

Chương XI

CHUYỂN HÓA GLUCID

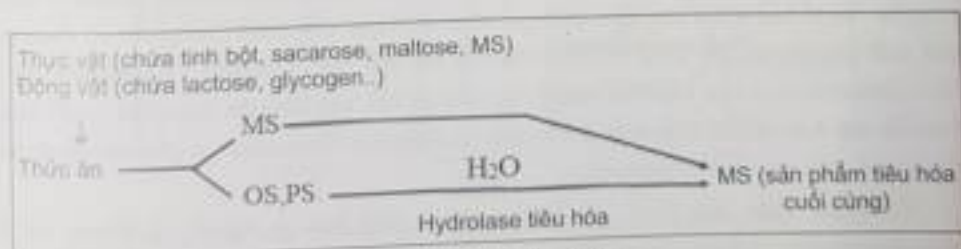
MỤC TIÊU

1. Phân tích được bằng sơ đồ chỉ tiết các giai đoạn của con đường HDP với sự tham gia của các enzym. Tính được năng lượng tạo thành.
2. Phân tích được hai giai đoạn của con đường HMP, đặc biệt là sự tạo thành NADPH, H^+ và ribose 5P.
3. Trình bày được chuyển hóa của fructose, galactose, acid uronic.
4. Xác lập được mối quan hệ giữa chuyển hóa của glucid, lipid và protid qua sự tân tạo glucid.
5. Nêu được mối quan hệ và đặc điểm chuyển hóa glucid ở các mô.
6. Trình bày được nguồn gốc, sự điều hòa và những thay đổi bệnh lý của đường huyết.

ĐẠI CƯƠNG

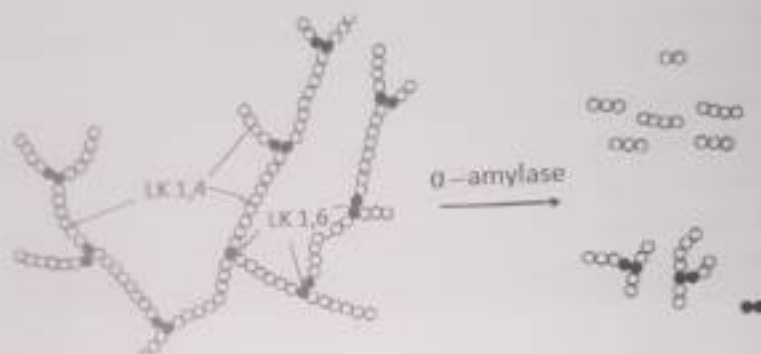
Glucid chiếm lượng lớn trong thức ăn hàng ngày. Nguồn glucid chủ yếu là thực vật như: tinh bột (trong gạo, ngô, khoai ...), đường saccharose (mía, củ cải đường...), maltose (mạch nha), glucose (nhờ), fructose (trái cây). **Cũng có nguồn gốc glucid động vật nhưng không nhiều như lactose (sữa), glycogen (gan, cơ).**

Tiêu hóa glucid là quá trình thủy phân các oligosacarid và polysacarid thành các monosacarid không bị thủy phân (hình 11.1).



Hình 11.1. Tiêu hóa glucid

Hydrolase tiêu hóa gồm các loại α -endoglucosidase (ví dụ: α -amylase, oligosaccharidase), disaccharidase (ví dụ: maltase, lactase...). Tiêu hóa glucid bắt đầu từ miệng, nhưng xảy ra chủ yếu ở ruột non, đặc biệt là ở tá tràng và phần trên hồi tràng. Amylase ở động vật là α -amylase (α -1,4 glucanhydrolase) có trong nước bọt và dịch tụy, thủy phân liên kết α -1,4-glucosid bắt kỳ của amylose và amylopectin (của tinh bột) và của glycogen thức ăn tạo thành một hỗn hợp gồm: oligosaccharid, maltooligosaccharid (chủ yếu là maltotriose) và isomaltose (hình 11.2). α -



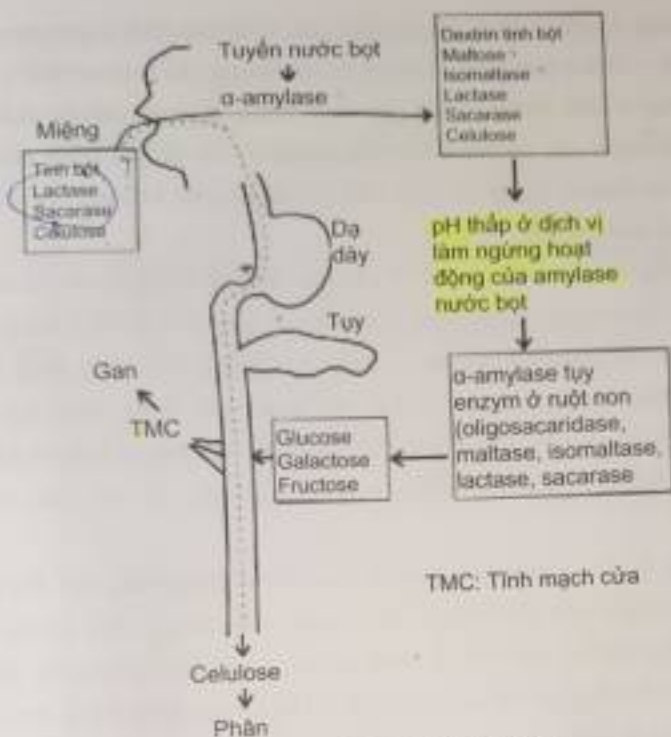
Hình 11.2. Thủy phân tinh bột và glycogen thức ăn bởi α -amylase (LK: liên kết)

Các sản phẩm thủy phân bởi α -amylase kể trên cùng với các disaccharid thức ăn (maltose, lactose, saccharose) tiếp tục bị thủy phân ở ruột non nhờ những disaccharidase (maltase, lactase, saccharase) và oligosaccharidase gắn trên màng tế bào niêm mạc ruột non.

Sản phẩm tiêu hóa cuối cùng của glucid chủ yếu là glucose (vì tinh bột chiếm lượng thức ăn glucid chủ yếu của bữa ăn). Ngoài ra, còn có fructose, galactose, pentose. Chúng được hấp thu ở niêm mạc ruột non, ở phần trên hồi tràng rồi giảm dần. Những monosaccharid khác nhau có những cơ chế hấp thu khác nhau. Glucose và galactose được chuyển vào tế bào niêm mạc nhờ một quá trình tích cực cần năng lượng với sự tham gia của một protein tải đặc hiệu và đồng chuyển với ion Na^+ . Glucose và galactose rời tế bào niêm mạc ruột non vào tĩnh mạch cửa nhờ cơ chế vận chuyển được tạo thuận và sự khuếch tán đơn thuần. Còn biết ít về chất tải fructose. Galactose và glucose được hấp thu nhanh hơn fructose và pentose.

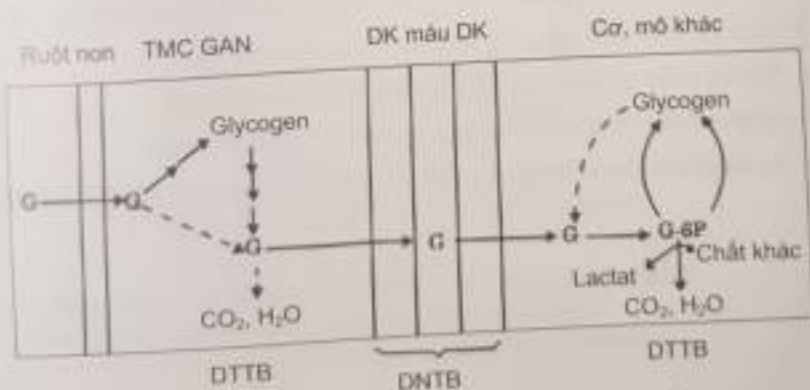
Cellulose (liên kết β -1, 4) không được tiêu hóa ở người vì không có β -endoglycosidase và được thải ra phân.

Quá trình tiêu hóa và hấp thu glucid sơ lược trình bày ở sơ đồ sau (hình 11.3).



Hình 11.3. Tiêu hóa và hấp thu glucid

Vận chuyển và phân bố glucose sau hấp thu (hình 11.4).



Hình 11.4. Vận chuyển và chuyển hóa glucose (G) sau hấp thu

TMC: tĩnh mạch cửa; DK: dịch kẽ; DNTB: dịch ngoại tế bào
DTTB: dịch trong tế bào; DTTB và DNTB đều chứa khoảng 15 g/mỗi dịch

Dạng glucid dự trữ ở động vật là glycogen, tỷ lệ cao nhất ở gan (trung bình 2,5 - 5%, có khi 10 - 12% ở gan tươi) là dạng dự trữ chung cho toàn cơ thể. Cơ chứa 1-3% glycogen nhưng vì khối lượng cơ lớn nên chứa lượng glycogen nhiều nhất, gần bằng 1/2 tổng lượng glycogen của cơ thể. Glycogen trong cơ chỉ dự trữ riêng cho cơ mà thôi. Dạng glucid vận chuyển trong các dịch chủ yếu là glucose khoảng 15g ở dịch ngoài tế bào và 15g dịch trong tế bào.

Cơ chất của chuyển hóa glucid là glucose dưới 2 dạng tự do và kết hợp trong glycogen. Mốc chuyển hóa quan trọng là glucose-6 phosphat (G-6P), dạng hoạt hóa của glucose. Vai trò của chuyển hóa glucid cung cấp khoảng 60% tổng năng lượng của cơ thể, là nguồn năng lượng không thể thay thế hoàn toàn được, nhờ con đường HDP (hexose diphosphat) và cung cấp những chất tham gia cấu trúc tế bào cơ thể (ribose của acid nucleic; glucose, galactose trong polysaccharid tạp; vai trò khử độc của acid glucuronic).

Cơ thể tóm tắt các con đường chuyển hóa glucid trong bảng sau đây (hình 11.7). Đặc điểm của chuyển hóa glucid gồm nhiều quá trình chuyển hóa nhưng không tách riêng từng nhóm phản ứng hóa học rời nhau mà có sự liên quan, trùng lặp, thuận nghịch. Chuyển hóa glucid liên quan với các chuyển hóa khác, trung tâm là con đường HDP.

- Một số thuật ngữ

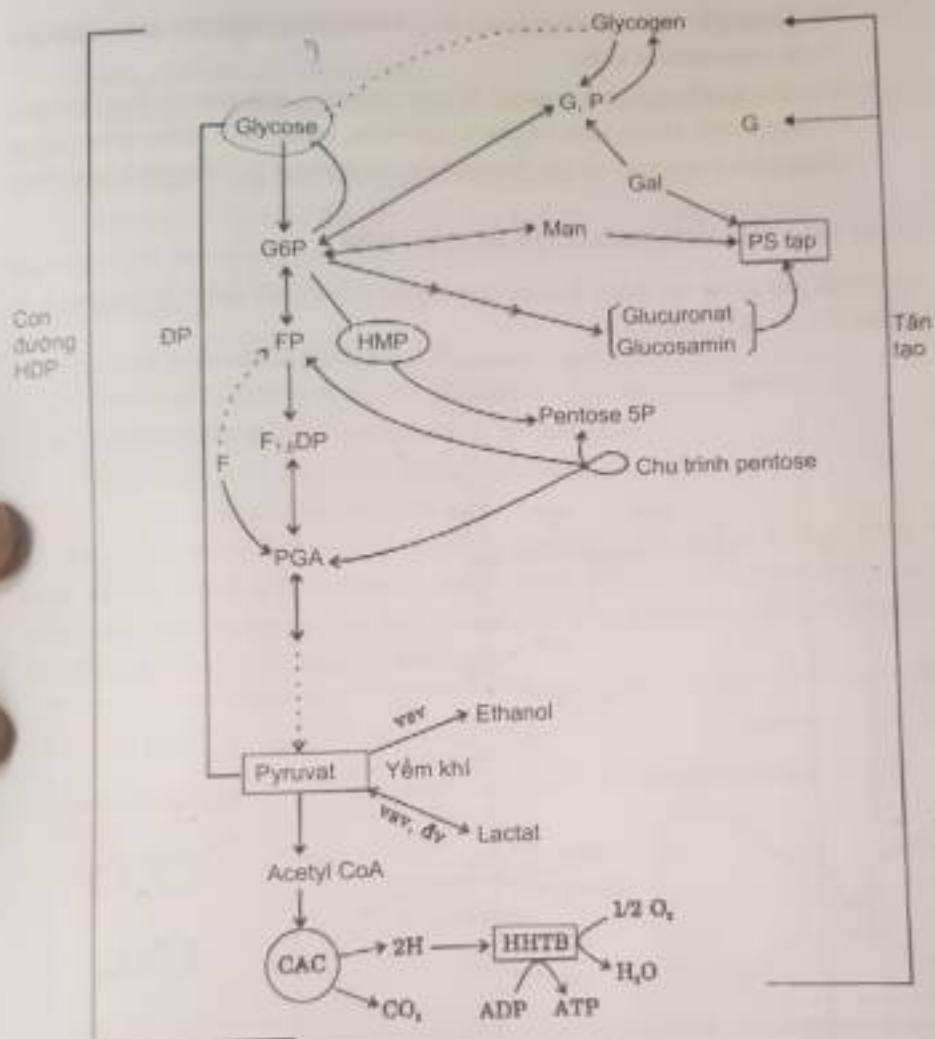
+ Sự lên men - sự đường phân và sự hô hấp.

