

CHƯƠNG I.

ĐƯỜNG SINH DỤC TRÊN Ở NGƯỜI NỮ VÀ BUỒNG TRỨNG

Bài 2.**ĐƯỜNG SINH DỤC TRÊN Ở NGƯỜI NỮ LÀ CƠ QUAN ĐÍCH CỦA HORMONE STEROID SINH DỤC**Nguyễn Băng Suong¹, Lê Quốc Tuấn², Đỗ Thị Ngọc Mỹ³, Âu Nhật Luân⁴

© Bộ môn Phụ Sản, Khoa Y, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

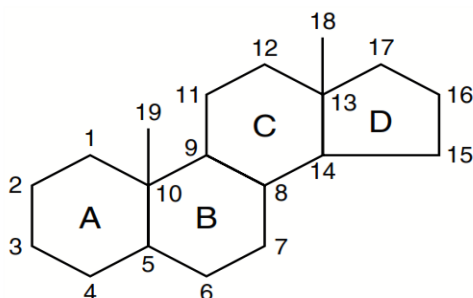
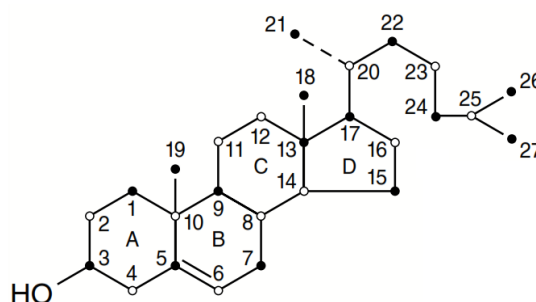
¹ Bộ môn Hóa Sinh, Khoa Y, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, e-mail: bsuong@yahoo.com.² Bộ môn Sinh lý, Khoa Y, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, e-mail: tuan_lqc@yahoo.com.³ Bộ môn Phụ Sản, Khoa Y, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, e-mail: dtnmy2003@yahoo.com.⁴ Giảng viên Bộ môn Phụ Sản, Khoa Y, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, e-mail: aunhutluan@ump.edu.vn.**Mục tiêu bài giảng**

1. Trình bày được quá trình sinh tổng hợp của hormone sinh dục nữ
2. Trình bày cơ chế tác động của hormone sinh dục nữ qua gien và không qua gien
3. Trình bày các loại thụ thể của hormone sinh dục nữ
4. Trình bày tác động sinh lý của hormone sinh dục nữ trên cơ quan đích là đường sinh dục trên và tuyến vú ở người nữ

SINH TỔNG HỢP STEROID HORMONE**VÒNG GỐC ABCD**

Cholesterol là phân tử nguồn của các hormone steroid sinh dục.

Tất cả các hormone sinh dục đều được tổng hợp từ cholesterol. Lõi của cholesterol gồm 19 nguyên tử carbon hình thành nên 4 vòng ABCD gọi là nhân steroid hay nhân phenanthrene. Vòng D của cholesterol chứa chuỗi bên gồm 8 nguyên tử carbon. Cholesterol dùng để tổng hợp các hormone sinh dục có từ nhiều nguồn khác nhau, có thể từ lipoprotein LDL, hoặc các tế bào tuyến nội tiết sinh dục tự tổng hợp cholesterol từ nguyên liệu là acetyl CoA. Cholesterol dư thừa được dự trữ dưới dạng ester hóa trong các giọt lipid và quá trình thủy phân cho phép huy động nhanh cholesterol từ nguồn dự trữ này khi cần.

**Hình I.2.1.a. Nhân steroid****Hình I.2.1.b. Cholesterol**

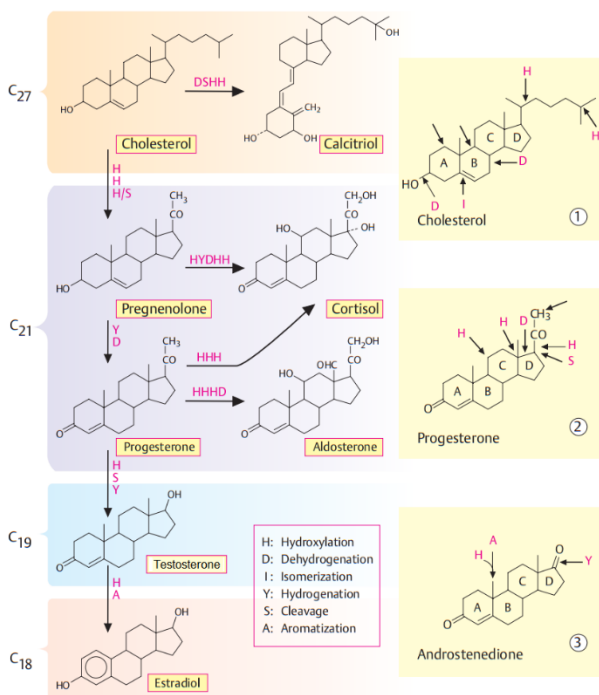
Các tuyến sinh dục tiết ra hormone steroid, chúng đều là dẫn xuất của nhân steroid. Ở các vị trí carbon: C3, C10, C13 và C17 có những nhóm thế khác nhau. Căn cứ vào tổng số carbon có trong hormone steroid người ta chia chúng làm ba nhóm: 18C gọi là nhóm estrane, 19C gọi là nhóm androstane và 20 C gọi là nhóm pregnane.

Quá trình tổng hợp ra các steroid sinh dục từ phân tử cholesterol trải qua nhiều phản ứng, trong đó phổ biến nhất là phản ứng hydroxyl hóa (hydroxylation: H), chúng được xúc tác bởi các enzyme monooxygenase của hệ thống cytochrome P450. Ngoài ra, còn có phản ứng hydro hóa (hydrogenation: Y) và khử hydro (dehydrogenation: D) nhờ vào coenzym NADPH và NADP⁺, cũng như các phản ứng phân tách (cleavage: S) và đồng phân hóa (isomerisation: I).

