể sinh học. Chúng có trong tất cả các tế bào và thành phần dưới tế bào, tham gia vào cấu trúc và hoạt động chức năng của tế bào. Trong mỗi tế bào có hàng ngàn loại protein, chiếm vào khoảng 50% trọng lượng khô của tế bào. Chúng được tổng hợp, vận chuyển đến vị trí thích hợp nhằm đáp ứng hoạt động chức năng của tế bào và thoái hóa khi tế bào không sử dụng protein đó nữa. Protein quy định tính đặc thù của tế bào, đặc thù cá thể và đặc thù về loài.

Sự tổng hợp protein còn gọi là sự dịch mã, tức là sự phiên dịch mã di truyền từ mRNA sang trật tự acid amin trong phân tử protein. Đây là một trong những hoạt động phức tạp nhất ở tế bào sinh vật, có thể tiêu tốn đến 90% năng lượng của tế bào sử dụng cho các quá trình tổng hợp. Ở tế bào nhân chuẩn, sự tổng hợp protein liên quan đến hơn 70 loại ribosom, 40 loại RNA vận chuyển và RNA ribosom khác nhau, hơn 20 enzym hoạt hóa các acid amin, nhiều enzym và các yếu tố hỗ trợ khác cho quá trình mở đầu, kéo dài và kết thúc sự tổng hợp các chuỗi polypeptid. Sau khi kết thúc, tế bào cần hơn 100 enzym để hoàn thiện phân tử protein. Khoảng 300 đại phân tử phối hợp với nhau để tổng hợp nên các chuỗi polypeptid của tế bào. Nhiều đại phân tử được sắp xếp thành các phức hợp có cấu trúc không gian tạo nên các ribosom.

Mặc dù là quá trình sinh học hết sức phức tạp nhưng sự tổng hợp protein lại được thực hiện với tần suất cao trong các hoạt động của tế bào. Chuỗi polypeptid của khoảng lễ phân tử được tổng hợp ở E. coli trong thời gian 5 giây ở điều kiện 37°C. Sự tổng hợp protein được kiểm soát chặt chẽ nhằm cung cấp đủ lượng protein cần thiết cho hoạt động của tế bào. Để duy trì lượng protein cần thiết, cơ chế điều hoà của tế bào sẽ đảm bảo sự cân bằng giữa quá trình tổng hợp mới và thoái hóa protein, vận chuyển protein đến vị trí phù hợp để thực hiện chức năng, lựa chọn các phân tử protein để thoái hóa nếu chúng không còn cần thiết cho tế bào. Một sự sai lệch trong cấu trúc phân tử protein tổng hợp (do di truyền hoặc do quá trình sinh tổng hợp) cũng có thể dẫn tới ứng trạng thái bệnh lý với mức độ nghiêm trọng khác nhau của cơ thể sống. Có sự khác nhau về sinh tổng hợp protein ở tế bào nhân thật (loại đa bào - ukaryotic) và tế bào nhân sơ (loại đơn bào Prokaryotic).

## 1. SINH TỔNG HỢP PROTEIN Ở TẾ BÀO NHÂN SƠ

### 1.1. Các yếu tố tham gia

#### 1.1.1. DNA (Deoxyribonucleic acid)

DNA là cơ sở vật chất của di truyền, DNA quyết định cấu trúc đặc hiệu của protein được tổng hợp. Mỗi một đoạn trên phân tử DNA tương ứng với một gen sẽ mã hóa thông tin cho việc tổng hợp nên một phân tử RNA và protein hoàn chỉnh. Vì vậy DNA quyết định tính chất sinh học, chức năng của protein được tổng hợp. Mọi sự biến đổi trong cấu trúc của DNA hoặc gen sẽ dẫn đến sự thay đổi về cấu trúc của protein tương ứng được tổng hợp.

#### 1.1.2. mRNA (messenger ribonucleic acid) = RNA thông tin

+ DNA là nơi chứa đựng thông tin di truyền và nằm ở nhân tế bào (ở tế bào có nhân), còn mRNA là chất truyền thông tin di truyền từ DNA để tổng hợp phân tử protein (ở bào tương tế bào).

+ mRNA có thành phần và trật tự các nucleotid phù hợp với đoạn tương ứng với một gen trên phân tử DNA (xem phân sinh tổng hợp RNA).

+ mRNA quy định trật tự các acid amin trong phân tử protein tổng hợp thông qua các bộ ba mã hóa, mỗi bộ ba mã hóa gồm 3 nucleotid liền nhau.

+ Có 4 loại nucleotid (A, U, G, C) tổ hợp thành các bộ ba mã hóa chịu trách nhiệm mã hóa cho 20 loại acid amin. Các nhà khoa học đã xác định các bộ ba mã hóa sắp xếp theo cách liên tiếp nhau trên phân tử mRNA, ví dụ: UAC GCU AAC GUU AUA CCG CUA.

#### 1.1.3. tRNA (transfer ribonucleic acid) = RNA vận chuyển

Vùng đôi sợi

Hình 10.1. Cấu trúc của RNA vận chuyển (tRNA)

+tRNA còn gọi là RNA hoà tan, c;

| ó chữ

`vong bảo tương tới Ho S0 hr Hồ tổng hệ c năng gắn kết và vận chuyển acid amin protein.

vÀ Æ bên Khanh và. b XS" TẾ N, trong đó có vị trí gắn acid amin

cÁ CC TRNA (hình 10.1). ộ ba đối mã tương ú ứng với bộ ba mã hóa trên phân

| + Đến nay đã xác định được gần 60 loại tRNA.

|

\_1.4. 'RNA (ribosomail ribonucleic acid)

+rRNA kết hợp với các protein đặc biệt tạo nên ribosom. Đây là nơi diễn ra quá trình tổng hợp protein.

+ Ribosom của mọi tế bào đều gồm 2 tiểu đơn vị. Ở tế bào nhân sơ, 2 tiểu đơn vị này là 30S và 50S tạo nên ribosom 70S. Ở tế bào nhân thật, 2 tiểu đơn vị là 40S và 60S tạo nên ribosom 80S. Trên ribosom có các vị trí chức năng khác nhau cần cho sự tổng hợp protein.

+ Phần lớn ribosom ở dạng tự do trong bào tương và phần nhỏ gắn với lưới nội bào tùy theo cơ quan.

+ Trong quá trình tổng hợp protein, nhiều ribosom gắn trên cùng một phân tử mRNA tạo thành polyribosom hay polysom.

'Ý ê

MW 7iJ7Š MW 2,800,000

6S VÀ Æ rRNA 16S M4

16S

120 1000

2900 1640 nucleotide

kayg—> nucleotide nucleotide 4700 nucleotide

nucleotide

34 protein 21 protein ~49 protein «33 protein

Hình 10.2. Cấu trúc của Ribosom ở tế bào nhân sơ (trái) và tế bào nhân thật (phải)

1.1.5. Các enzym

+ Aminoacyl-tRNA synthetase; xúc tác tạo phức hợp aa-tRNA. Enzym Lan: với cả acid amin và tRNA tương ứng.



+ Peptidyl transferase: xúc tác phản ứng tạo liên kết peptid trong quá trình Đu hợp protein.

1.1.6. Các yếu tố mở đầu, kéo dài, kết thúc

+ Yếu tố mở đầu IF (Initiation Factors): ở tế bào không nhân có 3 yếu tố E-T

2, IF-3 (hay F1, F2, F3). -hẢ

T7 T1 : : có 2 yếu tố EF-T và EF-G. EE-T ,,,

+ Yếu tố kéo dài EF (Elongation Factors): có 2 loại EF-T và EF-G.

loại là EF-Tu và EF-Ts, cả 2 đều có hoạt tính GTPase (thủy phân GTP giải phóng năng lượng cho sự chuyển aa-tRNA đến ribosom). EF-G cần cho sự chuyển vị của Pēptidy, tRNA.

+ Yếu tố kết thúc (Release Factors): RF-1, RF-2, RF-3.

1.1.7. Năng lượng và các ion: ATP, GTP, Mg<sup>2+</sup>, NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, K<sup>+</sup>

1.1.8. Nguyên liệu là 20 loại acid amin

1.2. Quá trình sinh tổng hợp protein

Mở đầu chuỗi: TH g Tin 6 và

mRNA gắn với tiểu đơn vị nhỏ. Sau \_ \_

© đó tiêu đơn vị lớn gắn với phức hợp — Tiêu đơn vị lớn mới tạo thành.

Aminoacyl-tRNA

o

acid amin

Lí Tiểu đơn vị nhỏ

tRNA

Kết thúc: quá trình

Ô dịch mã dừng lại khi

có sự xuất hiện của

bộ ba kết thúc.

Chuỗi polypeptid và

mRNA được giải /

phóng, các tiêu đơn.

vị được tái sử dụng

cho chu kỳ tiếp theo.

€ Hoá học acid amin:

tạo aminoacyl-tRNA.

'Polypeptid S2) © Kéo dài chuỗi: sự gắn các

| k./ aminoacyl-tRNA vào ribosom

và hình thành liên kết peptid

được lặp đi lặp lại cho đến

đến khi bộ ba kết thúc xuất hiện.

phân tử protein % 1

@? Protein

Hình 10.3. Các giai đoạn sinh tổng hợp protein

### 1.2.1. Giai đoạn 1: Hoạt hóa acid amin

Giai đoạn hoạt hóa acid amin diễn ra ở bào tương. Để tổng hợp chuỗi polypeptid với trình tự xác, định, hai hoạt động sinh học cơ bản cần được thực hiện: ý Nhóm boxyl của mỗi acid amin phải được hoạt hóa để thuận tiện cho sự hình thành liên kết peptide; L Một môi liên kết được thiết lập giữa mỗi acid amin mới với thông tin di truyền trên mRNA mã hóa chúng. Cả hai quá trình này được thực hiện nhờ sự gắn kết giữa acid amin với tRNA trong giai đoạn đầu tiên của quá trình sinh tổng hợp protein. Xúc tác cho sự hoạt hóa amino acid là enzym phụ thuộc  $Mg^{2+}$ , aminoacyl-tRNA synthetase. Mỗi KH đặc hiệu cho một acid amin và một hay nhiều tRNA tương ứng. “Cho đến nay cấu trúc của aminoacyl-tRNA synthetase đã được xác định. Dựa vào sự khác biệt về cấu trúc cơ bản và cấu trúc bậc ba cũng như cơ chế xúc tác mà các enzym aminoacyl-tRNA synthetase được chia thành hai lớp (bảng 10.1).

Bảng 10.1. Hai lớp enzym aminoacyl-tRNA synthetase

Lớp I Lớp II

Arg Leu Ala Lys

Cys Met Asn Phe

Gln Trp Asp Pro

Glu Tyr Gly Ser

Ile Val His Thr

Enzym aminoacyl-tRNA synthetase xúc tác cho phản ứng tạo liên kết đồng hóa trị giữa acid amin với tRNA đặc hiệu của chúng với sự cung cấp năng lượng của ATP.

Phản ứng diễn ra qua 2 bước. Bước 1: Acid amin liên kết với AMP với sự cung cấp năng lượng của ATP để tạo thành aminoacyl adenylate; bước 2: aminoacyl adenylate kết hợp với tRNA để tạo thành aminoacyl-tRNA và giải phóng AMP (hình 10.4).

Sự gắn kết acid amin với tRNA tương ứng không được kiểm tra tại ribosom trong quá trình sinh tổng hợp protein. Chính vì vậy, tính chính xác của việc gắn kết đúng acid amin với tRNA đóng vai trò quan trọng, quyết định đến toàn bộ quá trình sinh tổng hợp protein. Enzym aminoacyl-tRNA synthetase có hoạt tính sửa chữa sự gắn kết nhầm, từ đó làm giảm thiểu các Sai sót trong quá trình sinh tổng hợp protein. Thực tế, sai sót này trong quá trình sinh tổng hợp protein xảy ra với tần suất là 10, cao hơn nhiều so với sai sót xảy ra trong quá trình tái bản DNA. Sự sai sót liên quan đến gắn kết nhầm acid amin trong chuỗi polypeptid của phân tử protein ít nghiêm trọng hơn do phân tử protein sẽ bị thoái hóa khi thực hiện xong các hoạt động chức năng mà không truyền lại cho thế hệ sau như các sai sót xảy ra trong quá trình tái bản DNA. Mức độ chính xác của quá trình sinh tổng hợp protein sẽ đảm bảo rằng hầu hết các phân tử protein được tổng hợp có trình tự đúng. Chỉ một vài phân tử protein có trình tự không đúng sẽ không ảnh hưởng đến chức năng chung của loại phân tử protein đó tại các mô, cơ quan sau khi được tổng hợp.

CU' ma... "ốc

PPi

6'-Aminoacyl adenylate

(aminoacyl-AMP)

ũ ñ I-IRNA

Aminoacyl-tRNA AminoacyL1R

\_"t..... ` lóp!

Đầu tận 3" của tRNA

ọ

Í

IRR—

Aminoacyl-AMP

ọ

+9

Aminoacyl-AMP

Nhóm aminoacyl được

chuyển đến nhóm 3'-OH

của đầu 3" tận của tRNA

Aminoacyl-tRNA.

Hình 10.4. Giai đoạn hoạt hóa amino acid

1.2.2. Giai đoạn 2: Mở đầu chuỗi

Tiểu đơn vị

30S

mRNA

[ mRNA

{CE Bộbamở đầu.

Bộ ba đối mã

Z

Hình 10.5. Giai đoạn mở đầu chuỗi

Í . 3d ấn với hai yếu tố mở đầu IF-1 và IF-3. Sau

Bước 1, tiểu đơn vị 30S của ribosom gắn với hai yếu tố mở đầu 1E-! và E

\_ đó mRNA gắn se tiểu đnn vị 30S, bộ ba mã hóa acid amin mở đầu trên phân tử mRNA

N ss.cố 7 7h

được định hướng vào đúng vị trí trên tiểu đơn vị 30S của ribosom cần thiết cho sự tu đầu quá trình tổng hợp chuỗi polypeptid. Ribosom của các tế bào nhân sơ có ba vị trí gắn kết với tRNA: aminoacyl (vị trí A), peptidyl (vị trí P) và E (vị trí E). Vị trí A gắn với các aminoacyl-tRNA, trong khi đó vị trí E chỉ gắn với tRNA sau khi tRNA này đã hoàn thành nhiệm vụ mang amino acid vào ribosom và chuẩn bị rời khỏi. Vị trí P nằm trên cả tiểu đơn vị 30S và 50S, trong đó vị trí E chỉ nằm trên tiểu đơn vị 50S, ribosom.

Bước 2, fMet-tRNA và GTP gắn với IF-2 tạo thành phức hợp. Sau đó phức hợp này gắn kết với phức hợp 30S - IF-3 - mRNA - IF-1. Bộ ba đôi mã của tRNA kết hợp chính xác với bộ ba mã hóa mở đầu của mRNA.

Bước 3, phức hợp lớn vừa được hình thành gắn với tiểu đơn vị lớn 50S của ribosom. Thủy phân liên kết giữa GTP và IF-2 tạo năng lượng gắn 50S vào 30S giải phóng cả ba yếu tố mở đầu IF-1, IF-2 và IF-3.

Kết quả của giai đoạn mở đầu là tạo ra Ribosom 70S hoạt động gọi là phức hợp mở đầu bao gồm mRNA, amino acid mở đầu chuỗi gắn kết với tRNA: {Met-tRNA, fMet-tRNA gắn vào vị trí P của ribosom tương ứng với mã mở đầu AUG của mRNA.

S của

### 1.2.3. Giai đoạn 3: Kéo dài chuỗi

Giai đoạn kéo dài chuỗi là quá trình lắp ráp các acid amin theo một trình tự nhất định đã được mã hóa ở mRNA để tạo thành chuỗi polypeptid đặc hiệu. Giai đoạn này cần các yếu tố: phức hợp mở đầu vừa được hình thành ở trên; aminoacyl-tRNA; bộ ba phức hợp kéo dài EF-Tu, EF-Ts và EF-G và GTP. Các tế bào sử dụng ba bước để gắn kết các acid amin tạo thành chuỗi polypeptid, các bước này được lặp đi lặp lại đến khi gắn kết acid amin cuối cùng vào chuỗi polypeptid.

Bước 1, sau giai đoạn mở đầu, vị trí P trên ribosom gắn với phức hợp fMet-aa và vị trí A trên ribosom trống, sẵn sàng nhận acid amin tiếp theo. Tuy bộ ba mã hóa của mRNA ở vị trí mã hóa cho acid amin nào thì acid amin đó được đưa đến dưới dạng phức hợp aminoacyl-tRNA. GTP kết hợp với EF-Tu tạo phức hợp EF-Tu - GTP, phức hợp này kết hợp với aminoacyl-tRNA tạo thành phức hợp bộ ba EF-Tu - GTP - aminoacyl-tRNA. Phức hợp bộ ba này gắn vào vị trí A trên ribosom với bộ ba đối mã tRNA gắn với bộ ba mã hóa tương ứng trên mRNA và cần năng lượng do sự thủy phân GTP. Sau đó phức hợp EF-Tu - GDP tách khỏi ribosom. Phức hợp EF-Tu - GDP được tái sử dụng cho chu kỳ tiếp theo với sự tham gia của EF-Ts và GTP.

Bước 2, nhờ sự xúc tác của peptidyl transferase, liên kết peptid được hình thành giữa nhóm amin của aminoacyl-tRNA tại vị trí P với nhóm carboxyl của fMet-tRNA tại vị trí A. Phản ứng này tạo thành dipeptidyl-tRNA (fMet-aminoacyl-tRNA) vẫn gắn ở vị trí A, còn tRNA<sup>fMet</sup> vẫn gắn vào vị trí P. Phản ứng này không cần năng lượng từ GTP mà lấy năng lượng từ sự thủy phân liên kết fMet-tRNA.

Phức hợp mở đầu

“

Codon

tiếp theo

s

Aminoacyl-tRNA

tiếp theo

Hình 10.6A. Giai đoạn kéo dài chuỗi

et-RNAMet

Aminoacyl-tRNA<sup>2</sup>

Chuyển vị trí GTP

→ +GTP+p,

P Vị trí A

tRNA<sub>b</sub> tách gốc aa

Dipeptidyl-tRNA<sub>z</sub>

Hướng di chuyển

của ribosom

Bước 2 Được

` Psite

→\

la

( tRNA<sub>a</sub>, ' NA.

Peptidyl- Aminoacyl- Unch: idy]-

NA (NA HÀ " TQ'

Hình 10.6B. Giai đoạn kéo dài chuỗi

D,

x

^

,

——=——=..——=Ä..——

Bước 3, sau khi liên kết peptid được hình thành, nhờ tác dụng của EF-G và sự cung cấp năng lượng của GTP, ribosom trượt theo chiều 5'-3' một khoảng tương đương với chiều dài của một bộ ba mã hóa. Do đó dipeptidyl- tRNA chuyển từ vị trí A sang vị trí P, tRNA chuyển từ vị trí P sang vị trí E để sau đó tách khỏi ribosom, đồng thời EF-G cũng tách khỏi ribosom. Lúc này vị trí A lại ở trạng thái mở (trống) sẵn sàng nhận aminoacyl-tRNA mới có bộ ba đối mã tương ứng với bộ ba mã hóa tiếp theo trên phân tử mRNA, bắt đầu một chu kỳ kéo dài mới. Chu kỳ này được lặp đi lặp lại cho đến khi acid amin cuối cùng được gắn vào chuỗi polypeptid tổng hợp và sau đó chuyển sang giai đoạn kết thúc của quá trình sinh tổng hợp chuỗi polypeptid.

Hoạt tính GTPase của EF-Tu trong bước 1 của giai đoạn kéo dài chuỗi polypeptid đóng vai trò quan trọng đảm bảo tính chính xác của quá trình tổng hợp. Cả hai phức hợp EF-Tu - GTP và EF-Tu - GDP tồn tại trong một vài phần nghìn giây trước khi bị thoái hóa. Sự tồn tại này đảm bảo cho sự nhận diện chính xác giữa bộ ba đối mã và bộ ba mã hóa. Aminoacyl-tRNA không đúng sẽ bị loại bỏ khỏi vị trí A trong khoảng thời gian này và được thay thế bởi aminoacyl-tRNA đúng với bộ ba mã hóa tiếp theo của phân tử mRNA.

#### 1.2.4. Giai đoạn 4: Kết thúc

Sự kéo dài chuỗi polypeptid sẽ kết thúc khi vị trí A trên ribosom xuất hiện một trong những bộ 3 kết thúc (UAG, UAA, UGA), nghĩa là những bộ ba không mã hóa cho acid amin nào. Các yếu tố kết thúc RF-1, RF-2, RF-3 gắn vào ribosom thủy phân liên kết peptidyl- tRNA để tách chuỗi polypeptid khỏi tRNA cuối cùng ở vị trí P, tách các thành phần của phức hợp ribosom hoạt động: mRNA, ribosom 70S phân ly thành 30S và 50S. Các tiểu đơn vị của ribosom có thể được tái sử dụng cho một chu kỳ sinh tổng hợp protein mới.

Trên thực tế, nhiều ribosom (10-100 ribosom) cùng hoạt động trên một phân tử mRNA để tổng hợp các chuỗi polypeptid. Phức hợp các ribosom này gọi là polysom. Điều này cho phép sử dụng hiệu quả các phân tử mRNA để tổng hợp nên các phân tử protein cần thiết cho các hoạt động chức năng của tế bào.



Giải phóng các

yếu tố gắn

3°

hy phân liên kết

IPolypeptidyl-tRNA

Hình 10.7. Giai đoạn kết thúc

2. SINH TỔNG HỢP PROTEIN Ở TẾ BÀO NHÂN THẬT

Ở tế bào nhân thật, sự tổ

nhân ật, sự tổng hợp protei

xảy ra trong nhân tế bào; nghĩa là 2u. tinh

Chuỗi polypeptid

hình thành

Phân tử

tRNA

Tiểu đơn

vị lớn

Phân tử 3

mRNA

Hình 10.8. Minh họa quá trình sinh tổng hợp protein

mRNA ở tế bào nhân thật sau khi tổng hợp phải trải qua một quá trình hoàn thiện phức tạp: loại bỏ intron, tạo mũ, tạo đuôi polyA.

và tổng quát sự tổng hợp protein ở tế bào nhân thật cũng giống với sự tổng hợp protein ở tế bào nhân sơ. Tuy nhiên sự tổng hợp protein ở tế bào nhân thật đòi hỏi nhiều yếu tố tham gia hơn và các giai đoạn phức tạp hơn.

Ribosom của tế bào nhân thật là 80S với 2 tiểu phần 40S và 60S. Còn ở tế bào nhân sơ là 70S với 2 tiểu phần 30S và 50S.

Mỗi polypeptid được tổng hợp đều bắt đầu bằng một methionin chứ không phải là formyl methionin, vì vậy phức hợp đầu tiên giữa acid amin và tRNA là Met-tRNA.

mRNA của tế bào có nhân là các mRNA monocistron và mRNA ở tế bào nhân sơ là các mRNA polycistron. Nghĩa là mRNA của tế bào nhân thật chỉ có một điểm xuất phát, chỉ làm khuôn cho sự tổng hợp một protein. Trái lại, mRNA của tế bào nhân sơ có thể có nhiều điểm xuất phát và làm khuôn cho sự tổng hợp nhiều protein thường có liên quan với nhau trong một operon.

Ở tế bào nhân thật, có nhiều yếu tố tham gia vào quá trình sinh tổng hợp protein hơn ở tế bào nhân sơ. Ví dụ ở giai đoạn mở đầu có các yếu tố eIF-2, eIF-3, eIF-4a, eIF-4b, eIF-5, CPB.

Tóm lại, quá trình sinh tổng hợp protein diễn ra ở bào tương, cụ thể là ribosom của tế bào với nhiều yếu tố tham gia bao gồm: DNA, tRNA, rRNA, ribosom, các enzym, các yếu tố mở đầu, kéo dài, kết thúc, năng lượng, các ion và nguyên liệu là các acid amin. Quá trình tổng hợp protein có thể chia thành 5 giai đoạn: giai đoạn hoạt hóa acid amin, giai đoạn mở đầu, giai đoạn kéo dài, giai đoạn kết thúc và giai đoạn hoàn

thiện chuỗi polypeptid mới được tổng hợp. Quá SN He sinh tổng hợp protein có sự khác nhau giữa tế bào có nhân và không nhân, điều kiện sinh tổng hợp protein ở tế bào có nhân phức tạp hơn và chưa được hiểu biết đầy đủ.

### 3. SỰ HOÀN THIỆN VÀ VẬN CHUYỂN PHÂN TỬ PROTEIN SAU TỔNG HỢP

Quá trình dịch mã đơn thuần thường là chưa đủ để có thể tạo lên một phân tử protein ở dạng hoạt động chức năng. Do đó cần một số biến đổi của protein sau dịch mã và một số cơ chế vận chuyển protein tới đích trong tế bào, ở nơi mà chúng biểu hiện chức năng.

#### 3.1. Hoàn thiện phân tử protein sau tổng hợp

Để trở thành dạng có hoạt tính sinh học, chuỗi polypeptid mới cần được gấp, cuộn để tạo cấu trúc không gian ba chiều. Trước hoặc sau khi gấp và cuộn, chuỗi polypeptid mới được hoàn thiện nhờ các hoạt động enzym bao gồm: loại bỏ một hoặc một vài amino acid (thường ở đầu N-tận); thêm nhóm acetyl, phosphoryl, methyl, carboxyl hoặc các nhóm chức khác vào một vài vị trí amino acid nhất định.

**Biến đổi đầu N-tận và C-tận:** sau khi được tổng hợp, amino acid mở đầu của chuỗi polypeptid, formylmethionin ở đầu N-tận và một hay một vài amino acid ở đầu N-tận hoặc đầu C-tận được loại bỏ nhờ hoạt tính enzym để tạo thành phân tử protein chức năng. Khoảng 50% số chuỗi polypeptid ở tế bào nhân thật có nhóm amino ở đầu N-tận bị acetyl hóa sau khi tổng hợp. Ngoài ra, đầu C-tận của các chuỗi polypeptid cũng có thể bị biến đổi sau khi tổng hợp để tạo thành phân tử protein hoàn thiện.

**Loại bỏ đoạn trình tự tín hiệu:** trong một vài trường hợp, khoảng 15-30 amino acid ở đầu N-tận của chuỗi polypeptid đóng vai trò định hướng phân tử protein đến vị trí cuối cùng của nó ở trong tế bào sẽ được loại bỏ nhờ các peptidase đặc hiệu.

**Biến đổi một vài amino acid:** nhóm hydroxyl của một vài amino acid nhất định như Ser, Thr và Tyr của một số phân tử protein được phosphoryl hóa bởi ATP nhờ hoạt tính enzym. Ví dụ: casein, một loại protein trong sữa, có nhiều nhóm phosphoserin gắn  $\text{Ca}^{2+}$ . Calcium, phosphat và acid amin đều cần thiết cho trẻ bú mẹ. Vì vậy casein cung cấp đầy đủ 3 chất trên. Nhóm carboxyl có thể được gắn thêm vào Gu của một số protein. Ví dụ: prothrombin, một protein phụ thuộc vitamin K có vai trò quan trọng trong cơ chế đông máu, có chứa một số gốc  $\gamma$ -carboxy-glutamat ở đầu N-tận. Nhóm carboxyl này liên kết với  $\text{Ca}^{2+}$ , cần thiết để bắt đầu quá trình đông máu. Ngoài ra, một hoặc một vài nhóm methyl có thể gắn vào Lys của một số protein cơ, cytochrom-c và calmodulin ở những vị trí nhất định.

**Gắn kết carbohydrat chuỗi bên:** carbohydrat chuỗi bên của glycoprotein thường được liên kết đồng hóa trị trong hoặc sau khi tổng hợp chuỗi polypeptid. Ở một số glycoprotein, carbohydrat chuỗi bên được gắn vào vị trí của Asn, Ser hay Thr. Nhiều protein có chức năng ngoại bào và các proteoglycan bao phủ các màng nhầy cũng chứa các carbohydrat chuỗi bên.

**Thêm nhóm isoprenyl:** một số protein ở tế bào nhân chuẩn được gắn thêm một số nhóm chức có nguồn gốc từ isopren (nhóm isoprenyl có nguồn gốc từ chất trung gian

quá trình sinh tổng hợp cholesterol). Liên kết thioether được hình thành giữa isoprenyl với amino acid Cys của phân tử protein. Các phân tử protein được biến đổi bằng cách này gồm có các protein Ras (loại protein được tổng hợp từ gen sinh ung thư 5 tiền ung thư Ras), các protein G và lamin (protein trong chất nền hạt nhân). Isoprenyl BIÚp gần các protein vào màng. Sự chuyển dạng ác tính của tế bào gây bởi các protein Ras sẽ bị mất nếu như việc thêm nhóm isoprenyl bị ức chế. Điều này là bằng chứng ủng hộ của việc ức chế quá trình thêm nhóm isoprenyl trong điều trị ung thư.

" qob: (@) COO~ coo-

JaN CH O + g h

P I | H<sub>2</sub>N~H H;N—C—H H<sub>2</sub>N—C—H

CH<sub>2</sub>—O—P—O~ |

\ CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> úm:

về CH CH

Phosphoserine ° 2

CH<sub>2</sub> H<sub>2</sub>

COO" Y I I

N I) CH; CH<sub>2</sub>

mi L \*NH 'NH

H—C—O—P—O~ O=O" k IÁ

| CH, HC CH;

CH<sub>2</sub> Ò- Ó

Phosphothreonine Phosphotyrosine Methyllysine Dimethyllysine

COO~ COO~"

th b tu H<sub>2</sub>N—C—H HUXT-Ô—H

H<sub>2</sub>N im CH<sub>2</sub> thụ

ly CH<sub>2</sub> lu

z CH; I Bú

00C" `COO bu, Y

+Carboxyglutamate k I

ờN CH<sub>2</sub>

—\_—-ốc.-..... H;C |`CH;

⊕) ò 9 vi" -`£

ma s a0 2 OÔ a...a....1A|.

|

bộ Farnesyl pyrophosphate

Ras protein farnesyl

transferase PP,

Ra òòT-S-CH— `^^

Farnesylated Ras protein

Hình 10.9. Một số biến đổi của protein sau tổng hợp

(a) Phosphoryl hóa; (b) Carboxyl hóa; (c) Methyl hóa; (d) Tạo liên kết thioether

Quá trình thủy phân: một vài protein được tổng hợp dưới dạng tiền chuỗi

Polypeptid lớn, không hoạt động. Sau đó chúng được thủy phân thành dạng phân tử nhỏ

hơn, hoạt động như proinsulin, chymotrypsinogen...

pannaaNRadnaaunRE...LHLE.S. n0. HA ÀOO..Ợ.ỢỘỢỘ

Tạo cầu nối disulfua: sau khi tạo cấu trúc tự nhiên, một số protein tạo các cầu nối disulfua nội chuỗi hoặc ngoại chuỗi giữa các amino acid Cys. Ở tế bào nhân chun, di nối disulfua thường gặp ở các protein tiết. Các cầu nối này giúp bảo vệ phân tử protein khỏi bị biến tính trong môi trường ngoại bào.

### 3.2. Đưa protein tới đích

Có 2 loại quần thể ribosom (và polyribosom) trong tế bào: một loại là dạng tự do còn loại kia là dạng liên kết. Các ribosom tự do phân tán khắp bào tương và chủ yếu, tổng hợp các protein mà sau này được lưu lại và hoạt động trong bào tương. Ngược lại, các ribosom ở dạng liên kết thường gắn trên lớp hướng về phần bào tương cụ, mạng lưới nội chất (ER) hoặc màng nhân. Các ribosom ở dạng liên kết tham gia tổng hợp các protein là thành phần của của hệ thống nội màng (màng nhân, ER, bộ máy Golgi, lysosom, không bào và màng nguyên sinh của tế bào), cũng như các protein xuất bào (ví dụ như insulin). Tuy vậy, các ribosom có thể chuyển trạng thái từ tự do sang dạng liên kết.

Vậy điều gì quyết định một ribosom sẽ tồn tại ở trạng thái tự do trong bào tương hay liên kết với mạng lưới nội sinh chất vào một thời điểm nhất định? Việc tổng hợp chuỗi polypeptid luôn bắt đầu trong bào tương, khi một ribosom tự do bắt đầu dịch mã một phân tử mRNA. Quá trình dịch mã cứ tiếp diễn cho đến khi kết thúc- trừ khi chuỗi polypeptid đang kéo dài tự động “nhấc nhò” ribosom hãy dính kết vào ER. Các chuỗi polypeptid thuộc các protein sẽ là thành phần tạo nên hệ thống nội màng hoặc được xuất bào có các peptid tín hiệu, chính tín hiệu này dẫn đường polypeptid đến ER. Peptid tín hiệu thường là một đoạn trình tự gồm 20 acid amin ở sát hoặc gần đầu amino (đầu ra trước) của chuỗi polypeptid. Tín hiệu này sẽ được nhận biết bởi một phức hợp gồm RNA và protein được gọi là hạt nhận biết tín hiệu (signal recognition particle-SRP). Các hạt này có chức năng như những thể tiếp hợp (adapter) giúp mang các ribosom tới một thụ thể đặc hiệu trên ER. Thụ thể này là một phần của phức hệ chuyển vị gồm nhiều protein (protein lỗ màng và enzym cắt peptid tín hiệu). Sự tổng hợp chuỗi polypeptid sẽ tiếp tục diễn ra, đồng thời chuỗi polypeptid đang kéo dài sẽ đi qua các lỗ protein trên màng tế bào đi vào khoang ER. Peptid tín hiệu sau đó được cắt bỏ bởi enzym. Trong trường hợp protein được xuất bào, phần còn lại của chuỗi polypeptid hoàn chỉnh sẽ được phóng thích vào khoang ER. Ngược lại, nếu protein là thành phần của hệ thống nội màng, nó sẽ được duy trì và gắn một phần vào màng ER.

, Các đoạn peptid tín hiệu khác được dùng để dẫn đường các chuỗi polypeptid tới ty thể, lục lạp, qua màng nhân vào trong nhân tế bào hoặc tới các bào quan khác không phải là thành phần của hệ thống màng nội bào. Điểm khác biệt quan trọng nhất trong những trường hợp này là quá trình

i  
l  
l

#### ◀ ĐIỀU HOÀ SINH TỔNG HỢP PROTEIN

##### 4.1. Hiện tượng cảm ứng tổng hợp (VD: operon lactose)

Hiện tượng: nếu môi E. coli trong môi trường có glucose, E. coli phát triển bình thường. ĐẾN loại bỏ Glucose trong môi trường nuôi cấy và thay vào đó là lactose, E. coli lúc đầu không phát triển và thấy có enzyme  $\beta$ -galactosidase (có bản chất là protein). Enzyme  $\beta$ -galactosidase là enzyme thủy phân lactose thành galactose và glucose. Sau một thời gian, người ta thấy E. coli phát triển người ta thấy lượng enzyme  $\beta$ -galactosidase tăng lên rất cao. Như vậy quá trình sinh tổng hợp protein là enzyme đã tăng lên. Lactose chính là chất gây cảm ứng tổng hợp protein enzyme.

Giải thích:

Một Operon là một đoạn DNA chứa ba gen cấu trúc LacZ, LacY và LacA mã hóa cho 3 enzyme cần thiết của E. coli để có thể sử dụng được lactose.

:- Gen LacZ mã hóa enzyme  $\beta$ -galactosidase là enzyme giúp lactose chuyển qua màng vi khuẩn dễ dàng. Gen LacY mã hóa enzyme permease, vai trò chưa được biết rõ ràng. Gen LacA mã hóa enzyme  $\beta$ -galactosyltransferase có tác dụng thủy phân lactose thành galactose và glucose.

Ngoài gen cấu trúc, operon còn chứa:

- Đoạn gen khởi động, ký hiệu  $P_{lac}$ , là gen gắn với RNA polymerase bắt đầu sự phiên mã.
- Đoạn gen chỉ huy, ký hiệu  $O_{lac}$ , là gen điều khiển hoạt động của gen cấu trúc.
- Đoạn gen điều hòa, ký hiệu  $I_{lac}$ , là gen mã hóa một protein có tác dụng kìm hãm hoạt động của operon lactose nên gọi là chất kìm hãm.

Giải thích hiện tượng cảm ứng:

Khi môi trường nuôi cấy vi khuẩn có glucose, vi khuẩn không cần sử dụng glucose từ lactose (và môi trường cũng không có lactose) thì operon lactose ở trạng thái bị kìm hãm không hoạt động, không tổng hợp ra các enzyme sử dụng lactose.

Quá trình kìm hãm hoạt động xảy ra như sau:

- Gen điều hòa  $I_{lac}$  sản xuất một protein có ký hiệu là chất kìm hãm I. Chất I ở trạng thái hoạt động có khả năng nhận diện và gắn vào gen  $O_{lac}$  của operon. Khi protein I gắn vào gen  $O_{lac}$ , gen đó sẽ bị khóa và ngăn chặn không cho RNA polymerase gắn vào gen LacP. Vì vậy toàn bộ quá trình phiên mã của các gen cấu trúc sẽ bị ức chế, không tổng hợp ra các enzyme sử dụng lactose.
- Hiện tượng cảm ứng tổng hợp các enzyme xảy ra khi glucose trong môi trường nuôi cấy bị thay thế bởi lactose. Vi khuẩn nếu muốn tồn tại thì phải sử dụng lactose.

Chính vì lý do đó, vi khuẩn phải tổng hợp enzyme có thể thủy phân lactose thành galactose và glucose. „ „

~ Khi có mặt lactose (chất cảm ứng), lactose kết hợp với chất kìm hãm I tạo thành phức hợp và làm chất kìm hãm I ở trạng thái không hoạt động, mất khả năng nhận diện và gắn vào gen  $O_{lac}$ . Toàn bộ operon được giải tỏa, lúc này RNA polymerase có thể kết

z của toàn bộ gen cấu trúc trong Operon ả

– iên mã của toàn bộ ơron đợc,

nh ki và Sợ" tở ° nn c thiết cho việc sử dụng lactose đợc tạo thành,  
thực hiện và sau

Trường hợp không có lactose:

lap lacO lacZ lacY lacA

Ersmuii mui

lacI

—

6 >8 —\_&8

Hình 10.10. Mô hình cảm ứng tổng hợp protein

- Có tồn tại một kiểu điều hoà tổng hợp protein khác gọi là điều hoà dương tính  
với sự tham gia của cAMP và protein CAP,

- Khi có mặt cả glucose và lactose t

ạt cả glucose Trong môi trường nuôi cấy E. coli, vi khuẩn Sử  
dụng glucose trước tiên và việc sử dụng ]

actose bị kìm hãm.

- Khi lượng glucose trong môi trường giảm đi (do bị sử dụng và không đợc bổ sung)

ì ă 5 ù ụ g đợc hơi

thì lượng oAMP tăng, Sự tăng cAMP như là tín hiệu báo vị khuẩn bị đói. cAMP tăng sẽ kết  
hợp với protein CAP (catabolic activator protein). Phức hợp c APM-C 'AP kết hợp với vùĐS



\\i động P và làm tăng ái lực gắn của vị trí P với RNA polymerase và vì vậy tăng cường phiên mã của gen cấu trúc. Quá trình phiên mã có thể được tăng lên nhiều lần.

, Hiện tượng kìm hãm tổng hợp (operon tryptophan)

Hiện tượng:

Tryptophan là một acid amin cần thiết ở người và vi khuẩn có thể tổng hợp được acid amin này. Để tổng hợp tryptophan, vi khuẩn cần một số enzym xúc tác các phản ứng tổng hợp. Tuy nhiên khi có tryptophan trong môi trường nuôi cấy, người ta thấy lượng các enzym B<sub>1</sub>, E<sub>2</sub>, E<sub>3</sub> giảm đi. Như vậy, tryptophan đã kìm hãm tổng hợp các enzym E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub>, E<sub>3</sub>.

Giải thích:

Mô hình operon của tryptophan cũng gồm các đoạn gen O, P, gen cấu trúc sản xuất ra các enzym E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub>, E<sub>3</sub> và gen điều hoà R sản xuất ra chất kìm hãm I.

Trường hợp không có tryptophan:

GenR Operon tryptophan

đi —————→ GenP GenO 1 2a 3 3 5 "" DNA

Gen M trúc

°. }=—m3' HRNA SE T—————13 mRNA

® ® 4 A €G

Chất kìm hãm 1 Các enzym của quá trình tổng hợp tryptophan

#rê Tryptophan

Trường hợp có tryptophan:

Chặn sự di chuyển của

RA'A p0tHleF45£

——~

Chất kìm hãm i - —7 Khoá gen

Trở xàba2 Phức S,gtt

hoạt động

Hình 10.11. Mô hình kìm hãm tổng hợp protein  
chất kìm hãm I được gen điều hoà sản xuất ra ở trạng  
không kết hợp với gen O, do đó RNA polymerase có  
động sự phiên mã các gen cấu trúc tạo ra các enzym  
tổng hợp ra tryptophan để vi khuẩn

Khi không có tryptophan,

thái không hoạt động. Nghĩa là nó

thể tự do kết hợp với gen P và khởi

E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub>, E<sub>3</sub>. Các enzym này xúc tác các phản ứng

hoạt động.

Khi có tryptophan trong môi

dư thừa, tryptophan sẽ kết hợp với €

trường nuôi cấy, hoặc tryptophan đã được tổng hợp

hất kìm hãm I tạo thành phức hợp hoạt động. Lúc

RNA polymerase bám vào vị trí Ben P. Vì  
 ất ăn chặn  
 với gen O, ngăn ch hợp các enzym BI, E2, E3. Đây chính  
 không phiên mã tổng hợp  
 lượng của sinh vật.  
 này protein I sẽ kết hợp  
 vậy các gen cấu trúc số  
 cơ chế điều hoà, tiết kiệm năng  
 ^ Ä

#### 4.3. Điều hoà sinh tổng hợp protein ở tế bào nhân chuẩn

##### 4.3.1. Sự điều hoà tổng hợp globin bởi Hem

Khi lượng hem trong tế bào hồng cầu tăng sẽ tạo phức hợp TRE không hoạt  
 động và vì vậy yếu tố mở đầu eIF-2 không bị ức chế (do phosphoryl hoá) sẽ khởi đầu  
 quá trình tổng hợp các phân tử globin để tạo Hb.

##### 4.3.2. Sự điều hoà tổng hợp protein bởi interferon

Khi tế bào bài tiết interferon, interferon sẽ hoạt hóa một loại protein kinase,  
 Enzym này sẽ phosphoryl hóa yếu tố mở đầu eIF-2 và làm yếu tố này không hoạt động  
 do tạo phức hợp chặt chẽ với IF-2B. Vì eIF-2 không hoạt động nên tế bào bị nhiễm  
 virus sẽ không tổng hợp được các protein cần thiết và tế bào sẽ chết, kéo theo là virus  
 không thể nhân lên được ở tế bào mà nó gây nhiễm.

|  
 proteinkinase eIF2 «®)

7x =®— rập

ATP ADP

Phức hợp bền

Hình 10.12. Điều hoà tổng hợp protein bởi interferon

á Như vậy điều hoà sinh tổng hợp protein ở tế bào nhân chuẩn không phải qua tác  
 động ức chế hoặc hoạt hóa gen mà thông qua các yếu tố mở đầu tổng hợp protein.

#### 4.4. Sự ức chế sinh tổng hợp protein của kháng sinh và độc tố

Tổng hợp protein có chức năng trung tâm trong sinh lý tế bào và là mục tiêu tác  
 động của nhiều loại kháng sinh và độc tố tự nhiên. Mọi bước tị á trình tổng hợp

của nhiều loại kháng sinh và độc Ụ - Mọi bước tị á trình tổng hợp

protein đều có thể bị ức chế đặc hiệu bởi một loại kháng sinh Hbặc độc m KiEE- Ä

##### 4.4.1. Sự ức chế sinh tổng hợp protein của kháng sinh

D , Số: ; x h Ä

thật, tin Xướ Hi: hitkfMybraioi protein của tế bào nhân sơ và tế bào nhân

tương đối vô hại đối với các tế bào nhân thực Mi ân ỗ si? nộp lon lö

. Puromycin được tạo ra bởi nấm

đầu 3<sup>^</sup> của aminoacyl-tRNA. Do đó

ribosom và tham gia hình thành liệu

puromycin không tham gia vào quá nh PEPTid, tạo peptidylpuromycin. Tuy nhiễm

nh chuyển vị và tách ra khỏi ribosom ngay Sâu

liên kết với nhóm carboxyl của peptid, điều này giúp dừng sớm quá trình tổng hợp protein.

Tetracyclin ức chế tổng hợp protein ở vi khuẩn bằng cách khoá vị trí A trên ribosom, ngăn chặn sự liên kết của aminoacyl-tRNA. Cloramphenicol ức chế tổng hợp protein bằng cách ngăn sự chuyển vị trên ribosom, quá trình này không ảnh hưởng đến sự tổng hợp protein ở sinh vật nhân chuẩn. Ngược lại, cycloheximid ngăn chặn lớn tiền thân của ribosom 80S. Streptomycin gây đọc sai mã di truyền của vi khuẩn ở nồng độ thấp và bắt đầu ức chế sự tổng hợp ở nồng độ cao hơn.

#### 4.4.2. Sự ức chế sinh tổng hợp protein của độc tố

N. Một số chất ức chế tổng hợp protein rất được quan tâm do độc tính của chúng đối với con người và động vật. Độc tố bạch hầu làm bất hoạt yếu tố kéo dài eEF-2. Ricin, một protein rất độc có trong hạt thầu dầu, làm bất hoạt tiểu đơn vị 60S của ribosom bằng cách khử adenosin trong 23S rRNA.

#### TÓM TẮT

Quá trình sinh tổng hợp protein diễn ra ở bào tương, cụ thể là ribosom của tế bào với nhiều yếu tố tham gia bao gồm: DNA, tRNA, rRNA, mRNA, ribosom, các enzym, các yếu tố mở đầu, kéo dài, kết thúc, năng lượng, các ion và nguyên liệu là các amino acid. Quá trình tổng hợp protein có thể chia thành các giai đoạn: hoạt hóa amino acid, mở đầu, kéo dài, kết thúc và hoàn thiện chuỗi polypeptid mới được tổng hợp. Quá trình tổng hợp và điều hòa tổng hợp protein có sự khác nhau ở tế bào nhân sơ và nhân chuẩn. Điều hòa tổng hợp protein ở tế bào nhân chuẩn phức tạp hơn và còn chưa được hiểu biết đầy đủ.

## Chương I1

## HÓA HỌC ACID NUCLEIC

## MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Trình bày được cấu trúc và chức năng của DNA.
2. Trình bày được cấu trúc và chức năng các loại RA.

Sự sống phụ thuộc vào tính ổn định của các tế bào đối với các quá trình lưu giữ, khôi phục và phiên mã các thông tin di truyền cần thiết để duy trì cá thể sống. Các thông tin di truyền được truyền cho các tế bào của thế hệ sau trong quá trình phân bào cũn như truyền từ thế hệ này sang thế hệ khác của cá thể sống thông qua các tế bào sinh dục. Các thông tin di truyền được lưu giữ ở trong các gen của mỗi tế bào sống. Gen là yếu tố chứa đựng thông tin di truyền quyết định các đặc tính của cá thể cũng như của các loài, Ngành khoa học về di truyền phát triển mạnh ở những năm đầu của thế kỷ 20 với sự quan tâm đặc biệt của các nhà khoa học về cấu trúc hóa học của gen. Các thông tin di truyền lưu giữ trong gen được sao chép và truyền lại cho các tế bào của thế hệ sau sau hàng triệu lần trong suốt đời sống của các thể đa bào. Quá trình này tồn tại một cách bền vững, nhất quán, không thay đổi. Vậy cấu trúc phân tử như thế nào có thể đảm bảo cho quá trình tái bản diễn ra một cách chính xác, không giới hạn, có thể điều hòa toàn bộ hoạt động sống của cá thể và hoạt động sinh học của tế bào? Những thông tin di truyền được chứa đựng và mã hóa như thế nào? Và bằng cách nào để những chương trình này được lập trình một cách cơ học, chặt chẽ với khối lượng thông tin vô cùng lớn cần thiết cho sự phát triển và duy trì của cá thể, kể cả những cá thể sinh vật đơn giản nhất. Tìm hiểu thành phần hóa học và cấu trúc của acid nucleic sẽ giúp chúng ta lý giải được tất cả các câu hỏi trên.

## 1. THÀNH PHẦN HÓA HỌC CỦA ACID NUCLEIC

Các nhà sinh học của những năm 1940 không chấp nhận coi DNA là vật liệu lưu giữ thông tin di truyền bởi nó “quá” đơn giản về mặt hóa học. Bởi lẽ DNA chỉ là chuỗi polymer gồm 4 loại tiểu đơn vị nucleotid khác nhau và nối với nhau bằng các liên kết diphosphate ở vị trí 3' và 5' của hai phân tử đường liên tiếp. Cho đến những năm đầu thập kỷ 50 của thế kỷ trước, cấu trúc bậc 2 và bậc 3 của DNA, lần đầu tiên được nghiên cứu bằng nhiễu xạ tia X đã chứng minh DNA là 2 chuỗi xoắn kép. Phát hiện này là tin đề đề Watson và Crick đề xuất cấu trúc DNA và được chấp nhận cho đến ngày nay. DNA là chuỗi polymer mạch thẳng, không phân nhánh do 4 loại đơn vị nucleotid đến kết với nhau bằng liên kết phosphodiester giữa vị trí 5' và 3' của nguyên tử C theO trình tự mã hóa đặc biệt có chiều dài hàng trăm đến hàng triệu đơn vị,

Nucleotid là những hợp chất sinh học tham gia vào nhiều quá trình chuyển hóa của tế bào. Chúng là phương tiện dự trữ và vận chuyển năng lượng, là sự đáp ứng hóa học của tế bào đối với các hormon và các chất kích thích ở khoảng gian bào, là thành phần cấu trúc của các coenzym hay các chất chuyển hóa trung gian. Song điều quan trọng nhất phải kể đến là nucleotid chính là thành phần cấu tạo nên các acid nucleic: deoxyribonucleic acid (DNA) và ribonucleic acid (RNA), cơ sở vật chất của thông tin di truyền.

(a)

2 L3

""O<sub>α</sub>PO—CH; O

{HH

H1`<=SH

OH OH

Ribonucleotides Deoxyribonucleotides

Hình 11.1. Cấu trúc hóa học của (a) ribonucleotid và (b) deoxyribonucleotid

RNA DNA

Hình 14.2. Mô hình cấu trúc của chuỗi gồm 3 nucleotid liên kết với nhau bằng cầu nối phosphodiester trong phân tử DNA và RNA

Các gốc phosphat của chuỗi polynucleotid và các bi De Ê ~ em là các gốc acid, chính vì vậy mà ở pH sinh lý, acid nucleic là những ch Ti =. tán tử DNA Ji chuỗi xoắn kép, có lượng cân bằng các gốc adenin và thymin (A =T) cũng như guanin và cytosin (G = C). Phân tử RNA thường là chuỗi xoắn đơn ngoại trừ RNA của một ỉ virus có cấu trúc xoắn kép. Trong khi đó DNA của THỘP SỐI VITUS lại ỀỒ cấu trúc xoắn đơn. Tuy nhiên, khi các phân tử DNA này xâm nhập vào trong tế bào chủ và nhận lên, nó sẽ hình thành cấu trúc xoắn kép.

Bảng 11.1. Tên gọi, cách viết tắt và công thức hóa học của các base nitơ, nucleosid và nucleotid

Công thức Viết leosid Nucleotid Nucleic

Base họ BI tắt Nucle acid

Purin

P

nà n NZSSoÑ n Adenosin Adenylat RNA

enin b Í aCH Deoxyadenosin Deoxyadenylat DNA

HÓỀ - 4C. s/

Ñ N

H

l6)

||

x\$ \_N G Ì G lat

2T HN£SSC7\ lậ uanosin uanyla RNA

5 sử linh Deoxyguanosin Deoxyguanylat DNA

3 lọ

HN S3/ N

Pyrimidin

I

“ 4g

Cytosin Nế “ầ nH c\_ Ovtidin Cytidylat RNA

ha ỉ 9CH Deoxycytidin Deoxycytidylat DNA

Of ẦN

H

6)

)

CH;

Z4"-~+Hạ gi Š

Thymin ầ sử T Thymidin hoặc Thymidylat hoặc DNA

. i\_ \$CH Deoxythymidin Deoxythymidylat

N

H

6)

ủ

224

Uracil Hlb " U Uridi :

C2 „SŮN Idin Uridylat RNA

Z2 1>~

N

H

Ụ

hưng sa HU

ĐH

acid phosphoric

Ác ryÀ

NÓ \

H

>

Base purin hoặc

Pyrimidin

1

acid phosphoric

HO—P—OH

©H +

:

HO TH

CH; wZ

#3

H H

OH Hạ

Nudleosid

Ơ

E q—

In

H Bạ

2-deoxyribose

(E'-phosphat)

sĩ

S—P—O.\_

=—

GÒ

OH

Nudleotid

Liên đoàn Hóa tinh khiết và ứng dụng quốc tế (International Union of Pure and Applied Chemistry viết tắt là IUPAC) quy định các chữ cái viết tắt cho các nucleotid ngoài 5 chữ cái thông dụng quy định cho 5 base: A, G, C, T/U. Các mã này thường được dùng khi thiết kế môi.

Bảng 11.2. Các mã nucleotid theo quy định của IUPAC

Mã Mã Mã :

TC Base nucleotid Base C ng Base

vự theo IUPAC

IUPAC IUPAC

A Adenin R A hoặc G B C hoặc G hoặc T (U)

| L Lan



c Cytosin Y C hoặc T (U) D A hoặc G hoặc T (U)  
G Guanin E S G hoặc C H A hoặc C hoặc T (U)  
T (hoặc | Thymin W A hoặc T (U) Vv A hoặc C hoặc G  
U) (hoặc Uracil)  
K G hoặc T (U) N Bất kỳ base nào  
M A hoặc C  
=|

Bảng 11.3. Bộ 3 mã hóa chuẩn

Vị

trí 1

UUU

UUC

U

UUA

UUG

CUU

CUÚC

c

CUA

CUG

AUU Ile ACU Thr AAU Asn AGU Ser U

AUC Ile | ACC Thr AAC Asn AGC Ser ec

—

AUA Ile ACA Thr AAA Lys AGA Arg A

| AUG L Met ACG Thr AAG Lys AGG An | G

[

GUU Val GCU | Ala BE GAU Asp seU |\_ Gly U

GUC | Vai | GCC | Ala | GAC | Asp | GGC | Giy c

G

CỤ 2 JJUSVA | GGA | AlssiGAA»is.<oM. lbìGGA sleGiy | ĐỀA

I Sỳ lu

| GUG Val GCG SỈ Ala GAG | Glu – Gly G

.... Một số DNA và RNA có chứa các dẫn xuất của các base, đặc biệt là trong các vi sinh vật. Đó là các dẫn xuất methyl hóa, các dẫn xuất này được tạo ra bởi các enzym đặc hiệu, có vai trò trong việc điều chỉnh hoặc bảo vệ thông tin di truyền

RNA dễ dàng bị thủy phân trong môi trường kiềm để tạo ra một hỗn hợp các 2' và 3' nucleotid, trong khi DNA vì không có nhóm 2° ê ôi trườ

TÁ ng ấ N I -O ên vữn Ờng

kiêm và do vậy mà nó rất bền vững so với RNA, Can? H3) lật 5Moisawpli

| Nucleotid là este phosphat của đường pentose, trong đó base nitơ liên kết với C1 của đường. Trong ribonucleotid đường pentose là D-ribose, còn trong deoxyribonucleotid (hay còn gọi là deoxynucleotid) có trong DNA thì lại là 2'-deoxy-ribose. Gốc phosphat có thể gắn ở vị trí C3' hoặc C5' của nguyên tử đường để tạo thành 3'-nucleotid hoặc 5-nucleotid. Phức hợp trên nếu không có gốc phosphat thì được gọi là nucleosid.

-o-b~o

Dẫn xuất 2, 3'. Ở

~o-k=o monophosphat vòng gọi là o\_ [Bme,

ảnh Hủy Hỗn hợp dẫn xuất

Ý H H 2'- và 3'-monophosphat

Hy O s \_

Ồ Ó

né AN

^ = Ñ

Ó-H ^OH 6 9

~O—P<O — \$

từ

o

nN Hà

RNA R RNA bị cắt ngắn

\*O—=P=O

Hình 11.3. Thủy phân RNA trong môi trường kiềm

## 2. DEOXYRIBONUCLEIC ACID (DNA)

Mỗi tế bào của người chứa khoảng 2 m DNA gồm khoảng  $3,2 \times 10^9$  nucleotid, nếu các sợi DNA này được nối tiếp nhau theo chiều dài. Trong khi đó đường kính của nhân tế bào người chỉ 6  $\mu$ m. Điều đó tương đương với việc gói gọn 40 km sợi chỉ siêu nhỏ trong khối cầu có kích thước tương đương quả bóng tennis. Trong nhân tế bào có nhân, DNA là thành phần của nhiễm sắc thể. Phức hợp gồm DNA và protein đóng gói gọi là chất nhiễm sắc (chromatin). Tuy nhiên, có nhiều protein khác cũng gắn với DNA. Đó là các protein enzym tham gia quá trình tái bản, sửa chữa và sao chép DNA.

Nhiễm sắc thể

- Đôi base

Hình 11.4. Mô hình cấu trúc DNA và nhiễm sắc thể

Điều đặc biệt là mặc dù tồn tại trong nhân k KT icg tiEk với } cấu trúc vòng, được bao bọc bởi protein đóng gói, : € chay để tham gia các quá trình sinh học.

song D

Bộ gen (genome) mặc dù là nơi lưu ĐƯỠ TĐAn bộ HO XE: - xà : DA tẹ bào, song bản thân nó không tự giải phóng các thông tì, PP vị. quá tụi đốt Tạ tôn tạ ở dạng bất hoạt. Một gen bất kỳ nào hoạt động đề t tr vn tác với bộ tổng h protein trong một thời điểm cụ thể nào đó là do các protc tron (to đông yệ định thông qua việc gắn với đoạn DNA đặc hiệu hoặc, \_ : b: m than ng thức kém đặc hiệu hơn. Các protein gắn với DNA này có thể là các đặc "hạt TRỤ BỊ VÀO quá trình tổng hợp RNA hoặc là các protein đóng vai trò như công, = An LG f Các hoạt động của gen. Hiểu rõ cơ chế hoạt động của các pr otein gắn VỚI ả chìa khóa giúp chúng ta hiểu rõ cơ chế hoạt động của toàn bộ bộ Ớn.

### 2.1. Cấu trúc xoắn kép

Để hiểu được cấu trúc của DNA, chúng ta bắt buộc phải trả lời được 2 câu hỏi,

1. Bằng cách nào mà cấu trúc polyme của chuỗi polynucleotid bao gồm sự liên kết của các nucleotid với nhau mã hóa toàn bộ thông tin di truyền? Thông tin này đã được làm sáng tỏ từ trước năm 1940 của thế kỷ trước; 2. Bằng cách nào mà 2 chuỗi polynucleotij xoắn với nhau để tạo thành phân tử DNA xoắn kép trong tế bào sống? Câu hỏi này đã được trả lời bằng phát minh của James Watson và Francis Crick năm 1953. Phát minh này đã khai sinh ra ngành Sinh học phân tử hiện đại. Tuy nhiên, phát minh của 2 nhà khoa học ngày đó chưa thực sự giải thích hết sự tồn tại của các dạng cấu trúc DNA xoắn kép trong tế bào sống. Những nghiên cứu bổ sung gần đây đã cho thấy, ngay cả cấu trúc xoắn kép của DNA cũng ở nhiều dạng khác nhau phụ thuộc vào các yếu tố môi trường như: độ ẩm, các cation hay trình tự các base.

#### 2.1.1. Cấu trúc Watson-Crick (cấu trúc B-DNA)

: Cấu trúc B-DNA được xác định bởi nhiễu xạ tia X với sự có mặt của Na<sup>+</sup> và ở độ ẩm 92%. Cấu trúc này có các đặc điểm sau:

- Bao gồm hai chuỗi polynucleotid xoắn vặn xung quanh một trục theo hai chiều ngược nhau theo quy tắc bàn tay phải với đường kính vòng xoắn khoảng 20 Å. Cấu trúc xoắn vặn của hai chuỗi polynucleotid tạo cho DNA có một cấu trúc bền, hai chuỗi không thể tách rời khỏi nhau nên như không được mở xoắn. Trục xoắn là các base còn các chuỗi đường-phosphat thì cuộn xung quanh. :

\_ - Mặt phẳng của các base hầu như vuông góc với trục xoắn ốc. Mỗi base của chuỗi này liên kết với base của chuỗi kia bằng liên kết hydro theo nguyên tắc bổ sung. Trong đó guanin và cytosin liên kết với nhau bằng 3 liên kết hydro (G=C) còn adenin và thymin liên kết với nhau bằng 2 liên kết hydro (A=T). Do vậy mà trật tự các base ở chuỗi thứ nhất bổ sung với trật tự các base ở chuỗi thứ 2. 2y

....." Mỗi một chu kỳ xoắn B-DNA lý tưởng gồm có 10 đôi base có độ dốc là 34 Å: góc xoắn vặn của mỗi cặp base là 36° trong đó mỗi base cách nhau 3,4 Å. Richard Dickerson và Horace Drew đã đo lại và cho thấy mỗi chu kỳ xoắn là 10,1 đôi base Vì góc xoắn vặn của mỗi cặp base là 35,69, 5M:

“

ĐÓ;

k m

Hình 11.5. Mô hình mô phỏng cấu trúc B-DNA

#### 2.1.2. Các dạng cấu trúc xoắn khác của acid nucleic

- Dạng A-DNA: cấu trúc A-DNA rộng hơn, vòng xoắn theo quy tắc bàn tay phải, .đẹp hơn so với cấu trúc B-DNA. Một chu kỳ xoắn của A-DNA có 11 đôi base có độ dộc là 28 Å và góc xoắn vặn của mỗi cặp base so với trục là 20. Cấu trúc này được thấy ở dạng bào tử của vi khuẩn Gram dương. Đây là cơ chế tự bảo vệ của vi khuẩn, vì DNA ở .dạng này bền vững với tia cực tím.

- Dạng Z-DNA: có cấu trúc xoắn theo quy tắc bàn tay trái. Mỗi chu kỳ xoắn có 12 đôi base với độ dộc là 45 Å. Chức năng sinh học của dạng Z-DNA chưa được khẳng định, song có giả thuyết cho rằng có sự biến đổi thuận nghịch từ cấu trúc B-DNA sang Z-DNA trong một số điều kiện nhất định như: tái tổ hợp gen trong quá trình biểu hiện gen.

#### .2.2. Các lực hóa học và cấu trúc làm bền vững phân tử acid nucleic

- DNA không có cấu trúc phức tạp như các phân tử protein bởi lẽ nó chỉ có một số lượng giới hạn các hình dạng cấu. trúc bậc 2 trong khi không có cấu trúc bậc 3 và bậc 4. Điều này có thể được giải thích bằng sự đa dạng về đặc tính hóa lý của 20 loại acid amin trong phân tử protein so với vén vẹn chỉ 4 loại base trong phân tử DNA. Tuy nhiên, rất nhiều phân tử RNA có cấu trúc bậc 3. Các lực tham gia hình thành cấu trúc phân tử của acid nucleic giống như các lực tham gia bình ôn cấu trúc phân tử protein. Tuy nhiên, phương thức kết hợp các lực đã tạo cho acid nucleic có đặc tính hoàn toàn khác so với protein.

- Cấu trúc của chuỗi đường-phosphat: cấu trúc của đơn vị nucleotid có 6 góc xoắn của khung đường phosphat và một góc xoắn là hướng của base về liên kết glycosidic. 7 góc độ này tạo cho mỗi nucleotid trong chuỗi polynucleotid độ linh động rất cao. Tuy nhiên trên thực tế, cấu trúc của chuỗi polynucleotid lại rất bền vững và ổn định.

- Cặp base: các cặp base liên kết chặt với nhau nhằm duy trì cấu trúc xoắn kép của acid nucleic. Liên kết hydro không có tác dụng làm bền vững phân tử DNA mặc dù nó có vai trò quyết định cho sự cặp đôi theo nguyên tắc bổ sung. Liên kết kỵ nước đóng vai trò quyết định trong việc duy trì cấu trúc ổn định của DNA.

- Cụm các base và tương tác kỵ nước: các nhân purin và 2c sugar có khu hướng hình thành các chồng mặt phẳng song song. Các mặt phẳng này tương tác với nhau bằng các liên kết kỵ nước. Đây chính là yếu tố đảm bảo độ bền vững của DNA. Tuy nhiên, cho tới nay các lực liên kết kỵ nước này vẫn chưa được hiểu hết,
- Tương tác ion: về mặt lý thuyết thì sự bền vững của cấu trúc acid nucleic phải tính đến vai trò của các tương tác tĩnh điện giữa các gốc phosphat mang điện. Các cation tạo thành một lớp áo bao bọc các gốc phosphat mang điện tích âm, do đó giảm lực đẩy giữa hai chuỗi DNA, ổn định cấu trúc xoắn kép. Thực nghiệm cho thấy tỉ lệ thuận với nồng độ cation. Mg<sup>2+</sup> đóng vai trò quan trọng trong việc duy trì cấu trúc của nhiều loại RNA như RNA vận chuyển, RNA ribosom.
- Cấu trúc siêu xoắn của DNA: tất cả các phân tử DNA của vi khuẩn và đa số DNA của virus có cấu trúc hình vòng. Cấu trúc DNA vòng cũng xuất hiện ở trong ty thể mà ty thể thì có ở hầu hết các tế bào bậc cao. Mỗi đầu của chuỗi DNA đơn liên kết lại với nhau tạo ra cấu trúc vòng khép kín. Một số cấu trúc DNA hình vòng này có hình dạng siêu cuộn, siêu xoắn vận hay siêu xoắn ốc. Cấu trúc này đôi khi được gọi là cấu trúc bậc 3 của DNA. Trạng thái siêu xoắn của phân tử DNA được điều hòa bởi nhóm các enzyme có tên là topoisomerase bao gồm hai nhóm khác nhau là topoisomerase I và II.

### 2.3. Sự biến tính thuận nghịch

Khi dung dịch DNA bị đun nóng trên nhiệt độ riêng thì cấu trúc tự nhiên sẽ bị phá hủy, hai chuỗi bổ sung sẽ tách khỏi nhau và sẽ tạo ra cấu trúc xoắn ngẫu nhiên. Quá trình biến tính này sẽ làm thay đổi tính chất lý học của DNA, chẳng hạn như độ nhớt của DNA ở trạng thái biến tính sẽ bị giảm đáng kể. Khi DNA bị biến tính, độ hấp thụ mật độ quang ở vùng bước sóng tử ngoại tăng lên đáng kể (khoảng 40%).

Quá trình biến tính của DNA được biểu diễn bằng đường cong nóng chảy và điểm uốn của đường cong này được gọi là nhiệt độ nóng chảy ( $T_m$ ).  $T_m$  là điểm nhiệt độ mà tại đó 50% sợi đôi DNA phân tách nhau và tạo thành sợi đơn. Giá trị  $T_m$  phụ thuộc vào nhiều yếu tố: nồng độ ion, pH, nồng độ phân tử của base G và C. Ba liên kết hydro giữa G và C bền vững hơn so với hai liên kết hydro giữa A và T.

>))#>%)<ềq{

Dạng tự nhiên

ban đầu |

Dạng biến tính

Hình 11.6. Sự biến tính của DNA là quá trình thuận nghịch

d \_ bạn Kiếp + và duy trì nhiệt độ khoảng 25 °C dưới 7i trong một khoảng . DIODA0 at CHỦ LIỆ CHUỖI DNA bị biến tính sẽ trở lại trạng thái y nguyên như ban đầu. Sự liên kết bổ sung giữa DNA và RNA gọi là sự lai hóa.

VU -C,s „em vưầy

Ỡ

### \_3. RIBONUCLEIC ACID (RNA)

\ Một cg vi khuẩn điển hình chứa 0,05-0,10 pg RNA, chiếm 6% trọng lượng tế \_ bào. Trong khi đó, một tế bào động vật (lớn hơn nhiều so với tế bào vi khuẩn) chứa 20-30pg RNA nhưng chỉ chiếm 1% trọng lượng tế bào.

Các nghiên CẢ M2 RNA đã tạo ra nhiều phát minh quan trọng và tác giả của các | phát minh này đã được nhận giải thưởng Nobel: vai trò của RNA trong quá trình sinh tổng hợp protein (Severo Ochoa và Arthur Kornberg, Nobel 1939); Alex Rich và David Davies (1956) đã lai 2 chuỗi RNA riêng biệt để hình thành cấu trúc phân tử RNA đầu tiên ở dạng tinh thể, Robert W.Holley, Har Gobind và Marshall Nirenberg (1968) đã giải trình tự phân tử tRNA từ nấm men có 77 nucleotid; David Baltimore, Renato Dubecco và Howard Temin (1970) đã phát hiện ra quá trình sao chép ngược ở retrovirus và enzym xúc tác quá trình này; Philip Sharp và Richard Roberts (1993) đã phát minh ra intron và quá trình ghép RNA (RNA splicing); Thomas Cech và Sidney Altman (1989) phát hiện ra RNA có hoạt tính enzym (ribozym); Andrew Fire và Craig Mello (2006) nhận giải thưởng Nobel do phát hiện ra microRNA và RNA interference (RNAi). Trong khi đó thì Roger Kornberg (2006) nhận giải thưởng Nobel do công trình phát minh ra RNA điều hòa gen (siRNA).

#### 3.1. Cấu trúc RNA

Cũng như DNA, liên kết chính trong RNA là liên kết 3`- 5° phosphodiester giữa 4 đơn vị nucleotid. (A, C, G, U). Các liên kết phosphodiester trong phân tử RNA kém bền vững hơn liên kết phosphodiester trong phân tử DNA. do sự tác động trực tiếp của nhóm OH ở vị trí số 2 của phân tử đường ribose. Chính vì vậy, trên thực tế rất ít các phân tử RNA có chiều dài tới vài nghìn nucleotid.

RNA là một chuỗi nucleotid xoắn đơn, cấu trúc bậc 2 do sự xoắn kép của hai đoạn bổ sung nhau trên phân tử RNA. Ngoài ra, RNA cũng có cấu trúc bậc 3 do phân tử RNA. tồn tại nhiều liên kết hydro.

#### 3.2. Các loại RNA

- RNA thông tin (mRNA), chiếm khoảng 5% tổng số RNA của tế bào. mRNA là chất trực tiếp mang thông tin di truyền từ nhân đến ribosom ở bào tương. Ở tế bào có nhân, mRNA có cấu trúc bắt đầu là phân tử 7-methyl guanosin 5"-triphosphat (gọi là mũ), rồi đến một đoạn nucleotid không mã hóa acid amin sau đó mới đến đoạn nucleotid mã hóa khởi đầu bằng bộ ba mã hóa AUG. Kết thúc đoạn phiên mã là một trong ba bộ ba mã hóa UAA, UAG, UGA, rồi tiếp đoạn không phiên mã thứ 2 và cuối cùng là đuôi poly A với khoảng 20-200 gốc adenosin monophosphat.

- RNA vận chuyển (tRNA), chiếm khoảng 15% tổng số RNA của tế bào. tRNA có hai chức năng và do gốc -OH ở đầu 3° của bộ ba CCA-OH không tham gia xoắn kép và bộ ba đối mã đảm nhiệm:

+ Hoạt hóa acid amin để phân tử này dễ dàng tạo liên kết peptid và vận chuyển acid amin này đến vị trí tổng hợp protein.

+ Nhận biết mã trên phân tử mRNA. T

ỗi một tRNA có khả năng vận chuyển một acid amin, song một tRNA lại có ba vị trí gắn với các base khác nhau. : b

- RNA ribosom (rRNA), chiếm khoảng 80% tổng số RNA của tế bào. rRNA có nhiều loại khác nhau về trọng lượng phân tử và cấu trúc phức tạp. Tế bào không nhân có rRNA 5S với 120 mononucleotid; rRNA 23S có 3200 mononucleotid và rRNA 16S gồm 1540 mononucleotid. Tế bào có nhân có các loại rRNA 5S; rRNA 5,8S với 1600 mononucleotid; rRNA 18S gồm 1900 mononucleotid và rRNA 28S có 4700 mononucleotid. Ty thể của tế bào động vật có rRNA 12S và rRNA 16S.

- rRNA và tRNA có mặt ở tất cả các loại tế bào. Trong khi đó, một số loại RNA, không mã hóa khác chỉ có mặt ở tế bào có nhân không điển hình hoặc tế bào có nhân. Ở tế bào vi khuẩn chứa nhiều loại RNA không mã hóa ngoài rRNA và tRNA, song các phân tử RNA này khó phân tách ra khỏi hỗn hợp RNA tổng số. Điển hình trong số các RNA đó là tmRNA (transfer-messenger). tmRNA giống phân tử tRNA, nó gắn với mRNA để gắn 1 mẫu peptid lên phân tử protein vừa được tổng hợp sai, đánh dấu phân tử này để đưa vào quá trình giải phóng ngay lập tức. Ở tế bào có nhân thường có các phân tử RNA ngắn, được chia thành 3 nhóm gọi theo vị trí của chúng trong tế bào:

+ snRNA (small nuclear RNA) còn được gọi là U-RNA vì các RNA này có đặc điểm là giàu uridin được phát hiện năm 2008 ở Giardia Lamblia. Người ta phát hiện được 5 loại snRNA có nhiều trong nhân tế bào với tên gọi là snRNA U1, U2, U4, U5 và U6. Các snRNA tham gia trong cơ chế cắt bỏ đoạn intron trong quá trình hoàn thiện mRNA.

+ snoRNA (small nucleolar RNA) tham gia quá trình hoàn thiện RNA như các snRNA.

— +seRNA (small cytoplasmic RNA): không phải tất cả các scRNA đều có mặt ở tất cả các tế bào có nhân. Có nhiều loại seRNA khác nhau với nhiều chức năng khác nhau, một số chức năng của chúng đã được biết rõ, song một số chức năng vẫn còn là điều bí ẩn.

- MicroRNA (miRNA) là một dạng của snRNA có kích thước 22 nucleotid, được phát hiện ở những năm đầu thập kỷ 90 của thế kỷ trước. miRNA phát hiện thấy ở thực vật, động vật và một số loại virus tham gia vào quá trình sao chép và hoàn thiện để điều hòa quá trình biểu hiện gen. miRNA liên kết bổ sung với mRNA, bất hoạt phân tử này và hậu quả là làm dừng quá trình dịch mã. Bộ gen người có khoảng 1000 phân tử miRNA và có khả năng tác động tới 60% gen của động vật.

Các RNA không mã hóa tham gia nhiều quá trình sinh học khác nhau của tế bào như tổng hợp telomere, bất hoạt nhiễm sắc thể X, hoàn thiện mRNA và vận chuyển các protein vào lưới nội sinh chất. h l



| Ribozym (RNA enzym) là các phân tử RNA có hoạt tính enzym được phát hiện bởi Thomas R. Cech (1980) và đạt giải thưởng Nobel năm 1989. Các ribozym có khả năng thủy phân các liên kết đặc hiệu trong phân tử RNA. Một số các ribozym có vai trò đặc biệt quan trọng trong việc tạo ra các thuốc điều trị dựa trên nguyên tắc thủy phân hoặc bất hoạt trực tiếp lên các RNA ngay sau khi mới được tổng hợp. Đồng thời công nghệ ribozym cũng tạo ra các bước đột phá trong việc nghiên cứu chức năng của bộ gen cũng như tạo các vật liệu cảm biến sinh học. Một số ribozym tồn tại trong tự nhiên như: Paptidyl transferase 23S rRNA, RNase P, nhóm I và nhóm II imrons, ribozym nhánh GIRI, ribozym hình kẹp tóc leadzyme, ribozym hình đầu búa, ribozym HDV, ribozym CPEB3 ở động vật có vú, ribozym VS, ribozym glmS, ribozym CoTC.

\_ X

| t h

mRNA Phản ứng xúc tác cắt mRNA mRNA bị cắt của ribozym

Hình 11.7. Hoạt động xúc tác cắt mRNA của ribozym

Ngày nay các nhà khoa học đã tổng hợp được nhiều loại ribozym khác nhau có hoạt tính sinh học tương tự như các ribozym có nguồn gốc từ tự nhiên.

\

#### CÂU HỎI ÔN TẬP

1. So sánh thành phần cấu tạo và cấu trúc của DNA và RNA.
2. Trình bày cấu trúc của DNA, các trúc xoắn kép và các lực hóa học tham gia làm bền vững cấu trúc acid nucleic.
3. Trình bày cấu trúc các loại RNA và chức năng của chúng.

Chương 12

CHUYỂN HÓA ACID NUCLEIC

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Trình bày được quá trình chuyển hóa acid nucleic (quá trình thoái hóa, tổng hợp và điều hòa).
2. Trình bày được các yếu tố tham gia, các giai đoạn của quá trình tái bản bán bảo tồn của DNA.
3. Trình bày được các giai đoạn của quá trình sao chép, các yếu tố tham gia và quá trình hoàn thiện RNA.

1. CHUYỂN HÓA NUCLEOTID

Nucleotid là đơn vị cấu tạo nên acid nucleic (DNA và RNA), là thành phần của các coenzym, chất thông tin thứ hai của tế bào và là chất dự trữ và vận chuyển năng lượng.