Sự thoái hóa glucid có thể xảy ra trong điều kiện yếm khí (không có oxy tham gia) gọi là sự lên men. Sản phẩm của sự lên men có thể là alcohol ethylic (sự lên men rượu) ở vi sinh vật như nấm men hay acid lactic (sự lên men lactic).

+ Đường phân (glycolysis): thoái hóa glucose tới pyruvat.

+ HDP, HMP: thoái hóa glucid theo con đường HDP, HMP.

+ Sự thoái hóa glucid trong điều kiện hiếu khí (có oxy tham gia) gọi là sự hô hấp.



Hình 11.5. Chuyển hóa trung gian của glucid

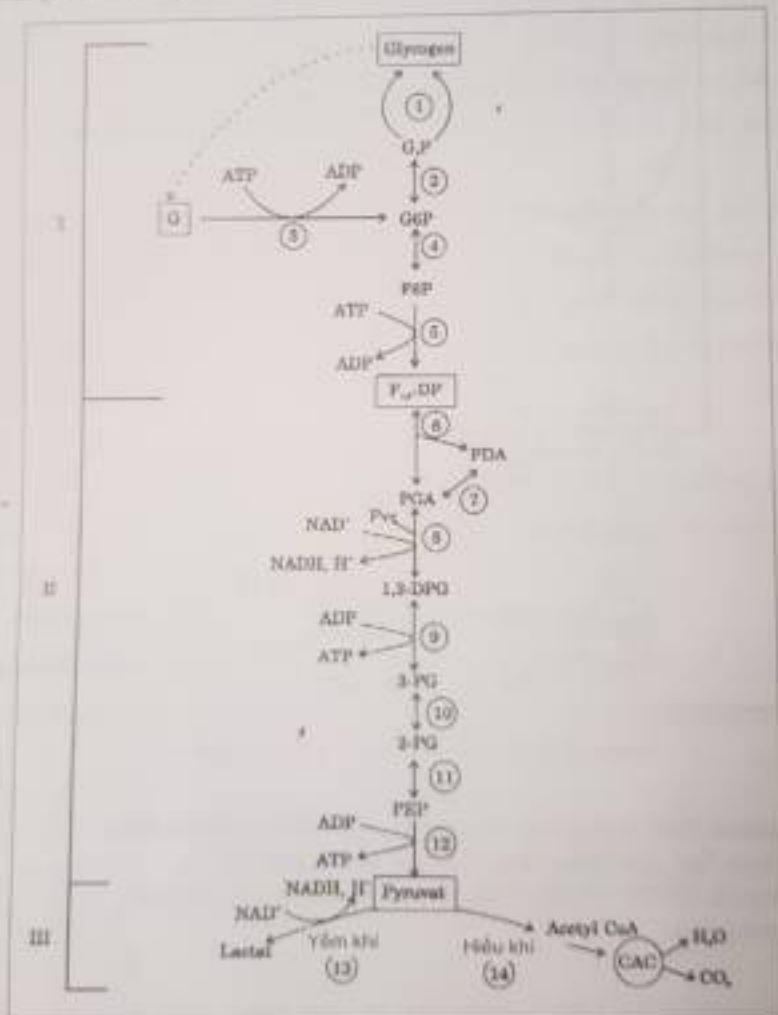
G = glucose HMP: hexosemonophosphat, HDP: hexose diphosphat,
F: fructose, Gal: galactose, Man: manose, vv: vi sinh vật,
đv: động vật, HHTB: hô hấp tế bào, PGA: phosphoglyceraldehyd,
ĐP: đường phân

* Glycogen phân (glycogenolysis) là quá trình phân giải glycogen thành glucose, glucose thoát hóa tiếp thành CO_2 , H_2O .

- + Tổng hợp glycogen (glycogenesis) là quá trình tổng hợp glycogen từ glucose và các monosaccharid khác.
- + Tân tạo glucid (gluconeogenesis) là quá trình tổng hợp glucose hay glycogen từ những chất không phải là glucid (pyruvat, lactat, acid amin, glycerol) và những chất trung gian có thể chuyển hóa qua pyruvat hay chu trình acid citric.

I. THOẢI HÓA GLUCID THEO CON ĐƯỜNG HDP

Quá trình này có sự tạo thành hexose diphosphat (HDP), đó chính là fructose 1, 6-diphosphat (F1, 6- DP) (hình 11.6).



Hình 11.6. Thoải hóa glucid theo con đường HDP

1.1. Diễn biến của con đường HDP

Gồm ba giai đoạn, có 14 phản ứng:

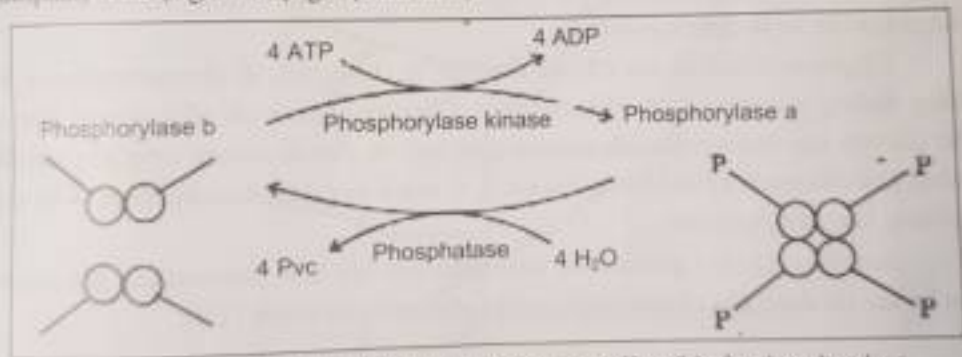
- Giai đoạn 1: phosphoryl-hóa glucose và sự tạo thành HDP là F1, 6- DP, tiêu thụ ATP.
- Giai đoạn 2: oxy hóa, từ F1, 6- DP đến pyruvat, tạo ATP và NADH, H⁺.
- Giai đoạn 3: sự biến đổi tiếp theo của acid pyruvic trong điều kiện yếm khí (tiêu thụ NADH, H⁺ tạo lactat) hoặc hiếu khí (tạo H₂O, CO₂, ATP).

1.1.1. Giai đoạn 1

Giai đoạn hoạt hóa từ phản ứng 1 đến phản ứng 5.

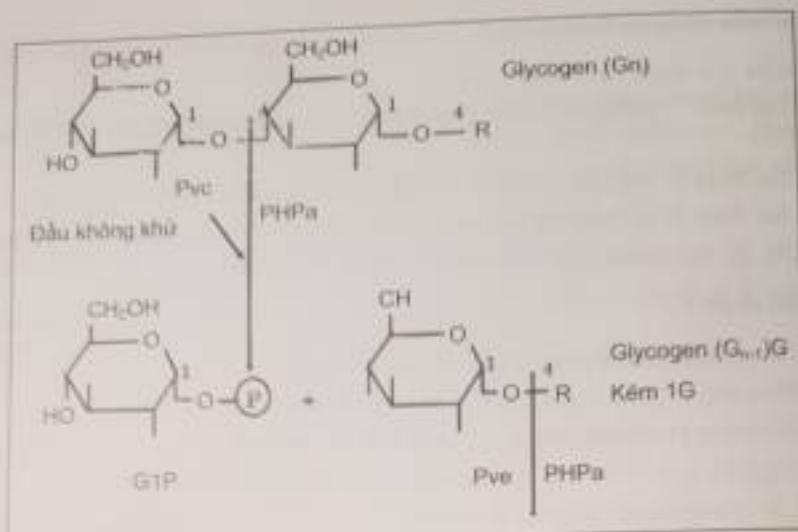
- * Phản ứng 1: phân ly glycogen, nhờ sự phối hợp của ba enzym:
 - Glycogen phosphorylase (gọi gọn là phosphorylase)
 - Oligo (α 1, 4 \rightarrow α 1, 4)-glucantransferase (oligotransferase).
 - 1, 6- glucosidase (enzym cắt nhánh).

Phosphorylase có coenzym là pyridoxal phosphat, gồm 2 dạng là dạng a hoạt động mạnh và dạng b không hoạt động; b chuyển thành a nhờ sự phosphoryl-hóa những gốc serin trong phân tử enzym. Sự khử phosphoryl (nhờ phosphorylase phosphatase tách phosphat) đưa dạng a về dạng b (hình 11.7).



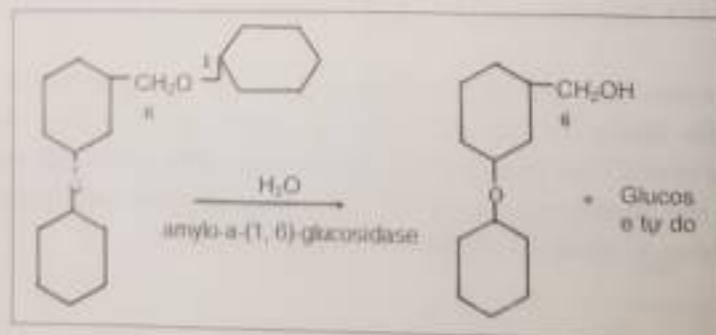
Hình 11.7. Dạng hoạt động (a) và dạng không hoạt động (b) của phosphorylase

Phosphorylase (một phosphotransferase) **cắt liên kết 1, 4- glucosid**, tách dần từng glucose từ đầu không khử của mạch (đầu có -OH tự do ở C₄) bằng cách gắn gốc phosphat vào vị trí C1 tạo thành glucose- 1- phosphat (G1P), đó là sự phosphoryl phân, tức phân ly nhờ phosphoryl hóa. Sự tạo 1 liên kết este nghèo năng lượng nhờ năng lượng giải phóng do sự cắt đứt liên kết 1, 4 (hình 11.8).



Hình 11.8. Hoạt động của phosphorylase (PHPa)

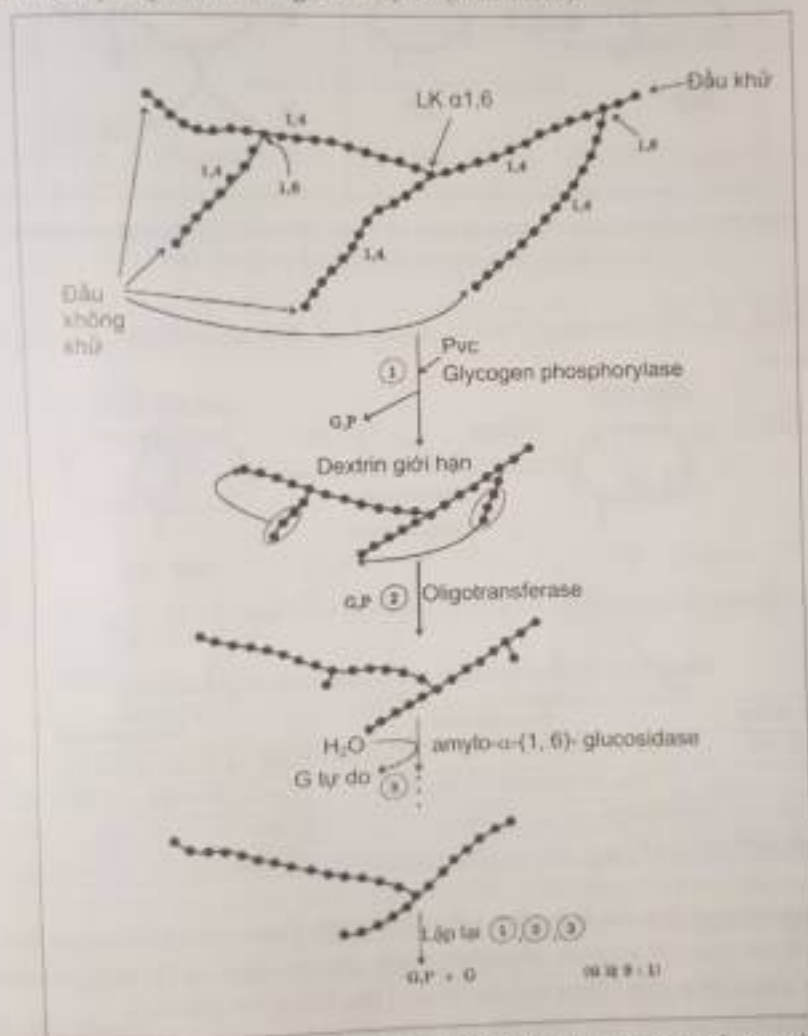
- Phosphorylase cắt dần từng glucose từ đầu mạch đến khi còn khoảng 4 glucose tính từ chỗ phân nhánh (liên kết 1, 6-glucosid), lúc đó phosphorylase ngưng hoạt động. Sản phẩm còn lại là dextrin giới hạn.
- Oligotransferase có tên đầy đủ là oligo- (α 1, 4- α 1, 4) glucantransferase, tên thông thường là glucosyl (4, 4) transferase. Oligotransferase cắt oligosacarid gồm ba gốc glucose của mạch ngắn của dextrin giới hạn và chuyển chúng sang gắn vào đầu không khử của mạch kế bên bằng liên kết 1, 4: mạch này được kéo dài thêm và lại chịu tác dụng của phosphorylase.
- Amylo α - (1, 6) - glucosidase thủy phân liên kết 1, 6- glucosid của gốc glucose còn lại sau tác dụng của oligotransferase tạo glucose tự do (hình 11.9).