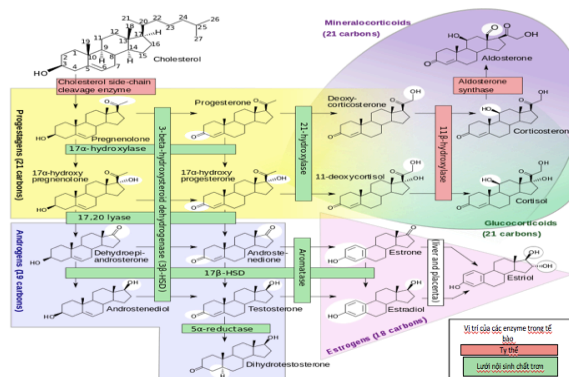
Pregnenolone là chất trung gian quan trọng trong tổng hợp hầu hết các hormone steroid. Nó giống hệt cholesterol, ngoại trừ một chuỗi bên bị cắt ngắn và bị oxy hóa. Pregnenolone được tạo ra bởi ba bước hydroxyl hóa và phân cắt chuỗi bên. Sự khử hydro sau đó của nhóm hydroxyl ở C3 và chuyển đổi liên kết đôi từ C5 đến C4 dẫn đến hình thành progesterone. Từ progesterone sẽ tổng hợp nên các hormone sinh dục khác.

Trong quá trình tổng hợp androgen, testosterone từ progesterone, chuỗi bên bị loại bỏ hoàn toàn.

Sự vòng thơm hóa của vòng A giúp hình thành nên estradiol. Sự hiện diện của vòng thơm A là điểm khác biệt của estrogen so với các hormone sinh dục khác, chúng là chất duy nhất chứa một vòng thơm A, được hình thành nhờ quá trình vòng thơm hóa (aromatization: A), lúc đó nhóm methyl ở C19 bị mất đi.



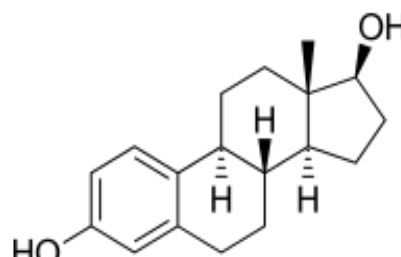
Hình 1.2.2.a.



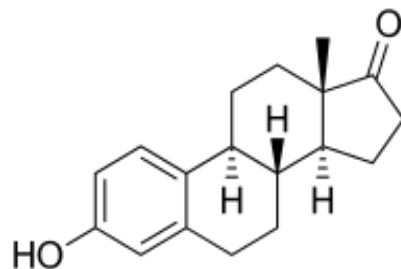
Hình 1.2.2.b.

Các steroid sinh dục do các tuyến sinh dục (tinh hoàn và buồng trứng) tiết ra, có tác dụng lên sự phát triển của các cơ quan sinh dục nam và nữ, kiểm soát các tính chất sinh dục phụ, chu kỳ kinh nguyệt. Chúng chịu sự kiểm soát của hormone tuyến yên. **Hormon sinh dục nam:** chủ yếu là testosterone, do tế bào **Leydig** của tinh hoàn tiết ra, ngoài ra còn có androsterone (sản phẩm thoái hóa của testosterone tại gan) nhưng tác dụng nam yếu hơn testosterone. Buồng trứng và nhau thai cũng tổng hợp ra testosterone nhưng nó là tiền chất của estrogen. **Hormone sinh dục nữ:** gồm estrogen và progesterone, trong giai đoạn noãn nang, buồng trứng tiết ra estrogen, giai đoạn hoàng thể tiết ra estrogen và progesterone.

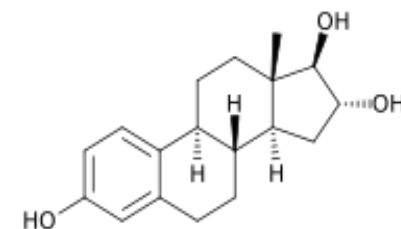
Estrogen là hormone chính của đường sinh dục nữ. Trong đó estradiol là estrogen quan trọng và có tác dụng sinh học mạnh nhất.



Hình 1.2.3.a. Estradiol



Hình 1.2.3.b. Estrone



Hình 1.2.3.c. Estriol

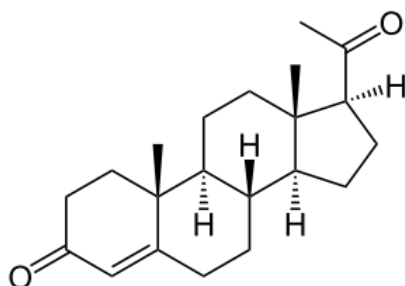
Estrogen gồm estradiol, estron và estriol. Trong đó estradiol là estrogen quan trọng và có tác dụng sinh học mạnh nhất. Còn estriol là estrogen yếu nhất, nó là dạng chuyển hóa của estradiol và estrone.

Estradiol sản xuất bởi tế bào hạt của nang noãn, hoàng thể

và nhau thai. Estradiol kiểm soát chu kỳ kinh nguyệt. Nó thúc đẩy sự phát triển của nội mạc tử cung và cũng có nhiệm vụ phát triển các đặc tính sinh dục thứ phát ở người nữ (vú, phân bố mỡ,...).

Estrogen trong máu lưu hành dưới 3 dạng: dạng tự do (là dạng hoạt động), dạng gắn với một protein (để lưu hành trong máu), và cuối cùng là dạng liên hợp (để thải ra ngoài). Estrogen tự do khi đến tế bào đích sẽ kết hợp với thụ thể của nó tạo thành một phức hợp, từ đó tạo ra được các tác động sinh lý của estrogen trên mô đích. Sau đó estrogen rời khỏi thụ thể và ra khỏi tế bào. Thời gian lưu lại trong nhân tế bào tùy thuộc vào loại estrogen - đó là hoạt tính mạnh hay yếu của mỗi loại estrogen. Sản phẩm đào thải chủ yếu của estrogen là estriol liên hợp với acid glucuronic, một phân tử dưới dạng tự do.

Progesterone (pregn-4-ene-3,20-dione) thuộc về một nhóm các hormone steroid gọi là progestogen, và là progestogen chủ chốt trong cơ thể. Progesterone được tổng hợp từ cholesterol và là chất chuyển hóa trung gian quan trọng trong quá trình sản xuất steroid nội sinh khác, bao gồm các hormone steroid sinh dục (estrogen và androgen). Ở động vật, progesterone được tổng hợp nhiều ở buồng trứng, tinh hoàn, vỏ thượng thận. Tuy nhiên, nguồn sản xuất chính của progesterone trong cơ thể là hoàng thể và nhau thai. Progesterone cùng estrogen giúp chuẩn bị nội mạc tử cung để phôi tới làm tổ. Sự phát triển của tuyến vú cũng được kích thích bởi progesterone. Progesterone bị khử cuối cùng chuyển thành pregnandiol sau đó được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng liên hợp glucuronate.