1.1. Thoái hóa

Acid nucleic trong thức ăn không bị phá hủy bởi môi trường acid ở dạ dày và chỉ bị thoái hóa chủ yếu ở tá tràng bởi các nuclease của tụy và các phosphodiesterase của ruột non. Các sản phẩm này không qua được màng tế bào mà tiếp tục bị thủy phân tạo thành các nucleosid với sự xúc tác của các enzym nucleotidase đặc hiệu nhóm và các phosphatase. Các nucleosid có thể được hấp thu tự do qua thành ruột hoặc tiếp tục thoái hóa để tạo các base tự do, ribose hoặc ribose-1-phosphat nhờ các enzym nucleosidase và nucleoside phosphorylase:

Nucleosid + H<sub>2</sub>O  $\xrightarrow{\text{nucleosidase}}$  base + ribose

Nucleosid + H<sub>2</sub>O  $\xrightarrow{\text{nucleoside phosphorylase}}$  base + ribose-1-P

Các acid nucleic trong tế bào thường xuyên bị thoái hóa và quá trình đó nằm trong sự biến đổi liên tục của tất cả các bộ phận cấu thành tế bào,

1.1.1. Thoái hóa của purin nucleotid

Khởi đầu của quá trình thoái hóa là phản ứng thủy phân gốc phosphat dưới tác dụng của 5'-nucleotidase. Sau khi bị thủy phân gốc phosphat (adenosin nucleotid) tạo thành adenosin. Adenosin tiếp tục bị thoái hóa bởi tác dụng của xanthine Oxydase

Guanylat (guanosin nucleotid) trước hết bị thủy phân tạo thành guanosin cũng dưới tác dụng của B $\nu$  nucleotidase, Guanosin tiếp tục bị thủy phân giải phóng guanin tự do và ribose- $\text{I-P}$  VỚI Sự xúc tác của nucleosidase. Guanin lại bị khử amin để tạo thành xanthin nhờ enzyme xanthin deaminase. Sau đó xanthin bị oxy hóa tạo acid uric với sự tham gia của xanthine oxidase. I

Ở người, sản phẩm thoái hóa cuối cùng của base purin là acid uric. Nồng độ acid +uric trong máu người bình thường là 2,2-8 mg/dL (130-480  $\mu\text{mol/L}$ ). Lượng acid uric trong nước tiểu khoảng 0,3-0,8 g/24 giờ và thay đổi theo chế độ ăn. Trong bệnh Gout (bệnh Thông phong), bệnh tăng bạch cầu, lượng acid uric trong máu có thể tăng tới 7000-8000 mg/dL có sự lắng đọng urat tại một số tổ chức như sụn, bao gân, túi nhầy của các khớp, đôi khi cả ở thận và cơ. Bệnh Gout có tỷ lệ khoảng 3/1000 người, thường gặp ở nam giới và liên quan đến thói quen ăn uống quá nhiều. Nguyên nhân thường gặp nhất của bệnh là do thương tổn quá trình bài tiết acid uric, rối loạn chuyển hóa hội chứng Lesch-Nyhan (hay Von Gierke). Bệnh Gout có thể được điều trị bằng cách phối hợp giữa điều chỉnh chế độ ăn kết hợp với dùng thuốc. Các thuốc điều trị dựa trên nguyên tắc ức chế enzyme xanthine oxydase. Khi enzyme này bị ức chế, sản phẩm chuyển hóa cuối cùng của base purin sẽ là xanthin và hypoxanthin. Hai chất này dễ tan trong nước hơn acid uric và dễ dàng đào thải qua nước tiểu.

NH<sub>2</sub>

N

N

AMP

Ế N eaminase N N bạc H<sub>2</sub> Ẩn

lột, k@\* l $\bar{e}$ ) 3\$,

+

Rib@HO NH; Rib~@® H Rib=® Rib=®

IMP P GMP

HO : HO HO : H<sub>2</sub>O

nucleotidase nucleotidase nucleotidase nucleotidase

Pi Adenosine P $\bar{i}$  Pi P $\bar{i}$

Adenosin Inosin Xanthosin Guanosin

+ Pi by ng Đ $\bar{i}$  urine : purise

HaO NH, Inucleoside Inucleoside Y nucleoside

lphosphorylase. lphosphorylase phosphorylase

Ribose-ITP l@NP, RiboseIP Lm Ribose-I-P l[(PNP)

xanthine QUA, thí xanthin desamiasie

in

Hypoxanthin Guanin

Oz+HO HO; NH $\bar{c}$  HO

O $\bar{c}$  + HO xanthine

Ooxidase

H<sub>2</sub>O:

> Si

HN

ÀvV°

O N \

H H

Unic acid

Hình 12.1. Con đường thoái hóa của purin nucleotid

se 2 bả ái hóa cuối cùng của base purin cặn, ,,,

Ở chim, bò sát, côn trùng, sản phẩm thoái hóa @,,ñU l5 (1, mọii nạ cũng |  
acid uric. Song ở một số động vật có xương S0nẽ nh Ở loài cá có TauP P-  
thành allantoin với sự xúc tác của enzym là tiẹn mỗi phân tử nước dưới tạ Š, Sản  
phẩm cuối cùng là allantoin do allantoin được g3" thể RữiE lổÀ1)65.sụn sản nh, dựn  
của enzym là alfamoinase. Ở động vật lưỡng cư và 8 tin m cuối  
cùng là urê do tác dụng của allanfoicase thủy phân 2anTDRUPI k3 be và tiÊ, Ở  
những động vật biển không có xương sông, sản phẩm cuối cùng + €O tê bị thủy  
phân thành CO<sub>2</sub> và NH<sub>3</sub> với sự xúc tác của urê85€.

#### 1.1.2. Thoái hóa pyrimidin nucleotid

pyrimidin nucleotid được thoái hóa thành các đơn

hóa các purin nucleotid, các phản ứng thoái hóa

pyrimidin nucleotid lần lượt là khử phosphoryl hóa, khử amin Tn bu Ho liên kết

ølycosidic. Uracil và thymine tiếp tục bị thoái hóa ở gan qua quá trình ử thay vì là quá  
trình oxy hóa như quá trình chuyển hóa purin.

Các pyrimidin nucleotid trước hết bị thủy phân giải phóng base pyrimidin nhờ các  
enzym là nucleotidase và nucleosidase. Sản phẩm thoái hóa cuối cùng của chuyển hóa  
pyrimidin là amino acid: B-alanine và B-aminoisobutyrate. Hai acid amino này thông qua  
phản ứng trao đổi amin để tạo malonyl-CoA và methylmalonyl-CoA để tiếp tục tham  
gia chuyển hóa.

Trong các tế bào của động vật p

vị câu tạo. Giống như quá trình thoái

NH: H I

XÃ wÂ (CH)

SA o4» H

te ~@) (8e-@)

CMP UMP (đTMP)

HO HO Ầ

'nucleotidase nucleotidase

Pi (y4 me, \_ 8

— đemminmee (Deoxy thymidine)

Kim éXen Am...

NHỘ Pu i 9yH

H;O →.→— Ầ...C—H

(bo PS1 mai ° Ñ `

Uracil(Thymine) —“ Dihydroxyl

(Dihydrothymine)

NADPH+H<sup>+</sup> NADP<sup>+</sup> HO R—

|hydratase.

h

= TOOC, \_ „(CH:) TO—C .(CH<sub>2</sub>)

oø cH HN CH

CH- (CH<sub>2</sub>)

cu=0 H;NZC on .CH;

z F aminotransferase ureidopropionat

(M Rereng He AE : = B-Alamin Cytosolpropionase B-Ureidopropionat

lethylmalonic semialdehyd: '-Aminoi: H3:

yd) Glutamate (B-Aminoisobutyrate) NH<sub>2</sub> + GO H<sub>2</sub>O (đ-Ureidoisobutyrate)

CoA + NAD<sup>+</sup> α-Ketoglutarate

NADH+H<sup>+</sup>

00"

H~(CH<sub>2</sub>)

> 9

S~CoA

Malonyl-CoA,

(Methylmalonyl-CoA)

Hình 12.2. Con đường thoái hóa của pyrimidin nucleotid

## 2. Tổng hợp

... Có hai con đường tổng hợp nucleotid là con đường tân tạo và con đường tận dụng.

### 2.1. Con đường tân tạo

#### 2.1.1. Tổng hợp purin ribonucleotid

Bằng các nghiên cứu thực nghiệm sử dụng các chất ghi dấu đồng vị phóng xạ  $^{14}\text{C}$ ,

N các nhà khoa học đã xác định được nguồn gốc các nguyên tử trong nhân purin.

N<sub>1</sub> có nguồn gốc từ acid aspartic

Ca và C<sub>2</sub> có nguồn gốc từ acid formic

ÁN và N<sub>9</sub> có nguồn gốc từ glutamin

Ca, C<sub>5</sub> và N<sub>7</sub> có nguồn gốc từ glycine

C<sub>8</sub> có nguồn gốc từ CO<sub>2</sub>

HCO<sub>2</sub><sup>-</sup>

Y Glycine

sa x N

Aspartat-e NZZ" ca

| - | vẫn — Acid formic

Acid formic => ` in,

`

Glutamin

Hình 12.3. Nguồn gốc các nguyên tử trong vòng purin

Quá trình tổng hợp purin nucleotid có thể được chia ra thành 4 giai đoạn chính sau:

Giai đoạn 1. Tạo glycinamid ribosyl-5-phosphat (glycinamid ribonucleotid)

Phản ứng đầu tiên (1) của sự tổng hợp là sự hoạt hóa phân tử ribose-5'-phosphat với sự tham gia của ATP để tạo thành 5-phosphoribosyl-α-pyrophosphat (PRPP) với sự xúc tác của ribose phosphat pyrophosphokinase. Tiếp theo (2) là phản ứng gắn amin của glutamin vào PRPP với sự xúc tác của enzym amidophosphoribosyl transferase tạo 5-phosphoribosylamin. Ở phản ứng tiếp theo (3), 5-phosphoribosylamin kết hợp với glycine tạo nên glycinamide ribotid (GAR). Phản ứng này cần một phân tử ATP và enzym xúc tác là GAR synthetase.

Giai đoạn 2. Tạo nhân imidazol của purin

Phản ứng (4) GAR được formyl hóa bởi N<sup>5</sup>-metyltetrahydrofolat dưới tác dụng của enzym GAR transformylase tạo thành formylglycinamide ribotid (FIGAR). Chất này được amin hóa (5) với sự tham gia của một phân tử ATP và enzym FIGAR Synthetase chuyển nhóm amin từ glutamin để tạo formylglycinamide ribotid (FGAM). FGAM được loại bỏ một phân tử nước (6) để tạo thành vòng 5 cạnh là 5-aminoimidazole ribotid (AIR) dưới tác dụng của enzym AIR cyclase còn gọi là AIR synthetase và cần năng lượng từ một phân tử ATP.

Giai đoạn 3. Tạo nhân pyrimidin của purin và sự hình thành acid inosinic

Ở phản ứng (7), AIR được carboxyl hóa nhờ enzym AIR carboxylase. Nhóm carboxy này có nguồn gốc từ carbonat hòa tan trong dung dịch, tạo thành carboxyaminoimidazole ribotid (CAIR). Chất tạo thành kết hợp với ASparfat tạo thành aminoimidazole-4-(N-succinylcarboxamid) ribotid (SACATR) (8). Phản ứng này có sự xúc tác của enzym  $\text{C4/R syn:hetase}$  và cần năng lượng từ một phân tử ATP. Tiếp theo fumarat tách khỏi SACAIR dưới tác dụng của adenylosuccinate lyase để tạo thành 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribotid (AICAR) (9). Trong phản ứng 10, AICAR, bị formyl hóa với sự tham gia của N<sup>10</sup>-formyltetrahydrofolat nhờ enzym 47C4p transformylase để tạo thành 5-formaminoimidazole-4-carboxamide ribotid (FAICAR). Chất này khử nước, đóng vòng để tạo thành inosine monophosphat (IMP) Với sự xúc tác của 4P cyclohydrolase (11).

Giai đoạn 4. Chuyển inosinat (IMP) thành adenylat (AMP) và guanylat (GMP)

Tạo adenylat: IMP kết hợp với aspartat để tạo thành adenylosuccinat dưới tác dụng của enzym adenylosuccinate synthetase và một phân tử GTP. Adenylosuccinat tách fumarat dưới tác dụng của adenylosuccinate lyase tạo thành adenylat (AMP).

Tạo guanylat: inosinat bị oxy hóa ở C<sub>2</sub> của nhân purin để tạo thành xanthosine monophosphat (XMP). Enzym xúc tác là IMP dehydrogenase có coenzym là NAD<sup>+</sup>. Sau đó với sự xúc tác của GAMP synthetase nhóm amin của glutamine gắn vào vị trí thứ hai của phân tử purin tạo thành guanylat (GMP).

Như vậy qua 4 giai đoạn trên, các base purin như adenin và guanin được hình thành đồng thời với sự tổng hợp nucleosid monophosphat tương ứng là AMP và GMP. Điều hoà tổng hợp: sự tổng hợp các purin nucleotid được điều hòa bởi cơ chế điều hòa ngược trong đó nồng độ các purin nucleotid được tạo thành ức chế lại các enzym tham gia phản ứng tổng hợp.



su m=rm—rr.mer

'YWaeónmn æ7 —————TTIỹTU'Ủ'NỹỖ'NẬNKmmRH

?\*OP~O-CH: ÔH HC

HH bộ ch

H OH #ENHất DXN

OH OH Ribose-5-phosphat

æ-D- TT. 5-phosphat 5-Aminoimidazol ribotid (AIR)

ribose phosphat ATP + HCO); 71 AIR carboxylase

AMP Pyrophosphokinase ADP +P,

?O;P—O—CH;

n OOC ~cæ~ NN

Ấ mIsYf Ê \$\*z n

H 0~~o—r—0 HN“ “~N

SH 9H æ Æ Ribose-5-phosphat

5-Phosphoribosyl--pyrophosphat (PRPP) Carboxyaminoimidazol ribotid (CAIR)

Glutamin + H<sub>2</sub>O Amidoph: ÿ Aspartat + ATP

h phosphoribosyl] p.

G02 Bê: toàn ADP+P, 8 4 SACAIR synthetase

?>O;P—O— co O

OP-O-CH: O Nụ Hi: N

H H38 \_.

H H CH; HÊ „CH

OH OH coo- HNZC\*N

B-5-Phosphoribosylamin Ribos-5.phosnbat

Glycin + ATP ' 3 GAR synh 5-Aminoimidazol-4-(N-succinylcarboxamid)

ADP+P; synthetase Ribotid (SACAIR)

F CH:—NH; FloySat adenylosuccinat lyase

o=€ :

?\*OP-O-CH; o\_ NH HN C>c, ẨNG

H H 5

H H<sub>2</sub>N “C”N

OH OH h

Ề cà SÊ: Bế Ribose-5-phosphat

Ấ: Glycinamid ribotid (GAR) 5-Aminoimidazol-4-carboxamid ribotid (AICAR)

-Formyl-THE N9.Formyl-THE

2 GAR transformylase Đ, 1011 AICAR transf

Th TẾ sformylase

H ñ

NXN

He ỹr HOÛ' 5M NNG

OC ơi O O=CH=N~C° `

H

iboeb 5 nhonnhg f

Ribose-5-phosphat

M82 gi 5-Formaminoimidazol-carboxamid

Formylglycinamidin ribotid ((GAR)

Ribotid (FAICAR)

N b

TP + Glutamin + H:O 5 ] FGAM synthetase LẦM 11 JTMP cyclohydrolase

ADP + Glutamin + P<sub>i</sub>

O

Ñ 1

N

Hạc ch HC CAN

J I Í ,CH

N xuổ Mã HÔNG/.C~N

! ^ ~O-

'Ribose-5-phosphat ?\*O;P-O-CH; o

Formylglycinamidin ribotid (FGAM) H H!

ATP H H

6 ]AIR synthetase OHOH

ADP+P<sub>i</sub>

Inosin monophosphat (IMP)

Hình 12.4. Con đường tổng hợp IMP gồm 11 phản ứng với sự xúc tác của các enzym đặc hiệu

Ribose-5-phosphat

IMP X

Aspartat + GTP IMP dehydrogenase

5/4 NAD<sup>+</sup>+H<sub>2</sub>O

GDP +P<sub>i</sub> Adenylosuccinat :

củ: synthetase NADH+H<sup>+</sup> 4"

"OOC - CH<sub>2</sub>—CH - COO"

Ù

NH : — Æ§

N<sup>+</sup> [° »

| b + Miốt y

N | |

Ribose-5-phosphat

Ribose-5-phosphat H pỉ

in monophosphat

Adenylosuecinat Xanthosi phosphat (XMP)

Glutamin + ATP + HO

Adenylosuccinat GMP synthase

fumarat &=Z7| ase Glutamat + AMP + PPi ~

o

NH; \

N Hs J\_N

N<sup>+</sup> Æ N Ñ

., š|Sani se8/

/

> ° Y - N

N hị HN N |

Ribose-5-phosphat Ribose-5-phosphat

AMP GMP

Hình 12.5. Quá trình tổng hợp AMP và GMP từ IMP

1.2.1.2. Tổng hợp pyrimidin ribonucleotid

Pyrimidin nucleotid được tạo thành từ aspartat, PRPP và carbamoyl phosphat.

Khác với sự tổng hợp của purin nucleotid là: quá trình này đơn giản hơn so với quá trình tổng hợp purin; nhân pyrimidin được hình thành trước dưới dạng orotat sau đó orotat gắn với PRPP. Có thể chia quá trình này thành hai giai đoạn:

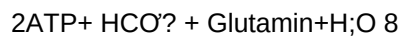
Giai đoạn I. Sự tạo thành orofaf: nguyên liệu đầu tiên được sử dụng là carbamoyl phosphat và aspartat. Carbamoyl phosphat là chất trung gian trong chu trình urê. Ở động vật, carbamoyl phosphat trong chu trình urê được tổng hợp dưới tác dụng của carbamoyl phosphate synthetase I. Trong khi carbamoyl phosphate trong tổng hợp pyrimidin được tổng hợp ở bào tương với sự xúc tác của carbamoyl phosphat synthetase II. Carbamoyl phosphate kết hợp với aspartate với sự xúc tác của enzym 43441 Iranscarbamoylase tạo thành carbamoyl aspartat. Chất này đóng vòng để tạo thành dihydroorotat dưới tác dụng của dihydroorofase. Sau đó dihydroorotat bị OX hóa dưới tác dụng của enzym dihydroorofat dehydrogenase có coenzym là NAD<sup>+</sup> để tạo

thành orotat.

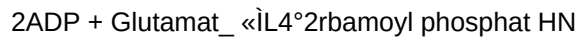
Giai đoạn 2. Tạo thành pyrimidin nucleotid

Tạo thành uridylat: orotat tác dụng với PRPP với sự xúc tác của enzym orotidyl transferase tạo thành orotidin monophosphat (OMP). Sau đó OMP bị khử carboxyl tạo thành uridin monophosphat (UMP).

Tạo thành cytidylat: UMP phosphoryl hóa hai lần nhờ enzym uridylyl transferase để tạo thành uridylat-S-triphosphat (UTP). UTP được amin hóa ở vòng pyrimidin tạo thành 5-cytidin-5-triphosphat (CTP) dưới tác dụng của enzym cytidylat synthetase. Ở động vật, chất cho nhóm amin là glutamin còn ở vi khuẩn chất cho nhóm amin là  $\text{NH}_4^+$ .



2



'synthetase II HN H

+P<sub>i</sub> →

NI/k

NH: § 2CSNG

o=c H COO

—PO<sub>4</sub> vậ Orotat

Carbamoyl phosphat PRPP h arotat -

Aspartat [aspartat PP phosphoribosyl.

2\_ transcarbamoylase transferase

P<sub>i</sub> → (ATCase) →

xC<

HO—C.. HN (H

NH<sub>2</sub> CH: 2. sẽ

→ o<sup>2</sup> ^N "Scoo-

«CxnzCH về coO

o<sup>2</sup> ~ Xcoo O;P—O-CH: o

Carbamoyl phosphat H H3B

H H

HO dihydroorotase →H OH

Orotidin monophosphat (OMP)

→ co; MiEn decarboxylase

o

ú

HN^CCH

→ è ụ

→ o<sup>2</sup> C<n<EH

→

~?O;P—~O—CHz °

HH

cà

OH OH

Uridin monophosphat (UMP)

Hình 12.6. Quá trình tổng hợp UMP gồm 6 phản ứng hóa học với sự xúc tác của enzym

◦

"r)

9\$ † dSx ;

Í Í

“o-ÿ—o-*f*—~0~Ÿ—0—R© 0.

b3 kũ Ø 3

H H

0H 0H

UTP

ii + HO

Giuaamin + ATP + F CTP synthetase

Glutamat + ADP + Pi

Hình 12.7. Sơ đồ tổng hợp CTP từ UTP

### 1.2.2. Con đường tân dụng

Trong con đường này các base purin và các sản phẩm chuyển hóa trung gian của quá khác so với con đường tân tạo.

à pyrimidin được tổng hợp trong tế bào từ trình thoái hóa. Con đường này hoàn toàn

### 1.2.3. Tổng hợp deoxyribonucleotid

Thay vì được tổng hợp trực tiếp từ nguyên liệu ban đầu, các deoxyribonucleotid được tổng hợp từ các ribonucleotid tương ứng thông qua quá trình khử oxy ở vị trí C4,

## 2. CHUYỂN HÓA ACID NUCLEIC

Tất cả các tế bào của cơ thể sống đều có khả năng tự tổng hợp acid nucleic cần thiết cho mình và không cần thiết phải bổ sung acid nucleic trong thức ăn. Vì vậy, hàm lượng acid nucleic trong thức ăn không có ý nghĩa quan trọng đối với cơ thể. Trong tế bào, sự đổi mới của DNA chậm hơn nhiều so với RNA. Sự đổi mới của DNA xảy ra ở những tế bào đang phân chia và phát triển. Còn lượng RNA thì lại phụ thuộc vào tốc độ sinh tổng hợp protein.

/78\

%7

DNA

củ ?

."FEFTOVÍFUS ư

:`

RNA —————> Protein

o2) RNA virus

Hình 12.8. Các quá trình tái bản, sao chép, sao chép ngược và dịch mã

### 2.1. Thoái hóa của acid nucleic

#### 2.1.1. Thoái hóa DNA

Các nuclease thủy phân liên kết phosphodiester trong DNA còn có tên gọi là deoxyribonuclease gồm hai loại: exonuclease và endonuclease,

- Exonuclease là enzym thủy phân không chọn lọc. Enzym này cắt một nucleotid ở đầu 5' hoặc đầu 3' để tạo ra một oligonucleotid ngắn hơn.

- Endonuclease là enzym thủy

polynucleotid.

#### 2.1.2. Thoái hóa RNA

Thời gian bán hủy của các RNA rất khác nhau

phosphodiester trong RNA được gọi là ribonuclease và endonuclease.

ủy phân liên kết phosphodiester ở giữa chuỗi

u. Các nuclease thủy phân liên kết

và cũng gồm hai loại là exonuclease

- Exonuclease: cho đến nay, có nhiều loại RNA exonuclease đã được tinh chế, ví dụ như: RNase I có tác dụng thủy phân chuỗi đơn RNA theo chiều từ 3' → 5' và sản phẩm thủy phân là các ribonucleotid-5'-phosphat. Trong khi enzyme RNase II có tác dụng thủy phân chuỗi đơn RNA theo chiều từ 5' → 3' và sản phẩm cũng là các ribonucleotid-5'-phosphat.

- Endonuclease tạo sản phẩm là 3'-phosphat: trong nhóm này có RNase III kiểm soát phân cắt liên kết phosphodiester bất kỳ tạo sản phẩm thủy phân là ribonucleosid-5'-phosphat, RNase P có tác dụng trên các tiền phân tử RNA để tạo thành RNA hoàn thiện và các đầu oligonucleotid. RNase H có tác dụng đặc hiệu với phân tử lai RNA-DNA, và sản phẩm thủy phân là chuỗi DNA đơn và các nucleosid-5'-monophosphat.

Với sự phối hợp của các exonuclease và endonuclease, các acid nucleic sẽ bị thủy phân tạo sản phẩm là các oligonucleotid và các mononucleotid. Các mononucleotid này được tận dụng để tổng hợp các polynucleotid theo con đường tận dụng, hoặc được hoá học tiếp tục để tạo sản phẩm cuối cùng.

## 2.2. Tổng hợp DNA (Replication)

Quá trình tổng hợp DNA còn được gọi là quá trình tái bản. Đây là một quá trình bảo tồn thông tin di truyền cho thế hệ sau. Quá trình tái bản chỉ diễn ra theo chiều 5' → 3' đảm bảo cho việc sửa chữa sai sót trong quá trình tái bản đạt hiệu quả tối đa.

Theo giả thiết của Watson và Crick, mỗi chuỗi DNA được sử dụng như một khuôn để tổng hợp những chuỗi DNA mới theo nguyên tắc bổ sung. Sự tái bản trước hết được khu trú ở một vùng và sau đó di chuyển dọc theo chiều dài của chuỗi DNA song song với sự mở xoắn kép. Vùng này có cấu trúc hình chữ Y nên được gọi là chạc ba tái bản của DNA. Tại vị trí này hai sợi DNA mới được tổng hợp với sự xúc tác của hệ thống đa enzyme. Trong đó một sợi được tổng hợp liên tục (chuỗi nhanh) còn sợi kia được tổng hợp ngắt quãng (chuỗi chậm) trên khuôn mẫu của sợi DNA mẹ. Quá trình tổng hợp chuỗi chậm tạo nên các đoạn Okazaki. Kết thúc quá trình tổng hợp, các đoạn Okazaki này được cắt bỏ đoạn RNA, nối và nối với nhau nhờ sự xúc tác của enzyme DNA ligase.

SSB

DNA B H<sub>i</sub>, NS

Tổng hợp chuỗi chậm (đoạn Okazaki)

Tổng hợp chuỗi nhanh

Hình 12.9. Quá trình tái bản của DNA



Ki A

### 2.2.1. Các enzym tham gia quá trình tổng hợp DN

) gắn với chuỗi đơn (SSB): 24 elicase là cnzym „

+ DN4 helicase, protein gắn với băng tách hai chuỗi xoắn kép DNA bằng ăc xoắn kép bao gồm 1 4 th mệnh K=x bậc chiều 5` 3` kèm theo với Sự te trượt dọc theo chiều dài của chuỗi DNA mẹ hải UTP). Hai chuỗi đơn DNA, tch ÂN, phân ATP (hoặc GTP hay CTP nhưng không phải U 1 đĩ roi Viết tắt là SSB ng biệt được protein gắn với chuỗi đơn (single-\$ tại BuFHdĩ cho sự xúc tác tở m vào đề không cho hai chuỗi liên kết trở lại đề có thể làm khuê Sự xúc tác tổng của Pol 111, Ngoài ra có helicase khác là Ñep profei Và PriA protein. Hai enzym này tham gia vào quá trình tái bản ở E.cofi. Cả hai enzym này đều trượt dọc theo chiều qại của DNA theo chiều 3" -> 5\* kèm theo sự thủy phân ATP.

+ DNA gyrase (Topoisomerase): DNA gyrase có tác dụng ngăn chặn không cho DNA xoắn kép trở lại tại chạc ba tái bản. Enzym này có vai trò quan trọng trong quá trình tái bản ở vi khuẩn. Một số kháng sinh có tác dụng ức chế DN4 gyrase như novobiocin và acid oxolinic thông qua đó làm ngừng quá trình tái bản của DNA,

+ DNA primase (DnaG protein): D4 primase thuộc nhóm enzym RNA polymerase, là enzym xúc tác tổng hợp những sợi môi RNÑA ngắn (khoảng 10-60 nucleotid) liên kết bổ sung với chuỗi DNA mỗi trong quá trình tổng hợp các đoạn Okazaki trong chuỗi chậm. Rifampicin là kháng sinh có tác dụng ức chế đặc hiệu RNA polymerase Và cả enzym tổng hợp. mỗi primase. Người ta cho rằng \ cả hai enzym này

phối hợp với nhau trong quá trình tổng hợp chuỗi nhanh.

r đủ c iphosphat, Nếu thiếu một trong 4 loại thì

sự tổng hợp DNA sẽ bị ngừng. DN4 po)merase I là chuỗi polypeptid có 92\$ amino acid với hai trung tâm hoạt động là DN4

Pojymmerase ĩ Và exonuclease. Tro đó trung tâm

polymerase có tác dụng kéo dài chuỗi theo chiều 3` 3 ' còn KP bạo ` \$Swi

Š`> 3`) có tác dụng sửa chữa những sai sót bằng cách cắt bỏ

đoạn có sai sót này,

DNA khuôn

Trung tâm hoạt Bị TIẾN: khuôn

động polymerase

Trung tâm hoạt

động exonucleas

ih@aAaree£etẽygygaố Ôt TT —F—F—F ù“€“\_N

+ DNA polymerase II (Pol II): tác dụng

E của enzym này hiện nay chưa được biết

rõ. DNA polymerase II cũng có hoạt tính 3' → 5' exonuclease theo chiều 3' → 5' EU không có hoạt tính exonuclease theo chiều ngược lại 5' → 3', 5' → 3'.

+ DNA polymerase III (Pol III): enzym

dài chuỗi DNA mới theo chiều 5' → 3' ở Z. coli,

theo chiều 3' → 5'. Đây là một phân tử lớn có 13 tiểu

đơn vị có vai trò chủ yếu trong quá trình kéo

chuỗi DNA cũng chỉ có hoạt tính exonuclease

ở đơn vị liên kết với nhau.

+ DNA ligase: DNA ligase xúc tác việc nối các mảnh DNA sợi đơn (các đoạn Okazaki) thông qua việc tạo thành liên kết phosphodiester giữa đầu 3' hydroxyl của mảnh DNA này với đầu 5' phosphate của mảnh DNA khác với năng lượng từ ATP. DNA ligase có thể tham gia quá trình nối hai đầu sợi DNA. bị đứt hoặc nối kín để tạo DNA vòng.

### 2.2.2. Giả thiết về sự tái bản DNA

Kornberg đã đưa ra giả thiết về sự tái bản DNA ở E. coli với nhiều giai đoạn theo một trình tự sau:

+ Giai đoạn mở đầu: sự nhận diện điểm mở đầu: ở E. coli, điểm mở đầu là đoạn oriC chứa 245 base. Tại đây, DnaA protein (52 kD) sẽ được gắn vào để tạo phức hợp mở đầu với sự tham gia của ATP và protein HU (tương tự như histon) để tạo phức hợp mở đầu. Vùng giàu AT phía trái của đoạn oriC được mở xoắn. DnaA protein định hướng cho DnaBs gắn vào vị trí mở đầu dưới sự trợ giúp của DnaC tạo tiền phức hợp mở đầu (prepriming complex). Tiếp theo với sự tham gia của SSB, gyrase và DnaB, enzym gyrase tiếp tục tháo xoắn chuỗi DNA ở vùng tiền phức hợp mở đầu theo cả hai hướng để tạo điều kiện cho DNA primase và RNA polymerase gắn vào. RNA polymerase hoạt hóa primase tổng hợp đoạn RNA mở đầu theo nguyên tắc bổ sung.

Các mảnh RNA mở đầu này cần cho sự tổng hợp các đoạn Okazaki tại các điểm khởi đầu.

+ Giai đoạn kéo dài:

- DNA polymerase III xúc tác sự tổng hợp đoạn Okazaki nối tiếp với đoạn mở đầu RNA. Đoạn này được kéo dài tới đoạn mở đầu RNA. tiếp theo.

- Đoạn mở đầu RNA được tách ra dưới tác dụng của exonuclease của DNA polymerase I. Enzym này đồng thời xúc tác phản ứng kéo dài chuỗi DNA thế chỗ cho vị trí mở đầu RNA.

- Các đoạn Okazaki được nối với nhau nhờ sự xúc tác của enzym DNA ligase thông qua sự hình thành liên kết phosphodiester giữa hai đầu tự do của đoạn DNA mới được tổng hợp.

Các giai đoạn trên thuộc quá trình tổng hợp chuỗi chậm (tổng hợp không liên tục).

Song song với quá trình này còn có quá trình tổng hợp chuỗi nhanh (tổng hợp liên tục).

Người ta cho rằng quá trình tổng hợp chuỗi nhanh cũng có sự xúc tác của enzym DNA Polymerase II.

DNA polymerase

holoenzym r

@) / Tiểu đơn vị B

// „SSB

Chuỗi nhanh b/ “. P

Y Sa `» `Š 2→ rš"

B2) 2)22(4))/,,- r+39VAY2)/29/À)/0)2È/0)22)2)/2)2)44

nước S.1 2» DNA Bprotein

®, kh

® TA

1t

Ả HS HÀNG,

RÑA primer XÂŁm Kết hợp đoạn Ä \_-

Okazaki

®)

:/À2VAAAOGA2ĐEE2/23/92429229/32 :

— ti2nsee tổng hợp

RNA primer mới

Lnngr 2Y2Y/AYAYAYAYA GRIMAVVAC

ị hoàn thiệ RNA primer được thay

TA 2T SV, thể bởi DNA do Pol , bai

đầu được nối bởi DNA.

ligase

()

x42» \_AANỠ

..8.8.o x# n.

: ì x :

SA ôn xi IAAA%

/.4+Z — Okazaki mới Đoạn Okazaki cũ

Hình 12.11. Quá trình tái bản của DNA

+ Giai đoạn kết thúc: vùng gen mà quá trình tái bản kết thúc khá lớn và kẹp giữa các gen TerE, TerD và TerA ở cùng một vị trí và gen TerF, TerB và TerC ở một vị trí khác. Mỗi gen này có chiều dài khoảng 23 đôi base với trật tự các base ngược xuôi không giống nhau (nonpalindrome). Chạc ba tái bản (theo chiều ngược kim đồng hồ) vượt qua các gen TerF, TerB và TerC nhưng kết thúc khi gặp các gen TerE, TerD và TerA. Tương tự, chạc ba tái bản (theo chiều kim đồng hồ) lại vượt qua các gen TerE, TerD và TerA song bị dừng lại khi gặp gen Ter F, TerB và TerC. Như vậy, vùng gen kết thúc có hai cực, cho phép chạc ba tái bản dừng tại đó chứ không vượt qua. Quá trình này cần sự tham gia của Tus protein (309 acid amin) (terminator utilization substance). Sau đó với sự xúc tác của các enzym teloisomerase hai chuỗi DNA mới được tách khỏi DNA mẹ.

„+ Telomerase tái bản đầu cuối của nhĩ

chiều 5'→ 3', một vấn đề đặt ra là khi đầu 3°

thì sẽ không còn vị trí để có thể tổng hợp nê:

bào vi khuẩn giải quyết vấn đề “kết thúc tái bản” này dễ dàng bởi cấu trúc nhiễm sắc thể của vi khuẩn có dạng vòng. Sinh vật đa bào giải quyết vấn đề này một cách hoàn hảo nhờ chuỗi nucleotid đặc biệt ở đầu kết thúc của nhiễm sắc thể hợp thành cấu trúc vòng nhiễm sắc thể: quá trình tái bản diễn ra theo hướng tiến đến đầu cuối của nhiễm sắc thể nên môi RNA để tạo nên đoạn Okazaki. Tế

iên kết chặt chẽ với F

TH e vật và động vật có và gần ng vụn. Chuỗi DNA tlo mere giống nhau ở năm, phụ ã thể Lo PS: Ú gồm nhiều đoạn trình tự lặp lại giàu G. Ở người, trình tự GGGTTA có h x kéo dài tới 10.000 nucleotid. Enzym telomerase nhận biết đoạn trình tự giàu G này của cấu trúc DNA telomere để tổng hợp bản sao mới của cấu trúc lặp lại này bằng cách kéo dài mỗi RNA đã được tổng hợp theo chiều  $5^{\circ} \rightarrow 3^{\circ}$ . Chiều dài của telomere có tính đặc trưng, được điều hòa bởi tế bào và cá thể,

### 2.3. Sửa chữa DNA và sự biến đổi sau tái bản

#### 2.3.1. Sửa chữa

: Mặc dù tính đa dạng di truyền đặc biệt quan trọng trong quá trình tiến hóa song sự tồn tại của cá thể lại đòi hỏi tính bền vững và ổn định về di truyền. Việc duy trì tính bền vững về di truyền đòi hỏi không chỉ cơ chế đặc biệt chính xác của quá trình tái bản mà còn ãu N cơ chế sửa chữa các sai sót xảy ra một cách ngẫu nhiên trong quá trình tổng hợp ,

Có hàng ngàn các đột biến xuất hiện một cách ngẫu nhiên hàng ngày ở DNA của một tế bào người gây ra bởi nhiệt độ, các chất chuyển hóa, hóa chất từ môi trường, tia tử ngoại, bức xạ... Tuy nhiên, chỉ có vài đột biến còn tồn tại ở chuỗi DNA. Nghiên cứu cho thấy dưới 1/1000 đột biến dẫn đến sự thay đổi trình tự nucleotid còn tồn tại vĩnh viễn trong phân tử DNA, đa số đột biến đã bị loại bỏ một cách hiệu quả nhờ quá trình sửa chữa.

Cấu trúc DNA là chuỗi đôi tạo điều kiện thuận lợi cho việc sửa chữa. Khi sai sót xuất hiện ở một chuỗi thì chuỗi đơn kia sẽ làm khuôn để sửa chữa ngay sai sót theo nguyên tắc bổ sung đối mã. Thêm vào đó, DNA tổn thương sẽ được sửa chữa theo nhiều cơ chế khác nhau: (7) sửa chữa thương tổn trực tiếp (loại bỏ trực tiếp cấu trúc bậc 2 của pyrimidin nhờ enzym phospholyase/UvrABC endonuclease hay loại bỏ sự methyl hóa nhờ enzym O6- methylguanin-DNA methyltransferase); (2) cắt bỏ nucleotid sai sót nhờ hệ enzym DNA glycosylase; (3) cắt bỏ nucleotid với sự tham gia của phức hợp đa enzym DNA helicase, DNA polymerase và DNA ligase. Đây là một quá trình phức tạp vì phải đảm bảo toàn vẹn cấu trúc xoắn kép của sợi đôi DNA.

Ngoài ra còn có một quá trình sửa chữa khác của DNA được gọi là sửa chữa tái tổ hợp (recombination repaire) trong đó chuỗi DNA bị thương tổn (ví dụ như có cấu trúc bậc 2 của pyrimidin) khi tham gia quá trình tái bản thì tại vị trí của cấu trúc bất thường này trên chuỗi DNA khuôn (hay DNA. mẹ) quá trình tái bản sẽ ngừng lại và sau đó vị trí khuyết ở chuỗi DNA bổ sung (chuỗi DNA con) sẽ được trao đổi với đoạn DNA lành tương ứng (từ sợi DNA bổ sung chị em) được tổng hợp từ sợi DNA khuôn lành bố mẹ.

Hệ thống enzym sửa chữa do tế bào tạo ra có thể được chia thành 4 nhóm chính:

1) Hệ thống ST sửa chữa những cặp đôi không đúng trong quá trình tái bản; 2) Hệ thống enzym sửa chữa theo từng base (thiếu, thừa, sai. ") 3) Hệ thống enzym sửa chữa theo cách cắt đoạn nucleotid; 4) Hệ thống enzym sửa chữa trực tiếp đôi với di-pyrimidin và Os-methylguanin. Vì một lý do nào đó làm tổn thương các enzym sửa chữa DNA, sẽ ãy ra các bệnh lý của hệ di truyền.

Ở vi khuẩn *Z. coli*, các tác nhân gây tổn thương K4 vn th .—  
hóa, các tác nhân tạo các liên kết ngang) kích hoạt một hệ thống ạp S  
đổi nội bào được gọi là đáp ứng khẩn cấp @  
trường hợp này sẽ dừng phân chia để tăng cường  
OS response). Vi khuẩn *Z. cory*  
alky]  
t biến  
I trong  
g khả năng sửa chữa các DNA. thươn  
tổn. Trong quá trình đáp ứng khẩn cấp này có vai trò đặc biệt quan trọng của 2 Protein  
RecA và LexA (22kD), trong đó LexA tham gia trực tiếp vào quá trình đáp ứng này,  
Bảng 12.1. Một số bệnh di truyền liên quan tới tổn thương hệ thống sửa chữa DNA  
Tên  
Kiểu hình  
Gen hoặc quá trình  
bị tổn thương  
MSH2, 3, 6, MLH1, PMS2  
Da khô sần sùi (Xeroderma  
pigmentosum: XP)  
Các thể XP  
Giãn mao mạch mắt điều hòa  
(Ataxia-telangiectasia:AT)  
BRCA-2  
Hội chứng Werner  
Hội chứng Bloom  
Thiếu máu Fanconi nhóm A-G  
Ung thư đại trực tràng  
Ung thư da, bất thường hệ  
thần kinh cảm nhận với UV  
bất thường hệ thần kinh  
cảm nhận với UV  
Ung thư bạch cầu, ung thư  
lympho, mất ổn định hệ  
gen  
Ung thư vú và buồng trứng  
Già sớm, ung thư, mất ổn  
định hệ gen  
Ung thư, chậm phát triển,  
mất ổn định hệ gen  
Dị tật bẩm sinh, ung thư  
bạch cầu, mất ổn định hệ  
Sửa chữa bất cặp sai  
Sửa chữa cắt bỏ nucleotid  
Rối loạn tổng hợp do DNA

polymerase  $\delta$

Protein ATM, protein kinase

hoạt hóa bởi đoạn gãy sợi đôi

Quá trình sửa chữa do tái tổ

hợp tương đồng

Phức hợp 3' exonuclease và

DNA helicase

Phức hợp DNA helicase để

tái bản

Sửa chữa DNA liên kết chéo

gen

Bệnh nhân 46 BR Quá cảm với các hóa chất

gây thương tổn DNA, mất

ôn định hệ gen

DNA ligase

2.3.2. Biến đổi sau tái bản

Sau tái bản, DNA có thể được biến đổi để điều hòa

phân tử A và C của DNA có thể bị methyl hóa để t

iến trình biểu hiện gen. Các

methyladenin ( $m^oA$ ), N\*-methylcytosin (mC), và s

ao thành các phân tử tương ứng: N-

-methylcytosin ( $m^oC$ ).

trình sinh học tiếp theo. Sự methyl hóa C h \_

Methyl h

ông ảnh hưởng đến bộ kẹp đôi i đối mã. ytosin tạo ra ethylcytosin nhưng

NH<sub>4</sub> SAM-CH<sub>3</sub>; NH<sub>4</sub>

. \ là l3

D

lá a tlyU 2Melycystn

Hình 12.12. Phản ứng methyl hóa biến đổi cytosin thành 5-methylcytosin

Tuy nhiên, những vùng gen bị methyl hóa sẽ được tái bản để truyền lại cho các

\_ thể hệ sau. Methyl hóa cần thiết cho việc xác định sự hòa hợp các gen, tổ hợp gen của một cá thể có nguồn gốc từ bố hay mẹ (genomic imprinting). Đây chính là hiện tượng di truyền mà không làm thay đổi trình tự chuỗi nucleotid trong phân tử DNA.

23.3. Phức hợp tái tổ hợp đặc hiệu vị trí bảo toàn (Conservative sife-specific recombination)

ì Phức hợp này có vai trò quan trọng trong việc tái sắp xếp lại các phân tử DNA khác nhau thông qua việc bẻ gãy, và nối lại các đoạn DNA tại các vị trí đặc hiệu của một phân tử DNA xác định. Quá trình tái tổ hợp được xác định là quá trình trao đổi các đoạn gen tương đồng giữa 2 phân tử DNA. Tùy thuộc vào hướng của vị trí tái tổ hợp của phân tử \_\_DNA mà quá trình hòa nhập (intergration), cắt (excision) hay đảo đầu (conversion) có thể \_\_ xuất hiện. Các enzym xúc tác quá trình này bẻ gãy và kết nối lại 2 đầu đoạn DNA xoắn kép ở những vị trí nhận biết đặc hiệu trên chuỗi DNA. Quá trình này có thể diễn ra thuận nghịch và xảy ra ở 2 vị trí khác biệt trên cùng 1 nhiễm sắc thể hoặc trao đổi giữa 2 nhiễm \_\_ Sắc thể. Đoạn gen được cắt nối được gọi là yếu tố di truyền di động (mobile genetic element) có chiều dài từ vài trăm đến hàng ngàn đôi base. Một ví dụ điển hình cho quá trình này là quá trình tái tổ hợp gen mã hóa tổng hợp kháng thể (class switch Tecombination: CSR) với sự xúc tác của enzym activation cyfidine deaminase (AID) khi \_\_ tế bào lympho B chuyển quá trình tổng hợp IgM sang IgG hay IgE.

Phức hợp tái tổ hợp đặc hiệu vị trí bảo toàn có thể được sử dụng để hoạt hóa \_\_ hoặc bất hoạt gen. Các nhà sinh học đã tận dụng đặc tính này để tạo nên những công cụ đặc hiệu cho quá trình điều hòa hoạt động của các gen đích trong các quá trình sinh học đặc thù.

2.4. Sự tổng hợp RNA (Transcription)

Ậ -- DNA san; hân tử

Sự tổng hợp RNA là quá trình chuyển thông tin di truyền từ Ep

RNA. Quá tịnh ty dựa trên nguyên tắc giống như sự tái bản DNA như: 7) Chiều tổng hợp từ 5' \_\_, 3; 2) Năng lượng do ATP cung cấp. Tuy nhiên cũng có một số điểm khác như: 7) Khuôn DNA được bảo tồn hoàn toàn trong quá trình tổng hợp RNA; 2) RN4 P0l)merase không có hoạt tính của nuclease; 3) Quá trình tổng hợp không cần có sự tham gia của môi.



:- «Ä [A

#### 2.4.1. Các enzym tham gia tổng hợp RN.

i nzym này xúc tá R

+ RNA polymerase phụ thuộc RNA vn HE. , gi là ự ti bản tu na độ

RNA của virus trong tế bào chủ. Quá trình này còn đợc E9 7 VỀ tiếp cù.

RNA virus.

+ RNA polymerase phụ đhuộc

từ các nucleosid triphosphat bằng các

(NMP), „tNTP- > (NMP )mĩ†PPI

Ở E. coli, RNA polymerase phụ thuộc DNA không chỉ tổng hợp xo V mà còn

tổng hợp cả tRNA và rRNA. Enzym này gắn với #MA polymerase để nhận biết vị ụ

g hợp ân, RNA polymerase I xúc tác quá trình tổng hợp

khởi đầu sự sao chép. Ở tế bào có nhĩ : k ọ

rRNA. RNA polymerase II xúc tác quá trình tổng hợp S2 sa RNA polymerase Jji

ỏ của nhân).

xúc tác quá trình tổng hợp tRNA và snRNA (RNA nh

Ở tế bào có nhân, hoạt động của RM4 poljymeras cần sự tham gia của hệ thống

các protein đợc gồm: nhóm các yếu tố sao chép (transcriptional factor); phức hợp

protein là thành phần cấu trúc của chất nhiễm sắc (chromatin). Các yêu tô sao chép giúp

việc xác định chính xác vị trí gen promoter, mở vòng xoắn kép DNA để RNA

polymerase bám vào khởi đầu cho quá trình sao chép.

DNA. Enzym này xúc tác mà ứng tổng hợp huộ

h kéo dài chuỗi RNA theo phản ứng:

#### 2.4.2. Các giai đoạn của quá trình tổng hợp RNA

Không giống với DNA polymerase, RNA polymerase không cần mồi để bắt đầu

tổng hợp. Tuy vậy sự tổng hợp chỉ bắt đầu xảy ra Ở một vùng đặc biệt gọi là promoter.

Đây là một đoạn DNA định hướng có tác dụng quyết định hướng di chuyển của RNA

polymerase thường nằm ở vị trí nucleotid -70 đến +30. Tại đây có vị trí mở đầu cho sự

tổng hợp RNA cùng với các vùng liên ứng (consensus sequence). Ở E. coli, RNA

polymerase bao trùm một vùng rộng lớn của DNA khi nó liên kết với promoter. Cầu

trúc xoắn của DNA sẽ đợc mở theo chiều của quá trình sao chép bằng cách vặn ngược

lại với chiều vòng xoắn.

+ Giai đoạn mớ đầu: RN4 polymerase liên kết với promoter trên DNA ở vị trí -

35 tạo thành phức hợp đóng với sự tham gia của các yếu tố sao chép TFII (transcription

factor II) cùng với các protein đặc hiệu. Sau đó RNA. polymerase di chuyển đến vị trí -

10 tạo thành phức hợp mở. Một vùng xoắn kép khoảng 17 cặp base đợc tháo xoắn.

RNA polymerase xúc tác sự tổng hợp với sự tham gia của GTP hoặc ATP. Nhóm 5

triphosphat này không tách rời PPI mà đợc giữ lại trong suốt quá trình sao chép. Điều

này chứng tỏ quá trình tổng hợp đợc diễn ra theo chiều 5? —> 3°. Đoạn ngắn RNA mới

tổng hợp (khoảng 12 nucleotid) đợc xoắn kép tạm thời với DNA. \_

+ Giai đoạn kéo dài chuỗi: phân tử RN4 : 4` cuấ lẽ

S5 . Ờng polymerase di chuyển dần theo chiều

dài sợi DNA đã đợc tháo xoắn để lộ vùng khuôn sẽ đợc ghép bề sung. Bằng cách

này, chuỗi RNA đợc kéo dài theo chiều 5\* > 3" với sự tham gia của các yếu tố kéo

dài. Đoạn DNA tháo xoắn, sau khi đã được làm khuôn thì ngay tức thì được xoắn lại.

' : + Giai đoạn kết thúc: sau khi tổng hợp được một loạt các U, đoạn RNA trước đó thể tự bổ sung thành đoạn kẹp đôi gấp khúc như kẹp tóc nhờ dấu hiệu kết thúc là một các nucleotid của DNA và thường có sự tham gia của yếu tố kết thúc Rho. Đoạn ; chứa các nucleotid có tính chất bổ sung tạo thành cặp đôi xoắn kép. RNA ngừng ng hợp, RNA polymerase giải phóng khỏi DNA, được dephosphoryl hóa để có thể bắt àu một chu kỳ sao chép mới.

#### 4.3. Các chất ức chế tổng hợp RNA

- Rifampicin ức chế RNA polymerase ở vi khuẩn. 0-amanitin ức chế RNA Olymerase ở tế bào có nhân. Actinomycin D ngăn cản sự chuyển dịch của R4 olymerase trên chiều dài DNA, kết quả là ngăn trở sự tổng hợp RNA.

RNA polymerase Promoter

ø \_\_ 8 — -85 -10 I

:==.=

Polymerase hình thành phức hợp

đóng tại vị trí -35 với sự tham

gia của TFII và các protein

10, chuỗi DNA mở xoắn và hình

Ex=+ di chuyển về vị trí -

thành phức hợp mở

purine nucleotide

triphosphate

mRNA bắt đầu

ISSEEEIRU - tính tổng hợp

G nmraaann

WEER — | polymcrasc dịch chuyển

về hướng promoter

Hình 12.13. Quá trình mở đầu sự sao chép

## 2.5. Quá trình hoàn thiện của các RNA sau sao chép (RNA proCeSsing)

Các RNA ngay sau khi được tổng hợp là những phân tử SƠN ben Các phân tử RNA này sẽ trải qua một quá trình hoàn thiện để tạo thành các KÌ, cà (còn gọi là các RNA hoàn thiện) với sự xúc tác của các enzym có bản chất là RNA (ribozym). Quá trình này bao gồm: 7) Cắt bỏ các đoạn intron (có chiều c tử 10-100,0 nucleotid) và biến đổi một số base trong phân tử; 2) Tạo mũ ở đầu 5"; 3) Thêm đuôi poly A ở đầu 3 (đối với mRNA). 7 >

Kết quả của quá trình cắt/nối (splicing) này có thể tạo ra nhiều sản phẩm proyein khác nhau có nguồn gốc từ một gen. Nếu quá trình này xảy ra li nhiều VỊ trí trên cùng một phân tử tiền mRNA thì kết quả có thể tạo ra hàng chục protein khác nhau từ í phân tử mRNA ban đầu. Ví dụ gen của Drosophila có thể tạo ra 38.000 loại protein khác nhau từ 1 phân tử mRNA nhờ quá trình cắt/nối này. Ước tính khoảng 1/3 trong tổng số gần 30.000 gen của người tham gia quá trình này để tạo ra những tổ hợp protein hết sức phong phú cho quá trình hoạt động sinh học của tế bào.

Sau khi hoàn thiện, các RNA sẽ được vận chuyển từ nhân ra bào tương để tham gia quá trình sinh tổng hợp protein. Tuy nhiên ở tế bào động vật, người ra ước tính chỉ 1/20 lượng RNA được vận chuyển ra bào tương. Số còn lại sẽ bị thoái hóa trong nhân tế bào nhờ phức hợp exosome bao gồm một số loại exonuclease của các RNA.

### 2.5.1. Sự hoàn thiện mRNA

Ngay sau khi mới tổng hợp, mRNA ở dạng tiền mRNA có trọng lượng phân tử lớn hơn so với phân tử mRNA hoàn thiện. Quá trình hoàn thiện bao gồm 3 giai đoạn sau:

- + Cắt đoạn imtron: quá trình cắt/nối được thực hiện bởi các phân tử RNA có chức năng nhận biết ranh giới intron và exon. Các phân tử RNA. này nhỏ (có chiều dài ít hơn 200 nucleotid) gồm: DI, U2, U4, U5 và U6 được gọi là RNA nhỏ của nhân (snRNA) trực tiếp liên quan đến quá trình này. Mỗi snRNA liên kết với ít nhất 7 phân tử protein để hình thành phức hợp snRNP (small nuclear ribonueleoprotein). Các snRNP này tạo nên lõi của phức hợp cắt/nối (spliceosome). Phức hợp này chịu trách nhiệm trong quá trình hoàn thiện mRNA.

Cho đến nay có 3 cách cắt đoạn intron đã được phát hiện và được chia thành 3 nhóm:

- Nhóm 11: cắt đoạn intron theo cách này đòi hỏi có sự tham gia của một phân tử guanin nucleosid. Nhóm OH 3" của guanin nucleosid tạo thành liên kết phosphodieste với OH 5` của đoạn intron. Sau đó nhóm OH 3° của đoạn exon trước sẽ nối với nhóm OH 5S" của exon sau và giải phóng đoạn intron.
  - Nhóm 2: theo cách này, cần có sự tham gia của một phân tử adenosin monophosphat ngay trong đoạn intron để tạo thành cầu nối giữa 2 đầu intron được cắt bỏ.
  - Nhóm 3: cắt đoạn intron theo cách này cần thiết phải có s
- hợp protein-RNA đặc biệt gọi là phức hợp ribonucleoprotein trọng lượng phân tử nhỏ thành thể ghép nối "spliceosome" với sự tham gia của ATP. Sau đó đoạn intron bị tách rời ra và hai đoạn exon được nối liền.

+ Biên đổi mã di truyền nội phân tử (RNA editing): sự thay đổi bộ ba mã hóa  
 ủa nội bộ phân tử mRNA được quan sát rõ nét ở ty thể của Trypanosoma. Trong đó  
 ay nhiều U được thêm vào trình tự chuỗi (hoặc đôi khi bị lấy đi) tại những vùng  
 > hiệu và kết quả làm thay đổi khung dịch mã và trình tự nucleotid trong phân tử  
 WNA. Cơ chế của quá trình này hết sức phức tạp với sự tham gia của nhiều hệ thống  
 ym khác nhau. Bất cứ một rối loạn nào trong quá trình này, dù là nhỏ cũng sẽ dễ dẫn  
 ên sự bất thường của quá trình phân chia, biệt hóa của tế bào và là tiền đề cho sự khởi  
 hát và phát sinh ung thư. Một số enzym xúc tác cho quá trình này đã được biết đến như  
 DAR (adenosine deaminases acting on RNA), AID (activation cytidine deaminase),  
 IPOBBC (apolipoprotein B mRNA editing enzym).

+ Tạo mũ 7-methylguanosin ở đầu 5° ở tế bào có nhân: đầu 5° của chuỗi mRNA  
 nói được tổng hợp bao giờ cũng là nucleosid triphosphat. Một gốc phosphat được thủy  
 nhân nhờ enzym phosphohydrolase để tạo nucleosid diphosphat. Dưới tác dụng của  
 manyltransferase, GTP được gắn vào và giải phóng pyrophosphat. Sau đó dưới tác  
 dụng của guanine- 7-methyltransferase nhóm methyl được gắn vào nhân guanin.

+ Gắn thêm đuôi poly A: quá trình gắn thêm đuôi poly A không đơn giản là gắn  
 êm các adenosin monophosphat vào đầu 3° của chuỗi mRNA mới được tổng hợp. Sự  
 sao chép được kéo dài quá chỗ mà đuôi poly A sẽ được gắn thêm vào. Sau đó dưới tác  
 dụng của enzym ribonuclease, một đoạn nucleotid sẽ được cắt đi để tạo nhóm OH  
 tự do ở đầu 3°. Ngay lập tức các mẫu adenylat được gắn thêm vào với sự xúc tác của  
 bpolyadenylate polymerase theo phản ứng:



Trong đó n có thể từ 20-250. Enzym này không đòi hỏi khuôn và mRNA đóng vai  
 trò như RNA môi để kéo dài.

#### 2.5.2. Sự hoàn thiện tRNA (RNA transport)

Quá trình hoàn thiện tRNA diễn ra theo các bước sau:

+ Cắt các nucleotid ở đầu 5° với sự xúc tác của endonuclease là RNase p. Các  
 nucleotid đầu 3' được cắt nhờ enzym exonuclease là RNase 3'.

+ Cắt bỏ đoạn intron nhờ enzym endonuclease sau đó nhờ ligase để nối liền hai  
 đoạn exon.

+ Gắn thêm 3 nucleotid CCA ở đầu 3° (đặc trưng cho các tRNA) nhờ enzym R4  
 nucleotidyltransferase.

+ Thay đổi một số base để tạo thành tRNA hoàn thiện. Có đến hơn 60 sự biến đổi  
 các base và ribose trên các tRNA với sự xúc tác của hơn 100 các enzym khác nhau để  
 tạo nên phân tử tRNA trưởng thành. 3

#### 2.5.3. Sự hoàn thiện của rRNA (RNA ribosom)

Ở tế bào có nhân rRNA sau khi sao chép được hình thành dưới dạng tiền ribosom  
 (preribosome) RNA 45S. Phân tử này được biến đổi tạo ra các rRNA 18S, rRNA 5,8S  
 và rRNA 28S. Ở tế bào không nhân có sự tạo thành tiền rRNA 30. Phân tử này cũng  
 được biến đổi để tạo thành các rRNA 16S, rRNA 23S, rRNA 5S và một số tRNA.

#### 2.5.4. Sự sao chép ngược DNA từ RNA của virus :

RNA của một số chủng virus ở động vật có khả năng An chép ngược để tạo DNA, Khi tế bào bị nhiễm virus, RNA cùng enzyme reverse transcriptase (RT) chuyển đổi RNA thành DNA.

Để bắt đầu quá trình sao chép ngược này cần có một đoạn DNA ngắn (primer) để enzyme RT bám vào và bắt đầu tổng hợp DNA.

Và để thực hiện quá trình sao chép ngược, một số chủng virus (Tetrovirus), thể lai này có khả năng hòa nhập vào bộ gen của tế bào chủ (có thể gây ung thư của một số chủng virus). Tuy nhiên một số chủng virus khác thì lại không có khả năng này (adenovirus). Các chất có tác dụng ức chế quá trình sao chép ngược này được ứng dụng làm thuốc điều trị nhiễm virus ví dụ như thuốc AZT (3'-azido-2',3'-dideoxythymine), thuốc điều trị HIV (human immunodeficiency virus) có tác dụng ức chế mạnh quá trình sao chép ngược của HIV.

Sợi RNA đơn

dNTP—reverse transcriptase

3

Thể lai RNA-DNA.

NMP

Số 3 RNase H

2

,

Sợi đơn DNA.

dNTP—reverse transcriptase

3

24/44x/4/2v7

Sợi đôi DNA

Hình 12.14. Quá trình sao chép ngược

CÂU HỎI ÔN TẬP

1. Trình bày quá trình tổng hợp purin ribonucleotid
2. Trình bày quá trình tổng hợp pyrimidin ribonucleotid
3. Trình bày quá trình thoái hóa purin nucleotide
4. Trình bày quá trình thoái hóa pyrimidin nucleotid
5. Liệt kê các enzyme tham gia quá trình tái bản DNA
6. Trình bày các giai đoạn của quá trình tái bản bán bảo tồn của DNA.
7. Trình bày quá trình sửa chữa DNA và sự biến đổi sau tái bản
8. Trình bày các giai đoạn của quá trình sao chép RNA
9. Trình bày quá trình hoàn thiện mRNA.

: Chương 13

HÓA SINH HORMON

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Trình bày được phân loại và cơ chế tác dụng chung của hormon.
2. Trình bày được cấu tạo và tác dụng các hormon bản chất protein  
th được cấu tạo từ amino acid, lipid  
của một số tuyến nội tiết chính trong cơ thể. NGHj22 6Q
3. Trình bày bằng sơ đồ (có công thức hóa học) quá trình tổng hợp, tác dụng, thoái hóa hormon tuyến thượng thận và hormon giáp trạng.
4. Kể tên và cấu tạo hóa học hormon steroid đại diện tuyến vỏ thượng thận, sinh dục nữ, sinh dục nam. I

ĐẠI CƯƠNG

Hormon là những chất hữu cơ được sản xuất ra với lượng rất nhỏ bởi những tế bào của tuyến nội tiết. Hormon bài tiết trực tiếp vào máu và được vận chuyển tới các bộ phận khác nhau của cơ thể gọi là cơ quan nhận hay cơ quan đích, ở đó hormon tạo ra những biến đổi hóa lý giúp cơ thể duy trì được sự hằng định nội môi.

Thông qua những biến đổi lý hóa tại cơ quan đích, hormon kiểm soát các quá trình chuyên hóa và các chức phận khác nhau của cơ thể: sự phát triển tế bào và mô, hoạt động của tim-huyết áp, sự co bóp dạ dày ruột, bài tiết sữa và hệ thống sinh sản, chức phận thận...v.v. Như vậy, hormon là một loại tín hiệu giữa các tế bào (extracellular signaling). Các tế bào trong cơ thể sống không thể tồn tại độc lập mà có sự tương tác, thông tin điều chỉnh lẫn nhau định hướng cho sự phân chia, chuyên hóa của tổ chức và cơ thể,

Ở động vật, tín hiệu giữa các tế bào có thể chia làm 3 loại dựa trên khoảng cách giữa vị trí chất được bài tiết và vị trí mà chất đó thể hiện tác dụng (hình 13.1).

1. tiết là những chất hữu cơ tác động lên những tế bào ở xa vị

- Hormon hay chất nội bào 3 - A

2. Ở động vật, hormon được vận chuyển tới vị trí mà nó được sản xuất ra (các tuyến nội tiết).

trong máu từ vị trí tuyến nội tiết đến vị trí tác dụng.

- Tín hiệu tại chỗ (paracrine signaling): các chất hữu cơ được giải phóng ra tác dụng ngay trên những tế bào gần kề với tế bào sản xuất ra nó. Sự dẫn truyền xung điện từ một tế bào này tới tế bào khác hoặc từ tế bào thần kinh tới tế bào cơ (gây ức chế hoặc kích thích cơ cơ) xảy ra qua kiểu tín hiệu tại chỗ. Các chất thuộc hệ tín hiệu này là chất dẫn truyền thần kinh (neurotransmitter), hormon thần kinh tuyến thượng thận T và melatonin ở vùng dưới đồi. Mặc dù, thần kinh và nội tiết là hai hệ thống riêng biệt nhưng chúng có mối liên hệ rất chặt chẽ. Hệ thống thần kinh và hormon rất giống nhau về mặt cơ chế điều khiển và tác dụng. Hệ thống thần kinh và hormon rất giống nhau về mặt cơ chế điều khiển và tác dụng. Hệ thống thần kinh và hormon rất giống nhau về mặt cơ chế điều khiển và tác dụng.

ể bào đáp ứng với các chất do bản thân tự

\_ Tín hiệu tự thân (autocrine signaling): tế

bào đó tổng hợp và bài tiết ra. Nhiều yếu tố tăng trưởng (growth factors) hoạt động theo

kiểu này. Các tế bào nuôi cấy thường tiết ra các chất để kích thích bản thân phát

triển và tăng sinh. Bản thân các tế bào khối u cũng giải phóng các yếu tố phát triển để

kích thích sự tăng sinh của chúng và thoát khỏi sự điều hòa bình thường của cơ thể dẫn

đến sự hình thành quần thể khối u.

.A ± A

a) Tín hiệu nội tiết b) Tín hiệu tại chỗ

| Mạch máu

Hormon được bài

tiết vào máu bởi \_ | Tế bào đích | Tế bào chế tiết | Tế bào đích

tuyến nội tiết | gần kề

| c) Tín hiệu tự thân

Tín hiệu Móng bào

R———

Receptor |

Y

Tín hiệu gắn màng

Vị trí đích ở cùng tế bào |

Hình 13.1. Các loại tín hiệu giữa các tế bào

Nhiều yếu tố phát triển được coi là hormon (giống hormon protein). Chúng

không do các tuyến nội tiết sản xuất ra mà được sản xuất từ các tế bào hoặc nhóm tế

bào riêng biệt. >

Các tuyến nội tiết chính của cơ thể và vị trí của chúng được trình bày ở hình 13.2.



Buồng trứng (nữ)

Tinh hoàn (nam)

Hình 13.2. Những tuyến nội tiết chính của cơ thể.

Người ta có thể phân biệt hormon nói chung với:

~ Hormon thần kinh (neurohormone) do các tế bào thần kinh sản xuất ra và cũng bài tiết vào máu (ví dụ vasopressin).

- Chất dẫn truyền thần kinh (neurotransmitter). Cũng do các tế bào thần kinh sản

- xuất ra, nhưng không bài tiết vào máu mà bài tiết vào khe synap là nơi tiếp giáp giữa những tế bào thần kinh và tế bào nhận để kích thích những tế bào nhận gần kề (ví dụ norepinephrin hoặc acetylcholin). Tuy nhiên norepinephrin cũng được sản xuất bởi tuyến thượng thận và bài tiết trực tiếp vào máu vì vậy cũng thuộc về hormon theo định nghĩa

Thế:

cô điển.

Tế bào không phải đích

Tế bào đích

B. Hormon thần kinh

Hình 13.3. Chất dẫn truyền và hormon thần kinh

Sự bài tiết và hoạt động của các hormon.

Bài tiết hormon có đặc điểm khác với các chất sinh học khác (enzym, các chất chuyển hóa) là sự bài tiết hormon theo nhịp sinh học, nghĩa là nồng độ hormon trong máu thay đổi theo chu kỳ. Nhịp sinh học có thể theo giờ (LH, testosterone), theo ngày (cortisol), theo tháng (các hormon sinh dục nữ), theo mùa (thyroxin). Sự thay đổi nồng độ hormon trong máu theo nhịp sinh học cùng với nồng độ rất thấp (ở mức nanogram hoặc picogram) làm cho việc định lượng hormon rất khó khăn đòi hỏi những kỹ thuật có độ nhạy cao và trang thiết bị đắt tiền.

Bệnh lý tuyến nội tiết là bệnh thường gặp trong thực tế lâm sàng, thường khó chẩn đoán và điều trị. Nói chung, các bệnh nội tiết có thể là kết quả của sự thiếu hụt hoặc dư thừa một hormon đơn thuần hay do sự đề kháng với tác dụng của các hormon. Thiếu hormon có thể là bẩm sinh hoặc mắc phải, và hormon dư thừa có thể do sản xuất thừa (từ bên trong cơ thể) hoặc dùng thuốc hormon quá nhiều. Kháng hormon có thể xảy ra ở nhiều cấp độ nhưng đơn giản nhất có thể được hiểu kháng hormon ở giai đoạn thụ thể giai đoạn sau thụ thể hoặc ở mức độ mô đích. Các biểu hiện lâm sàng sẽ phụ thuộc vào hệ thống nội tiết bị ảnh hưởng và các loại bất thường.

Chương này cung cấp những kiến thức cơ bản

n về hormon và tuyến nội tiết làm cơ

sở hiểu và phân tích được những rối loạn chuyển hóa và bệnh nội tiết.

## 2 PHÂN LOẠI HORMON

Hormon có thể phân loại theo nhiều cách: A :

.. chế bậc dựng của hormon ch: theo cấu tạo hóa học hoặc phân loại

### 4.4. Phân loại theo cấu tạo hóa học

#### 1.1.1. Hormon là peptid và protein

Đây là loại hormon tan trong nước và vận chuyển tự do trong huyết tương ở dạng phân nguyên vẹn, dạng có hoạt tính hoặc bất hoạt. Thời gian bán hủy của các hormon này ngắn từ 10 - 30 phút. Sự thay đổi nồng độ nhiều của loại hormon này gặp ở một số trạng thái sinh lý và bệnh lý. Các hormon này tác dụng đến các tế bào đích qua thụ thể màng tế bào và chất truyền tin thứ 2 xuất hiện sau đó. Thuộc loại này có những hormon từ 3 acid amin tới trên 200 acid amin gồm hormon các tuyến vùng dưới đồi, tuyến yên, tuyến tụy, ví dụ: insulin, glucagon.

#### 1.1.2. Hormon là amin (dẫn xuất của acid amin)

Loại hormon này có trọng lượng phân tử thấp gồm các hormon tuyến giáp (T3, T4) và hormon tủy thượng thận (catecholamin). Loại hormon tủy thượng thận tan trong nước, có thời gian bán hủy rất ngắn (phút hoặc ngắn hơn), tác dụng đến tuyến đích giống như hormon loại peptid, protein. Các hormon tuyến giáp không tan trong nước và trong máu vận chuyển ở dạng gắn với một số protein, có thời gian bán hủy 7 -10 ngày, tác dụng đến tuyến đích qua việc gắn với thụ thể nội bào.

Nhiều tác giả xếp hai loại trên thành một loại là hormon protein. Chúng thường được sinh tổng hợp trong tuyến nội tiết ở dạng những phân tử tiền chất lớn (preprohormon). Phân tử tiền chất này chứa một đoạn peptid ngắn (thường 16-22 acid amin) gọi là đoạn tín hiệu (signal peptide). Đoạn này sẽ được loại bỏ sau khi tiền chất vào lưới nội bào và phân tử trở thành tiền chất hormon (prohormon). Prohormon tích lại ở các túi dự trữ trong bào tương và sẽ giải phóng vào máu. Nhóm hormon này không gắn với protein huyết thanh mà vận chuyển trong máu ở dạng tự do (trừ T3 và T4 của tuyến giáp). Hormon loại này có thời gian bán hủy ngắn.

#### 1.1.3. Hormon steroid

Loại hormon này được sản xuất bởi tuyến vỏ thượng thận và các tuyến sinh dục. Không giống hormon peptid, hormon steroid không tích trữ ở các túi tiết trong tế bào và có thể khuếch tán tự do qua màng tế bào vào dòng máu. Hormon loại này không gắn với protein. Chỉ một lượng rất ít gắn với các receptor và thể hiện hoạt tính sinh học, hoá học. Thời gian bán hủy của các hormon này ngắn, chỉ vài giờ. Chúng tan trong nước, trong máu vận chuyển ở dạng tự do có khả năng kết hợp với thụ thể nội bào để tác dụng đến tế bào đích do có khả năng đi tự do qua màng tế bào.

Tất cả các hormon steroid đều bắt nguồn từ cholesterol và có nhân cấu tạo có 4 carbon

: A: ^ ào số lượng C

Các hormon steroid lại chia thành các nhóm dựa vào số lượng

C18: estrogen, C19: androgen

C21: corticoid chuyển hóa đường, corticoid chuyển hóa muối và progesteron,

#### 1.1.4. Nhóm Eicosanoid

Ngoài 3 nhóm hormon xếp loại trên còn có những chất giống như hormon và được xếp vào loại Eicosanoid. Những chất này không vững bền, không tan trong nước và là những dẫn xuất của acid arachidonic - một acid béo có 20 carbon với nhiều liên kết đôi, Eicosanoid có 3 phân nhóm: prostaglandin, leukotrien và thromboxan. "Những hormon loại này thường không vận chuyển xa các mô mà nó được sản xuất và tác dụng chủ yếu tại các mô rất gần.

#### 1.2. Phân loại theo cơ chế tác dụng

Tất cả các hormon đều tác dụng lên tế bào nhận qua chất thụ thể đặc hiệu (receptor) ở tế bào nhận. Mỗi loại tế bào có cách kết hợp riêng giữa chất thụ thể với hormon. Căn cứ vào vị trí khu trú của chất thụ thể (ở màng tế bào hoặc trong tế bào) và tính chất hoà tan của hormon mà hormon được phân thành hai nhóm.

##### 1.2.1. Nhóm kết hợp với thụ thể nội bào

Gồm các hormon steroid và hormon tuyến giáp.

##### 1.2.2. Nhóm kết hợp với chất thụ thể ở màng tế bào

Gồm các hormon peptid và amin tan trong nước. Những hormon thuộc nhóm này không dễ dàng qua màng tế bào mà kết hợp với chất thụ thể ở mặt ngoài tế bào nhận. Những hormon thuộc nhóm này lại chia thành các phân nhóm tùy thuộc vào chất thông tin thứ hai tham gia vào cơ chế tác dụng của hormon.

### 2. CƠ CHẾ TÁC DỤNG CỦA HORMON

#### 2.1. Tác dụng của hormon steroid và hormon tuyến giáp

Hormon steroid (ví dụ: Estrogen, Progesteron, cortisol) và hormon tuyến giáp khó tan trong nước nên vận chuyển trong máu tới tế bào nhờ chất vận chuyển đặc hiệu (protein). Tế bào nhận, những hormon này khuếch tán đơn thuần qua màng tế bào và kết hợp với protein thụ thể trong bào tương hoặc trong nhân tế bào.

Phức hợp hormon-chất thụ thể tác dụng như một chất thông tin nội bào và gắn vào một vùng đặc hiệu của DNA nhận gọi là vùng nhạy cảm với hormon. Sự gắn này làm hoạt hóa một số gen của DNA dẫn tới tăng cường sao chép mRNA nhờ RNA polymerase và qua đó tăng cường sự tổng hợp protein mới đặc hiệu (hình 13.4).

hormon-protein

vận chuyển Hormon

Ä © Sinh tổng hợp

Protein huyết thanh N Estrogen protein

«<

| Phức hợp

i

L

Tăng sinh tế bào

^ Phức hợp

homon-thụ thể

Thụ thể nhân TB

Hình 13.4 Cơ chế tác dụng của hormon steroid

0.2. Tác dụng hormon peptid và amin

Phần lớn các hormon thuộc nhóm này tan trong nước, không cần chất vận chuyển, có thời gian bán hủy ngắn. Các hormon này thể hiện tác dụng đối với tuyến đích bằng cách gắn với thụ thể ở màng tế bào tuyến đích. Sự kết hợp này làm xuất hiện một chất được gọi là chất thông tin thứ hai ở nội bào. Một số chất thông tin thứ hai đã được biết, trong đó AMP vòng (cAMP) là chất thông tin thứ hai đã được biết rõ nhất (hình 13.5). Các chất thông tin thứ hai sẽ khuếch đại tín hiệu hormon qua việc hoạt hóa các enzym nội bào hoặc tác động đến các quá trình chuyển hóa đặc biệt dẫn đến thể hiện tác dụng hormon.

Hormon không ñ ®

steroid (chất truyền amzm BÀO TƯƠNG -

tin thứ 1) ÍJ hoạt hóa ..

Chất truyền

“in thứ 2

Tác dụng trên chức năng tế

Thụ thể “^

bào như thoái hóa glycogen

Màng bào tương “ . `

Hình 13.5. Cơ chế tác dụng chung của hormon peptid, amin

và adenylat cyclase (A C)

ột chất trung gian trong quá trình truyền „

và cAMP là một protein G kích thích (G v

#### 2.2.1. Protein gắn với GTP

Gần đây người ta đã phát hiện ra

hiệu giữa hormon-thụ thể màng tế bào v:

chữ đầu của stimulating). :

Gs khu trú ở bào tương khi kết hợp với GTP kích == sự bả ra cÁMP từ ATP

nhờ AC làm tăng nồng độ cAMP trong bào tương. Cs BỐm " \_— X. Xà P9 vpepil) \

ỹ và y. Gs có thể tồn tại dưới hai dạng: hoạt động và không sa h lắ c : NHA ắ n với

nucleotid (của tiểu đơn vị 0) được kết hợp GDP, Gs không hoạt động và không có kụ;

năng hoạt hóa AC (Hình 13.6).

1h 2: 3.

ắ iếp xúc với Gs gắn GTP

GsgắnGDPvà Tiếp xúc với Gs gi :

giới hoạt động phức hợp - làm tiêu đơn vị

hormon-thụ thể ơ tách ra và

làm Gs gắn GTP hoạt hóa AC

thay thế GDP

4. GTP gắn với ơ sau khi thủy phân tạo năng lượng và

GDP, ơ lại gắn trở lại y, B và phức hợp không hoạt động

Hình 13.6. Trạng thái hoạt động và không

hoạt động của protein G

Sự liên kết adrenalin với thụ thể thúc đẩy sự thay đổi cấu trúc của thụ thể, kè cả

phần thụ thể nằm sâu ở màng tế bào. Sự thay đổi cấu trúc của vùng nội bào thụ thể sẽ

xúc tác sự thay thế GDP gắn với Gs không hoạt động bằng GTP. Sự thay thế GDP bằng

GTP chuyển Gs thành dạng hoạt động. Khi đó tiểu đơn vị B và y tách khỏi tiểu đơn vị 0

(Gsơ) lúc này kết hợp với GTP và trở thành dạng hoạt động. Dạng hoạt động (Gs 8) sẽ

gắn với AC và chuyển AC thành dạng hoạt động. AC xúc tác phản ứng tạo cAMP từ

ATP làm tăng nồng độ cAMP trong dịch bào tương (hình 13.7).