Hình 11.9. Hoạt động của amylo- α (1, 6) - glucosidase

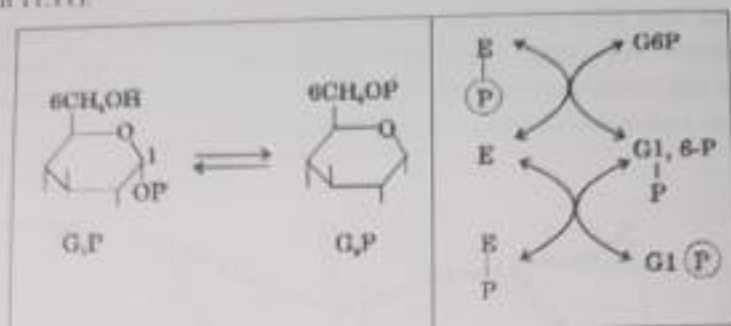
Oligotransferase và amylo- α -(1, 6)-glucosidase là hai vũng của một polypeptid, đó là enzym cắt nhánh.

Tóm lại, hoạt động của phosphorylase chủ yếu giải phóng 9/10 số góc glucose trong glycogen dưới dạng glucose-1-phosphat, còn 1/10 số góc glucose được glucosidase giải phóng dưới dạng glucose tự do. Hoạt động phối hợp của ba enzym cho 9/10 glucose-1-phosphat và 1/10 glucose tự do (hình 11.10).



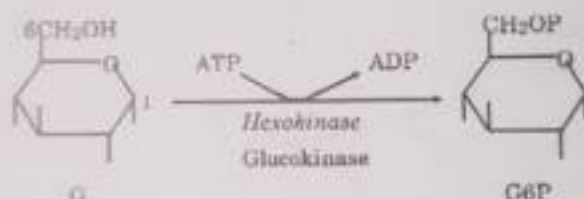
Hình 11.10. Sự phân ly glycogen nhờ ba enzym (phosphorylase, oligotranseferase và amylo- α -(1, 6)-glucosidase)

* Phản ứng 2: chuyển vị trí gốc P nhờ phosphoglucumutase (có coenzym là G1, 6-DP) (hình 11.11).



Hình 11.11. Sự chuyển đổi qua lại giữa G1P và G6P nhờ phosphoglucumutase có coenzym là glucose 1,6-diphosphat (G1,6-DP)

* Phản ứng 3: phosphoryl hóa G thành G6P nhờ glucokinase và đặc biệt là hexokinase.



Hexokinase và glucokinase có những đặc điểm sau (bảng 11.1).

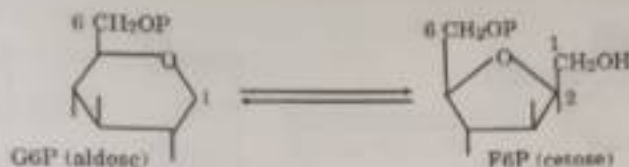
Bảng 11.1. Những đặc điểm của hexokinase và glucokinase

Đặc điểm	Hexokinase	Glucokinase
Phân bố ở mô	Đa số các mô	Gan và tế bào β của tụy
Km	Thấp (0,1mmol/L = 2mg %)	Cao (10mmol/L = 200mg %)
Vmax	Thấp	Cao
Ức chế bởi G6P	Có	Không

Hexokinase có tính đặc hiệu rộng (phosphoryl hóa được nhiều hexose), có Km thấp (nên có ái lực cao với glucose, phosphoryl hóa glucose ngay cả khi nồng độ glucose thấp), có Vmax thấp (nên không thể phosphoryl hóa lượng lớn glucose).

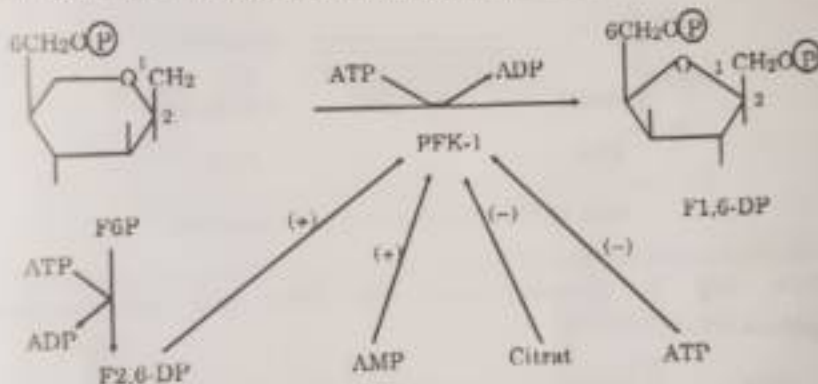
Glucokinase có tính đặc hiệu đối với glucose, chỉ hoạt động khi nồng độ glucose nội bào cao (ở tế bào gan), chẳng hạn sau bữa ăn giàu glucid có Vmax cao (khiến cho gan có thể thu nhận có hiệu quả dòng glucose theo tĩnh mạch cửa).

* Phản ứng 4: đồng phân hóa G6P thành F6P nhờ phosphohexoisomerase (PHI) hay phosphoglucisomerase (PGI) dạng pyranose (G6P) lên thành dạng furanose (F6P) không bền.



Hình 11.12. Đồng phân hóa G6P

* Phản ứng 5: phosphoryl hóa F6P thành F 1, 6- DP nhờ phospho-fructokinase (PFK hoặc PFK1). PFK1 là một enzym dị lập thể. Phản ứng không thuận nghịch là phản ứng giới hạn tốc độ đường phân (kiểm soát đường phân). Phosphofructokinase 1 xúc tác sự tạo thành F 2, 6- DP. PFK- 1 bị ức chế dị lập thể bởi nồng độ ATP cao và nồng độ citrat cao (chúng tỏ tế bào đã có nhiều năng lượng dự trữ), được hoạt hóa bởi nồng độ AMP cao (tế bào thiếu năng lượng dự trữ) và bởi F 2, 6- DP.



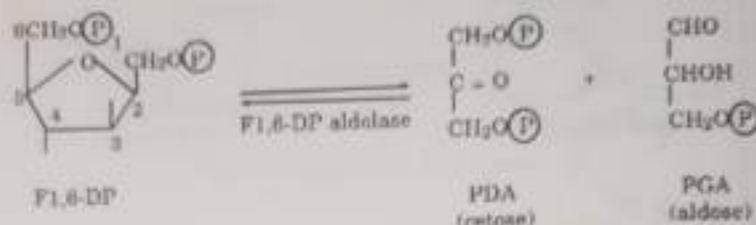
Hình 11.13. Phosphoryl hóa F6P

Tóm lại, qua năm phản ứng trong giai đoạn 1, có sự phosphoryl hóa hexose tạo hexosediphosphat để phân giải. Sự phosphoryl hóa có tác dụng hoạt hóa hexose và cần dùng ATP. Tính từ glucose tự do thì cần hai ATP (phản ứng 3 và 5), nếu từ glucose trong glycogen thì cần một ATP. Giai đoạn này có hai enzym tham gia kiểm soát quá trình đường phân là hexokinase và đặc biệt là PFK-1.

1.1.2. Giai đoạn 2

Giai đoạn oxy hóa gồm các phản ứng từ 6 đến 12 (7 phản ứng).

* Phản ứng 6: cắt đôi F 1, 6- DP (6C) thành hai triose phosphat (3C) là phosphodioxyceton (PDA) và phosphoglyceraldehyd (PGA) nhờ fructo 1, 6- diphosphat aldolase (F 1, 6- DP aldolase hay aldolase A).



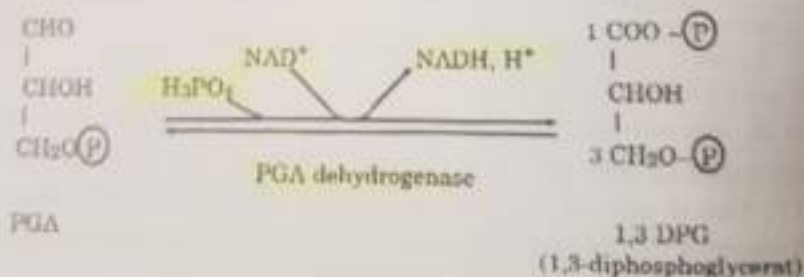
Hình 11.14. Phản ứng phân cắt F 1, 6- DP

* Phản ứng 7: đồng phân hóa aldose-cetose đối với PDA-PGA; chỉ PGA tiếp tục thoái hóa.



Hình 11.15. Phản ứng đồng phân hóa PDA

* Phản ứng 8: phosphoryl-oxy hóa PGA nhờ phosphoglyceraldehyd dehydrogenase (PGAD).



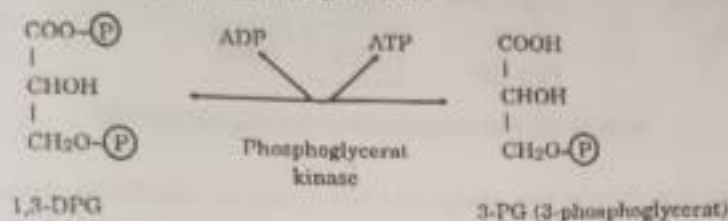
Hình 11.16. Phản ứng phosphoryl-oxy hóa PGA

Ở phản ứng 8 có sự phosphoryl-oxy hóa ở mức cơ chất:

Ngay khi sự oxy hóa xảy ra (tách cặp hydro khỏi cơ chất PGA đến NAD⁺) đã giải phóng năng lượng đủ tạo 1 liên kết phosphat giàu năng lượng trên, vì độ chênh lệch thế

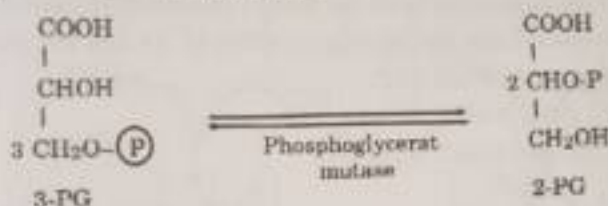
năng oxy hóa khử giữa PGA và NAD^+ cao là 0,25 V (-0,57 và -0,32). Năng lượng này được chuyển sang tạo 1 ATP ở phản ứng tiếp theo. Như vậy, thực chất sự phosphoryl oxy hóa PGA tạo được 4 ATP, vì còn 3 ATP tiềm tàng trong NADH, H^+ trong điều kiện biểu khí NADH, H^+ sẽ đi vào chuỗi hô hấp tế bào và tạo 3 ATP.

- * Phản ứng 9: chuyển phosphat, tạo 1 ATP.



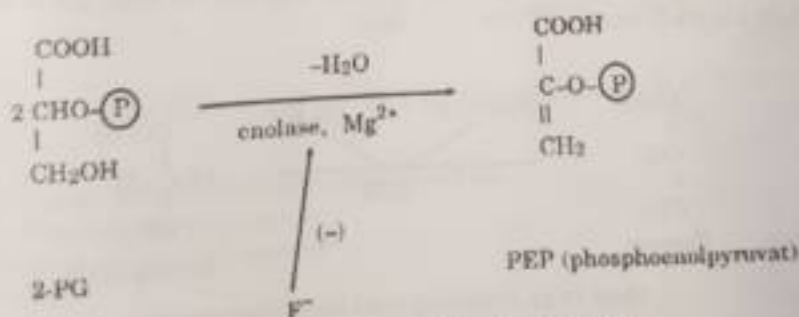
Hình 11.17. Phản ứng chuyển phosphat của 1, 3- DPG

- * Phản ứng 10: chuyển vị trí phosphat.