Hình 1.2.4.

TÁC ĐỘNG QUA GENE (GENOMIC) VÀ KHÔNG QUA GENE (NON-GENOMIC) CỦA STEROID SINH DỤC THÔNG QUA CÁC THỤ THỂ

Cơ quan đích của steroid sinh dục là cơ quan có nguồn gốc ống Muller.

Vài cơ quan không có nguồn gốc ống Muller cũng chịu tác động của steroid sinh dục.

Steroid sinh dục lưu hành trong máu ngoại vi và đến các cơ quan đích của chúng. Cơ quan đích chủ yếu của các hormone này là tất cả các cơ quan có nguồn gốc ống Muller, không có ngoại trừ, bao gồm: phần trên của âm đạo, tuyến cổ tử cung, nội mạc tử cung, cơ trơn của tử cung và của ống dẫn trứng. Các cơ quan có nguồn gốc ống Muller chịu ảnh hưởng của cả hai loại steroid sinh dục là estrogen và progesterone.

Tuyến vú là cơ quan không có nguồn gốc ống Muller, nhưng cũng chịu ảnh hưởng của cả hai steroid sinh dục.

Một số cơ quan không có nguồn gốc Muller cũng chịu ảnh hưởng của một trong hai steroid sinh dục, như một số quá trình chuyển hóa lipid hay carbohydrate, các nhân xám hạ đồi, xương.

Các steroid sinh dục tác động trên cơ quan đích của chúng thông qua các thụ thể.

Các tế bào tại cơ quan đích tiếp nhận hormone thông qua các thụ thể. Các thụ thể này có tính chuyên biệt cao cho mỗi loại steroid sinh dục.

Có hai loại thụ thể với steroid sinh dục: một loại hiện diện trên bề mặt màng tế bào và một loại khác ở trong nhân tế bào. Tùy theo vị trí gắn kết với thụ thể, các steroid sinh dục có hai kiểu tác động khác nhau trên cơ quan đích.

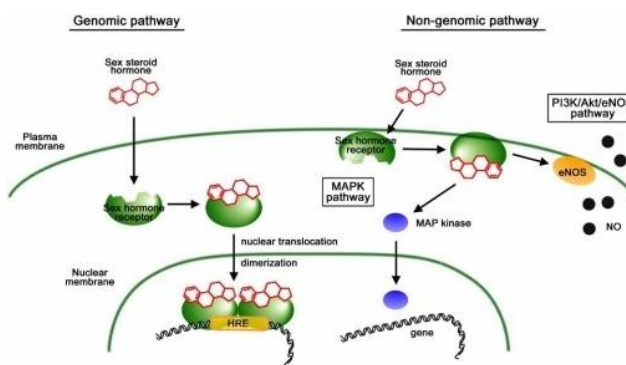
Trong cơ chế tác động qua gene, hormone gắn với thụ thể trong nhân tế bào, kích hoạt gene và dẫn đến kết quả là quá trình tổng hợp protein.

Trong kiểu tác động qua gene (genomic), thoát tiên hormone được gắn với thụ thể của nó trong nhân tế bào. Tuy nhiên, để thực thi tác động của nó, phức bộ hormone-thụ thể còn phải gắn với một yếu tố đồng kích hoạt (co-activator). Yếu tố đồng kích hoạt này có vai trò quan trọng trong gắn kết phức bộ hormone thụ thể vào gene. Một khi đã gắn kết với gene, phức bộ hormone-thụ thể-coactivator sẽ khởi động quá trình sinh tổng hợp protein.

Tác động qua gene chỉ đòi hỏi sự hiện diện với nồng độ sinh lý của hormone trong huyết tương.

Do kết quả của tác động là sự sinh tổng hợp protein, nên đặc điểm của kiểu tác động này là chậm.

Hầu hết các tác động trên cơ quan có nguồn gốc Muller đều là tác động qua gene.



Hình 1.2.5. Tác động qua gene và tác động không qua gene.

Con đường bên trái trình bày tác động genomic của steroid sinh dục. Trong tác động genomic, hormone được vận chuyển vào bên trong nhân tế bào, gắn với thụ thể và co-activator để tạo ra phức bộ hormone-thụ thể-coactivator. Phức bộ này gắn với gen, kích hoạt gene và thực hiện tổng hợp protein.

Con đường bên phải trình bày tác động không qua gene của steroid sinh dục. Trong kiểu tác động này, hormone gắn với thụ thể trên màng bào tương và kích hoạt gần như tức thời một dòng thác các phản ứng, tạo ra các phản ứng tương ứng của tế bào.

Trong tác động không qua gene, hormone gắn với thụ thể tại màng tế bào, gây một dòng thác phản ứng dây chuyền.

Trong kiểu tác động không qua gene (non-genomic), hormone gắn vào thụ thể trên màng bào tương và **ngay tức khắc sau đó**, kích hoạt hàng loạt phản ứng dây chuyền tạo ra tác động của hormone như **co cơ** hay **phóng thích** các chất dẫn truyền đã được tích lũy trước đó trong tế bào.

Phản ứng này đòi hỏi một nguồn cung cấp dồi dào các hormone, vì thế tác động không qua gene thường lệ thuộc vào **nồng độ huyết thanh** của steroid sinh dục.

Tác động không qua gene có thể thấy trên các cơ quan đích có nguồn gốc Muller lẫn cơ quan đích không có nguồn gốc Muller.

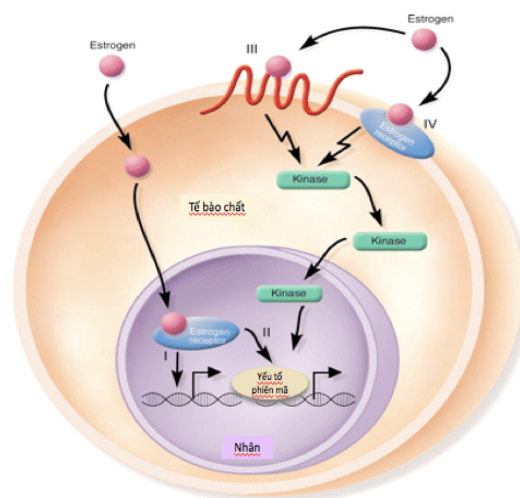
CÁC LOẠI THỤ THỂ CỦA HORMONE STEROID SINH DỤC

Estrogen có nhiều loại thụ thể bao gồm thụ thể chuyên biệt (nhân hoặc màng) hoặc thụ thể không chuyên biệt cho estrogen (màng).