Tóm lại: quá trình dẫn truyền thông tin từ tín hiệu hormon qua AC gồm hai bước:

„ mà một phân tử hormon kết hợp với một thụ thể xúc tác hoạt hóa nhiều

phân tử protein Gs. 9

- Bước 2: bằng cách hoạt hóa phân tử AC. một phân tử

: 3 C : '

hợp nhiều phân tử cAMP. Hiệu quả của nó lên đến THÁI TRE và Tnnn tổng TY hĩa của tín hiệu. Kết quả của dòng thác phản ứng liên tiếp là sự khuếch đại rất có ý nghĩa của tín hiệu hormon. cAMP có đời sống ngắn, nhanh chóng bị phân huỷ bởi phosphodiesterase. F M

®

Hormon gắn với thụ thể

NUNVIJM)

GTP GDP

~

® mm

2) Protein Gs hoạt ®

Phức hợp hóa enzym AC

hormon-thụ thể AC xúc tác

làm protein G tạo cAMP

gắn với GTP

IAME ]

® Ề

cAMP hoạt hóa PKA

S-AMP

®©

PKA phosphoryl hóa cAMP bị thoái hóa,

các protein khác gây mất tác dụng

đáp ứng tế bào

Hình 13.7. Cơ chế tác dụng chung của loại hormon tan trong nước

Tác dụng của một vài độc tố vi khuẩn thông qua sự biến đổi không thuận nghịch protein G đã được biết, ví dụ độc tố vi khuẩn tả (cholera toxin) và độc tố vi khuẩn ho gà (pertussis toxin). Ví dụ về tác dụng của độc tố vi khuẩn tả thông qua protein G được minh họa ở hình 13.8. Vi khuẩn gây bệnh dịch tả bài tiết độc tố cholera toxin trong ruột của một người bị bệnh, là một protein dị hợp tử. Tiểu đơn vị B nhận diện và gắn với specificgangliosides trên bề mặt các tế bào biểu mô ruột và tạo điều kiện cho tiểu đơn vị A xâm nhập vào các tế bào này. Sau khi xâm nhập, tiểu đơn vị A được tách thành 2 đoạn: đoạn A1 và đoạn A2. A1 sau đó gắn với yếu tố ribosyl hóa ADP (ADP-ribosylation factor) ARF6, một protein G của tế bào ruột. Sự kết hợp với ARF6 làm hoạt hóa A1, xúc tác chuyển ADP-ribose từ NAD đến gốc Arg của tiểu đơn vị α của protein G. Sự gắn này làm ức chế hoạt tính GTPase của Gs và do đó làm cho tiểu đơn vị Gs không trở lại trạng thái bất hoạt (gắn với tiểu đơn vị β, γ) và ở trạng thái hoạt động liên tục và làm tăng liên tục AMP vòng. Sự tăng chất truyền tin AMP vòng ở tế bào niêm mạc ruột có tác dụng tăng bài tiết NaCl và nước vào lòng ruột gây ỉa chảy. Điều này dẫn

vs „2 sii và có thể gây tử vong cho bệ Ấ .

đến mất nước rối loạn cân bằng điện giải và có thể gây B ệnh nhận nếu không điều trị kịp thời.

hể làm chuyển GDP

protein G

Hormon gắn với thụ f

thành GTP và hoạt hóa

Protein G

không hoạt Protein G

S-h B#- hoạt độ

động oạt động

NAD"

ó Cholera toxin

Khóa sự chuyển . : -

GTP thành : ;\* (ADP-ribosylation)

keu Nicofinamide

ADP-ribose

|

Hoạt hóa liên tục

Adenylyl cyclase

Hình 13.8. Cơ chế tác dụng của độc tố vi khuẩn tả qua protein G

Một số hormon lại có tác dụng ngược lại là ức chế AC làm hạ nồng độ cAMP và làm giảm quá trình phosphoryl hóa protein. Ví dụ somatostatin khi kết hợp với chất thụ thể đặc hiệu thì protein G loại ức chế (Gi) ức chế AC làm giảm nồng độ cAMP làm đối trọng với tác dụng của epinephrin.

2.2.2. Những thông tin thứ hai (trong cơ chế l<sub>2</sub> N

tác dụng của hormon nhóm hai) N i ý

2.2.2.1. AMP vòng (cAMP) ` Ñ

cAMP là chất thông tin thứ hai của nhiều

hormon (glucagon, adrenalin, ACTH, hormon tuyến — St

giáp, FSH, LH). 1 ồ

cAMP được tạo thành từ ATP là dạng năng VH\_ H

lượng hóa học dự trữ chủ yếu của cơ thể sống. H à | | H cap

Cơ chế hoạt động làm thay đổi chuyển hóa ở tế ĐZZp——O\_ OH

bào đích đáp ứng với tác dụng của hormon là thông |



Vị trí gắn

Xã cAMP

R: Tiểu đơn vị điều hòa

C: Tiểu đơn vị xúc tác

Proteinkinase không

hoạt động khi R + C

4 cAMP. 4 cAMP

Tiểu đơn vị điều hòa gắn

cAMP không hoạt động

Tiểu đơn vị xúc tác tách khỏi

tiểu đơn vị R và hoạt động

Hình 13.9. Hoạt hóa protein kinase phụ thuộc cAMP.

Cơ chế tăng đường máu của epinephrin là ví dụ điển hình của tác dụng của hormon thông qua cAMP.

Cơ chế này được Sutherland khám phá vào năm 1950 và đã chứng minh rằng epinephrin kích thích sự hoạt động của glycogen phosphorylase thông qua cAMP.

Glycogen phosphorylase tăng chuyển hóa glycogen thành glucose 1-phosphat và dẫn tới giải phóng glucose. Hình 13.10 chỉ rõ một loạt phản ứng từ giai đoạn kích thích đầu tiên của một phân tử epinephrin tới sự tăng nồng độ glucose máu thông qua sự khuếch đại tác dụng hormon gắn với chất thụ thể. Nhờ cách này mà từ một phân tử hormon có thể làm thay đổi hoạt động xúc tác của hàng nghìn phân tử enzym.

x phân tử

c Ế 7

. Ä Ý

Phức hợp Epinephrin -th thể \_ ( hận từ

Tế bào gan

s

Glucose máu

ATP

adenylyl 40x phân tử

cyclase

PKA không PKA hoạt động

hoạt động Z 10x phân tử

/

Phosphorylase b

Phosphorylase b ế ô

không hoạt động << hoạt động

74 100x phân tử

Glycogen ẽ Glycogen

Phosphorylase \_ am Phosphorylase b

b không hoạt 2: hoạt động

động sử 1000x phân tử

G! ®

Jr0grn mỗ» GlucoseIP

10.000x phân tử

Glucose

Glucose

10.0000 x phân tử

Hình 13.10. Cơ chế gây tăng đường máu của epinephrin (adrenalin)

2.2.2.2. GMP vòng (cGMP)

cGMP cũng tác dụng như một thông tin thứ hai, ở một số loại tế bào như ruột, tim, mạch máu, não và ống thu của thận. Thông tin chuyên bởi cGMP thay đổi tùy theo tính chất mà nó tác dụng. Ở thận và ruột, cGMP làm thay đổi sự vận chuyển ion và sự giữ nước. Ở cơ tim, nó gây giãn cơ, ở não nó tham gia vào sự phát triển của não, Ở động vật có vú, có một hormon có tên là Atrial Natriuretic Factor (ANE) được giải phóng từ tế bào cơ tâm thất của tim có tác dụng hoạt hóa guanylat h` cyclase (GC-

enzym đóng vòng tạo cGMP từ GTP). Hormon được

o9

HN

2N

NHạ

Ô

Ø

O—CH<sub>2</sub>

ÑÔH 7H

H

—

Oo=p—o 0@n

|

°

Guanosin 3',5-cyclic monophosphat  
(cGMP)

, "hướng ông qu: Ni hh

nước ; là protein kinase G). Protein kinase Giuà ni kinase phụ thuộc vào cGMP  
Jdương từ như protein kinase phụ thuộc cAMTP, 6 vùng xúc tác (C) và điều hoà  
có một loại GC thứ 2 (được tìm thấy ở mô cơ .. c> :

T ieueidDo Tôn tà TÔ cơ tim và cơ trơn mạch máu) khác hẳn

li trên c OXyt nitric (NO được tổng hợp từ arginin).

ì; NH,

Ê—Ăn, NADPH NADp\* P

NH Q \_

IN c. NH

ụ tbHỤ, +NO +H;O

H—COO~ NO synthase Em —Coo-

ÝNH; "ÈH,

Arginine Ëitrulline

NO là chất không phân cực đi trực tiếp qua màng tế bào. Trong tế bào đích, nó liên kết với Hem của guanylyl cyclase và hoạt hóa tạo cGMP. Trong tim, protein kinase phụ thuộc cGMP làm giảm các cơn co thất bằng cách kích thích hoạt động bơm ion làm giảm nồng độ Ca<sup>2+</sup> ở bào tương. NO làm giãn cơ tim tương tự nitroglycerin và các chất giãn mạch khác được dùng làm giảm đau thất ngực do co cơ tim, cơn đau do thiếu O<sub>2</sub>; vì động mạch vành bị tắc nghẽn. NO không bền và tác dụng của nó là ngắn (trong vài giây sau khi hình thành), bị oxy hóa tạo nitrit hoặc nitrat. Các thuốc giãn mạch có tác dụng lâu dài vì chúng bền vững trong vài giờ, tạo ra một lượng ổn định của NO ví dụ nitroglycerin.

222.3. Những thông tin thứ hai là dẫn xuất của phosphatidyl inositol biphosphat

Một loại thụ thể thứ ba được gắn qua protein G với phospholipase C. Enzym này đặc hiệu với phosphatidyl inositol 4,5 diphosphat ở màng tế bào. Phospholipase C xúc tác tạo thành hai thông tin thứ hai: diacyl glycerol (DAG) và inositol 1,4,5 triphosphat từ sản phẩm phosphatidyl inositol biphosphat. Nhiều hormon được biết là tác dụng qua cơ chế này. Ví dụ: vasopressin tác dụng lên tế bào gan, yếu tố giải phóng thyrotropin (TRE) tác dụng lên tế bào tuyến yên.

CH<sub>2</sub> — OH

Inositol 1,4,5-triphosphat (IP3)

1,2 diacylglycerol

lộ ông tin thứ hai, h :

ác dạng như một tông - hon bộ

tritz78 ơ). Proteinkinase C phosphoryl hóa sử

ay đối xúc tác của protein này gây ra những

Diacyl glycerol (diglycerid) t

proteinkinase phụ thuộc Ca?" (protei

Ser và Thr của protein tế bào nhận làm th

biến đổi đáp ứng ở tế bào nhận. : đành do

Inosin triphosphat (IP3) là một sản phẩm tan Kia ti cà độ H „4 đưng của

phospholipase C, khuếch tán tới lưới nội nguyên sinh chất SiemTmSR sa án với chấ

thụ thể đặc hiệu làm mở kênh Ca" ở lưới nội nguyên 38 lnh " + + VÀO bào

tương làm tăng nồng độ Ca?" ở bào tương gấp hàng 100 lần (hì .11).

DAG

PIP,

Proteinkinase C

Khoảng gian bào

B

ào tương Enzym không

hoạt động

Phospholipase C trá 2a S

Protein G

Hết IP, hoạt động

Đáp ứng

tế bào

Kênh Ca?\* nhạy cảm với IP3

Lưới nội bào

Hình 13.11. Cơ chế tác dụng của hormon qua chất truyền tin thứ 2 là DAG và IP3

2.2.2.4. Ca? là thông tin thứ hai của hormon

Trong nhiều trường hợp Ca?\* tác dụng như một thông tin thứ hai kích thích đáp

ứng nội bào. Bình thường nồng độ Ca?\* được giữ rất thấp (0,2uM) do tác dụng của bơm

Ca?" trong nội nguyên sinh chất, ty thể và màng tế bào. Kích thích của hormon thần

kinh hoặc các kích thích khác tạo ra một dòng chảy Ca?\* vào trong tế bào qua kênh đặc

hiệu của Ca? ở màng tế bào hoặc giải phóng Ca?! từ lưới nội nguyên sinh hoặc ty thể

làm tăng nồng độ Ca?" ở bào tương Ca?! kích thích sự đáp ứng tế bào là do hoạt hóa một

loạt enzym phụ thuộc vào Ca" thông qua tiểu đơn vị điều hoà của enzym này là

calmodulin, một protein gắn với Ca?\*

tăng đến luM sẽ gắn vào phân tử calmodulin dẫn tới sự thay đổi cấu trúc của

calmodulin. Ở dạng liên kết với Ca?`, cấu hình calmodulin có khả năng kết hợp với một

loạt protein và điều hoà hoạt động của các protein này, Một nhóm protein thuộc loại này

là các troponin có tác dụng gây co cơ khi tăng nồng độ Ca?" bào tương. `

Calmodulin là một protein acid có 4 vị trí có ái lực với Ca?\*. Khi nồng độ Ca"

COOH

ĩÑ- —= thỔ

 $y$ 

| COOH

Hình 13.12. Sự thay đổi cấu hình calmodulin khi gắn Ca?"

Ngoài các chất truyền tin thứ 2 đã nêu lên ở trên, cho đến nay một số chất truyền tin thứ 2 khác đang được phát hiện.

#### -2.2.2.5. Thụ thể loại tyrosin kinase

Việc phát hiện ra tác dụng của insulin đã đưa ra một cơ chế khác về tác dụng của

-hormon loại này. Khi insulin kết hợp với thụ thể 2 chuỗi  $\alpha$  nằm ở mặt ngoài màng tế

\_bào sẽ gây sự tự phosphoryl hóa (ở gốc tyrosin) 2 chuỗi nằm ở mặt trong tế bào.

Chính sự phosphoryl hóa này làm cho vùng có hoạt tính enzym /yrosinkinase ở chuỗi B

- hoạt hóa và phosphoryl hóa các enzym khác có trong bào tương tế bào, bắt đầu “dòng thác” của nhiều phản ứng phosphoryl hóa gây thay đổi chuyển hóa ở tế bào đích.

## Insulin găn

vào thụ thể

'Vùng ngoài màng

đích

t< hm Những ảnh

ĐÚNG ®——\_y hưng nội bào.

của insulin

Hình 13.13. Cấu trúc đơn giản của thụ thể insulin

g theo cơ chế này: yếu tố phát triển biểu

TH tế U mô

phát triển nguồn gốc tiêu cầu (PDGF.p ào

Một số hormon khác cũng tác dụng

Atelap

(EGF - epidermal growth factor), yếu tố

derived growth factor).

### 3. TÁC DỤNG SINH LÝ CỦA HORMON

#### 3.1. Các mức tín hiệu hormon

Các hormon của các tuyến rong cơ

chặt chẽ theo hệ thống trục nội tiết từ vùng

13.14).

thể được bài tiết và kiểm soát hoạt động rị

dưới đồi (tuyến cao nhất) đến mô đích (hình

'Hệ thần kinh trung ương

mm.

Tín hiệu phản hồi

Tín hiệu phản hồi

HỦ

TRF GnRF GRF

53 55

ACTH TSH FSH LH

ẢẢẢ.j 1E

Hormon Thyroxin Các hormon ,

Vỏ TT P sinh dục

+3 h L 8

Hình 13.14. Tổng quan các hormon theo trục nội tiết của cơ thể

#### 3.2. Chức năng sinh lý chung của các hormon

Chức năng sinh lý của hormon có thể nêu ra 3 loại (1) tác dụng tăng trưởng và

: lượng tăng trưởng và

phát triển mô, cơ quan, (2) kiểm soát các con đường chuyển hóa chất s hằng định nội

môi, (3) điều hòa sự sản xuất, sử dụng và tích trữ năng lượng.

+ Tác dụng tăng trưởng và phát triển:

Sự phát triển và tăng trưởng của các mô A F P

Đầu tiên, hormone sinh dục, cơ quan là do sự tác dụng phối hợp của LH và thyroxin. Một số hormone (estrogen và androgen), hormone tăng trưởng, cortisol và insulin chịu trách nhiệm cho sự phát triển của hệ thống nội tiết, và do đó chịu trách nhiệm kiểm soát sự tổng hợp và bài tiết các hormone khác. Hệ thống

+ Kiểm soát các con đường chuyển hóa:

1. Các Tàn, Cường Huyết hóa trong cơ thể rất đa dạng và phức tạp. Các ví dụ sau đây cho thấy vai trò kiểm soát của hormone trong sự duy trì hằng định nội môi:

Sự cân bằng glucose máu: insulin được bài tiết từ tuyến tụy, điều hòa sự đưa glucose vào mô mỡ, cơ, gan, và não) cần thiết để sản xuất năng lượng từ glucose. Khi nồng độ glucose máu giảm, insulin được giảm bài tiết. Một số hormone có tác dụng ngược lại được bài tiết vào máu để đảm bảo nồng độ glucose máu không trở nên quá thấp. Chúng bao gồm glucagon, cortisol, epinephrin, và hormone tăng trưởng, chủ yếu gần đây đã tập trung vào một nhóm các hormone tiêu hóa gọi là incretin. Incretin được bài tiết khi ăn uống và kích thích tiết insulin từ tuyến tụy trước khi có sự kích thích của tăng glucose trong máu. Một cơ chế khác mà incretin có vai trò điều chỉnh đường huyết bằng cách ức chế giải phóng hormone glucagon từ các tế bào alpha của đảo tụy. Incretin được nghiên cứu rõ nhất là glucagon-like peptide-1 (GLP-1) và peptide ức chế dạ dày (GIP).

- Điều hòa calci máu: các thụ thể calci (CaSR) ở các tế bào tuyến cận giáp cảm nhận nồng độ calci ở môi trường xung quanh và qua đó điều hòa việc tổng hợp và bài tiết PTH. Khi nồng độ calci ion hóa giảm (hầu hết các phương pháp phân tích không thể phát hiện sự thay đổi), sự tổng hợp và bài tiết PTH được kích thích. PTH được tổng hợp và bài tiết này sẽ khôi phục calci ion hóa trong huyết thanh bằng cách tăng cường tái hấp thu calci ở ống thận và giải phóng calci từ xương. PTH cũng xúc tác sự tổng hợp hormone calcitriol ở thận (1,25-dihydroxy-cholecalciferol), và calcitriol làm tăng hấp thu calci ở ruột.

Những phản ứng rất nhanh của PTH và calcitriol đã khôi phục nồng độ calci ion hóa và các thụ thể calci ở tế bào tuyến cận giáp không bị kích hoạt và PTH và calcitriol tổng hợp và bài tiết trở lại mức cơ bản.

- Chuyển hóa nước và điện giải;

Chuyển hóa nước và điện giải được điều hòa bởi aldosteron tuyến vỏ thượng thận, renin từ thận và vasopressin (ADH) từ tuyến yên sau.

+ Kiểm soát sản xuất, sử dụng và tích trữ năng lượng.

Trong điều kiện sinh lý, việc sản xuất, sử dụng và tích trữ năng lượng được kiểm soát chặt chẽ bởi hormone. Trong điều kiện thay đổi mà nhu cầu đòi hỏi nhiều năng lượng (Ví dụ, tập thể dục, đói, nhiễm trùng hoặc chấn thương, căng thẳng cảm xúc), nhiều hormone tham gia để kiểm soát không chỉ mức độ các chất dinh dưỡng lưu thông mà còn là sự trao đổi chất của các dinh dưỡng tạo thành năng lượng cần thiết. Hoạt động rất phức tạp này có liên quan đến nội tiết tố từ các cơ quan khác nhau, như đã nêu trong các phần trước, là do rất nhiều các hormone thần kinh tham gia ảnh hưởng đến hầu hết các cơ quan trong cơ thể, ví dụ, nhịp tim, độ mỡ mỡ, khả năng sinh sản và sinh sản.



#### 4. NHỮNG HORMON PROTEIN, POLYPEPTID

Phần này chủ yếu trình bày cấu trúc hóa học và hormon.

một số tác dụng chính Của các

##### 4.1. Hormon vùng dưới đồi

Vùng dưới đồi sản sinh ra những hormon thần kinh có tác dụng điều hoà Sự bài tiết những hormon của tuyến yên trước. Những hormon vùng dưới đồi thường là những peptid ngắn.

Bảng 13.1. Các hormon peptid vùng dưới đồi

| Tên hormon                            | Cấu tạo            | Tác dụng chính            |
|---------------------------------------|--------------------|---------------------------|
| Hormon giải phóng corticotropin (CRH) | 41 acid amin       | Kích thích bài tiết ACTH  |
| Hormon giải phóng thyrotropin (TRH)   | la acid amin       | Kích thích bài tiết TSH   |
| Hormon giải phóng gonadotropin (GnRH) | 10 acid amin       | mị Tăng FSH, LH           |
| Yếu tố ức chế prolactin (PIF)         | 56 acid amin       | Ức chế bài tiết prolactin |
| Hormon giải phóng GH (GH-RH)          | 3 dạng Peptid: 37, | Kích thích bài tiết GH    |
|                                       | 40,44 acid amin    |                           |
| Hormon ức chế GH                      | Ức chế bài tiết GH |                           |
| (GH-IH)                               | 14 acid amin       |                           |

##### 4.2. Hormon tuyến yên

###### 4.2.1. Hormon của tuyến yên trước

+ Hormon tăng trưởng (GH = growth hormone hoặc STH = somatropin hormon).

Là polypeptid gồm 191 acid amin với 2 cầu nối disulfua (giữa acid amin 53 và 165, giữa acid amin 182 và 189). GH có cấu tạo rất giống với prolactin của người và hormon lactogen của nhau thai.

K, lùn. Thời gian bán huỷ củ Ủ

"H nh rà ĐK bề nh TEHIE HÔNG MU) tình tương người là 20-30 phút và

+ Hormon kích thích tổng hợp sữa. (Prolactin = hom0n)

Là một chuỗi polypeptid 199 acid am

PRL hoặc LTH = luteotropic

LẠC AE ở amin, trọng lượng phân tử = 23000 Da. Cấu

trúc bậc một và hoạt động của LTH có nhiều giống nhau với GH và hormon tạo sữa nguồn gốc rau thai. LTH tác dụng chủ yếu lên tuyến vú để tạo sữa sau đẻ.

+ Hormon hướng sinh dục (GnH = Gonadotropin hormon)

Những hormon hướng sinh dục gồm hormon kích thích nang trứng (FSH-follicle stimulatng hormone) và hormon kích thích hoàng thể (LH-luteinizing hormon), đều là giueoprotein gồm hai tiểu đơn vị α và β. LH và FSH có cấu trúc giống TSH và HCG (hình 13.16). Các tiểu đơn vị α giống nhau ở 4 loại hormon này và là chuỗi polypeptid 9 acid amin. Tính đặc hiệu của mỗi hormon là ở sự khác nhau về cấu trúc của chuỗi β.

- Hormon kích thích nang trứng (FSH = Follicle stimulating hormone).

.\_ Trọng lượng phân tử: 32000 Da, nồng độ trong huyết tương: 2-5 mU/mL, ở thời điểm rụng trứng FSH có nồng độ tăng tới 5-10 mU/mL.

FSH làm nhanh sự trưởng thành của nang trứng, tăng giải phóng estrgen ở nữ, làm t0 tỉnh hoàn nhưng không làm tăng số lượng tinh trùng và không làm tăng hoạt động của tế bào kẽ ở nam giới.

- Hormon kích thích hoàng thể (LH = Luteinizing hormone).

Trọng lượng phân tử: 28500 Da. Nồng độ cơ bản khoảng 2-5mU/mL huyết tương. ở thời điểm đỉnh của thời kỳ rụng trứng, nồng độ LH tăng đến 16-25 mU/mL.

145 aa 121 aa

tr [α C 1 ì

HN—Lì L\_ coon Hw-L——ĩ]L coon

92 aa 92aa

112 aa

117 aa

COOH

H,N COOH

HN COOH HẠN ca

aa

92aa

Hình 13.16. Cấu trúc sơ lược HCG, FSH, LH và TSH

Ở nữ, LH phối hợp với FSH gây rụng trứng và phát triển hoàng thể, kích thích bài tiết oestrogen và progesteron. 4

+ Hormon kích thích tuyến giáp (TSH = thyrotrophic hormone)

là một chuỗi polypeptid: chuỗi α (92 acid amin)

chuỗi β (112 acid amin). Nồng độ trung bình là 3 mU/ml tương đương. TSH tham gia

trong nhiều giai đoạn của quá trình tổng hợp các hormon tuyến giáp.

+ Hormon kích thích tuyến vỏ thượng thận (ACTH = adrenocorticotrophic hormone),

ACTH người là polypeptid gồm 39 acid amin. Trọng phân tử là 4500 Da,

đoạn peptid đầu 24 acid amin giống nhau ở nhiều loài biến đổi 21 H<sub>2</sub>S HP Peptid

còn lại không có tác dụng sinh học, thay đổi theo nguồn gốc động vật (12),

điều kiện nuôi cấy (20) 09 J2 KH g3 75g 9 JíỚ 1.

de stimulating hormone).

Trọng lượng phân tử: 28000 Da, 8 )

là

Vùng có hoạt tính sinh học, bảo tồn

21 20 19

23 22

29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39

Hình 13.17. Cấu tạo ACTH

ACTH có nhiều tác dụng: kích thích vỏ thượng thận bài tiết các hormon chuyển

hóa đường, kích thích tạo melanin do ACTH có cấu tạo tương tự α-MSH, điều này giải

thích về nguyên nhân gây sạm da trong bệnh Addison. Chuỗi peptid có 5 acid amin (từ 6 -10) có hoạt động của MSH.

4.2.2. Hormon của tuyến yên sau

Hai hormon peptid có mặt ở thùy sau tuyến yên là oxytocin và Vasopressin. Đây là

hai hormon được tách chiết, tinh chế và tổng hợp đầu tiên (Vincent Du Vigneaud, giải

thưởng Nobel 1954). Chúng được tổng hợp từ tế bào thần kinh vùng dưới đồi, di chuyển

dọc bó trên thị và được dự trữ ở các nang, sẽ được giải phóng tùy theo sự kích thích

thích hợp. ` l

- Vasopressin: là peptid có 9 acid amin, có tác dụng chống bài niệu nên còn được

gọi là hormon chống lợi niệu (ADH = Antidiuretic hormone). ề

Tác dụng: giảm bài tiết nước tiểu do tăng cường tái hấp thu nước ở ống thận và

làm co mạch nên có tác dụng tăng huyết áp. Thiếu hormon này sẽ gây đái nhạt, đái

nhều (5-10 lít/ngày) và nước tiểu có tỷ trọng thấp (1,001-1,005). ạ

“+

m

La

li

L3

œ—

Lj

- œ—“z+

xš

sẽ:

BS FENG

eWze re

ly

NHạ NHạ

Oxytocin "Vasopressin

Hình 13.18. Cấu tạo của vasopressin và oxytocin

- Oxytocin: là peptid có 9 acid amin, khác vasopressin ở acid amin thứ 3 và thứ 8.

Oxytocin có tác dụng trên cơ trơn của tử cung và tuyến vú, gây co cơ tử cung lúc chuyển dạ và kích thích tiết sữa khi cho con bú.

#### 4.3. Những hormon rau thai

+ Gonadotropin rau thai (HCG = Human Chorionic Gonadotropin).

Do tế bào lá nuôi tiết, phát hiện được trong máu mẹ từ 8-9 ngày sau phóng noãn, tăng cao nhất lúc 10-12 tuần, giảm dần đến 16-20 tuần còn thấp và duy trì đến cuối thai kỳ. Hormon này cũng xuất hiện trong nước tiểu phụ nữ ở những ngày đầu của thời kỳ có thai và được ứng dụng xét nghiệm trong nước tiểu phụ nữ để chẩn đoán có thai. HCG có nồng độ ở nước tiểu và máu cao nhất vào tháng thứ 2 và thứ 3, bắt đầu giảm sau khi đẻ.

HCG là glycoprotein, gồm hai chuỗi polypeptid  $\alpha$  và  $\beta$ . Chuỗi  $\alpha$  của HCG có cấu tạo giống chuỗi  $\alpha$  của LH, FSH và TSH. Chuỗi  $\beta$  đặc hiệu cho hoạt tính sinh học của HCG, kích thích bài tiết oestrogen và progesteron (giống tác dụng của LH).

HCG có một số tác dụng:

Ý Ngăn cản sự thoái hóa của hoàng thể ở cuối chu kỳ kinh nguyệt.

thể bài tiết một lượng lớn progesteron và estrogen trong 3

\* Kích thích hoàn :

: tục phát triển dự trữ chất dinh dưỡng cho

tháng đầu thai kỳ, làm niêm mạc tử cung tiếp

Sự làm to và phát triển của thai.

Kích thích tế bào Leydig của tinh hoàn tiết testosterone, làm phát triển các cơ quan sinh dục nam và kích thích di chuyển tinh hoàn từ bụng xuống bìu vào cuối thai kỳ.

à; còn bài tiết kích thích tạo sữa (HPL = Huyết

+ Ngoài ra rau thai còn bài tiết hormon 2-3 (Mantle)

Placental Lactogen), prolactin rau thai (PRLE placental prolactin) và hormon kích thích bài tiết hormon tuyến giáp (HCT = Human Chorionic Thyrotropin).

#### 4.4. Hormon tuyến cận giáp và calcitonin

Ở người, tuyến cận giáp trạng dài 6-7mm và nặng khoảng 140mg. Hormon tuyến cận giáp và calcitonin (cùng với vitamin D) tham gia vào quá trình chuyển hóa Ca<sup>2+</sup>:-

+ Hormon tuyến cận giáp (PTH - Parathyroid hormone): là polypeptid gồm 84 acid amin. Hormon tổng hợp gồm 34 acid amin đầu, người ta cũng xác định được chất tiền thân của PTH gồm prepro PTH có 115 acid amin và pro PTH có 90 acid amin.

PTH là hormon làm tăng Ca<sup>2+</sup> máu, tác dụng chủ yếu lên TẾ ĐO THẬN và xương;

tăng phân hủy xương, giải phóng Ca<sup>2+</sup> vào máu; tăng tái hấp thu Ca<sup>2+</sup> và ức chế tái hấp thu phosphat của tế bào thận. Ở màng ruột, PTH tăng hấp thu Ca<sup>2+</sup> phối hợp VỚI Vitamin D. PTH không có dự trữ ở tuyến, được tổng hợp và bài tiết liên tục vào máu.

+ Calcitonin (CT): được bài tiết từ tế bào của tuyến cận giáp và tuyến giáp, Thyrocalcitonin là một polypeptid có 32 acid amin.

†17

Cys ~ S - S ~ Cys - Met - Leu — Gly — Thr — Tyr - Thr

[ [

Iu He #2 Ca<sup>2+</sup> từ nG + lút

Asn ~ Leu - Ser His- Thr — Phe - Pro ~ Gin - Thr

|

H<sub>2</sub>N ~ Pro ~ Ala - Gly - Val ~ Gly — Ile — Ala

32

#### Hình 13.19. Cấu tạo của calcitonin

Tác dụng chính của CT là hạ Ca<sup>2+</sup> và phosphat trong máu, do ức chế sự giải phóng Ca<sup>2+</sup> từ xương vào máu (ngược với tác dụng của PTH), ức chế tái hấp thu Ca<sup>2+</sup> ở ống thận.

#### 4.5. Hormon tuyến tụy

Chức phận nội tiết của tuyến tụy khu trú ở đảo Langerhans của tuyến.

##### 4.5.1. Insulin

Cấu tạo: được bài tiết từ tế bào B của đảo Lân.

trúc bậc 1 của insulin được xác định bởi Sanger (n

chuỗi polypeptid: chuỗi A có 21 acid amin, chuỗi B có 30 acid amin, hai chuỗi nối với nhau bằng hai cầu nối disulfua. Ngoài ra chuỗi A có một disulfua nội chuỗi. Cấu trúc bậc 2 và bậc 3 của insulin được xác định năm 1969 (hình 13.19).

Langerhans, bản chất là protein. Cấu

thể năm 1933), gồm 51 acid amin với hai

Chất tiền thân của insulin là proinsulin. Pr

ôt tiền thân của insulin của I gồm một chuỗi

polypeptid, bắt đầu từ chuỗi B và nối với chuỗi A, và

bởi một peptid gồm 30 acid amin.



F"

\

ỉ

\ in đã thủy phân proinsulin, cắt mã sáy=trfyrfir n na \_

mpnc ' ', 3 1n, cắt mâu peptid nối giữa chuỗi A và chuỗi B, giải

± phóng insulin và một peptid C gồm 35 acid amin. B ị A và chuỗi B, g

Tmsulin, proinsulin và Peptid C có trong huyết tương dưới dạng tự do, không kết

'hợp với protein. Insulin được thoái hóa chủ yếu ở gan và thận do các prOtcase.

Tác dụng rõ nhất của insulin là làm giảm glucose máu, bằng cách:

L si< Tăng tính có glucose qua màng tế bào, đồng thời cũng làm tăng sự thâm thấu

V các ion K và phosphat VỐ cơ, tạo điều kiện thuận lợi cho sự phosphoryl hóa và sử dụng

` gluc05©- Cần chú ý rằng, có một số tổ chức không nhạy cảm với insulin, do vậy ở những

tô chức này insulin không làm thay đổi nồng độ glucose trong tế bào (như tổ chức thần

. kinh, bạch. Hiên phôi, thận, nhất là gan). Ở gan glucose thấm qua màng tế bào một cách

- tự do dù có hay không có mặt insulin.

- Tác dụng trực tiếp chuyên 8lcogen synthetase từ dạng không hoạt động thành

\_ dạng hoạt động, do đó tăng cường quá trình chuyển glucose thành glycogen.

- Kích thích tổng hợp giucosekinase ở gan, ức chế tổng hợp một số enzym xúc tác

sự tân tạo đường như pyruvat carboxylase.

Preproinsulin Proinsulin Insulin có hoạt tính

+

NH,

Đoạn

peptid NH,

ì tín hiệu

ClkA

Chuỗi B

coo

Đoạn peptid tín hiệu

„5 Đoạn

peptid C

Hình 13.20. Quá trình hình thành từ tiền chất và cấu tạo của Insulin

- Giảm tác dụng của glucose-6-phosphatase.

- Ức chế phân huỷ lipid, cho nên tăng cường đốt cháy glucose.

Về cơ chế tác dụng: insulin tác dụng lên tế bào nhận (tế bào đích) gây giảm cAMP

trái với tác dụng của adrenalin và glucagon).

Bảng 13.2. Ảnh hưởng của insulin trên chuyển hóa tế bào

• Các quá trình được hoạt hóa

• Các quá trình bị ức chế bởi insulin

Gan ~ Hấp thụ acid amin và glycerol - Phân hủy glycogen —|

~ Sinh tổng hợp glycogen, protein, - Tân tạo glucose

triglyceride và VLDL - Tạo thể ketone

Cơ - Hấp thụ acid amin và glycerol - Sử dụng triglyceride

- Sinh tổng hợp glycogen, - Phân hủy lipid

Mô mỡ - Hấp thụ Chylomicron và VLDL

- Sử dụng glucose

#### 4.5.2. Glucagon

• Được bài tiết bởi tế bào  $\alpha$  của đảo Langerhans. Là một peptid có 29 acid amin, có nhiều đoạn giống secretin - hormon tiêu hóa.

Glucagon thoái hóa chủ yếu ở gan. Giống adrenalin, glucagon kích thích sự tạo thành AMP vòng ở tế bào đích, hoạt hóa enzym phosphorylase ở gan (glucagon không có tác dụng hoạt hóa enzym này ở cơ). Glucagon còn kích thích phân hủy mỡ của mô, giải phóng glycerol và acid béo do enzym lipase được hoạt hóa bởi cAMP.

#### 4.5.3. Somatostatin (GIH)

Là một peptid có 14 acid amin, được bài tiết ở vùng dưới đồi và bởi tế bào  $\delta$

ở tụy, bởi tế bào D của

tuyến tụy. Somatostatin ức chế sự bài tiết hormon tăng trưởng (GH hay STH), insulin và glucagon. :

#### 4.6. Hormon tiêu hóa (hormon của hệ thống dạ dày, ruột)

Sẽ --:

gồm những polypeptid, được bài tiết bởi những tế bào nội tiết đặc biệt của đường

- Gastrin: tạo ra từ tế bào vùng hang vị của niêm mạc dạ dày: Khi đói

secretin: tiết ra từ tế bào ductal của tụy

tiêu hóa các protein. Có hai loại gastrin: gastrin I và gastrin II. Gastrin I có đầu có đầu

tạo polypeptid với 17 acid amin, gastrin II có thêm gốc sulfat ở acid amin thứ 12





| ng \_ CH<sub>2</sub>— CH~ CoO-

CH<sub>2</sub>— CH~ COO @ duy): lhen

NH<sub>2</sub> HO 3

Phenylalanin @ Tyrosin

HO CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—NH<sub>2</sub> “——— HO CH<sub>2</sub>— CH~ coo-

HO HO NH<sub>2</sub>`

DOPAmin DOPA

|®

@ CHO— CH<sub>2</sub>—NH

HO CHO— CH<sub>2</sub>— NH<sub>2</sub> — C(=O)I 2O

he hổ HO CH;

Norepinephrin Epinephrin

Hình 13.23. Tổng hợp epinephrin và norepinephrin

- Methyl hóa norepinephrin thành epinephrin nhờ S-adenosyl-methionin (chất cho gốc -CH<sub>3</sub>).

Norepinephrin còn được tổng hợp và dự trữ ở tận cùng dây thần kinh. Phản ứng methyl hóa noradrenalin xảy ra ở tuỷ thượng thận trong tế bào ưa crom. Tỷ lệ giữa 2 hormon được bài tiết là: Norepinephrin/Epinephrin = 1/4.

\* Thoái hóa của catecholamin

Xây ra chủ yếu ở gan, với sự tham gia của hai enzym chính:

- Monoamino oxidase (MAO): có ở tận cùng thần kinh, xúc tác quá trình khử amin oxy hóa catecholamin, tạo acid 3-4 dihydroxy mandelic.

- Catechol O-methyltransferase (COMT): xúc tác sự vận chuyển gốc - CH<sub>3</sub> từ S-adenosyl methionin lên gốc phenol của catecholamin.

Sản phẩm thoái hóa cuối cùng, chủ yếu của catecholamin là acid vanyl mandelic (AVM), chất này được bài tiết ra nước tiểu. Trong nước tiểu còn có 3-metoxynorepinephrin và 3-metoxynorepinephrin, là những chất không có hoạt tính sinh học. Các sản phẩm này được đào thải qua nước tiểu dưới dạng liên hợp với acid glucuronic và acid sulfuric (hình 13.23).

CHO| "

nhân -giuany

Norepinephrin

Epinephrin

COM MAO

MAI ho,

2 0Ì Pe đhÖ MO HS. BC JEH nh

œ

3.Metoxyl-epinephrin Acid 3.4 dihydroxy 3. Mefoxy - noradrenalin

mandelic (AHM)

MAO [pem 1e

Sa) ÆÆH- COOH

Acid 3.metoxyl - 4 - hydroxy mandelic

hay acid vanyl mandelic (AVM)

Hình 13.24. Thoái hóa epinephrin và norepinephrin

\* Tác dụng của catecholamin.

Epinephrin và Norepinephrin có những tác dụng, giống nhau và khác nhau:

- Trên hệ tim mạch: epinephrin làm giãn mạch ở cơ xương, ở tim và làm co mạch ở da, ở các tạng ổ bụng. Norepinephrin làm co mạch toàn thân, do đó gây tăng huyết áp.
- Trên chuyển hoá: Epinephrin kích thích phân huỷ glycogen ở gan và cơ, làm tăng đường máu qua trung gian là cAMP; tăng phân huỷ lipid giải phóng acid béo và glycerol.

## 5.2. Hormon giáp trạng

Tuyến giáp có 2 phần rõ rệt: một phần gồm những nang bào tiết các hormon có iod, chủ yếu là thyroxin (T4) và triiodothyronin (T3), một phần gồm những tế bào nang bào tiết một polypeptid là calcitonin (calcitonin cũng có nguồn gốc cận giáp trạng).

Hoạt động tuyến giáp phụ thuộc vào việc cung cấp iod - một nguyên tố hiếm - qua thức ăn vào cơ thể. Mối liên quan giữa tuyến giáp và iod đã được biết từ lâu, thể hiện ở bệnh bướu cổ địa phương do thức ăn và nước uống thiếu iod. Đơn vị chức năng tuyến giáp là các nang giáp (hình 13.25).

§ có Nang giáp có chứa các

### Cốt ngang tuyến giáp - thành phần chủ yếu

«\_ Thyroglobulin (Tg)

## Nang i - Tyrosin

qiáp ` « lodin

€ ` #7 « Thyroxin (Ta)

—- -- Triiodotyrosin(T<sub>3</sub>)

Tế bào c`X\$Jấ® SọyaqÓ/ cáo liên kết

Cáctěbo VÀ.

nang giáp Maomạch

Hình 13.25. Đơn vị chức năng tuyến giáp

\* Cấu tạo hóa học

\_ Hormon tuyến giáp là dẫn xuất có iod của tyrosin. Chất tiền thân của hormon tuyến giáp là moniodotyrosin (MIT) và diiodotyrosin (DIT). Hai chất có tác dụng hormon là T<sub>3</sub> và T<sub>4</sub>. T<sub>3</sub> hoạt động mạnh hơn T<sub>4</sub> nhưng T<sub>4</sub> chiếm lượng lớn hơn nhiều.

11

$$\text{HO}-\text{C}(\text{R})=\text{C}(\text{R})-\text{CH}_2-\text{C}(\text{NH}_2)\text{COOH}$$

11

Thyrexin 3:5,3:5 tetraiodothyronin (14)

11

$$\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}_2$$

1

Tri-iodothyronine 3,5,3'-triiodo-L-thyronine (T3)

Hình 13.26. Cấu tạo sơ lược T3 và T4

\* Tổng hợp hormon giáp trạng. Hormon tuyến giáp được tổng hợp qua 4 giai đoạn (hình 13.27):

- Giai đoạn 1: thu nhận và cô đặc iodua bởi tế bào tuyến giáp:

Iod được đưa vào cơ thể qua thức ăn và nước uống (khoảng 50-200  $\mu\text{g}$ /ngày). Iod được hấp thu bởi ruột dưới dạng iodua ( $\text{I}^-$ ) và nhanh chóng được gắn vào tuyến giáp.

Tuyến giáp giữ khoảng 100 g iod/ngày, 25g tuyến giáp (1/300 trọng lượng cơ thể) giữ 1/3 lượng iod toàn phân của cơ thể. Giai đoạn này được kích thích chủ yếu bởi TSH và thioure, bị ức chế bởi các anion: thiocyanat SCN<sub>2</sub>, clorat ClO<sub>4</sub>;

- Giai đoạn 2: oxy hóa iod.

Quá trình được xúc tác bởi peroxidase màng. Các chất thioure, thiouracil và anion cyanua CN<sup>-</sup> ức chế hoạt động của enzym, do đó có tác dụng ngăn chặn quá trình oxy hóa iodua. ã

Chất keo

Màng đáy

Tái hấp thu

đỒỒ Cácgietkeo

Mao mạch

Hình 13.27. Quá trình tổng hợp hormon giáp trạng

- Giai đoạn 3: gắn iod phân tử vào thyroglobulin.

Thyroglobulin là chất keo, gồm chủ yếu là glycoprotein. Iod được gắn vào những gốc tyrosin của thyroglobulin tạo MIT và DIT dưới tác dụng xúc tác của iodyperoxidase. Sau đó có sự ngưng tụ của hai phân tử DIT để tạo thành T4 (chủ yếu) và của một phân tử DIT với một phân tử MIT để tạo thành T3 trên phân tử thyroglobulin.

- Giai đoạn 4: thủy phân thyroglobulin.

Dưới tác dụng của các protease, thyroglobulin được thủy phân giải phóng T3 và T4 vào máu. Giai đoạn này được kích thích bởi TSH. MIT và DIT chứa 2/3 lượng iod của thyroglobulin, không qua huyết tương. Enzym halogenase của tuyến giáp khử iod của iodytyrosin giải phóng iody và một phân I sẽ tham gia phản ứng iod hóa thyroglobulin (chủ trình iod trong tuyến giáp) cùng với iody từ máu.

T3 và T4 đổ vào máu. Trong huyết tương, T4 được vận chuyển chủ yếu (70% - 80%) bởi TBG (thyroxin binding globulin) và 15% - 20% bởi TBPA (thyroxin binding prealbumin). Phần nhỏ kết hợp với albumin. Bình thường trong máu T4 chiếm 90%, T3 chiếm 10%, còn khoảng 0,03% thyroxin ở dạng tự do và dạng này có hoạt tính sinh học. TBG, TBPA, TBA là kho dự trữ T3 và T4.

\* Thoái hóa hormon tuyến giáp

Quá trình thoái hóa hormon tuyến giáp

- Khử iod nhờ xúc tác của Thyroxine deiodinase.

- Khử amin, khử carboxyl hoặc liên hợp ở nhóm chức phenol với acid glucuronic, và acid sulfuric.

3% HS Tái hành ở hệ

+ Các sản phẩm liên hợp được tạo thành ở gan, theo [Enterohepatic]

khả năng có enzym / glucuronidase phân huỷ sản phẩm liên hợp, giải phóng hormon giáp trạng và một phần hormon ở dạng tự do này được tái hấp thu nhờ chu trình ruột gan, xảy ra ở nhiều mô như gan, thận...

ở đường mật đổ xuống ruột, tiếp

+ Quá trình thoái hóa chuỗi alanin qua các bước khử amin, khử carboxyl tạo những sản phẩm không có tác dụng sinh học.

\* Tác dụng của hormon giáp trạng:

Tất cả các tế bào của cơ thể (trừ não và tinh hoàn người trưởng thành) đều là tế bào đích của hormon tuyến giáp. Hormon tuyến giáp tác động lên nhiều chuyên hóa.

+ Chuyên hóa glucid: tăng hấp thu glucose ở ruột, tăng phân huỷ glycogen.

+ Tăng phân huỷ lipid, nhất là triglycerid, phospholipid và cholesterol.

+ Tăng tổng hợp protein do tác động trực tiếp đến sự hoạt hóa RNA polymerase hoặc gián tiếp qua kích thích bài tiết GH.

+ Tăng cường sử dụng oxy của cơ thể, tăng chuyên hóa cơ bản, có tác dụng sinh nhiệt.

## 6. CÁC HORMON STEROID

Thuộc nhóm này có hormon vỏ thượng thận và hormon sinh dục nữ, hormon sinh dục nam.

### 6.1. Danh pháp hóa học của các steroid

Hormon steroid đều có nhân cơ bản là nhân cyclopentanoperhydrophenanthren (nhân gonane), 17C với 3 vòng 6 carbon và 1 vòng có 5 carbon; đánh số A, B, C, D (hình 13.28).

Hình 13.28. Cấu trúc nhân gonane

\* Hormon steroid chia làm 3 nhóm:

- Nhóm 18 C có nhân cơ bản là Estrane, gốc methyl-CH<sub>3</sub>: (tính ở vị trí

C13. Thuộc nhóm này gồm có các hormon sinh dục nữ. k DC S02 So

- Nhóm 19 C có nhân cơ bản là andos  
ở vị trí C13 và C10. Thuộc nhóm này là  
sinh dục n2":

- Móm 24 © cổ nhân cơ bản là pregnan. Ngoài hai nhóm -CH; đính ở C13 và  
c10, có thêm mộ : suy ngang - CHz- CH; đính ở vị trí C17. Thuộc nhóm này có  
rogesteron và các hormon chuyên hóa đường, hormon chuyển hóa muối nước cả vỏ  
thượng thận.

tan, gốc methyl-CH; (tức C18 và C19)  
các hormon sinh dục vỏ thượng thận và

21

18 1 18

ĩ 20

tt 209

HO OH HO OH HO OH

Estran (18C) Aldrostan (19C) Pregnan (21C)

## 6.2. Hormon vỏ thượng thận

Vùng vỏ thượng thận về mặt vi thể chia làm 3 lớp (hình 13.27) là:

Lớp cầu (zona glomerulosa) là nơi tổng hợp hormon chuyển hóa muối nước  
(mineralocorticoid): aldosteron, deoxycorticosteron (DOC)...

Lớp bó (zona fasciculata) là nơi tổng hợp các hormon chuyển hóa glucose  
(glucocorticoid): cortisol, cortison...

Lớp lưới (zona reticularis) là nơi tổng hợp các hormon sinh dục thượng thận  
(adrenal androgens): dehydroepiandrosteron (DHEA), dehydro-epiandrosteron sulfat  
(DHEA-S), androstenedion... Lượng androgen sản xuất tại tuyến thượng thận rất nhỏ,  
là tiền chất để chuyển thành testosterone và estrogen ở tinh hoàn và buồng trứng.

>- Vỏ bọc

‡- Lớp cầu

- Lớp bó

- Lớp lưới

~ Vùng tủy TT

Hình 13.29. Cấu trúc tuyến vỏ thượng thận

6.2.1. Cấu tạo hóa học: khoảng 50 steroid được chiết xuất từ vỏ thượng thận nhưng  
chỉ có 10 chất có hoạt tính hormon, chia làm ba nhóm:

nước (Mineralocorticoid): aldosteron, II -  
từ vùng cầu của vỏ thượng thận, gồm 21C.

| h

| - Hormon chuyển hóa muối

| ê0xYcorticosteron (DOC), được bài tiết

|

21 pHun

H;OH

18

18 Tà OH 2? co

sẾ°J b7 S04

le (X1 OH Ø OH

Aldosteron

in... 116, 21 dihydroxy 3,20 dioxopregn-4-en-18-al)

- Hormon chuyển hóa đường (Glucocorticoid): gồm có cortisol, cortison VÀ corticosteron, đều có 21C và có oxy ở C11 nên gọi là 11.oxysteron.

21 CHzOH

18 20

OH co

DO ĐO.

Cortisol (11B, 17, 21 trinydroxy Cortison (11 dehydrocortisol)

4 pregnen-3, 20 dion)

21

18 rác

OH 20co

øXeì®)

SOI

Corticorsteron

- Hormon sinh dục vỏ thượng thận: gồm có dehydroepiandrosteron (DHEA), androstendion, 17 ceto androstendion (androstentrion) và 11 B-hydroxy androstendion.

Nhóm này có 19C.

lộ 18

O

08g øfeTBF°

OH OH o X2)

DHEA (3B-hydroxy 5-androsten-17on) Androstendion (A-4-aldrosten-3,17 dion)



Androstenfrion

11 hydroxy-androstendion

4.2.2. Tổng hợp và thoái hóa hormon vỏ thượng thận

Tổng hợp: nguyên liệu là mẫu 2C (acetat) diễn ra qua nhiều bước

Thoái bất chủ yếu/ở an, nhờ các phản ứng oxy hóa khử tạo các sản phẩm không còn hoạt tính nh hormon, đào thải dưới dạng liên hợp qua nước tiểu. 1-5% các hormon bài xuất qua nước tiểu dưới dạng tự do...

0.2.3. Tác dụng của các hormon vỏ thượng thận

- Hormon chuyên hóa đường: kích thích tân tạo đường, tăng dự trữ glycogen ở gan, tăng hoạt độ Glucose-6-phosphatase nên tăng giải phóng glucose tự do từ gan vào máu và làm tăng đường máu. Tăng thoái hóa acid amin và protein ở cơ. Cortisol giúp cơ thể chống lại các stress, chống viêm và chống dị ứng. Vì vậy cortisol được dùng trong điều trị viêm khớp và bệnh tạo keo.

- Hormon chuyên hóa muối: aldosteron có tác dụng mạnh nhất, chủ yếu là tăng tái hấp thu Na<sup>+</sup> ở ống lượn xa, tăng bài tiết K<sup>+</sup>, do đó tăng giữ nước trong cơ thể.

- Hormon sinh dục vỏ thượng thận: tác dụng như các hormon sinh dục nam nhưng yếu hơn.

6.3. Hormon sinh dục nam

\* Cấu tạo hóa học.

18

18 &c] o

„(

OH

„S15

@X:) te tấy

le) H

Testosteron {17 $\beta$ -hydroxy-4-androsten-3on) Aldosteron (5 $\alpha$ -androstan 3-ol-17-on)

Chất chính là testosteron, do tế bào kẽ (Leydig) của tinh hoàn bài tiết, ngoài ra còn có androsteron - là sản phẩm thoái hóa của testosteron ở gan.

Tác dụng của aldosteron bằng 1/6 tác dụng K<sup>+</sup> UP) H<sup>+</sup> trở

\* Tổng hợp.

Từ nguyên liệu là cholesterol

\* Thoái hóa.

Androstendion là sản phẩm

tiếp theo giống như thoái hóa của

testosteron (nguồn gốc tinh hoàn) và androsten

chuyển hóa chung và biến đổi (hàng aldosteron, © \*

epiandrosteron. Những sản phẩm này chiếm khoảng 80% trong

tính đào thải ra nước tiểu dưới dạng liên hợp glucuronic hoặc như tự do =

em, 17 cetosteroid có khoảng 2,5 mg/24 GIỜ, tăng dần Ở tuổi dậy thì: nam khoảng 3 +

2mg/ 24 giờ và nữ khoảng 9 + 2 mg/24 giờ, rồi giảm dần theo tuổi.

m thoái hóa đầu tiên của testostfGTON. Những giai đoạn

của các hormon sinh dục Vô thượng thận. Như vậy,

dion (nguồn gốc vô thượng thận) có

tiocholanolon và một phân nhỏ thành

trong các 17 cetosteroid trung

furic. Ở nước tiểu trẻ

6.4. Hormon sinh dục nữ :

Gồm 2 nhóm: folliculin (hay estrogen) và progesteron. Sự bài tiết các hormon này

tùy thuộc vào thời kỳ phát triển của nang trứng: giai đoạn nang trứng bài tiết estrogen; giai

đoạn hoàng thể, bài tiết estrgen và progesteron.

\* Cấu tạo hóa học:

- Estrogen: 18C gồm 3 chất là estron, estradiol và estriol. Đó là những steroid

phenolic, chất lưu thông chính trong máu là estradiol.

18 18

7° 02 "

OH )\@ OH OH

iol

Estrogen (18C) Estradiol :

đ NT nan To TẾ on) (1,3,5-estratrien-3,17-diol)

S]

Estriol

1,3,5-estratrien-3,16α, 17B triol)

- Progesteron: 21C, có nhân pregnan.

21 CHα

18 20I

OH co

19 (e1) Progesteron (21C)

(4-pregnen-3,20 dion)

\* Tổng hợp:

Buồng trứng, tinh hoàn, vô thượng thận và rau thai đều tổng hợp được các estron

và estradiol từ testosteron và androstendion. -

Quá trình tổng hợp được kích thích bởi FSH và LH của tuyến yên và kích thích

rau thai HCG. Progesteron được tổng hợp nhiều nhất ở hoàng thể và rau thai, dưới tác

vùng dưới đồi và khi có mang còn

\* Thoái hóa.

Sản phẩm thoái hóa chủ yếu của estrogen ở nước tiểu là estri Bề

Xa mm xê ớc tiêu là estriol, dưới dạng glucuro

sẽ ọ liên hợp, một phân nhỏ ở dạng tự do, gọi chung là các phenolsteroid.

Ở người bình thường:

- Trước ngày kinh nồng độ esrogen bài xuất ra nước tiểu là thấp nhất: 5-10

: ng/24h-

- Cao nhất ở ngày rụng trứng: 50-100 ng/24h. Giảm dần rồi đạt đỉnh cao thứ 2 ở thời kỳ hoàng thể. k

- Thời kỳ hoàng thể: 30-40 lug/24h.

Progesteron thoái hóa ở gan tạo thành pregnandiol đào thải dưới dạng glucuro và sulfo liên hợp.

Ngoài ra, trong cơ thể còn có hormon eicosanoid. Hormon eicosanoid được tổng từ những acid béo có nhiều liên kết đôi mà chất tiền thân chính là acid arachidonic (20C có 4 liên kết đôi). Hormon eicosanoid được xếp vào loại hormon tại chỗ, ba loại ecosanoid chủ yếu đã biết là: ẽ >

R

R/Z R

R'

R O R —

prostaglandin (PG) thromboxan (TX) leukotrien (LT)

Prostaglandin có ở nhiều mô, kích thích co bóp cơ trơn.

Leucotrien có ở bạch cầu, lách gây co bóp phế quản.

Thromboxan có ở các mô và bạch cầu, điều hoà đông máu và làm co mạch.

Bảng 13.3. Tóm tắt các tuyến nội tiết chủ yếu và hormon của chúng

Hormon | Loại Tác dụng chủ yếu | Điều hòa bởi

Thường là các peptid ngăn điều hòa hoạt động tuyến yên trước và sản xuất hormon tuyến yên sau

ì

|

|

|

|

|

ì

|

Tuyến | - Growth hormon (GH) 1 Peptid | Kích thích tăng trưởng | Hormon vùng yên (đặc biệt xương) và các | dưới đồi

+ Yên chuyển hóa

tước | \_ prolacin (PRL) Protein | Kích thích sản xuất và bài | vùng dưới đồi | tiết sữa

- — Follicle stimulating | Protein Kích thích sản xuất trứng | vùng dưới đồi

hormon (FSH) và tinh dịch -

- Luteinizing hormon (LH) \_ | protein Kích thích buồng trứng và | vùng dưới đồi

tinh hoàn

Tuyến Hormon Loại | Tác dụng chủ yếu Điều hòa bởi

- Thyroid stimulating protein | Kích thích tuyến giáp lỵ ca Em  
lưỡi

hormon (TSH) đồi

- Adenocortico tropic | protein | Kích thích tuyến thượng Glucocorticoid

hormon (ACTH) Peptid. | thân bài tiết YẾng dưới

glucocorticoid đồi

+Yên | - Oxytocin Peptid | Kích thích cơ cơ trơn tử | - Hệ thống thần |  
sau cung Hi

(sản ì\_ Anti diuretic hormon | Peptid | Tăng tái hấp thu nước ở | - Cân bằng  
xuất (ADH) ống thận nước-điện giải

bởi

vùng

dưới

đồi) là,

Tuyến. | Triiodothyronin Amin \_ | - Kích thích và duy trì quá | TSH

giáp | (T3) trình chuyển hóa

- Thyroxin (T4) ì TU

- Cancitonin Peptid | - Làm giảm calci máu Calci máu

Tuyến. | - Parathyroid hormon Peptid | - Làm tăng calci máu Calci máu

cần -| (PTH)

giáp

Tuyến. | - Insulin Peptid | -Làm hạ glucose máu Glucose máu

tụy

- Glucagon Peptid | - Làm tăng glucose máu

Tuyến

thượng

thận

PS, - Adrenalin Amin | Làm tăng glucose máu, | Hệ thống thần

thần bu ~- No-adrenalin Amin tăng chuyển hóa, cơ mạch | kinh

+ Vô h ÿ > 1- :

thượng | - Các hormon chuyển hóa | Steroid | Làm tăng glucose máu ACTH

thận đường

- Các hormon chuyển hóa | Steroid | Tăng tái hấp thu Na' và | K\* máu

muối bài tiết K\* ở thận.

Sinh | - Các Androgen Steroid | - Giúp hình thành tinh | FSH và LH

dục trùng, phát triển và duy trì

Nam các đặc tính sinh dục

(tinh nam

hoàn)

Sinh | - Các Estrogen Steroid | - Kích thích phát triển tử | FSH và LH

dục cung, phát triển và duy trì

Nữ các đặc tính sinh dục nữ

(buồng

trúng)

CÂU HỎI ÔN TẬP

1. Trình bày định nghĩa phân loại hormone,

hormone thần kinh, hormone tại chỗ, hormone tự tiết phân biệt hormone thần kinh, chất dẫn

2. Trình bày cơ chế tác dụng của hormone

của hormone

điểm tác dụng hormone loại này, hormone tan trong lipid (nhóm steroid)

>

3. Trình bày cơ chế tác dụng của hormone tan trong nước, vai trò của protein G

(mô tả tác dụng gây tăng glucose máu của insulin bằng insulin)

Sinh học chất truyền tin thứ 2 đã biết trong

hormone tan trong nước.

4. Trình bày các hormone có bản chất

tiết chính của cơ thể.

5. Trình bày cấu tạo hóa học,

catecholamin và hormone tuyến giáp.

6. Cơ chế tác dụng của các

protein (cấu tạo, tác dụng) của một số hormone

quá trình tổng hợp và thoái hóa hormone

7. Trình bày các loại hormone steroid, mỗi loại cho ví dụ.

Phần II

HÓA SINH TẾ BÀO, MÔ VÀ CƠ QUAN



, Chương 14

## HOA SINH MÀNG TẾ BÀO

### MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Trình bày được thành phần, cấu trúc và chức năng màng tế bào
2. Trình bày được các hình thức vận chuyển qua màng.
3. Trình bày được bệnh học màng trong đái tháo đường và một số bệnh lý bẩm sinh.

### NỘI DUNG

Màng tế bào được hiểu ở đây bao gồm màng ngăn cách các thành phần trong tế bào với môi trường bên ngoài và màng ngăn giữa các bào quan với tế bào chất. Màng tế bào chịu trách nhiệm điều hoà sự vận chuyển các chất, liên quan đến các quá trình chuyên hóa nội bào, là trung tâm duy trì năng lượng sinh học và truyền tín hiệu giữa các -- tế bào. Hoạt động của màng tế bào đều dựa trên tính chất đặc biệt của nó đó là tính linh động, khả năng tự hàn gắn và tính thẩm chọn lọc VỚI Các phân tử phân cực. Tính linh động cho phép tế bào thay đổi hình dạng giúp tế bào phát triển và chuyển động ở một số tế bào đặc biệt; tính chất tự phân cắt và hàn gắn cho phép tế bào nội nhập, ngoại xuất hoặc phân chia; tính thẩm chọn lọc cho phép tế bào giữ được các thành phần và ion trong tế bào và trong bào quan.

Màng tế bào không chỉ là rào chắn đơn thuần, trong thành phần của nó chứa các loại protein đặc biệt hỗ trợ hoặc xúc tác cho rất nhiều các quá trình chuyển hóa nội bào. Protein màng gồm các phương tiện vận chuyển giúp các chất hữu cơ và ion vô cơ di chuyển qua màng; các thụ thể receptor nhận cảm tín hiệu và kích thích những thay đổi phân tử trong tế bào; và các phân tử liên kết tế bào với các tế bào xung quanh. Màng bào quan còn chứa các protein enzym liên quan đến các quá trình như tổng hợp lipid hoặc protein, sản xuất năng lượng. Vì màng tế bào chỉ gồm 2 lớp rất mỏng nên tương tác giữa các phân tử trên màng xảy ra trên không gian 2 chiều thay vì 3 chiều như thông thường, do đó hiệu quả xúc tác sẽ tăng lên đáng kể.

Trong chương này sẽ mô tả cấu trúc màng tế bào, thành phần phân tử và liên quan chức năng sinh học; tính chất màng tế bào liên quan đến hoạt động của chúng như liên kết tế bào-tế bào, nội nhập hay bài xuất các chất dẫn truyền thần kinh; Các cơ chế vận chuyển qua màng. Các chức năng khác như sinh tổng hợp năng lượng, tổng hợp lipid, protein hay nhận tín hiệu tế bào sẽ trình bày trong các chương tương ứng khác.

## 1. THÀNH PHẦN VÀ CẤU TRÚC MÀNG TẾ BÀO

### 1.1. Thành phần màng tế bào :

Màng tế bào bao gồm lipid, protein và các carbohydrat liên kết trong thành phần của glycoprotein và glycolipid. Mỗi loại màng tế bào đặc trưng bởi thành phần lipid và protein. Tỷ lệ các thành phần này biến đổi tùy loại màng tùy thuộc chức năng phù hợp với từng loài, mô, loại tế bào và bảo quan khác nhau. Màng myelin của tế bào thần kinh bản chất là mảng tế bào xếp thành nhiều lớp tạo nên màng cách điện TIỀN cấu trúc chủ yếu là lipid, trái lại mảng ty thể chứa nhiều enzyme phục vụ chức năng xúc tác các quá trình chuyển hóa tế bào nên tỷ lệ protein cao hơn lipid. Thành phần lipid cũng biến đổi tùy loại: màng bào tương chứa nhiều cholesterol nhưng không chứa cardiolipin; ngược lại màng trong ty thể tế bào gan chứa rất ít cholesterol nhưng rất nhiều cardiolipin, là thành phần cần thiết cho hoạt động của enzyme tại đây. Tế bào có cơ chế điều khiển sự tổng hợp và phân phối các loại lipid tạo nên sự đặc trưng về thành phần và tỷ lệ lipid tùy vị trí tế bào. Tuy nhiên, trong nhiều trường hợp cơ chế sự phân bố này vẫn chưa được làm sáng tỏ. Thành phần protein trên màng còn đa dạng hơn thành phần lipid phản ánh chức năng đặc trưng từng loại màng.

r

Chuỗi

Qq° 3 oligosaccharid

l của glycoprote

p In

In \$ £S đ

"2 Glycolipid

Đầu ưa nước củ:

phospholipid Ồ

| cf

rotein xuyên màng?" 3 Protein P98! Vì.. Protein xuyên màng

Protein bám (có 1 chuỗi xoắn lên kết cộng hóa \_ (có nhiều chuỗi xoắn

màng, ngoại vi helix xuyên màng) trị với lipid helix xuyên màng)

Hình 14.1. Cấu trúc chung màng tế bào. Chuỗi acid béo trong cấu trúc màng tạo nên vùng kỵ

nước. Các protein chìm trong lipid nhờ tương tác với phần cấu trúc kỵ nước. Cả protein và lipid

đều di chuyển tự do theo chiều ngang trong mặt phẳng của lớp kép lipid, nhưng hạn chế di

chuyển giữa 2 lớp. Carbohydrat tương tác với protein và lipid màng hướng ra ngoài màng

Tế bào que võng mạc chứa loại glycoprotein hấp thụ ánh sáng đặc biệt rhodopsin

lên tới 90% tổng lượng protein màng. Màng tế bào ong cấu cũng chứa ưu tiên 20 loại

—>>.^

"-.

KD SG, ốc

、

tein, phần lớn là protein vận chuyển, Một số protein liên kết cộng hóa trị với hydrat tại vị trí đặc hiệu, trong đó Ser, Thr và Asn là những vị trí hay gặp nhất, vì BƯ 60% glycoprotein màng tế bào hồng cầu - glycophorin - liên kết với tein ở vị trí đặc hiệu. Các phân tử carbohydrate bề mặt ảnh hưởng đến cấu trúc gấp của protein ổn định màng và tín hiệu truyền nội bào do giữ vai trò quan trọng trong liên kết đặc hiệu với các phân tử tín hiệu điều hòa. Màng tế bào và màng bảo quan có thể phân tách riêng rẽ nhờ phương pháp ly tâm.

#### 42. Cấu trúc màng tế bào

Màng tế bào dày 5 đến 8 nm (50 đến 80 Å) có cấu trúc 3 lớp trên mặt phẳng cắt ngang qua kính hiển vi điện tử (Hình 14.1). Cấu trúc chính của màng tế bào là lớp kép phospholipid, trong đó đầu không phân cực của các phân tử lipid quay vào trong tiếp xúc với đầu không phân cực của lớp đối diện, các đầu phân cực của chúng quay ra bên ngoài, tiếp xúc với môi trường bên trong và ngoài tế bào.

Hình 14.2. Màng tế bào hồng cầu nhuộm

osmium tetroxid dưới kính hiển vi điện tử gồm

3 lớp 5-8nm (50-80 Å): lớp trong, lớp ngoài và khoảng giữa 2 lớp

Màng kép

Thành phần phospholipid khác nhau giữa lớp trong và ngoài màng tế bào. Màng tế bào hồng cầu, lipid chứa nhóm choline (phosphatidylcholine and sphingomyelin) xuất hiện nhiều ở lớp ngoài, trái lại lớp trong chứa nhiều phosphatidylserin, phosphatidylethanolamin, và phosphatidylinositol. Thay đổi phân bố các loại lipid giữa 2 lớp tạo nên nhiều biến đổi sinh học, ví dụ như phosphatidylserin ở lớp trong di chuyển ra lớp ngoài màng tiểu cầu sẽ kích hoạt quá trình kết dính gây đông máu. Ở rất nhiều loại tế bào khác, phosphatidylserin xuất hiện ở lớp ngoài khi có tín hiệu chết theo chương trình.

Các protein chìm trong lớp kép lipid này, liên kết ổn định bởi các tương tác kỵ nước với các vùng kỵ nước của protein. Protein có thể nhô ra một phía hoặc cả 2 phía của màng lipid tạo nên một cấu trúc khảm lỏng nhưng rất linh động có thể thay đổi liên tục do liên kết chủ yếu là tương tác kỵ nước cho phép các phân tử lipid và protein riêng rẽ tự do di chuyển trong mặt phẳng của màng.

Protein màng tế bào có thể chia làm 2 loại: xuyên màng và ngoại vi, Protein xuyên màng liên kết chặt chẽ với lớp kép lipid và chỉ có thể tách rời khi sử dụng hóa chất không phân cực. Tùy thuộc tương tác với lớp lipid, protein xuyên màng có 6 loại khác nhau, Ồ

- Loại 1: chỉ có 1 chuỗi xoắn helix (chứa khoảng 20 acid amin kỵ nước) hoặc gấp nếp B xuyên màng (chứa 7-9 acid amin kỵ nước), đầu tận amin nằm phía ngoài tế bào.
- Loại 2: chỉ có 1 chuỗi xoắn helix xuyên màng hoặc gấp nếp Ồ đầu tận amin nằm Phía trong tế bào.

- Loại 3: chuỗi đơn gấp khúc tạo nên nhiều đoạn helix hoặc gấp nếp xuyên màng, ận chuyển xuyên màng.

- Loại 4: đa chuỗi tạo nên các kênh vi :  
lớp lipid bằng liên kết cộng hóa trị thị Oester

~ Loại 5: protein xuyên màng gắn với ló  
ester với nhóm carboxyl của acid béo.

- Loại 6: kết hợp liên kết hóa trị và tương tác kị nước.

Protein xuyên màng giữ vai trò quan trọng trong cơ Hnn hit hiện tế bào,  
Chúng đảm nhiệm vai trò vận chuyển, thụ thể hormon, chất Kắn lâu ân te Và các  
yếu tố phát triển. Chúng giữ vai trò trung tâm trong quá trì Đụ em Tây ha OXy-  
phosphoryl hóa, nhận dạng kháng nguyên, tương tác tế bào-tế xi ong hệ thống miễn  
dịch. Chúng tham gia vào các quá trình quan trọng của tế bào như ngoại xuất bào, nội  
nhập bào và sự xâm nhập của các loại virus vào tế bào. Rất nhiều loại protein giữ vai trò  
tương tác và liên kết giữa tế bào này với tế bào khác hoặc môi trường xung quanh như  
integrin, cadherin, N-CAM, selectin. Integrin là protein gồm 2 chuỗi peptid ( $\alpha$  và  $\beta$ )  
liên kết với màng bảo tương bởi 1 đoạn helix kị nước ở cả 2 chuỗi. Phần lớn 2 chuỗi  
polypeptid. nhô lên phía ngoài màng, liên kết với nhau tạo nên vị trí gắn đặc hiệu cho  
collagen và fibronectin. Integrin không chỉ giữ vai trò liên kết mà còn hoạt động như thụ  
thể truyền tín hiệu từ trong ra ngoài hoặc từ ngoài vào trong tế bào. Integrin điều hoà  
nhiều quá trình bao gồm sự kết dính tiểu cầu vào vị trí tổn thương, sự hàn gắn mô, hoạt  
động của tế bào miễn dịch và sự xâm lấn của khối u. Đột biến chuỗi  $\beta$  integrin trên  
màng tế bào bạch cầu (CD18) gây rối loạn sự bám dính của chúng vào thành mạch  
khiến bạch cầu không thể xâm nhập vào vị trí viêm nhiễm. Trẻ mắc bệnh đột biến CD18  
thông thường chết trước 2 tuổi do nhiễm trùng. Cadherin có thể liên kết với cadherin  
trên bề mặt tế bào bên cạnh, N-CAM (protein giống globulin miễn dịch) có thể liên kết  
với nhau hoặc với integrin trên bề mặt tế bào khác tạo nên sự liên kết tế bào - tế bào.  
Selectin có khả năng gắn đặc hiệu với polysaccharide trên bề mặt tế bào liên kè khi có  
mặt của  $Ca^{2+}$ . Selectin chủ yếu tìm thấy trên bề mặt tế bào máu và tế bào nội mạc  
mạch, cần thiết cho quá trình đông máu.

Protein ngoại vi liên kết với màng bởi liên kết tích điện và liên kết hydro với đầu  
phân cực của lớp lipid, dễ tách rời khi thay đổi điều kiện điện tích như thay đổi pH;  
hoặc liên kết chặt bằng liên kết cộng hóa trị. Protein ngoại vi giữ vai trò điều hoà các  
enzym gắn màng hoặc hạn chế sự di chuyển của protein xuyên màng bằng cách có định  
chúng với cấu trúc bên trong tế bào.

[

:=\_ v.

Loại I

Ö- 0

HÑ — S4ÄMiHdứ” Laịn

~—2NHữ^

CV thNMM—

: —→r - Loại II

—2+(tÁP—2

CNHGH—..

==T

—nd2—

X—HHứ—

→—ÊENH>.....

E2

— i0

Hình 14.3. Protein xuyên màng

1.3. Tính chất của màng tế bào

1.3.1. Tính linh động: nhưng vẫn đảm bảo tính toàn vẹn toàn bộ màng.

Tính chất nổi bật của mọi loại màng sinh học là tính linh động rất cao, đó là khả năng thay đổi hình dạng mà không mất đi tính nguyên vẹn, đảm bảo không làm rò rỉ các chất trong bảo tương ra ngoài. Tính chất này có được chủ yếu nhờ tương tác kỵ nước giữa các phân tử lipid, là liên kết khá ổn định nhưng vẫn đảm bảo cho từng phân tử riêng lẻ chuyển động liên tục, đặc biệt thay đổi tùy điều kiện nhiệt độ và thành phần lipid đặc trưng từng loại màng. Ở nhiệt độ thấp, sự chuyển động này bị hạn chế, màng tế bào ở dạng bán gel. Ở nhiệt độ cao, màng tế bào giãn rộng và trở nên rối loạn, chuỗi hydrocarbon của acid béo chuyển động nhờ sự quay của liên kết cc trong chuỗi, tạo nên hình ảnh động như mặt nước. Ở nhiệt độ trung bình, màng tế bào ở dạng lỏng ổn định, chuyển động nhiệt của chuỗi acyl lipid giảm xuống và có định hướng, các phân tử lipid riêng rẽ vẫn có thể chuyển động ngang trong bề mặt phẳng của màng.

=====

c=====

Rất chậm

(U2 trong

vài ngày)

(b) Dịch chuyển màng - màng

nhờ enzym flippase

II

Q

!

Í =

lì, LẾNG

(t2 trong

vài giây)

Flippase

(c) Dịch chuyển sang bên

!

I II III

`.

tUÊt ;— tIẾU

Hình 14.4. Di chuyển của phân tử phospholipid trong màng

Thành phần lipid của màng tế bào cũng ảnh hưởng đến nhiệt độ phù hợp duy trì trạng thái ổn định của màng. Ở nhiệt độ sinh lý 20- 40°C các acid béo no, chuỗi dài (16:0 và 18:0) chuyển động phù hợp duy trì trạng thái ổn định của màng, nhưng các acid béo không no hoặc chuỗi ngắn lại có xu hướng linh động hơn làm màng tế bào kém ổn định. Thành phần sterol trong cấu trúc màng đóng góp vai trò quan trọng để duy trì sự ổn định màng. Sterol nằm xen kẽ các chuỗi acyl của acid béo, làm giảm tính linh động của các chuỗi này gây nên bởi chuyển động quay của liên kết C-C nhưng lại giữ được trạng thái giãn rộng của chúng, do đó làm tăng chiều dày của lớp lipid kép. Do tính chất trên nên tế bào luôn có cơ chế điều hoà thành phần lipid của màng để duy trì tính linh động nhưng ổn định dưới các điều kiện môi trường khác nhau. Ví khuẩn tổng hợp nhiều acid béo không no hơn khi sống ở điều kiện nhiệt độ thấp và ngược lại tăng lượng acid béo no ở điều kiện nhiệt độ cao, do đó chúng có thể duy trì tính ổn định của màng tương đương nhau ở mọi điều kiện nhiệt độ.

Ở nhiệt độ sinh lý, các phân tử lipid có khả năng dịch chuyển giữa 2 lớp tuy nhiên với tốc độ rất chậm. Dịch chuyển màng-màng giữa 2 lớp đòi hỏi sự di chuyển của đầu phân cực đi vào lớp kỵ nước giữa 2 lớp lipid kép, là một quá trình đòi hỏi năng lượng lớn, do đó rất khó xảy ra. Tuy nhiên, điều này là cần thiết do quá trình sinh tổng hợp lipid diễn ra trong bào tương nên cần có sự vận chuyển lipid từ lớp trong ra lớp ngoài màng tế bào hoặc từ lớp ngoài vào lớp trong của màng bào quan. Sự dịch chuyển này có

hỗ trợ của nhóm enzym flippase xúc tác cị

Tả nhiều quá trình tự phát phải mất cả ngày.

Các phân tử lipid có thể khuếch tán dễ d

thường xuyên dị chuyên ở các vị trí khác nhau

ình. Đôi khi, “ phân tử lipid có thể chuyển sang vị trí khác tuy nhiên rất hạn chế

Nhờ tính chất này nên màng lipid có khả năng tự hàn gắn khi màng bị tổn thương END khi bị thủng do tia phóng xạ. Khi đó các phân tử lipid có thể nhanh chóng khuếch tán bù lấp chỗ trống với tốc độ lên tới  $\mu\text{m/s}$ . Tuy nhiên, khả năng hàn gắn này chỉ xảy ra nếu diện tích lỗ thủng nhỏ khoảng 250nm do các phân tử lipid luôn có sự liên kết với nhau tạo nên rào cản không cho phép các phân tử riêng lẻ dịch chuyển quá mức giới hạn.

### 1.3.2. Tính ổn định

Protein màng chìm trong lớp phospholipid kép cũng có khả năng di chuyển tương tự lipid. Do đó tế bào. cô định protein xuyên màng bằng cách liên kết chúng với nhau trên bề mặt màng hoặc các cấu trúc nội bào như bào quan khiến chúng không thể di chuyển ra xa nhau đảm bảo chức năng tương tác giữa chúng đồng thời hạn chế việc khuếch tán tự do. Glycophorin và kênh trao đổi ion

chloride-bicarbonat trên màng tế bào hồng cầu liên kết với :

spectrin - protein khung của tế bào. Việc liên kết của các Bên trong

protein màng với thành phân nội bào còn tạo nên rào cản „

hạn chế giúp hạn chế sự dịch chuyển của các phân tử lipid

duy trì sự ổn định màng.

huyền dịch chỉ trong vài giây, nhanh hơn

ảnh tự do trên ] lớp màng nên chúng

chỉ trong vài giây trong phạm vi nhất

Màng tế bào Bên ngoài

Sự ổn định của màng còn được hỗ trợ bởi sự tham gia

liên kết của sphingolipid và cholesterol làm màng tế bào dày

hơn so với vị trí khác đồng thời xuất hiện kèm với các loại

protein liên kết đặc trưng với glycerophosphatidylinositol

xuất hiện nhiều ở lớp ngoài, và protein liên kết hóa trị ở một

hoặc nhiều vị trí với nhóm acyl của acid béo hay gặp ở lớp

trong. Trong đó phải kể đến loại protein xuyên màng đặc

biệt caveolin với 2 đoạn gấp khúc chìm trong lớp trong của

màng bào tương, đầu tận carboxyl liên kết với 3 gốc Hình 14.5. Caveolin

palmitoyl giúp cố định chúng trên màng. Điều đặc biệt là

khi nhiều caveolin cùng xuất hiện ở một vị trí trên lớp trong, cùng với cholesterol ở lớp

ngoài sẽ làm lớp lipid cong vào bên trong tạo nên vết lõm trên bề mặt màng tế bào. Các

vị trí lõm này liên quan đến nhiều chức năng khác nhau của tế bào như quá trình nội

nhập bào hoặc truyền tín hiệu từ màng vào tế bào. Ví dụ như xung quanh các thụ thể

của insulin và các yếu tố điều hoà khác, xung quanh các protein gắn GTE, protein

kinase cần truyền tín hiệu từ màng vào trong tế bào, xuất hiện nhiều caveolin và

cholesterol tạo nên các vết lõm trên bề mặt tế bào.