Hình 11.18. Phản ứng chuyển vị trí phosphat của 3- PG

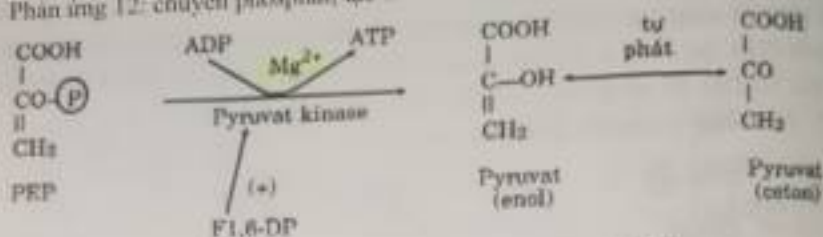
- * Phản ứng 11: khử nước tạo enol nhờ enolase (phosphopyruvat hydratase).



Hình 11.19. Phản ứng khử nước của 2- PG

Phản ứng trên chuyển 1 liên kết phosphat nghèo năng lượng (estephosphat trong 2-PG) thành 1 liên kết giàu năng lượng (enolphosphat trong PEP); enolase bị ức chế bởi florua (F^-) để ngăn chặn quá trình đường phân.

- * Phản ứng 12: chuyển phosphat, tạo 1 ATP.



Hình 11.20. Phản ứng chuyển vị trí phosphat của PEP

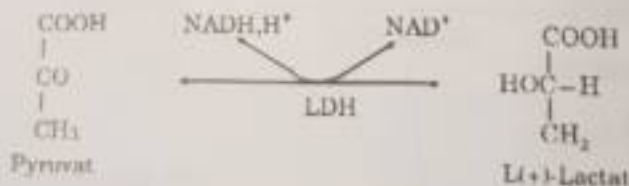
Phản ứng trên là phản ứng phosphoryl hóa ở mức cơ chất không thuận nghịch. Ogan pyruvat kinase được hoạt hóa bởi F 1, 6- DP (sản phẩm của PFK- 1) đó là sự điều hòa tiến tới (feedforward regulation).

Tóm lại, từ phản ứng 6 \rightarrow 12:

- Fructose 1, 6- diphosphat bị cắt đôi thành 2 phosphoglyceraldehyd.
- Có sự phosphoryl oxy hóa PGA tạo NADH, H^+ và liên kết phosphat giàu năng lượng được chuyển qua ADP tạo ATP.
- Giai đoạn 2 cho 2 NADH, H^+ và 4 ATP.
- Sản phẩm của giai đoạn 2 là pyruvat.

1.1.3. Giai đoạn 3

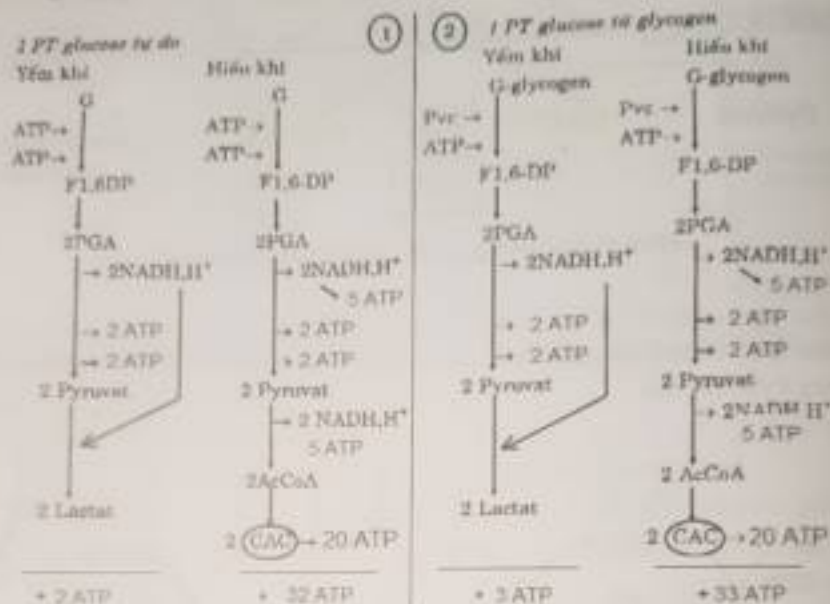
* Phản ứng 13: trong điều kiện yếm khí (không có oxy tham gia) pyruvat bị khử hòa (nhận 2H^+) thành lactat nhờ lactat dehydrogenase (LDH). Phản ứng, xảy ra nhiều nhất ở mô cơ. Ở một số vi sinh vật cũng có phản ứng này, nó được gọi là sự lên men lactic (ví dụ khi muối dưa cà).



Hình 11.21. Phản ứng nhận hydro của pyruvat

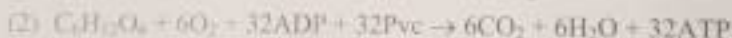
* Phản ứng 14: Trong điều kiện hiếu khí (có oxy tham gia) pyruvat biến thành acetylCoA nhờ phản ứng khử carboxyl-oxy hóa xúc tác bởi phức hợp pyruvat dehydrogenase (PyD).

1.2. Năng lượng dự trữ phát sinh trong con đường HDP (hình 11.24)



Hình 11.24. Tổng kết năng lượng dự trữ (ATP) phát sinh trong con đường HDP
AcCoA: acetyl CoA

Phản ứng tổng quát của HDP yếm khí (1) và HDP hiếu khí (2) của glucose tự do.

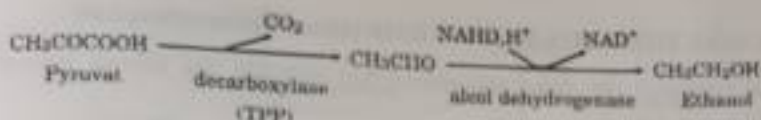


Glucose

Như vậy, HDP yếm khí tạo năng lượng dự trữ ít (2ATP) nhưng vẫn là nguồn năng lượng có giá trị trong một số điều kiện; khi cung cấp oxy bị hạn chế, cơ hoạt động mạnh và những tế bào và mô có ít hoặc không có ty thể (hồng cầu, bạch cầu, vùng tủy của thân, thùy tinh thể, tinh hoàn).

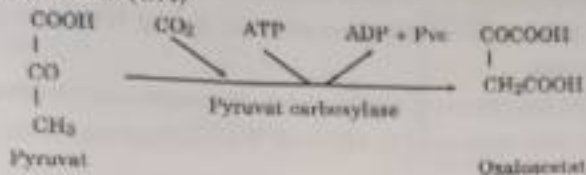
1.3. Số phận của pyruvat

Biến thành ethanol ở nấm men và một số vi sinh vật khác, kể cả vi khuẩn ở ruột quá trình đường phân cũng giống như ở động vật, nhưng pyruvat biến thành ethanol trong điều kiện yếm khí.



Hình 11.25. Phản ứng pyruvat biến thành ethanol

Biến thành oxaloacetat (OA)

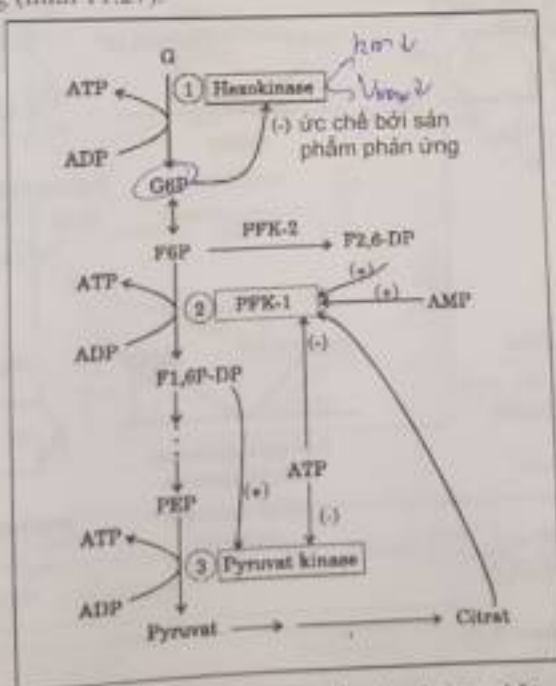


Hình 11.26. Phản ứng pyruvat biến thành oxaloacetat

Biotin là nhóm ngoại của pyruvat carboxylase. Oxaloacetat cần cho sự tái tạo chu trình acid citric. Phản ứng pyruvat tạo thành oxaloacetat được hoạt hóa bởi acetylCoA và xảy ra ở ty thể.

1.4. Điều hòa quá trình đường phân (HDP)

Có ba phản ứng (hình 11.27).



Hình 11.27. Ba phản ứng điều hòa đường phân

2. THOẢI HÓA THEO CON ĐƯỜNG HMP (Hexose monophosphat)

Hexose (glucose) chỉ được phosphoryl hóa một lần tạo hexose monophosphat (G6P). Gồm hai giai đoạn:

2.1. Giai đoạn 1

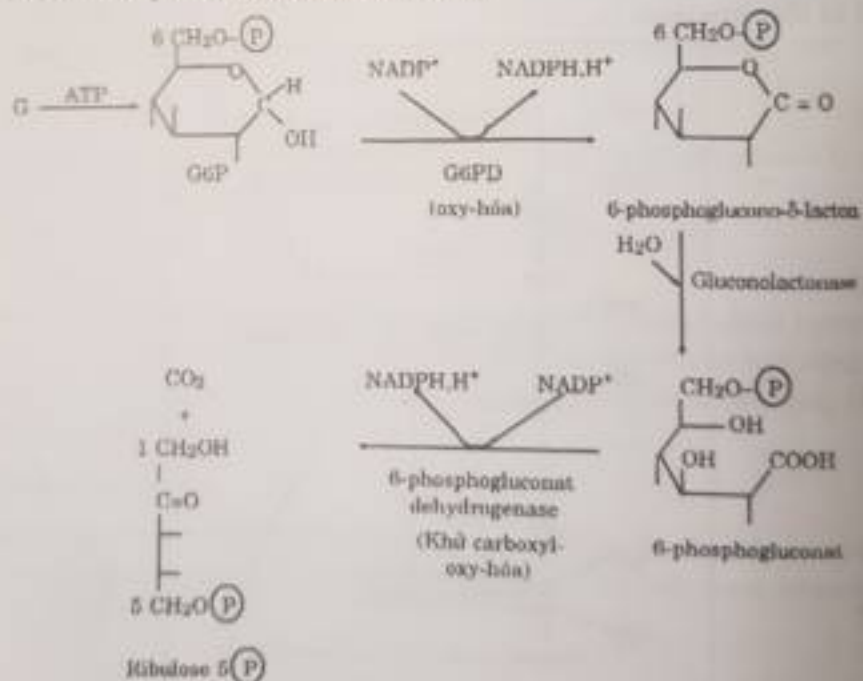
Oxy hóa trực tiếp glucose 6-phosphat thành pentose phosphat.

Do có sự tạo thành pentose phosphat nên con đường HMP còn được gọi là con đường pentose phosphat.

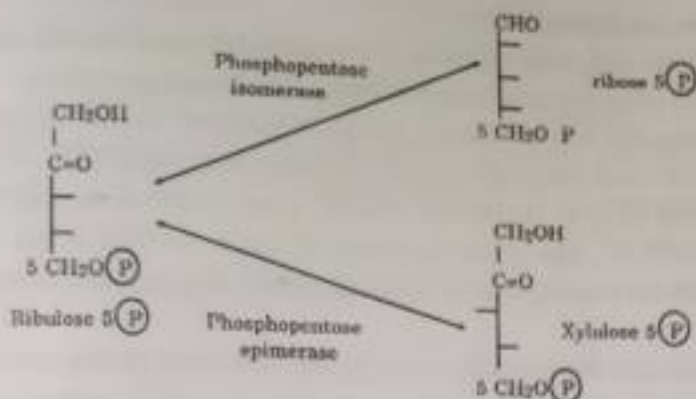
Giai đoạn này có hai phản ứng oxy hóa (tách 2H) tạo thành NADPH , H^+ xúc tác bởi glucose-6-phosphat dehydrogenase (G6PD) và 6-phosphogluconat dehydrogenase (6-PGD).