Thụ thể nhân ER (nuclear estrogen receptor)

Lộ trình tín hiệu của estrogen tại tế bào đích được thực hiện chủ yếu thông qua các thụ thể ER (estrogen receptors) nằm bên trong tế bào.

Các thụ thể ER cổ điển bao gồm ER α và ER β , có vai trò điều phối hoạt động phiên mã của một số gen tại tế bào đích. Thụ thể ER α biểu hiện chủ yếu trên các cơ quan sinh dục (như buồng trứng, tử cung, cổ tử cung, vú) và vùng hạ đồi; tuy nhiên cũng được tìm thấy với mật độ ít hơn tại các mô ngoài đường sinh dục (như xương, gan, thận, não, mô mỡ). Ngược lại, thụ thể ER β biểu hiện chủ yếu trên các mô ngoài đường sinh dục, gồm: ruột, tủy xương, nội mô mạch máu, phổi, bàng quang và não. Điều này cho thấy các thụ thể ER α đóng một vai trò quan trọng trong hoạt động của hệ sinh sản và trong cơ chế điều hòa ngược lên trục hạ đồi - tuyến yên. Trong khi đó, các thụ thể ER β lại chủ yếu tham gia vào hoạt động chuyển hóa, điều hòa tâm lý và sự nhận thức. Sự phân bố của 2 nhóm thụ thể nhân tại các mô trong cơ thể rất quan trọng để hiểu được vai trò của estrogen đối với các hoạt động sinh lý bình thường, cũng như các rối loạn xảy ra trong quá trình lão hóa.



Hình 1.2.6. Các loại thụ thể của estrogen tại mô đích: thụ thể nhân ER, thụ thể màng chuyên biệt mER, thụ thể màng không chuyên biệt.

Thụ thể màng mER (membrane estrogen receptor)

Mặc dù thụ thể nhân liên quan đến hầu hết các tác động sinh lý của estrogen trên cơ thể, nhưng hoạt động của chúng thường khởi đầu chậm trong nhiều giờ, thậm chí nhiều ngày. Trong khi đó, estrogen có thể tạo nên nhiều đáp ứng nội bào nhanh chóng, chỉ trong vòng vài giây, nhờ vào các thụ thể ER nằm trên màng tế bào đích. Các thụ thể màng chuyên biệt này của estrogen thường tác động lên tế

bào bằng cách kích hoạt sự hình thành chất truyền tin thứ hai.

Thụ thể màng không chuyên biệt

Ngoài ra, estrogen còn có thể tác động lên một số tế bào đích thông qua các thụ thể màng không chuyên biệt như GPR30 và ER-X. Thụ thể GPR30 thuộc nhóm liên kết với protein G, và là một “thụ thể mồ côi” trong cơ thể (orphan receptor). “Thụ thể mồ côi” là loại thụ thể có cấu trúc đã được xác định, tuy nhiên phối tử nội sinh (endogenous ligand) của nó vẫn chưa được tìm ra rõ ràng. Trong trường hợp này, GPR30 không chỉ gắn kết với estrogen, mà còn với nhiều chemokine khác, do đó đây có thật sự là thụ thể của estrogen hay không vẫn còn đang được tranh cãi.

Thụ thể ER-X được phát hiện trong quá trình phát triển của vỏ não, tử cung, và phổi. Thời điểm biểu hiện ER-X nhiều nhất là từ 7-10 ngày sau sinh, và giảm đi nhanh chóng sau tháng tuổi đầu tiên. Ở người trưởng thành, thụ thể này gần như không được tìm thấy, nhưng lại xuất hiện trở lại sau các tổn thương thiếu máu cục bộ ở các cơ quan (ischemic injury).

Cơ chế hoạt động của hormon estrogen tại mô đích

Lộ trình tín hiệu của estrogen tại các tế bào đích có thể được phân thành 2 nhóm: (1) *lộ trình phụ thuộc thụ thể ER (ER-dependent signaling pathway)* xảy ra trong đa số các trường hợp; và (2) *lộ trình độc lập với thụ thể ER (ER-independent signaling pathway)* xảy ra không thông qua sự gắn kết với các thụ thể ER.

Tương tự như các hormon steroid khác trong cơ thể, estrogen cũng có 2 kiểu tác động là: *tác động trên gen (genomic action)* và *tác động ngoài gen (nongenomic action)*, tùy vào vị trí của thụ thể đón nhận là thụ thể nhân hay thụ thể màng. Cho đến nay, có 4 lộ trình tín hiệu nội bào khác nhau trong hoạt động của estrogen và thụ thể ER đã được tìm ra.

Lộ trình tín hiệu thông qua thụ thể nhân ER (nuclear-initiated signaling pathway)

Lộ trình tín hiệu nội bào thứ nhất của estrogen là con đường tác động kinh điển qua thụ thể nhân ER α và ER β . Hormon estradiol thuộc nhóm steroid, tan trong lipid, nên có thể dễ dàng đi qua lớp phospholipid kép trên màng tế bào đích, gắn lên và gây phản ứng dimer hóa các thụ thể nhân. Sau đó, phức hợp estradiol-thụ thể sẽ kết nối với DNA tại các vị trí ERE (estrogen responsive element), huy động thêm các đồng yếu tố khác (cofactors), dẫn đến tháo xoắn các gen có liên quan, thúc đẩy quá trình phiên mã và tổng hợp các protein mới, làm thay đổi chức năng của tế

bào đích, như làm phát triển nang trứng hay tăng sinh lớp nội mạc tử cung trong nửa đầu chu kỳ kinh nguyệt.

Bên cạnh sự tác động trực tiếp lên các vùng ERE trên DNA (ER-DNA direct association), phức hợp estradiol-thụ thể còn có thể gián tiếp điều chỉnh quá trình biểu hiện gen (ER-DNA indirect association) thông qua sự tương tác với các yếu tố phiên mã khác như: SP-1 (stimulating protein-1), AP-1 (activator protein 1), NF- κ B (nuclear factor κ B), hoặc c-jun. Sự tương tác gián tiếp này chiếm khoảng 35% các trường hợp tác động trên gen của phức hợp estradiol-thụ thể, đóng vai trò quan trọng trong nhiều hoạt động sinh học khác nhau. Trong đó, con đường tương tác với yếu tố SP-1 là thường gặp nhất, liên quan đến sự biểu hiện các thụ thể cho lipoprotein LDL và enzyme eNOS (endothelial nitric oxide synthase).