### 1.3.3. Tính hoà nhập màng

\_ Một đặc tính quan trọng khác c

khác mà vẫn đảm bảo tính toàn vẹn.

Ủa màng tế bào là khả năng hoà nhập với màng

Mặc dù màng có tính toàn vẹn nhưng không có



thống các màng nội bào tế bào eukaryote (màng, lipid và rất nhiều không bào nhỏ) liên tục xảy ra quý từ lưới nội sinh chất mang lipid và protein mỗi bảo tương. Ngoại xuất bào, nội nhập bào, xâm nhập của virus vào tế bào vật chủ đều là đó hoạt động cơ bản là sự hoà nhập 2 màng nghĩa là ở trạng thái tĩnh. Trong hệ nhân, màng lưới nội sinh chất, thể Gol trình tái cấu trúc. Không bào xuất phát tổng hợp tới các bào quan khác và màng chia tế bào, hoà nhập trứng và tinh trùng, những quá trình tái cấu trúc màng trong : Đặc biệt mà không mất đi tính toàn vẹn của màng. Sự hòa nhập màng diễn ra các bước tương ứng sau: Vị trí hòa nhập nhờ các chuỗi

B<sub>2</sub> xuyên màng

0999960,,

%

'® Màng tế bào.

o

9 Màng túi nhỏ

© Chất dẫn truyền TK

Syntaxin

/ (-SNARE)

/ Synaptobrevin II

(v-SNARE)

. = Bào tương —

M:

làng tế bào

Vùng ngoài tế bào 0

Bán hòa nhập. Vị trí hòa nhập lipid

- Nhận ra vị trí gắn tương thích.

... Bề mặt 2 màng tiếp giáp gần nhau, khi đó nước sẽ bị đẩy ra xung quanh dưới sự hỗ trợ của các đầu phân cực của lipid. -

- Cấu trúc lớp lipid kép bị tan rã ở vị trí nhất định giúp 2 màng bán hoà nhập ở lớp ngoài. I

- Lớp lipid kép hoà nhập 2 màng thành một.

- Quá trình nội nhập bào hoặc bài xuất nhờ thụ thể c

ần thể ỜI ơ ản ứng với

yếu tố hoạt hóa quá trình hoà nhập. Ờm thời gian đáp ứng

=> Các protein xuyên màng, có vai trò điều hoà quá trình hoà nhập màng, sẽ đảm nhiệm tiếp nhận tín hiệu đặc hiệu, làm gián đoạn cục bộ tạm thời cấu trúc kép tạo điều

0052 ào dưới sự hỗ trợ của 2 loại protein mà

gọi XUẤT ĐỀU“ àn cói nhà cóc THỦ OCCTT TĂNG Synap (t- : :

đg0ncanit nữ HN ca vu TT NA 2 AE)A

La hàn kinh đến 6y ng nững độ Ca<sup>2+</sup> kích thích giải phóng chất đầu tuy thần

0 t ân

la zo màng túi nhỏ lại gần màn; synap, làm oĩa AfHxrryls +

ụn ket và giải phóng chất dẫn Tướng Pin đoạn cục bộ lớp lipid kép, hoà

Trong nghiên cứu, người ta ứng dụng tính chất này đưa thuốc protein, RNA.

pNA hoặc các phân tử ngoại lai vào tế bào mà không gây độc bằng cách bao phủ chất

ận vận chuyên bằng chất không phân cực hoặc gắn chất cần vận chuyển với vớt loại

: rein CPPS (cell penetrating peptides). CPPs là những protein nhỏ 5-30 acid amin tích

điện dương (dễ tiếp cận màng) hoặc kỵ nước (xuyên qua được màng lipid) hoặc hỗn

lợp đoạn ưa nước và kỵ nước. Cơ chế CPPs đưa chất qua được màng nhờ 3 cơ chế:

s Thâm trực tiếp qua màng lipid không cần năng lượng: trong cấu trúc CPPs loại

xùu chủ yếu là các acid amin kỵ nước hoặc tích điện dương. CPPs có thể gắn vào màng

ý bào nhờ tương tác kỵ nước hoặc tính điện trái dấu với màng lipid gây nên mất ổn

định mảng tạm thời cục bộ tại vị trí gắn, nhờ đó cho phép CPPs đi vào trong tế bào.

Loại CPPs đại diện nhóm này là TAT (Trans Activator of Transcription) của virus HIV

và pAnfp (Antennapenia protein) ở ruồi giấm.

- Nội nhập bào đòi hỏi clathrin và năng lượng nội tại tế bào: CPPs đại diện như

hemagglutinin (virus cúm), hệ thống caveolin/clathrin.

- Xuyên qua màng nhờ tạo hạt micell do trong thành phần chứa nhiều Arginin tích

điện dương dễ tiếp cận lớp điện tích âm của màng phospholipid. Khi được tiếp xúc, các

phân tử phospholipid sẽ bao quanh CPP tạo thành hạt micell đưa vào trong tế bào. Đại

điện loại này là CPP-TAT của virus HIV.

## 2 VẬN CHUYÊN CHẤT QUA MÀNG

\_ Mọi tế bào sống đều nhận chất dinh dưỡng từ môi trường ngoài để tổng hợp cơ

thất cần thiết và sinh năng lượng, đồng thời giải phóng ra các sản phẩm chuyển hóa.

Một số ít chất không phân cực có thể tan trong lớp lipid và tự đi xuyên qua màng,

nhưng những phân tử phân cực hoặc tích điện hay ion cần protein vận chuyển hỗ trợ.

TỔng một số trường hợp, protein vận chuyển chỉ đơn giản là kênh tạo điều kiện thuận

i cho vận chuyển chênh lệch gradient nồng độ. Tuy nhiên đa phần sự vận chuyển là

Tgược sradient nồng độ hoặc điện tích nên chất vận chuyển cần lực đẩy hay củ tiêu

f0 năng lượng, Năng lượng có thể lấy trực tiếp từ thủy phân SH lạt tiếp TN

đưa vận chuyên chất khác tạo gradient điện tích. Dựa vào cơ chế vận chuyên, trong

Phân này sẽ mô tả các dạng vận chuyển khác nhau ở tế bào Eukaryote:

: Vận chuyển thụ động không cần năng lượng mà nhờ gradient nồng độ hoặc điện

tích gồm  $\rightarrow$  H

Ch gồm các cách vận chuyên sau:

vận chuyển: các phân tử không phân

để ăn không cần protein

+ Khuếch tán đơn thuần không cần p nhờ gradient nồng độ.

cực có khả năng đi qua lớp lipid kép, dịch chuyển

+ Khuếch tán tăng cường nhờ kênh vận chuyển không cần năng lượng: dành cho các ion, dịch chuyển nhờ gradient điện tích.

- Vận chuyển tích cực sử dụng năng lượng gồm:

+ Vận chuyển tích cực nguyên phát.

+ Vận chuyển tích cực thứ phát.

8+ Khuếch tán tăng cường

(theo chiều gradient

điện hóa)

Khuếch tán đơn thuần

(chỉ cho hợp chất không

phân cực, theo chiều

gradient nồng độ

Vận chuyển tích cực

nguyên phát (ngược

b

2, chiều gradient điện hóa)

2

Vận chuyển ion qua trung

gian Ionophore ngược

chiều gradient nồng độ

Ion

©

Hình ion

l®

Vận chuyển tích cực thứ phát (ngược

@ chiều gradient điện hóa bởi lực ion di

ion chuyển qua màng tế bào

Hình 14.6. Các dạng vận chuyển

2.1. Vận chuyển thụ động

Khuếch tán đơn thuần: Xảy ra khi nồng độ hoặc điện tích chất tan chênh lệch 2 bên màng có tính thấm, chất tan dịch chuyển bằng cách khuếch tán đơn thuần qua màng từ nơi có nồng độ hoặc điện tích cao đến nơi có nồng độ hoặc điện tích thấp đến khi đạt được cân bằng về nồng độ và điện tích giữa 2 bên. Hiện tượng này tuân theo định luật chuyển động nhiệt thứ 2: các phân tử có xu hướng phân bố ngẫu nhiên và có năng lượng thấp nhất. Vận chuyển bằng hình thức này là các phân tử nhỏ không phân cực như  $O_2$ ,  $CO_2$ ,  $H_2O$ , lượng rất nhỏ glucose...

\_ Khuếch tán tăng cường: Để dịch chuyển khuếch tán đơn thuần xuyên qua lớp lipid kép, chất tan phân cực hoặc tích điện phải mất đi lớp áo nước, khuếch tán khoảng 3 nm

|

,



h: x

qua 1 TH tá 6G lấy nh Khi p\_ v ơng sử dụng để tách lớp áo nước và đây phân tử  
lml tập hóa. Tuy nhiên quá trình đ tử này đã sang bên kia màng và hồi phục trạng  
thái l ! Xuyên qua màng tự phát đòi hỏi năng lượng rất

lượng. 3 kép lipid. Năng lượng h Ậ

hát qua lớp lipid k E lượng hoạt hóa cho vận

chuyển P TA TP ĐIV KẾP Của Các phân tử phân cực hoặc tích điện quá lớn đến

} # nPee đặc hiệu trên màng với đòi hỏi

34". ướn S ền cho việc khuếch tá ộ ô

củ enzym xúc tác và hoàn toàn không có phân tử nào bị biến đả Ki: (nh,

Các kênh protein nay được gọi là transporter hoặc permease, Cũng như enzym, các kênh  
này gắn với chất mang nhờ các liên kết yếu. Năng lượng tự do tiêu hao do hình thành  
các liên kết này AGbinding được cân bằng với năng lượng tách lớp áo nước của chất mang  
AGAaydauon. Protein kênh vận chuyên xuyên màng nhiều đoạn gấp khúc tạo nên kênh  
phân cực nhờ các acid amin phân cực. Kênh vận chuyển này đã tạo nên một đường đi  
đòi hỏi năng lượng thấp cho mỗi chất phân cực đặc hiệu thay vì phải qua lớp lipid kép  
không phân cực giúp tăng cường tốc độ vận chuyển một số chất qua màng.

Vận chuyên glucose qua màng hồng cầu cũng nhờ cơ chế vận chuyển thụ động  
qua kênh đặc hiệu GLUT1 (glucose. transporter 1) nhanh gấp 50,000 lần so với khuếch  
tán đơn thuần. Kênh GLUT1 có 2 đầu mở trong và ngoài tế bào; vị trí gắn glucose luôn  
mở năm ở đầu hướng ra ngoài màng, khi phân tử glucose gắn vào vị trí này kênh sẽ tự  
động đóng lại và mở đầu bên trong tế bào cho phép glucose giải phóng vào bào tương.  
Sau khi hoàn tất, đầu trong lại đóng lại và mở đầu phía ngoài tế bào sẵn sàng cho lần  
vận chuyên tiếp theo. Có 12 isoform GLUT đặc hiệu với vận chuyển D-glucose, ở tế  
bào gan GLUT2 giúp vận chuyển glucose từ trong tế bào ra ngoài; tế bào cơ có GLUT4  
vận chuyên glucose vào tế bào.

D-Glucose

©) Ngoài tế bào

° Trong tế bào

Hình 14.7. Mô hình vận ế ose vào hồng cầu nhờ GLUT1. Kênh GLUT1 có hai trạng  
thái Su Ni NV KH ở mặt ngoài màng tế bào và T2 dạng mở trong tế  
bào giải phóng glucose.

Màng tế bào hồng cầu có hệ thống hỗ trợ khuếch tán trao . ion (mg  
Schange), giúp tham gia vận chuyển CO<sub>2</sub> đến phổi. CO<sub>2</sub> Arh "A o \_ " ì uyện  
Ủa tế bào sẽ đi vào máu, vào hồng cầu chuyên dạng Km me 0na âu nôi orbi  
Tgược trở ra máu để đến phổi. Đến phổi, HCO lại quay no Ông Xe) Si 1ú  
thYến dạng thành CO; giải phóng ra ngoài môi trường. HO MNN HHIE 'LUUDb

kịp thời sản phẩm của quá trình chuyển đổi ion  $\text{HCO}_3^-$  với  $\text{Cl}^-$  giúp tăng tốc độ - được vận chuyển thì ngay lập tức một hơn  $\text{CO}_2$ ; nên quá trình này cần thiết để đào thải hóa. Màng tế bào hồng cầu sử dụng protein trao vận chuyển hơn triệu lần. Khi một phân tử  $\text{HCO}_3^-$  b ả ả chứng h phân tử  $\text{Cl}^-$  được vận chuyển ngược về phía đối diện. Vận chuyển, ền pH Cp cập như thế này là bắt buộc, khi vắng mặt CT thì vận chuyển  $\text{HCO}_3^-$  lập tức dừng lại. Trao đổi ion là đặc trưng cho hệ thống đồng vận chuyển hay vận chuyển đồng thời 2 chất hoà tan qua màng. Trong trường hợp này gọi là đồng vận chuyển ngược chiều (antiporter), ngoài ra còn có đồng vận chuyển cùng chiều (symport) hoặc vận chuyển một chất như vận chuyển glucose (uniport). Hệ thống trao đổi anion còn có mặt ở các mô khác như AE2 ở gan, AE2 ở não, tim, võng mạc.

Màng tế bào có loại protein đặc hiệu giúp vận chuyển nước thụ động qua màng sinh chất nhờ chênh lệch áp lực thẩm thấu có tên aquaporin (AQPs). Ở người có 10 loại aquaporin khác nhau, mỗi loại có vai trò đặc hiệu khác nhau. Màng hồng cầu chứa rất nhiều aquaporin nên trương lên rất nhanh khi thay đổi đột ngột áp lực thẩm thấu ngoài màng tế bào. Màng tế bào ống thận chứa 5 loại aquaporin khác nhau phục vụ quá trình tái hấp thu nước cô đặc nước tiểu.

Trên màng tế bào còn có hệ thống vận chuyển ion đặc hiệu qua kênh ion bao gồm kênh  $\text{Na}^+$ , kênh  $\text{K}^+$  màng bào tương, kênh  $\text{Ca}^{2+}$  màng lưới nội sinh chất... Ion có thể đi qua màng tự do nhờ các kênh ion. Kênh ion lần đầu phát hiện trên neuron và có mặt ở màng bào tương hoặc bào quan tất cả các loại tế bào. Kênh ion giúp vận chuyển ion với tốc độ rất nhanh nhờ hoạt động đóng mở của kênh liên quan chủ yếu đến truyền tín hiệu tế bào mà không phải vận chuyển đơn thuần. Kênh ion phân biệt với bơm vận chuyển

ion bởi 3 đặc điểm: tốc độ vận chuyển rất nhanh gần đạt tốc độ khuếch tán lý thuyết, ^ không bị bão hoà kể cả ở nồng độ ion cao; giống như cánh công mở và đóng theo đáp ứng tín hiệu tế bào như tín hiệu thần kinh (theo chênh lệch điện thế màng) hoặc chất gắn. đặc hiệu (hormon, chất dẫn truyền thần kinh acetylcholin, GABA, glycine, serotonin, hoặc các chất truyền tin thứ 2 như cGMP, cAMP, IP3). Nhờ đặc điểm này cho phép kênh đóng mở chỉ trong phần triệu giây, đáp ứng yêu cầu truyền tín hiệu cực nhanh ở hệ thống thần kinh.

## 2.2. Vận chuyển tích cực

Quá trình vận chuyển tích cực vận chuyển ngược gradient nồng độ, đòi hỏi năng lượng, phục vụ nhu cầu thiết yếu của tế bào. Năng lượng tiêu hao cho quá trình vận chuyển này có thể là thủy phân ATP, hấp thụ ánh sáng, phản ứng oxy hóa hoặc đồng vận chuyển với chất khác giúp giảm gradient nồng độ, điện tích. Vận chuyển tích cực nguyên phát sử dụng năng lượng trực tiếp cho quá trình vận chuyển. Vận chuyển tích cực thứ phát xảy ra nhờ năng lượng do quá trình vận chuyển tích cực nguyên phát chất khác sinh ra.

X

X

a) Vận chuyển tích cực nguyên phát b) Vận chuyển tích cực thứ phát

Hình 14.8. Vận chuyển tích cực nguyên phát và thứ phát

} Năng lượng sử dụng vận chuyển ngược gradient dựa vào nồng độ ban đầu của chất cân vận chuyển tương đương với năng lượng sinh ra cung cấp cho quá trình này do phản ứng hóa học chuyển cơ chất S thành sản phẩm P.

$$\Delta G = \Delta G^\circ + RT \ln [P]/[S]$$

Trong đó:

ΔG: năng lượng tiêu hao

ΔG°: năng lượng tự do chuẩn

R: hằng số khí 8.315 J/mol K

T: nhiệt độ (°K)

Nếu coi như quá trình vận chuyển chỉ chuyển vị trí chất tan từ nơi có nồng độ  $C_i$  sang nơi có nồng độ  $C_o$ , không có thay đổi về liên kết hóa học hoặc vật lý và năng lượng tự do chuẩn là 0, năng lượng vận chuyển ΔG<sub>t</sub> sẽ được tính như sau:

$$\Delta G_t = RT \ln [C_o]/[C_i]$$

Giả sử nồng độ  $C_o$  gấp 10 lần  $C_i$ , năng lượng sử dụng để vận chuyển 1 mol chất tan không tích điện ở 25°C là:

$$\Delta G_t (8.315 \text{ J/molK})(298 \text{ K})(\ln 10/1) = 5700 \text{ J/mol}$$

Nếu chất tan là ion thì năng lượng tiêu hao phụ thuộc vào cả nồng độ và độ điện tích chênh lệch hai bên màng. Cơ chế vận chuyển tích cực rất quan trọng trong chức năng sống của tế bào. Một ví dụ điển hình là bơm ion  $H^+$  trong quá trình sinh tổng hợp ATP ở màng ty thể. Proton được vận chuyển từ trong lòng ty thể ra khoảng giữa 2 màng theo cơ chế vận chuyển tích cực nguyên phát nhờ năng lượng sinh ra do quá trình vận chuyển điện tử. Quá trình tạo ra sự chênh lệch nồng độ và điện tích  $H^+$  giữa 2 khu vực này và  $H^+$  có xu hướng quay trở về lòng ty thể nhưng không thể đi tự do mà bắt buộc phải đi qua kênh ATPase, làm quay các tiểu phân ATPase xúc tác tổng hợp ATP. Sự dịch chuyển thụ động của  $H^+$  đã tạo ra thế năng tích lũy trong ATP.

### 2.2.1. Vận chuyển tích cực nguyên phát Ế

Vận chuyển tích cực nguyên phát sử dụng năng lượng trực tiếp cho quá trình vận chuyển và được hỗ trợ bởi các protein vận chuyển. Protein vận chuyển tích cực nguyên phát có thể chia thành 4 loại P-type ATPase; V-type ATPase; F-type ATPase và protein vận chuyển chất ra khỏi tế bào (ABC transporter). X-

- P-type ATPase: đây là loại protein vận chuyển phổ biến được tìm thấy trên bề mặt tế bào. Đại diện của nhóm vận chuyển này là bơm  $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$ , đặc trưng bởi quá trình phosphoryl hóa trực tiếp từ ATP làm thay đổi cấu trúc bơm là điều kiện bắt buộc để đẩy cation qua màng. Tất cả bơm vận chuyển thuộc nhóm này có trình tự acid amin giống nhau ở vị trí xung quanh aspartat là acid amin sẽ gắn phosphat, và chúng đều bị ức chế bởi analog có cấu trúc tương tự nhóm phosphat (thay P bằng V-vanadate). Cấu trúc của P-type ATPase là những protein transmembrane gấp khúc với 10 vị trí xuyên màng, đôi khi có thể ở dạng dimer. Chúng có thể vận chuyển 2 chất đồng thời ( $\text{Na}^+$  và  $\text{K}^+$  vận chuyển ngược chiều nhau ở  $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$ ) hoặc 1 chất (vận chuyển  $\text{Ca}^{2+}$  ở  $\text{Ca}^{2+}\text{ATPase}$ ). Màng tế bào niêm mạc dạ dày có bơm  $\text{H}^+\text{K}^+$  giúp bài xuất dịch vị acid dạ dày. Ở vi khuẩn còn có loại bơm đẩy kim loại nặng gây độc ra ngoài như  $\text{Cd}^{2+}$  hoặc  $\text{Cu}^{2+}$ . Ở đây sẽ mô tả chi tiết 2 loại bơm điển hình liên quan đến ứng dụng trong lâm sàng và nghiên cứu là  $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$  và bơm P-type  $\text{Ca}^{2+}$  (SERCA).

: @  $3\text{Na}^+$

Điện thế màng (-)/@

-50 đến -70mV @ /.

$\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$

/ "28

\ +

CẤU CO Phospholipid:

-- \_

+ + +. +t +. + +

h si  $[\text{K}^+] = 4 \text{ mM}$

Dịch ngoại bào  $[\text{Na}^+] = 145 \text{ mM}$

Hình 14.9. Bơm  $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$

+  $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$ : là protein gồm 2 chuỗi polypeptide, gặp ở tất cả các tế bào động vật. Trong tế bào có nồng độ  $\text{Na}^+$  thấp và  $\text{K}^+$  cao hơn so với ngoài tế bào và điều này được duy trì nhờ bơm  $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$ . Mỗi lần vận chuyển chúng vận chuyển đồng thời 2 ion  $\text{K}^+$  từ ngoài vào trong tế bào và 3 ion  $\text{Na}^+$  từ trong ra ngoài tế bào và yêu cầu thủy phân 1 phân tử ATP. Do đó, sau mỗi lần vận chuyển sẽ làm chênh lệch không chỉ nồng độ "xế



+ mà còn làm t h....

h, nư K còi hà \_ Æ3 Ea chênh lệch VẾ điện tích 2 bên màng. Màng trong tế bào  
ế F my loại tế bào. Đây là đặc đi 2 năng và thông thường chênh lệch từ -50 đến  
70m nơ hoạt đô yc điểm chung của các loại tế bào và đặc biệt giữ vai trò  
quan trọng trong hoạt động truyền tín hiệu ở neuron, b ạc Diệt ø  
Ầ kề, ° ANH sẵn Đà Độ Kho liên quan đến cấu trúc ba chiều của bơm và tùy  
thuộc VÀO Thới BYT, ã ủ Ong gắn với phosphat (Pi) sinh ra từ thủy phân ATP.  
' CU' ÒNH kS lại có ái lực tu Si K". và ái lực thấp với Na', và trạng thái không  
đúc hư mớ : ' VỚI Na", ái lực thấp với K'. Quá trình vận chuyển qua 3  
Ề Bước I: ở trạng thái không gắn Pi, bơm mở vị trí gắn Na" phía trong màng, 3 ion  
Na' sẽ gắn vào VỊ trí tương ứng.

- Bước 2: phosphoryl hóa Asp nhờ thủy phân 1 phân tử ATP, bơm thay đổi cấu  
hình mở vị trí gắn với K phía ngoài màng đồng thời giảm ái lực với Na" giúp giải  
phóng 3 Na? ra ngoài. :

D Bước 3: Pi bị khử: trả lại trạng thái ban đầu của bơm, bơm mở vị trí gắn 3 Na"  
phía trong màng đồng thời giảm ái lực giúp giải phóng 2 K" vào trong tế bào.

Bước 1: bơm gắn

%9 —. với 3 Na\* ở phía

SNạ! .a3e® trong màng tế bào

—~/) Bước 2:

“ -Á

cø >\_Phosphoryl hóa enzym

ấn M nhờ thủy phân 1 ATP

4 © nhu Bước 2:

8 \*w„..... Bơm thay đổi cấu hình,

# š - > \_ giải phóng 3 Na\* ra ngoài

bs, tế bào, gắn thêm 2 K\*

Xi @) ®

x7 P-Enzi-

(0 - - Ổ \_S"sNet

—

sốc À Bước 3:

P, é

NV >4 ` Khử Pi, bơm quay lại trạng

2)" pạu ~ Ý- thái ban đầu giải phóng K°

+ 5 vào trong tế bào

Trong tế bào ý Ngoài tế bào

Hình 14.10. Cơ chế hoạt động của bơm Na"K\* ATPase

Năng lượng tiêu thụ cho hoạt động của Na"K'ATPase ở tất cả tế bào chiếm đến  
25% tổng năng lượng tiêu thụ của toàn cơ thể ở trạng thái nghỉ ngơi cho thấy số lượng  
xuất hiện trong cơ thể và vai trò quan trọng của chúng.

Ứng dụng lâm sàng sử dụng chất ức chế NaK` ATFase trong điều trị suy tim.

Ouabain - một loại steroid thuộc nhóm digitalis (thuốc điều trị suy tim) - có thể gắn vào

phía ngoài tế bào và gắn với 2 Na<sup>+</sup> (không s

ở bước thứ 2, do đó bơm không thể tiếp -

Na<sup>+</sup> sẽ tăng lên trong tế bào đủ để Nhi

bơm làm chúng bị khoá ở trạng thái mở

được hết Na), rối loạn hoạt động M2 ư

thay đổi cấu hình để vận chuyển ion. Vì vậy, Na St ve tiệc óa

Hội loại bơm khác giúp vận chuyển ngược chiều Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup> ở Tin cơ, +. lằng Ca<sup>2+</sup>

trong bào tương, tăng cường cơ chế làm tim cơ bóp mạnh nữa nội 3n Xuất của

chúng được tách từ một loại cây có hoa hình ngón tay CỎ NHIEU Ø châu, và châu Âu,

Ouabain có thể tự tổng hợp trong tế bào động vật Ở, một số mô, người ta xe thê tách

được ouabain từ tuyến vỏ thượng thận bò, trong huyết tương, ng vùng dưới đồi ở độn

vật. Một số chất gây độc cũng nhờ tương tác với bơm Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup>ATPase như palytoxin

(chất tiết từ 1 loài san hô ở bờ biển Hawaii) có thể gắn vào vị trí gắn ion ở cả 2 phía

khiến bơm gắn ion không đặc hiệu, cho phép K<sup>+</sup> € Kh

lệch điện thế màng gây nên tình trạng ngộ độc vô cùng nguy hiểm.

+ Bơm P-type Ca<sup>2+</sup>: nồng độ Ca<sup>2+</sup> trong bào tương thông thường thấp hơn 100

nmol, thấp hơn rất nhiều môi trường ngoài tế bào, là điều kiện cần thiết để các chất vận

cơ trong bào tương như Pi, PPI không bị kết tủa. Ca<sup>2+</sup> được bơm ra ngoài tế bào nhờ

bơm trên màng bào tương (membrane Ca<sup>2+</sup> pump) hoặc vào hệ thống lưới nội sinh chất

nhờ bơm trên màng nội sinh chất (Sarcoplasmic and endoplasmic reticulum calcium

pumps - SERCA). Cơ chế vận chuyển Ca<sup>2+</sup> tương tự bơm Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup> ATPase phụ thuộc

vào trạng thái gắn với Pi hay không. Khi được phosphoryl hóa nhờ thủy phân ATP, bơm

sẽ tăng ái lực với Ca<sup>2+</sup>, bộc lộ vị trí gắn Ca<sup>2+</sup> mặt tiếp xúc với bào tương; khi mặt Pi sẽ

làm giảm ái lực Ca<sup>2+</sup> và hướng ra phía ngoài màng hoặc phía trong chất nền hệ thống

nội sinh chất. Nhờ hoạt động của bơm sẽ giúp vận chuyển Ca<sup>2+</sup> ra khỏi bào tương ngược

chiều gradient nồng độ và điện tích. Bơm SERCA chiếm 80% lượng protein trên màng

nội sinh chất, có trình tự acid amin tương tự 65% bơm Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup> ATPase. SERCA bị ức

chế bởi hóa chất gây ung thư thapsigargin.

- Bơm proton F-type ATPase và V-type ATPase: đại diện F type ATPase là bơm

vận chuyển proton cùng với quá trình thủy phân ATP (energy-coupling factor) trên

màng ty thể. Khi bơm vận chuyển proton ngược chiều gradient nồng độ cùng với thủy

phân ATP được gọi là FoF<sub>1</sub>ATPase. Khi bơm vận chuyển proton xuôi chiều gradient

cùng với quá trình sản xuất ATP thì được gọi là ATP synthase, đóng vai trò trung tâm

quá trình phosphoryl-oxy hóa sản xuất năng lượng trong tế bào. V-type ATPase cũng là

một dạng vận chuyển proton điều hoà độ acid trong không bào (Vasacular) như các

lysosome, endosome, thể Golgi và các túi xuất bào. Tất cả các V-type ATPase đều có

cấu trúc giống nhau là monomer có 1 vị trí xuyên màng để proton đi qua và phần ngoài

màng giữ vai trò thủy phân ATP.

+ có thể đi ra ngoài và làm mất cân

4BC transporter: đây là nhóm vận chuyển phụ thuộc ATP chịu trách nhiệm vận

chuyển các chất ra khỏi tế bào ngược gradient nồng độ như các amino acid, peptid,

protein, ion kim loại, lipid, acid mật và rất nhiều các chất kỵ nước khác như một số

thuốc... Tất cả ABC transporter có 2 vị trí gắn ATP và 2 phần xuyên màng; đa phần

chúng là monomer, chỉ một số ít ở dạng dimer với 1 vị trí gắn ATP và 1 phần xuyên

màng với 6 (một số 10) đoạn helix xuyên màng ở mỗi chuỗi polypeptid. Phần lớn chúng nằm ở màng bào tương, một số nằm ở màng nội sinh chất, màng ty thể, lysosome. Một số hoạt động như kênh ion như CFTR transporter (kênh C1) với cơ chế đóng mở phụ

bệnh 120677? „, x )

Ở ời điển hình là bơm vận chuyển thuốc (multi-drug resistance) kháng thuốc điều trị ung thư. MDR] vận chuyển các phân tử ra khỏi tế bào như thuốc hóa trị liệu vinblastine, làm giảm nồng độ thuốc trong khối u. Một số tế bào có thể gấp khúc xuyên màng 12 lần và có 2 vị trí gắn ATP (cassettes) nên chúng có thể vận chuyển các phân tử khác nhau. Ở vi khuẩn và nấm rất phát triển hệ thống bơm ABC transporter liên quan đến vấn đề kháng thuốc trong điều trị do đó đây cũng là mục tiêu cần quan tâm khi sản xuất thuốc kháng sinh. ' `

rug transporter-MDRI) gây nên hiện

huyệ đặc hiệu các loại thuốc không

u ung thư adriamycin, doxorubicin,

Bây giảm hiệu quả điều trị. MDRI là

trí gắn ATP (cassettes) nên chúng có

22.2. Vận chuyển tích cực thứ phát

Chênh lệch nồng độ ion tạo nên bởi vận chuyển tích cực nguyên phát  $\text{Na}^+$  hoặc  $\text{H}^+$

có thể giúp đồng vận chuyên chất khác. Rất nhiều loại tế bào có hệ thống vận chuyển ghép cặp  $\text{GLU}^a$  vận chuyển tự phát xuôi chiều gradient ion và vận chuyển tích cực ion, đường hoặc acid amin khác. ự

Bảng 14.1. Vận chuyển tích cực thứ phát nhờ vận chuyển  $\text{Na}^+$  hoặc  $\text{H}^+$

XE Chất vận chuyển Chất đồng vận, ình thức vận

Loại tế bào (ngược gradient) K<sub>ic</sub>92 xe) sờ + HINBHUẾT

E. coli Lactose  $\text{H}^+$  Cùng chiều

Proline  $\text{H}^+$  Cùng chiều

Dicarboxylic acid  $\text{H}^+$  Cùng chiều

Ruột, thận Glucose  $\text{Na}^+$  Cùng chiều

Amino acid  $\text{Na}^+$  Cùng chiều

Động vật  $\text{Ca}^{2+}$   $\text{Na}^+$  Ngược chiều

Thực vật  $\text{K}^+$   $\text{H}^+$  Ngược chiều

Nấm (Neurospora)  $\text{K}^+$   $\text{H}^+$  Ngược chiều

- Đồng vận chuyển Na-glucose: Ở tế bào niêm mạc ruột, glucose và acid amin được hấp thu nhờ đồng vận chuyên cùng chiều với  $\text{Na}^+$ . Quá trình hấp thu glucose ở ruột có sự phối hợp 3 loại phương tiện vận chuyển (1) bơm  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  ATPase, (2) protein đồng vận chuyển  $\text{Na}^+$ -glucose và (3) kênh glucose GLUT2, trong đó bơm  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  ATPase và kênh glucose GLUT2 nằm ở mặt đáy màng tế bào niêm mạc ruột tiếp xúc với mạch máu, protein đồng vận chuyển  $\text{Na}^+$ -glucose nằm ở mặt TP tế bào niêm mạc một hướng về phía lòng ruột. Sự chênh lệch gradien( nồng độ  $\text{Na}^+$  được tạo ra nhờ vận chuyển tích cực trước đó bởi bơm  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  ATPase trên mặt đáy màng tế bào niêm mạc ruột, đẩy  $\text{Na}^+$  ra máu,  $\text{K}^+$  vào tế bào làm giảm nồng độ  $\text{Na}^+$  trong bào tương, Bên động Vận chuyển  $\text{Na}^+$ -glucose nằm ở mặt đầu vi nhung mao hướng vào lòng ruột gần đặc hiệu

đồng thời 2 ion  $\text{Na}^+$  và 1 phân tử glucose và đây chúng bảo P-Me., tạng Đụ: lượn  
chuyển dịch xuôi chiều gradient  $\text{Na}^+$  từ lòng ruột vào tế 1" . áp thụ vài  
máu nhờ bơm GLUT2 thụ động trên mặt đáy màng đo nồng độ g E tế bảo cao  
hơn trong máu.

Mặt đáy

Mặt đỉnh

Lòng

ruột

non

Vi nhung mao

$2\text{Na}^+ \text{Cn}, 3.$  "

s Ắ —Bơm  $\text{Na}^+ \text{K}^+$

Hình 14.11. Hấp thu glucose tại ruột

Quá trình vận chuyển glucose từ lòng ruột vào bào tương tế bào niêm mạc ruột lấy  
năng lượng từ thế năng hóa học (nồng độ  $\text{Na}^+$  lòng ruột cao hơn trong tế bào) và thế  
năng điện tích (điện tích trong bào tương thấp hơn ngoài màng) của  $\text{Na}^+$  giúp kéo  $\text{Na}^+$  từ  
lòng ruột vào tế bào, glucose theo đó được vận chuyển thụ động theo  $\text{Na}^+$ . Dựa vào tính  
toán năng lượng tự do nhờ chênh lệch gradient này có thể giúp vận chuyển glucose tích  
lũy trong tế bào tăng lên gấp 9000 lần so với lòng ruột.

Chênh lệch nồng độ ion đóng vai trò quan trọng trong vận chuyển tích cực và duy  
trì năng lượng nên các chất hóa học gây rối loạn sự chênh lệch này sẽ gây độc tế bào  
hoặc nêu tác dụng trên vi khuẩn đó sẽ là cơ chế sản xuất kháng sinh. Đây cũng chính là  
cơ chế tác dụng của kháng sinh valinomycin, một loại peptid vòng nhỏ làm trung hoà  
điện tích của  $\text{K}^+$  bằng cách bao vây ion  $\text{K}^+$  bằng nhóm carbonyl phân cực tạo nên phức  
hợp bền, phần không phân cực của chúng quay ra ngoài dễ dàng khuếch tán qua màng  
ra ngoài đem theo cả ion  $\text{K}^+$ , làm giảm nồng độ  $\text{K}^+$  trong bào tương. Hậu quả gây rối  
loạn phân cực màng tế bào vi khuẩn tiêu diệt chúng. Do đó, valinomycin được coi như  
chất kháng sinh tiềm năng.

### 3. BỆNH HỌC MÀNG TẾ BÀO

#### 3.1. Bệnh lý di truyền

##### 3.1.1. Bệnh xơ nang (Cystic fibrosis - CF)

Là bệnh di truyền khá phổ biến ở người gây nên triệu chứng nghiêm trọng.

Khoảng 5% người Mỹ da trắng là thể chứa gen dị hợp tử và chỉ thể đồng hợp tử lặn mới

đường gây cản trở dòng khí, đồng thời  
ở ng, không đây được chất nhày ra ngoài,  
g9 do tổn thương gen mã hóa bơm ;

transmembrane conductance regulator (CFTR) thuộc nhóm ABC transporter. 70% đột  
biến gen là mất Phe 508, làm protein không gấp nếp được đúng vị trí để chìm vào màng  
lipid; dạng đột biến khác làm protein không thể gắn được với Pi. Tất cả dạng đột biến  
đều gây mất chức năng bơm CT ra ngoài tế bào niêm mạc đường hô hấp đường tiêu hóa  
và các tuyến ngoại tiết (tuyến tụy, tuyến mồ hôi, đường mật, ống dẫn tinh).

Ngoài ra, một số bệnh di truyền gây mất chức năng kênh ion khác cũng gây triệu  
chứng nghiêm trọng. Đột biến gen gây mất chức năng kênh  $\text{Na}^+$  màng tế bào cơ gây nên  
bệnh liệt cơ chu kỳ (như khi ngộ độc tăng kali huyết). Ăn hải sản có vỏ cứng chứa chất  
Gonyaulax cũng có thể gây tử vong. Nọc rắn chứa dendrotoxin, gây ức chế kênh  $\text{K}^+$   
hoặc cobrotoxin, bungarotoxin, tubocurarine (thành phần hoạt tính của curare, được sử  
dụng như một chất độc tâm mũi tên ở Amazon) ức chế acetylcholine receptor hoặc ức  
chế mở kênh ion của nó, ngăn chặn tín hiệu từ dây thần kinh đến cơ, gây tê liệt và có thể  
tử vong.

Bảng 14.2. Bệnh lý di truyền do mất chức năng kênh ion

Kênh ion  $\text{Na}^+$  Triệu chứng

$\text{Na}^+$  (voltage-gated, cơ vân) SCN4A Liệt chu kỳ, kali huyết cao

$\text{Na}^+$  (voltage-gated, thần kinh) | SCN1A Động kinh toàn thể, sốt cao co giật theo cơn

$\text{Na}^+$  (voltage-gated, cơ tim) SCN5A Hội chứng QT dài 3, rối loạn truyền tín hiệu

cơ cơ tim, nhịp nhanh thất hay đột tử trong

lúc ngủ

$\text{Ca}^{2+}$  (neuron) CACNA1A | Đau nửa đầu, nửa người

|  $\text{Ca}^{2+}$  (voltage-gated, võng mạc) | CACNA1F Mù tối bẩm sinh

$\text{Ca}^{2+}$  (polycystin-1) PKD1 Thận đa nang

$\text{K}^+$  (thần kinh) KCNG4 | Điếc

Kể (voltage-gated, thần kinh) KCNQ2 Co giật lành tính ở trẻ sơ sinh

Kênh cation (cGMP gated, | CNCG $\dagger$  Mất thị lực ban đêm và nhìn bên  
võng mạc)

Acetylcholine receptor (Cơ vân)

CHRNA1 | Rối loạn truyền tin thần kinh - cơ gây triệu

chứng trước, sau và tại synap gây nhìn đôi,

khó thở, khó nuốt, yếu cơ, toàn thân suy

nhược

ΔI- CFTR Xơ nang

### 3.1.2. Bệnh Tangier san.

Do đột biến gen lặn mã hóa ABCAI transporfer nằm trên nhiễm Sắc thể 9431 chỉ trách nhiệm bài xuất cholesterol và phospholipid liên kết ApoAI từ tế bào Ta máu. Do đó gây giảm nghiêm trọng và hầu như không thể định lượng được lipoprotein trong lượng phân tử cao HDL trong máu, là yếu tố nguy cơ gây nên bệnh = mạch. Thêm vào đó, cholesterol sẽ tích tụ gây độc tế bào đặc biệt gây nên triệu chứng nặng ở thê đồng hợp tử lặn.

### 3.2. Rối loạn vận chuyển qua màng thứ phát

Một số rối loạn chuyển hóa dẫn đến bệnh lý liên quan đến vận chuyển qua màng tế bào. Điển hình bệnh học màng thứ phát gặp trong bệnh lý đái tháo đường và bệnh J<sub>2</sub> đái tháo nhạt, là hai bệnh lý hay gặp trên lâm sàng.

- Đái tháo đường type I: sau khi ăn thức ăn giàu carbohydrat gây tăng lượng đường trong máu, glucose sẽ được tăng cường hấp thu vào tế bào cơ và tế bào mỡ để chuyển sang dạng dự trữ glycogen hoặc triglyceride. Quá trình vận chuyển vào cơ và tế bào mỡ được thực hiện bởi glucose transporter GLUT4 một số nằm trên màng tế bào và phần lớn ở màng không bào. Dưới tác dụng của insulin giải phóng từ tụy do kích thích bởi nồng độ cao glucose trong máu sau ăn sẽ đẩy các GLUT4 từ các không bào gia nhập màng tế bào, gia tăng số lượng bơm vận chuyển glucose, giúp tăng khả năng hấp thụ glucose 15 lần. Khi nồng độ glucose giảm về bình thường, insulin giải phóng giảm xuống, GLUT4 lại quay vào trong các không bào rời khỏi màng bào tương nhờ cơ chế nội nhập bào.

Trong đái tháo đường, do suy giảm khả năng sản xuất insulin hoặc giảm đáp ứng với insulin, giảm đáp ứng của GLUT4, glucose không được hấp thụ nhanh chóng vào cơ và mỡ, gây nên kéo dài tình trạng glucose cao sau ăn, do đó có thể chẩn đoán đái tháo đường nhờ nghiệm pháp dung nạp glucose

- Đái tháo nhạt: nước được tái hấp thu nhờ aquaporin AQP2 nằm ở màng tế bào ống thận. ADH (antidiuretic hormon) có chức năng điều hoà lượng AQP2 trên màng tế bào giống như cơ chế của insulin lên GLUT4. Khi ADH bị thiếu hụt, AQP2 không được huy động đủ số lượng cần thiết gây nên suy giảm tái hấp thu nước ở thận. Kết quả gây nên hiện tượng đái Ta với số lượng lớn nước tiểu với nồng độ loãng. Bệnh nhân có thể rối loạn mất nước dẫn đến tử vong.

### CÂU HỎI ÔN TẬP

1. Trình bày 3 đặc tính của màng tế bào. Ứng dụng của mỗi đặc tính trong nghiên cứu và điều trị.

— 2 Trình bày cơ chế vận chuyển chất không phân cực, nước và các ion qua màng tế bào không dùng năng lượng.

3, Phân biệt các hình thức vận chuyển ion qua màng (ionophore, kênh ion và bơm ion).

4. Trình bày cơ chế hấp thu glucose tại

Ả GLUT và bơm Na<sup>+</sup> glucose.

5. Trình bày cơ chế hoạt động của Na<sup>+</sup>

trong cơ thể. :

6. Trình bày cơ chế tăng glucose kéo dài sau ăn trong đái tháo đường.

1. Trình bày cơ chế triệu chứng bệnh xơ nang.

ruột. Phân biệt cơ chế vận chuyển glucose

KATPase. Vai trò của bơm Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATPase



## Chương 15

### TRAO ĐỔI MUỐI NƯỚC

#### MỤC TIÊU HỌC TẬP :

1. Trình bày được vai trò, sự phân bố của nước và các chất điện giải trong cơ thể,
2. Trình bày được sự vận chuyển nước giữa (trong và ngoài thành mạch, giữa trong và ngoài tế bào.
3. Trình bày được sự điều hòa trao đổi nước và các chất điện giải trong cơ thể.
4. Trình bày được một số rối loạn nước và các chất điện giải trong cơ thể.

#### NỘI DUNG

Nước và các chất điện giải mặc dù không đóng vai trò cung cấp năng lượng nhưng lại vô cùng quan trọng trong việc duy trì sự sống của cơ thể. Nước và các chất điện giải có mặt trong tất cả các tế bào của cơ thể, tham gia cấu tạo và góp phần. đảm bảo mọi hoạt động sống của tế bào. Chuyển hóa muối nước có liên quan mật thiết với nhau và liên quan với mọi chuyển hóa các chất hữu cơ khác trong cơ thể. Rối loạn chuyển hóa nước và các chất điện giải là tình trạng bệnh lý nguy hiểm trên lâm sàng và có thể gây tử vong cho bệnh nhân. Vì vậy, việc dự phòng, phát hiện sớm và xử trí kịp thời các trường hợp rối loạn chuyển hóa muối nước rất quan trọng trong y học lâm sàng.

#### 1. NƯỚC TRONG CƠ THỂ

Trong cơ thể nước tồn tại dưới hai dạng: nước tự do và nước kết hợp.

##### 1.1. Cấu tạo và đặc tính của nước

- Nước tự do: phân tử nước gồm một nguyên tử oxy liên kết với hai nguyên tử hydro. Cấu trúc phân tử nước hình tam giác, mỗi nguyên tử nằm trên một đỉnh và trên cùng một phía. Góc liên kết giữa oxy và hai nguyên tử hydro là 104,59. Đồng thời liên kết giữa O-H phân cực khá mạnh, nên toàn bộ phân tử nước phân cực mạnh. Chính đặc điểm phân cực này làm cho nước có những tính chất lý hóa đặc biệt quan trọng. Nước hoà tan được nhiều chất vô cơ, hữu cơ, là môi trường sống không thể thiếu của mọi sinh vật nói chung và của con người nói riêng. Trong cơ thể nước tham gia vào nhiều phản ứng hóa sinh. Tỷ khối của nước biến thiên theo sự thay đổi của nhiệt độ. Tất cả những tính chất trên là do đặc điểm phân cực của phân tử nước làm cho nước có thể liên hợp phân tử qua các liên kết hydro với nhau. Nước tự do có điểm đông lạnh ở 0°C, sôi ở 100°C. Nước tự do thay đổi theo chế độ ăn uống.

- Nước kết hợp: là nước tham gia vào cấu tạo của tế bào và có hai dạng.

Ba Nước hydrat hoá: tạo lớp vỏ hydrat quanh các tiểu phân protein thành các hạt keo hay các KInG cứ 10g protein thì mất 5g nước để hydrat hóa lượng protein này.

+ Nước bị cầm nằm trong khoảng

tới của gel, làm cho gel có trạng thái

ó giữ cho cơ thể sinh vật có cấu trúc

g giữa các phân tử và các hạt nhỏ tạo nên mạng

Anh nh Điều này rất quan trọng cho sự sống vì

nó 8 VU Ga lát định, mặc dù đôi khi gel chỉ chứa một lượng

dắt nhỏ chất khô. Một SỐ cơ quan như cơ và tim có độ rắn chắc nhất định nhưng chứa ty

lệ nước từ 70-80%, còn ở máu lượng nước là 83% lại ở trạng thái lỏng vì không có cấu

tạo gel. Trong phân nước kết hợp thì nước bị cầm chiếm lượng nhiều hơn nước hydrat

hóa. Nước kết hợp đóng băng ở  $< 00C$ ,

ị 4.2. Hàm lượng nước trong cơ thể

| - Lượng nước trung bình của cơ thể người khác nhau từ 40 đến 75% trọng lượng

\_ của cơ thể. Lượng nước trong cơ thể phụ thuộc vào tuổi, giới và tình trạng cơ thể. Tỷ lệ

\_ này giảm ở những người già và những người béo phì, ở nam giới cao hơn nữ giới.

| - Tuổi càng nhỏ tỷ lệ nước càng cao. Trẻ sơ sinh bình thường lượng nước chiếm

- khoảng 80%, sau một tuần lượng nước giảm còn khoảng 60%. Ở người trưởng thành

\_\_\_ bình thường lượng nước khoảng 55-65%.

- Lượng nước của thai nhi cũng thay đổi phụ thuộc tuổi thai. Tuổi thai càng nhỏ

lượng nước càng nhiều, thai nhi 2 tháng tuổi lượng nước chiếm tới 97%, thai 3 tháng tuổi

\_ lượng nước khoảng 94%. Lượng nước giảm dần đến năm tháng tuổi còn khoảng 85%.

- Nước phân bố không đều trong các mô, nước trong mô mỡ chỉ chiếm 25-30%, ở

mô liên kết nước chiếm 60-80%.

Bảng 15.1. Hàm lượng nước trong một số cơ quan và dịch sinh học

của cơ thể người trưởng thành

Cơ quan Hàm lượng nước (%) Dịch sinh học Hàm lượng nước (%)

Gan 70 Máu 80-83

Thận 82/7 Nước tiểu 95

Phổi 79 Mô hôi 99,5

Xương 16-46 Sữa 89

Cơ 70 Nước bọt 99,4

1.3. Sự phân bố nước trong cơ thể

Nước có mặt trong mọi tổ chức của cơ thể và được chia thành hai khu vực:

- Nước trong tế bào (Intracellular fluid: ICE) chiếm khoảng 55% tổng lượng nước

toàn phần của cơ thể, chủ yếu là nước kết hợp.

- Nước ngoài tế bào (Extracellular fluid: ECF) chiếm khoảng 45% tổng lượng

nước toàn phần. Nước ngoài tế bào là nước tự do hay nước lưu thông gồm nước ở

huyết tương, bạch huyết, dịch gian bào mô liên kết, xương sụn và nước trong các dịch

Sinh học, I \

Bảng 15.2. Sự phân bố nước trong cơ thể

ở lê 0

Khu vực XS L se,

h 55

Nước trong tế bào (ICF) 45

Nước ngoài tế bào (ECF) : T5

Nước trong huyết tương và bạch huyết 20

Nước ở dịch gian bào 2

Nước trong các dịch sinh học 8

Nước trong xương sụn

Nước trong mô liên kết T5 |

1.4. Nhu cầu nước của cơ thể

Hàng ngày, người lớn bình thường cần khoảng 35g cho mỗi kg cân nặng cơ thể, trẻ em nhu cầu tăng gấp 3 đến 4 lần người lớn. Trẻ sơ sinh cần 140g nước cho mỗi cân nặng. Nhu cầu nước của cơ thể còn thay đổi theo điều kiện thời tiết và điều kiện làm việc. Thời tiết nóng nắng nhu cầu nước cao hơn, lao động nặng nhọc mất nhiều mồ hôi, nhu cầu nước tăng.

1.5. Sự thăng bằng xuất nhập nước - Bilan nước

Bình thường lượng nước vào cơ thể và lượng nước bài xuất có sự cân bằng gọi là bilan nước. Người khỏe mạnh lượng nước nhập bằng lượng nước xuất hay bilan nước bằng không, cơ thể chỉ có khả năng duy trì thăng bằng xuất nhập nước ở một mức độ nhất định. Có thể gặp rối loạn cân bằng xuất nhập nước trong một số bệnh: nội tiết, bệnh thận, suy tim, bệnh gan..

Bảng 15.3. Thăng bằng xuất nhập nước ở cơ thể

Nước nhập ml Nước xuất ml

Nước qua đường uống 1200 Nước tiểu 1400

Nước trong thức ăn 1000 Nước qua mồ hôi 500

Nước từ chuyển hoá 300 Nước qua hơi thở 500

Nước qua phân 100

Tổng cộng | 2500 | Tổng cộng 2500

1.6. Vai trò của nước trong cơ thể

Nước đóng nhiều vai trò quan trọng trong cơ thể sống.

- Vai trò quan trọng của nước là tham gia cấu tạo cơ thể thông qua nước kết hợp, bình ổn protein ở trạng thái keo bền vững.

- Nước tham gia các phản ứng hóa sinh trong cơ thể: nước vừa là môi trường của các phản ứng chuyển hóa trong cơ thể, vừa trực tiếp tham gia các phản ứng như hydrat hóa, phản ứng thủy phân, phản ứng hợp nước.

- Nước là dung môi hoà tan các chất dị ỡ

đước là dung TC nh

xạg đến các mô, đồng thời nước cũng vận Bi th.

hìo đến các cơ quan bài tiết để đào thải rạ Bgùj

- Nước tham gia điều hòa thân nhiệt

Fo phổi. Khi nhiệt độ môi trường tăng

Tả với nhiệt giúp cho thân nhiệt không tã lệt độ của môi

đượ R

nước lại căng quan trọng.

6 và vận chuyên các chất dinh

€ sản phẩm cặn bã từ chuyển hóa

- Nước bảo vệ cơ thể, bảo vệ các cơ 1

Ni SỄ c &H „ v Các Cơ quan thông qua nước trong các dịch: dịch bao

thứp, dịch các tạng và cịch não tuỷ, Dịch khớp làm giảm ma CƠN NG ỹ

chẳg giúp cho khớp cử động dễ dàng, còn dịch màng tim, dịch màng phổi giúp cho < ác

cơ quan này dễ hoạt động. `

khác, nước tham gia tạo áp suất thâm thấu của các dịch của cơ thể.

## 2. CÁC CHẤT VÔ CƠ (CÁC MUỐI)

- Nước tham gia tạo áp suất của các dịch trong cơ thể. Cùng với các chất hoà tan

### 2.1. Hàm lượng và sự phân bố các chất vô cơ trong cơ thể

Các chất vô cơ chiếm từ 4 đến 5% trọng lượng cơ thể và phân bố không đều ở các mô trong cơ thể. Muối vô cơ có trong thành phần tất cả các tế bào và các mô của cơ thể: xương có nhiều calci, magie, phosphat dưới dạng muối phức hợp không tan. Trong các dịch ngoài tế bào, da và tổ chức dưới da có nhiều natri và clo. Dịch trong tế bào có nhiều kali, phosphat và magie. Tuyến giáp tập trung nhiều iod. Trong dịch dạ dày có một lượng lớn acid HCl, dịch tụy có nhiều HCO<sup>-</sup>.

Các chất vô cơ trong cơ thể tồn tại với lượng khác nhau tùy thuộc chức năng sinh lý cũng như nhu cầu của cơ thể. Một số chất tồn tại với số lượng lớn như natri, kali, clo, calci, phospho, magie. Một số tồn tại với số lượng nhỏ như: iod, brom, đồng, coban, mangan, kẽm... những nguyên tố này được gọi là những nguyên tố vi lượng. Một số có lượng rất nhỏ trong cơ thể gọi là nguyên tố siêu vi lượng như: crom, silic, titan... Các chất này có thể ở dạng muối không tan, có thể là muối tan trong các dịch hoặc ở dạng kết hợp với protein.

### 2.2. Nhu cầu các chất vô cơ của cơ thể

Nhu cầu về các chất vô cơ của cơ thể phụ thuộc vào tuổi và trạng thái sinh lý. Đối với người trưởng thành nhu cầu chất vô cơ trong một ngày như sau:

Bảng 15.4. Nhu cầu các chất vô cơ

[ Chất vô cơ Nhu cầu/ngày Chất vô cơ Nhu cầu/ngày

Nati 1-3,5g Phosphat 1.5g

Kaii 4g Magie 0.3g

coi 0,8g Sắt 0,02g

Sài 4g Các nguyên tố vi lượng

lý đặc biệt, nhu cầu về một số chất có thay đổi. Trẻ em u về calci, phospho cao hơn so với người lớn. Phụ nữ cầu về sắt, calci, phospho cao hơn bình thường g/ngày, ở trẻ em là 0, 3-2,5g/ngày.

Tuy vậy, ở giai đoạn sinh lý trong giai đoạn phát triển nhu cầu thời kỳ mang thai và cho con bú nhu

Nhu cầu về natri ở trẻ sơ sinh là 0,1-0,5

### 2.3. Hấp thu và bài xuất chất vô cơ

Các chất vô cơ được đưa vào cơ thể qua đường tiêu hóa, phần lớn được hấp thụ ở ruột non vào máu. Mặc dù mỗi muối có cơ chế hấp thu riêng và chịu sự chi phối của nhiều yếu tố, nhìn chung các muối được hấp thu dễ dàng, nhất là NaCl và KCl. Sau khi được hấp thu vào máu các muối được phân bố đến các mô theo chức năng sinh lý của nó và theo nhu cầu của cơ thể, ví dụ sắt chủ yếu đến gan. Một số muối của calci, phospho, magie, sắt đến tổ chức xương hoặc răng, NaCl trong da.

Muối được bài xuất chủ yếu qua phân, qua nước tiểu và qua mồ hôi. Những muối đào thải ra phân như sắt, calci, phosphat, magie, các kim loại nặng (thủy ngân, chì, đồng). Phần lớn các muối đào thải ra nước tiêu như muối của natri, kali, calci, clo, iốt, huỳnh, iod, coban, phospho. Một phần NaCl, sulfat đào thải ra mồ hôi.

### 2.4. Vai trò của các chất vô cơ trong cơ thể

Mặc dù các chất vô cơ trong cơ thể chiếm số lượng không nhiều và phân bố không đều ở các cơ quan trong cơ thể nhưng chúng đóng vai trò quan trọng trong nhiều quá trình sống:

Các chất vô cơ tham gia cấu tạo tế bào và mô. Một số muối của calci, phospho tạo thành các muối không tan tạo nên hình dạng đặc thù của tổ chức xương và tổ chức răng. Tham gia cấu tạo các thành phần quan trọng của tế bào như acid nucleic, màng tế bào. Tham gia bình ổn protein ở trạng thái keo trong tế bào và mô cùng với vai trò của nước. Nồng độ và tỷ lệ của một số chất vô cơ ảnh hưởng tới chức phận sinh lý của tế bào nhất là các chất ở dạng phức hợp với protein.

Tham gia tạo áp suất thẩm thấu: áp suất thẩm thấu của các dịch sinh học trong cơ thể phần lớn do các chất vô cơ hoà tan trong các dịch tạo ra. Áp suất này có ý nghĩa sinh lý quan trọng với tác dụng duy trì hình dạng của tế bào, tham gia vào quá trình trao đổi và phân bố nước trong cơ thể.

Tham gia cấu tạo hệ thống đệm của cơ thể: thành phần cấu tạo hai hệ đệm chính của cơ thể là hệ đệm bicarbonat và hệ đệm phosphat.

Các chất vô cơ còn có vai trò đặc biệt như hoạt hóa hay ức chế hoạt động của các enzym, cấu tạo enzym hoặc coenzym, cấu tạo hormon, tham gia trong quá trình đông máu và dẫn truyền thần kinh. Thí dụ: Cl hoạt hóa amylase, Na, K<sup>+</sup> hoạt hóa ATPase, các kim loại nặng lại ức chế hoạt động của các enzym.

s, Một số chất vô cơ trong cơ thể

2. „ NHy

h 6,1. Nafri (Í

- Na<sup>+</sup> là cation chính của dịch ngoại tế bào,

> EM

bào; nồng độ Anđem Sh HIẾN mmol/L, Natri Có vai trò trong sự phân bố nước và

tạo Áp suất ↑ BÚ /L p tyệt tương. Áp suất thẩm thấu huyết tương bình thường

hoàng 295mmol/L trong đó có 270mmol/L được tạo ra bởi nồng độ natri và các anion

khác. HINH ng màng li ti bên trong tế bào rất nhiều, một lượng nhỏ

atri có thể khuếch tán qua Ê bào dẫn tới nồng độ Na<sup>+</sup> ở 2 bên raàn có thể

Lí ĐỀ ng nga th tạng Hợ hy tin dò H: 52 ben nănggổđ dư g

đt cả các tế bào hoạt động bơm 3 Na<sup>+</sup> từ trong ra ngoài trao đổi với 2 K<sup>+</sup> từ ngoài vào

ong, duy trì Sự chênh lệch nồng độ 2 bên màng. Nước được vận chuyển theo các chất

điện giải qua màng sẽ ngăn chặn sự vỡ tế bào bằng cách vận chuyển nước ra ngoài.

- Nồng độ Na<sup>+</sup> trong huyết tương phụ thuộc chủ yếu vào lượng nước bài tiết và

được điều hòa bởi thận theo 3 cơ chế chính. Đầu tiên là đáp ứng với cảm giác khát gây

r do sự thay đổi áp suất thẩm thấu huyết tương. Cơ chế thứ 2 do sự đào thải nước ảnh

hưởng bởi hormon ADH (hormon chống bài niệu) trong đáp ứng với sự thay đổi thể tích

tuần hoàn và áp suất thẩm thấu. Cơ chế thứ 3 do ảnh hưởng của các hormon như

aldosterone (hormon vỏ thượng thận gây tăng tái hấp thu Na<sup>+</sup> và nước), angiotensin II

và ANP (peptid tăng thải Na<sup>+</sup> của tâm nhĩ). Thận có khả năng bảo tồn hoặc bài tiết

lượng lớn natri tùy thuộc nồng độ Na<sup>+</sup> ở ngoại bào và thể tích máu. Thông thường, 60-

15% lượng Na<sup>+</sup> lọc ở cầu thận sẽ được tái hấp thu ở ống lượn gần, phần còn lại được tái

hấp thu ở quai Henle và ống lượn xa. Cân bằng điện tích được duy trì thông qua sự tái

hấp thu Cl<sup>-</sup> hoặc sự trao đổi Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> ở ống thận.

ảo, ;Ă 0, ỉẢ Ấ h - h

, chiếm 90% tổng số các cation ngoại

2.5.2. Kali

- K<sup>+</sup> là cation chính ở trong tế bào chiếm tới 98%, ngoài tế bào chỉ có 2%. Nồng

độ K<sup>+</sup> trong tế bào là 150 mmol/L, ngoài tế bào là 3,5 đến 5 mmol/L, duy trì sự chênh

lệch nồng độ K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup> giữa trong và ngoài tế bào nhờ bơm Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase. Chức năng

chính của K<sup>+</sup> là tạo ra các kích thích thần kinh-cơ, sự co cơ tim, duy trì thể tích tế bào và

điều hòa nồng độ H<sup>+</sup>. Nồng độ K<sup>+</sup> có ảnh hưởng lớn đến sự co bóp của cơ tim và cơ cơ

xương. Không chỉ nồng độ K<sup>+</sup> có ý nghĩa, mà quan trọng hơn cả là tỷ lệ về nồng độ K<sup>+</sup>

: ho phép sinh ra điện thế hoạt động cần thiết cho

giữa trong và ngoài tế bào. Tỷ lệ này c TT li byế Bằng? :

chức năng thần kinh cơ. Vì vậy tăng hay giảm nồng độ kali huyết thanh gây rối loạn tỷ

lệ này dẫn đến rối loạn nhịp tim và liệt cơ-

- Nồng độ K<sup>+</sup> cũng ảnh hưởng đến nồng độ H<sup>+</sup> trong máu. Thí dụ trong hạ K máu,

Na<sup>+</sup> và H<sup>+</sup> đi vào trong tế bào để đưa K<sup>+</sup> từ trong tế bào ra ngoài dẫn đến giảm nồng độ

H<sup>+</sup> trong máu, cơ thể bị nhiễm toan. x:

BU ỉ bởi thận. Chế độ ăn hàng ngày cung cấp

- Cân # tế bào được duy trì bởi thận : 220 NG

lượng tin, đều TH Kali được hấp thu ở ruột non, được lọc qua thận và tái hấp

u ở Ống lượn gần. Sự bài xuất kali phụ thuộc lượng natri được tái hấp thu và nồng độ  $8\text{dOsteron}$  trong tuần hoàn.

### I 2.5.3. Clo

- CT là anion chính ở dịch ngoài tế bào của cơ thể. Bình thường nồng độ clo trong huyết thanh từ 99-109 mmol/L. Chức năng chính của clo duy trì cân bằng thể tích dịch, duy trì áp suất thẩm thấu ngoài tế bào và trung hoà điện. Sự thay đổi clo luôn tỷ lệ với lượng natri và lượng nước của cơ thể. Bất kỳ sự thay đổi tỷ lệ natri và clo có thể Eóp phần thay đổi cân bằng acid - base của cơ thể. Chuyển hóa clo liên quan chặt chẽ với natri vì nó kết hợp với natri. Clo còn đặc biệt quan trọng trong việc duy trì cân bằng anion - cation khi trao đổi với  $\text{HCO}_3^-$  (Clo shift). Khí carbonic ( $\text{CO}_2$ ) là sản phẩm chuyển hóa bình thường của tế bào, khuếch tán tự do qua màng tế bào vào huyết tương. Một lượng nhỏ  $\text{CO}_2$  hoà tan trong huyết tương, phần lớn khuếch tán vào trong hồng cầu do chênh lệch về nồng độ. Trong hồng cầu có enzym carbonic anhydrase (CA) xúc tác cho phản ứng hợp nước của carbonic thành acid carbonic. Acid  $\text{H}_2\text{CO}_3$  phân ly thành ion  $\text{H}^+$  và ion  $\text{HCO}_3^-$ . Ion  $\text{H}^+$  được đệm bởi hemoglobin, ion  $\text{HCO}_3^-$  trong hồng cầu trở nên cao hơn huyết tương nên đã khuếch tán ra huyết tương. Để duy trì cân bằng điện giải,  $\text{Cl}^-$  vào trong tế bào đổi chỗ cho  $\text{HCO}_3^-$ . Quá trình này gọi là sự đổi chỗ của clo hay clo shift.

- Khẩu phần ăn bình thường hàng ngày có từ 70 đến 200mmol clo ở dạng muối với natri hoặc kali. Clo từ ruột được hấp thu vào máu. Sự điều hoà clo liên quan thụ động với natri ở ống lượn gần và quai Henle. Quá thừa, clo được bài xuất ra nước tiểu và mồ hôi. Khi quá nhiều mồ hôi sẽ kích thích bài tiết aldosteron, aldosteron sẽ tác động lên tuyến mồ hôi để bảo tồn  $\text{Na}^+$  và CT.

Hình 15.1. Sự đổi chỗ của clo giữa hồng cầu và huyết tương

### I 2.5.4. Bicarbonat ( $\text{HCO}_3^-$ )

-  $\text{HCO}_3^-$  là anion nhiều thứ hai của dịch ngoài tế bào, là thành phần chính của  $\text{CO}_2$  ngoài huyết tương và chiếm tới hơn 90% lượng  $\text{CO}_2$  toàn phần.

- Bình thường lượng  $\text{HCO}_3^-$  trong huyết thanh từ 22 đến 28 mmol/L.

-  $\text{HCO}_3^-$  là thành phần của hệ đệm bicarbonat. Hệ đệm này sự thay đổi pH máu.  $\text{HCO}_3^-$  cũng là dạng vận chuyển:

y hoạt động ngay khi có

| hóa chất ở các mô đến phổi để đào thải.

yên  $\text{CO}_2$ ; tạo ra trong quá trình chuyển



.<sup>®</sup> ^ Ä b CO ° ẽ

tí a, TrODB nhiễm acid, thận tăng đào thải H<sup>+</sup> 3 huyết tương

h, hoàn toàn (20% ở ống lượn gần còn lại

trong máu, thận tăng bài xuất HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> ra

ở NUYỆI tương trong nhiễm kiềm chuyển

VũO nước tiêu, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> được tái hấp thu gần

Ở ống lượn xa). Trong nhiễm kiềm, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>

túng nước tiêu cùng với Na<sup>+</sup>,

25.5. calci

- Hơn 99% calci trong cơ thể có ở trong Xương

^ qenngoài tế bào. Có rất ít calci ở trong bào tương các

J2,15 - 2,6 mmol/L cao hơn từ 5.000 đến 10.000 lần

\_\_\_ cotrOf.

| - Trong máu calci tồn tại ở một vài dạng: calci tự do khoảng 45%, xấp xỉ 40% kết

\_ hợp với protein đặc biệt với albumin. Khoảng 15% kết hợp với các anion khác như:

\_\_\_ biearbonat, citrat, phosphat, lactat. Sự phân bố này thay đổi trong một số bệnh, đặc biệt

^ khi nồng độ các chất như albumin, lactat, citrat, phosphat, bicarbonat cao. Có thể thay

đổi trong khi phẫu thuật hoặc điều trị tăng cường.

chỉ khoảng 1% trong máu và các

tế bào. Nồng độ calci trong máu

So với ở tế bào cơ tim và tế bào

- Giảm calci máu do giảm hormon cận giáp, giảm magiê, giảm albumin huyết

thanh hoặc do tổn thương cầu thận, bệnh gan mạn tính, suy dinh dưỡng.

- Tăng calci máu do cường cận giáp là nguyên nhân chính, sau là do các khối u.

trong những bệnh nhân cường tuyến giáp có cường cận giáp, do dùng thuốc lợi niệu gây

tăng tái hấp thu calci làm tăng calci.

↑

\_\_\_ 28.8. Phosphat

| „ - Các thành phần phosphat có nhiều trong tế bào sống và giữ vai trò đặc biệt trong

\_\_\_ nhiều quá trình hóa sinh. Có trong thành phần các acid nucleic DNA, RNA. Tham gia

\_ cấu tạo các coenzym. Tham gia cấu tạo các hợp chất phosphat hữu cơ giàu năng lượng

\_\_\_ như ATP, GTP, Creatin phosphat, 2,3-DPG...

- Sự thiếu hụt phosphat có thể làm cạn kiệt ATP, làm thay đổi nồng độ 2,3-DPG

trong hồng cầu làm ảnh hưởng tới ái lực của hemoglobin với oxy. :

- Nồng độ phosphat trong máu khoảng 12 mg% (3,9 mmol/L) chủ yếu là phosphat

hữu cơ, phosphat vô cơ chiếm từ 3 đến 4 mg%. Trong xương chiếm 80% lượng

phosphat toàn phần của cơ thể.

3. TRAO ĐỔI MUỐI NƯỚC

muối liên quan mật thiết với nhau. Quá trình trao đổi muối

ự chỉ phối của nhiều yếu tố. Nước và muối

Trong cơ thể nước và

Yà nước không thể tách riêng biệt và chịu sự CỖ của nhiều yếu lược và m

trong đường tiêu hóa được hấp thu vào máu và đưa đến các mô. Đồng thời cũng có sự

Yận chuyển nước cùng với những sản phẩm đào thải đến cơ quan bài tiết như ống tiêu

hóa, thận, da, phổi để đào thải ra ngoài. Chính vì vậy muối nước của cơ thể luôn được đổi mới nhờ quá trình trao đổi.

### 3.1. Các yếu tố quyết định sự vận chuyển và phân bố nước trong cơ thể

#### 3.1.1. Áp suất thẩm thấu $\Delta \pi$

Áp suất thẩm thấu của các dịch được tạo nên do các chất hoà tan trong các dịch, Các chất hoà tan trong các dịch của cơ thể có 3 loại:

- Các chất điện giải hoà tan trong các dịch trong cơ thể gần như là yếu tố quyết định áp suất thẩm thấu của các dịch. Đối với dịch ngoại tế bào nồng độ Na<sup>+</sup> Cl<sup>-</sup> cao hơn, còn dịch trong tế bào ion K<sup>+</sup>, ion phosphat cao hơn. Chính các ion này có vai trò quyết định áp suất thẩm thấu ở các khu vực này nhiều hơn so với các ion khác.
- Các hợp chất hữu cơ phân tử lượng nhỏ như: glucose, ure, các acid amin... Các chất này có thể vận chuyển qua màng tế bào cũng như thành mạch tương đối dễ dàng vì vậy nồng độ của chúng trong các dịch không khác nhau. Do đó áp suất thẩm thấu do chúng tạo ra trong các khu vực được xem như xấp xỉ nhau.
- Các chất hữu cơ phân tử lượng lớn đặc biệt là protein. Giữa các khu vực có sự khác nhau về lượng protein vì vậy áp suất thẩm thấu tạo ra bởi protein cũng khác nhau giữa các khu vực này. Áp suất thẩm thấu do protein tạo ra được gọi là áp suất keo.
- Áp suất thẩm thấu có tác dụng giữ nước và kéo nước vào khu vực nó chiếm giữ. Nơi có áp suất thẩm thấu cao có nhiều chất hoà tan, nước đi vào làm giảm áp suất thẩm thấu, môi trường trở nên đẳng trương duy trì hoạt động sống của tế bào.

#### 3.1.2. Áp lực thuỷ tĩnh (ALTT)

Áp lực thuỷ tĩnh được tạo ra do lực ép của nước vào màng tế bào hay do áp lực của dòng máu ép vào thành mạch. Áp lực thuỷ tĩnh có tác dụng đẩy nước ra khỏi nơi nó chiếm giữ. Khu vực nào có áp lực thuỷ tĩnh cao nước sẽ từ khu vực đó đi ra.

#### 3.1.3. Cân bằng Donnan và áp suất do keo

— Cân bằng Donnan và áp suất do keo xảy ra ở mọi hệ thống sinh học. Thí nghiệm đề rút ra định luật Donnan: lấy một bình được ngăn đôi bằng một màng bán thấm. Đổ vào mỗi nửa của bình các muối NaCl và Na proteinat (RNa) riêng biệt. Các muối này có nồng độ khác nhau tương ứng với a và b. Nước và các ion Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup> qua màng dễ dàng, ion keo proteinat (R) không qua màng. Sau một thời gian khuếch tán, cân bằng được thiết lập và gọi là trạng thái cân bằng Donnan:

M

M

1 2 1 2

Na<sup>+</sup> T | Na<sup>+</sup> Na<sup>+</sup>x | Na<sup>+</sup>

Cl<sup>-</sup>: R<sub>w</sub> Cl<sup>-</sup>x R<sub>b</sub>

Cl<sup>-</sup>x

Theo Donnan tại trạng thái cân bằng thì:

$$(a-x)(a-x) = (b+x)x.$$

Định luật Donnan 1: “Sự cân bằng sẽ

x0) THỊ THẠI, LÀO HDBM 1: at đạt được” khi tích số nồng độ các ion khuếch tán có cùng trị số ở hai phía của màng.

Lượng ion khuếch tán:

Định luật Donnan 2: khi đã có sự,

si ion âm ở mỗi bên © Sự cân bằng tổng điện tích các ion dương bằng tổng

điện tích các ion âm ở mỗi phía của màng, : lượng bằng tổng

#### 31.4. Một số yếu tố khác

Ngoài ra còn một số

1 yếu tố khác cũng ảnh hưởng tới áp suất đó là

sức bền thành mạch, sức bền tới sự vận chuyển nước đó là

thể tích của màng tế bào, lực co bóp của tim và lưu lượng máu.

#### 3.2. Trao đổi muối nước và các chất giữa các khu vực

##### 3.2.1. Trao đổi nước và các chất giữa huyết tương và dịch gian bào

... Ngăn cách giữa hai khu vực này là thành mạch. giữa hai khu vực có sự khác nhau

về nồng độ protein, nên có sự khác nhau về áp suất. Trong huyết tương nồng độ protein

từ 60-80 g/L, tạo ra áp suất thẩm thấu là 25mmHg. Dịch gian bào ít protein hơn nên

áp suất là 10mmHg. Còn huyết áp thì khác nhau: Áp suất động mạch là 30 mmHg, Áp

suất tĩnh mạch là 15 mmHg. Còn áp suất thẩm thấu của dịch gian bào là 8 mmHg. Sự

trao đổi nước giữa huyết tương và dịch gian bào xảy ra theo sơ đồ sau:

Áp suất động mạch Áp suất tĩnh mạch Áp suất thẩm thấu

HA:30 , ASTT:25 HA :23 ASTT: 25 HA:15 si |

ASTT:10 ALT:8 ASTT:10 ALT:8

Chênh lệch +7 mmHg Chênh lệch - 8 mmHg

Nước và các chất dinh dưỡng đi ra Nước và các chất cặn bã đi vào

Hình 15.2. Trao đổi nước và các chất giữa trong và ngoài thành mạch

### 3.2.2. Trao đổi nước và các chất giữa khu vực trong và ngoài tế bào

Ngăn cách giữa hai khu vực này là màng tế bào. Màng tế bào cho nước qua lại tự do và thường đi theo các chất vận chuyển qua màng, đặc biệt là điện giải để điều chỉnh sự chênh lệch áp suất thẩm thấu. Còn các chất qua màng một cách chọn lọc và theo cơ chế vận chuyển tích cực để duy trì tình trạng chênh lệch nồng độ của nhiều chất giữa hai khu vực này. Ion  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  vận chuyển qua màng (Để bảo nhờ bơm  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPase, Cứ một ATP thủy phân thì  $3\text{Na}^+$  từ trong tế bào đi ra và  $2\text{K}^+$  từ ngoài tế bào đi Vào trong tế bào. Sự vận chuyển  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  qua màng tế bào là quá trình vận chuyển tích Cực ngược chiều nồng độ. Người ta thấy rằng khoảng 25% năng lượng của cơ thể lúc nghỉ được sử dụng để duy trì hoạt động của bơm này. Ngoài ra sự vận chuyển  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  qua màng qua các kênh ion trong giai đoạn dẫn truyền thần kinh cơ. Ion  $\text{Cl}^-$  và ion  $\text{HCO}_3^-$  vận chuyển qua màng qua clo shift theo dạng vận chuyển antiport (một ion  $\text{Cl}^-$  đi vào thì một ion  $\text{HCO}_3^-$  đi ra). Ion  $\text{H}^+$  vận chuyển cùng lactat, glucose, acid amin theo dạng symport.  $\text{H}^+$  còn vận chuyển với  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{K}^+$  theo dạng antiport.

Các chất điện giải còn được vận chuyển qua màng tế bào do sự chênh lệch về gradient nồng độ. Cơ chế vận chuyển các chất qua màng xem trong chương màng tế bào,

## 4. ĐIỀU HOÀ TRAO ĐỔI MUỐI NƯỚC

Một người khỏe mạnh bình thường bilan nước bằng không, cân bằng nước Và các điện giải trong cơ thể luôn được duy trì. Cơ chế điều hòa cân bằng muối nước bao gồm các cơ chế thần kinh, nội tiết cùng với sự tham gia của một số cơ quan tiêu hóa, thận, phổi, da.

### 4.1. Cơ chế thần kinh

Các receptor thẩm thấu và Các TeCeptOr thể tích của vùng dưới đồi nhạy cảm với những thay đổi về áp suất thẩm thấu và thay đổi thể tích tuần hoàn. Các TeCepfor này đáp ứng nhanh với những thay đổi nhỏ về áp suất thẩm thấu. Khi áp suất thẩm thấu huyết tương tăng từ 1% đến 2% sẽ kích thích làm tăng bài tiết ADH trong tuần hoàn lên 4 lần. Còn khi áp suất thẩm thấu giảm từ 1% đến 2% sẽ ngừng bài tiết ADH.