* Bước 1: Oxy hóa và khử carboxyl oxy hóa



* Bước 2: Đồng phân hóa ribulose P thành ribose 5P và xylulose 5P

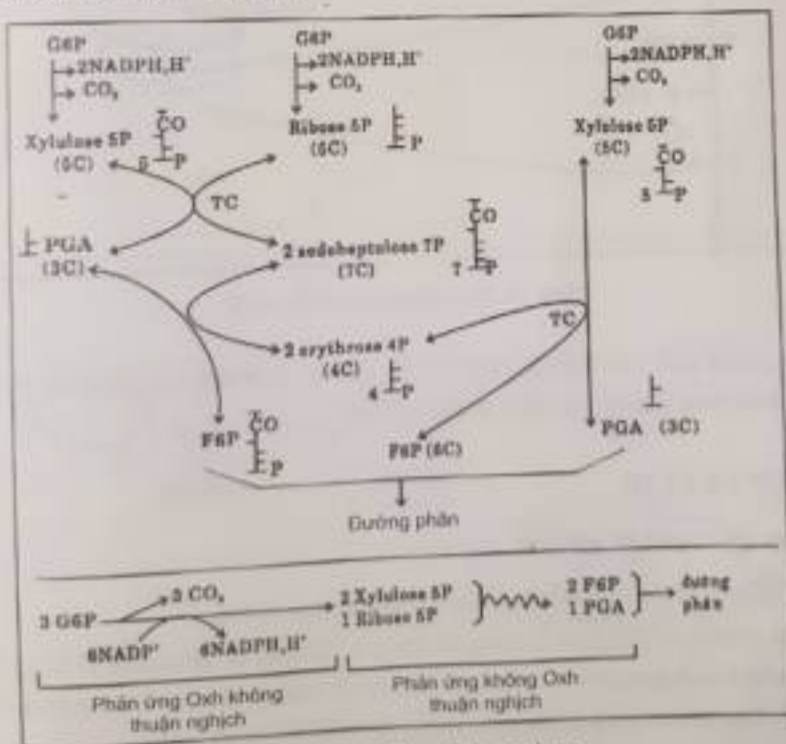


Một phân tử G6P qua giai đoạn 1 sẽ tạo thành một phân tử CO_2 và một trong ba pentose phosphat kể trên.

2.2. Giai đoạn 2

Chu trình pentose:

Gồm những phản ứng không oxy hóa thuận nghịch xúc tác bởi transketolase (TC) và transaldolase (TA) (hình 11.28).

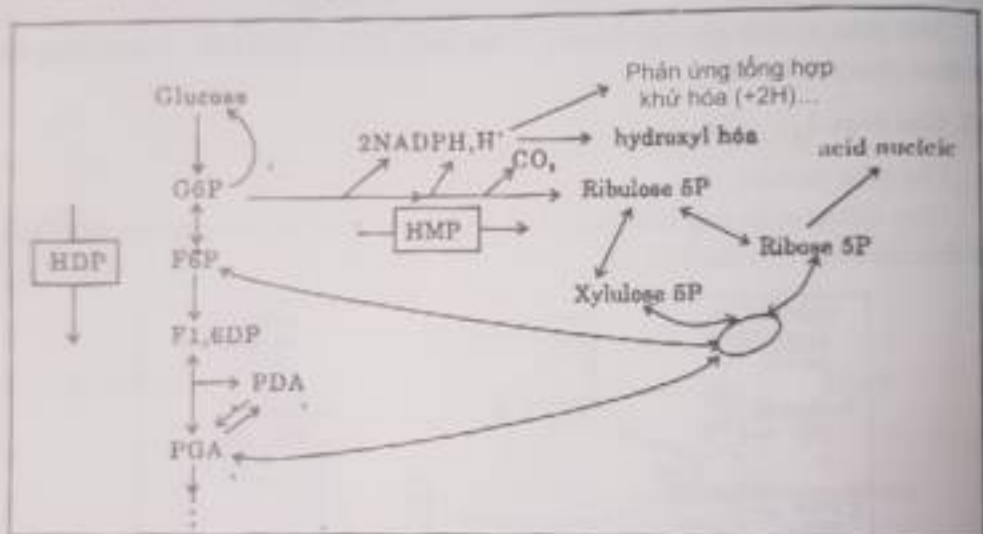


Hình 11.28. Chu trình pentose

- **Đặc điểm con đường HMP:**

- Xảy ra ở bào dịch, cung cấp phần lớn NADPH, H^+ của tế bào đặc biệt quan trọng ở gan và tuyến vú (tổng hợp acid béo), vỏ thượng thận (tổng hợp steroid).
- HMP được điều hòa trước hết ở G6PD: NADPH, H^+ là chất ức chế cạnh tranh của G6PD, NADP^+ hoạt hóa G6PD khi tế bào dùng nhiều NADPH, H^+ thì NADPH, H^+ giảm, NADP^+ tăng và tỷ số $\text{NADPH, H}^+/\text{NADP}^+$ giảm, G6PD được hoạt hóa và HMP tăng, tái tạo NADPH, H^+ . Khi tế bào cần ribose 5P hơn là NADPH, H^+ thì F6G và PGA lấy từ đường phân tạo thành ribose 5P nhờ những phản ứng ngược của transketolase và transaldolase.

Liên quan giữa con đường HMP và con đường HDP (hình 11.29).



Hình 11.29: Liên quan HDP, HMP

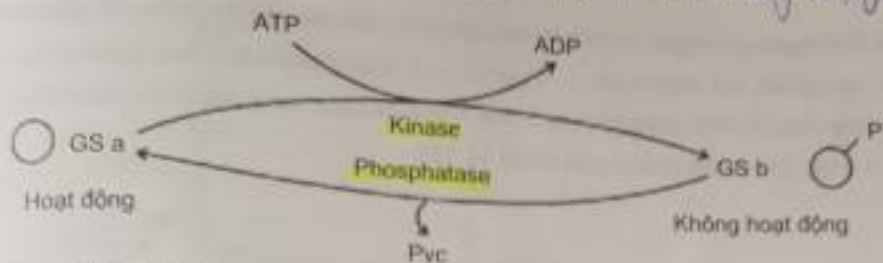
Các sản phẩm của con đường HDP (F5P, FGA...) có thể tạo pentose 5P (ribose...) theo những phản ứng không oxy hóa thuận nghịch.

3. TỔNG HỢP GLUCID

3.1. Tổng hợp glycogen từ glucose

Nhờ hai enzym là glycogen synthase và enzym tạo thành.

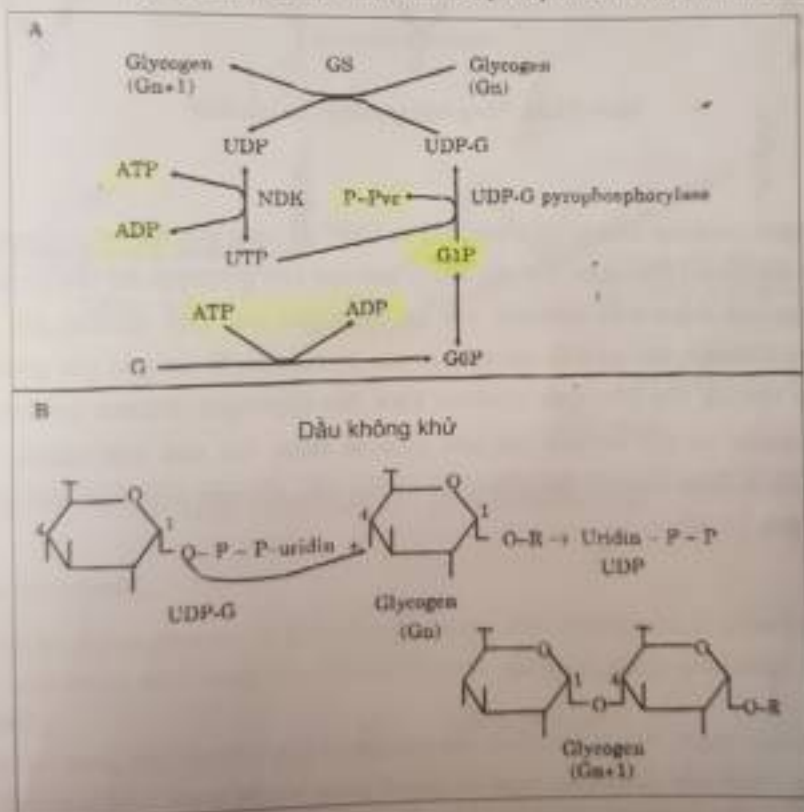
Glycogen synthase (GS) có 2 dạng là dạng a (không bị phosphoryl hóa) hoạt động (còn gọi là dạng I-independent) và dạng b (được phosphoryl hóa) không hoạt động (còn gọi là dạng D-dependent, phụ thuộc vào nồng độ G6P).



Hình 11.30. Dạng hoạt động và không hoạt động của glycogen synthase

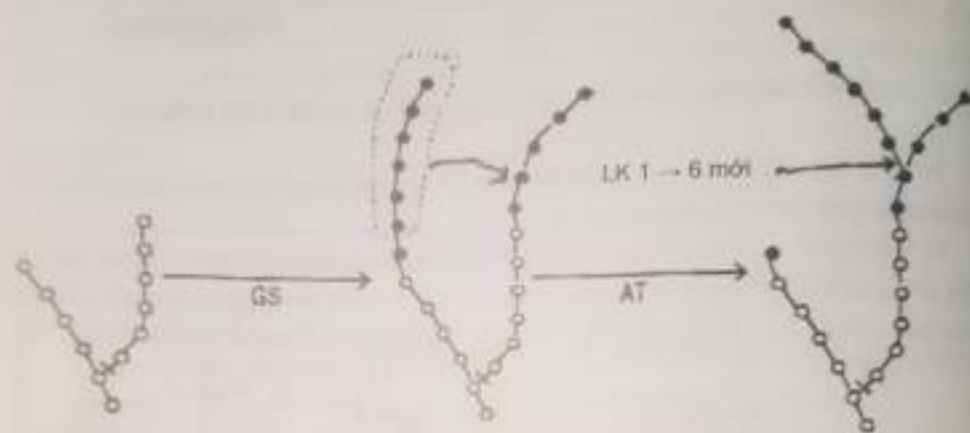
Sự tổng hợp glycogen xảy ra ở bào dịch với cơ chất là α -D-glucose và ATP, UTP. Hai enzym hoạt động lần lượt và xen kẽ.

a) Glycogen synthase (GS) hay UDP-glycogen transglucosylase: xúc tác sự gắn từng gốc glucose vào mạch glycogen bằng liên kết 1, 4; tác dụng kéo dài mạch. Glucose được gắn vào từ dạng hoạt hóa UDP-G (Uridin Diphosphat Glucose) (hình 11.31).



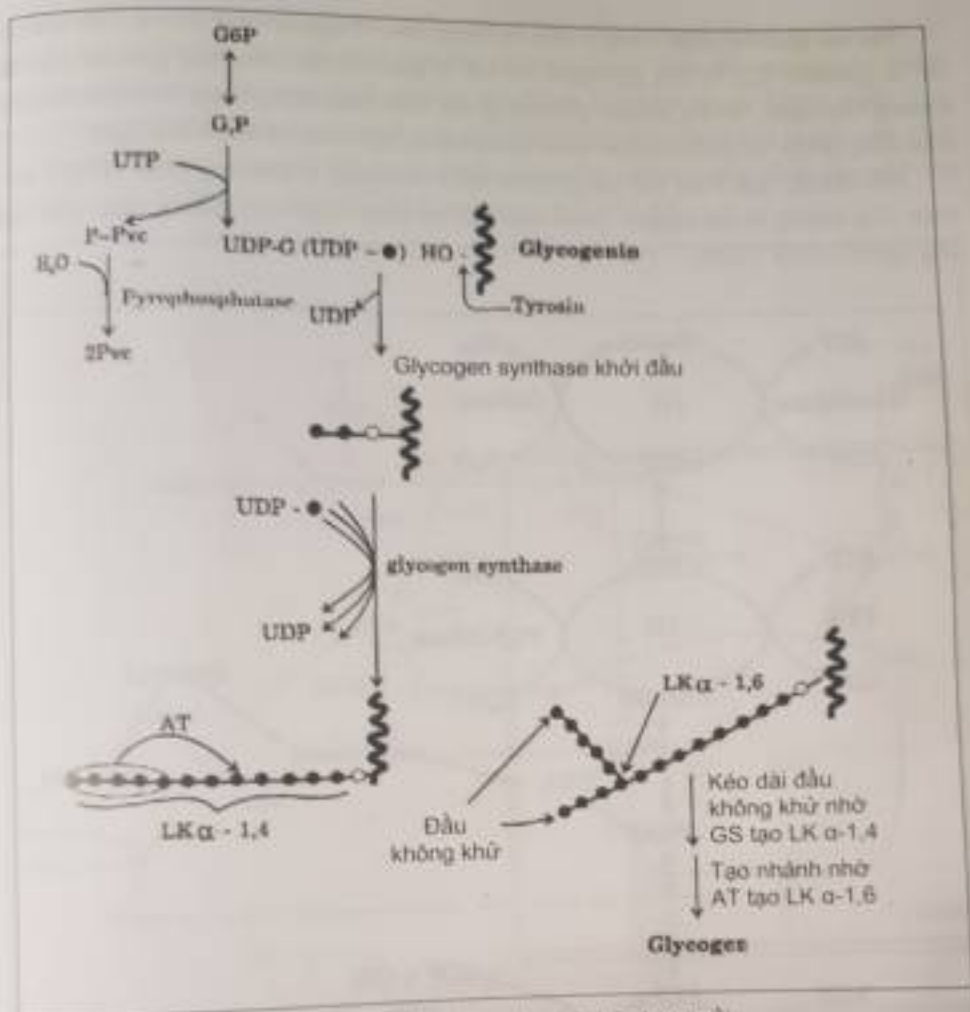
Hình 11.31. Hoạt động của glycogen synthase (GS)

b) Khi mạch glycogen được kéo dài đến một mức nào đó (từ 6 đến 11 glucose) thì enzym tạo nhánh tức amylo (α -1,4 \rightarrow α -1,6 transglucosidase hay glucosyl α -4,6 transferase chuyển một đoạn gồm từ 5 đến 8 gốc glucose sang mạch bên cạnh bằng liên kết 1 \rightarrow 6 tạo nên mạch nhánh mới (hình 11.32).