Lộ trình tín hiệu thông qua thụ thể màng (membrane initiated signaling pathway)

Lộ trình tín hiệu nội bào thứ hai của estrogen là con đường tác động thông qua các thụ thể màng chuyên biệt ER. Con đường này cũng có một phần tác động lên sự phiên mã gen trong nhân, nhưng chủ yếu là chịu trách nhiệm cho các hoạt động nhanh tức thời của estrogen trên tế bào đích, đóng vai trò quan trọng trên hệ thần kinh, xương, gan, và các mô ngoài đường sinh dục khác. Sau khi gắn lên thụ thể màng, estradiol sẽ tác động lên tế bào thông qua 2 cơ chế chính: (1) hoạt hóa các kênh ion hoặc các thụ thể khác trên màng (như thụ thể tyrosin kinase, thụ thể của glutamate); hoặc (2) hình thành các chất truyền tin thứ hai (second messenger), gây kích hoạt nhiều dòng thác tín hiệu nội bào khác nhau như: MAPK/ERK, PI3K/AKT, cAMP, PKA, PKC ...

Estradiol cũng có thể tác động nhanh chóng lên thần kinh trung ương thông qua các thụ thể màng không chuyên biệt, bao gồm GPR30 và ER-X. Thụ thể ER-X được tìm thấy có vai trò kích thích dòng thác tín hiệu MAPK/ERK, làm tăng trưởng và phát triển tế bào. Thụ thể GPR30 thuộc nhóm liên kết protein G, có chức năng hoạt hóa các tín hiệu qua trung gian enzyme PI3K và calci.

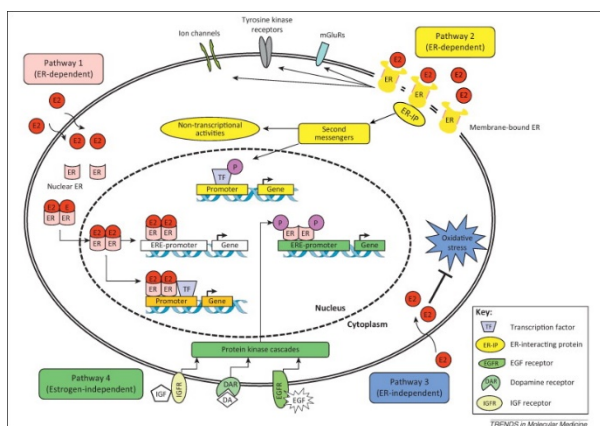
Lộ trình chống oxy hóa độc lập với thụ thể ER (antioxidant effect)

Hormone estradiol có thể ngăn chặn tác hại của các gốc oxy hóa (oxidative stress) bằng cách điều hòa hoạt động của các enzyme theo một con đường độc lập với thụ thể ER. Chức năng chống oxy hóa được cho là có liên quan đến cấu trúc của vòng phenol A trong phân tử estrogen, cung cấp một chất đệm nội sinh cho các phản ứng oxy hoá khử, làm bất hoạt các gốc hydrogen peroxide hoặc

superoxide, giúp bảo vệ các tế bào trong cơ thể, nhất là tế bào thần kinh.

Tác động trên gen độc lập với estrogen (ligand-independent genomic action)

Ngoài ra, các thụ thể ER tại tế bào đích cũng có thể được kích hoạt mà không cần có sự hiện diện của hormon estrogen. Điều này xảy ra khi tế bào chịu tác động của một số yếu tố như: dopamine, EGF (epidermal growth factor), IGF-1 (insulin-like growth factor-1) ... Các yếu tố này kích hoạt các enzyme protein kinase nội bào như PKC và PKA, dẫn đến phosphoryl hóa trực tiếp lên các thụ thể ER, và thúc đẩy hoạt động phiên mã trên đoạn gen tương ứng.



Hình 1.2.7. Bốn lộ trình tín hiệu nội bào (signaling pathway) tại mô đích của estrogen. (Theo Jie Cui, Yong Shen, and Rena Li. *Estrogen synthesis and signaling pathways during ageing: from periphery to brain*. Trends Mol Med. 2013; 19(3): 197–209).

Các thụ thể của hormon progesterone

Thụ thể nhân hPR (human progesterone receptor)

Lộ trình tín hiệu của progesterone tại tế bào đích được thực hiện chủ yếu thông qua các thụ thể nhân hPR nằm bên trong tế bào.

Các thụ thể hPR có vai trò điều phối sự phiên mã của một số gen tại tế bào đích, được chia thành 2 nhóm là hPRA và hPRB, khác nhau về trọng lượng phân tử. Tương tự như các thụ thể nhân khác, cả 2 nhóm thụ thể hPR dành cho progesterone đều có các vùng chính sau đây: (1) vùng điều hòa ở đầu tận N (N-terminal regulatory domain); (2) vùng chức năng kích hoạt phiên mã AF-1 (activation function 1); (3) vùng DBD gắn với DNA (DNA binding domain); (4) vùng chức năng kích hoạt phiên mã AF-2 (activation function 2); và (5) vùng LBD gắn với ligand ở đầu tận C (C-terminal ligand binding domain). Cấu trúc phân tử của 2 nhóm thụ thể hPRA và hPRB chỉ khác nhau ở một điểm duy nhất là vùng chức năng kích hoạt phiên mã AF-3

(activation function 3). Vùng này bao gồm 164 acid amin, có mặt trong các thụ thể hPRB tại vị trí đầu tận N, trong khi lại vắng mặt trong các thụ thể hPRA. Chính đặc điểm trên đã dẫn đến vai trò của thụ thể hPRB là kích hoạt sự phiên mã của một số gen tương ứng tại tế bào đích, còn vai trò của thụ thể hPRA là ức chế hoạt động phiên mã qua trung gian hPRB và một số steroid khác (estrogen, androgen, glucocorticoid, mineralocorticoid).



Hình 1.2.8. Cấu trúc phân tử của 2 nhóm thụ thể hPRA và hPRB. Chú thích: AF-1: activation function; AF-2: activation function 2; DBD: DNA binding domain; LBD: ligand binding domain; AF-3: activation function 3.