### 4.2. Cơ chế nội tiết

Điều hòa trao đổi muối nước chịu sự chỉ phối của nhiều hormon như ADH, aldosteron, ANP.

- Hormon chống bài niệu vasopressin hay ADH: là peptid hormon được tổng hợp ở vùng dưới đồi và dự trữ ở thùy sau tuyến yên. Giảm ADH: giảm tái hấp thu nước, nước bị đào thải ra nước tiểu gây khát. Cơ chế điều hòa bài tiết ADH: khi giảm thể tích tuần hoàn hoặc tăng áp suất thẩm thấu huyết tương sẽ làm tăng cảm giác khát và tăng bài tiết ADH. Kết quả làm tăng lượng nước đưa vào cơ thể và tăng tái hấp thu nước ở ống thận. Khi lượng nước tuần hoàn tăng, làm giảm áp suất thẩm thấu sẽ ức chế bài tiết ADH và giảm khát.

, Aldosteron: là hormon vỏ thượng thận có tác dụng làm tăng tái hấp thu natri ở ống thận. Điều hòa bài tiết aldosteron qua hệ thống Renin-Angiotensin.

x.. Atrionatriuretic protein (ANP): là peptid hormon được tổng hợp ở tâm nhĩ của tim có vai trò trong cân bằng nước và điện giải. ANP tác động lên thận gây tăng bài tiết

ca cầu thận làm tăng tốc độ lọc cầu thận

, km tang bài xuâ ; : giải phó ; các

hiệu tăng thể tích máu và tăng áp suất máu LNa', ANP được giải phóng bởi các

~ Thiếu Natri

- Giảm áp lực động mạch

- Giảm thể tích dịch ngoại bào

Natriuretic peptides

Gan

Angiotensinogen

^“\_\_\_\_\_<<.j,,

Thận

Angiotensin I

<— Angiotensin-

Converting-

enzyme

Angiotensin II Aldosterone

Tuyến thượng

thận

Natriuretic

peptides

nen mi nine EoieeeeeIEE sunlcr crveeldcib xác nẽ SÝ2 1o Áo Ẹ ANP

- Tăng co bóp cơ tim Tăng Kalimáu BNP

- Co mạch

- Tái hấp thu muối và nước ở ruột

- Tác động lên trung tâm khát

Hình 15.3: Điều hòa trao đổi muối nước bởi hormon và một số cơ quan

4.3. Huyết áp #

Huyết áp điều hòa trao đổi muối nước và các chất vô cơ qua hai hệ thống:

- Hệ thống kalicrom-kinin làm giãn cơ trơn thành mạch gây giảm huyết áp.

- Hệ thống renin-angiotensin-aldosteron làm tăng aldosteron gây tăng huyết áp.

44. Các cơ quan khác tham gia điều hòa trao đổi nước và các chất vô cơ

Trong số những cơ quan tham gia điều hòa trao đổi muối nước quan trọng nhất là

cơ quan tiêu hóa, thận rồi đến da và phổi.

5. RỐI LOẠN NƯỚC - ĐIỆN GIẢI

1 trong cơ thể rất thường gặp trên lâm sàng và cũng rất đa

n chặt chẽ với nhau và ảnh hưởng đến

rối loạn nước điện giải cũng rất phong

Rối loạn nước-điện giải ỉ

đạng. Rối loạn nước và điện giải thường liên qua

tác hoạt động sống của cơ thể. Nguyên nhân gây

phú. Vì vậy việc đánh giá đúng mức độ và nguyên nhân gây rối loạn cân bằng nước và điện giải là cần thiết. cụ thể cần biết được các thông số thể

ở đây là rối loạn điện giải trong cơ thể ở bệnh nhân

Để đánh giá rối loạn nước điện giải và của nước tiểu, định lượng

tích tuần hoàn, thể tích nước tiểu, ASTT của huyết

các chất điện giải trong máu và trong nước tiểu.

Ở

5.1. Các rối loạn về thăng bằng nước trong cơ thể

Những rối loạn về nước trong cơ thể được chia thành hai loại: mất nước và thừa nước.

5.1.1. Mất nước

Mất nước là tình trạng rối loạn do lượng nước mất đi vượt quá lượng nước nhập vào cơ thể, nguyên nhân có thể do mất nước đơn thuần, mất nước hay phù hợp cả hai yếu tố trên. Tuy nhiên hầu hết bệnh nhân mất nước đều có sự phù hợp cả mất nước và muối.

Nguyên nhân gây mất nước có thể do lượng nước cung cấp không đủ hay do mất nước qua thận như đái tháo đường, bệnh nhân giảm tái hấp thu muối nước (suy thận và thượng thận) hoặc các bệnh lý thận tắc nghẽn. Mất nước ngoài thận bao gồm mất dịch qua đường tiêu hóa ( nôn, tiêu chảy, hút dịch dạ dày, rò tiêu hóa... ), qua đường hô hấp, qua da (đặc biệt trong trường hợp bỏng), xuất huyết và mất dịch vào khoang, thứ ba. Tùy thuộc nguyên nhân mà chia ra các tình trạng mất nước đẳng trương, mất nước nhược trương hay mất nước ưu trương với các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng khác nhau.

Các triệu chứng bao gồm khát, mệt mỏi, yếu cơ, chuột rút và chóng mặt tư thế.

Đôi khi, có thể ngất và hôn mê nếu giảm thể tích nghiêm trọng.

Các dấu hiệu của giảm thể tích bao gồm giảm áp lực qua tĩnh mạch cảnh, hạ huyết áp tư thế, nhịp tim nhanh tư thế, không có mô hôi nách. Da kém đàn hồi, niêm mạc khô là dấu hiệu giảm dịch khoảng kẽ. Giảm thể tích nhẹ có thể không phát hiện được trên lâm sàng, trong khi giảm thể tích nhiều có thể rối loạn ý thức, thiếu niệu và sốc giảm thể tích.

5.1.2. Thừa nước (ngộ độc nước)

Tình trạng này xảy ra do sự thừa nước trong cơ thể, có thể do những nguyên nhân sau: suy thận, uống quá nhiều nước, tăng tiết ADH hay tăng tiết aldosteron (hội chứng Cohn).

Triệu chứng thường gặp: nhức đầu, buồn nôn, rối loạn vận động, yếu cơ và mê sảng. Khám lâm sàng có thể thấy biểu hiện phù, cổ cứng, tràn dịch màng phổi. Thể tích tuần hoàn giảm, nồng độ Hb và protein huyết tương giảm. Xét nghiệm điện giải trong máu giảm. Thể tích nước tiểu thường tăng. Ở

5.2. Một số rối loạn điện giải chính trong cơ thể

5.2.1. Rối loạn nồng độ natri

Nồng độ natri máu thay đổi liên quan đến cân bằng nước hoặc phân bố nước. Cơ thể có thể thích nghi được với tình trạng thiếu hoặc thừa nước thông qua sự điều chỉnh nồng độ.

thận và cơ chế khát. Một bất i1 . a. -.

3S cân bằng nước cũng như các đáp đt Kiệt To 0 c5 THỂ BỐ ẤP DẤPNHNHE DI  
g thích nghi.

Hạ natri máu: là tình trạng nồng độ Na' má Đ ly :

lạ" máu ổn định, lượng nước vào và ra khỏi A máu < 135mmol/L, Đề duy trì nồng độ  
ân nào làm tăng lượng nước đưa vào hoặc giả VI TA Xà Mi Mi: 1

3 hệ dẫn đến hạ natri máu. 4C giảm lượng nước đào thải khỏi cơ thể đều

vạn kẹp th - HỄNg kh thể Đấp trong nhiều trường hợp khác nhau: tăng áp

An i 1uĩng nhện đn nồng xám chất hòa tan khác, dẫn đến kéo nước vào dịch

\_ ngoại bào), lươ a vào cơ thể quá nhiều, giảm độ Em. nnn

" tiết ADH không phù hợp (SiADH), giảm độ thanh thải nước của thận hay

ì 4 Xét tận ap se thâm thấu huyết tương và áp lực thẩm thấu niệu, nồng độ natri

\_ niệu giúp Chân \_ # lần biệt các nguyên nhân hạ natri. Hầu hết các bệnh nhân hạ natri

\_ máu đều có áp lực thẩm thấu huyết tương thấp, Áp lực thẩm thấu niệu giảm khi thận

-đ p ứng với tình trạng giảm áp lực thẩm thấu máu bằng cách tăng bài tiết nước. Áp lực

thâm thấu niệu tăng khi có sự tăng tiết ADH. Na! niệu tăng chứng tỏ có sự mất natri

- qua đường thận.

J Tăng natri máu: là tình trạng nồng độ Na" máu > 145mmol/l dẫn đến áp lực

\_ thâm thấu Trạu tăng. Nguyên nhân có thể do tăng tổng lượng Na" trong cơ thể nhưng

- phân lớn là do mất nước. Ngoài ra, tăng Na? máu thứ phát có thể gặp do giảm bài tiết

\_ ADH (gặp trong những trường hợp phá hủy tuyến yên do chấn thương hoặc bệnh lý)

hoặc kháng tác dụng của ADH tại thận.

Tăng natri máu làm các tế bào thần kinh bị teo lại do nước bị chuyển ra khu vực

ngoại bào có áp lực thẩm thấu cao. Do đó, những dấu hiệu nghiêm trọng trong tăng natri

máu là các triệu chứng thần kinh, bao gồm: thay đổi trạng thái tinh thần, suy nhược,

kích thích thần kinh cơ, dấu hiệu thần kinh khu trú, đôi khi co giật hoặc hôn mê.

Đái tháo nhạt (trung ương và do thận) thường có biểu hiện đa niệu và khát. Dấu

hiệu của giảm thể tích và rối loạn chức năng thần kinh thường ít gặp, trừ khi bệnh nhân

có những cơn khát bất thường.

Thận đáp ứng với tăng natri máu bằng cách tăng khả năng cô đặc nước tiểu, áp lực

thẩm thấu niệu > 800mOsm/L. Áp lực thẩm thấu niệu tối đa < 800mOsm/L phản ánh sự

suy giảm trong chức năng cô đặc nước tiểu của thận.

Áp lực thẩm thấu niệu < 300mOsm/L hướng tới nguyên nhân đái tháo nhạt trung

ương hoặc do thận.

Áp lực thẩm thấu niệu trong khoảng 300 - 800mOsm/L có thể thấy trong đái tháo

nhạt hoặc do lợi tiểu thẩm thấu. Xác định sự bài tiết của chất tan hàng ngày cho phép

phân biệt hai nguyên nhân trên (ước tính bằng áp lực thẩm thấu nhân với thể tích

nước tiểu 24 giờ). Lượng chất tan bài tiết hàng ngày > 900mOsm/L xác định tình trạng

Đài niệu thẩm thấu.

§.2.2. Rối loạn nồng độ kali máu

Hạ K\* máu: khi nồng độ K\* máu < 3,5mmol/l. Nguyên nhân thường gặp do tăng



vận chuyển  $K^+$  vào trong tế bào (nhiễm kiềm, tăng KG catecholamin), má, k qua thận, qua đường tiêu hóa hay cường á100g16007 uy se độ nghiêm t Biểu hiện lâm sàng của hạ kali máu rất đa dạng, =it chúng Kế: KT thuộ, vào mức độ hạ  $K^+$  máu. Thường hiệi khi xuất hiện trl€ u khoản, 3,0mmol/L. van in

Triệu chứng hay gặp là mệt mỏi, đau cơ, YẾU “. nh Hết : l hăng tơ trm cũng có thể bị ảnh hưởng với biểu hiện táo bón, THẮM! GNẢ/ D5 DÓI “im lâu nặng có thể dẫn đến liệt hoàn toàn, giảm thông khí hoặc tiỂu €Ø vân, ngừng tim.

iết K† ở thận liên quan chặt chẽ đến tình trạng

đến tình trạng nhiễm kiềm chuyển hóa và có

kiềm chuyển hóa. Phát hiện nhiễm toan

thu hẹp chân đoán phân biệt, gặp trong

óa thấp, toan hóa ông thận, hoặc sự bài

ốc từ một acid hữu cơ (toan ceton dọ

Vận chuyển qua màng tế bào và bài t

acid-base. Hạ kali máu thường liên quan để

thể đóng một vai trò quan trọng trong nhiễm

chuyển hóa ở bệnh nhân hạ kali máu sẽ giúp

những trường hợp sau: mất  $K^+$  qua đường tiêu h h

tiết của một anion không được hấp thu có nguồn gốc

đái tháo đường).

Tăng  $K^+$  máu: khi nồng độ  $K^+$  huyết tương  $> 5,0\text{mmol/l}$ . Nguyên nhân thường gặp do vận chuyển  $K^+$  từ trong tế bào ra ngoài, tăng cung cấp K vào cơ thể và giảm đào thải qua thận. Thay đổi vận chuyển  $K^+$  qua màng: thiếu hụt insulin, tăng áp lực thẩm thấu, thuốc chẹn beta giao cảm không chọn lọc, digitalis, nhiễm toan chuyển hóa, kali được vận chuyển từ nội bào ra ngoại bào. Tăng lượng  $K^+$  vào cơ thể hiệi khi là nguyên nhân duy nhất gây tăng  $K^+$  mà thường phối hợp với sự suy giảm bài tiết ở thận. Giảm bài tiết  $K^+$  qua thận là nguyên nhân thường gặp nhất. Một số thuốc có liên quan đến tăng  $K^+$  máu như thuốc ức chế men chuyển angiotensin, thuốc lợi tiểu giữ  $K^+$ , NSAIDs, cyclosporin.

Ảnh hưởng nghiêm trọng nhất của tăng kali máu là rối loạn nhịp tim thứ phát do vai trò quan trọng của kali với màng tế bào. Bệnh nhân có thể có biểu hiện trờng ngực, ngất, thậm chí tử vong do ngừng tim.

.\_ Tăng kali máu nặng gây khủi cực một phần của màng tế bào cơ vân gây yếu cơ, có thể tiến triển đến liệt mềm, giảm thông khí nếu có ảnh hưởng đến các cơ hô hấp.

### 5.2.3. Rối loạn nồng độ calci máu

Tăng calci máu: tình trạng nồng độ calci máu  $> 2,6\text{mmol/L}$  với mức albumin máu bình thường hoặc calci ion hóa  $> 1,3\text{mmol/L}$ . Cường cận giáp nguyên phát là nguyên nhân ở hầu hEt các trường hợp tăng calci máu trong cấp cứu. Đây là một rối loạn thường gặp, đặc biệt ở phụ nữ cao tuổi, trong đó tỷ lệ hàng năm là khoảng 2 trong 1000. Khoảng 85% các trường hợp là do u tuyến (adenoma) của 1 tuyến đơn lẻ, 15% do quá sản của cả 4 tuyến, và khoảng 1% do ung thư biểu mô (carcinoma) của tuyến cận giáp. Một số nguyên nhân khác như cường giáp, suy thận, bất động kéo dài, bệnh Paget, bệnh to viễn cực có thể liên quan đến tăng calci máu, Tăng calci máu kết

hợp với giảm calci niệu có tính chất gia đình là một rối loạn hiếm gặp trên nhiễm sắc thể thường liên quan đến thụ thể nhạy cảm calci, được đặc trưng bởi tăng calci máu không triệu chứng từ thời niên thiếu cùng tiền sử gia đình có tăng calci máu.

Hạ calci máu: khi nồng độ calci trong máu thường hoặc calci ion máu  $< 1,05\text{mmol/L}$  yếu cận giáp, thiếu vitamin D

h liên quan đến sự gắn calci

g máu  $< 2,1\text{mmol/L}$  với mức albumin máu

$> 3\text{mmol/L}$ . Nguyên nhân thường gặp là do suy

4y cũng có thể gặp ở bệnh nhân có tăng cao phosphat

h \* cu U Các mô. Biểu hiện lâm sàng tùy thuộc vào mức độ

hiệu hụt. Trường hợp cấp tính, giảm calci máu mức độ trung bình có thể làm tăng các ch thích thần kinh cơ, dẫn đến các biểu hiện tê quanh miệng, dị cảm đầu chi hoặc co quắp chân tay (tetany). Giảm calci máu mức độ nặng có thể gây co thắt thanh quản, lẫn lộn, co giật hoặc co mạch với nhịp chậm và suy tim mất bù.

#### CÂU HỎI ÔN TẬP

1. Trình bày vai trò và sự phân bố các muối vô cơ trong cơ thể.
2. Trình bày các yếu tố quyết định tới sự vận chuyển và phân bố nước trong cơ thể.
3. Trình bày sự vận chuyển nước và các chất giữa trong và ngoài tế bào, giữa trong và ngoài thành mạch.
4. Trình bày sự điều hòa trao đổi muối nước.
5. Trình bày một số rối loạn nước - điện giải.

## Chương 16

### KHÍ MÁU VÀ THĂNG BẰNG ACID - BASE

#### MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Trình bày được sự vận chuyển  $O_2$  và  $CO_2$  trong máu.
2. Trình bày thành phần và khả năng đệm của các hệ đệm của máu.
3. Phân tích được vai trò của phổi và thận trong sự điều hoà thăng bằng acid-base trong cơ thể.
4. Phân tích được các loại rối loạn thăng bằng acid-base.

Các cơ thể động vật phải có một bề mặt trao đổi chất được biệt hóa như phổi hoặc mang, một hệ thống vận chuyển các khí cho cơ thể sử dụng và khí do cơ thể đào thải.

Các khí được vận chuyển là  $O_2$  và  $CO_2$ :

Trong quá trình vận chuyển  $CO_2$ , một lượng lớn  $H^+$  tạo thành.

pH của máu động mạch = 7,40 + 0,05, pH này được duy trì nhờ các hệ thống đệm của cơ thể và nhờ các cơ quan điều hoà.

Trạng thái acid - base của tế bào được phản ánh qua trạng thái acid - base của máu nên dễ lấy để phân tích.

#### 1. SỰ VẬN CHUYỂN KHÍ

##### 1.1. Sự vận chuyển $O_2$ trong máu

##### 1.1.1. Vai trò vận chuyển oxy của hemoglobin

Ở 38°C, 1 lít huyết tương chỉ hoà tan được 2,3 ml  $O_2$ ; 1 g Hb có khả năng vận chuyển được 1,34 ml  $O_2$ . Một lít máu có 150g Hemoglobin (Hb) có khả năng vận chuyển khoảng 200 ml  $O_2$  (gấp 87 lần khả năng của huyết tương). Hb là một chất mang  $O_2$  lý tưởng, bão hoà được 98%  $O_2$  ở phổi và 35% ở cơ hoạt động.

Sự gắn  $O_2$  của hemoglobin là sự cộng tác.

##### 1.1.2. Các yếu tố ảnh hưởng đến sự gắn $O_2$ của hemoglobin

DPG

$Hb + O_2 \rightleftharpoons HbO_2 + CO_2 + DPG + H^+$

$CO_2$

EU,  $\rightleftharpoons$  S $\dot{O}_2$ ,

"-ấ..

ì

I

với 0

của Cả

? ` am trở về mức độ bình thường,

pPŨ giải E.

Ở bào thai, HbE có 2 chuỗi y thay cho 2 chuỗi bào thai.

ác mô: lên núi cao > 5500 m, nè

~o °

` Z

cc

[ mở ý

H—C—o-Â —ơ-

H~ệ—H óc

Í

"O—P=o

ù:

2,3-Diphosphoglycerat

B, hoạt động phù hợp với điều kiện

Bảng 16.1. Sự khác nhau giữa HbA và HbF

HbA HbF

Chuỗi B Chuỗi

ơæ-NH:' tự do ơ-NH' tự do

Lys\*82 Lys\*82

His\*143 Ser?143

Sự thay đổi acid amin His\* thành Ser? ở vị trí 143 của chuỗi y làm cho 2,3-DPG gắn vào chuỗi y kém hơn, dẫn tới ái lực của HbF với Oz cao hơn ái lực của HbA với Oa, điều này có tác dụng lấy O<sub>2</sub> từ HbA của máu mẹ sang HbF của máu thai nhi.

DPG † —~

pCO<sub>2</sub> —>

[H] †(pH) =>

Nhiệt độ ? —

—>

ái lực Hb với O<sub>2</sub> giảm

12. Sự vận chuyển CO trong máu

CO<sub>2</sub> trong máu được vận chuyển dưới 3 dạng:

1.2.1, Dạng bicarbonat (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>): trong hồng cầu, phần lớn CO<sub>2</sub> được enzym carbonic anhydrase (CA) xúc tác, kết hợp với H<sub>2</sub>O để tạo thành H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, rồi thành HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>:

Carbonic anhydrase

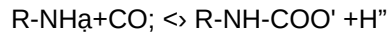
CO<sub>2</sub> + H<sub>2</sub>O

Dạng HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> chiếm 78% các dạng vận chuyển CO<sub>2</sub> tron

c H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; <> H<sup>+</sup>+HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>;

g máu.

1.2.2. Dạng carbamin: dạng này chiếm 13% các dạng vận chuyển CO<sub>2</sub> trong máu, Dạng này được tạo thành do CO<sub>2</sub> phản ứng với các nhóm amin tự do của các chuỗi α và β của Hb theo phản ứng:



Vì pH trong hồng cầu bằng 7,20 nên các nhóm R-NH<sub>2</sub> đều tích điện (+): R-NH<sub>3</sub><sup>+</sup>, muốn có R-NH<sub>2</sub> để gắn CO<sub>2</sub> phải có phản ứng:



Như vậy, sự tạo thành HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> và R-NH<sub>2</sub> đều sản sinh H<sup>+</sup>.

1.2.3. CO<sub>2</sub> dạng hoà tan: đây là dạng CO<sub>2</sub> được hoà tan trong máu, dạng này chỉ chiếm 9% các dạng vận chuyển CO<sub>2</sub> trong máu.

1.3. Khả năng đệm của hemoglobin

Ngoài vai trò vận chuyển O<sub>2</sub> và vận chuyển một phần CO<sub>2</sub> (dưới dạng carbamin), hemoglobin còn có vai trò đệm do nó có khả năng giữ H<sup>+</sup>.

Bảng 16.2. Các dạng vận chuyển CO<sub>2</sub>

Dạng vận chuyển 1<sup>o</sup> Vận chuyển (%)

HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 78

Carbamin 13

CO<sub>2</sub>: hoà tan 9

Bảng 16.3. Các phản ứng xảy ra ở đầu tận N của chuỗi α và β của hemoglobin.

Các đầu tận N

á trình

Suất pm Chuỗi α Chuỗi β

Sự tạo thành carbamin Có Có

Sự gắn DPG Không Có

Sự gắn H<sup>+</sup> (hiệu ứng Bohr) Có Không

Khả năng đệm của hemoglobin là do các nhóm có khả năng gắn H<sup>+</sup>, ví dụ như 4 nhóm amin tận cùng và các nhóm bên imidazol của gốc His. Một phân tử hemoglobin có 38 gốc His/4 chuỗi polypeptid của nó.

.\_ Hemoglobin có khả năng đệm 50%, còn các đệm khác (đệm phosphat trong hồng cầu, đệm protein huyết tương) đóng góp 10% khả năng đệm của máu. Phần H<sup>+</sup> được sinh ra từ H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> được hấp thu theo một cơ chế khác gọi là cơ chế đẳng hydro cũng của hemoglobin. Cơ chế đẳng hydro được biểu diễn ở hình 16.2,

Phổi Máu Mô

HCO<sub>2</sub> „

Từ không khí Tĩnh mạch

O<sub>2</sub> HHb

<— HHb HHb O<sub>2</sub>;

- H<sub>2</sub>O

HCO<sub>2</sub> H<sub>2</sub>O HbO<sub>2</sub> —y HbOQ; \_ , HbO<sub>2</sub> H<sub>2</sub>O HCO<sub>2</sub>

Y VIP

H<sub>2</sub>CO<sub>2</sub> Động mạch H<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>

PÀ SÀN

CO<sub>2</sub>; H<sub>2</sub>O H<sub>2</sub>O CO<sub>2</sub>;

Ra không khí :

Hình 16.2. Sơ đồ vận chuyển O<sub>2</sub> và sự vận chuyển CO<sub>2</sub> đẳng hydro của hemoglobin.

Cơ chế đẳng hydro có khả năng đệm 40% acid sinh ra trong quá trình vận chuyển

CO<sub>2</sub>; bình thường.

Bảng 16.4. Khả năng đệm H<sup>+</sup> sinh ra trong quá trình vận chuyển CO<sub>2</sub>:

Các cách đệm H<sup>+</sup> Khả năng đệm (%)

Sự đệm bởi hemoglobin 50

Sự đệm bởi các đệm khác 10

Sự đệm bởi cơ chế đẳng hydro 40

Trong hồng cầu, CO<sub>2</sub> tác dụng với H<sub>2</sub>O thành H<sub>2</sub>CO<sub>2</sub> dưới tác dụng của enzym carbonic anhydrase. H<sub>2</sub>CO<sub>2</sub> lại phân ly thành H<sup>+</sup> và HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>. H<sup>+</sup> được đệm bởi Hb, còn HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> trong hồng cầu cao hơn ở huyết tương nên được khuếch tán ra huyết tương. Để duy trì cân bằng anion, CT đi vào hồng cầu thay thế cho HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> nhờ sự đổi chỗ CT (xin xem chương 15: sự trao đổi muối- nước).

## 2. SỰ THĂNG BẰNG ACID-BASE

2.1. Cơ sở hóa lý của sự thăng bằng acid - base

2.1.1. Khái niệm về pH

Nước là chất phân ly yếu:

H<sub>2</sub>O <> H<sup>+</sup> + OH<sup>-</sup> (q@)

Hệ số cân bằng của sự phân ly của nước là:

[H<sup>+</sup>] [OH<sup>-</sup>]

8 m<sup>3</sup>

ng 1 lít nước tinh khiết = 1000/18 = 55,5 mol/L

(2)

Nồng độ của H<sub>2</sub>O tro



$$[H^+][OH^-] = K_{eq}[H_2O] = 1,8 \times 10^{-15,5} = 1,01 \times 10^{-14} \quad (3)$$

$$[H^+] = [OH^-] = 1 \times 10^{-7} \text{ mol/L}$$

Sorensen (1909) đã biểu thị nồng độ  $H^+$  ra pH bằng cách biến đổi các thông số sau:

$$pH = -\log [H^+] \quad (4)$$

$$[H^+][OH^-] = 1,0 \times 10^{-14}$$

$$\text{Lấy log 2 vế và nhân với } -1, \text{ ta có: } \log[H^+] + \log[OH^-] = \log 10^{-14} = -14$$

$$-\log[H^+] - \log[OH^-] = 14$$

$$\text{Ký hiệu } -\log[H^+] = pH \text{ và } -\log[OH^-] = pOH, \text{ ta có: } pH + pOH = 14$$

Các nồng độ  $[H^+]$  và  $[OH^-]$  có liên quan tương hỗ với nhau. Nếu nồng độ  $[H^+]$  cao thì  $[OH^-]$  phải thấp.

Ví dụ: nếu  $[H^+] = 10^{-2} M$  thì  $[OH^-] = 10^{-12} M$ .

#### 2.1.2. Phương trình Henderson-Hasselbalch

Một dung dịch acid yếu sẽ phân ly:  $HA \rightleftharpoons H^+ + A^-$

Hệ số phân ly sẽ là:

$$\frac{[H^+][A^-]}{[HA]} = K$$

$$[H^+] = K$$

$$\frac{[HA]}{[A^-]} = \frac{1}{K}$$

Lấy log 2 vế và nhân với -1, ta có:

$$\log \frac{[HA]}{[A^-]} = -\log K - \log$$

$$-\log [H^+] = -\log K - \log$$

$$\frac{[HA]}{[A^-]}$$

Ký hiệu  $-\log[H^+] = pH$  và  $-\log K = pK$ , ta có:

$$\frac{[HA]}{[A^-]}$$

$$pH = pK + \log$$

$$\frac{[HA]}{[A^-]}$$

Khả năng đệm tốt nhất của một dung dịch đạt được khi  $[A^-] = [HA]$ , nghĩa là khi đó  $pH = pK$ . Trong huyết tương, 90 đến 95%  $CO_2$  ở dưới dạng  $HCO_3^-$ , do đó nồng độ  $CO_2$  và  $[HCO_3^-]$  chỉ khác nhau độ khoảng 1mmol/L. Đối với hệ đệm  $[HCO_3^-]/H_2O \rightleftharpoons H^+ + CO_3^{2-}$  của huyết tương, phương trình Henderson-Hasselbalch sẽ là:

$$\frac{[HCO_3^-]}{[H_2O]}$$

$$pH = pK + \log$$

$$\frac{[HCO_3^-]}{[H_2O]}$$

Theo KH dc cơ độ của một khí trong một dung dịch tỷ lệ với áp lực  
yên phần của chí Có rên bề mặt của dịch. Đối với CO<sub>2</sub>, nồng độ CO<sub>2</sub> hoà tan tỷ lệ với  
lực riêng P<sub>CO<sub>2</sub></sub>. \_ong, dung dịch, nghĩa là phụ thuộc vào hệ số hoà tan  $\alpha$  của  
CO<sub>2</sub>). Sự phụ thuộc này được Xác định bằng phương trình: -

$$[\text{CO}_2 \text{ hoà tan}] = \alpha \cdot p\text{CO}_2; (\text{mEq/L})$$

$\alpha$  là hệ số hoà tan của CO<sub>2</sub>; và có giá trị

^ Wenderson-Hasselbalch lúc này sẽ trở thành: ^

bằng 0,03 mEq/L ở 37°C. Phương trình

$$[\text{HCO}_3^-]$$

$$\text{pH} = \text{pK} + \log$$

$$0,03 \cdot p\text{CO}_2$$

$$[\text{HCO}_3^-] \text{ được tính bằng mEq/L.}$$

Khi một acid mạnh được thêm vào máu, [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>] sẽ phản ứng với acid đó, tạo  
thành H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>] sẽ giảm đi và CO<sub>2</sub> được tạo thành. Vì cơ thể là một hệ thống mở  
nên CO<sub>2</sub> dư được thở ra, tỷ lệ [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>]/pCO<sub>2</sub> không bị biến đổi nhiều. Tương tự như  
\_ vậy, khi một base được thêm vào máu, nó sẽ bị trung hoà bởi H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Hệ thống đệm  
trong cơ thể thật sự là một hệ thống mở trong đó pCO<sub>2</sub> luôn được điều chỉnh để phù hợp  
\_\_\_ với yêu cầu của cơ thể. Nếu sự hô hấp không thực hiện được sự điều chỉnh này, pCO<sub>2</sub> sẽ  
- \_ bị thay đổi mạnh và hệ thống đệm bicarbonat sẽ kém hiệu lực. Hệ đệm HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>/H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>  
quan trọng vì:

\* Nhạy cảm với điều hoà bởi phổi và thận

\* Dễ đo lường

\* Có lượng lớn trong máu.

Phương trình Henderson-Hasselbalch là phương trình cơ bản thể hiện trạng thái  
(hằng bằng acid-base của cơ thể.

2.2. Sự thăng bằng acid-base trong cơ thể sống

Bình thường, pH máu động mạch = 7,38 - 7,42.

Lượng H<sup>+</sup> tạo thành trong quá trình chuyển hóa là khoảng 100 mEq/ 24h; pH máu  
được giữ thăng bằng nhờ các hệ đệm trong huyết tương và hồng cầu.

2.2.1. Các hệ đệm của cơ thể

- Các hệ đệm của huyết tương và dịch gian bào: Huyết tương và dịch gian bào có  
tác hệ đệm sau:

+ Hệ đệm bicarbonat: HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>/H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>

+ Hệ đệm phosphat: HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup>/H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>+</sup>

+ Hệ đệm protein: proteinat/protein

- Các hệ đệm của hồng cầu: Hồng cầu có các hệ đệm hemoglobin sau:

+ Hệ đệm hemoglobinat/hemoglobin: KHb/HHb

+ Hệ đệm oxyhemoglobinat/oxyhemoglobin: KHbOz/HHbO<sub>2</sub>

Khả năng đệm của các hệ đệm của máu được chỉ ra ở bảng 16.5.

Bảng 16.5. Khả năng đệm của các hệ đệm của máu

Các hệ đệm của máu Khả năng đệm (%)

Hệ đệm hemoglobin 82

Hệ đệm protein 10

Hệ đệm bicarbonat 7

Hệ đệm phosphat 1

- Các hệ đệm của dịch trong tế bào:

\_\_\_ Trong tế bào có K<sup>+</sup>, protein và các phosphat hữu cơ cao có khả năng đệm tốt sự biến đổi pH khi CO<sub>2</sub> thay đổi. Khả năng đệm của tế bào của các mô là rất lớn, chiếm tới 52% trong tổng số khả năng đệm của cơ thể đối với các acid chuyển hóa (bảng 16.6).

Bảng 16.6. Khả năng đệm của các hệ đệm của cơ thể đối với các acid chuyển hóa

Các mô Khả năng đệm (%)

Tế bào của các mô 52

Các dịch ngoài tế bào 42

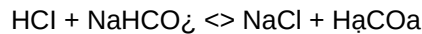
Hồng cầu 6

2.2.2. Sự điều hoà thăng bằng acid-base của cơ thể

- Tác dụng của hệ đệm: các hệ đệm có vai trò điều hoà nhanh chóng các tác nhân gây ra mất thăng bằng nội môi về acid-base.

Ví dụ: đối với hệ đệm bicarbonat: NaHCO<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>

Khi một acid HA xâm nhập vào cơ thể, nó sẽ tác dụng với phần NaHCO<sub>3</sub> của hệ đệm bicarbonat (ví dụ HA là HCl):



")

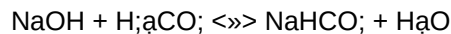
CO<sub>2</sub> + H<sub>2</sub>O

Sản phẩm tạo thành là CO<sub>2</sub> và H<sub>2</sub>O. CO<sub>2</sub> là chất dễ bay hơi, được phổi thở ra ngoài nên pCO<sub>2</sub> máu không bị tăng. Như vậy, khi một acid xâm nhập vào cơ thể, mặc dù phải sử dụng một phân HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, nhưng tỷ số phương trình Henderson-Hasselbalch ít thay đổi, điều này cũng có nghĩa là pH của máu ít bị thay đổi.

Trái lại, khi một base, ví dụ NaOH xâm nhập

> vào cơ thể, nó sẽ tác dụng với phần

H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> của hệ đệm bicarbonat (ví dụ base là NaOH)



cũng rất ít bị thay đổi. \ YẾt tương và dịch gian bảo và HO; pH của máu

- Điều hoà bởi cơ chế sinh lị:

+ Điều hoà thăng bằng acid-base bởi phổi:

Vai trò của phổi là làm cho cơ thể n

dụng của hệ đệm bicarbonat và hemoglobi

với tốc độ 200 ml/phút ( 20 mmol/phút,

chuyên CO?).

gười thành một hệ thống mở, thông qua tác

n. CO; được tạo thành liên tục trong tô chức

liên tục được đào thải ở phổi (xem phần vận

ng vài te xâm nhập vào cơ thể, nó sẽ tác dụng với NaHCO; của hệ đệm

HN ng kh ảnh TẾ → CO; và H<sub>2</sub>O. CO; tạo thành được đào thải qua phổi.

Kết quả là acid mạnh bị mất đi, trong khi cơ thể chỉ mất một phần NaHCO; , còn pCO<sub>2</sub> không thay đổi. : :

Khi một base mạnh xâm nhập vào cơ thể, các ion OH- của base mạnh sẽ kết hợp

với CO; (dưới dạng hoà tan hay H<sub>2</sub>CO) tạo thành HCO; và H<sub>2</sub>O. Lượng CO; qua phổi

sẽ giảm nhưng pCO của máu vẫn giữ ở mức bình thường. Sự tăng pH sau khi thêm một

base mạnh vào cơ thể sẽ trở nên không đáng kể.

+ Sự điều hoà thăng bằng acid-base bởi thận:

Có ba cơ chế chính của thận để điều hoà thăng bằng acid base nhằm duy trì lượng

bicarbonat có trong khu vực ngoài tế bào:

\_\_\_ ~ Thận tái hấp thu bicarbonat: gần 90% bicarbonat được tái hấp thu ở ống lượn

gần. Trong. tế bào ống thận CO<sub>2</sub> và H<sub>2</sub>O được tạo thành trong các quá trình chuyên biệt,

được chuyển thành H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; dưới tác dụng của cacbonic anhydrase cùng với Na<sup>+</sup> được tái hấp thu trở lại máu.

- Thận tái tạo ion carbonat bằng cách đào thải ion H<sup>+</sup>. Ở ống lượn xa ion H<sup>+</sup> cũng

được đào thải thế chỗ cho Na<sup>+</sup> đã được tái hấp thu cùng với HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>. Trong nước tiêu,

các muối Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> nhận H<sup>+</sup> trở thành muối NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, làm cho pH giảm, còn Na<sup>+</sup> được tái hấp thu vào máu.

- Một cơ chế thứ ba cũng xảy ra ở ống lượn xa là tế bào ống thận bài tiết ion H<sup>+</sup>

dưới dạng muối amon. Ở tế bào ống thận, NH<sub>4</sub> được tạo ra chủ yếu do thủy phân glutamin

dưới tác dụng của ðlufaminase. NH<sub>4</sub>: khuếch tán thụ động ra nước tiêu, cùng với H<sup>+</sup> đào

thải dưới dạng muối NH<sub>4</sub><sup>+</sup>† (xin xem thêm chương 18: hóa sinh thận và nước tiểu).

Hàng ngày có tới 30-50 mEq ion H<sup>+</sup> được đào thải ra nước tiểu dưới dạng muối

amoni và khoảng 10-30 mEq dưới dạng các muối acid khác.

2.3. Các thông số sử dụng để đánh giá trạng thái acid-base của cơ thể

2.3.1. pH máu

pH máu được sử dụng để đánh giá tình trạng thăng bằng acid-base của cơ thể là

pH máu động mạch hoặc máu mao mạch đã được động mạch hóa, trong điều kiện máu không bị tiếp xúc với oxy. Để đánh giá tình trạng thăng bằng acid-base của cơ thể, cần phải đánh giá kết hợp pH máu với các thông số thăng bằng SBIC-UGE khác.

Bình thường pH máu động mạch của người khỏe mạnh nằm trong khoảng 7,385

7,42. Sở dĩ pH máu của người khỏe mạnh được duy trì ở mức độ bình thường là nhờ khả năng đệm của các hệ đệm trong máu và cơ chế hoạt động điều chỉnh của phổi và thận,

### 2.3.2. $p\text{CO}_a$ máu động mạch

$p\text{CO}_a$  máu chỉ phụ thuộc vào sự hoạt động điều hoà của. phổi, tức là phụ thuộc vào mức độ thông khí phế nang.  $p\text{CO}_a$  máu tỷ lệ nghịch với mức độ thông khí phế nang.

Bình thường,  $p\text{CO}_a$  máu dao động xung quanh 40 mmHg.

### 2.3.3. Bicarbonat thực (AB = actual bicarbonate):

Bicarbonat thực là nồng độ bicarbonat trong máu thử được lấy trong điều kiện không tiếp xúc với không khí, tương ứng với pH và  $p\text{CO}_2$ ; thực của máu được định lượng.

Giá trị bình thường của AB là 25 mmol/L. Thông số này phụ thuộc nhiều vào  $p\text{CO}_2$ . Khi  $p\text{CO}_2$  tăng cao, AB sẽ tăng lên theo.

### 2.3.4. Bicarbonat chuẩn (SB: standard bicarbonate):

Bicarbonat chuẩn là nồng độ  $\text{HCO}_3^-$  ở điều kiện chuẩn:  $p\text{CO}_2 = 40 \text{ mmHg}$ ,  $t^\circ = 37^\circ\text{C}$ ,

Giá trị bình thường của SB là 25 mmol/L. Giá trị SB chỉ thay đổi trong trường hợp rối loạn thăng bằng acid-base chuyển hóa.

### 2.3.5. Base đệm (BB = buffer base):

Base đệm là tổng số nồng độ của các anion đệm trong máu toàn phần ( $\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{HPO}_4^{2-}$ , protein, Hb, ...). BB không phụ thuộc nhiều vào  $p\text{CO}_2$  máu, nhưng bị phụ thuộc một phần vào nồng độ Hb máu. Giá trị BB bình thường của máu là 46 mEq/L.

### 2.3.6. Base dư (EB = excess base):

Base dư (hoặc base thiếu) là lượng base thiếu hụt trong máu. Base dư được xác định bằng lượng acid được thêm vào máu để đưa pH máu về pH = 7,40 ở điều kiện  $p\text{CO}_2 = 40 \text{ mmHg}$  và nhiệt độ =  $37^\circ\text{C}$ .

Giá trị EB bình thường của máu có pH = 7,4;  $p\text{CO}_2 = 40 \text{ mmHg}$  ở  $37^\circ\text{C}$  là bằng 0.

EB có giá trị âm khi thiếu base (thừa acid), EB có giá trị dương khi thừa base (thiếu acid) trong máu. Thông số EB của máu chẳng những thể hiện tình trạng rối loạn thăng bằng acid-base của cơ thể mà nó còn cho phép đánh giá lượng base thiếu hoặc thừa, từ đó có thể tính toán lượng base hoặc acid cần thiết phải đưa vào cơ thể để điều chỉnh lại sự thăng bằng acid-base cho bệnh nhân.

## 3. RỐI LOẠN THĂNG BẰNG ACID-BASE

\_\_\_ Rối loạn thăng bằng acid-base là một tình trạng bệnh lý làm thay đổi pH sinh lý của máu. Có 4 loại rối loạn thăng bằng acid-base chủ yếu, đó là nhiễm toan chuyển hóa,

I

:ấm kiểm chuyên hóa, nhiễm toan hô hận và -L. v2 ...,

"ion thăng bằng acid-base hỗn hợp, ô nhiễm kiểm hô hấp, Ngoài ra, còn 4 loại

sĩ Nhiễm toan chuyển hóa

### 31.1. Định nghĩa nhiễm toan chuyển hoá

Nhiễm toan chuyên hóa (metabolic acj

mức độ  $\text{HCO}_3^-$  huyết tương bị giảm, do đó |

ình thường. Các phát hiện hóa sinh trong

nồng độ  $\text{HCO}_3^-$  huyết thanh giảm, có sự giảm  $\text{pCO}_2$ ; khi có bù bởi phổi và có sự toan

hóa nước tiêu khi có bù bởi thận. pH máu thấp trước khi có bù và có giá trị bình thường

hoặc giảm nhẹ SAU đã được bù.  $\text{Cl}^-$  có thể tăng nếu nhiễm toan chuyển hóa do  $\text{HCO}_3^-$

bị mất khi ỉa chảy.  $\text{K}^+$  có thể giảm trong nhiễm acid do thân hoặc đờ ỉa chảy có sự mất

$\text{K}^+$  hoặc trong nhiễm acid do cetonc trong đái tháo đường.

dosis) là rối loạn thăng bằng acid-base do

ảm pH của máu giảm xuống dưới giới hạn

nhiễm toan chuyển hóa bao gồm pH thấp,

### 3.1.2. Nguyên nhân nhiễm toan chuyển hoá

Nhiễm toan chuyên hóa có thể do các nguyên nhân chủ yếu sau: do sự tạo thành

H $^+$  tăng, ăn uống thừa acid, bài tiết H $^+$  giảm hoặc mất  $\text{HCO}_3^-$  (bảng 16.7).

Bảng 16.7. Các nguyên nhân gây nhiễm toan chuyển hoá

Các nguyên nhân gây nhiễm toan chuyển hoá

#### 1. Sự tạo thành H $^+$ tăng:

- Nhiễm acid cetonc: đái tháo đường, alcol

- Nhiễm acid lactic: thiếu oxy mô, thuốc (ethanol, methanol, sorbitol), bầm sinh (thiếu hụt glucose 6 phosphatase, giảm sự tân tạo glycogen hoặc giảm sự oxy hóa pyruvat).

- Nhiễm độc: ethanol, methanol, ethylen glycol và salicylat.

- Nhiễm acid hữu cơ bầm sinh

#### 2. Ăn uống thừa acid:

~ Ngộ độc acid

- Tiếp nhận ngoài đường tiêu hóa thừa một số acid amin

#### 3. Sự bài tiết H $^+$ giảm:

- Nhiễm acid do ống thận.

- Suy thận nói chung

- Các chất ức chế carbonat dehydratase.

#### 4. Mất bicarbonat:

~ Tiêu chảy

- Dò hoặc dẫn lưu tuy, ruột hoặc mật.

Sự bù bởi phổi được thực hiện bởi sự tăng thông khí phế nang để đào thải  $\text{CO}_2$ ; ra

khỏi cơ thể, điều này làm giảm  $\text{pCO}_2$  và do đó làm  $\text{H}_2\text{CO}_3$  giảm, tỷ số  $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$

lăng và pH máu tăng dần về giới hạn bình thường. Sự bù bởi phổi được bắt đầu khi pH

thấp kích thích các chemoreceptor và quá trình bù bởi phổi được hoàn thành trong

oảng từ 12 đến 24 giờ.

Sự bù bởi thận có hiệu quả hơn khi nguyên nhân gây nhiễm kiềm chuyển hóa không phải do thận. Thận đáp ứng với nhiễm toan chuyển hóa SH Độ vo, bài tiết H<sup>+</sup> và tăng tái hấp thu HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>. Sự bù đối với nhiễm toan chuyển hóa hang được hoàn thành trong khoảng thời gian từ 2 đến 4 ngày, khi sự bài tiết H<sup>+</sup> trở về bình thường,

### 3.2. Nhiễm kiềm chuyển hoá

3.2.1. Định nghĩa: nhiễm kiềm chuyển hóa (metabolic. alkalosis) là một tình trạng thừa HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> trong máu, sự tăng HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> làm cho tử số của phương trình Henderson. Hasselbalch tăng, dẫn đến tỷ số HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>/H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> tăng, do đó làm pH máu cao hơn bình thường. Có hai điều kiện cần thiết của nhiễm kiềm chuyển hoá: một là, nồng độ HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> ngoài tế bào tăng và hai là, thận không có khả năng bài tiết lượng HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> đó. Khi nhiễm kiềm chuyển hóa, pH tăng, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> tăng, pCO<sub>2</sub> > động mạch bình thường hoặc tăng nhẹ nếu sự bù bởi phổi xảy ra, mặc dù pCO<sub>2</sub> rất hiếm khi tăng vượt quá 60 mmHg (một pCO<sub>2</sub> cao hơn có thể chỉ ra một nhiễm acid hô hấp trùm lên một nhiễm kiềm chuyển hoá). pH tăng trong nhiễm kiềm chuyển hóa không được bù hoặc được bù một phần, nhưng bình thường khi nhiễm kiềm được bù hoàn toàn K<sup>+</sup> và CT bị giảm, Nước tiểu thường kiềm vì sự bài tiết acid bị giảm và sự bài tiết HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> tăng.

### 3.2.2. Nguyên nhân nhiễm kiềm chuyển hoá

Nhiễm kiềm chuyển hóa có thể do tiếp nhận thừa chất kiềm, do mất H<sup>+</sup> hoặc do K<sup>+</sup> bị cạn kiệt. Một nhiễm kiềm cấp có thể bị gây nên do nôn mửa, do ăn uống phải các chất kháng acid hoặc HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>. Nhiễm kiềm chuyển hóa mạn có thể do điều trị steroid, bệnh Cushing, cường aldosteron hoặc uống thừa licoric trong một thời gian dài. Các nguyên nhân của nhiễm kiềm chuyển hóa được nêu ở bảng 16.8.

Bảng 16.8. Các nguyên nhân gây nhiễm kiềm chuyển hoá

Các nguyên nhân gây nhiễm kiềm chuyển hoá

#### 1. Mất các ion H<sup>+</sup>:

- Bệnh đường tiêu hoá:

- + Hút dạ dày
- + Nôn do hẹp môn vị
- + Tiêu chảy mất Cl<sup>-</sup>: bầm sinh

- Bệnh thận:

- + Thừa corticoid chuyển hóa muối (hội chứng Cushing, hội chứng Conn)
- + Các thuốc có hoạt tính corticoid chuyển hóa muối (carbenloxolon)
- + Điều trị tiêu chảy (không tiết kiệm K<sup>+</sup>)
- + Điều chỉnh quá nhanh sự tăng CO<sub>2</sub> mạn tính
- + Sự cạn kiệt K<sup>+</sup>

#### 2. Tiếp nhận quá nhiều kiềm:

- Điều trị tình trạng nhiễm acid
- Ăn uống quá nhiều kiềm

### 323. Sự bù trong nhiễm kiềm chuyển hoá

Trong nhiễm kiềm chuyển hóa, pH tăng đối với nhiễm kiềm chuyển hóa cũng đúng và thận. Khi nhiễm kiềm chuyển hóa, pH tăng thông khí phế nang, do đó  $p\text{CO}_2$  tăng. Thận chuyển hóa bằng cách giảm tái hấp thu  $\text{HCO}_3^-$  và tỷ số  $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$  lớn hơn 20/1. Sự bù thực hiện bởi 2 cơ quan bài tiết là phổi và thận. Thận gây ức chế trung tâm hô hấp, làm giảm hô hấp Hi-Lar với pH tăng trong nhiễm kiềm chuyển hóa: +, nghĩa là tăng bài xuất  $\text{HCO}_3^-$  để là giảm tỷ số của J-Ni trình Henderson-Hasselbalch, đồng thời giữ lại  $\text{H}_2\text{CO}_3$ , By thì nhất nó lại  $\text{CO}_2$  để duy trì, TH4U SỐ CỦA phương trình này. Kết quả là cơ chế này có tác dụng đưa tỷ số này VỀ giá trị 20/1 và đưa pH về gần pH sinh lý 7,40. : Sự bù bởi phổi trong nhiễm kiềm chuyển hóa ít có hiệu quả vì đã được bù : chuyển hóa ít có hiệu quả vì đây là nguyên nhân loạn acid-base nguyên phát. Sự giảm thông khí phế nang cũng làm giảm BIẾT 34 gHePD

### 3.3. Nhiễm acid hô hấp

331. Định nghĩa Nhiễm acid hô hấp (respiratory acidosis) là tình trạng tăng áp lực riêng phần của  $\text{CO}_2$  trong máu ( $p\text{CO}_2$ ), nguyên nhân là do giảm thông khí phế nang. "ng Pha Tan n. trong suy hô hấp mạn hoặc trong đợt cấp của suy hô hấp mạn. nhiễm acid hô hấp cấp,  $p\text{CO}_2$  máu tăng, pH giảm,  $\text{HCO}_3^-$  bình thường à tỷ số  $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$  giảm. f tộ ì tē IẾ IỀN /08

#### 3.3.2. Các nguyên nhân gây nhiễm acid hô hấp

Nguyên nhân cơ bản của nhiễm acid hô hấp là do giảm thông khí phế nang nguyên phát một cách quá mức (Bảng 16.9).

#### Bảng 16.9. Các nguyên nhân gây nhiễm acid hô hấp

Các nguyên nhân gây nhiễm acid hô hấp

##### 1. Tắc đường thở:

- Bệnh tắc đường thở mạn tính: viêm phế quản, phế thũng
- Co thắt phế quản: hen
- Sự hít nín thở lâu

##### 2. Ức chế trung tâm hô hấp:

- Thuốc mê
- Thuốc an thần
- Chấn thương não
- Khối u

##### 3. Bệnh thần kinh cơ:

- Bệnh bại liệt
- Bệnh thần kinh cơ
- Uốn ván, ngộ độc botulium
- Các chất gây độc thần kinh

##### 4. Bệnh phổi

- Xơ phổi



- Viêm phổi nặng .
  - Hội chứng nguy cấp hô hấp
5. Bệnh ngực ngoài phổi:
- Nẹp ngực
  - Vẹo cột sống, gù nặng

### 3.3.3. Sự bù trong nhiễm acid hô hấp

Trong nhiễm acid hô hấp, (hận đóng vai trò chủ yếu bằng cách giữ lại  $\text{HCO}_3^-$ , mặc dù cũng có sự tham gia bù một phần của phổi. Thận bù đối với nhiễm acid hô hấp bằng cách tăng sự trao đổi  $\text{Na}^+$  và  $\text{H}^+$  (nghĩa là làm tăng bài xuất  $\text{H}^+$  và giữ lại  $\text{Na}^+$ ), giữ lại  $\text{HCO}_3^-$  và tăng sự tạo thành  $\text{NH}_4^+$ . CF huyết thanh giảm vì CT được trao đổi với  $\text{HCO}_3^-$  và được bài tiết cùng với  $\text{H}^+$  và  $\text{NH}_4^+$ . Một phần  $\text{CO}_2$  đi vào tế bào, được hydrat hóa nhờ enzym carbonic anhydrase để tạo thành  $\text{H}_2\text{CO}_3$ .  $\text{H}_2\text{CO}_3$  sau đó được phân ly thành  $\text{H}^+$  và  $\text{HCO}_3^-$ .  $\text{H}^+$  được đệm bởi hệ đệm hemoglobin và các đệm khác; còn  $\text{HCO}_3^-$  sẽ làm tử số của phương trình Henderson-Hasselbalch, do đó làm pH máu tăng dần về pH sinh lý. Sự bù của thận bắt đầu được thực hiện trong khoảng từ 6 đến 12 giờ, đạt tối ưu trong khoảng 2 đến 3 ngày và hoàn thành và khoảng ngày thứ 5 sau. rối loạn. Trong nhiễm acid hô hấp mạn, sự bù của thận không có hiệu quả để đưa pH về pH sinh lý như khi bị nhiễm acid hô hấp cấp.

### 3.4. Nhiễm kiềm hô hấp

3.4.1. Định nghĩa. Nhiễm kiềm hô hấp (Respiratory alkalosis) là tình trạng giảm  $\text{pCO}_2$  máu, nguyên nhân là do tăng thông khí phế nang quá mức. Nhiễm kiềm hô hấp thường gặp trong suy hô hấp cấp hoặc trong đợt cấp của suy hô hấp mạn. Khi bị nhiễm kiềm hô hấp,  $\text{pCO}_2$  máu giảm, pH tăng,  $\text{HCO}_3^-$  bình thường và tỷ số  $\text{HCO}_3^- / \text{H}_2\text{CO}_3$  tăng.

#### 3.4.2. Các nguyên nhân gây nhiễm kiềm hô hấp

Nguyên nhân cơ bản của nhiễm kiềm hô hấp là do tăng thông khí phế nang nguyên phát một cách quá mức. Một số nguyên nhân gây nhiễm kiềm hô hấp có thể là do thiếu oxy, do tăng thông khí phế nang hoặc phù phổi (Bảng 16. 10).

Bảng 16.10. Các nguyên nhân gây nhiễm kiềm hô hấp

Các nguyên nhân gây nhiễm kiềm hô hấp

#### 1. Thiếu oxy:

- Lên núi cao
- Thiếu máu nặng
- Bệnh phổi

#### 2. Thông khí tăng:

- Kích thích hô hấp: ví dụ do salicylat
- Rối loạn hoạt động của não: chấn thương, nhiễm trùng, khối u
- Suy gan
- Nhiễm khuẩn máu do vi khuẩn gram (+)
- Hội chứng tăng thông khí nguyên phát
- ~ Tăng thông khí tự nguyện

#### 3. Bệnh phổi:

- ~ Phù phổi
- Tràn khí màng phổi

#### 4.3. Sự bù trong nhiễm kiềm hô hấp

$2 \text{Na}^+ + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{NaOH} + 2 \text{H}^+$

homoreceptor OF K<sub>2</sub> hấp không đáp ứng với pO<sub>2</sub>; é N ch H<sub>2</sub>lg th THẾ Dư bã kíp

Tuy bà chuyển hóa sẽ được một số hệ đệm

hemoglobina/ hemoglobin, proteinat/protein và

cùng ch ác P Hi H<sub>2</sub> biến đổi thành H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Việc đệm đối với HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> làm giảm

HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> Và m Anh ã h 3; dân đến làm giảm tỷ số HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>/H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> của phương trình

Henderson-Hasselbalch, do đó làm giảm pH. H<sup>+</sup> của các hệ đệm đã sử dụng trong quá

vịnh đệm được thay thế bởi K<sup>+</sup>, điều này làm K<sup>+</sup> máu hạ

σ

m sẽ phát huy tác dụng: các hệ đệm

hệ đệm phosphat (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>/NaHPO<sub>4</sub>)

#### 3.5. Những rối loạn acid-base hỗn hợp

Trong thực tế lâm sàng có thể thấy nhiều loại rối loạn acid-base. Có một số rối

loạn thăng bằng acid-base hỗn hợp do hậu quả của sự kết hợp của 2 hay nhiều sự mất

thăng bằng. acid-base tiên phát hoặc của một sự rối loạn acid-base mà không được bù

một cách đầy đủ. Một số rối loạn thăng bằng acid-base hỗn hợp có thể gặp là:

1. Rối loạn thăng bằng acid-base hỗn hợp do một nhiễm acid hô hấp kết hợp với một nhiễm kiềm chuyển hóa khi nhiễm acid hô hấp kéo dài và bệnh nhân được điều trị với một lượng thừa các thuốc lợi niệu, các thuốc này có tác dụng làm giảm mạnh thể tích máu động mạch, gây nên một sự giảm K<sup>+</sup> máu và dẫn đến một sự nhiễm kiềm chuyển hóa chùm (trùm) lên. ở những bệnh nhân này, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> và pCO<sub>2</sub> máu tăng nhưng K<sup>+</sup> máu giảm.
2. Rối loạn thăng bằng acid-base hỗn hợp do một nhiễm kiềm hô hấp kết hợp với một nhiễm acid chuyển hóa khi bệnh nhân bị ngộ độc salicylat do uống quá liều aspirin. Lúc đầu, aspirin kích thích các thụ thể hóa học (chemoreceptor), làm tăng thông khí phế nang quá mức, gây nên nhiễm kiềm hô hấp. Sau đó, các sản phẩm phụ của salicylat trong thuốc aspirin sẽ dẫn đến nhiễm acid chuyển hóa. Một pCO<sub>2</sub> thấp với một pH máu bình thường có thể chỉ dẫn một sự uống aspirin quá liều. Nhiễm acid chuyển hóa chiếm ưu thế ở trẻ em, trái lại nhiễm kiềm hô hấp có khuynh hướng chiếm ưu thế ở tuổi vị thành niên và ở người lớn.
3. Rối loạn thăng bằng acid-base hỗn hợp do một nhiễm acid hô hấp kết hợp với một nhiễm acid chuyển hóa khi nhiễm acid hô hấp do ngừng hoạt động tim phổi và nhiễm acid chuyển hóa do tăng acid lactic máu gây nên do thiếu oxy mô. Trong trường hợp này, pH của máu sẽ rất thấp vì cả hai nguyên nhân này đều dẫn đến nhiễm acid, nghĩa là làm giảm pH.
4. Rối loạn thăng bằng acid-base hỗn hợp do một nhiễm kiềm hô hấp kết hợp với một nhiễm kiềm chuyển hóa khi bệnh nhân được sử dụng máy hô hấp nhân tạo kết hợp với việc điều trị bằng thuốc lợi tiểu mà không được theo dõi một cách cẩn thận. Trong tình trạng này, pH máu sẽ rất cao do sự tham gia của cả hai loại nhiễm kiềm hô hấp và nhiễm kiềm chuyển hóa.

CÂU HỎI ÔN TẬP

1. Trình bày sự vận chuyển  $O_2$  và  $CO_2$  trong máu.
2. Trình bày thành phần và khả năng đệm của các hệ đệm của máu.
3. Trình bày vai trò của phổi trong sự điều hoà thăng bằng acid-base của cơ thể,
4. Trình bày vai trò của thận trong sự điều hoà thăng bằng acid-base của cơ thể
5. Trình bày các loại rối loạn thăng bằng acid-base.

iwtwœLUʹũItư<a ae ỄmH————rrrrrw

## Chương 17

### HÓA SINH GAN

#### MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Phân tích vai trò của gan trong chuyển hóa glucid, lipid và protein.
2. Trình bày được thành phần hóa học chính và vai trò của mật.
3. Phân tích được vai trò và các cơ chế khử độc của gan.
4. Trình bày được các xét nghiệm hóa sinh liên quan đến bệnh gan.

Gan là cơ quan nội tạng lớn nhất của cơ thể người có chức năng phức tạp và quan trọng trong tiêu hóa, hấp thu, chuyển hóa các chất cũng như khử độc và đào thải các chất ra khỏi cơ thể. Gan có chức năng chuyển hóa, tổng hợp và bài tiết các chất đều rất cần thiết cho cơ thể. Gan là cơ quan duy nhất có thể tái sinh tế bào đã bị phá hủy bởi một số tác nhân hoặc bệnh tật nhất thời. Tuy nhiên, nếu gan bị tổn thương nhiều lần và kéo dài, nó có thể bị tổn thương không thể hồi phục và ảnh hưởng đến chức năng thiết yếu của nó.

Do đảm nhận nhiều chức năng chuyển hóa là cửa ngõ của các chất vào cơ thể qua bộ máy tiêu hóa, nên gan là một cơ quan dễ bị nhiễm bệnh. Tỷ lệ bệnh gan-mật thường cao hơn bệnh lý của các cơ quan khác và các xét nghiệm hóa sinh là rất quan trọng giúp cho việc chẩn đoán và theo dõi điều trị các bệnh lý của hệ thống này.

Chương này tập trung vào cấu trúc, chức năng bình thường của gan, bệnh gan và các xét nghiệm được sử dụng để giúp chẩn đoán rối loạn bệnh gan.

#### ĐẠI CƯƠNG

##### Sơ lược giải phẫu gan

Gan là một cơ quan lớn và phức tạp nặng khoảng 1,2 - 1,5 kg ở người lớn khỏe mạnh. Gan nằm bên dưới và gắn vào cơ hoành, được bảo vệ bởi lồng xương sườn phía dưới bên phải. Mặc dù sự phức tạp về chức năng, cấu trúc gan tương đối đơn giản. Nó được phân chia không đều thành hai thùy: thùy phải lớn gấp khoảng 6 lần thùy trái và không có sự khác nhau về chức năng giữa các thùy. Có sự lưu thông tự do các chất giữa các vùng của gan (hình 17.1).

Không giống như hầu hết các cơ quan, chỉ có một nguồn cung cấp máu duy nhất, Gan là một cơ quan rất giàu mạch máu và được cung cấp máu bởi 2 nguồn: động mạch gan và tĩnh mạch cửa. Đường động mạch gan, một nhánh của động mạch chủ, cung cấp máu giàu ôxy đến gan và cung cấp khoảng 25% tổng lượng máu cho gan. Tĩnh mạch cửa cung cấp máu giàu chất dinh dưỡng (thu nhận các chất dinh dưỡng ở đường

nh A : ả ấu cho gan. Hai nguồn cung cấp máu -  
 tiêu hóa) và cung cấp khoảng 75% tổng lượng máu ch AEvch u  
 hợp nhất và chảy vào các mạch máu nằm giữa các tÊ bào gan. Có khoảng 1.500 mL máu  
 đi qua gan mỗi phút.

\\

| | £ ^ . \* .

Cơ hoành —————T" CB HE \ Dây chằng liềm

Thùy gan phải ( ) =. Thùy gan trái

Túi mật \ = Dạ dày

®—S—. ấ.)

::' c1 |

"", 4ñ

Hình 17.1. Vị trí giải phẫu gan

Hệ thống bài tiết của gan bắt đầu từ các vi quản mật (canaliculi). Các vi quản mật  
 là không gian giữa các tế bào gan tạo thành các đường mật trong gan, nơi các sản phẩm -  
 bài tiết của tế bào có thể đưa vào đó. Các đường mật trong gan tập hợp tạo thành ống  
 gan phải và trái. Các ống gan phải và trái sẽ kết hợp tạo ống gan chung, cuối cùng nó  
 kết hợp với ống túi mật để tạo thành ống mật chung. Các chất bài tiết qua đường mật  
 sau đó sẽ được đưa vào tá tràng (hình 17.2).

Ống túi mật Ống gan phải Ống gan trái

Hình 17.2. Hệ thống bài tiết mật ở gan

Về vị thể: gan được chia thành các đơn vị được nhỏ gọi là các tiểu thùy gan  
 (lobules). Các tiêu thùy gan là các đơn vị chức năng của gan đảm bảo tất cả các chức  
 năng trao đổi chất và bài tiết của gan. Mỗi tiểu thùy gan cấu trúc hình lục phương có  
 một tĩnh mạch ở giữa (được gọi là tĩnh mạch trung tâm) với các bộ ba cửa tại mỗi góc.

Mỗi bộ ba [GSC/BDC chứa một động mạch gan, tĩnh mạch cửa, và một ống mật bao bởi mÔ. liên kết. Gan có hai loại tẾ bào chính: tẾ bào gan và tẾ bào Kupffer Các đẾ bào gan chiếm khoảng 80% th tích gan, là những tẾ bào lớn đi từ tĩnh mạch trung am tới vùng ngoại biên của Các tiêu thụ gan. Các tẾ bào này thực hiện các chức năng ịnh và đảm nhiệm các đặc tính của gan. TẾ bào Kupffer là các đại thực bào nằm ở các mạch máu nhỏ (sinusoids) của gan và hoạt động như các thực bào hoạt động có ả năng ăn vi khuẩn, mảnh vụn, chất độc, và các chất khác chảy qua các xoang mạch nhỏ (Hình 17.3).

Ống mật gian tiêu thụ Vi khuẩn mật TẾ bào Kupffer TẾ bào gan

Nhánh Nhánh TM Trung tâm tiểu thụ

tĩnh mạch động mạch

cửa gan gan (máu đi khỏi gan)

Hình 17.3. Hình ảnh vi thể gan

#### 4.THÀNH PHẦN HÓA HỌC CỦA NHU MÔ GAN

Thành phần các chất cấu tạo gan thay đổi tùy theo điều kiện hoạt động, ăn uống, thời kỳ hoạt động của cơ thể.

Bảng 17.1. Thành phần hóa học của gan tính theo tỷ lệ %

Các chất Tỷ lệ % ~

Nước 70-75

Chất khô 25-30

Protein 12-15

Glycogen 2-10

Glucose 0,1

Lipid trung tính 2,0

Phospholipid 25

Cholesterol vn

Các chất khoáng rất thấp

Các vitamin rất thấp

- Protein: protein chiếm khoảng 1/2 chất khô của gan. Những protein của gan là collagen, ferritin. Ferritin là sự kết hợp của 8lbumin, globulin, một ít nucleoprotein,

apoferritin và sắt, vì vậy ferritin là dạng dự trữ sắt của cơ thể. Ngoài - gan còn chứa nhiều acid amin tự do như cystein, methionin, tryptophan, arginin, glycin, histidin và nhiều nhất là acid glutamic.

- Glucid: chiếm khoảng 2-10% trọng lượng khô của gan tùy theo tình trạng cơ thể. Glucid ở gan chủ yếu là glycogen.

- Lipid: lipid gan chiếm khoảng 5% trọng lượng khô của gan, trong đó 40% là lipid trung tính, 50% là phospholipid còn lại 10% là cholesterol.

- Enzym và vitamin: gan đảm nhận nhiều chức năng chuyển hóa quan trọng của cơ thể nhờ có một hệ thống enzym rất hoàn chỉnh và có nhiều enzym mà các tổ chức khác không có.

Gan có chứa nhiều vitamin A,D, K, các vitamin nhóm B (B1, B2, B12,...) và vitamin C. Ngoài ra gan còn chứa một số ion kim loại quan trọng như Fe, Na, K, Mg, Cu, Zn...

## 2. CHỨC NĂNG CHUYỂN HÓA GLUCID, LIPID, PROTEIN CỦA GAN

Các chuyển hóa hóa sinh xảy ra ở gan rất mạnh, phong phú, phức tạp. Nói đến hoạt động hóa sinh của gan là nói đến hầu hết các hoạt động hóa sinh trong tế bào. Ở đây chỉ nêu ra những đặc điểm hóa sinh quan trọng của gan khác với các tổ chức khác.

### 2.1. Chức năng chuyển hóa glucid

Chuyển hóa glucid là một trong những chức năng quan trọng nhất của gan. Khi hấp thu glucose từ đường tiêu hóa (sau bữa ăn), gan có thể làm ba việc: (1) sử dụng glucose cho nhu cầu năng lượng riêng của nó, (2) đưa glucose vào máu cung cấp cho các mô ở ngoại biên, hoặc (3) lưu trữ glucose dưới dạng glycogen.

Gan có vai trò quan trọng trong việc duy trì ổn định nồng độ glucose máu do khả năng dự trữ glucose ở dạng glycogen (quá trình tân tạo glycogen) và quá trình ngược lại là phân hủy glycogen cung cấp glucose vào máu tùy thuộc vào nhu cầu của cơ thể. Khi nguồn glycogen cạn kiệt, gan sẽ tạo ra glucose từ các chất khác như pyruvate, lactate, và acid amin qua quá trình gọi là tân tạo glucose (xem chương chuyển hóa glucid).

Khi nồng độ glucose máu có xu hướng tăng trên mức bình thường (ví dụ ngay sau bữa ăn hoặc sau khi uống đường), lượng glucose từ thức ăn qua thành ruột theo tĩnh mạch cửa về gan một cách ô ạt, gan sẽ giữ glucose lại và tăng quá trình sinh tổng hợp glycogen nhờ có những enzym cần thiết và hoạt động mạnh.

Gan có thể tổng hợp glycogen từ các ose khác như galactose, fructose, và mannose nhờ hệ enzym chỉ có ở gan.

Gan còn có thể tổng hợp glycogen từ các sản phẩm chuyển hóa trung gian như lactat, pyruvat, acetyl CoA... nhờ hệ thống enzym chỉ có ở gan. Đây là điểm khác nhau cơ bản giữa gan và cơ. Khi cơ hoạt động mạnh, glycogen hoặc glucose ở cơ sẽ phân hủy mạnh nhằm cung cấp năng lượng nhiều trong một thời gian ngắn; đồng thời quá trình này cũng sinh ra nhiều sản phẩm chuyển hóa trung gian. Các sản phẩm



in hóa trung gian ở cơ sẽ được vận chuyển về tế bào "

gen Vì Cơ không có khả năng này, nên về gan để tân tạo glucose và tổng hợp chuy  
gục?

Khi glucose kết hợp xu hướng giảm dưới mức bình thường, gan sẽ tăng cường  
hạ huyết áp 8 tuần . ©05© cung cấp cho máu. Mặc dù cơ và một số cơ quan khác  
dữ trữ glycogen, nhưng glycogen không thể phân ly cung cấp glucose cho máu vì  
ở gan có enzyme glucose 6-phosphatase. Đây là enzyme cần thiết để xúc tác phản ứng  
chuyển glucose 6-phosphat thành glucose tự do.

Glucose-6-phosphatase

Glycogen ----> Glucose

HOH:PO<sub>4</sub>

. hình thành sẽ qua màng tế bào gan vào máu và đi đến các cơ quan của  
cơ thể.

Do khả năng tổng hợp glycogen mạnh để dự trữ và phân ly nhiều glucose vào máu  
mà gan đóng vai trò chủ chốt trong cơ thể trong việc điều hòa đường máu. Toàn bộ hệ  
thống điều hòa đường máu bằng hormone hoàn toàn phụ thuộc vào sự toàn vẹn chức  
năng gan.

Ngoài glycogen gan còn tổng hợp heparin, một chất chống đông máu tự nhiên có  
bản chất polysaccharid.

Ở gan, glucose còn được chuyển hóa thành acid glucuronic, một thành phần cần  
thiết cho chức năng khử độc của gan.

## 2.2. Chức năng chuyển hóa lipid

Lipid được tổng hợp ở gan trong những điều kiện bình thường khi đủ dinh dưỡng  
và nhu cầu cho glucose ở tế bào được đáp ứng đầy đủ. Gan hấp thu acid béo tự do từ  
thức ăn hoặc do gan tạo ra, và thoái hóa thành các mẫu acetyl-CoA. Acetyl-CoA sau đó  
qua một số cách chuyển hóa để tạo triglycerid, phospholipid, hoặc cholesterol. Đa số  
đều tin rằng, nguồn cholesterol lớn nhất trong cơ thể là do gan sản xuất, không phải từ  
các nguồn thực phẩm. Trên thực tế, khoảng 70% lượng cholesterol hàng ngày (khoảng  
15-20 g) được sản xuất bởi gan. Gan cũng tham gia vào sự loại bỏ lipid ra khỏi cơ thể  
thông qua lipoprotein và apoprotein.

- Quá trình thoái hóa lipid.

Quá trình -oxy hóa acid béo xảy ra mạnh mẽ ở gan tạo ra các mẫu acetyl CoA.

Một phần nhỏ acetyl CoA được đốt cháy trong chu trình acid citric ở gan đến sản phẩm  
cuối cùng CO<sub>2</sub>; và HO cung cấp năng lượng cho hoạt động của gan, một phần acetyl  
CoA được gan sử dụng tổng hợp cholesterol, acid mật. Phần lớn acetyl CoA. được tế bào  
gan sử dụng để tổng hợp thể ceton. Thể ceton sau khi tổng hợp ở gan được đưa vào máu  
và đến các tổ chức khác. Ở các tổ chức này thể ceton được chuyển trở lại thành acetyl  
CoA để các tổ chức khác sử dụng, đặc biệt là cơ và thận. Như vậy, thể ceton là dạng vận  
chuyển acetyl CoA trong máu từ gan đến các tổ chức khác và gan nhờ có hệ enzyme hoạt  
động mạnh đã oxy hóa acid béo "hệ" các tổ chức khác.

### - \_ Quá trình tổng hợp lipid. h —

Nhiều cơ quan và tổ chức trong cơ thể có tổng hợp lipid, nhưng mô mỡ có quá trình tổng hợp lipid mạnh. Tuy nhiên tổng hợp lipid ở gan Vòi Khai "LỄ h\*>; Sau khi lipid được hấp thu ở ruột dưới dạng các thành phần ... : n : - > Tn béo (hoặc ở dạng những hạt nhũ tương rất nhỏ), một phân nhỏ sẽ được xẻ: ă #D lại thành lipid ở ruột và hầu hết được vận chuyển về gan trước khi vận chuyển đến các tổ chức khác. Ngoài tổng hợp các lipid trung tính, cholesterol gan còn (S) Ợp rất nhiều các phospholipid, là phân tử lipid có cực giữ vai trò chính trong cấu tạo các lipoprotein huyết thanh. Nhờ quá trình tổng hợp này gan đóng vai trò quan trọng trong việc vận chuyển lipid trung tính, cholesterol ra khỏi gan, tránh ứ đọng mỡ ở gan. Khi chức năng gan bị suy giảm trong một số bệnh, quá trình tổng hợp và vận chuyển lipid ra khỏi gan bị rối loạn có thể dẫn đến ứ đọng mỡ ở gan.

Gan tổng hợp phần lớn cholesterol huyết thanh. Quá trình este hóa cholesterol có thể diễn ra ở gan hoặc huyết tương và enzym xúc tác cho các phản ứng este hóa này chỉ do gan sản xuất. Lượng cholesterol este hóa chiếm khoảng 60-70% lượng cholesterol toàn phần huyết tương. Khi tổn thương suy giảm chức năng gan thì tỷ lệ cholesterol este hóa/ cholesterol toàn phần sẽ giảm.

### 2.3. Chức năng chuyển hóa protein

Hầu như tất cả các protein đều được tổng hợp bởi gan ngoại trừ các globulin miễn dịch và hemoglobin ở người trưởng thành. Gan đóng một vai trò thiết yếu trong sự phát triển của hemoglobin ở trẻ sơ sinh. Một trong những protein quan trọng nhất tổng hợp bởi gan là albumin, gan tổng hợp toàn bộ albumin huyết thanh. Đây là protein máu chủ yếu có nhiều chức năng sinh lý quan trọng. Gan tổng hợp một phần globulin huyết thanh cũng như một số protein phản ứng pha cấp dương tính và âm tính, các protein đông máu (fibrinogen, prothrombin) và nó cũng dự trữ một số các acid amin quan trọng thông qua thoái hóa protein. Khi suy giảm chức năng gan, tỷ số albumin/globulin (A/G) sẽ giảm, và có các rối loạn về đông máu. Mặc dù về lý thuyết bất kỳ một sự hư hại nào của gan sẽ dẫn tới rối loạn chuyển hóa và ảnh hưởng đến chức năng gan. Thực tế, khả năng bù trừ của gan rất lớn, chỉ khi gan bị tổn thương trầm trọng mới dẫn đến biểu hiện rối loạn chức năng.

Gan còn tổng hợp rất nhiều các acid amin không cần thiết từ các acid ceton đưa vào máu cung cấp cho các cơ quan khác tổng hợp protein.

Gan chứa nhiều enzym tham gia vào quá trình thoái hóa acid amin, đặc biệt các enzym transaminase xúc tác quá trình trao đổi amin như AST (GOT) và ALT (GPT).

Trong một số bệnh gan khi có tổn thương dẫn tới phá hủy tế bào, các enzym transaminase được giải phóng khỏi tế bào và tăng cao trong huyết thanh, có khi tăng gấp nhiều lần bình thường (đặc biệt là ALT). Trong một số trường hợp tổn thương hủy hoại tế bào ở mức độ sâu hơn, một số enzym bình thường có ở ty thể gan như glu/ama dehydrogenase (GLDH) cũng xuất hiện và tăng cao trong huyết thanh.

Gan có vai trò rất quan trọng trong,

• quá trình khử độc nhờ quá trình tổng hợp urê

từ NH<sub>4</sub>, một sản phẩm của quá trình thoái hóa 2M

axit hóa acid amin. Các enzym tham gia quá trình

ăng hórP urê ở gan hoạt động mạnh và  
r Đ trường hợp 3/4 tô chức gan bị huỷ  
vấn bình thường.

Gan tham gia vào quá trình thoái hóa hemoglobin, tạo bilirubin tự do và đặc biệt  
ạ tạo bilirubin liên hợp (được gọi là sắc tố mật) để đào thải qua mật hoặc qua nước tiểu.  
gan là nơi duy nhất tổng hợp urê của cơ thể.  
hoại hoặc cắt bỏ, chức năng tổng hợp urê của  
I

### 3, CHỨC NĂNG TẠO MẬT

\_ Một trong những chức năng quan trọng nhất của gan là biến đổi và bài tiết các  
chất nội sinh và ngoại sinh vào mật hoặc nước tiểu như đào thải heme thông qua việc  
đào thải bilirubin. Gan là cơ quan duy nhất có khả năng loại bỏ heme ra khỏi cơ thể.  
Bilirubin là chất màu chủ yếu trong mật, và có nguồn gốc từ thoái hóa các tế bào  
hồng cầu. Khoảng 120 ngày sau khi được tạo ra, tế bào hồng cầu bị thực bào và  
hemoglobin được giải phóng. Hemoglobin được tách riêng thành heme, globin, và sắt.  
Sắt được gắn transferrin và vận chuyển đến gan dự trữ hoặc tới tủy xương để tái sử  
dụng. Globin được thoái hóa thành các acid amin và được tái sử dụng. Phần heme được  
chuyển thành bilirubin trong khoảng 2-3 giờ. Bilirubin được gắn với albumin và chye  
n tới gan và thoái hóa tiếp (xem chương chuyển hóa hemoglobin).