Hình 11.32. Tổng hợp glycogen từ glucose

Glycogen synthase không thể chuyển G từ UDP-G sang glucose tự do được, nó chỉ có thể kéo dài nhánh glycogen. Vì vậy, khi tế bào cạn kiệt glycogen thì cần có một đoạn glycogen gọi là đoạn mồi (primer) với sự tham gia của một protein đặc hiệu là glycogenin. Nhóm hydroxyl-OH của tyrosin của glycogenin là nơi gắn gốc glucose đầu tiên với sự xúc tác của glycogen synthase khởi đầu (glycogen initiator synthase). Bản thân glycogenin có thể chuyển vài gốc glucose thêm tạo nên một nhánh α -1,4-glucosyl. Đó là đoạn mồi có thể tiếp nhận những gốc glucose tiếp theo nhờ glycogen synthase (hình 11.32).



Hình 11.33. Tổng hợp glycogen từ đoạn mồi

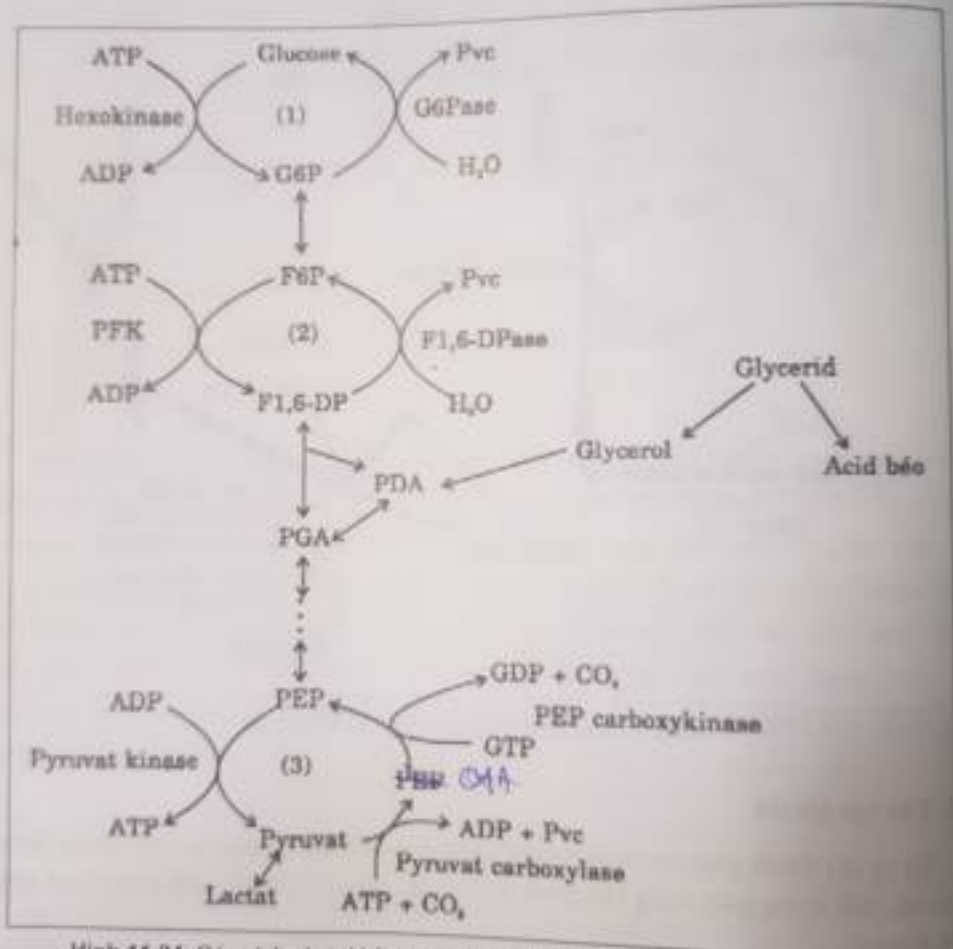
3.2. Tân tạo glucid

Là sự tạo thành glucose và glycogen từ những chất không phải là glucid như lactat, pyruvat, chất trung gian trong chu trình acid citric, glycerol, nhiều acid amin (acid amin sinh đường).

Glucose cung cấp nguồn năng lượng lớn cần thiết cho cơ thể. Ngay cả trong trường hợp cơ thể có thể sử dụng nguồn năng lượng từ lipid và protid, vẫn luôn luôn có một mức yêu cầu cân bằng về glucose. Vì vậy, nếu thức ăn không cung cấp đủ glucose cơ thể phải tạo glucose từ các chất khác bằng sự tân tạo glucose.

Tân tạo glucose quan trọng ở não và hồng cầu, vì nguồn năng lượng ở đó hầu như chỉ là glucose. Khi bị đói, glycogen dự trữ ở gan chỉ đủ cung cấp glucose cho não khoảng nửa ngày. Do đó, tân tạo glucose là đặc biệt quan trọng trong thời gian đói hoặc hoạt động nhiều: từ acid amin do thoái hóa protein, glycerol do thoái hóa lipid.

Nói chung, quá trình tân tạo glucose diễn ra ngược với đường phân (HDP) với 3 phản ứng không thuận nghịch (phải nhờ enzym khác hoặc con đường khác cho phản ứng ngược) (hình 11.34).



Hình 11.34. Các phản ứng không thuận nghịch của con đường tân tạo glucose

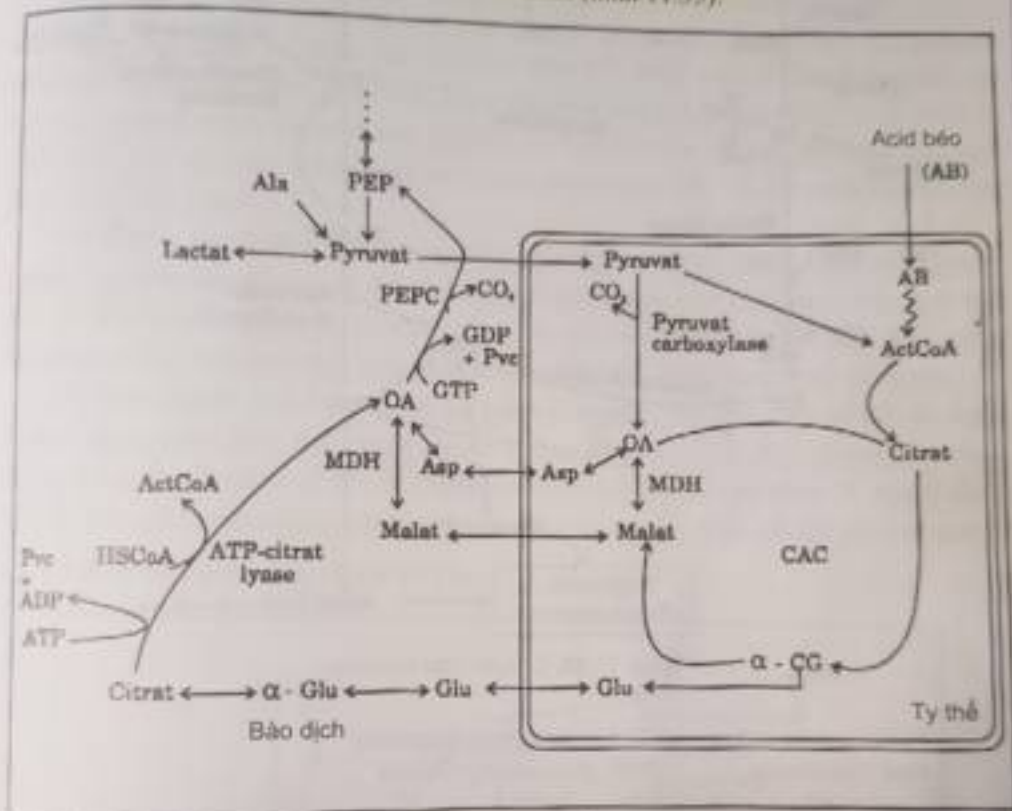
G6Pase: glucose 6-phosphatase

F1,6DPase: fructose 1,6-diphosphatase

Phản ứng (1) và phản ứng (2) xảy ra ở bào dịch

Phản ứng (3) một phần xảy ra ở bào dịch, một phần ở ty thể

Trong ty thể có enzyme pyruvat carboxylase biến đổi pyruvat thành oxaloacetat. Ở ngoài ty thể có enzyme phosphoenol pyruvat carboxykinase biến đổi oxaloacetat thành phosphoenol pyruvat. Phosphoenol pyruvat tạo thành đi ngược lại sự đường phân. Tuy trung gian có thể qua màng ty thể được (malat, aspartat, citrat...) nhờ phản ứng của chu trình acid citric hoặc phản ứng chuyển nhóm amin (hình 11.35).

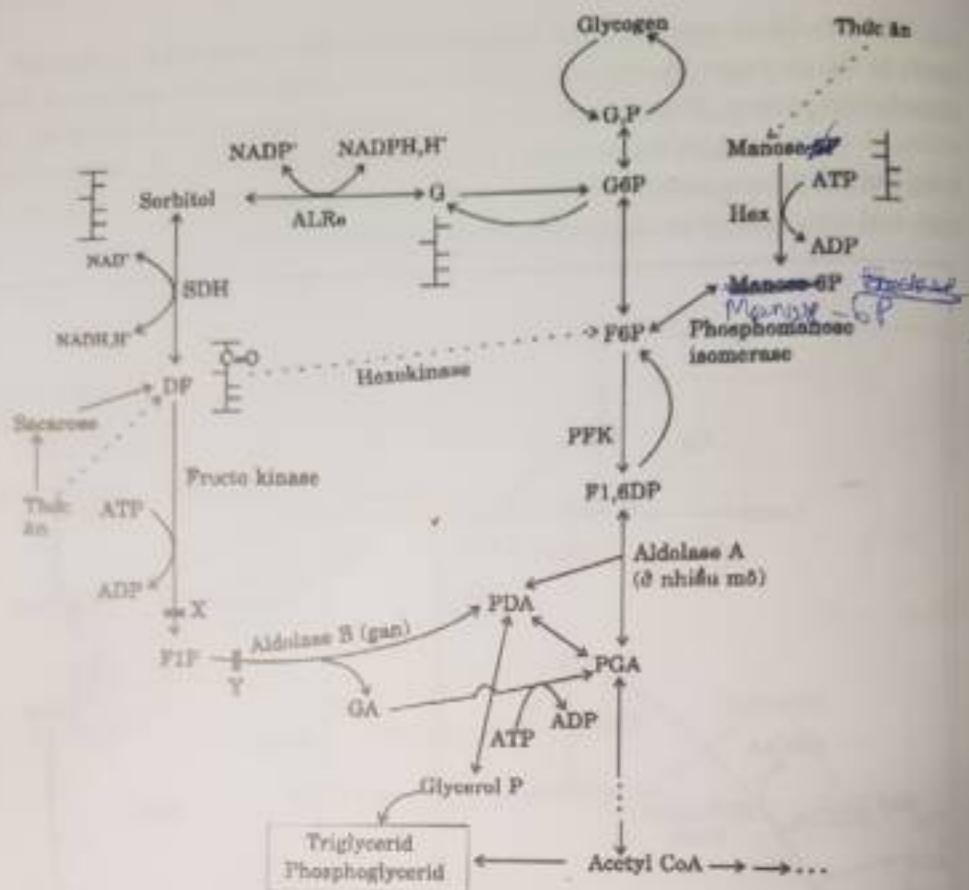


Hình 11.35. Sự tân tạo glucose từ những sản phẩm của chu trình acid citric (CAC)
PEPC: phosphoenol pyruvat carboxykinase

4. MỘT SỐ CON ĐƯỜNG CHUYỂN HÓA KHÁC

4.1. Chuyển hóa fructose

Fructose hấp thụ theo hệ tĩnh mạch cửa về gan được đường phân nhanh hơn là đối với glucose. Phần lớn chuyển hóa theo đường fructose 1-phosphat nhờ enzyme fructokinase, một phần nhỏ thành F5P. Hai triosephosphat (PGA và PDA) thoái hóa theo sự đường phân hoặc chủ yếu sẽ được chuyển thành glucose, glycogen (hình 11.36).