Như vậy, các tác động sinh lý của progesterone phụ thuộc hoàn toàn vào sự có mặt của các nhóm thụ thể progesterone hPRA và hPRB. Trên tử cung, đồng phân hPRA là cần thiết để chống lại sự tăng sinh nội mạc do estrogen và progesterone gây ra (thông qua hPRB). Sự cân bằng của 2 nhóm thụ thể này rất quan trọng cho hoạt động của progesterone cũng như ức chế sự co cơ trơn tử cung trong thai kỳ. Sự thay đổi theo hướng tăng biểu hiện hPRA và giảm biểu hiện hPRB đóng một vai trò then chốt để kích hoạt màng rụng (decidua) và bắt đầu tiến chuyển dạ (labor).

Thụ thể màng mPR (membrane progesterone receptor)

Thụ thể màng của progesterone tại các tế bào đích được phân loại thành 3 nhóm lần lượt là: mPR-alpha, mPR-beta, và mPR-gamma. Hiện nay, chức năng sinh lý của các thụ thể này trong cơ thể người vẫn đang được tiếp tục làm sáng tỏ.

Các nghiên cứu gần đây cho thấy nhóm thụ thể mPR-alpha có vai trò quan trọng trong nhiều cơ quan trên đường sinh dục nữ như góp phần kích thích sự trưởng thành của tế bào trứng, và điều hòa ngược lên sự bài tiết GnRH tại vùng hạ đồi. Trong khi đó, nhóm thụ thể mPR-beta lại có liên quan đến sự phát triển của các tế bào hạt trong phức hợp gò noãn (cumulus expansion). Cuối cùng, nhóm thụ thể mPR-gamma được ghi nhận có chức năng trong việc điều tiết hoạt động của các nhung mao trong vòi trứng, giúp cho sự vận chuyển noãn bào về phía tử cung.

Cơ chế tác động của hormon progesterone tại mô đích

Tương tự như các hormon steroid khác trong cơ thể, progesterone cũng có 2 kiểu tác động là: *tác động trên gene (genomic action)* và *tác động ngoài gene*

(nongenomic action), tùy vào vị trí của thụ thể đón nhận là thụ thể nhân hay thụ thể màng.

Các tác động trên gene cần thời gian dài để có hiệu quả, trong khi các tác động ngoài gene chỉ diễn ra nhanh chóng sau vài phút.

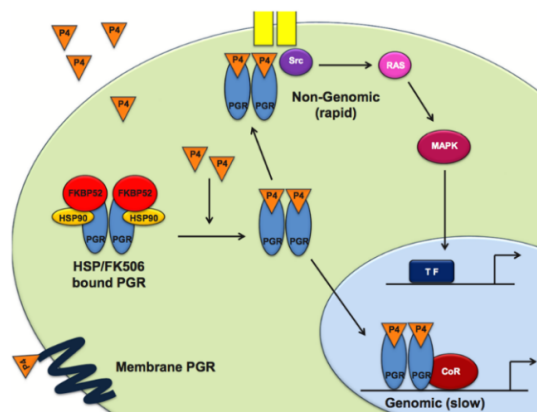
Các tác động trên gen (genomic action)

Lộ trình tín hiệu tác động trên gen của progesterone là con đường tác động kinh điển qua thụ thể nhân hPRA và hPRB. Hormon progesterone thuộc nhóm steroid, tan trong lipid, nên có thể dễ dàng đi qua lớp phospholipid kép trên màng tế bào đích, gắn lên và dimer hóa các **thụ thể nhân hPRB**. Sau đó, phức hợp progesterone-thụ thể sẽ kết nối với DNA tại các vị trí PRE (progesterone responsive element), dẫn đến tháo xoắn các gen có liên quan, thúc đẩy quá trình phiên mã và tổng hợp các protein mới, làm thay đổi chức năng của tế bào đích, điển hình nhất là **làm phát triển các mạch xoắn và kích thích sự bài tiết dịch giàu glycogen của các tuyến tử cung trong nửa sau chu kỳ kinh nguyệt, chuẩn bị cho sự nuôi dưỡng hợp tử**. Ngược lại, các **thụ thể nhân hPRA** có vai trò **ức chế sự phiên mã các gen do hPRB** chi phối, giúp cân bằng hoạt động của progesterone tại tử cung.

Các tác động ngoài gen (non-genomic action)

Các thụ thể nhân PR cũng có thể tạo ra tác động ngoài gen bằng cách gắn lên các protein có chứa vùng **SH3**, như enzyme Src kinase, dẫn đến kích hoạt lộ trình tín hiệu **RAS/RAF/MAPK** bên trong tế bào. Kết quả của con đường này cũng làm **tăng phiên mã một số gen tương ứng trong nhân**, nhưng xảy ra nhanh hơn so với tác động kiểu cổ điển.

Ngoài ra, các phân tử progesterone nội sinh còn có thể tác động lên **thụ thể màng mPR** (membrane progesterone receptor), một nhóm các thụ thể liên kết với **protein G**. Không giống như các thụ thể nhân, đây là các thụ thể nằm trên bề mặt tế bào, có thể tạo nên nhiều đáp ứng nội bào nhanh chóng thông qua các chất truyền tin thứ hai (secondary messenger). Các tác động ngoài gen chịu trách nhiệm cho một số chức năng sinh lý trên đường sinh dục, hoạt động của hệ miễn dịch, bảo vệ thần kinh, cũng như làm trung gian cho cơ chế điều hòa ngược của progesterone lên trục hạ đồi - tuyến yên.



Hình 1.2.8. Cơ chế tác động trên gen và cơ chế tác động ngoài gen của progesterone tại mô đích. Chú thích: P4: progesterone; PGR: progesterone receptor; CoR: coregulator; TF: transcription factor; MAPK: mitogen activated protein kinase; HSP90: heat shock protein 90.

Đường sinh dục trên của người nữ là cơ quan đích của các hormone steroid sinh dục

NỘI MẠC TỬ CUNG

Trên nội mạc tử cung, steroid sinh dục tác động chủ yếu bằng cơ chế **qua gene**, là hoạt động phân bào và chế tiết tại các tuyến.

Nội mạc tử cung là **cơ quan đích quan trọng nhất** của các steroid sinh dục, lệ thuộc chặt chẽ vào các hormone này và **phản ánh trung thực** các hoạt động nội tiết của buồng trứng. Tác động trên nội mạc tử cung là hoạt động **phân bào** và **chế tiết** tại các tuyến nội mạc tử cung. Đó là các tác động qua gene.

Estrogen làm tuyến nội mạc tử cung phát triển từ các tế bào nền. Tuyến phát triển có thụ thể với estrogen và progesterone.