Khoảng 200-300 mg bilirubin liên hợp được sản xuất mỗi ngày ở gan. Hầu hết  
bilirubin liên hợp hình thành theo mật xuống ruột và được đào thải qua phân. Một  
lượng nhỏ các sản phẩm không màu, urobilinogen, được bài tiết qua nước tiểu. Người  
lớn khỏe mạnh có nồng độ bilirubin rất thấp (0,2-1,0 mg/dL) trong huyết thanh, và phần  
lớn là ở dạng không liên hợp.

Gan sản xuất mật liên tục khoảng 3000 mL mật mỗi ngày dự trữ trong túi mật và  
bài tiết từng đợt vào tá tràng. Lượng mật bài tiết hàng ngày ở người trưởng thành trung  
bình 1000 mL.

#### 3.1. Thành phần hóa học của mật

Thành phần hóa học chính của mật là muối mật, sắc tố mật, cholesterol.

Bảng 17.2. Một số đặc tính và thành phần hóa học chính của mật

Mật ở ống gan Mật ở túi mật

Tỷ trọng 1 0 S00 3 1 b sản nh

PH ' >

Nước 97,6% 86%

Chất khô 24% 14%

i 0,6% 7%

M tụi 0,5% 4,1%

ucin,sắc tố mật Vi hốt:

I ,( 2 ,Đ/0

II cơ 0,3% 1,9%

NHỊ trung tính 8 08% 01%

cid béo > o0 ,

h 9 0,2%

Phosphatid Lên diơ

Cholesterol 0,15% :

Thành phần quan trọng nhất của mật là acid mật. Các acid mật là sản phẩm thoái hóa cuối cùng của cholesterol ở gan. Trong mật người có ba acid mật chính là acid cholic, acid deoxycholic và acid lithocholic.

Các acid mật không được bài tiết tự do trong mật mà được liên hợp với glycine và taurine (một dẫn xuất của cysteine) rồi kết hợp với  $\text{Na}^+$  hoặc  $\text{K}^+$  tạo thành các muối mật. Muối mật có thể kết hợp với một số chất hoà tan trong lipid như cholesterol...

để tạo thành những phức hợp hoà tan trong nước và được đưa ra khỏi tế bào gan.

Một thành phần quan trọng khác của mật là sắc tố mật. Sắc tố mật là sản phẩm thoái hóa của hemoglobin. Sắc tố mật chủ yếu là bilirubin liên hợp và biliverdin (xem phần chuyển hóa hemoglobin

α α

,UQ T200, CẾY

"

αH αH

Acid cholic Acid deoxycholic Acid lithocholic

+

$\text{CH}_2\text{COOH}$  TỰ N4 ".n

: HO-

NH<sub>2</sub>; Glycine Me: K<sup>+</sup>

/ZÄV2a£&-§©99/4e- LG S- LẤU, VI,

NH<sub>2</sub>; Taurine

Muối mật Glycocholate Na và K

Taurocholate Na và K

### 3.2. Tác dụng của mật

Mật được tạo ra ở tế bào gan, đưa xuống dự trữ ở túi mật và được đưa xuống tá tràng khi thức ăn được đưa từ dạ dày xuống tá tràng. Mật có màu vàng là màu của bilirubin còn mật trong túi mật có màu sẫm hơn từ xanh lá cây đến nâu nhạt (do bilirubin bị oxy hóa thành biliverdin và bị cô đặc). Ruột hấp thụ từ 80%-90% acid mật và đưa trở lại gan, phần còn lại được bài xuất theo phân ra ngoài.

Muối mật có tác dụng nhũ tương hóa lipid của thức ăn, làm tăng diện tiếp xúc của lipid với enzyme lipase, đồng thời hoạt hóa lipase giúp cho tiêu hóa lipid được dễ dàng. Những hạt nhũ tương lipid nhỏ (đường kính dưới 0,5 micron) có thể được hấp thụ trực tiếp ở ruột. Vì vậy, tiêu hóa, hấp thu lipid phụ thuộc lượng muối mật có trong mật.

.\_ Mật còn có tác dụng làm tăng nhu động ruột vì lượng mật hàng ngày được bài xuất xuống ruột rất lớn.

Ngoài " ko .> đào thải rất nhiều chất độc cũng như các chất cặn bã của các quá trình chuyển hóa qua việc bài xuất mật xuỔng ruột rồi theo phân ra ngoài.

#### 3. CHỨC NĂNG KHỬ ĐỘC

Gan đóng vai trò là người giữ cửa kiểm soát các chất hấp thu từ đường tiêu hóa để đưa vào tuần hoàn của cơ thể. Mọi chất hấp thu từ đường tiêu hóa trước hết phải qua an và được gan kiểm soát. Chức năng này của gan rất quan trọng vì các chất từ đường tiêu hóa vào cơ thể, ngoài các chất dinh dưỡng còn nhiều chất độc đối với cơ thể. Gan đóng vai trò là rào cản để ngăn ngừa các chất độc hại từ bên ngoài đi hệ tuần hoàn cơ thể, Các chất này được gọi là các chất độc ngoại sinh như (alcol, thuốc kháng sinh, thuốc ngủ,...). Ngoài ra, trong quá trình chuyển hóa chất trong cơ thể cũng sinh ra các chất, sản phẩm chuyển hóa có hại như ( $\text{H}_2\text{O}_2$ , bilirubin tự do,  $\text{NH}_4$ ,...) và được gọi là các chất độc nội sinh.

\_ Như vậy, hàng ngày cơ thể luôn phải tiếp nhận các chất độc hại do chuyển hóa các chất sinh ra (các chất độc nội sinh) hoặc do được đưa vào từ bên ngoài có trong thức ăn và nước uống (các chất độc ngoại sinh). Cơ thể muốn tồn tại phải có một cơ chế chống lại các chất độc hại này và vai trò quan trọng này do gan đảm nhiệm.

Dù là chất độc nội sinh hay ngoại sinh đều được gan giữ lại chuyển thành các chất không độc và đào thải ra ngoài. Đây chính là chức phận khử độc của gan. Gan thực hiện chức năng khử độc bằng hai cách.

##### 4.1. Khử độc theo cơ chế cố định và thải trừ

Theo cơ chế này, các chất độc khi đến gan được gan giữ lại rồi đào thải nguyên dạng theo đường mật. Các chất độc được đào thải theo cách này không bị biến đổi về mặt hóa học. Các chất độc được gan khử độc theo cách này bao gồm các muối kim loại nặng (muối Cu, Pb,...), một số chất màu.

Dựa theo cơ chế khử độc này người ta có thể thăm dò chức năng gan bằng cách tiêm một chất màu (không hoặc ít độc) vào tĩnh mạch. Sau từng thời gian nhất định người ta lấy máu và định lượng chất màu. Nếu chức năng gan tốt, chất màu sẽ bị gan giữ lại để thải trừ qua đường mật và hàm lượng chất màu trong máu sẽ giảm nhanh chóng theo thời gian.

##### 4.2. Khử độc theo cơ chế hóa học

Đây là cách khử độc chính và quan trọng được biến đổi hóa học thành chất không

- Quá trình tạo urê từ  $\text{NH}_3$ :

$\text{NH}_3$  là một sản phẩm thoái hóa của các acid amin hoặc các base nitơ là một chất độc nội sinh, đặc biệt độc đối với não. Khi  $\text{NH}_3$  đến gan sẽ được gan giữ lại và tổng hợp ảnh ur là một chất không độc đào thải ra nước tiểu.

$\text{HO}_2$  cũng là một chất độc được sinh ra trong một số phản ứng hóa học sẽ được phân huỷ bởi enzyme ca/alase hoạt động rất mạnh ở gan theo phản ứng sau.

trọng của gan. Đặc điểm của quá trình này là chất độc, dễ tan trong nước để đào thải ra ngoài.

Catalase



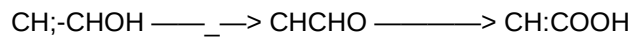
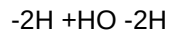
Ngoài các quá trình khử độc ở trên, gan có các phản ứng khử độc sau.

#### 4.2.1. Phản ứng oxy hóa

Các phản ứng oxy hóa các chất hóa học (xenobiotic) hoặc thuốc của gan được thực hiện bởi các enzym cytochrom P-450, alcohol dehydrogenase, aldehyde oxidase hoặc các dehydrogenase.

- Oxy hóa carbon mạch thẳng.

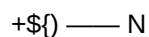
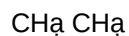
Ví dụ alcohol ethylic bị oxy hóa dưới tác dụng của alcohol dehydrogenase thành aldehyde acetic rồi acid acetic.



Alcohol dehydrogenase Aldehyde dehydrogenase Acid acetic

- Oxy hóa carbon mạch vòng.

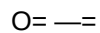
OH



I



N v N

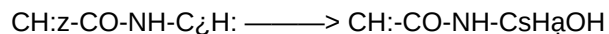


1 1



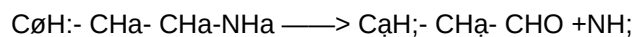
Hexobarbital Sản phẩm không còn độc tính

- Oxy hóa các hydrocarbon thơm.



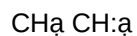
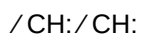
Acetaminophen (hay para) hydroxyacetanilid.

- Khử amin oxy hóa.



Phenylethylamin Phenylacetaldehyd

- N-oxihóa.



Trimethylamin Trimethyl-N-oxid

"xaođeña —————TTszs-Tnn""H.ƯỚẬƯỚẬNN

2, Phản ứng khử

42

- Khử aldehyd và ceton, ví dụ cloral bị khử oxy thành trichloroethanol.

ĐẦU +2H Cl

"HUANG ch CLC-CH:OH Trichloroethanol

\_ Cl

- Khử nhóm nitro (- NO<sub>2</sub>):

OH

CH-CH-C O QH

- IMhLxljriEDEIE- NH—Á\_Ề~CHQH-CH,OH

NH :

| NH

O=C-CHCl my

Cloramphenicol Chất không có dược tính

42.3. Phản ứng thủy phân (+ H<sub>2</sub>O)

O

Ô.O-CHzCHz-NZ 225 COOH

C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>;

HO.CH<sub>2</sub>-cHyN<C?#5

NH<sub>2</sub>; NH<sub>2</sub> + C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>;

Procain A. Para amino Benzoic Dietyl amino Etanol

4.2.4. Phản ứng liên hợp

- Liên hợp với acid glucuronic: bilirubin tự do, phenol, các dẫn xuất phenol, alcol thơm, tecpen, acid béo, alcaloid, steroid, ... được đào thải bằng cách liên hợp với acid glucuronic. Sự liên hợp được thực hiện qua các liên kết osid giữa nhóm OH bán acetal của glucuronic với nhóm phenol, alcol hoặc nhóm carboxyl. Các sản phẩm liên hợp thường ở dạng không độc, dễ hoà tan, dễ đào thải theo đường mật hoặc theo nước tiểu.

CH 2OH Cánh

o o

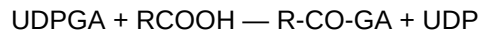
O-UDP O- UDP.

UDP- UDP-glucuronic acid

P- glucose (UDPGA)

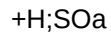
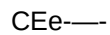
UDPGA + ——— +UDP





- Liên hợp với acid sulfuric.

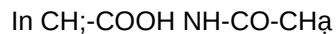
Indol, phenol và các dẫn xuất tạo ra trong quá trình tiêu hóa ở ruột, được hấp thụ một phần và được khử độc ở gan bằng cách liên hợp với acid sulfuric. Các hormon steroid và dẫn xuất cũng được thải dưới dạng liên hợp với acid sulfuric.



Phenol Phenylsulphat kali

- Liên hợp với acid acetic.

Đây là cách đào thải các acid meta-, paraaminobenzoic, sulfamid,...



Acid para - amino benzoic Para acetylamid benzoic

- Phản ứng liên hợp với glycin.

Các acid thơm và các acid dị vòng được liên hợp theo cách này.



Acid benzoic Glycin Acid hippuric

- Phản ứng liên hợp với glutamin.

Ví dụ acid phenyl acetic liên hợp

với glutamin để đào thải dưới dạng phenyl-acetyl-glutamin.

COOH

|

CH<sub>2</sub>COCH + H<sub>2</sub>N-CH lim

| ni an

(CH,

EiKn (CHà;

CONH; CONH,

Phenyl Acetyl Glutamin

rEẾP ỹ #BMG: Phenyl acetyl glutamin

Các phản ứng khử độc của gan ở trên được thực hiện nhờ hai hệ thống enzym chính.

: Do bi ri báo kei đi thống xên này có chức năng hỗn hợp và là hệ

áng en2Y ; nội | n có sự tham gia của hệ thố

„ "chuyển hóa các chất xenobiotic) 7 Ni DA) HP? PHÙ: VUÊi về VÀ

- Hệ thống các enzym xúc tác phản ứng liên hợp.

Nhiều chất nội sinh và ngoại sinh làm tăng sinh các enzym thuộc hai hệ thống trên

jện tượng cảm ứng tổng hợp enzym). Người ta đã biết tới hàng trăm chất có tác dụng

như vậy và vì vậy chúng làm tăng nhanh phản ứng chuyển hóa của gan đối với nhiều

chất hóa học khác. Đây là hiện tượng được chú ý trong công tác điều trị khi có sự sử

dụng phối hợp các thuốc. : l

s.MỘT SỐ XÉT NGHIỆM HÓA SINH VỀ GAN

Bệnh lý về gan có thể gây tổn thương tế bào gan (viêm gan do virus, ung thư gan,

ngộ độc thuốc, hóa chất...), gây tình trạng ứ mật hoặc gây suy giảm chức năng tế bào

sạn (xơ gan, suy gan...), gây tắc mật (viêm gan, sỏi mật...). Một số bệnh có sự kết hợp

cả tổn thương tế bào gan, ứ mật và suy giảm chức năng gan. Tùy loại bệnh, giai đoạn

bệnh mà mức độ tổn thương, ứ mật hoặc suy giảm chức năng gan sẽ biểu hiện rõ hơn.

Phần này trình bày về giá trị một số xét nghiệm hóa sinh thường dùng trong lâm sàng

nhằm đánh giá tổn thương hoặc suy giảm chức năng tế bào gan và tùy loại bệnh lý gan

quy thể mà người thầy thuốc yêu cầu loại xét nghiệm cần làm để giúp cho chẩn đoán

hoặc theo dõi tiến triển điều trị.

51. Các xét nghiệm đánh giá tổn thương hủy hoại tế bào gan

\_\_\_ Các enzym gan đóng một vai trò quan trọng trong việc đánh giá hủy hoại gan vì

tổn thương gan dẫn đến sự phá hủy tế bào giải phóng các enzym từ tế bào. vào tuần

luân. Enzym cũng đóng một vai trò quan trọng trong việc phân biệt bệnh lý tổn thương

t bào gan (chức năng), tắc mật và hướng điều trị khác nhau. Nên không xác định được

lúc mật và điều trị kịp thời sẽ dẫn đến suy gan nhanh chóng.

§1.1. Aminotransferase (Transaminas©) huyết thanh

iến nhất được ứng dụng lâm sàng là 4spar/z-

gọi là serum glutamic-oxaloacetic transaminase

ALT), trước đây gọi là serum glutamic-pyruvic

transaminase (SGPT). Các aminotransferase xúc tác chuyển đổi aspartate và alanin đến

9Xal0acetat và pyruvat tương ứng. Đây là 2 enzym được sử dụng rộng rãi trong đánh giá

3V tổn thương của tế bào gan. AST được phân bố rộng rãi trong các mô của cơ thể, có

\_ Hai aminotransferase phổ b

#tioransferase (AST), trước đây

SGOT) và  $\alpha$ -Janin-aminotransferase (

nhỏ ở gan, tim, cơ xương. Hoạt độ AST bình thường trong huyết tương đo ở 37°C, ở

nam là 10-50 U/L và ở nữ là 10-35 U/L. ALT có nhiều ở gan và ít hơn ở thận, cơ Xương. Vì thế tương " P là

hơn cho gan so với AST. Hoạt độ ALT bình thường trong huyết tương đo ở 37°C, ở nam là 10-50 U/L và ở nữ là 10-35 U/L.

Hoạt tính của cả hai transaminase huyết thanh

thường gan và có thể duy trì ở nồng độ cao. P h ã

ALT được tìm thấy trong các bệnh lý cấp tính như : : :

Tổn thương gan, độc tố, và thiếu vận chuyển bộ phận viêm gan virus cả ALT và AST tăng

đều tăng nhưng ALT tăng nhiều hơn có thể cao hơn hàng trăm lần so với bình thường. Lá

Theo dõi viêm gan cấp, nếu enzyme huyết thanh tăng kéo dài hơn 7-8 tuần thì bệnh chuyển

thành mạn tính hoặc xơ gan. Trong trường hợp tắc mật AST và ALT có thể bình thường hoặc chỉ tăng nhẹ. ,,

Các loại tổn thương gan do các nguyên nhân khác (nhiễm độc rượu cấp có mê sảng, halothan, C14, ...). Ngoài ra các tổn thương bệnh lý khác ở gan đều có tăng ALT, AST huyết thanh ở các mức độ khác nhau: tắc mật, ung thư gan,...

Vì transaminase, đặc biệt AST còn có ở các mô khác ngoài gan, hoạt độ tăng cao của các enzyme này có thể là kết quả của các rối loạn chức năng cơ quan hoặc tổn thương cơ quan khác như nhồi máu cơ tim cấp, nhồi máu thận, chứng loạn dưỡng cơ tiên triên, và những bệnh gan thứ phát như toan chuyển hóa do đái tháo đường, cường giáp.

ALT tăng nhanh ở hầu hết các bệnh tổn

thương gan đến 6 tuần. Hoạt độ cao nhất của AST

ở viêm gan virus cấp, hoại tử gan do

5.1.2, Lactate dehydrogenase (LDH) huyết thanh

Lactate dehydrogenase (LDH) là một enzyme có ở khắp các mô của cơ thể. Nó giải phóng từ tế bào vào máu khi có sự hủy hoại các tế bào của cơ thể. Vì vậy tăng hoạt tính của enzyme này trong huyết thanh như một dấu hiệu tổn thương chung, không đặc hiệu của tổn thương mô nào. Tuy nhiên việc phân tích các isozym LDH huyết thanh có thể cho những thông tin có giá trị hơn về bệnh lý mô sản sinh các isozym. LDH: có nhiều nhất ở gan, cơ xương, do vậy sự tăng nhẹ isozym này trong huyết thanh thường gặp trong vàng da, bệnh đường mật. Sự tăng vừa phải hoạt độ enzyme gặp phổ biến trong viêm gan cấp do virus và xơ gan. Hoạt độ enzyme tăng cao trong huyết thanh, đặc biệt isozym LDH: trong ung thư gan nguyên phát hoặc thứ phát. 1

Hoạt độ LDH bình thường trong huyết thanh đo ở 37°C ở nam là 135-225 U/L và

ở nữ là 115-200 U/L. Ở nam là 135-225 U/L và

8.1.3, Glutamate dehydrogenase (GLDH) huyết thanh

GLDH là enzyme có nhiều ở ty thể tế bào gan, tim, thận, mô mỡ. Khi mức độ tổn

thương gan nhẹ (viêm gan cấp những tuần đầu) hoặc tổn thương ít ở giai đoạn xơ gan,...

GLDH tăng nhẹ. Khi tổn thương gan nặng, mức độ tổn thương của GLDH

tăng cao trong huyết tương. Kiểu

Hoạt độ GLDH bình thường ở nam là 10-40 U/L và ở

ở nữ là 9-35 U/L, tăng trong huyết tương đo ở 37°C ở nam là 9-40 U/L và ở



X ất, chức năng bài tiết

g.2.1. PhoSP hatase kiềm (ALP = alkaline phosphatase) huyết thanh

Enzym ALP là metalloenzym

b á € Ú ã ^ lễ vức Tý ~. £

(„các mô; tuy nhiên, cao nhất ở =. cự y1 chứa kẽm) được phân bố rộng rãi trong tất

> Xương, ruột, thận và nhau thai.

Hoạt độ nh kior thường trong huyết tương ở nam và ở nữ là 30-90 U/L.

ALP có nguồn gốc chủ yếu ở xurõn

P được sử dụng nhiều nhất trong chẩn đoán (T00), phần ít hơn ở gan và vì vậy

đoán lâm sàng bệnh gan và bệnh xương.

Trong gan, enzym này khu trú ở các vi ống mật và do đó nó là một dấu hiệu tắc

ngẽn mật ngoài vñ chẳng hạn như sỏi ống mật chủ, sỏi đường mật trong gan hoặc xơ

án một nguyên P ác. Hoạt độ ALP tăng nhẹ đến tăng trung bình ở những bệnh nhân bị

rối loạn chức năng tế bào gan như viêm gan, xơ gan, tăng nhất thời trong tất cả các loại

bệnh gAn. Sự tăng mạnh của hoạt độ ALP xảy ra trong tắc mật ngoài gan như sỏi đường

dẫn mật chung, tắc mật trong gan như tắc mật do thuốc hoặc xơ đường mật nguyên

` phát. Enzym này luôn luôn tăng trong bệnh gan di căn. h

\_\_\_ ALP có thể tăng sớm ngay cả khi tắc mật không hoàn toàn, khi bilirubin chưa tăng

\_ hoặc tăng nhẹ. ALP có thời gian bán hủy khoảng 7 ngày nên sự tăng ALP huyết thanh

\_tổ thể kéo dài trên 1 tuần sau khi tình trạng tắc mật đã giảm và khi bilirubin trở về bình

\_thường. Sự tăng ALP do nguyên nhân gan thường kèm tăng GGT, vì vậy để phân biệt

\_tăng ALP huyết thanh do nguyên nhân gan hoặc xương thường người ta làm thêm xét

NGHIỆM GGT.

Ngoài bệnh gan, ALP còn tăng trong các bệnh lý về xương (ví dụ Bệnh Paget - u

\_đi căn xương) và các bệnh khác liên quan đến sự tăng hoạt tính của tạo cốt bào đều dẫn

đến tăng hoạt độ ALP huyết thanh dù không có bệnh lý gan. Enzym này được tìm thấy

rong nhau thai và hoạt tính tăng ở phụ nữ mang thai.

Hoạt độ ALP huyết thanh có thể tăng trong một số tình trạng sinh lý bình thường:

phụ nữ có thai (3 tháng cuối của thai kỳ), trẻ em đang lớn.

5.2.2. >glutamyltransferase (GGT) huyết thanh

y GT là enzym gắn ở màng tế bào có nồng độ cao trong gan, đường mật, thận, tuy

\_ ít hơn ở tim, lách và ruột non. Enzym có trong huyết thanh chủ yếu có nguồn gốc chủ

\_ yếu từ gan (có nồng độ cao trong tế bào biểu mô trụ ống mật).

Hoạt độ y GT bình thường trong huyết thanh đo ở 37°C ở nam là 9-40 U/L và ở

\_ Nữ là 9-35 U/L,

Nguyên nhân thường gặp nhất củ

\_tình nghiện rượu mạn tính, tắc mật, \$

arbiturates, thuốc chống trầm cảm và f

a tăng GGT đơn thuần trong huyết thanh là tình

au uống một số thuốc gây cảm ứng enzym gan

huốc chống co giật).

b Áo thông tin có ích về bệnh gan mật, mặc dù nó

Đo hoạt độ này cung cấp thông ĐH “6 ĐH cô P4

„8 ã ðề Tán phân biệt giữa tắc mật và bệnh tế bào gan. Trong tắc mật y

T có thể tăng \_ ALP. Hầu hết bệnh nhân gan-mật có hoạt độ của enzym này trong

huyết thanh tăng cao. Khi tổn thương gan do nhiễm độc cấp bởi các nguyên nhân khác nhau, γGT huyết thanh tăng cao (nhiễm độc rượu, CCL<sub>4</sub>, halothan...). Tê độ enzym tăng cao nhất trong tắc đường mật. Đo hoạt độ của enzym cũng được áp dụng trong những trường hợp không vàng da để chẩn đoán ung thư gan và được coi như một xét nghiệm để chẩn đoán bệnh lý gan ở bệnh nhân có tăng hoạt độ phosphatase kiềm. γGT còn tăng trong các bệnh về tụy, nhiễm trùng cấp.

### 5.2.3. Bilirubin huyết thanh

Nồng độ bilirubin liên hợp và bilirubin tự do huyết thanh là những thông số có giá trị trong chẩn đoán vàng da và bệnh gan có tắc mật. Nồng độ bilirubin huyết tương là kết quả của sự cân bằng giữa quá trình sản sinh bilirubin từ thoái hóa hemoglobin và khả năng thanh lọc của gan đối với bilirubin huyết tương.

Nồng độ trung bình của bilirubin toàn phần huyết tương ở người trưởng thành có biểu hiện bên ngoài khỏe mạnh < 1 mg/dL, trong đó bilirubin tự do < 0,8 mg/dL và bilirubin liên hợp < 0,2 mg/dL (bảng 17.3). Khi nồng độ bilirubin toàn phần tăng trên mức nghỉ ngơi, điều quan trọng là định rõ nồng độ của bilirubin tự do và bilirubin liên hợp, mỗi kết quả định lượng này rất hữu ích cho việc phân loại sự tăng bilirubin huyết tương. Sự tăng bilirubin liên hợp xảy ra khi trên 50% bilirubin toàn phần là bilirubin liên hợp và sự tăng bilirubin tự do xảy ra khi trên 80% của bilirubin toàn phần là bilirubin tự do. Khi một dạng của bilirubin nổi trội thì tiên sử của bệnh nhân cùng những phát hiện về sinh lý học và các xét nghiệm khác sẽ giúp tìm ra nguyên nhân đặc trưng của tình trạng bệnh lý này.

Bảng 17.3. Giá trị tham chiếu bilirubin huyết thanh

Đối tượng Loại bilirubin Khoảng tham chiếu

Bilirubin liên hợp 0,0 - 0,2 mg/dL (0-3 μmol/L)

Người lớn Bilirubin tự do 0,2 - 0,8 mg/dL (3- 14 μmol/L)

Bilirubin toàn phần 0,1 - 1,0 mg/dL (3-17 μmol/L)

Bilirubin toàn phần ở 24 giờ 1-6mg/dL

Trẻ đẻ non Bilirubin toàn phần ở 48 giờ 6-8 mg/dL

Bilirubin toàn phần ở 3-5 ngày | 10 - 12 mg/dL

Bilirubin toàn phần ở 24 giờ 2-6mg/dL

Trẻ đủ tháng Bilirubin toàn phần ở 48 giờ 6-7 mg/dL

Bilirubin toàn phần ở 3-5 ngày | 4 - 6 mg/dL

### 5.2.4. Bilirubin nước tiểu

Nước tiểu người bình thường không, nước tiểu là dạng bilirubin liên hợp. Sự x nồng độ bilirubin liên hợp huyết thanh tã cũng không xuất hiện trong nước tiểu vì không có trong nước tiểu.

g có bilirubin. Khi xuất hiện bilirubin trong uất hiện bilirubin trong nước tiểu là biểu hiện ng cao vì bilirubin tự do đủ có tăng trong máu dạng bilirubin tự do không tan trong nước sẽ



...

“biliru

Bilirubin nước tiểu thường được xác định  
piêu (trong Xét nghiệm lỏng phân tích 10  
n nước tiểu có thể giúp chẩn đoán  
bin nước tiểu) và vàng da do tắc mật  
nước tiểu).

ịnh định tính bằng que thử với thuốc thử  
hoặc 12 thông số nước tiểu). Xét nghiệm  
phân biệt vàng da do tan máu (không có  
t liên quan đến bệnh lý gan (có bilirubin  
0,3, các xét nghiệm thăm dò, đánh giá chức năng tổng hợp chất của gan

### s3.1. Nghiệm pháp bài tiết BSP

Nghiệm pháp căn cứ vào khả năng giữ chất màu huyết tương của gan và thải vào  
mật: Khi ta tiêm Metylen – một lượng chất màu Bromosulphthalein (BSP) nhất định  
sau một thời gian lượng BSP sẽ giảm dần trong máu. Thời gian này dài hay ngắn tùy  
theo tình trạng chức năng của gan đối với việc đào thải BSP vào mật. Khi gan bị tổn  
thương suy giảm chức năng thì khả năng này bị giảm đi.

Tiêm vào tĩnh mạch bệnh nhân chất màu BSP liều 5 mg/kg cân nặng của cơ thể.

45 phút sau khi tiêm sẽ lấy máu và đo lượng số lượng chất màu còn lại trong máu, chức  
năng gan bình thường nếu gan bài tiết được 95% lượng chất màu trong 45 phút. Mức độ  
còn lại của BSP trong máu sau 45 phút ( $> 5\%$ ) tỷ lệ thuận với mức độ suy giảm chức  
năng gan.

### 5.3.2. Định lượng albumin và một số protein huyết thanh

Chức năng gan bình thường là rất cần thiết để tổng hợp các protein huyết thanh  
(trừ các globulin miễn dịch). Do đó, việc định lượng các protein huyết thanh có thể  
được sử dụng để đánh giá khả năng tổng hợp chất của gan. Mặc dù các xét nghiệm này  
không nhạy cảm với tổn thương gan nhẹ, nhưng hữu ích trong việc đánh giá mức độ  
nghiêm trọng của rối loạn chức năng gan.

Nồng độ albumin huyết thanh bình thường dao động từ 35 g/L- 50 g/L, chiếm  
33% - 65% protein toàn phần huyết thanh. Albumin là protein có ý nghĩa nhất để định  
tính khả năng tổng hợp chất của gan. Trạng thái dinh dưỡng của bệnh nhân có tầm quan  
trọng lớn, bởi vì sự tổng hợp albumin phụ thuộc vào số lượng acid amin từ thức ăn, đặc  
biệt là tryptophan. Hoạt động cân bằng của hormon, áp lực thẩm thấu, chức năng thận  
cũng ảnh hưởng đến nồng độ albumin huyết thanh.

Khi gan bị suy giảm chức năng, nồng độ albumin huyết thanh sẽ giảm và sự giảm  
tây không xảy ra ngay vì thời gian bán hủy của albumin xấp xỉ 20 ngày, do vậy sự suy  
giảm tổng hợp albumin sẽ được phát hiện sau khoảng 3 tuần. Ý nghĩa của việc định  
lượng albumin huyết thanh là đánh giá TH Am mạn ĐG hơn là NH hải tổng đội

Nêu nồng độ . E iảm có nghĩa là gan đã bị giảm c 8 : thời

giàn ĐH Bị Sh độ albumin huyết thanh bình thường chưa thể loại

` bệnh lý gan và trạng thái bệnh lý gan cấp tính có thể đang tồn tại.

Các q- I ết thanh cũng có khuynh hướng giảm ở bệnh gan mạn tính.

ề Hiện, nồng độ HE huyết thanh thấp hoặc không HH M n! ren

\* một nguyên nhân của bệnh gan mạn tính. Nồng độ gamma-glo Bào \_ hụ  
ảnh trọng bệnh gan cấp tính và vẫn tăng cao trong bệnh gan mạn tính và tăng cao n

trong viêm gan mạn tính hoạt động và xơ gan sau hoại tử. Đặc biệt, mức IgG và IgM là tăng liên tục trong viêm gan mạn tính hoạt động; IgM tăng trong xơ gan mật nguyên phát; và IgA tăng trong xơ gan rượu.

Fibrinogen là một glycoprotein được gan tổng hợp và có thời gian bán hủy 4- 5 ngày. Trong bệnh lý gan, đặc biệt xơ gan mật bù và viêm gan nặng nồng độ fibrinogen thường giảm thấp.

Thời gian prothrombin thường tăng ở bệnh gan vì gan không thể sản sinh đủ số lượng của yếu tố đông máu hoặc vì sự gián đoạn mật độ dòng chảy dẫn đến sự hấp thu vitamin K không đủ nhu cầu từ ruột. Tuy nhiên, thời gian prothrombin không được sử dụng để giúp chẩn đoán bệnh gan. Sự kéo dài thời gian prothrombin cho mức độ nặng của bệnh và tiên lượng xấu.

### 5.3.3. Định lượng NH<sub>3</sub>;

Gan có vai trò chính trong việc loại bỏ NH<sub>3</sub>; (một chất độc) khỏi máu và chuyển nó thành urê (chất không độc) và đào thải qua thận. Vì vậy, mức NH<sub>3</sub>: huyết tương phản ánh về khả năng thực hiện chức năng chuyển hóa này của gan. Trong suy gan, NH<sub>3</sub>; và các chất độc khác sẽ tăng trong máu và có thể gây hôn mê gan. Trong tình trạng này, bệnh nhân trở nên ngày càng mất ý thức, lú lẫn, ngủ quá mức và dần dần hôn mê. Nguyên nhân của hôn mê ở gan không được biết đầy đủ, mặc dù vậy, NH<sub>3</sub>; được cho là có vai trò quan trọng. Tuy nhiên, không có sự tương quan chặt chẽ giữa nồng độ NH<sub>3</sub> máu và mức độ nặng của hôn mê ở gan. Do đó, để chỉ số NH<sub>3</sub>; có ích nhất thì cần thực hiện đo NH<sub>3</sub> nhiều lần theo thời gian để theo dõi.

Trong phép đo NH<sub>3</sub>;, cần lưu ý mẫu máu sử dụng chất chống đông EDTA, heparin, hoặc kali oxalat, và các mẫu phải được để lạnh để ngăn sự chuyển hóa của các hợp chất chứa nitơ thành NH<sub>3</sub>: trong mẫu. Nếu không thể xét nghiệm ngay, cần tách huyết tương và bảo quản đông lạnh và ổn định được trong vài ngày. Các mẫu tan máu nên được loại bỏ để phân tích vì các tế bào hồng cầu có nồng độ NH<sub>3</sub> cao gấp 2-3 lần so với huyết tương. Giá trị tham chiếu: người lớn :11-32 umol/L; trẻ em: 28-57 umol/L; trẻ sơ sinh: 64-107 umol/L.

## 5.4. Các xét nghiệm về ung thư gan

### 5.4.1. AFP

Một xét nghiệm khác cũng thường được dùng là 4jpha-*f*foefoprotein (AFP) không phản ánh tổn thương gan hoặc suy giảm chức năng gan mà thường dùng giúp chẩn đoán ung thư gan nguyên phát. AFP là một glucoprotein có ở bào thai và biến mất sau khi sinh 4 tuần do gan ngừng tổng hợp. Ở người trưởng thành khỏe mạnh AFP huyết thanh không còn hoặc có rất ít. AFP tăng rất cao hàng trăm lần so với bình thường ở ung thư gan nguyên phát, tăng ít hơn ở ung thư gan thứ phát, viêm gan virus cấp, viêm gan mạn.

### 5.4.2. AFP-L3

AFP có thể phân tách thành 3 isoenzym là AFP-L1, AFP-L2 và AFP-L3 bằng phương pháp điện di, các dạng này khác nhau bởi các chuỗi đường, làm cho chúng có ái lực khác nhau đối với LCA.

I  
I  
Ệ

AFP-L] tăng ở bệnh nhân viêm Ban mạn tính và

X. NA ^ 3t Ñ \_ rà nó lể : 6

toàn phần Ở kênh gan không phải ác tính. AFP-L] n Kiectiin ` . Nế ế=

\_ TA, AFP.13 An SH Ân, xrt u túi noãn hoàng và có một ái lực trung

coế tại đầu tận N-Acetylglucosamin, Roế Tc bột Cậu c0? TP 7 KẾ TU vị

Giá trị ngưỡng AFP-L3 = 10% được ứn

bệnh gan mạn tính và khi AFP-L3%

trong VỒn8 21 tháng.

c ứng dụng trong theo dõi những bệnh nhân bị

tăng thì nguy cơ ung thư gan tăng gấp bảy lần

s4.3. Pivka II

Còn có tên là Des-gamma-Carboxy Prothrombin (DCP)

Piyka II: Leibman tìm ra năm 1984, là một prothrombin bá | ô

ảnh hưởng © Hững tần Eiláo ột prothrombin bất thường nhưng không

Pivka II là một chỉ điểm đặc hiệu ở bệnh nhân bị ung thư gan nguyên phát, cơ chế

tạo DCP trong ung thư gan chưa được sáng tỏ, tuy nhiên người ta vẫn cho rằng DCP

được sản xuất từ chính các tế bào ung thư gan.

Khi thiếu vitamin K, ung thư hoặc bệnh nhân được tiêm kháng vitamin K thì DCP

\_ được hình thành.

Pivka II và AFP-L3 xem như những xét nghiệm bổ sung cho nhau để chẩn đoán ung

thư gan.

\_ Chương này chỉ trình bày các xét nghiệm hóa sinh liên quan đến bệnh gan. Còn

hiều xét nghiệm liên quan đến bệnh gan nhưng thuộc các chuyên ngành cận lâm sàng

\_ khác sẽ không được trình bày ở đây. Ví dụ các xét nghiệm yêu tô đông máu, số lượng

tiểu cầu; các xét nghiệm virus xác định nguyên nhân viêm gan: viêm gan virus A,

B,C,D. Và chương này cũng không đề cập đến các bệnh lý di truyền liên quan bệnh

gan như bệnh Wilson (bệnh chuyển hóa ion Cu),.V.V.

CÂU HỎI ÔN TẬP

1. Vì sao nói gan là cơ quan duy nhất (không kể các tuyến nội tiết) tham gia vào

điều hoà glucose máu.

DUỂ nghĩa của việc tạo thể cetonic máu và vai trò tham gia của gan như thế nào.

Gan có vai trò gì trong điều hoà các dạng lipoprotein máu.

3. Vai trò của gan trong chuyển hóa lipid, prolein

4. Kể tên các acid mật, muối mật và vai trò của mật trong tiêu hóa lipid ở ruột.

5. Những cách khử độc của gan, cho ví dụ bằng các phản ứng hóa học cụ thể.

\_\_\_ 6. Phân tích giá trị các xét nghiệm hóa sinh đánh giá

tổn thương thường được sử dụng.

tổn thương và suy giảm chức

Chương 18

HOÁ SINH THẬN VÀ NƯỚC TIỂU

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Trình bày được chức năng bài tiết của thận.
2. Trình bày được vai trò của thận trong thăng bằng acid - base.
3. Liệt kê được các chất bất thường trong nước tiểu.

NỘI DUNG

1. THẬN

Hệ thống tiết niệu được tạo bởi bốn thành phần: thận (nơi nước tiểu được hình thành nhờ quá trình lọc máu); niệu quản (đưa nước tiểu tới bàng quang); bàng quang (nơi chứa nước tiểu được tạo ra); và niệu đạo (đưa nước tiểu bài xuất ra ngoài cơ thể). Hai quả thận của người trưởng thành nặng khoảng 300g, chiếm 0,5% khối lượng cơ thể, nằm ở hồ lưng sau. Thận sử dụng tới 8 - 10% tổng lượng oxy của cơ thể. Hàng ngày có khoảng 1.000 - 1.500 lít máu qua thận, trong đó 10% làm nhiệm vụ cung cấp chất dinh dưỡng cho thận và 90% làm nhiệm vụ bài tiết. Thận có các chức năng chính sau: bài tiết các chất cặn bã; tham gia điều hoà thăng bằng acid-base; tham gia chuyển hóa các chất; tổng hợp một số chất có chức năng nội tiết.

Tiểu cầu thận

Quai Henle

HEHB...

Ống góp.

Tủy trong Tủy ngoài

Hình 18.1. Cấu tạo của thận

Lưu lượng máu tới thận đóng vai trò  
 + Các sản phẩm chuyển hóa được loại k  
 cơ thể thông qua thận. Nêu thể tích và  
 thông thể hình thành. Hệ tuần hoàn tham  
 tàn tử hữu cơ then chốt không lọc bởi  
 n8 chất dinh dưỡng thiết yếu.  
 quan trọng trong quá trình hình thành nước  
 hồi hệ tuần hoàn ra nước tiểu và bài xuất ra  
 áp lực dòng máu không phù hợp, nước tiểu  
 Bla quyết định thể tích nước cơ thể và các  
 quá trình lọc ban đầu ngăn ngừa mất nước và  
 hồi

#### 14. Chức năng bài tiết

Sự bài tiết nước HẾU xảy ra ở đơn vị chức năng của thận có tên là nephron. Mỗi  
 thận có khoảng 1 - 15 triệu nephron. Mỗi nephron gồm một bó mao mạch (gọi là tiểu  
 cầu thận) được bọc bởi bao Bowman, ống thận (bao gồm ống lượn gần, quai Henle, ống  
 lượn xa và Ống. 86p). Mỗi nephron đổ vào ống góp - nơi kết nối với các nephron khác.  
 Các nephron nằm hầu hết ở vùng vỏ thận được gọi là nephron vỏ. Các nephron mở sâu  
 vào trong vùng tủy gọi là nephron cận tủy. Nhiều nephron khác nhau về mặt giải phẫu  
 và bao gồm nhiều loại biểu mô liên quan tới các chức năng khác nhau. I

Bài tiết nước tiêu nhờ hai quá trình siêu lọc và tái hấp thu, bài tiết một số chất  
 thêm vào dịch trong lòng ống thận. -

##### 11.1. Quá trình lọc ở cầu thận

Siêu lọc là giai đoạn đầu của quá trình tạo thành nước tiểu, hàng ngày có tới 180  
 lít nước tiêu ban đầu được hình thành. Thận nhận một lượng máu rất lớn của cơ thể, xấp  
 xỉ 20 - 25% lưu lượng máu từ tâm thất trái vào thận thông qua các động mạch thận.  
 Điều này đồng nghĩa với việc ở người trưởng thành, dòng máu đi qua thận với tốc độ  
 khoảng 1200 mL/phút hoặc 600 mL/phút/thận. Sau khi động mạch thận đi vào thận, nó  
 chia thành các nhánh nhỏ hơn đến khi hàng ngàn các động mạch nhỏ được hình thành.  
 Các động mạch nhỏ này được gọi là tiểu động mạch đến bởi vì chúng mang máu tới các  
 nephron. Mỗi tiểu động mạch đến lại hình thành một mạng lưới mao mạch của mỗi tiểu  
 cầu thận. Tiểu cầu thận là bộ phận duy nhất mà các mao mạch nằm giữa hai động mạch,  
 còn đa phần các mao mạch nằm giữa động mạch và tĩnh mạch.

Cầu thận được bao bọc xung quanh bằng một cấu trúc gọi là bao Bowman,  
 khoảng không gian giữa lớp vỏ bao và cầu thận gọi là khoang Bowman. Lớp ngoài cùng  
 của bao Bowman được cấu tạo bởi các tế bào biểu mô vảy, lớp biểu mô này nằm trên  
 nội lớp màng đáy. Lớp trong của bao Bowman được tạo bởi những tế bào đặc biệt gọi  
 là tế bào có chân (podocyte). Các tế bào podocyte này chia nhánh tạo thành các chân  
 bám vào màng đáy, bao phủ những lỗ thủng và lớp nội mô của mao mạch cầu thận. Bên  
 cạnh đó, các tế bào nội mô mang điện tích âm, tạo thành một hàng rào mang điện tích  
 âm, giúp cho phần lớn protein của huyết tương không bị mất đi. Quá trình CŨO lỗ bảo  
 odoeyte chia nhánh hình thành một mạng lưới phức tạp bao gồm các khe nhỏ giữa  
 Chúng, gọi là các khe lọc. Tất cả các lớp này phối hợp với nhau hình thành một hàng rào  
 để lọc máu và tham gia vào quá trình siêu lọc.



Ống lượn xa

Ống lượn gần

Vỏ bao Bowman

Tiểu cầu thận

Tiểu động mạch

đến

Tĩnh mạch

Mao mạch bao quanh ống thận

Quai Henle

Hình 18.2. Cấu tạo của một đơn vị nephron

Tóm lại, màng lọc cầu thận được cấu tạo bởi 3 lớp:

... (1) Lớp nội mạc bao Bowman: là lớp tiếp giáp với mao mạch, ở đây có những cửa sổ đường kính 500 - 1000 Å.

(2) Màng đáy: là lớp giữa, gồm 3 lớp dày khoảng 3200 Å.

(3) Màng biểu mô tiếp giáp với bao Bowman: là những tế bào cao 350 - 500 nm, có những khe trống khoảng 250 - 500 Å.

\_\_\_ Nhờ cấu trúc đặc biệt của nó, cầu thận hoạt động như một máy siêu lọc và rất thâm nước. Áp lực dòng máu trong cầu thận đẩy nước và các chất hòa tan với trọng lượng phân tử nhỏ hơn 50.000 Dalton qua màng mao mạch bán thấm, vào trong khoảng Bowman. Phần còn lại của dòng máu bao gồm các tế bào máu, các phân tử protein huyết tương và các phân tử lớn, đi ra khỏi cầu thận thông qua tiểu động mạch đi và một hệ thống mao mạch thứ cấp, gọi là các mao mạch bao quanh ống thận. :

Sự hình thành nước tiểu:

Khi máu được lọc qua tiểu cầu thận, phần dịch lọc đi vào bao Bowman được gọi là nước tiểu ban đầu, với lưu lượng xấp xỉ 120 ml/phút. Nước tiểu ban đầu có thành phần tương tự như huyết tương trừ protein, chỉ có một lượng nhỏ khoảng 10 mg/dL protein trọng lượng phân tử thấp được lọc qua tiểu cầu thận. Các sản phẩm được lọc bao gồm nước, glucose, các chất điện giải, acid amin, ure, acid uric, creatinin và amoni.



Mức lọc St thuận với trọng lượng cơ thể và thay đổi theo tuổi và giới. Mức lọc  
Ất thận là một chỉ số quan trọng trong theo dõi tiến triển các bệnh lý thận nhưng không  
ở đ: TS TRE ĐEN. sU

Như vậy trên đây là

Chỉ số đo trực tiếp ở thận, mức lọc cầu thận được ước tính (eGFR -

được qua các xét nghiệm creatinin huyết thanh,

siimated Glomerular Filtration Rate) thông

xeninin nước tiểu 24h, cystatin C.

## 11.2. Quá trình tái hấp thu và bài tiết ở Ống thận

Thông qua đũa trình siêu lọc ở trên, dịch lọc được đưa đến các ống lượn gần, một  
lượng lớn nước, Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, bicarbonat, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, acid amin, phosphat, protein, glucose và  
các chất cần thiết với cơ thể được tái hấp thu và quay trở lại dòng máu. Những chất này  
được tái hấp thu với nhiều tỷ lệ khác nhau, trong đó protein và glucose được tái hấp thu  
hầu như hoàn toàn, Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup> được tái hấp thu một phần và creatinin không được tái hấp  
thu. 80% dịch lọc được tái hấp thu ở ống lượn gần. Cấu trúc duy nhất của ống lượn gần  
giúp cho quá trình tái hấp thu này có thể xảy ra. Các tế bào biểu mô ống thận có cấu tạo  
vi nhung mao giúp làm tăng diện tích bề mặt tái hấp thu và bài xuất. Các vi nhung mao  
này cũng chứa nhiều enzym như carbonic anhydrase tham gia quá trình này.

- Chất không được tái hấp thu: một số chất được lọc qua cầu thận nhưng không  
được tái hấp thu ở ống thận như inulin, manitol, natri hyposulfít. Vì vậy đo độ thanh  
thải của các chất này để đánh giá mức độ tổn thương của cầu thận.

- Tái hấp thu hoàn toàn glucose: trong điều kiện bình thường, glucose được lọc qua  
cầu thận với tốc độ 150 g/24h và hầu như được tái hấp thu hoàn toàn nên trong nước tiểu  
chỉ có 6 mg/24h. Quá trình tái hấp thu ở ống lượn gần là quá trình vận chuyển tích cực  
thứ phát cần năng lượng là ATP và nhờ chất đồng vận chuyển, đó là sự hấp thu Na<sup>+</sup>.

- Tái hấp thu 99% nước: nước được tái hấp thu ở ống lượn gần, quai Henle, ống  
lượn xa và ống góp. Ở ống lượn gần, nước được tái hấp thu 80%, sự tái hấp thu nước ở  
đây được gọi là sự tái hấp thu "bắt buộc", nước được tái hấp thu cùng với natri, sự tái  
hấp thu Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup> và nước là tương đương cho nên nước tiểu không bị cô đặc hoặc hoà  
lãng. Ở quai Henle và ống lượn xa, 90% lượng nước còn lại được tái hấp thu, phụ  
tộc vào ADH - một hormon chống bài niệu.

— - Tái hấp thu phần lớn Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup> và một phần urê: sự tái hấp thu Na<sup>+</sup> rất phức tạp,  
ở ống lượn gần 70% Na<sup>+</sup> được tái hấp thu. Sự hấp thu thay đổi ngược chiều với áp lực  
động mạch thận. Yếu tố chính gây sự tái hấp thu là áp suất thẩm thấu và áp lực thuỷ tĩnh  
trong mao mạch ống thận. Sự giảm của dòng máu qua thận (hạ huyết áp, giảm thể tích  
tu) gây tăng tái hấp thu ở ống lượn gần để hạ thấp lượng Na<sup>+</sup> đào thải ra nước tiểu và  
tái hấp thu lại,

Sự tái hấp thu Na<sup>+</sup> ở ống lượn xa là quá trình tích cực đòi hỏi năng lượng lớn tương  
đương với sự tiêu thụ 24g glucose/24h, nghĩa là chiếm 90% sự tiêu thụ năng lượng của thận. CL  
tốc độ tái hấp thu tương đương song song với Na<sup>+</sup>. Ở quai Henle, sự tái hấp thu Na<sup>+</sup> phụ thuộc  
vào gradient điện thế gây ra bởi Cl<sup>-</sup>. Ở ống góp cũng có sự tái hấp thu Na<sup>+</sup> và chịu ảnh  
hưởng của aldosterol. Cuối cùng lượng natri còn lại trong nước tiểu là 100 - 150  
mmol/24 h,

Urê được tái hấp thu đến 40 - 50%, là quá trình tái hấp thu thụ động hoàn toàn và phụ thuộc vào nồng độ urê trong máu.

Jó ần cũ ở ô \* được trao đổi với Na<sup>+</sup> trong máu;

Ở ống lượn gần cũng như ở ống lượn xa, H<sup>+</sup> C Í ũ : g muối

NaHCO<sub>3</sub>: H<sup>+</sup> sau đó kết hợp với HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> trong dịch lọc để hình thành acid carbonic, nhờ sự có mặt của enzym carbonic anhydrase thủy phân tạo thành nước và khí CO<sub>2</sub>; CO<sub>2</sub> được khuếch tán ra ngoài ống thận, do đó, cả Na<sup>+</sup> và HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> đều được tái hấp thu.

Giống như ống lượn gần, phần xuống của quai Henle cũng rất thấm nước, nhưng sự tái hấp thu các chất hòa tan không xảy ra ở phần này. Ngược lại, phần lên của quai Henle gần như không thấm nước, nhưng lại tái hấp thu tích cực Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, Ca<sup>2+</sup> và Mg<sup>2+</sup>, Do mất NaCl, dịch ra khỏi quai Henle có áp lực thẩm thấu thấp hơn huyết tương.

- Chất được bài tiết ở cầu thận, ống thận và tái hấp thu ở ống thận:

Ngược lại với quá trình tái hấp thu, quá trình bài tiết ở ống thận bao gồm đưa các phân tử từ máu trong các mao mạch bao quanh ống thận vào trong dịch trong ống thận.

Các quá trình bài tiết của ống thận giúp loại bỏ những chất ngoại sinh không cần thiết mà không được lọc qua màng lọc cầu thận như các loại thuốc và độc chất; ngoài ra thúc đẩy bài xuất H<sup>+</sup> và các ion khác giúp điều hòa thăng bằng điện giải và acid-bazơ.

Thuốc và các chất ngoại sinh thường gắn với protein vận chuyển, do đó không được loại khỏi hệ tuần hoàn thông qua quá trình lọc ở cầu thận. Để ra khỏi hệ tuần hoàn, những chất ngoại sinh này phải có ái lực cao với các tế bào của ống góp hơn là với phân tử mang chúng, sau đó chúng được vận chuyển qua tế bào ống thận và đi vào dịch trong lòng ống thận. Nhiều loại ion cũng được bài tiết như H<sup>+</sup>, NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, acid uric và các acid - base yếu. Phần lớn quá trình này yêu cầu vận chuyển tích cực bởi tế bào và tiêu tốn năng lượng.

Acid uric được cầu thận lọc khoảng 6 mg/phút, ống thận bài tiết khoảng 6 mg/phút. Ở ống thận 95 - 98% lượng đó được tái hấp thu, lượng acid uric đào thải khoảng 0,33 mg/phút tương đương 600 mg/24 h. Creatinin được lọc qua cầu thận và cũng được bài xuất thêm một phần ở ống thận. Creatinin được coi như một chỉ số để theo dõi chức năng thận (Creatinin hầu như không được tái hấp thu ở thận).

- Tái hấp thu protein: thận tái hấp thu phần lớn những protein đã được lọc qua cầu thận. 99% albumin lọc qua cầu thận được tái hấp thu ở ống lượn gần. Các protein có TLPT nhỏ cũng được tái hấp thu hầu hết ở ống lượn gần. Bởi vậy, protein được đào thải ra nước tiểu một lượng không đáng kể. Các xét nghiệm thông thường không phát hiện được và nước tiểu được coi như không có protein.

## 1.2. Chức năng chuyển hoá

Chuyển hóa chất xảy ra ở thận rất mạnh nhằm cung cấp năng lượng cho thận hoạt

động (thận sử dụng 10% lượng oxy của toàn cơ thể). SG cv 2a

- Trong thận chuyển hóa carbohydrat chiếm ưu thế

h chu trình {Ose xảy T4

không mạnh, chủ yếu là con đường đường phân. hệ SP có đem ú

- Với chuyển hóa lipid, các lecithin được khử phosphat nhờ glycerophosphatase. các thể ceton được thoái hóa hoàn toàn.

' R hư, in tạo thà Ko

giycin để tạo thành acid hippuric, \$o thành cụ

ăng bằng nước - điện giải và ỉ. -

4.3. Thăng E °n giải và thăng bà R

Thăng bằng nước: 9 Đẳng acid - base

P lực thẩm thấu trong huyết tương

3 Ống gón. Kết cna cử UYÊN yên sa 6 ADH làm tăng tính thẩm của ố

lượng xa Đ ng bày Nà quả làm tăng tái hấp thu nước và cô đặc Huộ tiễn. Ngược lạ,

' Án ĐEEN le: — HE là trung tâm khát nằm ở vùng dưới đồi áp lực

thâm thấu của ch thích trung tâm này tạo ra cảm giác khát, động thời gĩa

ra các kích thích tương tự và làm tăng bài tiết ADH, DU Đioêc Chi THỂ LỜI BẤY

Trong trường hợp mật nước, ống thận tái hấp thu nước với tốc độ lớn nhất, hậu

quả là tạo ra nước tiêu cô đặc nhất với một lượng nhỏ (áp lực thẩm thấu của nước tiêu

cao, khoảng 1200 mOsmol/L). Trong trường hợp thừa nước, ống thận hấp thu nước với

tốc độ thấp nhất, kết quả là bài xuất một lượng lớn nước tiểu loãng (áp lực thẩm thấu

của nước tiểu thấp, khoảng 30 mOsmol/L). Khả năng thay đổi liên tục giữa các trạng

thái này giúp cho cân bằng dịch trong cơ thể được đảm bảo.

Cân bằng điện giải

Na\*

Ên yên sau. Sau đ

Na" là một cation ngoại bào trong cơ thể người, được bài tiết chủ yếu thông qua

thận. Cân bằng Na" trong cơ thể được điều hòa chủ yếu thông qua sự bài tiết. Hệ thống

hormon renin - angiotensin - aldosterol là cơ chế chính điều hòa sự cân bằng Na".

Kr

K' là cation nội bào chính của cơ thể. Điều hòa chính xác nồng độ của nó rất quan

trọng trong chuyển hóa của tế bào, thận là cơ quan điều hòa chính. Giống như Na', K

được lọc tự do qua màng lọc cầu thận và được tái hấp thu chủ động suốt toàn bộ các

phần nephron (trừ phần xuống của quai Henle). Cả phân ồng lượng xa và ồng góp đều có

thể tái hấp thu và bài tiết K\*, sự bài tiết này được điều hòa bởi aldosterol. K' có thể

tạnh tranh với H\* trong việc trao đổi với Na" (ở ống lĩn gần); quá trình này được sử

dụng khi cơ thể bị nhiễm kiềm chuyển hóa, cân giữ lại H".

Chlorid - Ly :

Chlorid là anion ngoại bào chính và liên quan đến việc hạ kộ n tê. nóng độ

dịch ngoại bào. Nó được lọc dễ dàng qua cầu thận và được tái hấp thu thụ động

được tái há ở ế ợn gần. .

hề tế huyệt K\* được hấp thu chủ động bởi bơm Clo, đồng thời

thể bị ức chế bởi các thuốc lợi niệu quai như

được điều hòa tương tự giống với cơ chế điều hòa

ở Ở nhánh lên của quai Henle, :

từng tái hấp thu Na\*. Bơm này có

Osemid, Sự điều hòa chlorid cũng

Của Nạ?.

### Phosphat, calci và magie

Ion phosphat xuất hiện với nồng độ cao trong tế bào hơn là dịch ngoại bào. Nó tồn tại ở hai dạng: gắn với protein và không gắn với protein. Cân bằng nội môi chủ yếu được điều hòa bởi sự hấp thu ở ống lượn gần thông qua kiểm soát bởi hormon PTH. Calci là cation nội bào chiếm ưu thế thứ hai, là tín hiệu vô cơ quan trọng nhất bên trong tế bào. Nó cũng tồn tại ở hai dạng: gắn với protein và không gắn với protein. Dạng calci không gắn với protein bao gồm loại ion hóa có chức năng sinh lý. Một không ion hóa kết hợp với các phân tử nhỏ, các ion khuếch tán được như phosphat và bicarbonat. Dạng ion hóa được lọc tự do qua cầu thận và tái hấp thu ở ống thận dưới sự kiểm soát của hormon PTH. Tuy nhiên điều hòa nồng độ calci máu bởi thận không phải là cơ chế chính. PTH và calcitonin điều hòa sự tái hấp thu calci từ ruột và dự trữ của xương, cơ chế này quan trọng hơn sự bài tiết và tái hấp thu của thận.

Magie, một cation chính trong tế bào, đồng thời là một coenym rất quan trọng, giống như phosphat và calci, nó tồn tại ở hai dạng gắn protein và ion hóa. Dạng ion hóa dễ dàng lọc ở cầu thận và tái hấp thu ở ống thận do ảnh hưởng của PTH.

### Thăng bằng acid - base

Trong quá trình chuyển hóa hàng ngày, cơ thể tạo ra nhiều sản phẩm thoái hóa là các acid. Acid carbonic, acid lactic, cetoacid và nhiều loại khác liên tục được vận chuyển vào trong huyết tương và bài tiết ra khỏi cơ thể, giúp sự biến đổi pH sinh lý của cơ thể được duy trì trong một giới hạn hẹp của sự sống. Hệ thống thận tiết niệu là một trong ba hệ thống rất quan trọng của cơ thể tham gia vào vai trò điều hòa thăng bằng acid - base, cùng với hệ hô hấp và các hệ đệm acid-base của cơ thể.

Thận điều hòa thăng bằng acid-base bằng cách tái hấp thu bicarbonat, giữ lại  $\text{Na}^+$ , bài tiết  $\text{H}^+$  và đào thải các acid không bay hơi như acid lactic, thể ceton, acid sulfuric (sản phẩm của chuyển hóa protid), acid phosphoric (sản phẩm của chuyển hóa các phospholipid). Các acid này kết hợp với các cation mà chủ yếu là  $\text{Na}^+$ . Các cation này sẽ được tái hấp thu ở tế bào ống thận để chỗ cho ion  $\text{H}^+$  đào thải ra ngoài.

Có 3 cơ chế chính điều hòa thăng bằng acid-base nhằm duy trì lượng bicarbonat có trong khu vực ngoài tế bào (hình 18.3):

—→ Thận tái hấp thu bicarbonat: gần 90% bicarbonat được tái hấp thu ở ống lượn gần. Trong tế bào ống thận  $\text{CO}_2$  và  $\text{H}_2\text{O}$  được tạo thành trong các quá trình chuyển hóa, sẽ chuyển thành  $\text{H}_2\text{CO}_3$  dưới tác dụng của carbonic anhydrase.  $\text{H}_2\text{CO}_3$  phân ly thành  $\text{H}^+$  và  $\text{HCO}_3^-$ . Ion  $\text{H}^+$  được bài tiết ra khỏi tế bào ống thận,  $\text{HCO}_3^-$  cùng với  $\text{Na}^+$  được tái hấp thu trở lại máu.

- Thận đào thải ion  $\text{H}^+$  dưới dạng muối acid và acid không bay hơi: ở ống lượn xa ion  $\text{H}^+$  được đào thải để chỗ cho  $\text{Na}^+$  đã được tái hấp thu cùng với  $\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{Na}^+$  từ các muối phosphat dinatri chuyển thành muối phosphat mononatri, pH của nước tiểu cũng giảm. Thận đào thải các acid không bay hơi như thể ceton, acid sulfuric, acid phosphoric.

- Thận đào thải ion  $\text{H}^+$  dưới dạng muối amon: Một cơ chế nữa cũng xảy ra ở ống lượn xa là tế bào ống thận bài tiết ion  $\text{H}^+$  để trao đổi với ion  $\text{NH}_4^+$  dưới dạng muối amoni. Ở tế bào ống lượn xa,

onjac được HN do thủy phân Blutamin dưới tác dụng của glutaminase;  
 onia© khuếch tán !nự động ra nước tiểu cùng với H<sup>+</sup> đào thải dưới dạng muối amoni.  
 Hàng ngàyY gổ -KIGANGESDE EU mEq ion H<sup>+</sup> được đào thải dưới dạng muối amoni và  
 khoảng 10 - 30 mEq dưới dạng các muối acid khác,

) I

ỐNG LƯỢNG GẦN NƯỚC TIỂU

CO<sub>2</sub>;

CO<sub>2</sub>;

H<sub>2</sub>O

Sự tái hấp thu bicarbonat.

ỐNG LƯỢNG XA [ NƯỚC TIỂU

CO<sub>2</sub>;

H<sub>2</sub>O

H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>;

CARBONIC

2Na<sup>+</sup> + HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup>

H

Na<sup>+</sup> + H<sup>+</sup> + HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup>

[ NƯỚC TIỂU

HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>;

Na<sup>+</sup>

Sự đào thải ion H<sup>+</sup>

ỐNG LƯỢNG XA.

H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>;

H<sub>2</sub>O

— | CARBONIC

ANHYDRASE

Hình 18.3. Vai trò của thận trong thăng bằng acid-base

Trong điều kiện bình thường, ©Ơ thể tạo ra khoảng 50 - 100 mmol/L acid (H<sup>+</sup>)  
 trong một ngày và lượng acid này bắt buộc phải được bài xuất thông qua thận. Do pH  
 thấp nhất của nước tiểu xấp xỉ 4,5, thận bài tiết một ít H<sup>+</sup> không được đệm. Phân còn lại

của  $H^+$  kết hợp với các dạng acid hydrophosphat ( $HPO_4^{2-}$ ) và  $ng(NH)$  và bài tiết dưới dạng muối dihydro phosphat ( $H_2PO_4^-$ ) và muối amoni ( $NH_4^+$ ). Lượng  $HPO_4^{2-}$  kết hợp với  $H^+$  khá hằng định; do đó, bài tiết  $H^+$  vào nước tiểu phụ thuộc chủ yếu vào lượng  $NH_4^+$  được tạo thành. Do tế bào ống thận có thể tạo thành  $NH_4^+$  từ glutamin và các acid amin khác nên nồng độ  $NH_4^+$  sẽ tăng lên đáp ứng với tình trạng giảm pH máu.

Nhiều yếu tố ảnh hưởng đến sự tái hấp thu  $HCO_3^-$ : Khi nồng độ  $HCO_3^-$  trong máu cao hơn 26-30 mmol/L,  $HCO_3^-$  sẽ được bài tiết. Điều đó đồng nghĩa với việc nồng độ  $HCO_3^-$  trong huyết tương không vượt quá 30 mmol/L trừ khi khả năng bài tiết của thận bị suy giảm (ví dụ: trong suy thận). Tuy nhiên, một trường hợp ngoại lệ Tắt hay gặp đó là việc giữ lại  $HCO_3^-$  trong tình trạng tăng  $CO_2$  máu mạn tính ở bệnh lý phổi mạn tính, 1.4. Chức phận nội tiết

Thận có vai trò điều hòa hằng định nội môi, thăng bằng nước-điện giải, và huyết áp thông qua hệ thống Renin-angiotensin-aldosteron.

Hệ thống bên cạnh cầu thận tổng hợp bài tiết ra một enzym là renin trọng lượng phân tử 40.000 Dalton, có tác dụng thủy phân protein. Renin được bài tiết vào tĩnh mạch thận. Trong máu, renin tác dụng đặc hiệu trên protein là angiotensinogen được tổng hợp từ gan. Renin thủy phân liên kết peptid giữa acid amin thứ 10 và 11 giải phóng angiotensin I, không có tác dụng sinh học gồm 10 acid amin. Một enzym khác của máu cắt 2 acid amin ở đầu C tận (His và Leu) của angiotensin I tạo thành angiotensin II có các tác dụng sinh học: Co mạch và tăng huyết áp mạnh gấp 50 lần so với adrenalin, co cơ trơn, tăng bài tiết aldosteron của vỏ thượng thận.

Angiotensin II có đời sống ngắn, sẽ nhanh chóng bị enzym aminopeptidase thủy phân cắt Asp ở đầu N tận tạo thành angiotensin III. Angiotensin II và III có chất thụ thể ở màng tế bào vùng cầu của vỏ thượng thận và chúng kiểm soát sự tổng hợp, bài tiết aldosteron.

+ Sự điều hoà bài tiết và giải phóng renin

- Hệ thống thần kinh giao cảm và catecholamin điều hoà giải phóng renin qua trung gian của chất cảm thụ beta adrenergic (chất giải phóng adrenalin). Hệ giao cảm bị kích thích gây tăng bài xuất renin.

- Thay đổi áp suất tiểu động mạch: hạ huyết áp, lưu lượng máu đến thận giảm làm tăng sự bài tiết renin.

- Tăng nồng độ  $Na^+$  ở tế bào ống thận làm giảm bài tiết renin và ngược lại.

Angiotensin II ức chế ngược lại sự bài tiết renin. Hiện tượng ức chế ngược này có vai trò quan trọng trong điều hoà hệ thống renin - angiotensin (hình 18.4).

Kích thích hệ giao cảm

H inoøgen A £

AngiotenSI B † (-) Tăng Na' tế bào ống thận

‡ (Æ) 22/7 E5

Angiotensin I RENIN Í#—— Hạ huyết áp

iotensin II `

Angiotenst Hạ Na' tế bào ống thận

Hình 18.4. Cơ chế điều hoà bài xuất renin

+ Sự điều hoà tổng hợp và bài tiết aldosteron

- Nồng độ Na<sup>+</sup> máu: sự tổng hợp aldosteron tăng khi nồng độ Na<sup>+</sup> máu hạ. Khi Na<sup>+</sup> máu hạ hơn 10 mEq/l, aldosteron được tăng bằng cách chuyển corticosteron thành aldosteron.

- Nồng độ K<sup>+</sup> máu: sự tăng K<sup>+</sup> máu sẽ kích thích sự chuyển cholesterol thành pregnenolon để thành aldosteron.

- Nồng độ Na<sup>+</sup> trong máu tăng (áp suất thẩm thấu khu vực ngoài tế bào tăng và ảnh hưởng đến tế bào vùng dưới đồi) gây tăng bài xuất ADH dẫn đến sự tăng tái hấp thu nước ở ống thận và tác dụng trở lại đến sự bài tiết renin (hình 18.5).

Corticosteron Cholesterol

„D —>—>\*

Tăng Na'/máu Hạ Na /máu Tăng K\*

Hình 18.5. Điều hoà bài tiết aldosteron

Aldosteron

↘

Erythropoietin :

E ;arn là một 1 chuỗi polypeptid đơn được tạo ra bởi tế bào gần với ống

lượn Time Ti ~. nộ Si diễn hòa nồng độ oxy máu. Thiếu oxy làm tăng nồng

độ Ep trong máu trong vòng 2 giờ. Ery hropoietin hoạt động trên tế bào định hướng

Ông cầu của tủy xương, giúp làm tăng số lượng tế bào hồng cầu. Trọng ~ bệnh thận

Tân tính, sản xuất Erythropoietin bị suy giảm. Trong thời gian Che) n lý Xe

li tổ hợp được dùng cho những bệnh nhân suy thận mạn. Trước khi có liệu pháp điều

trị này, thiếu máu là một dấu hiệu lâm sàng thường gặp ở bệnh nhân. Nồng độ Erythropoietin có thể được định lượng bằng phương pháp miễn dịch.

#### 1,25-Dihydroxyvitamin D3

Thận là nơi hình thành dạng hoạt động của vitamin D-1,25-Dihydroxyvitamin D3, Dạng vitamin D này là 1 trong 3 hormon chính tham gia vào điều hòa nồng độ phosphat và calci trong máu và lượng calci trong xương của cơ thể. Trong bệnh thận mạn thường liên quan tới tình trạng loãng xương (thiếu hụt calci xương).

#### Các Prostaglandin

Đây là một nhóm các chất béo có vòng được tạo ra từ acid béo cần thiết (có nguồn gốc từ thức ăn), chủ yếu là acid arachidonic. Chúng được hình thành chủ yếu trong các mô và hoạt động rất đa dạng.

### 2. NƯỚC TIỂU

Nước tiểu là dịch bài xuất quan trọng nhất chứa phần lớn các chất cặn bã của cơ thể. Những thay đổi về các chỉ số hóa lý và đặc biệt là những thay đổi về thành phần hóa học của nước tiểu phản ánh các rối loạn chuyển hóa.

#### 2.1. Tính chất chung của nước tiểu

##### 2.1.1. Thể tích nước tiểu

Thể tích nước tiểu trung bình ở người lớn trong 24 h khoảng 1.000 - 1.400 mL, tương đương 18 - 20 ml/kg thân trọng. Thể tích nước tiểu thay đổi theo điều kiện sinh lý, bệnh lý. Lượng nước tiểu ít khi uống ít nước hoặc làm việc trong điều kiện ẩm và nóng ra nhiều mồ hôi. Trong một số trường hợp bệnh lý, nước tiểu có thể trên 2500 mL/24 h (ví dụ: bệnh đái tháo đường, đái nhạt). Lượng nước tiểu cũng có thể dưới 750 mL/24 h trong trường hợp viêm cầu thận cấp, viêm ống thận cấp do ngộ độc, mất máu, bồng năng.

##### 2.1.2. Các tính chất vật lý của nước tiểu

— ~ Màu sắc: nước tiểu có màu từ vàng nhạt đến màu hổ phách tùy theo lượng nước tiểu và độ đậm đặc. Những sắc tố chính trong nước tiểu là các sản phẩm có nitơ như urobilin (sản phẩm oxy hóa của urobilinogen), các dẫn xuất của indoxyl. Ở bệnh gan mật, nước tiểu có màu nâu vàng của bilirubin. Nước tiểu màu hồng do có máu. Nước tiểu đục như nước vo gạo do có dưỡng chấp.

Nước tiểu bình thường lấy trong điều kiện đúng quy cách thường trong suốt. Để một thời gian ngắn, nước tiểu xuất hiện đám mây vẩn đục của những tế bào nội mô và urosomucoid, lơ lửng ở giữa hay đáy ống tùy theo tỷ trọng nước tiểu. Nước tiểu để chỗ mát hay lạnh có thể xuất hiện cặn acid uric, muối urat hoặc

Khi đun gần sôi, muối urat sẽ tan, nhưng muối phosphat trung tính hoặc kiềm và tan trong môi trường acid nhẹ.

phosphat lắng xuống đáy lọ.

không tan trong môi trường



- Độ nhớt: độ nhớt của nước tiểu bình thường cao hơn nước. Khi có máu, mủ, protein. đờnẽ chap nước tiểu nhớt hơn và có nhiều bọt,  
 Ề Mũi: nước \_ . P ` mùi đặc biệt, để ngoài không khí nước tiểu có mùi khai do urê iến đổi thành PE ng 7ong một số trường hợp bệnh lý nước tiểu có mùi ceton, mùi hôi.  
 - Sức căng bề Bi 2E" nước tiểu: sức căng bề mặt của nước tiểu thấ p hơn nước khoảng 64 # 62 đyng/ GHI BNE căng bề mặt của nước là 72 dyne/cm?). Trong viêm gan, tức mật, nước tiểu có muối mật gây giảm sức căng bề mặt.  
 - Tỷ trọng: tỷ trọng nước tiểu thay đổi trong ngày, Tỷ trọng của nước tiểu 24h ở điều kiện 15°C dao động trong khoảng 1,005 - 1,030, trung bình là 1,018 + 0,022. Trường hợp đái tháo đường, tỷ trọng nước tiểu có thể tới 1,03 - 1,04, trường hợp đái nhạt tỷ trọng nước tiểu thấp.  
 Ồ pH: pH của nước tiểu 24h hơi acid, trong khoảng 5 - 6, trung bình là 5,8. pH nước tiểu acid do sự có mặt của acid acetoacetic, acid uric, phosphat acid và các muối amoni. pH thay đổi theo chế độ ăn: ăn nhiều rau, pH nước tiểu acid nhẹ, có khi trung tính hoặc hơi kiềm; ăn nhiều thịt pH nước tiểu acid mạnh; lao động mạnh về cơ bắp, hoạt động thể dục thể thao làm tăng độ acid của pH nước tiểu. Trong đái tháo đường nặng, pH nước tiểu acid do bài xuất các thể ceton. Các trường hợp viêm bể thận và bàng quang, pH nước tiểu trở nên kiềm do phản ứng lên men amoniac. Ở bệnh nhân viêm dạ dày đa acid, pH nước tiểu sau bữa ăn thường kiềm.

### 2.1.3. Thành phần hóa học của nước tiểu

Bảng 18.1. Thành phần trung bình các chất trong nước tiểu 24h

| Anion (gam)                 | Cation (gam)            | Chất hữu cơ (gam)   |
|-----------------------------|-------------------------|---------------------|
| clorua 6 - 12               | Na? 4,0 - 6,0           | ure 20 - 30         |
| phosphat 2,5 - 4,0          | K* 2,0 - 3,0            | creatinin 1,0 - 1,8 |
| sulfat 2,0 - 3,5            | Ca* 0,15 - 0,25         | acid uric 0,4 - 0,8 |
| NH <sub>4</sub> ! 0,3 - 1,2 | acid amin 2,0 - 4,0     |                     |
| Mg* 0,10 - 0,20             | acid hyppuric 0,1 - 1,0 |                     |

Các chất vô cơ

- Clorua: nồng độ clo trong nước tiểu phụ thuộc vào chế độ ăn. Trong viêm thận, nhiễm trùng clo giảm trong nước tiểu.

- Phosphat: sự bài xuất phosphat tăng ở nước tiểu gặp trong các bệnh nhuyễn Xương, tru năng tuyến giáp và thiếu năng cận giáp trạng.

Các chất hữu cơ (

nước tiểu chiếm 80 - 85% nitơ toàn phần của nước  
 lệ thuận với chế độ ăn giàu đạm, sốt cao, đái tháo  
 ] m độc asenic và phospho. Nồng độ urê trong  
 thận như viêm thận cấp do nhiễm độc.

„ ` Urê: lượng nitơ từ urê trong

"ÁN Nồng độ urê trong nước tiểu tỷ lệ tỉ

ờng, ựu năng tuyến thượng thận, nhiễ

Tức tiện giảm do tổn thương biểu mô ống

g bình ở người trưởng thành nam giới là 2 \_

- inin: sự bài xuất creatinin trung bình của người trưởng thành: LỖI

Creatinin niệu tăng tuyến cận giáp trạng creatinin trong

25 mg/kg thân trọng. Teo cơ, thoái hóa cơ,

nước tiểu tăng.

- Acid uric: chế độ ăn nhiều đạm, lư

chuyển hóa nucleoprotein ở tế bào như bệnh l :

đi CA} đến . Ứa tất cả acid amin, mỗi acid amin chiếm khoảng 10 - 30

Acid amin: nước tiểu chứa từ 10 - 30 mg/24h đối với người bình thường

nhất vào giữa ngày thứ 15 - 20 của chu kỳ

ợng acid uric tăng. Trong viêm thận, bệnh

bạch cầu, acid uric nước tiểu tăng.

mg trong nước tiểu 24h; riêng glycine và hist

mg/ 24h. Ở phụ nữ sự bài xuất histidine cao

kinh nguyệt .

ó amylase; các vitamin B1, PP, C

- Các hormon, vitamin, enzym: trong nước tiểu có vitamin

Ám, sinh dục nữ, vỏ thượng thận

và các dạng dẫn xuất của chúng; các hormon sinh dục nam

dưới dạng dẫn xuất glucocorticoid.

Việc định lượng một số chất trên trong nước tiểu có giá trị chẩn đoán một số bệnh.

## 2.2. Các chất bất thường trong nước tiểu

Các chất được gọi là bất thường là những chất chỉ xuất hiện trong các trường hợp

bệnh lý. Phân tích các thành phần trong nước tiểu thường quy thực hiện nhanh và dễ

dàng với que thử thương mại. Các que thử này được bao bọc bởi plastic với những băng

thuốc thử khác nhau để phát hiện các chất khác nhau. Khi nhúng vào trong nước tiểu,

màu sắc thay đổi là dấu hiệu để xác định các chất có bất thường hay không. Màu sắc ở

trên que thử phù hợp với băng màu được cung cấp bởi nhà sản xuất. Các thiết bị tự động

và bán tự động phát hiện bằng phương pháp quang phổ phản xạ thay thế cho việc đọc

kết quả bằng so sánh các băng màu và đưa ra được kết quả chính xác và chuẩn hóa hơn.

Các kết quả bất thường được xác định tiếp bởi máy định lượng đặc hiệu. Trong nước

tiểu có thể xuất hiện những chất bất thường như ở dưới đây.