Hình 11.36. Chuyển hóa fructose

ALRe: aldose reductase, SDH: sorbitol dehydrogenase

Hex: hexokinase,

GAK: glyceraldehyd kinase

—>: biểu thị mức độ thấp

X: fructose niệu vô căn

Y: không dung nạp fructose di truyền

Sự nhập fructose vào tế bào không phụ thuộc insulin và fructose không kích thích chế tiết insulin.

Hexokinase (ở nhiều mô) có ái lực thấp (K_M cao) đối với fructose, nên phản ứng fructose biến thành F6P xảy ra ít. Fructokinase (ở gan, thận, ruột non) chuyển phần lớn fructose thành F6P. F6P bị phân cắt nhờ aldolase B (có nhiều ở gan) thành phosphodioxyaceton (PDA) và glyceraldehyd. Glyceraldehyd được phosphoryl hóa nhờ glyceraldehyd kinase và ATP thành phospho-glyceraldehyd (PGA).

Nguồn galactose là lactose (galactosyl β 1, 4 glucose) trong sữa và các sản phẩm của sữa. Lactase (β -galactosidase) ở màng tế bào niêm mạc ruột non thủy phân lactose thành galactose và glucose. Galactose cũng được giải phóng từ phân glucid của glycoprotein, glycolipid nhờ enzym ở lysosom. Sự nhập của galactose vào trong tế bào không phụ thuộc insulin.

Đa số các mô có galactokinase xúc tác sự tạo galactose-1-phosphat. Bệnh thiếu galactokinase gây galactose huyết và galactose niệu, sự tích tụ galactitol nếu galactose có trong khẩu phần.

Bệnh galactose huyết cổ điển là do thiếu glucose-1-phosphat galactose-1-phosphat uridylyl transferase (gọi gọn là galactose-1-phosphaturidylyl transferase): bệnh rối loạn lặn nhiễm sắc thể thường, gây galactose huyết và galactose niệu, tích tụ galactose-1-phosphat và galactiol ở mô thần kinh, thủy tinh thể, gan và thận, gây tổn thương gan, chậm phát triển tinh thần nặng và đục thủy tinh thể.

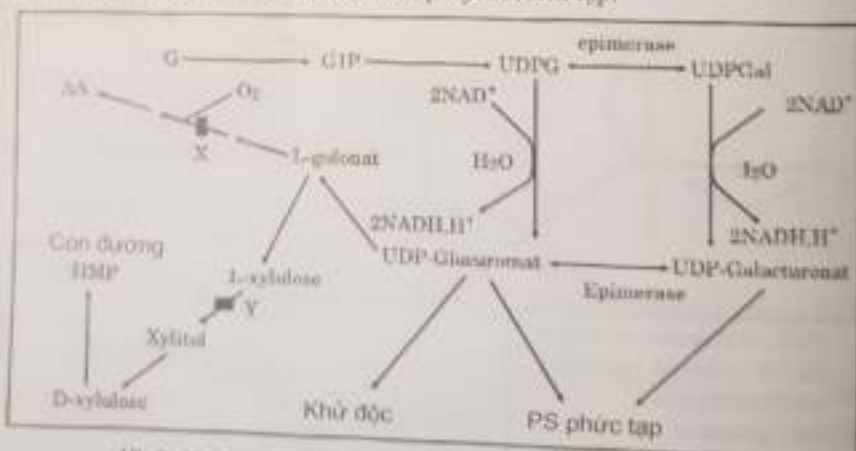
Galactose là nguồn carbon cho đường phân và tân tạo glucid nhờ phản ứng UDP-hexose 4-epimerase chuyển UDP-galactose thành UDP-glucose.

UDP-galactose cung cấp galactose cho sự tổng hợp lactose ở tuyến sữa và glycoprotein, glycolipid, glycosaminoglycan ở nhiều mô.

Aldose reductase có ở gan, thủy tinh thể, mô thần kinh, túi tinh; bình thường không quan trọng trong chuyển hóa galactose trừ trường hợp nồng độ galactose cao (như trong bệnh galactose huyết) sự tăng galactitol có thể gây đục thủy tinh thể.

4.3. Chuyển hóa acid uronic và acid ascorbic

Acid uronic giữ vai trò khử độc tạo các polysaccharid tạp.



Hình 11.38. Chuyển hóa acid uronic và acid ascorbic (AA)

X: *L*-gulonolacton oxydase không có ở loài linh trưởng và chuột lang

Y: thiếu xylitol dehydrogenase phụ thuộc NADP⁺ gây pentose niệu vô căn

L-gulonolacton oxydase không có ở linh trưởng (kể cả người) và chuột lang, nên đòi hỏi chúng acid ascorbic (vitamin C) cần phải có trong thức ăn. Ở cơ thể người, acid ascorbic thức ăn chuyển hóa thành acid dehydro-ascorbic và cuối cùng thành acid oxalic.

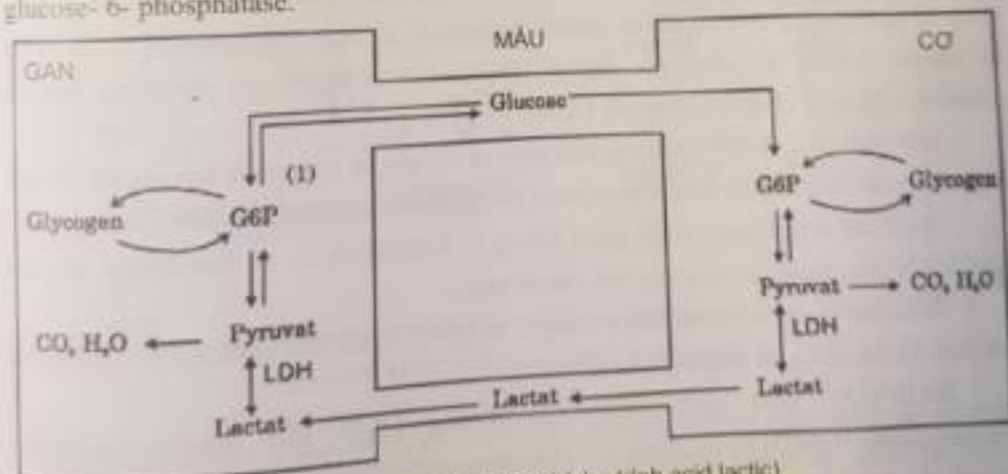
5. QUAN HỆ VÀ ĐẶC ĐIỂM CHUYỂN HÓA GLUCID Ở CÁC MÔ

Chuyển hóa glucid ở các mô có những điểm chung và những nét riêng. Ví dụ: glycogen đều có ở gan, cơ, mô thần kinh, nhưng do đặc điểm chuyển hóa khác nhau mà có tỷ lệ glycogen khác nhau: 2,5 – 5% và có khi tới 10 – 12% ở gan (gan dự trữ glycogen cho toàn cơ thể); 1,3% ở cơ (cơ dự trữ glycogen cho riêng cơ); 0,1% ở não (não chủ yếu sử dụng nguồn glucose từ máu).

5.1. Gan và cơ

Gan (chức năng glycogen của gan) là bộ máy điều hòa, dự trữ và cung cấp glucose cho toàn cơ thể. Gan nhận glucose từ máu để tổng hợp glycogen khi cơ thể có nhiều glucose cần dự trữ. Khi cơ thể cần, glycogen ở gan bị phân ly thành glucose nhờ sự phosphoryl phân (9/10 số glucose ở dạng glucose- 1- phosphat) và bị thủy phân nhờ glucosidase (1/10 số glucose ở dạng tự do). Glucose- 1- phosphat được đồng phân hóa thành glucose- 6- phosphat bị thủy phân nhờ glucose- 6- phosphatase ở gan thành glucose tự do và P_vc. Glucose tự do vào máu và được máu chuyển đi các mô (hình 11.39).

Cơ và các mô khác chỉ có khả năng nhận glucose từ máu để tổng hợp glycogen dự trữ riêng cho chúng, không có khả năng cung cấp glucose cho máu vì không có enzym glucose- 6- phosphatase.



Hình 11.39. Chu trình Cori (chu trình acid lactic)
(1) = glucose- 6- phosphatase

Glucose thoái hóa tạo năng lượng cho cơ hoạt động theo con đường HDP (hiếu khí và yếm khí). Khi cơ hoạt động nhiều cả hai con đường đều tăng lên nhưng đường yếm khí tăng nhiều hơn, tạo nhiều lactat. Lactat vào máu, về gan, ở gan, qua pyruvat tân tạo lại glucose, cung cấp tiếp glucose tự do vào máu cho cơ hoạt động hoặc tái tạo glycogen dự trữ. Quan hệ chuyển hóa trên giữa gan và cơ được gọi là chu trình Cori hay chu trình acid lactic (hình 11.39).

5.2. Mô thần kinh, não

Ở các tổ chức thần kinh và não, nguồn năng lượng sử dụng do quá trình thoái hóa theo đường hiếu khí là nguồn duy nhất, chủ yếu là từ glucose tự do trong máu (lượng glycogen não thấp) trong điều kiện bình thường, trường hợp nhịn đói lâu ngày, ở trẻ sơ sinh, có thể từ ceton.

Trong trạng thái nghỉ ngơi não sử dụng 20% lượng oxy dù chỉ chiếm 2% thân trọng. Điều này giải thích tại sao các tổn thương thần kinh thường xảy ra do hạ đường máu và sự nhạy cảm rất cao của não đối với tình trạng thiếu oxy (gây hôn mê, tổn thương không hồi phục...).

5.3. Hồng cầu

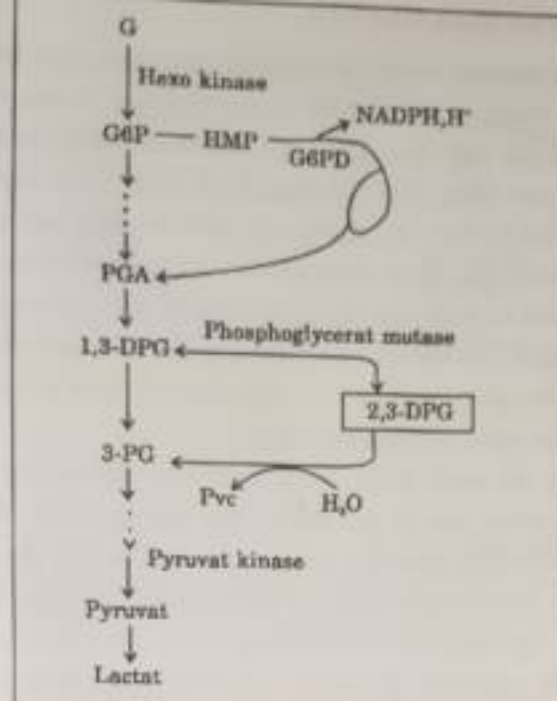
Hồng cầu chứa lượng lớn hemoglobin (có chức năng vận chuyển oxy từ phổi tới các mô) và không có ty thể (nên không có chuỗi hô hấp tế bào và chu trình acid citric). Trong hồng cầu, glucid chuyển hóa theo con đường HDP yếm khí với sản phẩm cuối cùng là lactat, đồng thời có nhánh chuyển hóa tạo 2, 3- diphosphoglycerat (2, 3-DPG) và nhánh chuyển hóa theo con đường HMP và NADPH, H⁺ có tác dụng bảo vệ glutathion dạng bị khử (G-SH) (hình 11.40).

Một phân tử 2, 3- DPG gắn vào một phân tử Hb gây ra sự giảm ái lực của Hb đối với oxy, nó có tác dụng duy trì dạng khử oxy của Hb, giúp oxyhemoglobin (HbO₂) nhả oxy.