Ở thời điểm người phụ nữ đang hành kinh, trên buồng trứng chỉ hiện diện khoảng 10 nang noãn thứ cấp, chế tiết một lượng ít ỏi estrogen.

Nồng độ của **estrogen tăng dần** trong quá trình phát triển nang noãn, làm tế bào tuyến nội mạc phân chia từ các tế bào ở nền của các tuyến. Lúc này, các tế bào nền không chứa thụ thể với progesterone và do đó không chịu tác động của progesterone. Cũng dưới tác dụng của estrogen, các mạch máu của nội mạc tử cung cũng phát triển dần, dài ra và thẳng. Tuyến nội mạc tử cung phát triển sẽ tự tổng hợp các thụ thể với estrogen, đồng thời cũng tổng hợp các thụ thể với progesterone.

Quá trình chọn lọc nang noãn không ảnh hưởng đến sự phát triển của tuyến, do nồng độ estrogen vẫn tăng nhanh đều trong chu kỳ buồng trứng. Đến giữa chu kỳ kinh

nguyệt, khi trên buồng trứng đã chọn lọc được một nang de Graaf, nồng độ estrogen đã lên cao đến cực điểm. Lúc này, các tuyến nội mạc tử cung đã phát triển đến mức tối đa, nội mạc dày lên rõ rệt, chứa đầy các ống tuyến thẳng, dài được trang bị các thụ thể với estrogen và với progesterone, với một hệ thống các mạch máu tùy hành phong phú.

Progesterone phân tiết tuyến nội mạc tử cung đã phát triển, sẵn sàng tiếp nhận noãn đã thụ tinh đến để làm tổ. Estrogen và progesterone có tác dụng hiệp đồng.

Khi hiện tượng phóng noãn xảy ra dẫn đến thành lập hoàng thể và chế tiết progesterone, progesterone sẽ tác động trên các tuyến nội mạc, lúc này đã sẵn sàng để tiếp nhận progesterone do trước đó nó đã được trang bị đủ các thụ thể với progesterone.

Như vậy progesterone không thể tác động lên một nội mạc không được chuẩn bị trước với estrogen. Trên nội mạc tử cung, estrogen và progesterone có tác dụng hiệp đồng.

Dưới tác động của **progesterone**, các tuyến nội mạc đã phát triển trước đó sẽ ngưng phân chia và phát triển. Chúng bắt đầu chuyển sang hoạt động **chế tiết, tích lũy glycogen, với các mạch máu trở thành xoắn ốc, cung cấp máu tối đa cho nội mạc**. Mô đệm nội mạc trở nên phù nề và sẵn sàng tiếp nhận noãn đã thụ tinh đến làm tổ.

Ta nói rằng progesterone là hormone có vai trò đón chờ thai kỳ.

Hành kinh là kết quả của sự sụt giảm đột ngột của nồng độ của cả hai steroid sinh dục lưu hành, gây sụp đổ hoàn toàn nội mạc tử cung.

Vào cuối chu kỳ buồng trứng, **hoàng thể bị thoái triển do không còn LH**.

Sự thoái triển này dẫn đến việc sụt giảm đột ngột nồng độ của cả hai steroid sinh dục lưu hành. Nội mạc tử cung không còn nhận được hormone, sẽ bị hoại tử, bong tróc và sụp đổ hoàn toàn, một cách nhanh chóng, gây ra hiện tượng hành kinh.

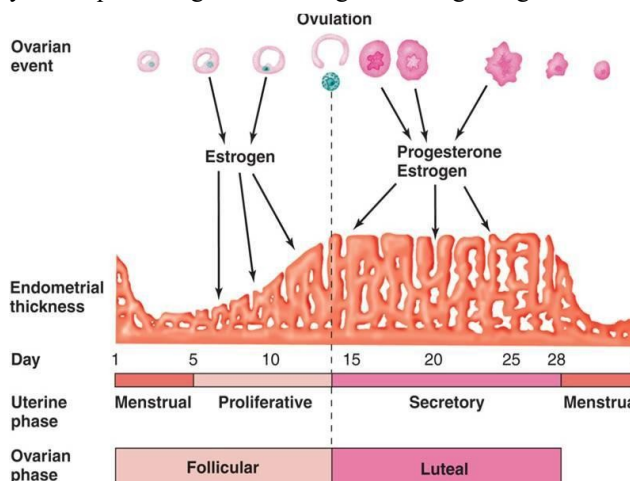
Như vậy, hành kinh bình thường đòi hỏi đồng thời hai điều kiện về nội tiết quan trọng là:

1. Nội mạc tử cung phải **tiếp nhận tuần tự** cả hai loại steroid sinh dục.
2. Cả hai steroid sinh dục này phải **chấm dứt hoạt động cùng lúc**.

Sự biến đổi về mô học của nội mạc tử cung có tính chu kỳ, lệ thuộc vào sự biến động có tính chu kỳ của các steroid sinh dục và phản ánh trung thực sự biến động của nồng độ steroid sinh dục lưu hành.

Như vậy, sự biến đổi về mô học của nội mạc thể hiện một cách trung thực các thay đổi về sản xuất steroid sinh dục trong chu kỳ buồng trứng.

Khảo sát đặc tính của chu kỳ kinh có thể cung cấp các ý niệm quan trọng về hoạt động của buồng trứng.



Hình 1.2.9. Nội mạc tử cung phản ánh biến động của steroid sinh dục Phần trên của hình cho thấy các giai đoạn của phát triển noãn nang. Phần dưới của hình cho thấy hai giai đoạn của nội mạc tử cung.

Trong pha nang noãn, dưới tác động của E₂ từ các nang thứ cấp và nang de Graaf, tuyến nội mạc phát triển theo chiều dài làm nội mạc dày lên. Trong pha hoàng thể, dưới tác động đồng thời của E₂ và P₄ từ hoàng thể, tuyến nội mạc tử cung trở nên ngoằn ngoèo, xoắn ốc và chứa đầy glycogen: Nội mạc ở giai đoạn phân tiết.

Vào cuối chu kỳ, tương ứng với giai đoạn của bạch thể, nồng độ E₂ và P₄ bị giảm sút đột ngột, gây ra sự bong tróc hoàn toàn của nội mạc tử cung.

CHẤT NHẢY CỔ TỬ CUNG

Trên tuyến cổ tử cung, estrogen tạo ra một chất nhầy thuận lợi cho sự xâm nhập của tinh trùng.