- Carbohydrat: nước tiểu bình thường có một lượng nhỏ các đường như: glucose,

fructose, arabinose, galactose, nên nước tiểu có tính khử yếu và khó phát hiện bằng phản

ứng khử thuốc thử Fehling. Trong bệnh đái tháo đường, nồng độ glucose trong máu tăng

quá ngưỡng (1,7 g/l) và bị đào thải ra nước tiểu. Trường hợp glucose máu không cao

nhưng khả năng tái hấp thu của ống thận giảm, thì glucose xuất hiện trong nước tiểu.

Trong một số bệnh rối loạn enzym bẩm sinh trong nước tiểu xuất hiện galactose, fructose.

- Protein: nước tiểu bình thường có một lượng nhỏ protein, khoảng 50 - 100

mg/24h, bao gồm 55 - 60% nguồn gốc huyết thanh (trong đó 40% là albumin, còn lại là

IgG và các mảnh của IgA, chuỗi nhẹ lambda, kappa) khoảng 40% là các glycoprotein có

nguồn gốc từ thận và các đường dẫn nước tiểu. Với nồng độ protein ít các xét nghiệm

thông thường không phát hiện được nên nước tiểu người bình thường được coi là không

có protein. Nồng độ protein trong nước tiểu > 150 mg/24h được coi là bệnh lý. Bệnh đái

tháo đường với tổn thương sớm ở thận xuất hiện một lượng albumin rất nhỏ trong nước tiểu, gọi là albumin niệu vi lượng (micro albumin).

: Que thử nước tiểu thường dùng để Sàng lọc định tính protein niệu. Chúng thường đặc hiệu với albumin, nhưng chúng cũng có thể có kết quả dương tính giả trong trường

dùng để tìm kiếm hóa. Kết quả dương tính nên được xác nhận lại  
gừng phương Pháp €1" lượng hoặc bằng việc soi dưới kính hiển vi để phát hiện các trụ.  
chất cefonic: nước tiểu bị à "hệ bại sẽ: ả :

... rớt tiểu bình thường chứa vài miligam acid acetic/1 lít nước

.C., và vài trăm miligam acid beta hydroxybutyric, Các chất này tăng trong trường hợp  
tiểu và Đái tháo đường. Các chất này tăng trong trường hợp  
đái tháo đường, trong bệnh đái tháo đường và sau một số trường hợp dùng thuốc mê.

— - Sắc tố mật, muối mật: sắc tố mật là bilirubin liên hợp, sắc tố mật và muối mật  
xuất hiện ở nước tiểu trong các trường hợp tổn thương gan và đường mật, nhất là trong  
các trường hợp vàng da do viêm gan và tắc mật. F

- Hồng cầu và hemoglobin: nước tiểu có hồng cầu trong viêm thận cấp, lao thận  
và ung thư thận. Nước tiểu có hemoglobin trong các trường hợp sốt rét ác tính, hoàng  
đảm do tiêu huyết, bồng nạng.

- Porphyrin: người bình thường hàng ngày bài xuất khoảng 50 - 200 mg  
porphyrin. Có hai loại porphyrin niệu: (1) porphyrin niệu vô căn nguyên nhân di truyền  
do thiếu một enzym của quá trình tổng hợp Hem ở tuỷ xương hoặc ở gan; (2) Porphyrin  
niệu thứ phát do nhiễm các chất độc có tác dụng ức chế quá trình tổng hợp Hem.

- Đường chấp: nước tiểu có đường chấp trong trường hợp bệnh giun chỉ gây tổn  
thương bạch mạch tại chỗ liên quan tới đường bài xuất nước tiểu.

— Niri: nitrit được tạo thành từ nitrat bị khử bởi các enzym reductase do một số vi  
khuẩn sản xuất ra. Vì vậy sự có mặt nitrit trong nước tiểu biểu hiện hiện tượng nhiễm  
trùng đường tiết niệu.

Nguyên tắc của phản ứng khi sử dụng que thử như sau:

Nitrit + p-arsanilic acid  $\rightarrow$  phức hợp diazonium + N-1-naphthylenediamine  $\rightarrow$   
màu hồng

Tuy nhiên kết quả âm tính không có nghĩa là không có vi khuẩn. Các chủng vi  
khuẩn gram dương như S/2phylococcus Enfer0C0CCMS hoặc Srepfococcus có thể không  
được phát hiện bởi phương pháp này.

#### CÂU HỎI ÔN TẬP

1. Trình bày cơ chế lọc và tái hấp thu protein của thận?
2. Trình bày vai trò của thận trong thăng bằng acid-base?
3. Trình bày các chất bất thường trong nước tiểu?

Chương 19

HÓA SINH MÁU

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Nắm được thành phần hóa học cơ bản của máu, vai trò của từng thành phần.
2. Nắm được vai trò và chức năng các loại protein trong huyết thanh.
3. Trình bày được một số thay đổi bệnh lý điển hình của thành phần protein huyết thanh.

NỘI DUNG

Máu là một tổ chức của cơ thể, lưu thông trong hệ tuần hoàn và thực hiện nhiều chức năng sinh lý quan trọng. Máu đi đến các cơ quan của cơ thể nhằm đảm bảo sự tồn tại và liên kết hoạt động của tất cả các cơ quan với nhau và với môi trường bên ngoài. Chính vì vậy, máu ảnh hưởng đến các chức năng sinh học của tất cả các bộ phận của cơ thể.

1. CÁC CHỨC NĂNG SINH LÝ CỦA MÁU

- 1.1. Chức năng dinh dưỡng: máu vận chuyển các chất dinh dưỡng (từ hệ thống tiêu hóa) tới các mô.
- 1.2. Chức năng bài tiết: máu vận chuyển các chất cặn bã (sản phẩm thoái hóa chất) từ các mô tới cơ quan bài tiết (thận, da, phổi, ruột) để đào thải ra ngoài.
- 1.3. Chức năng hô hấp: máu đóng vai trò quan trọng trong quá trình hô hấp. Máu đưa oxy từ phổi đến các mô của cơ thể đồng thời thu nhận CO<sub>2</sub>; từ mô đến phổi và đào thải ra ngoài.
- 1.4. Chức năng bảo vệ: máu có hệ thống bạch cầu, kháng thể, kháng độc tố... có tác dụng chống lại các tác nhân nhiễm khuẩn. Trong máu cũng có hệ thống đông máu và chống đông. Trong điều kiện sinh lý hai hệ thống này luôn cân bằng nhau.
- 1.5. Chức năng điều hòa
  - Máu tham gia vào cơ chế điều hòa các chức phận của cơ thể bằng cách vận chuyển các hormone từ các tuyến nội tiết đến các tổ chức.
  - Máu duy trì thăng bằng acid base của cơ thể,
  - Máu điều hòa thăng bằng nước nhờ tác dụng của máu lên sự trao đổi nước giữa dịch lưu thông và dịch mô. lẽ h

Sa SG 2427

- Máu điều hòa thân nhiệt,

Máu người chiếm khoảng 1/13 trọng lượng thể

Tin A> E cơ thể từ 4-5 lít máu

nhieu Ở CƠ TỰ C SEN (6,5%) và thận (7,5%), Sự va vấp L4 Tả Xe

đội tùy theo trạng thái sinh lý của cơ thể. Máu gồm có huyết tương chiếm 55-60% thể tích

máu và huyết cầu (gồm hồng cầu, bạch cầu và tiểu cầu

và tiểu cầu) chiếm 40-45% thể tích máu.

; TÍNH CHẤT LÝ HÓA CỦA MÁU

### 2.1. Tỷ trọng

Bình thường tỷ trọng của máu từ 1,050-1,060 (trung bình ở tỷ

trọng < 1,056). Trong đ

trọng huyết tương 1,024 và tỷ trọng huyết cầu 1,093, \_ toiesi

### 2.2. Độ nhớt

Bình thường độ nhớt của máu gấp 4-5 lần so với nước ở 38°C. Độ nhớt của máu

phụ thuộc vào số lượng huyết cầu và nồng độ protein. Trong trường hợp thiếu máu, độ

nhớt của máu giảm có khi chỉ còn 1,7 lần. Trong trường hợp tăng hồng cầu và bạch cầu,

độ nhớt của máu có thể tăng lên đến 24 lần so với nước.

### 2.3. Áp suất thẩm thấu

Yếu tố quyết định áp suất thẩm thấu của máu là các phân tử hữu cơ và các ion có

trong máu, chủ yếu là  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{HCO}_3^-$  và các chất khác. Có nhiều cách đo áp suất

thẩm thấu:

Đo trực tiếp: Áp suất thẩm thấu của máu bình thường từ 7,2-8,1 atm ở 37°C.

Phương pháp này ít được sử dụng vì phức tạp.

\_ Đo gián tiếp: dựa vào độ hạ điểm đông của huyết thanh hay huyết tương vì áp suất

thẩm thấu và độ hạ điểm đông tỷ lệ thuận với nồng độ các chất phân ly. Một phương

pháp đo gián tiếp khác là sử dụng áp suất thẩm thấu kế. Phương pháp này đo áp suất

thẩm thấu của máu thông qua đo độ dẫn điện của huyết tương (đơn vị là miliosmol/lít

Viết tắt là mosm/lít). Bình thường áp suất thẩm thấu là 292-308 mosm/lít huyết tương.

### 24. Chỉ số khúc xạ

£ ~ \

„ Chỉ số khúc xạ của huyết tương thay đổi từ 1,3

lên vào nồng độ các muối vô cơ và nồng độ protein ( để

đo chỉ số khúc xạ của huyết tương để suy ra nồng độ protein.

1,487 đến 1,3517. Chỉ số này phụ

(chủ yếu là nồng độ protein). Có

\*S. pH và hệ đệm của máu

pH máu người và động vật cao cấp h

ằng định, dao động trong khoảng 7,38-7,42.

Điểm máu luôn được duy trì ổn định nhờ cơ chế điều hò

à mạnh mẽ thông qua các hệ thống

đệm của máu và sự điều tiết của các cơ quan như phổi và thận (xem chi tiết Chương. Thăng bằng acid base).

### 3. THÀNH PHẦN CỦA MÁU

Mặc dù có nhiều chất khác nhau không ngừng được đưa vào máu và đào thải ra khỏi máu song thành phần hóa học của máu khá ổn định. Thành phần hóa học của máu phản ánh tình trạng sinh lý của cơ thể. Do vậy các xét nghiệm hóa sinh máu đóng vai trò quan trọng trên lâm sàng giúp cho việc chẩn đoán, theo dõi và tiên lượng bệnh.

Thành phần hóa học của máu toàn phần, huyết tương và huyết cầu rất khác nhau,

Bảng 19.1. Tỷ lệ nước và chất khô trong máu

Nước (%) Chất khô (%)

Máu toàn phần 76-85 15-24

Huyết tương 90-91 9-10

Huyết cầu 57-68 32-43

#### 3.1. Thành phần huyết cầu

+ Hồng cầu: số lượng hồng cầu người ở nam giới: 4,5-5 triệu/mn<sup>3</sup>, nữ: 4-4,5 triệu/mm<sup>3</sup>. Người sống ở vùng núi cao có số lượng hồng cầu nhiều hơn (7-8 triệu/mm<sup>3</sup>) để thích ứng với không khí loãng. Hồng cầu trưởng thành không có nhân, đời sống ngắn khoảng 120-130 ngày và bị phá hủy ở lách và hệ võng nội mô. Chức năng chính của hồng cầu là chức năng hô hấp (vận chuyển O và CO<sub>2</sub>). Ngoài ra hồng cầu còn tham gia điều hòa cân bằng acid base, trao đổi muối nước, khử độc H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> và nhiều quá trình chuyển hóa khác.

Thành phần hóa học của hồng cầu: Hồng cầu người có 57-68% là nước, còn lại là chất khô. Hemoglobin chiếm khoảng 95% các chất hữu cơ tương đương với 43-40% khối lượng hồng cầu hay 15 g hemoglobin/dL máu. Lượng hemoglobin thay đổi theo lứa tuổi và có nhiều loại hemoglobin (xem chương hemoglobin). Ngoài hemoglobin, hồng cầu còn chứa một số protein khác như các enzym, các protein cấu trúc và các sản phẩm chuyển hóa khác.

Lipid của hồng cầu chủ yếu là lecithin (3,3-3,7 g/l), cholesterol (1,3-1,6 g/l) và các phospholipid khác.

„ Các chất điện giải: 80% phospho máu ở trong hồng cầu. Nồng độ kali trong hồng cầu cao hơn huyết tương tới 20-30 lần (450-480 mg %). Nồng độ Na: 50-110 mg %, Mg: 5 mg %, Fe: 100 mg % và Cu: 1,5 mg %, ử

Màng hồng cầu có chứa các chất quyết định nhóm của hồng cầu. Các chất này là phức hợp của glucosaminoglycan đóng vai trò quan trọng và đặc hiệu.

máu mang tính kháng nguyên

-protein, gluco-lipid trong đó phân

+ Bạch cầu: số lượng bạch cầu trong 1 lít máu khoảng 7000/mm<sup>3</sup> ở nam và 6.800/mm<sup>3</sup> ở nữ. Khác với hồng cầu, bạch cầu có nhân, có ty thể, nồng độ acid nucleic cao và có quá trình phosphoryl oxy hóa. Bạch cầu chứa nhiều glycogen, protein, các “=.. 1}... ....

" S gi

Tiểu cầu th S €Ó acid nucleic. Thành phần tiểu cầu ø

Ủ sa: lipid 199%; glucid rất ít. Chức ng + c- ' Hành phân tiêu cầu gồm:

„ NuẢ ức năng cơ bản của tiểu cầu là tham gia quá

tình

Ả Thành phần huyết tương

: Huyết tương gồm 91% là nước và 9% là chất khô,

Thành phần khí

100 mL máu động mạch chứa 18 đến 20 mL oxy trong đó có 0,3 ml ở dạng hòa

ạn còn lại kết hợp với hemoglobin của hồng cầu. Trong 100 mL có 45 đến 50 mL. CO> ,

ong đó 75% ở huyết tương, 25% ở hồng cầu và tồn tại cả ở 3 dạng: hòa tan, dạng

00: và dạng kết hợp với hemoglobin. :

321.

32.2. Các chất vô cơ

Các chất vô cơ trong huyết thanh gồm các cation Na!, K\*, Ca\*\*, Mg\*... các anion

(†,HCOz, SO4", PO4"... các yếu tố vi lượng I>, Cu, Fe, Zn... Các cation và anion này ở

đạt ion hóa hoặc ở dạng phức với protein. Nồng độ các chất vô cơ trong máu được

biểu thị theo 3 cách:

- Tính theo nồng độ g %, ø %o, mg %, mg %o, cách này ít dùng:

Na': 300-340 mg %

K 15-20 mg %

Mg": 1,7-2 mg %

Ca'?: 9-11 mg%

Fe\*, FeTft: Vết

Cu": Vết

CT: 300-380 mg %

Phospho vô cơ: 5 mg%

Phospho toàn phần: 10-15 mg%

- Tính theo nồng độ mili đương lượng trong 100 mL hay 1000 mL (mEq % hay

"Eq %,). Là khối lượng ion tính ra mg chia cho hóa trị của ion đó.

23 m

1 mEq của Na\*= ^^"T “- — 23 mg



1

1 mEq của  $\text{Cl}^-$  =

$$1 \text{ mEq của Ca}^{*+} \text{ ————— } = 20 \text{ mg}$$

2

Thí dụ: trong huyết tương chứa:

CT 3650 mg% = 103 mEq/L

Nồng độ điện giải trong huyết thanh tính ra mEq/L.

Na<sup>+</sup> 142 mEq/L CTr 103 mEq/L

Kr 5 HCOz" 27

$$\text{CaT}^? \quad 5 \quad \text{HPOa}^? \quad 2$$
$$\text{Mg}^{2+} 3 \text{ SO}_4^{2-} 1$$

Tổng cộng 155 Protein I6

## Acidhũũcoʻ 6

Tổng cộng: 155

„ Nhờ cách biểu thị nồng độ các chất điện giải theo mEq ta còn thấy được có sự cân bằng anion và cation ở dịch trong và ngoài tế bào. Đó là cân bằng Donnan, trong đó:

Anion trong tế bào    Cation ngoài tế bào

Anion ngoài tế bào Cation trong tế bào

- Nếu đo áp suất thẩm thấu theo đơn vị mili phân tử thẩm thấu (mosm/L) trong đó:

1 osmol chứa  $6,02 \times 10^{23}$  tiêu phân thì máu toàn phần có áp suất thẩm thấu là 305 mosm/L. Trong đó:

Natri 142 mosm/L

Clo 103 mosm/L

Kali 5 mosm/L

Cancl 10 mosm/L

Glucose 5,5 (1 g/L)

Urê 5 (0,3 g/L)

Glucose và urê bình thường có Vai trò ít quan trọng trong việc tạo áp suất thẩm thấu. Trong trường hợp bệnh lý khi nồng độ các chất này tăng cao trong máu làm cho áp suất thẩm thấu tăng cao theo.

Thay đổi bệnh lý:

Ở Bình thường các chất điện giải trong máu có nồng độ tương đối ổn định. Trong các điều kiện bệnh lý sẽ dẫn đến sự tăng hoặc giảm nồng độ các chất quá mức bình thường.

- Natri: tăng trong viêm thận, giảm trong thiếu năng vỏ thượng thận (bệnh Addison).

- Clo: tăng trong choáng phản vệ, viêm thận mạn (kèm theo urê huyết cao), thận nhiễm mỡ; giảm trong tắc môn vị, nôn nhiều, ỉa chảy, tắc mật và bệnh Addison.

lột: Calci: tăng trong cường giáp trạng; giảm trong thiếu năng giáp trạng, còi xương, mềm Xương.

- Phospho: tăng trong thiếu năng giáp trạng, viêm thận; giảm trong còi xương, cường giáp trạng.

### 3.2.3. Thành phần hữu cơ

Con người có khoảng trên 50.000 loại protein khác nhau và số protein trong một tế bào khoảng 3.000 đến 5.000. Khái niệm protein huyết tương là ám chỉ protein trong huyết tương của máu và protein trong dịch kẽ. Trong điều kiện sinh lý, sự phân bố các protein này ở trạng thái ổn định giữa huyết tương và dịch kẽ. Chỉ trong huyết tương cũng đã có khoảng 1.400 protein đã được xác định. Một số protein chỉ xuất hiện và tồn tại ở mỗi giai đoạn phát triển nhất định của cá thể hoặc chỉ trong tình trạng sinh lý hoặc bệnh lý nào đó. Nhiều protein là protein cấu trúc của tế bào hoặc là thành phần của tổ chức liên kết. Các protein này chỉ tăng cao khi các tế bào bị tách khỏi mô, nơi chúng cư trú. Một số protein khác tồn tại ở dạng hòa tan ở trong tế bào hoặc dịch ngoại bào. Một số protein hòa tan ở trong tế bào thoát ra dịch ngoại bào. Khi các tế bào bị tổn thương. Một số protein có thể thoát vào trong máu hoặc ra ngoài nước tiểu ở mức có thể phát hiện được. Số lượng các protein lớn hơn số lượng gen mã hóa chúng rất nhiều do quá trình biến đổi sau phiên mã. Sự biến đổi sau phiên mã có thể làm cho các phân tử protein hoặc có chức năng chuyên biệt, hoặc sẽ bị thoái hóa. Các phân tử protein không chỉ đa dạng về số lượng mà còn thay đổi về nồng độ, sự phân bố, chức năng và thành phần cũng như cấu trúc trong những điều kiện sinh lý bình thường hoặc tình trạng bệnh lý. Cần lưu ý rằng khái niệm protein huyết tương sử dụng trên lâm sàng không bao gồm Ỉ rằng NHI EU) áu tố đô áu và một số các đầu ân ung thư.

tắc protein như enzyme, hormon, các yếu tố đông máu và một số các g

Acid amin là đơn vị cấu trúc cơ bản của protein. Việc xác định nồng độ các acid amin này trong các dịch sinh học là mục tiêu của các nghiên cứu cơ bản nhằm phục vụ chẩn đoán xác định các tình trạng bệnh lý cũng như bệnh lý di truyền.

#### - Protein toàn phần

Protein huyết tương có thể chia thành 2 nhóm: nhóm protein trong đó có albumin được tổng hợp ở gan và nhóm immunoglobulin (được tổng hợp bởi tương bào của tủy xương, thuộc cơ chế đáp ứng miễn dịch của cơ thể).

Protein huyết thanh gồm trên 100 loại protein khác nhau trong đó khoảng 50 loại đã xác định được chức năng sinh học. Nồng độ protein toàn phần dao động trong khoảng từ  $73,10 \pm 6,06$  g/L. Chức năng của protein là duy trì áp suất keo trong huyết tương. Tác dụng của áp suất keo là ngăn chặn sự mất dịch từ mô. Lượng protein toàn phần trong huyết tương bị ảnh hưởng bởi tình trạng dinh dưỡng, chức năng gan, thận, rối loạn chuyển hóa và một số tình trạng bệnh lý. Trị số protein toàn phần ít có giá trị trên lâm sàng song trị số của các phân đoạn protein đặc hiệu thì dao động nhiều và chính sự thay đổi này mới có giá trị chẩn đoán. Các phân đoạn protein huyết thanh được xác định nhờ kỹ thuật điện di.

Khi mất nước thì tất cả các phân đoạn protein trong huyết thanh đều tăng gây ra hội chứng tăng protein. Sự mất nước có thể bị gây ra bởi giảm hấp thu hoặc là tăng sự mất nước trong một số bệnh như: Addison, đái tháo đường hoặc là ỉa chảy nặng. Trong giai đoạn khởi phát của bệnh u tủy xương có sự gia tăng của một phân đoạn protein gây ra sự tăng trị số protein toàn phần trong huyết thanh. Nguyên nhân gây ra giảm protein huyết thanh có thể do tăng sự mất protein hoặc do giảm cung cấp protein do đói hay giảm hấp thu. Trong hội chứng viêm thận, mất protein là do albumin bị thoát ra ngoài các ống thận bị tổn thương. Ngoài ra mất protein còn có thể do mất máu trong chấn thương, trong bỏng nặng hay do truyền dịch nhanh hơn so với việc bổ sung protein. Protein toàn phần huyết thanh được định lượng dựa trên nguyên tắc của phản ứng Biure. Cần lưu ý rằng các peptid nhỏ và ion amoni cũng tham gia phản ứng Biure. Tuy nhiên, nồng độ của chúng trong: huyết thanh rất thấp do vậy ít ảnh hưởng đến trị số protein toàn phần. Một số yếu tố ảnh hưởng đến xét nghiệm định lượng protein toàn phần như: huyết tán, lipid máu cao, tăng bilirubin máu (trên 5 mg/dL), một số muối amoni và các hợp chất ảnh hưởng đến màu của sản phẩm phản ứng.

Bảng 19.2. Giá trị tham chiếu của protein toàn phần (đơn vị g/L)

Người lớn/Trẻ em L s83

Nữ Nam

Huyết thanh/Huyết tương 1-30 ngày 42-62 41-63

31-182 ngày 44-66 47-67

183-365 ngày 56-79 58-70

1-18 tuổi 57-80 57-80

Nước tiểu Đến 0,15

Dịch não tủy 0,2-0,4

„ Albumin

in có lượng phân tử :

Albumin có trọng lượng phân tử khoảng 66, "

rotein toàn phân. Albumin được tổ mp2 Da và chiếm khoảng hơn một nửa

ợ ngày ước tính khoảng 150-250 mg/kg cân năn

=5

Nhnh huyết mặc dù các phân đoạn giáng hóa bình thường.

Áp suất keo của máu chủ yếu là do albumin tạo nên. Albumin đóng vai trò như

hận tử Vận chuyên các chất kém hòa tan như acid béo, bilirubin, các hormon, calci

km loại, thuốc và vitamin. Đồng thời albumin cũng là chất chống oxy hóa chủ yếu

rong huyết tương. Nồng độ albumin trong huyết thanh bình thường dao động tron

thoảng 56,67 + 5,28 g/dL (nam), 53,72 + 4,26 g/dL. (nữ). , :

Nồng độ albumin huyết tương phụ thuộc chủ yếu vào sự bất bình thường về

phân bộ trong khi rối loạn quá trình tổng hợp ít gây ảnh hưởng. Giảm albumin huyết

thanh thường gặp trong bệnh gan (do giảm sản xuất), bệnh về thận (do tăng sự đào

th) và có thể gặp trong hội chứng giảm albumin do di truyền do albumin không được

sản xuất. Tăng albumin gặp trong mất nước hay khi truyền albumin. Nhiều protein

trong huyết tương ở dạng đa hình thái (polymorphism) do sự đa dạng về gen trong quá

trình tái tổ hợp.

Bảng 19.3. Giá trị tham chiếu albumin huyết thanh

Tuổi Nồng độ (g/L)

Người lớn <60 35-53

> 60 34-48

>70 33-47

>80 31-45

> 90 30-45

Trẻ em Mới sinh 35-49

Năm đầu 36-50

2-20 tuổi 37-71

Albumin được định lượng bằng kỹ thuật đo độ đục miễn dịch hoặc kỹ thuật so màu.

- Prealbumin

\_ Prealbumin còn được gọi là prealbumin-g

ò khoảng 54.000 Da. Chức năng chủ yếu của pr

tfodothvroxin,

ăn với thyroxin có trọng lượng phân tử

otein này là vận chuyên thyroxin và

ị điểm rất nhạy để đánh giá tình trạng dinh dưỡng vì

P 1 à ộ I N r H

TH HH UOII ' KE: hý giảm nhiều trong bệnh gan do giảm tổng

Mời gian bán hủy của nó rất ngắn. Prealbumin

hợp song lại có thể tăng trong bệnh thận khi mà màng cầu thận không lọc được, Prcalbumin di chuyển nhanh hơn albumin và thường được định lượng bởi kỹ thuật khuếch tán miễn dịch.

- Protein-gắn retinol (retinol-binding protein)

Protcin-gắn retinol (RBP) là một loại protein vận chuyển khác. Nó phối hợp với prealbumin để vận chuyển vitamin A (retinol) đến tế bào đích. RBP cũng di chuyển nhanh hơn albumin và được định lượng dựa vào kỹ thuật khuếch tán miễn dịch.

- Alpha-1-antitrypsin

Alpha-1-antitrypsin (AAT) là glycoprotein có trọng lượng phân tử là 51 kDa còn được gọi là alpha-1-anti protease thuộc nhóm chất ức chế serine Protease thuộc gia đình serpin. Nhóm chất này bị bất hoạt bằng cách hình thành phức hợp không thuận nghịch với serinprotease như elastase, chymotrypsin, trypsin và thrombin. Chính vì vậy AAT có chức năng ngăn cản sự phá hủy mô liên kết gây ra do elastase giải phóng từ bạch cầu ở vùng viêm. AAT được tổng hợp bởi tế bào gan, đại thực bào và bạch cầu đơn nhân với tốc độ 34 mg/kg thể trọng và thời gian bán hủy là 6-7 ngày. Về mặt di truyền, AAT là protein có trên 75 dạng phân tử khác nhau. Tuy nhiên, chỉ có một số dạng có ý nghĩa trên lâm sàng và liên quan tới hội chứng thiệt hụt AAT. Căn cứ vào tốc độ di chuyển trong điện trường, người ra phân biệt được các thể: F (fast) gần cực dương; M (medium) có tốc độ di chuyển trung bình; S (slow) di chuyển chậm về phía cực dương; và Z ở gần cực âm.

Thiếu hụt AAT dẫn đến các bệnh về gan ở trẻ em và amphysema (rối loạn tổ chức xơ, mô liên kết) ở tuổi 20-30. Tổn thương này là do AAT không ức chế được các protease gây ra sự rối loạn cấu trúc của các mô. AAT còn là chất phản ứng pha cấp (A cute phase reaction/APR).

APR là nhóm các protein tăng cao trong phản ứng viêm cấp. Nguyên nhân của quá trình này thường do nhiễm khuẩn, bỏng, ung thư, vv. Nhìn chung, APR đóng vai trò trong sự bảo vệ của cơ thể. Do APR có vai trò trong nhiều trạng thái bệnh lý nên việc định lượng APR thường ít có giá trị chuẩn đoán mà có giá trị trong theo dõi và điều trị. Khi APR tăng thì albumin, prealbumin và transferin giảm và protein toàn phần không thay đổi hoặc tăng đôi chút.

Việc định lượng AAT có thể bằng điện di bởi khoảng 90% vệt của alpha-1 chính là protein này. AAT còn có thể được định lượng sử dụng kỹ thuật khuếch tán miễn dịch. Các dạng phân tử của AAT được xác định bởi điện di ở điểm đẳng điện.

Giá trị tham chiếu:

+ Nồng độ AAT huyết thanh: 0,9-1,8 g/L;

+ Khả năng ức chế proteinase (αi-Pj): 1,4-2,4 kIU/L.

Lưu ý: các chất chống đông như đệm citrate, kali Oxalate, natri

EDTA gây ra sai số thiếu khi định lượng α<sub>1</sub> ,

proteinase. Trong khi đó, heparin không ảnh

hưởng đến giá trị xét nghiệm này.

8 AAT huyết thanh và khả năng ức chế

h hưởng đến giá trị xét nghiệm này.

ca 5" "x ^... \*

L apasmin. AMG không phải là APR, nó giảm ở những bệnh

4 Alpha-I-acid glycoprotein

Alpha-I-acid glycoprotein (AAG) có tính phân tử và ảnh

tổng hợp tại gan. Chức năng của nó là bất hoạt tu Giiệ th KH He, Đ

£ Sang R bề

+ Ơn chuyện "hóa thuốc. AAG cũng là một

ong các phản ứng tự miễn như hen phế quản

B ung thư, bỏng, chấn thương. Giảm AAG có

lúc thuốc kiểm tính do vậy ảnh hưởng đ

SN tăng trong phản ứng viêm, đặc biệt

tệnh JUPUS ban \ AAG cũng tăng tron

} dinh dưỡng, tổn thương gan, việ Tho cN

thê d0 suy : Am. - Ban, viêm thận và liên quan chặt chẽ với việc sử

thuộc HAAH (ái bằng đường tòng. AAG được định lượng dự te Tàn khu ể ch

án miễn dịch hoặc đo độ tán xạ. ỹn dụ ật khuếch|

- Alpha-2-macroglobulin

Ả Alpha 2 on hng (AMG) là một trong những protein có trọng lượng phân

tử lớn nhất và ChG Protease, AMG cũng có chức năng trong quá trình đông

trypsin, chymotrypsin, thrombin, elastase, kallikrein

nhân hen phế quản, viêm

AMG có thể tăng khi mang

nhân mắc bệnh gan, đái tháo

cột sống và ở những bệnh nhân điều trị bởi streptokinase.

thai hoặc ở bệnh nhân điều trị bằng estrogen hay bệnh

đường viêm ống thận.

AMG được định lượng dựa vào kỹ thuật khuếch tán miễn dịch hay đo độ tán xạ.

- Haptoglobin (Hp)

Haptoglobin glycoprotein gồm có 4 chuỗi polypeptid 2 chuỗi nhẹ alpha và 2 chuỗi

tặng beta. Trong đó chuỗi nhẹ alpha có tính đa dạng phân tử. Đây là protein phản ứng

pha cấp bản chất là một glycoprotein, có tính đa dạng phân tử. Có 3 dạng phân tử của

haptoglobin là Hp 1-1 (85 kDa), Hp 2-1 (120 kDa) và Hp 2-2 (160 kDa). Protein này có

chức năng vận chuyển hemoglobin tự do trong huyết tương đến hệ thống tế bào lưới nội

mạc để thoái hóa. Hemoglobin không gắn với haptoglobin sẽ được lọc qua màng cầu

tận, lắng đọng ở ống thận và gây tổn thương thận. Còn hemoglobin gắn với

laploglobin có trọng lượng phân tử quá lớn so với lỗ lọc ở màng cầu thận nên không

tây tổn thương thận. Điều này giải thích tại sao haptoglobin thường bị giảm khi bệnh

thân bị tan máu. Haptoglobin có thể đóng vai trò như APR nên nó tăng trong viêm

thiếu, chấn thương, ung thư...

Haptoglobin di chuyển cùng với vệt của alpha-2 và được định lượng trong huyết

lanh bởi kỹ thuật khuếch tán miễn dịch hay kỹ thuật đo độ đục. Các dạng phân tử của

laptoplobin được xác định bởi kỹ thuật điện di trên gel acrylamid hay điện di đẳng điện.

- Hemopexin (Hx) \_.. ả

bu in có chức năng như là protein vận chuyển hem tự do.

Độ x Tp long là beta I globulin HH: Ben. 92 có ái lực cao với hem và các

xử. Không phải là protein phản ứng p-ké"? ; hem sẽ được giải phóng để

1. Xuất của hem. Phức hợp hem-hemopexin đến gan nơi họ ỚC 8

tạ họp bilirubin,

.\_ Trên lâm sàng hemopexin ít khi đ

"1 để đánh giá tan máu trong lòng mạc)

"Xác định được. Ở trẻ mới sinh, nồng độ

ược định lượng. Tuy nhiên, trị số hemopexin

h khi nồng độ haptoglobin thấp ở mức không

hemopexin chỉ bằng khoảng 20% người lớn.

Hemopexin huyết thanh được định lượng bởi kỹ thuật khuếch tán miễn dịch phóng xạ hay kỹ thuật đo độ đục.

Bảng 19.4. Giá trị lâm sàng của trị số haptoglobin và hemopexin

Haptoglobin (Hp) Hemopexin (Hx) Nguyên nhân

1 Bình thường Tan máu nhẹ

Bình thường { Thalassemia, xuất huyết, viêm tụy, xuất huyết trong, giảm Hp huyết thanh

† f Hội chứng thận hư

~ Ceruloplasmin (Cp)

n Đây là alpha-2 glycoprotein có chức năng vận chuyển đồng và được tổng hợp chủ yếu ở gan. Có 6 nguyên tử đồng gắn rất chặt với mỗi phân tử ceruloplasmin tạo ra phức hợp có màu xanh nhạt. Chức năng của Cp bao gồm: vận chuyển đồng trong huyết tương; hoạt tính oxy hóa chuyển  $Fe^{2+}$  thành  $Fe^{3+}$ ; hoạt tính chống oxy hóa lipid của màng tế bào; là protein phản ứng pha cấp trong viêm (APR). Ceruloplasmin vận chuyển khoảng 90% đồng của huyết tương. 10% đồng còn lại thì được gắn với albumin.

Ceruloplasmin tăng trong viêm, xơ gan, ung thư bạch cầu cấp ở những bệnh nhân bị Hodgkin và hen phế quản. Protein này cũng tăng ở những phụ nữ có thai hay dùng thuốc tránh thai bằng đường uống. Ở giai đoạn phản ứng pha cấp của nhiễm khuẩn, ceruloplasmin có thể tăng gấp k lần so với bình thường. Ceruloplasmin giảm ở bệnh Wilson. Đây là một bệnh di truyền mà người bệnh không bài tiết được đồng qua đường mật dẫn đến ứ đọng đồng ở gan, não, thận và hồng cầu. Ceruloplasmin cũng giảm trong những trường hợp suy dinh dưỡng, viêm gan mạn, hội chứng Menke.

Ceruloplasmin được định lượng bởi kỹ thuật khuếch tán miễn dịch hay kỹ thuật đo độ đục. Mẫu huyết thanh được bảo quản ở 4-8°C và xét nghiệm phải được tiến hành trong vòng 3-4 ngày. Trong trường hợp muốn bảo quản mẫu lâu hơn thì phải giữ ở nhiệt độ âm sâu.

Bảng 19.5. Giá trị tham chiếu Cp huyết thanh (g/L)

Tuổi Nam/Nữ Nồng độ (g/L)

Trẻ em 1 ngày-4 tháng 0,15-0,56

: 5-6 tháng 0,26-0,83

7-18 tháng 0,31-0,91

18-36 tháng 0,32-0,90

4-9 tuổi 0,26-0,46

10-12 tuổi 0,25-0,45

13-19 tuổi Nam 0,22-0,80

13-19 tuổi Nữ 0,15-0,37

Người lớn Nam 0,22-0,40

Nữ 0,25-0,60

Nữ có thai ~1,3

/



### È Transferrin

Transferrin là beta glycoprotein có vai trò trong vận chuyển sắt. Ion sắt có nguồn gốc từ quá trình thoái hóa hem hay hấp thu từ thức ăn được vận chuyển bởi transferrin đến nơi mà hồng cầu được tổng hợp ở tủy xương. Nồng độ transferrin trong khoảng 25-50 pmol/L. Nó giảm trong bệnh, nhiễm khuẩn, ung thư, bệnh gan, thận hay bệnh giảm sferin do di truyền, Transferrin tăng trong thiếu máu do thiếu sắt. Cơ thể phản ứng bù với việc thiếu sắt bằng việc tăng sản xuất transferrin. Transferrin cũng tăng trong thai nghén, khi mà nhu cầu sắt tăng cao, hay trong quá trình sử dụng estrogen.

### - C-reactive protein

Creactive protein (CRP) là glycoprotein có khả năng phản ứng với C polysaccharid của thành tế bào phế cầu. CRP là một loại protein phản ứng viêm pha cấp (APR) và được tổng hợp ở gan. APR (acute phase reactant) thuộc lớp protein phản ứng pha cấp, là một marker không đặc hiệu. Nó tăng trong quá trình viêm, chấn thương, ung thư.

Việc định lượng CRP có giá trị trong việc theo dõi quá trình điều trị và tiến triển của bệnh. CRP còn tham gia trong quá trình hoạt hóa bổ thể, thực bào và giải phóng lymphokin.

CRP được định lượng bằng kỹ thuật miễn dịch enzym (EIA) hay kỹ thuật đo độ tán xạ.

Giá trị tham chiếu: người lớn và trẻ em (0,068-8,2 mg/L); máu cuống rốn trẻ sơ sinh (< 0,6 mg/L); trẻ sơ sinh từ 4 ngày tuổi đến 1 tháng (< 1,6 mg/L); bà mẹ đang sinh (<47 mg/L).

### - Cystatin C

Cystatin C là một polypeptid 120 acid amin không bị glycosyl hóa, mang điện dương có khối lượng phân tử 13 kDa. Cystatin thuộc gia đình chất ức chế cystein protease được tổng hợp với tốc độ hằng định bởi hầu hết các tế bào của cơ thể và được lọc tự do qua cầu thận và được tái hấp thu hoàn toàn ở ống thận. Do vậy, cystatin là một dấu ấn quan trọng để đánh giá mức lọc cầu thận (GER). Đặc biệt đối với những bệnh nhân có mức lọc cầu thận trong khoảng 80-40 mL/phút thì cystatin có giá trị hơn so với trị số creatinin huyết thanh.

Cystatin C được định lượng bởi kỹ thuật đo độ đục miễn dịch. Trị số tham chiếu của polypeptid này ở huyết thanh người lớn là 0,61-1,22 mg/L,

### - Lysozym

Lysozym là enzym ly giải vi khuẩn. Đây là protein gắn với màng, lysosom, một bào quan của tế bào và hòa tan ở dịch gian bào. Hoạt tính của enzym này trong huyết tương người khỏe mạnh được tạo ra do quá trình sinh lý phá vỡ bạch cầu hạt.

Xét nghiệm này có giá trị trong phát hiện sớm quá trình thải ghép thận; chẩn đoán Phân biệt và theo dõi ung thư bạch cầu; theo dõi và đánh giá hiệu quả điều trị nhiễm khuẩn tiết niệu trẻ em; chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết sơ sinh.

Lysozym được định lượng bởi kỹ thuật đo độ đục, khuếch tán miễn dịch phóng xạ. Xét nghiệm phải được tiến hành trong vòng 8h sau lấy mẫu để tránh làm giảm hoạt độ enzym do bảo quản mẫu lâu ở nhiệt độ phòng. Tuy nhiên, có thể giữ mẫu ở 4-8°C trong vòng 6 ngày. :

Giá trị tham chiếu lysozym huyết thanh: 3,0-9,0 mg/L,, ở nước tiêu: <1,5 mg/L,

- Procalcitonin (PCT)

Procalcitonin là protein có khối lượng phân tử là 13 kDa gồm 116 acid amin giống hệt như trình tự của prohormon calcitonin. Ở vị trí 60-90 trong chuỗi acid amin của PCT mang trình tự của calcitonin người. Sự tổng hợp PCT và calcitonin bắt đầu từ sự dịch mã để tạo nên tiền peptid (preprocalcitonin) gồm 141 acid amin. PCT được tạo nên sau khi đoạn peptid tín hiệu được cắt bỏ (từ 1-25). Ở người khỏe mạnh, hormon calcitonin được tạo ra ở trong tế bào từ PCT bởi quá trình thủy phân protein. PCT huyết tương có thời gian bán hủy là 19-24h.

Procalcitonin tăng trong huyết tương ở những bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng, nhiễm nấm và ký sinh trùng, những bệnh nhân suy đa tạng. Các bệnh tự miễn, dị ứng và bệnh do virus không làm tăng PCT. Các nhiễm khuẩn khu trú, viêm nhiễm thông thường, viêm mạn tính cũng không làm tăng PCT. Các độc tố vi khuẩn có vai trò quan trọng trong việc thúc đẩy sản xuất PCT.

PCT được định lượng bởi kỹ thuật đo độ phát sáng miễn dịch. Giá trị tham chiếu là < 0,5 ug/L.

- Amyloid A (SAA)

Amyloid A thuộc gia đình apolipoprotein không đồng nhất có khối lượng phân tử 12 kDa, được tổng hợp ở gan, đại thực bào đã hoạt hóa và tế bào sợi. Đây là một protein phản ứng pha cấp liên kết với HDL, LDL và VLDL, đặc biệt là HDL3 huyết tương. Nhiều nghiên cứu lâm sàng đánh giá sự biến đổi của SAA trong quá trình phản ứng pha cấp của bệnh lý viêm với nồng độ của SAA có thể tăng cao 100 đến 1000 lần. Tuy nhiên, hiện tại khó so sánh giá trị chẩn đoán của SAA với CRP trong chẩn đoán viêm. SAA bắt đầu tăng khoảng 8h sau viêm và vượt quá ngưỡng bình thường sớm hơn CRP. Độ dao động của ngưỡng bình thường của CRP gấp 2 lần so với SAA. Trong viêm nhiễm nhẹ thì SAA thường tăng cao hơn so với CRP còn trong bệnh nhiễm khuẩn thì SAA tăng cao hơn nhiều so với mức độ tăng của CRP. Ở giai đoạn phục hồi của các bệnh lý nhiễm khuẩn và nhiễm virus thì sự biến đổi của SAA, song hành với CRP. SAA không tăng trong bệnh lupus ban đỏ và polyp đại trực tràng. Với ung thư di căn thì chỉ số SAA thường tăng cao hơn các trường hợp khối u chưa di căn. SAA, còn là dấu ấn có giá trị trong việc phát hiện sớm dấu hiệu thải ghép. 97% các ca ghép thận ở giai đoạn thải ghép không thuận nghịch đều có SAA. tăng cao tới 690 + 29 mg/L, trong khi ở giai đoạn thải ghép thuận nghịch chỉ 271 + 31 mg/L. SAA thường xuyên tồn tại ở mức độ cao đối với các bệnh lý hen, lao , phong.

Giá trị tham chiếu của SAA huyết thanh là: <10 ml/L (tùy thuộc vào kỹ thuật định lượng được sử dụng).

- Fibrinogen

Fibrinogen là một glycoprotein hòa tan

3 n n được tổng hợp bởi 2 loại

an a7 an

là một AFR, nó là dấu hiệu của bệnh đông máu rối loạn trong thành phần bệnh mạn. hay

gên di truyền giảm fibrinogen, Fibrinogen thường ở TS XE tin

fibrinogen. Trong điện di huyết thanh

;5, "ước định lượng bởi thiết bị

H #ng, fibrinogen di chuyển tới vùng beta NÓ lên

- Kháng thể (Ig) E

ôm một số quá trình: tạo kháng thể,

T), đại thực bào, và bào thể.

Lượng kháng thể giảm trong các bệnh suy giảm miễn dịch do di truyền. Sự tăng

kháng thể được phân thành 2 loại: tăng lượng kháng thể đơn dòng (từ một dòng tế bào)

hay kháng thể đa dòng (từ nhiều dòng tế bào). Sự tăng kháng thể có thể phát hiện được

bằng kỹ thuật điện di. I

\_ Các kháng thể được định lượng bằng kỹ thuật khuếch tán miễn dịch phóng xạ,

miễn dịch đo độ đục. Định lượng các kháng thể dưới lớp nhớt kỹ thuật miễn dịch sử

dụng kháng thể đơn dòng.

+IgG

IgG là loại kháng thể có nồng độ cao nhất ở người trưởng thành. Trong lớp kháng

thể IgG có các phân lớp IgG1, IgG2, IgG3 và IgG4. IgG có thể khuếch tán ra ngoài

thành mạch hay vượt qua hàng rào rau thai. Nó có chức năng trung hòa chất độc, gắn

với kháng nguyên, và hoạt hóa bào thể. IgG có trọng lượng phân tử vào khoảng 150.000

Yà ở người trưởng thành nồng độ khoảng 13,68 + 0,93 g/L. Trẻ sơ sinh không có khả

tăng sản xuất ngay IgG nên lượng IgG ở trẻ là do mẹ truyền sang qua rau thai. Trẻ 3

\_ tháng tuổi có hàm lượng IgG: 350-400 mg/dL. Trẻ 1 tuổi hàm lượng khoảng 700-800

mg/dL và nồng độ này tăng dần đến năm 16 tuổi. IgG đa dòng liên quan đến các bệnh

gan, bệnh collagen tự miễn, lao, nhiễm khuẩn...

Lê: , óc bọt, nước mắt, dịch

ô ó ợ, nước mắt, dịch

ó hân tử khoảng 160.000, có trong nước bọt, nước mắt, d

'.. Và, có trọng lượng phân tử của IgA<sub>1</sub> và IgA<sub>2</sub>. Vai trò của IgA là bảo vệ bề mặt cơ

thể Khô Knu, kuu, IEA có cấu trúc dimer trong các Pê xi ky limmoiEn ne

: t: là in bài tiết. Trong huyết.

tot S G4 thể nhân phụ trợ gọi là protein bá : :

Võ tăng monomer. C người trưởng thành nồng độ IgA 6 2011 đc Ông

nh Đm ng thuê ào khoảng 25% của người lớn ki 4 \_ ẽ ẽ 348E rôn

3 ăm lượng thường Vì ông vượt qua hàng rào rau thai do vậy m bị

.JM", vào tuổi thứ 16. IgA TP Á A đa dòng tăng trong xơ gan, viêm gan mạn, hen

tô hàm lượng ít hơn 1 mg/dL. I

h ợng IgA ít hơn

quản và lan nh

**+IgM**

IgM có trọng lượng phân tử khoảng 9 xuất trong quá trình đáp ứng miễn dịch. Có kháng thể đầu tiên được sản xuất ở bào thai trong máu đo nó có trọng lượng phân tử quá HH người trưởng thành lượng IgM vào khoảng 0,93 + 0,17 g/L.. Trẻ em 4 tháng, hàm lượng IgM chỉ vào khoảng 50% so với người lớn và đến 8 tuổi thì hàm lượng IgM bằng người lớn. Ở máu cuống rốn, IgM < 20 mg/dL. Polyclonal IzM tăng cao trong xơ gan, sốt rét, nhiễm khuẩn...

Bảng 19.6. Giá trị tham chiếu nồng độ các kháng thể trong huyết thanh (g/L)

00.000 và là kháng thể đầu tiên được sản

các phân lớp IgM<sub>i</sub> và IgM:γ. Đây cũng là

i trong quá trình phát triển. IgM chỉ có ở

lớn để có thể vượt ra ngoài thành mạch. Ở

Tuổi IgG IgA IgM

Nam Nữ

Mới sinh 6,6-17,5 0,01-0,06 0,06-0,21 0,06-0,21

1 tháng 3,9-10,5

2 tháng 2,5-6,8

3 tháng 2,0-5,5 0,05-0,34 0,17-0,66 0,17-0,66

4 tháng 2,0-5,4

5 tháng 2,2-6,0

6 tháng 2,6-6,9 0,08-0,57 0,26-1,00 0,26-1,00

7 tháng 2,9-7,7

8 tháng 3,2-8,4

9 tháng 3,3-8,8 0,11-0,76 0,33-1,26 0,33-1,25

10 tháng 3,5-9,1

11 tháng 3,5-9,3

12 tháng 3,6-9,5 0,14-0,91 0,37-1,43 0,40-1,50

2 tuổi 4,7-12,3 0,21-1,45 0,41-1,56 0,47-1,75

4 tuổi 5.A-13,4 0,30-1,88 0,43-1,63 0,52-1,93

6 tuổi 5,9-14,3 0,38-2,22 0,45-1,69 0,56-2,08

8 tuổi 6,3-18,0 0,46-2,51 0,47-1,75 0,60-2,20

10 tuổi 6,7-15,3 0,52-2,74 0,48-1,79 0,62-2,31

12 tuổi 7,0-15,5 0,68-2,91 0,49-1,83 0,65-2,4

14 tuổi 7,1-15,6 0,63-3,04 0,50-1,87 0,66-2,48

16 tuổi 7,2-15,6 0,67-3,14 0,50-1,91 0,68-2,55

18 tuổi 7,3-15,5 0,70-3,21 0,51-1,94 0,68-2,61

Người lớn 7,0-16,0 0,70-5,00 0,40-2,30 0,40-2,80

+IgD

Chức năng chính xác của IgD vẫn chưa T  
áng thể kháng nhân cũng như kháng thể kh;  
trong huyết thanh đồng nghĩa với Việc giảm cị

+IgE

' ố Song người ta cho rằng nó bao gồm cả  
ảnh Insulin Và penicillin. Nồng độ cao IgD  
huyền hóa IgD.

set, 38) 2 TH / tổng số kháng thể trong huyết tương. Sự  
hân bộ và chuyển hóa của IgE trong cơ thể tương tự như IgA. Thời Tên bán hủy của  
| bào (mast à liên ất chế với

tân ứng dị ứng (bình thường 0,44 + 0,17 1ig/L) (mastocyte) và liên quan chặt chẽ với  
+ Rối loạn tổng hợp kháng thể đơn dòng

Rối loạn tổng hợp kháng thể đơn dòng gặp trong ung thư ác tính hay u lành và  
thường gặp trong u đa tủy. Bệnh này liên quan đến nhiều loại kháng thể khác nhau với  
nhiều biểu hiện lâm sàng khác nhau và xuất hiện các dạng kháng thể bất thường (protein  
Bence Jones). Trong thể bệnh này, protein toàn phần thường tăng (10-12 g/dL) và tăng  
phân đoạn gamma. Xuất hiện protein Bence Jones trong nước tiểu.

~ Beta-2-microglobulin (B2M)

.\_ Đây là protein có trọng lượng phân tử nhỏ vào khoảng 11,8 kDa có bề mặt của  
hầu hết các tế bào có nhân. Tuy nhiên 98% ;M tồn tại ở dạng monomer tự do trong  
dịch của cơ thể. BaM là protein chuỗi nhẹ thuộc lớp I của kháng nguyên HLA. Sự biểu  
hiện kháng nguyên HLA lớp I ở các tế bào có thẩm quyền miễn dịch (ví dụ tế bào  
Impho T) được kích thích bởi cytokin. Do vậy, BaM được tăng cường tổng hợp trong  
những trường hợp mà hệ miễn dịch được hoạt hóa (dị ứng, nhiễm khuẩn, nhiễm  
Yius...). Ở người khỏe mạnh, BzM được tổng hợp ổn định và giải phóng vào dịch của  
tơ thể trong quá trình tái tạo tế bào tự nhiên của cơ thể. BaM được lọc tự do qua cầu  
thận và tái hấp thu ở ống thận. Nồng độ BzM trong huyết tương phản ánh tỷ lệ sản xuất  
và chức năng của cầu thận trong việc lọc và tái hấp thu protein. BM còn được dùng như  
một thmor marker đặc biệt là trong việc chẩn đoán ung thư bạch cầu và là một test  
thậm cho việc đánh giá chức năng thận.

: ờ kỹ thuật miễn dịch phóng xạ (RIA), khuếch tán miễn

B>M được định lượng nhờ kỹ thuật miễn dịch p ế P

định, Lượng BzM trong huyết thanh dao động trong khoảng 0,7-3,4 mg/dL và trong  
ước tiêu là 0-300 ug/L. Ắ

Ti Sứ s& . á ế : 0,8-2,4 (người dưới 60 tuổi);

G ếu: B>M ở huyết thanh/huyết tương: 0, KINN SG:

S30 - Em vn Tần) =n thanh thải 0,03-0,12 mL/phút và trong nước tiêu

#hl33-363 ng.

" Lipid

Lipid toàn phần trong huyết tha  
nh trong khoảng 4-7 g/L bao gồm tricyclerid,  
Ph0spholipiq, steroid... Lipid được vận chuyển tron  
g huyết thanh dưới dạng các hạt



lipoprotein. Các hạt này có cấu tạo theo nguyên tắc phân lõi là phân lipid không phân cực như triglycerid, cholesterol este hóa, đầu không phân Cực của phospholipid, cholesterol tự do, protein; phần ngoài hạt là phân phân Cực của phospholipid, cholesterol tự do và protein. Tùy theo tỷ trọng của các hạt mà người ta phân ra:  $\alpha$ -lipoprotein hoặc lipoprotein có tỷ trọng cao (high density lipoprotein viết tắt là HDL) di chuyển cùng  $\sigma$ -globulin, giàu phospholipid và protein. Nồng độ HDL trong huyết thanh của nam: 1,25-4,25 g/L; nữ 2,5-6,5 g/L.

$\beta$ -lipoprotein hoặc lipoprotein có tỷ trọng thấp (low density lipoprotein viết tắt là LDL) di chuyển điện di cùng với  $\gamma$ -globulin. LDL giàu cholesterol và nồng độ trong huyết thanh khoảng 3-4,5 g/L.

Pre-B-lipoprotein hoặc lipoprotein có tỷ trọng rất ; thấp (very low density lipoprotein viết tắt là VLDL) khi điện di nằm giữa  $\alpha$  và lipoprotein. VLDL là dạng vận chuyển chủ yếu của triglycerid nội sinh.

Chylomicron không di chuyển khi điện di. Nó được tổng hợp ở thành ruột khi hấp thụ triglycerid và cholesterol ngoại sinh. Sau đó chylomicron theo bạch mạch vào ống ngực rồi vào máu. Đây là dạng vận chuyển của triglycerid.

Tỷ trọng của các lipoprotein phụ thuộc vào phần protein gọi là apoprotein. Có nhiều loại apoprotein khác nhau.

Cholesterol máu tồn tại dưới hai dạng cholesterol tự do và cholesterol este hóa. Cả hai đều là thành phần cấu tạo của các hạt lipoprotein. Nồng độ cholesterol toàn phần trong huyết thanh từ 1,5-2,0 g/L hay 4,0-6,5 mmol/L (trong đó tự do: 1,1-1,6 g/L; este hóa: 0,35-0,9g/L). Tỷ số giữa cholesterol este hóa và cholesterol toàn phần bình thường dao động trong khoảng 0,6-0,75. Tỷ số này có giá trị trong việc đánh giá chức năng gan.

- Carbohydrat

Carbohydrat trong máu là glucose. Nồng độ glucose bình thường trong khoảng 80-120 mg% hay 4,95 + 0,63 mmol/L. Nồng độ này được điều hòa bởi hệ thống hormon và gan. Glucose máu tăng nhẹ sau bữa ăn hay sau những stress. Những trường hợp bệnh lý gây tăng glucose máu như đái tháo đường do các nguyên nhân khác nhau như : do tuyến yên, tụy, tuyến giáp, tuyến thượng thận. Glucose máu giảm trong những trường hợp thiếu ăn, biến chứng trong điều trị đái tháo đường, thiếu năng tuyến yên và tuyến thượng thận...

Ngoài ra trong máu còn có các chất nitơ không phải protid như: urê (3,537 mmol/L); acid uric (190-420  $\mu$ mol/L); bilirubin (tự do: 2-8 mg/L; toàn phần 10 mg/L); creatinin (nam: 83,33 + 20,50  $\mu$ mol/L; nữ: 64,95 + 19,80  $\mu$ mol/L); creatin (1-1,5 mg/L); NH<sub>3</sub> (bình thường rất ít). Trong máu còn có các enzym và các enzym này được chia thành hai nhóm : 7) nhóm enzym huyết thanh có chức năng như các enzym trong chu trình đông máu...) nhóm các enzym không có chức năng như phosphatase kiềm, amylase LDH, ALT, AST... sự thay đổi nồng độ các enzym này có giá trị trong việc chẩn đoán, theo dõi và tiên lượng nhiều tình trạng bệnh lý của các cơ quan trong cơ thể.

ÓM TÁT Ñ vàn R

Máu là một tổ chức đảm nhận nhiều chức  
tương đối ổn định trong điều kiện sinh lý  
át trong máu phản ánh sự rối loạn chức  
-n bộ CƠ thể. Chính vì vậy việc định lượng  
bộ đoán, theo dõi và tiên lượng tình trạng b  
năng của cơ thể. Nồng độ các chất trong  
bình thường. Sự biến động về nồng độ  
năng của các cơ quan tương ứng và của  
nồng độ các chất trong máu có tác dụng  
ệnh lý của một số cơ quan và của toàn bộ

\_ cậu Hô! ÔN TẬP

- | 1. Thành phần chính của máu, vai trò và chức năng?
2. Thành phần vô cơ của máu, vai trò và thay đổi bệnh lý?
3. Protein trong huyết thanh, chức năng và thay đổi bệnh lý?



## Chương 20

### HÓA SINH CƠ

#### MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Trình bày được cấu trúc của cơ vân và vai trò các protein của cơ vân.
2. Trình bày được sự co cơ vân.
3. Trình bày được các nguồn năng lượng của cơ vân.

#### NỘI DUNG

Trong cơ thể có khoảng trên 600 mô cơ, chiếm khoảng 40% trọng lượng cơ thể.

Các mô cơ được chia làm ba loại: cơ vân (còn được gọi là cơ xương), cơ trơn (cơ không có vân) và cơ tim. Cơ có một khả năng đặc biệt là co duỗi. Nhờ khả năng này, cơ có thể thực hiện nhiều chức năng sinh lý quan trọng như vận động, tuần hoàn, hô hấp, bài tiết, thực hiện trạng thái thăng bằng cơ thể, ... Trong bài này, chúng ta chủ yếu tìm hiểu cấu trúc và cơ chế co cơ vân.

#### 1. ĐẶC ĐIỂM THÀNH PHẦN HÓA HỌC VÀ CHUYỂN HÓA TRONG CƠ

Cơ có thành phần hóa học và chuyển hóa đặc biệt phù hợp với chức năng co cơ.

Thành phần cấu tạo hóa học có tỷ lệ chất khô 25%, trong đó:

- Protein: chiếm 16,5 - 20,9% cấu tạo nên cơ đảm nhiệm chức năng co cơ. Mục

#### 2. Cấu tạo cơ sẽ mô tả kỹ cấu trúc của các loại protein trong cơ

- Lipid: chiếm tỷ lệ thấp khoảng 1% gồm triglycerid xen kẽ giữa các sợi cơ cùng với cholesterol và phospholipid là thành phần cần thiết trong các tế bào cơ. Cơ tim có lượng cholesterol và phospholipid gấp hai lần cơ vân và cơ trơn. Các cơ thường xuyên hoạt động mạnh có tỷ lệ cholesterol và phospholipid cao hơn

- Glycogen: chiếm tỷ lệ 0,3-2% tùy thuộc mức độ hoạt động. Đây là dạng dự trữ dinh dưỡng cơ bản trong cơ. Cơ càng hoạt động nhiều nồng độ càng giảm và được tái dự trữ khi cơ nghỉ.

- Các thành phần đặc biệt: cơ có thành phần các chất đặc biệt nổi bật với vai trò dự trữ và đặc điểm chuyển hóa yếm khí:

- + ATP: đây là thành phần cung cấp năng lượng cao năng trực tiếp cho cơ hoạt động.

- + Creatin phosphat: là hợp chất cao năng dự trữ năng lượng đặc biệt ở cơ.

- + Creatinin: là sản phẩm phân hủy của creatin phosphate, có rất ít trong cơ, nồng độ trong cơ tương đương trong huyết tương.

\_ Myoglobin: là dạng dự trữ oxy đặc trưng ở cơ, ái lực với oxy cao hơn

hemoglobin:

+ Acid lactic: là sản phẩm chuyển hóa yếm khí sinh ra khi cơ co, đặc biệt khi cơ hoạt động mạnh, ĐỀ) PHDU DẦU HN, mỗi cơ. Khi cơ nghỉ, một phần acid lactic được tiếp nhận oxy hóa, còn phần lớn được vận chuyển về gan nhờ chu trình Cori

- Các chất vô cơ: cơ chứa nhiều muối khác nhau.  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Cl}^-$  đều là những ion quan trọng tham gia quá trình cơ co. Sự phân bố các ion này ở trong và ngoài tế bào cơ khác nhau theo chu kỳ cơ co. Nếu ăn chế độ nhiều  $\text{K}^+$  ít  $\text{Na}^+$  kéo dài có thể gây tình trạng YẾU CƠ.

Chuyển hóa chất trong cơ đặc trưng đáp ứng với đặc điểm sinh lý cơ co: khi cơ càng co mạnh, mạch máu càng bị chèn ép dẫn đến thiếu oxy và dinh dưỡng. Do đó, khi cơ nghỉ, chuyển hóa đặc trưng là tích lũy các loại dự trữ như glycogen, oxy, ATP, elin phosphat; khi cơ hoạt động mạnh và sử dụng hết oxy dự trữ sẽ sử dụng chuyển hóa yếm khí.

D Chuyển hóa glucid: ở trạng thái cơ nghỉ, chuyển hóa glucid ở mức độ thấp, tăng cường chuyển hóa hiếu khí, tổng hợp ATP và glycogen. Khi cơ hoạt động, chuyển hóa glucid có thể tăng lên 100 lần. Khi cơ hoạt động rất mạnh gây chèn ép mạch máu, cơ sẽ sử dụng oxy, glycogen dự trữ, khi cạn kiệt oxy sẽ xảy ra chuyển hóa yếm khí sinh acid lactic.

- Chuyển hóa lipid ở trong cơ không đáng kể, cơ có thể sử dụng thể ceton, acid béo sinh năng lượng khi cơ có đầy đủ oxy lúc cơ hoạt động nhẹ và khi cơ nghỉ.

- Chuyển hóa protein: tốc độ đổi mới các cấu trúc protein ở cơ diễn ra rất chậm.

Actin có nửa đời sống là 67 ngày trong khi albumin huyết thanh là 4 ngày.

## 2. CẤU TRÚC CỦA CƠ VÂN

Cơ vân hay còn gọi là cơ xương vì nó được gắn với xương nhờ các sợi gân. Cơ vân được co rút theo ý muốn chủ động của con người tạo ra các chuyển động của các bộ phận của cơ thể. Cơ vân gồm các bó cơ có đường kính từ 20 đến 100  $\mu\text{m}$ . Các bó cơ này được tạo thành bởi các sợi cơ hay các tế bào cơ. Tế bào cơ dài và có hình trụ có thể dài tới 30cm. Đây là các tế bào đa nhân khổng lồ có thể có chiều dài toàn bộ một cơ và có thể lớn lên trong quá trình phát triển của cơ. Trong phân bào tương của tế bào cơ có nhiều tơ cơ, các tơ cơ này có thể kéo dài toàn bộ chiều dài của một sợi cơ. Dưới kính hiển vi điện tử, hình ảnh tơ cơ của các tế bào cơ vân gồm những phân sợi tối rõ rệt. Các vùng sẫm hơn là băng A, các vùng nhạt hơn là băng I. Các đơn vị được lặp lại của cơ được gọi là đơn vị cơ co (sarcomere). Đơn vị cơ co gồm băng A và 2 nửa băng I, có chiều dài từ 2/5 đến 3  $\mu\text{m}$  khi cơ giãn, nhưng ngắn dần khi cơ co, được giới hạn bởi 2 đĩa Z (đĩa Z nằm ở giữa các băng I). Nằm giữa các băng A là đĩa M.

Tơ cơ

F Sợi actin

l | k

|Băng í— Băng A—|Băng í—săng A ———|

S<< >> c<=Z X1

È>>>>-<< ` 2zz>e..Z sĩ yosin

&) <.. 22>©S€€€ 7 Švị mỏngg

2/72 ``® actin

Hình 20.1. Cấu trúc cơ vân

Cơ vân gồm 2 loại sợi, sợi dày và sợi mỏng. Các vùng tối hơn của các băng A được tạo thành do hai loại sợi này đan xen nhau (Hình 20. 1).

### 2.1. Sợi dày

Các sợi dày của cơ động vật có xương sống được tạo thành bởi một loại protein duy nhất là myosin. Myosin là một phân tử rất lớn có khối lượng phân tử 520 kDa, chứa 6 chuỗi polypeptid, gồm: 2 chuỗi nặng (mỗi chuỗi có khối lượng phân tử 220kDa) và 4 chuỗi nhẹ (có khối lượng phân tử 18kDa và 20kDa). Vĩ ảnh điện tử cho thấy myosin là một protein có hình dạng đặc biệt, gồm phần đầu hình cầu gắn với phần đuôi dài hình gậy. Phần đầu N - tận của chuỗi cuộn lại thành một hình cầu có kích thước khoảng 55x200 Å, phần đầu C tận lại tạo thành một sợi polypeptid xoắn kép ơ có chiều dài khoảng 1600 Å.

Myosin có thể bị thủy phân bởi enzym ypsin thành các đoạn có hoạt tính sinh học gọi là đoạn meromyosin nhẹ (light meromyosin: LMM) và đoạn meromyosin nặng (heavy meromyosin: HMM). Đoạn mneromyosin nhẹ là một chuỗi xoắn kép ơ hình gậy, dài 850 Å. Đoạn meromyosin nặng gồm một đoạn hình gậy gắn với một đầu hình cầu đôi, đoạn này có thể bị thủy phân thêm nữa bởi enzym papain thành 2 phân đoạn nhỏ hình cầu được gọi là phân đoạn meromyosin nặng S-1 (HMM S-1) và một phân đoạn hình gậy được gọi là phân đoạn meromyosin nặng S-2 (HMM S-2). Mỗi phân đoạn HMM S-1 chứa một vị trí có hoạt tính 47Pase và một vị trí gắn actin (Hình 20.2) Myosin chỉ tồn tại dưới dạng các đơn phân tử trong môi trường có lực ion thấp. Tuy nhiên, ở điều kiện sinh lý, các protein này kết hợp với nhau tạo thành các sợi dày.



Ä được gắn liên tiếp đầu-đuôi, tạo thành các sợi nằm ở vùng xoắn của F-actin sao cho mỗi phân tử tropomyosin gắn với bảy chuỗi đơn của actin theo cách tương tự như nhau, Chức năng: tropomyosin đóng vai trò điều chỉnh sự tương tác của actin và myosin trong quá trình co cơ.

### 2.2.3. Troponin

Cấu trúc: troponin là một phức hợp có khối lượng phân tử 76kDa, gồm ba chuỗi polypeptide là troponin T (37kDa), troponin I (23kDa) và troponin C (18kDa).

- Troponin T gắn với Tropomyosin
- Troponin I gắn với actin.
- Troponin C gắn Ca<sup>2+</sup>.

\_ Trong đó mỗi tropomyosin gắn với một sợi tropomyosin khác tạo thành phức hợp chuỗi kép, phức hợp này quấn quanh hai chuỗi actin.

Chức năng: phức hợp troponin gắn với tropomyosin để điều chỉnh sự co cơ thông qua ion Ca<sup>2+</sup>. Mỗi chuỗi polypeptide của phức hợp troponin thể hiện hoạt tính khác nhau để thực hiện chức năng đầy đủ của phức hợp.

### 2.3. Các protein khác của cơ

Ngoài myosin và actin, trong thành phần cấu tạo của cơ còn có các protein khác.

Các protein phụ này có vai trò kiểm soát sự lắp ráp sợi cơ. Đĩa Z là nơi neo đầu của hai sợi mỏng đối ngược nhau, cũng là một vị trí chứa một số protein sợi, gồm các protein: d-actinin: protein này gắn vào đầu tận của sợi F-actin ở phía trong của đĩa Z, nên được cho là có vai trò đối với sự gắn của các sợi mỏng vào đĩa Z..

Desmin và vimentin: hai protein này gắn vào bên cạnh đĩa Z, có tác dụng giữ cho các sợi cơ bên cạnh nắm sát bên nhau.

Titin, một phân tử protein gồm 36.000. gốc acid amin, có khối lượng phân 3.600 kDa, là một phân tử protein lớn nhất được biết cho đến nay (không thể được lọc qua gel acrylamide) kéo dài từ sợi dày đến đĩa Z, tác dụng như một chỗ dựa để giữ cho sợi dày tập trung vào đơn vị co cơ. Titin có thể kiểm soát độ dài của sợi dày.

Nebulin cũng là một phân tử protein rất lớn, gồm khoảng 7.000 acid amin, khối lượng phân tử khoảng 800 kDa, chạy dọc theo 80% chiều dài của sợi actin. Việc gắn của nó vào đĩa Z và chạy dọc theo chiều dài sợi actin của nebulin ĐỢI ý rằng nó có tác dụng kiểm soát độ dài của actin.

C-protein và M-protein: có vai trò trong việc tham gia vào sự lắp ráp các sợi dày.

, Myoglobin: là một chuỗi polypeptide gồm 153 acid amin, có chức năng dự trữ và vận chuyển oxy cho tế bào của mô cơ. Để thực hiện chức năng này, myoglobin phải có khả năng gắn oxy ở áp lực oxy thấp ở mô cơ khi hemoglobin mang oxy tới.

Calsequestrin: là một protein khối lượng phân tử 55kD (thành phần có tới 37% Asp và Glu) có vai trò tham gia điều hòa co cơ. Calsequestrin nằm trong hệ thống lưới

d Sarcoplasmic

sinh chất của cơ (Sarcoplasmic reticulum), giúp hệ thống

4 gắn trên 40 ion  $Ca^{2+}$ . Hệ thống màng sarcoplasmic reticulum: và tin cậy

Membranes cho thấy hệ sinh chất là một hệ thống rất phát triển ở

các bào cơ. sợi cơ xuất phát từ

hợp với nhau ở vùng H. (Hình 20.3) vị trí tiếp nối bằng A và I và kết

Bảng A Bảng!

Sợi cơ (tế bào cơ)

Màng sợi cơ

Vùng tiếp giáp

Tế bào

Tơ cơ

Hệ thống ống nội cơ.

tương

ì

Xoang tận lưới nội cơ.

tương

Ông T

Hình 20.3. Hệ thống lưới nội chất

### 3. SỰ CO CƠ VÂN

Khi co cơ, chiều dài của các đơn vị cơ giảm đi. Tuy nhiên, trên kính hiển vi điện tử, người ta thấy rằng độ rộng của băng I và của vùng H giảm đi, trong khi chiều dài của các sợi dày và sợi mỏng không thay đổi. Như vậy, để co cơ, các đầu S1 của sợi dày (myosin) kéo các sợi mỏng (actin) từ hai phía về đĩa M, làm cho các phần. của các sợi dày và sợi mỏng trượt lên nhau và cài vào nhau, làm cho các đĩa Z sát lại gần nhau, chiều dài của cơ sẽ ngắn đi 1/3 so với khi cơ nghỉ

\_ Băng A — Đơn vị cơ ————— D \_

te) Đĩa Z Đĩa Z

Đường M Băng I Vùng H Sợi cơ

Băng I Vùng H

lợi ở Đĩa Z

Đĩa Z Đường M

Hình 20.4. Đơn vị cơ

### 3.1. Cơ chế co cơ vân

Khi một xung động thần kinh tác động vào điểm nối thần kinh cơ của cơ vân,  $Ca^{2+}$  được giải phóng vào vùng đơn vị cơ. Ion  $Ca^{2+}$  gắn vào troponin C, gây nên một sự thay đổi hình dạng của actin và làm cho myosin gắn vào actin, tạo thành phức hợp actin-myosin. Quá trình co cơ được thực hiện qua quá trình ghép Cặp giữa sự thủy phân ATP và sự trượt của đầu myosin dọc theo sợi actin, bắt đầu từ phía phức hợp actin-myosin (được gọi là phức hợp Rigor), gồm 4 giai đoạn (Hình 20.5) như sau:

1. Một phân tử ATP gắn vào vị trí gắn ATP đang mở tự do ở phần đầu S1 của Sợi myosin, làm mở khe hở ở vị trí gắn actin của myosin và làm cho đầu S1 của Sợi myosin tách khỏi sợi actin.
2. Enzym 4TPase ở đầu S1 của myosin thủy phân ATP thành ADP và  $P_i$ , năng lượng sinh ra làm “dừng” phân tử myosin dây, đưa nó vào “trạng thái năng lượng cao”, làm cho đầu S1 hướng gần như vuông góc với sợi actin và chuyển dịch về đĩa Z đến gần vào một tiểu đơn vị mới trên phân tử actin
3. Sự tách  $P_i$  ở đầu S1 của myosin dẫn đến việc đóng khe hở của đầu myosin, làm đầu S1 của myosin gắn chặt hơn vào actin, tạo nên trạng thái chuyển tiếp trung gian. Trạng thái chuyển tiếp trung gian này ngay lập tức gây nên “một hoạt động có hiệu quả”, làm cho đầu S1 của myosin di chuyển một khoảng 60 Å dọc theo sợi actin về phía đĩa Z, điều này cũng có nghĩa là kéo sợi actin về phía đĩa M.
4. ADP được giải phóng, phức hợp actin-myosin với đầu S1 của myosin đã bước được một bước dọc theo sợi actin, trở lại trạng thái ban đầu, vị trí gắn ATP lại được mở tự do sẵn sàng tiếp nhận phân tử ATP mới để lại bước vào một chu trình co cơ tiếp theo. Mỗi chuỗi phản ứng Tiềm CỐ đến khoảng 500 đầu S1 trên mỗi chuỗi dày được dịch chuyển một cách không đồng thời với tốc độ khoảng 5 lần trong một giây. Sự chuyển dịch các đầu S1 của myosin trên sợi mỏng actin về phía đĩa Z cũng có tác dụng kéo dài đĩa Z từ 2 phía về phía đĩa M, cơ sẽ bị co lại.

“AC tu? cò:

Tách P<sub>i</sub> ở đầu S1 của.

@....P | myosin, làm đầu S1 gắn

chặt vào sợi actin

ADP được giải phóng, đầu S1 của

\_ADP “ |myosin bước dọc theo sợi actin,

trở lại vị trí ban đầu, bước vào chu

Hình 20.5. Cơ chế phân tử co cơ vân

Khi Ca<sup>2+</sup> tách khỏi đơn vị co cơ, tách khỏi đơn vị troponin C và. nồng độ của Ca<sup>2+</sup>

giảm xuống trạng thái nghỉ, sự thay đổi hình dạng của troponin C dẫn đến sự thay đổi

hình dạng troponin I và tropomyosin, điều này làm các vị trí gắn Ca<sup>2+</sup> của phức hợp

actin-myosin đóng lại. ATP lại gắn vào myosin thay thế ADP nhưng hoạt động ATPase

bị ức chế và phức hợp actin-myosin bị phân ly. Lúc này cơ ở trạng thái nghỉ.

Các chuỗi nhẹ của myosin có chức năng làm tăng tốc độ co cơ: tốc độ trượt của

tác chuỗi nặng của myosin dọc theo sợi actin bị giảm đi 10 lần khi loại bỏ các chuỗi nhẹ

tủa myosin đi. Các chuỗi nhẹ của myosin có tác dụng như một cánh tay đòn làm khuếch

lại sự thay đổi hình dạng để tạo nên “một hoạt động có hiệu quả”, làm cho đầu S1 của

Myosin bước một bước dọc theo sợi actin về phía đĩa Z.



### - 3.2. Năng lượng cơ cơ vân

#### 3.2.7. ATP tự do

Hợp chất dự trữ năng lượng phổ biến nhất đối với phần lớn các quá trình hóa sinh, đặc biệt đối với sự co cơ là ATP. Dưới tác dụng của enzym 17Pase, ATP bị thủy phân, liên kết pyrophosphate tận cùng bị đứt, năng lượng dự trữ trong liên kết này được giải phóng, cung cấp cho sự co cơ:

ATP  $\rightarrow$  ADP+Pi + năng lượng

#### 3.2.2. Creatin phosphat

ATP là nguồn năng lượng mà cơ thể có thể sử dụng trực tiếp cho sự co cơ. Tuy nhiên, hàm lượng của ATP tự do trong tế bào cơ rất thấp (chỉ khoảng 5  $\mu\text{mol/g}$  cơ tươi), chỉ đủ cho 2-3 lần co cơ hoặc một đến 1-2 giây hoạt động cơ bắp nặng. Do đó, cơ thể luôn cố gắng để cung cấp đầy đủ ATP cho cơ hoạt động. Điều này có thể đạt được với một tốc độ rất lớn bằng cách sử dụng một hợp chất giàu năng lượng thứ hai, đó là creatin phosphate, chuyển nhóm phosphate của nó cho ADP nhờ tác dụng của enzym creatin kinase (CK) để tạo ATP theo phản ứng:

Creatin phosphate+ADP  $\rightarrow$  Creatin+ ATP

—————>

Mặc dù hàm lượng creatin phosphat là 15-20  $\text{mmol/g}$  cơ tươi, nghĩa là gấp khoảng 3-4 lần nồng độ ATP tự do trong cơ, nhưng nó cũng chỉ cho phép cung cấp ATP cho cơ hoạt động thêm một thời gian rất ngắn, chỉ khoảng 6-7 giây.

#### 3.2.3. ADP

Ở thời điểm nồng độ ADP cao nhất do sự thủy phân ATP để cung cấp năng lượng cho sự co cơ sinh ra, ADP cũng có thể kết hợp với phân tử ADP thứ hai dưới tác dụng của enzym adenylat kinase để tạo thành một phân tử ATP và một phân tử AMP theo phản ứng sau:

Adenylat kinase

2ADP  $\rightarrow$  ATP+AMP

Tuy nhiên, cách hình thành ATP thứ hai này ít thuận lợi bởi vì nó làm giảm hàm lượng ADP trong cơ.