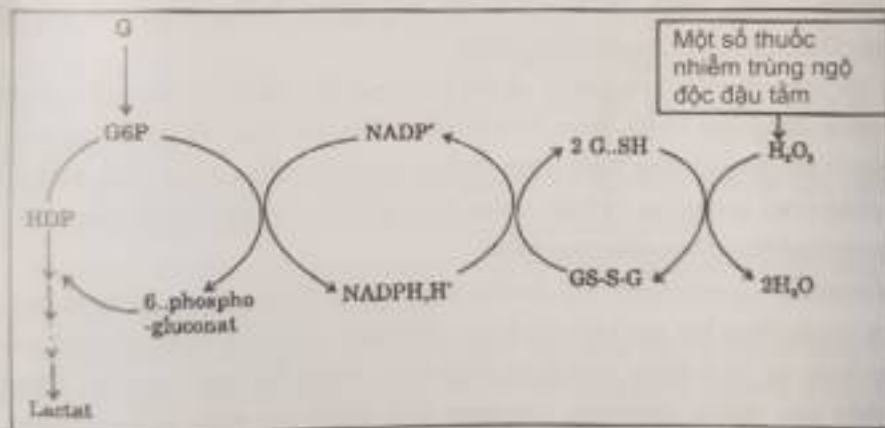
Thiếu hụt hexokinase khiến giảm lượng 2, 3- DPG và do đó làm tăng ái lực của Hb đối với oxy, giảm sự cung cấp oxy cho tế bào.

Thiếu hụt pyruvat kinase làm ứ đọng 2, 3- DPG, do đó làm giảm ái lực của Hb đối với oxy, khiến HbO₂ dễ nhả oxy cho tế bào.

NADPH, H⁺ phát sinh trong con đường HMP nhờ glucose-6-phosphat dehydrogenase (G6PD) có tác dụng giữ glutathion ở dưới dạng G-SH, do đó có tác dụng bảo vệ cấu trúc hồng cầu (hình 11.41).



Hình 11.40. Chuyển hóa glucid ở hồng cầu



Hình 11.41. Chuyển hóa G6PD ở hồng cầu

Thiếu hụt G6PD là một bệnh di truyền đặc trưng bởi thiếu máu huyết tan do mất khả năng khử độc những tác nhân oxy hóa (H_2O_2) và những gốc tự do, peroxyd, hồng cầu dễ bị vỡ, bệnh nhân dễ bị những cơn tiêu huyết nặng sau khi uống một số thuốc có tính oxy hóa như: thuốc sốt rét, sulfamid...

6. ĐIỀU HÒA CHUYỂN HÓA GLUCID

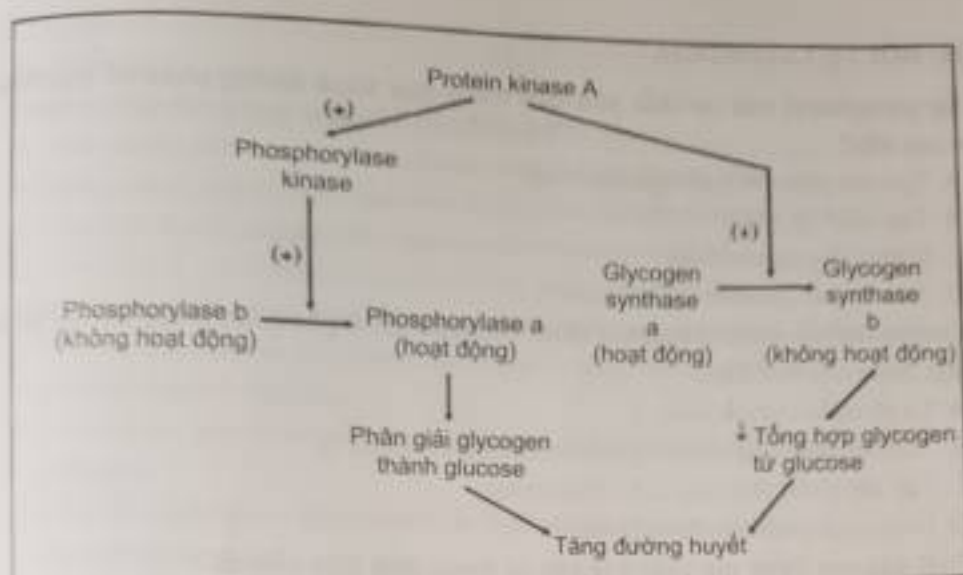
Trong cơ thể bình thường, chuyển hóa glucid luôn được điều hòa theo nhu cầu của cơ thể thể hiện quan trọng và rõ rệt nhất là sự điều hòa đường huyết. Bình thường đường huyết 0,7 – 1,2 g/L hay 70 – 120 mg% hay 4,22 – 6,67 mmol/L. Đường huyết luôn ổn định nhờ sự cân bằng giữa hai nguồn bổ sung, cung cấp glucose vào máu. Nguồn glucid ngoại sinh từ thức ăn, nguồn nội sinh do phân giải glycogen và tân tạo glucose ở khoảng giữa các bữa ăn sử dụng glucose ở các tổ chức, quan trọng nhất là mô cơ, mô mỡ, mô thần kinh và tổng hợp glycogen dự trữ ở tất cả các tổ chức (nhiều nhất ở gan và cơ). Glucose được liên tục lọc qua quan cầu thận và được tái hấp thu hoàn toàn qua ống thận. **Khi lượng glucose máu vượt quá ngưỡng thận (khoảng 180 mg %) thì glucose được thải ra qua nước tiểu (đường niệu).**

Gan đóng vai trò rất quan trọng trong điều hòa đường huyết nhờ chức năng glycogen của gan. Có nhiều yếu tố ảnh hưởng đến đường huyết và các yếu tố đó tác động trước hết đến chức năng glycogen của gan và chuyển hóa glucid ở cơ và các mô khác. Hệ thống nội tiết điều hòa chính xác và nhanh chóng qua hệ thần kinh trung ương, gồm hai hệ thống đối lập nhau làm giảm đường huyết chủ yếu là insulin và làm tăng đường huyết chủ yếu là adrenalin, glucagon và hormon của các tuyến khác (giáp trạng, vỏ thượng thận, yên trước).

Biểu hiện tăng đường huyết có thể do thiếu insulin hay thừa các hormon tăng đường huyết (cường năng các tuyến tương ứng, giảm đường huyết có thể do thừa insulin hay thiếu năng các tuyến tương ứng).

Các rối loạn chuyển hóa glucid sẽ thể hiện qua lâm sàng và các xét nghiệm. Các nghiệm pháp động học nhằm thăm dò khả năng đáp ứng của các hệ thống điều chỉnh đường huyết khi ta gây tăng hoặc giảm đường huyết (nghiệm pháp tăng đường huyết, nghiệm pháp tiêm adrenalin,...) hoặc nhằm đánh giá chức năng chuyển hóa chuyển biệt của cơ quan (nghiệm pháp galactose niệu).

- **Adrenalin và glucagon:** khi đường huyết giảm thì glucagon được tế bào α của tụy tiết ra và tác động lên gan kích thích gan phân giải glycogen thành glucose vào máu. Sự co cơ hoặc sự kích thích thần kinh (đáp ứng "chiến đấu hay bỏ chạy") khiến tụy thượng thận giải phóng adrenalin, adrenalin kích thích gan phân giải glycogen thành glucose vào máu và kích thích cơ tăng phân giải glycogen cung cấp năng lượng cho cơ hoạt động. Xét tác dụng của adrenalin. Adrenalin gắn vào thụ thể (gọi là thụ thể β lượng adrenalin- β -adrenergic) trên màng của tế bào đích, chẳng hạn tế bào gan. Điều này kích thích adenylat cyclase xúc tác sự tạo AMPv từ ATP. AMPv hoạt hóa protein kinase thành dạng hoạt động (protein kinase A). Sau đó là hàng loạt phản ứng (hình 11.42).



Hình 11.42. Cơ chế tăng đường huyết do adrenalin

- *Insulin*: do tế bào β đảo Langerhans tuyến tụy. Tác dụng làm tăng tính thấm của màng tế bào đối với glucose, làm tăng sự sử dụng glucose ở tất cả các mô cơ thể (nhất là tế bào cơ xương, tim, mô mỡ) bằng cách kích thích sinh tổng hợp các enzym chìa khóa của sự đường phân, tăng sự tổng hợp glycogen bằng sự tăng hoạt glycogen synthase, làm giảm sự phân ly glycogen ở gan, cơ. Do đó làm giảm đường huyết.

Đối với lipid, insulin làm tăng tổng hợp các acid béo từ glucose, nhất là tổng hợp lipid dự trữ ở mô mỡ.

Bệnh lý về rối loạn chuyển hóa glucid chủ yếu và phổ biến là bệnh tiểu đường (tăng đường huyết và có thể còi xương-niệu) do giảm hoặc thiếu insulin.

- *Thyroxin*: hormon tuyến giáp làm tăng hấp thụ glucose ở ruột, tăng phân ly glycogen ở gan, do đó làm tăng đường huyết.

- *Glucocorticoid*: hormon vỏ thượng thận làm tăng đường huyết bằng cách tăng tân tạo glucose, tăng hấp thụ glucose ở ruột, ức chế tiêu dùng glucose ở các mô ngoài gan, tăng phân ly glycogen.

- *Hormon trưởng thành*: hormon của yên trước làm giảm sự thấm glucose vào các mô, giảm tổng hợp glycogen, tăng phân ly glycogen, do đó làm tăng đường huyết.

- *ACTH của tuyến yên trước*: ACTH kích thích vỏ thượng thận tiết hormon steroid trong đó có glucocorticoid (gây tăng đường huyết).

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Sự phosphoryl hóa cơ chất đầu tiên trong quá trình đường phân có đặc điểm nào sau đây?

- A. Tạo sản phẩm là 3-phosphoglycerat
- B. Tạo ADP từ AMP
- ☒ C. Không đảo ngược được
- D. Xúc tác bởi phosphofructokinase

2. Enzym chuyển nhóm phosphat thêm vào fructose-6-phosphat trong đường phân có đặc điểm nào sau đây?

- A. Là phosphofructokinase- 2
- B. Xúc tác phản ứng thuận nghịch trong điều kiện sinh lý
- C. Tạo sản phẩm fructose-2, 6- diphosphat
- ☒ D. Kiểm soát quá trình đường phân

3. Chất nào sau được sản xuất ở tế bào cơ trong điều kiện yếm khí?

- A. ATP
- B. Pyruvat
- ☒ C. Lactat
- D. Acetyl CoA

4. Một người lúc nào cũng thấy thiếu năng lượng. Qua kiểm tra, người ta thấy ty thể của người này chỉ có thể sử dụng acid béo, acid amin để hô hấp và tế bào sản xuất nhiều lactat hơn bình thường. Giải thích thích hợp nhất cho tình trạng của người này là?

- A. Ty thể thiếu protein vận chuyển đưa pyruvat qua màng ngoài ty thể
- B. Tế bào không dùng được NADH từ đường phân vào trong ty thể
- C. Tế bào thiếu enzym trong quá trình đường phân tạo pyruvat
- ☒ D. Tế bào khiếm khuyết chuỗi vận chuyển electron

5. Trong chuyển hóa yếm khí, pyruvat được chuyển thành lactate, quá trình này đã tạo ra một phân tử nào?

- ☒ A. NAD⁺
- B. ATP
- C. FAD
- D. H₂O

6. Enzym chuyển phosphodiace-ton thành phosphoglyceraldehyd thuộc loại nào?

- A. Oxidoreductase
- B. Hydrolase

C. Lyase

☒ D. Isomerase

7. Trình tự nào thích hợp trong hô hấp hiếu khí?

A. Vận chuyển electron, chu trình Krebs, acetyl-CoA, đường phân

☒ B. Đường phân, acetyl-CoA, chu trình Krebs, vận chuyển electron

C. Chu trình Krebs, đường phân, vận chuyển electron, acetyl-CoA

D. Acetyl-CoA, vận chuyển electron, đường phân, chu trình Krebs

8. Trình tự các chất trung gian và enzym tham gia trong quá trình đường phân?

A. Glucose-6-phosphat, phosphofructokinase-1, phosphoenolpyruvat, glyceraldehyd-3-phosphat

B. Hexokinase, phosphodioxyceton, fructose-6-phosphat, glyceraldehyde-3-phosphat

C. Glucose-6-phosphat, glyceraldehyde-3-phosphat, pyruvate kinase, phosphoenolpyruvat

☒ D. Hexokinase, phosphofructokinase-1, phosphodioxyceton, phosphoenolpyruvat

9. Enzym nào đóng vai trò quan trọng trong điều hòa đường huyết sau ăn?

☒ A. Glucokinase

B. Glucose-6-phosphatase

C. Phosphofructokinase

D. Pyruvat kinase

10. Chất chủ yếu ở cơ và kích thích tạo cAMP để kích thích phân giải glycogen và ức chế tổng hợp glycogen là?

A. Epinephrine

B. Glucagon

C. Insulin

☒ D. Glucose

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tiếng Việt

1. Đỗ Đình Hồ (2005). Hóa sinh y học, Nhà xuất bản Y học.

2. Lê Xuân Trường (2015). Hóa sinh y học, Nhà xuất bản Y học.

Tiếng Anh

3. Victor W. Rodwell, David A. Bender, Kathleen M. Botham, Peter J. Kennelly, P. Anthony Weil (2015). Harper's Illustrated Biochemistry, LANGE, McGraw-Hill Medical.