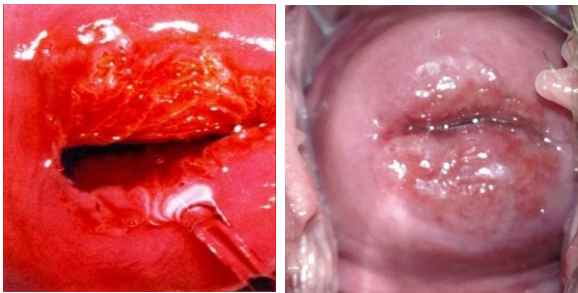
Tương tự như các cơ quan nguồn gốc ống Muller khác, biểu mô tuyến của kênh cổ tử cung chịu ảnh hưởng của cả hai loại steroid sinh dục.

Trong giai đoạn phát triển nang noãn, dưới tác động của estrogen, tuyến cổ tử cung chế tiết ra chất nhầy cổ tử cung. Hoạt động chế tiết này là tác động qua gián. Nồng độ estrogen càng cao thì sự chế tiết chất nhầy càng nhiều. Vào giữa chu kỳ, nồng độ estrogen huyết tương rất cao do hoạt

động của nang de Graaf làm cho chất nhầy cổ tử cung đạt mức tối đa. Chất nhầy trở nên trong, loãng, nhiều và dai, với cấu trúc lỏng lẻo, tạo điều kiện thuận lợi nhất cho sự xâm nhập lên trên của tinh trùng.

Trên tuyến cổ tử cung, progesterone có tác dụng đối kháng với estrogen, làm **đông đặc** chất nhầy cổ tử cung. Tinh trùng và vi sinh vật không thể xâm nhập lên trên **sau phóng noãn**.

Sau khi phóng noãn, progesterone từ hoàng thể sẽ tạo ra một tác động đối nghịch với estrogen trên chất nhầy cổ tử cung. Dưới tác động của progesterone, chất nhầy cổ tử cung trở nên đặc, đục, bở và ít. Tinh trùng và phần lớn các vi sinh khác sẽ không thể xâm nhập lên đường sinh dục trên qua ngã cổ tử cung. Đường sinh dục trên đã được bảo vệ cẩn mật sau khi đã có sự xâm nhập của tinh trùng.



Hình 1.2.10. Thay đổi của chất nhầy cổ tử cung dưới steroid sinh dục.

Hình trái: Dưới tác dụng của E₂, chất nhầy cổ tử cung trở nên nhiều, trong, loãng, và dai, tạo điều kiện cho sự xâm nhập của tinh trùng.

Hình phải: Khi có mặt của P₄, chất nhầy cổ tử cung giảm hẳn về số lượng, trở nên đặc đục và bở, ngăn chặn sự xâm nhập lên trên của tinh trùng cũng như đa số các vi sinh vật.

CƠ TRƠN TỬ CUNG VÀ CƠ TRƠN VỎI FALLOPE

Tác động của steroid sinh dục trên cơ trơn của các cơ quan có nguồn gốc Muller là tác động không qua gene. Chúng có tác động tức thì.

Estrogen và progesterone đều có thể có tác động trên cơ trơn của tử cung và của ống dẫn trứng. Đây là một tác động không qua gene.

Hormone gắn kết với thụ thể ở màng bào tương và khởi phát một dòng thác phản ứng để dẫn đến hiện tượng co thắt cơ trơn hay thư giãn cơ trơn xảy ra tức thời ngay sau đó.

Trên cơ trơn ống dẫn trứng, **estrogen** làm **tăng co thắt** các cơ trơn, vận chuyển hợp tử đi về phía buồng tử cung.

Quanh và ngay sau phóng noãn, nồng độ estrogen rất cao. Nồng độ cao này làm các cơ trơn của ống dẫn trứng co thắt và tạo nên các nhu động vận chuyển trứng đã thụ tinh từ đoạn xa của ống dẫn trứng đi về phía tử cung. Cũng do tác động co thắt của các cơ vòng tại vị trí lỗ cấm của ống dẫn trứng vào buồng tử cung mà lối vào của tử cung từ phía ống dẫn trứng bị đóng lại, ngăn cản trứng đã thụ tinh vào buồng tử cung sớm, khi nội mạc tử cung chưa được chuẩn bị đúng mức với progesterone.

Progesterone có tác dụng đối kháng với estrogen, mở rộng lối vào buồng tử cung và làm tử cung ngưng co thắt.

Vào **ngày thứ năm** sau phóng noãn, nồng độ progesterone đã đủ cao để chuẩn bị cho sự làm tổ của trứng thụ tinh. Nồng độ cao progesterone làm ngưng các hoạt động co thắt cơ trơn, kể cả cơ vòng án ngữ lối vào buồng tử cung. Hợp tử dễ dàng lọt vào buồng tử cung và tiến hành tiến trình làm tổ. **Cơ tử cung lúc này cũng đang ở trạng thái thư giãn** dưới tác động của progesterone.

Như vậy, trên cơ trơn của tử cung và của ống dẫn trứng, estrogen và progesterone có tác dụng đối kháng với nhau.

CÁC CƠ QUAN ĐÍCH KHÔNG CÓ NGUỒN GỐC ỐNG MULLER, NGOẠI TRỪ TUYẾN VÚ

Nói chung, trên các cơ quan này, steroid sinh dục có cơ chế tác động không qua gene.

Tuyến vú chịu tác động của cả hai loại steroid sinh dục, bằng cơ chế qua gene.

Đối với các cơ quan không có nguồn gốc ống Muller khác, thường chỉ có một trong hai steroid sinh dục là có tác động.

Các tác động không qua gene trên các cơ quan này xảy ra một cách tức thời.

Có thể lấy ví dụ như trong trường hợp của các phản hồi của steroid sinh dục trên tuyến yên hay trên hạ đồi.

Tác động không qua gene cũng có thể thể hiện qua các hoạt động khác như trong trường hợp của chuyển hóa lipid.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Thị Lệ, Trần Văn Ngọc. Sinh Lý Học Y Khoa. NXB Y Học TP.Hồ Chí Minh 2016.
2. Guyton Arthur C., Hall John E. Textbook of Medical Physiology, 11th ed., Elsevier Inc., China, 2006.
3. Jie Cui, Yong Shen, and Rena Li. Estrogen synthesis and signaling pathways during ageing: from periphery to brain. Trends Mol Med. 2013; 19(3): 197–209