#### 3.2.4. Con đường đường phân yếm khí và ái khí

Như trên đã thấy, khả năng cung cấp năng lượng tức thì của ATP và creatin phosphat chỉ cho phép cơ hoạt động trong khoảng 7 đến 8 giây. Cơ cũng có thể sử dụng một trong hai con đường chuyển hóa glucose, nếu thoái hóa theo con đường đường phân yếm khí sẽ cung cấp 2 phân tử ATP. Trong khi đó, mỗi phân tử glucose thoái hóa theo con đường đường phân ái khí cung cấp 36 hoặc 38 phân tử ATP. Tuy nhiên, sự thoái hóa của glucose theo cả con đường yếm khí và con đường ái khí cũng chỉ có thể cung cấp lượng ATP để cơ hoạt động trong vài phút.

TP (In 40092 sskscck-300x'v066c4toPtoisesvaos

FC xế c và

Bảng 20.1. Sự thay đổi năng lượng tự do và giá trị năng lượng của các chất chuyển hóa khác nhau

Cơ chất I9 AG° (kealímol) | Năng lượng (kcalig)

Glucose 180 T - 888 3,81

Lactat 90 - 326 3,62

Palmitat L 256 - 2380 9,30

Trpalmilin 809 - 7510 9,30

Glycin 75 -234 3,12

Sở dĩ lipid có giá trị năng lượng cao hơn carbohydrate hoặc protein vì trạng thái oxy hóa trung bình của các nguyên tử C của các phân tử lipid có giá trị số nhỏ hơn của các phân tử carbohydrate hoặc protein. Trạng thái oxy hóa của nguyên tử C của carbohydrate và lipid như sau:

Carbohydrat: = CH-OH, -CH = O, -CH<sub>2</sub>-OH; lipid -CH<sub>2</sub>-

Các nguyên tử C trong carbohydrate dễ bị oxy hóa hơn các nguyên tử C trong lipid.

Vì vậy, trong quá trình chuyển hóa, số đương lượng khử (số H<sup>+</sup> + e<sup>-</sup>) được tách từ lipid nhiều gấp gần 3 lần được tách ra từ carbohydrate hoặc protein. Các đương lượng khử này có thể được sử dụng để tổng hợp ATP trong quá trình vận chuyển H<sup>+</sup> và điện tử trong chuỗi hô hấp tế bào ở ty thể.

### 3.3. Điều hòa sự co cơ vân

Phân tử điều hòa chủ yếu của sự co cơ vân là ion Ca<sup>2+</sup>. Sự co cơ vân được kích thích bởi các xung động thần kinh vận động. Các xung động thần kinh có tác dụng khởi động sự co cơ theo cơ chế như sau: Tan, Sĩ

bo yên s h in gần dọc theo rãnh của actin làm cho đầu Sĩ của myosin

Min gắn được vào oin, Bình hường, màng kuợ cơ tương khôn tấm CA", chứa chạm

Cứ! 4TPse có tác dụng bơm Ca<sup>2+</sup> vào lưới cơ tương để duy bị T0ng Và a bại \_ h

Đào khi cơ nghỉ ở mức độ thấp dưới 107M, trong khi Ko) 2 ,T0NE BẾ th xếp ca

tên 102M, Ca<sup>2+</sup> cắt giữ trong hệ thống lưới nội cơ tương "Lại nà tà d0 À te L Anh lệ :

xung động thần kinh làm tăng sự thâm của lưới cơ

Có cơ: sự đến G04 TH nhìn giây, làm các Cá?" khuch tần nhanh qua các

t0ng đội với Cạ?' trong vài phần n

kênh  $Ca^{2+}$  vào trong dịch bào của sợi cơ, làm tăng nồng độ  $Ca^{2+}$  trong sợi cơ lên khoảng 105M. Nồng độ  $Ca^{2+}$  này đủ kích thích sự thay đổi hình dạng của phức hợp troponin-tropomyosin, cho phép sự co cơ bắt đầu.

- Cơ giãn trở lại: khi kích thích co cơ giảm, màng cơ tương trở nên không thấm đối với  $Ca^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$  bên trong cơ tương lại được bơm ngược trở vào lưới cơ tương, làm nồng độ  $Ca^{2+}$  trong cơ tương giảm mạnh, gây nên sự giãn cơ.

#### 4. SỰ CO CƠ TRƠN

Ngoài cơ vân, các động vật có xương sống còn có hai loại cơ khác là cơ tim (cardiac muscle) và cơ trơn (smooth muscle). Cơ tim có cấu trúc tương tự như cơ vân, nhưng được cấu trúc phù hợp với hoạt động bơm của tim. Cơ tim khác cơ vân chủ yếu về chuyên hóa vì nó phải hoạt động liên tục trong suốt quá trình sống nên nó phụ thuộc vào quá trình chuyển hóa ái khí nhiều hơn cơ vân. Sự co cơ tim của động vật. Ở xương sống được khởi động liên tục bởi bản thân cơ tim hơn là do sự kích thích thần kinh từ bên ngoài, mặc dù sự kích thích thần kinh có thể ảnh hưởng đáp ứng của cơ tim. Trái lại, cơ trơn có cấu trúc khác rất nhiều so với cơ vân, thường tự động co rút một cách chậm chạp, kéo dài và không có ý thức. Ví dụ: sự co giãn của các cơ trơn thành ruột, tử cung, các mạch máu lớn,... Cơ trơn được tạo thành từ các tế bào đơn nhân hình ống nhỏ. Các sợi dày và mỏng của cơ trơn ít nhiều có thể được xếp theo chiều dài của tế bào nhưng không tạo nên các sợi cơ.

Myosin của cơ trơn có sự khác biệt với myosin của cơ vân ở một số điểm:

- Hoạt động 47Pase tối đa của myosin cơ trơn chỉ khoảng 10% hoạt động 47Pase của myosin của cơ vân.
- Myosin của cơ trơn chỉ tương tác với actin khi một gốc Ser đặc biệt ở một trong các chuỗi nhẹ của nó được phosphoryl hóa.
- Myosin của cơ trơn tạo nên các sợi dày với số liên kết ngang ít hơn so với các sợi dày do myosin tạo nên của cơ vân.

##### 4.1. Sự co cơ trơn được khởi động bởi $Ca^{2+}$

Các sợi mỏng của cơ trơn chứa actin và tro

Tuy nhiên, sự co cơ trơn cũng được kích thích b

nhẹ của myosin - một enzym có tác dụng phos

kích thích cơ trơn co. Enzym này chỉ được ho.

đặc biệt là  $Ca^{2+}$ -calmodulin.

pomyosin nhưng không chứa troponin.

ởi  $Ca^{2+}$  bởi vì enzym kinase của chuỗi

phoryl hóa các chuỗi nhẹ của myosin-

ạt hóa khi nó được gắn với một protein

Nồng độ  $Ca^{2+}$  trong tế bào thay đổi theo độ thấm của màng bào tương của tế bào

cơ trơn đối với  $Ca^{2+}$ , được kiểm soát bởi một hệ thống thần kinh đặc biệt. Khi nồng độ

$Ca^{2+}$  tăng lên đến khoảng 10M, sự co cơ trơn được bắt đầu. Khi nồng độ  $Ca^{2+}$  giảm

xuống đến khoảng 10M, do tác dụng của  $Ca^{2+}$ .4TPase của màng bào tương, &iasé

của chuỗi nhẹ myosin bị bất hoạt, chuỗi nhẹ của myosin bị khử phosphoryl hóa bởi

enzym phosphatase có ở chuỗi nhẹ của nó, cơ trơn sẽ bị giãn. Thật sự,  $Ca^{2+}$  cũng như

cAMP, là một truyền tin thứ hai, có tác dụng truyền tín hiệu trong tế bào. Trong nhiều

2\* là một truyền tin thứ hai :

hợp, Ca<sup>2+</sup> là một truyền tin thứ hai trong k h m ..

nhện trong tế bào truyền. E khi calmodulin thường là một chất nhận

2. Sự hoạt động của cơ trơn được điều khiển bởi hormon

Cơ trơn cũng đáp ứng với hormon, ví dụ

kinase ở trạng thái không

động (R2C2) làm phân tử R thay đổi cấu hình tiêu đơn vị R tách khỏi tiểu phần C Tin:

phần C được giải phóng trở nên hoạt hóa và xúc tác sự phosphoryl hóa kinase của chuỗi

nhẹ. Kinase của chuỗi nhẹ chỉ hoạt hóa gắn vào Ca<sup>2+</sup>- calmodulin một cách yếu ớt, làm

cho cơ trơn bị giãn. Ví dụ, khi bị hen, do sự co quá mức của phế quản, người ta thường

điều trị làm thông phế quản bằng khí dung chứa epinephrine có tác dụng làm giãn

phế quản.

Sự xuất hiện các sự kiện dẫn đến sự co cơ trơn thường chậm hơn rất nhiều so với

sự xuất hiện các sự kiện dẫn đến sự co cơ vân. Thật sự, cấu trúc và hoạt động của cơ

trơn làm nó phù hợp với chức năng của nó, đó là sự duy trì trương lực trong một thời

gian dài với một mức độ tiêu thụ ATP thấp hơn so với cơ vân khi cùng thực hiện một

nhiệm vụ. Do đó, sự giống nhau về cấu trúc và chức năng giữa TnC và calmodulin,

người ta gợi ý rằng TnC là một biến thể của calmodulin, TnC đã tiến hóa hơn ở cơ vân

để tạo nên một đáp ứng nhanh đối với sự có mặt của Ca<sup>2+</sup>,

## 5. SỰ CHUYỂN ĐỘNG CỦA TẾ BÀO KHÁC

Mặc dù actin và myosin chiếm ưu thế nhất ở cơ, chúng vẫn có mặt ở các tế bào

khác. Trong thực tế, actin là một protein có ở nhiều nơi và thường gặp ở các tế bào nhân

thực, chiếm từ 5 đến 10% protein toàn phân của các tế bào này. Trái lại, số lượng

myosin chỉ bằng khoảng 1/10 số lượng của actin. Tỷ lệ này cũng cho thấy ngoài vai trò

trong hệ thống actin-myosin, actin còn có vai trò trong một hệ thống chuyên động

không phụ thuộc myosin, cũng như vai trò làm thành phân bộ khung của tế bào.

### 31. Actin tạo nên các vi sợi có khả năng co rút

Trong khi actin trong cơ tạo thành các sợi mỏng thì actin ở các tế bào không phải

có một tỷ lệ cân bằng giữa G-actin và F-actin, tạo thành các vi sợi. Trong điều kiện

thông thường, G-actin được polymer hóa nhờ sự có mặt của ATP. Sự tập hợp và phân ly của

các vi sợi phụ thuộc vào số lượng các protein gắn actin. Ví dụ, profilin - một protein có

khối lượng phân tử 16kD - gắn vào G-actin với tỷ lệ 1:1 tạo nên phức hợp profilactin có

tác dụng ngăn cản sự polymer hóa của actin. Profilactin có nhiều ở đầu tinh trùng. Sự

tiếp xúc với vỏ trứng làm tăng pH đầu tinh trùng, kích thích sự phân ly profilactin thành

"actin và protein gắn actin. G-actin mới được giải phóng làm bùng nổ một sự polymer

hóa, tạo nên các vi sợi F-actin dựng lên trong vài giây, làm cho đầu tinh trùng bơi

lên tận trứng để bắt đầu sự hòa màng giữa tinh trùng và trứng, mở

đường cho sự thụ tinh.

Sự tập hợp và phân tán của các sợi actin cũng đóng vai trò quan trọng trong sự chuyển động của các tế bào không phải cơ như sự chuyển động của amip, sự thực bào, sự thò ra, thụt vào của màng tế bào, sự chuyển động của các vi nhung mao hoặc sự chuyển động của các sợi trục thần kinh.

## 5.2. Khả năng co rút của Actomyosin

Actomyosin là một phức hợp protein bao gồm Myosin và Actin. Myosin ở các tế bào không phải cơ tạo thành các sợi dày ở các vi bản cũng có tác dụng co rút. Một trong những quá trình co rút do myosin là quá trình phân chia tế bào ở các tế bào động vật và đơn bào. Trong giai đoạn cuối của sự phân bào, một khe nứt được hình thành xung quanh vùng xích đạo của tế bào được phân chia, nằm vuông góc với trục tế bào. Khe nứt được tạo thành với sự tham gia của một dải actomyosin. Chính sự co rút của phân tử actomyosin đã tạo nên sự phân chia của tế bào. Các tiểu cầu cũng chứa actomyosin. Sự co rút của tiểu cầu cũng được bắt đầu bởi sự hoạt hóa  $Ca^{2+}$ -calmodulin của  $\alpha$ -caseinase chuỗi nhẹ của myosin giống như quá trình xảy ra đối với cơ trơn.

## 6. MỘT SỐ BỆNH LÝ CHUYỂN HÓA CỦA CƠ

Bệnh lý chuyển hóa của cơ thường do các khiếm khuyết về gen liên quan đến chuyển hóa của cơ thể, gây ra những biến đổi hóa học bất thường trong tế bào. Bình thường, các phân tử nguyên liệu từ thức ăn như protein, lipid, glucid sẽ được biến đổi trước khi vào chuỗi vận chuyển điện tử sinh năng lượng ATP từ ty thể. Những bệnh lý chuyển hóa của cơ thường gây ra do rối loạn con đường, biến đổi chất trước khi chuyển vào ty thể hoặc do mất khả năng chuyển các chất vào chuỗi vận chuyển điện tử của ty thể.

Năm 2011, theo hiệp hội Loạn dưỡng cơ (MDA - Muscular Dystrophy Association), có 10 bệnh lý chuyển hóa cơ chính:

- Thiếu hụt  $\alpha$ -glucosidase (Bệnh Pompe hay rối loạn chuyển hóa glycogen typ II):
- + Nguyên nhân: do sự thiếu hụt hoặc không có enzyme acid  $\alpha$ -1,4-glucosidase (còn gọi là  $\alpha$ -glucosidase). Nếu hoạt động của enzyme này bị rối loạn, glycogen sẽ được tích trữ trong các tế bào của cơ thể và gây ảnh hưởng chủ yếu đến các cơ bắp.
- + Di truyền lặn trên NST thường.
- + Triệu chứng:

® Trẻ sơ sinh, khởi phát sớm - thường xuất hiện trong vòng vài tháng đầu đời. Trẻ sơ sinh còn yếu kém và gặp khó khăn khi giữ vững đầu. Cơ tim của chúng mắc nhiều bệnh và buồng trái trở nên rộng hơn và yếu dần. Bệnh tiến triển nhanh chóng, và trẻ em thường chết vì suy tim và suy hô hấp trước một tuổi.

se Khởi phát muộn - các triệu chứng suy nhược cơ bắp bắt đầu bất cứ lúc nào từ thời thơ ấu đến suốt tuổi trưởng thành. Bệnh tiến triển chậm hơn so với phát bệnh lúc sơ sinh, nhưng bệnh nhân vẫn có tuổi thọ ngắn. Các triệu chứng như khó khăn trong việc đi bộ hoặc leo cầu thang bắt đầu và từ từ tiến triển qua nhiều năm. Khi bệnh tiến triển, các bệnh nhân trở nên phụ thuộc vào xe lăn hoặc nằm liệt giường, và có thể phải yêu cầu một mặt nạ khí để thở.

máng 4 năm 2016, PDÂ phê duyệt sử dụng Myozyme để điều trị bệnh Pompe.

\_Thiếu hụt enzym Debranching (bệnh Cori hay Forbes hay rối loạn chuyển hóa glycogen 9)

Nguyên nhân: thiếu hụt amylo-1,6-glucosidase - enzym cắt nhánh khiến cơ thể

ứng phân tử glycogen có cấu trúc bất thường. Cấu trúc bất thường này ngăn cản

phân tử amylo-1,6-glucosidase cắt amylo-1,6-glycosid liên kết giữa các đơn vị glucose tự do.

+Di truyền lặn trên NST thường.

+ Triệu chứng: ảnh hưởng nghiêm trọng đến gan, gây gan to, làm chậm tăng trưởng, lú đờm đường ruột và đôi khi co giật. Ở trẻ em, các triệu chứng này thường diễn tiến ở tuổi dậy thì. yếu cơ thường đi kèm với mất khối lượng cơ lớn. Tim cũng có thể bị ảnh hưởng, nên cần được theo dõi chặt chẽ.

- Thiếu hụt enzym phosphorylase (Rối loạn chuyển hóa glycogen typ 5 hay bệnh McArdle 5)

+ Nguyên nhân: do sự thiếu hụt hoặc không có enzym phosphorylase, gây rối loạn quá trình ly giải glycogen thành glucose.

+Di truyền lặn trên NST thường.

+ Triệu chứng: nước tiểu có màu đỏ tía do có nhiều myoglobin (myoglobinuria), mệt mỏi, sức chịu đựng kém khi tập thể dục, chuột rút, đau cơ, cứng cơ, yếu cơ.

- Thiếu hụt enzym phosphofructokinase (Bệnh rối loạn chuyển hóa glycogen typ 6 hay bệnh Tarui)

+ Nguyên nhân: thiếu hụt enzym phosphofructokinase, là enzym xúc tác cho sự phosphoryl hóa fructose-6-phosphat thành fructose-1,6- biphosphat trong quá trình phân giải glycogen.

+ Di truyền lặn trên NST thường.

„ + Triệu chứng: giống các triệu chứng của thiếu hụt enzym phosphorylase. Nếu thiếu hụt phosphofructokinase trong tế bào hồng cầu gây phá vỡ tế bào hồng cầu, tăng bilirubin trong máu.

- Thiếu hụt enzym phosphoglycerate kinase (Bệnh rối loạn chuyển hóa glycogen typ 9)

+ Nguyên nhân: do sự thiếu hụt hoặc không có enzym phosphoglycerate kinase, gây rối loạn quá trình ly giải glycogen thành glucose.

+ Di truyền lặn trên NST X.

+ Triệu chứng: có thể gây thiếu máu, lách to, chậm phát triển tâm thần và động kinh, thiếu hụt khí, yếu cơ, không chịu được sự gắng sức (exercise intolerance), chuột rút và nước tiểu có màu đỏ tía do có nhiều myoglobin (myoglobinuria).

- Thiếu hụt phosphoglycerate mutase (Rối loạn chuyển hóa glycogen typ 10)

+ Nguyên nhân: thiếu hụt phosphoglycerate mutase, enzym tham gia xúc tác một

trong các bước cuối của đường thoái hóa glycogen, sự tương tác giữa 2-phosphoglycerat và 3-phosphoglycerat.

+ Di truyền lặn NST thường.

+ Triệu chứng: không chịu được sự gắng sức (exercise intolerance), chuột rút và nước tiểu có màu đỏ tía do có nhiều myoglobin (myoglobinuria), đau cơ. Yếu cơ kéo dài hiếm gặp.

- Thiếu hụt /ac(afe dehydrogenase - LDH (Rối loạn chuyển hóa glycogen typ 11)

+ Nguyên nhân: LDH xúc tác chuyển đổi lactate thành axit pyruvic và ngược lại, vì nó chuyển đổi NAD<sup>+</sup> thành NADH và ngược lại.

+ Di truyền lặn trên NST thường.

+ Triệu chứng: không chịu được sự gắng sức (exercise intolerance), nước tiểu có màu đỏ tía do có nhiều myoglobin (myoglobinuria). Phát ban ở da hay gặp.

- Thiếu hụt carnitin:

+ Phân loại: gồm 2 loại thứ phát với các bệnh chuyển hóa khác hoặc nguyên phát do di truyền. Thiếu hụt carnitin nguyên phát thường có thể là được điều trị thành công với chất bổ sung carnitin.

+ Nguyên nhân: carnitin là một dẫn xuất acid amin ưa nước tự nhiên, được sản xuất nội sinh trong thận và gan và có nguồn gốc từ thịt và các sản phẩm từ sữa trong chế độ ăn uống. Nó đóng vai trò vận chuyển các axit béo chuỗi dài vào ty thể tham gia quá trình beta oxy hóa.

+ Di truyền lặn trên NST thường.

+ Triệu chứng: gây các bệnh lý tim mạch, yếu cơ hông, vai, cánh tay và cơ đùi.

- Thiếu hụt Carnitine Palmitoyl Transferase:

+ Nguyên nhân: Carnitine Palmitoyl Transferase là enzym tham gia gắn acid béo chuỗi dài vào carnitin để vận chuyển vào ty thể.

+ Di truyền lặn trên NST thường.

+ Triệu chứng: các triệu chứng thường xảy ra vài giờ sau khi tập thể dục kéo dài và căng thẳng, đặc biệt khi đói. Tập thể dục ít thì thường không có triệu chứng. Triệu chứng có thể mệt mỏi, lạnh, căng thẳng hoặc rối loạn kinh nguyệt.

Đau cơ, cứng và đau khớp hay gặp, trong khi yếu cơ ít phổ biến hơn. Nước tiểu sẫm màu do có chứa myoglobi.

- Thiếu hụt Adenylate deaminase:

+ Nguyên nhân: thiếu hụt Adenylate deaminase hay Adenosin monophosphat deaminase. Trong hoạt động nhẹ hoặc trung bình, các enzym khác chuyển đổi hai phân tử ADP thành một phân tử ATP và một phân tử AMP. AMP thường được chuyển thành

bởi myoadenylat deaminase \_ vì vậy thiếu hụt myoadenylat deaminase làm giảm JMP, giảm con đường chu trình purin nucleotid tạo fumarat, là chất trung gian của chu trình Krebs, dẫn tới giảm tạo năng lượng.

+Di truyền lặn NST thường.

+ Triệu chứng: có thể gây không chịu được sự gắng sức (exercise intolerance), chuột rút và đau cơ. Trong nhiều trường hợp, những người bị thiếu hụt enzym này có thể không có triệu chứng.

#### CÂU HỎI ÔN TẬP

1. Trình bày cấu trúc cơ vân và vai trò của từng loại protein cơ vân.
2. Trình bày cơ chế co cơ vân.
3. Trình bày năng lượng co cơ vân.



## Chương 21

### HÓA SINH THẦN KINH

#### MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Mô tả được đặc điểm cấu tạo và chuyển hóa các chất trong tổ chức thần kinh.
2. Giải thích được cơ chế dẫn truyền xung động thần kinh trên sợi trục và synap.
3. Trình bày được chuyển hóa của các chất dẫn truyền thần kinh phân tử nhỏ và phân tử lớn.

#### NỘI DUNG

Mô thần kinh gồm có não, tủy sống và thần kinh ngoại biên, là một trong các mô có các vấn đề phức tạp nhất về sự liên quan giữa cấu trúc và chức năng.

Mặc dù mô thần kinh chỉ chứa một vài loại tế bào, trong đó chủ yếu là các tế bào thần kinh hay còn gọi là neuron (hình 21.1), nhưng mô thần kinh, đặc biệt là vỏ đại não lại đóng một vai trò chủ đạo trong việc điều hòa các chức năng của toàn cơ thể.

Thân neuron Sợi nhánh

Nhân

Eo Răng-vi-ô

Sợi trục

Hình 21.1. Cấu tạo neuron điển hình

Mỗi neuron có thể tiếp nối với một hoặc nhiều neuron khác, phần tiếp nối được gọi là synap. Mỗi neuron có thể đáp ứng hoặc không đáp ứng lại những tác động kích thích hoặc ức chế được truyền tới.

xUỒ

" như bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson,...

sự khác biệt bản giữa mô thần kinh với các mô khác là khả năng tương tác

lĩnh vực hợp có tính chất Cao của hệ thống thần kinh so với các mô và cơ quan khác

qua cơ thể thông qua đáp ứng của các neuron nhờ sự dẫn truyền xung động thần kinh qua các synap.

#### 1. CẤU TẠO HÓA HỌC CỦA TỔ CHỨC THẦN KINH

Thần kinh là mô có tính tổ chức cao bao gồm tế bào thần kinh (neuron), tế bào thần kinh đệm và tổ chức trung mô.

#### 1.4. Cấu tạo hóa học chung của tổ chức thần kinh

Ở người trưởng thành não chứa trung bình 78% nước, các chất khô chủ yếu là protein, lipid và một lượng nhỏ các chất vô cơ, hữu cơ khác. Tỷ lệ các chất không đồng nhất, tỷ lệ này phụ thuộc vào tốc độ chuyển hóa khác nhau tùy vị trí. Nơi nào có tốc độ chuyển hóa mạnh thì chứa nhiều nước và protein hơn, ngược lại nơi nào có tốc độ chuyển hóa chậm thì chứa nhiều lipid hơn. Chất xám là thân và đuôi gai của tế bào thần kinh nên chứa nhiều protein và có tỷ lệ nước cao hơn chất trắng. Ngược lại, chất trắng là sợi trục nên chứa nhiều lipid hơn chất xám (Bảng 21.1)

Bảng 21.1. Tỷ lệ thành phần cấu tạo của tổ chức thần kinh

Thành phần Nước (%) Protein(%) Lipid (%)

Chất xám 84,2 7,5 4-7,9

Chất trắng 70,6 8,0 13,9-23,1

| Tủy sống 60-70 8,8-10 18,5-22,7

Sợi thần kinh ngoại biên 56-71 11-15 44-23

Não chứa gangliosid đặc biệt ở chất xám cao hơn các phần khác của tổ chức thần kinh hàng trăm lần. Gangliosid có chủ yếu ở màng tế bào đặc biệt ở rãnh synap, tham gia vào các quá trình vận chuyển  $\text{Na}^+$  và  $\text{K}^+$  qua màng tế bào thần kinh vì bơm  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPase tập trung nhiều ở nơi có nhiều gangliosid. Rối loạn chuyển hóa gangliosid đặc biệt do đột biến gen gây bệnh gangliosid di truyền (bệnh Tay-Sachs) với triệu chứng rối loạn mức độ nặng hoạt động của hệ thần kinh cao cấp ở trẻ em. : -

% anion ; z chủ yếu được cung cấp trực tiếp từ máu.

— Não chứa rất ít glucid dự trữ, chủ yếu glucose

Chất vận chuyển ở XI THẦN kinh cũng giống như các tổ chức khác nhưng tỷ lệ anion

Phosphate và p sulphat thấp hơn cation. Điện tích âm thiểu hụt được bù trừ bởi

Ông độ acid amin rất cao trong não. Đây là CM"ế ]

à đặc điểm thích nghi của tổ chức não

Tới nhu cầu sử dụng: g acid amin lớn cho tổng hợp các chất dẫn truyền thần kinh.

#### 4.2. Các thành phần đặc biệt trong tổ chức thần kinh

Trong não chứa một số thành phần đặc biệt đặc trưng của tổ chức não:

Myelin: myelin là thành phần bao bọc xung quanh sợi trục, trong đó lipid chiếm 10-80% chất khô, còn lại là protein. Thành phần lipid gồm cholesterol; tiền thân của cholesterol là desmoterol có thể gây giảm phát triển trí : tuệ; phospholipid như cephalin, lecithin, phosphatidyl serin và phosphatidyl inositol.. : galactolipid như cerebrosid... Tỷ lệ các thành phần này thay đổi theo tuổi. Vai trò của myelin như một chất cách điện đặc biệt làm cho tốc độ dẫn truyền xung thần kinh ở sợi có myelin cao hơn sợi không có myelin.

Các yếu tố phát triển thần kinh - NGF (nerve growth factors): NGF là một nhóm protein có mối tương quan chặt chẽ, có vai trò giúp phôi đại tể bào thần kinh, làm phát triển quá trình cảm xúc, tăng chuyển hóa của tế bào thần kinh giác quan, các tế bào thần kinh giao cảm của não và tổ chức của người trưởng thành. Dưới tác dụng của NGF trên invitro, quá trình oxy hóa và sinh tổng hợp các chất trong hạch giao cảm và hạch cảm giác đều tăng, quá trình sinh tổng hợp protein cũng tăng và các phản ứng của con đường phosphogluconat cũng được tăng cường.

Nucleoprotein và protein đặc biệt liên quan đến nhận thức và trí nhớ: các nucleoprotein và các peptid đặc biệt trong thần kinh trung ương liên quan đến vấn đề nhận thức và trí nhớ. Các thực nghiệm đã chỉ ra rằng khi đưa dịch chiết từ não động vật đã được tập luyện các thói quen vào động vật chưa tập luyện thì quá trình huấn luyện các động vật này sẽ nhanh hơn. Đồng thời nêu ức chế sinh tổng hợp RNA và protein thường đi kèm với sự rối loạn ý thức ở động vật. Người ta đã tách chiết được một số loại peptid trí nhớ như scotophobin gây sợ bóng tối ở chuột; ameiilin, catabatmophobin... gây phản xạ bảo vệ như chống lại các âm quá cao. Ngoài ra, trong thành phần cấu tạo của neuron và hạch thần kinh chứa protein S-100 và protein 14-3-2 với nồng độ cao hơn hàng nghìn lần so với tổ chức khác, chúng có liên quan đến hình thái của neuron và ảnh hưởng đến hướng đi của xung thần kinh, trạng thái động kinh ở chuột thực nghiệm

- Protein chứa conchicin: protein này có mặt ở tua và sợi thần kinh gây nên sự phân chia cấu trúc của sợi trục ở phân thân và thân neuron, ngăn chặn các chất từ thân đi xuống phân thân sợi trục.

#### 2. CHUYÊN HÓA CHẤT TRONG MÔ THẦN KINH

Chuyên hóa các chất ở mô thần kinh xảy ra mạnh mẽ nhằm cung cấp năng lượng cho các hoạt động phức tạp ở não. |

Não sử dụng một lượng oxy rất lớn để phục vụ cho quá trình hô hấp tế bào mạnh mẽ. Khi phân tích máu động mạch đến và tĩnh mạch từ não ra, người ta thấy cứ 100g não tiêu thụ 3,3ml oxy trong một phút, lớn hơn 20 lần lượng oxy cơ tiêu thụ lúc nghỉ ngơi. Não người chỉ chiếm khoảng 2% thân trọng nhưng tiêu thụ một lượng oxy từ 20 đến 35% tổng lượng oxy tiêu thụ của cả cơ thể. Não rất nhạy cảm với tình trạng thiếu oxy, não chỉ chịu được tình trạng thiếu oxy trong 5-6 phút, sự thiếu oxy quá 6 phút sẽ gây tổn thương không hồi phục ở não.

Tình trạng thiếu oxy không chỉ ảnh hưởng T2 NÓ go), 2Avpbdở

: BI KIE E trực tiếp đến mô thần kinh còn là

trở ngại cho quá trình tái tạo ATP, gây rối loạn chuyển hóa chất nhờn kinh mà còn làm

„4. Chuyển hóa glucid ở mô thần kinh

h LỖ.

Hệ thống thần kinh tạo nên một mạng thông tin giữa các cơ quan

ít cả các phần của cơ thể, trong đó não là trung tâm \* VẾ? ủa, Bác kườn mù trường dc

\_ II HP ĐANE ! nốt ở trung tâm chỉ huy. Hệ thống này luôn luôn

hoạt động và cần một lượng lớn năng lượng để hoạt động.

| Trong những điều kiện bình thường, nguồn nhiên liệu duy nhất cho não hoạt động

là gluc05E. Não sử dụng khoảng 103g glucose mỗi ngày. Lượng glucose này đáp ứng

cho tốc độ sử dụng của não là 0,3 umol/phút/g mô.

Lượng oxy tiêu thụ là 3,4 L/ngày và tốc độ tiêu thụ oxy là 1,7 umol/phút/g mô.

Số lượng và tốc độ tiêu thụ ATP tương ứng là 20,4 mol/ngày và 10,2 μmol/phút/g

mô. Phần lớn ATP được sử dụng bởi não và các mô thần kinh khác được tạo thành nhờ

sự hoạt động của chu trình acid citric mà ở não, chu trình này hoạt động với khả năng

gần như tối đa. Con đường đường phân hoạt động với khoảng 20% khả năng của nó.

Phần lớn năng lượng được não sử dụng vào việc duy trì gradient ion qua màng bảo

tương và cho sự tổng hợp các chất dẫn truyền thần kinh và các thành phần tế bào khác.

## 2.2. Chuyển hóa lipid ở mô thần kinh

Sự chuyển hóa lipid xảy ra ở mô thần kinh cũng tương tự như ở các mô khác. Tuy

nhiên, tốc độ đổi mới của các lipid ở mô thần kinh chậm hơn so với tốc độ ở các nơi

khác. Một nghiên cứu sử dụng đồng vị H<sup>3</sup> đánh dấu, người ta thấy acid béo ở gan được

đổi mới 50% trong 24 giờ, trong khi acid béo ở não chỉ được thay thế 20% trong 1 tuần.

Cholesterol được tổng hợp ở não động vật còn non, càng nhiều tuổi, tốc độ

chuyển hóa càng chậm lại. Cholesterol ở não người lớn không được este hóa.

Các sphingolipid, như sphingosin, ceramid, cerebrosid, glycosphingolipid và

gangliosid, là các thành phần đặc trưng cho tổ chức não. Trong não chứa đầy đủ hệ

thông enzym tổng hợp và thoái hóa những chất này. Có đến 90% cerebrosid toàn phần

chứa trong myelin và sự tổng hợp xảy ra mạnh mẽ ở não đang phát triển. Các enzym

chuyển hóa gangliosid có hoạt tính cao ở synap vì đây là thành phần có mặt với nồng độ

cao ở đầu mút sợi trục.

## 2.3. Chuyển hóa protein ở mô thần kinh

. R BI về đổi mới nhanh so với các protein của

C ủa não có tốc độ quay vòng tương đối nhanh “. =

tác mô kỵ cữatcortHể mặc dù các h bào não không phân chia sau khi chúng đã được

biệt hóa

mô thần kinh nói chung cũng giống như chuyên

ể ó ử ả acid amin ở điÁ PẢ lỘ LỆ Ó xe À

búa Thờ K. S độ mỡ khác. Tuy nhiên, do đặc điểm chức năng của hệ thống thần

: ịd ami khác. Xà TP 2D SIỂg :(2r3 TIỂU S2

inh, chuyển hóa của một số acid lặt TP, GUẾM 2v nh 8 tem 21x

ĐiỂt, có sự khác biệt trong chuyển hó

tắc chất dẫn truyền thần kinh và sự 5ĩ

3y ở phần dưới.

### 3. SỰ DẪN TRUYỀN XUNG THẦN KINH

Các tế bào của hệ thống thần kinh bao gồm các tế bào não có khả năng tiếp nhận và dẫn truyền các thông tin là các neuron được biệt hóa rất cao. Mỗi neuron gồm một thân tế bào, các sợi nhánh có các đuôi gai giống như các anten có chức năng thu nhận các tín hiệu từ các tế bào khác và một sợi trục kéo dài từ thân tế bào có chức năng chuyển các tín hiệu cho các tế bào khác.

Ngoài các neuron, hệ thống thần kinh trung ương còn có các tế bào khác. Ví dụ, trong não có các tế bào thần kinh đệm với số lượng lớn hơn gấp 10 lần số lượng neuron. Các tế bào thần kinh đệm nằm xen kẽ giữa các neuron và có vai trò làm vật cách điện cho các neuron. Có 5 loại tế bào thần kinh đệm cơ bản là: tế bào SƠI thần kinh, tế bào thần kinh đệm ít gai, vi tế bào thần kinh đệm, tế bào màng não thất và các tế bào hình sao. Mỗi loại tế bào thần kinh đệm có một chức năng riêng biệt. Các tế bào hình sao gửi các chất truyền tín hiệu ra phía ngoài hệ thống thần kinh trung ương. Các chất này được liên kết để tạo thành các phức hợp, hình thành nên các hàng rào để ngăn cách hệ thống thần kinh trung ương với môi trường bên ngoài. Các tế bào sao cũng gửi các chất tín hiệu tương tự vào hệ thống tuần hoàn một cách chọn lọc. Các tế bào hình sao cũng cảm ứng các tế bào nội mạc của các mao mạch để hình thành các mạng lưới có tác dụng ngăn cản sự di chuyển thụ động các phân tử hòa tan trong nước vào não. Mạng lưới này gọi là hàng rào máu-não. Các chất hòa tan trong nước chỉ có thể đi vào não khi có các hệ thống vận chuyển qua màng đặc biệt đối với chúng.

Mỗi người bình thường có khoảng  $10^{11}$  đến  $10^{12}$  neuron. Liên lạc giữa các neuron của hệ thống thần kinh là nhờ các tín hiệu điện và các tín hiệu hóa học. Các tín hiệu điện chuyển các xung động thần kinh xuống sợi trục thần kinh và các chất hóa học chuyển tín hiệu qua nối thần kinh giữa các tế bào.

#### 3.1. Điện thế màng và sự dẫn truyền xung động trên sợi trục ở neuron

Adenosin triphosphat tạo được tạo thành từ chuyển hóa của glucose được sử dụng để duy trì một điện thế cân bằng qua màng của neuron xấp xỉ  $-70$  mV, bên trong âm hơn bên ngoài. Thế hiệu này được duy trì là nhờ hoạt động của bơm ion  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  mà năng lượng hoạt động của bơm này là do sự thủy phân của ATP thành ADP và Pi. Mỗi lần vận chuyển, hệ thống này bơm 3  $\text{Na}^+$  ra ngoài, trong khi 2  $\text{K}^+$  được vận chuyển đi vào các tế bào theo cơ chế vận chuyển đối kháng (antiport). Các kênh để  $\text{Na}^+$  đi vào tế bào gồm các protein thay đổi hình dạng khi thế năng qua màng giảm (trở nên âm hơn) xuống dưới một giá trị ngưỡng. Khi có tín hiệu kích thích, màng bị khử cực, đầu tiên kênh  $\text{Na}^+$  mở ra,  $\text{Na}^+$  nồng độ ở ngoài cao hơn ở trong tế bào sẽ đi vào tế bào, sau đó kênh  $\text{K}^+$  mở ra và  $\text{K}^+$  với nồng độ ở trong lớn hơn sẽ đi ra ngoài tế bào, để đạt được những gradient nồng độ cần thiết. Các kênh được mở nhanh chóng ở một vùng nhất định của tế bào trong khoảng vài mili giây. Sự khử cực cục bộ gây nên sự thay đổi hình dạng của các protein bên cạnh, tạo nên các kênh ion. Các kênh này mở trong chốc lát cho phép nhiều ion hơn đi qua và thật sự tác động đến protein liền kề cho phép quá trình tiếp tục diễn ra dọc theo sợi trục thần kinh. Cứ như vậy, tín hiệu được truyền đi xa đến đầu sợi mút thần kinh. Sự truyền xung động này chỉ đi theo một hướng. Đây là quá trình khử cực và tái khử cực dọc theo chiều dài của Sợi thần kinh,

o phép xung động điện được truyền đi mà không bị giảm về độ lớn. Sự truyền xung động điện là một quá trình xảy ra liên tục trong mô thần kinh và ATP được sinh ra để duy trì sự hoạt động của hệ thống này mà chủ yếu là tái tạo nồng độ và điện thế màng. b5 àU

Hình 21.2. Mô hình dẫn truyền xung động thần kinh.

A. Trạng thái nghỉ B. Trạng thái kích thích C. Lan truyền xung động

Đối với sợi trục có myelin, sự dẫn truyền không diễn ra liên tục dọc sợi trục thần kinh mà khử cực nhảy cóc qua các khoảng xen kẽ giữa các bao myelin (eo Răng-vi-ê). Do vậy, tốc độ dẫn truyền nhanh hơn so với sợi trục không có myelin, ngoài ra tiết kiệm thời gian và năng lượng tái phục hồi điện thế nghỉ.

A. Sợi trục -

có myelin Thế hoạt động - Í

- = +

22214 Đ+ v

Eo Răng-vi-ê s—<+, — tt Æ

| nền »

Tí Dẫn truyền xung bờ

myelin

Fao myên động thần kinh

Thần noron tr dGIXESGỒ cu 2 E

3

Na ..... nen.

... 8 "Z -3

"s.?h. CC Sa =

Thế hoạt động

B. Sợi trục

không có myelin

Hình 21.3. Dẫn truyền xung động thần kinh ở sợi trục có (A) và không có (B) bao myelin

### 3.2. Sự truyền xung động thần kinh qua synap

Có hai cơ chế chung cho sự tương tác giữa neuron và neuron: các synap điện và synap hóa học.

Chất dẫn truyền thần kinh

Dẫn truyền

2

RẾ — Dòng ion

Kênh ion

Hình 21.4. Synap điện (a) và synap hóa học (b)

| Xung động I

Tế bào nhận tín hiệu

Các synap điện cho phép truyền nhanh các tín hiệu từ tế bào đến tế bào. Các synap hóa học cho phép truyền các tín hiệu linh hoạt với các mức độ khác nhau từ tế bào đến tế bào khác. Các synap hóa học gồm hai loại:

- Loại gắn trực tiếp vào kênh ion và làm cho nó mở hoặc đóng.
- Loại gắn vào một receptor từ đó giải phóng ra một thông tin thứ hai để tác động vào kênh ion làm cho nó mở hoặc đóng.

Về các synap hóa học, chương này chủ yếu trình bày sự tổng hợp và thoái hóa các chất dẫn truyền thần kinh hóa học (chemical neurotransmitters).

Các chất dẫn truyền thần kinh hóa học có thể là chất hoạt hóa hoặc chất ức chế. Một số chất dẫn truyền thần kinh hoạt hóa là các chất như acetylcholine và các catecholamin.

Một số chất dẫn truyền thần kinh ức chế là các chất như  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA), glycine và taurine (Bảng 21.2).

Bảng 21.2. Các chất dẫn truyền thần kinh

Các chất dẫn truyền thần kinh kích thích

Acetylcholine

Aspartate

Dopamine

Histamine

Noradrenaline (norepinephrine)

Adrenaline (epinephrine)

ATP

Glutamate

Serotonin

Các chất dẫn truyền thần kinh ức chế

GABA ( $\gamma$ -aminobutyric acid)

Glycine

Taurine



Các chất trên được xếp vào các chất dẫn truyền thần kinh vì chúng đạt được các tiêu chuẩn 54M: :

\_ Có ở đầu tận cùng của sợi trục tiền synap.

- Ở neuron tiền synap có các enzym cần thiết cho sự tổng hợp các chất dẫn truyền

\_ gần kinh. :

- Kích thích trong những điều kiện sinh lý giải phóng các chất này.

| - Có các cơ chế kết thúc nhanh chóng tác dụng của chúng ở synap.

- Tác động trực tiếp lên sợi đầu hậu synap.

Do đó, thuốc nào làm thay đổi chuyển hóa của chất dẫn truyền thần kinh thì sẽ ảnh hưởng in vivo đến dẫn truyền thần kinh.

Tất cả các chất dẫn truyền thần kinh được tổng hợp và dự trữ trong neuron tiền synap. Chúng sẽ được giải phóng khi có sự kích thích tế bào thần kinh. Chúng được truyền vào khe synap và gắn vào một receptor đặc biệt trên khớp nối của sợi hậu synap để kích thích tế bào tiếp theo, gây nên một sự đáp ứng như đã nói ở trên. Nếu chất dẫn truyền thần kinh là một chất kích thích, nó sẽ gây nên một sự khử cực của màng neuron. Nếu chất dẫn truyền thần kinh là một chất ức chế, nó sẽ gắn vào một receptor liên kết với kênh, gây nên một sự thay đổi hình dạng của các protein và receptor, làm cho kênh này mở các lỗ, cho phép các ion tích điện âm nhỏ, đặc biệt là  $Cl^-$  đi vào tế bào. Điều này làm tế bào khó khử cực hơn và như vậy chất ức chế dẫn truyền thần kinh làm suy yếu hoặc dập tắt tín hiệu truyền sang sợi hậu synap.

Hai chất ức chế dẫn truyền thần kinh trong hệ thống thần kinh trung ương là glycine - chất có tác dụng chủ yếu trên dây thần kinh tủy sống và thân não, và  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) - chất tác động chủ yếu lên tất cả các phân khúc của não. Strychnine - một alkaloid có độc tính cao khi vào cơ thể gắn vào các receptor của glycine ở hệ thống thần kinh trung ương, vì vậy có thể được sử dụng với các liều rất nhỏ để kích thích hệ thống thần kinh trung ương. Nhiều chất có tác dụng được lý như các benzodiazepin và các barbiturat cũng có khả năng gắn vào receptor của GABA của hệ thống thần kinh trung ương.

### 33. Sự tổng hợp, dự trữ và giải phóng các chất dẫn truyền thần kinh

Các chất dẫn truyền thần kinh không phải peptide (nonpeptide) có thể được tổng hợp ở bất kỳ phần nào của tế bào thần kinh, trong bào tương gần nhân tế bào cũng như trong sợi trục thần kinh. Phần lớn các chất dẫn truyền thần kinh không phải peptide là các acid amin, các dẫn xuất của các acid amin hoặc các chất chuyển hóa trung gian khác. Các chất dẫn truyền thần kinh được bảo quản trong các túi nhỏ ở đầu tận cùng của sợi trục ra ng điện truyền đến đầu tận của sợi tiền synap, các ion  $Ca^{2+}$  đi vào tế bào làm cho nồng độ  $Ca^{2+}$  trong tế bào tăng lên.  $Ca^{2+}$  gắn vào các túi nhỏ của vesicle và khởi đầu cho một loạt sự kiện, làm cho xung điện chuyển thành các sự kiện hóa học, Người ta cho rằng  $Ca^{2+}$  cũng hoạt hóa một DIOEEm ; Ty phosphoryl hóa một protein có tên là synapsin I - protein này được gắn

vào bề mặt của màng túi nhỏ sợi tiền synap để bảo vệ túi nhỏ không bị hòa màng khi không có tín hiệu thần kinh. Sau khi được phosphoryl hóa, protein này tách khỏi màng và các túi nhỏ của synap gắn vào màng sợi tiền synap và giải phóng các chất dẫn truyền thần kinh vào khe synap nhờ quá trình ngoại xuất bào (exocytosis). Synapsin I được khử phosphoryl và gắn lại các túi nhỏ sau khi các túi này tiếp nhận thêm các chất dẫn truyền thần kinh và lại bắt đầu một chu trình hoạt động mới. Các chất dẫn truyền thần kinh được giải phóng nhanh chóng đi qua khớp synap (rộng khoảng 20nm), đến gắn vào các receptor trên bề mặt sợi hậu synap, làm sự thay đổi hình dạng của màng và bắt đầu một quá trình truyền bá xung điện ở tế bào hậu synap (Hình 21.5)

2. Khử cực đầu 3. Dòng  $Ca^{2+}$  phosphoryl

. Khử : i

hóa synapsin I và giải

1. Dẫn truyền tận synap làm mở. hó AI dất đã \* ền| 4- Chất dẫn truyền thần

„` phóng các c| n truyền| “”,

xung động đến kênh ion,  $Ca^{2+}$  đi thần kinh kinh gắn vào receptor

đầu tận synap vào tế bào : 5 màng hậu synap

Túi synap gắn màng

S

Xung động S ©

J 5. Đóng mở các

` kênh gây thay đổi

điện thế màng hậu

synap

~| Chất dẫn truyền

thần kinh

- :/Xung động

6. Điện thế hoạt

động lan truyền đến

Bị Tế bào tế bào tiếp theo

nhận xung 3

động

“4 Đầu tận svnap

Hình 21.5. Cơ chế dẫn truyền xung động thần kinh synap hóa học

3.4. Sự kết thúc tín hiệu ở khớp synap

: Sự kết thúc tín hiệu ở khớp Synap được thực hiện bằng ba cách sau: chuyển hóa, tái hấp thu và khuếch tán. Các chất hóa học có thể đáp ứng đối với các đáp ứng nhanh thường được thực hiện bởi một hoặc hai cơ chế đầu tiên.

4. CÁC CHẤT DẪN TRUYỀN THẦN KINH

Cho đến nay người ta đã phát hiện được khoảng 40 chất dẫn truyền thần kinh, có tác dụng dẫn truyền xung động qua synap. Các chất này được chia thành 2 nhóm: nhóm các chất phân tử nhỏ (thường là các dẫn xuất acid amin) và nhóm các phân tử lớn (các peptid thần kinh).

4.1. Các chất dẫn truyền thần kinh phân tử nhỏ

Nhóm các chất dẫn truyền thần kinh phân tử nhỏ gồm những chất có tác dụng

nhánh và Bây ra phân lớn các đáp ứng cấp của hệ thống thân kinh như sự truyền tín hiệu cảm giác tới não và sự truyền tín hiệu vận động từ não đến các cơ.

Các chất này được tổng hợp ở bào tương tích cực vào các bọc chứa & của các cúc tận cùng, được hấp thu theo cơ chế h r

Mỗi loại nonon chỉ lỏng hợp và giải phóng 1 chất dẫn truyền có phân tử nhỏ và ức động lên các thụ thể ở Synap trong thời gian cực ngắn. Phần lớn các chất này nh hưởng lên các kênh ion, có 1 vài chất tác động lên các enzym.

Chuyển hóa: có 3 cách

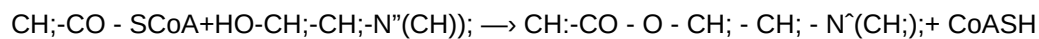
- Khuếch tán ra khỏi khe synap vào các dịch Xung quanh.
- Phân hủy tại khe synap dưới tác dụng của enzym.
- Vận chuyển tích cực trở lại cúc tận cùng và được tái sử dụng.

Phân dưới đây sẽ phác thảo một số con đường hóa sinh như tổng hợp và thoái hóa các chất dẫn truyền thần kinh từ nhóm tác động nhanh, đặc biệt là acetylcholin, các catecholamin, serotonin và GABA.

#### 4.1.1. Acetylcholin

Acetylcholin được tổng hợp tại synap bằng phản ứng ngưng tụ giữa acetyl CoA và cholin dưới tác dụng của enzym cholin acetyltransferase:

Cholin acetyltransferase



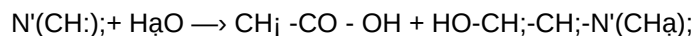
Cholin được lấy chủ yếu từ thức ăn, một phần từ sự tái hấp thu từ khớp thần kinh hoặc từ các nguồn chuyển hóa khác.

Nguồn chuyển hóa chủ yếu của acetyl CoA là từ sự khử carboxyl oxy hóa của pyruvat nhờ phức hợp đa enzym pyruvat dehydrogenase.

Nhiên liệu chuyển hóa chủ yếu của tế bào thần kinh là glucose, con đường chủ yếu để sản xuất năng lượng là chu trình acid tricarboxylic. Acetyl CoA sử dụng cho sự tổng hợp acetylcholin. Tế bào thần kinh không tổng hợp acetyl CoA từ acetat và CoA vì các tế bào này không có enzym acetyl CoA synthetase.

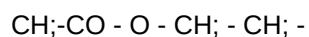
Acetyl CoA được tổng hợp bên trong các ty thể và enzym cholin acetyltransferase có mặt trong bào tương của tế bào thần kinh. Cơ chế vận chuyển acetyl CoA qua màng ty thể trong tế bào tiền synap tương tự như cơ chế vận chuyển acetyl CoA qua màng ty thể ở các loại tế bào khác. Acetyl CoA được giải phóng và tương tác với thụ thể nicotinic-acetylcholin khu trú trong màng tế bào hậu synap. Sau khi phát huy tác dụng truyền thông tin, acetylcholin ở màng hậu synap bị thủy phân bởi enzym acetylcholinesterase thành acetat và cholin:

Acetylcholinesterase



và được sử dụng lại để tổng hợp

à được chuyển hóa bởi các mô khác



Cholin được thu nhận bởi màng tiền synap

\*Acetylcholin: còn acetat được tái hấp thu vào máu và mm là được chuyển hóa tại mô thần kinh.

#### 4.1.2. Các catecholamin

Các catecholamin như epinephrin, norepinephrin và dopamin (3,4 dihydroxyphenyl ethylamin) được tổng hợp từ phenylalanin.

Có 3 cách chủ yếu để kết thúc tác động của các chất dẫn truyền thần kinh loại catecholamin: methyl hóa một trong các nhóm OH của catechol, khử amin oxy hóa nhánh chuỗi bên và tái hấp thu vào neuron tiền synap. Enzym catechol-O-methyltransferase được tìm thấy trong bào tương của tế bào, có tác dụng xúc tác sự vận chuyển một nhóm methyl từ S-adenosylmethionin đến một trong số các nhóm OH. Monoamin oxidase (MAO) xúc tác cho phản ứng khử amin oxy hóa của các amin thành các aldehyd và anion amoni. Enzym này có tác dụng lên các amin đã bị hoặc không bị thay đổi bởi phản ứng của enzym methyltransferase.

Một điều đáng chú ý là các enzym thoái hóa khu trú trong bào tương của tế bào thần kinh nên các amin phải được hấp thu từ synap vào bào tương tế bào trước khi thoái hóa. Ví dụ, đối với dopamin, có một protein vận chuyển chuyên chịu trách nhiệm tái hấp thu nó vào neuron tiền synap. Một trong các tác động của cocaine là gắn vào protein vận chuyển dopamin và cản trở sự tái hấp thu của dopamin, làm cho dopamin nằm lại trong synap trong một thời gian dài và tiếp tục kích thích các thụ thể của neuron hậu synap.

#### 4.1.3. Serotonin (5-hydroxytryptamin)

Serotonin là chất dẫn truyền thần kinh đóng vai trò quan trọng trong một số hoạt động của não bộ, cơ chế thông qua AMPc. Ở nồng độ thấp serotonin làm tăng kích thích hạch thần kinh, ở nồng độ cao gây ức chế cholinesterase. Serotonin còn làm tăng tác dụng của ete cũng như thuốc gây mê khác.

Tryptophan

HH HH

Tryptophan hydroxylase

HN

NCH TP N/ H C=O

|

OH

OH

Dopamine

decarboxylase

Serotonin

HH

[1

“7

|

N<sup>+</sup>H H

Hình 21.6. Sơ đồ tổng hợp serotonin (5-hydroxytryptamin)

sự sinh tổng hợp serotonin từ tryptophan cũng gồm các bước tương tự như sự "tổng hợp các catecholamin (Hình 21.2). Khác với các catecholamin, con đường thoái hóa chủ yếu là khử amin oxy hóa bởi enzym monoamine oxidase (MAO). Aldehyde oxy hóa thêm nữa nhờ enzym aldehyde dehydrogenase để thành 5-hydroxyindol-3- (Hình 21.3).

“a0

, HO

| Serotonin (5-HT)

HN NH;

O;H<sub>2</sub>O

Monoamine oxidase (MAO),

Aldehyde dehydrogenase

NH. HO;

HO

OH

→ 5-Hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA)^

HN xê

Hình 21.7. Sơ đồ thoái hóa serotonin

4.1.4.  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA)

$\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) được tổng hợp và thoái hóa qua một loạt các phản ứng thường được gọi là các nhánh chuyên hóa của GABA (GABA shunt). Tổng hợp GABA gồm 2 phản ứng, đầu tiên  $\gamma$ -ketoglutarat của chu trình acid citric được trao đổi amin nhờ enzym transaminase để tạo thành glutamat, tiếp theo glutamat được khử carboxyl nhờ enzym glutamate decarboxylase để tạo thành GABA.

1EN LEI

Acetyl-CoA

Succinate.

Oxaloacetate

TCA Cycle

ba GABA Shunt

$\gamma$ -Ketoglutarate

hoặc Transaminase

em dehydrogenase GAD,

Hình 21.8. Sơ đồ GABA shunt

SSADH

Succinic semialdehyde

GABA-T

$\gamma$ -Aminobutyrate

GABA

Ngoài nguồn glutamat trong chu trình Krebs, GABA còn có thể được hình thành từ con đường chuyển hóa chung của glutamat ở tế bào hình Sao. GABA là một chất dẫn truyền thần kinh loại ức chế và glutamat là một chất dẫn truyền thần kinh loại kích thích. Bình thường glutamat được dự trữ trong túi nhỏ dưới dạng glutamin. Quá trình biến đổi glutamat thành glutamin nhờ enzyme glutamyl synthetase và năng lượng từ ATP. Khi có tín hiệu thần kinh kích thích, glutamin lại được thủy phân bởi enzyme glutaminase thành glutamat và  $\text{NH}_4^+$  tăng cường kích thích dẫn truyền. Khi thần kinh ức chế, glutamin cũng biến thành glutamat, và glutamat lại tiếp tục biến đổi như Sơ đồ hình 3 thành GABA ở túi tiền synap để tham gia quá trình ức chế thần kinh. Như vậy, glutamat được coi như một chất trung gian trong quá trình chuyển hóa của GABA. Sau khi phát huy tác dụng, GABA được thoái hóa thành succinat semialdehyd nhờ sự trao đổi amin với acid  $\alpha$ -ketone, giải phóng acid amin. Succinat semialdehyd được tạo thành sẽ bị oxy hóa thành acid succinic (succinat). Succinat được tạo thành sẽ được tiếp tục thoái hóa trong chu trình acid citric (hình 21.8).

#### 4.2. Các chất dẫn truyền thần kinh phân tử lớn (các peptid thần kinh)

Các chất dẫn truyền thần kinh phân tử lớn có bản chất peptid còn gọi là peptid thần kinh (neuropeptid) thường được tổng hợp từ các phân tử protein lớn hơn, sau đó được thủy phân cắt đứt bớt chuỗi peptid để tạo thành các peptid có phân tử nhỏ hơn. Do đó, sự tổng hợp chúng đòi hỏi cần có một bộ máy sinh tổng hợp protein như sự sinh tổng hợp bất kỳ một protein nào khác, và như vậy phải xảy ra trong phân thân tế bào thần kinh, chứ không xảy ra trong sợi trục thần kinh.

Khác với sự tổng hợp các chất dẫn truyền thần kinh phân tử nhỏ, mỗi loại neuron có thể tổng hợp được một hoặc vài peptid thần kinh. Các chất này thường tác dụng chậm, kéo dài. Các peptid thần kinh thường có vai trò làm trung gian cho các đáp ứng về các cảm giác như đói, khát, tỉnh dục, vui, buồn, yêu thương, đau, khổ, "

Chuyển hóa: không được tái hấp thu như các chất phân tử nhỏ mà chỉ khuếch tán ra xung quanh rồi bị phá hủy bởi enzyme.

Một số peptid thần kinh được thấy trong mô não là: chất P, các endorphin, các enkephalin, somatostatin, angiotensin I, angiotensin II, ...

##### 4.2.1. Chất P

Chất P (substance P) là một peptid có 11 acid amin, có công thức cấu tạo là:

Arg-Pro-Lys-Pro-Glu-Glu-Phe-Phe-Gly-Leu-Met

Chất P là chất dẫn truyền thần kinh loại kích thích, có vai trò truyền cảm giác đau.

##### 4.2.2. Các endorphin

Trong số các peptid thần kinh đáng chú ý nhất được bài tiết bởi thủy trước tuyến yên là các opioid peptid, sở dĩ chúng có tên như vậy bởi vì chúng có tác dụng giống như opiat trên hệ thống thần kinh trung ương. Các chất này bao gồm một số endorphin, trong đó B-endorphin với 31 acid amin, có tác dụng giảm đau mạnh nhất.

\_ndorphin có nghĩa là morphin nội sinh (endo = endogenous = nội sinh orphin ph) có tác dụng giảm đau gấp hàng trăm lần morphin. Ý

zmữ 1x TẾ J :

pendorphin là dẫn xuất của hormon J-lipotropin (B-LPH) của thùy trước tuyến

- g.LPH có 01 acid amin và là tiền chất của B-endorphin (đoạn peptid từ acid amin hi acjd amin 91)-

f chất gắn vào các opiate recepfor trong não và thể hiện tác dụng giảm đau rất

Ả ó kích thích đau.

pụh mỗi .

3, Các enkephalin

Enkephalin là các pentapeptid, gồm hai chất. Một Enkephalin có đầu tận N là Met ọi là methinin-enkephalin và enkephalin có đầu tận N là Leu được gọi là Leu- lin. Công thức hai enkephalin này là:

d2

lược 6

mkephả

Tyr-Gly-Gly-Phe-Met (Methionin-enkephalin)

Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu (Leucin-enkephalin)

Enkephalin cũng có tác dụng giảm đau kiểu opioid.

424. Somatosftatin

Somatostatin là một peptid được bài tiết ở vùng hypothalamus, có 14 gốc acid amin với ì cầu nối disulfur giữa 2 Cys ở vị trí số 3 và 14. Chức năng của somatostatin bức chế sự bài tiết hormone tăng trưởng (GH).

42.5. Angiotensin I và Angiotensin II

Angiotensin I và II là các oligopeptid có công thức cấu tạo là:

- Angiotesin I gồm 10 acid amin:

Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu

- Angiotensin II là Angiotensin I thủy phân mất 2 acid amin:

Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe

Chức năng của Angiotensin là co mạch, tăng huyết áp và giải phóng aldosteron từ vỏ thượng thận.

Sau khi được tổng hợp, các peptid thần kinh sẽ theo sợi trục thần kinh đi xuống vùng sợi tiền synap.

„ Có hai cơ chế vận chuyển các peptid thần kinh xuống sợi trục: vận chuyển chất tổn truyền thần kinh peptid với tốc độ nhanh khoảng 400 mm/ngày và vận chuyển với lò độ chậm khoảng từ 1 đến 5 mm/ngày. Vì các loại sợi trục có độ dài rất khác nhau từ : E dẫn truyền thần kinh peptid có thể kéo dạn đến 1 m nên thời gian vận chuyển một chất Ài từ 150 miligiây đến 200 ngày.



CÂU HỎI ÔN TẬP

1. Trình bày đặc điểm cấu tạo và chuyển hóa các chất trong mô thần kinh
2. Trình bày cơ chế dẫn truyền xung thần kinh trên sợi trục và synap
3. Trình bày cơ chế hoạt hóa và ức chế của các chất dẫn truyền thần kinh
4. Trình bày chuyển hóa của các chất dẫn truyền thần kinh phân tử nhỏ
5. Trình bày cấu tạo và chức năng của một số chất dẫn truyền thần kinh phân tử lớn

## Chương 22

### HÓA SINH DỊCH SINH VẬT

#### uộc TIÊU HỌC TẬP

1. Trình bày được thành phần hóa học của dịch não tủy.
- 2 Trình bày được thành phần hóa học của dịch vị.
3. Trình bày được thành phần hóa học của dịch bạch huyết.

#### ĐỊCH NÃO TỦY

Dịch não tủy được chứa trong các khoang não thất, tủy sống và khoang dưới nhện.

Dịch não tủy được tạo thành từ đám rối mạch mạc nhờ quá trình siêu lọc của huyết tương. Mỗi ngày, lượng dịch não tủy được hình thành khoảng 500ml và được đổi mới liên tục mỗi 3-4 giờ. Dịch não tủy có vai trò cung cấp chất dinh dưỡng cho các tổ chức thần kinh cũng như loại bỏ các chất cặn bã của quá trình chuyển hóa trong mô thần kinh. Ngoài ra, nó còn có vai trò làm lớp đệm bảo vệ não bộ trước các sang chấn cơ học và các tác nhân gây hại khác.

##### 1.1. Tính chất vật lý của não tủy

- Lượng dịch não tủy bình thường ở người trưởng thành khoảng 150ml, ở trẻ em khoảng 100ml và ở trẻ sơ sinh khoảng 30-60ml.

- Dịch não tủy trong suốt, không màu, tỷ trọng 1,003-1,008.

Ø lượng khoảng 60-150 mm HO (40-90 mm HO ở trẻ 250 mm H<sub>2</sub>O ở tư thế ngồi. Tăng áp lực dịch não tủy

khối u nội sọ. Giảm áp lực có thể gặp trong các

ị chọc dịch não tủy, không được rút quá

làm thay đổi áp lực dịch não tủy một

- Áp lực dịch não tủy sỡn, em) ở tư thế nằm, tăng lên 200- gặp trong viêm màng não hay các kh trường hợp khối u chèn ép vào tủy sống. Kh 10-12ml ở người lớn và 3-5ml ở trẻ em tránh cách đột ngột.

„ "Một số bất thường có thể xuất hiện trong một số trường hợp bệnh lý sẽ làm thay đôi màu sắc, tính chất vật lý của dịch não tủy.

trong trường hợp chọc phải mạch máu, khi để suốt. Dịch có máu cũng gặp trong các trường phẫu thuật thần kinh. Khi đó dịch sẽ có màu

„ + Dịch não tủy có máu: có thể gặp

lưng và ly tâm, dịch nổi phía trên sẽ trong hợp xuất huyết não, màng não hay sau các sắc đồng nhất và không hình thành cục máu đông.

trường hợp xuất huyết não - màng não cũ,

o ra màu vàng của dịch. Ngoài ra dịch não ợp vàng da ứ mật và vàng da sơ sinh do

+ Dịch não tủy có màu vàng: gặp trong emoglobin bị thoái hóa tạo thành bilirubin tậ tỷ có màu vàng còn gặp trong các trường h



thể qua được hàng rào máu não để vào dịch não tủy,  
o, dịch não tủy có màu vàng chanh.  
gặp trong những trường hợp viêm màng não mủ.  
bilirubin tự do và liên hợp có

Trong viêm não màng não do la

+ Dịch não tủy đục: thường

## 1.2. Thành phần hóa học

### 1.2.1. Protein "

Khoảng 80% protein trong dịch não tủy có nguồn gốc huyết tương, chúng được khuếch tán qua hàng rào máu não. Phần còn lại được tổng hợp ở tủy, Protein dịch não tủy chủ yếu là albumin, một lượng rất nhỏ là globulin. Ở người trưởng thành, nồng độ protein toàn phần trong dịch não tủy là 0,15-0,45 g/l. Nồng độ protein tăng lên do bốn nhóm nguyên nhân:

- Tăng tính thấm thấu của hàng rào máu não. Gặp trong các trường hợp viêm.
- Giảm dòng chảy của nước não tủy. Gặp trong tắc do khối u hoặc áp xe tủy.
- Phản ứng của cơ thể, hậu quả của sự tăng tổng hợp globulin miễn dịch.
- Sự phá hủy của hệ thống trung ương thần kinh, tách rời các protein của tế bào não vào nước não tủy.

\* Những trường hợp bệnh lý gây tăng protein toàn phần dịch não tủy

- Nhiễm trùng

+ Viêm màng não nhiễm khuẩn.

+ Viêm màng não do lao.

+ Viêm màng não do nấm.

+ Viêm màng não do virus.

+ Viêm não do virus.

+ Nhiễm ký sinh trùng.

+ Áp xe não.

- Bệnh ác tính

+ U hệ thống thần kinh trung ương

+ Thâm nhiễm màng não.

- Giảm dòng chảy của nước não tủy

+ U trữ.

+ Não úng thủy.

- Những nguyên nhân khác

+ Hội chứng Guillain- Barré (viêm đa rễ thần kinh).

+ Neurosarcoidosis.

+ Đái tháo đường.

↳ Chấn thương

Một số protein quan trọng trong dịch não tủy

Protein Tỷ lệ % |

- [α<sub>2</sub>macroglobulin U

α<sub>2</sub>macroglobulin 60 |

α<sub>1</sub> - α<sub>1</sub>macroglobulin 6 |

α<sub>2</sub> globulin B8

α<sub>1</sub> - globulin 10,0 |

α<sub>2</sub> - globulin 5,5 |

α<sub>2</sub> globulin 8,0 |

\*CRP

Là protein được tổng hợp ở gan. Sự tổng hợp tăng bởi cytokin, được tách rời từ vị thực bào trong quá trình viêm nhiễm. CRP không được tổng hợp bởi tế bào viêm nhiễm. Nồng độ CRP có thể tăng lên 600mg/L trong trường hợp viêm não nhiễm trùng.

\* D- neopterin và α<sub>2</sub> - microglobulin

- D- neopterin là sản phẩm oxy hóa của D-7,8-dihydropterin bởi đại thực bào.

Nồng độ D- neopterin tăng trong : Nhiễm trùng, nhiễm nấm kết hợp với đáp ứng miễn dịch tế bào, nhiễm vi khuẩn.

- α<sub>2</sub> - microglobulin tăng thường kết hợp với sự có mặt bạch cầu lympho đã được hoạt hóa trong hệ thần kinh trung ương, hoặc do tăng sự tạo thành chúng. Xác định nồng độ α<sub>2</sub> - microglobulin có thể phát hiện sớm di căn lymphoma và sự tiến triển leukemia đến hệ thống thần kinh.

: thanh, những tế bào cầu tạo hệ thống thần kinh

hoặc tế bào khối u và viêm. Các enzym đặc trưng cho mức độ tổn thương tế bào não: Enolase, isoenzym creatinin kinase BB, isoenzym LDH. Hoạt độ các enzym trên có thể tăng lên trong viêm màng não nhiễm khuẩn, các khối u ác tính của phổi và vú.

\* Enzym: đều có nguồn gốc huyết

### 1.1.2, Glucose

Nồng độ glucose trong dịch não tủy thất lưng ở người bình thường bằng 60 - 80 trong huyết thanh. Dịch não tủy gần não thất có nồng độ gần bằng huyết thanh hơn.

bệnh lý: đái tháo đường đặc biệt

ảo, xuất huyết não, tăng huyết áp.

0%

- Nồng độ glucose dịch não tủy tăng trong các

tong hôn mê đái tháo đường, viêm não, động kinh, u não

„ ~ Nồng độ giảm trong: viêm màng não, nhiễm khuẩn( não mô cầu, phế cầu, liên cầu, lao) |

### 11.3. Lactat

- Nồng độ lactat trong dịch não tủy thất lưng người bình thường 1,1-2,4mmol/L.

- Nồng độ này tăng lên  $> 3,5\text{mmol/L}$  gặp trong viêm màng não nhiễm khuẩn.
- Nồng độ này tăng lên trong khoảng  $2,4\text{mmol/L} - 3,5\text{mmol/L}$  gặp trong viêm màng não virus.

#### 1.1.4. Lactate dehydrogenase (LDH)

Xác định hoạt độ LDH nhạy hơn lactat.

#### 1.1.5. Các chất vô cơ

- $\text{Cl}^-$  trong dịch não tủy cao hơn huyết thanh ( $120 - 130 \text{ mEq/L}$ ). Nồng độ giảm trong viêm màng não, viêm não, viêm tủy xám và các bệnh khác trong hệ thần kinh trung ương. Nồng độ giảm mạnh trong viêm màng não do lao.
- $\text{Ca}^{2+}$  có nồng độ khá ổn định, trong khoảng  $2,43 \pm 0,05 \text{ mEq/L}$ . Nồng độ tăng trong viêm màng não mủ hoặc do lao, chấn thương sọ não, xuất huyết não. Nồng độ giảm trong co giật, còi xương.
- $\text{Mg}^{2+}$  cao hơn trong huyết thanh ( $2,4 \pm 0,14 \text{ mEq/L}$ )
- $\text{HCO}_3^-$ :  $24 - 30 \text{ mEq/L}$

### 2. DỊCH VỊ

Là hỗn hợp chất tiết của các tế bào tuyến bài tiết của dạ dày. Cơ chế của sự bài tiết dịch vị được mở đầu bằng cơ chế thần kinh hoặc phản xạ như cơ chế bài tiết nước bọt. Quá trình bài tiết dịch vị phụ thuộc vào các hormon gastrin, secretin, cholecystokinin. Một số chất khác như cafein, histamin cũng có tác dụng kích thích sự bài tiết dịch vị. Ngoài ra, số lượng, tính chất của thức ăn cũng ảnh hưởng đến quá trình bài tiết dịch vị. Trong các tế bào tuyến dạ dày, tế bào chính bài tiết pepsinogen, tế bào viền vùng thân và đáy bài tiết HCl, tế bào biểu mô và các tuyến vùng tâm vị bài tiết dịch vị kiềm, clorua bicarbonat, mucin.

#### 2.1. Tính chất của dịch vị

- Lượng dịch vị tiết trung bình  $2-3\text{L}/24\text{h}$ .
- Tỷ trọng:  $1,001-1,610$ .
- Màu sắc: trong suốt, có màu sáng, vàng nhạt
- pH:  $1-2$

#### 2.2. Thành phần của dịch vị

Dịch vị chứa  $97-99\%$  là nước, còn lại là mucin, các enzym tiêu hóa và các muối VÔ CƠ.

##### 2.2.1. HCl

HCl do tế bào viền bài tiết ra và quyết định pH của dịch vị, tồn tại ở dạng tự do và dạng kết hợp với protein (chủ yếu với mucin).

ông hợp từ nguồn H<sup>+</sup> sinh ra t<sub>+</sub> â

c<sub>+</sub> được tổng hợp từ sự phân ly

H được vận chuyển ra lòng dạ dày bằng cơ chế vận chuyển H<sub>2</sub>O, CT từ NaCl của

) Ê vận chuyển tích trữ H<sup>+</sup>

„HH : Âm St 3, Cục. Sự bài tiết

(i dĩU ảnh hưởng ch hormon dạ dày-ruột, gastrin có tác dụng kích thích;\_ tối

Â jystokinin, pancreozymin có tác dụng ức chế, » #eorctin,

KU

àng độ HCl thay đổi theo tình trạng bệnh lý củ AV' và b

Nồng độ HC : 1 Ang bệnh lý của dạ dày: viêm loét dạ dày. hà

trắng, đa toàn, cường tonn, cường dây thần kinh X... Độ acid trong dạ dày đi Nn

(heo phương pháp chuẩn độ là kết quả của tổng lượng HCl tự do, HCl kết hợp và

dd yếu khác. Nồng độ HCl 40mEq/L,

122, Các enzym thủy phân protein

~Pepsin

Được tế bào chính tiết ra dưới dạng tiền chất là Pepsinogen, pepsinogen được hoạt hóa thành pepsin dưới tác dụng của HCl hoặc tự hoạt hóa bằng cách cắt đi 42 acid amin,

Trung bình 1L dịch vị có 1g pepsin, pepsin thủy phân protein thành peptid. Một phần

ypsinogen được hấp thu vào máu và bài tiết ra nước tiểu dưới dạng uropepsinogen.

- Cathepsin

Hoạt động thích hợp ở pH 3,9 nên enzym này quan trọng khi trong trường hợp độ acid của dạ dày yếu (trẻ đang bú mẹ).

- Rennin

Là enzym làm đông vón sữa, biến casein thành paracasein không hòa tan, vì vậy có tác dụng không để sữa qua dạ dày nhanh tạo điều kiện cho pepsin tác dụng.

Có chủ yếu ở trẻ em, người lớn không có, nguyên nhân làm đông vón sữa ở người lớn là pepsin.

2.2.3. Lipase

Trong dịch vị có lượng ít, vai trò thủy phân lipid song không phải là vai trò chính.

2.2.4. mucin (mucoprotein)

Được các tế bào nhầy vùng tâm vị và môn vị tiết ra. Thành phần chủ yếu là

Elycoprotein, có tác dụng bảo vệ niêm mạc dạ dày, các vitamin tan trong nước B1, B12,

C tránh sự tác động của HCl và pepsin, giúp hấp thu sắt và B12.

22.5. Các thành phần khác R

Dịch vị còn chứa các muối vô cơ, các ion Na<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, K<sup>+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, CT, ure, một số

#đđ amin, creatinin và acid uric.

Anh 1ở có thể xuất hiện các chất lạ như acid lactic, acid

Trong các trường hợp bệnh lý có thể xuất hiện các chất lạ Anion

tUtyric độ hẹp môn vị; sắc tố mật do dịch ruột trào lên, máu tươi hoặc máu

° do chảy máu dạ dày...

### 3. BẠCH HUYẾT

- Được tạo ra từ huyết tương nhờ quá trình lọc qua thành mạch.
- Dịch bạch huyết bao gồm dịch của hệ bạch mạch, dịch kẽ, dịch ngoại bào. Độ vậy thành phần sẽ khác nhau tùy theo nguồn gốc sinh ra.
- Thành phần của dịch bạch huyết:
  - + Glucose tương tự như trong huyết tương.
  - + Các chất điện giải:  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Cl}^-$  có khác huyết tương.
  - + Nồng độ protein trong dịch bạch huyết thấp hơn trong huyết tương, khác nhau tùy nguồn gốc. Ví dụ: nồng độ dịch bạch huyết lấy ở chân là 2-3g%, ở ruột là 4-6g%, ở gan là 6-8%.
  - + Lipid: chủ yếu là lipid trung tính. Sau khi ăn uống, nồng độ lipid ở dịch bạch huyết ruột, Ống ngực tăng cao, làm cho có màu đục như sữa.

#### CÂU HỎI ÔN TẬP

1. Trình bày được thành phần hóa học của dịch não tủy.
2. Trình bày được thành phần hóa học của dịch vị.
3. Trình bày được thành phần hóa học của dịch bạch huyết.



TÀI LIỆU THAM KHẢO

. Trần Thị Ân, Nguyễn Hữu Chấn,  
Hồng Quế, Hoàng Thị Bích Ngọc,  
Nhà xuất bản Y học, Hà Nội 1985.

Lê Đức Trình, N

Nguyễn Bằng, Nguyễn

Nguyễn Thị Hà: b ng

ài giảng hóa sinh học,

,

- Nguyễn Hữu Chấn, Nguyễn Thị Hà, Nguyễn Nghiêm Luật, Hoàng Thị Bích  
Ngọc và Vũ Thị Phương: hóa sinh. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội 200). `

. Nguyễn Nghiêm Luật, Nguyễn Thị Hà, Hoàng Thị Bích, Phạm Thiệu  
Ngọc, Tạ Thành Văn, Đặng Thị Ngọc Dung: hóa sinh. Nhà xuất bản Y học  
Hà Nội 2011. =

œ

4. Donald Voet and Judith G. Voet: Biochemistry. Second edition, New York 1995,

5. Harvey Lodish, Arnold Berk, S. Lawrence Zipursky, Paul Matsudaira, David  
Baltimore, and James Darnell: Molecular Cell Biology. 4th edition, New York  
2000.

6. Terence A Brown: Genomes. 2nd edition, Oxford 2002.

7. Devlin TM: Textbook of biochemistry with clinical correlations, 7<sup>th</sup> edition,  
Wiley-Liss, a John Wiley & sons, New York 2010.

8.

Donald Voet and Judith G Voet: Biochemistry, 4<sup>th</sup> edition, John Wiley &  
sons, New York 2010.

9. Lehninger AL, Nelson DL, Cox MM: Principles of Biochemistry, 6<sup>th</sup> edition,  
Worth publishers, New York 2013.

10. Lodish H, Berk A, Zipursky S L, Matsudaira P, Baltimore D and Darnell J.  
Molecular cell biology. W Freeman and company, 8<sup>th</sup> edition. New York 2016.

11. Boyle, J. Lehninger principles of biochemistry (4th ed.): nelson, d., and cox, m.  
Biochem. Mol. Biol. Educ. 33, 74-75 (2005).

12. Guo, Z., peng, H., kang, J. & sun, D. cell-penetrating peptides: possible  
k<sub>h</sub> " ° . k<sub>i</sub> ) : l h .

transduction mechanisms and therapeutic applications (review). biomed.  
reports 528-534 (2016). doi:10.3892/br.2016.639